



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

Dissertação de Mestrado

***Síntese de Neolignanas 8.O.4', Derivados e Análogos ativos em
Leishmania***

Mário Aveniente

Prof. Dr. Lauro E. S. Barata

Campinas

São Paulo-Brasil

Julho de 2009

**FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

Av34s Aveniente, Mário.
 Síntese de neolignanas 8.O.4', derivados e análogos
 ativos em *Leishmania* /Mário Aveniente. -- Campinas, SP:
 [s.n], 2009.

Orientador: Lauro Euclides Soares Barata.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Neolignanas. 2. Leishmaniose. 3. *Leishmania*.
I. Barata, Lauro Euclides Soares. II. Universidade
Estadual de Campinas. Instituto de Química. III.
Título.

Título em inglês: Synthesis of 8.O.4' neolignans', derivatives and active analogues in *Leishmania*

Palavras-chaves em inglês: Neolignans, Leishmaniasis, *Leishmania*

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Lauro Euclides Soares Barata (orientador), Pedro Luiz Onófrio Volpe (IQ-UNICAMP), Lourivaldo da Silva Santos (DQ-UFPA)

Data de defesa: 03/07/2009

*Dedico esta tese aos meus pais,
Umberto (in memoriam) e Nísia (in memoriam),
que tanto se esforçaram para me oferecer
uma boa educação, mas principalmente honra e honestidade.*

AGRADECIMENTOS

- Ao professor Lauro Euclides Soares Barata pela orientação, oportunidade concedida, incentivo e por ter depositado em mim a confiança em fazer parte de seu grupo de pesquisa.
- Aos professores Bartira Rossi Bergmann da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Lourivaldo da Silva Santos da Universidade Federal do Pará, pelas valiosas contribuições neste trabalho
- Aos professores Paulo Samenho Moran e Roberto Rittner Neto pelo aprendizado e colaboração.
- Ao Instituto de Química e à Universidade Estadual de Campinas, por toda estrutura que me permitiu a realização deste trabalho de pesquisa.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPQ) pela bolsa concedida.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa pelo apoio financeiro para realização deste trabalho.
- Aos funcionários da CPG, especialmente à Bel e Izabel pela prestatividade com que sempre nos tratou.
- Aos técnicos do laboratório Thomson de Espectrometria de Massa, Aparecido José de Almeida e Maria Zelinda Martins Beck e também a técnica Sonia Fanelli do laboratório de Ressonância Magnética Nuclear.
- À todos os funcionários do Instituto de Química pela atenção e serviços prestados.

- Aos amigos Sandro, Marcelo e Alexandre pelo companheirismo, apoio, boa convivência e troca de idéias, e também à colega Margarete pela colaboração.
- À Deus presente em minha vida, guiando os meus caminhos.
- Finalmente à minha companheira Simone, sempre ao meu lado nos momentos mais difíceis de minha vida, apoiando-me em todos esses momentos com muito carinho.

Curriculum Vitae

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Nome: Mário Aveniente

Data de nascimento: 04/05/1966

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Campinas (SP)

Filiação: Umberto Aveniente e Nísia Pimentel Aveniente

e-mail: marav.quim@uol.com.br

FORMAÇÃO

Mestrado em Química Orgânica sob orientação do prof. Dr. Lauro E. S. Barata (UNICAMP/1997).

Bacharelado em Química pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP/1993).

PUBLICAÇÕES

Aveniente M.; Pinto, E.F.; Santos, L. S.; Rossi-Bergmann, B.; Barata, L.E.S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, 15, 7337.

Pinto, E.F.; Torres-Santos, E.C.; Aveniente, M.; Barata, L.E.S.; Rossi-Bergmann, B. *Bollettino Chimico Farmaceutico* **1999**, 138, 106.

TRABALHOS EM CONGRESSOS

2000 – 22nd International Symposium on the Chemistry of Natural Products (IUPAC), September 4-8, São Carlos, SP, Brazil. Apresentação do pôster: *Anti-leishmanial Activity of Sulphur Synthetic Neolignans*.

1999 – 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG. Apresentação do pôster: *Síntese de Neolignanas Sulfuradas Anti-leishmania*.

1998 – 21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG. Apresentação do pôster: *Síntese de Neolignanas Sulfuradas Anti-Leishmaniose*.

1998 – XV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Águas de Lindóia, SP. *Atividade Leishmanicida e Alterações Ultraestruturais Induzidas por Análogos Sufurados de Neolignanas de Virola surinamensis*.

RESUMO

SÍNTESE DE NEOLIGNANAS 8.O.4', DERIVADOS E ANÁLOGOS ATIVOS EM LEISHMANIA

Neolignanas e lignanas são substâncias importantes, devido suas atividades biológicas e farmacológicas. Quimicamente, lignanas são dímeros resultantes do acoplamento oxidativo do ácido cinâmico e/ou álcool cinamílico, e neolignanas derivadas de alil e/ou propenil fenóis. Nesta dissertação, as sínteses de neolignanas e análogos resultaram das reações de condensação de intermediários α -bromocetonas com fenóis e tiofenóis. Reações de oxidação no enxofre de alguns análogos de neolignanas foram feitas para a obtenção dos derivados sulfóxido e sulfonas, usando ácido m-cloroperbenzóico e ácido peracético. Neolignanas-alcoóis foram obtidas via reações de redução com NaBH_4 e o respectivo derivado acetato através da reação de acetilação com anidrido acético e piridina. Os análogos quirais foram obtidos da reação de cetonas aquirais com (d) e (l)-dimetil tartarato, proporcionando cetonas quirais que reagiram em seguida com bromo resultando em α -bromocetonas quirais e estas com derivados de tiofenóis, levando à quatro análogos quirais. Em pesquisas anteriores nosso grupo realizou ensaios biológicos de neolignanas e análogos em *Leishmania donovani*, tendo sido verificado que os análogos sulfurados apresentavam maior atividade anti-*leishmania*. Então, vinte e oito análogos de neolignanas sintéticos contendo S e O na ponte C-8 foram obtidos neste projeto de mestrado, sendo vinte e quatro compostos racêmicos e quatro compostos quirais. Em cooperação com o Instituto Carlos Chagas-UFRJ os vinte e oito análogos de neolignanas sintéticos foram testados *in vitro* em *Leishmania donovani* e *L. amazonensis*. Os resultados mostraram que quatro substâncias, dois racêmicos e seus respectivos análogos quirais, produziram significativas atividades anti-*leishmania*.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 8.O.4' NEOLIGNANS', DERIVATIVES AND ACTIVE ANALOGUES IN LEISHMANIA

Neolignans and lignans present significant biological and pharmacological activities. Chemically lignans are dimers derived from the oxidative coupling of cinnamic and/or cinnamyl alcohol, while neolignans derive from allyl and/or propenyl phenols. In this work, the synthesis of neolignans and correlated substances resulted from the condensation reactions between intermediate *alpha*-bromoketones with phenols and thiophenols. Sulphur oxidation reactions of certain neolignans analogues leading to neolignans-sulfoxide and sulfones respectively were also carried out, with the use of *m*-chloroperbenzoic and peracetic acids. Neolignans-alcohols were obtained using NaBH₄ reductions while its acetate derivative was obtained from the acetylation reaction, with acetic anhydride and pyridine. The chiral reactions started with non-chiral ketones, which reacted with d/l-dimethyl-tartrate, providing chiral ketones that reacted with bromine, resulting in chiral α -bromoketone, these in their turn reacted with thiophenols leading to four chiral analogues. In previous studies conducted by our group, neolignans carrying oxygen and sulphur on the C-8 were essayed in *Leishmania donovani* showing that sulphur-neolignans had significant anti-*leishmania* activity. From the twenty-eight synthetic neolignans analogues containing O and S on the C-8 bridge obtained in this Master in Science project, twenty-four were racemic and four were chiral compounds. In cooperation with the UFRJ Carlos Chagas Institute, all substances were tested *in vitro* in *Leishmania donovani* and *L. amazonensis*. The results showed that four substances, two racemic and their respective chiral analogues, had significant anti-*leishmania* activity.

ÍNDICE GERAL

Lista de abreviaturas e símbolos.....	xix
Índice de Tabelas.....	xxi
Índice de Quadros.....	xxiii
Índice de Figuras.....	xxiv
Índice de Esquemas.....	xxviii
Índice de Espectros.....	xxx
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Definições.....	1
1.2. Atividade Biológica.....	4
1.3. Biossíntese de lignóides.....	17
1.4. Síntese de neolignanas e compostos análogos.....	21
1.4.1 Ensaio biológico com neolignanas naturais.....	22
1.4.2 Atividades biológicas de neolignanas sintéticas.....	26
1.5. Leishmaniose.....	27
1.5.1. Distribuição no mundo.....	27
1.5.2. Vetores.....	29
1.5.3. Fármacos empregados no tratamento da leishmaniose.....	32
1.5.3.1 Antimoniato de metilglucamina.....	33
1.5.4. Outros agentes quimioterápicos utilizados no tratamento da leishmaniose.....	37
2. OBJETIVOS.....	42

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
3.1. <i>Síntese de compostos racêmicos</i>	43
3.1.1. <i>Síntese de intermediários α-bromo cetonas</i>	43
3.1.1.1. <i>Reação de acilação de Friedel-Crafts</i>	43
3.1.1.2. <i>Reação de bromação</i>	46
3.1.2. <i>Reatividade de α-bromo cetonas</i>	50
3.1.3. <i>Obtenção de neolignanas 8.O.4' cetônicas e derivados (β-cetoéteres)</i>	55
3.1.4. <i>Identificação de β-cetoéteres</i>	57
3.1.5. <i>Obtenção de neolignanas alcoólicas 8.O.4' e derivados (β-hidroxiéteres)</i>	68
3.1.5.1. <i>Via reduções estereosseletivas</i>	68
3.1.6. <i>Identificação de neolignanas alcoólicas (β-hidroxiéteres)</i>	73
3.2. <i>Obtenção de análogos sulfurados de neolignanas 8.O.4' (β-cetosulfetos)</i>	84
3.2.1. <i>Introdução</i>	84
3.2.2. <i>Obtenção de β-cetosulfetos</i>	86
3.2.3. <i>Obtenção de análogos sulfurados de neolignanas 8.O.4'</i>	92
3.2.4. <i>Identificação de β-cetosulfetos</i>	95
3.2.5. <i>Reatividade de sulfóxidos e sulfonas</i>	105
3.2.6. <i>Obtenção de β-cetosulfóxidos <u>141</u>-α e <u>141</u>-β</i>	107
3.2.7. <i>Obtenção de β-cetosulfonas</i>	114
3.2.8. <i>Obtenção de β-hidroxisulfetos (análogos de neolignanas alcoólicas 8.O.4')</i>	125
3.2.9. <i>Identificação de β-hidroxisulfetos</i>	127

3.2.10. Obtenção de β -acetoxissulfeto (derivado de β -hidroxissulfeto).....	138
3.2.11. Identificação de β -acetoxissulfetos.....	141
3.3. Quiralidade e atividade biológica.....	148
3.3.1. Exemplos de sínteses racêmicas e assimétricas de fármacos.....	156
3.3.1.1. Sínteses racêmica e assimétrica do Ibuprofeno.....	157
3.4. Intermediários 2-bromo alquil aril cetonas quirais.....	162
3.4.1. Obtenção de cetais.....	168
3.4.2. Obtenção de cetais bromados.....	170
3.4.3. Obtenção de α -bromo cetonas quirais.....	176
3.5. Obtenção de β -cetossulfetos quirais.....	178
3.6. Discussão dos ensaios biológicos em amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> e <i>L. amazonensis</i>	186
4. CONCLUSÃO.....	194
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	196
5.1. Especificação dos materiais e instrumentos utilizados.....	196
5.2. Procedimento para as sínteses aquirais.....	199
5.2.1. Procedimento para Síntese de cetonas aromáticas via Reação de acilação.....	199
5.2.2. Procedimento geral para obtenção de α -bromo cetonas.....	202
5.2.3. Reações de condensação entre α -bromocetonas e fenóis.....	207
5.2.4. Reações de condensação entre α -bromocetonas e tiofenóis.....	214
5.2.5. Preparação de sulfóxidos.....	226
5.2.6. Preparação de sulfonas.....	229
5.2.7. Preparação do β -hidroxissulfeto.....	233
5.2.8. Preparação do β -acetoxissulfeto.....	238

5.3. Procedimento para as sínteses quirais.....	240
5.3.1. Reações gerais de obtenção de intermediários α-bromocetonas quirais.....	240
5.3.2. Reações de obtenção β-cetossulfetos quirais.....	241
5.4. Especificação dos materiais e instrumentos utilizados nos ensaios biológicos.....	245
5.4.1. Meios de cultura.....	245
5.4.2. Parasitos.....	245
5.4.3. Ensaios <i>in vitro</i>.....	246
5.4.3.1. Purificação de macrófagos.....	246
5.4.3.2. Atividade anti-amastigota.....	246
5.4.3.3. Produção de óxido nítrico.....	247
5.4.3.4. Avaliação da capacidade fagocítica.....	247
5.4.3.5. Toxidez sobre linfócitos murinos.....	248
5.4.3.6. Toxidez sobre células P815.....	248
6. ANEXOS – ESPECTROS.....	250

Lista de abreviaturas e símbolos

APT – Attached Proton Test

CC – Cromatografia de adsorção em Coluna

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CCDP – Cromatografia em Camada Delgada Preparativa

CG-EM - Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas

COSY - Correlation Spectroscopy

d – duplete

dd – duplo duplete

dq – duplo quarteto

DEPT – Distorcionless Enhancement by Polarization Transfer

DMT – dimetil tartarato

EM – Espectrometria de Massas

EMAR – Espectrometria de Massas de Alta Resolução

gCosy – Gradient Correlation Spectroscopy

HETCOR – Heteronuclear Shift Correlation Spectroscopy

HSQC – Heteronuclear Single Quantum Correlation

I.V. – Infravermelho

J – constante de acoplamento

m/z – relação massa-carga

m – multiplete

m-CPBA – ácido *m*-cloro perbenzóico

[M]⁺ – íon molecular

MHz – megahertz

PAF – Fator de Ativação Plaquetária

ppm – parte por milhão

q - quarteto

RMN de ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de Carbono 13

RMN de ^1H – Ressonância magnética nuclear de Hidrogênio

s – singleto

t.a. – temperatura ambiente

t – tripleto

T H F – tetraidrofurano

UV – ultravioleta

δ – deslocamento químico

λ – comprimento de onda

ν – frequência

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Derivados de acetofenona e propiofenona.....	45
Tabela 2 - Dados espectrais dos compostos 81-83	46
Tabela 3 - Dados espectrais dos compostos 86-90	49
Tabela 4 - Efeitos de α -halo substituintes em reações S_N-2	53
Tabela 5 - Dados de RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) e ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto 98	61
Tabela 6 - Fragmentação de β -cetoéteres no EM.....	64
Tabela 7 – Lista de espectros dos β -cetoéteres.....	65
Tabela 8 – Derivados de neolignanas do tipo 8.O.4'.....	66
Tabela 9 - Dados de RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) e ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto 69 <i>eritro</i>	82
Tabela 10 - Dados de RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) e ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do composto 128	97
Tabela 11 - Fragmentação de β -cetossulfetos no EM.....	100
Tabela 12 – Lista de espectros dos β -cetossulfetos.....	101
Tabela 13 - Análogos sulfurados de neolignanas cetônicas 8.O.4.....	102
Tabela 14 - Dados de RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) e ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do composto 134	118
Tabela 15 - Fragmentação de β -cetossulfonas no EM.....	120
Tabela 16 - Lista de espectros dos β -cetossulfonas.....	120
Tabela 17 - Análogos sulfurados (β -cetossulfonas) de nolignanas 8.O.4'.....	121
Tabela 18 - Absorções no I.V. do sulfóxido 131 e das sulfonas 132-134	122
Tabela 19 - Dados de RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) e ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do composto 136 <i>treo</i>	134

Tabela 20 – Fragmentação de β -hidroxisulfetos no EM.....	135
Tabela 21 – Lista de espectros dos β -hidroxisulfetos.....	136
Tabela 22 – β -hidroxisulfetos.....	137
Tabela 23 – Principais fragmentos do composto 138 no EM.....	145
Tabela 24 - Dados de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 138 <i>treo</i>	146
Tabela 25 – Valores de rotações específicas dos β -cetossulfetos quirais sintetizados, análogos de neolignanas 8.O.4'.....	185
Tabela 26 – Resultados dos ensaios em amastigotas de <i>L. amazonensis</i> e <i>L. donovani</i> a 80 $\mu\text{g/ml}$	192

Índice de Quadros

Quadro 1 - Algumas lignanas com atividade biológica comprovada.....	7
Quadro 2 - Algumas neolignanas e substâncias correlatas com atividade biológica comprovada.....	8
Quadro 3 - Exemplos de fármacos com centros assimétricos e a atividade biológica.....	149

Índice de Figuras

Figura 1 - Fórmulas estruturais de lignanas.....	11
Figura 2 - Fórmulas estruturais de neolignanas.....	12
Figura 3 - Estruturas das neolignanas naturais.....	22
Figura 4 - Neolignanas e análogos mais ativos em ensaios de proteção contra esquistossomose.....	25
Figura 5 - Estruturas das drogas de primeira escolha, antimoniais trivalentes e pentavalentes contra leishmaniose.....	40
Figura 6 - Estruturas das drogas de segunda escolha, utilizadas contra leishmaniose.....	41
Figura 7 - Cetonas aromáticas intermediárias sintetizadas.....	45
Figura 8 - α -Bromo cetonas intermediárias.....	49
Figura 9 - β -cetoéteres sintetizados.....	57
Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H do composto 98 (500 MHz, CDCl_3).....	58
Figura 11 - Expansão do espectro de RMN de ^1H referentes aos prótons olefínicos do C-7' e C-8' do composto 98 (500 MHz, CDCl_3).....	59
Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 98 (125 MHz, CDCl_3).....	60
Figura 13 - Neolignana 98 e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C	62
Figura 14 - Exemplos de β -cetoéteres.....	70
Figura 15 - Projeções de Newman para os isômeros <i>eritro</i> (I-L) e <i>treo</i> (M-O).....	75
Figura 16 - Estruturas dos compostos 69 <i>eritro</i> e 69 <i>treo</i>	77

Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H do composto 69 (500 MHz, CDCl_3).....	78
Figura 18 – Expansão do espectro de RMN de ^1H referentes aos prótons do C-7, C-8, C-7' e C-8' do composto 69 (500 MHz, CDCl_3).....	79
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 69 (125 MHz, CDCl_3).....	80
Figura 20 – Neolignanas 69 <i>eritro</i> e 69 <i>treo</i> e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C	83
Figura 21 - β -cetossulfetos sintetizados.....	94
Figura 22 – Espectro de RMN de ^1H do composto 128 (500 MHz, CDCl_3).....	95
Figura 23 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 128 (500 MHz, CDCl_3).....	96
Figura 24 - Neolignana sulfurada 128 e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C	98
Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H do composto 131 ($\alpha + \beta$) (500 MHz, CDCl_3).....	108
Figura 26 – Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 131 ($\alpha + \beta$) (500 MHz, CDCl_3).....	109
Figura 27 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 131 ($\alpha + \beta$) (125 MHz, CDCl_3).....	110
Figura 28 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto 131 ($\alpha + \beta$) (125 MHz, CDCl_3).....	111
Figura 29 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto 131 ($\alpha + \beta$) (125 MHz, CDCl_3).....	112
Figura 30 – Absorção no I.V. do composto 131 ($\alpha + \beta$).....	113
Figura 31 – β -cetossulfonas sintetizadas.....	115

Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H do composto 134 (300 MHz, CDCl_3).....	116
Figura 33 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 134 (75 MHz, CDCl_3).....	117
Figura 34 – β -CetoSulfona 134 e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C	119
Figura 35 – Absorções no I.V. para o β -cetossulfeto 127 (A), β -cetossulfóxido 131 (B) e β -cetossulfona 132 (C).....	123
Figura 36 – β -hidroxissulfetos sintetizados.....	125
Figura 37 – Cromatograma (CG) da mistura diastereoisomérica dos alcoóis 136 <i>eritro</i> e 136 <i>treo</i> , obtida através da redução com NaBH_4	126
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H do composto 136 (300 MHz, CDCl_3).....	127
Figura 39 – Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 136 (300 MHz, CDCl_3).....	129
Figura 40 – Espectro de RMN de ^1H do composto 136 <i>treo</i> (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$).....	130
Figura 41 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 136 (75 MHz, CDCl_3).....	131
Figura 42 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto 136 (75 MHz, CDCl_3).....	132
Figura 43 – β -hidroxissulfeto 136 e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C CDCl_3).....	135
Figura 44 – Cromatograma (CG) da mistura diastereoisomérica do β -acetossulfeto 138 <i>eritro</i> e 138 <i>treo</i>	140
Figura 45 – Espectro de RMN de ^1H do composto 138 <i>treo</i> (300 MHz, CDCl_3).....	141

Figura 46 Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 138 <i>treo</i> (300 MHz, CDCl_3).....	142
Figura 47 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 138 (75 MHz, CDCl_3).....	143
Figura 48 – β -acetoxissulfeto 138 <i>treo</i> e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C	147
Figura 49 – Modelo para explicar a interação biológica.....	151
Figura 50 – Aplicação do modelo à noradrenalina.....	153
Figura 51 – Partes do Ibuprofeno.....	157
Figura 52 – Partes do captopril.....	160
Figura 53 – Cetais obtidos na etapa A da síntese enantiosseletiva dos intermediários quirais.....	169
Figura 54 – Cetais bromados obtidos na etapa B da síntese enantiosseletiva dos intermediários quirais.....	173
Figura 55 – Interação entre o bromo e o enol-éter.....	175
Figura 56 – α -Bromo cetonas quirais obtidas na etapa C da síntese enantiosseletiva.....	177
Figura 57 – (+) (<i>R</i>)-2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona 127	181
Figura 58 – (-) (<i>S</i>)-2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona 127	182
Figura 59 – (+) (<i>R</i>)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(<i>p</i> -toliltio)propan-1-ona 128	183
Figura 60 – (-) (<i>S</i>)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(<i>p</i> -toliltio)propan-1-ona 128	184
Figura 61 – Compostos menos ativos em <i>Leishmania donovani</i>	188
Figura 62 – Compostos mais ativos em <i>Leishmania amazonensis</i>	189

Índice de Esquemas

Esquema 1 - Principais conexões entre o metabolismo primário e secundário em plantas.....	18
Esquema 2 - Rota biossintética de fenilpropanóides.....	20
Esquema 3 - Estruturas de ressonância de radicais fenilpropanoídicos.....	21
Esquema 4 - Reações gerais de análogos oxigenados, sulfurados e nitrogenados.....	24
Esquema 5 – Reações de α -halo cetonas.....	50
Esquema 6 – Reação de obtenção de neolignanas cetônicas.....	55
Esquema 7 - Proposta de fragmentação do composto 98 no EM.....	63
Esquema 8 – Reação de redução de β -cetoéteres.....	68
Esquema 9 – Redução estereosseletiva de β -cetoéter.....	73
Esquema 10 - Redução da cetona com borohidreto de sódio.....	77
Esquema 11 - Reações de compostos β -cetossulfurados.....	85
Esquema 12 – Reação de obtenção de β -cetossulfetos.....	93
Esquema 13 - Proposta de fragmentação do composto 128 no EM.....	99
Esquema 14 – Reações de obtenção de sulfóxidos e sulfonas.....	107
Esquema 15 – Reação de acetilação de obtenção do composto 138	138
Esquema 16 – Classificação de uma síntese orgânica.....	156
Esquema 17 – Produção do ibuprofeno racêmico.....	158
Esquema 18 - Produção do ibuprofeno racêmico.....	159
Esquema 19 - Exemplo de síntese assimétrica do Ibuprofeno.....	159
Esquema 20 – Obtenção industrial do captopril.....	161
Esquema 21 – Rotas de sínteses enantiosseletivas de cetais.....	165
Esquema 22 – Rotas das sínteses enantiosseletivas dos intermediários quirais.....	167
Esquema 23 – Racemização da cetona bromada.....	170

Esquema 24 - Racemização da α-bromo cetona quiral (<i>S</i>)-<u>90</u>.....	171
Esquema 25 - Diastereosseletividade na bromação de (<i>R,R,S</i>)-<u>152</u>.....	174
Esquema 26 - Sínteses enantiosseletivas de β-cetossulfetos quirais.....	178
Esquema 27 – Sínteses enantiosseletivas de β-cetossulfetos quirais.....	179
Esquema 28 – β-Cetossulfetos quirais.....	180

Índice de Espectros

Espectro 1: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>81</u>	251
Espectro 2: Espectro de infravermelho do composto	
<u>81</u>	252
Espectro 3: Espectro de massas (EM) do composto	
<u>81</u>	253
Espectro 4: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>82</u>	254
Espectro 5: Espectro de massas de (EM) do composto	
<u>82</u>	255
Espectro 6: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>83</u>	256
Espectro 7: Espectro de infravermelho do composto	
<u>86</u>	257
Espectro 8: Espectro de massas (EM) do composto	
<u>86</u>	258
Espectro 9: espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>87</u>	259
Espectro 10: Espectro de infravermelho do composto	
<u>87</u>	260
Espectro 11: Espectro de massas (EM) do composto	
<u>87</u>	261
Espectro 12: espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>88</u>	262

Espectro 13:	Espectro de infravermelho do composto	88
Espectro 14:	espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	89
Espectro 15:	Espectro de infravermelho do composto	89
Espectro 16:	Espectro de massas (EM) do composto	89
Espectro 17:	espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	90
Espectro 18:	Espectro de infravermelho do composto	90
Espectro 19:	Espectro de massas (EM) do composto	90
Espectro 20:	espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	94
Espectro 21:	espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	94
Espectro 22:	Espectro DEPT do composto	94
Espectro 23:	Espectro gCOSY do composto	94
Espectro 24:	Espectro de infravermelho do composto	94
Espectro 25:	Espectro de massas (EMAR) do composto	94

Espectro 26: espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>95</u>	276
Espectro 27: espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>95</u>	277
Espectro 28: Espectro DEPT do composto	
<u>95</u>	278
Espectro 29: Espectro de infravermelho do composto	
<u>95</u>	279
Espectro 30: Espectro de massas (EMAR) do composto	
<u>95</u>	280
Espectro 31: espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>96</u>	281
Espectro 32: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>96</u>	282
Espectro 33: Espectro gCOSY do composto	
<u>96</u>	283
Espectro 34: Espectro de infravermelho do composto	
<u>96</u>	284
Espectro 35: Espectro de massas (EMAR) do composto	
<u>96</u>	285
Espectro 36: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>97</u>	286
Espectro 37: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>97</u>	287
Espectro 38: Espectro gCOSY do composto	
<u>97</u>	288

Espectro 39:	Espectro de infravermelho do composto	<u>97</u>.....289
Espectro 40:	Espectro de massas (EMAR) do composto	<u>97</u>.....290
Espectro 41:	Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>98</u>.....291
Espectro 42:	Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>98</u>.....292
Espectro 43:	Espectro gCOSY do composto	<u>98</u>.....293
Espectro 44:	Espectro HSQC do composto	<u>98</u>.....294
Espectro 45:	Espectro de infravermelho do composto	<u>98</u>.....295
Espectro 46:	Espectro de massas (EMAR) do composto	<u>98</u>.....296
Espectro 47:	Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>122</u>.....297
Espectro 48:	Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>122</u>.....298
Espectro 49:	Espectro DEPT do composto	<u>122</u>.....299
Espectro 50:	Espectro de infravermelho do composto	<u>122</u>.....300
Espectro 51:	Espectro de massas (EMAR) do composto	<u>122</u>.....301

Espectro 52: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>123</u>	302
Espectro 53: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>123</u>	303
Espectro 54: Espectro DEPT do composto	
<u>123</u>	304
Espectro 55: Espectro de infravermelho do composto	
<u>123</u>	305
Espectro 56: Espectro de massas (EMAR) do composto	
<u>123</u>	306
Espectro 57: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>124</u>	307
Espectro 58: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>124</u>	308
Espectro 59: Espectro gCOSY do composto	
<u>124</u>	309
Espectro 60: Espectro de infravermelho do composto	
<u>124</u>	310
Espectro 61: Espectro de massas (EMAR) do composto	
<u>124</u>	311
Espectro 62: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>125</u>	312
Espectro 63: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>125</u>	313
Espectro 64: Espectro gCOSY do composto	
<u>125</u>	314

Espectro 65:	Espectro de infravermelho do composto	<u>125</u>.....315
Espectro 66:	Espectro de massas (EMAR) do composto	<u>125</u>.....316
Espectro 67:	Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>126</u>.....317
Espectro 68:	Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>126</u>.....318
Espectro 69:	Espectro DEPT do composto	<u>126</u>.....319
Espectro 70:	Espectro HETCOR do composto	<u>126</u>.....320
Espectro 71:	Espectro de infravermelho do composto	<u>126</u>.....321
Espectro 72:	Espectro de massas (EMAR) do composto	<u>126</u>.....322
Espectro 73:	Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>127</u>.....323
Espectro 74:	Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>127</u>.....324
Espectro 75:	Espectro DEPT do composto	<u>127</u>.....325
Espectro 76:	Espectro gCOSY do composto	<u>127</u>.....326
Espectro 77:	Espectro HSQC do composto	<u>127</u>.....327

Espectro 78:	Espectro de infravermelho do composto	
<u>127</u>		328
Espectro 79:	Espectro de massas (EMAR) do composto	
<u>127</u>		329
Espectro 80:	Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>58</u>		330
Espectro 81:	Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>58</u>		331
Espectro 82:	Espectro gCOSY do composto	
<u>5</u>		332
Espectro 83:	Espectro de infravermelho do composto	
<u>58</u>		333
Espectro 84:	Espectro de massas (EMAR) do composto	
<u>58</u>		334
Espectro 85:	Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>128</u>		335
Espectro 86:	Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>128</u>		336
Espectro 87:	Espectro DEPT do composto	
<u>128</u>		337
Espectro 88:	Espectro gCOSY do composto	
<u>128</u>		338
Espectro 89:	Espectro infravermelho do composto	
<u>128</u>		339
Espectro 90:	Espectro de massas (EMAR) do composto	
<u>128</u>		340

Espectro 91: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	341
129	
Espectro 92: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	342
129	
Espectro 93: Espectro DEPT do composto	343
129	
Espectro 94: Espectro infravermelho do composto	344
129	
Espectro 95: Espectro de massas (EM) do composto	345
129	
Espectro 96: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	346
130	
Espectro 97: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	347
130	
Espectro 98: Espectro APT do composto	348
130	
Espectro 99: Espectro gCOSY do composto	349
130	
Espectro 100: Espectro infravermelho do composto	350
130	
Espectro 101: Espectro de massas (EMAR) do composto	351
130	
Espectro 102: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	352
131	
Espectro 103: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	353
131	

Espectro 104:	Espectro DEPT do composto	<u>131</u>.....354
Espectro 105:	Espectro gCOSY do composto	<u>131</u>.....355
Espectro 106:	Espectro HSQC do composto	<u>131</u>.....356
Espectro 107:	Espectro infravermelho do composto	<u>131</u>.....357
Espectro 108:	Espectro de massas (EMAR) do composto	<u>131</u>.....358
Espectro 109:	Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>132</u>.....359
Espectro 110:	Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>132</u>.....360
Espectro 111:	Espectro gCOSY do composto	<u>132</u>.....361
Espectro 112:	Espectro infravermelho do composto	<u>132</u>.....362
Espectro 113:	Espectro de massas (EMAR) do composto	<u>132</u>.....363
Espectro 114:	Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>133</u>.....364
Espectro 115:	Espectro infravermelho do composto	<u>133</u>.....365
Espectro 116:	Espectro de massas (EMAR) do composto	<u>133</u>.....366

Espectro 117: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>134</u>	367
Espectro 118: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>134</u>	368
Espectro 119: Espectro gCOSY do composto	
<u>134</u>	369
Espectro 120: Espectro HSQC do composto	
<u>134</u>	370
Espectro 121: Espectro infravermelho do composto	
<u>134</u>	371
Espectro 122: Espectro de massas (EMAR) do composto	
<u>134</u>	372
Espectro 123: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>69</u>	373
Espectro 124: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>69</u>	374
Espectro 125: Espectro DEPT do composto	
<u>69</u>	375
Espectro 126: Espectro gCOSY do composto	
<u>69</u>	376
Espectro 127: Espectro HSQC do composto	
<u>69</u>	377
Espectro 128: Espectro de infravermelho do composto	
<u>69</u>	378
Espectro 129: Espectro de massas (EM) do composto	
<u>69</u>	379

Espectro 130: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>135</u>	380
Espectro 131: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>135</u>	381
Espectro 132: Espectro DEPT do composto	
<u>135</u>	382
Espectro 133: Espectro de infravermelho do composto	
<u>135</u>	383
Espectro 134: Espectro de massas (EMAR) do composto	
<u>135</u>	384
Espectro 135: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>136</u>	385
Espectro 136: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>136</u>	386
Espectro 137: Espectro DEPT do composto	
<u>136</u>	387
Espectro 138: Espectro de infravermelho do composto	
<u>136</u>	388
Espectro 139: Espectro de massas (EMAR) do composto	
<u>136</u>	389
Espectro 140: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>137</u>	390
Espectro 141: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	
<u>137</u>	391

Espectro 142:	Espectro gCOSY do composto	<u>137</u>.....392
Espectro 143:	Espectro HSQC do composto	<u>137</u>.....393
Espectro 144:	Espectro de infravermelho do composto	<u>137</u>.....394
Espectro 145:	Espectro de massas (EMAR) do composto	<u>137</u>.....395
Espectro 146:	Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>138</u>.....396
Espectro 147:	Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto	<u>138</u>.....397
Espectro 148:	Espectro DEPT do composto	<u>138</u>.....398
Espectro 149:	Espectro gCOSY do composto	<u>138</u>.....399
Espectro 150:	Espectro de infravermelho do composto	<u>138</u>.....400
Espectro 151:	Espectro de massas do composto	<u>138</u>.....401

1. Introdução

1.1. Definições

Lignóides são micromoléculas cujo esqueleto carbônico é formado, quase exclusivamente, pelo acoplamento de duas unidades fenilpropânicas $(C_6.C_3)_n$, onde n é limitado a poucas unidades.¹ Sua ocorrência na natureza se limita a plantas vasculares que possuem os tecidos enriquecidos por ligninas, macromoléculas dotadas de esqueleto $(C_6.C_3)_n$, n abrangendo usualmente muitas unidades, de duas até talvez cinco mil. A biossíntese de lignóides e ligninas envolve metabólitos primários finais da via metabólica do chiquimato: ácidos cinâmicos $\rightarrow$ propenilfenóis $\rightarrow$ alilfenóis. A grande maioria dos lignóides pertence ao grupo das lignanas, derivadas pela condensação oxidativa de alcoóis cinamílicos entre si ou com ácidos cinâmicos, e das neolignanas derivadas da condensação oxidativa de alilfenóis e propenilfenóis entre si ou cruzada. Os carbonos γ das cadeias em C_3 são, por isto, oxigenados nas lignanas e não oxigenadas nas neolignanas. Dímeros naturais em que um dos carbonos γ das cadeias propílicas é oxidado e o outro não são extremamente raros e não indicam necessariamente a ocorrência de acoplamento cruzado entre alil ou propenilfenóis com alcoóis cinamílicos ou ácidos cinâmicos. Tais substâncias poderiam ser formadas por oxidação seletiva de uma neolignana ou redução seletiva de uma lignana.

¹ Gottlieb, O. R.; Yoshida, M.; *Química Nova* **1984**, 7, 250-273.

Introdução

A designação “lignana” foi introduzida por Haworth² e aplicadas a produtos vegetais baseados em esqueletos carbônicos em que, duas unidades n-propenilbenzênicas (C₆.C₃) são ligadas pelo carbono-β de suas cadeias laterais (C₃).

Por volta de 1940, quando se publicou essa definição, praticamente todos os bis-fenilpropanóides eram variantes estruturais apenas de esqueletos formados através dessa união β-β' (8.8'). Desde então, reconheceu-se a existência de muitos esqueletos adicionais com uniões as mais diversas entre as duas unidades, tornando a antiga definição obsoleta.

Em consequência aparecem três propostas sugerindo: 1. Estender a todos os dímeros em (C₆.C₃) o termo coletivo lignanas; 2. Aceitar esta sugestão, excetuando apenas *p*-alilfenóis para os quais se reservaria o nome de neolignanas;⁴ ou 3. Manter a definição de Haworth e chamar os dímeros isentos de ligação Cβ-Cβ' de neolignanas.⁵ Apenas a terceira destas alternativas logrou alguma aceitação, agradando aos químicos orgânicos de síntese,⁶ que se preocupam sobretudo com características estruturais diferenciadoras. Para o químico de produtos naturais, no entanto, preocupado antes de tudo com correlações ocorrência *versus* estrutura, definições estruturais são menos informativas, além de artificiais. Foi por isto que, por exemplo, no campo dos terpenóides a chamada “regra do isopreno”.⁷

² Haworth, R. D.; *J. Chem. Soc.* **1942**, 448.

³ Mc Credie, R.S.; Ritchie; Taylor W.C.; *Austral. J. Chem.* **1969**, 22, 1011.

⁴ Weinges, K.; Nader F.; Künstler K.; “Chemistry of Lignans”; C. B. S. Rao Ed.; Andhra University Press, **1978**, pág. 2.

⁵ a)Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1972**, 11, 1537. b) Gottlieb, O. R. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1976**, 5, 1.

⁶ Ward, R. S.; *Chem. Ver.*; **1982**, 11, 75.

⁷ Geissman, T. A.; Crout, D. H. G.; “Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism”; Freeman, Cooper & Co; San Francisco, **1969**, pág. 236.

Introdução

No campo dos lignóides foi a crescente compreensão da distribuição diferencial de álcool cinâmico e ácido cinâmico versus derivados de propenilfenóis e alilfenóis que evidenciou certo grau de independência biossintética dos dois grupos de substâncias em ($C_6.C_3$), que são por isto convenientemente designados por termos diferentes, conforme explanado no início.

Já que a maioria das neolignanas de Haworth pertence ao primeiro grupo, é este termo mantido para os derivados do acoplamento oxidativo de alcoóis cinâmicos e/ou ácidos cinâmicos. O termo neolignana designa derivados do acoplamento oxidativo de propenilfenóis e alilfenóis.⁸

Lignanas e Neolignanas são dímeros oxidativos. Designam-se sesquilignanas e sesquineolignanas os trímeros e assim por diante, em analogia com a nomenclatura dos terpenóides. Todas estas substâncias são homolignóides, formados com exclusividade por unidades ($C_6.C_3$), em oposição aos heterolignóides em cuja biossíntese contribuem ainda outros grupos tais como flavonóides levando aos flavolignóides, ou xantonas que, levam aos xantolignóides.

⁸ a) Gottlieb, O. R.; *Prog. Chem. Org. Nat. Prod* **1978**, 35,1. b) Gomes C. M. R.; Gottlieb, O. R.; Young, M. C. M.; *Rev. Latinoamer. Quim.* **1978**, 9, 1.

1.2. Atividade Biológica

Entre os mais importantes grupos de metabolismo secundário vegetal citam-se os alcalóides, terpenóides e flavonóides. Os lignóides também ocupam um lugar de destaque, pois são de utilidade para as plantas que as produzem, assim como para o homem que as extrai ou sintetiza. Com respeito às plantas terrestres, a fitoquímica comparada evidencia que lignóides desempenham um papel em adaptação ecológica.⁹ Não surpreende assim a descoberta, que lignanas são acumuladas em madeira como resposta ao ferimento mecânico, invasão por fungos ou bactérias.¹⁰

Há evidência concreta que inoculação por microorganismos produz um aumento de atividade de peroxidase e polifenoloxidase de folhas. Este fato foi evidenciado para o caso da ferrugem do café.¹¹ Pode se esperar, em consequência, um incremento da biossíntese de lignanas e ligninas, o que, se comprovado, substanciaria a hipótese de que também estas últimas integram o sistema de defesa vegetal contra seus predadores.

Com respeito à utilidade dos lignóides para o homem, obtém-se dos dados dos **quadros 1 e 2**, uma idéia de amplitude do seu espectro de ação, mas não do seu impacto em terapêutica moderna. Uma droga derivada de um arbusto do Himalaia, *Podophyllum emodi*, foi utilizada em casos de doenças

⁹ a) Gottlieb, O. R.; "Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology, An Essay in a Novel Botanical Discipline"; Springer-Verlag, Heidelberg, **1982**. b) Gottlieb, O. R.; *Anais Acad. Brasil Ciênc.* **1984**, 56, 43.

¹⁰ Chen, C.L.; Chang, H. M.; Cowling E. B.; Hsu, C. Y. H.; Gates, R.P.; *Phytochemistry* **1976**, 56, 1161.

¹¹ Maxemiuc-Naccache, V.; Tese de Doutorado, 1983.

malignas na Índia por mais de dois mil anos,¹² enquanto preparos da raiz da mandrágora, *P. peltatum*, serviram no tratamento popular de verrugas venéreas na América do Norte por mais de 40 anos.¹³ Investigando estes usos Hartwell obteve três lignanas ativas, podofilotoxina **1**, α -peltatina **2** e β -peltatina **3**, e em consequência o “may-apple” é hoje cultivado com fins extrativistas.¹⁴

Este sucesso, publicado em 1947,¹⁵ foi responsável pela consideração séria de produtos vegetais como anticancerígenos potenciais quando o Cancer Chemotherapy National Service Center, hoje National Cancer Institute, U.S.A., começou avaliar plantas em escala mundial em 1957.¹⁶

Conhecem-se hoje muitas substâncias anticancerígenas pertencentes a diferentes grupos biossintéticos: terpenóides como monoterpenos (iridóides), sesquiterpenos (germacranolidos, eremanolidos, tricotecanos), diterpenos (tripolidos, taxol, jatrofona, forbóis), triterpenos (quassinóides, maiteninas, cucurbitacinas, witaferinas, cardenolidos); alcalóides (pirrolizidinas, isoquinolinas, benzofenantridinas, berberinas, indóis, bisindóis, camptotecina, cefalotaxinas, maitasinóides). Significativamente, entre estes há ao lado dos bisindóis vincaleucoblastina (VLB) e leurocristina (VCR), os dois mais importantes agentes antitumorais de plantas em uso clínico corrente, dois derivados de podofilotoxina produzidos pela Sandoz.¹² Outros dois derivados, os etenil (VM-26) etilideno (VP-213) β -D-glucosídeos de 4'-desmetil-epipodofilotoxina, são de interesse clínico. VM-26 é ativo contra doença de

¹² Jewers, K.; Manchands, A. H.; Rose, H. M.; “Progress in Medicinal Chemistry”; E. P. Ellis e E. B. West Eds., Butterworths, London, **1971**, pág. 33.

¹³ Anônimo, *Chemistry in Britain* **1981**, 17, 68.

¹⁴ Meyer, W.; *Economic Botany* **1974**, 28, 68.

¹⁵ Hartwell, J. L.; Schaer, M. J. *Cancer Res.* **1947**, 7, 416.

¹⁶ Cordell, G. A.; *Progress in Phytochemistry* **1979**, 5, 273.

Introdução

Hodgkin e sarcoma celular do retículo. Ambos mostraram respostas significativas em leucemia monocítica.¹⁶ Finalmente vepesido (VP-16-213), mais outro derivado semissintético da podofilotoxina, é manufaturado pela Mead Johnson. Vepesido é licenciado para o tratamento de um tipo particular de câncer de pulmão, conhecido como carcinoma bronquial de pequenas células e do câncer testicular resistente.

A droga é descrita como a mais ativa até hoje testada, sendo seus efeitos terapêuticos semelhantes aos da radiação ionizante. Aliás, o ácido nordiidroguaiarético **14** (**Quadro 2**), em tempos passados também utilizado em terapia do câncer, foi descrito como o mais poderoso antimetabólito do câncer *in vitro*. A substância possui atividade farmacológica antimicrobiana e bioquímica surpreendentemente variada, e serviu durante dezena de anos como antioxidante adicionado a alimentos.¹⁷

¹⁷ Oliveto, E. P.; *Chem. Ind.* **1977**, 677.

Quadro 1 - Algumas lignanas com atividade biológica comprovada (**Figura 1**).¹

LIGNANAS	FÓRMULAS	ATIVIDADES*	ESPÉCIE	FAMÍLIA
podofilotoxina	<u>1</u>	antimicótico	<i>Podophyllum emodi</i> , <i>P. peltatum</i>	<i>Berberidaceae</i>
		antineoplásico	<i>Juniperus chinensis</i> , <i>J. virginiana</i>	<i>Cupressaceae</i>
			<i>Linum album</i>	<i>Linaceae</i>
α -peltatina	<u>2</u>	antineoplásico	<i>Asarum canadense</i>	<i>Aristolochiaceae</i>
β -peltatina	<u>3</u>	antineoplásico	<i>Dophylleia cymosa</i> , <i>P. peltatum</i>	<i>Berberidaceae</i>
			<i>Linum album</i>	<i>Linaceae</i>
justicidina-A	<u>4</u>	ictiotóxico	<i>Justicia hayatai</i>	<i>Acanthaceae</i>
justicidina-B	<u>5</u>	ictiotóxico	<i>Justicia hayatai</i>	<i>Acanthaceae</i>
esteganacina	<u>6</u>	antileucêmico anticarcinoma da nasofaringe	<i>Steganataenia araliacea</i>	<i>Apiaceae</i>
esteganagina	<u>7</u>	antineoplásico	<i>Steganataenia araliacea</i>	<i>Apiaceae</i>
esteganona	<u>8</u>	antileucêmico	<i>Steganataenia araliacea</i>	<i>Apiaceae</i>
sesamina	<u>9</u>	sinérgico de inseticidas	<i>Sesamum ssp.</i>	<i>Pedaliaceae</i>
cobusina	<u>10</u>	inibidor de crescimento de <i>Bombyx mori</i>	<i>Magnolia kobus</i>	<i>Magnoliaceae</i>
cubebina	<u>11</u>	antisséptico urinário	<i>Piper cubeba</i>	<i>Piperaceae</i>
hordatina	<u>12</u>	antifúngico	<i>Sesamum ssp.</i>	<i>Poaceae</i>

Quadro 2 - Algumas neolignananas e substâncias correlatas com atividade biológica comprovada (**Figura 2**).¹

NEOLIGNANAS	FÓRMULAS	ATIVIDADES	ESPÉCIE	FAMÍLIA
ácido diidroguaiarético	<u>13</u>	antissifilítico antimicrobiano	<i>Guaiacum officinale</i>	<i>Zygophyllaceae</i>
ácido nor-diidroguaiarético	<u>14</u>	antioxidante inibidor de oxidases antitumoral antifúngico	<i>Larrea cuneifolia</i> <i>L. divaricata</i> <i>L. nitida</i> <i>L. tridantata</i>	<i>Zygophyllaceae</i>
(-)-nor-isoguaiacina	<u>15</u>	antimicrobiano inibidor de oxidases	<i>Larrea divaricata</i>	<i>Zygophyllaceae</i>
(-)-otobaina	<u>16</u>	antifúngico	<i>Dyalanterya otoba</i>	<i>Myristicaceae</i>
magnoshinina	<u>17</u>	antiinflamatório	<i>Magnolia salicifolia</i>	
magnolol	<u>18</u>	sedativo	<i>Magnolia officinale</i>	<i>Magnoliaceae</i>
honokiol	<u>19</u>	relaxante muscular anticariogênico	<i>Magnolia obovata</i>	<i>Magnoliaceae</i>
könokiol	<u>20</u>	relaxante muscular	<i>Magnolia officinale</i>	<i>Magnoliaceae</i>
randainol	<u>21</u>	depressor do SNC	<i>Sassafras taiwanensis</i>	<i>Lauraceae</i>
megafona	<u>22</u>	citotóxico	<i>Aniba megaphylla</i>	<i>Lauraceae</i>
acetato de megafona	<u>23</u>	citotóxico	<i>Aniba megaphylla</i>	<i>Lauraceae</i>
acetato de megafilona	<u>24</u>	citotóxico	<i>Aniba megaphylla</i>	<i>Lauraceae</i>
obovatul	<u>25</u>	antibacteriano	<i>Magnolia obovata</i>	<i>Magnoliaceae</i>

Quadro 2 (cont.) - Algumas neolignanas e substâncias correlatas com atividade biológica comprovada (**Figuras 3 e 4**).¹

NEOLIGNANAS	FÓRMULAS	ATIVIDADES	ESPÉCIE	FAMÍLIA
Virolina	<u>27</u>	antiblastico	<i>Virola surinamensis</i>	<i>Myristicaceae</i>
surinamensina	<u>28</u>	cercaricida	<i>Virola surinamensis</i>	<i>Myristicaceae</i>
uma neolignana 8.O.4'	<u>29</u>	antiblastico	<i>Ratania radix</i>	<i>Krameriaceae</i>
rataniafenol II	<u>30</u>	filtrante de UV	<i>Krameria triandra</i>	<i>Krameriaceae</i>
neolignana benzofurânica	<u>31</u>	antibacteriano	<i>Ratania radix</i>	<i>Krameriaceae</i>
licarina-A	<u>32</u>	citotóxico	<i>Nectandra rigida</i>	<i>Lauraceae</i>
5'-metoxidesidrodiisoeugenol	<u>33</u>	anticariogênico	<i>Myristica fragans</i>	<i>Myristicaceae</i>
burchelina	<u>34</u>	anti-PAF	<i>Aniba affinis</i>	<i>Lauraceae</i>
piperenona	<u>35</u>	antialimentar de <i>Spodoptera litura</i>	<i>Piper cubeba</i>	<i>Piperaceae</i>
kadsurenona	<u>36</u>	anti-PAF	<i>Piper cubeba</i>	<i>Piperaceae</i>
crisofilina-A	<u>37</u>	anti-PAF	<i>Licaria crysophylla</i>	<i>Lauraceae</i>
galgravina	<u>38</u>	anti-PAF	<i>Galbulimina belgraveana</i>	<i>Himantandraceae</i>
magnosalicina	<u>39</u>	inibidor de histamina	<i>Magnolia salicifolia</i>	<i>Magnoliaceae</i>
(+)-wuweizisu-C	<u>40</u>	antihepatotóxico antiúlceras	<i>Kadsura longipendunculata</i>	<i>Magnoliaceae</i>
kadsurina	<u>41</u>	estimulante do SNC	<i>Kadsura japonica</i>	<i>Magnoliaceae</i>
gomisina-A	<u>42</u>	anti-hepatotóxico	<i>Schizandra chinensis</i>	<i>Schizandraceae</i>
gomisina-J	<u>43</u>	anti-pirético	<i>Schizandra chinensis</i>	<i>Schizandraceae</i>
kadsurenina	<u>44</u>	estimulante do SNC	<i>Kadsura japonica</i>	<i>Magnoliaceae</i>

Quadro 2 (cont.) - Algumas neolignanas e substâncias correlatas com atividade biológica comprovada (**Figuras 4 e 5**).¹

NEOLIGNANAS	FÓRMULAS	ATIVIDADES	ESPÉCIE	FAMÍLIA
esquizandrina	<u>45</u>	psicotrópico	<i>Schizandra chinensis</i>	<i>Schizandraceae</i>
esquizandrol	<u>46</u>	psicotrópico	<i>Schizandra chinensis</i>	<i>Schizandraceae</i>
desoxiesquizandrina	<u>47</u>	anti-hepatotóxico	<i>Schizandra chinensis</i>	<i>Schizandraceae</i>
v-esquizandrina	<u>48</u>	anti-hepatotóxico	<i>Schizandra chinensis</i>	<i>Schizandraceae</i>
esquizanterina-A	<u>49</u>	anti-hepatotóxico	<i>Schizandra chinensis</i>	<i>Schizandraceae</i>
esquizanterina-B	<u>50</u>	anti-hepatotóxico	<i>Schizandra chinensis</i>	<i>Schizandraceae</i>
esquizanterina-C	<u>51</u>	anti-hepatotóxico	<i>Schizandra chinensis</i>	<i>Schizandraceae</i>
esquizanterina-D	<u>52</u>	anti-hepatotóxico	<i>Schizandra chinensis</i>	<i>Schizandraceae</i>
asatona	<u>53</u>	antileucêmico	<i>Asarum canadense</i>	<i>Aristolochiaceae</i>
cis-hinokioresinol	<u>54</u>	inibidor de CAMP fosfodiesterase	<i>Anmahrrena asphodaloides</i>	
manassantina-A	<u>55</u>	neuroléptico	<i>Saururus cernuus</i>	<i>Saururaceae</i>
manassantina-B	<u>56</u>	neuroléptico	<i>Saururus cernuus</i>	<i>Saururaceae</i>
saucernol	<u>57</u>	neuroléptico	<i>Saururus cernuus</i>	<i>Saururaceae</i>
LS-S1	<u>58</u>	anti-PAF antileishmaniose	neolignana sintética	----
LB-1-OL	<u>59</u>	cercaricida	neolignana sintética	----
LS-5	<u>60</u>	antifúngico	neolignana sintética	análogo à virolina <u>27</u>
extrato c/ a substância	<u>61</u>	narcótico	<i>Myristica fragans</i>	<i>Myristicaceae</i>

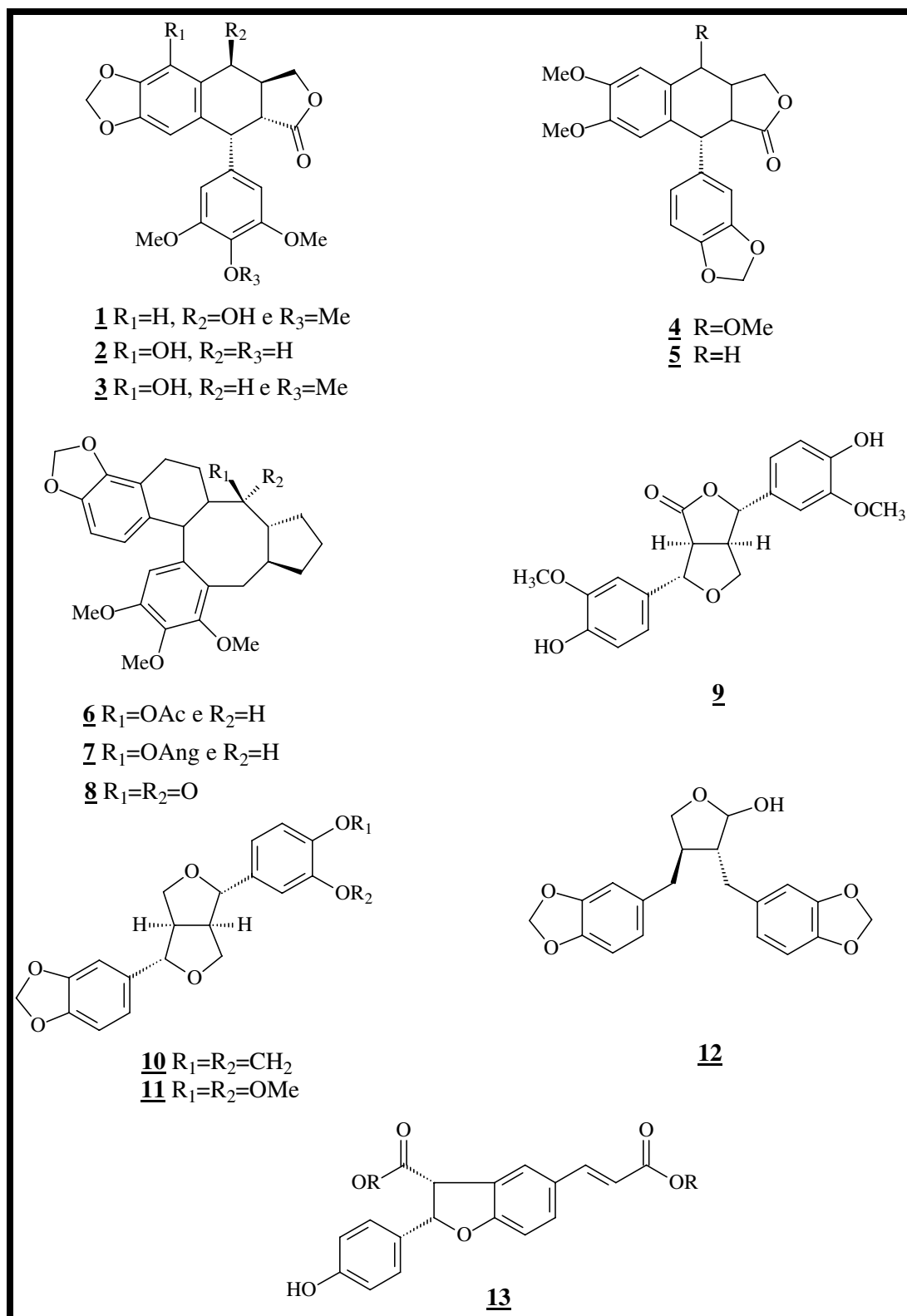


Figura 1 - Fórmulas estruturais de lignanas.

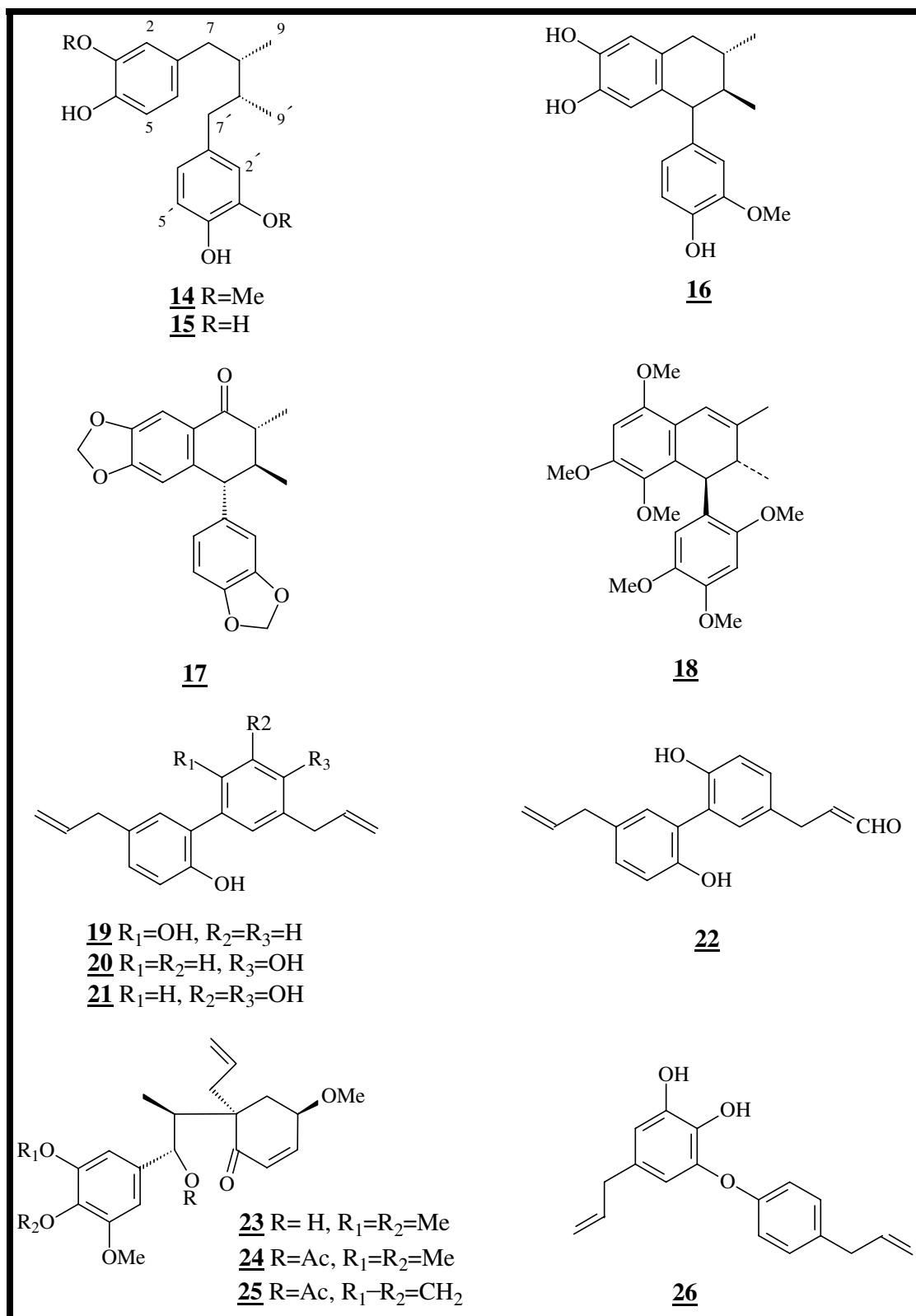


Figura 2 - Fórmulas estruturais de neolignanas.

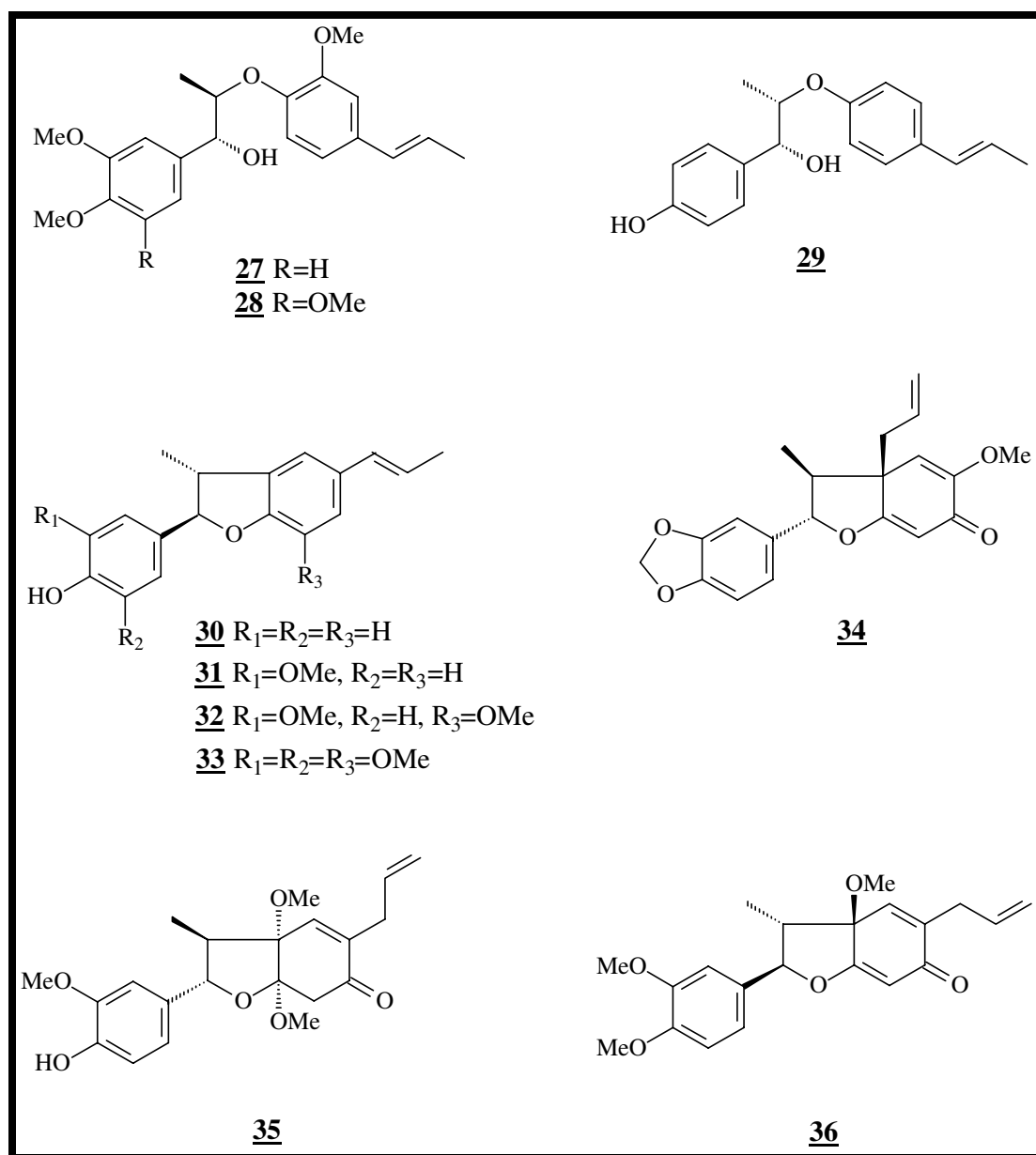


Figura 2 (cont.) - Fórmulas estruturais de neolignanas.

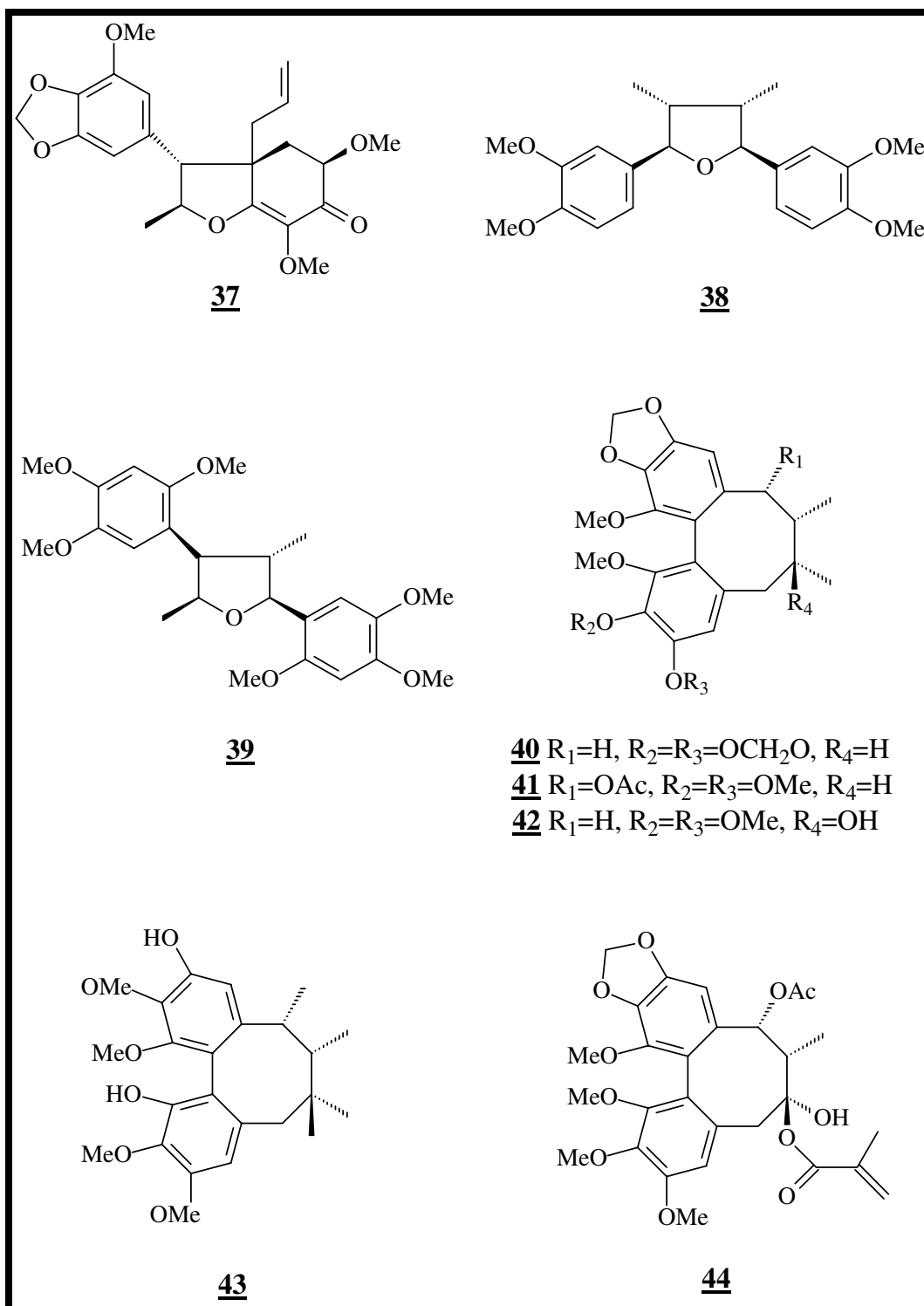


Figura 2 (cont.) - Fórmulas estruturais de neolignanas.

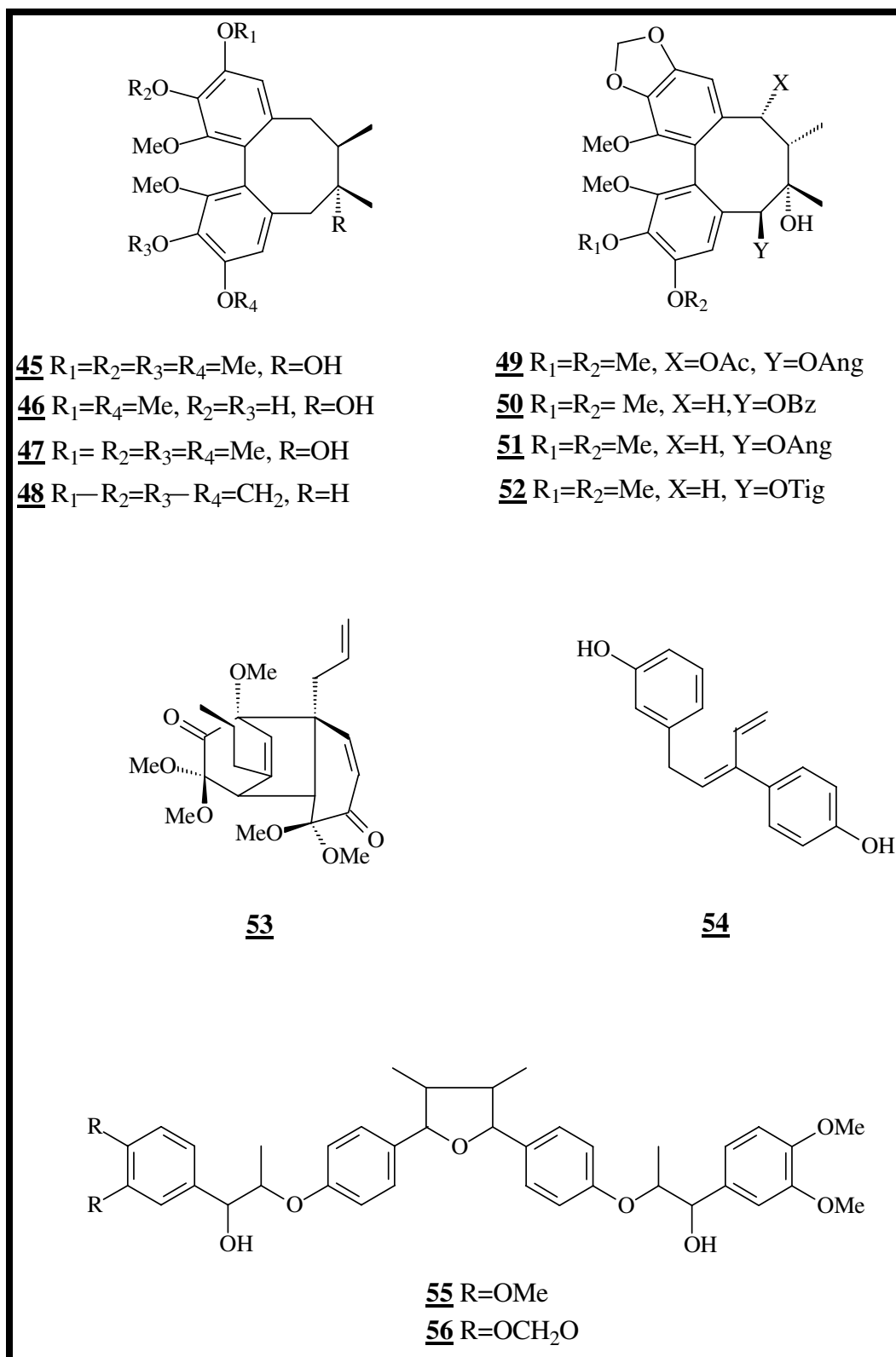


Figura 2 (cont.) - Fórmulas estruturais de neolignanas.

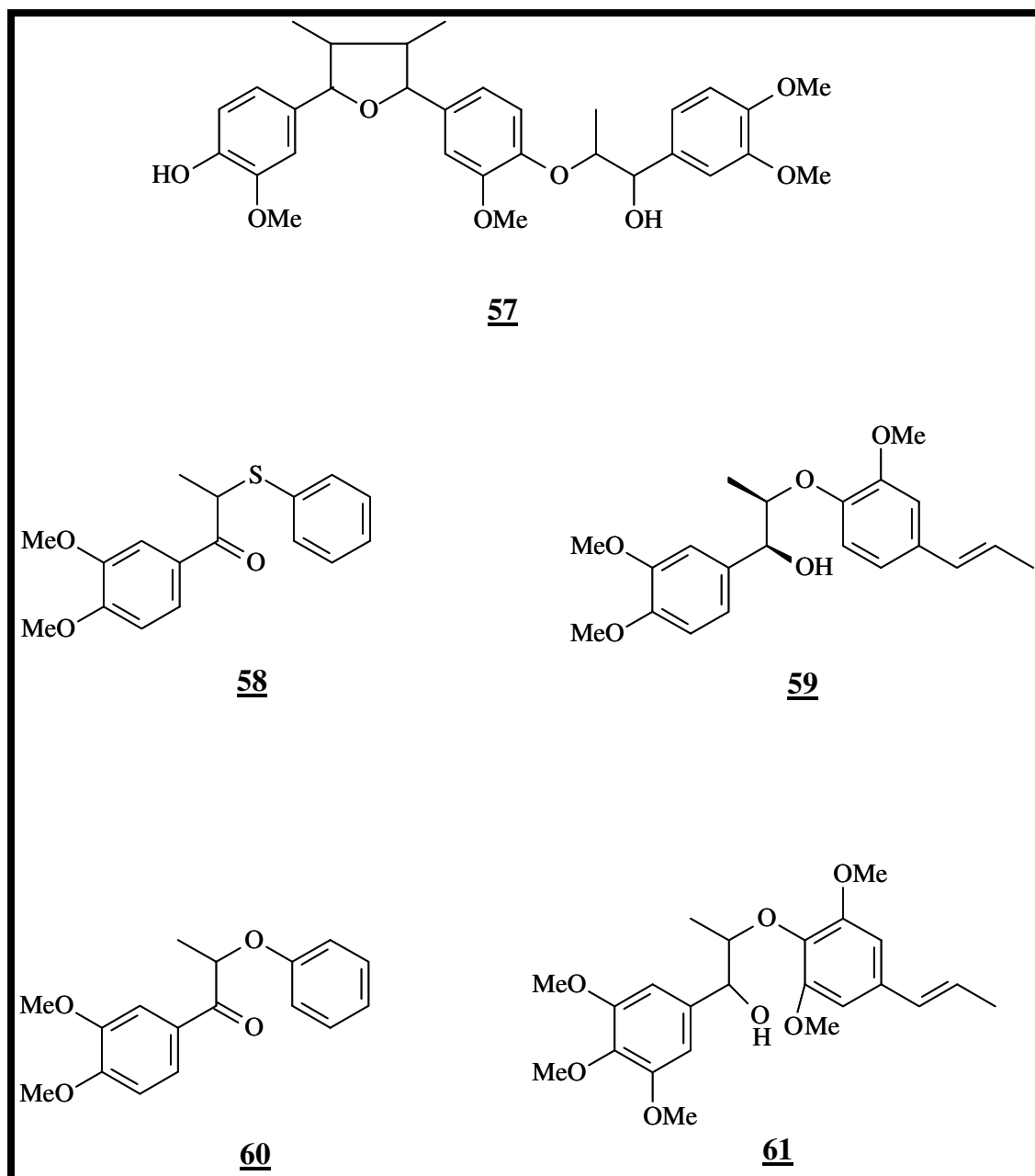


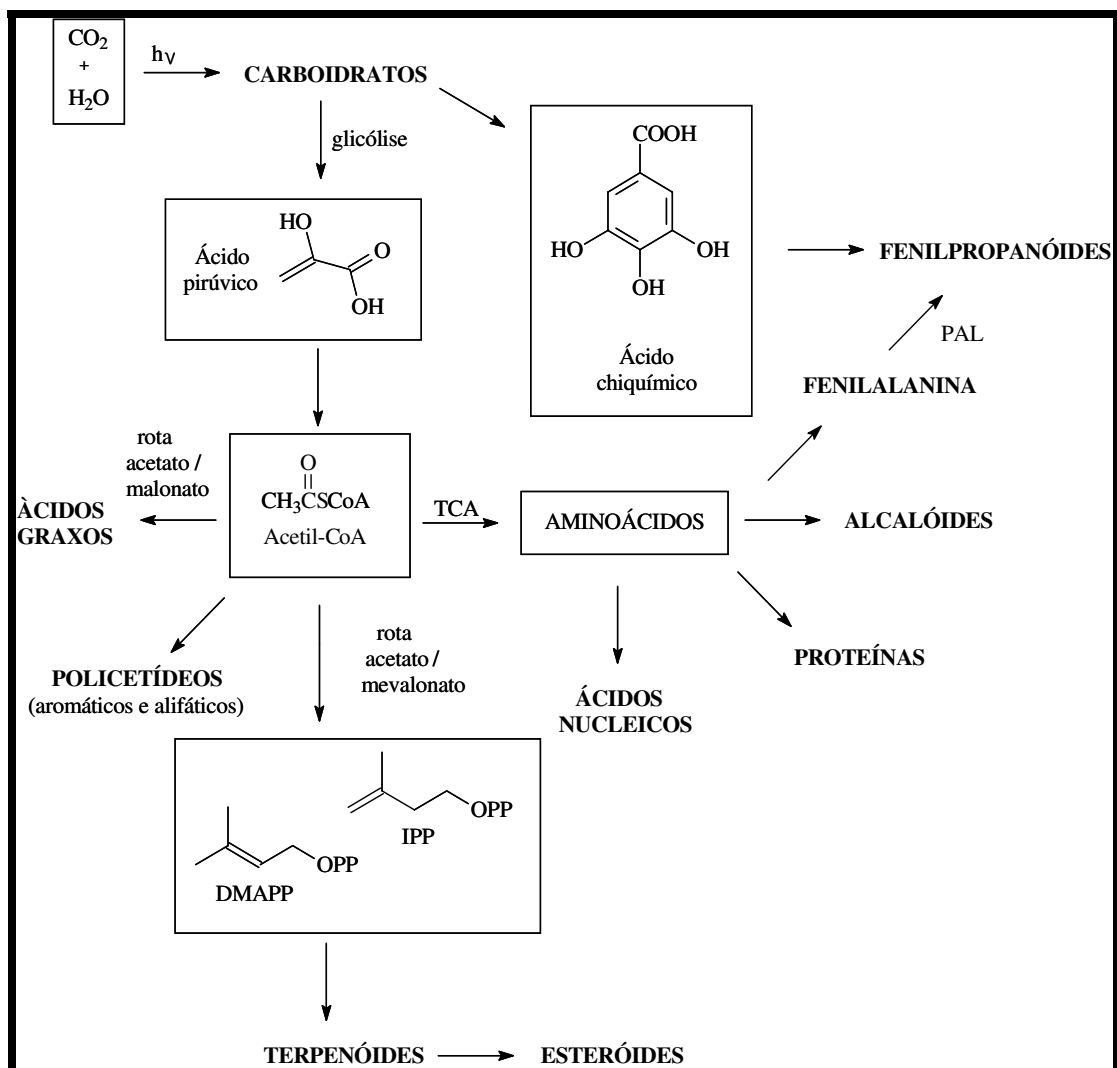
Figura 2 (cont.) - Fórmulas estruturais de neolignanas.

1.3 Biossíntese de lignóides

O metabolismo secundário é originado a partir de poucos intermediários-chaves, que por sua vez, são resultantes do metabolismo primário compartilhado por praticamente todos os organismos vivos (**Esquema 1**).

Os fenilpropanóides possuem como esqueleto básico a unidade (C₆.C₃) que são biossintetizadas a partir da *L*-fenilalanina. A primeira etapa via fenilpropanoídica é a desaminação da *L*-fenilalanina pela enzima fenilalanina-amônia-liase (PAL) (**Esquema 2**). A fenilalanina é convertida ao ácido cinâmico, que é seguida de uma reação de hidroxilação e redução produzindo o álcool *p*-cumárico.¹⁸ Após uma série de etapas, incluindo outra etapa de hidroxilação do anel aromático, metilação, formação do tioéster de CoA e redução, resultam as unidades propenil ou alilfenóis. Dimerizações de fenilpropanóides oxidados no C-9 (ácidos e alcoóis) produzem lignanas através de acoplamento oxidativo por enzimas específicas.

¹⁸ Dixon, R.A.; *Phytochemistry* **2001**, 57, 1069.



Esquema 1 - Principais conexões entre o metabolismo primário e secundário em plantas.¹⁹

Por outro lado, dimerizações de propenil/alifenóis resultariam nas neolignanas.²⁰ Em ambos os casos os acoplamentos são iniciados com a formação do radical livre fenóxido que pode formar estruturas de ressonância

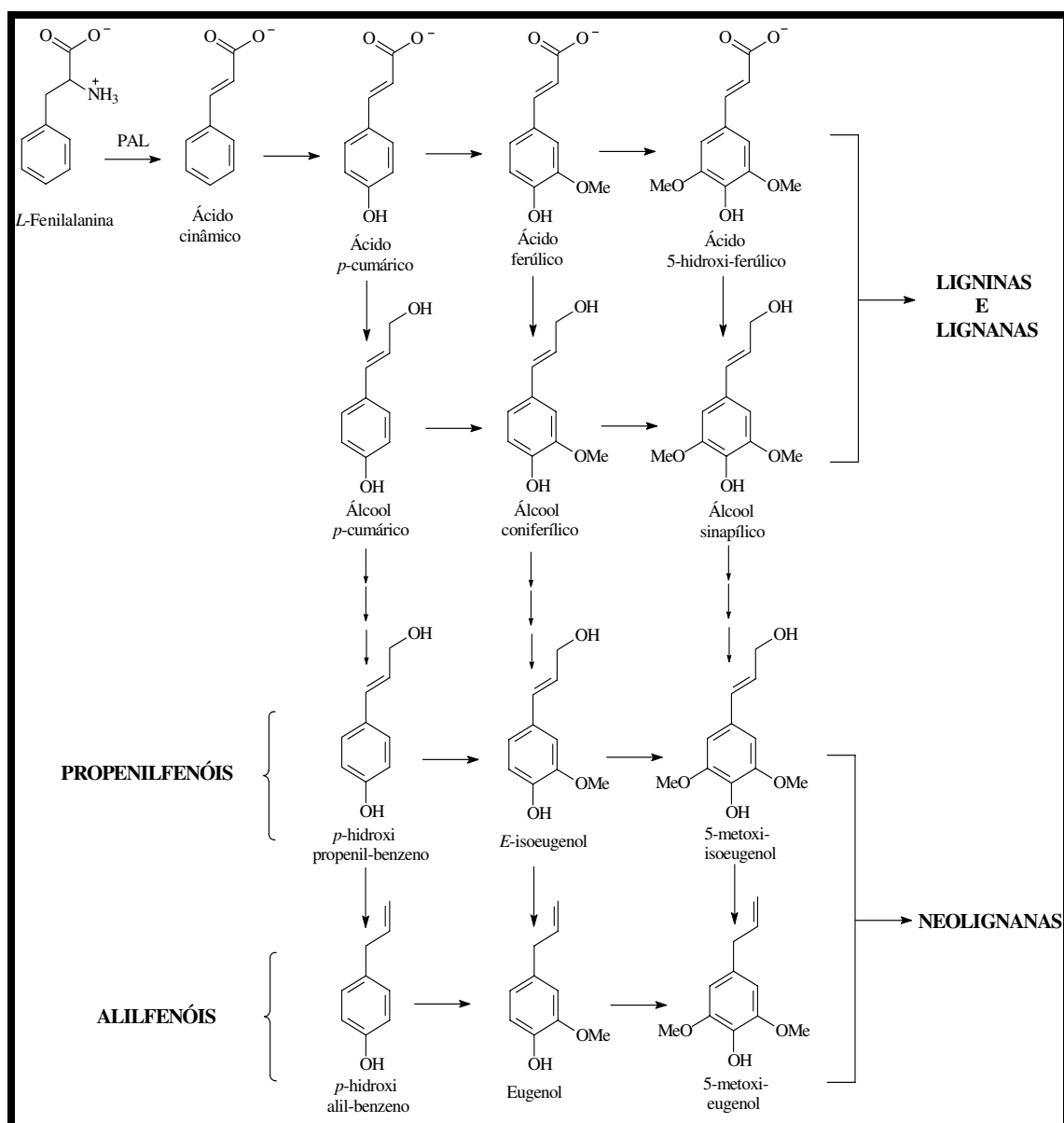
¹⁹ Mann, J.; "Chemical aspects of biosynthesis" New York, Oxford University, **1994**.

²⁰ Gottlieb, O.R.; "Neolignans. In Progress In: Chemistry of Organic Natural Products"; Herz, W., Grisebach, H., Kirbi, G.W. (Eds.), Springer Verlag, Viena **1978**, 35, 1.

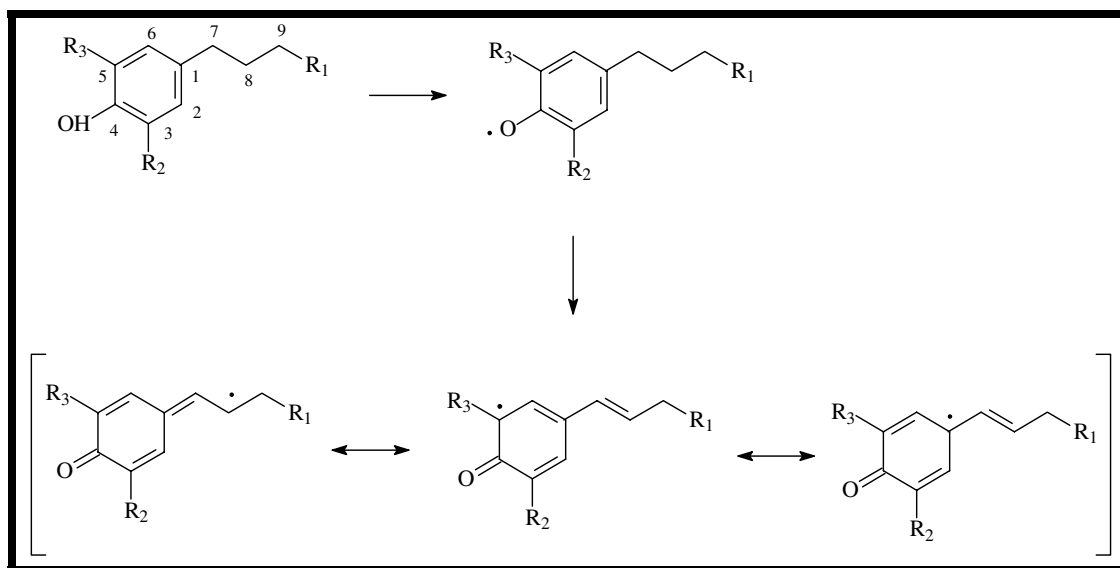
(**Esquema 3**), com o radical livre localizado nas posições 8-8', 8-1', 8-5' e 8-O-4' etc., resultando em uma grande variedade de lignanas e neolignanas.

As ligninas são metabólitos primários que são constituintes de paredes celulares, sua subestrutura é a mesma das lignanas, pois ligninas são polímeros de alcoóis cinamílicos. Um aspecto importante é que as lignanas são opticamente ativas, enquanto as ligninas são produtos racêmicos.

Acredita-se que o acoplamento oxidativo para a formação de ligninas ocorre através da participação de peroxidases e lacases. A biossíntese de lignanas deve envolver uma enzima específica com estereo/enantiosseletividade em função da atividade ótica da maioria das lignanas.



Esquema 2 - Rota biossintética de fenilpropanóides.



Esquema 3 - Estruturas de ressonância de radicais fenilpropanoídicos.

1.4. Síntese de neolignanas e compostos análogos

Neolignanas são substâncias naturais importantes devido as suas atividades biológicas e farmacológicas, o que as candidatam como prováveis produtos medicinais e farmacêuticos.²¹ A síntese de neolignanas pode ser usada em proveito para produzir substâncias farmacologicamente ativas, geralmente mais ativas que os compostos originais. Barata estudando as folhas de *Virola surinamensis*, verificou a atividade biológica *in vivo* de proteção de neolignanas contra a penetração de cercárias de *Schistosoma mansoni*. O fracionamento dos extratos hexânicos, conduziu ao isolamento de duas 8,4-oxineolignanas, surinamensina **27** e virolina **28** (**Figura 3**), alcoóis pertencentes à série *treo*, como os responsáveis pela proteção tópica contra

²¹ a) McRae, W.O.; Towers, G.H.N.; *Phytochemistry* **1984**, 23, 1207. b) Gottlieb, O.R. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1978**, 35, 1. c) Whiting, D.A.; *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 7, 349.

esquistossomose.²² A partir daí, derivados e substâncias análogas foram sintetizadas, e plantas da mesma família *Myristicaceae* estudadas, buscando-se neolignanas para ensaios biológicos.

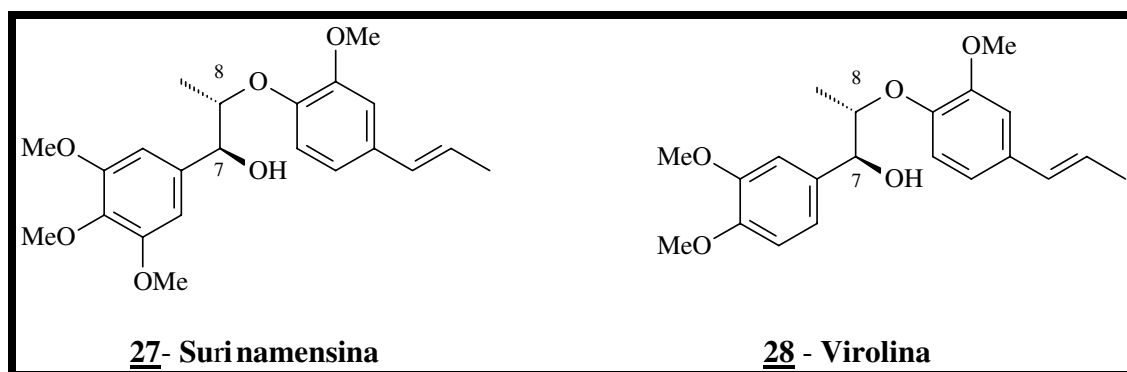


Figura 3 - Estruturas das neolignanas naturais.

1.4.1. Ensaios biológicos com neolignanas naturais

A fitoquímica da família *Myristicaceae* e os ensaios biológicos com os extratos de folhas e madeira de *Virola surinamensis*, vem sendo estudada por Barata e col. desde os anos 70, tendo observado:

- Proteção contra a infecção de cercárias do *Schistosoma mansoni*.²²
- Atividade moluscocida em *Biomphalaria glabrata* (**Figura 4**).²³

²² a) Barata, L.E.S.; Baker, P.M.; *Ciênc. e Cult.* **1973**, 25, 169. b) Santos, L. S.; Barata, L. E. S.; Xavier-Filho, L.; Lima, E. O.; Maia, R.F.; *Ciênc. e Cult.*(Supl.) **1985**, 37, 441. c) Barata, L.E.S.; *Natural and syntheti bioctive neolignans II Simpósio Brasileiro-Alemão de Produtos Naturais*, Hannover (1991).

²³ Barata, L.E.S.; Tese de Doutorado, IQ-UNICAMP, Campinas-SP, 1976.

- c) Atividade antiblástica em Sarcoma 180.²³
- d) Atividade antifúngica.²³
- e) Atividade de cura por eliminação do estágio adulto de nematódeos.^{23,24}
- f) Inibição do desenvolvimento de nematódeos.²³

Assim nosso grupo de pesquisa, tem contribuído para:

- 1) Isolamento e determinação estrutural de novos lignóides.²⁵⁻²⁷
- 2) Síntese de neolignanas e seus análogos nitrogenados e sulfurados.^{25,26,28}
- 3) Avaliação da relação entre estrutura química e atividade biológica das neolignanas naturais ou sintéticas.²⁹

A grande variedade de tipos de estruturas de neolignanas tem despertado o interesse de químicos sintéticos a suas atividades biológicas. As rotas para obtenção de neolignanas racêmicas, derivam dos trabalhos de Forrest e col.³⁰ e Adler e col.³¹, adaptado por Barata²³ através da condensação entre alfa-bromocetonas e derivados de fenol, aminas aromáticas ou tiofenóis, levando às neolignanas cetônicas. (**Esquema 4**).

²⁴ Oliveira, M. M.; Sampaio, M. R. P.; *Ciênc. e Cult.* **1978**, 32, 487.

²⁵ Barata, L. E. S.; Santos, L. S.; *J. Brazil. Chem. Soc.* **1990**, 1, 47.

²⁶ Ferri, P. H.; Barata, L. E. S.; *Phytochemistry* **1992**, 31, 1375.

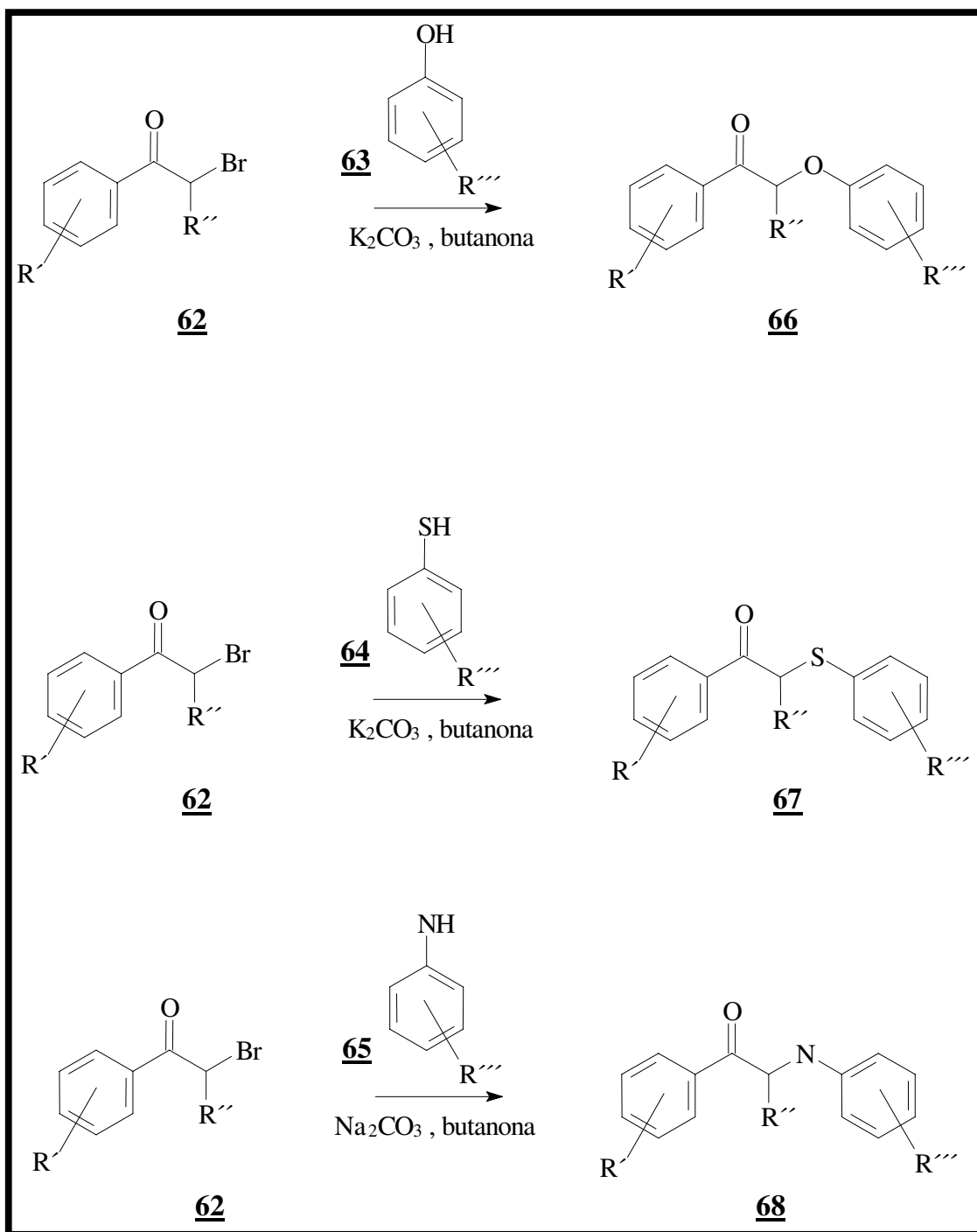
²⁷ Fernandes, A. M. A. P.; Barata, L. E. S., Ferri, P. H.; *Phytochemistry* **1993**, 32, 1567.

²⁸ Fierro, I. M., Tese de Mestrado, ICB-UFRJ, Rio de Janeiro-RJ, 1988.

²⁹ Barata, L. E. S.; *Natural and Synthetic Bioactive Neolignans II Simpósio Brasileiro-Alemão de Produtos Naturais*, Hannover **1991**.

³⁰ Forrest, J. E.; Heacock, R. A.; Forrest, T. P.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1974**, 205.

³¹ Adler, E.; Delins, S. E.; Miksee, G. E.; *Acta Chem. Scand.* **1966**, 20, 1035.



Esquema 4 - Reações gerais de análogos oxigenados, sulfurados e nitrogenados.

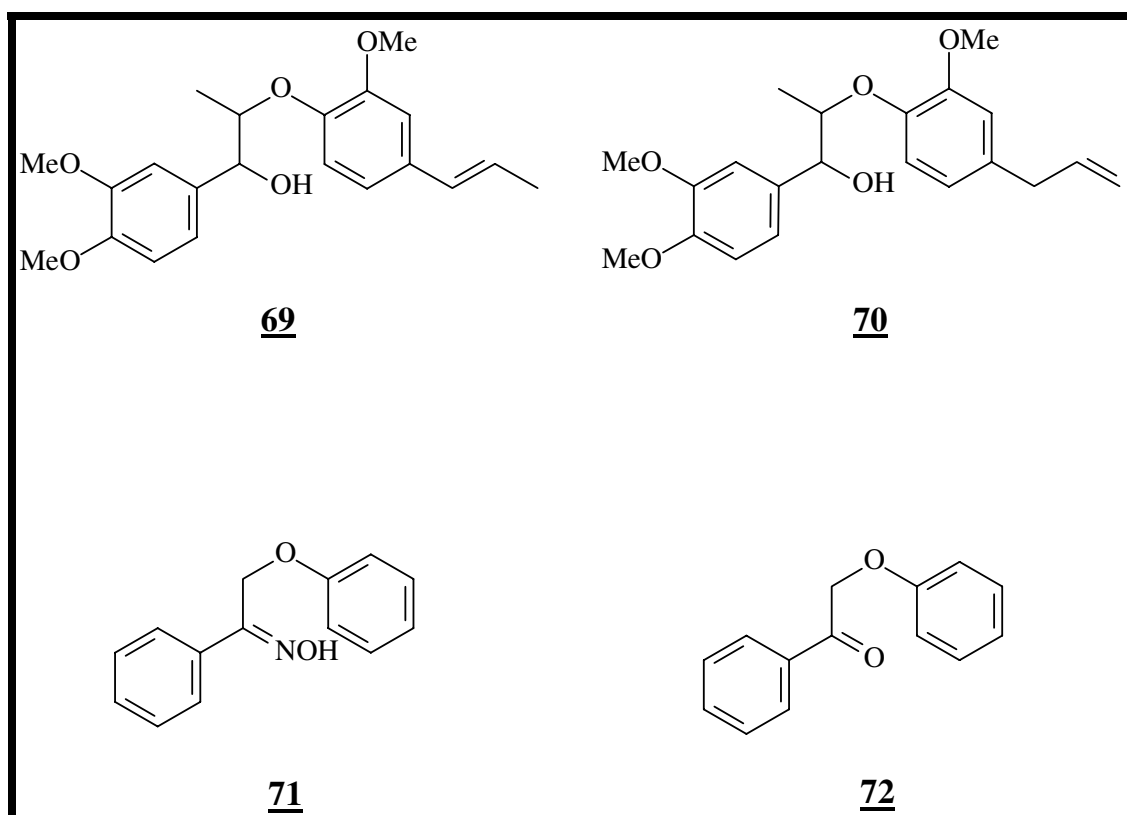


Figura 4 – Neolignanas e análogos mais ativos em ensaios de proteção contra esquistossomose.²⁹

1.4.2 Atividades biológicas de neolignanas sintéticas

Foi verificado que as substâncias oxigenadas no C-8 (tipo **66**) protegem topicamente contra penetração de cercárias de *Schistosoma mansoni* (**Figura 8**), bactérias e fungos. As sulfuradas (tipo **67**) e nitrogenadas (tipo **68**), não apresentaram resultados significativos nesses ensaios (**Esquema 4**). Além disso, nenhuma dessas substâncias (tipos **66-68**) foram ativas nos ensaios de schistosomose cura.

Testes preliminares (*screening*) anti-PAF*, dos compostos do tipo **66-68** e de alguns intermediários sintéticos, indicaram que o composto **58** foi o mais ativo e por isso selecionado para um estudo mais detalhado, por ser a única substância que apresentou uma potencial atividade antagonista do PAF*.²⁸

O fator de ativação plaquetária (PAF*) é um fosfolipídio derivado da fosfatidilcolina da membrana plaquetária, que parece estar implicado na fisiopatologia de diferentes processos patológicos, como a asma, o choque anafilático, a psoríase, que é capaz de ativar as plaquetas por uma via independente, a do ácido araquidônico com liberação de cálcio intracelular. Além disso, apresenta importante efeito sobre o tônus e a permeabilidade vascular.

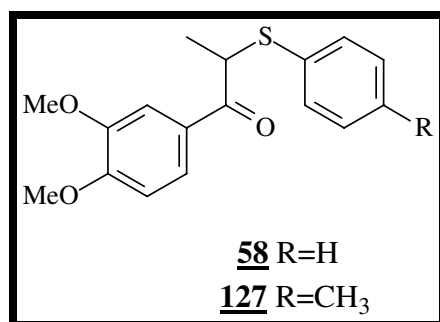
Os resultados obtidos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a substância **58** é um antagonista competitivo do PAF*, seletivo e potencialmente similar a outros já descritos.

A avaliação da atividade biológica *in vitro* dos compostos dos tipos **66-68**, em macrófagos infectados com amastigotas de *Leishmania donovani*,

* Platelet Aggregating Factor

Introdução

indicou que os compostos sulfurados (tipo **67**) eram mais ativos, dentre os quais o composto **58** apresentou atividade superior ao padrão utilizado nos ensaios.³² Nos testes *in vivo* o composto **58** foi mais ativo que o composto **137**.



1.5. Leishmaniose

1.5.1. Distribuição no mundo

A leishmaniose é um sério problema de saúde pública no Brasil e em muitos países do terceiro mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 20 milhões de pessoas no mundo estão infectadas com as diferentes espécies de *Leishmania*.

Trata-se de uma doença infecciosa zoonótica, amplamente distribuída em todo mundo, que afeta o homem e os animais. Esta parasitose ocorre na Ásia, Europa, África e Américas, sendo que existem relatos sobre a doença, no

³² a) Barata, L. E .S.; Santos, L. S.; Berlinck, R. G. S.; Ferri, P.H.; *Anais do simpósio Franco-Brasileiro de Química e Farmacologia de Substâncias Naturais em inflamação, Alergia e Trombose*, Rio de Janeiro, **1986**. b) Santos, L. S.; Neal R. A.; Barata, L. E .S.; *Anais da 1ª Reunião da Sociedade Latino-Americana de Fitoquímica*, Montevideu, Uruguai, **1987**. c) Barata, L. E .S.; Santos, L. S.; Neal R. A.; *Anais do I Workshop Internacional de Plantas Medicinais*, Belém-PA, **1988**.

continente americano, desde a época colonial. Em 1571, Pedro Pizarro relatou que os povos situados nos vales quentes do Peru eram dizimados por uma doença que desfigurava o nariz, a qual foi posteriormente caracterizada como leishmaniose.³³ A importância desta doença era tamanha, que as deformações provocadas chegaram a ser registradas em peças cerâmicas por artistas da época. A descoberta dos agentes etiológicos das leishmanioses, entretanto, só ocorreu o final do século XIX, quando Cunningham em 1885, na Índia, descreveu formas amastigotas em casos de Calazar. Em 1898, o pesquisador russo Borovisky demonstrou ser um protozoário o agente etiológico do Botão do Oriente.³⁴

Em 1903, Leishman e Donovan realizaram as primeiras descrições do protozoário responsável pelo Calazar indiano, denominado mais tarde de *Leishmania donovani*. Igualmente em 1903, Wright descreveu o parasita do Botão do Oriente, conhecido atualmente como *Leishmania tropica*.³⁵

A partir de 1904, diferentes relatos demonstram que o calazar não ocorria exclusivamente na Índia, visto que alguns casos também foram registrados na China. Como o Calazar na região do Mediterrâneo atingia principalmente crianças, as evidências de diferenças entre o organismo causador do Calazar de uma região para outra justificaram o estabelecimento de uma espécie *Leishmania infantum* por Nicole, em 1908.

Um organismo semelhante foi descrito por Wright em 1903 em uma criança com Botão do Oriente na Síria, sendo proposto o nome de *Helcosoma tropicum* para este parasita. Mais tarde ele foi colocado no gênero *Leishmania*: *Leishmania tropica*, Wright 1903. No continente americano, várias doenças

³³ Goldman, L.; *Arch. Dermatol.* **1983**, 119, 540.

³⁴ <http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/indice.html>, acessada em Setembro 2002.

³⁵ Hoare, C. A.; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1938**, 32, 67.

que criavam lesões, freqüentes em determinadas regiões, eram chamadas de úlcera de Bauru, ferida brava, uta, úlcera dechiclero.

A correlação destas lesões com um protozoário do gênero *Leishmania* foi estabelecida por Gaspar Vianna, em 1909, no Instituto Oswaldo Cruz, recebendo o nome de *Leishmania braziliensis*. Em 1993, a Organização Mundial da Saúde considerou a Leishmaniose como a segunda doença de importância pública, causada por protozoário.

1.5.2. Vetores

Os vetores da leishmaniose são dípteros da família *Psychodida*, hematófagos pertencentes aos gêneros *Phlebotomus* (Velho Mundo) e *Lutzomyia* (Novo Mundo), com vasta distribuição nos climas quentes e temperados. Somente as fêmeas são hematófagas. Pertencem ao tipo dos dípteros de atividade crepuscular e pós-crepuscular, abrigando-se durante o dia em lugares úmidos, sombrios e bem protegidos dos ventos. São encontrados em tocas de animais silvestres, buracos de pau, ocos de bambu.³⁶ Os mosquitos flebótomos, dos gêneros *Lutzomyia* e *Psychopopygus*, infectam-se ao picar o animal portador da doença, aspirando macrófagos parasitados ou amastigotas livres no sangue ou tecidos e podem, assim, transmitir a doença ao homem.³⁷

Os mamíferos portadores da leishmaniose são geralmente animais silvestres como a preguiça, o tamanduá, roedores, raposas e outros, sendo que grande parte das lesões nestes não é aparente. No Brasil, o mais importante

³⁶ <http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/index.htm>, acessada em Maio 2002.

³⁷ Berman, J. D.; *Rev. Infect. Dis.* **1988**, 10, 560.

Introdução

reservatório animal é o cão e a raposa.³⁸ A partir de estudos patofisiológicos foi verificado que a *Leishmania* se desenvolve no tubo intestinal do hospedeiro invertebrado, na forma promastigota, e essa, uma vez introduzida nos mamíferos através da picada, transforma-se na forma amastigota. Enquanto a forma promastigota é flagelada e extracelular, a forma amastigota é intracelular e sem movimento. A multiplicação dos amastigotas ocorre no interior de vacúolos parasifóforos em macrófago de diferentes tecidos, originando a doença na forma cutânea, mucocutânea e visceral.

No Novo Mundo, são reconhecidas oito espécies de *Leishmania* responsáveis pela doença no homem, pertencentes ao subgênero *Vianna* (V) e *Leishmania* (L), onde os agentes etiológicos correspondentes são: *Leishmania* (V) *braziliensis*, *Leishmania* (V) *guyanensis*, *Leishmania* (V) *panamensis*, *Leishmania* (V) *lainsoni*, *Leishmania* (L) *mexicana*, *Leishmania* (L) *amazonensis*, *Leishmania*(L) *venezuelensis* e *Leishmania* (L) *chagasi*.³⁹

Basicamente podemos diferenciar duas formas de leishmaniose: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e a Leishmaniose Visceral Americana (LVA).

No Estado de São Paulo, o agente etiológico responsável pela ocorrência da doença, principalmente da forma cutânea é a *Leishmania* (V) *braziliensis*.

No Brasil, a leishmaniose visceral inicialmente tinha um caráter eminentemente rural e, mais recentemente vem se expandindo para as áreas urbanas de médio e grande porte, sendo também conhecida por: calazar, barriga d'água, entre outras denominações menos conhecidas. Segundo o Ministério da

³⁸ <http://www.funasa.gov.br/pub/GVE/GVE0517A.htm>, acessada em Maio 2002.

³⁹ Grimaldi, G.; Tesh, A. B.; McMahon, P. D.; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1989**, *41*, 689.

Introdução

Saúde, em 19 anos de notificação (1984-2002), os casos de leishmaniose visceral americana (LVA), somaram 48.455 casos, sendo que aproximadamente 66% deles ocorreram nos estados da Bahia, Ceará, Piauí e Maranhão. Nos últimos dez anos, a média anual de casos no País foi de 3.156 casos, e a incidência de dois em cada 100.000 habitantes.⁴⁰

A leishmaniose tegumentar constitui um problema de saúde pública em 88 países, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia), com registro anual de um a 1,5 milhões de casos. É considerada pela OMS, como uma das seis mais importantes doenças infecciosas pela capacidade de produzir deformidades.

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma das afecções dermatológicas que merece mais atenção, devido à sua magnitude, assim como pelo risco de ocorrência de deformidades que pode produzir no ser humano, e também pelo envolvimento psicológico, com reflexos no campo social e econômico. Apresenta ampla distribuição com registro de casos em todas as regiões brasileiras. A partir da década de 80, verifica-se aumento no número de casos registrados, variando de 3.000 (1980) a 37.710 (2001). Observam-se picos de transmissão a cada cinco anos, apresentando tendência de aumento do número de casos, a partir do ano de 1985, quando se solidifica a implantação das ações de vigilância e controle da LTA no país. No período de 1985 a 2005, verificou-se uma média anual de 28.568 casos autóctones registrados e coeficiente de detecção médio de 18,5 casos/100.000 habitantes, verificando-se coeficientes mais elevados nos anos de 1994 e 1995, quando atingiram níveis

⁴⁰ Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, Ministério da Saúde, Série A. Normas e Manuais Técnicos, Brasília – DF, 2003.

de 22,83 e 22,94 casos por 100.000 habitantes, respectivamente.⁴¹

Epidemiologicamente, a doença continua em expansão em todo o país, com surtos recentes de leishmaniose visceral em áreas antes não-endêmicas do sul e sudeste, como em Belo Horizonte (MG), Curitiba (PR), Niterói (RJ) e mesmo em Campinas (SP).⁴²

1.5.3. Fármacos empregados no tratamento da leishmaniose

Apesar do uso medicinal de compostos de antimônio já ser conhecido desde a Antigüidade, séculos antes da era cristã, e para diversos fins terapêuticos, somente em 1912, Gaspar de Oliveira Vianna⁴³ observou que o tártaro emético (antimonial trivalente) era eficaz na terapêutica da leishmaniose tegumentar americana. Três anos mais tarde, na Itália, também foi comprovada a eficácia desta droga no tratamento de Calazar.⁴⁴

Devido aos efeitos tóxicos e graves efeitos colaterais indesejáveis associados ao emprego do tártaro emético, e.g. intolerância gastrointestinal e efeitos cardiotóxicos, os antimoniais trivalentes (Tabela 1) foram sendo substituídos por compostos antimoniais pentavalentes (Tabela 2). Bramachari, em 1920, desenvolveu o primeiro composto à base de antimônio pentavalente, o uréia estibamina, derivado uréico do ácido *p*-aminofenil estibínico. Em 1936, Schmidt introduziu na terapia médica o gluconato de antimônio (V) sódico,

⁴¹ Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, 2.^a Edição atualizada, Ministério da Saúde, Série A. Normas e Manuais Técnicos, Brasília – DF, 2007.

⁴² Rangel, O. Tese de Doutorado, FCM-UNICAMP, Campinas-SP, 2004.

⁴³ Vianna, G. O.; *Anais do 7º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia* **1912**, 4, 426.

⁴⁴ Di Christina, G.; Caronia, G.; *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **1915**, 8, 63.

conhecido comercialmente como Solustibosan® (Bayer) ou Pentostam® (Glaxo Wellcome).^{37,45}

Durante a Segunda Guerra Mundial, surgiu na França um medicamento alternativo ao então gluconato de antimônio (V) sódico, o antimoniato de N-metil glucamina, comercializado como Glucantime® (Rhône-Poulenc-Rorer) ou antimoniato de meglumina. Enquanto o Pentostam® é distribuído, até hoje, nos países de língua inglesa, o Glucantime® manufaturado é comercializado nos países de línguas francesa e espanhola.

Um estudo comparativo entre o medicamento original e o genérico correspondente do gluconato de sódio antimônio, realizado no Quênia, revela a viabilidade de comercialização do medicamento a custos menores e, em consequência, a possibilidade do tratamento de maior número de pacientes infectados pela leishmaniose visceral na África.⁴⁶

1.5.3.1 Antimoniato de metilglucamina

No Brasil, o medicamento à base de antimônio, utilizado como primeira escolha na terapêutica da leishmaniose é o antimoniato de metilglucamina **74**. O composto é obtido sinteticamente a partir do ácido antimônico e da N-metilglucamina, sendo a última obtida previamente a partir da aminação redutora da glicose em presença de metilamina. O composto, de fórmula estrutural não definida, é solúvel em água e pouco solúvel em solventes orgânicos.

⁴⁵ Marsden, P. D.; *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **1985**, 18, 187.

⁴⁶ Moore, E.; O'Flaherty, D.; Heuvelmans, H.; Seaman, J.; Veeken, H.; Wit, S.; Davidson, R. N.; *Bulletin of the World Health Organization* **2001**, 79, 388.

O antimoniato de metilglucamina é especialmente eficaz no tratamento de leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral. O medicamento provoca regressão rápida das manifestações clínicas e hematológicas da doença, bem como provoca a esterilização do parasita.

Devido às baixas dosagens e tratamentos descontínuos, começaram a ocorrer falhas na terapia e conseqüente aumento das formas existentes de parasitas.⁴⁷⁻⁴⁹

A Organização Mundial de Saúde preconiza que as doses de antimoniais não devem ultrapassar 20 mg/kg/dia, não se ultrapassando o limite de 850 mg de antimônio⁴⁷, devido à sua elevada toxicidade. mialgias, dores abdominais, alterações hepáticas e distúrbios cardiológicos são efeitos colaterais freqüentemente associados ao uso destas drogas.⁴⁷

Após administração endovenosa ou intramuscular, o antimoniato de metilglucamina é rapidamente absorvido e, praticamente, 90% do antimônio é excretado nas primeiras 48 h pelos rins.⁵⁰ Em conseqüência, faz-se necessária a administração de doses elevadas do fármaco, em regime contínuo, para garantir um elevado teor de antimônio nos tecidos e, assim, obter a eficácia do tratamento. Efeitos colaterais como nefrites, distúrbios gastrintestinais, cardiovasculares e respiratórios têm sido observados. Antimoniais pentavalentes são geralmente 10 vezes menos tóxicos em células de mamíferos, quando comparados aos antimoniais trivalentes (tártaro emético ou tartarato de

⁴⁷ Balaña-Fouce, R.; Reguera, R. M.; Cubría, C.; Ordóñez, D.; *Gen. Pharmacol.* **1998**, 30, 435.

⁴⁸ Sereno, D.; Lemesre, J. L.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 972.

⁴⁹ Berman, J. D.; Wyler, D. J.; *J. Inf. Diseases* **1980**, 142, 83

⁵⁰ Limongi, J. P. Em *Farmacodinâmica*; Corbett, C. E., ed.; Livraria Editora Artes Médicas: São Paulo, 1973, cap. 61.

antimônio e potássio **73**, utilizados primeiramente por Vianna em 1912.⁵¹ Em determinados casos, além de destruir o parasita, o medicamento acaba por levar o paciente ao óbito.⁴⁵

O antimônio ainda pode ser detectado no cabelo do paciente tratado com antimoniais pentavalentes após um ano do término do tratamento.⁵²

Apesar do emprego do antimoniato de metilglucamina no tratamento da leishmaniose por mais de 50 anos, a estrutura e composição do composto, igualmente ao gluconato de antimônio (V) sódico, ainda permanecem indeterminadas.

Os dados mais recentes sobre a tentativa de caracterização do antimoniato de metilglucamina foram reportados por Roberts *et al.*⁵¹ Segundo os autores, a razão molar antimônio: N-metil-D-glucamina é de 1:1,37 e várias espécies complexas entre o antimônio e N-metil-D-glucamina coexistem em solução.

Oligômeros foram observados, sendo a maior massa molar encontrada de 507 uma. Espécies de forma geral (NMG-Sb)n-NMG, onde NMG: N-metil-D-glucamina, foram identificadas. Demicheli *et al.*⁵³ sintetizaram o antimoniato de metilglucamina e sugeriram que o antimônio se liga na metilglucamina através do oxigênio do carbono C-3. No entanto, a eficácia terapêutica destas formas poliméricas ou mesmo do antimônio pentavalente ainda não foi esclarecida. Há indícios que o Sb (III) é substancialmente mais potente do que o Sb (V) contra promastigotas e amastigotas de pelo menos, três

⁵¹ Roberts, W. L.; McMurray, W. J.; Rainey, P. M.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1076.

⁵² Dórea, J. G.; Costa, J. M. L.; Holzbecher, J.; Ryan, D. E.; Marsden, P. D.; *Clin. Chem.* **1987**, *33*, 2081.

⁵³ Demicheli, C.; Figueiredo, T. L.; Carvalho, S.; Sinesterra, R. D.; Lopes, J. C. D.; Frezard, F.; *BioMetals* **1999**, *12*, 63.

espécies de *Leishmania*. Esses resultados reforçam a hipótese de uma conversão metabólica intramacrofágica do Sb (V) em Sb (III) sendo, neste caso, o Sb (III) o elemento tóxico às leishmanias no estado intracelular.⁴⁸ Pouco se compreende ainda sobre o mecanismo de ação desta droga e, sugere-se que o antimônio pentavalente possa ser uma pró-droga, sendo convertido a antimônio trivalente após sua administração⁵¹, e que assim possa interferir no processo de β -oxidação de ácidos graxos e glicólise do parasita, levando à uma depleção dos níveis de ATP intracelular.⁴⁷ Além disso, existe na forma amastigota uma metaloprotease zinco dependente, que poderia ser inativada se o antimônio substituísse o zinco nesta enzima, essencial para o desenvolvimento do parasita.⁵⁴ Recentemente, Miekeley *et al.*⁵⁵ verificaram que, após administração intramuscular de antimoniato de N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose, ocorre conversão *in vivo* do composto orgânico de antimônio para as formas iônicas Sb³⁺ e Sb⁵⁺.

Ainda, foi observado que ocorre a biorredução do Sb⁵⁺ para a sua forma trivalente, corroborando outros estudos que evidenciam que a formação *in vivo* do Sb³⁺ seja responsável tanto pela toxicidade da droga como pela atividade terapêutica da mesma.

⁵⁴ Bangs, J. D.; Ransom, D. A.; Nimick, M.; Christie, G. H.; *Mol. Biochem. Parasitol.* **2001**, *114*, 111.

⁵⁵ Miekeley, N.; Mortari, S. R.; Schubach, A. O.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2002**, *372*, 495.

1.5.4. Outros agentes quimioterápicos utilizados no tratamento da leishmaniose

Além dos antimoniais, outras drogas têm sido empregadas no tratamento das diversas formas da leishmaniose, entre as quais se destacam a pentamidina, anfotericina B, paromomicina e o miltefosina (**Figuras 9 e 10**).

A descoberta da atividade quimioterápica das substâncias do grupo das diamidinas aromáticas, do qual faz parte a pentamidina, foi inteiramente fortuita. A pentamidina, além de ser relativamente eficaz na terapia da leishmaniose, é eficaz no tratamento de casos incipientes de tripanossomíase gambiense ou rodesiana.⁵⁶ A pentamidina é comercializada sob o nome de Lomidina® e encontra-se disponível, nos Estados Unidos, somente no Serviço de Medicamentos para Doenças Parasitárias do Serviço de Saúde Pública. No tratamento da *leishmaniose visceral* (leishmaniose por *L. donovani*, ou Calazar) a pentamidina foi usada com sucesso, em séries de 12 a 15 doses. A segunda série, administrada após intervalo de 1 a 2 semanas, pode ser necessária em áreas onde se sabe que a infecção responde de modo insatisfatório ao tratamento. A substância é particularmente útil em casos que não responderam aos antimoniais ou para pacientes com Calazar que sejam hipersensíveis ao antimônio.

A alta toxicidade desta droga também é fator limitante para o uso. Hipoglicemia, hipotensão, alterações cardiológicas, nefrotoxicidade e, até mesmo, morte repentina foram descritas.⁴⁷

⁵⁶ Doua, F.; Miezán, T. W.; Singaro, J. R. S.; Yapó, F. B.; Baltz, T.; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1996**, 55, 586.

A anfotericina B é um antibiótico antifúngico derivado de uma cepa de *Streptomyces nodosus*, sendo indicada para o tratamento da leishmaniose mucocutânea americana, embora não se considere fármaco de primeira escolha. A anfotericina B pode ser incorporada em lipossomas carregadores sendo absorvida pelo sistema retículo endotelial onde o parasita da *Leishmania* reside, e é assim pouco absorvido pelos rins, o maior órgão alvo para a toxicidade da anfotericina B. Estudos de fase II, em pequena escala, determinaram a dose mínima efetiva e os resultados confirmaram que o Ambisome™ é consideravelmente menos tóxico que a anfotericina B convencional.

O Ambisome™ provou ser eficaz tanto no tratamento da leishmaniose cutânea como mucocutânea, sendo utilizado nos casos onde existe falha com a terapia de antimoniais.⁵⁷ Sua administração mais eficaz dá-se por via endovenosa e como as outras, também possui nefrotoxicidade e pode levar à depleção dos níveis de potássio e magnésio no organismo.⁵⁸

Outro medicamento que se tem mostrado efetivo contra a leishmaniose visceral é a paromomicina (também chamada aminosidina), antibiótico aminoglicosídeo que é ativo contra espécies de *leishmania in vitro* e *in vivo*.

Estudos clínicos, para se testar a eficácia da paromomicina **79** injetável contra a leishmaniose visceral, têm sido realizados na Índia, onde o tratamento antimonial padrão não é muito efetivo e as taxas de mortalidade são altas. Outro medicamento ainda utilizado no arsenal terapêutico é o alopurinol **80**, vantajoso especialmente por sua administração oral e baixa toxicidade, porém há diversos casos relatados em que esta droga não tem sido eficaz no controle da infecção.⁵⁹

⁵⁷ Yardley, V.; Croft, S. L.; *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, 13, 243.

⁵⁸ Rang, H. P.; Dale, M. M. Em *Pharmacology*; 2nd ed., Churchill Livingstone: UK, **1991**.

⁵⁹ Martinez, S.; Marr, J. J.; *New Engl. J. Med.* **1992**, 326, 741.

Atualmente, todos os medicamentos disponíveis para o tratamento da leishmaniose são injetáveis. Verificou-se que o miltefosina **78**, uma droga anti-câncer alquilfosfolipídica, é ativo contra *Leishmania spp*, *in vitro* e *in vivo*, e pode vir a ser o primeiro tratamento oral para a leishmaniose visceral. Resultados de estudos de fase II, na Índia, indicam que quando o miltefosina é oralmente administrado é bem tolerado. Em todas as doses testadas, a droga produziu excelentes resultados de cura parasitológica (contra *Leishmania donovani*). Estudos clínicos de fase III do miltefosina contra leishmaniose visceral estavam sendo planejados.⁶⁰

Apesar dos grandes avanços na identificação de diversas moléculas imunogênicas do parasito e da demonstração da eficácia de uma vacina gênica em modelos experimentais, o desenvolvimento de uma vacina humana segura e eficaz contra a leishmaniose é dificultada pela complexidade antigênica do parasito e variabilidade das respostas imunes na população humana aos lisados totais.⁶¹⁻⁶⁵

Quanto à terapêutica, apesar do grande progresso na compreensão da bioquímica e biologia molecular do parasito, o tratamento de primeira escolha para as várias formas da doença ainda se baseia em injeções intramusculares de antimoniais pentavalentes desenvolvidos há mais de 60 anos. Devido a isso, o objetivo deste trabalho é a sínteses de novas moléculas ativas contra *Leishmania*.

⁶⁰ Fischer, C.; Voss, A.; Engel, J.; *Medical Microbiol. Immunolog.* **2001**, 190, 85.

⁶¹ Moddaber, F.; *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **1995**, 89, 83.

⁶² Hepburn, N. C.; Siddique I.; Howie A. F.; Beckett G. J.; and Hayes P. C.; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1994**, 88, 453.

⁶³ Berman, J.D.; *Clin. Infect. Dis.* **1997**, 24,684.

⁶⁴ Olliaro, P.L. & Bryceson, A.D.M.; *Parasitol. Today* **1993**, 9, 323.

⁶⁵ Loiseau, P.M. and Bories, C.; *Curr. Opinion in Infect. Dis.* 1999, 12, 559.

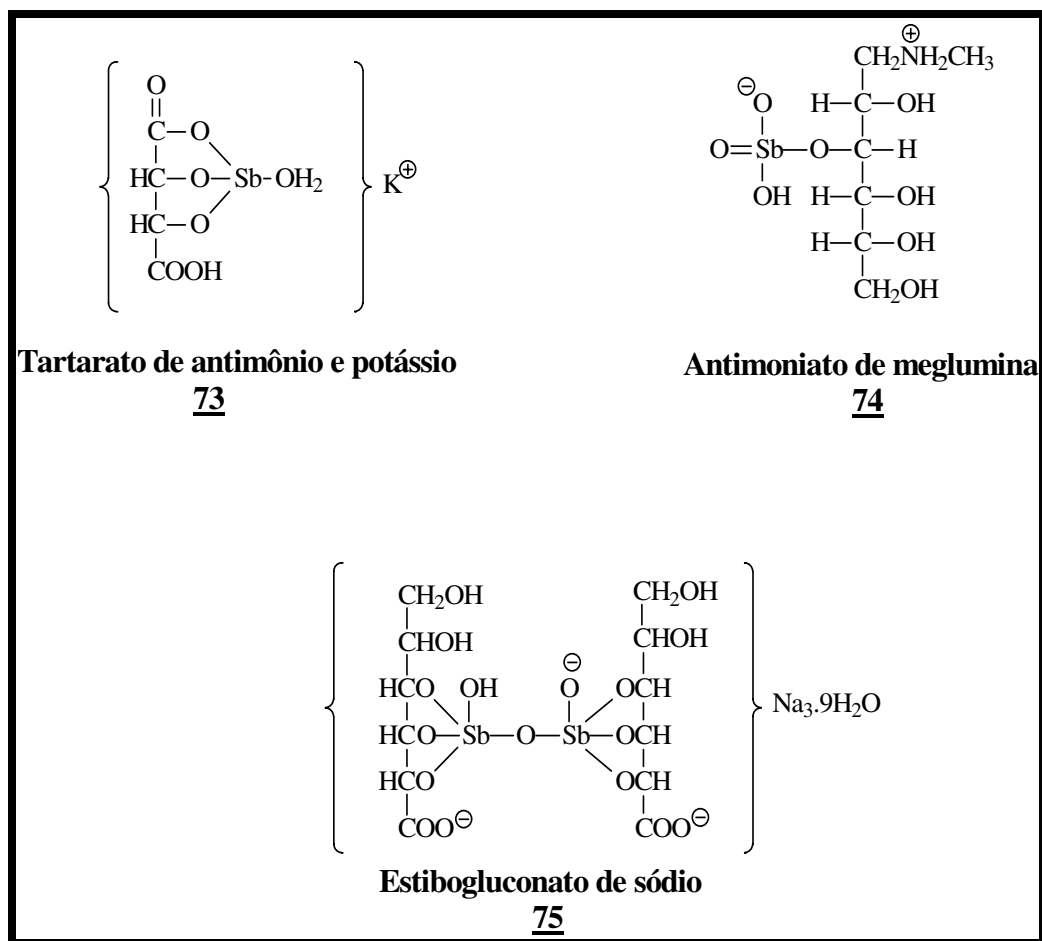
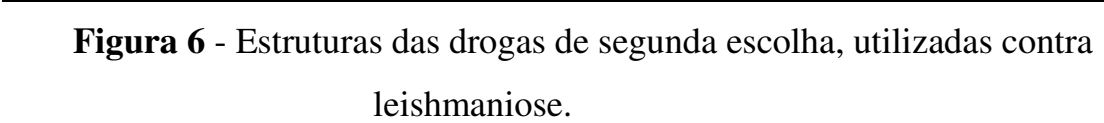


Figura 5 - Estruturas das drogas de primeira escolha, antimoniais trivalentes e pentavalentes contra leishmaniose.



2. Objetivos

Considerando a atividade de derivados de neolignanas sintéticas sulfuradas em ensaios, com *Leishmania donovani* (*in vitro* e *in vivo*),^a este projeto teve os seguintes objetivos:

1. Síntese de análogos sulfurados opticamente ativos via α -bromocetonas quirais com tiofenóis.
2. Síntese de análogos racêmicos de neolignanas oxigenadas e sulfuradas via cetonas e α -bromocetonas intermediárias não quirais, através da reação de condensação com fenóis e tiofenóis.
3. Obtenção de sulfóxidos e sulfonas através da oxidação de análogos sulfurados com ácido m-cloroperbenzóico e ácido peracético respectivamente. Redução com NaBH₄ na obtenção de alcoóis e finalmente acetilação com anidrido acético e piridina na obtenção do acetato derivado.
4. Ensaios biológicos^b *in vitro* das substâncias sintetizadas em amastigotos de *Leishmania amazonensis* e *Leishmania donovani*, para avaliação da influência das mudanças estruturais sobre a atividade biológica.

^a Ensaios realizados na London School of Hygiene and Tropical Medicine – University of London pelos Drs. Ralph Neal e Simon Croft.

^b Ensaios realizados no Instituto Carlos Chagas Filho (UFRJ) pela Profa. Bartira Rossi Bergmann.

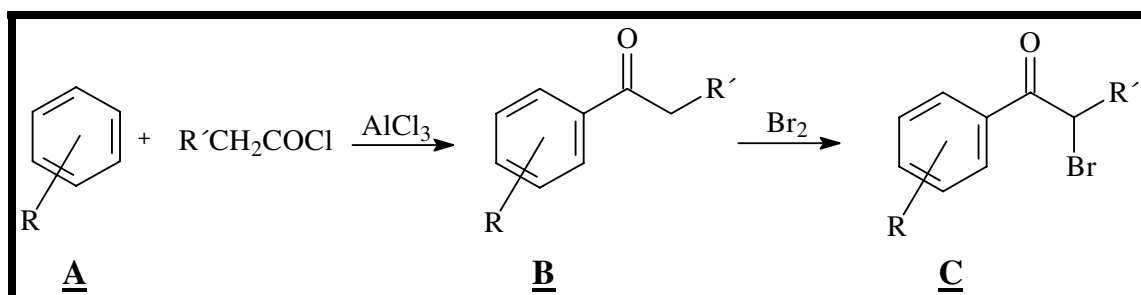
3. Resultados e Discussão

3.1. Síntese de compostos racêmicos

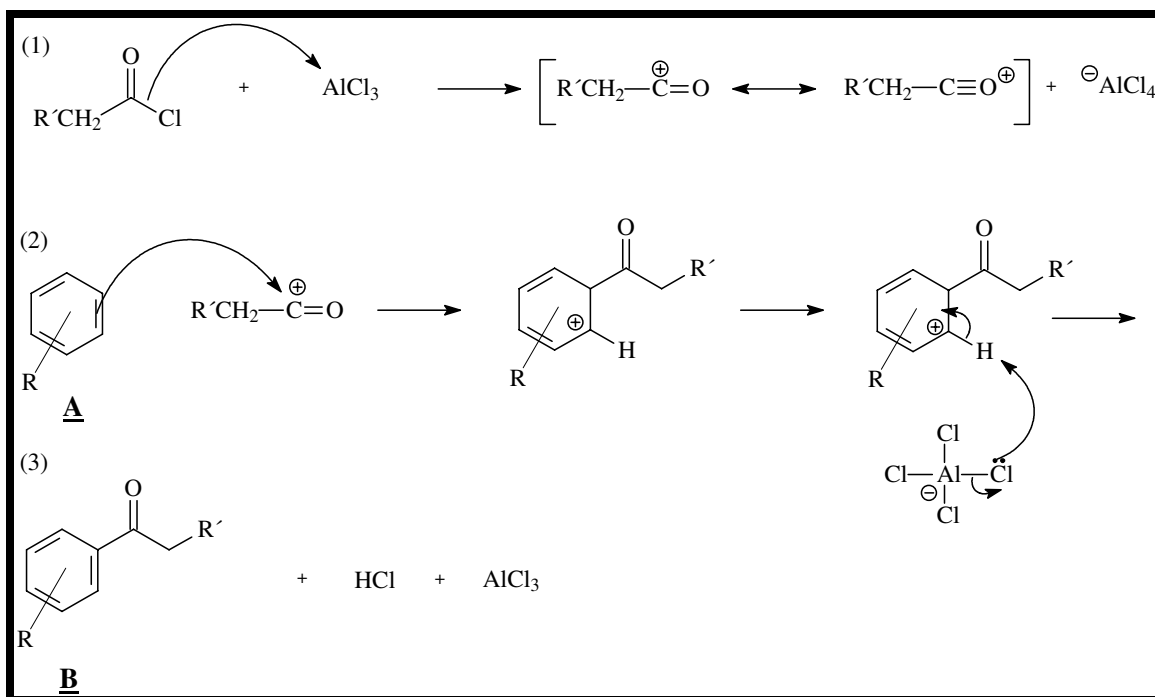
3.1.1. Síntese de intermediários α -bromo cetonas

As α -bromo cetonas C são intermediários chaves para a síntese de neolignanas 8.O.4', neolignanas 8.S.4' e derivados. A obtenção desses intermediários foi realizada através da reação de acilação de Friedel-Crafts, com a subsequente bromação das cetonas aromáticas obtidas.

3.1.1.1. Reação de acilação de Friedel-Crafts



Mecanismo da reação de acilação de Friedel-Crafts (obtenção de **B**):



Através da clássica reação de acilação de Friedel-Crafts, foram obtidos derivados de acetofenona **B** pela reação de um derivado de benzeno **A** com cloreto de acetila e derivados de propiofenona **B** pela reação com cloreto de propionila, utilizando-se AlCl_3 anidro como catalisador. As cetonas aromáticas, compostos **81-83** foram obtidas com rendimentos na ordem de 77-90 %, como óleo ou na forma cristalina (**Tabela 1**).

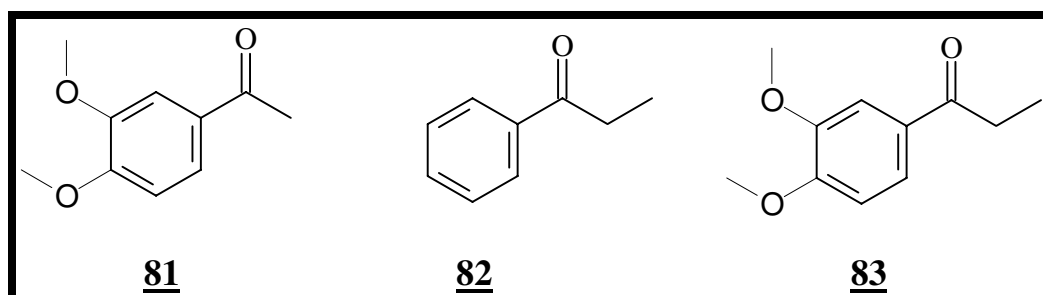


Figura 7 – Cetonas aromáticas intermediárias sintetizadas.

Tabela 1 - Derivados de acetofenona e propiofenona.

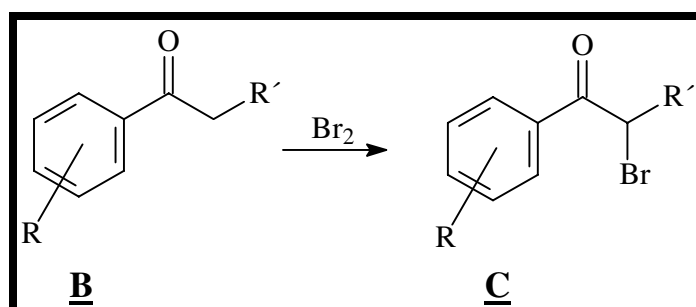
Composto	Derivado de benzeno	Cloreto de acila	Rendimento (%)	ponto de fusão (°C)
<u>81</u>	veratrol	acetila	77	51-53
<u>82</u>	benzeno	propionila	90	óleo
<u>83</u>	veratrol	propionila	86	59-60

A formação do composto **81** foi evidenciada no espectro no I.V., pela banda de absorção característica de estiramento de carbonila de cetona aromática. Os dados de RMN de ^1H de **81** (E-1, pág. 251), **82** (E-4, pág. 254) e **83** (E-6, pág.256), estão de acordo com os produtos esperados. Os dados de EM de **81** (E-3, pág. 253) e **82** (E-5, pág. 255) são compatíveis com as estruturas dos compostos, onde o sinal do íon molecular M^+ 180 (88) no espectro de massas de **81** é compatível com a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ e o sinal do íon molecular M^+ 134 (17) no espectro de massas de **82** é compatível com a fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$.

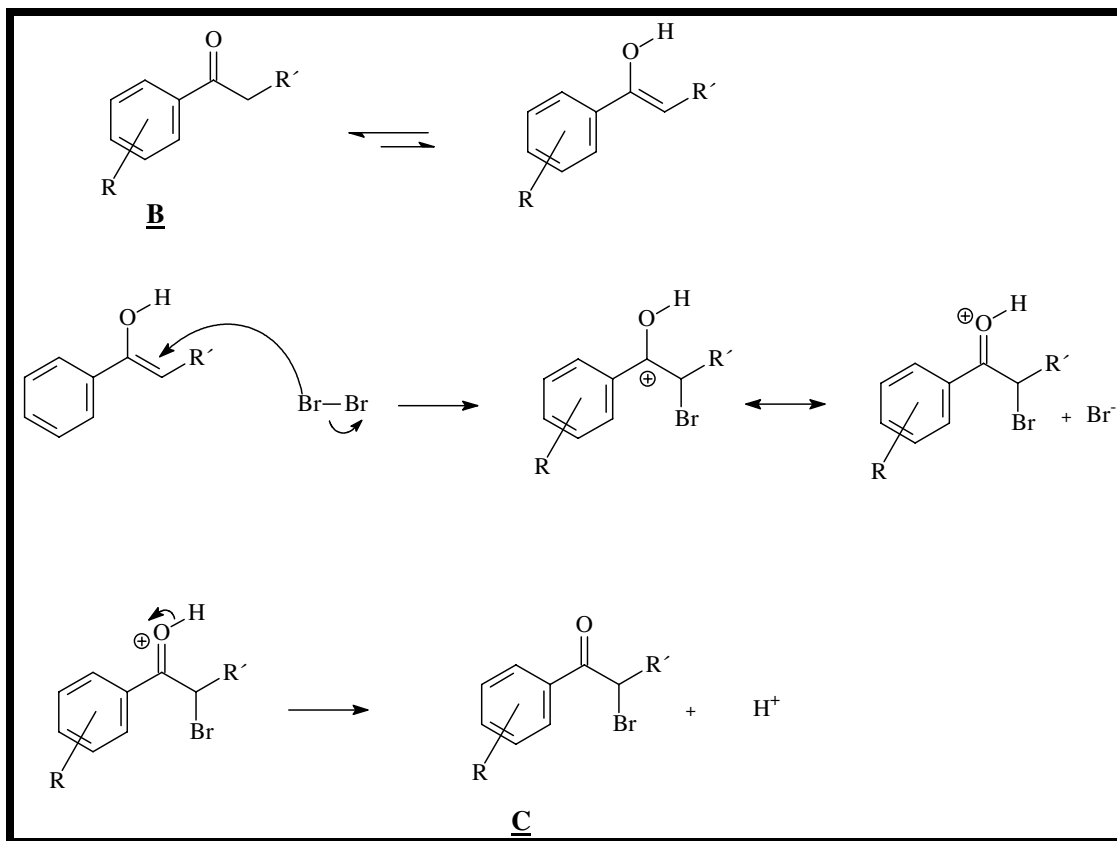
Tabela 2 - Dados espectrais dos compostos **81-83**.

Composto	RMN de ^1H			IV (C=O) cm^{-1}	EM $\text{M}^+(\%)$
	(C=O) CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3		
81	2,51(s)	---	---	1669	180 (88)
82	---	1,22(<i>t</i> , $J=6,6$)	3,00(<i>q</i> , $J=6,6$)	---	134 (17)
83	---	1,23(<i>t</i> , $J=6,6$)	3,71(<i>q</i> , $J=6,6$)	---	---

3.1.1.2. Reação de bromação



Mecanismo da reação de bromação (obtenção de **C**):



O tratamento de cetonas aromáticas tipo **B** (**81-83**) com Br_2 em $CHCl_3$ sob refluxo, forneceu as α -bromo cetonas tipo **C**, (**86-90**) (**Figura 8**), com propriedades lacrimogêneas em 81-92 % de rendimento. Os espectros no I.V. desses compostos mostram bandas de absorção características de estiramento de carbonila de cetona aromática na faixa de $1698-1673\text{ cm}^{-1}$. O espectro de RMN de 1H de **87** (**E-9**, pág. 259) mostra um singlete (2H) em δ 4,60 atribuído aos prótons alifáticos no C-8 e dois dupletos com $J=8,1$ e $J=8,4$ Hz

Resultados e Discussão

característicos de sistemas aromáticos *para*-substituídos, um em δ 6,67 (2H) e o outro em δ 8,03 (2H).

Os dados de RMN de ^1H de **88** (E-12, pág. 262), **89** (E-14, pág. 264) e **90** (E-17, pág. 267), estão compatíveis com as estruturas. Os dados no I.V. de **87** (E-10, pág. 260), **88** (E-13, pág. 263), **89** (E-15, pág. 265) e **90** (E-18, pág. 268) também estão de acordo com as estruturas.

Os dados de EM de **86-87**, **89** e **90** são compatíveis com as estruturas dos compostos. O sinal do íon molecular M^+ 200 (17) no espectro de massas (E-8, pág. 258) de **86** é compatível com a fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}$ e o sinal do íon molecular M^+ 234 (2) no espectro de massas (E-11, pág. 261) de **87** é compatível com a fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrClO}$.

O sinal do íon molecular M^+ 212 (2) no espectro de massas (E-16, pág. 266) de **89** é compatível com a fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ e o sinal do íon molecular M^+ 272 (11) no espectro de massas (E-19, pág. 269) de **90** é compatível com a fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$.

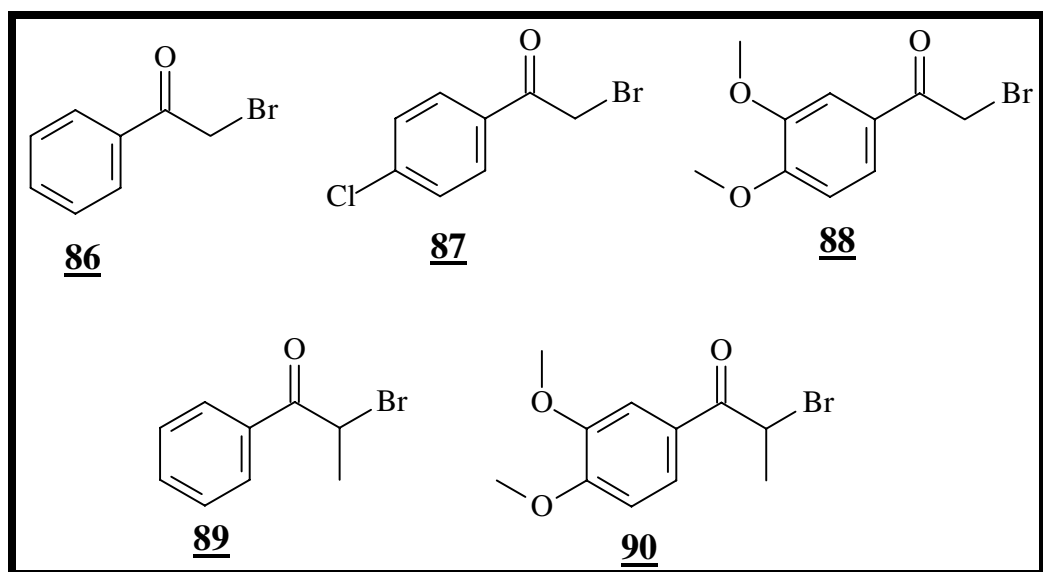


Figura 8 – α -Bromo cetonas intermediárias.

Tabela 3 - Dados espectrais dos compostos **89-93**.

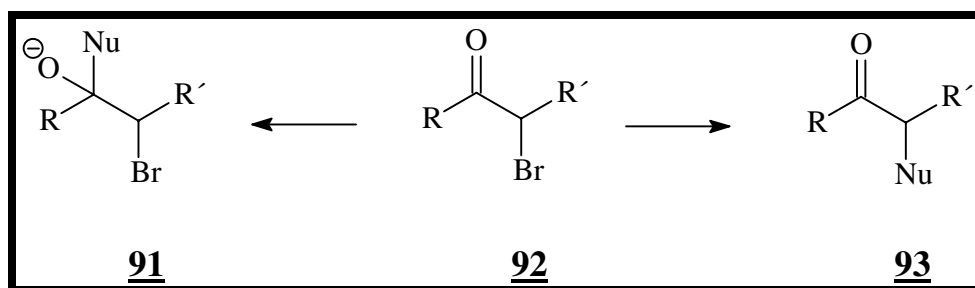
Comp.	RMN de ^1H		IV (C=O) cm^{-1}	EM $\text{M}^+(\%)$	P.F. $^{\circ}\text{C}$	Rend. (%)
	CH_3CHBr	$\text{CH}_3\text{CH-R}$				
86	---	---	1698	200 (17)	óleo	81
87	---	4,60(<i>s</i> , 2H)	1693	234 (2)	97-98	92
88	---	3,94(<i>s</i> , 2H)	1681	---	75-76	90
89	1,91(<i>d</i> , $J=6,6$)	5,30(<i>q</i> , $J=6,6$)	1671	212 (2)	óleo	84
90	1,89(<i>d</i> , $J=6,6$)	5,29(<i>q</i> , $J=6,6$)	1673	272 (11)	82-84	89

R=H, R=CH₃

3.1.2. Reatividade de α -bromo cetonas

Antes de abordar as sínteses de β -cetoéteres (neolignanas cetônicas) e β -cetosulfetos, convém comentar alguns tipos de reações que podem ocorrer com as α -halo cetonas e o mecanismo envolvido nas sínteses dos compostos acima citados.

As α -halo cetonas do tipo **92** reagem com uma variedade de nucleófilos heteroatômicos para produzir compostos do tipo **93** (Esquema 5). Estes produtos são geralmente termodinamicamente mais estáveis que os do tipo **91**, obtidos pelo ataque ao grupo carbonila e para reações com nucleófilos heteroatômicos a passagem de **92** $\rightarrow$ **91** é esperado ser reversível.⁶⁶



Esquema 5 – Reações de α -halo cetonas.

⁶⁶ Katritzky, A.R.; Wrobel, L.; Savage, G.P.; Deyrup-Dreniak M.; *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 133.

Resultados e Discussão

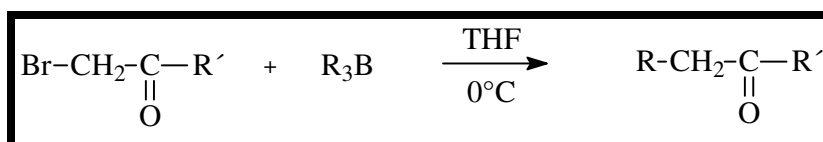
Conversões de **92** → **93**, na qual uma ligação C-C é formada, são também bastante conhecidas para carbonos nucleofílicos estabilizados, tais como ânions dos β-cetoéteres e equivalentes enólicos como as enaminas.⁶⁷

Os carbânions mais reativos como reagente de Grignard⁶⁸ e compostos alquil e aril-lítio, normalmente formam produtos de reação ao grupo carbonila, que é o centro de maior eletrofilicidade cinética.

Organocupratos de lítio não reagem com cetonas e constituem-se em excelente método de alquilação de cetonas.^{69,70}



Triálquilboranos reagem rapidamente com α-bromo cetonas na presença de base para fornecer cetonas alquiladas em elevados rendimentos.⁷¹



⁶⁷ Fritz, H.; Stock, E.; *Tetrahedron* **1970**, 26, 5821.

⁶⁸ Watanabe, S.; Sugu, K.; Fujita, T.; Gomi, T.; *J. Appl. Chem. Biotechnol.* **1973**, 23, 501.

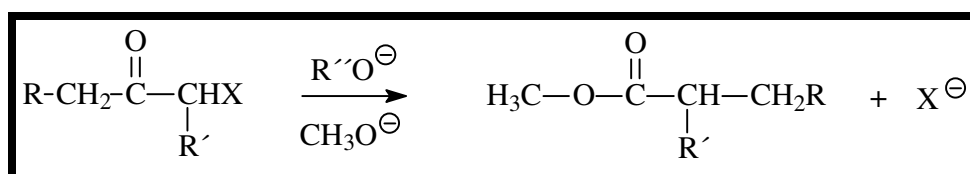
⁶⁹ Cram, D. J.; Wilson, D. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1245.

⁷⁰ Glass, R. S.; Deadorff, D.R.; Henegar, K.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2467.

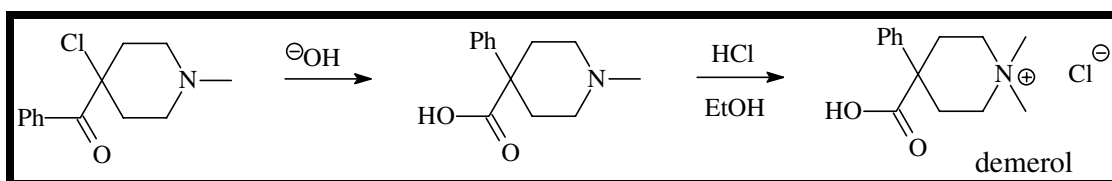
⁷¹ Grewe, R.; *Chem. Ber.* **1938**, 71, 907.

Resultados e Discussão

As α -halo cetonas sofrem rearranjos em presença de bases dando formação de derivados de ácidos carboxílicos. A utilização de íons hidróxidos, alcóxidos ou aminas como base, fornecem o ácido livre (sal), ésteres ou aminas, respectivamente. Esta reação é conhecida como *rearranjo de Favorskii*.⁷²



Na ausência de um H- α à carbonila no carbono não halogenado, as α -halo cetonas rearranjam fornecendo o mesmo tipo de produto. Este rearranjo é chamado de *quasi Favorskii*. A obtenção do demerol,⁷³ exemplifica esta reação:



⁷² Akhrem, A. A.; Ustynyuk, T. K.; Titov, Y. A.; *Russ. Chem. Rev.* **1970**, 39, 732.

⁷³ Smissman, E. E.; Hite, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1201.

Resultados e Discussão

A reação de uma α -bromo cetona **92**, esquema, com nucleófilos para obtenção de compostos do tipo **93**, é postulada ocorrer via mecanismo S_N-2 .⁷⁴

Neste tipo de reação as propriedades elétron atraentes da carbonila desestabilizam fortemente a formação do íon carbônio intermediário e o mecanismo S_N-1 praticamente não ocorre.⁷⁴

A **tabela 4** mostra a velocidade relativa das reações de alguns haletos através de um mecanismo S_N-2 .⁷³ A maior velocidade de reação da α -halo cetona em comparação com a de um haleto primário, pode ser em parte atribuída a efeitos estéricos, visto que um grupo carbonila é menos volumoso que um grupo metileno, porém parece que a estabilização das interações eletrônicas é um argumento mais consistente.

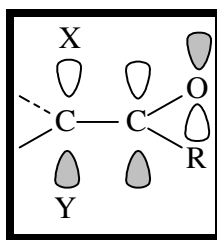
Tabela 4 - Efeitos de α -halo substituintes em reações S_N-2 .⁷⁴

X-CH ₂ Cl	+ I ⁻	→	X-CH ₂ I	+ Cl ⁻
X	veloc. relativa		X	veloc. relativa
CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1		Ph(O=C-)	3,2x10 ⁴
PhSO ₂ -	0,25		N=C-	3,0x10 ³
CH ₃ (O=C-)	3,5x10 ⁴		C ₂ H ₅ O(O=C-)	1,7x10 ³

⁷⁴ Carey F. A.; Sundberg, R. J.; "Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms", Third Edition, Plenum Press, New York and London, **1990**, pág 296.

Resultados e Discussão

O grupo carbonila adjacente ao haleto, pode baixar a energia do orbital tipo- π no estado de transição S_N2 , pela interação com o orbital vazio π^* do grupo carbonila.⁷⁴



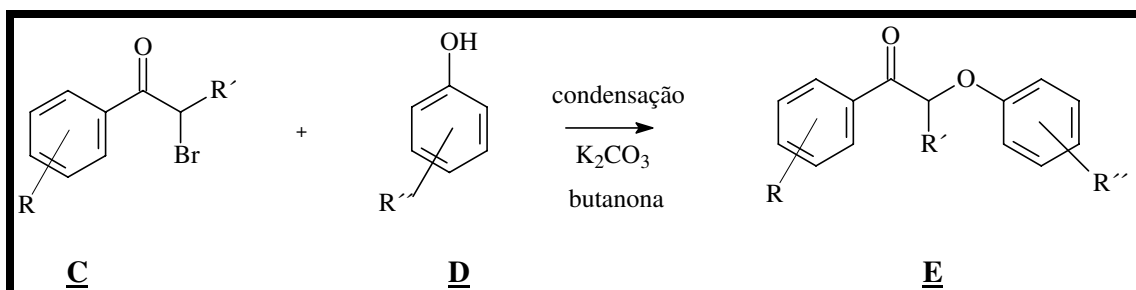
Nem todos os grupos eletroatraentes exibem esse tipo de comportamento, por exemplo, o sulfonil cujos orbitais não conjugam com o orbital π do estado de transição, retarda a velocidade de reação de substituição S_N2 em um carbono adjacente.

As reações das α -bromo cetonas para a formação dos β -cetoéteres e dos β -cetossulfetos que serão discutidas seguem este mecanismo.

3.1.3. Obtenção de neolignanas 8.O.4' cetônicas e derivados (β -cetoéteres)

Além das diferentes propriedades biológicas apresentadas (vide parte biológica, seção **1.4.1.**), as neolignanas cetônicas β -cetoéteres, são importantes intermediários na síntese de compostos modelo de ligninas⁷⁵⁻⁷⁷ e excelentes modelos de reações estereosseletivas^{75,76,78} a partir das quais as neolignanas 8.O.4' alcoólicas foram obtidas (seção **3.1.5**).

As neolignanas cetônicas tipo **E**, foram sintetizadas (**Esquema 6**), através da condensação da α -bromo cetona **C** com um derivado de fenol **D**.



Esquema 6 – Reação de obtenção de neolignanas cetônicas.

⁷⁵ Brunow, G.; Koskinen, L.; Urpilainen, P.; *Acta. Chem. Scand.* **1881**, 53.

⁷⁶ Samuels, W. D.; Nelson, D. A.; Hallen R. T.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3091.

⁷⁷ Stomberg, R.; Hauteville, M.; Lundquist, K.; *Acta. Chem. Scand.* **1888**, B42, 697.

⁷⁸ Santos, L. S.; Barata, L. E. S.; *Anais do 3º Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **1984**, Manaus-AM.

Resultados e Discussão

O método de reação envolveu a condensação da α -bromo cetona **C** com os derivados de fenol **D** em butanona anidra sob refluxo, utilizando K_2CO_3 anidro como base, sendo o íon fenóxido gerado *in situ*.

No modelo de Forrest e col,³⁰ foram empregadas pequenas modificações no procedimento e teve o objetivo de aumentar o rendimento da reação. Assim o tempo de reação foi reduzido de 20 horas para 8-6 horas. No procedimento original a α -bromo cetona é utilizada em excesso e neste procedimento foram utilizados 1,5 % de excesso do fenol proporcionando o aumento de rendimento. O procedimento de isolamento também foi modificado, diminuindo a butanona em 1/3 de seu volume inicial antes da manipulação, visto que, este solvente é ligeiramente solúvel em água, dificultando o isolamento do produto. Com estas modificações, foi observado o aumento de rendimento de 56 % (procedimento original) para a faixa de 75-87 %.³⁰

3.1.4. Identificação de β -cetoéteres

Foram sintetizados os cinco compostos **94-98**, sendo o composto **98**²³ escolhido aqui para exemplificação de análise de β -cetoéteres, por ser um análogo cetônico da virolina,^{22,23} e devido possuir uma maior complexidade do espectro de RMN de ¹H em relação aos outros quatro compostos.

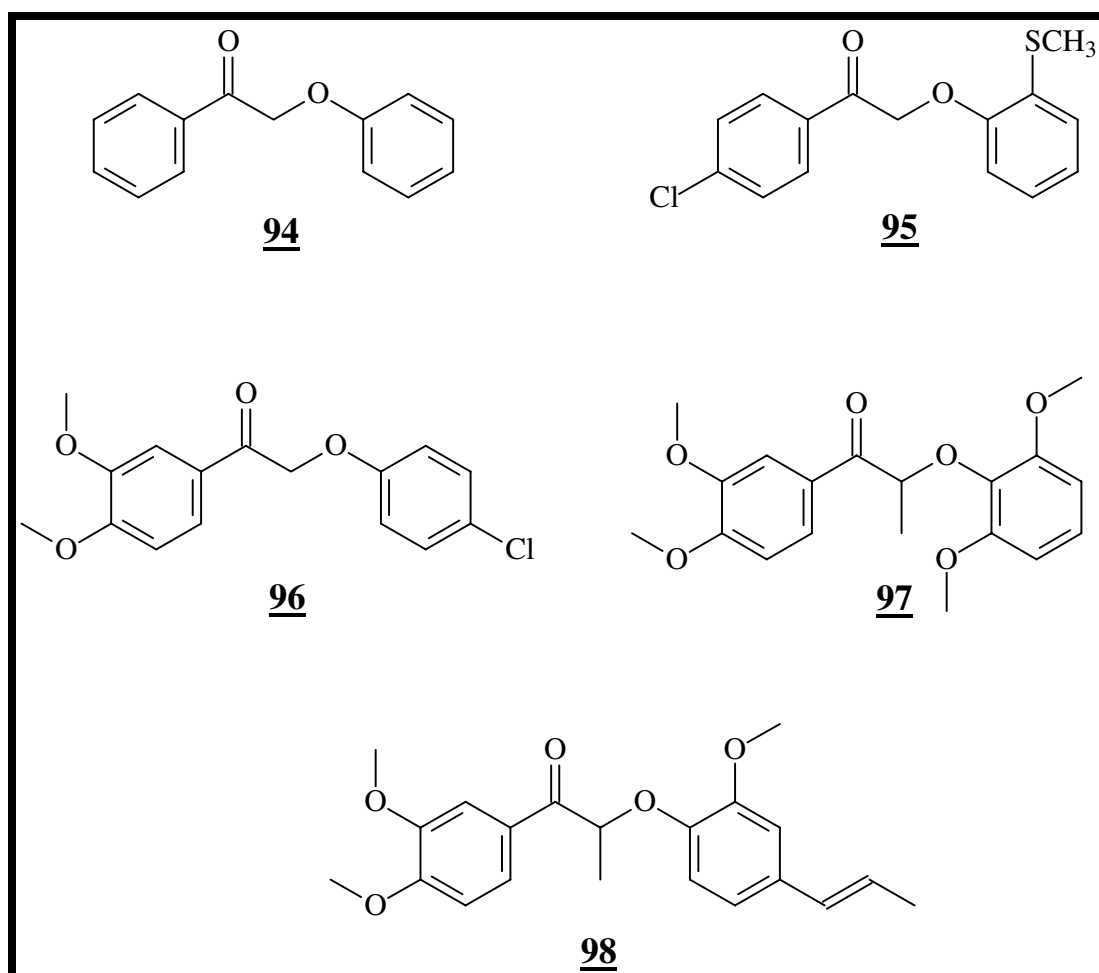


Figura 9 - β -cetoéteres sintetizados.

Resultados e Discussão

Os demais compostos seguem a mesma sistemática e seus dados espectrais estão listados na parte experimental. Na **tabela 12** encontram-se listados os principais dados desses compostos.

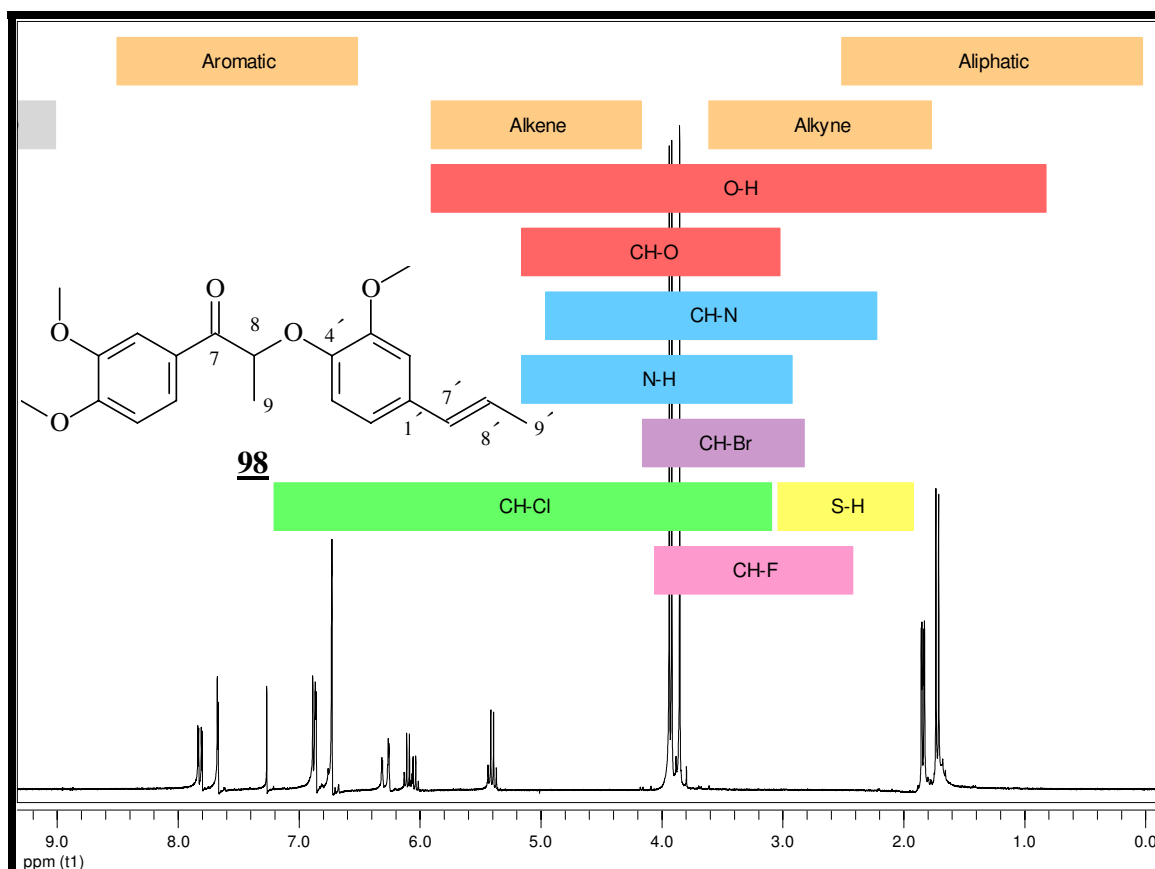


Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H do composto **98** (500 MHz, CDCl_3).

O espectro no I.V. (**E-45**, pág. 295) de **98** apresenta banda de absorção a 1683 cm^{-1} , característica de cetona aromática. O espectro de RMN de ^1H (**Figura 10**), mostra um duplete ($J=6,8\text{ Hz}$, 3H) em $\delta\ 1,72$ referente à metila do C- 9, o duplo duplete ($J=6,8\text{ Hz}$ e $J=1,5\text{ Hz}$, 3H) em $\delta\ 1,84$ é referente á metila do C-9' sobre a ligação dupla, os singletos em $\delta\ 3,86$; $\delta\ 3,92$ e $\delta\ 3,94$

são referentes às três metoxilas aromáticas, o quarteto ($J=6,8$ Hz, 1H) em δ 5,41 devido ao próton do C-8, o duplo quarteto ($J=15,6$ Hz e $J=1,5$ Hz, 1H) em δ 6,08 referente ao próton olefínico do carbono 8', cuja constante de acoplamento

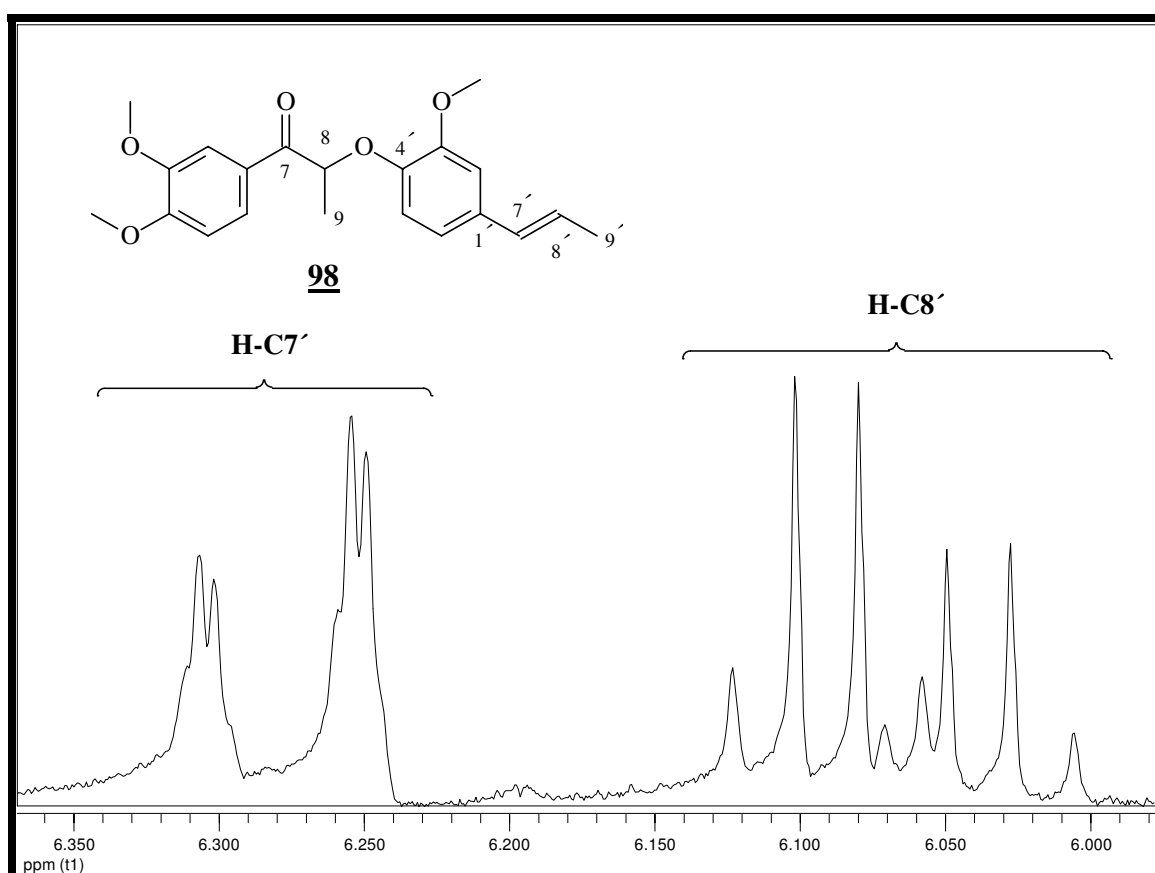


Figura 11– Expansão do espectro de RMN de ^1H referentes aos prótons olefínicos do C-7' e C-8' do composto **98** (500 MHz, CDCl_3).

Resultados e Discussão

caracteriza sistema olefínico *trans*, o duplo duplete ($J=15,6$ Hz e $J=1,5$ Hz, 3H) em δ 6,19 é devido ao próton olefínico do C-7', cuja constante de acoplamento também caracteriza sistema olefínico *trans* (**Figura 11**), os multipletos (6H) em δ 6,75-7,67 referentes aos prótons aromáticos.

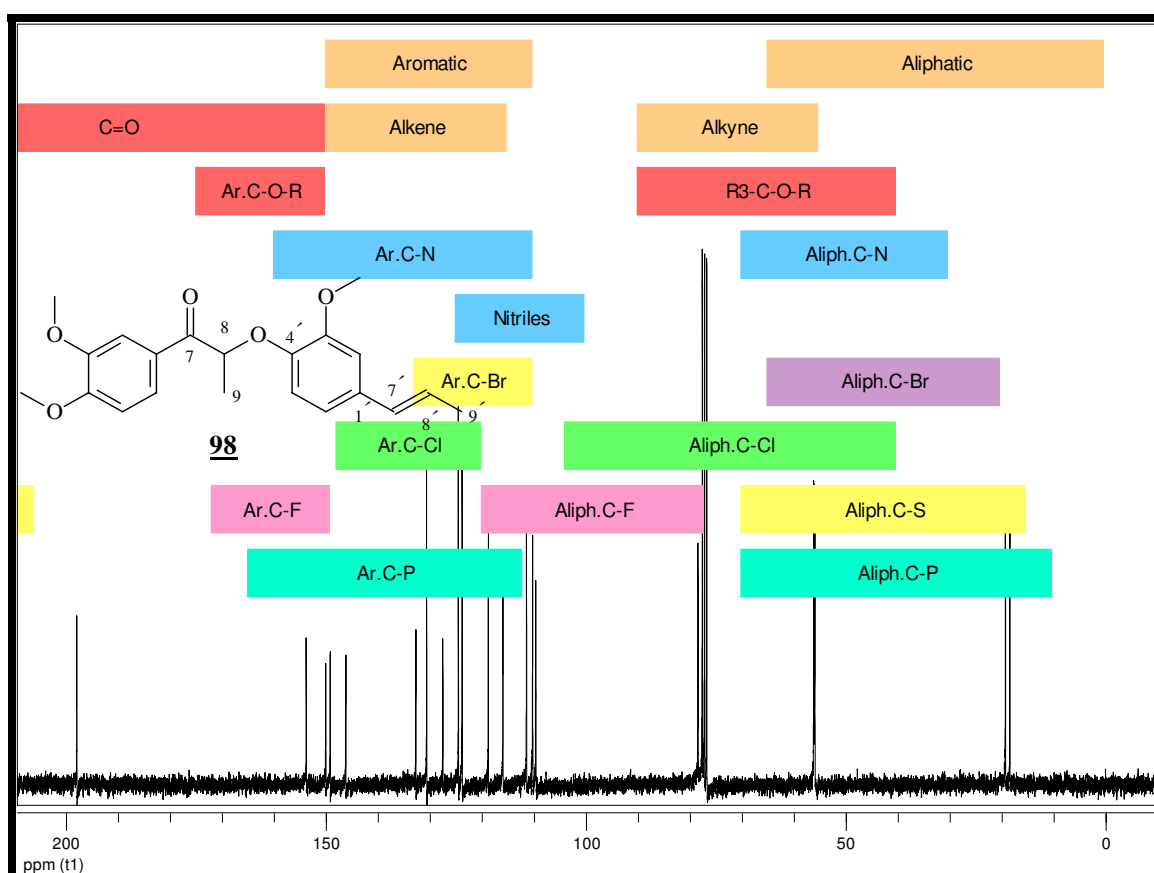


Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **98** (125 MHz, CDCl_3).

Resultados e Discussão

Tabela 5 - Dados de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **98**.

Posição	^1H	^{13}C
1	---	127,4
2	6,75 –7,67	111,3
3	---	149,9
4	---	153,7
5	6,75 –7,67	110,1
6	6,75 –7,67	123,7
7	---	197,9
8	5,41 (<i>q</i> , $J=6,8$ Hz; 1H)	78,3
9	1,72 (<i>d</i> , $J=6,8$ Hz; 3H)	19,0
1'	---	132,6
2'	6,75 –7,67	109,5
3'	---	149,1
4'	---	146,1
5'	6,75 –7,67	115,8
6'	6,75 –7,67	118,6
7'	6,19 (<i>dd</i> , $J=15,6$ Hz e $J=6,8$ Hz; 1H)	130,5
8'	6,08 (<i>dq</i> , $J=15,6$ Hz e $J=1,5$ Hz; 1H)	124,4
9'	1,84 (<i>dd</i> , $J=6,8$ Hz e $J=1,5$ Hz; 3H)	18,2
OMe	3,86	56,0
OMe	3,92	55,8

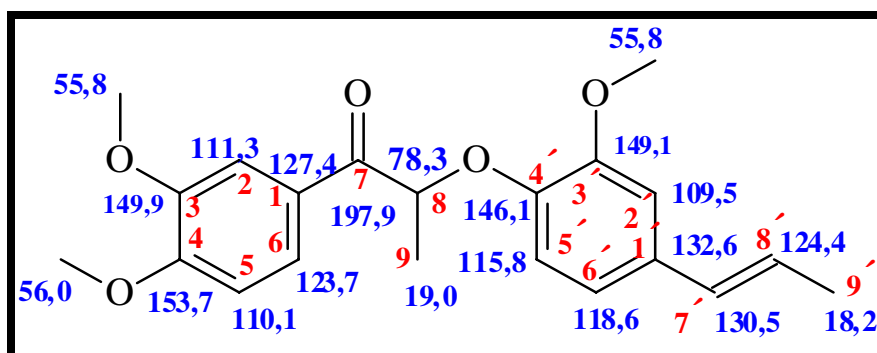
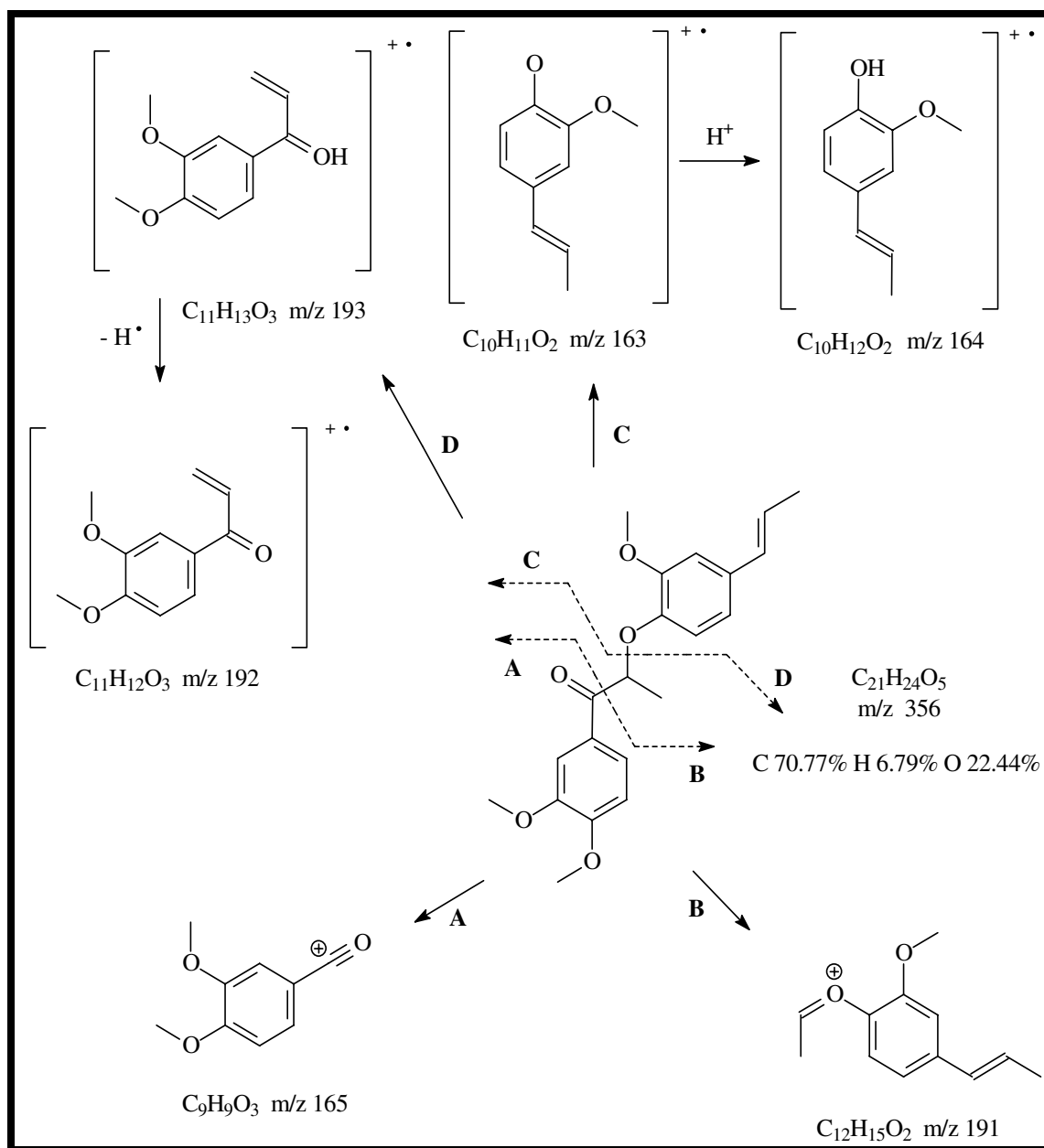


Figura 13 - Neolignana **98** e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C .

No espectro de RMN de ^{13}C , observam-se dois sinais referentes aos grupos OMe: δ 56,0 e δ 55,8. Os dois sinais em δ 130,5 e δ 124,4 são atribuídos aos carbonos olefínicos C-7' e C-8'; os sinais das metilas Me-9 e Me-9' aparecem em δ 19,0 e δ 18,2 respectivamente e o sinal do carbono C-7 em δ 197,9 referente ao deslocamento característico de carbonila e finalmente o sinal em δ 78,3 referente ao C-8 (**Figuras 12 e 13**).

O íon molecular $[\text{M}]^+$ 356 (54) está de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5$ para o composto **98** e a fragmentação dos íons principais está ilustrada no **esquema 7**. Os outros quatro β -cetoéteres (**94-97**) seguem o mesmo padrão de fragmentação. Os espectros de gCOSY (**E-43**, pág. 293) e HSQC (**E-44**, pág. 294) ajudaram a confirmar a sua estrutura química.



Esquema 7 - Proposta de fragmentação do composto **98** no EM.

Resultados e Discussão

Na **tabela 6**, estão listados os principais fragmentos no EM dos β -cetoéteres. As estruturas destes compostos encontram-se na **tabela 8**.

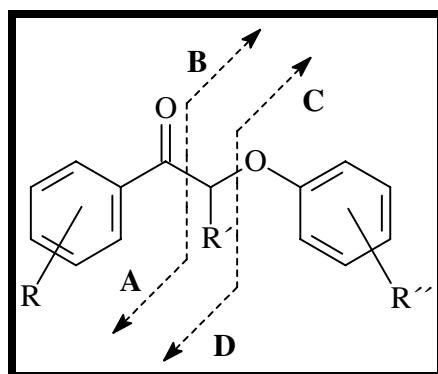


Tabela 6 - Fragmentação de β -cetoéteres no EM.

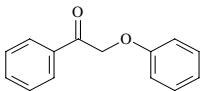
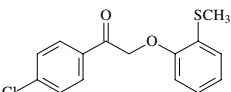
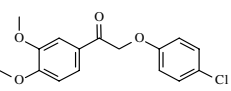
Composto	$[M]^+$	A	B	C	D
<u>94</u>	212 (25)	105 (100)	107 (4)	---	---
<u>95</u>	292 (82)	139 (100)	153 (85)	---	---
<u>96</u>	306 (10)	165 (100)	---	---	---
<u>97</u>	346 (44)	165 (100)	181 (58)	153 (20)	193 (4)
<u>98</u>	356 (54)	165 (100)	---	163 (15)	191 (26)

Tabela 7 – Lista de espectros dos β -cetoéteres. **Anexo**(página).

Comp.	RMN de ^1H	RMN de ^{13}C	DEPT	gCOSY	HSQC	IV	EM
<u>94</u>	20(270)	21(271)	22(272)	23(273)	---	24(274)	25(275)
<u>95</u>	26(276)	27(277)	28(278)	---	---	29(279)	30(280)
<u>96</u>	31(281)	32(282)	---	33(283)	---	34(284)	35(285)
<u>97</u>	36(286)	37(287)	---	38(288)	---	39(289)	40(290)
<u>98</u>	41(291)	42(292)	---	43(293)	44(294)	45(295)	46(296)

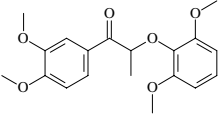
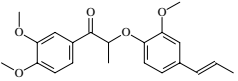
Resultados e Discussão

Tabela 8 – Derivados de neolignanas do tipo 8.O.4'.

Composto	RMN de ^1H (ppm)		RMN de ^{13}C (ppm)		IV (C=O) cm^{-1}	EM M^+ (%)
	H-C8	Me-C8	C-8	C-9		
 <u>94</u>	5,25(s, 2H)	---	70,7	---	1706	212 (25)
 <u>95</u>	5,25(s, 2H)	---	71,7	---	1698	292 (82)
 <u>96</u>	3,92 (s, 3H)	---	70,8	---	1686	306 (10)

Resultados e Discussão

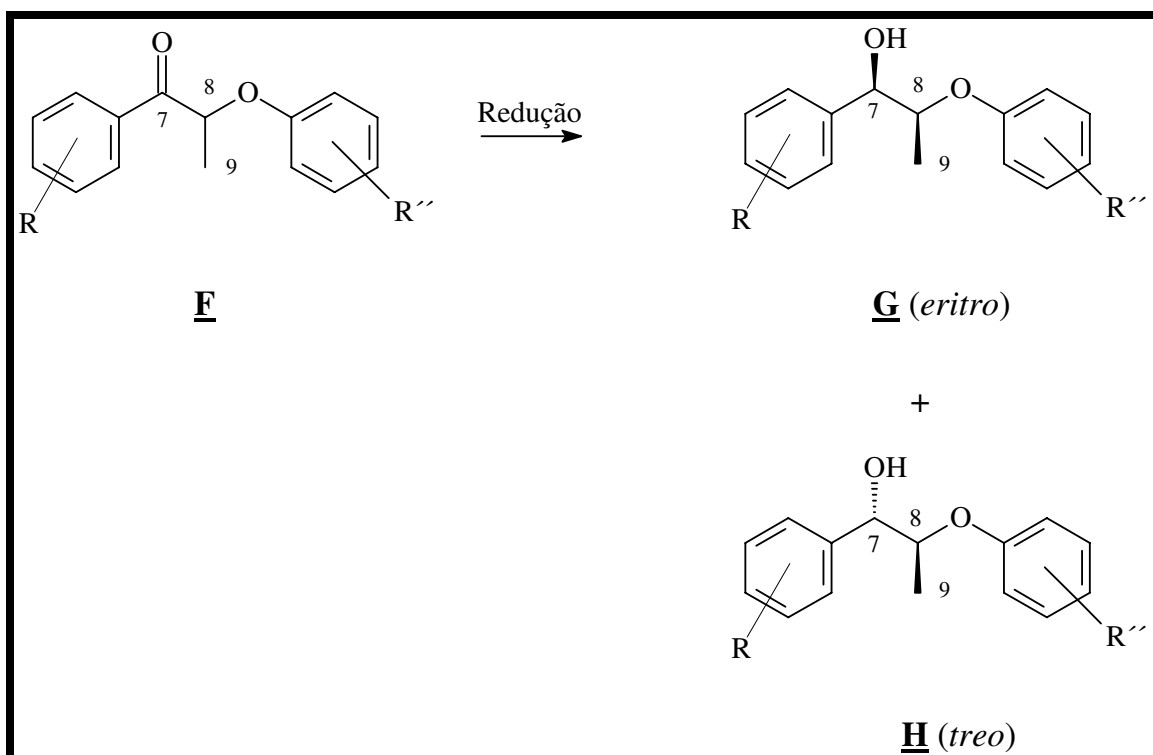
Tabela 8 (cont.) - Derivados de neolignanas do tipo 8.O.4'.

Composto	RMN de ^1H (ppm)		RMN de ^{13}C (ppm)		IV (C=O) cm^{-1}	EM M^+ (%)
	H-C8	Me-C8	C-8	C-9		
 <u>97</u>	5,60 (<i>q</i> , $J=6,8$ Hz; 1H)	1,87 (<i>d</i> , $J=6,8$ Hz; 3H)	80,8	18,2	1673	346 (44)
 <u>98</u>	5,41 (<i>q</i> , $J=6,8$ Hz; 1H)	1,72 (<i>d</i> , $J=6,8$ Hz; 3H)	78,3	19,0	1683	356 (54)

3.1.5. Obtenção de neolignanas alcoólicas 8.O.4' e derivados (β -hidroxiéteres).

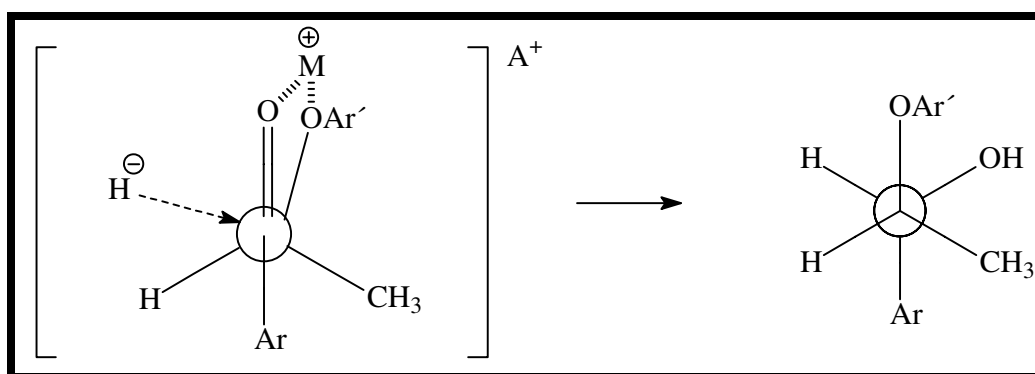
3.1.5.1. Via reduções estereosseletivas

Uma reação é chamada estereosseletiva quando um dos diversos estereoisômeros é formado exclusiva ou predominantemente. A redução de β -cetoéteres **F** pode levar a dois diastereoisômeros eritro e/ou treo (**Esquema 8**).



Esquema 8 – Reação de redução de β -cetoéteres.

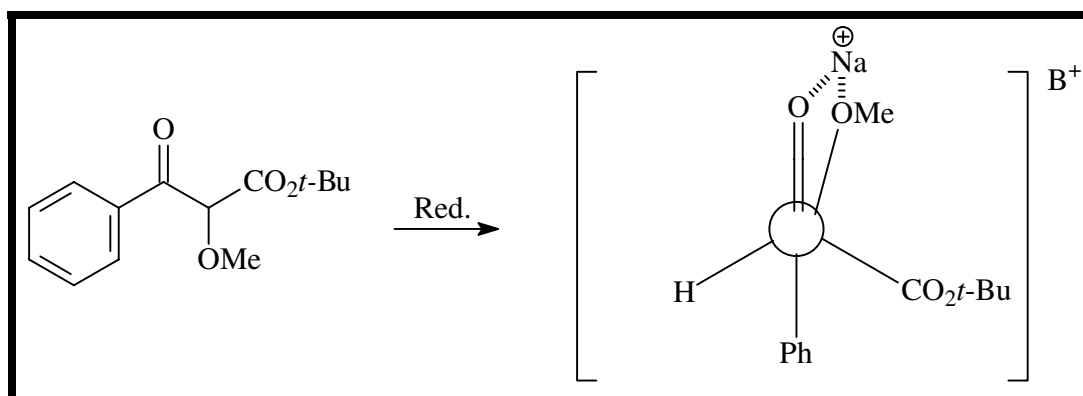
Reduções de cetonas que apresentam um grupo polar na posição α à carbonila leva predominantemente ao isômero *eritro*,^{30,79,80} que podem ser mecanisticamente explicados pelo modelo rígido do anel de cinco membros, estado de transição A^+ , proposto por Cram e Wilson.⁶⁹ A transferência se faz pelo lado menos impedido da molécula.



Glass e col.,⁷⁰ reduziram diversos α -alcoxi- β -cetoésteres com NaBH_4 e 2-propanol e sempre obtiveram o isômero *eritro* em maior proporção. Para explicar a estereosseletividade da redução com NaBH_4 , Glass e col.,⁷⁰ admitiram que o cátion Na^+ “quelava” efetivamente ambos os átomos de oxigênio do grupo alcoxi e cetona dos α -alcoxi- β -cetoésteres, formando um complexo cíclico penta coordenado B^+ , de acordo com o modelo rígido proposto por Cram e Wilson.⁶⁹

⁷⁹ Wallis, A. F. A.; *Aust. J. Chem.* **1973**, 26, 585.

⁸⁰ Koga, K.; Yamada, S.; *Chem. And Pharm.Bull. Japan* **1972**, 20, 526.



Samuels e col.⁷⁶ durante suas investigações sobre os detalhes mecanísticos da decomposição térmica de matéria ligno-celulósica, reduziram os β -cetoésteres **100-103** com LiAlH_4 , NaBH_4 e $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ e observaram a influência de grupos substituintes na diastereoseletividade da redução desses compostos. O isômero *eritro* foi majoritário com exceção do composto, onde a proporção de isômeros *eritro*: *treo* foi 1: 99, respectivamente, para todos os redutores empregados.

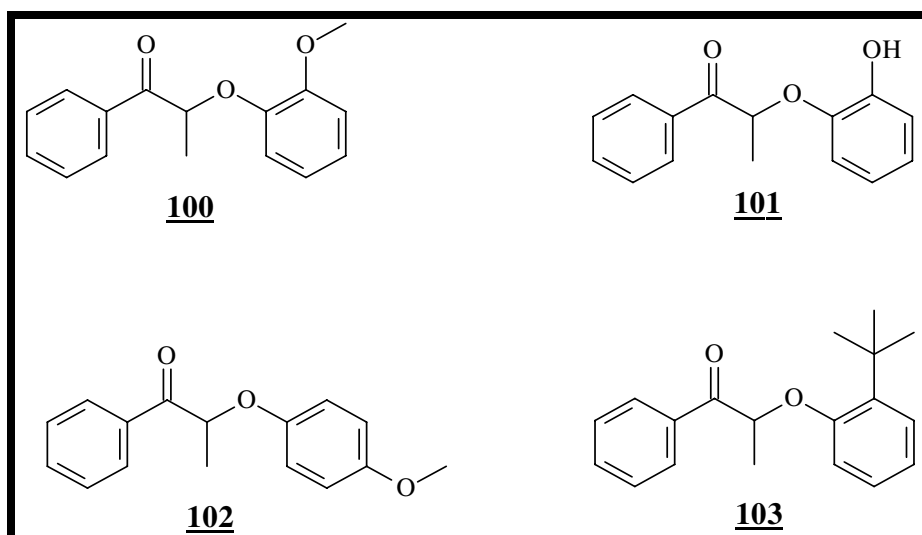
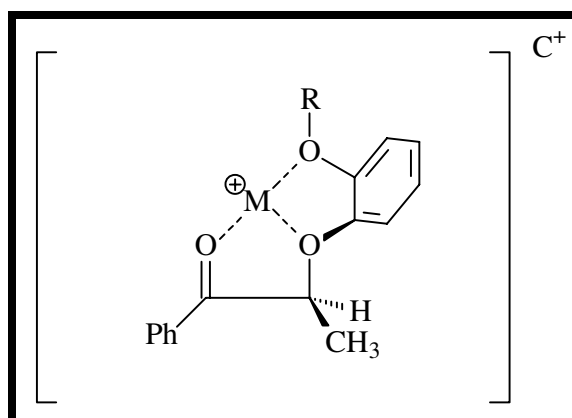


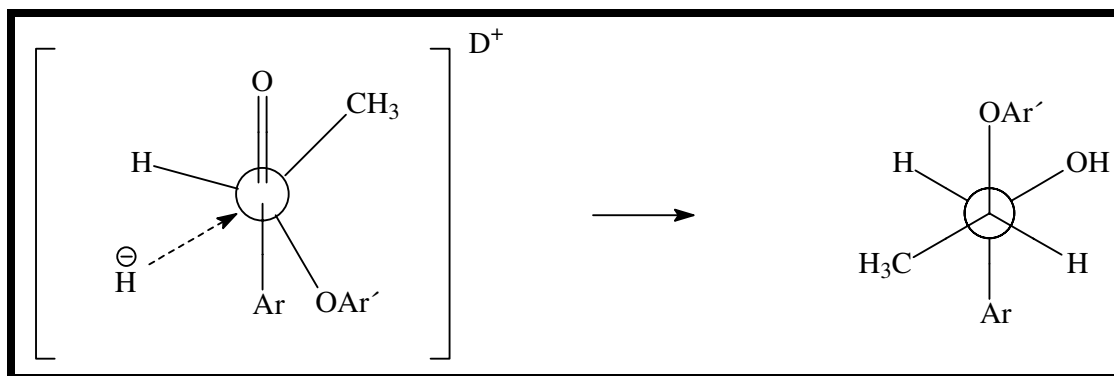
Figura 14 – Exemplos de β -cetoésteres.

A proporção do isômero *eritro* na redução dos β -cetoéteres decresceu na seguinte ordem **101** > **100** > **102** > **103**, independente do redutor. Para explicar os resultados, Samuels e col.⁷⁶ observaram que o modelo rígido do anel de cinco membros A^+ propostos por Cram e Wilson⁶⁹, descrevia adequadamente a diastereoseletividade da redução de compostos como **100** e **101** que apresentam substituintes metoxi e hidroxí na posição *orto* do anel aromático B. Descrevia razoavelmente a redução de compostos como o **102** que não apresenta substituintes na posição *orto*, porém não explicava a diastereoseletividade observada na redução do composto **103**. De alguma forma, os grupos metoxi e hidroxí deveriam estar contribuindo para uma maior estabilidade do estado de transição, portanto o modelo A^+ necessitava de alguma modificação. Assim esses autores através da observação de modelos moleculares, propuseram a formação, no estado de transição, de um intermediário bicíclico como C^+ , para explicar a maior diastereoseletividade observada para os compostos **100** e **101** (Figura 14).

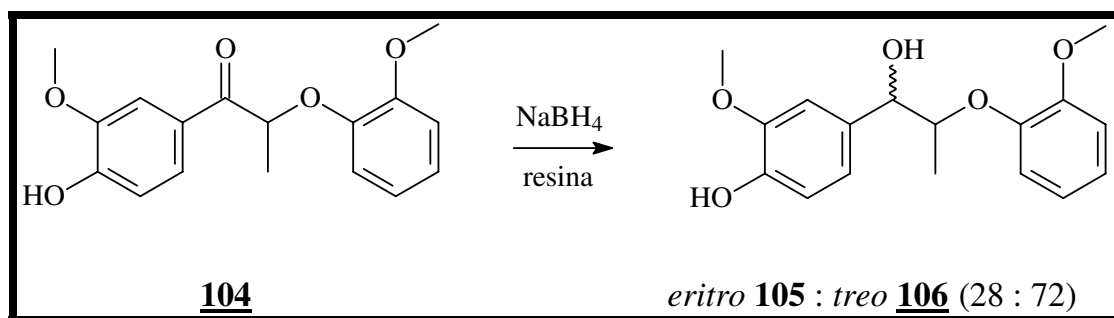


Cetonas que não apresentam grupos metoxi ou hidroxí na posição *orto* do anel B, como **102**, tem a diastereoseletividade reduzida com respeito ao isômero *eritro* e o estado de transição postulado é o A⁺.

A predominância do isômero *treo* na redução de **103**, pode ser atribuída ao impedimento estérico provocado pelo grupo terc-butíla do anel B, que impede a formação do modelo cíclico, de acordo com o estado de transição A⁺ e a molécula adota o estado de transição aberto D⁺, proposto por Cram e Wilson.⁶⁹



Brunow e col.⁷⁵ em seus estudos sobre a síntese de compostos modelos de ligninas, reduziram o β-cetoéter **104** com NaBH₄ em etanol e obtiveram uma mistura de diastereoisômeros *eritro* **105** : *treo* **106** (89 : 11). Na tentativa de obter o isômero *treo* majoritário, estes autores utilizaram NaBH₄ em uma resina de troca iônica de um sal de amônio quaternário, obtiveram uma mistura de alcoóis com razoável estereosseletividade *eritro* **105** : *treo* **106** (28 : 72) (**Esquema 9**).



Esquema 9 – Redução estereosseletiva de β -cetoéter.

As estruturas do tipo 8.O.4', constituem os principais tipos de elementos estruturais em ligninas.^{78,81} Dímeros do tipo 8.O.4', derivados de alil e propenil fenóis são comumente conhecidos como neolignanas², que podem ser encontrados como alcoóis e cetonas, entre outros.

Neolignanas alcoólicas do tipo 8.O.4' ocorrem na natureza como alcoóis de configuração relativa *erythro* ou *threo* e como foi abordado, as reduções de β -cetoéteres (neolignanas cetônicas), geram predominantemente o isômero *erythro*.

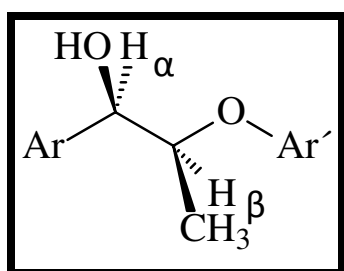
3.1.6. Identificação de neolignanas alcoólicas (β -hidroxiéteres)

A determinação da configuração relativa dos alcoóis *erythro* e *threo* foi baseada na análise dos espectros de RMN de ^1H , através das constantes de acoplamento entre os prótons do C-7 e do C-8, segundos os argumentos de Wallis.⁷⁹

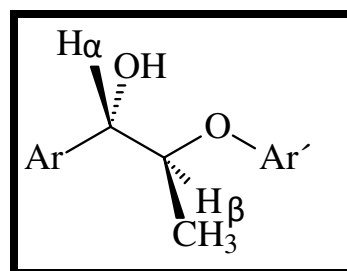
⁸¹ Karlsson, O.; Lundquist, K.; Meuller, S.; Westlid, K.; *Acta Chem. Scand. Ser.* **1988**, B42, 48.

Resultados e Discussão

A conformação mais provável de neolignanas alcoólicas 8.O.4' pode ser deduzida^{57,69} a partir de seu espectros de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .



eritro



treo

Experimentos na região do I.V. com neolignanas alcoólicas 8.O.4', mostraram que a absorção da hidroxila independe da variação da concentração desses compostos, indicando claramente a existência de ligações hidrogênio intramolecular entre a hidroxila benzílica e o grupo ariloxi.^{79,82}

Das possíveis projeções alternadas de Newman dos isômeros *eritro* (I-L) e *treo* (M-O), **figura 15**, os rotâmeros A e F apresentam suas hidroxilas e grupos ariloxi numa relação antiperiplanar, que impede a formação de ligação de hidrogênio intramolecular, portanto estes rotâmeros não devem contribuir significativamente para a conformação desses diastereoisômeros.

⁸² Braga, A. C. H.; Zacchino, Badano, H.; Sierra, M. G.; Rúveda, E. A.; *Phytochemistry* **1984**, 23, 2025.

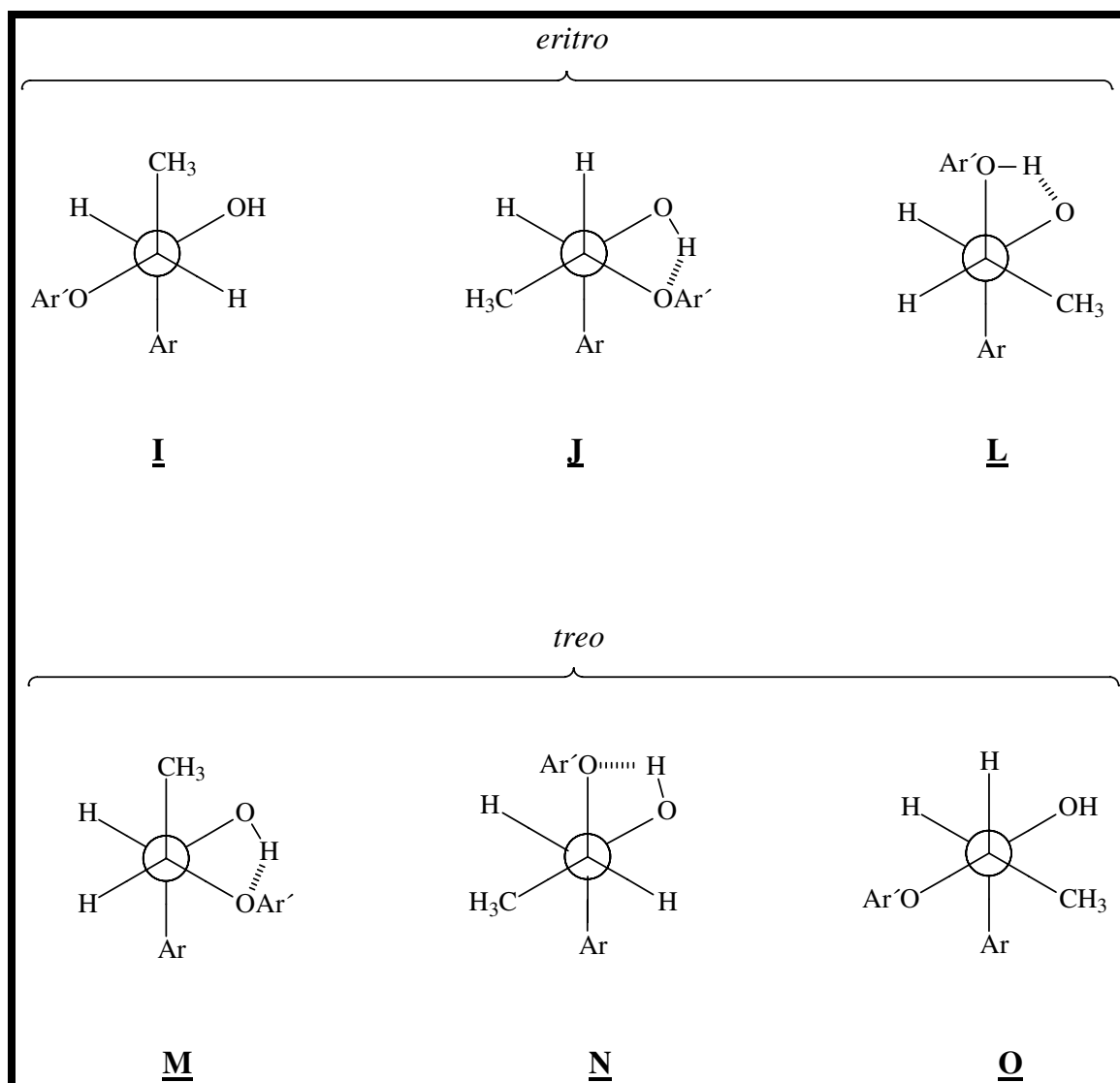


Figura 15 - Projeções de Newman para os isômeros *eritro* (I-L) e *treo* (M-Q).

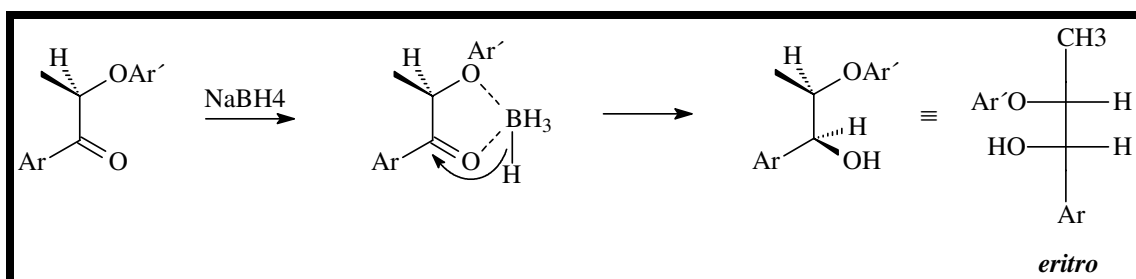
Nos espectros de RMN de ¹H dos pares diastereoisôméricos, as constantes de acoplamento são da ordem de 3,0 e 8,0 Hz, que estão consistentes com os ângulos diedros entre o próton do C-7 e o próton do C-8 de aproximadamente 60° e 180°, respectivamente. Isto permitiu assinalar o confômero N da forma *treo* para o álcool com maior constante de

acoplamento e as conformações **J** ou **L** da forma *eritro* para o álcool com menor constante de acoplamento.

Os sinais dos prótons do C-7 e C-8 dos isômeros *treo* estão na RMN em campo alto comparados aos correspondentes prótons dos isômeros *eritro*. Esta observação fez Wallis⁷⁹ assinalar o rotâmero **J** como sendo a conformação preferida para o isômero *eritro*. Entretanto Braga e col.⁸² contestaram os resultados de Wallis, argumentando que os deslocamentos químicos dos prótons do C-7 e C-8 não são conclusivos para decidir qual dos dois confôrmeros (**J** ou **L**) deve contribuir mais para o isômero *eritro*.

Parece que os resultados de Braga e col.⁸² são mais consistentes, além de que, no confôrmero **L** os grupos mais volumosos ariloxi e aril, guardam entre si, uma relação antiperiplanar que deve minimizar a energia da molécula. No entanto, essa divergência de resultados sugere que outros experimentos, como cálculos de mecânica quântica deve ser realizado para indicar sem ambigüidades, a conformação mais estável do isômero *eritro*.

Neste sentido, foi sintetizado o composto **69**, uma neolignana alcoólica, através da reação de redução da neolignana na forma cetônica **98**, utilizando NaBH₄ e metanol como solvente. A maior proporção do isômero *eritro* nesta reação é compatível com os estudos feitos sobre redução de cetonas abertas que possuem um carbono α assimétrico e, além disso, ligado a esse carbono um grupo polar. É admitido que a cetona e o redutor formem um intermediário cíclico de cinco membros, com posterior ataque à carbonila pelo lado menos impedido.



Esquema 10 - Redução da cetona com borohidreto de sódio.

Para analisar as neolignanas na sua forma alcoólica, os espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C dos produtos da redução, sugeriram uma mistura de substâncias, deduzida da série de picos com intensidades diferentes. Os sinais de espectro correspondentes ao isômero *erythro* **69** e ao isômero *treo* **69** foram determinados pelas intensidades, devido à maior porcentagem do isômero *erythro* (**Figura 16**).

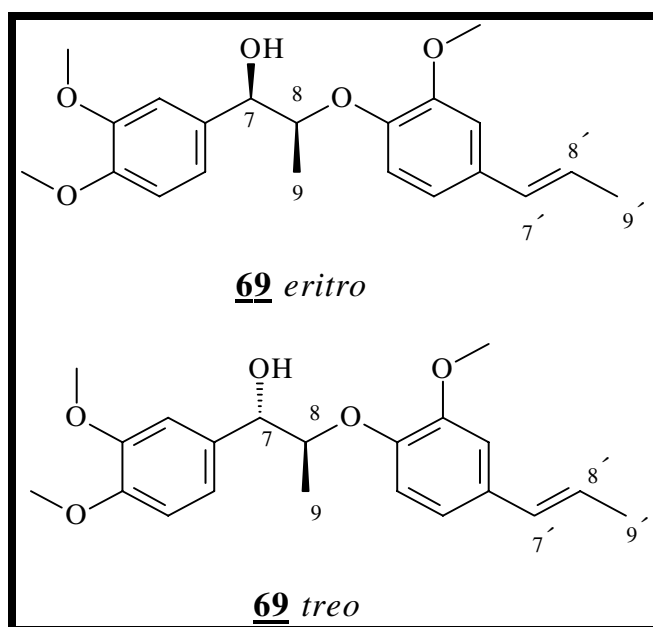


Figura 16 – Estruturas dos compostos **69** *erythro* e **69** *treo*.

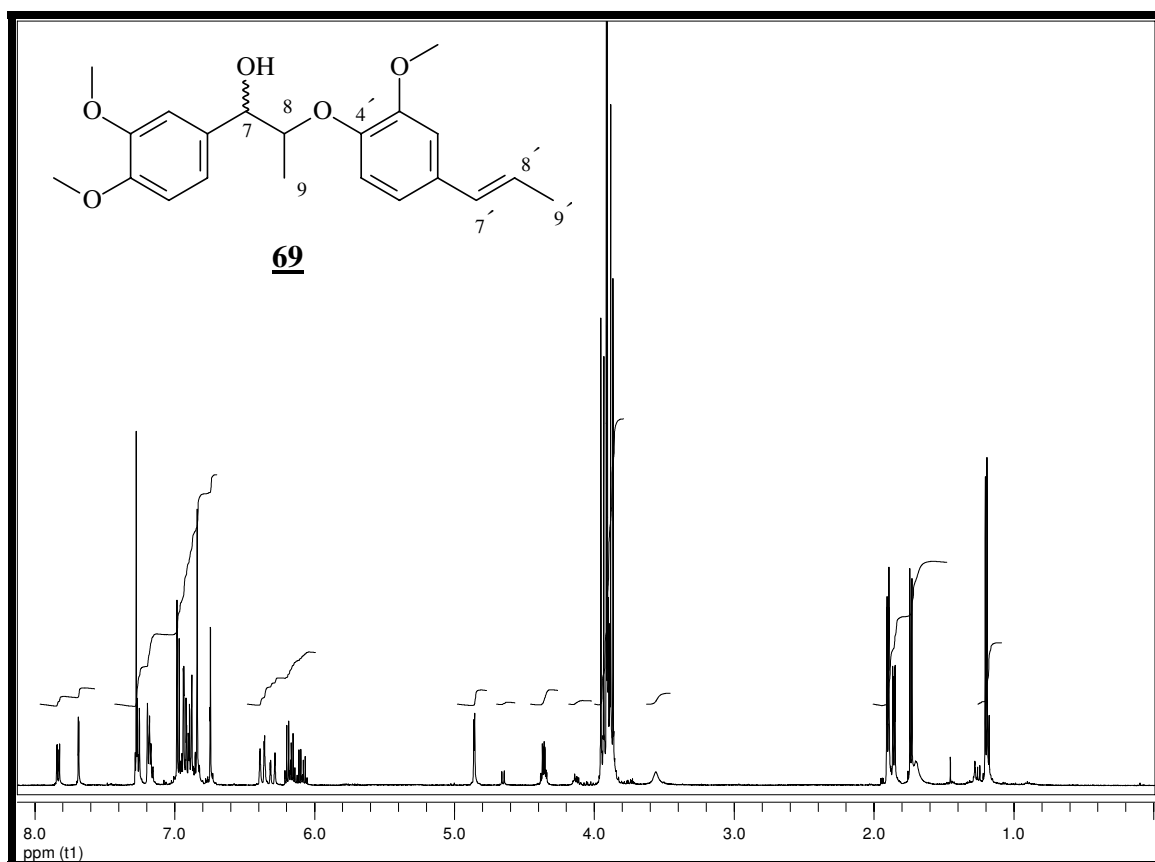


Figura 17 - Espectro de RMN de ¹H do composto **69** (500 MHz, CDCl₃).

O espectro no I.V. (**E-128**, pág. 378) **69** *eritro* apresenta banda de absorção a 3486 cm⁻¹, característica de grupo hidroxila. O espectro de RMN de ¹H mostra um duplete ($J=6,8$ Hz, 3H) em δ 1,17 referente à metila do C- 9, o duplo duplete ($J=6,8$ Hz e $J=1,5$ Hz, 3H) em δ 1,88 é referente à metila do C-9' sobre a ligação dupla, os singletos em δ 3,90; δ 3,91 e δ 3,94 são referentes as três metoxilas aromáticas, o duplo quarteto (dq , $J=9,5$ e 6,3 Hz; 1H), em δ 4,34 é atribuído ao próton metínico do C-8, o duplete centrado em δ 4,84 (d , $J=3,0$ Hz; 1H), atribuído ao próton metínico do C-7 e apresentando

Resultados e Discussão

valor da constante de acoplamento de 3,0 Hz, característico de configuração *eritro* (**Figura 18**), o duplo quarteto ($J=15,6$ Hz e $J=6,6$ Hz, 1H) a δ 6,17 referente ao próton olefínico do carbono 8', cuja constante de acoplamento caracteriza sistema olefínico *trans*, o duplo duplete ($J=15,7$ Hz e $J=1,6$ Hz, 1H) em δ 6,36 é devido ao próton olefínico do C-7', cuja constante de acoplamento também caracteriza sistema olefínico *trans*, os multipletos (6H) a δ 6,71-7,83 referentes aos prótons aromáticos (**Figura 17**).

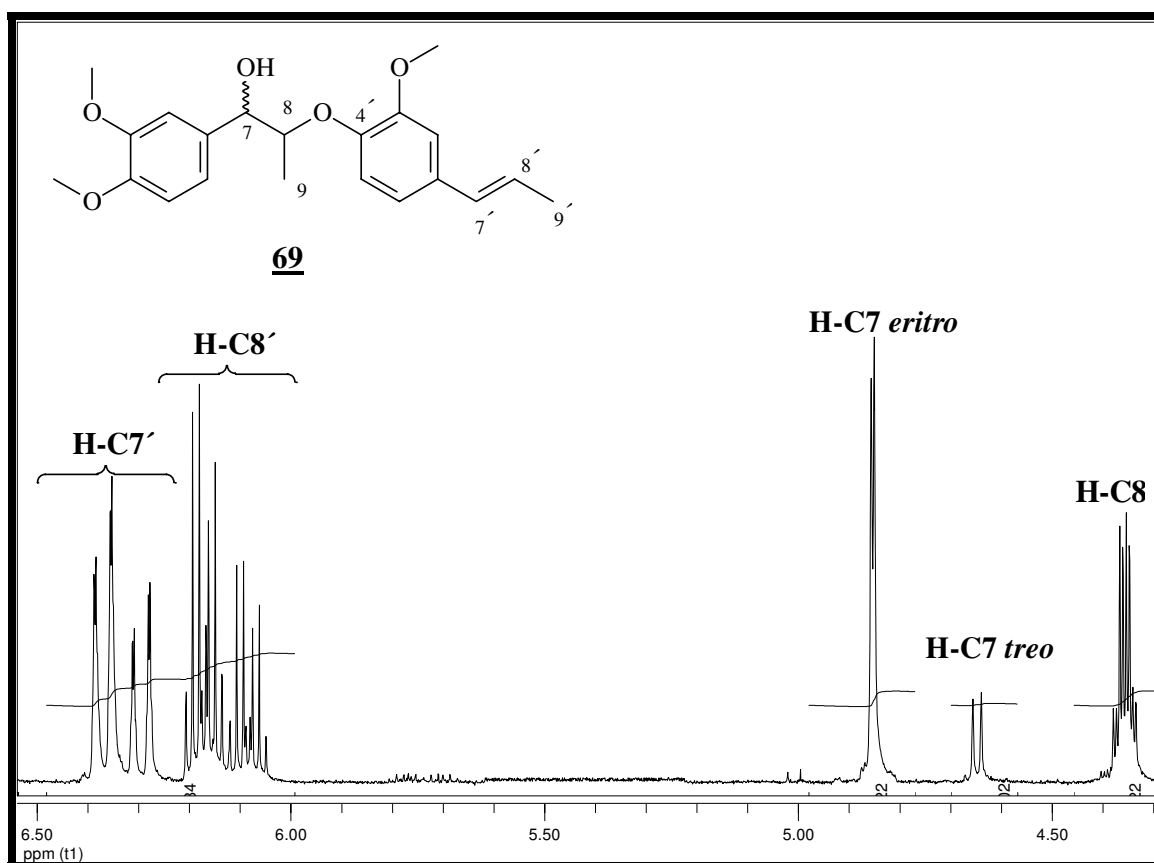


Figura 18 – Expansão do espectro de RMN de ^1H referentes aos prótons do C-7, C-8, C-7' e C-8' do composto **69** (500 MHz, CDCl_3).

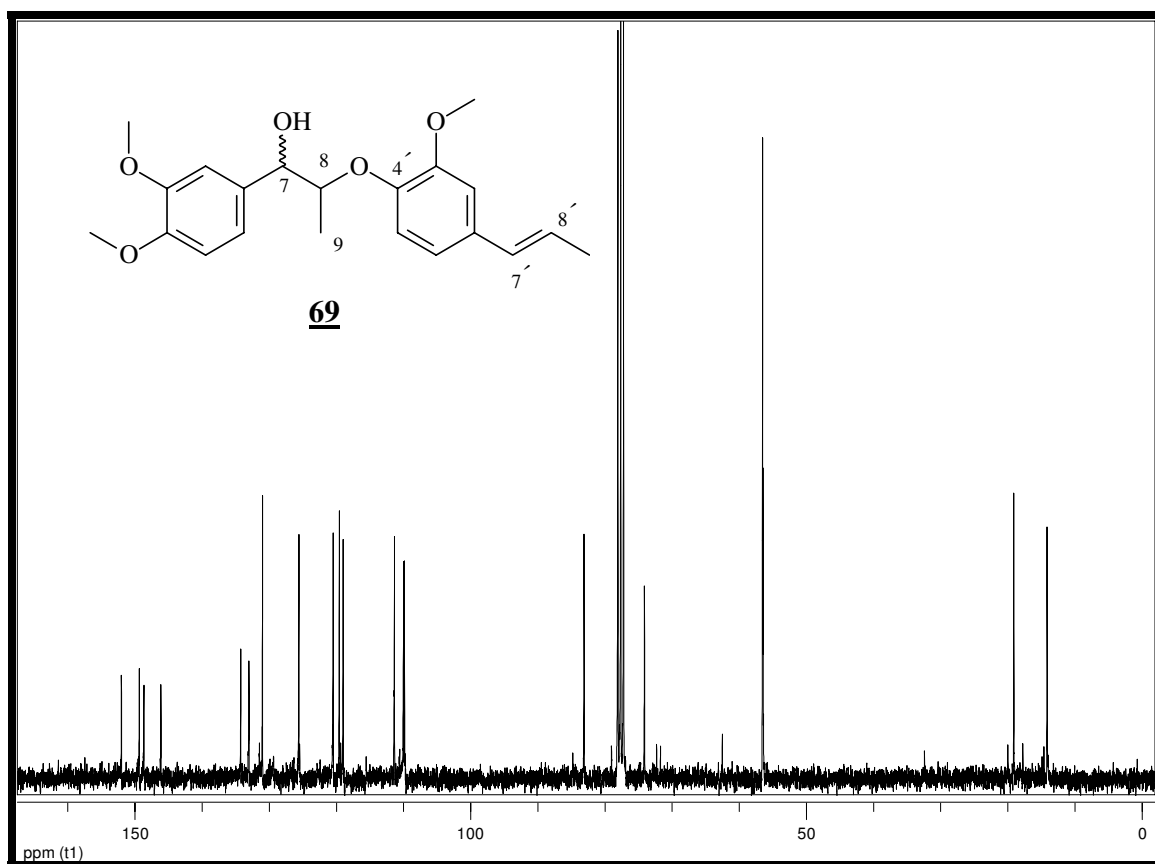


Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **69** (125 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C , podem-se observar sinais referentes aos grupos OMe: δ 55,7; δ 55,8 e δ 55,9. Os dois sinais em δ 130,4 e δ 124,3 são atribuídos aos carbonos olefínicos C-7' e C-8'; os sinais das metilas do C-9 e do C-9' aparecem em δ 13,4 e δ 18,4 respectivamente e os sinais dos carbonos C-7, em δ 73,4 e C-8 em δ 82,5 (**Figuras 19 e 20**).

O íon molecular $[\text{M}]^+$ 358 (2) está de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ para o composto **69**.

Resultados e Discussão

O espectro de gCOSY (**E-126**, pág. 376) ^1H - ^1H exibe as correlações entre os prótons ligados ao C-7' e C-8', que acoplam entre si e com a metila da posição C-9'. Outra correlação vista no espectro é no próton do C-8, que acopla com o próton do C-7 e com os prótons ligados ao C-9.

Os espectros de DEPT (**E-125**, pág. 375), e HSQC (**E-127**, pág.377) ajudaram a confirmar a sua estrutura química.

Resultados e Discussão

Tabela 9 - Dados de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **69** *eritro*.

Posição	^1H	^{13}C
1	---	132,4
2	6,71 – 7,83	110,0
3	---	148,1
4	---	151,4
5	6,71 – 7,83	104,4
6	6,71 – 7,83	119,9
7	4,84 (<i>d</i> , $J=3,0$ Hz; 1H)	73,4
8	4,34 (<i>dq</i> , $J=9,5$ e $6,3$ Hz; 1H)	82,5
9	1,17 (<i>d</i> , $J=6,4$ Hz; 3H)	13,4
1'	---	133,7
2'	6,71 – 7,83	110,0
3'	---	149,8
4'	---	145,9
5'	6,71 – 7,83	119,0
6'	6,71 – 7,83	119,9
7'	6,36 (<i>dd</i> , $J=15,7$ e $J=1,6$ Hz; 1H)	130,4
8'	6,17 (<i>dq</i> , $J=15,6$ e $J=6,6$ Hz; 1H)	124,3
9'	1,88 (<i>dd</i> , $J=6,6$ e $1,6$ Hz; 3H)	18,4
OMe	3,86	55,9
OMe	3,92	55,8
OMe	3,94	55,8

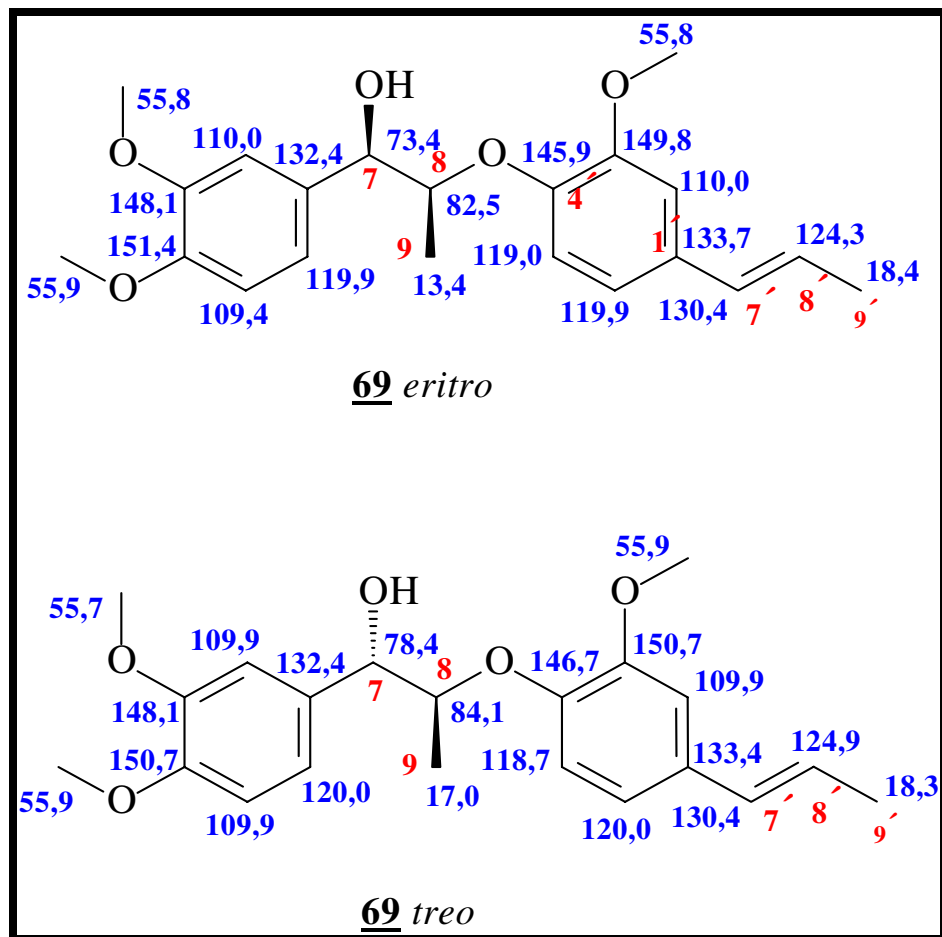


Figura 20 - Neolignanas **69 eritro** e **69 treo** e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C .

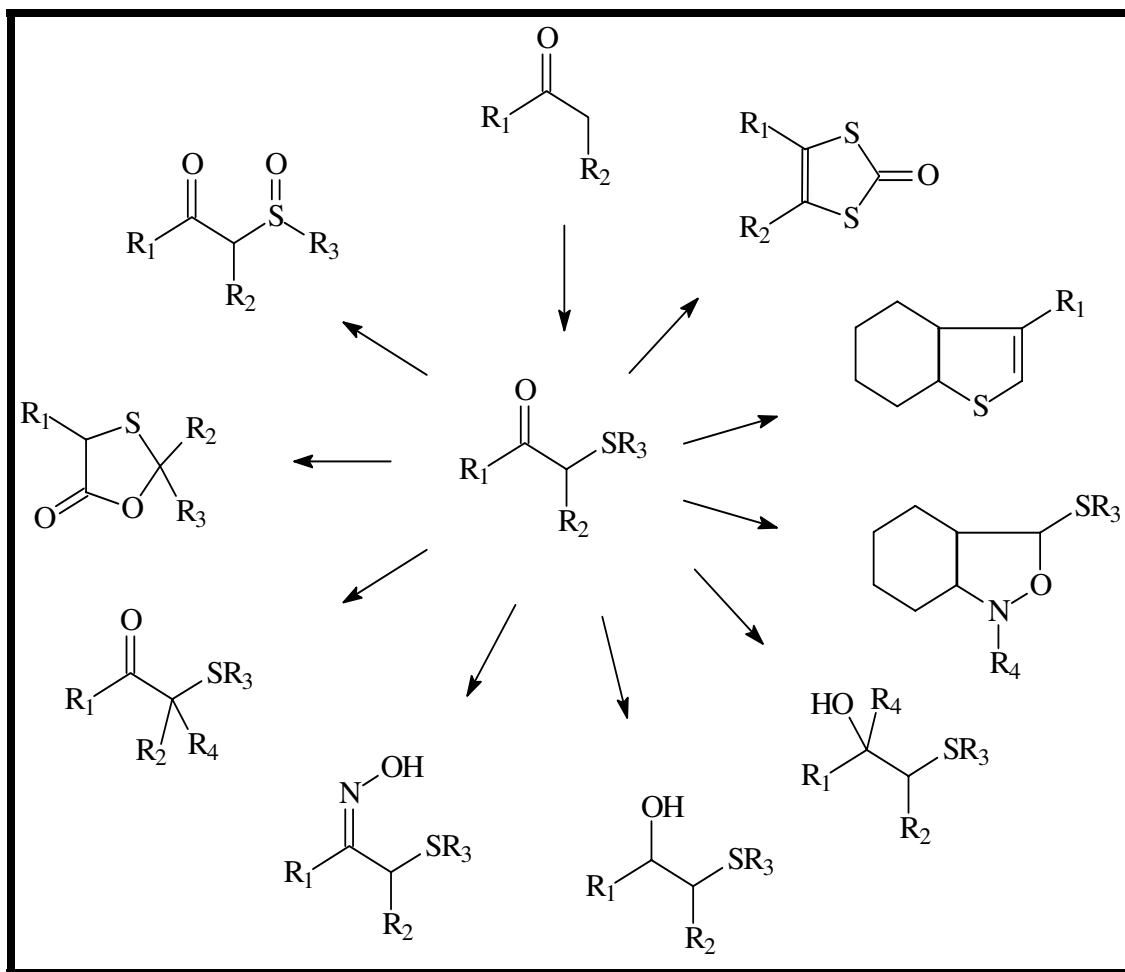
3.2. Obtenção de análogos sulfurados de neolignanas 8.O.4' (β -cetossulfetos)

3.2.1. Introdução

Neolignanas 8.O.4', possuem oxigênio ligado ao carbono 8. Com o objetivo de observar como a substituição do oxigênio pelo átomo de enxofre no C-8, afeta a atividade biológica destes compostos, sintetizamos substâncias correlatas para verificar a influência desta substituição.

Os compostos carbonílicos de enxofre são intermediários valiosos em síntese orgânica, devido aos vários estados de valência do átomo de enxofre e a capacidade de estabilização de cargas positivas ou negativas em átomos de carbonos adjacentes. Estes compostos podem ser obtidos através de várias metodologias.

O **esquema 11** mostra as diversas seqüências sintéticas de obtenção e reação de compostos β -cetossulfurados.⁸³



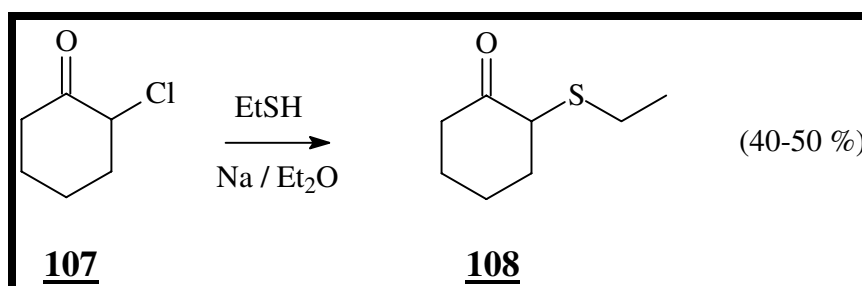
Esquema 11 - Reações de compostos β -cetossulfurados.

⁸³ Seebach, D.; Teschner, M.; *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1601.

3.2.2. Obtenção de β -cetossulfetos

Diversos métodos de obtenção de β -cetossulfetos são descritos na literatura. Descreveremos a seguir alguns dos principais métodos de obtenção desses compostos.

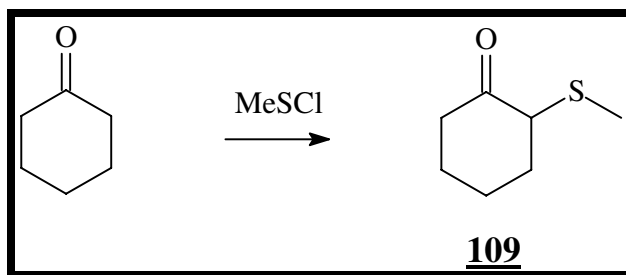
Mousseron e col.⁸⁴ prepararam a 2-etiltio ciclohexanona **108**, pela reação da 2-cloro ciclohexanona **107** com etanotiol e sódio metálico.



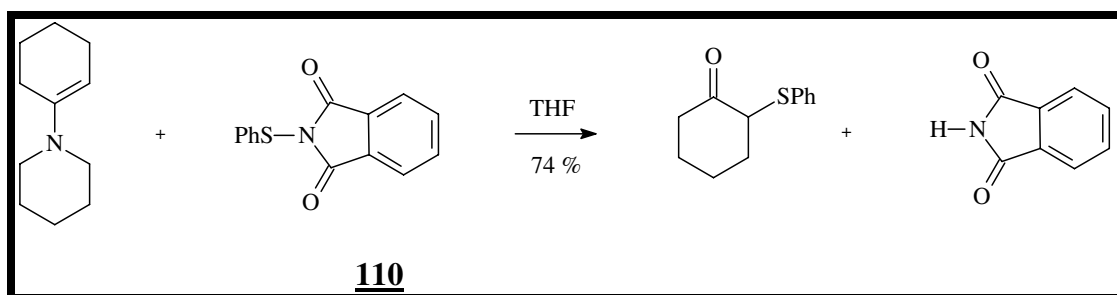
Brintzinger e col.⁸⁵ prepararam β -cetossulfetos a partir de uma cetona com cloreto de metano sulfenila. O composto **109** foi obtido em rendimento quantitativo por este método.

⁸⁴ Mousseron, M.; Jacquier, R.; Fontaine, A.; *Bull.. Soc. Chim. Fr.* **1952**, 767.

⁸⁵ Brintzinger, H.; Langheck, M.; *Chem. Ber.* **1953**, 83, 557.



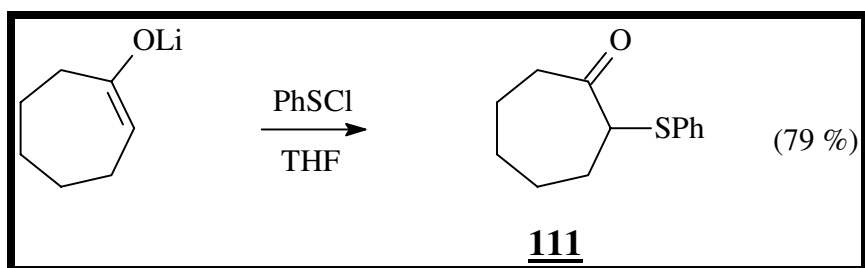
Os β -cetossulfetos podem ser preparados via enaminas com bom rendimento, como no método descrito por Kumamoto e col.⁸⁶ para a obtenção de 2-feniltio ciclohexanona **110**.



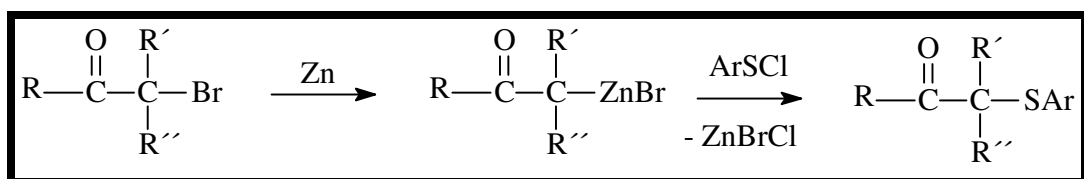
Seebach e Teschner⁸³ relataram um método de sulfenilação direta de cetonas, a partir de enolatos de lítio com cloretos de alquil ou aril sufênilas, como mostrado na preparação 2-feniltio heptanona **111**.

⁸⁶ Kumamoto, T.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T.; *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1972**, 45, 886.

Resultados e Discussão



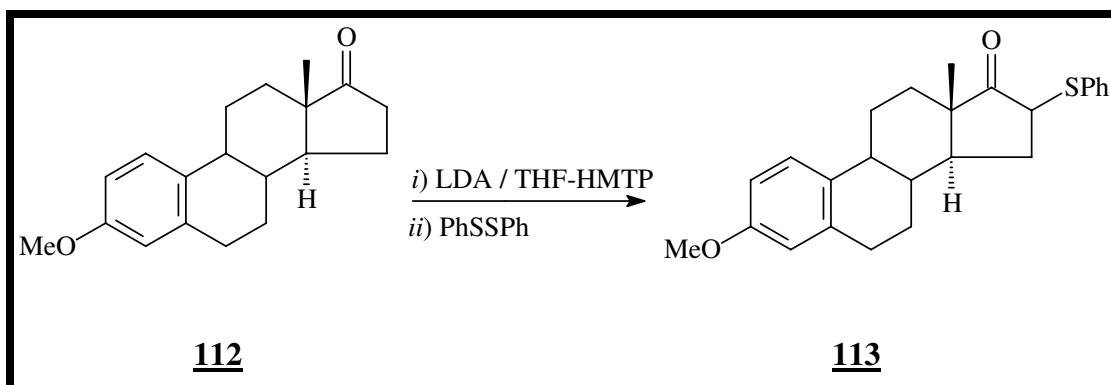
Lapkin e col.⁸⁷, desenvolveram as sínteses de β -cetossulfetos baseados na reação de α -bromozinco cetonas com cloretos de arenos sulfenilas. Os β -cetossulfetos foram obtidos na ordem 68-77 % de rendimento.



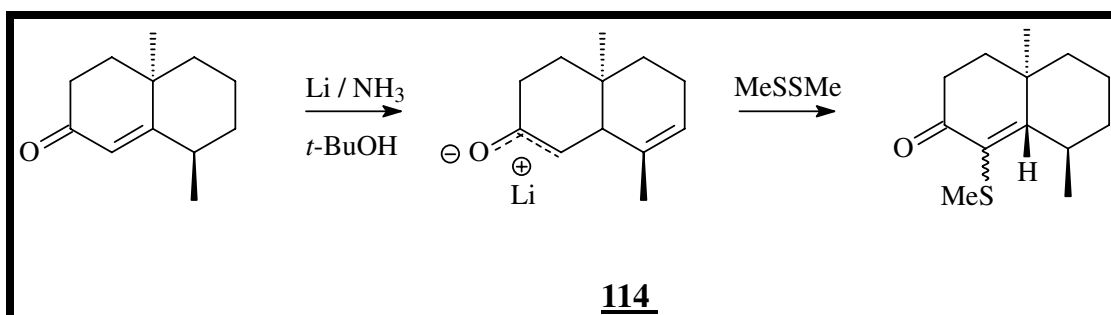
Trost e col.,⁸⁸ introduziram outro método de sulfenilação direta de cetonas, através da reação de enolatos com dissulfetos de dialquila ou diarila. A obtenção do derivado sulfenilado **113** da cetona **112**, ilustra a utilização desse método.

⁸⁷ a) Lapkin, I. I.; Saitkulova, F. G.; *Zh. Organ. Khim.* **1968**, 4, 1566. b) Lapkin, I. I.; Saitkulova, F. G.; *Zh. Organ. Khim.* **1970**, 6, 450. c) Lapkin, I. I.; Abashev, G. G.; Saitkulova, F. G.; *Zh. Organ. Khim.* **1976**, 12, 967.

⁸⁸ Trost, B. M.; Salzman, T. N.; Hiroi, K.; *J. Chem. Amer. Soc.* **1976**, 98, 4887.



Gassman e col.⁸⁹ obtiveram β -cetossulfetos pela sulfenilação de cetonas α,β -insaturadas, como mostrado na preparação de **114**, a partir da cetona α,β -insaturada abaixo.



Lissel⁹⁰ publicou um método brando para a obtenção de β -cetossulfetos, onde a 2-halo cetona e o composto tio derivado é condensado em meio

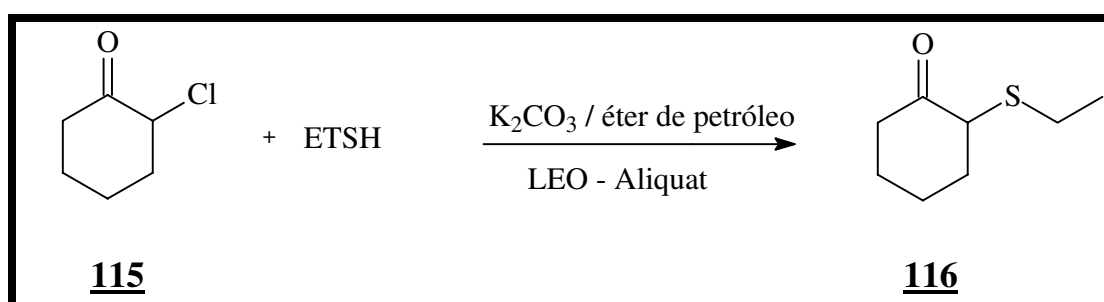
⁸⁹ Gassman, P. G.; Gilbert, D. P.; Cole, S. M.; *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3233.

⁹⁰ Lissel, M.; *J. Chem. Res.(S)* **1982**, 286.

Resultados e Discussão

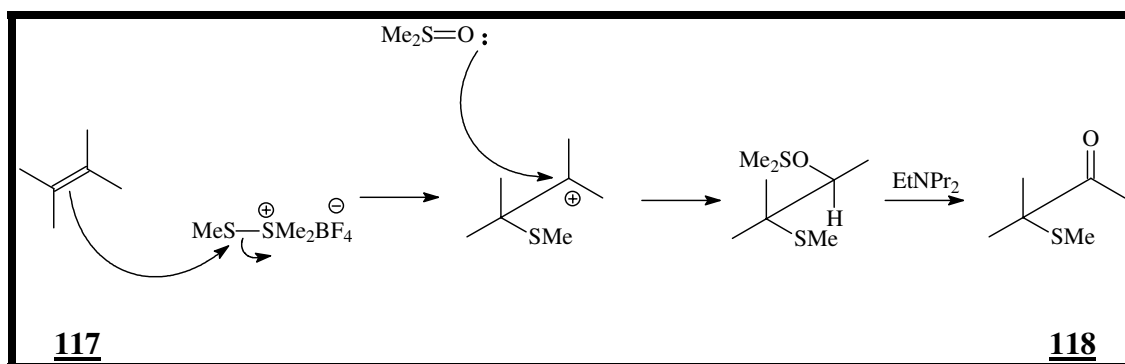
heterogêneo, pela utilização de cloreto de tri-caprilmetilamônio (aliquat), como catalisador de transferência de fase.

O β -cetossulfeto **116** foi obtido por este método em rendimento bem superior a aquele obtido pelo método de Mousseron e col.⁸⁴

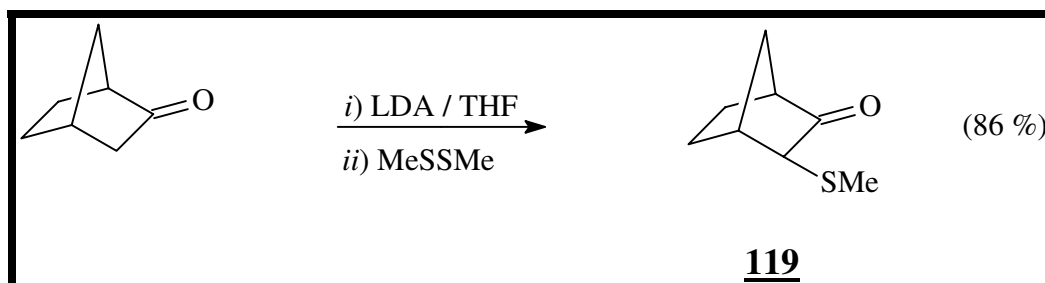


Trost e col.⁹¹ sintetizaram β -cetossulfetos a partir de olefinas fluorborato de dimetil-tiosulfônio (DMSTF). O composto **118** foi obtido por esse método a partir da olefina **117**.

⁹¹ Trost, B. M.; Shibata, T.; Martin, S. J.; *J. Chem. Amer. Soc.* **1982**, *104*, 3288.



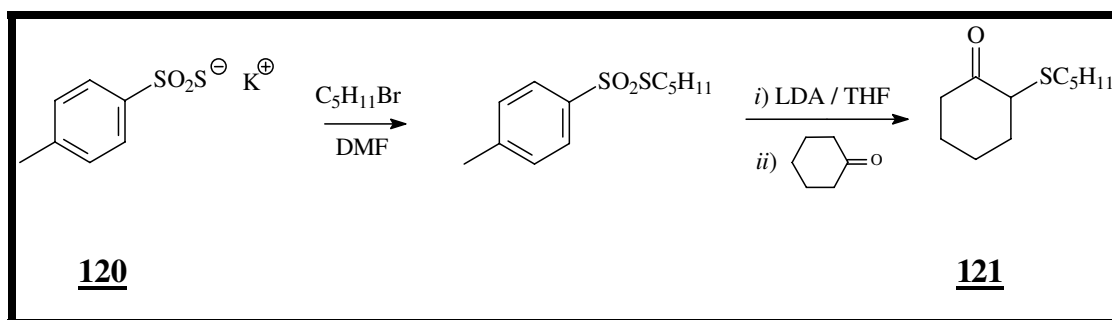
Scholz⁹² introduziu metanotiosulfonato de metila como um novo agente de sulfenilação. A obtenção de 3-metiltio-2-norbornanona **119** a partir da 2-norbornanona, ilustra a utilização desse método.



No ano seguinte, Scholz⁹³ apresentou outros tiosulfonatos como agentes sulfenilantes, os *p*-tolueno sulfonatos de alquila, os quais são preparados em bons rendimentos pela alquilação do *p*-tolueno sulfonotioato de potássio **120**. O composto **121** foi obtido por esse método.

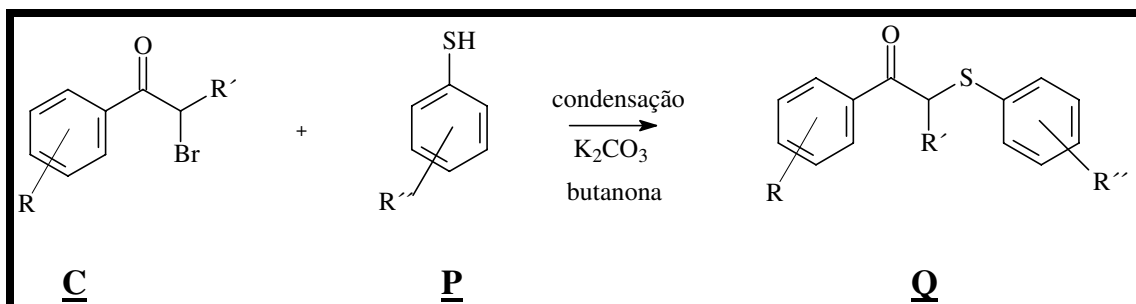
⁹² Scholz, D.; *Synthesis*, **1983**, 944.

⁹³ Scholz, D.; *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 259.



3.2.3. Obtenção de análogos sulfurados de neolignanas 8.O.4'

Os tiofenóis apresentam um caráter ácido mais elevado que os respectivos fenóis. Desse modo, para a obtenção dos β -cetossulfetos, empregamos a mesma metodologia desenvolvida para as sínteses de β -cetoéteres (seção 3.1.3.) a reação da α -bromo cetona **C** com os derivados de tiofenol **P** em refluxo com butanona, durante 3-8 horas, forneceu os β -cetossulfetos **Q**, em 66-91 % de rendimento (**Esquema 12**).



Esquema 12 – Reação de obtenção de β -cetosulfetos.

A **tabela 17** mostra os principais dados espectrais das neolignanas sulfuradas. Os dados espectrais de todos os compostos estão compatíveis com os produtos esperados. Na **tabela 15** são listados os principais fragmentos dos β -cetosulfetos nos espectros de massas.

Foram sintetizados dez β -cetosulfetos **58** e **122-130** (**Figura 21**). Devido ao grande número de compostos sintetizados, o composto **128** foi escolhido para exemplificação de discussão e análise dos dados espectrais dos compostos. Toda a série restante tem comportamento semelhante.

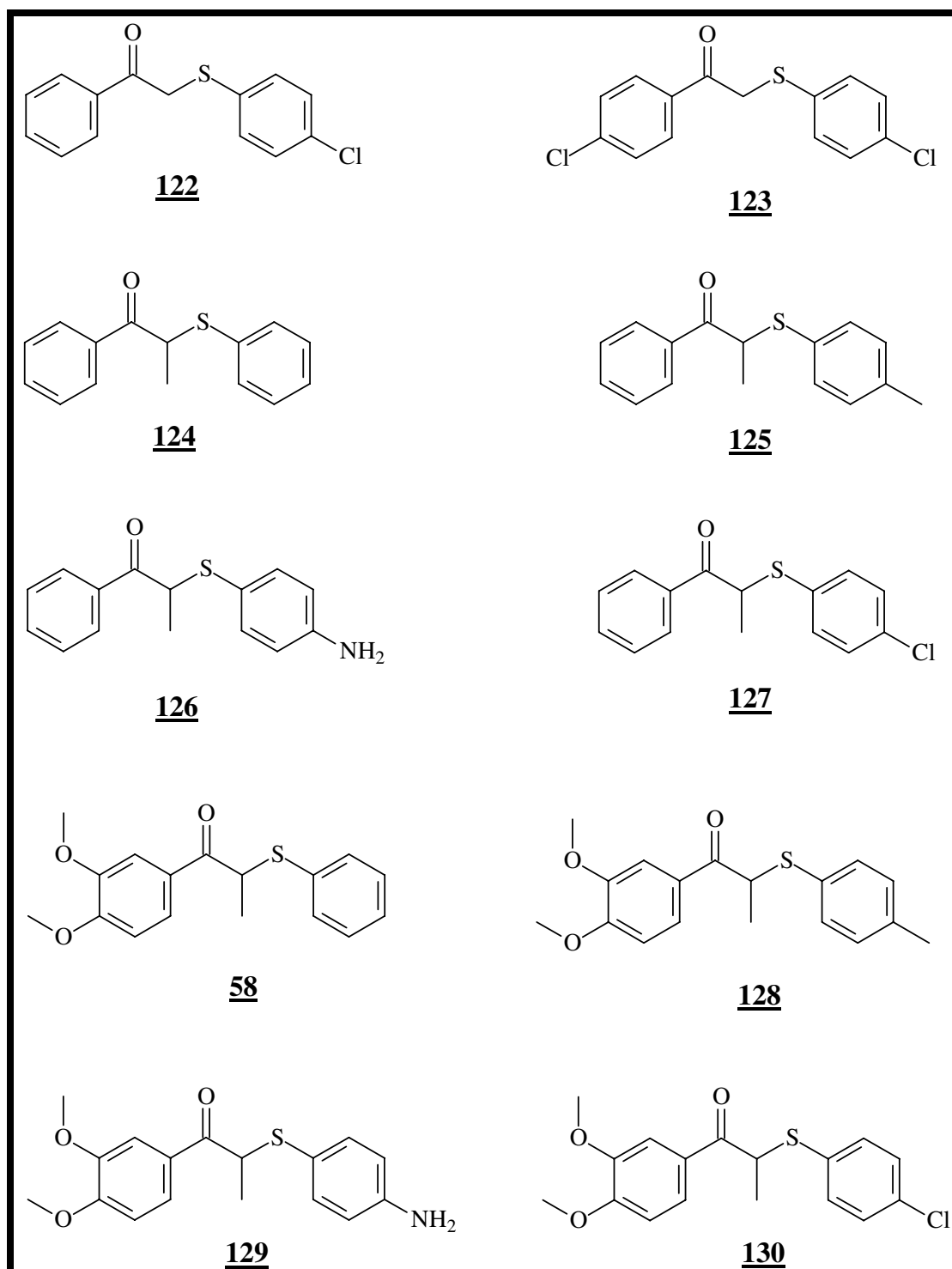


Figura 21 - β -cetosulfetos sintetizados.

3.2.4. Identificação de β -cetossulfetos

Abaixo segue a identificação do composto **128**. Os demais compostos seguindo a mesma sistemática e seus dados espectroscópicos estão listados na parte experimental. Na **tabela 13** encontram-se listados os principais dados espectrais desses compostos.

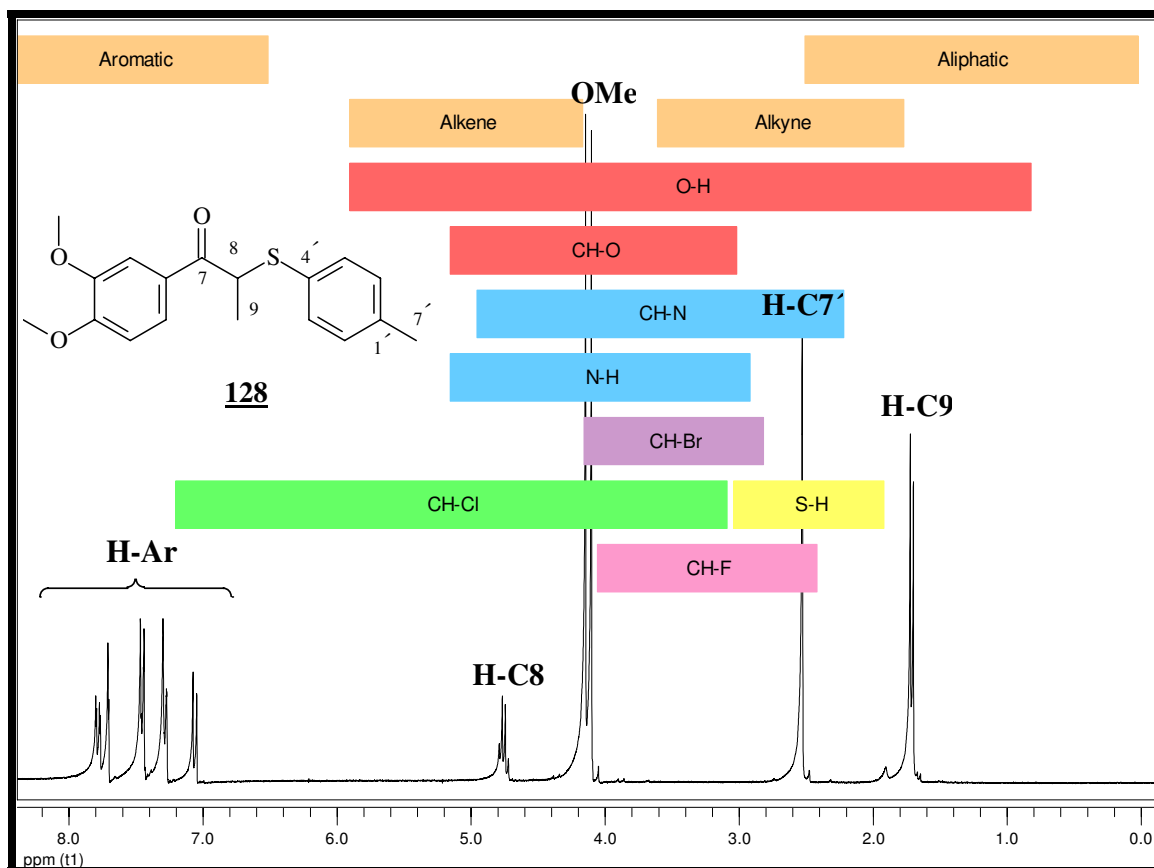


Figura 22 - Espectro de RMN de ¹H do composto **128** (500 MHz, CDCl₃).

Resultados e Discussão

O espectro no I.V. (**E-89**, pág. 339) apresenta banda de absorção a 1667 cm^{-1} , característica de estiramento de cetonas aromáticas.

O espectro de RMN de ^1H , **figura 22**, mostra um duplete (d , $J=6,8\text{ Hz}$; 3H) em $\delta\ 1,70$ referente aos prótons metílicos do C-9, sendo o singlete (s , 3H) em $\delta\ 2,52$ é referente à metila do C-7' (anel aromático B), os dois singletos em $\delta\ 4,09$ e $\delta\ 4,14$ são referentes as duas metoxilas aromáticas (anel A), o quarteto ($J=6,8\text{ Hz}$, 1H) em $\delta\ 4,74$ devido ao próton do C-8, o duplete ($J=8,4\text{ Hz}$, 1H) em $\delta\ 7,06$ referente ao próton do C-5 (anel A) e os multipletos (6H) em $\delta\ 7,25\text{-}7,95$ referentes aos prótons aromáticos.

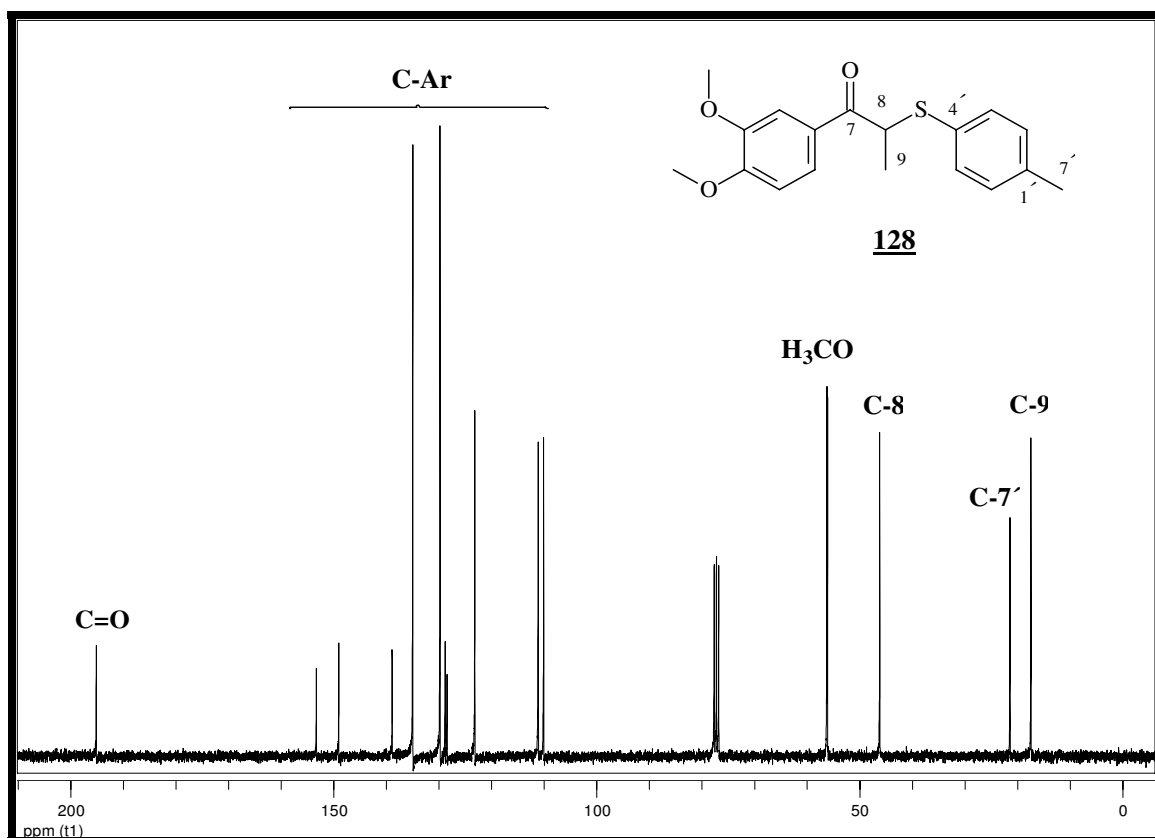


Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **128** (500 MHz, CDCl_3).

Resultados e Discussão

Tabela 10 - Dados de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **128**.

Posição	^1H	^{13}C
1	---	129,6
2	7,25-7,95	109,9
3	---	148,9
4	---	153,1
5	7,06 (<i>d</i> , $J=8,4$ Hz, 1H)	110,9
6	7,25-7,95	123,0
7	---	195,0
8	4,74 (<i>q</i> , $J=6,8$ Hz; 1H)	45,9
9	1,70 (<i>d</i> , $J=6,8$ Hz; 3H)	17,1
1'	---	138,7
2'	7,25-7,95	129,6
3'	7,25-7,95	128,3
4'	---	134,8
5'	7,25-7,95	128,6
6'	7,25-7,95	129,6
7'	2,52 (<i>s</i> , 3H)	21,1
OMe	4,09	56,0
OMe	4,14	55,8

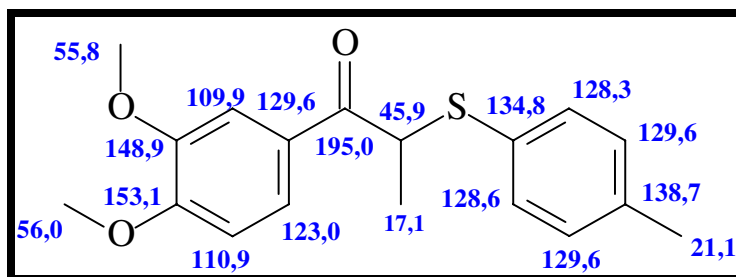
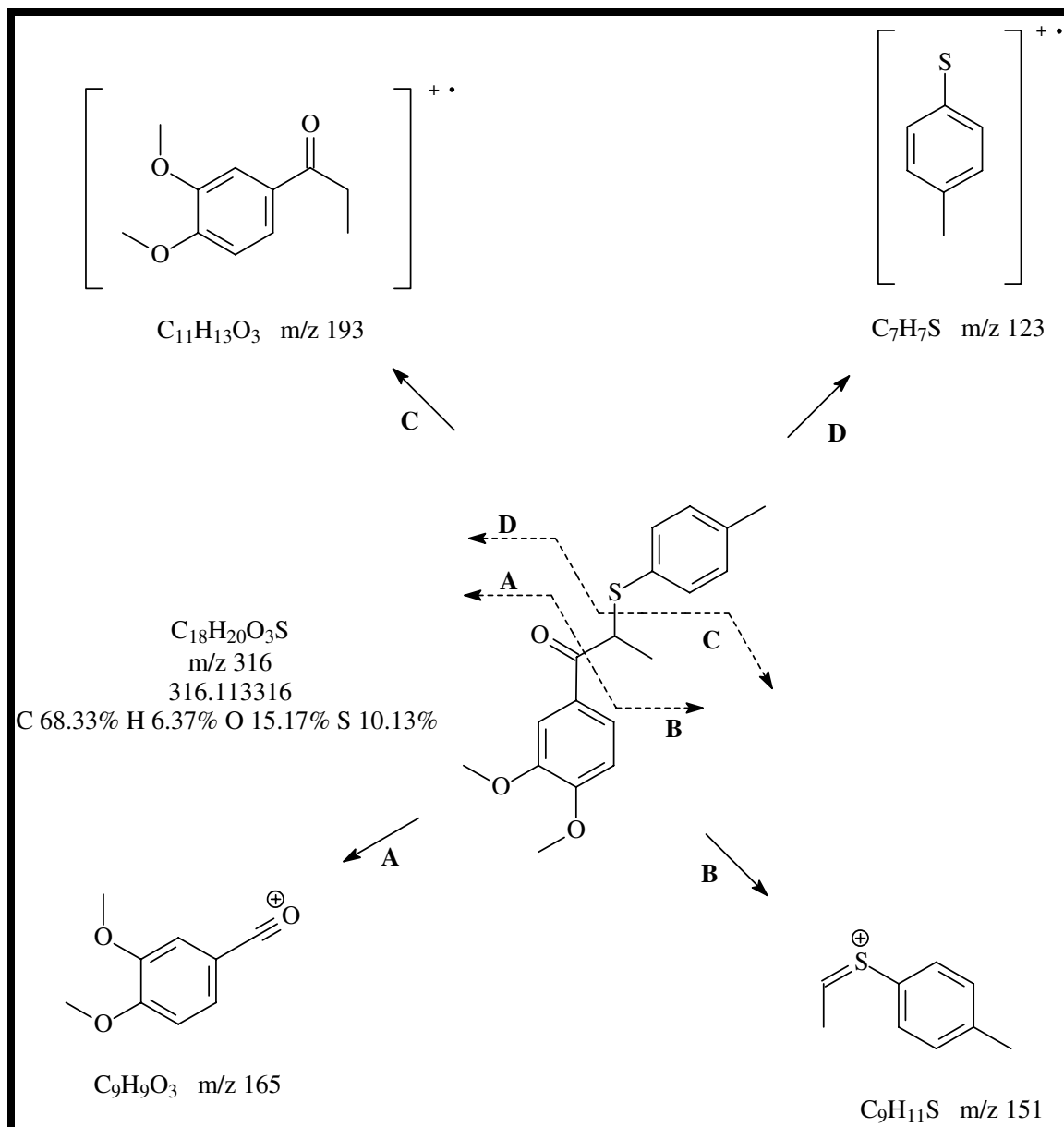


Figura 24 - Neolignana sulfurada **128** e os valores de deslocamentos de RMN de ¹³C.

No espectro de RMN de ¹³C, observam-se dois sinais referentes aos grupos metoxilas (anel A): δ 56,0 e δ 55,8. O sinal em δ 21,1 é atribuído ao carbono metílico C-7' (anel B), e o sinal referente ao carbono metílico C-9 aparece em δ 17,1; sinal do carbono metínico C-8 em δ 45,9 e o sinal do carbono C-7 em δ 195,0 referente ao deslocamento da carbonila (**Figuras 23 e 24**).

O íon molecular [M]⁺ 316 (31) está de acordo com a fórmula molecular C₁₈H₂₀O₃S para o composto **128** e a fragmentação dos íons principais está ilustrada no **esquema 13**. Os espectros de DEPT (**E-87**, 337) e de gCOSY (**E-88**, pág. 338) ajudaram a confirmar a sua estrutura química.

As outras nove substâncias, β-cetosulfetos (**58**, **122-127**, **129** e **130**) seguem o mesmo padrão de fragmentação.



Esquema 13 - Proposta de fragmentação do composto **128** no EM.

Resultados e Discussão

Na **tabela 11** estão listados os principais fragmentos no EM dos β -cetossulfetos. As estruturas destes compostos (**58** e **122-130**) encontram-se na **tabela 13**.

Tabela 11 - Fragmentação de β -cetossulfetos no EM.

Composto	[M] ⁺	A	B	C*	D
122	262 (30)	105 (100)	157 (10)	---	143 (14)
123	296 (66)	139 (100)	157 (12)	---	143 (9)
124	242 (36)	105 (48)	137 (100)	---	109 (18)
125	256 (24)	105 (32)	151 (100)	---	123 (15)
126	257 (26)	105 (29)	152 (100)	---	124 (60)
127	276 (32)	105 (100)	171 (58)	---	143 (14)
58	302 (11)	165 (100)	137 (7)	---	109 (3)
128	316 (31)	165 (100)	151 (24)	---	123 (4)
129	317 (5)	165 (100)	152 (43)	194 (3)	124 (32)
130	336 (7)	165 (100)	171 (2)	194 (2)	143 (5)

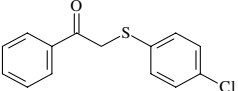
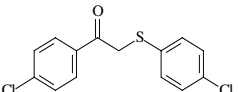
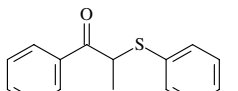
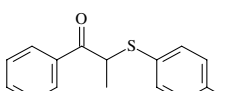
C* - fragmentos não observados na maioria dos β -cetossulfetos, apenas nos casos dos compostos **129** e **130**

Tabela 12 – Lista de espectros dos β -cetossulfetos. **Anexo**(página).

Comp.	RMN de ^1H	RMN de ^{13}C	Dept	gCosy	HSQC	I.V.	EM
<u>122</u>	47(297)	48(298)	49(297)	---	---	50(300)	51(301)
<u>123</u>	52(302)	53(303)	54(304)	---	---	55(305)	56(306)
<u>124</u>	57(307)	58(308)	---	59(309)	---	60(310)	61(311)
<u>125</u>	62(312)	63(313)	---	64(314)	---	65(315)	66(316)
<u>126</u>	67(317)	68(318)	69(319)	70(320)	---	71(321)	72(322)
<u>127</u>	73(323)	74(324)	75(325)	76(326)	77(327)	78(328)	79(329)
<u>58</u>	80(330)	81(331)	---	82(331)	---	83(333)	84(334)
<u>128</u>	85(335)	86(336)	87(337)	88(338)	---	89(339)	90(340)
<u>129</u>	91(341)	92(342)	93(343)	---	---	94(344)	95(345)
<u>130</u>	96(346)	97(347)	98(348)	99(349)	---	100(350)	101(351)

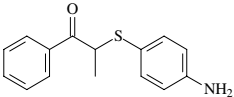
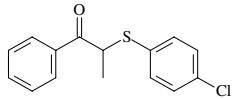
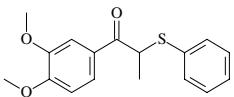
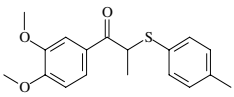
Resultados e Discussão

Tabela 13 – Análogos sulfurados de neolignanas cetônicas 8.O.4'.

Composto	RMN de ^1H (ppm)		RMN de ^{13}C (ppm)		I.V. (C=O) cm^{-1}	EM M^+ (%)
	H-C8	Me-C8	C-8	C-9		
 122	4,25 (<i>s</i> , 2H)	---	41,2	---	1685	262 (30)
 123	4,20 (<i>s</i> , 2H)	---	41,0	---	1672	296 (66)
 124	4,64 (<i>q</i> , $J=7,0$ Hz; 1H)	1,54 (<i>d</i> , $J=7,0$ Hz; 3H)	46,2	17,0	1680	242 (36)
 125	4,61 (<i>q</i> , $J=7,0$ Hz; 1H)	1,56 (<i>d</i> , $J=7,0$ Hz; 3H)	46,1	17,0	1679	256 (24)

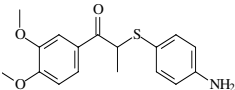
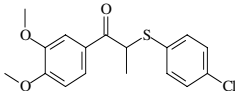
Resultados e Discussão

Tabela 13 (cont.) - Análogos sulfurados de neolignanas cetônicas 8.O.4'.

Composto	RMN de ^1H (ppm)		RMN de ^{13}C (ppm)		I.V. (C=O) cm^{-1}	EM M^+ (%)
	H-C8	Me-C8	C-8	C-9		
 126	4,45 (<i>q</i> , $J=6,6$ Hz; 1H)	1,46 (<i>d</i> , $J=7,0$ Hz; 3H)	46,1	16,2	1678	257 (26)
 127	4,61 (<i>q</i> , $J=6,8$ Hz; 1H)	1,52 (<i>d</i> , $J=6,8$ Hz; 3H)	46,0	16,8	1680	276 (32)
 58	4,62 (<i>q</i> , $J=6,8$ Hz; 1H)	1,54 (<i>d</i> , $J=6,8$ Hz; 3H)	46,0	17,4	1666	302 (11)
 128	4,74 (<i>q</i> , $J=6,8$ Hz; 1H)	1,70 (<i>d</i> , $J=6,8$ Hz; 3H))	45,9	17,1	1667	316 (31)

Resultados e Discussão

Tabela 13 (cont.) - Análogos sulfurados de neolignanas cetônicas 8.O.4'.

Composto	RMN de ^1H (ppm)		RMN de ^{13}C (ppm)		I.V. (C=O) cm^{-1}	EM M^+ (%)
	H-C8	Me-C8	C-8	C-9		
 129	4,45 (<i>q</i> , $J=6,6$ Hz; 1H)	1,46 (<i>d</i> , $J=7,3$ Hz; 3H)	46,1	16,8	1661	317 (5)
 130	4,58 (<i>q</i> , $J=6,8$ Hz; 1H)	1,50 (<i>d</i> , $J=6,8$ Hz; 3H)	45,7	17,0	1661	336 (7)

3.2.5. Reatividade de sulfóxidos e sulfonas

Os β -cetossulfetos **127** e **128** apresentaram valores de atividades biológicas significativos nos ensaios farmacológicos realizados. Com o objetivo de observar atividade biológica nos diferentes estados de oxidação do átomo de enxofre, oxidamos esses compostos, aos correspondentes β -cetossulfóxido e β -cetossulfonas.

Apesar das inúmeras aplicações sintéticas dos β -cetossulfóxidos e β -cetossulfonas, apenas um número limitado de sínteses para esses compostos são descritos na literatura.

β -cetossulfonas podem ser obtidas por alquilação de arenos sulfinatos metálicos com compostos α -halocarbonilados,⁹⁴ acilação de α -sulfonyl carbânions com ésteres⁹⁵ e nitrilas,⁹⁶ oxidação de β -cetossulfetos,⁹⁷ β -hidroxissulfonas e a partir de ácidos carboxílicos, entre outros métodos.

⁹⁴ Wildman, J.; Van Leusen, A. M.; *Synthesis* **1979**, 733.

⁹⁵ a) Kondo, K.; Kunemoto, D.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1397. b) House, H. O.; Larson, J. R.; *J. Org. Chem.* **1968**, 37, 61. c) Russel, G. A.; Sabourin, E. T.; Hamprecht, G.; *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2339.

⁹⁶ Truce, W. E.; Bannister, W. M.; Knospe, R. H.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2821.

⁹⁷ a) Trost, B. M.; Curran, P.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, 1287. b) Scholz, D.; *Liebigs. Ann. Chem.* **1984**, 264.

Resultados e Discussão

Os β -cetossulfóxidos são obtidos por métodos similares a partir dos ésteres,⁹⁸ cetonas,⁹⁹ aldeídos,¹⁰⁰ ácidos carboxílicos¹⁰¹ e oxidação de β -cetossulfetos.^{91,102}

Os β -cetossulfóxidos e β -cetossulfonas são obtidos principalmente pela oxidação dos β -cetossulfetos correspondentes. Vários reagentes são empregados para efetuar estas oxidações,^{88,103-106} tais como: peróxido de hidrogênio, metaperiodato de sódio, ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCP), ácido peracético e outros perácidos, ozônio, ácido nítrico e outros oxidantes.

Neste trabalho oxidamos os β -cetossulfetos **58**, **127** e **128** com *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) e ácido peracético (**Esquema 14**). A oxidação do composto **127** com 1,10 equivalentes de AMCP forneceu uma mistura diastereoisomérica dos β -cetossulfóxidos correspondentes, **131- α** e **131- β** , com razão diastereoisomérica de cerca de 1:1. A oxidação dos compostos **58**, **127** e **128** com excesso de ácido peracético forneceu em bons rendimentos, as β -cetossulfonas **132**, **133** e **134**, respectivamente.

⁹⁸ Corey, E. J.; Chaykovsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345.

⁹⁹ a) Coates, R. M.; Pigott, H. D.; *Synthesis* **1975**, 319. b) Monteiro, H. J.; Souza, J. P.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 921.

¹⁰⁰ Russel, G. A.; Mikol, G. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5498.

¹⁰¹ Ibarra, C. A.; Rodrigues, R. C.; Monreal, M. C. F.; Navarro, F. J. G.; Tesorero, J. M.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5620.

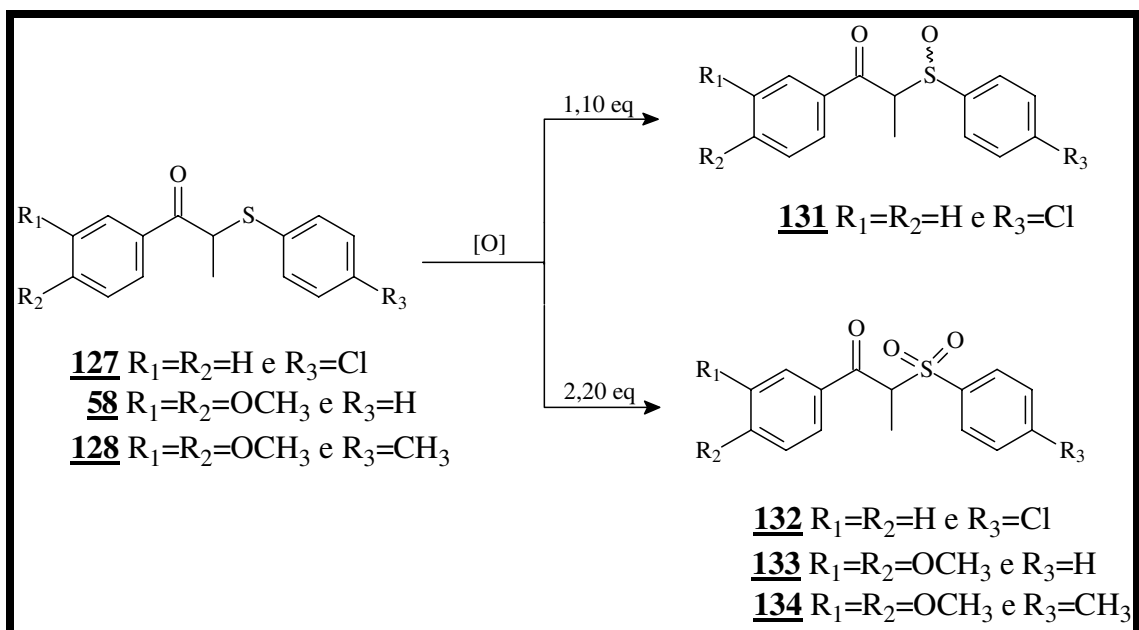
¹⁰² Trost, B. M.; *Chem. Ver.* **1978**, 78, 363.

¹⁰³ Leonard, N. J.; Johnson, C. R.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 282.

¹⁰⁴ Johnson, C. R.; McCants-Jr., D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1109.

¹⁰⁵ Johnson, C. R.; Keiser, J. E.; *Org. Synthesis* **1966**, 46, 18.

¹⁰⁶ Kuwajima, I.; Fukuda, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 32.



Esquema 14 – Reações de obtenção de sulfóxidos e sulfonas.

3.2.6. Obtenção de β -cetossulfóxidos **131- α** e **131- β**

A oxidação de β -cetossulfetos levou a uma mistura diastereoisomérica de aproximadamente 1:1 de β -cetossulfóxidos α e β . A denominação α foi empregada para designar o isômero que apresenta no espectro de RMN de ^1H , o grupo metila (C-9) ligado ao C-8 em campo mais baixo (mais protegida) e a β para o isômero que apresenta o grupo metila ligado ao C-8 em campo mais alto (mais desprotegida) no espectro de RMN de ^1H e a sulfóxido **131** foi obtida a partir do β -cetossulfeto **127** em 38 % de rendimento, reação incompleta, como cristais incolores de p.f. = 114-117 °C.

Resultados e Discussão

A oxidação do composto **127** com 1,10 equivalentes de *m*-CPBA levou à formação de uma mistura de β -cetossulfóxidos diastereoisoméricos **131**- α e **131**- β , na proporção de aproximadamente 1:1.

Foi realizada a atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^1H a partir da mistura (1:1) dos isômeros **131**- α e **131**- β , pela comparação com os β -cetossulfóxidos dos compostos **58** e **127** sintetizados por Santos.¹⁰⁷

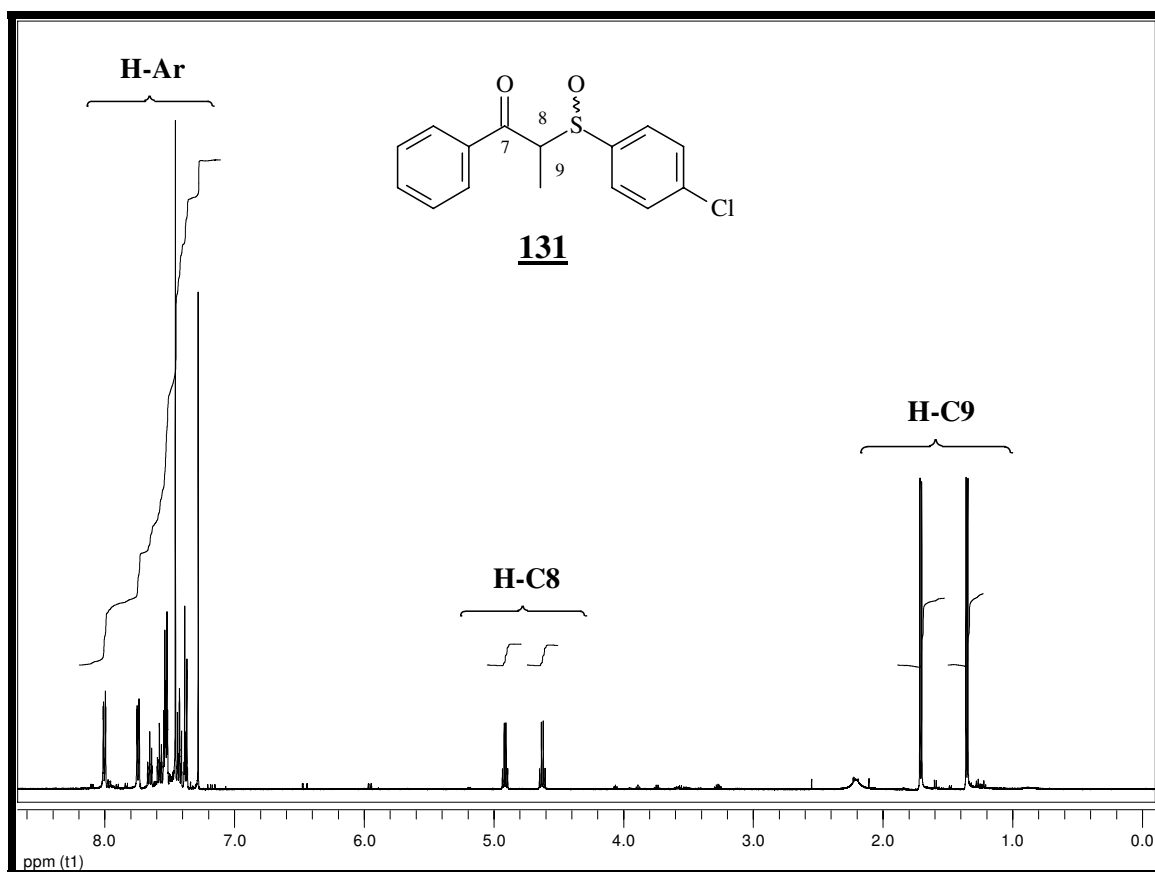


Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H do composto **131** ($\alpha + \beta$) (500 MHz, CDCl_3).

¹⁰⁷ Santos, L. S. Tese de Doutorado, IQ-UNICAMP, Campinas-SP, 1991.

Resultados e Discussão

No espectro de RMN de ^1H isômero **131**- α apresenta um duplete ($J= 6,8$ Hz; 3H) em δ 1,33 atribuído aos prótons metílicos do C-9, um quarteto ($J= 6,8$ Hz; 1H) em δ 4,89 referente ao próton metínico do C-8 e o multipeto (m , H-Ar, 9H) em δ 7,24-8,02 devido aos prótons aromáticos.

Os dados de RMN de ^1H do isômero **131**- β apresenta um duplete ($J= 6,8$ Hz; 3H) em δ 1,68 atribuído aos prótons metílicos do C-9, um quarteto ($J= 6,8$ Hz; 1H) em δ 4,60 referente ao próton metínico do C-8 e o multipeto (m , H-Ar, 9H) em δ 7,24-8,02 devido aos prótons aromáticos.

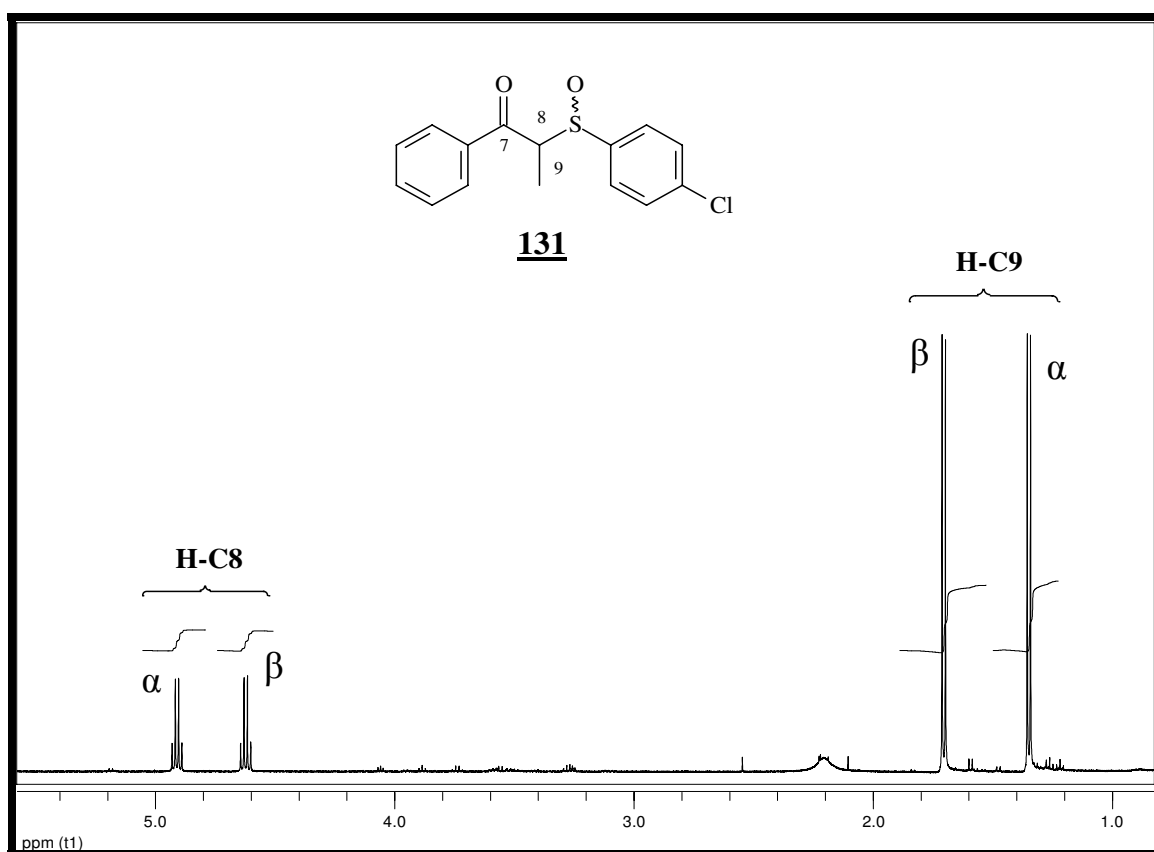


Figura 26 – Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **131** ($\alpha + \beta$) (500 MHz, CDCl_3).

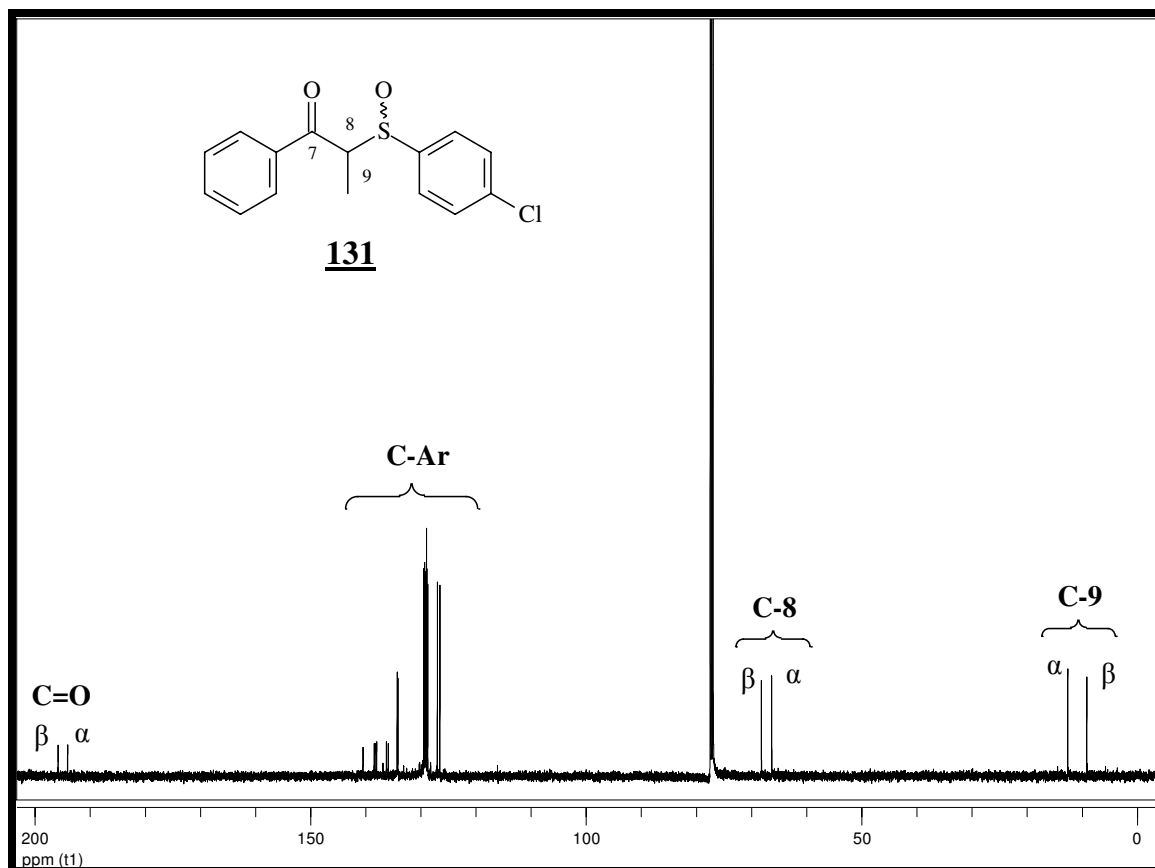


Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **131** ($\alpha + \beta$) (125 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C podem-se observar dois sinais referentes ao carbono metínico C-8 em δ 66,1 (isômero α) e em δ 68,0 (isômero β). Os dois sinais em δ 12,3 (isômero α) e em δ 8,90 (isômero β), são atribuídos ao carbonos metílicos C-9, na faixa de δ 126,0-140,0 são atribuídos aos sinais dos carbonos aromáticos e dois sinais um em δ 194,0 (isômero α) e o outro em δ 195,3 (isômero β), referentes aos deslocamentos da carbonila (**Figuras 27, 28 e 29**).

Resultados e Discussão

O íon molecular 292 $[M]^+$ (30) está de acordo com a fórmula molecular $C_{15}H_{13}ClO_2S$ para o composto **131** ($\alpha + \beta$). Os espectros de DEPT (**E-104**, pág. 354), de gCOSY (**E-105**, pág. 355) e HSQC (**E-106**, pág. 356) ajudaram a confirmar a sua estrutura química.

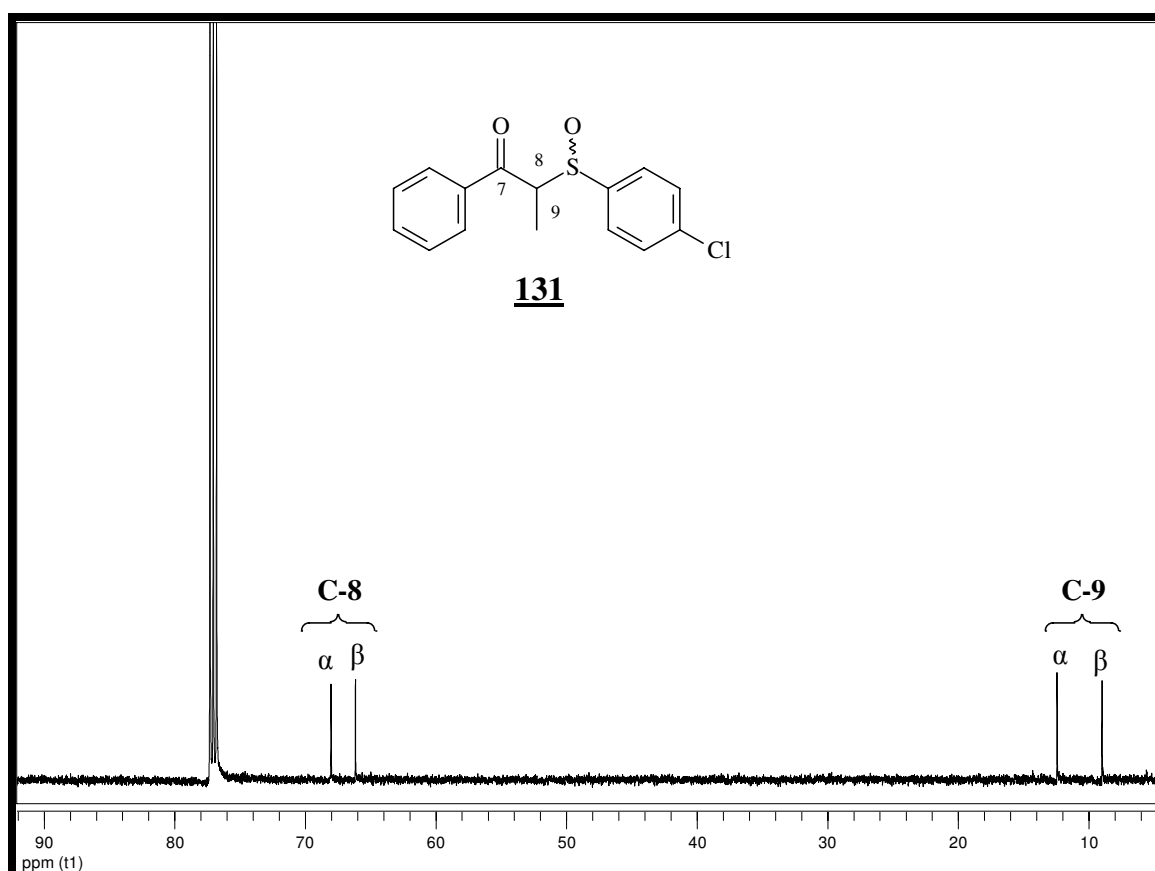


Figura 28 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **131** ($\alpha + \beta$) (125 MHz, $CDCl_3$).

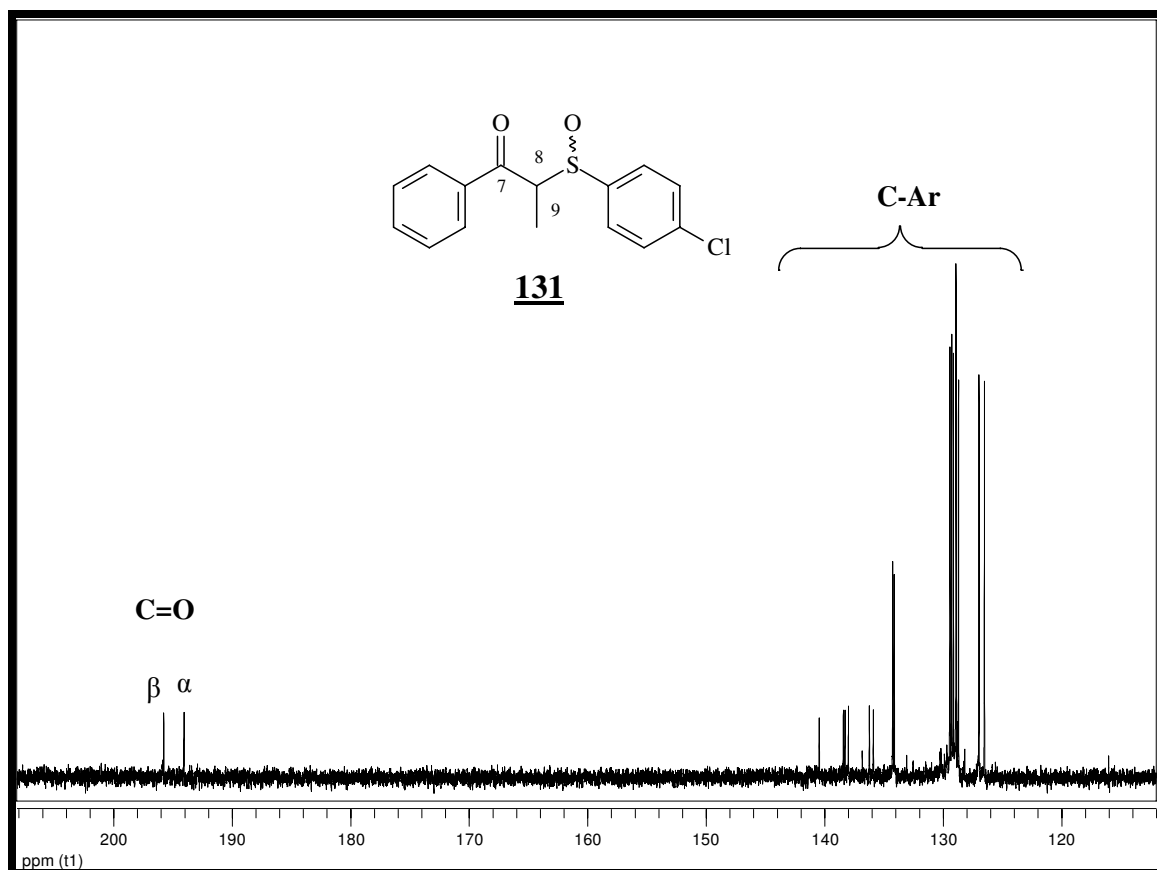


Figura 29 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **131** ($\alpha + \beta$) (125 MHz, CDCl_3).

Resultados e Discussão

O espectro no I.V. (**E-107**, pág. 357) de **131** ($\alpha + \beta$), apresenta banda de absorção a 1675 cm^{-1} , característica de estiramento de cetonas aromáticas e absorção a 1048 cm^{-1} , característica de banda de absorção de grupo S=O (**Figura 30**).

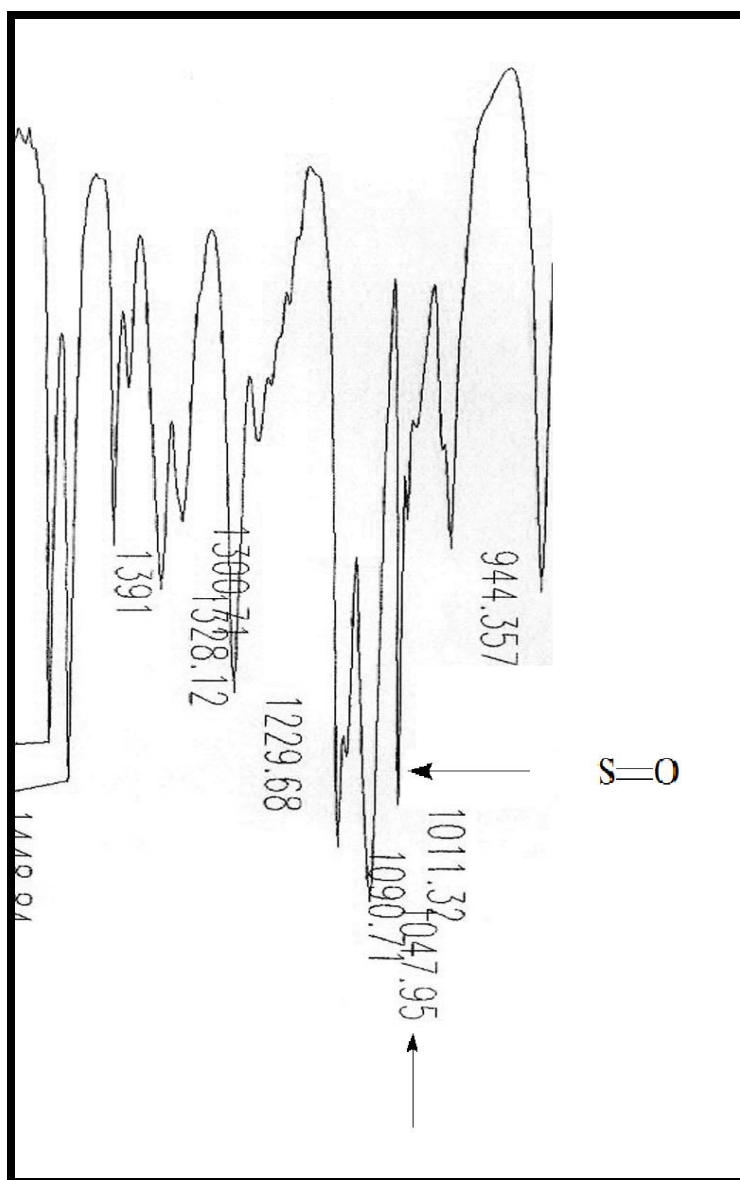


Figura 30 – Absorção no I.V. do composto **131** ($\alpha + \beta$).

3.2.7. Obtenção de β -cetossulfonas

As β -cetossulfonas foram obtidas através da oxidação dos β -cetossulfetos com 2,20 equivalentes de ácido peracético em THF como solvente. A β -cetossulfona **132** foi obtida a partir do β -cetossulfeto **127** com 76 % de rendimento, como cristais incolores de p.f. = 114°- 117 °C. O composto **133** foi obtido a partir do β -cetossulfeto **58** em 84 % de rendimento, como cristais incolores de p.f. = 111-113 °C e a sulfona **134** foi obtida a partir do β -cetossulfeto **128** em 81 % de rendimento, como cristais incolores de p.f. = 119-120 °C.

Foram sintetizados três substâncias com estrutura de β -cetossulfonas **132-134** (Figura 31), sendo o composto **134** escolhido para exemplificação de discussão e análise dos dados espectrais dos compostos sintetizados.

Abaixo segue a identificação do composto **134**. Os demais compostos segundo a mesma sistemática e seus dados espectrais estão listados na parte experimental. Na **tabela 16** encontram-se listados os principais dados espectroscópicos desses compostos.

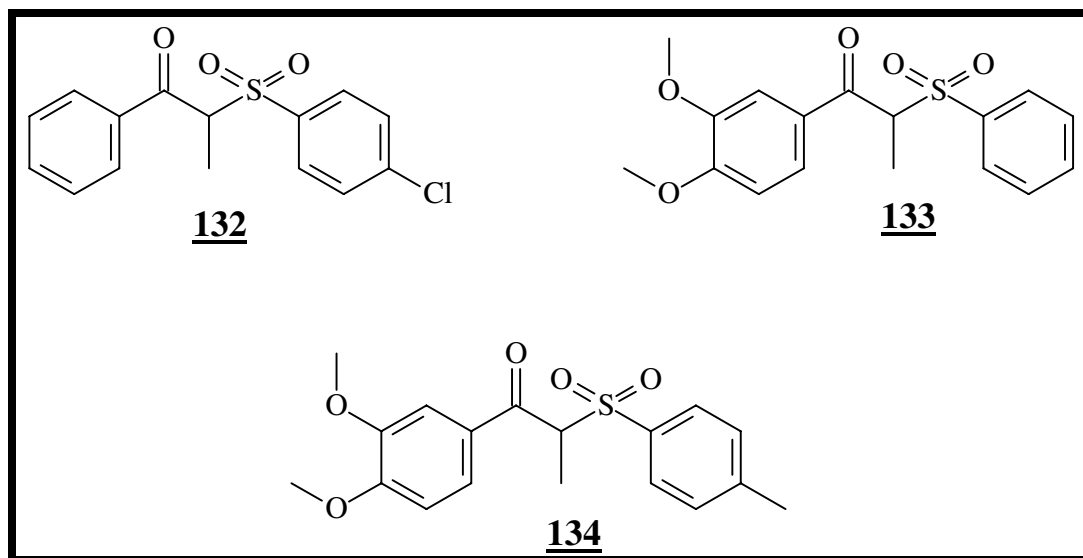


Figura 31 – β -cetossulfonas sintetizadas.

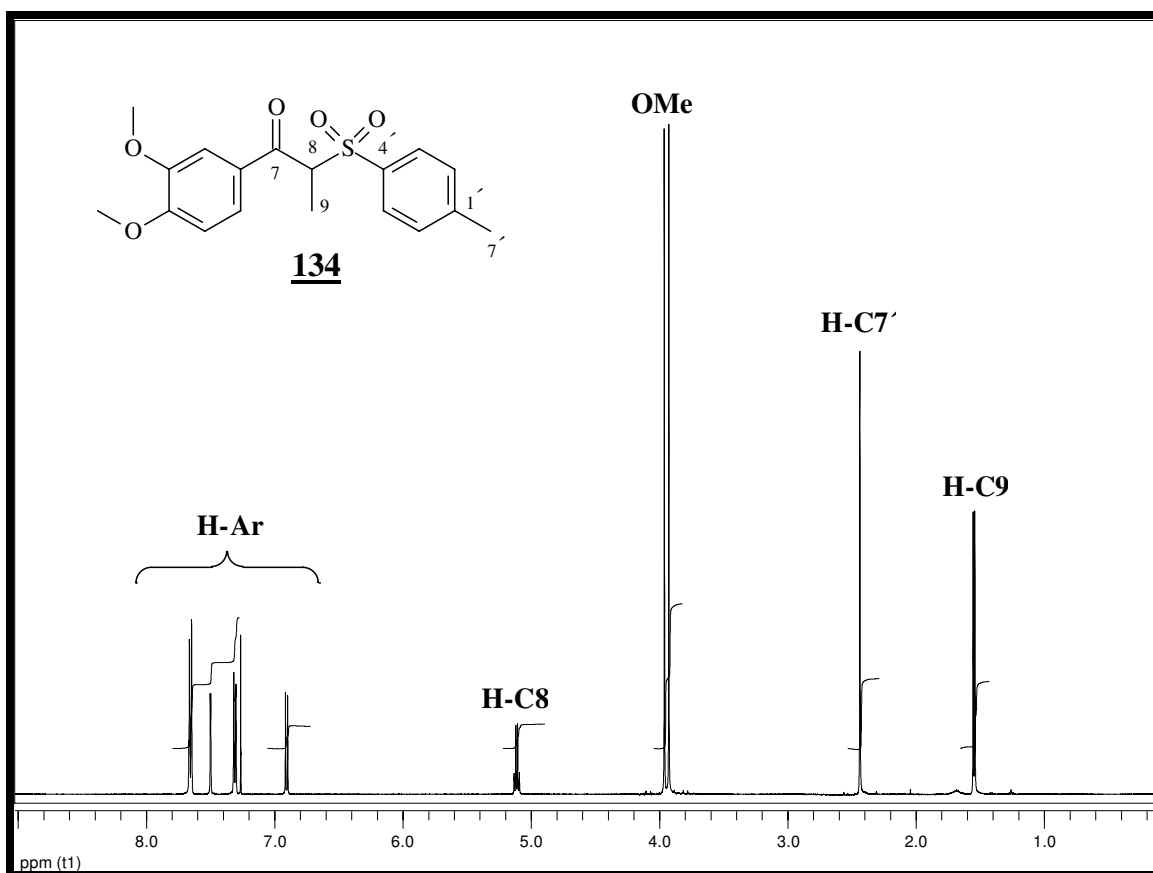


Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H do composto **134** (300 MHz, CDCl_3).

O espectro de RMN de ^1H , **figura 32**, mostra um duplete (d , $J=7,0$ Hz; 3H) em δ 1,54 referente aos prótons metílicos do C- 9, o singlete (s , 3H) em δ 2,42 é referente à metila do C-7' (anel aromático B), os dois singletos em δ 3,92 e δ 3,95 são referentes as duas metoxilas aromáticas (anel A), o quarteto (q , $J=7,0$ Hz; 1H) em δ 5,10 devido ao próton do C-8, o duplete ($J=8,5$ Hz, 1H) em δ 6,90 referente ao próton do C-5 (anel A) e os multipletos (6H) em δ 7,28-7,68 referentes aos demais prótons aromáticos.

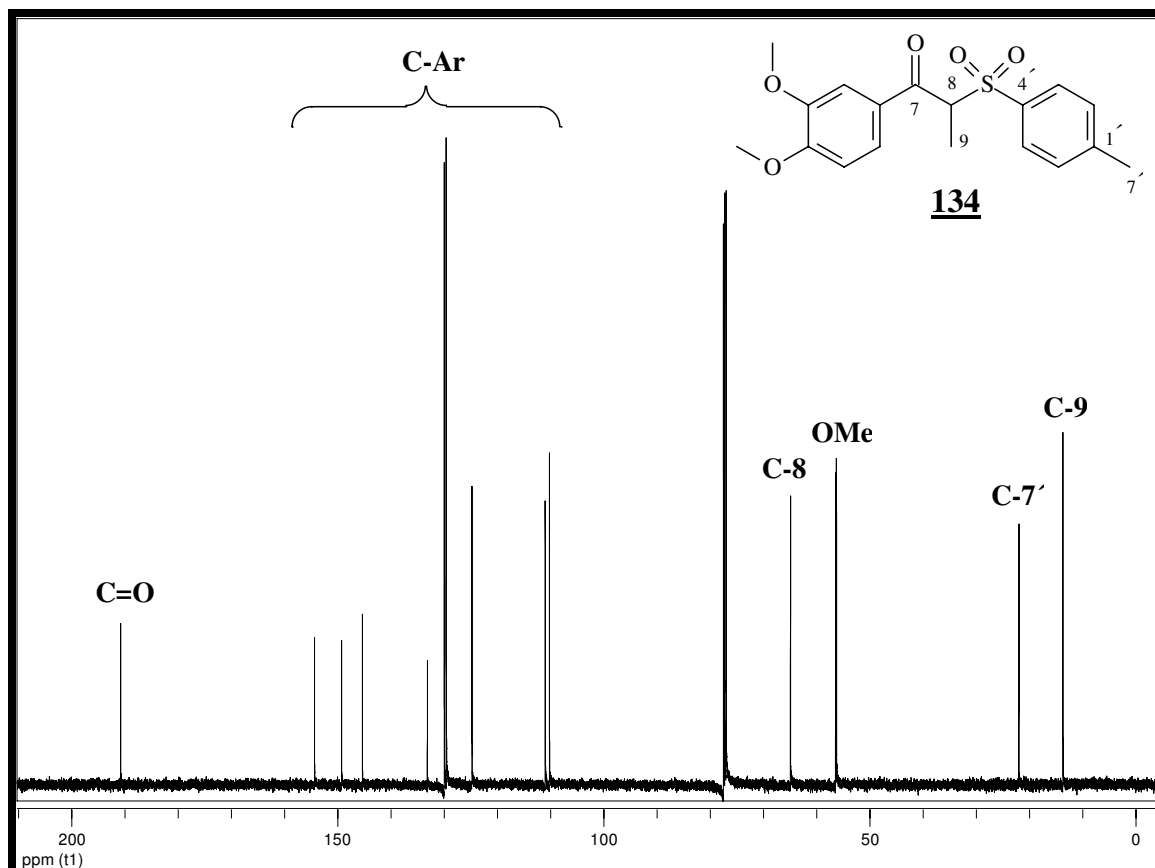


Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **134** (75 MHz, CDCl_3).

Resultados e Discussão

Tabela 14- Dados de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **134**.

Posição	^1H	^{13}C
1	---	129,8
2	7,28-7,68	110,0
3	---	149,1
4	---	154,2
5	6,90 ($J=8,5$ Hz, 1H)	110,8
6	7,28-7,68	124,6
7	---	190,7
8	5,10 (q , $J=7,0$ Hz; 1H)	64,6
9	1,54 (d , $J=7,0$ Hz; 3H)	13,4
1'	---	145,2
2'	7,28-7,68	129,8
3'	7,28-7,68	129,4
4'	---	133,0
5'	7,28-7,68	129,4
6'	7,28-7,68	129,8
7'	2,42 (s , 3H)	21,7
OMe	3,92	56,2
OMe	3,95	56,0

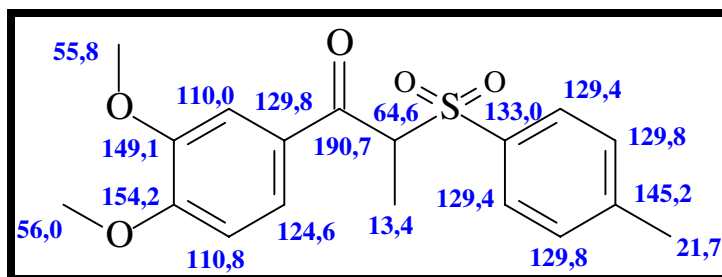


Figura 34 - β -CetoSulfona **134** e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C .

No espectro de RMN de ^{13}C podem-se observar dois sinais referentes aos grupos metoxilas (anel A): δ 56,0 e δ 55,8. O sinal em δ 21,7 é atribuído ao carbono metílico C-7' (anel B), o sinal referente ao carbono metílico C-9 aparece em δ 13,4; sinal do carbono metínico C-8 em δ 64,6 e em δ 190,7 o sinal do carbono C-7 referente ao deslocamento da carbonila (**Figuras 33 e 34**).

O íon molecular $[\text{M}]^+$ 348 (24), está de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ para o composto **134**.

O espectro de HSQC (**E-120**, pág. 370) mostra quatro correlações bem evidentes, que são: entre os sinais dos hidrogênios e de carbonos em δ 3,92 e 3,95 com os grupos OMe em δ 56,0 e 56,2, H-7' com C-7', H-8 com C-8, H-7 com C-7 e H-9 com C-9.

O espectro de gCOSY (**E-119**, pág. 369) ajudou a confirmar a sua estrutura química.

Resultados e Discussão

Na **tabela 15** são listados os principais fragmentos dos β -cetossulfonas nos espectros de massas. A **tabela 17** mostra os principais dados espectroscópicos das sulfonas. Os dados espectrais de todos os compostos estão compatíveis com os produtos esperados.

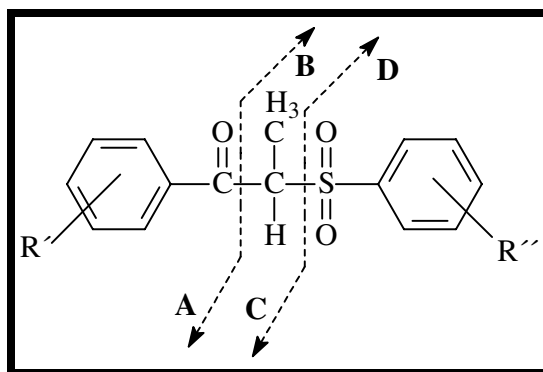


Tabela 15 - Fragmentação de β -cetossulfonas no EM.

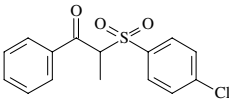
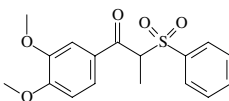
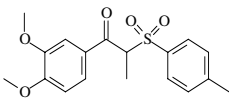
Composto	$[M]^+$	A	B	C	D
132	308 (1)	105 (100)	---	133 (1)	175 (1)
133	334 (7)	165 (100)	---	193 (7)	---
134	348 (24)	165 (100)	---	---	---

Tabela 16 – Lista de espectros dos β -cetossulfonas. **Anexo**(página).

Comp.	RMN de 1H	RMN de ^{13}C	Dept	gCosy	HSQC	I.V.	EM
132	109 (359)	110 (360)	---	111 (361)	---	112 (362)	113 (363)
133	114 (364)	---	---	---	---	115 (365)	116 (366)
134	117 (367)	118 (368)	---	119 (369)	120 (370)	121 (371)	122 (372)

Resultados e Discussão

Tabela 17 – Análogos sulfurados (β -cetossulfonas) de nolignanas 8.O.4'.

Composto	RMN de ^1H (ppm)		RMN de ^{13}C (ppm)		I.V. (C=O) cm^{-1}	EM M^+ (%)
	H-C8	Me-C8	C-8	C-9		
 132	5,17 (<i>q</i> , $J=6,8$ Hz; 1H)	1,57 (<i>d</i> , $J=6,8$ Hz; 3H);	65,0	13,3	1681	308 (1)
 133	5,15 (<i>q</i> , $J=7,0$ Hz; 1H)	1,58 (<i>d</i> , $J=6,9$ Hz; 3H)	---	---	1666	334 (7)
 134	5,10 (<i>q</i> , $J=7,0$ Hz; 1H)	1,54 (<i>d</i> , $J=7,0$ Hz; 3H)	64,6	13,4	1670	348 (24)

Resultados e Discussão

No espectro de infravermelho, a vibração de estiramento da ligação C-S dos sulfetos, é de baixa intensidade, ocorre na faixa de absorção de 700-600 cm^{-1} e sua posição é bastante variável, tornando-a de pouca importância na determinação de estruturas.¹⁰⁸

Os sulfóxidos apresentam absorção intensa para o grupo S=O na faixa de 1070-1030 cm^{-1} , enquanto que as sulfonas apresentam forte absorção na faixa de 1350-1300 cm^{-1} e 1160-1120 cm^{-1} , devido, respectivamente, ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo O=S=O.¹⁰⁸

Tabela 18 - Absorções no I.V. do sulfóxido **131** e das sulfonas **132-134**.

Composto	ν (S=O) cm^{-1}	ν (O=S=O) cm^{-1} assimétrico	ν (O=S=O) cm^{-1} simétrico
<u>131</u>	1048	—	—
<u>132</u>	—	1320	1151
<u>133</u>	—	1268	1150
<u>134</u>	—	1371	1162

¹⁰⁸ Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C.; “Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos”; Quinta Edição, Guanabara Koogan S. A., Rio de Janeiro-RJ, **1994**.

Resultados e Discussão

A **tabela 18** e **figura 35**, mostram a variação de absorção no infravermelho para o β -cetossulfeto **127**, β -cetossulfóxido **131** e β -cetossulfona **132**. Observa-se o desaparecimento e/ou aumento de intensidade nas absorções desses compostos, nos diferentes estados de oxidação do átomo de enxofre.

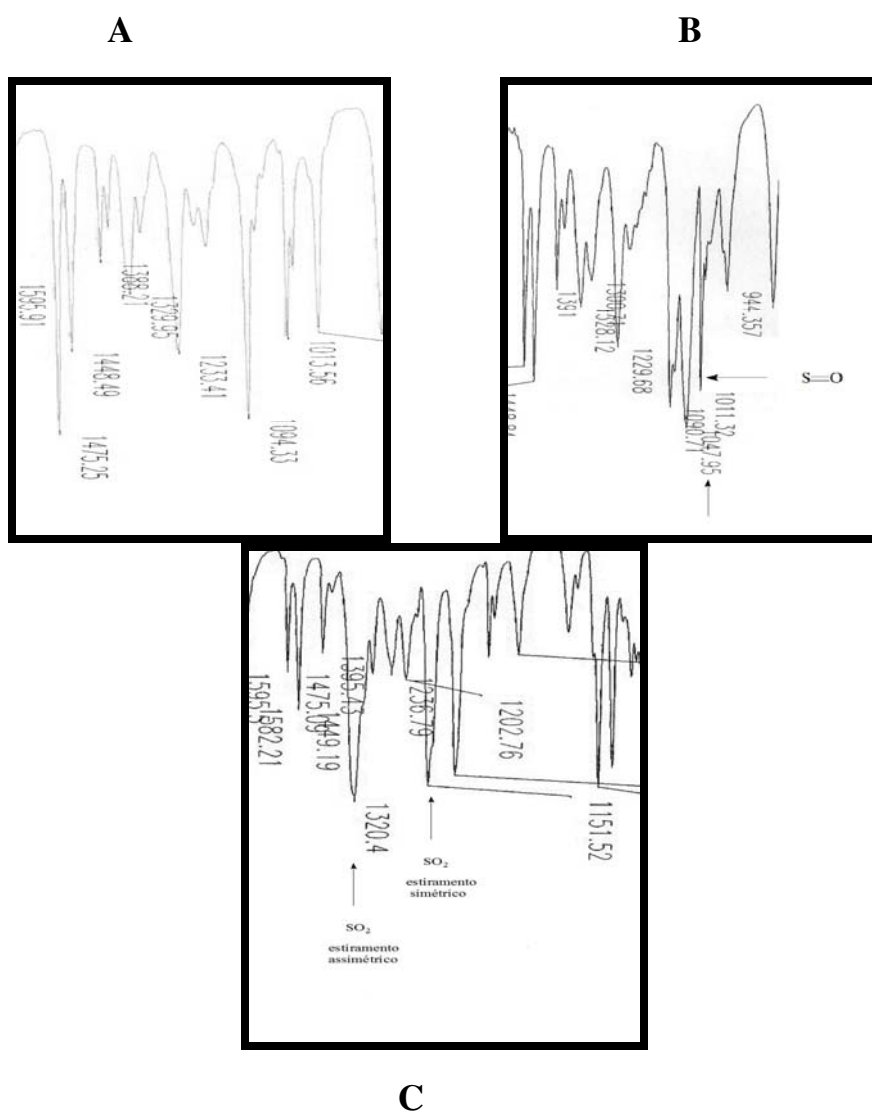
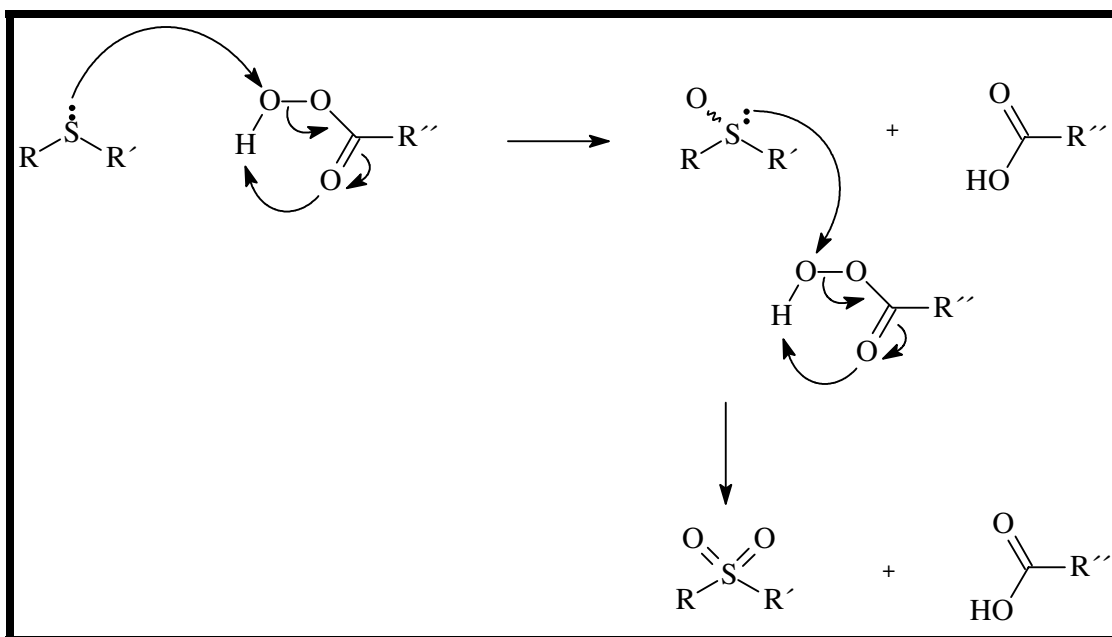


Figura 35 – Absorções no I.V. para o β -cetossulfeto **127** (A), β -cetossulfóxido **131** (B) e β -cetossulfona **132** (C).

Resultados e Discussão

O mecanismo¹⁰⁴ da reação de oxidação com ácido *m*-cloro perbenzóico está representado abaixo:



3.2.8. Obtenção de β -hidroxissulfetos (análogos de neolignanas alcoólicas 8.O.4')

Para a obtenção dos β -hidroxissulfetos, empregamos a mesma metodologia desenvolvida para as sínteses do composto (β -hidroxiéter) **69** (seção 3.1.5.).

Os alcoóis foram obtidos através de reações de redução de β -cetossulfetos dissolvidos em THF e adicionados às soluções de borohidreto de sódio em metanol, durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, fornecendo uma mistura diastereoisomérica *eritro* e *treo* (*treo* majoritário), dos três β -hidroxissulfetos em rendimento quantitativo (**Figura 36**).

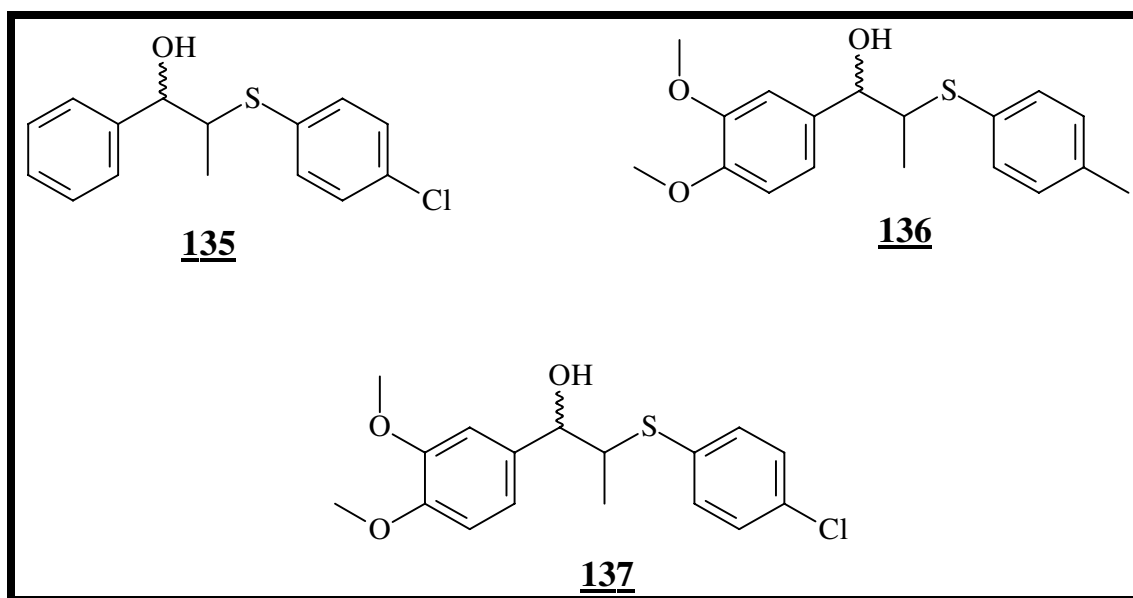


Figura 36 - β -hidroxissulfetos sintetizados.

Resultados e Discussão

A reação de redução dos β -cetossulfetos resultou em uma mistura diastereoisomérica *eritro* e *treo* (aproximadamente 1:9), dos β -hidroxissulfetos, analisada através de cromatografia gasosa. Abaixo é representado o cromatograma do composto **136** (Figura 37).

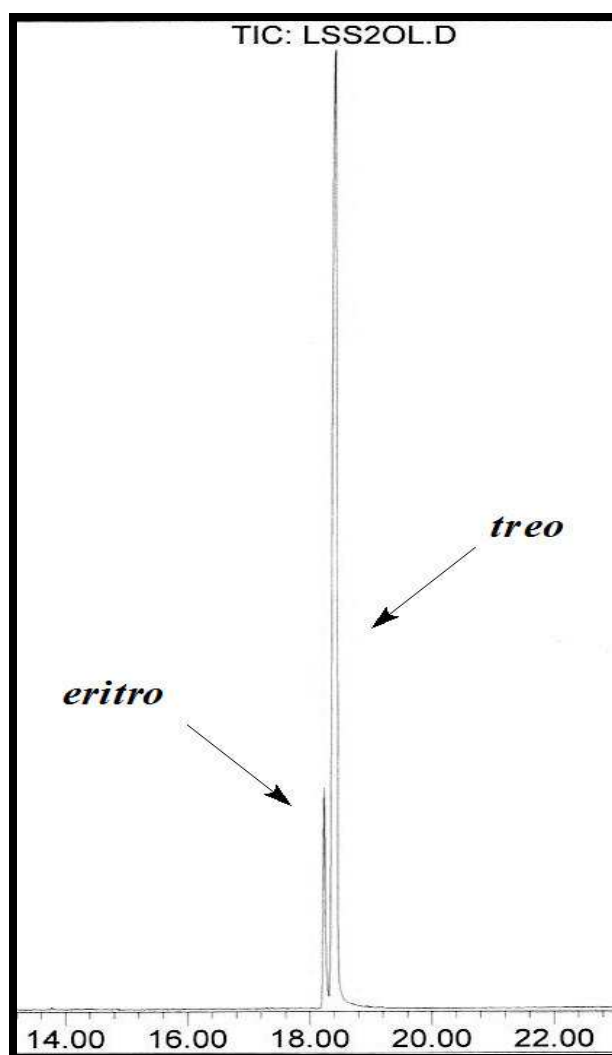


Figura 37 – Cromatograma (CG) da mistura diastereoisomérica dos alcoóis **136** *eritro* e **136** *treo*, obtida através da redução com NaBH₄.

3.2.9. Identificação de β -hidroxissulfetos

Abaixo temos a identificação do composto **136**. Os demais compostos seguiram a mesma sistemática e seus dados espectroscópicos estão listados na parte experimental. Na **tabela 22** encontram-se listados os principais dados desses compostos.

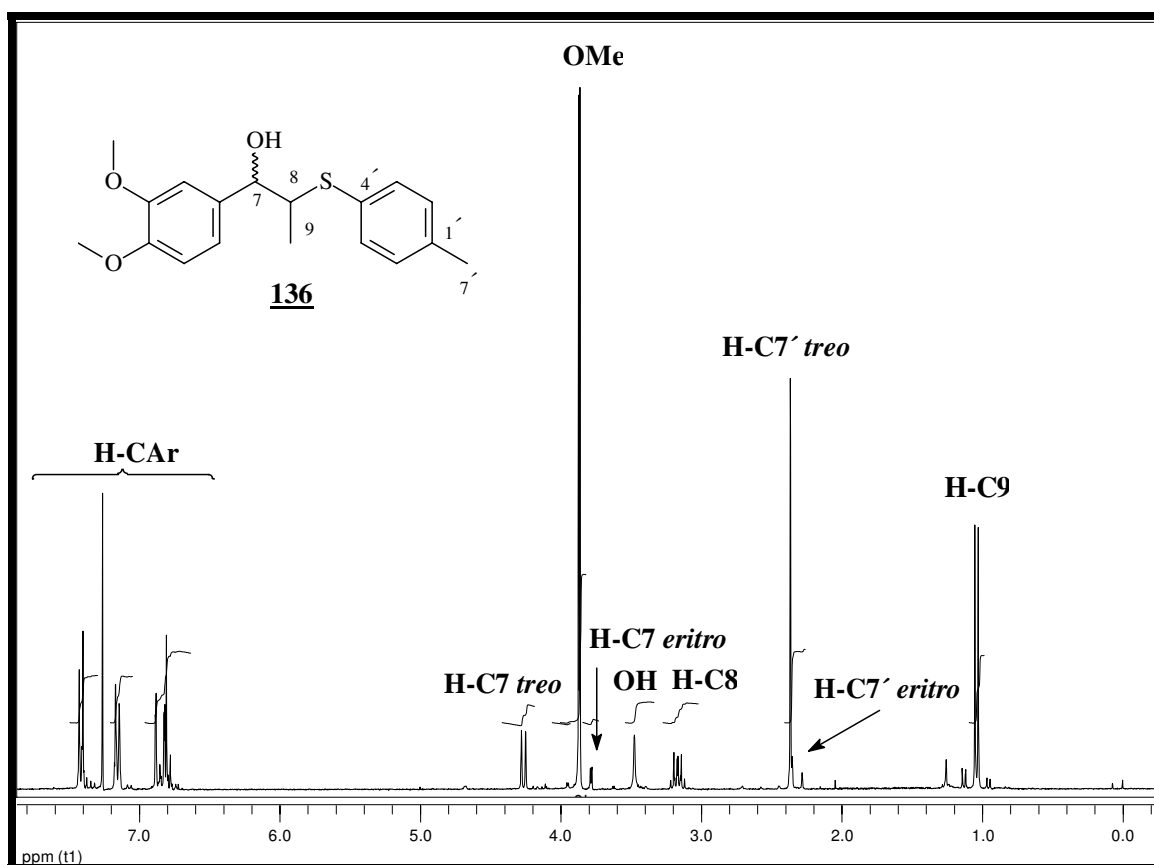


Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H do composto **136** (300 MHz, CDCl_3).

O espectro no I.V. (**E-138**, pág. 388) apresenta banda larga de absorção a 3422 cm^{-1} , característica de estiramento do grupo hidroxila de alcoóis.

O espectro de RMN de ^1H , **figura 38**, mostra um duplete ($J=7,3$ Hz; 3H) em δ 1,03 referente aos prótons metílicos do C- 9, o singlete (s , 3H) em δ 2,36 é referente à metila do C-7' (anel aromático B), o duplo quarteto ($J=8,8$ e 6,6 Hz; 1H), em δ 3,16 é atribuído ao próton metínico do C-8, o singlete (s , 1H) em δ 3,47 devido ao próton do grupo hidroxila ligado ao C-7, os dois singletos em δ 3,86 e δ 3,87 são referentes as duas metoxilas aromáticas (anel A), o duplete (d , $J=8,8$ Hz; 1H) em δ 4,26 referente ao próton do C-8 e apresentando ao valor da constante de acoplamento de 8,8 Hz, característico de configuração *treo* (**Figura 39**), o duplete ($J=8,0$ Hz, 1H) em δ 6,79 referente ao próton do C-5 (anel A) e os multipletos (6H) em δ 6,86-7,46 referentes aos prótons aromáticos.

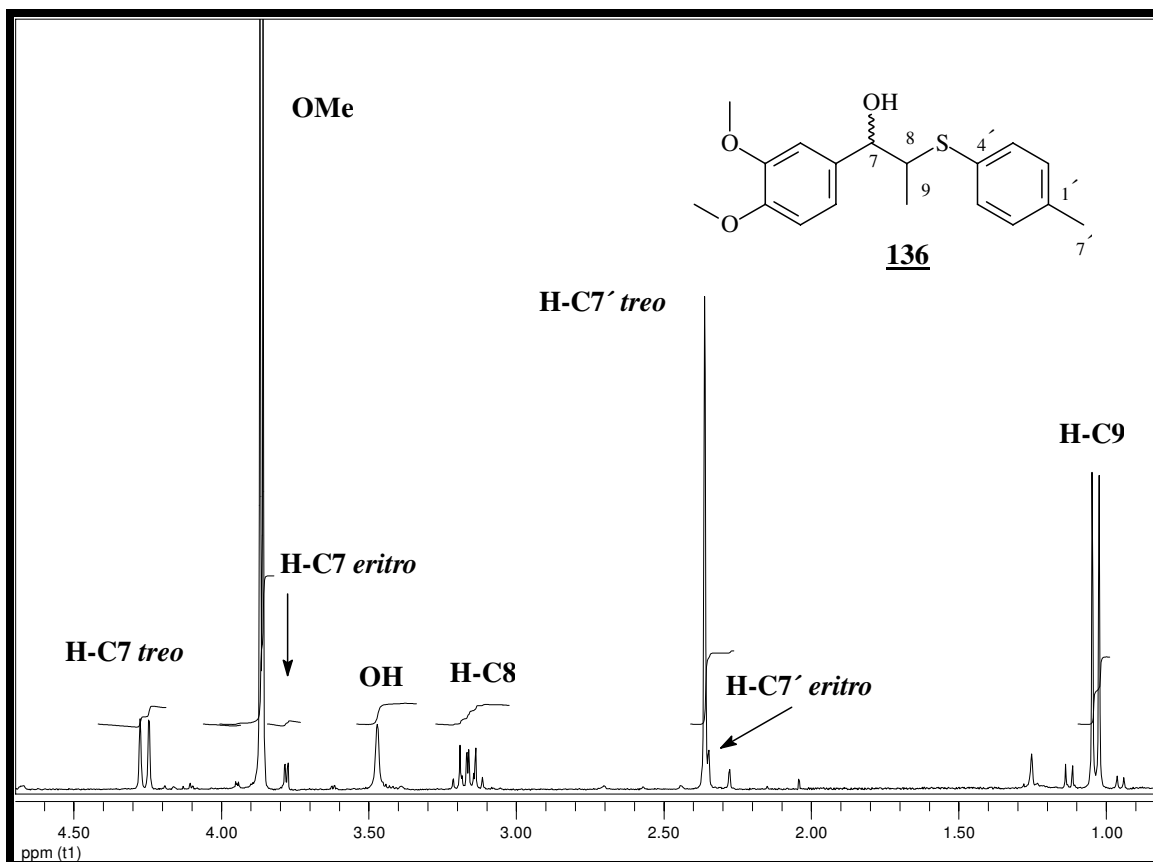


Figura 39 – Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **136** (300 MHz, CDCl_3).

O composto **136** *treo* foi isolado da mistura diastereoisomérica por CCDP (hexano/acetato de etila 7:3) com eluição contínua. Após a adição de D_2O à amostra do composto **136** *treo*, resultou na supressão do sinal em δ 3,47 referente à hidroxila, como pode ser observado no espectro de RMN de ^1H (**Figura 40**).

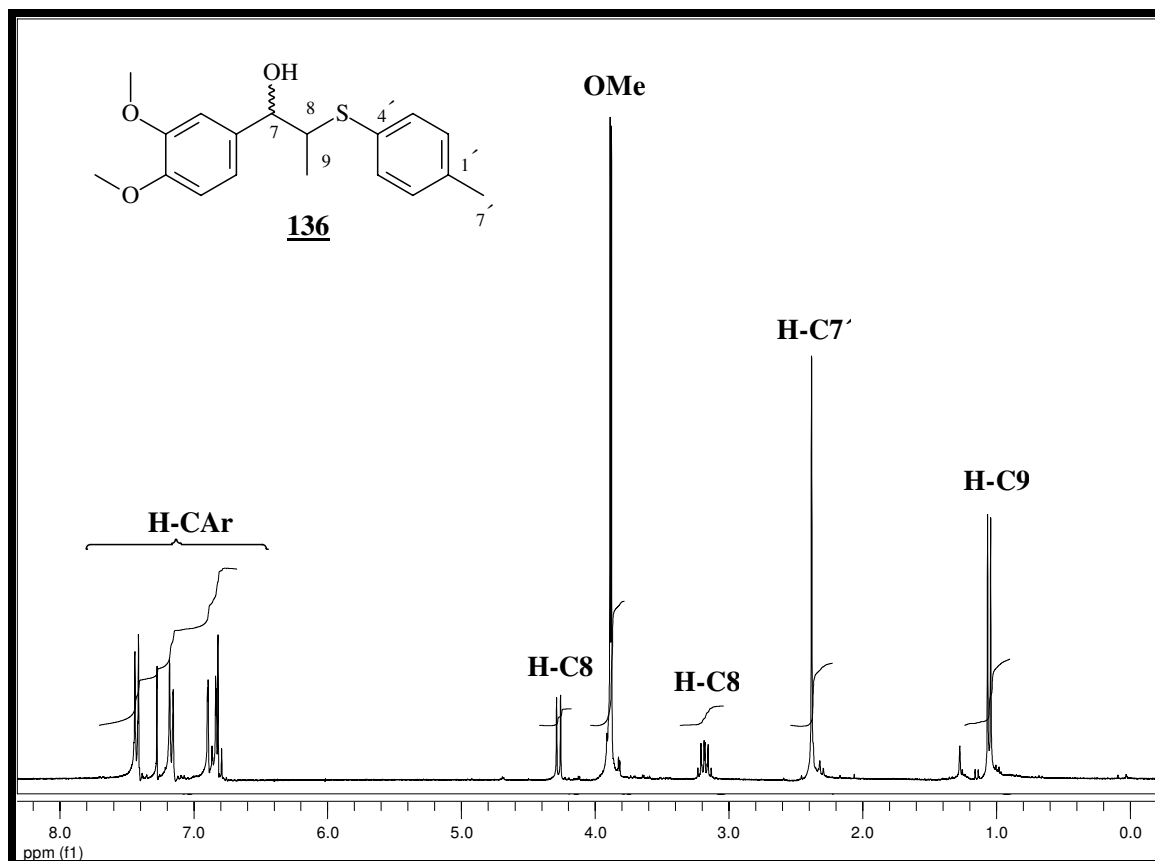


Figura 40 – Espectro de RMN de ^1H do composto **136** *treo* (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$).

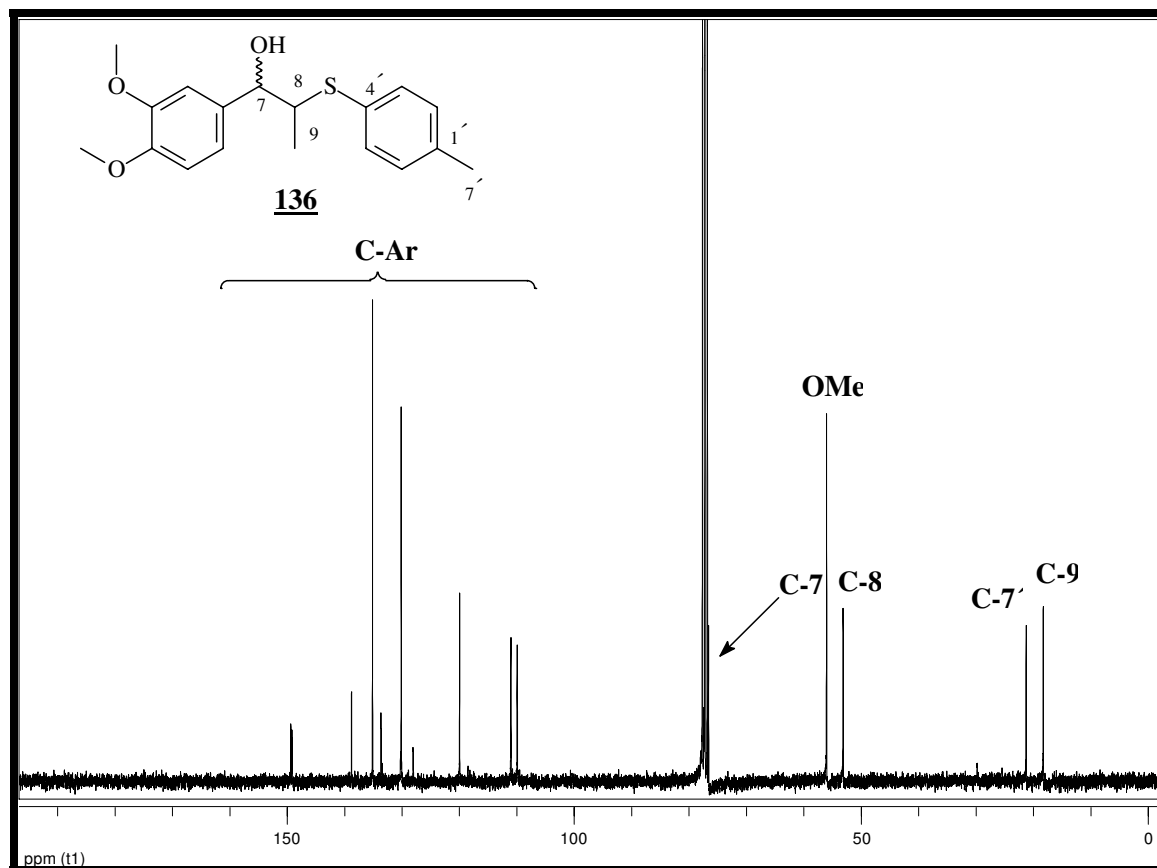


Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **136** (75 MHz, CDCl_3).

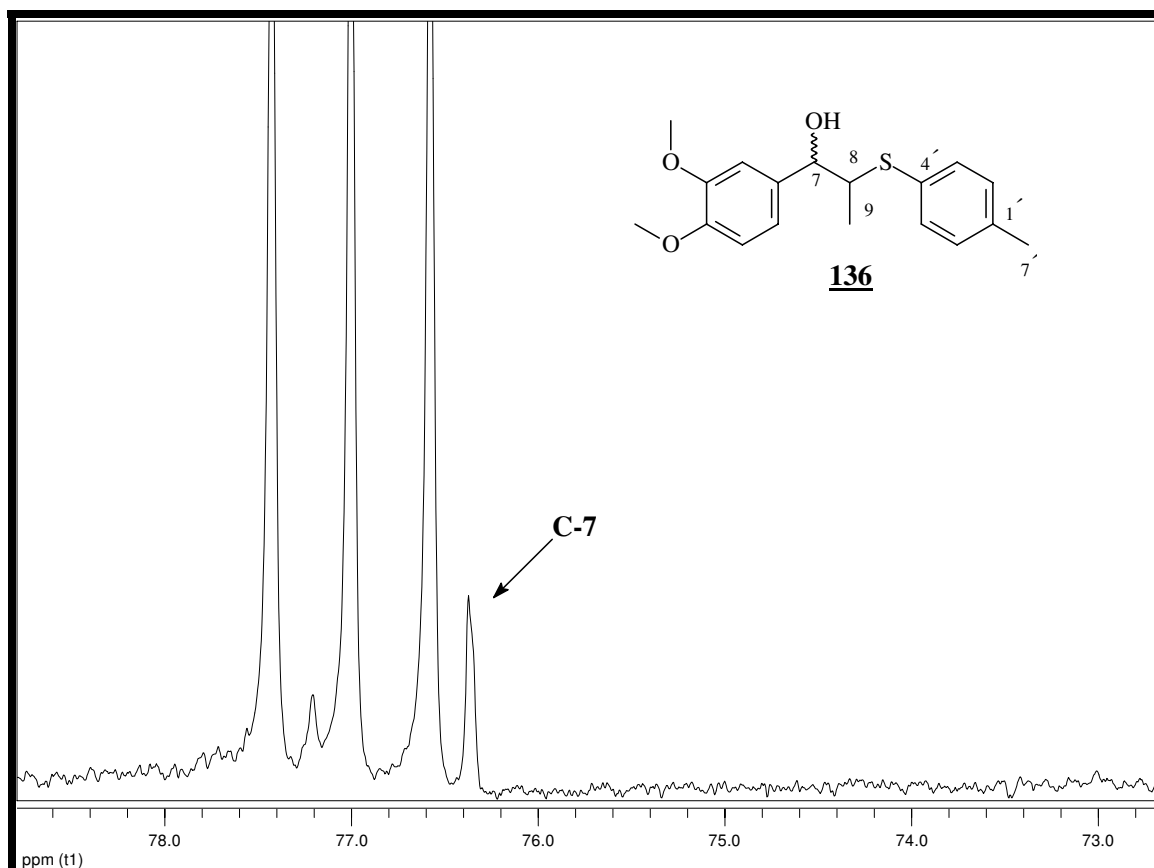


Figura 42 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **136** (75 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C , podem-se observar o sinal referente aos grupos metoxilas (anel A): δ 55,8. O sinal em δ 21,0 é atribuído ao carbono metílico C-7' (anel B), o sinal referente ao carbono metílico C-9 aparece em δ 18,0; sinal do carbono metínico C-8 em δ 52,9 e o sinal do carbono C-7 em δ 76,4, que possui o grupo hidroxila ligado a ele (**Figuras 41, 42 e 43**).

O íon molecular $[\text{M}]^+$ 318 (1) está de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ para o composto **136** e a fragmentação dos íons principais está

Resultados e Discussão

ilustrada a seguir. Os outros dois β -hidroxisulfetos seguem este padrão de fragmentação. O espectro de DEPT (**E-137**, pág. 387), ajudou a confirmar a sua estrutura química.

Resultados e Discussão

Tabela 19 - Dados de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **136** *treo*.

Posição	^1H	^{13}C
1	---	130,0
2	6,86-7,46	109,7
3	---	149,0
4	---	149,3
5	6,90 (<i>d</i> , $J=8,5$ Hz, 1H)	110,8
6	6,86-7,46	119,8
7	4,26 (<i>d</i> , $J=8,8$ Hz; 1H)	76,4
8	3,16 (<i>dq</i> , $J=8,8$ e 6,6 Hz; 1H)	52,9
9	1,03 (<i>d</i> , $J=7,3$ Hz; 3H)	18,0
1'	---	138,6
2'	6,86-7,46	133,5
3'	6,86-7,46	127,9
4'	---	135,0
5'	6,86-7,46	127,9
6'	6,86-7,46	133,5
7'	2,36 (<i>s</i> , 3H)	21,0
OMe	3,86	55,8
OMe	3,87	55,8

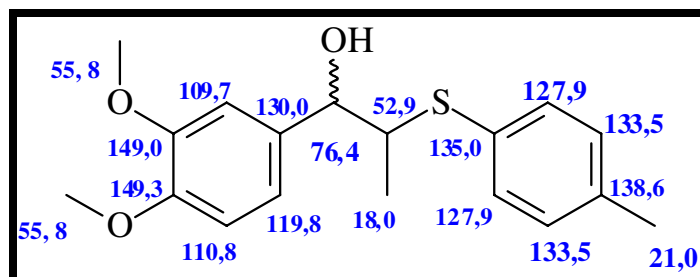


Figura 43 – β -hidroxisulfeto **136** e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C .

Na **tabela 20** estão listados os principais fragmentos no EM dos β -hidroxisulfetos. As estruturas destes compostos encontram-se na **tabela 22**.

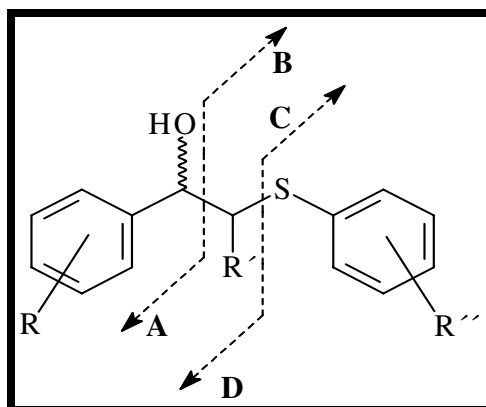


Tabela 20 - Fragmentação de β -hidroxisulfetos no EM.

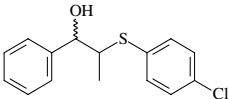
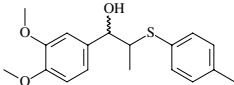
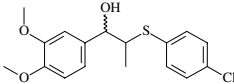
Composto	$[\text{M}]^+$	A	B	C	D
135	278 (10)	107 (73)	171 (57)	135 (3)	143 (18)
136	318 (1)	167 (85)	151 (11)	---	123 (8)
137	338 (13)	167 (100)	171 (3)	195 (3)	143 (4)

Tabela 21 – Lista de espectros dos β -hidroxisulfetos. **Anexo**(página).

Comp.	RMN de ^1H	RMN de ^{13}C	Dept	gCosy	HSQC	IV	EM
<u>135</u>	130(380)	131(381)	132(382)	---	---	133(383)	134(384)
<u>136</u>	135(385)	136(386)	137(387)	—	---	138(388)	139(389)
<u>137</u>	140(390)	141(391)	---	142(392)	143(393)	144(394)	145(395)

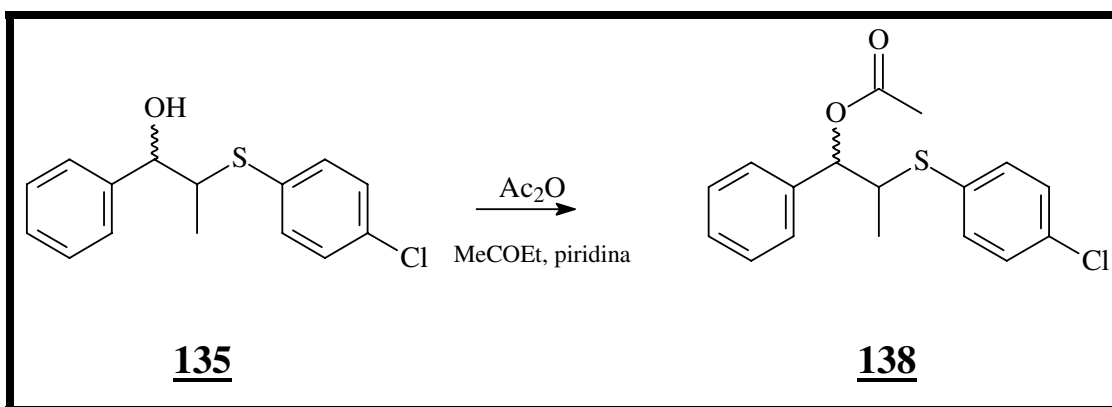
Resultados e Discussão

Tabela 22 - β -hidroxisulfetos.

Composto	RMN de ^1H (ppm)		RMN de ^{13}C (ppm)		IV (C-OH) cm^{-1}	EM M^+ (%)
	H-C8	Me-C8	C-8	C-9		
 135	3,22 (<i>dq</i> , $J=8,4$ e 7,0 Hz; 1H)	1,02 (<i>d</i> , $J=7,0$ Hz; 3H)	52,9	18,3	3422	278 (10)
 136	3,16 (<i>dq</i> , $J=8,8$ e 6,6 Hz; 1H)	1,03 (<i>d</i> , $J=7,3$ Hz; 3H)	52,9	18,0	3494	318 (1)
 137	3,18 (<i>dq</i> , $J=8,5$ e 6,96 Hz; 1H)	1,00 (<i>d</i> , $J=6,95$ Hz; 3H);	52,8	18,3	3422	338 (13)

3.2.10. Obtenção de β -acetoxisulfeto (derivado de β -hidroxisulfeto)

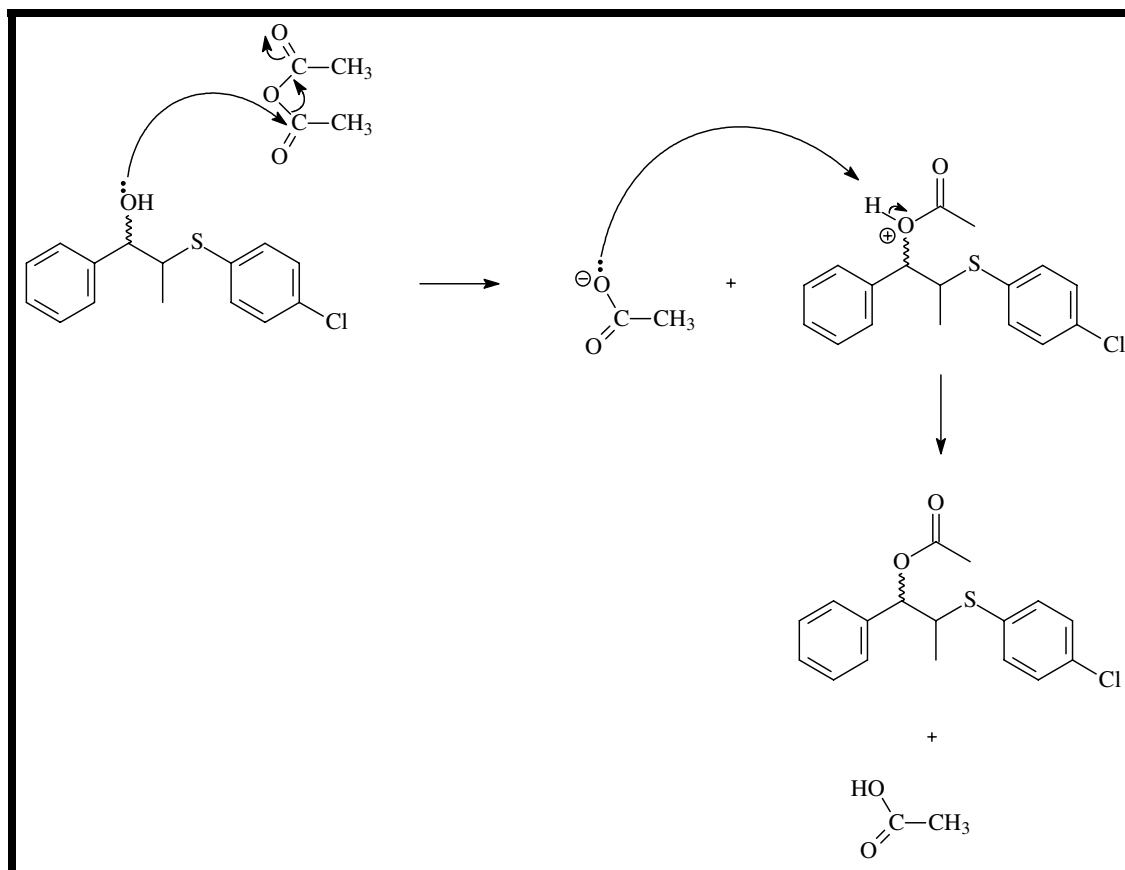
Os acetatos foram obtidos através de reação de acetilação (**Esquema 15**) do β -hidroxisulfeto **135** com anidrido acético e piridina (função de neutralização de ácido acético formado), em butanona como solvente. A reação foi mantida sob agitação magnética a 80 °C por 24h, fornecendo uma mistura diastereoisomérica *eritro* e *treo* (*treo* majoritário), do β -acetoxisulfeto **138**, com rendimento de 78 %.



Esquema 15 – Reação de acetilação de obtenção do composto **138**.

Resultados e Discussão

Mecanismo de reação de acetilação do composto **138**:



Resultados e Discussão

A reação de acetilação do β -hidroxisulfeto **135** (*eritro* e *treo* resultou em uma mistura diastereoisomérica *eritro* e *treo* (aproximadamente 1:9), do β -acetoxisulfeto **138**. A análise através de cromatografia gasosa é representada pelo cromatograma do composto **138** abaixo (**Figura 44**).

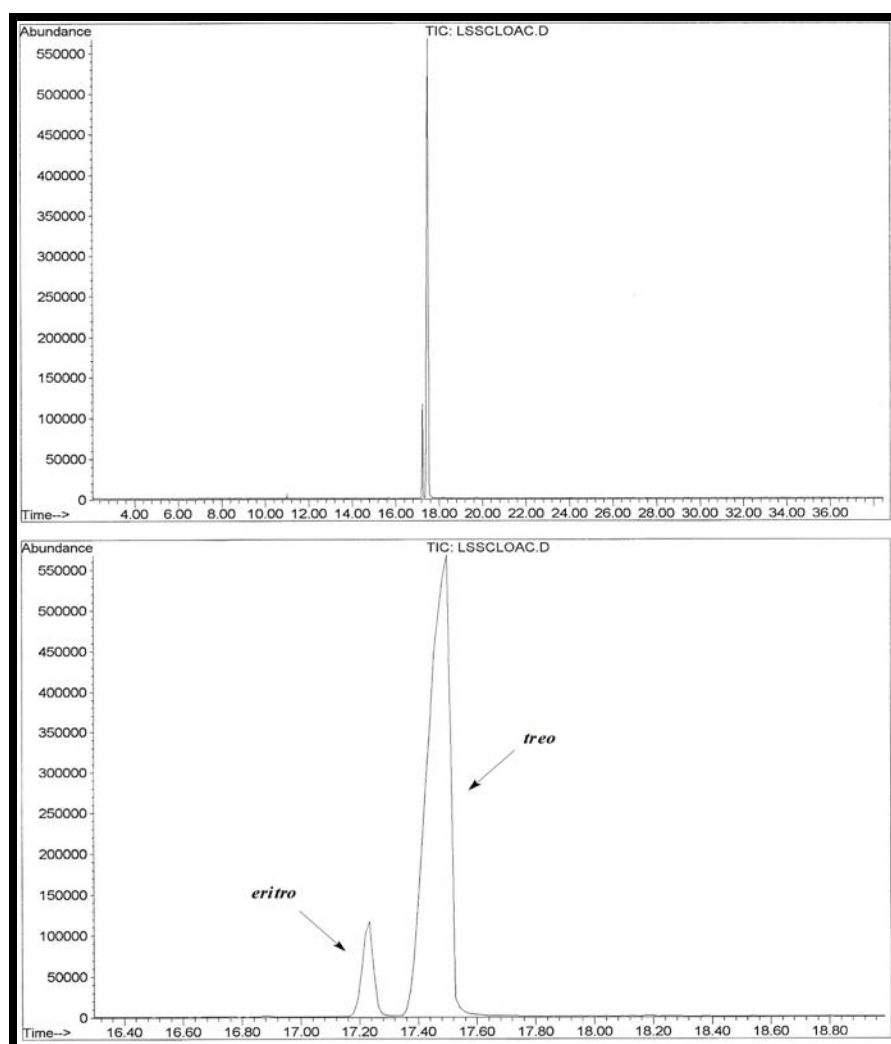


Figura 44 – Cromatograma (CG) da mistura diastereoisomérica do β -acetoxisulfeto **138** *eritro* e **138** *treo*.

3.2.11. Identificação de β -acetoxisulfetos

Abaixo temos a identificação do composto **138** e seus dados espectroscópicos estão listados na parte experimental.

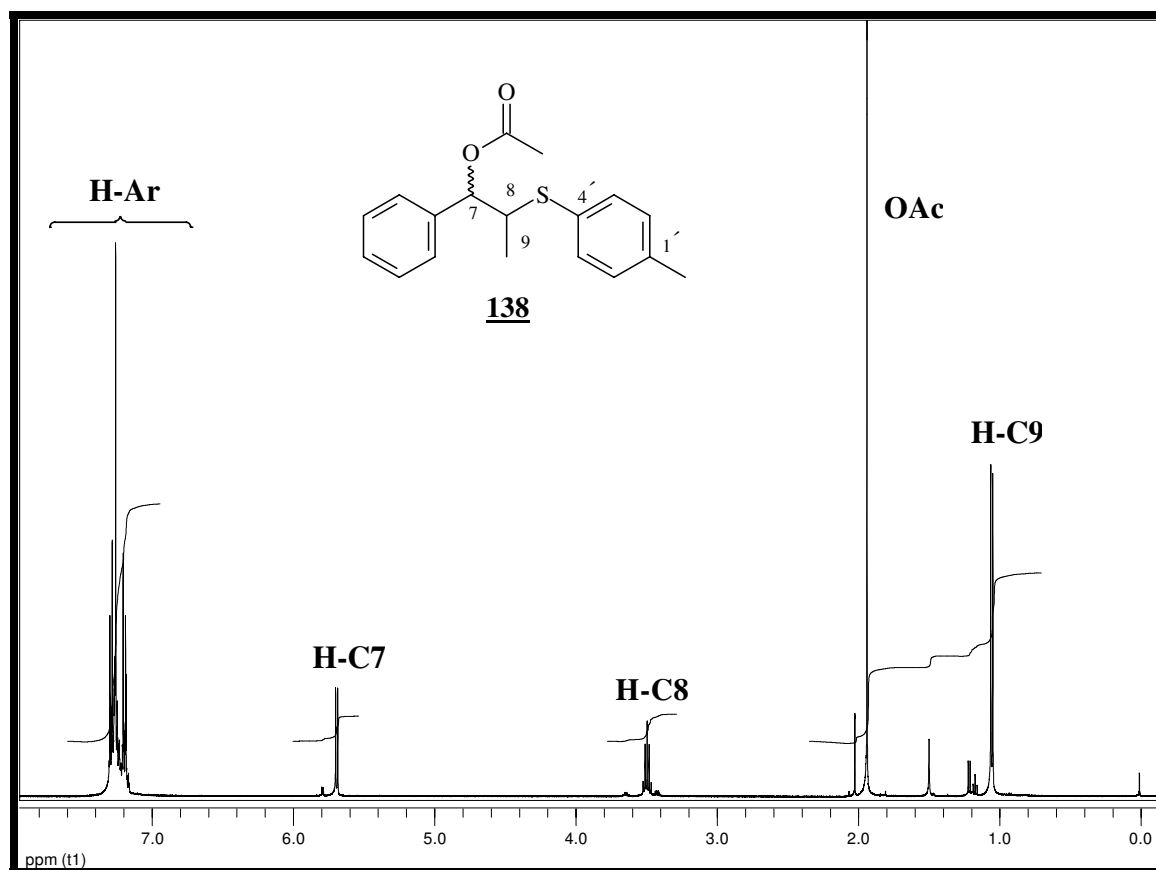


Figura 45 – Espectro de RMN de ^1H do composto **138** *treo* (300 MHz, CDCl_3).

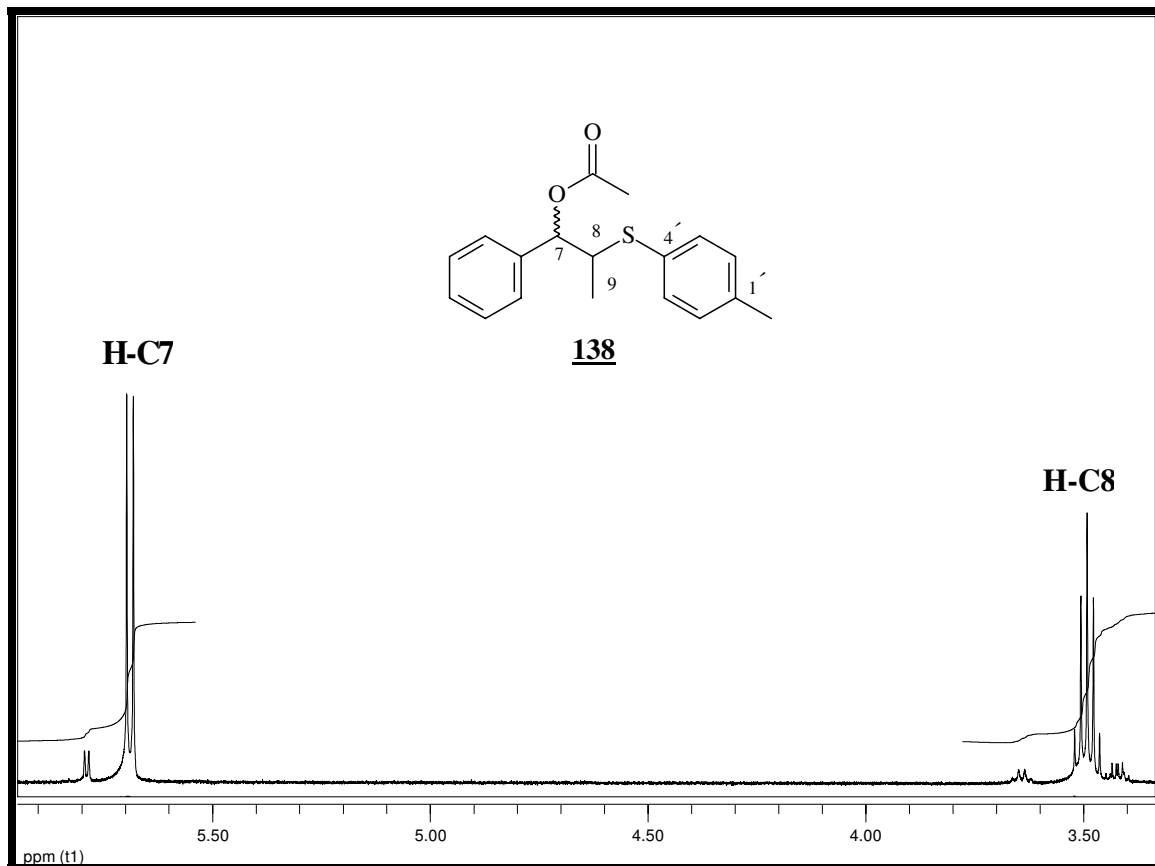


Figura 46 – Expansão do espectro de RMN de ¹H do composto **138** *treo* (300 MHz, CDCl₃).

O espectro no I.V. (**E-150**, pág. 400) apresenta banda larga de absorção a 1736 cm⁻¹, característica de estiramento do grupo carbonila de ésteres.

O espectro de RMN de ¹H, de **138** *treo*, **figuras 45 e 46**, mostra um duplete ($J=7,0$ Hz; 3H) em δ 1,05 referente aos prótons metílicos do C- 9, o singlete (s , 3H) em δ 1,93 é referente à metila do acetato, o quinteto ($J=7,2$

Resultados e Discussão

Hz; 1H) em δ 3,49 é atribuído ao próton metínico do C-8, o duplete (*d*, $J=7,6$ Hz; 1H) em δ 5,69 referente ao próton do C-8 e apresentando ao valor da constante de acoplamento de 7,6 Hz, característico de configuração *treo* (**Figura 46**) e os multipletos (9H) em δ 7,15-7,39 referentes aos prótons aromáticos.

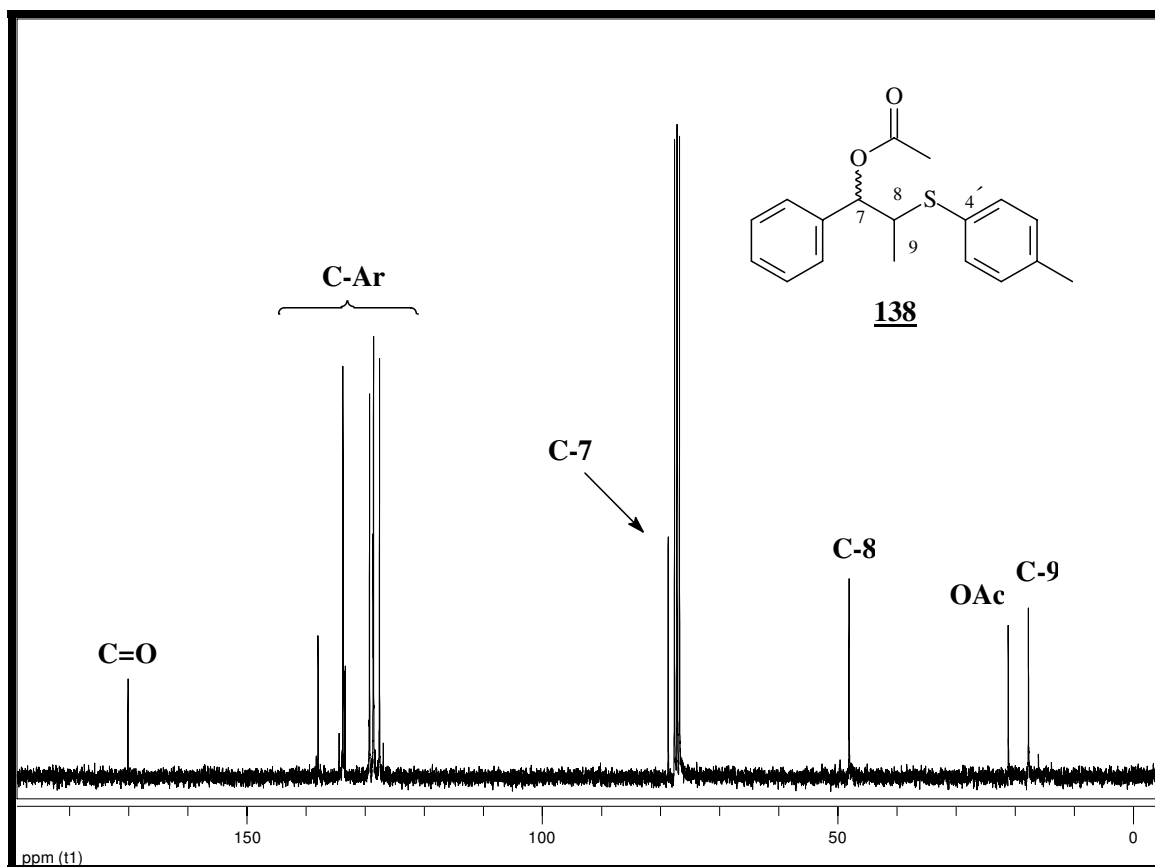


Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **138** (75 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C , de **138** *treo*, podem-se observar um sinal referente ao carbono metílico C-9 em δ 17,5, o sinal em δ 20,9 referente ao carbono metílico do acetato. O sinal em δ 47,9 é atribuído ao carbono metílico C-8, o sinal em δ 78,5 devido ao carbono metínico C-7. Os sinais na faixa de δ 125,0-140,0 são atribuídos aos sinais dos carbonos aromáticos e o sinal em δ 170 devido ao deslocamento da carbonila (**Figuras 47 e 48**).

O íon molecular $[\text{M}]^+$ 320 (14) está de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{S}$ para o composto **138** e a fragmentação dos íons principais está ilustrada no esquema. O espectro de DEPT (**E-148**, pág. 398) apresenta sinais relativos aos carbonos metínicos e metílicos na parte superior e na parte inferior, apenas sinais relativos aos grupos metínicos. O espectro gCOSY (**E-149**, pág. 399) ajudou a confirmar a sua estrutura química.

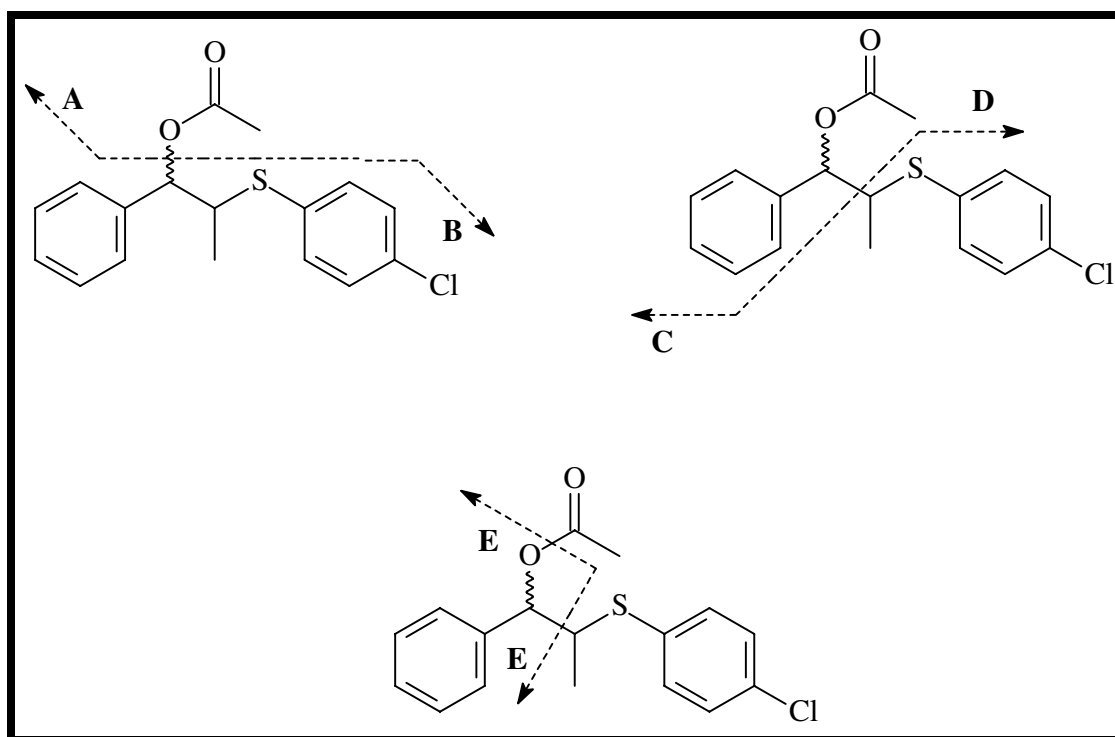


Tabela 23 - Principais fragmentos do composto **138** no EM (**E-152**, pág. 401).

Composto	$[M]^+$	A	B	C	D	E
147	320 (14)	59 (8)	261 (7)	149 (22)	171 (100)	107 (69)

Resultados e Discussão

Tabela 24 - Dados de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **138** *treo*.

Posição	^1H	^{13}C
1	---	137,8
2	7,15-7,39 (<i>m</i> , H-Ar, 9H)	128,4
3	7,15-7,39 (<i>m</i> , H-Ar, 9H)	128,5
4	7,15-7,39 (<i>m</i> , H-Ar, 9H)	127,4
5	7,15-7,39 (<i>m</i> , H-Ar, 9H)	128,5
6	7,15-7,39 (<i>m</i> , H-Ar, 9H)	128,4
7	5,69 (<i>d</i> , $J=7,6$ Hz; 1H)	78,5
8	3,49 (<i>q</i> , $J=7,2$ Hz; 1H)	47,9
9	1,05 (<i>d</i> , $J=7,0$ Hz; 3H)	17,5
1'	---	133,3
2'	7,15-7,39 (<i>m</i> , H-Ar, 9H)	129,1
3'	7,15-7,39 (<i>m</i> , H-Ar, 9H)	132,2
4'	---	133,6
5'	7,15-7,39 (<i>m</i> , H-Ar, 9H)	132,2
6'	7,15-7,39 (<i>m</i> , H-Ar, 9H)	129,1
OAc (CH_3)	1,93 (<i>s</i> , 3H)	20,9
OAc (C=O)	1,93 (<i>s</i> , 3H)	170,0

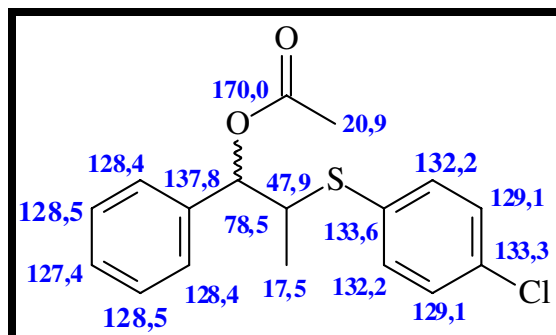


Figura 48 - β -acetoxissulfeto **138** *treo* e os valores de deslocamentos de RMN de ^{13}C .

3.3. Quiralidade e atividade biológica

Existe uma série de substâncias utilizadas como fármacos, que apresentam em sua estrutura um carbono assimétrico. Por outro lado, a inversão da orientação dos grupos no centro assimétrico pode levar a uma modificação importante da atividade biológica. Nesse caso, a regra *R* e *S* é importante, pois permite determinar qual é o arranjo espacial correto para cada estereoisômero do fármaco separado. Se soubermos disso e associarmos ao efeito biológico, será possível saber qual é a configuração absoluta do estereoisômero que tem atividade farmacológica. No **quadro 3** apresentamos alguns exemplos disso, exemplos de substâncias vendidas nas farmácias como fármacos. Todos apresentam em sua estrutura um ou mais centros assimétricos. Como podemos perceber, a modificação da orientação espacial dos substituintes ao redor do centro assimétrico muda completamente o efeito biológico.

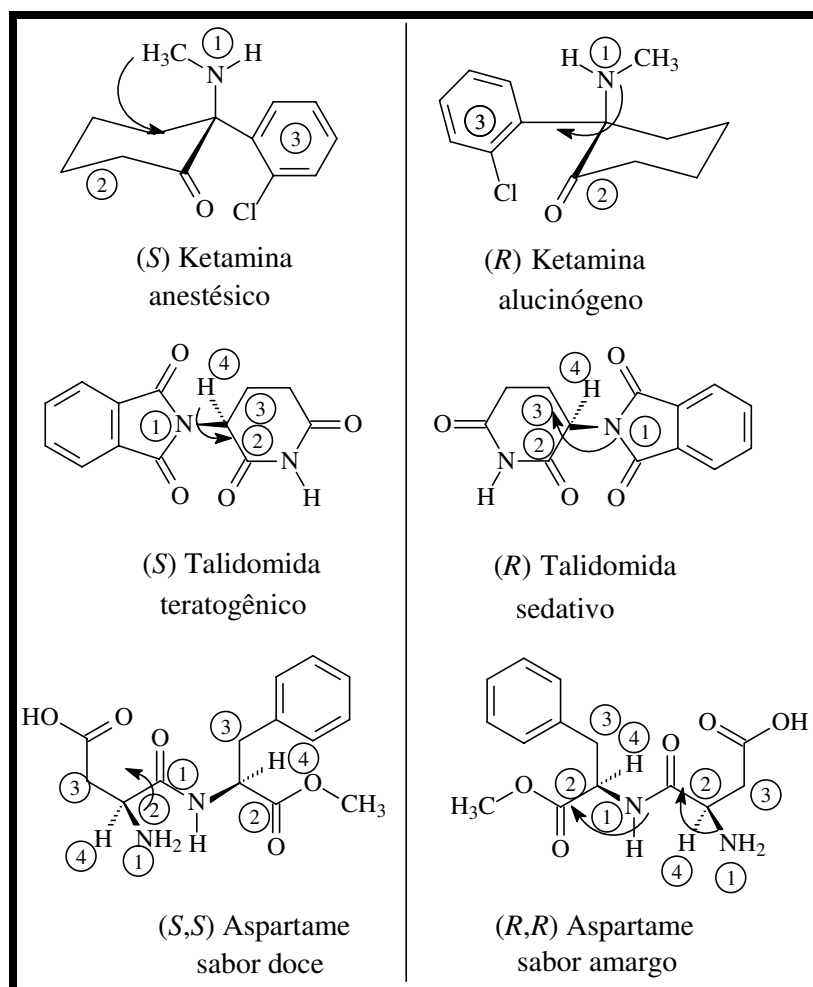
Por exemplo, a talidomida é um sedativo leve e pode ser utilizado no tratamento de náuseas, muito comum no período inicial da gravidez. Quando foi lançado era considerado seguro para o uso de grávidas, sendo administrado como uma mistura racêmica, ou seja, uma mistura composta pelos seus dois enantiômeros, em partes iguais.

Entretanto, uma coisa que não se sabia na época é que o enantiômero *S* apresentava uma atividade teratogênica (do grego *terás* = monstro; *gene* = origem), ou seja, levava à má formação congênita, afetando principalmente o desenvolvimento normal dos braços e pernas do bebê. O uso indiscriminado

Resultados e Discussão

desse fármaco levou ao nascimento de milhares de pessoas com gravíssimos defeitos físicos.

Quadro 3 - Exemplos de fármacos com centros assimétricos e a atividade biológica.¹⁰⁹ Substâncias com centros assimétricos* dotadas de efeitos biológicos.



* carbono assimétrico dos fármacos está assinalado com a rotação da seta.

¹⁰⁹ Sheldon, R.A.; “*Chirotechnology – Industrial synthesis of optically active compounds*” Nova Iorque: Marcel Dekker Inc. **1993**, pág. 1.

Esse é um exemplo clássico de um efeito nocivo grave causado pelo enantiômero de um fármaco comercial. Esse acontecimento despertou a atenção da comunidade científica e das autoridades farmacêuticas sobre a importância de um centro assimétrico na atividade farmacológica.

Outro exemplo é o aspartame, adoçante sintético, com uso largamente difundido no Brasil e no mundo. O estereoisômero *S,S* é doce, enquanto que o *R,R* é amargo.

Um fármaco pode exercer a sua atividade no interior do nosso corpo (biofase) de várias formas. Uma dessas formas é através da interação com estruturas chamadas *receptores*, que são proteínas de elevado grau de organização espacial, que se encontram na membrana da célula. Esses receptores agem como pequenos interruptores de grande seletividade. Uma vez ligados, eles podem desencadear uma série de reações intracelulares para dar origem a um efeito biológico. Um fármaco também pode interagir com uma enzima, que é uma proteína de elevado nível de organização.

Se essas estruturas têm quiralidade, podemos sugerir que para ter interação com elas, o fármaco deve ter um arranjo espacial de sua estrutura muito bem definido. Esse arranjo deve coincidir com aquele da estrutura com a qual ele irá interagir. Na literatura especializada existem alguns modelos que permitem explicar essa interação. Um desses modelos está mostrado esquematicamente na **figura 49**.¹¹⁰

¹¹⁰ Easson, L.H.; Stedman, E.; *Biochem. J.*, v. 27, **1933**, pág. 1257.

Resultados e Discussão

O modelo mostra duas possibilidades de arranjo espacial de grupos hipotéticos. Em um arranjo, a interação do fármaco pode ocorrer, no outro ela só ocorre parcialmente.

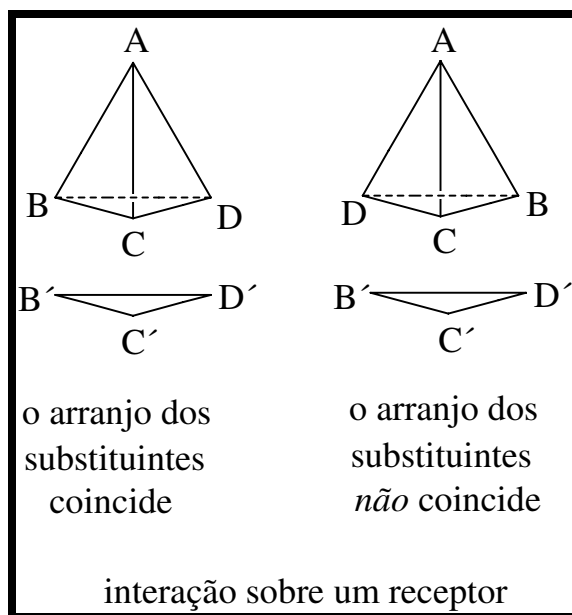


Figura 49 – Modelo para explicar a interação biológica.

Por exemplo, a noradrenalina é um hormônio liberado pelo organismo humano quando precisamos de uma dose de energia imediata. É o hormônio *lute ou fuja*, liberado em situações em que você precisa de maior atenção.

Por exemplo, quando se leva um susto e o coração bate mais rápido, ou quando se briga com alguém ou então fugir da briga. Esse hormônio apresenta na sua estrutura um centro assimétrico, de configuração absoluta *R* (**Figura 49**).

Se invertermos o arranjo espacial (configuração absoluta) do centro assimétrico presente na adrenalina, impediremos que ocorra uma das interações, levando a uma modificação do efeito biológico.

Outra possibilidade de ação é através de uma interação com enzimas do nosso corpo. As enzimas, da mesma forma que os receptores das membranas celulares, são proteínas e têm um arranjo espacial bem organizado e definido. Para que a enzima possa estabelecer ligações adequadas com um fármaco, este tem que apresentar um arranjo espacial específico.

Esses modelos de interação permitem estabelecer a importância da quiralidade para a atividade biológica. Qualquer mudança de orientação espacial do carbono assimétrico resulta na quase totalidade dos casos, a uma alteração no meio biológico. Na **figura 50** mostramos uma alusão que resume a importância que a quiralidade pode ter para o efeito biológico.

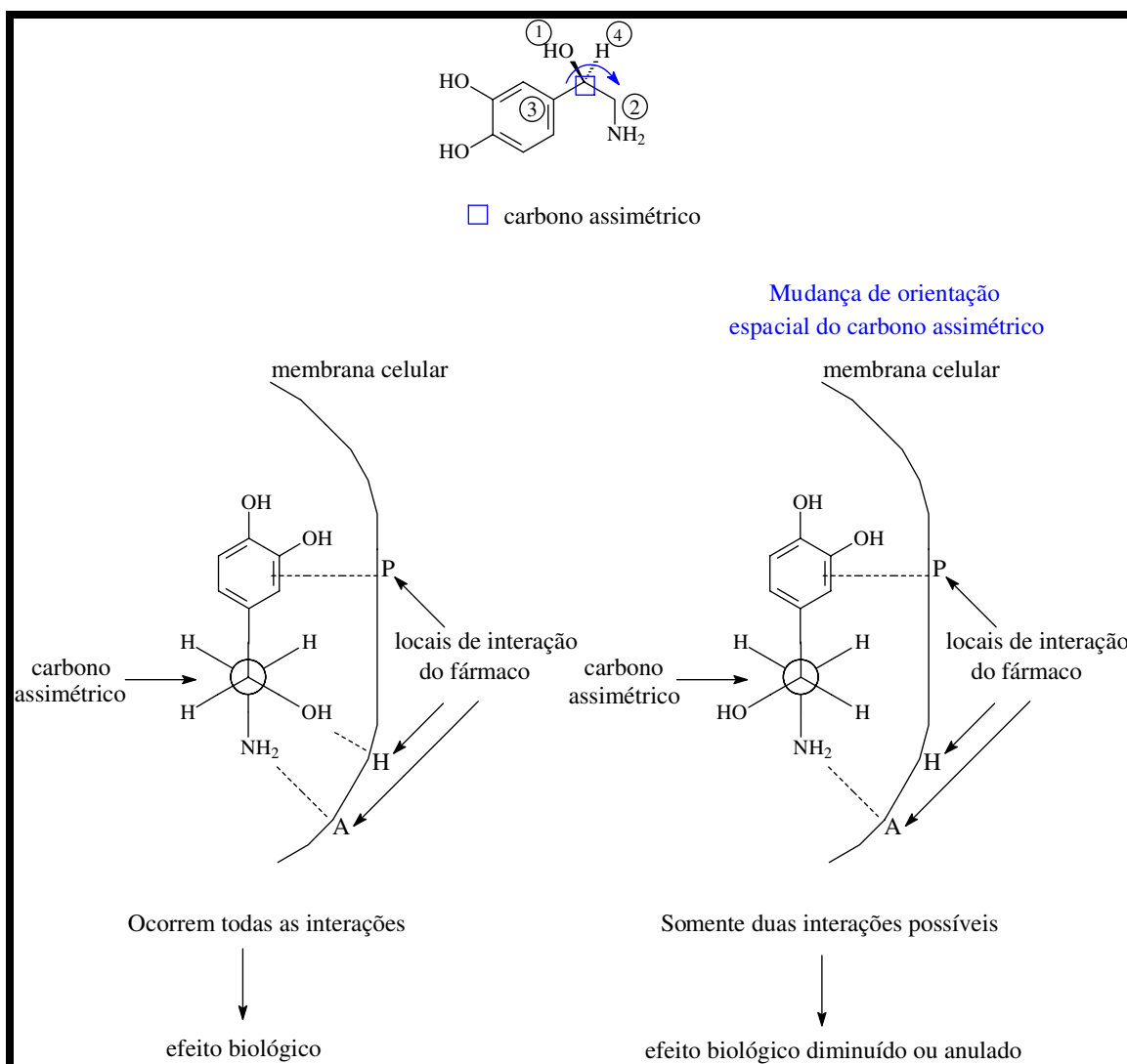


Figura 50 - Aplicação do modelo à noradrenalina.

Não é possível usar imagem da luva esquerda na imagem especular da mão, elas não se encaixam. O mesmo ocorre com a interação de um fármaco que tem um carbono assimétrico em sua estrutura.

O controle da estereoquímica absoluta do centro assimétrico presente em um fármaco pode ser realizado na sua fabricação. Existem vários métodos

químicos que permitem a realização dessa importante tarefa. Esses métodos constituem a base da síntese assimétrica.

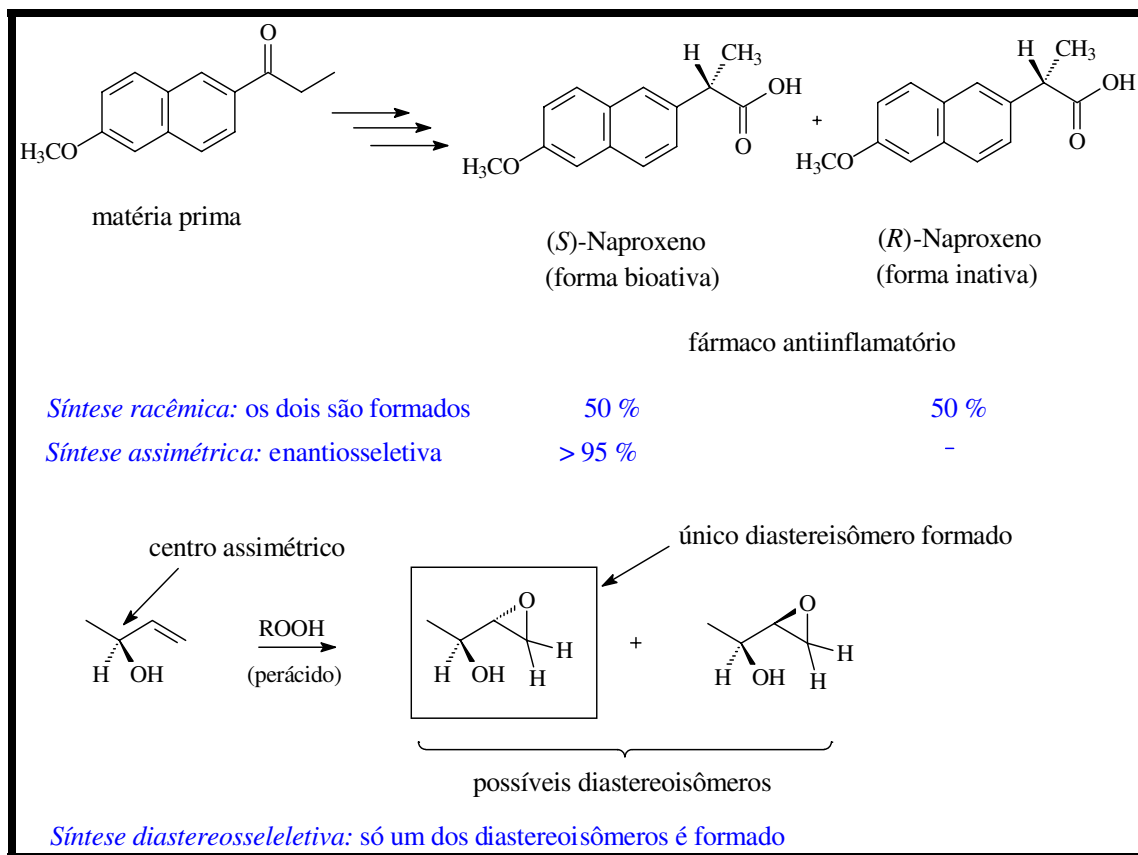
O enorme desenvolvimento da síntese orgânica nos últimos vinte anos, possibilitou um grande avanço da química, principalmente na preparação de fármacos. Uma síntese orgânica de moléculas que contêm centros assimétricos pode ser classificada como *racêmica* ou *assimétrica*. O produto de uma síntese racêmica será um fármaco composto de uma mistura de seus possíveis estereoisômeros em partes iguais. Por outro lado, o produto de uma síntese assimétrica será um fármaco de elevada pureza óptica, ou seja, se estiver contaminado com o outro estereoisômero será em quantidades inferiores a 5%. No mercado mundial existem vários fármacos que já são vendidos nas farmácias em suas formas opticamente puras, ou seja, sem a mistura com o outro isômero. Na **tabela 24** mostramos alguns exemplos. A venda de fármacos na forma de mistura racêmica ainda ocorre. Entretanto, é necessário saber qual é o estereoisômero responsável pela atividade e ter absoluta certeza que o estereoisômero inativo, presente na mistura, não tem nenhuma atividade biológica adversa. Do ponto de vista do consumidor, a administração de um fármaco em sua mistura racêmica tem algumas desvantagens: 1. A dose a ser utilizada deve ser aumentada, pois somente metade, tem o efeito farmacológico desejado; 2. O paciente ingere, a cada dose do fármaco, 50% de uma substância química desnecessária. O único fator, no nosso entender, que dificulta a venda de fármacos quirais em sua forma opticamente pura é o custo de uma síntese assimétrica. Normalmente, os métodos usados são caros, o que eleva o preço final do fármaco para o consumidor. Entretanto, esse fator limitante tende a desaparecer, principalmente devido às exigências legais.

Tabela 24 - Exemplos de fármacos opticamente puros comercializados.¹¹¹

Fármaco	Nome comercial	Classe terapêutica	Vendas mundiais (milhões, US\$)
Amoxilina	Amoxil [®] , Novocilin [®]	antibiótico	2000
Ampicilina	Binotal [®]	antibiótico	1800
Captopril	Capoten [®]	controle de pressão	1520
Enalapril	Renitec [®]	controle de pressão	1500
Ibuprofeno	Motrin [®]	antiinflamatório	1400
Cefaclor	Ceclor [®]	antibiótico	1040
Naproxen	Naprosyn [®]	antiinflamatório	950
Cefalexina	Keflex [®]	antibiótico	900
Lovastatina	Lovastatina [®]	controle de colesterol	750

Uma síntese assimétrica, por sua vez, pode ser *enantiosseletiva* ou *diastereosseletiva*. No primeiro caso é formado, com grande preferência, um dos possíveis enantiômeros. Uma síntese diastereosseletiva formará preferencialmente um dos diastereoisômeros (**Esquema 16**).

¹¹¹ Basile, A.C.; Zanini, A.C. *Dicionário de medicamentos genéricos Zanini-Oga*, 2^a ed. São Paulo: Ipex Comercial Editora, **1999**.



Esquema 16 – Classificação de uma síntese orgânica.

3.3.1. Exemplos de sínteses racêmicas e assimétricas de fármacos

Nessa parte da dissertação, vamos mostrar a preparação de alguns fármacos disponíveis nas farmácias brasileiras. Escolhemos duas substâncias: o fármaco ibuprofeno (Motrin®, Algifen®), muito utilizado no tratamento de inflamação e contra a dor causada por esse tipo de processo, e o captopril (Capoten®), fármaco empregado no tratamento da pressão alta.

3.3.1.1. Sínteses racêmica e assimétrica do Ibuprofeno

O antiinflamatório ibuprofeno é utilizado no combate aos processos inflamatórios (p. ex. reumatismos ou dores nas juntas, inflamações causadas por cortes, etc). Ele apresenta uma razoável tolerância se comparado à aspirina (Melhoral®, Aspirina®, Doril®), entretanto o uso sem controle médico, em elevadas quantidades e por um tempo prolongado, pode causar sérios problemas no estômago. Podemos localizar na estrutura do ibuprofeno dois blocos distintos. Um derivado do ácido acético e outro derivado de um sistema aromático (**Figura 51**).

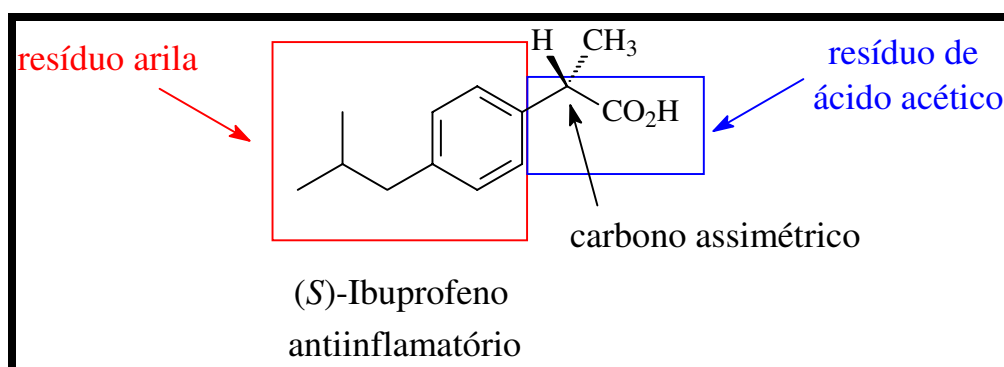


Figura 51 – Partes do Ibuprofeno

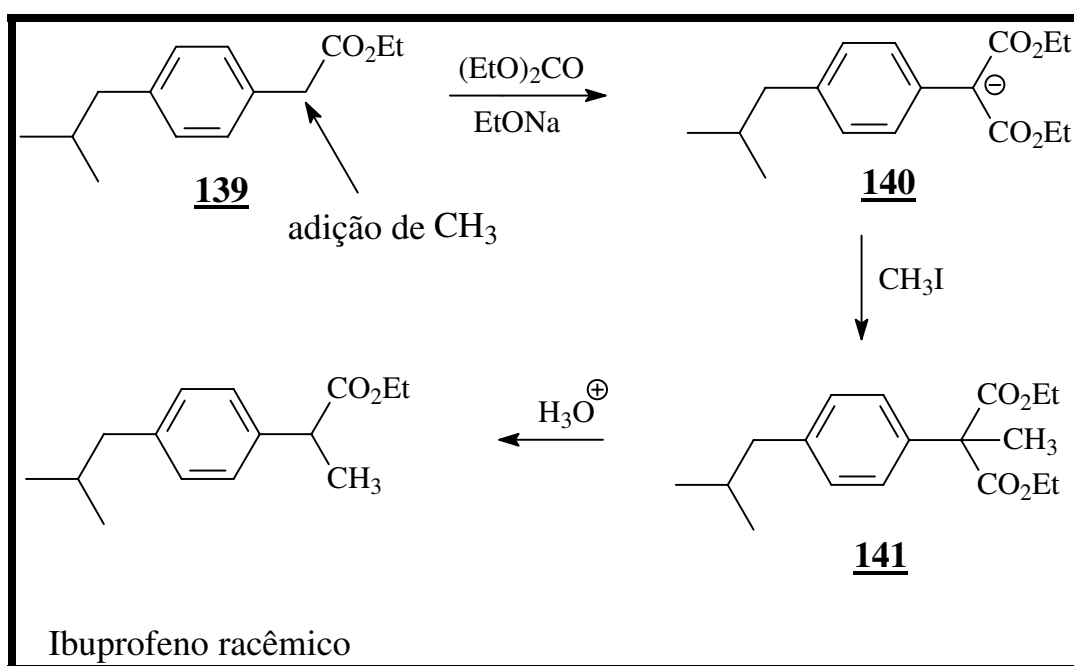
A fabricação industrial dessa substância utiliza uma sequência muito simples de reações (**Esquema 17**).¹¹²

Um dos métodos para fabricação desse fármaco tem por objetivo incluir

¹¹² Lednicer, D. *Strategies for organic drug synthesis and design*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 1998, pág. 53.

Resultados e Discussão

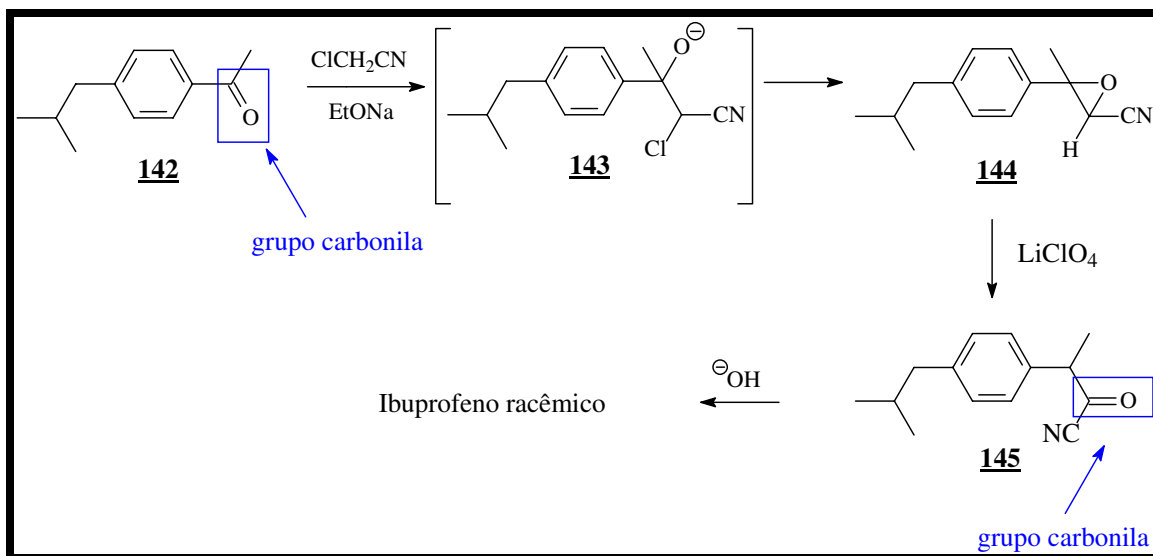
um grupamento metila (CH_3) na posição marcada, na estrutura **139**. Para tanto, primeiro foi colocado um grupo éster **140** e em seguida a posição foi metilada **141**. Essa etapa é necessária para evitar adicionar mais de uma metila. A perda de CO_2 conduz a formação do ibuprofeno (**Esquema 17**).



Esquema 17 – Produção do ibuprofeno racêmico.

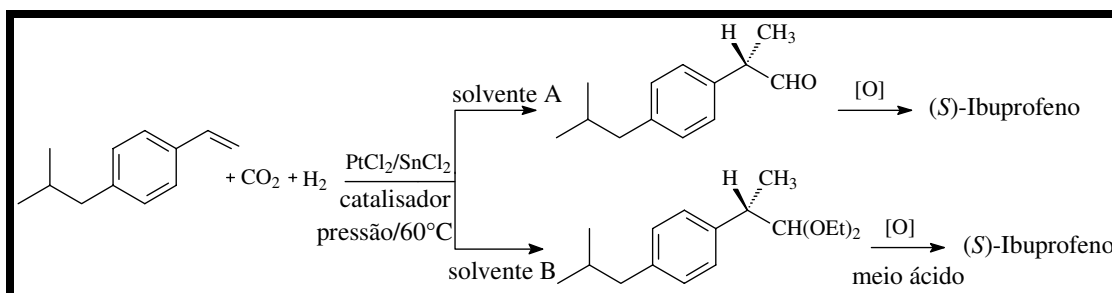
Outra alternativa para fabricar o ibuprofeno está apresentada no **esquema 18**.¹¹² Nesse método ocorre apenas uma reação que transforma um grupo carbonila em um grupo carboxílico, presente no fármaco.

Essa reação é uma espécie de mudança de um grupo carbonila de posição. O tratamento de **141** com base fornece o ibuprofeno.



Esquema 18 - Produção do ibuprofeno racêmico.

As sínteses assimétricas incorporam no substrato um carbono em um estágio de oxidação intermediário. Uma etapa de adição oxidativa leva ao ibuprofeno comercial (**Esquema 19**).¹¹³



Esquema 19 - Exemplo de síntese assimétrica do Ibuprofeno.

¹¹³ Alper, H.; Hamel, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *109*, 7122.

O captopril, fármaco lançado no mercado por Bristol-Myers Squibb, é vendido nas farmácias em sua forma opticamente pura. Esse fármaco apresenta em sua estrutura dois carbonos assimétricos (**Figura 52**).

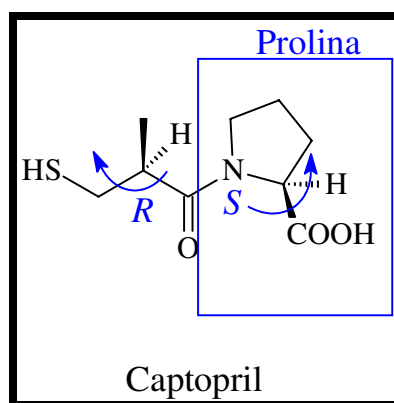
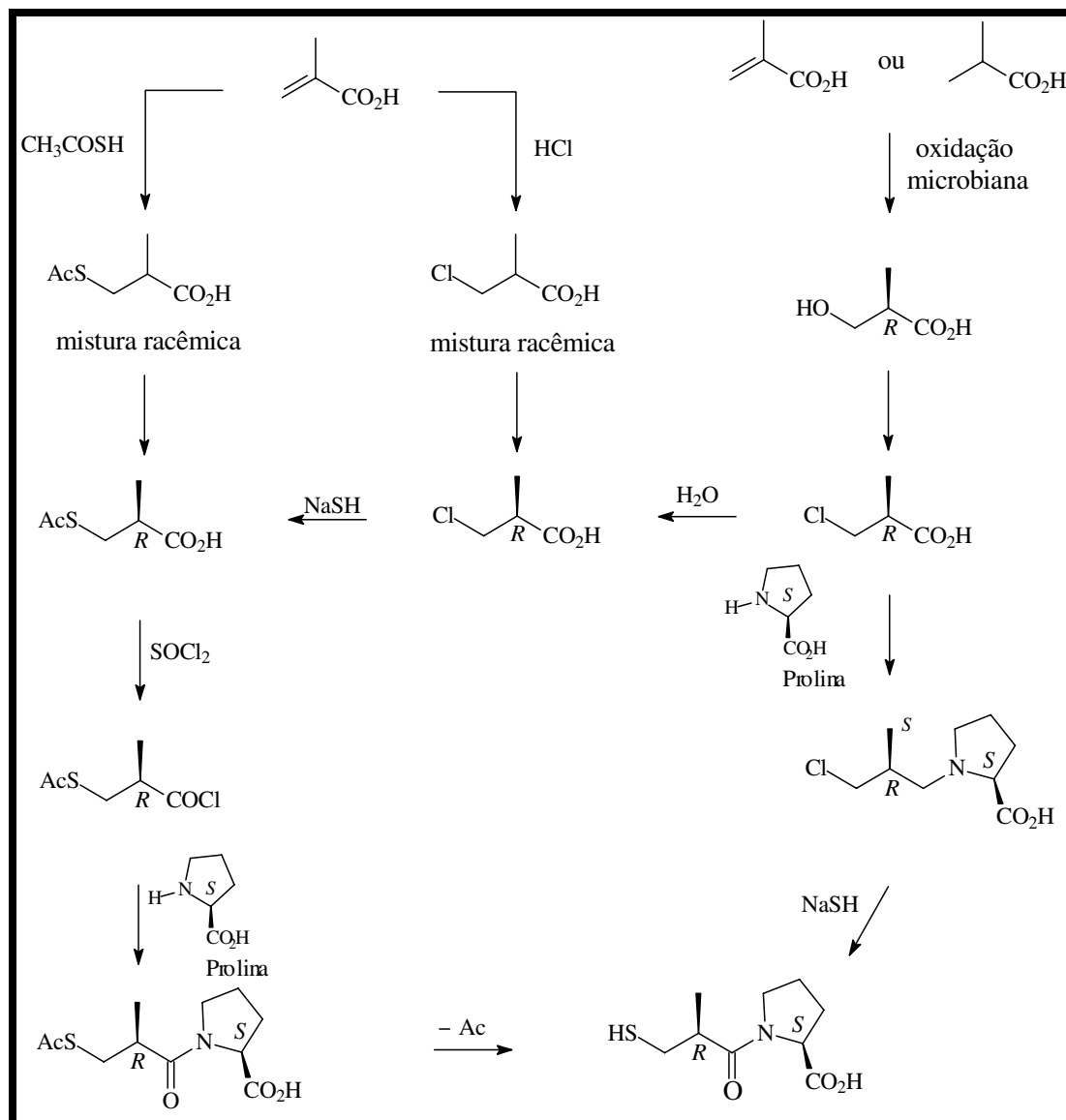


Figura 52 – Partes do captopril.

Esse fármaco é composto por um aminoácido natural, a prolina, e uma parte com um átomo de enxofre. Todos os métodos utilizados na sua fabricação industrial baseiam-se no uso da prolina, que por ser um aminoácido natural é vendida normalmente com o centro assimétrico controlado.

No **esquema 20** apresentamos alguns métodos industriais para a fabricação do captopril (Capoten®).¹¹⁴

¹¹⁴ Shimakazi, M.; Hasegawa, J.; Kan, K.; Nomura, K.; Nose, Y.; Kondo, H.; Ohashi, T.; Watanabe, K. *Chem.Pharm. Bull.* **1982**, 30, 3139.



Esquema 20 – Obtenção industrial do captopril.

De maneira geral, a fabricação do captopril é dividida em duas partes. Na primeira é preparado o resíduo onde será incorporado o átomo de enxofre. Na segunda, esse resíduo é condensado com a prolina. O controle da estereoquímica absoluta do fármaco é feito apenas na parte que tem o átomo

de enxofre, uma vez que a prolina, por ser um aminoácido quiral, já tem o arranjo espacial do seu carbono assimétrico controlado.

Os compostos quirais podem ser obtidos de através de diversas metodologias:^{115,116}

A) a partir de substratos e reagentes aquirais, atingindo-se a pureza ótica desejada através da resolução de uma modificação racêmica (por cristalização).

B) a partir de substratos aquirais, induzindo-se a quiralidade com auxiliares quirais apropriados para a obtenção do produto com a configuração desejada (síntese assimétrica).

C) a partir de substratos quirais de fontes naturais, de configuração previamente estabelecida, desenvolvendo-se seqüências sintéticas estereosseletivas.

D) a partir de transformações microbiológicas.

Neste trabalho, sintetizamos compostos oticamente ativos via intermediários quirais, obtidos a partir de substratos aquirais, induzindo a quiralidade com auxiliares quirais.

3.4. Intermediários 2-bromo alquil aril cetonas quirais

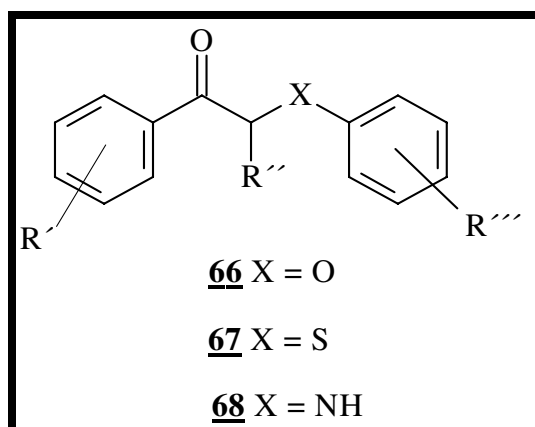
Os intermediários 2-bromo alquil aril cetonas quirais, são intermediários sintéticos importantes em química orgânica, devido à presença de dois grupos

¹¹⁵ Smith, M. B.; March, J. "March's; Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 5^a Edição, John Wiley & Sons, **2001**.

¹¹⁶ Jones, J. B. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3351.

Resultados e Discussão

funcionais (carbonila e haleto) que podem ser convertidos, em uma variedade de outras funções químicas. A obtenção desses intermediários em suas formas enantiomericamente puras abre perspectivas para as sínteses de β -cetoéteres **66**, β -cetossulfetos **67** e β -cetoaminas **68**, opticamente ativos.



Descreveremos rotas de sínteses enantiosseletivas de β -cetossulfetos, os quais como já discutido, possuem importantes atividades biológicas, ainda como racematos. Os compostos intermediários 2-bromo alquil-aril-cetonas foram os intermediários chaves dessas rotas sintéticas e foram obtidos, segundo os trabalhos de Castaldi e col. (**Esquema 21**).¹¹⁷⁻¹²⁶

As sínteses desses intermediários, consiste na reação da cetona aromática **B**, com (+)-*R,R*-Dimetil tartarato, (+)-DMT, em presença de um catalisador ácido levando a formação do homocetal quiral (*R,R*)-**R** (etapa **A**). A bromação com Br₂ em CCl₄ na presença de 2-metoxi naftaleno leva a uma mistura diastereoisomérica de α -bromo cetais (*R,R,S*)-**S** e (*R,R,R*)-**T** (etapa **B**), com o epímero *S* majoritário. Desproteção da mistura diastereoisomérica em meio ácido, fornece a 2-bromo alquil aril cetona (*S*)-**C** em excelente rendimento e excesso enantiomérico (etapa **C**). Foi utilizado também o (-)-DMT, como auxiliar quiral levando à formação majoritária da cetona (*R*)-**C** (**Esquema 21**).

¹¹⁷ Castaldi, G.; Giordano, C.; Uggeri, F., *Synthesis* **1985**, 505.

¹¹⁸ Giordano, C.; Castaldi, G.; Uggeri, F.; *Angew. Chem.* **1984**, 46, 413.

¹¹⁹ Giordano, C.; Castaldi, G.; Uggeri, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 413.

¹²⁰ Castaldi, G.; Giordano, C.; Uggeri, F., *Synthesis* **1985**, 436.

¹²¹ Castaldi, G.; Cavicchioli S.; Giordano, C.; Uggeri, F., *Angew. Chem.* **1986**, 98, 273.

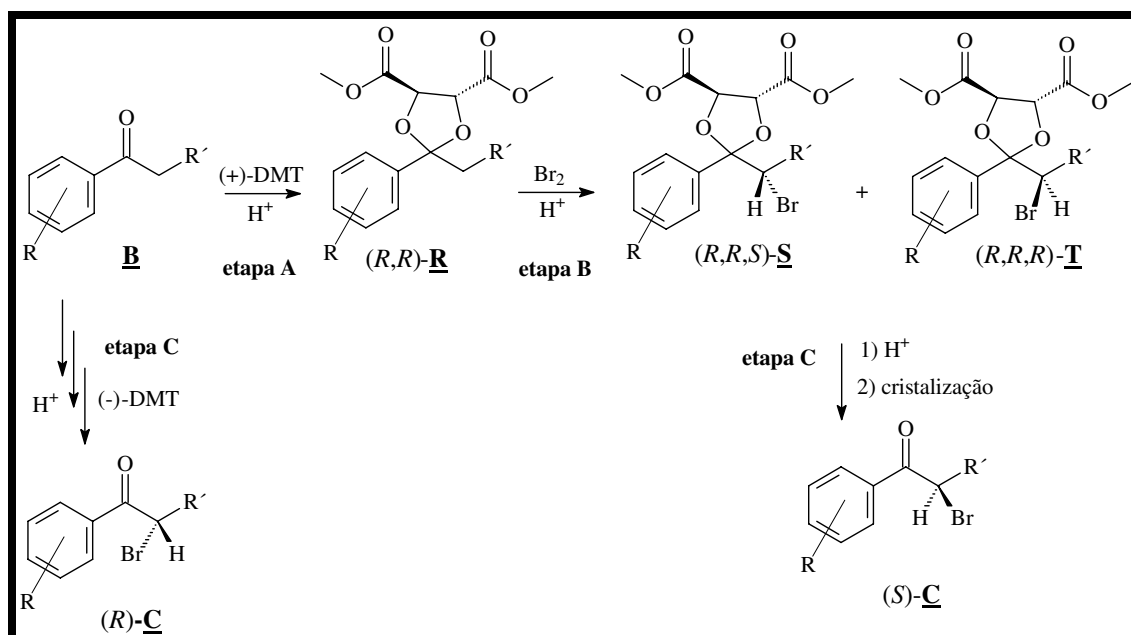
¹²² Castaldi, G.; Cavicchioli S.; Giordano, C.; Uggeri, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1959**, 25, 259.

¹²³ Castaldi, G.; Cavicchioli S.; Giordano, C.; Uggeri, F., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3018.

¹²⁴ Castaldi, G.; Giordano, C. *Synthesis* **1987**, 1039.

¹²⁵ Castaldi, G.; Cavicchioli S.; Giordano, C.; Uggeri, F. *Eur. Pat. Appl. EP.* 158913 (1985).

¹²⁶ Castaldi, G.; Cavicchioli S.; Giordano, C.; Uggeri, F., *Eur. Pat. Appl. EP.* 158255 (1985).



Esquema 21 – Rotas de síntese enantiosseletivas de cetais.

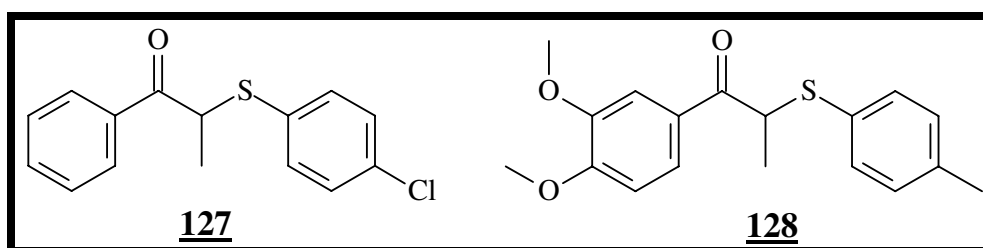
As substâncias α -bromo cetais quirais (R,R,S) -**S** e (R,R,R) -**T** são intermediários chaves nas sínteses de ácidos alquil aril acéticos opticamente ativos, os quais são utilizados clinicamente como antiinflamatórios e analgésicos.^{123,124}

Castaldi e col.^{123,127} observaram que a hidrólise da mistura de α -bromo cetais quirais, leva às α -bromo cetonas de mesma configuração absoluta do epímero majoritário na mistura. Assim a utilização de (+)-DMT e (-)-DMT como auxiliares quirais, resultou nos compostos 2 bromo alquil aril cetonas quirais de configurações absolutas *S* ou *R*, respectivamente. Portanto a escolha correta do auxiliar quiral pode levar às cetonas (S) -**C** ou (R) -**C** de forma majoritária.

¹²⁷ Corey, E. J.; Burke, H. J. *J. Am. Soc.* **1955**, 77, 5418.

Resultados e Discussão

De acordo com os resultados dos ensaios anti-*leishmania*, realizados previamente com todos compostos racêmicos, os compostos **127** e **128** foram os que apresentaram os valores mais significativos de atividades biológicas.

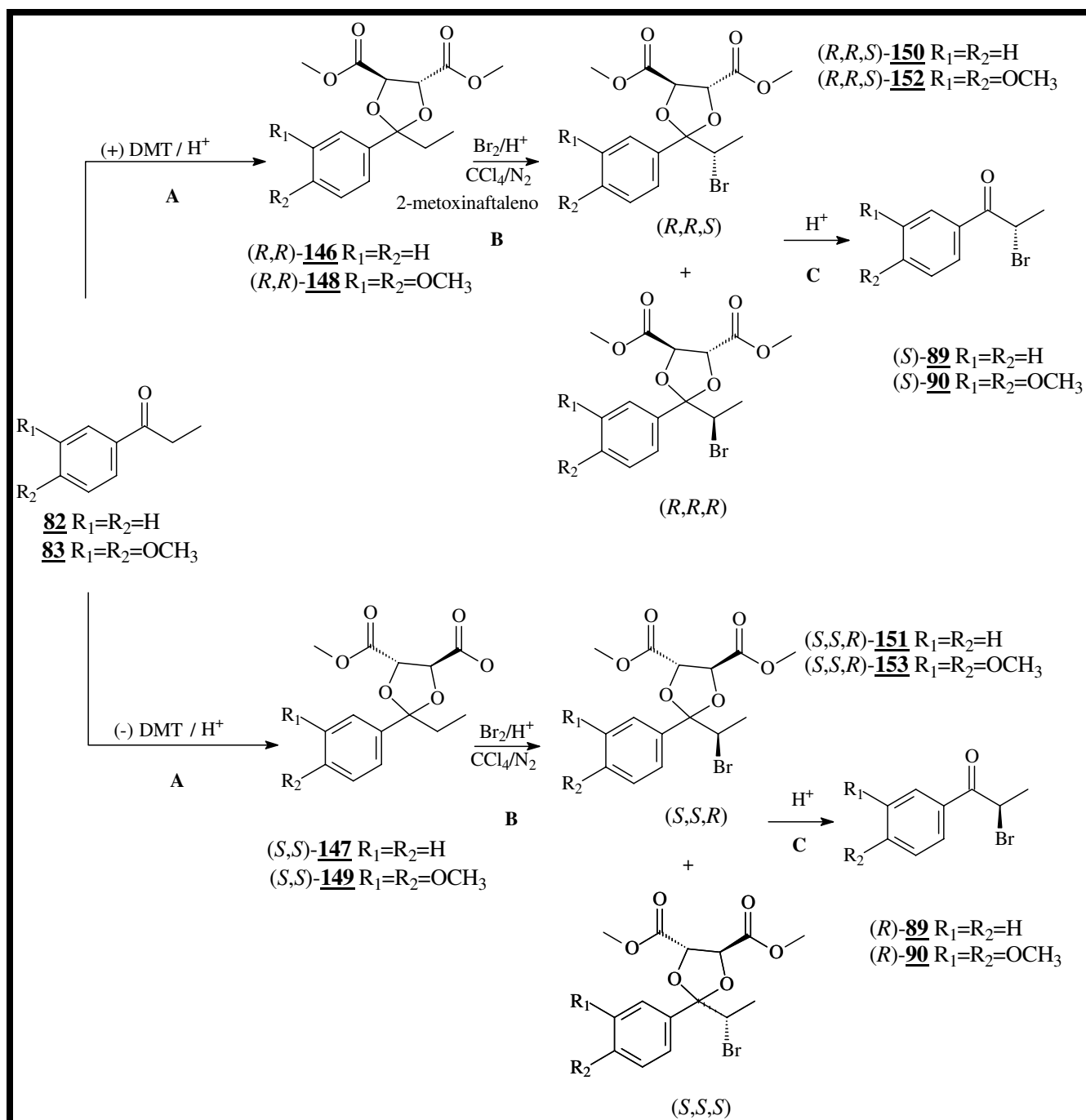


No sentido de incrementar a atividade biológica dos respectivos racematos, decidiu-se pelas sínteses enantiosseletivas, para se obter as formas quirais ou opticamente ativas dos compostos **127** e **128** sínteses dos intermediários α -bromo cetonas quirais. Essas sínteses apresentaram problemas nos métodos utilizados nas reações realizadas por Santos,¹⁰⁷ principalmente em dois aspectos:

1) Não reprodutibilidade na bromação assimétrica do cetal com as condições descritas na literatura,¹²²⁻¹²⁵ levando à desproteção do cetal antes da bromação, devido ao HBr no meio reacional.

2) No controle da desproteção do homocetal quiral sem racemização.

As sínteses das α -bromo cetonas quirais foram obtidas com bons rendimentos e envolveram três etapas, que serão discutidas a seguir.



Esquema 22 – Rotas das sínteses enantiosseletivas dos intermediários quirais.

3.4.1. Obtenção de cetais

Alguns procedimentos são disponíveis para conversão de aldeídos e cetonas em seus respectivos acetais e cetais.^{124,125} A literatura descreve a cetalização de cetonas aromáticas com (+)-DMT ou (-)-DMT, utilizando ácido metano sulfônico como catalisador, com excelentes rendimentos.¹²⁴⁻¹²⁶

Métodos convencionais incluem o uso de ortoéteres na presença de catalisadores ácidos, tais como, ácido sulfúrico,^{128,129} HCl/etanol, ácido *p*-tolueno sulfônico^{130,131}, FeCl₃,¹³² nitrato de amônio,¹³³ resina de troca iônica,¹³⁴ *p*-tolueno sulfonato de piridina (PPTS)^{135,136} e outros.

A cetalização das cetonas propiofenona **82** e 1-(3,4-dimetoxifenil) propan-1-ona **83** com (+)-DMT e (-)-DMT, e ortoformiato de metila em CCl₄ a 85 °C durante uma noite, usando ácido metano sulfônico como catalisador forneceu os quatro cetais indicados a seguir, com mais de 90% de rendimento (**Figura 53**).

¹²⁸ Jones, R. G. J. *J. Am. Soc.* **1955**, 77, 4074.

¹²⁹ Schwenk, E.; Fleischer, G.; Whitman, B. *J. Am. Soc.* **1938**, 60, 1702.

¹³⁰ Mackenzie, C. A.; Stocker, J. H. *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 1965.

¹³¹ Hurd, C. d.; Pollack, M. A.; *J. Am. Soc.* **1938**, 60, 1905.

¹³² Bornstein, J.; Bedell, S. F.; Drummond, Cosoloski, C. L. *J. Am. Soc.* **1956**, 78, 83.

¹³³ Klein, J.; Bergmann, E. D. *J. Am. Soc.* **1957**, 79, 3452.

¹³⁴ Patwardhan, S. A.; Dev, S. *Synthesis* **1974**, 348.

¹³⁵ Miyashita, N.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3772.

¹³⁶ Sterzycki, R. *Synthesis* **1979**, 724.

(+) (4*R*,5*R*)-dimetil 2-etil-2-fenil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato **146**

(-) (4*S*,5*S*)-dimetil 2-etil-2-fenil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato **147**

(+) (4*R*,5*R*)-dimetil 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato **148**

(-) (4*S*,5*S*)-dimetil 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato **149**

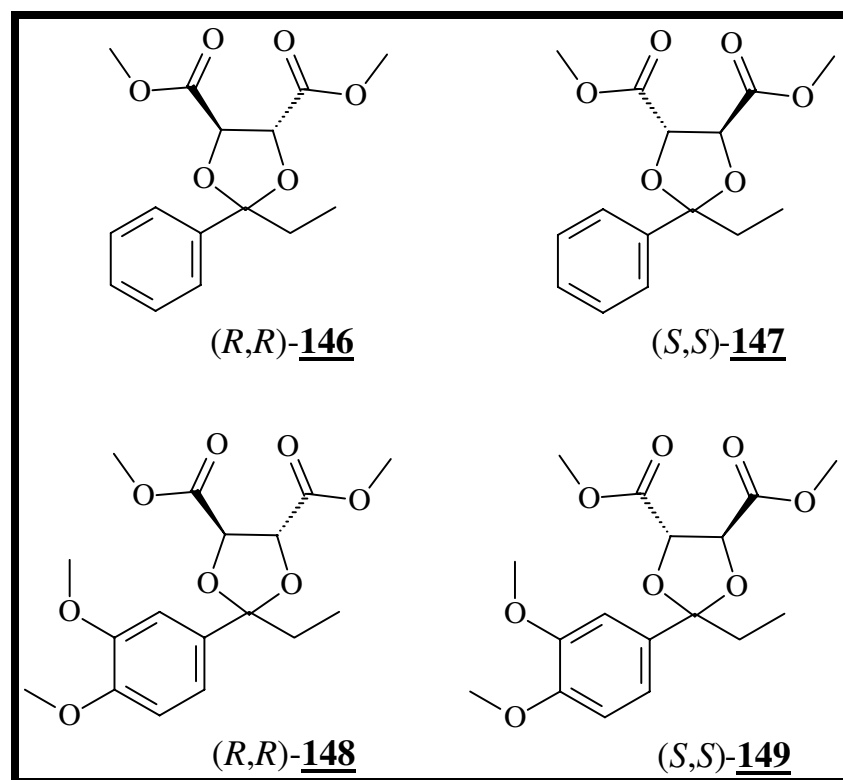
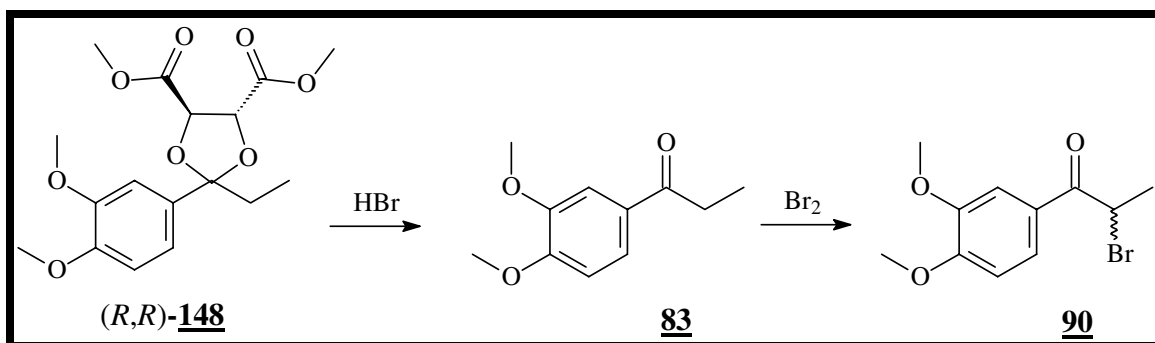


Figura 53 - Cetais obtidos na etapa **A** da síntese enantiosseletiva dos intermediários quirais.

3.4.2. Otenção de cetais bromados

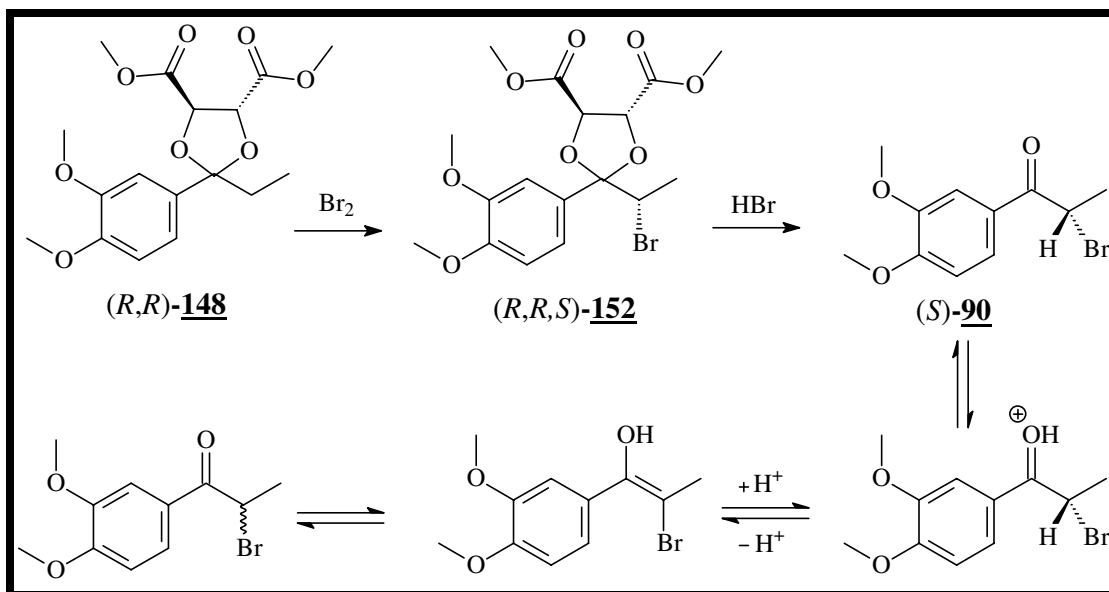
Como citado anteriormente, as dificuldades encontradas por Santos¹⁰⁷ e com a formação da α -bromo cetona racêmica pode ser explicada através das seguintes proposições:

a) Desproteção de (*R,R*)-**148** pelo HBr liberado no meio reacional gerando a cetona **83** que é posteriormente bromada formando a α -bromo cetona **90** (Esquema 23).



Esquema 23 – Racemização da cetona bromada.

b) Suposta racemização da α -bromo cetona quiral (*S*)-**90**, através de um equilíbrio ceto-enólico em meio ácido como descrito no esquema 24. A suposição é devido ao isolamento da α -bromo cetona quiral.



Esquema 24 - Racemização da α -bromo cetona quiral (S)-90.

Alquil-aril cetais podem ser bromados assimetricamente com Br_2 e 2-metoxinaftaleno, com excelentes rendimentos.^{122,123,137} Sintetizamos o 2-metoxinaftaleno através da metilação do β -naftol com sulfato de dimetila. Uma solução fria de Br_2 em CCl_4 , foi adicionada gota a gota à uma solução do cetal a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ e 2-metoxinaftaleno em CCl_4 , sob atmosfera de nitrogênio. Um fluxo forte de nitrogênio seco foi borbulhado diretamente na solução reacional, enquanto que outro fluxo foi passado acima do nível da solução, para ajudar no arraste do HBr que é vigorosamente liberado durante a reação, sendo necessário o uso de um *trap* para absorção de gás. Santos¹⁰⁷ realizou diversas tentativas e esta reação foi a mais eficiente de todas, com os melhores valores de rendimentos. Esta reação otimizada forneceu uma mistura de α -

¹³⁷ a) Seebach, D.; Imwinklerried, R.; Weber T., "Modern Synthetic Methods" Vol. 4 Springer Verlag, Berlin, 1986, pág. 128. b) Shen, T.Y., *Angew. Chem.* 1972, 84, 512.

Resultados e Discussão

bromo cetais bromados mostrados a seguir, com os epímeros majoritários (*R,R,S*) e (*S,S,R*) (**Figura 54**).

(+) (4*R*,5*R*)-dimetil 2-((1*S*)-1-bromoetil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato **150**

(-) (4*S*,5*S*)-dimetil 2-((1*R*)-1-bromoetil)-2-fenil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato **151**

(+) (4*R*,5*R*)-dimetil 2-((1*S*)-1-bromoetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato **152**

(-) (4*S*,5*S*)-dimetil 2-((1*R*)-1-bromoetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato **153**

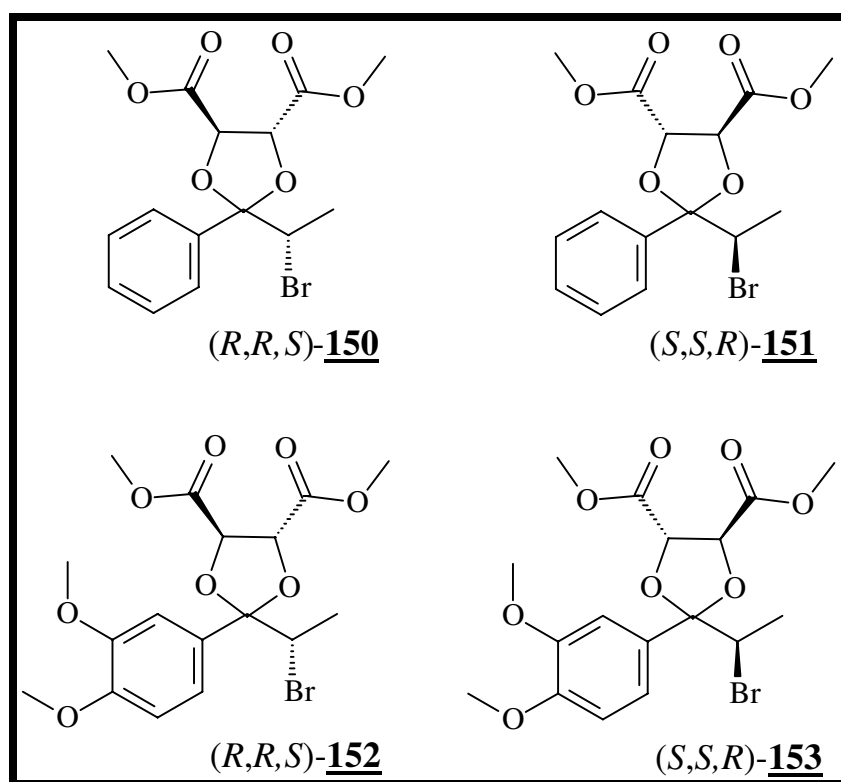
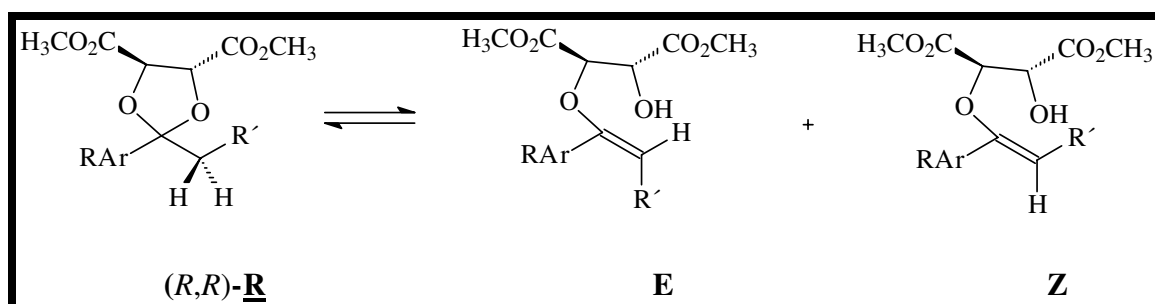


Figura 54 - Cetais bromados obtidos na etapa **B** da síntese enantiosseletiva dos intermediários quirais.

Resultados e Discussão

Para explicar a alta diastereosseletividade na bromação de (R,R,S) -**152**, foi proposto um mecanismo onde, na ausência do bromo, existe um mecanismo catalisado por ácido entre o cetal (R,R) -**R** e os enol-éteres **E** e **Z** (Esquema 25).¹²³



Esquema 25 - Diastereosseletividade na bromação de (R,R,S) -**152**.

Quatro estados de transição (C^*-D^*) são propostos para a interação entre os enol-éteres (**E** e **Z**) e o bromo (**Figura 55**). A maior proximidade do grupo carboxi alquil ($*COOR$) da dupla ligação no estado de transição C^* em relação a D^* e A^* em relação B^* , determina um campo eletro retirador, o qual faz com que as duplas ligações de D^* e B^* sejam mais reativas que C^* e A^* , respectivamente.¹²³

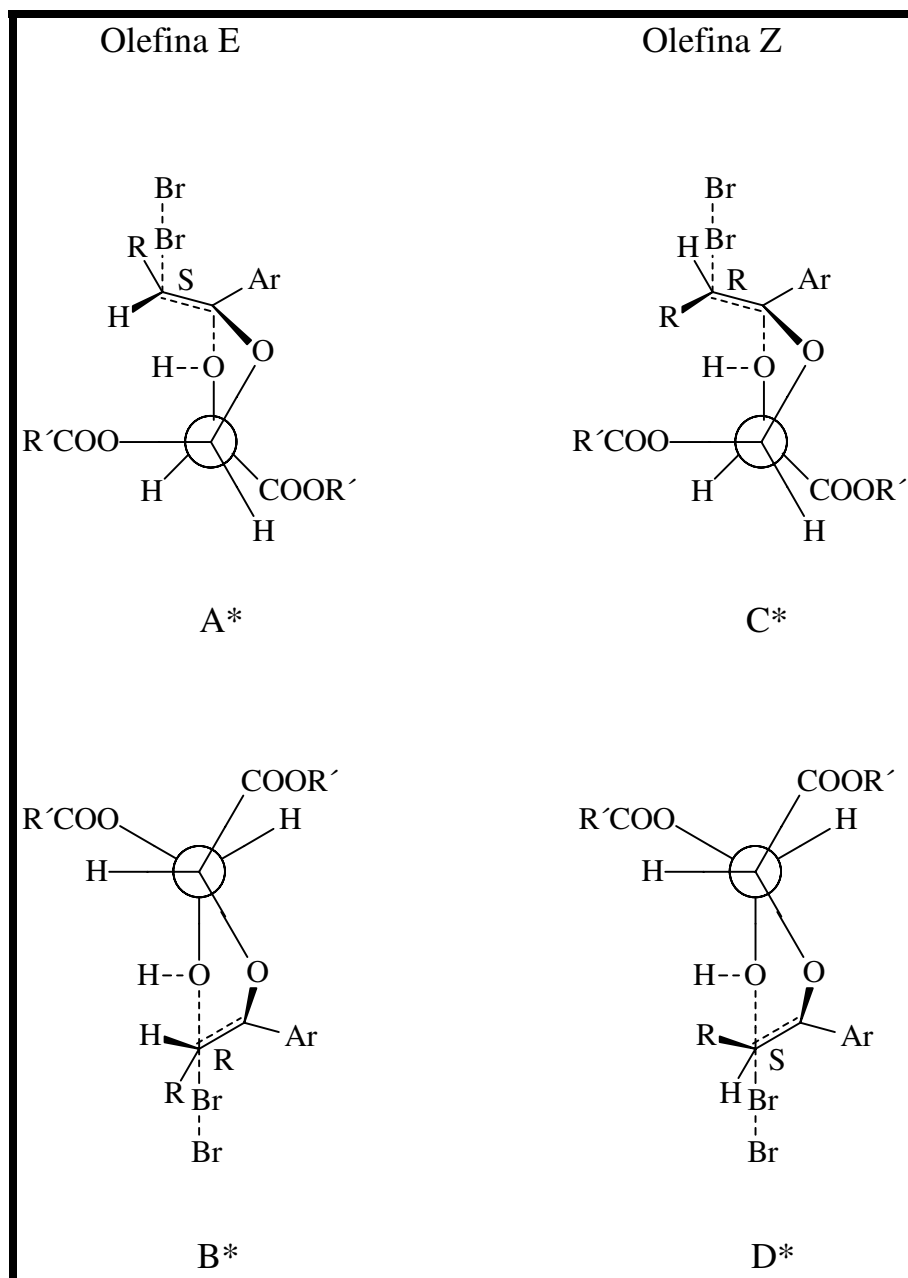


Figura 55 – Interação entre o bromo e o enol-éter.

Os resultados experimentais demonstram a formação majoritária do epímero com configuração “S” (quando se utiliza (+)-*R,R*-dimetil tartarato como auxiliar quiral) no novo centro estereogênico, isto mostra que o estado de transição D* prevalece sobre B*. Estes resultados sugerem que o enol-éter Z prevalece sobre E na **figura 55**.

3.4.3. Otenção de α -bromo cetonas quirais

A reação de desproteção de α -bromo alquil-aril cetais quirais é a etapa mais delicada na obtenção de α -bromo cetonas quirais, devido à possibilidade de racemização e formação de produtos indesejáveis.

A desproteção das misturas diastereoisoméricas, contendo os cetais majoritários (**150-153**), com CF₃SO₃H em CCl₄ à temperatura ambiente durante 8 horas, forneceu as α -bromo cetonas quirais em excesso enantiomérico, com rendimentos acima de 90 % (**Figura 56**).

(+) (*S*)-2-bromo-1-fenilpropan-1-ona **89**

(-) (*R*)-2-bromo-1-fenilpropan-1-ona **89**

(+) (*S*)-2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona **90**

(-) (*R*)-2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona **90**

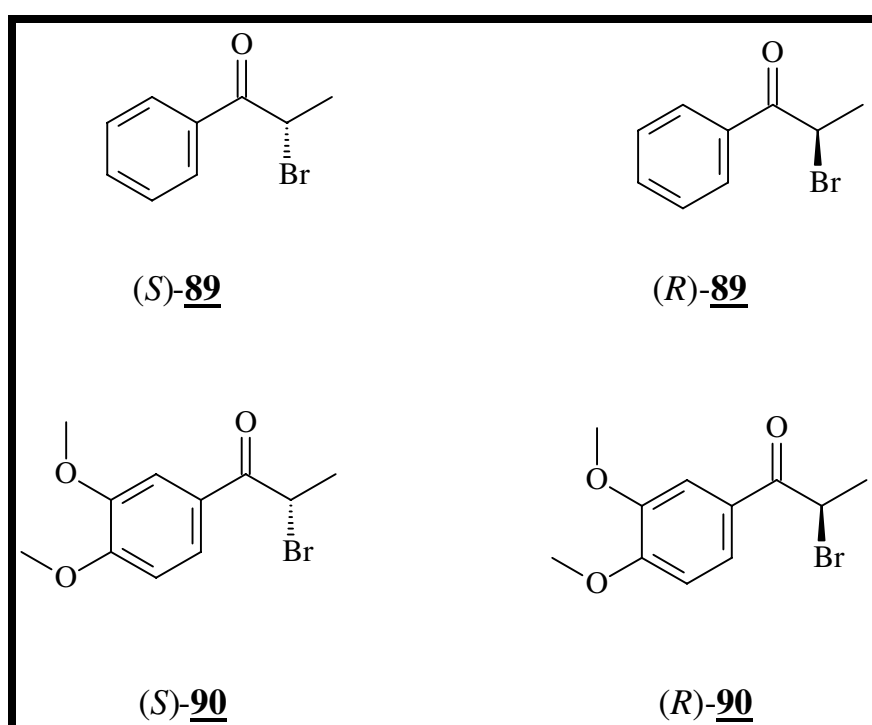
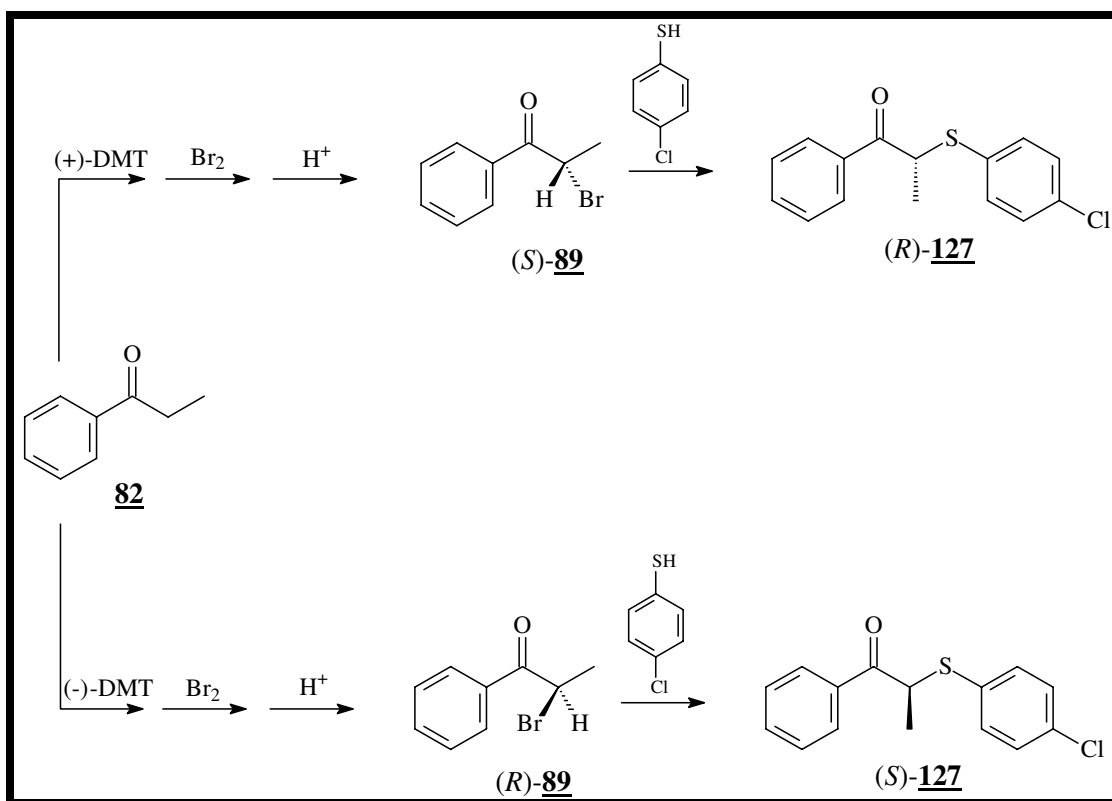


Figura 56 - α -Bromo cetonas quirais obtidas na etapa **C** da síntese enantiosseletiva.

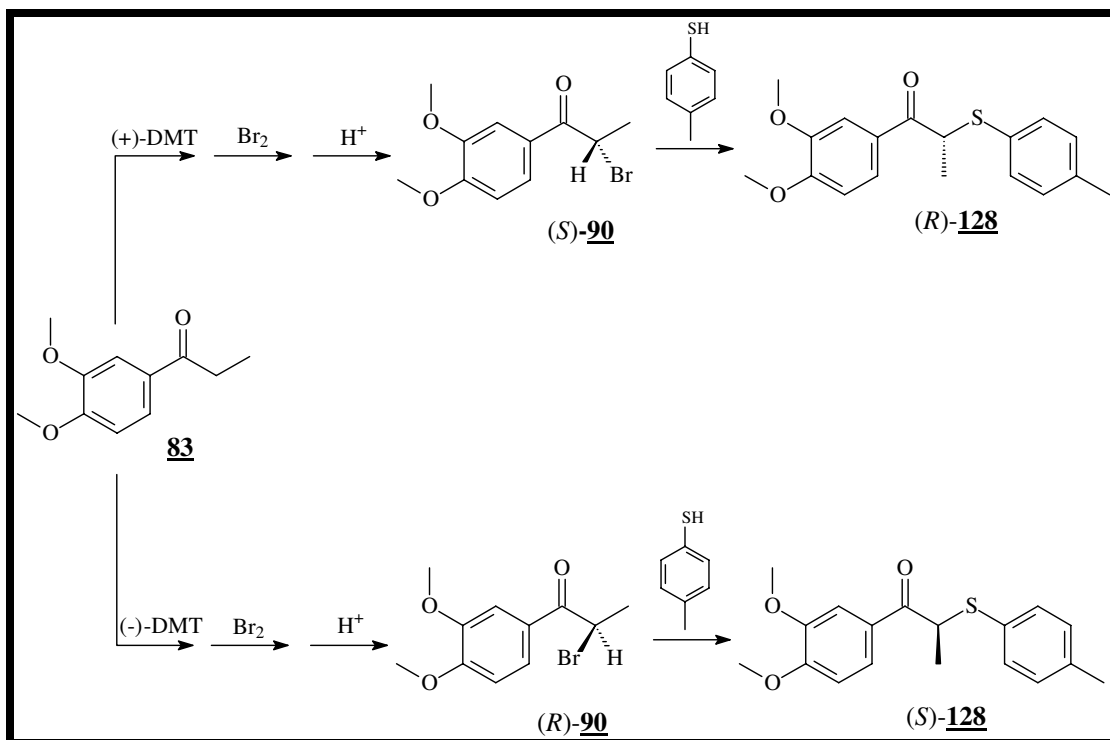
3.5. Obtenção de β -cetossulfetos quirais

Os compostos racêmicos **127** e **128** foram os mais ativos nos ensaios biológicos contra *Leishmania donovani* e *L. amazonensis*, dentre os 24 compostos racêmicos sintetizados.

A expectativa de que um dos enantiômeros de ($\pm$)-**127** e ($\pm$)-**128**, apresentasse atividade biológica mais elevada que o racemato, nos levou a elaborar um caminho de síntese enantiosseletiva para esses compostos (Esquemas 26 e 27).

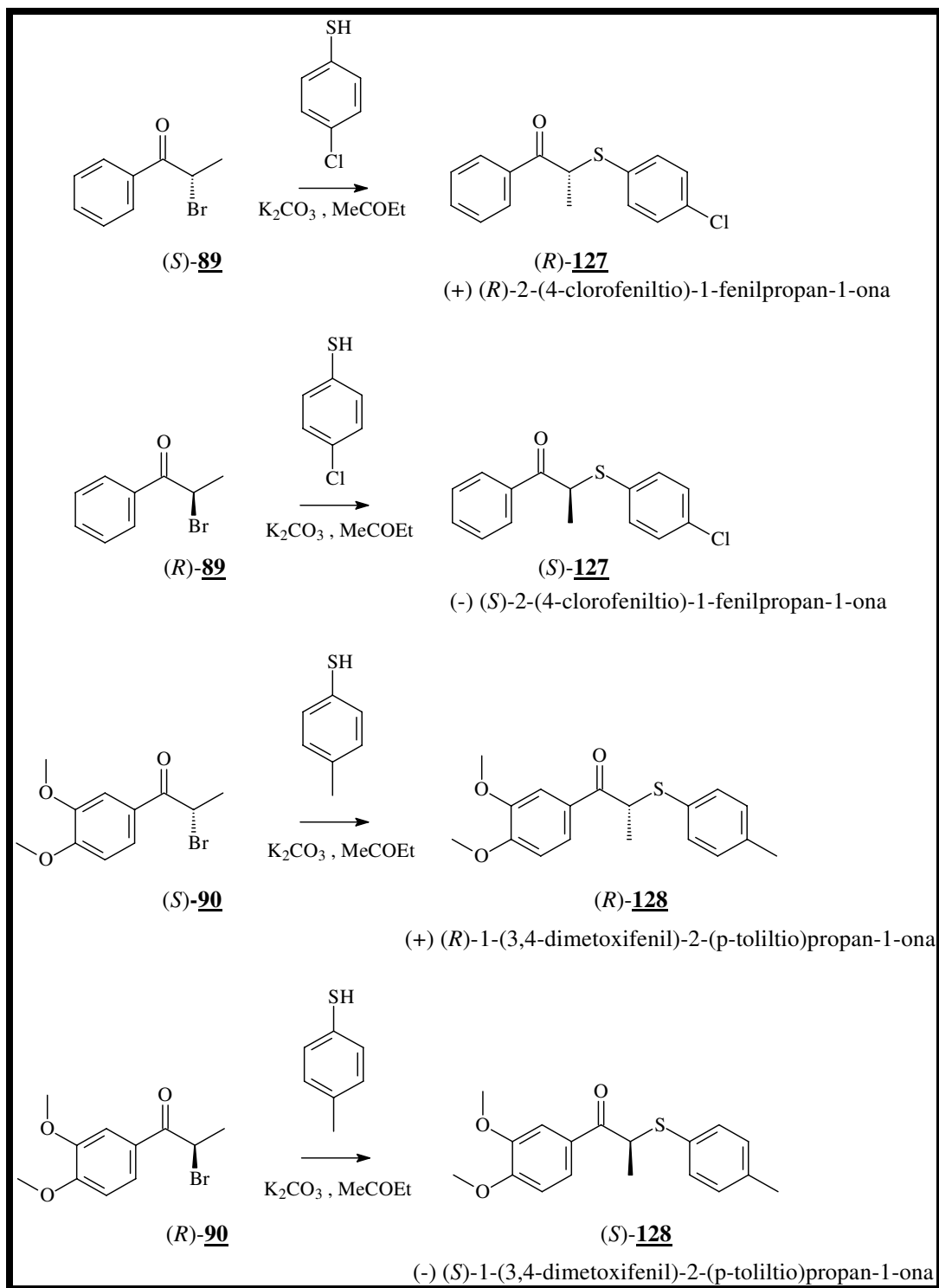


Esquema 26 - Sínteses enantiosseletivas de β -cetossulfetos quirais.



Esquema 27 – Sínteses enantiosseletivas de β -cetossulfetos quirais.

Nossos intermediários chave foram as 2-bromo alquil aril cetonas quirais **(R)-89**, **(S)-89**, **(R)-90** e **(S)-90** que acopladas com tiofenóxido via mecanismo $\text{S}_{\text{N}}-2$, resultaram nos β -cetossulfetos quirais. A uma solução de tiofenóxido de potássio em butanona, adicionou-se solução das α -bromo cetonas quirais em butanona. Refluxou-se a mistura durante 3-8 horas, fornecendo os β -cetossulfetos opticamente ativos, representados a seguir (**Esquema 28**, **Figuras 57-60**). Foram obtidos os respectivos valores de rotação específica dos β -cetossulfetos quirais sintetizados (**tabela 25**).



Esquema 28 – β -Cetosulfetos quirais.

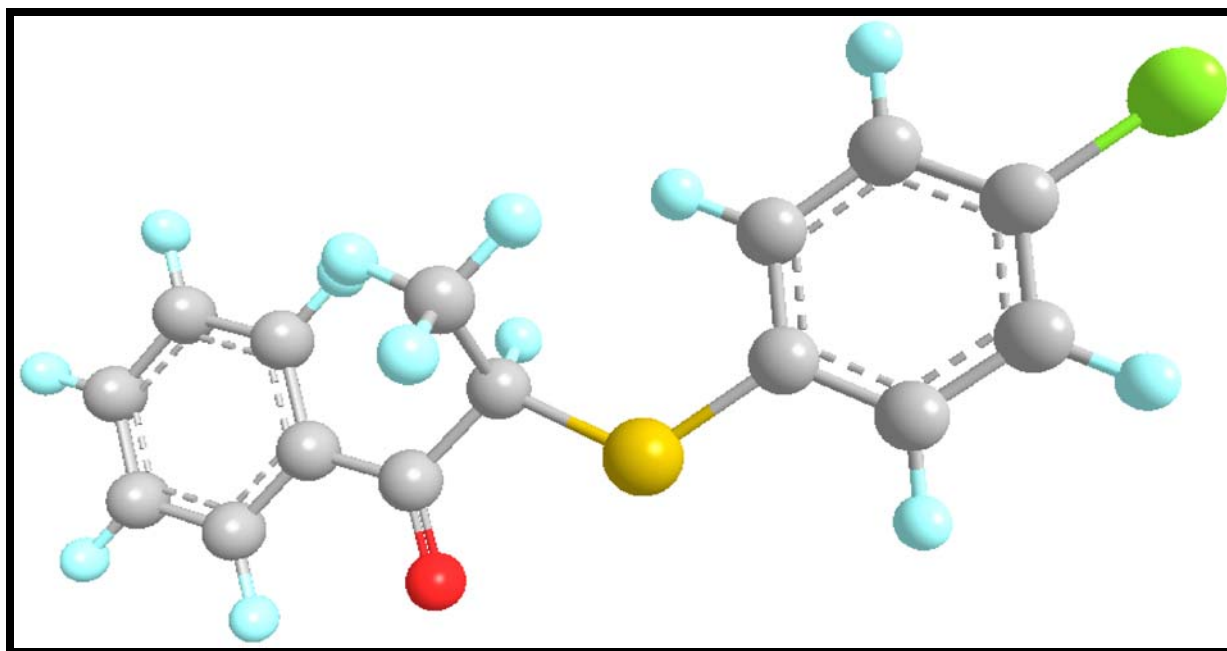


Figura 57 - (+) (*R*)-2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona 127.

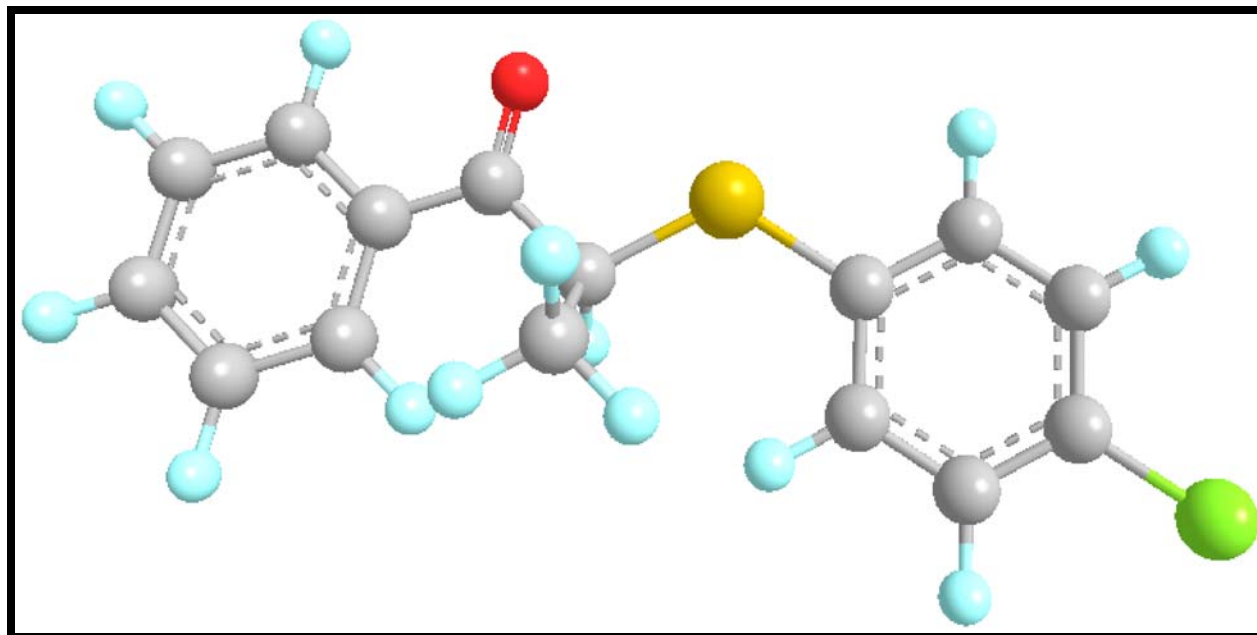


Figura 58 – (-) (*S*)-2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona **127**.

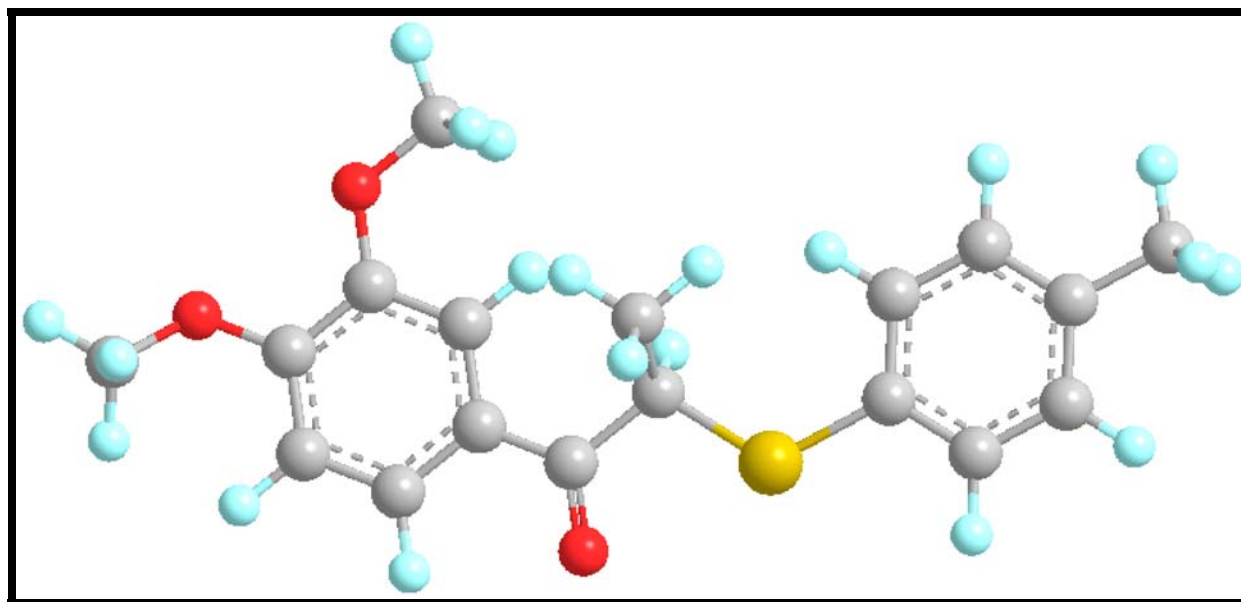


Figura 59 – (+) (*R*)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(*p*-toliltio)propan-1-ona **128**.

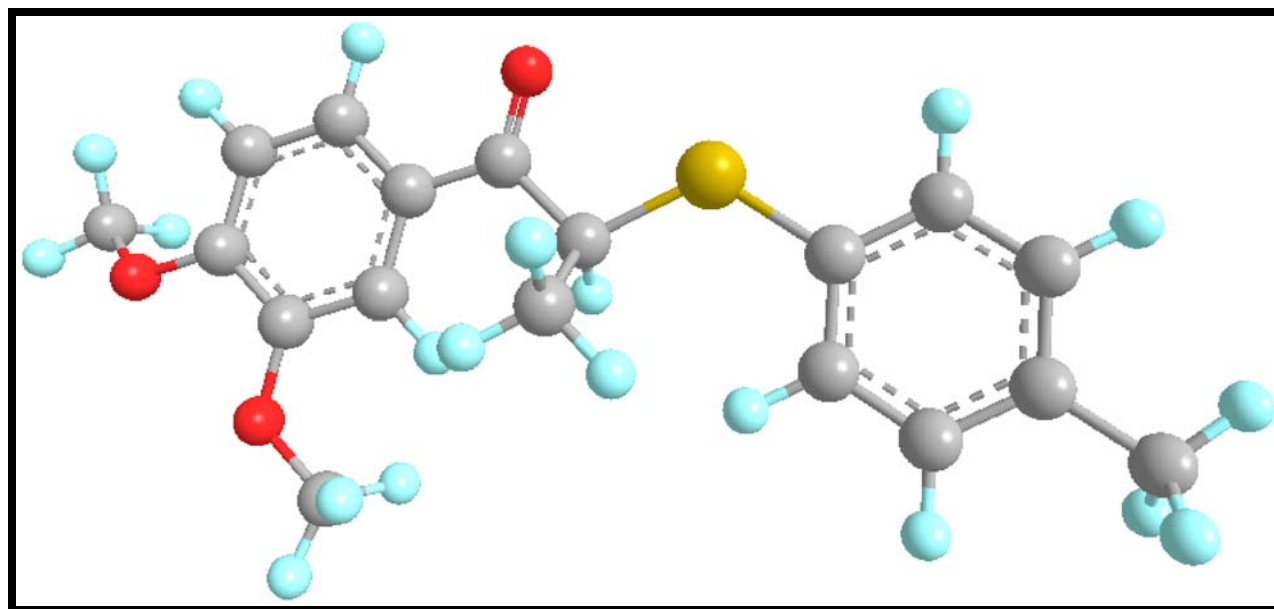


Figura 60 – (-) (*S*)- 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(*p*-toliltio)propan-1-ona **128**.

Tabela 25 – Valores de rotações específicas dos β -cetossulfetos quirais sintetizados, análogos de neolignanas 8.O.4'.

Compostos	Rotação específica / 20°C
	$[\alpha]_D^{20}$
(+) (8 <i>R</i>)- <u>127</u>	+ 18, 80° (c 0,55; CHCl ₃)
(-) (8 <i>S</i>)- <u>127</u>	- 73, 65° (c 0,50 ; CHCl ₃)
(+) (8 <i>R</i>)- <u>128</u>	+ 29, 55° (c 0,50 ; CHCl ₃)
(-) (8 <i>S</i>)- <u>128</u>	- 18, 80° (c 0,20; CHCl ₃)

3.6. Discussão dos ensaios biológicos em amastigotas de Leishmania donovani e L. amazonensis

Neste trabalho, vinte e oito neolignanas (sendo 20 novas estruturas) contendo O ou S ligado ao carbono oito foram sintetizadas, com rendimentos variando em 38–91%, sendo realizados ensaios de atividades biológicas contra amastigotas intracelulares de *Leishmania donovani* e *L. amazonensis* e seus efeitos foram comparados. Os compostos foram purificados por CCDP e a pureza analisada por CG–EM. Para determinação das estruturas, foram utilizados métodos espectroscópicos, tais como Espectrometria de Massas, Ressonância Magnética de ^1H e ^{13}C e espectroscopia no Infravermelho (I.V.). Dados de RMN ^1H e I.V. dos compostos testados **94–96** e **98** estão em concordância com a literatura.¹³⁹ Dados de RMN ^{13}C de todos os compostos são descritos pela primeira vez.

Compostos de enxofre apresentaram maior atividade biológica quando comparados aos análogos oxigenados¹⁰⁷ e baseando-se nesses resultados, associamos a estrutura e a atividade biológica (SAR), visando encontrar novas moléculas ativas.

Mostramos previamente, que compostos com uma ligação de enxofre no C-8 têm atividade anti-*Leishmania* mais elevada em comparação aos compostos que possuem o oxigênio ligado ao mesmo carbono, estando de acordo com estudos precedentes na espécie *L. donovani*.¹³⁹

¹³⁹ Zacchino, J. *Ethnopharmacology* **1998**, 62, 35.

A ligação no C-7 pode ter rotação livre ou rígida. No caso do átomo de enxofre a capacidade da livre rotação é maior do que o oxigênio, mesmo considerando o tamanho do átomo e sua eletronegatividade. Isto pode explicar as diferenças de atividades biológicas dos análogos sulfurados e oxigenados.

No geral, vimos que *L. donovani* e *L. amazonensis* apresentaram sensibilidades diferentes à maioria das neolignanas sintéticas, e que *L. amazonensis* era mais suscetível que *L. donovani*, para certos compostos como **69**, **96**, **123**, **130**, **131**, e **137**, enquanto os compostos **94**, **95**, **122**, **124**, **127**, **128** e (**132-134**), mostraram atividades similares entre si (**Tabela 26**). A droga de referência, o antimoniato de meglumina (Glucantime®) foi igualmente ativa contra ambas as espécies de *Leishmania* (26-28%). A diferença de sensibilidade em relação à droga entre espécies de *Leishmania*, pode ser explicada devido às diferenças de metabolismo de caminhos biosintéticos.¹⁴⁰

A **tabela 26** mostra também, que os compostos **95**, **96**, **123**, (**131-134**), e (**136-138**), não inibiram o crescimento em *L. donovani*, já os compostos **69**, **94**, **97**, **98**, (**122-124**), **127**, **128**, **130**, **131**, **135**, **136** e **138** foram potencialmente mais ativos do que a droga de controle contra *L. amazonensis*, e ainda que os compostos sulfurados **127** e **128** foram os mais ativos, inibindo o crescimento de ambos os parasitos em 94,1-100% na concentração de 80 µg/mL (**Figuras 61 e 62**).

¹⁴⁰ Neal, R. A.; Allen, S.; McCoy, N.; Olliaro, P.; Croft, S. L. J. *Antimicrob. Chemother.* **1995**, 35, 577.

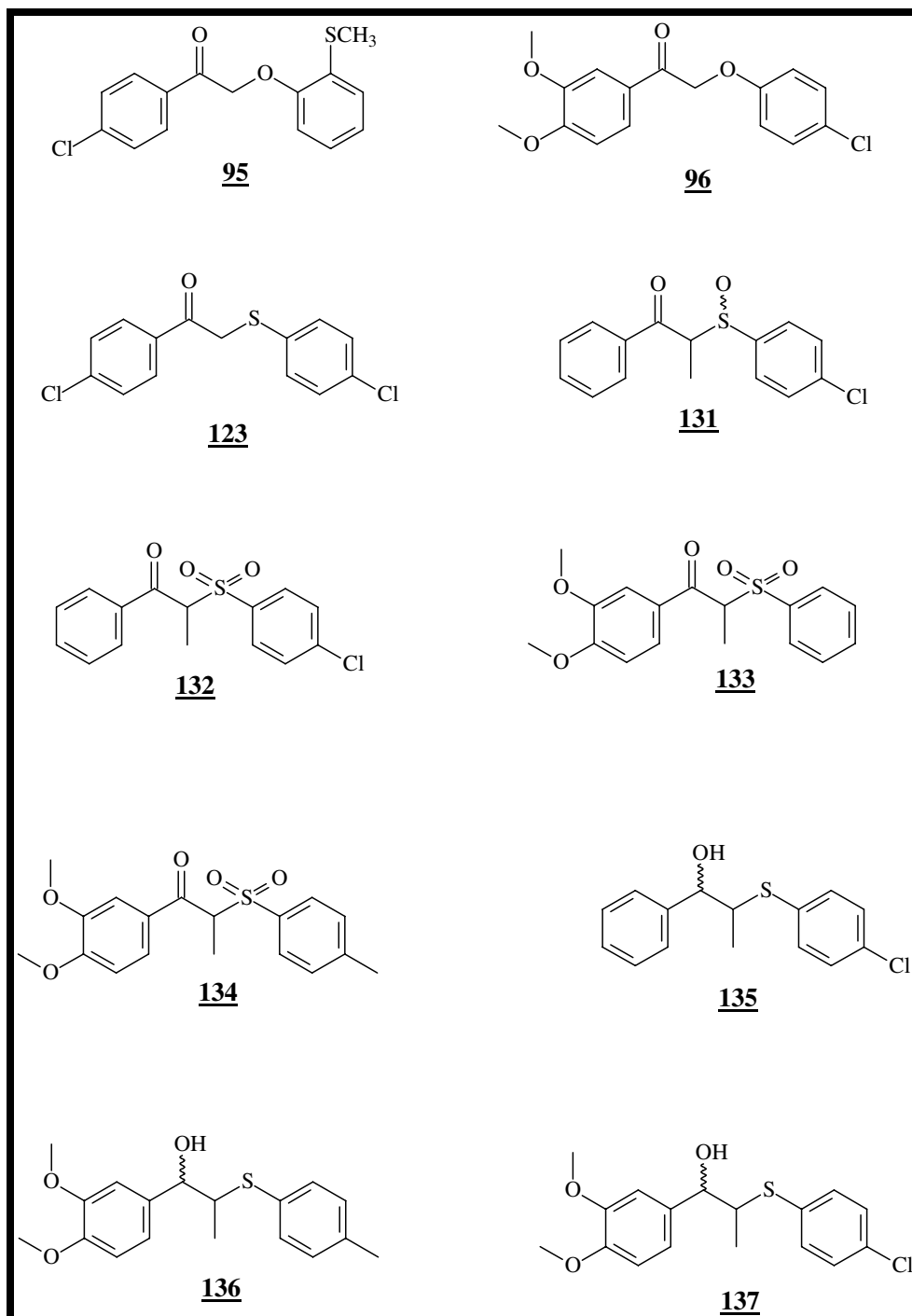


Figura 61– Compostos menos ativos em *Leishmania donovani*.

O composto **127** possui cloro na posição *para* do anel B, enquanto o composto **128** além do grupo metila na posição *para* (anel B), possui metoxilas nas posições 3 e 4 (anel A). A presença do cloro na posição *para* do anel B, parece influenciar na baixa toxicidade às células, visto que os compostos contendo cloro **123**, **127**, (**130-132**), **135** e **138** foram bem tolerados pelos macrófagos. A substância **130** que contém ambos os grupos, metoxilas em posição 3 e 4 e o Cl em posição *para* (anel B), apresentou significativamente menor atividade contra *L. donovani* (22% de inibição) embora alguma atividade fosse mantida contra *L. amazonensis* (inibição de 63%).

Como tentativa de melhorar a permeabilidade através das membranas dos macrófagos e do parasita, foram sintetizados os alcoóis (**69**, **135-137**) e o acetato **138**.

Vimos que a substituição da cetona pelo grupo OH na posição 7 (por exemplo os compostos **135-137**) ou acetato **138**, de fato diminuiu significativamente a atividade contra ambas as espécies de *Leishmania*, em comparação aos compostos precursores **127**, **128**, e **130** respectivamente. Esta diminuição de atividade biológica foi mais significativa ainda, quando o composto **128** e o álcool derivado **136** foram comparados. É importante mencionar que na mesma concentração, os compostos **127** e **128** foram mais ativos do que antimoniato de meglumina (antimoniato de metilglucamina), que é a droga de primeira escolha para o tratamento de todas as formas de leishmaniose; não obstante, o composto **128** foi tóxico para os macrófagos.

Resultados e Discussão

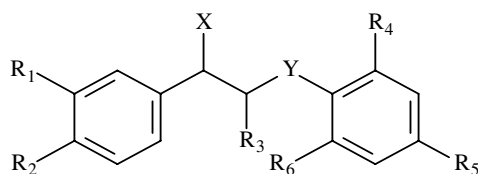
Finalmente, depois de realizadas as duas primeiras etapas, com a síntese de vinte e oito análogos (racematos) e respectivos testes biológicos, direcionamos nossos esforços para síntese dos análogos quirais dos compostos **127** e **128**, através de reações enantiosseletivas que apresentaram maiores valores de atividades biológicas, tanto em *L. donovani* como em *L. amazonensis*.

Neste trabalho, sintetizamos compostos quirais (cetonas aromáticas) a partir de substratos aquirais, induzindo-se a quiralidade com auxiliares quirais (d) e (l) – dimetiltartarato de sódio apropriados para a obtenção do produto com a configuração desejada (síntese assimétrica, como vimos na seção 3.5).

Os compostos quirais (+) (*R*)-**127** e (+) (*R*)-**128** foram inativos em *L. donovani* e em *L. amazonensis*, mas os compostos quirais (-) (*S*)-**127** e (-) (*S*)-**128** foram fortemente ativos tanto em *L. donovani* como em *L. amazonensis*. Adicionalmente observou-se que, além disso, o composto racêmico ($\pm$)-**128** foi tóxico aos macrófagos, mas essa toxicidade deixou de ocorrer no composto quiral (-) (*S*)-**128** (Tabela 27).

Resultados e Discussão

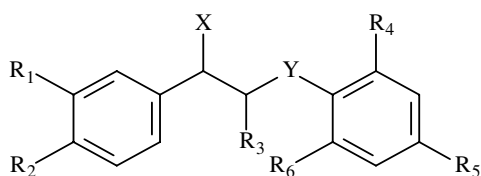
Tabela 27 - Resultados dos ensaios em amastigotas de *L. amazonensis* e *L. donovani* a 80 µg/ml.



Comp.	Atividade <i>L. d.</i>	Atividade <i>L. a.</i>	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
<u>94</u>	40,0	44,0	=O	O	H	H	H	H	H	H
<u>95</u>	5,8	8,8	=O	O	H	Cl	H	CH ₃ S	H	H
<u>96</u>	0	17,7	=O	O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H
<u>97</u>	49,9	37,9	=O	O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃ O
<u>98</u>	50,0	34,2	=O	O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃ O	prop.	H
<u>122</u>	37,2	38,8	=O	S	H	H	H	H	Cl	H
<u>123</u>	0	50,5	=O	S	H	Cl	H	H	Cl	H
<u>124</u>	70,2	78,1	=O	S	H	H	CH ₃	H	H	H
<u>125</u>	nd	nd	=O	S	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
<u>126</u>	28,8	0	=O	S	H	H	CH ₃	H	NH ₂	H
<u>127</u>	94,1	100	=O	S	H	H	CH ₃	H	Cl	H
<u>58</u>	nd	nd	=O	S	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	H	H
<u>128</u>	100	100	=O	S	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	CH ₃	H
<u>129</u>	nd	nd	=O	S	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	NH ₂	H

Resultados e Discussão

Tabela 27 (cont.) - Resultados dos ensaios em amastigotas de *L. amazonensis* e *L. donovani* a 80 µg/ml.



Comp.	Atividade <i>L. d.</i>	Atividade <i>L. a.</i>	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
<u>130</u>	22,0	63,3	=O	S	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	Cl	H
<u>131</u>	0	20,7	=O	SO	H	H	CH ₃	H	Cl	H
<u>132</u>	0	0	=O	SO ₂	H	H	CH ₃	H	Cl	H
<u>133</u>	0	12,7	=O	SO ₂	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	H	H
<u>134</u>	0	7,0	=O	SO ₂	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	CH ₃	H
<u>69</u>	64,8	43,5	OH	O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃ O	prop.	H
<u>135</u>	45,2	50,6	OH	S	H	H	CH ₃	H	Cl	H
<u>136</u>	0	40,6	OH	S	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	CH ₃	H
<u>137</u>	0	36,1	OH	S	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	Cl	H
<u>138</u>	0	0	OAc	S	H	H	CH ₃	H	Cl	H
(+)-(R)- <u>127</u>	0	0	=O	S	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	CH ₃	H
(-)-(S)- <u>127</u>	100	100	=O	S	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	CH ₃	H
(+)-(R)- <u>128</u>	0	0	=O	S	H	H	CH ₃	H	Cl	H
(-)-(S)- <u>128</u>	100	100	=O	S	H	H	CH ₃	H	Cl	H
<u>74</u>	26,0	28,2	---	---	---	---	---	---	---	---

L. d. = *Leishmania donovani*, *L. a.* = *Leishmania amazonensis*

prop. = grupo propenil, nd = não determinado

74 = antimoniato de meglumina,

composto **147** apresenta o substituinte OAc = acetoxi,

4. Conclusão

Foram sintetizadas neste projeto de mestrado, um total de vinte e oito substâncias, vinte e quatro substâncias racêmicas e quatro substâncias quirais com o objetivo de submetê-las aos ensaios em *Leishmania*.

Em uma primeira etapa realizou-se as sínteses dos compostos racêmicos, dentre os quais: β -cetoéteres, β -cetossulfetos e derivados, submetendo estes compostos racêmicos a ensaios *in vitro* em amastigotas de *Leishmania donovani* e *L. amazonensis*. Dois β -cetossulfetos apresentaram resultados muito significativos nas duas espécies de *Leishmania*, compostos ($\pm$)-**127** e ($\pm$)-**128**. O composto racêmico ($\pm$)-**128** apesar de apresentar elevada atividade biológica, revelou-se tóxico aos macrófagos na concentração de 80 g/ml.

Após estes resultados, foram concentrados os esforços no sentido de realizar as sínteses enantiosseletivas para a obtenção dos análogos quirais dessas duas substâncias mais ativas, e também submetê-las aos ensaios contra *L. donovani* e *L. amazonensis*. Nesta segunda etapa do projeto, os resultados dos ensaios mostraram que os enantiômeros (+)-**127** e (+)-**128**, foram inativos contra as duas espécies de *Leishmania*, já os outros dois enantiômeros (-)-**127** e (-)-**128** foram totalmente ativos contra amastigotas de *L. donovani* e *L. amazonensis in vitro*. Além dos valores de atividades biológicas, os enantiômeros (+)-**128** e (-)-**128**, não se apresentaram tóxicos aos macrófagos na concentração de 80 g/ml, sendo que anteriormente o composto racêmico ($\pm$)-**128** apresentou-se tóxico.

È importante observar que a síntese de novos fármacos para a cura da leishmaniose é fundamental e urgente. As drogas atualmente em uso

(**Figura 5**) foram sintetizadas há 73 anos e apresentaram inúmeros problemas de toxidez.

Por isso podemos ressaltar a importância dos testes em *Leishmania* realizados nesta dissertação, quando comparamos os valores dos resultados obtidos para os compostos quirais em relação aos valores da droga de referência utilizada nos ensaios, o antimoniato de meglumina, que na mesma concentração apresentou valores da porcentagem de inibição consideravelmente inferiores contra as duas espécies de *Leishmania*. O antimoniato de meglumina é atualmente utilizado como droga de primeira escolha contra leishmaniose.

Os resultados obtidos neste trabalho indicam a importância e a possibilidade de sínteses de outras neolignanais quirais, diferentes e novos tipos de ensaios biológicos ou ainda na repetição destes testes com essas mesmas substâncias, porém em concentrações diferentes, diminuindo esses valores de concentração até um valor mínimo, no qual ainda se mostre efetivo contra os parasitos de *Leishmania*.

Deve-se considerar, no entanto, que a concentração utilizada neste trabalho, 80 µg/ml é ainda considerada alta para uso terapêutico. Deste modo, outras técnicas com o encapsulamento das substâncias ativas em lipossomas ou ainda o uso de nanotecnologia para conduzir as drogas ao alvo, devem ser consideradas.

Existe, portanto a necessidade de continuidade desses estudos na tentativa de se encontrar uma nova droga no tratamento da leishmaniose, que seja eficaz na cura da doença e também não apresente fortes efeitos colaterais como as drogas antimoniais administradas atualmente.

5. Experimental

5.1. Especificação dos materiais e instrumentos utilizados

As purificações foram feitas em coluna cromatográfica clássica (sílica gel 60, 70-230 Mesh, Merck), tendo como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila, cujas proporções variaram de acordo com a polaridade de cada composto purificado. Purificações, quando indicadas, foram realizadas por CCDP em cromatoplasas com dimensões 20 X 20 cm em sílica gel (HF₂₅₄, GF₂₅₄, PF₂₅₄, G/UV – Merck) com 0,5 mm e/ou 1 mm de espessura.

O acompanhamento das reações foi realizado através de cromatografia em camada delgada (CCD), disponíveis em cromatofolhas com sílica gel 60 F₂₅₄ suportada em placa de alumínio de espessura de 0,2 mm. A visualização dos compostos se deu através dos reveladores: lâmpada de UV (comprimentos de onda λ 254 nm e λ 366 nm), molibdato de amônio, H₂SO₄/MeOH 1/1 e solução aquosa de KMnO₄, queimadas em chapa de aquecimento ou eventualmente colocadas em cuba contendo iodo ressublimado.

Os solventes utilizados para purificações como metanol, acetato de etila, hexano e clorofórmio (Merck, Synth, Nuclear e Planta Piloto), foram utilizados P.A. ou destilados. Os solventes utilizados nas reações como butanona, tetraidrofurano, clorofórmio e metanol foram tratados de acordo com a literatura.

Experimental

Utilizou-se como agente secante sulfato de sódio anidro. Os solventes evaporados em evaporador rotativo à pressão reduzida. Foi utilizado nitrogênio nas reações, quando estas necessitavam de atmosfera inerte.

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em um aparelho Hewlett-Packard (HP) 65890 A, utilizando uma coluna semi-capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30 m x 0,53mm x 1,3 μ m), tendo nitrogênio como gás de arraste e detector de ionização de chama. As condições utilizadas foram: T/t (inicial) = 100°C/min, T/t (inicial) = 100°C/min, T/t (inicial) = 280°C/10min, injetor T=250°C e detector T=280°C. Os cromatogramas CG-EM foram obtidos no aparelho CG HP 5890, acoplado ao MS HP 5970 B.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram adquiridos através dos aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 300BB (300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C) e Varian Inova 500 (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal de TMS ($\delta = 0$ ppm). Quando foi utilizado CDCl_3 como solvente, a referência também pôde ser feita em $\delta = 77$ ppm para os espectros de RMN de ^{13}C ou por traços de CHCl_3 em $\delta = 7,27$ ppm para RMN de ^1H .

Os espectros de absorção no infravermelho, foram obtidos nos espectrofotômetros Bomen model MB series II e Perkin Elmer 1600 (FTIR Series). As amostras foram aplicadas como filme em um cristal de NaCl ou como pastilhas em KBr.

Os espectros de massas EI foram obtidos num equipamento VG AutoSpec High Resolution Mass Spectrometer (Micromass Company).

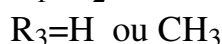
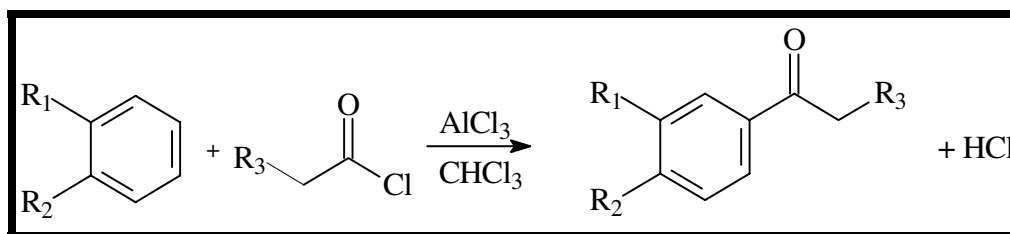
Experimental

Os valores de rotação ótica $[\alpha]_D$ foram determinados num polarímetro POLAMAT-A, Carl Zeiss com lâmpada de mercúrio.

5.2. Procedimento para as sínteses aquirais.

5.2.1. Síntese de cetonas aromáticas via reação de Acilação (Friedel-Crafts)

Reação Geral:



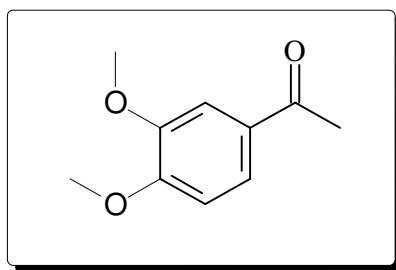
Procedimento Geral:

À um balão bitubular equipado com funil, equalizador de pressão e um tubo para absorção de gás, adicionou-se 1,02 equivalentes de $AlCl_3$ anidro em clorofórmio (5mL de solvente/10 mmols de $AlCl_3$). A temperatura foi controlada em 0 °C com auxílio de banho de gelo. Adicionou-se lentamente 1 equivalente do cloreto de ácido em clorofórmio (1mL do solvente/ 10 mmols de cloreto de acetila ou cloreto de propionila), mantendo-se a temperatura em 0 °C. Quando a adição foi completada (15 min), uma solução de 0,6 equivalentes do derivado de benzeno em clorofórmio (1mL do solvente), foi adicionada lentamente por aproximadamente 20 min. Deixou-se em agitação por 1h, mantendo-se a t.a. Transferiu-se a solução resultante para um funil de separação, adicionou-se H_2O e separou-se a fase aquosa (ácida). Lavou-se a

Experimental

fase orgânica com solução 1N de NaOH. Extraíu-se a solução básica com CHCl_3 . As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com solução 2 % de NaCl. Secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

1-(3,4-dimetoxifenil)etanona 81



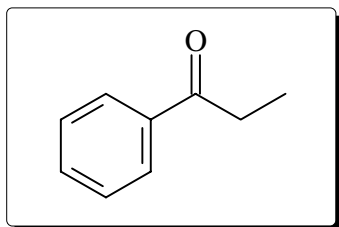
O produto foi obtido a partir da reação de 8,25 g (61,9 mmols) de AlCl_3 e 6,75 g (48,8 mmols) de 1,2-dimetoxibenzeno com 5,62 g (71,7 mmols) de cloreto de acetila. Foram obtidos 6,75 g da cetona 81. O composto foi recristalizado em MeOH como cristais incolores, com ponto de fusão 51- 53 °C. O rendimento foi de 77 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 2,51 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 6,83 (d, $J=8,3$ Hz; 1H); 7,46-7,56 (m, H-Ar, 2H).

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3072, 2992, 2841, 1669, 1587, 1510, 1469, 1417, 1349, 1291, 1226, 1176, 1150, 1081, 804, 647, 568.

EM (m/z, %): 180 (88) $[\text{M}]^+$, 79 (13), 109 (7), 122 (6), 137 (7), 151 (6), 165 (100).

propiofenona 82

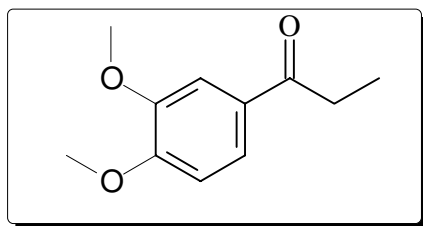


O produto foi obtido a partir da reação de 5,50 g (41,2 mmols) de AlCl_3 e 4,5 g (57,6 mmols) de benzeno com 3,75 g (40,8 mmols) de cloreto de propionila. Foram obtidos 4,50 g da cetona 82, destilada à pressão reduzida como um óleo claro e viscoso. Não houve necessidade de purificação para reações posteriores. O rendimento foi de 90 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,22 (t, $J=7,2$ Hz; 3H); 3,00 (q, $J=7,2$ Hz; 2H), 7,43-7,98 (m; H-Ar, 5H).

EM (m/z, %): 134(17) $[\text{M}]^+$, 77(62), 105(100).

1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona 83



O produto foi obtido a partir da reação de 7,15 g (53,6 mmols) de AlCl_3 e 5,85 g (42,3 mmols) de 1,2-dimetoxibenzeno com 4,85 g (52,7 moles) de cloreto de propionila, resultando em 7,20 g da cetona 83. O composto foi

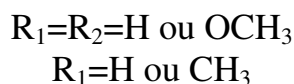
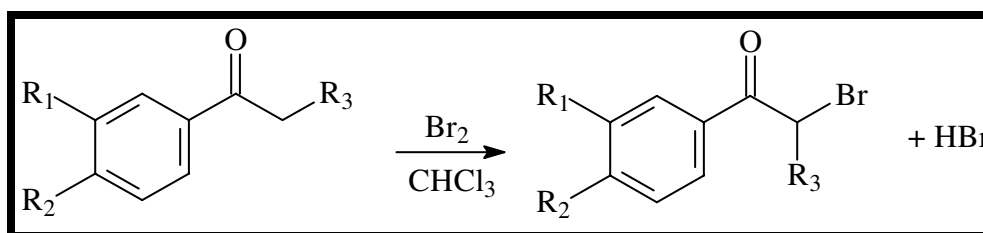
Experimental

recristalizado em MeOH, como cristais incolores, com ponto de fusão 59- 60 °C. O rendimento foi de 86%.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,23 (*t*, $J=6,6$ Hz; 3H); 3,71 (*q*, $J=6,6$ Hz; 1H); 3,94 (*s*, 3H); 3,95 (*s*, 3H); 6,90 (*d*, $J=8,0$ Hz; 1H); 7,57-7,68 (*m*; H-Ar, 2H).

5.2.2. Procedimento geral para obtenção de α -bromo cetonas

Reação Geral



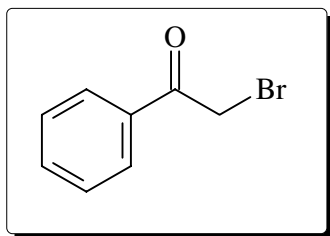
Procedimento Geral:

À um balão bitubular equipado com condensador de refluxo, conectado a um tubo de absorção de gás e funil com equalizador de pressão contendo 1 equivalente de bromo em clorofórmio (2,50 mL de solvente/ 10 mmols de bromo), adicionou-se 1 equivalente da cetona aromática em clorofórmio (7,50 mL de solvente/ 10mmols de cetona). A solução foi agitada vigorosamente, adicionando-se o bromo rapidamente. Em seguida, deixou-se a mistura em reação por mais 30 minutos. Deixou-se esfriar e lavou-se com solução

Experimental

aquosa 10% de NaHCO_3 e então H_2O até pH neutro. Secou-se em sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os compostos foram purificados por destilação (quando possível) ou utilizados sem maiores tratamentos com purificações nas etapas posteriores, devido às suas propriedades lacrimogênicas.

2-bromo-1-fenil etanona **86**

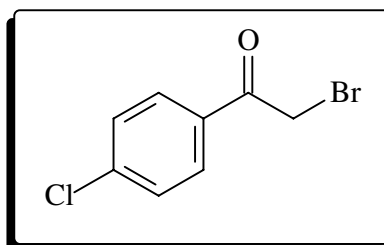


O produto foi obtido a partir da reação de 3,82 g (23,8 mmols) de bromo e 3,20 g (23,8 mmols) de 1-fenil etanona, fornecendo 3,84g do composto **86** como um óleo amarelo muito irritante e lacrimogênio. Não houve necessidade de purificação para aplicações posteriores. O rendimento foi de 81%.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3062, 3002, 2953, 1698, 1595, 1449, 1391, 1284, 1201, 994, 881, 747, 704, 687, 626, 553.

EM (m/z, %): 200 (17) $[\text{M}]^+$, 77 (23), 91 (4), 105 (100).

2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona 87



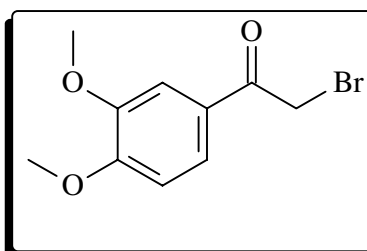
O produto foi obtido a partir da reação de 3,10g (19,4 mmols) de bromo e 3,00 g (19,4 mmols) de 1-(4-clorofenil)etanona. O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 4,15 g do composto **87** como cristais incolores, com ponto de fusão 97- 98 °C. O rendimento foi de 92%.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 4,60 (s, 2H); 6,67 (d, $J=8,4$ Hz; H-Ar, 2H); 8,13 (d, $J=8,1$ Hz; H-Ar, 2H).

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3088, 2999, 2953, 1693, 1586, 1401, 1485, 1390, 1272, 1200, 1093, 996, 812, 726, 666, 548, 526, 459.

EM (m/z, %): 234 (2) $[\text{M}]^+$, 75 (16), 111 (30), 125 (23), 139 (100).

2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona 88



O produto foi obtido a partir da reação de 3,30 g (20,6 mmols) de bromo e 4,00 g (20,6 mmols) de (3,4-dimetoxifenil) etanona **81**. O composto

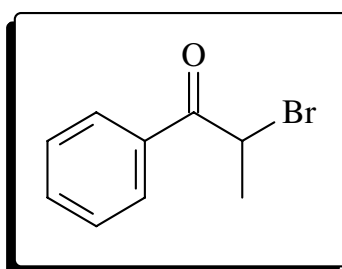
Experimental

foi recristalizado em MeOH, fornecendo 5,05 g do composto **88** como cristais incolores, com ponto de fusão 75-76 °C. O rendimento foi de 90%.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 3,94 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,40 (s, 2H), 6,91 (d, $J=8,5$ Hz; 1H); 7,52-7,76 (m; H-Ar, 2H).

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3010, 2944, 2840, 1681, 1515, 1463, 1420, 1276, 1159, 1135, 1020, 878, 814, 595.

2-bromo-1-fenilpropan-1-ona **89**



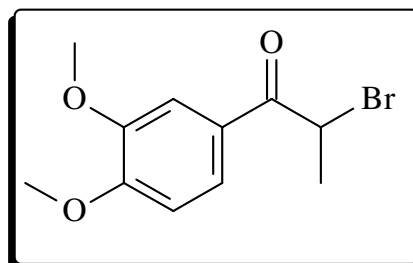
O produto foi obtido a partir da reação de 3,45 g (21,6 mmols) de bromo e 3,20 g (21,6 mmols) de propiofenona **82**, fornecendo 3,88 g do composto **89** como um óleo amarelo muito irritante e lacrimogênio. Não houve necessidade de purificação para aplicações posteriores. O rendimento foi de 84%.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,91 (d, $J=6,6$ Hz; 2H); 5,30 (q, $J=6,6$ Hz; 2H), 7,47-8,06 (m; H-Ar, 5H).

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3077, 2964, 2933, 2840, 1671, 1594, 1519, 1460, 1419, 1370, 1345, 1269, 1250, 1211, 1141, 1017, 885, 857, 809, 769, 753, 579.

EM (m/z, %): 212(2) $[\text{M}]^+$, 51(20), 77(44), 105(100).

2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona 90



O produto foi obtido a partir da reação de 3,29 g (20,6 mmols) de bromo e 4,29 g (20,6 mmols) de 1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona 83. O composto foi recristalizado em MeOH , fornecendo 3,90 g do composto 90 como cristais incolores, com ponto de fusão 75-76 °C. O rendimento foi de 89%.

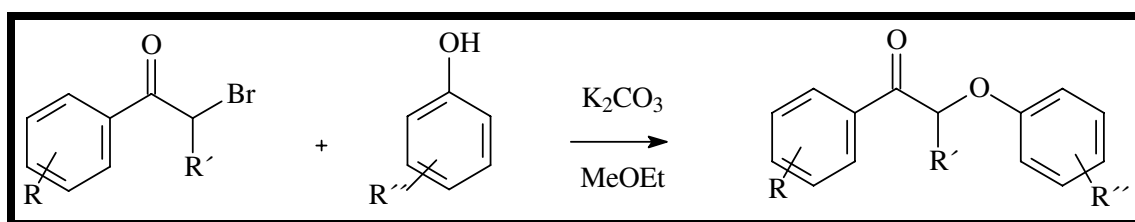
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,89 (*d*, $J=6,6$ Hz; 3H); 3,94(*s*, 3H); 3,95(*s*, 3H); 5,29 (*q*, $J=6,6$ Hz; 1H); 6,90(*d*, $J=8,0$ Hz; 1H); 7,57-7,68 (*m*; H-Ar, 2H).

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3088, 2964, 2938, 2840, 1673, 1588, 1512, 1463, 1417, 1359, 1270, 1224, 1175, 1150, 1079, 1023, 878, 810, 767, 643, 570.

EM (m/z , %): 272 (11) $[\text{M}]^+$, 79 (9), 165 (100).

5.2.3. Reações de condensação entre α -bromocetonas e fenóis

Reação Geral:

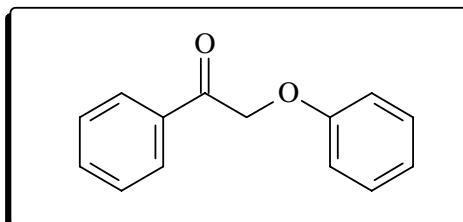


Procedimento Geral:

Em um balão bitubular de 100 mL, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se butanona anidra, o derivado de fenol (15% de excesso em relação à bromocetona) e K_2CO_3 anidro finamente pulverizado (30% de excesso em relação ao fenol) sob agitação magnética e t.a.. Ao final de 10 minutos, adicionou-se gota a gota, a α -bromocetona dissolvida em butanona anidra t.a..

Após a adição, manteve-se o refluxo até o final da reação, a qual foi monitorada utilizando-se cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação, resfriou-se a t.a., filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionou-se água destilada e extraiu-se com clorofórmio (4 vezes). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução aquosa 5 % de NaOH, água destilada e solução 2 % de NaCl. Secou-se com Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os produtos brutos da reação foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel como fase estacionária.

2-fenoxi-1-fenil etanona 94



Produto obtido a partir de 0,104 g (1,10 mmols) de fenol em butanona (5 mL) e 0,150 g (1,08 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 3 horas com 0,150 g (0,75 mmols) de 2-bromo-1-feniletanona **86** em butanona (10 mL). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,120 g de **94** como cristais incolores. Ponto de fusão: 72-74 °C. O rendimento foi de 75%.

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$, t.a., ppm): δ 5,29 (s, 2H); 6,79 –8,19 (m, H-Ar, 10H).

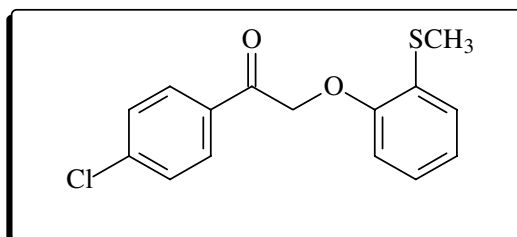
RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, t.a., ppm): δ 70,7; 114,8; 121,6; 128,1; 128,8; 129,5; 133,8; 134,5; 158,0; 194,5.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3058, 2900, 1706 (C=O), 1600, 1500, 1441, 1301, 1248, 1229, 1096, 977, 890, 751, 692, 512.

EM (m/z, %): 212 (25) $[M]^+$, 77 (35), 91 (5), 105 (100), 107 (4), 117 (2), 165 (7).

EMAR (IE): m/z calculado para $C_{14}H_{12}O_2$ (212,08373), encontrado 212,08369.

1-(4-clorofenil)-2-(2-(metiltio)fenoxi)etanona 95



Produto obtido a partir de 0,104 g (0,74 mmols) de 2-(metiltio) fenol em butanona (5 mL) e 0,150 g (1,08 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 3 horas com 0,150 g (0,64 mmols) de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona **87** em butanona (10 mL). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,135 g de **95** como cristais incolores. Ponto de fusão: 104-106 °C. O rendimento foi de 75%.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a., ppm): δ 2,44 (s, 3H); 5,25(s, 2H); 6,75 – 8,02 (m, H-Ar, 8H).

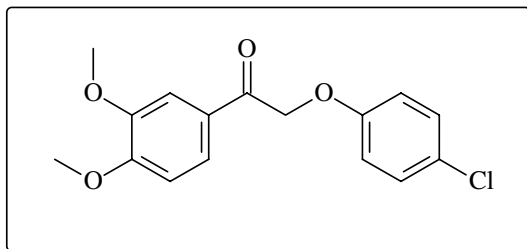
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a., ppm): δ 14,8; 71,7; 111,8; 122,4; 125,8; 126,5; 127,9; 129,1; 129,9; 132,8; 140,3; 143,3 154,6; 193,6.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3072, 2959, 1698 (C=O), 1586, 1448, 1398, 1281, 1216, 1089, 1046, 970, 848, 826, 745, 678, 513, 470.

EM (m/z, %): 292 (82) $[M]^+$, 77 (8), 111 (20), 139 (100), 141 (26), 149 (18), 153 (85).

EMAR (IE): m/z calculado para $C_{15}H_{13}ClSO_2$ (292,03259), encontrado 292,03287.

2-(4-clorofenoxi)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona 96



Produto obtido a partir de 0,104 g (0,81 mmols) de 4-clorofenol em butanona (5 mL) e 0,150 g (1,08 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 3 horas com 0,150 g (0,58 mmols) de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona 88 em butanona (10 mL). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,130 g de 96 como cristais incolores. Ponto de fusão: 94-97 °C. O rendimento foi de 78%.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a., ppm): δ 3,92 (*s*, 3H); 3,95 (*s*, 3H); 5,20 (*s*, 2H); 6,75–7,67 (*m*, H-Ar, 7H).

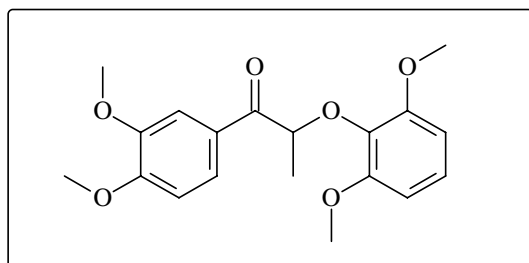
RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, t.a., ppm): δ 56,0; 70,8; 110,1; 110,2; 116,1; 122,7; 126,4; 127,5; 129,4; 149,3; 154,0; 156,7; 192,6.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3015, 2907, 2835, 1686 (C=O), 1594, 1516, 1492, 1450, 1419, 1263, 1200, 1152, 1084, 1013, 867, 830, 764, 647.

EM (*m/z*, %): 306 (10) $[M]^+$, 77 (5), 151 (8), 165 (100).

EMAR (IE): *m/z* calculado para $C_{16}H_{15}ClO_4$ (306,06589), encontrado 306,06599.

2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-(3,4-dimethoxifenil)propan-1-ona 97



Produto obtido a partir de 0,104g (0,67 mmols) de 2,6-dimetoxifenol em butanona (5 mL) e 0,150 g (1,08 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 3 horas com 0,150 g (0,55 mmols) de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona 90 em butanona (10 mL). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,165 g de 97 como cristais incolores. Ponto de fusão: 93-95 °C. O rendimento foi de 87%.

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$, t.a., ppm): δ 1,87 (*d*, $J=6,8$ Hz; 3H); 4,03 (*s*, 3H); 4,22 (*s*, 3H); 4,24 (*s*, 3H); 5,60 (*q*, $J=6,8$ Hz; 1H); 6,75 –7,67 (*m*, H-Ar, 6H).

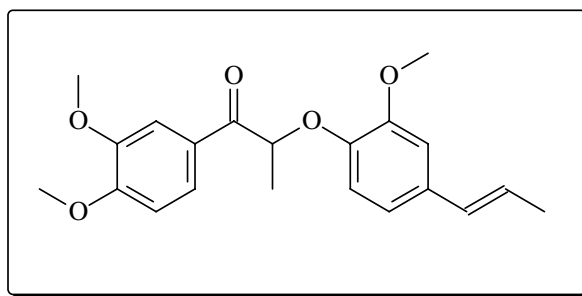
RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, t.a., ppm): δ 18,2; 55,8; 55,9; 80,8; 105,2; 109,9; 111,6; 123,8; 124,0; 128,4; 136,0; 148,8; 153,2; 153,4; 197,4.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 2939, 2840, 1673 (C=O), 1593, 1514, 1480, 1421, 1262, 1109, 1023, 771, 711.

EM (*m/z*, %): 346 (44) $[M]^+$, 77 (9), 153 (20), 165 (100), 181 (54), 193 (4).

EMAR (IE): *m/z* calculado para $C_{19}H_{22}O_6$ (346,14164), encontrado 346,14157.

(E)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-(-prop-1-enil)fenoxi)propan-1-ona
98



Produto obtido a partir de 0,104 g (0,63 mmols) de 2-metoxi-3-[(1*E*)-prop-1-en-1-il]fenol em butanona (5 mL) e 0,150 g (1,08 mmols) de K₂CO₃, reagindo por 3 horas com 150,0 mg (0,55 mmols) de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona **90** em butanona (10 mL). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,159 g de **98** como cristais incolores. Ponto de fusão: 97-99 °C. O rendimento foi de 81%.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 1,72 (*d*, *J*=6,8 Hz; 3H); 1,84 (*dd*, *J*=6,8 Hz e *J*=1,5 Hz; 3H); 3,86 (*s*, 3H); 3,92(*s*, 3H); 3,94 (*s*, 3H); 5,41 (*q*, *J*=6,8 Hz; 1H), 6,08 (*dq*, , *J*=15,6 Hz e *J*=1,5 Hz; 1H); 6,19 (*dd*, *J*=15,6 Hz e *J*=6,8 Hz; 1H); 6,75 –7,67 (*m*, H-Ar, 6H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 18,2; 19,0; 55,8; 56,0; 78,3; 109,5; 110,1; 111,3; 115,8; 118,6; 123,7; 124,4; 127,4; 130,5; 132,6; 146,1; 149,1; 149,9; 153,7; 197,9.

I.V. (KBr, cm⁻¹): 2933, 2840, 1683 (C=O), 1594, 1511, 1465, 1511, 1465, 1419, 1340, 1264, 1226, 1170, 1140, 1023, 965, 855, 765, 735, 620.

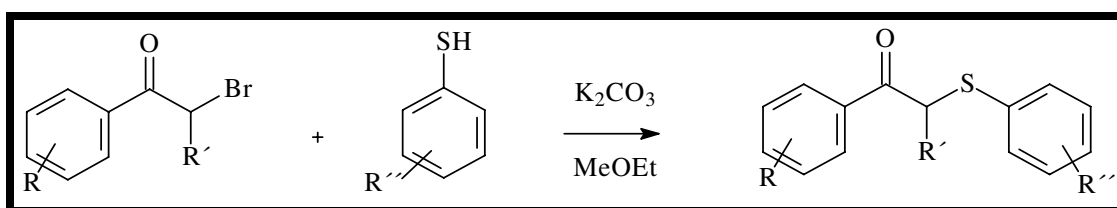
Experimental

M (m/z, %): 356 (54) $[M]^+$, 77 (2), 91 (3), 163 (15), 165 (100), 191 (26).

EMAR (IE): m/z calculado para $C_{21}H_{24}O_5$ (356,16247), encontrado 356,16237.

5.2.4. Reações de condensação entre α -bromocetonas e tiofenóis

Reação Geral:



Procedimento Geral:

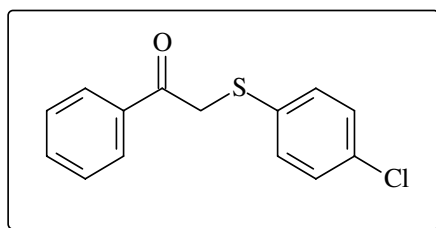
Em um balão bitubular de 25 mL, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se butanona anidra, tiofenol (15% de excesso em relação à bromocetona), e K_2CO_3 anidro finamente pulverizado (30% de excesso em relação ao tifenol) sob agitação magnética e temperatura ambiente. Ao final de 10 minutos, adicionou-se a α -bromocetona dissolvida em butanona anidra, gota a gota.

Após a adição, manteve-se o refluxo até o final da reação, a qual é monitorada usando cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação, esta é resfriada a temperatura ambiente, filtrada e concentrada em evaporador rotativo sob pressão reduzida. Adicionou-se água e extraiu-se com clorofórmio (quatro vezes). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução 5 % de NaOH, água destilada e solução 2 % de NaCl. Secou-se com Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os produtos brutos da reação foram purificados por cromatografia em coluna (CC) usando-se como fase estacionária sílica gel.

Experimental

Os produtos obtidos foram caracterizados principalmente por cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM), um instrumento chave em nossas análises de estrutura e identificação, bem como para controlar a pureza das substâncias

2-(4-clorofenil)tio-1-feniletanona 122



Produto obtido a partir de 0,104 g (0,72 mmols) de 4-clorobenzenotiol em butanona (5 mL) e 0,150 g (1,08 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 3 horas com 0,150 g (0,75 mmols) de 2-bromo-1-fenil etanona 86 em butanona (10 mL). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,156 g de 122 como cristais incolores. Ponto de fusão: 74-76 °C. O rendimento foi de 79%.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a., ppm): δ 4,25 (s, 2H); 7,24 –7,99 (m, H-Ar, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a., ppm): δ 41,2; 128,6; 128,7; 129,2; 132,0; 133,1; 133,3; 133,6; 135,2; 193,7.

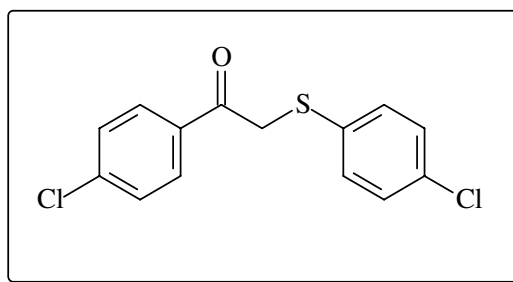
I.V. (KBr, cm^{-1}): 2944, 2900, 1685 (C=O), 1474, 1447, 1389, 1370, 1316, 1283, 1200, 1093, 1005, 872, 814, 744, 686, 557, 488.

Experimental

EM (m/z, %): 262 [M]⁺ (30), 77(39), 91 (11), 105 (100), 143 (14), 157 (10).

EMAR (IE): m/z calculado para C₁₄H₁₁ClSO (262,02191), encontrado 262,02205.

1-(4-clorofenil)-2-(4-clorofeniltio)etanona 123



Produto obtido a partir de 0,104 g (0,72 mmols) de 4-clorobenzenotiol em butanona (5 mL) e 0,150 g (1,08 mmols) de K₂CO₃, reagindo por 3 horas com 0,150 g (0,64 mmols) de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona 87 em butanona (10 mL). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,168 g de 123 como cristais incolores. Ponto de fusão: 118-119 °C. O rendimento foi de 88%.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 4,20 (*s*, 2H); 7,20 – 7,93 (*m*, H-Ar, 8H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 41,0; 129,3; 129,5; 130,3; 132,4; 132,9; 133,6; 133,8; 140,4; 193,0.

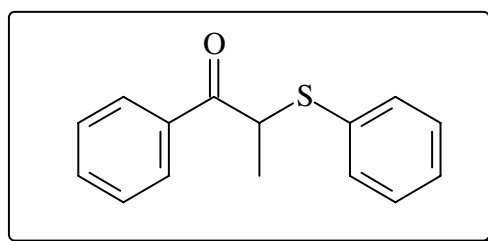
Experimental

I.V. (KBr, cm^{-1}): 2922, 1672 (C=O), 1587, 1476, 1383, 1194, 1006, 816, 806, 576, 489, 467.

EM (m/z, %): 296 $[\text{M}]^+$ (66), 75(25), 111 (41), 139 (100), 143 (9), 157 (12).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{SO}$ (295,98294), encontrado 295,98296.

1-fenil-2-(feniltio)propan-1-ona 124



Produto obtido a partir de 0,208 g (1,89 mmols) de benzenotiol em butanona (5 mL) e 0,300 g (2,17 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 3 horas com 0,300 g (1,31 mmols) de 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona 89 em butanona (10 mL). O composto foi purificado por CCDP (hexano/acetato de etila 9:1) com eluição contínua, fornecendo 0,280 g de 124 como óleo amarelo. O rendimento foi de 82%.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,54 (*d*, $J=7,0$ Hz; 3H), 4,64 (*q*, $J=7,0$ Hz; 1H), 7,20-8,10 (*m*, H-Ar, 10H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 17,0; 46,2; 128,5; 128,6; 128,9, 131,7, 133,0, 134,6, 135,6, 196,2.

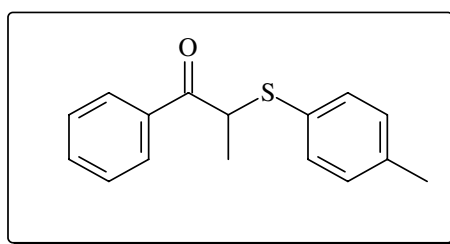
Experimental

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3060, 2974; 2928; 1680 (C=O), 1596, 1596, 1448, 1439, 1372, 1233, 1025, 1001, 950, 746, 718, 595.

EM (m/z, %): 242 [M^+] (36), 51 (9), 65 (5), 77 (30), 105 (43), 109 (18), 137 (100).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{SO}$ (242,07654), encontrado 242,07653.

1-fenil-2-(p-toliltio)propan-1-ona **125**



Produto obtido a partir de 0,208 g (1,67 mmols) de 4-metilbenzenotiol em butanona (5 mL) e 0,300 g (2,17 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 4 horas com 0,300 g (1,41 mmols) de 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona **89** em butanona (10 mL). O composto foi purificado por CCDP (hexano/acetato de etila 9:1) com eluição contínua, fornecendo 0,268 g de **125** como um óleo amarelo. O rendimento foi de 66 %.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,56 (*d*, $J=7,0$ Hz; 3H); 2,38 (*s*, 3H); 4,61 (*q*, $J=7,0$ Hz; 1H); 7,12-8,03 (*m*, H-Ar, 9H).

Experimental

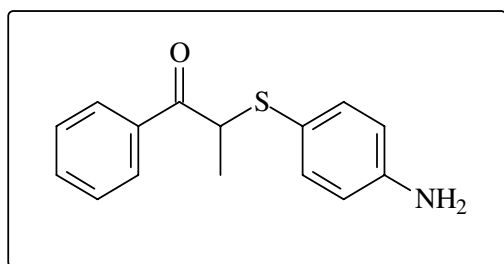
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 17,0; 21,1; 46,1; 127,8 128,6; 128,7; 129,8; 133,0; 135,3; 135,9; 139,1; 196,3.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3059, 3023, 2973, 2925, 1679 (C=O), 1596, 1491, 1448, 1372, 1308, 1175, 950, 812.

EM (m/z, %): 256 $[\text{M}]^+$ (24), 77 (24), 91 (9), 105 (32), 123 (15), 151 (100).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{SO}$ (256,09219), encontrado 256,09229.

2-(4-aminofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona **126**



Produto obtido a partir de 0,208 g (1,66 mmols) de 4-aminobenzenotiol em butanona (5 mL) e 0,300 g (2,17 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 4 horas com 0,300 g (1,41 mmols) de 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona **89** em butanona (10 mL). O composto foi purificado por CCDP (hexano/acetato de etila 7:3) com eluição contínua, fornecendo 0,258 g de **126** como um óleo laranja escuro. O rendimento foi de 72 %.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,46 (*d*, $J=7,0$ Hz; 3H); 3,82 (*bs*, 2H); 4,45 (*q*, $J=6,6$ Hz; 1H); 6,50-7,99 (*m*, H-Ar, 9H).

Experimental

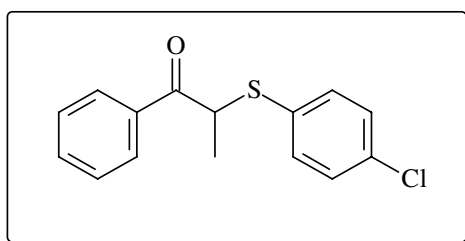
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 16,2; 46,1; 115,4; 128,2; 128,87; 128,8; 133,0; 137,9; 147,9; 196,5.

I.V. (KBr , cm^{-1}): 3853 (N-H), 3750 (N-H), 3455 (N-H), 3373, 3055, 2922, 1678 (C=O), 1623, 1595, 1540, 1495, 1448, 1371, 1332, 1297, 1232, 1175, 1089, 1000, 950, 826, 718, 687, 656, 523.

EM (m/z , %): 257 $[\text{M}]^+$ (26), 51 (32), 59 (57), 66 (16), 77 (64), 93 (29), 105 (29), 124 (60), 152 (100).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOS}$ (257,08744), encontrado 257,08695.

2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona 127



Produto obtido a partir de 0,208 g (1,44 mmols) de 4-clorobenzenotiol em butanona (5 mL) e 0,300 g (2,17 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 4 horas com 0,300 g (1,41 mmols) de 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona 89 em butanona (10 mL). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,332 g de 127 como cristais incolores. Ponto de fusão: 71-72 °C. O rendimento foi de 85 %.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,52 (*d*, $J=6,8$ Hz; 3H); 4,61 (*q*, $J=6,8$ Hz; 1H); 7,20-8,02 (*m*, H-Ar, 9H).

Experimental

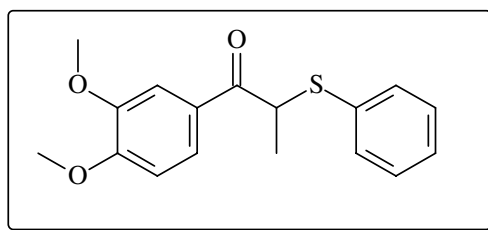
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 16,8; 46,0; 128,6; 129,0; 129,1; 129,8; 133,1; 135,1; 135,5; 136,1, 195,9.

I.V. (KBr , cm^{-1}): 3067; 2980, 2933, 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1596, 1475, 1448, 1388, 1330, 1233, 1094, 1013, 950, 824, 716, 687, 655, 506.

EM (m/z , %): 276 $[\text{M}]^+$ (32), 51 (20), 59 (10), 69(3), 77 (31), 91(1), 105 (100), 135(2), 143 (14), 171 (58).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClSO}$ (276,03756), encontrado 276,03747.

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(feniltio)propan-1-ona 58



Produto obtido a partir de 0,208 g (2,17 mmols) de benzenotiol em butanona (5 mL) e 0,300 g (2,17 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 4 horas com 0,300 g (1,12 mmols) de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona 90 em butanona (10 mL), após 4 horas de reação. O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,301g de 58 como crstais incolores. Ponto de fusão: 61-62 °C. O rendimento foi de 89 %.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,54 (*d*, $J=6,8$ Hz; 3H); 3,89 (*s*, 3H); 3,94 (*s*, 3H); 4,62 (*q*, $J=6,8$ Hz; 1H); 6,82-7,59 (*m*, H-Ar, 8H).

Experimental

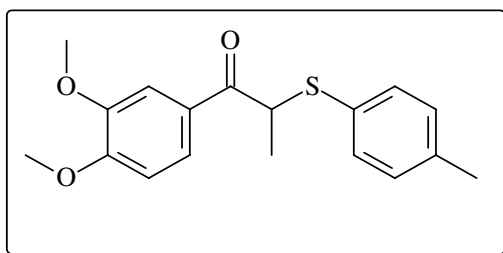
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 17,4; 46,0; 55,9; 56,0; 109,9; 110,9; 123,0; 128,4; 128,6; 128,9; 132,4; 134,2; 149,0; 153,2; 195,2.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3071, 2972, 2932, 2840, 1666 (C=O), 1593, 1514, 1467, 1421, 1268, 1156, 1136, 1023, 857, 764, 691.

EM (m/z, %): 302 $[\text{M}]^+$ (11), 77 (5), 109 (3), 137 (7), 165 (100).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{SO}_3$ (302,09767), encontrado 302,09764.

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(*p*-toliltio)propan-1-ona **128**



Produto obtido a partir de 0,208 g (1,67 mmols) de 4-metilbenzenotiol em butanona (5 mL) e 0,300 g (2,17 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 4 horas com 0,302 g (1,10 mmols) de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona **90** em butanona (10 mL). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,301 g de **128** como crstais incolores. Ponto de fusão: 76-77 °C. O rendimento foi de 90 %.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,70 (*d*, $J=6,8$ Hz; 3H); 2,52 (*s*, 3H); 4,09 (*s*, 3H); 4,14 (*s*, 3H); 4,74 (*q*, $J=6,8$ Hz; 1H); 7,02-7,95 (*m*, H-Ar, 7H).

Experimental

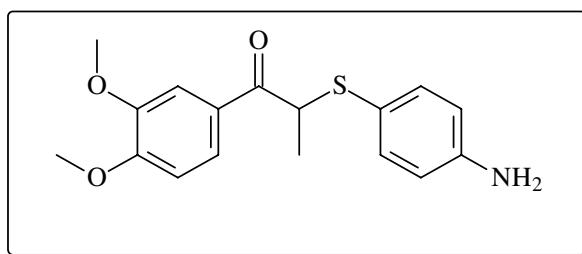
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 17,1; 21,1; 45,9; 55,8; 56,0; 109,9; 110,9; 123,0; 128,3; 128,6; 129,6; 134,8; 138,7; 148,9; 153,1; 195,0.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 2926, 2840, 1667 (C=O), 1586, 1514, 1421, 1454, 1264, 1149, 1023, 811, 764.

EM (m/z, %): 316 $[\text{M}]^+$ (31), 77 (14), 91 (3), 107(3), 123 (4), 137(2), 151 (24), 165 (100).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{SO}_3$ (316,11332), encontrado 316,11339.

2-(4-aminofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona **129**



Produto obtido a partir de 0,208 g (1,66 mmols) de 4-aminobenzenotiol em butanona (5 mL), 0,300 g (2,17 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 4 horas com 0,306 g (1,12 mmols) de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona **90** em butanona (10 mL). O composto foi purificado por CCDP (hexano/acetato de etila 6:4) com eluição contínua, fornecendo 0,323 g de **129** como um óleo laranja escuro. O rendimento foi de 91 %.

Experimental

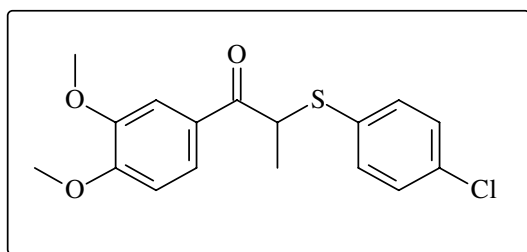
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,46 (*d*, $J=7,3$ Hz; 3H); 3,80 (*bs*, 2H); 3,92 (*s*, 3H); 3,96 (*s*, 3H), 4,44 (*q*, $J=7.3$ Hz 1H); 6,44-7,73 (*m*, H-Ar, 7H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 16,8; 46,1; 55,9; 56,0; 109,9; 111,0; 115,3; 118,6; 123,1; 125,7; 128,9; 133,9; 137,5; 147,0; 147,5; 148,9; 153,1; 195,2.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3469 (N-H), 3374 (N-H), 2964, 2928, 1661 (C=O), 1619, 1594, 1513, 1494, 1418, 1263, 1146, 1089, 1021, 821, 519.

EM (*m/z*, %): 317 [$\text{M}]^+$ (5), 44 (29), 59 (27), 69 (3), 80 (20), 94 (15), 107 (7), 124 (32), 137 (8), 152 (43), 165 (100), 194 (3), 207 (4).

2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona **130**



Produto obtido a partir de 0,208 g (1,44 mmols) de 4-clorobenzenotiol em butanona (5 mL) e 0,300 g (2,17 mmols) de K_2CO_3 , reagindo por 4 horas com 0,306 g (1,12 mmols) de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona **90** em butanona (10 mL). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,328 g de **130** como cristais incolores. Ponto de fusão: 83-84 °C. O rendimento foi de 87 %.

Experimental

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,50 (*d*, $J=6,8$ Hz; 3H), 3,90 (*s*, 3H), 3,93 (*s*, 3H); 4,58 (*q*, $J=6.8$ Hz; 1H); 6,82-7,58 (7H, H-Ar, *m*).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 17,0; 45,7; 55,8; 56,0; 110,0; 110,9; 123,1; 128,5; 129,1; 130,5; 134,9; 135,9; 149,1; 153,5; 195,0.

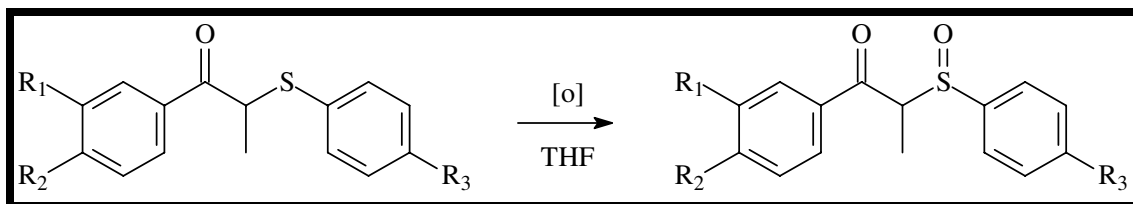
I.V. (KBr , cm^{-1}): 2964, 2928, 2856, 1661 ($\text{C}=\text{O}$), 1594, 1513, 1494, 1418, 1263, 1146, 1089, 1021, 821, 519.

EM (m/z , %): 336 $[\text{M}]^+$ (7), 77 (6), 108 (4), 143 (5), 165 (100), 171 (2) 194 (2).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClSO}_3$ (336,05869), encontrado 336,05871.

5.2.5. Preparação de sulfóxidos:

Reação Geral:

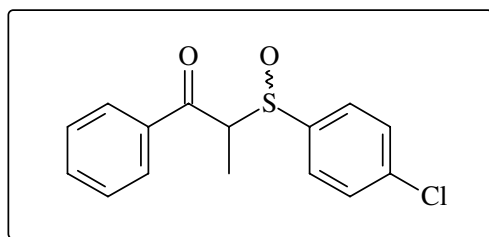


136 e **140** R₁=R₂=H e R₃=Cl

Procedimento Geral:

À uma solução de sulfeto (1 equivalente) em THF anidro (10 mL de solvente / mmol do sulfeto) adiciona-se gota à gota *m*-CPBA (1,10 equivalentes) em THF anidro (3 mL do solvente / mmol do ácido) durante 10 minutos. A reação é feita a temperatura ambiente, sob agitação por aproximadamente por 1h. Adiciona-se água destilada (20 mL) e extrai-se com éter etílico (4X 15 mL). As frações orgânicas são combinadas, lavadas com solução 5 % de NaHCO₃ e então água até pH neutro. Seca-se em Na₂SO₄ anidro, filtra-se e evapora-se o solvente sob pressão reduzida obtendo-se um resíduo contendo os dois sulfóxidos diastereoisoméricos α: β (1:1). A purificação é realizada por cromatografia em placa preparativa (CCDP) e recristalização.

2-(4-clorofenil)sulfinil-1-fenilpropan-1-ona 131



A partir da reação de 0,100 g (0,36 mmols) de 2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona 127 com 0,068 g (0,40 mmols) de *m*-CPBA, obteve-se o sulfóxido 131 que foi purificado através de cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP), com eluição contínua de hexano/acetato de etila (7:3). O composto 140 foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,038 g (0,13 mmols) da mistura diastereoisomérica dos sulfóxidos α : β (1:1), como cristais incolores, com ponto de fusão 114-117 °C. O rendimento foi de 38 %.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ (isômero α) 1,33 (*d*, $J=6,8$ Hz; 3H); 4,89 (*q*, $J=6,8$ Hz; 1H); 7,24-8,02 (*m*, H-Ar, 9H).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ (isômero β) 1,68 (*d*, $J=6,8$ Hz; 3H); 4,60 (*q*, $J=6,8$ Hz; 1H); 7,24-8,02 (*m*, H-Ar, 9H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (mistura) δ 8,90; 12,3; 66,1; 68,0; 126,4; 126,8; 128,6; 128,8; 134,0; 134,0; 134,1; 135,8; 136,1; 137,8; 137,9; 138,2; 138,3; 140,3; 194,0; 195,7.

I.V. (NaCl , cm^{-1}): (mistura) 3056, 2932, 1675($\text{C}=\text{O}$), 1595, 1579, 1474, 1449, 1391, 1328, 1300, 1229, 1048 ($\text{S}=\text{O}$), 1011, 944, 824, 741, 717.

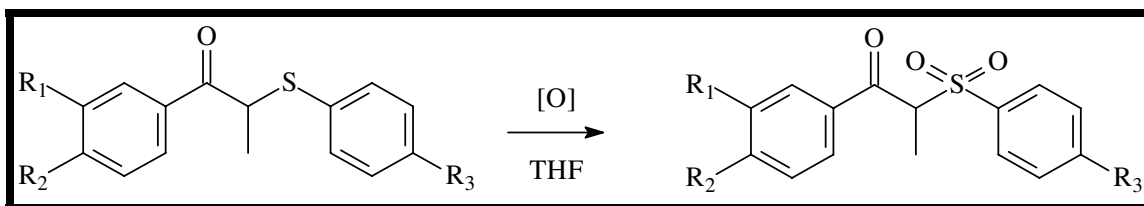
EM (m/z , %): (mistura) 292 $[\text{M}]^+$ (30), 77 (43), 105 (68), 133 (22), 144 (42), 159 (100).

Experimental

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClSO}_2$ (292,03248), encontrado 292,03249.

5.2.6. Preparação de sulfonas (oxidação com ácido peracético)

Reação Geral:



127 e **132** R₁=R₂=H e R₃=Cl

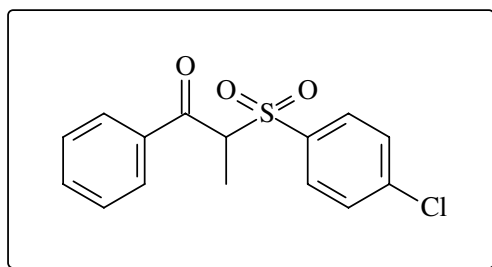
58 e **133** R₁=R₂=OCH₃ e R₃=H

128 e **134** R₁=R₂=OCH₃, R₃=H

Procedimento Geral:

À uma solução de sulfeto (1 equivalente) em THF anidro (10 mL de solvente / mmol do sulfeto) adiciona-se gota à gota o ácido peracético (2,20 equivalentes) em THF anidro (3 mL do solvente / mmol do ácido) durante 10 minutos. A reação é agitada a temperatura ambiente por aproximadamente por 24 horas. Adiciona-se água destilada (20 mL) e extrai-se com éter etílico (4X 15 mL). As frações orgânicas são combinadas, lavadas com solução 5 % de NaHCO₃ e então água até pH neutro. Seca-se em Na₂SO₄ anidro, filtra-se e evapora-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se um resíduo. A purificação é realizada por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) e recristalização.

2-(4-clorofenil)sulfonil-1-fenilpropan-1-ona 132



A partir da reação de 0,050 g (0,18 mmols) de 2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona 127 com 0,068 g (0.36 mmols) de ácido peracético, obteve-se a sulfona 132 que foi purificada através de CCDP com eluição contínua de hexano/acetato de etila (6:4). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,040 g (0,13 mmols) da sulfona 132, como cristais incolores, com ponto de fusão 119-120 °C. O rendimento foi de 76 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,57 (*d*, $J=6,8$ Hz; 3H); 5,17 (*q*, $J=6,8$ Hz; 1H); 7,24-8,03 (*m*, H-Ar, 9H).

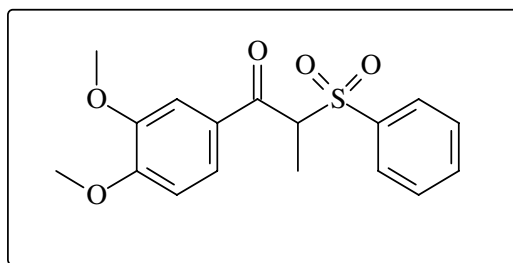
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 13,3; 53,4; 65,0; 128,8; 129,1; 129,2; 131,3; 134,3; 136,0; 141,2; 192,4.

IV (NaCl , cm^{-1}): 3094, 3067, 2937, 1681($\text{C}=\text{O}$), 1595, 1582, 1475, 1449, 1395, 1320($\text{O}=\text{S}=\text{O}$), 1236, 1202, 1151($\text{O}=\text{S}=\text{O}$), 994.

EM (m/z , %): 308 $[\text{M}]^+$ (1), 51 (12), 77 (33), 105 (100), 133 (1), 175 (1).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClSO}_3$ (308,02739), encontrado 308,02733.

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(fenilsulfonil)propan-1-ona 133



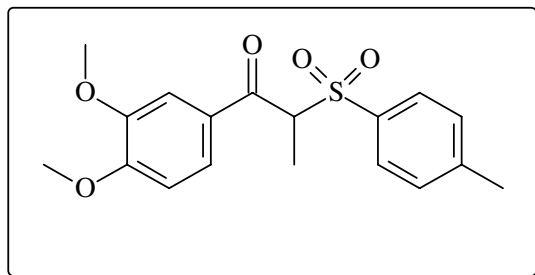
A partir da reação de 0,050 g (0,15 mmols) de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(feniltio)propan-1-ona 58 com 0,068 g (0,35 mmols) de ácido peracético, obteve-se a sulfona 133 que foi purificada através de CCDP com eluição contínua de hexano/acetato de etila (6:4). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,042 g (0,10 mmols) da sulfona 133, como cristais incolores com ponto de fusão 111-113 °C. O rendimento foi de 84 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,58 (*d*, $J=6,9$ Hz; 3H); 3,94 (*s*, 3H); 3,98 (*s*, 3H); 5,15 (*q*, $J=7,0$ Hz; 1H); 6,89-8,14 (*m*, H-Ar, 8H).

IV (NaCl , cm^{-1}): 1666($\text{C}=\text{O}$), 1593, 1514, 1447, 1421, 1268($\text{O}=\text{S}=\text{O}$), 1150($\text{O}=\text{S}=\text{O}$), 1023, 692.

EM (m/z , %): 334 $[\text{M}]^+$ (7), 77 (14), 91 (3), 193 (7), 165 (100).

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-tosilpropan-1-ona 134



A partir da reação de 0,050 g (0,16 mmols) de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(*p*-toliltio)propan-1-ona 128 com 0,068 g (0,35 mmols) de ácido peracético, obteve-se a sulfona 134 que foi purificada através de CCDP com eluição contínua de hexano/AcOEt (6:4). O composto foi recristalizado em MeOH, fornecendo 0,045g (0,07 mmols) da sulfona 134, como cristais incolores com ponto de fusão 125-126 °C. O rendimento foi de 81 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,54 (*d*, $J=7,0$ Hz; 3H); 2,42 (*s*, 3H); 3,92 (*s*, 3H); 3,95 (*s*, 3H); 5,10 (*q*, $J=7,0$ Hz; 1H); 6,87-7,68 (*m*, H-Ar, 7H).

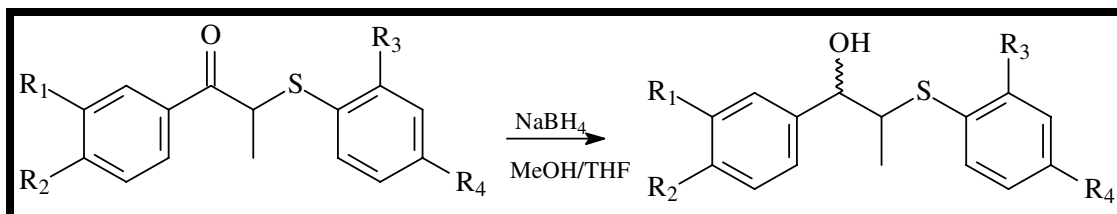
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 13,4; 21,7; 56,0; 56,2; 64,6; 110,0; 110,8; 124,6; 129,4; 129,8; 133,0; 145,2; 149,1; 154,2; 190,7.

I.V. (NaCl , cm^{-1}): 3023, 2940, 1670($\text{C}=\text{O}$), 1595, 1515, 1461, 1371($\text{O}=\text{S}=\text{O}$), 1264, 1216, 1162($\text{O}=\text{S}=\text{O}$), 1084, 1022, 756, 668.

EM (m/z , %): 348 $[\text{M}]^+$ (24), 77 (4), 91 (13), 107 (1), 165 (100).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{SO}_5$ (348,10315), encontrado 348,10330.

5.2.7. Reduções estereosseletivas com NaBH_4



98 e **69** $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OCH}_3$, $\text{R}_3=\text{OCH}_3$, $\text{X}=\text{O}$ e $\text{R}_4=\text{propenil}$

127 e **135** $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{H}$, $\text{X}=\text{S}$ e $\text{R}_4=\text{Cl}$

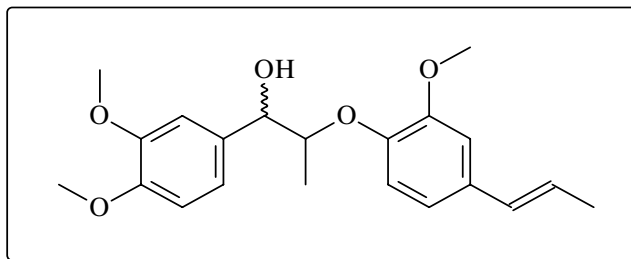
128 e **136** $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OCH}_3$, $\text{R}_3=\text{H}$, $\text{X}=\text{S}$ e $\text{R}_4=\text{CH}_3$

130 e **137** $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OCH}_3$, $\text{R}_3=\text{H}$, $\text{X}=\text{S}$ e $\text{R}_4=\text{Cl}$

Procedimento Geral:

À uma solução de NaBH_4 (0,40 mmoles) em 3mL de MeOH, adicionou-se lentamente a cetona (0,20 mmoles) em 5 mL de THF (tetrahidrofurano). A reação é agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Adicionou-se 10 mL de H_2O e extraiu-se com éter etílico (4X 10 mL). Os extratos são combinados, lavados com solução aquosa de 5% de NaHCO_3 , H_2O e seco sobre Na_2SO_4 anidro. Filtração e evaporação sob pressão reduzida, resulta em uma mistura de álcoois diastereoisoméricos *eritro* e *treo*.

(E) 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-metoxi-(4-prop-1-en-1-il)fenoxi)propan-1-ol
69



A partir da reação de 0,100 g (0,28 mmol) de (E)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-(-prop-1-enil)fenoxi)propan-1-ona **98** com 0,027 g (0,72 mmols) de NaBH₄ em 30 minutos de reação, resultou em uma mistura de dois álcoois diastereoméricos (*eritro*, *treo*) **69**, como um óleo incolor em rendimento quantitativo.

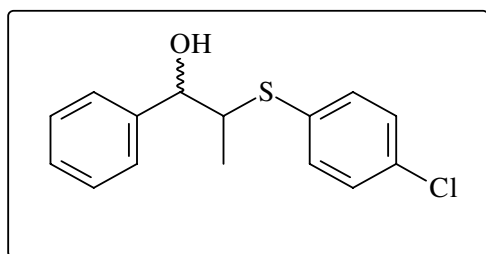
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (*eritro*, *treo*) δ 1,17(*d*, *J*=6,4 Hz; 3H); 1,88(*dd*, *J*=6,6 e 1,6 Hz; 3H); 3,56(*s*, OH); 3,90(*s*, 3H); 3,91(*s*, 3H); 3,94(*s*, 3H); 4,34(*dq*, *J*=9,5 e 6,3 Hz; 1H); 4,84(*d*, *J*=3,0 Hz; 1H) 6,17(*dq*, *J*=15,6 e *J*=6,6 Hz; 1H); 6,36(*dd*, *J*=15,7 e *J*=1,6 Hz; 1H); 6,71 – 7,83(*m*, H-Ar, 6H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (*eritro*, *treo*) δ 13,4; 17,0; 18,3; 18,4; 19,20; 55,7; 55,8; 55,9; 73,4; 78,4; 82,5; 84,2 109,2; 109,4; 110,1; 110,7; 111,2; 115,6; 118,4; 118,5; 119,0; 119,9; 123,6; 124,3; 125,0; 125,2; 127,3; 128,2; 130,4; 132,4; 133,7; 145,5; 145,9; 148,1; 148,8; 148,9; 149,8; 151,46; 153,3.

I.V. (KBr, cm⁻¹): (*eritro*, *treo*) 3486, 2938, 1594, 1511, 1264, 1229, 1139, 1029, 964, 813, 735.

EM (*m/z*, %): 358 [M]⁺ (2), 77 (12), 91 (17), 139 (9), 164 (100).

2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ol 135



A partir da reação de 0,100 g (0,36 mmol) de 2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona **127** com 0,027 g (0,72 mmols) de NaBH₄ em 30 minutos de reação, resultou em uma mistura de dois álcoois diastereoméricos (*eritro*, *treo*) **135**, como um óleo incolor em rendimento quantitativo.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 1,02 (*d*, *J*=7,0 Hz; 3H); 1,49(*s*, OH) 3,22 (*dq*, *J*=8,4 e 7,0 Hz; 1H); 4,32 (*d*, *J*=8,5 Hz; 1H); 7,16-7,38 (*m*, H-Ar, 9H).

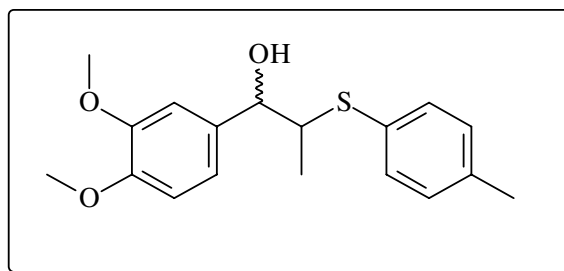
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 18,3; 52,9; 73,6; 126,0; 127,0; 127,6; 128,2; 128,3; 128,4; 129,1; 129,3; 133,7; 134,1; 135, 0; 140,7.

IV (KBr, cm⁻¹): 3422 (OH), 3062, 2969, 1475, 1452, 1388, 1262, 1191, 1094, 1012, 820, 701.

EM (*m/z*, %): 278 [M]⁺ (10), 51 (6), 59 (10), 77 (20) 79 (29), 107 (73), 117 (3), 135 (3), 143 (18), 157 (4), 171 (57), 172 (100).

EMAR (IE): *m/z* calculado para C₁₅H₁₅ClSO (278,05321), encontrado 278,05321.

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(*p*-toliltio)propan-1-ol 136



A partir da reação de 0,100 g (0,36 mmol) de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(*p*-toliltio)propan-1-ona **128** e 0,027 g (0,72 mmols) de NaBH₄ em 30 minutos de reação, resultou em uma mistura de dois álcoois diastereoméricos (*eritro*, *treo*) **136**, como cristais brancos, com ponto de fusão 120-123 °C, em rendimento quantitativo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 1,03 (*d*, *J*=7,3 Hz; 3H); 2,36 (*s*, 3H); 3,16 (*dq*, *J*=8,8 e 6,6 Hz; 1H); 3,47 (*s*, OH); 3,86 (*s*, 3H); 3,87 (*s*, 3H); 4,26 (*d*, *J*=8,8 Hz; 1H); 6,69-7,46 (*m*, H-Ar, 7H).

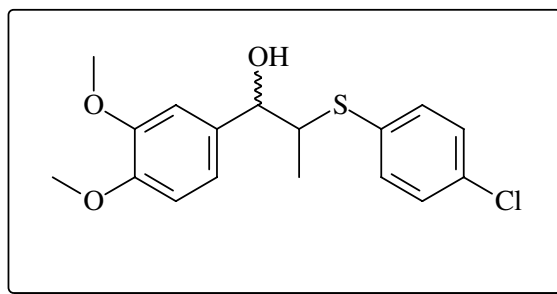
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 18,0; 21,0; 52,9; 55, 8; 76,4; 109,7; 110,8; 119,8; 127,9; 130,0; 133,5; 135,0; 138,6; 149,0; 149,3.

I.V. (KBr, cm⁻¹): 3494 (OH), 2969, 2866, 1592, 1462, 1420, 1259, 1234, 1154, 1140, 1030 855, 811, 748.

EM (m/z, %): 318 [M]⁺ (1), 77 (6), 91 (9), 108 (4), 123 (8), 124 (4), 139 (38), 151 (11), 152 (100), 167 (85).

EMAR (IE): m/z calculado para C₁₈H₂₂SO (318,12897), encontrado 318,12896.

2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ol 137



A partir da reação de 0,100 g (0,30 mmols) de 2-(4-clorofeniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona **130** com 0,027 g (0,72 mmols) de NaBH₄ em 30 minutos de reação, resultou em uma mistura de dois álcoois diastereoméricos (*eritro*, *treo*) **137** como cristais brancos, com ponto de fusão 123-125 °C, em rendimento quantitativo.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 1,00 (*d*, *J*=6,95 Hz; 3H); 1,54 (*s*, OH), 3,18 (*dq*, *J*=8,5 e 6,96 Hz; 1H), 3,80 (*s*, 1H), 3,81 (*s*, 1H), 4,26 (*d*, *J*=8,6Hz; 1H); 6,70-7,50 (*m*, H-Ar, 7H).

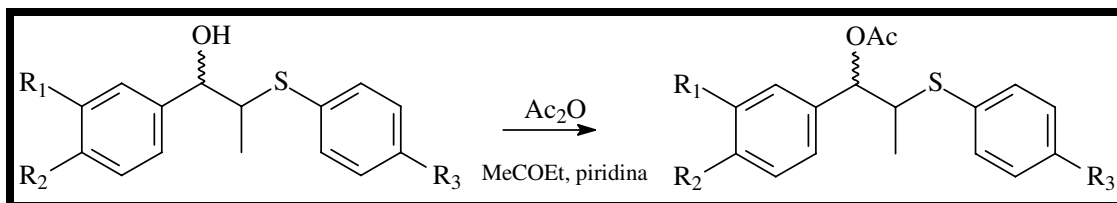
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 18,3; 52,8; 55,9; 76,6; 109,6; 110,8; 119,5; 129,1; 130,8; 133,2; 134,2; 135,1; 148,9; 149,0.

I.V. (KBr, cm⁻¹): 3422 (OH), 3062, 2969, 1515, 1475, 1383, 1260, 1235, 1140, 1094, 1028, 819.

EM (m/z, %): 338 [M]⁺ (13), 77 (5), 91 (2), 108 (5), 124 (7), 139 (38), 143 (4), 167 (100), 171 (3), 172 (23).

EMAR (IE): m/z calculado para C₁₇H₁₉ClSO₃ (338,07434), encontrado 338,07428.

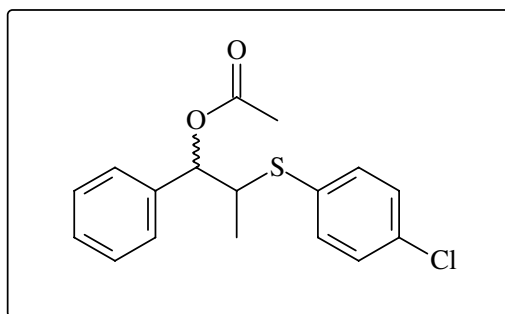
5.2.8. Reação de acetilação



135 e **138** $R_1=R_2=H$ e $R_3=Cl$

À uma solução do álcool **135** em butanona (20 mL) adicionou-se inicialmente anidrido acético e lentamente piridina. A reação foi agitada a 80 °C por 24h. Após esse período, adicionou-se 10 mL de H₂O e extraiu-se com éter etílico (4X 10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com solução aquosa de 5% de NaHCO₃, H₂O e seco sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração e evaporação sob pressão reduzida e purificação, obteve-se uma mistura de acetatos diastereoisoméricos *eritro* e *treo* **138**.

2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropil acetato **138**



Experimental

A partir da reação de 0,100 g (0.36 mmols) de 2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ol **135** com 0,059 g (0,58 mmols) de anidrido acético e 0,074 g (0,94 mmols) de piridina em solução de butanona anidra. O composto **138** foi purificado por CCDP (hexano/acetato de etila 9:1) com eluição contínua e forneceu 0,202 g como um óleo incolor. O rendimento foi de 78 %.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,05 (*d*, $J=7,0$ Hz; 3H); 1,93 (*s*, 3H); 3,49 (*q*, $J=7,2$ Hz; 1H); 5,69 (*d*, $J=7,6$ Hz; 1H); 7,15-7,39 (*m*, H-Ar, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 17,5; 20,9; 47,9; 78,5; 127,4; 128,4; 128,5; 129,1; 133,2; 133,3; 133,6; 137,8; 170,0.

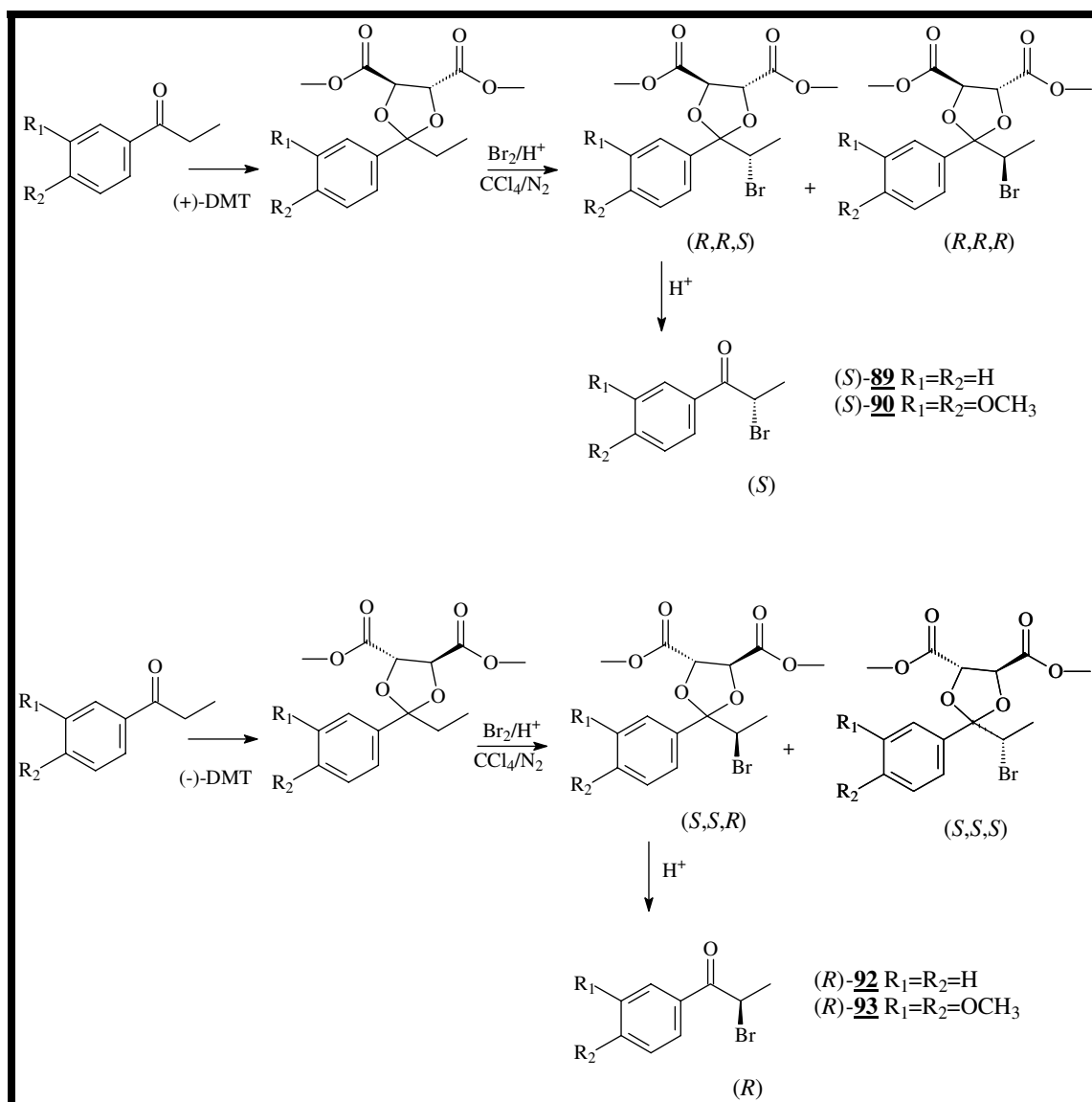
I.V. (KBr , cm^{-1}): 3063, 2971, 1736 (OAc), 1476, 1371, 1231, 1024, 975, 820.

EM (m/z , %): 320 $[\text{M}]^+$ (14), 59 (8), 77 (12), 91 (15), 107 (69), 115 (11), 117 (16), 136 (5), 145 (6), 149 (22), 171 (100), 260 (37), 261 (7).

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClSO}_2$ (320,06378), encontrado 320.06369.

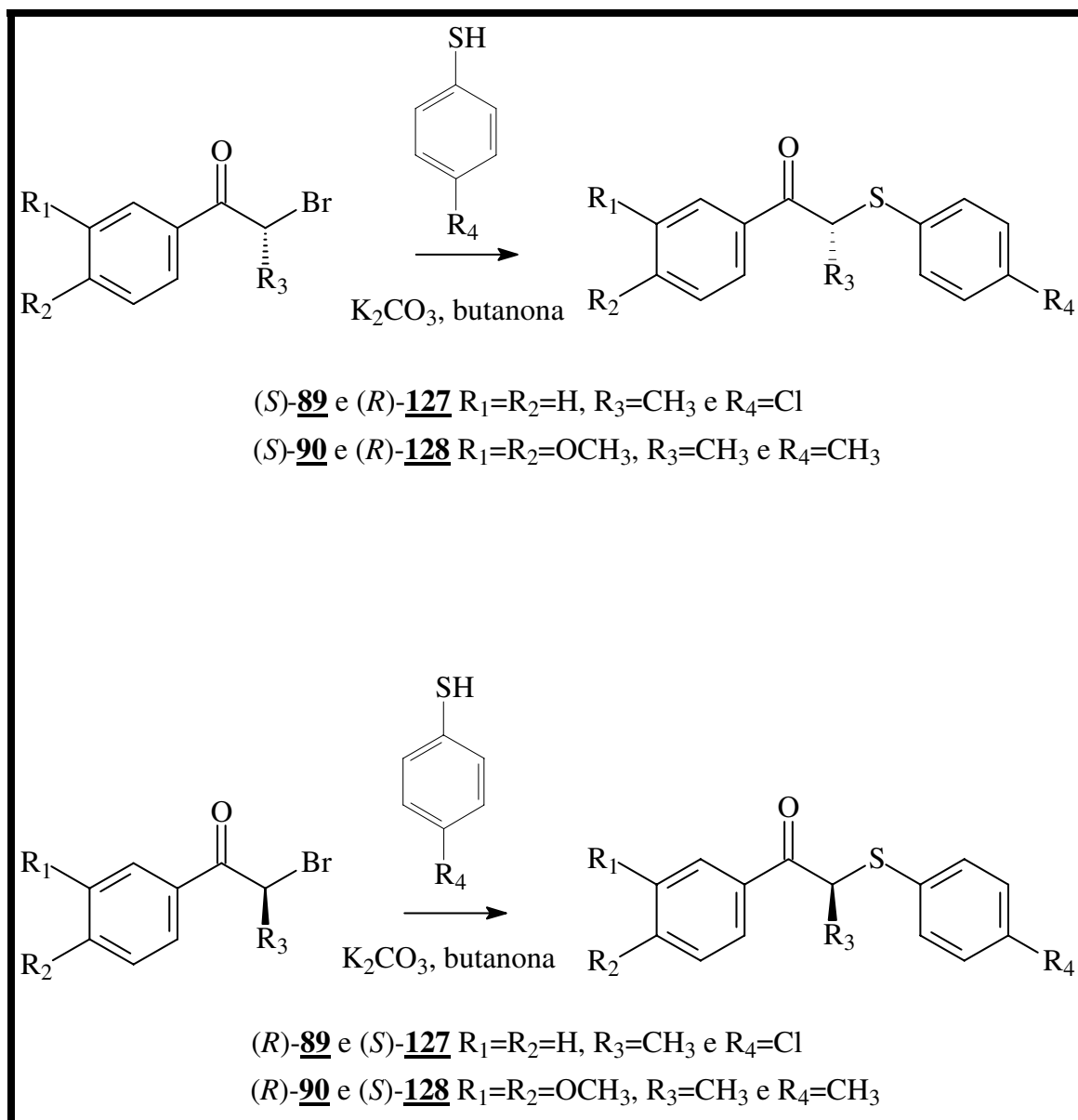
5.3. Procedimento para as sínteses quirais.

5.3.1. Reações gerais de obtenção de intermediários α -bromocetonas quirais*

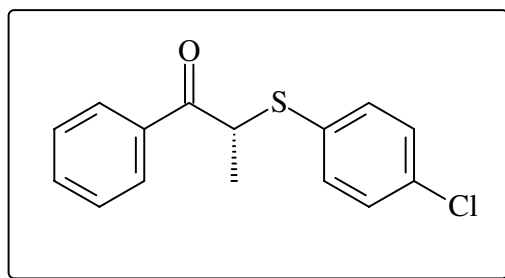


* Compostos intermediários quirais sintetizados, isolados e identificados por Santos.¹⁰⁷

5.3.2. Reações de obtenção β -cetossulfetos quirais

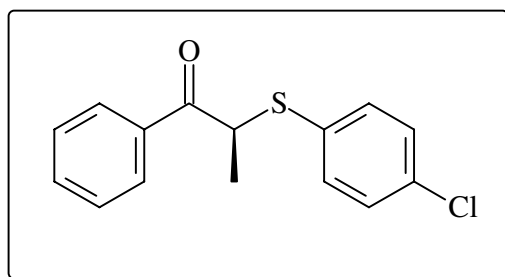


(+) (*R*)-2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona 127



Produto obtido a partir de 0,023 g (0,16 mmols) de 4-clorobenzenotiol em butanona (5 mL), 0,032 g (0,24 mmols) de K_2CO_3 e 0,032 g (0,15 mmols) de (-) (*S*)-2-bromo-1-fenilpropan-1-ona (*S*)-89 em butanona (10 mL), após 4 horas de reação. O óleo obtido foi submetido à CCDP em sílica gel 60 (70-230 mesh) em hexano/acetato de etila 8:2, com eluição contínua e forneceu 0,028 g de (+) (*R*)-127, como um óleo incolor. O rendimento foi de 72 %. $[\alpha]_D^{20} = +18,80^\circ$ (c 0,30; $CHCl_3$)

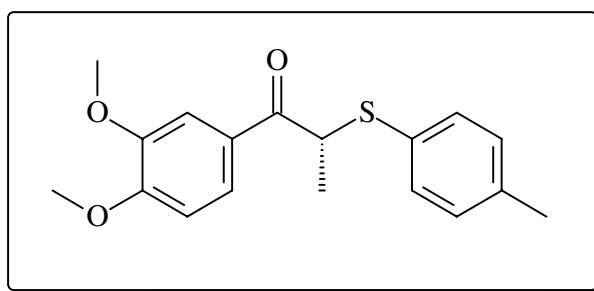
(-) (*S*)-2-(4-clorofeniltio)-1-fenilpropan-1-ona 127



Experimental

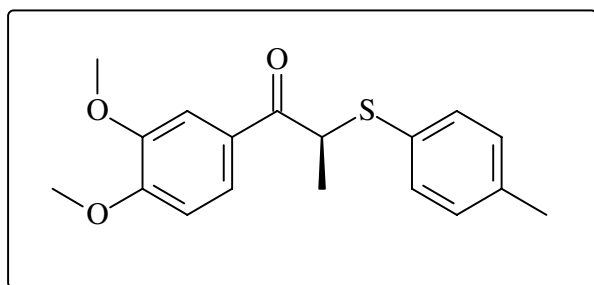
Produto obtido a partir de 0,021 g (0,14 mmols) de 4-clorobenzenotiol em butanona (5 mL), 0,030 g (0,22 mmols) de K_2CO_3 e 0,030 g (0,14 mmols) de (+) (*R*)-2-bromo-1-fenilpropan-1-ona (*R*)-**89** em butanona (10 mL), após 4 horas de reação. O óleo obtido foi submetido à CCDP em sílica gel 60 (70-230 mesh) em hexano/acetato de etila 8:2, com eluição contínua, forneceu 0,026 g de (-) (*S*)-**127**, como um óleo incolor. O rendimento foi de 67%. $[\alpha]_D^{20}$ 73, 65° (c 0,55; $CHCl_3$)

(+) (*R*)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(*p*-toliltio)propan-1-ona **128**



Produto obtido a partir de 0,023 g (0,18 mmols) de 4-metilbenzenotiol em butanona (5 mL), 0,032 g (0,23 mmols) de K_2CO_3 e 0,032 g (0,12 mmols) de (-) (*S*)-2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona (*S*)-**90** em butanona (10 mL), após 4 horas de reação. O óleo obtido foi submetido à CCDP em sílica gel 60 (70-230 mesh) em hexano/acetato de etila 8:2, com eluição contínua, forneceu 0,028 g de (+) (*R*)-**128**, como um óleo incolor. O rendimento foi de 74 %. $[\alpha]_D^{20} = + 29, 55^\circ$ (c 0,55; $CHCl_3$)

(-) (S)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(p-toliltio)propan-1-ona 128



Produto obtido a partir de 0,026 g (0,21 mmols) de 4-metilbenzenotiol em butanona (5 mL), 0,035 g (0,25 mmols) de K_2CO_3 e 0,035 (0,13 mmols) de (+) (R)-2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-ona (R)-**93** em butanona (10 mL), após 4 horas de reação. O óleo obtido foi submetido à CCDP em sílica gel 60 (70-230 mesh) em hexano/acetato de etila 8:2, com eluição contínua, forneceu 0,030 g de (-) (S)-**128**, como um óleo incolor. O rendimento foi de 73 %. $[\alpha]_D^{20} = -18, 80^\circ$ (c 0,20; $CHCl_3$)

5.4. Especificação dos materiais e instrumentos utilizados nos ensaios biológicos.

5.4.1. Meios de cultura

Ao longo deste trabalho foram usados dois tipos de meio de cultura: Meio Essencial Mínimo modificado por Dulbecco (D-MEM; Sigma), complementado com 100µg/mL de estreptomicina (Wyeth, São Bernardo do Campo, Brasil), 100 U/mL de penicilina G (Wyeth) e 20 mM de HEPES (Sigma), que será designado simplesmente como “D-MEM”.

Meio de Schneider para *Drosophila* (Gibco, Paisley, Escócia), com antibióticos e HEPES, conforme acima e que será chamado simplesmente de “meio Schneider”.

Conforme indicado, os meios foram suplementados com soro fetal bovino inativado pelo calor (HIFCS; Microbiológica, Rio de Janeiro, Brasil).

5.4.2. Parasitos

A cepa utilizada neste estudo foi *Leishmania amazonensis* LV/79 (MPRO/BR/72/M 1841). Os parasitos foram rotineiramente isolados de lesões de camundongos e mantidos como promastigotas a 26°C em D-MEM com 10% de HIFCS. Repiques foram feitos a partir da fase estacionária de crescimento e os parasitos usados somente até a quarta passagem.

5.4.3. Ensaios *in vitro*

5.4.3.1. Purificação de macrófagos

Macrófagos residentes de camundongos BALB/c foram obtidos por lavagem peritoneal com 5 mL de D-MEM gelado. O número de células no lavado foi determinado e ajustado à concentração necessária. As células foram então plaqueadas em superfícies de vidro ou poliestireno e mantidas a 37 °C/5% CO₂, por 1h. Após a incubação, as culturas foram lavadas com PBS a 37 °C, para a remoção das células não aderentes e as aderentes (macrófagos) foram usadas nas experiências descritas a seguir.

5.4.3.2. Atividade *anti-amastigota*

Para avaliar o efeito sobre amastigotas intracelulares, os macrófagos foram plaqueados a 10⁶/ poço em 0,4mL, em câmaras Lab-Tek de 8 cavidades (Nunc), como descrito acima. Promastigotas de *L. amazonensis*, em fase estacionária de crescimento, foram adicionados em uma razão de 4:1 macrófago e as culturas incubadas por 4h a 34 °C e 5% CO₂. As células foram lavadas com PBS a 37 °C, para remover os parasitos livres, e então cultivadas por mais 48h na presença das substâncias nas concentrações indicadas. As células foram então lavadas com PBS, fixadas com metanol absoluto e coradas com tintura de Giemsa (Sigma) a 0,04%. O número de amastigotas por macrófagos totais foi determinado, contando pelo menos 100 células e os resultados foram expressos como percentagem de inibição em relação aos

controles não tratados. Só foram considerados os resultados dos experimentos que, nos controles, a percentagem de macrófagos infectados foi superior a 80%.

5.4.3.3. Produção de óxido nítrico

A produção de óxido nítrico foi estimada, indiretamente, medindo-se a concentração de nitrito no sobrenadante das culturas dos macrófagos, como descrito por Green *et al.* (1982). Os macrófagos residentes foram obtidos e plaqueados, como descrito acima, em placas de 96 poços de fundo chato (4×10^5 macrófagos/poço). Após a retirada das células não aderentes, 200 µl das substâncias foram adicionadas nas concentrações indicadas em triplicatas. Após 48h, as placas foram centrifugadas a 1200 rpm/5 min e 100µl dos sobrenadantes transferidos para outras placas vazias. Reagente de Griess (p-aminobenzenosulfonamida 1% + diidrocloreto de naftiletilenodiamino 0,1% em 5% de ácido fosfórico, Sigma), recém preparado, foi adicionado em igual volume aos sobrenadantes das culturas e depois de 10 minutos a absorbância foi medida no comprimento de onda de 570nm. A concentração de nitrito no sobrenadante foi determinada usando como referência uma curva padrão de nitrito de sódio decrescida do valor obtido com os aditivos sem células.

5.4.3.4. Avaliação da capacidade fagocítica

Macrófagos peritoneais não-inflamatórios de camundongos (10^6 /poço) foram previamente incubados em placas de 24 poços (Nunc), com as

Experimental

substâncias-teste em diversas concentrações. Após 18h de incubação, as culturas foram lavadas com PBS a 37° C e 5×10^7 microesferas de látex recobertas com fluoresceína (1µm de diâmetro, Polysciences, Warrington, EUA) foram adicionadas por mais 4h. As células foram então lavadas quatro vezes com PBS, para remover as esferas livres, rompidas por dois ciclos de congelamento/descongelamento com água destilada e a fluorescência no lisado foi medida em fluorímetro (Fluoroskan II). Controles negativos foram macrófagos fixados com formalina 1%, antes da adição das microesferas. Uma curva linear foi traçada para a conversão da unidade de fluorescência em número de microesferas nas culturas: número de microesferas = unidades de fluorescência/ $2,79 \times 10^{-7}$.

5.4.3.5. Toxidez sobre linfócitos murinos

Células totais de linfonodos (principalmente linfócitos) de camundongos normais foram incubadas em placas de 96 poços de fundo chato a 2×10^5 /poço a 37 °C e 5% CO₂, com as substâncias em diversas concentrações. Após 48h, as células foram contadas através do método de exclusão de azul de Trypan (Sigma) e a percentagem de células vivas foi determinada.

5.4.3.6. Toxidez sobre células P815

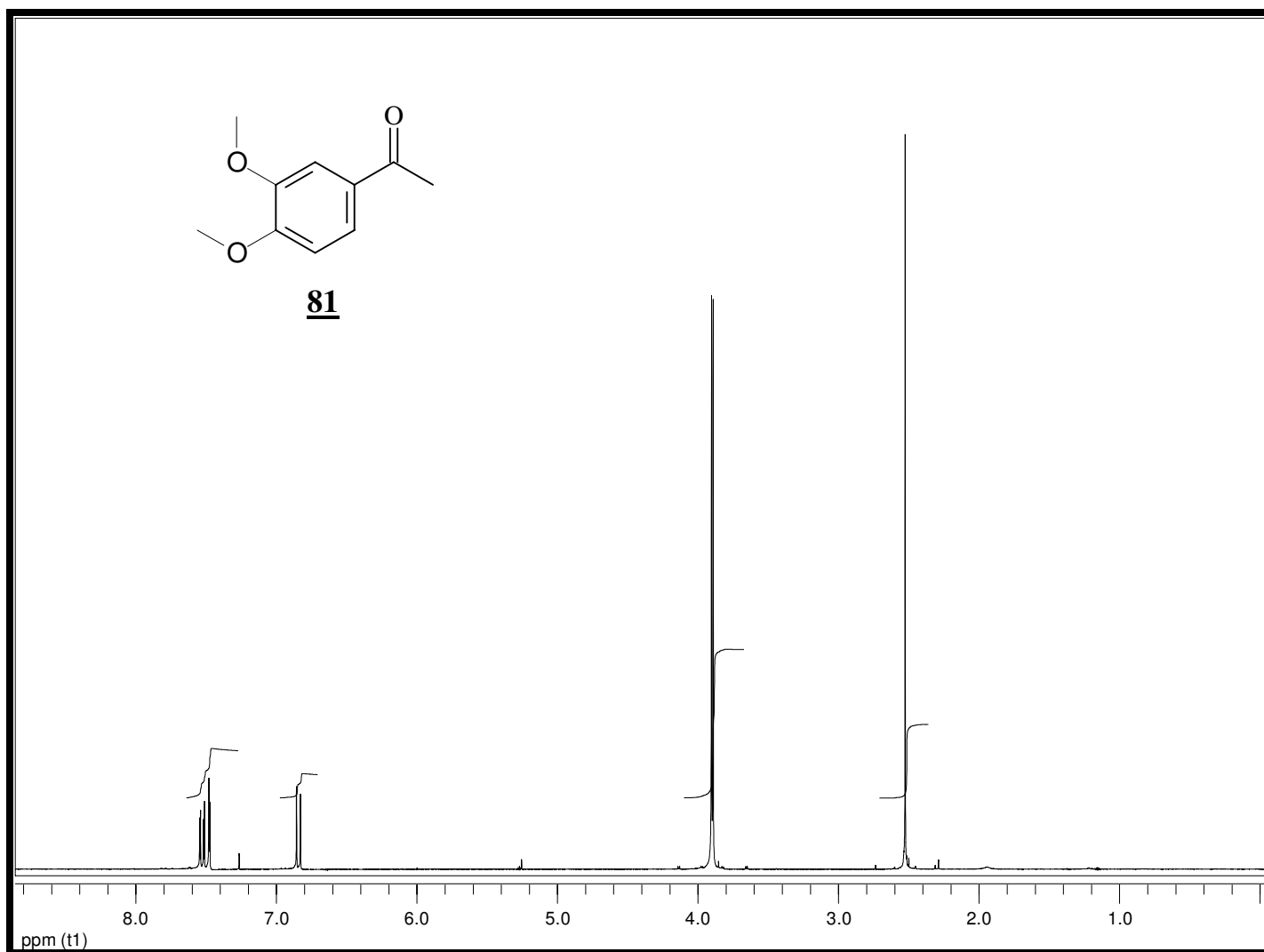
Células P815 originárias de um mastocitoma murino foram incubadas com 210 µCi de ⁵¹Cr por 1h, lavadas duas vezes e dispensadas a 10^4 /poço, em

Experimental

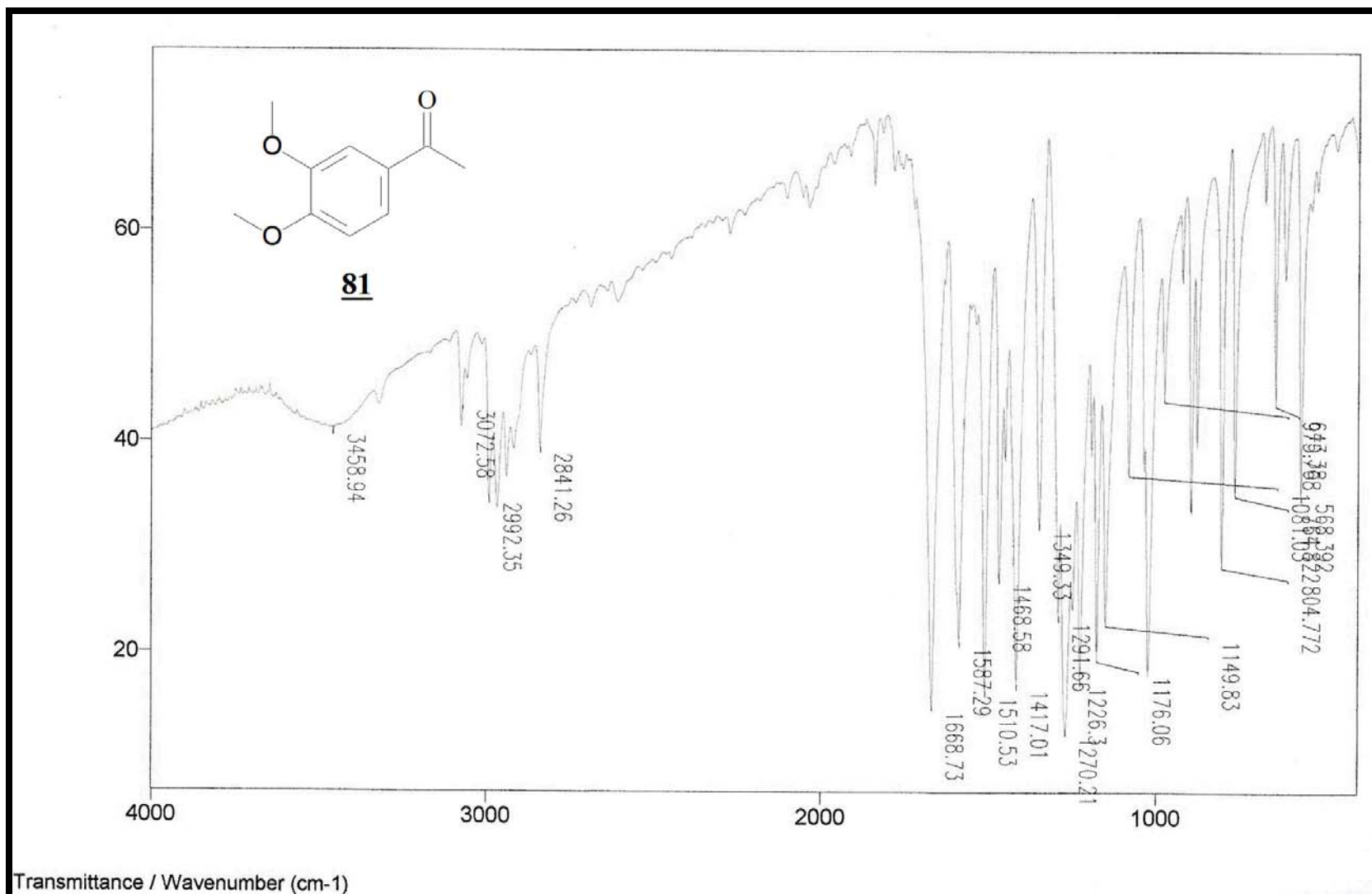
placas de 96 poços, com as substâncias nas concentrações indicadas e mantidas por 3h a 37 °C/5% CO₂. As placas foram centrifugadas a 200g/5 min e 0,1mL do sobrenadante de cada poço transferido para papel de filtro, para a quantificação da radiação em contador gama. Para a liberação máxima de ⁵¹Cr foi usado Triton 100-X a 2% e para a liberação espontânea foi usado PBS. Os resultados foram expressos como percentagem de liberação específica: (experimental - espontânea) ÷ (máxima - espontânea) x 100.

Anexos

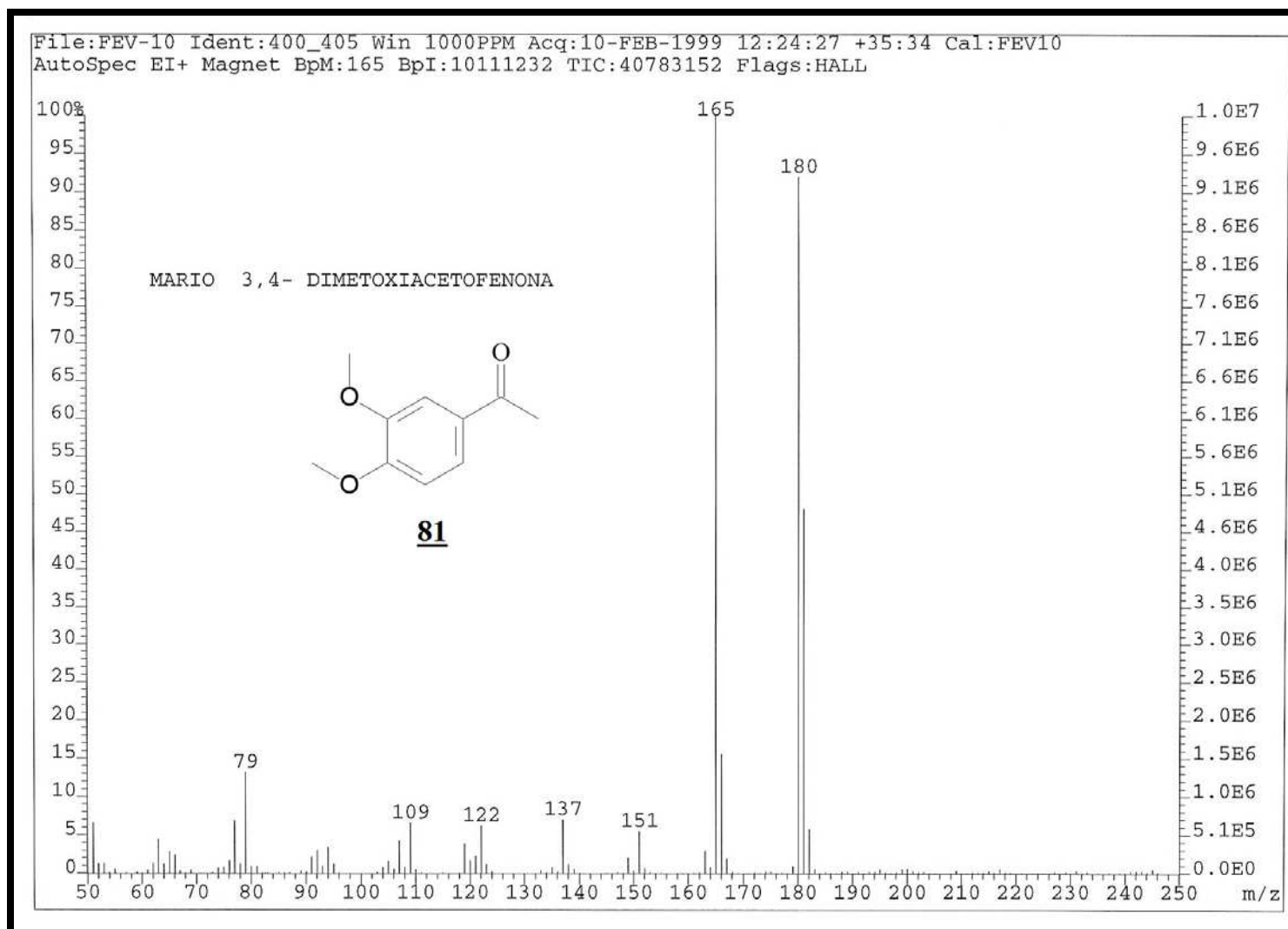
Espectros



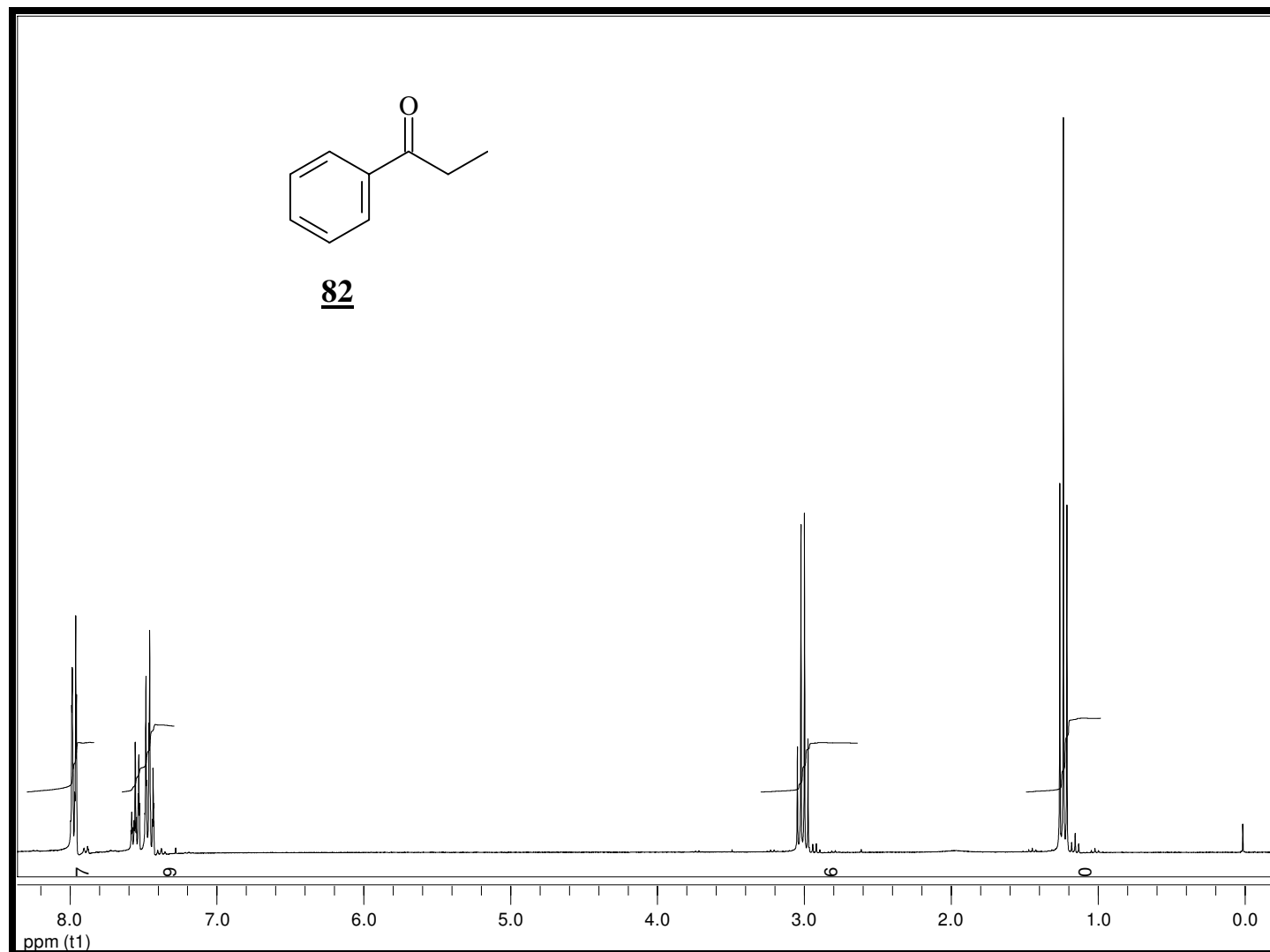
Espectro 1: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **81**.



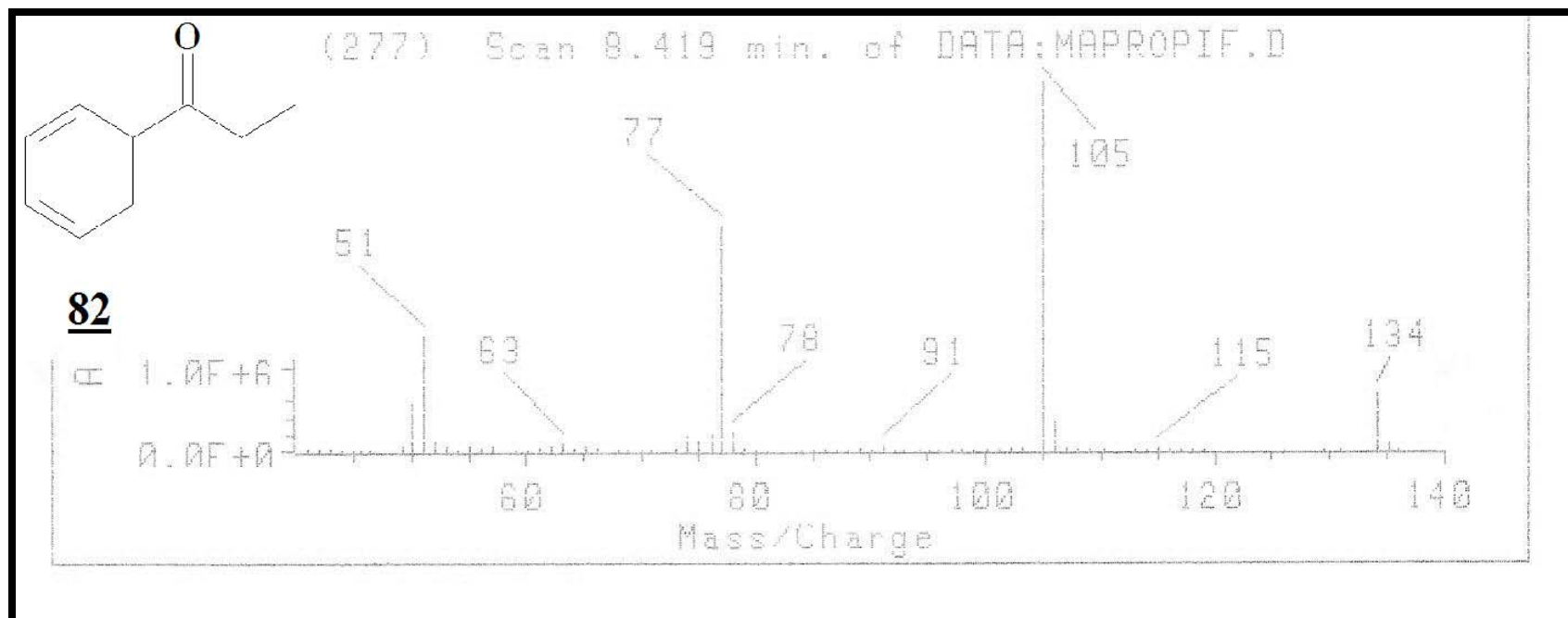
Espectro 2: Espectro de infravermelho do composto **81**.



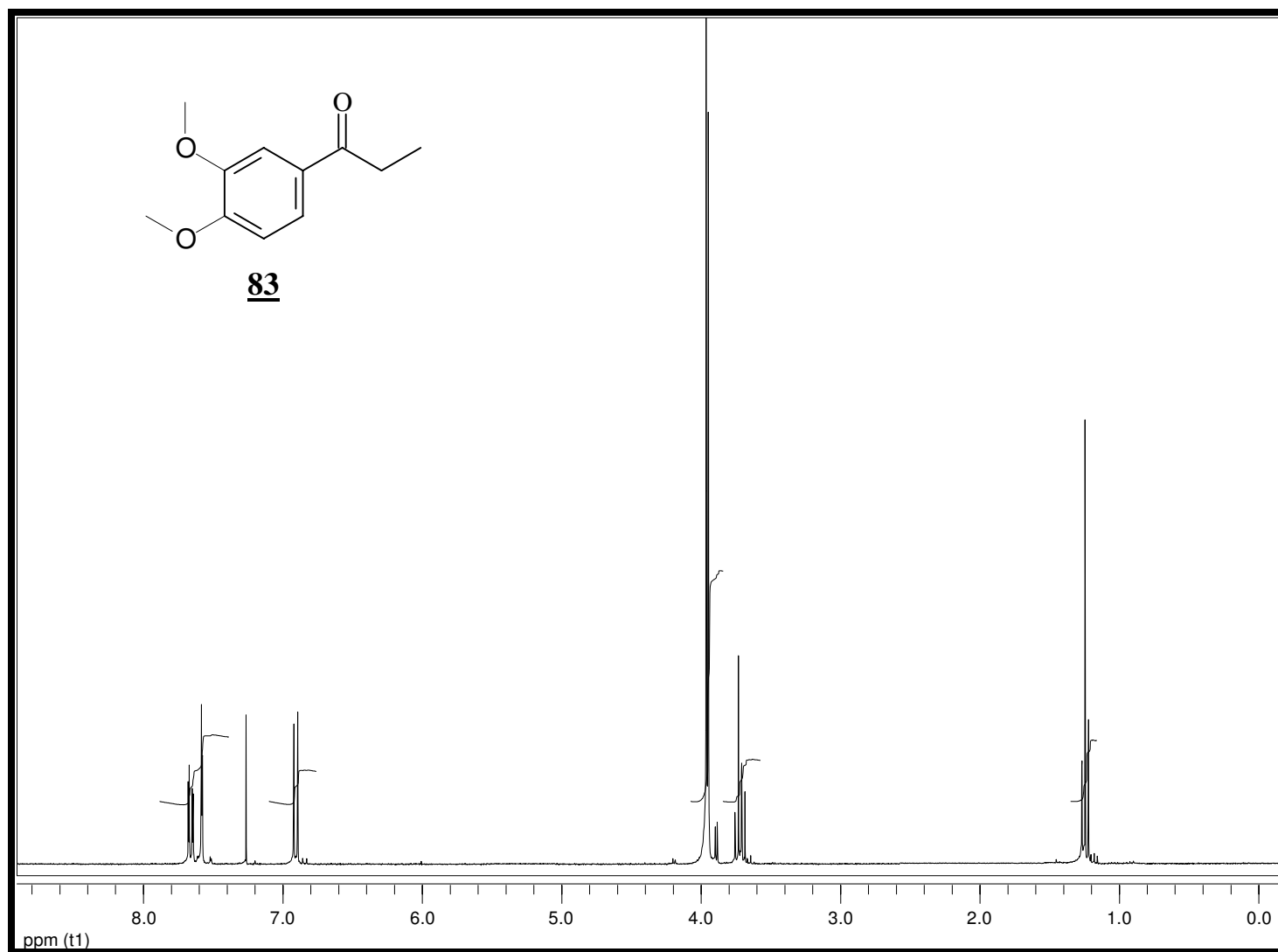
Espectro 3: Espectro de massas (EM) do composto **81**.



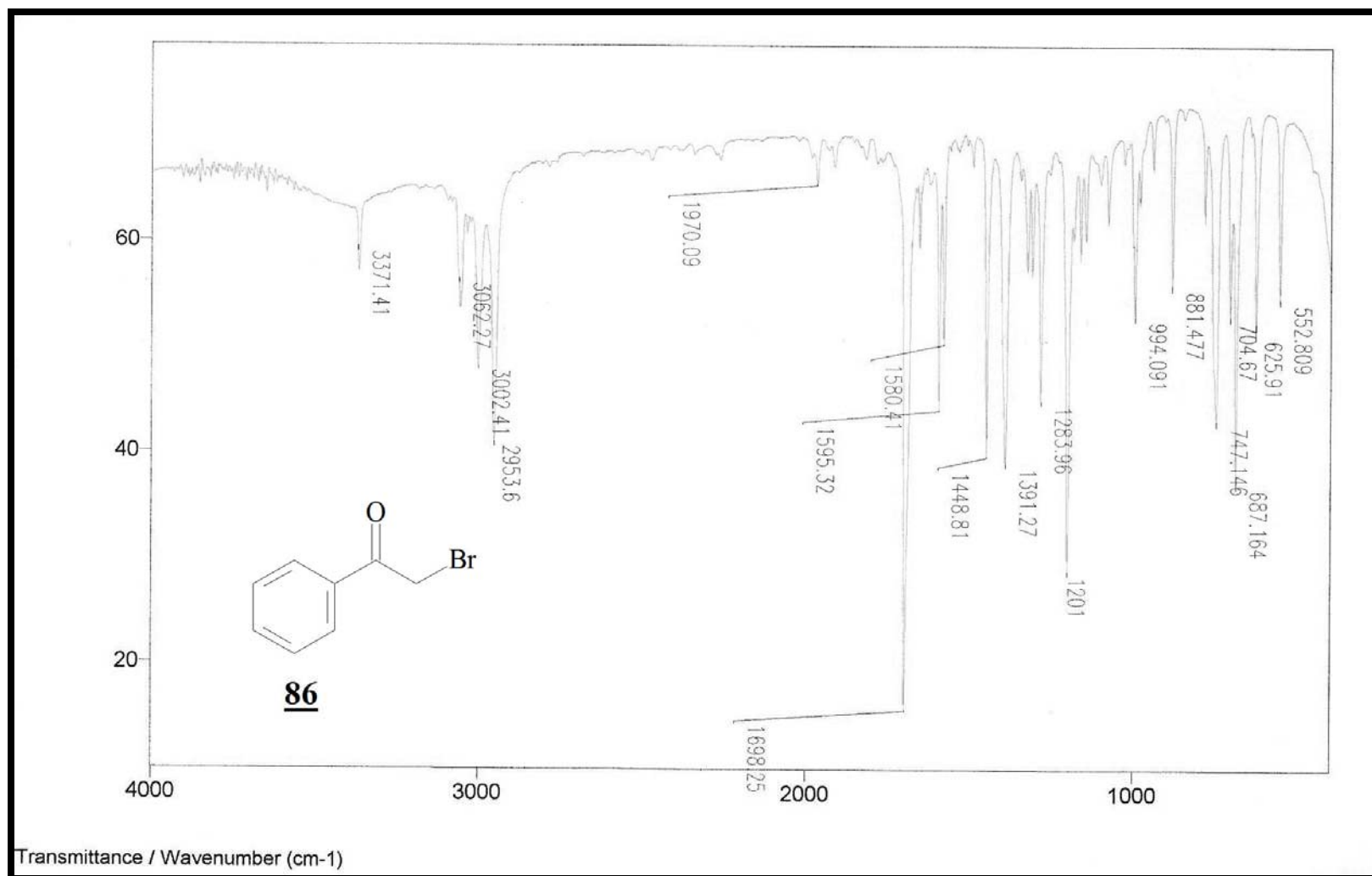
Espectro 4: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **82**.



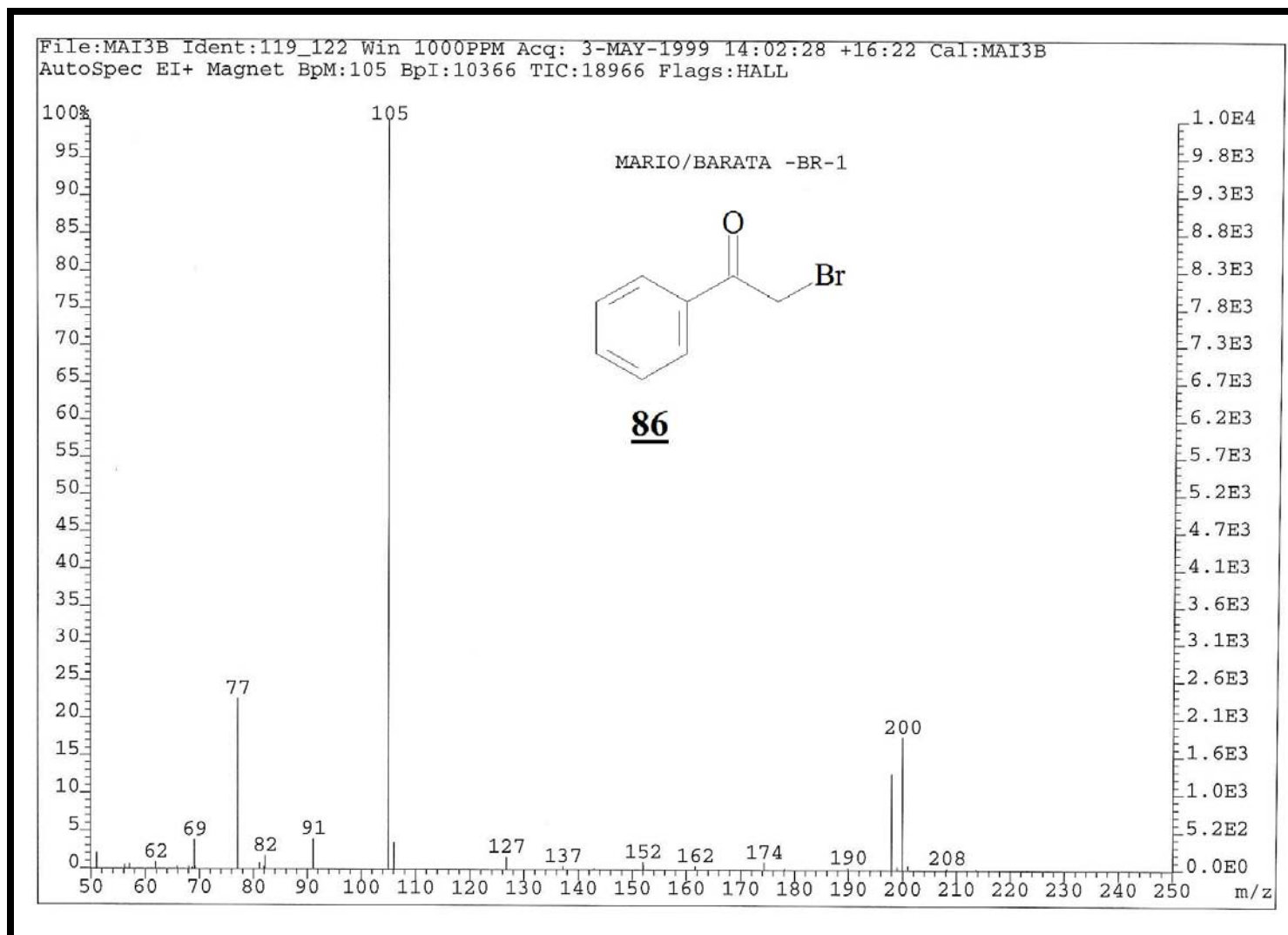
Espectro 5: Espectro de massas de (EM) do composto **82**.



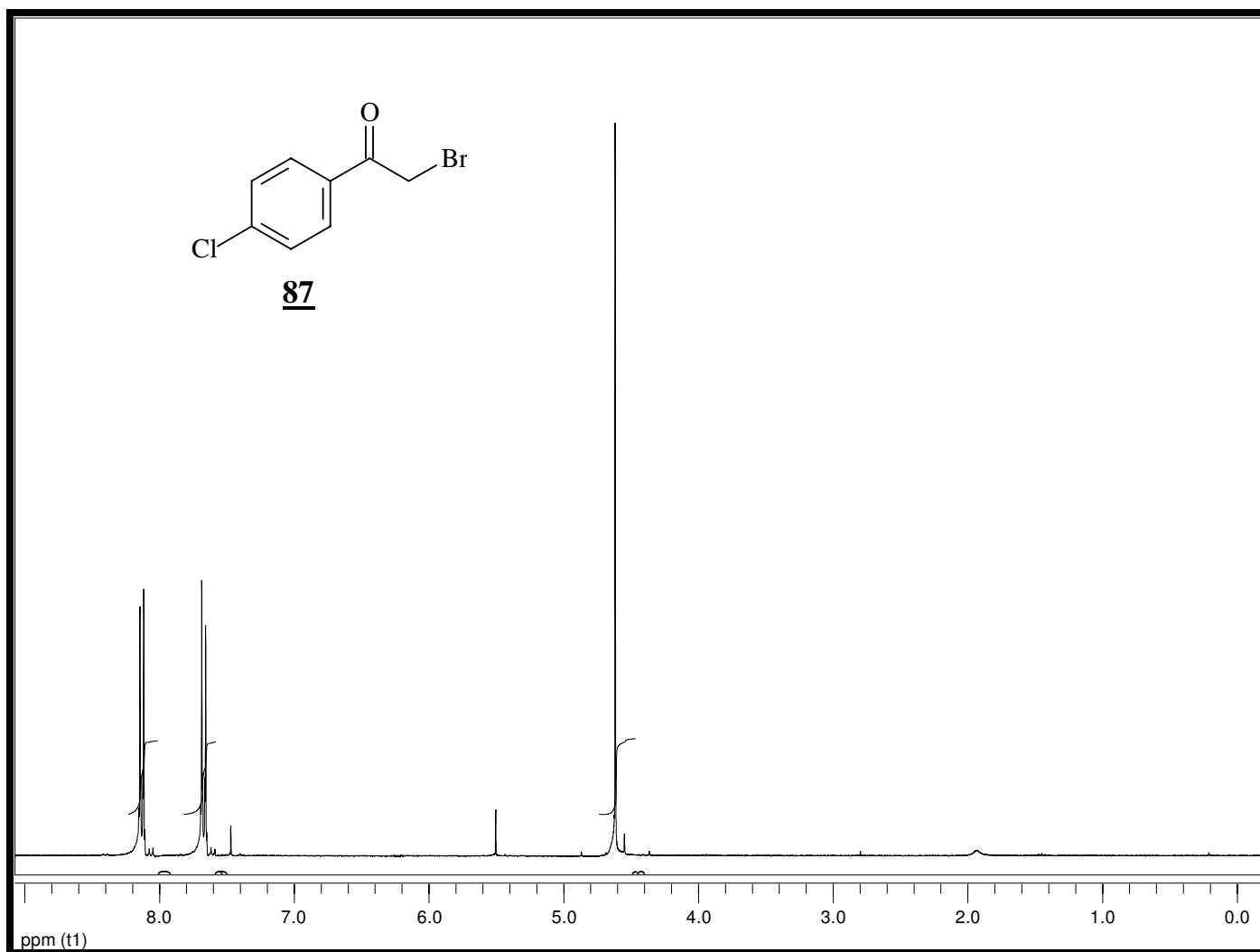
Espectro 6: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **83**.



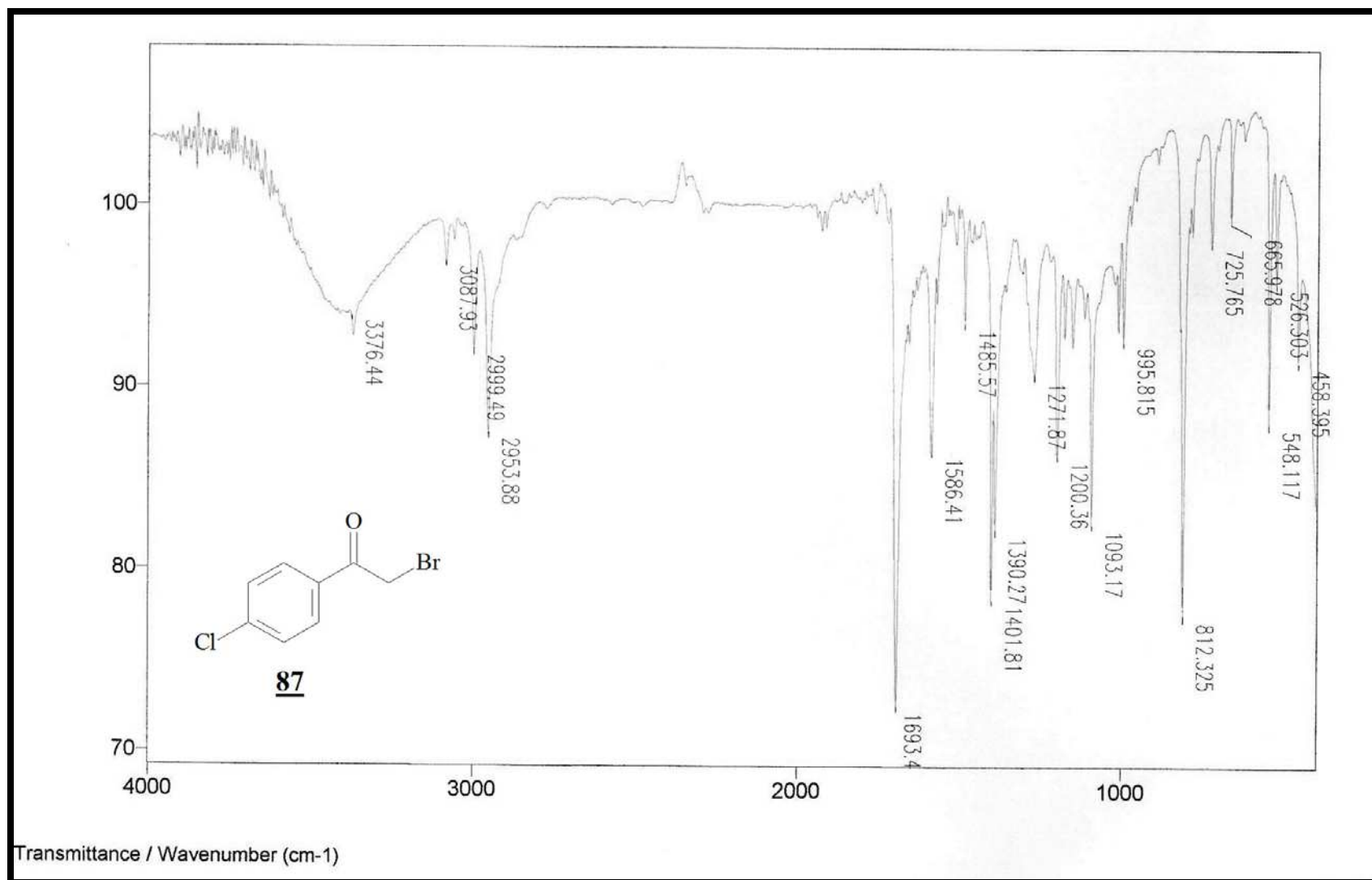
Espectro 7: Espectro de infravermelho do composto **86**.



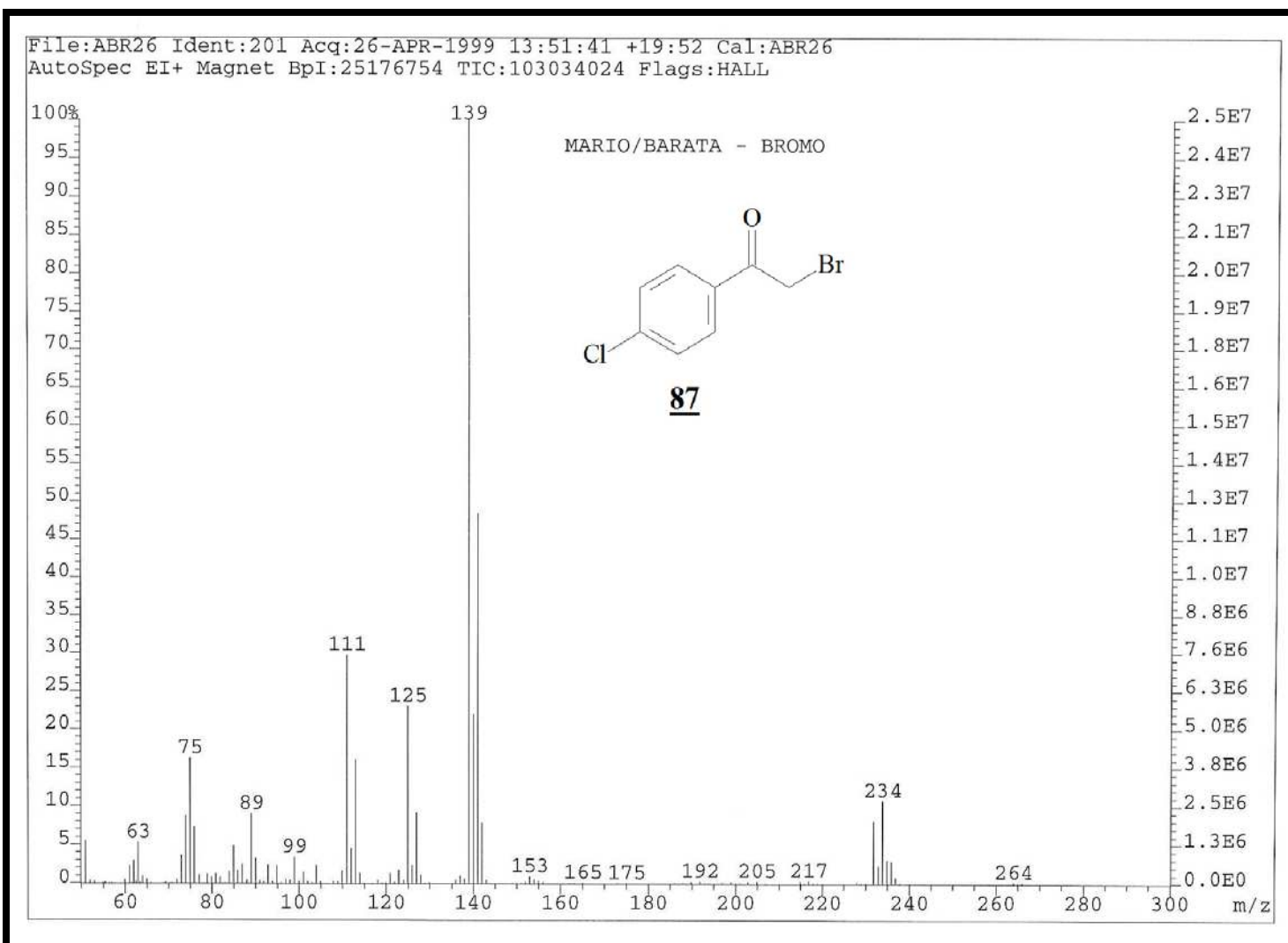
Espectro 8: Espectro de massas (EM) do composto **86**.



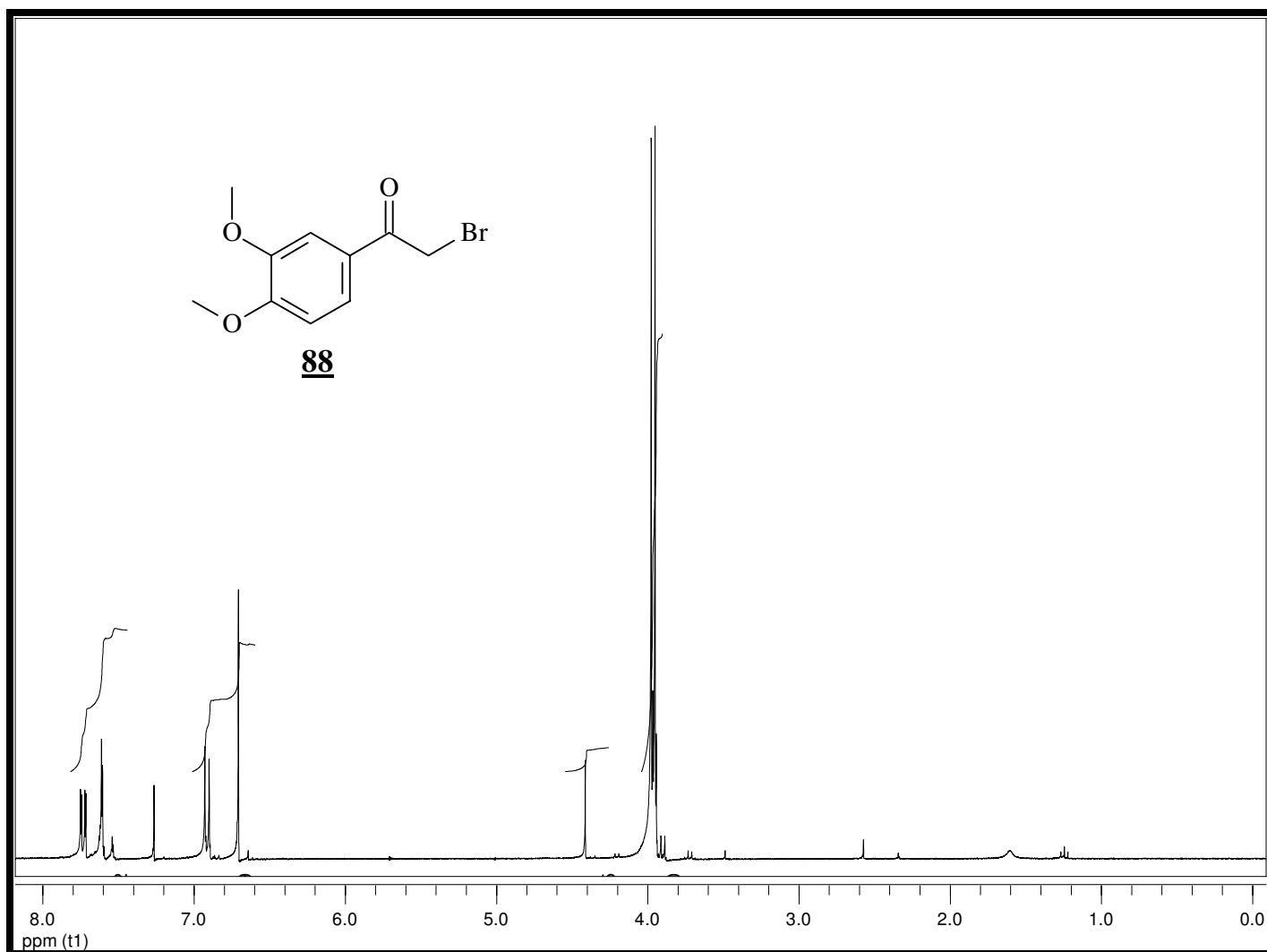
Espectro 9: espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **87**.



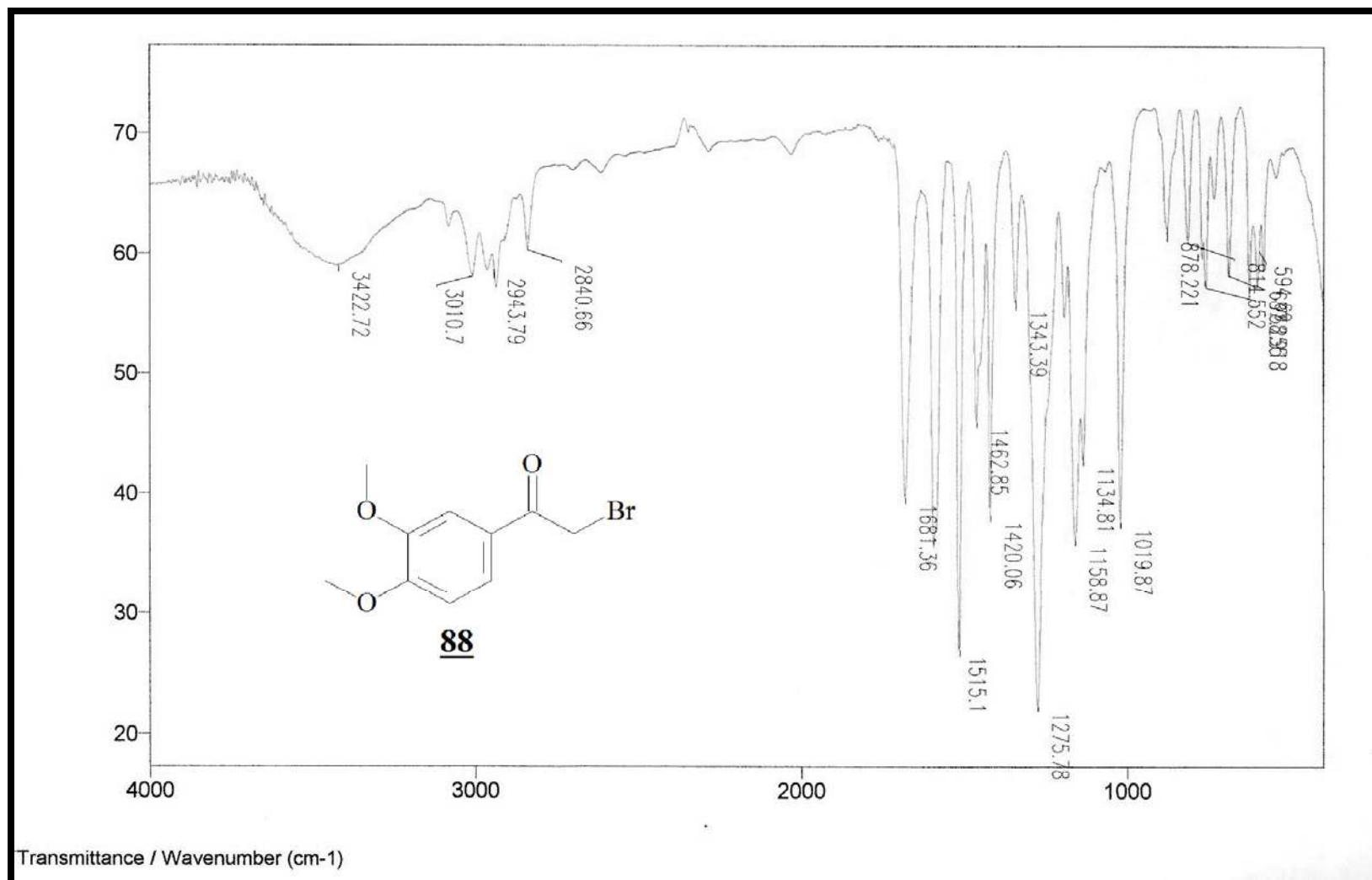
Espectro 10: Espectro de infravermelho do composto **87**.



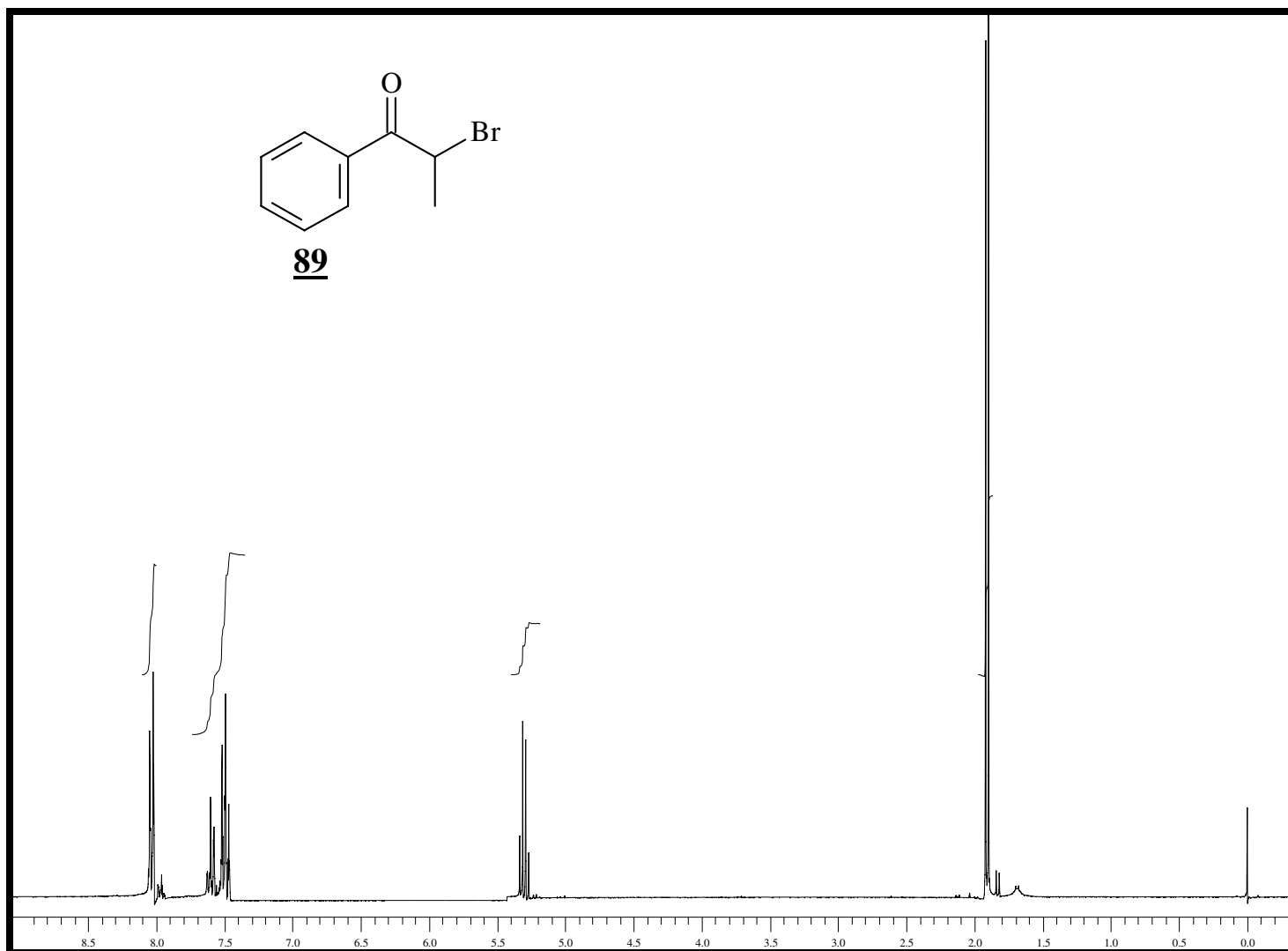
Espectro 11: Espectro de massas (EM) do composto **87**.



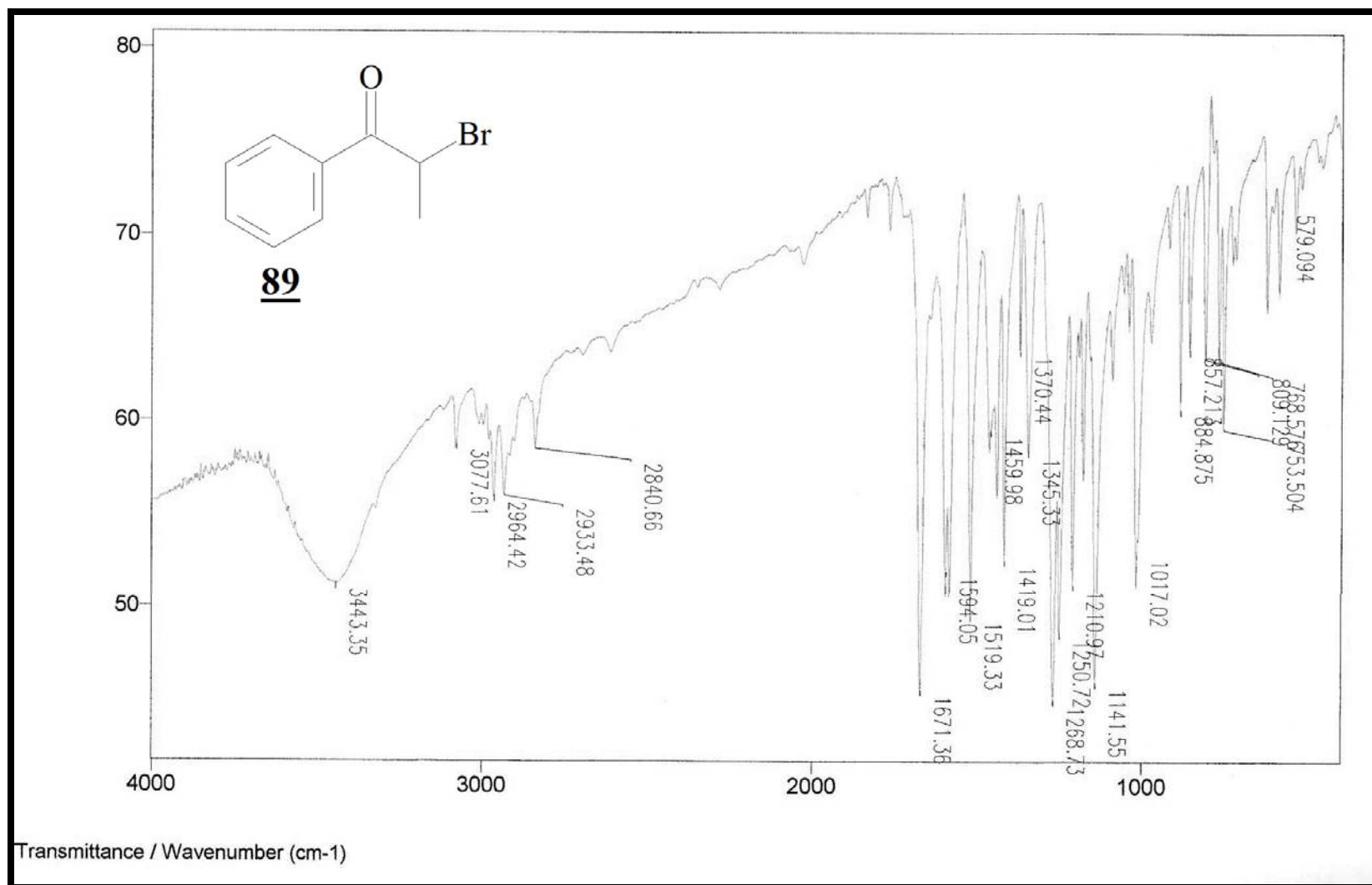
Espectro 12: espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **88**.



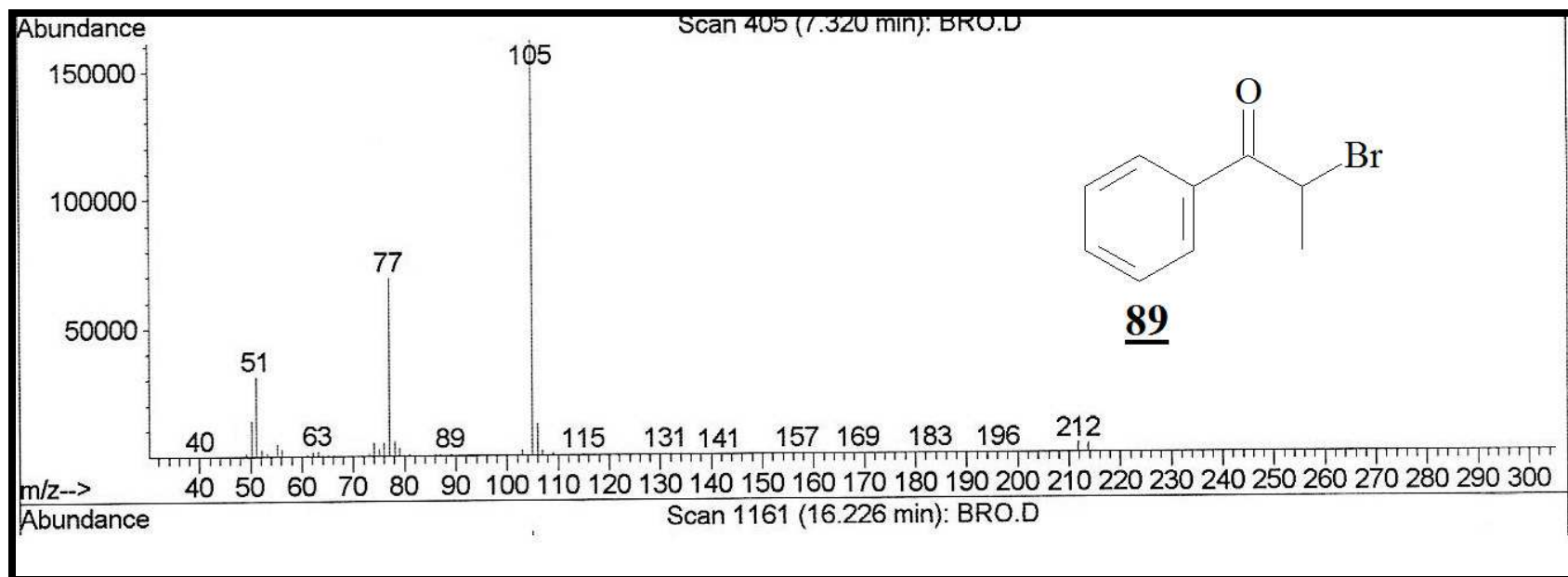
Espectro 13: Espectro de infravermelho do composto **88**.



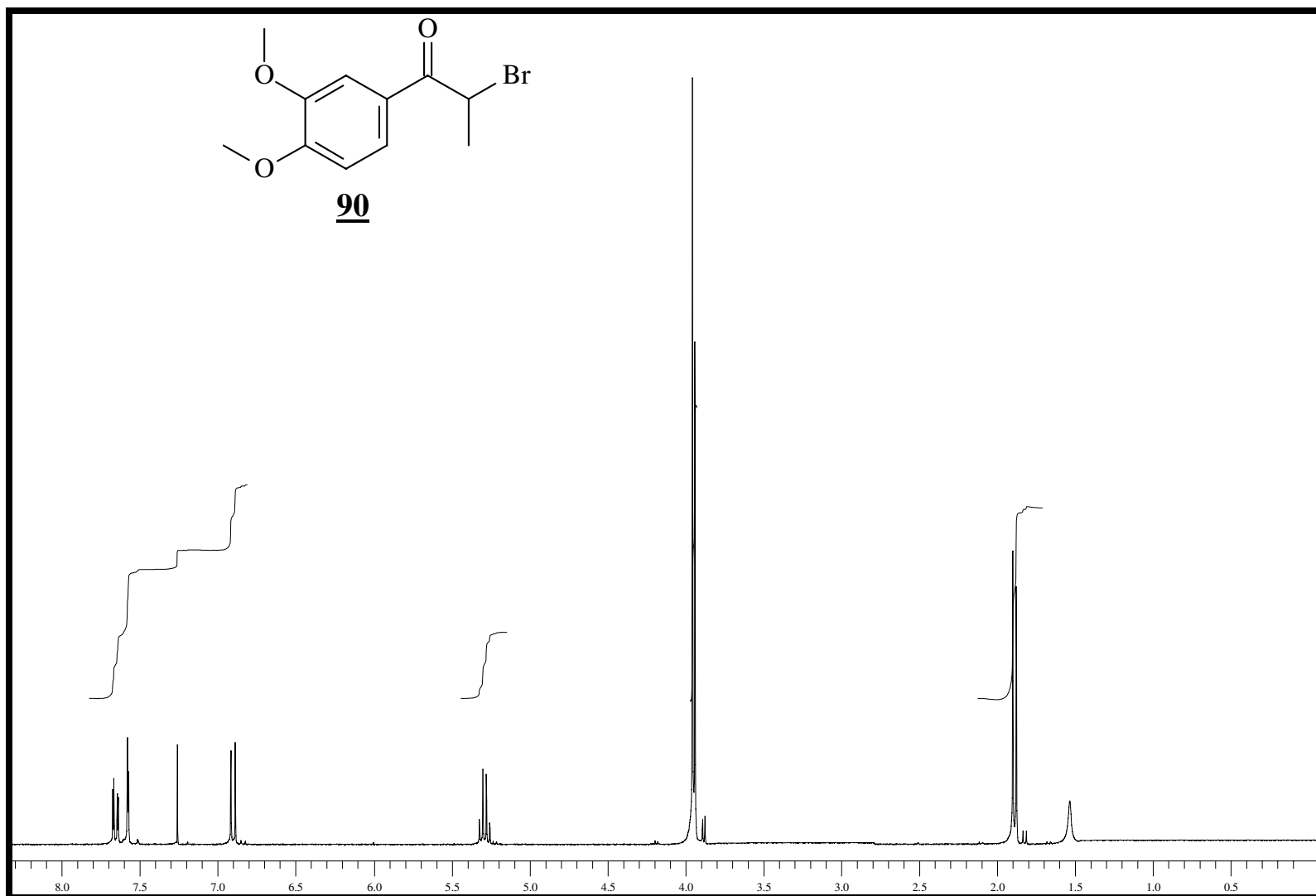
Espectro 14: espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **89**.



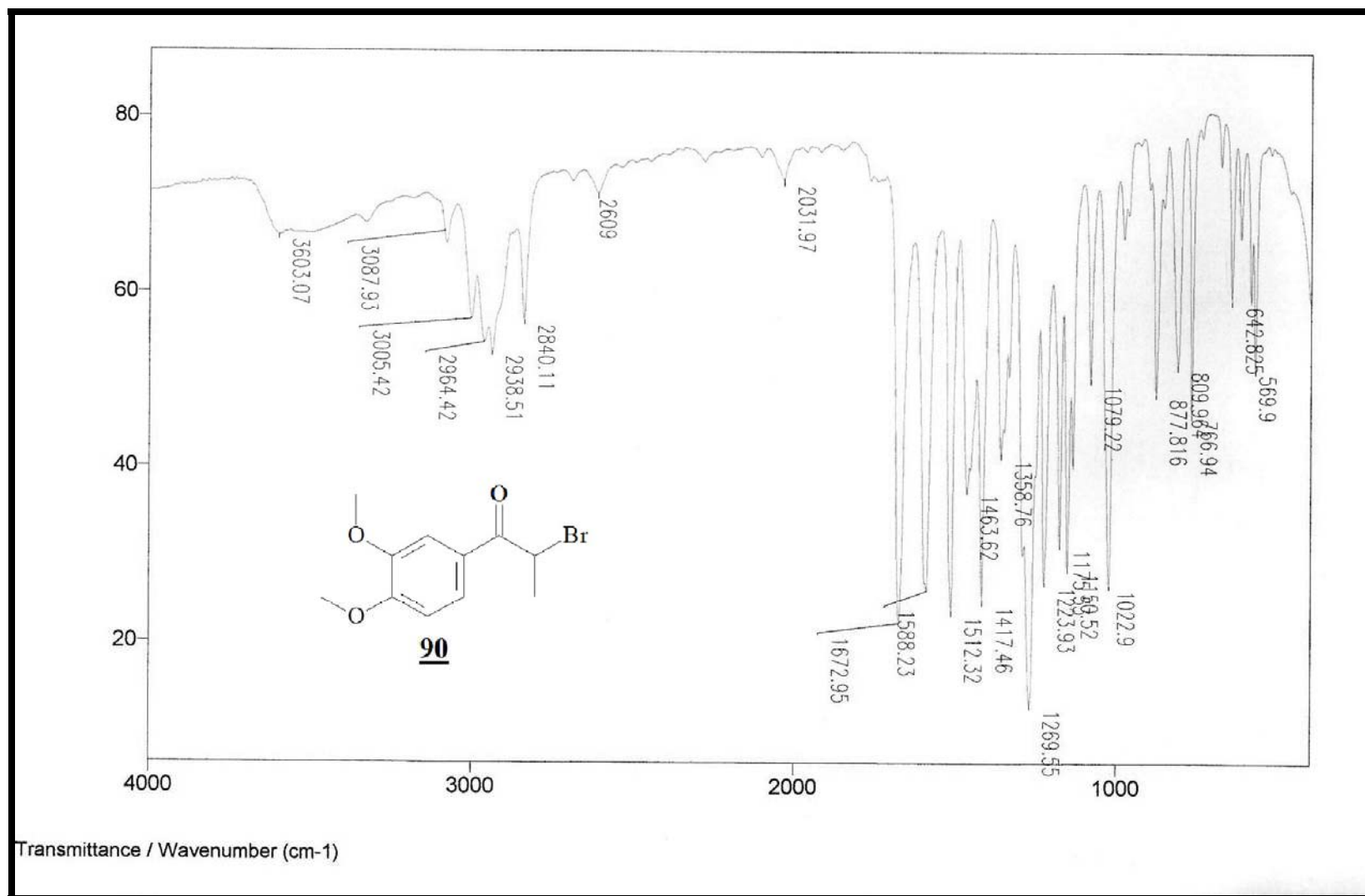
Espectro 15: Espectro de infravermelho do composto **89**.



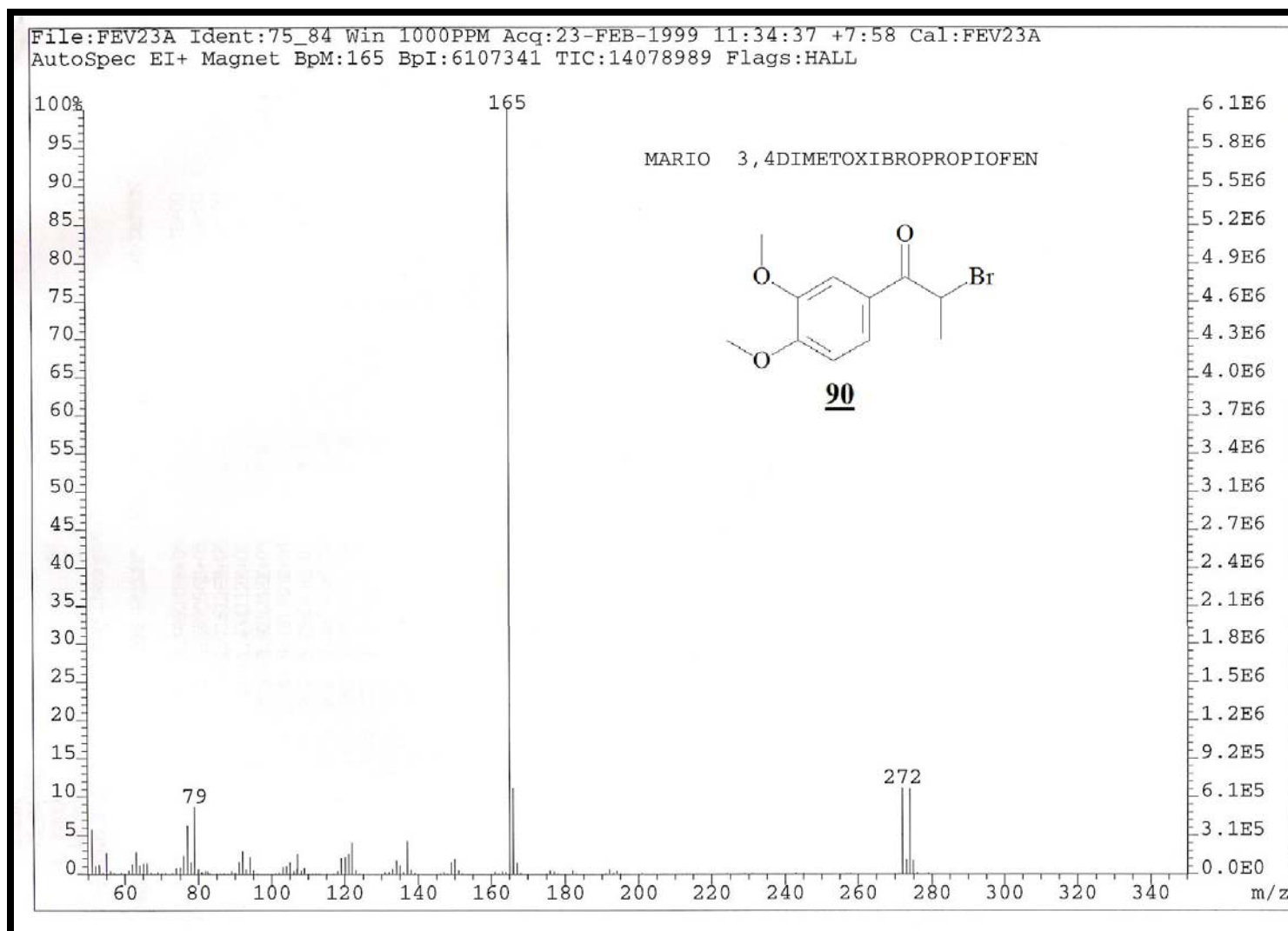
Espectro 16: Espectro de massas (EM) do composto **89**.



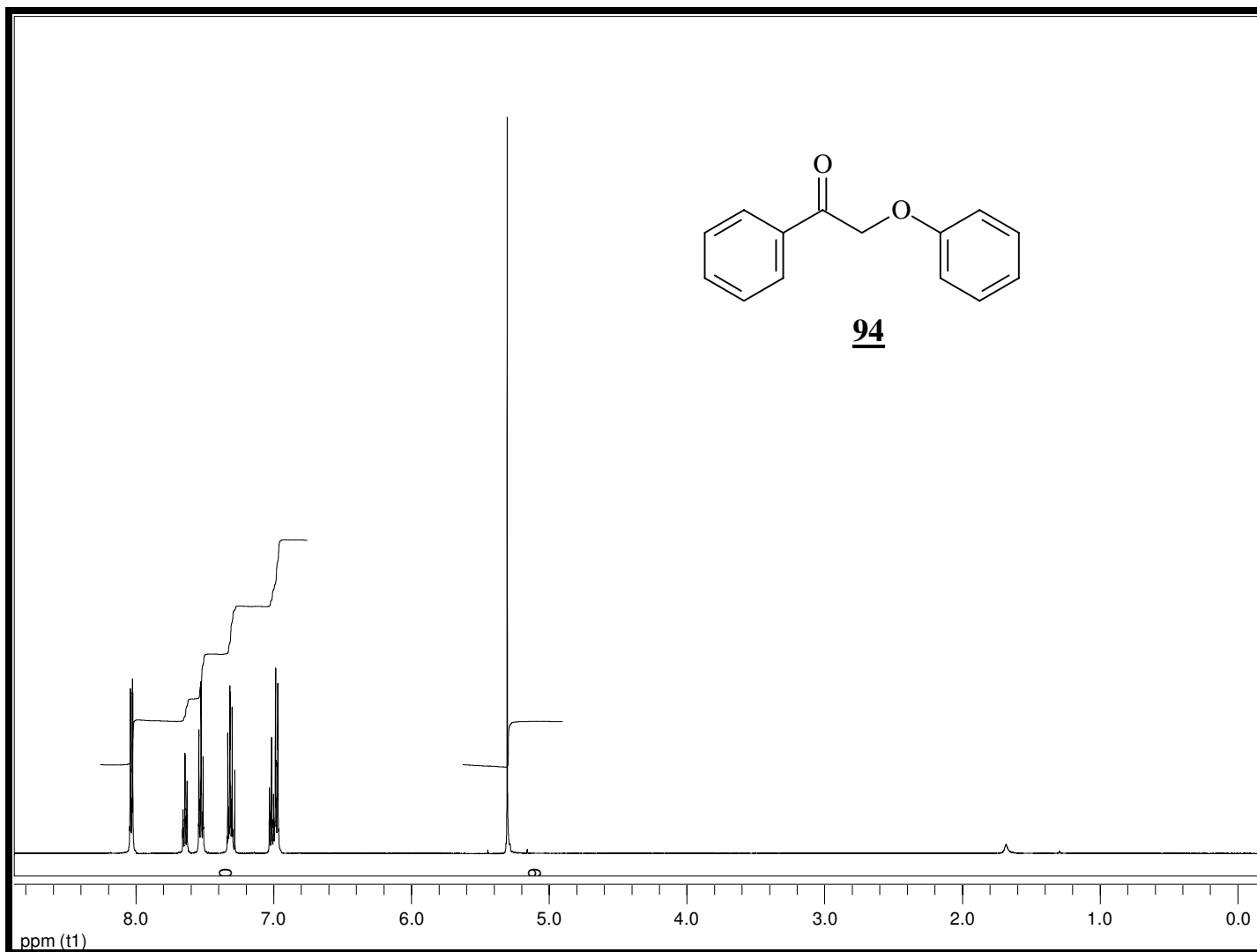
Espectro 17: espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **90**.



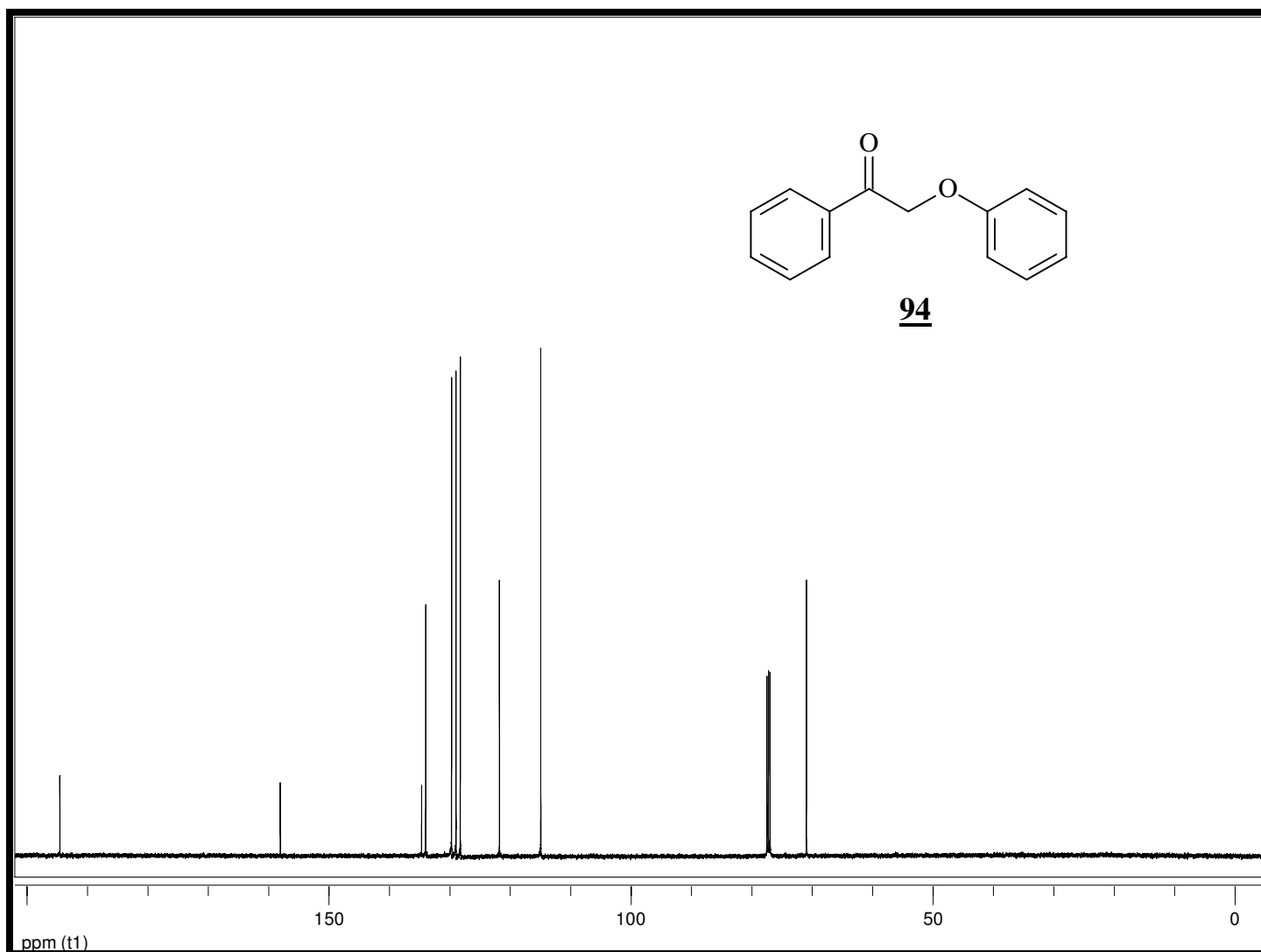
Espectro 18: Espectro de infravermelho do composto **90**.



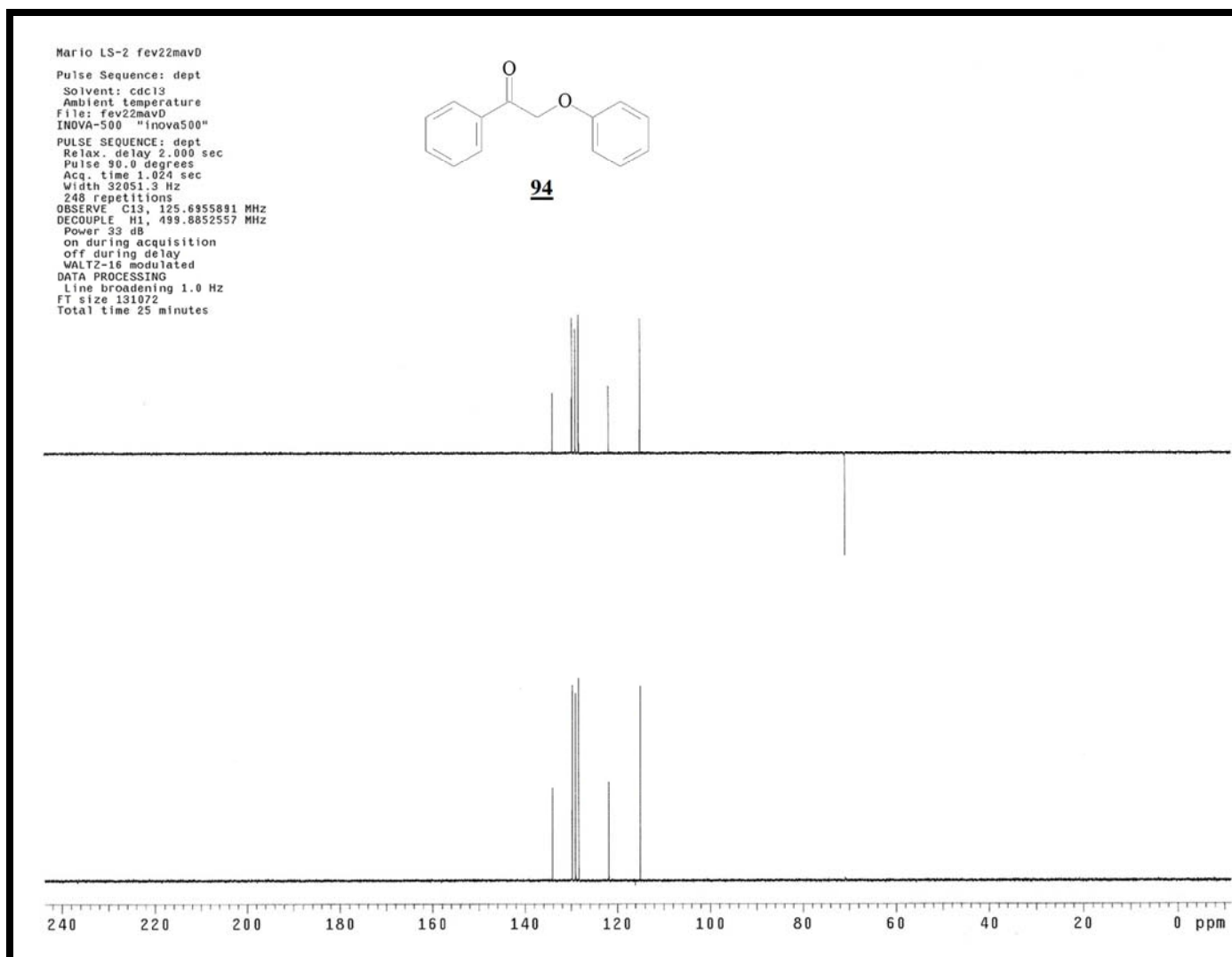
Espectro 19: Espectro de massas (EM) do composto 90.



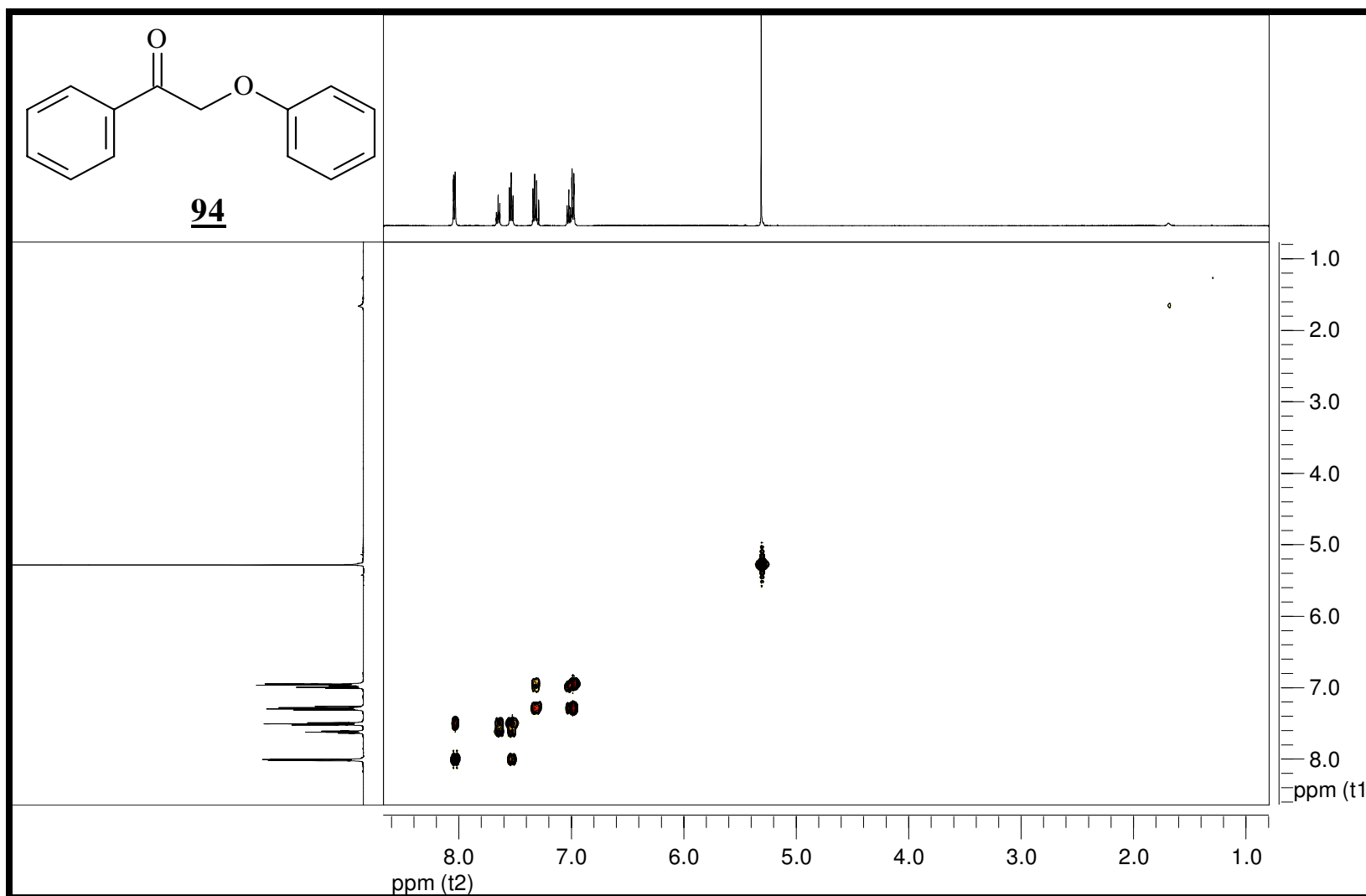
Espectro 20: espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **94**.



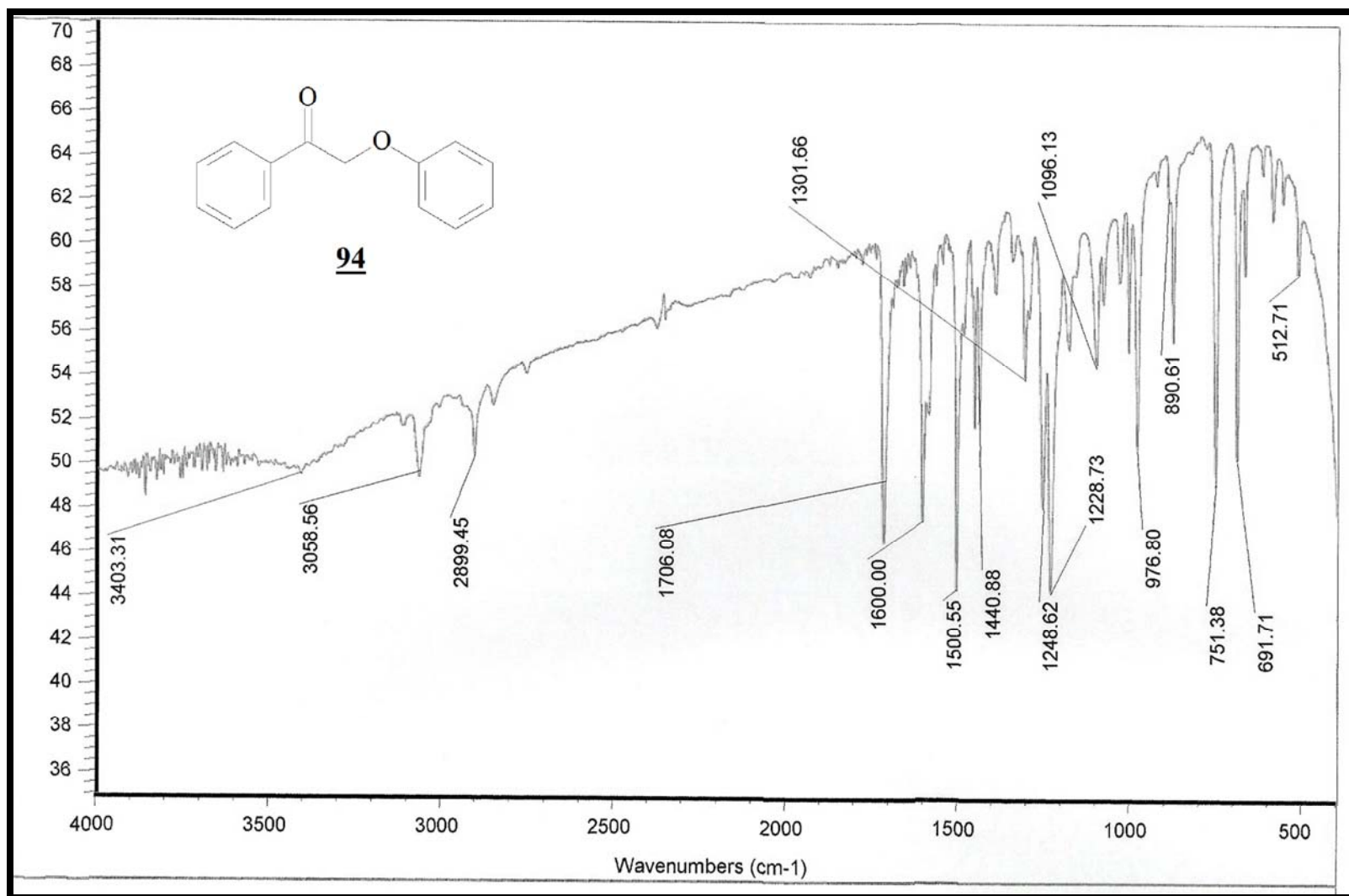
Espectro 21: espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **94**.



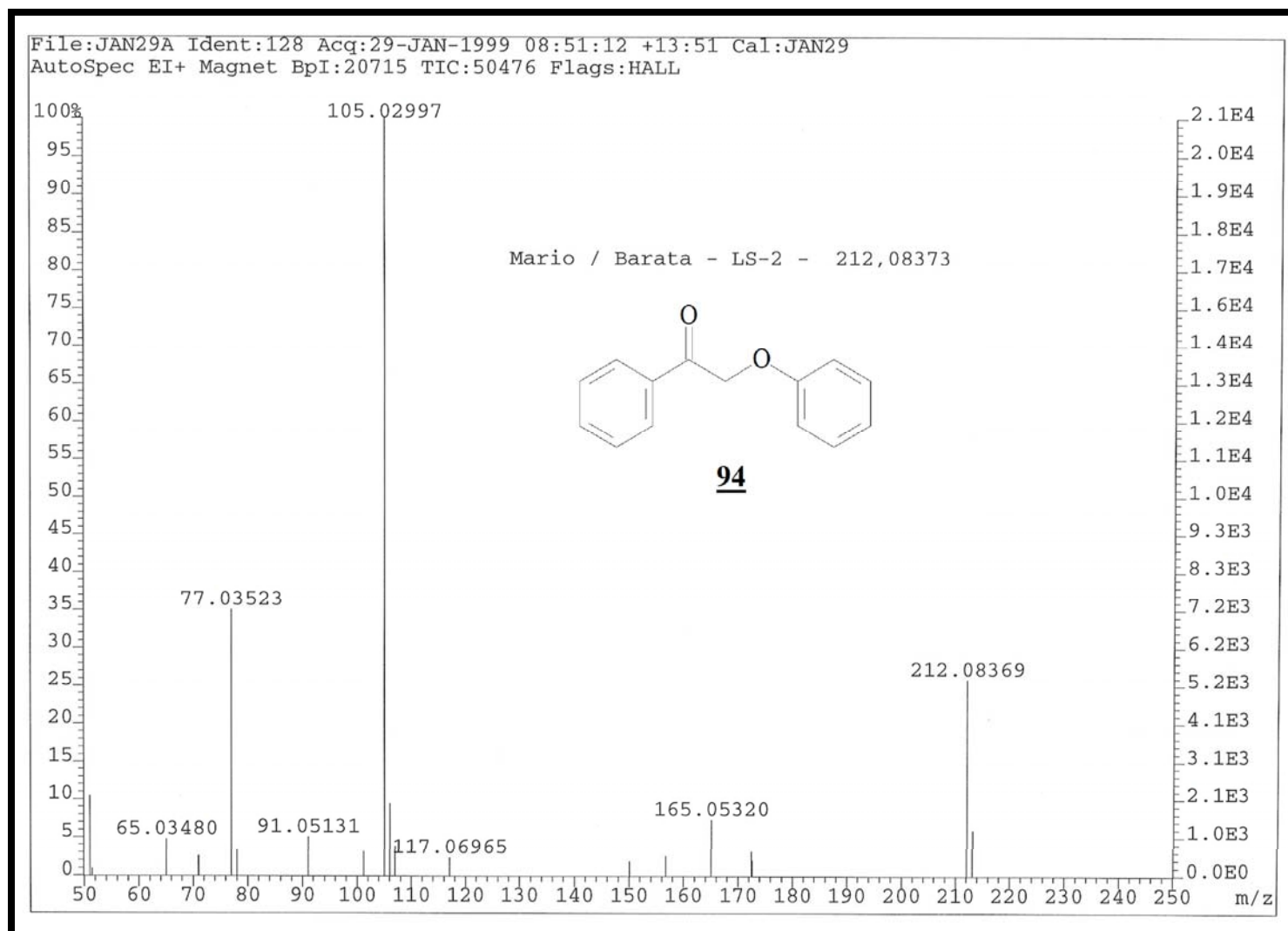
Espectro 22: Espectro DEPT do composto **94**.



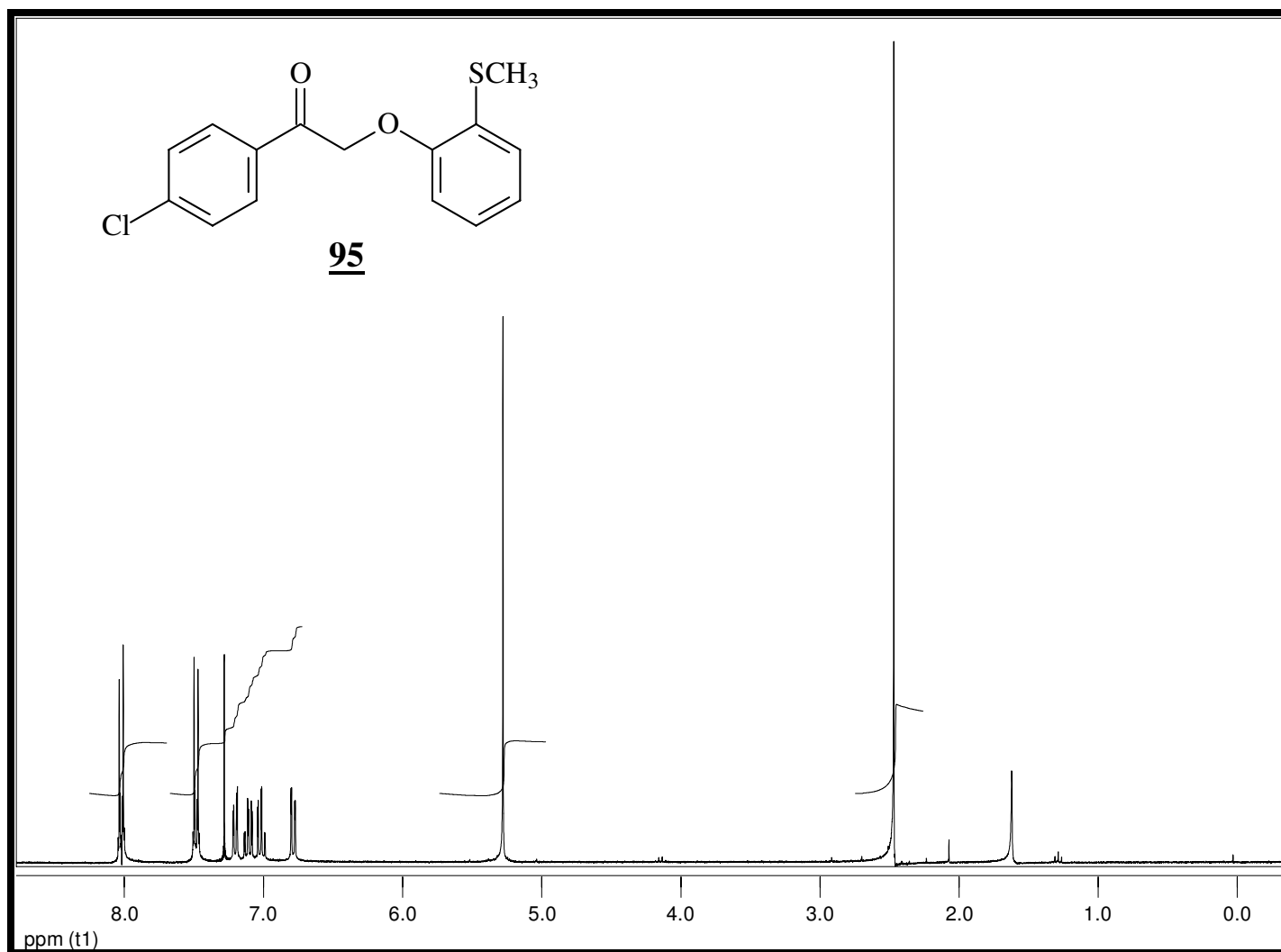
Espectro 23: Espectro gCOSY do composto **94**.



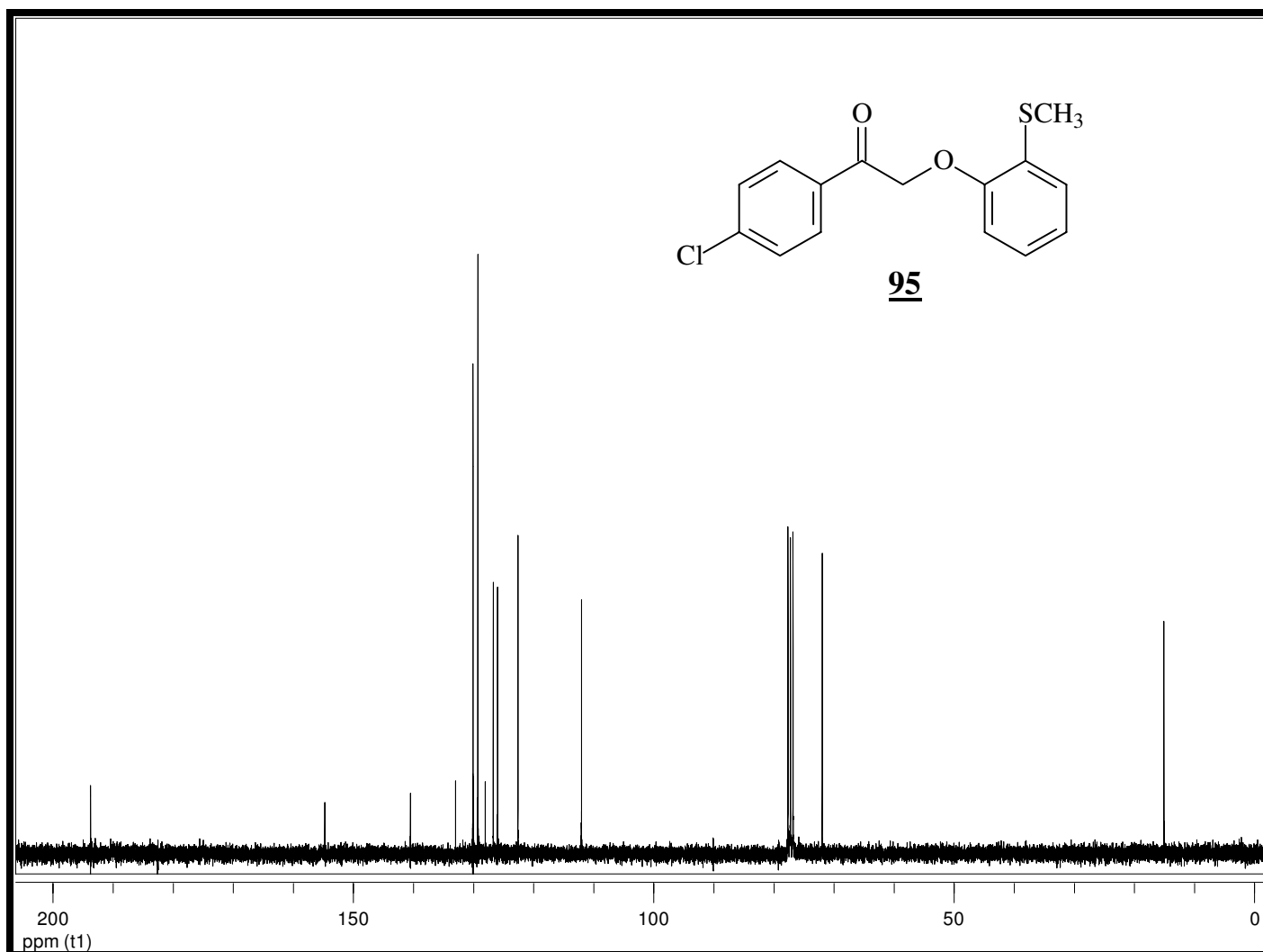
Espectro 24: Espectro de infravermelho do composto **94**.



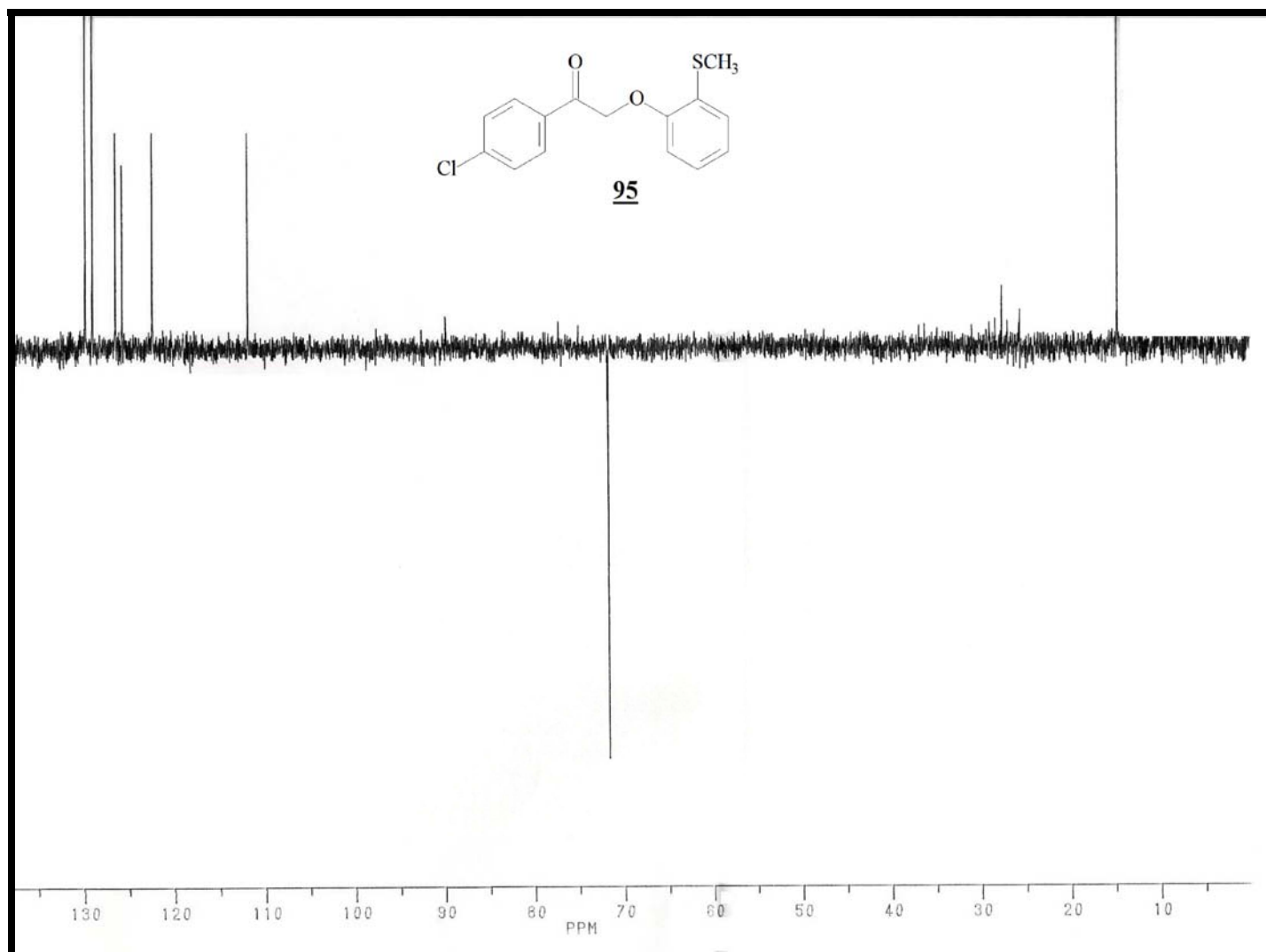
Espectro 25: Espectro de massas (EMAR) do composto **94**.



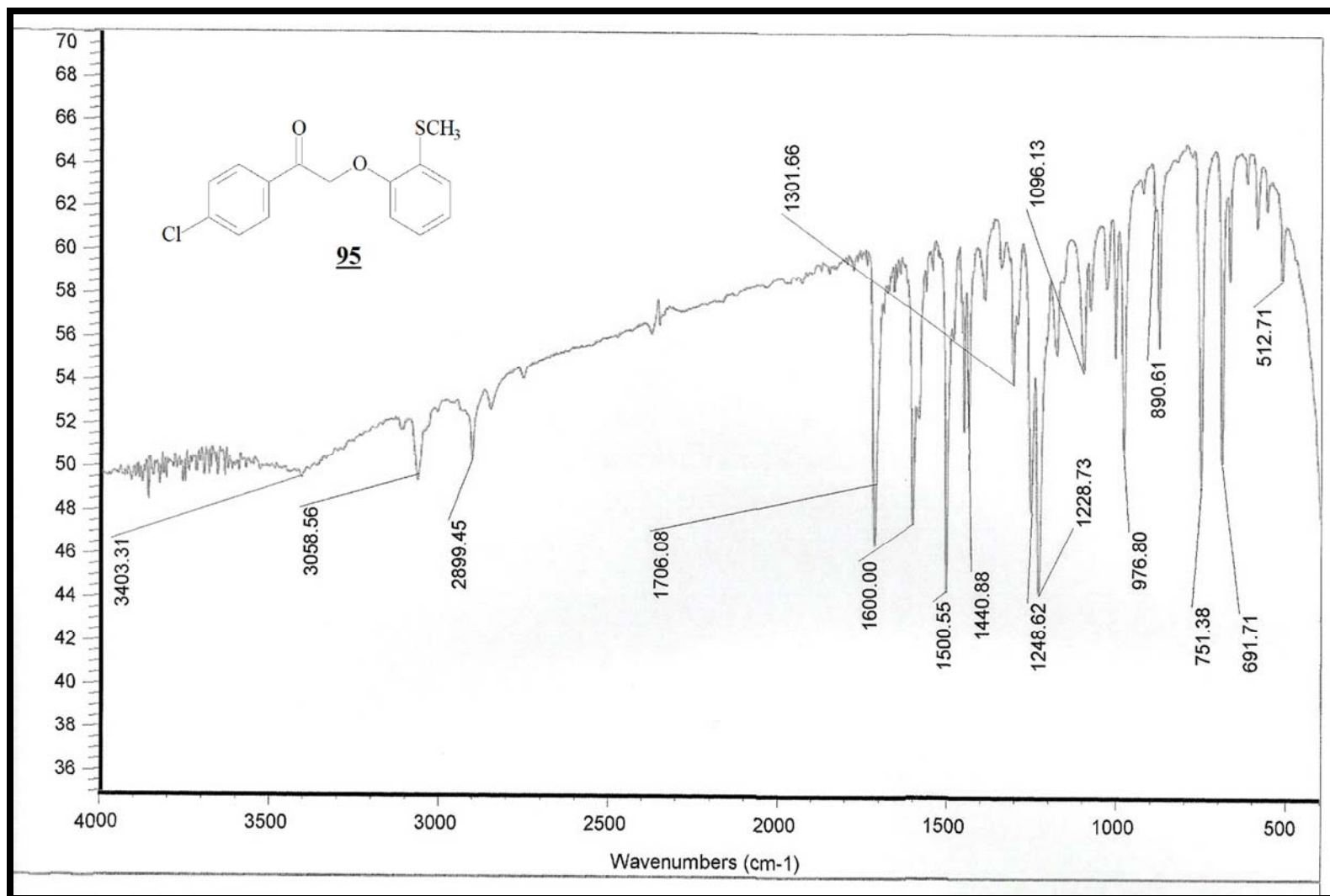
Espectro 26: espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **95**.



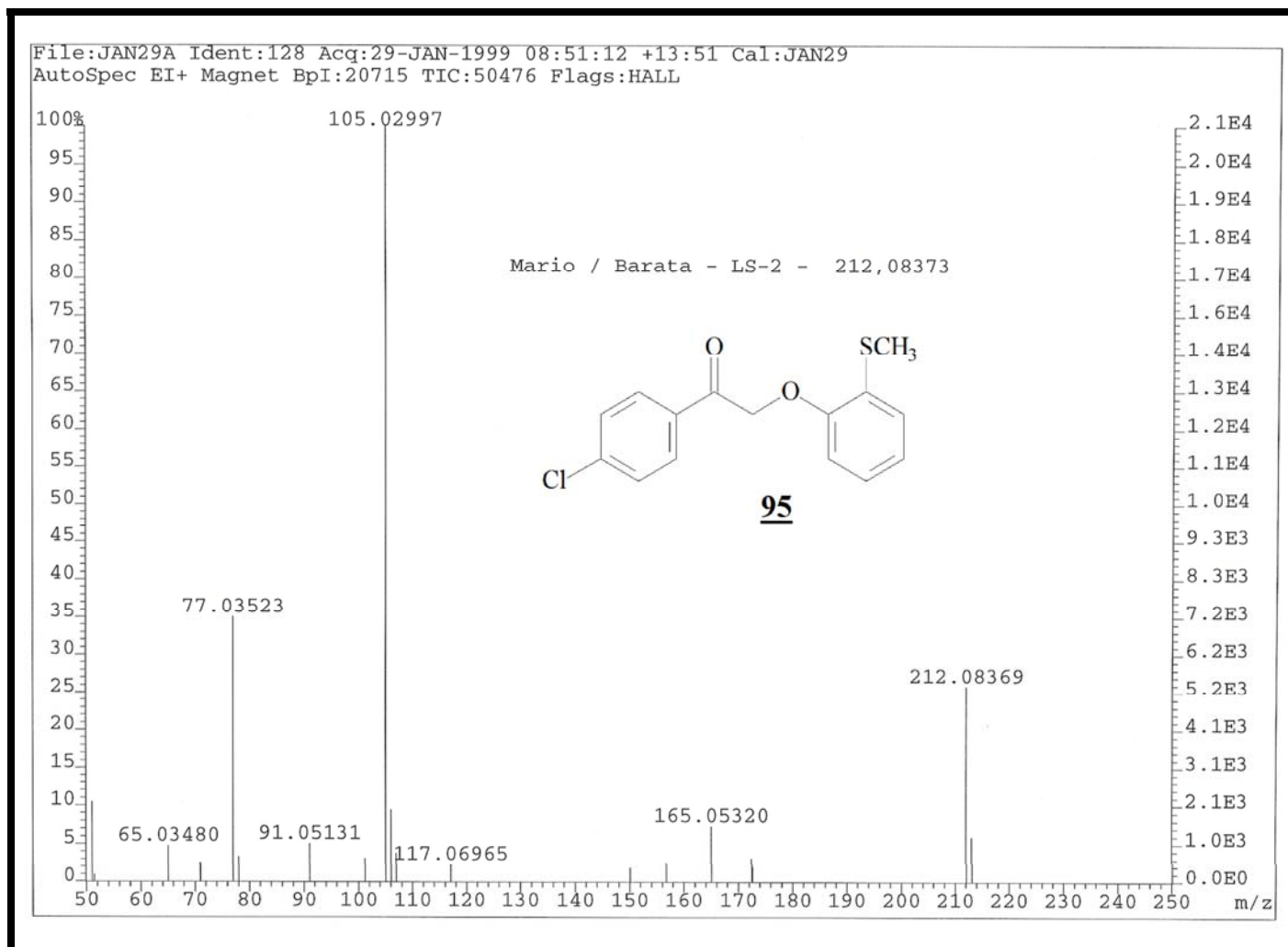
Espectro 27: espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **95**.



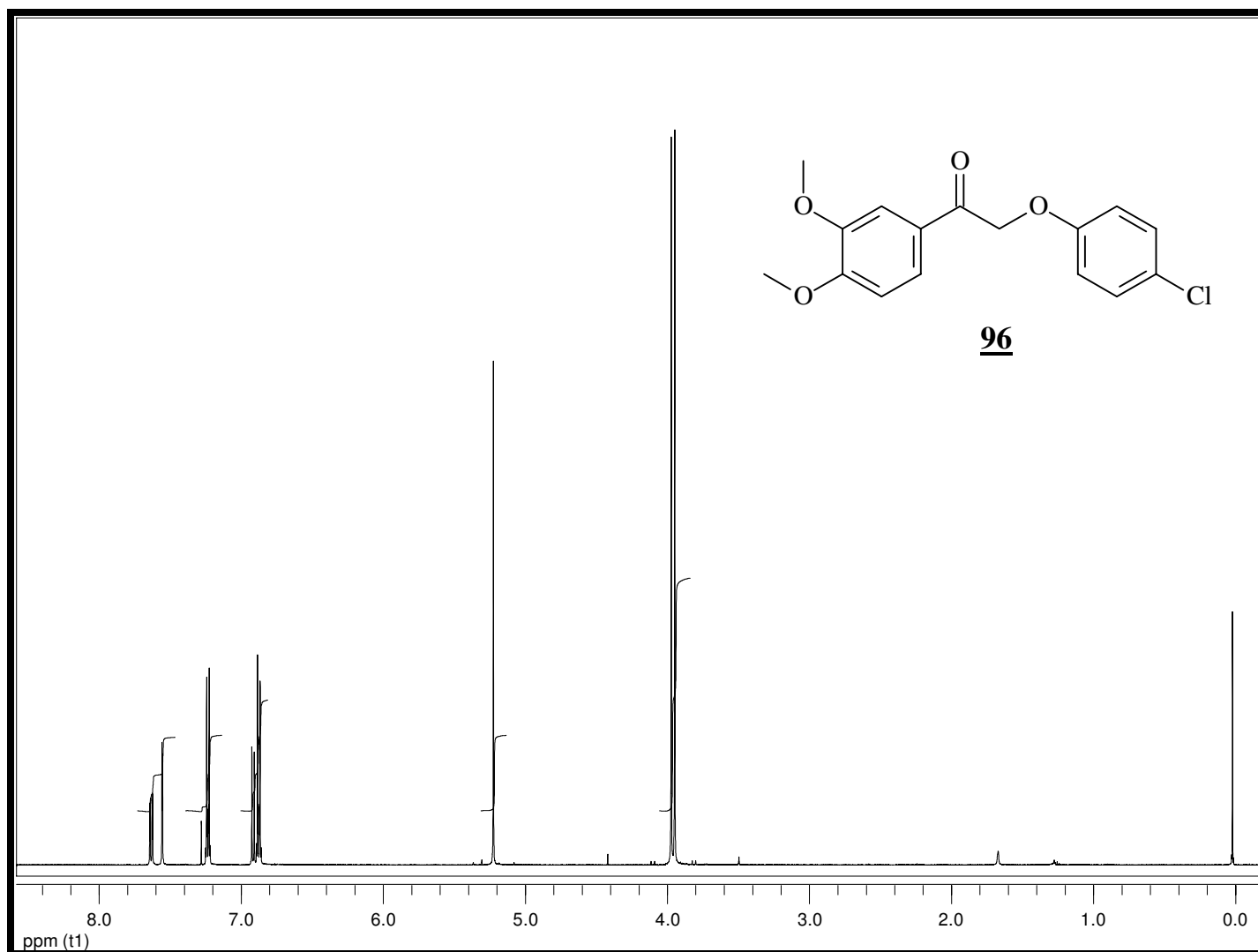
Espectro 28: Espectro DEPT do composto **95**.



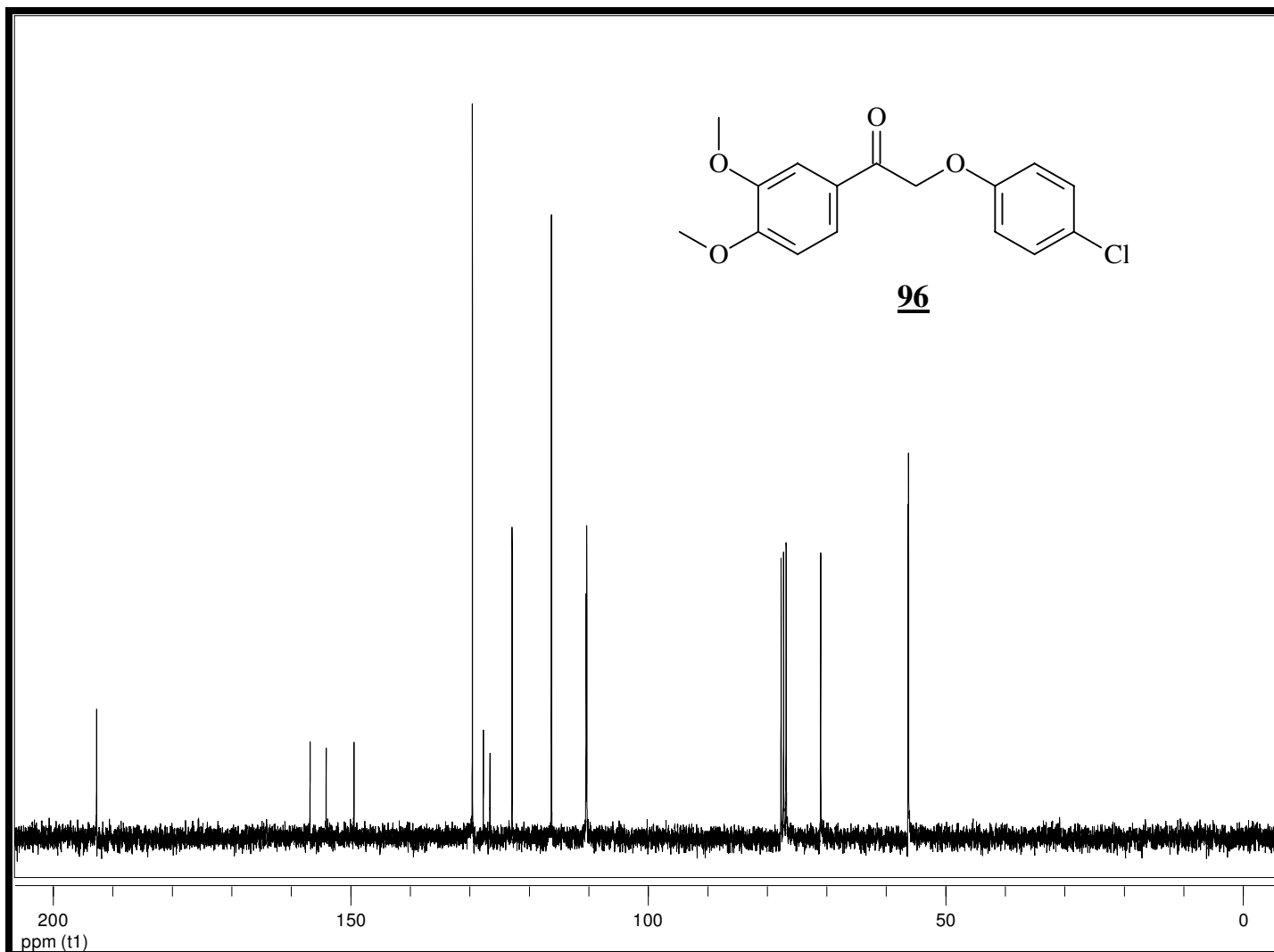
Espectro 29: Espectro de infravermelho do composto **95**.



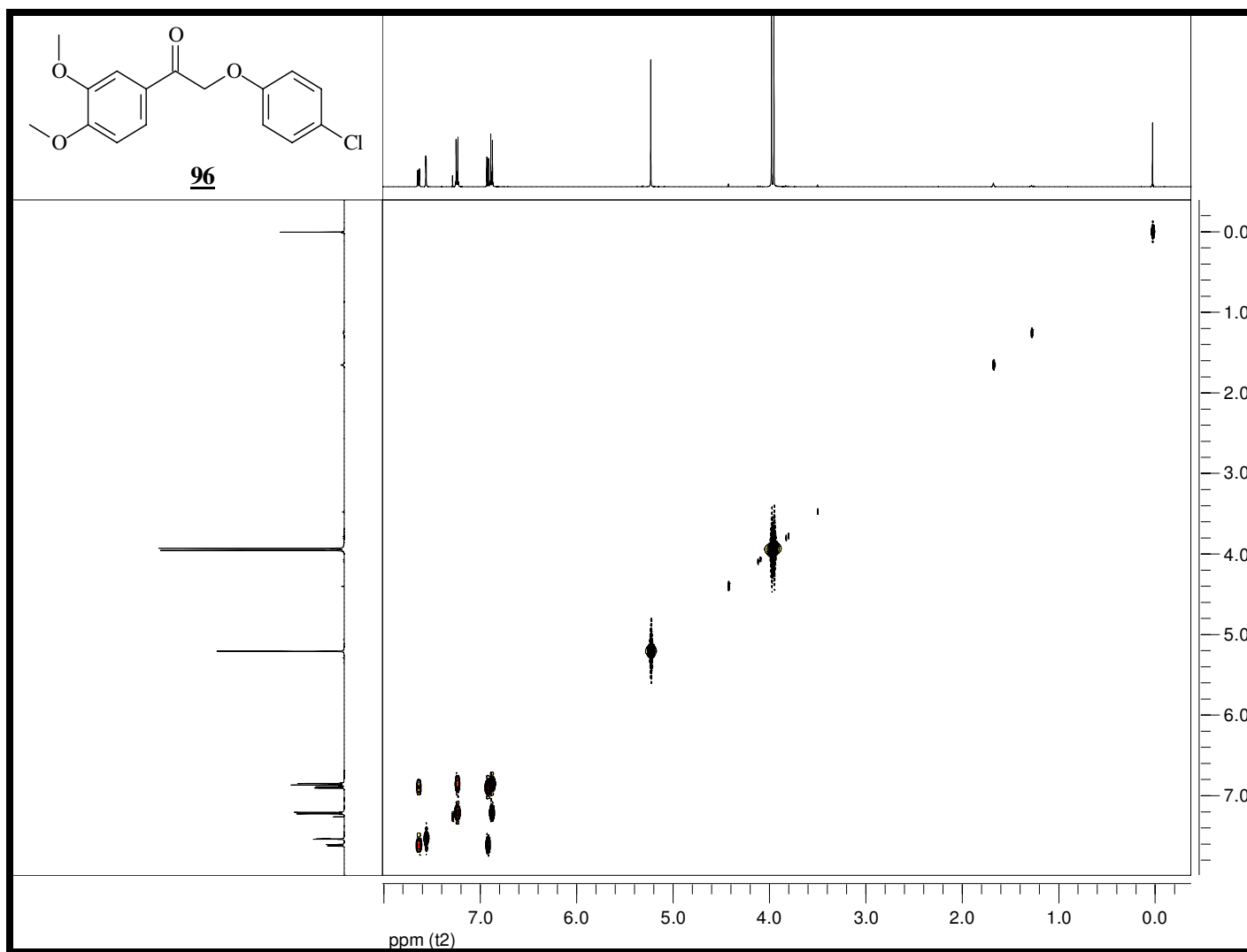
Espectro 30: Espectro de massas (EMAR) do composto **95**.



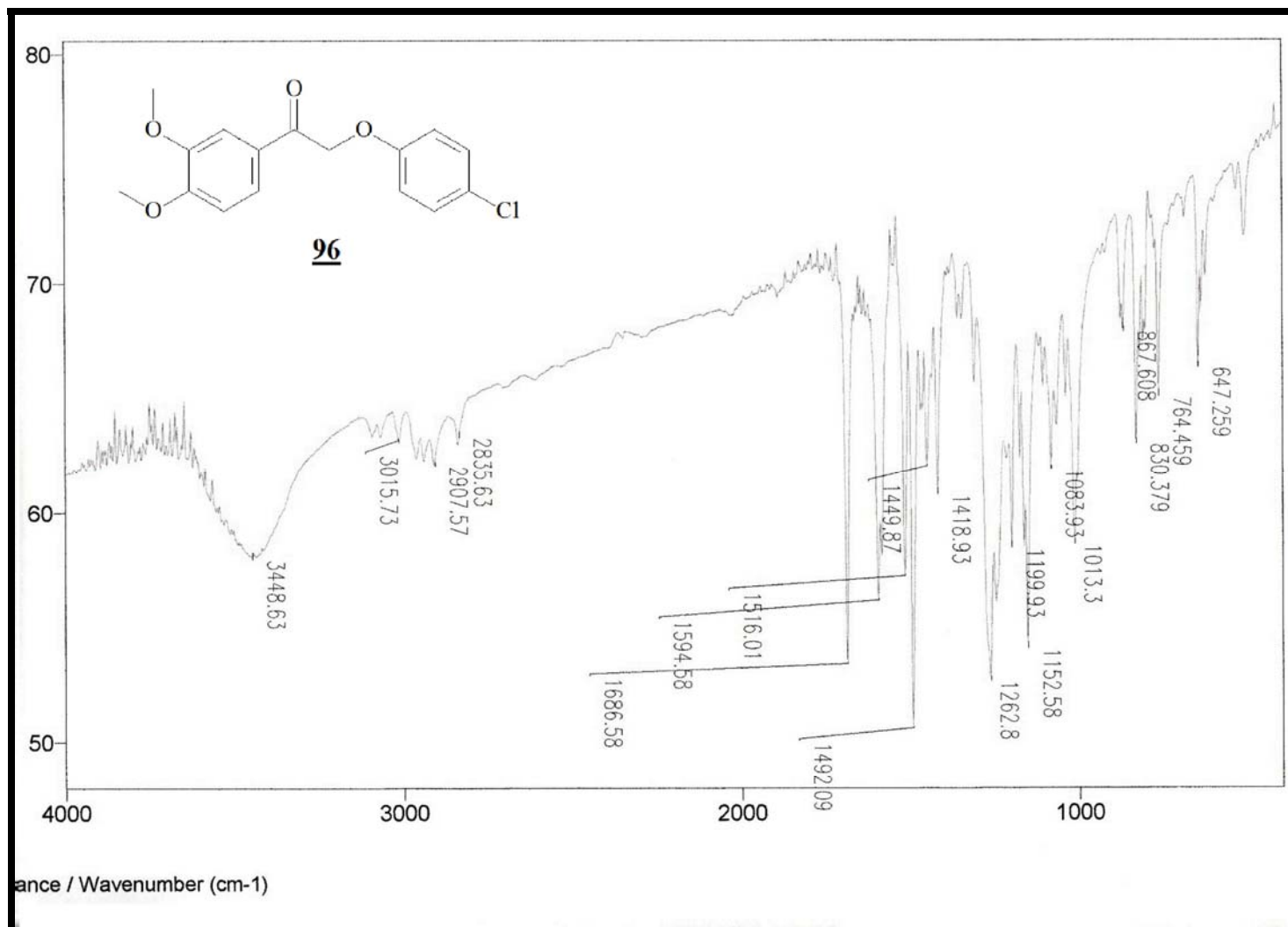
Espectro 31: espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **96**.



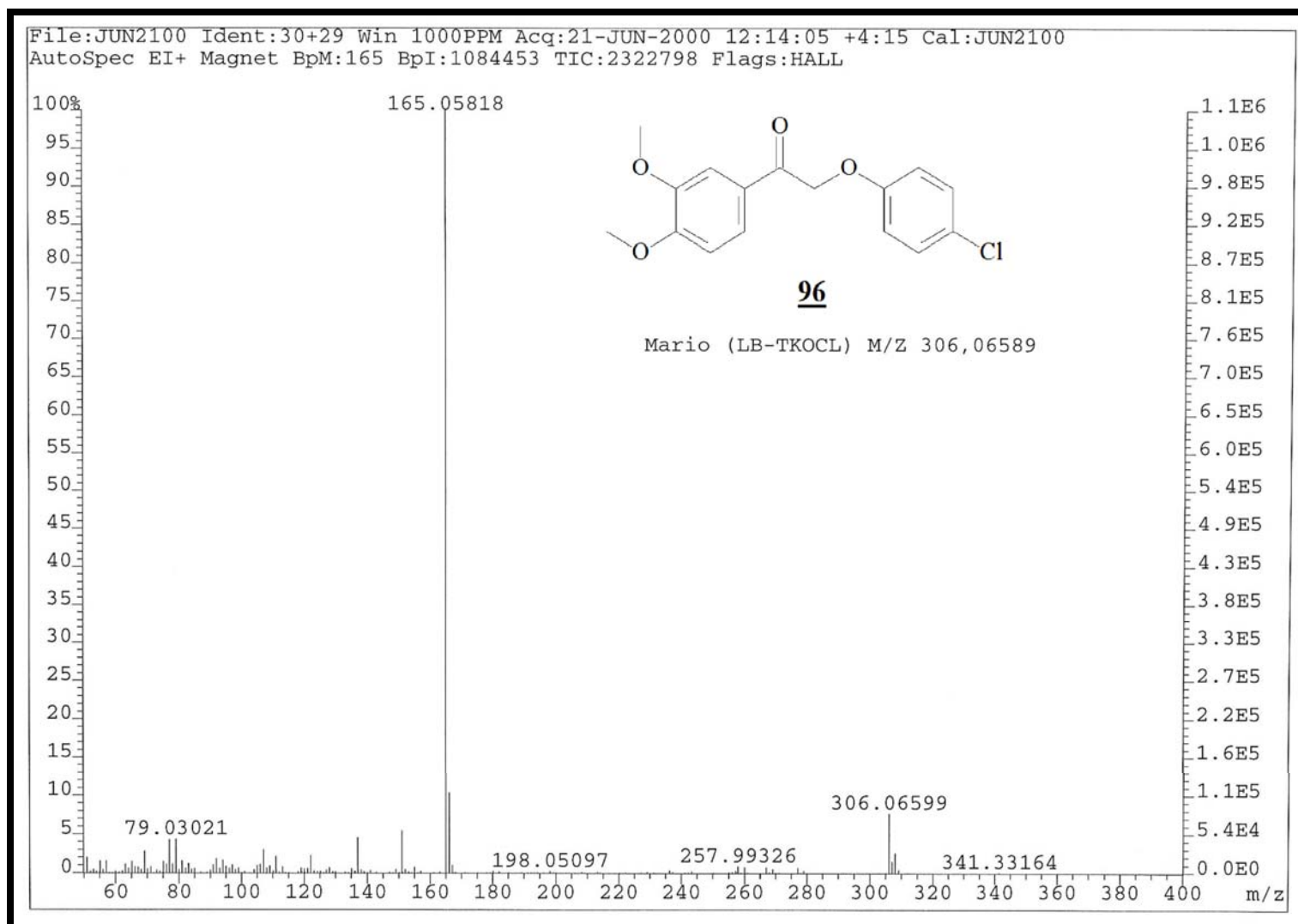
Espectro 32: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **96**.



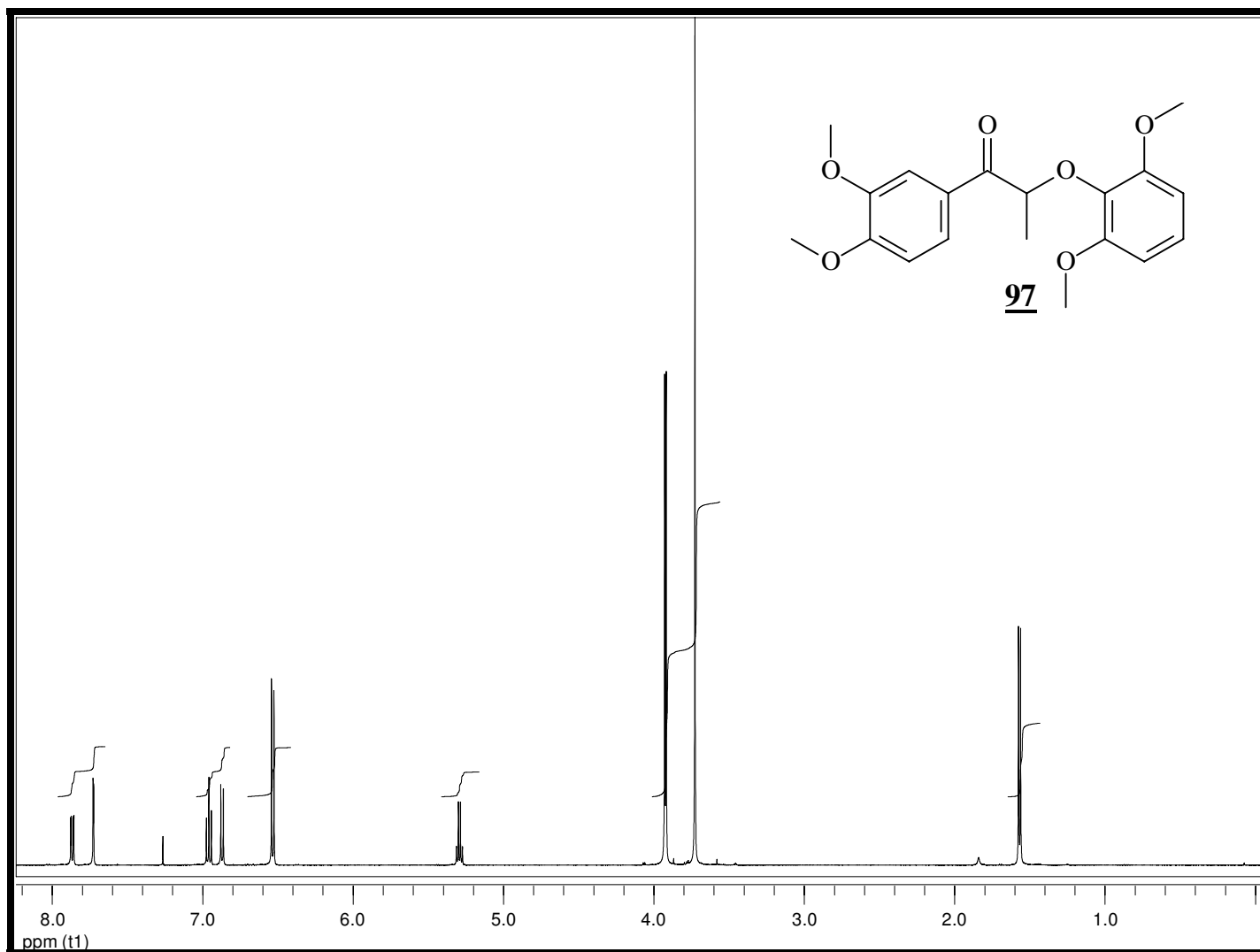
Espectro 33: Espectro gCOSY do composto **96**.



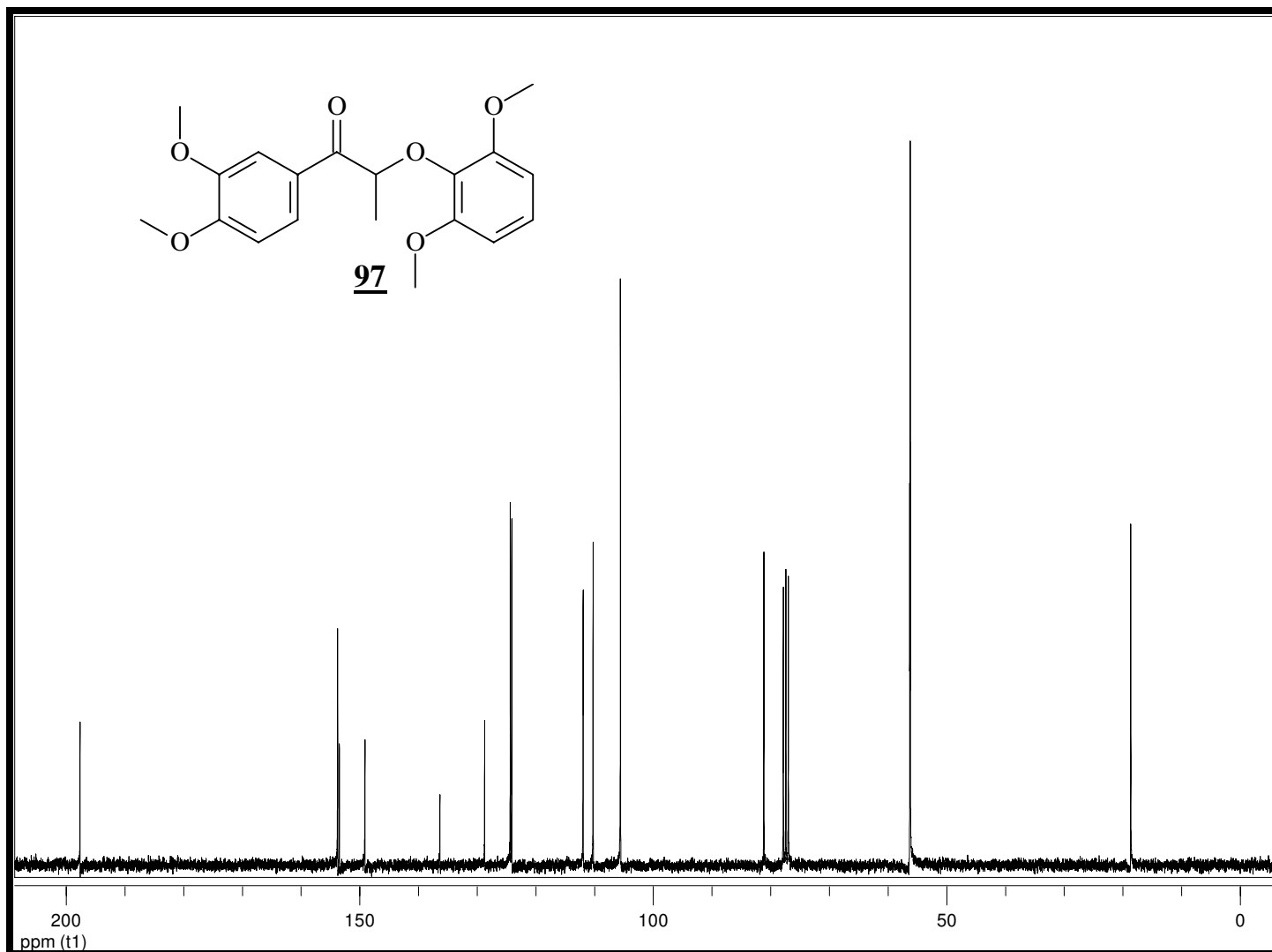
Espectro 34: Espectro de infravermelho do composto **96**.



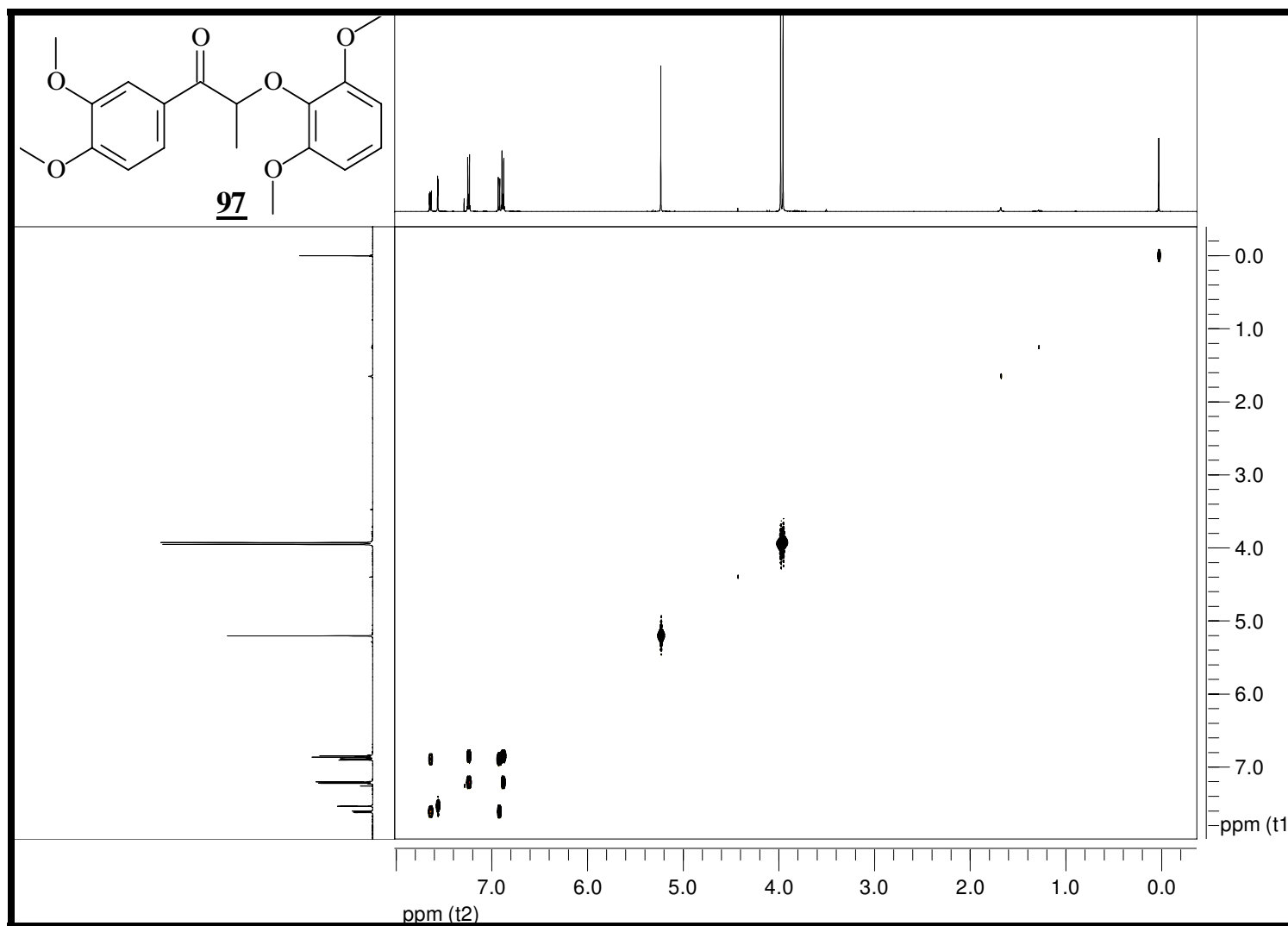
Espectro 35: Espectro de massas (EMAR) do composto **96**.



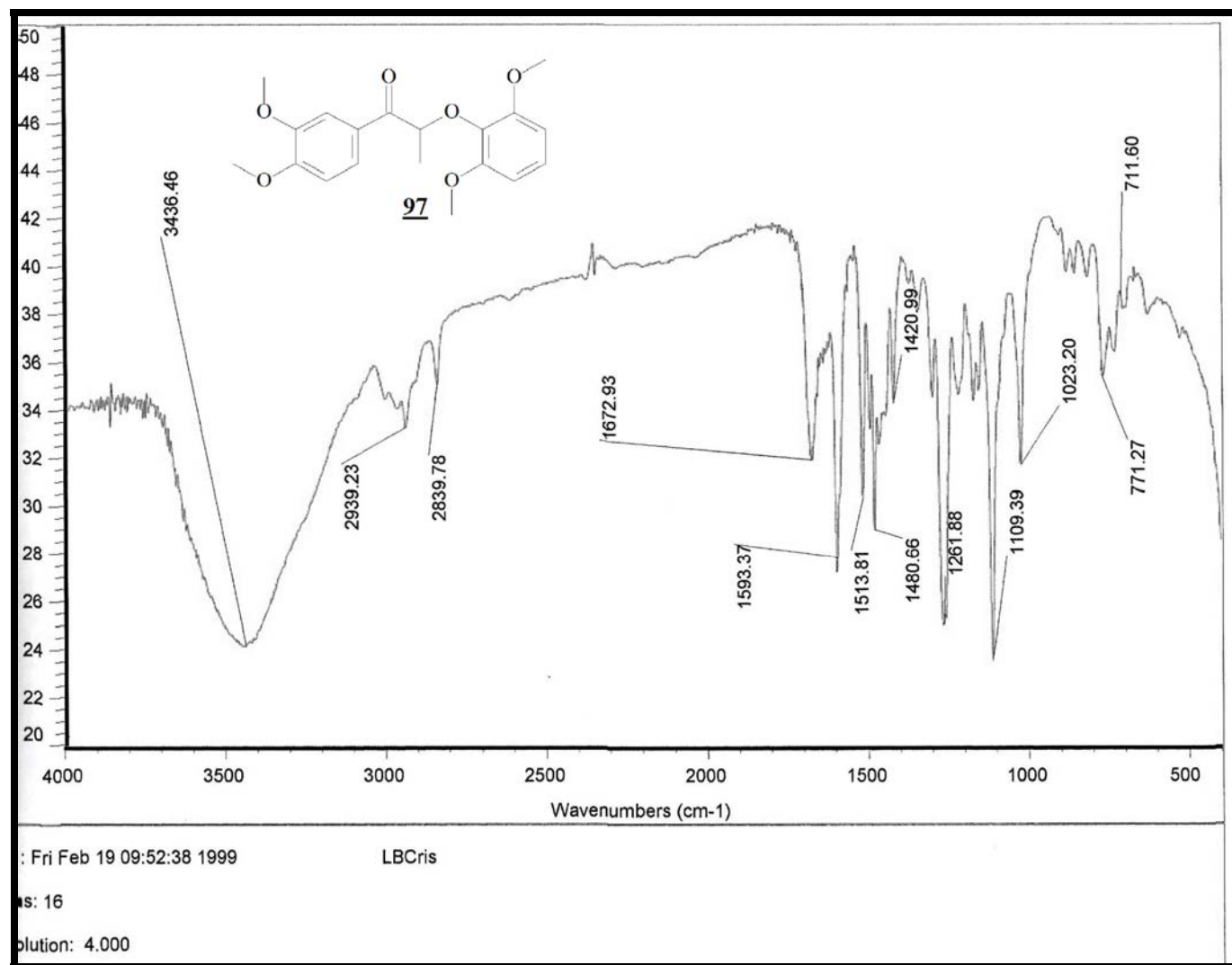
Espectro 36: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **97**.



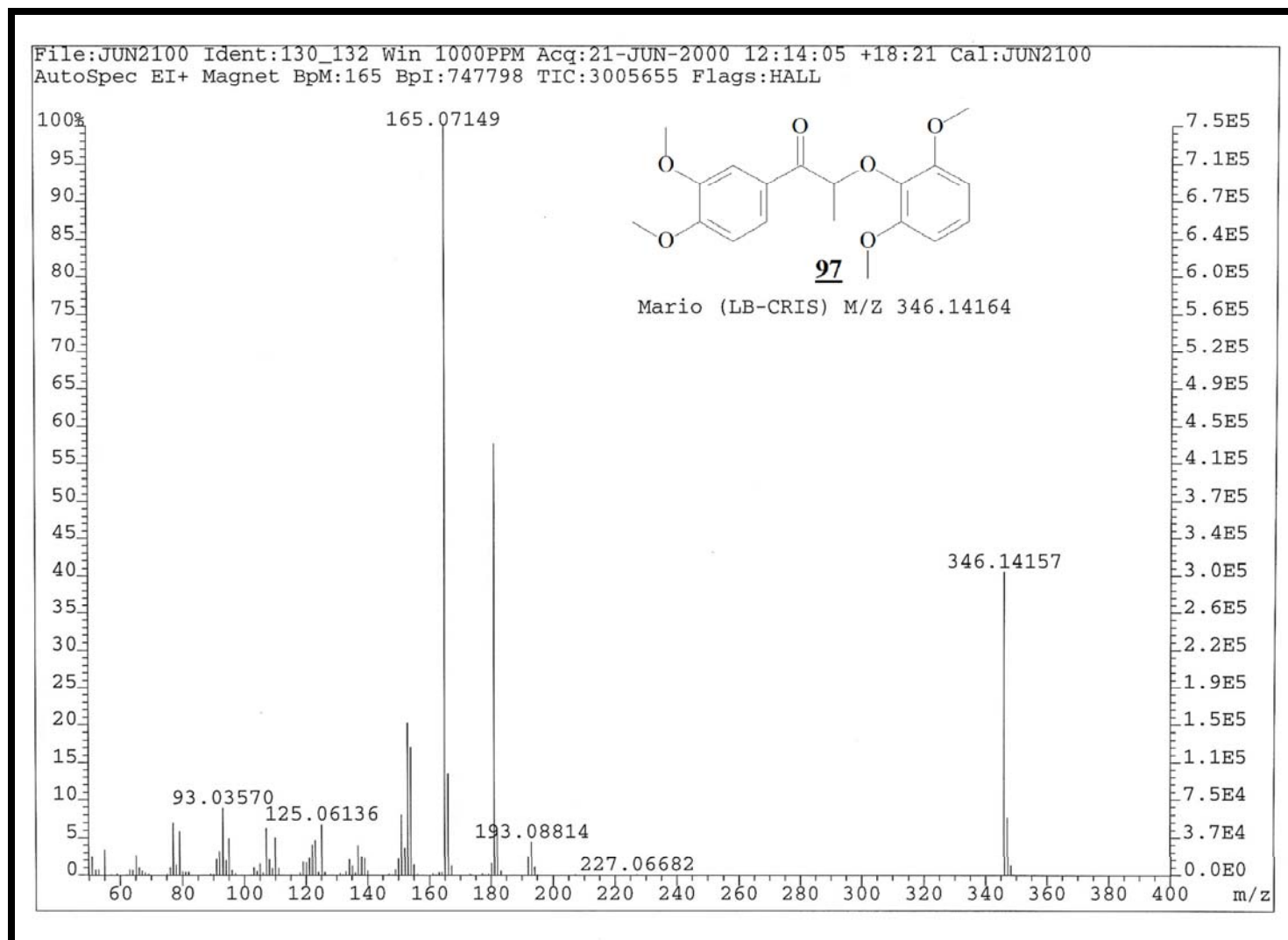
Espectro 37: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **97**.



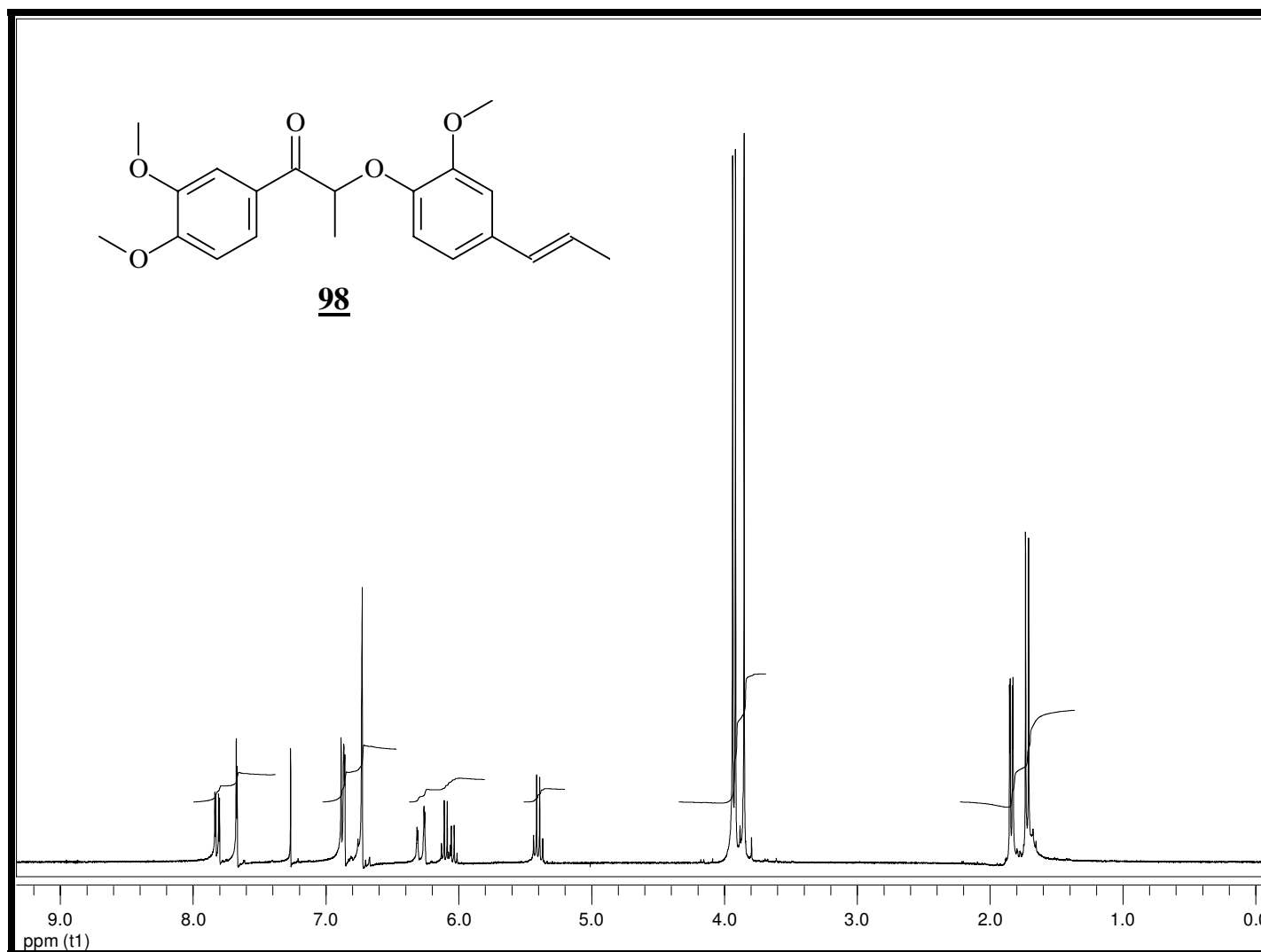
Espectro 38: Espectro gCOSY do composto **97**.



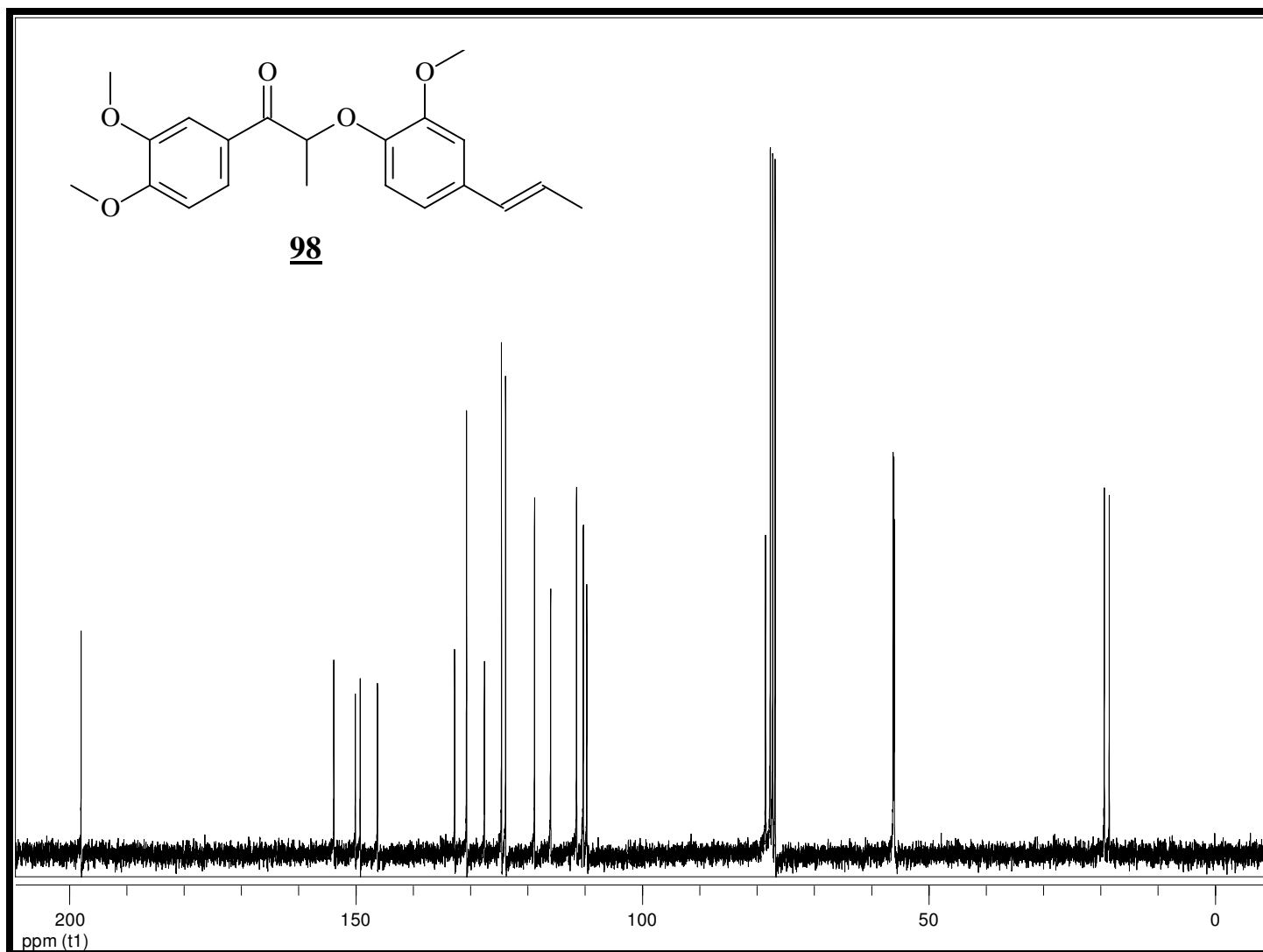
Espectro 39: Espectro de infravermelho do composto **97**.



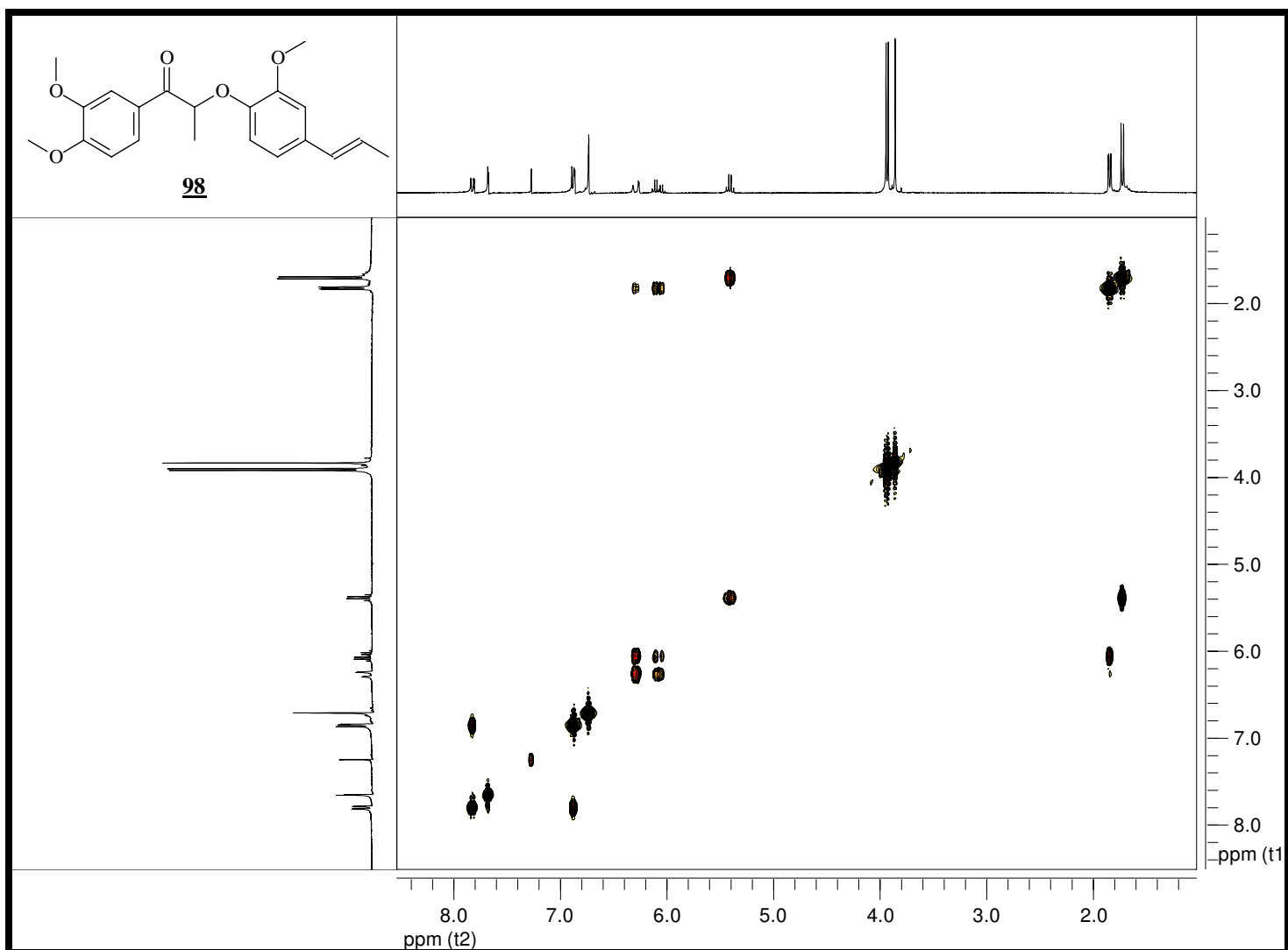
Espectro 40: Espectro de massas (EMAR) do composto **97**.



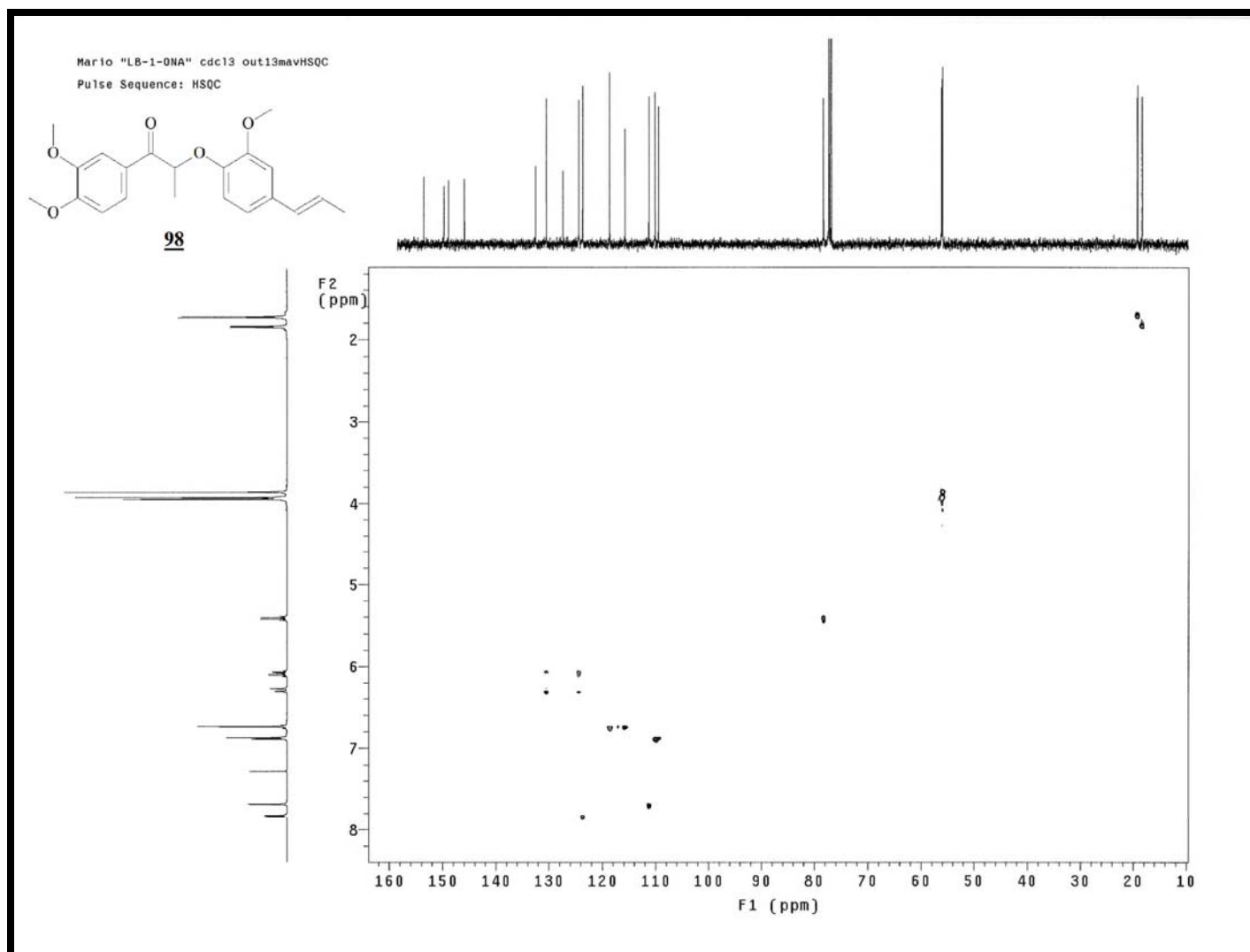
Espectro 41: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **98**.



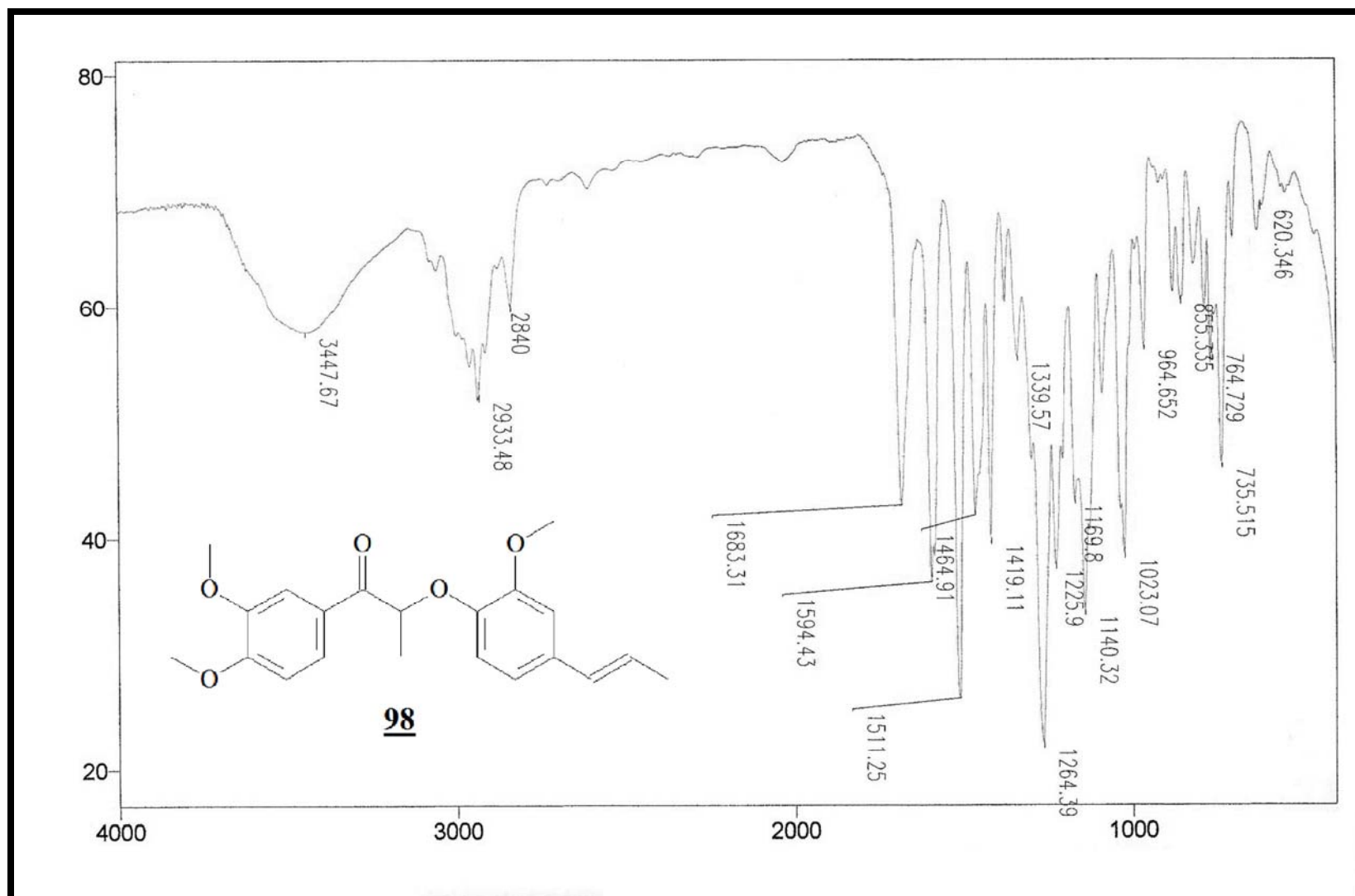
Espectro 42: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **98**.



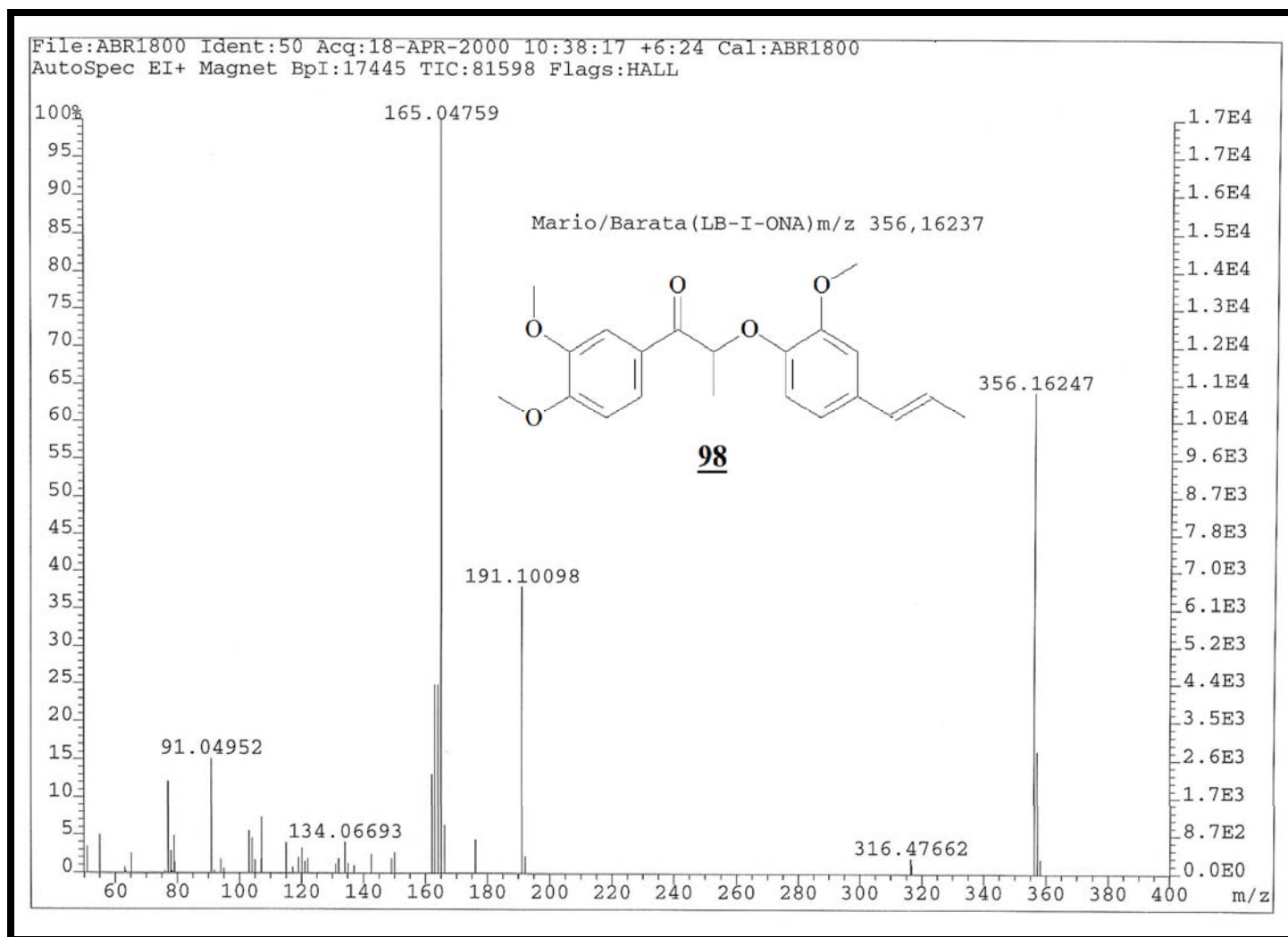
Espectro 43: Espectro gCOSY do composto **98**.



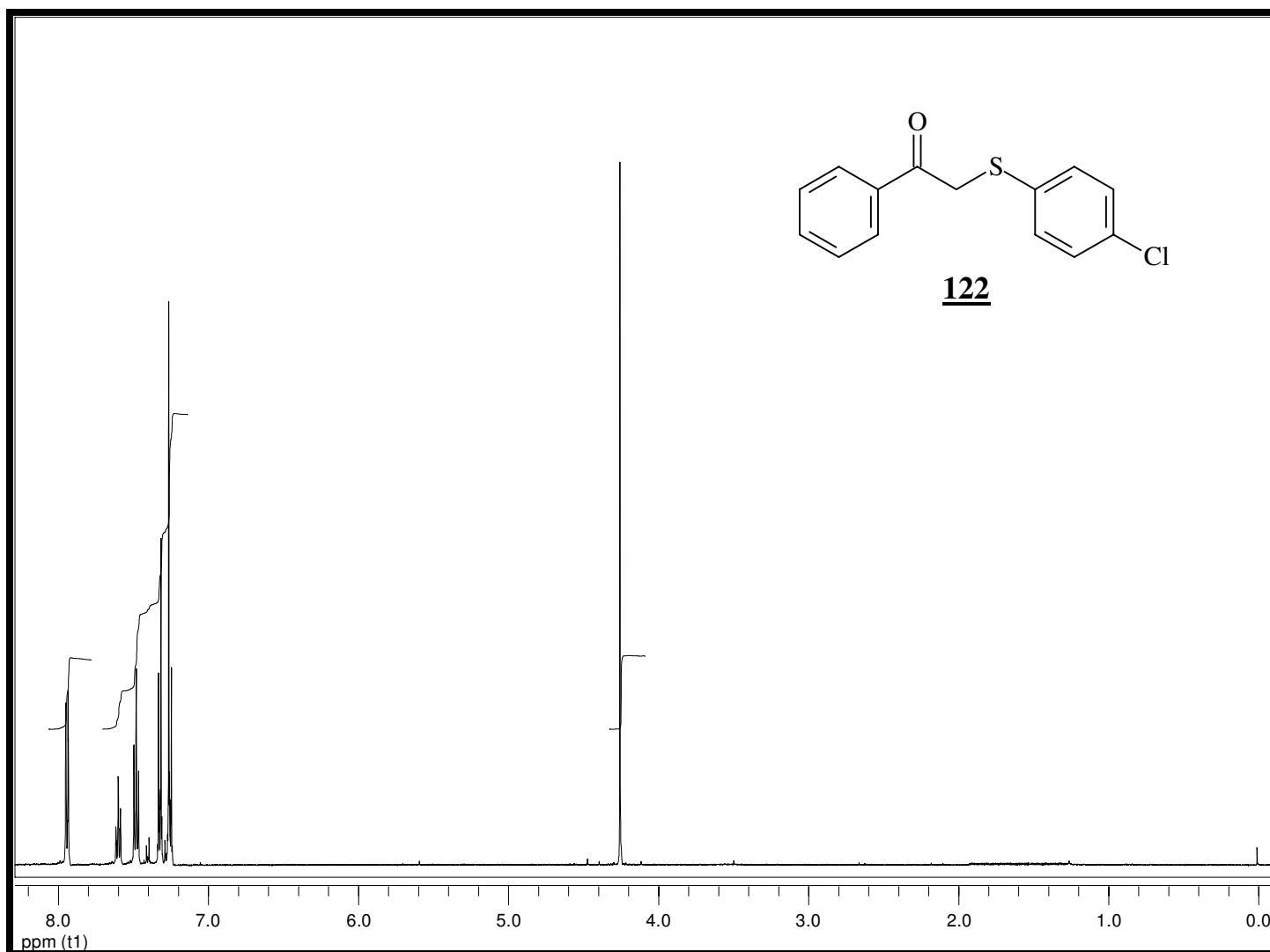
Espectro 44: Espectro HSQC do composto **98**.



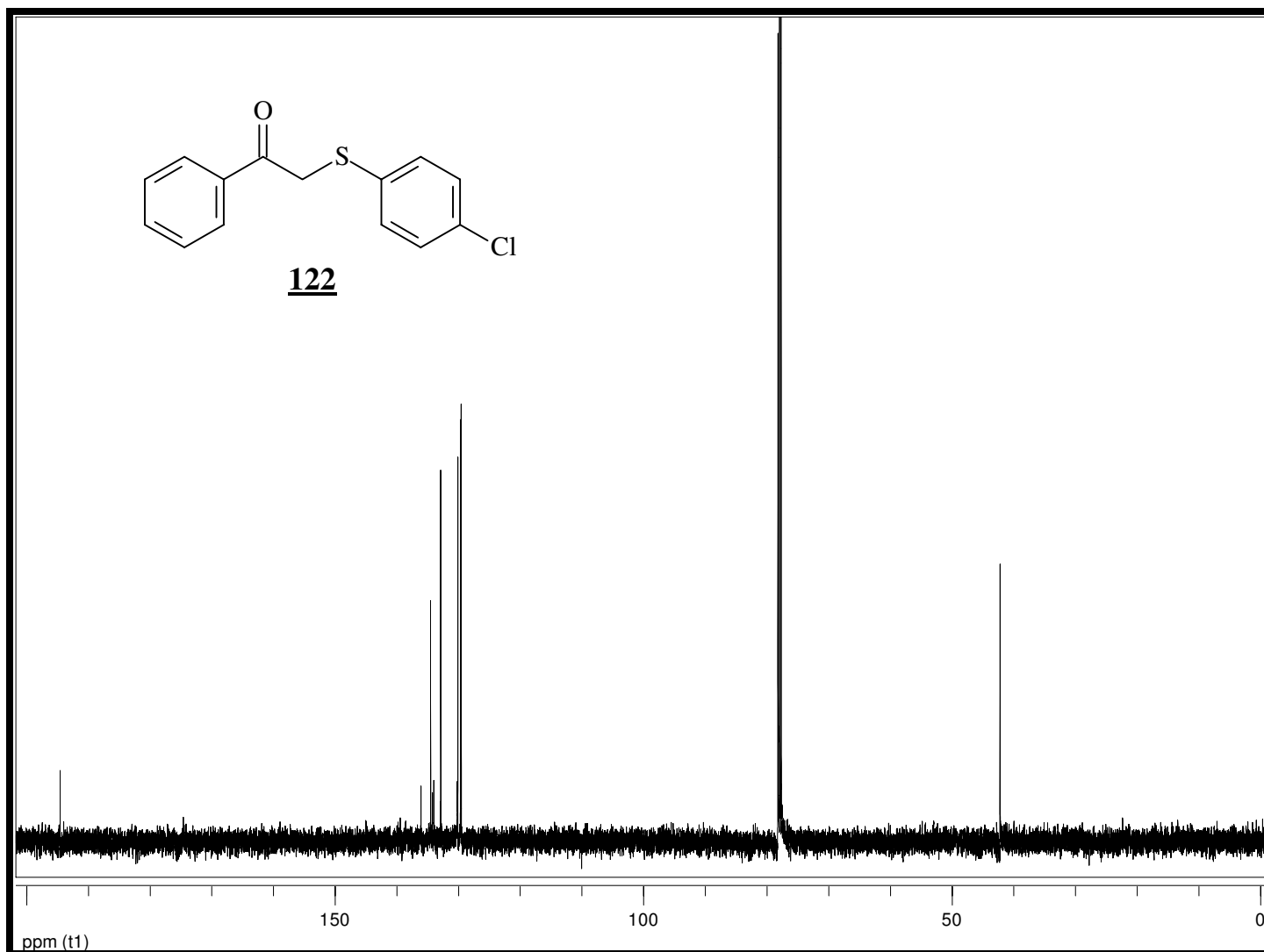
Espectro 45: Espectro de infravermelho do composto **98**.



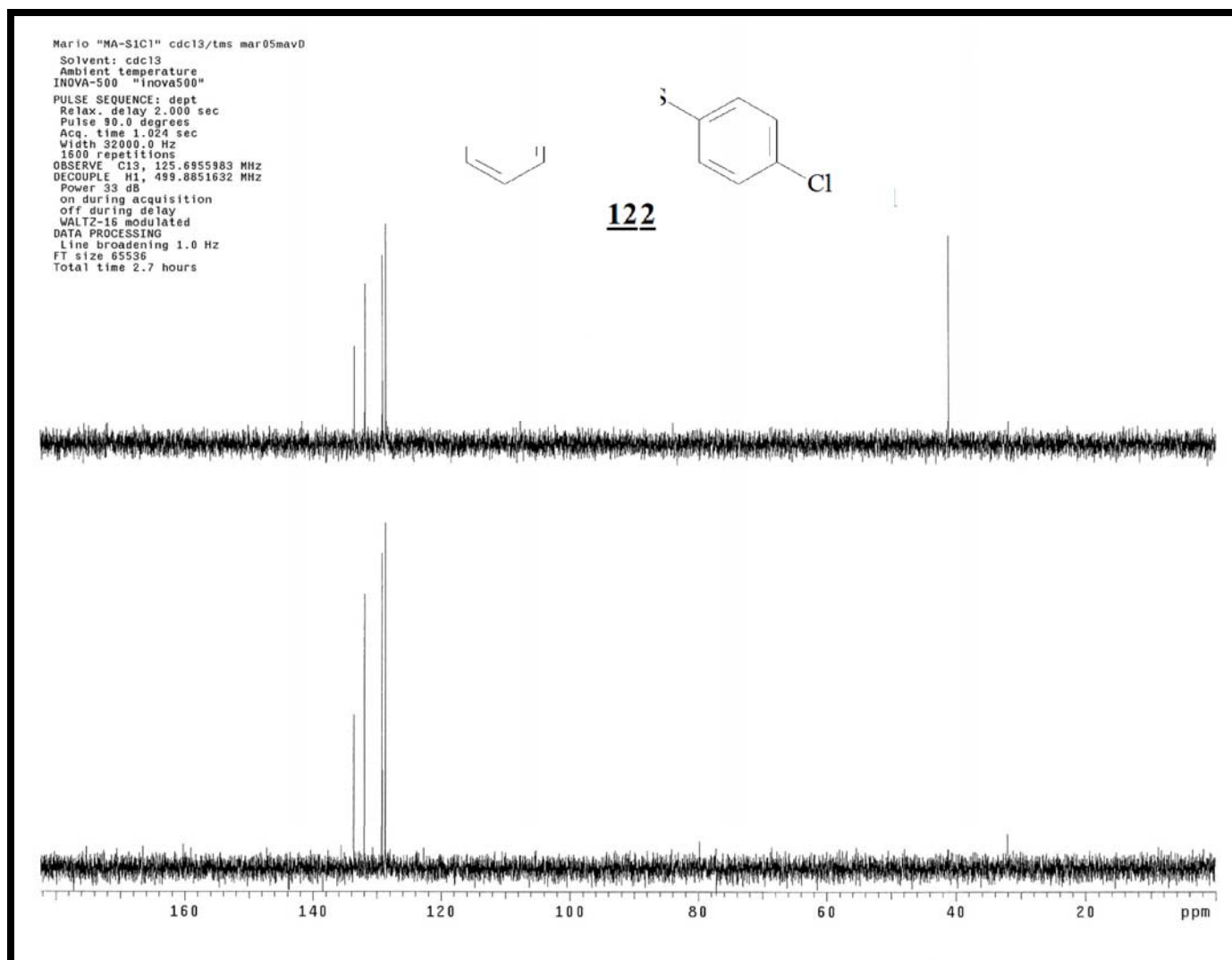
Espectro 46: Espectro de massas (EMAR) do composto 98.



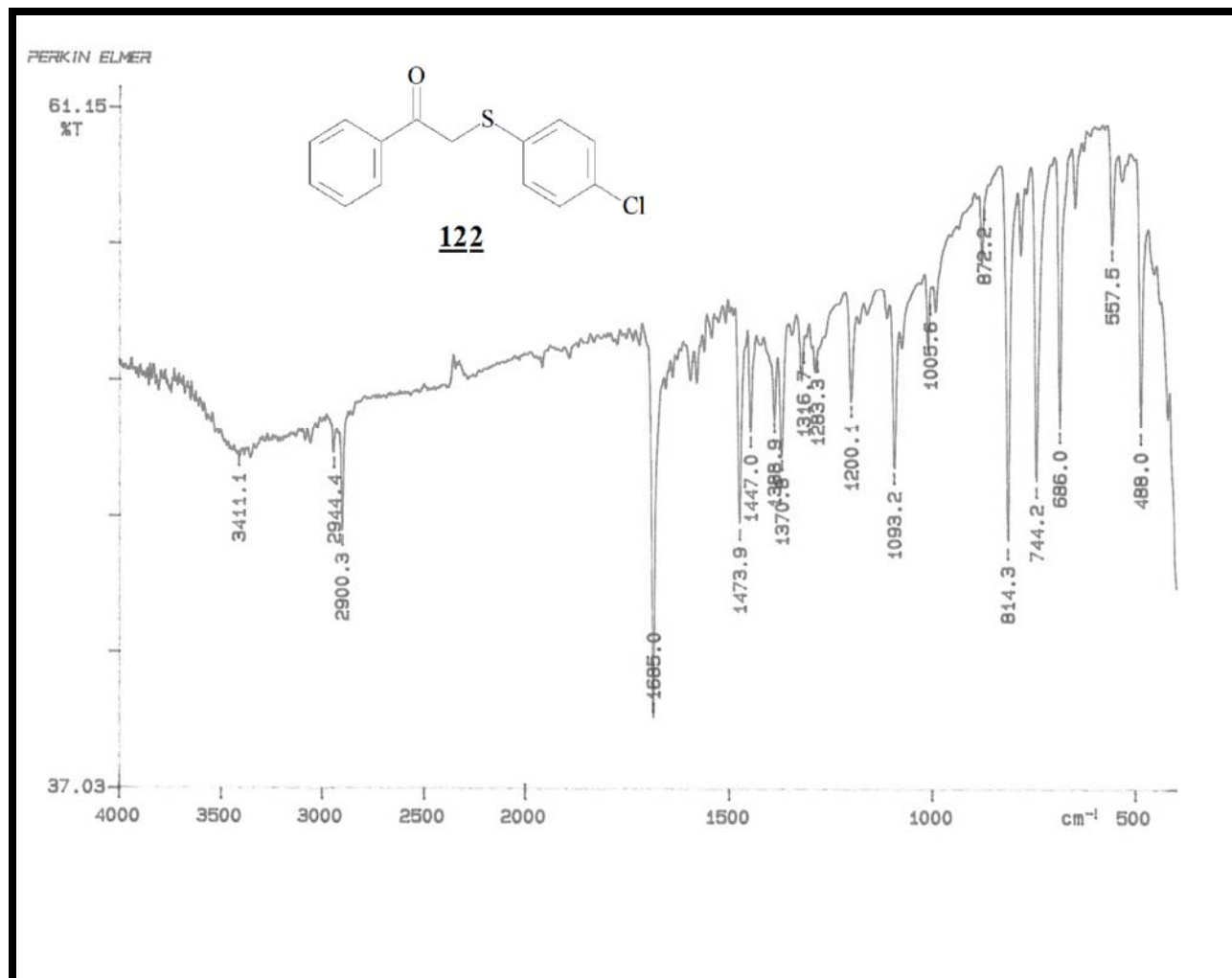
Espectro 47: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **122**.



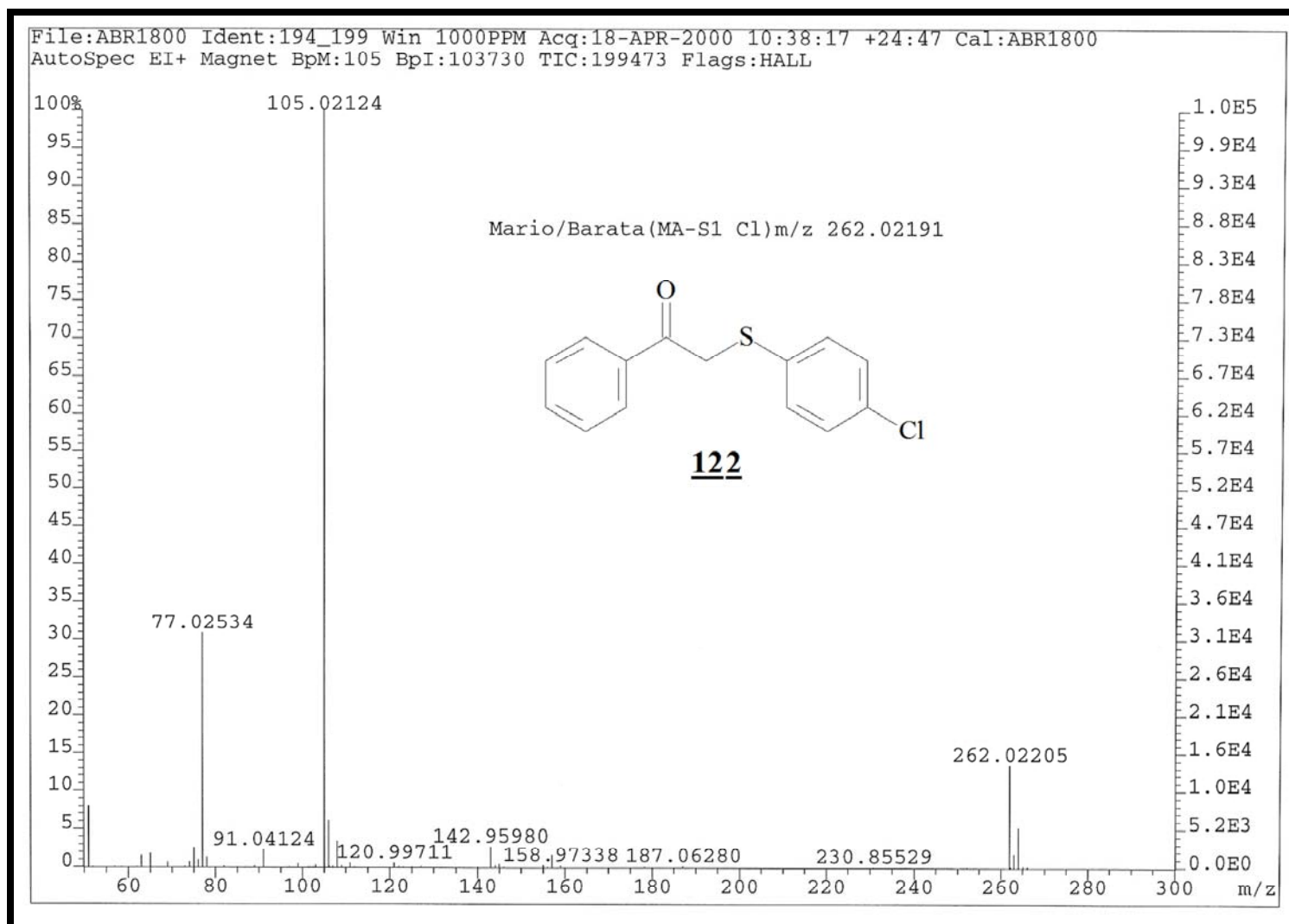
Espectro 48: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **122**.



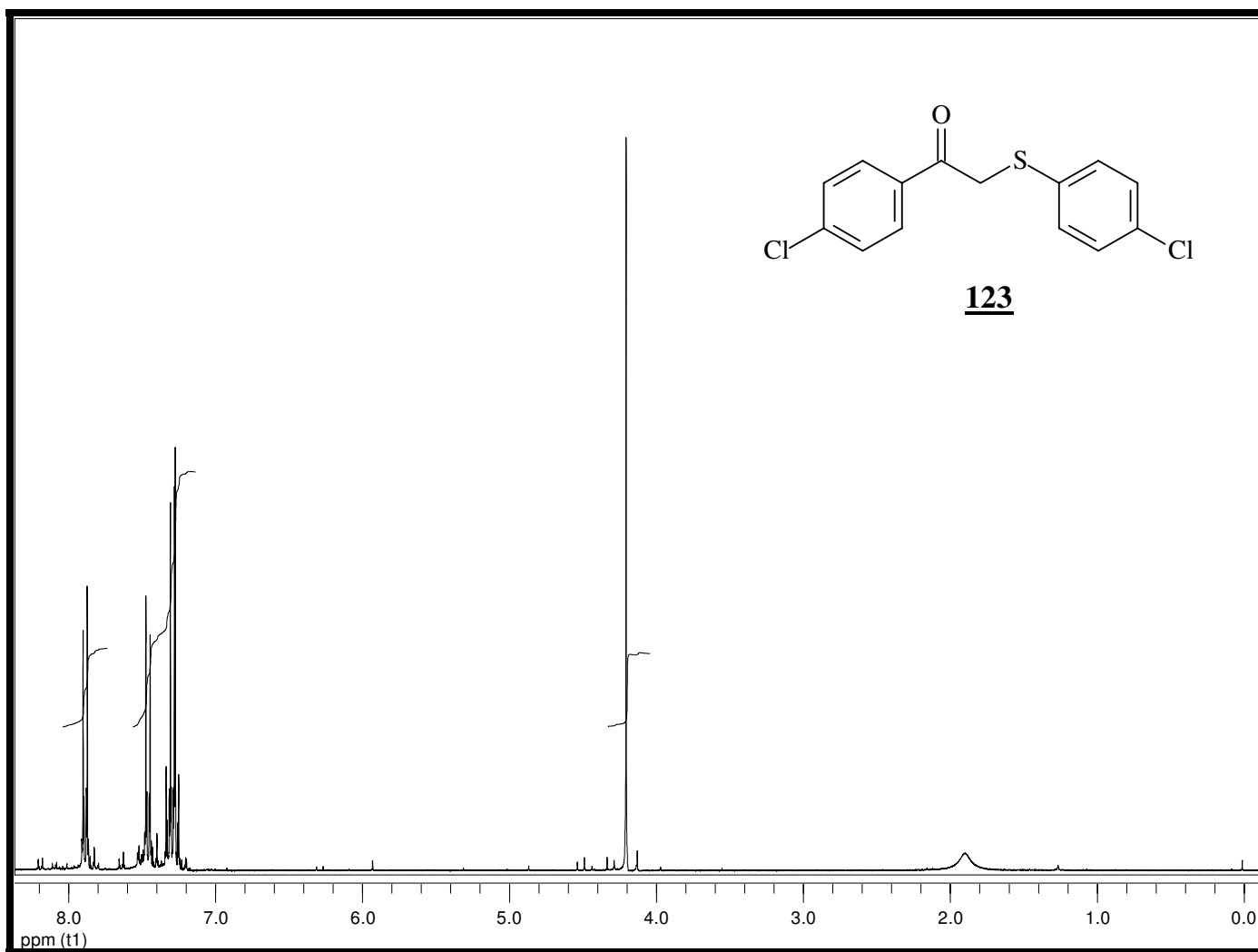
Espectro 49: Espectro DEPT do composto **122**.



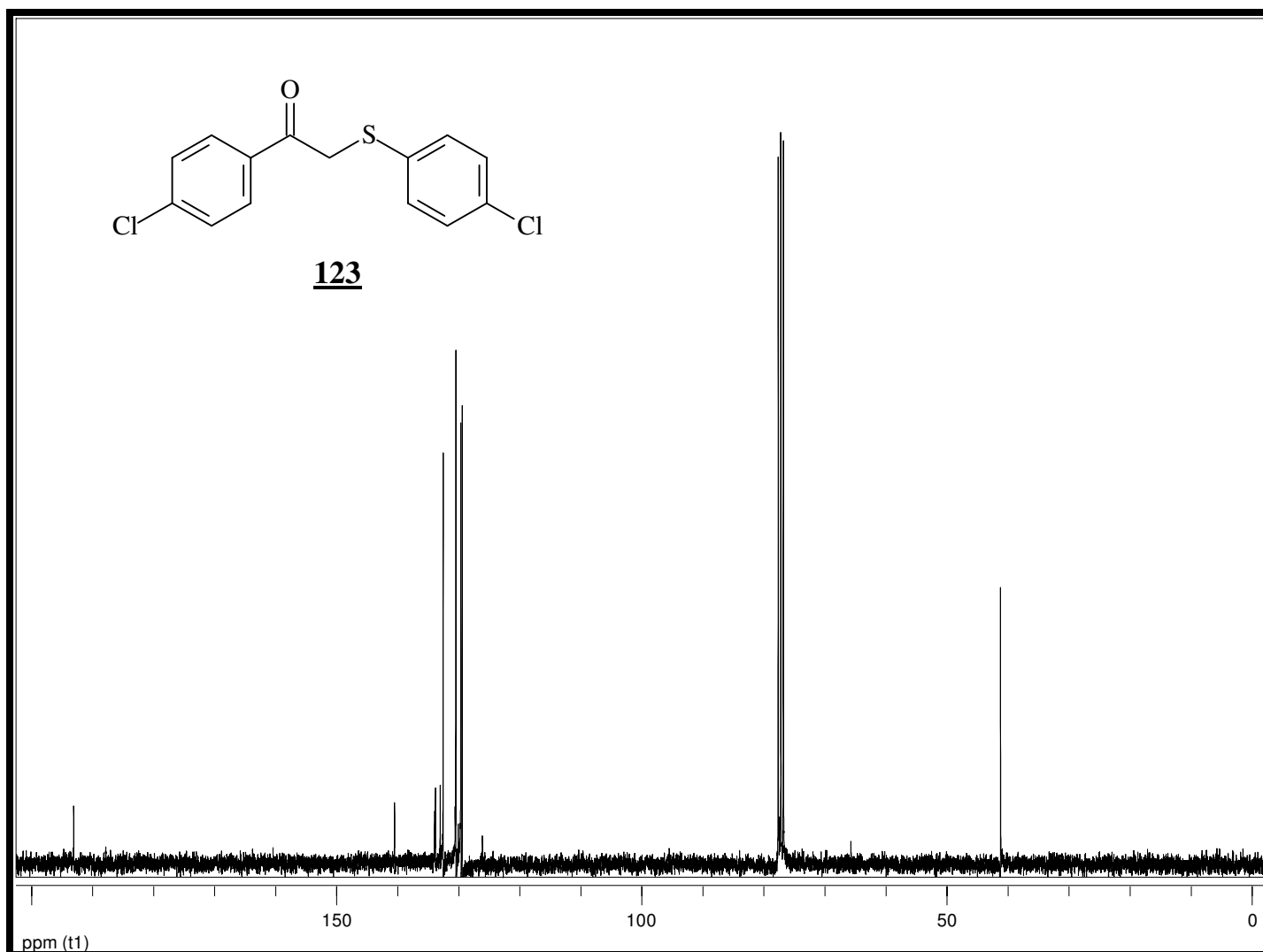
Espectro 50: Espectro de infravermelho do composto **122**.



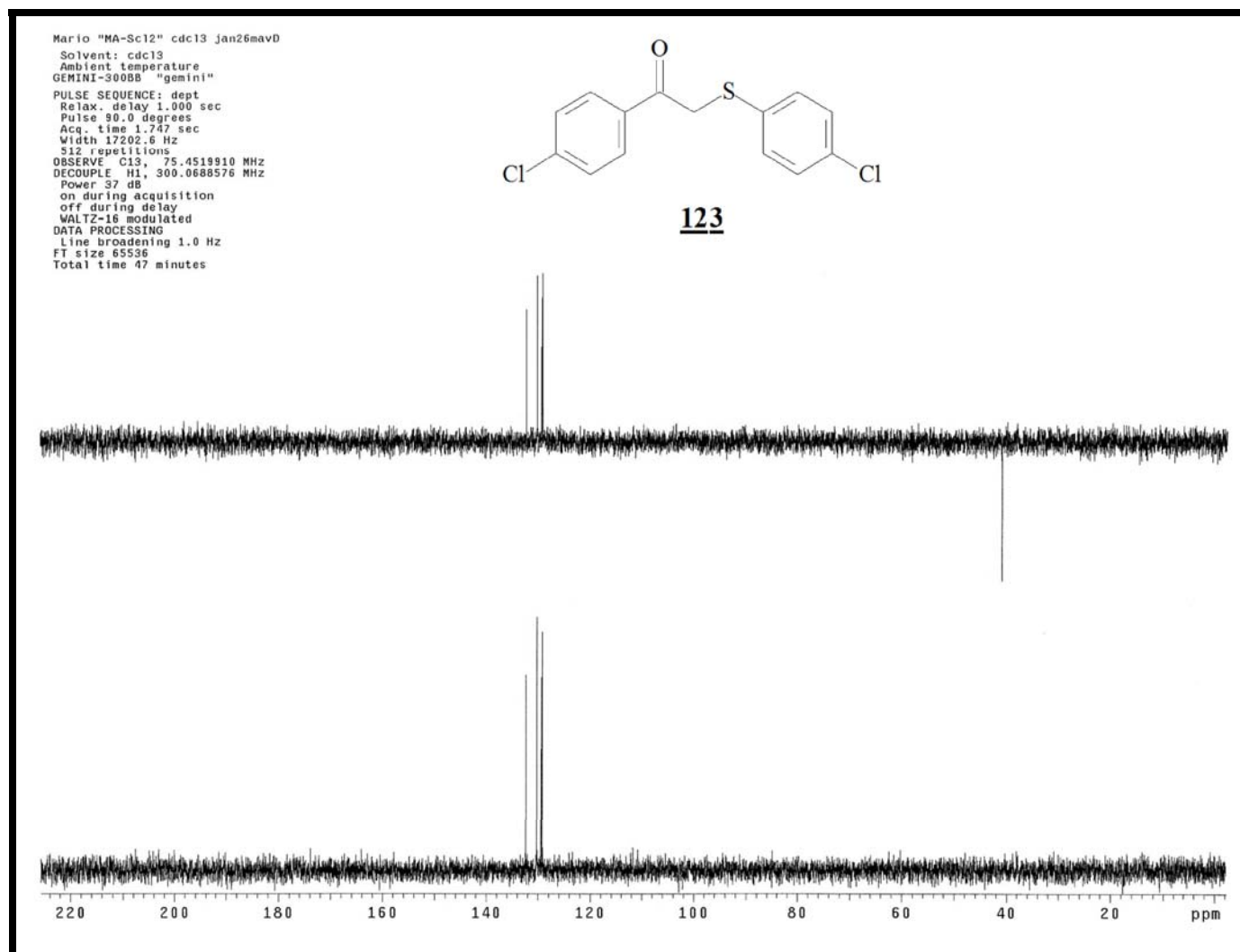
Espectro 51: Espectro de massas (EMAR) do composto **122**.



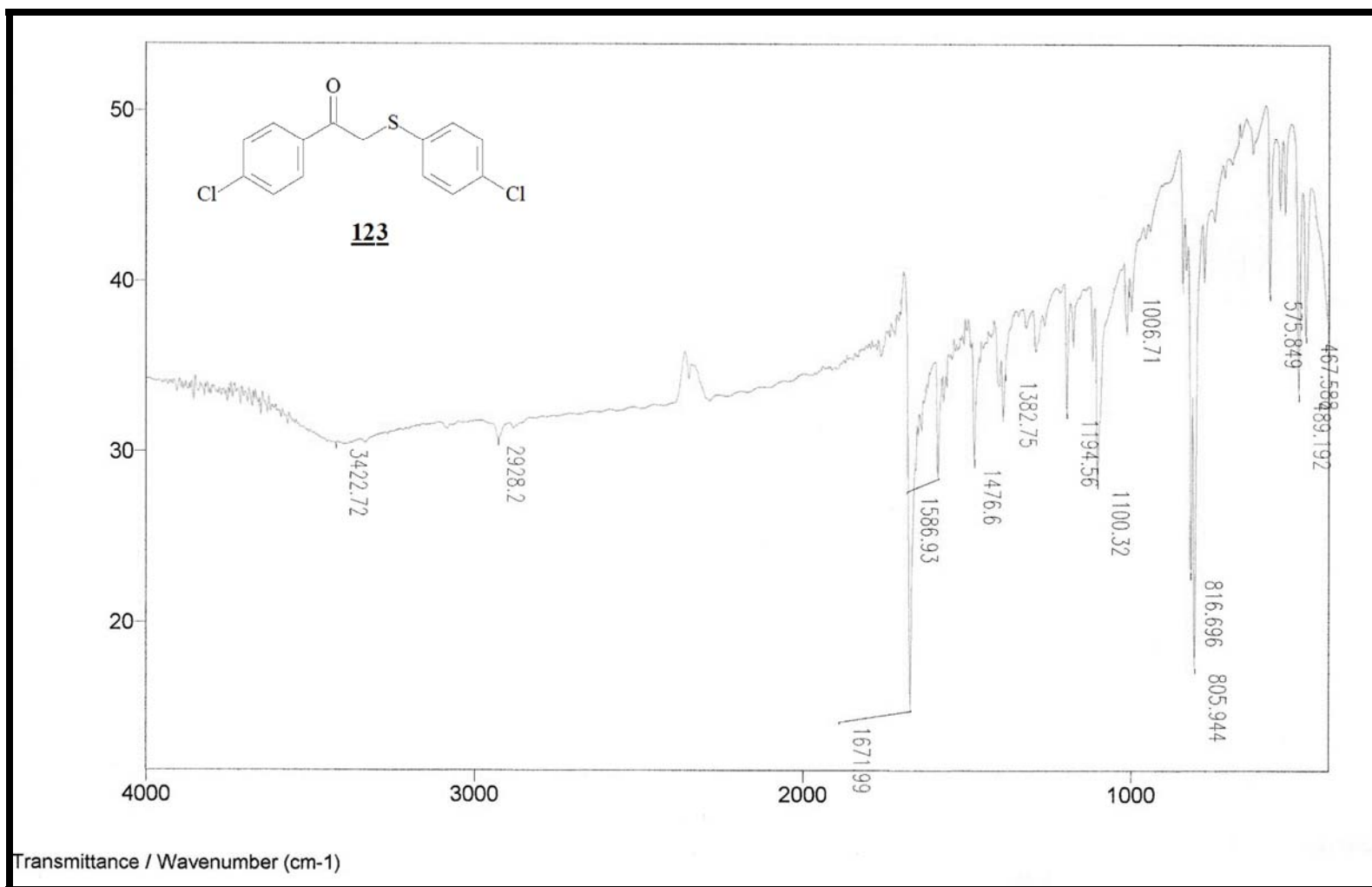
Espectro 52: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **123**.



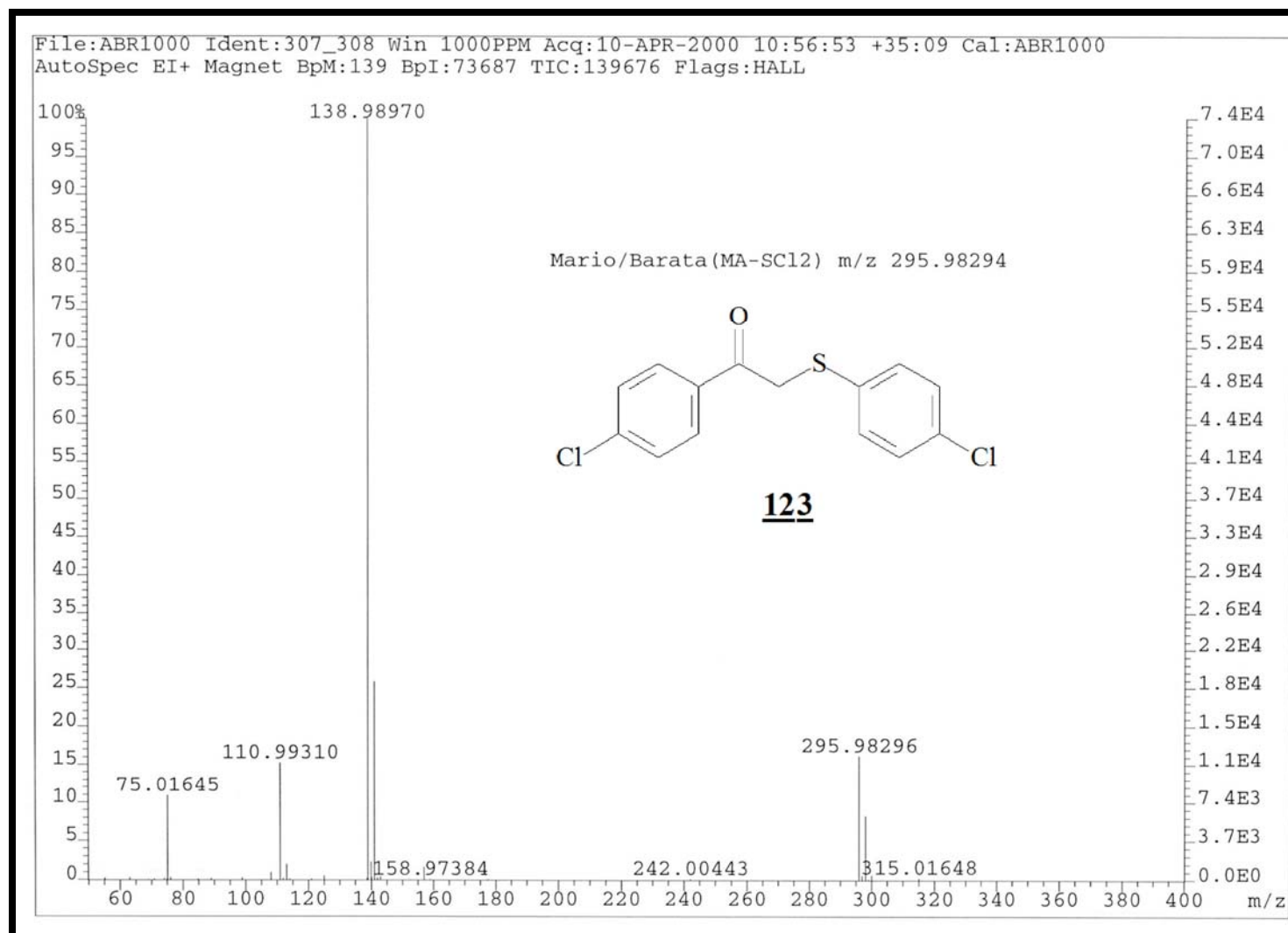
Espectro 53: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **123**.



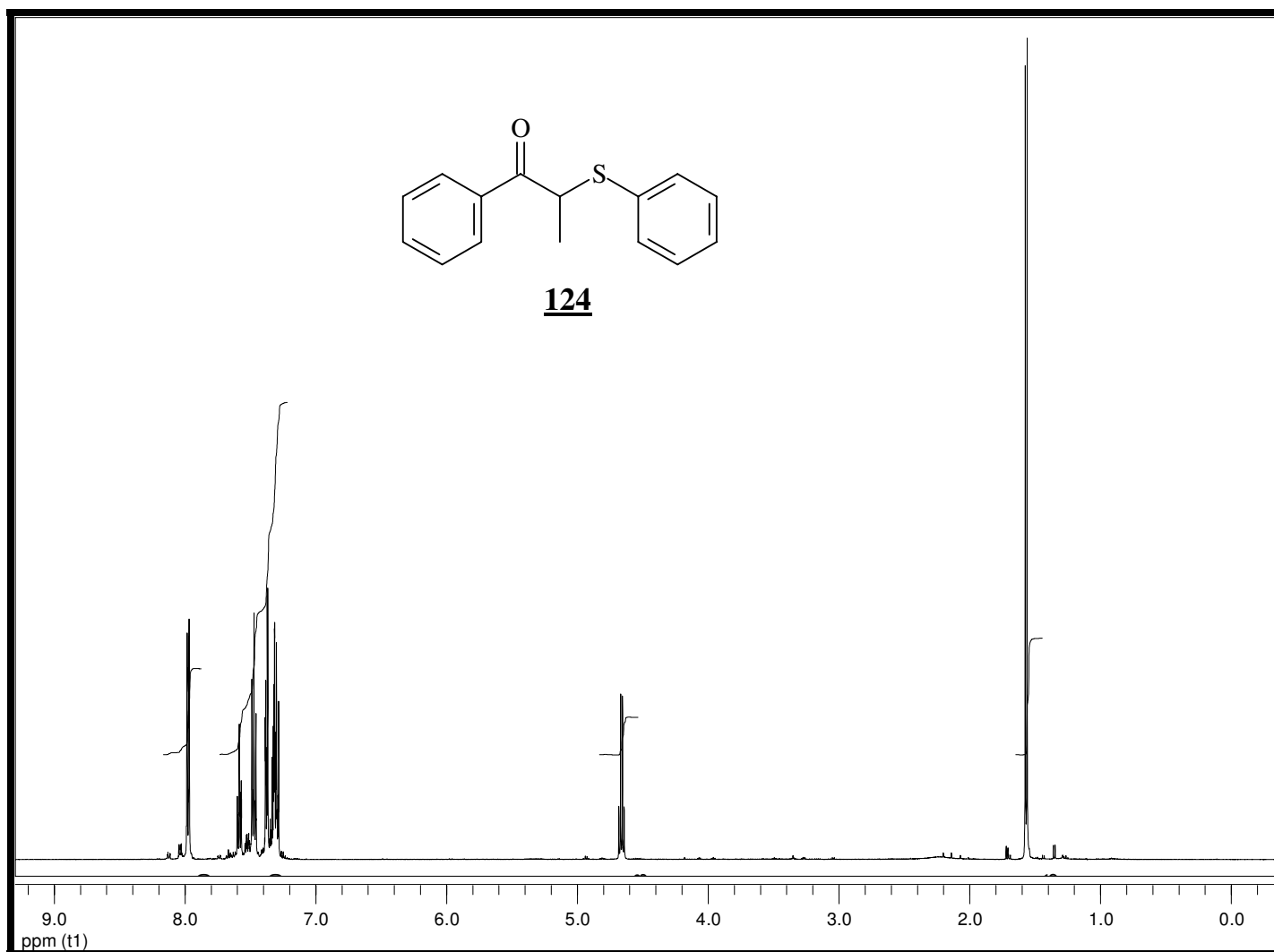
Espectro 54: Espectro DEPT do composto **123**.



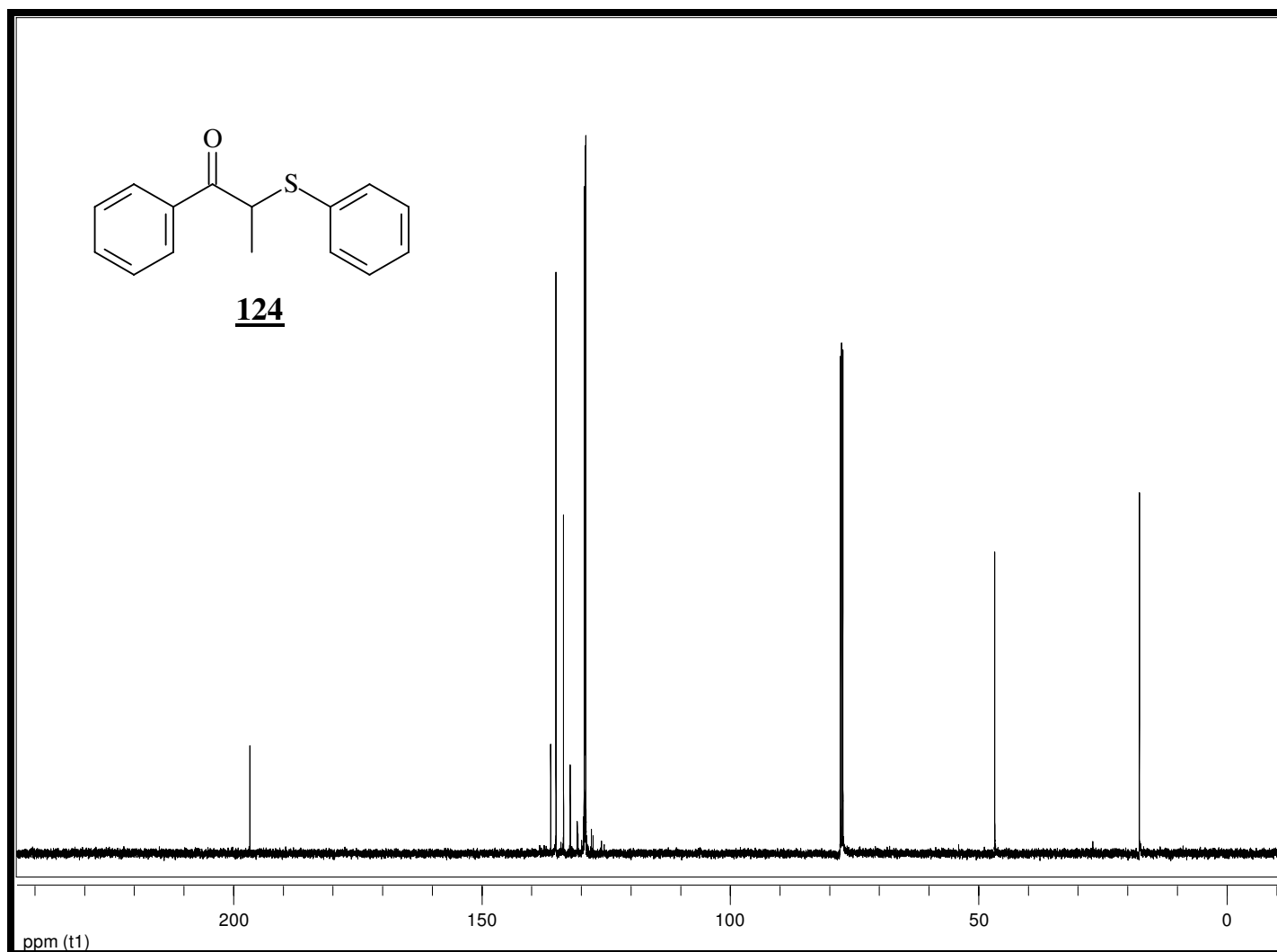
Espectro 55: Espectro de infravermelho do composto **123**.



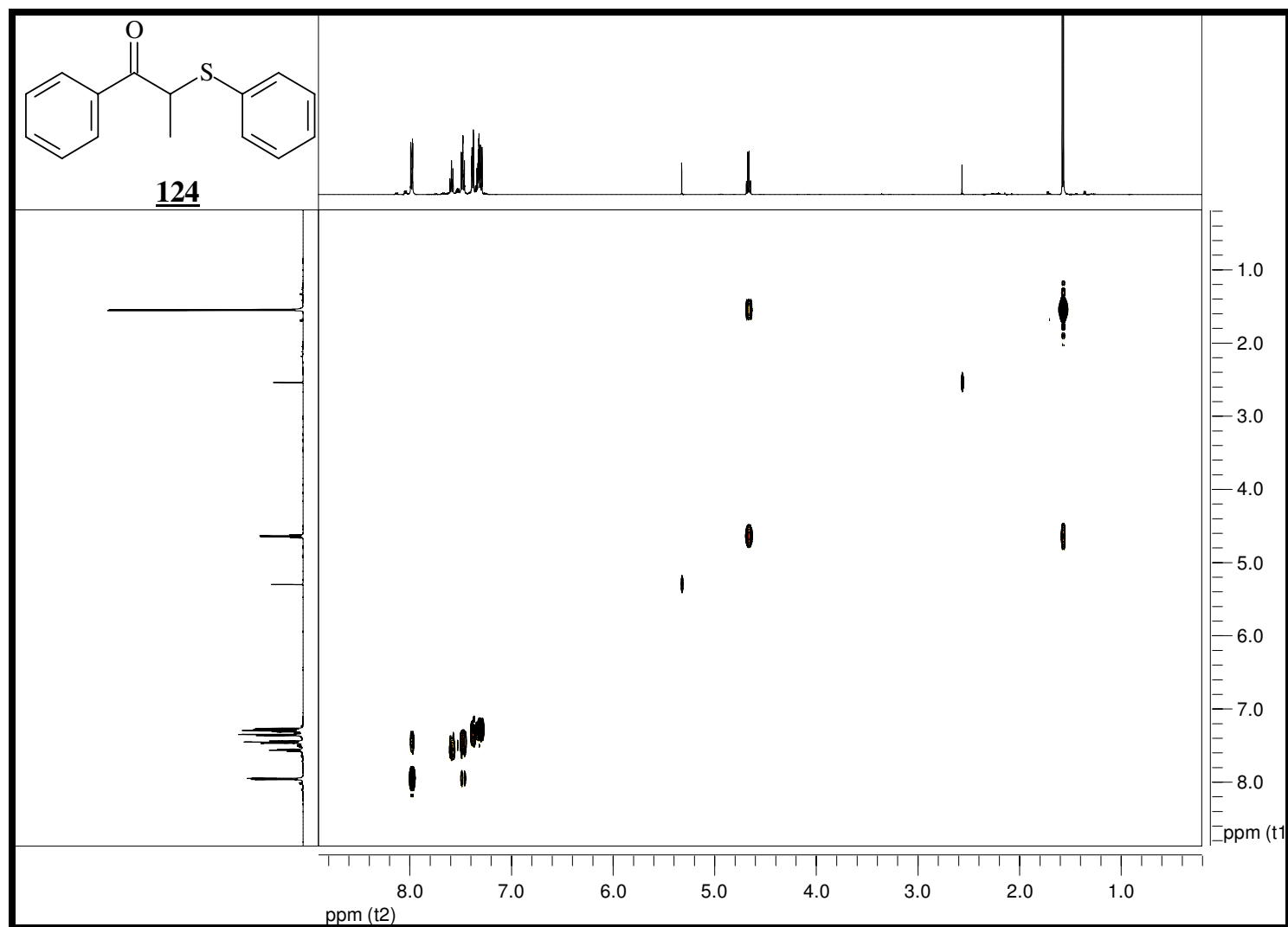
Espectro 56: Espectro de massas (EMAR) do composto **123**.



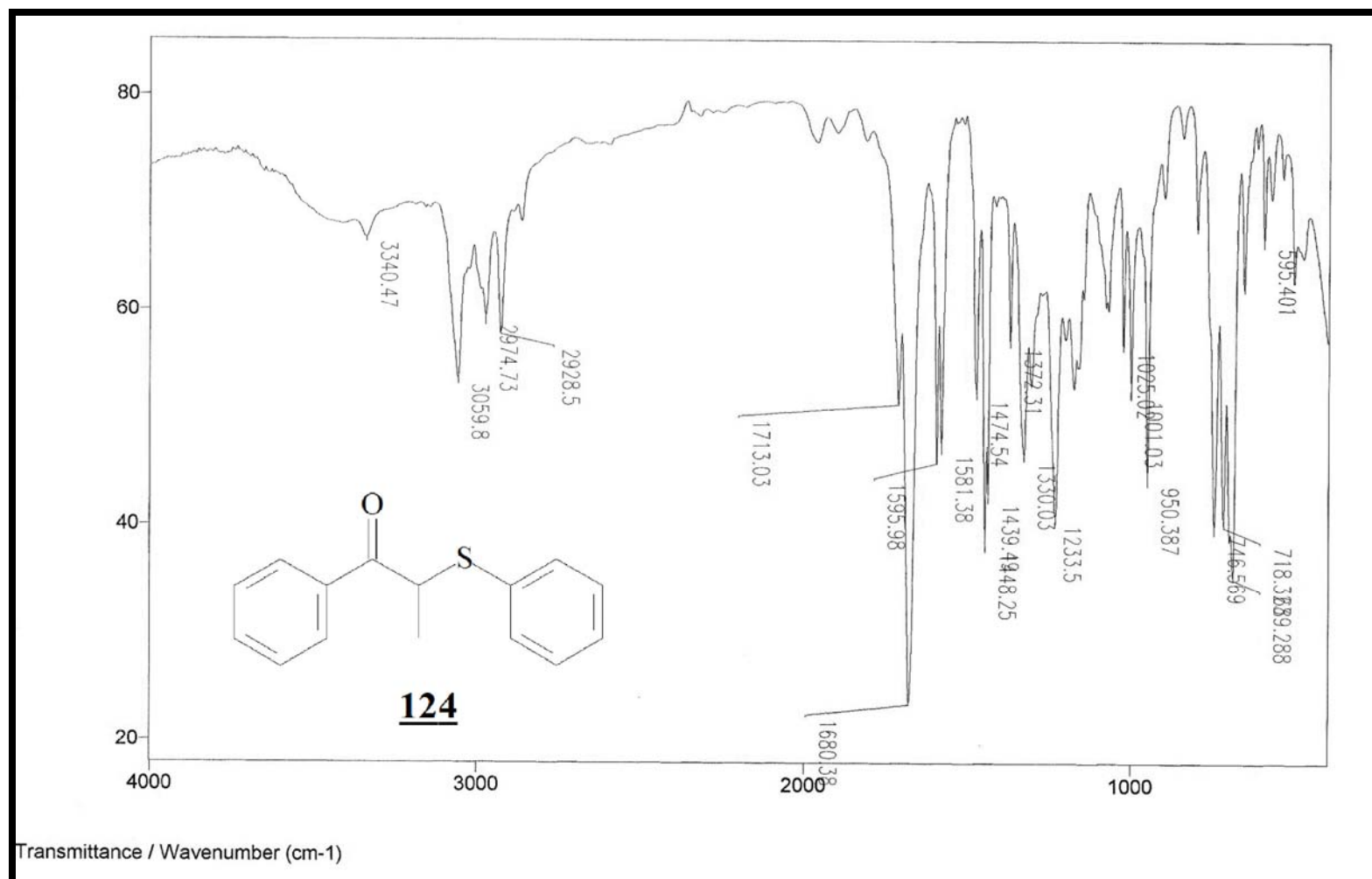
Espectro 57: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **124**.



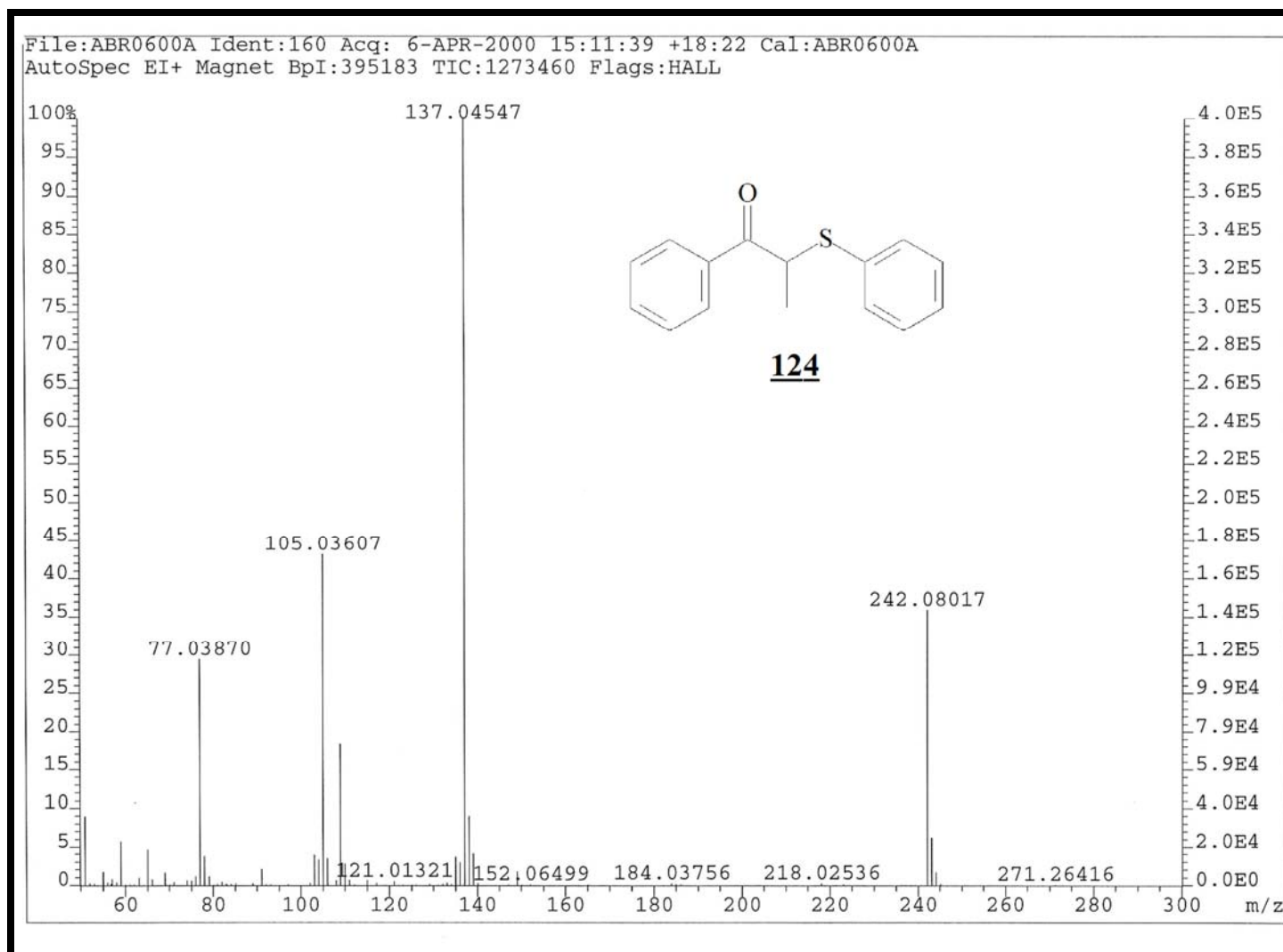
Espectro 58: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **124**.



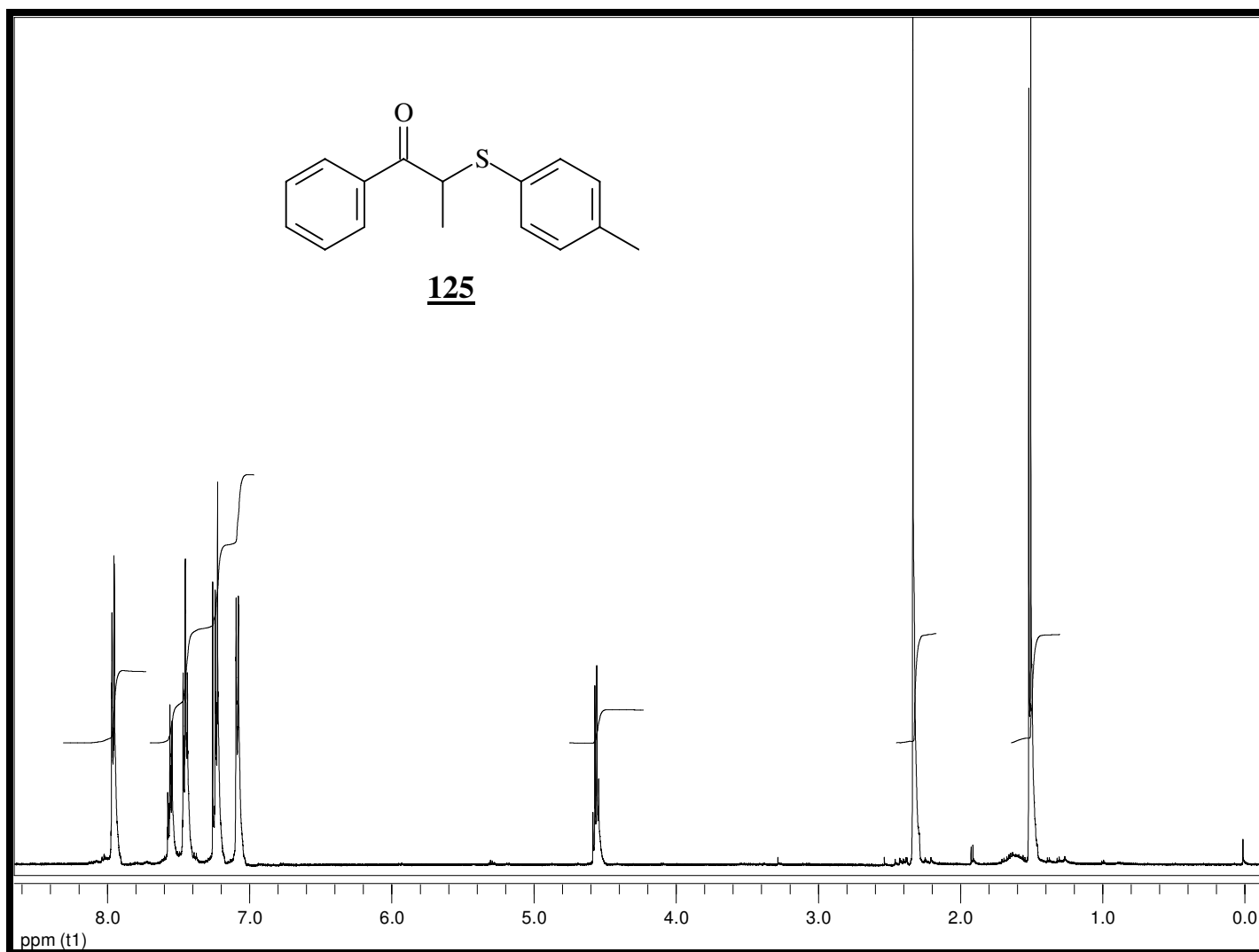
Espectro 59: Espectro gCOSY do composto **124**.



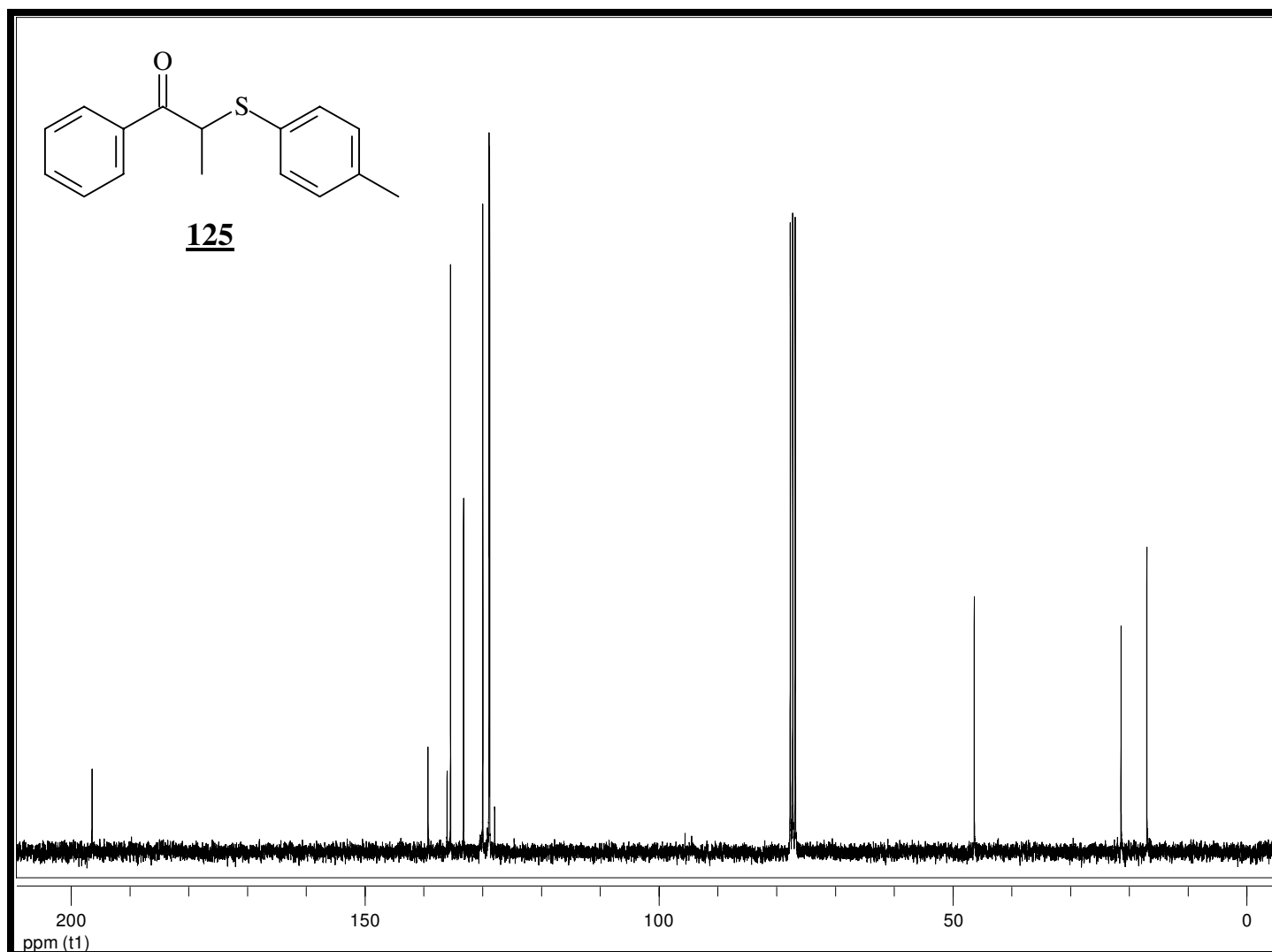
Espectro 60: Espectro de infravermelho do composto **124**.



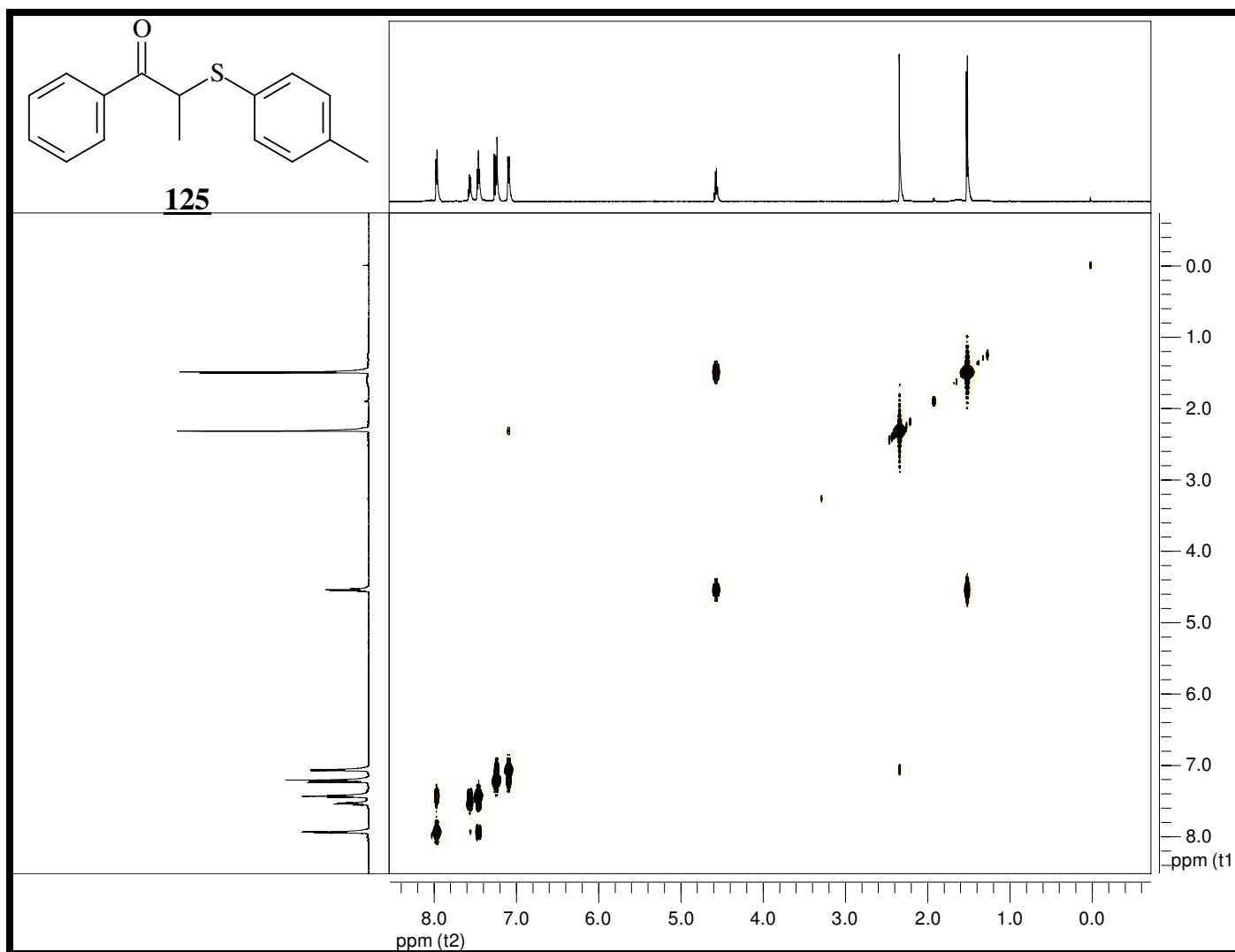
Espectro 61: Espectro de massas (EMAR) do composto **124**.



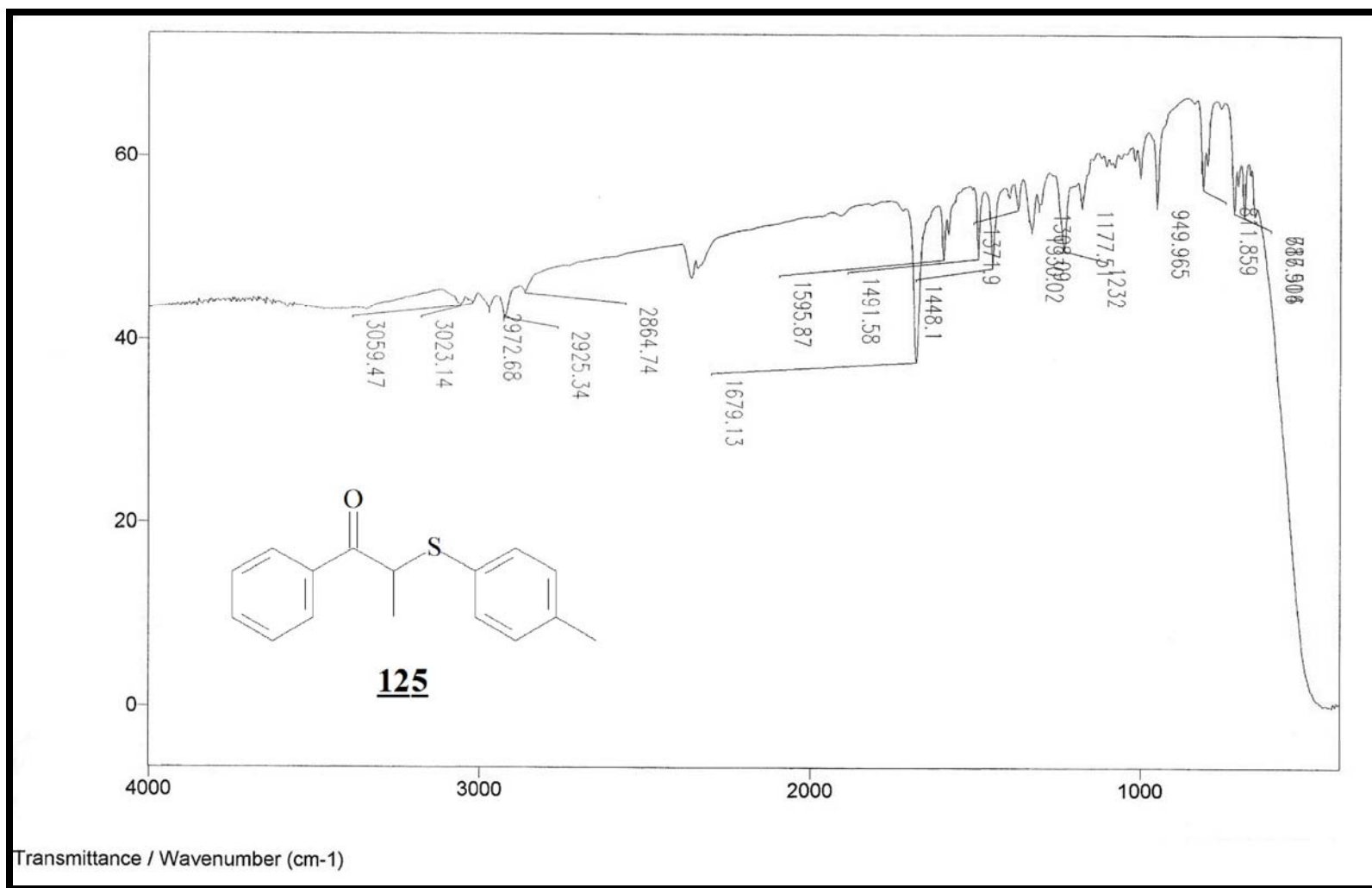
Espectro 62: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **125**.



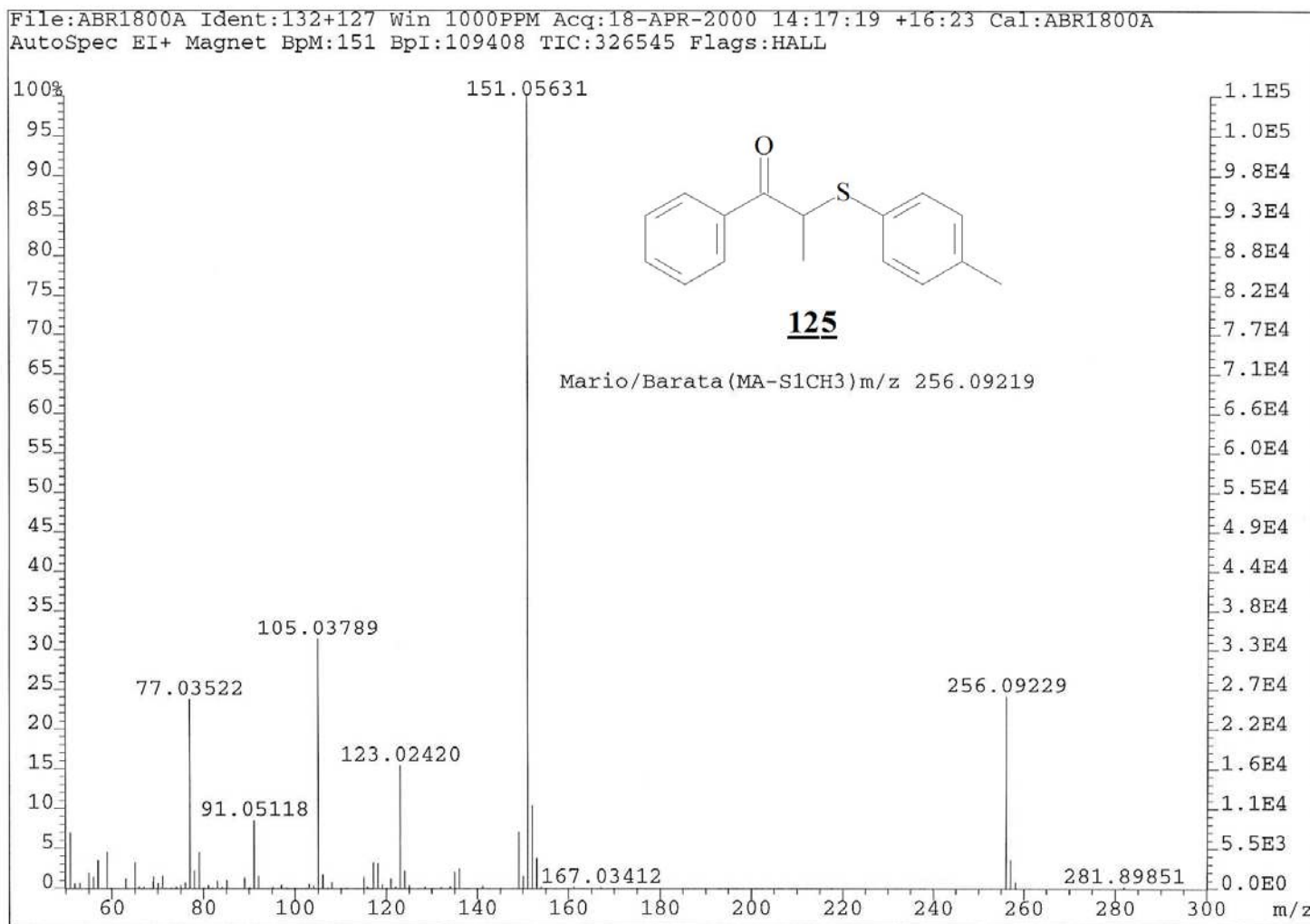
Espectro 63: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **125**.



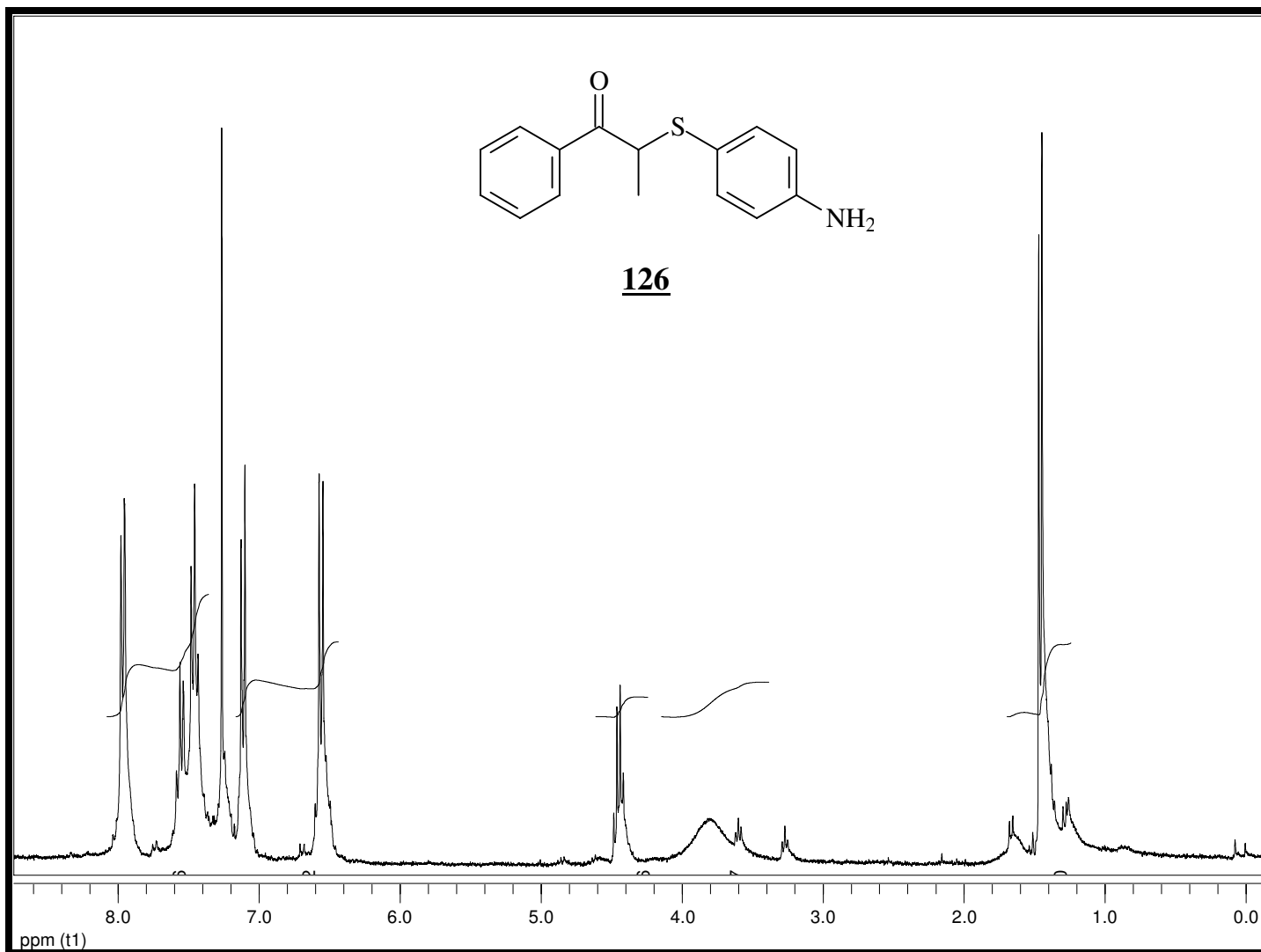
Espectro 64: Espectro gCOSY do composto **125**.



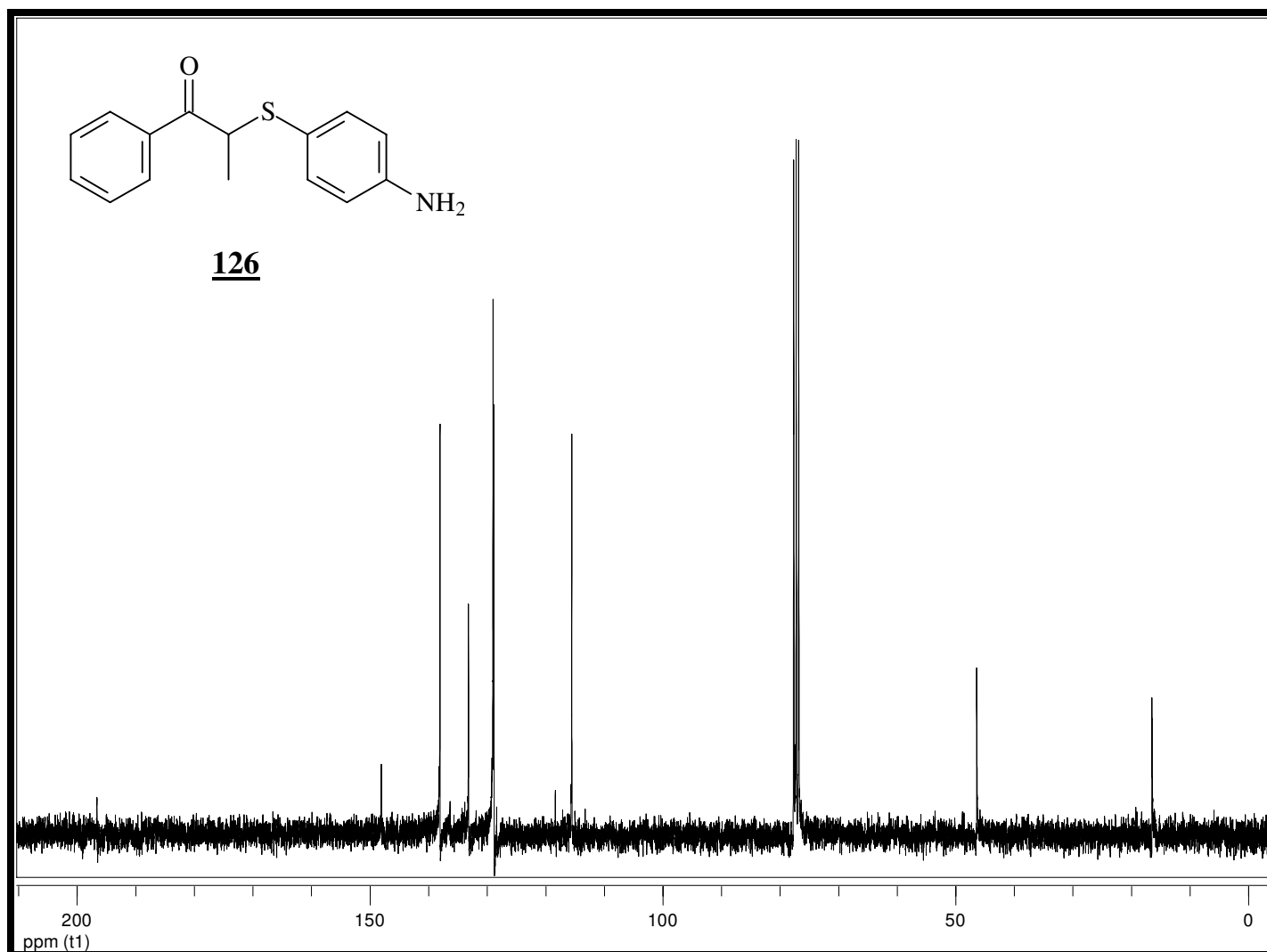
Espectro 65: Espectro de infravermelho do composto **125**.



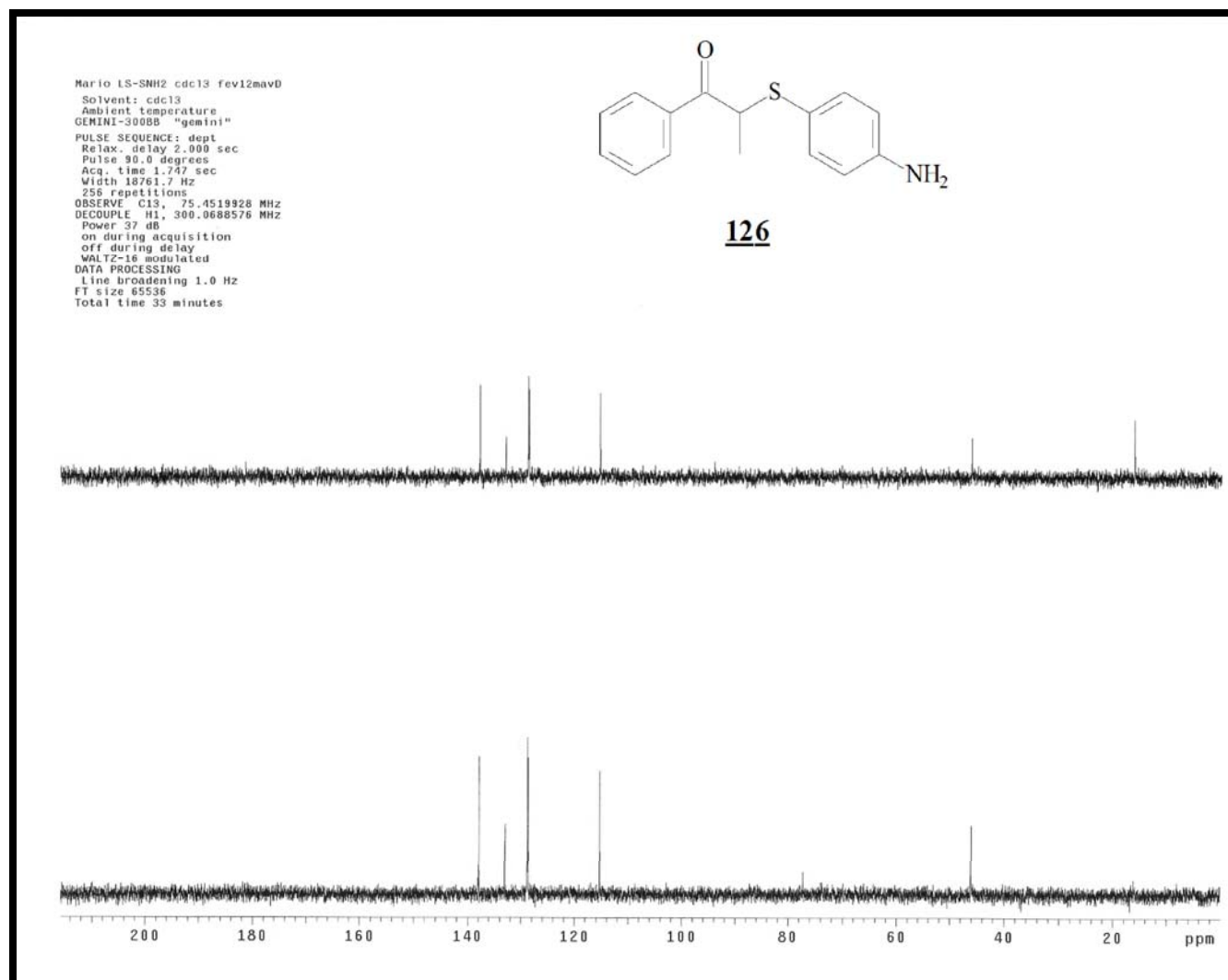
Espectro 66: Espectro de massas (EMAR) do composto **125**.



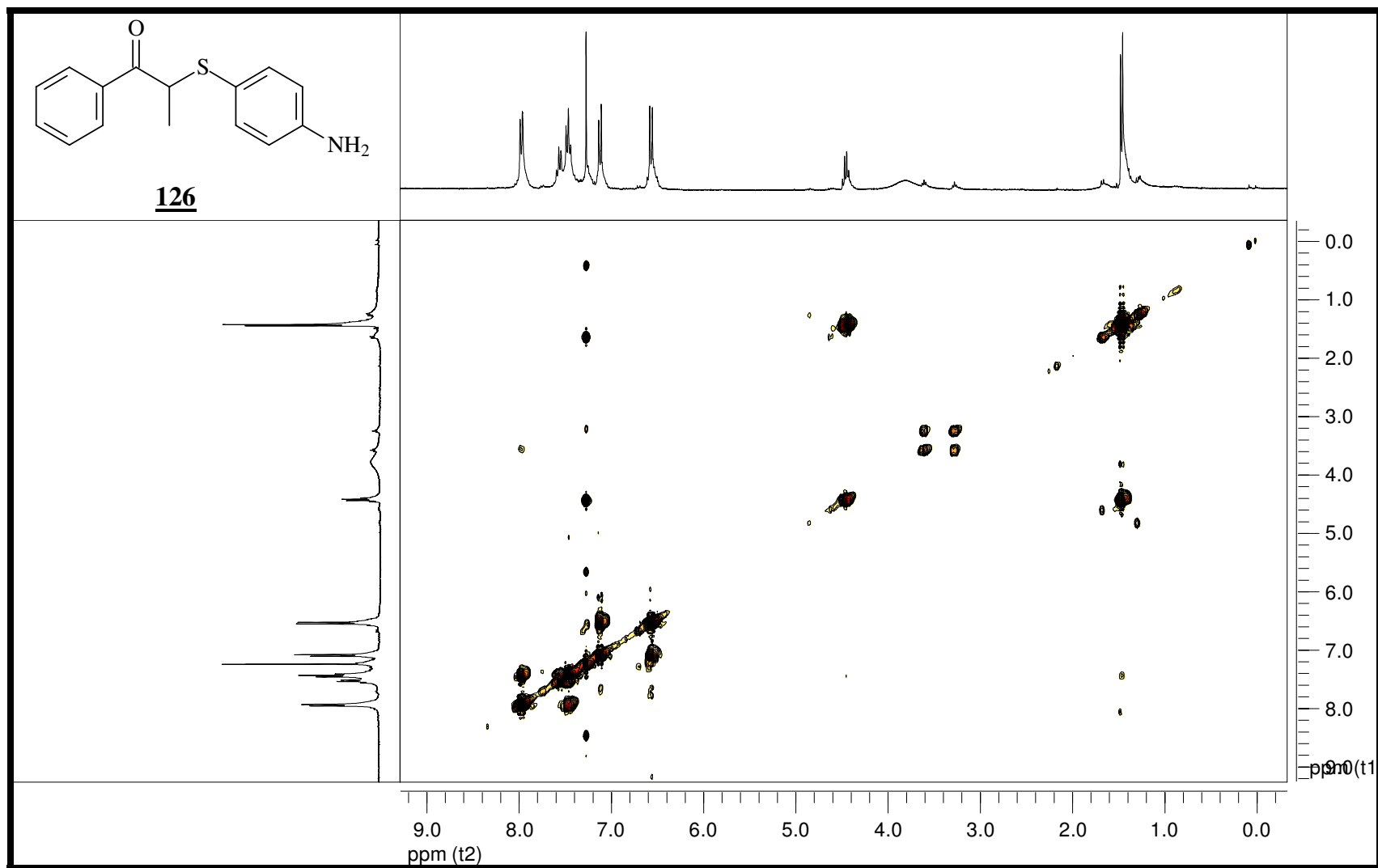
Espectro 67: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **126**.



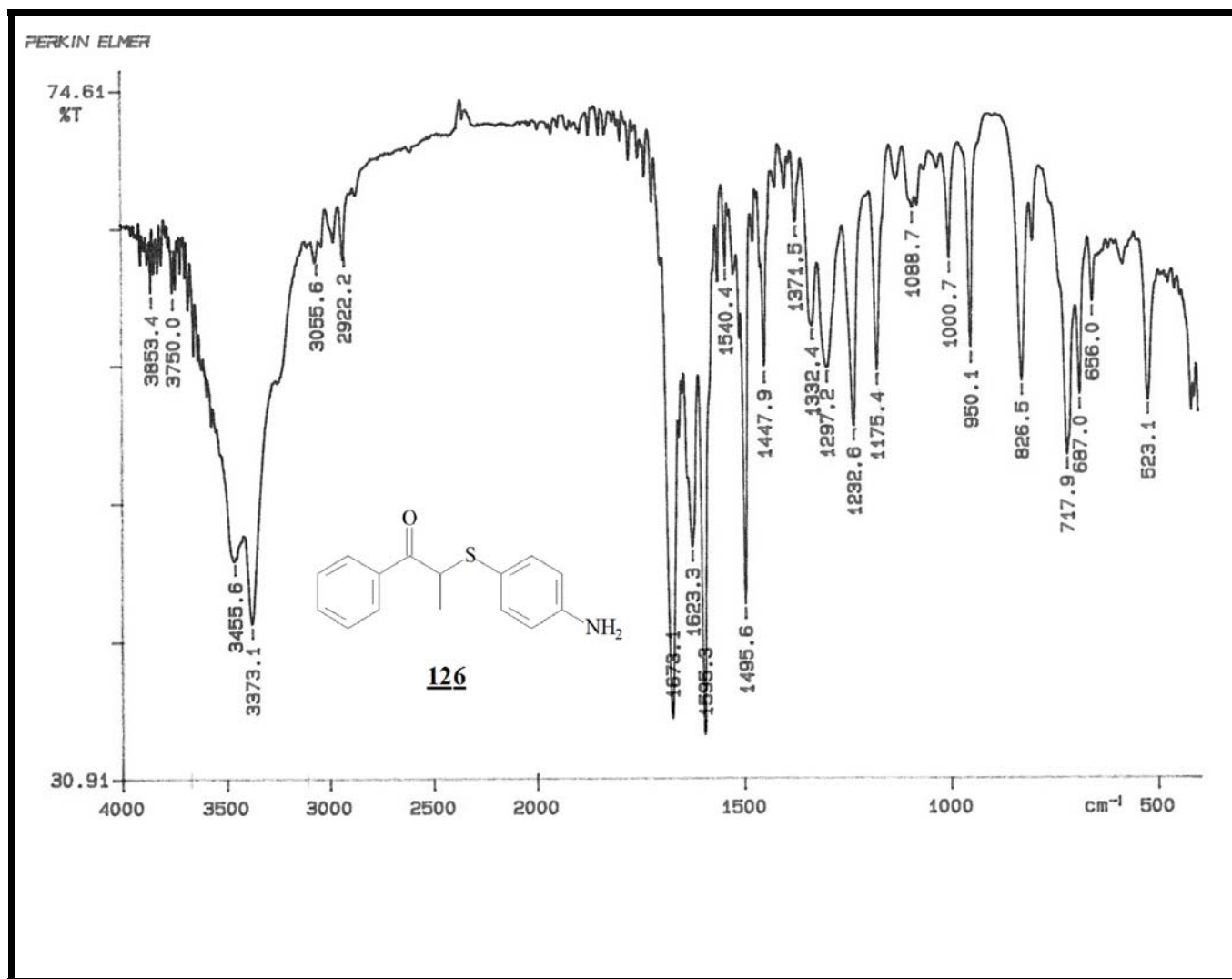
Espectro 68: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **126**.



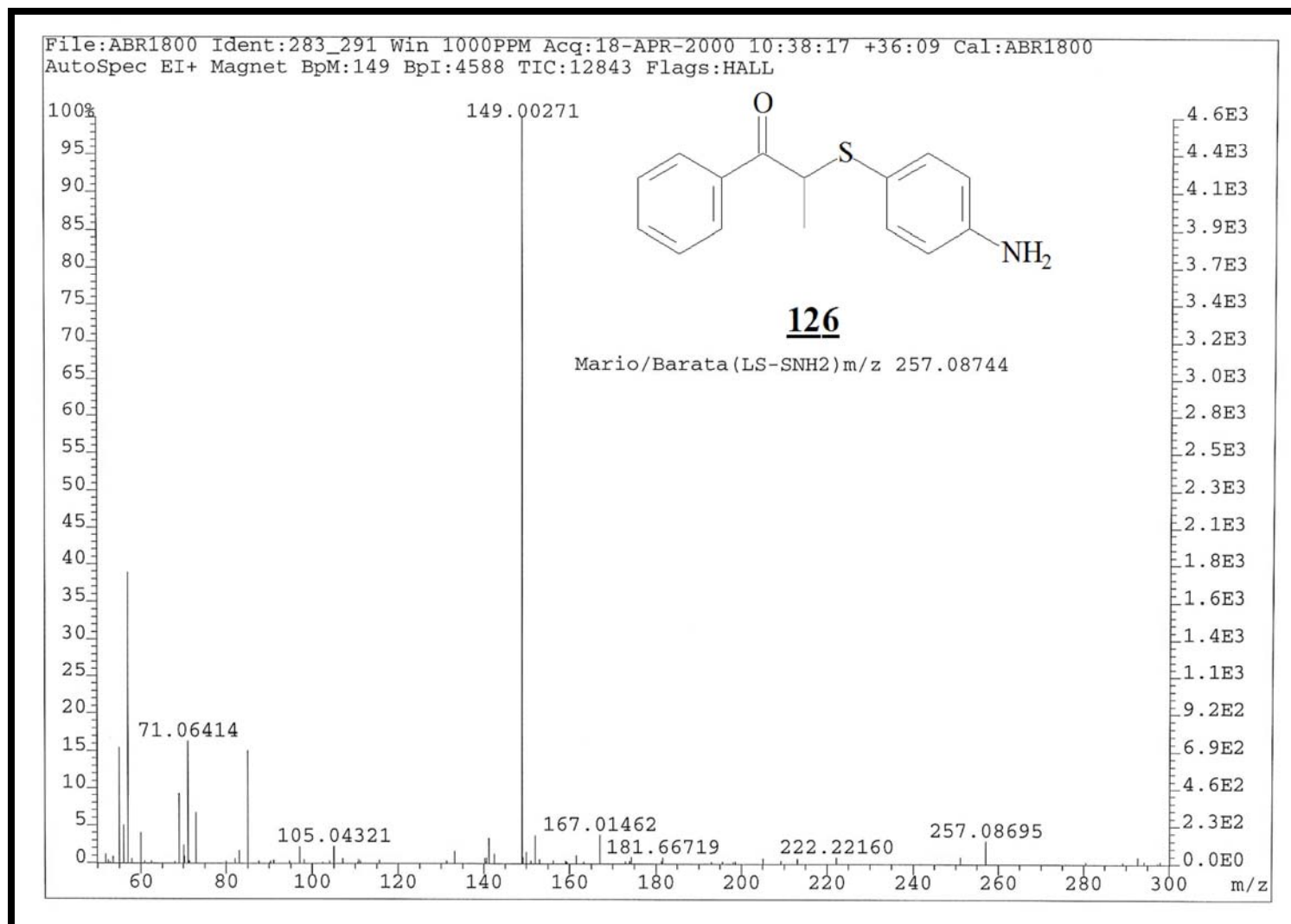
Espectro 69: Espectro DEPT do composto **126**.



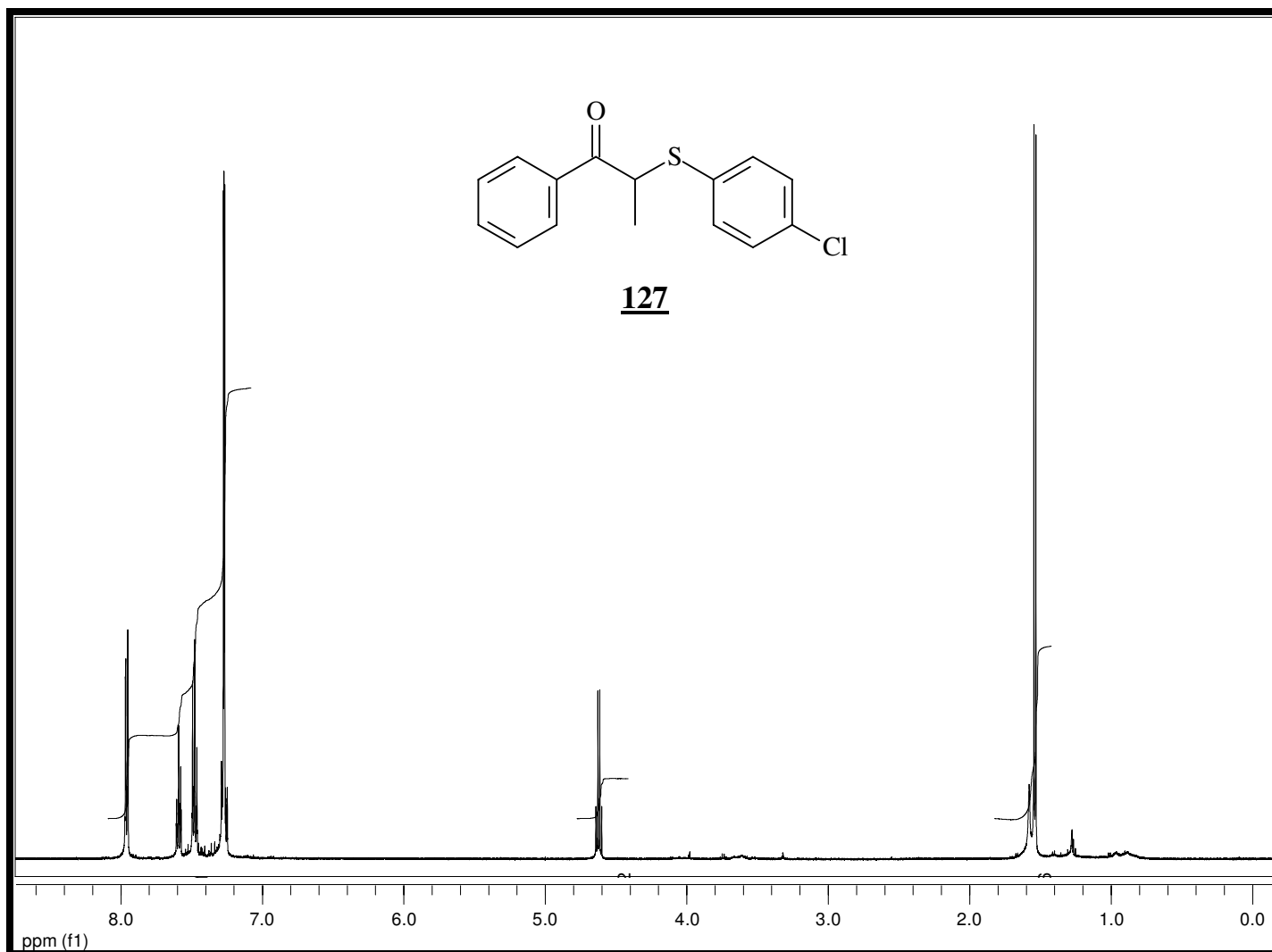
Espectro 70: Espectro gCOSY do composto **126**.



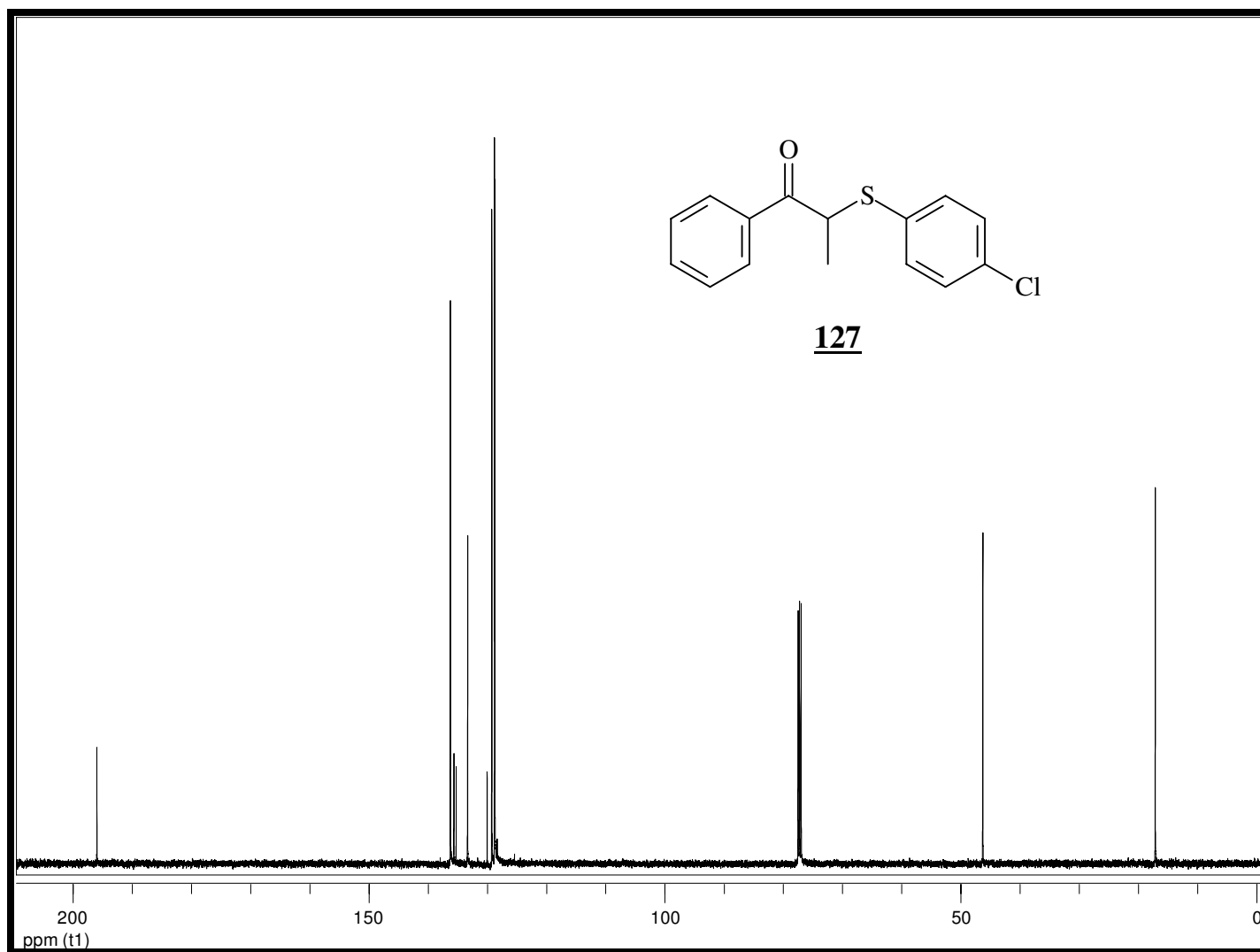
Espectro 71: Espectro de infravermelho do composto **126**.



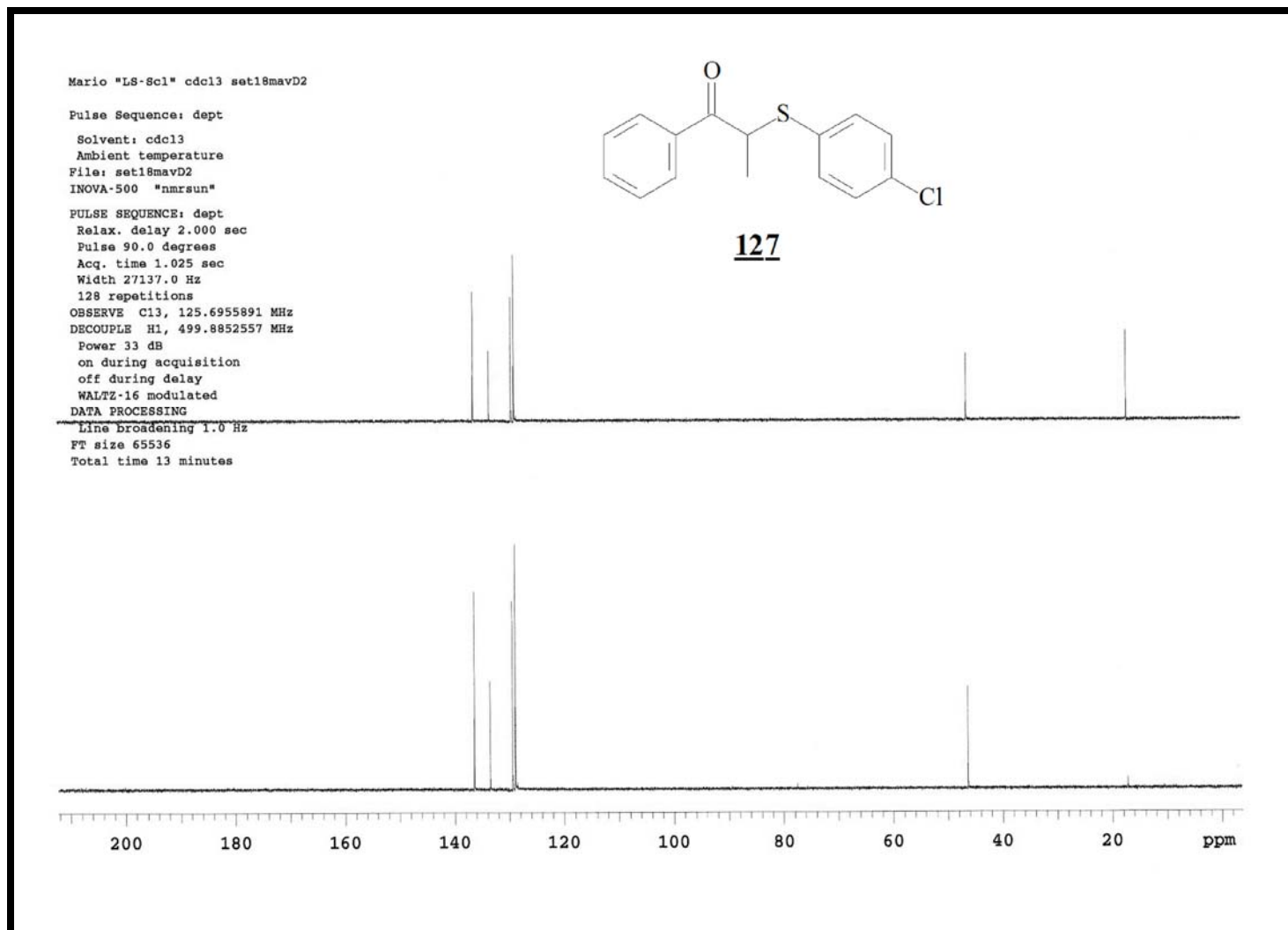
Espectro 72: Espectro de massas (EMAR) do composto **126**.



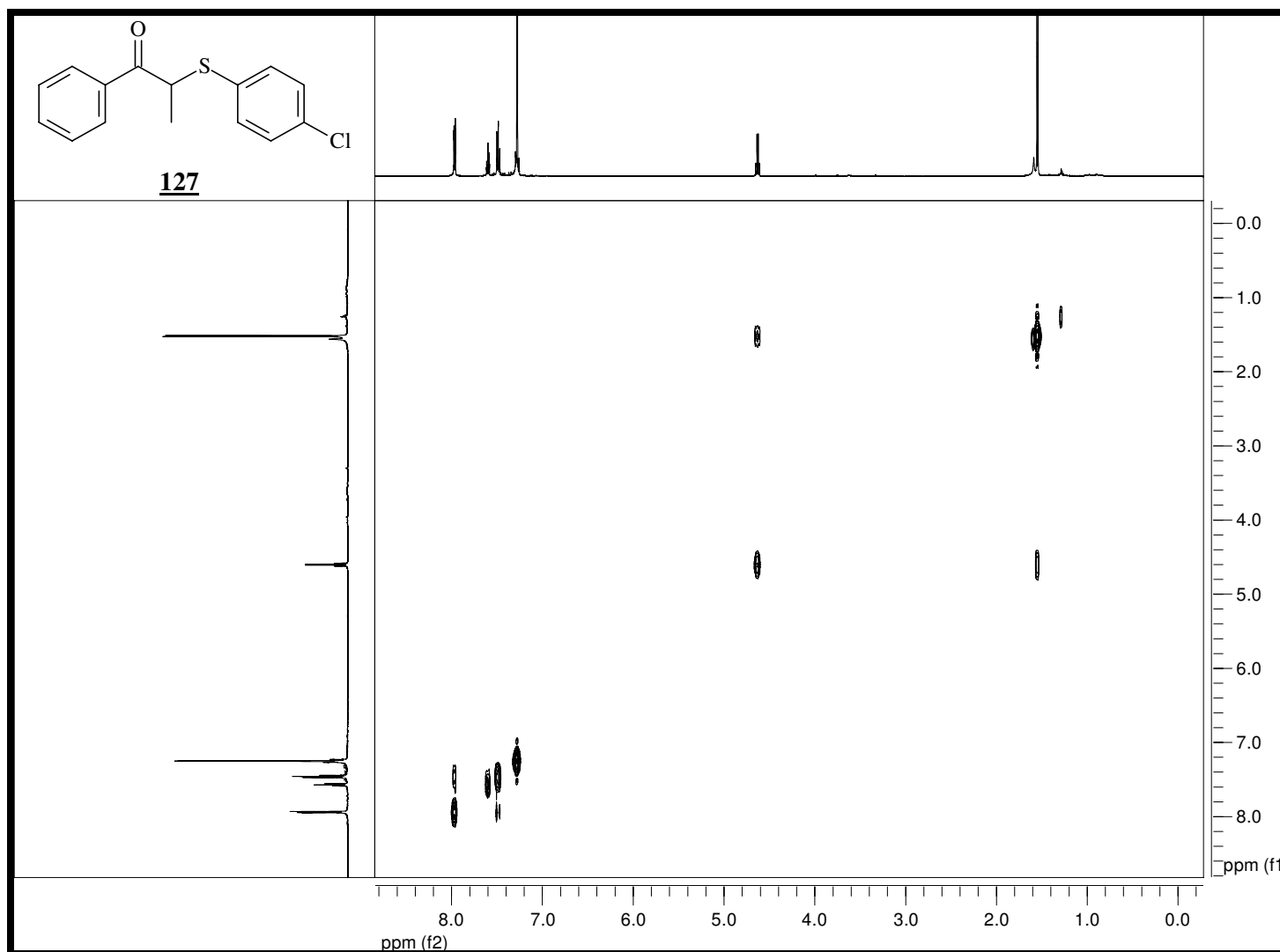
Espectro 73: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **127**.



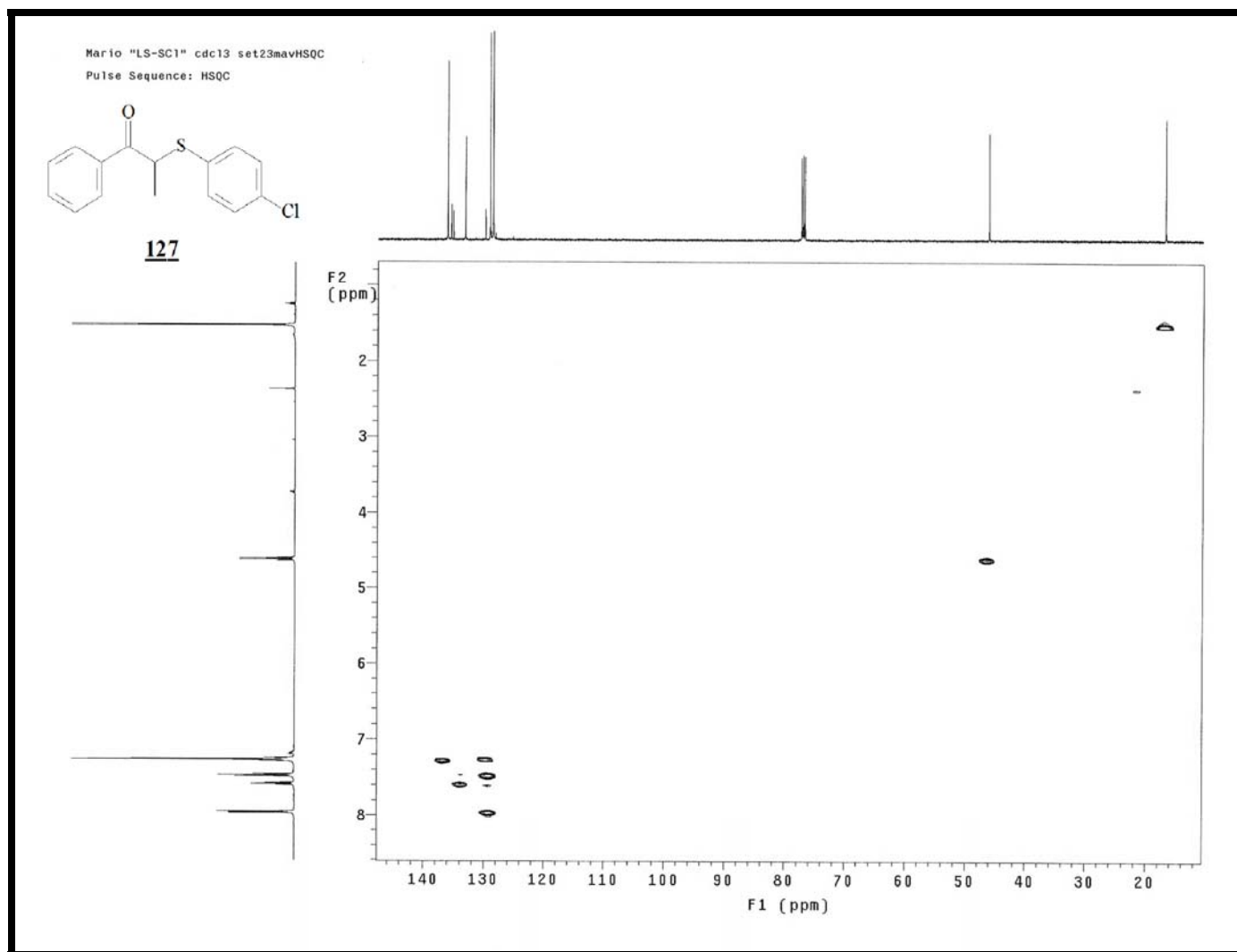
Espectro 74: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **127**.



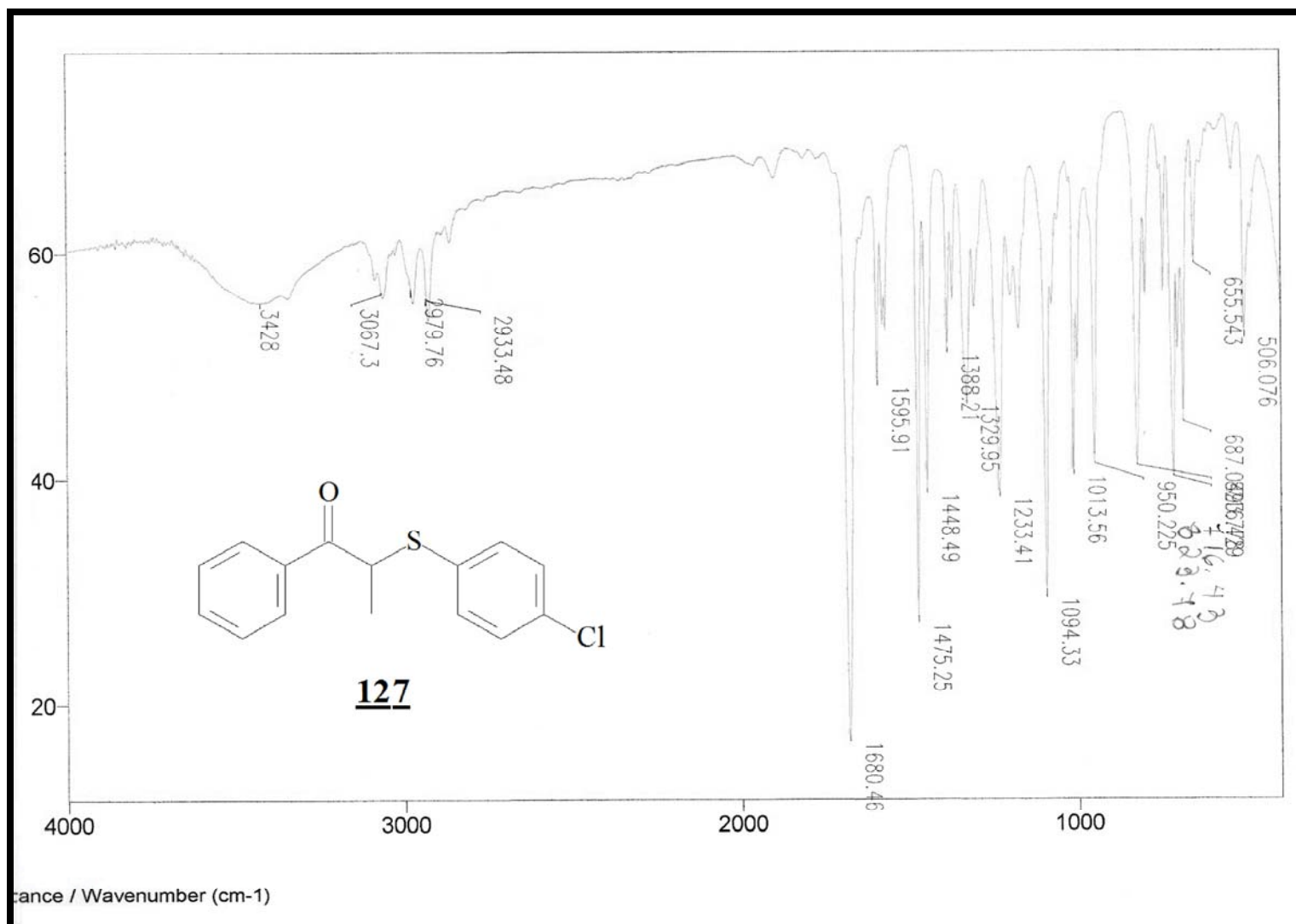
Espectro 75: Espectro DEPT do composto **127**.



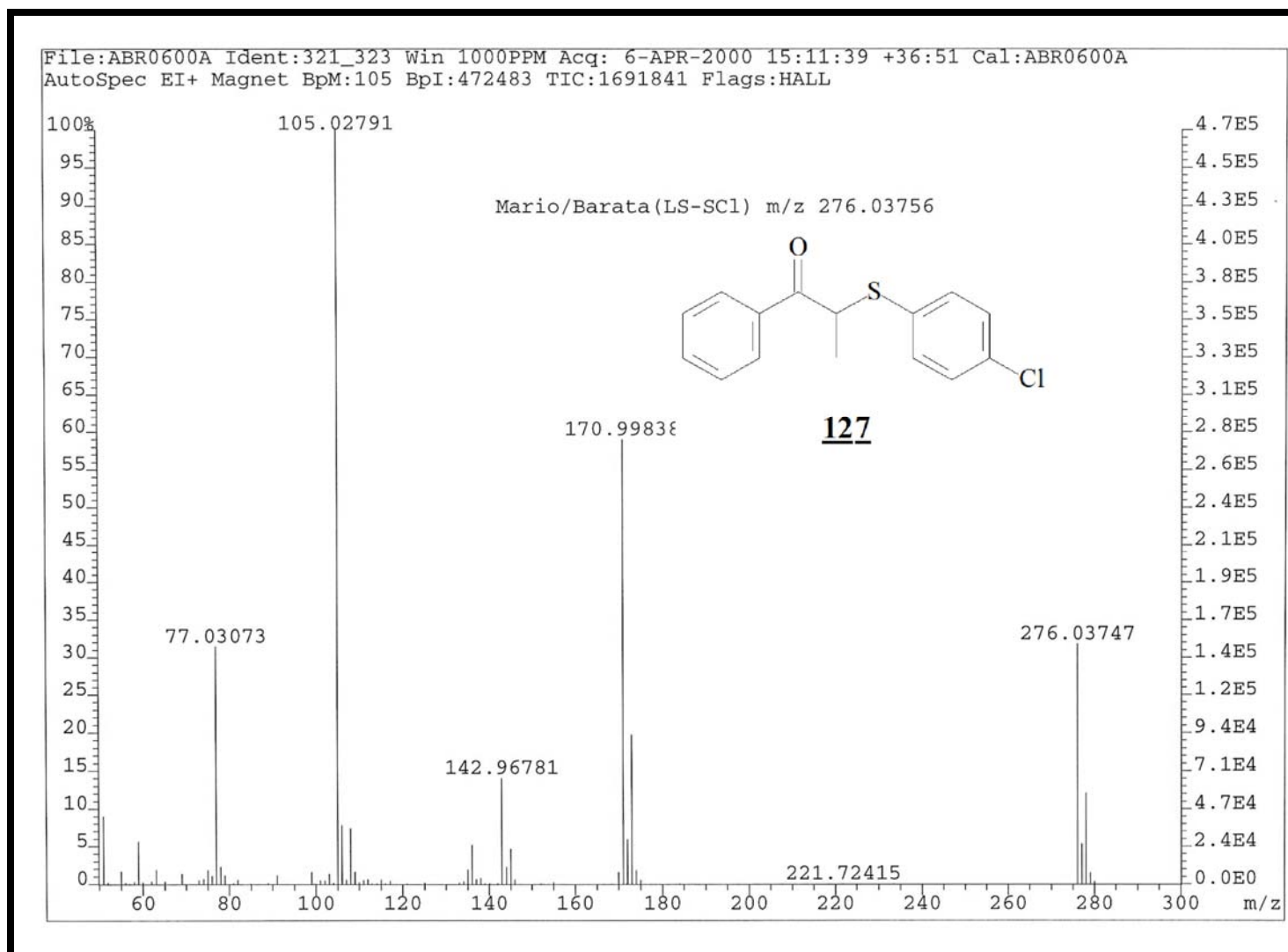
Espectro 76: Espectro gCOSY do composto **127**.



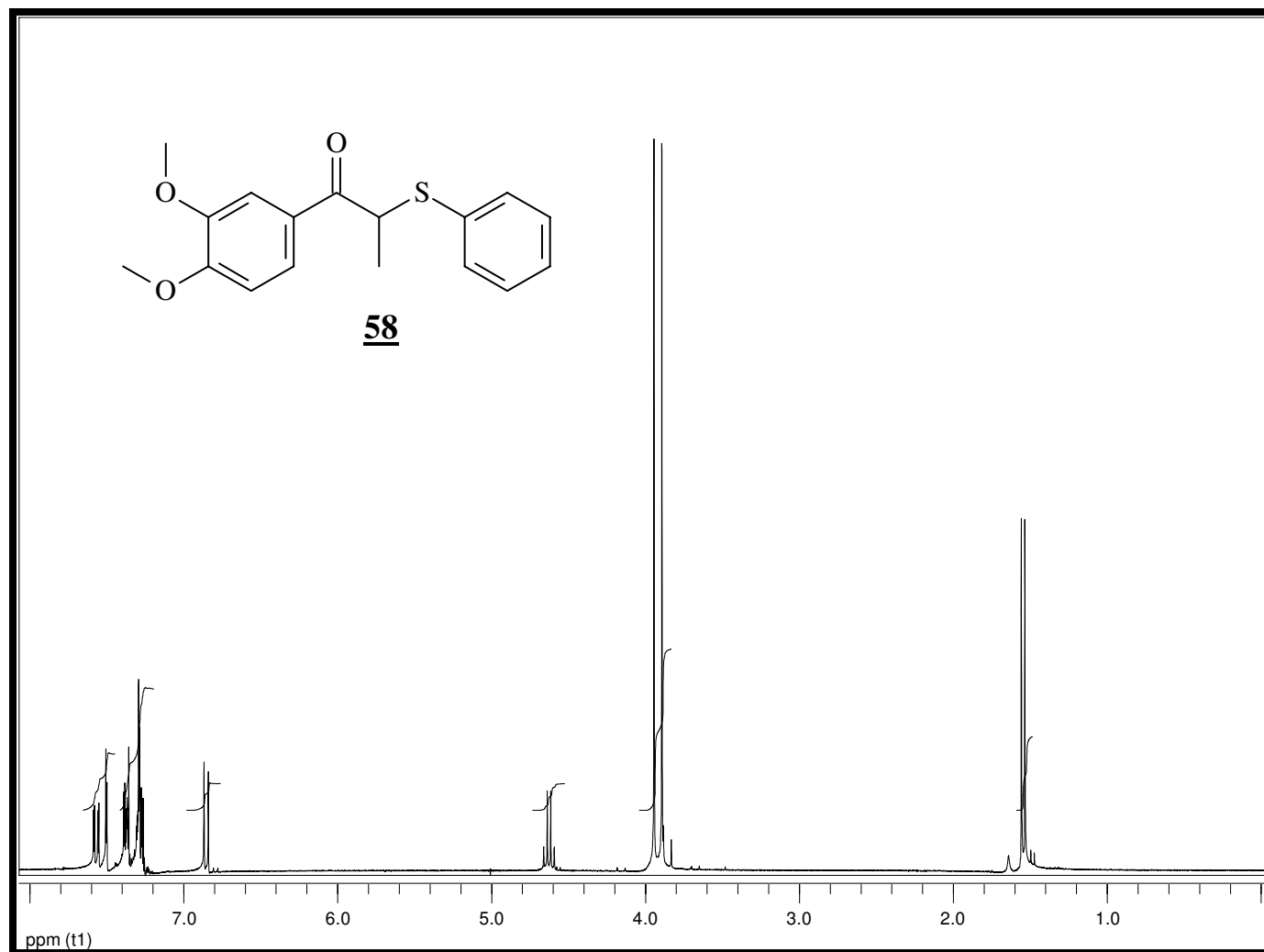
Espectro 77: Espectro HSQC do composto **127**.



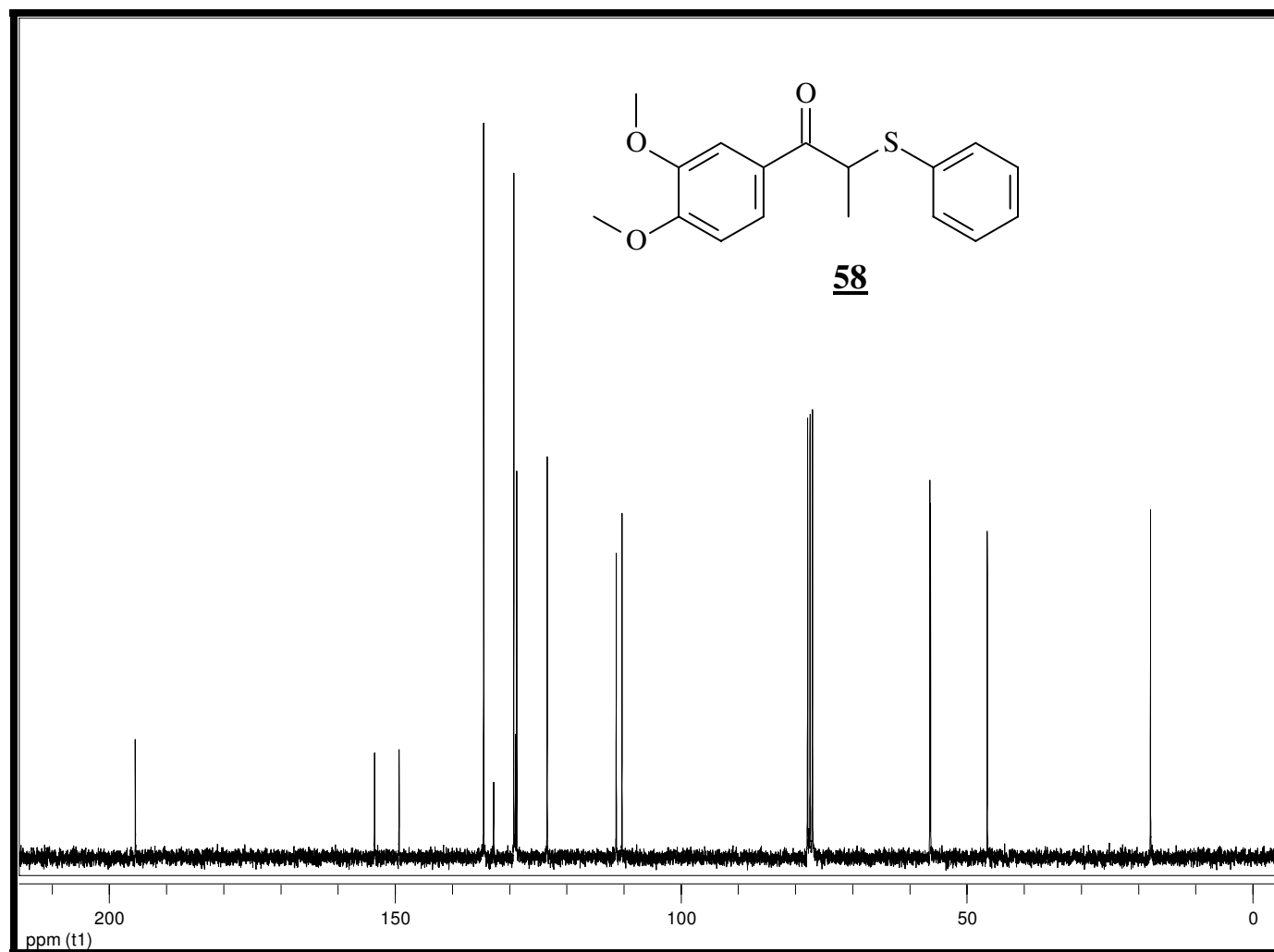
Espectro 78: Espectro de infravermelho do composto **127**.



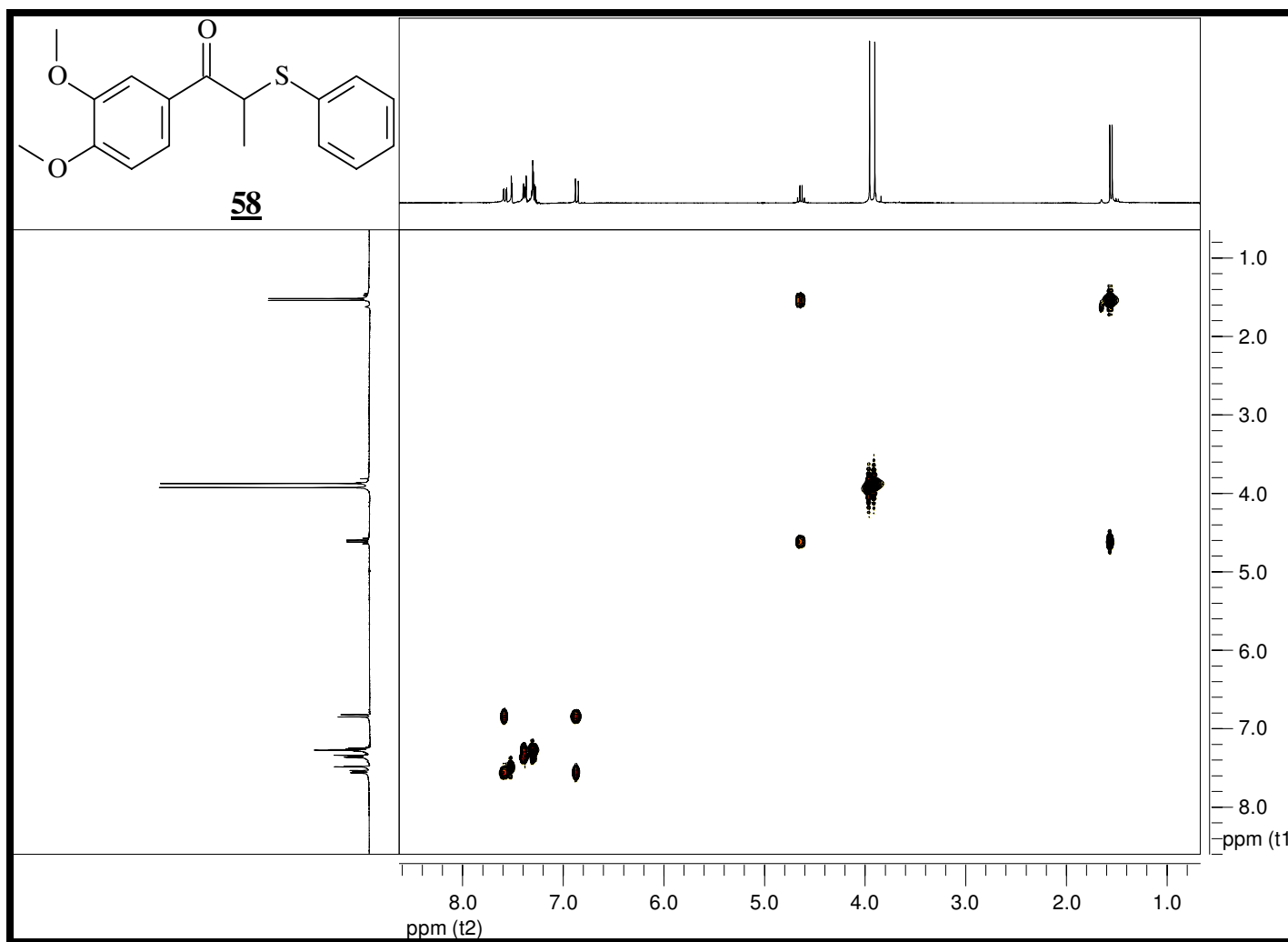
Espectro 79: Espectro de massas (EMAR) do composto **127**.



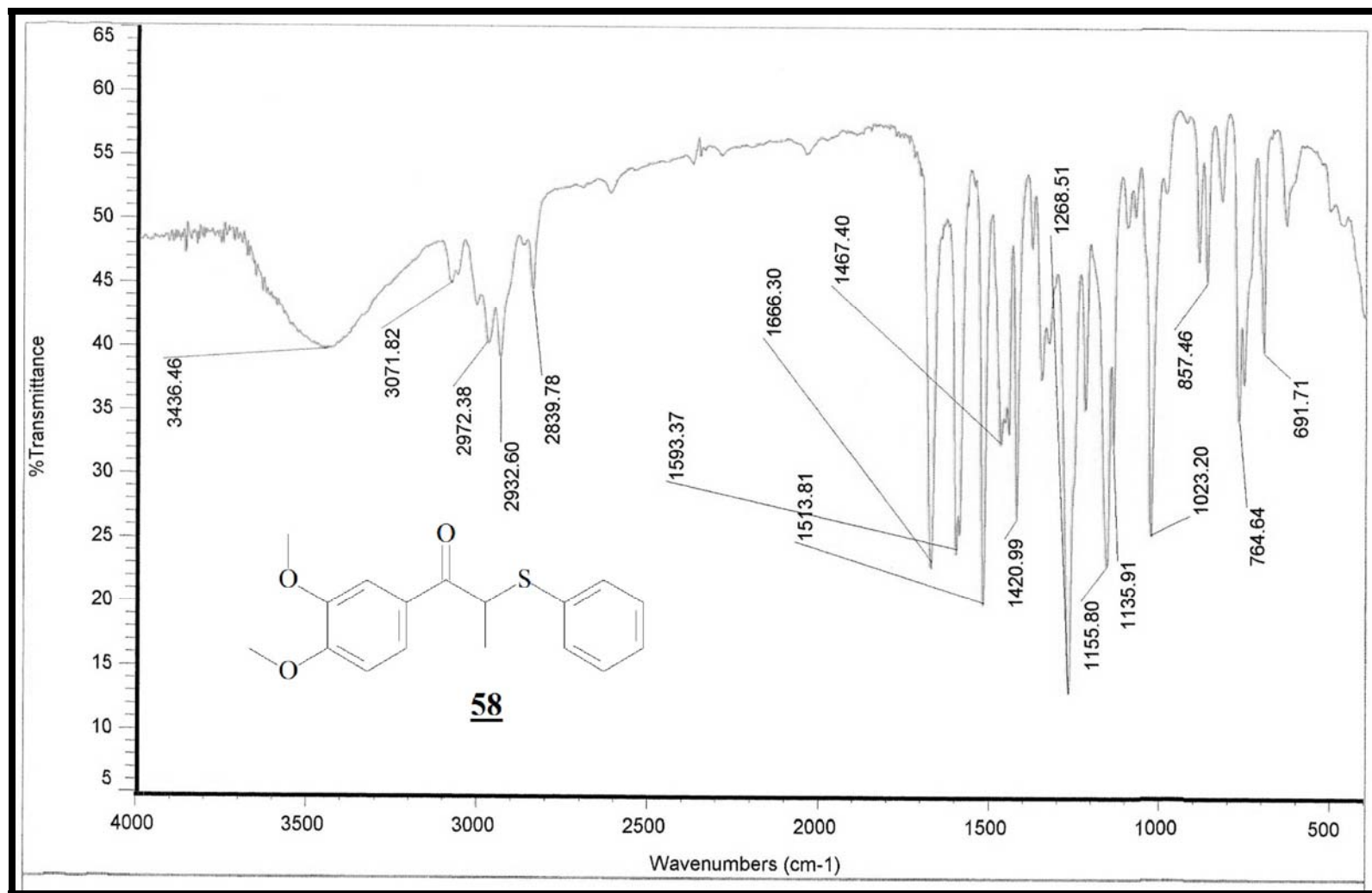
Espectro 80: Espectro de RMN de ¹H (500 Mz, CDCl₃, t.a.) do composto **58**.



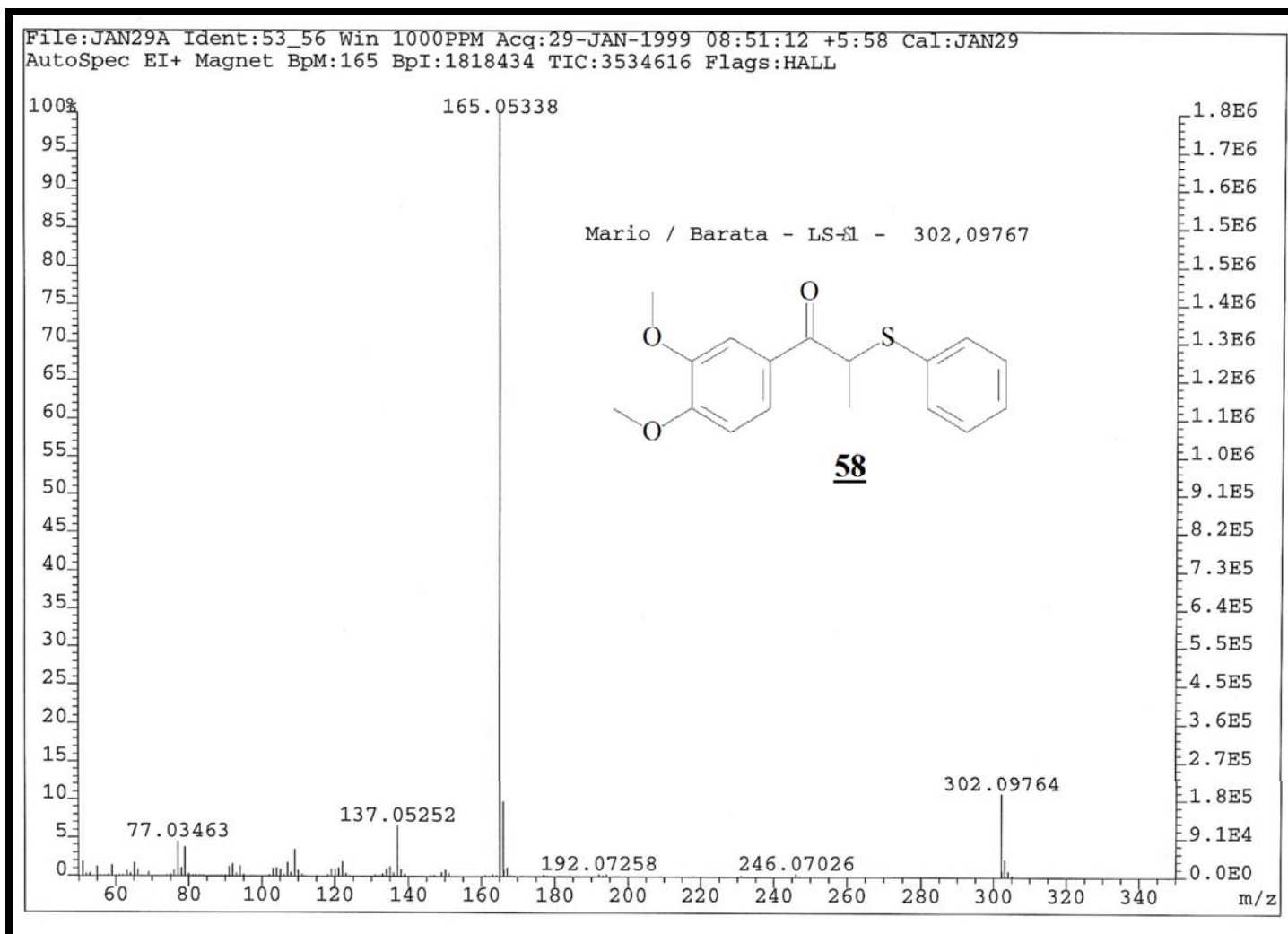
Espectro 81: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **58**.



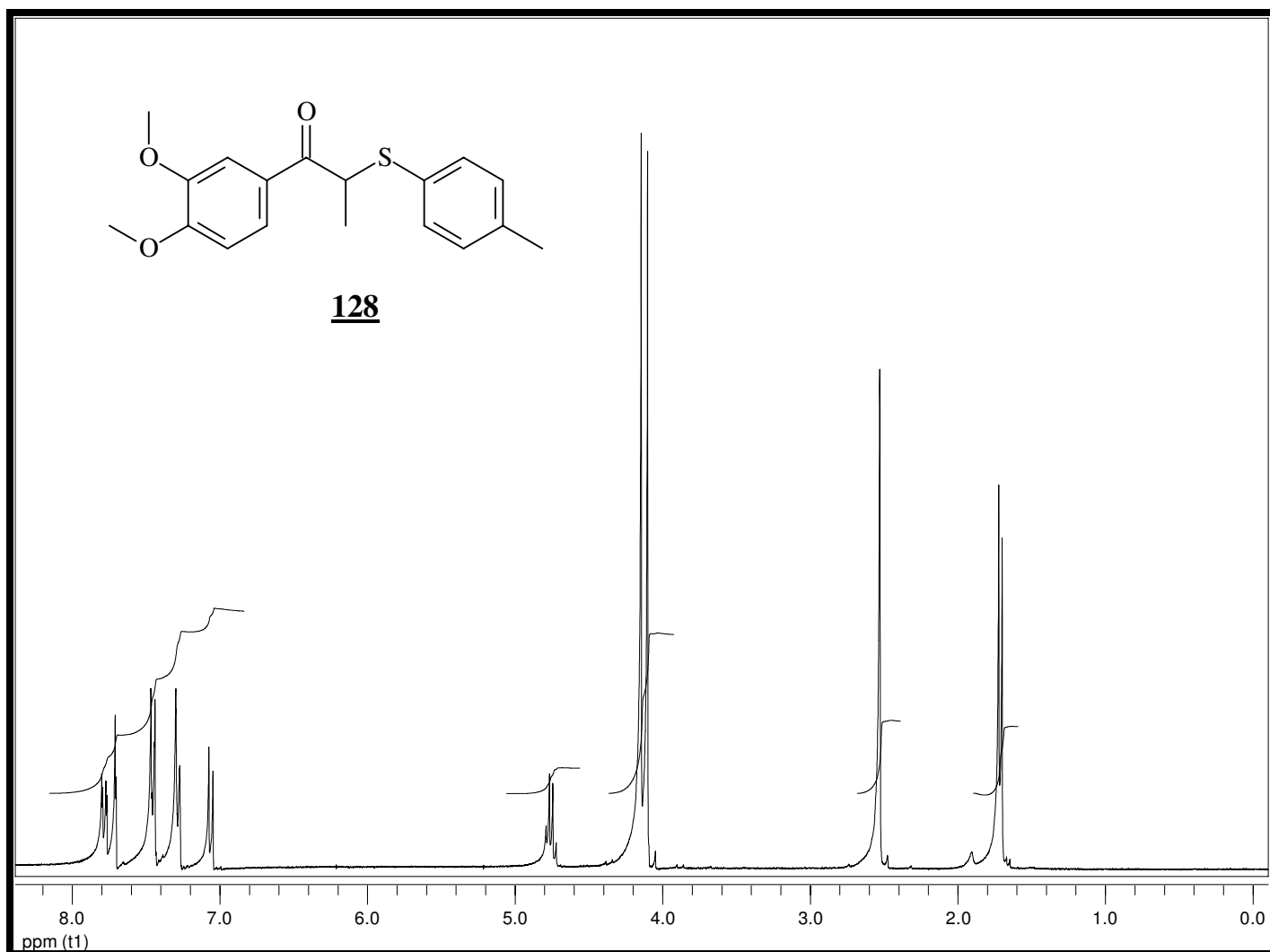
Espectro 82: Espectro gCOSY do composto **58**.



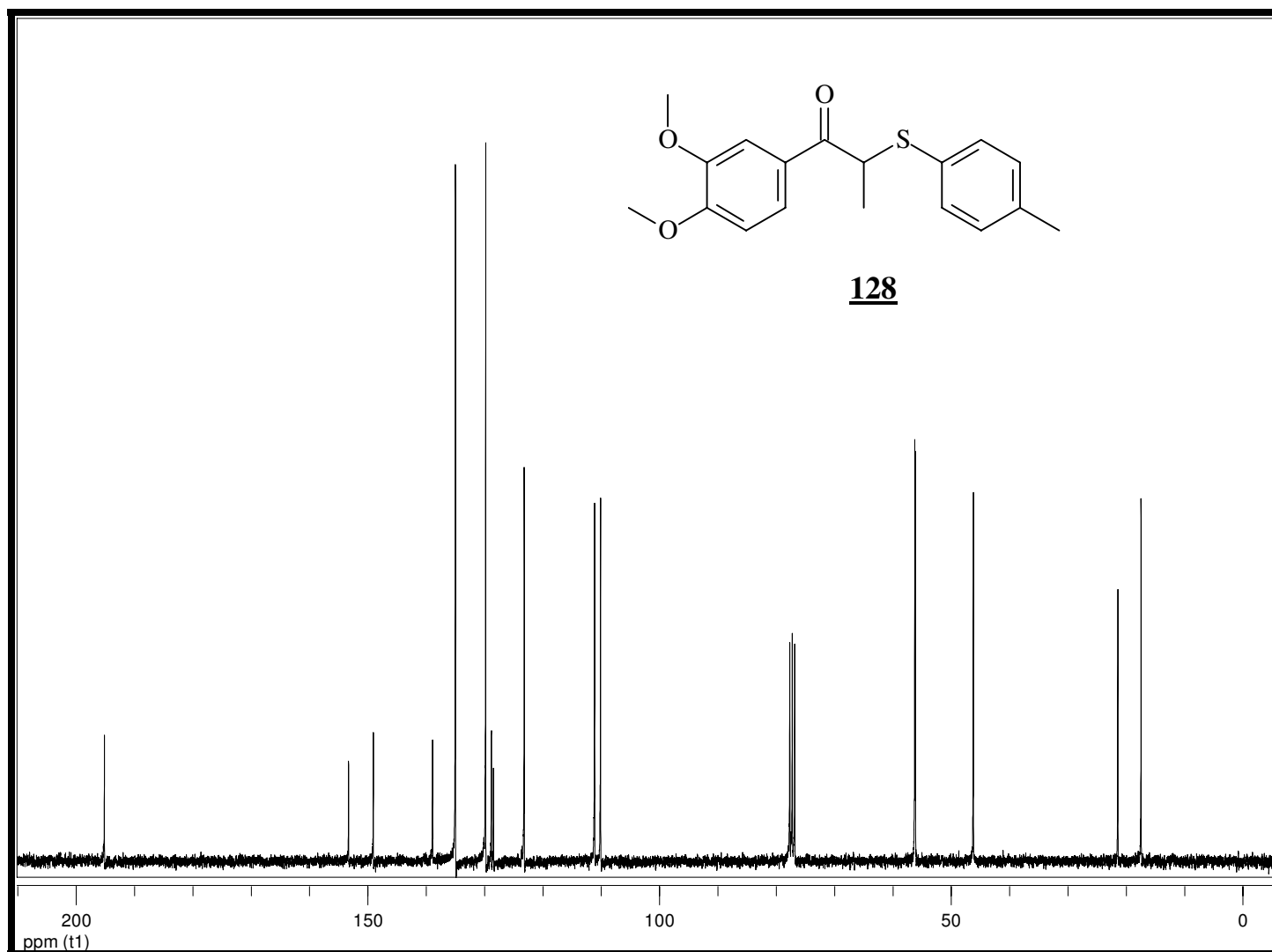
Espectro 83: Espectro de infravermelho do composto **58**.



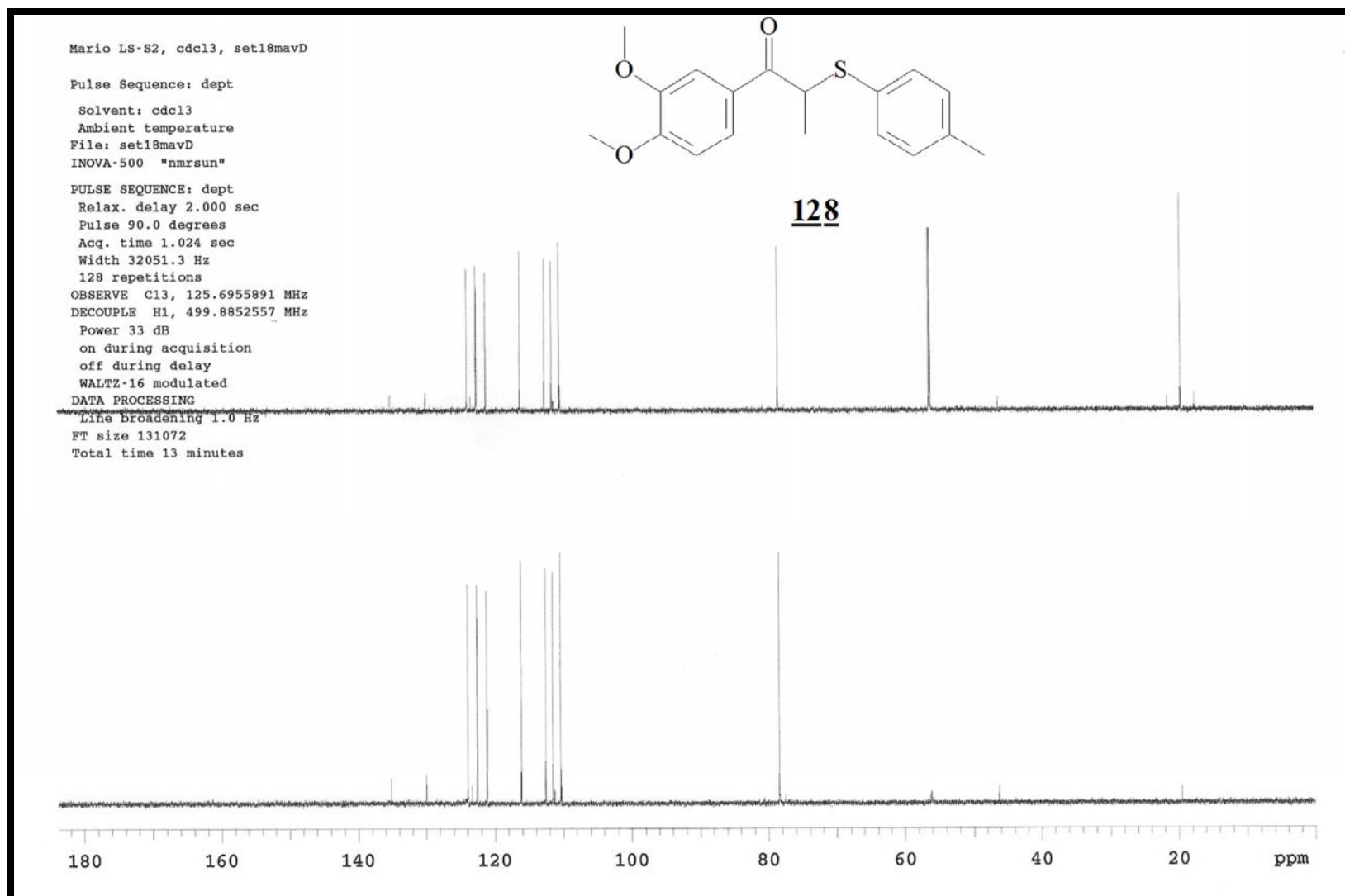
Espectro 84: Espectro de massas (EMAR) do composto **58**



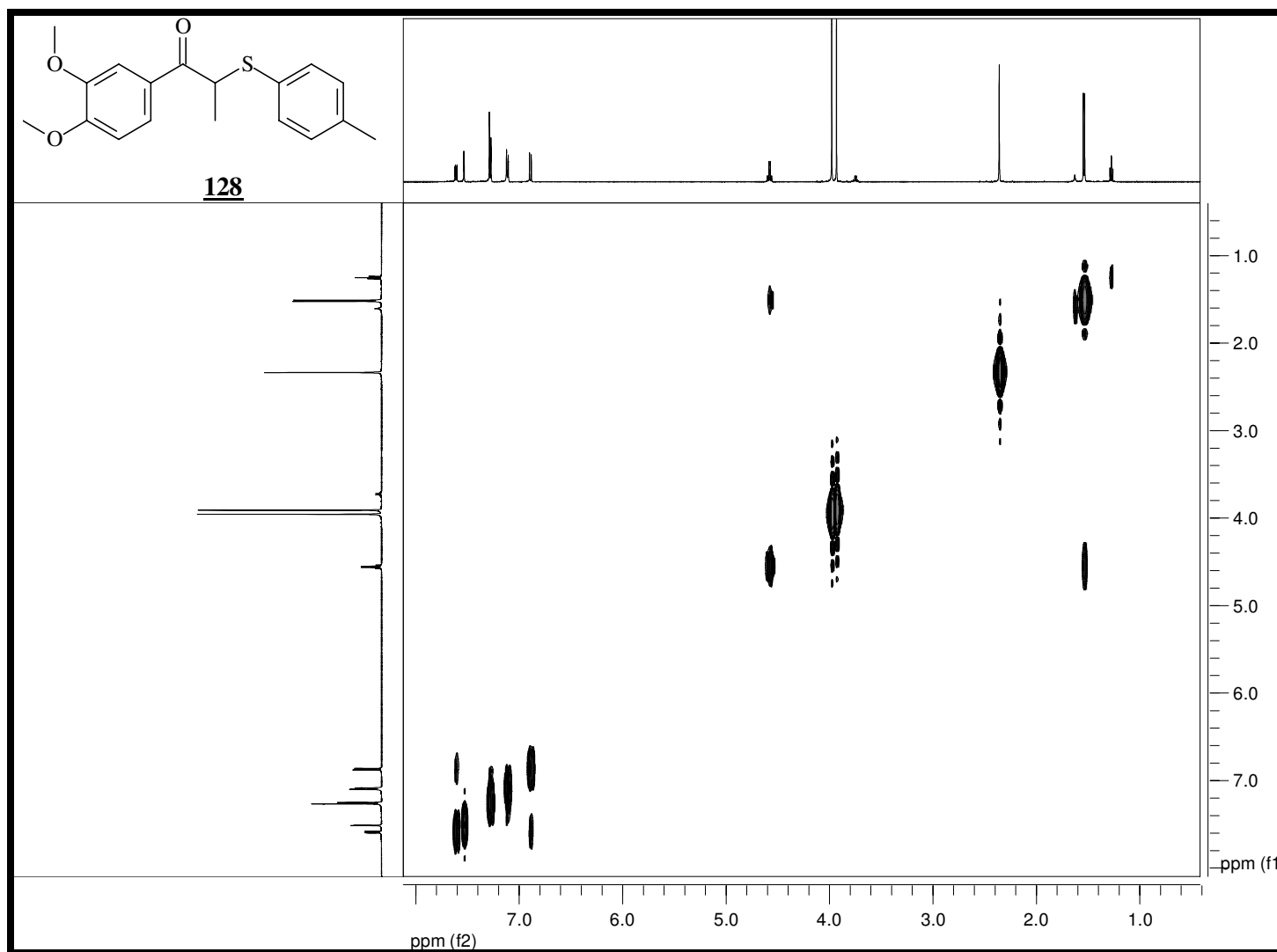
Espectro 85: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **128**.



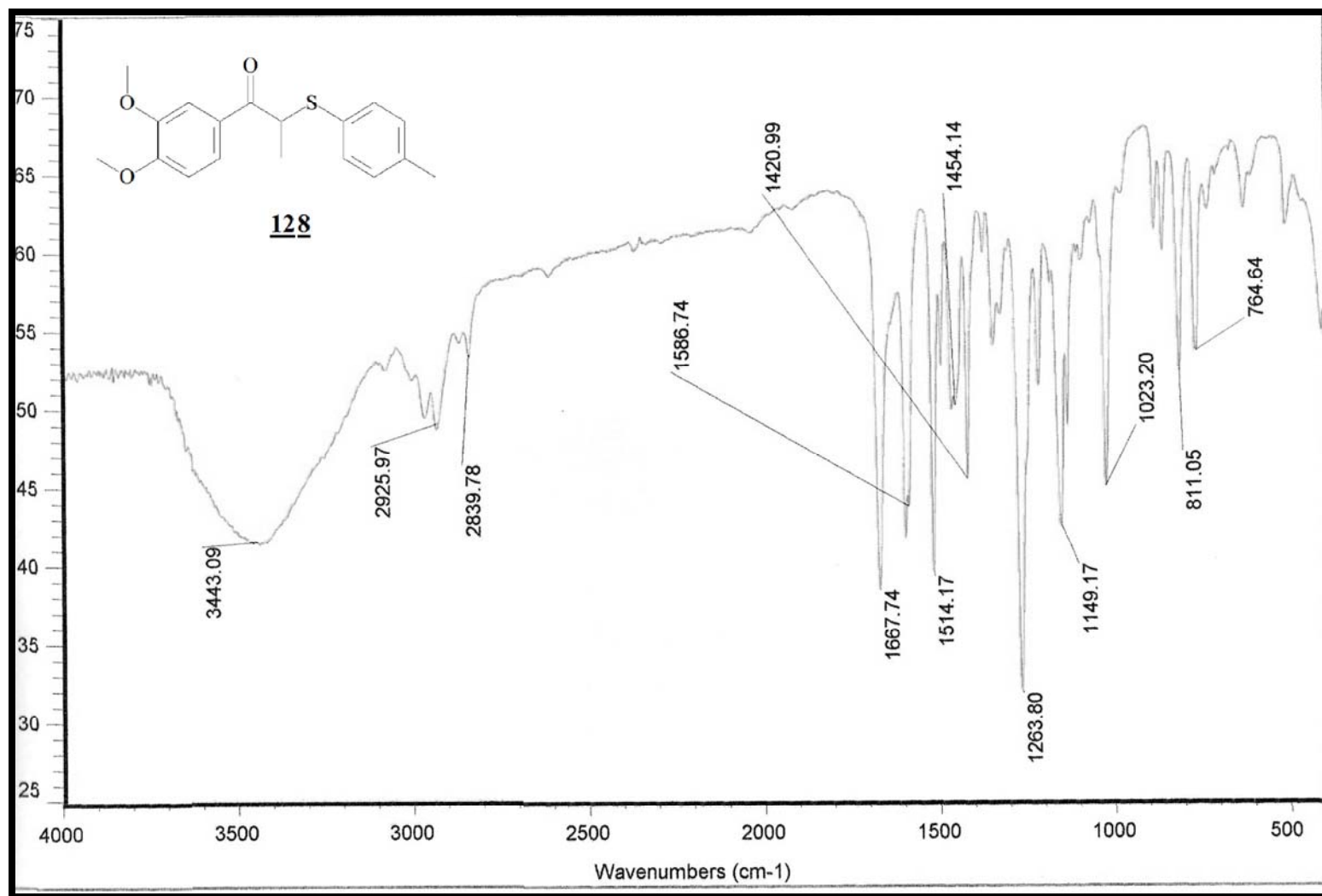
Espectro 86: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **128**.



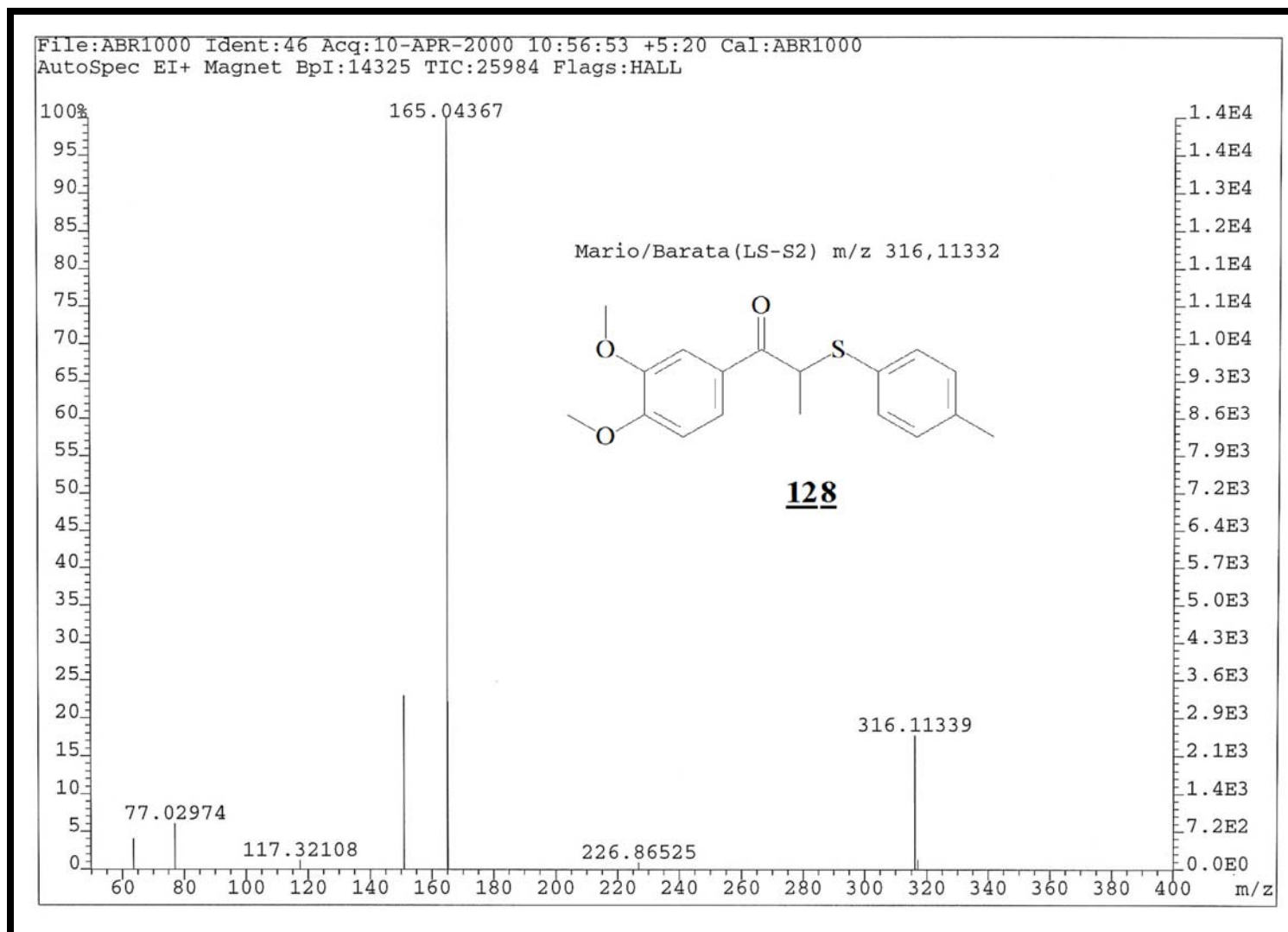
Espectro 87: Espectro DEPT do composto **128**.



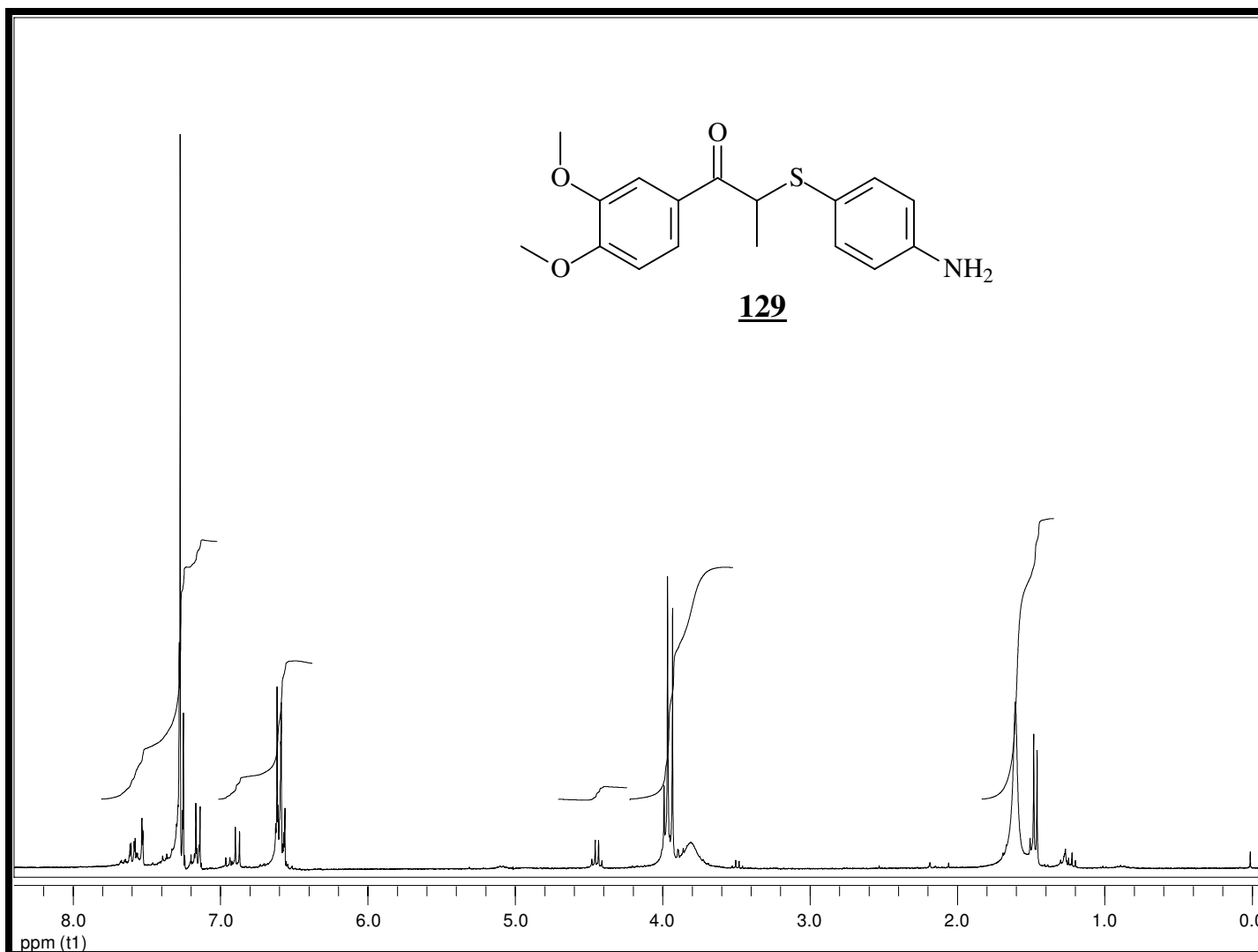
Espectro 88: Espectro gCOSY do composto **128**.



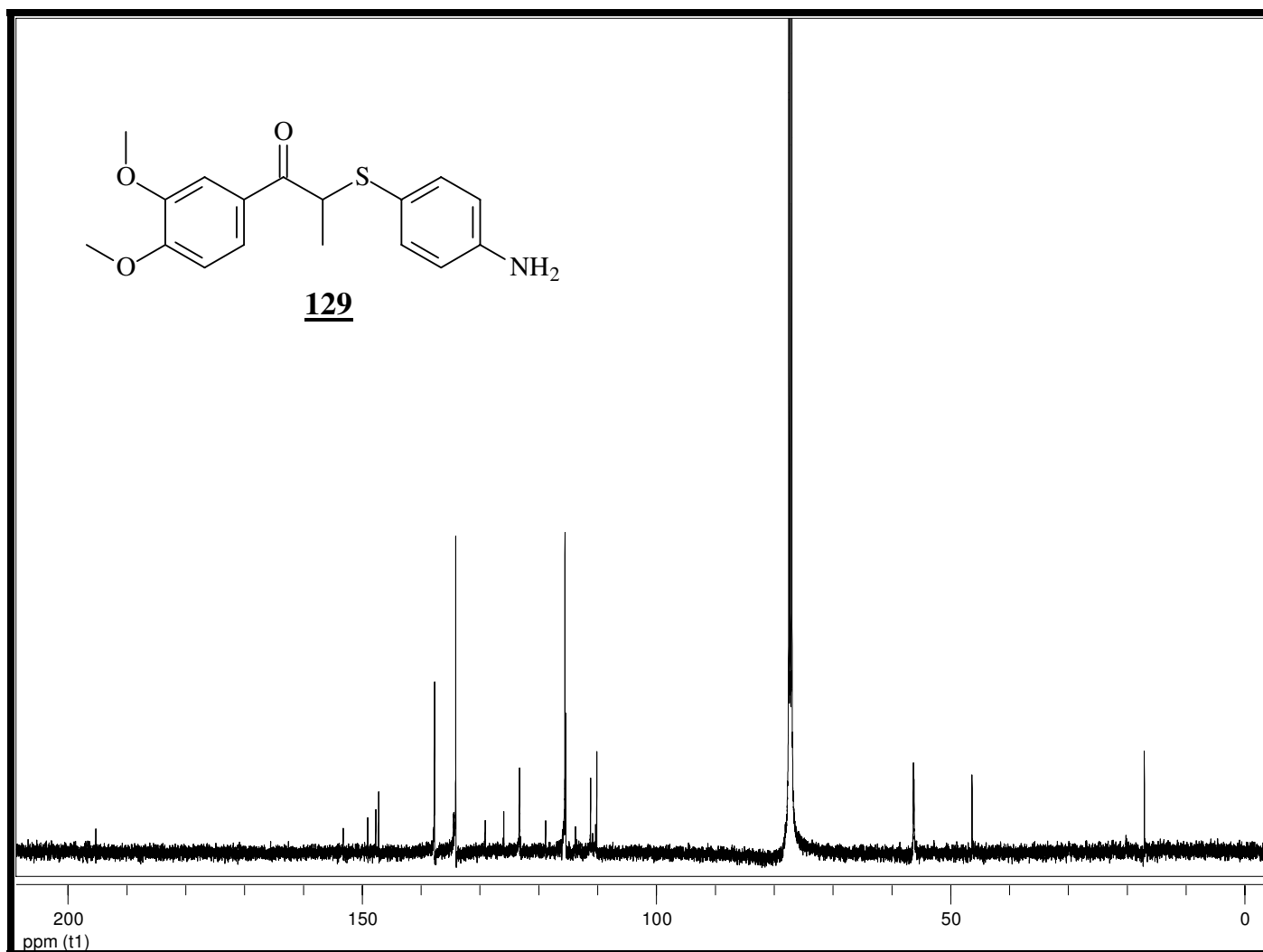
Espectro 89: Espectro infravermelho do composto **128**.



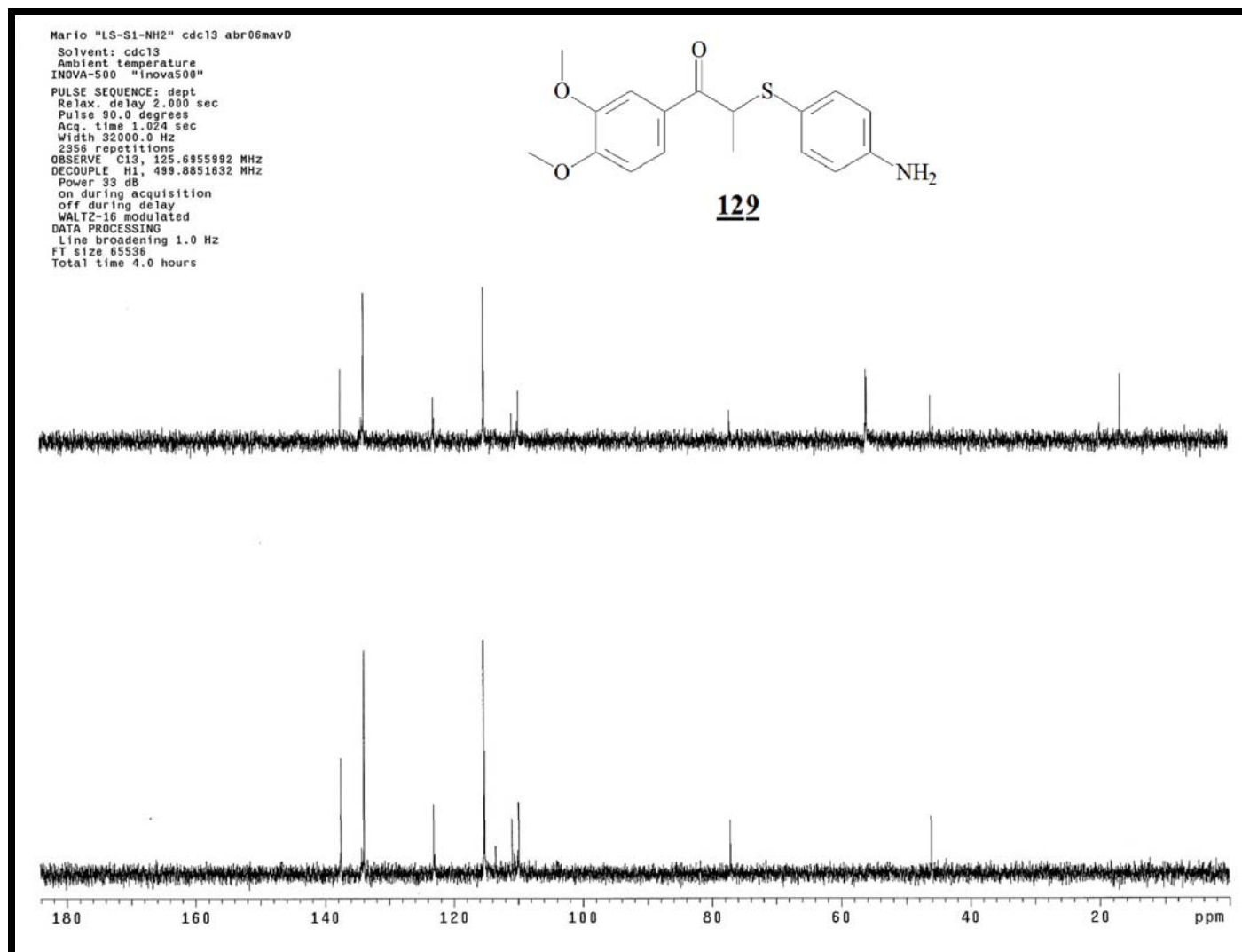
Espectro 90: Espectro de massas (EMAR) do composto **128**.



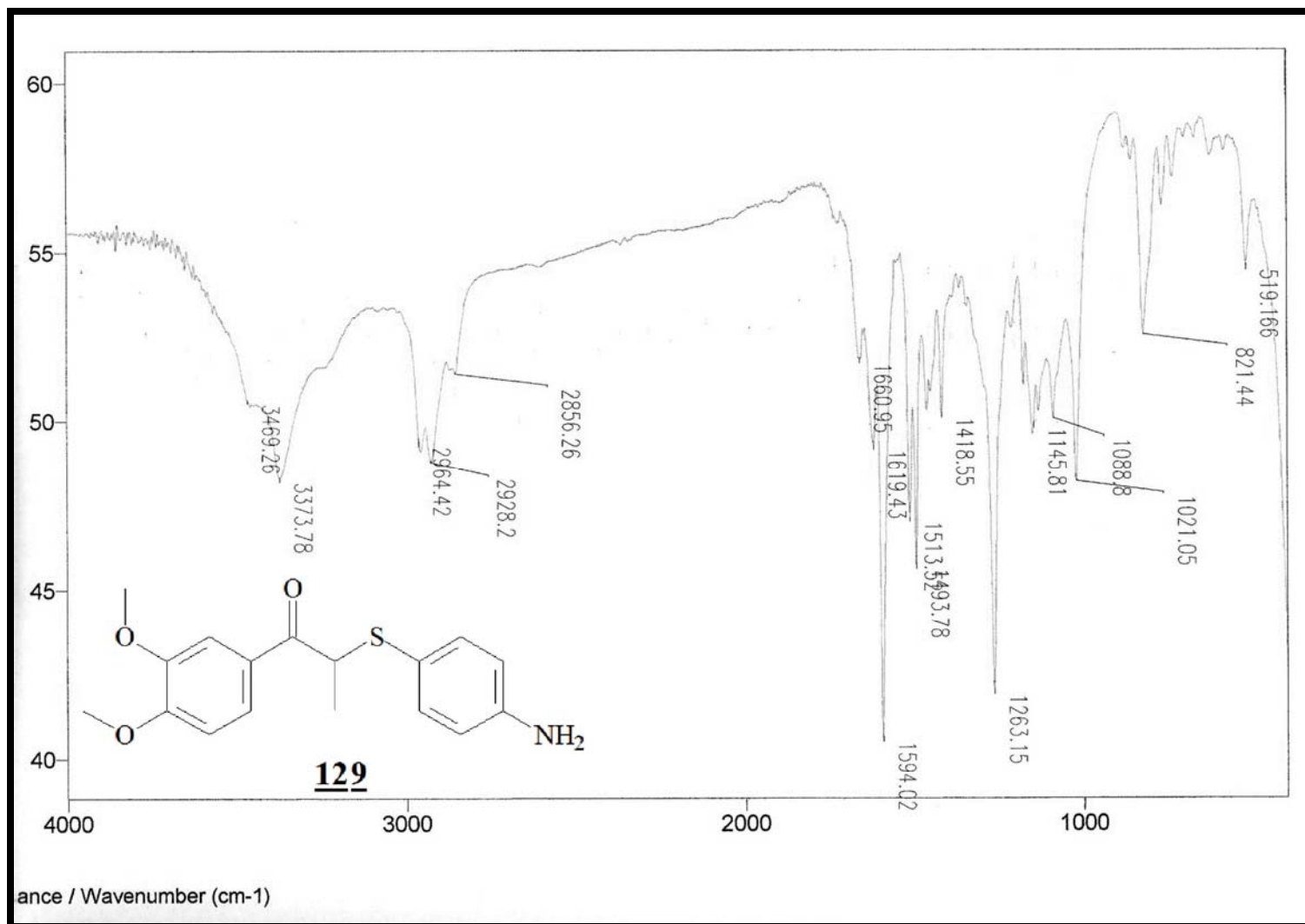
Espectro 91: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **129**.



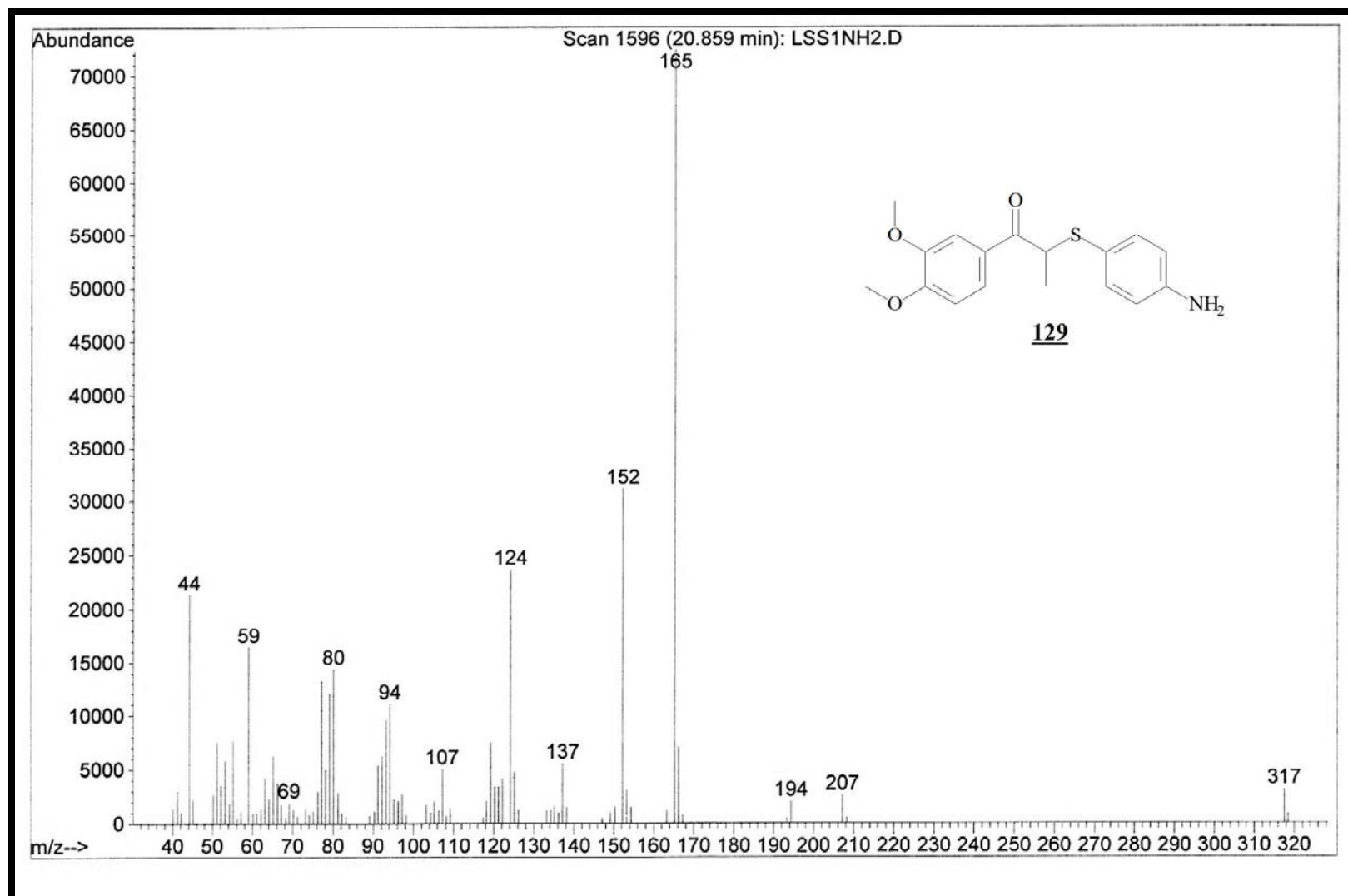
Espectro 92: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **128**.



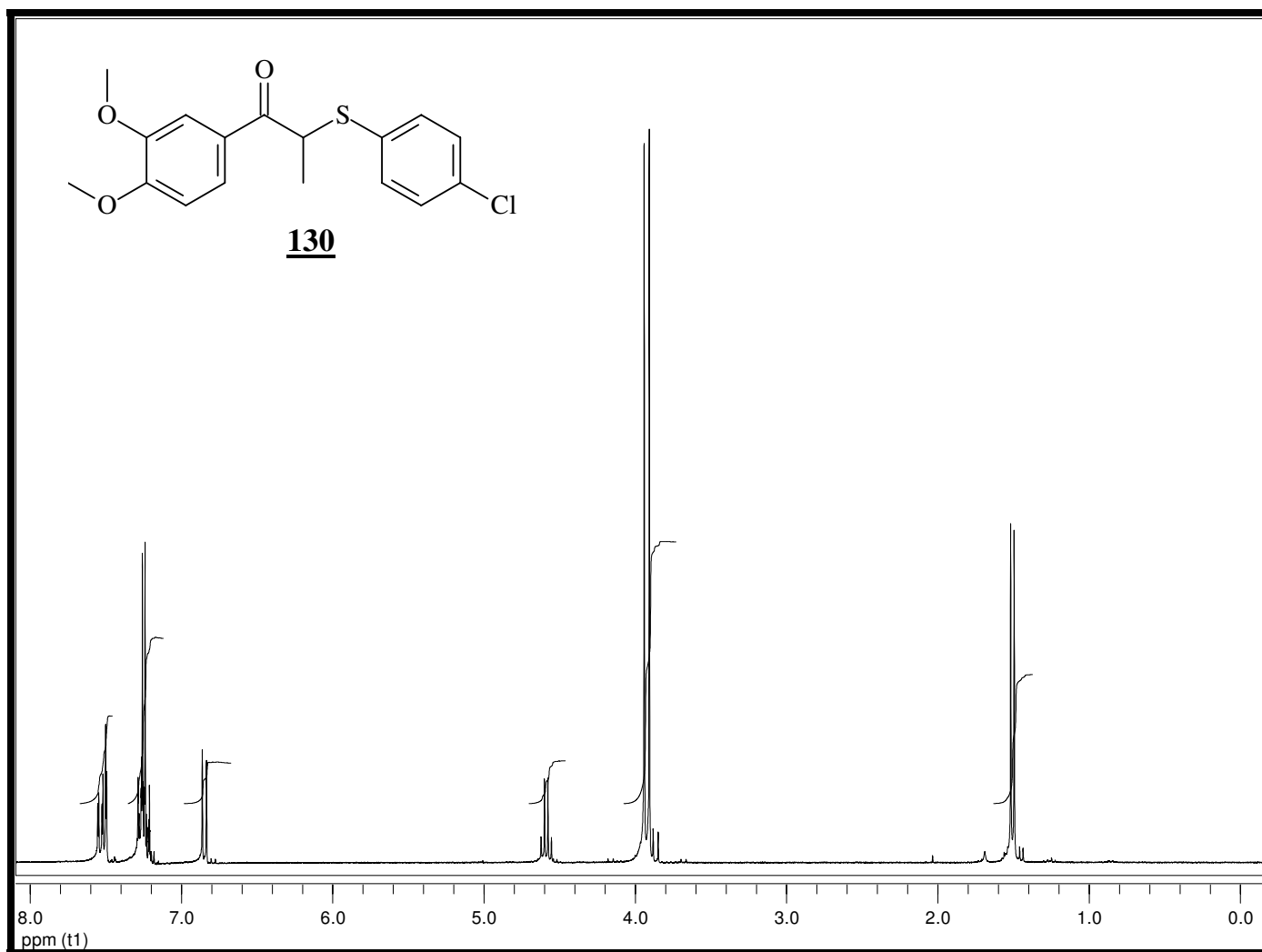
Espectro 93: Espectro DEPT do composto **129**.



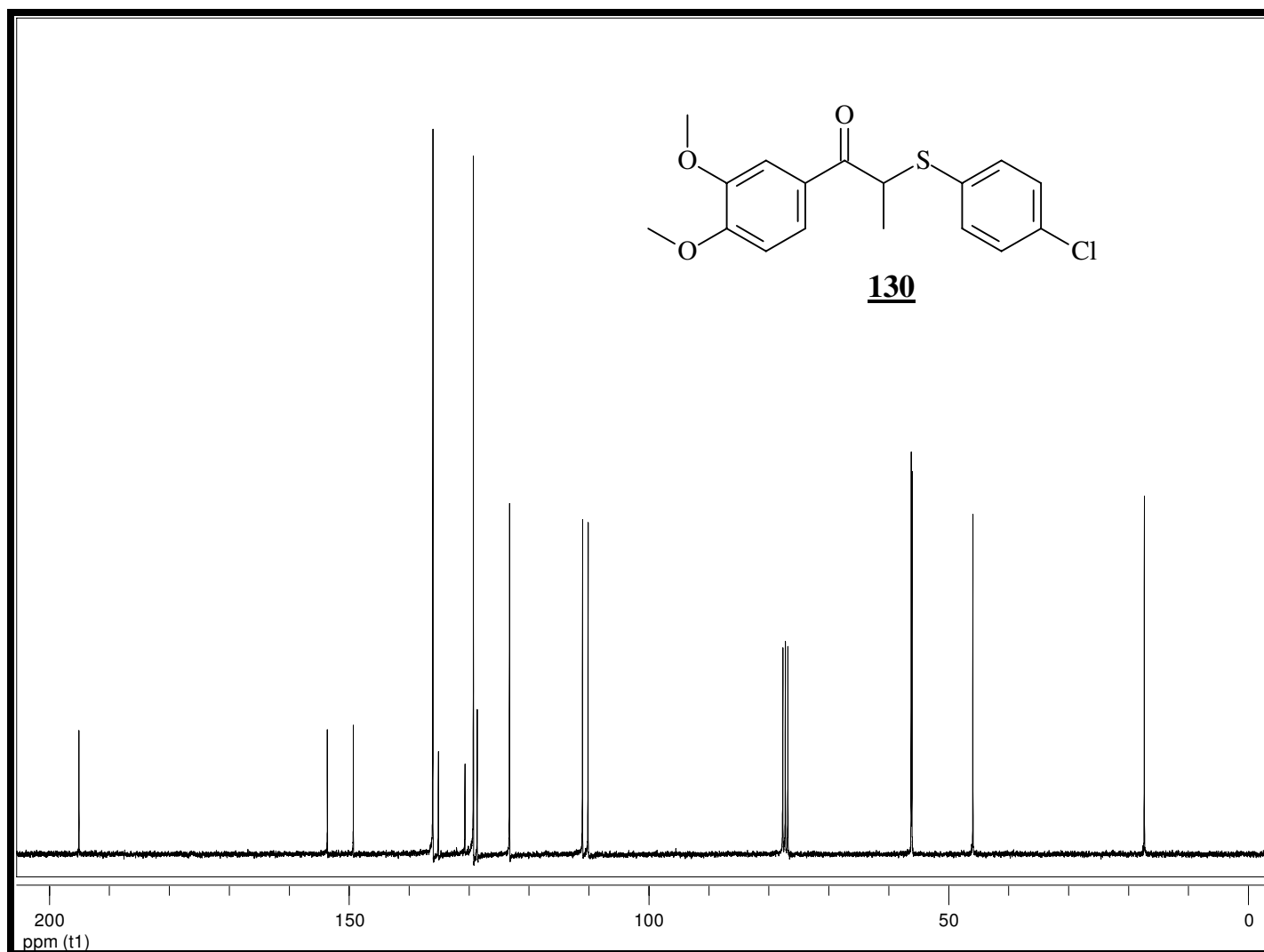
Espectro 94: Espectro infravermelho do composto **129**.



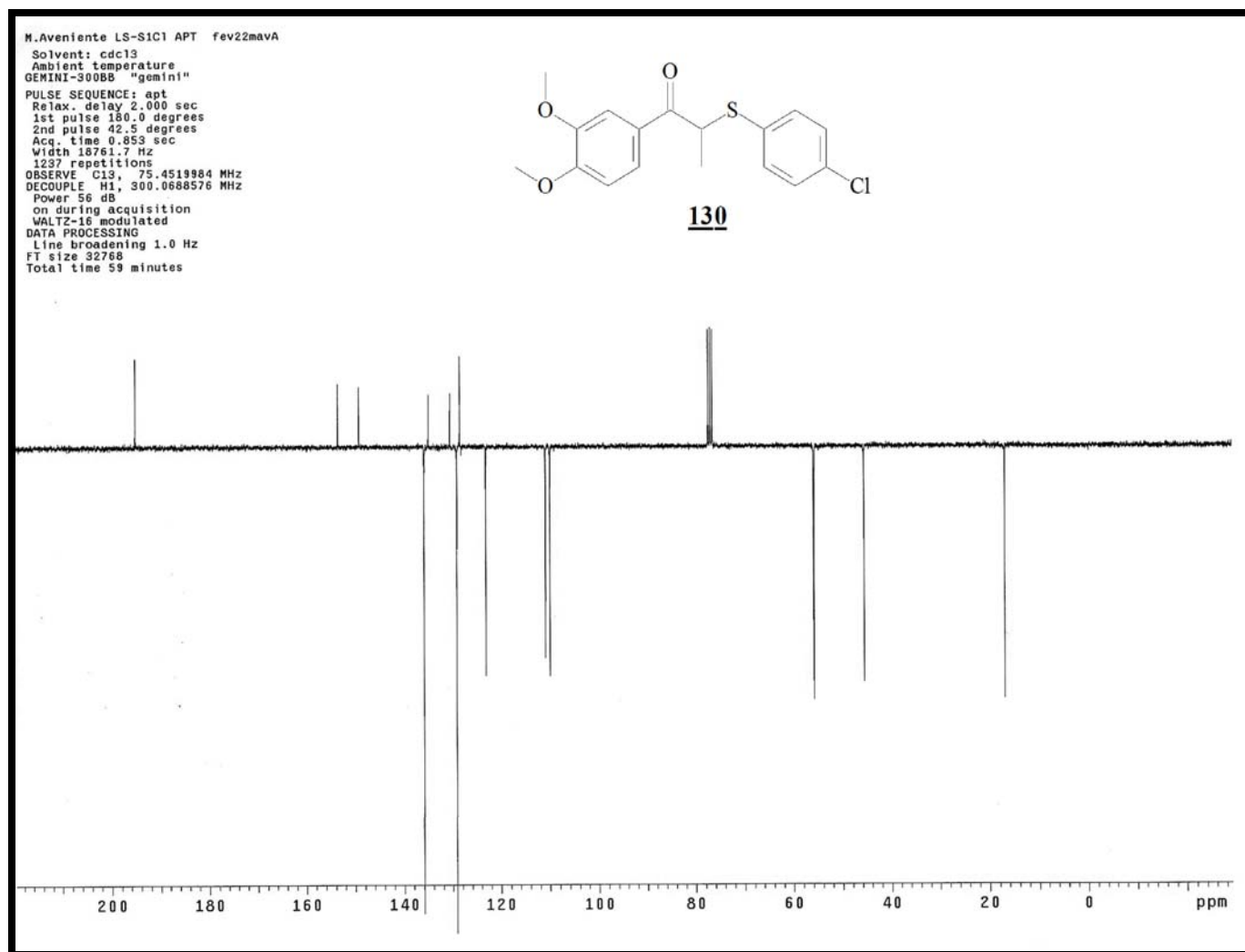
Espectro 95: Espectro de massas (EM) do composto **129**.



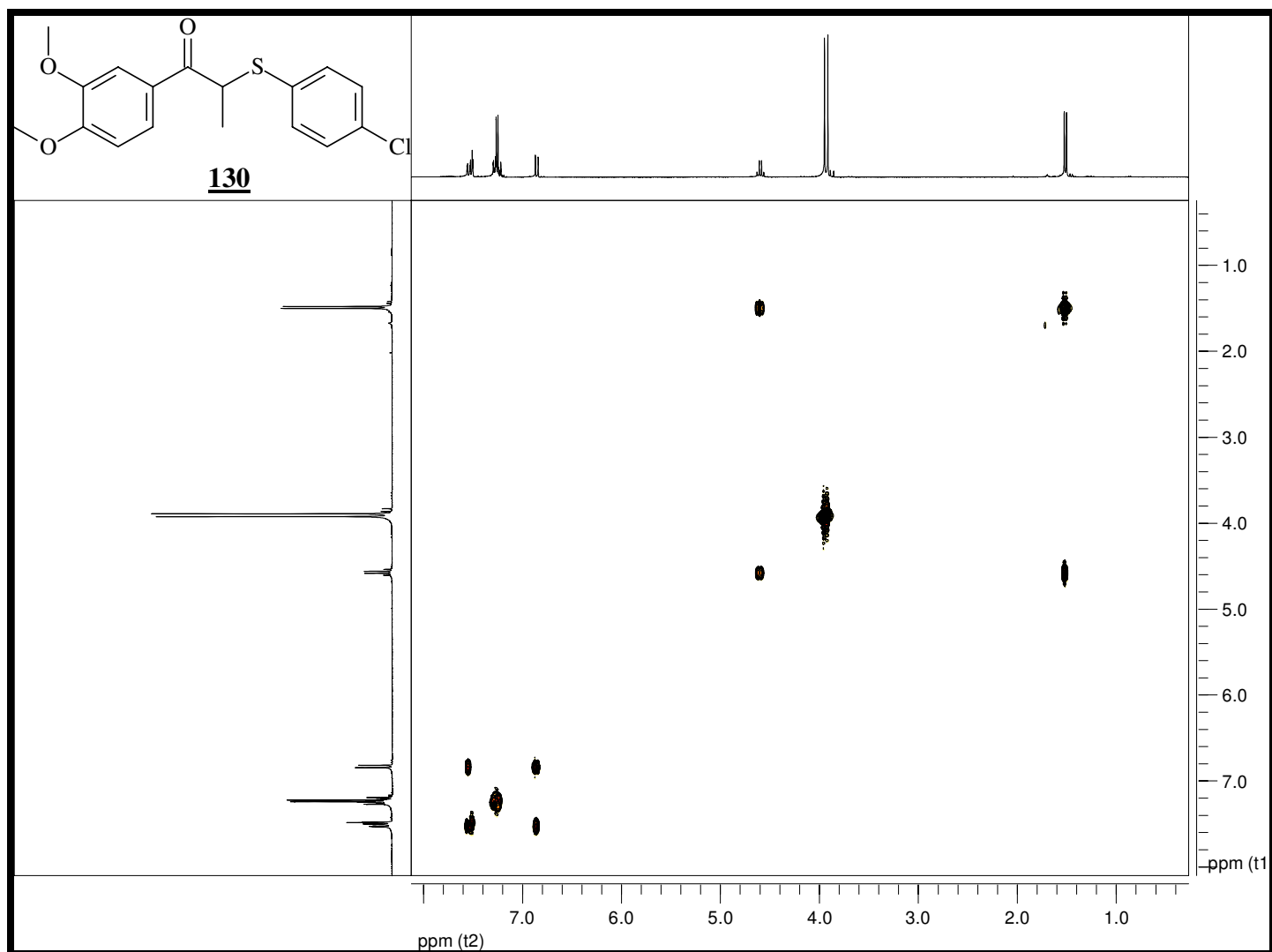
Espectro 96: Espectro de RMN de ¹H (300 Mz, CDCl₃, t.a.) do composto **130**.



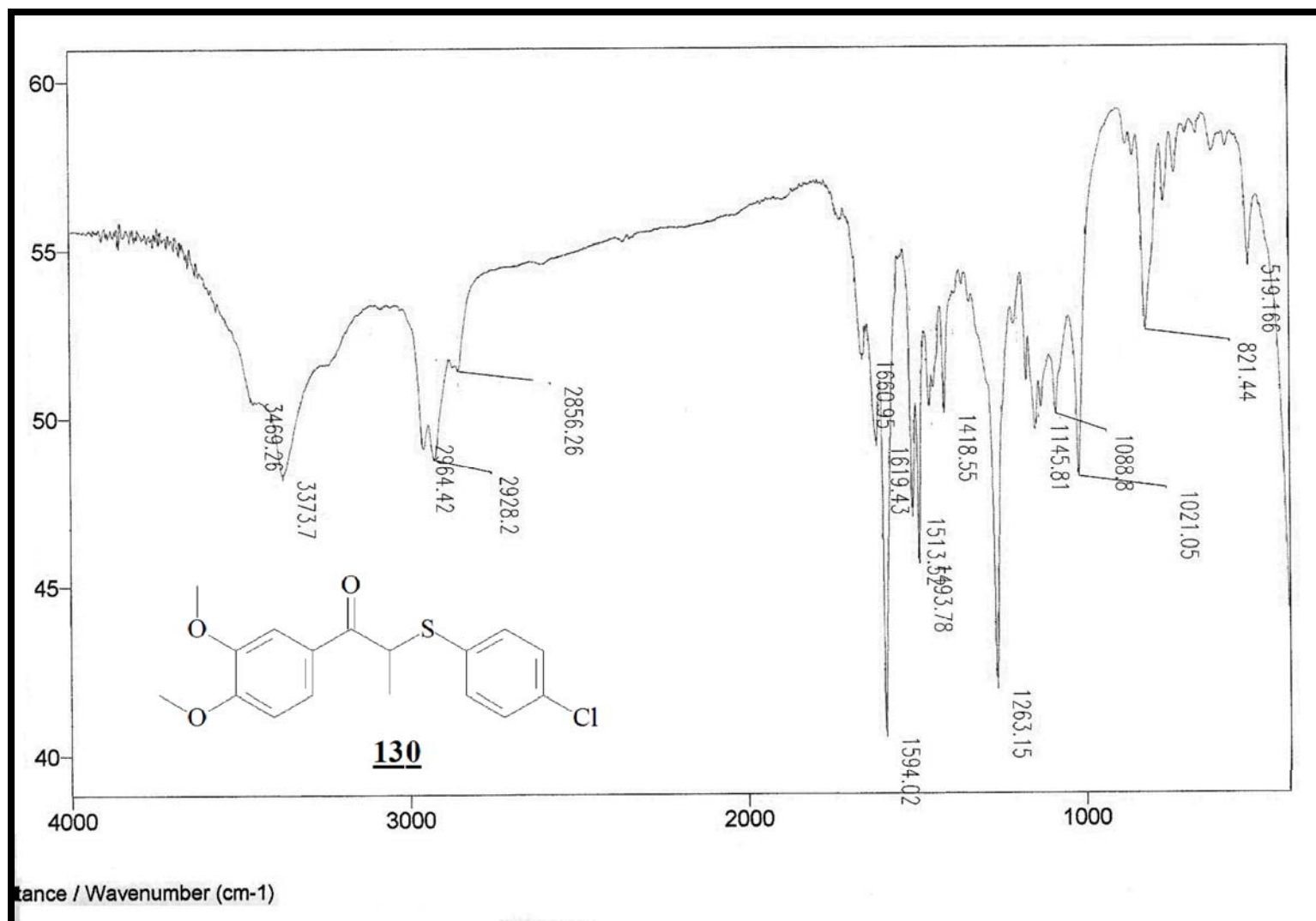
Espectro 97: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **130**.



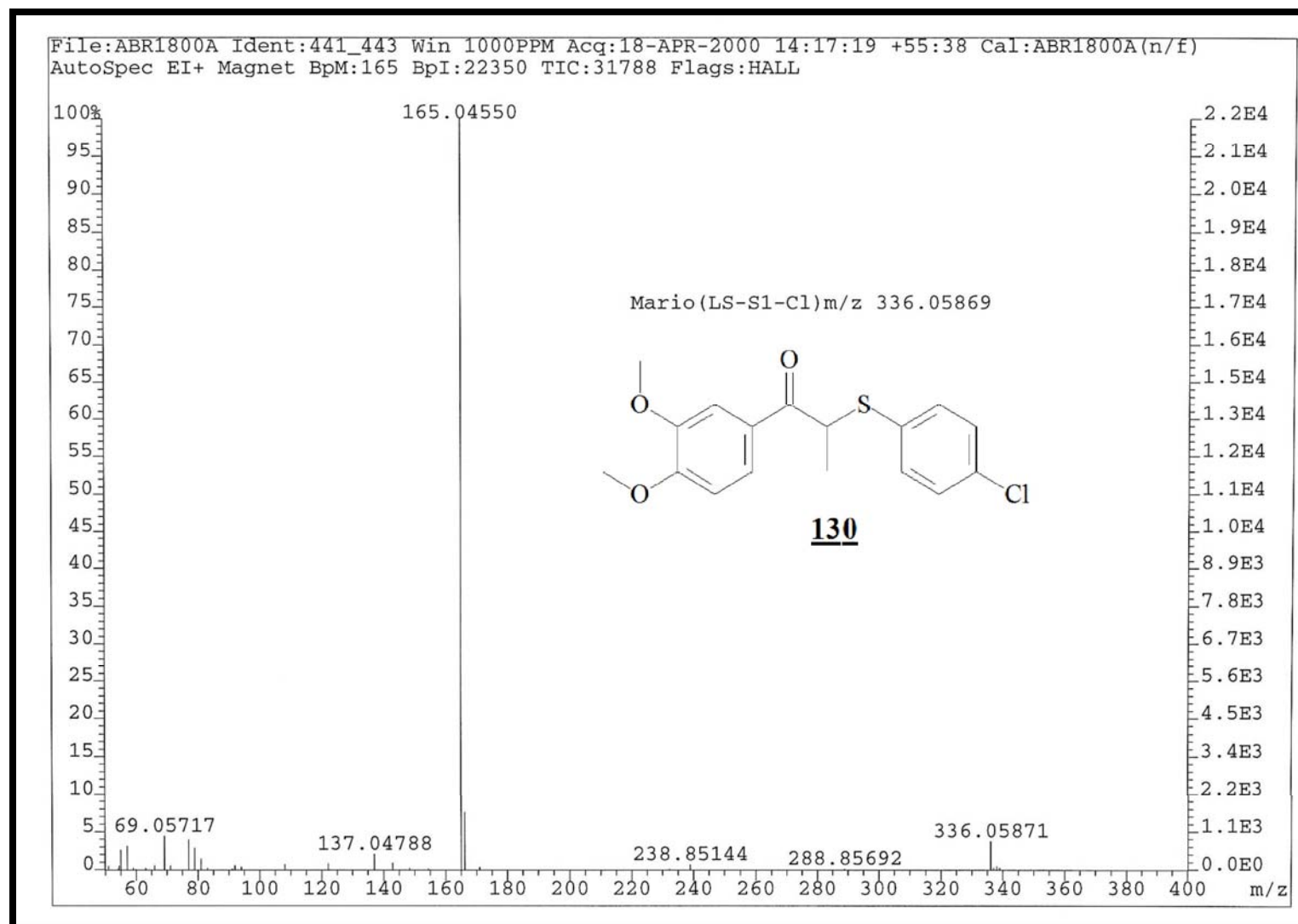
Espectro 98: Espectro APT do composto **130**.



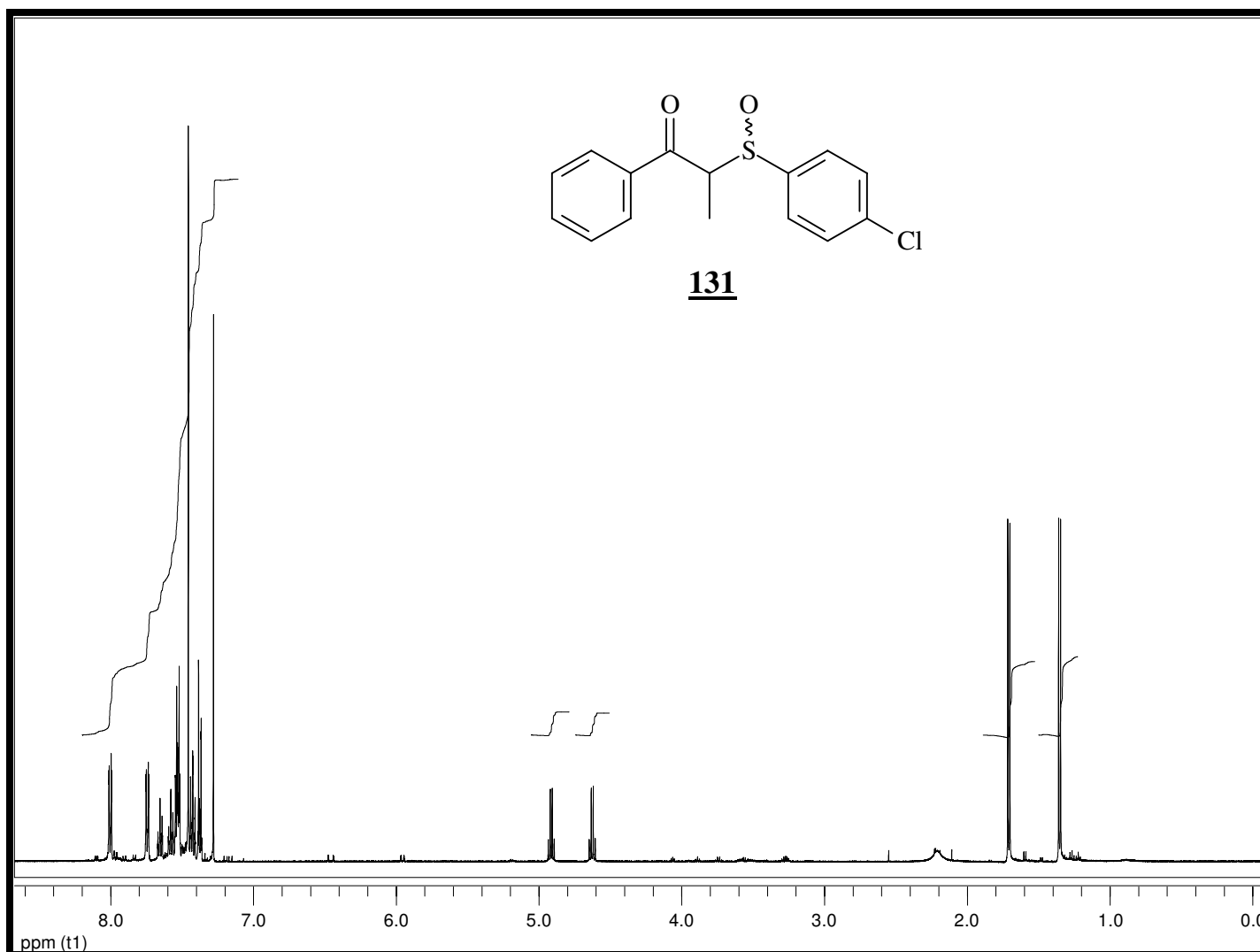
Espectro 99: Espectro gCOSY do composto **130**.



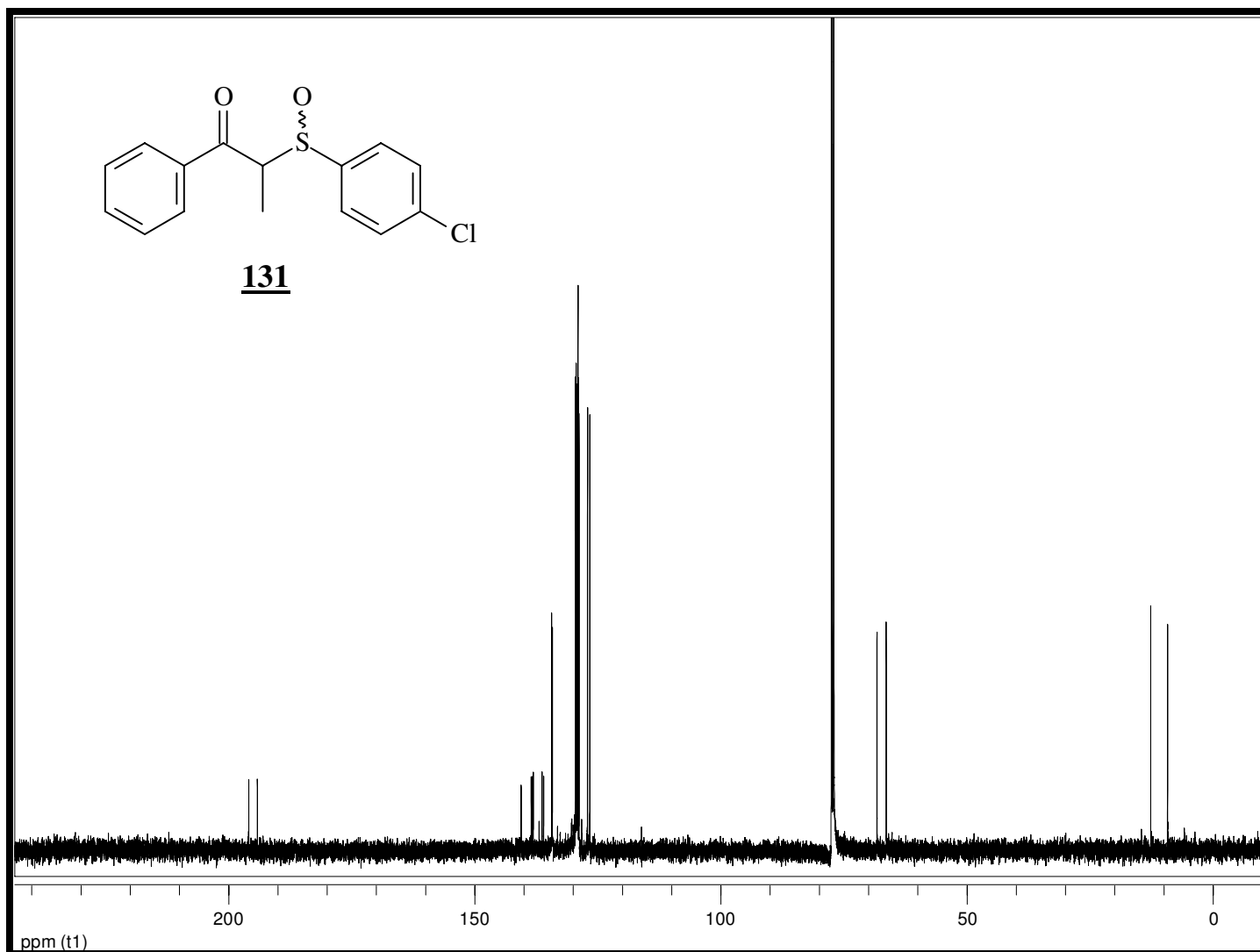
Espectro 100: Espectro infravermelho do composto **130**.



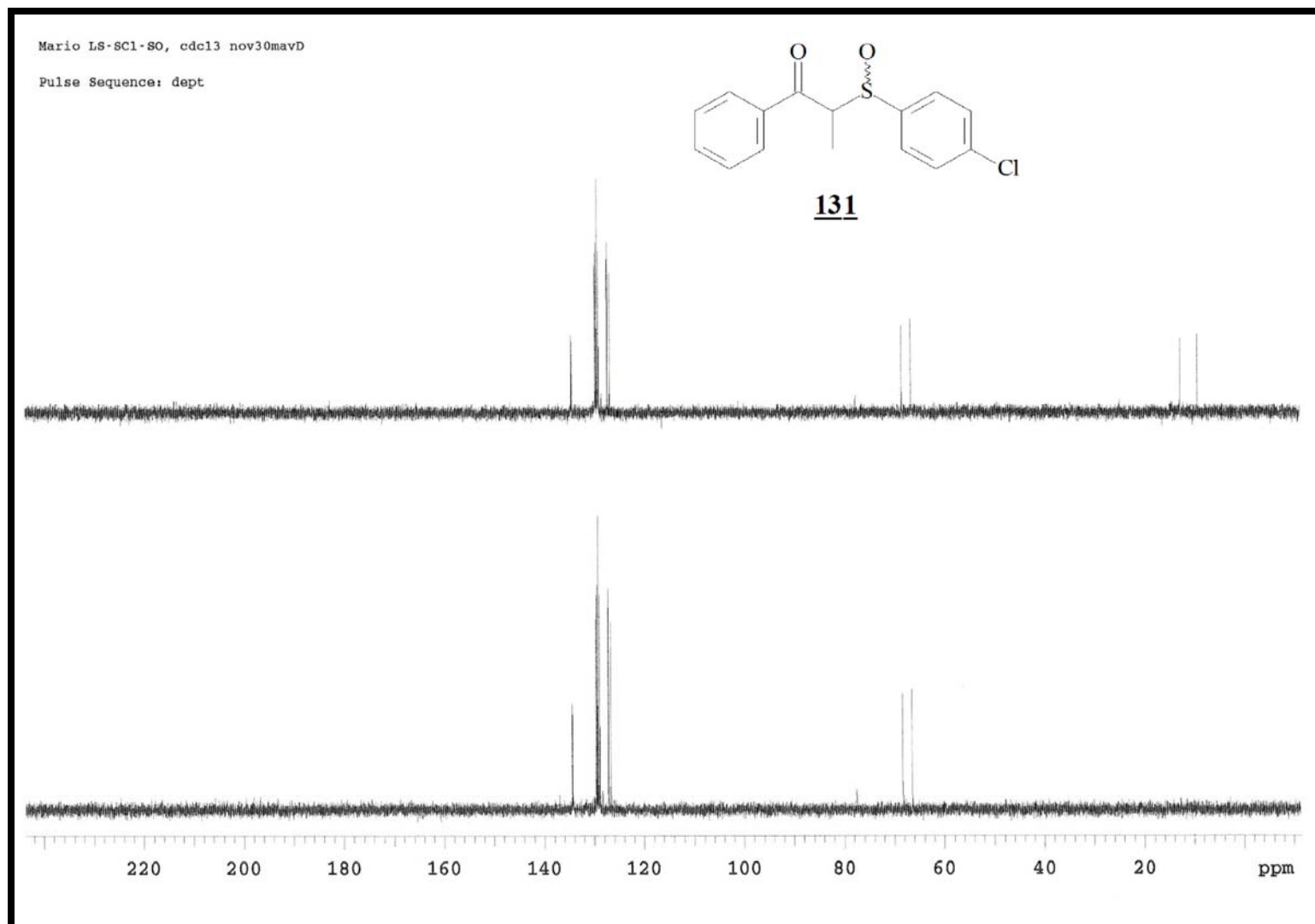
Espectro 101: Espectro de massas (EMAR) do composto **130**.



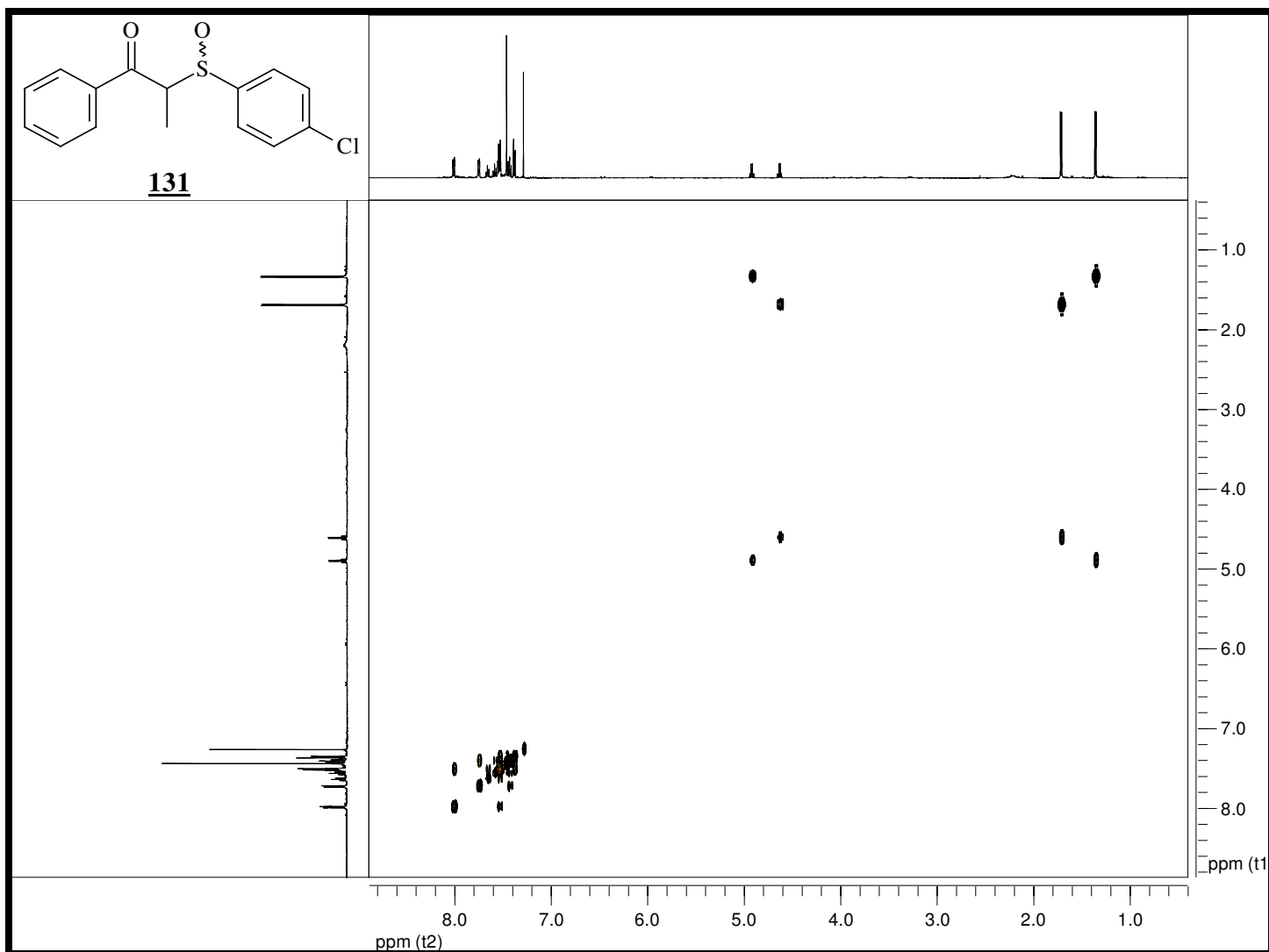
Espectro 102: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **131**.



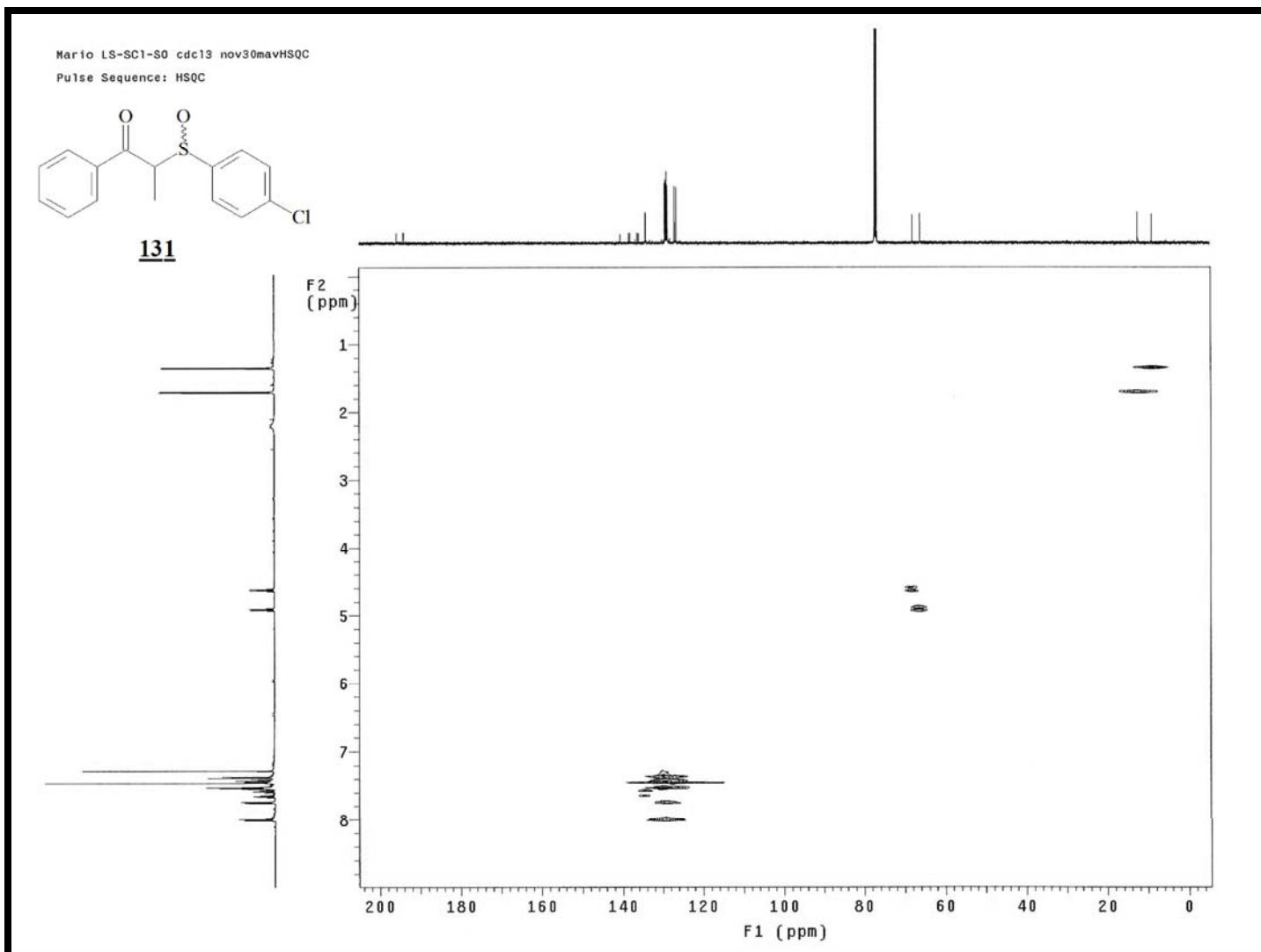
Espectro 103: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **131**.



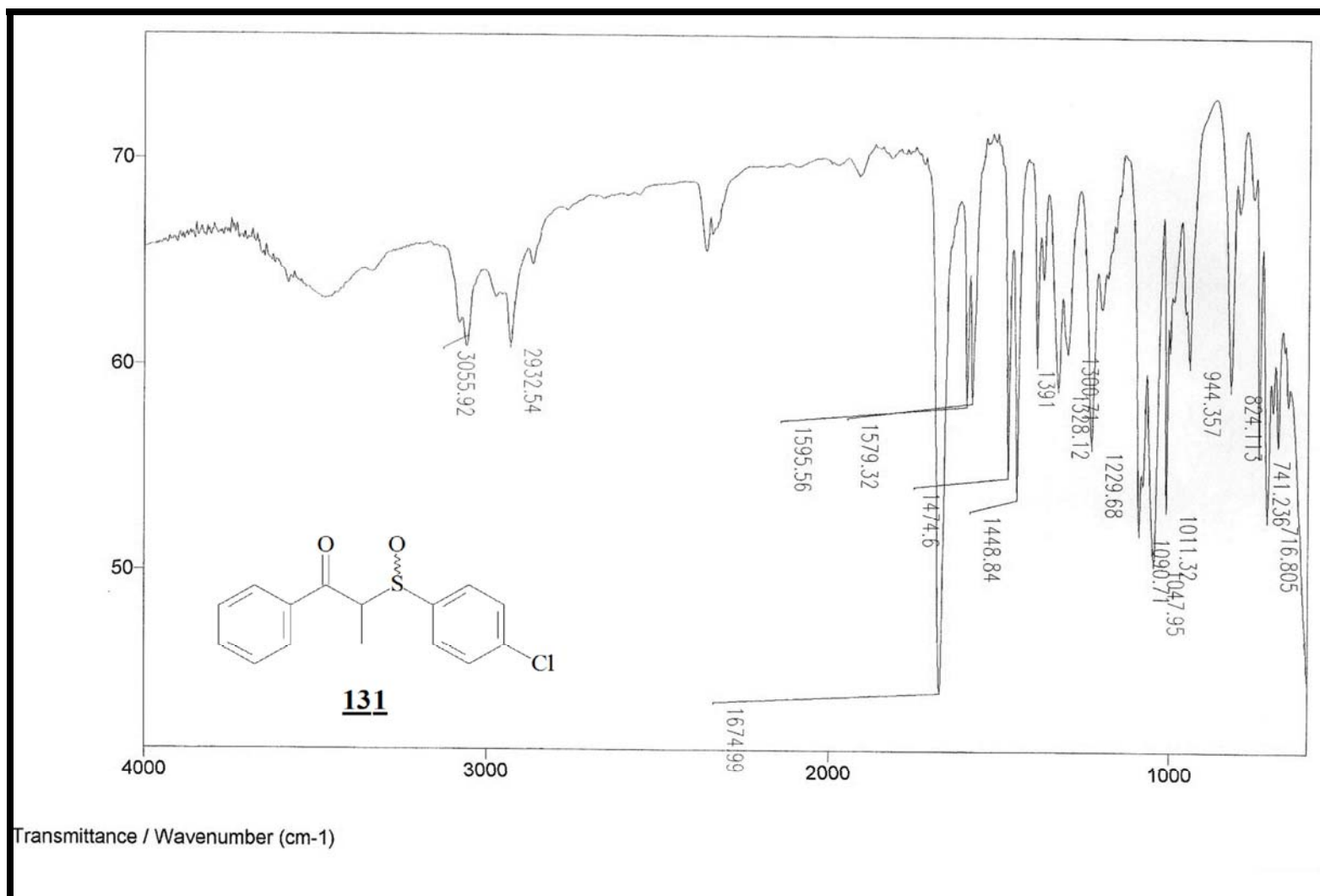
Espectro 104: Espectro DEPT do composto **131**.



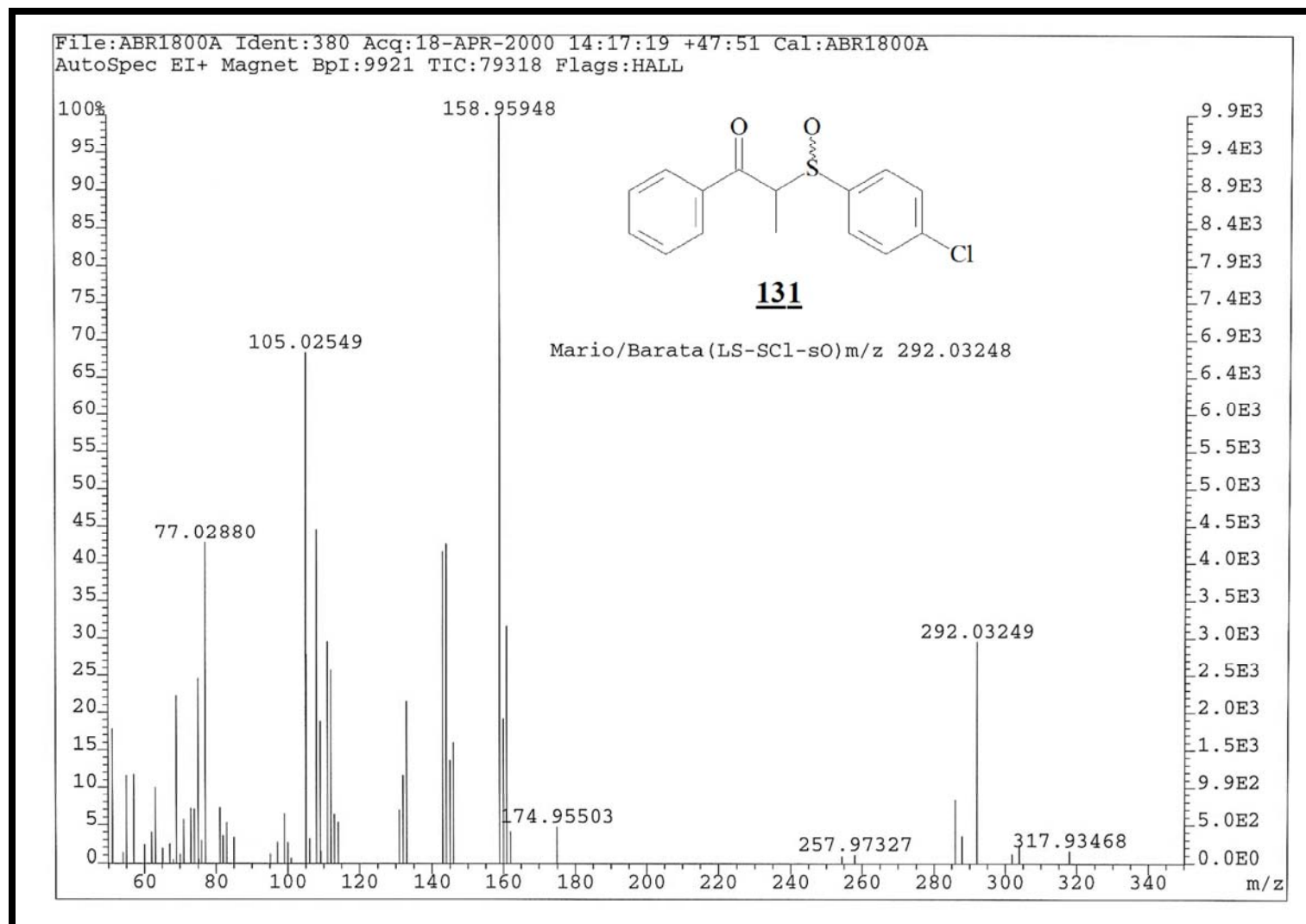
Espectro 105: Espectro gCOSY do composto **131**.



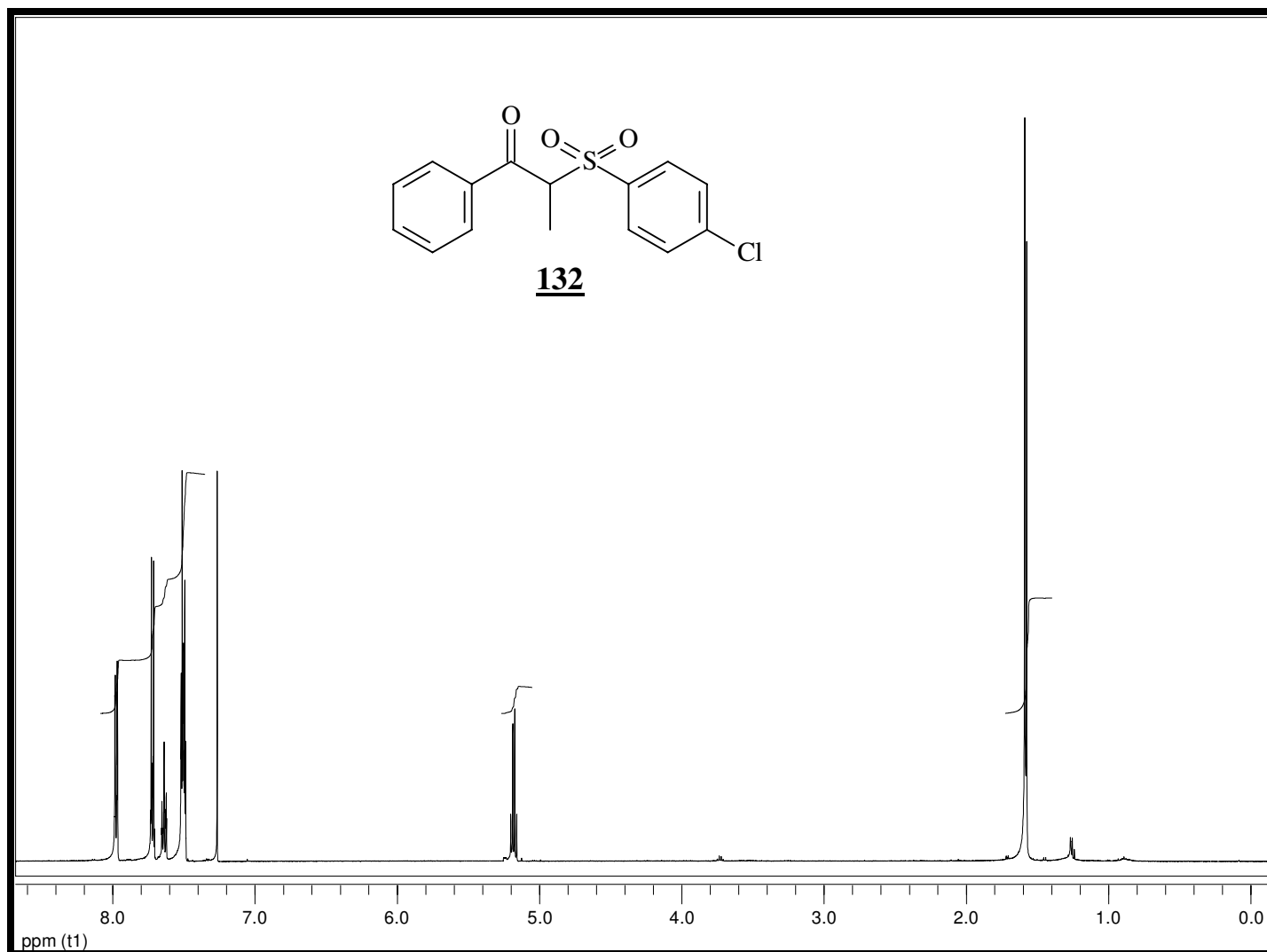
Espectro 106: Espectro HSQC do composto **131**.



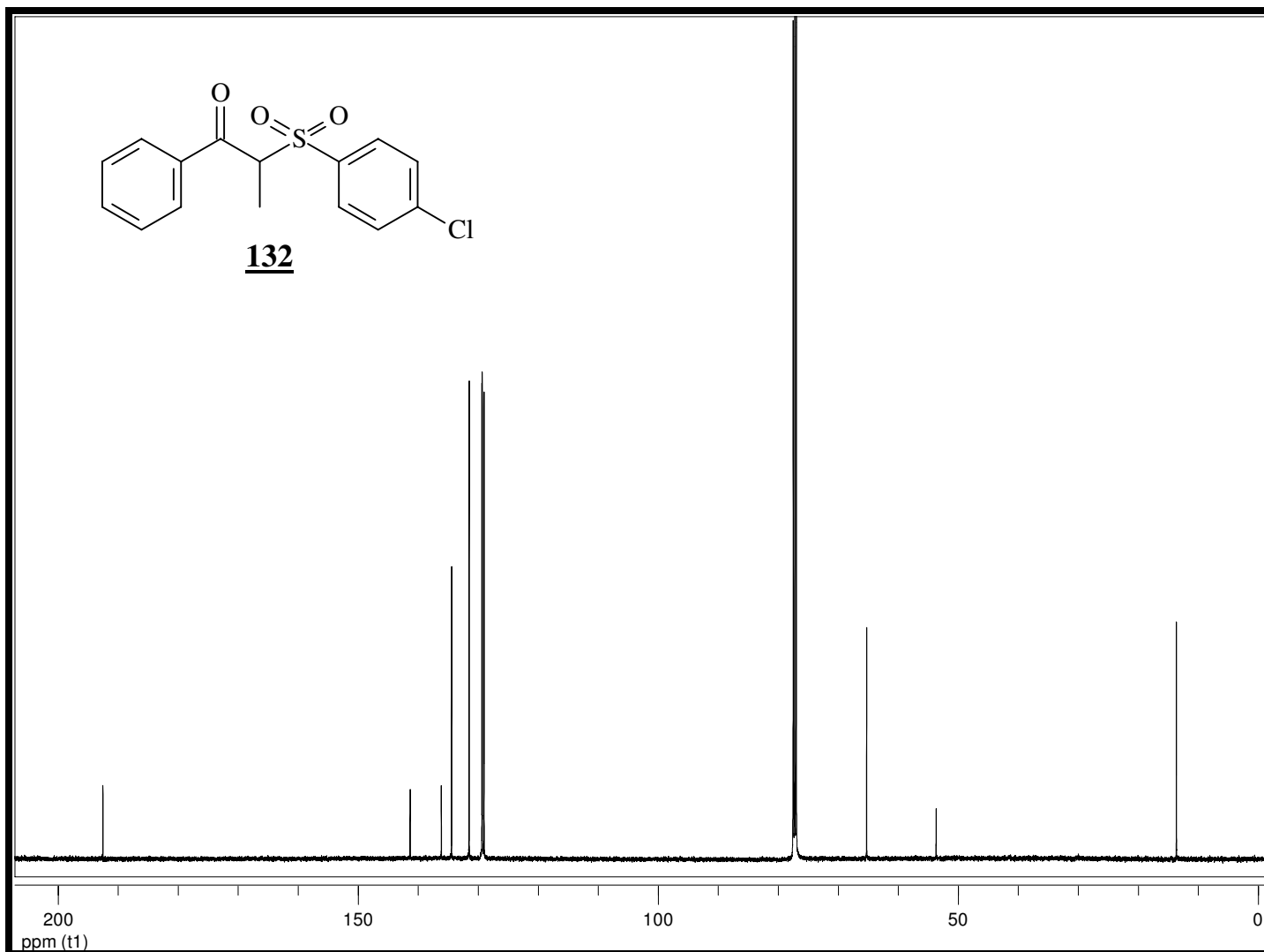
Espectro 107: Espectro infravermelho do composto **131**.



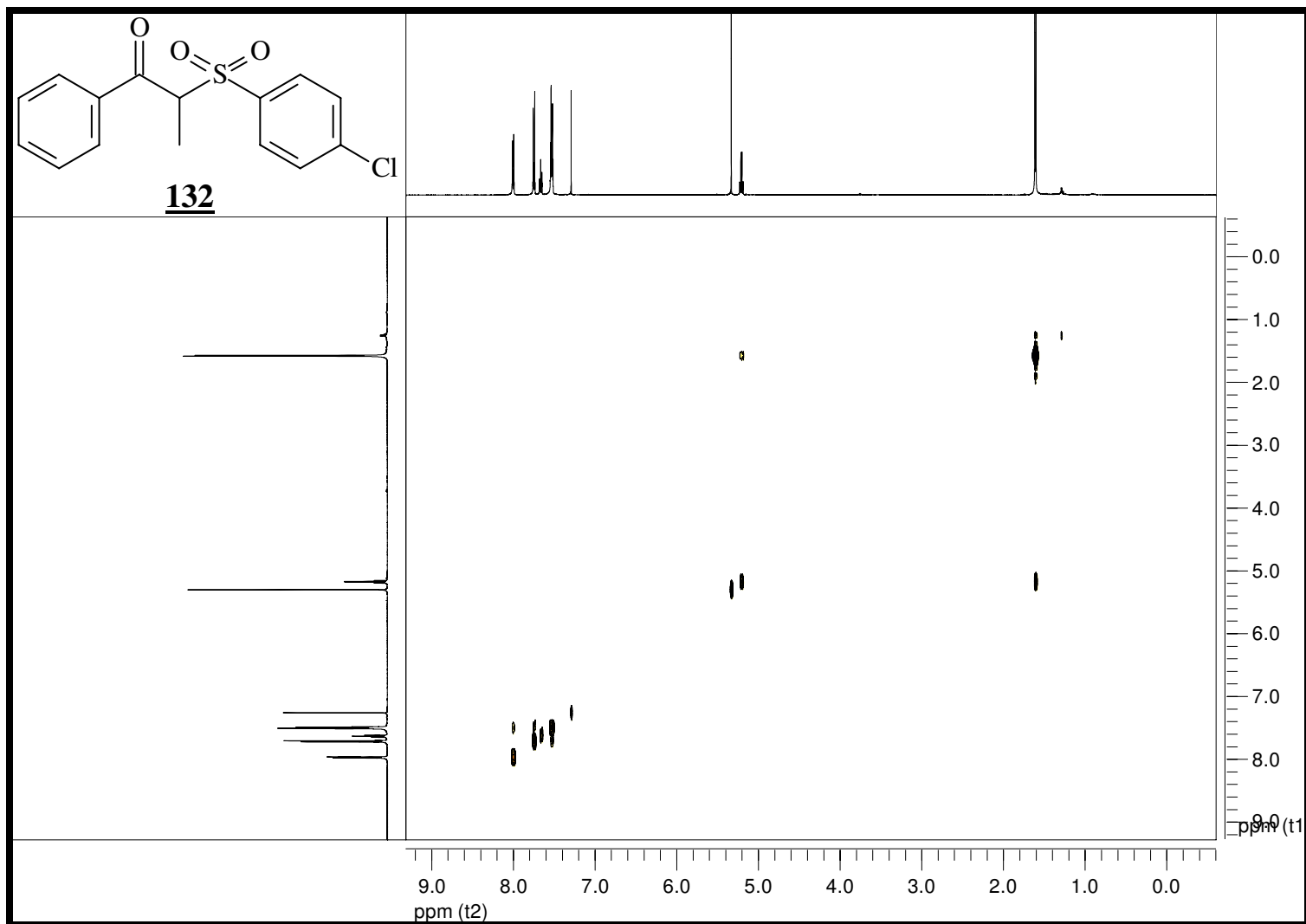
Espectro 108: Espectro de massas (EMAR) do composto **131**.



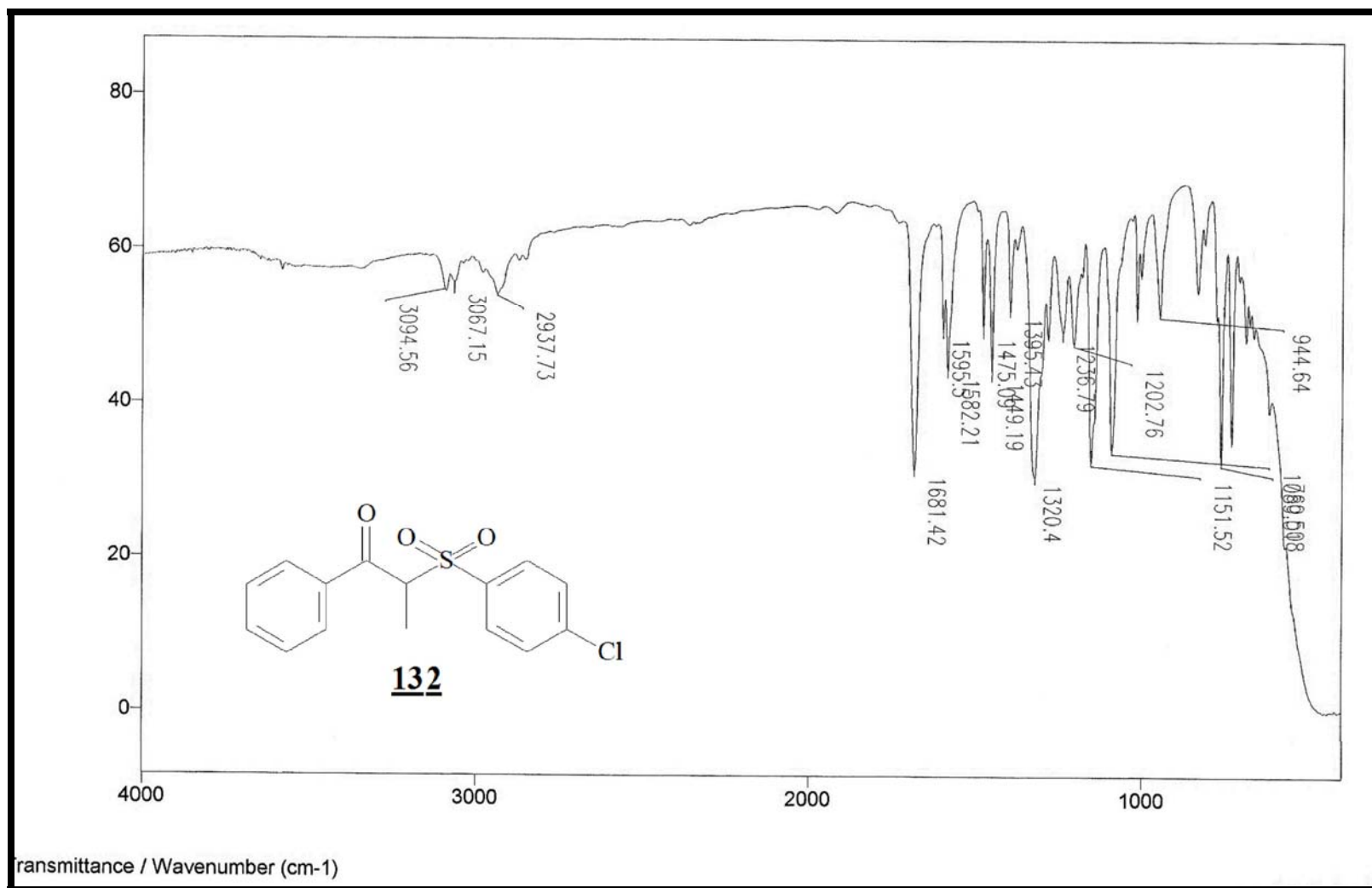
Espectro 109: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **132**.



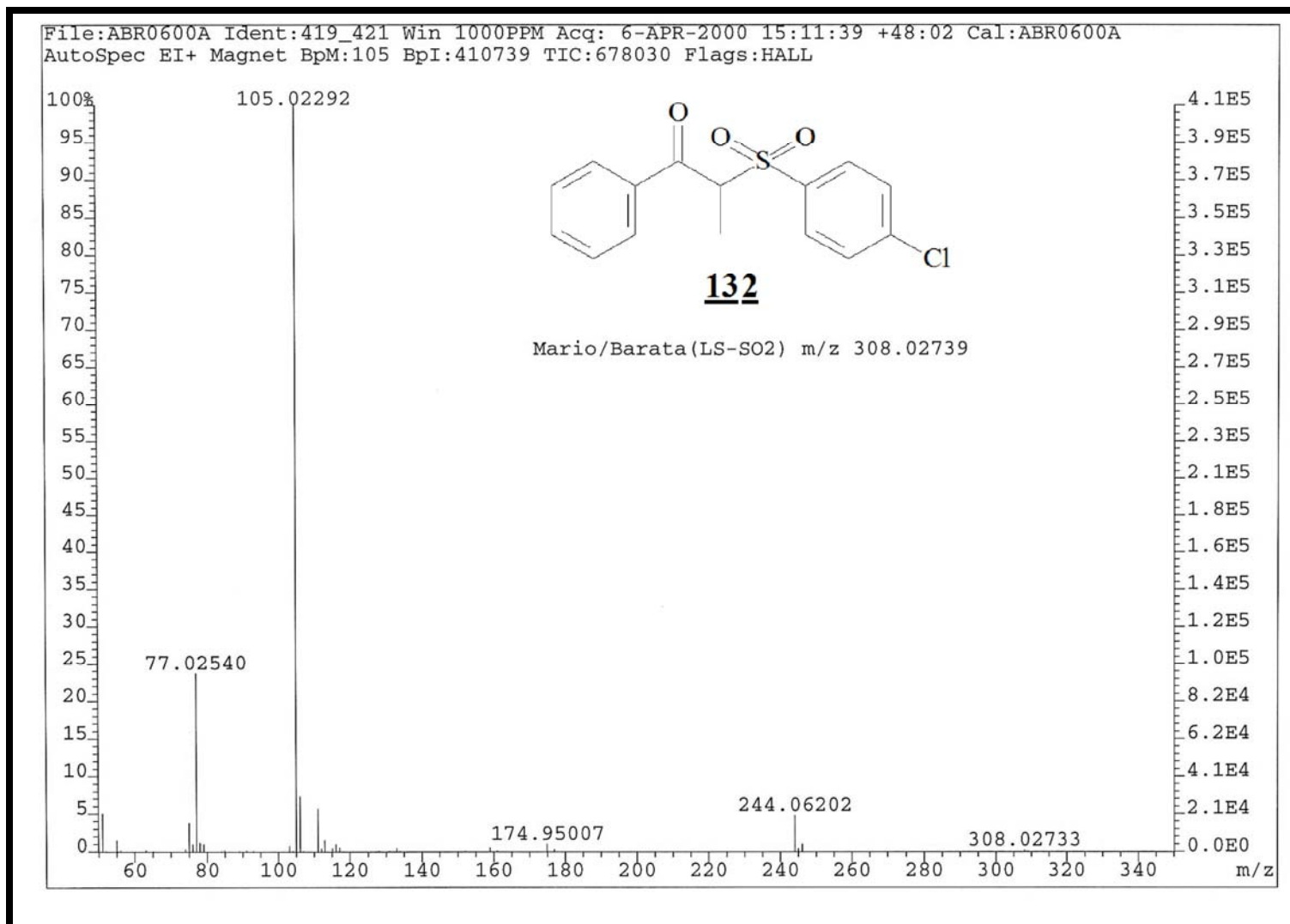
Espectro 110: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **132**.



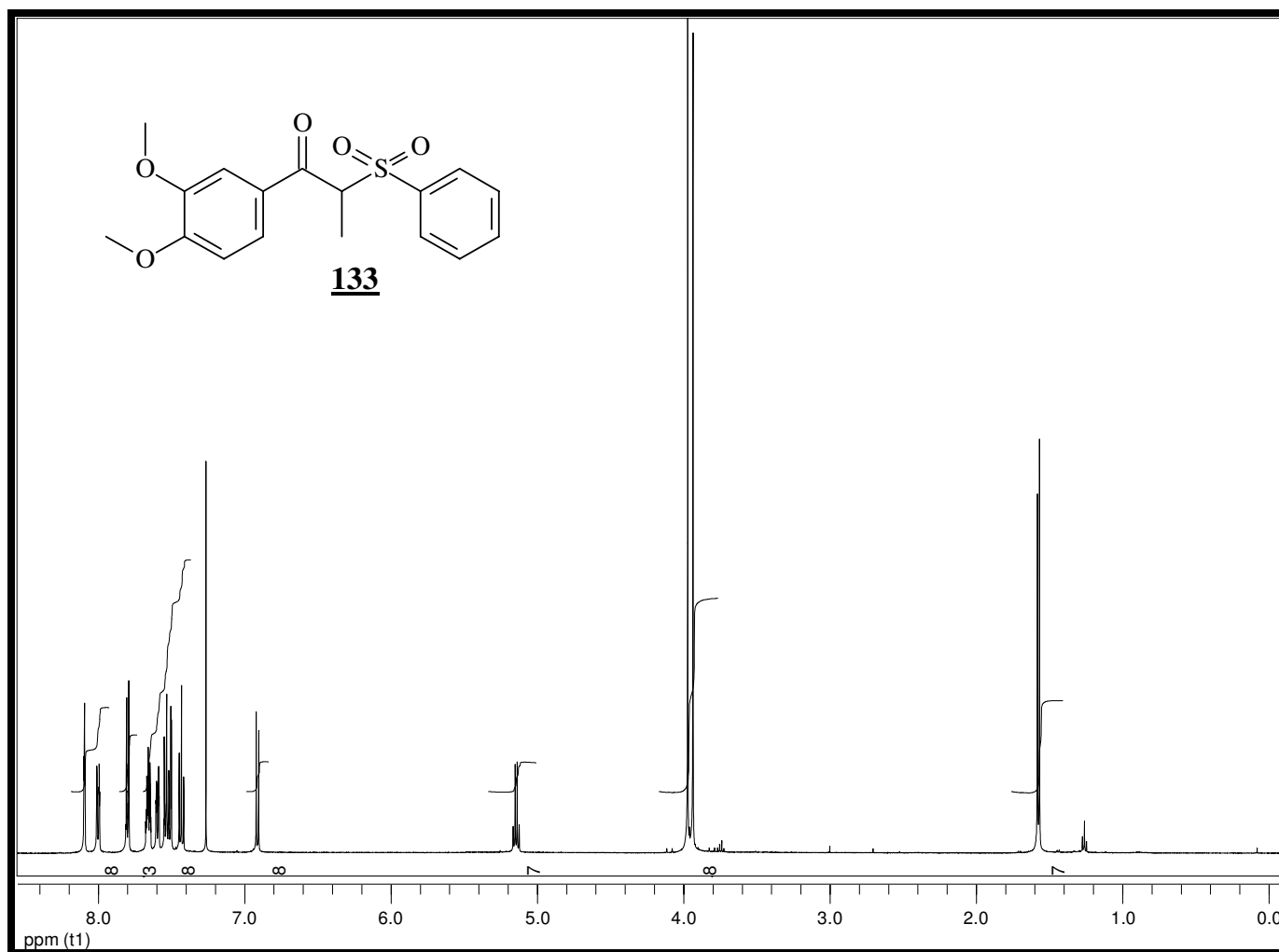
Espectro 111: Espectro gCOSY do composto **132**.



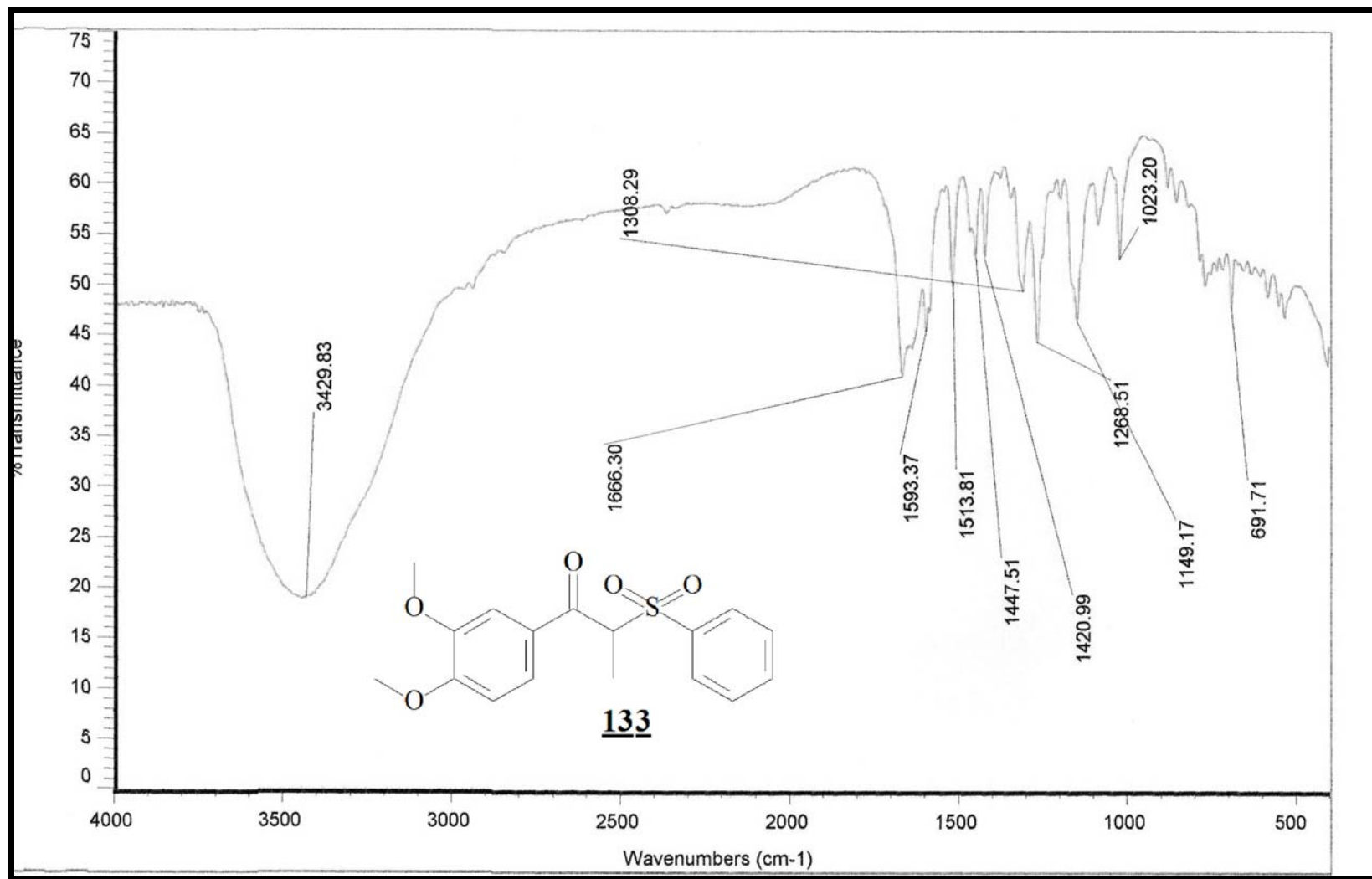
Espectro 112: Espectro infravermelho do composto **132**.



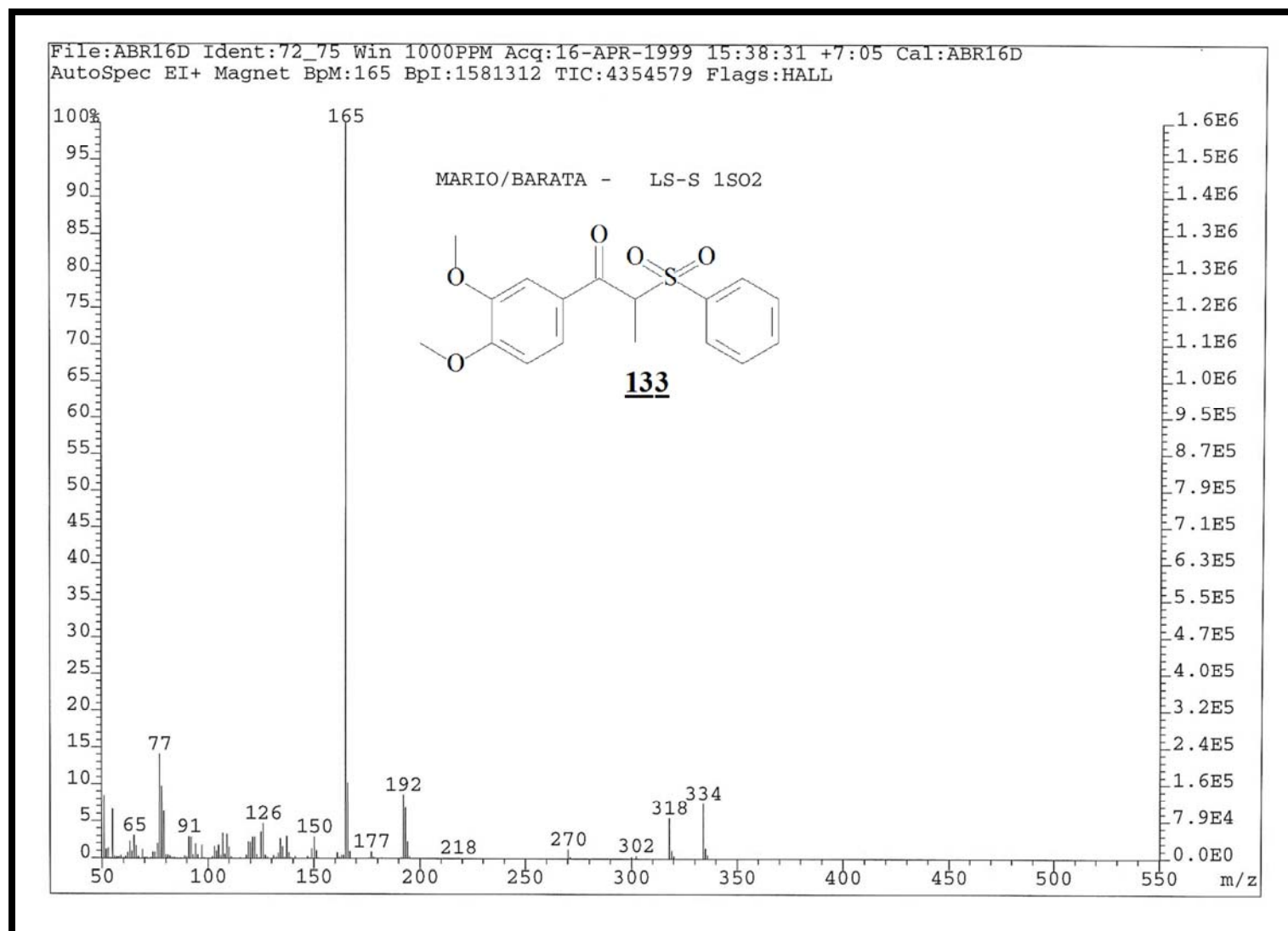
Espectro 113: Espectro de massas (EMAR) do composto **132**.



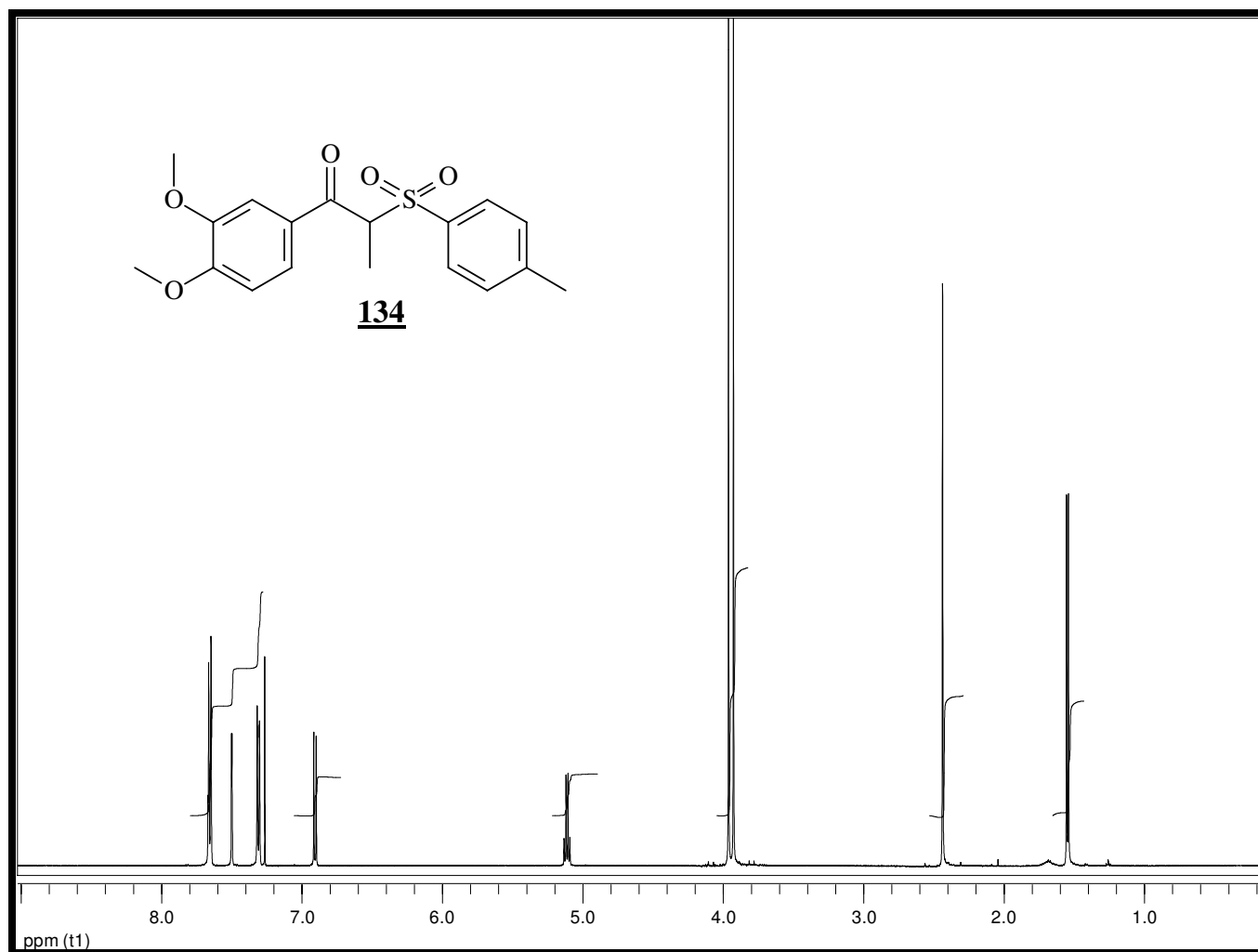
Espectro 114: Espectro de RMN de ¹H (300 Mz, CDCl₃, t.a.) do composto **133**.



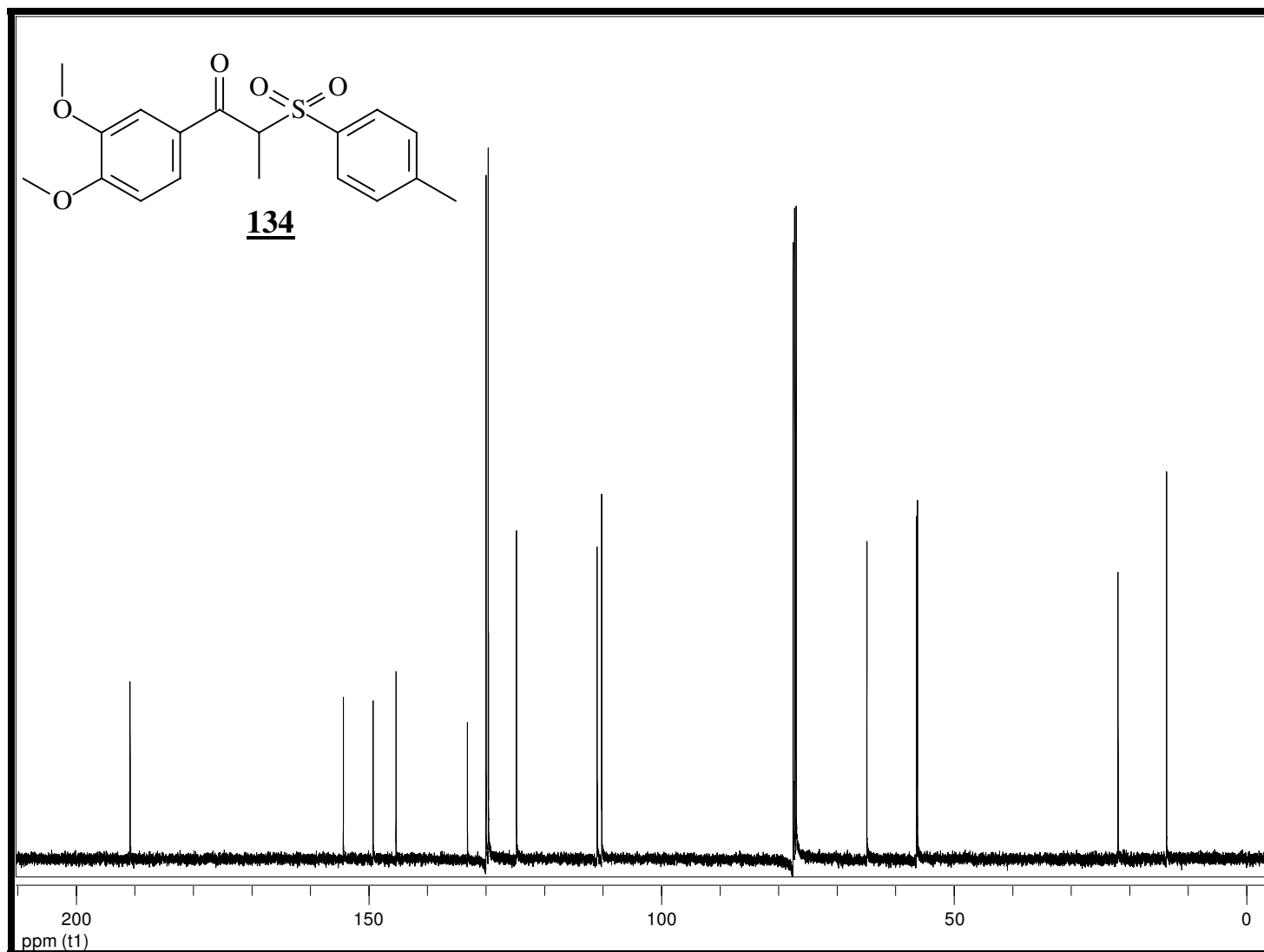
Espectro 115: Espectro infravermelho do composto **133**.



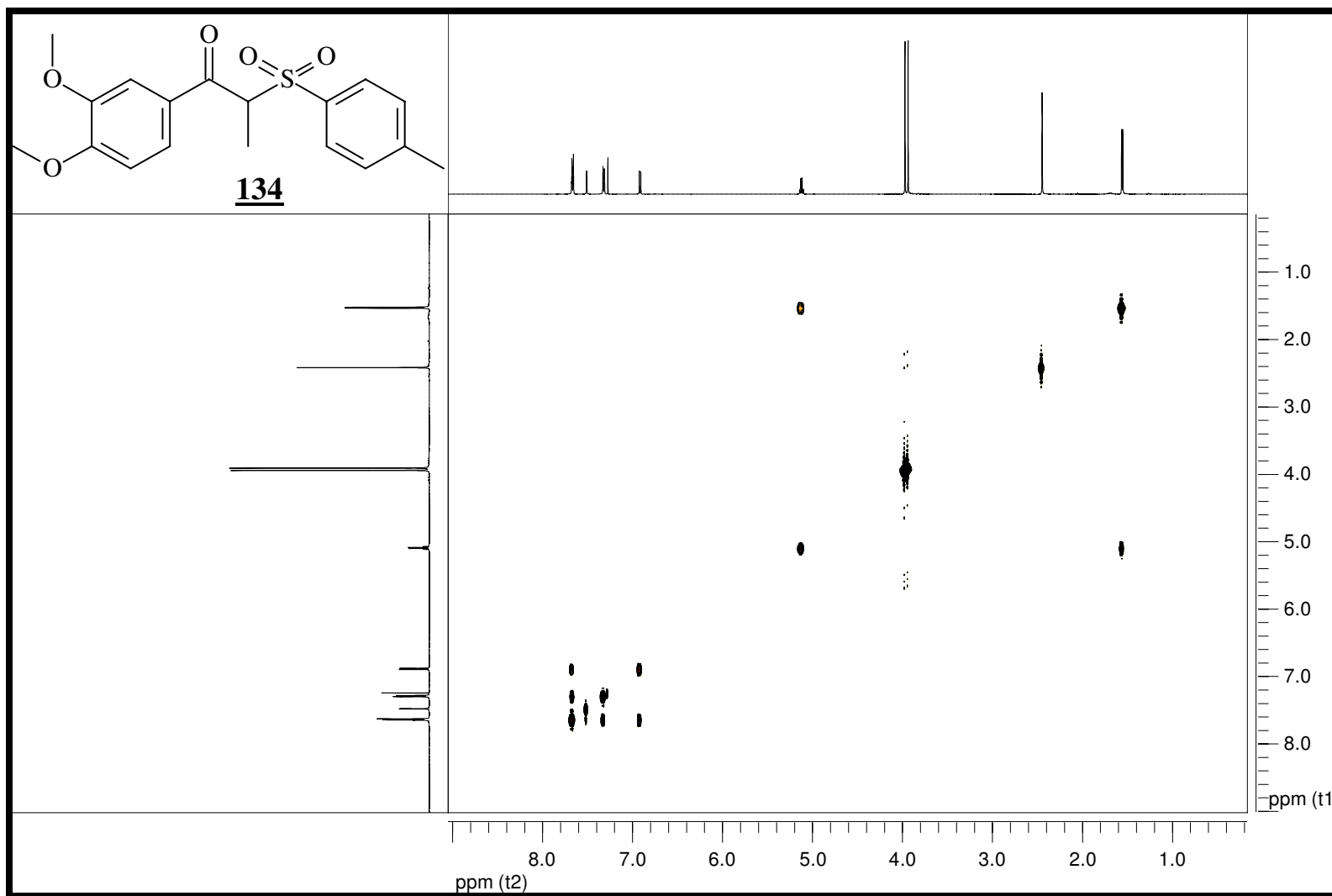
Espectro 116: Espectro de massas (EMAR) composto **133**.



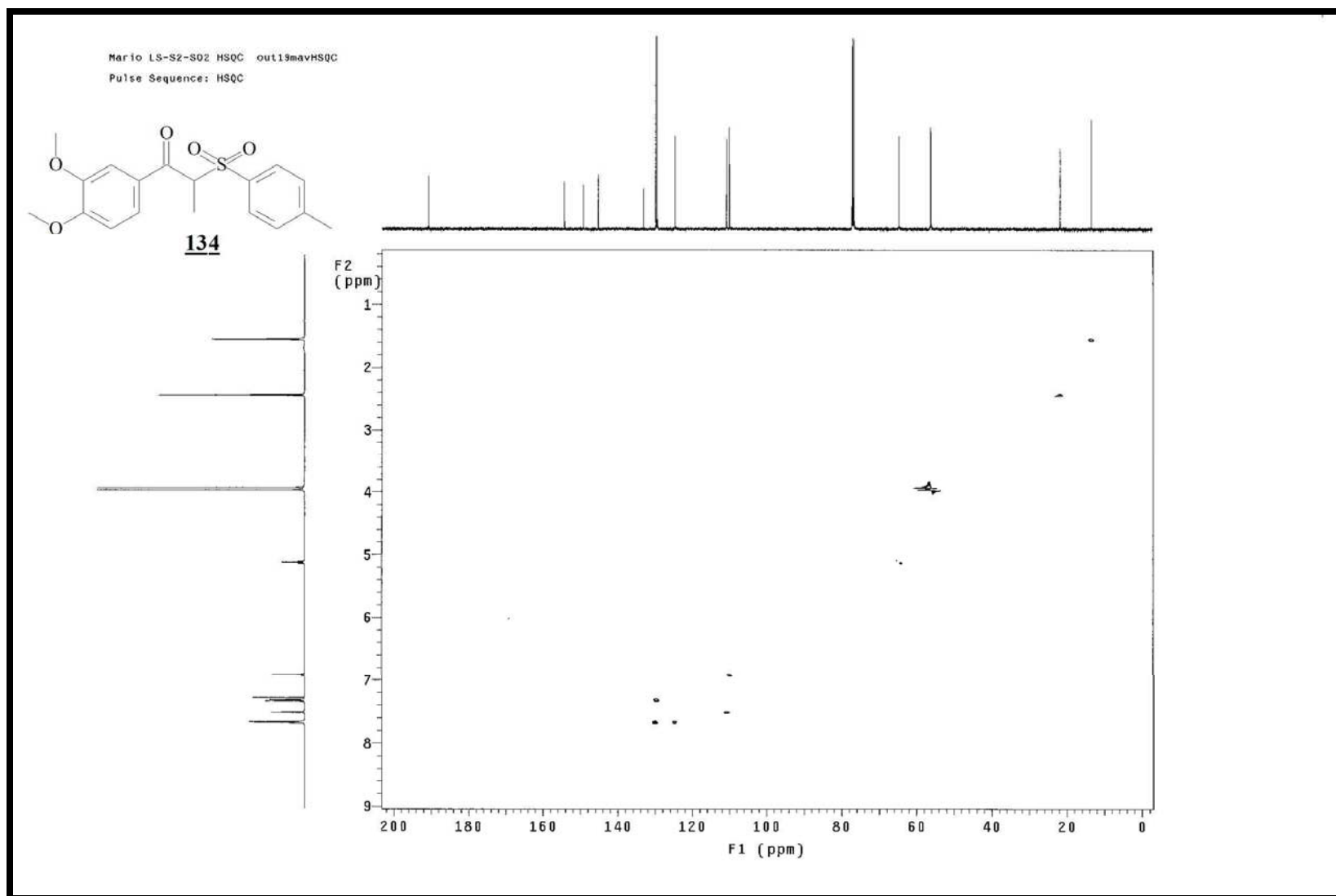
Espectro 117: Espectro de RMN de ¹H (300 Mz, CDCl₃, t.a.) do composto **134**.



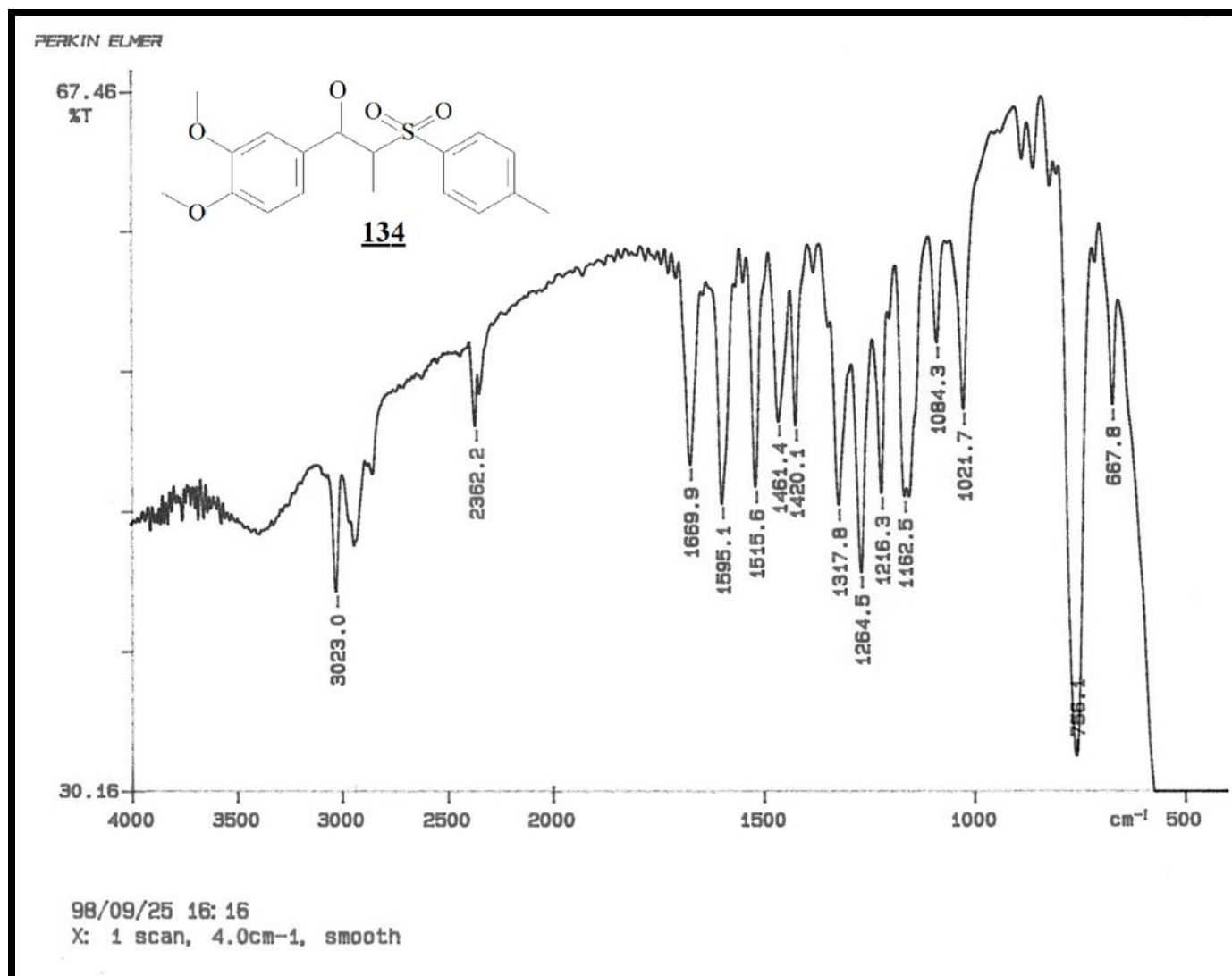
Espectro 118: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **134**.



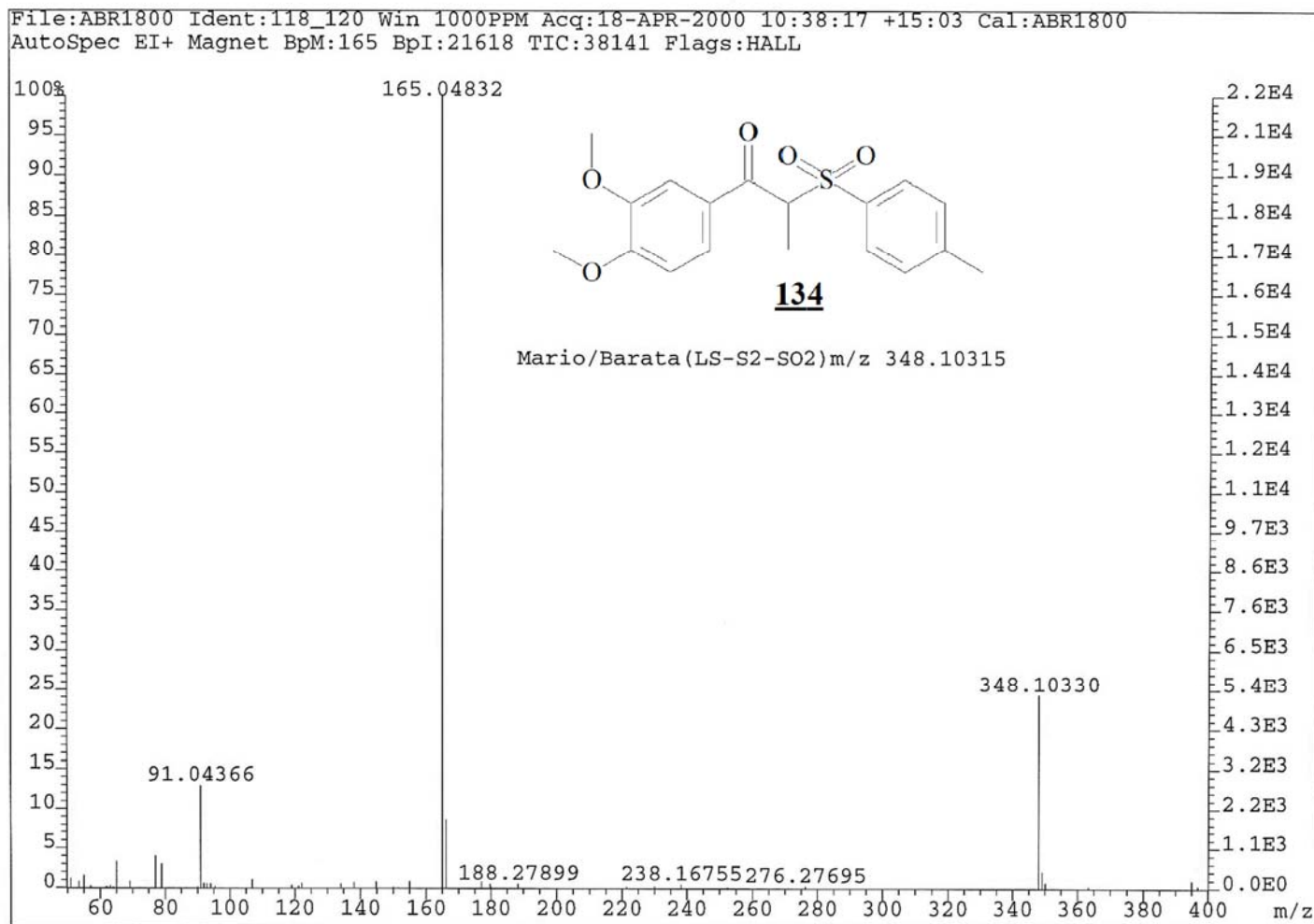
Espectro 119: Espectro gCOSY do composto **134**.



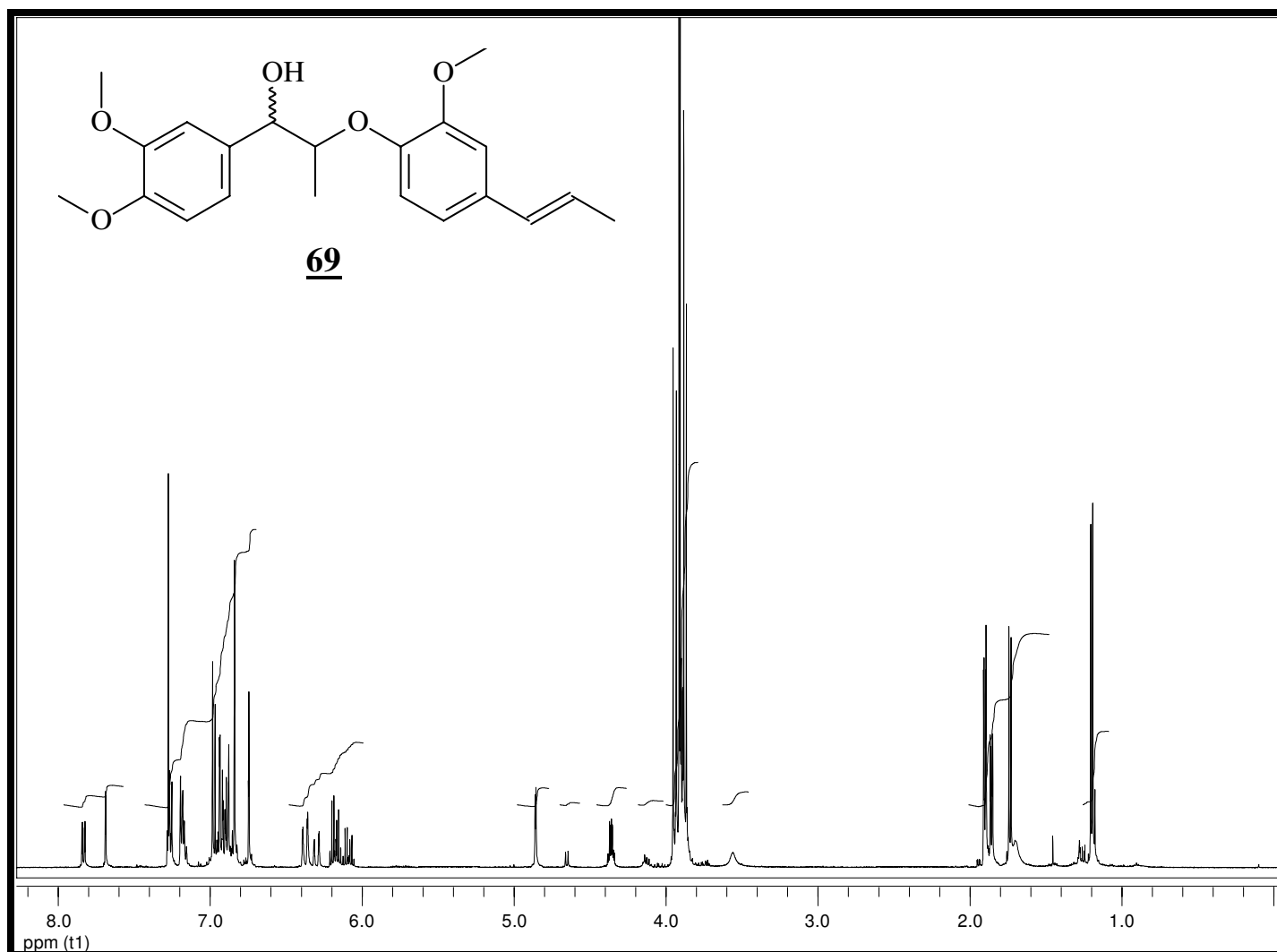
Espectro 120: Espectro HSQC do composto **134**.



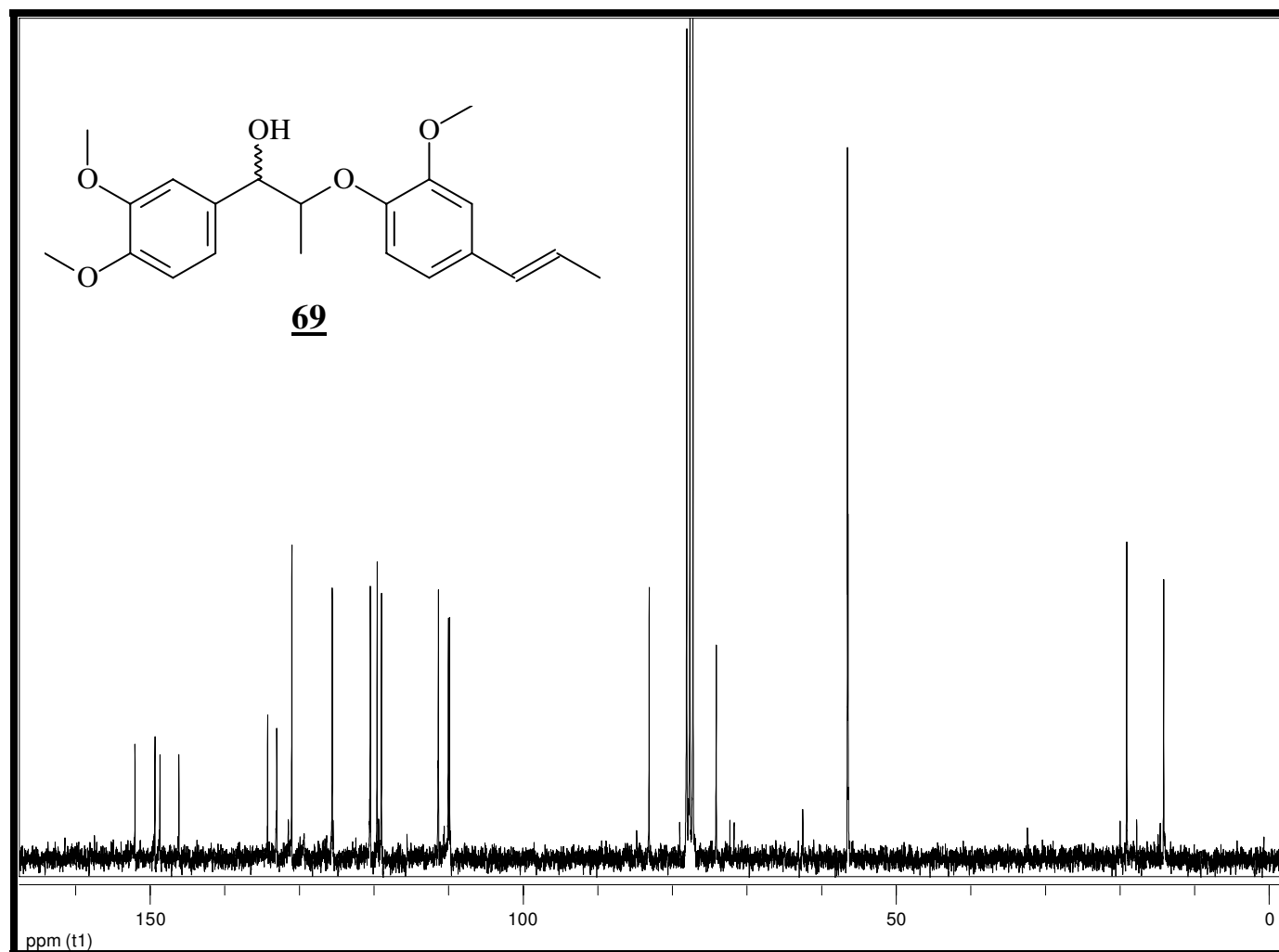
Espectro 121: Espectro infravermelho do composto **134**.



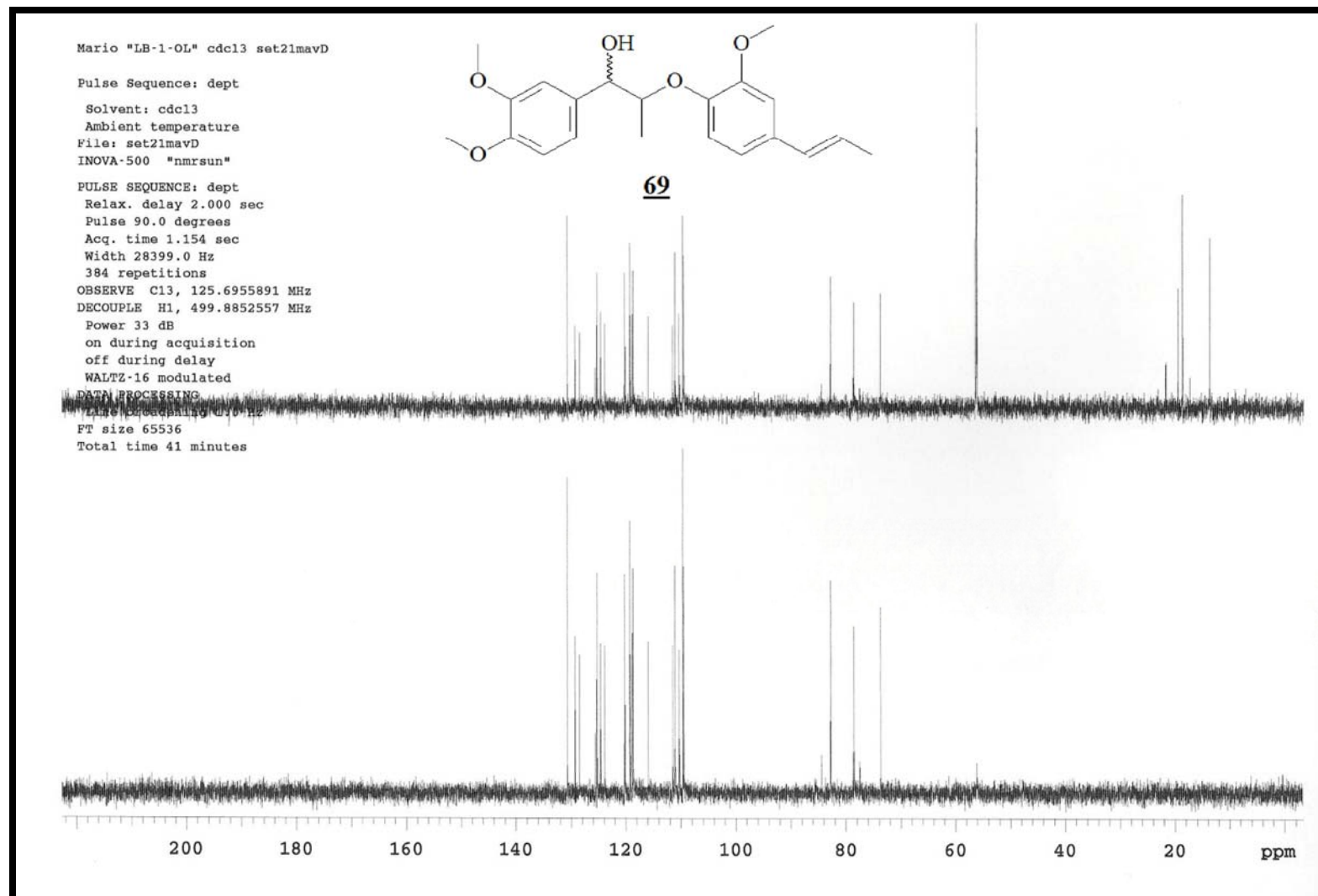
Espectro 122: Espectro de massas (EMAR) do composto **134**.



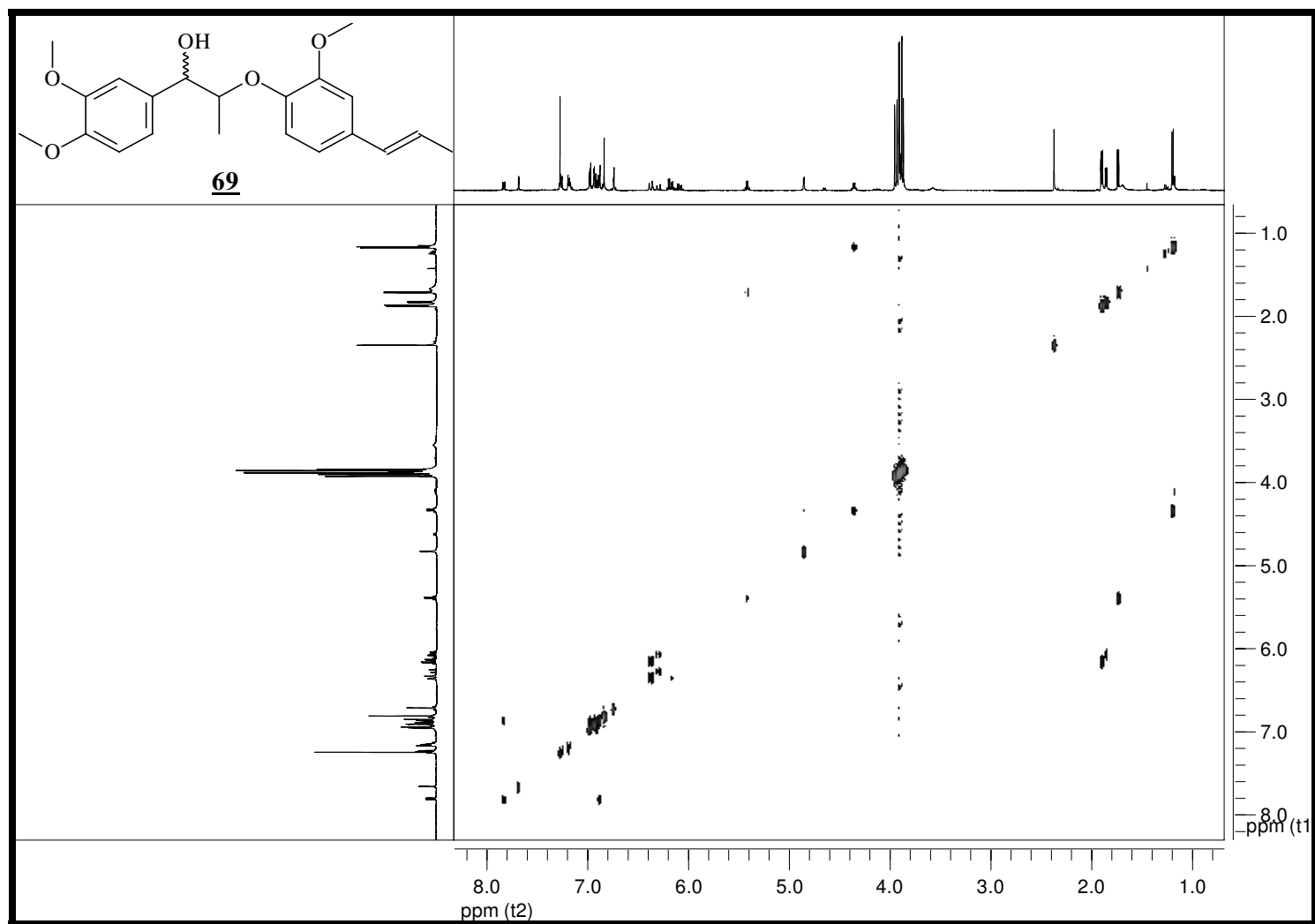
Espectro 123: Espectro de RMN de ^1H (500 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **69**.



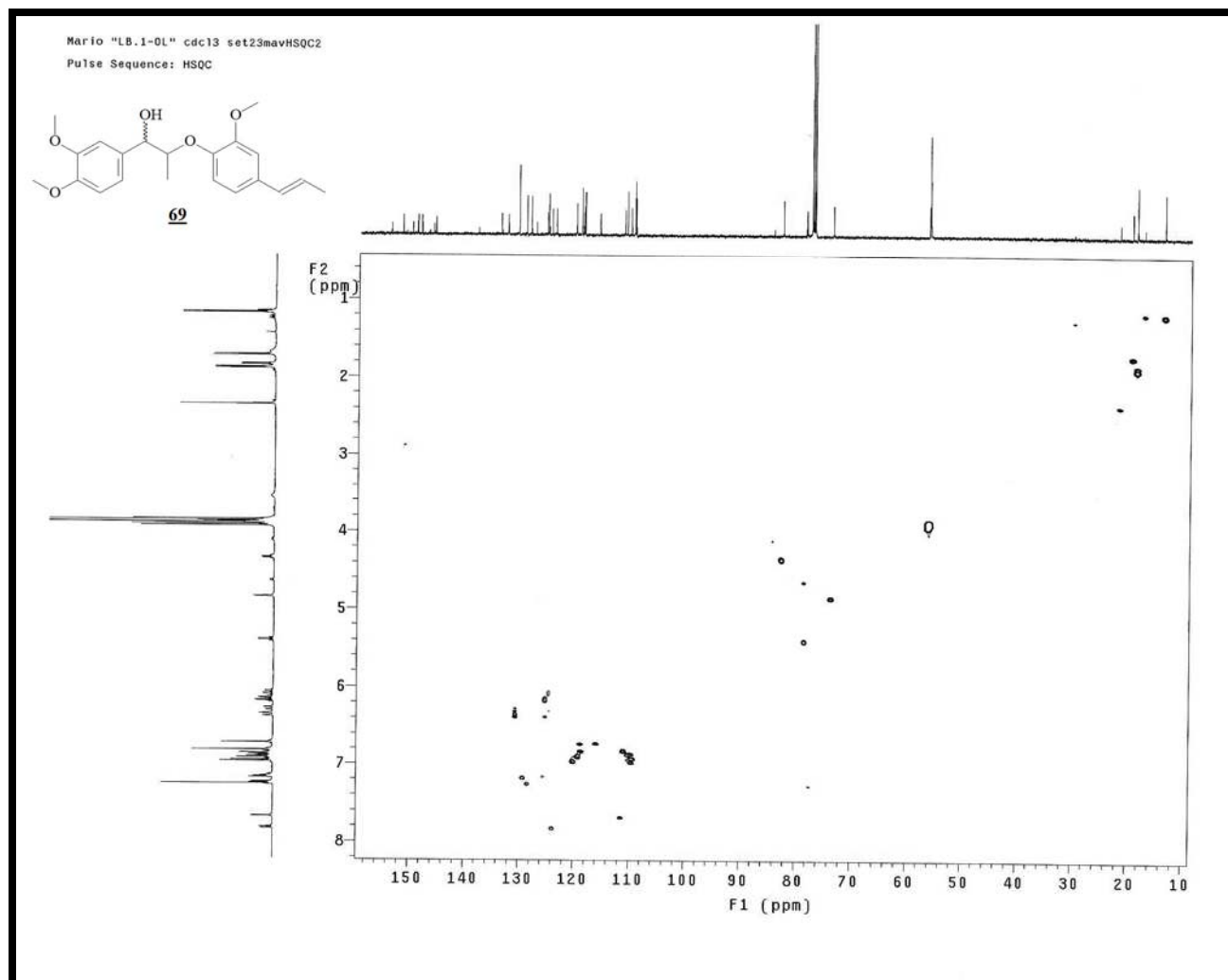
Espectro 124: Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **69**.



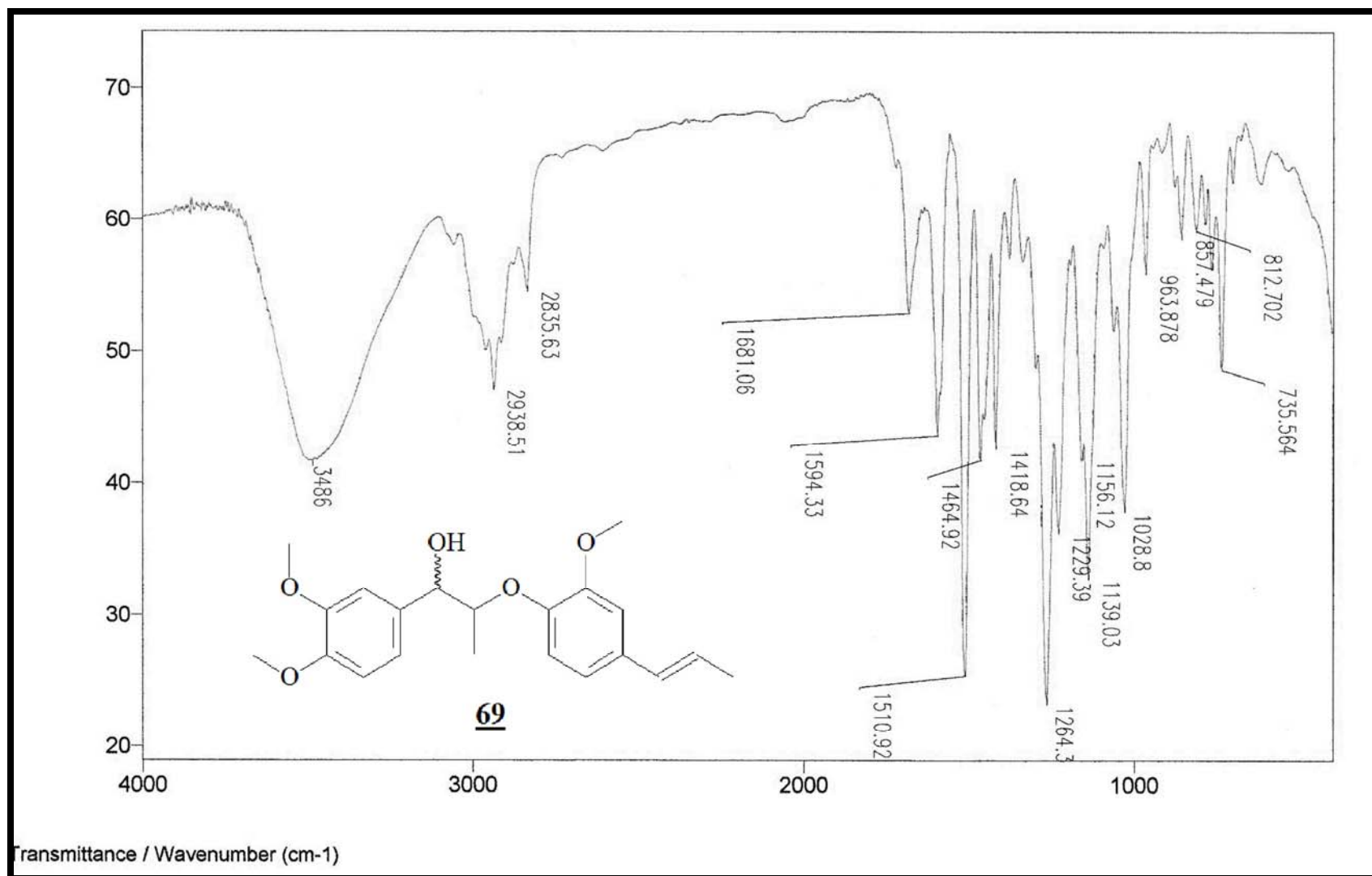
Espectro 125: Espectro DEPT do composto **69**.



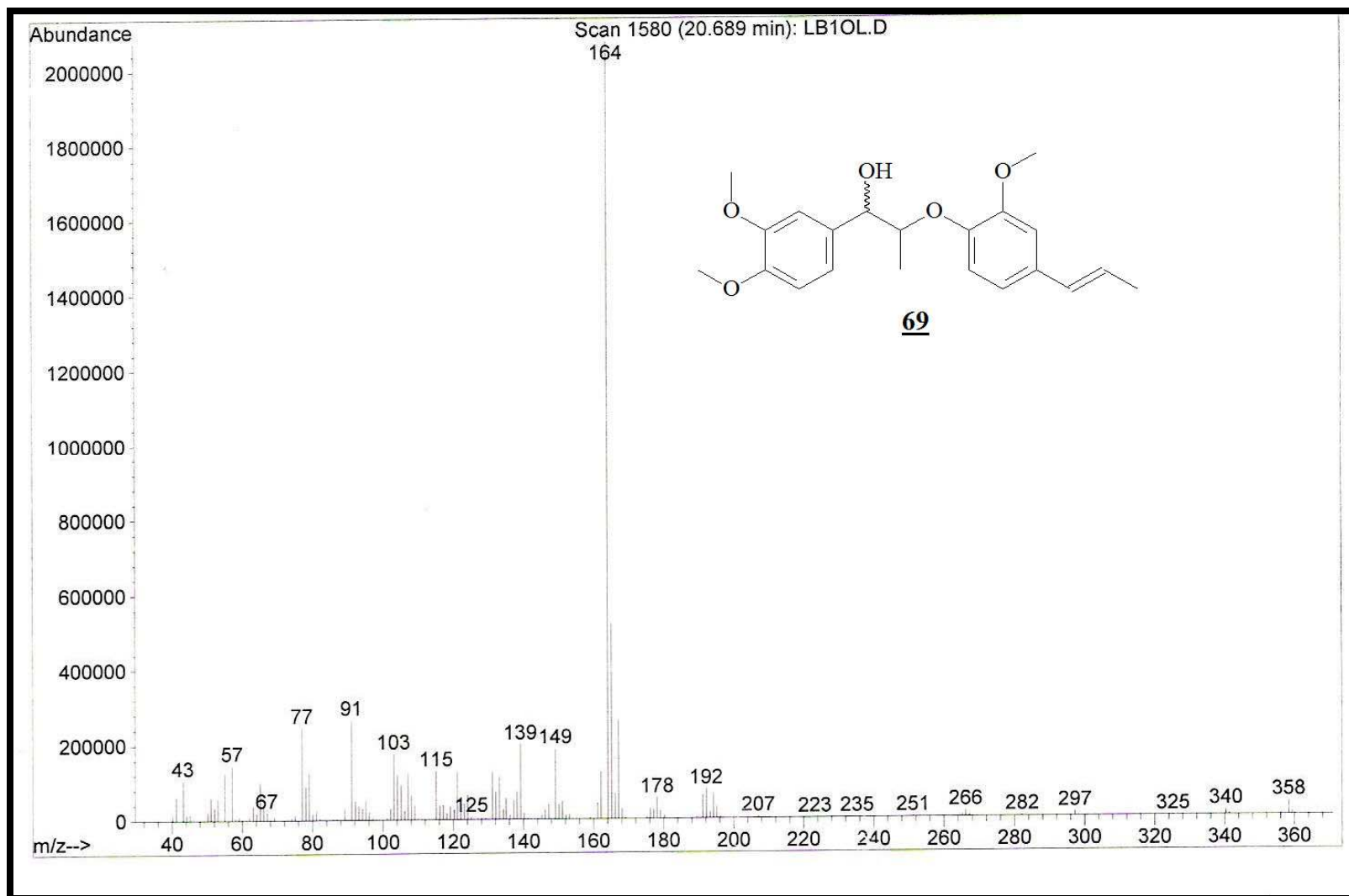
Espectro 126: Espectro gCOSY do composto **69**.



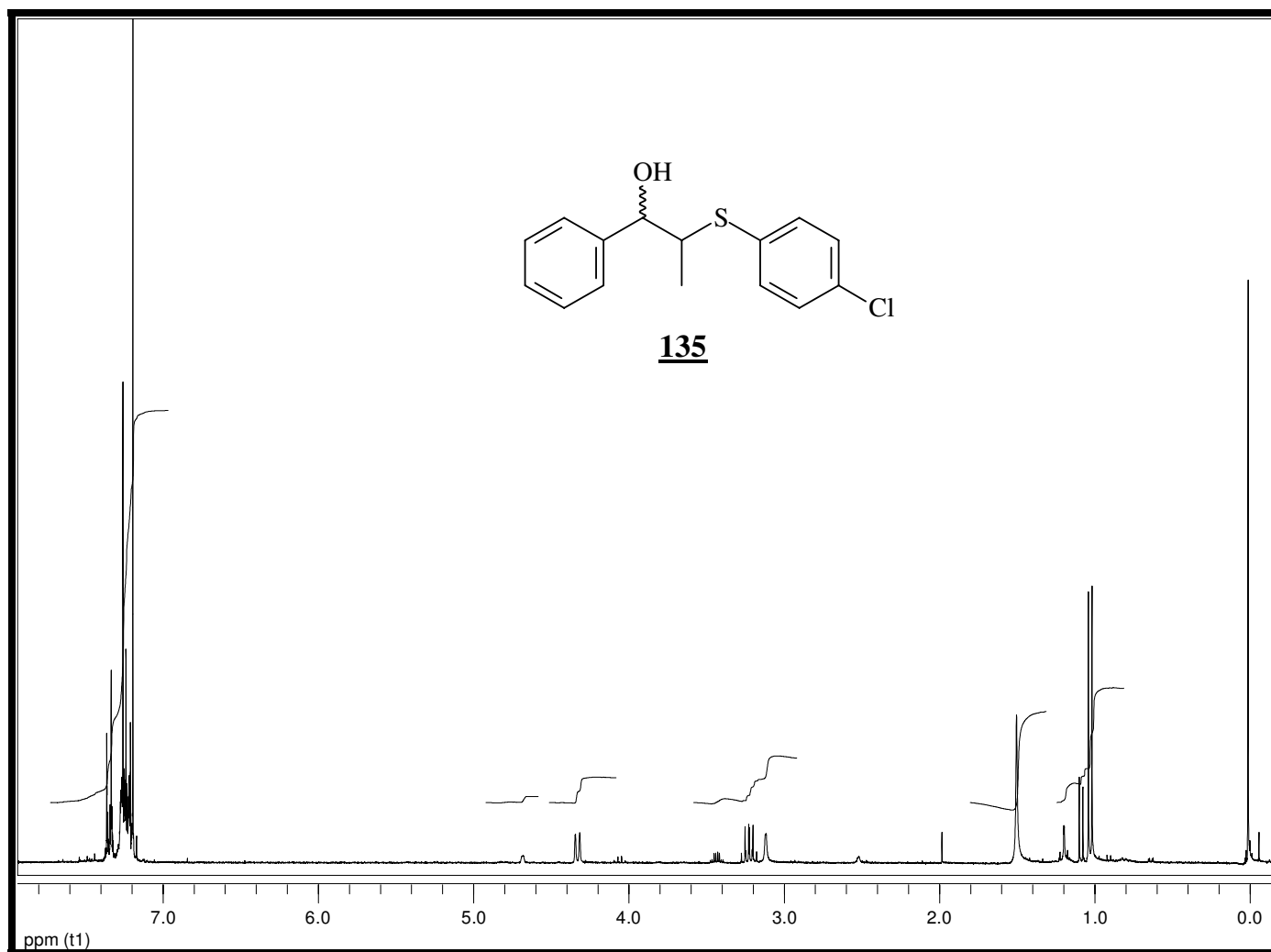
Espectro 127: Espectro HSQC do composto **69**.



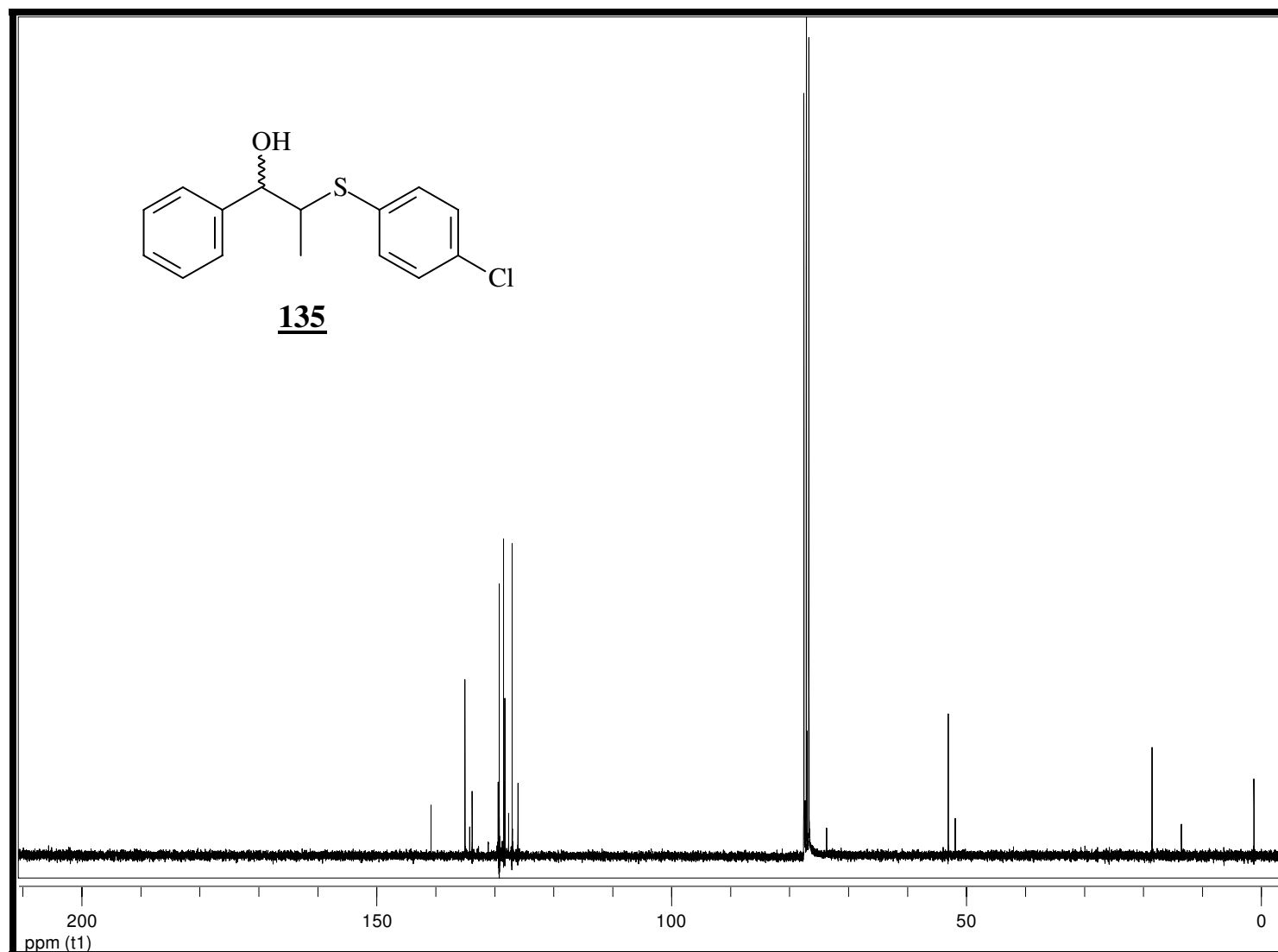
Espectro 128: Espectro de infravermelho do composto **69**.



Espectro 129: Espectro de massas (EM) do composto **69**.

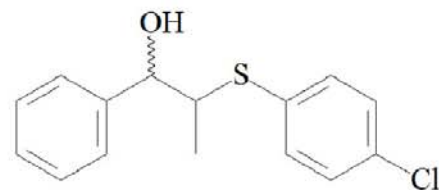


Espectro 130: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **135**.

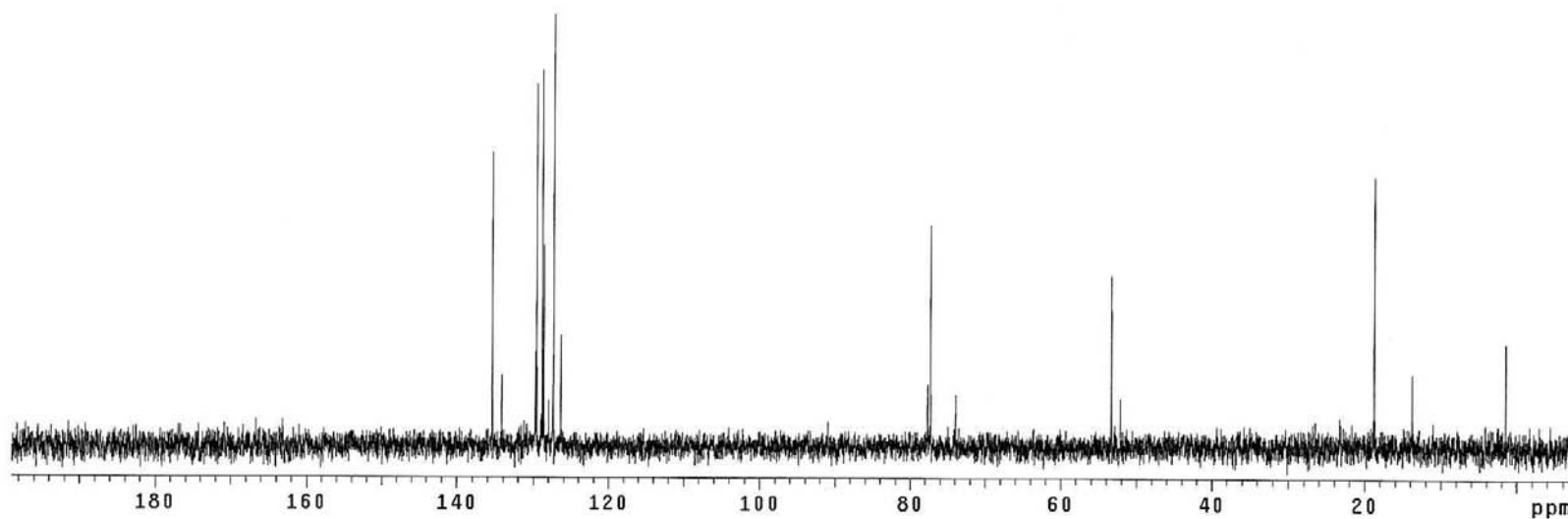


Espectro 131: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **135**.

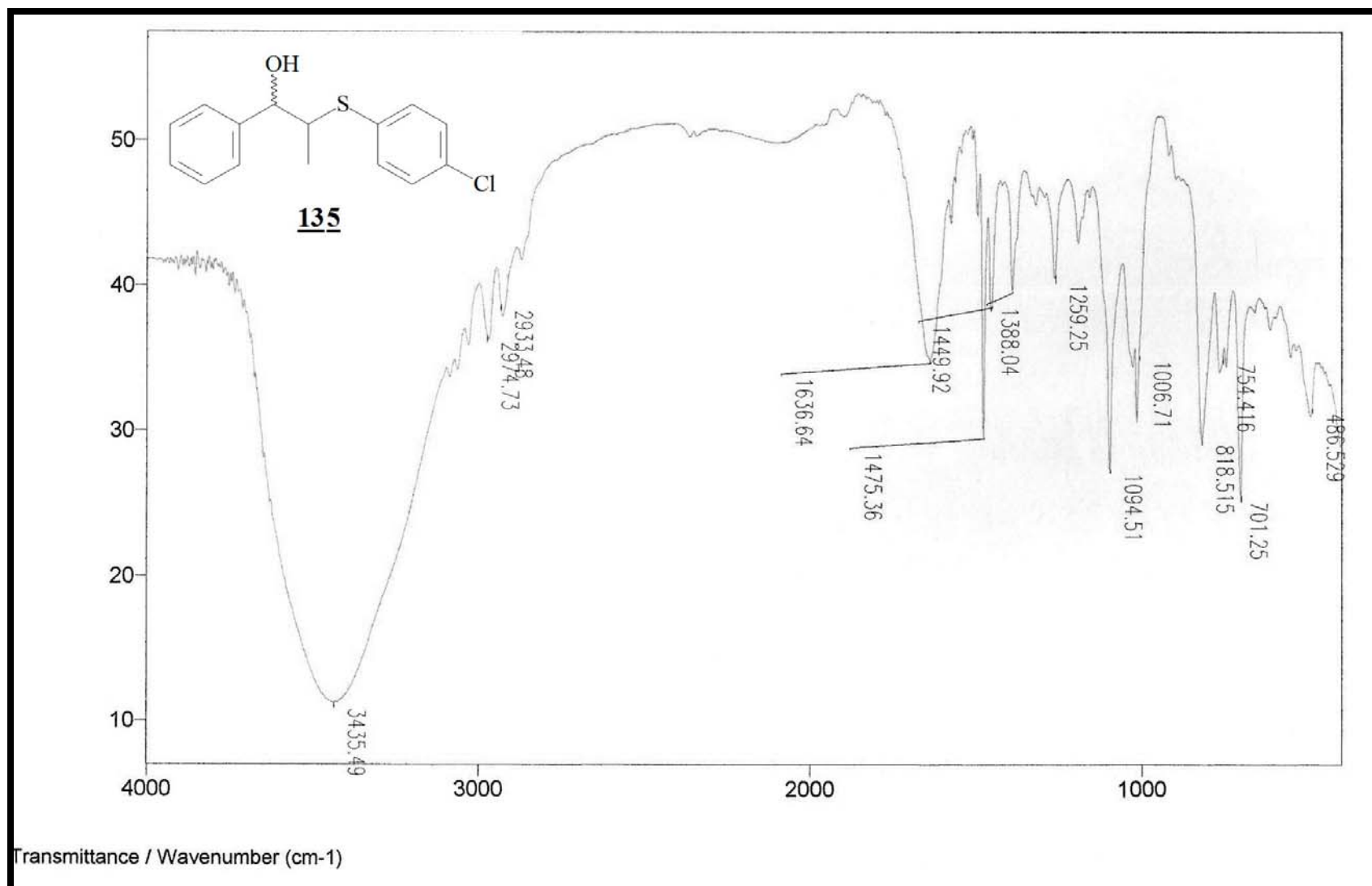
Temp. 24.0 C / 297.1 K
File: mr13mavd.cv
GEMINI-300BB "gemini"
PULSE SEQUENCE: bruker
Relax. delay 2.000 sec
1st pulse 90.0 degrees
2nd pulse 135.3 degrees
Acq. time 1.049 sec
Width 15625.0 Hz
3000 repetitions
OBSERVE UNKNOWN, 75.4671571 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 2.5 hours



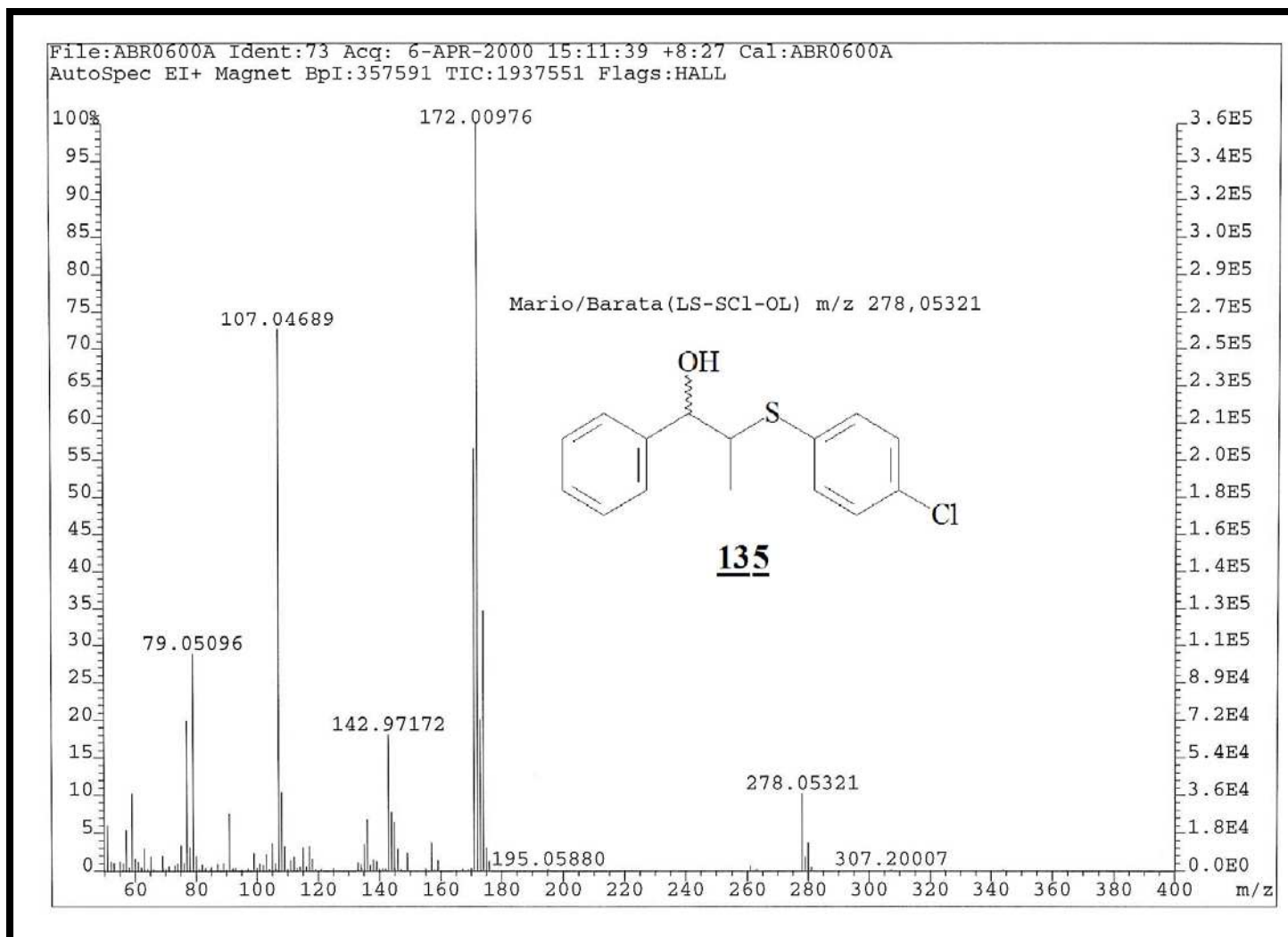
135



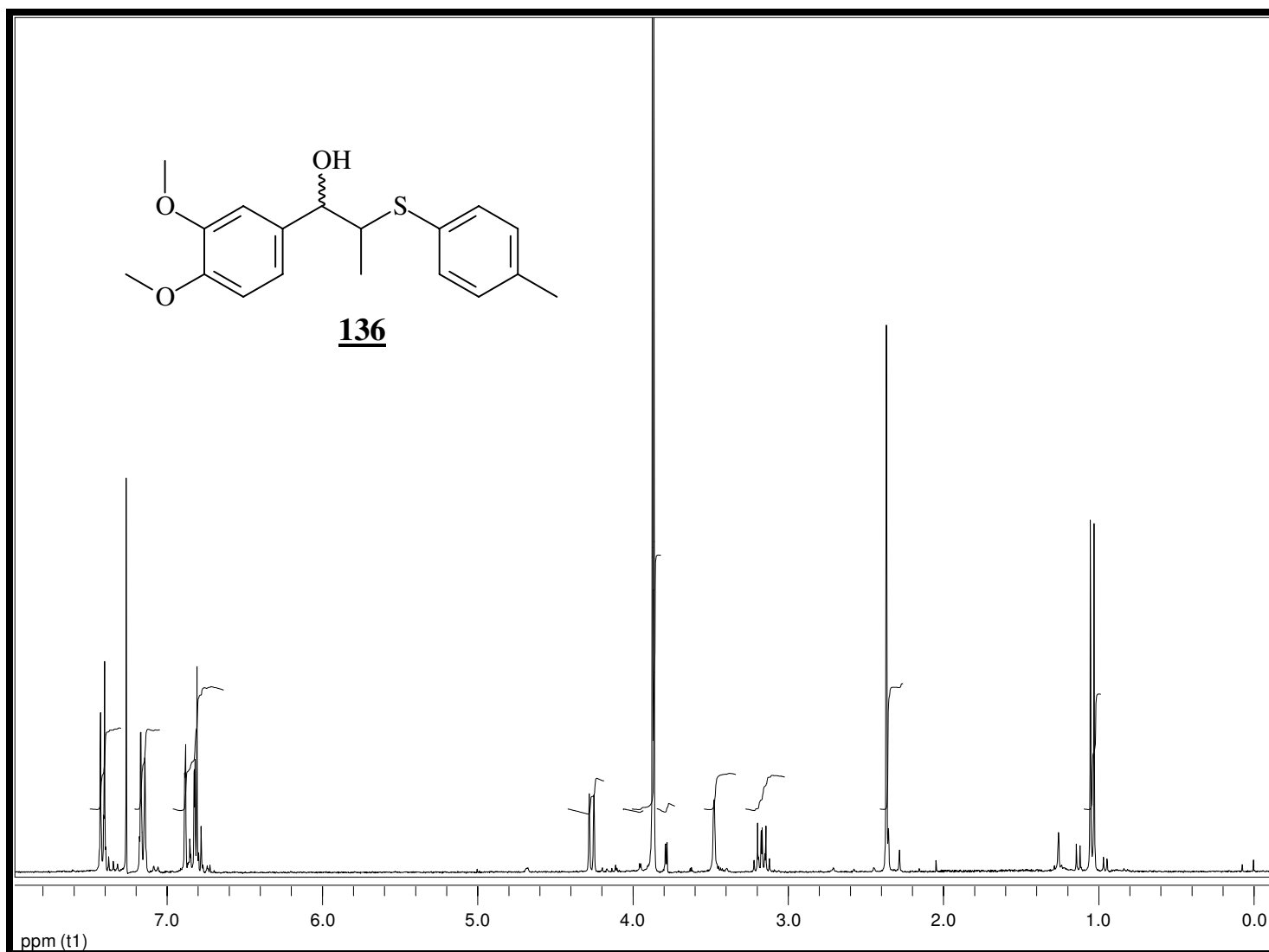
Espectro 132: Espectro DEPT do composto 135.



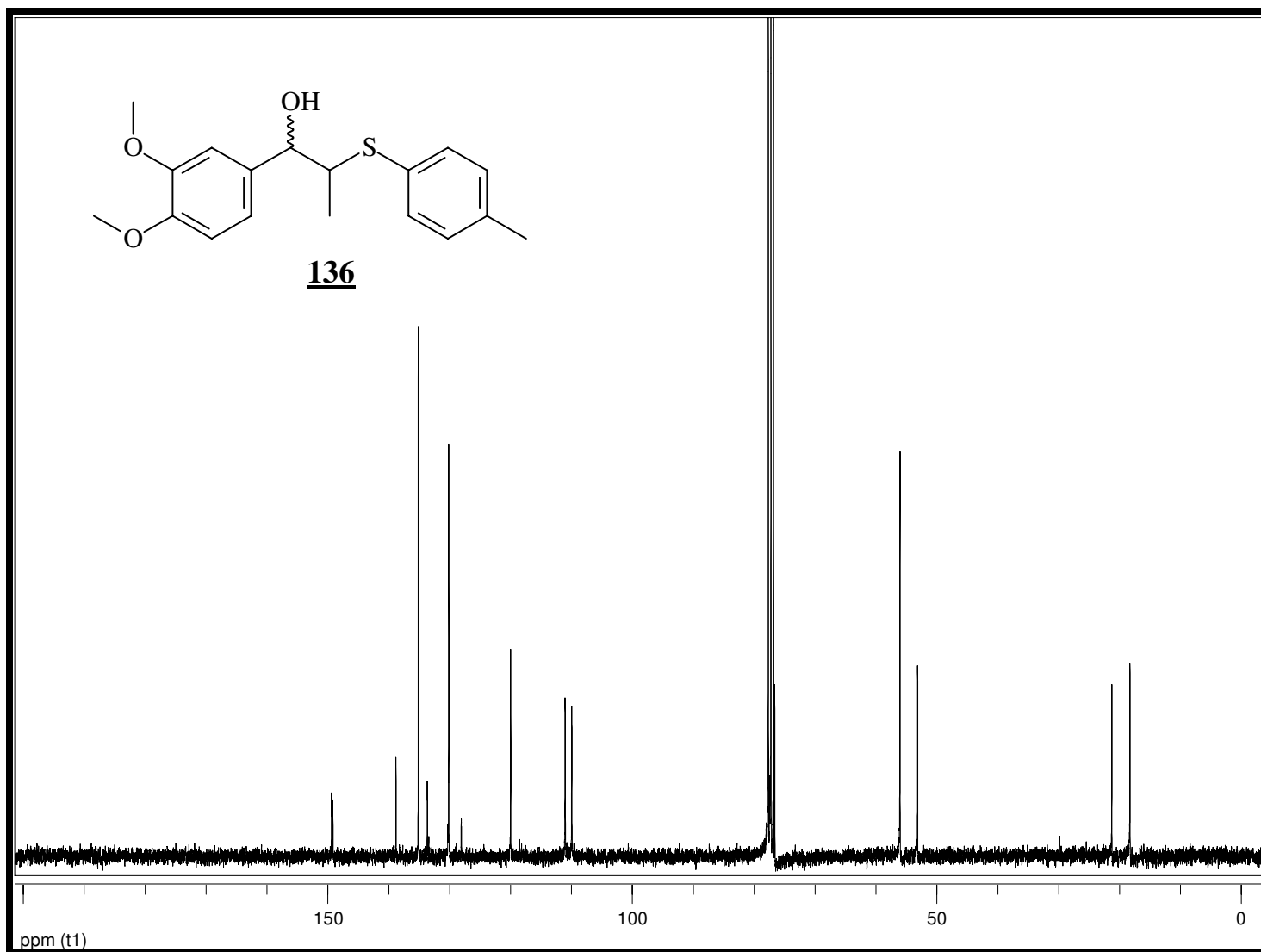
Espectro 133: Espectro de infravermelho do composto **135**.



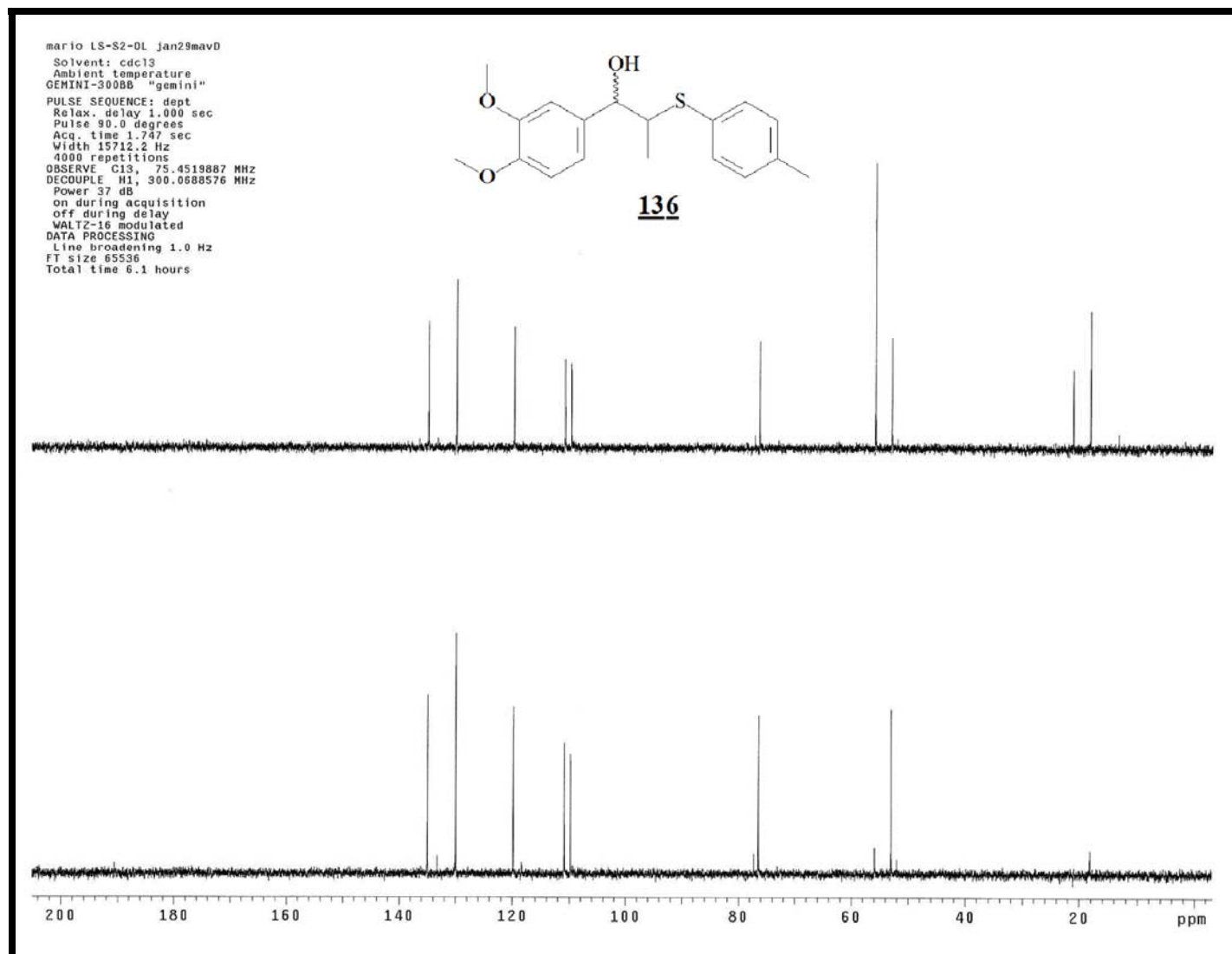
Espectro 134: Espectro de massas (EMAR) do composto **135**.



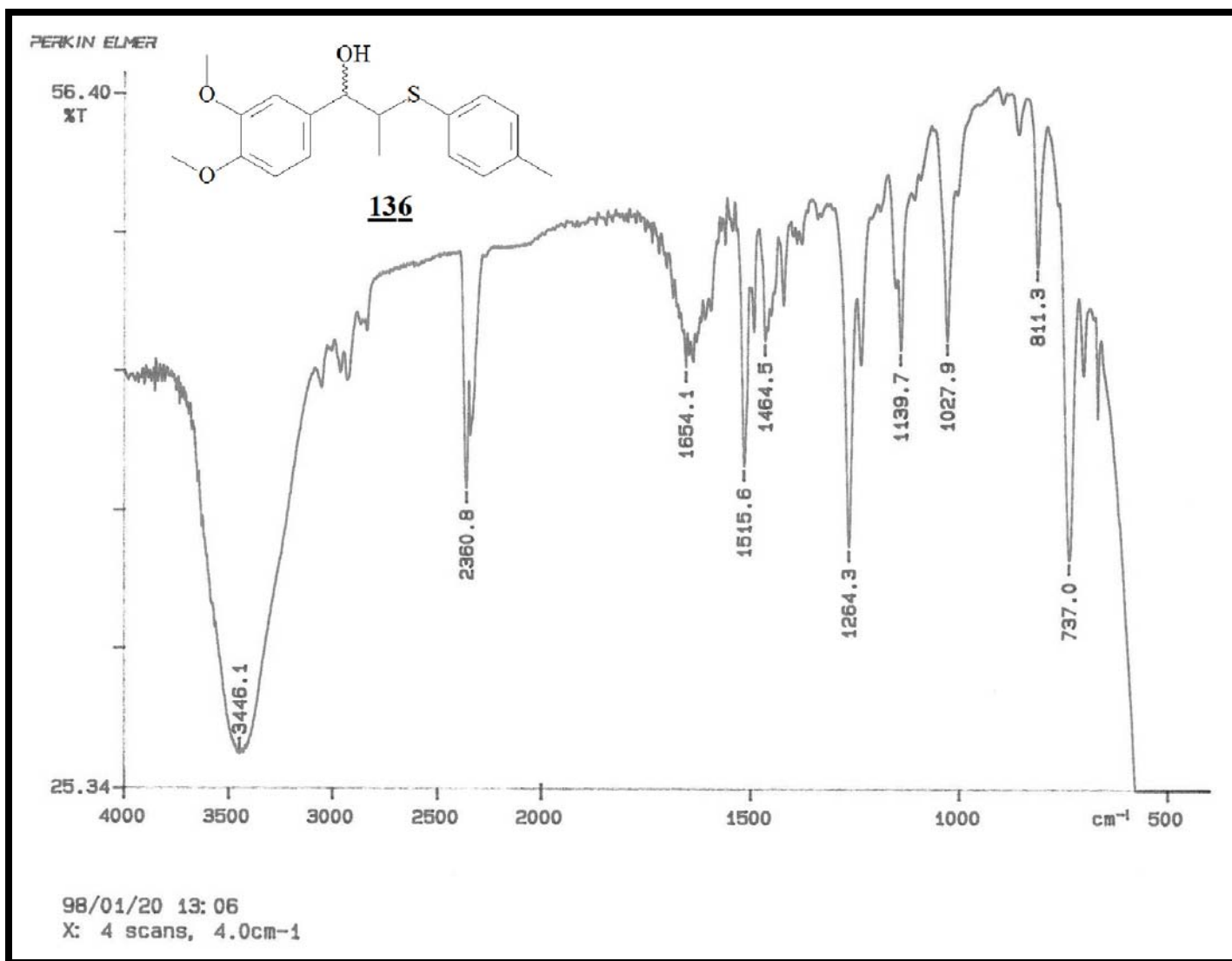
Espectro 135: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **136**.



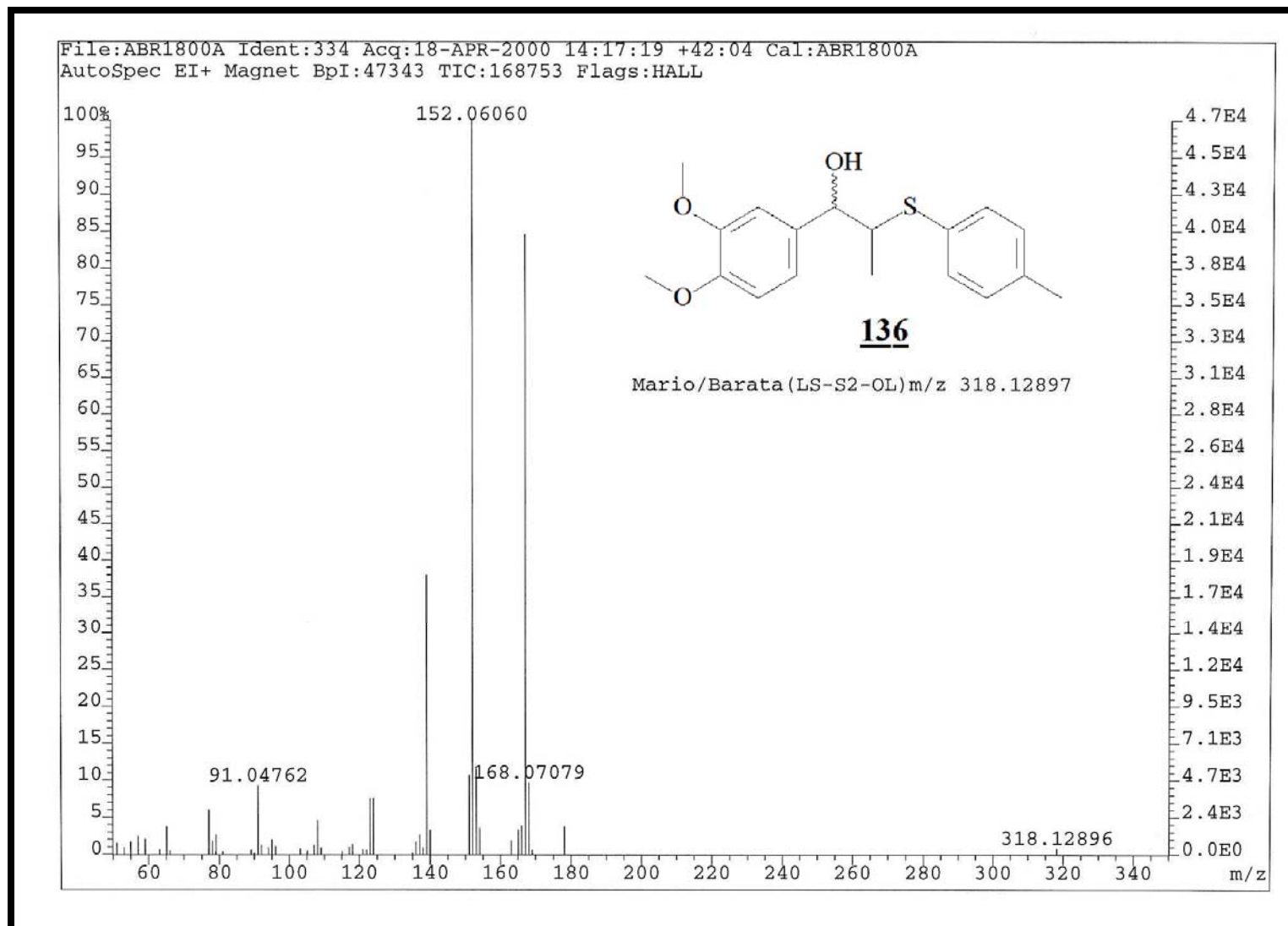
Espectro 136: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **136**.



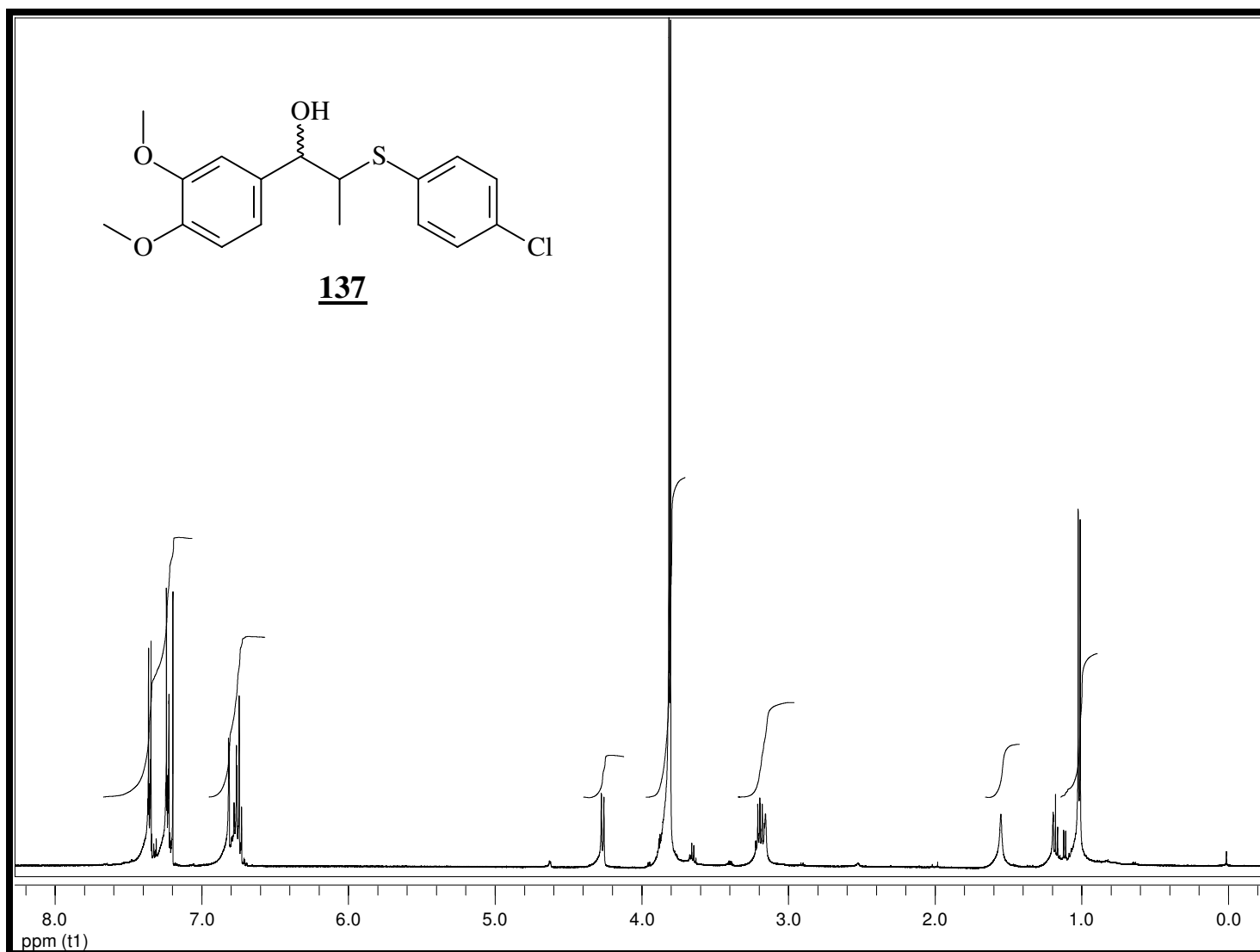
Espectro 137: Espectro DEPT do composto **136**.



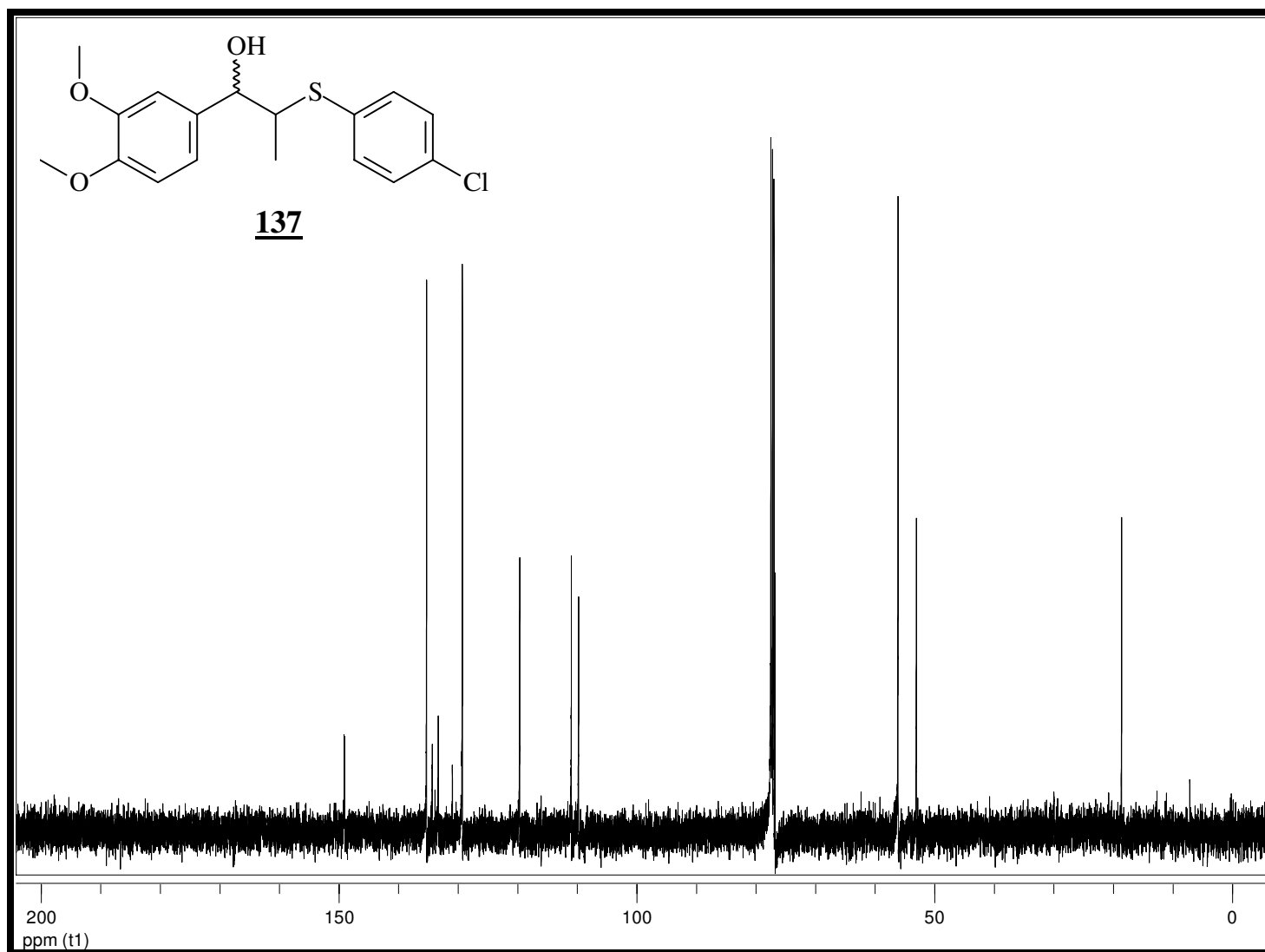
Espectro 138: Espectro de infravermelho do composto **136**.



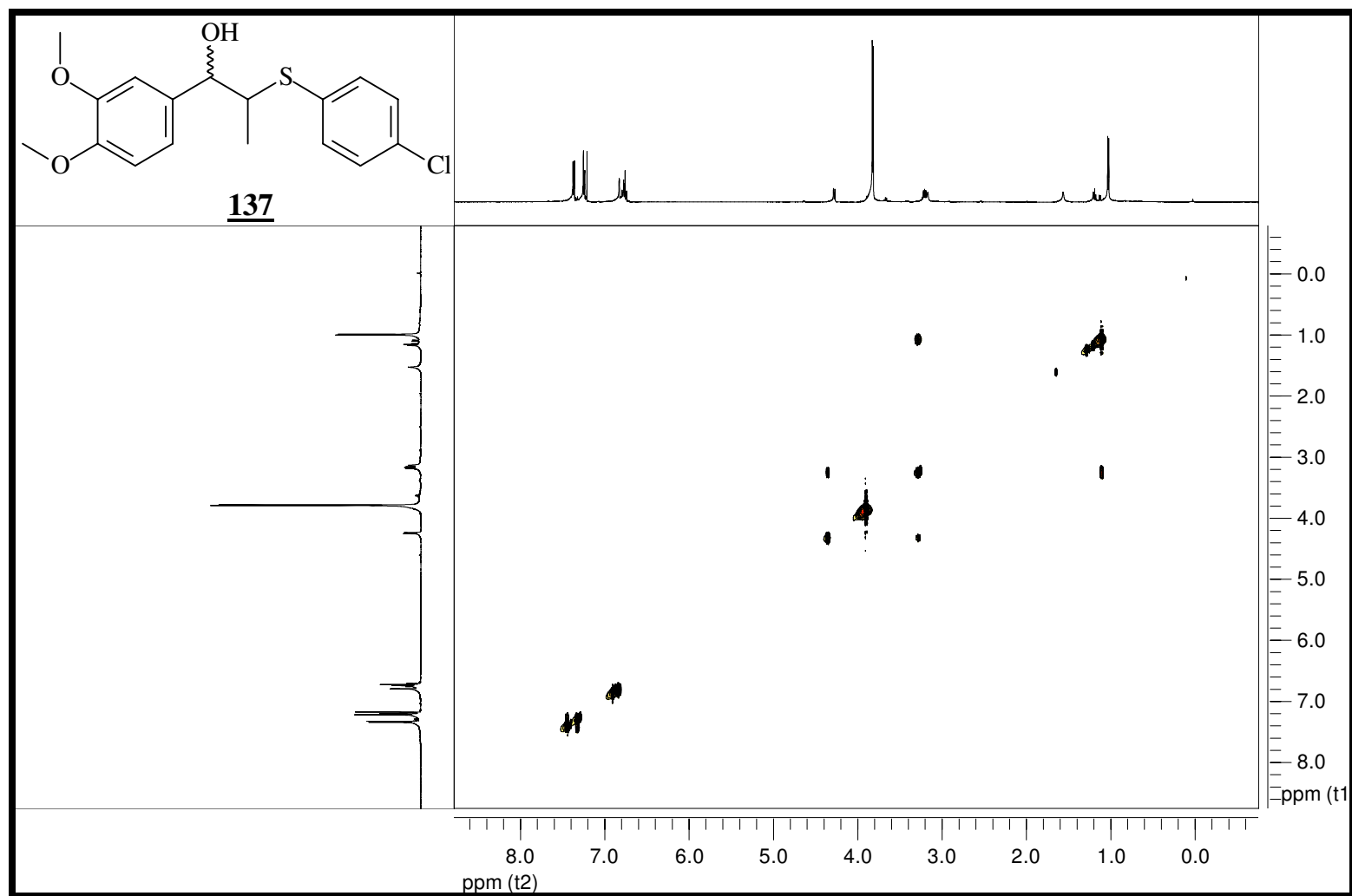
Espectro 139: Espectro de massas (EMAR) do composto **136**.



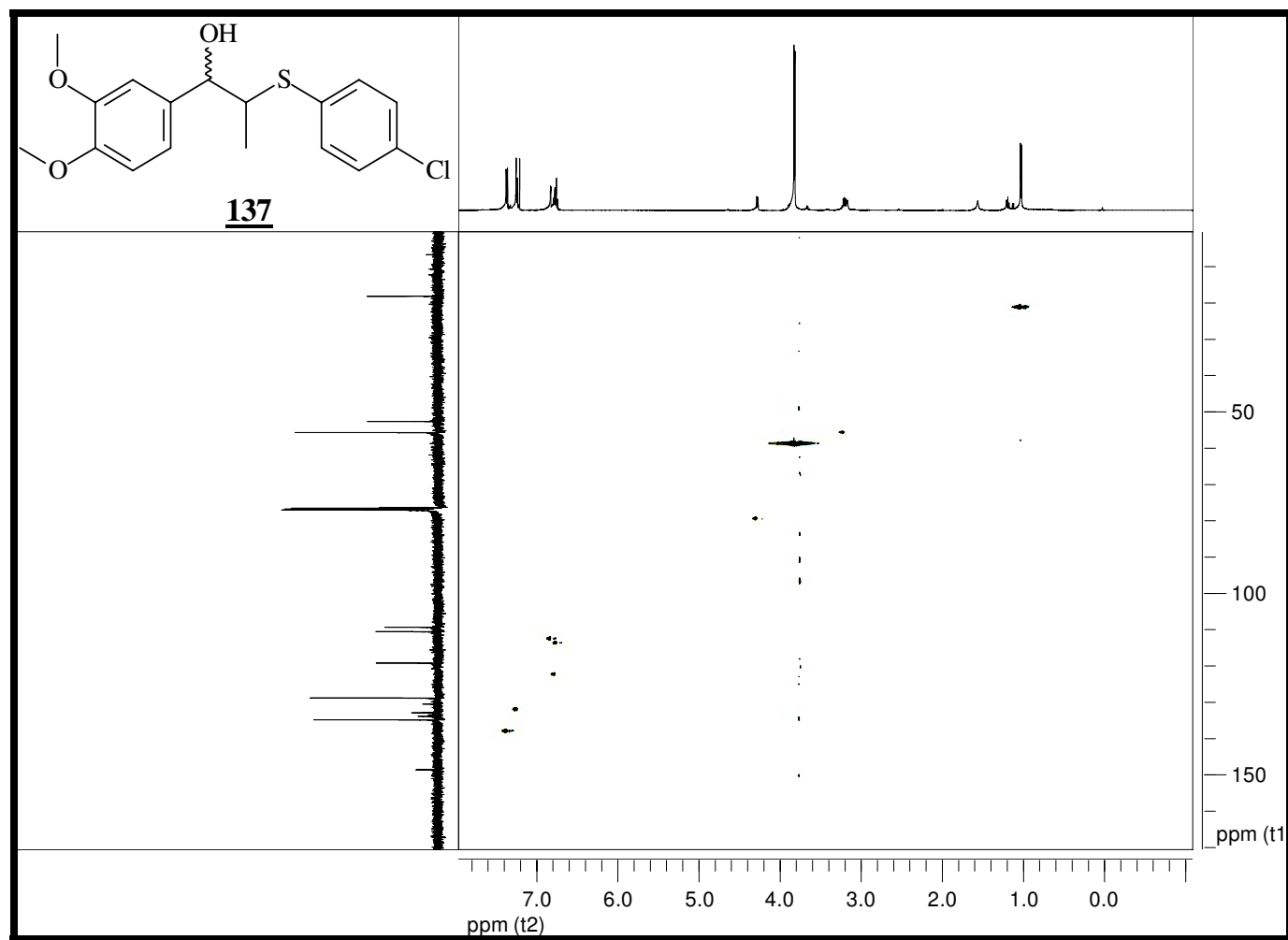
Espectro 140: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **137**.



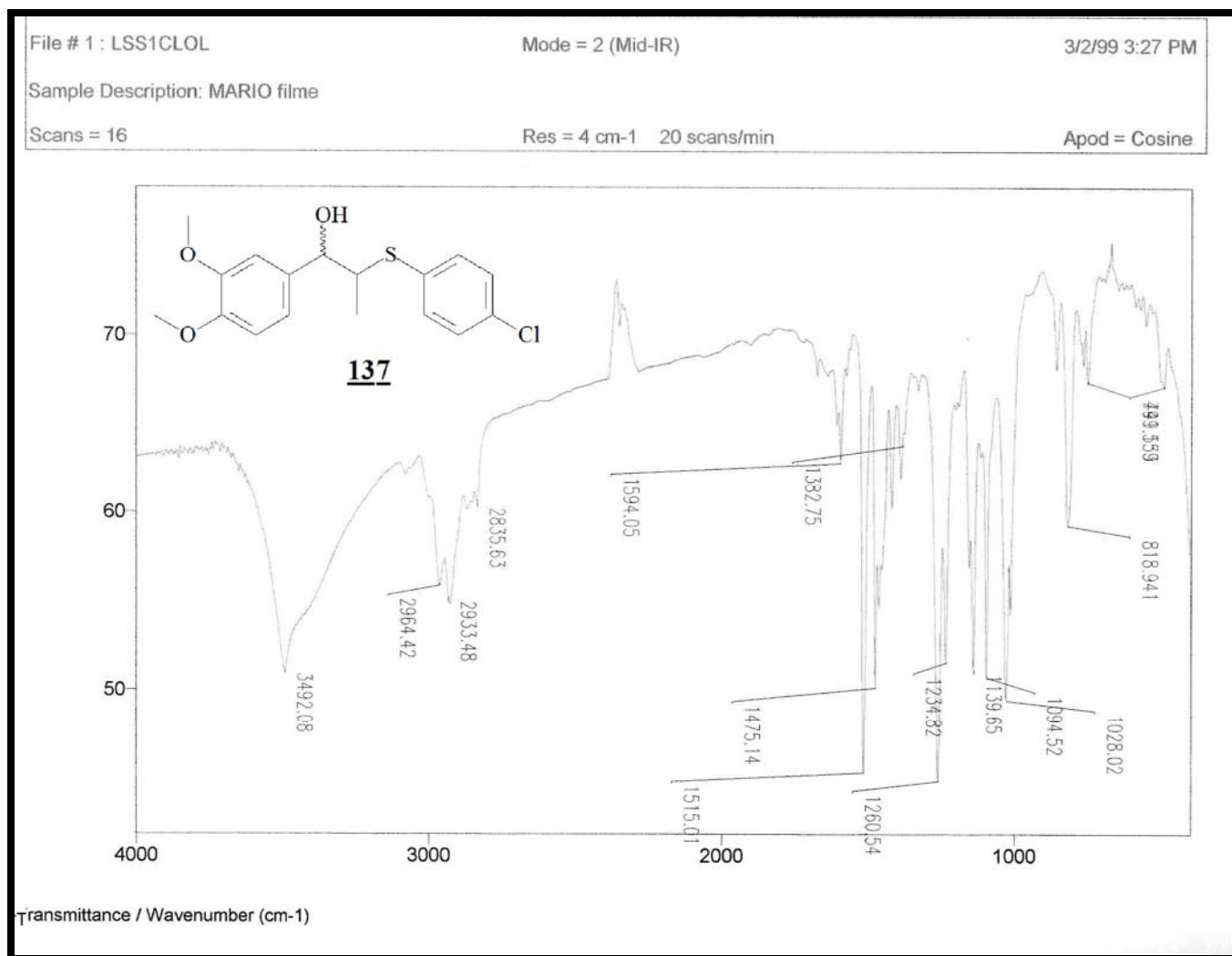
Espectro 141: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **146**.



Espectro 142: Espectro gCOSY do composto **137**.

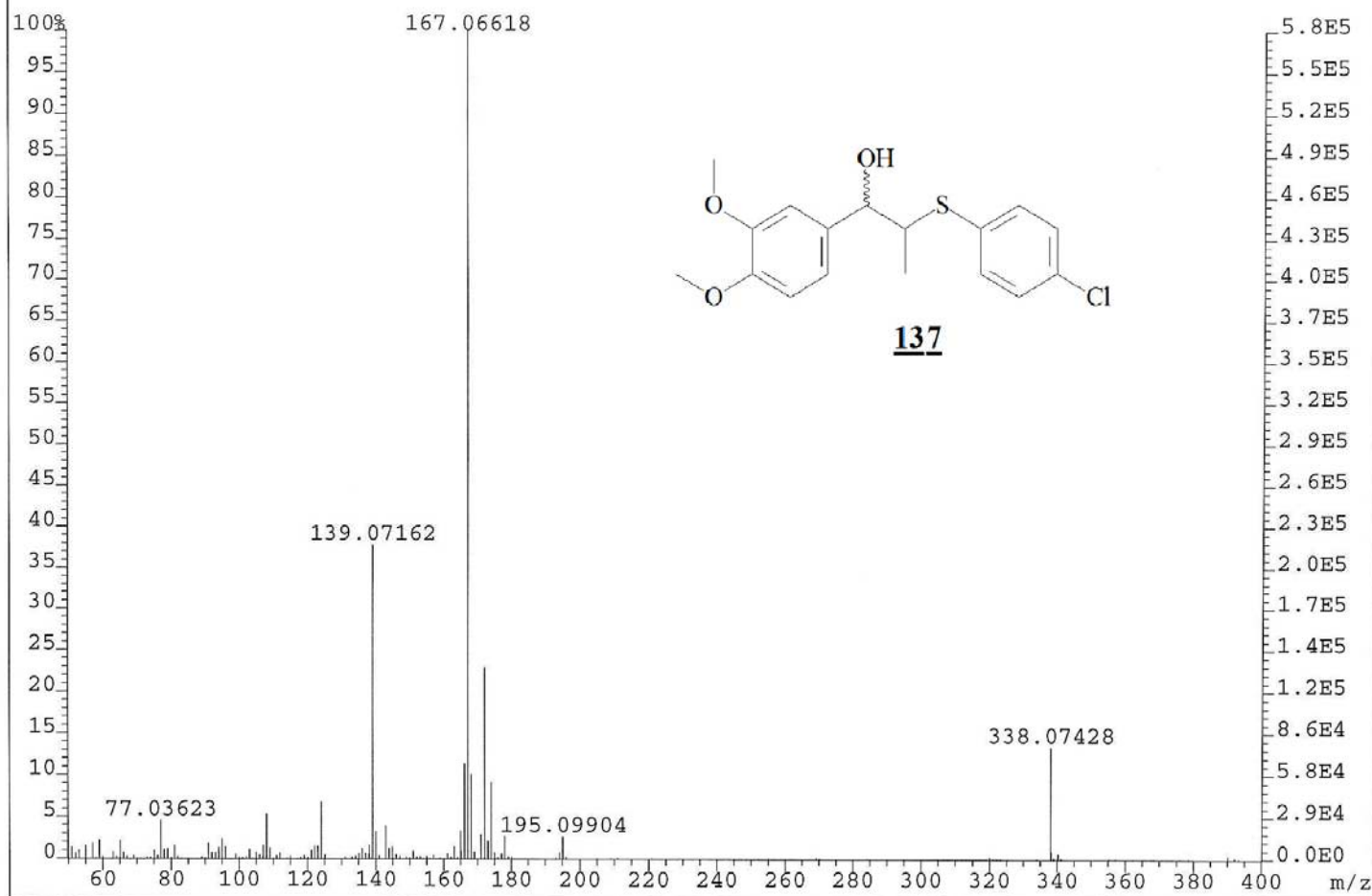


Espectro 143: Espectro HSQC do composto **137**.

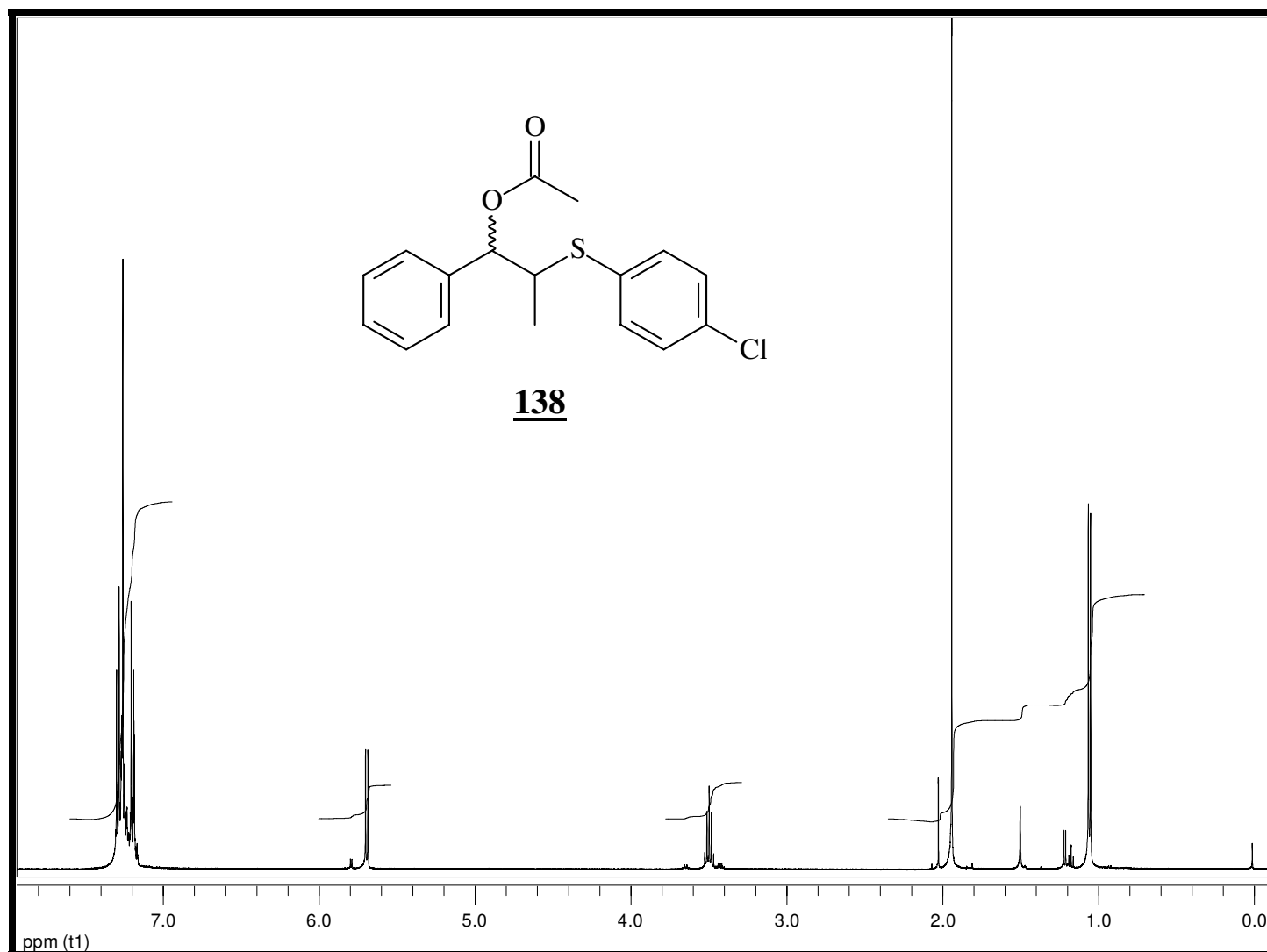


Espectro 144: Espectro de infravermelho do composto **137**.

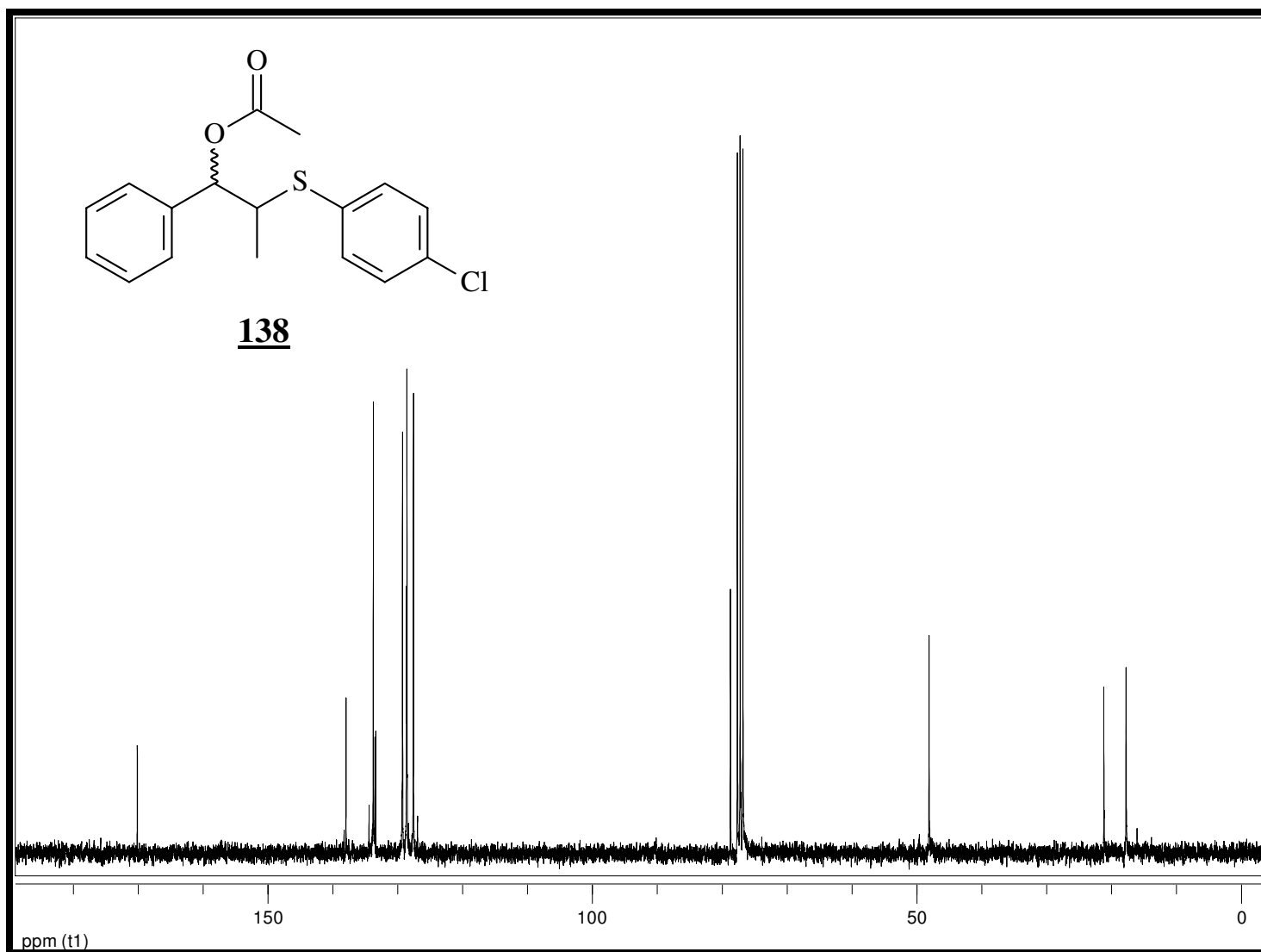
File:JUL0001 Ident:251 Acq:10-JUL-2000 15:30:38 +31:39 Cal:JUL0001
AutoSpec EI+ Magnet BpI:576670 TIC:1805256 Flags:HALL



Espectro 145: Espectro de massas (EMAR) do composto **137**.



Espectro 146: Espectro de RMN de ^1H (300 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **138**.



Espectro 147: Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mz, CDCl_3 , t.a.) do composto **138**.

LS-SCL-OAC dez16mavD

Pulse Sequence: dept

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

File: dez16mavD

INOVA-500 "inova500"

PULSE SEQUENCE: dept

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

128 repetitions

OBSERVE C13, 125.6955891 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz

Power 33 dB

on during acquisition

off during delay

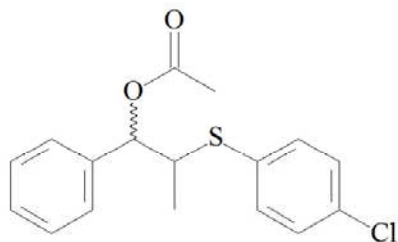
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

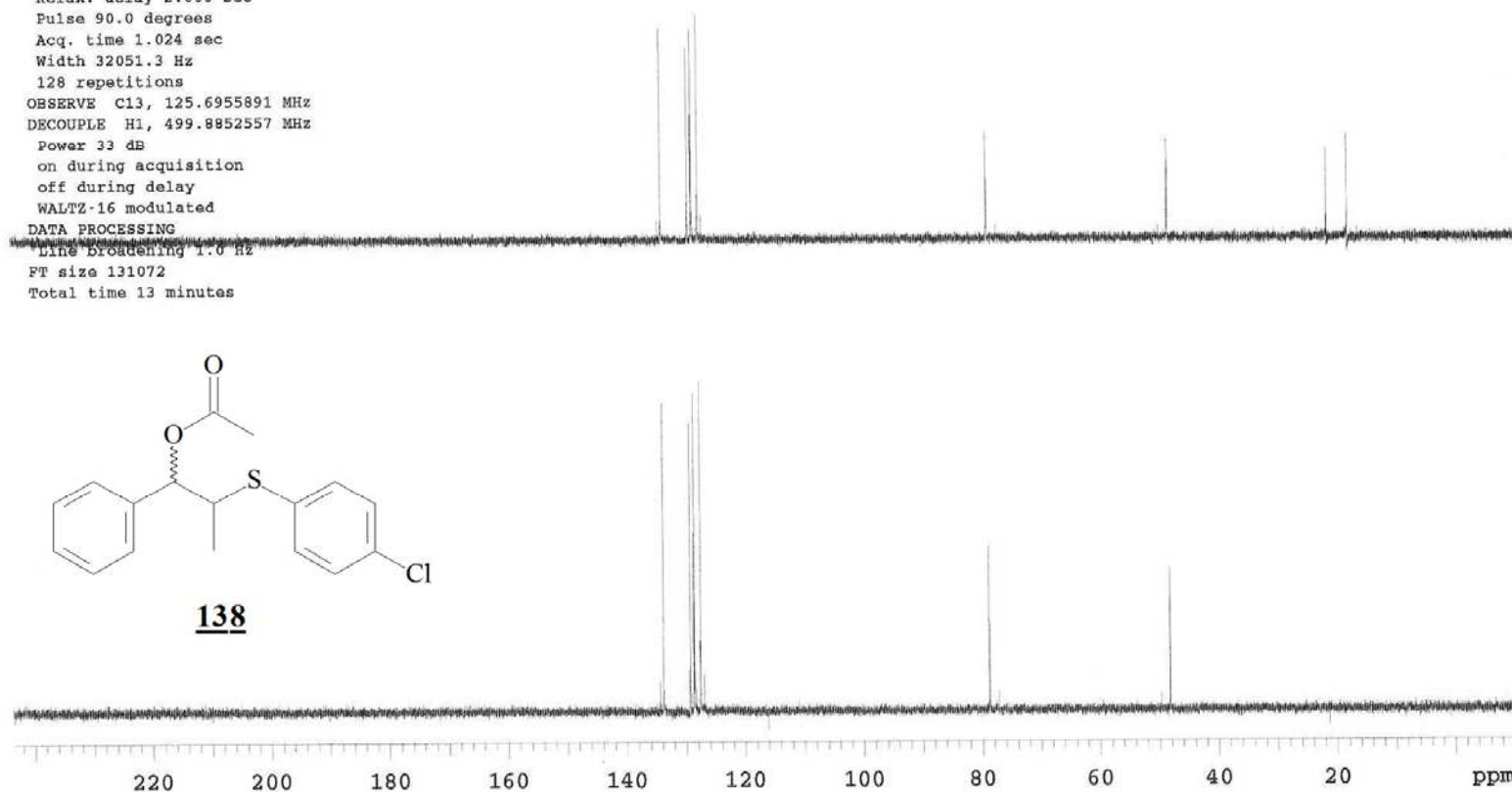
Line Broadening 1.0 Hz

FT size 131072

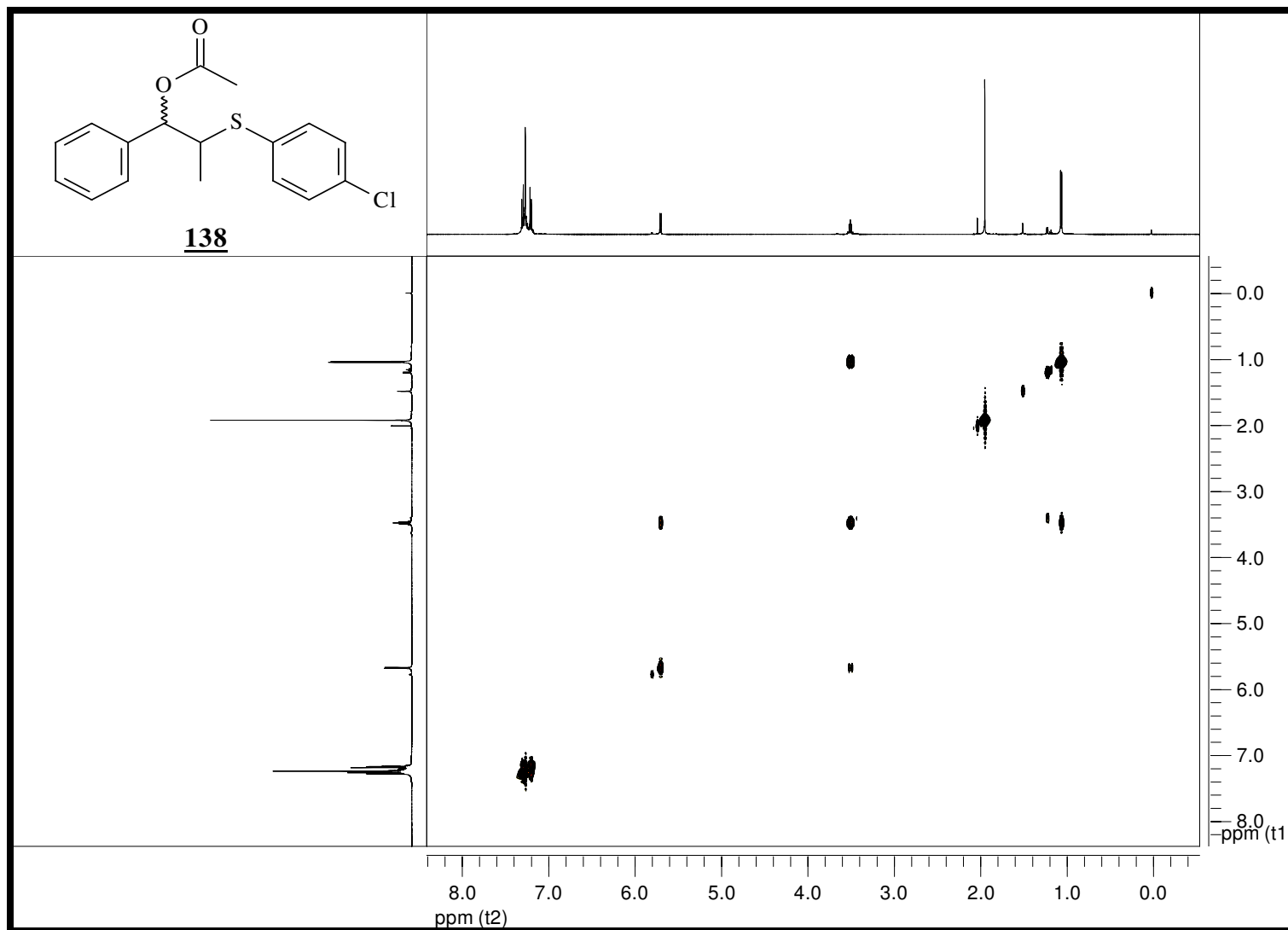
Total time 13 minutes



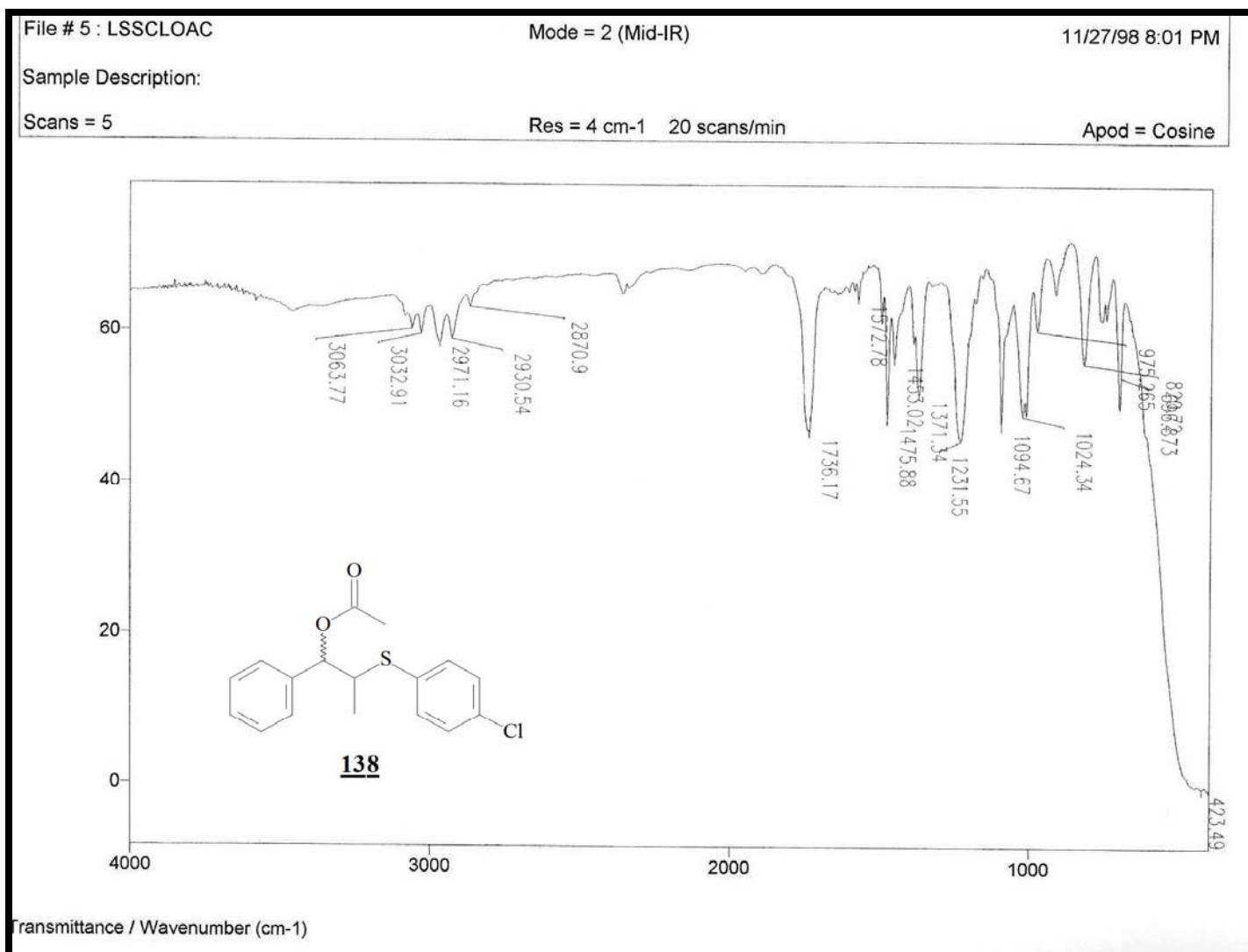
138



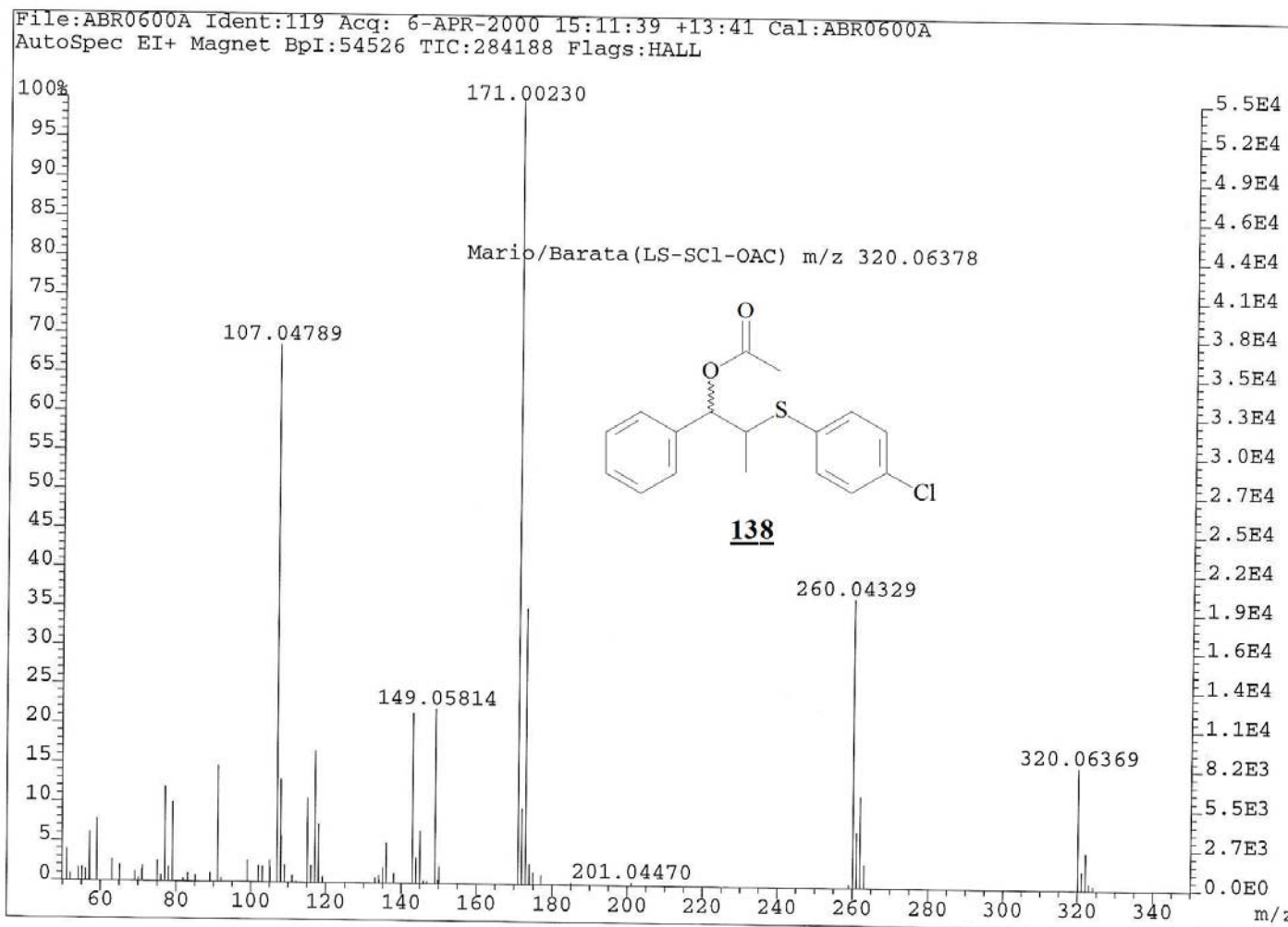
Espectro 148: Espectro DEPT do composto **138**.



Espectro 149: Espectro gCOSY do composto **138**.



Espectro 150: Espectro de infravermelho do composto **138**.



Espectro 151: Espectro de massas (EMAR) do composto **138**.