



**Maria Margarida
Feitor Pintão
Moreno Antunes**

**Síntese de novos compostos do tipo
1,5-benzodiazepina**



**Maria Margarida
Feitor Pintão
Moreno Antunes**

**Síntese de novos compostos do tipo
1,5-benzodiazepina**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química de Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático e Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto, Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Aos meus pais

O júri

Presidente

Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro
Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva
Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor José Albertino Almeida de Figueiredo
Professor Auxiliar do Departamento de Química da Universidade da Beira Interior

Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto
Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

palavras-chave

1,5-benzodiazepinas, 5-aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas, 2-estircromonas, imidazóis, reacção de adição de Michael, radiação microondas, espectroscopia de ressonância magnética nuclear

resumo

A procura de novos compostos biologicamente activos e, conseqüentemente, com possível utilização no tratamento de várias doenças tem aumentado nas últimas décadas. Entre os compostos que têm sido alvo de intensas pesquisas encontram-se as benzodiazepinas. Esta dissertação tem como objectivo a síntese de novas 1,5-benzodiazepinas, que têm sido reportadas como uma importante classe de benzodiazepinas. Na primeira parte deste trabalho apresenta-se uma breve revisão bibliográfica sobre a estrutura química e sistema de numeração, ocorrência natural, algumas metodologias de síntese e aplicações de benzodiazepinas. A segunda parte descreve a síntese de 4-aril-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas, 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas, e 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas obtidas por reacção de 5-aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas com *orto*-fenilenodiamina. As primeiras resultam de adição conjugada de *orto*-fenilenodiamina à unidade carbonílica α,β -insaturada, e as segundas da condensação da *orto*-fenilenodiamina com a unidade β -dicetónica. As 5-aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas foram previamente preparadas por um rearranjo de Baker-Venkataraman de 2'-cinamoiloxiacetofenonas. Para além das benzodiazepinas desejadas foram também obtidos produtos secundários, dos quais se destacam as 2-estircromonas. Na terceira parte descreve-se detalhadamente a caracterização estrutural das novas 1,5-benzodiazepinas e dos produtos secundários que são compostos novos. Para tal, recorreu-se a estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) os quais incluíram a obtenção de espectros de ^1H , ^{13}C e estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homo- e heteronuclear (HSQC, HMBC).

keywords

1,5-benzodiazepines, 5-aryl-3-hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)-2,4-pentadiene-1-ones, 2-styrylchromones, imidazoles, Michael addition reaction, microwaves, nuclear magnetic resonance spectroscopy

abstract

The search of new biologically active compounds and consequently possible use in the treatment of several diseases has been improving over the last decades. Among the target compounds submitted to an intensive research, benzodiazepines play an important role. This dissertation has as objective the synthesis of new 1,5-benzodiazepines, which have been reported as an important class of benzodiazepines. In the first part of this work, a review on the chemical structure and numbering system, natural occurrence, some methodologies of synthesis and their applications are presented. The second part describes the synthesis of 4-aryl-2-(2-hydroxyphenylethylidene)-3,4-dihydro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepines, 2-(2-hydroxyphenyl)-4-styryl-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepines, and 1-acetyl-2-(2-hydroxyphenyl)-4-styryl-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepines, obtained by the reaction of 5-aryl-3-hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)-2,4-pentadiene-1-one with *ortho*-phenylenediamine. The former have been obtained from the conjugated addition of *ortho*-phenylenediamine to the α,β -insaturated carbonyl moiety while the latter were obtained by the condensation of *ortho*-phenylenediamine with β -diketone moiety. The 5-aryl-3-hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)-2,4-pentadiene-1-ones were previously prepared from the Baker Venkataraman rearrangement of 2-cinnamoyloxyacetophenones. Besides the desired benzodiazepines, some by products have been obtained, being the 2-styrylchromones the most important ones. In the third part the structural characterization of the new 1,5-benzodiazepines and other new compounds are described in detail. For that, we used exhaustive nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy studies, including ^1H , ^{13}C , 2D-NMR homo- and heteronuclear correlated spectroscopy (HSQC and HMBC).

agradecimentos

Aos meus orientadores, Professor Doutor Artur Silva e à Doutora Diana Pinto, desejo expressar o meu agradecimento pelos valiosos ensinamentos e orientação científica que me proporcionaram, e ainda à disponibilidade e amizade que ambos me dispensaram ao longo da realização deste trabalho, e nas disciplinas integrantes da parte curricular deste mestrado que leccionaram como professores.

Ao Professor Doutor José Cavaleiro, Professor Catedrático do grupo de disciplinas de Química Orgânica, do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, pelo apoio prestado ao longo da realização deste trabalho.

Ao Doutor Pablo Monje Fernández pela preciosa ajuda e simpatia que me concedeu na utilização do programa mestrelab, sem o qual não teria conseguido tratar os meus espectros de RMN.

Ao Lic. Hilário Tavares, agradeço a disponibilidade que revelou na obtenção de espectros de RMN.

Aos meus colegas de mestrado, especialmente ao Luís e à Ana Teresa, que me ajudaram muitíssimo durante as minhas primeiras semanas no laboratório, transmitindo-me sugestões e conhecimentos de carácter científico.

Ao Francisco, à Vera e à Raquel, colegas e amigos do laboratório de investigação, que sempre demonstraram prontidão para me ajudar, para além da amizade demonstrada durante este período de convivência.

À Sónia e à Angélica, colegas de laboratório, que embora as tenha conhecido, já na recta final da parte experimental do meu trabalho, sempre me apoiaram e tiveram paciência para ouvir os meus desabafos.

À D. Idília, pela amizade e simpatia com a qual satisfazia os meus pedidos.

Aos meus amigos, um sincero obrigado pelo apoio concedido ao longo desta caminhada e pelo convívio necessariamente mais curto que sempre entenderam e aceitaram.

À minha irmã, pelo apoio e estímulos que me deu durante a concretização deste trabalho.

Aos meus pais pela infinita compreensão e sacrifício que demonstraram ter comigo ao longo destes três difíceis anos de mestrado. Sem vocês tudo isto teria sido simplesmente impossível.

Abreviaturas

AcOH	Ácido acético
Ac₂O	Anidrido acético
APTS	Ácido <i>para</i> -toluenossulfónico
Ar	Aromático
SNC	Sistema nervoso central
δ	Desvios químicos em relação ao tetrametilsilano (em ppm)
Δδ	Diferença de desvios químicos (em ppm)
DCC	<i>N-N'</i> -diciclo-hexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
d	Dupleto
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplete de dupletos
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
dt	Duplo tripleto
EM	Espectrometria de massa
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução
ESI (+)	Espectrometria de electrospray positivo
EtOH	Etanol

Abreviaturas

FAB	Ionização por bombardeamento com átomos rápidos
Fmoc-9	9-fluorenilmetoxicarbonilo
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN (detecção inversa)
HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (detecção inversa)
IE	Impacto electrónico
Int.rel.	Intensidade relativa
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
Lit.	Literatura
m	Multiplato
M⁺	Ião molecular
MALDI	Espectrometria de massa baseada na ionização por desorção a laser assistida por uma matriz
<i>m</i>-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MW	Microondas
m/z	Relação massa/carga (espectrometria de massa)
NOESY	Espectroscopia de efeito nuclear de Overhauser e de troca
OMe	Metoxilo
Ph	Fenilo

p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
Py	Piridina
RMN de ¹³C	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹H	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão
Rf	Factor de retardo
s	Singuleto
t	Tripleto
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamónio
TBF	Tributilfosfina
<i>t</i>-BuOK	<i>t</i> -Butóxido de potássio
TEBA	Cloreto de benziltriethylamónio
THF	Tetra-hidrofurano
tlc	Cromatografia de camada fina
TMS	Tetrametilsilano
TOF	Detecção em iões em espectrometria de massa através da diferença de tempo de voo
TsOH	Ácido <i>para</i> -toluenossulfónico
η	Rendimento

ÍNDICE

Agradecimentos	ix
Resumo	xi
Abstract	xiii
Abreviaturas	xv
Índice geral	xix

Capítulo 1-Introdução

1. Benzodiazepinas	3
Breve resenha histórica	3
Estrutura química e sistema de numeração de benzodiazepinas	11
Ocorrência natural de benzodiazepinas	14
Estrutura e actividade de benzodiazepinas	25
Benzodiazepinas com substituintes no anel A	25
Benzodiazepinas com substituintes no anel B	26
Benzodiazepinas com substituintes no anel C	26
Aplicações de benzodiazepinas	27
Alguns métodos de síntese de benzodiazepinas	34
2. Benzodiazepinas no presente trabalho	55
2.1. Objectivos	55
2.2. Nomenclatura dos compostos apresentados neste trabalho	56
2.2.1. Nomenclatura de 2'-cinamoíloxiacetofenonas	56
2.2.2. Nomenclatura de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas	56
2.2.3. Nomenclatura de 1,5-benzodiazepinas	57
2.2.4. Nomenclatura de 2-estirilcromonas	57

2.2.5. Nomenclatura de 2-(2-hidroxifenil)-3 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol e <i>N</i> -(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida	58
Capítulo 2-Apresentação dos resultados e discussão	61
1. Síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas	62
2. Síntese de 1,5-benzodiazepinas no presente trabalho	64
Capítulo 3- Caracterização estrutural dos compostos sintetizados por ressonância magnética nuclear	99
1. Caracterização estrutural de 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletilidenona)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,5]-diazepinas	99
2. Caracterização estrutural de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,5]-diazepinas	113
3. Caracterização estrutural de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,5]-diazepinas	131
4. Comparação entre as três 1,5-benzodiazepinas sintetizadas	147
5. Caracterização estrutural da (<i>Z</i>)-4-nitro-2-estirilcromona	150
6. Caracterização estrutural de 2-(2-hidroxifenil)-3 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol e de <i>N</i> -(2-amino)-2-hidroxibenzamida	152
Capítulo 4-Procedimento experimental	161
1. Reagentes, solventes e equipamento utilizados	161
2. Síntese de 2'-cinamoíloxiacetofenonas	162
2.1. Utilizando ácidos cinâmicos	162
2.2. Utilizando o cloreto de cinamoílo: Síntese da 2'-cinamoíloxiacetofenona	163
3. Síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas	164

4. Síntese de 4- <i>aril</i> -2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo [<i>b</i>][1,5]diazepinas	165
5. Síntese de 4- <i>estiril</i> -2-(2-hidroxifenil)-3 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,5]diazepinas	171
6. Síntese de 1- <i>acetil</i> -4- <i>estiril</i> -2-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,5]diazepinas	177
7. Síntese de 2- <i>estiril</i> cromonas	182
Capítulo 5-Conclusões	185
Capítulo 6-Bibliografia	189
Anexo 1	197
Anexo 2	199
Anexo 3	237

Capítulo 1

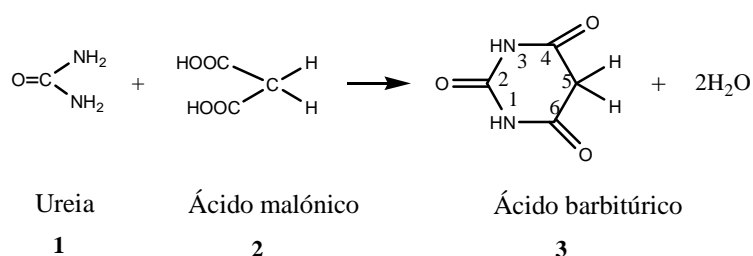
Introdução

CAPÍTULO 1-Introdução

1-Benzodiazepinas

1.1- Breve resenha histórica

Antes do aparecimento das benzodiazepinas, no início do século XX, os fármacos mais usados como sedativos, eram os barbitúricos **4**.^[1] Os barbitúricos são derivados do ácido barbitúrico **3** com dois grupos alquilo na posição 5, e este, por sua vez, é obtido na condensação do ácido malónico **2** com a ureia **1** (esquema 1).^[2]



Esquema 1

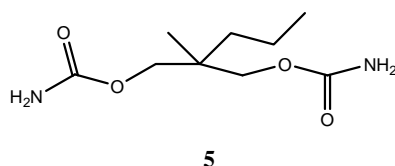
O ácido barbitúrico não tem acção depressora central. Porém, por substituição dos átomos de hidrogénio do carbono C-5 por grupos alquilo ou arilo, obtêm-se compostos que apresentam acção depressora, que são os barbitúricos (tabela 1). Quimicamente os barbitúricos são constituídos por três grupos carbonilo num anel de seis lados e dois átomos de azoto.^[1] A tabela 1 esquematiza alguns dos derivados barbitúricos mais conhecidos.

<p style="text-align: center;">4</p>	R _{5a}	R _{5b}	Nome do composto	
	-C ₂ H ₅	-CH (CH ₃) CH ₂ CH ₂ CH ₃		Pentobarbital
	-C ₂ H ₅			Fenobarbital
	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH (CH ₃) CH ₂ CH ₂ CH ₃		Secobarbital

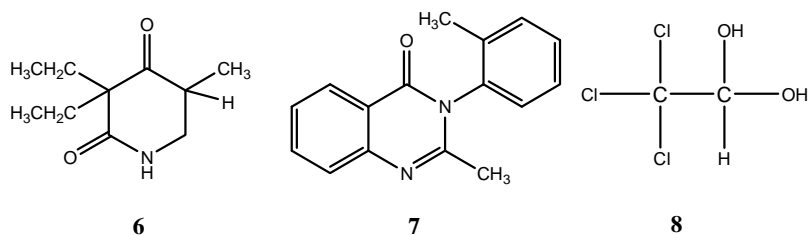
Tabela 1- Derivados mais conhecidos do ácido 5,5-dialquilbarbitúrico

Durante a segunda metade do século XX, houve a necessidade de se produzirem fármacos que aliviassem a ansiedade e que não causassem intoxicação. Isto porque, os agentes barbitúricos eram excessivamente tóxicos e altamente viciantes. Desse modo, muitos sedativos não derivados do ácido barbitúrico foram sintetizados e posteriormente comercializados.

Contudo, como todos eles apresentavam as desvantagens dos barbitúricos, continuou-se a procura de melhores agentes sedativos e em 1950 foi introduzido o meprobamato **5**.



O meprobamato pertence à classe dos carbamatos, que são ésteres do ácido carbâmico. Quando foi introduzido comercialmente,^[3] foi dado como um fármaco que reduzia a ansiedade e a tensão, sem provocar sonolência. Contudo, em 1958, o entusiasmo tornou-se injustificado, já que o meprobamato trouxe poucas vantagens em relação aos barbitúricos. Após o meprobamato, outros sedativos hipnóticos “não barbitúricos” foram sintetizados, entre os quais se destacam a metilprilona **6**, a metaqualona **7** e o hidrato de cloral **8**.^[2]



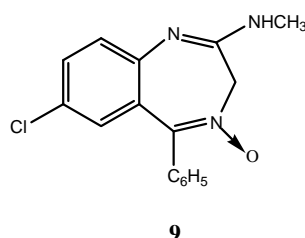
A metilprilona **6**, uma piperidinodiona, é um anel alifático de seis lados com um átomo de azoto e com dois grupos carbonilo, semelhante ao ácido barbitúrico. É a ausência de um terceiro grupo carbonilo e de um segundo átomo de azoto que torna o fármaco um não barbitúrico.

A metaqualona **7** foi introduzida em 1965 com propriedades anti-convulsivas e relaxação muscular.^[4] O seu uso provoca habituação e toxicodpendência, estando, por isso, em desuso.

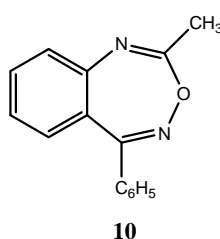
O hidrato de cloral **8** é um sedativo e hipnótico antigo. É metabolizado no organismo em tricloroetanol e este é parcialmente metabolizado em ácido tricloroacético. A fracção não transformada em ácido tricloroacético é conjugada com o ácido tricloroglucurónico e eliminada pela urina. É pouco tóxico e o sono induzido por este composto é bastante parecido com o sono normal. A sua principal desvantagem é o facto de ser líquido e ser bastante irritante para a mucosa gástrica.

As primeiras benzodiazepinas foram obtidas no laboratório Hoffman-La-Roche, como resultado de uma procura por novos tranquilizantes.

O *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina **9**, primeiramente designado por *meta*-aminodiazepóxido, ficou conhecido como a primeira benzodiazepina.

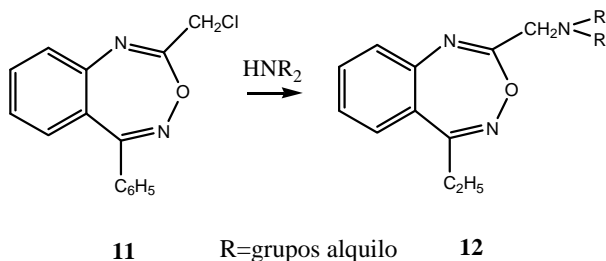


Esta benzodiazepina foi descoberta em 1954 pelo cientista Austríaco Leo H. Sternbach. A síntese desta benzodiazepina foi descoberta casualmente ao estudarem-se novos compostos do tipo hept-oxo-diazinas **10**.^[5]

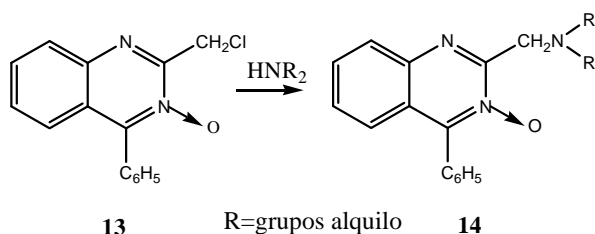


Este tipo de compostos são conhecidos desde 1891, tendo sido sintetizados por Auwers e Von Meyenburg e designados por 4,5-benzo-hept-1,2,6-oxo-diazinas. Como estes compostos eram facilmente acessíveis, podiam ser sujeitos a uma grande variedade de transformações químicas e facilmente cristalizáveis. Em 1955, Sternbach decidiu sintetizar mais compostos deste tipo, partindo de benzofenonas como precursores. Estes por tratamento com aminas, poderiam ser convertidos em compostos com grupos amino

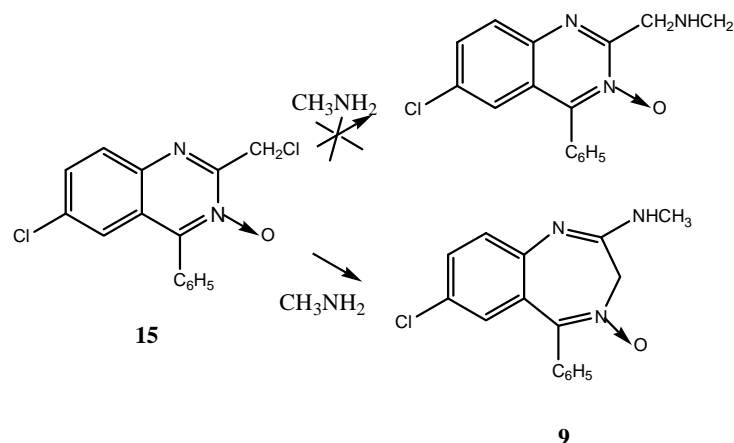
12, o que Sternbach considerou interessante, tendo em conta que a presença de grupos com carácter básico, implica frequentemente actividades biológicas interessantes que possibilitam a utilização na indústria farmacêutica.



Sternbach verificou que por redução, o oxigénio era removido facilmente, por isso, estes compostos não eram constituídos por um anel de sete lados, mas sim de seis lados, provando-se sem qualquer dúvida, que os compostos obtidos não eram hept-oxo-diazinas mas *N*-óxido de quinazolininas **13**. O interesse por estas estruturas levou Sternbach a sintetizar várias *N*-óxido de quinazolininas, e a transformá-las por tratamento com aminas secundárias e terciárias em *N*-óxido de quinazolininas do tipo **14**.



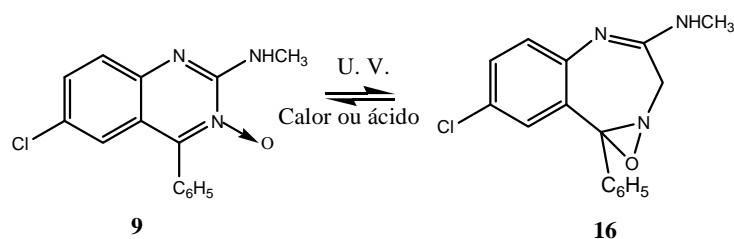
Sternbach verificou que ao tratar uma *N*-óxido de quinazolinina **15** com metilamina não se formava o derivado esperado mas uma 1,4-benzodiazepina, 4-óxido de 2-metilamina-7-cloro-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepina **9**. Em 1960, Lowell O. Randall e colaboradores,^[5] descobriram que este novo composto apresentava propriedades hipnóticas e sedativas em ratos, superiores às do meprobamato **5**, além de que também apresentava baixa toxicidade. Assim sendo, estas propriedades farmacológicas, atraíram e intensificaram as investigações científicas sobre este tipo de compostos.



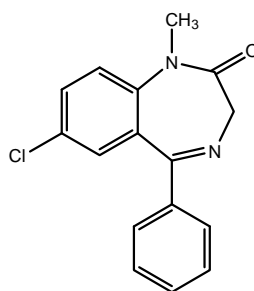
O tratamento com *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina **9** foi estudado em vários pacientes, sendo que 71% dos observados melhorou significativamente. Em pacientes psicóticos, Frain e Smith verificaram que este composto **9** tornou os pacientes mais calmos e cooperativos, mas em nenhum houve um melhoramento na desordem dos pensamentos, sendo que em 21% houve até uma deterioração.^[3] Embora o fármaco não melhorasse o humor, verificou-se uma redução na ansiedade em todos os pacientes.

Os resultados no tratamento de outras doenças eram também promissores, tais como no caso de alcoolismo, convulsões, problemas dermatológicos, e asma. Contudo, apesar destes bons resultados, os investigadores estavam cientes dos efeitos tóxicos. Quase todos os pacientes manifestavam depressão do sistema nervoso central, tal como sonolência, letargia ou ataxia, sendo estes efeitos dependentes da dose, e sendo menores quando a dosagem era reduzida. Logo, este fármaco parecia ser suficientemente benéfico no tratamento de indivíduos neuróticos, pois a sua toxicidade suave podia ser manipulada por ajustamento da dose. Foi comercializado como *Librium*® em 1960.^[5]

Sternbach também verificou que a porção do óxido na 1,4-benzodiazepina **9** reduzia a sua actividade. Quando exposto à luz ultravioleta, ocorre uma isomerização do *N*-óxido, originando uma oxaziridina **16**, com diferentes propriedades farmacológicas,^[3] e por isso o fármaco deve ser protegido da luz. Este composto é instável em solução.

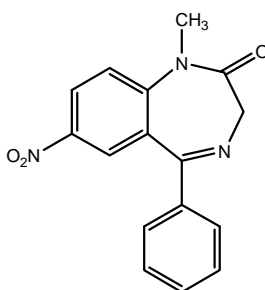


Nos anos seguintes à síntese do *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina **9**, muitos investigadores decidiram sintetizar estruturas análogas, com o objectivo de encontrar compostos com actividades farmacológicas e toxicidade reduzida.^[6] No seguimento destes estudos, Sternbach sintetizou em 1959 um composto análogo, sem o grupo *N*-óxido, o diazepam **17**.



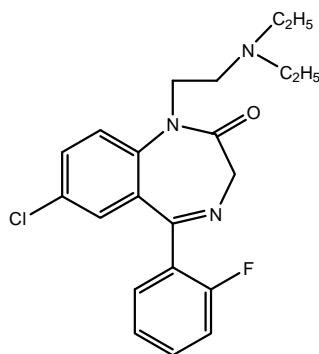
17

Este apresenta a mesma ordem de toxicidade que o *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina, mas é cerca de cinco a dez vezes mais potente como relaxante muscular e no tratamento dos efeitos anti-convulsivos. Apresenta algumas diferenças em relação à 1,4-benzodiazepina **9**. A ligação dupla 1,2 é reduzida, sendo o grupo metilamina na posição 2 substituído por um grupo carbonilo e o *N*-1 tem um grupo metilo. Foi comercializado como *Valium*® em 1963.^[5] Continuando no seguimento deste trabalho, obteve-se um terceiro composto, o nitrazepam **18**, que tem um grupo nitro em vez de um átomo de cloro na posição sete e não é substituído na posição um. Sternbach^[3] constatou que esta alteração aumentava a actividade e diminuía a toxicidade. O nitrazepam **18** é comercializado na Europa desde 1965 como *Mogadon*®.



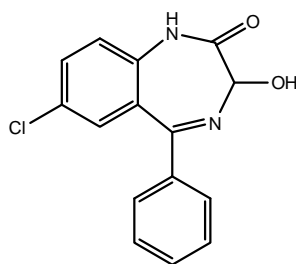
18

Algumas outras benzodiazepinas sintetizadas nos laboratórios da Roche são também de alguma importância, nomeadamente o Flurazepam **19**, comercializado em 1970 como *Dalmane*® e dado como hipnótico seguro e efectivo.^[3]



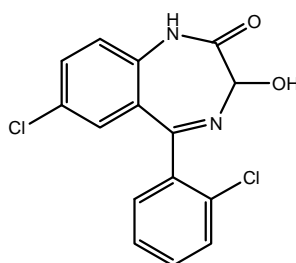
19

Os laboratórios Wyeth produziram um outro importante grupo de 1,4-benzodiazepinas. Estes investigadores trabalharam inicialmente com derivados 3-hidroxiados. O oxazepam **20** foi sintetizado em 1961 por S. C. Bell, e comercializado em 1965 como *Serax*[®].^[3]



20

Gluckman^[7] verificou que este composto tem uma potencialidade intermediária entre o *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina **9** e o diazepam **17**, mas uma toxicidade inferior a ambos, devido à presença do grupo 3-hidroxilo. Colocando um substituinte 2'-cloro no oxazepam, há um aumento na potencialidade e obtêm-se o lorazepam **21**.^[3]



21

Quanto maior for o grupo alquila na posição *N*-1, maior é a resistência à degradação metabólica, sendo designados como tranquilizantes de longa duração.

Um grande número de benzodiazepinas foi descrito, estando muitas outras sob investigação. Na figura 1 apresentam-se alguns exemplos.

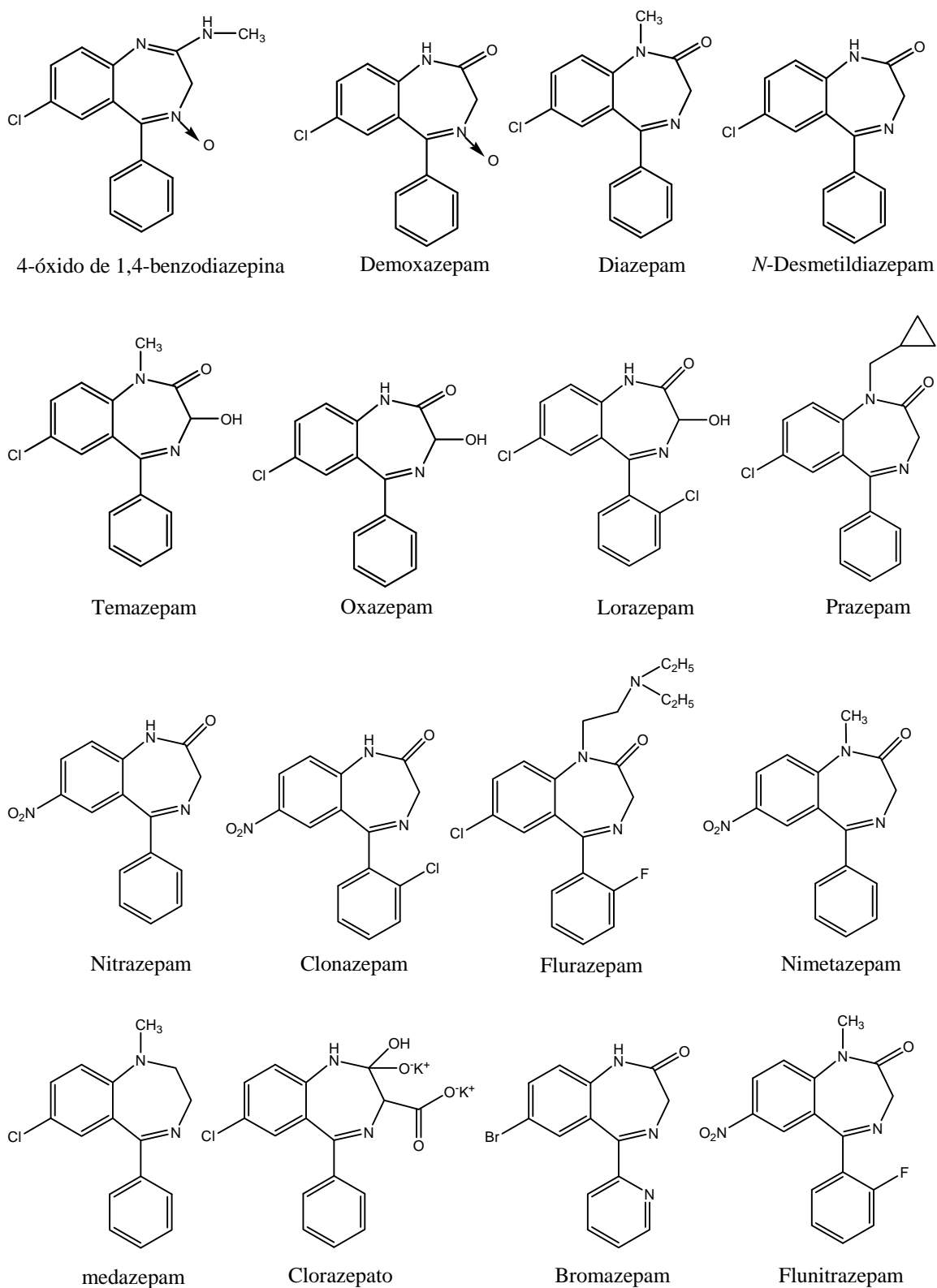
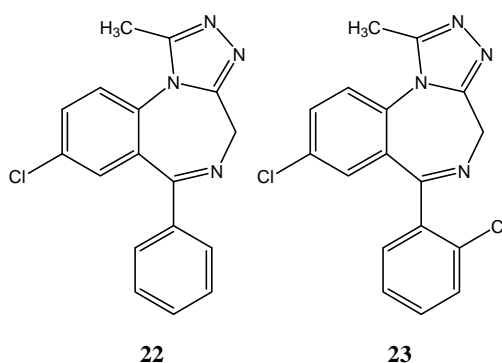


Figura 1- Estruturas químicas de derivados mais importantes de benzodiazepinas^[3]

Na década de 1970, a utilização de benzodiazepinas aumentou muitíssimo, enquanto que a dos barbitúricos tornou-se cada vez mais rara, e hoje as benzodiazepinas são a família de fármacos psicotrópicos mais usada no Mundo.

Nos anos 80, introduziram-se análogos das benzodiazepinas com um núcleo 1,2,4-triazol como o alprazolam **22** e o triazolam **23** que mostraram ser mais potentes que os fármacos que apresentam um grupo carbonilo na estrutura.^[1]



O alprazolam **22**, comercialmente vendido como *Xanax*[®] é actualmente o fármaco mais vendido. É altamente potente, mas causa uma dependência mais intensa do que as benzodiazepinas anteriormente referidas.

1.2- Estrutura química e sistema de numeração de benzodiazepinas

Quimicamente as benzodiazepinas são constituídas por um anel benzénico, A, fundido com um anel de diazepina (um anel de sete lados com dois átomos de azoto), B (figura 2).^[1]

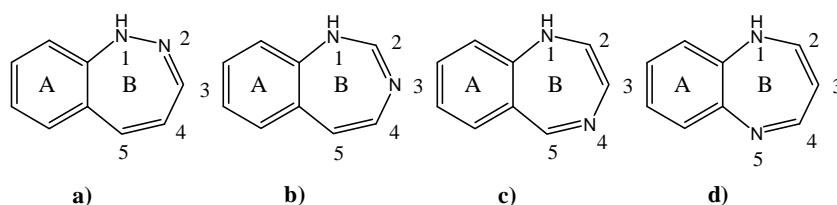
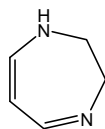


Figura 2 –Estrutura das benzodiazepinas mais simples

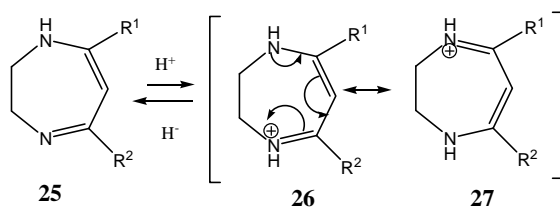
- a) 1,2-benzodiazepina [(2Z, 4Z)-1H-benzo[c][1,2]diazepina]
- b) 1,3-benzodiazepina [(2Z, 4Z)-1H-benzo[d][1,3]diazepina]
- c) 1,4-benzodiazepina [(2Z, 4Z)-1H-benzo[e][1,4]diazepina]
- d) 1,5-benzodiazepina [(2Z, 4Z)-1H-benzo[b][1,5]diazepina]

Existem quatro tipos de benzodiazepinas dependendo da localização dos átomos de azoto no anel diazepínico. Consoante essa localização, recebem a designação de 1,2-; 1,3-; 1,4-; 1,5-benzodiazepinas. Os derivados das 2,3-di-hidro-1,4-diazepinas **24** e as 1,4- e 1,5-benzodiazepinas são as estruturas de maior importância.^[8]

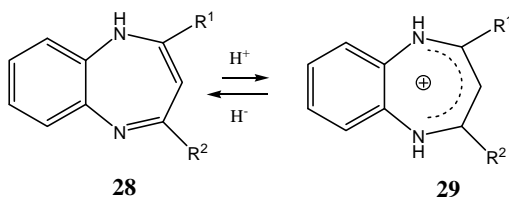


24

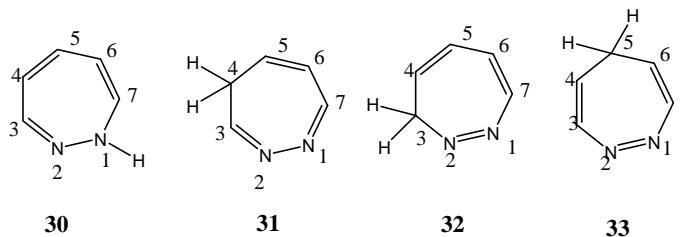
As di-hidro-1,4-diazepinas **25** são bases fortes (pKa~13-14), pois contêm um grupo amidina e um grupo vinilo com um carbono ligado a um grupo dador de electrões. Por protonação originam catiões deslocalizados simetricamente **26** e **27**.



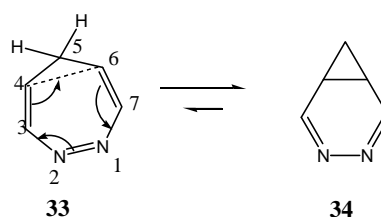
As 1,5-benzodiazepinas **28** são menos básicas (pKa ~ 4-5) do que os seus análogos alifáticos **25** devido ao envolvimento aromático dos átomos de azoto do grupo amidina.



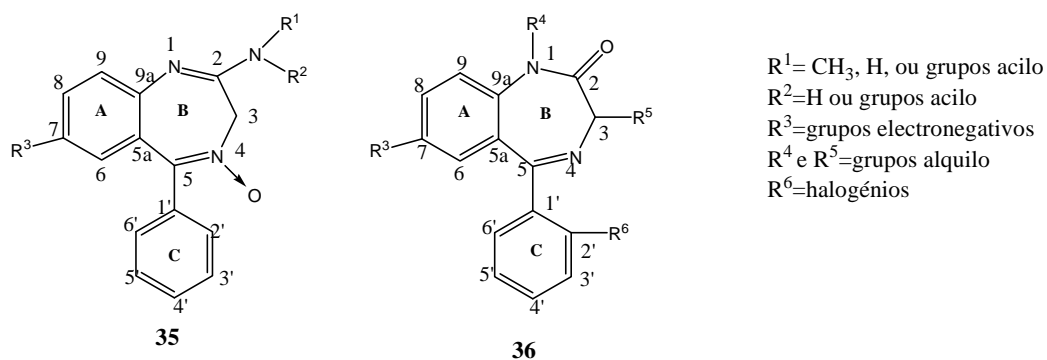
Existem quatro diazepinas tautoméricas possíveis, sendo as que contêm uma ligação C=C e C=N (isto é 1*H*- e 4*H*-), **30** e **31**, mais estáveis do que os tautómeros 3*H*- e 5*H*- , **32** e **33** que contêm uma ligação N=N.^[9]



O isómero 5 *H*- existe predominantemente em relação à sua forma bicíclica **34**.^[9]



As 1,4-benzodiazepinas farmacologicamente activas sintetizadas nos laboratórios da Roche dividem-se em duas sub-categorias: 2-amino-4-óxido **35** e 1,3-di-hidro-2-onas **36**.^[3]



O *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina **9** pertence ao primeiro grupo, sendo o mais activo de todos.^[3] O efeito dos substituintes é discutido no ponto 1.4, onde se mencionam os efeitos da actividade destes compostos, bem como as suas aplicações.

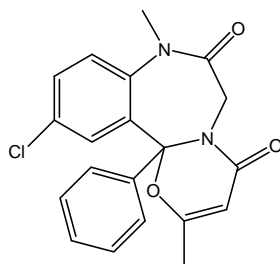
As di-hidrobenzodiazepinas na forma conjugada são muito mais estáveis e apresentam maior resistência à oxidação e hidrólise.^[9]

1.3- Ocorrência natural de benzodiazepinas

Hoje, existe já uma clara evidência de que as benzodiazepinas sejam consideradas como produtos naturais, uma vez que estas foram encontradas em quantidades vestigiais em plantas e vários tecidos de diferentes espécies animais, incluindo o Homem.^[10-12] São vários os grupos de investigação que provaram que as benzodiazepinas podem também ser de origem natural. São de salientar os trabalhos realizados por Klotz,^[10-12] Sangameswaran e seus colaboradores,^[13-14] Basile e seus colaboradores.^[15] Pode então dizer-se que as benzodiazepinas representam fármacos naturais que podem ser incorporados em animais e humanos através do consumo de plantas.

As benzodiazepinas de origem natural são virtualmente indistinguíveis das benzodiazepinas de origem industrial em termos de estrutura química e actividades farmacológicas. Nos anos 90, foram encontradas pelo menos dez 1,4-benzodiazepinas naturais diferentes e as suas estruturas químicas foram confirmadas por espectrometria de massa. Este facto foi um grande marco na confirmação da ocorrência natural deste tipo de compostos.

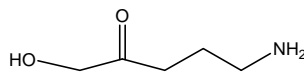
Dois dos agentes mais frequentemente identificados, diazepam e *N*-desmetildiazepam (figura 1, página 10), são conhecidos como metabolitos de várias outras benzodiazepinas, como o medazepam (figura 1) ou o ketazolam **37**, podendo em parte resultar da biodegradação de outras benzodiazepinas naturais ainda não identificáveis.^[16]



37

Sangameswaran e seus colaboradores^[13] começaram por demonstrar a presença de moléculas do tipo benzodiazepina no cérebro de mamíferos. O cérebro de mamíferos tem receptores para as benzodiazepinas, permitindo-lhe produzir moléculas endógenas do tipo

benzodiazepina que se ligam a esses receptores, modulando o neurotransmissor GABA **38** (neurotransmissor ácido γ -aminobutírico).^[17]



38

Ao fazerem experiências imunocitoquímicas, verificaram que as moléculas do tipo benzodiazepina eram neuronais e que se distribuíam por todo o cérebro. Os resultados demonstraram também a existência de moléculas do tipo benzodiazepina que se ligavam ao receptor neural de benzodiazepina, como por exemplo, o flunitrazepam e o diazepam (figura 1, pág.10).

Outros autores também provaram a existência de benzodiazepinas no cérebro e o modo como este tipo de compostos actuava.^[18, 19]

Um ano mais tarde, em 1986, Sangameswaran e seus colaboradores,^[14] isolaram de cérebros de bovinos, uma substância que identificaram como sendo *N*-desmetildiazepam (figura 1, pág.10). Conseguiram também detectar compostos do tipo benzodiazepina em cérebros de humanos, guardados em parafina desde 1940. Este facto demonstrou que as benzodiazepinas são compostos de origem natural, porque exclui a hipótese de interferência de benzodiazepinas sintéticas, que só foram obtidas 15 anos mais tarde.

Klotz^[11-12] conseguiu identificar a presença de *N*-desmetildiazepam e diazepam após várias purificações, no cérebro de espécies em estados de evolução diferentes, tais como salmão, rã, rato, cão, gato, bovino, cervo, galinha e homem. Encontrou também vestígios de diazepam e de oxazepam (figura 1, pág.10) em rins; diazepam, *N*-desmetildiazepam e oxazepam no fígado de ratos; e *N*-desmetildiazepam em ovos de galinha o que provou que esta benzodiazepina aparece desde muito cedo durante a ontogénese ou maturação. Outros autores referidos neste artigo^[11] tais como Wildmann, Blas e Medina detectaram compostos deste tipo noutros órgãos.

Wildmann e seus colaboradores,^[11] em 1987 detectaram *N*-desmetildiazepam em glândulas super-renais de ratos e outros tipos de benzodiazepinas no fígado de ratos. Posteriormente, em 1988 encontraram lorazepam **21** no plasma de ratos masculinos.

Blas e seus colaboradores,^[11] em 1987 concluíram que compostos do tipo benzodiazepina também estavam presentes noutros tecidos de ratos, tais como rins, baço, e cérebro, sendo que os níveis mais elevados foram verificados no SNC.

Medina e seus colaboradores,^[11] em 1988 encontraram compostos do tipo benzodiazepina em leite de vaca e Dencker^[11] em 1990 detectou lorazepam **21** em leite materno.

Mullen e seus colaboradores em 1990,^[20] verificaram que havia uma actividade mais concentrada de benzodiazepinas no fluido do cérebro-espinhal em pacientes com encefalopatia hepática avançada. Contudo, não conseguiram atribuir com exactidão um efeito farmacologicamente directo às quantidades vestigiais de benzodiazepinas encontradas nos cérebros de mamíferos, por apenas partes parciais terem sido testadas. Como tal, a distribuição dos tecidos poderá não ser homogénea, podendo a acumulação de benzodiazepinas ocorrer apenas em estruturas especiais do SNC.

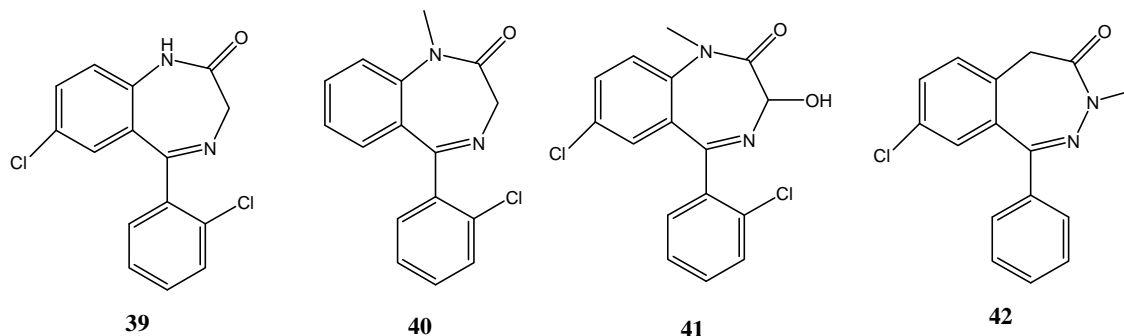
Como compostos do tipo benzodiazepina são maioritariamente localizados em membranas neuronais, e foram detectados na sua maioria em veias sinápticas, pode ser especulado que este tipo de compostos naturais possam servir como neurotransmissores ou neuromoduladores.

Para provar que a origem das benzodiazepinas encontradas no cérebro de mamíferos provinha de plantas, vários investigadores decidiram testar a existência deste tipo de compostos em diferentes materiais de várias plantas.

Em 1987, Wildmann,^[11] conseguiu detectar diazepam e *N*-desmetildiazepam (figura 1, página 10) em sementes de trigo e em cerejas que se encontravam armazenadas desde 1958 num reservatório de vidro de vácuo. Numa solução aquosa ácida de sementes de trigo e tubérculos, além de diazepam e *N*-desmetildiazepam, detectaram várias outras benzodiazepinas, tais como, lorazepam **21**, delorazepam **39**, desclorodiazepam **40**, lormetazepam **41** e isodiazepam **42**, sendo que diazepam, *N*-desmetildiazepam e delorazepam foram as benzodiazepinas que ocorriam em níveis mais elevados.

Wildmann^[11] verificou também que em ambas as plantas, a quantidade de benzodiazepinas parece aumentar durante a germinação. Este aumento na germinação de trigo e batatas indica que ocorre a biossíntese de benzodiazepinas por plantas; o que favorece a hipótese de que as benzodiazepinas naturais podem ter origem em plantas. Pensa-se assim, que as benzodiazepinas encontradas em tecidos de mamíferos podem ter

surgido por intermédio de uma cadeia alimentar. Contudo, devido às quantidades vestigiais de benzodiazepinas encontradas em plantas, estas mesmas teriam que ser ingeridas em quantidades enormes para que pudessem ter efeitos farmacologicamente activos.



Klotz ^[11-12] encontrou diazepam **17** em cevada, cerejas, milho, aveia, arroz, batata e soja. Ao analisar tubérculos, lentilhas, feijões e cogumelos conseguiu quantificar diazepam e *N*-desmetildiazepam (figura 1, pág. 10).

Sand e seus colaboradores,^[16] verificaram que as benzodiazepinas farmacologicamente activas foram detectadas em inúmeras plantas e produtos usados para consumo humano. Verificou a existência de temazepam (figura 1, pág.10) em extractos herbários em plantas medicinais das Caraíbas, podendo algumas benzodiazepinas naturais participar em efeitos sedativos de certos chás tradicionais, como por exemplo, a *Tília*.

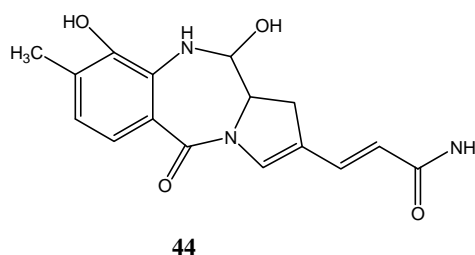
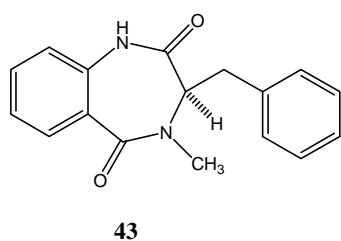
Já mais recentemente, Kavvadias em 2000,^[21] de modo a excluir qualquer tipo de interferência com qualquer fonte de contaminação, testaram tecidos de algumas culturas de plantas estéreis e regeneraram-nas sob condições de luz e humidade controladas, para verificarem se estas se ligavam ao receptor central da benzodiazepina. Estudaram alguns extractos obtidos a partir de células cultivadas, tais como *Mentha Spicata*, *Catharantus Raseus*, *Peganum Harmala*, *Duboisia Myoporoides*, *Ruta Graveolens Spp. Divaricata*, *Solanum Tuberosum*, *Salvia Officinalis*, *Chamomilla Recutita* e *Artemisia Dracunculus*, sendo esta última a que demonstrou afinidade ligante mais forte. Revelou-se a presença de temazepam (figura 1, pág.10) e delorazepam **39**, em extractos de *Artemisia Dracunculus*, enquanto que em batatas regeneradas foram detectadas temazepam e diazepam.

Como não havia exposição alguma a microorganismos ou contaminação ambiental, Kavvadias^[21] demonstrou mais uma vez que as plantas eram capazes de sintetizar benzodiazepinas endogenamente. Tal é uma vantagem, visto que se plantas cultivadas

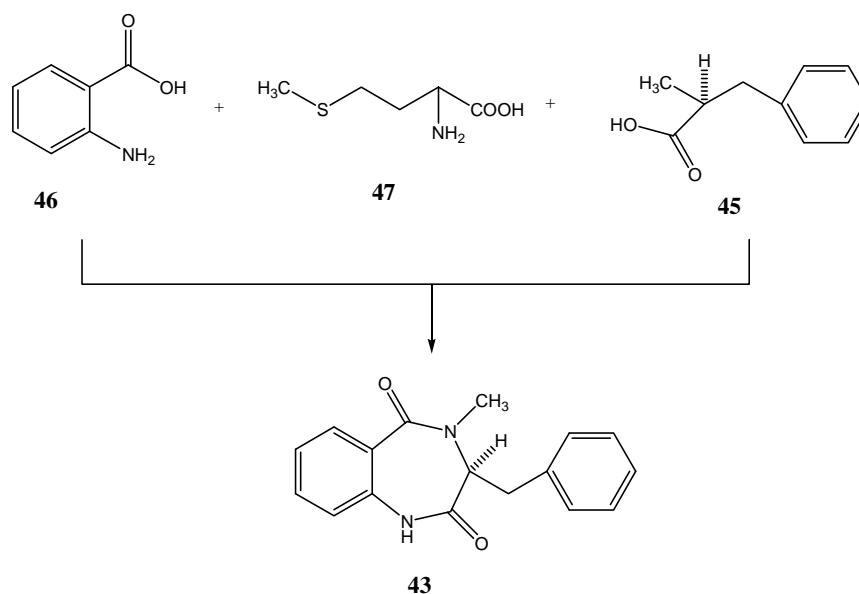
produzirem quantidades suficientes de constituintes bioactivos podem substituir as drogas sintéticas.

Apesar da aparente existência de benzodiazepinas naturais, ainda não se sabe ao certo a origem e/ou biossíntese deste tipo de compostos.^[16] Está ainda sob investigação, o facto de animais serem capazes de as sintetizar ou se existem fontes exógenas, tais como microorganismos ou plantas, capazes de justificar a presença de pequenas quantidades deste tipo de compostos no cérebro de diferentes espécies.^[11]

Foi o interesse por benzodiazepinas naturais farmacologicamente activas que levou à procura de derivados naturais análogos às farmacologicamente activas e sintetizadas industrialmente, e assim se chegou à ciclopeptina **43**.^[16] A ciclopeptina **43** e a antramincena **44**,^[22] são produtos microbiológicos de *Penicillium Cyclopium* e *Sreptomyces Refuineus* respectivamente, sendo que ambos contêm a estrutura básica de uma 1,4-benzodiazepina.^[11]

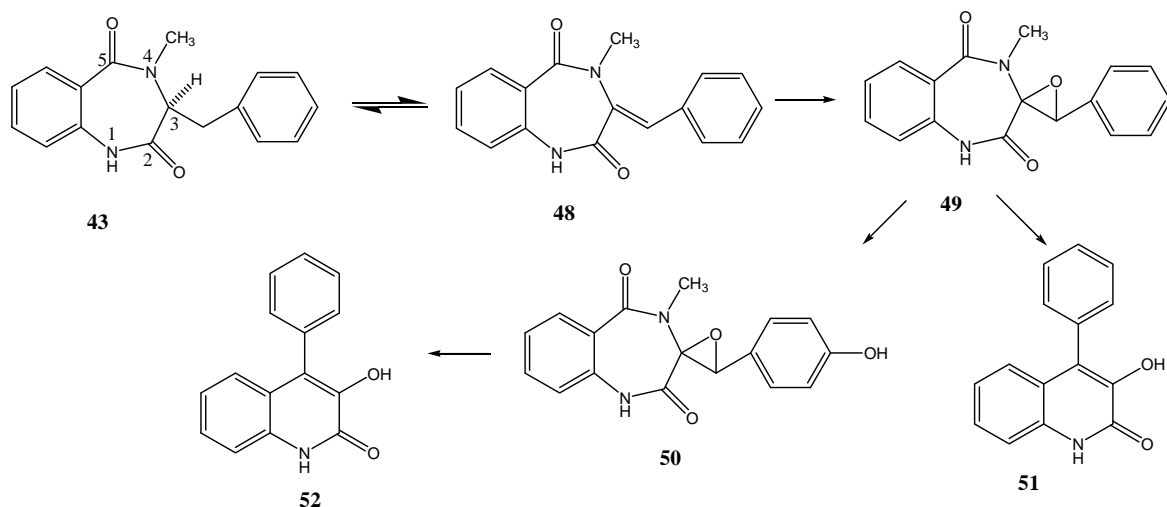


Os resultados obtidos por Gerlach^[23] indicam que a ciclopeptina sintetase, catalisa as reacções parciais que levam à formação da ciclopeptina **43**, activando os precursores L-fenilalanina **45** e o ácido antranílico **46**, em seguida metila a L-fenilalanina através do grupo metilo da L-metionina **47**, formando enfim a ciclopeptina **43**, por intermédio de uma ligação enzimática, em que os intermediários estabelecem ligações covalentes ao complexo enzimático (esquema 2).



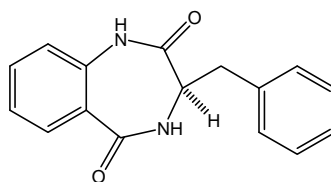
Esquema 2

Gerlach e seus colaboradores^[23] verificaram que a partir de culturas superficiais da *Penicillium Cyclopium* é possível sintetizar várias benzodiazepinas alcalóides para além da já identificada ciclopeptina **43**, tais como a di-hidro-ciclopeptina **48**, ciclopenina **49** e ciclofenol **50**. A ciclopeptina **43** e di-hidro-ciclopeptina **48** são intermediárias na síntese de ciclopenina **49**, sendo esta transformada em ciclofenol **50**. Num passo adicional, as benzodiazepinas alcalóides ciclopenina **49** e ciclofenol **50** sofrem um rearranjo formando os alcalóides quinolínicos viridicatina **51** e viridicatol **52**. Este caminho biossintético, investigado pela primeira vez por Luckner,^[24] mostra que os alcalóides são derivados de produtos metabólicos primários, por reacções como a formação de uma ligação peptídica, metilação, de-hidrogenação, hidroxilação, formação de grupos epóxidos em ligações duplas isoladas e subsequente rearranjo do epóxido. Todas as reacções de formação de alcalóides em *P. Cyclopium* são catalisadas enzimaticamente. Os resultados de Luckner sugeriram o envolvimento de cinco enzimas e sistemas enzimáticos envolvidos na formação de alcalóides, tais como, ciclopeptina sintetase, ciclopeptina de-didrogenase, de-hidro-ciclopeptina epoxidase, ciclopeptina *meta*-hidroxilase, ciclofenase (esquema 3).



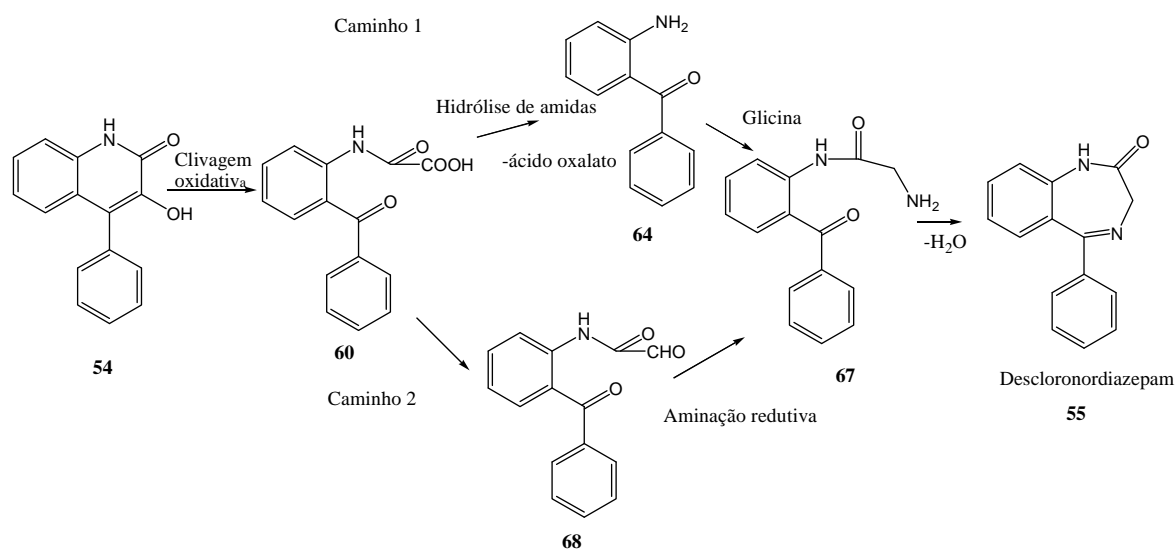
Esquema 3

Gerlach^[23] verificou também que apesar de se formar a desmetilciclopeptina **53**, a partir do ácido L-fenilalanina antranílico por ciclização, esta benzodiazepina não se detectou em culturas de *P.Cyclopium*.



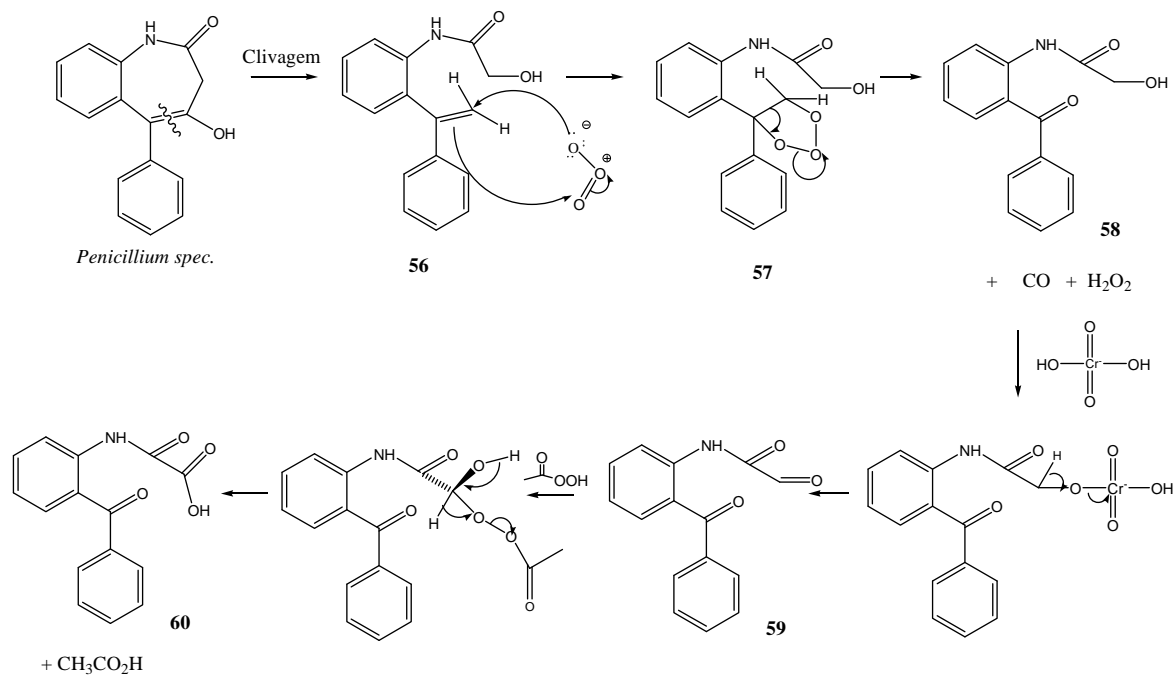
53

Existem várias hipóteses de precursores de benzodiazepinas que estão sob investigação por intermédio microbiano. Uma dessas especulações baseia-se no esquema 4,^[16] a partir do alcalóide quinolina *Viridicatina* **54**, um metabolito da ciclopeptina **43**, e que sofre vários processos biossintéticos até chegar ao descloronordiazepam **55**, que é uma benzodiazepina natural.

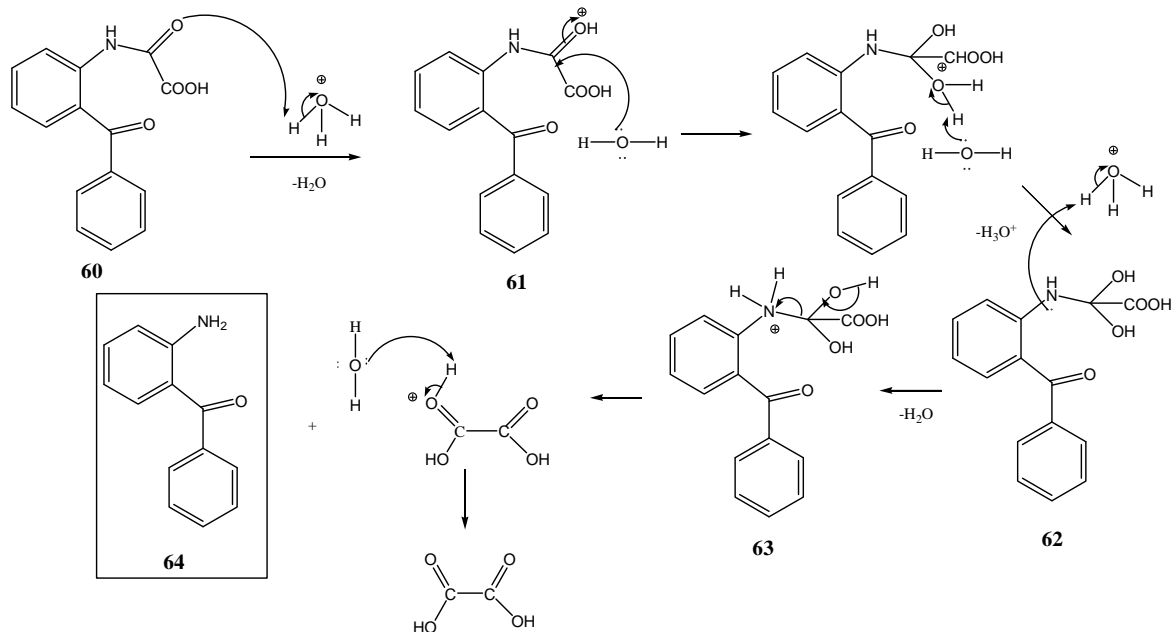


Esquema 4

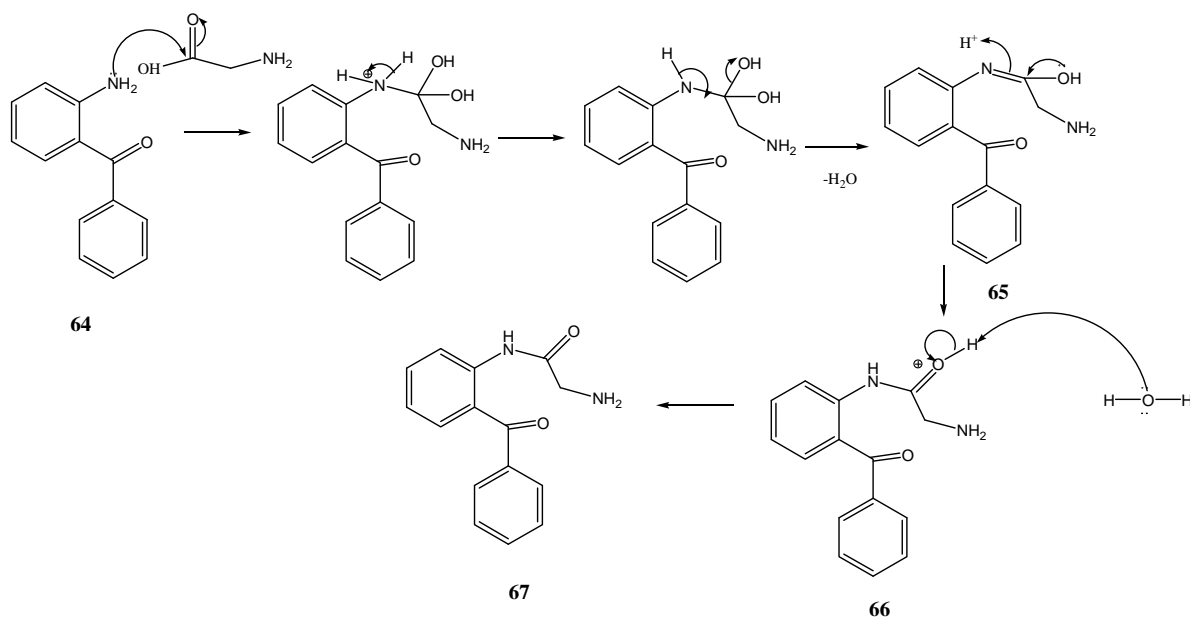
Sand e seus colaboradores^[16] confirmaram esta síntese em laboratório partindo da *P. Verrucosum* na presença de derivados halogenados da 2-aminobenzofenona e explicaram o mecanismo da reacção. No primeiro passo, ocorre uma clivagem, formando-se o composto **56**, que por sua vez sofre ozonólise, dando origem ao intermediário ozonídeo **57**. Este na presença de um agente redutor como o zinco dá origem a um álcool **58**, que por adição de um agente oxidante, passa a aldeído **59**. Por oxidação com ácido peracético forma-se um intermediário, que sofre um rearranjo com uma quebra da ligação O-O, assistida por uma migração de um dos substituintes ligados ao grupo carbonilo para o oxigénio, havendo formação do ácido carboxílico **60** (esquema 5).



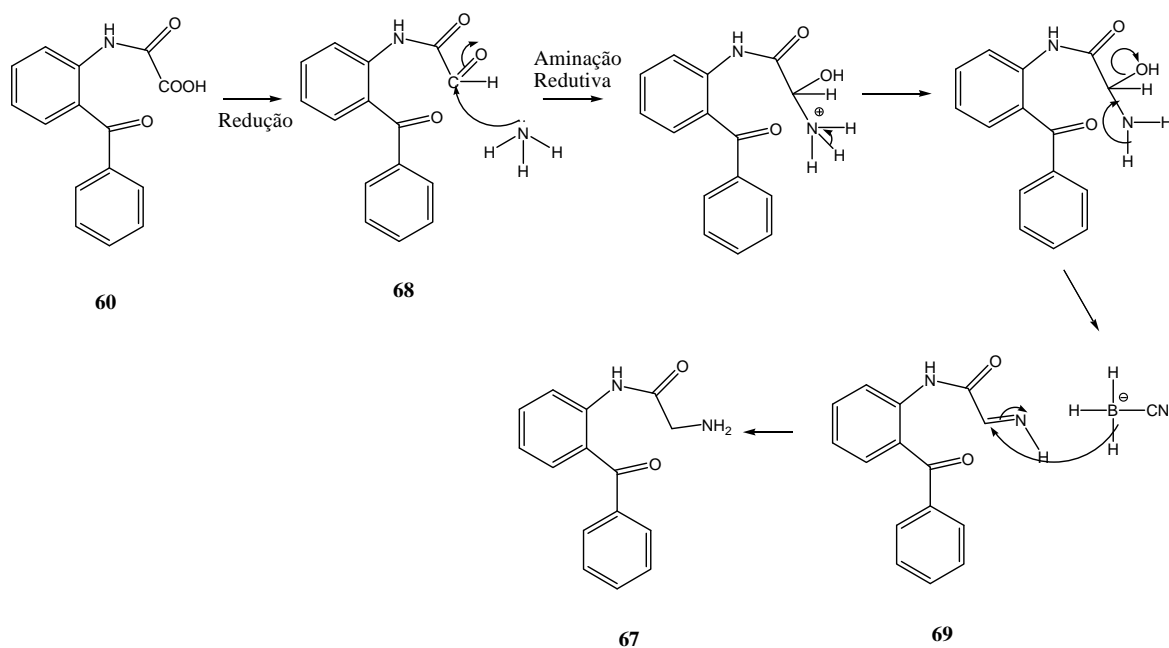
A partir do composto **60**, há duas possíveis vias. Numa dessas vias, a 2-aminobenzofenona **64** é formada por hidrólise ácida da amida **60**. Inicia-se com a protonação do oxigénio do grupo carbonilo com subsequente substituição nucleofílica de uma molécula de água à forma protonada **61**. Em seguida, há uma desprotonação do ião oxónio para se formar o intermediário neutro tetraédrico **62**, que é posteriormente protonado no átomo de azoto do seu grupo amina, originando o ião amónio **63**. No passo seguinte, ocorre a formação da aminobenzofenona **64** e da forma protonada do ácido carboxílico por dissociação de **63** (esquema 6).



Após formação do composto **64**, há um ataque do seu grupo amino ao carbono carbonílico da glicina, formando-se o composto **65**, que por rearranjo dá origem ao composto protonado **66**. Este sofre consequente desprotonação transformando-se no precursor **67** do descloronordiazepam (esquema 7).

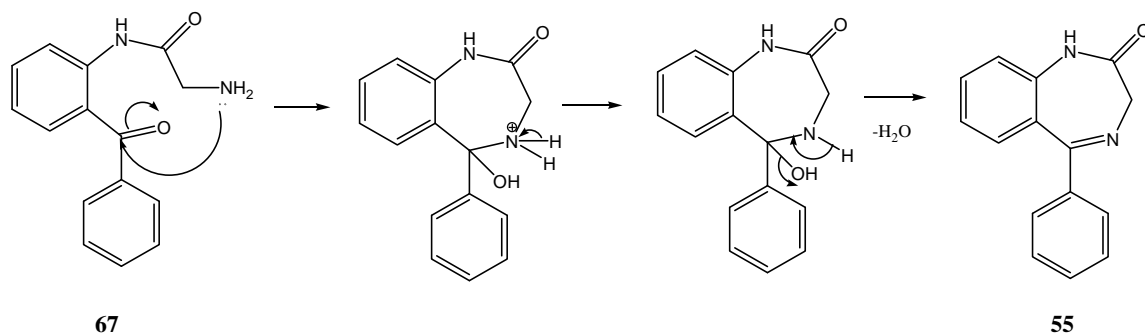


Na outra via possível, em vez do composto **60** sofrer uma hidrólise e se converter na aminobenzofenona **64**, pode sofrer uma redução, e ser convertido no correspondente aldeído **68**. Este, por aminação reductiva é transformado na imina **69**, que sofre uma hidrogenação catalítica, chegando-se desta forma alternativa ao composto **67** (esquema 8).



Esquema 8

A formação da benzodiazepina pretendida **55** (último passo do esquema 4), ocorre por ciclização intramolecular resultante do ataque do grupo amino do composto **67** ao carbono carbonílico com eliminação de uma molécula de água (esquema 9).

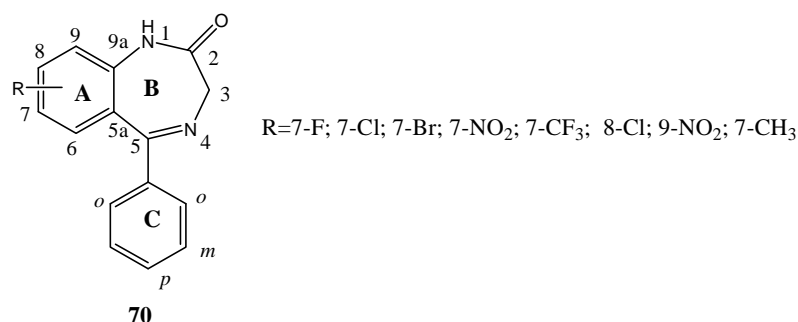


Esquema 9

1.4- Estrutura e actividade de benzodiazepinas

Um dos primeiros factos a ser considerado na relação entre estrutura, actividade psicofarmacológica e aplicações de compostos do tipo benzodiazepina **70**, foi a importância da presença de substituintes em posições específicas.

1.4.1-Benzodiazepinas com substituintes no anel A

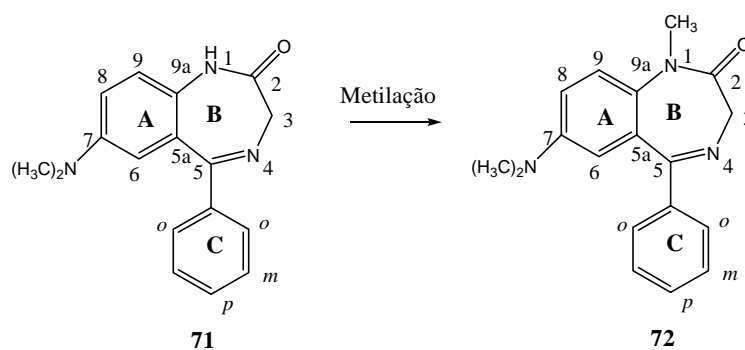


Apenas compostos com um substituinte na posição sete do anel A demonstraram ser altamente activos, nomeadamente como relaxantes musculares e sedativos.^[5] Essa actividade depende do substituinte presente; os sacadores de electrões, como é o caso dos halogénios, conferem uma elevada actividade, enquanto que substituintes dadores de electrões diminuem consideravelmente a actividade biológica.

Sternbach e seus colaboradores em 1968, verificaram que o composto **70** não substituído na posição sete era muito fraco, e que o derivado 7-flúor não demonstrou ser muito potente. Contudo, concluiu que essa potência aumentava com o peso molecular dos halogénios e a maior actividade foi verificada com os grupos substituintes nitro e trifluorometilo. Nas posições oito e nove os substituintes sacadores de electrões diminuem a actividade.

1.4.2-Benzodiazepinas com substituintes no anel B

A actividade farmacológica (especialmente no caso de propriedades anti-convulsivas) deste tipo de compostos é optimizada pela presença de um grupo fenilo na posição cinco. Qualquer outro substituinte reduz esta actividade. A presença deste grupo fenilo reduz ainda a toxicidade. Sternbach^[3,5] verificou que de um modo geral, havia um aumento destes efeitos anti-convulsivos e relaxantes musculares, quando se introduzia um grupo metilo na posição 1 do composto **70** e quando se reduzia a ligação dupla 4,5. Já substituintes mais volumosos na posição um, diminuem a actividade. Um caso interessante foi o sucedido na passagem do composto **71** para **72**. O composto **71**, por ter um substituinte dador de electrões na posição sete [N(CH₃)₂] apresenta uma baixa actividade. Na tentativa de aumentarem essa actividade, Sternbach e seus colaboradores^[5] decidiram metilar este composto na posição um, verificando que após metilação obtiveram um composto muito mais activo como sedativo, o composto **72**.

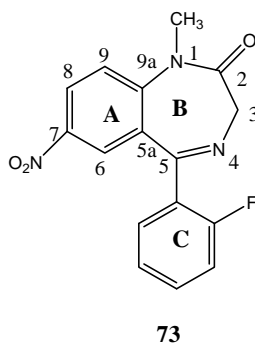


1.4.3-Benzodiazepinas com substituintes no anel C

Sternbach^[5] também estudou o efeito da substituição no anel C de 1,4-benzodiazepinas, tendo como substituintes na posição sete, um átomo de cloro ou um grupo nitro. Verificou que compostos com substituintes nas posições *para* e *meta* no anel C, originavam um desaparecimento de actividade anti-convulsiva, em contraste com substituintes em posições *orto*, em especial quando se tratavam de átomos de flúor e de

cloro. Já substituintes dadores de electrões não demonstraram ter efeitos significativos. Com bissubstituição, concluiu que, dois halogénios em posições *orto* no anel C causavam também um aumento na actividade anti-convulsiva, mas se um desses substituintes estiver em posição *para*, apesar do outro se encontrar em posição *orto*, ocorre uma diminuição na actividade anti-convulsiva desse composto quase para zero.

A benzodiazepinona mais activa sintetizada pelo grupo de investigação de Sternbach,^[5] era o composto que combinava todas as características para aumentar as suas propriedades farmacológicas (em especial a actividade anti-convulsiva e relaxante muscular), isto é, um grupo nitro na posição sete, um átomo de flúor na posição *orto* do anel C e um grupo metilo na posição um, o composto **73**.



Sternbach^[3,5] também dispensou parte do seu estudo à síntese de outros tipos de benzodiazepinas, tais como compostos com dois hidrogénios na posição dois. Um exemplo deste tipo de compostos é o medazepam (figura 1, pág. 10). Estes compostos mostraram ser menos potentes do que as correspondentes benzodiazepinonas.

De todas as benzodiazepinas sintetizadas por Sternbach, concluiu-se que a presença de um grupo fenilo na posição cinco, tornava as benzodiazepinas biologicamente mais activas.

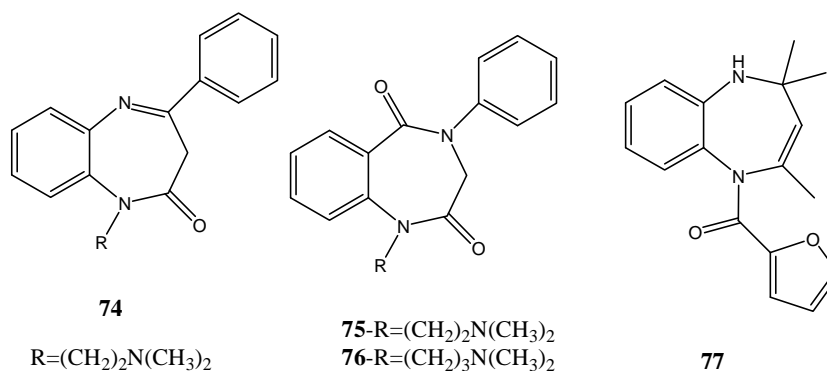
1.5- Aplicações de benzodiazepinas

As propriedades terapêuticas das benzodiazepinas, não se resumem à ansiedade e stress, pois apresentam outras actividades biológicas e farmacológicas.^[2,3,5] Pertencem a uma família de fármacos vastamente usados como agentes anti-depressivos,^[25, 36, 40] anti-inflamatórios,^[26, 27, 30] analgésicos,^[27] anti-piréticos,^[27] anti-convulsivos,^[28,42] anti-

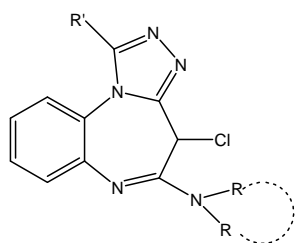
virais,^[29,31, 43-47] tranquilizantes/sedativos,^[30, 42] anti-anginais,^[30] inibidores de secreção gástrica e de úlceras gástricas,^[30] anti-proliferativos,^[32] anti-oxicotina,^[33] fibras acrílicas,^[34] anti-ansiedade,^[35,42,48] antagonistas activantes de placentas,^[37,38] esquizofrenia,^[39] ansiolíticos,^[41] relaxantes musculares,^[42] histeria e comportamentos compulsivos.^[42] Em seguida, apresentam-se alguns compostos que exibem estes tipos de actividades biológicas.

Krapcho e seus colaboradores,^[25] demonstraram que os compostos **74** (4-fenil-1,5-benzodiazepin-2 (3*H*,5*H*)-ona), **75** e **76** (4-fenil-1,4-benzodiazepin-2,5 (3*H*)-dionas tinham a capacidade para acalmar ratos com lesões no cérebro, actuando por isso como anti-depressivos.

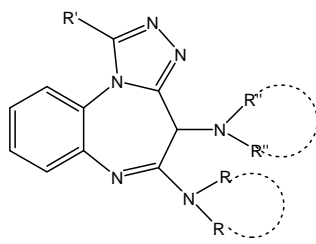
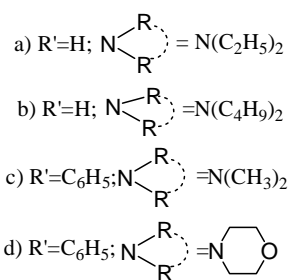
DeBaun e seus colaboradores,^[26] sintetizaram a 5-furoíl-2,2,4-trimetil-1*H*-1,5-benzodiazepina **77**, e verificaram que esta exibia actividade farmacológica, especialmente como anti-inflamatório ao reduzir em cerca de 47% o edema em patas de ratos.



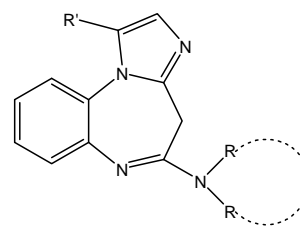
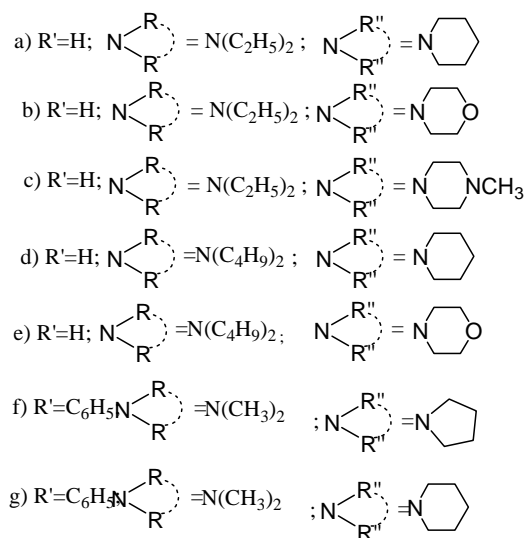
Grossi e seus colaboradores^[27] sintetizaram as 4-cloro-[1,2,4]triazolo [4,3-*a*][1,5]-benzodiazepin-5-aminas **78**, 4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,5]-benzodiazepin-4,5-diaminas **79** e 4*H*-imidazo [1,2-*a*][1,5]-benzodiazepin-5-aminas **80**, algumas das quais apresentaram actividades analgésicas, anti-inflamatórias e/ou anti-piréticas.



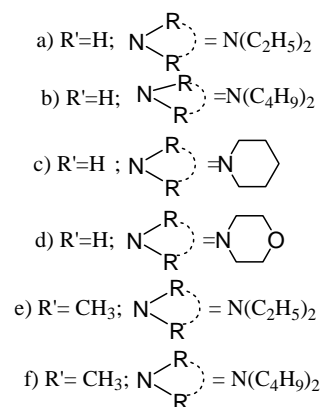
78



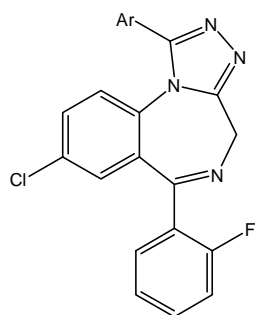
79



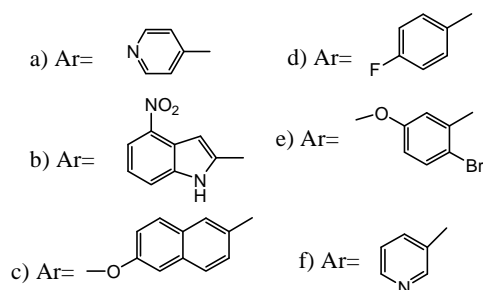
80



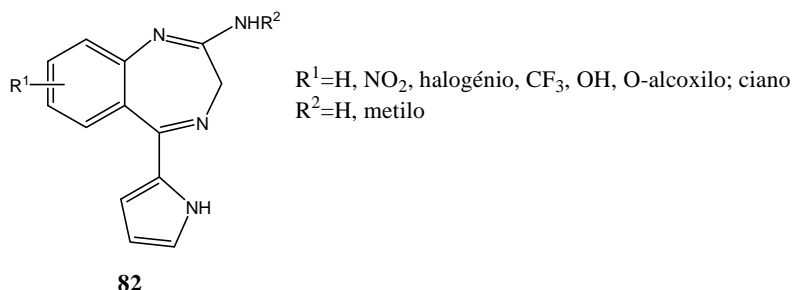
Narayana e seus colaboradores,^[28] sintetizaram novos análogos do alprazolam **22** e alguns compostos análogos, as 8-cloro-6-(2-fluorfenil)-1-aryl-4H-[1,2,4]triazol [4,3-a][1,4]-benzodiazepinas e verificaram que os compostos **81a**, **81d**, **81e** e **81f** demonstraram ter uma actividade anti-convulsiva promissora, ao reduzirem os ataques dos animais testados.



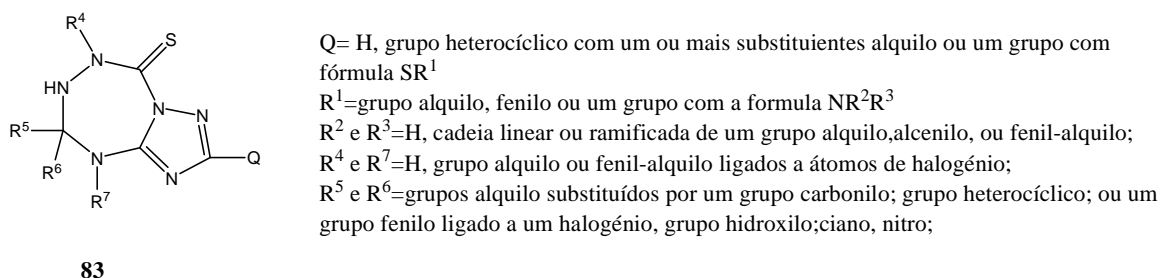
81



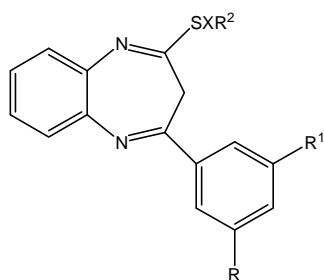
Bellemin e seus colaboradores,^[29] inesperadamente descobriram que certos derivados 2-amino-3*H*-1,4-benzodiazepinas **78**, exibem propriedades anti-virais, e em particular apresentam actividade anti-HIV.



Reiter e seus colaboradores,^[30] prepararam vários derivados de triazóis (análogos de benzodiazepinas) **83**, como por exemplo a 6-metil-2-morfolino-5,6,8,9-tetrazepin-5-(7*H*)-tiona-8-espiro-1-ciclodecano, que provaram exibir uma excelente actividade biológica combinada com uma baixa toxicidade. Estes compostos possuem efeitos sedativos, anti-anginais, analgésicos, anti-inflamatórios e inibem a secreção gástrica e úlceras.



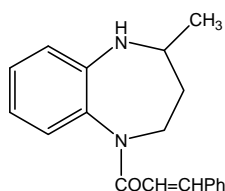
Nardi e seus colaboradores,^[31] nomearam uma série de 3*H*-1,5-benzodiazepinas, e de sais quaternários de amónio desses compostos **84**, como tendo uma actividade anti-bacterial e virucidal contra o *Streptococcus pyogenes* A88.



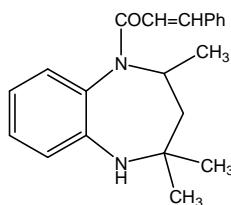
84

R=H, halogênio; metoxilo; tiofenilo ou alquilofenilo numa cadeia linear ou ramificada;
 R¹=H, halogênio; metilo; fenilo; grupo oxi-fenilo ou tioalquilo numa cadeia linear ou ramificada; tiobenzilo; tiofenilo; tiociclo-hexilo;
 R²=grupo amino-alquilo; grupo cicloamino saturado com uma cadeia penta-ou hexa- saturada e um heteroátomo para além do N ligado ao X
 X=cadeia alquilideno linear ou ramificada;

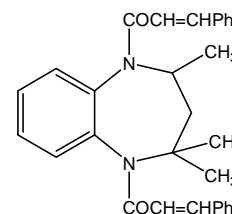
Nawrocka e seus colaboradores,^[32] avaliaram um novo grupo de 1,5-benzodiazepinas com derivados cinamoílos **85-87** e verificaram que estes compostos exerciam uma actividade anti-proliferativa *in vitro* contra as células tumorais em humanos.



85

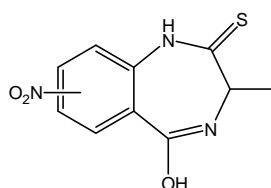


86



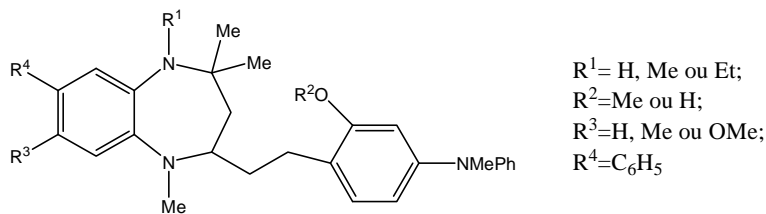
87

Bock e seus colaboradores,^[33] descobriram que 1,4-benzodiazepinas substituídas na posição 3, dos quais o composto **88** é um exemplo, comportam-se como antagonistas da oxitocina. Podem ser usados no tratamento e prevenção de doenças relacionadas com a oxitocina, como inibir partos prematuros em mamíferos e em especial em humanos.



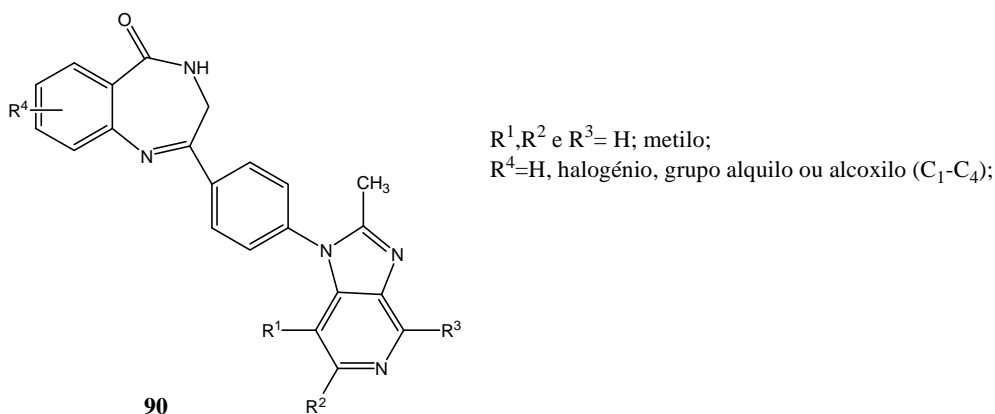
88

As benzodiazepinas também têm outras aplicações, tais como serem usadas como tintas para fibras acrílicas na indústria fotográfica.^[34] Compostos do tipo **89** representam um exemplo.



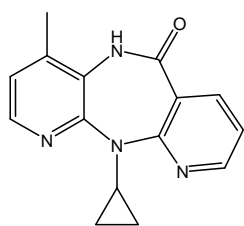
89

Cooper,^[37] sintetizou algumas 2-(4-(2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]-piridina-1-il-fenil-3,4-di-hidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-onas **90** que possuíam uma actividade anti-agregativa sobre as plaquetas de sangue, podendo ser usadas no tratamento de várias doenças alérgicas, inflamatórias e condições de hiper secreção, como asma, artrite, bronquite e urticária, entre outras.

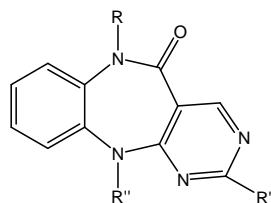


90

Sendo a nevirapina **91** um dos compostos mais activos na inibição da infecção do vírus HIV-1, Braccio e seus colaboradores,^[43] decidiram sintetizar vários compostos análogos, cujos efeitos desejados, embora em menor escala, apenas foram confirmados no caso de pirimido[4,5-*b*][1,5]benzodiazepin-5*H*-5-onas **92**, pirazolo[3,4-*b*][1,5]benzodiazepin-4-onas **93** e derivados tetracíclicos **94**.

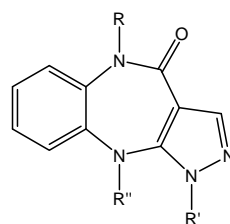


91



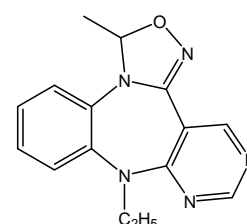
92

- a) R=CH₃; R'=H; R''=C₂H₅;
 b) R=CH₃; R'=H; R''=C₃H₇;
 c) R=C₂H₅; R'=H; R''=C₂H₅



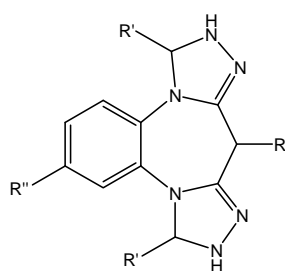
93

- a) R=CH₃; R'=CH₃; R''=C₃H₇;
 b) R=CH₃; R'=C₆H₅; R''=C₃H₇



94

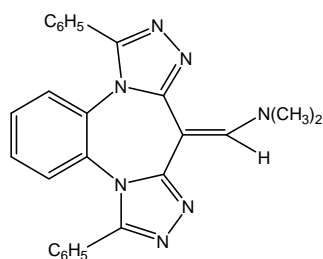
Algum tempo depois Braccio e seus colaboradores,^[44] baseando-se nos compostos anteriormente sintetizados por eles,^[27, 43] sintetizaram novas 9H-bis-[1,2,4]triazolo [4,3-a:3',4'-d][1,5]-benzodiazepinas **95-101** e testaram *in vitro* que estas eram dotadas de propriedades citotóxicas e de actividades anti-HIV.



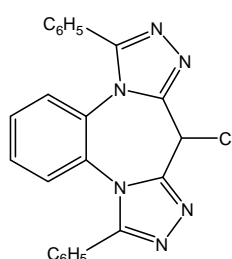
95

- a) R=H; R'=C₂H₅; R''=H
 b) R=H; R'=C₆H₅; R''=H
 c) R=H; R'=C₆H₄(N); R''=H
 d) R=CH₃; R'=CH₃; R''=H
 e) R=CH₃; R'=C₂H₅; R''=H

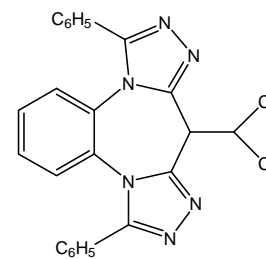
- f) R=CH₃; R'=C₆H₅; R''=H
 g) R=CH₃; R'=C₆H₄(Cl); R''=H
 h) R=CH₃; R'=C₆H₄(COCH₃); R''=H
 i) R=CH₃; R'=C₆H₄(N); R''=H
 j) R=CH₃; R'=C₆H₅; R''=CH₃



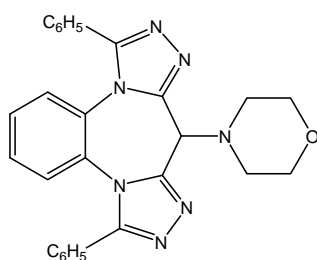
96



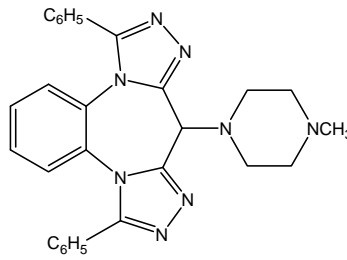
97



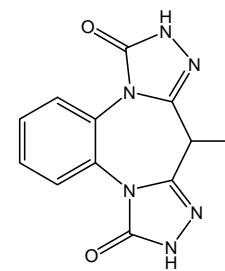
98



99

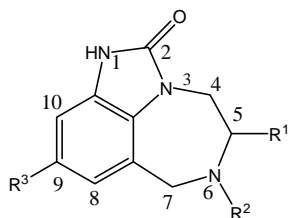


100



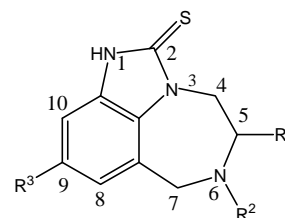
101

Pauwels e seus colaboradores,^[45] descobriram que compostos derivados do tetra-hidro-imidazol [4,5,1,-*jk*][1,4]benzodiazepin-2-(1*H*)-ona **102** e -tiona **103** inibiam a replicação de HIV-1, o agente responsável pela SIDA, mas não de HIV-2 ou outras viroses do DNA ou RNA.



- a) $R_1=(\pm) \text{CH}_3; R_2=\text{CH}_2\text{CHCH}_2; R_3=\text{H}$ (Mistura racêmica)
 b) $R_1=(+)-(S)\text{-CH}_3; R_2=\text{CH}_2\text{CHCH}_2; R_3=\text{H}$ (Isômero +*S*)

102



- a) $R_1=(\pm) \text{CH}_3; R_2=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2; R_3=\text{H}$ (Isômero +*S*)
 b) $R_1=(+)-(S)\text{-CH}_3; R_2=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2; R_3=\text{Cl}$ (Isômero +*S*)

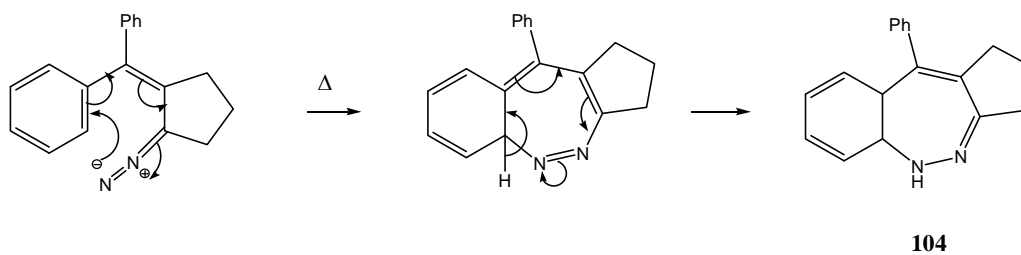
103

Kukla e seus colaboradores,^[46] continuaram o mesmo estudo de Pauwels,^[45] e concluíram que, sem exceção, as benzodiazepino-tionas **103** demonstraram ser sempre mais potentes que as correspondentes benzodiazepinonas **102**, e ao substituir o átomo de enxofre por um átomo de selênio, essa potência aumentava ainda mais.

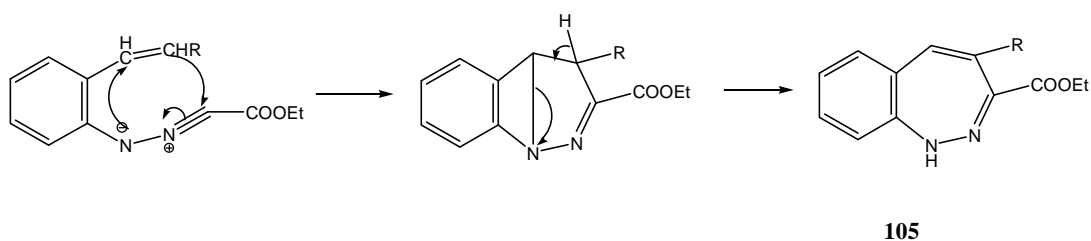
1.6- Alguns métodos de síntese de benzodiazepinas

Tendo em conta as importantes aplicações de compostos do tipo benzodiazepinas, vários cientistas têm dedicado o seu trabalho de investigação à procura e/ou aperfeiçoamento de rotas sintéticas eficientes destes compostos. Neste trabalho far-se-á uma ligeira abordagem a alguns desses métodos.

Dos diferentes tipos de benzodiazepinas anteriormente referidos, as menos estudadas têm sido as 1,2- e 1,3-benzodiazepinas, por não apresentarem significativa actividade biológica. Encontram-se contudo, exemplos de síntese de 1,2-benzodiazepinas **104** e **105** envolvendo reacções de electrociclização de dienos conjugados contendo dois átomos de azoto ligados entre si (esquema 10 e 11).^[9]

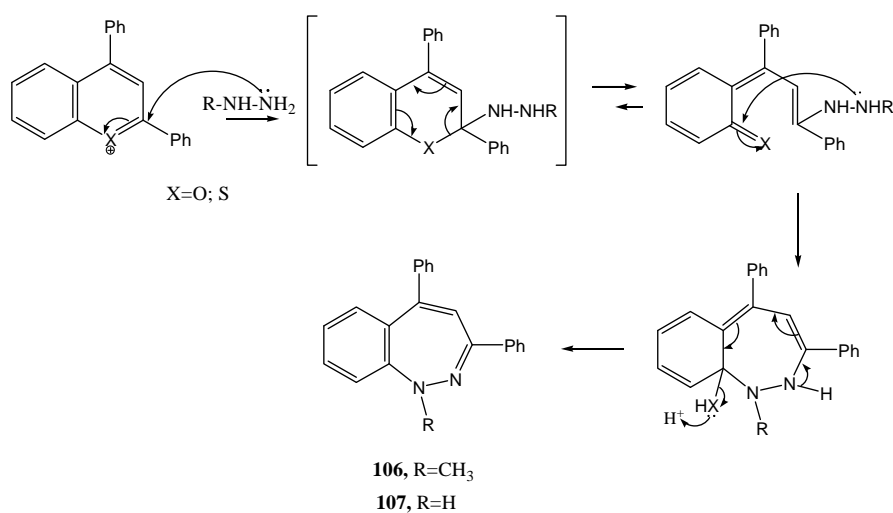


Esquema 10



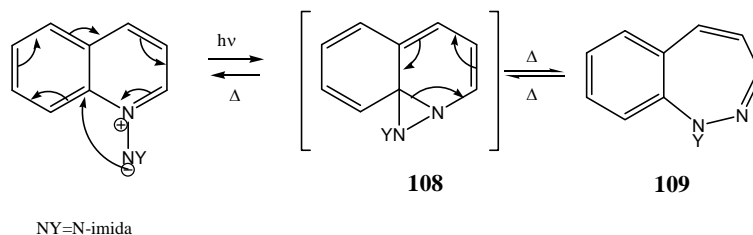
Esquema 11

1,2-Benzodiazepinas **106** e **107** podem também ser formadas através de reacção com sais de hidrazina em meio aquoso (esquema 12).^[8]



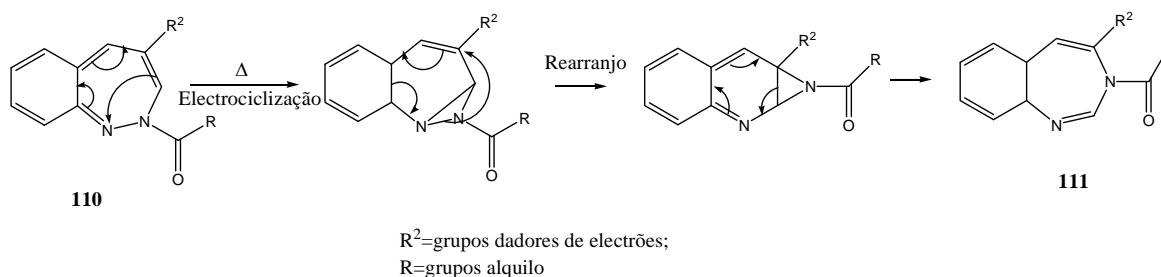
Esquema 12

Por electrociclização de uma *N*-imidopiridina, obtem-se uma 1,2-benzodiazepina **109**, após uma isomerização térmica do intermediário **108** (esquema 13).^[49]



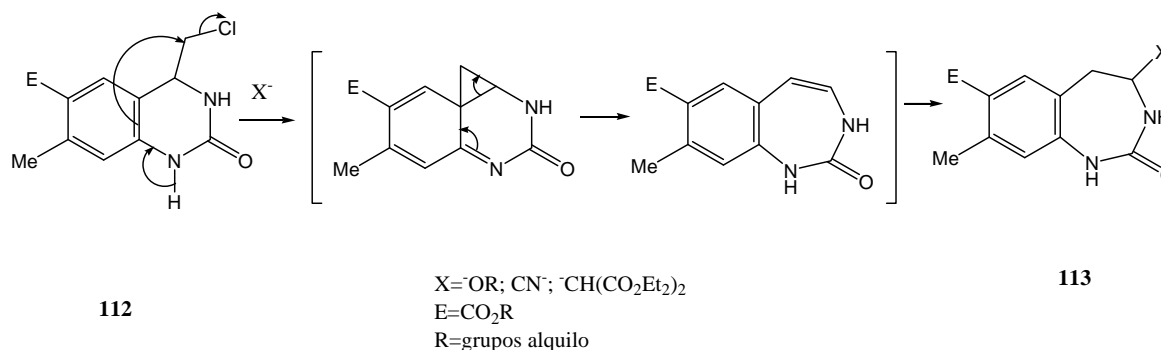
Esquema 13

Um exemplo interessante de uma electroclicização, embora limitada, seguida de um rearranjo de Walk, é o da transformação da 1,2-benzodiazepina **110** em 1,3-benzodiazepina **111** com grupos dadores na posição C-4 do anel B da benzodiazepina, uma vez que grupos dadores favorecem a quebra da ligação N-N, enquanto grupos sacadores de electrões, favorecem a quebra da ligação C-N (esquema 14).^[49]



Esquema 14

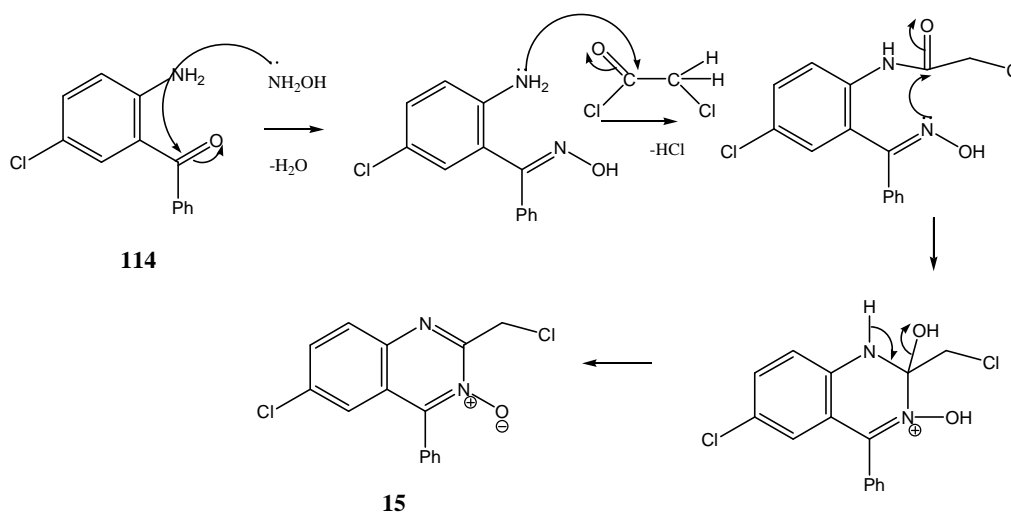
Após o tratamento de derivados de 4-clorometilpirimidina **112** com reagentes nucleófilos, ocorre uma expansão do anel para dar 1,3-benzodiazepin-2-onas **113** (esquema 15).^[49]



Esquema 15

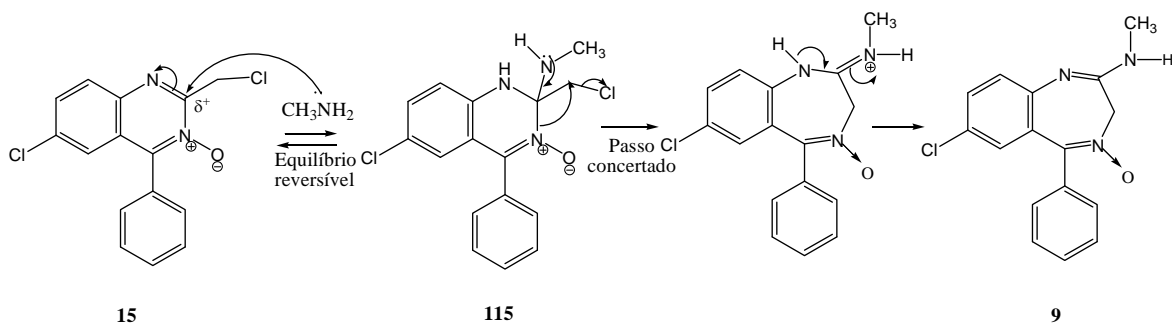
A síntese de 1,4-benzodiazepinas tem suscitado interesse desde a sua descoberta, no início de 1950. Até à data são a classe que demonstrou maior actividade biológica. Existem um grande número de métodos descrevendo a síntese deste tipo de benzodiazepinas usadas como fármacos.

Como anteriormente referido, o *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina **9**, foi sintetizado por Leo H. Sternbach,^[5] a partir do 3-óxido de quinazolina **15**. Contudo, a síntese do *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina pode ser iniciada por tratamento da 5-cloro-2-aminobenzofenona **114** com a hidroxilamina. A amina assim obtida é tratada com o cloreto etanoílo que reage com o grupo amina, originando o *N*-óxido de quinazolina **15** (esquema 16).^[8]



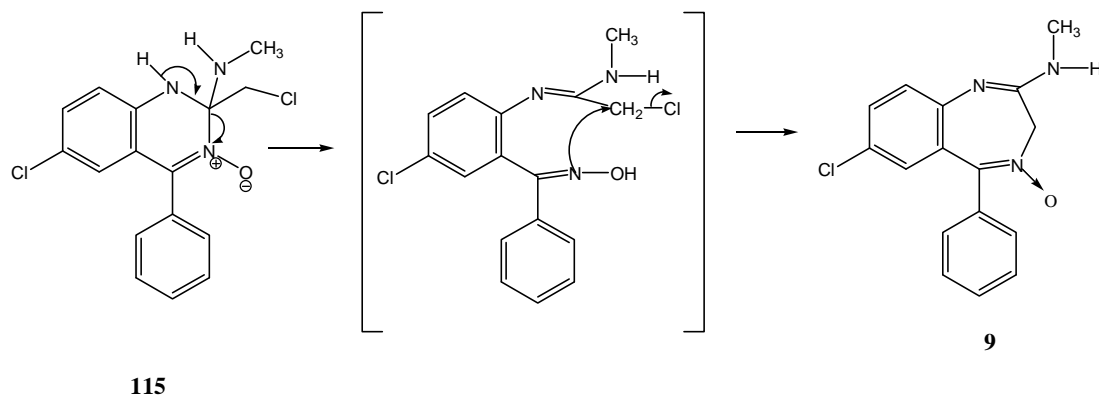
Esquema 16

Em seguida, após formação da quinazolina **15**, a síntese do *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina **9** prossegue por expansão do anel. No primeiro passo, a metilamina ataca o 3-óxido de quinazolina **15** no carbono 2, em vez de substituir o átomo de cloro como seria de esperar. O intermediário obtido **115** sofre um rearranjo, transformando-se na 1,4-benzodiazepina **9** (esquema 17).^[5]



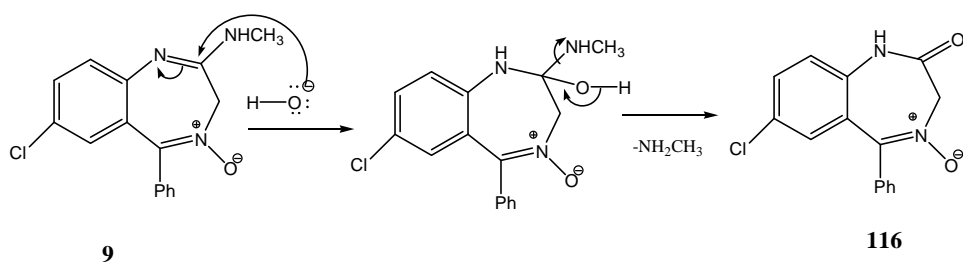
Esquema 17

Sternbach^[5] referiu que para além deste rearranjo (esquema 17), o intermediário **115** poderia alternativamente sofrer outro tipo de rearranjo que consiste na abertura do anel da quinazolina, havendo em seguida fecho do anel por ataque da amina ao carbono electrofílico com libertação do átomo de cloro (esquema 18).



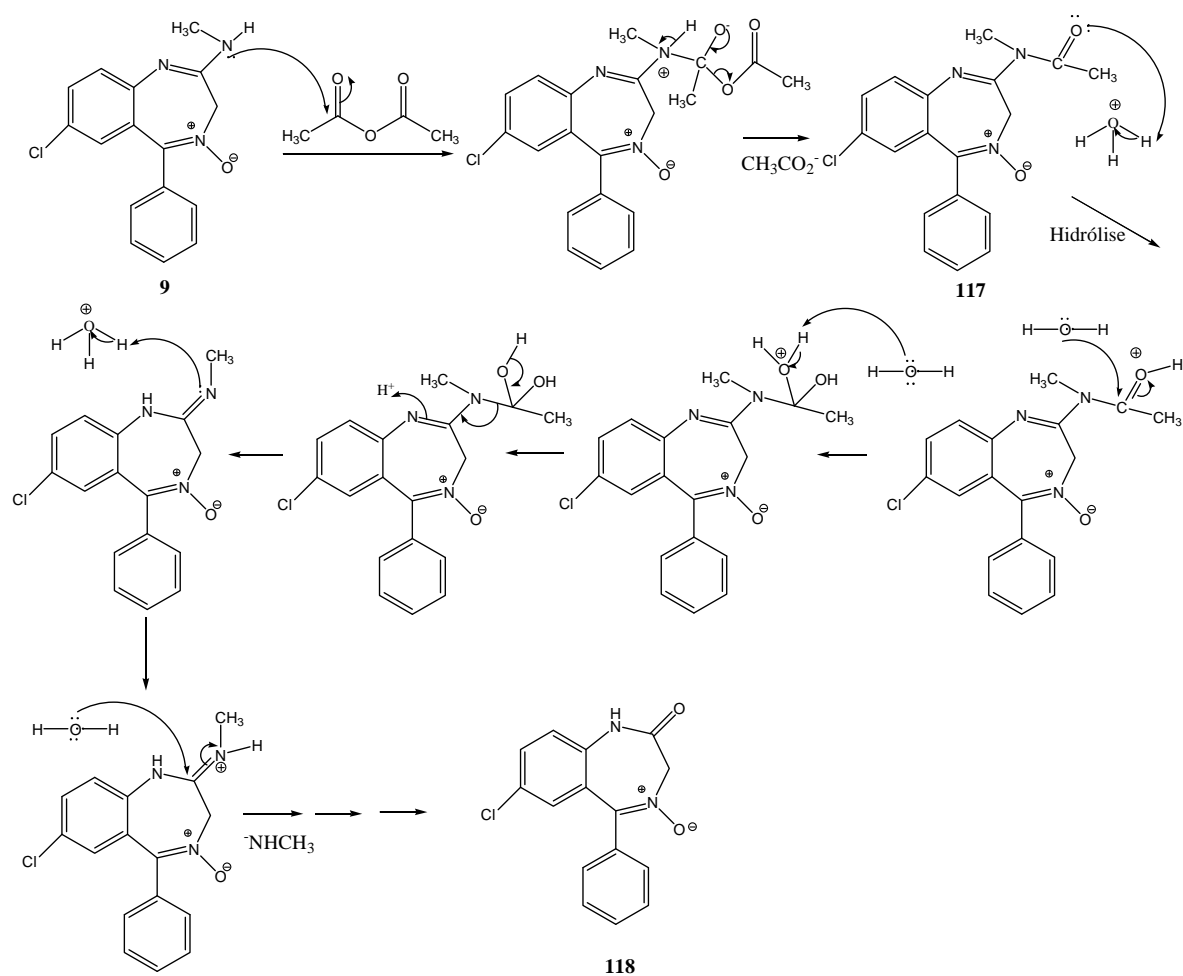
Esquema 18

Por hidrólise em meio alcalino, o composto **9**, pode dar origem à nitrona **116** (esquema 19).^[8]



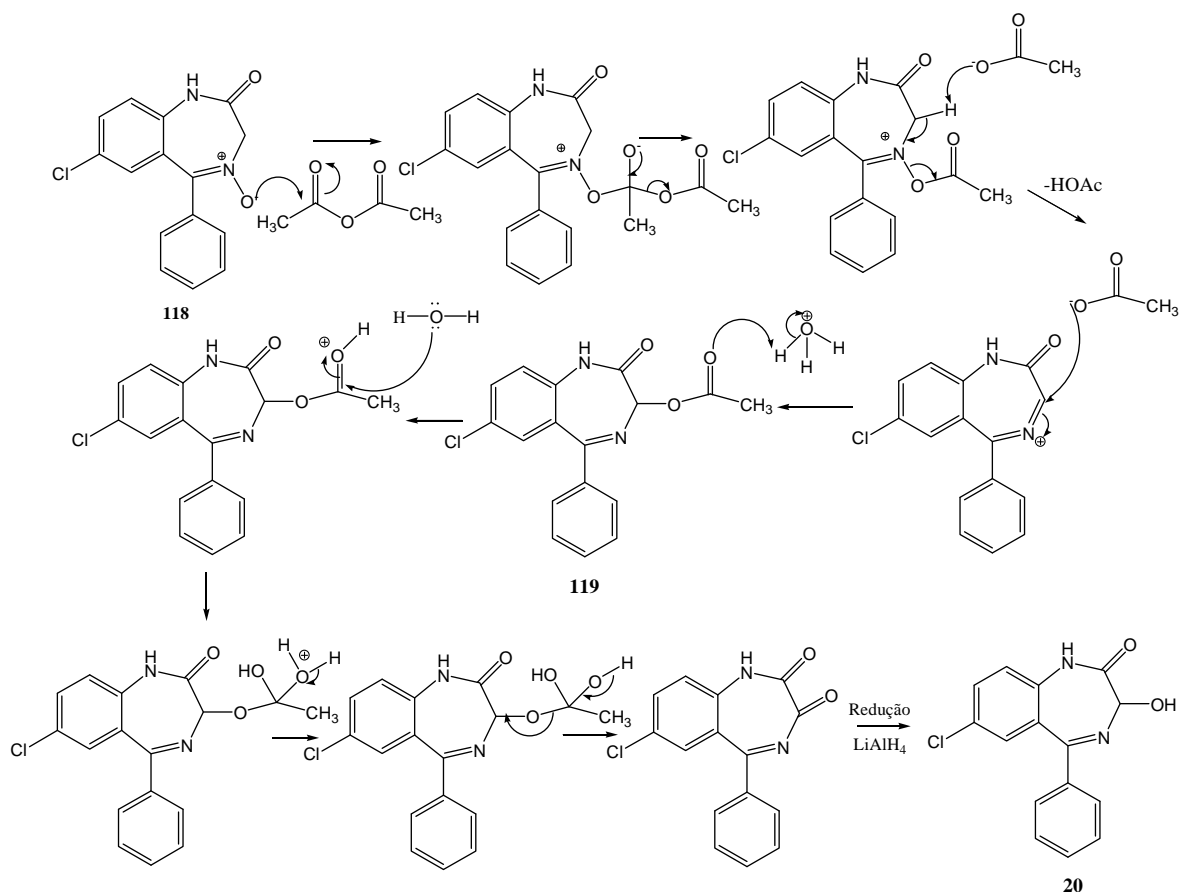
Esquema 19

A 1,4-benzodiazepina **9** é usada como precursor de outras benzodiazepinas, como é o caso da nitrona **116**, embora o mais emblemático seja o oxazepam **20**. Este é obtido por tratamento do *N*-óxido de 1,4-benzodiazepina **9** com Ac_2O , formando um derivado *N*-acetilado **117**, que por hidrólise em meio ácido, origina a lactama **118** (esquema 20).^[49]



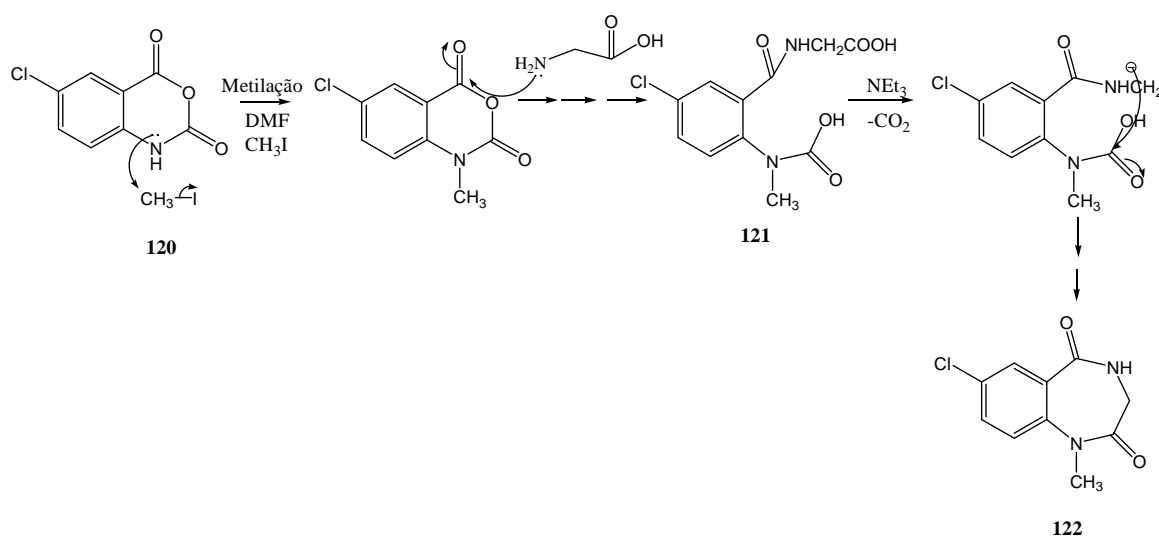
Esquema 20

A lactama **118** sofre rearranjo de Polonosvsky.^[50] Este consiste no tratamento com anidridos ou cloretos de ácido, originando um derivado 3-acetóxido **119** que por hidrólise e consequente redução origina o oxazepam **20** (esquema 21).^[53]



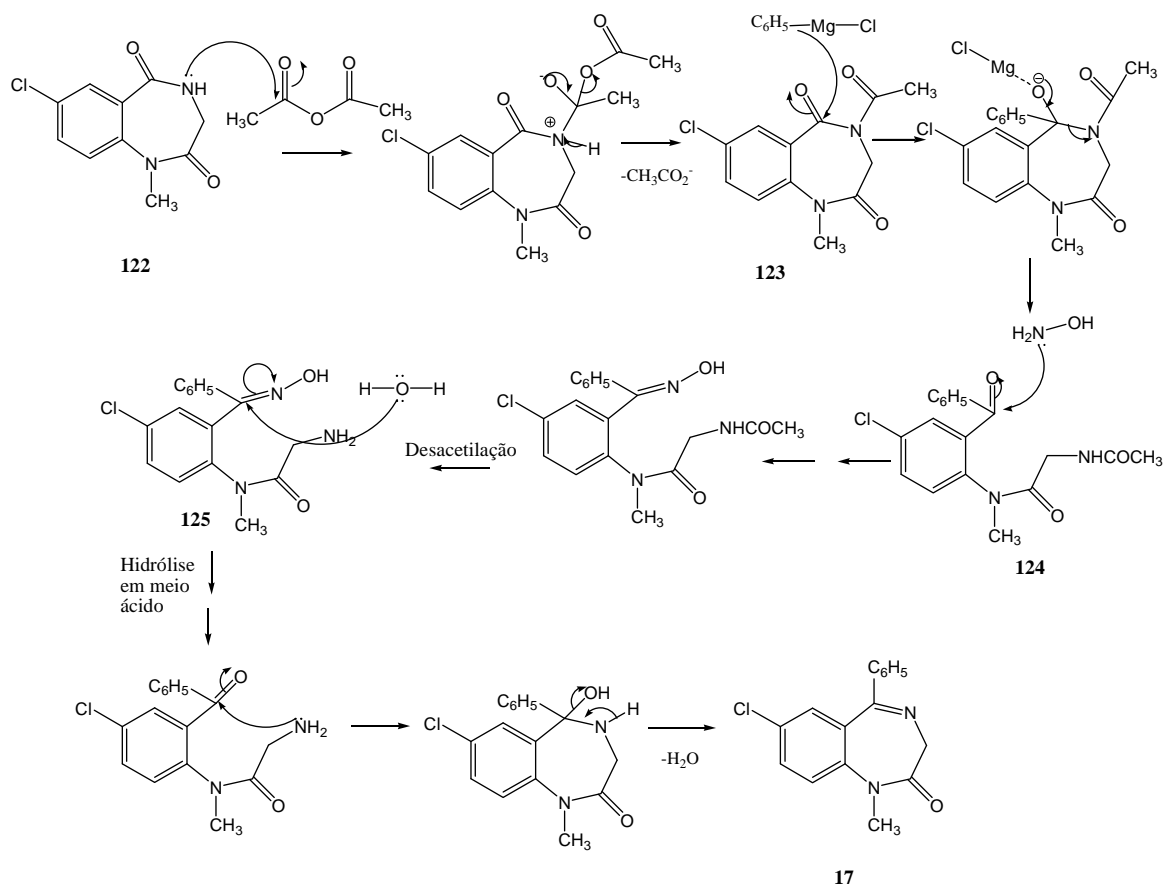
Esquema 21

Gates em 1980^[51] delineou uma nova síntese para a obtenção do já anteriormente sintetizado diazepam **17**. Segundo Gates, a síntese pode ser iniciada por metilação do átomo de azoto do 5-cloro anidrido isatóico **120** e consequente ataque do grupo amino da glicina, a um dos carbonos carbonílicos, originando o ácido amino-hipúrico **121**. Por adição de uma base fraca, a glicina descarboxila e por ciclização forma-se a 1,4-benzodiazepin-2,5-diona **122** (esquema 22).



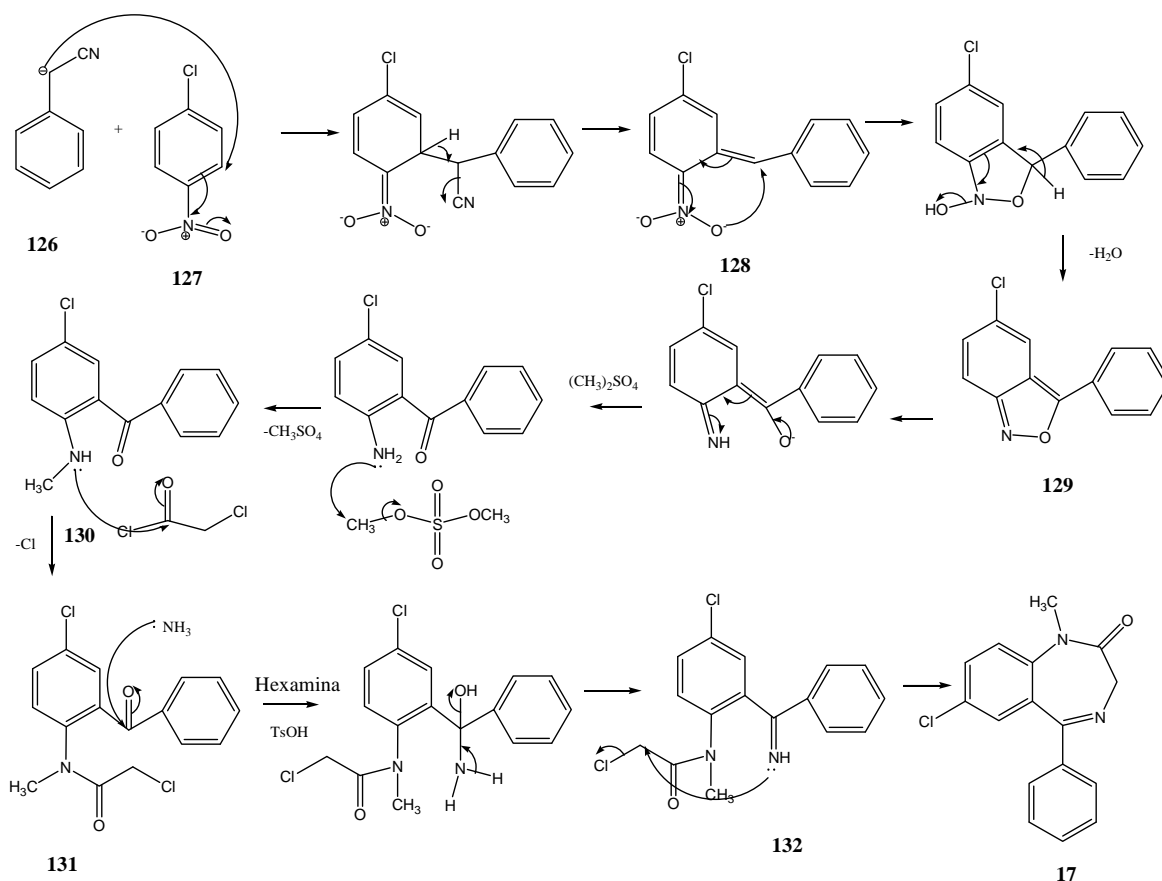
Esquema 22

A acetilação de **122**, com anidrido acético origina o derivado 4-acetilado **123**. Em seguida, este derivado acetilado sofre o ataque de um reagente de Grignard na posição 5 do anel da benzodiazepina, dando origem à 5-cloro-2-[(*N*-acetilglicil)metilamina]-benzofenona **124**. Ao ser tratada em excesso de hidroxilamina origina a desacetilação levando à formação do composto **125**, que por hidrólise em meio ácido, dá origem ao diazepam **17** (esquema 23).



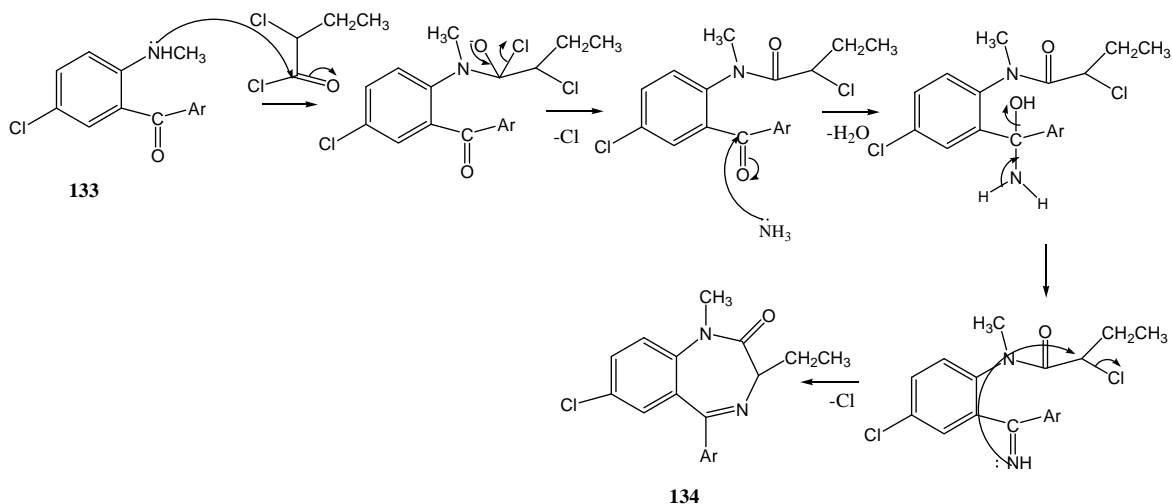
Esquema 23

Gates,^[51] e Pallazo e seus colaboradores^[52] conseguiram proceder à síntese do diazepam **17** de outra forma. Numa solução de hidróxido de sódio, 2-fenilacetnitrilo, existe na forma do seu correspondente anião **126**, que ao reagir na posição 3 do 1-cloro-4-nitrobenzeno **127**, origina o intermediário **128**, que por rearranjo origina o isoxazol **129**. Em seguida, ocorre abertura do anel do isoxazol **129** que por metilação com sulfato de dimetilo dá origem à benzofenona **130**. O grupo amino do composto **130** ao reagir com o carbono carbonílico do cloreto de acetilo dá origem ao composto **131**, que por reacção com amónia dá origem à imina **132** que cicliza com formação do diazepam **17** (esquema 24).

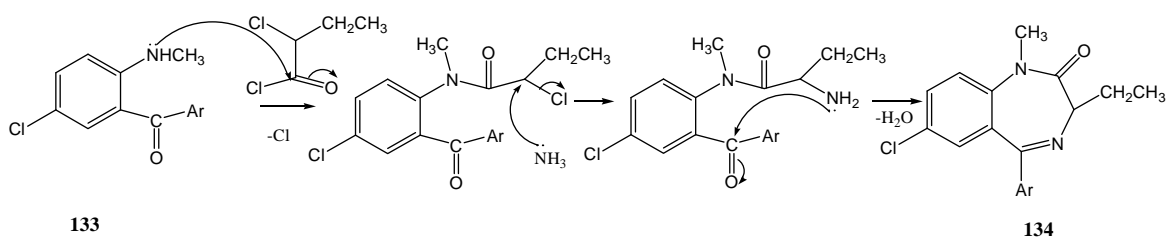


Esquema 24

A 2,3-di-hidro-1,4-benzodiazepin-1*H*-2-ona **134**, é convenientemente preparada por reacção de uma *orto*-aminobenzofenona *N*-acilada **133** com amoníaco. O ataque pode ocorrer tanto no carbono carbonílico, com conseqüente eliminação de água (esquema 25), como no carbono ligado ao átomo de cloro com eliminação deste, por uma reacção de substituição (esquema 26).^[8, 54]

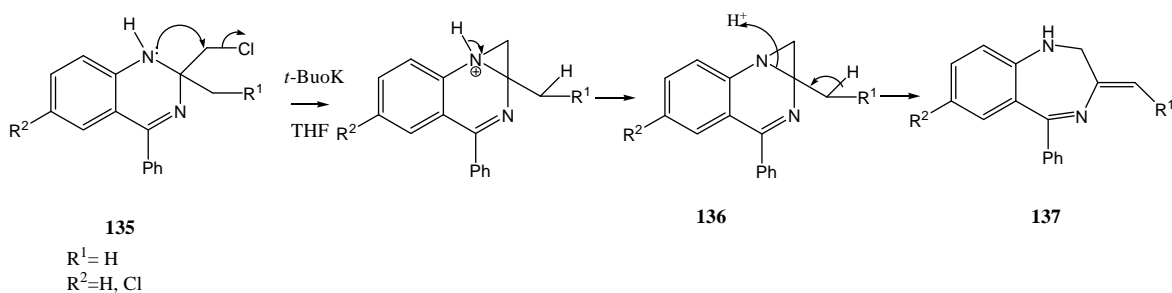


Esquema 25



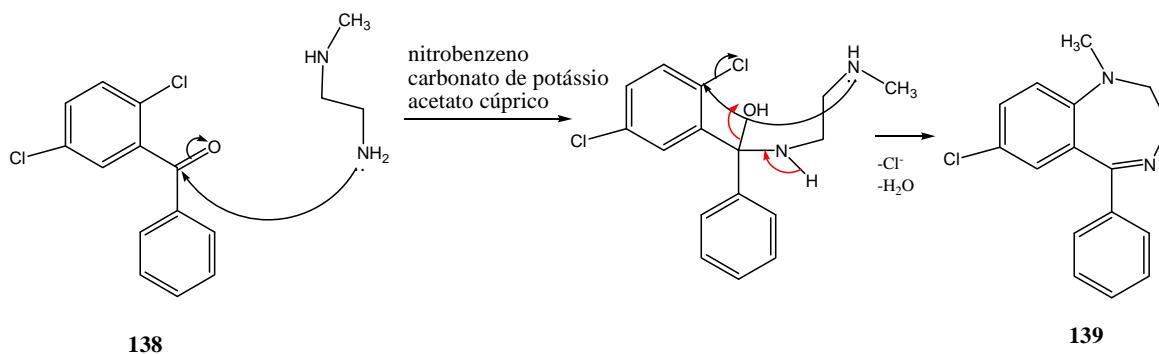
Esquema 26

O mecanismo de formação da 3-metileno-1,2-di-hidro-3*H*-1,4-benzodiazepina **137** ocorre exclusivamente por expansão da quinazolina **135**, que por tratamento com *t*-butóxido de potássio em éter etílico ou tetra-hidrofurano dá origem à aziridina **136**, que se converte na benzodiazepina pretendida por rearranjo (esquema 27).^[53]

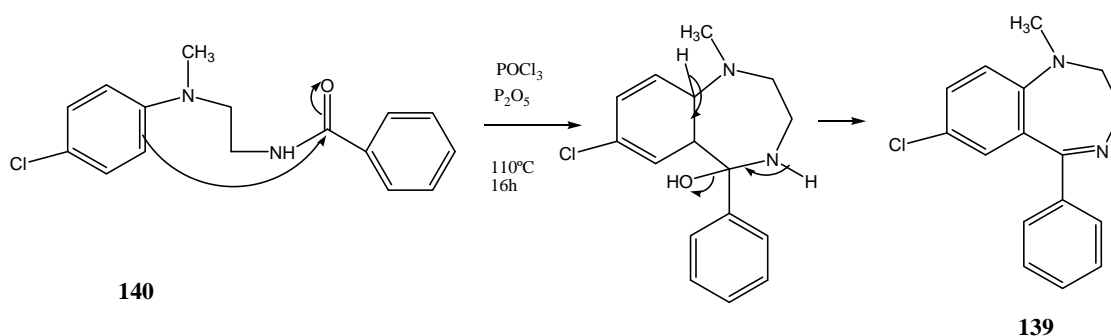


Esquema 27

A partir de compostos do tipo 2-halofenilcarbonílicos **138** é possível obter uma 2,3-di-hidro-1*H*-1,4-benzodiazepina **139**, por ataque do par de electrões desemparelhados de um dos átomos de azoto da diamina ao carbono carbonílico e a altas temperaturas. Em seguida há eliminação de água e ataque intramolecular do grupo amino ao carbono electrofílico, com eliminação de um átomo de cloro (esquema 28).^[53]

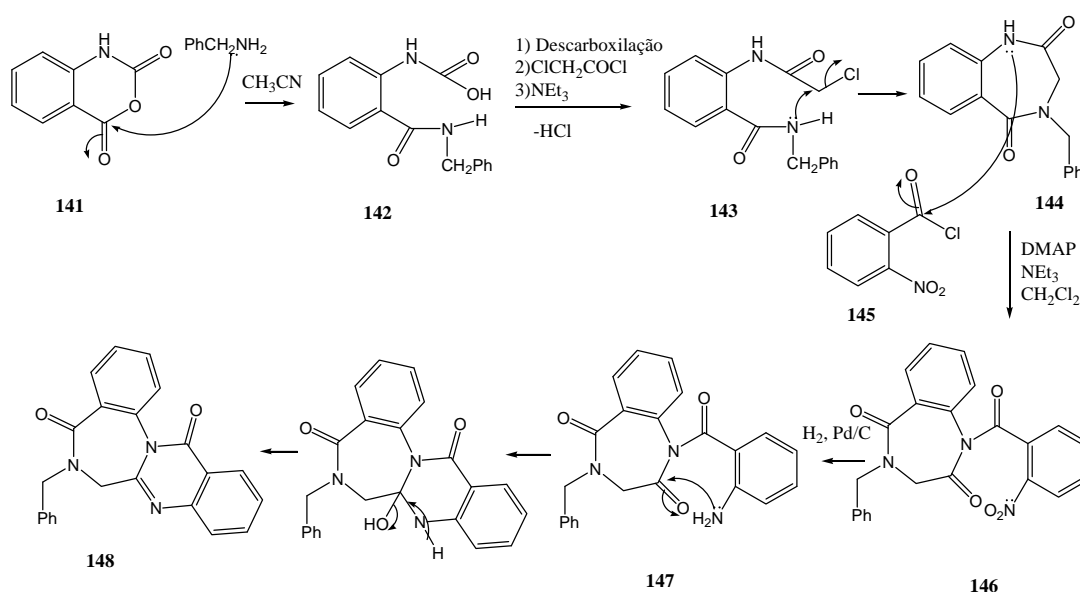


A preparação desta 1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-1,4-benzodiazepina **139** também é possível por tratamento da benzamida **140** com uma mistura de cloreto de fosforilo e pentóxido de fósforo a 110°C. No primeiro passo, ocorre a ciclização da benzamida na correspondente benzodiazepina por ataque intramolecular ao carbono carbonílico, ocorrendo em seguida perda de uma molécula de água em meio ácido (esquema 29).^[53]



A síntese de *N*-benzilesclerotigenina por Al-Said e seus colaboradores,^[55] é semelhante à descrita por Gates,^[51] até à formação do composto **142**. Inicialmente, o

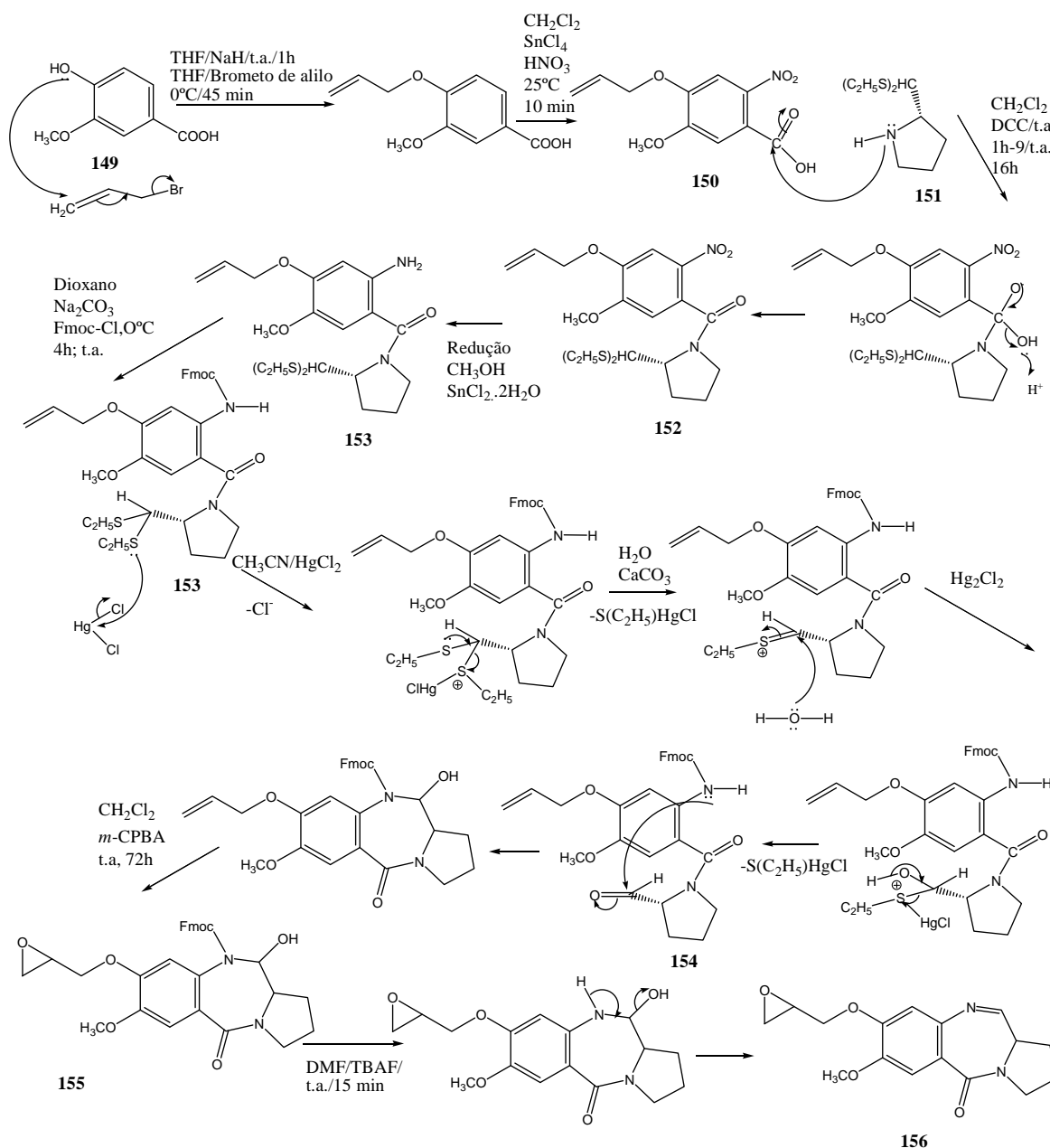
anidrido isotóico **141**, reage com uma amina que o ataca no carbono carbonílico, com formação do intermediário **142**, que após descarboxilação e ataque do grupo -NH₂ ao carbono carbonílico do cloreto de cloroacetilo origina o composto **143**. Em seguida, este cicliza na 1,4-benzodiazepinadiona **144** por tratamento com uma base não nucleofílica. Para obtenção da desejada *N*-benzilesclerotigenina **148** foi necessário adicionar cloreto de 2-nitrobenzoílo **145** a **144**, obtendo-se o composto **146**, que por redução origina o composto **147**. Por fim, este sofre uma ciclização intramolecular e eliminação de uma molécula de água, obtendo-se o composto **148** (esquema 30).



Esquema 30

Wilson e seus colaboradores,^[56] desenvolveram um método de síntese do PBD (pirrol-[2,1-*c*][1,4]-benzodiazepina **156**), a partir do ácido 5-metoxi-2-nitro-4-propeniloxibenzóico **150**. Para tal foi necessário efectuar primeiramente a síntese do ácido pretendido. Os autores apresentaram duas rotas sintéticas eficientes. Uma consiste na protecção do grupo hidroxilo do ácido vanílico **149**, seguida de nitração. A este composto adicionaram o tioacetal dietílico do (2*S*)-pirrolidina-2-carboxaldeído **151** e assim chegaram ao composto nitro-tioacetal **152**, que por redução do grupo nitro a amina se converteu no composto **153**. Procederam em seguida à protecção da amina com Fmoc, seguindo-se a clivagem do grupo dietilacetal e formação do composto **154**, que por ciclização intramolecular e posterior epoxidação, origina a pirrol-1,4-benzodiazepina **155**.

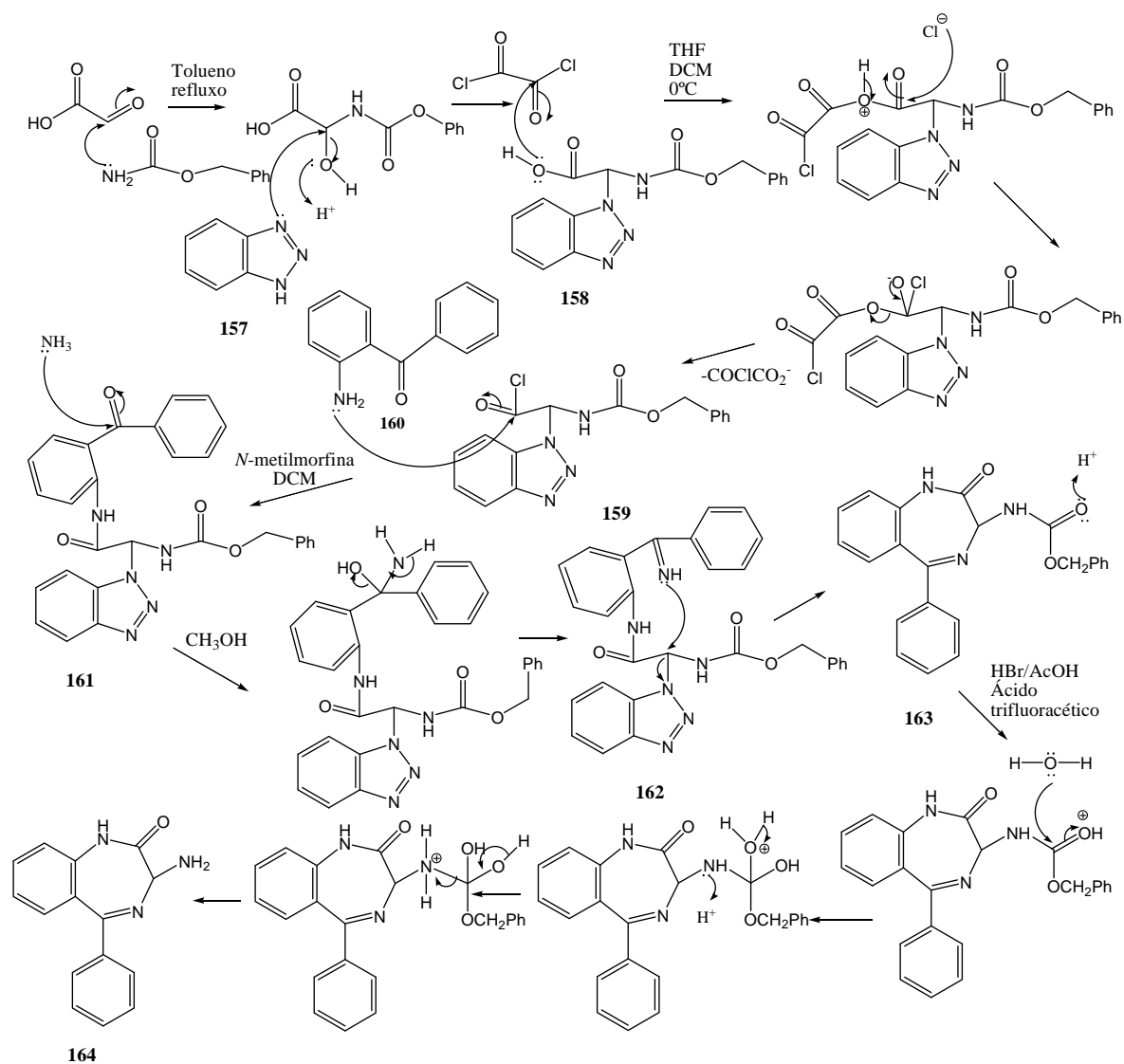
Finalmente por remoção do grupo protector obtém-se o composto desejado **156** (esquema 31).



Esquema 31

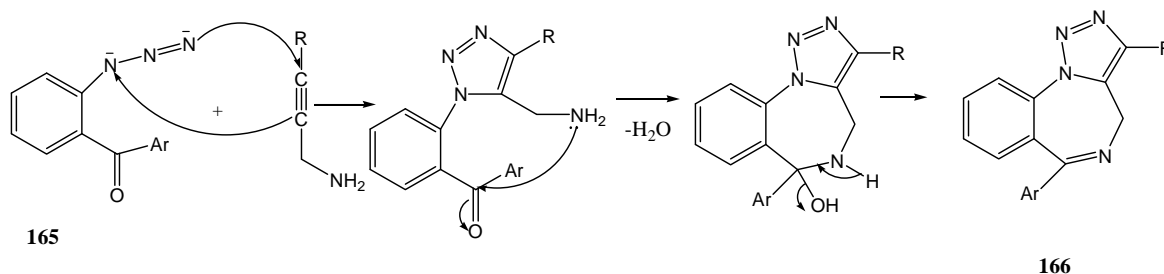
Carter e seus colaboradores,^[48] seguiram o método descrito por Sherrill e Sugg,^[57] a partir do intermediário α -benzotriazol-glicínico **158** para sintetizarem 1,4-benzodiazepinas. Inicialmente Carter partiu do 2-ácido oxoacético que por ataque de uma amina e em seguida do benzotriazol **157**, originou o intermediário **158**. O acoplamento de **158** com

cloreto de oxalilo origina o cloreto de ácido **159** que ao reagir com o grupo amino da aminobenzofenona **160**, forma a amida **161**.^[57] A adição de amoníaco à amida **161** desencadeia uma reacção de aminação que termina com a formação de uma imina **162**, que por sua vez cicliza na benzodiazepina protegida **163**. Por fim, Sherril^[57] para originar a benzodiazepina pretendida **164**, procedeu à remoção do grupo protector, por intermédio de uma típica hidrólise de amidas em meio ácido (esquema 32).



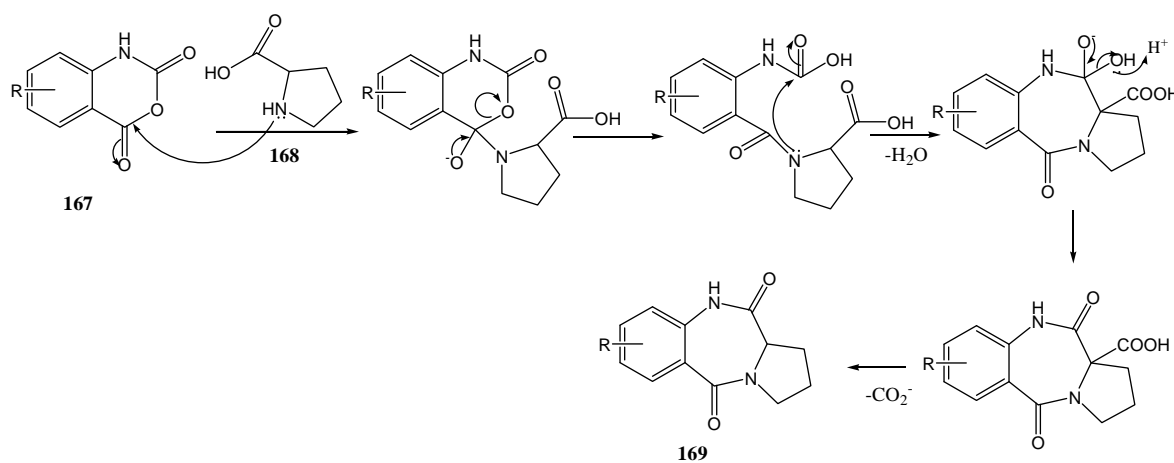
Existem métodos de síntese de 1,4-benzodiazepinas fundidos com outros anéis heterocíclicos. A síntese de [1,2,3]-triazol[1,5-*a*][1,4]-benzodiazepinas **166** é feita a partir

de derivados triazóis, que por sua vez resultam de uma reacção de cicloadição 1,3-dipolar de *orto*-azidobenzofenonas com propargilaminas **165** (esquema 33).^[8]



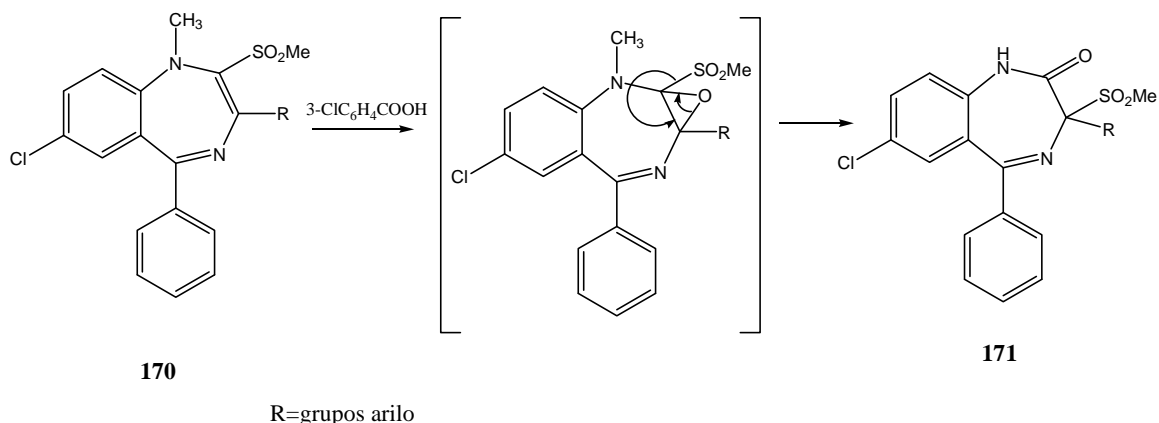
Esquema 33

Pirrol[2,1-c][1,4]-benzodiazepinas **169** são formadas por intermédio de 3,1-benzoxazinadionas **167**, que sofrem um ataque da prolina **168** no carbono carbonílico, havendo eliminação de uma molécula de água, e por fim, uma descarboxilação (esquema 34).^[8]



Esquema 34

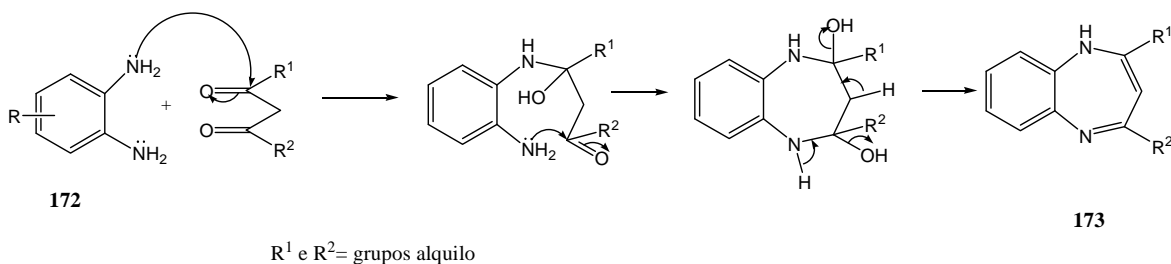
Sulfonas do tipo **170** sofrem um rearranjo por oxidação originando as benzodiazepinas-2-onas **171** (esquema 35).^[53]



Esquema 35

A síntese de 1,5-benzodiazepinas tem surgido mais recentemente, após vários estudos demonstrarem que este tipo de compostos também apresenta uma interessante actividade biológica. Por isso, neste trabalho, pretendeu-se também sintetizar novos compostos deste tipo.

1,5-Benzodiazepinas **173** são usualmente obtidas por condensação entre *ortho*-diaminoarenos **172** com 1,3-dicetonas, havendo inicialmente ataques aos carbonos carbonílicos e em seguida eliminação de moléculas de água (esquema 36).^[8]



Esquema 36

Muitos são os autores que sintetizaram 1,5-benzodiazepinas, tendo como base este método. Contudo existem uma grande variedade de condições para este tipo de síntese: uso de diversos tipos de solventes, tais como, líquidos iónicos [por exemplo, brometo de 1,3-*n*-dibutilimidazol [bbim]Br (IL)]^[55] ou líquidos iónicos contendo prótons acídicos (PAILs) [por exemplo, trifluorometilsulfonato de 1-butil-imidazólio [HBIm]],^[59] etanol,^[48,60-62, 67-68] metanol,^[62] ácido acético glacial,^[63] dicloroetano,^[59, 63] xileno,^[62] benzeno,^[63] TBF,^[65] trifenilfosfato;^[65] uso de diversos catalisadores (líquidos iónicos acídicos e próticos,^[59]

triethylamina,^[60] ácido acético,^[48,60-62] TEBA,^[63] MCPBA,^[63] trifetilfosfina,^[63] iodeto de potássio,^[63] solução de ácido 12-tungstosfórico em sílica (HPW/SiO₂),^[64] zeólitos naturais como catalisadores heterogêneos,^[66] InCl₃^[67] e trifluoreto de boro em éter etílico).^[68] Para além de solventes e catalisadores, é também possível variar outros factores, que por mais pequenos que sejam, podem alterar, e muito, o resultado das reacções. Estas alterações podem estar na quantidade molar dos reagentes em questão, a temperatura, o tempo de reacção, a quantidade de solvente usado, e até quando se muda do tradicional método de aquecimento, para o uso de radiação microondas.

O método de síntese por irradiação com microondas tem a vantagem de ser uma síntese simples e mais rápida sem a necessidade de se usar solventes tóxicos, bases adicionais e ainda obter-se produtos com melhores rendimentos e uma maior selectividade.^[69-75] Desse modo, tem havido um crescente interesse na síntese de benzodiazepinas recorrendo a esta técnica não clássica de aquecimento.

As reacções químicas usando microondas são normalmente mais aceleradas devido à absorção selectiva do microondas por moléculas polares. A velocidade da absorção da energia varia com a constante dieléctrica dos solventes, sendo que no caso de moléculas apolares, essa velocidade de absorção pelo microondas não é tão significativa. A energia térmica é transferida aos solventes não polares por colisões moleculares.^[69]

Mas nem só da polaridade dos solventes, depende a velocidade de absorção. Esta diminui com o aumento da massa molecular do solvente e consequente aumento do ponto de ebulição, contrariamente ao que acontece nas reacções de aquecimento clássico. Esta situação pode ser resolvida diminuindo o volume do solvente no reservatório, ou aumentando a energia do microondas. A radiação do microondas está localizada entre o comprimento de onda das radiações de infravermelho e de rádio.^[69, 73]

Uma das limitações de microondas está relacionada com as reacções em solução, devido à necessidade de elevada pressão e vasos especiais, a qual pode ser superada pelo uso de suportes sólidos, o que facilita as reacções a ocorrerem em vasos abertos e à pressão atmosférica.^[69-75] Os reservatórios devem ser preferencialmente feitos de silicatos de ferro, alumínio e magnésio, de forma a evitar explosões.^[70]

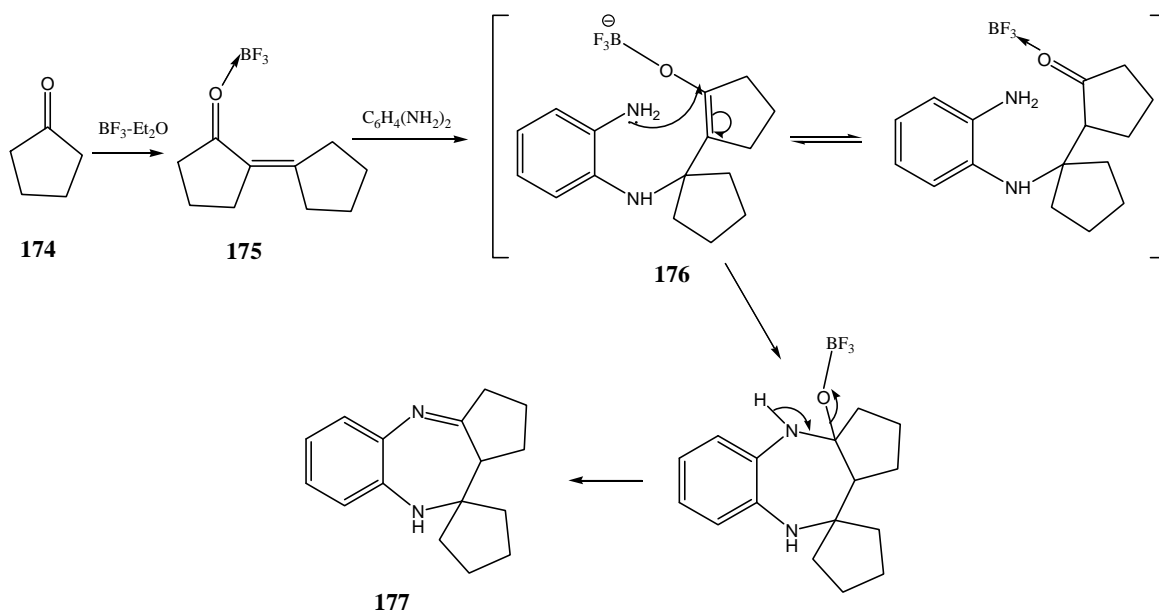
Kidwai e seus colaboradores usaram alumina neutra como suporte sólido.^[76] Muitos outros autores recorreram à técnica de microondas sem o uso de solventes, como Heravi^[77]

usando apenas perclorato de ferro, e Curini^[78] usando apenas triflatos lantanídeos, como triflato de itérbio, Yb (OTf)₃, como catalisadores. Kidwai^[76] usou xileno como solvente sob radiação microondas tendo obtido os mesmos compostos mas em menores rendimentos. Outros autores obtiveram bons resultados na síntese de benzodiazepinas em solução e usando radiação microondas como fonte alternativa de aquecimento.^[79]

Ultimamente, os líquidos iônicos têm sido bastante usados em microondas, uma vez que proporcionam um rápido aumento na temperatura. Conseguem atingir-se os 200°C em poucos segundos, o que é quase impossível em condições clássicas de aquecimento, de acordo com Baghurst e Mingos.^[80]

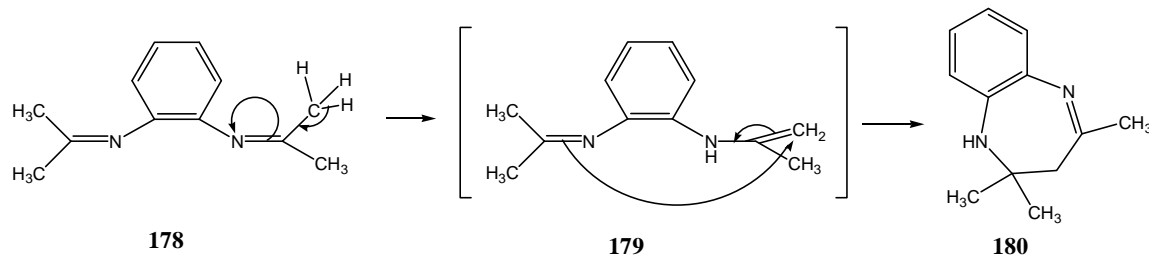
Além do mecanismo mais conhecido para a obtenção de 1,5-benzodiazepinas (esquema 36), outros autores acreditam que a formação destes compostos possa ter outras vias.

Segundo Herbert e seus colaboradores,^[68] a ciclopentanona **174** sofre uma autocondensação em 2-ciclopentilidenociclopentanona **175**, na presença de BF₃-Et₂O, o qual reage com a *orto*-fenilenodiamina originando o intermediário **176**. Em seguida ocorre uma ciclização pelo ataque intramolecular do grupo amino ao carbono eletrofílico com consequente eliminação de HOBf₃, transformando-se na 2,3-di-hidro-1*H*-1,5-benzodiazepina pretendida **177** (esquema 37).



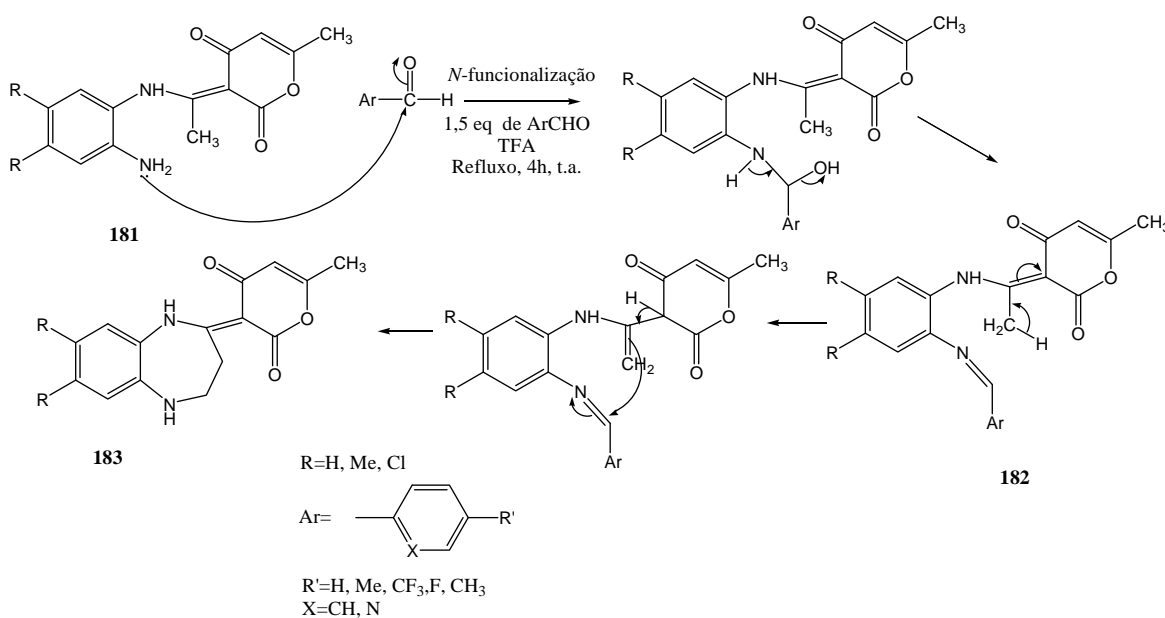
Esquema 37

Diiminas do tipo **178**, podem sofrer rearranjo originando o isômero **179** que por uma ciclização intramolecular converte-se na benzodiazepina **180** (esquema 38).^[49] Este mecanismo também foi proposto por Heravi e seus colaboradores.^[77]



Esquema 38

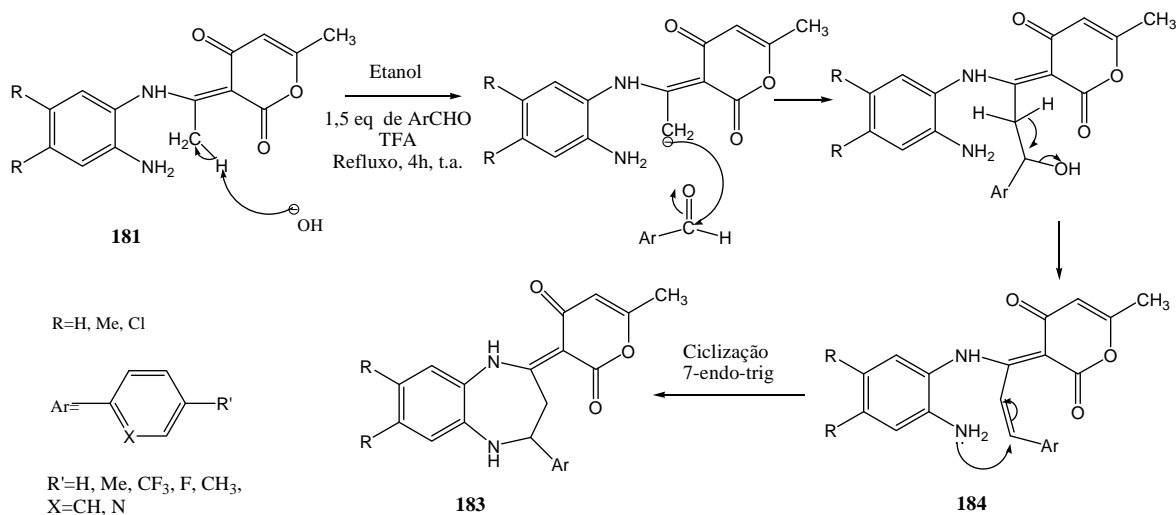
Tijou e seus colaboradores^[81] propuseram dois mecanismos possíveis para a condensação entre *orto*-fenilendiaminas com aldeídos. O primeiro envolve uma reação entre o grupo amino do composto **181** com um dado aldeído, com subsequente perda de uma molécula de água, originando a correspondente imina **182**. A formação da benzodiazepina **183** ocorre através de um processo de ciclização 7-endo-trig (esquema 39).



Esquema 39

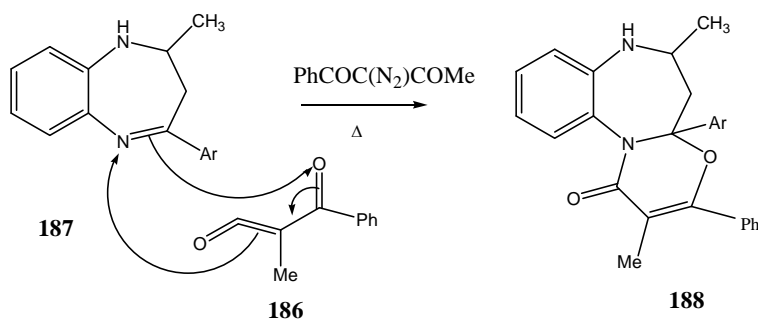
O segundo mecanismo, assume no primeiro passo, o ataque nucleofílico do carbaníon do grupo enamina do composto **181** ao aldeído, resultando no alceno **184** após

eliminação de água. Em seguida, a ciclização 7-endo-trig, resultou na benzodiazepina **183** (esquema 40).

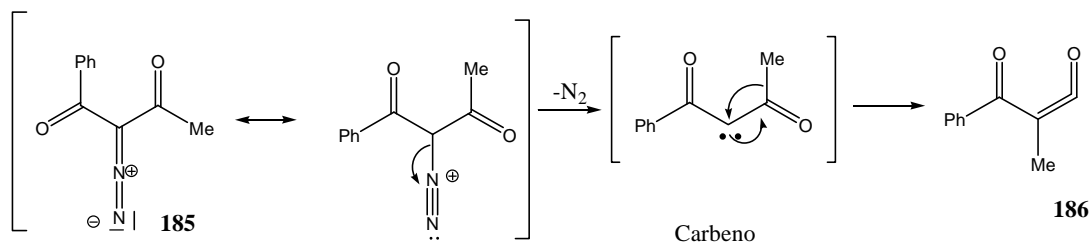


Esquema 40

Xu e seus colaboradores^[62] sintetizaram derivados de 4*a*,5,6,12-tetra-hidro-1*H*,7*H*-1,3-oxazino[3,2-*d*][1,5]-benzodiazepinas **188** através de reacção de Diels-Alder entre 2,3-di-hidro-1,5-benzodiazepinas **187** com o ceteno **186** (esquema 41), que por sua vez foi obtido por rearranjo térmico de Wolff a partir de α -diazó- β -dicetonas **185** (esquema 42).



Esquema 41



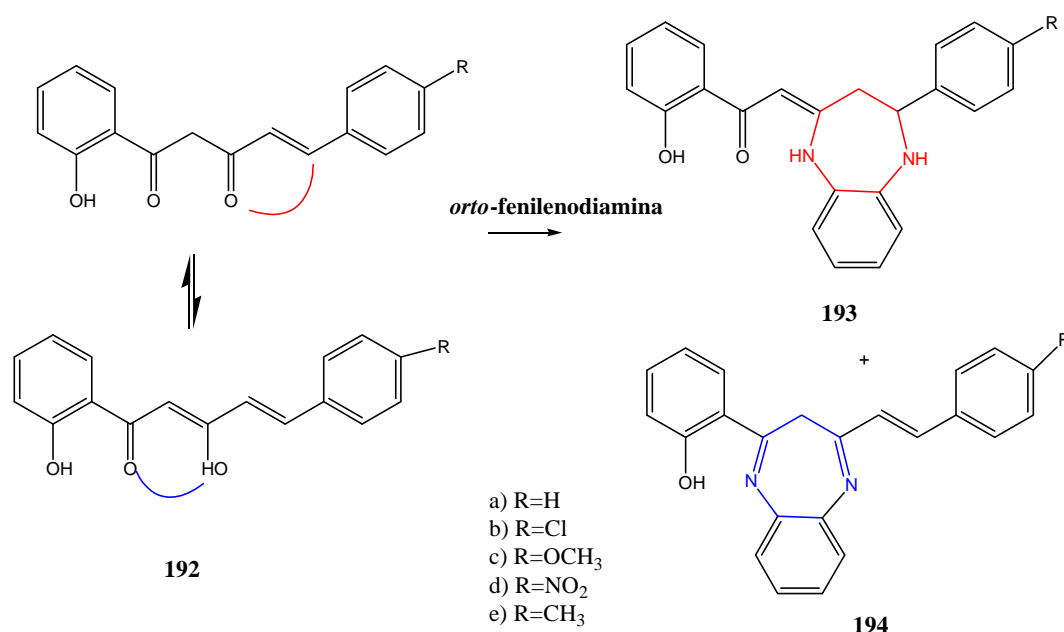
Esquema 42

2-Benzodiazepinas no presente trabalho

2.1- Objectivos

Devido às importantes aplicações biológicas de 1,5-benzodiazepinas, como anteriormente referido, decidiu-se sintetizar novos derivados de benzodiazepinas a partir da reacção entre 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192** e a *orto*-fenilenodiamina. Os objectivos principais são o desenvolver de um novo método de síntese de benzodiazepinas, estudar a reactividade das 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192** com a *orto*-fenilenodiamina e encontrar novos compostos com potencial actividade biológica.

Atendendo ao facto das 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192** apresentarem mais do que um carbono electrofilico, o ataque da *orto*-fenilenodiamina pode ocorrer no carbono C-5 ou no carbono C-1, como indicado no esquema 43.

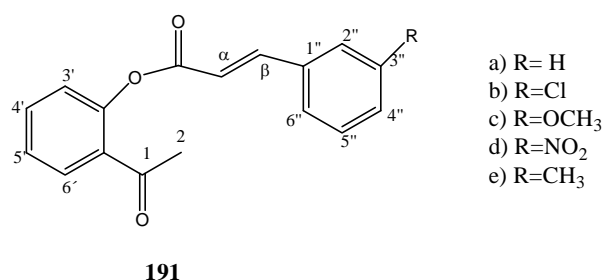


Esquema 43

2.2- Nomenclatura dos compostos apresentados neste trabalho

2.2.1- Nomenclatura de 2'-cinamoíloxiacetofenonas

As acetofenonas monocinamoiladas **191** são compostos intermediários na síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192**. O sistema de numeração e a designação usados neste trabalho são os recomendados pelas regras da IUPAC.^[82,83]



2.2.2- Nomenclatura de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas

As 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192** são os intermediários na síntese de 1,5-benzodiazepinas, cujo sistema de numeração segue as regras da IUPAC para compostos de cadeia alifática insaturada com uma função cetônica.^[82, 83] Estes compostos serão designados como enóis, mas existem em equilíbrio com a correspondente forma dicetônica (figura 2).

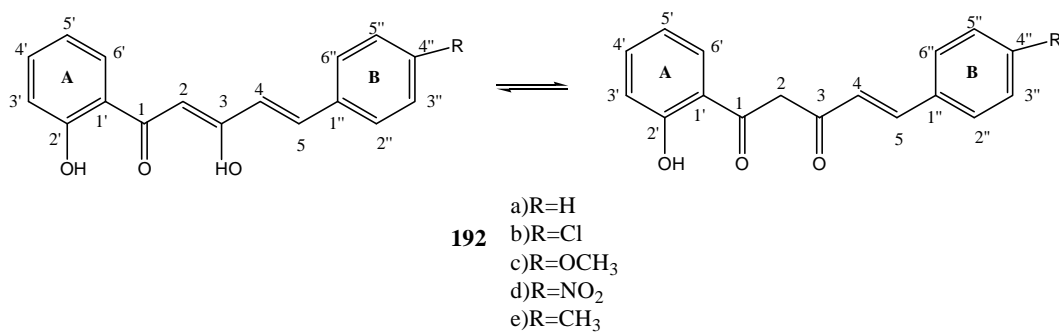
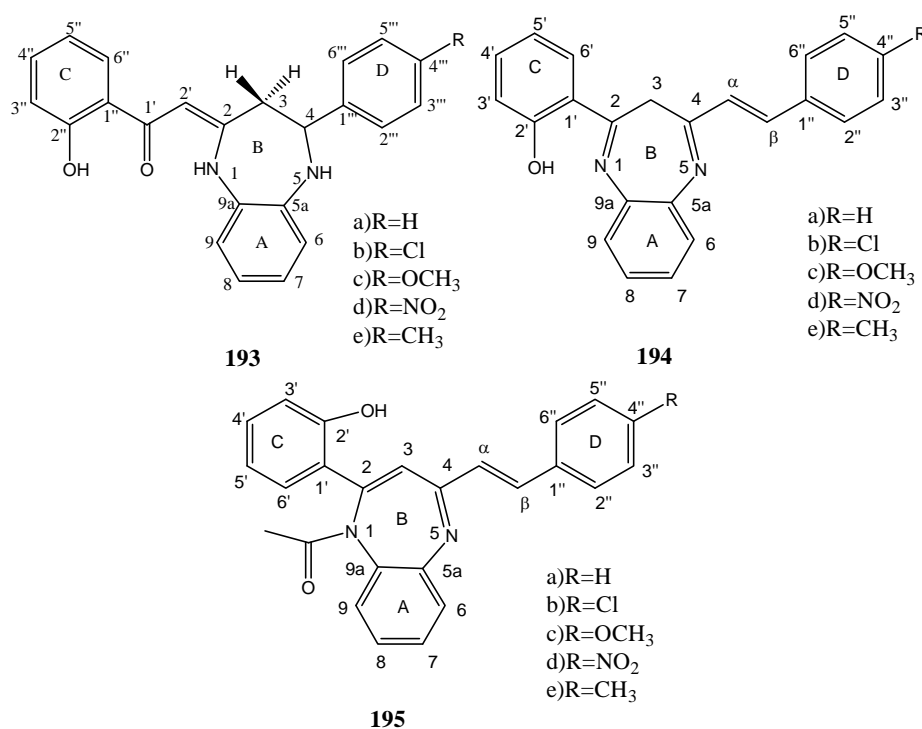


Figura 2- Equilíbrio ceto-enólico dos compostos **192** e correspondente sistema de numeração

2.2.3- Nomenclatura de 1,5-benzodiazepinas

A designação de benzodiazepina resulta da fusão de um anel de 7 lados com 2 átomos de azoto (anel B), denominado de diazepina, com um anel benzénico (anel A).^[8,9,61]

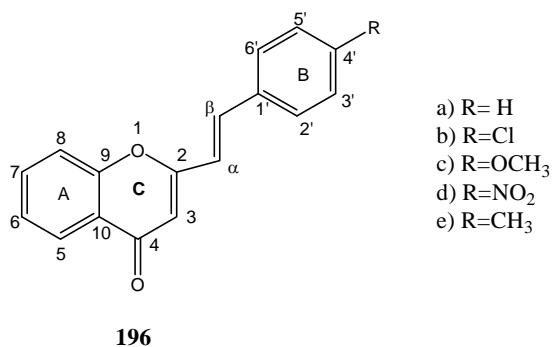
As benzodiazepinas obtidas neste trabalho são compostos com um esqueleto estrutural do tipo 1,5-benzodiazepinas: as 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193**; 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **194** e as 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **195**. O seu sistema de numeração adaptado é o recomendado pelas regras da IUPAC.^[82,83]



2.2.4- Nomenclatura de 2-estirilcromonas

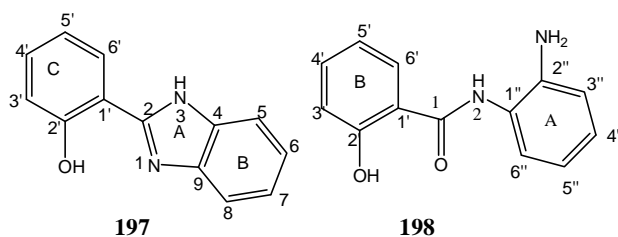
As 2-estirilcromonas **196** são compostos secundários na síntese de 1,5-benzodiazepinas. Estes compostos têm como estrutura básica a cromona à qual está

ligado um grupo estirilo na posição 2. O seu sistema de numeração é o indicado pelas regras de IUPAC.^[83]



2.2.5- Nomenclatura de 2-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo[d]imidazol e N-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida

Os compostos 2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo[d]imidazol **197** e N-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198** foram obtidos como produtos secundários em experiências efectuadas na síntese deste tipo de 1,5-benzodiazepinas. O seu sistema de numeração segue as regras de IUPAC.^[83]

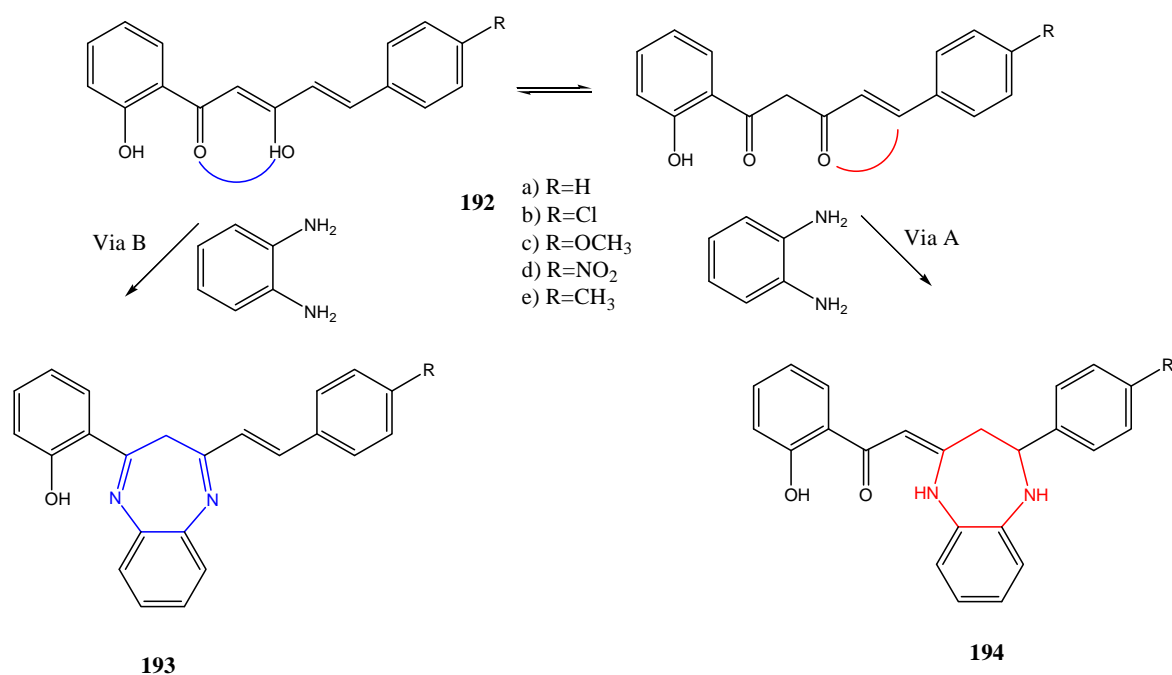


Capítulo 2

Apresentação dos resultados e discussão

CAPÍTULO 2 – Apresentação dos resultados e discussão

Atendendo ao facto das 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192** existirem em equilíbrio com a sua forma di-cetónica (esquema 44), constatou-se que a reacção com a *orto*-fenilenodiamina ocorreu mediante uma reacção típica de uma cetona com um derivado de amoníaco (esquema 44 via B) ou por uma reacção do tipo de adição de Michael (esquema 44 via A). Deste modo, obtiveram-se diferentes tipos de 1,5-benzodiazepinas e foram testadas condições reaccionais que possibilitam a síntese selectiva de cada um dos tipos obtidos.

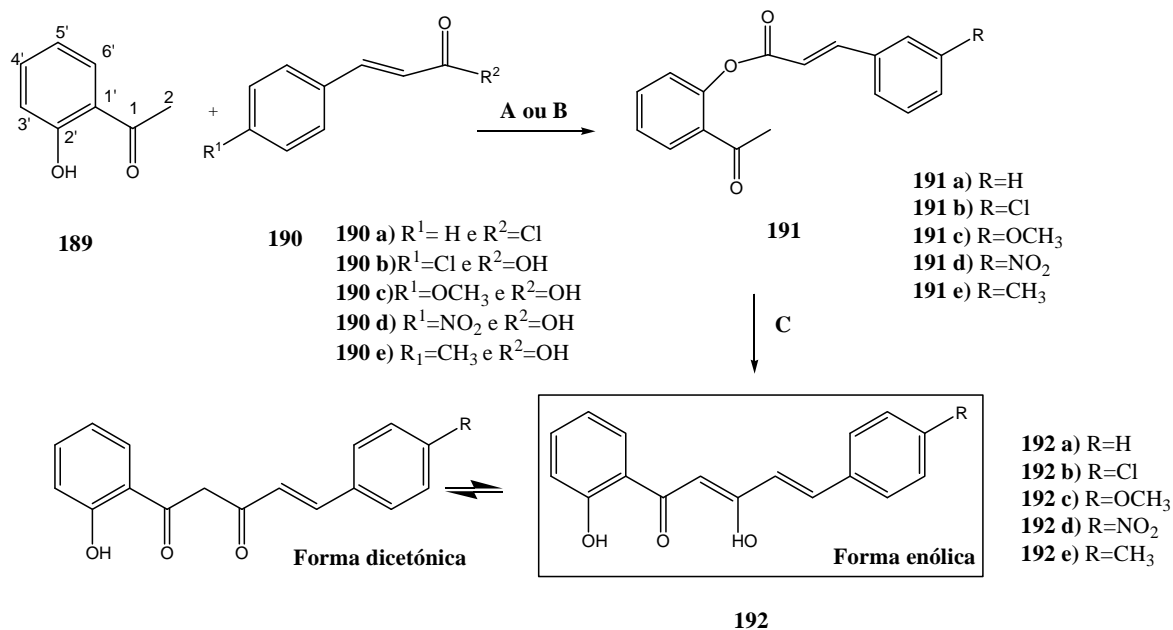


Esquema 44

Ao longo deste capítulo, apresentar-se-ão e discutir-se-ão os resultados obtidos, começando por apresentar os métodos usados na síntese dos precursores, as 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas.

1- Síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas

Os precursores usados neste estudo são as 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192**, que são sintetizadas a partir de 2'-cinamoiloxiacetofenonas **191** (esquema 45).



A- Piridina seca; temperatura ambiente; 15 horas; sob N₂, e usando o composto **190a**, no caso do composto **191a**
 B- Piridina seca; POCl₃; a 50°C; 2 horas; protegido da humidade, no caso dos compostos **191b-e**
 C- DMSO; KOH; temperatura ambiente; 2 horas; protegido da humidade

Esquema 45

Como as 2'-cinamoiloxiacetofenonas não são comercializadas, tiveram que ser sintetizadas, através da reacção de cinamoilação da 2'-hidroxiacetofenona **189** com o cloreto de cinamoílo comercial ou preparados *in situ* a partir de ácidos cinâmicos **190** e cloreto de fosforilo.

Em seguida, a formação das 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192**, ocorre por um rearranjo intramolecular do grupo cinamoílo das 2'-cinamoiloxiacetofenonas **191**. A transposição do grupo cinamoílo da posição 2' para a posição 2 da acetofenona é efectuada por tratamento de uma solução da

2'-cinamofloxiacetofenona em DMSO, com hidróxido de potássio, originando o composto β -dicetônico, que existe em equilíbrio com a forma enólica (esquema 45).^[84]

A análise dos espectros de RMN de ^1H dos produtos obtidos mostra que em solução de clorofórmio deuterado a forma predominante é a enólica, como se pode verificar na figura 3 que ilustra o espectro de RMN de ^1H da 3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192c**.

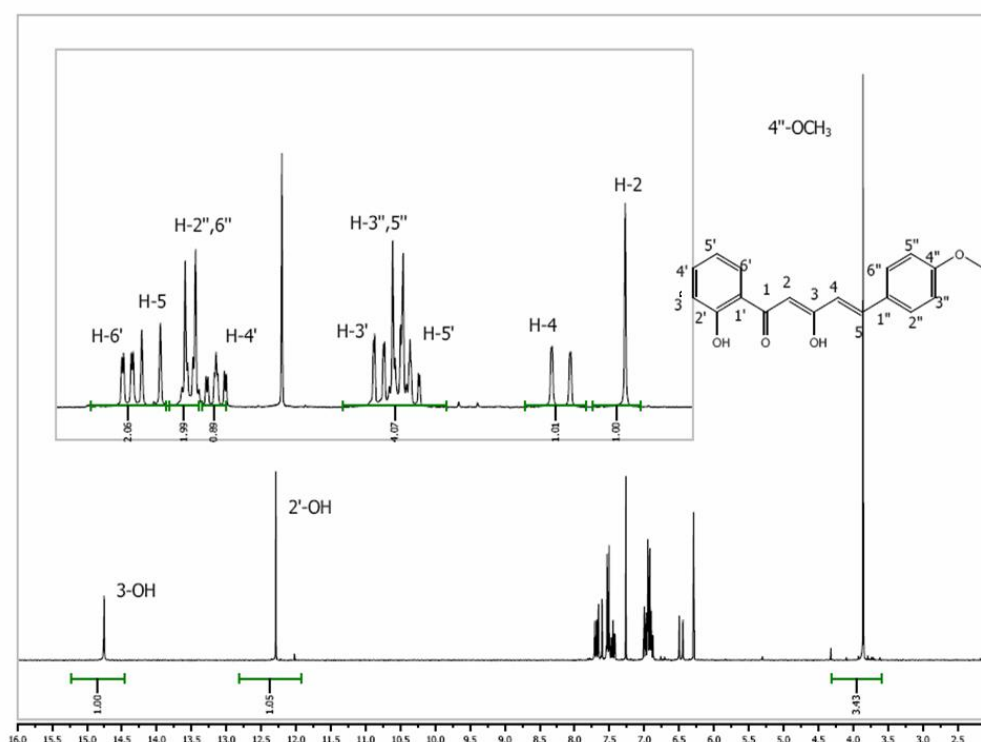


Figura 3- Espectros de RMN de ^1H da 3-hidroxi 1-(2-hidroxifenil)- 5 -(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192c**

Os aspectos deste espectro de RMN de ^1H que tornam evidente que em solução a forma predominante é a forma enólica, são os picos correspondentes aos sinais em forma de singletos dos prótons H-2 e 3-OH, uma vez que o singuleto 3-OH não existiria caso se tratasse da forma cetônica.

Analisando a tabela 1 podemos verificar que todas as 2'-cinamofloxiacetofenonas (**191 a-e**), são obtidas em bons rendimentos, apresentando ligeiras variações com o padrão de substituição. No caso das 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas

(**192 a-e**), podemos constatar que os rendimentos são bons, destacando-se que a presença de um grupo nitro na posição 4'' afecta consideravelmente o rendimento.

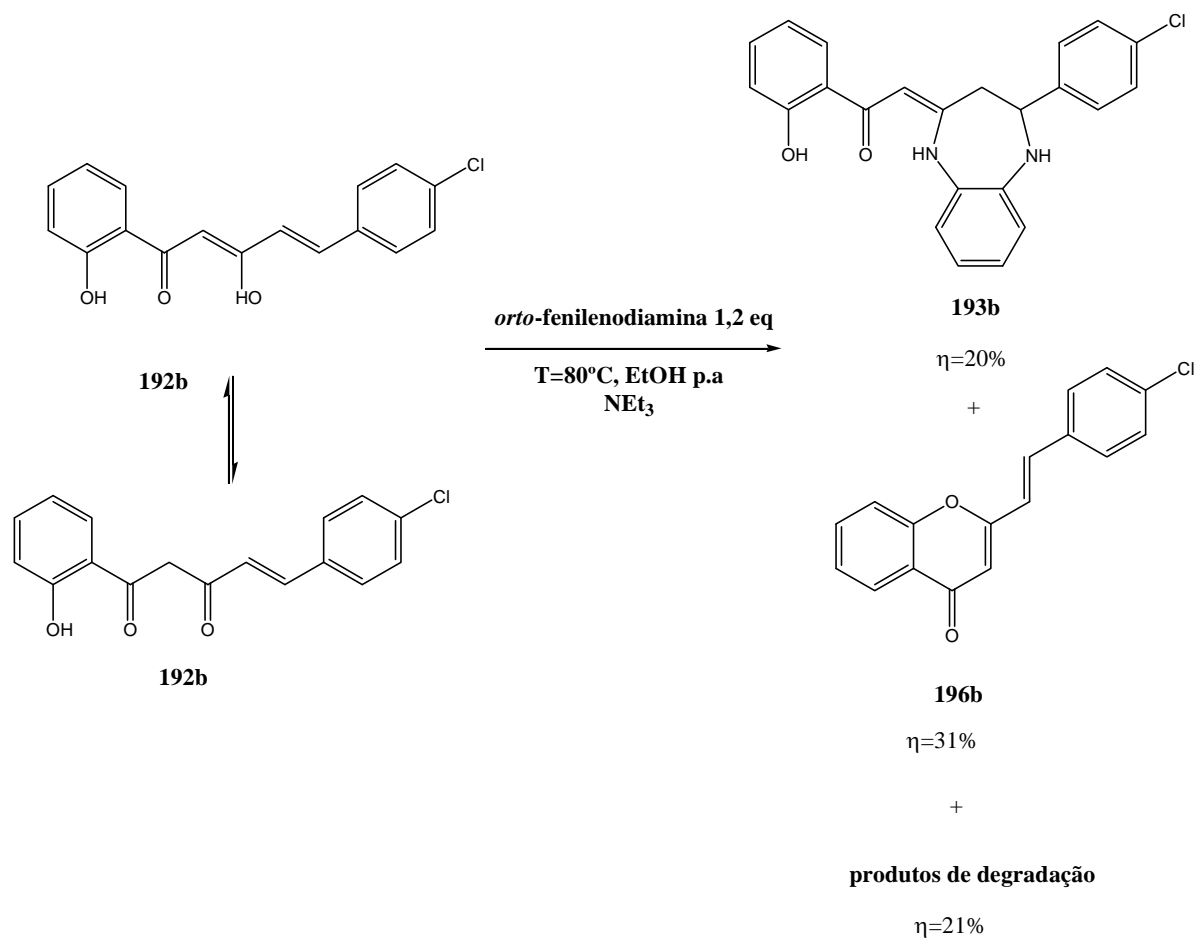
Tabela 1-Rendimentos obtidos na síntese das 2'-cinamofloxiacetofenonas **191a-e** e 5-aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192a-e**

2'-cinamofloxiacetofenonas 191a-e	Rendimento	5-aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)- 2,4-pentadieno-1-onas 192a-e	Rendimento
191a	75%	192 a	78%
191b	80%	192 b	79%
191c	73%	192 c	90%
191d	76%	192 d	47%
191e	81%	192 e	84%

A estrutura de todos estes compostos foi confirmada recorrendo à técnica de RMN de ^1H , e os espectros estão apresentados no anexo 2.

2- Síntese de 1,5-benzodiazepinas no presente trabalho

Iniciou-se o estudo da síntese de 1,5-benzodiazepinas, usando as condições descritas por Rodriguez e seus colaboradores,^[60] e o derivado *para*-clorado como padrão (esquema 46).



Esquema 46

Assim, por tratamento de uma solução de 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b** em etanol com um ligeiro excesso de *orto*-fenilenodiamina e na presença de NEt₃ como base, foi obtida a 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b** identificada por RMN de ¹H (figura 4).

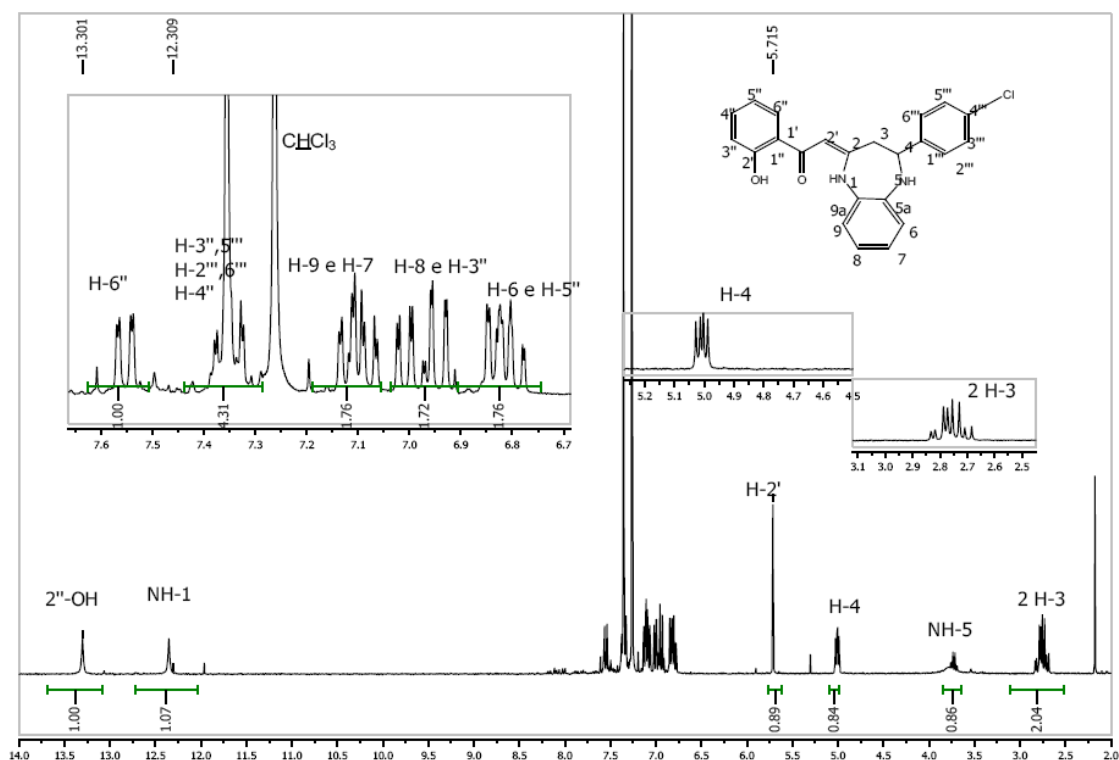


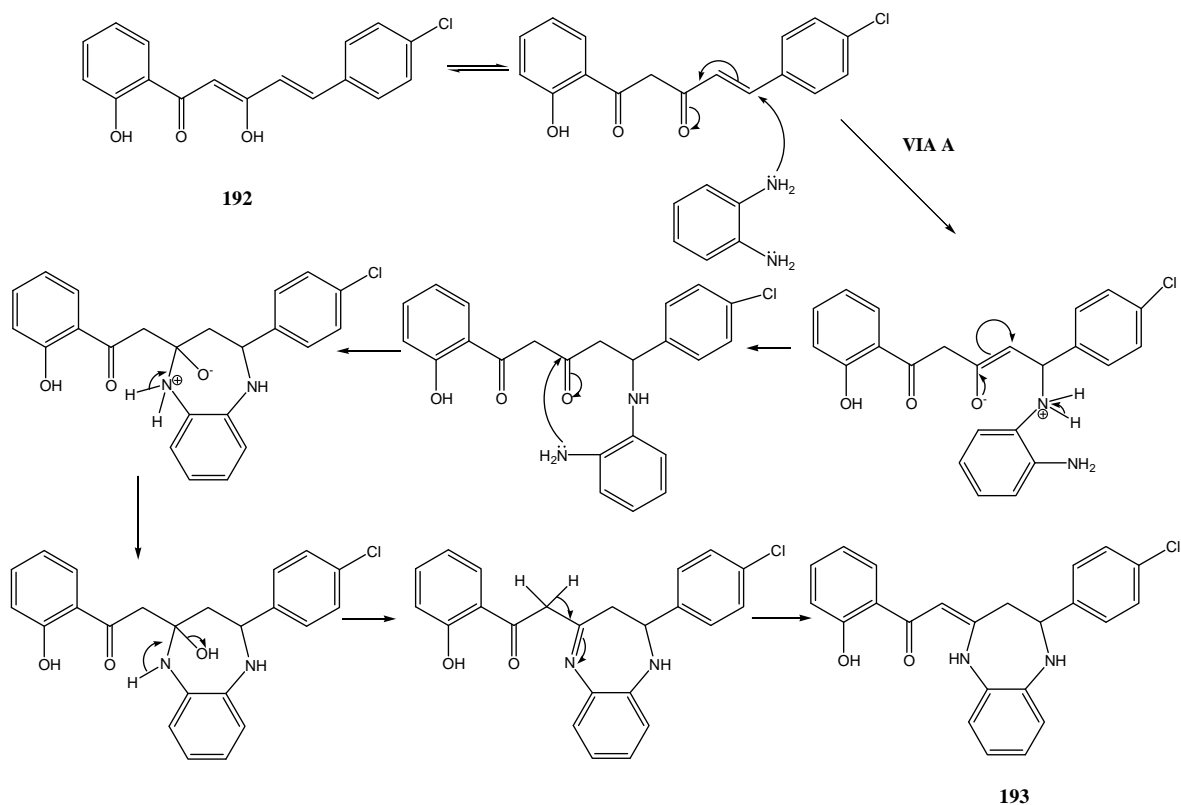
Figura 4-Espectro de RMN de ^1H da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b**

Após análise deste espectro, constatou-se de imediato que se estava na presença de um composto diferente da correspondente 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b**, e que por isso, tinha ocorrido uma transformação. As principais diferenças constatadas referem-se ao desaparecimento dos dois dupletos característicos da configuração *trans* dos carbonos 4 e 5 da dicetona, ao aparecimento de sinais na zona alifática correspondentes aos duplos dupletos dos prótons H-3 (δ 2,72 ppm e δ 2,80 ppm e H-4 a δ 5,01 ppm, e do singuleto alargado do próton directamente ligado ao átomo de azoto 5-NH a δ 3,76 ppm da 1,5-benzodiazepina. Há ainda o facto dos dois singuletos característicos de ligações -OH ou -NH se encontrarem um pouco desviados nos dois espectros. No composto **192b** aparecem a δ 12,21 ppm (2'-OH) e δ 14,61 ppm (3-OH) enquanto que no composto **193b**, os sinais em forma de singuleto aparecem mais próximos, a δ 12,35 ppm (NH-1) e δ 13,30 ppm (2''-OH).

Pela análise deste espectro de RMN de ^1H , poderíamos afirmar que se tratava da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina

193b, contudo, tal só foi confirmado, após análise completa dos espectros de RMN de ^{13}C , HSQC, HMBC, NOESY e ainda por espectrometria de massa, que se discutirá pormenorizadamente no capítulo seguinte.

De acordo com a estrutura desta 1,5-benzodiazepina **193b** obtida, o mecanismo provável para a sua formação é o indicado no esquema 47. Este mecanismo inicia-se pela adição conjugada de um dos grupos amino da *orto*-fenilenodiamina ao carbono 5 da dicetona. Em seguida, há a ciclização intramolecular por parte do segundo grupo amino da *orto*-fenilenodiamina ao carbono carbonílico C-3 da dicetona, com formação duma ligação tipo imina, e subsequente eliminação de água, obtendo-se a 1,5-benzodiazepina após um deslocamento [1,3] de um próton (esquema 47).



Esquema 47

Como este método origina a 1,5-benzodiazepina **193b** em baixo rendimento e há uma elevada degradação, levou-se a cabo um estudo de optimização das condições da

reação. Começou-se pela purificação prévia da *orto*-fenilenodiamina, o que teve um efeito significativo no rendimento do composto **193b** (passou de 9% para 16%) e na diminuição da degradação. Contudo, o rendimento continuava a ser muito baixo e obtinha-se como produto secundário a 2-estirilcromona **196b**, (confirmada por RMN de ^1H , figura 5).

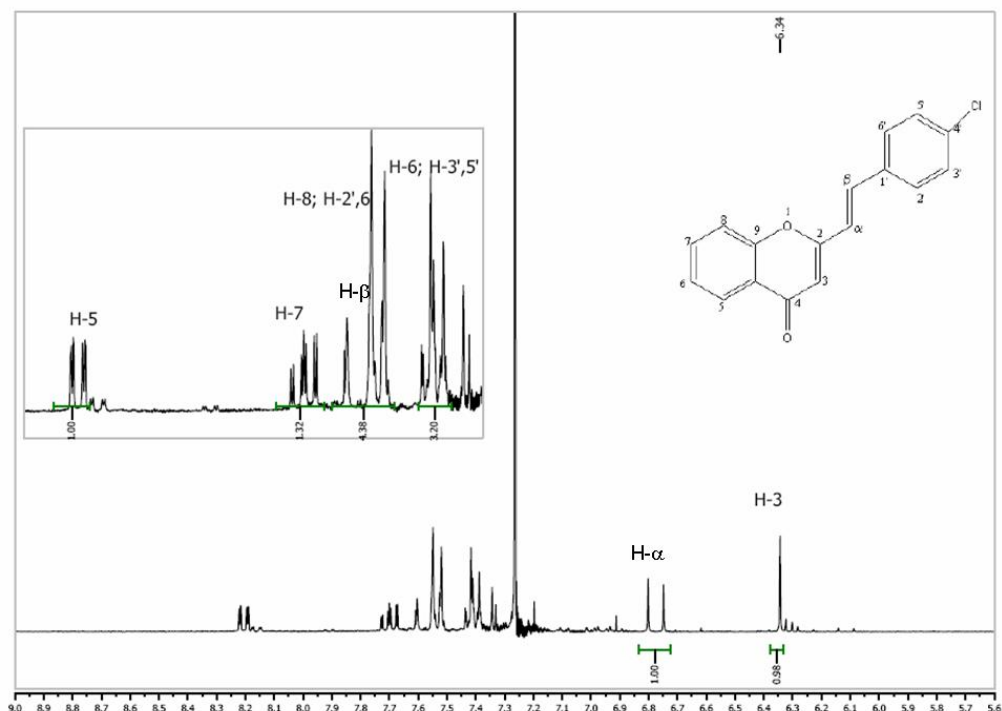
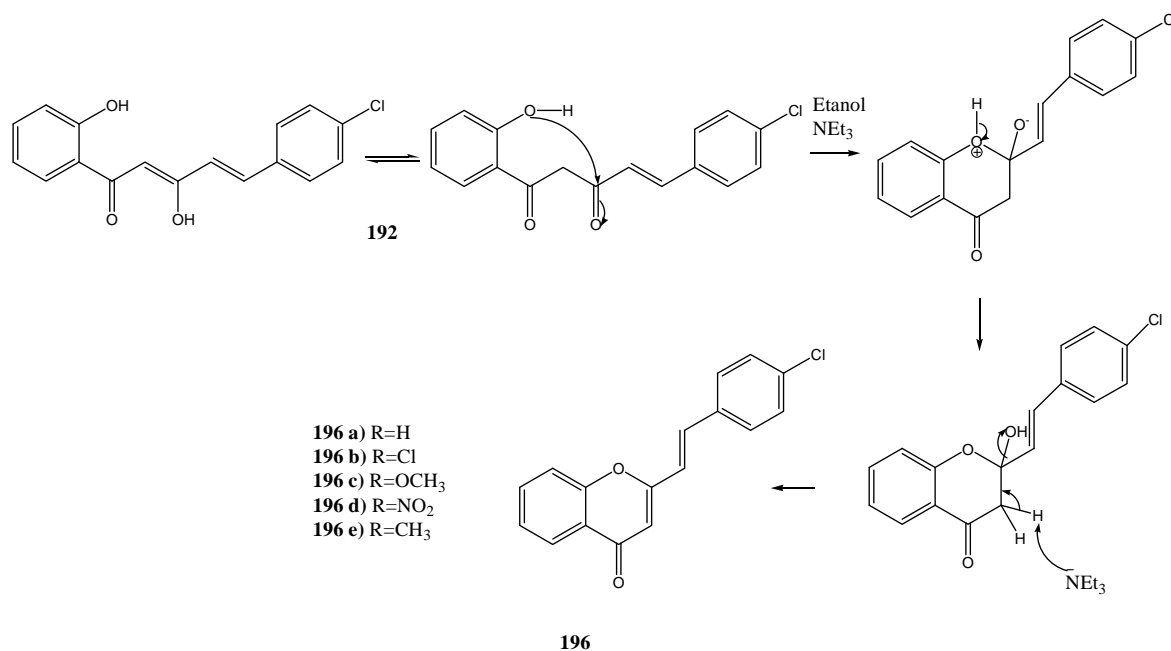


Figura 5-Espectro de RMN de ^1H da 4-cloro-2-estirilcromona **196b**

Do mesmo modo que no caso da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b** se constatou de imediato pela análise do seu espectro de RMN de ^1H que este não era a 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b**; com a 4-cloro-2-estirilcromona **196b** também se concluiu através do seu espectro de RMN de ^1H que este apresentava diferenças não só relativamente ao composto de partida **192b**, como também em relação à 1,5-benzodiazepina **193b**. As diferenças mais salientes apontam para a falta de prótons na zona alifática e a presença de dois dupletos (δ 6,77 ppm e δ 7,58 ppm) referentes a uma ligação com configuração *trans* (isto em relação a **193b**). Quando comparado a **192b**, é importante referir a falta dos dois singletos característicos das duas ligações $-\text{OH}$, e a

presença típica do singuleto devido à ressonância de H-3 a δ 6,34 ppm. A confirmação foi feita por comparação com o espectro de RMN de ^1H já anteriormente caracterizado.^[85]

O mecanismo que justifica o aparecimento das 2-estirilcromonas está representado no esquema 48. Em catálise básica, o mecanismo inicia-se com o ataque intramolecular do átomo de oxigênio do grupo hidroxilo à ligação C=O, ocorrendo a ciclização e formação da cromona, após desidratação.^[86]



Esquema 48

Para além da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b** e da 4-cloro-2-estirilcromona **196b**, verificou-se também a formação de 3-(4-clorofenil)-2-propenoato de etilo **199b**, como produto secundário, como se pôde concluir por análise do espectro de RMN de ^1H (figura 6).

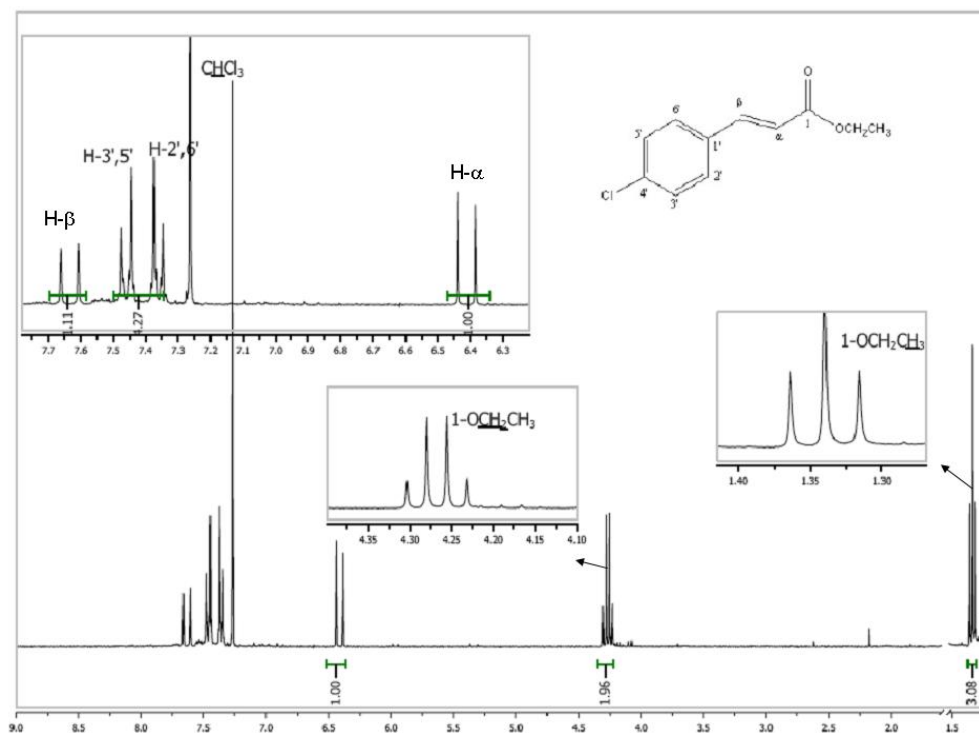
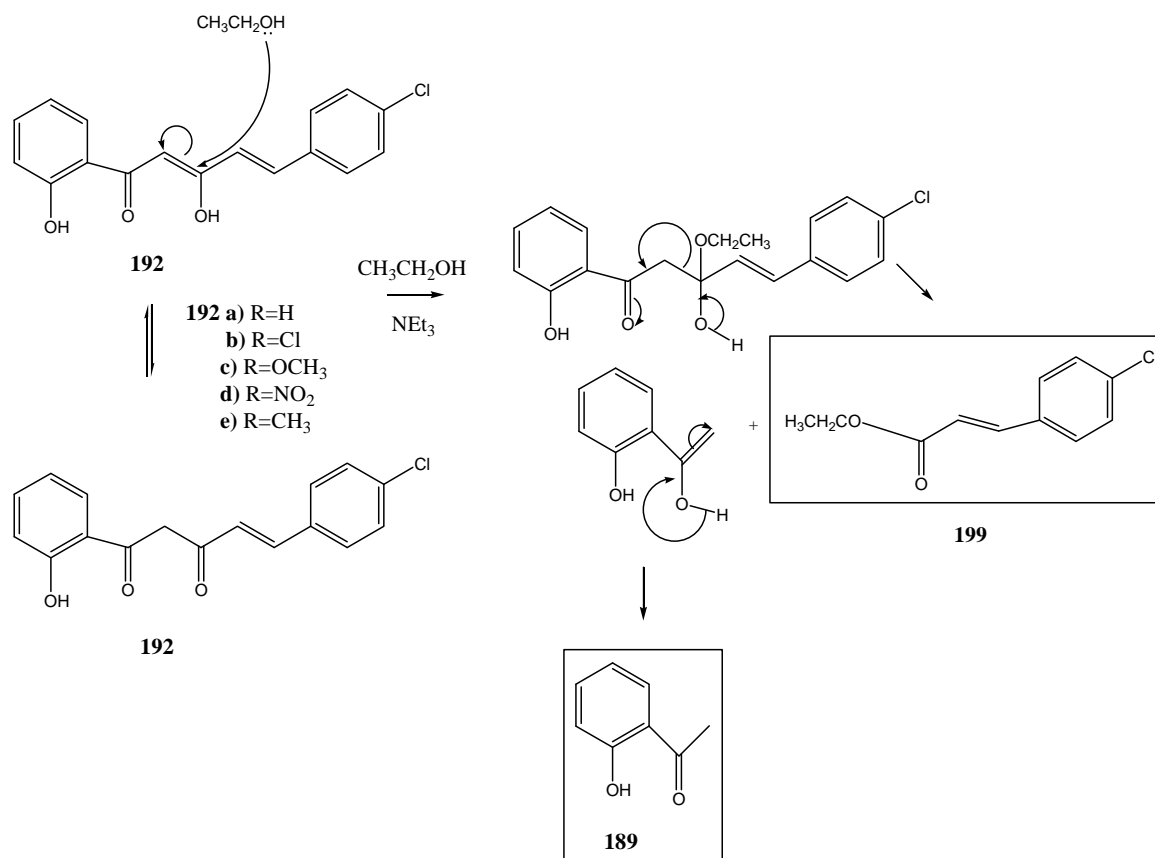


Figura 6-Espectro de RMN de ^1H de 3-(4-clorofenil)-2-propenoato de etilo **199b**

Ao analisar este espectro de RMN de ^1H , rapidamente se chegou à conclusão que se tratava de um composto de degradação, tendo em conta os escassos picos que o espectro apresentava, demonstrando por isso, a ocorrência de uma clivagem. Conseguem-se observar dois dupletos de elevada intensidade, o que demonstra que da suposta clivagem que ocorreu, manteve-se o anel *para*-substituído da dicetona. Verifica-se também um quarteto correspondente ao acoplamento dos dois prótons do grupo CH_2 aos três prótons do grupo CH_3 , e um triplete correspondente ao acoplamento dos três prótons do grupo CH_3 aos dois prótons do grupo CH_2 .

A formação de 3-(4-clorofenil)-2-propenoato de etilo **199b**, ocorre através de uma reacção retro-aldólica (esquema 49), em que no primeiro passo há um ataque do grupo hidroxilo do etanol ao carbono da posição 3. Em seguida, o grupo hidroxilo da dicetona perde um próton, havendo regeneração do correspondente carbono carbonílico e consequente clivagem, dando origem ao 3-(4-clorofenil)-2-propenoato de etilo **199b** e à 2'-hidroxiacetofenona **189**, que não se isolou.



Esquema 49

Face a estes resultados, tornou-se necessário proceder a pequenas variações, com o objectivo de se obterem 1,5-benzodiazepinas com rendimentos mais elevados. Assim, numa primeira fase, fez-se um estudo variando a quantidade molar de NEt₃, sendo o tempo reaccional controlado por tlc até consumo total do reagente de partida ou até se começar a observar grande degradação (tabela 2).

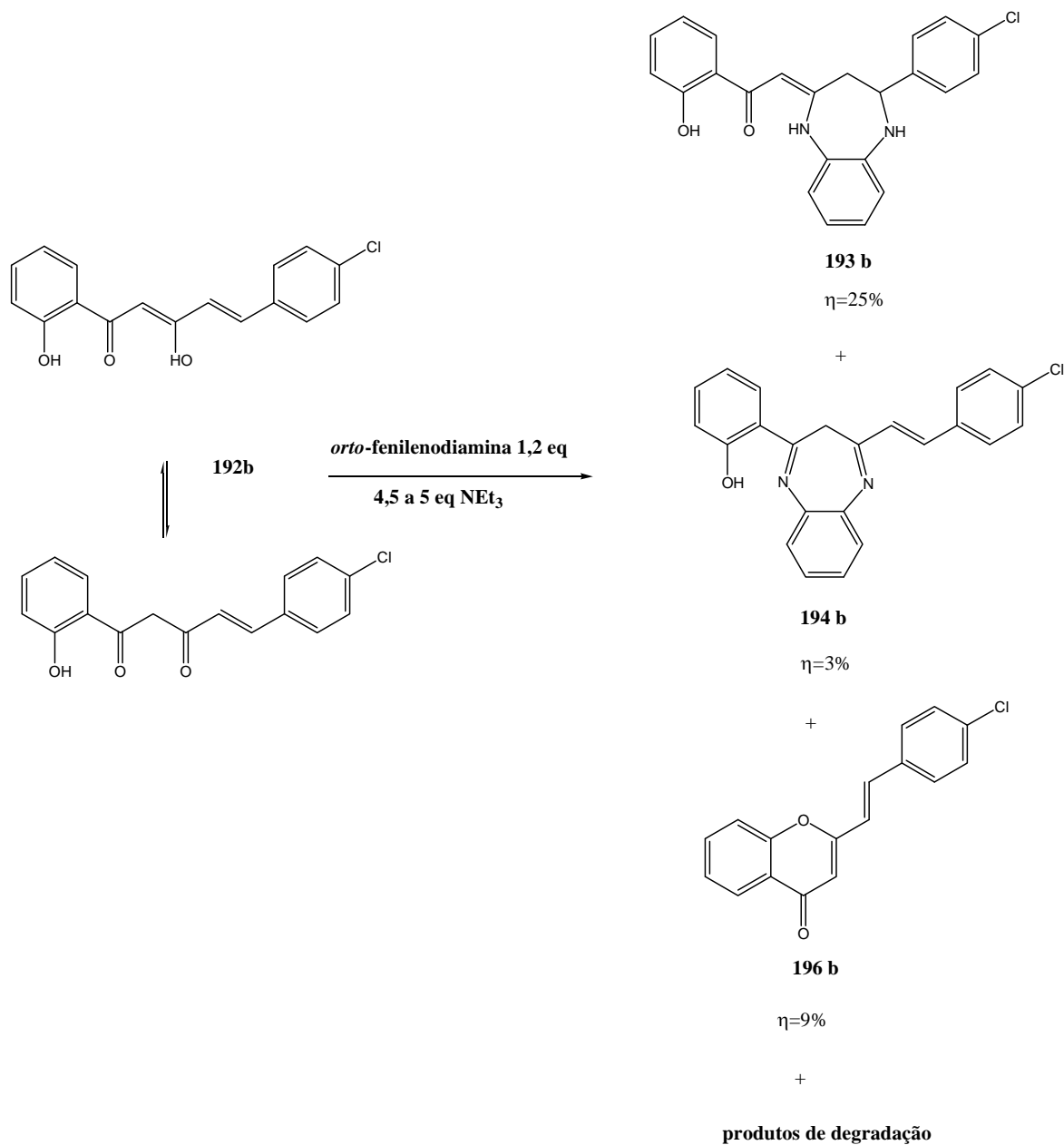
Tabela 2-Optimização dos rendimentos da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifenil)etilideno)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b** mantendo etanol como solvente e variando a quantidade molar de NEt_3 como base e partindo da 5-clorofenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b**

NEt_3 (eq)	192b recuperado	193b	196b	199b
*26	-	9 %	-	10%
26	-	16 %	19 %	18%
2,6	5%	17%	21%	19%
1,5	21%	15%	14%	19%
5	-	20%	31%	21%
4,5	-	16%	44%	25%

* Com *orto*-fenilenodiamina comercial sem purificação prévia

Perante os resultados apresentados na tabela 2 verificou-se que à medida que a quantidade molar de NEt_3 diminuía, o rendimento da 1,5-benzodiazepina pretendida, **193b**, aumentava, por isso, concluiu-se que quanto maior fosse a quantidade molar de NEt_3 , maior seria a degradação e conseqüentemente menor era o rendimento de formação de **193b**. Como o rendimento de **193b** com 1,5 equivalentes molares de NEt_3 era inferior ao obtido com 2,6 equivalentes molares, sendo que a reacção não era completa, fez-se uma outra reacção com uma quantidade molar de NEt_3 superior a 2,6 equivalentes molares, constatando-se que o rendimento do composto **193b** melhorou ligeiramente, mas manteve-se a 2-estirilcromona como produto secundário e produtos de degradação, alguns dos quais não identificáveis.

Após, estas primeiras experiências, concluiu-se que o rendimento do composto **193b** se encontrava na ordem dos 15-20%, não indo muito além desse intervalo. Decidiu-se, por isso, variar o solvente e usar entre 4,5 e 5 equivalentes molares de NEt_3 como base, uma vez que foi com esta quantidade que se obtiveram os melhores resultados. As restantes condições foram mantidas, com excepção da temperatura que variava de acordo com o ponto de ebulição do solvente usado. O esquema 50 e a tabela 3 revelam os compostos obtidos após variação de solventes e a quantificação do rendimento obtido.



Esquema 50

Tabela 3- Otimização dos rendimentos 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b** e da 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil) -3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **194b** variando o solvente e mantendo NEt₃ como base, partindo da 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b**

Solvente e Temperatura	192b recuperado	193b	194b	196b
*Metanol pa, T=60°C	-	5%	-	54%
Tolueno seco, T=110°C	54%	25%	3%	9%
**1,4-Dioxano, T=110°C	18%	20%	14%	-

*Formou-se também 4% do composto 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e 22,7% do 3-(4-clorofenil)-2-propenoato de metilo **200b**

Formou-se também 20% do composto *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198

A análise da tabela 3, permite concluir que o metanol, definitivamente não era um bom solvente para a obtenção das 1,5-benzodiazepinas pretendidas, tendo em conta que o composto que se formou maioritariamente foi a 4-cloro-2-estirilcromona **196b**. No entanto, para além da 4-cloro-2-estirilcromona **196b** e da 1,5-benzodiazepina **193b** (em quantidade muito pequena) verificou-se também a formação de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197**, que foi identificado por RMN de ¹H (figura 7).

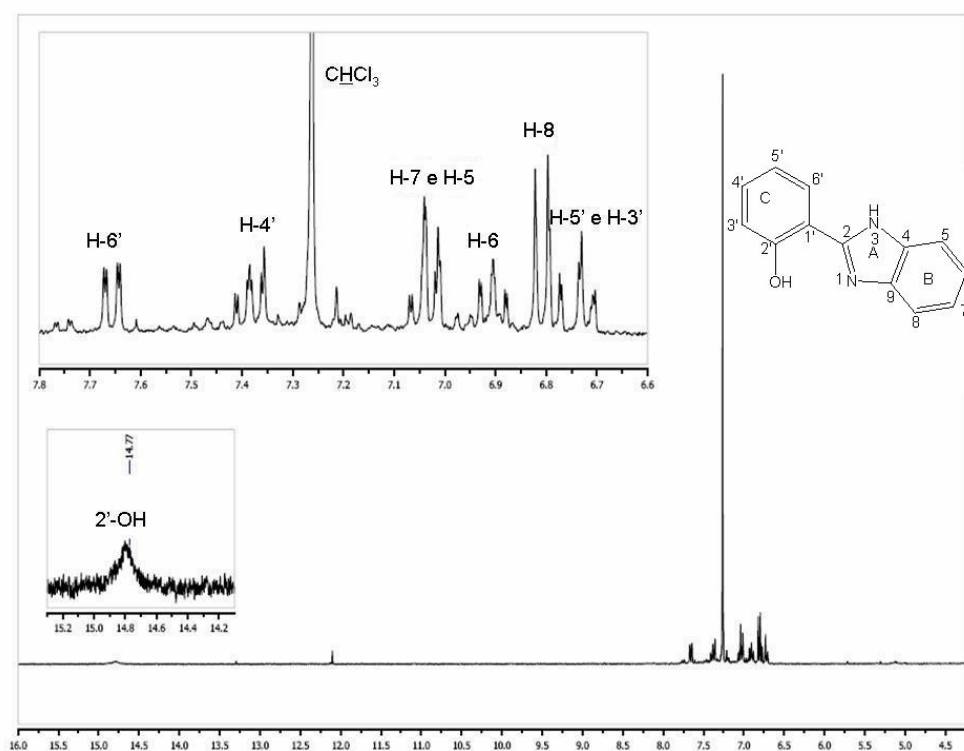
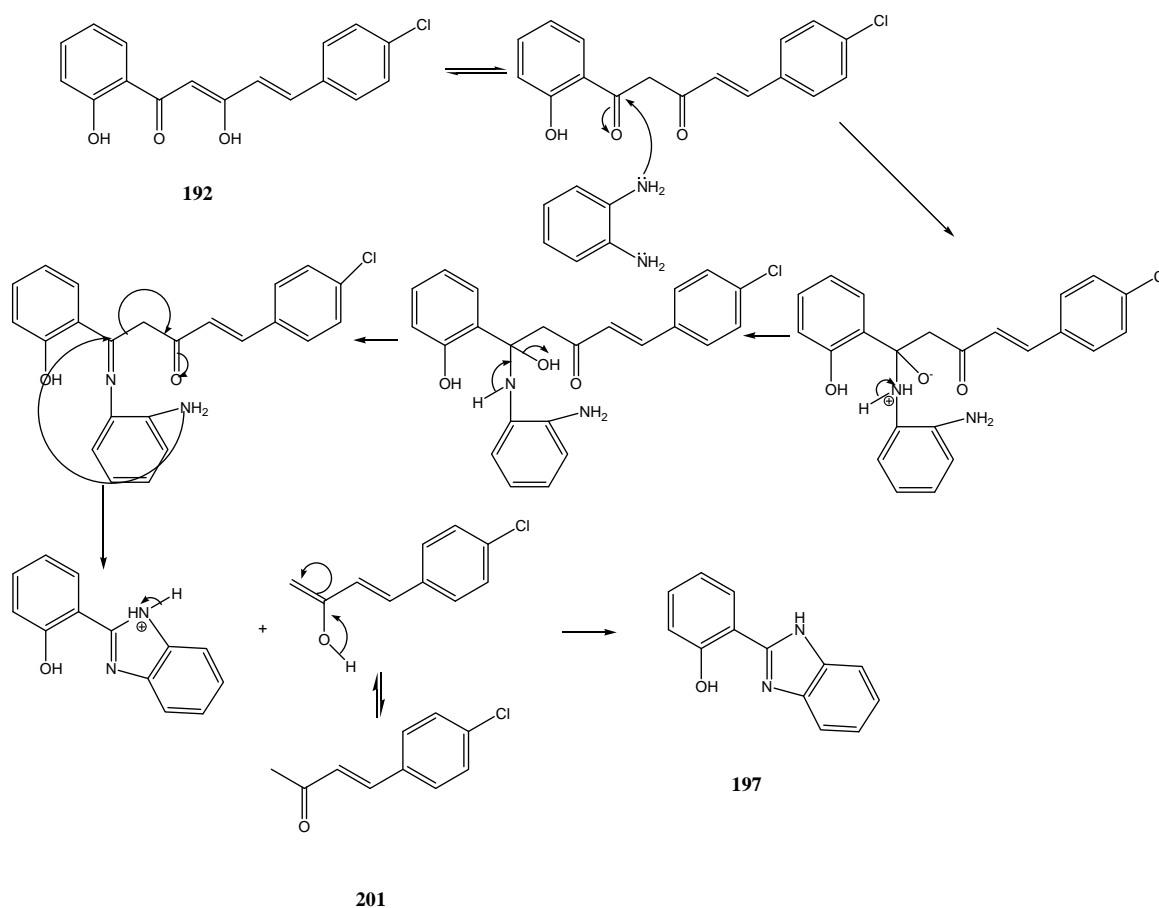


Figura 7-Espectro de RMN de ^1H do 2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo[d]imidazol **197**

Tal como sucedido aquando da identificação dos compostos **193b**, **196b** e **199b**, também se verificou que este espectro não era coincidente com nenhum dos discutidos até aqui. Não existe nenhum singuleto, a não ser um singuleto alargado a δ 14,77 ppm correspondente à ressonância de 2'-OH, o que demonstra a presença de um composto diferente, visto todos eles, apresentarem pelo menos um singuleto. Não apresenta também a existência de uma ligação com configuração *trans*, nem sinais de elevada intensidade, característicos dos prótons equivalentes do anel *para*-substituído, o que levou à conclusão, que o anel B da 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b**, tinha desaparecido.

Apesar do 2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo[d]imidazol **197** não ser o composto pretendido, a sua formação não é totalmente inesperada, visto existirem autores, tais como Bougrin^[79] ou Katritzky^[49], que já tinham comprovado a existência de compostos deste tipo, como produtos secundários ao fazerem reagir um composto α,β -dicarbonílico, com a *orto*-fenilenediamina, em meio básico.

Segundo Katritzky,^[49] este tipo de compostos forma-se quando o ataque intramolecular do grupo amino ao carbono carbonílico e consequente fecho do anel não é favorável por razões estéricas, formando-se compostos do tipo imidazol, por uma ciclização alternativa. O mecanismo proposto inicia-se pelo ataque a um dos carbonos carbonílicos, com consequente eliminação de água, sendo que em seguida, ocorre a já mencionada ciclização alternativa por parte do outro grupo amino da *orto*-fenilenodiamina ao carbono do grupo imina, ocorrendo assim a formação do 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzoimidazol **197**, e 4-fenil-3-buten-2-ona **201** (esquema 51). Não se conseguiu isolar o composto **201**.



Esquema 51

Tal como sucedido nas reacções com etanol, na presença de metanol, também se conseguiu isolar, como produto de degradação, o composto 3-(4-clorofenil)-2-propenoato de metilo **200b**.

Ao usar-se tolueno e 1,4-dioxano (solventes apolares), verificou-se a formação de um novo composto, além da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifenil)etilidena)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b**, que não era nem o reagente de partida, nem a 2-estirilcromona. Desse modo, foi necessário recorrer ao RMN de ^1H , onde se concluiu que se obtinha uma outra 1,5-benzodiazepina, a 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194b**, que embora em menor quantidade era um dos produtos esperados. A 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194b** foi confirmada e identificada por RMN de ^1H (figura 8).

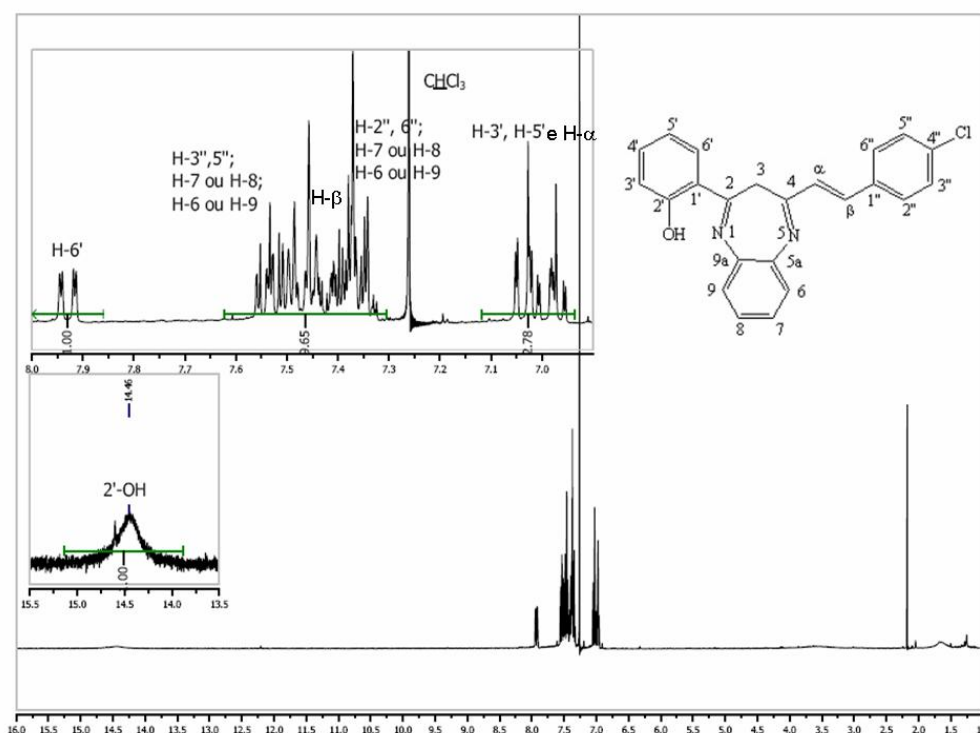


Figura 8- Espectro de RMN de ^1H de 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194b**

Por análise cuidadosa deste espectro, e por comparação deste com o espectro do reagente de partida, 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b**, facilmente se chegou à conclusão que estes eram diferentes, e que por isso, tal como

sucedido com etanol, quando se usou solventes apolares, também ocorreu uma transformação da dicetona. A ausência do singuleto H-2, e dos singuletos característicos das ligações 3-OH e 2'-OH foram concludentes quanto a esse facto.

Quando comparado ao espectro da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b**, verificam-se também inúmeras diferenças, começando por toda a zona alifática, onde não existem quaisquer sinais. Por comparação com o composto **197** aparentemente, pode-se dizer que são semelhantes, pois ambos tem falta de sinais na zona alifática, não têm os picos característicos dos singuletos 3-OH e 2'-OH de **192b** ou 2''-OH e N-H1 de **193b**, para além de que ambos têm um pico alargado de um protão directamente ligado ao oxigénio, -OH, por volta dos 14 ppm. Tais semelhanças, podem estar relacionadas com o facto do 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197**, e deste composto, 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194b** serem formados por o mesmo mecanismo, diferindo apenas no último passo (esquemas 51 e 52). Outra ilação importante que se retirou da análise deste espectro, e que o permitiu diferenciar do composto **197**, foi o facto de se conseguir verificar no meio dos dois multipletos, a existência de dois dupletos (δ 7,00 ppm e δ 7,45 ppm) com uma constante de acoplamento de 16 Hz, indicativa de um sistema vinílico com uma configuração *trans*. Estes dados sugerem a presença da 1,5-benzodiazepina **194b**. No entanto, o não aparecimento no espectro de RMN de ^1H dos sinais em forma de dupletos correspondentes aos protões H-3 levantaram algumas dúvidas. Porém, ao se efectuar um estudo de RMN à temperatura de -60°C , conseguiu-se provar a presença destes dois sinais em forma de duplete (δ 2,23 ppm e δ 4,97 ppm, figura 9).

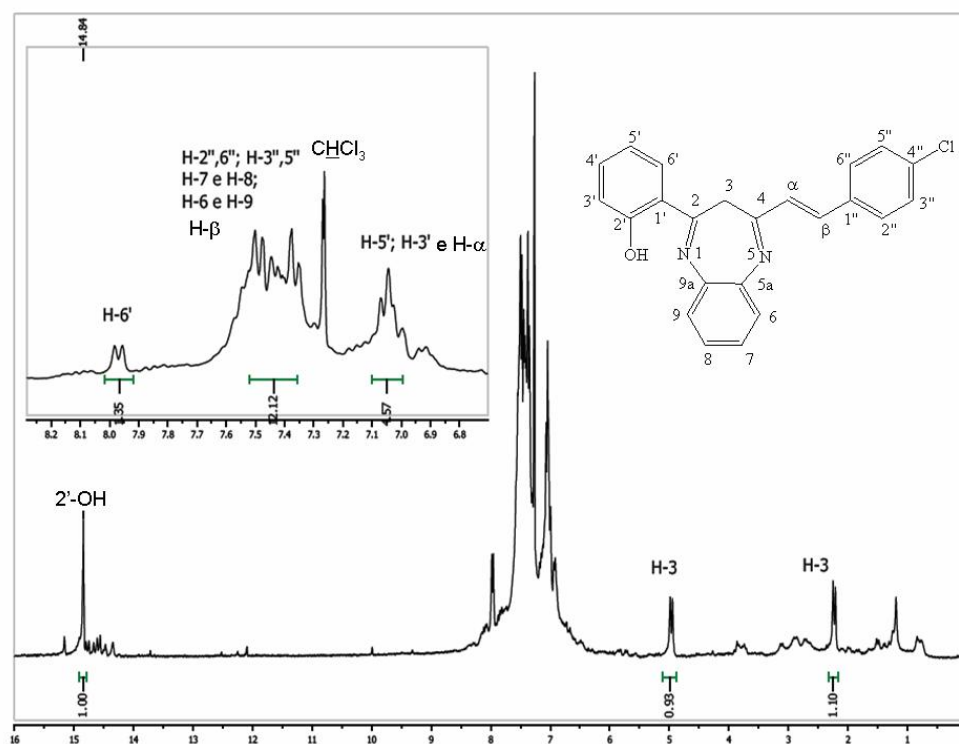
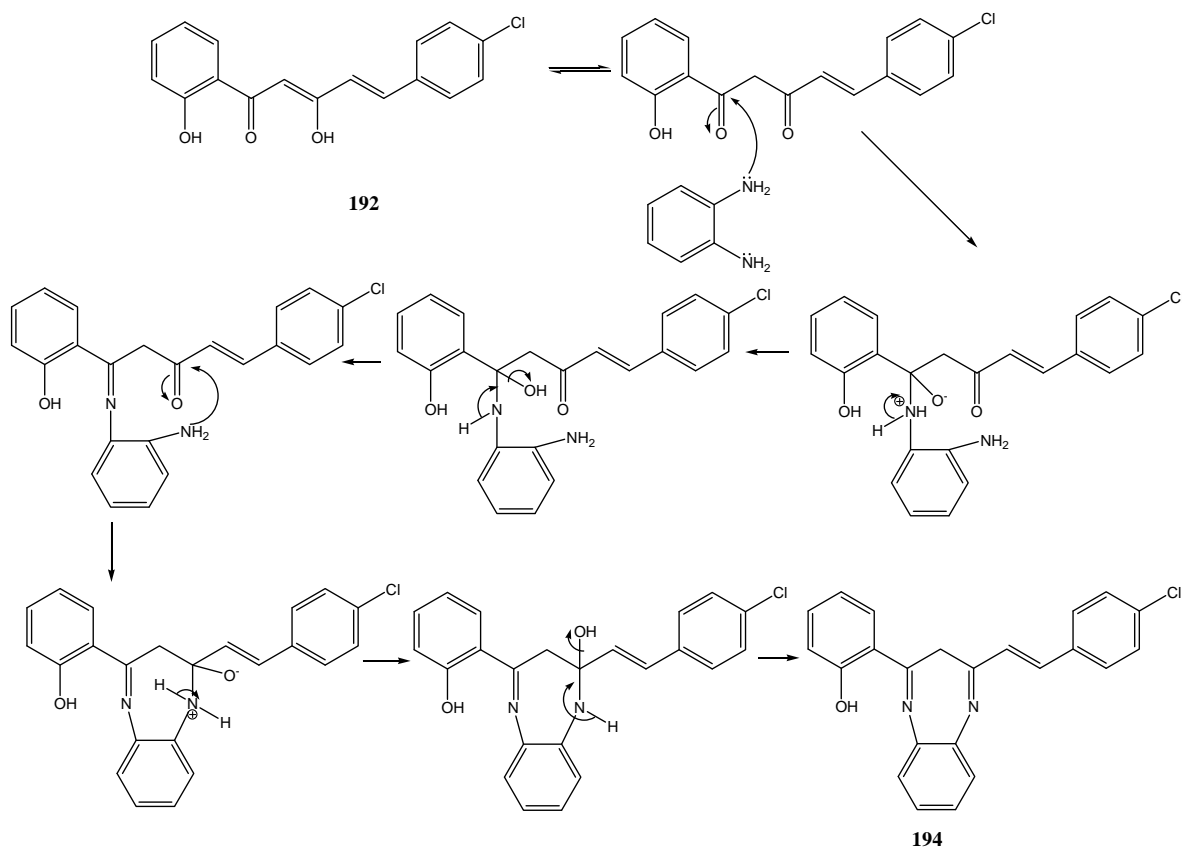


Figura 9- Espectro de RMN de ^1H de 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [b][1,5]-diazepina **194b** à temperatura de -60°C

Pensa-se que o mecanismo que dá origem a este tipo de 1,5-benzodiazepina **194b**, é um mecanismo típico da adição da *orto*-fenilenodiamina a um composto β -dicetónico (esquema 52). Este mecanismo encontra-se já explicado aquando da formação do composto **197**, diferendo no passo da ciclização, que ocorre por ataque do segundo grupo amino da *orto*-fenilenodiamina ao segundo carbono carbonílico da dicetona.



Esquema 52

Como no caso do tolueno, recuperou-se uma grande quantidade de **192b**, decidiu-se repetir o método, aumentando-se a quantidade de *orto*-fenilenodiamina para o dobro, de modo a reforçar a reacção. Contudo, não se verificaram melhorias significativas, tendo-se recuperado 48% de **192b**, obtido 28,1% de **193b**, 3,8% de **194b** e 2% de **196b**. Tal, levou-nos a concluir que apesar do tolueno não levar à formação de grande quantidade de 2-estirilcromona, contrariamente ao que sucede com os solventes polares (etanol e metanol), o que é uma vantagem tendo em consideração que o que se pretende é aumentar o rendimento da 1,5-benzodiazepina **193b**, este solvente não demonstrou ser bom solvente para a transformação pretendida, uma vez que se recupera sensivelmente metade do reagente de partida em cerca de 48 horas de reacção.

Usando o 1,4-dioxano como solvente não se verificou a formação da 2-estirilcromona **196b**, contrariamente ao que acontece com todos os outros solventes testados (etanol, metanol e tolueno). No entanto, com o 1,4-dioxano, verificou-se a

formação da *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**, que foi identificado por RMN de ^1H (figura 10).

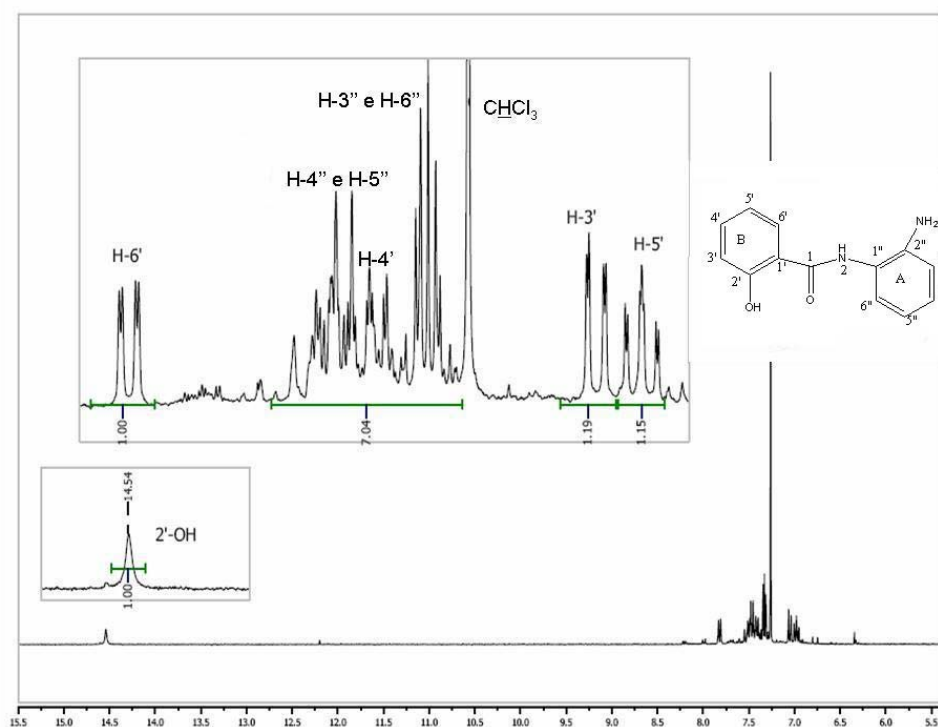


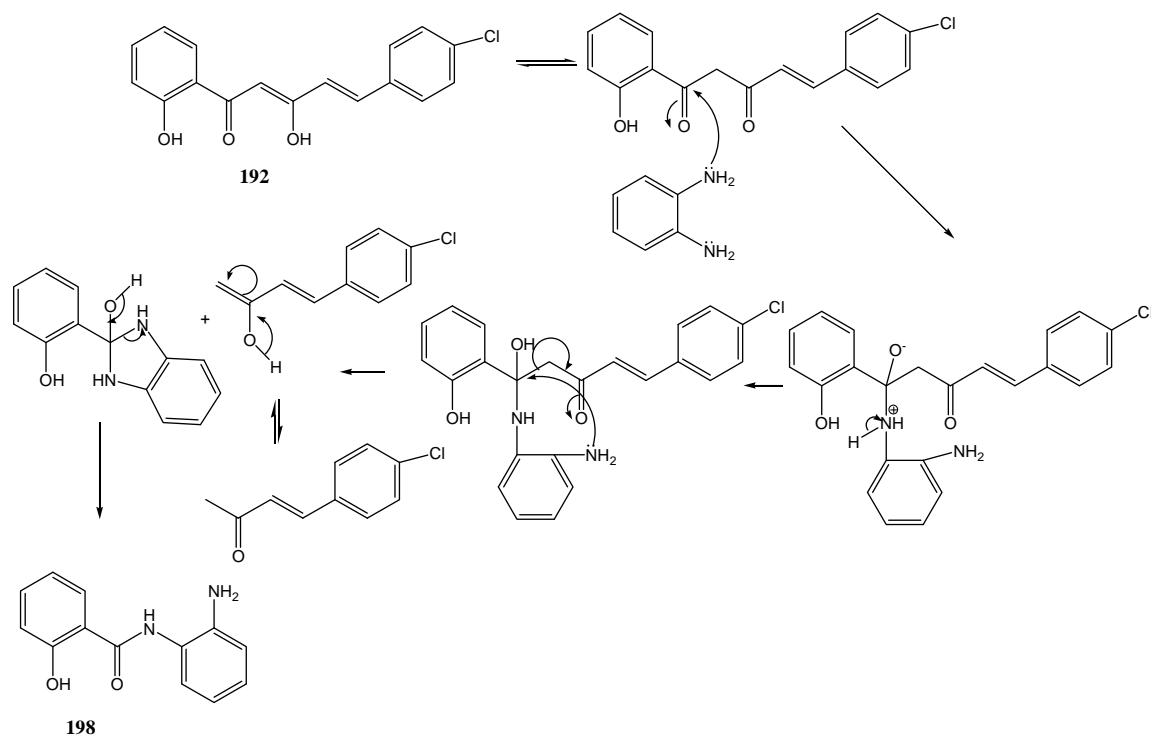
Figura 10- Espectros de RMN de ^1H de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

A análise deste espectro demonstrou que se estava perante um composto diferente, tendo em conta a comparação com os compostos já identificados, como sejam, a 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b**; a 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b**; a 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194b**; a 2-estirilcromona **196b**; e o 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197**.

No entanto, a maior semelhança é atribuída ao composto **197**, sendo que a confirmação da sua estrutura foi efectuada por espectrometria de massa, que nos permitiu identificar a massa molecular do composto através do pico característico desta técnica, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (anexo 2).

No esquema 53 apresenta-se o mecanismo provável para a formação de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**, que é idêntico ao mecanismo do esquema 51,

mas sem eliminação de água com posterior regeneração do carbono carbonílico e abertura do anel.



Esquema 53

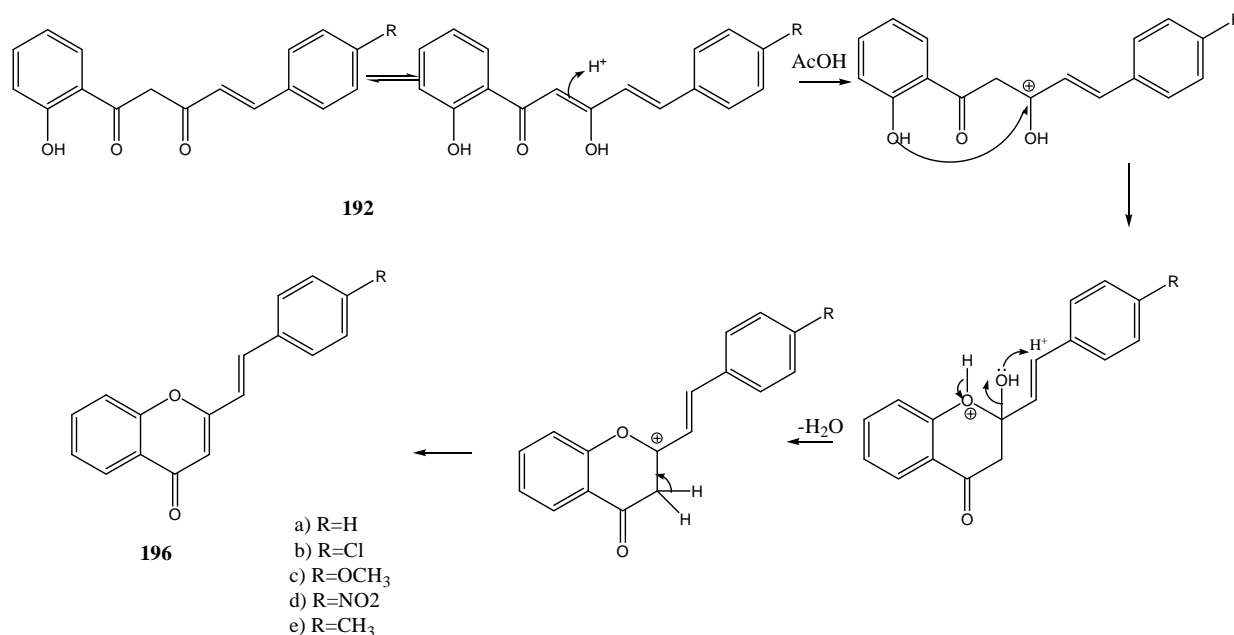
Após o estudo com diferentes solventes, decidiu-se variar as condições da reacção, em termos de pH, mantendo o etanol como solvente (tabela 4).

Tabela 4 -Optimização dos rendimentos 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifenilidenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b** e da 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194b** variando o pH do meio reaccional e mantendo etanol como solvente, partindo da 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b**

Catalisador	192b recuperado	193b	194b	196b
Sem NEt ₃	100%	-	-	-
APTS ^[85]	-	-	10%	71%
AcOH	11%	7%	13%	11%

Da análise da tabela 4, pode-se concluir, que a reacção em meio neutro não funciona, sendo necessário ter meio ácido ou básico. Verificou-se ainda que ao contrário do que acontece em meio básico com a NEt_3 (tabelas 2 e 3), em que se forma apenas ou maioritariamente **193b**, uma das duas 1,5-benzodiazepinas possíveis, em meio ácido, forma-se maioritariamente ou apenas **194b**, a outra, sendo que dos dois métodos experimentados, o uso de AcOH demonstrou ser melhor para a formação deste tipo de 1,5-benzodiazepinas.

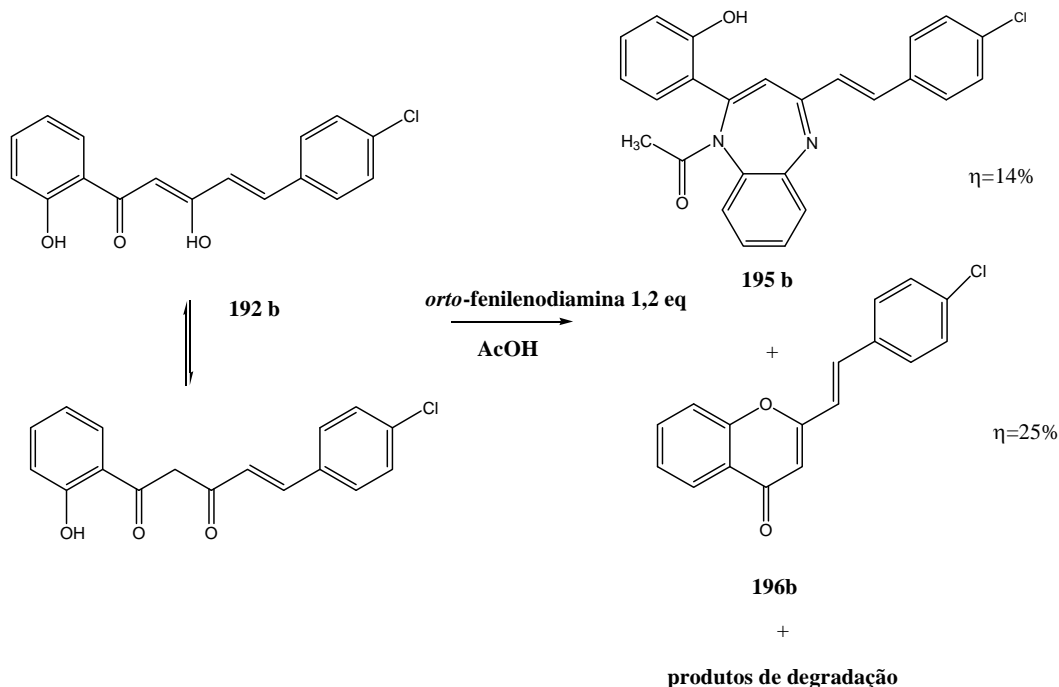
Tal como em meio básico, em meio ácido também se verificou a formação da 2-estirilcromona **196b**. Neste caso, o mecanismo da reacção inicia-se com a formação de um carbocatião terciário, o qual sofre ataque do oxigénio do grupo hidroxilo, ocorrendo a ciclização com conseqüente formação da cromona. Em seguida há eliminação de uma molécula de água e conseqüentemente ocorre a transformação nas 2-estirilcromonas (esquema 54).



Esquema 54

Tendo em conta, que em meio ácido se forma preferencialmente a 1,5-benzodiazepina **194b**, decidiu-se usar ácido acético como reagente e solvente, para verificar se a reacção se tornaria mais eficiente em termos do rendimento de formação da 1,5-benzodiazepina **194b** (esquema 55). Contudo, não se conseguiu obter **194b** em maior rendimento; obteve-se a 1-acetil-4-(4-cloroestiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **195b**. Nestas condições, a análise por tlc, parecia indicar a presença de um

composto diferente dos já obtidos, porque o Rf da mancha não era igual ao de nenhum dos produtos anteriores. Por RMN de ^1H , provou-se que esse composto era a 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **195b** (figura 11).



Esquema 55

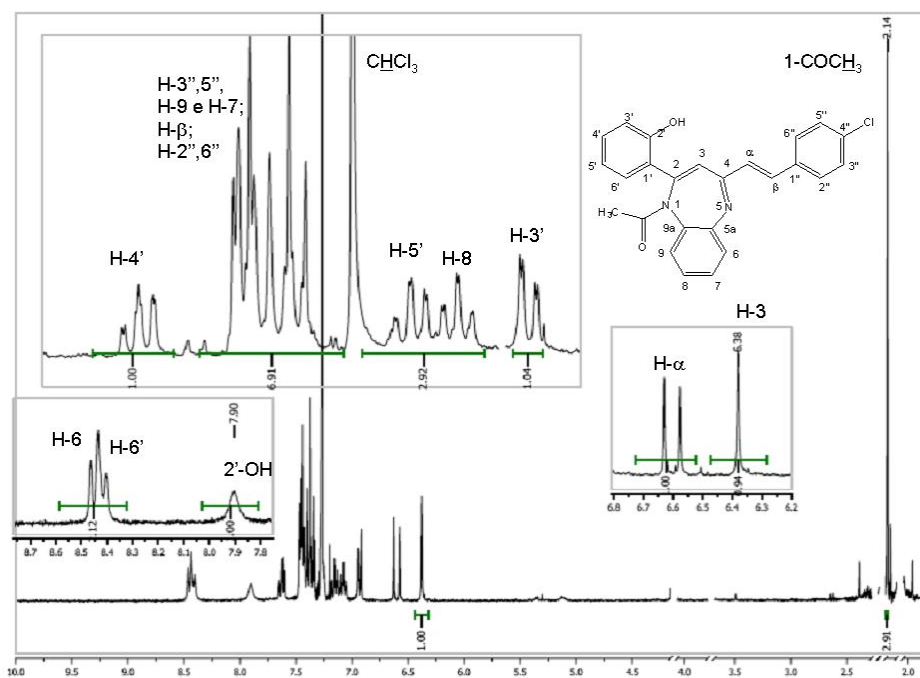
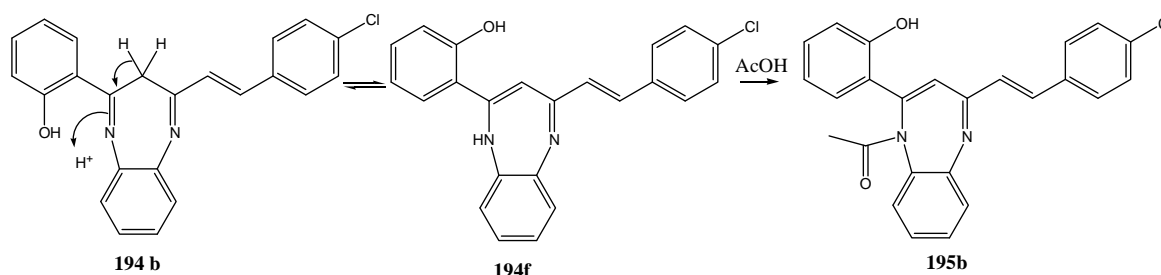


Figura 11-Espectro de RMN de ^1H de 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **195b**

As mais importantes ilações a serem retiradas deste espectro, é o desaparecimento dos dois singletos correspondentes às ressonâncias dos prótons ligados directamente a átomos de oxigénio, correspondentes aos sinais 3-OH e 2'-OH, que surgem a δ 14,61 ppm e δ 12,21 ppm respectivamente no caso de **192b**; dos também singletos correspondentes ao grupo hidroxilo 2''-OH e N-H1 a δ 13,30 ppm e a δ 12,35 ppm respectivamente; a ausência de três duplos dupletos na zona alifática que surgem no composto **193b** e a ausência do singuleto largo correspondente ao grupo hidroxilo 2'-OH a δ 14,44 ppm presente no composto **194b**. Estes factos indicam que este espectro não é coincidente com nenhum das 1,5-benzodiazepinas já identificadas. É também importante referir a existência de dois dupletos (δ 6,60 ppm e δ 7,43 ppm) com constante de acoplamento de 16Hz, indicativa da presença de um sistema vinílico com uma configuração *trans*; de um singuleto devido à ressonância de H-3, um singuleto largo a 7,90 ppm que poderá ser característico da ligação -OH, e um singuleto integrado para três prótons a δ 2,14 ppm correspondentes à ressonância de três prótons do grupo acetilo. Conjugando estes dados, e após análise completa por caracterização completa dos espectros de RMN de ^{13}C , HSQC, HMBC, e espectrometria de massa, é possível concluir que o espectro da figura 11 é referente à 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **195b**.

O mecanismo que explica a formação de **195b** é o mesmo do esquema 52 (mecanismo que explica a formação da 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194b**), sendo o composto **194b** posteriormente convertido no seu tautómero 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194f** por migração [1,3] de um próton devido ao meio ácido. Em seguida, este tautómero sofre uma acetilação devido à presença do ácido acético, transformando-se em 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **195b** (esquema 56).



Esquema 56

Em ácido acético como reagente e solvente, para além de se ter verificado a formação de 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **195b** (14%), verificou-se também a formação de 4-cloroestirilcromona **196b** (25%), recuperando-se ainda 11,6% de 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b**.

Após todo o estudo em que se purificou a *orto*-fenilenodiamina, variou a quantidade de base, de solvente, o pH do meio reaccional, e experimentou aumentar a quantidade de *orto*-fenilenodiamina para o dobro usando tolueno como solvente, os resultados obtidos não mostraram ser significativamente melhores. Contudo, ainda antes de se estender a reacção a outros derivados de 1,5-benzodiazepinas, tentou-se purificar a mistura reaccional com alumina, em vez da sílica, com o objectivo de verificar se parte da degradação formada se poderia dever ao contacto com a sílica, mas verificou-se que esta não era adequada à purificação pretendida, uma vez que arrastava toda a mistura com qualquer um dos eluentes experimentados, tais como, tolueno, diclorometano, acetato de etilo, hexano e misturas entre estes.

Deste modo, com o intuito de se obter as 4-*aril*-2-(2-hidroxifeniletilidenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas (**193a e 193c-e**) trataram-se as restantes dicetonas com 1,2 equivalentes molares de *orto*-fenilenodiamina, usando 5 equivalentes molares de NEt₃ como base e etanol como solvente; as condições que possibilitaram a síntese da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletilidenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b** com melhor resultado, considerando a relação rendimento/degradação/produtos secundários (tabela 5).

Tabela 5- Rendimentos das 4-aryl-2-(2-hidroxifenililidenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas (**193a-e**) mantendo etanol como solvente e usando 5,0 equivalentes molares de NEt₃ como base

Composto	192 recuperado	193	194	196
192a **	-	17%	-	29%
192b *	-	20%	-	12%
192c *	10%	4%	2%	21%
192d *	2%	22%	-	16%
192e *	-	14%	2%	32%

*Verificou-se também a formação de 3-aryl-2-propenoato de etilo **199** entre 10-20%.

O composto ácido cinâmico **202 apenas se conseguiu isolar para o composto não substituído em 9%

O composto **202** foi confirmado por RMN de ¹H (figura 12).

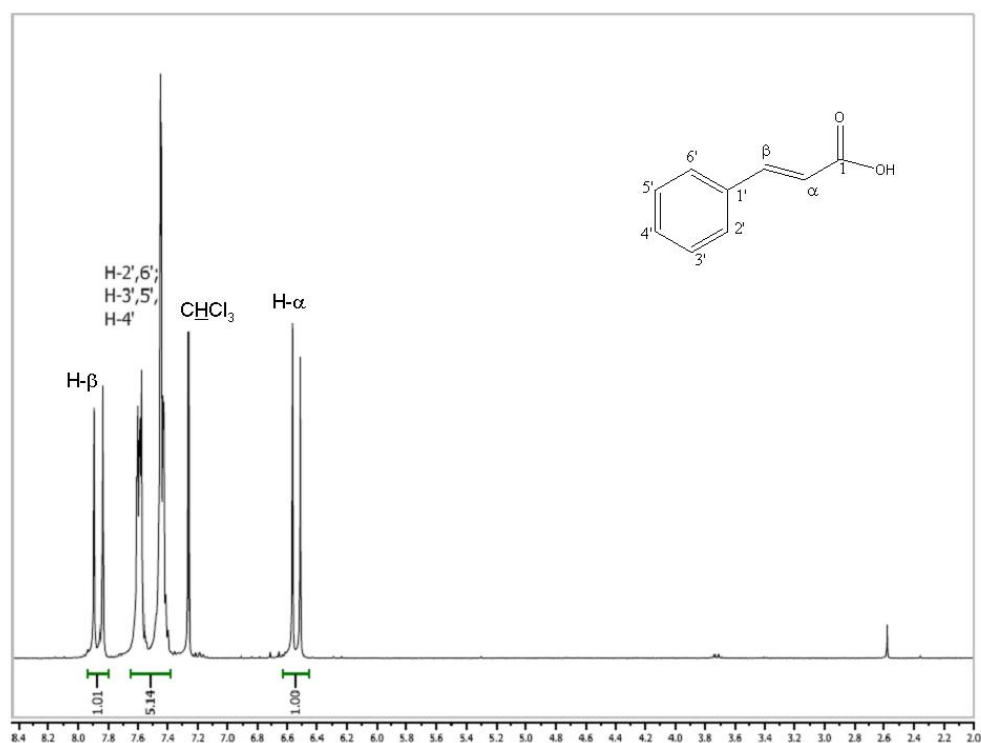


Figura 12- Espectro de RMN de ¹H do ácido cinâmico **202**

Contrariamente ao que acontece no espectro de 3-fenil-2-propenoato de etilo **199**, neste caso, não se observam os sinais correspondentes às ressonâncias dos grupos $-\text{CH}_2$ e $-\text{CH}_3$ do grupo etilo, e por isso, significa que neste caso, para o composto não-substituído, conseguiu-se isolar o composto **202**, que é o ácido resultante da condensação retro-aldólica, cujo mecanismo se encontra explicado no esquema 49 só que em vez do ataque ser feito pelo grupo hidroxilo do etanol, ocorre por intermédio do grupo $-\text{OH}$ de um excesso de água presente no meio reaccional. Tal facto pode ter acontecido devido ao etanol usado na reacção ter uma maior percentagem de água em relação às outras experiências efectuadas.

Tendo em conta que o melhor rendimento para o composto **193b** foi de 20%, decidiu repetir-se a reacção para os compostos cujos rendimentos foram menores do que 20%, como é o caso dos compostos **193a**, **193c** e **193e**, usando 1,5 equivalentes molares de NEt_3 (tabela 6).

Tabela 6- Rendimentos das 4-aril-2-(2-hidroxifenil-etilideno)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas (**193a-c** e **193e**) mantendo etanol como solvente e usando 1,5 equivalentes molares de NEt_3 como base

Composto	192 recuperado	193	194	196
192a	14%	30%	-	21%
192b	21%	15%	-	15%
192c	13%	7%	6%	20%
192e	9%	4%	3%	22%

Da análise destas duas tabelas (5 e 6), podemos concluir que a quantidade molar de NEt_3 tem um efeito importante nos rendimentos alcançados. A reacção em meio neutro não evolui, e por isso, a presença de meio ácido ou básico é imprescindível. No entanto, a partir de uma determinada quantidade molar de NEt_3 passa a ser prejudicial à reacção, originando uma maior degradação e a obtenção de menor quantidade da 1,5-benzodiazepina pretendida. Por exemplo, no caso do composto não substituído com 1,5 equivalentes molares de NEt_3 obteve-se um rendimento de 30%, enquanto que quando se passou para 5

equivalentes molares o seu rendimento passou para 17%, havendo também uma formação do produto secundário em maior quantidade, a 2-estirilcromona passou de 21% (1,5 eq) para 29% (5 eq). Contudo, usando apenas 1,5 equivalentes molares de NEt_3 a reacção não é completa, recuperando-se reagente de partida para todos os substituintes.

Comparando os resultados para todos os substituintes, pode-se afirmar que os substituintes sacadores de electrões, têm um efeito positivo no rendimento de formação das 1,5-benzodiazepinas **193b** e **193d** (~20%), comparativamente aos substituintes dadores cujos rendimentos são sensivelmente mais baixos (4 a 14%). O que significa que os substituintes sacadores de electrões devem permitir mais facilmente o mecanismo do esquema 47, envolvendo o ataque de um grupo amino da *orto*-fenilenodiamina ao carbono β .

Além da 1,5-benzodiazepina do tipo **193**, também se verificou a formação da 1,5-benzodiazepina do tipo **194** para os substituintes dadores de electrões (embora em quantidades mínimas). Estes dados sugerem que os substituintes sacadores permitem mais facilmente do que os substituintes dadores, não só, a adição conjugada de *orto*-fenilenodiamina aos compostos **192**, como também uma maior selectividade da reacção.

Seguidamente, com o objectivo de obter melhores rendimentos para as 1,5- benzodiazepinas **193a**, **193c-e**, testou-se o procedimento experimental em que se usa tolueno como solvente, uma vez que o composto **193b** foi obtido nestas condições com melhor rendimento (cerca de 5% a mais). Verificou-se que nestas condições, se recuperava a maior parte do reagente de partida **192a,192c** e **192d**, e que o derivado nitrado se comportava similarmente ao derivado clorado. Nos outros casos a reacção foi muito pouco eficiente (tabela 7).

É ainda importante referir o facto, de nestas condições (usando tolueno como solvente) se ter verificado a formação dos dois tipos de benzodiazepinas mesmo com substituintes sacadores de electrões, o que nos leva a acreditar que a reactividade *versus* selectividade das dicetonas, depende não só do carácter dos grupos substituintes, como também das próprias condições do meio reaccional (solvente e pH). Embora a selectividade não dependa exclusivamente dos grupos substituintes, continua a confirmar-se que a selectividade é maior para os substituintes sacadores, uma vez que se obtém a 1,5-benzodiazepina **193** em muito maior quantidade do que a 1,5-benzodiazepina **194**. Esta

situação já não acontece com o derivado *para*-metoxilado, cujos rendimentos dos dois tipos de 1,5-benzodiazepinas são sensivelmente iguais, tornando este facto importante para salientar que os grupos dadores não concorrem para a selectividade da reacção (tabela 7).

Tabela 7- Rendimentos das 4-aril-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas (**193a-c** e **193e**) mantendo tolueno como solvente e usando 4,5 equivalentes molares de NEt₃ como base

Composto	192 recuperado	193	194	196
192a	77%	-	-	-
192b	54%	25%	3%	9%
192c	85%	2%	2%	
192d	80%	10%	-	5%

Ainda se tentou obter a 1,5-benzodiazepina **193a** usando 1,4-dioxano como solvente, visto ter-se obtido o melhor rendimento (34%) em termos de combinação das duas 1,5-benzodiazepinas (**193b** e **194b**) no caso do derivado *para*-clorado. Contudo, essa tentativa também não se manifestou bem sucedida, uma vez que tal como com tolueno como solvente, não se verificou nenhuma transformação da dicetona não substituída, tendo esta sido recuperada em 54%.

Em relação ao 1,4-dioxano pode referir-se que a selectividade da reacção neste caso é inferior à observada em tolueno, porque neste caso para o derivado *para*-clorado obtiveram-se as duas 1,5-benzodiazepinas **193b** e **194b** em quantidades quase iguais, contrariamente ao que acontece com o tolueno.

Na tentativa de se obterem os outros derivados das 1,5-benzodiazepinas **194**, aplicou-se o procedimento experimental com AcOH como ácido e usando etanol como solvente para todas as 5-aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas (**192a** a **192e**), uma vez que foi nestas condições que a 1,5-benzodiazepina **194b** surgiu preferencialmente como 1,5-benzodiazepina maioritária (tabela 8).

Tabela 8- Rendimentos de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil) -3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas (**194a-e**) usando etanol como solvente e AcOH como ácido

Composto	192 recuperado	193	194	196
192a	36%	-	17%	21%
192b	11%	7%	13%	11%
192c*	52%	1%	13%	26%
192d	14%	34%	35%	-----
192e	60%	4%	18%	16%

* Formou-se também 4% do composto *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

Por análise da tabela 8 pode-se destacar que os rendimentos de formação das 1,5-benzodiazepinas **194** são similares entre si (entre 13-18%) com excepção do derivado *para*-nitrado (**194d**). Outro facto importante é a formação dos dois tipos de 1,5-benzodiazepinas **193** e **194**, o que demonstra, mais uma vez, que a selectividade depende do pH do meio reaccional, pois quando se usa etanol como solvente e NEt_3 como meio alcalino, os compostos com substituintes sacadores de electrões apresentam uma maior selectividade.

A análise da tabela 8 permite concluir que se forma preferencialmente a 1,5-benzodiazepina **194**, mas que se recupera uma grande quantidade do reagente de partida, com especial ênfase nos derivados com substituintes neutros ou dadores de electrões (36-60%). O substituinte *para*-nitro é aquele que destoa nesta tabela, tendo em conta, que a soma dos rendimentos obtidos para os dois tipos de 1,5-benzodiazepinas **193d** e **194d** dá um total de 69%, o que pode ser considerado como óptimo, quando comparado com qualquer dos rendimentos obtidos para os outros substituintes e noutros métodos. Outra vantagem do grupo nitro nestas condições é a ausência da formação da 4-nitro-2-estirilcromona **196d** como produto secundário, o que nos leva a acreditar que a presença de grupos fortemente sacadores de electrões é bastante vantajoso neste tipo de síntese.

Com o intuito de se sintetizar 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas (**195a** e **195c-e**) efectuou-se a reacção de **192a** e **192c-e** com a

orto-fenilendiamina, usando AcOH como reagente e solvente, tal como na obtenção da 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)- 1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **195b** (tabela 9).

Tabela 9- Rendimentos de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)- 1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas (**195a-e**) usando AcOH como reagente e solvente

Composto	192 recuperado	194	195	196
192a	-	27%	29%	17%
192b	12%	-	14%	27%
192c	-	-	4%	67%
192d	21%	2%	17%	7% <i>trans</i> + 11% <i>cis</i>
192e	4%	4%	3%	72%

Por análise da tabela 9, pode-se concluir que o composto maioritário, é na maioria dos casos a 2-estirilcromona, o que significa que em meio ácido, o grupo hidroxilo 2'-OH, tem forte tendência para reagir com o grupo 3-carbonilo e a ciclizar em 2-estirilcromona. Este efeito é ainda mais pronunciado no caso de substituintes dadores de electrões **192c** e **192e**. Verifica-se também que em termos de rendimento das 1,5-benzodiazepinas pretendidas, os melhores resultados ocorreram uma vez mais para os substituintes sacadores de electrões (**195b** e **195d**) e para o caso do composto não substituído **192a**, a partir do qual se obteve um rendimento superior a 50% no global das duas 1,5-benzodiazepinas **194a** e **195a**.

Quanto à formação das duas 1,5-benzodiazepinas **194** e **195** nestas condições, a situação não estará tanto relacionada com a selectividade do meio reaccional, visto **194** e **195** serem duas benzodiazepinas resultantes do ataque da diamina ao carbono carbonílico 1 da dicetona.

No entanto, os resultados obtidos parecem indicar que em meio ácido a quente a 1,5-benzodiazepina **195** predomina. No caso do derivado *para*-nitrado, a formação do isómero *cis* da 2-estirilcromona **196f** foi confirmada pelo cálculo das constantes de

acoplamento dos prótons do sistema vinílico ($J=12,5$ Hz), uma vez que o restante espectro é muito semelhante ao do correspondente isômero *trans* (figura 13).

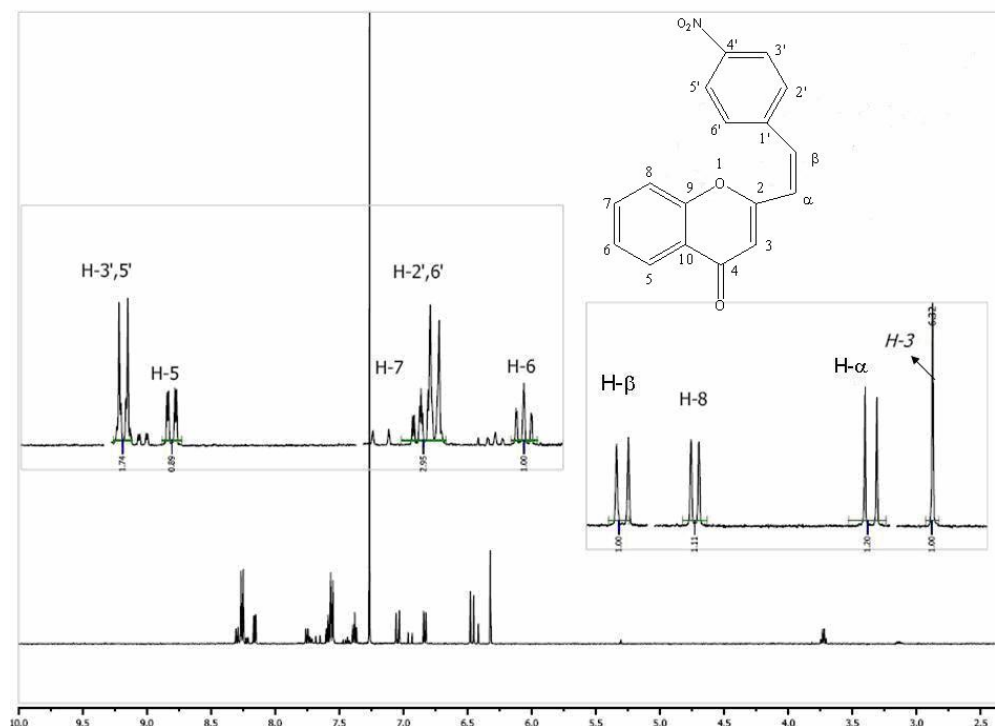


Figura 13-Espectro de RMN de ^1H da *cis*-4-nitro-2-estirilcromona **196f**

Experimentou-se usar perclorato de magnésio como catalisador em dicloroetano, uma vez que Khatik e seus colaboradores,^[88] ao usarem estas condições obtiveram compostos semelhantes a estes em bons rendimentos. Mas os resultados não foram satisfatórios (obteve-se 23% do composto **197** e recuperou-se 35% do reagente de partida).

Devido às inúmeras vantagens proporcionadas pela radiação de microondas na síntese de 1,5-benzodiazepinas descritas na literatura e já referidas no capítulo 1,^[73, 76-79] entre as quais se destacam, aumento na velocidade das reações, maior selectividade e consequentemente diminuição de produtos secundários e maiores rendimentos das reações, decidiu-se fazer algumas experiências com radiação microondas. Assim, escolheram-se como solventes o etanol, tolueno e dioxano, pois foram os que permitiram obter melhores rendimentos na síntese de 1,5-benzodiazepinas nas condições de aquecimento clássico. Os ensaios foram realizados com o composto **192b**, visto ter sido

este o composto com que se efectuaram todos os estudos para encontrar as melhores condições reaccionais nas experiências de aquecimento clássico. Experimentou-se fazer a reacção sem catalisador durante 30 minutos, verificando-se por tlc que não havia qualquer evolução da reacção. Concluiu-se então da necessidade de um meio ácido ou básico, tal como nas condições de aquecimento clássico.

Tabela 10- Rendimentos dos compostos formados sob irradiação com microondas em vaso aberto e temperatura constante a partir da 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b** usando 4,5 equivalentes molares de NEt₃ (como base) ou AcOH (como ácido)

Condições	192 b recuperado	Diamina recuperada	193 b	196 b	199
EtOH NEt ₃	-	-	15%	35%	21%
EtOH AcOH	91%	57%	-	-	-
1,4-Dioxano NEt ₃	52%	66%	20%	-	-
Tolueno NEt ₃	73%	78%	-	-	-
Tolueno NEt ₃ *	49%	62%	-	-	-

* Neste caso, foram utilizados 9 equivalentes molares

Todas as reacções foram controladas por tlc, até uma duração máxima de 1:30 horas. Após este período, decidiu-se parar as reacções, uma vez que uma das principais vantagens na técnica de radiação microondas está relacionada com tempos da reacção curtos relativamente aos usados nas condições de aquecimento clássico.

Os primeiros resultados obtidos usando radiação microondas (tabela 10) não são muito diferentes dos obtidos nas condições de aquecimento clássico, visto os rendimentos das 1,5-benzodiazepinas **193b** continuarem a ser muito baixos. Quando se usou etanol como solvente e meio básico verificou-se a formação da estirilcromona **196b** e 3-(4-clorofenil)-2-propenoato de etilo **199b**. Em meio ácido, a reacção parece nem sequer ter evoluído, recuperando-se praticamente quase todo o reagente de partida, concluindo-se

que o uso de microondas não melhora nem a selectividade de formação das 1,5-benzodiazepinas, nem a reactividade das dicetonas **192**.

Usando 1,4-dioxano como solvente tiram-se conclusões semelhantes às das condições de aquecimento clássico, pois recupera-se uma grande parte da dicetona e obtém-se a 1,5-benzodiazepina **193b**. Já o tolueno parece ser menos eficiente em radiação microondas do que nas condições de aquecimento clássicas, pois não se obteve quaisquer 1,5-benzodiazepina. Ainda se tentou aumentar para o dobro a quantidade de base, mas tal só prejudicou a reacção, visto se ter reconfirmado que, quando ultrapassamos um certo limite, a NEt_3 conduz a degradação do reagente de partida.

Na esperança de ainda ser possível melhorar os rendimentos das 1,5-benzodiazepinas, tentaram fazer-se algumas alterações no método em que se usa radiação microondas, já que o aparelho de microondas assim o permite. Deste modo, em vez de se manter a temperatura constante, fizeram-se duas experiências a potência constante (tabela 11) e outras três em vaso fechado (tabela 12).

Tabela 11- Rendimentos dos compostos formados sob irradiação de microondas em vaso aberto e potência constante a 400W a partir da 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b** usando 4,5 equivalentes molares de NEt_3 como base

Composto	Solvente	192b recuperado	Diamina recuperada	193b	196b	199b
192b	Etanol	13%	-	12%	48%	14%
192b	Tolueno	65%	42%	10%	-	-

Tabela 12- Rendimentos dos compostos formados sob irradiação de microondas em vaso fechado a partir 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b** e usando 4,5 equivalentes molares de NEt_3 como base

Composto	Condições		192b recuperado	Diamina recuperada	193b	196b	199b	202b
192b	Solvente	EtOH	17%	-	17%	34%	10%	-
	Temperatura	100°C						
192b	Solvente	EtOH	-	-	20%	31%	9%	5%
	Temperatura	150°C						
192b	Solvente	Tolueno	63%	17%	9%	5%	-	-
	Temperatura	150°C						

A análise das tabelas 11 e 12 evidencia que não há melhoras significativas. No caso do uso de etanol como solvente obtiveram-se os mesmos compostos (**193b**, **196b** e **199b**), com rendimentos similares aos já obtidos, tendo-se recuperado parte do reagente de partida. No caso do tolueno, mantendo a potência constante e fazendo a reacção em vaso fechado parece aumentar a reactividade da dicetona **192b**, pois obteve-se a 1,5-benzodiazepina **193b** em rendimento superior ao obtido nas condições sob irradiação de microondas experimentadas anteriormente (tanto em vaso aberto como com a potência constante).

Como conclusão do método em que se usa radiação microondas, pode-se dizer que a única vantagem evidente, foi o facto de termos conseguido obter resultados semelhantes aos do método de aquecimento clássico em tempos muito mais curtos. No caso em que se usou tolueno como solvente obtiveram-se piores resultados, devido à quase não reactividade da dicetona **192b**, o que significa que o tolueno não será um bom solvente para esta síntese nestas condições. Em relação à selectividade, a radiação microondas também não trouxe grande melhoria como seria esperado inicialmente, uma vez que se verificou a formação da 2-estirilcromona **196b**. Contudo, o facto de não se ter verificado em nenhum dos casos a formação de outro tipo de 1,5-benzodiazepina **194b** e **195b** para além da **193b**, pode significar que o uso de radiação microondas pode favorecer reacções de adição conjugada das dicetonas **192**.

Capítulo 3

Caracterização estrutural dos compostos
sintetizados por ressonância magnética nuclear
(RMN)

CAPÍTULO 3 – Caracterização estrutural dos compostos sintetizados por ressonância magnética nuclear (RMN)

Em química orgânica, atendendo à diversidade estrutural dos compostos, é muito importante o conhecimento inequívoco da estrutura dos compostos sintetizados. Esta caracterização é conseguida usando, essencialmente, duas técnicas espectroscópicas:

- Ressonância magnética nuclear (RMN);
- Espectrometria de massa (EM)

Neste trabalho, os compostos obtidos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear, recorrendo a estudos mono- e bidimensionais. Neste capítulo discutir-se-á detalhadamente esses estudos.

Os espectros de massa dos compostos foram obtidos por electrospray e nalguns casos, foram também obtidos espectros de massa de alta resolução, que nos indicaram a massa molecular dos compostos sintetizados.

1- Caracterização estrutural de 4-aryl-2-(2-hidroxfeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas (193a-e)

As 4-aryl-2-(2-hidroxfeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a-e**, obtidas neste trabalho apresentam características estruturais idênticas, como sejam, o núcleo base 1,5-benzodiazepina e o grupo substituinte do carbono C-2. Deste modo, os espectros de RMN de ^1H destes compostos (figura 14) apresentam semelhanças entre si.

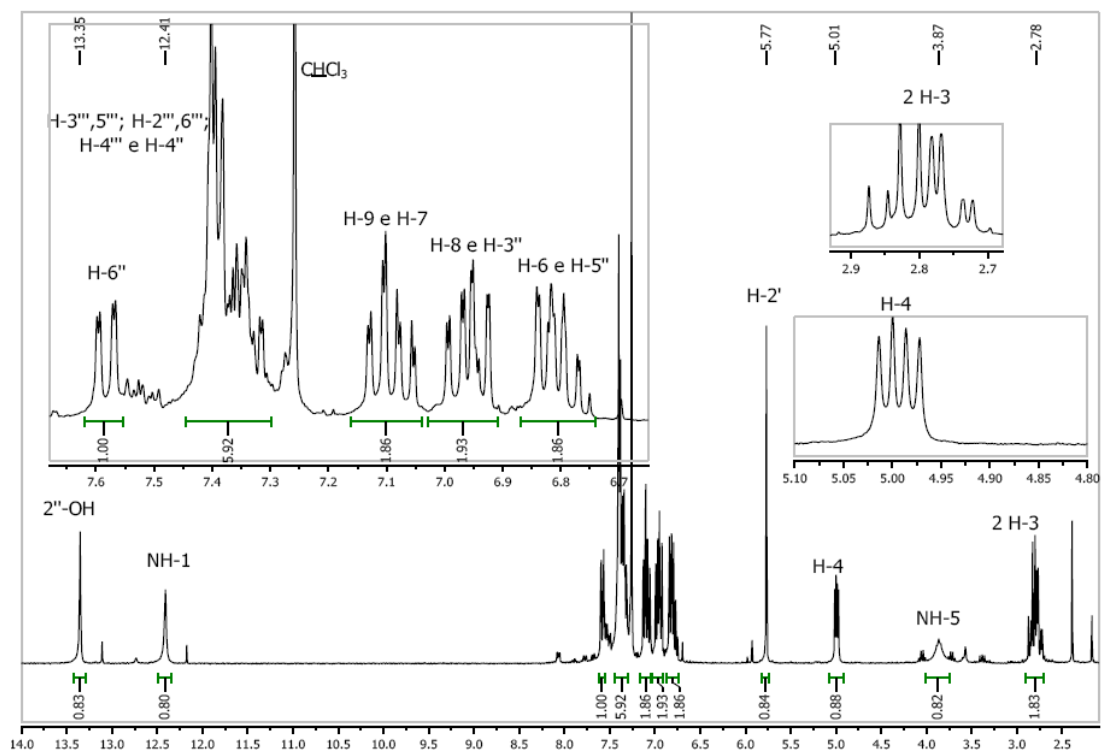


Figura 14 -Espectro de RMN de ^1H de 4-fenil-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193a**

Podem-se detectar os sinais característicos do núcleo 1,5-benzodiazepina (que é constituído pelos anéis A e B), dos quais se destacam:

- Os sinais em forma de singuleto, correspondentes à ressonância dos prótons ligados aos átomos de azoto, H-1 e H-5. A δ 12,30-12,42 ppm surgem os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-1, enquanto que os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-5, quando detectados, surgem a δ 3,74-3,87 ppm e em forma de singuleto largo. A atribuição destas ressonâncias teve por base a possível ligação por ponte de hidrogénio entre o próton H-1 e o oxigénio do grupo carbonilo, a qual origina uma acentuada desprotecção no próton H-1 e o elevado valor de desvio químico.

- Os sinais em forma de duplo duplete correspondentes à ressonância dos prótons geminais H-3. Estes prótons são diastereotópicos, porque estão ligados a um carbono que

está ligado a um carbono assimétrico (carbono C-4), logo são não equivalentes. O conjunto atribuído por estes prótons e o próton H-4 forma um sistema de três spins designado ABX. Um sistema deste tipo consiste num conjunto de três duplos dupletos, em que duas das ressonâncias estão muito próximas (o que é o caso dos dois prótons H-3). Assim, o próton H-4 é o X e os dois prótons H-3 são AB. Estes dois prótons acoplam entre si e com o próton H-4. Uma das constantes de acoplamento determinada para os prótons H-3, $^2J_{\text{gem}}=13,7-13,8$ Hz é característica de prótons geminais não equivalentes. A outra constante de acoplamento, que será a resultante do acoplamento com o próton H-4, é de $^3J_{\text{H-3-H-4}}=3,9-4,6$ Hz e $^3J_{\text{H-3-H-4}}=6,8-8,7$ Hz. O próton que está numa configuração *cis* é, normalmente, o que apresenta uma constante de acoplamento com menor valor. Assim, os prótons H-3 foram assinalados como H-3 *trans* a δ 2,68-2,84 ppm e H-3 *cis* a δ 2,72-2,94 ppm. Esta atribuição foi estabelecida de acordo com o definido por Rodriguez e seus colaboradores, para anéis de sete lados.^[60]

- O sinal correspondente ao próton H-4, em forma de duplo duplete surge a δ 4,95-5,19 ppm.

- As ressonâncias dos prótons H-6, H-7, H-8 e H-9, cujo assinalamento inequívoco só foi possível através dos espectros de correlação bidimensional HSQC e HMBC, surgem com desvios químicos característicos de prótons aromáticos. Os prótons H-6 e H-9 surgem em forma de duplo duplete a δ 6,81-6,84 ppm e δ 7,11-7,14 ppm, enquanto que os prótons H-7 e H-8, surgem em forma de duplo tripleto, ou duplo duplete de dupletos, a δ 6,96-7,04 ppm, e δ 7,07-7,12 ppm.

Outros sinais característicos dos espectros de RMN de ^1H e comuns a todas as 1,5-benzodiazepinas **193** são os provenientes do grupo substituinte do carbono C-2. Destes destacam-se:

- O sinal correspondente à ressonância do próton H-2', que surge na forma de singuleto, a δ 5,61-5,79 ppm, desvio químico típico de prótons vinílicos.

- O sinal correspondente à ressonância do próton do grupo hidroxilo, 2''-OH, que surge na forma de singuleto a δ 13,23-13,37 ppm. Os elevados valores de frequência destes

sinais devem-se à desprotecção provocada pelas ligações por ponte de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo.

- Os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons aromáticos do anel C, característicos, quer em desvio químico como em multiplicidade, do padrão de substituição presente neste anel, H-3'', H-4'', H-5'' e H-6''. Os prótons H-3'' e H-5'', são os mais protegidos do anel pois estão respectivamente em posição *orto* e *para* em relação ao grupo hidroxilo, surgindo as suas ressonâncias a δ 6,94 ppm e δ 6,77-6,84 ppm respectivamente. Enquanto os prótons H-6'' e H-4'' apresentam ressonâncias a valores superiores a δ 7,46-7,60 ppm e δ 7,31-7,42 ppm respectivamente, em consequência do efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo. O sinal correspondente aos prótons H-6'' surge a maiores desvios porque estes prótons também sofrem o efeito anisotrópico desprotector do grupo carbonilo.

O anel D é o que apresenta variações no padrão de substituição, contudo a variação consiste na presença de grupos sacadores ou dadores de electrões na posição *para*. Assim, no caso das 1,5-benzodiazepinas **193c** e **193e**, o espectro de RMN de ^1H apresenta um sinal em forma de singuleto integrados para três prótons respectivamente a δ 3,82 ppm e a δ 2,36 ppm, correspondentes às ressonâncias dos três prótons dos grupos metoxilo e metilo (cujos espectros estão representados em anexo 2). No espectro das 1,5-benzodiazepinas **193c**, **193d**, e **193e** surgem dois sinais em forma de duplete (tabela 13) com constantes de acoplamento de $J= 8,0-8,7$ Hz. Cada um destes sinais está integrado para dois prótons e correspondem ao sistema *para*-substituído H-2''',6''' e H-3''',5'''. No caso da 1,5-benzodiazepina **193a**, que não apresenta substituinte, estes prótons surgem sob a forma de multiplete, enquanto no espectro da 1,5-benzodiazepina **193b** surgem sob a forma de um singuleto. Relativamente a valores de ressonância, estes prótons apresentam desvios químicos a δ 7,28-7,64 ppm e a δ 6,90-8,24 ppm, respectivamente.

Tabela 13-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H do núcleo básico de 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletilidenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a-e**

Composto	N-H1	H-3 <i>trans</i>	H-3 <i>cis</i>	H-4	N-H5	H-6	H-7	H-8	H-9
193a δ (ppm) <i>J</i> (Hz) Multiplicidade	12,41 - s	2,84 8,3; 13,8 dd	2,75 4,2; 13,8 dd	4,99 4,2; 8,3 dd	3,87 - s largo	6,83 1,3; 6,8 dd	7,08 1,5; 6,1; 6,8 ddd	6,97 1,3; 6,1; 6,2 ddd	7,12 1,5; 6,2 dd
193b δ (ppm) <i>J</i> (Hz) multiplicidade	12,35 - s	2,72 7,6; 13,7 dd	2,80 4,5; 13,7 dd	5,01 4,5; 7,6 dd	3,76 - s largo	6,84 1,5; 6,2 dd	7,09 1,6; 7,0; 6,2 ddd	7,00 1,5; 7,0; 7,5 ddd	7,12 1,6; 7,5 dd
193c δ (ppm) <i>J</i> (Hz) multiplicidade	12,42 - s	2,81 8,2; 13,7 dd	2,73 4,3; 13,7 dd	4,95 4,3; 8,2 dd	- - -	6,81 1,3; 7,5 dd	7,07 1,5; 8,4; 7,5 ddd	6,96 1,3; 8,4; 8,1 ddd	7,11 1,5; 8,1 dd
193d δ (ppm) <i>J</i> (Hz) multiplicidade	12,30 - s	2,68 6,8; 13,7 dd	2,94 4,6; 13,7 dd	5,19 4,6; 6,8 dd	3,80 - s largo	6,88 7,9 d	7,12 1,6; 7,4; 7,9 ddd	7,04 1,6; 7,4; 7,8 ddd	7,14 7,8 d
193e δ (ppm) <i>J</i> (Hz) multiplicidade	12,42 - s	2,84 8,7; 13,7 dd	2,72 3,9; 13,7 dd	4,95 3,9; 8,7 dd	- - -	6,81 1,2; 7,1 dd	7,07 1,5; 8,0; 7,1 ddd	6,96 1,2; 8,0; 8,4 ddd	7,11 1,5; 8,4 dd

Tabela 14-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H dos anéis C, D e restante cadeia de 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a-e**

Composto	H-2'	2''-OH	H-3''	H-4''	H-5''	H-6''	H-2''',6'''	H-3''', 5'''	H-4'''	Substituintes
193a										
δ (ppm)	5,77	13,35	6,94	7,31-7,36	6,79	7,58	7,38-7,42	7,38-7,42	7,35-7,38	-
J (Hz)	-	-	1,1; 8,4	-	1,1; 6,7; 7,3	1,5; 7,3	-	-	-	-
multiplicidade	S	s	dd	m	ddd	dd	m	m	m	-
193b										
δ (ppm)	5,71	13,30	6,94	7,35	6,80	7,55	7,36	7,36	-	-
J (Hz)	-	-	1,1; 8,0	1,5; 7,1; 8,0	1,1; 7,1; 7,3	1,5; 7,3	-	-	-	-
multiplicidade	S	s	dd	ddd	ddd	dd	s	s	-	-
193c										
δ (ppm)	5,77	13,35	6,94	7,34	6, 80	7,60	7,32	6,90	-	3,82 (4'''-OCH ₃)
J (Hz)	-	-	1,2; 8,7	1,7;6,8; 8,7	1,2; 6,8; 7,6	1,7; 7,6	8,7	8,7	-	-
multiplicidade	S	s	dd	ddd	ddd	dd	d	d	-	s
193d										
δ (ppm)	5,61	13,21	6,94	7,34	6,77	7,46	7,64	8,24	-	-
J (Hz)	-	-	1,0; 8,3	1,5; 7,3; 8,3	1,0; 7,3; 7,8	1,5; 7,8	8,4	8,4	-	-
multiplicidade	S	s	dd	ddd	ddd	dd	d	d	-	-
193e										
δ (ppm)	5,79	13,37	6,94	7,34	6,80	7,60	7,28	7,18	-	2,36 (4'''-CH ₃)
J (Hz)	-	-	1,1; 8,5	1,5; 6,6; 8,5	1,1; 6,6; 7,7	1,5; 7,7	8,0	8,0	-	-
multiplicidade	S	s	dd	ddd	ddd	dd	d	d	-	s

Uma análise detalhada das tabelas 13 e 14 permite identificar os efeitos dos grupos substituintes nos desvios químicos dos prótons. Pode-se verificar que a presença de grupos dadores de electrões (**193c** e **193e**) não afecta os desvios dos prótons presentes no núcleo da 1,5-benzodiazepina (tabela 13), nem dos prótons do grupo substituinte do carbono C-2 (tabela 14). Afectam consideravelmente os prótons do anel D, em especial os prótons *orto* (H-3''',5''') que sofrem desvios de $\Delta\delta$ 0,22 (para **193e**) e $\Delta\delta$ 0,50 ppm (para **193c**), para menores valores de frequência relativamente ao composto não substituído **193a**. Ao contrário, a presença de grupos sacadores de electrões (**193b** e **193d**), além dos efeitos esperados nos desvios dos prótons *orto* do anel D, que sofrem desvios de $\Delta\delta$ 0,84 ppm (para **193d**) para maiores valores de frequência, provocam desvios ligeiros para maiores valores de ressonância no sinal correspondente ao próton H-4 [$\Delta\delta$ 0,02 ppm (para **193b**) e 0,2 ppm (para **193d**) (tabela 13)] e desvios acentuados nos prótons H-3, para maiores valores de frequência no caso dos prótons *cis* [$\Delta\delta$ 0,05 ppm (para **193b**) e 0,19 ppm (para **193d**)] e para menores valores no caso de prótons *trans* [$\Delta\delta$ 0,12 (para **193b**) e 0,16 ppm (para **193d**)]. Os substituintes sacadores provocam ainda ligeiros desvios para menores valores de ressonância no sinal correspondente ao próton 2''-OH de $\Delta\delta$ 0,06 ppm (**193b**) a 0,14 ppm (**193d**). Os efeitos são mais acentuados para os substituintes *para*-metoxilo (no caso de substituintes dadores) e *para*-nitro (no caso de substituintes sacadores).

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C (figura 15), permite a identificação do sinal a δ 191,4-191,7 ppm como correspondente à ressonância do carbono carbonílico C-1'. A atribuição dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos protonados foi efectuada através da análise dos espectros de HSQC, e uma vez atribuídos estes, recorreu-se ao espectro de HMBC que possibilitou o assinalamento inequívoco dos carbonos não protonados, bem como a confirmação da correcta atribuição dos sinais dos carbonos protonados.

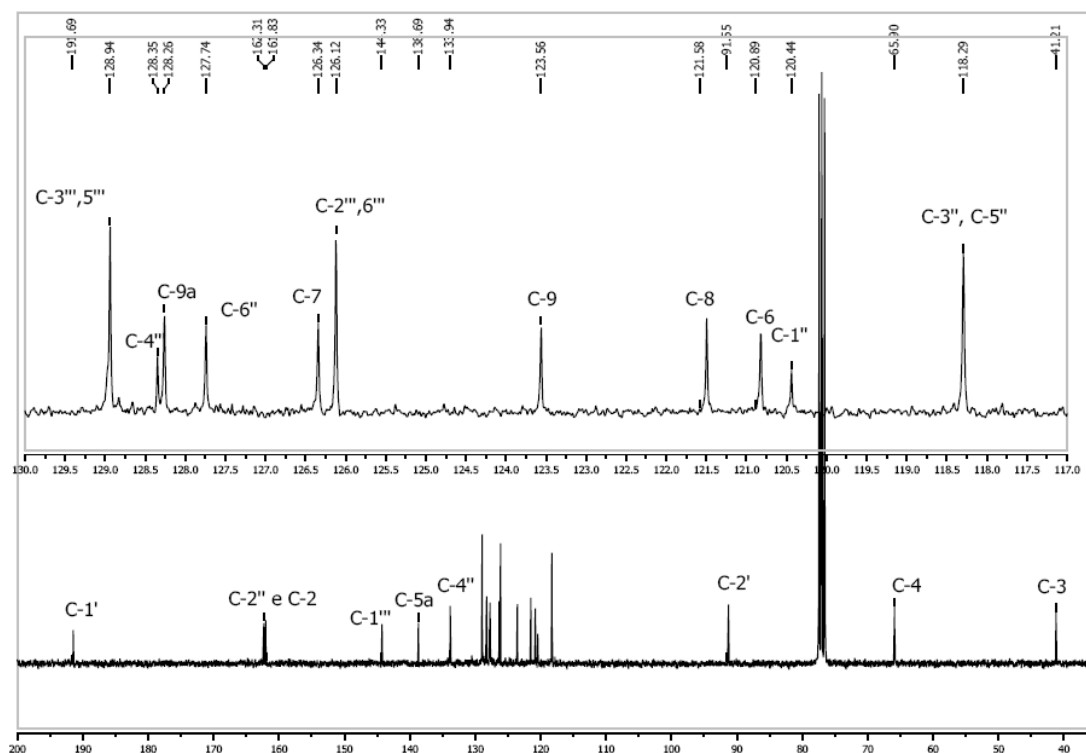


Figura 15- Espectros de RMN de ^{13}C de 4-fenil-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo [b][1,5]-diazepina **193a**

Assim, pela análise de espectros de ressonância magnética bidimensional (HSQC, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, que correlaciona prótons ligados directamente a carbonos) (figuras 16 e 17), foi possível identificar os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos:

- C-3, a δ 40,2-41,3 ppm,

- C-4, a δ 65,3-65,9ppm;

-C-2', a δ 91,2-91,8 ppm;

-Tal como todos os carbonos aromáticos protonados que surgem com as frequências de ressonância típicas deste tipo de prótons:

- C-3'' a δ 118,3-118,4 ppm;

- C-4'' a δ 133,8-134,1 ppm;

- C-5'' a δ 118,3-118,4 ppm;

- C-6'' a δ 127,7-127,8 ppm;

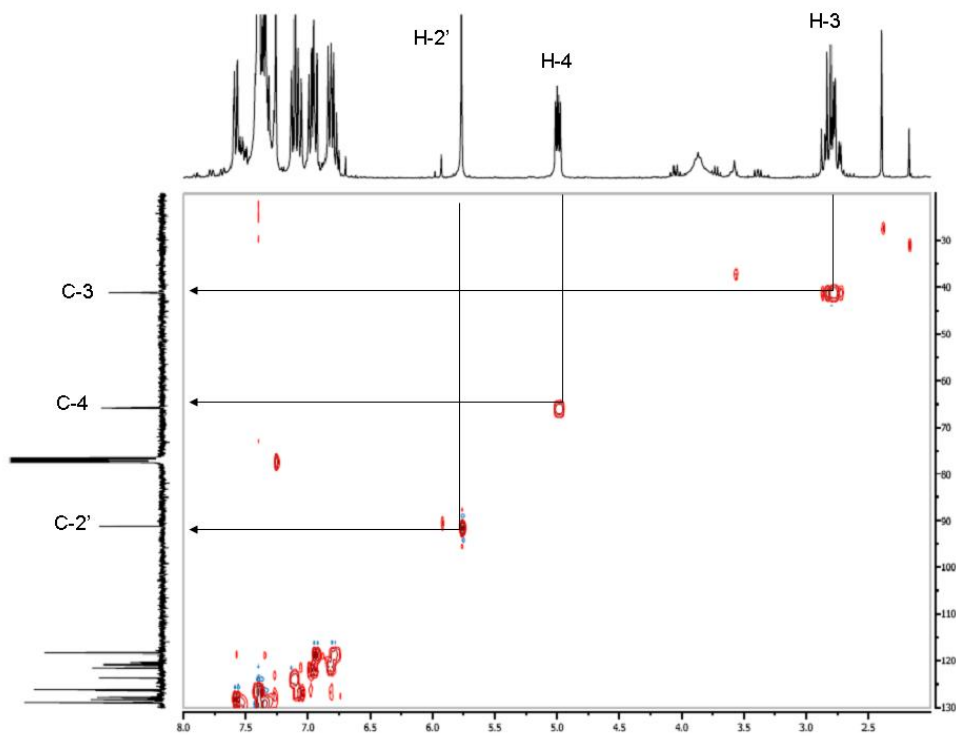


Figura 16-Espectro de HSQC da 4-fenil-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina na zona alifática **193a**

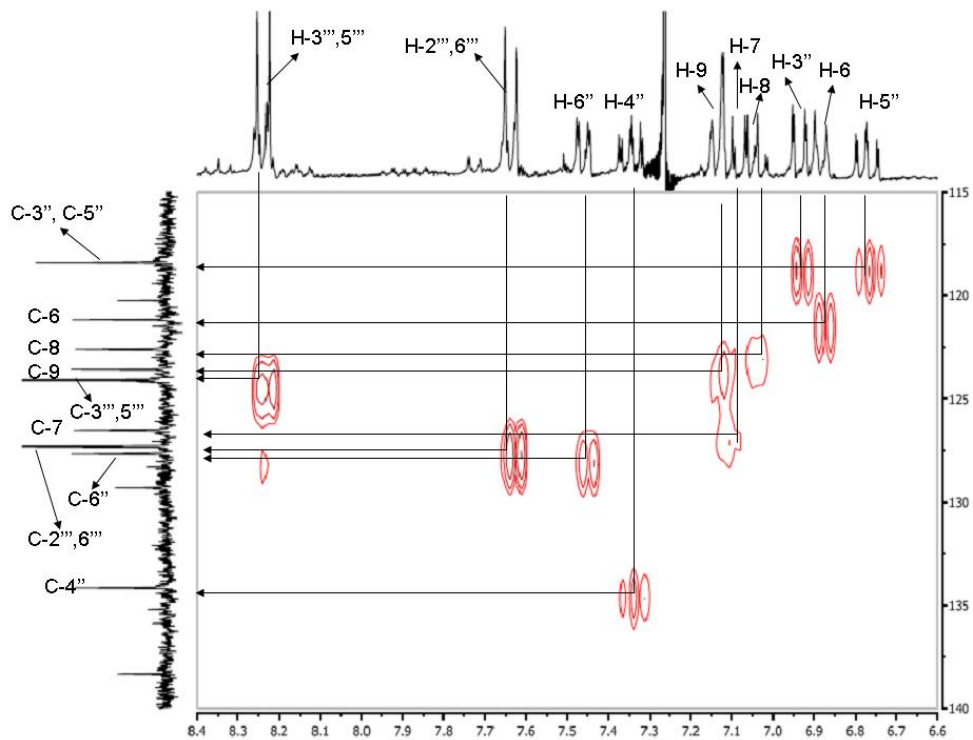


Figura 17-Expansão do espectro de HSQC da 2-(2-hidroxifeniletildenona)-4-(4-nitrofenil)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193d**

Destacam-se, ainda, os sinais correspondentes aos carbonos dos grupos metilo e metoxilo, respectivamente a δ 21,1 e δ 55,3 ppm, também estes com desvios típicos para o tipo de carbonos.

Da análise dos espectros de HMBC (figura 18), foi possível observar correlações que possibilitam assinalar a ressonância dos carbonos C-2, C-1'' e C-2'' que surgem a δ 160,5-162,2, δ 120,2-120,4 e δ 162,3-178,8 ppm, respectivamente, e confirmar os assinalamentos de C-1' e C-3.

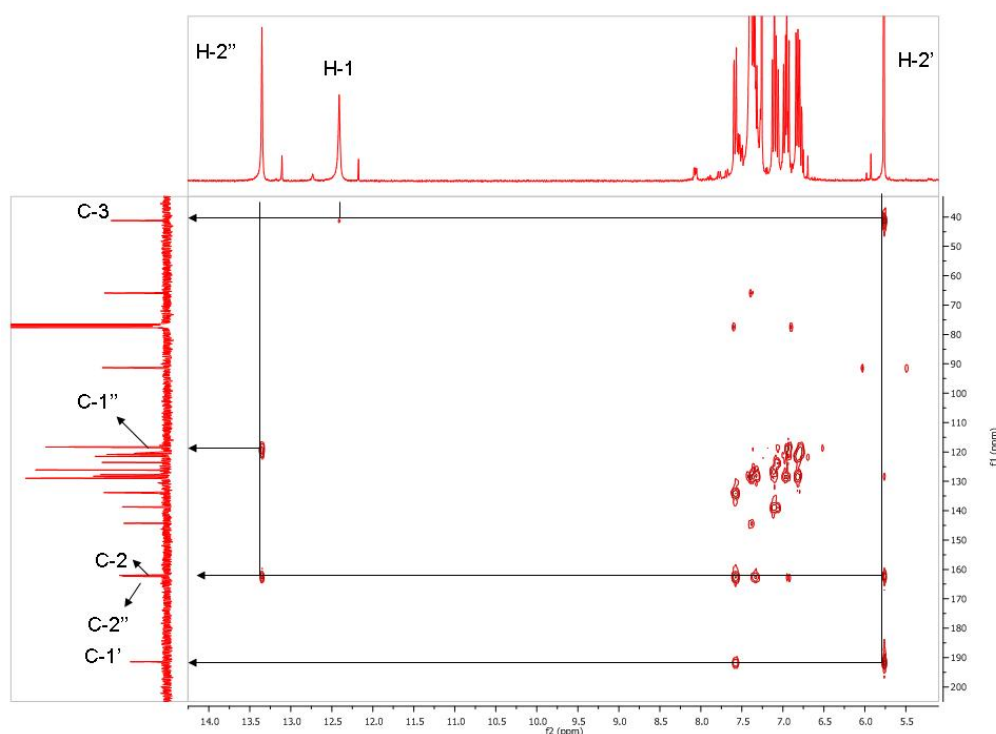


Figura 18- Expansão do espectro de HMBC da 4-fenil-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo [b][1,5]-diazepina **193a**

Foi ainda possível assinalar os sinais dos carbonos C-1''', C-5a e C-4'', que surgem a δ 136,5-150,7, a δ 138,3-138,7 e a δ 133,8-134,1 ppm respectivamente, e confirmar o assinalamento de C-2''',6''' (figura 19).

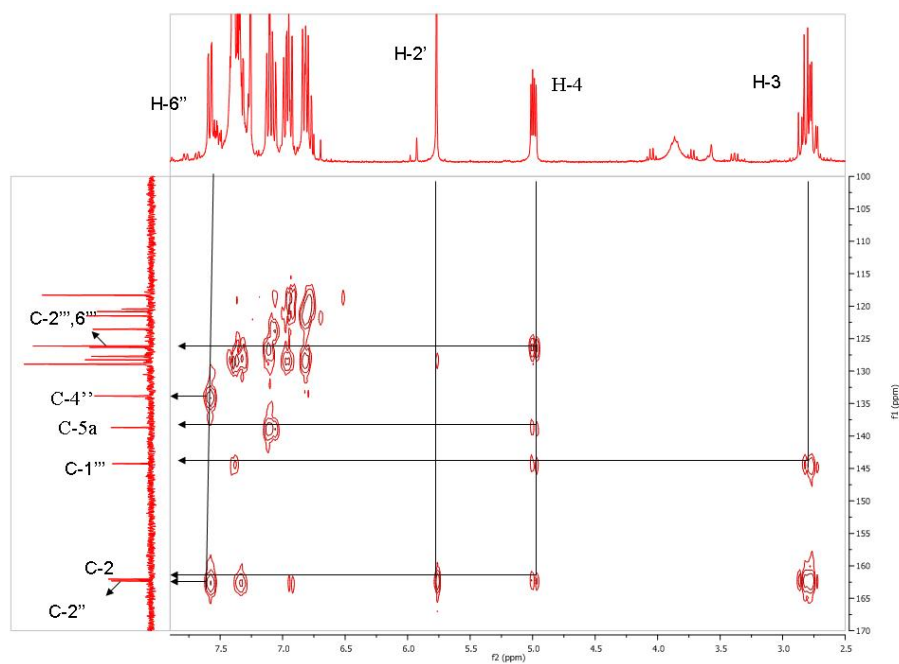


Figura 18- Expansão do espectro de HMBC da 4-fenil-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193a**

Após o assinalamento de C-5a, identificaram-se por fim as ressonâncias de C-9a e C-4''', que surgem a δ 128,2-129,3 e a δ 128,5-159,4 ppm respectivamente (figura 19).

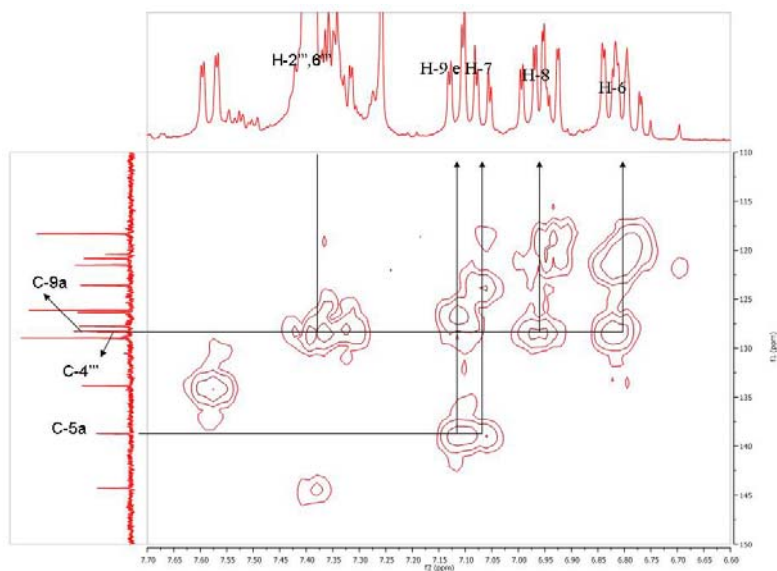


Figura 19- Expansão do espectro de HMBC da 4-fenil-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193a**

As principais correlações estabelecidas neste tipo de 1,5-benzodiazepinas estão representadas na figura 20.

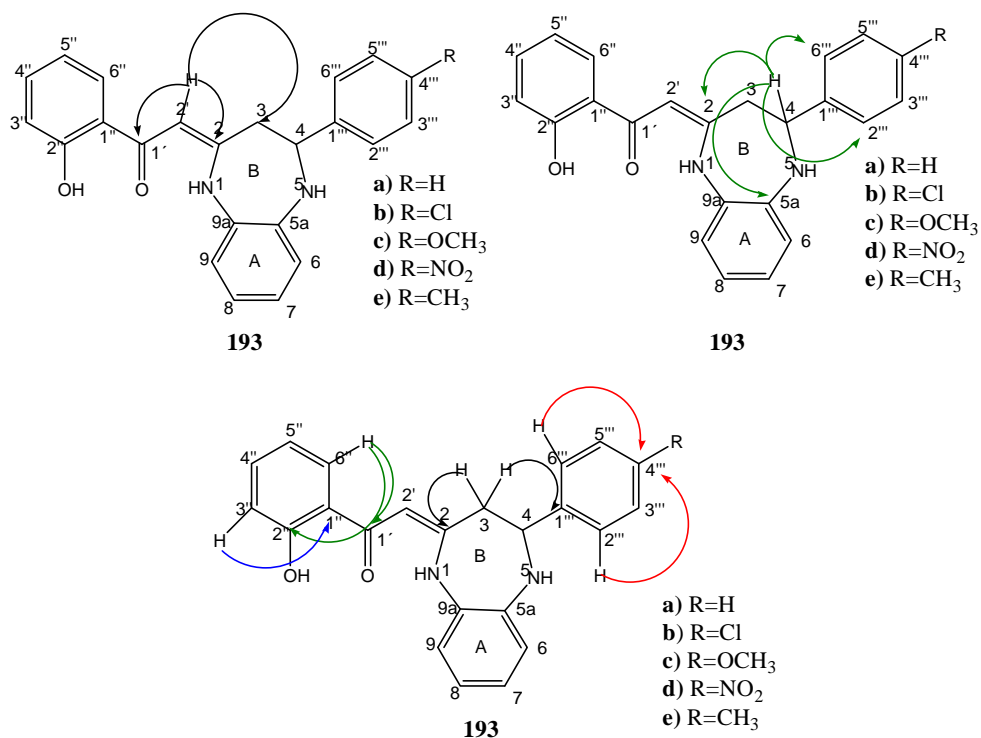


Figura 20-Algumas das principais conectividades observadas nos espectros de HMBC de 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a-e**

As tabelas de 15 a 16 indicam os valores dos desvios químicos dos carbonos obtidos a partir dos espectros de RMN de ¹³C das 1,5-benzodiazepinas **193a-e**.

Tabela 15-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C do núcleo básico de 4-*aril*-2-(2-hidroxifenil)etilideno)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a-e**

Composto	C-2	C-3	C-4	C-5a	C-6	C-7	C-8	C-9	C-9a
193a δ (ppm)	162,0	41,2	65,9	138,7	120,8	126,3	121,5	123,6	128,4
193b δ (ppm)	161,5	40,8	65,5	138,5	121,0	126,4	122,0	123,5	128,8
193c δ (ppm)	162,2	41,3	65,3	138,7	120,8	126,3	121,4	123,5	128,3
193d δ (ppm)	160,5	40,2	65,6	138,3	121,2	126,5	122,6	123,6	129,3
193e δ (ppm)	162,2	41,3	65,6	138,7	120,8	126,3	121,4	123,5	128,2

Tabela 16-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C do anel C, D e da restante cadeia da 4-*aril*-2-(2-hidroxifenil)etilideno)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a-e**

Composto	C-1' C=O	C-2'	C-1''	C-2'' OH	C-3''	C-4''	C-5''	C-6''	C-1'''	C-2''',6'''	C-3''',5'''	C-4'''	C-alifáticos
193a δ (ppm)	191,5	91,3	120,4	162,3	118,3	133,8	118,3	127,7	144,2	126,1	128,9	128,5	-
193b δ (ppm)	191,6	91,5	120,4	162,3	118,4	133,9	118,3	127,8	142,5	127,6	129,0	142,5	-
193c δ (ppm)	191,4	91,3	120,4	162,3	118,3	133,8	118,3	127,7	136,5	127,3	114,1	159,4	55,3 (4'''-OCH ₃)
193d δ (ppm)	191,7	91,8	120,2	162,4	118,4	134,1	118,4	127,6	150,7	127,3	124,1	147,7	-
193e δ (ppm)	191,4	91,2	120,4	162,3	118,3	133,8	118,3	127,7	141,4	126,0	129,6	138,0	21,1 (4'''-CH ₃)

A análise das tabelas 15 e 16 permite identificar os efeitos dos grupos substituintes nos desvios dos carbonos. Pode-se verificar que a presença de substituintes dadores ou sacadores de electrões, não afectam significativamente os desvios dos protões presentes no núcleo da 1,5-benzodiazepina (tabela 15), nem os carbonos do grupo substituinte do carbono C-2 (tabela 16). No entanto, no caso dos carbonos do anel D, existem algumas variações relativamente ao composto não substituído (**193a**) nos valores dos desvios químicos, consoante os diferentes substituintes, destacando-se o efeito protector dos grupos dadores de electrões, como é o caso do grupo metoxilo e metilo em relação aos carbonos da posição *orto* (C-3''',5''') e *para* (C-1'''), sendo mais evidente no caso do composto com o grupo metoxilo **193c**, cujos carbonos destas posições, sofrem um desvio de $\Delta\delta$ 14,8 e de $\Delta\delta$ 7,7 ppm, respectivamente, para menores valores de frequência. Já para o substituinte metilo **193e**, apenas provoca variações significativas nos sinais dos carbonos *para* com desvios de $\Delta\delta$ 6,2 ppm para menores valores de frequência. No caso do substituinte 4'''-cloro **193b**, os desvios nos sinais de carbonos *para* são da ordem de $\Delta\delta$ 1,7 ppm, para menores valores de frequência. Os sinais dos carbonos *orto* neste caso são pouco afectados. Em relação ao substituinte 4'''-NO₂ **193d**, os sinais dos carbonos *orto* e *para* apresentam desvios de $\Delta\delta$ 4,8 ppm e $\Delta\delta$ 6,5 ppm para menores e maiores valores de frequência respectivamente.

Ainda relativamente ao anel D, todos estes substituintes provocam desvios para maiores valores de frequência na ressonância de C-4''', que são de $\Delta\delta$ 14 ppm; $\Delta\delta$ 30,9 ppm; $\Delta\delta$ 19,2 ppm; $\Delta\delta$ 9,5 ppm, respectivamente para Cl, OCH₃, NO₂ e CH₃.

Relativamente às diferenças verificadas nas ressonâncias dos carbonos C-5a e C-9a, como esperado, (e confirmado através do espectro de HMBC) os carbonos C-9a (δ 128,2-129,3 ppm), encontram-se mais protegidos do que os carbonos C-5a (δ 138,3-138,7 ppm), porque o grupo carbonilo desprotege o carbono C-2, e desse modo, o azoto ao qual C-9a está directamente ligado compensa essa desprotecção, tornando-o mais protegido.

2-**Caracterização estrutural de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina (194a-e)**

As 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo [b][1,5]-diazepinas **194a-e** obtidas neste trabalho apresentam características estruturais idênticas entre si, contudo encontram diferenças significativas no que se refere ao seu núcleo base quando comparadas com as 4-aril-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[b][1,5]-diazepinas **193a-e**. Através dos espectros de RMN de ^1H , dos quais as figuras 21 e 22 são um exemplo, verificam-se sinais característicos das 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo[b][1,5]-diazepinas **194a-e**, onde se destacam:

- Os sinais em forma de duplete, correspondentes aos dois prótons H-3 do grupo metilénico. O conjunto destes prótons forma um sistema designado por AX, visto cada um destes prótons acoplarem apenas entre si, e devido ao facto destes apresentarem ambientes químicos muito diferentes, aparecendo a δ 2,22-2,26 ppm e a 4,97-5,04 ppm. A constante de acoplamento de J 11,4-15,7 Hz, é indicativa de prótons geminais não equivalentes.

Estes prótons H-3 não se conseguem visualizar à temperatura ambiente no espectro de RMN de ^1H , apesar da respectiva ressonância do carbono C-3 ser observada no espectro de RMN de ^{13}C , em tamanho diminuto. A ausência correspondente a estes prótons deve-se ao facto de à temperatura ambiente, as moléculas de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo [b][1,5]-diazepinas **194a-e** estarem em constante movimento, dificultando a sua localização. Como Banks e seus colaboradores,^[89] tiveram problemas na identificação de prótons geminais à temperatura ambiente e conseguiram resolvê-los, baixando a temperatura, neste trabalho, conseguiu-se constatar, após experiências com várias temperaturas, que estes prótons H-3 só se conseguiam visualizar à temperatura de -60°C . Desse modo, decidiu-se fazer um estudo completo também a esta temperatura para comparar as alterações nos desvios químicos tanto dos prótons como dos carbonos. Uma explicação que pode justificar a visualização destes prótons à temperatura negativa, reside no facto de que ao se baixar a temperatura, as moléculas adquirem uma energia mais baixa, movimentando-se mais lentamente. Ao diminuir os movimentos da molécula, o espectrómetro de RMN já consegue distinguir os prótons metilénicos, tal como se pode verificar no seu respectivo espectro (figura 22).

Apesar dos espectros de RMN de ^1H das 1,5-benzodiazepinas **194a-e** à temperatura negativa ter sido fundamental na identificação dos prótons geminais H-3, os espectros analisados à temperatura ambiente não podem ser dispensados, visto que os sinais dos outros prótons encontram-se melhor definidos, do que quando se baixa a temperatura.

- O assinalamento inequívoco das ressonâncias dos prótons H-6, H-7, H-8 e H-9, só foi possível através dos espectros de correlação bidimensionais de HSQC e HMBC, e surgem com desvios químicos característicos de prótons aromáticos. À temperatura ambiente, os prótons H-6 e H-9 (na forma de duplos dupletos) surgem a δ 7,30-7,59 ppm e a δ 7,27-7,70 ppm à temperatura de -60°C , enquanto os prótons H-7 e H-8 (na forma de duplos tripletos ou duplos dupletos de dupletos) surgem a δ 7,30-7,58 ppm à temperatura ambiente; e a δ 7,27-7,56 ppm (à temperatura de -60°C).

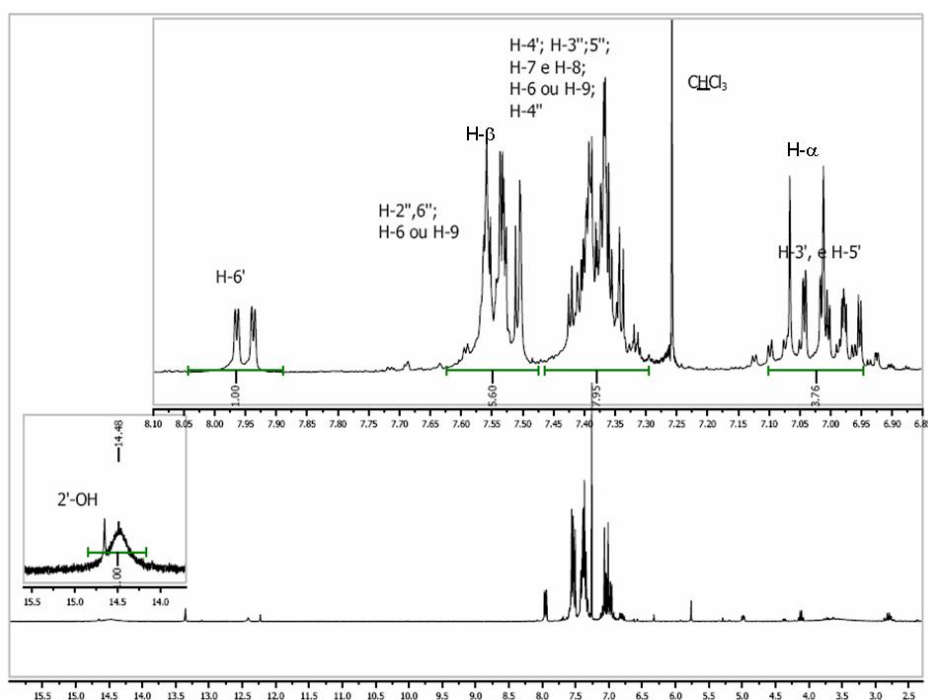


Figura 21-Espectro de RMN de ^1H à temperatura ambiente de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)- 3H-benzo [b][1,5]-diazepina **194a**

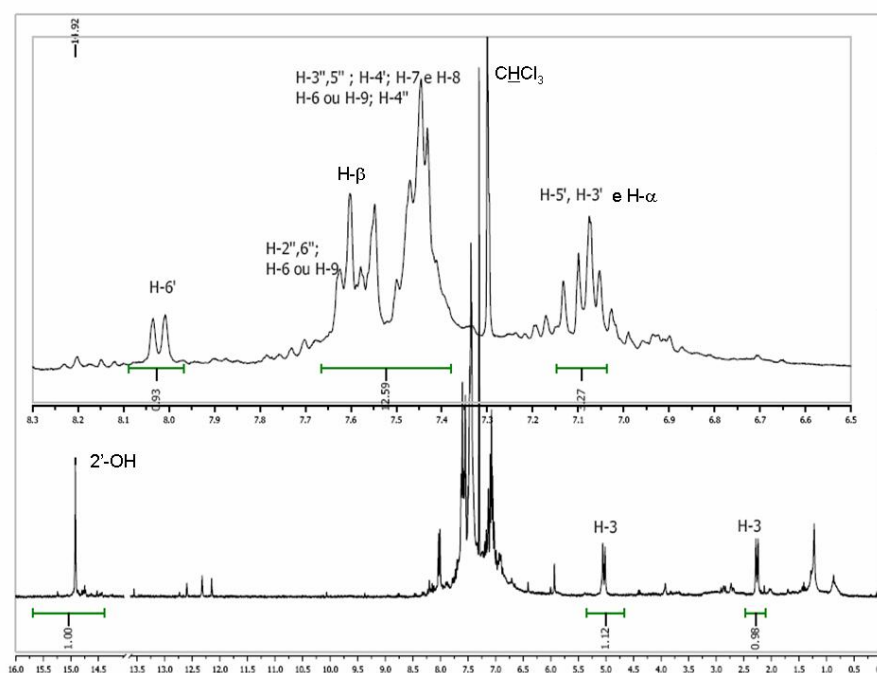


Figura 22- Espectro de RMN de ^1H à temperatura de -60°C de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)- 3H-benzo [b][1,5]-diazepina **194a**

Relativamente aos sinais provenientes do grupo substituinte do carbono C-2, destacam-se:

-O sinal correspondente à ressonância do protão do grupo hidroxilo, ou seja, 2'-OH, que surge em forma de singuleto largo a δ 14,35-14,53 ppm à temperatura ambiente, pois à temperatura de -60°C , este aparece como um singuleto bem definido a δ 14,73-14,96 ppm. Os elevados valores de frequência destes sinais devem-se à desprotecção provocada pela ligação por ponte de hidrogénio com o azoto-1.

- Os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões aromáticos do anel C, H-3', H-4', H-5' e H-6', tal como acontece com as 1,5-benzodiazepinas **193**, são característicos quer em desvio químico, quer em multiplicidade, do padrão de substituição presente neste anel.

O grupo estirilo deste tipo de 1,5-benzodiazepinas **194**, ligado ao carbono C-4, é o que apresenta as maiores variações no padrão de substituição. Esta variação consiste na presença de grupos sacadores e dadores de electrões na posição *para*. Assim, no caso das 1,5-benzodiazepinas **194c** e **194e**, identificam-se facilmente também, nos respectivos

espectro de RMN de ^1H (em anexo 2), os sinais em forma de singuletos integrados para três prótons correspondentes às ressonâncias dos três prótons dos grupos metoxilo e metilo, a δ 3,84 e 2,40 ppm, respectivamente à temperatura ambiente. No que se refere à temperatura de -60°C estes surgem a δ 3,88 ppm para os prótons do grupo metoxilo e a δ 2,39 ppm para os prótons do grupo metilo.

Nas 1,5-benzodiazepinas **194a**, **194c**, **194d** e **194e**, surgem dois sinais em forma de duplete, cada qual integrado para dois prótons e com constantes de acoplamento de $J=8,0-8,9$ Hz, correspondentes ao sistema *para*-substituído H-2'',6'' e H-3'',5''. No caso da 1,5-benzodiazepina **194b**, estes prótons surgem sob a forma de multiplete. Em relação a desvios químicos, estes prótons surgem a δ 7,33-7,68 e 6,91-8,25 ppm, respectivamente. Isto em relação à temperatura ambiente, pois à temperatura negativa só se conseguem distinguir estes dois dupletos, no caso das 1,5-benzodiazepinas **194d** e **194e**, com constantes de acoplamento de $J=7,9-8,4$ Hz. Para as outras 1,5-benzodiazepinas, **194a**, **194b** e **194c**, estes prótons surgem sempre sob a forma de multiplete. Relativamente a desvios químicos, estes prótons apresentam valores de δ 7,27-7,71 e 6,95 a 8,20 ppm, respectivamente.

-Os sinais em forma de duplete, correspondentes às ressonâncias dos prótons H- α e H- β , que surgem a δ 6,92-7,14 e 7,33-7,57 ppm, respectivamente. A ressonância dos prótons H- β surgem a maiores valores de frequência, devido à polarização da ligação C=N, que desprotege por ressonância o próton H- β . A constante de acoplamento, $^3J_{\text{H-}\alpha\text{-H-}\beta}=16,2-16,5$ Hz, é característica de uma configuração *trans*. Estes valores são apenas referentes à caracterização à temperatura ambiente.

Uma análise detalhada das tabelas 17, 18, 19 e 20, permite-nos identificar os efeitos dos grupos substituintes nos desvios químicos dos prótons.

Tabela 17-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H do núcleo básico de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas à temperatura ambiente (194a-e)

Composto	H-3	H-3	H-6 ou H-9	H-7 ou H-8	H-6 ou H-9	H-7 ou H-8
194a $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$ multiplicidade	-	-	7,33-7,59 - m	7,33-7,42 - m	7,33-7,59 - m	7,33-7,42 - m
194b $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$ multiplicidade	-	-	7,33-7,57 - m	7,33-7,57 - m	7,33-7,57 - m	7,33-7,57 - m
194c $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$ multiplicidade	-	-	7,30-7,42 - m	7,30-7,42 - m	7,47-7,55 - m	7,47-7,55 - m
194d $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$ multiplicidade	-	-	7,38-7,52 - m	7,38-7,52 - m	7,52-7,58 - m	7,52-7,58 - m
194e $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$ multiplicidade	-	-	7,32-7,56 - m	7,32-7,56 - m	7,32-7,56 - m	7,53 1,5; 7,0; 8,0 ddd

Tabela 18-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H do núcleo básico de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas à temperatura de -60°C (194a-e)

Composto	H-3	H-3	H-6 ou H-9	H-7 ou H-8	H-6 ou H-9	H-7 ou H-8
194a $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$ multiplicidade	2,26 12,2 d	5,04 12,2 d	7,41-7,50 - m	7,41-7,50 - m	7,55-7,70 - m	7,41-7,50 - m
194b $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$ multiplicidade	2,23 11,9 d	4,97 11,9 d	7,27-7,55 - m	7,27-7,55 - m	7,27-7,55 - m	7,27-7,55 - m
194c $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$ multiplicidade	2,23 12,2 d	4,99 12,2 d	7,36-7,56 - m	7,36-7,56 - m	7,36-7,56 - m	7,36-7,56 - m
194d $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$ multiplicidade	2,26 15,7 d	4,99 15,7 d	7,44-7,54 - m	7,44-7,54 - m	7,44-7,54 - m	7,44-7,54 - m
194e $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$ multiplicidade	2,22 11,4 d	5,00 11,4 d	7,33-7,56 - m	7,33-7,56 - m	7,33-7,56 - m	7,33-7,56 - m

Tabela 19-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H dos anéis C, D e restante cadeia de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)- 3H-benzo [b][1,5]-diazepinas à temperatura ambiente (194a-e)

Composto	H-2' OH	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-α	H-β	H-2'',6''	H-3'',5''	H-4''	Substituintes
194a											
δ(ppm)	14,48	7,03	7,33-7,42	6,98	7,95	7,04	7,53	7,55	7,38	7,33-7,42	-
J (Hz)	-	1,3; 8,5	-	1,3; 7,1; 8,1	1,5; 8,1	16,4	16,4	8,5	8,5	-	-
multiplicidade	s largo	dd	m	ddd	dd	d	d	d	d	m	-
194b											
δ(ppm)	14,44	7,04	7,33-7,57	6,98	7,93	7,00	7,33-7,57	7,33-7,57	7,33-7,57	-	-
J (Hz)	-	1,2; 7,7	-	1,2; 7,1; 8,1	1,5; 8,1	16,5	-	-	-	-	-
multiplicidade	s largo	dd	m	ddd	dd	d	m	m	m	-	-
194c											
δ(ppm)	14,53	7,03	7,30-7,42	6,97	7,94	6,92	7,49	7,50	6,91	-	3,83 (4''-OCH ₃)
J (Hz)	-	1,4; 8,3	-	1,4; 7,1; 8,4	1,5; 8,4	16,2	16,2	8,9	8,9	-	-
multiplicidade	s largo	dd	m	ddd	dd	d	d	d	d	-	s
194d											
δ(ppm)	14,35	7,05	7,52-7,58	7,01	7,95	7,14	7,55	7,68	8,25	-	-
J (Hz)	-	1,0; 8,5	-	1,0; 7,8; 8,5	1,3; 8,5	16,5	16,5	8,8	8,8	-	-
multiplicidade	s largo	dd	m	ddd	dd	d	d	d	d	-	-
194e											
δ(ppm)	14,51	7,02	7,32-7,56	6,95	7,94	7,00	7,51	7,45	7,19	-	2,40 (4''-CH ₃)
J (Hz)	-	1,1; 8,3	-	1,1; 6,9; 7,5	1,4; 7,5	16,5	16,5	8,0	8,0	-	-
multiplicidade	s largo	dd	m	ddd	dd	d	d	d	d	-	s

Tabela 20-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H dos anéis C, D e restante cadeia de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas à temperatura de -60°C (194a-e)

Composto	H-2' OH	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H- α	H- β	H-2'',6''	H-3'',5''	H-4''	Substituintes
194a											
$\delta(\text{ppm})$	14,92	6,99-7,22	7,41-7,50	6,99-7,22	8,02	6,99-7,22	7,55-7,70	7,55-7,70	7,41-7,50	7,41-7,50	-
J (Hz)	-	-	-	-	8,0	-	-	-	-	-	-
multiplicidade	s	m	m	m	d	m	m	m	m	m	-
194b											
$\delta(\text{ppm})$	14,84	7,00-7,07	7,27-7,55	7,00-7,07	7,97	7,00-7,07	7,27-7,55	7,27-7,55	7,27-7,55	-	-
J (Hz)	-	-	-	-	8,0	-	-	-	-	-	-
multiplicidade	s	m	m	m	d	m	m	m	m	-	-
194c											
$\delta(\text{ppm})$	14,96	7,01-7,09	7,36-7,56	7,01-7,09	8,00	6,95-6,97	7,36-7,56	7,36-7,56	6,95-6,97	-	3,88 (4''-OCH ₃)
J (Hz)	-	-	-	-	8,2	-	-	-	-	-	-
multiplicidade	s	m	m	m	d	m	m	m	m	-	s
194d											
$\delta(\text{ppm})$	14,73	7,03-7,08	7,44-7,54	7,03-7,08	7,99	7,18	7,44-7,54	7,71	8,20	-	-
J (Hz)	-	-	-	-	7,8	16,4	-	8,4	8,4	-	-
multiplicidade	s	m	m	m	d	d	m	d	d	-	-
194e											
$\delta(\text{ppm})$	14,92	7,00-7,07	7,33-7,56	7,00-7,07	7,99	7,00-7,07	7,33-7,56	7,33-7,56	7,24	-	2,39 (4''-CH ₃)
J (Hz)	-	-	-	-	7,9	-	-	-	7,9	-	-
multiplicidade	s	m	m	m	d	m	m	m	d	-	s

Pode-se verificar que a presença de grupos dadores e sacadores de electrões presentes no núcleo da 1,5-benzodiazepina (tabelas 17 e 18), assim como os protões do grupo substituinte do carbono C-2 (tabelas 19 e 20), pouco afectam os respectivos desvios químicos, sendo inferiores a $\Delta\delta$ 0,1 ppm para a maioria das posições, excepto no caso de um dos protões H-7 ou H-8, onde se verificaram desvios um pouco mais acentuados, tanto para substituintes dadores de electrões, desde $\Delta\delta$ 0,13 (para **194c**) a 0,15 ppm (para **194e**), assim como para substituintes sacadores de electrões de $\Delta\delta$ 0,17 ppm, todos eles para maiores valores de frequência. Isto, em relação aos estudos de RMN de ^1H feitos à temperatura ambiente, pois em relação às experiências realizadas à temperatura negativa, os desvios mais acentuados foram verificados para um dos protões H-6 ou H-9, qualquer que fosse o substituinte em questão, desde $\Delta\delta$ 0,14 (para **194d**) a 0,22 ppm (para **194b**), todos eles para menores valores de frequência, contrariamente ao verificado à temperatura ambiente para um dos protões H-7 ou H-8. O que significa que os duplos tripletos (H-7 ou H-8) são mais afectados pelos substituintes à temperatura ambiente, enquanto que os duplos dupletos (H-6 ou H-9) são mais afectados à temperatura negativa.

Relativamente aos desvios provocados pelos substituintes no anel D, relativamente ao composto não substituído (**194a**), tiraram-se conclusões semelhantes às já discutidas para as 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a-e**, tanto à temperatura ambiente como à temperatura negativa. Assim, verificou-se uma vez mais que o efeito era mais acentuado para o derivado *para*-nitrado **194d** (em relação a grupos sacadores de electrões) e para o derivado *para*-metoxilado **194c** (em relação a grupos dadores de electrões).

Os grupos substituintes à temperatura ambiente afectam também ligeiramente os desvios dos protões H- α preferencialmente em relação aos protões H- β , que não sofrem desvios significativos (não sendo superiores a $\Delta\delta$ 0,08 ppm). Assim, substituintes dadores de electrões provocam desvios de $\Delta\delta$ 0,2 ppm (para **194c**) para menores valores de frequência em H- α , e substituintes sacadores de electrões provocam desvios de $\Delta\delta$ 0,1 ppm (**194d**), para maiores valores de frequência. À temperatura negativa verificou-se que os desvios dos protões H- β eram mais afectados do que os dos protões H- α , em que apenas o composto **194c** registou um desvio relativamente acentuado de $\Delta\delta$ 0,15 ppm para menores valores de frequência. No caso dos protões H- β , estes sofrem sempre desvios significativos

para menores valores de frequência seja qual foi o substituinte em questão, desde $\Delta\delta$ 0,14 (para **194d**) a 0,22 ppm (para **194b**) (tabelas 19 e 20).

A atribuição dos sinais dos espectros de RMN de ^{13}C (figuras 23 e 24), apenas foi efectuada após recorrência a espectros de HSQC, que nos indicou a atribuição dos sinais correspondentes à ressonância de carbonos protonados, e através de espectros de HMBC, que possibilitam o assinalamento inequívoco dos carbonos não protonados.

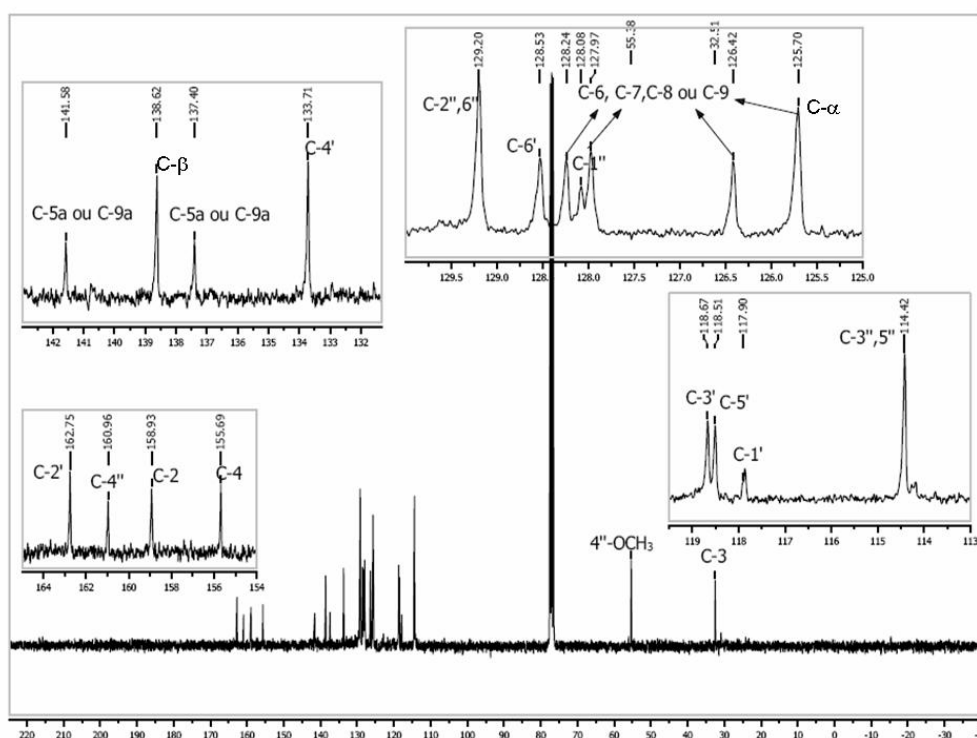


Figura 23-Espectro de RMN de ^{13}C à temperatura ambiente de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metoxiestiril)-
3H-benzo [b][1,5]-diazepina **194c**

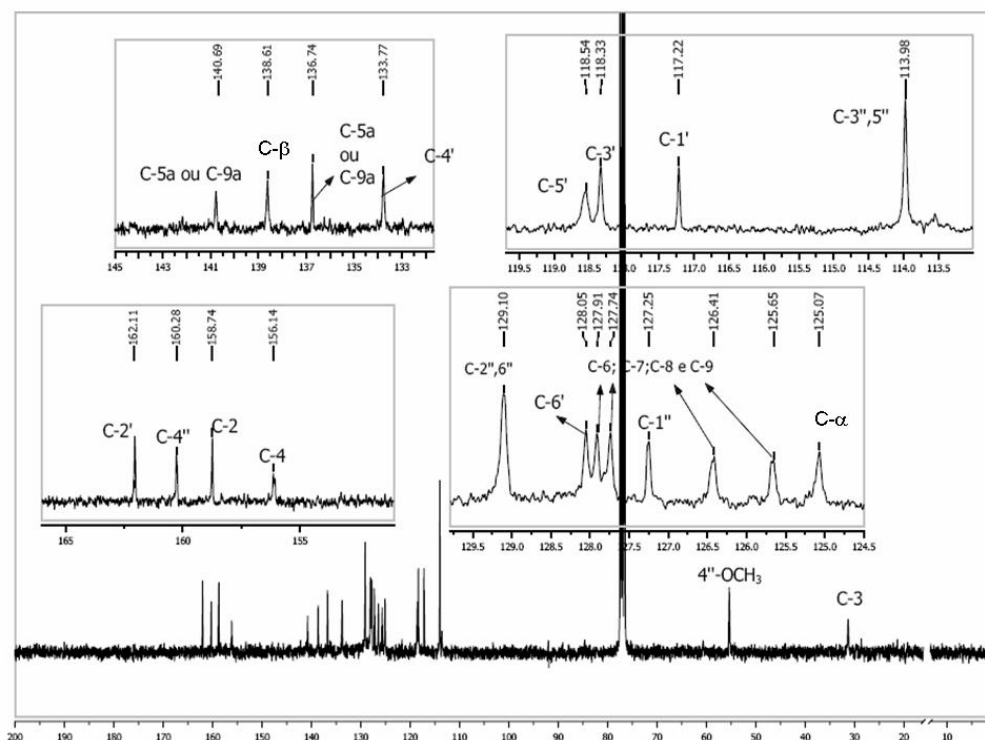


Figura 24-Espectro de RMN de ^{13}C à temperatura de -60°C de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metoxiestiril)-
3H-benzo [b][1,5]-diazepina **194c**

Assim, pela análise de espectros de HSQC (figura 25) foi possível identificar os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos:

-C-3' a δ 118,6-119,0 ppm à temperatura ambiente e a δ 118,3-118,6 ppm à temperatura de -60°C .

- C-4' a δ 133,7 a 134,0 ppm à temperatura ambiente e a δ 133,8 a 133,9 ppm à temperatura de -60°C .

-C-5' a δ 118,5-118,8 ppm à temperatura ambiente e a δ 118,3-118,5 ppm à temperatura de -60°C .

-C-6' a δ 128,2-128,3 ppm à temperatura ambiente e a δ 126,8 a 128,0 ppm à temperatura de -60°C .

-C- α a δ 125,7-132,0 ppm à temperatura ambiente e a δ 125,1 a 128,0 ppm à temperatura de -60°C .

-C- β a δ 135,6-138,9 ppm à temperatura ambiente e a δ 136,8 a 138,9 ppm à temperatura de -60°C .

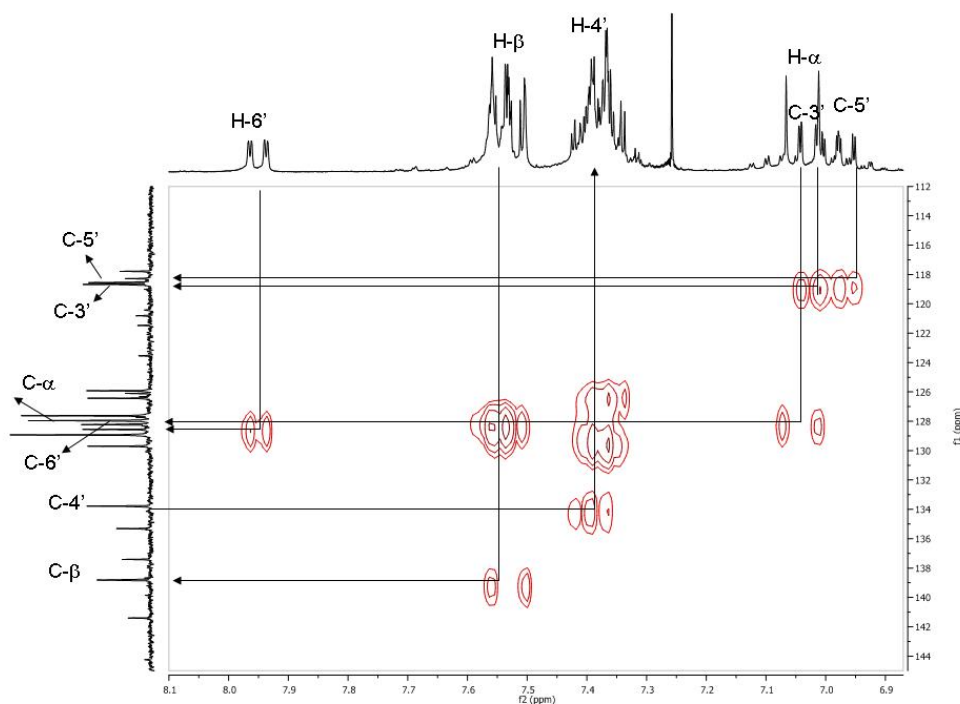


Figura 25-Espectro de HSQC de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)- 3H-benzo [b][1,5]-diazepina **194a**

Destacam-se, ainda, os sinais correspondentes aos carbonos dos grupos metilo e metoxilo, respectivamente a δ 21,4 ppm e a δ 55,4 ppm, tanto à temperatura ambiente como à temperatura de -60°C ;

Da análise dos espectros de HMBC (figura 26) foi possível observar correlações que possibilitam assinalar os carbonos C-3 que surgem a δ 31,6 -32,6 ppm e a δ 31,3-31,5 ppm à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C respectivamente.

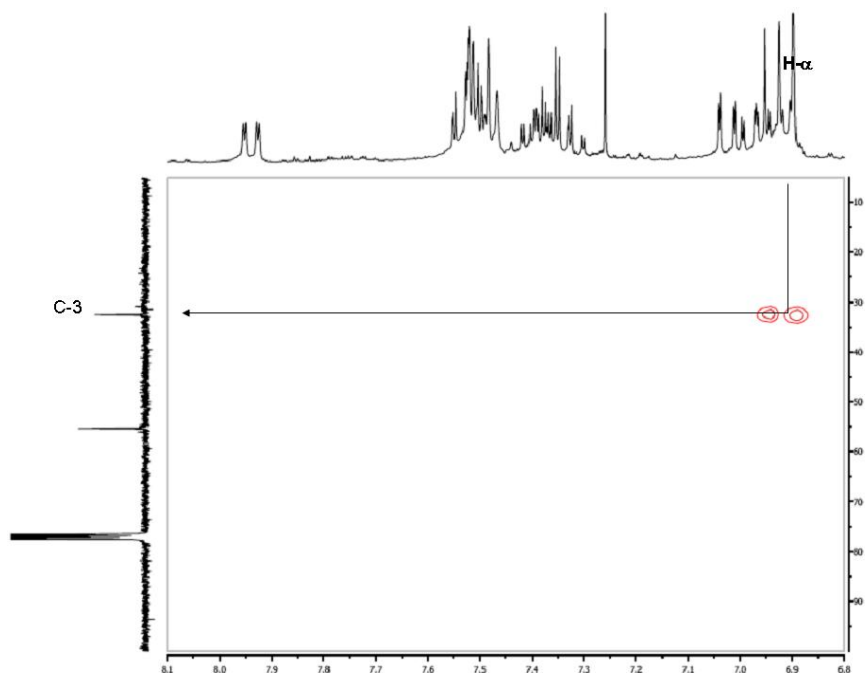


Figura 26-Espectro de HMBC de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metoxiestiril)-3*H*-benzo [b][1,5]-diazepina **194c**

O sinal do C-3 foi possível de identificar à temperatura ambiente (embora os prótons H-3 não fossem visíveis), visto este carbono estabelecer correlação com H- α a três ligações de distância como se pôde verificar nos espectros bidimensionais de HMBC (figura 26). Contudo, quando se realizou o estudo à temperatura de -60°C , após a identificação dos dois prótons H-3 por RMN de ^1H , conseguiu-se verificar a correlação que estes prótons estabelecem com o C-3 por HSQC surgindo a δ 31,3-31,5 ppm.

A análise do espectro de HMBC (figura 27) permitiu confirmar o assinalamento do carbono C-4' e identificar, respectivamente, à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C , as ressonâncias dos carbonos:

- C-1' a δ 117,8-118,5 e 117,2 ppm.
- C-1'' a δ 128,1-141,7 e 127,2 -134,6 ppm.
- C-4 a δ 153,8-155,7 e 154,6-156,0 ppm.
- C-2'',6'' a δ 127,6-129,2 e 127,4-129,1 ppm.
- C-2 a δ 158,3-158,9 e 158,4-158,7 ppm.

-C-2' a δ 162,7-162,9 e 162,0-162,1 ppm.

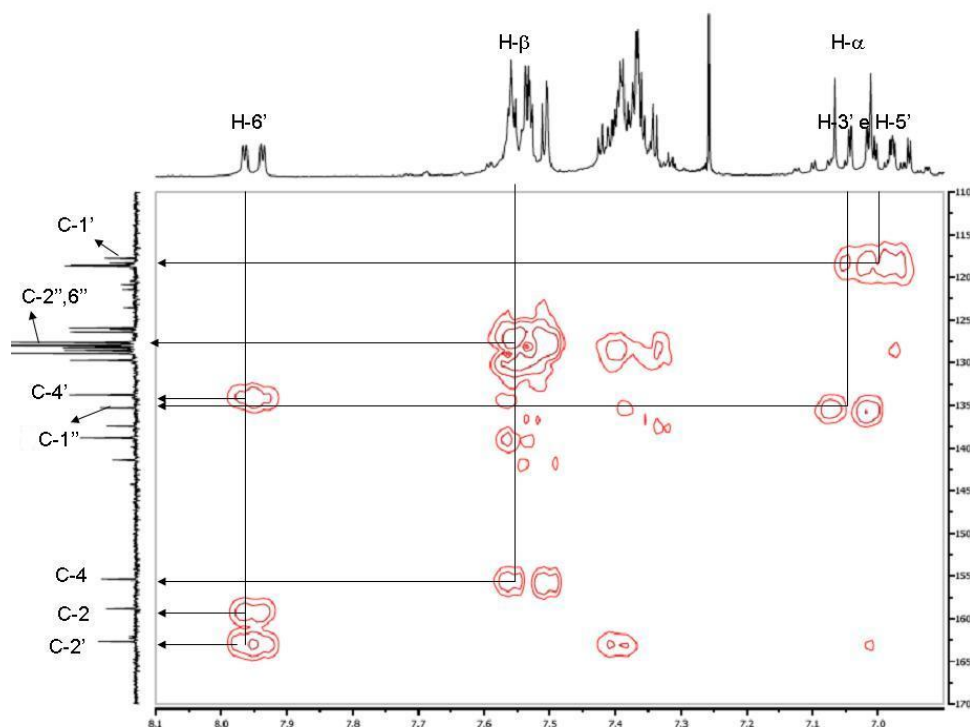


Figura 27 –Expansão do espectro de HMBC de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)- 3H-benzo [b][1,5]-diazepina **194a**

Após o conhecimento da ressonância de C-2'',6'', rapidamente se confirmaram os sinais dos carbonos C-3'',5'', por serem correspondentes a um dos sinais de maior intensidade, surgindo a δ 114,4-129,6 e 114,0-130 ppm à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C, respectivamente.

Uma vez determinada a ressonância de H-2'',6'', conseguiu-se identificar a ressonância de C-4'' a δ 126,1-161,0 e 125,9-160,3 ppm, à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C, respectivamente.

Por intermédio do espectro de HMBC para o derivado *para*-metoxilado e conhecendo a zona de ambos os multipletos onde aparecem H-6; H-7; H-8 e H-9 (entre δ 7,26-7,55 ppm à temperatura ambiente), consegue-se atribuir as ressonâncias dos carbonos C-5a e C-9a que estão a 2/3 ligações de distância, e que surgem a δ 137,4 e 141,3-141,6 ppm à temperatura ambiente, e a δ 135,6-137,4 e 140,6-140,8 ppm à temperatura de -60°C. No entanto, apesar de ser possível atribuir a ressonância destes dois

carbonos, não é possível distingui-los entre si, pois ambos os carbonos estão ligados a dois átomos de azoto tipo piridina (figura 28).

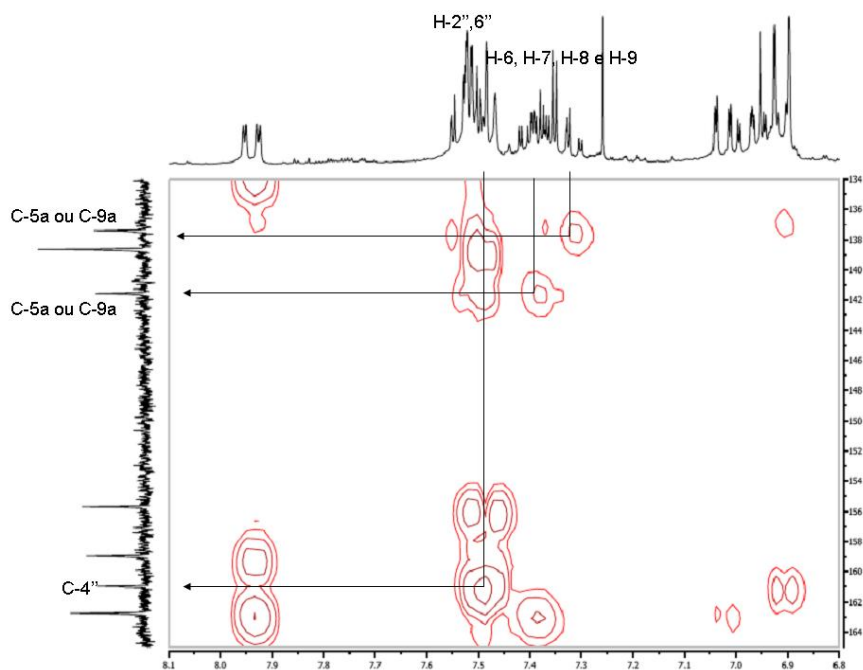
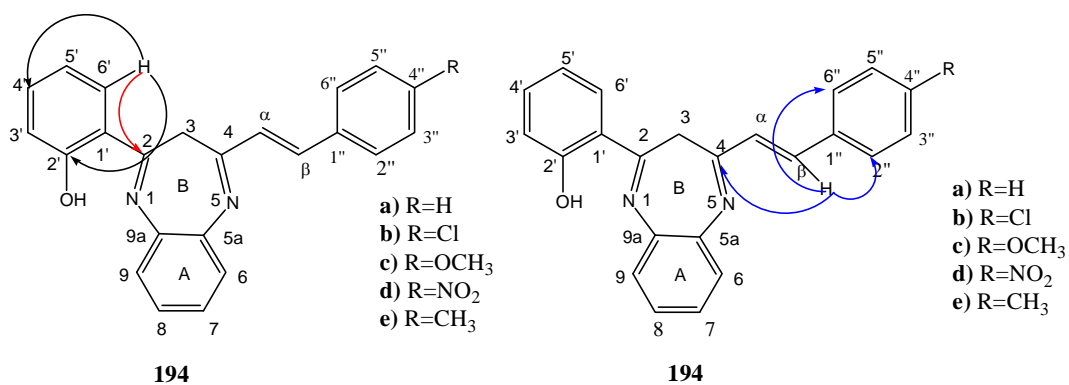


Figura 28-Expansão do espectro de HMBC de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metoxiestiril)-3*H*-benzo [b][1,5]-diazepina **194c**

As principais correlações estabelecidas neste tipo de 1,5-benzodiazepinas **194** estão representadas na figura 29.



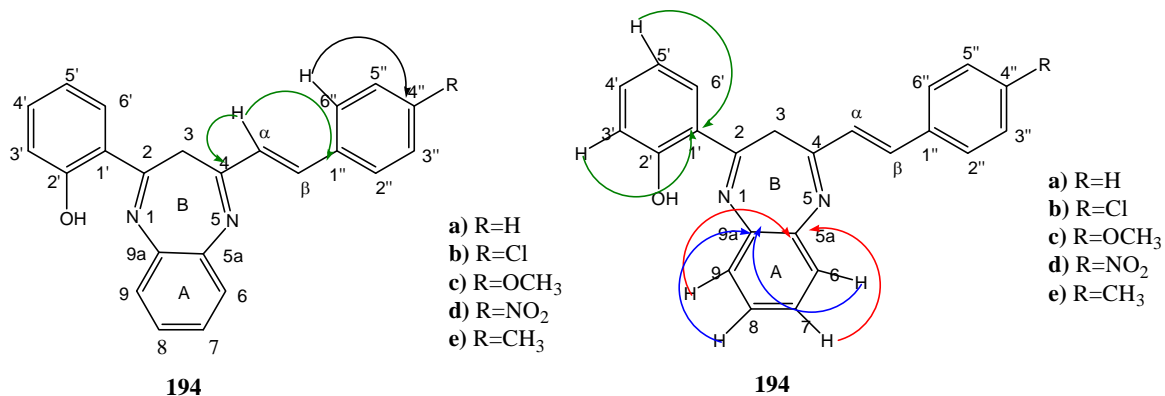


Figura 29-Algumas das principais conectividades observadas nos espectros de HMBC de 4-estiril-3*H*-2-(2-hidroxifenil)-benzo [*b*][1,5]-diazepinas (**194a-e**)

As tabelas de 23 a 26 indicam os valores dos desvios químicos dos carbonos obtidos a partir dos espectros de RMN de ¹³C das 1,5-benzodiazepinas **194a-e** à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C.

Tabela 23-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C do núcleo básico de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)- 3H-benzo [b][1,5]-diazepinas à temperatura ambiente(194a-e)

Composto	C-2	C-3	C-4	C-5a ou C-9a	C-6 ou C-9	C-7 ou C-8	C-8 ou C-7	C-9 ou C-6	C-9a ou C-6a
194a δ (ppm)	158,8	32,4	155,4	137,4	125,9	128,5	129,7	126,4	141,4
194b* δ (ppm)	158,7	32,6	154,9	137,4	126,1	128,0	128,6	126,5	141,3
194c δ (ppm)	158,8	32,5	155,7	137,4	125,7	128,0	128,5	126,4	141,6
194d* δ (ppm)	158,3	31,6	153,8		126,6	128,7	128,7	126,7	
194e δ (ppm)	158,9	32,4	155,6	137,4	125,8	127,7	128,5	126,4	141,5

* No caso do composto **194d** não se conseguiram identificar no espectro de RMN de ^{13}C os sinais correspondentes às ressonâncias de C-5a e/ou C-9a, devido à quantidade de composto obtido não ter sido suficiente, sendo os picos destes carbonos não visíveis por serem carbonos não protonados, consequentemente de menor intensidade e sem estabelecer correlação com nenhum próton

Tabela 24-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C dos anéis C, D e restante cadeia de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo [b][1,5]-diazepinas à temperatura ambiente(194a-e)

Composto	C-1'	C-2' OH	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C- α	C- β	C-1''	C-2'',6''	C-3'',5''	C-4''	C-alifáticos
194a δ (ppm)	117,8	162,7	118,7	133,8	118,5	128,2	128,0	138,8	135,3	127,6	128,9	126,1	-
194b δ (ppm)	117,8	162,7	118,7	133,8	118,6	128,2	128,5	137,3	133,8	128,7	129,2	135,5	-
194c δ (ppm)	117,9	162,7	118,7	133,7	118,5	128,2	125,7	138,6	128,1	129,2	114,4	161,0	55,4 (4''-OCH ₃)
194d δ (ppm)	118,5	162,9	119,0	134,0	118,8	128,3	132,0	135,6	141,7	128,1	124,4	148,0	-
194e δ (ppm)	117,8	162,7	118,6	133,7	118,5	128,2	127,0	138,9	132,6	127,6	129,6	140,1	21,4 (4''-CH ₃)

Tabela 25-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C do núcleo básico de 4-estiril- 2-(2-hidroxifenil)- 3H-benzo [b][1,5]-diazepinas à temperatura de -60°C (194a-e)

Composto	C-2	C-3	C-4	C-6 ou C-9	C-5a ou C-9a	C-7 ou C-8	C-8 ou C-7	C-9 ou C-6	C-9a ou C-5a
194a δ (ppm)	158,7	31,3	155,9	125,9	136,8	126,5	128,1	129,8	140,6
194b δ (ppm)	158,6	31,5	155,5	126,1	137,4	127,8	128,6	126,5	140,6
194c δ (ppm)	158,7	31,3	156,1	125,6	136,7	127,7	127,9	126,4	140,8
194d* δ (ppm)	158,4	31,5	154,6		135,6			128,4	
194e δ (ppm)	158,7	31,4	156,0	125,8	136,8	127,8	128,1	126,5	140,8

Tabela 26-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C dos anéis C, D e restante cadeia de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo [b][1,5]-diazepinas à temperatura de -60°C (194a-e)

Composto	C-1'	C-2' OH	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C- α	C- β	C-1''	C-2'',6''	C-3'',5''	C-4''	C-alifáticos
194a δ (ppm)	117,2	162,1	118,6	133,9	118,4	128,0	127,8	138,9	134,6	127,5	128,9	125,9	-
194b δ (ppm)	117,2	162,1	118,6	133,9	118,4	128,0	128,0	136,8	133,1	128,6	129,3	135,2	-
194c δ (ppm)	117,2	162,0	118,3	133,8	118,5	128,0	125,1	138,6	127,2	129,1	114,0	160,3	55,4 (4''-OCH ₃)
194d* δ (ppm)					118,5	126,8				128,0	124,3		
194e δ (ppm)	117,2	162,0	118,6	133,8	118,3	128,0	126,5	138,9	131,8	127,4	130,0	140,2	21,4 (4''-CH ₃)

*No caso do composto **194d**, não se conseguiram detectar vários picos correspondentes às ressonâncias dos carbonos, devido à quantidade de amostra não ter sido suficiente. Contudo, não se voltou a sintetizar mais quantidade, uma vez que o mais importante era confirmar a ressonância do carbono C-3.

A análise das tabelas 23 a 26 permite identificar os efeitos dos grupos substituintes nos desvios dos carbonos. Para este tipo de 1,5-benzodiazepinas **194**, alguns dos carbonos presentes no núcleo da 1,5-benzodiazepina, sofrem desvios químicos. O carbono C-4, é especialmente afectado por grupos sacadores de electrões, que provocam desvios para menores valores de frequência de $\Delta\delta$ 1,6 e 1,3 ppm (no caso do composto **194d**) à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C , respectivamente relativamente ao composto não substituído **194a**. Um dos carbonos C-7 ou C-8 é também afectado pela presença de qualquer tipo de substituinte, verificando-se um efeito inverso na direcção dos desvios químicos que provocam: Enquanto que à temperatura ambiente, esses substituintes provocam desvios para menores valores de frequência desde $\Delta\delta$ 1 (para **194d**) a 2 ppm (para **194e**); à temperatura negativa de -60°C , provocam desvios para maiores valores de frequência, desde $\Delta\delta$ 1,2 (para **194c**) a 1,3 ppm (para **194b** e **194e**). Pode-se verificar que a presença de substituintes dadores ou sacadores de electrões, não afectam significativamente os desvios dos prótons do grupo substituinte do carbono C-2 (tabelas 24 e 26), com excepção do substituinte *para*-nitro (**194d**) à temperatura negativa, que provoca um desvio ligeiro de $\Delta\delta$ 1,2 ppm para menores valores de frequência no caso do carbono C-6'. No entanto, os desvios mais acentuados verificam-se no caso dos carbonos do anel D, onde existem algumas variações relativamente ao composto não substituído (**194a**) nos valores dos desvios químicos, consoante os diferentes substituintes, tal como acontece nas 4-aril-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a-e**. Logo, pode-se dizer, que no caso dos compostos com substituintes com maior carácter dador e sacador de electrões (**194c** e **194d**), os sinais dos carbonos *orto* e *para* são desviados acentuadamente para valores menores de frequência, enquanto que, no caso dos substituintes serem mais fracos como dadores e sacadores (**194b** e **194e**), estes mesmos sinais sofrem ligeiros desvios mas para maiores valores de frequência. À temperatura negativa, verificou-se resultantes idênticos.

No caso dos carbonos aos quais estão directamente ligados, ou seja, C-4'', a presença de substituintes origina um aumento nos respectivos desvios químicos, de $\Delta\delta$ 9,4 ppm; $\Delta\delta$ 34,9 ppm; $\Delta\delta$ 21,9 e $\Delta\delta$ 14 ppm para os compostos **194b**, **194c**, **194d** e **194e** respectivamente à temperatura ambiente. Já à temperatura negativa, esses aumentos são de $\Delta\delta$ 9,3 ppm; $\Delta\delta$ 34,4 ppm e $\Delta\delta$ 14,3 ppm para os compostos **194b**, **194c** e **194e**, respectivamente.

Também se verificou que os carbonos C- α ainda sentiam o efeito destes grupos substituintes (-Cl, OCH₃, NO₂, e CH₃), principalmente no caso dos substituintes com maior carácter dador e sacador de electrões (**194c** e **194d**), onde se verificaram desvios para menores valores de frequência de $\Delta\delta$ 2,3 a 2,7 ppm (para **194c**) à temperatura ambiente e à temperatura negativa respectivamente, e desvios para maiores valores de frequência de $\Delta\delta$ 4 ppm (para **194d**) à temperatura ambiente. No caso do C- β , constatou-se que os maiores desvios ocorriam na presença de substituintes sacadores de electrões (**194b** e **194d**) e sempre para menores valores de frequência, de $\Delta\delta$ 1,5 a 3,2 ppm. Verificou-se ainda que à temperatura negativa, os desvios químicos provocados nestes carbonos C- α e C- β eram mais acentuados do que à temperatura ambiente.

3- Caracterização estrutural de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas (**195a-e**)

As 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas **195a-e** obtidas neste trabalho apresentam características idênticas entre si e uma maior proximidade com as 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas **194a-e**, do que com as 4-iril-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a-e**, visto se tratarem de dois compostos derivados do ataque da *orto*-fenilenodiamina ao carbono carbonílico 1 da dicetona contrariamente às 1,5-benzodiazepinas **193a-e** que resultam de ataque ao carbono β . Contudo a passagem do grupo CH₂ para CH na posição três leva a algumas alterações significativas no que se refere aos consequentes espectros de RMN de ¹H e de ¹³C.

Os sinais característicos do núcleo deste tipo de 1,5-benzodiazepina **195a-e**, são detectados através dos respectivos espectros de RMN de ¹H (figura 30). Neste tipo de 1,5-benzodiazepinas **195**, o seu núcleo básico é semelhante ao das 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas (**194a-e**)

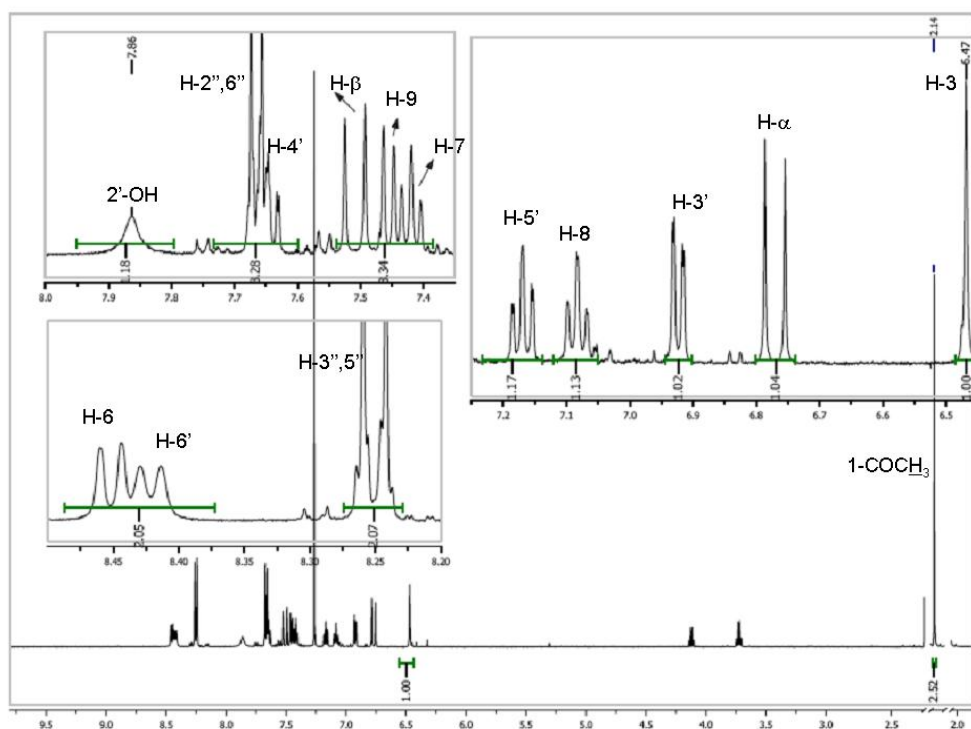


Figura 30-Espectro de RMN de ^1H de 1-acetil-2-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-benzo [b][1,5]-diazepina (**195d**)

Destes sinais característicos, destacam-se:

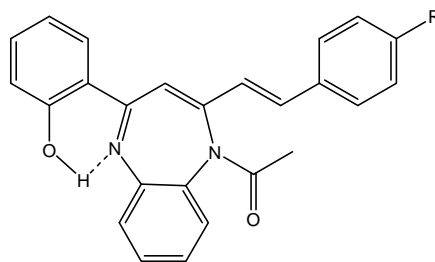
- Os sinais em forma de singuleto correspondentes à ressonância dos prótons H-3, a δ 6,33-6,47 ppm.

- Os sinais em forma de singuleto correspondentes às ressonâncias dos três prótons do grupo acetilo a δ 2,14 ppm.

- As ressonâncias dos prótons H-6, H-7, H-8 e H-9, que só foram possíveis de assinalar através dos espectros de correlação bidimensionais de HSQC e HMBC, tais como as 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1H,5H-benzo[b][1,5]-diazepinas **193a-e** e 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina **194a-e**. Estes prótons surgem com desvios químicos característicos de prótons aromáticos. H-6 e H-9 surgem na forma de duplos dupletos entre δ 7,34-7,53 ppm e δ 8,45-8,47 ppm, enquanto que H-7 e H-8 surgem na forma de duplos tripletos ou duplos dupletos de dupletos a δ 7,08 ppm e a δ 7,34-7,53 ppm.

Outros sinais característicos dos espectros de RMN de ^1H e comum a todas as 1,5-benzodiazepinas **195** são os provenientes do grupo substituinte do carbono C-2. Destes destacam-se:

-O sinal correspondente à ressonância do próton do grupo hidroxilo 2'-OH, que surge na forma de singuleto largo a δ 7,86-7,96 ppm. Este valor é característico de um grupo OH fenólico, localizado de modo a não estabelecer ligações intramoleculares por ponte de hidrogénio com o azoto-1,^[90] já que todos os δ de OH em ponte surgem a $\delta > 12$ ppm, conforme se pôde verificar nas estruturas das 1,5-benzodiazepinas **193** e **194** discutidas anteriormente. A ressonância deste próton foi fundamental na atribuição específica da estrutura desta 1,5-benzodiazepina **195** em detrimento da estrutura **203** como inicialmente se pensou.



203

-Os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons aromáticos do anel C, característicos, quer em desvio químico como em multiplicidade, do padrão de substituição presente neste anel são idênticos aos das 1,5-benzodiazepinas **193** e **194** já discutidos anteriormente.

O grupo estirilo deste tipo de 1,5-benzodiazepinas **195**, ligado ao carbono C-4, é o que apresenta as maiores variações no padrão de substituição. No caso das 1,5-benzodiazepinas **195c** e **195e**, os respectivos espectros de RMN de ^1H (em anexo 2), apresentam um sinal em forma de singuleto integrado para três prótons a δ 3,84 e 2,38 ppm, correspondentes às ressonâncias dos três prótons dos grupos metoxilo e metilo, respectivamente.

Nas 1,5-benzodiazepinas **195b** a **195e** surgem dois sinais em forma de duplete com constantes de acoplamento de J 8,1-9,4 Hz (tabela 28). Cada um destes sinais está integrado para dois prótons e correspondem ao sistema *para*-substituído H-2'',6'' e

H-3'',5''. No caso da 1,5-benzodiazepina **195a** que não apresenta substituinte, estes prótons surgem sob a forma de multipletos.

É também importante referir os sinais em forma de dupletos, correspondentes às ressonâncias dos prótons H- α e H- β , que surgem a δ 6,50-6,77 e 7,43-7,51 ppm, respectivamente com uma constante de acoplamento, $^3J_{H-\alpha-H-\beta}$ = 15,9-16,1 Hz, que é característica de uma configuração *trans*.

Uma análise detalhada das tabelas 27 e 28, permite-nos identificar os efeitos dos grupos substituintes nos desvios químicos dos prótons.

Tabela 27-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H do núcleo básico de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas (**195a-e**)

Composto	1-COCH ₃	H-3	H-6	H-7	H-8	H-9
195a						
δ (ppm)	2,14	6,37	8,47	7,34-7,46	7,08	7,43-7,46
<i>J</i> (Hz)	-	-	1,4; 8,0	-	1,4; 7,5	-
multiplicidade	s	s	dd	m	dt	m
195b						
δ (ppm)	2,14	6,38	8,45	7,37	7,08	7,45
<i>J</i> (Hz)	-	-	0,9; 9,3	2,2; 7,7; 9,3	0,9; 7,7; 7,8	2,2; 7,8
multiplicidade	s	s	dd	ddd	ddd	dd
195c						
δ (ppm)	2,14	6,33	8,45	7,39	7,08	7,38-7,48
<i>J</i> (Hz)	-	-	1,3; 8,4	8,4	1,3; 8,4	-
multiplicidade	s	s	dd	t	dt	m
195d						
δ (ppm)	2,14	6,47	8,45	7,42	7,08	7,46
<i>J</i> (Hz)	-	-	7,7	7,7	0,9; 7,7; 7,9	7,9
multiplicidade	s	s	d	t	ddd	d
195e						
δ (ppm)	2,14	6,35	8,46	7,39	7,08	7,46
<i>J</i> (Hz)	-	-	1,3; 7,8	1,0; 7,6; 7,8	1,3; 7,6; 8,5	8,5
multiplicidade	s	s	dd	ddd	ddd	d

Tabela 28-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H dos anéis C, D e restante cadeia de 1-acetil-2-(2-hidroxifenil)-4-estiril-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas (**195a-e**)

Composto	2'-OH	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H- α	H- β	H-2'',6''	H-3'',5''	H-4''	Substituintes
195a											
$\delta(\text{ppm})$	7,96	6,95	7,62	7,16	8,41	6,62	7,49	7,34-7,53	7,34-7,53	7,34-7,53	-
J (Hz)	-	1,6; 8,0	1,5; 8,1; 8,0	1,6; 8,1; 7,8	1,5; 7,8	16,0	16,0	-	-	-	-
Multiplicidade	s largo	dd	ddd	ddd	dd	d	d	m	m	m	-
195b											
$\delta(\text{ppm})$	7,90	6,94	7,63	7,16	8,42	6,60	7,43	7,36	7,46	-	-
J (Hz)	-	1,4;7,8	0,9; 7,8	1,4;7,8; 8,6	0,9;8,6	16,1	16,1	8,6	8,6	-	-
Multiplicidade	s largo	dd	dt	ddd	dd	d	d	d	d	-	-
195c											
$\delta(\text{ppm})$	7,96	6,96	7,62	7,15	8,42	6,50	7,44	7,47	6,92	-	3,84 (4''-CH ₃)
J (Hz)	-	2,0; 7,5	0,9; 7,3; 7,5	2,0; 7,3; 5,8	0,9; 5,8	15,9	15,9	9,4	9,4	-	-
Multiplicidade	s largo	dd	ddd	ddd	dd	d	d	d	d	-	s
195d											
$\delta(\text{ppm})$	7,86	6,92	~7,65	7,17	8,42	6,77	7,51	7,67	8,25	-	-
J (Hz)	-	1,3; 7,7	-	1,3; 7,9	7,9	16,0	16,0	8,8	8,8	-	-
multiplicidade	s largo	dd	m	dt	d	d	d	d	d	-	-
195e											
$\delta(\text{ppm})$	7,95	6,94	7,62	7,15	8,41	6,59	7,46	7,42	7,20	-	2,38 (4''-CH ₃)
J (Hz)	-	1,5; 8,1	1,0; 7,4; 8,1	1,5; 7,4; 8,0	1,0; 8,0	16,0	16,0	8,1	8,1	-	-
multiplicidade	s largo	dd	ddd	ddd	dd	d	d	d	d	-	s

Pode-se verificar que a presença de grupos dadores de electrões (**195c** e **195e**) não afecta os desvios dos protões presentes no núcleo da 1,5-benzodiazepina **195** (tabela 27). No entanto, afectam consideravelmente os protões do grupo estirilo, em especial os protões *orto* (H-3'',5'') do anel D, que sofrem desvios de $\Delta\delta$ 0,24 ppm (para **195e**) e de $\Delta\delta$ 0,52 ppm (para **195c**), para menores valores de frequência. Em relação aos protões envolvidos na ligação *trans* do grupo estirilo, apenas afectam os protões H- α , deslocando-o para menores valores de frequência de $\Delta\delta$ 0,12 ppm (para **195c**). Os grupos sacadores, afectam os desvios dos protões *orto* (H-3'',5'') do anel D, que sofrem desvios de $\Delta\delta$ 0,02 ppm (para **195b**) e de $\Delta\delta$ 0,81 ppm (para **195d**), para maiores valores de frequência. Os protões H- α e H-3 no caso do composto **195d** são significativamente deslocados de $\Delta\delta$ 0,15 e 0,10 ppm respectivamente, para maiores valores de frequência.

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C (figura 31) por si só não permitiu identificar a ressonância dos carbonos da 1,5-benzodiazepina **195**. Assim, a atribuição dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos protonados foi efectuada através da análise dos espectros de HSQC, e uma vez atribuídos estes, recorreu-se ao espectro de HMBC que possibilitou o assinalamento inequívoco dos carbonos não protonados, bem como a confirmação da correcta atribuição dos sinais dos carbonos protonados.

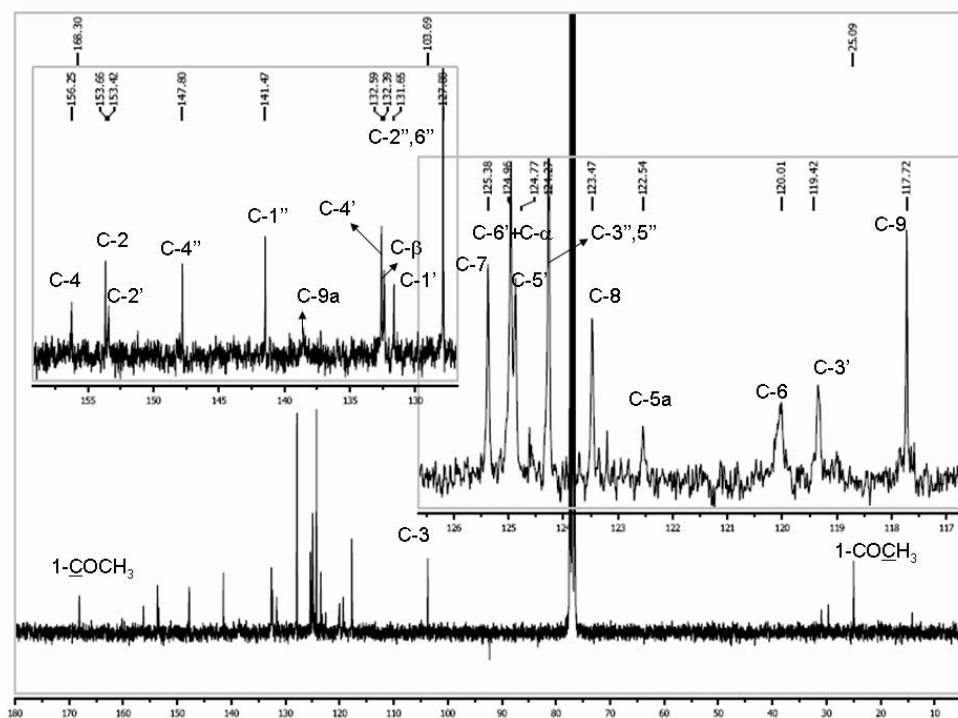


Figura 31-Espectros de RMN de ^{13}C de 1-acetil-2-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-benzo [b][1,5]-diazepina (**195d**)

Assim, pela análise de espectros de ressonância magnética bidimensional (HSQC, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) do qual a figura 32 é um exemplo, foi possível identificar os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos:

- 1-COCH₃ a δ 24,9 ppm;
- C-3 a δ 101,1-102,2 ppm;
- C- α a δ 118,2-125 ppm;
- C- β a δ 132,4-135,2 ppm;
- C-3' a δ 119,3-119,8 ppm;
- C-4' a δ 132,3-132,6 ppm;
- C-2'',6'' a 127,5-129,2 ppm;
- C-3'',5'' a 114,4-129,7 ppm;

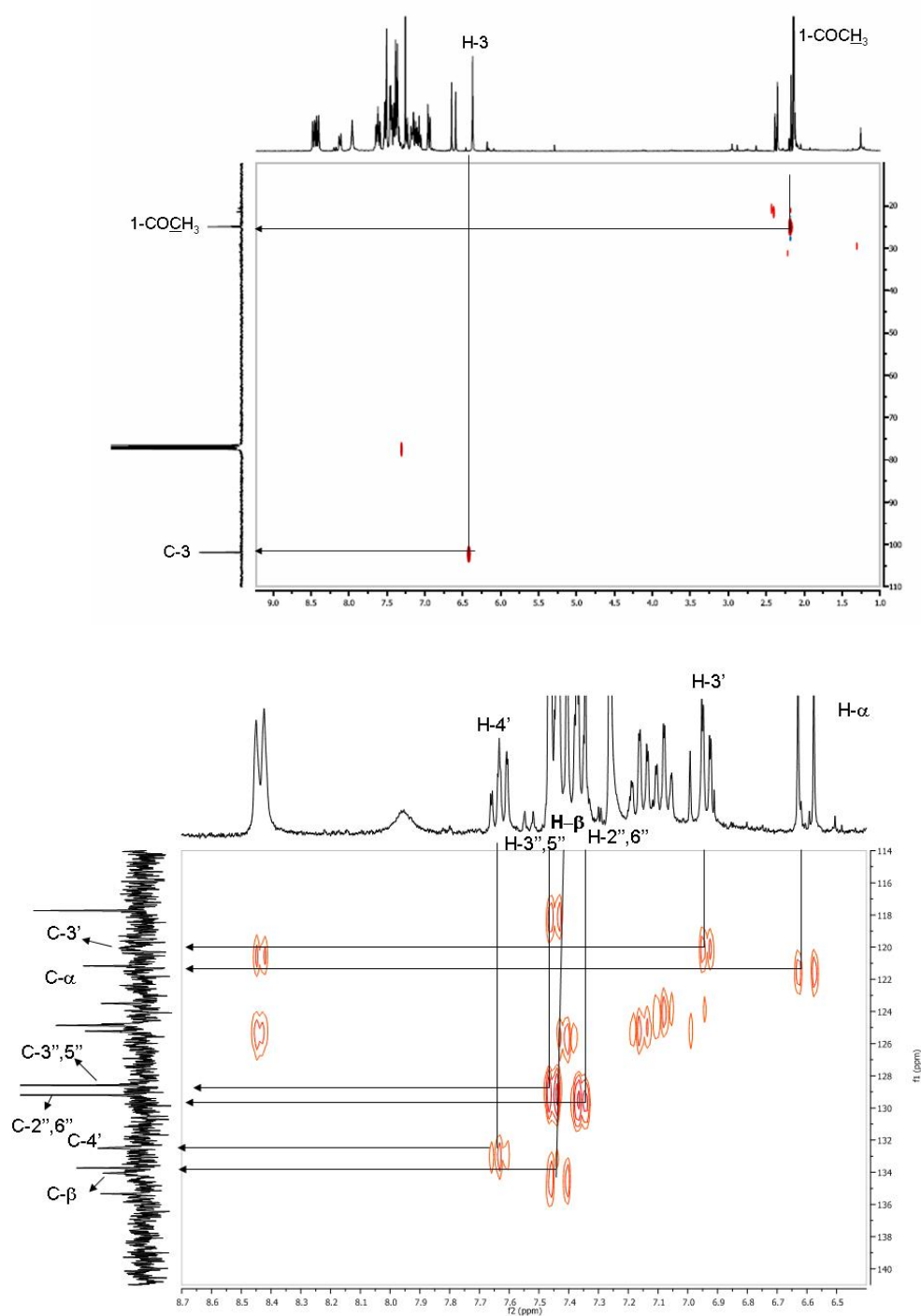


Figura 32-Espectro de HSQC da 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **195a** e consequente expansão da 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **195b**

Da mesma forma, foi possível a atribuição dos carbonos protonados C-6' a δ 124,8-125,0 ppm, C-9 e C-6 a δ 117,7 e 119,8-120,1 ppm, C-8 e C-7 a δ 123,4-123,6 e 124,8-125,2 ppm e C-5' a δ 124,6-124,9 ppm (figura 33).

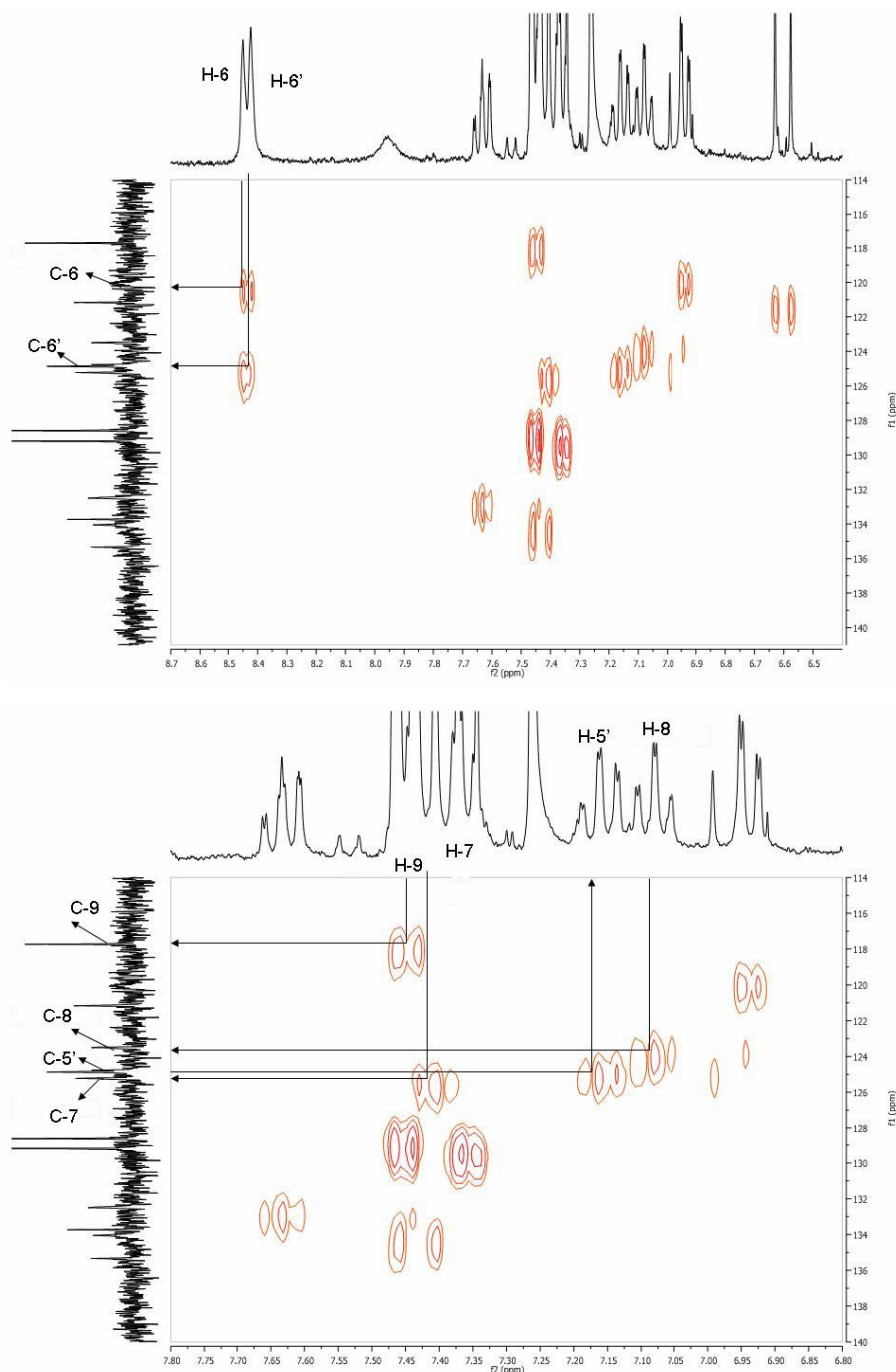


Figura 33-Espectro de HSQC e consequente expansão da 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina (**195b**)

Destacam-se, ainda, os sinais correspondentes aos carbonos dos grupos metilo e metoxilo, respectivamente a δ 21,4 e 55,4 ppm.

Com a análise de espectros de HMBC foi possível observar correlações que possibilitam assinalar os sinais dos carbonos não protonados C-1'' a δ 128,0-141,5 ppm; C-1' a δ 131,6- 131,8 ppm e confirmar o assinalamento do carbono C-5' a δ 124,6-124,9 ppm (figura 34).

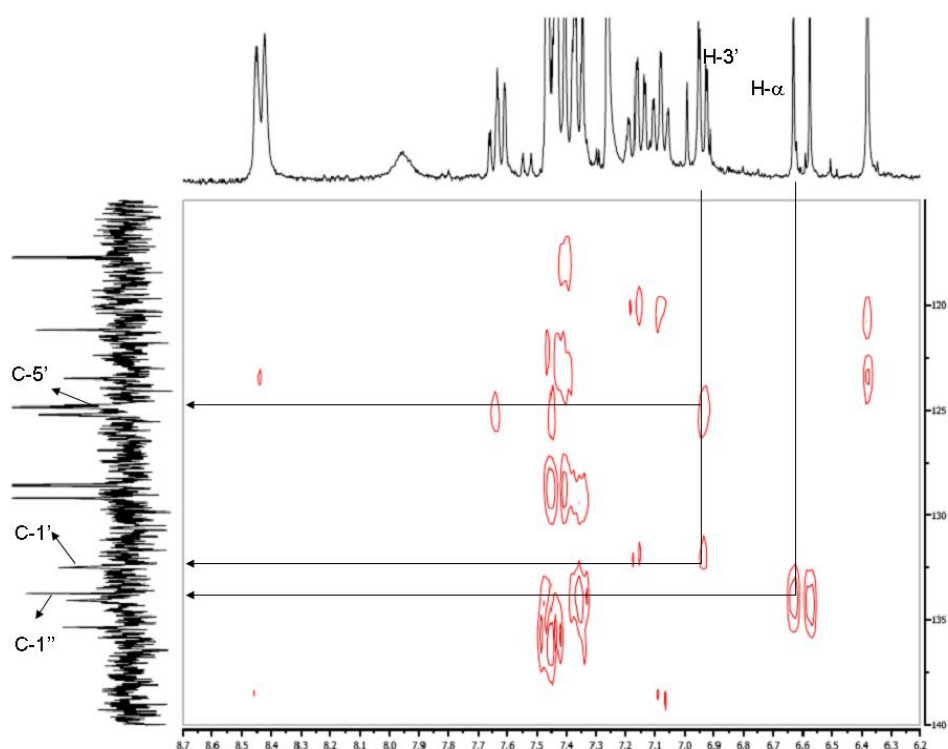


Figura 34-Expansão do espectro de HMBC da 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1H-benzo[b][1,5]-diazepina (**195b**)

Também por HMBC foi possível identificar correlações que possibilitaram assinalar os carbonos não protonados C-5a e C-9a, que surgem a δ 121,7-128,2 e 138,1-139,6 ppm, respectivamente e C-2' a δ 153,4-153,8 ppm (figura 35).

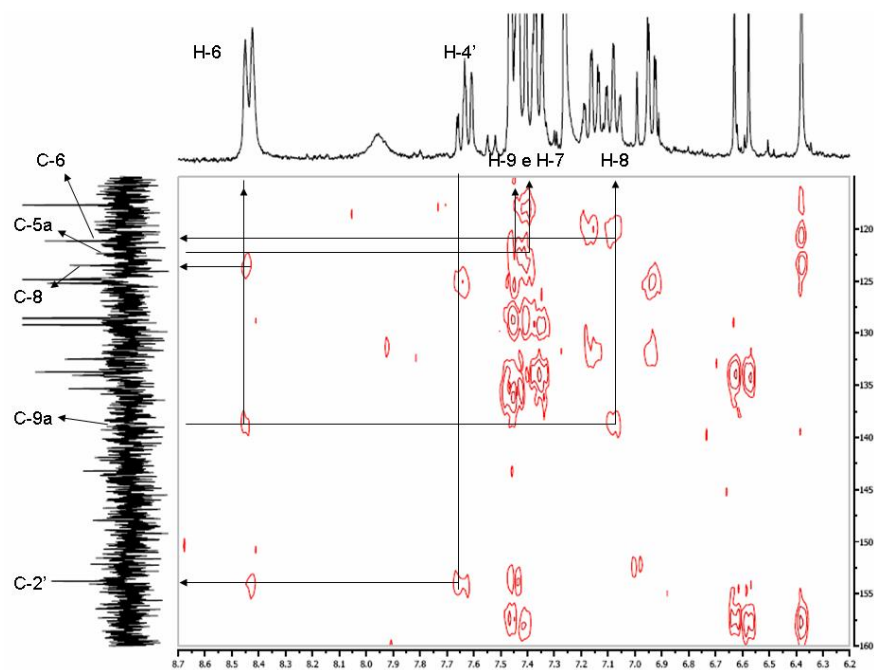


Figura 33-Expansão do espectro de HMBC de 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxfenil)-
1H-benzo [b][1,5]-diazepina (**195b**)

A distinção entre os carbonos C-5a e C-9a pode ser feita com base nos efeitos de desprotecção, por ressonância, do grupo acetilo directamente ligado ao átomo de azoto-1. Este grupo acetilo desprotege essencialmente as posições *orto* e *para*. Assim C-9a, que está *orto* relativamente a este grupo, é mais desprotegido do que C-5a, e por isso é o que apresenta maiores valores de frequência. Após esta correspondência, facilmente se distinguiram os protões H-7 de H-8 e H-6 de H-9, por estabelecerem correlação a três ligações com estes carbonos não protonados e conseqüentemente confirmou-se as ressonâncias de C-6 a δ 119,8-120,1 ppm; C-7 a δ 124,8- 125,2 ppm; C-8 a δ 123,4-123,6 ppm e C-9 a δ 117,7 ppm

A ressonância de C-2', tal como já referido aquando da ressonância do respectivo protão 2'-OH, surge a valores mais baixos do que os característicos valores do respectivo tautómero **203** (passando de δ 161 a 154 ppm). Tal acontece devido à ausência de ligação por ponte de hidrogénio, sendo desse modo o seu valor mais protegido.

Ainda através de HMBC, foi possível identificar a ressonância de C-4'' a δ 130,0- 160,8 ppm, por estabelecer correlação com H-2'', 6'' e também a ressonância de C-4 a δ 156,3-158,1 ppm por estabelecer correlação com H- β (figura 36).

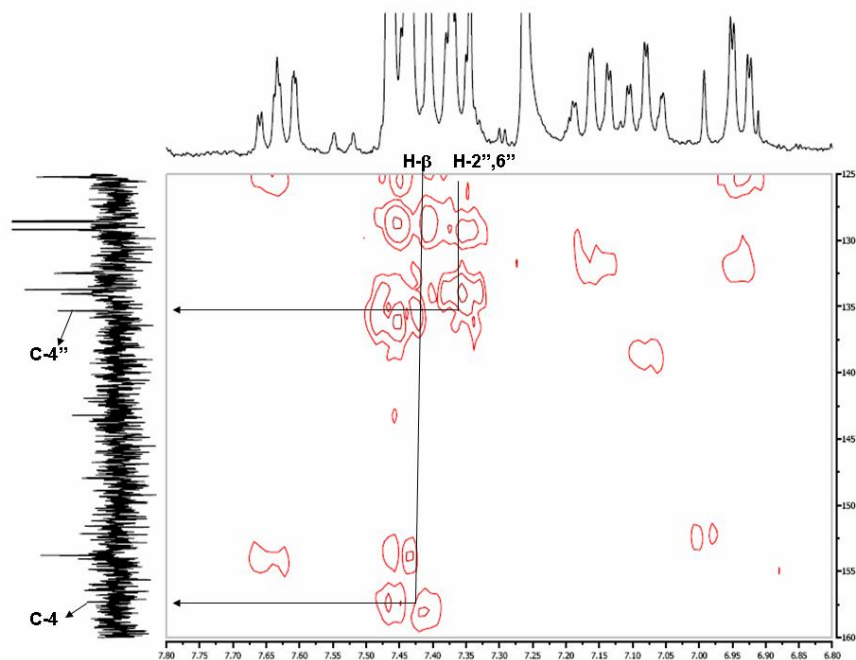


Figura 36-Expansão do espectro de HMBC de 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1H-benzo [b][1,5]-diazepina (**195b**)

A ressonância do carbono carbonílico do grupo acetilo foi confirmada por HMBC por estabelecer correlação a três ligações com os três prótons deste mesmo grupo, surgindo a δ 168,1-168,2 ppm. A ressonância do carbono C-3 foi também confirmada através de HMBC, por estabelecer correlação com o próton H- α (figura 37).

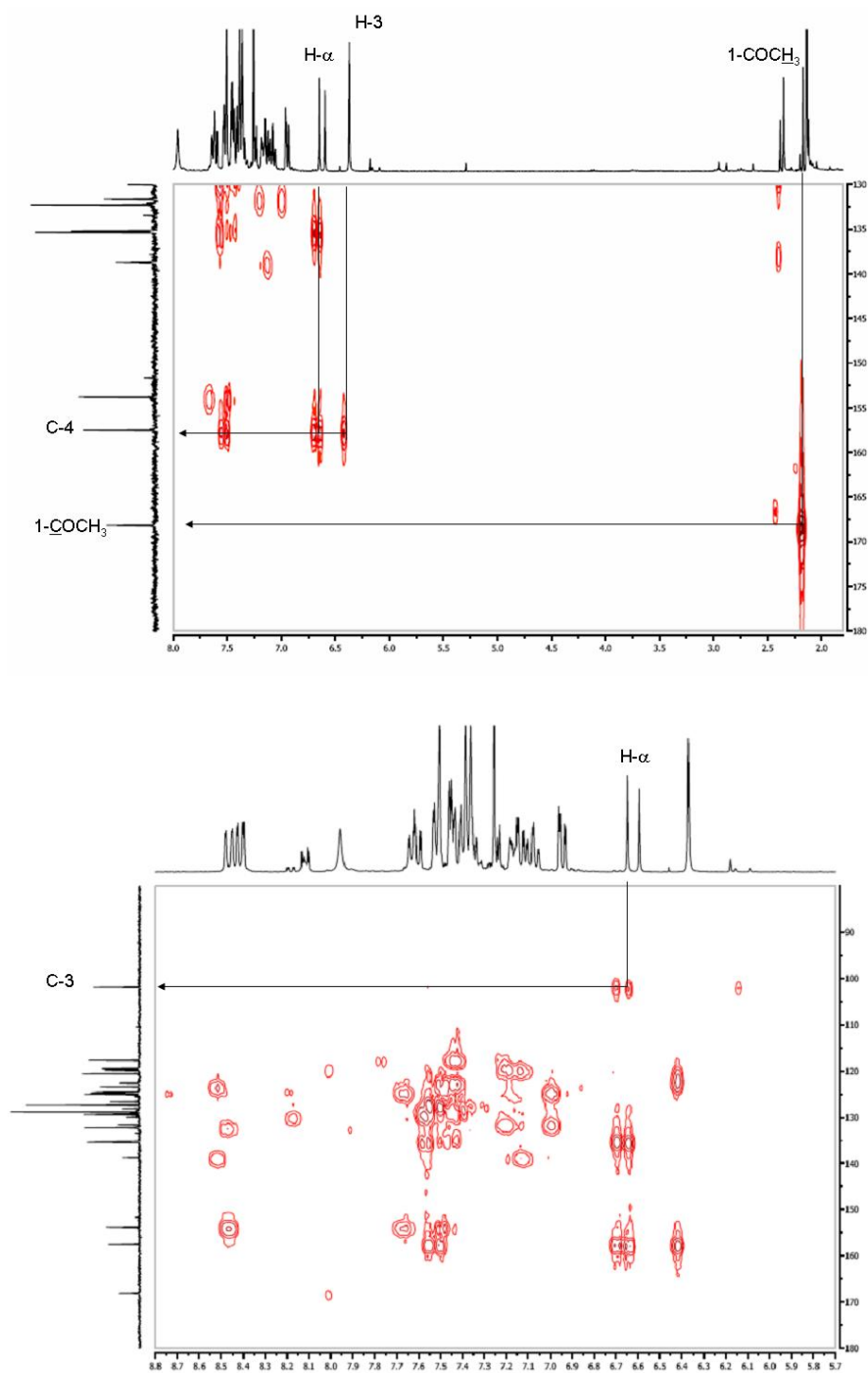


Figura 37-Espectros de HMBC da 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)- 1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina (**195a**)

O sinal de ressonância do carbono C-2 não se conseguiu confirmar por HMBC, uma vez que não se conseguiu identificar nenhuma correlação de nenhum próton com ele, no entanto deduziu-se que o pico de carbono resultante no espectro de RMN de ¹³C

semelhante em todos os espectros de RMN de ^{13}C deste tipo de 1,5-benzodiazepinas **195**, deveria corresponder a ele, logo, C-2, é o sinal que surge a δ 153,8 ppm.

As principais correlações estabelecidas neste tipo de 1,5-benzodiazepinas **195** estão representadas na figura 38.

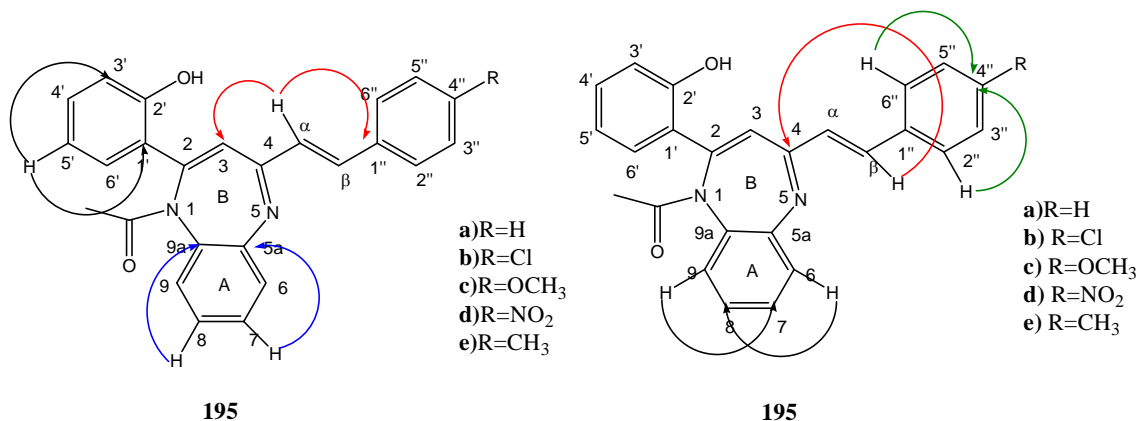


Figura 38-Algumas das principais conectividades observadas nos espectros de HMBC de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [b][1,5]-diazepina (**195a-e**)

As tabelas de 29 e 30 indicam os valores dos desvios químicos dos carbonos obtidos a partir dos espectros de RMN de ^{13}C das 1,5-benzodiazepinas **195a-e**.

Tabela 29-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C do núcleo básico de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas (**195a-e**)

Composto	1-COCH ₃	1-COCH ₃	C-2	C-3	C-4	C-5a	C-6	C-7	C-8	C-9	C-9a
195a δ(ppm)	168,1	25,0	153,8	101,9	157,5	122,6	119,8	125,0	123,4	117,7	138,7
195b δ(ppm)	168,2	24,9	153,8	102,2	157,5	122,7	120,1	125,2	123,6	117,7	138,1
195c δ(ppm)	168,2	24,9	153,8	101,1	158,1	121,7	119,9	124,8	123,4	117,7	139,6
195d δ(ppm)	168,1	25,0	153,8	103,7	156,3	122,6	120,0	125,4	123,5	117,7	138,4
195e δ(ppm)	168,1	25,0	153,8	101,6	157,6	122,6	119,8	125,0	123,4	117,7	138,7

Tabela 30-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C dos anéis C, D e restante cadeia de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas (**195a-e**)

Composto	C-1'	C-2' OH	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-α	C-β	C-1''	C-2'',6''	C-3'',5''	C-4''	C-alifáticos
195a δ(ppm)	131,6	153,8	119,5	132,3	124,6	124,8	120,6	135,4	135,2	128,4	127,4	129,5	-
195b δ(ppm)	131,6	153,8	119,6	132,5	124,7	124,9	121,2	134,0	133,7	129,2	128,6	135,3	-
195c δ(ppm)	131,8	153,8	119,8	132,3	124,6	125,0	118,2	135,2	128,0	129,0	114,4	160,8	55,4 (4''-OCH ₃)
195d δ(ppm)	131,7	153,4	119,3	132,6	124,9	125,0	125,0	132,4	141,5	127,9	124,3	141,8	-
195e δ(ppm)	131,7	153,8	119,6	132,5	124,6	124,8	119,6	135,3	132,3	127,4	129,7	139,8	21,4 (4''-CH ₃)

A análise das tabelas 29 e 30, permite identificar os efeitos dos grupos substituintes nos desvios dos carbonos das 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas **195a-e**.

Os carbonos C-3 e C-4 do núcleo deste tipo de 1,5-benzodiazepinas **195**, são essencialmente afectados por grupos sacadores de electrões (especialmente pelo grupo nitro), que deslocam os seus desvios químicos para maiores e menores valores de frequência, respectivamente. O carbono C-3 é deslocado de $\Delta\delta$ 1,8 ppm e o carbono C-4 sofre um desvio de $\Delta\delta$ 1,2 ppm (no caso do composto **195d**). Os restantes carbonos do núcleo não apresentam variações significativas nos desvios químicos, demonstrando por isso, serem pouco influenciados relativamente à presença de grupos substituintes.

Podemos verificar que a presença de substituintes dadores ou sacadores de electrões, não afectam significativamente os desvios dos protões do grupo substituinte do carbono C-2 (tabela 30).

Os desvios mais acentuados verificam-se a nível do grupo estirilo, e principalmente nos carbonos do anel D, onde existem algumas variações relativamente ao composto não substituído (**195a**) nos valores dos desvios químicos, consoante os diferentes substituintes, tal como acontece com as 4-aril-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas **193a-e** e as 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **194a-e**. Os sinais do carbono C-1'', ao qual estes grupos substituintes estão *para*, sofrem também desvios significativos de $\Delta\delta$ 1,5; 7,2 e 2,9 ppm para menores valores de frequência respectivamente para os substituintes Cl, OCH₃ e CH₃. Na presença do grupo NO₂, o sinal do carbono C-1'', sofre um desvio químico de $\Delta\delta$ 6,3 ppm para maiores valores de frequência.

Estes substituintes provocam ainda desvios para maiores valores de frequência na ressonância do carbono ao qual estão directamente ligados, ou seja C-4'', de $\Delta\delta$ 5,8 ppm; $\Delta\delta$ 31,3 ppm; $\Delta\delta$ 12,3 ppm; $\Delta\delta$ 10,3 ppm, respectivamente para Cl, OCH₃, NO₂ e CH₃.

Também se verificou que os carbonos C- α ainda sentiam o efeito destes grupos substituintes, sofrendo desvios químicos de $\Delta\delta$ 0,6 a 4,4 ppm para maiores valores de frequência, no caso de grupos sacadores de electrões, e desvios de $\Delta\delta$ 1,0 a 2,4 ppm para menores valores de frequência, no caso de grupos dadores de electrões. No caso do C- β ,

constatou-se que os maiores desvios ocorriam na presença de substituintes sacadores de electrões (**195b** e **195d**) e sempre para menores valores de frequência, de $\Delta\delta$ 1,2 a 2,8 ppm.

4- Comparação entre as três 1,5-benzodiazepinas sintetizadas

Comparando os espectros das 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a-e**, com as 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **194a-e** e com as 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **195a-e**, verifica-se que as mais semelhantes em termos de estrutura são as **194** e **195** uma vez que estas 1,5-benzodiazepinas são derivadas do ataque da *ortho*-fenilenodiamina ao carbono carbonílico 1 das 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192**, apresentando ambas um grupo estirilo nas suas estruturas. Contudo, apesar de semelhantes, apresentam uma importante diferença que influencia grandemente os seus respectivos espectros de RMN de ^1H . Essa diferença está relacionada com o aparecimento de um singuleto devido a H-3 da 1,5-benzodiazepina **195** em detrimento de dois sinais em forma de dupletos geminais nessa posição aquando de **194** e também da presença de um grupo acetilo no azoto-1 da 1,5-benzodiazepina **195**. Em termos de desvios químicos, também se verifica uma diferença considerável, sendo que os dois H-3 para as 1,5-benzodiazepinas **194** encontram-se entre δ 2,22-2,26 ppm e entre δ 4,97 -5,04 ppm, enquanto que para a 1,5-benzodiazepina **195**, o protão H-3 apresenta maiores desvios (δ 6,33-6,47 ppm). Já a 1,5-benzodiazepina **193**, apesar de ter resultado de um tipo de reacção diferente das 1,5-benzodiazepinas **194** e **195**, encontra uma maior proximidade com a 1,5-benzodiazepina **194** no que se refere à ressonância nesta posição, tendo em conta que também existem dois protões geminais directamente ligados a este carbono. Estes protões surgem a δ 2,88-2,84 e 2,73-2,94 ppm. Contudo, a diferença destes dois protões para os protões na 1,5-benzodiazepina **194** é bem notória quando se olha para os valores das constantes de acoplamento e respectivas multiplicidades. No caso das 1,5-benzodiazepinas **193**, estes protões H-3 apresentam uma configuração *cis* e *trans* relativamente ao protão H-4 que está ligado ao carbono vizinho e portanto para além de acoplarem entre eles acoplam também com H-4, desdobrando-se em dois duplos dupletos com $J_1= 3,9-4,5$ Hz e $J_2=13,7-13,8$ Hz para o H-3 *cis* e com $J_1=6,8-8,7$ Hz e

$J_2=13,7-13,8$ Hz para o H-3 *trans*. No caso das 1,5-benzodiazepinas **194**, os prótons H-3 desdobram-se em dupletos com constantes de acoplamento, $J =11,4-15,7$ Hz. Nestas 1,5-benzodiazepinas **194**, os prótons H-3 apenas acoplam entre eles, porque os carbonos vizinhos a eles (tanto o carbono C-2, como o carbono C-4 são carbonos não protonados).

Comparando o sinal em forma de singuleto H-3 da 1,5-benzodiazepina **195** com o singuleto H-2' da 1,5-benzodiazepina **193**, rapidamente se verificaram diferenças notórias nos seus desvios químicos, surgindo a δ 6,33-6,47 ppm para **195** e a δ 5,61-5,79 ppm para **193**, indicando claramente a presença de compostos diferentes, visto H-3 de **195** estar no anel da benzodiazepina e H-2' de **193** estar fora e se encontrar na posição β em relação ao grupo carbonilo.

A ausência dos dois prótons H- α e H- β de um grupo estirilo nas 1,5-benzodiazepinas **193** é também uma diferença fundamental na comparação destes três tipos de 1,5-benzodiazepinas. Nas 1,5-benzodiazepinas **194** e **195** a ressonância destes dois prótons é facilmente detectada, tendo em conta que prótons com configuração *trans* têm uma constante de acoplamento J típica ~ 16 Hz. Contudo, entre as 1,5-benzodiazepinas **194** e **195** os valores dos desvios químicos destes dois prótons apresentam algumas diferenças significativas. No caso das 1,5-benzodiazepinas **195**, H- α aparece a δ 6,59-6,77 ppm e H- β a δ 7,43-7,51 ppm, enquanto que nas 1,5-benzodiazepinas **194**, H- α aparece a δ 6,92-7,14 ppm e H- β a δ 7,33-7,57 ppm.

Pôde-se verificar que o próton H-3 mais protegido na 1,5-benzodiazepina **194**, apresenta desvios pouco significativos em relação ao próton H-3 *cis* e H-3 *trans* da 1,5-benzodiazepina **193**. Já o outro próton H-3 mais desprotegido apresenta desvios mais acentuados de $\Delta\delta$ 2,22 e 2,21 ppm respectivamente, relativamente aos prótons H-3 *trans* e H-3 *cis* da 1,5-benzodiazepina **193**. O que significa que o desvio químico do próton mais desprotegido H-3 na 1,5-benzodiazepina **194** é mais afectado pela ausência de acoplamento com um outro próton do que o próton H-3 mais protegido.

Pode-se referir que a ressonância do carbono C-4 da 1,5-benzodiazepina **195** (δ 157,6 ppm), aparenta maior semelhança com a 1,5-benzodiazepina **194** (δ 155,1 ppm), por estarem ligados a um átomo de azoto por uma ligação dupla em ambas, do que quando comparada com a 1,5-benzodiazepina **193** (δ 65,6 ppm), onde C-4 se encontra ligado a um átomo de azoto por uma ligação simples.

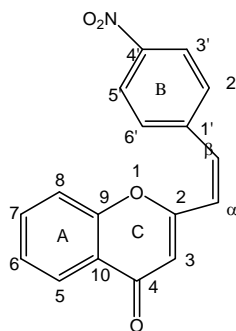
A ressonância do carbono C-2 da 1,5-benzodiazepina **193** (δ 161,7 ppm) encontra-se mais próximo da ressonância do carbono C-2 da 1,5-benzodiazepina **194** (δ 158,7 ppm) do que relativamente ao que acontece no caso da 1,5-benzodiazepina **195** (δ 153,8 ppm), apesar do C-2 em **193** e **195** estabelecer uma ligação simples com um átomo de azoto, e em **194** este carbono estar ligado ao átomo de azoto por uma ligação dupla. Uma justificação possível poderá ser atribuída à possibilidade de formação de ligação por ponte de hidrogénio do grupo hidroxilo (2'-OH) com o átomo de azoto (1-NH) no caso de **193** e **194**, aparecendo os desvios do C-2 mais deslocados para maiores valores de desvios químicos, do que quando este efeito não existe, como acontece com **195**.

Já em relação ao carbono C-3, como esperado, os valores dos desvios químicos destes carbonos nas 1,5-benzodiazepinas **194** são muito mais próximos das 1,5-benzodiazepinas **193** (por estarem ambos ligados a dois protões) do que com as 1,5-benzodiazepinas **195** (que está apenas directamente ligado a um protão). Assim o carbono C-3 em **194** apresenta desvios químicos de $\Delta\delta$ 8,7 ppm e 69,8 ppm para menores valores de frequência, respectivamente para **193** e **195**.

Em relação aos carbonos não protonados C-5a e C-9a, verifica-se que existem diferenças significativas entre eles nas 1,5-benzodiazepinas **193** e **195**. Nestas duas 1,5-benzodiazepinas existe um modo de diferenciar estes carbonos por intermédio de efeitos de desprotecção, pela presença do grupo carbonilo em **193** e **195**, surgindo a δ 128,2-129,3 ppm para C-9a e δ 138,3-138,7 ppm para C-5a para **193**; e a δ 121,7-122,6 ppm para C-5a e a δ 138,1-139,6 ppm para C-9a no caso de **195**. No caso de **194** a ressonância destes carbonos é semelhante. Aparecem a δ 137,4 e 141,3-141,6 ppm.

Por fim, é importante verificar que quando se passa da 1,5-benzodiazepina **194** para a 1,5-benzodiazepina **195**, os valores dos desvios químicos dos protões H- α e H- β são relativamente afectados, especialmente no caso do protão H- α , uma vez que este consegue estabelecer ligação com H-3. Como em **194** existem dois protões em C-3 e em **195** apenas um, era de esperar que o efeito de H- α seria diferente sobre eles.

5- Caracterização estrutural de (Z)- 4-nitro -2-estirilcromona 196f



196f

A (Z)-4-nitro-2-estirilcromona **196f**, foi facilmente identificada por comparação com a (E)-4-nitro-2-estirilcromona **196d**. A diferença principal reside no facto da constante de acoplamento entre os protões H- α e H- β ser de $J \sim 12$ Hz (característico duma configuração Z) ao invés de $J \sim 16$ Hz, como acontece numa configuração E.

Assim, no espectro de RMN de ^1H (figura 39) destacam-se os sinais:

- A δ 6,32 ppm em forma de singuleto correspondentes à ressonância do protão H-3;

- A δ 6,46 ppm e a δ 7,04 ppm, ambos em forma de dupletos correspondentes, respectivamente aos protões H- α e H- β , e cuja constante de acoplamento $J=12,5$ Hz indica uma configuração Z neste sistema vinílico;

- A δ 7,56 ppm e δ 8,26ppm, em forma de dupletos, correspondentes às ressonâncias de protões aromáticos do anel B e característicos de um anel *para* substituído (H-2',6' e H-3',5' respectivamente). O desvio químico a δ 8,26 ppm é característico de protões *orto* em relação a grupos nitro, o que confirma a presença deste grupo de substituinte.

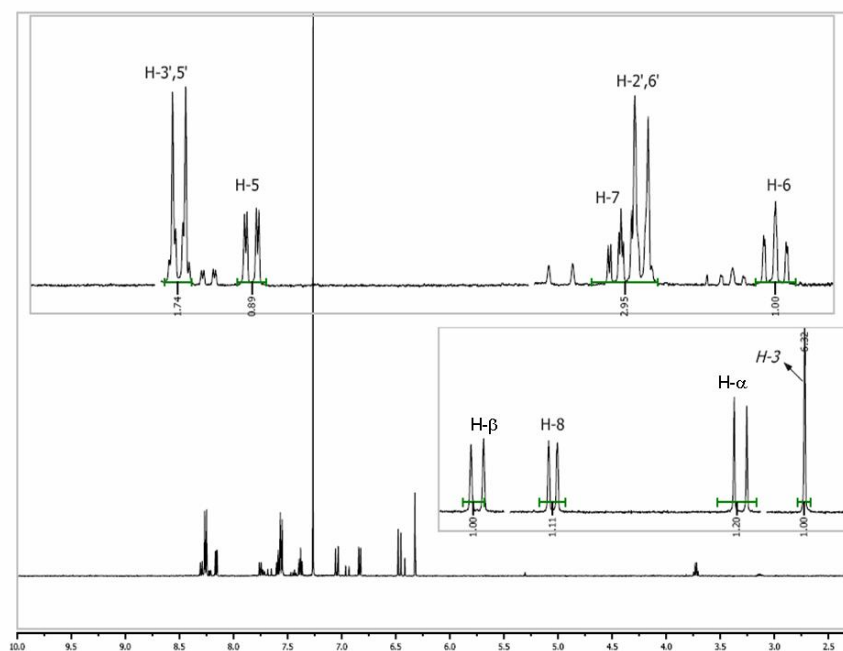


Figura 39-Espectro de RMN de ^1H da (Z)-4-nitro-2-estirilcromona **196f**

O assinalamento inequívoco das ressonâncias correspondentes aos carbonos (figura 40) foi conseguido com ajuda de espectros bidimensionais HSQC e HMBC (em anexo 2).

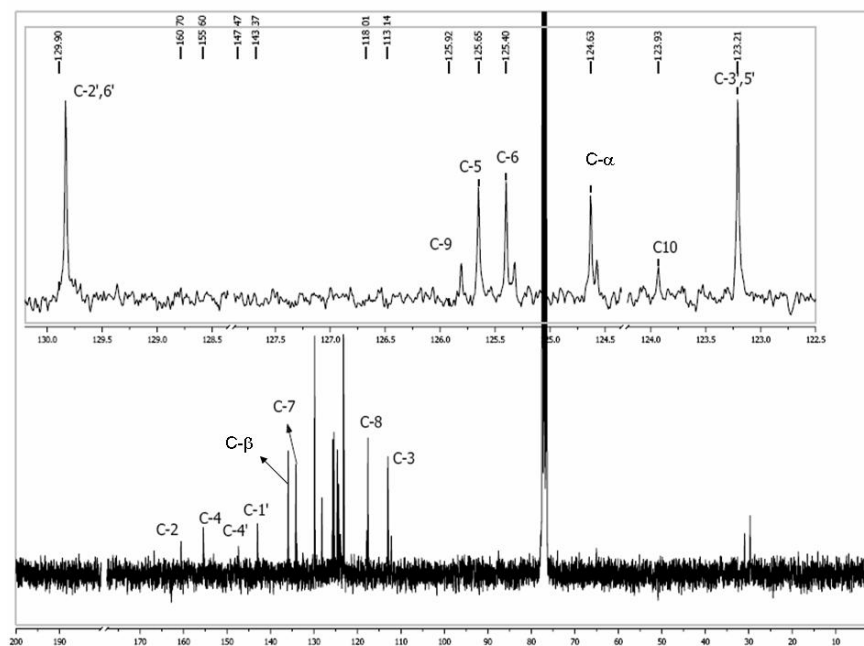
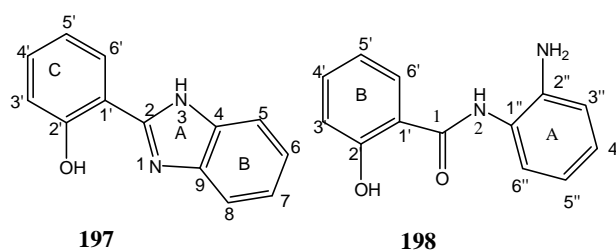


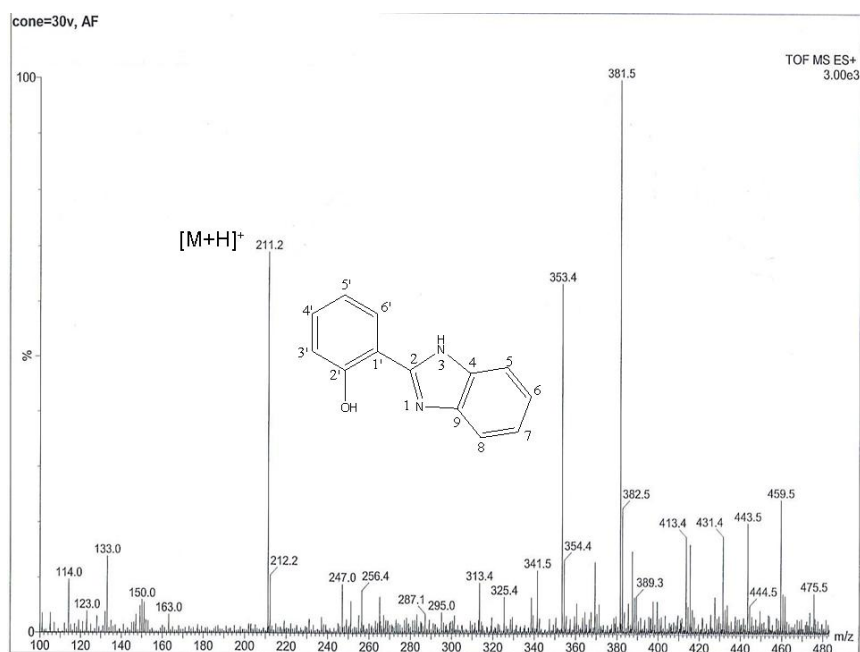
Figura 40-Espectro de RMN de ^{13}C da (Z)-4-nitro-2-estirilcromona **196f**

6- Caracterização estrutural de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

Os compostos 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**, foram obtidos como anteriormente referimos, como produtos secundários nas reacções de síntese de benzodiazepinas.



Para a sua caracterização completa ser efectuada, foi indispensável, a confirmação da massa molecular por espectrometria de massa. A figura 41 ilustra os espectros de massa destes dois compostos.



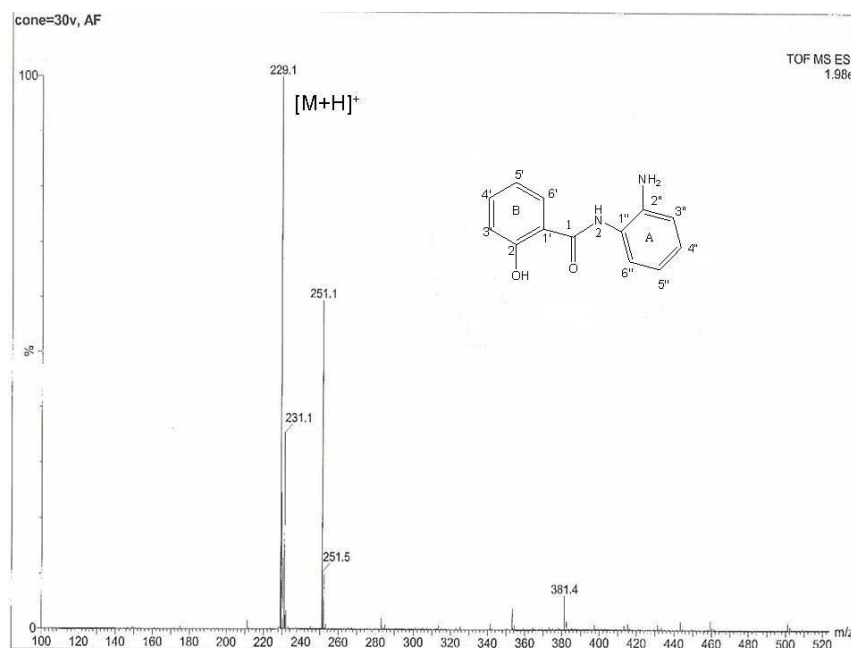


Figura 41-Espectros de massa de electrospray do 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

Estes compostos têm semelhantes estruturas que conduzem a semelhanças nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C .

O núcleo básico do benzoimidazol, é constituído pelos anéis A e B de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]-imidazol **197**, no qual é possível distinguir os prótons H-6/H-7 dos prótons H-5/H-8, pela multiplicidade e/ou pelo desvio químico que estes apresentam. H-6 e H-7 aparecem como duplos tripletos, com valores de desvios químicos de δ 6,90 e δ 7,04 ppm. H-5 e H-8 aparecem como duplos dupletos, com valores de desvios químicos de δ 6,81 e 7,03 ppm. Em relação ao anel C, a principal característica que se retira do espectro de RMN de ^1H (figura 42) é a ressonância do próton do grupo hidroxilo, ou seja, 2'-OH, que surge em forma de singuleto largo a δ 14,77 ppm.

É possível ainda identificar os prótons H-3' em forma de duplo duplete e H-5', em forma de duplo tripleto, que são os mais protegidos do anel pois estão *orto* e *para* em relação ao grupo protector OH. Os seus valores de ressonância surgem a δ 6,80 e 7,03 ppm, respectivamente para o composto **197**. H-6' e H-4' são os mais desprotegidos, distinguindo-se pela multiplicidade que apresentam, em forma de duplo

duplete, e triplo duplete respectivamente. As suas ressonâncias surgem a δ 7,66 e 7,39 ppm, respectivamente para o composto **197**.

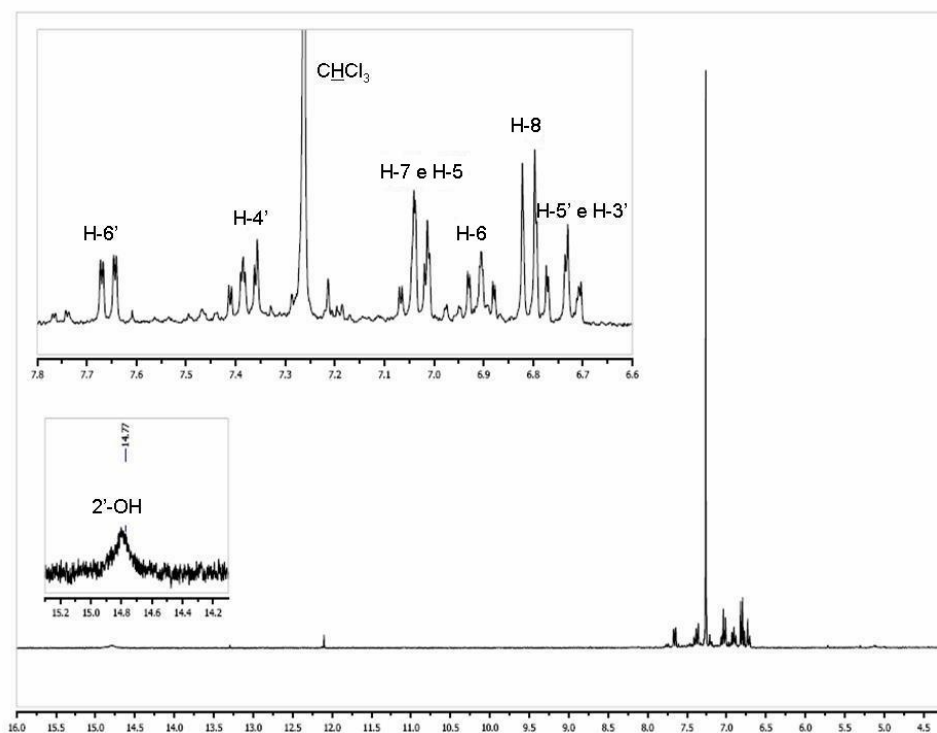
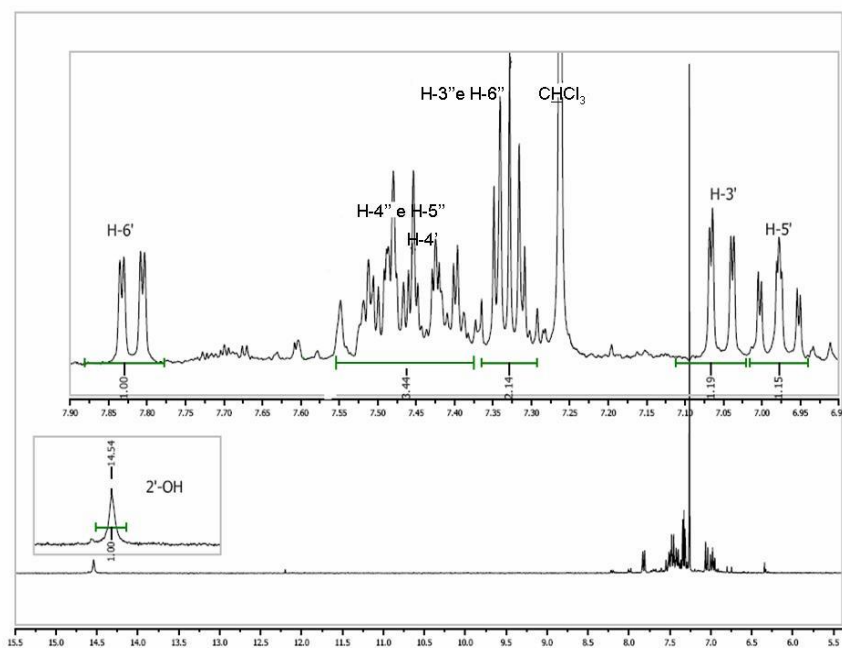
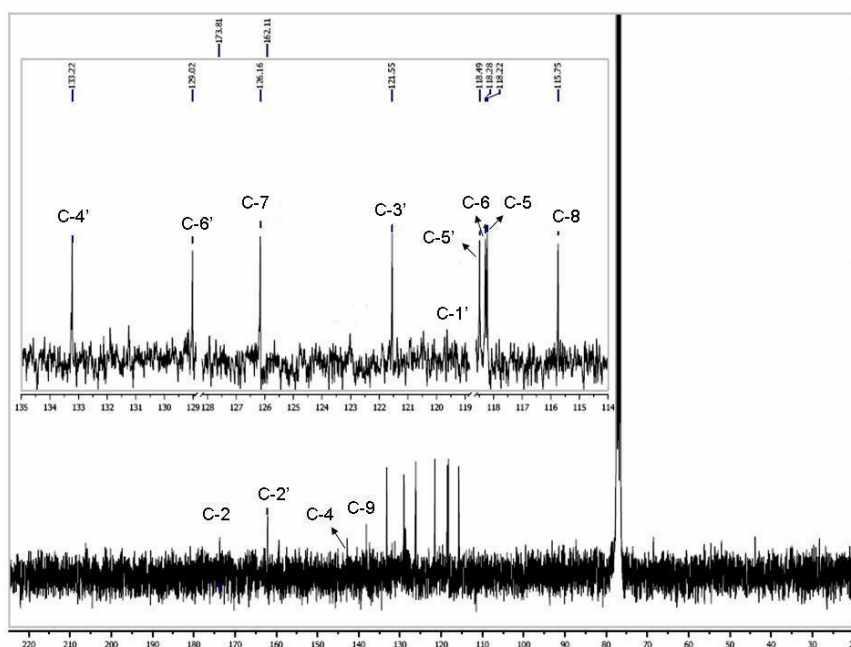


Figura 42-Espectro de RMN de ¹H de 2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo[d]imidazol **197**

Relativamente a *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**, é facilmente atribuída a ressonância dos carbonos do anéis A e B, pela multiplicidade e/ou desvio químico que apresentam. Assim, no anel A identificaram-se H-4'' e H-5'' como duplos tripletos a δ 7,37 e 7,60 ppm e H-3'' e H-6'' como duplos dupletos a δ 7,28 e 7,35 ppm. Contudo não é possível diferenciar os prótons H-4'' do H-5'', nem o H-3'' do H-6''. No anel B, tiram-se conclusões semelhantes às tiradas ao anel C de 2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo[d]imidazol **197** (figura 43).

Figura 43-Espectros de RMN de ^1H de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C (figura 44) por si só não nos permite identificar a ressonância dos carbonos de **197** e **198**, sendo necessário recorrer a espectros de HSQC e HMBC.

Figura 44-Espectro de RMN de ^{13}C de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197**

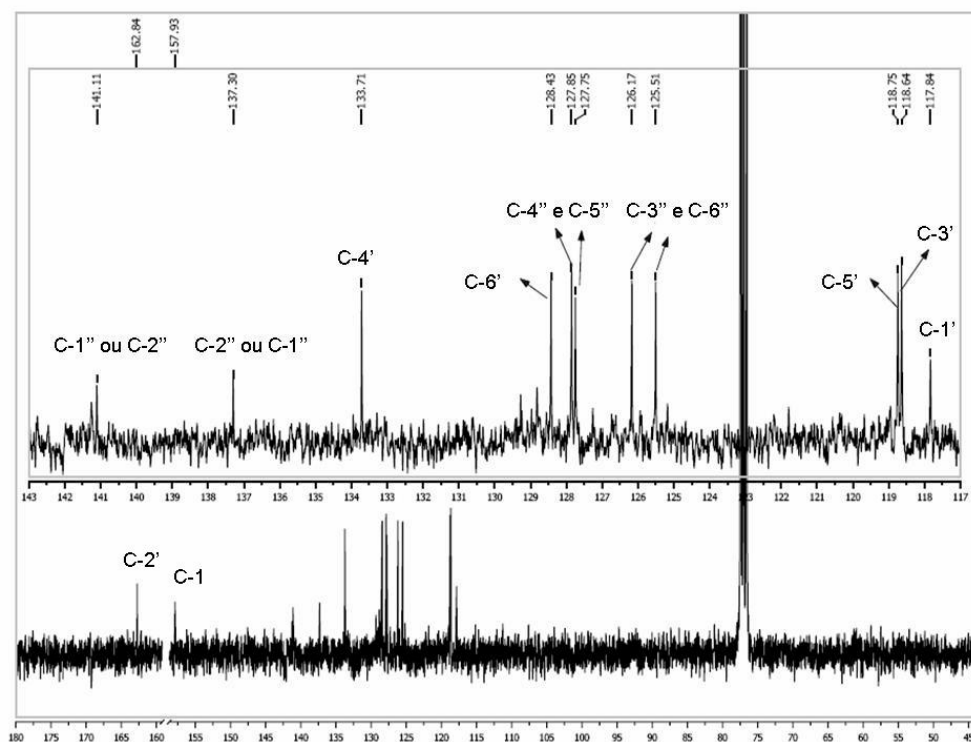


Figura 45-Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

Começando por analisar o espectro de HSQC, relativamente ao benzoimidazol (**197**) e à benzamida (**198**), conseguiu-se assinalar inequivocamente as ressonâncias dos carbonos ligados directamente a protões (em anexo 2).

-C-3' a δ 121,5 ppm para o composto **197** e δ 118,6 ppm para **198**.

-C-5' a δ 133,2 ppm para **197** e δ 118,7 ppm para **198**.

-C-6' a δ 128,8 ppm para **197** e **198**.

-C-6 e C-7 a δ 118,3 e 126,2 ppm para o composto **197**; e C-4'' e C-5'' a δ 127,7 e 127,8 ppm para o composto **198**.

-C-5 e C-8 a δ 118,2 e 115,7 ppm para o composto **197**; e C-3'' e C-6'' a δ 125,5 e 126,2 ppm para o composto **198**.

Os restantes sinais do espectro de RMN de ^{13}C foram atribuídos recorrendo ao espectro de HMBC, que possibilitou o assinalamento dos carbonos quaternários (em anexo 2).

-C-4', C-2', por estarem a 3 ligações de distância de H-6', e que surgem a δ 133,2 e 162,1 ppm, respectivamente, para **197**, e a δ 133,7 e 162,7 ppm, respectivamente, para **198**.

- C-2 e C-1 por estarem também a 3 ligações de distância de H-6', respectivamente para os compostos **197** e **198**, com valores de ressonância respectivas, a δ 173,7 e 157,9 ppm.

-C-1', por estar a 3 ligações de distância tanto de H-3', como de H-5', e que surge a δ 118,6 ppm para o composto **197** e a δ 117,8 ppm para o composto **198**.

Relativamente aos carbonos quaternários, C-4 e C-9 no caso do composto **197** apenas foi possível identificar a ressonância de um deles através de HMBC, por este estabelecer correlação com dois dos prótons do anel B, H-7 e H-5, (ver anexo 2). Tendo em conta que o azoto da posição 1 é do tipo piridina, e que o azoto da posição 3 é do tipo pirrol, concluiu-se que o C-9 deverá ser mais protegido do que o C-4 pois o par de electrões não compartilhado do azoto-3 vai proteger os carbonos que estão *orto* e *para* em relação a ele, e portanto a ressonância de C-9, que está *orto* em relação a 3-NH, surge a δ 138,1 ppm, enquanto que a ressonância de C-4, surge a δ 142,8 ppm. Por comparação com o composto **197**, e pelo facto destes serem carbonos de menor intensidade, chegou-se à conclusão que os picos a δ 137,3 e δ 141,1 ppm correspondem às ressonâncias dos carbonos C-1'' e C-2'' no caso do composto **198**. Após estabelecer a distinção entre os carbonos não protonados C-4 e C-9 em **197**, foi possível diferenciar entre H-5 de H-8 e H-6 de H-7, devido a serem os prótons H-7 e H-5 que estabelecem correlação a C-9. Por fim, facilmente se chegou à identificação das ressonâncias dos respectivos carbonos.

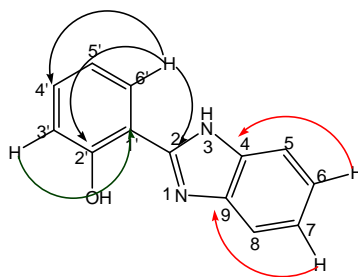


Figura 46-Algumas das principais conectividades observadas no espectro de HMBC de 2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo[d]imidazol **197**

Todos os espectros de RMN ^1H , ^{13}C , HSQC e HMBC, encontram-se no anexo 2, enquanto que os espectros de massa no anexo 3.

Capítulo 4

Procedimiento experimental

CAPÍTULO 4-Procedimento experimental

1- Reagentes, solventes e equipamento utilizados

- Os reagentes utilizados nas sínteses e respectivas purificações efectuadas eram analiticamente puros ou foram sempre que necessário, purificados por destilação;

- Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia, com excepção da *orto*-fenilenodiamina, que foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel 60, da Merck de granometria 70-230 mesh e usando como eluente uma mistura de 1:1 de éter de petróleo: acetato de etilo;

- A piridina usada foi seca por aquecimento a refluxo, sobre hidróxido de sódio e destilada em seguida;

- O tolueno foi seco por aquecimento a refluxo sobre sódio, sendo destilado em seguida;

- As reacções químicas foram seguidas por cromatografia de camada fina (tlc), usando folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄, da Merck;

- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas de uma camada de sílica gel 60 GF₂₅₄, da Merck, com uma espessura de 0,5 mm;

- As técnicas de cromatografia de camada fina (tlc) efectuadas, depois de eluídas, foram observadas à luz ultravioleta a λ 254 e/ou 366 nm;

- Os eluentes usados nas purificações por tlc são referidos em cada caso, assim como a sua proporção, no caso de se usarem eluentes mistos;

- As purificações por cromatografia em coluna foram efectuadas com sílica gel 60 de Merck, de granulometria 70-230 mesh, ou 40-63 μ m;

- Os espectros de RMN da maioria dos compostos foram obtidos num aparelho Bruker Avance 300, operando a uma frequência de 300,13 MHz para RMN de ¹H e de 75,47 MHz para RMN de ¹³C, tendo-se usado tetrametilsilano como padrão interno. Para o caso da 2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-4-(4-metoxifenil)-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193 c**, assim como para as 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **195a-e**, os espectros de RMN foram obtidos num aparelho Brucker

Avance 500 operando a 500,13 MHz para ^1H e 125, 76 MHz para ^{13}C . Os desvios químicos (δ ; ppm) indicados para cada composto foram obtidos à temperatura ambiente e em solução de clorofórmio deuterado. Nas caracterizações efectuadas por RMN de protão indica-se, além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento (J , Hz);

-Os espectros de massa de Electrospray foram efectuados num espectrómetro micromass Q Tof-2TM. Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga dos iões correspondentes;

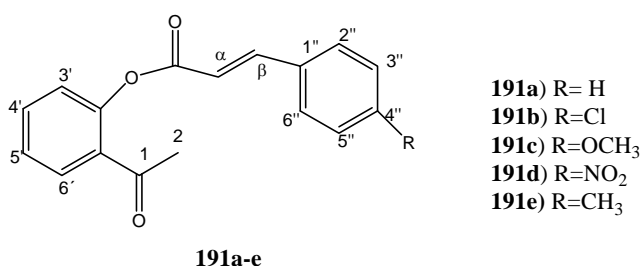
-Os espectros de massa em impacto electrónico de alta resolução foram efectuados na Universidade de Vigo, num espectrómetro VG Autospec M, operando a 70 eV;

-Os espectros de massa de FAB⁺ de alta resolução foram efectuados na Universidade de Vigo, num espectrómetro VG Autospec Q usando como matriz o álcool 3-nitrobenzílico;

-Os valores dos pontos de fusão foram medidos num aparelho modelo Griffin e não foram corrigidos;

-Algumas reacções foram efectuadas num microondas Ethos Synth Microwave Labstation da Milestone Inc.

2- Síntese de 2'-cinamoiloxiacetofenonas (191a-e)



2.1-Utilizando ácidos cinâmicos (190b-e)

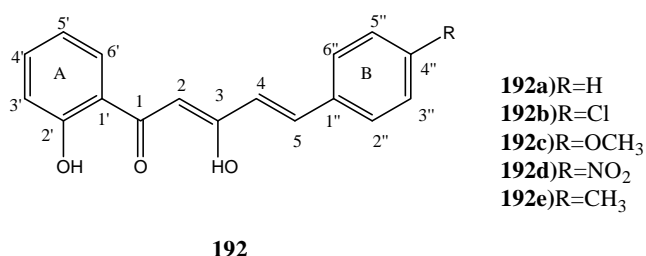
A uma solução de 2'-hidroxiacetofenona **189** (2 mL, 33 mmol) em 50 mL de piridina seca, adicionou-se o ácido cinâmico (**190b-e**) devidamente substituído (42,9

mmol). Em seguida, adicionou-se cloreto de fosforilo (12,7 mL, 83 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida a 60°C, com agitação magnética e protegida da humidade atmosférica com sílica gel azul, durante duas horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre uma outra de água e gelo, tendo-se acidificado a mistura reaccional a pH inferior a 4 com uma solução de ácido clorídrico a 10%. O sólido formado foi recolhido por filtração e dissolvido em diclorometano. A fase orgânica resultante foi lavada com água destilada e seca através de sulfato de sódio anidro. Em seguida foi concentrada num evaporador rotativo e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de éter de petróleo: diclorometano (1:1). Após a evaporação do solvente, o resíduo foi cristalizado em etanol, obtendo-se as 2'-cinamoiloxiacetofenonas em bons rendimentos [80% (3,98g) para a **191b**; 73% (3,58g) para a **191c**; 76% (3,92g) para a **191d**; 81% (3,77g) para a **191e**] e com pontos de fusão de 118-119°C; 105-106°C; 125-126°C e 95-96°C respectivamente.

2.2-Utilizando o cloreto de cinamoílo 190a: Síntese da 2'-cinamoiloxiacetofenona 191a

A uma solução de 2'-hidroxiacetofenona **189** (5 mL; 5,7 mmol) em piridina seca (80 mL), adicionou-se cloreto de cinamoílo (13,8 g, 11,4 mmol). A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente, com agitação magnética e sob atmosfera de azoto, durante cerca de 18 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre uma outra de água e gelo, tendo-se acidificado a mistura reaccional a pH inferior a 4 com uma solução de ácido clorídrico a 10%. O sólido formado foi recolhido por filtração e dissolvido em diclorometano. A fase orgânica resultante foi lavada com água destilada, e seca através de sulfato de sódio anidro. Em seguida foi concentrada num evaporador rotativo e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de éter de petróleo: clorofórmio (1:1). Após evaporação do solvente, o resíduo foi cristalizado em etanol, obtendo-se a 2'-cinamoiloxiacetofenona (**191a**) em bom rendimento (8,3g, 75%) e com um ponto de fusão de 72-73°C.

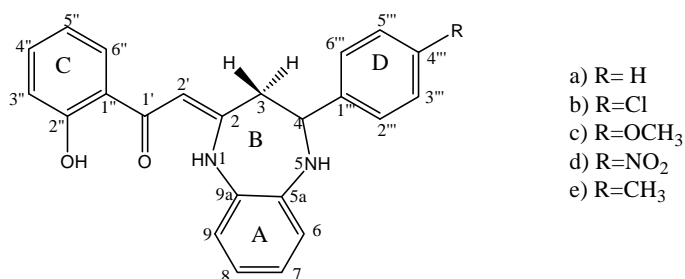
A caracterização estrutural destes compostos não é apresentada neste trabalho uma vez que se encontra já descrita na literatura.^[85]

3- Síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas (**192 a-e**)**192**

A uma solução de 2'-cinamoiloxiacetofenona (**191a-e**) (26 mmol) em DMSO (5 mL) adicionou-se hidróxido de potássio moído (0,94 g, 131 mmol). A mistura reaccional foi mantida em agitação, à temperatura ambiente e protegida da humidade com sílica gel durante cerca de duas horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre uma outra de água e gelo, tendo-se acidificado com uma solução de ácido clorídrico a 10%, até pH=2. O sólido obtido foi recolhido por filtração e dissolvido com clorofórmio. A fase orgânica resultante foi lavada com água destilada, e seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi em seguida evaporado no evaporador rotativo até securo e a mistura obtida dissolvida em clorofórmio foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente 7:3 de éter de petróleo: diclorometano. Após evaporação do solvente, o sólido amarelo obtido foi cristalizado em etanol, obtendo-se as 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas com bons rendimentos [78% (0,69g) para **192a**; 79% (0,79g) para **192b**; 90% (0,88g) para **192c**; 47% (0,49g) para **192d** e 84% (0,78g) para **192e**] e com pontos de fusão de 126-127°C, 135-136°C, 122-125 °C, 191-194°C e 109-110°C respectivamente.

A caracterização estrutural destes compostos não é apresentada neste trabalho uma vez que se encontra descrita na literatura.^[85]

4- Síntese de 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1H,5H-benzo[b][1,5]-diazepinas (193a-e)



193

Condições de aquecimento clássicas: A uma solução de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192a-e** (15 mmol) em etanol pró-análise (25 ml), adicionou-se *orto*-fenilenodiamina (43 mg, 18 mmol) e trietilamina (68-227 μ L, 22,5-75 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 80°C, com agitação magnética e sob azoto, sendo o tempo da reacção controlado por tlc, até ao desaparecimento do reagente de partida. Depois deste período, verteu-se a mistura reaccional sobre uma outra de água e gelo e ajustou-se o pH da mistura reaccional até próximo de 7. O sólido formado foi removido por filtração e dissolvido em clorofórmio. Em seguida, extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio sendo por fim seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido no evaporador rotativo e a mistura obtida dissolvida em clorofórmio foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura 9:1 de éter de petróleo: acetato de etilo. Como este processo cromatográfico não foi suficiente para isolar puros todos os produtos formados na reacção, procedeu-se em seguida a uma purificação em cromatografia de camada fina preparativa, usando como eluente uma mistura 8:2 de éter de petróleo: acetato de etilo. No caso dos substituintes *para*-metoxilo e *para*-metilo, onde se verificou a formação de dois tipos de 1,5-benzodiazepinas, **193c**, **193e**, **194c** e **194e**, foi necessário fazer uma terceira purificação em cromatografia de camada fina preparativa, usando como eluente 2:8 de éter de petróleo: diclorometano. As fracções foram retiradas, concentradas, secas e identificadas como as 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1H,5H-benzo[b][1,5]-diazepinas **193a-193e** pretendidas, embora em rendimentos moderados [30% (35,4 mg) para **193a** ; 20%

(25,9 mg) para **193b**; 7% (9 mg) para **193c**; 22% (29,3 mg) para **193d** e 14% (17,2 mg) para **193e**], para além de 2-estirilcromonas **196a-196e** como produtos secundários [29% (23,8 mg) para **196a**; 15% (14,0 mg) para **196b**; 21% (19,3 mg) para **196c**; 16% (15,5 mg) para **196d** e 32% (27,8 mg) para **196e**]. As 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **194c** e **194e** foram obtidas em 6% (7,3 mg) e 3% (3,5 mg) respectivamente.

Usando metanol como solvente, as fracções obtidas, depois de devidamente separadas, concentradas e secas, foram identificadas como a 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b** e 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** com rendimentos muito baixos; de 5% (6,5 mg) e 4% (2,8 mg) respectivamente, e a 4'-cloro-2-estirilcromona **196b** como produto maioritário em 54% (50,5 mg). Com tolueno como solvente, as fracções obtidas após processo de purificação idêntico foram identificadas como a 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b** e a 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194b** com rendimentos de 20% (25,9 mg) e 14% (17,3 mg) respectivamente, e ainda se observou a formação de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198** em 20% (15,1 mg).

Sob irradiação com microondas: A uma solução de 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192b** (15 mmol) em etanol pró-análise (10 ml), adicionou-se *orto*-fenilenodiamina (22 mg, 18 mmol) e trietilamina (103,9-207,9 µL; 67,5-135 mmol). A mistura reaccional foi irradiada com microondas a 80°C até uma hora e meia, não excedendo a potência de 800 W, com agitação magnética e sob azoto. O tempo da reacção foi controlado por tlc, até ao desaparecimento do reagente de partida. Depois deste período, verteu-se a mistura reaccional sobre uma outra de água e gelo e ajustou-se o pH da mistura reaccional até próximo de 7. O sólido formado foi removido por filtração e dissolvido em clorofórmio. Em seguida, extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio sendo por fim seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido no evaporador rotativo e a mistura obtida dissolvida em clorofórmio foi purificada por cromatografia de camada fina preparativa, usando como eluente uma mistura 8:2 de éter de petróleo: acetato de etilo. As fracções foram retiradas, concentradas, secas e identificadas como 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193b**, com um

rendimento de 15% (9,9 mg) para além de 4'-cloro-2-estirilcromona **196b** como produto secundário em 35% (16,8 mg).

4.1- 4-Fenil-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1H,5H-benzo[b][1,5]-diazepina 193a (35,4 mg, 30%); óleo amarelo

RMN de ^1H : δ = 2,75 (dd, 1H, J 4,2; 13,8 Hz, H-3 *cis*); 2,84 (dd, 1H, J 8,3; 13,8 Hz, H-3 *trans*); 3,87 (s largo, 1H, 5-NH); 4,99 (dd, 1H, J 4,2; 8,3 Hz, H-4); 5,77 (s, 1H, H-2'); 6,79 (ddd, 1H, J 1,1; 6,7; 7,3 Hz, H-5''); 6,83 (dd, 1H, J 1,3; 6,8 Hz, H-6); 6,94 (dd, 1H, J 1,1; 8,4 Hz, H-3''); 6,97 (ddd, 1H, J 1,3; 6,1; 6,2 Hz, H-8); 7,08 (ddd, 1H, J 1,5; 6,1; 6,8 Hz, H-7); 7,12 (dd, 1H, J 1,5; 6,2 Hz, H-9); 7,31-7,36 (m, 1H, H-4''); 7,35-7,38 (m, 1H, H-4''); 7,38-7,42 (m, 4H, H-5''', 3'''; H-2''', 6'''); 7,58 (dd, 1H, J 1,5; 7,3 Hz, H-6''); 12,41 (s, 1H, 1-NH); 13,35 (s, 1H, H-2'' (OH));

RMN de ^{13}C : δ =41,2 (C-3); 65,9 (C-4); 91,3 (C-2'); 118,3 (C-3''); 118,3 (C-5''); 120,4 (C-1''); 120,8 (C-6); 121,5 (C-8) ; 123,6 (C-9); 126,1 (C-2''', 6'''); 126,3 (C-7); 127,7 (C-6''); 128,4 (C-9a); 128,5 (C-4''); 128,9 (C-3''', 5'''); 133,8 (C-4''); 138,7 (C-5a); 144,2 (C-1'''); 162,0 (C-2); 162,3 (C-2''); 191,5 (C-1');

EM (ESI (+)): 357,2 [(M+H)⁺];

EMAR (EI⁺): Encontrado 356,1524; Calculado para C₂₃H₂₀N₂O₂: 356, 1525.

4.2- 4-(4-Clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1H,5H-benzo[b][1,5]-diazepina 193b (25,9 mg, 20%); cristais amarelos obtidos por cristalização em etanol; Ponto de fusão: 174-177°C

RMN de ^1H : δ =2,72 (dd, 1H, J 7,6; 13,7 Hz, H-3 *trans*); 2,80 (dd, 1H, J 4,5; 13,7 Hz, H-3 *cis*); 3,76 (s largo, 1H, 5-NH); 5,01 (dd, 1H, J 4,5; 7,6 Hz, H-4); 5,71 (s, 1H, H-2'); 6,80 (ddd, 1H, J 1,1; 7,1; 7,3 Hz, H-5''); 6,84 (dd, 1H, J 1,5; 6,2 Hz, H-6); 6,94 (dd, 1H, J 1,1; 8,0 Hz, H-3''); 7,00 (ddd, 1H, J 1,5; 7,0; 7,5 Hz, H-8); 7,09 (ddd, 1H, J 1,6; 7,0; 6,2 Hz, H-7); 7,12 (dd, 1H, J 1,6; 7,5 Hz, H-9); 7,35 (ddd, 1H, J 1,5; 7,1; 8,0 Hz, H-4''); 7,36 (s, 4H, H-5''', 3'''; H-2''', 6'''); 7,55 (dd, 1H, J 1,5; 7,3 Hz, H-6''); 12,35 (s, 1H, 1-NH); 13,30 (s, 1H, H-2'' (OH));

RMN de ^{13}C : $\delta=40,8$ (C-3); $65,5$ (C-4); $91,5$ (C-2'); $118,3$ (C-5''); $118,4$ (C-3''); $120,4$ (C-1''); $121,0$ (C-6); $122,0$ (C-8); $123,5$ (C-9); $126,4$ (C-7); $127,6$ (C-2''', 6'''); $127,8$ (C-6''); $128,8$ (C-9a); $129,0$ (C-3''', 5'''); $133,9$ (C-4''); $138,5$ (C-5a); $142,5$ (C-6''); $142,5$ (C-1'''); $161,5$ (C-2); $162,3$ (C-2''); $191,6$ (C-1');

EM (ESI (+)): $391,2$ [(M+H) $^+$];

EMAR (EI $^+$): Encontrado $390,1139$; Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ^{35}Cl : $390,1135$.

4.3- 2-(2-Hidroxifeniletildenona)-4-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidro-1H,5H-benzo[b][1,5]-diazepina 193c (9,0 mg, 7%); óleo amarelo;

RMN de ^1H : $\delta=2,73$ (dd, 1H, J 4,3; 13,7 Hz, H-3 *cis*); $2,81$ (dd, 1H, J 8,2; 13,7 Hz, H-3 *trans*); $3,82$ (s, 3H, 4'''-OCH $_3$); $4,95$ (dd, 1H, J 4,3; 8,2 Hz, H-4); $5,77$ (s, 1H, H-2'); $6,77$ - $6,80$ (ddd, 1H, J 1,2; 6,8; 7,6 Hz, H-5''); $6,81$ (dd, 1H, J 1,3; 7,5 Hz, H-6); $6,9$ (d, 2H, J 8,7 Hz, H-5''', 3'''); $6,94$ (dd, 1H, J 1,2; 8,7 Hz, H-3''); $6,96$ (ddd, 1H, J 1,3; 8,4; 8,1 Hz, H-8); $7,07$ (ddd, 1H, J 1,5; 8,4; 7,5 Hz, H-7); $7,11$ (m, 1H, J 1,5; 8,1 Hz, H-9); $7,34$ (ddd, 1H, J 1,7; 6,8; 8,7 Hz; H-4''); $7,32$ (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2''', 6'''); $7,60$ (dd, 1H, J 1,7; 7,6 Hz, H-6''); $12,42$ (s, 1H, 1-NH); $13,35$ (s, 1H, H-2'' (OH));

RMN de ^{13}C : $\delta= 41,3$ (C-3); $55,3$ (4'''-OCH $_3$); $65,3$ (C-4); $91,3$ (C-2'); $114,1$ (C-3''', 5'''); $118,3$ (C-3''); $118,3$ (C-5''); $120,4$ (C-1''); $120,8$ (C-6); $121,4$ (C-8); $123,5$ (C-9); $126,3$ (C-7); $127,3$ (C-2''', 6'''); $127,7$ (C-6''); $128,3$ (C-9a); $133,8$ (C-4''); $136,5$ (C-1'''); $138,7$ (C-5a); $159,4$ (C-4'''); $162,2$ (C-2); $162,3$ (C-2''); $191,4$ (C-1');

EM (ESI(+)): $387,1$ [(M+H) $^+$];

EMAR (EI $^+$): Encontrado $386,1631$; Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: $386, 1630$.

4.4- 2-(2-Hidroxifeniletildenona)-4-(4-nitrofenil)-3,4-di-hidro-1H,5H-benzo[b][1,5]-diazepina 193d (29,3 mg, 22%); cristais laranja. Ponto de fusão: 215 - 219°C .

RMN de ^1H : $\delta=2,68$ (dd, 1H, J 6,8; 13,7 Hz, H-3 *trans*); 2,94 (dd, 1H, J 4,6; 13,7 Hz, H-3 *cis*); 3,80 (s largo, 1H, 5-NH); 5,19 (dd, 1H, J 4,6; 6,8 Hz, H-4); 5,61 (s, 1H, H-2'); 6,77 (ddd, 1H, J 1,0; 7,3; 7,8 Hz, H-5''); 6,88 (d, 1H, J 7,9 Hz, H-6); 6,94 (dd, 1H, J 1,0; 8,3 Hz, H-3''); 7,04 (ddd, 1H, J 1,6; 7,4; 7,8 Hz, H-8); 7,12 (ddd, 1H, J 1,6; 7,4; 7,9 Hz, H-7); 7,14 (d, 1H, J 7,8 Hz, H-9); 7,34 (ddd, 1H, J 1,5; 7,3; 8,3 Hz, H-4''); 7,46 (dd, 1H, J 1,5; 7,8 Hz, H-6''); 7,64 (d, 2H, J 8,4 Hz, H-2''', 6'''); 8,24 (d, 2H, J 8,4 Hz, H-3''', 5'''); 12,30 (s, 1H, 1-NH); 13,21 (s, 1H, H-2'' (OH));

RMN de ^{13}C : $\delta=40,2$ (C-3); 65,6 (C-4); 91,8 (C-2'); 118,4 (C-3''); 118,4 (C-5''); 120,2 (C-1''); 121,2 (C-6); 122,6 (C-8); 123,6 (C-9); 124,1 (C-3''', 5'''); 126,5 (C-7); 127,3 (C-2''', 6'''); 127,6 (C-6''); 129,3 (C-9a); 134,1 (C-4''); 138,3 (C-5a); 147,7 (C-4'''); 150,7 (C-1'''); 160,5 (C-2); 162,4 (C-2''); 191,7 (C-1');

EM (ESI (+)): 402,4 [(M+H)⁺];

EMAR (EI⁺): Encontrado 401,1383; Calculado para C₂₃H₁₉N₃O₄: 401,1376.

4.5- 2-(2-Hidroxifeniletildenona)-4-(4-metilfenil)-3,4-di-hidro-1H,5H-benzo[b][1,5]-diazepina 193e (17,2 mg, 14%); óleo amarelo;

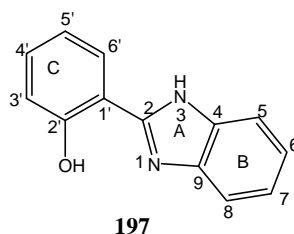
RMN de ^1H : $\delta=2,36$ (s, 3H, 4'''-CH₃); 2,72 (dd, 1H, J 3,9; 13,7 Hz, H-3 *cis*); 2,84 (dd, 1H, J 8,7; 13,7 Hz, H-3 *trans*); 4,95 (dd, 1H, J 3,9; 8,7 Hz, H-4); 5,79 (s, 1H, H-2'); 6,80 (ddd, 1H, J 1,1; 6,6; 7,7 Hz, H-5''); 6,81 (dd, 1H, J 1,2; 7,1 Hz, H-6); 6,94 (dd, 1H, J 1,1; 8,5 Hz, H-3''); 6,96 (ddd, 1H, J 1,2; 8,0; 8,4 Hz, H-8); 7,07 (ddd, 1H, J 1,5; 8,0; 7,1 Hz, H-7); 7,11 (dd, 1H, J 1,5; 8,4 Hz, H-9); 7,18 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2''', 6'''); 7,28 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-5''', 3'''); 7,34 (ddd, 1H, J 1,5; 6,6; 8,5 Hz, H-4''); 7,60 (dd, 1H, J 1,5; 7,7 Hz, H-6''); 12,42 (s, 1H, 1-NH); 13,37 (s, 1H, H-2'' (OH));

RMN de ^{13}C : $\delta=21,1$ (4'''-CH₃); 41,3 (C-3); 65,6 (C-4); 91,2 (C-2'); 118,3 (C-3''); 118,3 (C-5''); 120,4 (C-1''); 120,8 (C-6); 121,4 (C-8); 123,5 (C-9); 126,0 (C-2''', 6'''); 126,3 (C-7); 127,7 (C-6''); 128,2 (C-9a); 129,6 (C-3''', 5'''); 133,8 (C-4''); 138,0 (C-4'''); 141,4 (C-1'''); 138,7 (C-5a); 162,2 (C-2); 162,3 (C-2''); 191,4 (C-1');

EM (ESI (+)): 371,2 [(M+H)⁺];

EMAR (EI⁺): Encontrado 370,1676; Calculado para C₂₄H₂₂N₂O₂: 370,1681.

4.6- 2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo[d]imidazol 197 (2,8 mg, 4%); óleo laranja



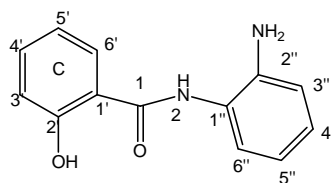
RMN de ¹H: δ=6,72 (dd, 1H, *J* 1,4; 8,2 Hz, H-3'); 6,80 (ddd, 1H, *J* 1,4; 7,3; 7,8 Hz, H-5'); 6,81 (d, 1H, *J* 7,6 Hz, H-8); 6,90 (ddd, 1H, *J* 1,1; 7,6; 7,3 Hz, H-6); 7,03 (dd, 1H, *J* 1,3; 7,3 Hz, H-5); 7,04 (dt, 1H, *J* 1,3; 7,6 Hz, H-7); 7,39 (ddd, 1H, *J* 1,5; 7,3; 8,2 Hz, H-4'); 7,66 (dd, 1H, *J* 1,5; 7,8 Hz, H-6'); 14,77 (s largo, 1H, 2'-OH);

RMN de ¹³C: δ=115,7 (C-8); 118,2 (C-5); 118,3 (C-6); 118,5 (C-5'); 118,6 (C-1'); 121,5 (C-3'); 126,2 (C-7); 129,0 (C-6'); 133,2 (C-4'); 138,1 (C-9); 142,8 (C-4); 162,1 (C-2'); 173,7 (C-2);

EM (ESI (+)): 211,2 [(M+H)⁺];

EMAR (FAB⁺): Encontrado 211,0880; Calculado para C₁₃H₁₁N₂O: 211,0871.

4.7- N-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida 198 (15,1 mg, 20%); óleo amarelo



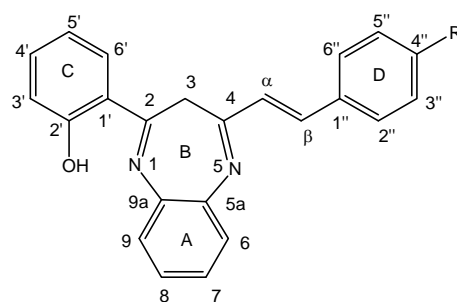
RMN de ^1H : $\delta=6,98$ (ddd, 1H, J 1,2; 7,4; 7,9 Hz, H-5'); 7,05 (dd, 1H, J 1,2; 8,4 Hz, H-3'); 7,28-7,35 (m, 2H, H-3'' e H-6''); 7,37-7,60 (m, 2H, H-4'' e H-5''); 7,42 (ddd, 1H, J 1,5; 7,4; 8,4 Hz; H-4'), 7,55 (s, 1H, 2-OH); 7,82 (dd, 1H, J 1,5; 7,9 Hz, H-6'); 14,54 (s, 1H, 2'-OH);

RMN de ^{13}C : $\delta=117,8$ (C-1'); 118,6 (C-3'); 118,7 (C-5'); 125,5 (C-3'' ou C-6''); 126,2 (C-6'' ou C-3''); 127,7 (C-4'' ou C-5''); 127,8 (C-5'' ou C-4''); 128,4 (C-6'); 133,7 (C-4'); 137,3 (C-1'' ou C-2''); 141,1 (C-2'' ou C-1''); 157,9 (C-1); 162,7 (C-2');

EM (ESI(+)): 229,1 [(M+H) $^+$];

EMAR (FAB $^+$)= Encontrado 229,05272.

5- Síntese de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil) -3H-benzo [b][1,5]-diazepinas (194a-e)



194a) R= H
194.b) R=Cl
194c) R=OCH₃
194d) R=NO₂
194e) R=CH₃

194a-e

A uma solução de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192a-e** (15 mmol) em etanol pró-análise (25 ml), adicionou-se *orto*-fenilenodiamina (43 mg, 18 mmol) e ácido acético glacial (84,5 μL , 67,5 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 80°C, com agitação magnética e sob azoto, sendo o tempo da reacção controlado por tlc até ao desaparecimento do reagente de partida. Depois deste período, verteu-se a mistura reaccional sobre uma outra de água e gelo e neutralizou-se a mistura reaccional a pH 7, por adição de uma solução de hidrogenocarbonato de potássio. O sólido formado foi removido por filtração e dissolvido em clorofórmio. Em seguida, extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio sendo por fim seca através de sulfato de sódio anidro.

O solvente foi removido no evaporador rotativo e a mistura obtida dissolvida em clorofórmio, foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura 9:1 de éter de petróleo: acetato de etilo. Como esta separação cromatográfica

não foi suficiente para isolar puros todos os produtos formados na reacção, procedeu-se em seguida a uma purificação em cromatografia de camada fina preparativa, usando como eluente uma mistura 8:2 de éter de petróleo: acetato de etilo. Com excepção do composto não substituído, para o qual apenas se formou a 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194a**, nos restantes substituintes, foi necessário fazer uma terceira purificação em cromatografia de camada fina preparativa, usando como eluente uma mistura 2:8 de éter de petróleo: diclorometano para isolar os dois tipos de benzodiazepinas **193b-193e** e **194b-194e**.

As fracções foram retiradas, concentradas, secas e identificadas como as 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **194a-194e** pretendidas, embora em rendimentos moderados [17% (19,0 mg) para **194a**; 13% (16,1 mg) para **194b**; 13% (15,9 mg) para **194c**; 35% (44 mg) para **194d** e 18% (21,0 mg) para **194e**], para além de 2-estirilcromonas **196a-196e** (com excepção para o derivado *para*-nitrado) como produtos secundários [21% (17,2 mg) para **196a**; 11% (10,3 mg) para **196b**; 26% (23,9 mg) para **196c** e 16% (13,9 mg) para **196e**]. As 4-iril-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193b-193e** isoladas foram obtidas em 7% (9,1 mg) para **193b**; 1% (1,3 mg) para **193c**; 34% (45,2 mg) para **193d** e 4% (4,9 mg) para **193e**. No caso do derivado *para*-metoxilado isolou-se ainda o 2-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-2,3-di-hidro-1*H*-benzoimidazol-2-ol **198**, com um rendimento de 4% (3,0 mg).

5.1. 4-Estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **194a**

(19,0 mg, 17%); óleo laranja;

RMN de ^1H (à temperatura ambiente): δ =6,98 (ddd, 1H, J 1,3; 7,1; 8,1 Hz, H-5'); 7,03 (dd, 1H, J 1,3; 8,5 Hz, H-3'); 7,04 (d, 1H, J 16,4 Hz, H- α); 7,33-7,42 (m, 4H, H-7, H-8, H-4', H-4''); 7,33-7,59 (m, 2H, H-6 e H-9); 7,38 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-3'',5''); 7,53 (d, 1H, J 16,4 Hz, H- β); 7,55 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2'',6''); 7,95 (dd, 1H, J 1,5; 8,1 Hz, H-6'); 14,48 (s largo, 1H, H-2' (OH));

RMN de ^1H (à temperatura de -60°C): δ = 2,26 (d, 1H, J 12,2 Hz, H-3); 5,04 (d, 1H, J 12,2 Hz, H-3); 6,99-7,22 (m, 3H, H-5', H-3' e H- α); 7,41-7,50 (m, 7H, H-7, H-8, H-6 ou

H-9, H-4', H-4'', H-3'', 5''); 7,55-7,70 (m, 4H, H- β , H-2'', 6'', H-9 ou H-6); 8,02 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-6'); 14,92 (s, 1H, H-2' (OH));

RMN de ^{13}C (à temperatura ambiente): δ =32,4 (C-3); 117,8 (C-1'); 118,5 (C-5'); 118,7 (C-3'); 125,9 (C-6 ou C-9); 126,1 (C-4''); 126,4 (C-9 ou C-6); 127,6 (C-2'', 6''); 128,0 (C- α); 128,2 (C-6'); 128,5 (C-7 ou C-8); 128,9 (C-3'', 5''); 129,7 (C-8 ou C-7); 133,8 (C-4'); 135,3 (C-1''); 137,4 (C-5a ou C-9a); 138,8 (C- β); 141,4 (C-9a ou C-6a); 155,4 (C-4); 158,8 (C-2); 162,7 (C-2');

RMN de ^{13}C (à temperatura de -60°C): δ =31,3 (C-3); 117,2 (C-1'); 118,4 (C-5'); 118,6 (C-3'); 125,9 (C-4''); 125,9 (C-6 ou C-9); 126,5 (C-7 ou C-8); 127,5 (C-2'', 6''); 127,8 (C- α); 128,0 (C-6'); 128,1 (C-8 ou C-7); 128,9 (C-3'', 5''); 129,8 (C-9 ou C-6); 133,9 (C-4'); 134,6 (C-1''); 136,8 (C-5a ou C-9a); 138,9 (C- β); 140,6 (C-9a ou C-5a); 155,9 (C-4); 158,7 (C-2); 162,1 (C-2');

EM (ESI (+)): 339,1 [(M+H) $^+$];

EMAR (FAB $^+$): Encontrado 339,1493; Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 339,1497.

5.2. 4-(4-Cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo[*b*][1,5]-diazepina

194b (16,1 mg, 13%); óleo amarelo;

RMN de ^1H (à temperatura ambiente): δ = 6,98 (ddd, 1H, J 1,2; 7,1; 8,1 Hz, H-5'); 7,00 (d, 1H, J 16,5 Hz, H- α); 7,04 (dd, 1H, J 1,2; 7,7 Hz, H-3'); 7,33-7,57 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-2'', 6'', H-4', H- β , H-3'', 5''); 7,93 (dd, 1H, J 1,5; 8,1 Hz, H-6'); 14,44 (s largo, 1H, H-2' (OH));

RMN de ^1H (à temperatura de -60°C): δ = 2,23 (d, 1H, J 11,9 Hz, H-3); 4,97 (d, 1H, J 11,9 Hz, H-3); 7,00-7,07 (m, 3H, H-5', H- α , H-3'); 7,27-7,55 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-2'', 6'', H-4', H- β , H-3'', 5''); 7,97 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-6'); 14,84 (s, 1H, H-2' (OH));

RMN de ^{13}C (à temperatura ambiente): δ =32,6 (C-3); 117,8 (C-1'); 118,6 (C-5'); 118,7 (C-3'); 126,1 (C-6 ou C-9); 126,5 (C-9 ou C-6); 128,0 (C-7 ou C-8); 128,2 (C-6'); 128,5

(C- α); 128,6 (C-8 ou C-7); 128,7 (C-2'', 6''); 129,2 (C-3'', 5''); 133,8 (C-4'); 133,8 (C-1''); 135,5 (C-4''); 137,3 (C- β); 137,4 (C-5a ou C-9a); 141,3 (C-9a ou C-5a); 154,9 (C-4); 158,7 (C-2); 162,7 (C-2');

RMN de ^{13}C (à temperatura de -60°C): $\delta=31,5$ (C-3); 117,2 (C-1'); 118,4 (C-5'); 118,6 (C-3'); 126,1 (C-6 ou C-9); 126,5 (C-9 ou C-6); 127,8 (C-7 ou C-8); 128,0 (C-6' e C- α); 128,6 (C-8 ou C-7 e C-2'',6''); 129,3 (C-3'',5''); 133,1 (C-1''); 133,9 (C-4'); 135,2 (C-4''); 136,8 (C- β); 137,4 (C-5a ou C-9a); 140,6 (C-9a ou C-5a); 155,5 (C-4); 158,6 (C-2); 162,1 (C-2');

EM (ESI(+)): 373,1 [(M+H) $^+$];

EMAR (FAB $^+$): Encontrado 373,1108; Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}$: 373, 1108.

5.3- 2-(2-Hidroxifenil) -4-(4-metoxiestiril)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina 194c (15,9 mg, 13%); óleo amarelo;

Este composto foi também obtido como produto secundário, e com um rendimento de 6% (7,7 mg), segundo o procedimento descrito anteriormente na síntese de 2-(2-hidroxifeniletilidenona)-4-(4-metoxifenil)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[b][1,5]-diazepina **193c**.

RMN de ^1H (à temperatura ambiente): $\delta=3,83$ (s, 3H, 4''-OCH $_3$); 6,91 (d, 2H, *J* 8,9 Hz, H-3'',5''); 6,92 (d, 1H, *J* 16,2 Hz, H- α); 6,97 (ddd, 1H, *J* 1,4; 7,1; 8,4 Hz, H-5'); 7,03 (dd, 1H, *J* 1,4; 8,3 Hz, H-3'); 7,30-7,42 (m, 3H, H-6 ou H-9; H-7 ou H-8, H-4'); 7,47-7,55 (m, 2H, H-9 ou H-6 e H-8 ou H-7); 7,49 (d, 1H, *J* 16,2 Hz, H- β); 7,50 (d, 2H, *J* 8,9 Hz, H-2'',6''); 7,94 (dd, 1H, *J* 1,5; 8,4 Hz, H-6'); 14,53 (s largo, 1H, H-2' (OH));

RMN de ^1H (à temperatura de -60°C): $\delta=2,23$ (d, 1H, *J* 12,2 Hz, H-3); 4,99 (d, 1H, *J* 12,2 Hz, H-3); 3,88 (s, 3H, 4''-OCH $_3$); 6,95-6,97 (m, 3H, H-3'',5''); H- α); 7,01-7,09 (m, 2H, H-3' e H-5'); 7,36-7,56 (m, 8H, H-6; H-7; H-8; H-9; H-4'; H-2'', 6''; H- β); 8,00 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-6'); 14,96 (s, 1H, H-2' (OH));

RMN de ^{13}C (à temperatura ambiente): $\delta=32,5$ (C-3); 55,4 (4''-OCH $_3$); 114,4 (C-3'',5''); 117,9 (C-1'); 118,5 (C-5'); 118,7 (C-3'); 125,7 (C- α); 125,7 (C-6 ou C-9); 126,4 (C-9 ou

C-6); 128,0 (C-7 ou C-8); 128,1 (C-1''); 128,2 (C-6'); 128,5 (C-8 ou C-7); 129,2 (C-2'', 6''); 133,7 (C-4'); 137,4 (C-5a ou C-9a); 138,6 (C-β); 141,6 (C-9a ou C-5a); 155,7 (C-4); 158,8 (C-2); 161,0 (C-4''); 162,7 (C-2');

RMN de ^{13}C (à temperatura de -60°C): $\delta=31,3$ (C-3); 55,4 (4''-OCH₃); 114,0 (C-3'',5''); 117,2 (C-1'); 118,3 (C-3'); 118,5 (C-5'); 125,1 (C-α); 125,6 (C-6 ou C-9); 126,4 (C-9 ou C-6); 127,2 (C-1''); 127,7 (C-7 ou C-8); 127,9 (C-8 ou C-7); 128,0 (C-6'); 129,1 (C-2'',6''); 133,8 (C-4'); 136,7 (C-5a ou C-9a); 138,6 (C-β); 140,8 (C-9a ou C-5a); 156,1 (C-4); 158,7 (C-2); 160,3 (C-4''); 162,0 (C-2');

EM (ESI (+)): 369,2 [(M+H)⁺];

EMAR (EI⁺): Encontrado 368,1528; Calculado para C₂₄H₂₀N₂O₂:368, 1525.

**5.4- 2-(2-Hidroxifenil) -4-(4-nitroestiril)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina
194d** (44 mg, 35%); óleo amarelo;

RMN de ^1H (à temperatura ambiente): $\delta= 7,01$ (ddd, 1H, J 1,0; 7,8; 8,5 Hz, H-5'); 7,05 (dd, 1H, J 1,0; 8,5 Hz, H-3'); 7,14 (d, 1H, J 16,5 Hz, H-α); 7,38-7,52 (m, 2H, H-6 ou H-9; H-7 ou H-8); 7,52-7,58 (m, 3H, H-9 ou H-6; H-8 ou H-7; H-4'); 7,55 (d, 1H, J 16,5 Hz, H-β); 7,68 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,95 (dd, 1H, J 1,3; 8,5 Hz, H-6'); 8,25 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 14,35 (s largo, 1H, H-2' (OH));

RMN de ^1H (à temperatura de -60°C): $\delta=2,26$ (d, 1H, J 15,7 Hz, H-3); 4,99 (d, 1H, J 15,7 Hz, H-3); 7,03-7,08 (m, 2H, H-5', H-3'); 7,18 (d, 1H, J 16,4 Hz, H-α); 7,44-7,54 (m, 6H, H-6, H-7, H-8, H-9; H-4', H-β); 7,71 (d, 2H, J 8,4 Hz, H-2'',6''); 7,99 (d, 1H, J 7,8 Hz, H-6'); 8,20 (d, 2H, J 8,4 Hz, H-3'',5''); 14,73 (s, 1H, H-2' (OH));

RMN de ^{13}C (à temperatura ambiente): $\delta= 31,6$ (C-3); 118,5 (C-1'); 118,8 (C-5'); 119,0 (C-3'); 124,4 (C-3'',5''); 126,6 (C-6 ou C-9); 126,7 (C-9 ou C-6); 128,1 (C-2'',6''); 128,3 (C-6'); 128,7 (C-7 ou C-8); 128,7 (C-8 ou C-7); 132,0 (C-α); 134,0 (C-4'); 135,6 (C-β); 141,7 (C-1''); 148,0 (C-4''); 153,8 (C-4); 158,3 (C-2); 162,9 (C-2');

RMN de ^{13}C (à temperatura de -60°C): $\delta=31,5$ (C-3); 118,5 (C-5'); 124,3 (C-3'',5''); 126,8 (C-6'); 128,0 (C-2'',6''); 128,4 (C-6 ou C-9); 135,6 (C-5a ou C-9a); 154,6 (C-4); 158,4 (C-2);

EM (ESI(+)): 384,1 [(M+H)⁺];

EMAR (FAB⁺): Encontrado 384,1340; Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$: 384,1348.

5.5- 2-(2-Hidroxifenil)-4-(4-metilestiril)-3H-benzo[*b*][1,5]-diazepina 194e (21,0 mg, 18%); óleo amarelo;

Este composto foi obtido como produto secundário, segundo o procedimento descrito na síntese de 2-(2-hidroxifeniletildenona)-4-(4-metilfenil)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina **193e** com um rendimento de 3% (3,7 mg).

RMN de ^1H (à temperatura ambiente): $\delta= 2,40$ (s, 3H, 4''-CH₃); 6,95 (ddd, 1H, *J* 1,1; 6,9; 7,5 Hz, H-5'); 7,00 (d, 1H, *J* 16,5 Hz, H- α); 7,02 (dd, 1H, *J* 1,1; 8,3 Hz, H-3'); 7,19 (d, 2H, *J* 8,0 Hz, H-3'',5''); 7,32-7,56 (m, 4H, H-6; H-7 ou H-8; H-9; H-4'); 7,45 (d, 2H, *J* 8,0 Hz, H-2'',6''); 7,51 (d, 1H, *J* 16,5 Hz, H- β); 7,53 (ddd, 1H, *J* 1,5; 7,0; 8,0 Hz, H-8 ou H-7); 7,94 (dd, 1H, *J* 1,4; 7,5 Hz, H-6'); 14,51 (s, 1H, H-2' (OH));

RMN de ^1H (à temperatura de -60°C): $\delta= 2,22$ (d, 1H, *J* 11,4 Hz, H-3); 2,39 (s, 3H, 4''-CH₃); 5,00 (d, 1H, *J* 11,4 Hz, H-3); 7,00-7,07 (m, 3H, H-5', H- α , H-3'); 7,24 (d, 2H, *J* 7,9 Hz, H-3'',5''); 7,33-7,56 (m, 8H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-4', H-2'',6'', H- β); 7,99 (d, 1H, *J* 7,9 Hz, H-6'); 14,92 (s, 1H, H-2' (OH));

RMN de ^{13}C (à temperatura ambiente): $\delta= 21,4$ (4''-CH₃); 32,4 (C-3); 117,8 (C-1'); 118,5 (C-5'); 118,6 (C-3'); 125,8 (C-6 ou C-9); 126,4 (C-9 ou C-6); 127,0 (C- α); 127,6 (C-2'',6''); 127,7 (C-7 ou C-8); 128,2 (C-6'); 128,5 (C-8 ou C-7); 129,6 (C-3'',5''); 132,6 (C-1''); 133,7 (C-4'); 137,4 (C-5a ou C-9a); 138,9 (C- β); 140,1 (C-4''); 141,5 (C-9a ou C-5a); 155,6 (C-4); 158,9 (C-2); 162,7 (C-2');

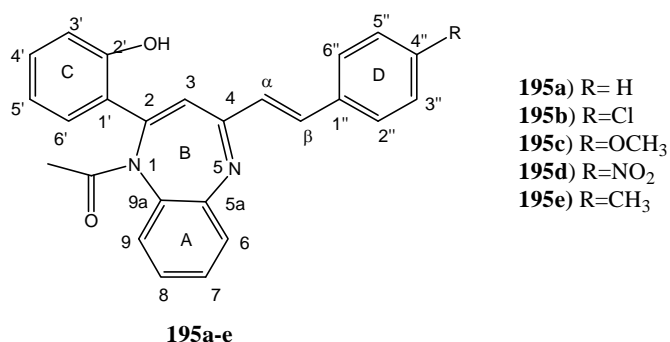
RMN de ^{13}C (à temperatura de -60°C): 21,4 (4''-CH₃); 31,4 (C-3); 117,2 (C-1'); 118,3 (C-5'); 118,6(C-3'); 125,8 (C-6 ou C-9); 126,5 (C-9 ou C-6 e C- α); 127,4 (C-2'',6''); 127,8 (C-7 ou C-8); 128,0 (C-6'); 128,1 (C-8 ou C-7); 130,0 (C-3'',5'');

131,8 (C-1''); 133,8 (C-4'); 136,8 (C-5a ou C-9a); 138,9 (C-β); 140,2 (C-4''); 140,8 (C-9a ou C-5a); 156,0 (C-4); 158,7 (C-2); 162,0 (C-2');

EM (ESI(+)): 353,2 [(M+H)⁺];

EMAR (EI⁺): Encontrado 352,1580; Calculado para C₂₄H₂₀N₂O: 352,1576.

6- Síntese de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1H-benzo[b][1,5]-diazepinas (195a-e)



A uma solução de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona **192a-e** (15 mmol) em ácido acético glacial (25 ml), adicionou-se *orto*-fenilenodiamina (43 mg, 18 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 110°C, com agitação magnética e sob azoto, sendo o tempo da reacção controlado por tlc até ao desaparecimento do reagente de partida. Depois deste período, verteu-se a mistura reaccional sobre uma outra de água e gelo, ajustando o pH até 7 por adição de uma solução de hidrogenosulfato de sódio. Como não se formou nenhum sólido, extraiu-se a mistura reaccional com clorofórmio, sendo esta solução seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido com auxílio do evaporador rotativo e a mistura obtida dissolvida em clorofórmio foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura 7:3 de éter de petróleo: acetato de etilo. Como este processo cromatográfico não foi suficiente para isolar puros todos os produtos formados na reacção, procedeu-se em seguida a uma purificação em cromatografia de camada fina preparativa, usando como eluente uma mistura 6:4 de éter de petróleo: acetona. As fracções foram retiradas, concentradas, secas e identificadas como as 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1H-benzo[b][1,5]-diazepinas **195a-e** pretendidas, embora em rendimentos moderados [29% (32,5 mg) para **195a**; 13% (16,0 mg) para **195b**; (4,9 mg) 4% para **195c**; 17% (21,6 mg) para **195d** e 3% (3,5 mg) para **195e**],

para além das 2-estirilcromonas **196a-e** como produtos secundários [17% (14,0 mg) para **196a**; 27% (25,2 mg) para **196b**; 67% (61,7 mg) para **196c**; 7% (6,8 mg) para **196d** e 72% (62,5 mg) para **196e**]. No caso do substituinte nitro verificou-se ainda a formação do isómero *cis* da 4'-nitro-2-estirilcromona **196f** com um rendimento de 11% (10,7 mg). Foram ainda isoladas as 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **194a-e** para o composto não substituído **194a** e derivados *para*-nitrado (**194d**) e *para*-metilado (**194e**) com rendimentos de 27% (30,24 mg), 2% (2,5 mg) e 4% (4,7 mg) respectivamente.

6.1- 1-Acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina

195a (32,5 mg, 29%); óleo laranja;

RMN de ^1H : δ = 2,14 (s, 3H, 1-COCH₃); 6,37 (s, 1H, H-3); 6,62 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H- α); 6,95 (dd, 1H, *J* 1,6; 8,0 Hz, H-3'); 7,08 (dt, 1H, *J* 1,4; 7,5 Hz, H-8); 7,16 (ddd, 1H, *J* 1,6; 8,1; 7,8 Hz, H-5'); 7,34-7,46 (m, 2H, H-7 e H-9); 7,43-7,53 (m, 5H, H-2'',6''; H-3'',5''; H-4''); 7,49 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H- β); 7,62 (ddd, 1H, *J* 1,5; 8,1; 8,0 Hz, H-4'); 7,96 (s largo, 1H, H-2' (OH)); 8,41 (dd, 1H, *J* 1,5; 7,8 Hz, H-6'); 8,47 (dd, 1H, *J* 1,4; 8,0 Hz, H-6);

RMN de ^{13}C : δ = 25,0 (1-COCH₃); 101,9 (C-3); 117,7 (C-9); 119,5 (C-3'); 119,8 (C-6); 120,6 (C- α); 122,6 (C-5a); 123,4 (C-8); 124,6 (C-5'); 124,8 (C-6'); 125,0 (C-7); 127,4 (C-3'',5''); 128,4 (C-2'',6''); 129,5 (C-4''); 131,6 (C-1'); 132,3 (C-4'); 135,4 (C- β); 135,2 (C-1''); 138,7 (C-9a); 153,8 (C-2'); 153,8 (C-2); 157,5 (C-4); 168,1 (1-COCH₃);

EM (ESI (+)): 381,2 [(M+H)⁺];

EMAR (FAB⁺): Encontrado 381,1599; Calculado para C₂₅H₂₁N₂O₂: 381,1603.

6.2- 1-Acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo

[*b*][1,5]-diazepina **195b** (16,0 mg, 13%); óleo laranja;

RMN de ^1H : δ = 2,14 (s, 3H, 1-COCH₃); 6,38 (s, 1H, H-3); 6,60 (d, 1H, *J* 16,1 Hz, H- α); 6,94 (dd, 1H, *J* 1,4; 7,8 Hz, H-3'); 7,08 (ddd, 1H, *J* 0,9; 7,7; 7,8 Hz, H-8); 7,16 (ddd, 1H, *J* 1,4; 7,8; 8,6 Hz, H-5'); 7,36 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,37 (ddd, 1H, *J* 2,2; 7,7;

9,3 Hz, H-7); 7,43 (d, 1H, J 16,1 Hz, H- β); 7,45 (dd, 1H, J 2,2; 7,8 Hz, H-9); 7,46 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,63 (dt, 1H, J 0,9; 7,8 Hz, H-4'); 7,90 (s largo, 1H, H-2' (OH)); 8,42 (dd, 1H, J 0,9; 8,6 Hz, H-6'); 8,45 (dd, 1H, J 0,9; 9,3 Hz, H-6);

RMN de ^{13}C : δ =24,9 (1-COCH₃); 102,2 (C-3); 117,7 (C-9); 119,6 (C-3'); 120,1 (C-6); 121,2 (C- α); 122,2 (C-5a); 123,6 (C-8); 124,7 (C-5'); 124,9 (C-6'); 125,2 (C-7); 128,6 (C-3'',5''); 129,2 (C-2'', 6''); 131,6 (C-1'); 132,5 (C-4'); 133,7 (C-1''); 134,0 (C- β); 135,3 (C-4''); 138,1 (C-9a); 153,8 (C-2'); 153,8 (C-2); 157,5 (C-4); 168,2 (1-COCH₃);

EM (ESI(+)): 415,1 [(M+H)⁺];

EMAR (FAB⁺): Encontrado 415,1214; Calculado para C₂₅H₂₀N₂O₂³⁷Cl: 417,1184.

**6.3- 1-Acetil-2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metoxiestiril)-1H-benzo
[b][1,5]-diazepina 195c** (4,9 mg, 4%); óleo laranja;

RMN de ^1H : δ =2,14 (s, 3H, 1-COCH₃); 3,84 (s, 3H, 4''-OCH₃); 6,33 (s, 1H, H-3); 6,50 (d, 1H, J 15,9 Hz, H- α); 6,92 (d, 2H, J 9,4 Hz, H-3'',5''); 6,96 (dd, 1H, J 2,0; 7,5 Hz, H-3'); 7,08 (dt, 1H, J 1,3; 8,4 Hz, H-8); 7,15 (ddd, 1H, J 2,0; 7,3; 5,8 Hz, H-5'); 7,38-7,48 (m, 1H, H-9); 7,39 (t, 1H, J 8,4 Hz, H-7); 7,44 (d, 1H, J 15,9 Hz, H- β); 7,47 (d, 2H, J 9,4 Hz, H-2'',6''); 7,62 (ddd, 1H, J 0,9; 7,3; 7,5 Hz, H-4'); 7,96 (s largo, 1H, H-2' (OH)); 8,42 (dd, 1H, J 0,9; 5,8 Hz, H-6'); 8,45 (dd, 1H, J 1,3; 8,4 Hz, H-6);

RMN de ^{13}C : δ =24,9 (1-COCH₃); 55,4 (4''-OCH₃); 101,1 (C-3); 114,4 (C-3'',5''); 117,7 (C-9); 118,2 (C- α); 119,8 (C-3'); 119,9 (C-6); 121,7 (C-5a); 123,4 (C-8); 124,6 (C-5'); 124,8 (C-7); 125,0 (C-6'); 128,0 (C-1''); 129,0 (C-2'',6''); 131,8 (C-1'); 132,3 (C-4'); 135,2 (C- β); 139,6 (C-9a); 153,8 (C-2'); 153,8 (C-2); 158,1 (C-4); 160,8 (C-4''); 168,2 (1-COCH₃);

EM (ESI(+)): 411,2 [(M+H)⁺];

EMAR (FAB⁺): Encontrado 411,1711; Calculado para C₂₆H₂₃N₂O₃: 411,1709.

**6.4.1- 1-Acetil-2-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-benzo
[b][1,5]-diazepina 195d** (21,6 mg, 17%); óleo castanho;

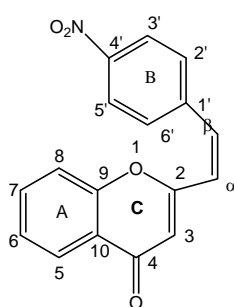
RMN de ^1H : δ = 2,14 (s, 3H, 1-COCH₃); 6,47 (s, 1H, H-3); 6,77 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H- α); 6,92 (dd, 1H, *J* 1,3; 7,7 Hz, H-3'); 7,08 (ddd, 1H, *J* 0,9; 7,7; 7,9 Hz, H-8); 7,17 (dt, 1H, *J* 1,3; 7,9 Hz, H-4'); 7,42 (t, 1H, *J* 7,7 Hz, H-7); 7,46 (d, 1H, *J* 7,9 Hz, H-9); 7,51 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H- β); 7,65 (m, 1H, H-4'); 7,67 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,86 (s largo, 1H, H-2' (OH)); 8,25 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,42 (d, 1H, *J* 7,9 Hz, H-6'); 8,45 (d, 1H, *J* 7,7 Hz, H-6);

RMN de ^{13}C : δ = 25,0 (1-COCH₃); 103,7 (C-3); 117,7 (C-9); 119,3 (C-3'); 120,0 (C-6); 122,6 (C-5a); 123,5 (C-8); 124,3 (C-3'',5''); 124,9 (C-5'); 125,0 (C- α e C-6'); 125,4 (C-7); 127,9 (C-2'',6''); 131,7 (C-1'); 132,4 (C- β); 132,6 (C-4'); 138,4 (C-9a); 141,5 (C-1''); 141,8 (C-4''); 153,4 (C-2'); 153,8 (C-2); 156,3 (C-4); 168,1 (1-COCH₃);

EM (ESI(+)): 426,1 [(M+H)⁺].

EMAR (FAB⁺): Encontrado 426,1410; Calculado para C₂₅H₂₀N₃O₄: 426,1454.

6.4.2- (Z)-4-Nitro-2-estirilcromona 196f (10,7 mg, 11%); óleo laranja;



196f

RMN de ^1H : δ =6,32 (s, 1H, H-3); 6,46 (d, 1H, *J* 12,5 Hz, H- α); 6,83 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-8); 7,04 (d, 1H, *J* 12,5 Hz, H- β); 7,38 (dd, 1H, *J* 0,9; 7,7 Hz, H-6); 7,56 (d, 2H, *J* 8,9 Hz, H-2',6'); 7,54-7,60 (m, 1H, H-7); 8,16 (dd, 1H, *J* 1,7; 7,7 Hz, H-5); 8,26 (d, 2H, *J* 8,9 Hz, H-3',5');

RMN de ^{13}C : δ =113,0 (C-3); 117,6 (C-8); 123,2 (C-3',5'); 124,0 (C-10); 124,6 (C- α); 125,4 (C-6); 125,7 (C-5); 125,8 (C-9); 129,8 (C-2',6'); 134,1 (C-7); 135,9 (C- β); 143,0 (C-1'); 147,4 (C-4'); 155,5 (C-4); 160,6 (C-2).

**6.5- 1-Acetil-2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metilestiril)-1H-benzo
[b][1,5]-diazepina 195e** (3,5 mg, 3%); óleo laranja;

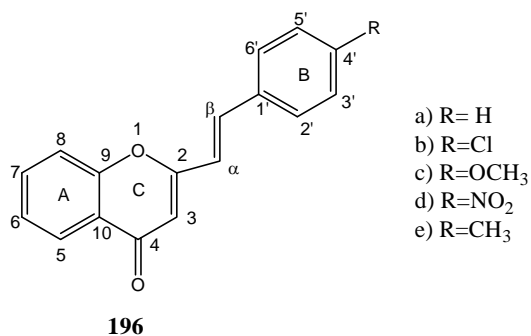
RMN de ^1H : δ = 2,14 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,38 (s, 3H, 4''-CH₃); 6,35 (s, 1H, H-3); 6,59 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H- α); 6,94 (dd, 1H, *J* 1,5; 8,1 Hz, H-3'); 7,08 (ddd, 1H, *J* 1,3; 7,6; 8,5 Hz, H-8); 7,15 (ddd, 1H, *J* 1,5; 7,4; 8,0 Hz, H-5'); 7,20 (d, 2H, *J* 8,1 Hz, H-3'',5''); 7,39 (ddd, 1H, *J* 1,0; 7,6; 7,8 Hz, H-7); 7,42 (d, 2H, *J* 8,1 Hz, H-2'',6''); 7,46 (d, 1H, *J* 8,5 Hz, H-9); 7,46 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H- β); 7,62 (ddd, 1H, *J* 1,0; 7,4; 8,1 Hz, H-4'); 7,95 (s largo, 1H, H-2' (OH)); 8,41 (dd, 1H, *J* 1,0; 8,0 Hz, H-6'); 8,46 (dd, 1H, *J* 1,3; 7,8 Hz, H-6);

RMN de ^{13}C : δ =21,4 (4''-CH₃); 25,0 (1-COCH₃); 101,6 (C-3); 117,7 (C-9); 119,6 (C-3'); 119,6 (C- α); 119,8 (C-6); 122,6 (C-5a); 123,4 (C-8); 124,6 (C-5'); 124,8 (C-6'); 125,0 (C-7); 127,4 (C-2'',6''); 129,7 (C-3'',5''); 131,7 (C-1'); 132,3 (C-1''); 132,5 (C-4'); 135,3 (C- β); 138,7 (C-9a); 139,8 (C-4''); 153,8 (C-2'); 153,8 (C-2); 157,6 (C-4); 168,1 (1-COCH₃);

EM (ESI(+)): 395,2 [(M+H)⁺];

EMAR (FAB⁺): Encontrado 395,1761; Calculado para C₂₆H₂₂N₂O₂: 395,1760.

7- Síntese de 2-estirilcromonas (**196a-e**)



As 2-estirilcromonas foram obtidas como produtos secundários, em praticamente todas as experiências efectuadas com rendimentos moderados de 29% (23,8 mg) para **196a**, 15% (14,0 mg) para **196b** e 16% (15,5 mg) para **196d**, e bons rendimentos para 67% (61,7 mg) para **196c** e 72% (62,5 mg) para **196e**.

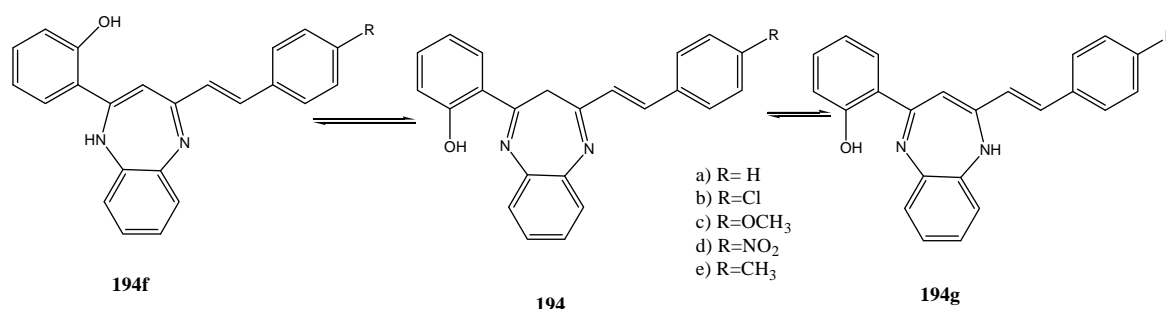
A caracterização estrutural destes compostos não é apresentada neste trabalho uma vez que se encontra já descrita na literatura.^[85]

Capítulo 5

Conclusões

CAPÍTULO 5 – Conclusões

Ao longo deste trabalho, foram sintetizadas e caracterizadas três tipos de 1,5-benzodiazepinas distintas, as 4-aryl-2-(2-hidroxifenilidenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193**, as 4-estiril-(2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **194** e as 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **195**, sendo que as 1,5-benzodiazepinas **195** são obtidas a partir de uma isomerização de **194** num intermediário tautómerico com posterior acetilação no azoto-1. Estes compostos foram obtidos a partir da reacção de 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas **192** com a *orto*-fenilenodiamina, variando algumas condições experimentais, nomeadamente o solvente usado e o pH do meio. Conclui-se que em meio básico e com substituintes sacadores de electrões nas 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas **192**, formam-se as 1,5-benzodiazepinas **193**, enquanto que na presença de substituintes dadores de electrões nos reagentes **192**, há menor selectividade na reacção, formando-se dois tipos de 1,5-benzodiazepinas, **193** e **194**. Podemos concluir ainda, que o meio ácido torna a reacção menos selectiva, dado que qualquer que fosse o substituinte presente nas 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas **192**, obtiveram-se os dois tipos de 1,5-benzodiazepinas **193** e **194**. Um outro resultado importante é o facto de na presença de ácido acético como reagente e solvente, ser obtido um terceiro tipo de 1,5-benzodiazepinas **195** obtidas a partir das 1,5-benzodiazepinas **194**. Este resultado sugere que um meio bastante ácido pode deslocar o equilíbrio no sentido de se formar o tautómero **194f** (esquema 57), que em seguida sofre acetilação, originando as 1,5-benzodiazepinas **195**.



Esquema 57

Verificou-se que nas condições experimentais testadas, obtiveram-se melhores rendimentos quando as 5-aril-1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas **192** tinham grupos sacadores de electrões, o que parece indicar que a presença deste tipo de grupos aumenta a reactividade das 5-aril-1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas **192**. Verificou-se que os resultados obtidos nos vários estudos de condições de aquecimento clássico e no método usando radiação microondas não foram muito diferentes. Deste modo, além de podermos concluir que as dicetonas **192** são pouco reactivas com *orto*-fenilenodiamina, o que justificaria os baixos rendimentos obtidos, deve salientar-se que a presença do grupo 2-hidroxilo favorece a ciclização em 2-estirilcromonas **196**, obtidos como produtos secundários na maioria das reacções e nalguns casos como produtos principais. Atendendo a que as 1,5-benzodiazepinas sintetizadas apresentam características estruturais interessantes e que o maior inconveniente do método de síntese testado foi a obtenção de 2-estirilcromonas, seria importante experimentar a reacção usando dicetonas do tipo **192** mas sem apresentarem um grupo 2-hidroxilo, ou apresentando esse grupo protegido. Talvez nestas condições seja possível obter as 1,5-benzodiazepinas em rendimentos aceitáveis e pensar em levar a cabo estudos de actividade biológica.

Capítulo 6

Bibliografía

CAPÍTULO 6-Bibliografia

- [1]-Cooper, J. R.; Bloom, F. E.; Roth, R. H.-The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 6th ed, New York: Oxford University Press, **1991**.
- [2]-Garret, J; Osswald, W.; Guimarães-Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas, 3ºrd, Porto Editora, **1994**, cap.9, pp.104-121.
- [3]-Greenblatt; D. J.; Shader, R. I. -Benzodiazepines in clinical practice-New York, Raven Press, **1974**, pp. 1-26.
- [4]- Katritzky, A. R.; Rees, C. W.-Comprehensive Heterocyclic Chemistry, V.1-p.1-ed. By Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Meth-Cohn, O.-Oxford: Pergamon Press, **1984**, pp. 164-171.
- [5]- Garattini, S.; Mussini, E., Randall, L.O. -The benzodiazepines-ed- New York: Raven Press, cop., **1973**, pp. 1-26, 27-28, 48, 53-60, 70-72.
- [6]-Schofield, K.-Heterocyclic compounds-MTP International Review of Science: Organic Chemistry. Serie One:4-London: Butterworths, **1973**, pp 17-22.
- [7]-Gluckman, M.I.-Pharmacology of oxazepam (Serax), a new antianxiety agent-*Curr. Therap. Res.*, **1965**, 7, 721-740.
- [8]-Eicher, T.; Hauptmann, S. -The chemistry of Heterocycles: Structure, Synthesis and Applications.-Stuttgart: George Thieme Verlag, **1995**, pp. 469-475.
- [9]- Sammes, P. G.-Comprehensive Organic Chemistry-V.4: Heterocyclic compounds-ed. By P.G. Sammes- Oxford: Pergamon Press., **1979**, pp. 595-601.
- [10]-Unsel, E.; Klotz, U.-Benzodiazepines: Are they of Natural Origin?-*Pharm. Res.*, **1989**, 6, 1-3.
- [11]-Klotz, U.-Minireview: Occurrence of "Natural" Benzodiazepines-*Life Sci.*, **1990**, 48, 209-215.
- [12]-Klotz, U.-Erratum-*Life Sci.*, **1991**,48, 2289.
- [13]-Sangameswaram, L.; Blas, A. L.-Demonstration of benzodiazepine-like molecules in the mammalian brain with a monoclonal antibody to benzodiazepines-*Proc. Natl. Acad. Sc.*, **1985**, 82, 5560-5564.
- [14]-Sangameswaram, L., Fales, H. M.; Friedrich, P.; Blas, A. L.- Purification of a benzodiazepine from bovine brain and detection of benzodiazepine-like immunoreactivity in human brain- *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1986**,83, 9236-9240.

- [15]-Basile, A. S.; Pannell, L.; Jaouni, T.; Gammal, S. H.; Fales, H. M.; Jones, E. A.; Skolnick, P.-Brain concentrations of benzodiazepines are elevated in an animal model of hepatic encephalopathy- *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1990**, *87*, 5263-5267.
- [16]-Sand, P., Kavvadias, D.; Feineis, D.; Riederer, P.; Schreier, P.; Kleinschnitz, M.; Czygan, F. C.; Abou-Mandour, A.; Bringmann, G.; Beckmann, H. -Naturally occurring benzodiazepines: current status of research and clinical implications-*Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **2000**, *250*, 194-202.
- [17]-Kaila, K.; Saarikoshi, J.; Voipio, J.-Mechanism of action of GABA on intracellular pH and on surface pH in crayfish muscle fibres-*J. Physiol.*, **1990**, *427*, 241-260.
- [18]- Izquierdo, I.; Medina, J.-Naturally Occurring Benzodiazepines: Structure, Distribution and Function; Ellis Horwood Séries in Pharmacological Sciences; Ivan Izquierdo, Jorge Medina (Editor), Taylor and Francis, **1994**.
- [19]-Medina , J. H.; Viola, H.; Wolfman, C.; Marder, M.; Wasonwski, C.; Calvo, D.; Paladini, A. C.-Overview-Flavonoids: A new family of benzodiazepine receptor ligands-*Neurochem. Res.*, **1997**, *22*, 419-425.
- [20]-Mullen, K. D.; Szauter, K. M.; Kaminsky-Russ, K. -“Endogenous” benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy-*The Lancet*, **1990**, *336*, 81-83.
- [21]-Kavvadias, D.; Abou-Mandour, A. A.; Czygan, F. C.; Beckmann, H.; Sand, P.; Riederer, P.; Schreier, P.-“Identification of Benzodiazepines in *Artemisia dranculus* and *Solanum tuberosum*. Rationalizing their Endogenous Formation in Plant Tissue”-*Biochem Biophys. Res. Commun.*- **2000**, *269*, 290-295.
- [22]-Leimgruber, W.; Batcho, A.D.; Schenker, F.-“The structure of Anthramycin”-*J. Am. Chem. Soc.*-**1965**, *87*, 5793-5795.
- [23]-Gerlach, M.; Schwelle, N.; Lerbs, W.; Luckner, M.-“Enzymatic synthesis of cyclopeptide intermediates in *Penicillium Cyclopium*”-*Phytochemistry*-**1985**, *24*, 1935-1939.
- [24]- Luckner, M.- “Alkaloid biosynthesis in penicillium cyclopium-Does it reflect general features of secondary metabolism?”-*J. Nat. Prod.*-**1980**, *43*, 21-40.
- [25]-Krapcho, J.; Turk, C. F.-Substituted 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4-(5H)-one and Related Compounds. II. A new class of Antidepressants-*J. Med. Chem.*-**1966**, *9*, 191-195.

- [26]- DeBaun, J. R.; Pallos, F. M.; Baker, D. R.-5-Furoyl-2,2,4-Trimethyl-1,4-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine as an anti-inflammatory agent-*US Patent-1976*, 3,978,227; *Chem. Abstr.-1977*, 80, 5498d.
- [27]-Grossi, G.; Braccio, M.; Roma, G.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Calcina, F.; Barocelli, E.-1,5-Benzodiazepines Part XIII. Substituted 4H-[1,2,4] triazolo [4,3-*a*] [1,5] benzodiazepine-5-amines and 4H-imidazo [1,2-1][1,5]benzodiazepine-5-amines as analgesic, anti-inflammatory and/or antipyretic agents with low acute toxicity-*Eur. J. Med. Chem.*, **2002**,37, 933-944.
- [28]-Narayana, B.; Raj, K.K. V.; Ashalatha, B.V.; Kumari, N. S.-Synthesis of some new substituted triazolo [4,3-*a*][1,4] benzodiazepine derivatives as potent anticonvulsants-*Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 417-422.
- [29]-Bellemin, A. R.; Earley, J. V.; Hsu, M. C.; Tam, S. Y. K.-Substituted amino-benzodiazepines having anti-viral activity-*US Patent-1992*, 5,141,735.
- [30]-Reiter, J.; Barkoczy, J.; Petocz, L.; Gorgenyi, F.; Fekete, M.; Szirt, E.; Gigler, G.; Gacsalyi, I.; Gyertyan, I.; Reiter, K.-Triazolo derivatives and process for their preparation-*Application for Canadian Patent-1991*, 2,028,610; *Chem. Abstr.-1991*,115, 136129z.
- [31]-Nardi, D.; Massarani, E.; Degen, L.-Therapeutically active 2-aminoalkylthio-3H-1,5-benzodiazepines and process for preparing them-*US Patent-1976*, 3,933,793; *Chem. Abstr.-1975*,82,43480.
- [32]-Nawrocka, W.; Sztuba, B.; Opolski, A.; Wietrzyk, J.; Kowalska, M. W.; Glowiak, T.-Synthesis and Antiproliferative Activity *in Vitro* of novel 1,5-benzodiazepines. Part II-*Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.-2001*, 1, 3-10.
- [33]-Bock, M. G.; Evans, B. E.; Freidinger, R. M.- 3-Substitued-1,4-benzodiazepines as oxytocin antagonists-*US Patent- 1992*, 5,175,159.
- [34]-Harris, R. C.; Straley, J. M.-“Cationic Polymethine dyes for acrylic fibres-*US Patent-1968*, 153, 757; *Chem. Abstr.-1970*, 73, 100054w.
- [35]-Kraus, G. A.-Amidoalkylation reactions of anilines-*US Patent- 1985*, 4,545,935.
- [36]-Wasley, J. W. F.-Diazepinopyrrolbenzodiazepines-*US Patent- 1982*, 4,362,666.
- [37]-Cooper, K.; Fray, M. J.; Steele, J.-Imidazopyridine PAF antagonists-*Applications for Canadian Patent-1990*, 2,083,056.
- [38]-Fray, M. J.; Bull, D. J.; Cooper, K.; Parry, M. J.; Stefanisk, M. H.-Novel antagonists of platelet-ativating factor. 2. Synthesis and structure- Activity relationships of potent and

long-acting heterofused [1,5]-benzodiazepine and [1,4]-diazepine derivatives of 2-methyl-1-phenylimidazo [4,5-*c*]pyridine-*J. Med. Chem.*-**1995**, *38*, 3524-2535.

[39]-Merz, W.-Use of imidazobenzodiazepines for psychotic disorders-*US Patent*-**1990**, *4,914,095*.

[40]- Junior, J. B. H.; Mich., P.-1,2,4,5-Tetrahydropyrrolo[3,2,1-*jk*][1,4]-benzodiazepin-7(6*H*)-ones and 1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2,3-*ef*][2,5]-benzodiazepin-6-(7*H*)-ones-*US Patent*- **1974**, *3,824,230*.

[41]-Junior, W. B. W.-Substituted benzodiazepines and method of use-*US Patent*- **1976**, *3,984,562*.

[42]-Hara, T.; Kayama, Y.; Itoh, K.; Mori, T.; Fujimori, H.; Sunami, T.; Hashimoto, Y.; Ishimoto, S.-Benzodiazepine derivatives and pharmaceutical compositions containing said derivatives-*US Patent*-**1979**, *4,169,150*.

[43]-Braccio, M.; Grossi, G.; Roma, G.; Vargiu L.; Mura, M.; Marongiu, M. E.-1,5-Benzodiazepines. Part XII. Synthesis and biological evaluation of tricyclic and tetracyclic 1,5-benzodiazepine derivatives as nevirapine analogues-*Eur. J. Med. Chem.*-**2001**,*36*, 935-949.

[44]-Braccio, M.; Grossi, G.; Ceruti, M.; Rocco, F.; Loddo, R.; Sanna, G.; Busonera, B.; Murreddu, M.; Marongiu, M. E.-1,5-benzodiazepines XIV. Synthesis of new substituted 9*H*-bis-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*:3',4'-*d*][1,5]benzodiazepines and relate compounds endowed with *in vitro* cytotoxic properties-*Il farmaco*-**2005**,*60*, 113-125.

[45]-Pauwels, R.; Andries, K.; Desmyter, J.; Schols, D.; Kukla, M. J.; Breslin, H. J.; Raeymaeckers, A.; Gelder, J.; Woestenborghs, R.; Heykants, J.; Schellekens, K.; Janssen, M. A. C.; Clercq, E., Janssen, P. A. J.-Potent and selective inhibition of HIV-1 replication *in vitro* by a novel series of TIBO derivatives-*Nature*-**1990**, *343*, 470-474.

[46]-Kukla, M. J.; Breslin, H. J.; Diamond, C. J.; Grous, P. P.; Ho, C. Y.; Miranda, M.; Rodgers, J. D.; Sherrill, R. G.; Clercq, E.; Pauwels, R.; Andries, K.; Moens, L. J.; Janssen, M. A. C.; Janssen, P. A. J.-Synthesis and anti-HIV-1 activity of 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methylimidazo [4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepine-2(1*H*)-one (TIBO) derivatives 2. -*J. Med. Chem.*-**1991**, *34*, 3187-3197.

[47]-Carter, M. C.; Alber, D. G.; Baxter, R. C.; Bithell, S. K.; Budworth, J.; Chubb, A.; Cockerill, G. S.; Dowdell, V. C.L.; Henderson, E. A.; Keegan, S. J.; Kelsey, R.D.;

- Lockyer, M. J.; Stables, J. N.; Wilson, L. J.; Powell, K. L. -1,4-Benzodiazepines as Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus-*J. Med. Chem.*-**2006**, *49*, 2311-2319.
- [48]-Kusanur, R. A.; Ghate, M.; Kulkarni, M.-Synthesis of spiro [indolo-1,5-benzodiazepines] from 3-acetyl coumarins for use as possible antianxiety agents-*J. Chem. Sci.*-**2004**, *116*, 265-270.
- [49]- Katritzky, A.R.; Rees, C. W.-Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds- Oxford. Pergamon-**1984**,*7*, pp. 595-620.
- [50]-Li, J. K. -Name Reactions: A collection of Detailed Reaction Mechanisms, 3rd Edition-Springer Berlin Heidelberg, **2006**, pp. 469-470.
- [51]-Gates, M.-New synthesis of diazepam-*J. Org. Chem.*-**1980**, *45*, 1675-1681.
- [52]- Palazzo, G.; Silvestrini, B.- Substituted anthranilamides and preparation thereof-*US Patent*-**1968**-3,409,668
- [53]-Fryer, R. I. -Bicyclic diazepines: diazepines with an additional ring-ed. Fryer, R. Ian- New York: John Wiley, **1991**, pp. 432-449; 453-476; 545-570.
- [54]-Kyungjin, K.; Volkman, K.; Ellaman, J. A.- Synthesis of 3-Substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones-*J. Brazil. Chem. Soc.*-**1998**,*9*, 375-379.
- [55]-Al-Said, N. H.; Ishtaiwi, Z. – Synthesis of *N*-substituted quinazolino [1,4]-benzodiazepine: A facile route to *N*-benzylsclerotignin-*Acta Chim. Slov.*-**2005**, *52*, 328-331.
- [56]-Wilson, S. C.; Howard, P. W.; Thurston, D. E.- Design and synthesis of a novel epoxide-containing pyrrolo[2,1-*c*][1,4]-benzodiazepine (PBD) via a new cyclization procedure-*J. Med. Chem.*-**1999**, *92*, 4028-4041.
- [57]-Sherrill, R. G.; Sugg, E. E.-An improved synthesis and resolution of 3-amino-1,3-dihydro-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones- *J. Org. Chem.*- **1995**, *60*, 730-734.
- [58]-Jarikote, D.V.; Siddiqui, S.A.; Rajagopal, R.; Daniel, T.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K. V.-Room temperature ionic promoted synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives under ambient conditions-*Tetrahedron Lett.*-**2003**, *44*, 1835-1838.
- [59]- Du, Y.; Tian, F.- Protic acidic ionic liquids promoted formation of 1,5-benzodiazepines: remarkable effects of cations and anions on their performances-*J.Chem. Res.*-**2006**, 486-489.

- [60]-Rodriguez, R.; Insuasty, B.; Abonia, R.; Quiroga, J.-Preparation of some light-sensitive 2-nitrophenyl-2, 3-dihydro-1*H*-benzodiazepines-*Arkivoc*-**2004**, *13*, 67-71.
- [61]-Kale, S.B.; Karale, B.K.- Synthesis and characterization of some important indazolyl derivatives-*J. Heterocycl. Chem.*- **2007**, *44*, 289-301.
- [62]-Xu, J.; Jin, S.-Thermal Cycloaddition Reaction of symmetrical and unsymmetrical α -diazo- β -diketones with 4-aryl-2-methyl-2,3-dihydro-1,5-benzothia/diazepines-*Heteroatom Chem.*-**1999**, *10*, 35-40.
- [63]-Xu, J.; Chen, L.-Synthesis of oxazirino[2,3-*a*][1,5]benzodiazepines by oxidation of 1*H*-1,5-benzodiazepines with *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA)-*Heteroatom Chem.*-**2000**, *11*, 158-162.
- [64]-Abdollahi-Alibeik, M.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Yousefi, B.H.-Novel Synthesis of 1,5-benzodiazepines catalyzed by silica-supported dodecatungstophosphoric acid-10th Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry [data de acesso: 04-04-2008].
- [65]-Eguchi, S.-Recent progress in the synthesis of heterocyclic natural products by the Staudinger/intramolecular aza-witting reaction-*Arkivoc*-**2005**, *ii*-98-119.
- [66]-Tajbakhsh, M.; Heravi, M. M.; Mohajerani, B.; Ahmadi, A. N.- Solid acid catalytic synthesis of 1,5-benzodiazepines: A highly improved protocol-*J. Mol. Catal. A-Chem.*-**2006**, *247*, 213-215.
- [67]-Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Srinivasulu, G. S. G.; Kunwar, A.C.- InCl₃-Catalyzed stereoselective synthesis of 1,5-benzodiazepines-*Arkivoc*-**2005**, *iii*-221-227.
- [68]- Herbert, J.A.L., Suschitzky; H.- Syntheses of Heterocyclic Coumpounds. Part XXIX. Substituted 2,3-Dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepines-*J. Chem. Soc. Perkin T. I.*- **1974**, 2657-2661.
- [69]-Gedye, R. N.; Smith, F. E.; Westaway, K. C.-“The rapid synthesis of organic compounds in microwave ovens”-*Can. J. Chem.*- **1987**, *66*,17-26.
- [70]-Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.-Application of commercial microwaves ovens to organic synthesis-*Tetrahedron Lett.*-**1986**,*27*,41, 4945-4948.

- [71]-Gedge, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.-The use of microwave ovens for rapid organic synthesis-*Tetrahedron Lett.*-**1986**, 27, 279-282.
- [72]- Liu, C. -Literature Seminar-Microwave assisted organic synthesis by Cuiling Liu-Lloyd Hall, **2002**.
- [73]-Santagada, V.; Frecentese, F.; Perissutti, E.; Favretto, L.; Caliendo, G.-The application of microwaves in combinatorial and high-throughput synthesis as new syhthetic procedure in drug discovery-*QSAR Comb. Sci.*-**2004**, 23, 919-944.
- [74]-Kappe, C.O.-Controlled microwave heating in modern organic synthesis-*Angew. Chem. Int. Edit*- **2004**, 43, 6250-6284.
- [75]-Lindstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J.-Microwave assisted organic synthesis-a review-*Tetrahedron*-**2001**, 57, 9225-9283.
- [76]-Kidwai, M.; Venkataramanan, R.; Venkataramanan, R.- A facile Synthesis of substituted benzodiazepines using solid support-*Chem. Heterocycl. Comp.*-**2004**, 40, 631-634.
- [77]-Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Behbahani F. K., Oskooie, H. A.-Catalytic synthesis of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepines by ferric perchlorate-*J. Mol. Catal. A-Chem.*-**2006**, 259, 201-204.
- [78]-Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O.- Ytterbium triflate promoted synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives-*Tetrahedron Lett.*-**2001**,42, 3193-3195.
- [79]-Bougrin, K.; Bennani, A. K.; Tétouani, S. F.; Soufiaoui, M.-An easy route to synthesize 1,5-arylodiazepin-2-ones-*Tetrahedron Lett.*-**1994**, 35, 8373-8376.
- [80]-Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R.- Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry-*Chem. Soc. Rev.*-**1991**,20,1-47.
- [81]-Tijou, E.M.; Lhoussaine, E.G.; Virieux, D.; Fruchier, A.-“¹H and ¹³C NMR identification of unexpected 3,4-dihydroquinoxalines in the synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives”-*Magn. Reson.Chem.*-**2005**, 43, 557-562.
- [82]-Silva,V. L. M.-“Síntese e Transformação de 5-estiril-3-(2-hidroxifenil)pirazóis”-Tese de Mestrado-Universidade de Aveiro, **2002**.

[83]-Hellwinkel, D.-Systematic Nomenclature of Organic Chemistry: A directory to Comprehension and Application of its Basic Principles-Springer-2001, pp.24.

[84]-Nagendrappa, G.-An Epitome of K Venkataraman's Chemistry-*Ressonance*-2004, 45-51.

[85]-Pinto, D. C. G.; Silva, A. M.S.; Almeida, L. M. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Lévai, A.; Patonay, T.-Synthesis of 4-aryl-3(2-chromonoyl)-2-pyrazolines by the 1,3-dipolar cycloaddition of 2-styrychromones with diazomethane-*J. Heterocycl. Chem.*-1998, 35, 217-224.

[86]-Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Levai, A.; Patomay, T.-Synthesis and reactivity of styrylchromones-*Arkivoc*-2004, vii, 106-123.

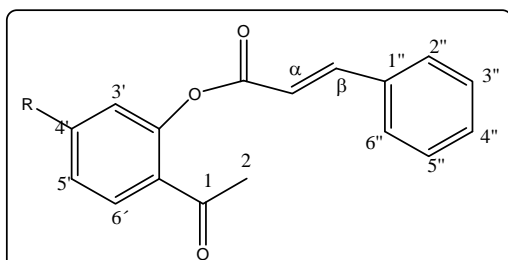
[87]-Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J.-Novel (*E*)-and (*Z*)-3(5)-(2-hydroxyphenyl)-4-styrylpyrazoles from (*E*)-and (*Z*)-3-styrylchromones: the unexpected case of (*E*)-3(5)-(2-hydroxyphenyl)-4-(4-nitrostyryl)pyrazoles-*Tetrahedron Lett.*- 2007, 48, 3859-3862.

[88]- Khatik, G. L; Kumar, R.; Chakraborti, A. K.-Magnesium Perchlorate as a New and Highly Efficient Catalyst for the Synthesis of 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepines-*Synthesis*-2007, 4, 541-546.

[89]- <http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet96/papers/107/index.htm> [data de acesso 04-05-2008]; Banks, T. M.; Cowin, G. J.; Glover, S. A.; Tarrant, G. J.; Rowbottom, C. A.; Tucker, D. J.; Zengjia, Y.-A dynamic NMR investigation of the conformational isomerism in novel 1,3,4,5-tetrahydro-2,1-benzoxazepines-Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry-Article 107, 24 de Junho a 22 de Julho,1996.

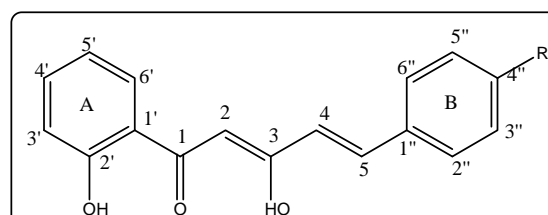
[90]-Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J.-3(5)-(2-Hydroxyphenyl)-5-(3)-styrylpyrazoles: Synthesis and Diels-Alder Transformations-*Eur. J. Org. Chem.*-2004, 4348-4356.

ANEXO 1



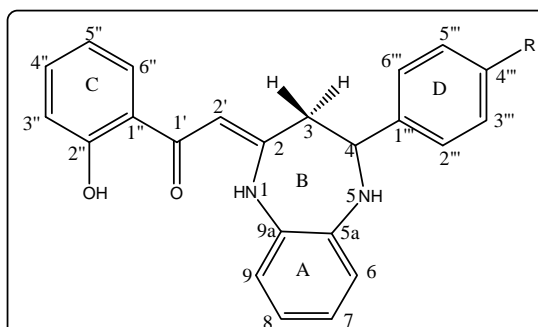
191

- a) R=H
- b) R=Cl
- c) R=OCH₃
- d) R=NO₂
- e) R=CH₃



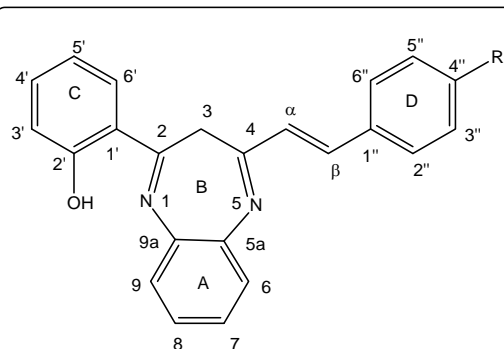
192

- a) R=H
- b) R=Cl
- c) R=OCH₃
- d) R=NO₂
- e) R=CH₃



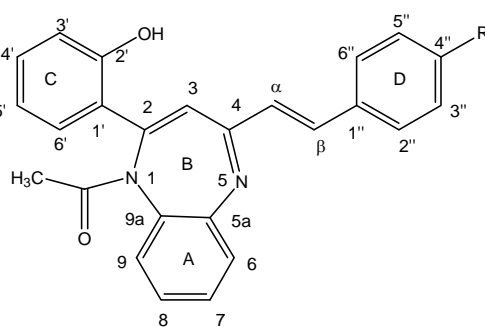
193

- a) R=H
- b) R=Cl
- c) R=OCH₃
- d) R=NO₂
- e) R=CH₃



194

- a) R=H
- b) R=Cl
- c) R=OCH₃
- d) R=NO₂
- e) R=CH₃



195

ANEXO 2-Espectros de RMN

. Espectros de RMN de ^1H de 2'-cinamofloxiacetofenonas **191**

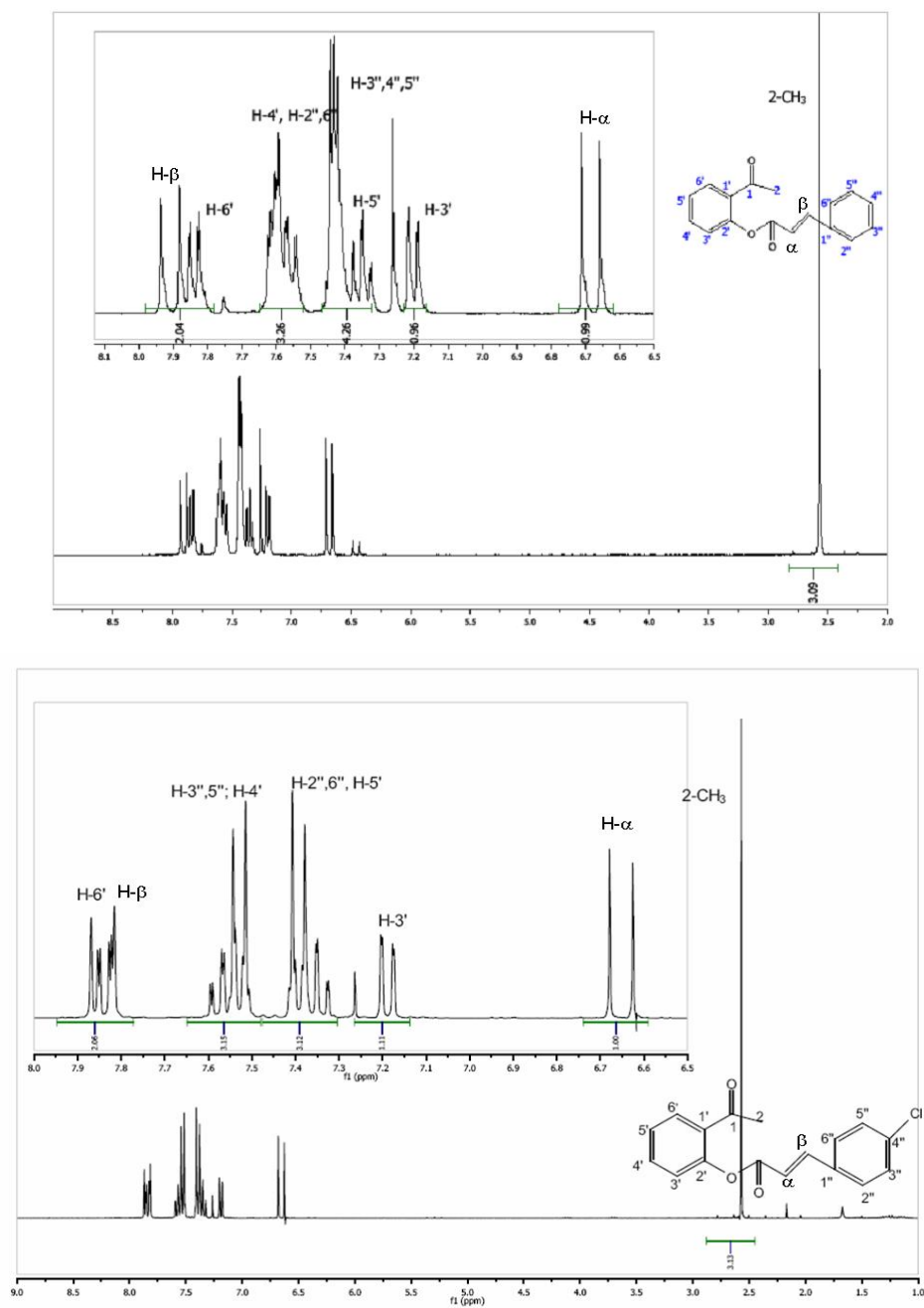


Figura 47- Espectros de RMN de ^1H de 2'-cinamofloxiacetofenona **191a** e **191b**

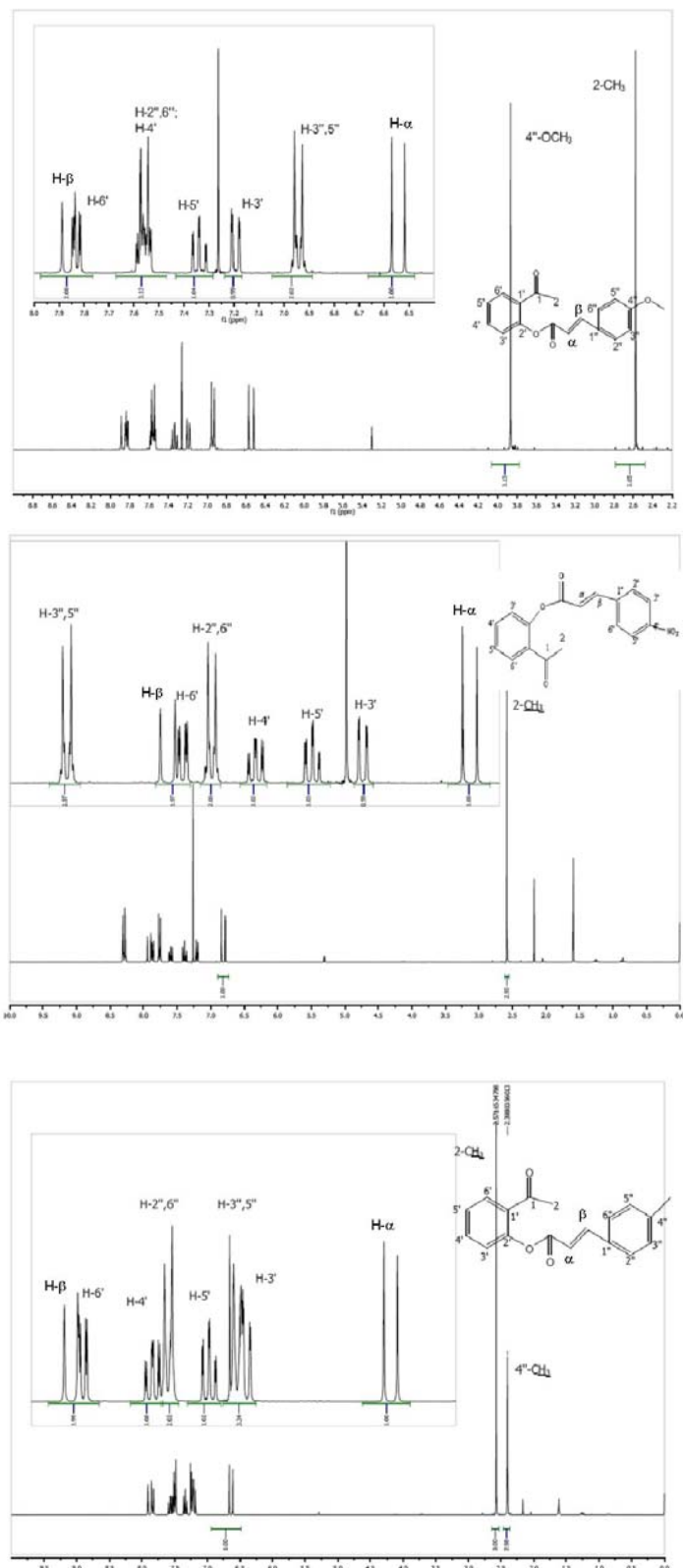


Figura 48- Espectros de RMN de ¹H de 2'-cinamofloxiacetofenona **191c**, **191d** e **191e**

. Espectros de RMN de ^1H de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-
2,4-pentadieno-1-onas **192**

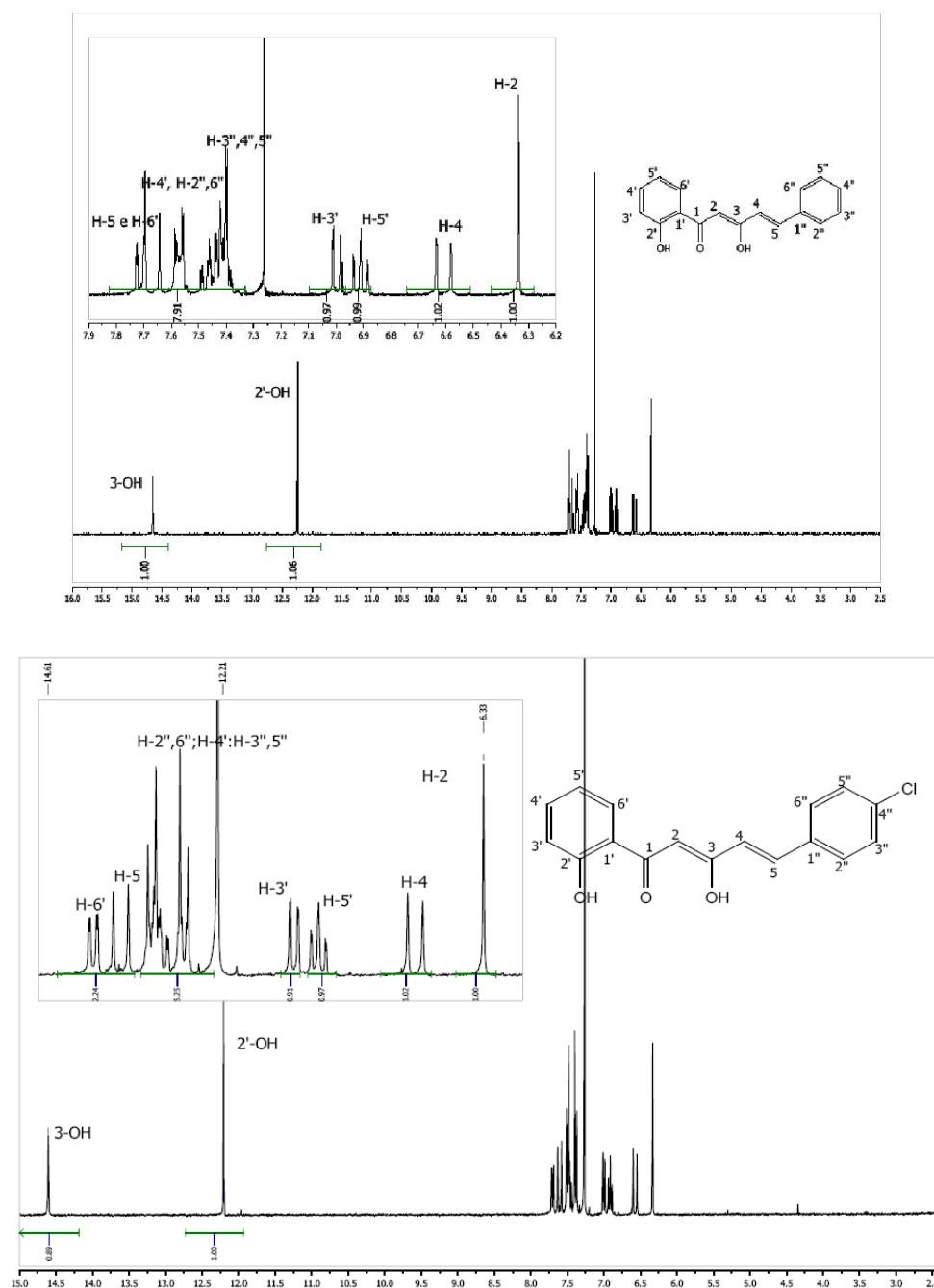


Figura 49 -Espectros de RMN de ^1H de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192a** e **192b**

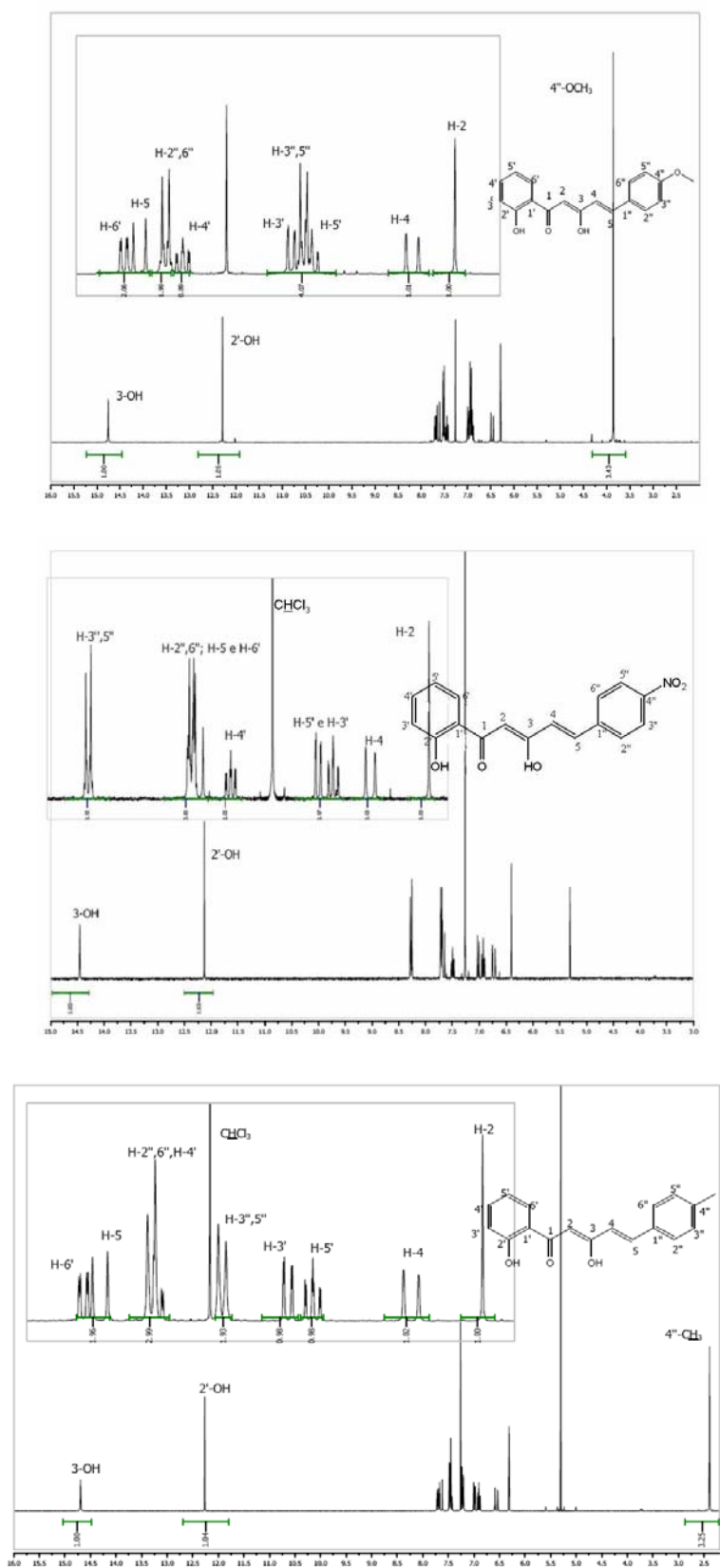


Figura 50 -Espectros de RMN de ^1H de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxiifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **192c**, **192d** e **192e**

. Espectros de RMN de ^1H de 4-*aril*-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-dihidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193**

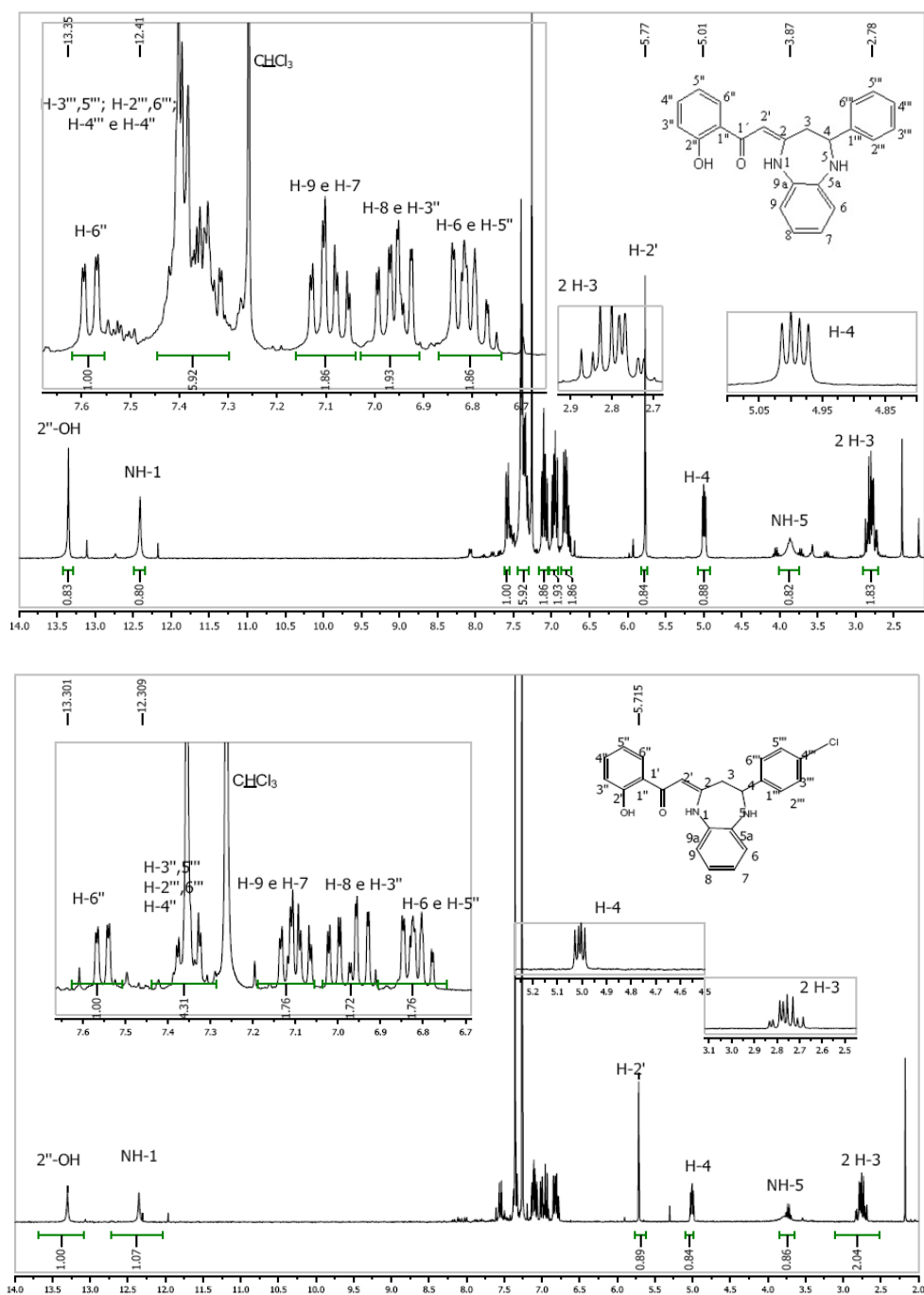


Figura 51 – Espectros de RMN de ^1H de 4-*aril*-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-dihidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a** e **193b**

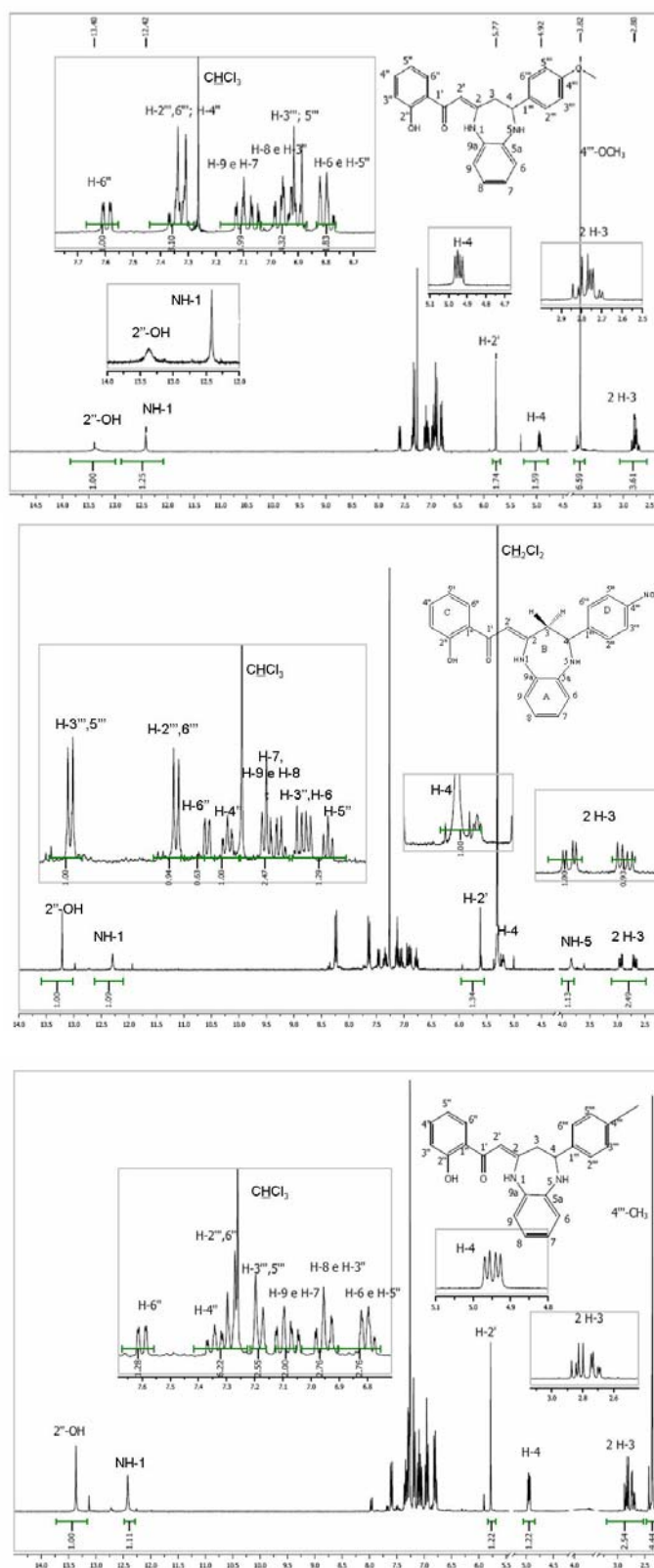


Figura 52– Espectros de RMN de ¹H de 4-aryl-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-dihidro-1H,5H-benzo[b][1,5]-diazepinas 193c e 193d e 193e

. Espectros de RMN de ^{13}C de 4-*aril*-2-(2-hidroxifenilidenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193**

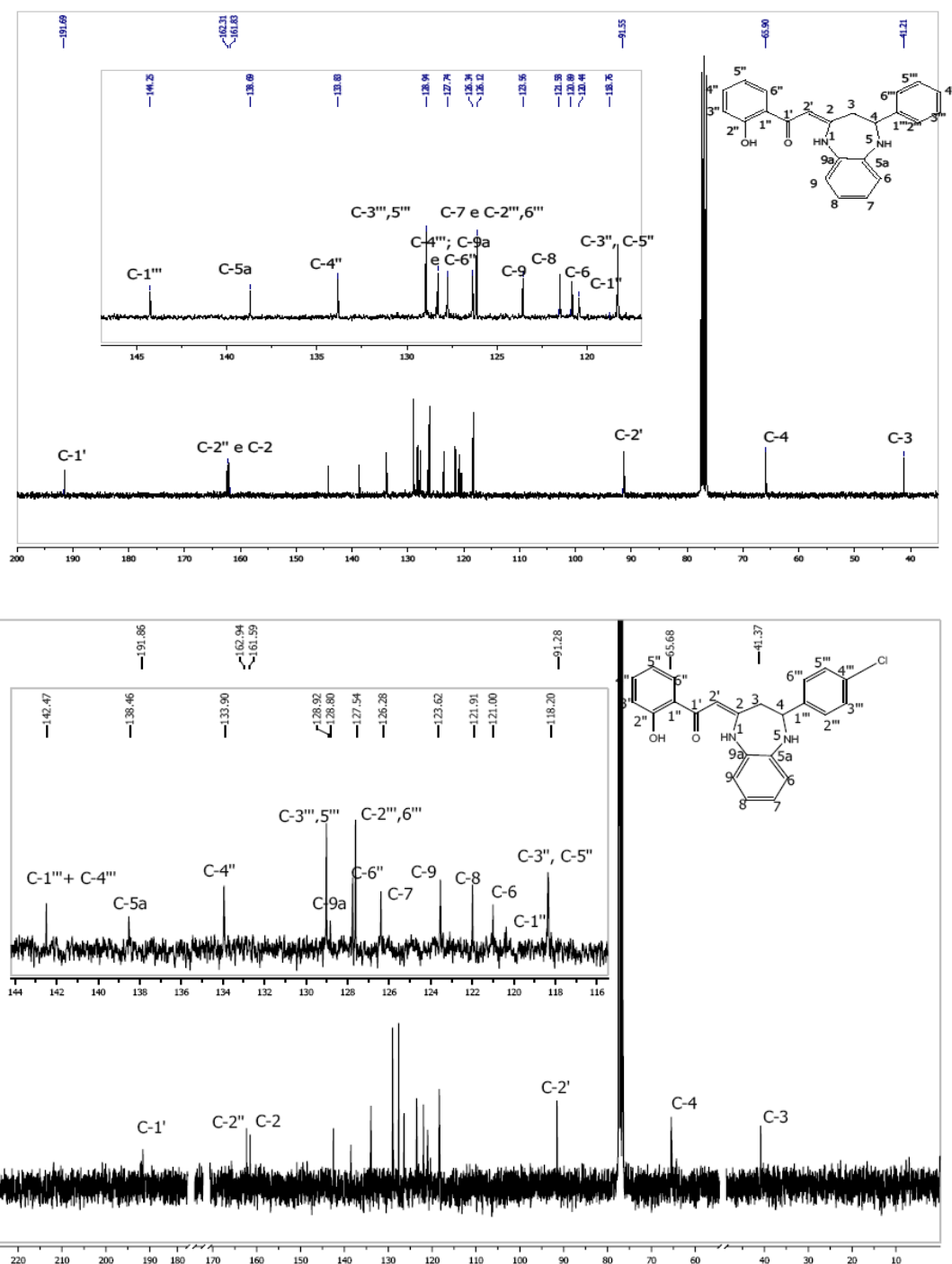


Figura 53– Espectros de RMN de ^{13}C de 4-*aril*-2-(2-hidroxifenilidenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193a e 193b**

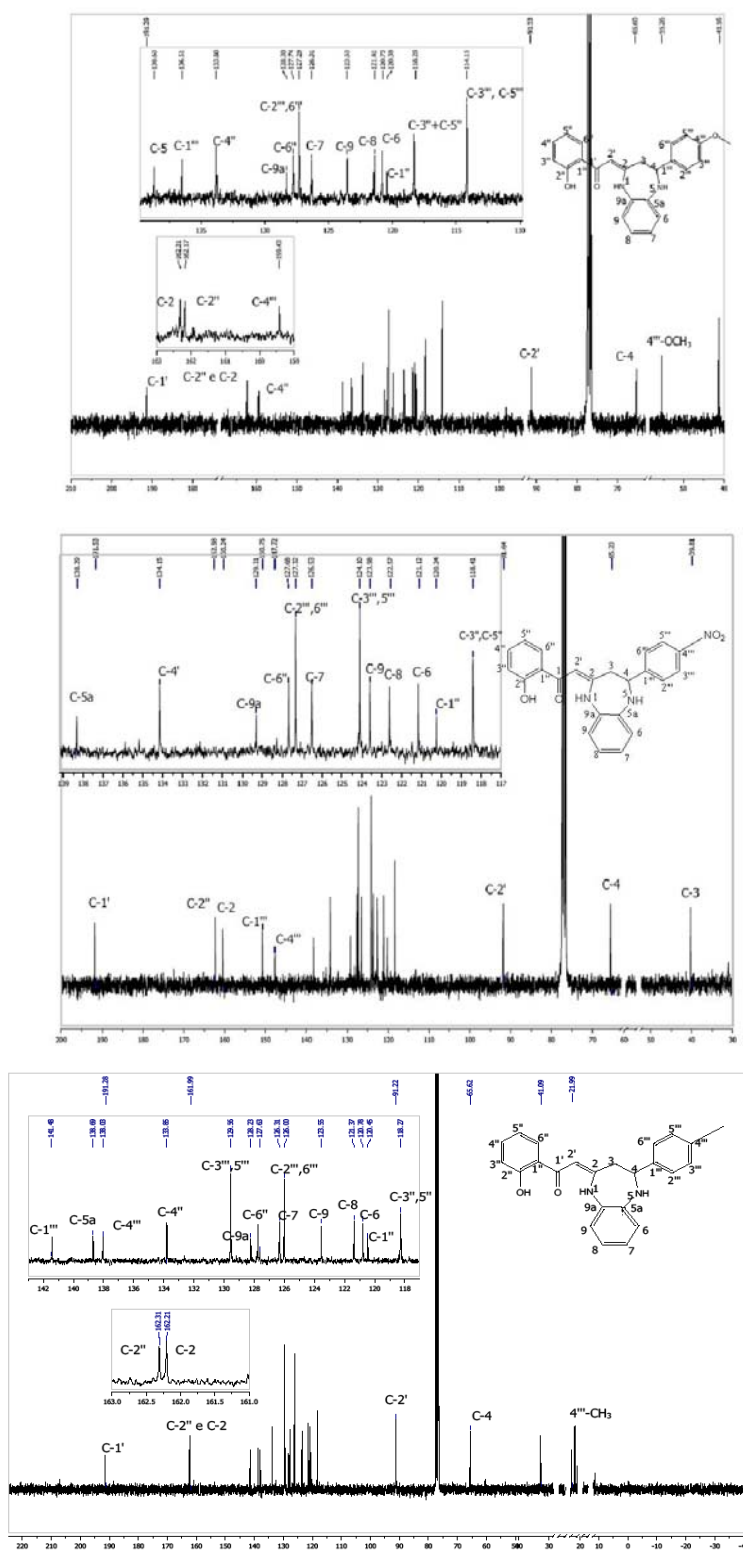


Figura 54– Espectros de RMN de ^{13}C de 4-*aril*-2-(2-hidroxiifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas 193c e 193d e 193e

. Espectros bidimensionais ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) HSQC e HMBC da 4-(4-clorofenil)-
2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas
193b

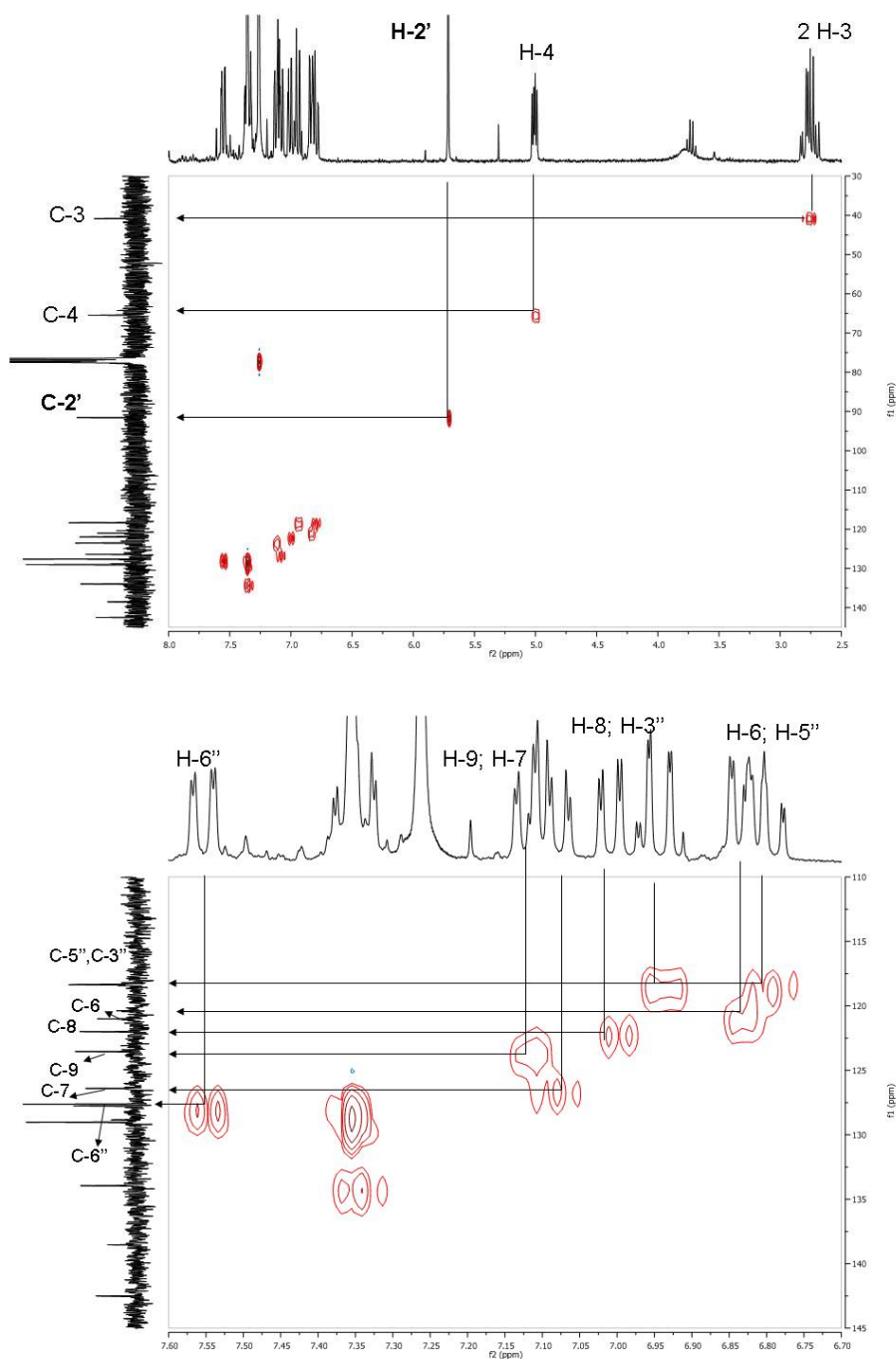


Figura 55-Espectro de HSQC e consequente expansão da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-
1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193b**

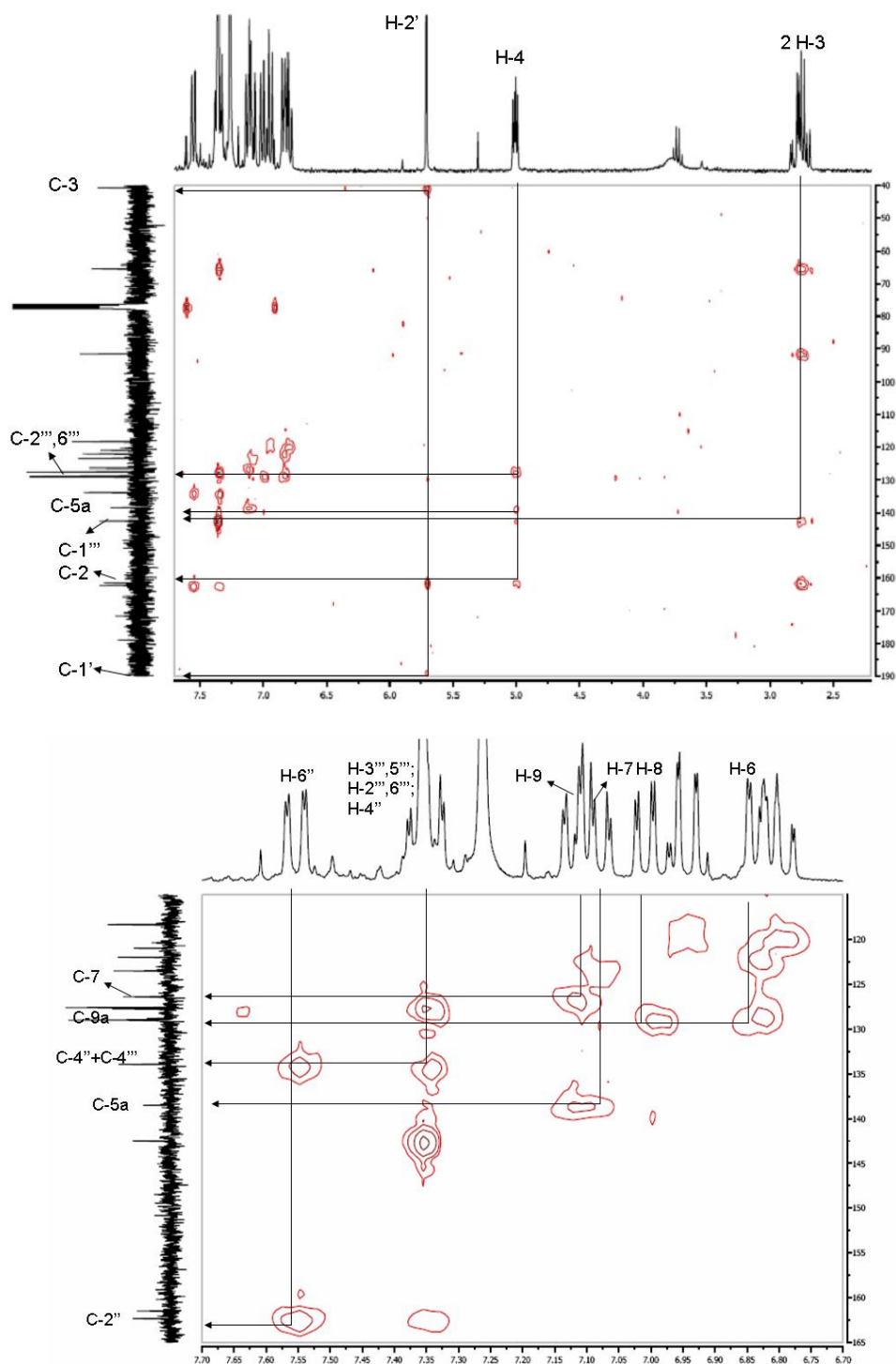


Figura 56- Espectro de HMBC e consequente expansão da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepinas **193b**

Apenas se apresentam os espectros bidimensionais do derivado *para*-clorado **193b**, uma vez que para os outros substituintes, a atribuição das ressonâncias dos respectivos carbonos e prótons é idêntica.

. Espectros de RMN de ^1H de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo
[*b*][1,5]-diazepinas **194**

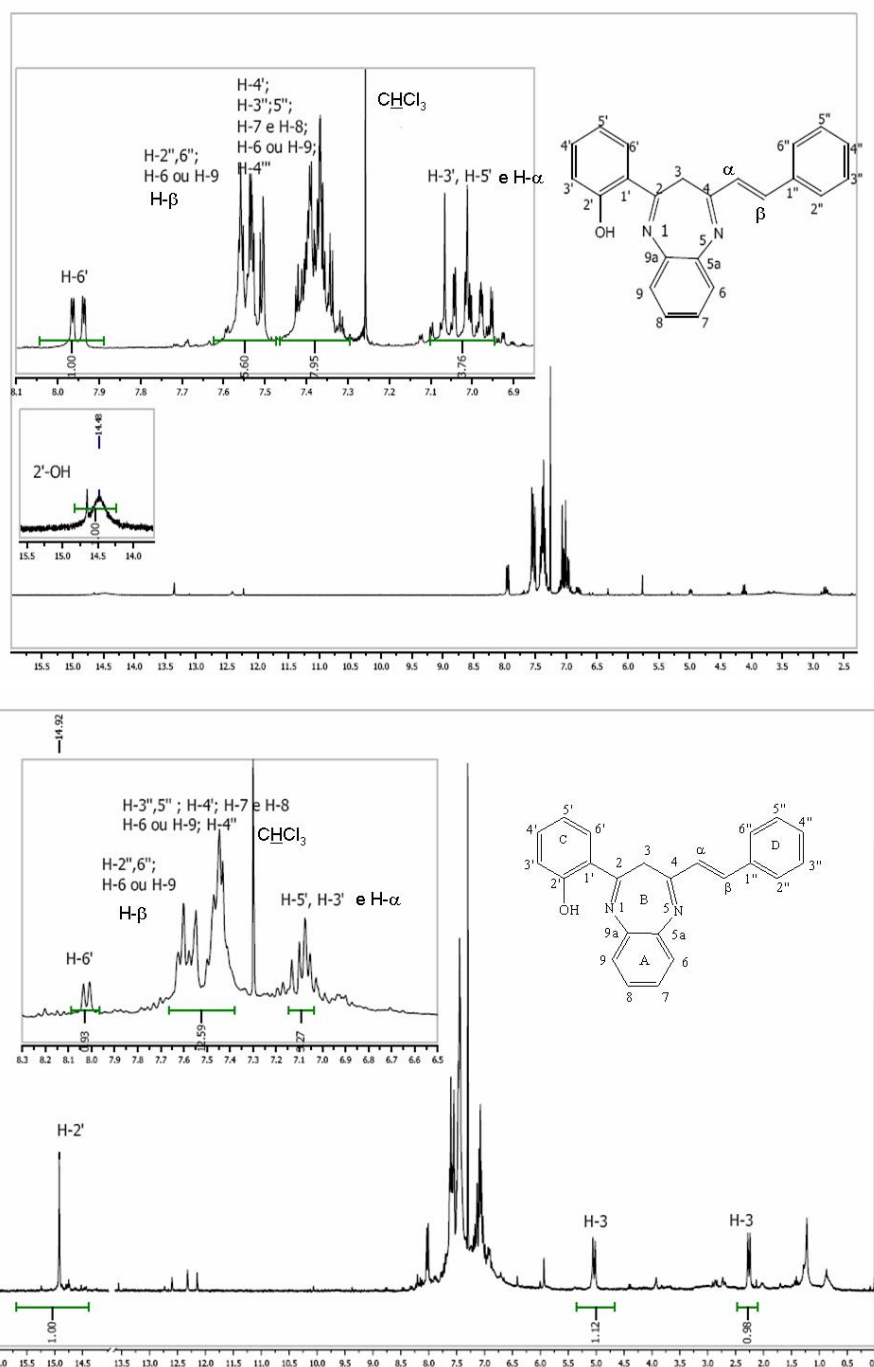


Figura 57-Espectros de RMN de ^1H de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina (**194a** à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C)

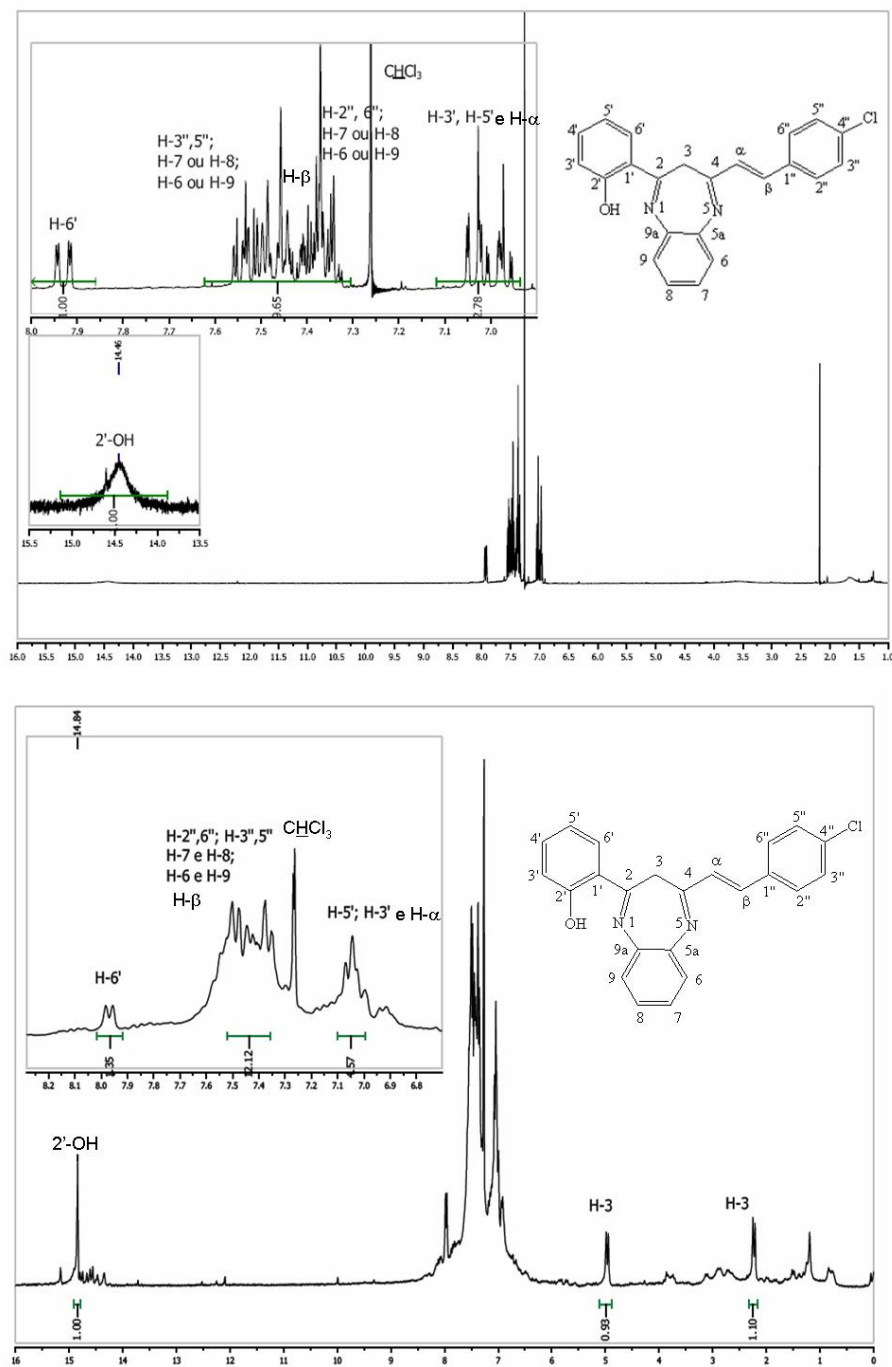


Figura 58-Espectros de RMN de ^1H 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina (**194b**) à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C

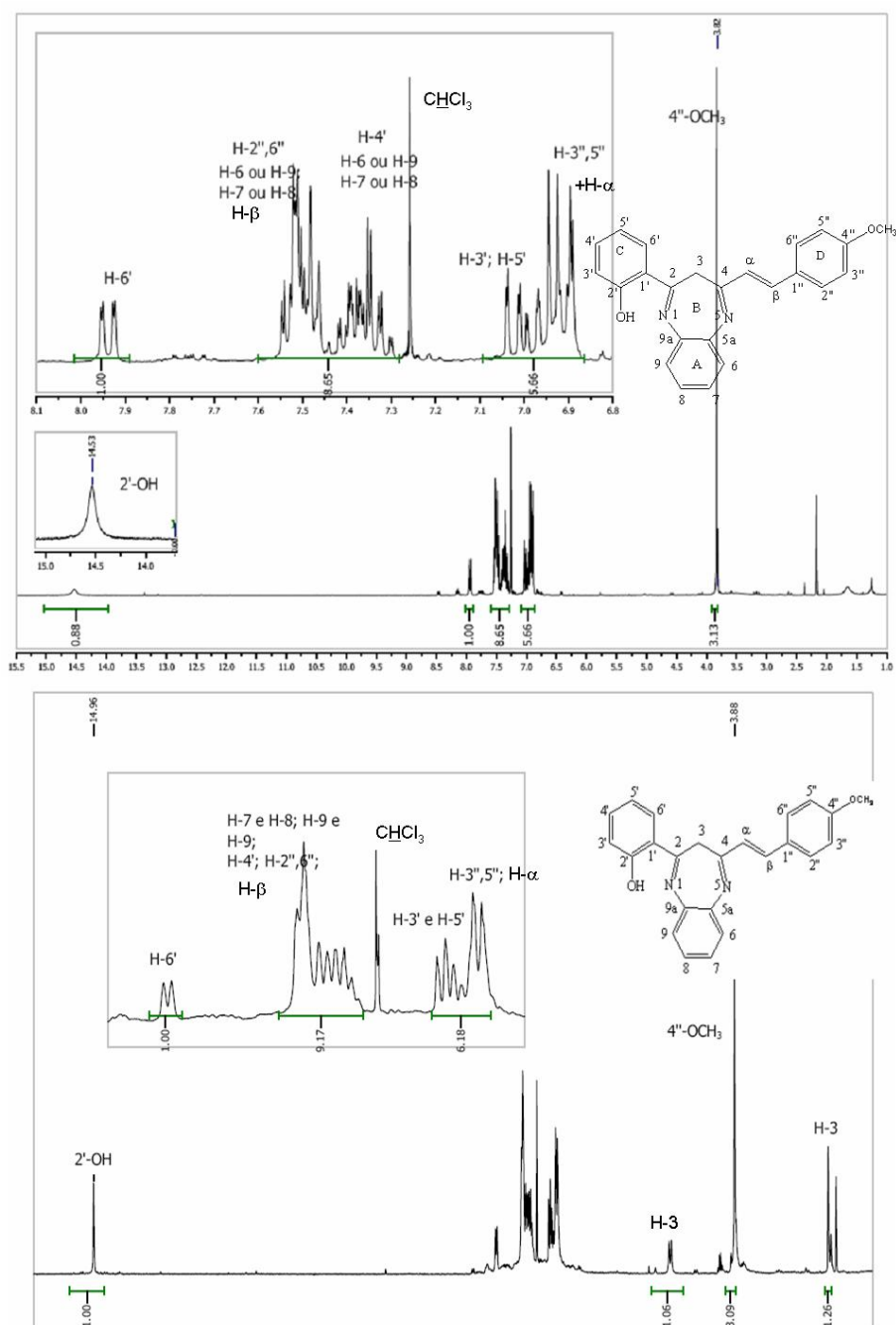


Figura 59-Espectros de RMN de ¹H de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metoxiestiril)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina (194c à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C)

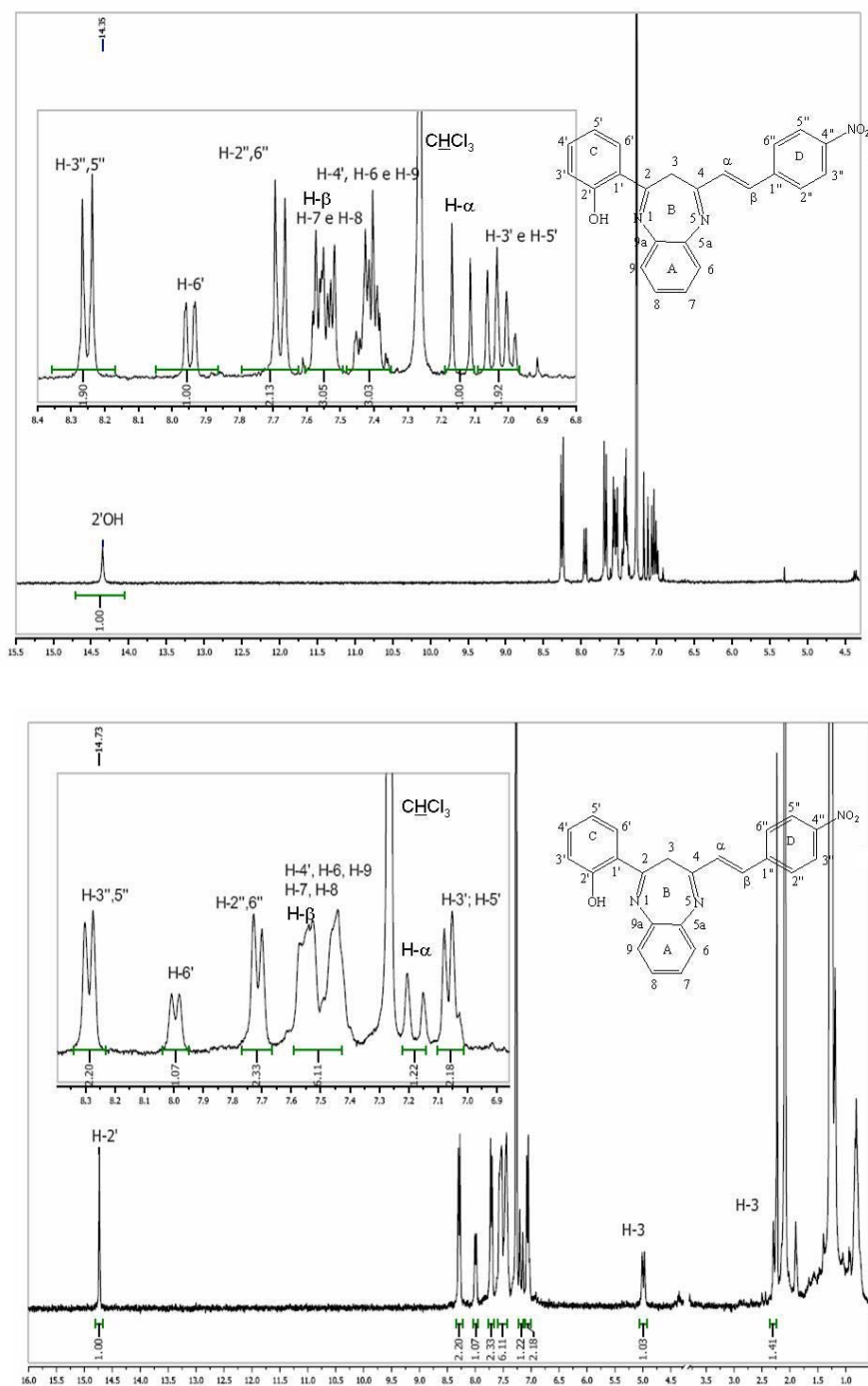


Figura 60-Espectros de RMN de ^1H de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-3H-benzo[*b*][1,5]diazepina (**194d** à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C)

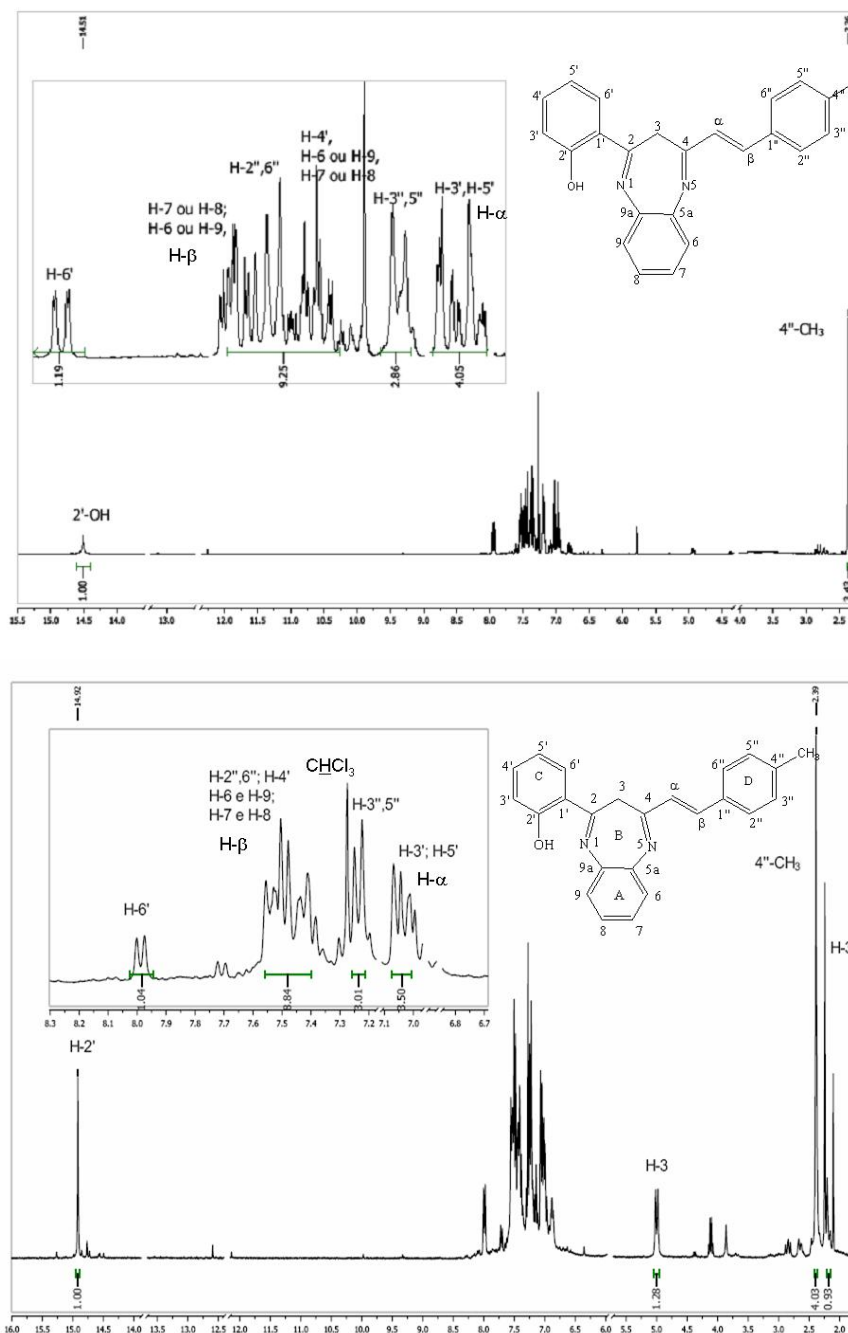


Figura 61-Espectros de RMN de ^1H de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metilestiril)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina (**194e** à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C)

. Espectros de RMN de ^{13}C de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo
[*b*][1,5]-diazepinas **194**

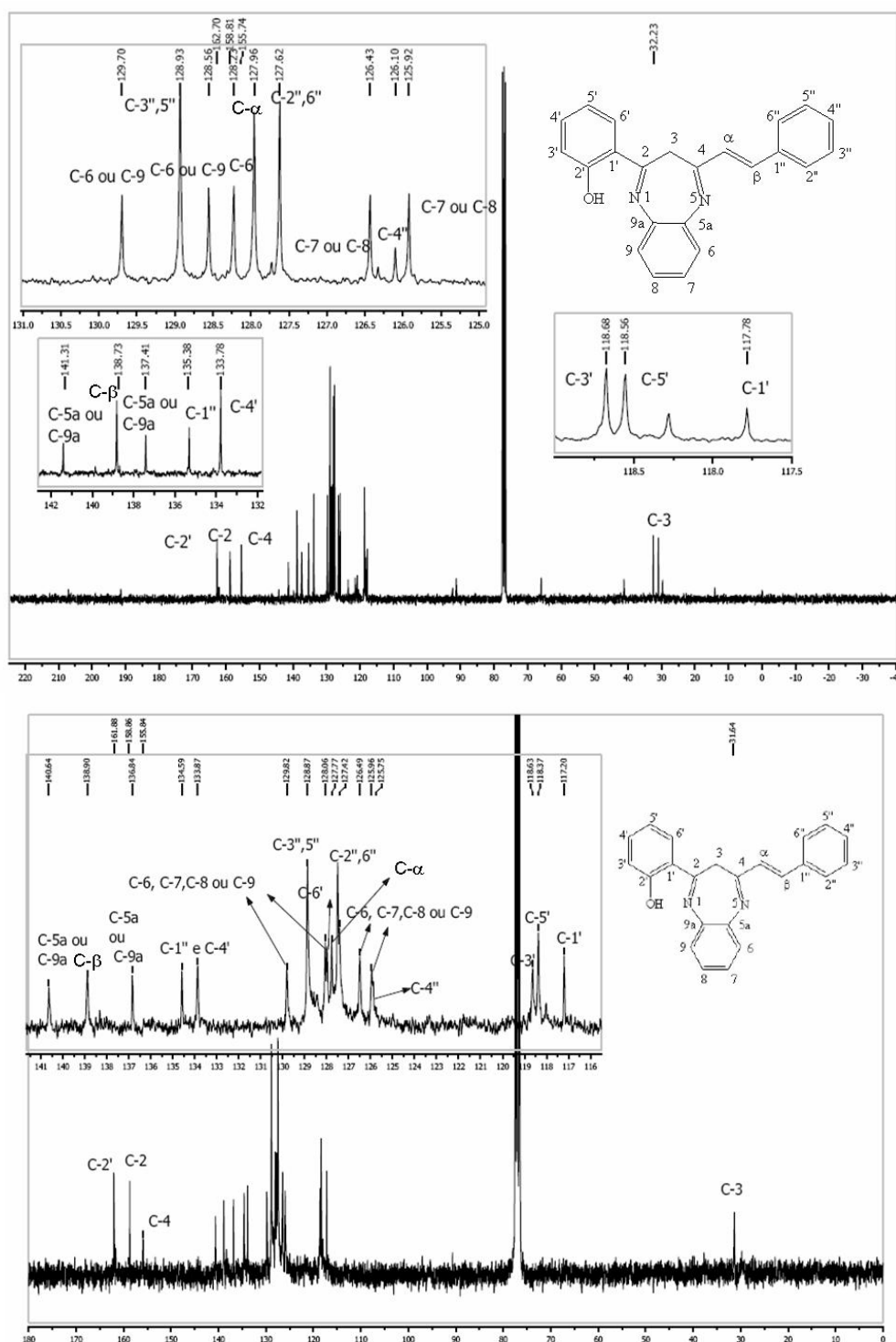


Figura 62-Espectros de RMN de ^{13}C de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina (**194a** à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C)

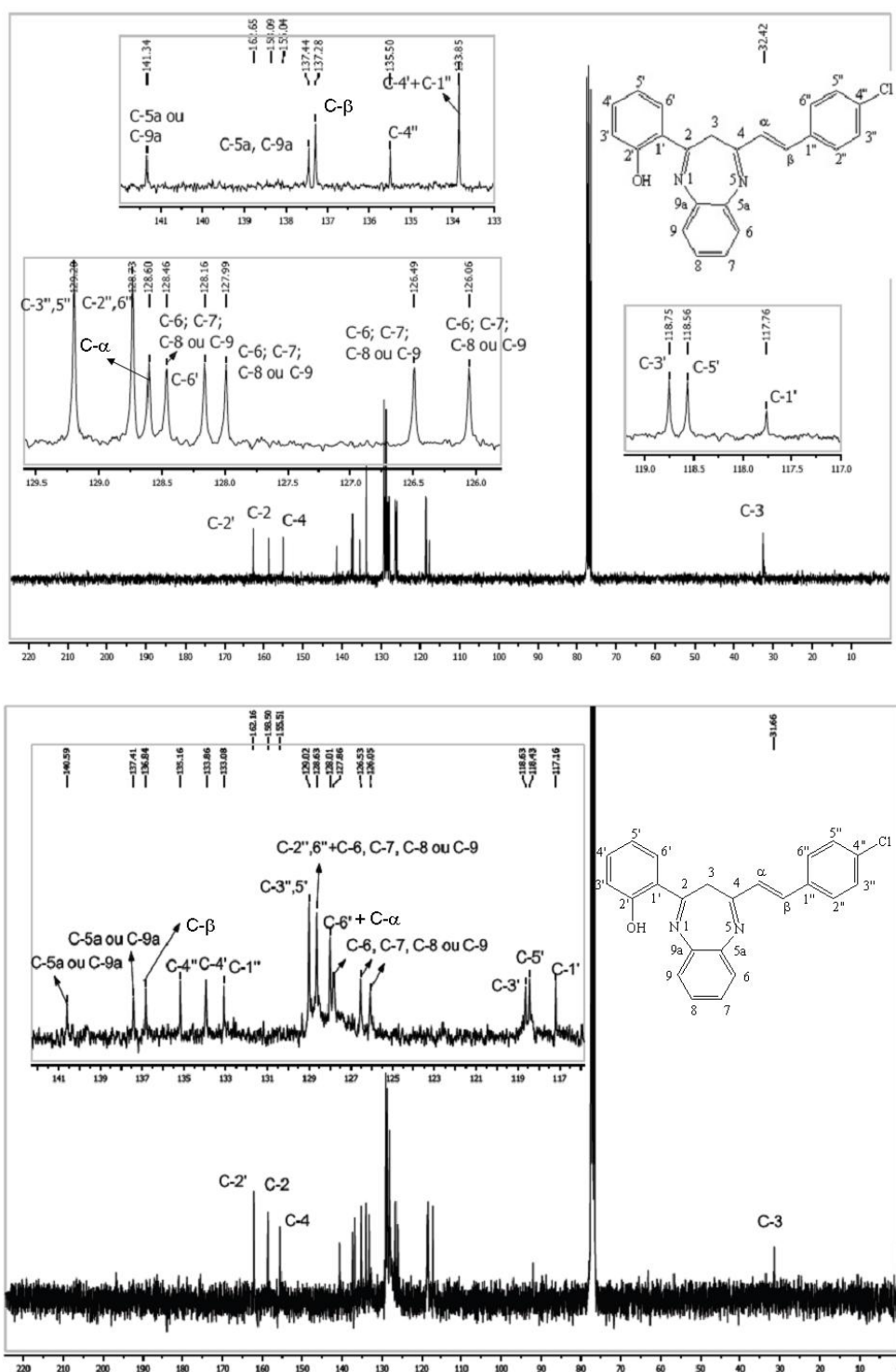


Figura 63-Espectros de RMN de ^{13}C de 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxiifenil)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina (**194b**) à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C

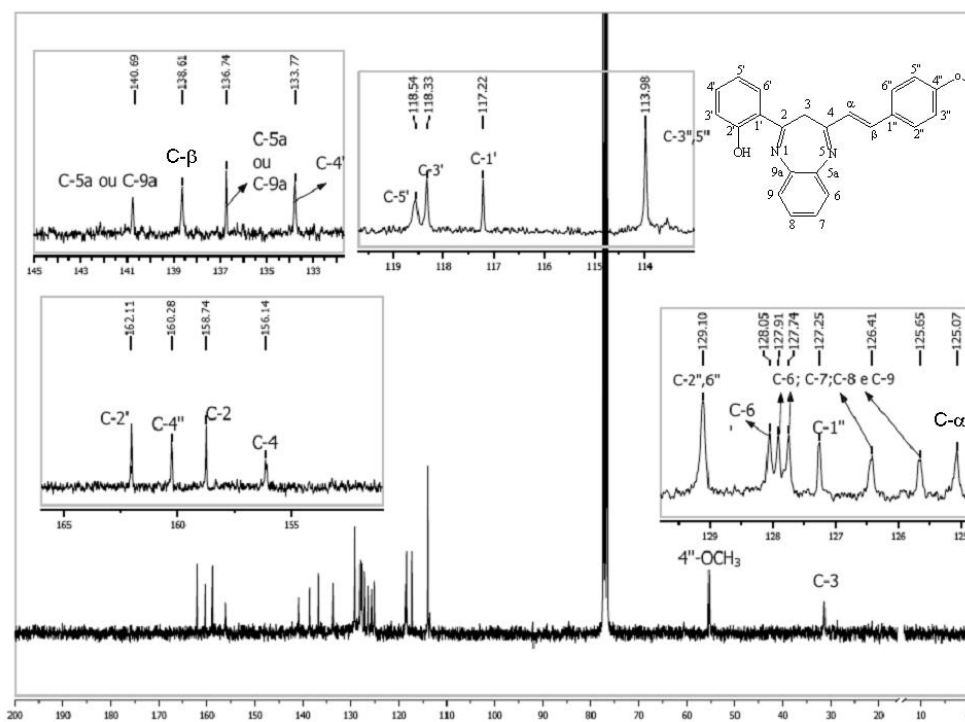
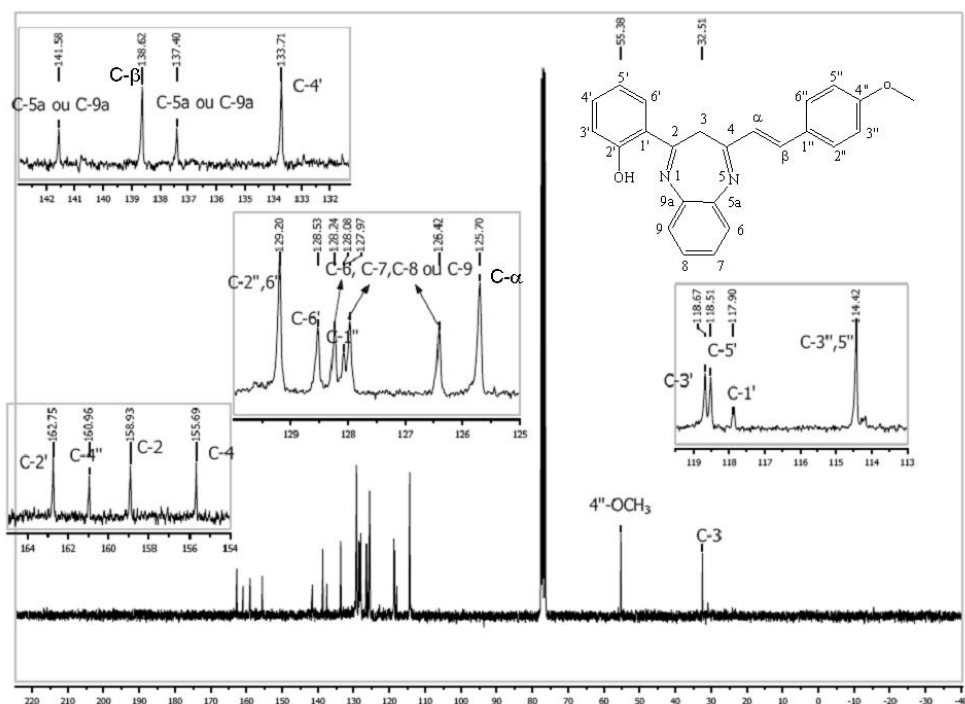


Figura 64-Espectros de RMN de ^{13}C de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metoxiestiril)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina (194c à temperatura ambiente e à temperatura de -60°C)

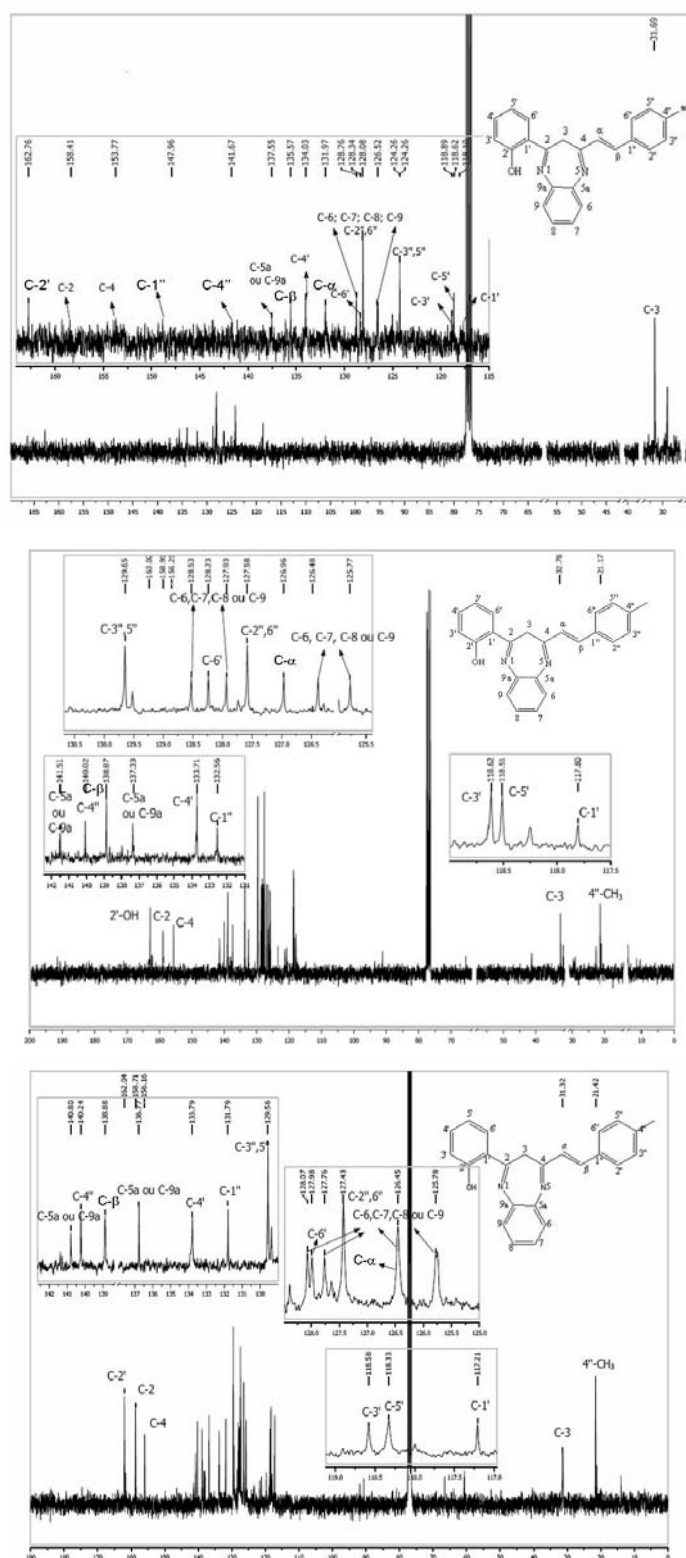


Figura 65- Espectros de RMN de ^{13}C de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-3*H*-benzo [b][1,5]-diazepina e 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metilestiril)-3*H*-benzo [b][1,5]-diazepina (**194d** e **194e** à temperatura ambiente) e espectro de RMN de ^{13}C de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metilestiril)-3*H*-benzo [b][1,5]-diazepina (**194e** à temperatura de -60°C)

* O espectro de RMN de ^{13}C da 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-3*H*-benzo [b][1,5]-diazepina **194d** à temperatura de -60°C não se conseguiu detectar, devido à amostra não ser suficiente para esse fim.

. Espectros bidimensionais ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) HSQC e HMBC da 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **194a** e 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metoxiestiril)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **194c**

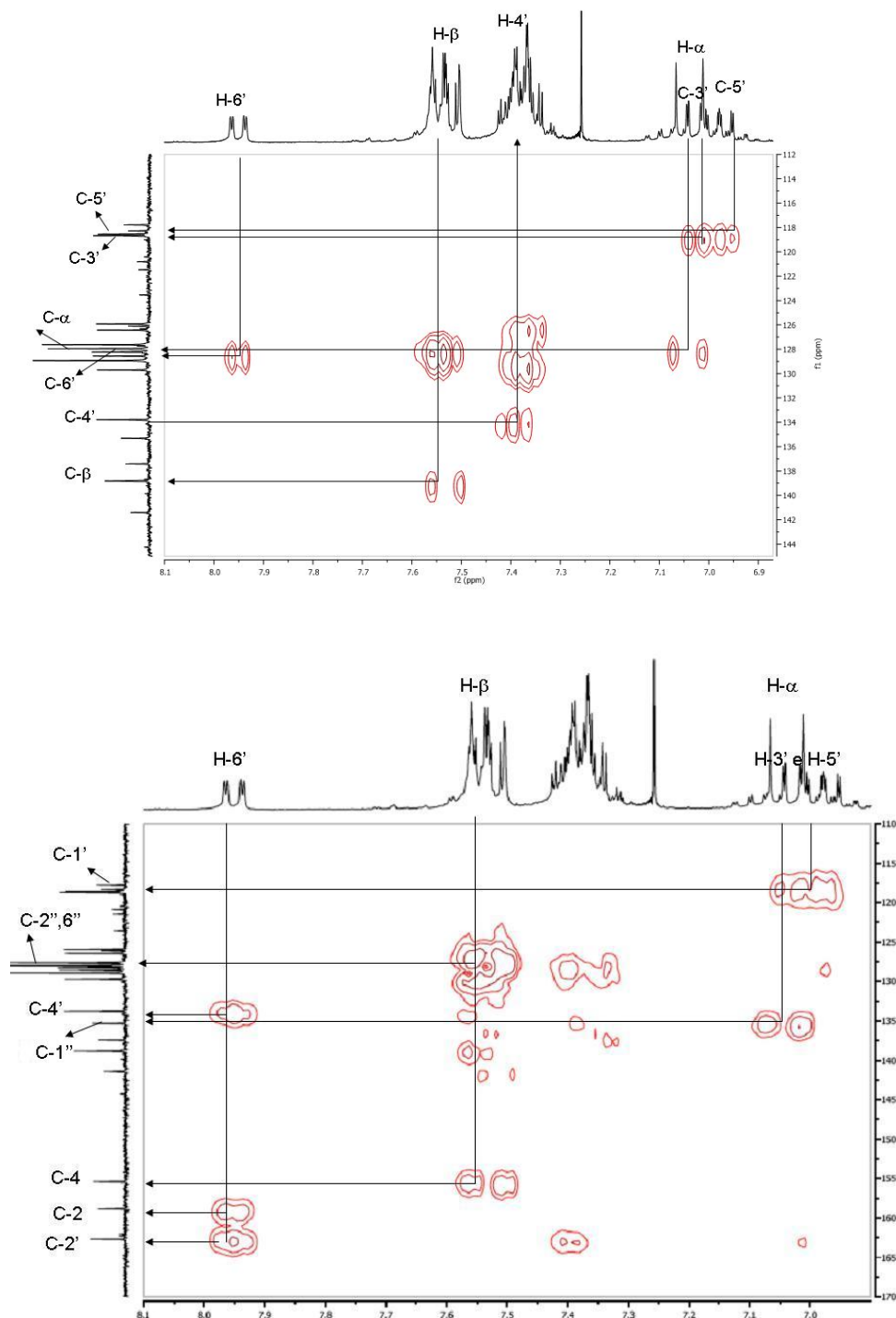


Figura 66-Espectros de HSQC e HMBC de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **194a**

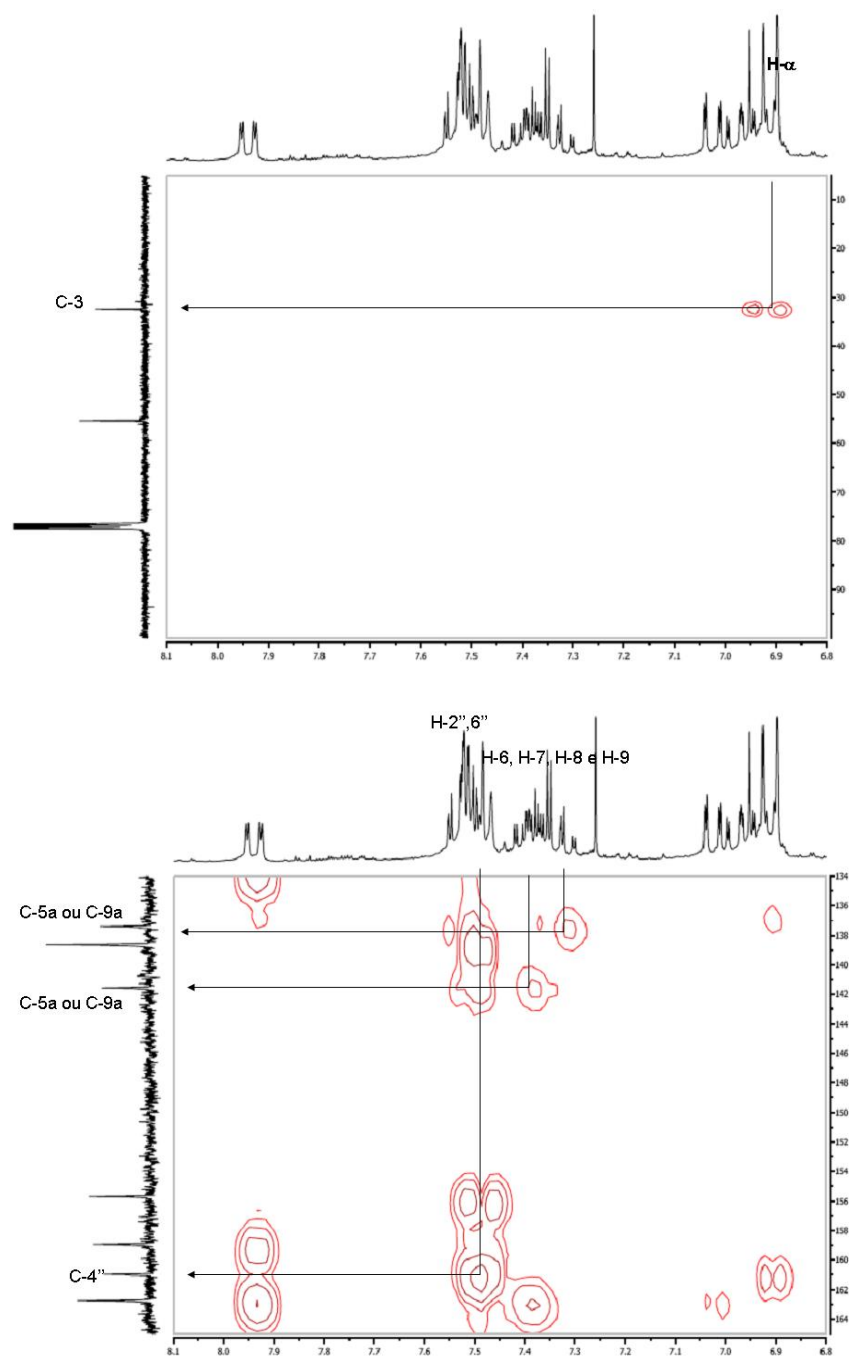


Figura 67-Expansões do espectro de HMBC de 2-(2-hidroxifenil)-4-(4-metoxiestiril)-3*H*-benzo
[*b*][1,5]-diazepina **194c**

Neste caso apresentam-se os espectros bidimensionais do composto não substituído **194a** e do derivado *para*-metoxilado **194c**, uma vez que no caso de **194a** não foi possível atribuir a ressonância dos carbonos C-5a e C-9a, como acontece com **194c**. Os espectros bidimensionais dos restantes substituintes não se apresentam, uma vez que a atribuição das ressonâncias dos respectivos carbonos e protões é idêntica.

. Espectros de RMN de ^1H de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo
[*b*][1,5]-diazepinas **195**

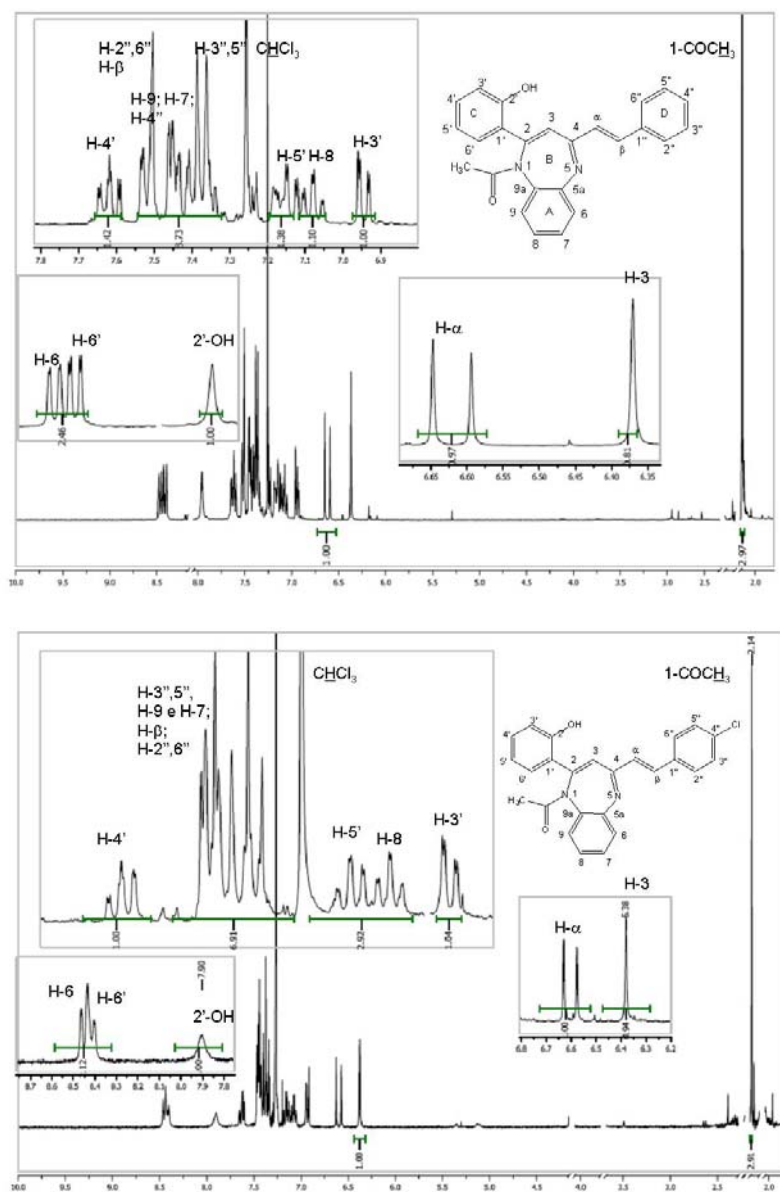


Figura 68-Espectros de RMN de ^1H de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo
[*b*][1,5]-diazepina (**195a e 195b**)

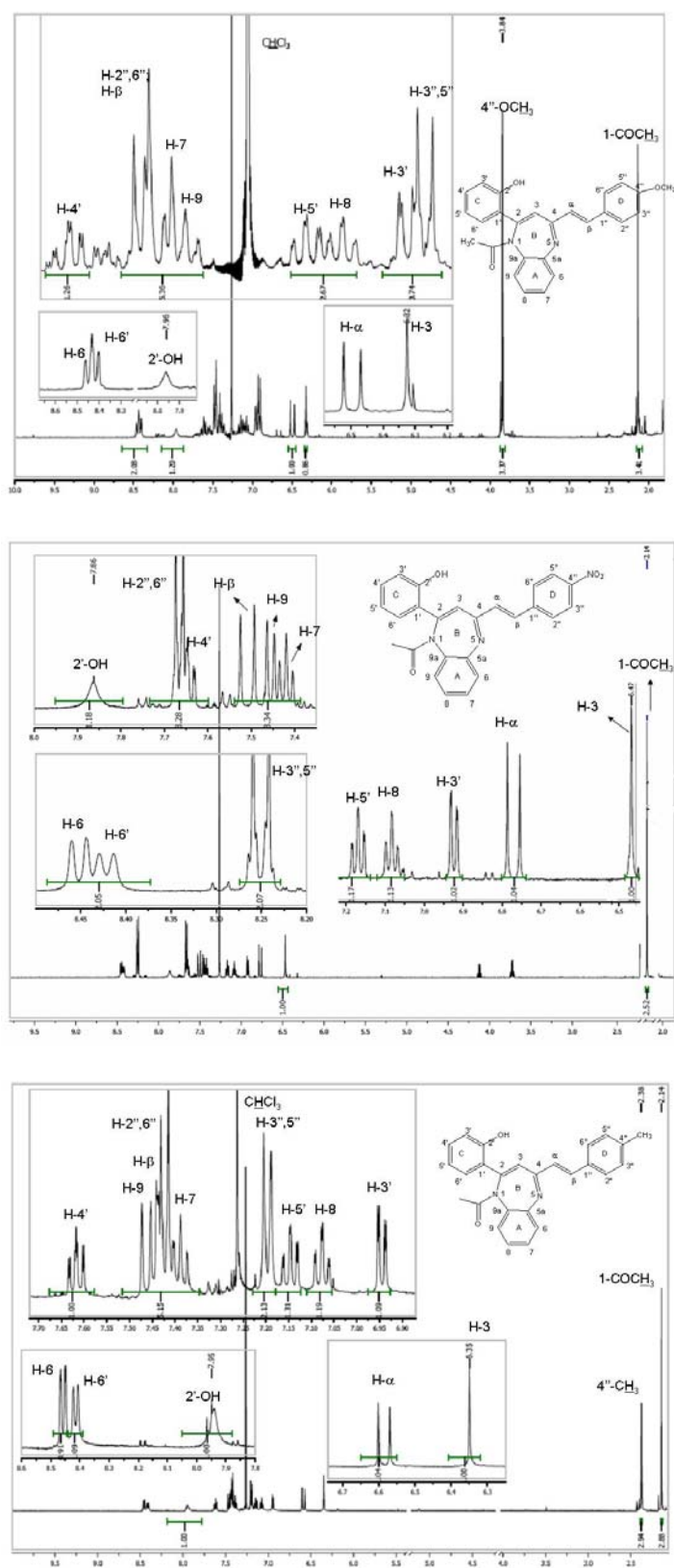


Figura 69 -Especros de RMN de ^1H de 1-acetil-4-estiril- 2-(2-hidroxifenil)-1H-benzo [b][1,5]-diazepina (195c a 195e)

. Espectros de RMN de ^{13}C de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo
[*b*][1,5]-diazepinas **195**

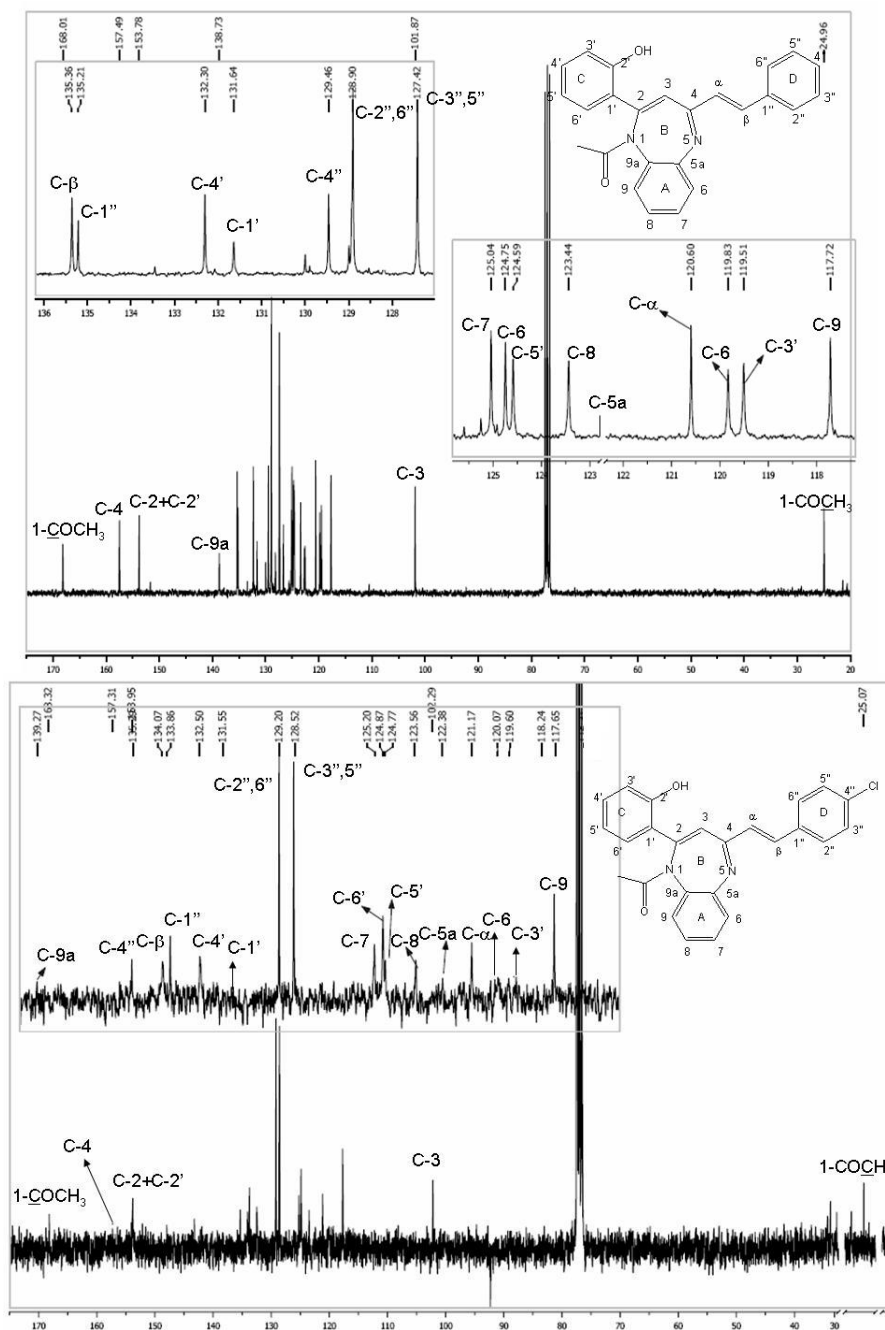


Figura 70-Espectros de RMN de ^{13}C de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepinas
(195a e 195b)

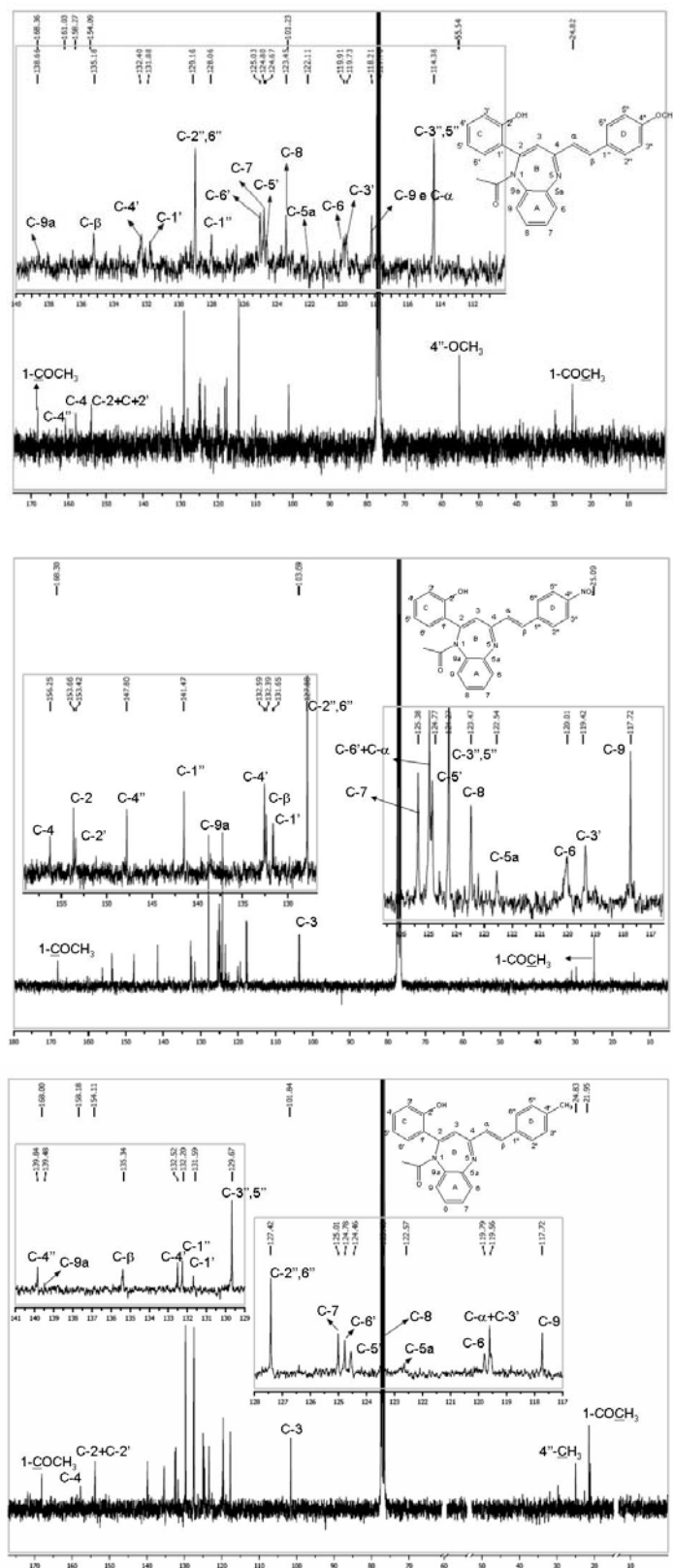


Figura 71-Espectros de RMN de ^{13}C de 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1H-benzo [b][1,5]-diazepinas (195c a 195e)

. Espectros bidimensionais ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) HSQC e HMBC da 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **195a e 195b**

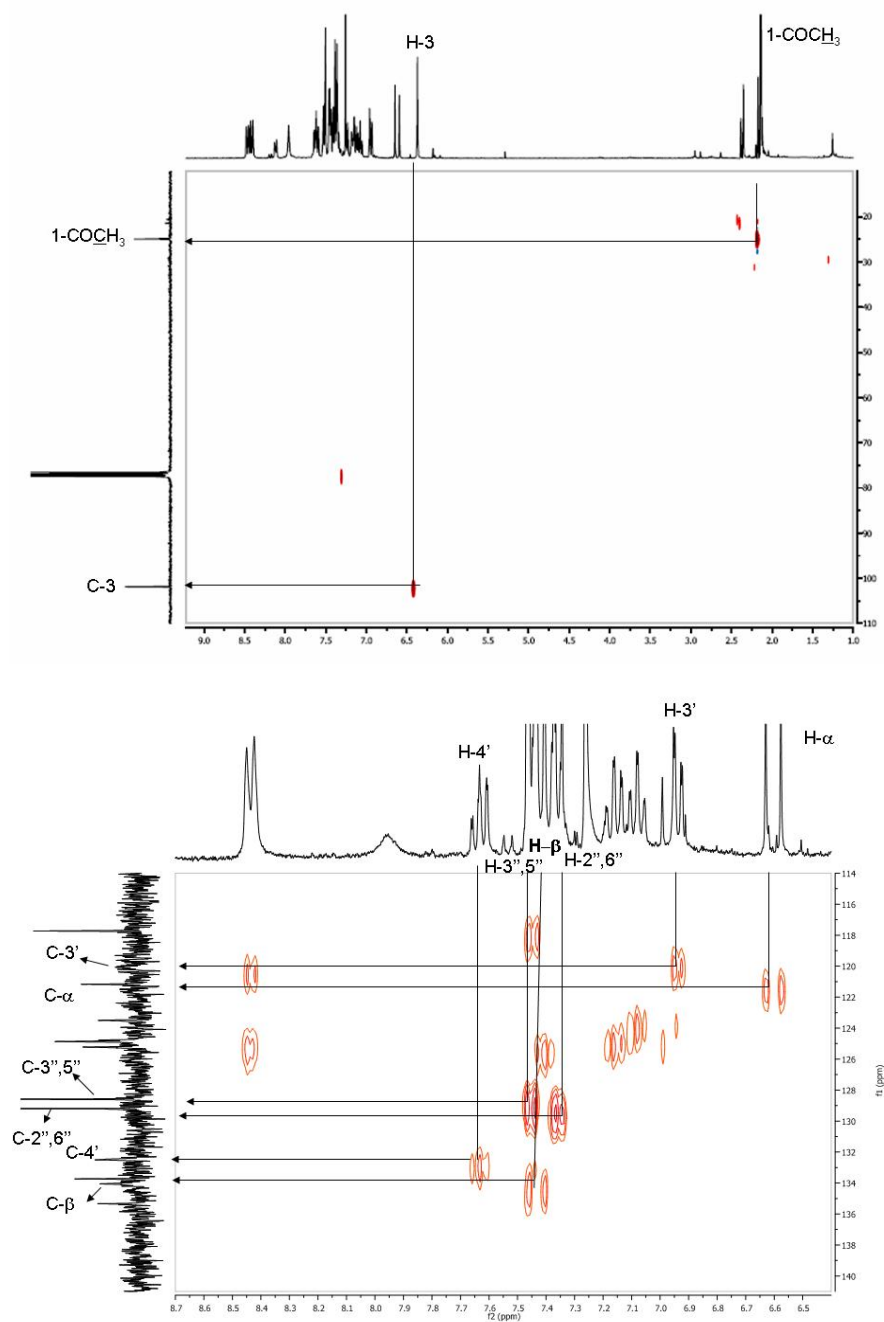


Figura 72- Espectro de HSQC da 1-acetil-4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **195a e** consequente expansão da 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [*b*][1,5]-diazepina **195b**

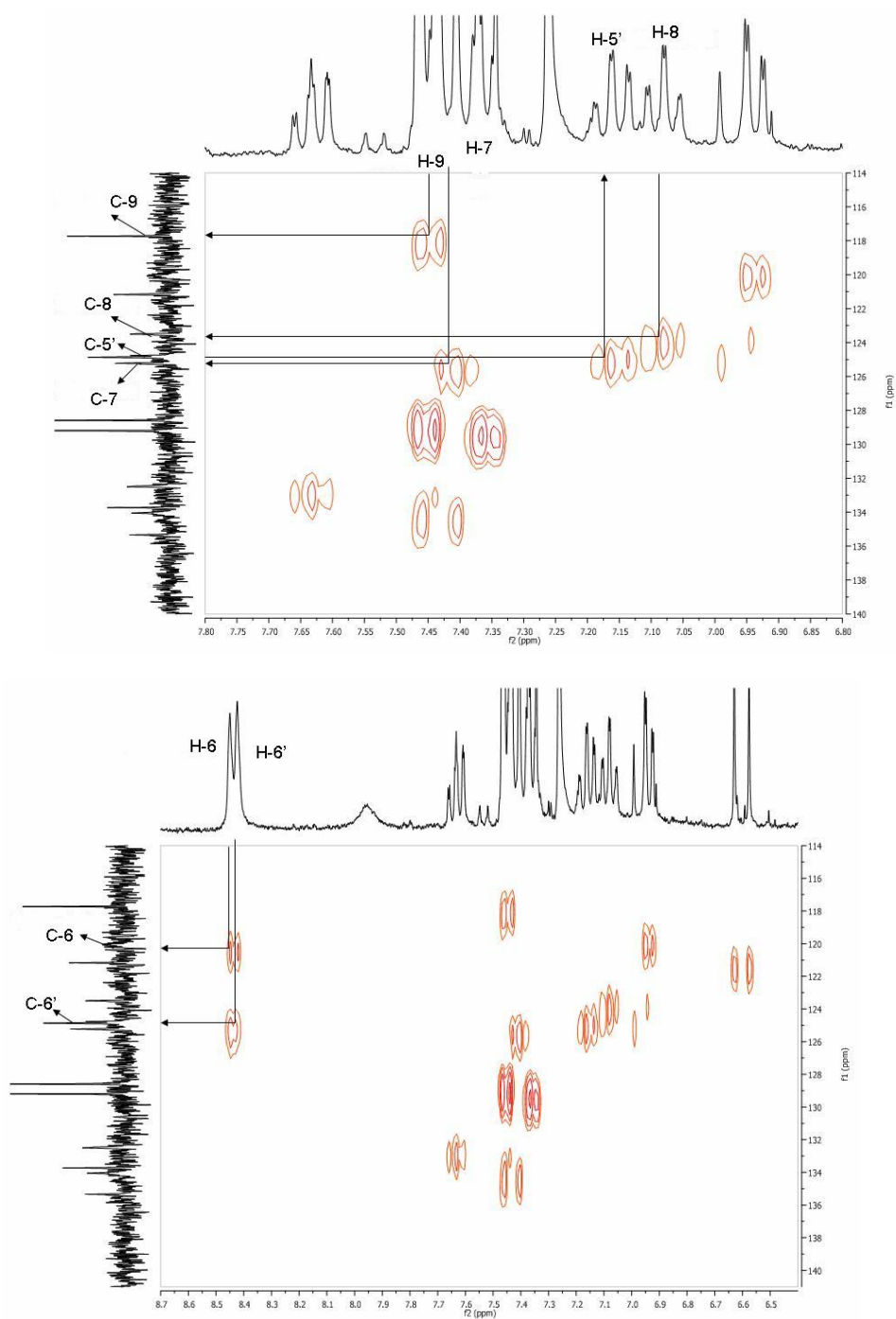


Figura 73-Expansão dos espectro de HSQC da 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo
[*b*][1,5]-diazepina **195b**

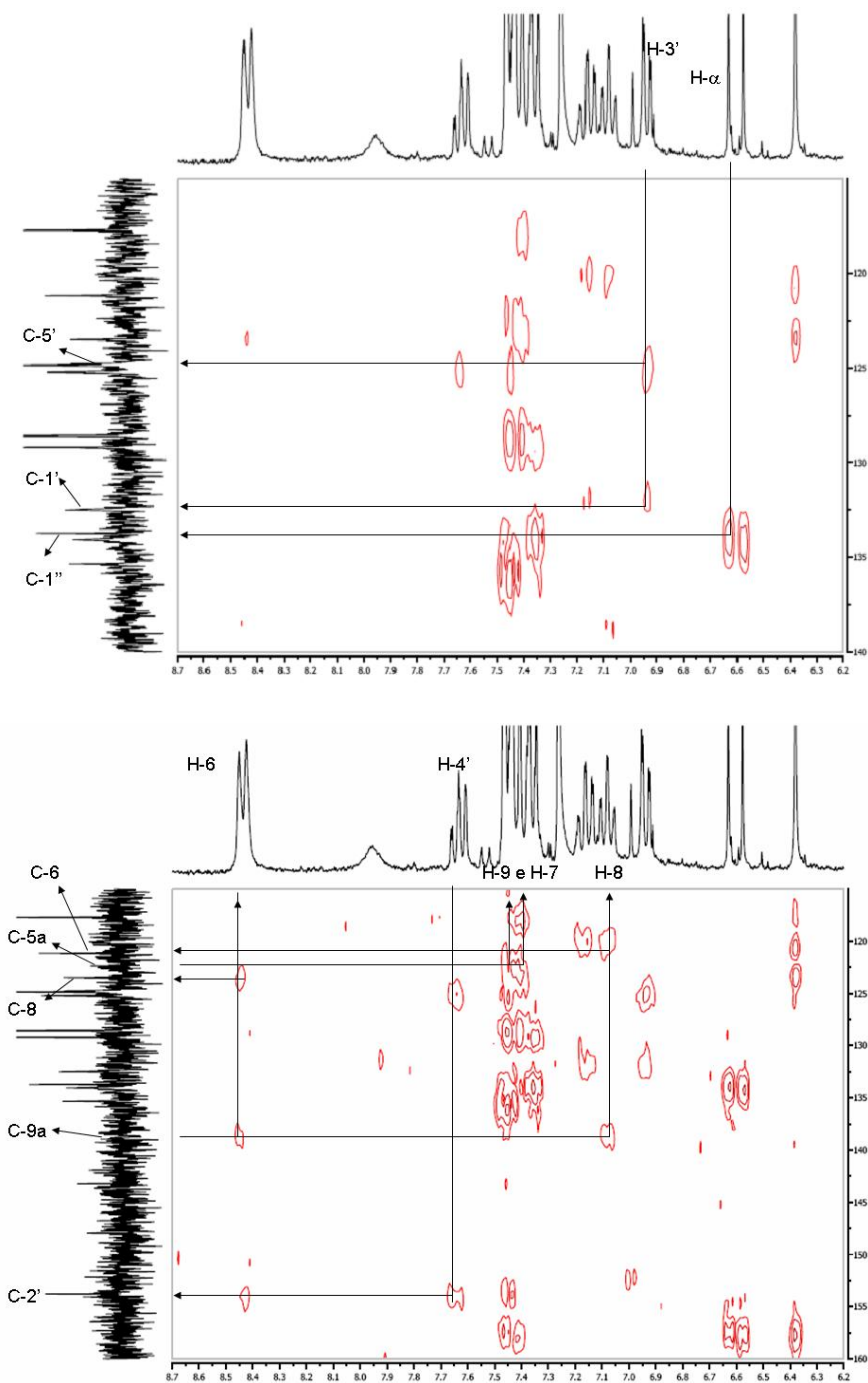


Figura 74-Espectro de HMBC e consequente expansão de 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo
[*b*][1,5]-diazepina **195b**

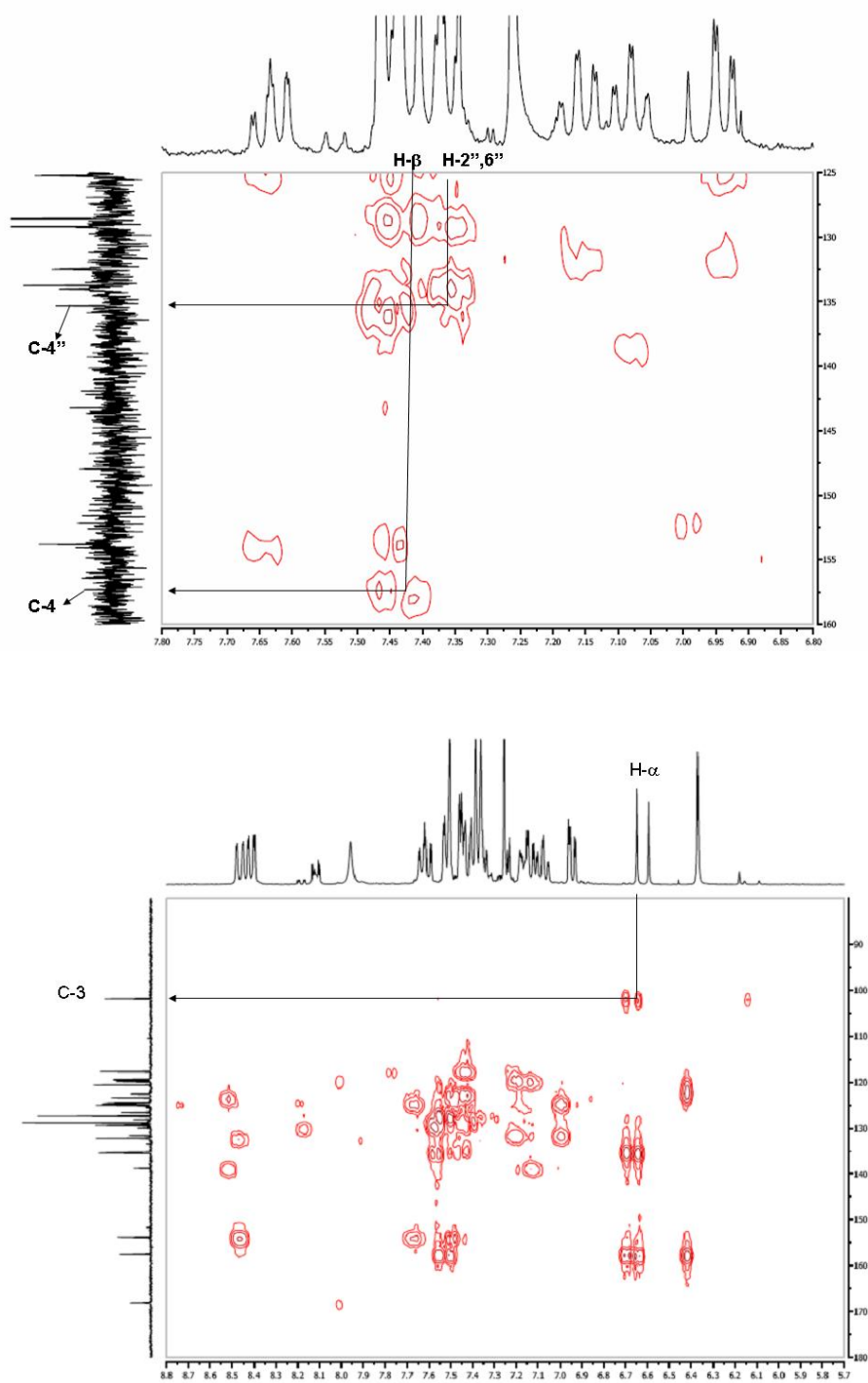


Figura 75-Expansão do espectro de HMBC de 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-5*H*-benzo [b][1,5]-diazepina **195b** e de 4-estiril-2-(2-hidroxifenil)-1*H*-benzo [b][1,5]-diazepina **195a**

Para esta 1,5-benzodiazepina **195** apenas se apresentam os espectros bidimensionais de HSQC do derivado *para*-clorado **195b**, uma vez que para este substituinte, a atribuição das ressonâncias dos respectivos carbonos e prótons foi suficiente. Para os restantes substituintes considerou-se desnecessário apresentar os respectivos espectros de HSQC, visto se tirarem conclusões idênticas. Em relação a HMBC apresentou-se também o correspondente ao composto não substituído **195a**.

Espectros de RMN de ^1H de 2-estirilcromonas **196**

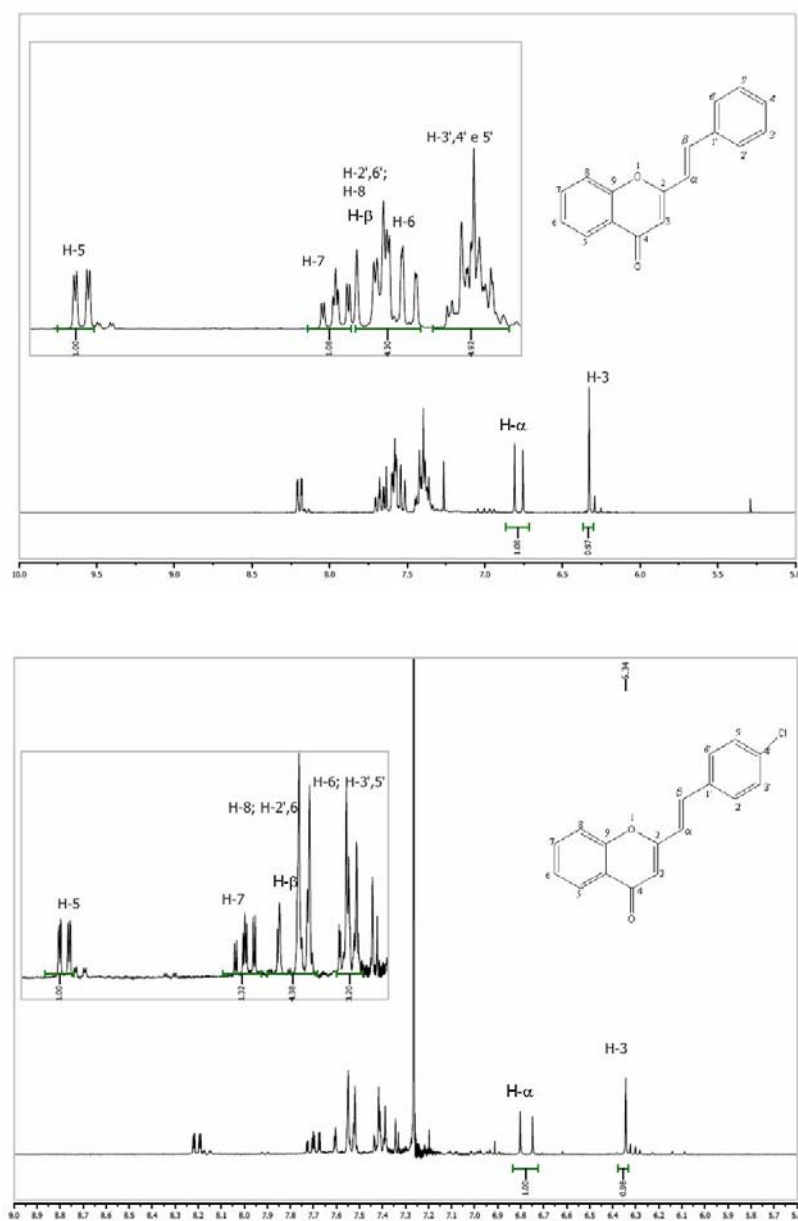
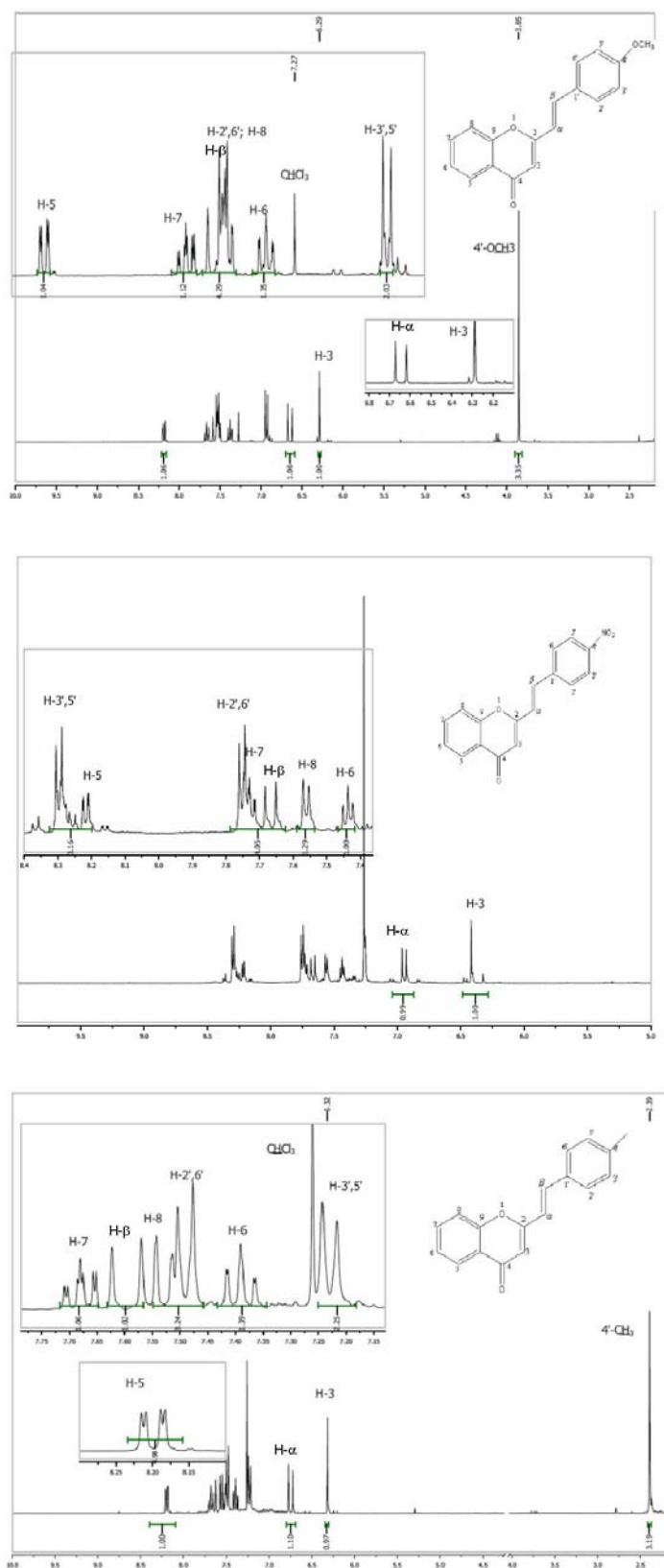


Figura 76-Espectros de RMN de ^1H de 2-estirilcromonas **196a** e **196b**

Figura 77- Espectros de RMN de ^1H de 2-estirilcromonas **196c** , **196d** e **196e**

. Espectro de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C de (Z)-4'-nitro-2-estirilcromona **196f**

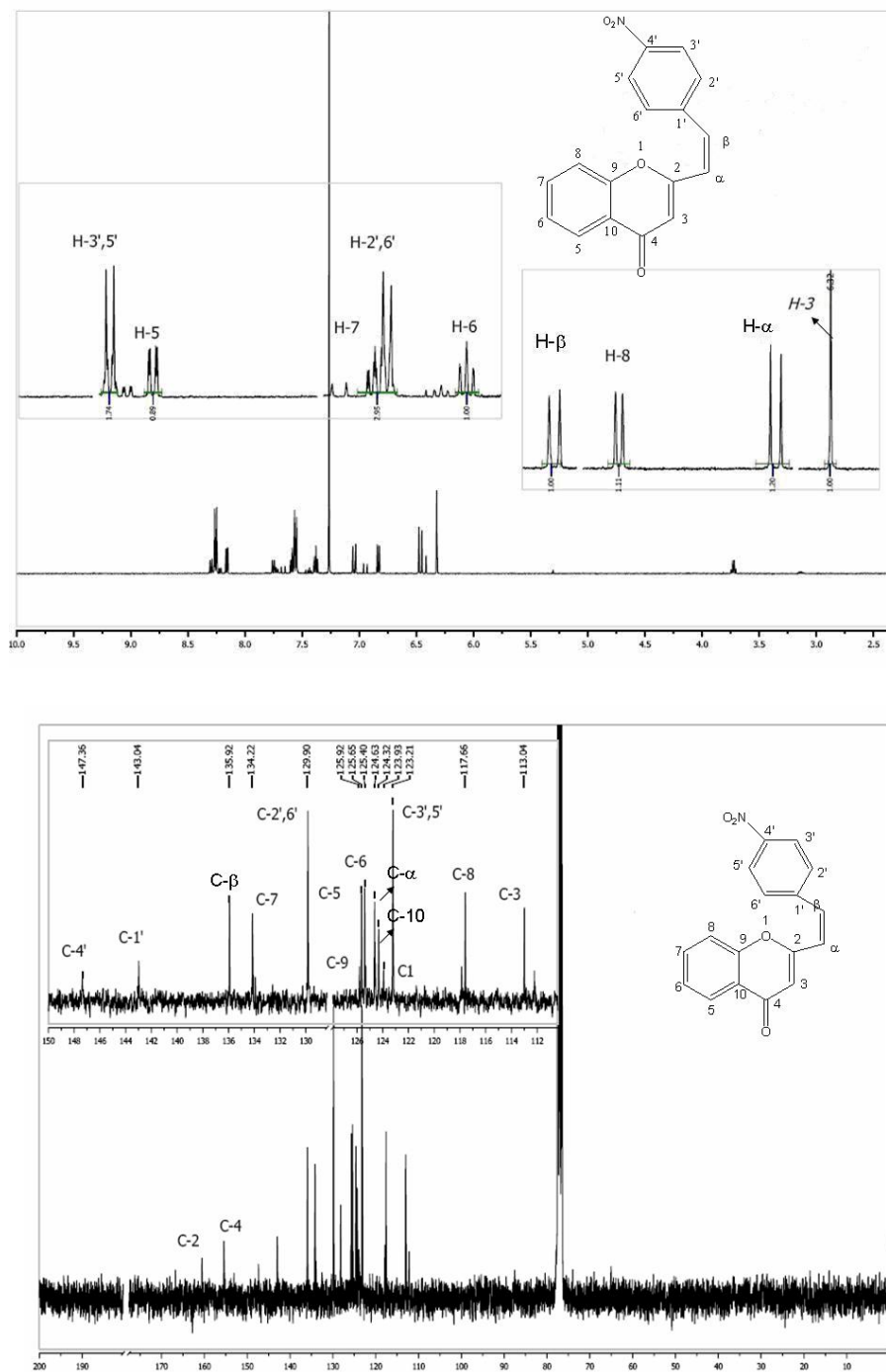


Figura 78—Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da (Z)-4'-nitro-2-estirilcromona **196f**

. Espectros bidimensionais de RMN ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) de HSQC e HMBC de
(*Z*)-4'-nitro-estirilcromona **196f**

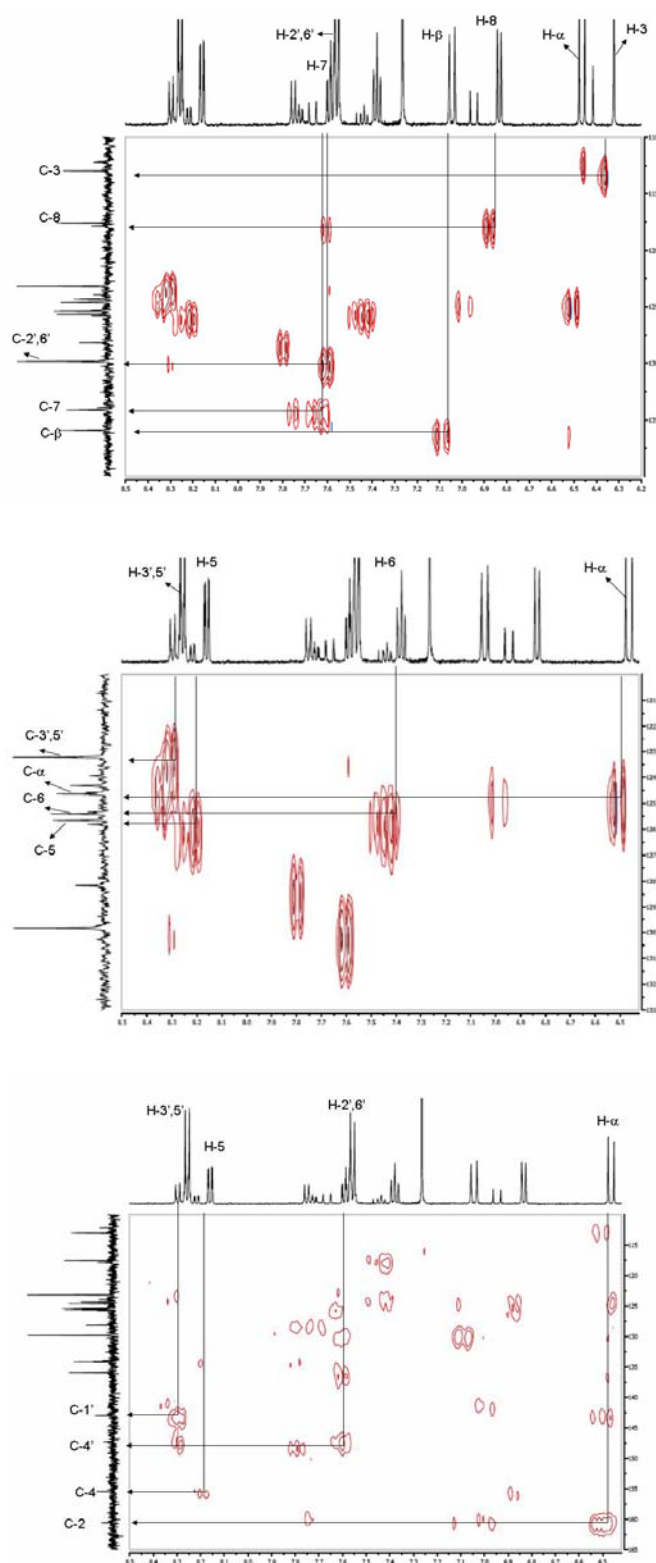


Figura 79 – Espectro de HSQC e HMBC da (*Z*)-4'-nitro-2-estirilcromona **196f**

. Espectros de RMN de ^1H de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

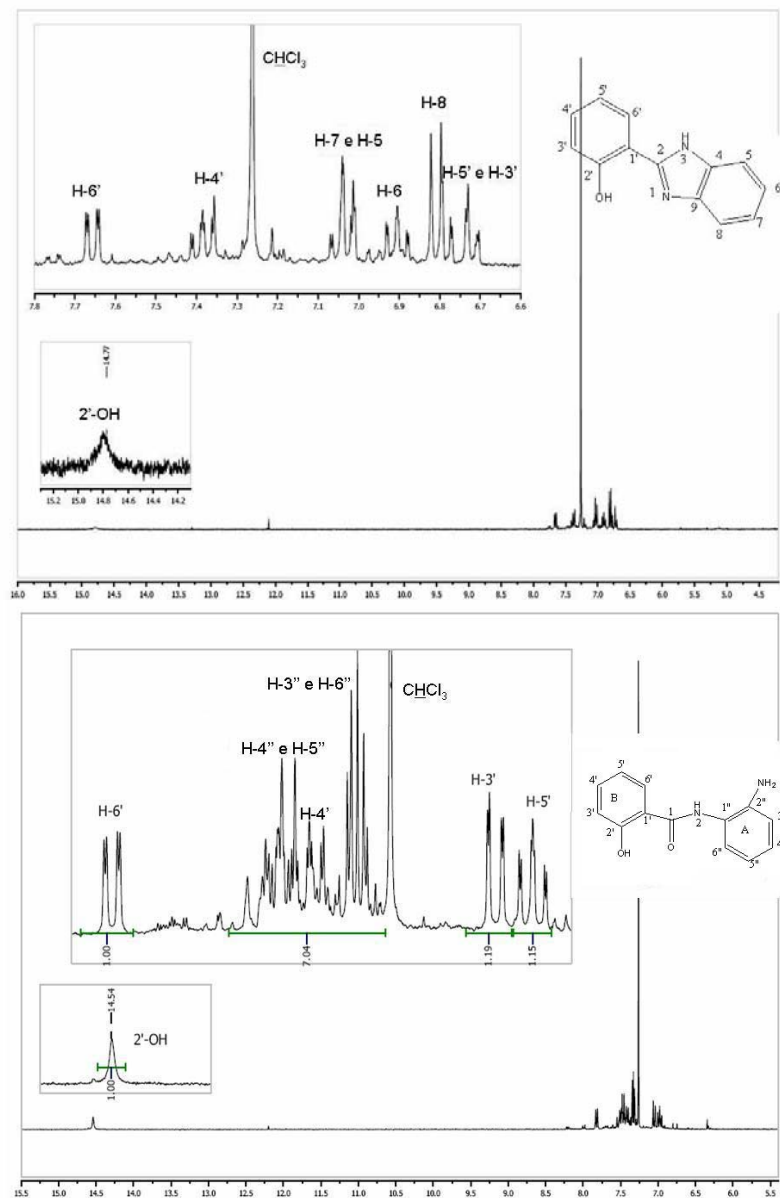


Figura 80-Espectros de RMN de ^1H de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

. Espectros de RMN de ^{13}C de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

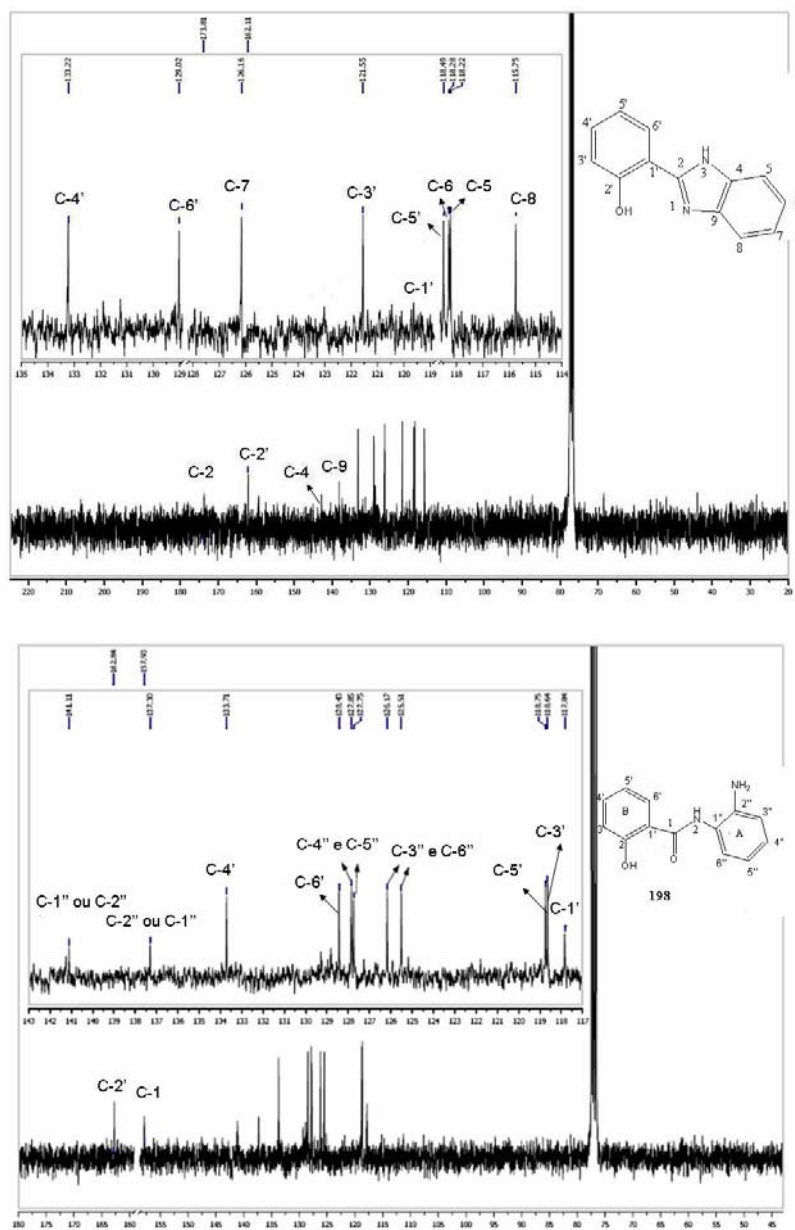


Figura 81-Espectros de RMN de ^{13}C de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

. Espectros bidimensionais de RMN ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) de HSQC e de HMBC de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

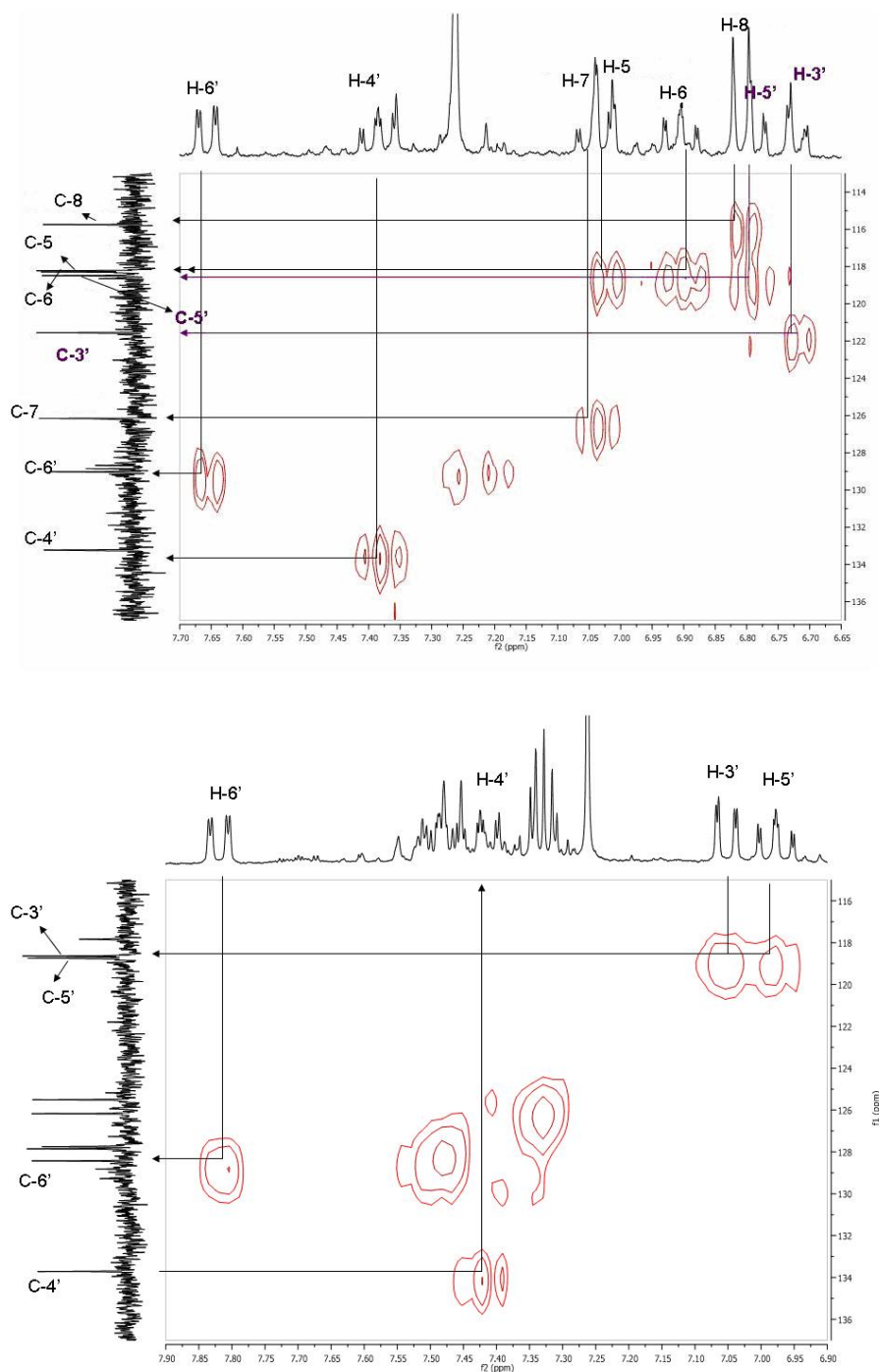


Figura 82 — Espectros de HSQC de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

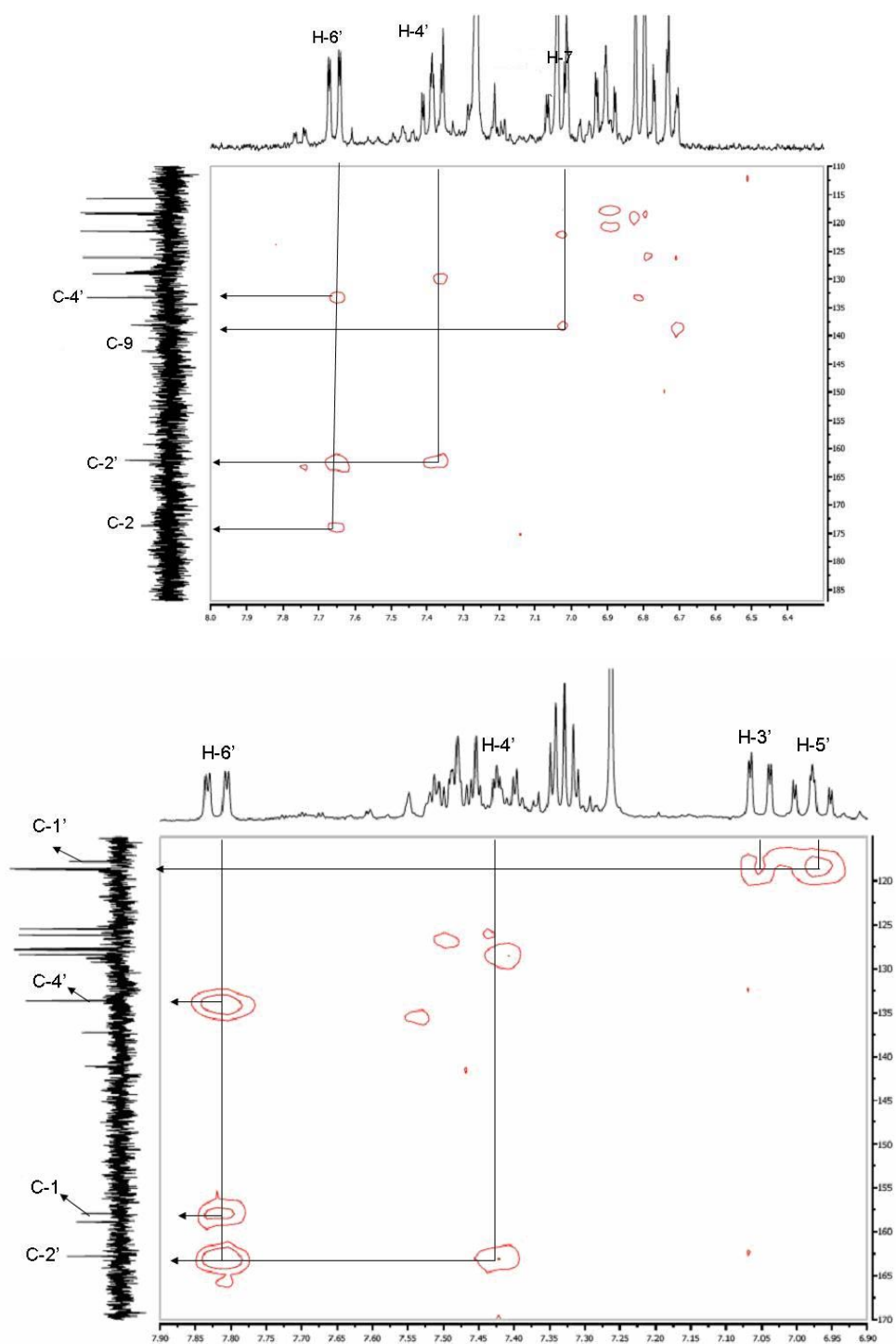


Figura 83– Espectros de HMBC de 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e de *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

ANEXO 3-Espectros de massa

. Espectros de massa de electrospray e de impacto electrónico de alta resolução da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina 193b

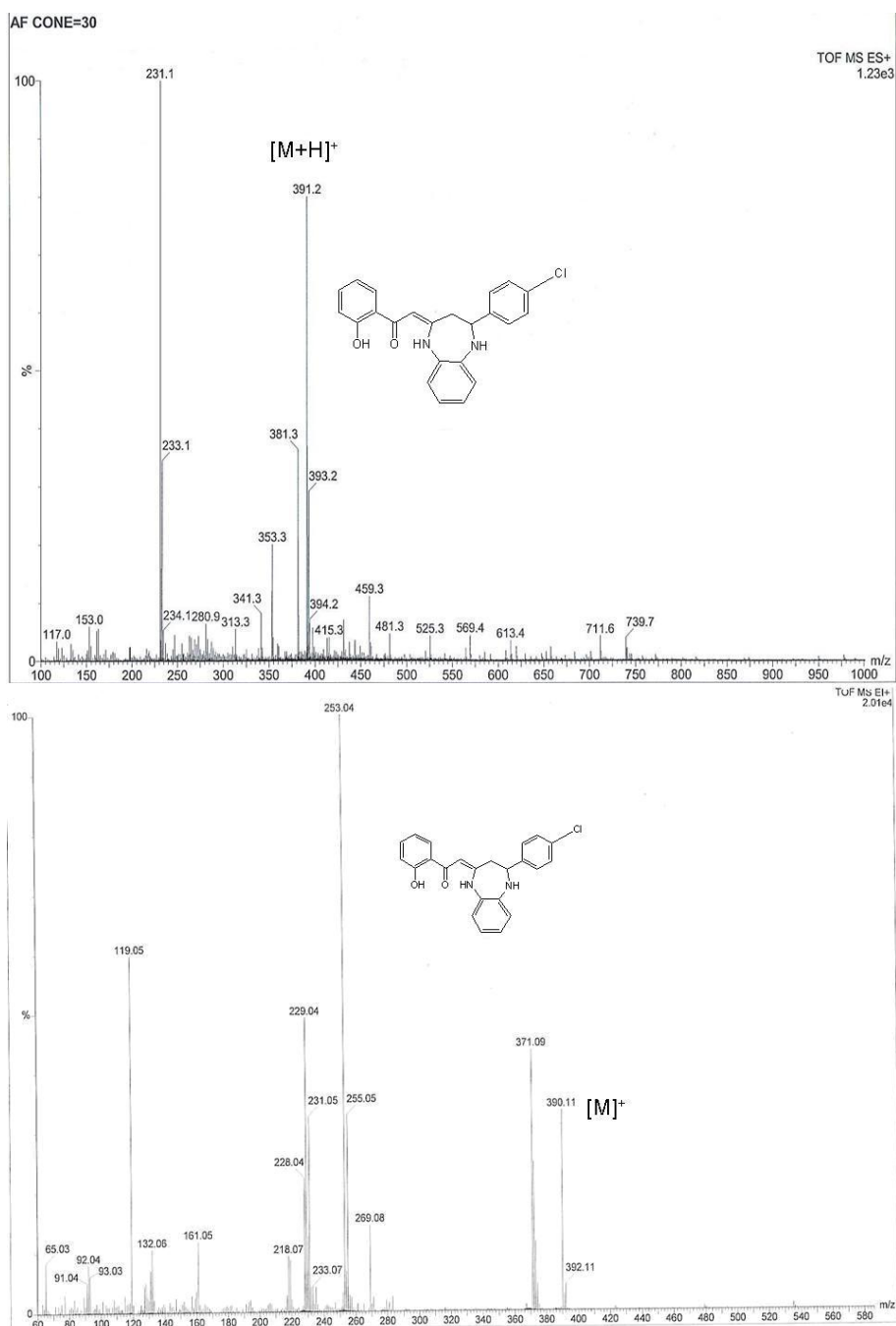


Figura 84-Espectro de massa de electrospray e de impacto electrónico de alta resolução da 4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxifeniletildenona)-3,4-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo[*b*][1,5]-diazepina 193b

. Espectro de massa de Electrospray da 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina **194b**

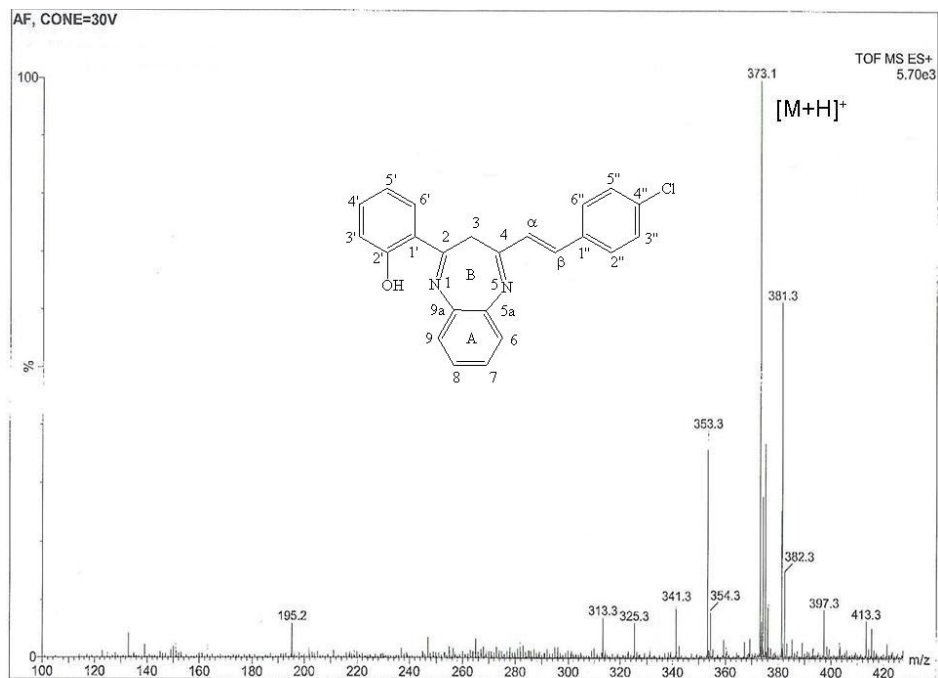


Figura 85 -Espectro de massa de electrospray da 4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-3H-benzo [b][1,5]-diazepina **194b**

. Espectro de massa de Electrospray da 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-5H-benzo [b][1,5]-diazepina **195b**

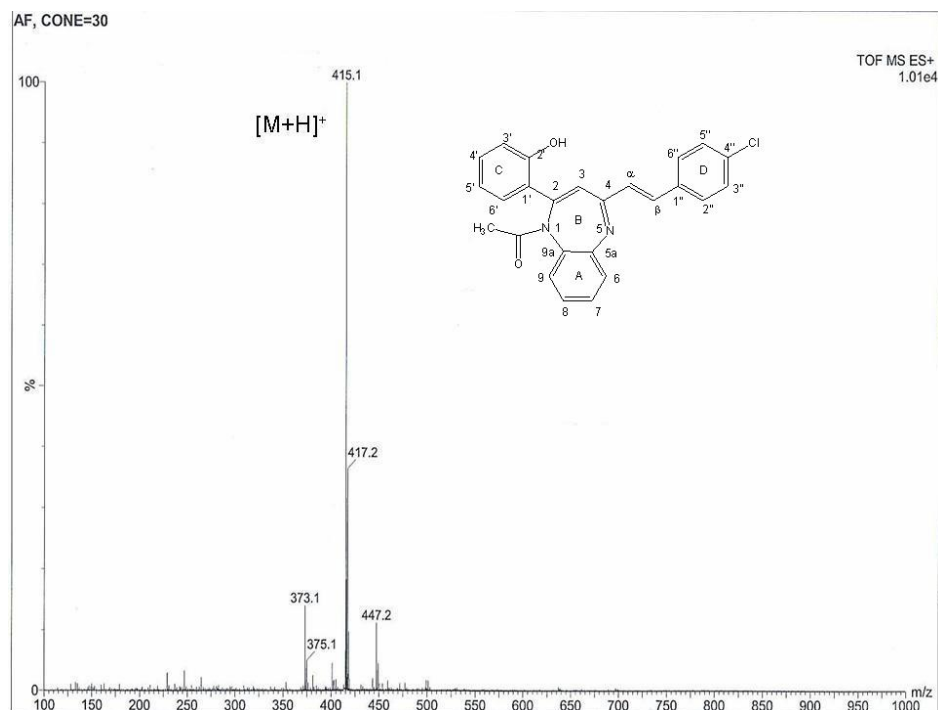


Figura 86 -Espectro de massa de electrospray da 1-acetil-4-(4-cloroestiril)-2-(2-hidroxifenil)-5H-benzo [b][1,5]- diazepina **195b**

Considerou-se necessário, apenas apresentar os espectros de massa para as 1,5-benzodiazepinas *para*-cloro substituídas, tendo em conta que os espectros de massa apenas serviram para confirmar a massa molecular dos compostos sintetizados. Os restantes substituintes são confirmados por comparação dos respectivos espectros de RMN de ¹H de cada um, com os espectros de RMN de ¹H das 1,5-benzodiazepinas *para*-cloro substituídas, que servem de padrão.

. Espectros de massa de Electrospray da (2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197** e da *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**

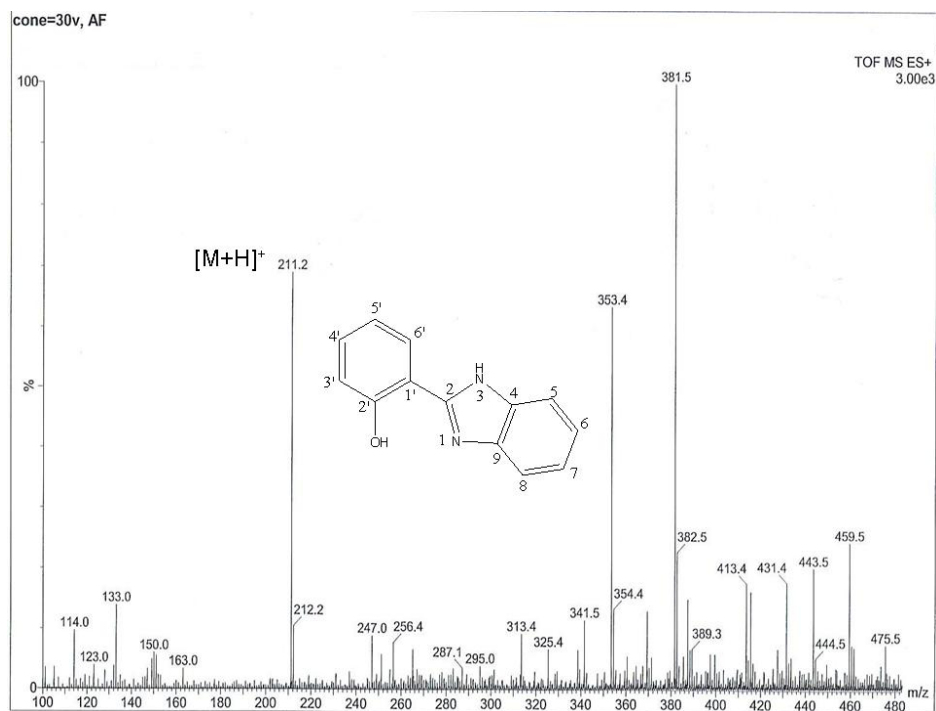


Figura 87-Espectro de massa de electrospray do 2-(2-hidroxifenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol **197**

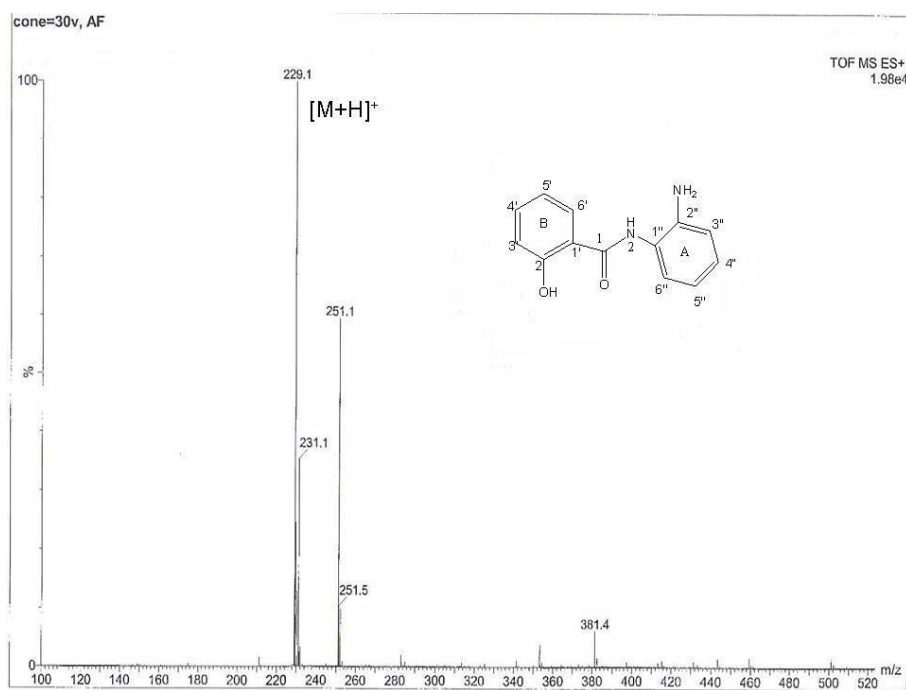


Figura 88-Espectro de massa de electrospray do *N*-(2-aminofenil)-2-hidroxibenzamida **198**