

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA  
Programa de Pós-Graduação em Química**



**O PIRIDOXAL COMO PRECURSOR DE  
INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS PROTEGIDOS E  
HALOGENADOS, POTENCIAIS BLOCOS DE  
CONSTRUÇÃO DE DIVERSIDADE MOLECULAR**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Thalita O. Daher**

**Dourados – MS, Brasil  
2021**

**O PIRIDOXAL COMO PRECURSOR DE  
INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS PROTEGIDOS E  
HALOGENADOS, POTENCIAIS BLOCOS DE  
CONSTRUÇÃO DE DIVERSIDADE MOLECULAR**

**Thalita O. Daher**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Grande Dourados, como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química**.

**Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti**

**Dourados – MS, Brasil  
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

D129p Daher, Thalita Ocampos  
O PIRIDOXAL COMO PRECURSOR DE INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS PROTEGIDOS  
E HALOGENADOS, POTENCIAIS BLOCOS DE CONSTRUÇÃO DE DIVERSIDADE  
MOLECULAR [recurso eletrônico] / Thalita Ocampos Daher. -- 2021.  
Arquivo em formato pdf.  
  
Orientador: Lucas Pizzuti.  
Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2021.  
Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:  
<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>  
  
1. Vitamina B6. 2. Piridoxal. 3. Modificações-estruturais. I. Pizzuti, Lucas. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA / FACET

### Termo de Aprovação

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: **"O piridoxal como precursor de intermediários sintéticos protegidos e halogenados, potenciais blocos de construção de diversidade molecular"**, de autoria de **Thalita Ocampos Daher**, apresentada ao Programa de Mestrado em Química da Universidade Federal da Grande Dourados.

---

Prof. Dr. Lucas Pizzuti (Orientador-UFGD)  
Presidente da Banca Examinadora

---

Profa. Dra. Cristiane Storck Schwalm  
Membro Examinador (UFGD)

---

Prof. Dr. Euclésio Simionatto  
Membro Examinador (UEMS)

Dourados/MS, 15 de abril de 2021

*Dedico este trabalho a Deus,  
e aos meus pais  
Rosilane e Luiz Cláudio.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por Ele nunca ter me deixado; ter me sustentado e ter colocado em minha vida todas as pessoas excepcionais que seguem neste agradecimento.

A toda minha família, em especial meus pais, Luiz Claudio Gonçalves Daher e Rosilane Ocampos Dias Daher, minha pequena irmã Maria Heloiza Ocampos Daher e minha vó Antônia Ocampos Dias, por me apoiarem em todos os momentos e decisões.

Agradeço aos meus amigos da graduação e da vida toda Alisson Luiz Soares, Eveliny Valenzuela e Poliana Silva.

Aos meus amigos Yasmin Lima, Gabriel Chamorro e Muriel Rodrigues, pela amizade, companheirismo e por partilhar os momentos mais divertidos e incríveis no meio de todo o percurso.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Lucas Pizzuti, pelos dois anos de ensinamentos.

Aos meus amigos do grupo LSCM, por todo companheirismo, amizade e pelos momentos compartilhados: Douglas Bughi, Guilherme Paveglio, Mariana Munin, Clara Amorim, Yara Marchioro, Laís Calheiros e Izamara Casadia. A todos os meus amigos do PPGQ–UFGD ainda que de outros grupos de pesquisa.

A professora Dra. Cristiane Schwalm por contribuir de diversas formas com este trabalho. Ao professor Dr. Euclésio Simionatto por aceitar fazer parte da banca avaliadora.

*Porque dele, e por ele, e para ele  
são todas as coisas;  
glória, pois, a ele eternamente.  
Amém.  
Romanos 11:36 (grifo meu)*

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal da Grande Dourados

### **O PIRIDOXAL COMO PRECURSOR DE INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS PROTEGIDOS E HALOGENADOS, POTENCIAIS BLOCOS DE CONSTRUÇÃO DE DIVERSIDADE MOLECULAR**

Autora: Thalita O. Daher  
Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

A reatividade do piridoxal (PL), piridoxina (PN) e de uma fuopiridina (derivada do piridoxal) frente a reações de iodação foi estudada, visando a obtenção de derivados da vitamina B6 que possam ser usados como substratos em reações de acoplamento cruzado. Esses substratos iodados no carbono C6 do anel da piridina foram obtidos com rendimentos que variaram de 25–73%, sendo PL e fuopiridina iodados compostos inéditos na literatura. Com o objetivo de obter precursores de compostos heterocíclicos derivados da vitamina B6, foi realizado um estudo para obtenção de chalconas por meio de reação de condensação Claisen–Schmidt envolvendo o PL. Para tanto, foi realizado diversos testes para proteção do grupo hidroximetil do PL, com o intuito de impedir uma possível adição de *oxa*-Michael que estaria levando a formação de fuopiridinas em detrimento das chalconas. As tentativas de proteção do grupo hidroximetil com MsCl, TsCl e Ac<sub>2</sub>O em diferentes condições, levaram a produtos monoprotetidos e diprotetidos na forma de hemiacetal cíclico inéditos na literatura. Reações envolvendo o grupo hidroximetila do PL com o grupo TMSCl levaram a recuperação de parte dos substratos utilizados na reação e a formação de produtos e/ou subprodutos não identificados. Proteção com TBDMSCl a partir de metodologia adaptada da literatura, utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente, imidazol como base e excesso de 3 equivalentes do agente protetor, levou ao PL monoprotetido no grupo hidroximetil com 66% de rendimento. Uma série de 11 chalconas inéditas foi então obtida a partir da reação deste com diferentes cetonas. A reação foi realizada em meio básico (NaOH) tendo EtOH como solvente a temperatura ambiente e os rendimentos variaram de 53–76%. Todos os compostos foram caracterizados por EMAR, IV e RMN.

**Palavras-chave:** Vitamina B6; Piridoxal; Piridoxil-chalconas.

## ABSTRACT

Master Course Dissertation  
Graduate Program in Chemistry  
Federal University of Grande Dourados

### **PYRIDOXAL AS A PRECURSOR OF PROTECTED AND HALOGENATED SYNTHETIC INTERMEDIATES, POTENTIAL BUILDING BLOCKS OF MOLECULAR DIVERSITY**

Author: Thalita O. Daher  
Adviser: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

The reactivity of pyridoxal (PL), pyridoxine (PN) and a furopyridine obtained from pyridoxal against iodination reactions was studied, aiming to obtain vitamin B6 derivatives that can be used as substrates in cross-coupling reactions. The iodination occurred at the C6 carbon of the pyridine ring, and the iodinated derivatives were obtained with yields ranging from 25–73%. The iodinated PL and furopyridine are both novel compounds. In order to obtain precursors of heterocyclic compounds derived from vitamin B6, the work also aimed to obtain chalcones by the Claisen–Schmidt condensation reaction of PL and methylketones. Accordingly, several tests were carried out to protect the PL hydroxymethyl group to prevent the previously reported oxa–Michael addition that would leave to the formation of furopyridines in detriment of chalcones. Attempts to protect the hydroxymethyl group with MsCl, TsCl and Ac<sub>2</sub>O under several conditions have led to monoprotected and diprotected products in the form of cyclic hemiacetal that are unprecedented in the literature. Reactions involving the hydroxymethyl group of PL with the TMSCl group led to the recovery of part of the substrates used in the reaction and the formation of unidentified products and/or by-products. Protection with TBDMSCl from a methodology adapted from the literature, using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as solvent, imidazole as base, and 3 equivalents of the protection agent led to the selective protection of the hydroxymethyl group in 66% yield. A series of 11 new chalcones was then obtained from the reaction of the protected PL with different ketones. The reaction was carried out in basic medium (NaOH) with EtOH as solvent at room temperature and yields ranged from 53–76%. All compounds were characterized by EMAR, IR and RMN.

**Keywords:** Vitamin B6; Pyridoxal; Pyridoxyl-chalcones.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representação das estruturas dos componentes da vitamina B6. <sup>1,2</sup> .....	13
<b>Figura 2.</b> Representação resumida do metabolismo da vitamina B6. <sup>10</sup> .....	14
<b>Figura 3.</b> Representação da estrutura geral das chalconas. <sup>44,45</sup> .....	49
<b>Figura 4.</b> Representação de alguns exemplos de chalconas naturais e suas bioatividades. <sup>46</sup> .....	50
<b>Figura 5.</b> Representação de chalconas aprovadas para uso clínico. <sup>45</sup> .....	51
<b>Figura 6.</b> Representação de obtenção de chalconas por meio de condensação de Claisen-Schmidt. ....	51
<b>Figura 7.</b> Espectro no IV do piridoxal iodado <b>16</b> , obtido em KBr. ....	68
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do piridoxal iodado <b>16</b> , obtido em DMSO-d <sub>6</sub> . ....	69
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do piridoxal iodado <b>16</b> , obtido em DMSO- d <sub>6</sub> . ....	70
<b>Figura 10.</b> DEPT 135 do piridoxal iodado <b>16</b> , obtido em DMSO-d <sub>6</sub> . ....	70
<b>Figura 11.</b> Espectro de massas (EMAR) para piridoxal iodado <b>16</b> . ....	71
<b>Figura 12.</b> Espectro no IV da piridoxina iodada <b>17</b> , obtido em KBr. ....	72
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da piridoxina iodada <b>17</b> , obtido em DMSO-d <sub>6</sub> . ....	73
<b>Figura 14.</b> Espectro de <sup>13</sup> C RMN da piridoxina iodada <b>17</b> , obtido em DMSO- d <sub>6</sub> . ....	74
<b>Figura 15.</b> DEPT 135 da piridoxina iodada <b>17</b> , obtido em DMSO- d <sub>6</sub> . ....	74
<b>Figura 16.</b> Espectro de massas (EMAR) para piridoxina iodada <b>17</b> . ....	75
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da furopiridina iodada <b>18</b> , obtido em DMSO- d <sub>6</sub> . ....	77
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para furopiridina <b>15</b> , obtido em DMSO- d <sub>6</sub> . ....	77
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do piridoxal monomesilado na forma de hemiacetal cíclico <b>21</b> , obtido em CDCl <sub>3</sub> . ....	85
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do piridoxal monomesilado na forma de hemiacetal cíclico <b>21</b> , obtido em CDCl <sub>3</sub> . ....	86
<b>Figura 21.</b> DEPT 135 do piridoxal monomesilado na forma de hemiacetal cíclico <b>21</b> , obtido em CDCl <sub>3</sub> . ....	86
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do piridoxal acetilado na forma de hemiacetal cíclico <b>25</b> , obtido em CDCl <sub>3</sub> . ....	87
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do piridoxal acetilado na forma de hemiacetal cíclico <b>25</b> , obtido em CDCl <sub>3</sub> . ....	88
<b>Figura 24.</b> Espectro no IV do piridoxal monoprottegido com TBDMS <b>16</b> , obtido em KBr. ....	94
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do piridoxal monoprottegido com TBDMS <b>19</b> , obtido em DMSO- d <sub>6</sub> . ....	95
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do piridoxal monoprottegido com TBDMS <b>19</b> , obtido em DMSO- d <sub>6</sub> . ....	96
<b>Figura 27.</b> DEPT 135 do piridoxal monoprottegido com TBDMS <b>19</b> , obtido em DMSO-d <sub>6</sub> . ...	96
<b>Figura 28.</b> Espectro no IV do piridoxal monoprottegido com TBDMS <b>16</b> , obtido em KBr. ....	101
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da piridoxilchalcona <b>20b</b> , obtido em CDCl <sub>3</sub> . ....	102
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da piridoxilchalcona <b>20b</b> , obtido em CDCl <sub>3</sub> . ....	103
<b>Figura 31.</b> DEPT 135 da piridoxilchalcona <b>20b</b> , obtido em CDCl <sub>3</sub> . ....	103
<b>Figura 32.</b> Espectro de massas (EMAR) para piridoxilchalcona <b>20b</b> . ....	104

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	acetil
Bn	benzil
Bu	butil
Bz	benzoil
CI <sub>50</sub>	concentração inibitória média
CIM	concentração inibitória mínima
CO	catecol oxidase
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilpiridin-4-amina
DMF	dimetilformamida
DNA	ácido desoxirribonucleico
EMAR	espectrometria de massas de alta resolução
Et	etil
HIV	vírus de imunodeficiência humana
<i>i</i> Pr	isopropil
IV	espectroscopia no infravermelho
MBT	6-metil-1,3-benzotiazol-2-il
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
Me	metil
MOMCl	éter clorometilmetílico
Ms	mesila
MW	micro-ondas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NBT	<i>nitroblue tetrazolium</i>
NCp	nucleocapsídeo
NF-κB	Fator Nuclear KB
p.f.	ponto de fusão
p7	proteína 7
Ph	fenil
PM	peneira molecular
Pr	propil
PTP1B	enzima tirosina fosfatase 1B
py	piridina
RMN	ressonância magnética nuclear
RNA	ácido ribonucleico
SOD	superóxido dismutase
TBAF	tetra- <i>n</i> -butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anidrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLRs	receptores do tipo <i>Toll like</i>
TMBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TMS	trimetilsililo
Tol	toluil
Ts	tosila

## SUMÁRIO

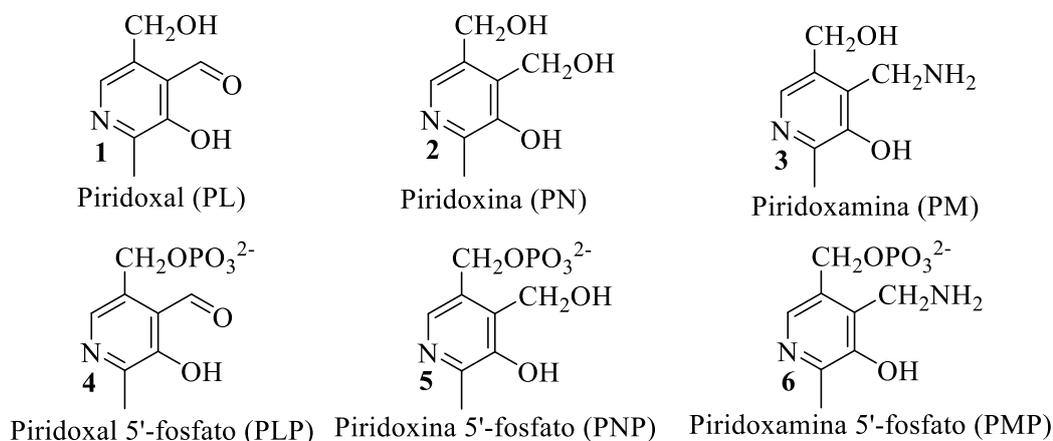
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
2.1	<i>Objetivos gerais</i>	18
2.2	<i>Objetivos específicos</i>	18
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>19</b>
3.1	<i>Modificações no piridoxal</i>	19
3.2	<i>Modificações na piridoxina</i>	35
3.3	<i>Halogenação de piridinas</i>	45
3.4	<i>Chalconas</i>	49
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>54</b>
4.1	<i>Materiais e reagentes</i>	54
4.2	<i>Métodos de Instrumentação</i>	55
4.2.1	Ponto de Fusão	55
4.2.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	56
4.3	<i>Procedimento Experimental</i>	57
4.3.1	Iodação do piridoxal (16)	57
4.3.2	Iodação da piridoxina (17)	57
4.3.3	Fuopiridina (15)	58
4.3.4	Iodação da fuopiridina (18)	59
4.3.5	Piridoxal monoprottegido com TBDMS (19)	60
4.3.6	Piridoxal protegido na forma de hemiacetal cíclico (21-25)	59
4.3.7	Piridoxilchalconas (20a-k)	61
<b>5</b>	<b>APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b>	<b>66</b>
5.1	<i>Piridoxal, piridoxina e fuopiridina como bloco construtor para reações de acoplamento cruzado</i>	66
5.1.1	Iodação do piridoxal e da piridoxina	66
5.1.2	Espectros de RMN do piridoxal iodado	68
5.1.3	Espectros de RMN da piridoxina iodada	72
5.1.4	Iodação da fuopiridina	75
5.1.5	Espectros de RMN da fuopiridina e da fuopiridina iodada	76
5.1.6	Mecanismo proposto para as iodações	77
5.2	<i>Piridoxal como bloco construtor para síntese de compostos heterocíclicos</i>	78
5.2.1	Obtenção do piridoxal com grupo hidroximetila protegido	78
5.2.2	Espectros de RMN para piridoxal monoprottegido com TBDMS	94
5.2.3	Mecanismo proposto para obtenção do piridoxal protegido com TBDMS	97
5.2.4	Obtenção do piridoxal protegido na forma de hemiacetal cíclico	81
5.2.5	Espectros de RMN para piridoxal protegido na forma de hemiacetal cíclico	84

5.2.6 Mecanismo proposto para obtenção do piridoxal mesilado e tosilado na forma de hemicetal cíclico .....	88
5.2.7 Mecanismo proposto para obtenção do piridoxal acetilado na forma de hemicetal cíclico .....	90
5.2.8 Síntese de piridoxilchalconas .....	97
5.2.9 Espectros de RMN para piridoxilchalcona .....	101
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>105</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>107</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A síntese e a modificação de moléculas como piridoxal tem atraído atenção de diversos pesquisadores, devido principalmente ao fato desse fazer parte dos seis compostos quimicamente semelhantes que compõem a vitamina B6, a saber, piridoxal (PL) (1), piridoxina (PN) (2) e piridoxamina (PM) (3) e seus derivados fosforilados piridoxal 5'-fosfato (PLP) (4), piridoxina 5'-fosfato (PNP) (5) e piridoxamina 5'-fosfato (PMP) (6) (Figura 1).<sup>1-10</sup>

**Figura 1.** Representação das estruturas dos componentes da vitamina B6.<sup>1,2</sup>



Os componentes da vitamina B6 são hidrossolúveis e não podem ser sintetizados pelo organismo humano, estando presente em nossa dieta na forma de piridoxal (1), piridoxina (2) e piridoxamina (3) em diferentes alimentos, como, carnes, legumes, bananas, nozes e cereais. Após absorção passiva no intestino, os principais componentes da vitamina são prontamente interconvertidos metabolicamente no fígado

<sup>1</sup> Ueland, P.M.; Ulvik, A.; Rios-Avila, L.; Midttun, O.; Gregory, J.F., *Annu. Rev. Nutr.*, **2015**, 35, 33–70.

<sup>2</sup> Ueland, P.M.; McCann, A.; Midttun, Ø; Ulvik, A., *Mol. Aspects Med.*, **2017**, 53, 10-27.

<sup>3</sup> Vrolijk, M. F.; Opperhuizen, A.; Jansen, E. H.J.M.; Hageman, G. J.; Bast, A.; Haenen, G. R.M.M.; *Toxicol. In Vitro*, **2017**, 44, 206–212.

<sup>4</sup> Higdon, J. Vitamin B6. Oregon State University, 2014. Disponível em <<https://pi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-B6>>. Acesso em: 04/01/21.

<sup>5</sup> Eliot, A.C.; Kirsch, J.F., *Annu. Rev. Biochem.*, **2004**, 73, 383–415.

<sup>6</sup> Zhuravel, I. O.; Kovalenko, S. S.; Silin, O. V.; Kovalenko, S. M., *Heterocycl. Commun.*, **2006**, 12, 477-480.

<sup>7</sup> Sosnovskikh, V. Y.; Korotaev, V. Y.; Barkov, A. Y.; Sokovnina, A. A.; Kodess, M. I., *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 141, 58–63.

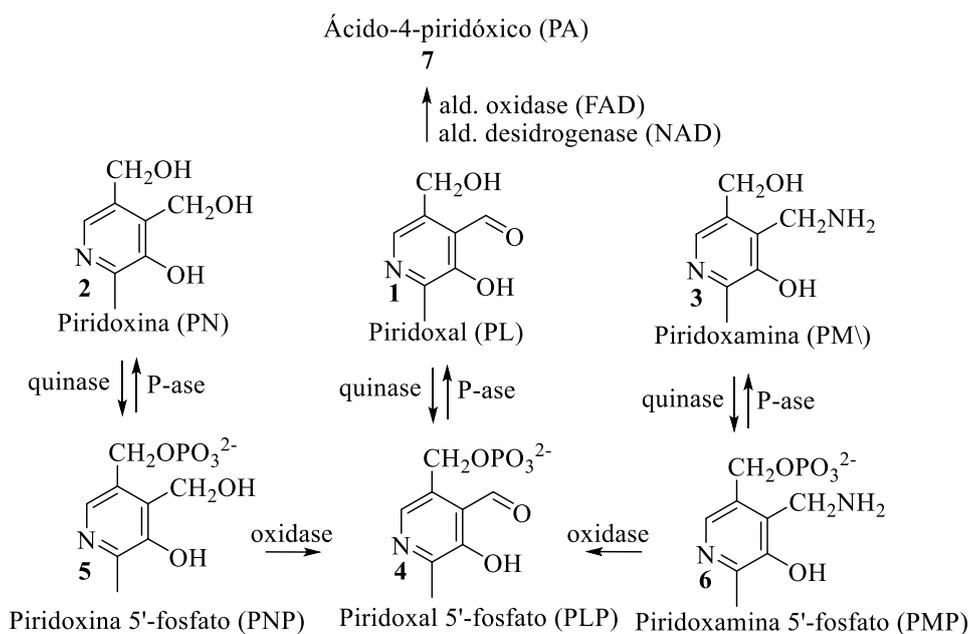
<sup>8</sup> Percudani R.; Peracchi A., *BMC Bioinformatic*, **2009**, 10, 1-8.

<sup>9</sup> Amadasi, A.; Bertoldi, M.; Contestabile, R.; Bettati, S.; Cellini, B.; Salvo, M. L.; Borri-Voltattorni, C.; Bossa, F.; Mozzarelli, A., *Curr. Med. Chem.*, **2007**, 14, 1291-1324.

<sup>10</sup> Combs, G. F.; McClung, J. P., *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*: 5 ed. San Diego: Elsevier, 2008.

com o auxílio de diferentes enzimas, através de fosforilação/desfosforilação, oxidação/redução e aminação/desaminação, chegando na sua forma ativa, o piridoxal 5'-fosfato (4) (**Figura 2**).<sup>1,2,8</sup> O PLP é então exportado do fígado para a corrente sanguínea e a PLP extracelular é desfosforilada em piridoxal (1) e em seguida no ácido-4-piridóxico (7), que é então liberado do organismo.<sup>1-2</sup>

**Figura 2.** Representação resumida do metabolismo da vitamina B6.<sup>10</sup>

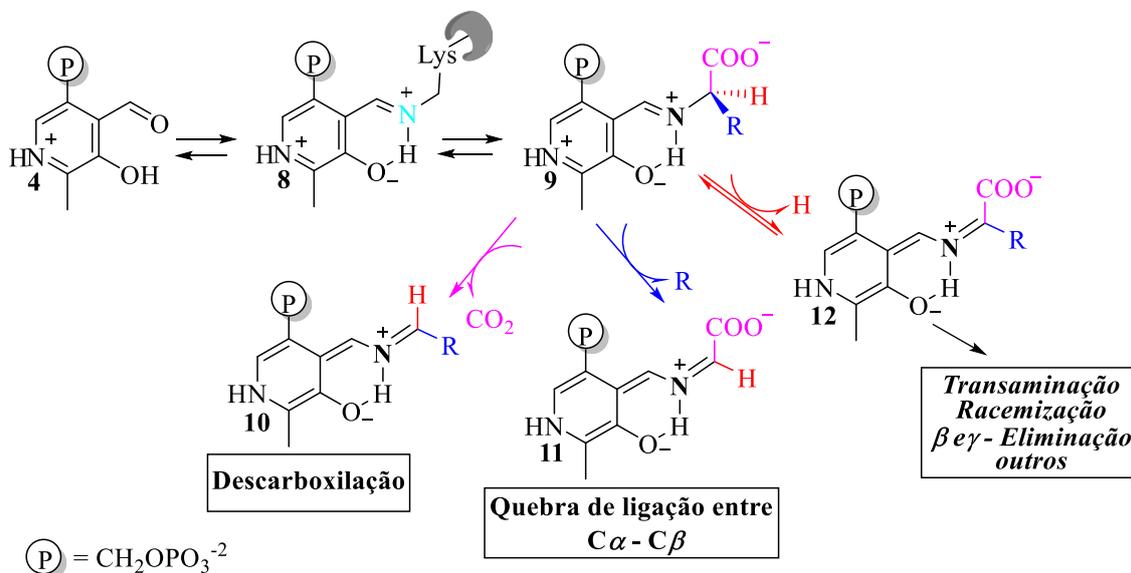


**quinase** - piridoxal quinase, **oxidase** - piridoxamina-fosfato oxidase, **P-ase** - piridoxal 5'-fosfato sintase, **ald. oxidase** - aldeído oxidase, **ald. desidrogenase** - aldeído desidrogenase

O PLP (4), forma ativa da vitamina B6, atua como cofator, auxiliando mais de 100 enzimas a reger mais de 140 funções catalíticas diferentes envolvendo processos biológicos essenciais. A maior parte dessas enzimas estão correlacionadas a vias bioquímicas que englobam amino compostos – essencialmente aminoácidos. As reações de transformações de aminoácidos catalisadas por enzimas dependentes de PLP mais comuns são descarboxilação, quebra de ligação C $\alpha$ —C $\beta$ , transaminações, racemizações e  $\beta$  e  $\gamma$ -eliminação. Nessas reações, o grupo aldeído do PLP (4) forma uma base de Schiff (uma imina denominada aldimina interna) com a enzima (resíduo de lisina) (8), **Esquema 1**, o nitrogênio da imina do aminoácido substitui então o nitrogênio da imina da enzima em uma transaminação (9). A ligação de hidrogênio formada, entre o substituinte –OH do PLP e a imina, juntamente com o anel protonado da piridina atuam como um dissipador de elétrons e estabilizam a carga negativa. Dependendo da enzima e da ligação do C $\alpha$  que é quebrada ocorre então um dos seguintes tipos de reação: i) a

descarboxilação quebra a ligação que une o grupo carboxila ao  $C\alpha$  (**10**); *ii*) a quebra de ligação  $C\alpha-C\beta$  rompe a ligação que une o grupo R ao  $C\alpha$  (**11**); *iii*) a remoção do hidrogênio  $\alpha$  gera intermediários para transaminação, racemização e  $\beta$  e  $\gamma$ -eliminação (**12**) (Esquema 1).<sup>1,2,4,5,11,12,8</sup>

**Esquema 1.**



Pesquisas envolvendo componentes da vitamina B6 e seus derivados, obtidos por modificação estrutural ou via síntese, têm mostrado um foco mais recente em certas vias dependentes de PLP como alvos potenciais para o desenvolvimento de drogas por essas estarem ligadas a processos patológicos.<sup>12</sup> O desenvolvimento dessas drogas ocorre por meio do estudo da estrutura da enzima, o mecanismo catalítico, o mecanismo de inativação enzimática ou modulação por drogas semelhantes ao substrato ou estado de transição, visando aumentar a especificidade e diminuir os efeitos colaterais. Enzimas dependentes de PLP para as quais já existem medicamentos incluem alanina racemase (agentes antibacterianos), serina hidroximetiltransferase (malária, tumores), ornitina descarboxilase (doença do sono africana), GABA aminotransferase (epilepsia), DOPA descarboxilase (Parkinson) e amino de cadeia ramificada aminotransferase ácida (patologias de equilíbrio de GABA/glutamato).<sup>5,8,9</sup>

<sup>11</sup> Hoegl, A.; Nodwell, M. B.; Kirsch, V. C.; Bach, N. C.; Pfanzelt, M.; Stahl, M.; Schneider, S.; Sieber, S.A., *Nat. Chem.*, **2018**, 10, 1234–1245.

<sup>12</sup> BRUICE, Paula Yurkanis. Química orgânica. 4.ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2010. v.2.

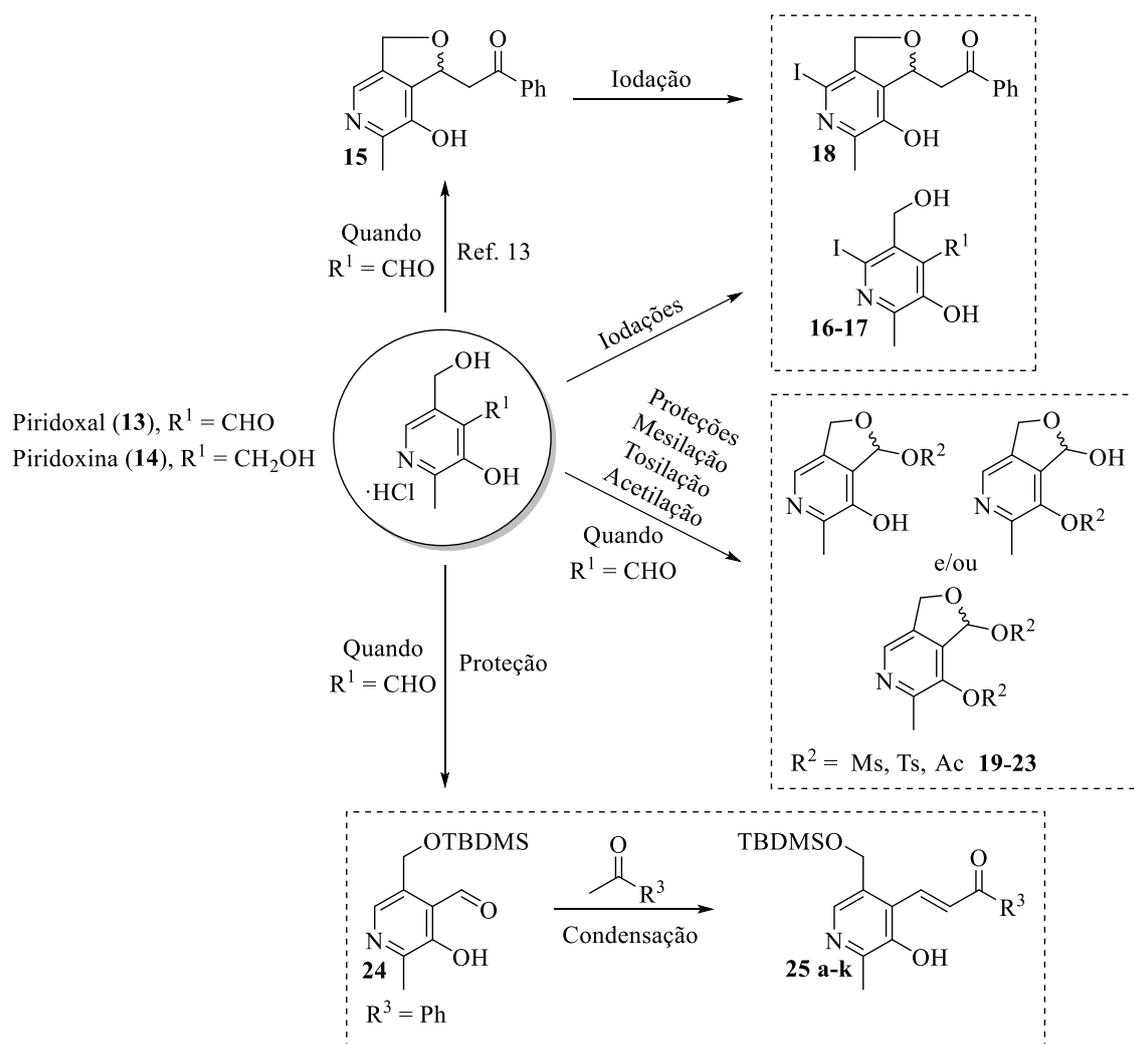
Mesmo diante da grande importância desses compostos, abordagens sintéticas para modificações estruturais dos componentes da vitamina B6 não são abundantes, mas têm atraído atenção de diversos químicos orgânicos. A revisão da literatura do presente trabalho abordará importantes contribuições de estudos que visaram obter derivados sintéticos a partir do piridoxal (**1**) e da piridoxina (**2**), dois dos componentes da vitamina B6 disponíveis comercialmente a menor custo. Dessa maneira, o desenvolvimento de rotas sintéticas convenientes e versáteis para modificações desses compostos nos motivou a estudar diferentes metodologias para modificação do piridoxal (**1**), piridoxina (**2**) e de uma furopiridina (**15**) derivada do piridoxal,<sup>13</sup> visando a obtenção de interessantes blocos construtores e compreendera reatividade destes compostos frente a diferentes tipos de reações orgânicas para gerar uma gama de novas moléculas com potencial aplicação tecnológica.

Primeiramente, será discutida a reatividade dos cloridratos de piridoxal (PL·HCl) (**13**) e piridoxina (PN·HCl) (**14**) e da furopiridina derivada do piridoxal (**15**), frente a iodação na posição C6 do anel da piridina (**16–18**). Em seguida, será relatado um estudo para obtenção de chalconas (**25 a-k**) derivadas do piridoxal, começando com a proteção do grupo hidroximetila do piridoxal. Para isso, foram avaliadas as reações com MsCl (**19–20**), TsCl (**21–22**) e Ac<sub>2</sub>O (**23**) e com os cloretos de TMS e TBDMS (**24**), visando impedir que o oxigênio aja como nucleófilo em uma possível adição de *oxa*-Michael (favorecida pelo sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado da chalcona) após a condensação de Claisen–Schmidt para obtenção do produto de interesse. O **Esquema 2** resume as transformações executadas no presente trabalho.

---

<sup>13</sup> Casadia, I.; Daher, T. O.; Moura, S.; Back, D. F.; Faoro, E.; Schwalm, C. S.; Casagrande, G. A.; Pavoglio, G. C.; Pizzuti, L. *Synthesis* **2021**, 53, 365.

## Esquema 2.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos gerais

Realizar modificações nos componentes da vitamina B6, piridoxal e piridoxina, visando a obtenção de substratos que possam ser usados como precursores em diferentes reações orgânicas, especialmente reações de acoplamento cruzado e obtenção de compostos heterocíclicos.

### 2.2 Objetivos específicos

(i) Piridoxal, piridoxina e furopiridina como bloco construtor para reações de acoplamento cruzado

- Estudar a reatividade do piridoxal, da piridoxina e de uma furopiridina derivada do piridoxal frente a reação de iodação;
- Realizar a iodação no carbono C6 do anel da piridina do piridoxal, da piridoxina e da furopiridina.

(ii) Piridoxal como bloco construtor para síntese de compostos heterocíclicos

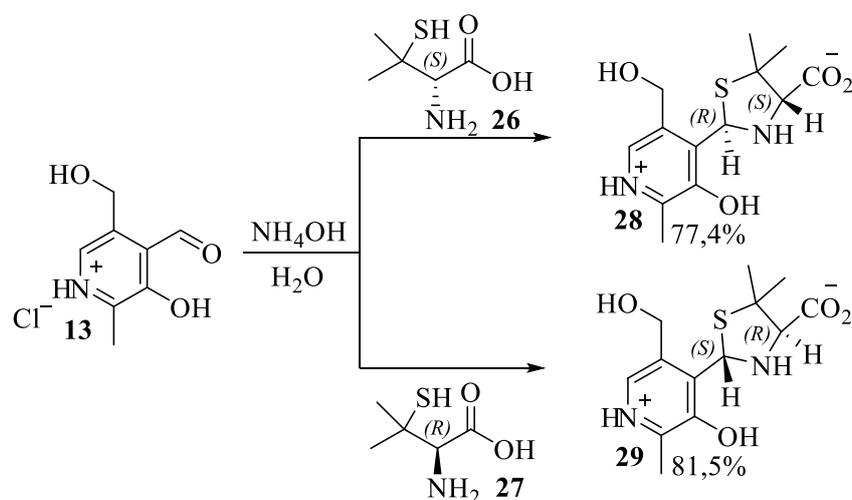
- Estudar a reatividade do piridoxal frente aos grupos MsCl, TsCl e AC<sub>2</sub>O;
- Estudar a reatividade do piridoxal frente aos grupos protetores TMS-Cl e TBDMS-Cl;
- Realizar a proteção do grupo hidroximetila do piridoxal;
- Obter uma série chalconas a partir do piridoxal com o grupo hidroximetila protegido.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Modificações no piridoxal

Pesquisas envolvendo síntese de moléculas tendo piridoxal como precursor, envolvem em muitos casos modificações no aldeído presente na molécula, principalmente por meio de diferentes tipos de reações de condensação. Faggiani e colaboradores prepararam tiazolidinas (**28** e **29**) por meio de reação de condensação entre D-(−) e L-(+)–penicilamina (**26** e **27**) e o cloridrato de piridoxal (**13**), tendo em vista o provável mecanismo de atuação da D–penicilamina (**26**) no tratamento de diversas doenças, através de inativação da enzima envolvida nos processos patológicos por meio da formação de tiazolidinas decorrentes da reação de **26** com a base de Schiff PLP–enzima **8**. Os autores observaram a estereoquímica absoluta na posição C2 do anel das tiazolidinas, porção que se liga ao aldeído, que é um grupo funcional caracterizado como pró-quiral, podendo levar a compostos com configuração *R* ou *S* em uma única etapa de reação. No estado sólido os compostos **28** e **29** apresentaram estruturas idênticas e quiralidade oposta; a L–penicilamina produz o diasterisômero 2*S*, 4*R* e a D–penicilamina produz o diasterisômero 2*R*, 4*S* (sem componentes *S*, *S* e *R*, *R*) (**Esquema 3**). Em solução, espectros de RMN mostraram a presença de ambos os pares de diasterisômeros (2*R*, 4*S* e 2*S*, 4*S*; 2*S*, 4*R* e 2*R*, 4*R*), os autores sugeriram então uma rápida epimerização, em solução neutra ou alcalina, no átomo de carbono da tiazolidina ligado a porção do piridoxal.<sup>14,12</sup>

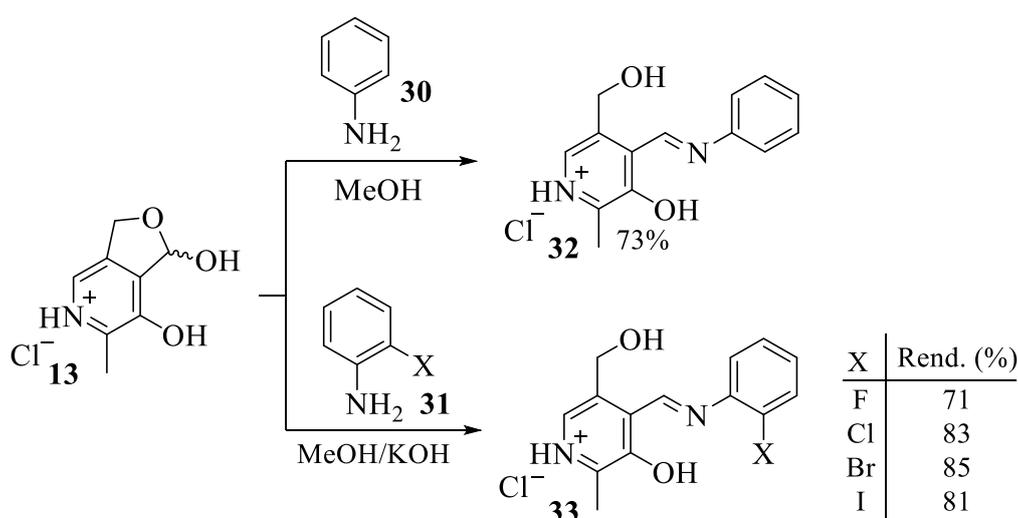
**Esquema 3.**



<sup>14</sup> Faggiani, R.; Howard-Locke, H. E.; Lock, C. J. L.; Orgias, R., *Can. J. Chem.*, **1991**, *69*, 1-7.

Pereira e colaboradores descreveram a obtenção de complexos de cobre (II) com os ligantes bidentados **32** e **33** derivados de piridoxal, obtidos a partir da reação de condensação entre o cloridrato de piridoxal (**13**) e anilina (**30**) ou anilinas *orto*-halogenadas **31** (Esquema 4). Todos os compostos de coordenação apresentaram atividade antioxidante como mimético para superóxido dismutase (SOD) - grupo de enzimas que catalisam a dismutação de radicais superóxido ( $O_2^-$ ) em oxigênio molecular ( $O_2$ ) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), fornecendo defesa celular contra espécies reativas de oxigênio - pelo método de fotorredução *nitroblue tetrazolium* (NBT). O método de fotorredução NBT, consiste no fato de ânions superóxido, produzidos a partir da fotorredução de riboflavina (vitamina B2), reduzirem um sal de tetrazólio (NBT) a um corante formazano que absorve luz, SOD ou o composto mimético suprime então os ânions superóxido, reduzindo assim a taxa de formação de corante formazan. O complexo contendo iodo *orto* mostrou o menor valor de concentração inibitória média ( $CI_{50}$ ) para inibição de 50% da reação de fotorredução de NBT, a saber, 0,4  $\mu$ M. Foram avaliadas ainda: *i*) atividade catecolase dos complexos na oxidação do 3,5-di-*terc*-butilcatecol, que se constitui na atividade originalmente da enzima catecol oxidase (CO) de cobre em catalisar a oxidação de diversos *o*-difenóis (catecóis); e *ii*) capacidade de clivagem de DNA de plasmídeo (pequenas moléculas de DNA de fita dupla encontradas em microorganismo, como bactérias), o complexo contendo iodo *orto* também apresentou melhor resultado para ambas análises.<sup>15</sup>

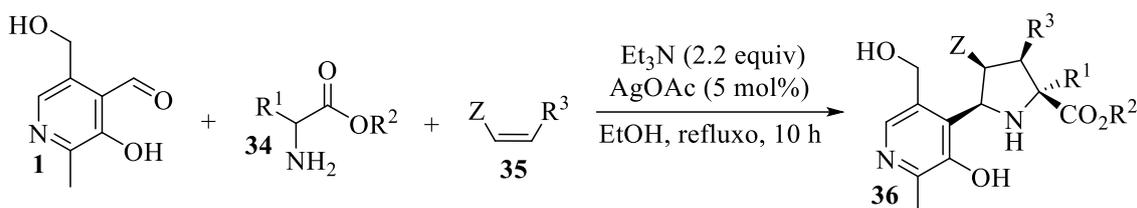
Esquema 4.



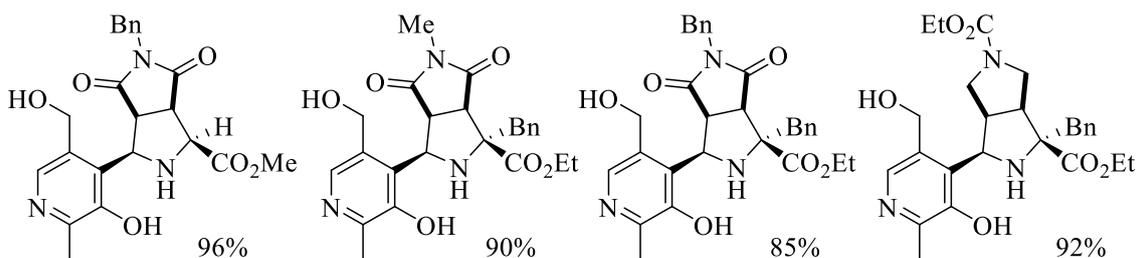
<sup>15</sup> Pereira, M. B.; Fontana, L. A.; Siqueira, J. D.; Auras, B. L.; Silva, M. P.; Neves, A.; Gabriel, P.; Terenzi, H.; Iglesias, B. A.; Back, D. F., *Inorg. Chim. Acta.*, **2018**, 469, 561–575.

Selva e colaboradores relataram a síntese de prolinatos e pseudoazanucleosídeos **36**, carregando uma base-núcleo mimética ancorada na posição 5 e um átomo de nitrogênio em vez do oxigênio furânico, com potencial para atuarem como drogas que têm como alvo o DNA ou RNA de microrganismos. Os compostos heterocíclicos foram obtidos por meio de reação de cicloadição 1,3-dipolar multicomponente, catalisada por acetato de prata, envolvendo *i*) aldeídos heterocíclicos, dentre eles o piridoxal (**1**); *ii*) os aminoésteres **34** e *iii*) os dipolarófilos **35** (Esquema 5).<sup>16</sup>

#### Esquema 5.



Produtos **36**:

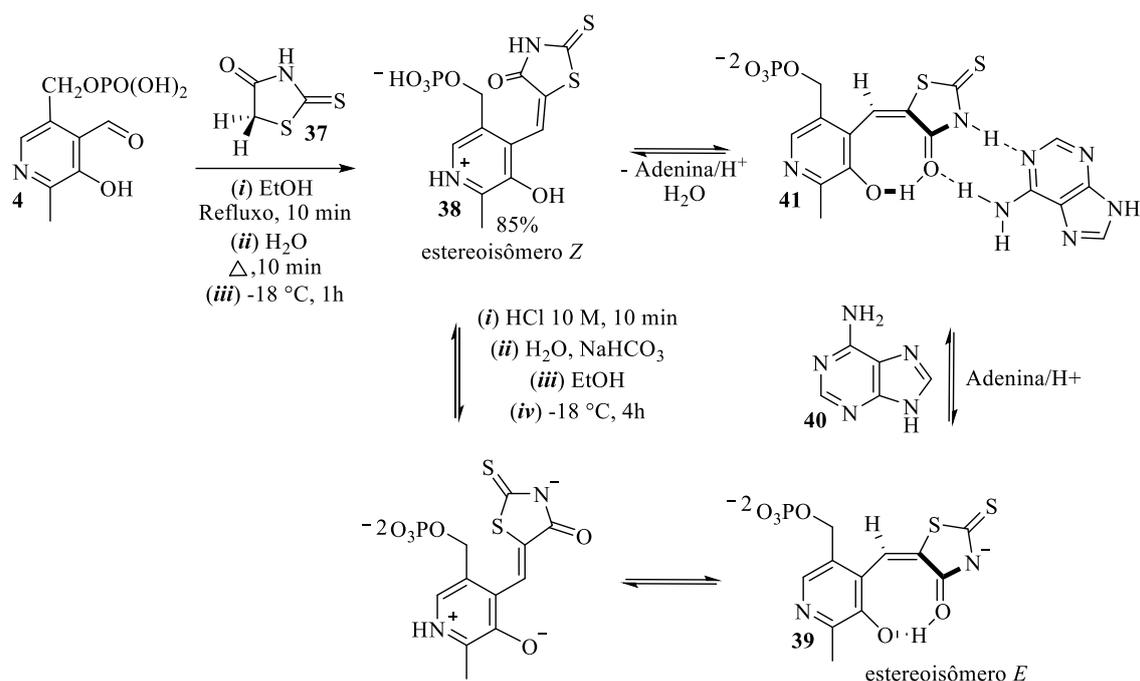


Kesel e colaboradores sintetizaram o estereoisômero *Z* **38** por meio de condensação de Knoevenagel entre o piridoxal 5'-fosfato (**4**) e rodanina (**37**). O estereoisômero *E* **39**, caracterizado como lábil pelos autores, foi obtido a partir do estereoisômero *Z* **38**. A possibilidade de estabilização do estereoisômero *E* foi estudada a partir de sua associação com a adenina (**40**), o que indica uma possível afinidade por ácidos nucleicos **41** (Esquema 6).<sup>17</sup>

<sup>16</sup> Selva, E.; Castelló, L. M.; Mancebo-Aracil, J.; Selva, V.; Nájera, C.; Foubelo, F.; Sansano, J. M., *Tetrahedron*, **2017**, 73, 6840-6846.

<sup>17</sup> Kesel, A. J.; Urban, S.; Oberthiir, W., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 14787-14800.

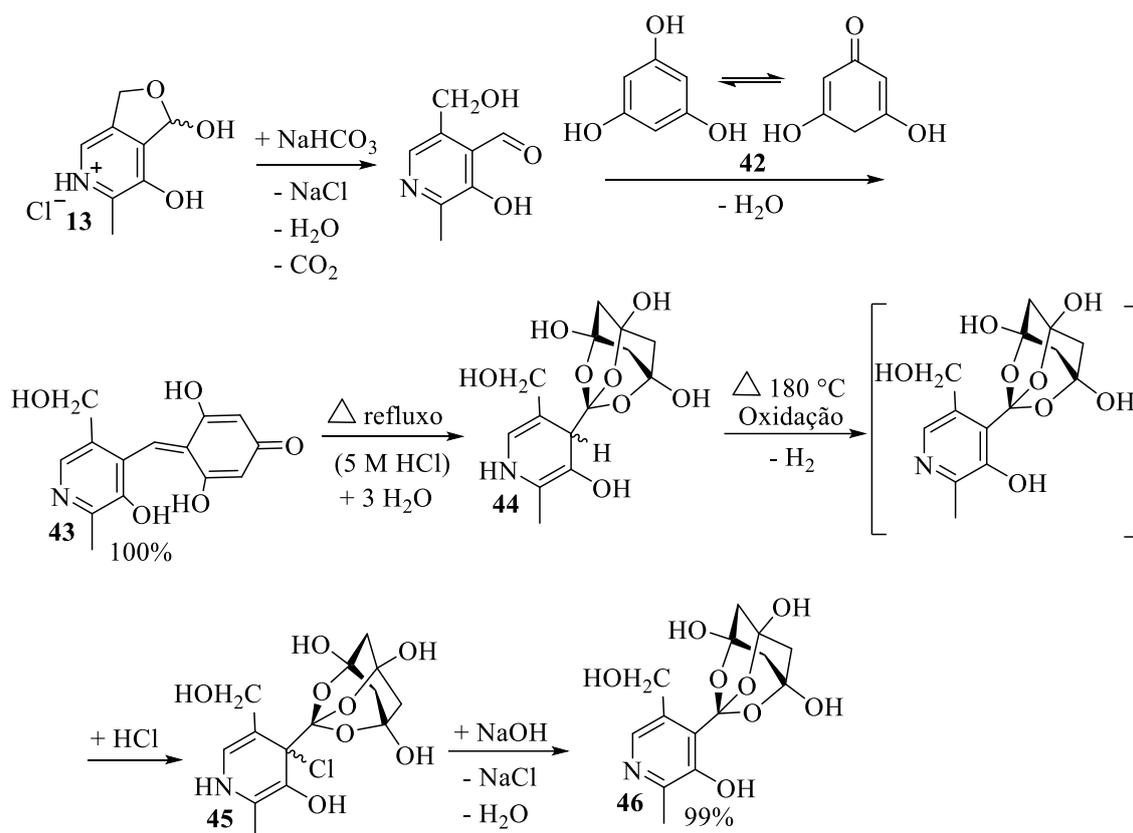
### Esquema 6.



Kesel relatou a síntese do composto heterocíclico **46** a partir da condensação de Knoevenagel entre o cloridrato de piridoxal (**13**) e floroglucinol (**42**). O tratamento térmico em refluxo de **43** com HCl 5 M produziu o composto **44**. Em seguida, a oxidação de **44** sob aquecimento, seguida de adição 1,4 de cloreto de hidrogênio gerou o composto **45**. O composto de interesse **46** foi então obtido por meio da eliminação catalisada por base forte (NaOH) (**Esquema 7**). Os autores mostraram que **46** atua como quelante de zinco (Zn<sup>2+</sup>), podendo agir como um ejetor de zinco que tem como alvo a proteína p7 do nucleocapsídeo (NCp7) do vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). Esses compostos atuam por meio da desestabilização do quelato de Zn<sup>2+</sup>, presente na NCp7, que regulam a replicação vírus HIV-1, tornando o vírus obsoleto.<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Kesel, A. J., *Bioorgan. med. chem.*, **2003**, *11*, 4599–4613.

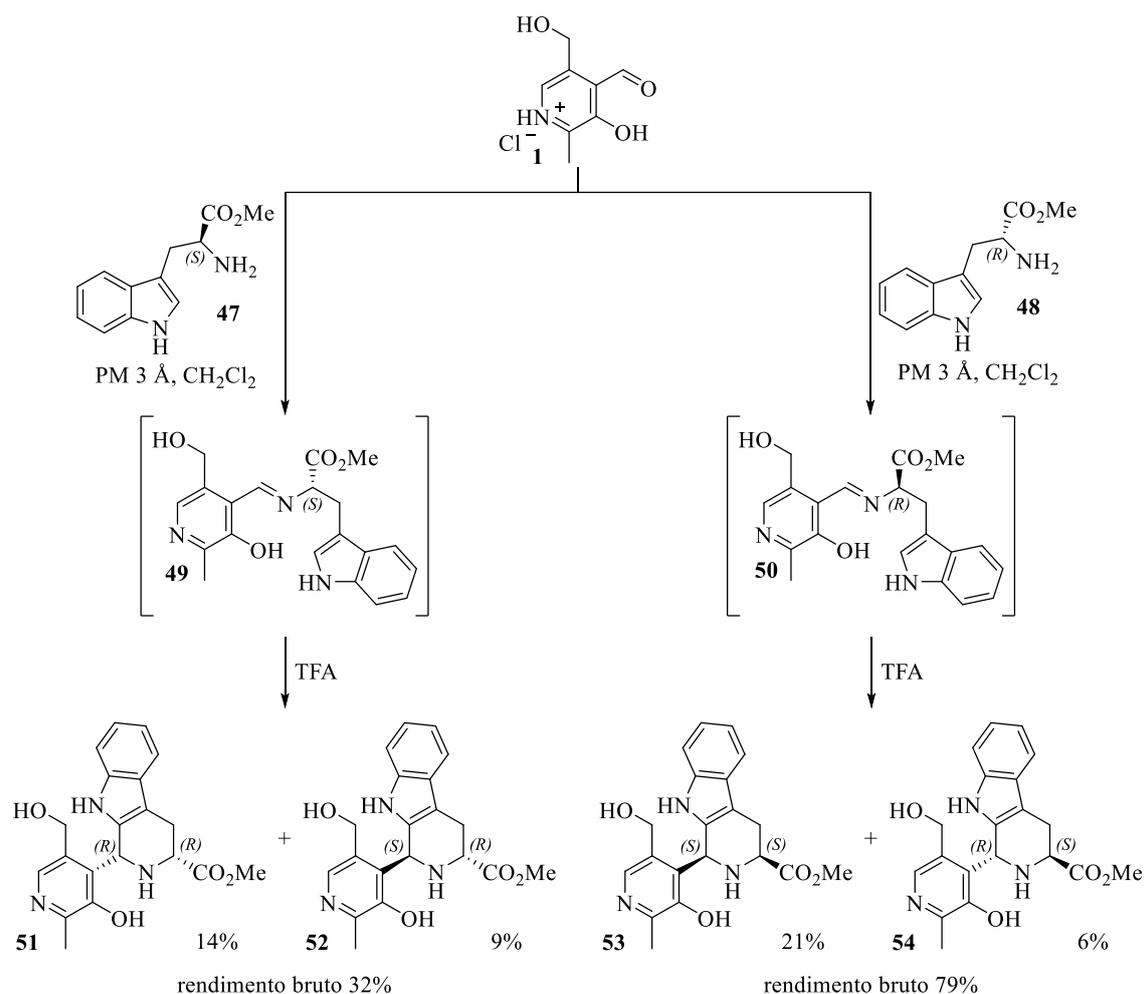
**Esquema 7.**



Brokamp e colaboradores realizaram a síntese de quatro estereoisômeros (**51–54**) a partir da condensação de Pictet–Spengler entre o piridoxal (**1**) e os ésteres metílicos de L e D–triptofano **47** e **48**, respectivamente. Os substratos foram primeiramente mantidos sob agitação em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  na presença de peneira molecular 3 Å o que gerou as iminas **49** e **50**. Os estereoisômeros cíclicos **51–54** foram então obtidos pela adição de excesso de ácido trifluoroacético (TFA) (**Esquema 8**). Os compostos foram projetados com intuito de inibir a proliferação do parasita causador da malária, a saber, *Plasmodium falciparum*, com base em estudos que mostram o desenvolvimento de antimaláricos que atuam interferindo no metabolismo do parasita através da inibição de enzimas dependentes de piridoxal 5’-fosfato. Todos os estereoisômeros apresentaram efeitos inibitórios na proliferação de *Plasmodium falciparum*, com valores distintos, sendo que o menor valor,  $\text{CI}_{50}$  de  $8 \pm 1 \mu\text{M}$ , foi obtido pelo isômero *trans* obtido do D–triptofano.<sup>19</sup>

<sup>19</sup> Brokamp, R.; Bergmann, B.; Müller, I. B.; Bienz, S., *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, 22, 1832–1837.

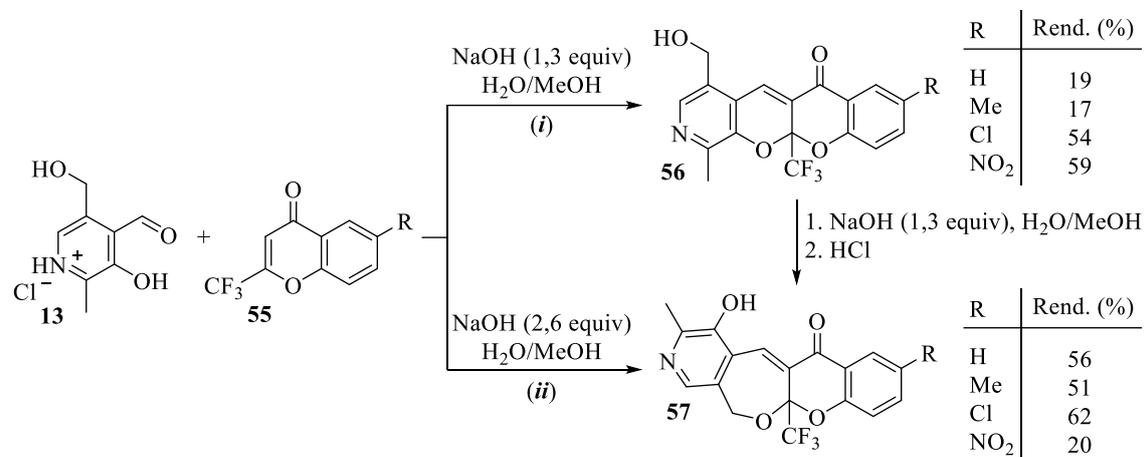
## Esquema 8.



Relatos envolvendo modificação no piridoxal mostram diferentes tipos de reações para formação de heterociclos, exemplo disso é a obtenção de cromonas por meio de ciclizações envolvendo os substituintes hidroximetila e hidroxila fenólica do piridoxal. Sosnovskikh e colaboradores obtiveram compostos heterocíclicos **56** e **57** por meio de reação entre cloridrato de piridoxal (**13**) e cromonas ativadas por grupos tri(di)fluorometil **55**. Os autores observaram que o pH do meio interferiu na adição de *oxa*-Michael: (i) quando utilizado 1,3 equivalentes de base (pH ~ 8–9) apenas o OH fenólico, mais ácido, foi desprotonado levando à formação dos heterociclos de seis membros **56** através da adição do fenolato ao sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado da cromona; (ii) quando utilizado 2,6 equivalentes de base (pH ~ 10–11) tanto o OH fenólico quanto o OH do grupo hidroximetila foram desprotonados, nesse caso, o grupo hidroximetila participou seletivamente da adição de *oxa*-Michael, levando aos heterociclos de sete membros **57**. Após repouso (8-10 h) em H<sub>2</sub>O/metanol e NaOH (1,3

equivalentes) os compostos **56** foram convertidos nos heterociclos de sete membros **57** (Esquema 9).<sup>7</sup>

**Esquema 9.**



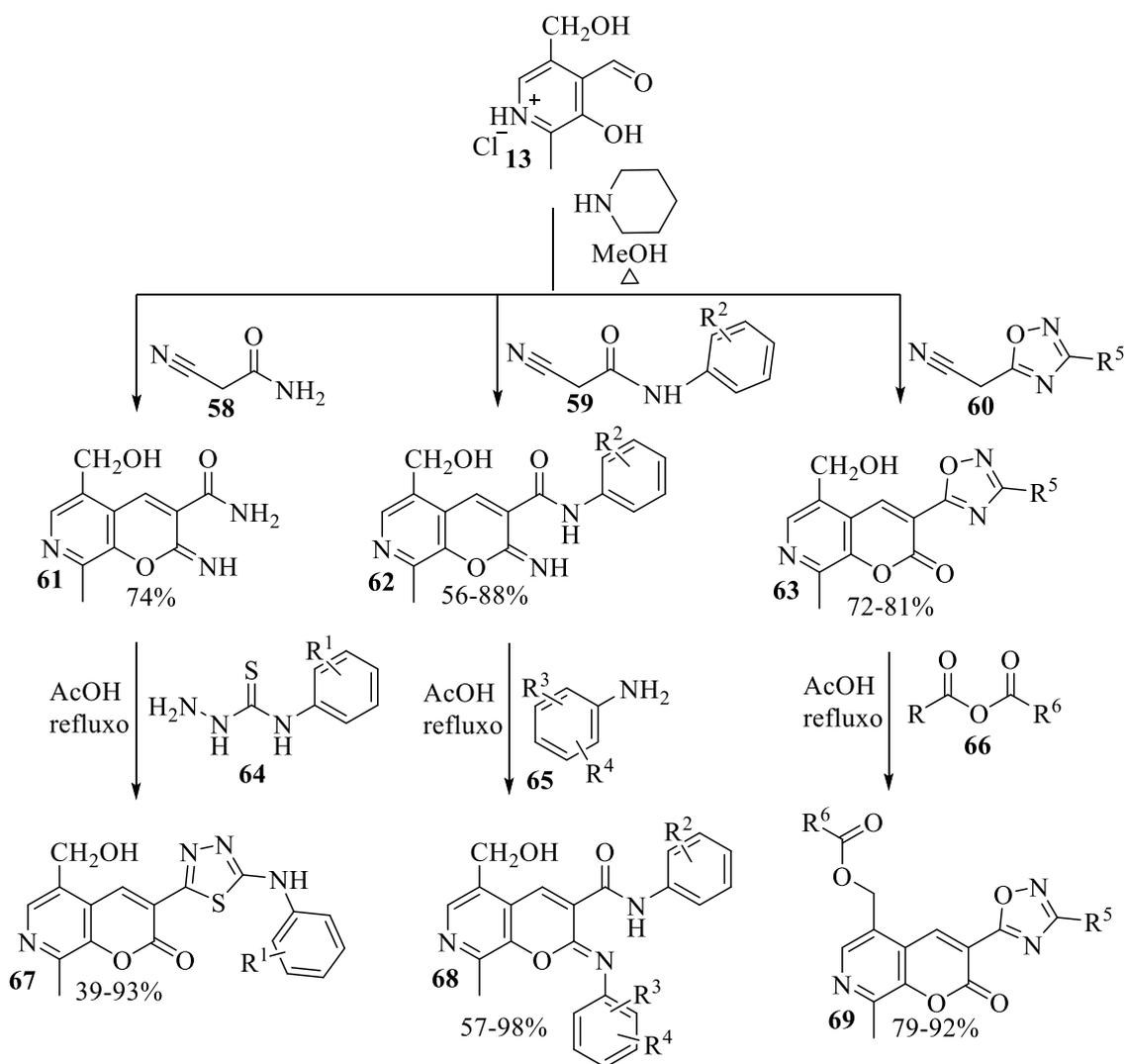
Zhuravel e colaboradores relataram, em diferentes trabalhos, a síntese de diferentes heterociclos por meio de condensação de Knoevenagel entre a carbonila do cloridrato de piridoxal (**13**) e diferentes compostos **58–60** contendo metileno ativa, em metanol na presença de piperidina. Essa reação foi seguida de ciclização envolvendo o OH fenólico do piridoxal, que gerou as cromonas **61–63**. Depois, foi feito um tratamento dos produtos **61–63** com diferentes reagentes **64–66**, visando novas modificações, na carbonila de **61** produzindo **67**, no substituinte –NH de **62** produzindo **68** e no grupo hidroximetil de **63** produzindo **69** (Esquema 10).<sup>20,21,22</sup> A série de compostos **68** mostrou atividade biológica contra cepas bacterianas e fúngicas com valores de concentração inibitória mínima (CIM) na faixa de 12,5–25 µg mL<sup>-1</sup>.<sup>21</sup>

<sup>20</sup> Zhuravel, I. O.; Kovalenko, S. M.; Ivachtchenko, A. V.; Chernykh, V. P.; Shinkarenko, P. E., *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, *41*, 517-524.

<sup>21</sup> Zhuravel, I. O.; Kovalenko, S. M.; Ivachtchenko, A. V.; Balakin, K. V.; Kazmirchuk, V. V., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5483–5487.

<sup>22</sup> Zhuravel, I. O.; Kovalenko, S. M.; Zaremba, O. V.; Detistov, O. S.; Kovalenko, S. S.; Chernykh, V. P., *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 3778–3784.

**Esquema 10.**



$R^1$  = H, 2,4-(OMe)<sub>2</sub>, 2,5-(OMe)<sub>2</sub>, 2-Me, 3-Me, 4-F, 3-Cl-4-F, 2-Cl, 2-OMe, 2,4-(Me)<sub>2</sub>, 3,5-(Me)<sub>2</sub>, 2-Et, 2,5-(Me)<sub>2</sub>, 3-Cl-2-Me, 2-F, 3-OMe, 4-Br, 3-Cl-6Me, 4-Ph, 4-Cl, 4-(4-Cl-OPh), 4-OEt, CH<sub>2</sub>(tien-2-il), 2-Cl-5-CF<sub>3</sub>, 2,5-(OEt)<sub>2</sub>, 3-Et, 4-CF<sub>3</sub>, 4-OPh, 3-CF<sub>3</sub>, 4-*i*Pr, CH<sub>2</sub>(fur-2-il), Et, CH<sub>2</sub>(tetrahydrofur-2-il), Alil, Fenetil

$R^2$  = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-Et, 4-Et, 4-OMe, 2,4-(OMe)<sub>2</sub>, 3,5-(OMe)<sub>2</sub>, 2-F

$R^2, R^3, R^4$  = H, H, 4-CO<sub>2</sub>Et; H, H, H; H, H, 4-Et; H, 3,4-(–OCH<sub>2</sub>O–); H, H, 4-OPh; H, H, 4-MBT; H, 3-Me, H; H, 3-Et, H; H, 3-OMe, 5-OMe; 2-Me, 3-Me, 4-Me; 2-Me, 3-Me, 5-Me; 2-Me, 3-Me, H; 3-Me, H, H; 3-Me, 3-Me, 4-Me; 3-Me, 3-OMe, 4-OMe; 3-Me, 2-OMe, 4-OMe; 3-Me, H, 4-Me; 3-Me, H, 4-OEt; 3-Me, 3-OMe, 5-OMe; 3-Me, 3-Cl, H; 4-Me, 3-Cl, 4-Cl; 4-Me, 2-OMe, H; 4-Me, H, 4-OPh; 4-Me, 3-OMe, H; 4-Me, 2-I, H; 4-Me, 3-Cl, H; 4-Me, H, 4-Br; 4-Me, 2-Et, H; H, 2-Ph, 4-MBT; 4-Et, 3,4-(–OCH<sub>2</sub>O–); 4-OMe, 3-Cl, 4-Cl; 3,5-(OMe)<sub>2</sub>, H, 4-CONH<sub>2</sub>; 2,4-(OMe)<sub>2</sub>, 3-Cl, 4-Cl; 2,4-(OMe)<sub>2</sub>, 3-OMe, 4-OMe; 2-F, H, 4-CF<sub>3</sub>

$R^5$  = Ph, 4-OMePh

$R^5, R^6$  = Ph, Me; Ph, Et; Ph, Pr; 4-OMePh, Me; 4-OMePh, Et; 4-OMePh, Pr

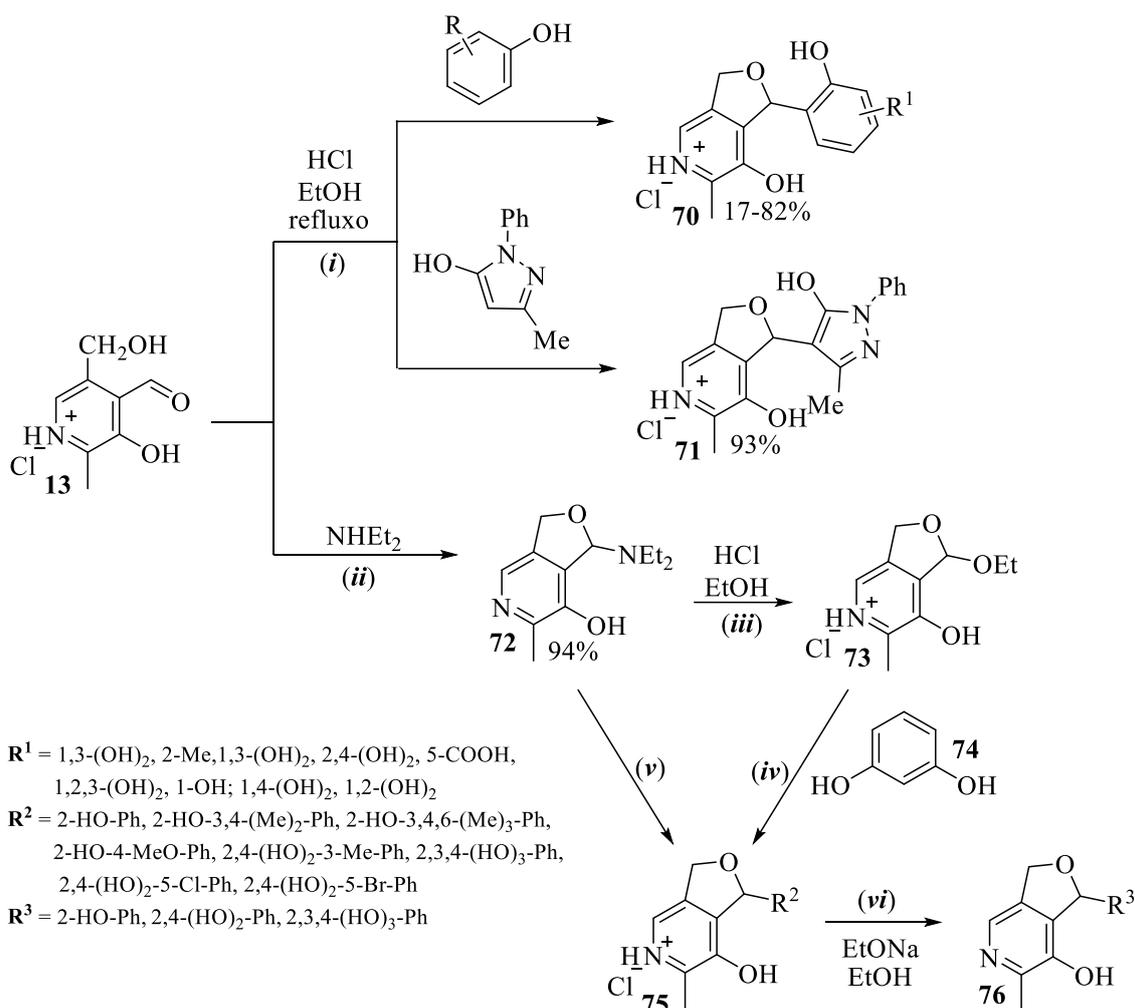
Ciclizações envolvendo a carbonila e a hidroximetila do piridoxal têm sido realizadas para sintetizar compostos pertencentes a classe de fuopiridinas. Kibardina e colaboradores relataram, em trabalhos distintos, a obtenção de fuopiridinas com diferentes substituintes no furano a partir de cloridrato de piridoxal (**13**). As fuopiridinas **70** foram obtidas em refluxo de etanol na presença de HCl (*i*).<sup>23</sup> Utilizando mesma condição reacional os autores obtiveram o TM2002 (**71**), um inibidor da formação dos produtos finais da glicosilação, processo enzimático onde doadores de glicosil (carboidratos) reagem com aceitadores de glicosil, processo que também pode ocorrer sem auxílio de enzimas (glicação). As fuopiridinas **72** foram obtidas por tratamento de **13** com excesso de dietilamina (NHEt<sub>2</sub>) (*ii*). A etoxifuopiridina **73** foi obtida a partir da fuopiridina **72** em etanol na presença de HCl (*iii*). Reação de etoxifuopiridina **73** com resorcinol (**74**) gerou um dos derivados **75** (*iv*). A reação das fuopiridinas **72** com fenóis e polifenóis em etanol na presença de HCl gerou os derivados **75** (*v*). O tratamento de alguns dos sais **75** com etóxido de sódio em etanol levou a formação das fuopiridinas neutras **76** (*vi*) (**Esquema 11**).<sup>24</sup>

---

<sup>23</sup> Kibardina, L. K.; Chumakova, L. V.; Gazizov, A. S.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A., *Synthesis*, **2015**, *47*, 721–725.

<sup>24</sup> Kibardina, L. K.; Trifonov, A. V.; Dobrynin, A. B.; Pudovik, M. A.; Burilov, A. R., *Mendeleev Commun.*, **2018**, *28*, 551–552.

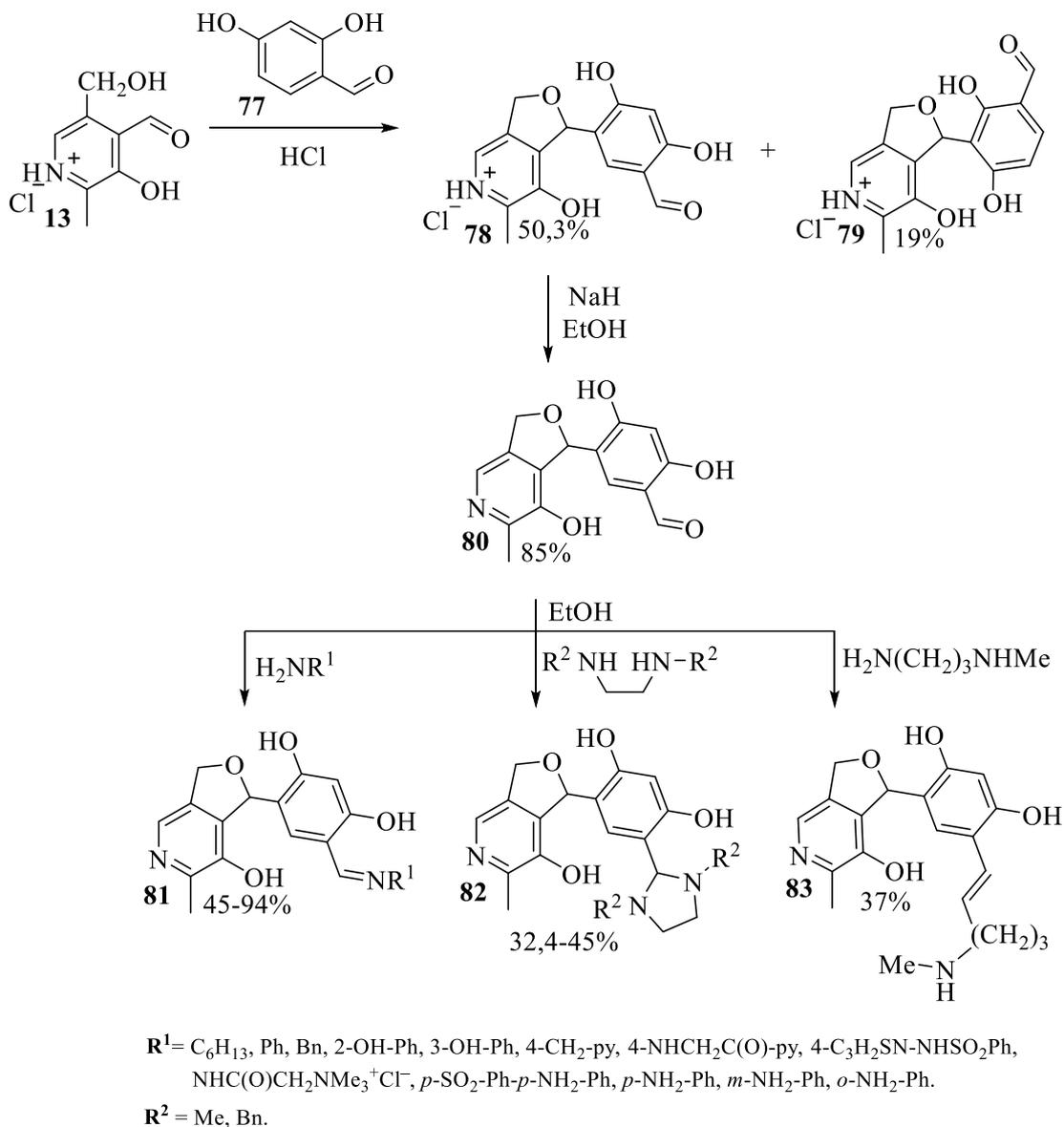
Esquema 11.



Kibardina e colaboradores, tendo como base trabalhos anteriores, relataram a obtenção das fuopiridinas **78** e **79** a partir de reação de cloridrato de piridoxal (**13**) com 2,4-dihidroxibenzaldeído (**77**) em solução de ácido clorídrico. A reação envolveu a terceira e a quinta posição (em relação ao grupo formil) do anel aromático de **77**, levando aos produtos **78** e **79**. O tratamento da fuopiridina protonada **78** com hidreto de sódio em etanol gerou **80**. A partir do aldeído de **80** foram obtidas diferentes iminas e alguns derivados contendo nitrogênio **81** por reação com quantidade equimolar da amina correspondente (H<sub>2</sub>NR: *n*-hexilamina, anilina, benzilamina, *orto*- e *meta*-aminofenóis, 4-aminometilpiridina, isoniazida, sulfatiazol e o reagente T de Girard). A reação da fuopiridina **80**, com *orto*-, *meta*-, *para*-fenilenodiaminas e 4,4'-diaminodifenilsulfona gerou produtos com uma fração azometina com estrutura análoga a **81**. A reação de **80** com diaminas contendo dois grupos amino secundários (dimetil e

dibenziletilenodiaminas) resultou na formação das imidazolidinas **82**. A reação de **80** com *N*-metilpropanodiamina gerou o produto **83** (Esquema 12).<sup>25</sup>

Esquema 12.

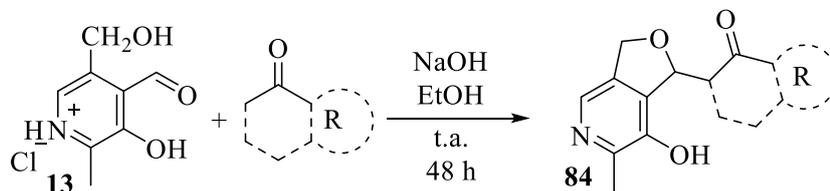


Recentemente, nosso grupo de pesquisa relatou a síntese de uma série de furopiridinas **84** derivadas do piridoxal a partir de reação dominó, onde uma condensação de Claisen-Schmidt é seguida de uma adição de *oxa*-Michael intramolecular na chalcona intermediária. A reação entre o cloridrato de piridoxal (**13**) e

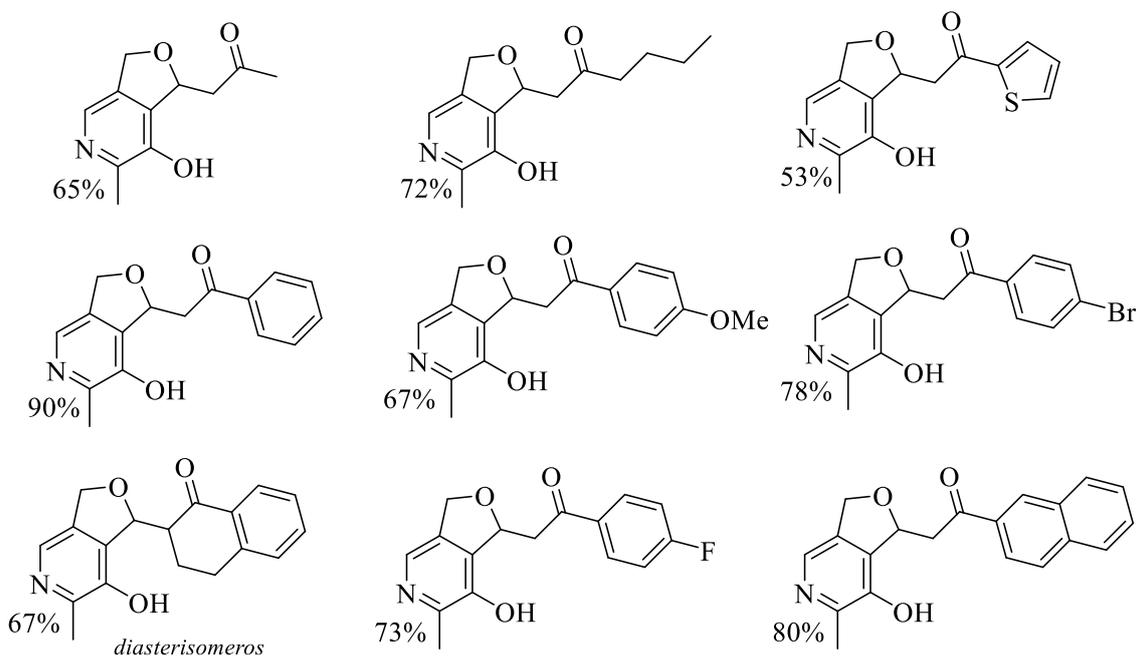
<sup>25</sup> Kibardinaa, L. K.; Trifonova, A. V.; Ivanovac, Yu. I.; Pudovika, M. A.; Pudovikb, E. M.; Buriilova, A. R., *Russ. J. Gen. Chem.*, **2018**, 88, 41–47.

diferentes cetonas foi realizada em condições limpas, utilizando etanol em meio básico (NaOH) a temperatura ambiente (**Esquema 13**).<sup>13</sup>

**Esquema 13.**



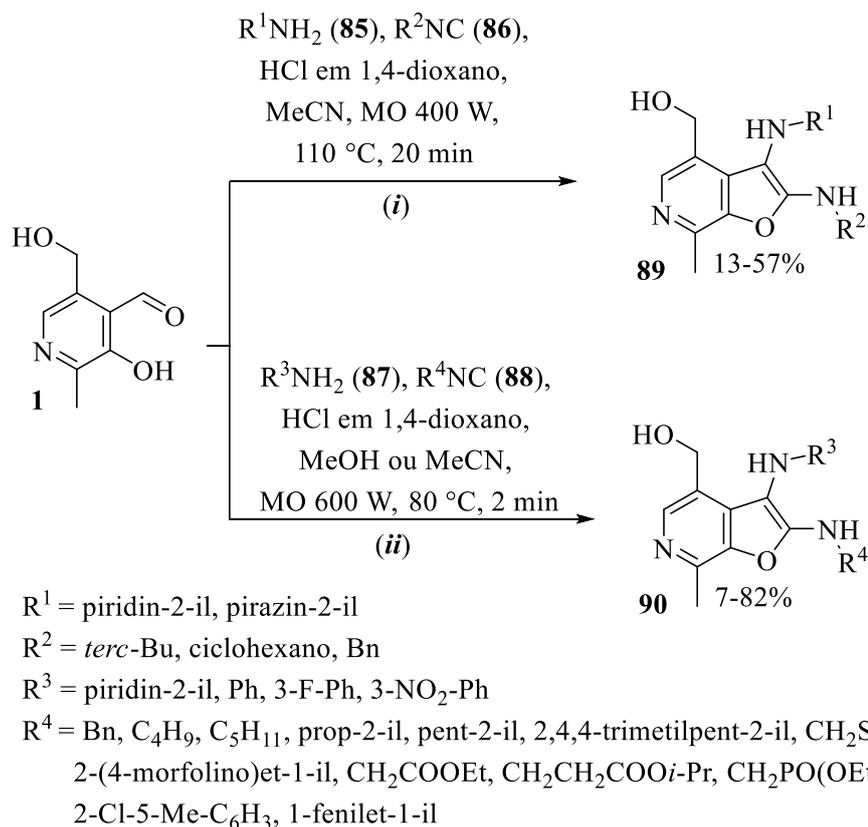
Produtos **84**:



A formação de fuopyridinas envolvendo a carbonila e a hidroxila fenólica do piridoxal também são relatadas. Salunke e colaboradores testaram a viabilidade de fuopyridinas, preparadas por meio de reação *one-pot* usando a reação multicomponente Groebke–Blackburn–Bienaymé (com componentes amidina, isonitrila e aldeído), de atuarem como agonistas de receptores do tipo *Toll like* (TLRs), que reconhecem patógenos (agente infeccioso) e atuam ativando respostas de células imunológicas. As fuopyridinas obtidas a partir do piridoxal ativaram especificamente a sinalização de Fator Nuclear KB (NF-κB) (reguladores chave de respostas imunes) em células transfectadas com TLR8 (receptores que reconhecem especificamente RNA de fita simples presente em agentes infecciosos). Essas fuopyridinas derivadas do piridoxal (**1**) foram obtidas em acetonitrila ou metanol, por meio de: (i) reação mediada por microondas (400 W, 110 °C, 20 min) envolvendo amidinas **85** (2-aminopiridina e 2-

aminopirazina) e três diferentes isonitrilas **86** (2-isociano-2-metilpropano, isocianociclohexano e (isocianometil)benzeno), que gerou as furopiridinas **89**; (ii) reação mediada por micro-ondas (600 W, 80 °C, 2 min), envolvendo os componentes isonitrilas **88** e amidinas **87**, que levou às fuopirinas **90** (Esquema 14).<sup>26</sup>

Esquema 14.

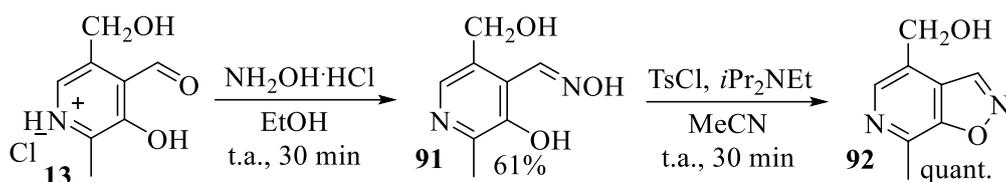


Dale e colaboradores descreveram condições de ciclização para a síntese de diferentes aril-1,2-oxazols, sendo um deles obtido a partir do piridoxal. Para realização da síntese, o cloridrato de piridoxal (**13**) foi primeiramente convertido na *orto*-hidroxiloxima **91** com cloridrato de hidroxilamina (NH<sub>2</sub>OH·HCl) em etanol à temperatura ambiente. Depois, foi realizada a ciclização intramolecular em acetonitrila com cloreto de tosila (TsCl) e base fraca (amina terciária: *N,N*-Diisopropiletilamina *i*Pr<sub>2</sub>NEt), produzindo o ariloxazol **92** (Esquema 15).<sup>27</sup>

<sup>26</sup> Salunke, D. B.; Yoo, E.; Shukla, N. M.; Balakrishna, R.; Malladi, S. S.; Serafin, K. J.; Day, V. W.; Wang, X.; David, S. A., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 8137–8151.

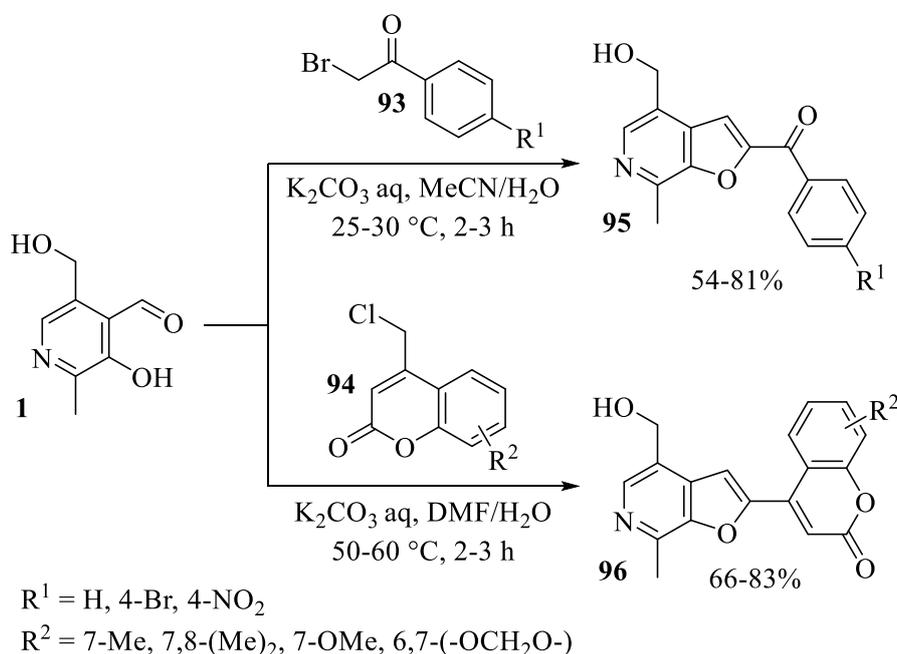
<sup>27</sup> Dale, T. J.; Sather, A. C.; Jr, J. R., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6173–6175.

### Esquema 15.



Morkovnik e colaboradores sintetizaram as furopidinas **95** e **96** a partir do piridoxal (**1**) via reação de ciclização catalisada por base ( $K_2CO_3$ ) com agentes alquilantes contendo metileno ativa. Os heterociclos **95** derivados das halocetonas **93** foram obtidos a partir de ciclização realizada em acetonitrila aquosa (50-60 °C) ou em água ou DMF anidra (25-30 °C), enquanto DMF aquosa (50-60 °C) foi considerada ideal para os derivados **96** de 4-halometilcumarinas **94**. As furopiridinas **95** e **96** podem ser candidatas a miméticos de piridoxal a fim de inibir enzimas dependentes de PLP, considerando que possui similaridade estrutural significativa com piridoxal e dificilmente deve substituir o cofator PLP em sua forma *O*-fosforilada devido à ausência da carbonila (**Esquema 16**).<sup>28</sup>

### Esquema 16.



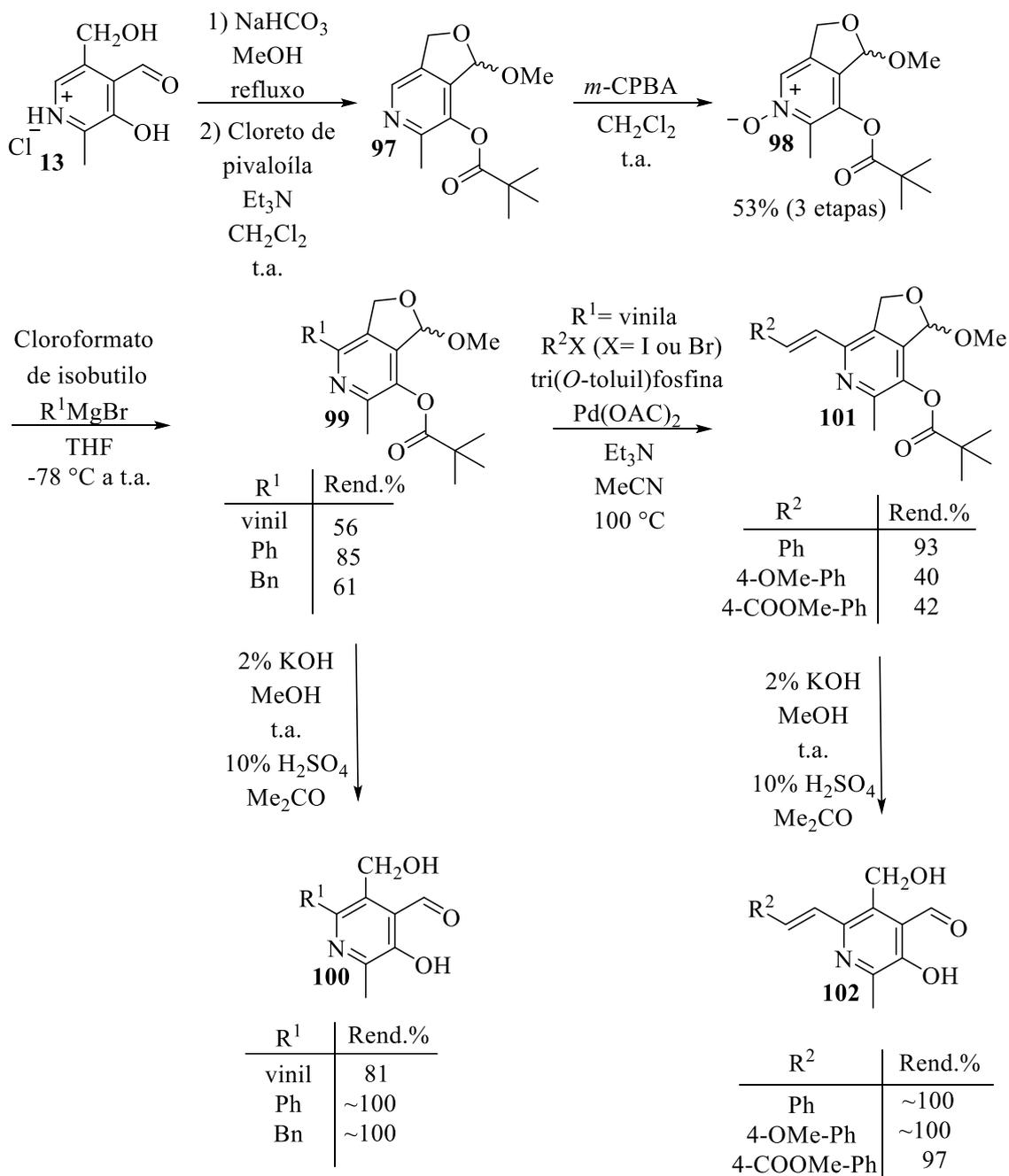
<sup>28</sup> Morkovnik, A. S.; Zubenko, A. A.; Divaeva, L. N.; Kartsev, V. G.; Borodkin, G. S.; Klimenko, A. I., *Mendeleev Commun.*, **2019**, 29, 116–118.

Modificações no carbono C6 do anel da piridina do piridoxal são muito pouco relatadas. Um exemplo encontrado, foi a rota sintética descrita por Kim e colaboradores, onde os autores relatam uma série de proteções na molécula que antecedem a modificação no anel da piridina, começando com a proteção da carbonila do cloridrato de piridoxal (**13**) como monometilacetal cíclico, seguida da proteção do grupo OH fenólico como éster de pivaloíla **97** e da oxidação do nitrogênio da piridina com ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) **98**. Em seguida, foi realizada reação de Grignard que proporcionou os derivados **99** contendo os substituintes: vinil, fenil e benzil no carbono C6 do anel da piridina, seguida da desproteção da molécula **100**. Um derivado **99** contendo substituinte vinil, foi submetido a reação de Heck com halogenetos aromáticos que gerou os derivados **101** e **102** (Esquema 17).<sup>29</sup>

---

<sup>29</sup> Kim, Y-C.; Jacobson, K. A, *Synthesis*, **2000**, *1*, 119–122.

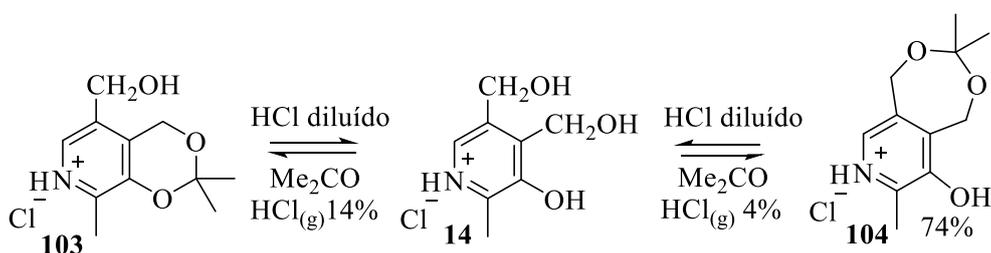
**Esquema 17.**



### 3.2 Modificações na piridoxina

Modificações na piridoxina (**2**) também têm sido documentadas, ainda que em menor grau, por muitos pesquisadores e têm mostrado resultados importantes. Normalmente, tais modificações requerem a proteção dos grupos hidroxila da piridoxina. Nesse sentido, cetais cíclicos de seis **103** e sete membros **104**, tais como os obtidos por Korytnyk, através de reação clássica de formação de cetais mudando apenas a concentração de cloreto de hidrogênio no meio reacional, são bastante úteis (**Esquema 18**).<sup>30</sup>

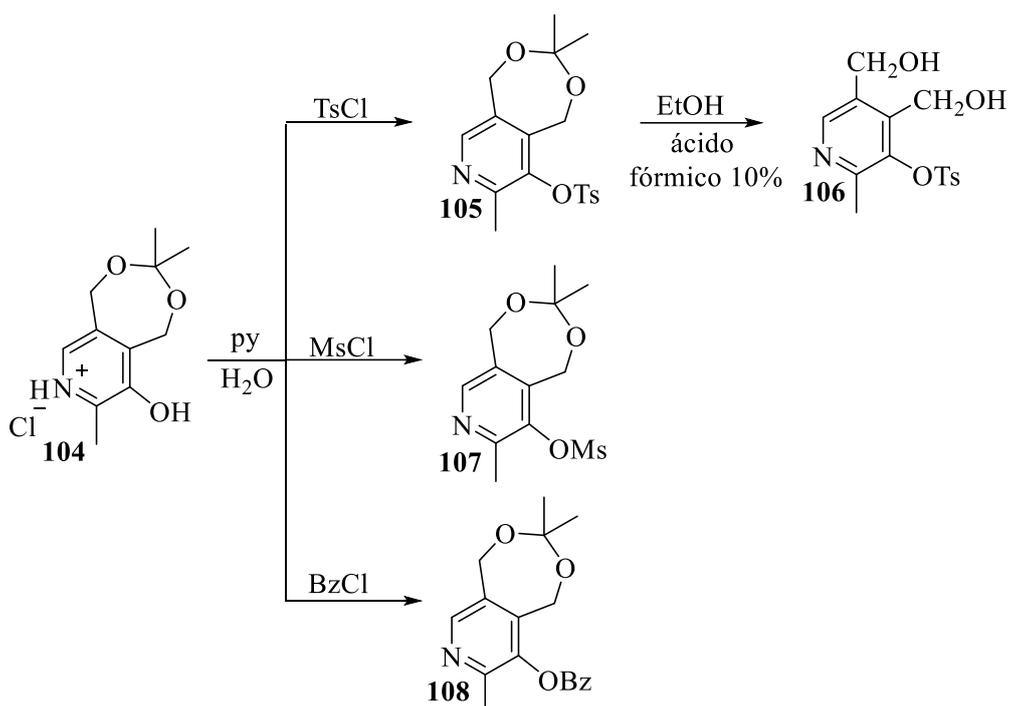
**Esquema 18.**



Korytnyk obteve o cetal cíclico de sete membros **104**, por meio da reação de ácido clorídrico gasoso 4% com uma suspensão de acetona e cloridrato de piridoxina (**14**). O cetal cíclico de sete membros foi hidrolisado a cloridrato de piridoxina (**14**) na presença de ácido clorídrico diluído. O composto **104** formou um monomesilato **107** e um monobenzoato **108**, por meio da reação com cloreto de mesila e cloreto de benzoíla em piridina. O composto **104** na forma de monotosilato **105** também foi obtido utilizando mesma condição reacional, **105** sofreu posterior hidrólise ácida gerando **106**, no qual apenas o grupo fenólico é substituído (**Esquema 19**).<sup>30</sup>

<sup>30</sup> Korytnyk, W., *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3724-3726.

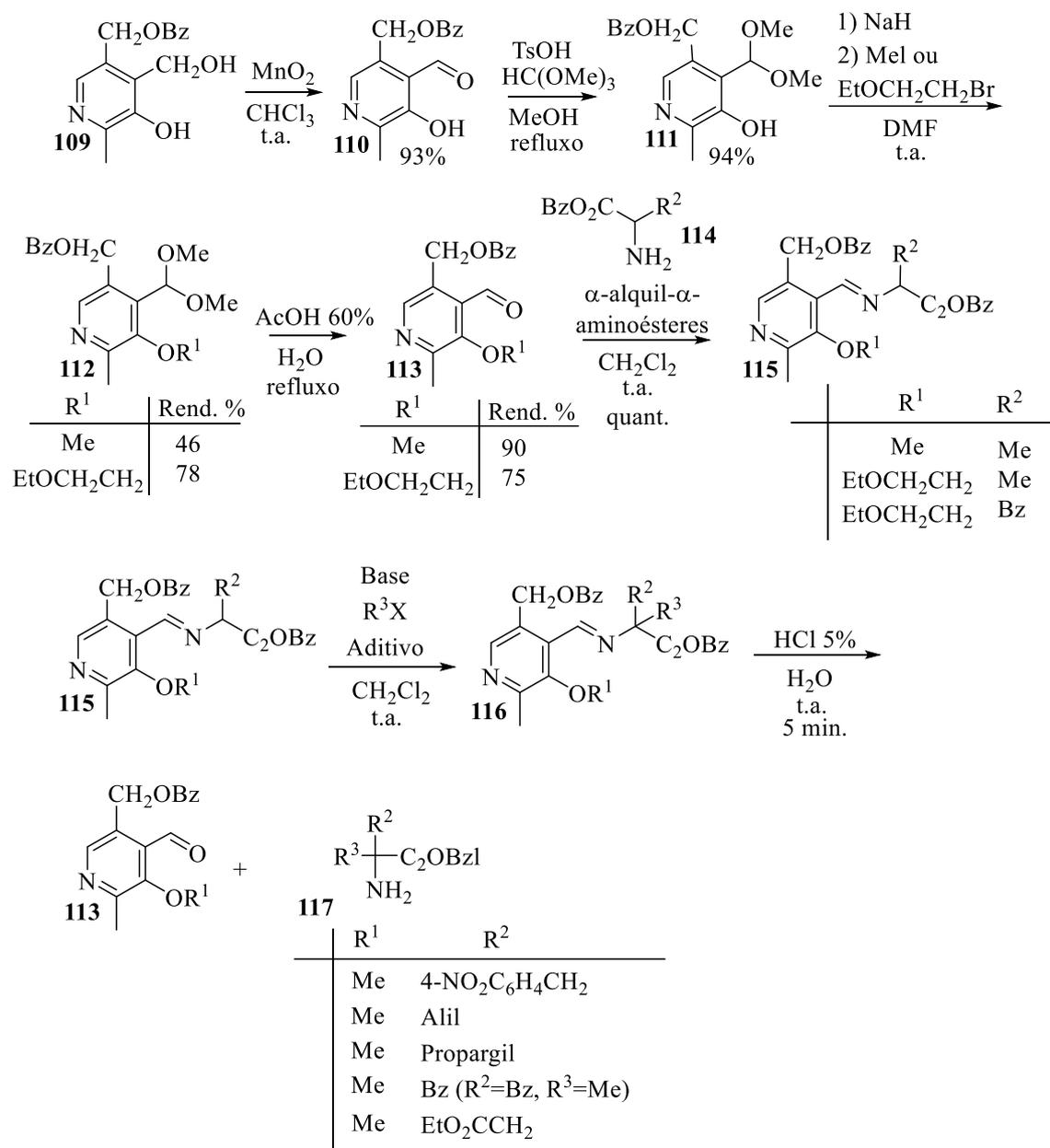
**Esquema 19.**



Miyashita e colaboradores realizaram a síntese de  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -amino ésteres via  $\alpha$ -alquilação de imino ésteres, derivados da 5'-*O*-benzilpiridoxina (**109**). Primeiramente, foi realizada a oxidação do grupo hidroximetil de **109**, seguida da proteção da carbonila de **110** com  $\text{TsOH}$ , que foi então convertido nos intermediários 3'-*O*-metilado e 3'-*O*-etoxietilado **112**. A desproteção da carbonila de **112**, seguida de reação com éster benzílico de alanina **114** em diclorometano à temperatura ambiente deu origem aos imino ésteres **115**. A alquilação de **115** deu origem aos  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -amino ésteres **116** (**Esquema 20**). O composto **115** contendo substituinte  $-\text{EtO}(\text{CH}_2)_2$  e  $-\text{Me}$  demonstrou alta afinidade por íons  $\text{Li}^+$ , que pode ser, segundo os autores, atribuída a complexação com formação de um quelato envolvendo o  $-\text{EtO}(\text{CH}_2)_2$ .<sup>31</sup> Esse fato, mostrou a alta atividade do composto como ionóforo, também chamados transportadores de íons, que são compostos que se ligam a diferentes íons de forma reversível. Uma atividade interessante, considerando que muitos desses compostos são lipossolúveis, o que possibilita a utilização desses no transporte de íons através da membrana celular, proporcionando a modulação ou o aumento de íons-chave em diferentes células.

<sup>31</sup> Miyashita, K.; Miyabe, H.; Kurozumi, C.; Imanishi, T., *Chem. Lett.*, **1995**, 487-488.

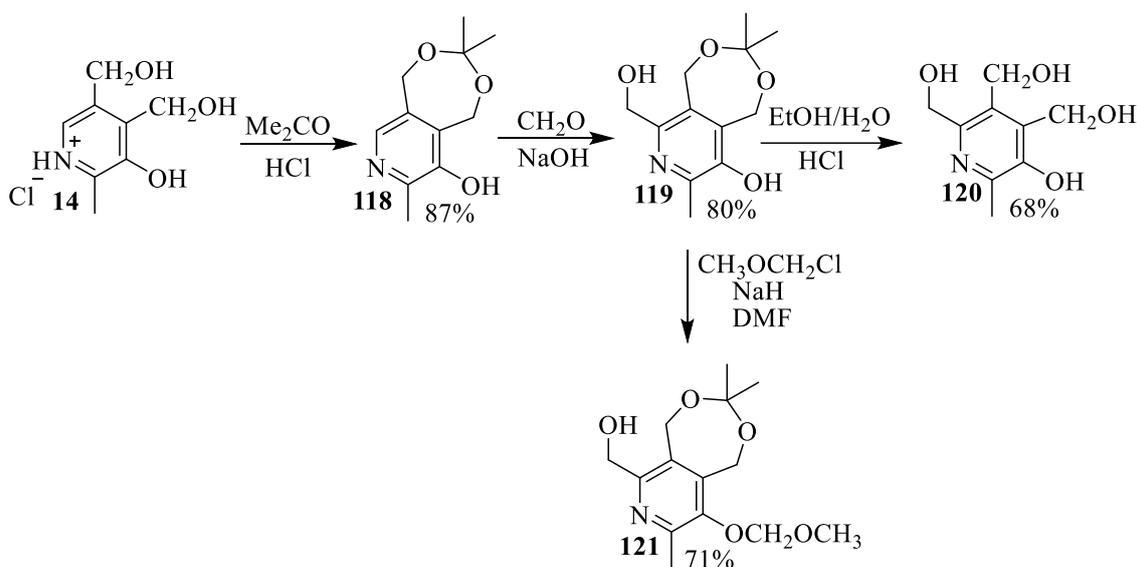
**Esquema 20.**



Shtyrlin e colaboradores desenvolveram um método para síntese de piridoxina hidroximetilada no carbono C6 do anel da piridina, envolvendo três estágios: (i) a proteção dos grupos hidroximetil nas posições 4 e 5 da piridoxina **118** (**104** na forma neutra); (ii) a hidroximetilação da piridoxina protegida **119** com metanal em meio alcalino e (iii) a remoção do grupo protetor cetal em meio ácido **120**. O composto **119** foi também alquilado com clorometil metil éter **121** (Esquema 21).<sup>32</sup>

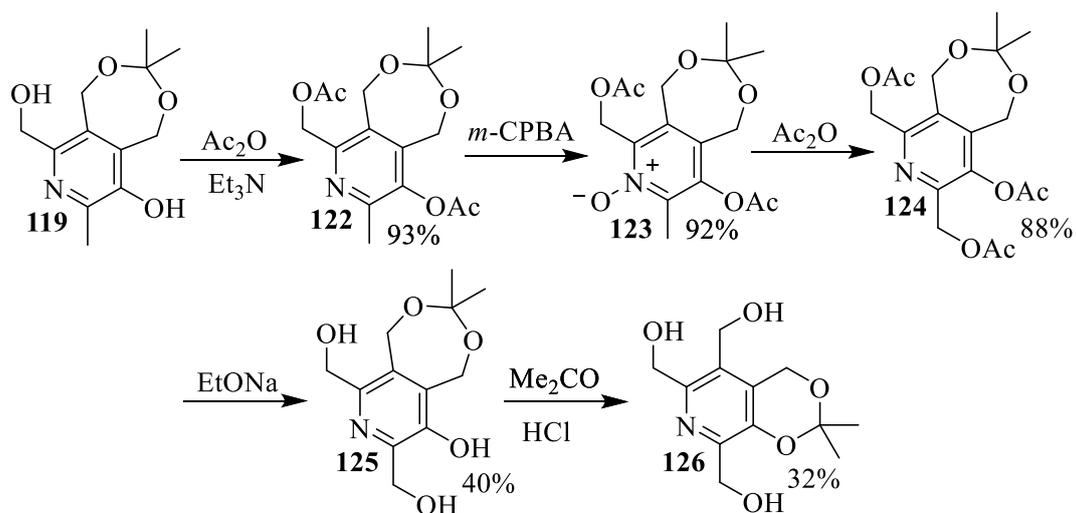
<sup>32</sup> Shtyrlin, N. V.; Strel'nik, A. D.; Sysoeva, L. P.; Lodochnikova, O. A.; Klimovitskii, E. N.; Shtyrlin, Yu. G., *Russ. J. Org. Chem.*, **2009**, *45*, 1266-1268.

### Esquema 21.

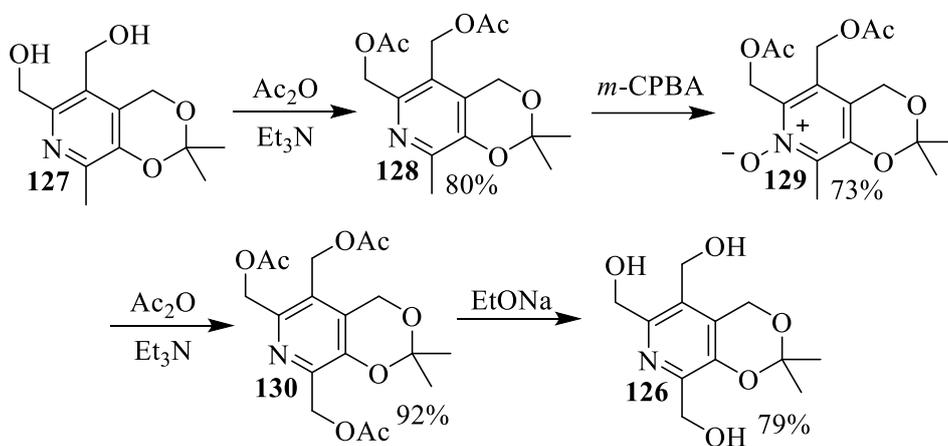


Shtyrlin e colaboradores desenvolveram abordagens sintéticas para obtenção de derivado inédito da piridoxina contendo grupos hidroximetil nas posições 2 e 6 do anel da piridina **126**. Partindo da piridoxina hidroximetilada na posição 6 e com os grupos hidroximetil (das posições 4, 5 do anel da piridina) protegidos **119**, foi realizada a acilação do composto utilizando anidrido acético em meio básico **122**. Em seguida, foi realizada uma oxidação utilizando ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) **123**, seguido de reação com anidrido acético **124**. Por fim, foi feita a remoção dos grupos protetores com etóxido de sódio **125**. Devido à instabilidade de **125** foi realizada mais uma etapa, onde foi obtido um cetal cíclico de seis membros **126** a partir da isomerização do cetal cíclico de sete membros (**Esquema 22**). Procedimentos análogos de acilação e oxidação foram realizados com derivados da piridoxina **127** e **131**, a fim de obter o composto **126** (**Esquema 23 e 24**).<sup>32</sup>

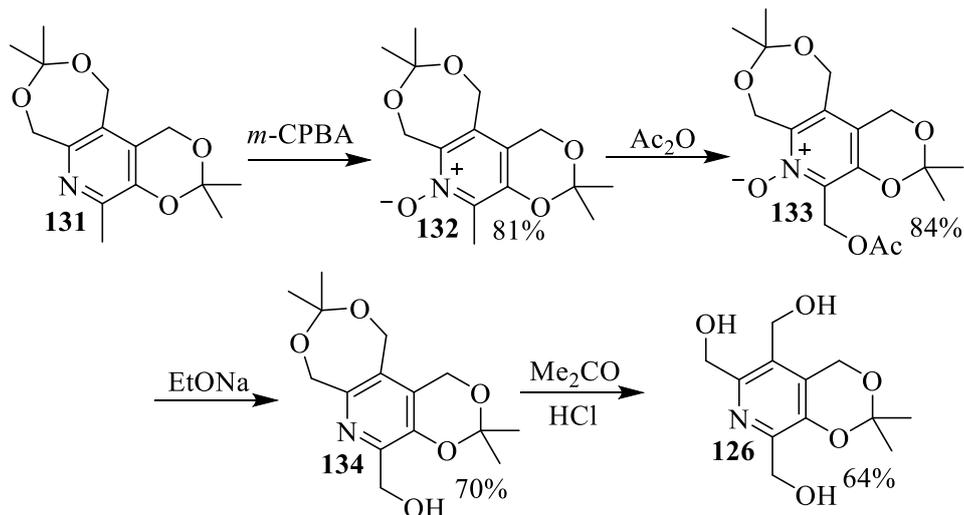
Esquema 22.



Esquema 23.

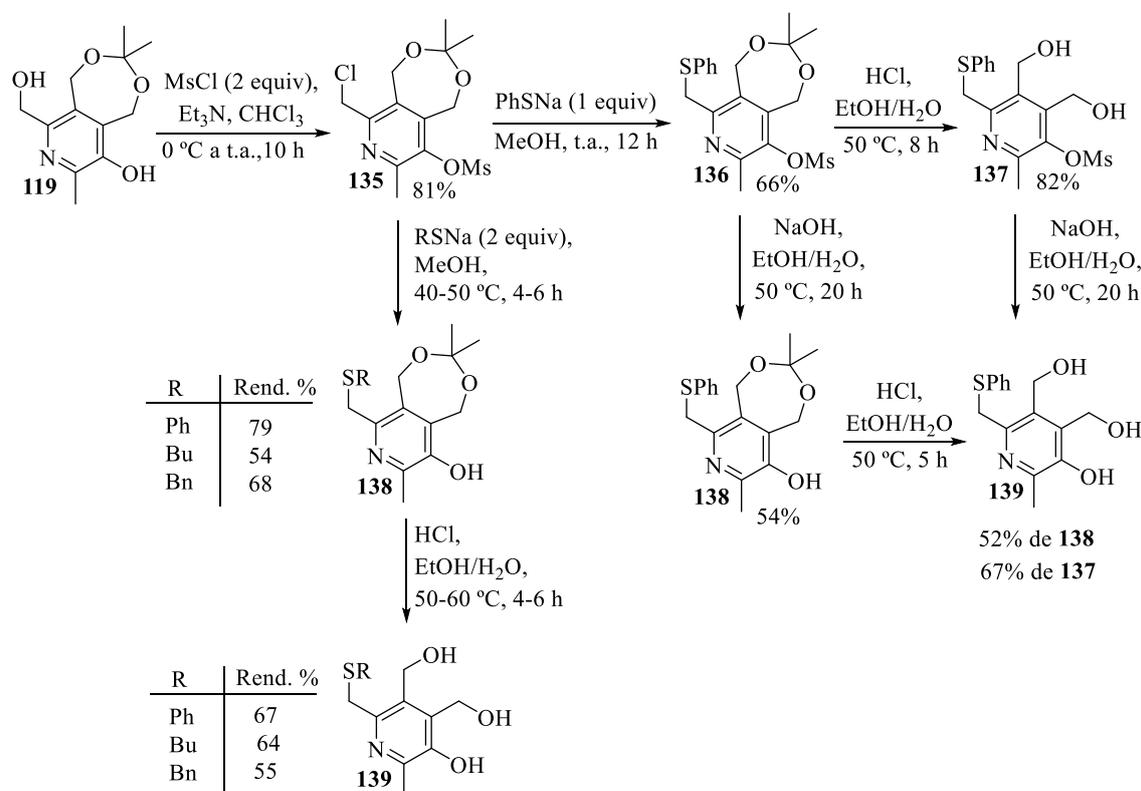


Esquema 24.



Shtyrlin e colaboradores desenvolveram um método para obtenção de mono-, bis- e tris- tioéteres a partir da piridoxina usando reações de substituição nucleofílica. Monotioéteres **139** foram obtidos por meio da ativação dos grupos hidroxila do composto **119** com MsCl na presença de trietilamina **135**, seguida da reação com quantidade equimolar de tiofenolato **136** e clivagem do grupo cetal em condições ácidas e desproteção do mesilato na presença de hidróxido de sódio ou metóxido de sódio (**137/138**). A reação do composto **135** com dois equivalentes de tiofenolato por seis horas levaram não apenas à substituição nucleofílica do átomo de cloro, mas também à remoção do grupo mesilato em condições muito mais amenas e com menos etapas gerando **139** (Esquema 25).<sup>33</sup>

Esquema 25.

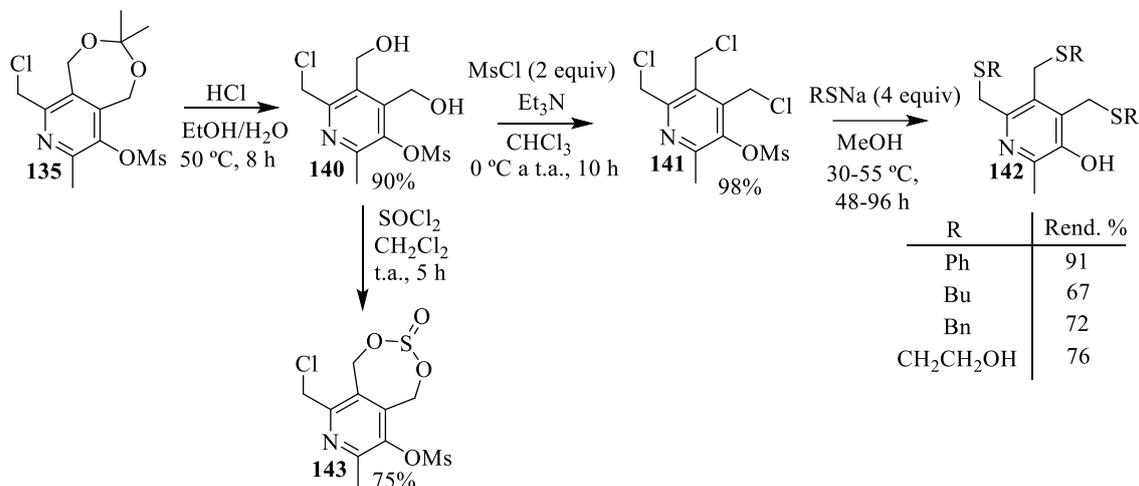


Tris-tioéteres **142** foram obtidos a partir do composto **135**. O grupo protetor cetal foi primeiramente hidrolisado sob condições ácidas **140**. Em seguida, os grupos hidroxila do composto **140** foram clorados com MsCl **141**. Quando foi usado cloreto de

<sup>33</sup> Shtyrlin, N. V.; Pavelyev, R. S.; Pugachev, M. V.; Sysoeva, L. P.; Musin, R. Z.; Shtyrlin, Y. G., *Tetrahedron Lett.*, **53**, **2012**, 3967–3970.

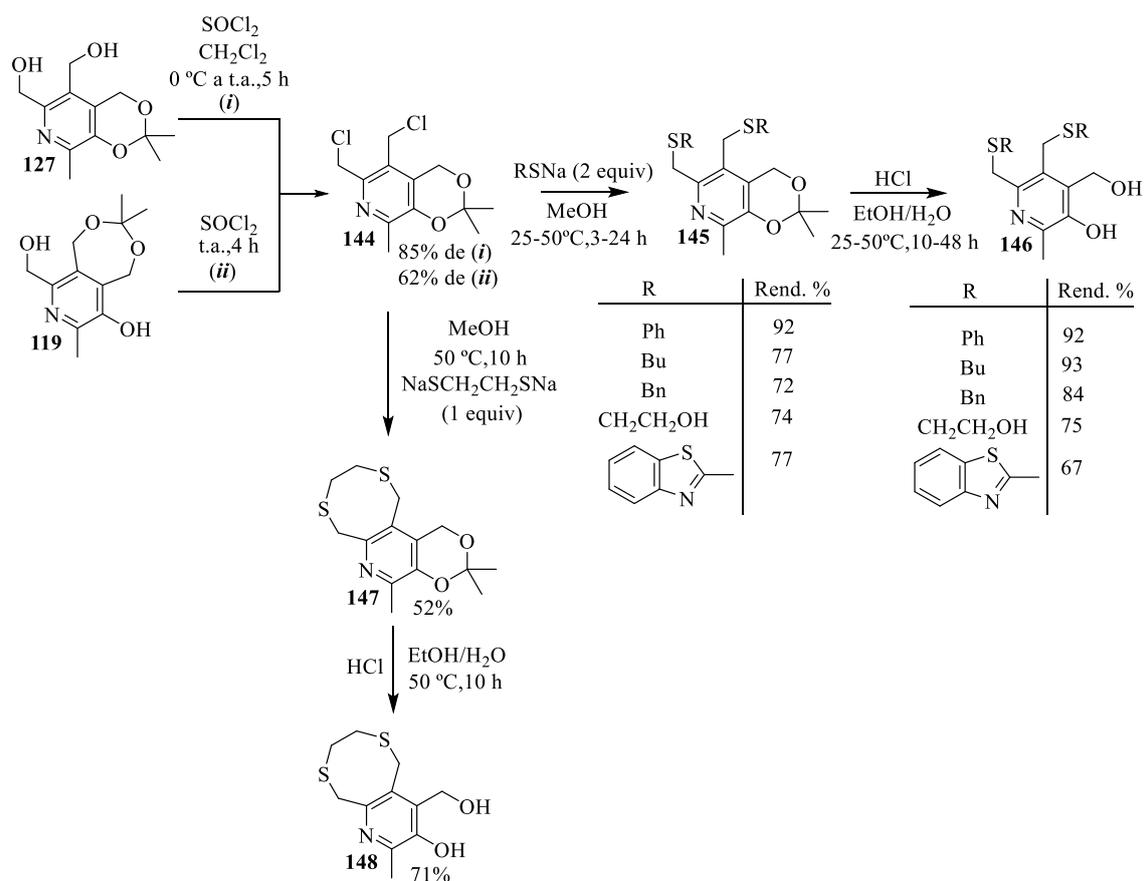
tionila como agente de cloração os autores observaram formação de um sulfito cíclico **143**. Por fim, a reação de **141** com quatro equivalentes de ânion tiolato deu origem aos trisioéteres **142** (Esquema 26).<sup>33</sup>

**Esquema 26.**



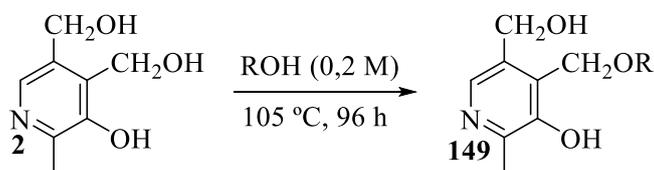
Bis-tioéteres **146** foram obtidos através da reação do composto **144** com dois equivalentes de tiolato **145**, seguida de hidrólise do grupo protetor de cetil sob condições ácidas. Éteres cíclicos de piridoxina, foram obtidos da reação do composto **144** com uma quantidade equimolar de 1,2-etanoditiol **147** seguida de desproteção ácida do grupo cetil **148** (Esquema 27).<sup>33</sup>

**Esquema 27.**



Yazarians e colaboradores descreveram a síntese regioseletiva de derivados de piridoxina **149** sem a presença de solvente e livre de catalisador (**Esquema 28**). A metodologia baseia-se na formação térmica de um intermediário altamente regioseletivo de *o*-piridinona meteto (*o*-PM) e adição subsequente de *oxa*-Michael de nucleófilos de álcool.<sup>34</sup>

**Esquema 28.**

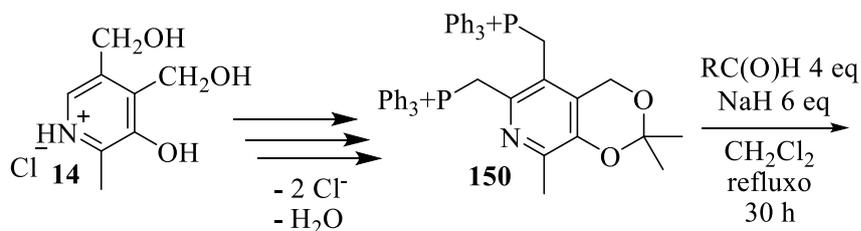


R = Me (57%), Et (58%), *i*-Pr (44%), *n*-Bu (83%), *t*-Bu (38%),  
*i*-Amil (79%), *s*-Amil (55%), *t*-Amil (46%), Bn (70%)  
 Geranil (82%), *b*-Metalil (38%), 2-Butenil (72%), 2-  
 OMeEt (56%)

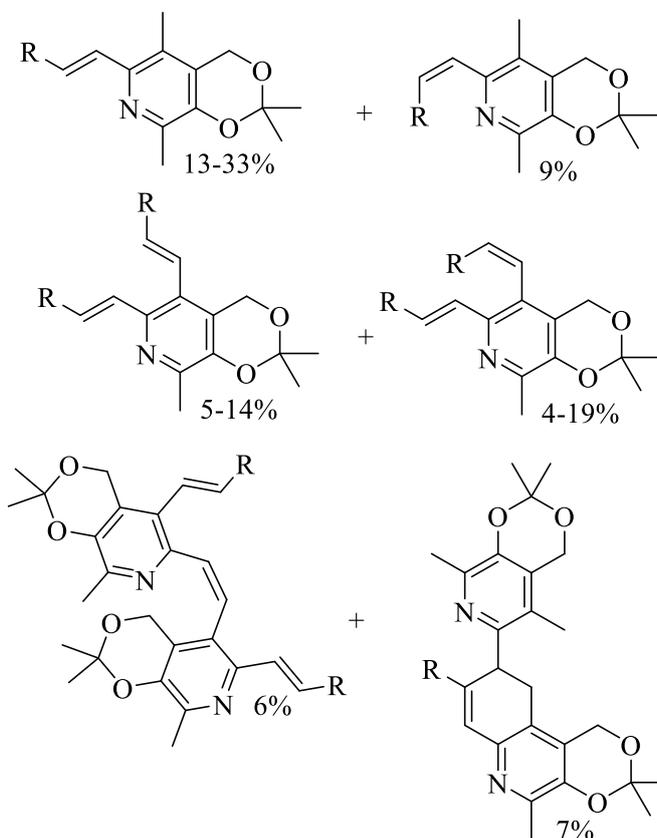
<sup>34</sup> Yazarians, J. A.; Jiménez, B. L.; Boyce, G. R., *Tetrahedron Lett.*, 58, **2017**, 2258–2260.

Pugachev e colaboradores desenvolveram uma rota sintética para obtenção de derivados da piridoxina com substituintes alquênil nas posições 5 e 6 do anel da piridina **151**, através de reações de Wittig. Na abordagem, piridoxina *bis*-fosfônio **150** reagiu com uma série de aldeídos aromáticos e alifáticos, em refluxo de diclorometano por 30 h, na presença de hidreto de sódio (**Esquema 29**).<sup>35</sup>

**Esquema 29.**



Produtos **151**:

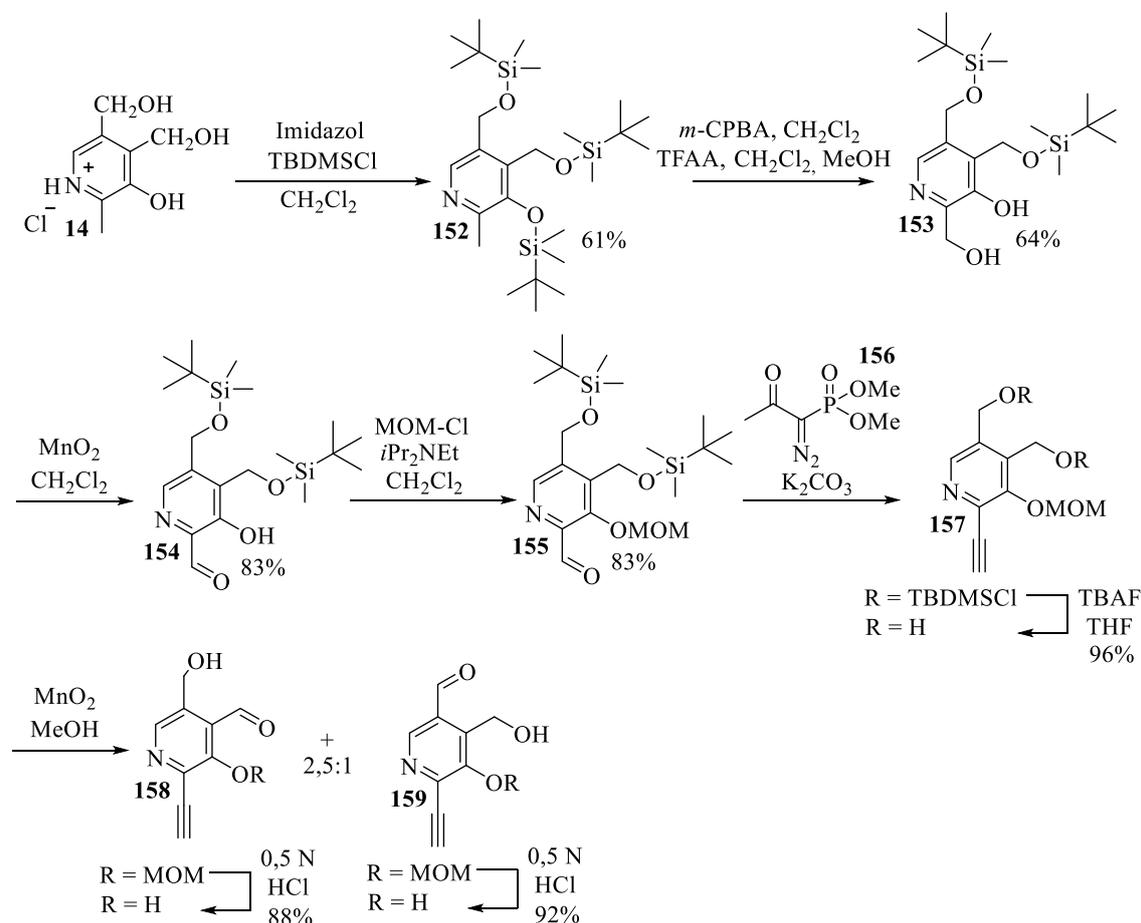


Hoegl e colaboradores relataram a síntese de compostos contendo grupo alcino na posição 1 do anel da piridina da piridoxina, por meio de diferentes proteções. Para obtenção do composto **158** e **159**, os autores realizaram primeiramente a proteção dos

<sup>35</sup> Pugachev, M. V.; Shtyrlin, N. V.; Sysoeva, L. P.; Nikitina, E. V.; Abdullin, T. I.; Iksanova, A. G.; Ilaeva, A. A.; Musin, R. Z.; Berdnikov, E. A.; Shtyrlin, Y. G., *Bioorg. Med. Chem.*, 21, **2013**, 4388–4395.

grupos OH da piridoxina com três equivalentes de TBDMS-Cl **152**. Foi realizada então uma *N*-oxidação usando ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA). Essa oxidação, foi seguida de rearranjo de Boekelheide com anidrido trifluoroacético (TFAA) que gerou a piridina contendo grupo hidroximetil na posição 1 do anel, nessa etapa foi utilizado MeOH para proporcionar o 2'-álcool de **153**, isso resultou na perda do grupo TBDMS fenólico. O composto **154**, contendo grupo aldeído, foi então obtido a partir da oxidação do álcool primário com MnO<sub>2</sub>. Em seguida, o OH fenólico foi protegido com éter clorometilmetílico (MOM-Cl) **155**. A reação de **155** com **156** na presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gerou o composto **157** contendo grupo alcino. Após a remoção de grupos de proteção de éteres de silício com tetra-*n*-butilamonio (TBAF), foi realizada a oxidação de **157** com MnO<sub>2</sub>, que gerou uma mistura de isômeros **158** e **159** (Esquema 30).<sup>11</sup>

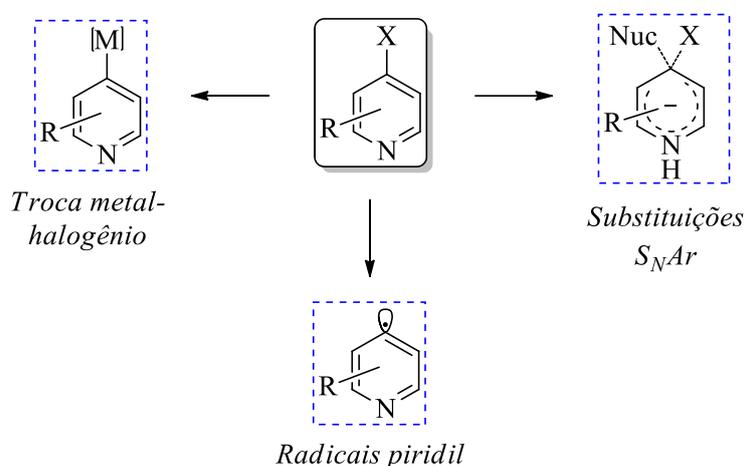
**Esquema 30.**



### 3.3 Halogenação de piridinas

A halogenação de anéis aromáticos como a piridina, presente nos componentes da vitamina B6 e seus derivados, tem chamado atenção em química orgânica, pois são blocos de construção interessantes para a síntese de produtos farmacêuticos, agroquímicos, ligantes para complexos metálicos e em processos da química fina. Além disso, muitos desses compostos são halogenados. Essas importantes aplicações advêm do fato da ligação carbono-halogênio permitir a formação de sítios que podem produzir interessantes ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomos e carbono-metal, por meio de diferentes vias sintéticas (**Esquema 31**).<sup>36-39</sup>

**Esquema 31.**



Dentre as muitas vias de reação envolvendo halopiridinas a utilização dessas como substrato em reações de acoplamento cruzado é de particular importância para a modificação química seletiva, pois essas reações permitem a construção de novas ligações, principalmente do tipo carbono-carbono R-R', difíceis de se conseguir por outros métodos. Essas reações ocorrem por meio da reação entre organohaletos, como as halopiridinas, e/ou pseudohaletos R'-X (R' = fragmento orgânico, X= I, Br, Cl, OTf, OTs, OMs) e compostos organometálicos R-M (R = ligante, M = íon metálico de transição), frente a uma fonte catalítica (geralmente paládio), podendo envolver ainda ligantes adicionais, bases e solventes, conforme necessário. Halopiridinas podem ser utilizadas em diferentes tipos de reações de acoplamento cruzado dependendo do

<sup>36</sup> Henderson, S. H.; West, R. A.; Ward, S. E.; Honey, M. A., *R. Soc. open sci.*, **2018**, 5, 1–6.

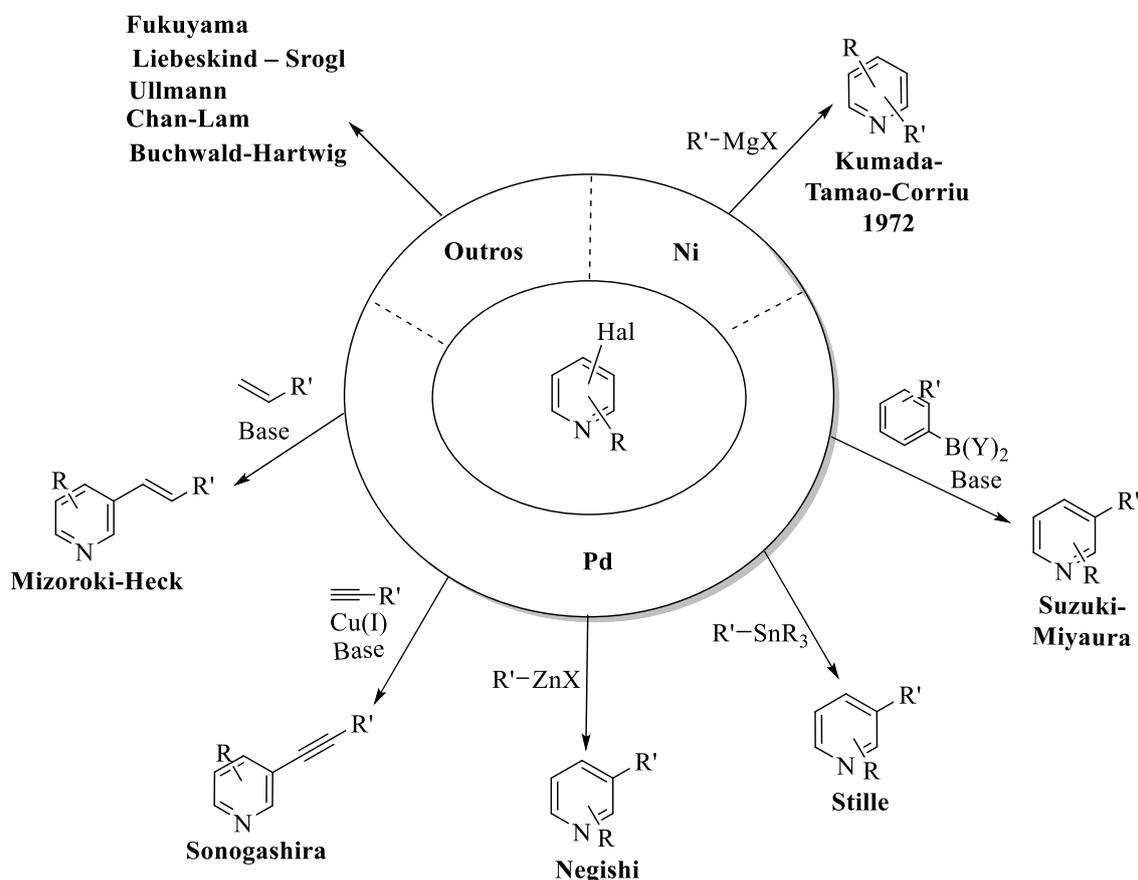
<sup>37</sup> Menon, B. R. K.; Richmond, D.; Menon, N., *Cataly. Rev.*, **2020**, 1–60.

<sup>38</sup> Levy, J. N.; Alegre-Requena, J. V.; Liu, R.; Paton, R. S.; McNally, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 25, 11295–11305.

<sup>39</sup> Zhao, S.; Liua, W., *Curr. Org. Chem.*, **2018**, 22, 2444–2459.

substrato organometálico utilizado, a saber, Suzuki-Miyaura, Kumada-Tamao-Corriu, Sonogashira, Stille, Negishi, Hiyama e outras, além de, reação de Mizoroki-Heck (Esquema 32).<sup>40-41</sup>

**Esquema 32.**

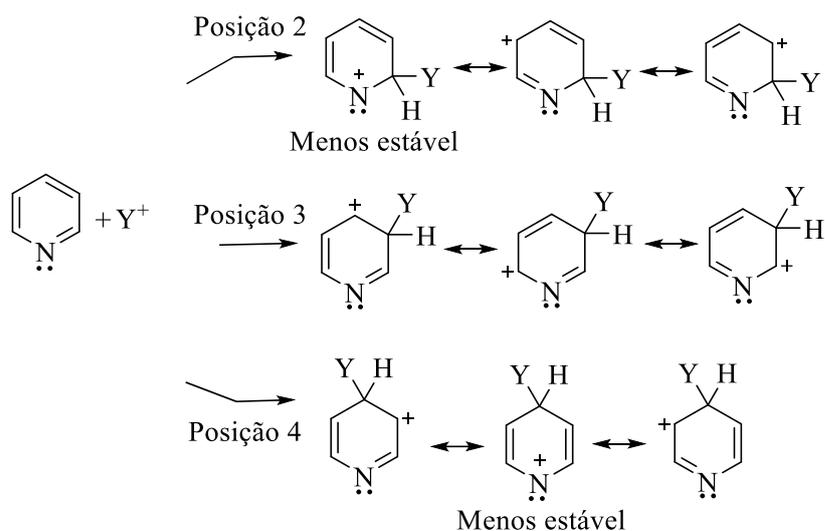


Embora compostos heteroaromáticos halogenados, como as halopiridinas, sejam de extrema importância, vias sintéticas para essas halogenações são desafiadoras, pois além de envolver em sua maioria processos nocivos e ambientalmente perigosos,<sup>37,36</sup> a piridina sofre halogenações via substituições aromáticas eletrofilicas, que ocorrem para piridina somente sob condições severas e com rendimentos baixos, acontecendo em piridinas não substituídas somente na posição 3 do anel, ocorrendo nas posições 2 e 4 somente em condições drásticas. Isso tudo é devido a formação de intermediários instáveis onde o nitrogênio está positivado e com o octeto incompleto (Esquema 33).<sup>12</sup>

<sup>40</sup> Biffis, A.; Centomo, P.; Zotto, A. D.; Zecca, M., *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 2249–2295.

<sup>41</sup> Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2014**, *25*, 2186-2214.

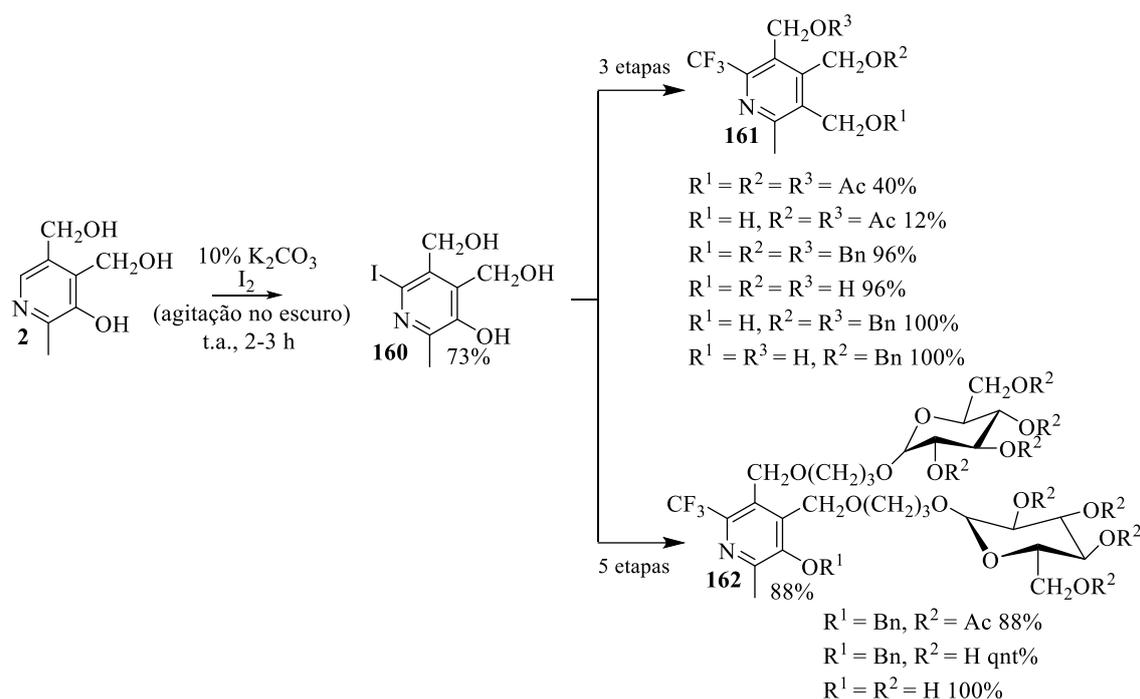
### Esquema 33.



Diante disso, poucos métodos descrevendo monohalogenação seletiva de estruturas heteroaromáticas são documentados, e quando envolvem a halogenação da posição C6 do anel da piridina de componentes da vitamina B6 esses relatos se tornam ainda mais escassos. Na literatura, quando buscas envolveram piridoxal (**1**) e piridoxina (**2**), foram encontrados apenas dois relatos envolvendo a halogenação da piridoxina. A iodação na posição C6 do anel da piridina da piridoxina **160** foi relatada por Yu e colaboradores, com o objetivo de obter substrato precursor de dois novos indicadores de pH tumorais, a saber, 6-trifluorometilpiridoxina (**161**) e  $\alpha$ 4, $\alpha$ 5-di-*O*-[3'-*O*-( $\beta$ -D-glucopiranosil)propil]-6-trifluorometilpiridoxina (**162**) (Esquema 34). A iodação foi realizada em condições limpas utilizando iodo molecular em uma solução de  $K_2CO_3$ .<sup>42</sup>

<sup>42</sup> Yu, J.; Cui, W.; Bourke, V. A.; Mason, R. P., *J. Med. Chem.*, **55**, **2012**, 6814–6821.

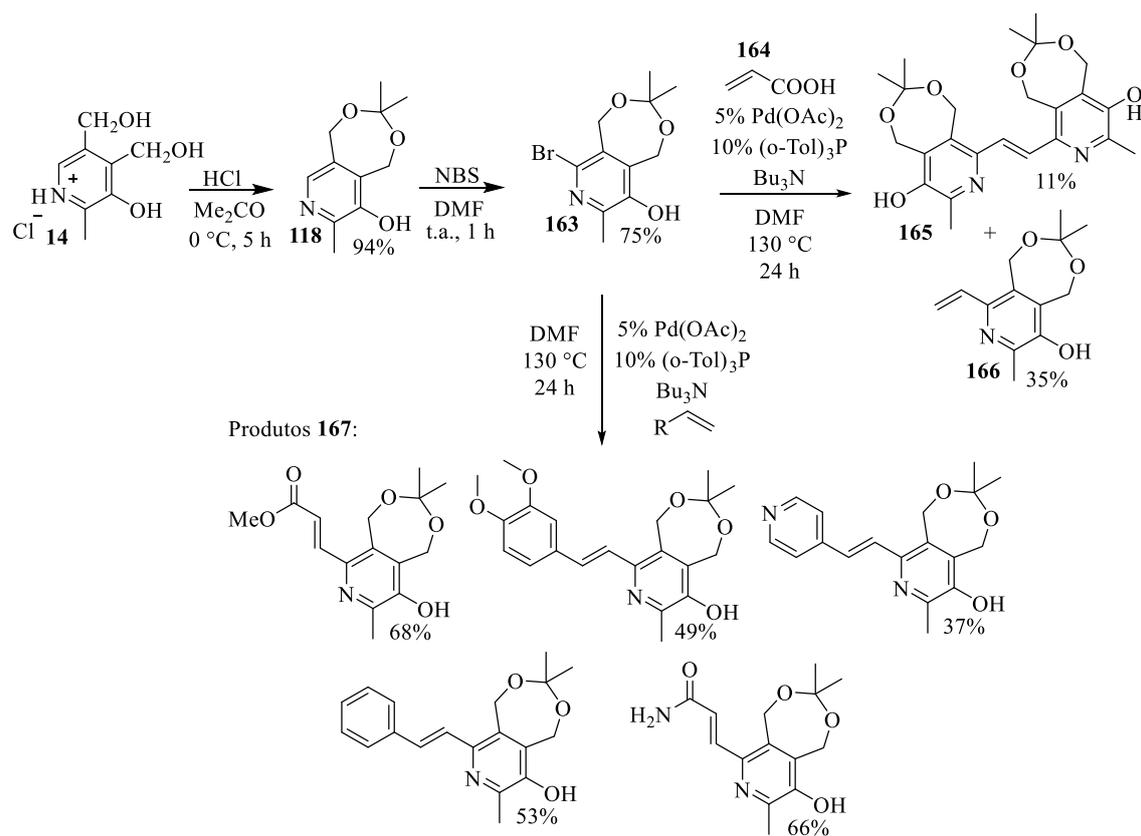
**Esquema 34.**



Bulatov e colaboradores realizaram uma abordagem sintética baseada na reação de Heck, para obtenção de derivados de piridoxina substituídos por alcenil, onde usaram como precursor a piridoxina bromada em sua forma protegida **163**, sendo essa obtida através de reação com *N*-bromossuccinimida em DMF por 1 h à t.a.. O composto bromado foi submetido à reação de Heck em uma mistura de Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P e Bu<sub>3</sub>N e sete novos derivados de piridoxina-6-alquenil-substituídos foram obtidos **167**. Apesar de reações de Heck ocorrerem com alcenos aromáticos terminais, a reação com ácido acrílico (**164**) não levou aos produtos desejados, formando os compostos **165** e **166** (Esquema 35).<sup>43</sup>

<sup>43</sup> Bulatov, T. M.; Pugachev, M. V.; Shtyrlin, N. V.; Shtyrlin, Y. G., *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59, 3220–3222.

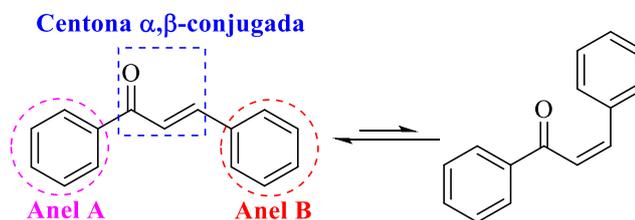
### Esquema 35.



### 3.4 Chalconas

Chalconas se constituem de cetonas aromáticas onde dois anéis aromáticos estão ligados por um sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado de três carbonos e podem existir como isômeros trans (*E*) e cis (*Z*), sendo o primeiro termodinamicamente mais estável (**Figura 3**).<sup>44-45</sup>

**Figura 3.** Representação da estrutura geral das chalconas.<sup>44,45</sup>



Essas estruturas formam o núcleo central de incontáveis compostos naturais e são amplamente distribuídas na natureza em frutas, chás, flores, folhas, frutos, raízes,

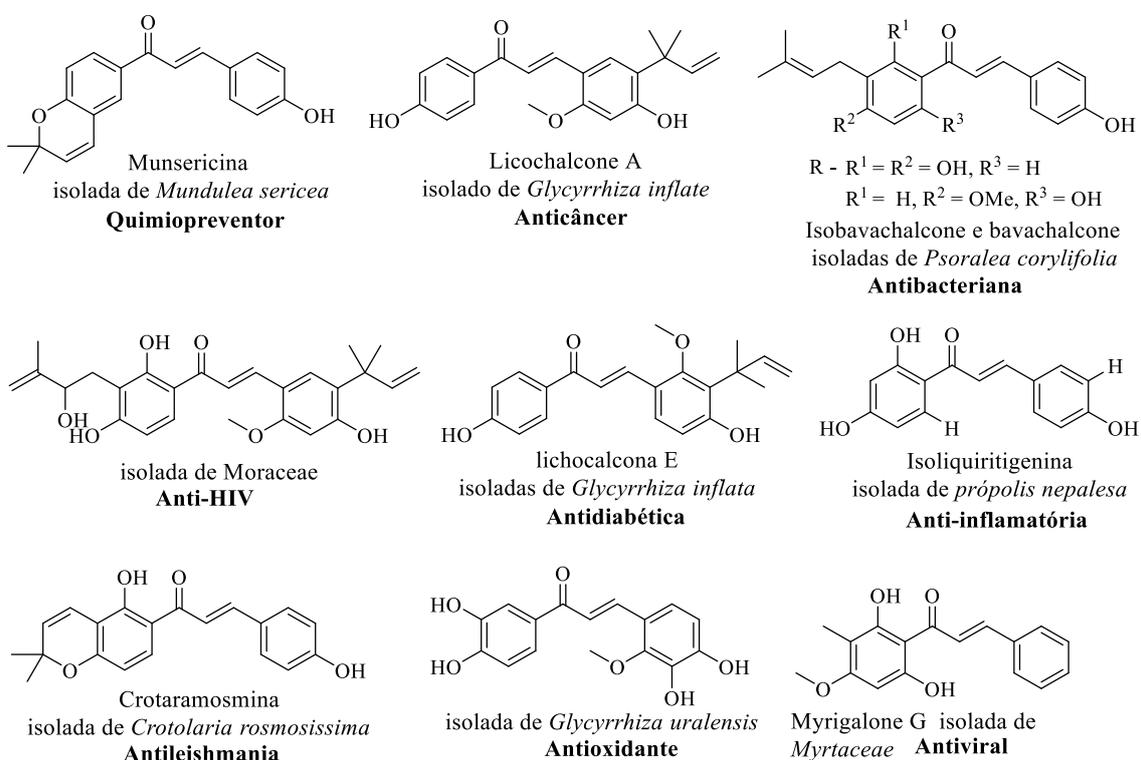
<sup>44</sup> Jawad, A. M.; Salih, M. N. M.; Helal, T. A.; Obaid, N. H.; Aljamali, N. M. *Int. J. Chem. Synthesis Chem. Reactions.*, **2019**, *5*, 16–27.

<sup>45</sup> Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z., *Chem. Rev.*, **2017**, *12*, 7762–7810.

caules e em todas as partes do reino vegetal. Compostos naturais que se constituem de chalconas têm chamado atenção em pesquisas devido ao amplo potencial terapêutico e propriedades farmacológicas que apresentam, incluindo atividade quimiopreventiva, anticâncer, antibacteriana, anti-HIV, antidiabética, anti-inflamatória, antileishmania, antioxidante, antiviral e etc (**Figura 4**). São exemplos de chalconas aprovadas para prática clínica a *sofalcone*, usada como uma droga antiúlcera e mucoprotetora, e a *metochalcone*, uma droga colerética (**Figura 5**).<sup>46-47</sup>

**Figura 4.** Representação de alguns exemplos de chalconas naturais e suas bioatividades.<sup>46</sup>

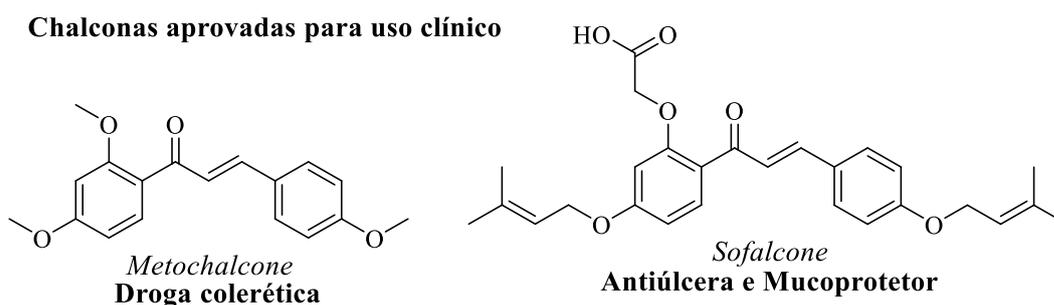
**Exemplos de chalconas naturais e bioatividades**



<sup>46</sup> Rammohan, A.; Reddy, J. S.; Sravya, G.; Rao, G. N.; Zyryanov, G. V., *Environ. Chem. Lett.*, **2020**, *18*, 433–458.

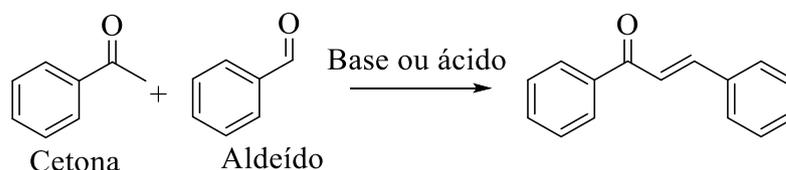
<sup>47</sup> Mohamed, M. F. A.; Abu-Rahma, G. E. A., *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 31139–31155.

**Figura 5.** Representação de chalconas aprovadas para uso clínico.<sup>45</sup>



A ampla aplicação medicinal dessas estruturas não se detém apenas a chalconas naturais, biossintetizadas, mas também a chalconas sintéticas. Esse fator associado às inúmeras possibilidades de modificação estrutural desses compostos, como a possibilidade de utilizá-las como precursores de compostos heterocíclicos de cinco e seis membros, como pirimidinas, pirazolininas, flavonas, flavonóis, flavononas, auronas e benzoilcumaronas, tem atraído atenção de químicos sintéticos.<sup>48</sup> Além de todos esses fatores, as chalconas são um tipo de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada facilmente sintetizáveis, sendo obtidas principalmente por meio de condensação de Claisen-Schmidt entre cetonas e aldeídos, envolvendo catalisadores ácidos ou básicos (**Figura 6**).<sup>45-46</sup>

**Figura 6.** Representação de obtenção de chalconas por meio de condensação de Claisen-Schmidt.

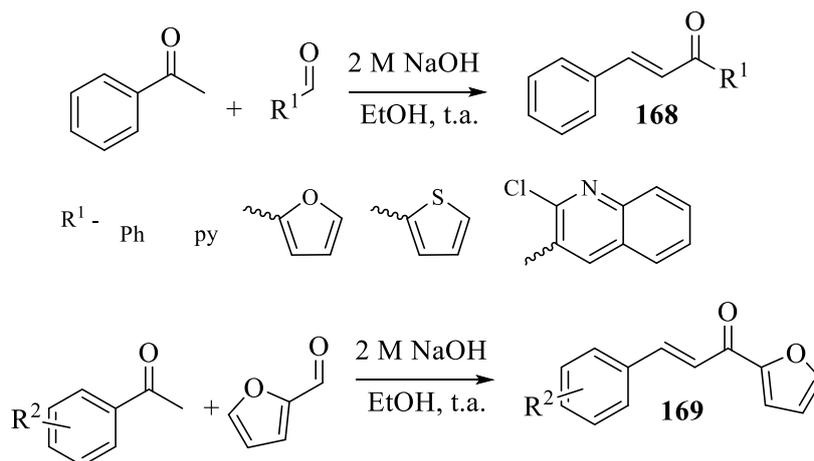


Na catálise básica, a chalcona é obtida da desidratação do aldol gerado da adição de enolato ao aldeído, dentre os catalisadores básicos mais utilizados estão os hidróxidos: NaOH, KOH, Ba(OH)<sub>2</sub>, Sr(OH)<sub>2</sub> e Ca(OH)<sub>2</sub>; o hidreto de sódio, além dos nitratos de sódio (NaNO<sub>3</sub>) e lítio (LiNO<sub>3</sub>). Sun e colaboradores realizaram a síntese de chalconas **168** contendo frações tiofeno, furano, piridina e quinolina, por meio de condensação de Claisen-Schmidt usando NaOH em EtOH (**Esquema 36**). Os autores estudaram a viabilidade da utilização dos compostos como inibidores da enzima tirosina fosfatase 1B (PTP1B), que atua como regulador negativo nas vias do receptor de

<sup>48</sup> Banoth, R. K.; Thatikonda, A., *Int. J. Pharmaceutical Sciences and Research*, **2020**, 749, 546-555.

insulina e leptina, sendo então um alvo terapêutico para tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Tendo como base o valor de  $CI_{50}$  de  $6,94 \pm 0,69 \mu\text{M}$  obtido para chalcona contendo anel furano, os autores sintetizaram outra série variando o substituinte da cetona **169**, visando obter inibidores de PTP1B mais potentes e estudar as relações estrutura-atividade.<sup>49</sup>

**Esquema 36.**



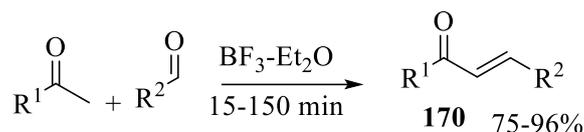
Na catálise ácida, a chalcona é obtida da desidratação do enol. Os catalisadores ácidos mais utilizados são ácidos de Brønsted e de Lewis, como: HCl,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  e TsOH.<sup>45,46</sup> Chalconas obtidas de piridinas substituídas através de catálise ácida são pouco relatadas, isso pode ser explicado devido ao fato da piridina ser uma base de Lewis e se adicionar facilmente aos catalisadores ácidos, mesmo fato que leva a alquilação ou acilação de Friedel-Crafts falharem com piridinas.<sup>50</sup> Narender e colaboradores realizaram a síntese de chalconas **170** através de reação entre diferentes acetofenonas e benzaldeídos usando  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  como catalisador. Os autores obtiveram a maioria dos produtos dentro de 15-150 min. A mistura de reação foi lavada com água, concentrada e recristalizada para produzir exclusivamente as chalconas na forma trans (**Esquema 37**).<sup>51</sup>

<sup>49</sup> Sun, L.; Jiang, Z.; Gao, L.; Sheng, L.; Quan, Y.; Li, J.; Piao, H., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2013**, *34*, 1023–1024

<sup>50</sup> Clayden, J. P.; Greeves, N.; Warren, S. G.; *Organic Chemistry*. 2 st ed. Oxford: Oxford University Press.

<sup>51</sup> Narender, T.; Reddy, K. P., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 3177–3180.

**Esquema 37.**



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me, 3,4-OMe; Ph, Ph; 4-OH, 4-OH; 4-AcO, 4OH;  
4-AcHN, 4-OMe; 2,2-(Me)<sub>2</sub>croman-6-il, 4-OH;  
3-OH, 2-NO<sub>2</sub>; 4-NO<sub>2</sub>, 4-OMe; 2,4-OMe, 2-NO<sub>2</sub>;  
4-OH, 3,4-OMe; 2,4-Cl, 3,4-OMe; 2,4-OMe, 3,4-F;  
2,4-F, 4-OMe; 3-OH, 4-Cl; 2-(C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>)-2-Me-  
croman-6-il, 3,4-OMe.

Mesmo apresentando algumas desvantagens, como reações demoradas, obtenção de subprodutos, recuperação de materiais de partida e variações de rendimento, a condensação de Claisen-Schmidt ainda é o procedimento mais utilizado para obtenção de chalconas - devido à simplicidade experimental e formação altamente eficiente da ligação dupla carbono-carbono - em detrimento de outros tipos de reações como por exemplo, reações de acoplamento cruzado. A facilidade de obtenção das chalconas juntamente com as inúmeras propriedades biológicas podem ainda estar aliadas a propriedades fluorescentes, isso devido ao sistema conjugado das chalconas que dependendo dos substituintes presentes nos anéis podem funcionar como um sistema de puxar e empurrar elétrons que leva essas estruturas a serem fluorescentes. Na literatura não foram encontrados exemplos de chalconas obtidas a partir do piridoxal (**1**).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Materiais e reagentes

Todas as reações envolvendo compostos sensíveis ao ar ou a água foram realizadas sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub>. Os reagentes foram obtidos comercialmente e estão listados na **Tabela 1**, alguns desses reagentes foram previamente destilados. Os solventes utilizados foram igualmente obtidos de fonte comercial, **Tabela 2**, sendo a maioria desses previamente destilados e mantidos sob peneira molecular 3 Å (pellets, 1,6 mm) (Sigma Aldrich/CAS: 308080-99-1). A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica gel 60 (SiO<sub>2</sub>, 0,063–0,200 mm, 70–230 mesh) (Vetec/CAS: 112926-00-8). A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando diferentes eluentes com TLC Aluminium Backed (Thickness; 200 µm/ Indicador F-254).

**Tabela 1.** Reagentes utilizados neste trabalho.

Item	Marca	Grau de pureza (%)	CAS
2'-acetilfurano	Sigma aldrich	99	1192-62-7
2'-acetiltiofeno	Sigma aldrich	98	88-15-3
2'-acetonaftona	Sigma aldrich	99	93-08-3
2'-hexanona	Sigma aldrich	98	591-78-6
4'-(trifluorometil)acetofenona	Start BioScience	*	709-63-7
4'-bromoacetofenona	Start BioScience	*	99-90-1
4'-fluoroacetofenona	Sigma aldrich	99	403-42-9
4'-metilacetofenona	Sigma aldrich	95	122-00-9
4'-metoxiacetofenona	Sigma aldrich	99	100-06-1
4'-nitroacetofenona	Start BioScience	*	100-19-6
Acetofenona <sup>a</sup>	Sigma aldrich	99	98-86-2
Ácido clorídrico (HCl)	Neon	37,0	7647-01-0
Água destilada	-	-	-
Anidrido acético (Ac <sub>2</sub> O)	Vetec	97	108-24-7
Bicarbonato de sódio (NaHCO <sub>3</sub> )	Synth	99,7–100,3	144-55-8
Carbonato de potássio (K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Dinâmica	99	497-19-8
Cloreto de amônio (NH <sub>4</sub> OH)	Prquimios	*	1336-21-6
Cloreto de mesila (MsCl)	Sigma aldrich	99,7	124-63-0
Cloreto de sódio (NaCl)	Synth	98,5	7647-14-5
Cloreto de tosila (TsCl)		*	98-59-9
Cloreto de trimetilsililo (TMSCl)	Sigma aldrich	≥99,0	75-77-4
Cloreto de <i>terc</i> -butildimetilsililo (TBDMSCl)	Start bioscience	*	18162-48-6

Cloridrato de piridoxal (PL·HCl)	Chem impex	99,20	65-22-5
Cloridrato de piridoxina (PN·HCl)	Scientific	99,46	58-56-0
Hidróxido de sódio (NaOH)	Synth	97	1310-73-2
Imidazol	Sigma aldrich	99	288-32-4
Iodo molecular (I <sub>2</sub> )		*	7553-56-2
<i>N,N</i> -Dimetilpiridin-4-amina (DMAP)	Sigma aldrich	≥99,0	1122-58-3
Peróxido de hidrogênio 30% (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Prquimios	*	7722-84-1
Piridina (py) <sup>a</sup>	Vetec	99	110-86-1
Sulfato de magnésio (MgSO <sub>4</sub> )	Prquimios	98-102	7487-88-9
Tiosulfato de sódio (Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	Synth	99,5–101,0	7772-98-7
Trietilamina (Et <sub>3</sub> N) <sup>a</sup>	Sigma aldrich	≥99,5	121-44-8

<sup>a</sup> Reagente previamente destilado.

<sup>b</sup> Teor de pureza.

\* Não é especificado grau de pureza.

**Tabela 2.** Solventes utilizados neste trabalho.

Item	Marca	Grau de pureza (%)	CAS
Acetato de etila (EtOAc) <sup>a</sup>	Synth	99,5	141-78-6
Clorofórmio (CHCl <sub>3</sub> )	Synth	99,8	67-66-3
Diclorometano (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) <sup>b</sup>	Synth	99,5	75-09-2
Dimetilformamida (DMF) <sup>b</sup>	Vetec	99,8	68-12-2
Etanol (EtOH)	Qhemis	99,57	64-17-5
Éter etílico <sup>a</sup>	Ls chemicals	99,5	60-29-7
Hexano <sup>a</sup>	Synth	98,5	110-54-3

<sup>a</sup> Solvente previamente destilado.

<sup>b</sup> Solvente previamente destilado e mantido sob peneira molecular (3 Å).

## 4.2 Métodos de Instrumentação

### 4.2.1 Ponto de Fusão

As medidas do ponto de fusão foram realizadas em um equipamento PFM-II 9528/1312 em um capilar com uma extremidade fechada.

### 4.2.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais no infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Jasco FT-IR 4100, sendo as medidas registradas na faixa de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>, com resolução de 4 cm<sup>-1</sup>, N° de scans: 32. As amostras foram preparadas por meio da dispersão em brometo de potássio (KBr), que foi previamente seco/calcinado em uma mufla e mantido seco em uma estufa.

#### 4.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

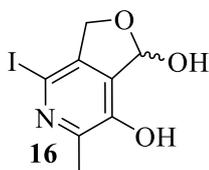
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H}$  RMN) e carbono ( $^{13}\text{C}$  RMN) foram registrados em um espectrômetro Bruker Ascend 300, sendo os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) registrados em ppm. A preparação das amostras foi feita utilizando solventes deuterados, a saber, clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ) ou dimetilsulfóxido ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ). Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN foram obtidos com frequência de 300 MHz e tiveram como referência interna o tetrametilsilano (TMS) quando obtidos em  $\text{CDCl}_3$  ou o DMSO- $d_5$  quando obtidos em DMSO- $d_6$ . Os espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN foram obtidos com frequência de 75 MHz e tiveram como referência interna o  $\text{CDCl}_3$  ou o DMSO- $d_6$  quando obtidos nestes solventes, respectivamente.

#### 4.2.4 Espectrometria de Massas (EMAR)

Um sistema híbrido microTof (Q-TOF), marca Bruker, de alta resolução e alta acurácia foi usado para detecção, com fonte de ionização por *electrospray* (ESI) em modo positivo. Os compostos foram dissolvidos individualmente em uma solução 50% (v/v) de acetonitrila grau cromatográfico, 50% (v/v) de água deionizada e 0,1% de ácido fórmico. As soluções foram injetadas diretamente à fonte de ionização por uma bomba de infusão (Harvard Apparatus) a um fluxo de  $180 \mu\text{L min}^{-1}$ . Nitrogênio a  $200^\circ\text{C}$  foi utilizado como gás de secagem a um fluxo de  $10 \text{ L min}^{-1}$ . Os espectros ESI(+)-MS e tandem ESI(+)-MS/MS foram adquiridos nas seguintes condições: voltagens capilares e de cone de +3500 V e +40 V, respectivamente, com temperatura de desolvatação de  $100^\circ\text{C}$ . Para o ESI(+)-MS/MS, a energia de dissociação induzida por colisão (*collision induced dissociations* (CID)) foi otimizada para cada composto. O software Compass DataAnalysis versão 4.3 (Bruker) foi usado para a análise dos espectros. Os íons de diagnóstico foram identificados pela comparação dos seus padrões de dissociação ESI(+)-MS/MS com compostos de massa teórica para a respectiva fórmula elementar. Os dados foram coletados na faixa de  $m/z$  70-2000 à velocidade de dois scans por segundo, fornecendo a resolução de 50.000 (*full width at half maximum*, FWHM) no  $m/z$  200. Não foram observados íons importantes abaixo de  $m/z$  100 ou acima de  $m/z$  700, portanto os espectros ESI(+)-MS são mostrados na faixa de  $m/z$  100-700.

### 4.3 Procedimento Experimental

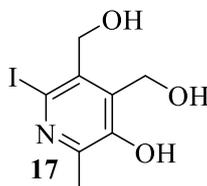
#### 4.3.1 Iodação do piridoxal (16)



A iodação do piridoxal **16** foi realizada tendo como base procedimento descrito na literatura.<sup>42</sup> Carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ) (1,0 mmol; 138,2 mg) foi adicionado a uma solução de cloridrato de piridoxal (PL·HCl) (1,0 mmol; 203,6 mg) (**13**) e água (1 mL), em um balão de fundo redondo. Após 5 minutos, uma solução aquosa de carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ) 10% (3 mL) foi adicionada a mistura reacional. Iodo molecular ( $I_2$ ) sólido (1,0 mmol; 253,8 mg) foi então adicionado a mistura. A mistura reacional foi então submetida a agitação vigorosa por 2-3 h a temperatura ambiente ao abrigo da luz. Foi então adicionado tiosulfato de sódio sólido ( $Na_2S_2O_3$ ) (0,1 mmol, 16,0 mg), para redução de iodo presente, seguido de acidificação da mistura até pH=3 com ácido clorídrico (HCl). O sólido resultante foi separado por filtração e seco ao ar.

(*R,S*)-4-iodo-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridino-1,7-diol (**16**): Sólido branco, 103,5 g, 0,3 mmol, 37% rendimento. p.f. 148 °C. RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,09 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,84 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 4,62 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 2,32 (s, 1H). RMN de  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  148,96, 147,19, 140,74, 135,31, 100,24, 96,09, 72,39, 18,82. IV KBr ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ) (OH; 3526, 3107), (CH; 2925–2741, 1465–1443), (C=C; 1601–1575), (C–O, OH fenólico; 1242–1014), (C–I; <663).

#### 4.3.2 Iodação da piridoxina (17)

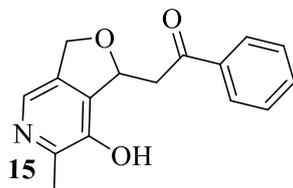


A iodação da piridoxina **17** foi realizada tendo como base procedimento descrito na literatura.<sup>42</sup> Carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ) (1,0 mmol; 138,2 mg) foi adicionado a uma solução de cloridrato de piridoxina (PN·HCl) (1,0 mmol; 205,6 mg) (**14**) e água (1 mL), em um balão de fundo redondo. Após 5 minutos, uma solução aquosa de carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ) 10% (3 mL) foi adicionada a mistura reacional. Iodo

molecular (I<sub>2</sub>) sólido (1,0 mmol; 253,8 mg) foi então adicionado a mistura. A mistura reacional foi então submetida a agitação vigorosa por 2-3 h a temperatura ambiente ao abrigo da luz. Foi então adicionado tiosulfato de sódio sólido (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) (0,1 mmol, 16,0 mg), para redução de iodo presente, seguido de acidificação da mistura até pH=3 com ácido clorídrico (HCl). O sólido resultante foi separado por filtração e seco ao ar.

(5-hidroxi-2-iodo-6-metilpiridino-3,4-diil)dimetanol (**17**): sólido amarelo palha, 205,5 mg, 0,7 mmol, 73% rendimento. p.f. 128 °C. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,51 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 148,11, 136,01, 134,84, 111,81, 63,65, 56,63, 18,66. IV KBr (ν, cm<sup>-1</sup>) (OH; 3185) (CH; 2957–2608, 1489–1409) (C=C; 1585–1548) (C–O; 1093–1011) (C–I; <675).

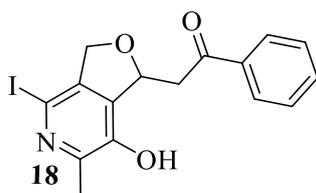
#### 4.3.3 Furopiridina (**15**)



A furopiridina **15** foi obtida tendo como base procedimento descrito na literatura.<sup>13</sup> Há uma mistura de acetofenona (1,0 mmol; 120,1 mg), cloridrato de piridoxal (1,0 mmol; 203,6 mg) (PL·HCl) (**13**) e etanol (EtOH) (5 mL), em um balão de fundo redondo, foi adicionado hidróxido de sódio sólido (NaOH) (4,0 mmol; 160,0 mg). A nova solução foi então submetida a agitação a temperatura ambiente por 48 h. Foi então realizada neutralização da mistura reacional (pH=7) com ácido clorídrico (HCl) e água (~10 mL). O sólido resultante foi purificado por meio de recristalização com etanol (EtOH), separado por filtração e seco ao ar.

1-fenil-2-(7-hidroxi-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)etanona (**15**): Sólido branco, 243,0 mg, 0,89 mmol, 90% rendimento. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,47 (s, 1 H), 8,00–7,98 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,66–7,61 (m, 1 H), 7,54–7,49 (m, 2 H), 5,83–5,81 (m, 1 H), 5,04 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 4,89 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,49–3,36 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

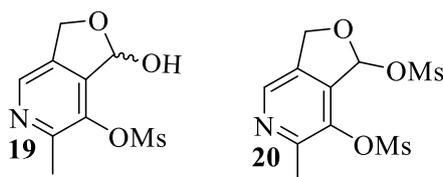
#### 4.3.4 Iodação da furopiridina (18)



A iodação da furopiridina **18** foi realizada tendo como base procedimento descrito na literatura.<sup>42</sup> Uma solução aquosa de carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ) 10% foi adicionada a uma suspensão de furopiridina (0,5 mmol; 174,0 mg) (**15**) e água (3 mL), em um balão de fundo redondo. Iodo molecular sólido ( $I_2$ ) (0,75 mmol; 189,8 mg) foi então adicionado ao meio reacional. A mistura reacional foi submetida a agitação vigorosa por 48 h a temperatura ambiente ao abrigo da luz. Foi então adicionado tiosulfato de sódio sólido ( $Na_2S_2O_3$ ) (0,1 mmol, 16,0 mg), para redução de iodo presente. O sólido resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna  $SiO_2$  60 (0,063–0,200 mm, 70–230 mesh) (67%:33%; Éter etílico/EtOAc).

1-fenil-2-(7-hidroxi-4-iodo-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-1-il)etanona (**18**): Sólido amarelo palha, 30,4 mg, 0,08 mmol, 25% rendimento. RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,77 (s, 1 H), 8,00–7,97 (m, 2 H), 7,66–7,62 (m, 1 H), 7,54–7,49 (m, 2 H), 5,97–5,94 (m, 1 H), 4,88 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1 H), 4,71 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1 H), 3,57–3,48 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H).

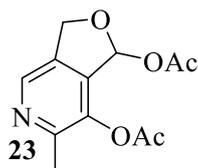
#### 4.3.5 Piridoxal protegido na forma de hemiacetal cíclico (19-20)



O piridoxal mesilado na forma de hemiacetal cíclico **19** e/ou **20** foi obtido com base em procedimento descrito na literatura.<sup>52</sup> Há uma suspensão de cloridrato de piridoxal (1,0 mmol; 203,6 mg) (PL·HCl) (**13**) e acetato de etila (EtOAc), em um balão de fundo redondo, foi adicionado trietilamina ( $Et_3N$ ) (3,0 mmol; 343,6 mg). Na nova suspensão foi adicionado cloreto de mesila (MsCl) (1,3 mmol; 148,9 mg) (0 °C). A reação foi submetida a agitação a temperatura ambiente, durante 1h. A suspensão resultante foi lavada com água destilada (~5 mL). A fase orgânica foi separada e seca

<sup>52</sup> Lei, X.; Jalla, A.; Abou Shama, M. A.; Stafford, J. M.; Cao, B., *Synthesis*, **2015**, 47, 2578-2585.

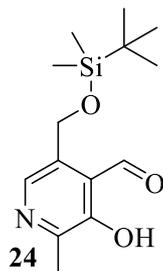
com sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>). A solução resultante foi separada para purificação por cromatografia em coluna SiO<sub>2</sub> 60 (0,063–0,200 mm, 70–230 mesh) (100% EtOAc). (*R,S*)-1-hidroxi-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-7-il metanosulfonato (**19**): Óleo amarelo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,31 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,66, 141,14, 138,96, 135,85, 99,96, 77,85, 70,32, 39,27, 19,68.



Para obtenção de piridoxal acetilado na forma de hemiacetal cíclico **23**, cloridrato de piridoxal (1,0 mmol; 203,6 mg) (PL·HCl) (**13**) foi adicionado sob anidrido acético (6,0 mmol; 612,5 mg), em um balão de fundo redondo, a essa suspensão foi adicionada piridina (py) (1,25 mmol; 98,8 mg). A reação foi submetida a agitação a temperatura ambiente, *overnight*. Há suspensão resultante foi adicionada água (5 mL), essa foi então extraída com acetato de etila (EtOAc) (~5 mL) três vezes. As fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>). A solução resultante foi então rotaevaporada com acetato de etila (EtOAc). O sólido resultante foi purificado por meio de recristalização com diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e acetato de etila (EtOAc) e separado para evaporação lenta do solvente.

(*R,S*)-6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-1,7-diil diacetato (**23**): Cristais incolores. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,34 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,29, 168,75, 151,85, 142,48, 140,37, 138,66, 135,89, 98,30, 72,42, 21,59, 21,06, 19,41.

#### 4.3.6 Piridoxal monoprottegido com TBDMS (24)

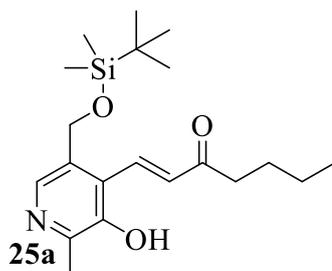


A monoproteção do piridoxal com TBDMSCl foi realizada com base em procedimento descrito na literatura.<sup>11</sup> Cloridrato de piridoxal (1,0 mmol; 203,6 mg) (PL·HCl) (**13**) foi adicionado em um tubo de Schlenk e mantido sobre alto vácuo durante 1h. Diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (5 mL, destilado e mantido sob peneira molecular (3 Å, pellets, 1.6 mm)) foi adicionado ao piridoxal em atmosfera de N<sub>2</sub>. Imidazol (3,5 mmol; 238,2 mg) foi adicionado sobre a suspensão, essa foi então mantida em atmosfera de N<sub>2</sub>. Após 5 min, cloreto de *terc*-butildimetilsililo (TBDMSCl) (3,0 mmol; 452,1 mg) foi adicionado à solução (0 °C, N<sub>2</sub>). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente, *overnight*. O sólido resultante foi filtrado e lavado com excesso de diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), a solução resultante foi separada para purificação por cromatografia em coluna SiO<sub>2</sub> 60 (0,063–0,200 mm, 70–230 mesh) (75%:25%; Hexano/EtOAc).

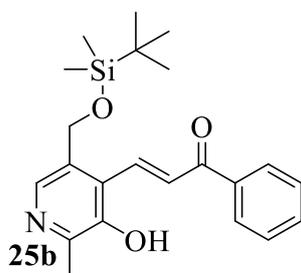
5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-hidroxi-2-metilisonicotinaldeído (**24**): Sólido amarelado, 187,2 mg, 0,6 mmol, 66% rendimento. p.f. 60 °C. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,89 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,01 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,07 (s, 7H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 195,96, 151,96, 149,43, 137,68, 133,13, 121,43, 59,72, 25,55, 18,66, 17,61, -5,60. IV KBr ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>) (OH; 3450) (CH; 2953–2857, 1455–1423) (C=O; 1672) (C=C; 1543–1521) (C–O, Si–CH<sub>3</sub>, Si–*n*-Butil ; 1276–1005) .

#### 4.3.7 Piridoxilchalconas (25a-k)

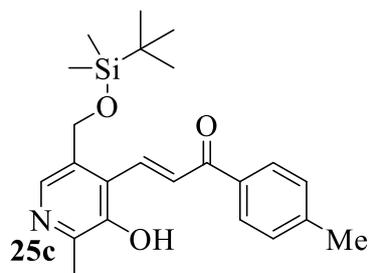
Piridoxal monoprottegido com TBDMS (**24**) (0,5 mmol; 140,5 mg), metilcetona (0,5 mmol) e etanol (5 mL) foram mantidos em agitação por 5 min. Em seguida, foi adicionado hidróxido de sódio (NaOH) (3 mmol; 12,0 mg) a mistura reacional, a reação foi então submetida a agitação por 24 h a temperatura ambiente. A solução resultante foi então neutralizada (pH=7) com ácido clorídrico (HCl) concentrado (0 °C). O sólido resultante, **25a-k**, foi então isolado por filtração a vácuo, com auxílio de funil de Büchner, lavado com água e seco ao ar.



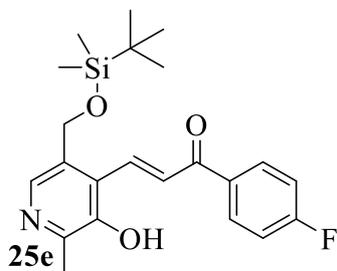
(*E*)-1-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4-il)hept-1-en-3-ona (**25a**): Sólido amarelo claro, 111,2 mg, 0,3 mmol, 60% rendimento. p.f. 57 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,66 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,65 (p,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,37 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 0,90 (s, 13H), 0,09 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,34, 149,85, 146,41, 138,67, 134,38, 133,48, 133,17, 127,88, 77,45, 61,49, 41,11, 26,27, 25,80, 22,40, 19,13, 18,21, 13,89, -5,23.



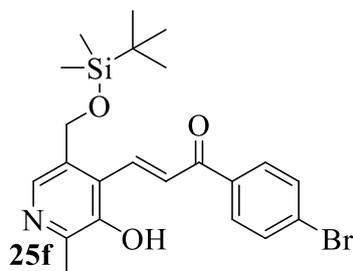
(*E*)-3-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**25b**): Sólido amarelo, 123,4 mg, mmol, 72% rendimento. p.f. 60 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 7,60 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,49(t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190,85, 152,29, 146,42, 137,49, 135,96, 135,76, 133,81, 133,30, 133,18, 129,71, 129,02, 128,73, 128,70, 128,59, 128,33, 77,03, 61,38, 25,83, 18,66, 18,24, -0,00, -5,20. IV KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ) (OH; 3250) (CH; 3114–3062) ( $\text{CH sp}^3$ , 2955–2855, 1463–1388) (C=O; 1670) (C=C; 1606–1502) (C–O, Si– $\text{CH}_3$ , Si–*n*-Butil; 1257–1219 , 1051–978 ).



(*E*)-3-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4-il)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (**25c**): Sólido amarelo, 138,3 mg, 0,3 mmol, 67% rendimento. p.f. 130 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 4H), 7,23 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190,59, 154,73, 146,52, 144,46, 135,81, 135,39, 134,79, 133,24, 129,94, 129,74, 129,69, 129,13, 61,59, 26,14, 22,02, 18,59, 18,55, -4,93.

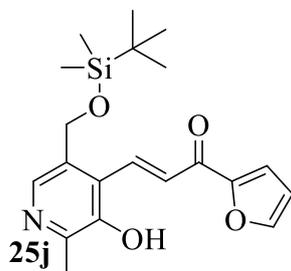


(*E*)-3-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4-il)-1-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (**25e**): Sólido amarelo, 171,6 mg, 0,4 mmol, 61% rendimento. p.f. 63 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 8,05 (dd,  $J = 8,9, 5,4$  Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 7,14 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189,10, 167,55, 164,17, 151,89, 146,31, 136,35, 136,09, 133,95, 133,78, 131,43, 131,31, 129,34, 128,73, 116,01, 115,72, 76,60, 61,40, 25,81, 18,73, 18,24, -5,19.

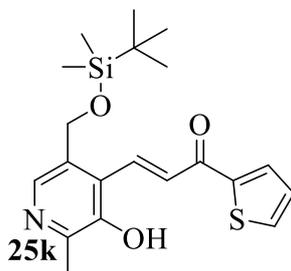


(*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**25f**): Sólido amarelo, 239,6 mg, 0,5 mmol, 55% rendimento. p.f. 72 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d,  $J$

= 7,5 Hz, 3H), 7,61 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 4,74 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189,71, 151,64, 146,36, 136,74, 136,44, 136,26, 133,70, 132,03, 130,21, 129,19, 128,55, 76,60, 61,42, 25,82, 18,78, 18,25, -5,17.



(*E*)-3-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4-il)-1-(fur-2-il)prop-2-en-1-ona (**25j**): Sólido amarelo, 178,5 mg, 0,4 mmol, 76% rendimento. p.f. 100 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,24 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,29 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,11 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,41, 156,18, 153,50, 147,11, 145,75, 135,40, 134,79, 130,03, 128,84, 118,48, 112,70, 77,24, 61,11, 25,82, 18,25, 17,66, -5,29.



(*E*)-3-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4-il)-1-(tien-2-il)prop-2-en-1-ona (**25k**): Sólido amarelo, 102,3 mg, 0,3 mmol, 53% rendimento. p.f. 83 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,13 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182,75, 154,13, 146,25, 145,24, 135,17, 134,61, 134,50, 133,25, 132,61, 129,22, 128,98, 128,40, 77,46, 61,25, 25,84, 18,26, -4,85.



## 5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

### 5.1 Piridoxal, piridoxina e furopiridina como bloco construtor para reações de acoplamento cruzado

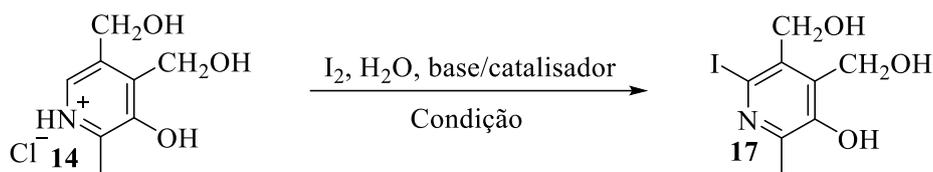
#### 5.1.1 Iodação do piridoxal e da piridoxina

Visando a iodação do carbono C6 do anel da piridina do cloridrato de piridoxina (**14**) frente a iodo molecular, foi utilizado um procedimento baseado em uma metodologia descrita por Ferreira e colaboradores<sup>53</sup> utilizando H<sub>2</sub>O como solvente e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como catalisador em ultrassom, que resultou no produto com 1% de rendimento (**Tabela 3**, Entrada 1). Foram então investigadas metodologias baseadas no trabalho de Yu e colaboradores no qual a piridoxina iodada foi obtida (ver **Esquema 34** na Revisão da Literatura).<sup>42</sup> A reprodução da metodologia descrita levou ao produto com 20% de rendimento (Entrada 2). A mudança na forma de isolar o produto por meio da adição de solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, seguida de extração com EtOAc e lavagem da fase orgânica com água, resultou no isolamento do produto com 13% de rendimento (Entrada 3). A fase aquosa foi reservada para observação, tendo em vista que a alta solubilidade dos componentes da vitamina B6 em água em contraste com a baixa solubilidade em solventes orgânicos, pode acarretar em perdas significativas de massa em procedimento como o de extração,<sup>34</sup> fato que também justifica o baixo rendimento obtido na Entrada 1, considerando que a forma de isolamento, nesse caso, também envolveu etapa de extração. Foi então observada a cristalização de produto da fase aquosa o que elevou o rendimento para 25% (Entrada 3). Posto isso, a realização de uma via utilizando mais base, através da neutralização prévia do cloridrato de piridoxina (**14**) com 1 equivalente de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>O, seguido do procedimento descrito por Yu e colaboradores, gerou o produto com 73% de rendimento (Entrada 4). A Entrada 3, foi repetida em ultrassom e levou ao produto com rendimento de 30% (Entrada 5).

---

<sup>53</sup> Ferreira, I. M.; Casagrande, G. A.; Pizzuti, L.; Raminelli, C., *Synthetic. Commun.*, **2014**, *44*: 2094–2102.

**Tabela 3.** Metodologias testadas para a iodação da piridoxina.



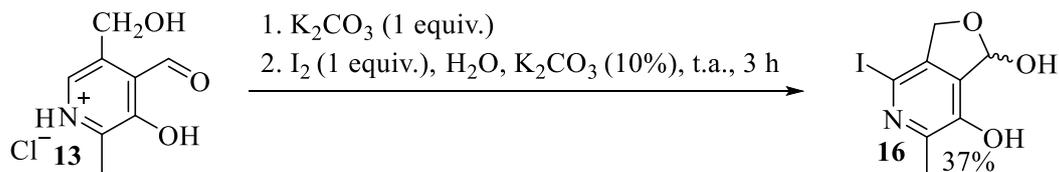
Entrada	I <sub>2</sub>	Base/catalisador	Condição	Isolamento <sup>b</sup>	Rend. (%)
1	2 equiv.	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30%)	))))), 3 h	A	1%
2	1 equiv.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10%)	t.a., 3 h	B	20%
3	1 equiv.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10%)	t.a., 3 h	C	25%
4 <sup>a</sup>	1 equiv.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10%)	t.a., 3 h	B	73%
5 <sup>a</sup>	1 equiv.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10%)	))))), 3 h	B	30%

<sup>a</sup> Cloridrato de piridoxina previamente neutralizado com 1 equivalente de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

<sup>b</sup> Métodos de isolamento: a) Adição de solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, extração com CHCl<sub>3</sub>, secagem das fases orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub> e rotaevaporação do solvente; b) Adição de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, adição de HCl até pH 3, filtração do precipitado formado e secagem ao ar; c) Adição de solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, extração com EtOAc, secagem das fases orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub> e rotaevaporação do solvente.

A condição que gerou o maior rendimento de iodação da piridoxina foi aplicado para cloridrato de piridoxal (**13**) e levou à obtenção do produto com rendimento de 37% (**Esquema 38**).

**Esquema 38.** Metodologia para iodação do piridoxal.

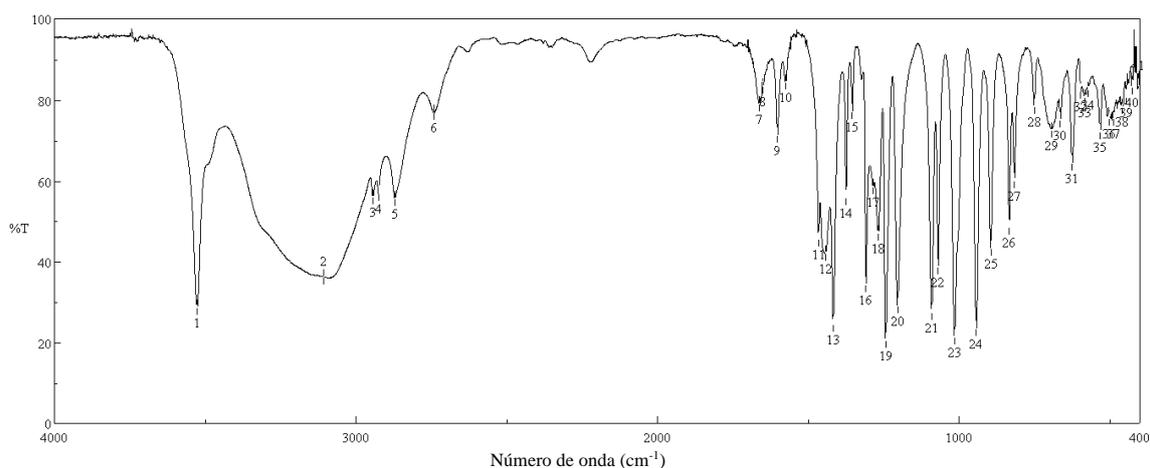


### 5.1.2 Caracterização do piridoxal e piridoxina iodados

#### 5.1.2.1 Espectro no IV do piridoxal iodado

O espectro de IV do piridoxal iodado **16**, **Figura 7**, apresenta bandas que podem ser atribuídas aos grupos funcionais dessas estruturas como as bandas estreita e alargada de estiramento de -OH em 3526 (**1**) e 3107 cm<sup>-1</sup> (**2**), respectivamente. Bandas características de estiramento e dobramento de -CH aparecem nas faixas de 2925–2741 cm<sup>-1</sup> (**3–6**) e 1465–1443 cm<sup>-1</sup> (**11–12**), respectivamente. Ausência de banda característica de C=O de aldeído entre ~1740–1720 cm<sup>-1</sup> indicou que o composto foi obtido na forma de hemiacetal cíclico. Bandas de estiramento de C=C de aromático pode ser visto na faixa de 1601–1575 cm<sup>-1</sup> (**9–10**). Bandas referentes C-O de -OH fenólico e do hemiacetal estão provavelmente presentes na faixa de 1242–1014 cm<sup>-1</sup> (**19–23**). Bandas características de C-X (X = Halogênio) são difíceis de identificar, pois aparecem em frequências muito baixas. Dessa maneira, a banda característica de ligação C-I, provavelmente aparece abaixo de 663 cm<sup>-1</sup> (**30**) no espectro do composto **16**.

**Figura 7.** Espectro no IV do piridoxal iodado **16**, obtido em KBr.

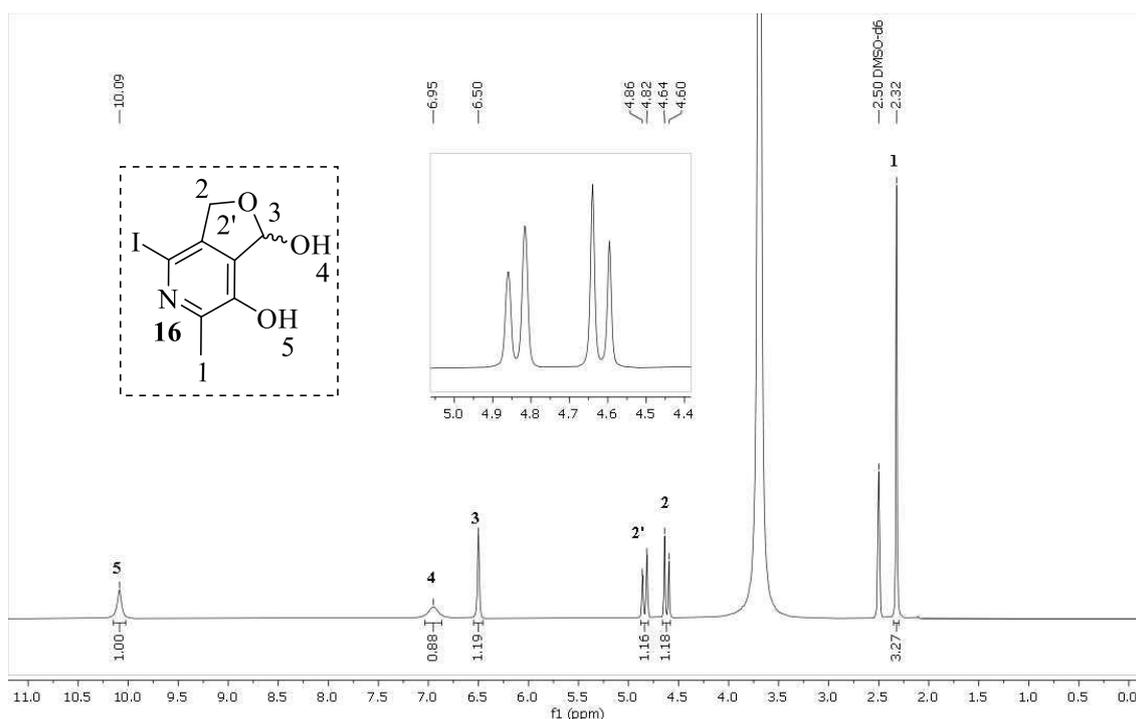


3526,68 (1); 3107,72 (2); 2943,32 (3); 2925,00 (4); 2870,52 (5); 2741,32 (6); 1662,34 (7); 1649,88 (8); 1601,59 (9); 1575,56 (10); 1465,15 (11); 1443,46 (12); 1416,94 (13); 1374,03 (14); 1353,78 (15); 1308,46 (16); 1284,36 (17); 1267,48 (18); 1242,92 (19); 1203,85 (20); 1090,55 (21); 1069,33 (22); 1014,86 (23); 942,53 (24); 894,32 (25); 833,58 (26); 816,22 (27); 750,17 (28); 692,80 (29); 663,87 (30); 624,82 (31); 595,89 (32); 583,84 (33); 572,75 (34); 531,77 (35); 500,91 (36); 488,38 (37); 458,01 (38); 444,99 (39); 426,19 (40); 406,42 (41).

#### 5.1.2.2 Espectros de RMN do piridoxal iodado

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o piridoxal iodado **16**, **Figura 8**, apresenta ausência de pico referente ao H aromático ligado diretamente ao anel da piridina, em aproximadamente 8 ppm, quando comparado com o espectro esperado para o PL. O simpleto em 2,32 ppm pode ser atribuído ao  $\text{CH}_3$  ligado ao anel da piridina. Os dois dupletos na faixa de 4,60–4,86 ppm, podem ser atribuídos aos dois hidrogênios diastereotópicos do grupo  $\text{CH}_2$  do hemiacetal cíclico que acoplam entre si. O simpleto em 6,50 ppm, pode ser atribuído ao H do CH do hemiacetal cíclico. Os simpletos alargados em 6,95 ppm e 10,09 ppm podem ser relacionados aos H dos grupos OH do hemiacetal cíclico e do OH diretamente ligado ao anel da piridina, respectivamente.

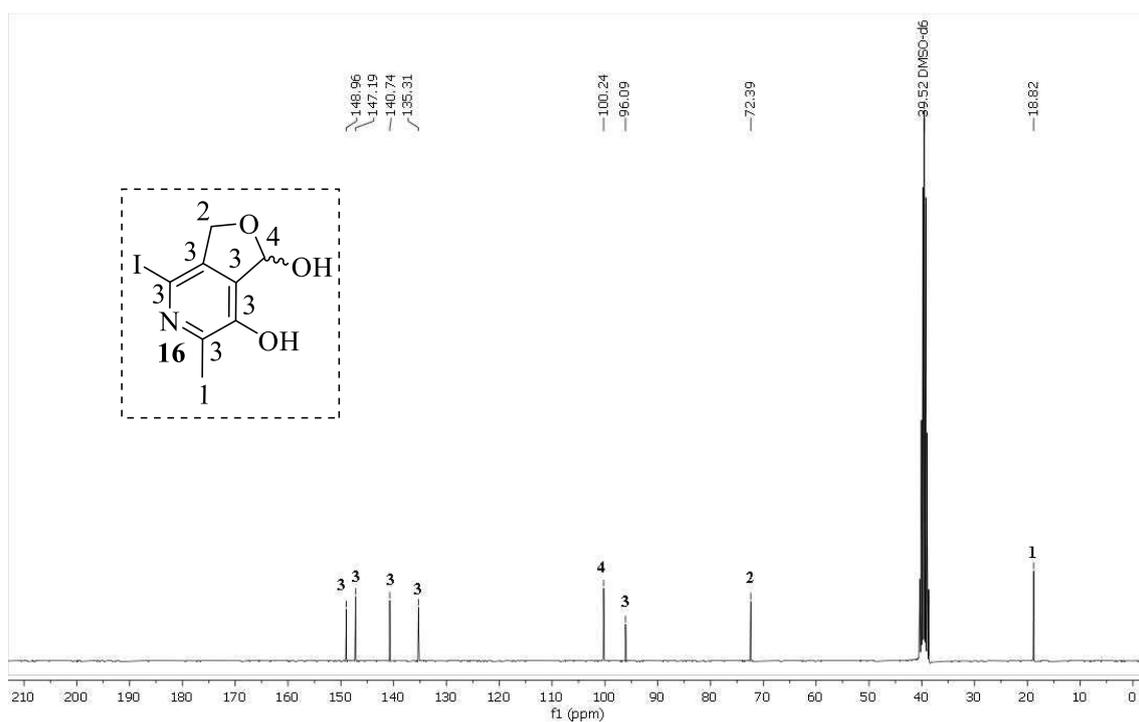
**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do piridoxal iodado **16**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$ .



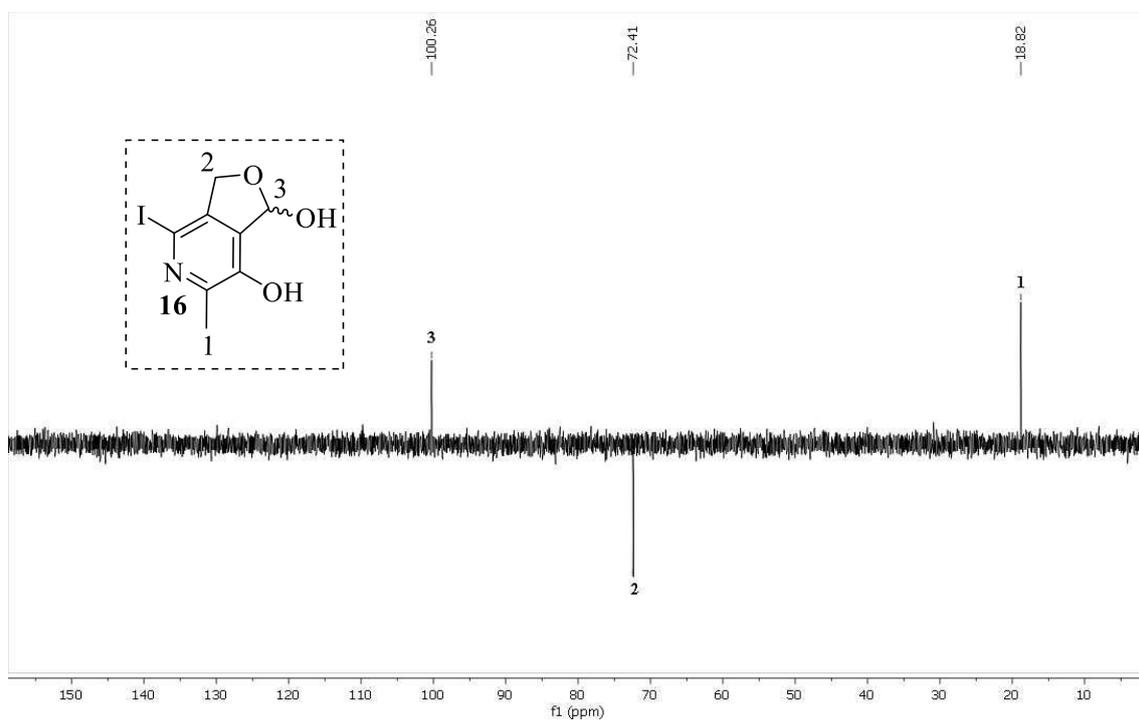
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o piridoxal iodado **16**, **Figura 9**, apresenta pico em 18,8 ppm referente ao  $\text{CH}_3$ . Os picos presentes em 72,4 e 100,2 ppm podem ser atribuídos aos grupos  $\text{CH}_2$  e ao  $\text{CH}$  do hemiacetal, respectivamente. O pico presente na em 96,1 ppm e os picos na região de 135,3–149,0 ppm podem ser relacionados aos cinco C aromáticos do anel da piridina.

No DEPT 135 do piridoxal iodado **16**, **Figura 10**, é possível visualizar dois sinais positivos sendo um em 18,8 ppm referente ao carbono do grupo  $\text{CH}_3$  e o outro em 100,3 ppm referente ao  $\text{CH}$  do hemiacetal. Conforme esperado, não é observado nenhum sinal de  $\text{CH}$  aromático, o que comprova a iodação no C6. O sinal negativo em 72,4 ppm pode ser relacionado ao  $\text{CH}_2$  do hemiacetal.

**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do piridoxal iodado **16**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$ .



**Figura 10.** DEPT 135 do piridoxal iodado **16**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$ .

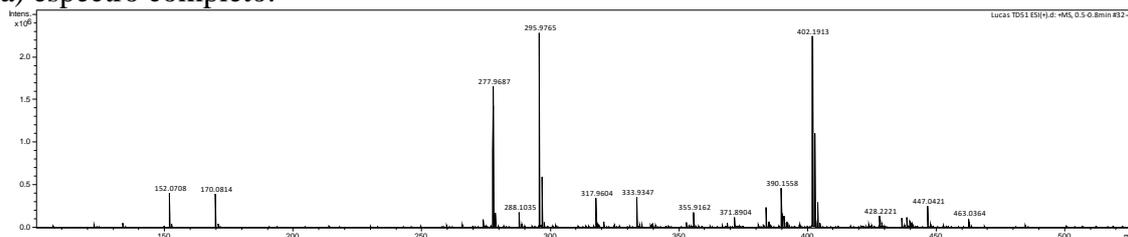


### 5.1.2.3 Espectros de massas do piridoxal iodado

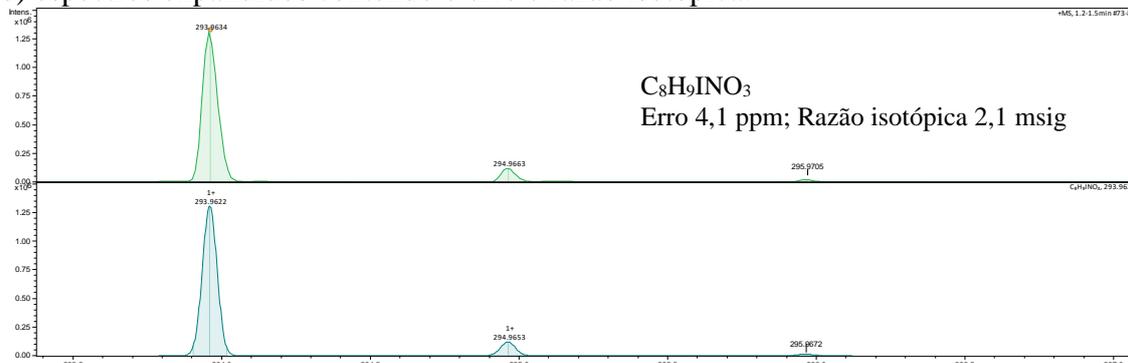
O espectro de massas de alta resolução de **16**, **Figura 11**, mostra um pico do íon molecular  $[M+H]^+$  com  $m/z$  293,9629 referente ao piridoxal iodado. A massa exata calculada para este composto é 293,9627, resultando em um erro de 4,1 ppm. A razão isotópica observada foi de 2,1 msig. Ambos os valores estão dentro do aceitável, a saber, menor que oito ( $< 8$  ppm) e menor que vinte e cinco ( $< 25$  msig).

**Figura 11.** Espectro de massas (EMAR) para piridoxal iodado **16**.

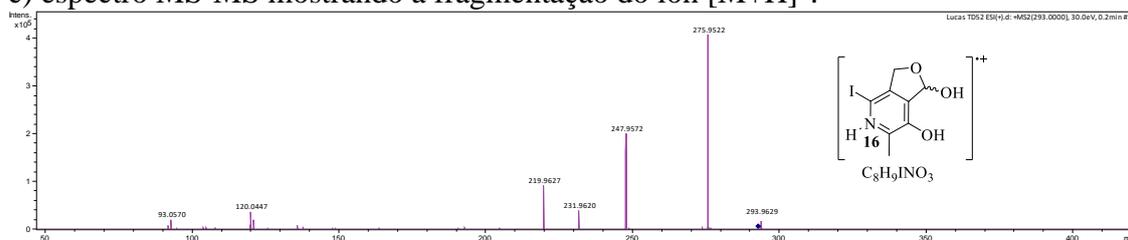
a) espectro completo.



b) espectros expandidos contendo o erro e razão isotópica.



c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon  $[M+H]^+$ .

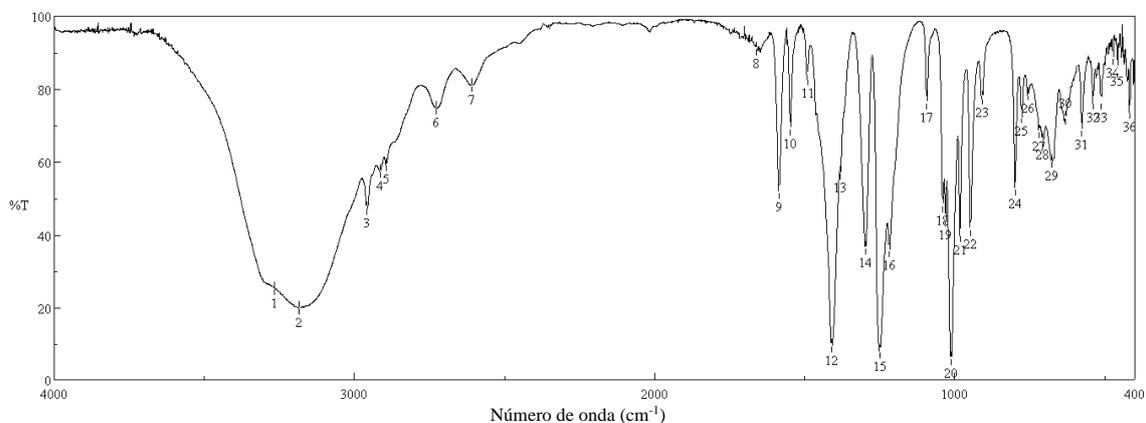


### 5.1.2.4 Espectro no IV da piridoxina iodada

O espectro de IV da piridoxina iodada **17**, **Figura 12**, apresenta banda alargada característica de estiramento de  $-OH$  em  $3185\text{ cm}^{-1}$  (**1**) e bandas características de estiramento e dobramento de  $-CH$  em  $2957\text{--}2608\text{ cm}^{-1}$  (**3–7**) e  $1489\text{--}1409\text{ cm}^{-1}$  (**10–11**), respectivamente. Bandas de  $C=C$  de aromático aparecem na faixa de  $1585\text{--}1548\text{ cm}^{-1}$  (**9–10**). Bandas referentes a  $C-O$  podem ser vistas na faixa de  $1093\text{--}1011\text{ cm}^{-1}$  (**17–20**). Bandas características de  $C-X$  ( $X = \text{Halogênio}$ ) são difíceis de identificar, pois aparecem em frequências muito baixas. Dessa maneira, a banda

característica de ligação C-I, provavelmente aparece abaixo de  $675\text{ cm}^{-1}$  (**29**) no espectro do composto **16**.

**Figura 12.** Espectro no IV da piridoxina iodada **17**, obtido em KBr.

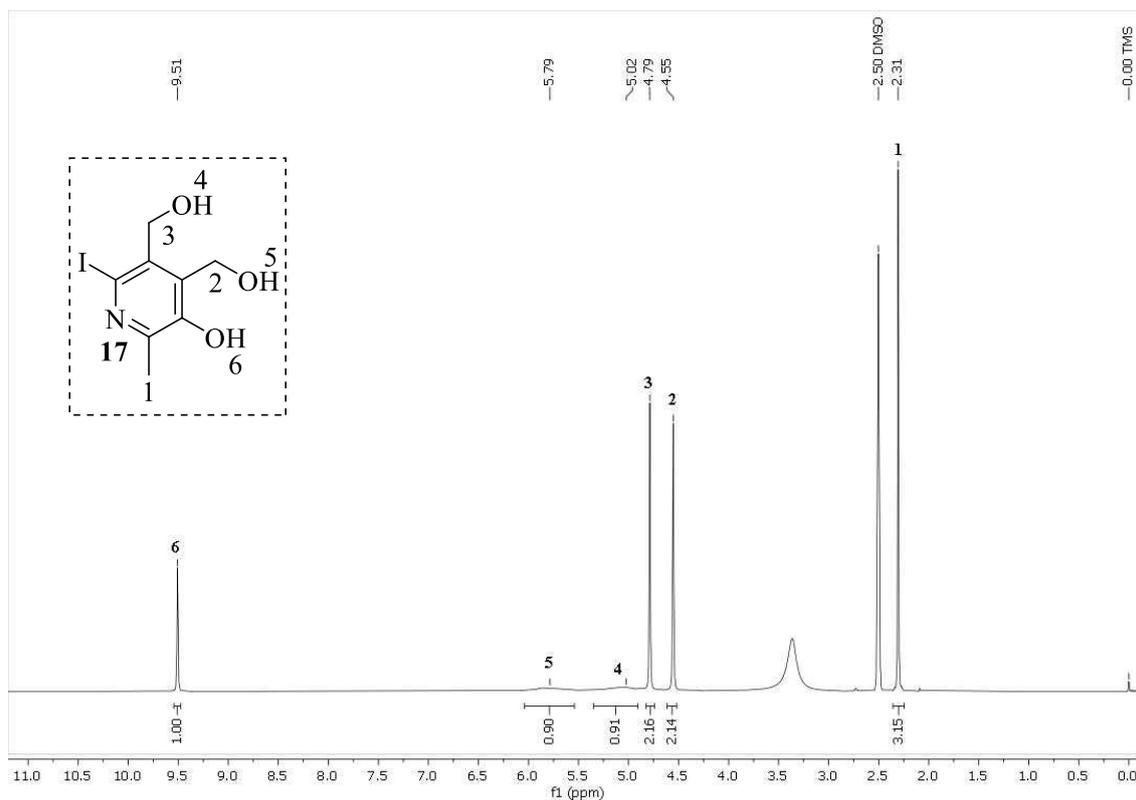


3265,38 (**1**); 3185,83 (**2**); 2957,79 (**3**); 2914,88 (**4**); 2894,15 (**5**); 2727,82 (**6**); 2608,25 (**7**); 1661,37 (**8**); 1585,68 (**9**); 1548,08 (**10**); 1489,74 (**11**); 1409,23 (**12**); 1380,78 (**13**); 1296,89 (**14**); 1250,13 (**15**); 1217,34 (**16**); 1093,44 (**17**); 1039,93 (**18**); 1030,77 (**19**); 1011,96 (**20**); 982,55 (**21**); 947,84 (**22**); 907,82 (**23**); 798,86 (**24**); 777,65 (**25**); 754,51 (**26**); 719,31 (**27**); 706,30 (**28**); 675,44 (**29**); 632,53 (**30**); 576,61 (**31**); 539,48 (**32**); 512,49 (**33**); 471,99 (**34**); 458,01 (**35**); 417,99 (**36**).

#### 5.1.2.5 Espectros de RMN da piridoxina iodada

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a piridoxina iodada **17**, **Figura 13**, não apresenta pico em aproximadamente 8 ppm referente ao hidrogênio aromático ligado ao C6 mostrando que ele foi substituído. O simpleto referente a  $\text{CH}_3$  pode ser visto em 2,30 ppm. Os dois simpletos em 4,55 ppm e 4,78 ppm, podem ser atribuídos aos H dos grupos  $\text{CH}_2\text{OH}$ . Simpletos alargados em 5,02 ppm e 5,78 ppm podem ser atribuídos aos H dos OH dos grupos  $\text{CH}_2\text{OH}$ . O simpleto referente ao H do OH diretamente ligado ao anel da piridina pode ser visto em 9,50 ppm. A piridoxina iodada **17** já está relatada na literatura e os dados de RMN de  $^1\text{H}$  apresentam valores similares aos obtidos nesse trabalho, a saber, simpleto referente aos H de  $\text{CH}_3$  em 2,31 ppm; dupletos referente aos H dos grupos  $\text{CH}_2\text{OH}$  em 4,57 ppm ( $J = 2,8\text{ Hz}$ ) e 4,80 ppm ( $J = 3,2\text{ Hz}$ ); simpletos referentes aos H do OH dos grupos  $\text{CH}_2\text{OH}$  em 5,15 e 5,82 ppm e H do OH (diretamente ligado ao anel da piridina) em 9,51 ppm.<sup>42</sup>

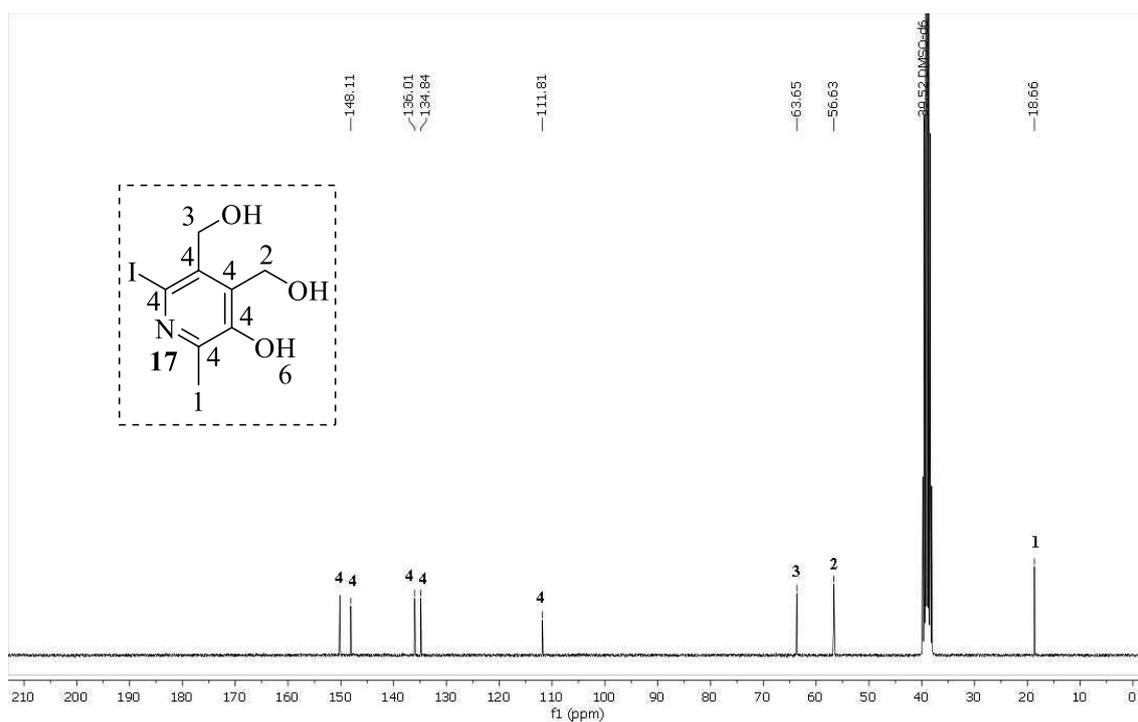
**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da piridoxina iodada **17**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$ .



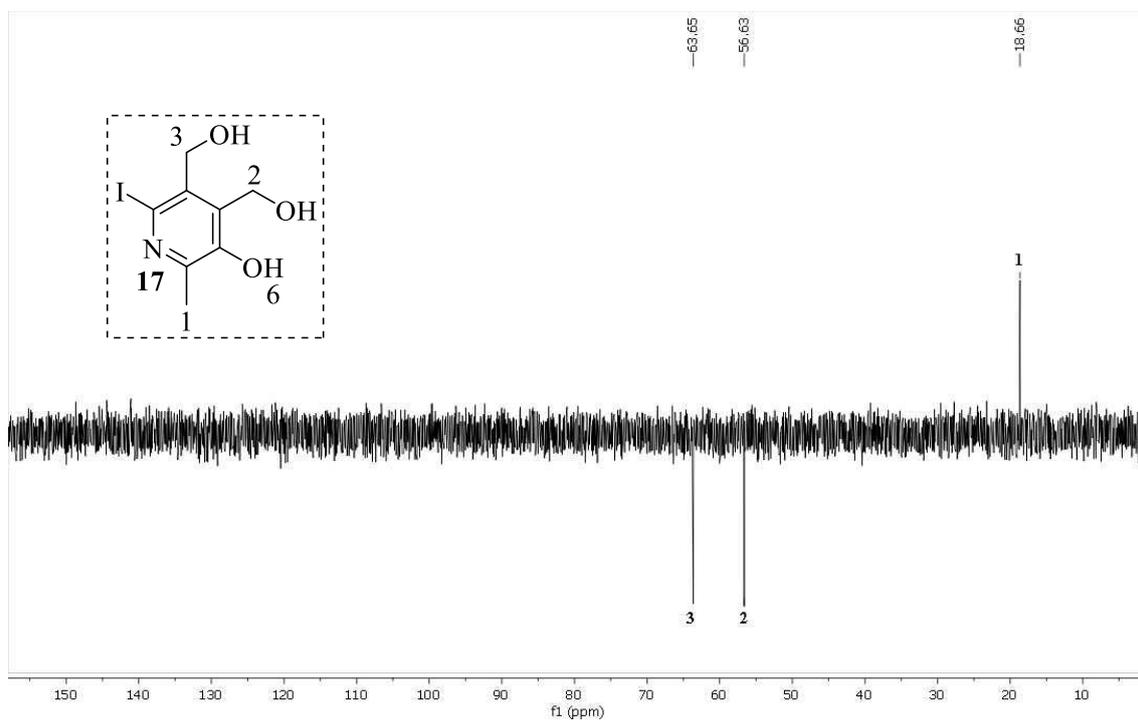
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para a piridoxina iodada **17**, **Figura 14**, mostra pico referente a  $\text{CH}_3$  em 18,7 ppm. Picos referentes aos grupos  $\text{CH}_2\text{OH}$  aparecem em 56,6 e 63,6 ppm. Os cinco picos na faixa de 111,8–148,1 ppm podem ser relacionados aos C aromáticos da piridina. Como posto anteriormente, a piridoxina iodada **17** já está relatada na literatura e os autores mostram dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  com valores muito próximos aos obtidos nesse trabalho, a saber, pico referente a C de  $\text{CH}_3$  em 18,9; picos referentes aos C dos grupos  $\text{CH}_2\text{OH}$  em 64,0 e 57,0 e picos de C aromáticos da piridina na faixa de 112,1–150,4 ppm.<sup>42</sup>

O DEPT 135 da piridoxina iodada **17**, **Figura 15**, mostra um sinal positivo referente ao carbono do grupo  $\text{CH}_3$  em 18,7 ppm. Sinais negativos em 56,6 e 63,6 ppm podem ser atribuídos aos  $\text{CH}_2$  dos grupos  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

**Figura 14.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN da piridoxina iodada **17**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$ .



**Figura 15.** DEPT 135 da piridoxina iodada **17**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$ .

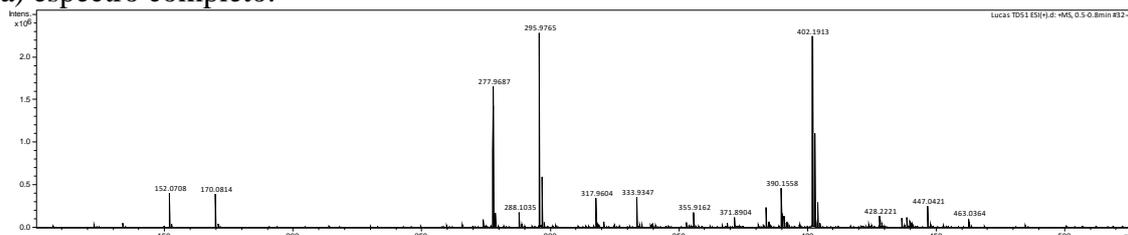


### 5.1.2.6 Espectros de massas da piridoxina iodada

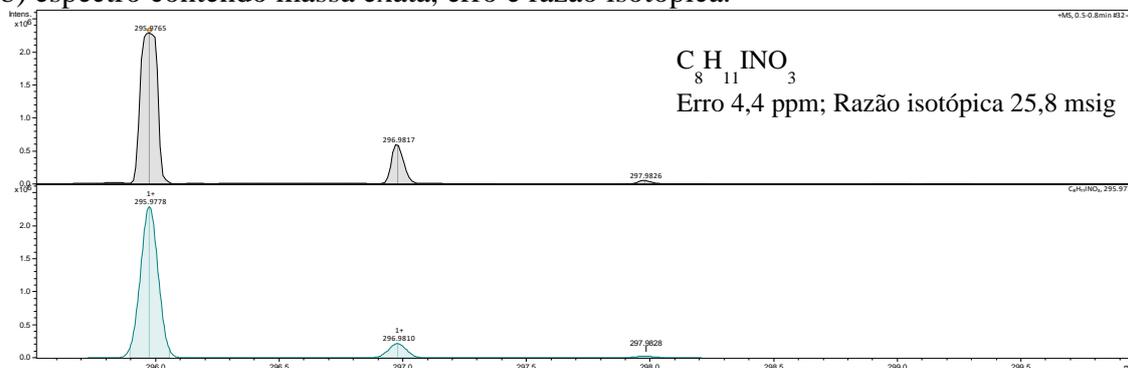
O espectro de massas da **17**, **Figura 16**, mostra um pico do íon molecular de  $m/z$  277,9678 que pode ser atribuído a piridoxina iodada (massa exata calculada = 295,9784). O Erro de 4,4 está dentro do aceitável, a saber, menor que oito ( $< 8$ ). A razão isotópica de 25,8, por sua vez, desvia um pouco do valor ideal, a saber, menor que vinte e cinco ( $< 25$  msig).

**Figura 16.** Espectro de massas (EMAR) para piridoxina iodada **17**.

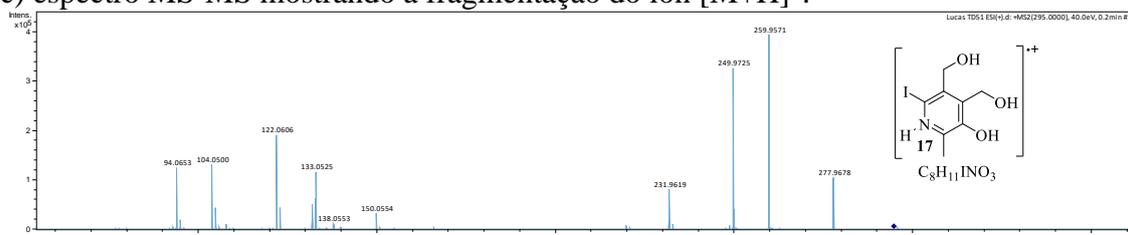
a) espectro completo.



b) espectro contendo massa exata, erro e razão isotópica.



c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon  $[M+H]^+$ .

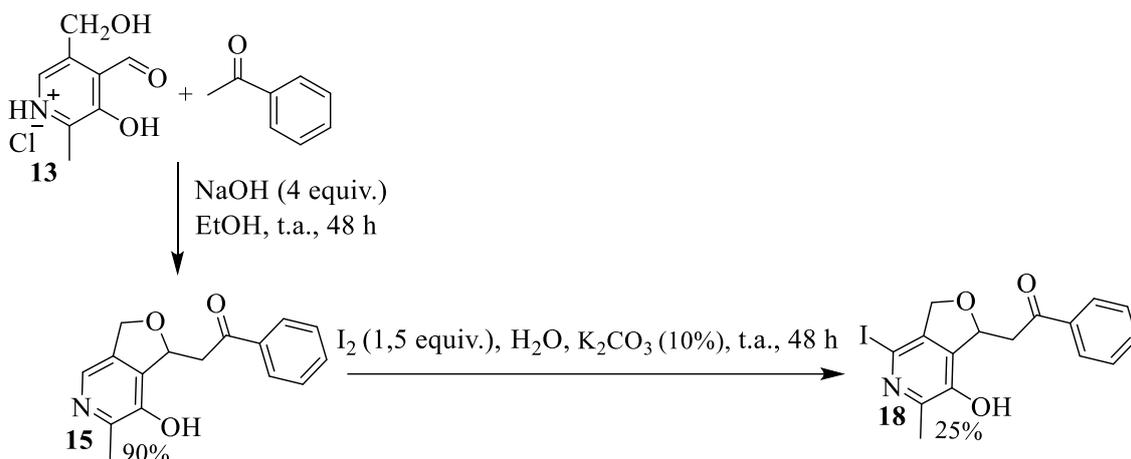


### 5.1.3 Iodação da furopiridina

A furopiridina **15** já havia sido obtida pelo grupo anteriormente (ver **Esquema 13** na revisão bibliográfica), através de reação entre cloridrato de piridoxal (**13**) e acetofenona em meio básico. Para obtenção da furopiridina iodada **18** foram testadas duas metodologias. Foi primeiramente realizado procedimento tendo como base iodação descrita por Ferreira e colaboradores<sup>53</sup> utilizando  $H_2O$  como solvente e  $H_2O_2$  como catalisador em ultrassom, que resultou em cristais, obtidos por evaporação lenta do solvente após extração. A análise por CCD mostrou que nesses cristais ainda estava presente material de partida, sendo inviável realização de purificação por coluna

cromatográfica, devido a quantidade de massa de material resultante. Posto isso, foi testada metodologia tendo como base metodologia descrita por Yu e colaboradores para iodação da piridoxina<sup>42</sup> (ver **Esquema 34** na revisão bibliográfica). Nesse caso, mesmo com 48 h de reação a t.a. e utilizando excesso de I<sub>2</sub> análise por CCD mostrou que parte do material de partida foi recuperado. O produto foi obtido com rendimento de 25%, após purificação por coluna cromatográfica (67%:33%; Éter etílico/EtOAc) (**Esquema 39**).

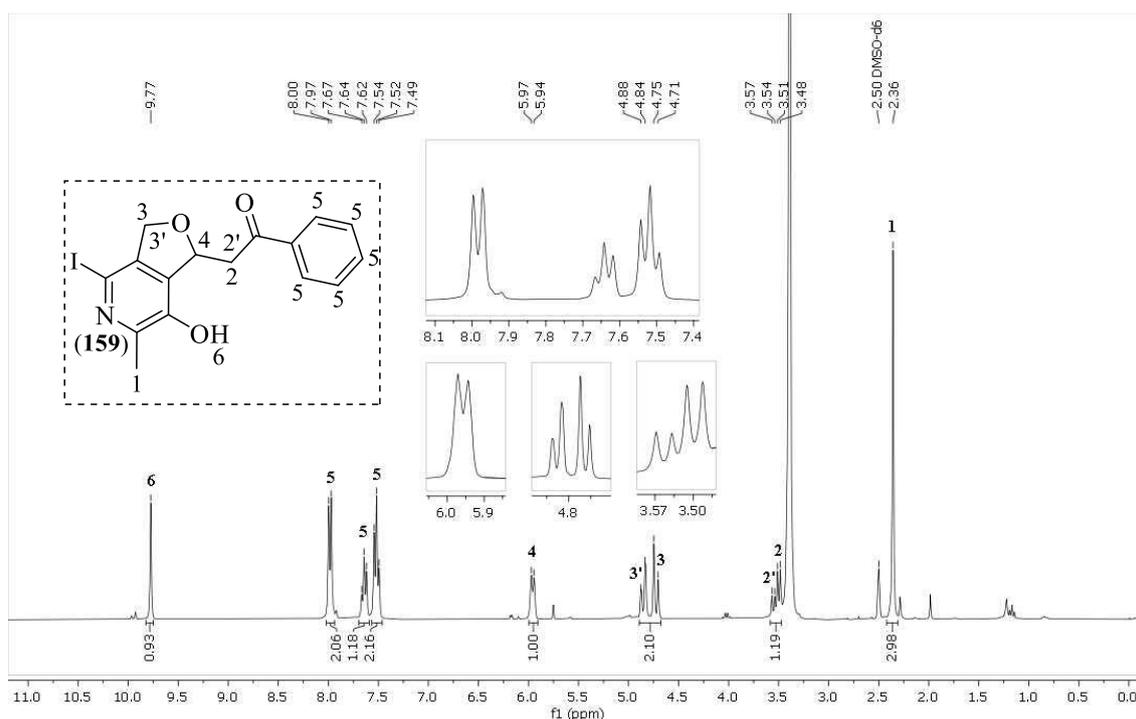
**Esquema 39.** Metodologia para obtenção da fuopiridina iodada



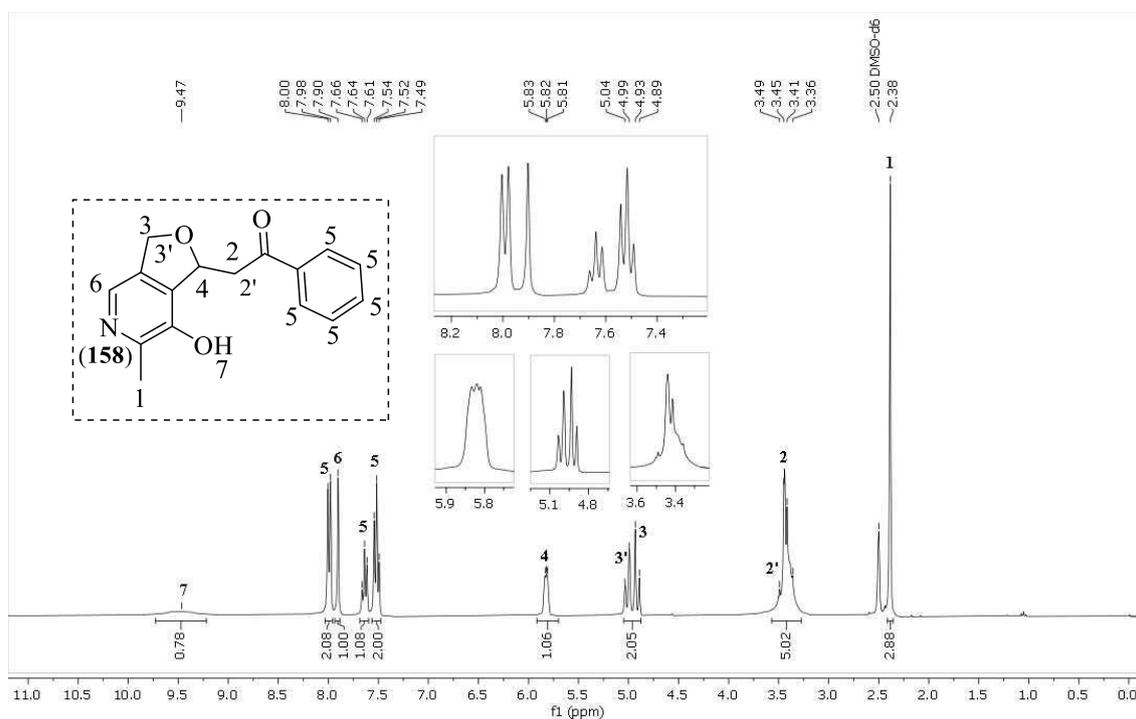
#### 5.1.4 Espectros de RMN da fuopiridina e da fuopiridina iodada

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H da fuopiridina iodada **18**, **Figura 17**, apresenta um simpleto em 2,36 ppm atribuído a CH<sub>3</sub>. Os hidrogênios diastereotópicos do CH<sub>2</sub> em posição alfa à carbonila aparecem parcialmente sobrepostos pelo sinal da água em 3,33 ppm. Os hidrogênios diastereotópicos do CH<sub>2</sub> furânico aparecem no espectro como dois dupletos, na região de 4,7–4,9 ppm. O hidrogênio ligado ao carbono quiral aparece como um duplete em 5,95 ppm devido ao acoplamento com um dos H do CH<sub>2</sub> adjacentes à carbonila. A fenila possui um plano de simetria (que corta a carbonila da cetona), dessa maneira, os hidrogênios *orto* à carbonila (assim como os hidrogênios *meta*) interagem de maneiras diferentes com os outros hidrogênios presentes no anel e não são magneticamente equivalentes, levando a um desdobramento complexo de tripletos distorcidos na região de 7,49–8,00 ppm. O hidrogênio do OH diretamente ligado ao anel da piridina, aparece como um simpleto em 9,77 ppm. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H da fuopiridina iodada **17**, **Figura 17**, difere do espectro da fuopiridina **15**, **Figura 18**, apenas na ausência de simpleto em aproximadamente 8 ppm referente a CH aromático da piridina.

**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da fuopiridina iodada **18**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$ .



**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para fuopiridina **15**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$ .

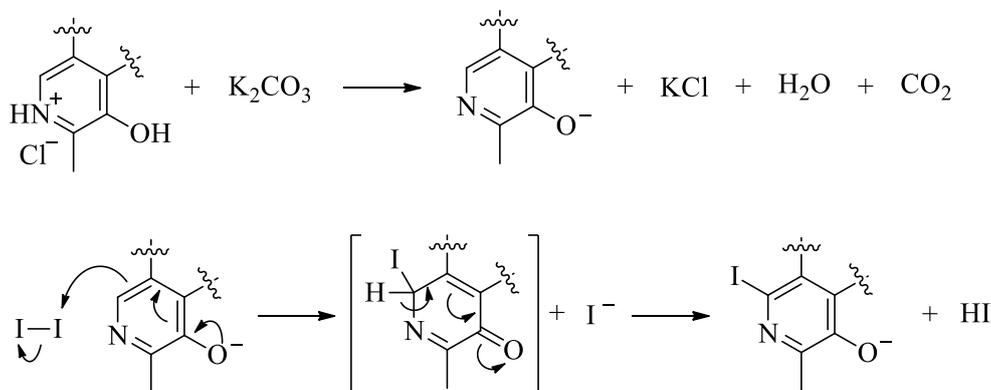


### 5.1.5 Mecanismo proposto para as iodações

As moléculas do piridoxal, piridoxina e fuopiridina, provavelmente reagem frente às iodações *via* substituição eletrofílica aromática devido à presença do substituinte fortemente ativante  $\text{O}^-$  gerado pela desprotonação da hidroxila. O oxigênio

doa elétrons para o anel por meio de ressonância estabilizando o estado de transição durante o ataque nucleofílico do C6 ao iodo e gerando um intermediário neutro estável após essa etapa, a perda do hidrogênio restitui a ligação dupla e leva ao produto halogenado (**Esquema 40**).

**Esquema 40.**



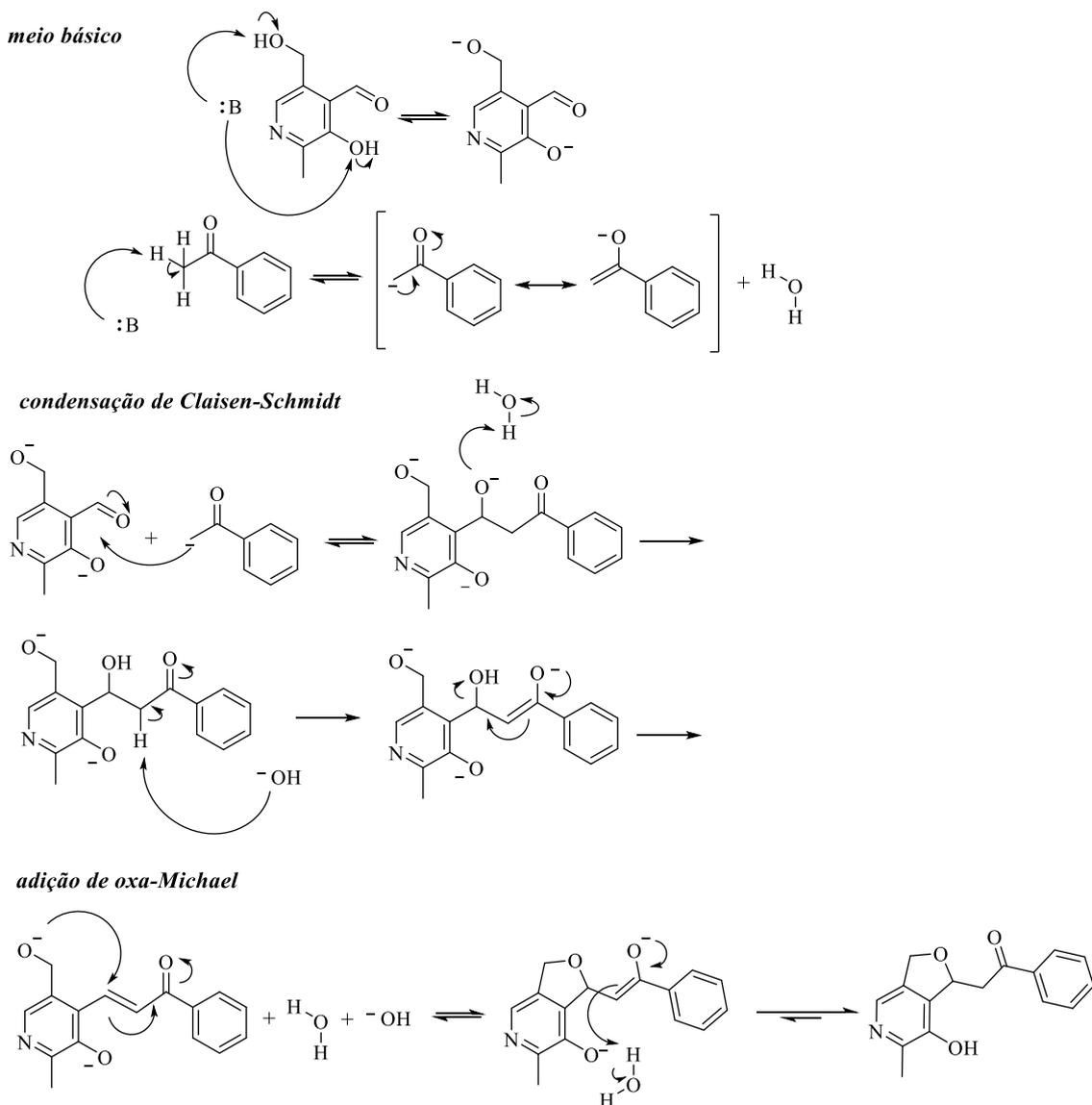
## 5.2 Piridoxal como bloco construtor para síntese de compostos heterocíclicos

### 5.2.1 Obtenção do piridoxal com grupo hidroximetila protegido

Como visto anteriormente, a obtenção de chalconas derivadas do piridoxal ainda não foi relatada na literatura. Diante disso, foi planejada a síntese de uma série de chalconas derivadas do piridoxal, tendo como base o trabalho já relatado pelo nosso grupo de pesquisa onde foi obtido uma série de fuopiridinas a partir do piridoxal (ver **Esquema 5** na Revisão da Literatura). As fuopiridinas foram obtidas a partir da reação de condensação de Claisen-Schmidt, entre diferentes cetonas (como acetofenona) e o cloridato de piridoxal (**13**), seguida de uma adição de *oxa*-Michael na chalcona intermediária, entre o grupo hidroximetila e o carbono  $\beta$  do sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, na presença de base (NaOH) (**Esquema 41**). Posto isso, começou-se a pensar em tentativas para isolar a chalcona intermediária na reação de formação de fuopiridinas. Primeiramente, foi pensado em isolar a chalcona por meio do controle do pH reacional, utilizando uma quantidade de base mínima, suficiente para não desprotonar o grupo hidroximetila buscando diminuir assim sua nucleofilicidade e impedir a adição ao carbono  $\beta$ . Sosnovskikh e colaboradores, já haviam relatado a influência do pH no curso de adições de Michael para formação de cromonas derivadas do cloridato de piridoxal (**13**), onde a hidroxila fenólica participou da reação em pH 8-9 (NaOH 1.3 eq.), enquanto a hidroxila alcoólica em pH 10-11 (NaOH 2.6 eq.), (ver **Esquema 9** na Revisão da Literatura).<sup>7</sup> Porém, na condensação aldólica de Claisen-

Schmidt, para formação das chalconas, é necessário também a formação do enol a partir da desprotonação do hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico da metilcetona. Dessa maneira, a utilização de uma quantidade menor de base não poderia ser um caminho viável, pois os hidrogênios ligados ao oxigênio do piridoxal, a saber, o do grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$  ( $\text{pKaH}$  para  $\text{CH}_2\text{OH}$  livre  $\sim 16$ ) e o fenólico ( $\text{pKaH}$  para fenol  $\sim 10$ ), são mais ácidos que o hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico da acetofenona ( $\text{pKaH}$   $\sim 18$ ), sendo preferencialmente desprotonados em detrimento do último.<sup>12,50</sup> Essa *via* reacional levaria então à formação de uma quantidade menor de enol e, conseqüentemente, à recuperação de parte do material de partida e à queda no rendimento da formação da fuopiridina (considerando que nesse caso a adição de *oxa*-Michael ainda aconteça, já que o  $\text{CH}_2\text{O}^-$  ainda está disponível no meio reacional). De fato, foram realizados testes com quantidade menor de base e a análise por CCD mostrou formação de fuopiridina e sobra de material de partida. Foram ainda realizadas diversas tentativas de isolar o intermediário chalcona durante o curso da reação, mas em nenhuma delas se obteve sucesso.

### Esquema 41.

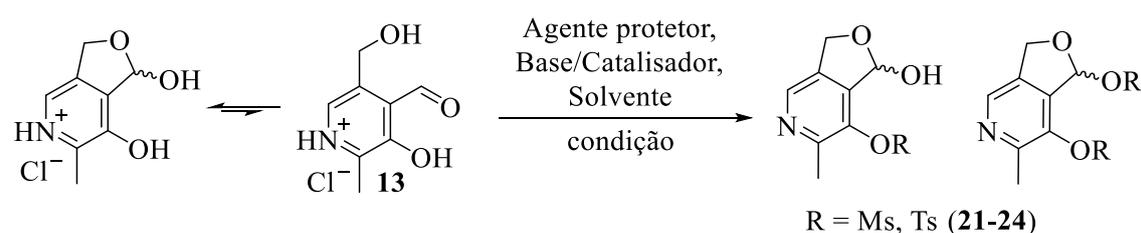


Considerando que a condensação de Claisen-Schmidt entre o piridoxal e diferentes cetonas para formação de chalconas: *(i)* em meio básico é inviável (como discutido anteriormente) e leva a furopiridinas; *(ii)* em meio ácido resultados obtidos, que serão discutidos a seguir, mostram que é favorecida a ciclização (formação do hemiacetal cíclico) e *(iii)* a utilização de ácidos de Lewis levaria a adição da piridina, base de Lewis, ao catalisador. Se tornou então necessário, para obtenção das chalconas, a proteção do grupo hidroximetila com um grupo resistente à meio básico e inerte à diferentes reações.

### 5.2.2 Obtenção do piridoxal protegido na forma de hemiacetal cíclico

Os ésteres sulfonatos cloreto de mesila (MsCl) e cloreto de tosila (TsCl), mais comumente usados para transformar um grupo hidroxila em um bom grupo de saída foram usados em diferentes tentativas de proteger o grupo hidroximetil do piridoxal tendo como base procedimentos descritos na literatura (**Tabela 4**). Primeiramente, foram realizadas reações com cloreto de mesila, tendo início com um teste utilizando DMAP, DMF em N<sub>2</sub>, Entrada 1, o RMN de <sup>1</sup>H do material resultante mostrou piridoxal mesilado na forma de hemiacetal cíclico, DMAP e DMF residual. Como não foi observado o produto de interesse no material bruto foram realizados diferentes testes, Entradas 2–5, primeiramente tendo como base procedimento descrito na literatura<sup>54</sup> para mesilação de todos os OH da piridoxamina, tendo como solvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e Et<sub>3</sub>N como base (Entrada 2). Foi realizada também outra metodologia com condições similares, utilizando EtOAc e uma quantidade menor de MsCl (Entrada 3).<sup>52</sup> Foram realizados mais dois testes um utilizando DMF, visando melhorar a solubilidade do piridoxal (Entrada 4) e outro teste (Entrada 5) onde foi aumentado o tempo de reação da Entrada 2. A análise por CCD das Entradas 2–5 mostraram igualmente três pontos com R<sub>f</sub> muito próximo, dessa forma, foi realizado purificação por cromatografia em coluna (100% EtOAc) de uma das reações, Entrada 3, visando identificar os produtos visualizados em CCD.

**Tabela 4.** Metodologias testadas para obtenção do piridoxal mesilado e tosilado na forma hemiacetal cíclico.



Entrada	Agente protetor	Solvente	Base/Catalisador	Isolamento <sup>a</sup>	Condição	Rend. (%)
1	MsCl (2,2 equiv.)	DMF	DMAP (2,0 equiv.)	A	6 h, t.a., N <sub>2</sub>	<sup>-b</sup>
2	MsCl (2,3 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N (2,7 equiv.)	B	1 h, 0 °C–t.a.	<sup>-b</sup>
3	MsCl (1,3 equiv.)	EtOAc	Et <sub>3</sub> N (3,0 equiv.)	c	1 h, 0 °C–t.a	<sup>-c</sup>

<sup>54</sup> Liu, L.; Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12110-12111.

<b>4</b>	MsCl (1,3 equiv.)	DMF	Et <sub>3</sub> N (3,0 equiv.)	D	1 h, 0 °C – t.a	<sup>-b</sup>
<b>5</b>	MsCl (2,3 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N (2,7 equiv.)	d	24 h, 0 °C – t.a	<sup>-c</sup>
<b>6</b>	TsCl (1,8 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N (9,0 equiv.)	F	48 h, 0 °C – t.a	<sup>-b</sup>
<b>7</b>	TsCl (1,8 equiv.)	-	Py (37 equiv.)	G	48 h, 0 °C – t.a	<sup>-b</sup>
<b>8</b>	MsCl (2,3 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N (5,4 equiv.)	d	24 h, 0 °C – t.a	<sup>-c</sup>
<b>9</b>	MsCl (5,0 equiv.)	EtOAc	Et <sub>3</sub> N (5,0 equiv.)	e	1 h, 0 °C – t.a	<sup>-c</sup>
<b>10</b>	MsCl (5,0 equiv.)	EtOAc	Et <sub>3</sub> N (15 equiv.)	E	1 h, 0 °C – t.a	<sup>-c</sup>
<b>11</b>	MsCl (2,3 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N (4,2 equiv.)	C	<i>overnight</i> t.a., N <sub>2</sub>	<sup>-c</sup>
<b>12</b>	MsCl (2,3 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N (2,1 equiv.)	B	1 h, 0 °C – t.a	<sup>-c</sup>

<sup>a</sup> Métodos de isolamento: a) Rotaevaporação da DMF (~ 100 °C), adição de H<sub>2</sub>O, extração com EtOAc, secagem das fases orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub> e rotaevaporação do solvente; b) Lavagem da fase orgânica com solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl; secagem das fases orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub> e rotaevaporação do solvente; c) Isolar o sólido por filtração, separar solução para purificação por coluna cromatografica 100% EtOAc; d) Isolar sólido resultante por filtração, reservar solução para evaporação lenta do solvente; e) Lavagem da fase orgânica com 10 mL H<sub>2</sub>O, secagem das fases orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub> e rotaevaporação do solvente; f) Adição de EtOAc, lavagem da fase orgânica H<sub>2</sub>O e solução de HCl 3M, secagem das fases orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub> e rotaevaporação do solvente; g) Adição de tolueno, rotaevaporação do solvente, adição de solução de HCl 2%, extração com EtOAc, secagem das fases orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub> e rotaevaporação do solvente, purificação por coluna cromatografica 100% EtOAc;

<sup>b</sup> Não foi possível isolar o produto.

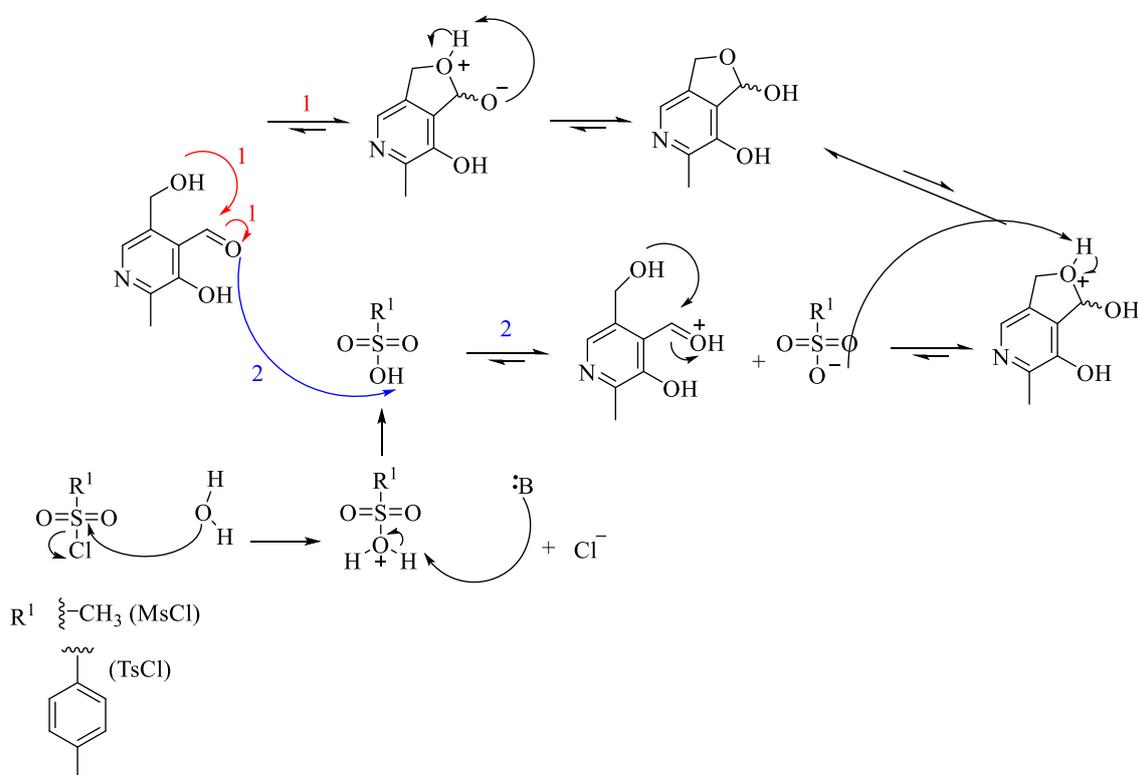
<sup>c</sup> Não foi possível calcular rendimento do produto final.

A análise das frações separadas mostrou obtenção de piridoxal monomesilado e dimesilado na forma de hemiacetal cíclico **21** e **22**, produtos menos polares na análise por CCD não foram analisados. Foram realizados mais dois testes, porém com cloreto de tosila utilizando piridina como base e/ou solvente (Entrada 6 e 7). O RMN de <sup>1</sup>H do material bruto dessas reações também mostrou obtenção de piridoxal tosilado na forma de hemiacetal cíclico **23** e **24**.

O piridoxal existe em equilíbrio com sua forma cíclica de hemiacetal, sendo assim, a obtenção do piridoxal protegido na sua forma cíclica é plausível. Apesar da formação de hemiacetais serem reversíveis, nesse caso, o hemiacetal é estabilizado por ser cíclico (anel de cinco membros livre de tensão) e por ser formado a partir de uma adição intramolecular favorecida entropicamente. Posto isso, esse equilíbrio é deslocado na direção do hemiacetal cíclico, e alguma espécie presente no meio reacional pode estar favorecendo ainda mais a ciclização. A formação hemiacetais podem ser favorecidas por catalise ácida, que tornam o carbono da carbonila mais eletrofílico por meio da protonação do O ou básica que tornam o grupo álcool mais nucleofílico por

meio da remoção do H. No caso apresentado é provável que a reação esteja sendo catalisada por alguma espécie ácida, pois as bases utilizadas não são fortes o suficientes (Et<sub>3</sub>N pKaH= 10; Piridina pKaH=5,5 ) para desprotonar o hidrogênio ácido do grupo CH<sub>2</sub>OH (CH<sub>2</sub>OH livre pKaH=16) e torná-lo mais nucleofílico. Essa espécie ácida pode ser o ácido metanossulfônico (MsOH) ou ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH) formados a partir da hidrólise do MsCl e TsCl. De fato, esses são ácidos fortes com pKaH em torno de 0, sendo o TsOH um ácido comumente utilizado em catálise para formação de acetais e cetais. O mecanismo proposto para formação de piridoxal na forma de hemiacetal cíclico catalisado por ácido ou não pode ser visto no **Esquema 42**.<sup>12,50</sup>

**Esquema 42.**

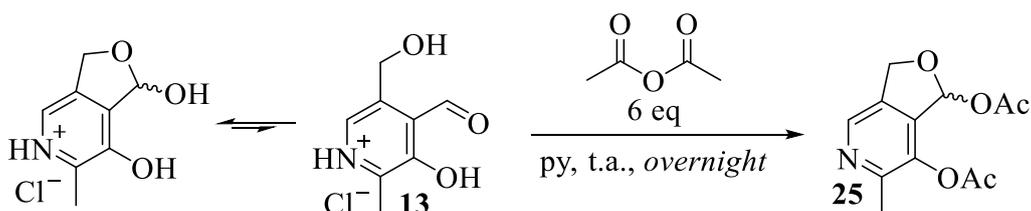


Todos os testes foram realizados com excesso de MsCl e TsCl levando em conta que mesmo que ocorresse a hidrólise haveria ainda quantidade suficiente para seguir a reação, porém com a observação de que a formação dos ácidos MsOH e TsOH estaria favorecendo a formação do hemiacetal cíclico e de que mesmo com o aumento da quantidade de base (Entrada 8–10) não foi possível obter o produto de interesse, foi pensado na realização de teste com reação em atmosfera inerte com todos os solventes secos, pensando em evitar ao máximo a hidrólise do MsCl e TsCl. Foi então feito o primeiro teste com MsCl (Entrada 11), a análise por CCD mostrou presença de um produto mais polar que não estavam presentes nas outras reações, esse foi isolado por

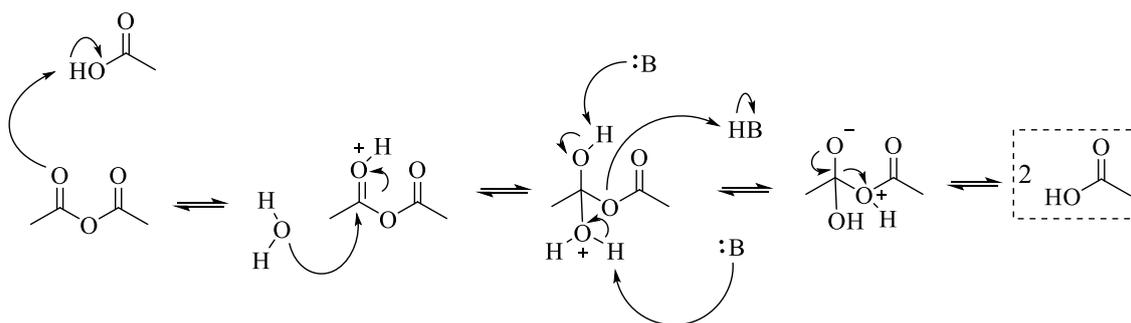
cromatografia em coluna, mas devido a provável decomposição o RMN de  $^1\text{H}$  se mostrou com muitas impurezas. Outro teste em paralelo foi realizado mudando a ordem de adição dos reagentes, onde uma suspensão de piridoxal e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionada gota a gota em uma solução de  $\text{MsCl}$  e  $\text{Et}_3\text{N}$ , mas análise por CCD também indicou obtenção de piridoxal mesilado na forma de hemiacetal cíclico.

Anidridos ácidos reagem com álcool para formar ésters, diante disso, foi realizado um teste envolvendo anidrido acético com o objetivo de formar ésters nos grupos hidroximetil e OH fenólico do piridoxal a fim de proteger essas posições. Nesse teste, foi utilizado piridina como base e o próprio anidrido acético foi utilizado como solvente. O RMN de  $^1\text{H}$  do produto mostrou obtenção de piridoxal acetilado na forma de hemiacetal cíclico **25** (**Esquema 43**). Nesse caso, a ciclização pode estar sendo favorecida pelo ácido acético formado como subproduto durante a reação. Além disso, se houver presença de água no meio reacional o ácido acético formado pode catalisar a hidrólise do anidrido, levando a formação de mais ácido acético (**Esquema 44**).<sup>12,50</sup>

**Esquema 43.**



**Esquema 44.**

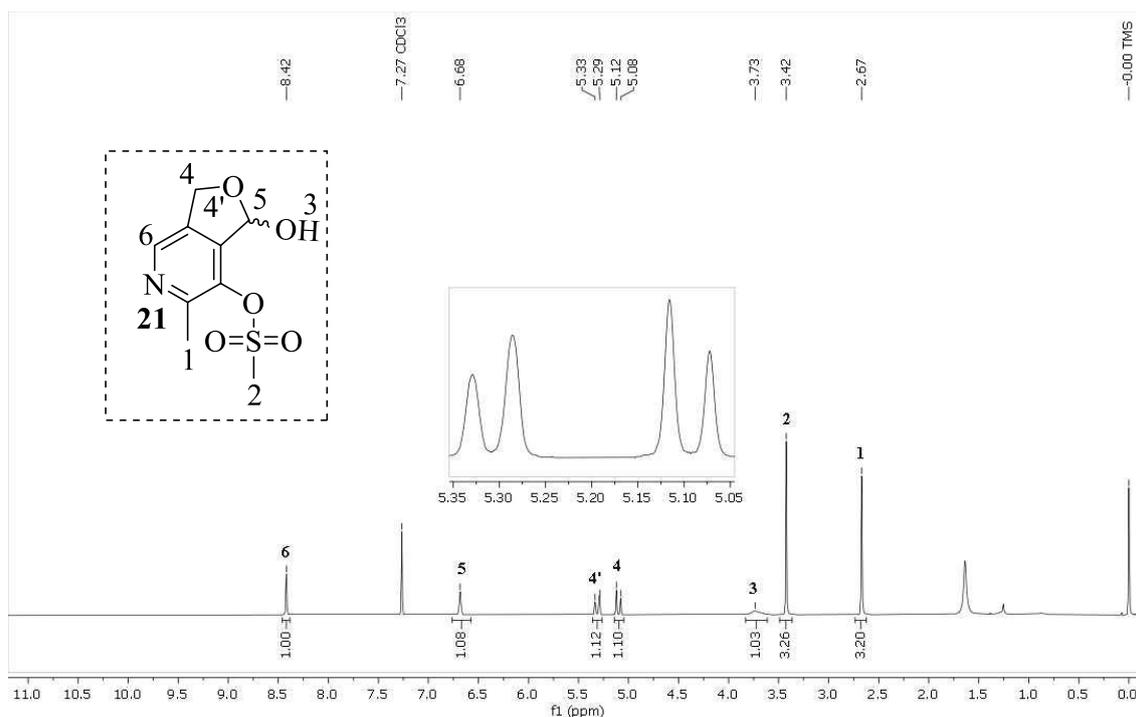


### 5.2.3 Espectros de RMN para piridoxal protegido na forma de hemiacetal cíclico

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para piridoxal mesilado, tosilado e acetilado na forma de hemiacetal cíclico **21–25** deixa evidente que não houve a formação do produto de interesse, dessa maneira será discutido apenas os espectros do composto monomesilado **21** e acetilado **25**, para fins de comprovação. No espectro do piridoxal monomesilado, **Figura 19**, é possível visualizar pico em 2,67 ppm referente a H de  $\text{CH}_3$ . Pico em 3,42

ppm foi atribuído aos H da CH<sub>3</sub> do grupo mesilato. O simpleto largo em 3,73 ppm foi relacionado a OH do hemiacetal. Dupletos na faixa de 5,08–5,33 ppm foram atribuídos aos H diasterotópicos do CH<sub>2</sub> do hemiacetal. Hidrogênios referentes a CH do hemiacetal e a CH aromático apareceram em 6,68 ppm e 8,42 ppm, respectivamente.

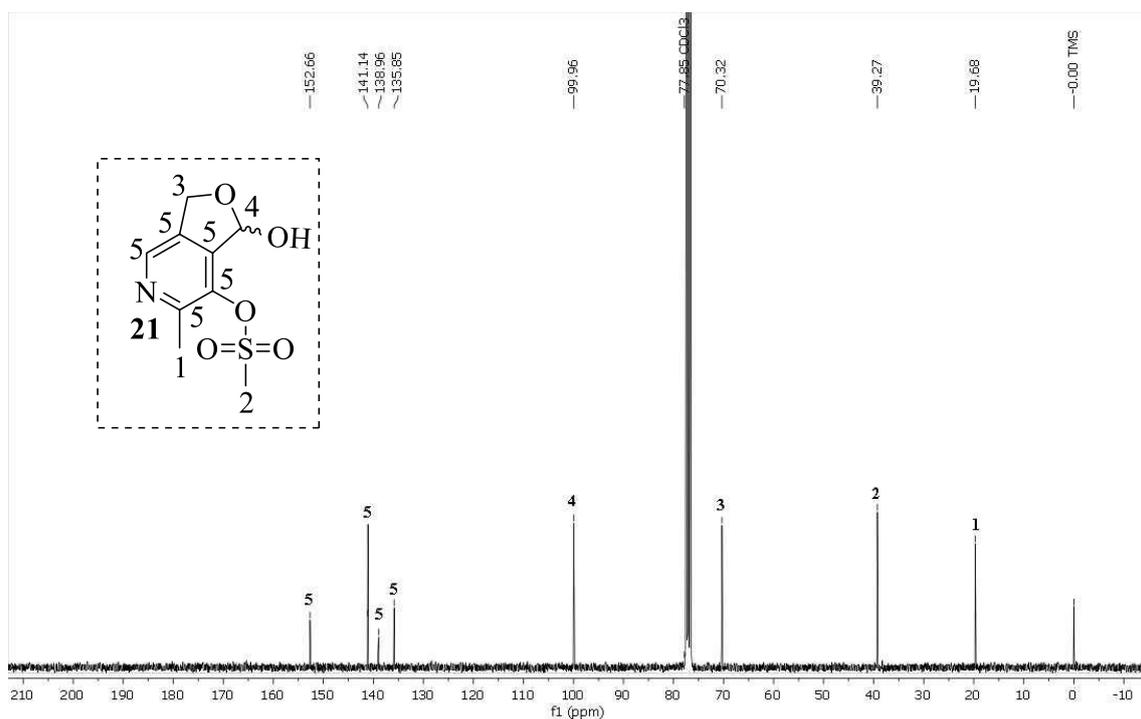
**Figura 19.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do piridoxal monomesilado na forma de hemiacetal cíclico **21**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



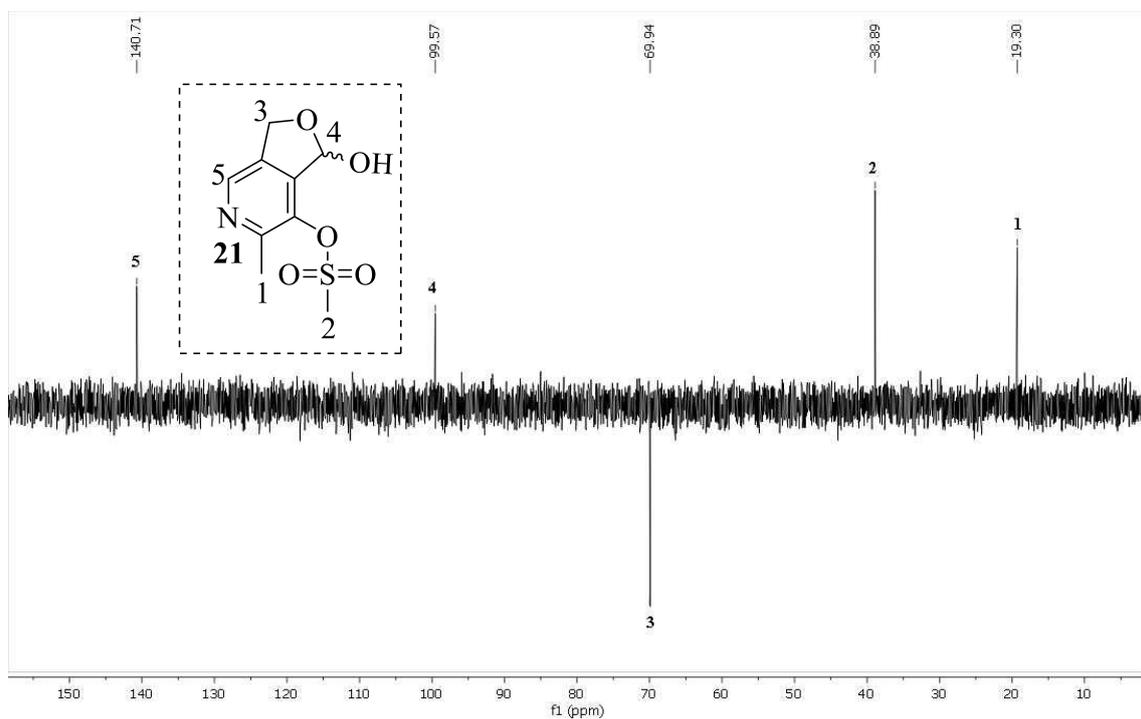
O espectro de RMN de <sup>13</sup>C para piridoxal mesilado na forma de hemiacetal cíclico **21**, **Figura 20**, mostra picos referentes a C de CH<sub>3</sub> ligado ao anel piridínico em 19,7 ppm e do grupo mesila em 39,3 ppm. Picos em 70,3 ppm e 100,0 ppm podem ser atribuídos ao CH<sub>2</sub> e CH do hemiacetal, respectivamente. Os picos na faixa de 135,8–152,7 ppm podem ser atribuídos aos carbonos aromáticos da piridina.

O DEPT 135 para piridoxal monomesilado **21**, **Figura 21**, na forma de hemiacetal cíclico mostra quatro sinais positivos. Os sinais presentes em 19,3 ppm e 38,9 ppm, foram atribuídos a CH<sub>3</sub> da metila do anel da piridina e ao CH<sub>3</sub> do grupo mesila, respectivamente. Sinais positivos em 99,6 ppm e 140,7 ppm foram atribuídos a CH do hemiacetal e a CH aromático da piridina. O CH<sub>2</sub> do hemiacetal aparece como sinal negativo em 69,9 ppm.

**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do piridoxal monomesilado na forma de hemiacetal cíclico 21, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



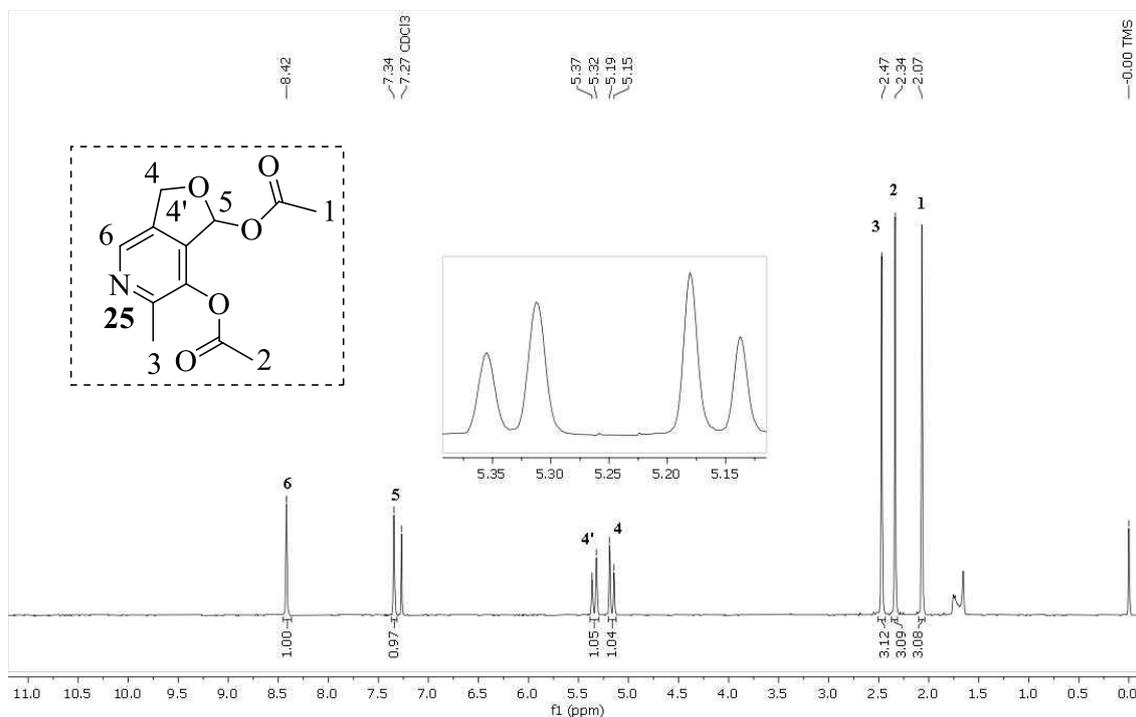
**Figura 21.** DEPT 135 do piridoxal monomesilado na forma de hemiacetal cíclico 21, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para piridoxal acetilado na forma de hemiacetal cíclico **25**, **Figura 22**, mostra picos referentes aos H da metila dos ésteres aparecem 2,07 ppm e 2,34 ppm. Picos dos H da metila ligado ao anel da piridina aparecem em 2,47 ppm. Picos referentes aos H diastereotópicos do  $\text{CH}_2$  podem ser vistos na faixa

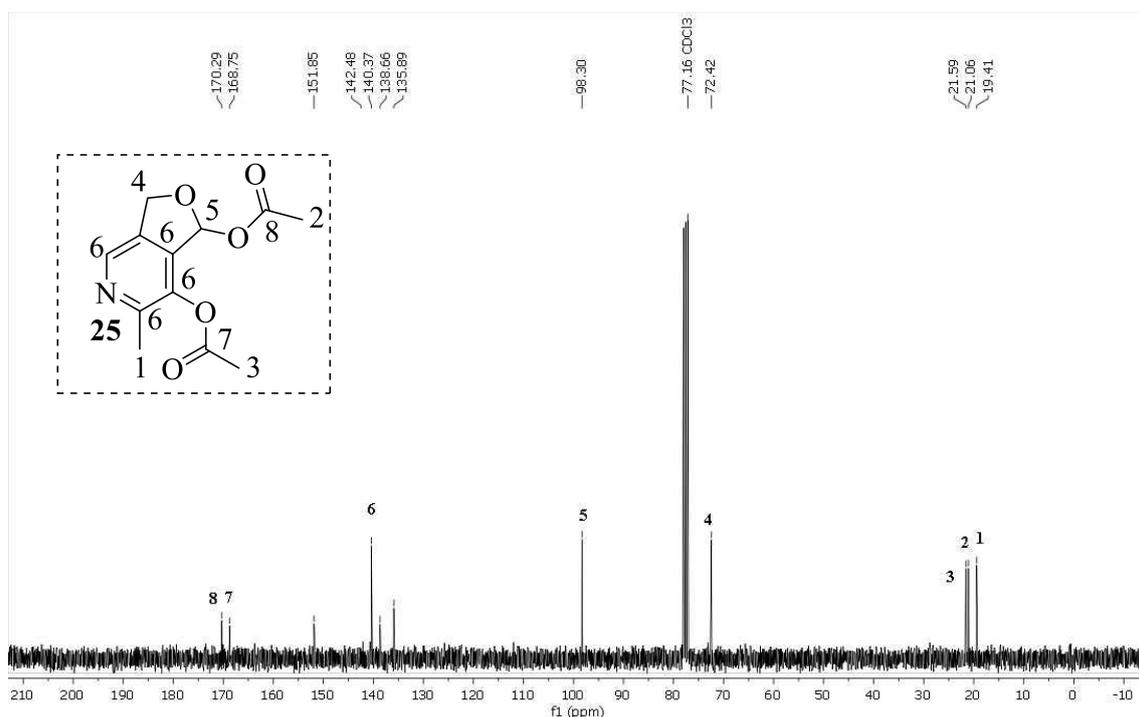
5,15–5,37 ppm. Picos em 7,34 ppm e 8,42 ppm podem ser atribuídos a H de CH do hemiacetal e aromático, respectivamente.

**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do piridoxal acetilado na forma de hemiacetal cíclico **25**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para piridoxal acetilado na forma de hemiacetal cíclico **25**, **Figura 23**, mostra picos referente a  $\text{CH}_3$  dos grupos ésteres em 21,6 ppm e 21,1 ppm. Pico de  $\text{CH}_3$  ligado ao anel de piridina aparecem em 19,4 ppm. Pico referente à  $\text{CH}_2$  e CH do hemiacetal aparece em 72,4 ppm e em 98,3 ppm, respectivamente. Picos referentes aos carbonos aromáticos da piridina aparecem na faixa de 135–152 ppm. Picos em 168,8 e 170,3 ppm podem ser atribuídos aos C das carbonilas dos ésteres.

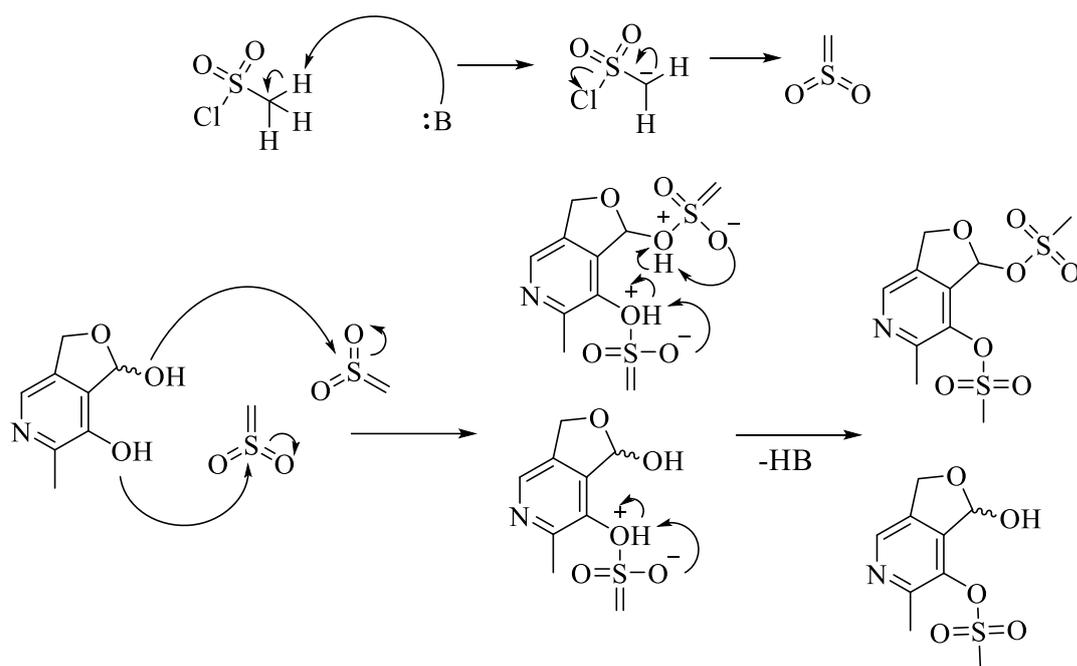
**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do piridoxal acetilado na forma de hemiacetal cíclico **25**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



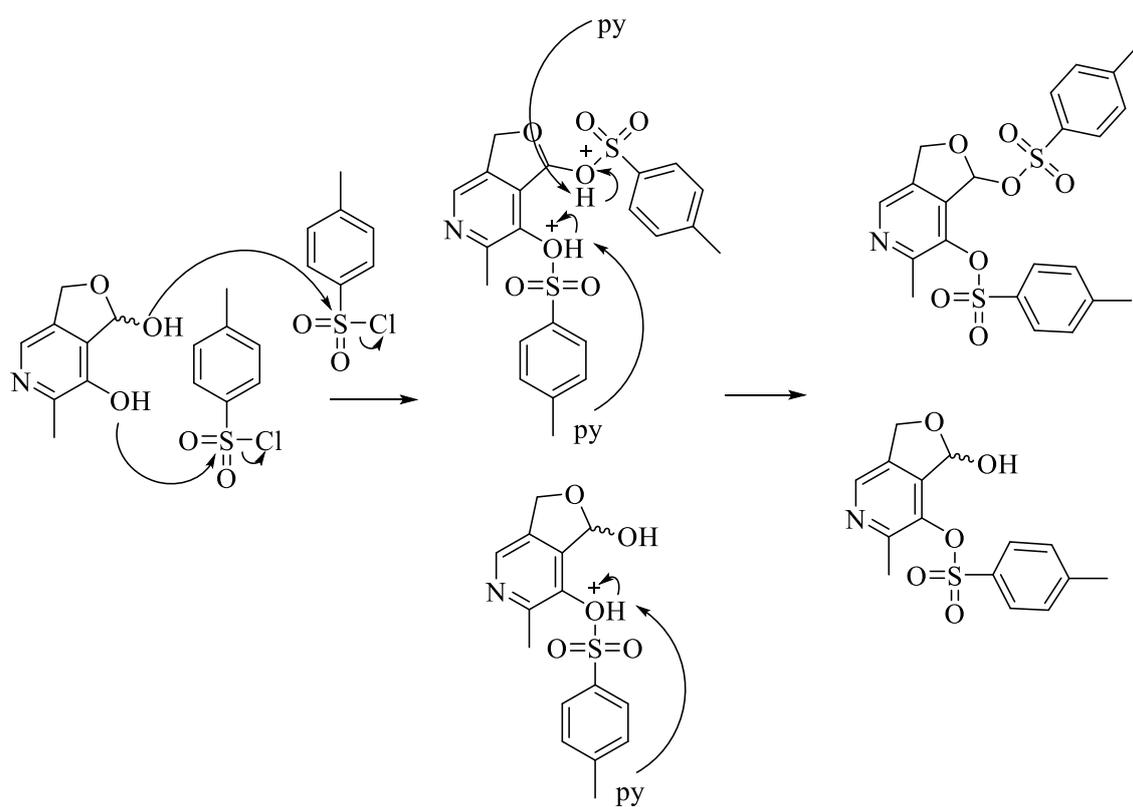
#### 5.2.4 Mecanismo proposto para obtenção do piridoxal mesilado e tosilado na forma de hemiacetal cíclico

No mecanismo proposto para obtenção do piridoxal mesilado na forma de hemiacetal cíclico **21** e/ou **22** a base ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) remove um hidrogênio relativamente ácido do  $\text{MsCl}$ , em seguida, a perda do  $\text{Cl}$  leva a formação do sulfeno. O  $\text{OH}$  do hemiacetal e do anel da piridina ataca o enxofre, seguida de uma transferência de próton que leva a formação do produto. A formação do piridoxal tosilado na forma de hemiacetal cíclico **23** e/ou **24**, tem início com o ataque do  $\text{OH}$  do acetal ou do anel de piridina ao silício e eliminação do  $\text{Cl}$ . Em seguida, o  $\text{H}$  do grupo álcool é abstraído pela piridina levando a formação do produto (**Esquema 45 e 46**).

Esquema 45.



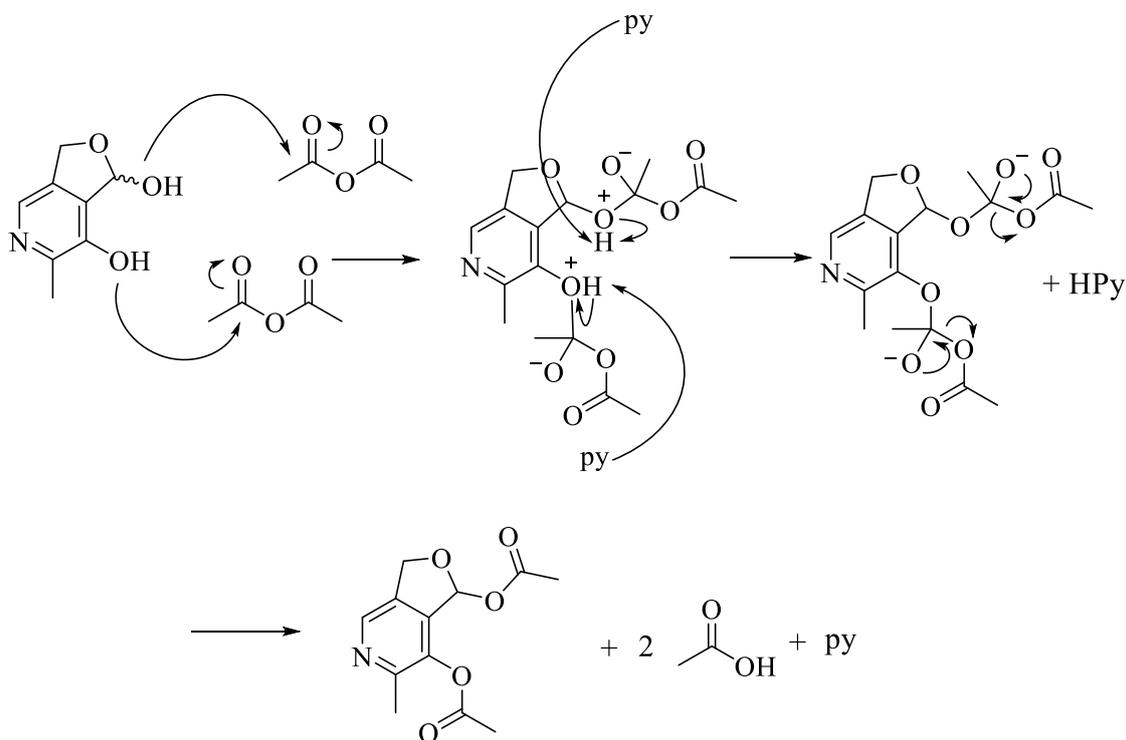
Esquema 46.



### 5.2.5 Mecanismo proposto para obtenção do piridoxal acetilado na forma de hemiacetal cíclico

No mecanismo proposto para obtenção do piridoxal acetilado na forma de hemiacetal cíclico **25** os grupos OH do hemiacetal e do anel da piridina ataca o um dos carbonos carbonílicos do anidrido acético. Em seguida a base (piridina) remove o próton dos grupos –OH. A restituição da ligação dupla da carbonila e a eliminação do grupo acila (posteriormente protonado) leva a formação do produto (**Esquema 47**).

**Esquema 47.**



### 5.2.6 Obtenção do piridoxal protegido

O grupo escolhido, à princípio, foram os éteres de silício, um dos grupos mais adequados para proteção de grupos alcoólicos, não apenas por sua versatilidade, mas por serem facilmente removidos por reagentes específicos. Foram então testadas diferentes metodologias, **Tabela 5**. Os grupos utilizados foram cloreto de trimetilsililo (TMSCl) e cloreto de *terc*-butildimetilsililo (TBDMSCl). Todas as reações foram realizadas em atmosfera inerte com solventes previamente destilados, devido à afinidade do silício por elementos eletronegativos (especialmente O, F e Cl).<sup>50</sup> Foi primeiramente testado o TMSCl juntamente com DMAP em DMF. A etapa de isolamento do produto envolveu rotaevaporação seguida de extração com acetato de etila e lavagem da fase orgânica com soluções aquosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl e

NaCl (Entrada 1). O RMN de  $^1\text{H}$  do material resultante da reação não mostrou obtenção do produto, apenas DMF residual e DMAP. É possível que tenham ocorrido as seguintes situações: (i) o produto ficou todo retido na água, considerando a baixa solubilidade dos componentes da vitamina B6 em solventes orgânicos e a alta solubilidade em água;<sup>34</sup> (ii) o TMS pode ter diminuído o ponto de ebulição do produto que foi evaporado juntamente com o DMF durante a rotaevaporação, considerando que o TMS tem a propensão de tornar os compostos mais voláteis, sendo inclusive comumente utilizado em derivatizações para análise em GC/MS;<sup>55</sup> ou (iii) o produto não foi formado, considerando que dentre os éteres de silício o TMS é o mais lábil, sendo facilmente clivado por traços de água, base ou ácido.<sup>50</sup> Na Entrada 2, foi realizado um teste controlando a temperatura durante a rotaevaporação (~60-70 °C), mas houve dificuldades de retirar o DMF, além disso, novamente foi perdida uma quantidade de massa significativa durante o procedimento de extração e o produto não foi obtido. Em seguida, foi testada uma condição na qual o TMS-Cl foi trocado por TBDMS-Cl, o qual difere do primeiro pela substituição de um grupo metil por um grupo butil terciário mais impedido estericamente, que o torna menos suscetível a clivagem, permanecendo estável a diferentes procedimentos de isolamento e purificação (por exemplo, extrações e cromatografia em coluna de sílica gel).<sup>50</sup> Foi realizado então procedimento já descrito na literatura,<sup>56</sup> Entrada 3, onde os autores relatam que realizaram a proteção dos grupos hidroximetil e OH fenólico do piridoxal, utilizando DMAP e imidazol em DMF, com isolamento análogo a Entrada 1 e 2. O RMN de  $^1\text{H}$  do material resultante da reação mostrou presença de silanol, piridoxal monoprotetido protegido com TBDMS-Cl e DMF. Foi realizada então purificação por cromatografia em coluna (30%:70%; Hexano/EtOAc até 100% EtOAc), porém, foi perdida uma quantidade significativa de massa durante o procedimento. O procedimento foi então repetido utilizando condição descrita na literatura<sup>56</sup> para obtenção do piridoxal com apenas o grupo hidroximetil protegido (Entrada 4), porém, o resultado obtido foi semelhante ao da Entrada 3. Visto que nas últimas reações o produto de interesse começou a aparecer no RMN de  $^1\text{H}$  do material resultante da reação e não conseguindo realizar a purificação pelo método descrito na literatura, que envolve extração seguido de purificação por coluna

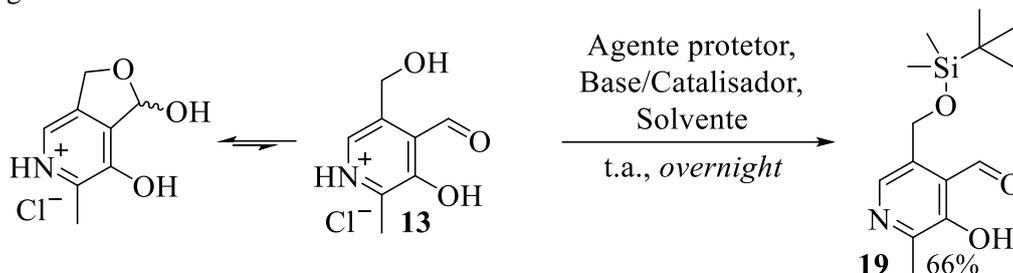
---

<sup>55</sup> Ruiz-Matute, A.; Hernández-Hernández, O.; Rodríguez-Sánchez, S.; Sanz, M. L.; Martínez-Castro, I, *J. Chromatogr. B.*, **2011**, 879, 1226-1240.

<sup>56</sup> Migaud, M., E.; Crossey, K.; Cunningham, R.; Dellinger, R.; Venkataraman, S.; Nettles, Brian., PCT/US2017/022779 (CA 92618).

cromatográfica, a Entrada 3 foi repetida mudando a forma de isolamento do produto final: sendo o DMF retirado por destilação fracionada sob alto vácuo, seguida de purificação por coluna cromatográfica (75%:25%; Hexano/EtOAc), produtos e subprodutos menos polares na análise por CCD não foram analisados.

**Tabela 5.** Metodologias testadas para obtenção do piridoxal com o grupo hidroximetila protegido.



Entrada	Agente protetor	Solvente	Base/Catalisador	Isolamento <sup>a</sup>	Rend.
1	TMSCl (2,2 equiv.)	DMF (5 mL)	DMAP (2,0 equiv.)	a	— <sup>b</sup>
2	TMSCl (2,2 equiv.)	DMF (5 mL)	DMAP (2,0 equiv.)	b	— <sup>b</sup>
3	TBDMSCl (5 equiv.)	DMF (5 mL)	Imidazol/DMAP (5:5 equiv.)	c	— <sup>c</sup>
4	TBDMSCl (1,2 equiv.)	DMF (5 mL)	Imidazol/DMAP (1,5:0,5 equiv.)	c	— <sup>c</sup>
5	TBDMSCl (5 equiv.)	DMF (5 mL)	Imidazol/DMAP (5:5 equiv.)	d	35%
6	TBDMSCl (3 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 mL)	Imidazol (3,5 equiv.)	e	66%

<sup>a</sup> Métodos de isolamento: a) Rotaevaporação da DMF (~ 100 °C), extração com EtOAc, lavagem da fase orgânica com soluções aquosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl e NaCl, secagem das fases orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub> e rotaevaporação do solvente; b) Rotaevaporação da DMF (~ 60-80 °C), extração com EtOAc, lavagem da fase orgânica com soluções aquosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl e NaCl, secagem das fases orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub> e rotaevaporação do solvente. c) Rotaevaporação da DMF (~ 100 °C), extração com EtOAc, lavagem da fase orgânica com soluções aquosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl e NaCl, secagem das fases orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub> e rotaevaporação do solvente, purificação por coluna cromatográfica (30%:70%; Hexano/EtOAc até 100% EtOAc); d) Destilação fracionada sob alto vácuo, adição de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtração do sólido resultante e lavagem do mesmo com excesso de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, purificação da solução resultante por coluna cromatográfica (75%:25%; Hexano/EtOAc); e) Adição de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtração do sólido resultante e lavagem do mesmo com excesso de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, purificação da solução resultante por coluna cromatográfica (75%:25%; Hexano/EtOAc).

<sup>b</sup> Não foi observado formação de produto de interesse.

<sup>c</sup> Não foi possível isolar o produto.

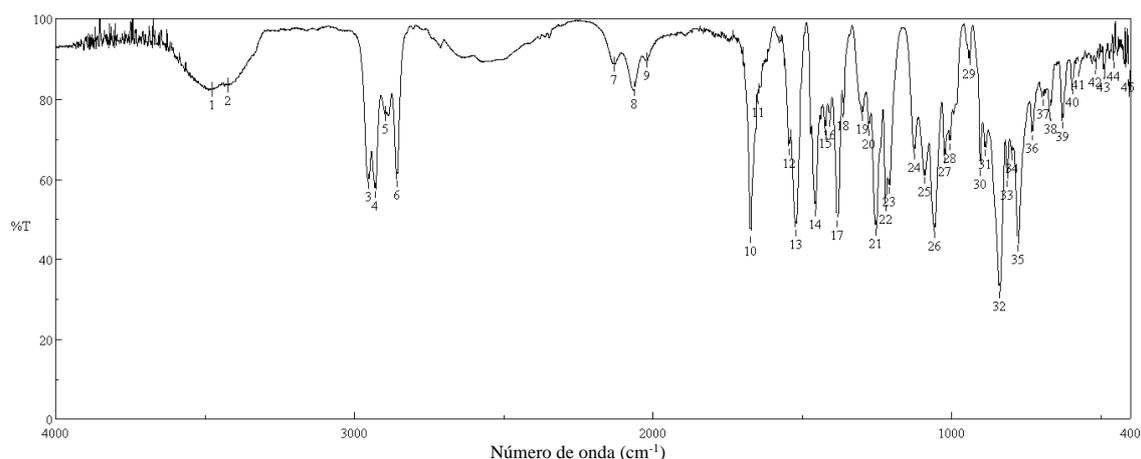
No trabalho utilizado como referência<sup>56</sup> são usadas como base o imidazol e o DMAP, porém os dois podem ser caracterizados como catalisadores nucleofílicos, pois são aminas terciárias (DMAP pKaH= 9,6; Imidazol pKaH= 7) e não são fortes o suficiente para desprotonar os hidrogênios ácidos dos grupos hidroxilas (Grupo hidroximetil CH<sub>2</sub>OH pKaH= ~16; OH fenólico pKaH= ~10). Diante disso, não haveria necessidade da utilização de duas bases que em teoria teria a mesma função no meio

reacional. Posto isso, foi realizado então uma metodologia com base em procedimento descrito na literatura<sup>11</sup> onde os autores obtêm a piridoxina com todos os OH da molécula protegidos com TBDMS, utilizando somente imidazol como base em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ver **Esquema 30** na revisão bibliográfica). A metodologia foi então adaptada para o piridoxal, Entrada 6, mudando a forma de isolamento do produto e a quantidade de imidazol utilizado. O piridoxal com o grupo hidroximetil monoprottegido foi então obtido com 66% de rendimento. Essa foi considerada a melhor condição, pois além de ter dado o melhor rendimento, é utilizado apenas imidazol e menor quantidade de TBDMS-Cl que diminui o custo da reação, além disso, é utilizado CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente que é facilmente retirado do meio reacional. É interessante destacar que somente piridoxal monoprottegido foi isolado e analisado, não sendo avaliados outros possíveis produtos presentes no meio reacional.

#### 5.2.7 Espectros no IV do piridoxal monoprottegido com TBDMS

O espectro de IV do piridoxal monoprottegido com TBDMS **16**, **Figura 24**, apresenta bandas alargada de estiramento de -OH em aproximadamente 3450 cm<sup>-1</sup> (**1-2**). Bandas características de estiramento e dobramento de -CH aparecem nas faixas de 2953-2857 cm<sup>-1</sup> (**3-6**) e 1455-1423 cm<sup>-1</sup> (**14-15**), respectivamente. Banda característica de C=O de aldeído ligado a anel aromático aparece em 1672 cm<sup>-1</sup> (**10**). Bandas de estiramento de C=C de aromático pode ser visto na faixa de 1543-1521 cm<sup>-1</sup> (**12-13**). Bandas referentes a estiramento C-O, Si-CH<sub>3</sub>, Si-*n*-Butil estão provavelmente presentes na faixa de 1276-1005 cm<sup>-1</sup> (**21-28**).

**Figura 24.** Espectro no IV do piridoxal monoprottegido com TBDMS 16, obtido em KBr.

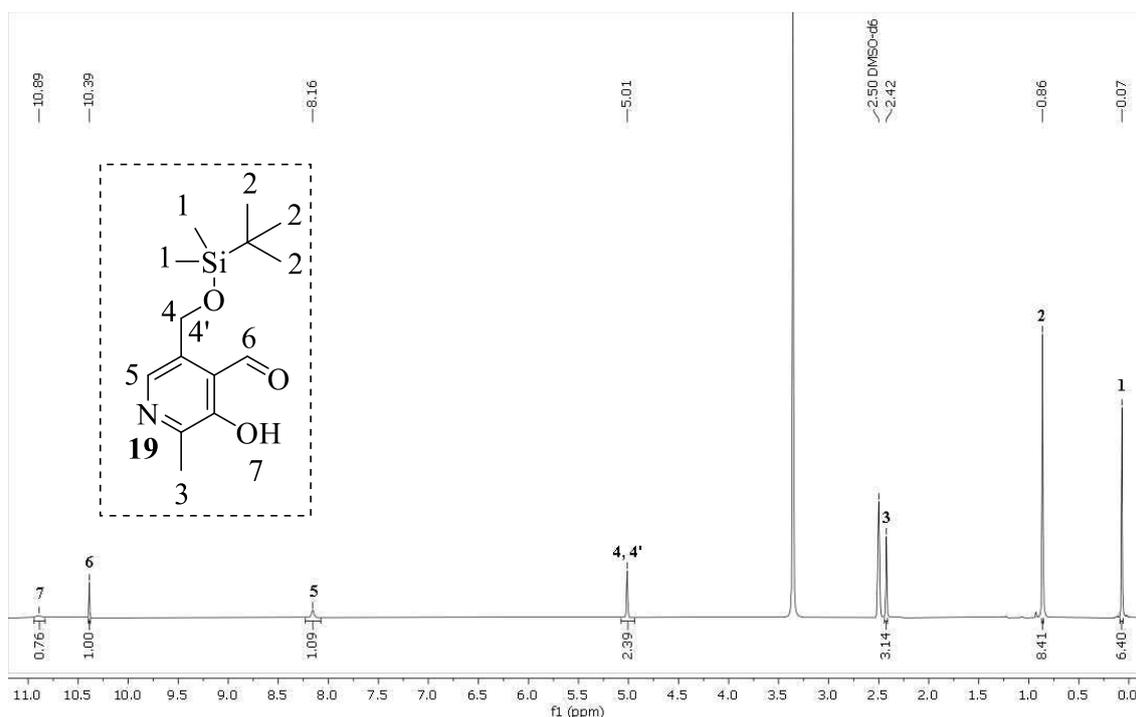


3477,03 (1); 3421,58 (2); 2953,45 (3); 2928,86 (4); 2895,11 (5); 2857,02 (6); 2128,55 (7); 2062,58 (8); 2019,18(9); 1672,95 (10); 1647,39 (11); 1543,74 (12); 1521,56 (13); 1455,03 (14); 1423,21 (15); 1407,78 (16); 1407,78 (17); 1382,71 (18); 1362,46 (19); 1299,37 (20); 1276,65 (21); 1252,54 (22); 1220,24 (23); 1208,18 (24); 1090,55 (25); 1056,84 (26); 1023,05 (27); 1005,21 (28); 942,056 (29); 903,969 (30); 887,577 (31); 838,401 (32); 813,331 (33); 798,385 (34); 776,69 (35); 730,88 (36); 692,80 (37); 668,21 (38); 628,19 (39); 594,93 (40); 574,20 (41); 518,27 (42); 490,79 (43); 457,52 (44); 408,35 (45).

#### 5.2.8 Espectros de RMN para piridoxal monoprottegido com TBDMS

O Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o piridoxal monoprottegido com TBDMS **24**, **Figura 25**, apresenta simpleto em 0,07 ppm referente aos 6 hidrogênios das duas metilas ligadas ao silício do TBDMS e um simpleto em 0,86 ppm referente aos 9 hidrogênios do grupo *terc*-butil do TBDMS. O simpleto referente a 3 H em 2,42 ppm pode ser atribuído aos do  $\text{CH}_3$  ligado ao anel da piridina. O pico em 5,01 ppm pode ser atribuído aos dois hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$ . Picos em 8,16 ppm, 10,39 ppm e 10,89 ppm podem ser atribuídos a C-H de aromático, C-H do grupo aldeído e a H do OH ligado diretamente ao anel, respectivamente.

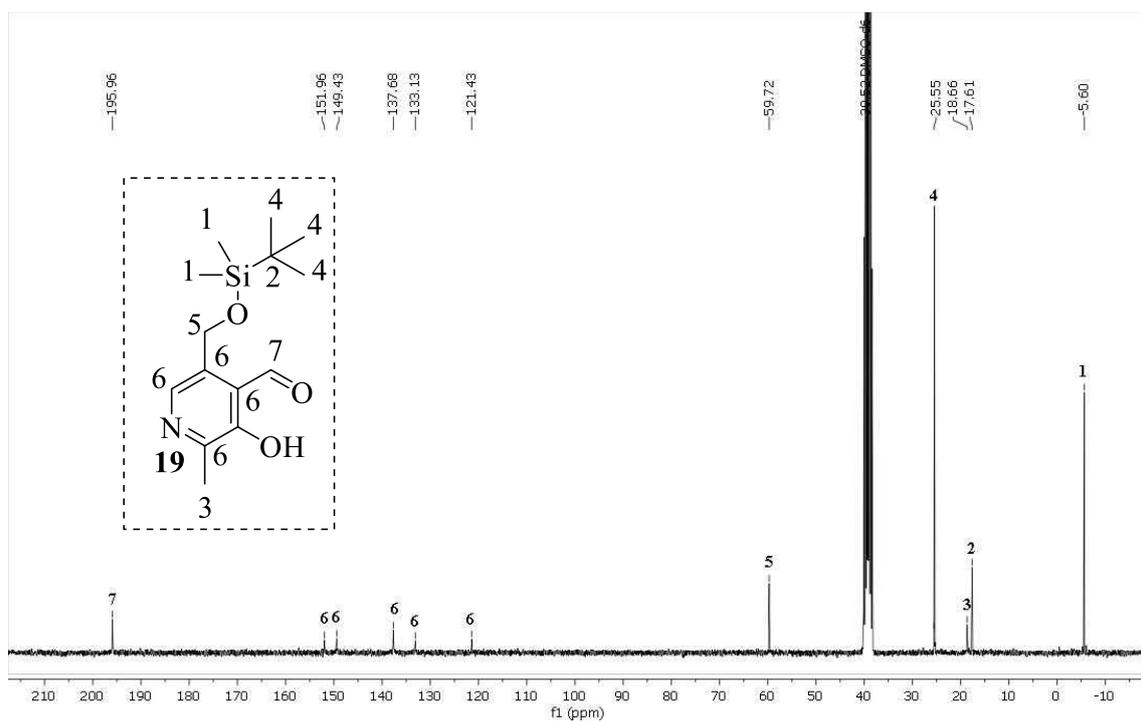
**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do piridoxal monoprotegido com TBDMS **19**, obtido em  $\text{DMSO-d}_6$ .



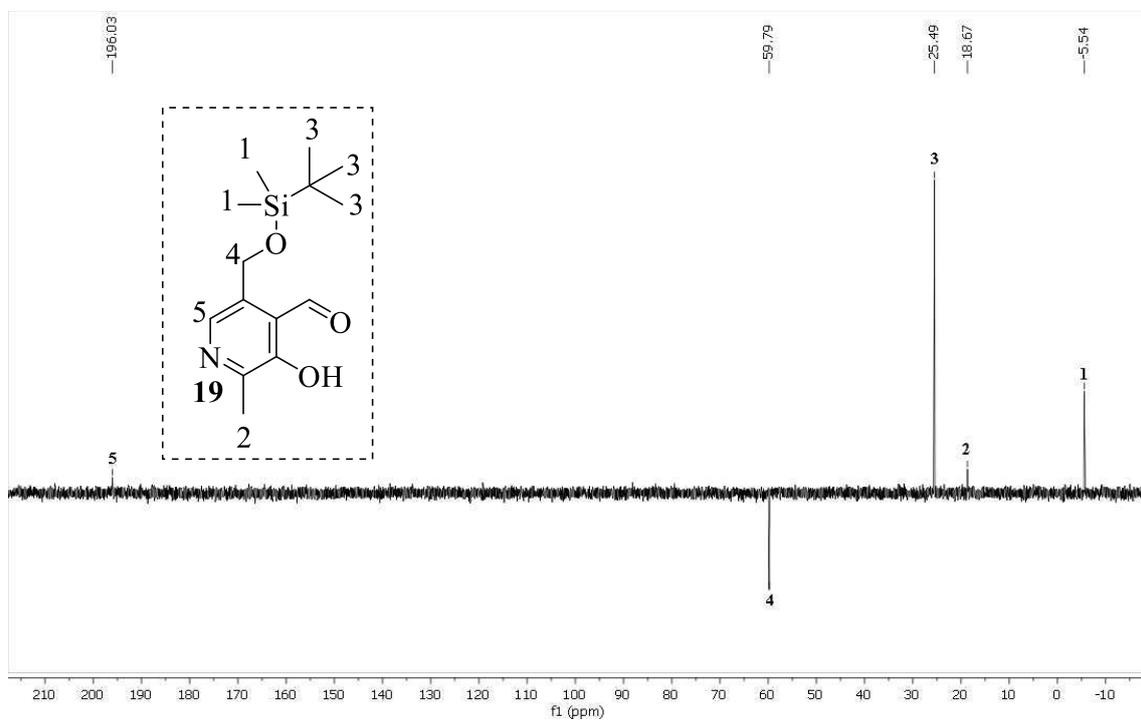
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do piridoxal monoprotegido com TBDMS **24**, **Figura 26**, mostra pico referente a  $\text{CH}_3$  ligado ao silício do TBDMS em -5,6 ppm. Pico referente aos carbonos metílicos e quaternário do *tert*-butil aparecem em 18,7 ppm e 25,6 ppm, respectivamente. Pico associado a metila diretamente ligada a piridina aparece em 17,6 ppm. O pico em 59,7 ppm pode ser associado ao  $\text{CH}_2$ . Os picos na faixa de 121–152 ppm podem ser atribuídos aos C do anel aromático da piridina. O pico com maior deslocamento em 196,0 ppm foi atribuído ao C carbonílico do aldeído.

O DEPT 135 do piridoxal monoprotegido com TBDMS **19**, **Figura 27**, apresenta sinais positivos em -5,5 e 25,5 ppm referentes aos  $\text{CH}_3$  ligados ao silício e aos  $\text{CH}_3$  do grupo *tert*-butil do TBDMS, respectivamente. Sinal positivo em 18,7 ppm foi atribuído a  $\text{CH}_3$  ligado ao anel da piridina. Sinal negativo em 59,8 ppm foi associado a  $\text{CH}_2$ . Sinal positivo de CH de aromático aparece em 196,0 ppm.

**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do piridoxal monoprotetido com TBDMS 19, obtido em  $\text{DMSO-d}_6$ .



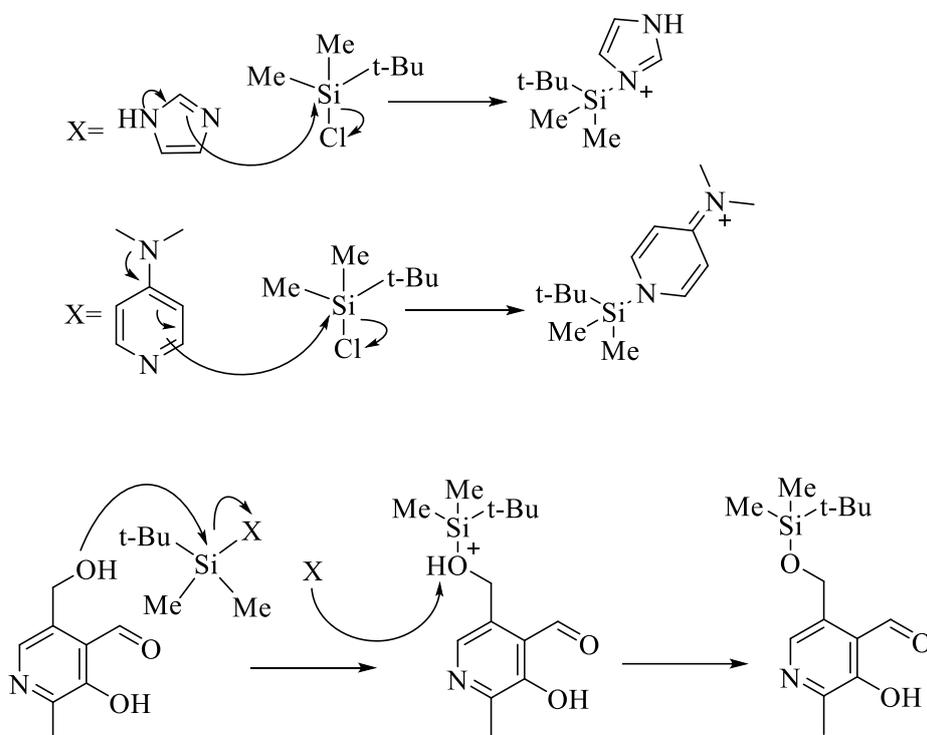
**Figura 27.** DEPT 135 do piridoxal monoprotetido com TBDMS 19, obtido em  $\text{DMSO-d}_6$ .



### 5.2.9 Mecanismo proposto para obtenção do piridoxal protegido com TBDMS

No mecanismo proposto para obtenção do piridoxal protegido com TBDMS **19** o imidazol (pKaH = 16) e DMAP (pKaH = 16) atuam primeiramente como catalisadores nucleofílicos substituindo o Cl no TBDMS-Cl, pois, são aminas terciárias e, portanto, bases muito fracas para remover os hidrogênios das hidroxilas do CH<sub>2</sub>OH (CH<sub>2</sub>OH livre pKaH = 16) e OH (OH fenol pKaH = 10). Após a substituição do cloro pelas bases, o grupo álcool ataca o silício substituindo as bases, o imidazol e DMAP podem então remover os prótons do grupo CH<sub>2</sub>OH (agora ligado ao silício) levando a formação do piridoxal monoprotegido (**Esquema 49**).

**Esquema 49.**

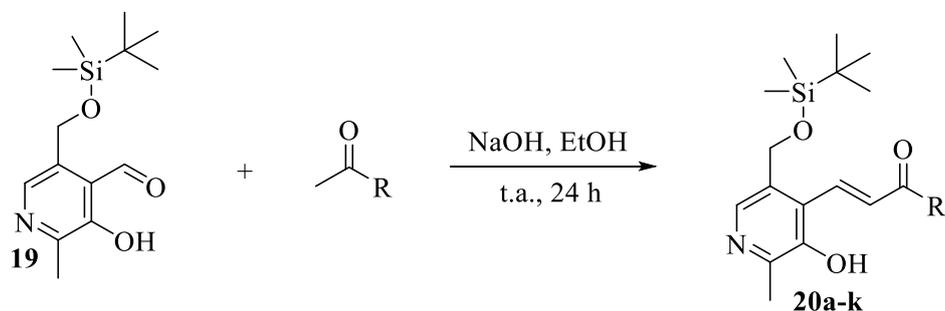


### 5.2.10 Síntese de piridoxilchalconas

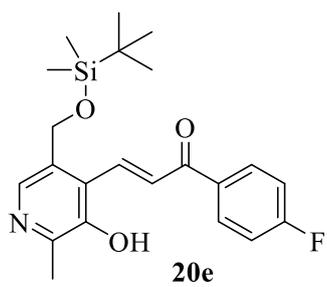
Visando avaliar a hipótese de que o piridoxal com a hidroximetila protegida é um precursor viável para a síntese de piridoxilchalconas, foi realizada uma reação utilizando a mesma condição usada para a obtenção de furopiridinas (ver **Esquema 13** na Revisão da Literatura). A reação do piridoxal monoprotegido com TBDMS **19**, considerando que os outros grupos utilizados para proteção deram apenas produto com piridoxal na forma de hemiacetal cíclico, e acetofenona em etanol absoluto, na presença de NaOH, levou à formação da chalcona **20** com 72% de rendimento em 24 h à temperatura ambiente. Utilizando a mesma condição reacional e variando a metilcetona,

foi obtida uma série de chalconas inéditas (Espectros de RMN, Anexo 1), com rendimentos que variaram de 53 a 72%, (**Tabela 6**).

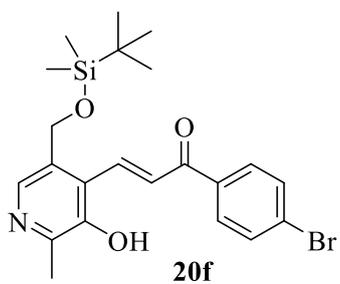
**Tabela 6.** Piridoxilchalconas obtidas a partir de piridoxal monoprotetido com TBDMS.



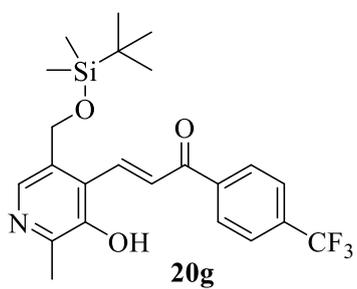
Piridoxilchalcona <b>20a-k</b>	Rendimento (%)
<p><b>20a</b></p>	60
<p><b>20b</b></p>	72
<p><b>20c</b></p>	67
<p><b>20d</b></p>	_a



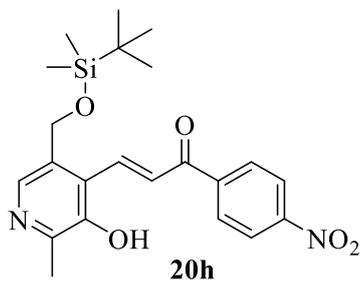
61



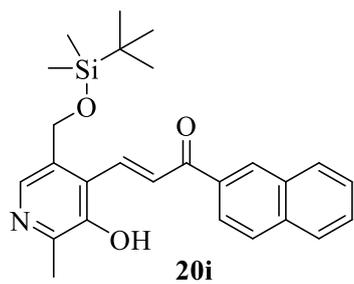
55



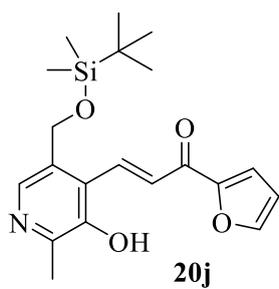
\_b



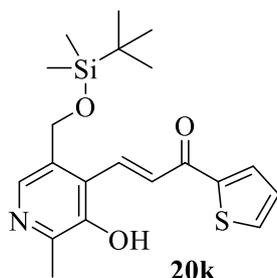
\_c



\_a



76



53

<sup>a</sup> Material de partida detectado por RMN de <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Piridoxilchalcona contém impurezas não identificadas.

<sup>c</sup> Piridoxilchalcona não foi obtida na condição utilizada.

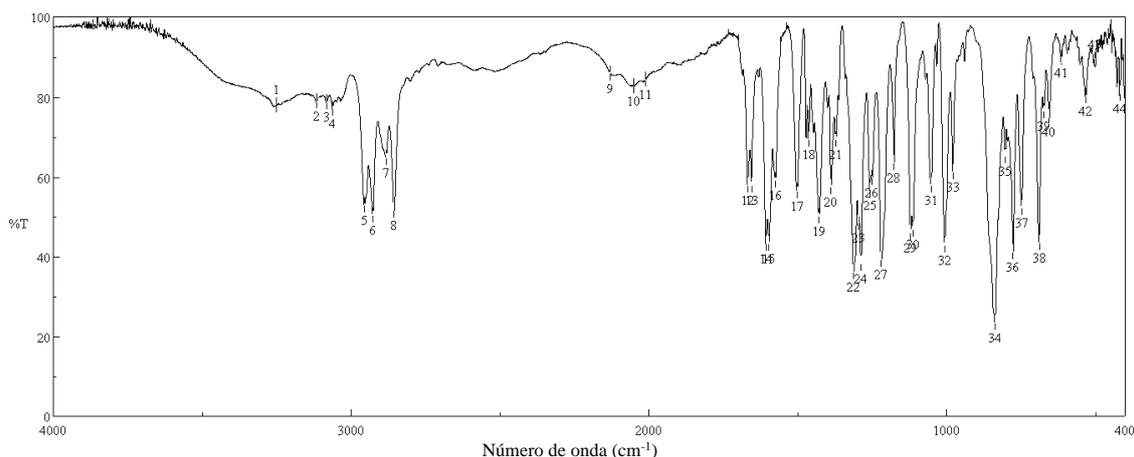
Para algumas acetofenonas substituídas empregadas, a condição reacional levou à formação da piridoxilchalcona juntamente com impurezas. Para a 4'-metoxiacetofenona (**20d**), foi obtido um sólido com rendimento bruto >70%, porém o RMN de <sup>1</sup>H mostrou sobra de material de partida. As reações com 4'-(trifluorometil)acetofenona (**20g**) e 2'-acetonafona (**20i**) proporcionaram as piridoxilchalconas com rendimentos brutos >70% porém o RMN de <sup>1</sup>H mostrou impurezas não identificadas tornando necessária posterior purificação, por meio de recristalização, por exemplo. Por outro lado, a condição empregada foi ineficaz para promover a reação com 4'-nitroacetofenona (**20h**). O RMN de <sup>1</sup>H do material resultante da reação mostrou apenas formação de compostos não identificados.

Como os rendimentos obtidos não são considerados ideais, foi realizada a extração com acetato de etila da solução aquosa obtida após a filtração para obtenção do produto **20c**, para certificar que não houve perda de produto em água. O RMN de <sup>1</sup>H do sólido extraído na fase orgânica mostrou a presença de fuopiridina, o que indica uma provável desproteção durante o curso da reação ou durante a etapa de extração. Nesse sentido, é interessante realizar testes de otimização do tempo de reação para posterior publicação do trabalho.

#### 5.2.11 Espectro no IV da piridoxilchalcona

O espectro de IV da piridoxilchalcona **16**, **Figura 28**, apresenta banda de estiramento de -OH em de 3250 cm<sup>-1</sup> (**1**); bandas características de estiramento de -CH de alceno e aromático aparecem na faixa 3114-3062 cm<sup>-1</sup> (**2-4**); bandas de estiramento e dobramento de -CH sp<sup>3</sup> aparecem na faixa 2955-2855 cm<sup>-1</sup> (**5-8**) e 1463-1388 cm<sup>-1</sup> (**18-20**), respectivamente. Banda característica de C=O de cetona α,β insaturada incluindo conjugação com fenila aparece em aproximadamente 1670 cm<sup>-1</sup> (**12-13**). Banda de C=C de aromático e de alceno aparecem na faixa de 1606-1502 cm<sup>-1</sup> (**14-17**). Bandas referentes a estiramento C-O, Si-CH<sub>3</sub>, Si-*n*-Butil estão provavelmente presentes nas faixas de 1257-1219 cm<sup>-1</sup> (**25-27**) e 1051-978 cm<sup>-1</sup> (**31-33**).

**Figura 28.** Espectro no IV do piridoxal monoprottegido com TBDMS 16, obtido em KBr.

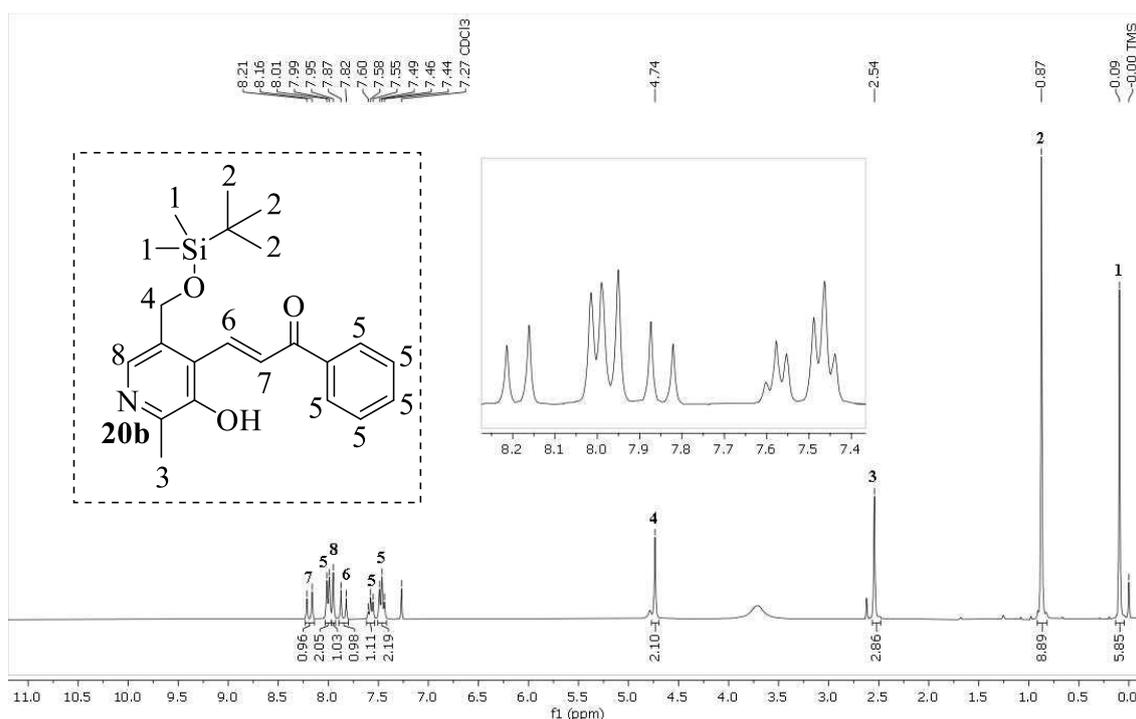


3250,91 (1) ; 3114,96 (2); 3082,17 (3); 3062,41 (4); 2955,38 (5); 2926,93 (6); 2883,06 (7); 2855,15 (8); 2128,55 (9); 2051,89 (10); 2009,94 (11) ; 1668,61 (12); 1653,66 (13); 1606,94 (14); 1596,29 (15); 1574,59 (16); 1502,28 (17); 1463,22 (18); 1428,03(19); 1388,01 (20); 1371,62 (21); 1311,84 (22); 1295,45 (23); 1287,25 (24); 1257,36 (25); 1250,13 (26); 1219,27 (27); 1176,36 (28); 1120,92 (29); 1112,73 (30); 1051,55 (31); 1005,79 (32); 978,69 (33); 837,91 (34); 803,20 (35); 776,20 (36); 747,28 (37); 688,46 (38); 673,51 (39); 655,67 (40); 612,77 (41); 532,25 (42); 501,40 (43); 417,99 (44),

### 5.2.12 Espectros de RMN para piridoxilchalcona

O espectro de RMN de  $H^1$  para chalcona do piridoxal **20b**, **Figura 29**, mostra pico referente a H das metilas ligadas ao silício do TBDMS em 0,09 ppm. Picos referentes às metilas do grupo *terc*-butil aparecem em 0,87 ppm.  $CH_3$  diretamente ligado ao anel de piridina aparece em 2,54 ppm. Na região de 7,44-7,70 ppm são observados dois multipletos referentes a três H aromáticos da fenila. Picos referentes aos H vinílicos da chalcona aparecem como dupletos em 8,21–8,16 ppm e 8,82–8,87 ppm. Sinais de dois H aromáticos da fenila e do H aromático da piridina aparecem na região de 8,01–7,95 ppm.

**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da piridoxilchalcona **20b**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para chalcona do piridoxal **20b**, **Figura 24**, mostra picos referentes ao  $\text{CH}_3$  ligado ao silício do TBDMS -4,6 ppm e os picos referentes ao grupo *tert*-butil aparecem em 18,8 ppm e em 26,4 ppm ( $\text{CH}_3$ ). Pico referente a metila ligada ao anel de piridina aparece 19,2 ppm. O pico em 61,9 ppm pode ser atribuído ao  $\text{CH}_2$ . Picos referente aos aromáticos da fenila, aromáticos da piridina e a  $\text{C}=\text{C}$  podem ser vistos entre 128–153. Pico em 191,4 ppm foi atribuído ao carbono do aldeído.

O DEPT 135 para chalcona do piridoxal **20b**, **Figura 25**, mostra sinais positivos em 18,7 e 25,9 ppm referente a  $\text{CH}_3$  ligado ao anel de piridina e a metilas do grupo *tert*-butil, respectivamente. Sinal negativo em 61,4 foi atribuído a  $\text{CH}_2$ . Sinais positivos referente a  $\text{CH}$  de aromático e  $\text{CH}$  de  $\text{C}=\text{C}$  aparecem na faixa 128,7–136,0 ppm. Sinal de  $\text{CH}_3$  ligado ao silício não aparecem na faixa selecionada no espectro ( $\sim$ -5).

Figura 30. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da piridoxilchalcona **20b**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .

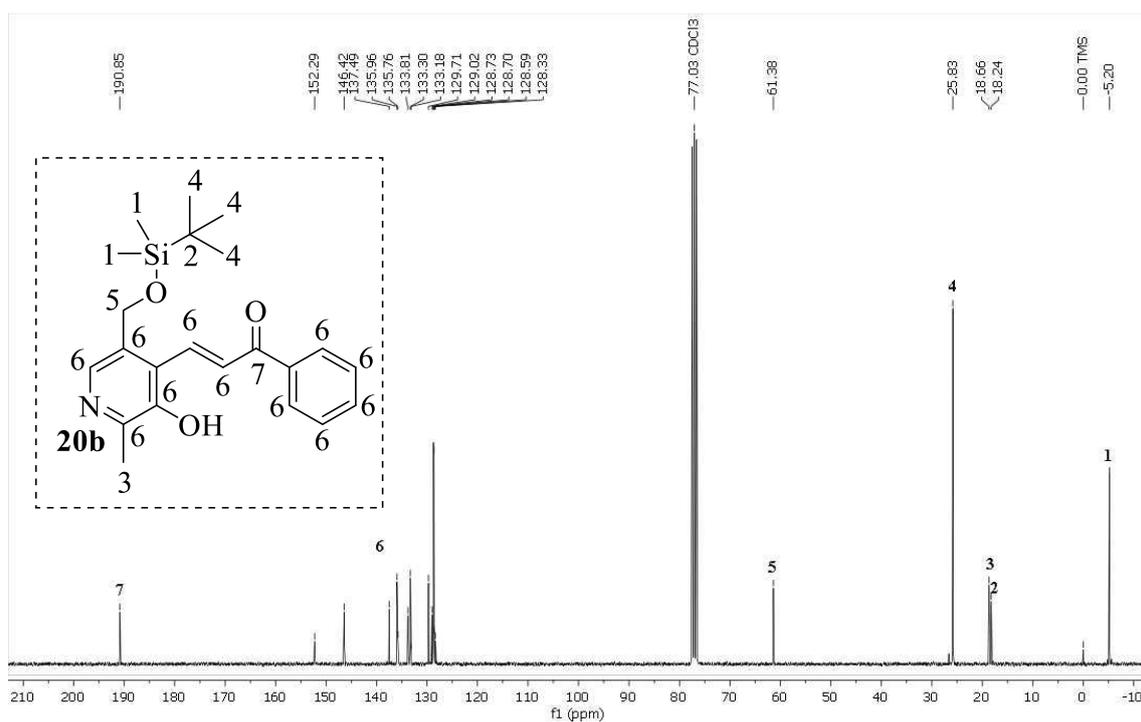
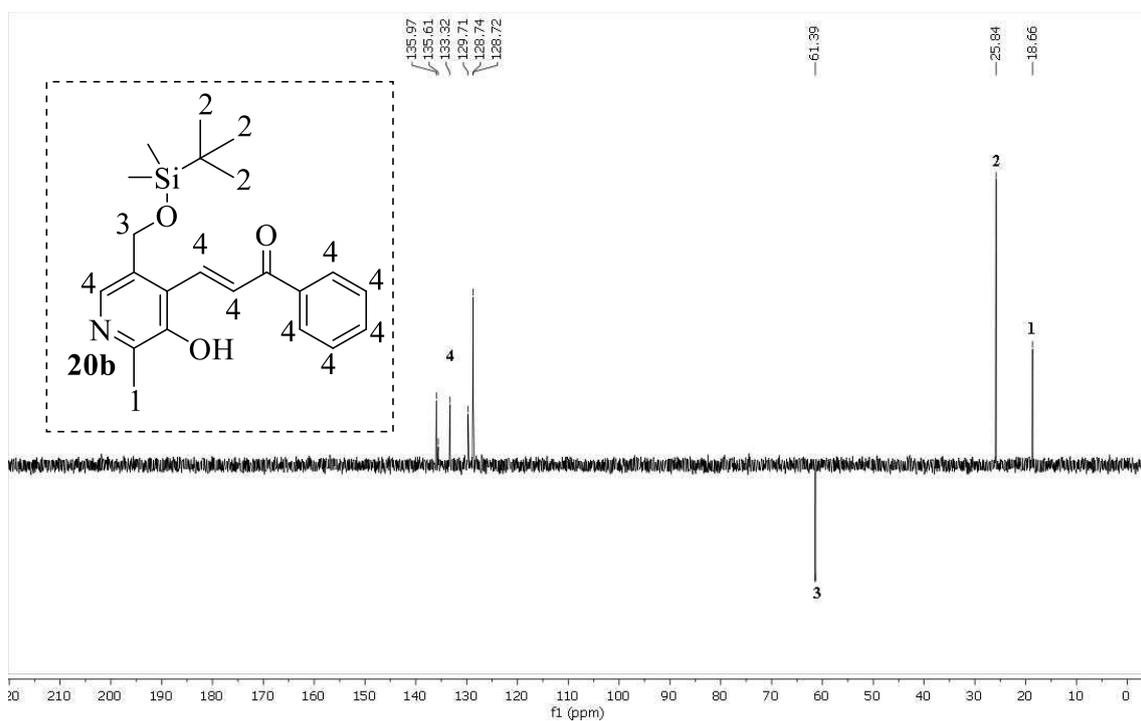


Figura 31. DEPT 135 da piridoxilchalcona **20b**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .

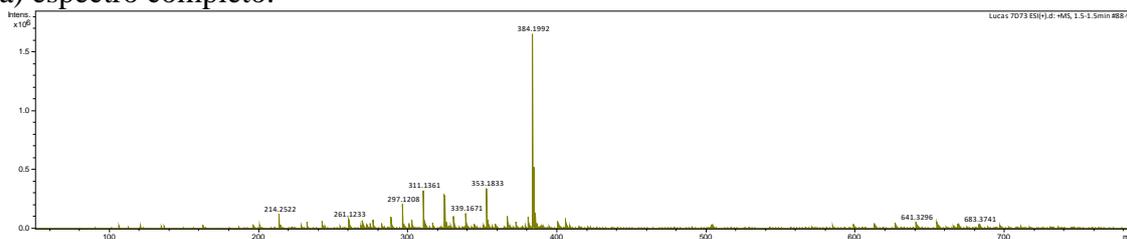


#### 5.1.2.4 Espectros de Massas da piridoxilchalcona **20b**

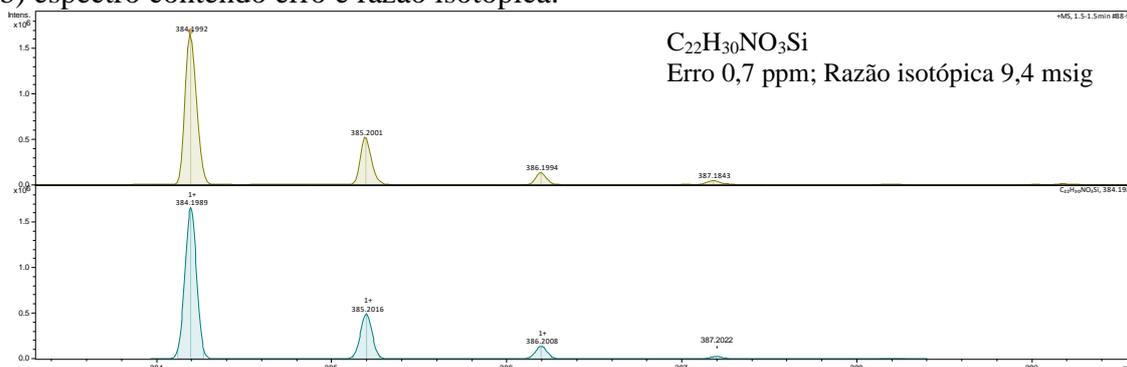
O espectro de massas de **20b**, Figura 12, mostra um pico do íon molecular de  $m/z$  384,1987 referente a piridoxilchalcona (massa exata calculada = 383,1917). O Erro de 0,7 e a razão isotópica de 9,4 estão dentro do aceitável,  $< 8$  e  $< 25$  msig, respectivamente.

**Figura 32.** Espectro de massas (EMAR) para piridoxilchalcona **20b**.

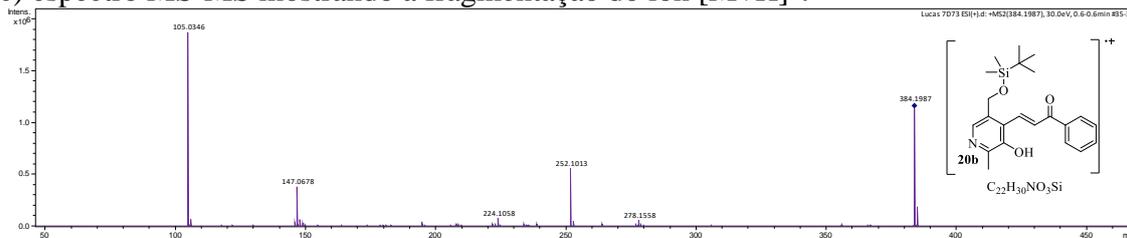
a) espectro completo.



b) espectro contendo erro e razão isotópica.



c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon  $[M+H]^+$ .



## 6 CONCLUSÕES

Piridoxina reagiu bem frente a iodação, sendo possível reproduzir metodologia e o rendimento (73%) descrito na literatura. Piridoxal na sua forma livre e furopiridina iodados foram obtidos com rendimentos <40%. Uma provável justificativa para os baixos rendimentos pode ser a baixa solubilidade desses compostos em solventes orgânicos, algo já relatado na literatura. Além disso, já é conhecido a baixa reatividade de piridinas frente a halogenações, e o piridoxal e furopiridina se constituem de anéis de piridina substituídos o que pode dificultar a ainda mais a iodação, devido a efeitos de indutivos não explorados nesse trabalho. Ainda assim, obteve-se produtos inéditos na literatura e que se constituem de substratos valiosos para reações de acoplamento cruzado, além disso, se abre um campo de possibilidades para uma otimização dessas reações de iodações e para um estudo aprofundando da reatividade de anéis de piridina substituídos frente a halogenações.

Foram realizadas diferentes tentativas de proteger o grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$  do piridoxal, com diferentes grupos, visando formação de chalconas por meio do impedimento de adição de *oxa*-Michael. Das tentativas de proteção com éteres de silício, foi possível obter piridoxal monoprottegido com TBDMSCl com 66% de rendimento, por meio de adaptação de procedimento descrito na literatura para proteção da piridoxina. Entretanto, é considerável discutir que o piridoxal monoprottegido com TBDMSCl é relatado em uma patente, nessa, os autores descrevem que obtiveram o mesmo com um rendimento de 76%, porém, os dados de RMN de  $^1\text{H}$  mostrados indicam que o piridoxal monoprottegido com TBDMSCl está forma de hemiacetal cíclico. Além disso, no mesmo trabalho: (i) é utilizado DMF, solvente com alto ponto de ebulição que dificulta isolamento do produto, em detrimento do procedimento adaptado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e (ii) são utilizadas duas bases imidazol e DMAP, enquanto a utilização só do imidazol deu o produto *via* síntese mais barata.

Foi possível proteger o  $\text{CH}_2\text{OH}$  do piridoxal com MsCl, TsCl e  $\text{Ac}_2\text{O}$  apenas com piridoxal na forma de hemiacetal cíclico. Mesmo sendo produtos inéditos, e se constituírem de blocos construtores valiosos para diferentes reações, como por exemplo, reações de acoplamento cruzado, esses compostos não estavam em concordância com o objetivo do trabalho, que visava reação de condensação no aldeído (para obtenção de chalconas). Como justificativa para obtenção dos produtos cíclicos, foi colocado a

provável presença de espécie ácida no meio reacional (MsOH, TsOH e ácido acético) que favoreceu o equilíbrio para formação do hemiacetal.

A partir do piridoxal monoprotetido com TBDMS foi possível obter piridoxilchalconas. As chalconas foram obtidas com rendimentos que variaram de 53–76%. Entretanto, fica evidente o desafio dessas condensações, ainda não realizadas, que incluem a necessidade de uma etapa de proteção e ainda podem incluir aspectos não explorados nesse trabalho, como por exemplo: *(i)* desproteções durante o curso da reação, antes da formação completa das chalconas, que pode levar a adição de *oxa*-Michael e conseqüentemente a formação de furopiridinas como subprodutos. De fato, como dito, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto da extração da solução resultante das reações mostra presença de furopiridina; *(ii)* chalconas com substituintes doadores de elétrons podem necessitar de uma condição reacional onde é utilizado um excesso de cetona, isso também, é indicado pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da chalcona obtida da reação com metoxiacetofenona que mostra presença de material de partida; entre outros aspectos.

Ainda assim foi obtido uma série de sete chalconas inéditas na literatura derivadas do piridoxal, que se constituem de interessantes blocos de construção para obtenção de compostos heterocíclicos. Além disso, esses substratos podem ter importantes propriedades biológicas e serem candidatos a compostos luminescentes.

Como proposta futura para versão final do trabalho e para publicação:

- Realizar ajustes na metodologia de obtenção de chalconas;
- Obter mais alguns exemplos de piridoxilchalconas variando a metilcetona;
- Terminar as caracterizações dos compostos obtidos (Espectroscopia na região do IV e Espectrometria de massas);
- Realizar estudo para avaliar as propriedades luminescentes das chalconas obtidas.

## REFERÊNCIAS

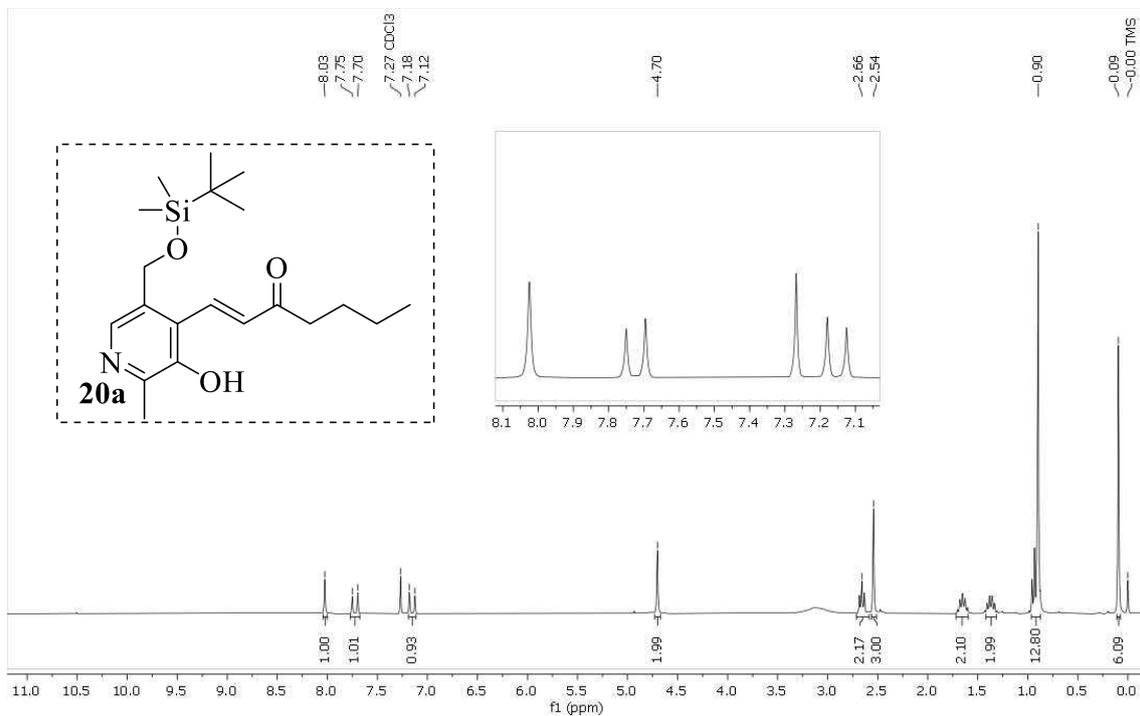
- 1 Ueland, P.M.; Ulvik, A.; Rios-Avila, L.; Midttun, O.; Gregory, J.F., *Annu. Rev. Nutr.*, **2015**, *35*, 33–70.
- 2 Ueland, P.M.; McCann, A.; Midttun, Ø; Ulvik, A, *Mol. Aspects Med.*, **2017**, *53*, 10-27.
- 3 Vrolijk, M. F.; Opperhuizen, A.; Jansen, E. H.J.M.; Hageman, G. J.; Bast, A.; Haenen, G. R.M.M.; *Toxicol. In Vitro*, **2017**, *44*, 206–212.
- 4 Higdon, J. Vitamin B6. Oregon State University, 2014. Disponível em <<https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-B6>>. Acesso em: 04/01/21.
- 5 Eliot, A.C.; Kirsch, J.F., *Annu. Rev. Biochem.*, **2004**, *73*, 383–415.
- 6 Zhuravel, I. O; Kovalenko, S. S.; Silin, O. V.; Kovalenko, S. M., *Heterocycl. Commun.*, **2006**, *12*, 477-480.
- 7 Sosnovskikh, V. Y.; Korotaev, V. Y.; Barkov, A. Y.; Sokovnina, A. A.; Kodess, M. I., *J. Fluorine Chem.*, **2012**, *141*, 58–63.
- 8 Percudani R.; Peracchi A., *BMC Bioinformatic*, **2009**, *10*, 1-8.
- 9 Amadasi, A.; Bertoldi, M.; Contestabile, R.; Bettati, S.; Cellini, B.; Salvo, M. L.; Borri-Voltattorni, C.; Bossa, F.; Mozzarelli, A., *Curr. Med. Chem.*, **2007**, *14*, 1291-1324.
- 10 Combs, G. F.; McClung, J. P., *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*: 5 ed. San Diego: Elsevier, 2008.
- 11 Hoegl, A.; Nodwell, M. B.; Kirsch, V. C.; Bach, N. C.; Pfanzelt, M.; Stahl, M.; Schneider, S.; Sieber, S.A., *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, 1234–1245.
- 12 Bruice, Paula Yurkanis. Química orgânica. 4.ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2010. v.2.
- 13 Casadia, I.; Daher, T. O.; Moura, S.; Back, D. F.; Faoro, E.; Schwalm, C. S.; Casagrande, G. A.; Paveglio, G. C.; Pizzuti, L. *Synthesis* 2021, *53*, 365.
- 14 Faggiani, R.; Howard-Locke, H. E.; Lock, C. J. L.; Orgias, R., *Can. J. Chem.*, **1991**, *69*, 1-7.
- 15 Pereira, M. B.; Fontana, L. A.; Siqueira, J. D.; Auras, B. L.; Silva, M. P.; Neves, A.; Gabriel, P.; Terenzi, H.; Iglesias, B. A.; Back, D. F., *Inorg. Chim. Acta.*, **2018**, *469*, 561–575.
- 16 Selva, E.; Castelló, L. M.; Mancebo-Aracil, J.; Selva, V.; Nájera, C.; Foubelo, F.; Sansano, J. M., *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 6840-6846.

- 17 Kesel, A. J.; Urban, S.; Oberthiir, W., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 14787-14800.
- 18 Kesel, A. J., *Bioorgan. med. chem.*, **2003**, *11*, 4599–4613.
- 19 Brokamp, R.; Bergmann, B.; Müller, I. B.; Bienz, S., *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 1832–1837.
- 20 Zhuravel, I. O.; Kovalenko, S. M; Ivachtchenko, A. V; Chernykh, V. P; Shinkarenko, P. E., *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, *41*, 517-524.
- 21 Zhuravel, I. O; Kovalenko, S. M; Ivachtchenko, A. V; Balakin, K. V.; 20 Kazmirchuk, V. V., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5483–5487.
- 22 Zhuravel, I. O; Kovalenko, S. M; Zaremba, O. V.; Detistov, O. S.; Kovalenko, S. S.; Chernykh, V. P., *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 3778–3784.
- 23 Kibardina, L. K.; Chumakova, L. V.; Gazizov, A. S.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A., *Synthesis*, **2015**, *47*, 721– 725.
- 24 Kibardina, L. K.; Trifonov, A. V.; Dobrynin, A. B.; Pudovik, M. A.; Burilov, A. R., *Mendeleev Commun.*, **2018**, *28*, 551–552.
- 25 Kibardina, L. K.; Trifonova, A. V., Ivanovac, Yu. I.; Pudovika, M. A.; Pudovik, E. M.; Burilova, A. R., *Russ. J. Gen. Chem*, **2018**, *88*, 41–47.
- 26 Salunke, D. B.; Yoo, E.; Shukla, N. M.; Balakrishna, R.; Malladi, S. S.; Serafin, K.
- 27 Dale, T. J.; Sather, A. C.; Jr, J. R, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 6173–6175.
- 28 Morkovnik, A. S.; Zubenko, A. A.; Divaeva, L. N.; Kartsev, V. G.; Borodkin, G. S.; Klimenko, A. I., *Mendeleev Commun.*, **2019**, *29*, 116–118.
- 29 Kim, Y-C.; Jacobson, K. A, *Synthesis*, **2000**, *1*, 119–122.
- 30 Korytnyk, W., *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3724-3726.
- 31 Miyashita, K.; Miyabe, H.; Kurozumi, C.; Imanishi, T., *Chem. Lett.*, **1995**, 487-488.
- 32 Shtyrlin, N. V.; Strel'nik, A. D.; Sysoeva, L. P.; Lodochnikova, O. A.; Klimovitskii, E. N.; Shtyrlin, Yu. G., *Russ. J. Org. Chem+*, **2009**, *45*, 1266-1268.
- 33 Shtyrlin, N. V.; Pavelyev, R. S.; Pugachev, M. V.; Sysoeva, L. P.; Musin, R. Z.; Shtyrlin, Y. G., *Tetrahedron Lett.*, *53*, **2012**, 3967–3970.
- 34 Yazarians, J. A.; Jiménez, B. L.; Boyce, G. R., *Tetrahedron Lett.*, *58*, **2017**, 2258–2260.
- 35 Pugachev, M. V.; Shtyrlin, N. V.; Sysoeva, L. P.; Nikitina, E. V.; Abdullin, T. I.; Iksanova, A. G.; Ilaeva, A. A.; Musin, R. Z.; Berdnikov, E. A.; Shtyrlin, Y. G., *Bioorg. Med. Chem.*, *21*, **2013**, 4388–4395.
- 36 Henderson, S. H.; West, R. A.; Ward, S. E.; Honey, M. A., *R. Soc. open sci.*, **2018**, *5*, 1–6.

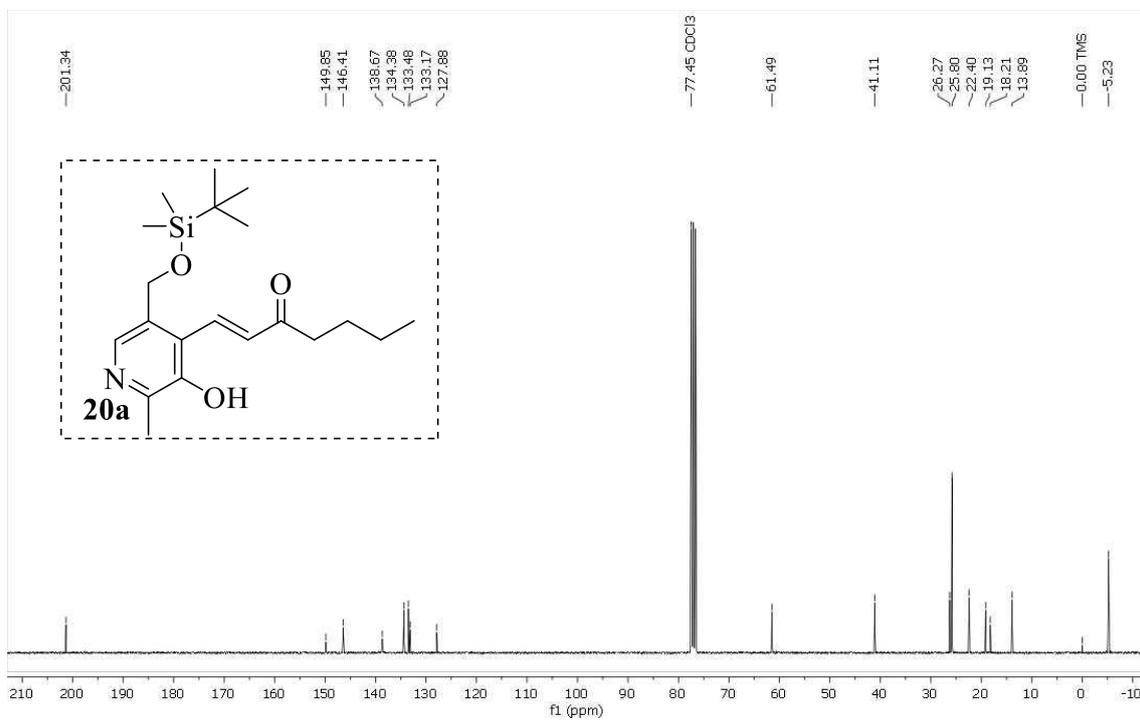
- 37 Menon, B. R. K.; Richmond, D.; Menon, N., *Cataly. Rev.*, **2020**, 1–60.
- 38 Levy, J. N.; Alegre-Requena, J. V.; Liu, R.; Paton, R. S.; McNally, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 25, 11295–11305.
- 39 Zhao, S.; Liua, W., *Curr. Org. Chem.*, **2018**, 22, 2444-2459.
- 40 Biffis, A.; Centomo, P.; Zotto, A. D.; Zecca, M., *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 2249–2295.
- 41 Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L., *J. Braz. Chem. Soc.*, 2014, 25, 2186-2214.
- 42 Yu, J.; Cui, W.; Bourke, V. A.; Mason, R. P., *J. Med. Chem.*, 55, **2012**, 6814–6821.
- 43 Bulatov, T. M.; Pugachev, M. V.; Shtyrlin, N. V.; Shtyrlin, Y. G., *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59, 3220–3222.
- 44 Jawad, A. M.; Salih, M. N. M.; Helal, T. A.; Obaid, N. H.; Aljamali, N. M. *Int. J. Chem. Synthesis Chem. Reactions.*, **2019**, 5, 16–27.
- 45 Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z., *Chem. Rev.*, **2017**, 12, 7762–7810.
- 46 Rammohan, A.; Reddy, J. S.; Sravya, G.; Rao, G. N.; Zyryanov, G. V., *Environ. Chem. Lett.*, **2020**, 18, 433–458.
- 47 Mohamed, M. F. A.; Abuo-Rahma, G. E. A., *RSC Adv.*, **2020**, 10, 31139–31155.
- 48 Banoth, R. K.; Thatikonda, A., *Int. J. Pharmaceutical Sciences and Research*, **2020**, 749, 546-555.
- 49 Sun, L.; Jiang, Z.; Gao, L.; Sheng, L.; Quan, Y.; Li, J.; Piao, H., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2013**, 34, 1023–1024.
- 50 Clayden, J. P.; Greeves, N.; Warren, S. G.; *Organic Chemistry*. 2 st ed. Oxford: Oxford University Press.
- 51 Narender, T.; Reddy, K. P., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3177–3180.
- 52 Lei, X.; Jalla, A.; Abou Shama, M. A.; Stafford, J. M.; Cao, B., *Synthesis*, **2015**, 47, 2578-2585.
- 53 Ferreira, I. M.; Casagrande, G. A.; Pizzuti, L.; Raminelli, C., *Synthetic. Commun.*, **2014**, 44: 2094–2102.
- 54 Ruiz-Matute, A.; Hernández-Hernández, O.; Rodríguez-Sánchez, S.; Sanz, M. L.; Martínez-Castro, I, *J. Chromatogr. B.*, **2011**, 879, 1226-1240.
- 55 Migaud, M., E.; Crossey, K.; Cunningham, R.; Dellinger, R.; Venkataraman, S.; Nettles, Brian., PCT/US2017/022779 (CA 92618).59 Liu, L.; Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12110-12111.
- 56 Liu, L.; Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12110-12111.

## ANEXO 1

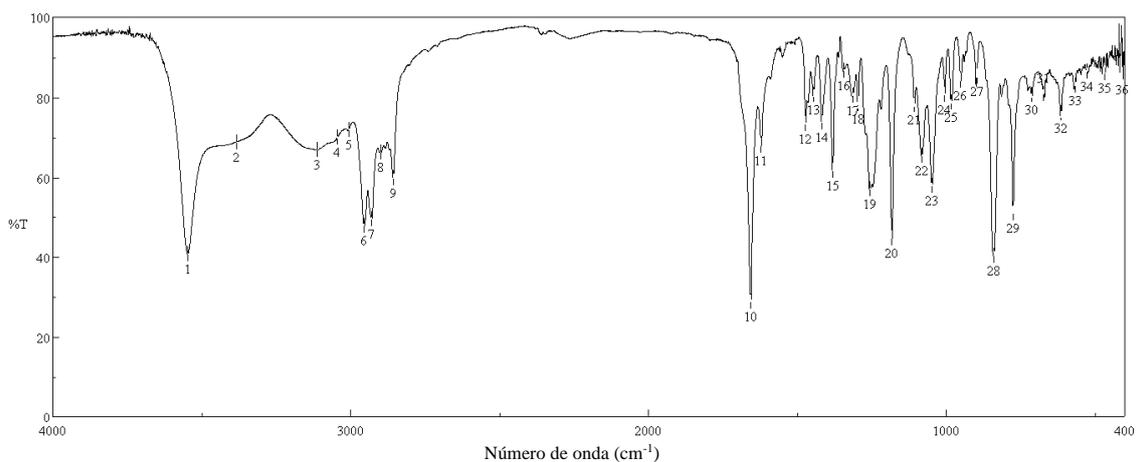
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da piridoxilchalcona **20a**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da piridoxilchalcona **20a**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



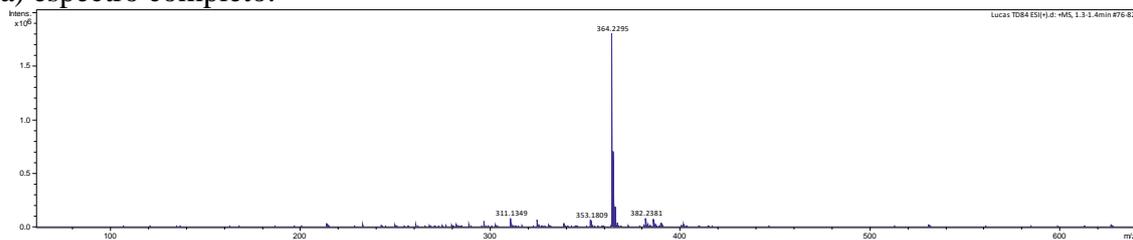
Espectro no IV da piridoxilchalcona **20a**, obtido em KBr.



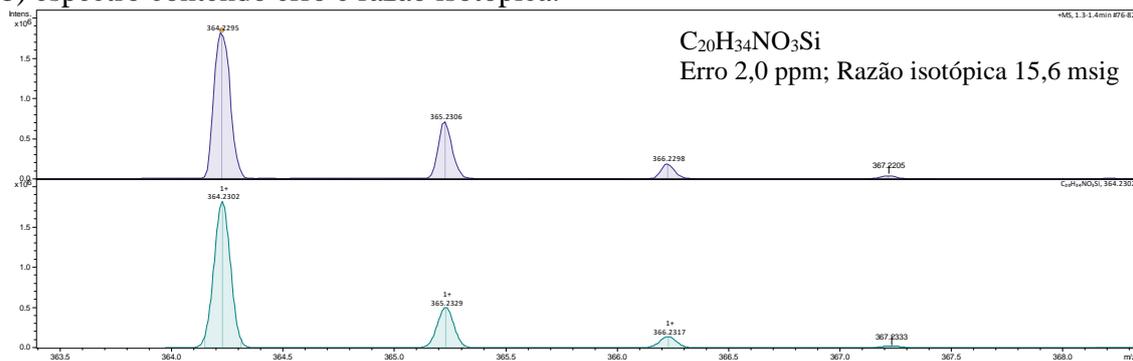
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3547.41	40.7044	2	3383.01	68.7356
3	3112.55	66.7282	4	3045.05	69.9085
5	3006.96	71.7887	6	2953.93	47.797
7	2928.86	49.4843	8	2898.49	66.0802
9	2857.02	59.715	10	1655.59	28.9106
11	1621.36	67.8662	12	1471.9	73.3632
13	1445.39	80.5163	14	1417.42	73.7239
15	1380.78	61.5222	16	1344.62	86.5894
17	1313.29	80.3582	18	1295.45	78.3313
19	1256.88	56.9028	20	1182.15	44.6809
21	1105.98	78.047	22	1082.35	65.3017
23	1047.64	57.9243	24	1004.25	80.5127
25	982.072	78.8053	26	950.734	84.0501
27	896.737	85.2737	28	840.812	40.288
29	774.762	50.9618	30	713.533	80.4894
31	672.071	80.8529	32	612.77	76.0505
33	567.451	82.8192	34	525.507	86.5014
35	466.207	86.0642	36	408.353	85.6307

## Espectro de massas (EMAR) da piridoxilchalcona **20a**

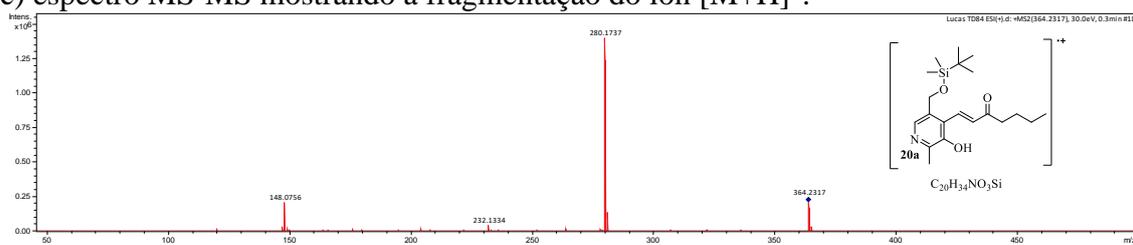
a) espectro completo.



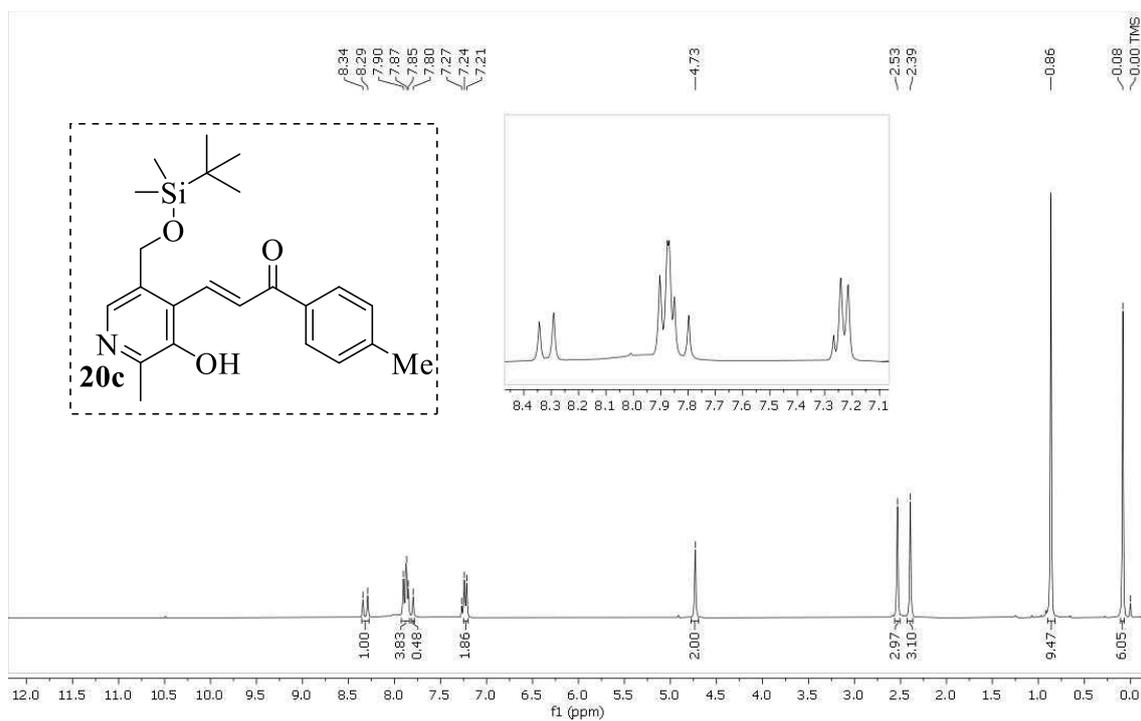
b) espectro contendo erro e razão isotópica.



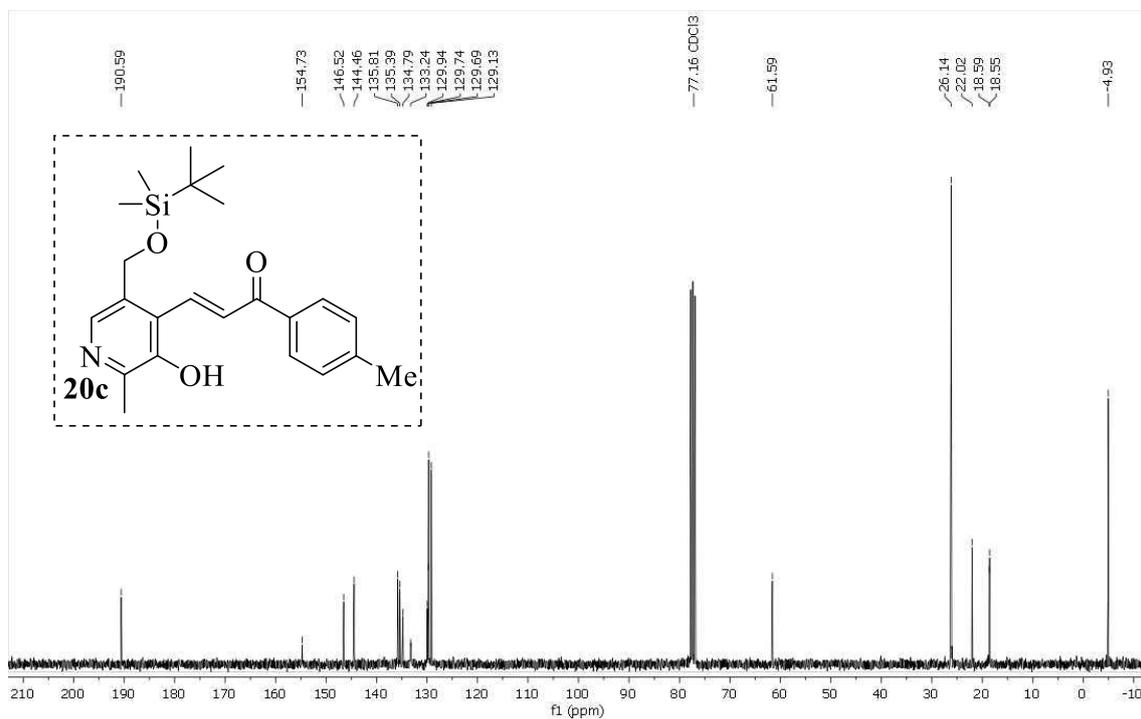
c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon  $[M+H]^+$ .



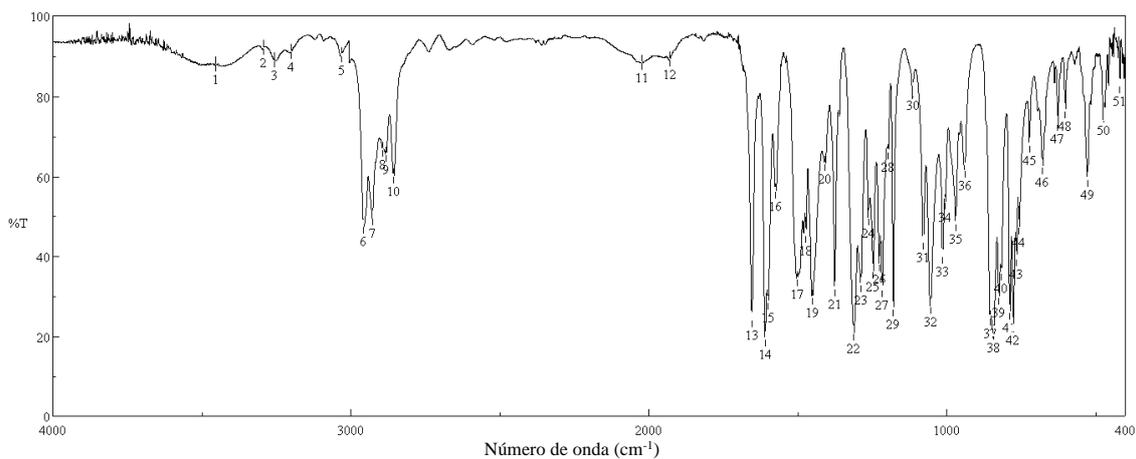
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da piridoxilchalcona **20c**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da piridoxilchalcona **20c**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



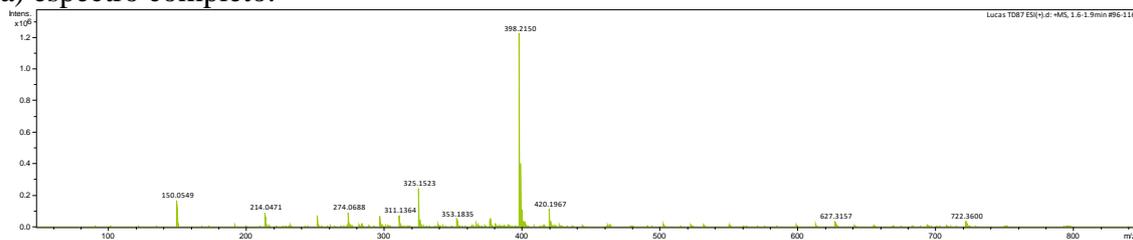
Espectro no IV da piridoxilchalcona **20c**, obtido em KBr.



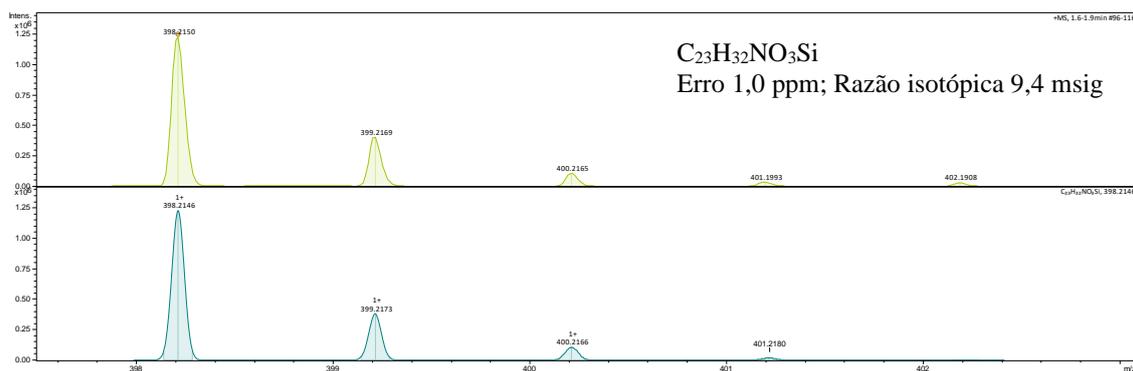
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3452.92	87.8054	2	3292.38	92.0614
3	3257.66	88.8727	4	3199.33	91.1188
5	3031.07	90.2326	6	2956.34	47.339
7	2927.89	49.4766	8	2891.74	66.6966
9	2882.58	65.3276	10	2855.58	59.9367
11	2023.93	88.3737	12	1929.91	89.1575
13	1653.18	23.9839	14	1609.31	19.1747
15	1599.18	28.4686	16	1574.11	56.1768
17	1502.76	34.3183	18	1472.38	45.0807
19	1451.17	29.7289	20	1407.78	63.1159
21	1375.48	31.7808	22	1311.36	20.7483
23	1288.22	32.8011	24	1262.66	49.5036
25	1246.75	36.1797	26	1226.5	38.0699
27	1216.38	31.6104	28	1197.1	65.9637
29	1179.26	26.6507	30	1112.73	81.4996
31	1078.98	43.3792	32	1054.87	27.4454
33	1014.37	39.8984	34	1004.25	53.4843
35	969.537	48.0094	36	939.163	61.3872
37	853.347	24.4158	38	843.222	20.8064
39	824.42	29.6822	40	816.706	35.6354
41	787.779	25.8371	42	776.208	22.797
43	765.601	39.1538	44	756.441	47.1344
45	721.729	67.707	46	678.338	62.2541
47	627.234	73.0319	48	602.164	76.2201
49	526.954	58.9949	50	472.957	75.0934
51	418.959	82.4069			

## Espectro de massas (EMAR) da piridoxilchalcona **20c**

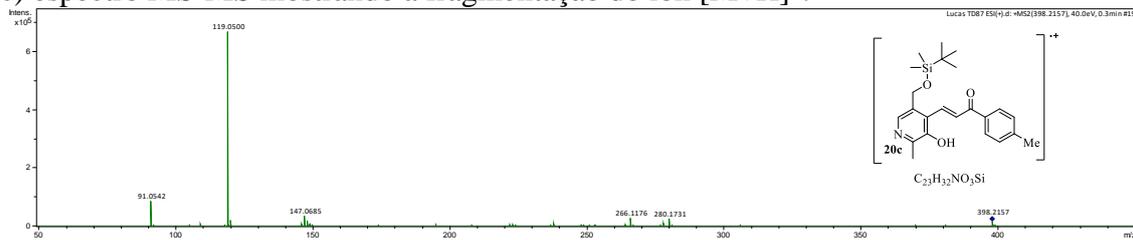
a) espectro completo.



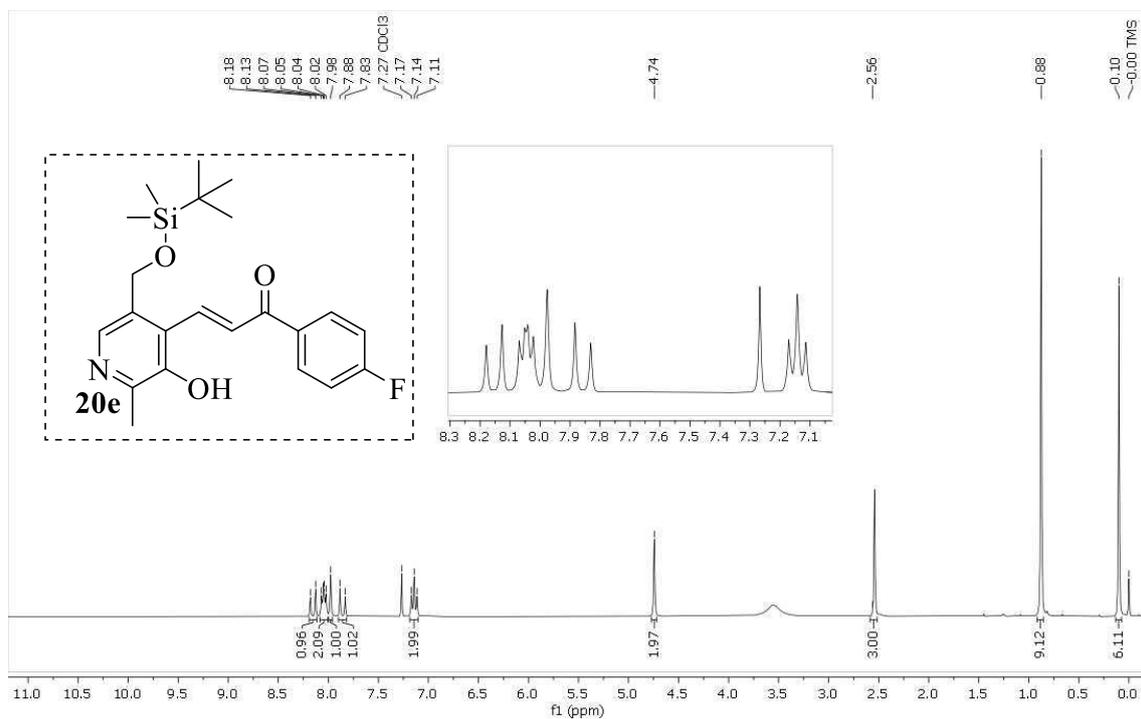
b) espectro contendo erro e razão isotópica.



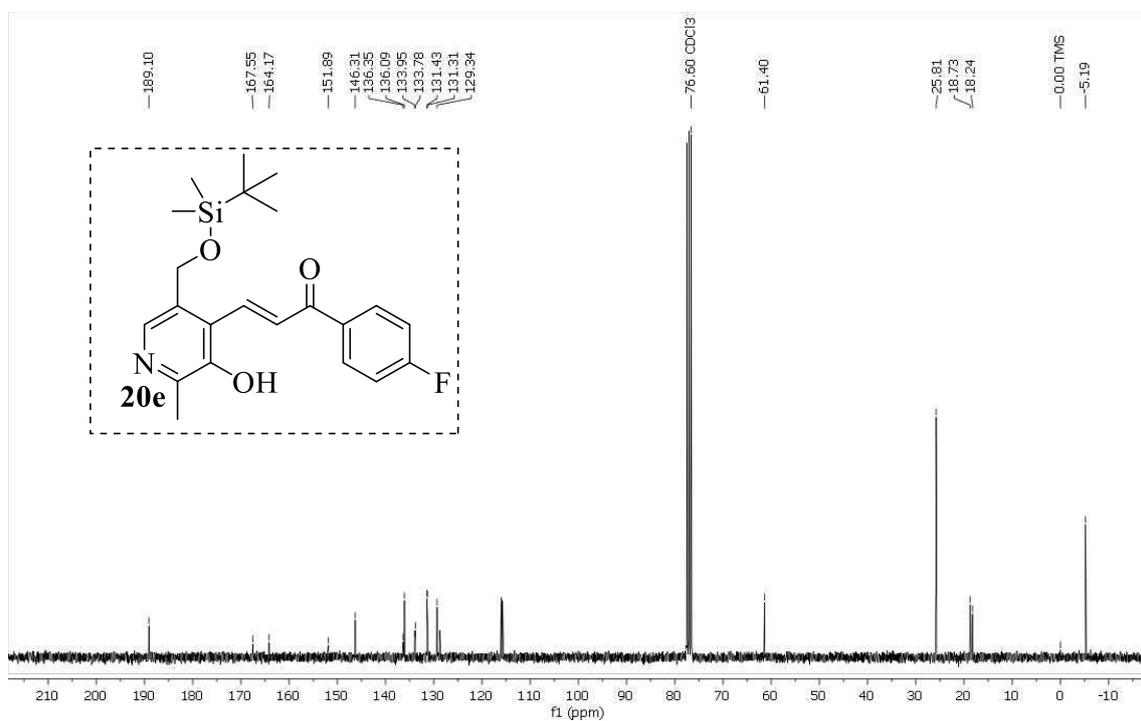
c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon  $[M+H]^+$ .



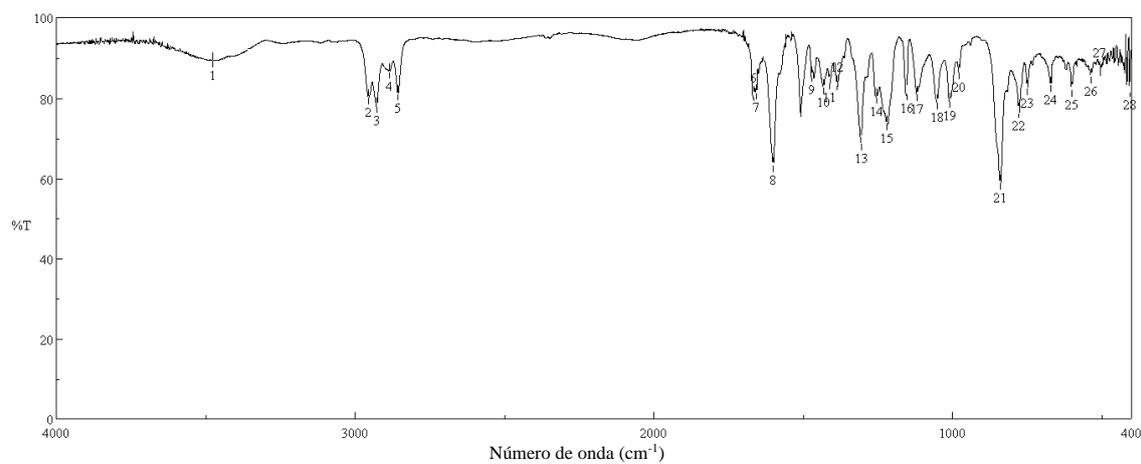
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da piridoxilchalcona **20e**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da piridoxilchalcona **20e**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



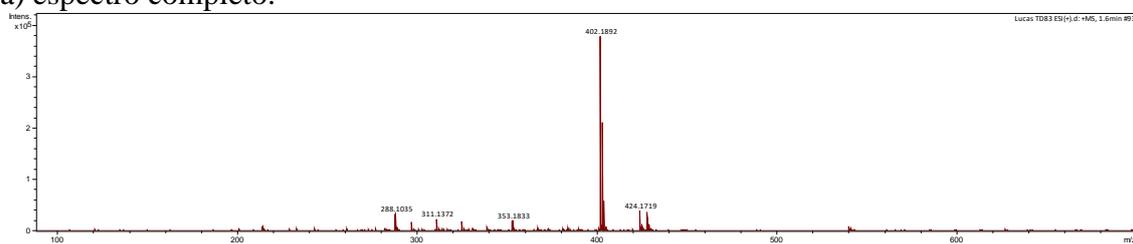
Espectro no IV da piridoxilchalcona **20e**, obtido em KBr.



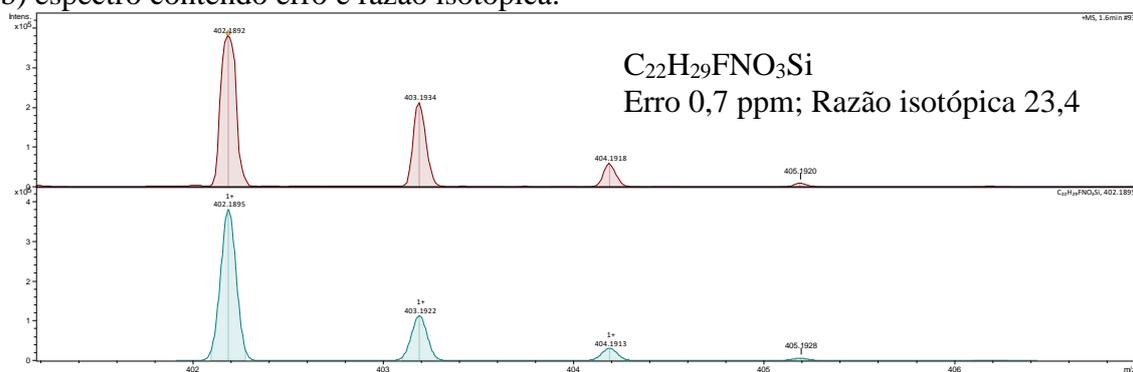
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3477.03	89.3035	2	2954.41	80.1724	3	2926.45	78.1175
4	2884.99	86.5641	5	2857.02	81.1218	6	1664.75	80.9109
7	1657.52	81.3445	8	1599.66	63.3414	9	1469.97	85.8385
10	1431.89	82.7743	11	1410.67	83.932	12	1386.09	83.6907
13	1305.57	68.7792	14	1253.5	80.3278	15	1219.76	73.6642
16	1152.74	81.2556	17	1118.03	81.0603	18	1051.5	78.9311
19	1009.07	79.3073	20	978.697	86.4116	21	838.883	58.7751
22	777.654	76.7636	23	748.727	82.3657	24	670.624	83.3555
25	600.235	82.1383	26	536.114	85.485	27	507.187	87.3445
28	406.907	82.0551						

## Espectro de massas (EMAR) da piridoxilchalcona **20e**

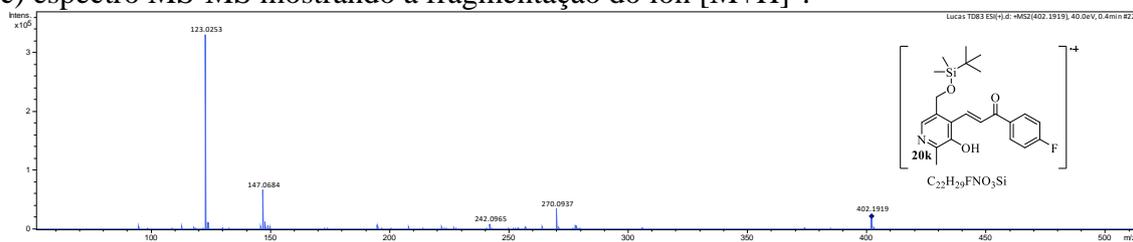
a) espectro completo.



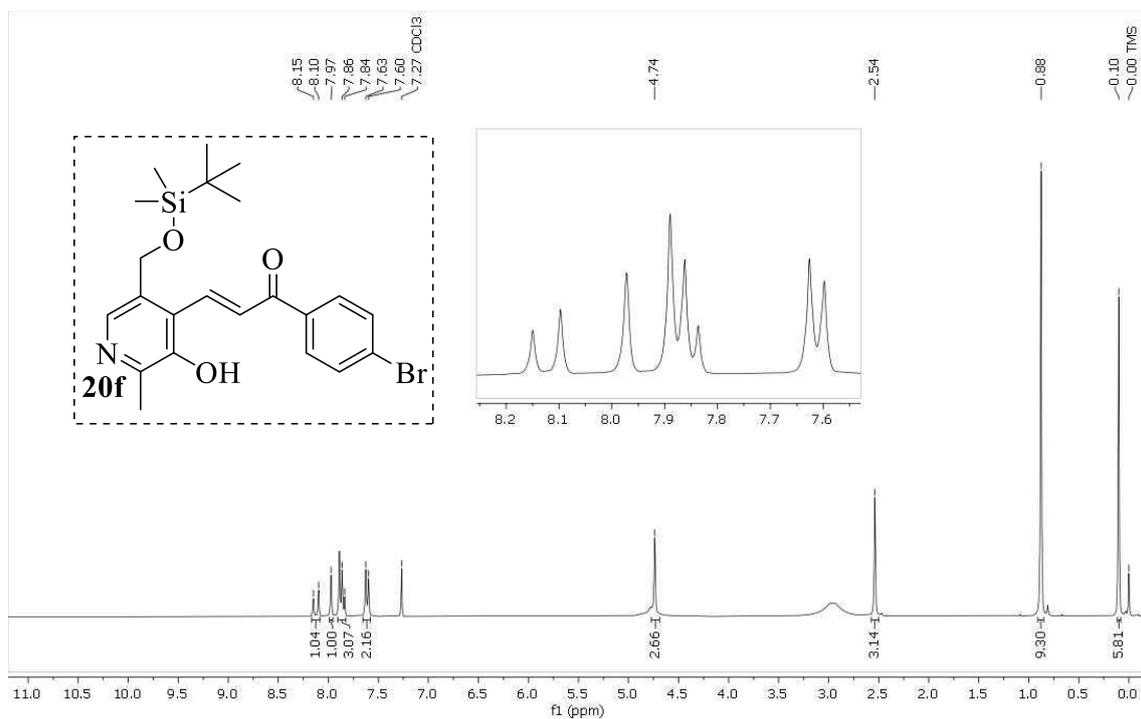
b) espectro contendo erro e razão isotópica.



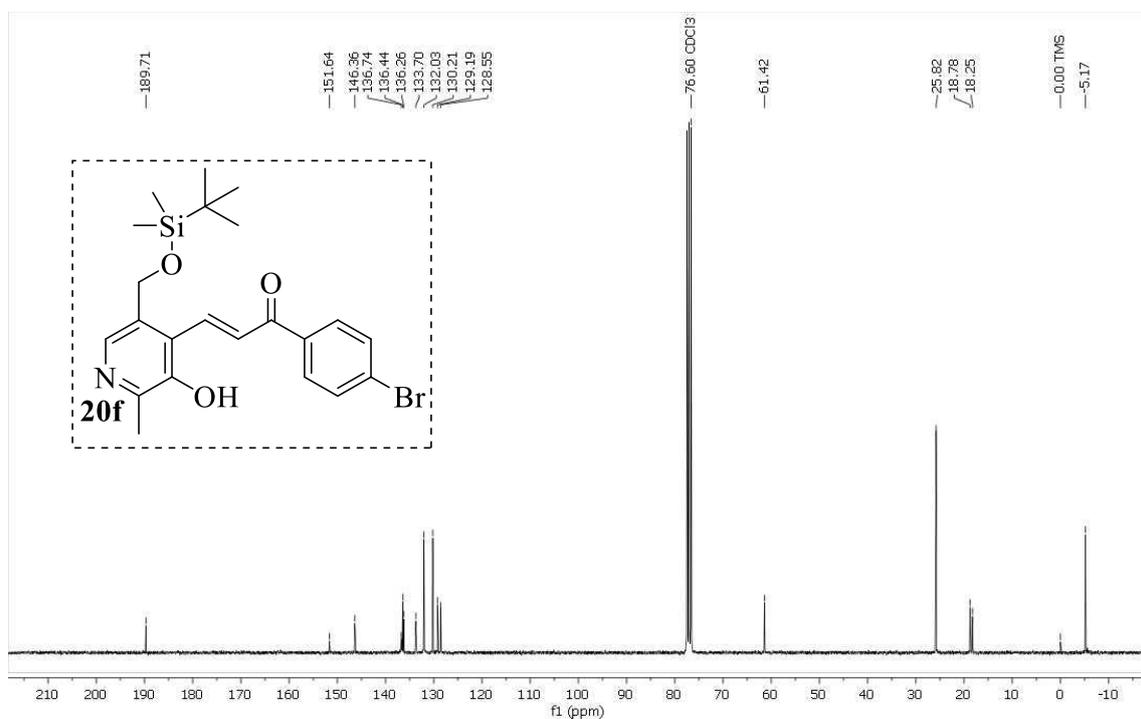
c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon  $[M+H]^+$ .



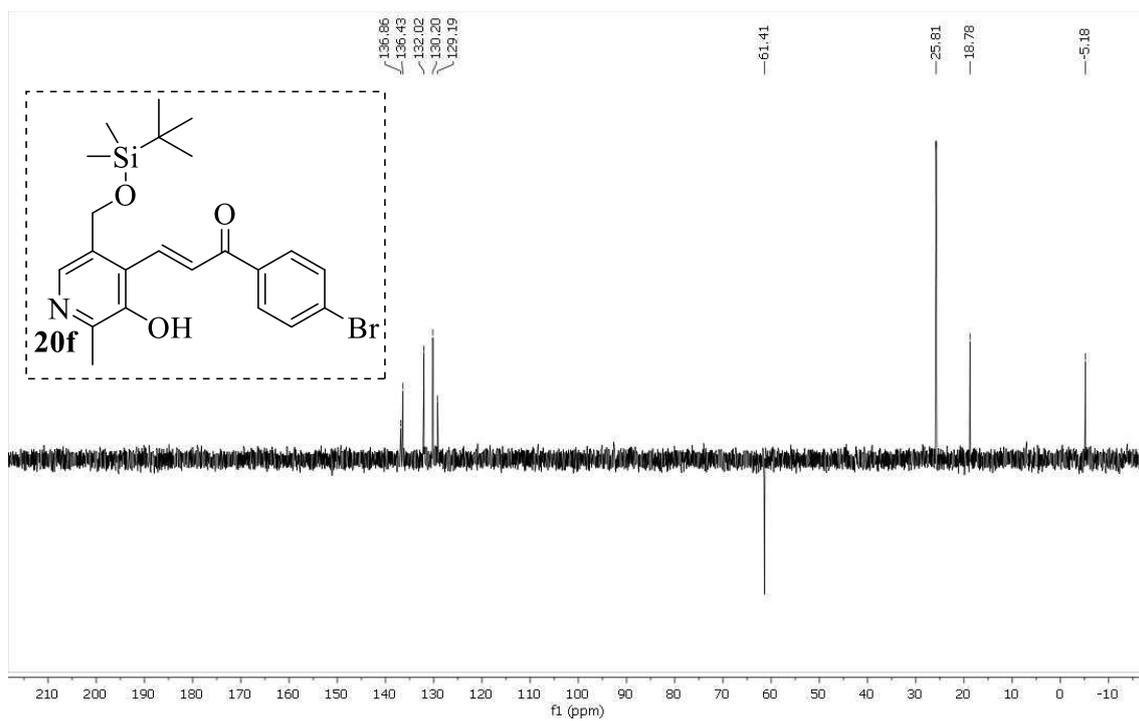
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da piridoxilchalcona **20f**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



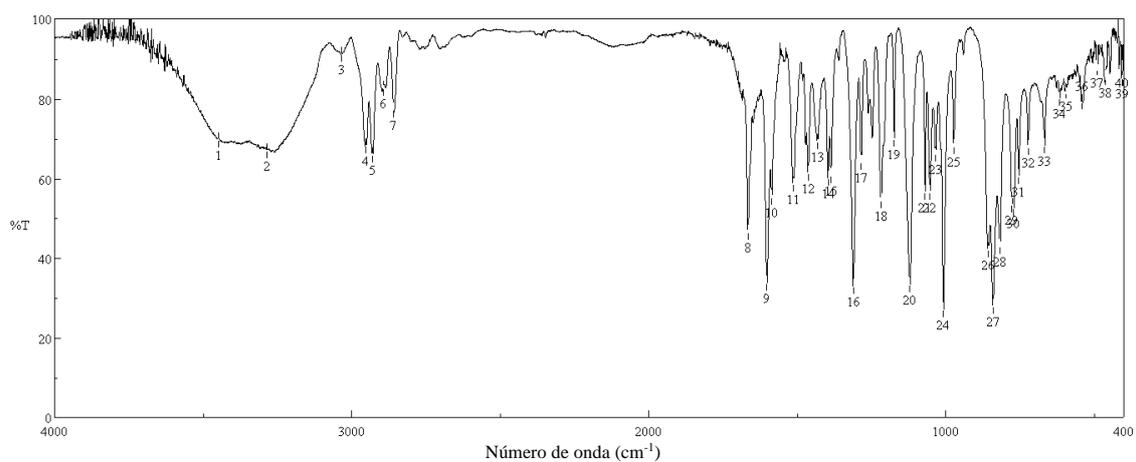
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da piridoxilchalcona **20f**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de DEPT 135 da piridoxilchalcona **20f**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



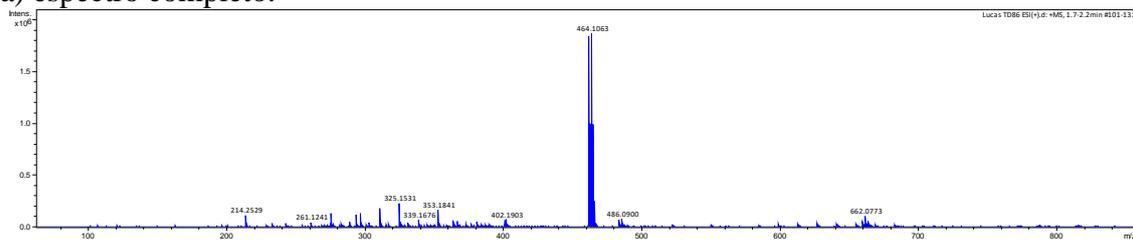
Espectro no IV da piridoxilchalcona **20f**, obtido em KBr.



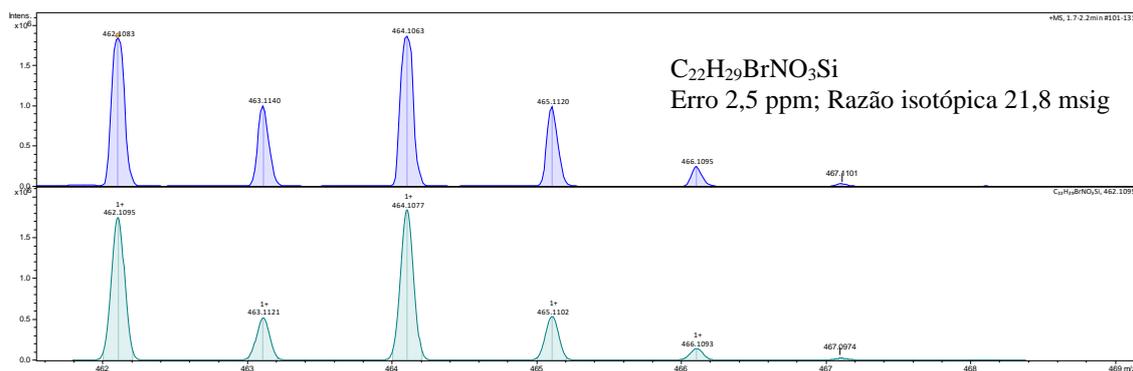
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3447.13	69.6053	2	3284.66	66.7666
3	3034.44	91.072	4	2952.97	68.0597
5	2929.34	65.8533	6	2894.15	82.5518
7	2857.99	77.1183	8	1665.71	46.252
9	1601.59	33.6129	10	1585.2	55.0512
11	1513.36	58.4482	12	1462.74	61.1915
13	1430.92	69.097	14	1395.73	59.8675
15	1386.09	60.5886	16	1310.88	32.8379
17	1284.36	63.8661	18	1217.34	54.2669
19	1173.47	69.7641	20	1119.96	33.1611
21	1069.33	56.3874	22	1052.94	56.2943
23	1033.66	65.8994	24	1007.14	26.8519
25	972.429	67.7486	26	856.721	41.8974
27	840.329	27.7548	28	816.706	42.8736
29	776.69	53.3191	30	770.905	52.3599
31	753.548	60.3028	32	721.729	67.7253
33	666.285	68.0315	34	616.145	80.0419
35	593.486	81.896	36	539.489	79.1373
37	490.795	87.6643	38	462.832	85.1926
39	406.907	85.0269	40	405.942	87.6428

## Espectro de massas (EMAR) da piridoxilchalcona **20f**

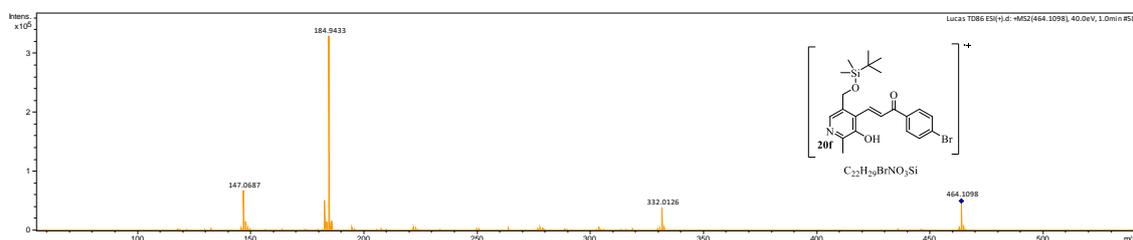
a) espectro completo.



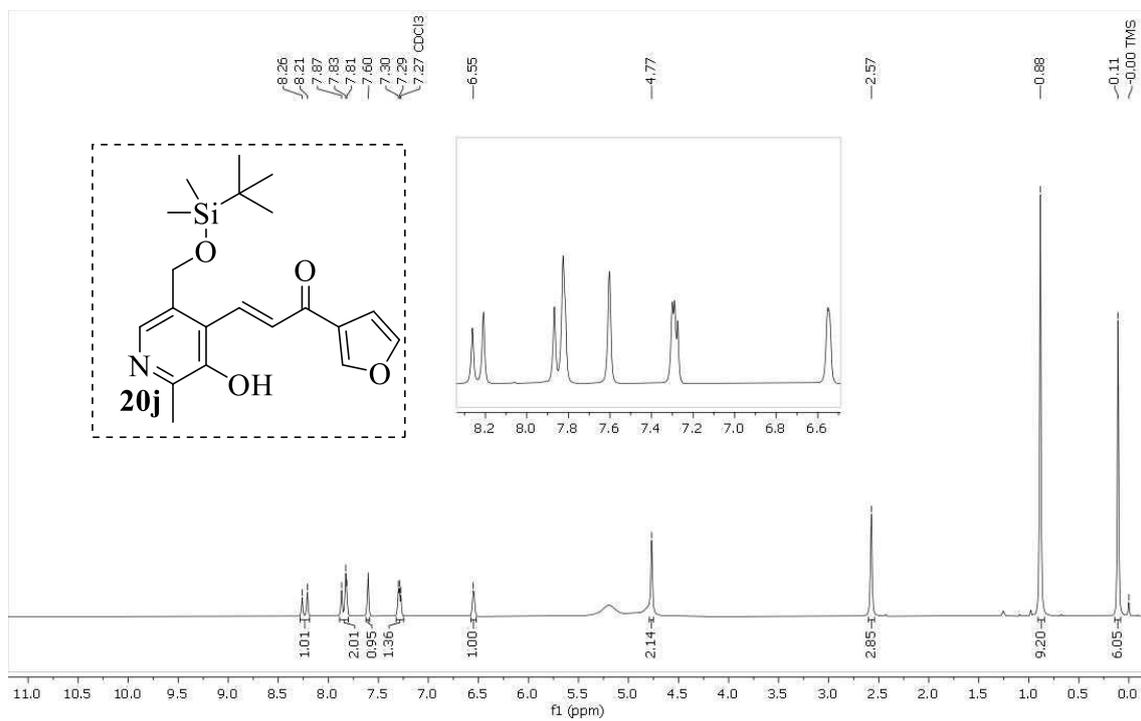
b) espectro contendo erro e razão isotópica.



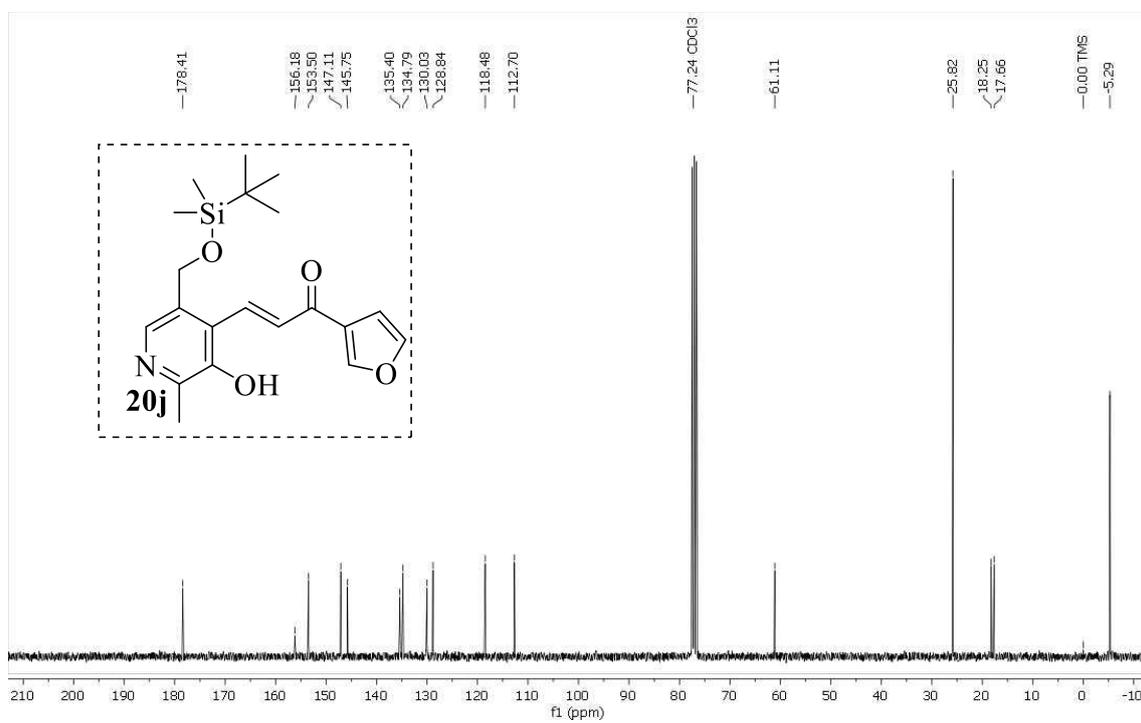
c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon  $[M+H]^+$ .



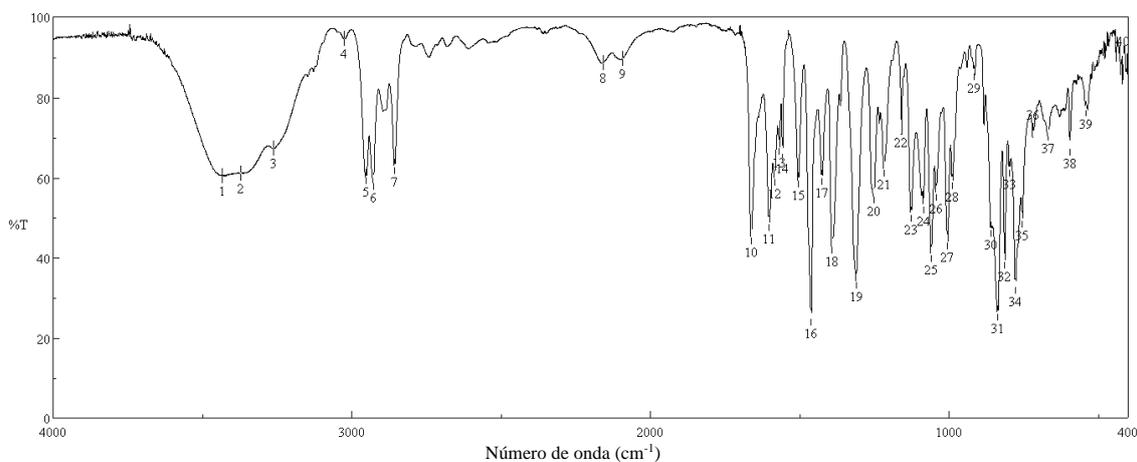
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da piridoxilchalcona **20j**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da piridoxilchalcona **20j**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



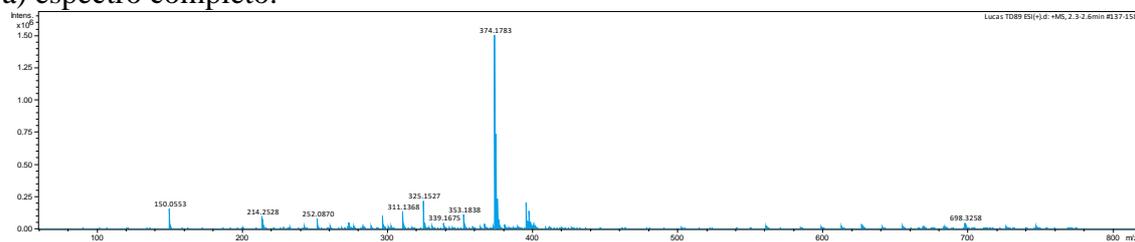
Espectro no IV da piridoxilchalcona **20j**, obtido em KBr.



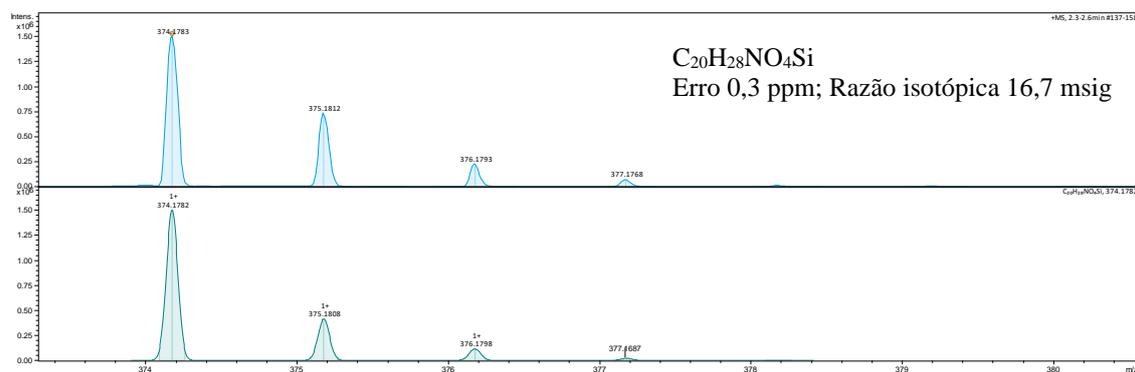
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3433.15	60.3292	2	3372.89	61.0078
3	3262.48	67.1409	4	3024.32	94.5034
5	2952.97	60.052	6	2927.89	58.5965
7	2856.54	62.5324	8	2156.51	88.5877
9	2093.83	89.538	10	1663.3	45.1901
11	1602.07	48.3769	12	1583.75	59.7738
13	1568.33	67.3467	14	1558.2	65.9585
15	1505.17	59.2243	16	1461.78	24.8701
17	1425.14	59.816	18	1392.84	42.7508
19	1310.39	33.993	20	1252.06	55.2652
21	1218.31	62.0674	22	1159.97	72.3446
23	1127.19	50.7838	24	1085.24	52.8828
25	1059.69	40.6101	26	1042.82	55.8845
27	1004.25	43.8423	28	987.857	58.8718
29	914.093	85.9202	30	859.132	46.9532
31	836.955	25.9981	32	812.849	39.1387
33	797.421	61.9117	34	777.172	32.8218
35	754.031	49.2722	36	716.908	71.5227
37	668.214	70.8892	38	594.45	67.2338
39	539.489	77.0284	40	417.031	90.0332

## Espectro de massas (EMAR) da piridoxilchalcona **20j**

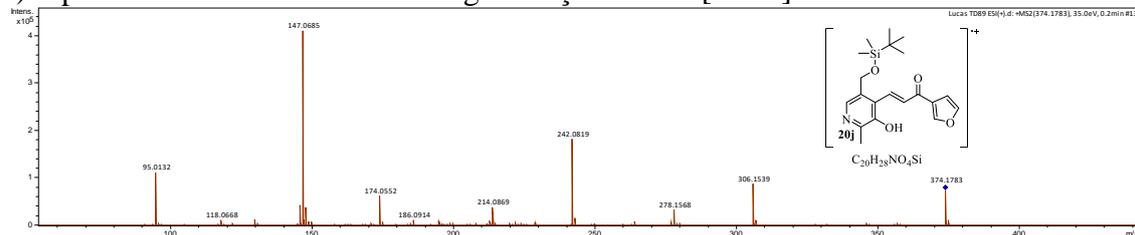
a) espectro completo.



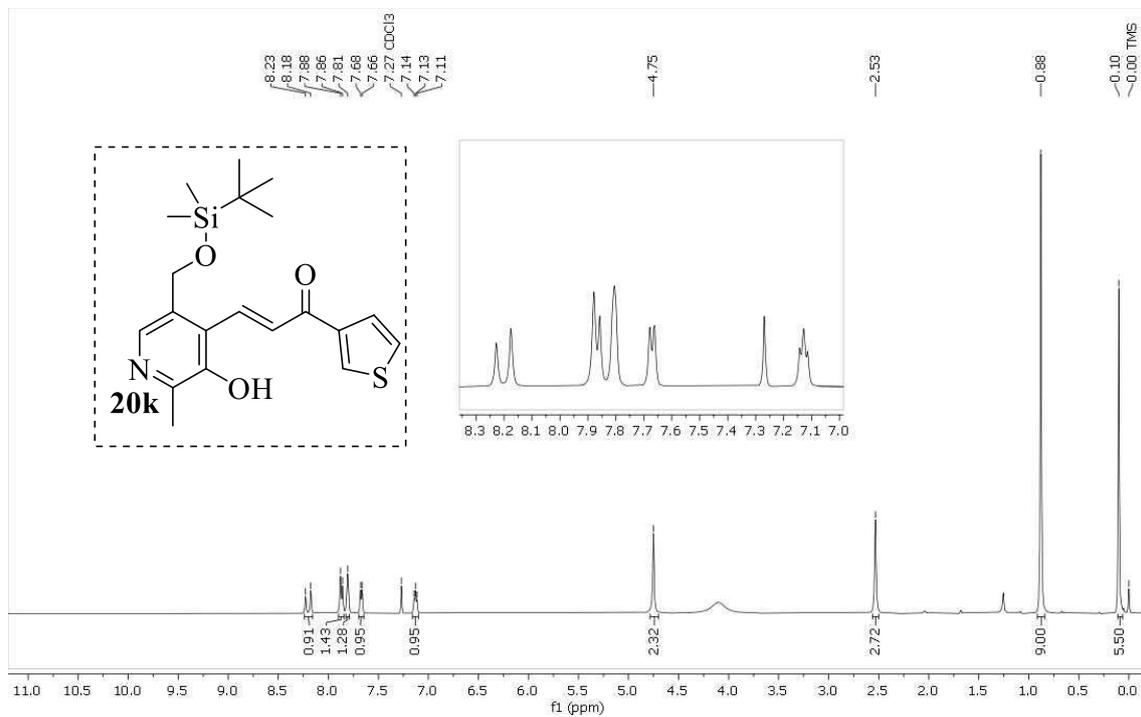
b) espectro contendo erro e razão isotópica.



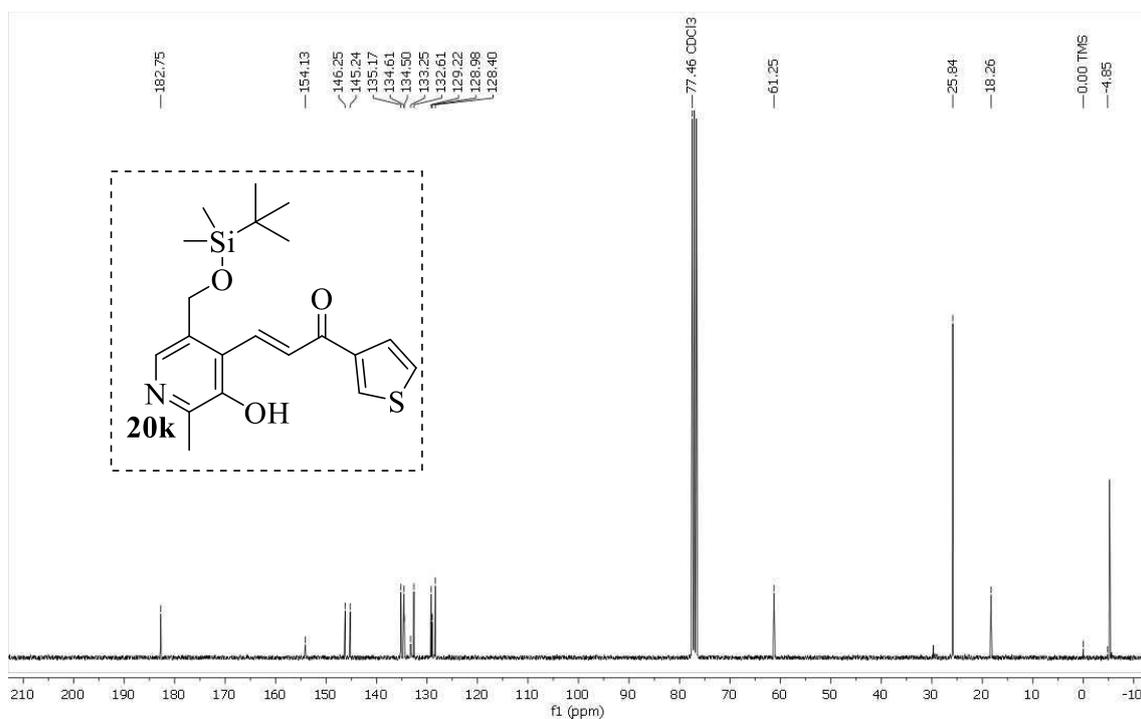
c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon  $[M+H]^+$ .



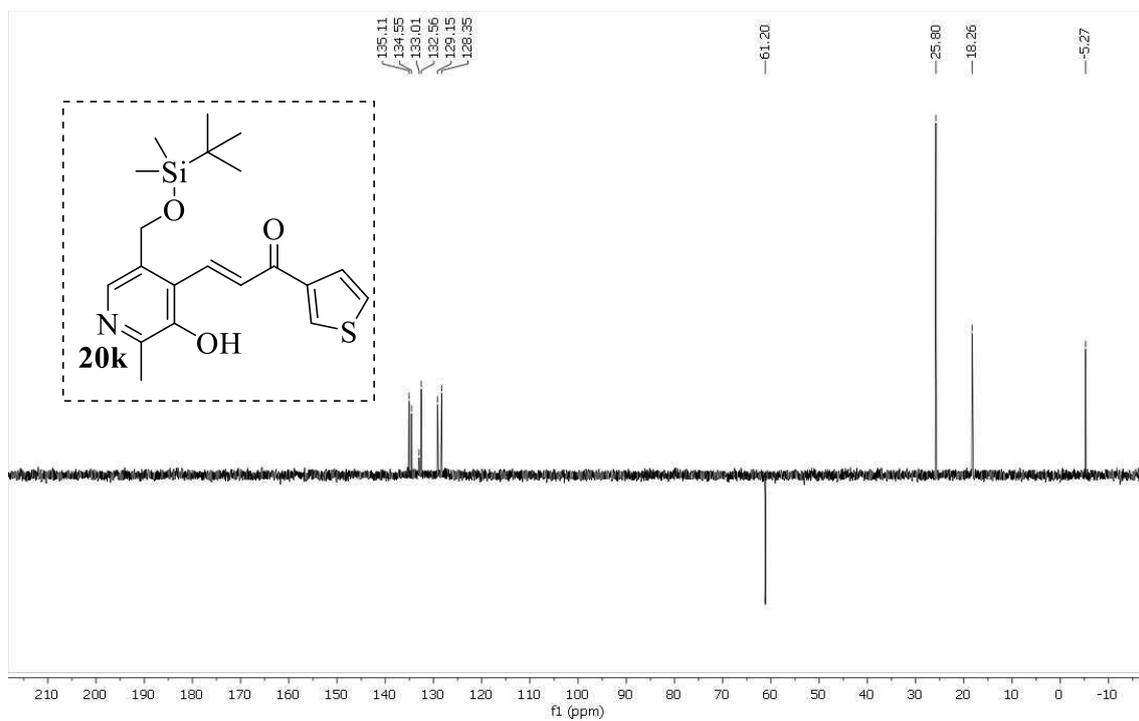
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da piridoxilchalcona **20k**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



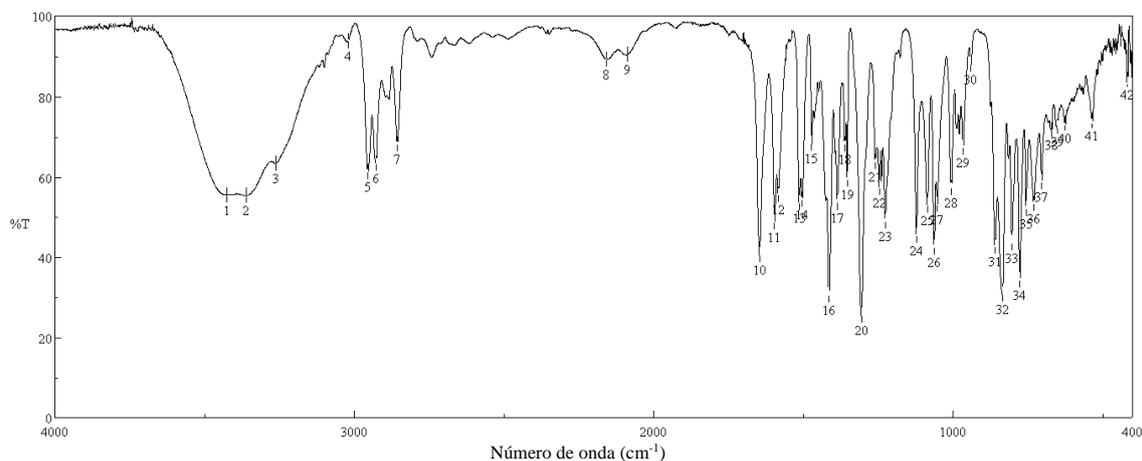
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da piridoxilchalcona **20k**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de DEPT 135 da piridoxilchalcona **20k**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



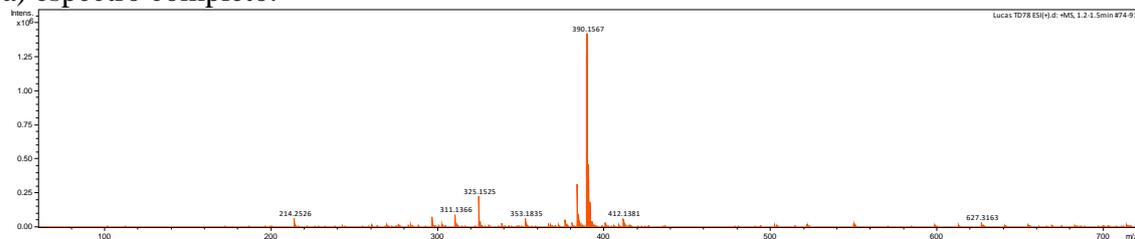
Espectro no IV da piridoxilchalcona **20k**, obtido em KBr.



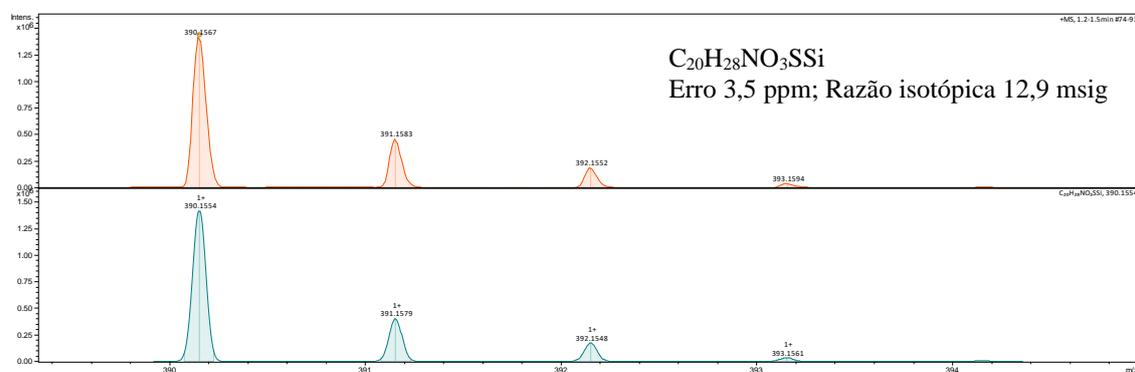
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3425.44	55.3532	2	3360.35	55.2382
3	3262.48	63.2455	4	3020.94	93.7193
5	2954.41	61.2149	6	2927.41	63.1833
7	2856.06	68.0953	8	2156.51	89.2253
9	2086.6	90.4113	10	1646.43	40.4083
11	1595.81	48.7427	12	1583.75	55.6034
13	1513.85	53.5115	14	1503.72	54.306
15	1471.9	68.2715	16	1414.05	30.4988
17	1386.57	53.4148	18	1360.53	68.1219
19	1353.3	59.3047	20	1305.57	25.4211
21	1259.29	63.6341	22	1246.27	57.1231
23	1226.02	48.8467	24	1121.89	45.2996
25	1085.24	52.7437	26	1062.1	42.3563
27	1052.46	52.9772	28	1005.21	57.1955
29	965.68	67.2504	30	940.128	87.8121
31	859.614	42.6756	32	835.026	30.617
33	803.206	43.3585	34	776.69	34.2803
35	755.477	51.8831	36	729.443	53.3147
37	703.408	58.587	38	671.589	71.5811
39	650.858	72.4661	40	626.752	73.2938
41	536.114	73.9313	42	416.067	84.2074

Espectro de massas (EMAR) da piridoxilchalcona **20k**

a) espectro completo.



b) espectro contendo erro e razão isotópica.



c) espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon  $[M+H]^+$ .

