

"ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À REDAÇÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR
LOURIVALDO DA SILVA SANTOS E APROVADO PELA COMISSÃO JULGADORA"

Campinas, 03 de julho de 1991

Lauro E. S. Barata
Lauro E. S. Barata
-ORIENTADOR-

Tese de Doutorado

Síntese e Atividade Biológica de Neolignanas

8.O.4', Derivados e Compostos Correlatos

Autor : Lourivaldo da Silva Santos

Orientador : Lauro E.S. Barata

Campinas-SP

1991

Tese apresentada ao Instituto de Química
da Universidade Estadual de Campinas como
requisito para obtenção do grau de Doutor
em Ciências.

À minha querida esposa

Maristela e a nossa

adorável filhinha

Mariana

Aos meus pais Lázaro e Raimunda
e aos meus irmãos, Lucinho
(in memoriam), Dalva e Lucas.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal do Pará pelo afastamento concedido durante a realização deste curso.

Ao corpo docente do Depto. de Química-UFPA, em particular aos professores Bayma, Domingos, Assunção, Serruya, M. Helena Muller e Quaresma, pelo apoio constante.

À CAPES-PICD e FAPESP pelas bolsas de estudo.

Ao CNPq pelo financiamento de parte deste trabalho.

Ao Instituto de Química-UNICAMP, pelo uso dos laboratórios e facilidades.

Ao Prof. Lauro Barata pelo apoio e orientação.

Ao Paulo e Lúcia pelas valiosas discussões e extrema amizade.

Ao Pedro pela grande amizade e excelentes discussões que enriqueceram o conteúdo desta tese.

À Mara pela amizade e apoio no laboratório.

À Manuela pelos espectros de IV e análises de CLAE.

Ao Roberto Berlinck (bolsista da FAPESP) pela síntese de alguns compostos.

Aos Profs. Anita, Sebastião, Rittner, Aderbal e Eva pelo relacionamento tranquilo.

Ao Cidão pelos espectros de massa.

À Paula Pilli e Sônia pelos espectros de RMN ^1H .

Ao Laurindo pela Xerox e encadernação.

Ao King's College de Londres pelos espectros de RMN de

^1H e ^{13}C e à The School of Pharmacy pelos espectros de massa.

À Dra. Myrian Cezarie Jourdan pelos ensaios de proteção em esquistossomose.

Ao Dr. Naftale Katz pelos ensaios de cura em esquistossomose.

Ao Dr. Ralph Neal (*in memoriam*) da London School of Hygiene and Tropical Medicine pelos testes em leishmaniose.

Aos Profs. Marçal Q. Paulo, Ricardo Maia e Edeltrudes de Oliveira do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica-UFPB, pelos testes antibióticos e antifúngicos.

Ao Dr. Renato Sérgio Balão Cordeiro, da Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ-RJ e a Iolanda M. Fierro pelos ensaios anti-PAF.

Aos amigos Marquinho, William, Trigo, Bosco, Tuca, Jarbas, Célio e Paulão pela amizade e convivência agradável.

Ao Jardim (Tuti) pela amizade ao longo desses anos.

Aos amigos do laboratório, Angela, Maria Helena, Carmen, Adriana, César, Antonio e Raquel Tassara, pelo companheirismo inquestionável.

Aos amigos do bloco e a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Finalmente, a todos componentes do grupo do Prof. Barata (bolsistas, estagiários e Pós-Graduandos) por todo apoio recebido.

INDICE

RESUMO.....	X
ABSTRACT.....	XI
ABREVIATURAS.....	XII
NOTAS AO LEITOR.....	XIII
INTRODUÇÃO.....	1

CAPITULO I : Prólogo sobre a tese

I.1 - Introdução.....	10
I.2 - Atividade biológica.....	12
I.3 - Síntese.....	13

CAPITULO II : Parte sintética

II.1 - Introdução.....	22
II.2 - Síntese de compostos racêmicos.....	28
II.2.1 - Obtenção de intermediários.....	28
II.2.1.1 - Obtenção de anil propanóides.....	28
II.2.1.1a - Via rearranjo <i>para</i> -Claisen.....	28
II.2.1.1b - Via metilação de <i>E</i> -isoeugenol.....	29
II.2.1.2 - Obtenção de 1,2-dimetoxibenzeno.....	29
II.2.2 - Obtenção de α -bromo cetonas.....	30
II.2.2a - Via reação de Friedel-Crafts.....	30
II.2.2b - Via bromidrina a partir de produtos naturais abundantes.....	33
II.2.2c - Via reação de Grignard.....	39
II.2.2d - Reatividade de α -bromo cetonas.....	40
II.2.3 - Obtenção de neolignanas 8.O.4' cetônicas e compostos correlatos (β -cetoéteres).....	44
II.2.3a - Método 1 : butanona como solvente.....	45
II.2.3b - Método 2 : DMF como solvente.....	45
II.2.3c - Identificação de β -cetoéteres.....	47
II.2.4 - Obtenção de neolignanas alcoólicas 8.O.4' e compostos correlatos.....	53
II.2.4.1 - Via reduções estereosseletivas.....	53

II.2.4.1a - Identificação de neolignanas alcoólicas	
8.0.4 e compostos correlatos.....	61
II.2.4.2 - Via acoplamento oxidativo.....	67
II.2.5 - Obtenção de derivado de neolignana benzodioxânica	69
II.2.6 - Obtenção de compostos nitrogenados (β -cetoaminas).....	71
II.2.7 - Obtenção de compostos sulfurados.....	76
II.2.7.1 - Obtenção de β -cetossulfetos.....	77
II.2.7.2 - Reatividade de β -cetossulfetos.....	84
II.2.7.3 - Obtenção dos β -cetossulfóxidos <u>125</u> - α , <u>125</u> - β , <u>126</u> - α e <u>126</u> - β	86
II.2.7.4 - Obtenção de β -cetossulfonas.....	88
II.3 - Compostos opticamente ativos.....	91
II.3.1 - 2-Bromo alquil aril cetonas quirais.....	92
II.3.1a - Obtenção dos cetais (RR)- <u>159</u> e (SS)- <u>159</u>	96
II.3.1b - Obtenção dos α -bromo cetais (RRS)- <u>160</u> e (SSR)- <u>160</u>	106
II.3.1c - Obtenção das α -bromo cetonas (R)- <u>78</u> e (S)- <u>78</u>	114
II.3.2 - Síntese enantiosseletiva dos β -cetossulfetos (R)- <u>121</u> e (S)- <u>121</u>	118
II.3.3 - Síntese enantiosseletiva de neolignanas 8.0.4'.....	130
II.3.3.1 - Obtenção de (+)-virolina, (+)- <u>113b</u>	132
II.3.4 - Síntese e determinação da configuração absoluta da (+)-surinamensina, (+)- <u>114b</u> e seu enantiômero.....	134

CAPITULO III - Fitoquímica

III. Isolamento de (+)-surinamensina e (+)-veraguensina das folhas de <i>Virola surinamensis</i> (Rol.) Warb.....	148
--	-----

CAPITULO IV - Atividade biológica

IV.1 - Introdução.....	152
IV.2 - Atividade anti-PAF.....	153
IV.3 - Atividade anti-esquistossomose.....	165
IV.4 - Atividade anti-leishmaniose.....	179
IV.5 - Atividade antibacteriana e antifúngica.....	187
CONCLUSÃO.....	190

CAPITULO V - Experimental

V.1 - Especificação dos materiais e instrumentos utilizados.....	191
V.2 - Obtenção de intermediários.....	192
V.3 - Síntese de cetonas aromáticas via reação de Friedel-Crafts.....	200
V.4 - Bromação de cetonas aromáticas.....	203
V.5 - Síntese de neolignanas cetônicas 8.O.4' e derivados.....	208
V.6 - Reduções estereosseletivas.....	230
V.7 - Acoplamento oxidativo de fenóis.....	246
V.8 - Síntese de β -cetoaminas.....	248
V.9 - Síntese de β -cetossulfetos.....	254
V.10 - Obtenção de sulfóxidos.....	261
V.11 - Obtenção de sulfonas.....	266
V.12 - Síntese de α -bromo cetonas quirais.....	268
V.13 - Obtenção de β -cetossulfetos quirais.....	275
V.14 - Obtenção de neolignanas 8.O.4' quirais.....	277
V.15 - Síntese dos ésteres do ácido o-metil mandélico da (+)-surinamensina.....	280
V.16 - Isolamento da (+)-surinamensina e (+)-veraguensina das folhas de <i>Virola surinamensis</i> (Rol.) Warb.....	283
BIBLIOGRAFIA.....	287
ESPECTROS.....	302

RESUMO

Autor : Lourivaldo da Silva Santos

Endereço : Departamento de Química - CCEN - UFPA

CEP - 66050 - Belém - PA

Orientador : Lauro E. S. Barata

Endereço : Instituto de Química - UNICAMP

CEP - 13081 - Campinas - SP

Tese de Doutorado : Síntese e Atividade Biológica de Neolignananas
8.O.4', Derivados e Compostos Correlatos

Neste trabalho, sintetizamos cerca de 71 compostos aromáticos (neolignananas 8.O.4', derivados e compostos correlatos contendo N ou S no carbono-8). Estas substâncias foram submetidas aos ensaios farmacológicos anti-PAF, anti-esquistossomose, anti-leishmaniose, antibacteriano e antifúngico.

Re-isolamos das folhas de *Virola surinamensis* a neolignana 8.O.4' (+)-surinamensina, para determinação de sua configuração absoluta, (+)-7S,8S-surinamensina, através de RMN ^1H empregando o método de Trost e col.

Realizamos estudos de reduções estereosseletivas de β -cetoésteres para obtenção dos isômeros *eritro* ou *treo* majoritários, empregando como redutores éteres de coroa associados com hidretos metálicos.

Desenvolvemos a 1^a rota de síntese enantiosseletiva de neolignananas 8.O.4' utilizando como auxiliar quiral (+)- e (-)-Dimetil tartarato, e empregamos essa metodologia para sintetizar a neolignana (+)-virolina.

Utilizando a mesma rota sintética descrita acima, efetuamos a síntese enantiosseletiva de β -cetossulfetos.

Finalmente, desenvolvemos uma rota sintética via bromoidrina para obtenção de neolignananas 8.O.4' a partir de produtos naturais abundantes no Brasil, como safrol e eugenol.

ABSTRACT

Author : Lourivaldo da Silva Santos

Address : Departamento de Química - CCEN - UFPA

CEP - 66050 - Belém-PA

Supervisor : Lauro E.S. Barata

Address : Instituto de Química - UNICAMP

CEP - 13081 - Campinas-SP

We have synthesized ca. 60 different aromatic compounds (8.O.4'-neolignans, several derivatives and correlated compounds containing N or S at C-8). These substances were submitted to bioassays namely PAF antagonists, anti-leishmaniasis, anti-bacteria, anti-schistossomose and anti-fungi.

From the *Virola surinamensis* leaves we have isolated a 8.O.4'-neolignan, (+)-surinamensin whose absolute configuration was determinated as (+)-7S,8S-surinamensin.

Using crown ethers associated with metallic hydrides we have performed studies on the reduction stereoselectivity aiming a high diastereoselectivity of the β -ketoether reductions.

We have also developed the first synthetic pathway leading to the enantiomerically pure 8.O.4'-neolignans using (+)- and (-)-Dimethyl tartrate as the chiral auxiliary groups, which was sucessfully applied to the synthesis of (+)-virolin.

Also we obtained chiral β -ketosulfides using the same route described earlier in an enantiosselectice pathway.

Finnnally, using safrol and eugenol abundant Brazilian raw material, we developed an alternative synthetic rout to the neolignans having bromohydrin as intermediate.

ABREVIATURAS

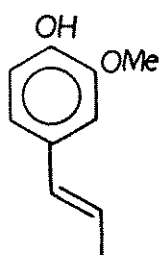
AcOET	- acetato de etila
c	- concentração
CCDA	- cromatografia de camada delgada analítica
CCDP	- " " " preparativa
DMF	- N,N-dimetil formamida
DMSO	- dimetil sulfóxido
DMT	- dimetil tartarato
ED	- dose efetiva
E. M	- espectrometria de massa; espectro de massa
EtOH	- etanol
hex	- hexano
IV	- infravermelho
l	- litro
L	- comprimento
MeOH	- metanol
PAF	- Fator de Agregação Plaquetária
p. e.	- ponto de ebulição
p. f.	- ponto de fusão
rend.	- rendimento
RMN	- ressonância magnética nuclear
THF	- tetraidrofurano
V.	- Virola
Φ i	- diâmetro interno

Notas ao Leitor :

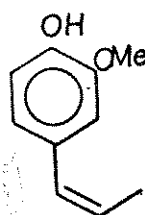
Devido ao elevado número de compostos sintetizados, juntamente com aqueles citados no decorrer do texto, faremos uma breve explicação dos termos , numeração e nomenclatura utilizados no presente trabalho.

A maioria dos compostos sintetizados nesta tese são racêmicos, no entanto, alguns deles foram sintetizados em suas formas opticamente ativas (Cap. II.3). Os termos "racematos", "compostos racêmicos", etc., são reservados para os produtos de síntese que levam a 50 % de cada enantiômero (síntese racêmica). Os termos "composto opticamente ativo", "composto quiral", etc., são reservados para compostos que apresentam predominância ou excesso de um dos enantiômeros. O termo "enantiomericamente puro" é reservado para os compostos opticamente ativos que apresentam elevado excesso enantiomérico (e.e >99,0 %).

Com respeito a descrição dos compostos, alguns daqueles que apresentam dupla ligação foram designados com um número seguido da letra "a", quando a geometria da dupla for "E", e da letra "b" quando a geometria for "Z", como mostrado a seguir;



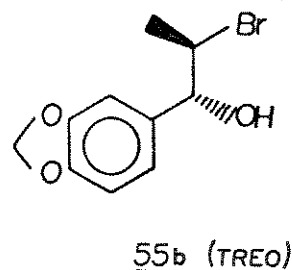
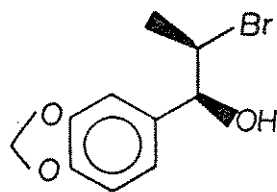
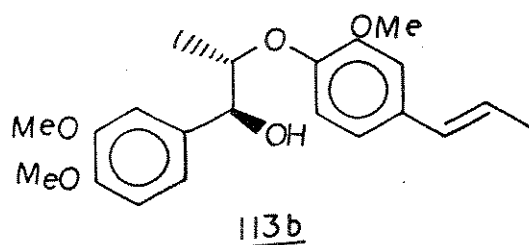
57a



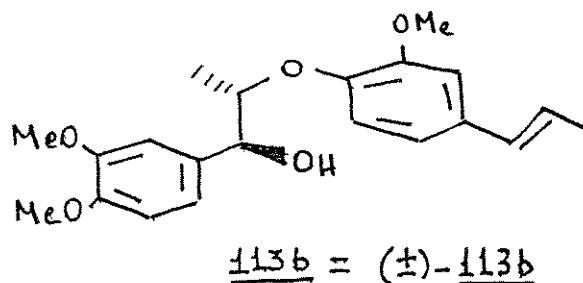
57b

Compostos isoméricos que apresentam configuração relativa eritro, são designados com um número seguido da letra

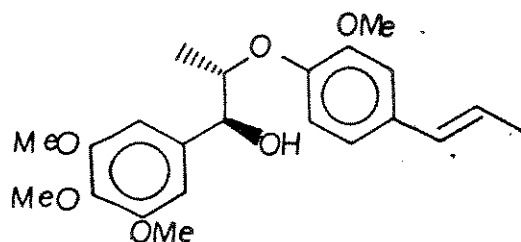
"a", e aqueles que apresentam configuração *treo* são designados com um número seguido da letra "b". Para compostos que apresentam ao mesmo tempo configuração relativa (*eritro* ou *treo*) e isomeria geométrica $\underline{E}$ ou $\underline{Z}$, a prioridade na numeração é dada para aqueles que apresentam isomeria configuracional *eritro* ou *treo*, como indicado a seguir;



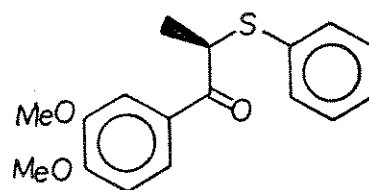
Os compostos racêmicos podem apresentar o sinal ($\pm$) ou ausência deste precedendo o número de sua fórmula estrutural, a qual representa apenas um dos enantiômeros, como exemplificado abaixo;



Os compostos opticamente ativos dependendo de sua rotação ótica, apresentam os sinais (+) ou (-) precedendo o número de sua fórmula estrutural ou sua designação química, e/ou (R) ou (S) quando suas configurações absolutas forem conhecidas, como mostrando a seguir;

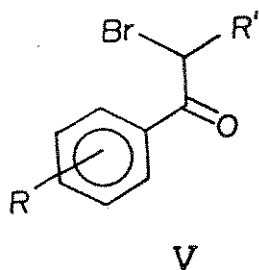


(+)-114b = (+)-SURINAMENSINA = (+)-(7S,8S)-
SURINAMENSINA

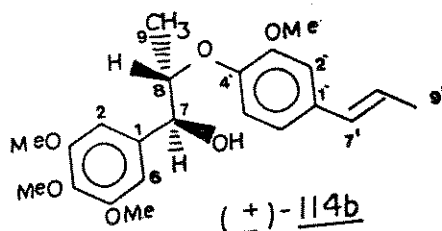


(+)-121 = (+)-(R)-121

Estruturas genéricas que representam vários compostos, foram numeradas em algarismos romanos, como mostrado abaixo;



A nomenclatura e numeração do esqueleto básico das neolignanas 8.O.4' seguiu a metodologia sugerida por Gottlieb², como ilustrado abaixo para a surinamensina 114b ;



INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a procura de princípios farmacologicamente ativos a partir de produtos naturais, tem merecido a atenção de quem os tem utilizados em sua forma original ou como matéria-prima para a produção de fármacos, ou ainda, como modelo para a síntese de compostos com ação biológica mais elevada.

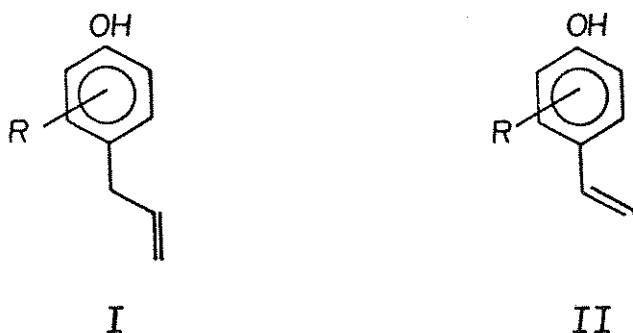
O reino vegetal é uma fonte potencial de compostos biologicamente ativos, evidenciado pelo elevado número de trabalhos publicados. O Brasil possui 1/3 de todas espécies vegetais em seu território. São pelo menos 120.000 espécies vegetais, onde 2.000 estão descritas como medicinais e, no entanto, apesar dos esforços dos pesquisadores brasileiros, poucas espécies têm sido estudadas do ponto de vista fitoquímico e farmacológico.

Dentre os mais importantes grupos de metabólitos secundários vegetais, os alcalóides, os terpenos e os flavonóides são tradicionalmente citados. Só recentemente os lignóides começaram a ter lugar de destaque, devido suas utilidades não só para as plantas que os produzem, como para o homem que os extrai e sintetiza¹.

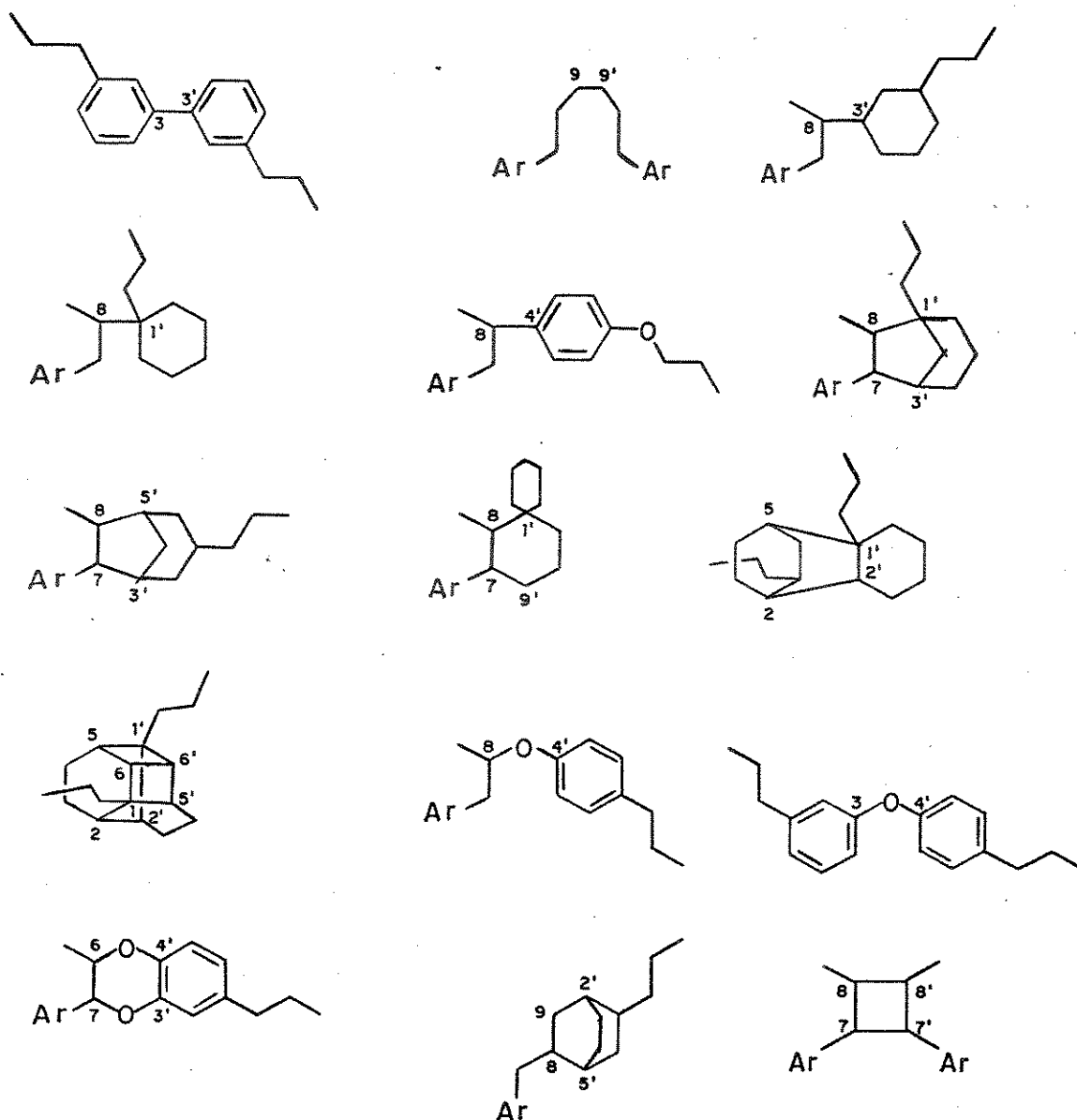
Lignóides¹ são micromoléculas cujos esqueletos são formados exclusivamente, ou adicionalmente a outros grupos, pelo grupo fenilpropânico $(C_6C_3)_n$, n sendo restrito a poucas unidades, 1,2,3 etc. Sua ocorrência na natureza se limita a plantas vasculares que possuem o tecido enriquecido por ligninas, macromoléculas de um

esqueleto em $(C_6C_3)_n$, n abrangendo usualmente muitas unidades, de 2.000 até 5.000. A biossíntese tanto dos lignóides quanto das ligninas envolve os metabólitos primários finais da via metabólica do chiquimato, ácidos cinâmicos $\rightarrow$ álcoois cinâmicos $\rightarrow$ propenil fenóis + alil fenóis¹.

Entre os lignóides de reconhecida atividade biológica, encontram-se as neolignanas²; dímeros resultantes do acoplamento oxidativo de alil fenóis I e propenil fenóis II, cruzado ou entre si, frequentemente observados em plantas da família Myristicaceae. Nesta família ocorrem principalmente no gênero *Virola*, de onde são isolados de todas as partes da planta³.



As neolignanas são agrupadas de acordo com o tipo de esqueleto estrutural. O acoplamento oxidativo entre alil- e propenil fenóis gera os diferentes tipos de esqueletos neolignânicos, quadro 1⁴.



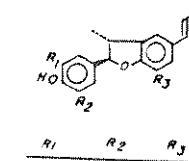
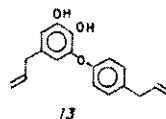
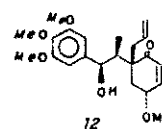
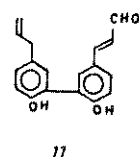
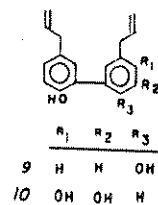
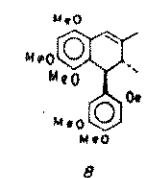
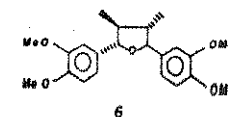
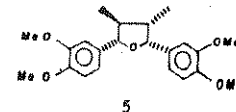
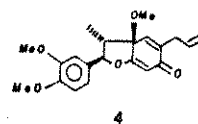
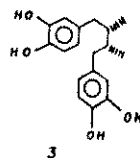
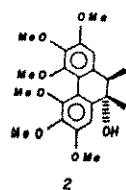
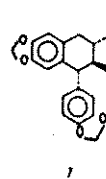
Quadro 1 - Principais esqueletos de neolignanas

A química^{2,4-6} e a atividade biológica^{1,7,8,10-12} de neolignanas, têm despertado grande interesse nos últimos anos. O quadro 2 mostra as neolignanas naturais que apresentam atividades biológicas comprovadas^{1,7-9}.

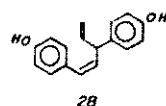
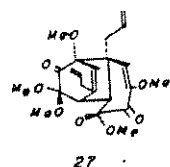
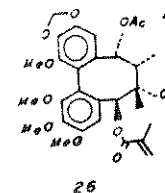
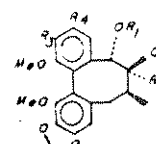
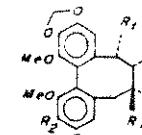
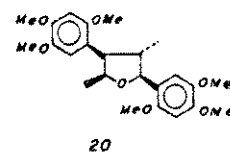
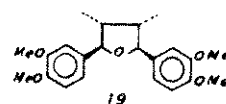
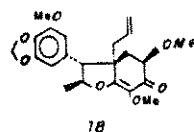
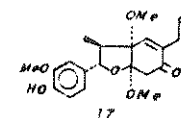
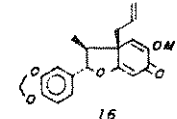
QUADRO 2 - NEOLIGNANAS NATURAIS QUE APRESENTAM ATIVIDADES BIOLÓGICAS COMPROVADAS^{1,7-9}

NOME	ATIVIDADE BIOLÓGICA	ESPÉCIE	FAMÍLIA
1 (-)-Otobaina	antifúngico, citotóxico	<u>Dyalyanthera otoba</u>	Myristicaceae
2 Esquizandrina	psicotrópico	<u>Schizandra chinensis</u>	Schizandraceae
3 Ácido nor-diidroguaiarético	antitumoral, antifúngico	<u>Larrea cuneifolia</u>	Zigophyllaceae
4 Kadsurenona	anti-PAF	<u>Piper futokadsura</u>	Piperaceae
5 Veraguensina	anti-PAF	<u>Magnolia acuminata</u>	Magnoliaceae
6 Galbegina	anti-PAF	<u>Himantandra belgraveana</u>	Himantandraceae
7 (-)-Nor-isoguaiacina	antimicrobiano, inibidor de oxidases	<u>Larrea divaricata</u>	Zygophyllaceae
8 Magnoshinina	anti-inflamatório	<u>Magnolia salicifolia</u>	Magnoliaceae
9 Magnolol	sedativo, anticariogênico	<u>Magnolia officinalis</u>	Magnoliaceae
10 Honokiol	relaxante muscular, anticariogênico	<u>Magnolia obovata</u>	Magnoliaceae
11 Randainol	depressor do SNC	<u>Sassafras taiwanensis</u>	Lauraceae
12 Megafona	citotóxico	<u>Aniba megaphylla</u>	Lauraceae
13 Obovatol	antibacteriano	<u>Magnolia obovata</u>	Magnoliaceae
14 Licarina-A	citotóxico, anticariogênico	<u>Nectandra rigida</u>	Lauraceae
15 5'-metoxidesidrodiiisoeugenol	anticariogênico	<u>Myristica fragrans</u>	Myristicaceae
16 Burchelina	anti-PAF	<u>Aniba affinis</u>	Lauraceae
17 Piperona	antialimentar de <u>Spodoptera litura</u>	<u>Piper cubeba</u>	Piperaceae
18 Crisofilina-A	anti-PAF	<u>Licaria chrysophylla</u>	Lauraceae
19 Galgravina	anti-PAF	<u>Galbulimina belgraveana</u>	Himantandraceae
20 Magnosalicina	inibidor de histamina	<u>Magnolia salicifolia</u>	Magnoliaceae
21 (+)-Wuweizisu-C	antihepatotóxico, antiúlcera	<u>Kadsura longipedunculata</u>	Magnoliaceae
22 Kadsurina	estimulante do SNC	<u>Kadsura laponica</u>	Magnoliaceae
23 Gomisina-A	antihepatotóxico	<u>Schisandra chinensis</u>	Schisandraceae
24 Esquizanterina-C	antihepatotóxico	<u>Schisandra chinensis</u>	Schisandraceae
25 Esquizanterina-D	antihepatotóxico	<u>Schisandra chinensis</u>	Schisandraceae
26 Kadsurerina	estimulante do SNC	<u>Kadsura japonica</u>	Magnoliaceae
27 Asatona	antileucêmico	<u>Asarum canadense</u>	Aristolochiaceae
28 Cis-Hinokioresinol	inibidor de <u>CAMP fosfodiesterase</u>	<u>Annarrhena asphodaloides</u>	Saururaceae
29 Manassantina-A	neuroléptico	<u>Saururus cernuus</u>	Saururaceae
30 Manassantina-B	neuroléptico	<u>Saururus cernuus</u>	Saururaceae
31 Saucerneol	neuroléptico	<u>Saururus cernuus</u>	Saururaceae
32 Uma neolignana 8.0.4'	antiblastico	<u>Ratania radix</u>	Krameriaceae
113 Virolina	antiblastico	<u>Virola surinamensis</u>	Myristicaceae
114 Surinamensina	cercaricida	<u>Virola surinamensis</u>	Myristicaceae

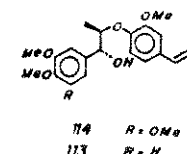
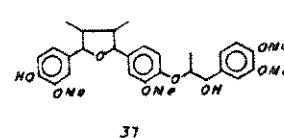
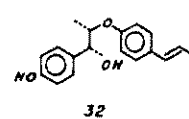
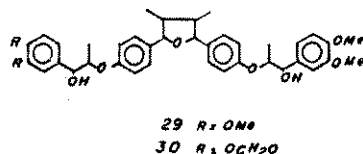
CONT.



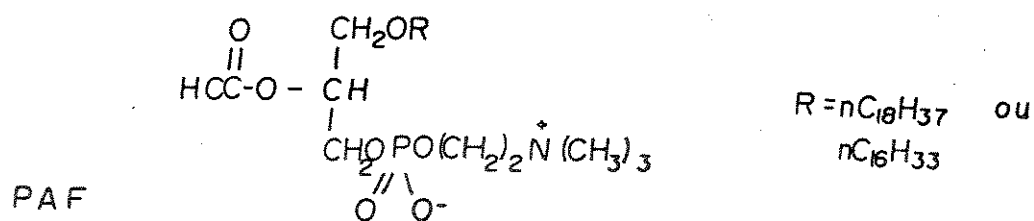
14, ONe N ONe
15, ONe ONe ONe



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
21 H	OCH ₂ O	H	H	24	H	ONe	ONe
22 OAc	ONe	ONe	H	25	Me	OCH ₂ O	
23 H	ONe	ONe	OH				

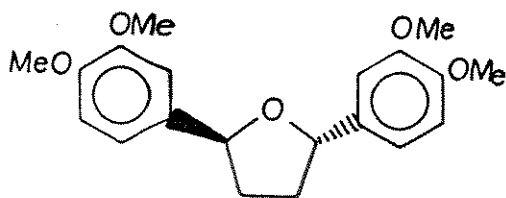


PAF, Fator Ativador de Plaquetas, é um glicerofosfolípídeo isolado por Benveniste e col.¹³ em 1972. Este composto apresenta um amplo espectro de ação que o qualificam como um potente mediador da inflamação¹⁴. Recentemente, neolignanas naturais e derivados sintéticos demonstraram potente atividade antagonista desse fosfolípídeo.

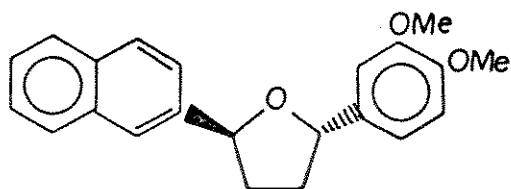


A neolignana Kadsurenona 4, isolada de *Piper futokadsurae*, mostrou-se um potente inibidor de agregação plaquetária induzida por PAF¹⁵ e de outras ações mediadas por este lipídeo^{15,16}. Da mesma forma, as neolignanas tetraidrofurânicas veraguensina 5 isolada de *Magnolia acuminata* e galbegina 6 isolada de *Himantandra belgraviana* também mostraram-se potentes inibidores do PAF^{17,18}. As substâncias 5 e 6 também foram isoladas de *Virola surinamensis*^{25,26}.

Estudos sistemáticos sintéticos^{19,19a} levaram à síntese de vários análogos de neolignanas e avaliação de suas atividades anti-PAF. Os análogos sintéticos 33 e 34 mostraram-se capazes de inibir a ação do PAF. A síntese enantiosseletiva desses dois compostos e posterior avaliação de suas atividades, mostrou que os enantiômeros possuem atividades biológicas equivalentes^{19a}.

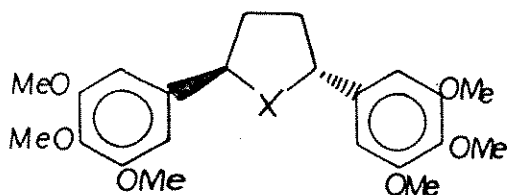


33



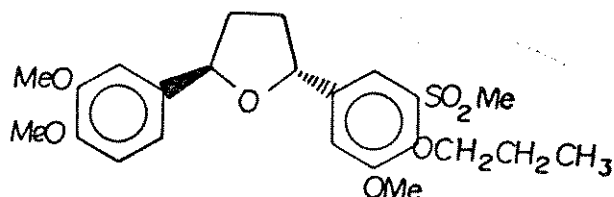
34

O composto sintético 35, denominado L-652,731 é ativo por via oral e mais potente que a Kadsurenona 4 *in vitro* e *in vivo*²⁰. No entanto, seu tioisóstero 36 denominado L-653,150 demonstrou uma eficácia superior, com uma maior duração de ação¹⁷. Porém, parece que 37 denominado L-659,989, é o mais potente desta série²¹.



35 X=O

36 X=S



37

As considerações acerca das atividades farmacológicas de neolignanais naturais e seus análogos sintéticos, demonstram a relevância desses compostos como possíveis agentes de interesse terapêutico. Os resultados obtidos com os análogos da veraguensina 5, (compostos 35, 36 e 37) vêm reforçar a validade do estudo da relação estrutura química *versus* atividade biológica, como uma alternativa para obtenção de princípios ativos com maior

especificidade, maior duração de ação e maior atividade que o composto precursor.

A introdução de um novo fármaco na terapêutica é muito onerosa, variando de US\$ 10 milhões a 100 milhões^{22,23}, o que impede pequenas e médias empresas a se aventurar nesse setor. É fácil compreender o motivo desse alto custo, quando se levam em considerações as várias e dispendiosas fases na gênese de um medicamento. Calcula-se que de 8.000 a 10.000 substâncias pesquisadas, apenas uma chega à comercialização, figura 1²⁴.

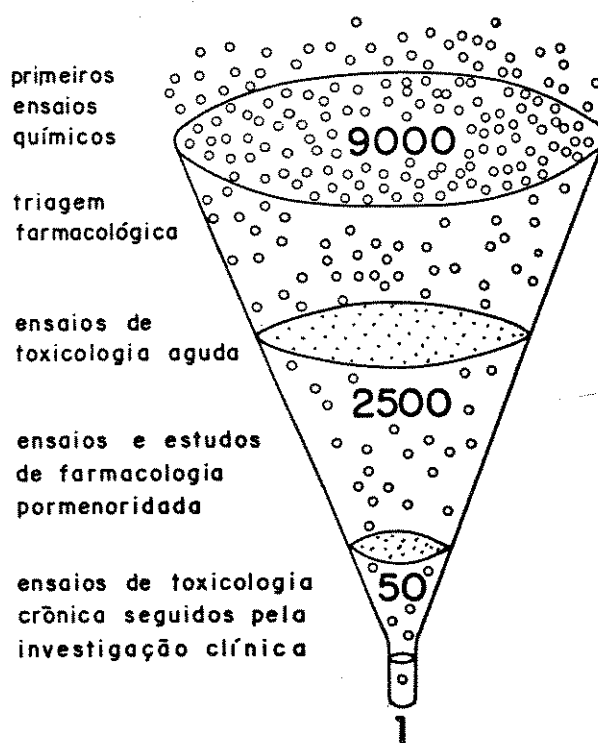


Figura 1 - Obtenção de novos fármacos²⁴

Atualmente, existem cerca de 4.000 fármacos no mercado²⁴. Destes, a Organização Mundial de Saúde (OMS) selecionou 252 como sendo básicos ou essenciais, dos quais, 48,9% são obtidos por síntese, enquanto que, a contribuição por outras fontes é bem menor; 11,1% são de origem vegetal, 9,1% de origem mineral, 8,7% de origem animal, 6,3% são de origem microbiana e 9,5% são obtidos parcialmente por síntese²⁴. Estes dados vem ressaltar ainda mais a importância da pesquisa sintética na produção de novos fármacos.

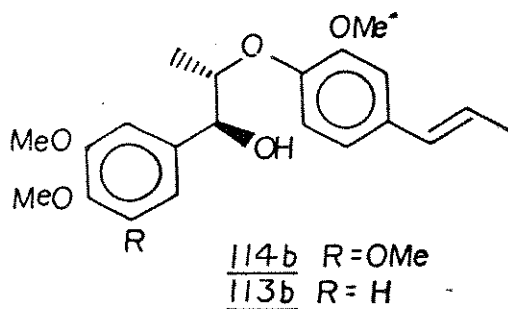
O Brasil importa mais de US\$ 350 milhões/ano em fármacos que correspondem a cerca de 80% do total que utiliza em suas indústrias. A pesquisa é quase toda realizada por multinacionais e direcionadas para obtenção de fármacos visando um mercado de elites. Doenças tropicais, típicas de países subdesenvolvidos, não estão, de modo geral, entre as prioridades das multinacionais.

CAPITULO 1

PRÓLOGO SOBRE A TESE

I.1 - Introdução

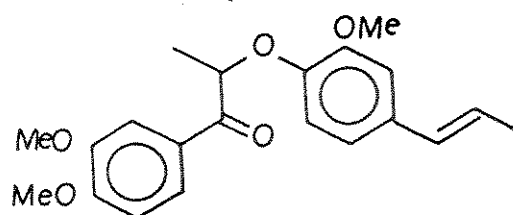
O extrato bruto hexânico das folhas de *Virola surinamensis* (Rol.) Warb., uma árvore da família Myristicaceae abundante na Amazônia, apresentou atividade nos ensaios de proteção tópica contra a penetração de cercárias do *Schistosoma mansoni* em camundongos. O fracionamento desse extrato levou ao isolamento de uma mistura 4:1 de duas neolignanas do tipo 8.O.4', (+)-surinamensina, (+)-114b e virolina 113b, respectivamente, álcoois pertencentes a série treó, que foram demonstrados ser os responsáveis pela atividade do extrato bruto²⁵⁻²⁷.



A confirmação da estrutura foi realizada por síntese^{25,26} e a determinação da configuração relativa foi baseada na análise da constante de acoplamento entre os prótons H-C7 e H-C8 $J=8,0$ Hz que está de acordo com o ângulo diedro de aproximadamente 180° .

Posteriormente, o composto 102, derivado cetônico da virolina, apresentou acentuada atividade anticancerígena em ensaios de leucemia experimental²⁸ P-388, evidenciando o potencial

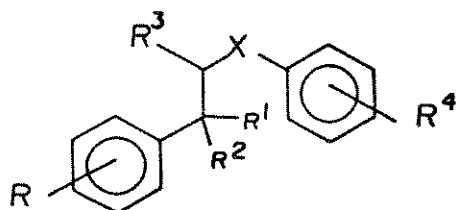
ativo das neolignananas 8.O.4'. Infelizmente, nos ensaios mais recentes esta atividade não foi reproduzida por nosso grupo⁵³.



102

O interesse despertado nos últimos anos^{1,2,4-9} pela química e atividade biológica das neolignananas 8.O.4', aliado aos resultados de atividade biológica obtidos com os compostos isolados de *V. surinamensis* e derivado sintético, nos incentivou a realizar o presente trabalho.

Assim, com o objetivo de estudar a relação entre a estrutura química versus atividade biológica de neolignananas 8.O.4' e compostos correlatos contendo oxigênio, enxofre e nitrogênio (estruturas Tipo IX, X e XI, respectivamente) na ponte C-8, sintetizamos²⁹⁻³⁹ cerca de 71 desses compostos (Cap. II) e avaliamos suas atividades biológicas⁴⁰⁻⁵¹ (Cap. IV). As substâncias foram avaliadas nos ensaios anti-PAF, anti-fúngico, anti-bacteriano, anti-leishmaníase, anti-schistosomose, biocidas, anticâncer (células KB).



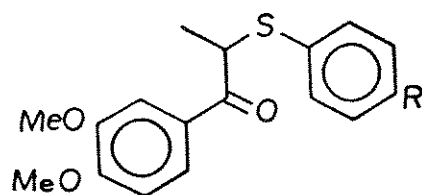
IX ; X = O
X ; X = S
XI ; X = NH

Quando $R^1+R^2=0$, os compostos do tipo IX, X e XI são comumente conhecidos como β -cetoéteres (que incluem as neolignanas cetônicas), β -cetossulfetos e β -cetoaminas, respectivamente.

I.2 - Atividade biológica

Verificamos que as substâncias oxigenadas no C-8 (Tipo IX) são ativas contra penetração de cercárias do *S. mansoni* (proteção tópica), bactérias e fungos. As nitrogenadas (Tipo XI) e as sulfuradas (TIPO X), não apresentaram resultados significativos nesses ensaios. Além disso, nenhuma dessas substâncias (Tipos IX, X e XI) foi ativa nos ensaios de schistosomose cura (Cap. IV, seção IV.3).

Avaliação da atividade biológica *in vitro* dos compostos do Tipo IX, X e XI em macrófagos infectados com amastigotos de *Leishmania donovani*, indicou que os compostos do Tipo X foram os mais ativos, dentre os quais o composto 121 apresentou atividade superior ao padrão utilizado nos testes^{85,86,88}. Surpreendentemente, nos testes *in vivo* o composto 122 foi mais ativo que 121 (Cap. IV, seção IV.4).



121 R = H
122 R = Me

Testes preliminares (screening) anti-PAF, dos nossos compostos do tipo IX, X, XI e de alguns intermediários sintéticos, .

indicaram que o composto 121 foi o mais ativo, e por isso selecionado para um estudo mais detalhado por ser a única substância a apresentar uma potencial atividade antagonista do PAF⁵² (Cap. IV, seção IV.2).

O composto 121 inibiu, de forma dose-dependente, a ação inflamatória induzida por PAF nos modelos de pleurisia e permeabilidade vascular em ratos, sem interferir na resposta produzida por outros mediadores de inflamação como; brandicinina, histamina ou serotonina^{51,52}. Nos ensaios de agregação plaquetária *in vitro* utilizando plaquetas de coelho, o composto 121 inibiu a agregação induzida por PAF, de maneira competitiva, sem interferir com a resposta ao ADP ou colágeno^{51,52}.

Os resultados obtidos *in vivo* e *in vitro* sugerem que 121 é um antagonista competitivo do PAF, seletivo e potencialmente similar a outros já descritos^{51,52}, alguns deles já em fase pré-clínica⁵⁴.

Recentemente, ensaios preliminares anticâncer (células KB) demonstraram que os compostos sulfurados juntamente com a surinamensina natural, apresentam resultados animadores⁵⁹.

O Screening da atividade biológica de nossos compostos em *Candida albicans* e malária (*Plasmodium falciparum*, *in vitro*), não apresentou resultados significativos⁵³. Até o momento, não recebemos os resultados dos testes das substâncias como biocidas.

I.3 - Síntese

Os compostos foram sintetizados de acordo com as respos

tas dos ensaios farmacológicos, que direcionaram as sínteses.

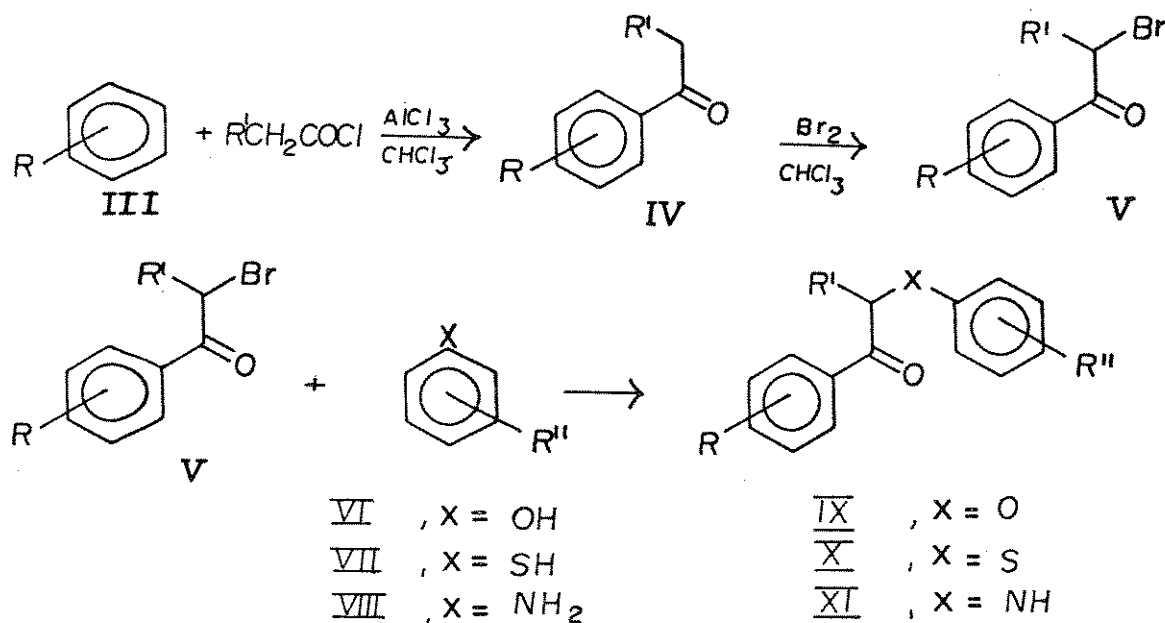
A abordagem da parte sintética foi dividida nos itens;

a) compostos racêmicos (Cap. II, seção II.1)

b) compostos opticamente ativos (Cap. II, seção II.3)

a) compostos racêmicos

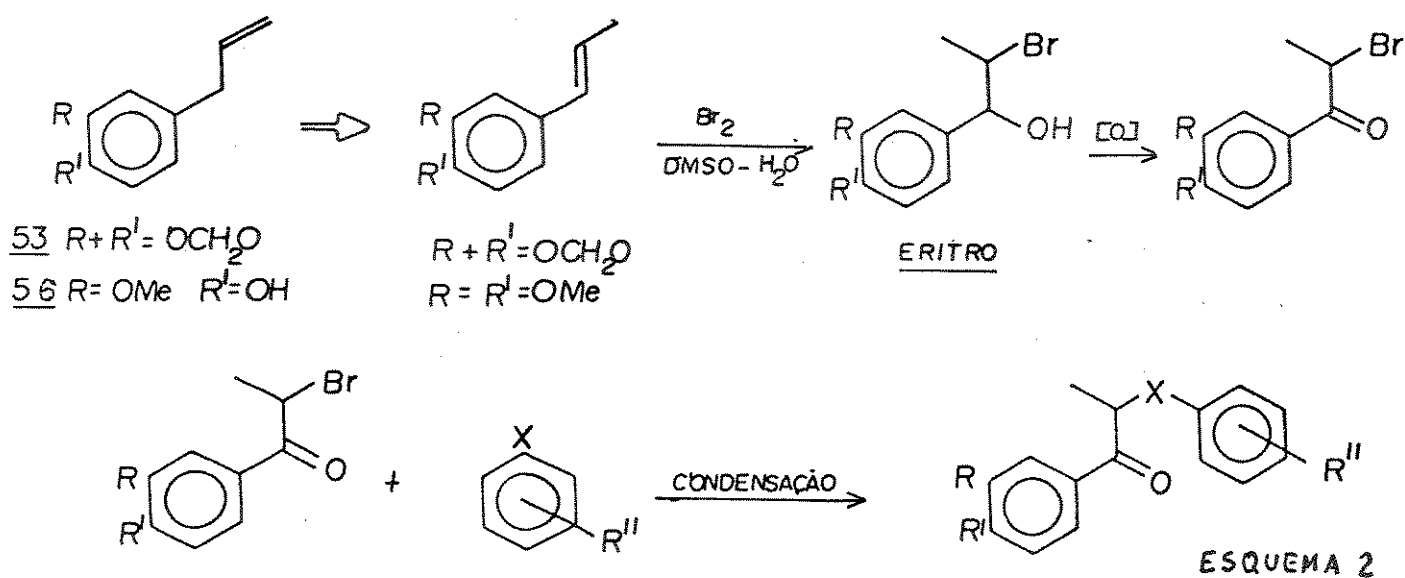
Os β -cetoéteres Tipo IX, β -cetossulfetos Tipo X e β -cet-
aminas Tipo XI, foram sintetizados a partir de um derivado de
benzeno III via reação de Friedel-Crafts, seguido da bromação da
cetona aromática IV com Br_2 , e então condensação da α -bromo cetona
V resultante, com um fenol VI (Cap. II, seção II.2.3) um tiofenol
VII (Cap. II, seção II.2.7.1) e uma amina aromática VIII (Cap. II,
seção II.2.6), respectivamente, esquema 1.



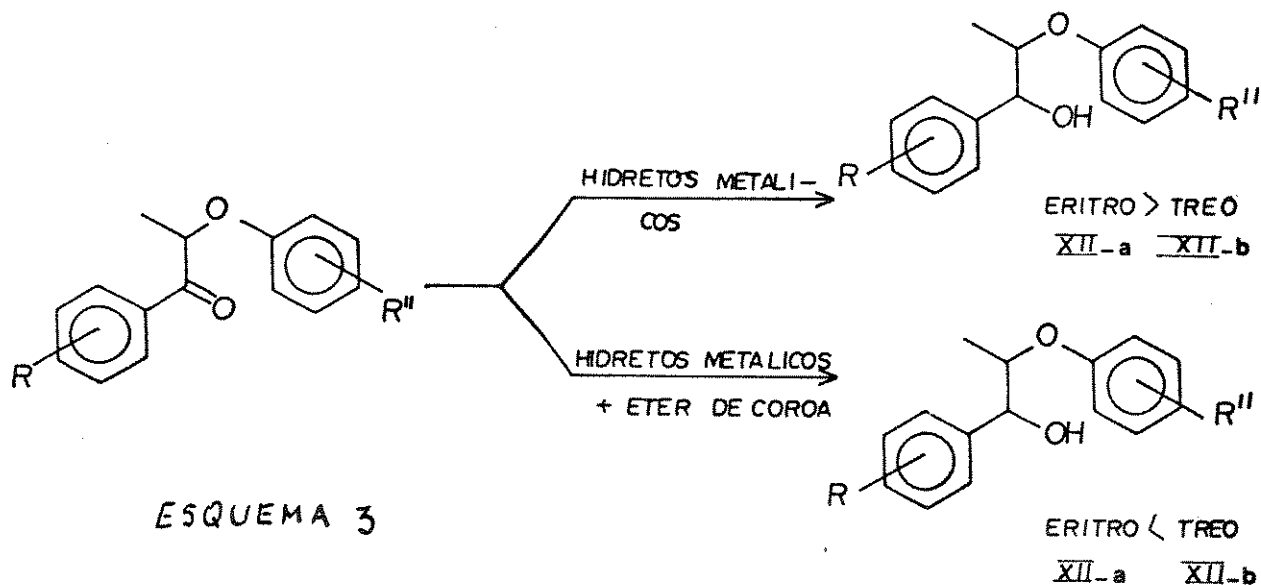
ESQUEMA 1

Desenvolvemos ainda, uma outra rota sintética via bro-
moldrina⁹⁹ (Cap. II, seção II 2.2b) para obtenção de compostos do

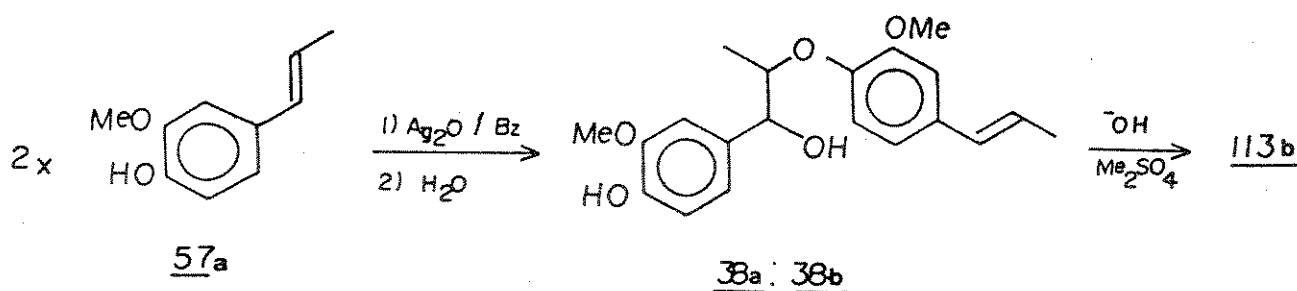
Tipo IX, X e XI, a partir de produtos naturais abundantes no país, como safrol 53 e eugenol 56, esquema 2.



Neolignanas 8.O.4' alcoólicas XII ($R^1 = \text{H}$ e $R^2 = \text{OH}$) ocorrem na natureza como álcoois de configuração relativa eritro XIIa ou treó XIIb. Reduções de β -cetoésteres ($R^1+R^2=\text{O}$) com LiAlH_4 e NaBH_4 fornecem predominantemente o isômero eritro^{26,39,55-58}. Com o objetivo de se obter o isômero treó majoritário, realizamos um estudo de redução estereosseletiva de β -cetoésteres, empregando hidretos metálicos associados com éteres de coroa e obtivemos completa reversão na diastereosseletividade³⁹, esquema 3 (Cap. II, seção II.2.4.1)

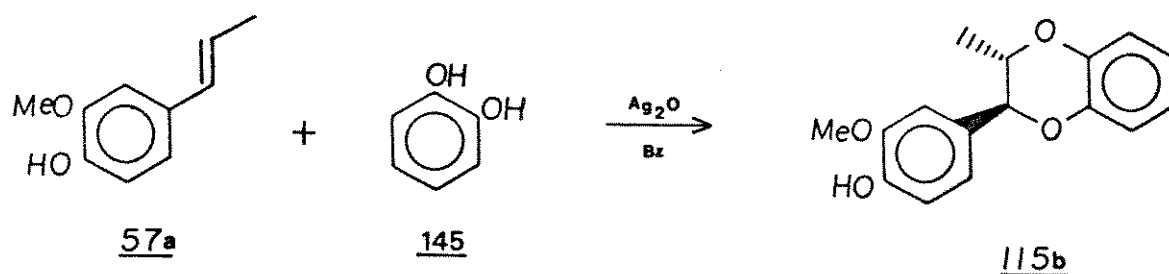


O acoplamento oxidativo tem sido sugerido como um importante caminho na biogênese de diferentes classes de produtos naturais⁶², entre os quais os das neolignanas 8.O.4'.². Ilustramos a versatilidade deste método através do acoplamento oxidativo do E-isoeugenol 57a, utilizando Ag_2O como agente oxidante externo, (Cap. II, seção II.2.4.2) para obtenção da ($\pm$)-virolina, ($\pm$)-113b, esquema 4.



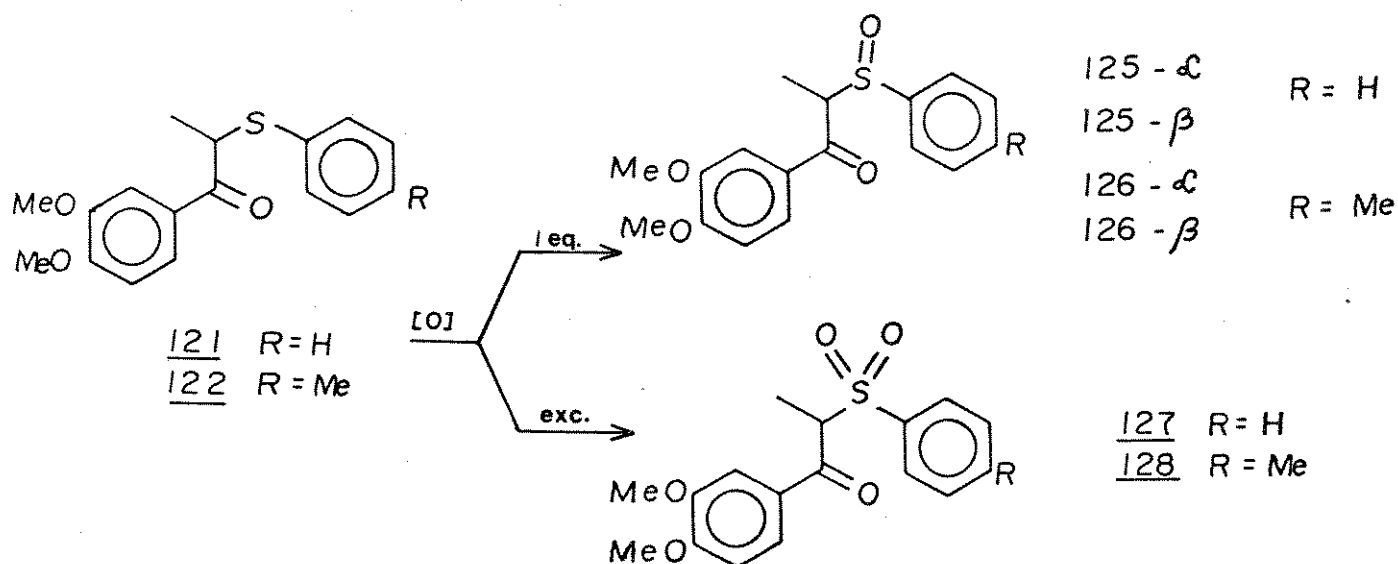
ESQUEMA 4

As neolignanas 8.O.4' apresentam um esqueleto básico com rotação livre. Com o objetivo de se observar a atividade biológica de compostos semelhantes que apresentassem um esqueleto rígido, sintetizamos o composto 115b (Cap. II, seção II.2.5), derivado de neolignana benzodioxânica, através do acoplamento oxidativo do E-isoeugenol 57a e do catecol 145 com Ag_2O , esquema 5.



ESQUEMA 5

Os β -cetossulfetos 121 e 122 apresentaram atividade farmacológica significativa nos ensaios realizados. Procurando observar a variação dessas atividades nos diferentes estados de oxidação do átomo de enxofre, oxidamos esses compostos para sulfóxidos e sulfonas com NaIO_4 e ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCP), esquema 6. A oxidação de 121 e 122 com 1,0 equivalente de oxidante forneceu uma mistura diastereoisomérica 1:1 dos β -cetossulfóxidos 125- α : 125- β e 126- α : 126- β , respectivamente (Cap II, seção II. 2.7.3). A oxidação de 121 e 122 com excesso de oxidante forneceu as sulfonas 127 e 128, respectivamente (Cap. II, seção II.2.7.4).



ESQUEMA 6

b) Compostos opticamente ativos

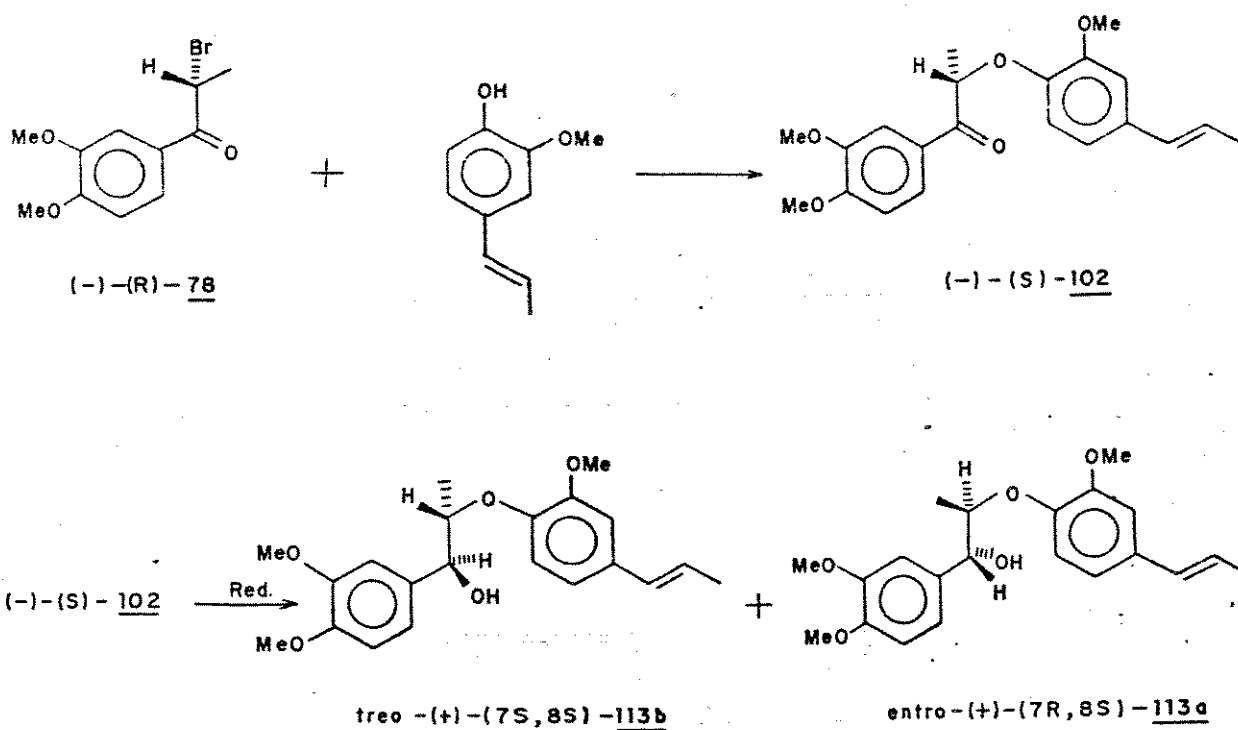
A atividade farmacológica de um composto é significativamente influenciada pela atividade ótica da molécula, devido sua interação com sítios receptores específicos. *(falta referência)*

Com o objetivo de avaliar a atividade anti-PAF do

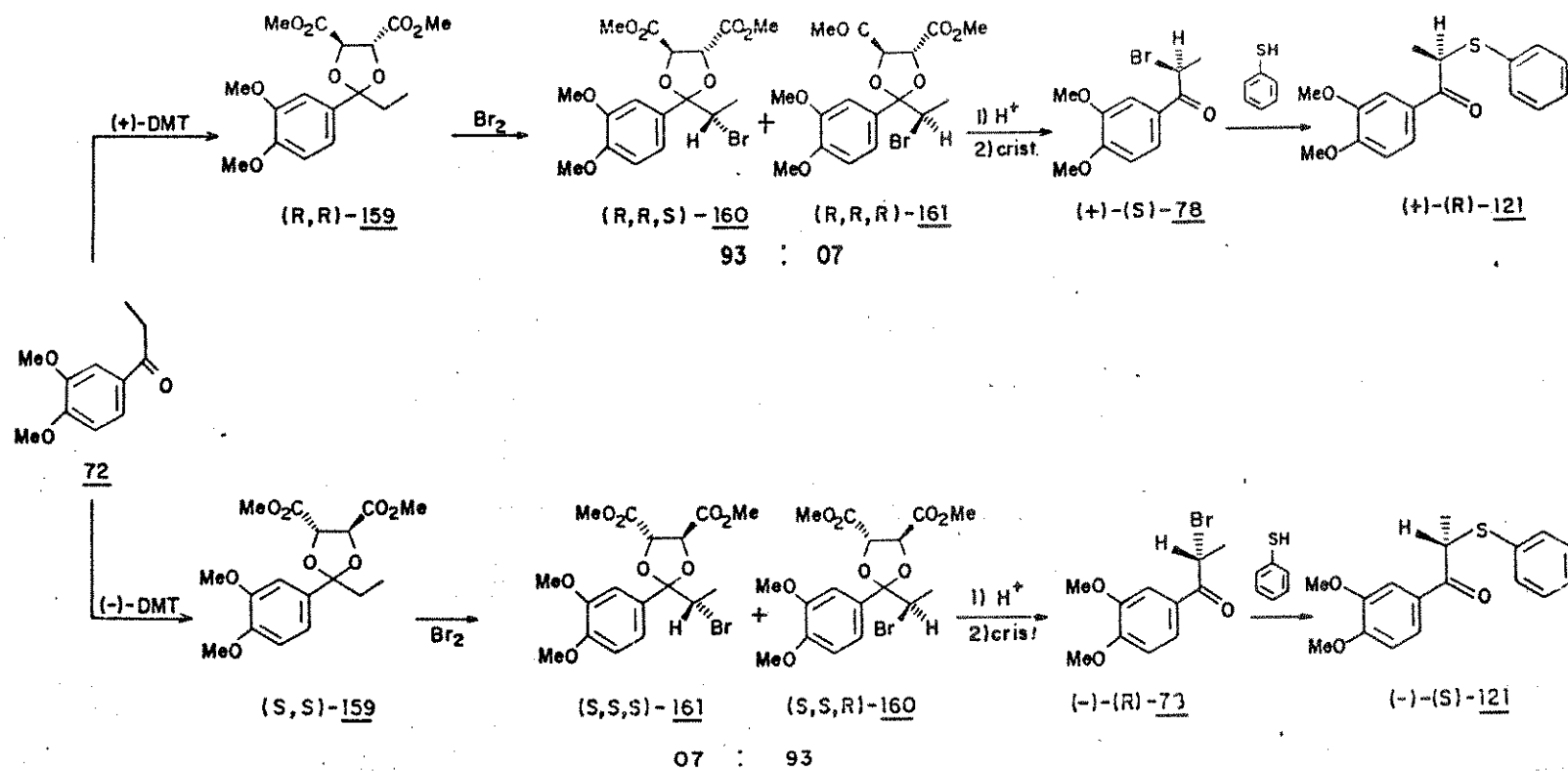
composto 121 em suas formas opticamente ativas, elaboramos uma rota de síntese enantiosseletiva (Cap. II, seção II.3.2) para obtenção de (+)-R-121 e (-)-S-121, utilizando como auxiliar quiral (+) e (-)-dimetil tartarato (DMT), esquema 7.

Diversas sínteses de neolignanas 8.0.4' tem sido relatadas na literatura^{6,9,26,57-61}, todas conduzindo a racematos. Desse modo, desenvolvemos a 1ª rota de síntese enantiosseletiva de neolignanas 8.0.4' (Cap. II, seção II.3.3) e sintetizamos⁶¹ a (+)-virolina, composto *treo*-(+)-7S,8S-113b, a partir de (-)-DMT, via a cetona intermediária (-)-(-R)-78, esquema 8. Infelizmente, por não possuírmos a rotação ótica do produto natural isolado por Barata e col²⁶, não pudemos, por conseguinte, compara-lo com nosso produto de síntese.

ESQUEMA 8

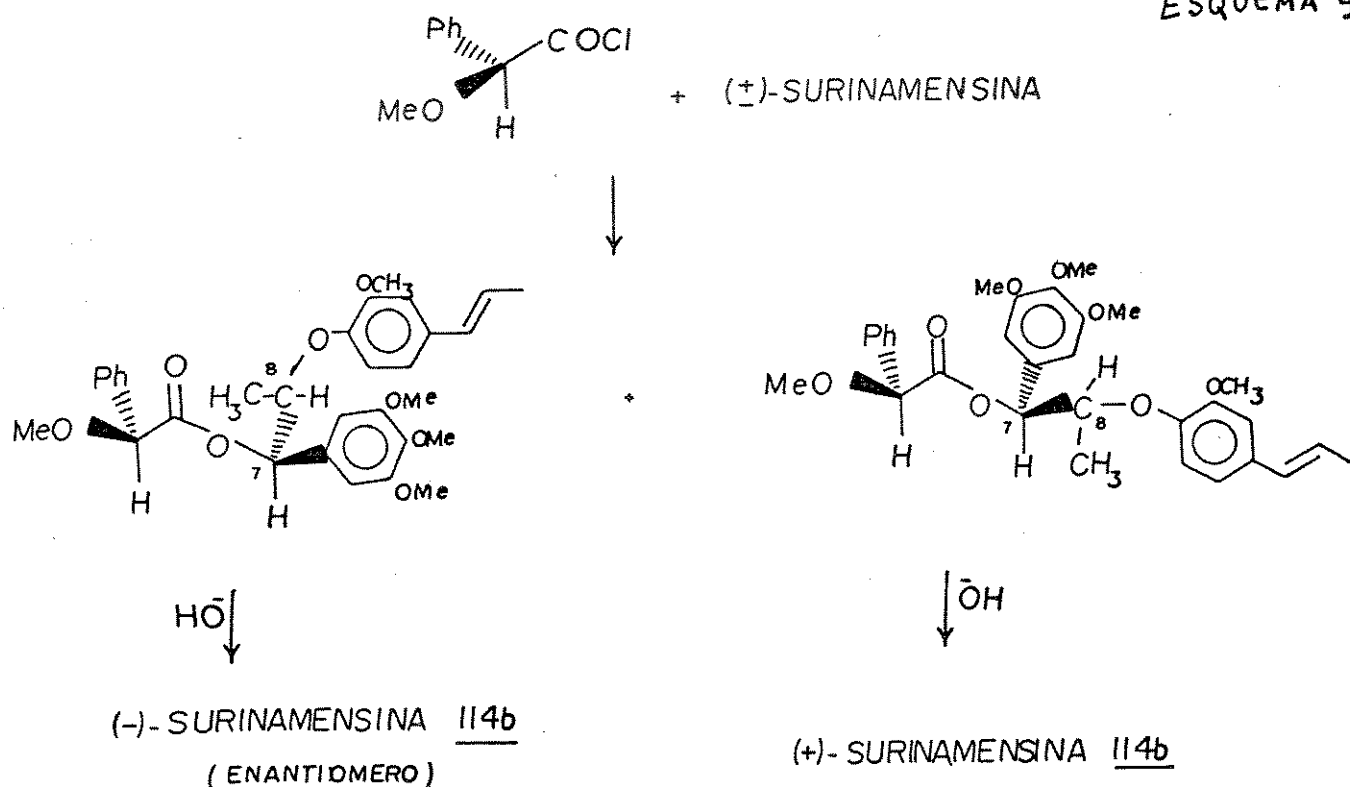


ESQUEMA 7



A configuração absoluta da maioria das neolignanas 8.O.4' permanece desconhecida, o que implica num sério problema para essas substâncias⁴. A surinamensina isolada em 1976²⁵ exemplifica esse problema. Assim, decidimos sintetizar e determinar a configuração absoluta desse produto natural (Cap. II, seção II.3.4), o qual mostrou ser (+)-7R,8R-surinamensina, (+)-114b, e a de seu enantiômero, (-)-7S,8S-surinamensina, (-)-114b, através de espectroscopia de RMN ¹H, utilizando o método de Trost e col⁶⁶, esquema 9.

ESQUEMA 9



Como a rotação ótica de (+)-surinamensina não era conhecida, decidimos re-isolar a substância em sua forma pura e obter sua rotação ótica, que foi $[\alpha]_D^{23} = +131,2^\circ$ (c 0,21; CHCl₃). No processo de isolamento procuramos verificar a presença de virolina, 113b, mas infelizmente a planta coletada (maio/88) não

apresentou sinais desta substância. No entanto, foi ainda possível re-isolar (+)-veraguensina 5 (quadro 2), uma neolignana tetraidro furânica isolada por Barata²⁵.

Com este trabalho pretendemos enriquecer, ainda mais, a química e a atividade biológica das neolignanas 8.O.4' e de seus derivados, bem como, abrir espaços para metodologias de sínteses racêmicas e quirais de compostos correlatos contendo O,N e S no carbono-8, demonstrando o potencial ativo desses compostos.

CAPITULO II

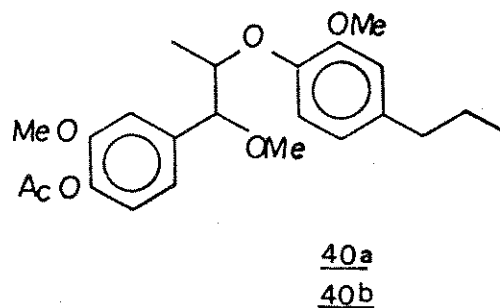
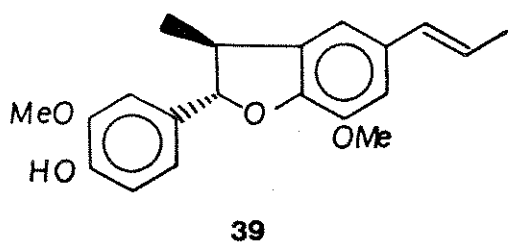
PARTE SINTÉTICA

II.1 - Introdução

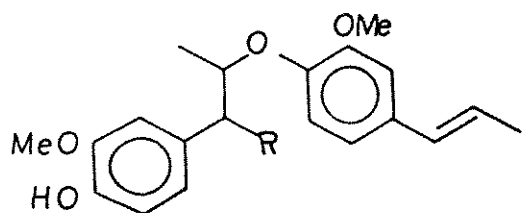
A grande variedade de tipos estruturais de neolignanas, tem despertado enorme interesse dos químicos sintéticos e diversas estratégias de síntese tem sido apresentadas e desenvolvidas. Em particular, no campo das neolignanas 8.O.4' diversos caminhos sintéticos estão descritos na literatura^{26,33,58-61}, porém, nenhum deles elaborados para obtenção de compostos opticamente ativos. Além disso, apenas um número reduzido de neolignanas 8.O.4' possuem suas configurações absolutas determinadas, principalmente pela falta de informações acerca de suas rotações óticas.

A obtenção de compostos neolignânicos e derivados através de síntese, teve origem a partir de estudos que visavam o entendimento dos detalhes mecanísticos da degradação de ligninas.

Eskin e col.⁶⁷, utilizando proflavina como fotossensibilizador irradiaram E-isoeugenol 57a e Z-isoeugenol 57b em solução metanólica, e obtiveram desidrodiisoeugenol 39 juntamente com uma mistura diastereoisomérica de neolignanas 8.O.4', identificadas pelos seus derivados acetilados e hidrogenados eritro 40a e treo 40b.

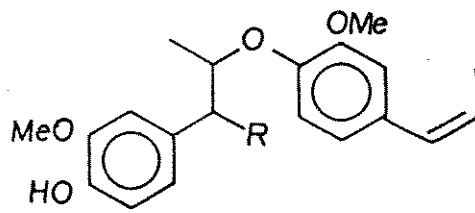


Miller⁶⁸, estudando o mecanismo de dimerização do E- e Z-isoeugenol (57a e 57b) empregou radicais tri-ter-butilfenóxidos para oxidação desses fenóis. A reação com E-isoeugenol levou a obtenção do desidrodiisoeugenol 39 e dos diastereoisômeros eritro 41a : treo 41b quando metanol foi utilizado como solvente e eritro 42a : treo 42b quando o solvente utilizado foi o ácido acético. A oxidação do Z-isoeugenol forneceu desidrodiisoeugenol 39 e os diastereoisômeros eritro 43a : treo 43b quando o solvente utilizado foi metanol e eritro 44a : treo 44b quando o solvente utilizado foi o ácido acético. Os rendimentos dessas reações foram da ordem de 70 %. As observações de que as duplas ligações dos produtos finais apresentaram as mesmas geometrias dos fenóis de partida, indicou claramente que as espécies envolvidas reagem mais rapidamente que a isomerização da dupla ligação.



41a
41b R = OMe

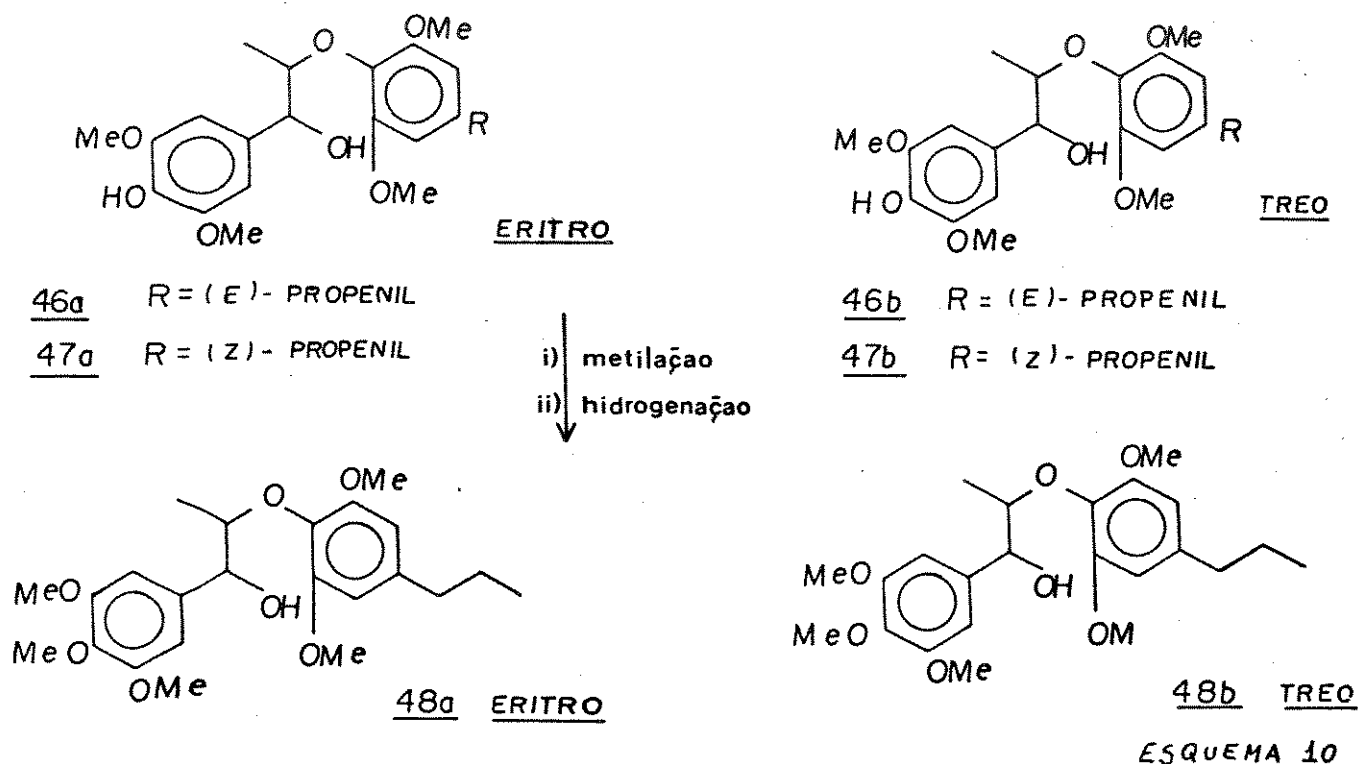
42a
42b R = OAc



43a
43b R = OMe

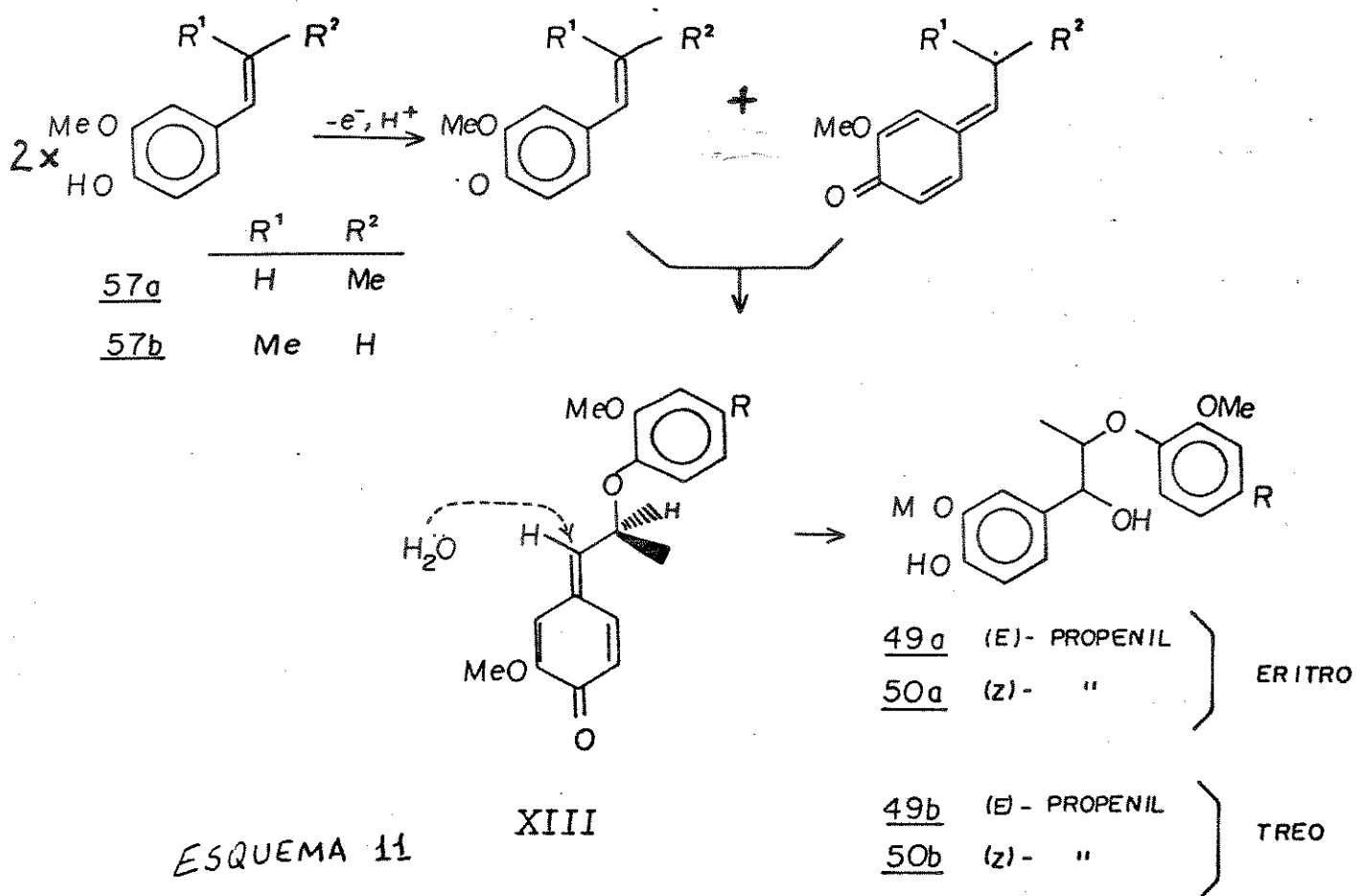
44a
44b R = OAc

Wallis⁶⁹, utilizando FeCl_3 como agente oxidante no sistema de solventes acetona- H_2O , oxidou o E-2,6-dimetoxi-4-propenilfenol 45a e obteve uma mistura diastereoisomérica na proporção (7:3) de eritro 46a : treo 46b, respectivamente, em 56 % de rendimento. A oxidação do isômero Z-2,6-dimetoxi-4-propenilfenol 45b levou a uma mistura diastereoisomérica eritro 47a e treo 47b, com o mesmo rendimento e razão diastereoisomérica obtida na reação do isômero E, esquema 10. As configurações relativas desses isômeros foram definidas a partir dos dados de RMN ^1H e IV de seus derivados metilados e hidrogenados, eritro 48a e treo 48b.

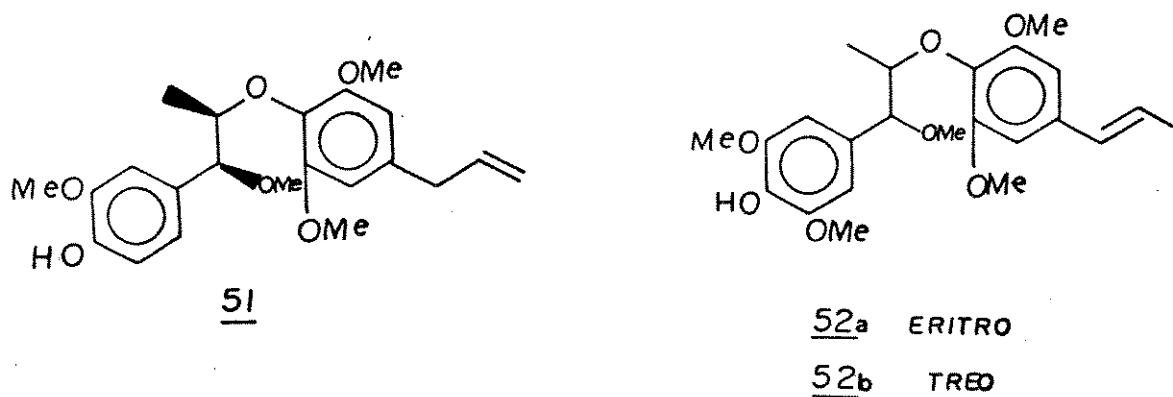


A oxidação de E-isoeugenol com H_2O_2 -peroxidase seguida de adição de H_2O , forneceu os isômeros eritro 49a : treo 49b (1:3). A oxidação de Z-isoeugenol nas mesmas condições, forneceu os isômeros eritro 50a : treo 50b na mesma proporção (1:3). A obtenção majoritária do isômero treo pode ser explicada pela

formação do intermediário quinonametídio XIII, no qual o ataque de H_2O ocorre pelo lado menos impedido⁷⁰, esquema 11.

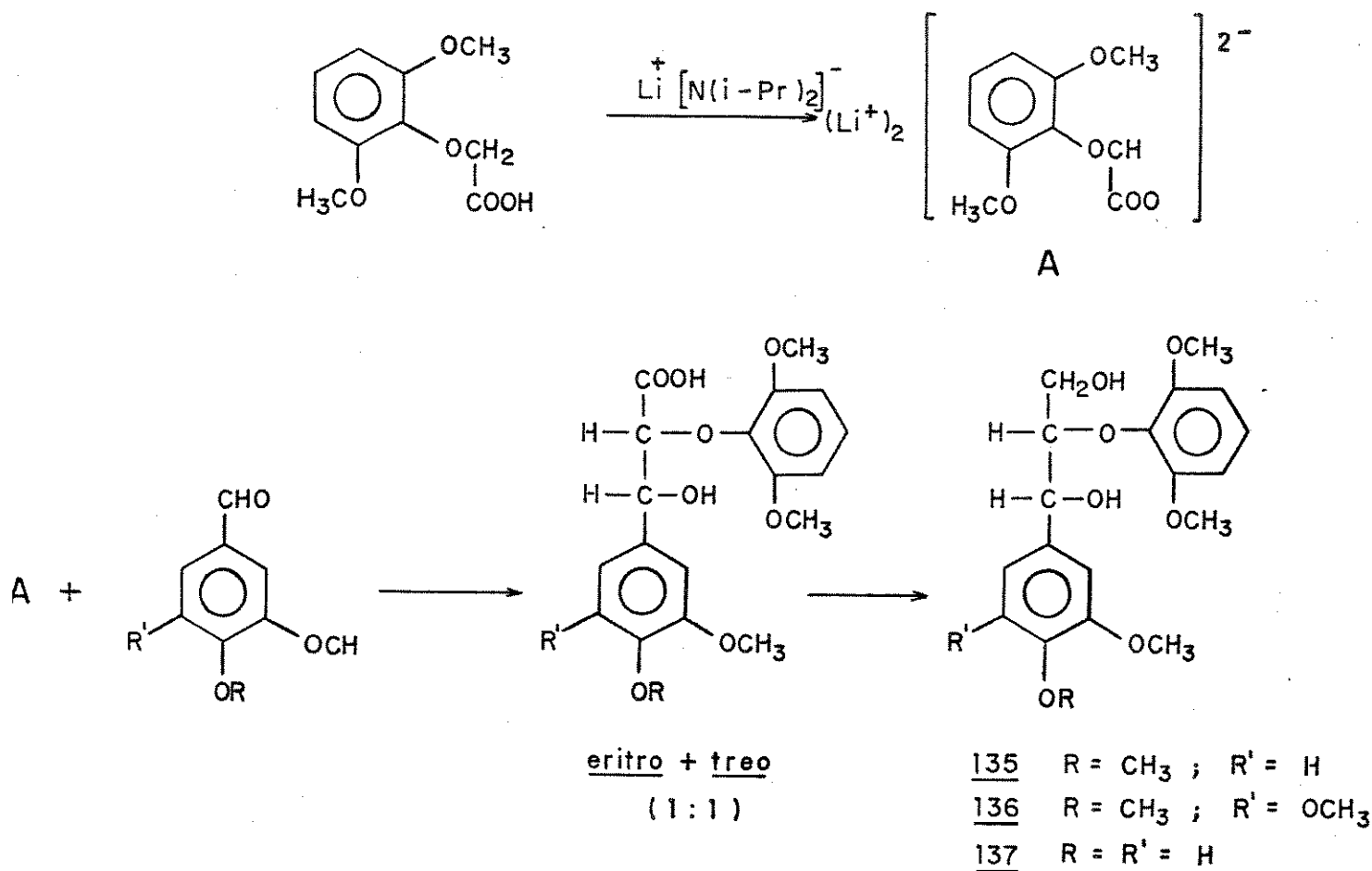


Neolignanas 8.O.4', também podem ser obtidas através de oxidação anódica⁷¹. A oxidação de alguns alil- e propenil fenóis levou a formação dos compostos 51, 52a e 52b, entre outros.

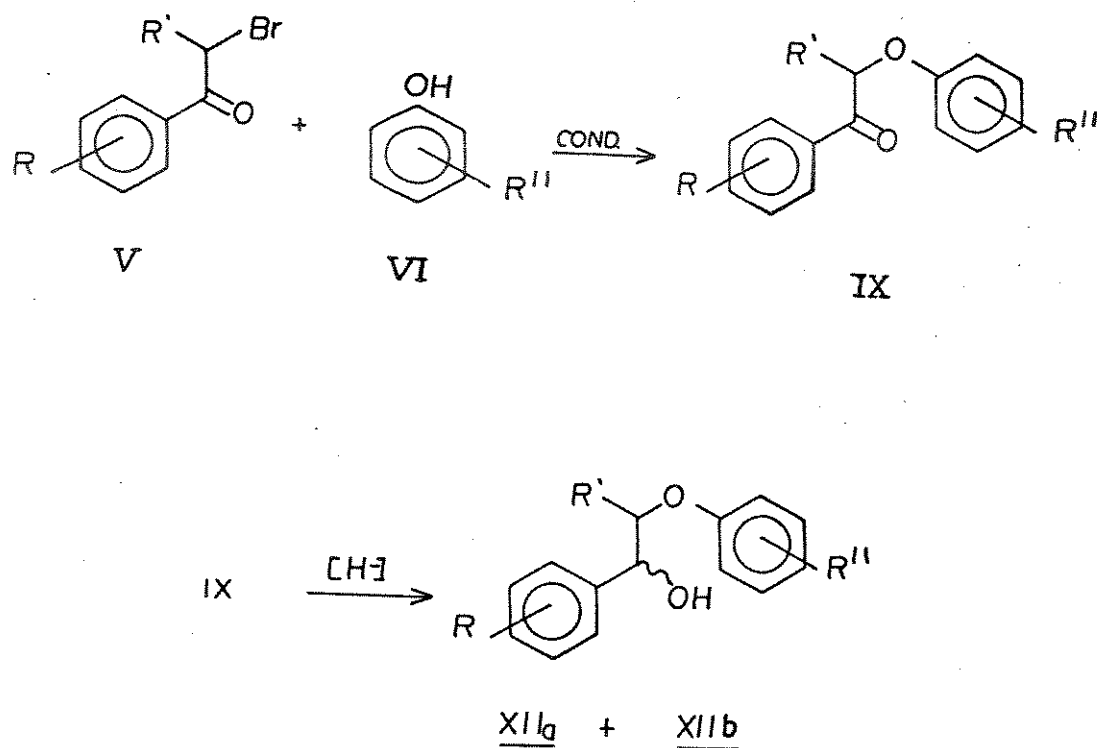


Zanarotti^{50,60}, tem obtido por síntese biomimética várias substâncias naturais em sua forma racêmica, entre as quais neolignanas 8.O.4'. A neolignana (±)-virolina 113b foi obtida pela oxidação de E-isoeugenol no sistema heterogêneo Ag₂O-benzeno.

Recentemente, von Unge e col⁸⁷ em seus estudos sobre compostos modelos de ligninas prepararam compostos do tipo 8.O.4' (ou β.O.4), através da reação de aldeídos aromáticos com carboxilatos α-litiados. Os compostos 135, 136 e 137 foram obtidos em suas formas *eritro* : *treo* (1:1), como mostrado a seguir;



Atualmente, os caminhos sintéticos mais gerais para a obtenção de neolignanas 8.O.4' racêmicas, derivam dos trabalhos de Forrest e col.⁵⁸ e de Adler e col.⁷³ através da reação de condensação entre a α -bromo cetona V com um derivado de fenol VI, fornecendo a neolignana cetônica (β -cetoéter) IX. A redução de IX com hidretos metálicos leva às neolignanas alcoólicas 8.O.4' desejadas^{26,33,39,57,58,61}.



Como foi ressaltado anteriormente, para melhor compreensão da parte sintética, a discussão das sínteses dos compostos foi dividida em dois itens: a) compostos racêmicos e b) compostos quirais, que serão discutidos a seguir.

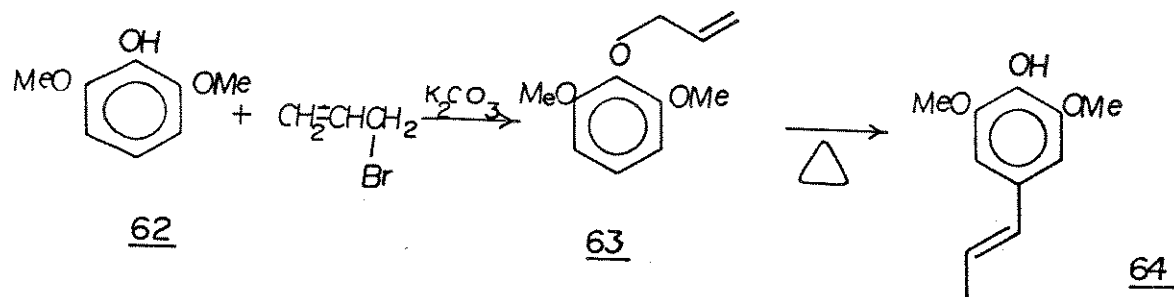
II.2 - Síntese de compostos racêmicos:

II.2.1 - Obtenção de intermediários

Descreveremos aqui, a obtenção de alguns intermediários que foram utilizados nas diversas etapas de síntese desta tese.

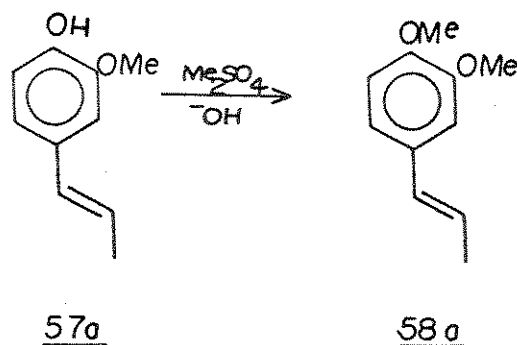
II.2.1.1 - Obtenção de aril propanóides :

II.2.1.1a - Via rearranjo *para*-Claisen^{9,72}



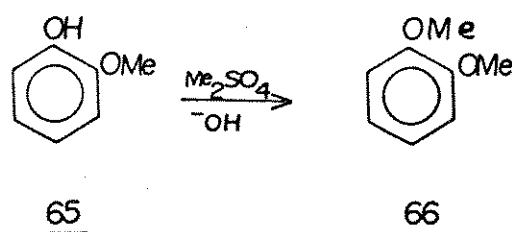
O composto **64** é rotineiramente utilizado em nosso laboratório e foi obtido a partir de **62** segundo a metodologia descrita na literatura⁹. O composto **63** foi obtido em 93,0 % de rendimento e seu tratamento sob refluxo durante 4 horas forneceu **64** em 84,0 % de rendimento através do rearranjo *para*-Claisen⁷². Os dados espectrais de **63**, RMN ^1H (E-1) e de **64**, RMN ^1H (E-2) estão de acordo com os produtos esperados⁹.

II.2.1.1b - Via metilação do E-isoeugenol :



O aril propanóide metil-E-isoeugenol 58a, foi obtido como um óleo incolor, pela metilação do E-isoeugenol 57a com sulfato de dimetila e solução aquosa de NaOH, em 95,0 % de rendimento. A formação de 58a foi evidenciada pela ausência da banda de deformação axial de OH em seu espectro de IV. Os dados espectrais de RMN ^1H de 58a estão de acordo com a literatura²⁵.

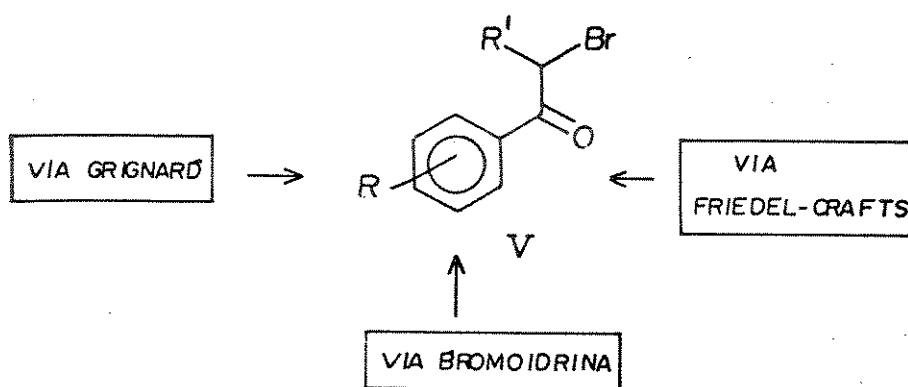
II.2.1.2 - Obtenção do 1,2-dimetoxibenzeno (veratrol)



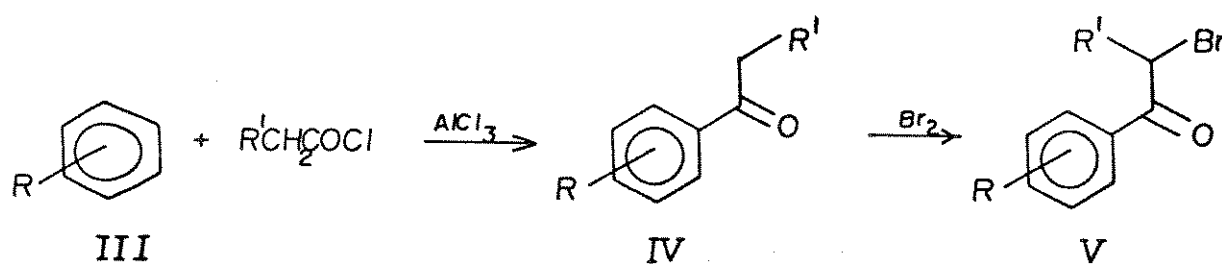
O veratrol 66 foi obtido como um óleo amarelo claro, pela metilação do *o*-metoxifenol (guaiacol) 65 com sulfato de dimetila e NaOH aquoso, em 93,0 % de rendimento. Os dados espectrais desse composto estão de acordo com a literatura²⁵.

II.2.2 - Obtenção de α -bromo cetonas (V)

As α -bromo cetonas (V) são intermediários chaves para a síntese de neolignanas 8.O.4', derivados e compostos correlatos contendo nitrogênio e enxofre. A obtenção desses intermediários foi realizada via reação de Friedel-Crafts, esquema 12, via bromidrina partindo de produtos naturais abundantes, esquema 13 e via reagente de Grignard, esquema 14.



II.2.2a - Via reação de Friedel-Crafts :



ESQUEMA 12

Através da reação clássica de Friedel-Crafts, esquema 12, foram obtidos derivados de propiofenona pela reação de um

derivado de benzeno (III) com cloreto de propionila e derivado de acetofenona pela reação com cloreto de acetila, utilizando-se AlCl_3 anidro como catalisador. As cetonas aromáticas (IV), compostos 69-72 foram obtidas em rendimentos na ordem de 85,0-97,5 %, como óleo ou na forma cristalina, tabela 2.

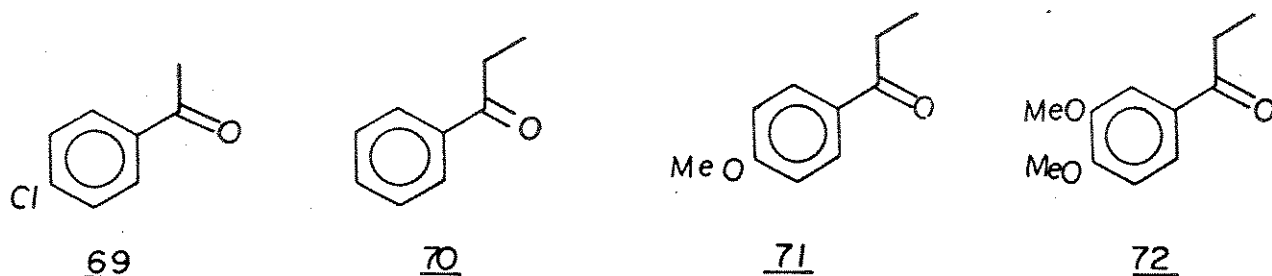


Tabela 2 - Derivados de propiofenona e acetofenona (IV)

Composto (IV)	Derivado III utilizado	Cloreto de acila	Rendimento (%)	ponto de fusão (°C)
<u>69</u>	Cloro benzeno	acetila	90,0	óleo
<u>70</u>	benzeno	propionila	85,0	óleo
<u>71</u>	anisol	propionila	97,5	25,5-27,0
<u>72</u>	veratrol	propionila	85,0	59,0-59,5

A formação dos compostos 69 a 72 foi evidenciada nos espectros de IV, pelas bandas a $1695-1668\text{ cm}^{-1}$ características de deformação axial de carbonila de cetona aromática. Os dados de IV de 70 (E-4), 71 (E-6) e 72 (E-8), e RMN ^1H de 69 (E-3), 70 (E-5), 71 (E-7) e 72 (E-9) estão de acordo com os produtos esperados. A tabela 3 mostra os dados principais desses compostos.

Tabela 3 - Dados espectrais dos compostos 69-72

Compostos	RMN ^1H			IV (C=O), cm^{-1}
	C=O(CH ₃)	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	
<u>69</u>	2,80(s)			1695
<u>70</u>		1,20(t; J=7,0)	2,91(q; J=7,0)	1668
<u>71</u>		1,20(t; J=6,0)	2,90(q; J=6,0)	1670
<u>72</u>		1,22(t; J=7,0)	2,92(q; J=7,0)	1680

O Tratamento das cetonas aromáticas (IV), 69-72, com Br_2 em CHCl_3 sob refluxo⁷⁴, forneceu as α -bromo cetonas (V), 75-78, com propriedades lacrimogêneas em 85,0-92,0 % de rendimento. Os espectros de IV desses compostos, mostram bandas de absorção de deformação axial de carbonila aromática na faixa de 1700-1675 cm^{-1} . O espectro de RMN ^1H (E-10) de 75, mostra um singlete (2H) a 4,40 ppm atribuído aos prótons alifáticos em C-8 e dois dupletos com J=8,0 Hz característico de sistemas aromáticos *para*-substituído, um a 7,40 ppm (2H) e o outro a 7,90 ppm (2H). O composto 74 foi adquirido no mercado e utilizado nas sínteses no estado.

Os dados de RMN ^1H de 76 (E-11), 77 (E-12) e 78 (E-14), e IV de 77 (E-13), e 78 (E-15) estão compatíveis com as estruturas. Os sinais mais significativos são mostrados na tabela 4, juntamente com os dados de rendimentos e dados físicos.

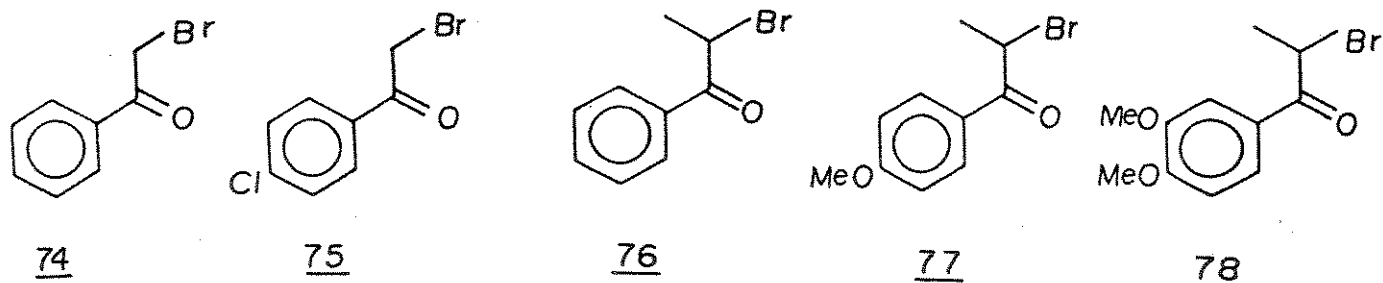
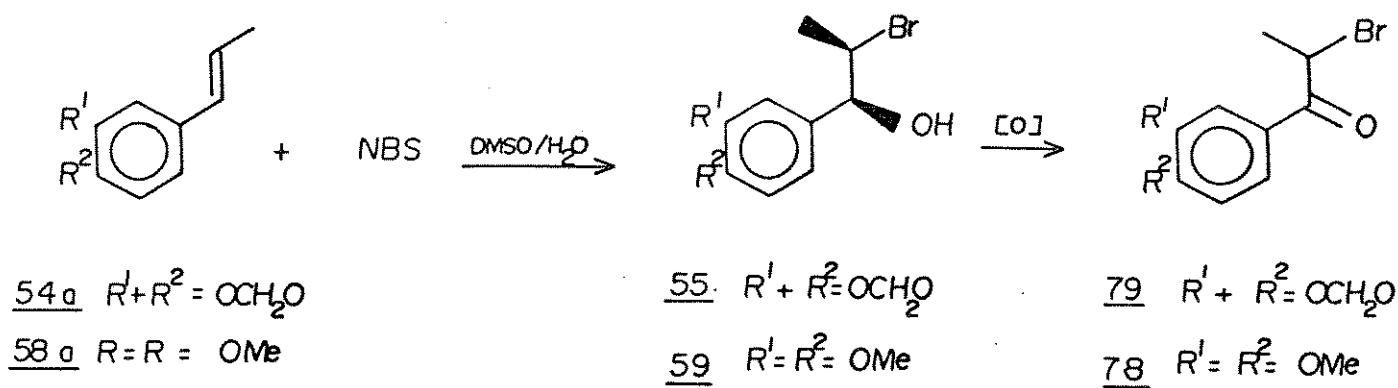


Tabela 4 - Principais dados das α -bromo cetonas (V)

Composto	RMN ^1H		IV (C=O) cm^{-1}	P.F $^{\circ}\text{C}$	Rend. (%)
	$\text{CH}_3\text{-CHBr}$	BrCH-R			
<u>75</u>		4,40 (s; 2H)	1700	97,0-98,0	95,0
<u>76</u>	1,85(d; J=7,0)	5,15(q; J=7,0)	1700	61eo	85,0
<u>77</u>	1,82(d; J=6,5)	5,10(q; J=6,5)	1675	67,0-68,5	85,0
<u>78</u>	1,88(d; J=6,5)	5,28(q; J=6,5)	1670	82,5-84,0	90,0

$\text{R}=\text{H}$; $\text{R}=\text{CH}_3$

II.2.2b - Via bromoidrina a partir de produtos naturais abundantes :



ESQUEMA 13

A reação do E-isosafrol 54a e do metil-E-isoeugenol 58a com NBS em DMSO / H_2O , forneceu as bromoidrinas 55 e 59 de

configuração relativa *eritro*, em 83,0 % e 93,0 % de rendimento respectivamente. A formação desses compostos foi evidenciada pela absorção a 3500 cm^{-1} no espectro de IV, referente à deformação axial de OH, que é ilustrado pelo espectro (E-16) de 59.

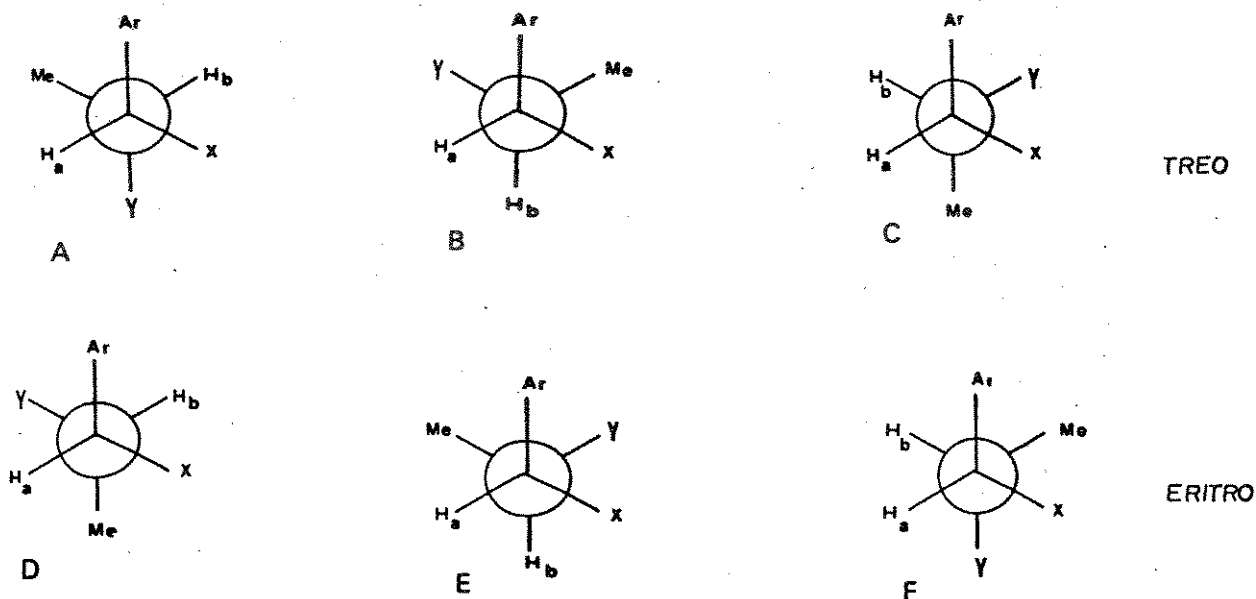
O espectro de RMN ^1H de 55 (E-18) mostrou um duplete (3H; $J=7,0$) centrado a 1,55 ppm referente a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$, multiplete largo (1H) a 2,58 ppm do próton da hidroxila, um multiplete (1H) a 4,10-4,60 ppm devido ao próton H-C8, duplete (1H; $J=4,0$ - *eritro*) a 4,90 ppm referente ao próton H-C7, singlete (2H) a 5,98 ppm referente aos prótons do metilenodioxí e um multiplete (3H) a 6,70-7,05 ppm devido aos prótons aromáticos.

O espectro de RMN ^1H de 59 (E-17), mostrou um duplete (3H; $J=7,0$) a 1,55 ppm atribuído à metila $\text{CH}_3\text{-C8}$, o próton da hidroxila aparece como um multiplete largo a 2,65 ppm, o singlete (6H) a 3,85 ppm é devido às metoxilas do anel aromático, o multiplete a 4,20 ppm (1H) é devido ao próton H-C8, o duplete (1H; $J=3,2$ - *eritro*) a 4,92 ppm é referente ao próton H-C7 e o multiplete (3H) a 6,80-7,00 ppm se refere aos prótons aromáticos.

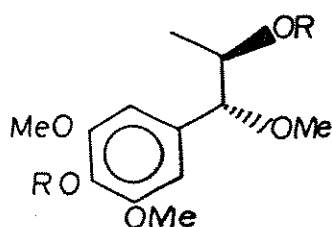
Schimid⁷⁵, observou que somente a magnitude da constante de acoplamento entre os prótons vicinais H-C7 e H-C8, dos pares diastereoisoméricos *eritro-treo* de 1,2-dissubstituídos-1-arylpropanos, como 55 e 59 não é um bom critério para assinalar a configuração relativa desses sistemas. No entanto, observou que o deslocamento químico dos prótons da metila $\text{CH}_3\text{-C8}$ nos isômeros *treo* estavam sempre em campo mais alto que nos respectivos isômeros *eritro*⁷⁵.

A partir dessas observações, as conformações A e B, figura 2, são assinaladas como as preferidas para o isômero *treo*,

devido a maior proteção que o anel aromático exerce sobre a metila $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{B}}$ ⁷⁵. A conformação D foi atribuída como a mais estável para o isômero *eritro*, devido a metila $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{B}}$ e o anel aromático encontrarem-se numa relação antiperiplanar, portanto, o mais afastados possível entre si. Essa atribuição de D como a conformação mais estável para o isômero *eritro*, não significa que as formas E e F não contribuam para a conformação desse isômero.

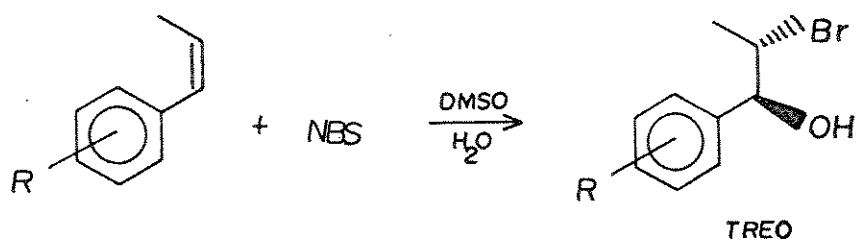
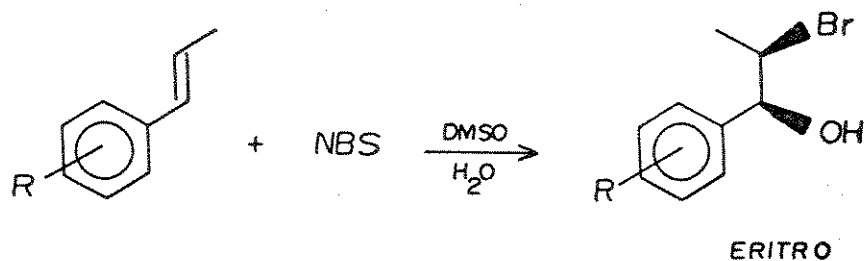


Recentemente, Ferri⁹ recorreu ao trabalho de Schmid⁷⁵ para assinalar com segurança as configurações relativas do aril propanóide natural (+)-pavonisol 60, e de seu derivado acetilado 61.

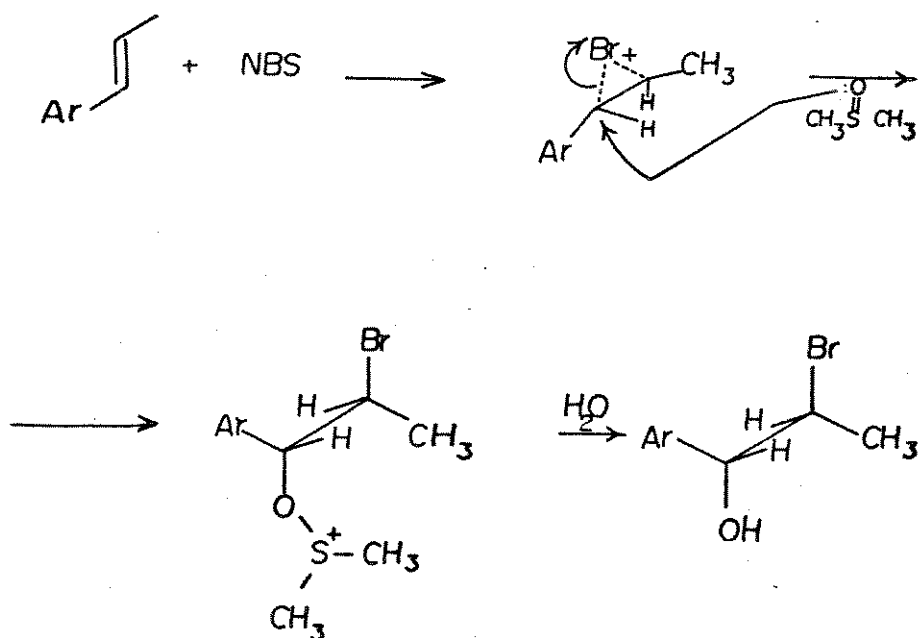


60 R = H
61 R = Ac

Dalton e col.^{76,77}, observaram que a reação de NBS com propenil arila *cis* e *trans* em DMSO / H₂O, leva à obtenção majoritária de bromoidrinas *treo* e *eritro*, respectivamente.

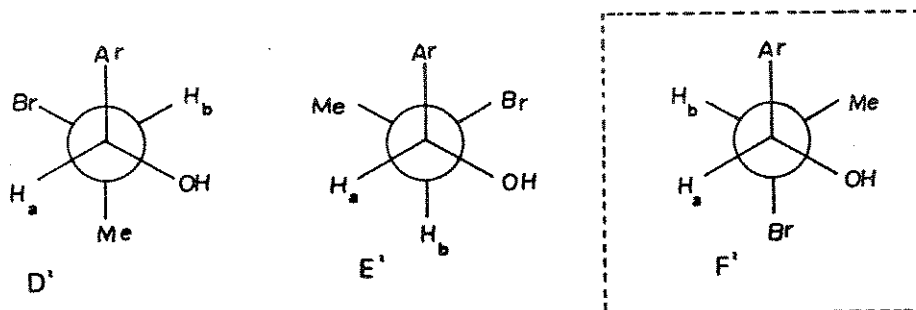


O mecanismo⁷⁶ que explica a formação majoritária do isômero *eritro*, como 55 e 59, é mostrado a seguir ;



A participação do DMSO no mecanismo, foi verificada por uma série de experimentos utilizando DMSO com oxigênio marcado⁷⁶.

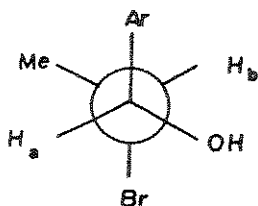
Das três conformações D'-F' para os isômeros 55 e 59, a conformação D' é a única que não contribui significativamente para as conformações das bromodrinas 55 e 59, apesar dessa forma ter sido assinalada por Schmid⁷⁵ como sendo a mais estável para esse isômero. Essa conformação é descartada com base no ângulo diedro de aproximadamente 180° entre os prótons H_a e H_b, que determina uma constante de acoplamento da ordem de 6,0 a 8,0 Hz.



Nas conformações E' e F' o ângulo diedro entre os prótons H_a e H_b é de aproximadamente 60°, que está de acordo com as constantes de acoplamento de 3,2 e 4,0 Hz observadas para 55 e 59, respectivamente.

Não possuímos os dados espectrais dos isômeros treo correspondentes a 55 e 59, o que nos impossibilita uma análise mais acurada. Entretanto, a conformação desses isômeros, vide figura 2, será obrigatoriamente a forma A, aqui representada por A', visto que é a única que mantém um ângulo diedro de aproximadamente 180°, relacionando uma constante de acoplamento

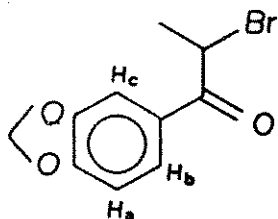
entre 6,0 a 8,0 Hz. Esta observação é válida, visto que conhecemos a constante de acoplamento do isômero eritro, a qual neste caso, é menor que a do correspondente isômero treo.



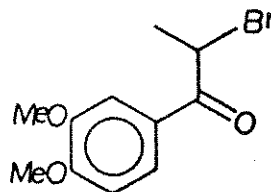
A'

Segundo Schmid⁷⁵, no isômero treo a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$ absorve em campo mais alto que nos correspondentes eritro. Comparando a conformação A' (treo) versus E' e F' (eritro), observamos que em E' a metila encontra-se numa vizinhança semelhante à metila de A', e a diferença de deslocamento químico entre elas não deve ser significativa. Na conformação F' a metila está próxima da hidroxila, o que determina um efeito de desproteção e, desse modo, deve absorver em campo mais baixo que a metila de A'. Assim, assinalamos a conformação F' como sendo a mais provável para os isômeros eritro 55 e 59.

Oxidação de 55 e 59 com reagente de Jones, forneceu as α -bromo cetonas 79 e 78 em 88,0 % e 93,0 % de rendimento respectivamente.



79

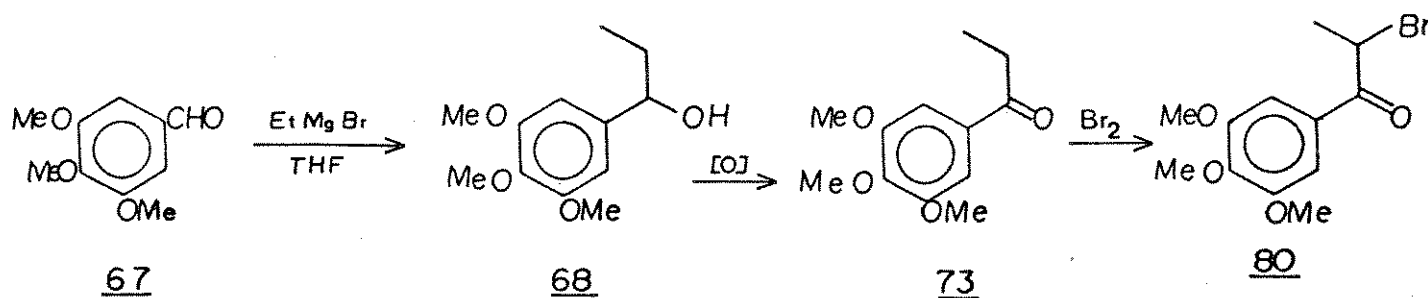


78

O espectro de RMN ^1H de 70 (E-19) mostrou um duplete (3H; $J=7,0$) a 1,90 ppm referente a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$. O quarteto (1H; $J=7,0$) a 5,23 ppm é devido ao próton H-C8 . O singlete (2H) a 6,10 ppm é devido aos prótons metilenodioxi. O duplete (1H; $J=8,0$) a 6,90 ppm ao próton aromático H_a . O duplete (1H; $J=2,0$) a 7,50 ppm é devido ao próton H_c e o duplo duplete (1H; $J=8,0$) a 7,64 ppm ao próton H_b . Os dados espectrais de 78 são idênticos aos do composto sintetizado via reação de Friedel-Crafts.

II.2.2c - Via reagente de Grignard :

ESQUEMA 14



A α -bromo cetona 80 foi obtida através de um procedimento modificado da literatura²⁵. A reação do trimetoxibenzaldeído 67 com brometo de etil magnésio em THF anidro, levou à formação do álcool benzílico 68 em 99,0 % de rendimento, como um óleo viscoso incolor. A formação de 68 foi evidenciada pela ausência da banda de carbonila de aldeído no seu espectro de IV (E-20) e presença do estiramento OH de álcool a 3450 cm^{-1} . O espectro de RMN ^1H (E-21) de 68 está de acordo com a literatura²⁶.

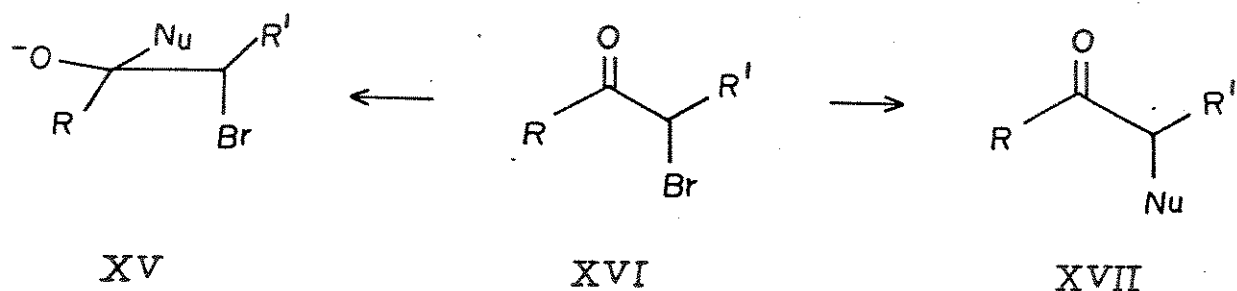
Oxidação de 68 com reagente de Jones forneceu a cetona aromática 73 em 95 % de rendimento, caracterizada no IV (E-22) pelo desaparecimento da absorção de OH e aparecimento da absorção a 1685 cm^{-1} , referente a deformação axial C=O de cetona aromática. O espectro de RMN ^1H (E-23) de 73 está de acordo com a literatura²⁶.

A α -bromo cetona 80 foi obtida em 92,0 % de rendimento pela bromação de 73 com Br_2 sob refluxo de CHCl_3 ²⁶. O espectro de RMN ^1H (E-24) de 80, mostrou entre outros sinais um duplete (3H; $J=7,0$) a 1,85 ppm referente a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$ e um quarteto (1H; $J=7,0$) a 5,25 ppm que é atribuído ao próton H-C8 . O espectro de IV (E-25) de 80 apresentou absorção a 1680 cm^{-1} característica de cetona aromática.

II.2.2.d -Reatividade de α -bromo cetonas

Antes de abordarmos a síntese de β -cetoéteres (neolig-nanas cetônicas), β -cetoaminas e β -cetossulfetos, convém comentar-mos alguns tipos de reações que podem ocorrer com as α -halo cetonas e o mecanismo envolvido na síntese dos compostos acima citados.

É bem descrito na literatura que α -halo cetonas do tipo XVI reagem com uma variedade de nucleófilos heteroatômicos para produzir compostos do tipo (XVII), esquema 15. Estes produtos são geralmente termodinamicamente mais estáveis que os do tipo (XV), obtidos pelo ataque ao grupo carbonila e, para reações com nucleófilos heteroatômicos a passagem de (XVI) $\longrightarrow$ (XV) é esperado ser reversível⁷⁸.

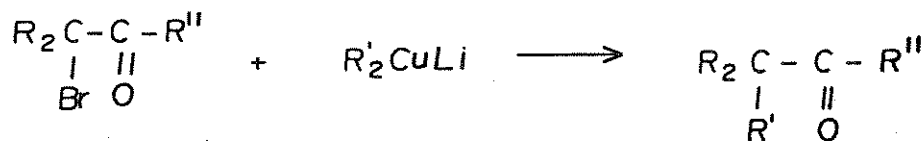


ESQUEMA 15

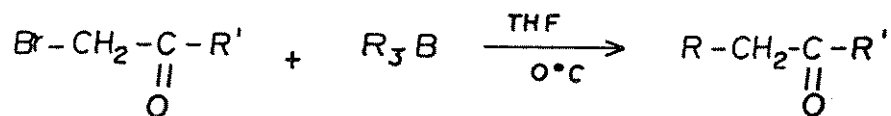
Conversões de (XVI) $\longrightarrow$ (XVII), na qual uma ligação C-C é formada, são também bastante conhecidas para carbonos nucleofílicos estabilizados, tais como os ânions dos β -cetoésteres e equivalentes enólicos como as enaminas⁷⁹.

Os carbânions mais reativos como os reagentes de Grignard⁸⁰ 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 para alquilação de cetonas^{81,82}.

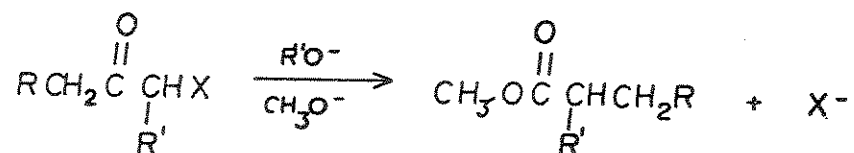


Trialquilboranos reagem rapidamente com α -bromo cetonas na presença de base para fornecer em elevados rendimentos cetonas alquiladas⁸³.

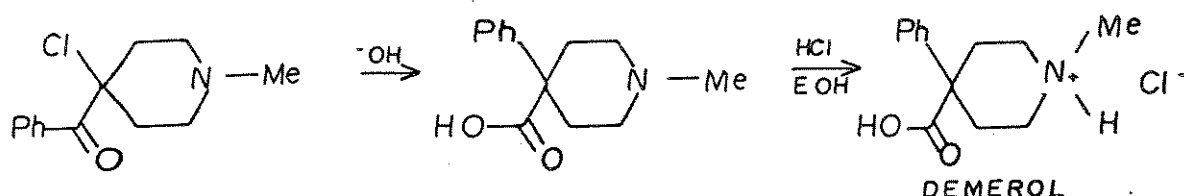


α -Halo cetonas sofrem rearranjos em presença de bases dando formação a derivados de ácidos carboxílicos. A utilização

de íons hidróxidos, alcóxidos ou aminas como base, fornecem o ácido livre (sal), ésteres ou amidas, respectivamente. Esta reação é conhecida como *rearranjo de Favorskii*⁸⁴.



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 *quasi Favorskii*. A obtenção do Demerol⁸⁶ exemplifica esta reação;



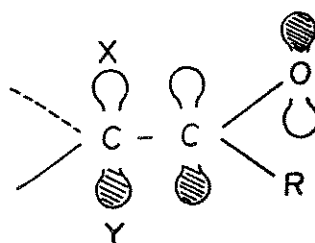
A reação de uma α -bromo cetona (XVI), esquema 15, com nucleófilos para obtenção de compostos do tipo (XVII), é postulada ocorrer via mecanismo SN-2. Neste tipo de reação as propriedades elétron atraentes da carbonila desestabilizam fortemente a formação de um íon carbônio intermediário, e o mecanismo SN-1 praticamente não ocorre⁸⁵.

A tabela 5 mostra a velocidade relativa da reação de alguns haletos através de um mecanismo SN-2⁸⁵. 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 metileno, porém,

Tabela 5 - Efeitos de α -halo substituintes em reações SN-2⁸⁵

$X-CH_2Cl + I^- \longrightarrow X-CH_2Cl + Cl^-$			
X	Veloc. Relativa	X	Veloc. relativa
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	1	Ph(C=O)-	3.2×10^4
PHSO ₂ -	0,25	N=C-	$3,0 \times 10^3$
CH ₃ (C=O)	$3,5 \times 10^4$	C ₂ H ₅ O(C=O)	$1,7 \times 10^3$

parece que a estabilização das interações eletrônicas é um argumento mais consistente. O grupo carbonila adjacente ao haleto, pode baixar a energia do orbital tipo- π no estado de transição SN-2, pela interação com o orbital vazio π^* do grupo carbonila⁸⁵.



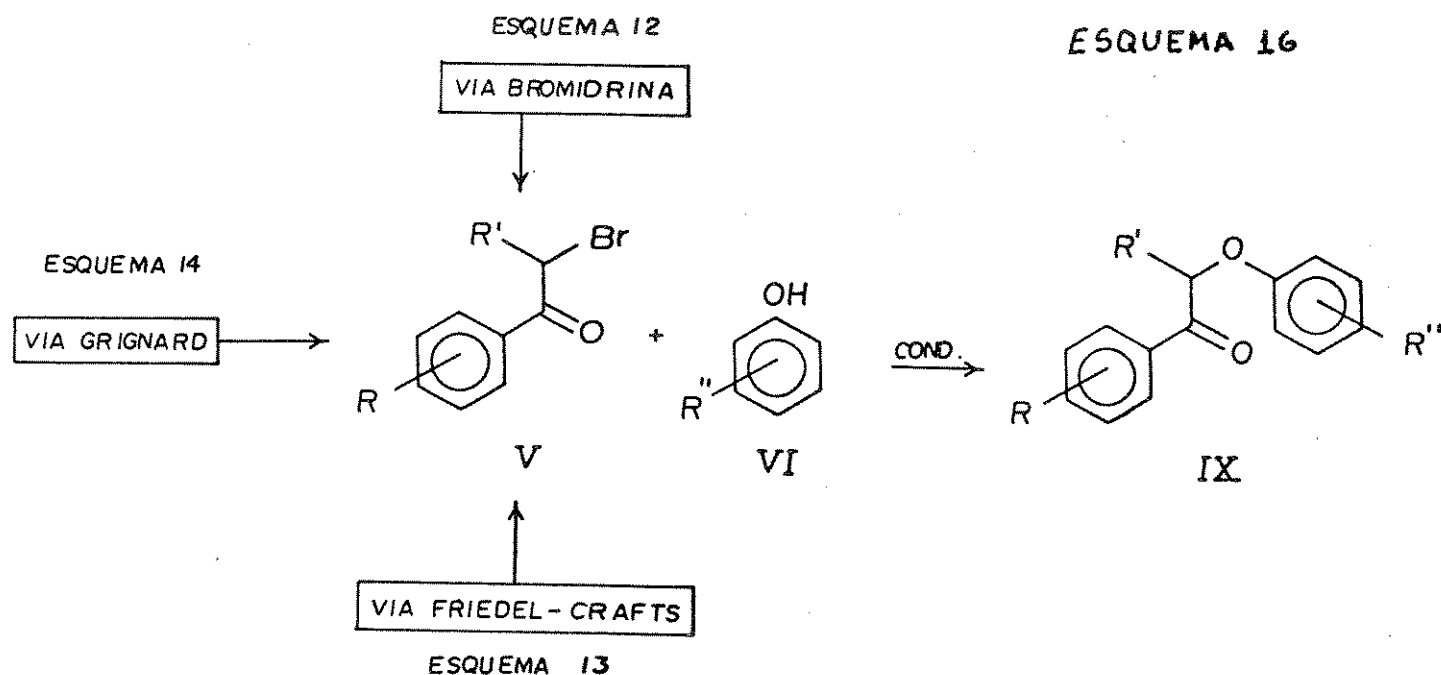
Nem todos os grupos eletroatraentes exibem esse tipo de comportamento, por exemplo, o sulfonil cujos orbitais não conjugam com o orbital tipo- π do estado de transição, retarda a velocidade de reação de substituição SN-2 em um carbono adjacente.

As reações das α -bromo cetonas para a formação dos β -cetoéteres (neolignanas cetônicas), β -cetoaminas e β -ceto-sulfetos que serão discutidas a seguir, seguem este mecanismo.

II.2.3 - Obtenção de neolignanas 8.O.4' cetônicas e derivados (β -cetoéteres) :

Além das diferentes propriedades biológicas apresentadas (vide parte biológica, Cap. IV), as neolignanas cetônicas, β -cetoéteres, são importantes intermediários na síntese de compostos modelos de ligninas^{55,56,89} e excelentes modelos para o estudo de reduções estereosseletivas^{39,55,56} a partir das quais as neolignanas 8.O.4' alcoólicas foram obtidas (Cap. II seção II.3.2).

As neolignanas cetônicas foram sintetizadas segundo o esquema 16, através da condensação da α -bromo cetona V com um derivado de fenol VI.



A reação de condensação da α -bromo cetona V com o fenol ou derivado VI para obtenção de IX, foi realizada através de dois métodos :

II.2.3a - a) MÉTODO 1 : butanona como solvente

Este método envolveu a condensação da α -bromo cetona V com o fenol ou derivado VI em butanona anidra sob refluxo, utilizando K_2CO_3 anidro como base, sendo o íon fenóxido gerado *in situ*.

Empregamos como modelo o procedimento de Forrest e col.⁵⁸ e efetuamos algumas modificações com o objetivo de elevar o rendimento da reação. Assim, reduzimos o tempo de reação de 20 horas para no máximo 10 horas. No procedimento original a α -bromo cetona é utilizada em excesso e, em nosso procedimento modificado, após vários experimentos, verificamos que a utilização de um excesso de 2 % do fenol eleva o rendimento. Modificamos o procedimento de isolamento, concentrando a butanona a cerca de 1/3 de seu volume inicial antes da manipulação, visto que, este solvente é ligeiramente solúvel em H_2O , dificultando o isolamento do produto. Com estas modificações, conseguimos elevar o rendimento da reação de 56 % (procedimento original) para a faixa de 75-95 %.

II.2.3b - b) MÉTODO 2 : N,N-Dimetilformamida (DMF) como solvente

Neste método empregamos o procedimento descrito por Adler e col.⁷⁹, onde o sal do fenol foi preparado previamente através da reação de sódio metálico com fenol ou derivado em etanol anidro.

A reação de condensação da α -bromo cetona V com o sal sódico do fenol ou derivado VI, foi realizado a temperatura ambiente em DMF durante 24,0 - 36,0 hs, sendo os rendimentos da ordem de 53,0 - 65,0 %. Tentativa de acelerar a reação através de

aquecimento, levou a redução do rendimento.

Os compostos 84, 88, 89, 99, 102 e 103, foram sintetizados através dos dois métodos e os resultados estão listados na tabela 6.

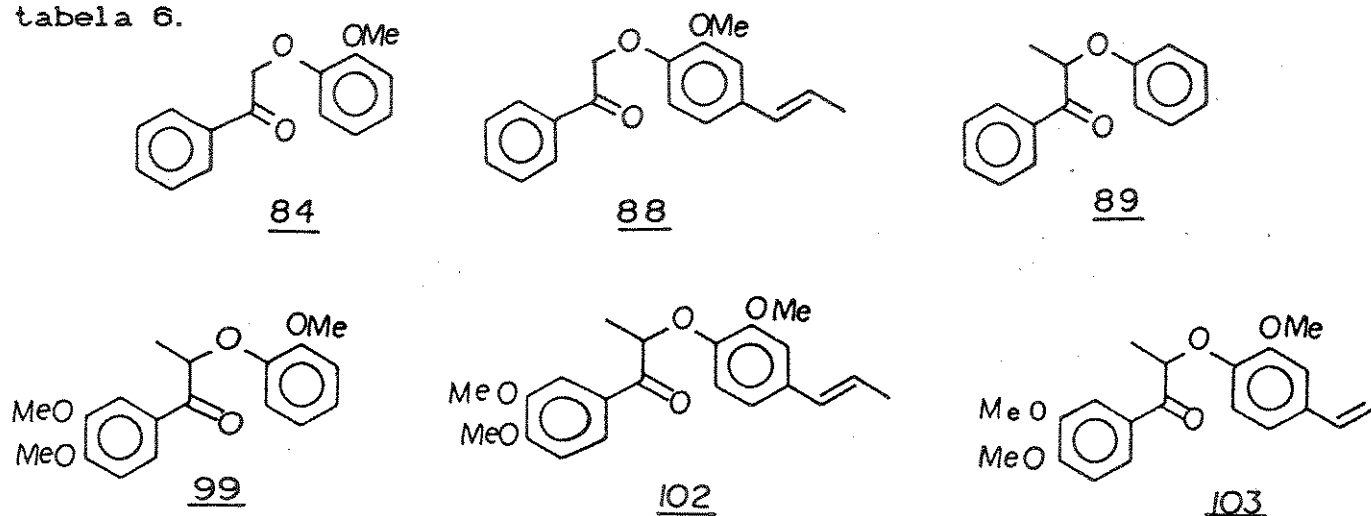


Tabela 6 - Reações de condensação através dos MÉTODOS 1 e 2

Composto	Método	Rendimento (%)	Tempo de reação (hs)
<u>84</u>	1	79,5	6,0
	2	58,0	24,0
<u>88</u>	1	75,0	6,0
	2	53,0	24,0
<u>89</u>	1	90,3	8,0
	2	55,0	24,0
<u>99</u>	1	86,0	8,0
	2	57,0	30,0
<u>102</u>	1	83,0	9,0
	2	63,0	36,0
<u>103</u>	1	85,0	9,0
	2	65,0	36,0

A análise dos resultados da tabela 6 indicou que o

MÉTODO 1 é superior ao 2 com base nas seguintes observações ;

- 1) no MÉTODO 1 o fenóxido é gerado *in situ*, enquanto que no 2 é preparado previamente, aumentando em uma etapa o processo.
- 2) os rendimentos do MÉTODO 1 são mais elevados
- 3) o MÉTODO 1 requer menor tempo de reação
- 4) maior facilidade no isolamento dos produtos é observada no MÉTODO 1, visto que a butanona tem um ponto de ebulição (80 °C) bastante inferior ao da DMF (153 °C).

O maior tempo de reação e a ligeira solubilidade em H₂O com respeito a DMF (no momento do isolamento), provavelmente são as causas da redução dos rendimentos no MÉTODO 2, devido a decomposição dos reagentes e a menor eficiência na extração dos produtos do meio reacional.

Em virtude da melhor eficácia do MÉTODO 1, as demais neolignanas cetônicas foram sintetizadas por esse método, perfazendo um total de 26 substâncias nesta série.

II.2.3c - Identificação de β -cetoésteres

O elevado número de compostos não permite uma descrição individual dos dados espectrais das neolignanas cetônicas. Desse modo, foi escolhido para análise o composto 102, derivado cetônico da virolina, por ser um dos membros mais representativos desta série e cujo espectro de RMN ¹H parece ser um dos mais complicados desse grupo de substâncias. Os demais membros da série foram analisados seguindo a mesma sistemática, e seus dados espectrais estão listados na parte experimental. Na tabela 8 encontram-se listados os principais dados desses compostos.

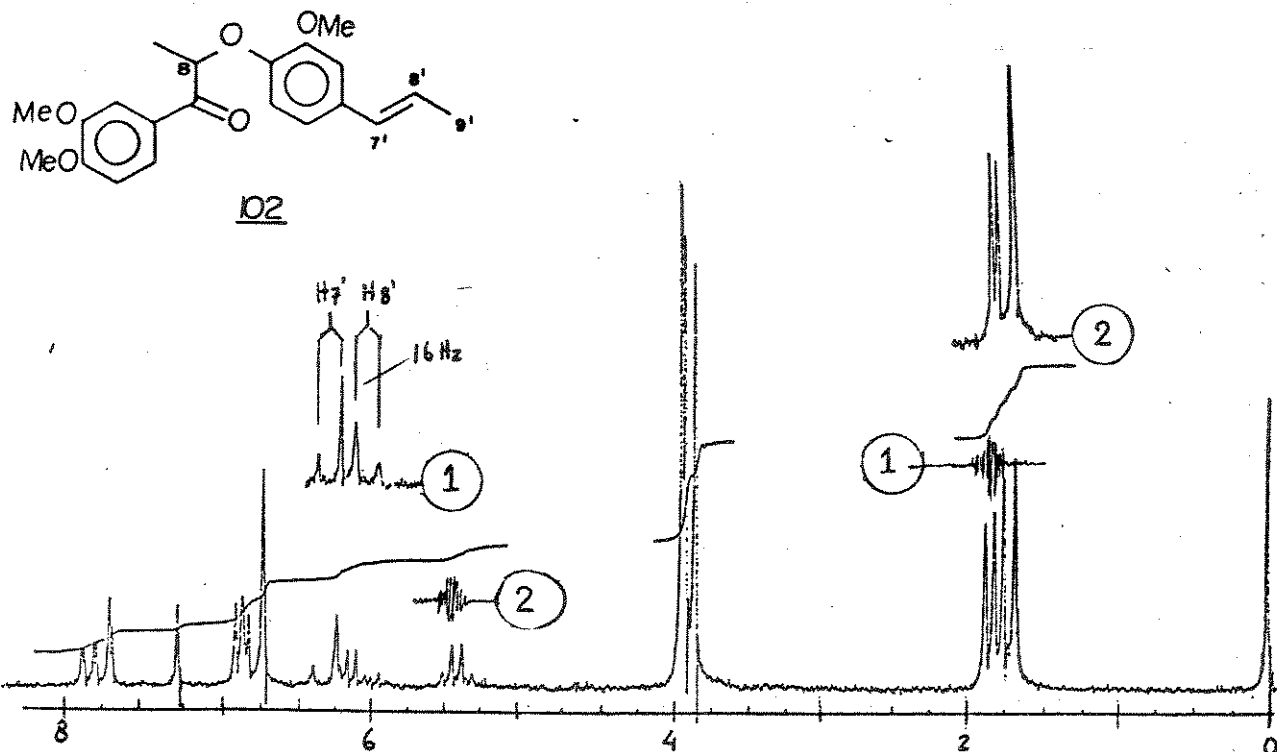
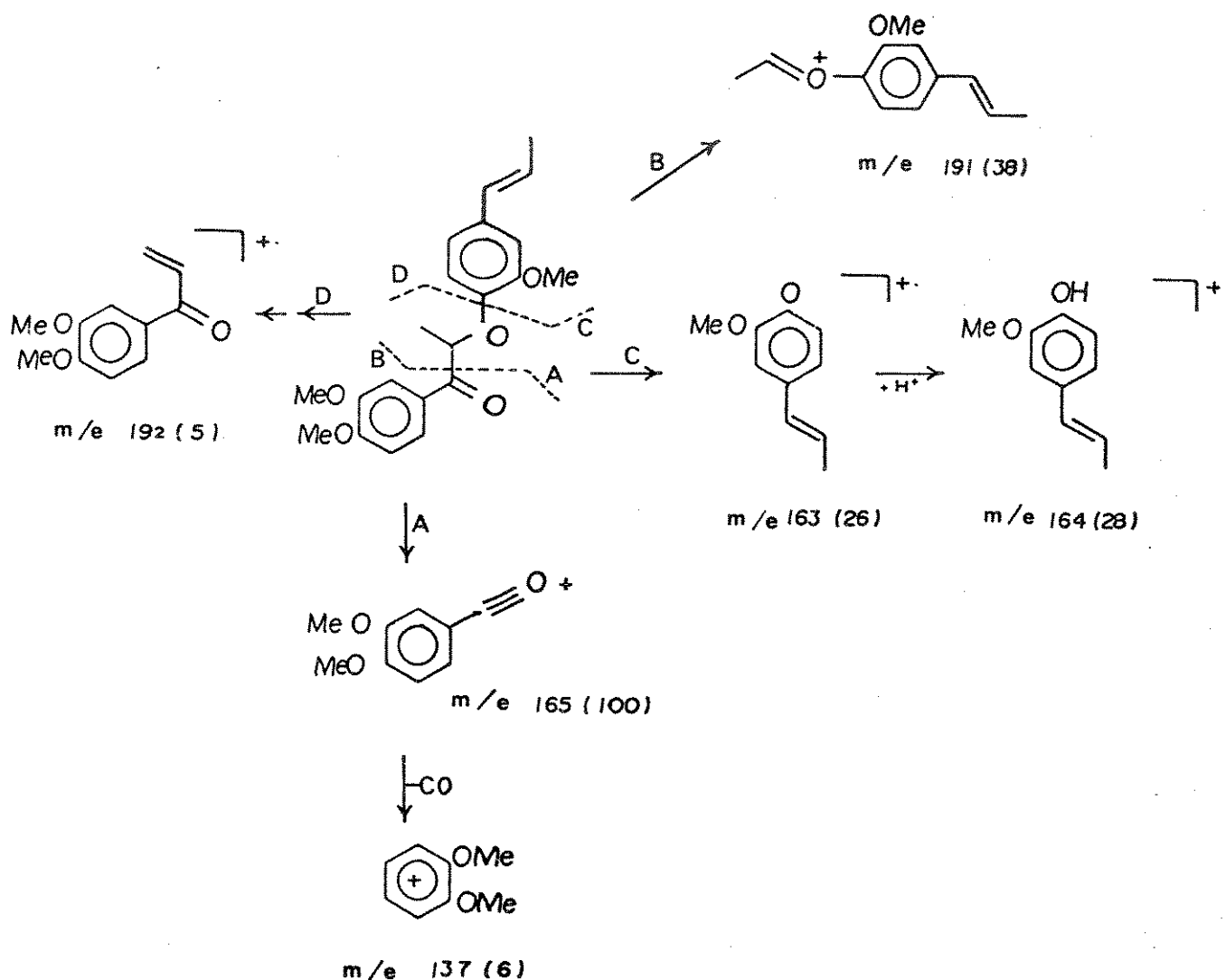


Figura 3 - RMN ^1H dupla irradiação do composto **102** (100 MHz, CDCl_3)

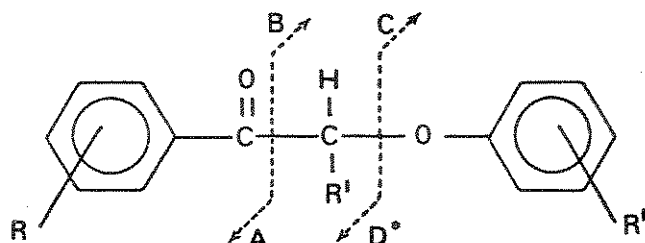
O espectro de IV (E-79) de **102** apresenta absorção a 1680 cm^{-1} característica de cetona aromática. O espectro de RMN ^1H figura 3, mostra um duplete ($J=7,0$; 3H) a 1,70 ppm referente a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$, o duplete ($J=6,0$; 3H) a 1,85 ppm é devido a metila $\text{CH}_3\text{-9'}$ sobre a ligação dupla, os singletos a 3,82 ; 3,88 e 3,93 ppm são devidos às três metoxilas aromáticas, o quarteto ($J=7,0$; 1H) a 5,40 ppm pertence ao próton H-C8 , o multiplete (1H) a 5,75-6,25 ppm é devido ao próton olefínico H-8' , o duplete ($J=16,0$; 1H) a 6,30 ppm é referente ao próton olefínico H-7' , cuja constante de acoplamento caracteriza o sistema olefínico *trans*, os multipletos (6H) a 6,60-8,20 ppm são devidos aos prótons aromáticos. Em adição, a irradiação a 1,85 ppm simplificou o multiplete em 5,75 - 6,25 ppm para um duplete de $J=16,0\text{ Hz}$ característico de olefina *trans*,

evidenciando os acoplamentos do próton H-8' com a metila CH₃-9' e o próton H-7'. A irradiação a 5,40 ppm simplificou o duplete a 1,70 ppm para um singlete, evidenciando o acoplamento entre o próton H-C8 e a metila CH₃-C8. O íon molecular M⁺ 356(49), está de acordo com a fórmula molecular C₂₁H₂₄O₅ para o composto 102 e a fragmentação dos íons principais no EM está ilustrada no esquema 17. Todos β-cetoésteres desse tipo seguem este padrão de fragmentação.



Esquema 17 - Proposta de fragmentação do composto 102 no EM

Na tabela 7 estão listados os principais fragmentos no EM dos β -cetoéteres. As estruturas desses compostos encontram-se na tabela 8.



* não significativo

Tabela 7 - Fragmentação de β -cetoéteres no EM

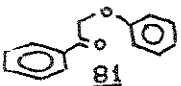
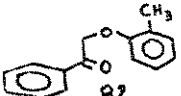
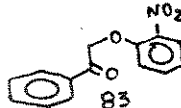
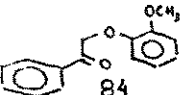
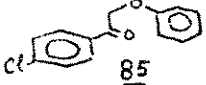
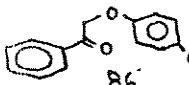
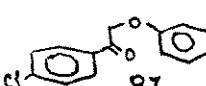
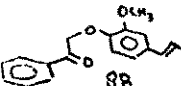
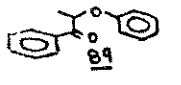
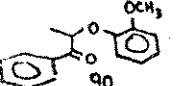
Composto	M^{+}	A	B	C	CH
<u>81</u>	216(56)	105(100)	107(2)	----	----
<u>83</u>	257(<1)	105(100)	152(2)	----	----
<u>84</u>	242(34)	105(100)	137(8)	123(3)	----
<u>88</u>	282(93)	105(100)	177(7)	163(85)	164(11)
<u>89</u>	226(25)	105(35)	121(100)	93(6)	94(3)
<u>91</u>	260(35)	105(100)	155(87)	127(17)	128(9)
<u>92</u>	296(80)	105(36)	191(100)	163(60)	164(30)
<u>93</u>	296(48)	105(62)	191(100)	163(20)	164(31)
<u>96</u>	340(49)	149(100)	191(61)	163(49)	164(37)
<u>97</u>	286(15)	165(100)	121(9)	93(1)	94(2)
<u>98</u>	300(20)	165(100)	135(14)	107(4)	108(<1)
<u>99</u>	316(23)	165(100)	151(27)	123(4)	124(2)
<u>100</u>	316(26)	165(100)	151(17)	107(4)	108(2)
<u>101</u>	322(4)	165(100)	155(2)	----	----
<u>102</u>	356(49)	165(100)	191(38)	163(22)	164(28)
<u>103</u>	356(12)	165(100)	191(31)	163(15)	164(33)
<u>104</u>	346(41)	165(100)	181(68)	153(22)	154(20)
<u>106</u>	386(4)	195(100)	191(35)	163(32)	164(33)

A tabela 8 mostra os principais dados espectrais das neolignanas cetônicas, tempos e rendimentos das reações referentes ao MÉTODO 1, bem como seus dados físicos.

Lista dos espectros dos β -cetoésteres:

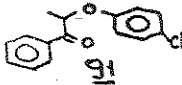
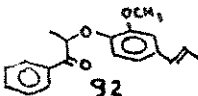
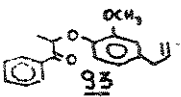
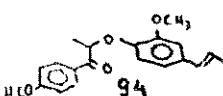
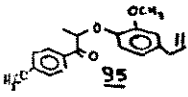
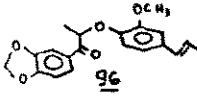
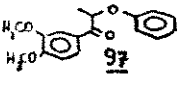
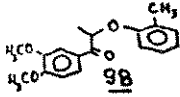
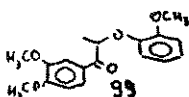
Cosposto	IV	RMN ^1H	EM
<u>81</u>	26	27	28
<u>82</u>	29	30	-
<u>83</u>	31	32	33
<u>84</u>	34	35	36
<u>85</u>	-	37	38
<u>86</u>	39	40	-
<u>87</u>	41	42	-
<u>88</u>	43	44	45
<u>89</u>	46	47	48
<u>90</u>	-	49	-
<u>91</u>	50	51	52
<u>92</u>	53	54	55
<u>93</u>	56	57	58
<u>94</u>	59	60	-
<u>95</u>	61	62	-
<u>96</u>	63	64	65
<u>97</u>	66	67	68
<u>98</u>	69	70	71
<u>99</u>	72	73	-
<u>100</u>	74	75	76
<u>101</u>	-	77	78
<u>102</u>	79	fig. 3	esquema 17
<u>103</u>	80	81	-
<u>104</u>	82	83	84
<u>105</u>	85	86	-
<u>106</u>	87	88	-

TABELA 8 - NEOLIGNANAS CETÔNICAS E COMPOSTOS CORRELATOS CONTEDO
OXIGÊNIO NO C-8.

COMPOSTO	RMN ¹ H (ppm)		IV(C=O) cm ⁻¹	M ⁺ (%)	tempo (hs)	Rend. (%)	p. f. (°C) metanol
	H-C8	Me-C8					
 81	5.25(s)	-	1700	212(56)	6.0	78.0	74.0-75.0
 82	5.12(s)	-	1690	-	6.0	75.0	
 83	5.45(s)	-	1690	257(1)	9.0	76.4	
 84	5.05(s)	-	1685	242(34)	6.0	79.5	104.0-105.0
 85	5.00(s)	-	246(41)	-	1.5	88.0	83.0-85.0
 86	5.22(s)	-	1700	-	1.5	95.0	99.0-100.0
 87	5.20(s)	-		-	1.5	92.0	142.0-143.0
 88	5.28(s)	-	1680	282(93)	6.0	75.0	70.0-75.0
 89	5.28(q;J=7,2)1.70(d;J=7,2)		1690	226(25)	8.0	90.0	83.0-85.0
 90	5.45(q;J=7,0)1.66(d;J=7,0)		-	-	8.0	88.0	74.0-76.0

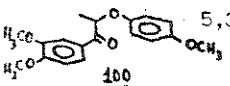
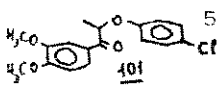
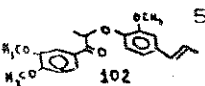
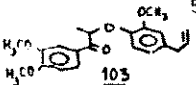
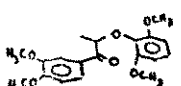
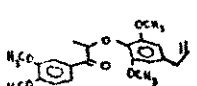
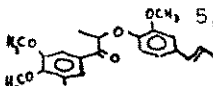
cont.

TABELA 8 - NEOLIGNANAS CETÔNICAS E COMPOSTOS CORRELATOS CONTEDO
OXIGÊNIO NO C-8.

COMPOSTO	RMN ¹ H (ppm)		IV(C=O) cm ⁻¹	M ⁺ (%)	tempo (hs)	Rend. (%)	p.f. (°C) metanol
	H-C8	Me-C8					
 91	5,40(q;J=7,2)1,68(d;J=7,2)		1700	260(35)	8,0	76,0	óleo
 92	5,45(q;J=7,0)1,65(d;J=7,0)		1685	296(80)	8,0	78,0	49,0-52,0
 93	5,42(q;J=7,0)1,65(d;J=7,0)		1695	296(48)	8,0	84,0	óleo
 94	5,20(q;J=7,0)1,60(d;J=7,0)		1685	-	8,0	79,0	45,0-47,0
 95	5,34(q;J=7,0)1,66(d;J=7,0)		1695	-	8,0	78,0	46,0-47,0
 96	5,10(q;J=6,5)1,60(d;J=6,5)		1680	340(49)	8,0	81,0	98,0-99,0
 97	5,40(q;J=7,0)1,70(d;J=7,0)		1680	286(15)	8,0	82,0	128,0-129,0
 98	5,36(q;J=7,0)1,70(d;J=7,0)		1682	300(20)	10,0	75,0	125,0-127,0
 99	5,44(q;J=7,0)1,70(d;J=7,0)		1685	316(23)	8,0	86,0	127,0-129,0

cont.

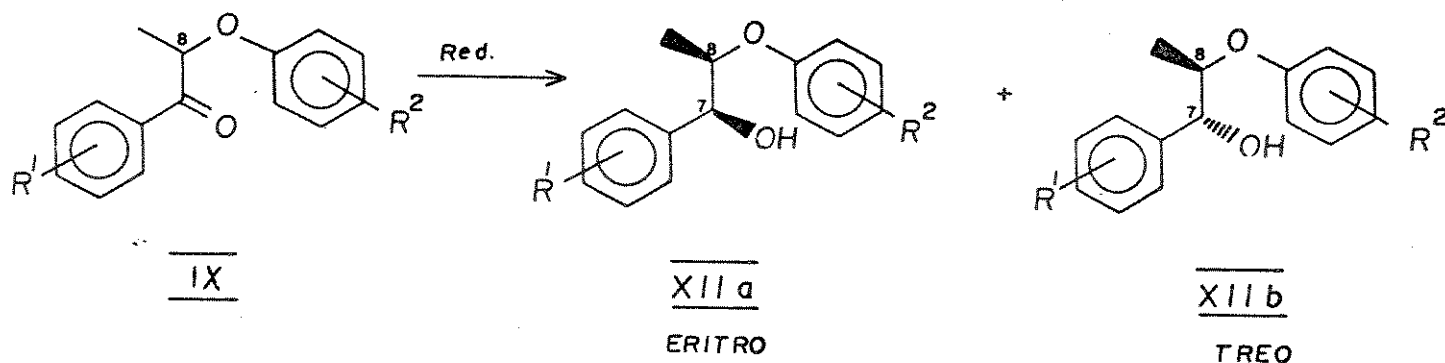
TABELA 8 - NEOLIGNANAS CETÔNICAS E COMPOSTOS CORRELATOS CONTEDO
OXIGÊNIO NO C-8.

COMPOSTO	RMN ¹ H (ppm)		IV(C=O) cm ⁻¹	M ⁺ (%)	tempo (hrs)	Rend. (%)	p. f. (°C) ref. anal.
	H-C8	Me-C8					
 100	5,30(q;J=7,0)1,65(d;J=7,0)		1680	316(26)	8,0	80,0	89,0-90,0
 101	5,12(q;J=7,2)1,65(d;J=7,2)		-	322(4)	8,0	78,3	100,0-101,0
 102	5,40(q;J=7,0)1,70(d;J=7,0)		1680	-	9,0	83,0	101,0-102,0
 103	5,40(q;J=7,2)1,69(d;J=7,2)		1678	-	9,0	85,0	
 104	5,30(q;J=8,0)1,55(d;J=8,)		1672	346(41)	8,0	80,0	94,0-96,0
 105	5,25(q;J=6,4)1,55(d;J=6,4)		1685	-	10,0	82,0	
 106	5,34(q;J=7,0)1,70(d;J=7,0)		1695	10,0		84,0	102,0-103,0

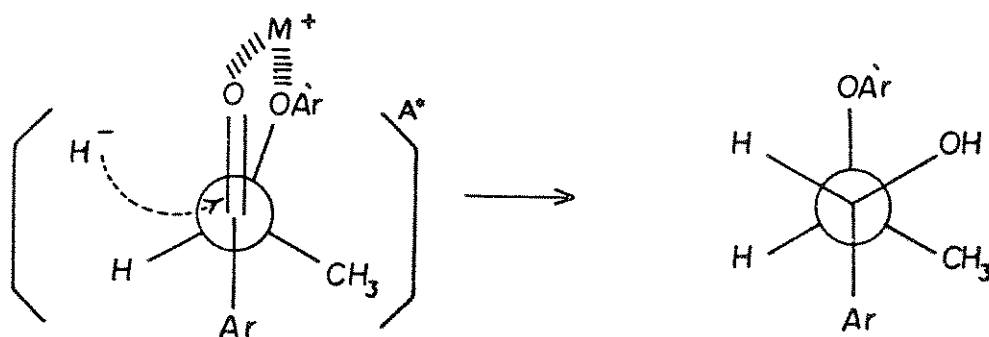
II.2.4 - Obtenção de neolignanas alcoólicas 8.0.4' e compostos correlatos :

II.2.4.1 - Via reduções estereosseletivas

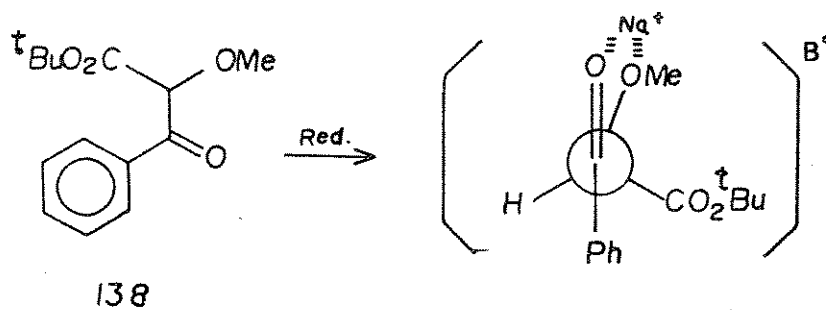
Uma reação é dita estereosseletiva, quando um dos diversos estereoisômeros é formado exclusivamente ou predominantemente. A redução de β -cetoéteres IX pode levar a dois diastereoisômeros *eritro* e/ou *treo*.



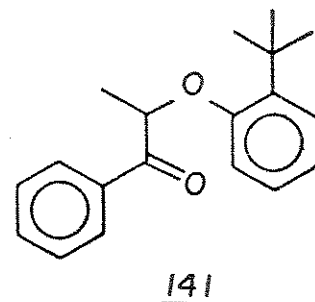
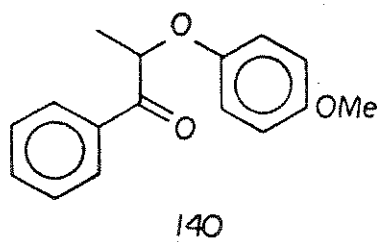
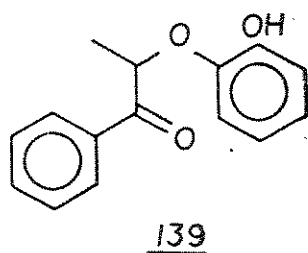
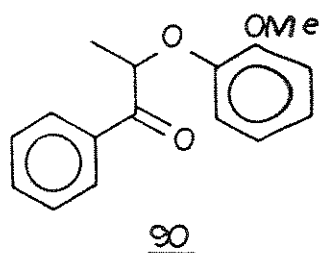
Reduções de cetonas que apresentam um grupo polar na posição α à carbonila levam predominantemente ao isômero *eritro*^{58,69,90}, que podem ser mecanisticamente explicados pelo modelo rígido do anel de cinco membros, estado de transição A^+ , proposto por Cram e Wilson⁹¹. A transferência do hidreto se faz pelo lado menos impedido da molécula.



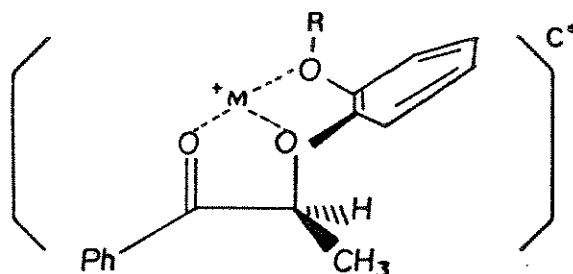
Glass e Col.⁹², reduziram diversos α -alcoxi- β -ceto-ésteres com NaBH_4 e 2-propanol e sempre obtiveram o isômero eritro em maior proporção. Por exemplo, o composto 138 foi reduzido com NaBH_4 em 2-propanol levando a uma mistura eritro : treo (20:1). A redução desse composto com LiBH_4 gerou exclusivamente o isômero eritro. Para explicar a estereosseletividade na redução com NaBH_4 , Glass e col.⁹² admitiram que o cátion Na^+ "quelava" efetivamente ambos átomos de oxigênio do grupo alcoxi e cetona dos α -alcoxi- β -cetoésteres, formando um complexo cíclico penta coordenado B^+ , similar ao modelo rígido proposto por Cram e Wilson⁹¹.



Samuels e col.⁵⁶ durante suas investigações sobre os detalhes mecanísticos da decomposição térmica de materiais ligno celulósicos, reduziram os β -cetoésteres 90, 139, 140 e 141 com LiAlH_4 , NaBH_4 e $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ e observaram a influência de grupos substituintes na diastereosseletividade da redução desses compostos. O isômero eritro foi majoritário, com exceção da redução do composto 141, onde a proporção de isômeros eritro:treo foi (<1:99), respectivamente, para todos os redutores empregados.



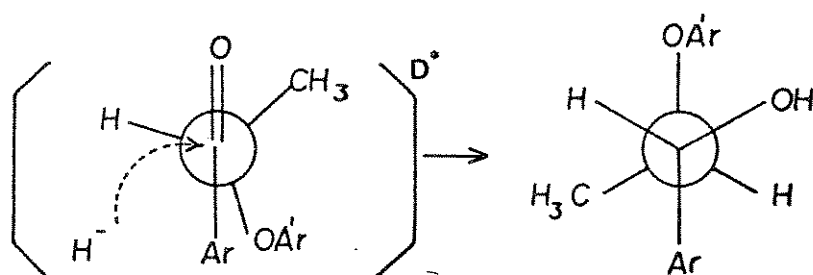
A proporção do isômero eritro na redução dos β -cetoéteres decresceu na seguinte ordem 139 > 90 > 140 > 141, independente do redutor. Para explicar seus resultados, Samuels e col.⁵⁶ observaram que o modelo rígido do anel de 5 membros A^+ proposto por Cram e Wilson⁹¹, descrevia adequadamente a diastereoseletividade da redução de compostos como 90 e 139 que apresentam substituintes metoxi ou hidroxí na posição orto do anel aromático B. Descrevia razoavelmente a redução de compostos como 140 que não apresenta tais substituintes, na posição orto, porém, não explicava a diastereoseletividade observada na redução de 141. De alguma forma os grupos hidroxí e metoxi deveriam estar contribuindo para uma maior estabilização do estado de transição e, portanto, o modelo A^+ necessitava de alguma modificação. Assim, esses autores através da observação de modelos moleculares propu-



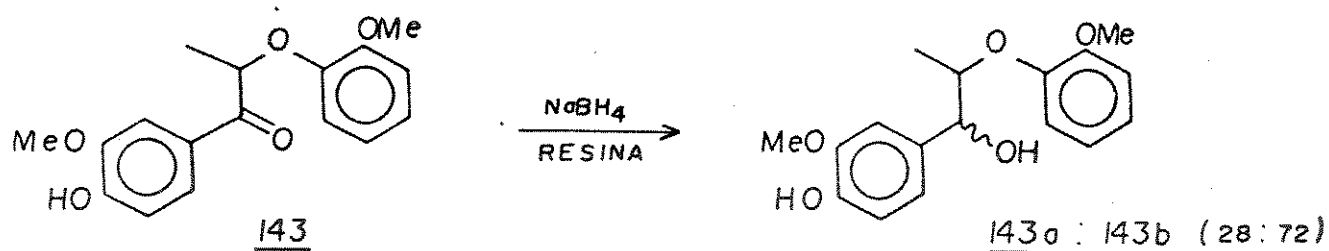
seram a formação, no estado de transição, de um intermediário bicíclico como C^+ , para explicar a maior diastereoseletividade observada para compostos como 90 e 139.

Cetonas que não apresentam grupos hidroxí ou metoxi na posição orto do anel aromático B, como 140, têm 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 141, pode ser atribuída ao impedimento estérico provocado pelo grupo *ter*-butila do anel B, que impede a formação do modelo cíclico como o estado de transição A^+ , e a molécula adota o estado de transição aberto D^+ , proposto por Cram e Wilson⁹¹.

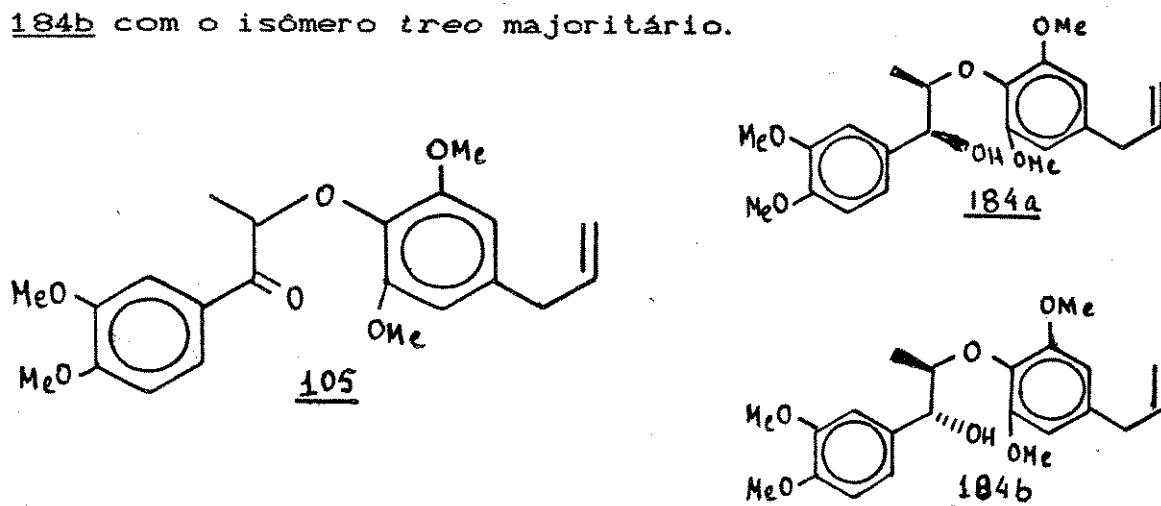


Brunow e col.⁵⁵, em seus estudos sobre a síntese de compostos modelos de ligninas, reduziram o β -cetoéter 143 com $NaBH_4$ em EtOH e obtiveram uma mistura de diastereoisômeros *eritro* 143a : *treo* 143b (89:11). Na tentativa de obter o isômero *treo* majoritário, estes autores utilizaram $NaBH_4$ imobilizado em uma resina de troca aniônica de um sal de amônio quaternário, e obtiveram uma mistura de álcoois com razoável estereosseletividade, *eritro* 143a : *treo* 143b (28:72).



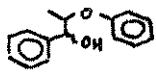
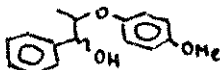
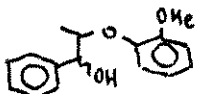
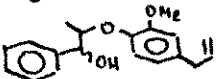
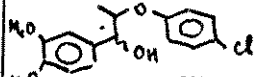
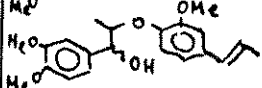
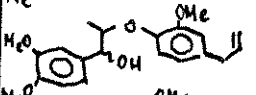
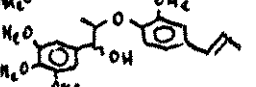
As estruturas do tipo 8.O.4' constituem o principal tipo de elementos estruturais em ligninas^{88,89}. Dímeros do tipo 8.O.4' derivados de alil e propenil fenóis são comumente conhecidos como neolignanas², que podem ser encontrados como álcoois ou cetonas, entre outros.

Neolignanas alcoólicas do tipo 8.O.4' ocorrem na natureza como álcoois de configuração relativa eritro ou treó, e como acabamos de demonstrar, as reduções de β -cetoéteres (neolignanas cetônicas), geram predominantemente o isômero eritro. Braga e col.⁵⁷ reduziram a cetona 105 com NaBH_4 /15-crown-5 e obtiveram uma mistura de álcoois diastereoisoméricos eritro 184a : treó 184b com o isômero treó majoritário.



Objetivando a obtenção do isômero treó majoritário efetuamos um estudo de redução diastereosseletiva de β -cetoéteres frente a diversos agentes redutores, tabela 9.

TABELA 9 - REDUÇÃO DIASTEREOSSELETIVA

β -cetoéster (VIII)	ÁLCOOIS eritro XIIIa : treo XIIIb	Razão diastereoisomérica (eritro : treo)					$H - C8^a$		$H - C7^b$	
		NaBH ₄	NaBH ₄ + 15-Crown-5	KBH ₄	KBH ₄ + 18-Crown-6	LiAlH ₄	eritro	treo	eritro	treo
89 ^c		42:58				72:28				
140 ^c		55:45				77:23				
90		78:22	13:87	75:25		92:08	4,38(m)	4,10(m)	4,90(d;J=3,0)	4,68(d;J=8,3)
93		68:32	15:85	65:35	20:80	97:03	4,34(m)	4,10(m)	4,88(d;J=3,1)	4,65(d;J=8,6)
101		30:70	15:85	45:55		60:40	4,48(m)	4,38(m)	4,88(d;J=4,0)	4,62(d;J=7,0)
102 ^d		70:30	10:90	68:32	10:90	99:01	4,32(m)	4,12(m)	4,88(d;J=3,0)	4,62(d;J=8,0)
103		70:30				99:01	4,32(m)		4,84(d;J=3,1)	4,62(d;J=8,0) ^e
106		70:30	10:90			99:01 ^e	4,36(m) ^e	4,15(m)	4,85(d;J=3,0) ^e	4,60(d;J=8,0)

^a deslocamento químico em ppm; ^b constante de acoplamento (J) em Hz; ^c dados extraídos da ref. 56; ^d redução deste composto com L-selectride levou a uma mistura diastereoisomérica eritro:treo (70:30); ^e dado obtido da ref. 25.

A tabela 9 mostra a razão diastereoisomérica obtida na redução de β -cetoéteres, os deslocamentos químicos dos prótons H-C7 e H-C8, bem como as constantes de acoplamento $J_{7,8}$ para os isômeros *eritro* e *treo*. A razão diastereoisomérica foi observada por CLAE e/ou pela área de integração dos prótons H-C7 e, devido ao elevado número de experimentos, apresentaremos somente alguns cromatogramas. As reduções foram quantitativas e como estávamos interessados apenas na razão diastereoisomérica, alguns pares de compostos não foram separados e os dados de RMN ^1H foram listados a partir da mistura. Os dados relativos aos compostos 107a, 107b, 108a e 108b, foram extraídos do trabalho de Samuels e col.⁵⁶

As reduções com LiAlH_4 , NaBH_4 e KBH_4 conduziram a uma mistura de álcoois diastereoisoméricos *eritro* > *treo*, o que está de acordo com reduções de cetonas com grupamento polar α à carbonila^{58,69,90}. A obtenção majoritária dos isômeros *eritro* (compostos 109a, 110a, 112a-114a), pode ser explicada através do estado de transição C^+ proposto por Samuels e col.⁵⁶, com o hidreto sendo transferido pelo lado menos impedido da molécula.

Para a redução de um mesmo composto, a proporção do isômero *eritro* decresceu na ordem $\text{LiAlH}_4 > \text{NaBH}_4 > \text{KBH}_4$, e isto pode ser explicado através de estudos de entropia de ativação⁹³, onde foi observado que o cátion Li^+ liga-se mais fortemente ao oxigênio do grupo carbonila que o cátion Na^+ . Isto sugere que o cátion Li^+ forma um quelato mais efetivo no estado de transição, justificando a maior proporção do isômero *eritro* nas reduções com LiAlH_4 .

As reduções com NaBH_4 e KBH_4 associados com os éteres de coroa 15-crown-5 e 18-crown-6, respectivamente, promoveram completa reversão na distereoseletividade, com o isômero *treo*

sendo obtido predominantemente.

A perda de diastereosseletividade na redução da cetona 101 pode ser atribuída a ausência do grupo metoxi ou hidroxí na posição orto do anel aromático B, bem como, parece que o efeito indutivo eletroretirador do cloro na posição para desse anel, contribui ainda mais para a redução da formação do modelo cíclico como A^+ , no estado de transição. A comparação dos resultados obtidos na redução de 89 e 140, vide tabela 8, reforçam essa suposição.

A obtenção do isômero treo majoritário nas reduções com $NaBH_4$ e KBH_4 associados com os éteres de coroa 15-crown-5 e 18-crown-6, respectivamente, pode ser explicada através da formação do estado de transição D^+ , com o éter de coroa sequestrando o cátion (Na^+ ou K^+) impedindo a formação do sistema cíclico, e a molécula adota o estado de transição aberto, como proposto por Cram e Wilson⁹¹.

A redução com L-selectride (tri-sec-butil boroidreto de lítio)⁹⁴, não apresentou estereosseletividade superior ao $LiAlH_4$ e $NaBH_4$ na redução de 102, por isso, não foram efetuadas outras reações com esse redutor.

Os estudos das reduções diastereosseletivas nos permitiu efetuar algumas observações sobre a redução de β -cetoésteres;

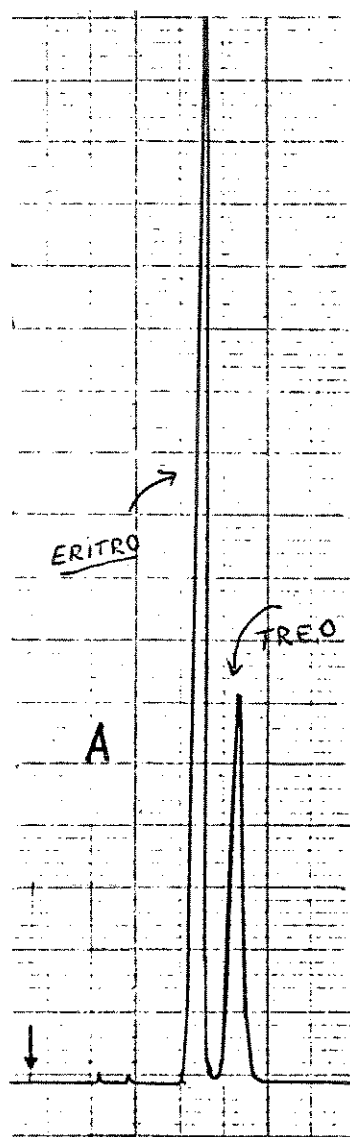
- a) As reduções com $LiAlH_4$, $NaBH_4$ e KBH_4 fornecem predominantemente o isômero eritro, exceto compostos do tipo 141.
- b) A diastereosseletividade com respeito ao isômero eritro decresce na ordem $LiAlH_4 > NaBH_4 > KBH_4$.
- c) Grupos que apresentam elétrons livres como hidroxí e metoxí na posição orto do anel aromático B dos β -cetoésteres, estabilizam

- o estado de transição C^+ elevando a proporção do isômero *eritro*.
- d) A diastereoseletividade é fortemente influenciada por efeitos estéricos, pois, grupos como metil, ter-butil, etc., na posição orto do anel aromático B tendem a favorecer a formação do isômero *treo* e o estado de transição proposto é o D^+ .
- e) Observações preliminares indicam que a diastereoseletividade é afetada por efeitos eletrônicos. Grupos eletroretiradores na posição para do anel B tendem a favorecer a formação do isômero *treo*, e grupos eletrodoadores a do isômero *eritro*.
- f) A associação de hidretos metálicos com éteres de coroa fornecem predominantemente o isômero *treo*.

Embora a diastereoseletividade na redução de β -cetoésteres seja influenciada por diversos fatores, a escolha apropriada do agente redutor pode levar à obtenção do isômero desejado em excelentes rendimentos.

II.2.4.1a - Identificação de neolignanas alcoólicas e compostos correlatos

A neolignana surinamensina 114b apresenta configuração relativa *treo* e, objetivando a determinação de sua configuração absoluta por RMN 1H (Cap. II, seção 3.4), reduzimos a cetona 106 com $NaBH_4$ /15-crown-5 e obtivemos uma mistura de álcoois *erito* 114a : *treo* 114b (10:90), observado por CLAE, figura 4, que está de acordo com os resultados anteriormente obtidos⁶¹. Isolamento do produto majoritário por CCDP (hex:éter etílico 60 %) forneceu a (+)-surinamensina 114b como um óleo incolor. A redução com $NaBH_4$ forneceu uma mistura *eritro* : *treo* (7:3), como anteriormente observado^{25,26}.



Equipamento: Varian 8500
 Eluente: Hex : CH_2Cl_2 ; i-Pr-OH
 C 97 2 1)
 Detetor: UV 254 nm
 Amostra: 114a e 114b
 Operador: Sra. Manuela

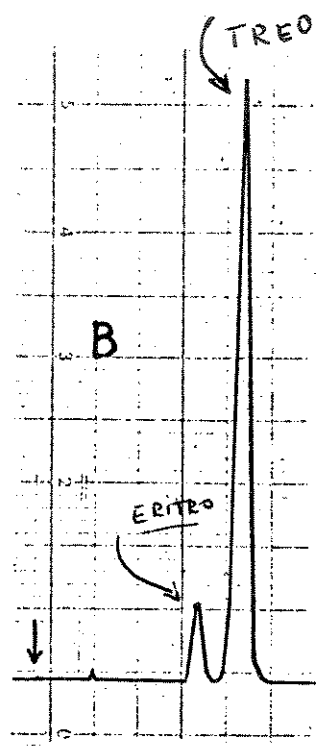


Figura 4 - CLAE da mistura diastereoisomérica dos álcoois erítro
114a e treo 114b. A) redução com NaBH_4

B) redução com NaBH_4 /15-crown-5

O espectro de RMN ^1H (E-100) da ($\pm$)-surinamensina 114b, apresentou um duplete (3H, $J=6,0$) a 1,19 ppm referente a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$. O duplete (3H, $J=5,5$) a 1,88 ppm é devido a metila $\text{CH}_3\text{-C9'}$ sobre a dupla ligação. Os singletos a 3,80 ppm (3H), 3,85 ppm (6H) e 3,90 ppm (3H) pertencem as metoxilas aromáticas. O multiplete (1H), a 4,15 ppm se refere ao próton H-C8 e o duplete (1H, $J=8,0$ - isômero *treo*) ao próton H-C7 . O multiplete (1H) a 5,64-6,40 ppm é devido ao próton H-C8' e o duplete (1H, $J=16,0$ - olefina *trans*) é devido ao próton H-C7' . O singlete (2H) a 6,60 ppm pertence aos prótons do anel aromático A e o singlete largo (3H) a 6,90 ppm aos prótons do anel aromático B. Estes dados estão de acordo com a literatura^{25,26}. Irradiação do sinal a 1,88 ppm, figura 5, simplificou o multiplete a 5,64-6,40 ppm para um duplete ($J=16,0$) a 6,10 ppm, que caracteriza o sistema olefínico *trans*.

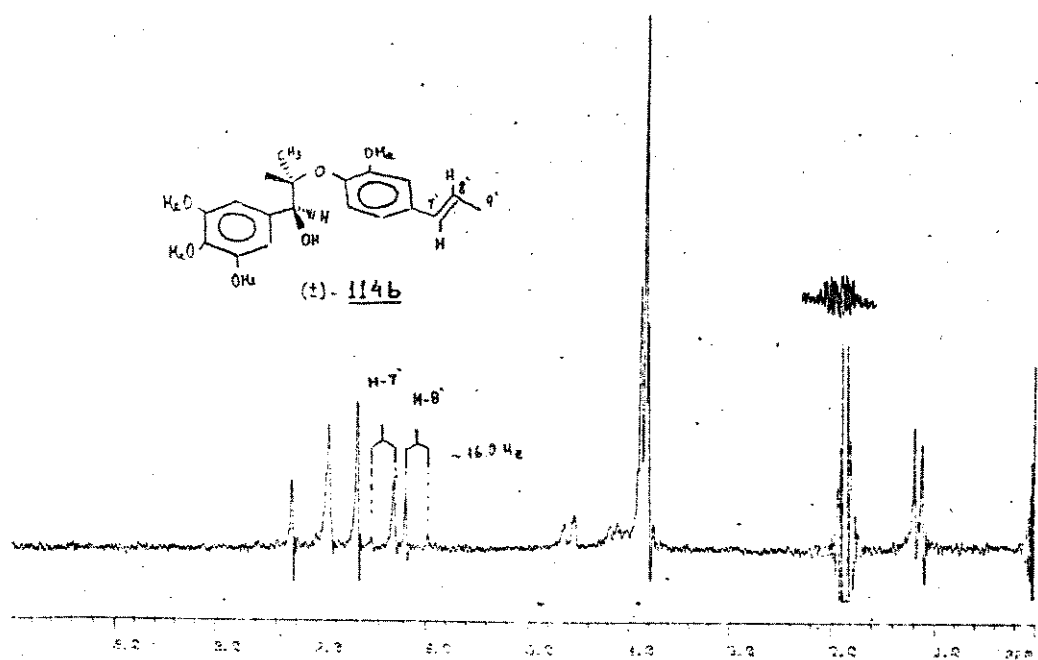


Figura 5 - Experimentos de dupla irradiação do composto 114b

Os demais álcoois exibiram RMN ^1H consistentes com os produtos esperados (vide experimental pags. 230-245).

A determinação da configuração relativa dos álcoois *eritro* e *treo* foi baseada na análise dos espectros de RMN ^1H , através das constantes de acoplamento entre os prótons H-C7 e H-C8, segundo os argumentos utilizados por Wallis⁶⁹.

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

Experimentos na região do IV com as neolignanas alcólicas 8.O.4', mostraram que a absorção da hidroxila independe da variação da concentração desses compostos, indicando claramente a existência de ponte de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila benzílica e o grupo ariloxi^{57,69}.

Das possíveis formas alternadas de Newman dos isômeros

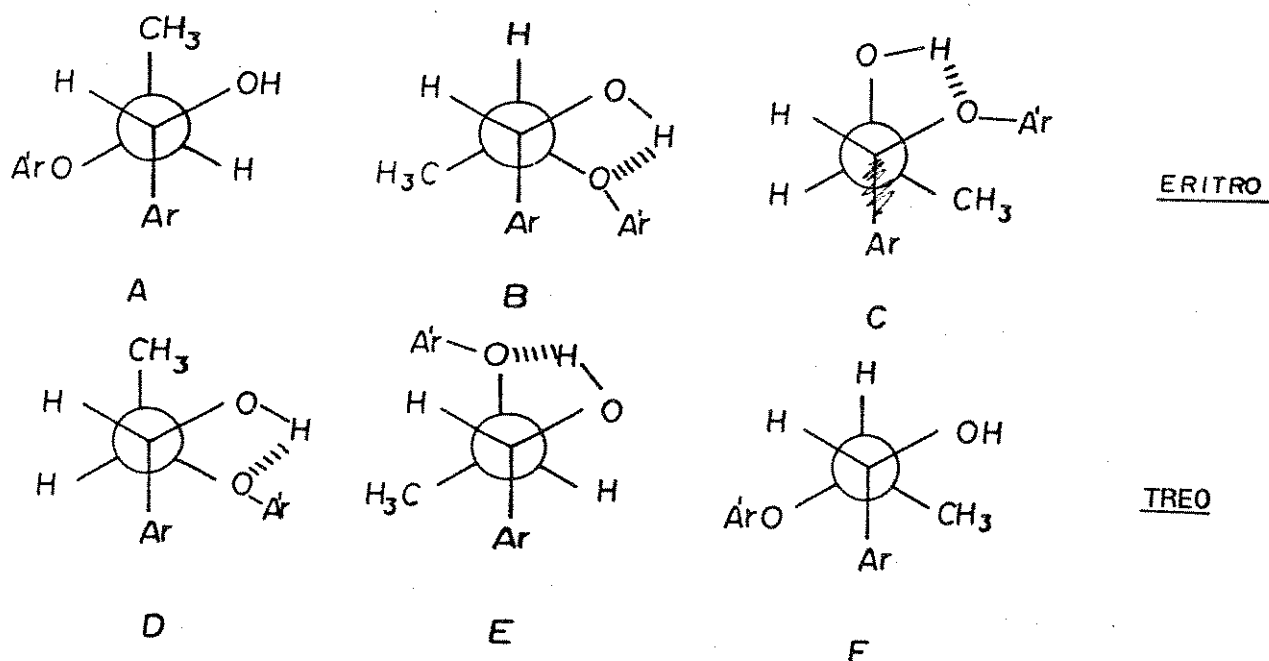


Figura 6 - Formas de Newman para os isômeros *eritro* (A-C) e *treo* (D-F)

eritro (A-C) e treo (D-F), figura 6, os rotâmeros A e F apresentam suas hidroxilas e grupos ariloxi numa relação antiperiplanar, que impede a formação da ponte de hidrogênio intramolecular e, portanto, estes rotâmeros não devem contribuir significativamente para a conformação desses diastereoisômeros.

Nos espectros de RMN ^1H dos pares diastereoisoméricos, as constantes de acoplamento são da ordem de 3,0 Hz e 8,0 Hz, tabela 9, que estão consistentes com os ângulos diedros entre os prótons H-C7 e H-C8 de aproximadamente 60° e 180° , respectivamente. Isto permitiu assinalar o conformero E da forma treo para o álcool com maior constante de acoplamento, e as conformações B ou C da forma eritro para o álcool com menor constante de acoplamento.

Os sinais dos prótons H-C7 e H-C8 dos isômeros treo, estão em campo alto comparados aos correspondentes prótons dos isômeros eritro, tabela 9. Esta observação fez Wallis⁶⁹ assinalar o rotâmero B como sendo a conformação preferida para o isômero eritro. Entretanto, Braga e col.⁵⁷ contestaram os resultados de Wallis, argumentando que os deslocamentos químicos de H-C7 e H-C8 não são conclusivos para decidir qual dos dois conformeros (B ou C) deve contribuir mais para o isômero eritro. Estes autores⁵⁷, através de estudos de RMN ^{13}C de neolignanas alcoólicas 8.O.4' e auxiliados por cálculos empíricos de Beirbeck e col.⁹⁵, concluíram que o conformero C contribui mais significativamente para a conformação do isômero eritro.

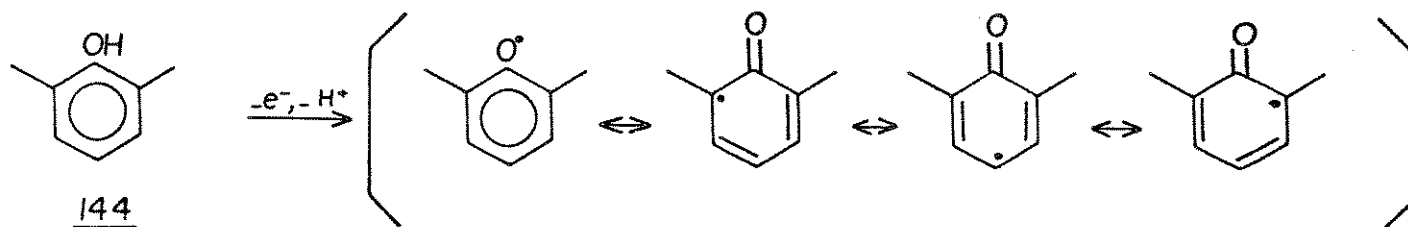
Nos parece que os resultados de Braga e col.⁵⁷ são mais consistentes, além de que, no conformero C os grupos mais volumosos ariloxi e aril, guardam entre si uma relação antiperipla

nar 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 ambiguidades a conformação mais estável do isômero eritro.

II.2.4.2 - Via acoplamento oxidativo de fenóis

O acoplamento oxidativo de fenóis tem sido sugerido como importante caminho na biogênese de diferentes classes de produtos naturais⁶², entre os quais os das neolignan 8.O.4'.². Este acoplamento é conceituado como uma oxidação por dois elétrons, podendo ser um processo com participação de um agente externo ou uma transferência de elétrons interna à molécula durante uma das etapas de acoplamento.

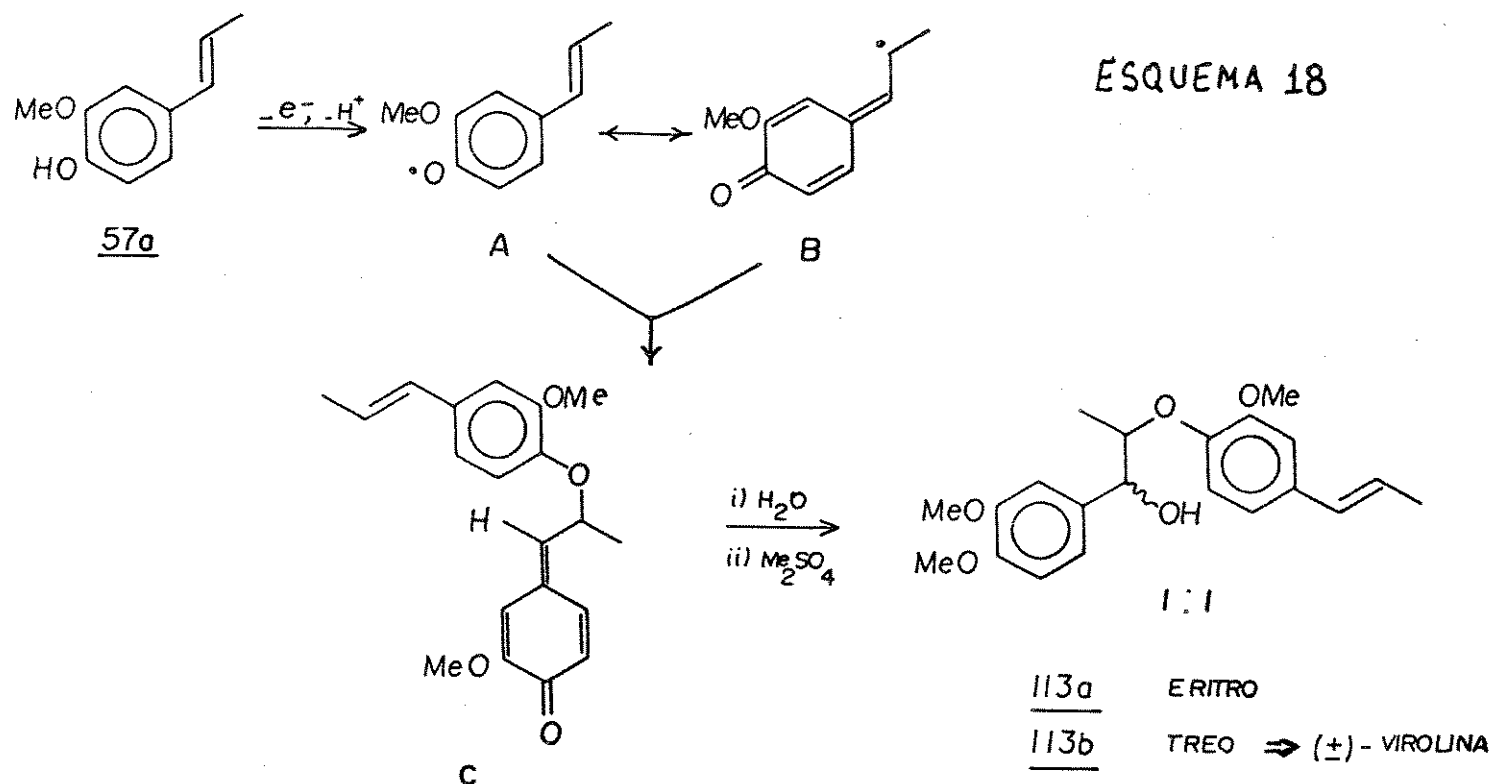
Na reação de fenóis utilizando agentes oxidantes externos como o Ag_2O , a primeira transferência de elétrons do fenol para o agente oxidante, leva à formação de radicais fenóxidos com estruturas ressonantes que detém grande densidade de *spin* sobre o oxigênio e nos átomos de carbono orto e para do anel aromático, como exemplificado para o composto 144;



O acoplamento de radicais dessa natureza, supostamente⁶² gera os diversos esqueletos estruturais de alguns produtos naturais e tem sido amplamente utilizado na síntese de diversos compostos neolignânicos^{9,59,60,68-70,96-100}. Recentemen

te, Ferri⁹ sintetizou modelos e neolignanas isoladas das folhas de *Viola pavonis*, através do acoplamento de fenóis e apresentou excelente revisão sobre esse assunto.

O acoplamento oxidativo é um método muito versátil, pois, em duas etapas, podem gerar neolignanas 8.0.4'e derivados. A versatilidade do método pode ser ilustrada através do acoplamento oxidativo do *E*-isoeugenol 57a, utilizando Ag_2O como agente oxidante externo, esquema 18. O mecanismo dessa reação é postulado via um intermediário quinonametídio C gerado pelo acoplamento das espécies radicalares A e B.



Adição de H_2O ao intermediário C, levou à formação de dois fenóis intermediários que por apresentarem sinais de decomposição, foram imediatamente metilados com sulfato de dimetila e K_2CO_3 em acetona, fornecendo os álcoois diastereoisomé-

ricos erítro 113a e treó 113b, (±)-virolina, em 68,0 % de rendimento, sem nenhuma diastereosseletividade (razão de isômeros 1:1, observado por CLAE). Os compostos foram separados por CCDP (hexano:éter 60 %) com eluição contínua e seus dados espectrais estão de acordo com aqueles obtidos por redução estereosseletiva (Cap. II, seção 2.4.1).

Apesar da versatilidade, este caminho sintético encontra limitação na obtenção de neolignanas 8.O.4', pois só pode ser aplicado à espécies que contenham um grupo fenólico na posição orto ou para a um substituinte propenil no anel aromático, além da baixa diastereosseletividade observada. Em adição, não é de nosso conhecimento o acoplamento cruzado entre dois propenil fenóis diferentes. O acoplamento entre esses dois fenóis vai depender da diferença de potencial entre eles, podendo ocorrer o acoplamento cruzado e/ou dimerização levando a uma variedade de compostos.

II.2.5 - Obtenção de derivado de neolignana benzodioxânica

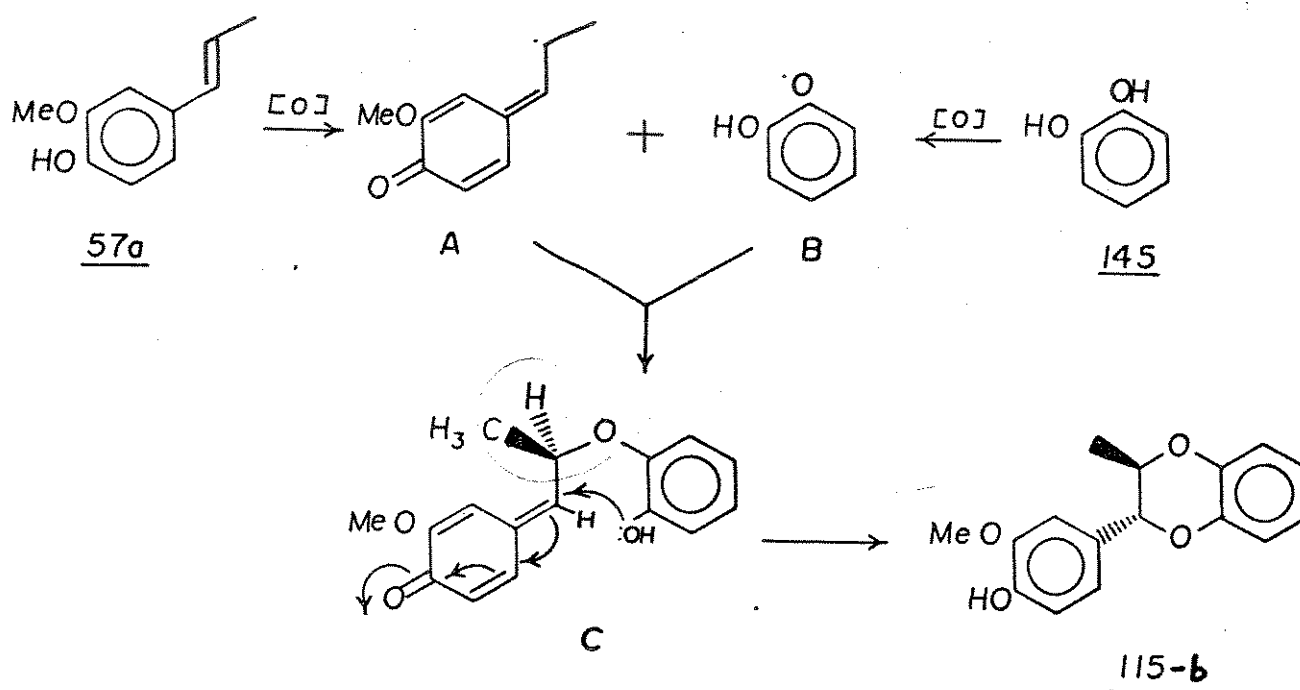
As neolignanas benzodioxânicas apresentam um esqueleto rígido com respeito ao anel 1,4-benzodioxânico, enquanto que, as neolignanas 8.O.4' apresentam um esqueleto básico com rotação livre.

Do ponto de vista farmacológico, uma droga para exercer atividade biológica deve ser adsorvida à superfície celular (grupo receptor), com a qual se combina formando um complexo. Essa adsorção depende de vários fatores, entre os quais; tamanho,

forma, distribuição eletrônica da droga e estereoquímica.

Embora as neolignanas 8.O.4' apresentem esqueletos básicos diferentes das neolignanas benzodioxânicas, estes compostos derivam da mesma rota biossintética². Com o objetivo de observar o efeito da rigidez do anel 1,4-benzodioxânico, versus a rotação livre das neolignanas 8.O.4' sobre a atividade biológica, o composto 115b foi sintetizado, esquema 19.

ESQUEMA 19



A síntese consistiu do acoplamento oxidativo do E-isoeugenol 57a com o catecol 145, utilizando Ag_2O como agente oxidante externo. O composto 115b foi obtido em 82,0% de rendimento como um óleo claro. Seu espectro de IV apresentou absorção a 3450 cm^{-1} característica de deformação axial de OH. O

espectro de RMN ^1H (E-101) mostrou um duplete (3H; $J=7,0$) a 1,15 ppm atribuído a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$. O singlete (3H) a 3,86 ppm é atribuído à metoxila aromática. O multiplete (1H) a 3,90-4,30 ppm é devido ao próton oximetínico H-C2 . O duplete (1H; $J=8,0$) a 4,54 ppm, característico de sistema *trans*, se refere ao próton oxibenzílico H-C3 . O singlete (1H) a 5,70 ppm é devido ao próton fenólico e o sigleto largo (7H) a 6,70-7,10 ppm é atribuído aos prótons aromáticos. Os dados espectrais de 115b estão de acordo com a literatura⁹⁷.

O mecanismo envolve o intermediário quinonametídio C, gerado a partir das espécies radicalares A e B. O ataque nucleofílico intramolecular da hidroxila livre, da porção catecólica, se faz pelo lado menos impedido no quinonametídio, levando à formação exclusiva do isômero *trans*, como indicado no esquema 19. Como podemos observar, o processo intramolecular apresenta maior diastereosseletividade que aquele mostrado no esquema 18.

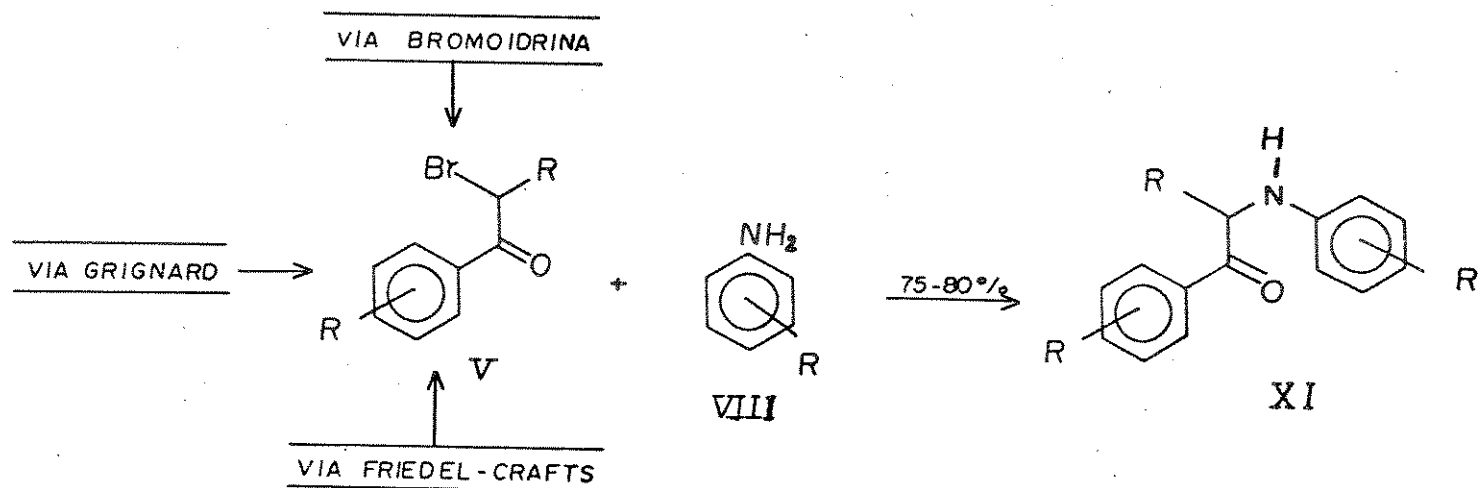
Infelizmente, esses compostos não apresentaram atividade biológica relevante em nenhum dos ensaios realizados e, portanto, não foi dada maior atenção a esta série.

II.2.6 - Obtenção de compomtos nitrogenados (β -cetoaminas XI)

Com o objetivo de se observar a importância do oxigênio em C-8 na atividade biológica das neolignananas 8.O.4' e derivados, sintetizamos análogos nitrogenados, substituindo o

oxigênio de C-8 por um átomo de nitrogênio. Os análogos nitrogenados foram sintetizados segundo o esquema 23.

ESQUEMA 23



Reações de condensação da anilina ou derivados VIII com as α -bromo cetonas durante 3,0 - 8,0 hs, forneceram as β -cetoaminas XI, compostos 129-133, em 75,0 - 80,0 % de rendimento.

Os espectros de IV das β -cetoaminas 129 (E-102), 131 (E-105), 132 (E-107) e 133 (E-110), mostraram bandas de absorção na faixa de $3450-3360\text{ cm}^{-1}$, características de deformação axial de -NH, e bandas a $1690-1670\text{ cm}^{-1}$ características de deformação axial de carbonila de cetona aromática. Os principais dados espectrais, e dados físicos de cada composto estão listados na tabela 13.

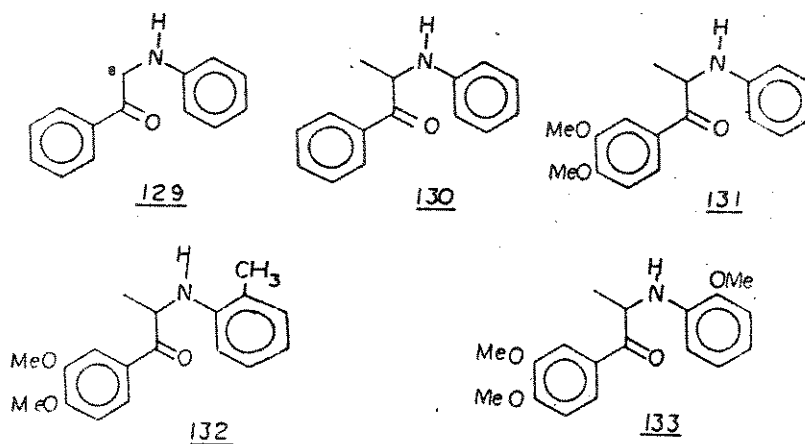


TABELA 13 - DADOS PRINCIPAIS DE β -CETOAMINAS

β -cetoamina	RMN ^1H (ppm)		IV (cm^{-1})		M^+ (%)	p. f. ($^{\circ}\text{C}$)
	$\text{H}_3\text{-C8}$	H-C8	-NH	C=O		
129 ^a		4, 48(s, 2H)	3360	1690		97-98
130 ^b	1, 50(d; J=7, 0)	5, 10(cq; J=7, 0; 1H)				103-105
131 ^c	1, 45(d; J=8, 8)	5, 15(cq; J=8, 8; 1H)	3370	1670		109-110
132 ^a	1, 50(d; J=8, 8)	5, 05(cq; J=8, 8; 1H)	3450	1670	299(8)	134-135
133 ^d	1, 48(d; J=8, 8)	5, 05(cq; J=8, 8; 1H)	3450	1680	315(7)	99-100

^a Espectro de RMN ^1H registrado em CDCl_3

^b Espectro de RMN ^1H registrado em CCl_4

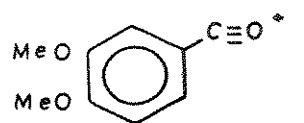
^c Espectro de RMN ^1H registrado em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ (8:2)

^d Espectro de RMN ^1H registrado em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ (7:3)

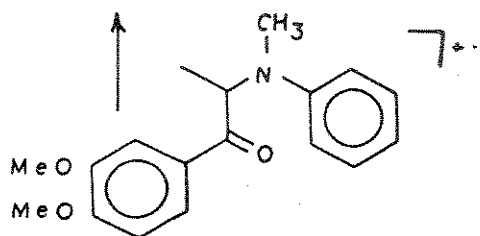
O composto 131 foi um dos que apresentou maior atividade biológica nesta série (vide Cap. IV). Seu espectro de RMN ^1H (E-106) em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ (8:2) apresenta um duplete ($J=8,8$; 3H) a 1,45 ppm referente a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$. Os singletos (3H cada) a 3,89 ppm e 3,91 ppm pertencem as metoxilas aromáticas. O multiplete (1H) centrado em 4,48 ppm é devido ao próton -NH , confirmado pelo desaparecimento desse sinal após adição de D_2O . O quarteto ($J=8,8$; 1H) a 5,15 ppm é referente ao próton H-C8 e o multiplete (8H) a 6,50-7,70 ppm são devidos aos prótons aromáticos. Os dados de RMN ^1H dos compostos 129 (E-103), 130 (E-104), 132 (E-108) e 133 (E-111), estão de acordo com os produtos esperados.

O composto 131 foi metilado com iodeto de metila em metanol, fornecendo o composto 134 em 75,0 % de rendimento, como um sólido esverdeado de p.f. 134,0 - 136,0 °C. O espectro de IV de 134 (E-113) mostrou ausência de absorção de -NH e apresentou absorção a 1680 cm^{-1} característica de cetona aromática. O íon molecular M^+ (%) a 299(12) está de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, e os principais fragmentos no espectro de massa (E-115) são mostrados no esquema 24. O espectro de RMN ^1H de 134 (E-114) mostra entre outros sinais, um duplete ($J=7,0$; 3H) a 1,38 ppm referente a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$, um singlete (3H) a 2,65 ppm atribuído a metila sobre o nitrogênio e um quarteto ($J=7,0$; 1H) a 5,00 ppm devido ao próton H-C8 .

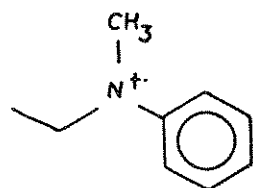
ESQUEMA 24



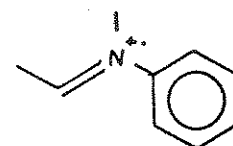
m/e 165 (4)



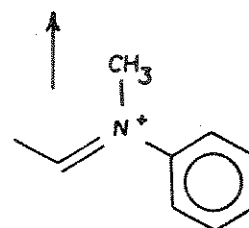
(M⁺) m/e 299 (12)



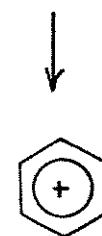
m/e 135 (40)



m/e 119 (11)



m/e 134 (100)



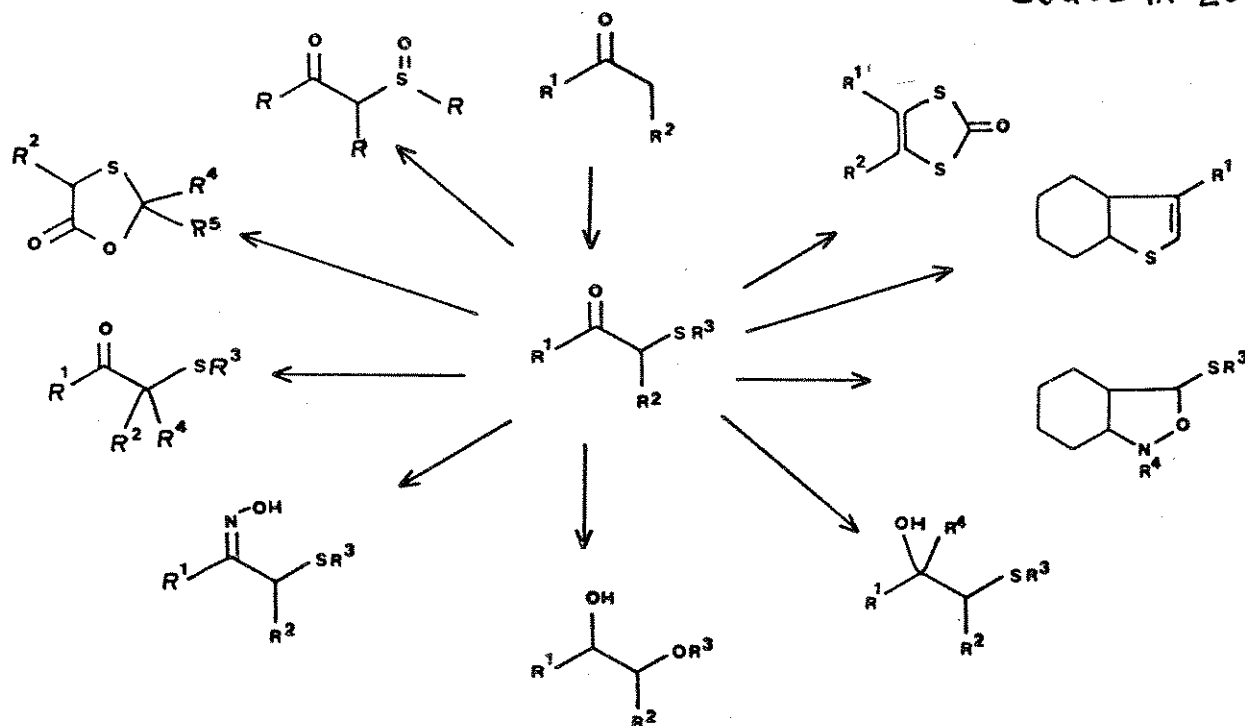
m/e 77 (16)

II.2.7 - OBTENÇÃO DE COMPOSTOS SULFURADOS :

Neolignanas 8.O.4' e derivados (β -cetoéteres) apresentam o carbono C-8 oxigenado. Com o objetivo de se observar a importância do oxigênio no carbono C-8 para a atividade biológica desses compostos, sintetizamos substâncias correlatas que apresentem enxofre (β -cetossulfetos) e nitrogênio (β -cetoaminas) ligados no C-8. Os compostos nitrogenados foram discutidos na seção II.2.6.

Os compostos carbonílicos de enxofre são intermediários valiosos em síntese orgânica, devido aos vários estados de valência do átomo de enxofre e à sua capacidade de estabilizar cargas positivas ou negativas em átomos de carbonos adjacentes. Estes compostos podem ser obtidos através de várias metodologias. O esquema 20 mostra as diversas sequências sintéticas de obtenção e reação de compostos β -cetossulfurados¹⁰¹.

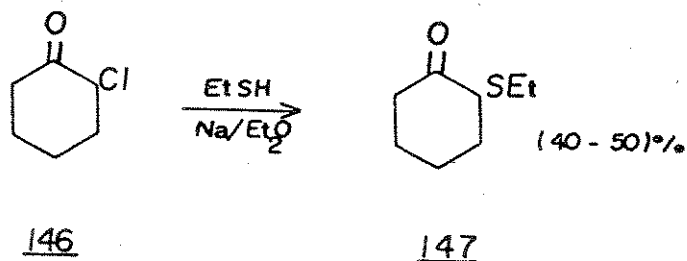
ESQUEMA 20



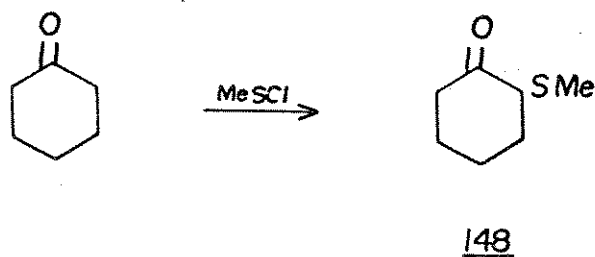
II.2.7.1 - Obtenção de β -cetossulfetos :

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

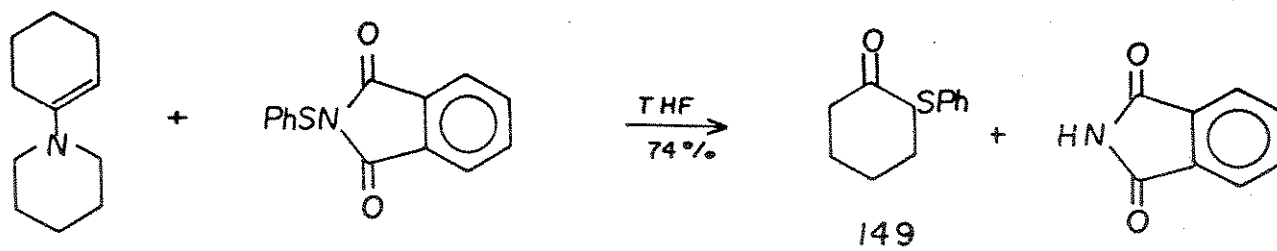
Mousseron e col.¹⁰² prepararam a 2-etiltio-cicloexanona 147 pela reação da 2-cloro-cicloexanona 146 com etanotiol e sódio metálico.



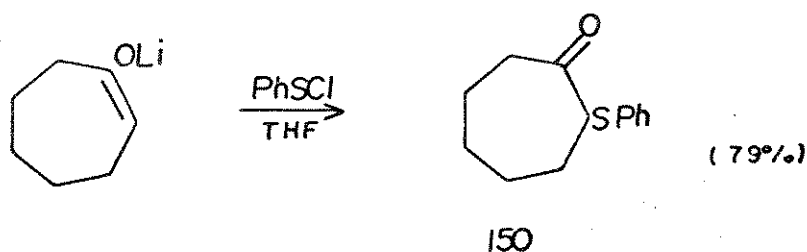
Brintzinger e Langheck¹⁰³ prepararam β -cetossulfetos a partir da reação de uma cetona com cloreto de metano sulfenila. O composto 148 foi obtido em rendimento quantitativo por este método



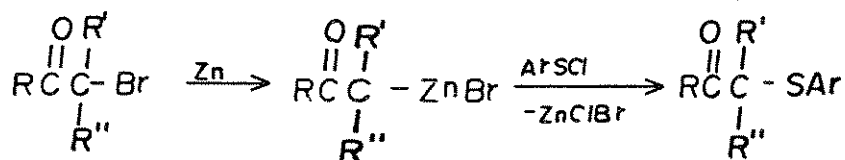
β -cetossulfetos podem ser preparados via enaminas com bom rendimento, como no método descrito por Kumamoto e col.¹⁰⁴ para obtenção da 2-feniltio-cicloexanona 149.



Seebach e Teschner¹⁰¹, relataram um método de sulfeni-
 lação direta de cetonas, a partir de enolatos de lítio com clore-
 tos de alquil ou aril sulfenilas, como mostrado na preparação da
 2-feniltio-cicloheptanona **150**.

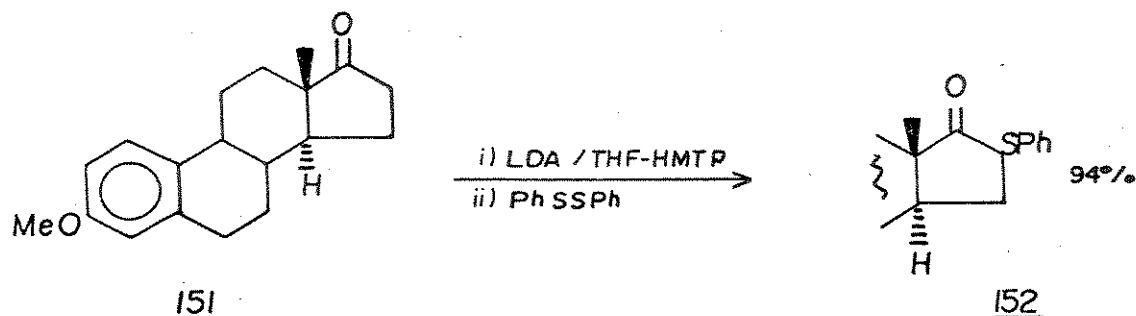


Lapkin e col.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷, desenvolveram a síntese de
 β -cetossulfetos baseados na reação de α -bromozinco cetonas com
 cloretos de arenos sulfenilas. Os β -cetossulfetos foram obtidos na
 ordem de 68,0-77,0 % de rendimento.

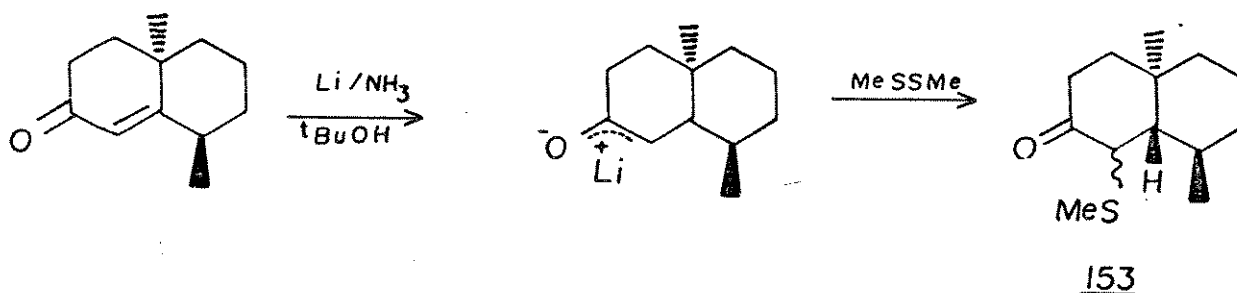


Trost e col.¹⁰⁸, introduziram outro método de sulfeni-

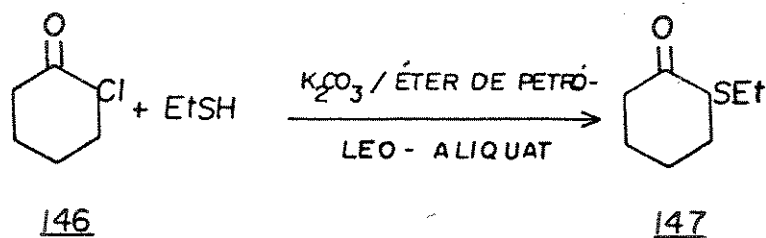
lação direta de cetonas, através da reação de enolatos com dissulfetos de dialquila ou diarila. A obtenção do derivado sulfenilado 152 da cetona 151 ilustra a utilização desse método.



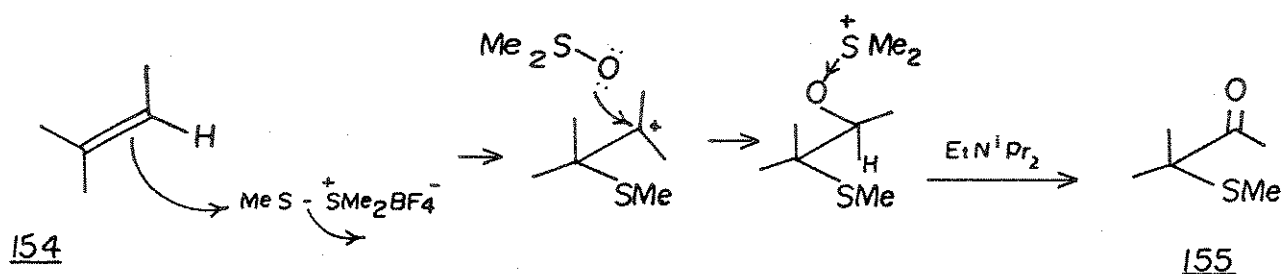
Gassman e col.¹⁰⁹, obtiveram β -cetossulfetos pela sulfenilação de cetonas α,β -insaturadas, como mostrado na preparação de 153 a partir da cetona α,β -insaturada abaixo.



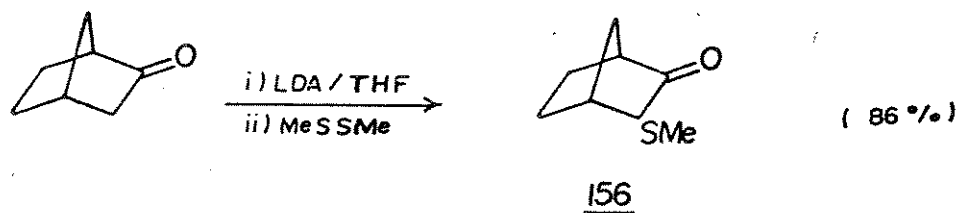
Lissel¹¹⁰, publicou um método brando para a obtenção de β -cetossulfetos, onde a 2-halo cetona e o composto tioderivado é condensado em meio heterogêneo, pela utilização de cloreto de tri-caprilmetilamônio (aliquat) como catalisador de transferência de fase. O β -cetossulfeto 147 foi obtido por este método em rendimento bem superior àquele obtido pelo método de Mousseron e col.¹⁰²



Trost e col.¹¹¹, sintetizaram β -cetossulfetos a partir de olefinas e Fluorborato de dimetil-metiltiosulfônio (DMTSF). O composto **155** foi obtido por esse método a partir da olefina **154**.

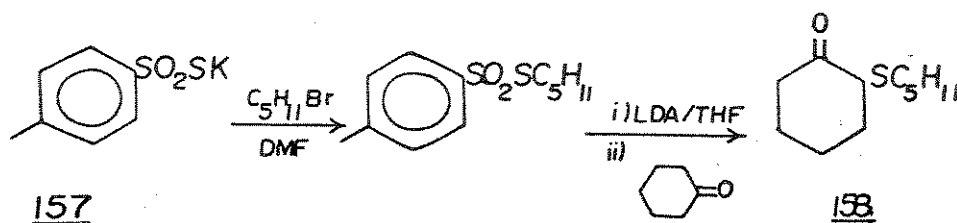


Scholz¹¹² introduziu metanotiosulfonato de metila como um novo agente de sulfenilação. A obtenção da 3-metiltio-2-norbornanona **156** a partir da 2-norbornanona ilustra a utilização desse método.



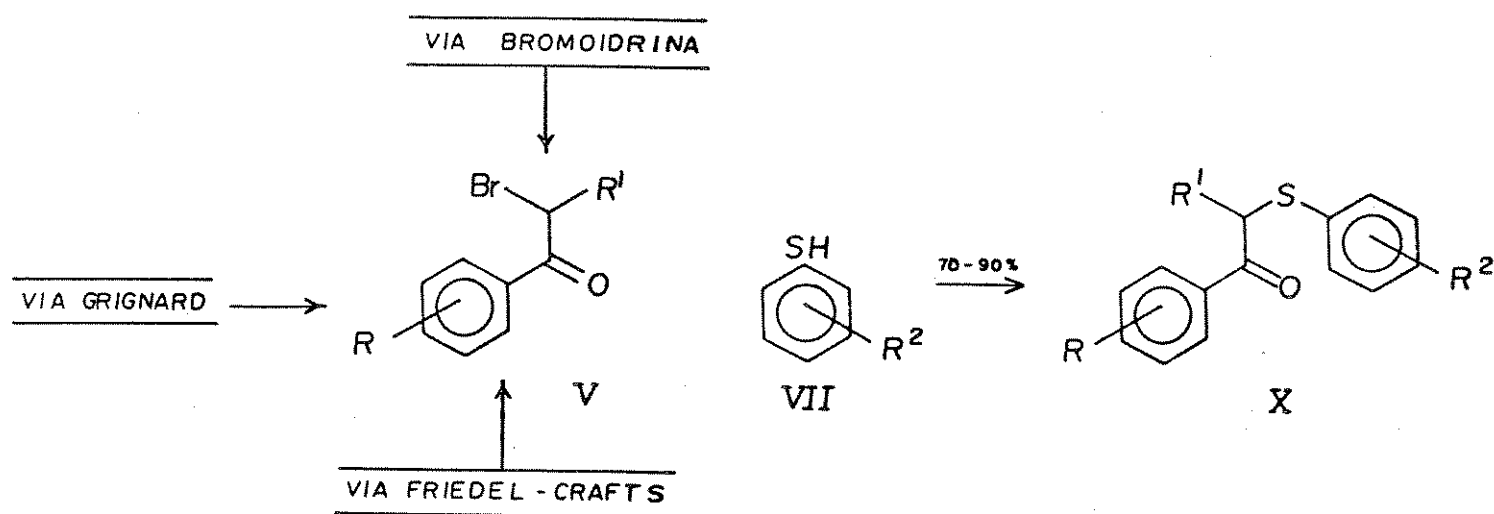
No ano seguinte, Scholz¹¹³ apresentou outros tiosulfo

natos como agentes sulfenilantes, os *p*-toluenossulfonatos de alquila, os quais são preparados em bons rendimentos pela alquilação do *p*-tolueno sulfonato de potássio 157. O composto 158 foi obtido por esse método.



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 a síntese dos β -cetoéteres (seção II.2.3). A reação da α -bromo cetona V com os derivados VII em refluxo com butanona durante 3,0 a 8,0 horas, forneceu os β -cetossulfetos X em 70,0 a 90,0 % de rendimento, esquema 21.

ESQUEMA 21



A tabela 10 mostra os principais dados espectrais e os rendimentos para cada composto. Os dados espectrais de todos os compostos estão compatíveis com os produtos esperados. A tabela 11 mostra os principais fragmentos dos β -cetossulfetos no espectro de massa.

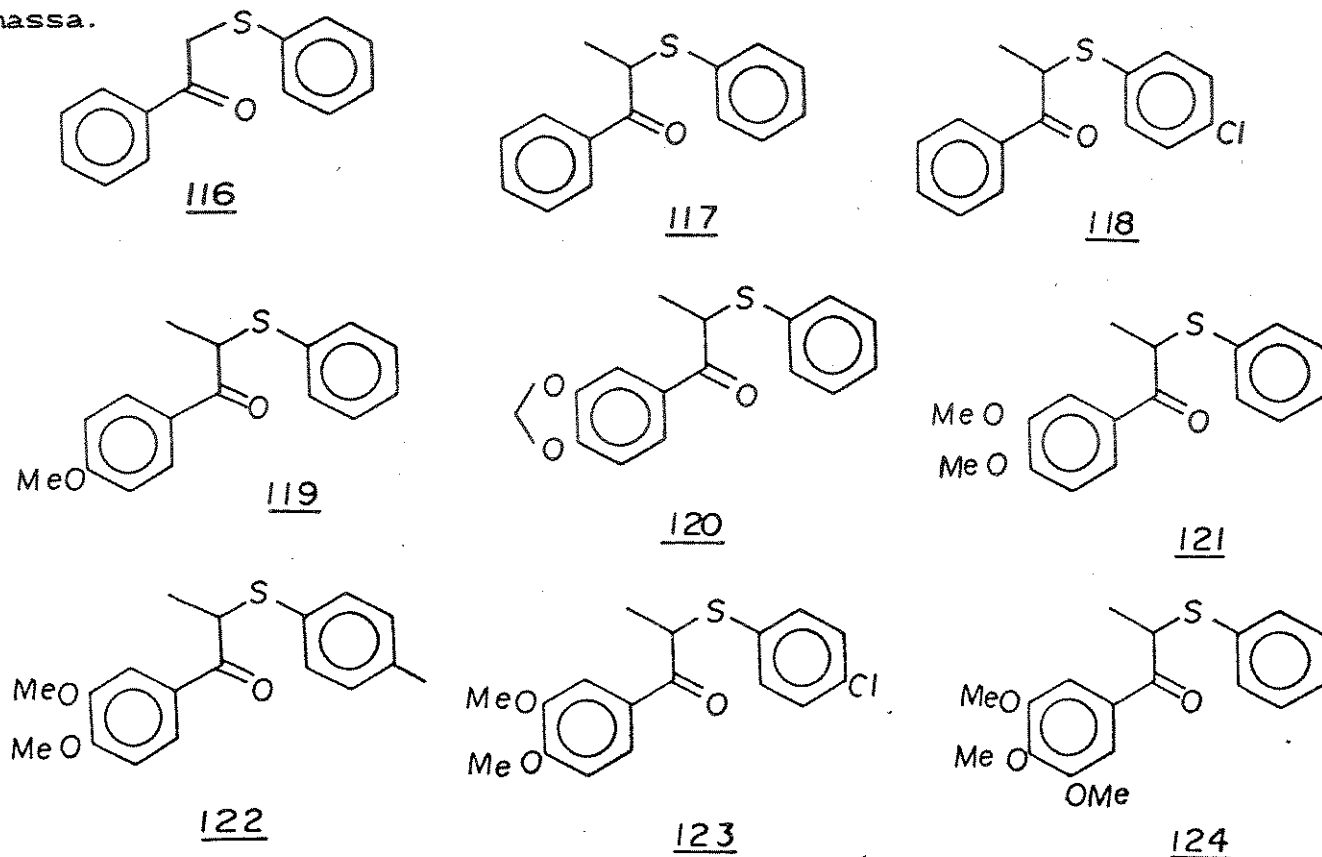
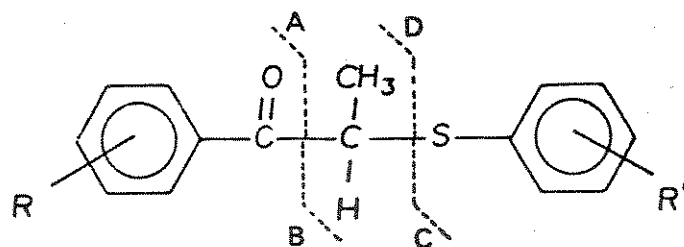


TABELA 10 - PRINCIPAIS DADOS DE β -CETOSULFETOS X

β -cetossulfetos	RMN 1 H (ppm)		IV (cm $^{-1}$)		M $^+$ (%)	Rend. (%)
	CH $_3$ -CB	H-CB	outros	C=O		
<u>116</u>		4,48 (s, 2H)				70,0
<u>117</u>	1,50 (d; J=6,0)	4,60 (q; J=6,0; 1H)		1680	242 (26)	92,6
<u>118</u>	1,44 (d; J=7,0)	4,46 (q; J=7,0; 1H)		1675	276 (24)	78,0
<u>119</u>	1,48 (d; J=6,0)	4,58 (q; J=6,0; 1H)		--	--	83,0
<u>120</u>	1,50 (d; J=7,0)	4,60 (q; J=7,0; 1H)	OCH $_2$ O 6,05 (s, 2H)	--	--	79,0
<u>121</u>	1,52 (d; J=7,0)	4,60 (q; J=7,0; 1H)		1670	302 (10)	85,0
<u>122</u>	1,40 (d; J=7,0)	4,36 (q; J=7,0; 1H)	Ar-CH $_3$ 2,30 (s, 3H)	1665	316 (15)	93,5
<u>123</u>	1,50 (d; J=7,0)	4,58 (q; J=7,0; 1H)		1670	328 (10)	91,7
<u>124</u>	1,44 (d; J=7,0)	4,46 (q; J=7,0; 1H)				84,0

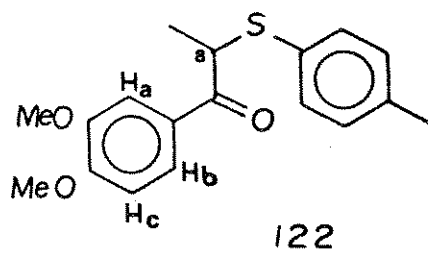


D : fragmento não significativo

Tabela 11 - Principais fragmentos de β -cetossulfetos no EM

Composto	M^{+}	A	B	C	CH
<u>117</u>	242(36)	105(49)	137(100)	109(19)	110(3)
<u>118</u>	276(34)	105(100)	171(52)	143(11)	144(<1)
<u>121</u>	302(10)	165(100)	137(11)	109(7)	110(<1)
<u>122</u>	316(15)	165(100)	151(12)	123(7)	124(2)
<u>123</u>	336(10)	165(100)	171(2)	143(2)	144(<1)

Devido ao grande número de compostos sintetizados discutiremos nesta série somente os dados espectrais do composto 122. Toda a série restante tem comportamento semelhante.



O espectro de IV (E-128) de 122 mostrou uma banda a 1665 cm^{-1} característica de deformação axial de cetonas aromáticas. O pico do íon molecular M^+ 316(15) no espectro de massa (E-130) de 122 está compatível com a fórmula molecular $C_{18}H_{20}SO_3$. O espectro de RMN 1H (E-129) de 122 apresentou um duplete (J=7,0 ; 3H) a 1,40 ppm atribuído a metila CH_3-C8 , o singlete (3H) a 2,30 ppm é devido a metila da porção tiofenólica, o quarteto (J=7,0 ; 1H) a 4,36 ppm é referente ao próton $H-C8$, o duplete (J=8,0 ; 1H) a 6,70 ppm é devido ao próton H_c do anel aromático e o multiplete (6H) a 6,85-7,55 ppm é atribuído aos demais prótons aromáticos.

II.2.7.2 - Reatividade de β -Cetosulfóxidos e β -Cetosulfonas :

Os β -cetosulfetos 121 e 122 apresentaram atividades relevantes nos testes farmacológicos realizados. Objetivando a observação da atividade farmacológica nos diferentes estados de oxidação do átomo de enxofre, oxidamos esses compostos aos correspondentes β -cetosulfóxidos e β -cetosulfonas.

Apesar das inúmeras aplicações sintéticas dos β -cetosulfóxidos e β -cetosulfonas, apenas um número limitado de síntese para esses compostos são descritos na literatura.

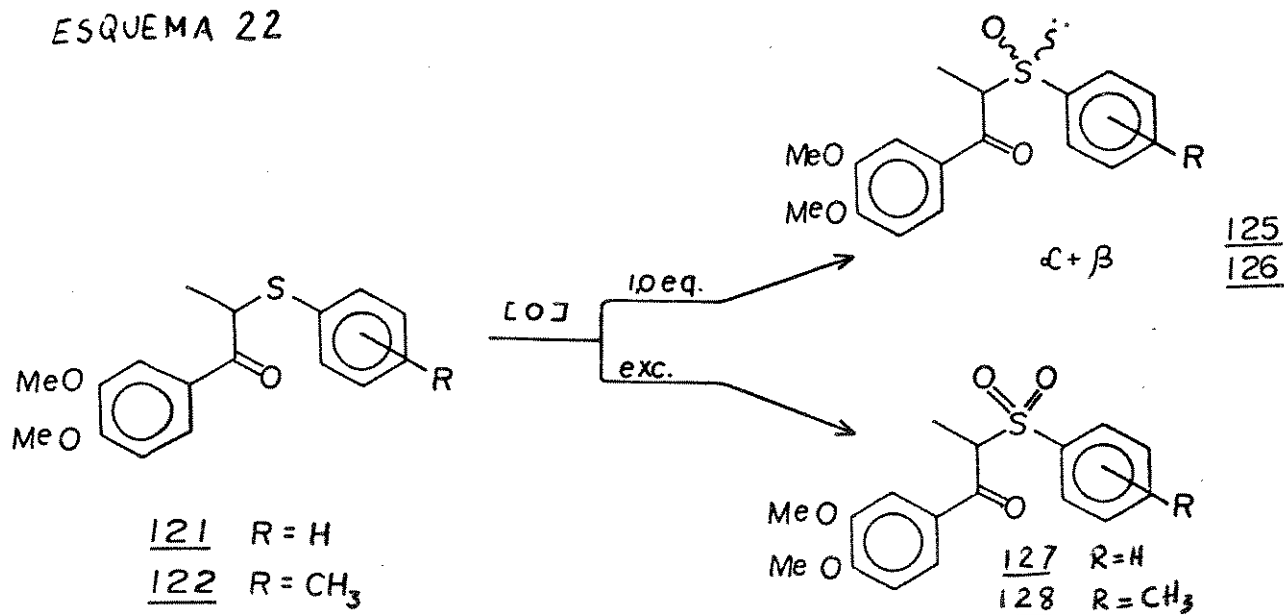
β -Cetosulfonas podem ser obtidos por alquilação de arenos sulfinatos metálicos com compostos α -halocarbonilados¹¹⁴, acilação de α -sulfonil carbânions com ésteres¹¹⁵⁻¹¹⁷ e nitrilas¹¹⁸, oxidação de β -cetosulfetos^{119,120} e β -hidroxisulfonas¹²¹, e mais recentemente a partir de ácidos carboxílicos¹²², entre outros métodos.

Os β -cetossulfóxidos são obtidos por métodos similares a partir de ésteres¹²³, cetonas^{124,125}, aldeídos¹²⁶, ácidos carboxílicos¹²² e oxidação de β -cetossulfetos^{108,127}.

Os β -cetossulfóxidos e β -cetossulfonas são obtidos principalmente pela oxidação dos β -cetossulfetos correspondentes. Vários reagentes são empregados para efetuar estas oxidações^{108,128-131}, tais como; peróxido de hidrogênio, metaperiodato de sódio, ácido *m*-cloroperbenzóico e outros perácidos, ozônio, ácido nítrico e outros oxidantes.

Neste trabalho, oxidamos os β -cetossulfetos 121 e 122 com ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCP) e metaperiodato de sódio (NaIO_4), esquema 22. A oxidação desses compostos com 1,10 equivalentes de AMCP e 1,15 equivalentes de NaIO_4 , forneceu em cada caso, uma mistura diastereoisomérica dos β -cetossulfóxidos correspondentes, 125- α : 125- β e 126- α : 126- β , com razão diastereoisomérica cerca de 1:1. A oxidação com AMCP foi mais eficiente levando a rendimentos superiores. A oxidação de 121 e 122 com excesso de AMCP forneceu, em bons rendimentos, as β -cetossulfonas 127 e 128, respectivamente.

ESQUEMA 22



II.2.7.3 - Obtenção dos β -cetossulfóxidos 125- α , 125- β , 126- α e 126- β

A oxidação dos β -cetossulfetos levou a uma mistura diastereoisomérica cerca de 1:1 de β -cetossulfóxidos α e β . A denominação α foi empregada para designar o isômero que apresenta a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$ absorvendo em campo alto (mais protegida), e a β para o isômero que apresenta a metila $\text{CH}_3\text{-C8}$ em campo baixo (mais desprotegida) no espectro de RMN ^1H .

A oxidação de 121 com 1,10 equivalentes de AMCP ou 1,15 equivalentes de NaIO_4 , levou à formação dos β -cetossulfóxidos diastereoisoméricos 125- α e 125- β , na proporção de aproximadamente 1:1, RMN ^1H (E-137). O espectro de Massa da mistura (E-138), apresentou o íon molecular M^+ 318 (5) que está de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{SO}_4$.

Após várias cristalizações em MeOH , foi possível isolar o β -cetossulfóxido 125- α , ligeiramente impuro, como um sólido cristalino de p.f. 134,0-137,0 °C. O espectro de RMN ^1H (E-136) de 125- α , mostrou um duplete (3H, $J=7,0$) a 1,30 ppm referente a metila $\text{H}_3\text{C-C8}$. Os singletos a 3,92 ppm (3H) e 3,98 ppm (3H) são devidos as metilas aromáticas. O quarteto (1H, $J=7,0$) a 4,88 ppm é devido ao próton H-C8 e o multiplete (8H) a 6,80-7,80 ppm pertence aos prótons do anel aromático. O espectro de IV (E-135) de 125- α mostra absorção a 1650 cm^{-1} devido a deformação axial de carbonila de cetona aromática. A absorção a 1040 cm^{-1} é característica de grupo S=O .

Os dados de RMN ^1H de 125- β , foram listados a partir da mistura 1:1 (E-137) devido a dificuldade em se obter esse composto em sua forma pura, e foram atribuídos subtraindo-se os picos do compostos 125- α . Assim, O duplete (3H, $J=7,0$) a 1,66 ppm é devido a metila $\text{H}_3\text{C}-\text{C8}$. Os singletos a 3,85 ppm (3H) e 3,88 ppm (3H) pertencem as metoxilas aromáticas. O quarteto (1H, $J=7,0$) a 4,60 ppm se refere ao próton $\text{H}-\text{C8}$ e o multiplete (8H) a 6,60-7,80 ppm é devido aos prótons aromáticos.

A oxidação de 122 forneceu uma mistura diastereo-isomérica cerca de 1:1 de β -cetossulfóxidos 126- α e 126- β . Após diversas cristalizações em metanol, foi possível separar o diastereoisômero α (p.f. 120-124 °C), cujo espectro de Massa mostrou o íon molecular M^+ 332(8) que está de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{SO}_4$. O espectro de RMN ^1H (E-140) de 126- α apresentou entre outros sinais, um duplete (3H; $J=7,0$) a 1,28 ppm pertencente à metila $\text{CH}_3-\text{C8}$, um singleto (3H) a 2,38 ppm referente a metila aromática e um quarteto (1H; $J=7,0$) a 4,80 ppm pertencente ao próton $\text{H}-\text{C8}$. O espectro de IV (E-139) de 126- α mostra absorção a 1660 cm^{-1} característica de carbonila de cetona aromática e absorção a 1040 cm^{-1} característica do grupo S=O .

Os dados de RMN ^1H (E-141) para o isômero 126- β foram obtidos a partir da mistura 1:1, devido à dificuldade em se obter esse diastereoisômero em sua forma pura. A atribuição foi efetuada subtraindo-se os picos referentes ao isômero 126- α . Assim, o isômero 126- β apresentou entre outros sinais, um duplete (3H; $J=7,0$) a 1,64 ppm referente a metila $\text{CH}_3-\text{C8}$, um singleto (3H) a 2,30 ppm referente a metila aromática e um quarteto (1H; $J=7,0$) a

4,50 ppm referente ao próton H-C8.

II.2.7.4 - Obtenção de β -cetossulfonas :

As β -cetossulfonas foram obtidas pela oxidação dos β -cetossulfetos com excesso de AMCP em THF.

A β -cetossulfona 127 foi obtida a partir do β -cetossulfeto 121 em 97,0 % de rendimento. A β -cetossulfona 128 foi obtida a partir do β -cetossulfeto 122 em 96,0 % de rendimento, como cristais brancos de p.f. 132,0-134,0 °C. A tabela 12 mostra os principais dados de RMN ^1H dos compostos 127 (E-143) e 128 (E-145), bem como os dados de IV (E-142) e (E-144), respectivamente.

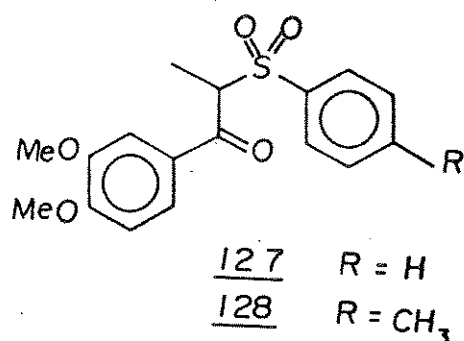


Tabela 12 - Principais dados espectrais das sulfonas 127 e 128

Sulfona	RMN ^1H			IV SO_2 cm^{-1}
	$\text{CH}_3\text{-C8}$	H-C8	$\text{CH}_3\text{-Ar}$	
<u>127</u>	1,56(d; J=6,0)	5,12(q; J=6,0)		1300 e 1140
<u>128</u>	1,54(d; J=6,0)	5,12(q; J=6,0)	2,42(s)	1315 e 1130

No espectro de infravermelho, a vibração de deformação axial da ligação C-S dos sulfetos, é de baixa intensidade e ocorre a $700\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ e sua posição é bastante variável, tornando-a de pouco valor na determinação de estruturas¹⁹⁶. Os sulfóxidos mostram absorção intensa para o grupo S=O na região $1070\text{-}1030\text{ cm}^{-1}$, enquanto que, as sulfonas apresentam forte absorção $1350\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$ e $1160\text{-}1120\text{ cm}^{-1}$, devido respectivamente, à deformação axial assimétrica e simétrica do grupo SO_2 ¹⁹⁶.

A figura 7 mostra a variação da absorção no infravermelho para o sulfeto 122, sulfóxido 126- α e sulfona 128. Observa-se o desaparecimento e/ou aumento de intensidade nas absorções desses compostos nos diferentes estados de oxidação do átomo de enxofre.

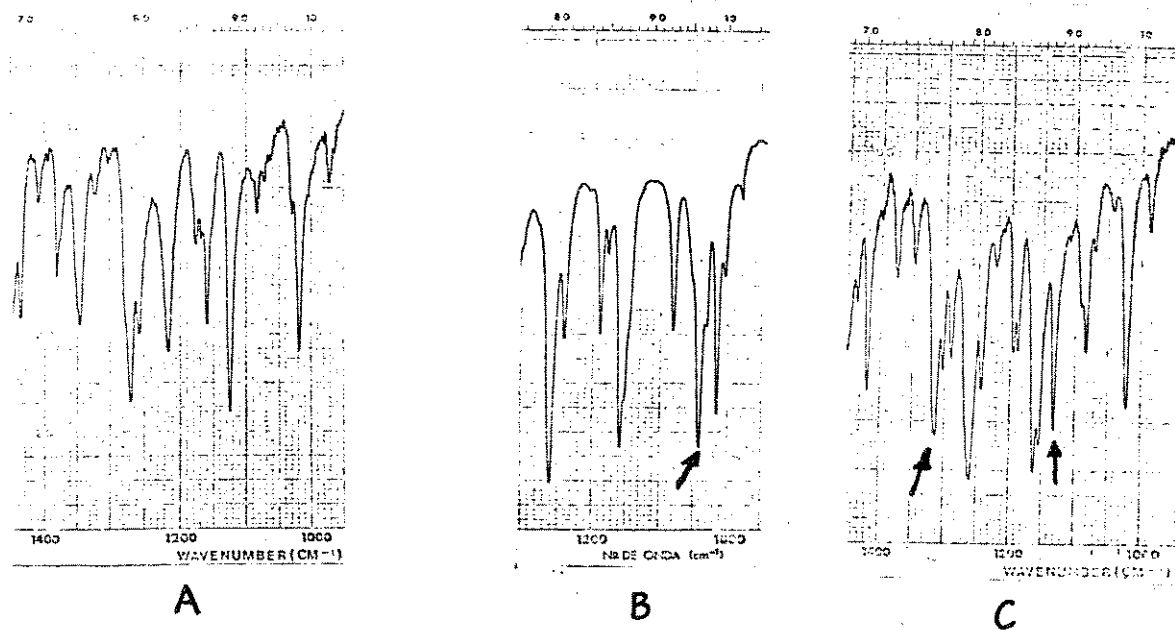
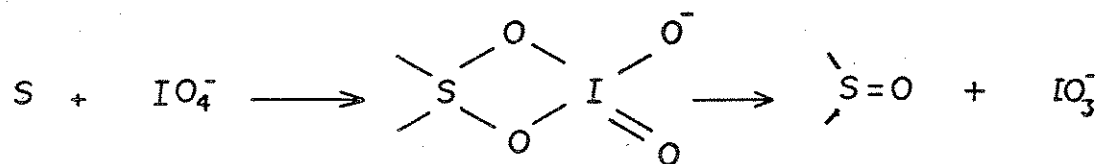


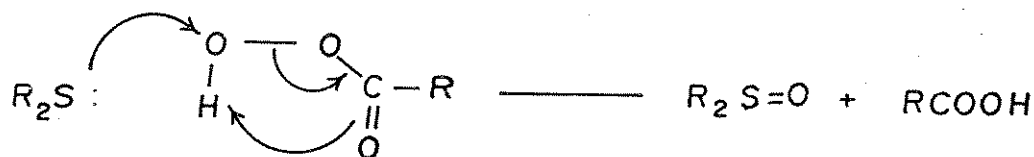
Figura 7 - Absorções no IV para : a) sulfeto 122 b) sulfóxido 126- α e c) sulfona 128

Os mecanismos¹²⁹ para oxidação com NaIO_4 e AMCP são mostrados a seguir :

a) NaIO_4



b) AMCP



II.3 - COMPOSTOS OTICAMENTE ATIVOS

A atividade farmacológica de uma determinada substância é, na maioria das vezes, dependente da sua quiralidade. Compostos racêmicos podem ter uma atividade farmacológica reduzida ou mesmo apresentarem-se inativos, enquanto que, a atividade máxima pode estar concentrada em um dos enantiômeros, (-) ou (+). Desse modo, é de fundamental importância desenvolver metodologias que levem a obtenções de produtos quirais, enantioméricamente puros¹³³.

Os compostos quirais podem ser obtidos através de diversas metodologias, entre as quais^{72,134}:

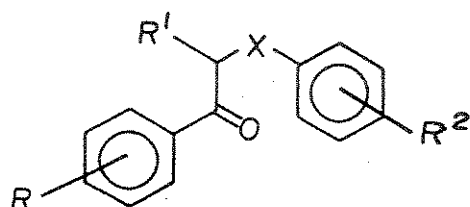
- a) a partir de substratos e reagentes aquirais, atingindo-se a pureza ótica desejada através da resolução de uma modificação racêmica (por cristaliação, cromatografia em fase estacionária quiral, etc.).
- b) a partir de substratos aquirais, induzindo-se a quiralidade com auxiliares quirais apropriados 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 sequências sintéticas estereosseletivas.
- d) a partir de transformações microbiológicas.

Neste trabalho, sintetizamos compostos oticamente ativos através da resolução de uma forma racêmica (seção II.3.4), e através de intermediários quirais obtidos a partir de substratos aquirais, induzindo a quiralidade com auxiliares quirais (seções II.3.1 - II.3.3).

II.3.1 - 2-bromo alquil aril cetonas quirais :

2-Bromo alquil aril cetonas são intermediários sintéticos importantes em química orgânica, devido a presença de dois grupos funcionais (carbonila e haleto) que podem ser convertidos, de forma controlada, em uma variedade de outras funcionalidades^{135,136}.

A obtenção desses intermediários em suas formas enantiomericamente puras, abre perspectivas para as sínteses de β -ceto-éteres IX, β -cetossulfetos X e β -cetoaminas XI opticamente ativos.



IX , X = O

X , X = S

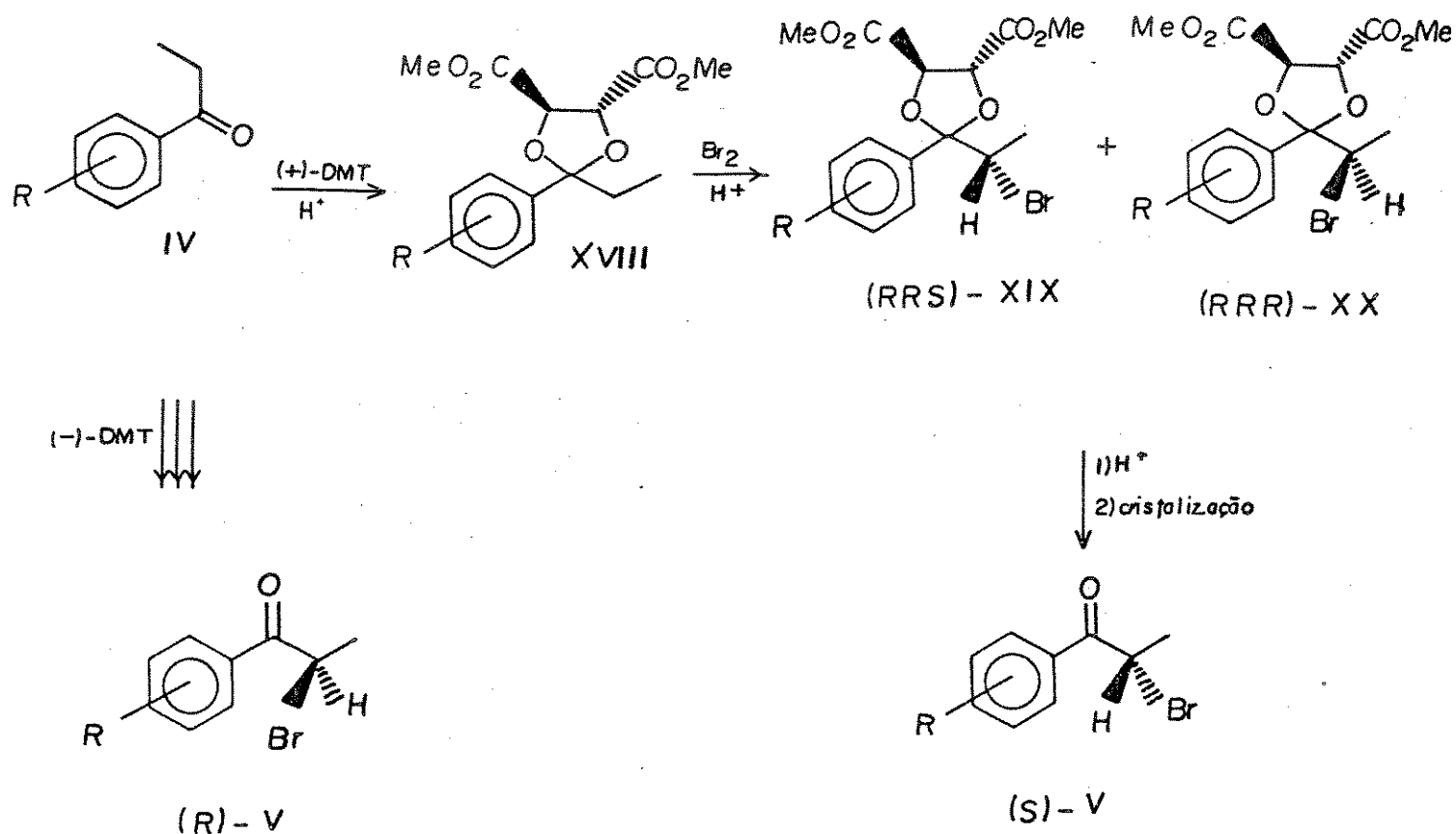
XI , X = NH

Descreveremos aqui, rotas de sínteses enantiosseletivas de neolignanas 8.O.4,^{63,63a} e de β -cetossulfetos, os quais como foi demonstrado^{35,36,45,51,51a}, possuem importante atividade biológica, ainda que como racematos. As 2-bromo alquil aril cetonas foram intermediários chaves dessas rotas sintéticas e foram obtidas segundo os trabalhos de Castaldi e col.¹³⁷⁻¹⁴⁶, esquema 25.

A síntese¹³⁷⁻¹⁴⁶ desses intermediários consiste na reação da cetona aromática IV com (+)-R,R-Dimetil tartarato, (+)-DMT, em presença de um catalisador ácido, levando à formação do homocetal quiral XVIII. Bromação de XVIII com Br₂ em CCl₄ na presença de 2-metoxi naftaleno leva à uma mistura diastereoisomérica de α -bromo cetais (RRS)-XIX e (RRR)-XX, com o epímero S majoritário (> 90 %). Desproteção da mistura diastereo-

isomérica em meio ácido e posterior cristalização, fornece a 2-bromo alquil aril cetona (S)-V em excelente rendimento e excesso enantiomérico. A utilização de (-)-DMT como auxiliar quiral leva a formação majoritária da cetona (R)-V.

ESQUEMA 25



α -Bromo cetais quirais (RRS)-XIX e (RRR)-XX são intermediários chaves na síntese de ácidos alquil aril acéticos opticamente ativos, os quais são utilizados clinicamente como anti-inflamatórios e analgésicos^{147,148}.

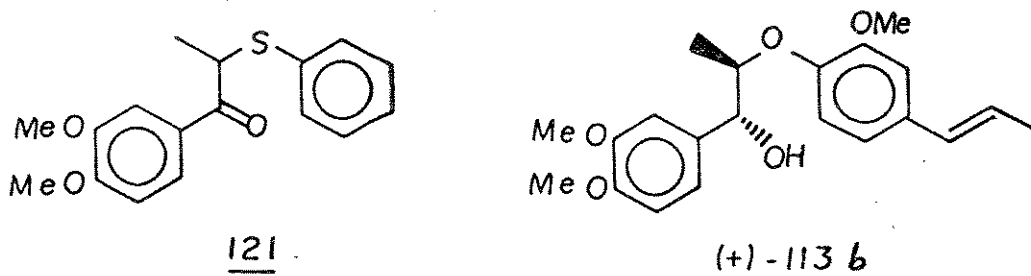
As configurações das α -bromo cetonas quirais (S)-V e (R)-V foram determinadas por comparação de suas propriedades óticas com cetonas quirais de configurações conhecidas, obtidas por caminhos sintéticos independentes^{143,144}.

Castaldi e col.^{143,144} observaram que a hidrólise da

sem fazer
prova de
pureza!

mistura de α -bromo cetais quirais, leva à α -bromo cetonas de mesma configuração absoluta do epímero majoritário na mistura. Assim, a utilização de (+)-DMT e (-)-DMT como auxiliar quiral, leva a 2-bromo alquil aril cetonas de configuração absoluta S ou R, respectivamente. Portanto, a escolha correta do auxiliar quiral pode levar às cetonas (S)-V ou (R)-V de forma majoritária.

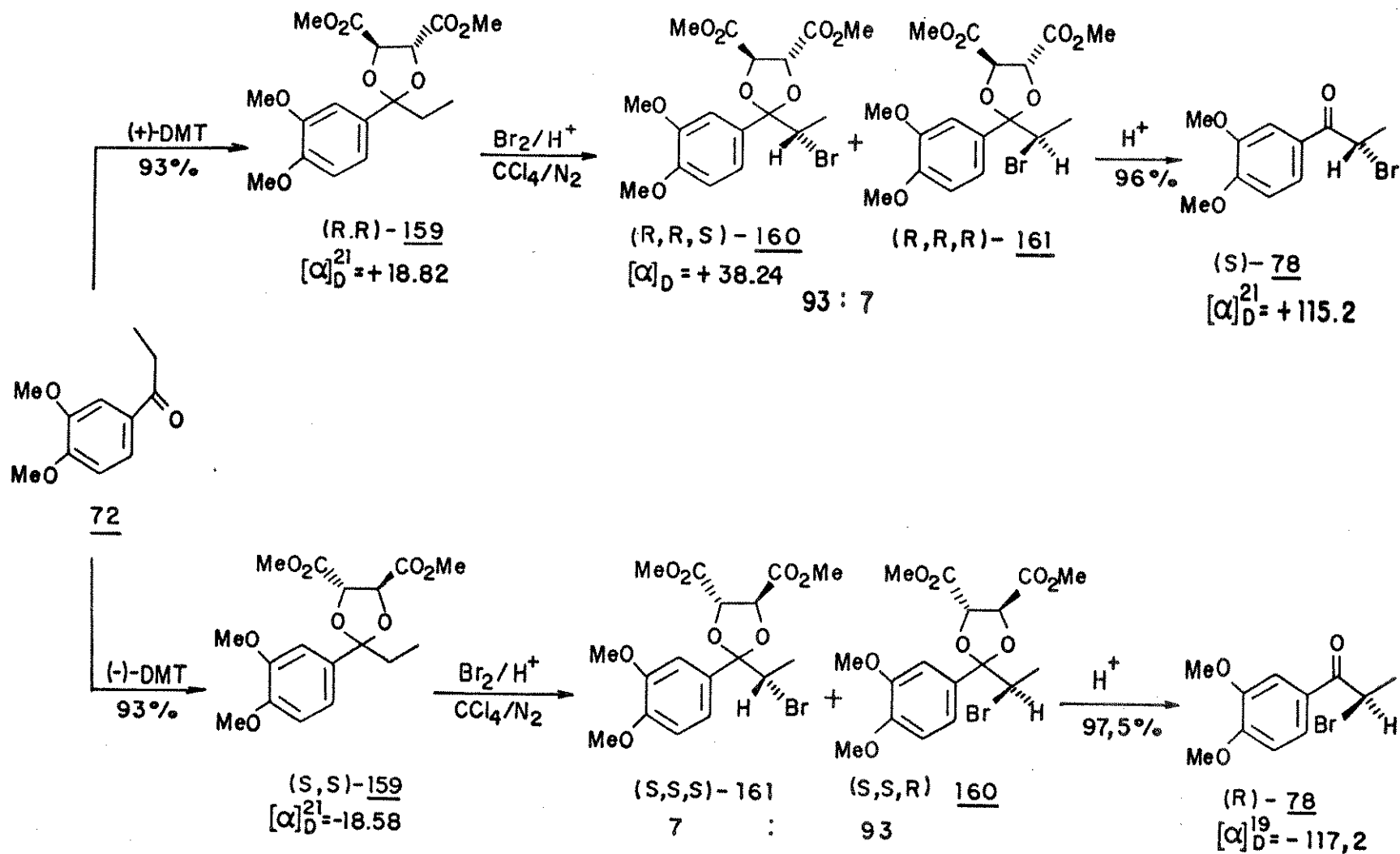
Visando os ensaios farmacológicos anti-PAF com o composto 121 nas suas formas óticamente ativas, sintetizamos^{63a} as cetonas (+)-(S)-78 e (-)-(R)-78, esquema 26. Para a síntese enantiosseletiva⁶³ da neolignana (+)-virolina, (+)-113b, utilizamos como intermediário chave a cetona (-)-(R)-78.



As sínteses dessas cetonas somente foram conseguidas com bons rendimentos, após diversas tentativas em diferentes condições reacionais, devido a dificuldades, tais como;

- 1) a não disponibilidade do catalisador ácido metano sulfônico, no início das sínteses, gerando baixo rendimento na etapa de cetalização.
- 2) a não reprodutibilidade na bromação assimétrica do cetal com as condições descritas na literatura¹⁴¹⁻¹⁴⁴, levando à desproteção do cetal antes da bromação, pelo HBr liberado no meio reacional.
- 3) o controle na desproteção do homocetal quiral sem racemização.

As sínteses envolveram 3 etapas que serão discutidas a seguir nas seções II.3.1a, II.3.1b e II.3.1c.



II.3.1a - Obtenção dos cetais (RR)-159 e (SS)-159 :

Numerosos procedimentos são disponíveis para a conversão de aldeídos e cetonas em seus correspondentes acetais e cetais

Métodos convencionais incluem o uso de ortoésteres na presença de catalisadores ácidos, tais como, ácido sulfúrico^{149,150}, HCl / EtOH¹⁵¹, ácido *p*-tolueno sulfônico^{152,153}, FeCl₃¹⁵⁴, nitrato de amônio¹⁵⁵, resina de troca iônica¹⁵⁶, *p*-tolueno sulfonato de piridina (PPTS)^{157,158} e outros.

A literatura¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ descreve a cetalização de cetonas aromáticas com (+)-DMT ou (-)-DMT, utilizando ácido metano sulfônico como catalisador, em excelentes rendimentos.

Devido a falta do catalisador adequado (ácido metano sulfônico), tentamos a cetalização com outros catalisadores disponíveis. Foram realizados diversos experimentos e os melhores resultados estão descritos a seguir :

Os experimentos a-e, foram realizados seguindo um procedimento modificado da literatura¹⁴³.

- a) A reação da cetona 72 com (+)-DMT em refluxo de benzeno, no período de 24 horas, utilizando o ácido *p*-tolueno sulfônico como catalisador levou à apenas 20 % do cetal (RR)-159 impuro. Análise por CCDA (hexano: AcOEt 30 %) indicou que a reação não foi completa nesse período, porém, um período mais prolongado (36 horas) levou a uma mistura complexa, com baixo rendimento do cetal.
- b) Empregando o mesmo procedimento acima e adicionando ortoformiato de metila, o cetal (RR)-159 foi isolado em 33 % de rendi-

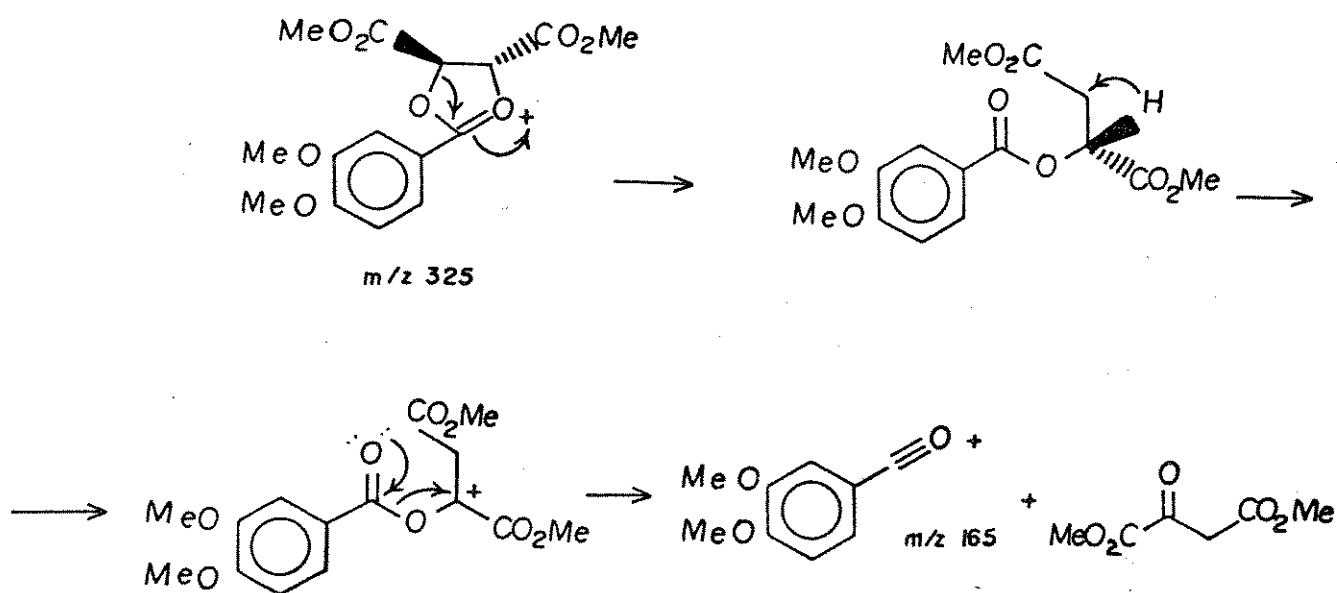
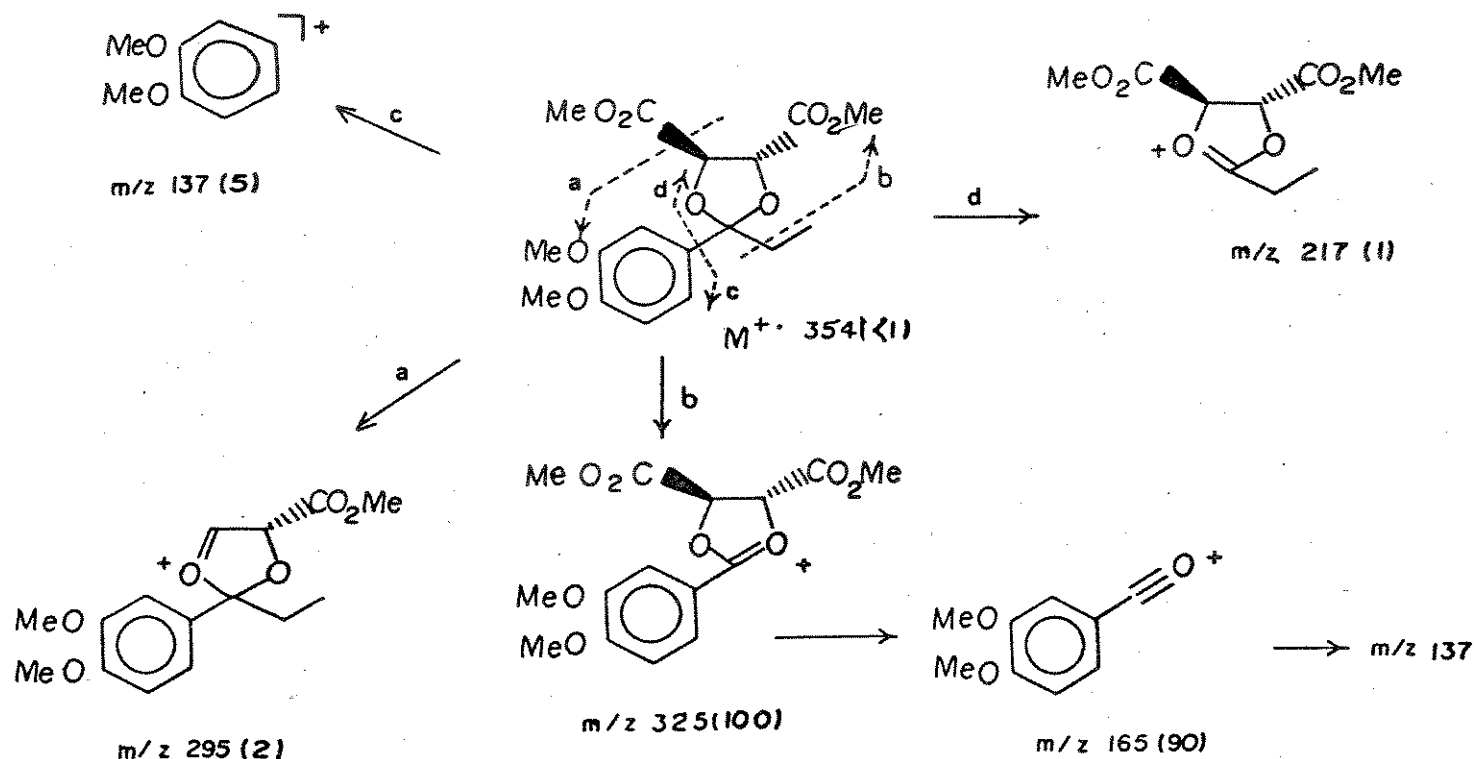
mento após 8 horas de refluxo. Um período mais prolongado levou a formação de produtos laterais e redução do rendimento.

- c) Essa mesma reação quando realizada sem solvente (benzeno) levou à decomposição dos produtos de partida, com CCDA (hexano: AcOEt 30 %) indicando baixa formação do cetal (RR)-159.
- d) Cetalização de 72 com (+)-DMT em refluxo de benzeno, utilizando ácido tri-fluor metano sulfônico como catalisador, forneceu o cetal (RR)-159 em 30 % de rendimento após 24 horas de reação. Novamente, um período mais prolongado de reação levou à decomposição dos reagentes e redução do rendimento.
- e) Quando essa reação foi efetuada com adição de ortoformiato de metila, o melhor resultado foi observado em 6 horas de reação, com o cetal (RR)-159 sendo obtido em 40 % de rendimento.
- f) *p*-Toluenosulfonato de piridina (PPTS) é um catalisador brando que tem sido utilizado de maneira eficiente na tetraidropiranição de álcoois¹⁵⁷ (formação de um cetal semi-cíclico) e na formação e clivagem de cetais cíclicos¹⁵⁸. A utilização desse catalisador na cetalização da cetona 72 com (+)-DMT em refluxo de benzeno, forneceu o cetal (RR)-159 em 68 % de rendimento. Esta reação quando feita com adição de ortoformiato de metila não levou a rendimento superior.
- g) Finalmente, a cetalização¹⁴⁹ de 72 com (+)-DMT e ortoformiato de metila em CCl_4 à 85 °C durante uma noite, utilizando ácido metano sulfônico como catalisador, forneceu, como a literatura indica, o cetal (RR)-159 em excelente rendimento (93 %), com $[\alpha]_D^{21} = + 18,82^\circ$ (c 0,9 ; CHCl_3).

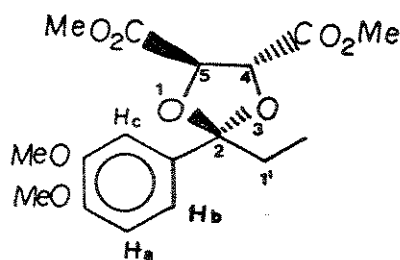
O espectro de IV de (RR)-159 (E-146) mostra duas bandas de absorção à 1765 e 1750 cm^{-1} características de

deformação axial $C=O$ de ester. O espectro de Massa (E-149) de (RR)-159 está compatível com a fórmula molecular $C_{17}H_{22}O_8$ e sua provável fragmentação é mostrada no esquema 27.

ESQUEMA 27



O espectro de RMN ^1H (E-147) de (RR)-159 mostra um tripleto ($J=7,3$ Hz) à 0,95 ppm referente à metila $\text{CH}_3\text{-C1'}$. O



(RR)-159

quarteto ($J=7,3$ Hz) à 2,00 ppm se refere aos dois prótons H-C1' . O singlete à 3,60 ppm é referente a metoxila $\text{CH}_3\text{COO-C5}$. Os singletos a 3,85 ppm, 3,87 ppm e 3,90 ppm cada um com integração para 3 H, são devidos às duas metoxilas do anel aromático e à metoxila $\text{CH}_3\text{COO-C4}$. O quarteto AB (2H, $J=5,7$ Hz, $\Delta\nu=13,0$ Hz) a 4,80 ppm se refere aos prótons H-4 e H-5 do anel 1,3-dioxolano. O duplete ($J=8,5$ Hz) a 6,80 ppm é indicado para o próton Ha do anel aromático e o multiplete a 7,00-7,10 ppm se refere aos prótons Hb e Hc do anel aromático.

A análise conformacional de 1,3-dioxolanos¹⁵⁹⁻¹⁶², demonstrou que substituintes no carbono C-2 do anel dioxolano, causam diferentes efeitos nos deslocamentos químicos de grupos ligados nos carbonos C-4 e C-5 dependendo, da natureza dos substituintes no C-2 e de sua localização em relação aos grupos no C-4 e C-5. Substituintes alquilas no carbono C-2, causam um efeito de proteção em grupos que estejam em relação syn, devido a anisotropia magnética do substituinte alquila¹⁶³, enquanto que, o anel aromático no C-2, causa um efeito de desproteção em grupos ligados

nos carbonos C-4 e C-5 que mantenham uma relação *syn* com o anel aromático, devido a anisotropia paramagnética desse anel^{169a}. Estudos tem demonstrado que o anel 1,3-dioxolano é altamente flexível^{159,197}, devendo adotar uma conformação torcida intermediária entre as conformações envelope e semi-cadeira¹⁹⁷⁻²⁰¹.

Diante das observações acima e através da análise do modelo *dreiding* para o cetel (RR)-159, figura 8, assinalamos os deslocamentos químicos para as metoxilas H₃COOC-C4 (desblindada) e H₃COOC-C5 (blindada). Estas mesmas observações permitem assinalar o próton H-C4 como sendo o mais blindado e o H-C5 como o mais desblindado no quarteto AB. Na figura 8, o anel aromático encontra-se perpendicular ao anel 1,3-dioxolano exercendo um efeito paramagnético em H₃COOC-C4 e H-C5.

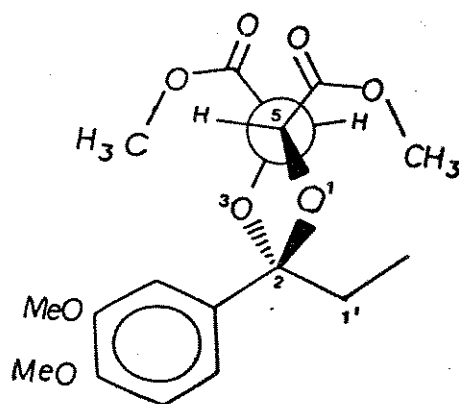
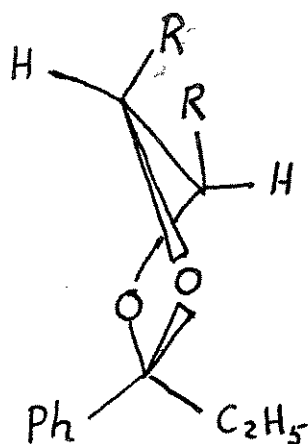


Figura 8 - Modelo *dreiding* para o cetel (RR)-159

A constante de acoplamento entre os prótons H-C4 e

H-C5 é de 5,7 Hz que corresponde a um ângulo diedro $\theta \approx 33^\circ$ ou $\theta \approx 128^\circ$ de acordo com a curva de Karplus. O ângulo $\theta \approx 33^\circ$ entre os prótons H-C4 e H-C5, imprime uma severa tensão no anel 1,3-dioxolano além de provocar interação espacial entre o anel aromático e o grupo carbometoxi no C-5 e entre a etila e o grupo carbometoxi no C-4. Por isso, sugerimos para o cetal (RR)-159, o ângulo $\theta \approx 128^\circ$ entre os prótons H-C4 e H-C5 e uma conformação intermediária entre as formas envelope e semi-cadeira, com maior aproximação da semi-cadeira, devido essa forma minimizar as interações entre os grupos carbometoxi e o anel aromático e etila, figura 9.



$$\theta_{H_4-H_5} \approx 128^\circ$$



Figura 9 - Conformação sugerida para o cetal (RR)-159

O espectro de RMN 1H de (RR)-159 é influenciado pela potência do campo aplicado. Isto pode ser observado pelos espectros registrados em $CDCl_3$ (250 MHz), espectro A, $CCl_4:CDCl_3$ 1:1 (100 MHz), espectro B, CCl_4 (80 MHz), espectro C e em $CDCl_3$ (60 MHz), espectro D, figura 10. Todos os espectros foram registrados a temperatura ambiente e somente as regiões mais afetadas são mostradas.

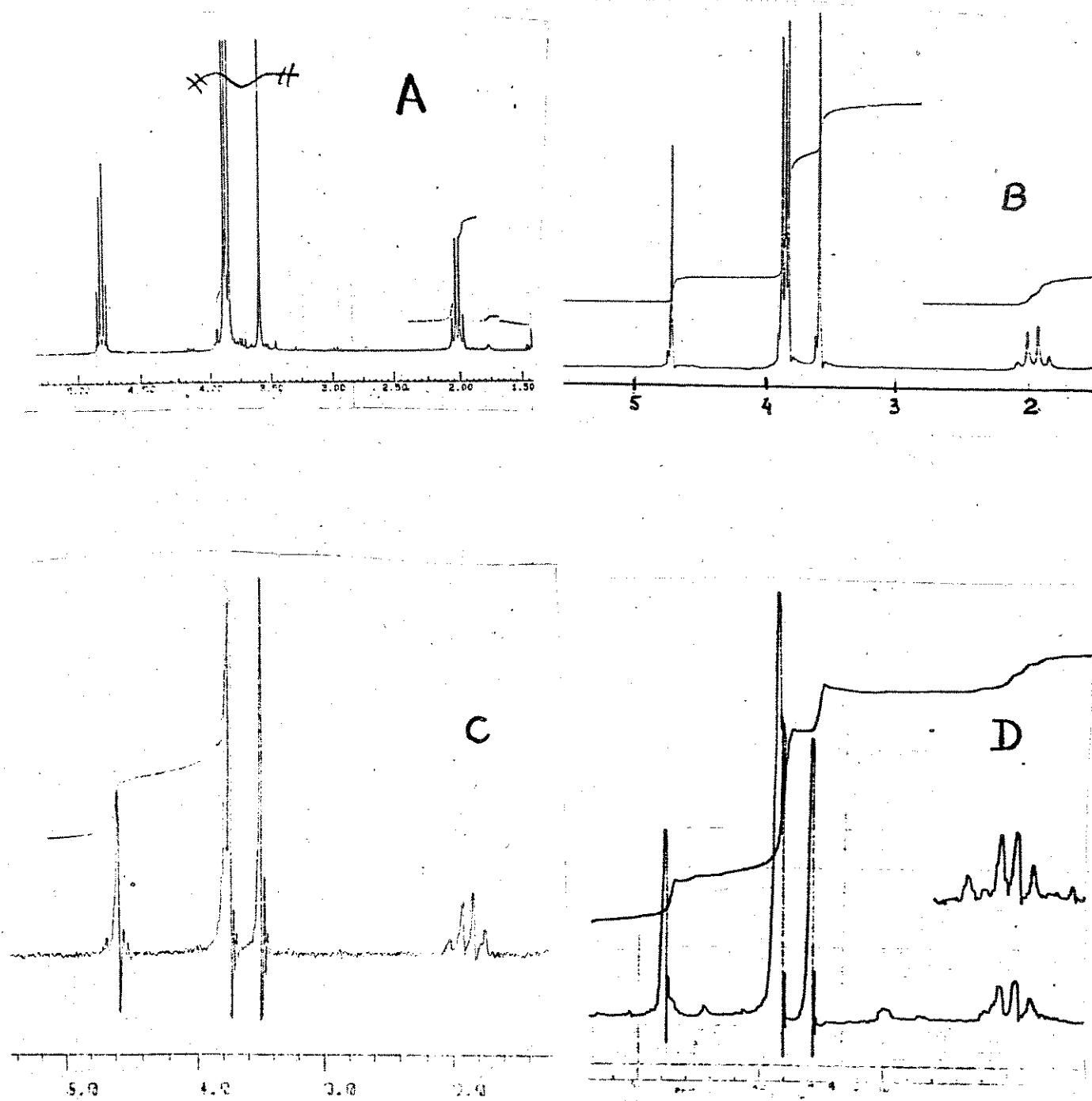
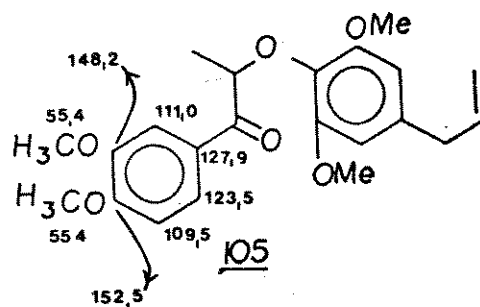
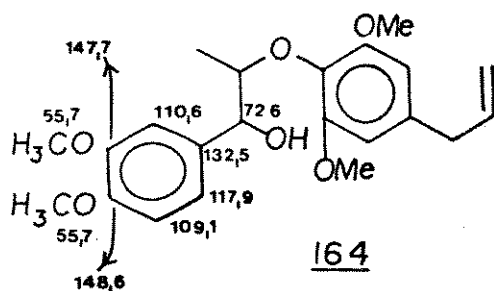


Figura 10 - Espectro de (RR)-159 : A) em CDCl_3 a 250 MHz. B) em $\text{CCl}_4:\text{CDCl}_3$ 1:1 a 100 MHz. C) em CCl_4 a 80 MHz. D) em CDCl_3 a 60 MHz.

A variação mais significativa nesses espectros é observada para os prótons H-C4 e H-C5 do anel 1,3-dioxolano. No espectro A esses prótons absorvem como um quarteto AB ($J=5,7$ Hz, $\Delta\nu=13,0$ Hz) a 4,80 ppm, enquanto que, em B, C e D o sinal é visto como singletos (2H) a 4,75 ppm, 4,60 ppm e 4,80 ppm, respectivamente. O efeito não parece ser devido a variação do solvente, pois esses sinais aparecem distintos nos espectros A e B, quando o solvente utilizado foi CDCl_3 .

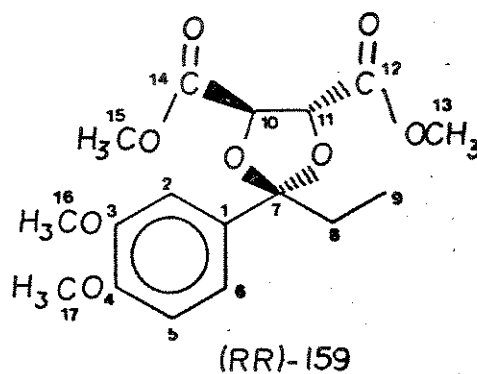
O espectro de RMN ^{13}C (E-148, DEPT) de (RR)-159, mostrou 6 sinais referentes a C_0 (carbono quaternário), 5 CH, 1 CH_2 e 5 CH_3 (vide pag. 104). Os carbonos do anel aromático juntamente com as metoxilas aromáticas foram assinalados com auxílio de modelos⁵⁷, estruturas 105 e 164. Devido a simplicidade do sistema alifático e com as informações de RMN ^1H , os demais carbonos foram indicados sem maiores dificuldades.



Chamamos a atenção para a numeração dos carbonos aqui empregada (vide pag. 104), que é diferente daquela utilizada na figura 8, porém, são mantidas as mesmas disposições espaciais. Por exemplo, aqui os carbonos C-10 e C-11, equivalem na figura 8 respectivamente a C-5 e C-4.

CARBONO	DESLOCA. QUÍMICO (ppm)
C-1	133,03
C-2	110,20
C-3	148,32
C-4	148,79
C-5	109,28
C-6	118,35
C-7	114,95
C-8	33,59
C-9	7,58
C-10	77,25
C-11	76,04
C-12	169,30
C-13	52,69
C-14	169,19
C-15	52,32
*C-16	55,71
*C-17	55,78

* deslocamentos podem ser trocados



Os carbonos C-2 (110,20 ppm) e C-5 (109,28 ppm) estão mais protegidos que C-6 (118,33 ppm) devido encontrarem-se em posição orto às metoxilas. Os carbonos C-1, C-3 e C-4 e as metoxilas C-16 e C-17 foram facilmente atribuídas com base nos modelos⁵⁷. O carbono C-7 (114,95 ppm) foi indicado por exclusão dos demais C₀. O carbono C-8 (33,59 ppm) é o único CH₂ na molécula, sendo facilmente identificado. Dos 5 CH₃, o carbono C-9 (7,58 ppm) é esperado encontrar-se em campo mais alto. Os carbonos C-10 (77,25 ppm), C-12 (169,31 ppm) e C-13 (52,69 ppm) foram assinalados com deslocamentos químicos superiores aos respectivos

carbonos C-11 (76,04 ppm), C-14 (169,19 ppm) e C-15 (52,32 ppm), devido estarem sofrendo efeito de desproteção do anel aromático, vide figuras 8 e 9. Observe que devido ao ângulo diedro $\theta \approx 128^\circ$ entre os prótons H-C5 e H-C4 na conformação proposta para o cetal (RR)-159, o carbono C-10 fica mais próximo do anel aromático e com isso sofre maior efeito da região paramagnética do anel aromático do que o carbono C-11, justificando, assim, seu maior deslocamento químico.

O cetal (SS)-159, $[\alpha]_D^{21} = -18,58^\circ$ (c 2,3 ; CHCl₃), foi obtido a partir da cetona 72 utilizando-se o mesmo procedimento descrito na parte experimental para (RR)-159, em 97,46 % de rendimento. Seus dados espectrais são idênticos aos de (RR)-159.

II.3.1b- Obtenção dos α -bromo cetais (RRS)-160 e (SSR)-160 :

Alquil aril cetais podem ser bromados assimetricamente com Br_2 e 2-metoxinaftaleno, em excelentes rendimentos^{142,143,164,165}. Foi observado que não ocorrem variações significativas nos rendimentos e nas razões diastereoisoméricas de α -bromo cetais, em diferentes condições reacionais, entre as quais, mudança de solvente, variação de temperatura ou inversão na ordem de adição dos reagentes.

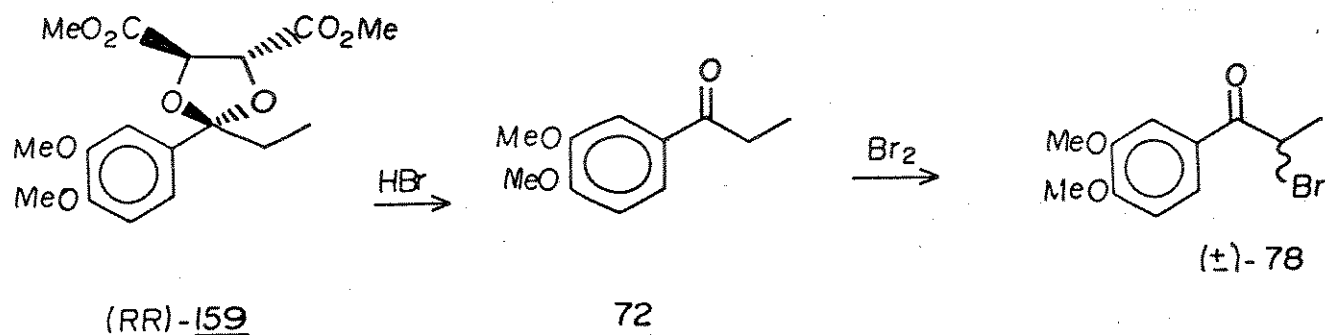
A bromação de cetais do ponto vista mecanístico, é idêntica à bromação de cetonas. É requerida uma quantidade catalítica de um ácido para gerar o enol-éter o qual é posteriormente bromado. Este procedimento favorece a bromação do carbono- α menos impedido, sugerindo que a formação do enol éter intermediário é cineticamente favorecido¹⁴⁹. Discutiremos aqui apenas a bromação do cetol (RR)-159, já que a bromação de (SS)-159 segue essencialmente o mesmo procedimento.

Tentou-se a bromação sem adição de catalisador externo, utilizando Br_2 em CHCl_3 onde o HBr é gerado por indução como na bromação de cetonas¹⁶⁶. As reações foram realizadas sob atm de nitrogênio, à diferentes temperaturas (-5° , 0° , 15° e 25°C) e monitoradas por CCD em intervalos de tempo de 0,5 a 12 horas. Em nenhum caso foi detectada a formação do bromo cetol desejado. Recuperou-se parte do cetol de partida, juntamente com grande quantidade da bromo cetona aromática 78 (racêmica).

A formação de 78 pode ser explicada através das seguintes proposições; a) desproteção de (RR)-159 pelo HBr liberado no

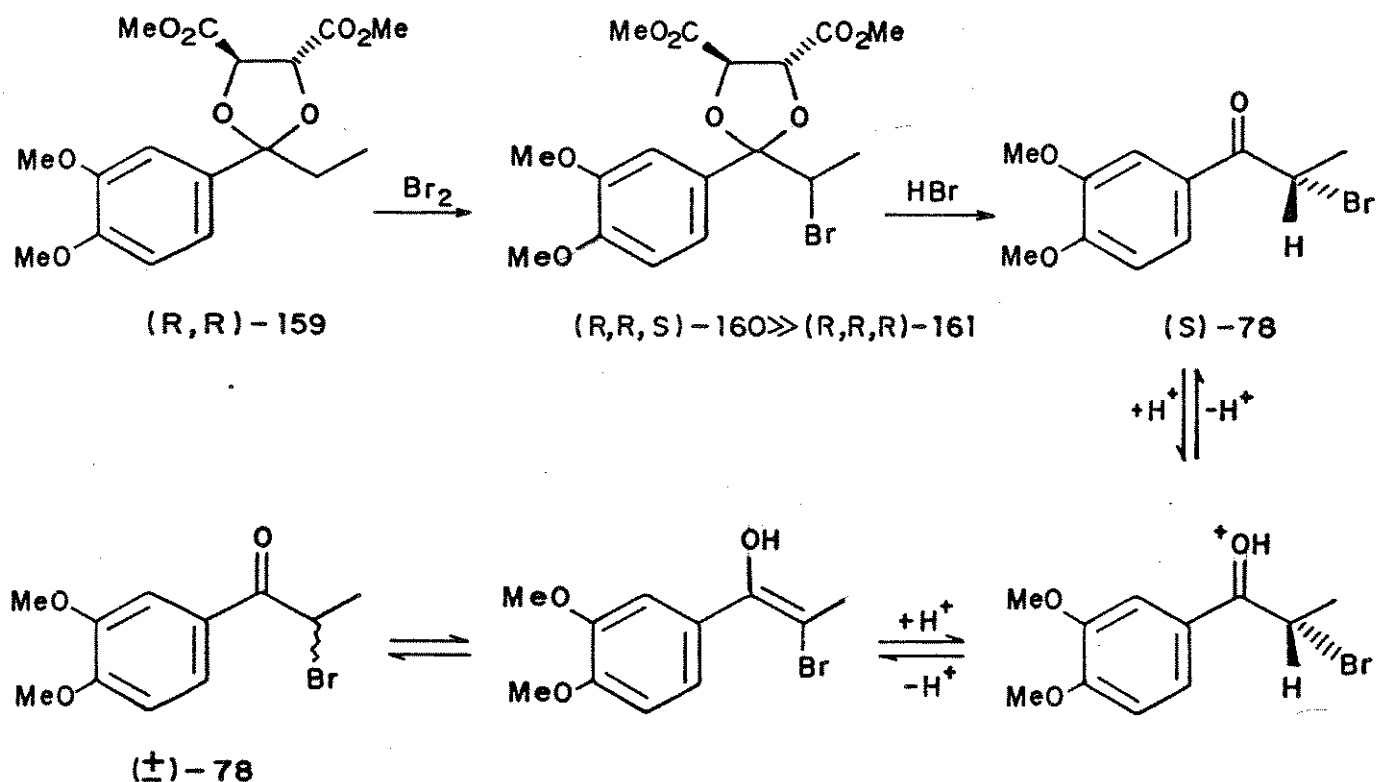
meio reacional, gerando a cetona 72 que posteriormente é bromada, esquema 28;

ESQUEMA 28



b) supostamente pela racemização da cetona quiral (S)-78, através de um equilíbrio ceto-enólico em meio ácido como descrito no esquema 29. A suposição é devido ao não isolamento desta cetona quiral.

ESQUEMA 29



Utilizando-se CCl_4 como solvente e empregando as mesmas condições descritas acima para a cetalização de (RR)-159, não obtivemos o cetal (RRS)-160.

Certos de que o problema na bromação consistia na desproteção pelo HBr liberado no meio reacional, tentou-se a bromação com N-bromosuccinimida (NBS) que é um reagente que não libera HBr ⁸⁵. A reação não ocorreu, mesmo em condições drásticas como refluxo em CCl_4 ¹⁶⁷ durante 72 horas. Tentou-se esta reação via radical livre irradiando com lâmpada comum e ultra-violeta⁷², porém, esse procedimento não foi efetivo.

Observando as ineficiências das reações acima, sintetizamos o 2-metoxinaftaleno através da metilação do β -naftol com sulfato de dimetila, para usa-lo segundo o procedimento de Castaldi e col.^{142,143,164,165}. O Br_2 em CCl_4 foi adicionado gota a gota a uma solução do cetal (RR)-159 e 2-metoxinaftaleno em CCl_4 , sob atm de nitrogênio. As reações foram efetuadas a -5° , 0° , 15° e 25°C . Em todas reações ocorreu desproteção de (RR)-159 e formação de 78. O melhor resultado foi obtido na reação a -5°C , onde o bromo cetal (RRS)-160 foi isolado com 10% de rendimento (juntamente com seu epímero (RRR)-161, razão 90:10 respectivamente).

Tentou-se "trapear"¹⁶⁸ o HBr adicionando ao meio reacional piridina, Na_2CO_3 sólido e em solução aquosa, porém, este procedimento não foi bem sucedido, pois a reação não ocorreu nem mesmo após 36 horas. Parece que estes reagentes inibiram totalmente a formação do HBr , não permitindo a catálise ácida.

Tentou-se a bromação utilizando um tampão fracamente ácido ($\text{pH} = 6,35$), calibrado com auxílio de um pH-metro, utilizando os sais de Na_2HPO_4 e KH_2PO_4 . A mistura diastereoisomérica de

(RRSD)-160 e (RRR)-161 razão 90:10, foi obtida com 15 % de rendimento, juntamente com 35% da cetona 72 e 20 % de ($\pm$)-78.

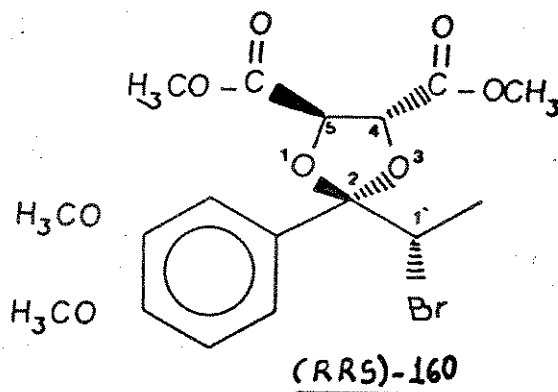
Após diversos experimentos invertendo a ordem de adição dos reagentes, variando tempo e temperatura de reação, conseguiu-se otimizar a reação de bromação. Assim, uma solução fria de Br_2 em CCl_4 foi adicionada gota à gota a uma solução a -10°C do cetol (RR)-159 e 2-metoxinaftaleno em CCl_4 , sob atmosfera de nitrogênio. Um fluxo forte e constante de nitrogênio seco foi borbulhado diretamente na solução reacional, enquanto que um 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.

Esta reação otimizada forneceu uma mistura diastereoisomérica de α -bromo cetais (RRSD)-160 e (RRR)-161 na proporção de 90:10, respectivamente. Após diversas tentativas de purificação por cristalização em diferentes sistemas de solventes, esta proporção foi elevada para 93:7 (observado por CLAE) em favor do epímero (RRSD)-160, quando a cristalização foi efetuada com MeOH .

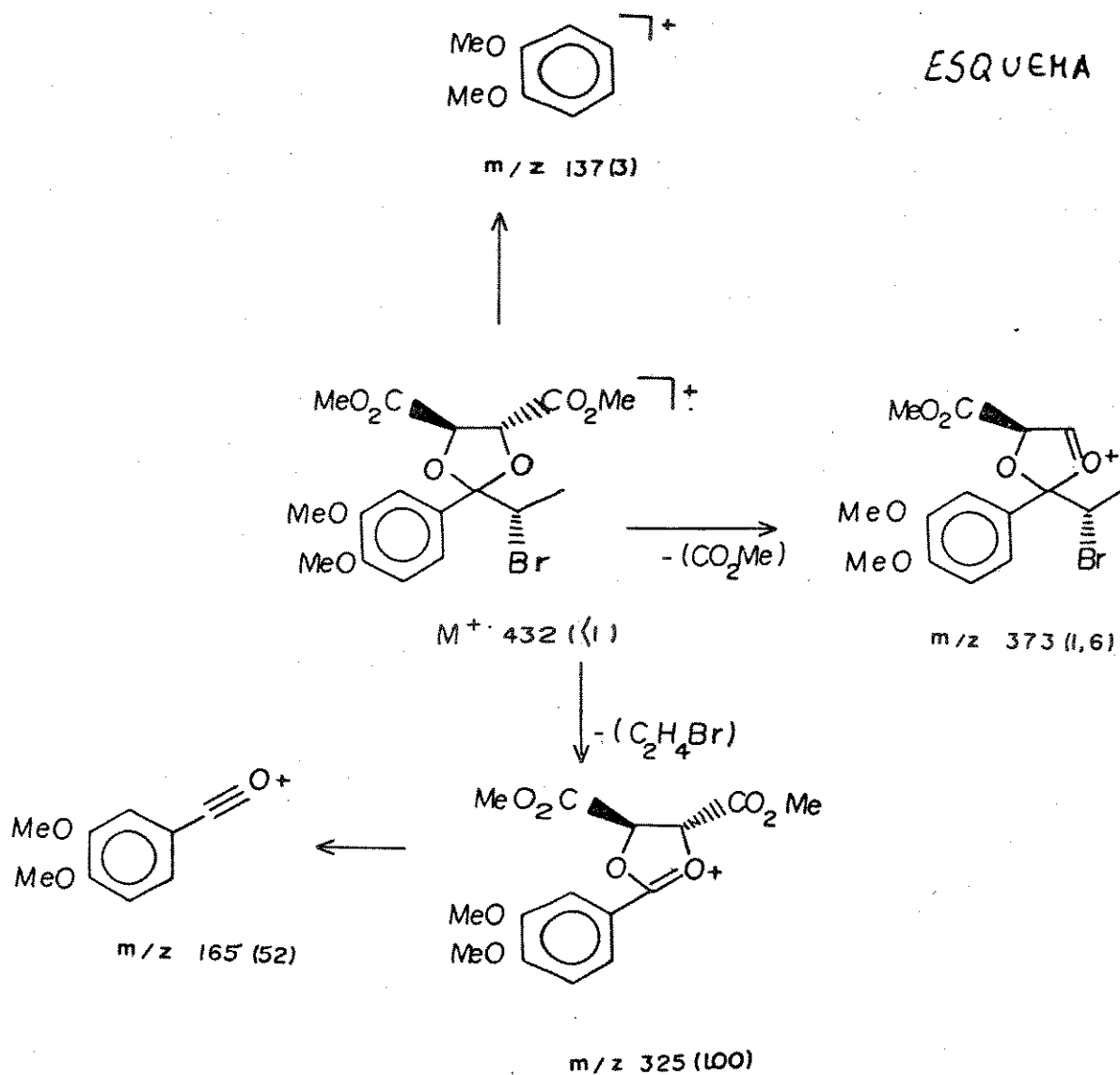
O ponto de fusão da mistura foi de $94,0-96,0^\circ\text{C}$ (MeOH) $[\alpha]_D^{20} = +38,24$ ($c=0,89$ CHCl_3) e 93,0 % de rendimento. O bromo cetol (SSR)-160 foi obtido em mistura com o epímero (SSS)-161, segundo o mesmo procedimento otimizado para (RRSD)-160, a partir do cetol (SS)-159, Br_2 e 2-metoxinaftaleno em CCl_4 , numa proporção de 93:7. O ponto de fusão desta mistura foi de $96,0-99,0^\circ\text{C}$ (éter etílico), $[\alpha]_D^{20} = -39,2^\circ$ ($c\ 0,71$; CHCl_3) e 94,0% o rendimento.

O espectro de IV (E-153) de (RRSD)-160, mostra as bandas de absorção à 1772 e 1745 cm^{-1} , referentes às duas carbonilas dos grupos carbometoxi. O espectro de massa (E-153) de

(RRS)-160 está de acordo com a fórmula molecular $C_{17}H_{21}O_8Br$, cujos íons M^+ 432 (<1) e $M+2$ 434 (<1) devidos respectivamente aos isótopos ^{79}Br e ^{81}Br caracterizam a presença de um átomo de Br na molécula. Para melhor facilitar a observação do íon molecular, o espectro de massa foi ampliado 20 vezes na faixa de m/e 330-450. A fragmentação mais provável de (RRS)-160 no EM é mostrada no esquema 30.

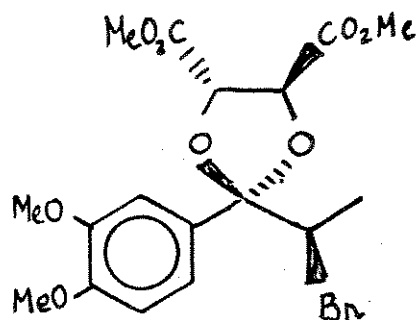


O espectro de RMN 1H a 250 MHz (E-151) de (RRS)-160 mostra um duplete ($J=7,0$; 3H) a 1,65 ppm, referente à metila em C-1'. O singlete (3H) a 3,60 ppm é devido ao grupo carbometoxi $CH_3OOC-C5$, enquanto que, os singletos a 3,85 ppm (3H), 3,88 ppm (3H) e 3,90 ppm (3H) são devidos indistintamente as duas metoxilas do anel aromático e a metila do grupo $H_3COOC-C4$. O quarteto ($J=7,0$ 1H) a 4,40 ppm é devido ao próton H-1'. Os dois dupletos ($J=6,3$; 1H) a 4,85 e 4,95 ppm, se referem aos prótons do anel dioxolano, H-5 e H-4, respectivamente. O duplete ($J=9,0$; 1H) a 6,83 ppm é devido ao próton aromático Ha e o multiplete (2H) a 7,05-7,15 ppm pertence aos prótons aromáticos Hb e Hc. Os dados espectrais de (SSR)-160 são idênticos aos de (RRS)-160.



O espectro de RMN ^{13}C (E-152, DEPT) de (SSR)-160, mostra 6 sinais referentes a carbonos quaternários C_0 , 6 CH e 5 CH_3 . Os carbonos foram atribuídos tomando como modelo o cetal (RR)-159 (para a numeração dos carbonos, vide Cap. II, seção II.3.1a, pag. 104. A atribuição não foi difícil, pois somente a cadeia alifática sofreu alteração. A introdução do bromo no C-8, deslocou como era esperado, o sinal da metila C-9 para campo baixo

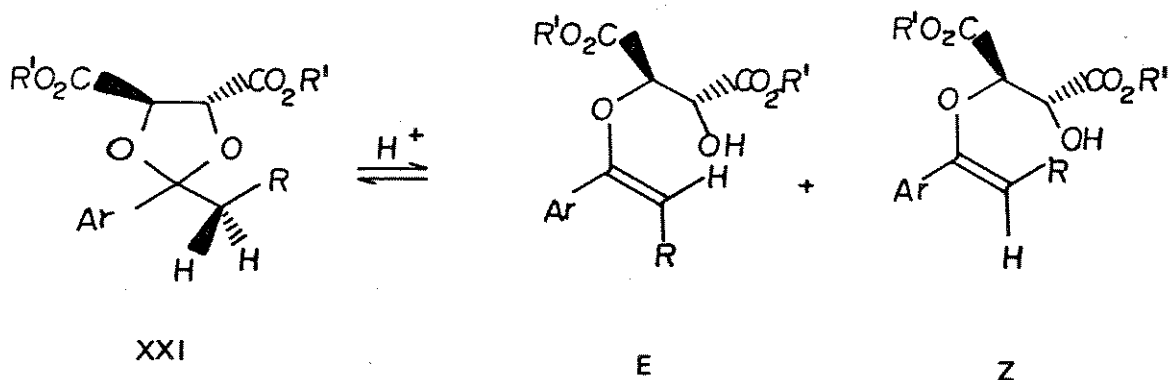
(20,65 ppm). O carbono C-8, novo CH na molécula (com relação ao modelo), foi facilmente atribuído (59,69 ppm). Os demais carbonos foram assinalados por comparação direta com o modelo.



(SSR)-160

Para explicar a alta distereoseletividade na bromação de (RRS)-160 foi proposto um mecanismo onde, na ausência do bromo, existe um equilíbrio catalisado por ácido entre o cetal XXI e os enol-éteres E e Z, esquema 31¹⁴³.

ESQUEMA 31'



Quatro estados de transição (C^* - D^*) são propostos para a interação entre os enol-éteres ($\underline{E}$ e $\underline{Z}$) e o bromo, figura 11. A maior proximidade do grupo carboxi alquil ($\dot{C}COOR$) da dupla ligação no estado de transição C^* com relação a D^* e A^* com relação a B^* , determina um efeito de campo eletro retirador, o qual faz com que a dupla ligação de D^* e B^* seja mais reativa que C^* e A^* , respectivamente¹⁴³.

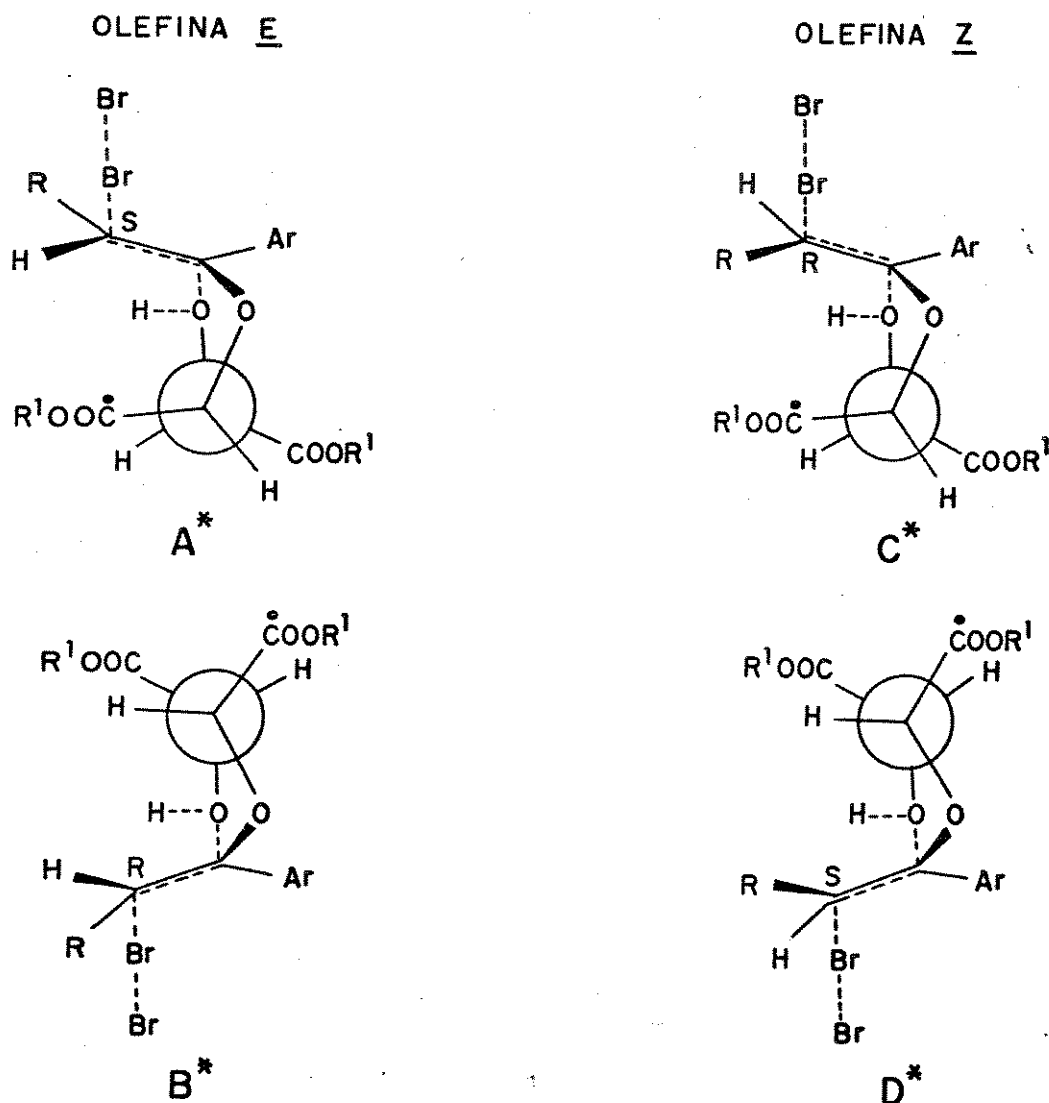


Figura 11 - Interação entre o enol-éter e o bromo

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 F^* prevalece sobre D^* . Estes resultados sugerem que o enol-éter Z prevalece sobre o E no esquema 31.

II.3.1c - Obtenção das α -bromocetonas (S)-78 e (R)-78 :

A desproteção de α -bromo alquil aril cetais quirais é a etapa mais delicada na obtenção de α -bromocetonas quirais, devido a possibilidade de racemização e formação de produtos indesejáveis. Condições drásticas causam rearranjos para ácidos 2-aril alcanóicos, enquanto que, condições brandas não hidrolizam os α -bromo cetais^{145,146}.

Castaldi e col.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ desenvolveram 3 métodos para a desproteção de α -bromocetais quirais;

- 1) método A : CH_3SO_3 / H_2O , 20 °C
- 2) método B : $CH_3SO_3 / MeOH$, 20 °C
- 3) método C : $CF_3SO_3 / Cl(CH_2)_2Cl$, 15 °C

Tentou-se a desproteção de (RRS)-160 e (SSR)-160 (em mistura 93:7 com seus epímeros (RRR)-161 e (SSS)-161, respectivamente), empregando os métodos A e B acima, porém, não obtivemos sucesso. O melhor resultado foi obtido pelo método B, onde a cetona (S)-78 foi obtida com 15 % de rendimento mas somente 20 % de

conversão após 36 horas de reação.

Tentativa de desproteção da mistura enriquecida em (RRS)-160 com HCl 12 N à temperatura ambiente, levou à baixa percentagem de desproteção ($< 5\%$) após 24 horas. Parece que os cetais (RRS)-160 e (SSR)-160 são mais estáveis ao meio ácido que aqueles obtidos por Castaldi e col.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

Introduzindo uma ligeira modificação no método C (mudança de solvente e temperatura de reação), conseguimos a hidrólise de (RRS)-160 e (SSR)-160 com elevado rendimento. Assim, a desproteção das misturas diastereoisoméricas (93:7) contendo os cetais majoritários (RRS)-160 e (SSR)-160, com $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ em CCl_4 à temperatura ambiente durante 8 horas, forneceu as α -bromocetonas quirais (S)-78 e (R)-78 com 96,0 % e 97,5 % de rendimento respectivamente.

A bromo cetona (R)-78 foi isolada após cristalização de MeOH, como cristais, $[\alpha]_D^{19} = -117,22^\circ$ (c 0,51 ; CHCl_3), enquanto que (S)-78 após cristalização de MeOH foi isolada como cristais em forma de agulha de p.f. 109-110 °C e $[\alpha]_D^{21} = +115,2^\circ$ (c 0,88 ; CHCl_3). Os dados espectrais de (S)-78 e (R)-78 são idênticos aos da cetona racêmica ($\pm$)-78.

O excesso enantiomérico¹⁶⁹⁻¹⁷⁴ foi observado utilizando-se o reagente de deslocamento óticamente ativo Tris-[3-(heptafluoropropil)hidroximetileno]-(+)-canforato] de Európio (III), $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, figura 12.

O reagente foi cuidadosamente adicionado em porções e a cada adição foram sendo registrados os espectros de RMN ^1H a 100 MHz, cerca de 15 espectros para cada cetona analisada.

Para maior segurança na análise, inicialmente

observamos o comportamento da cetona ($\pm$)-78 frente ao reagente de deslocamento oticamente ativo e em seguida observamos a cetona quiral (S)-78.

Dos vários espectros registrados, selecionamos os espectros A, B e C, figura 13. O espectro A mostra a cetona ($\pm$)-78 sem adição do reagente $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. O espectro B mostra a cetona ($\pm$)-78 com adição de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, onde observa-se a abertura dos dupletos referentes as metilas $\text{H}_3\text{C}-\text{C8}$, dos enantiômeros (R) e (S)-78 a 2,10-2,30 ppm. O espectro C mostra a cetona com adição de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, onde não se observa o desdobramento da metila $\text{H}_3\text{C}-\text{C8}$, indicando a presença de um só enantiômero. A análise da cetona (S)-78 foi efetuada duas vezes para maior confiança no resultado. As observações indicam que a cetona (S)-78 apresenta um excesso enantiomérico e.e. >99,0 % (obedecendo o limite de detecção do aparelho).

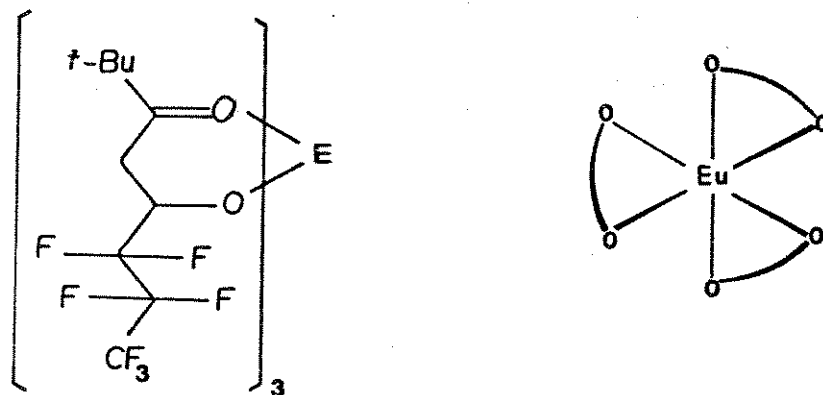


Figura 12 - Estrutura do $\text{Eu}(\text{fod})_3$

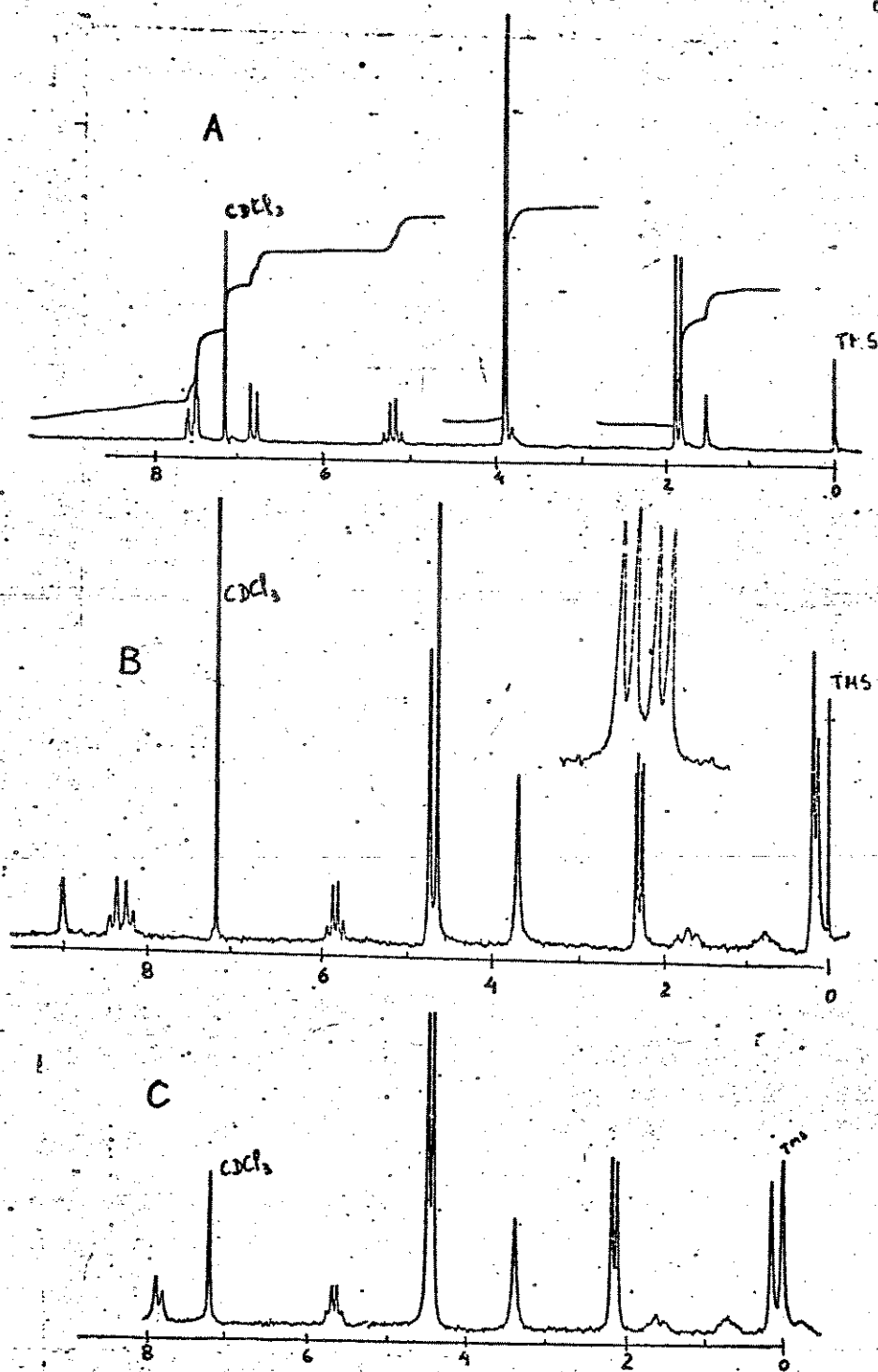


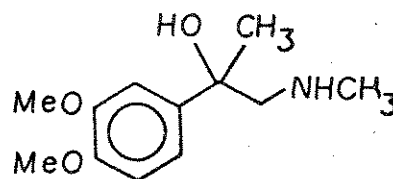
Figura 13 - A) (±)-78 sem adição de Eu(hfc)_3 . B) (±)-78 com adição de Eu(hfc)_3 . C) (S)-78 com adição de Eu(hfc)_3 .

II.3.2 - Síntese enantiosseletiva dos β -cetossulfetos

(R)-121 e (S)-121:

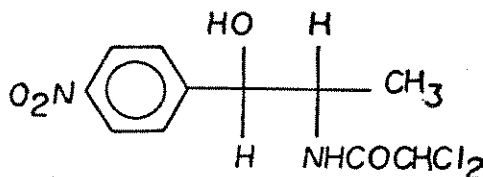
A isomeria exerce grande influência sobre a atividade farmacológica, pois compostos isoméricos podem ter ação farmacológica completamente diversa.

A adrenalina 165 é um produto natural extraído da supra-renal que apresenta atividade hormonal. O produto obtido por síntese na sua forma racêmica, apresenta somente cerca da metade da atividade biológica do produto natural. Isso se deve ao fato de que somente a forma levógira é ativa.

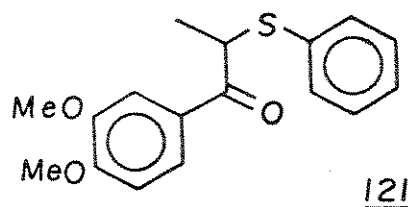


165

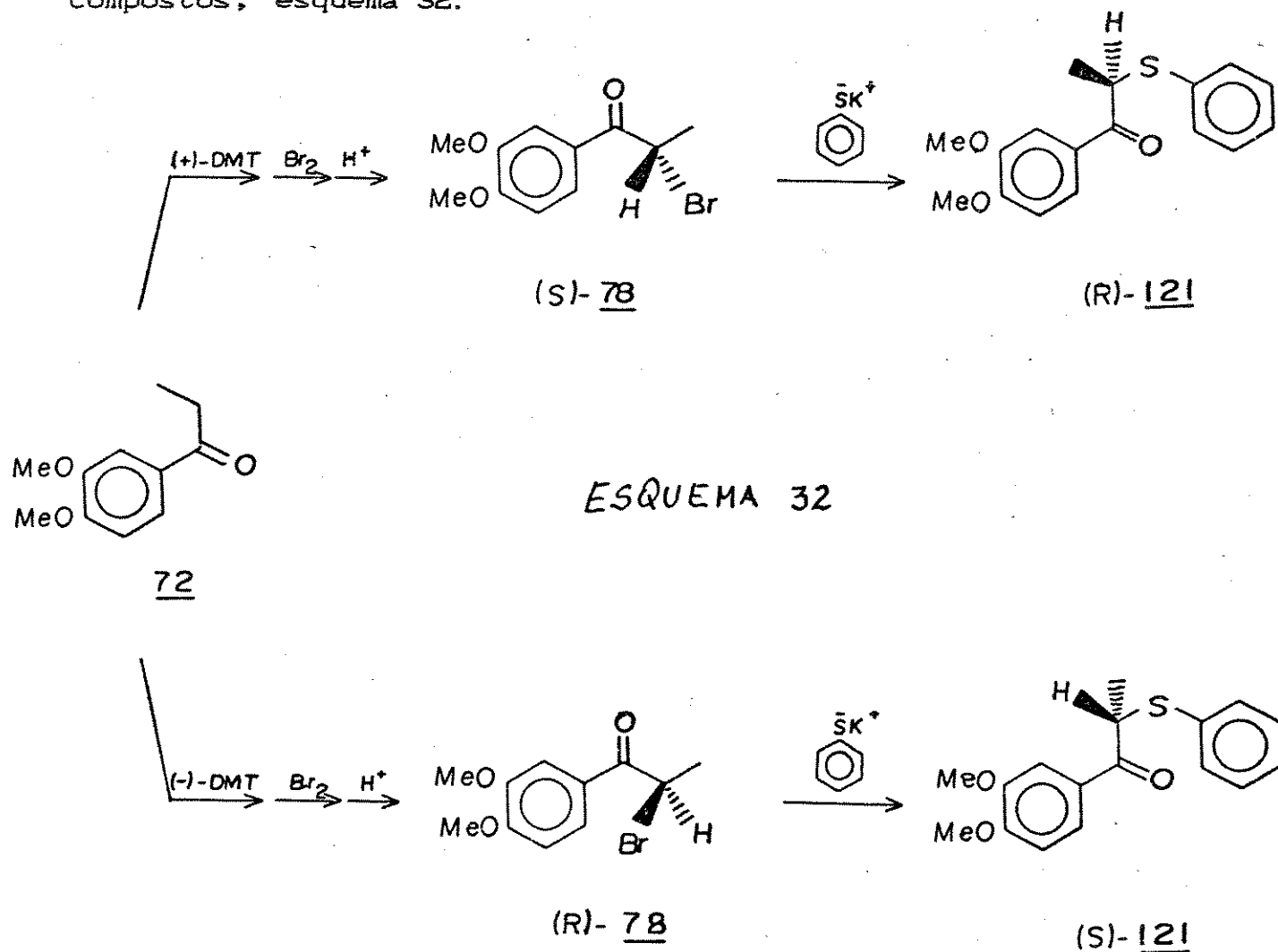
O cloranfenicol 166 é um potente antibiótico isolado¹⁷⁷ da bactéria *Streptomyces venezuelae* e é produzido exclusivamente por síntese¹⁷⁸. Possui dois centros assimétricos, portanto, pode apresentar-se como dois racematos, eritro e treo. Somente a forma treo levógira é ativa, assim, no caso de se utilizar o cloranfenicol sintético (forma treo racêmica), é necessário administrar uma dose dupla, ou separa-lo por diferentes técnicas o que torna inviável o produto devido ao alto custo.



O β -cetossulfeto 121 racêmico foi um dos compostos mais ativos sintetizado neste trabalho. Apresenta potente atividade antagonista do PAF-aceter e acentuada atividade anti-leishmaníase.



A expectativa de que um dos enantiômeros de ($\pm$)-121 apresentasse atividade biológica mais elevada que o racemato, nos levou a elaborar um caminho de síntese enantioseletiva para esses compostos, esquema 32.



Nossos intermediários chaves foram as 2-bromo alquil aril cetonas^{69a} (S)-78 e (R)-78, que acopladas com tiofenóxido via mecanismo SN-2 nos forneceu os β -cetossulfetos opticamente ativos (R)-121 e (S)-121, respectivamente.

A reação de acoplamento não foi tão simples quanto esperávamos. Foram necessários testar diversos métodos até se chegar àquele considerado ideal. A tabela 14 mostra algumas das tentativas de acoplamento para obtenção de (R)-121 e (S)-121. Infelizmente, apesar dos elevados rendimentos obtidos, em todas essas reações houve racemização.

Provavelmente, o tiofenóxido agiu como base e não como nucleófilo, com exceção do experimento 1 onde K_2CO_3 foi a base atuante.

A nucleofilicidade de um ânion, depende de seu grau de solvatação. A reatividade nucleofílica é fortemente aumentada em solventes polares apróticos como; DMF, DMSO, HMPT e sulfolona, cujas moléculas apresentam alta densidade eletrônica em torno dos átomos de oxigênios, que solvatam fortemente os cátions Li^+ , Na^+ , e K^+ e com menor intensidade os ânions, deixando-os altamente reativos para reação nucleofílica⁸⁵.

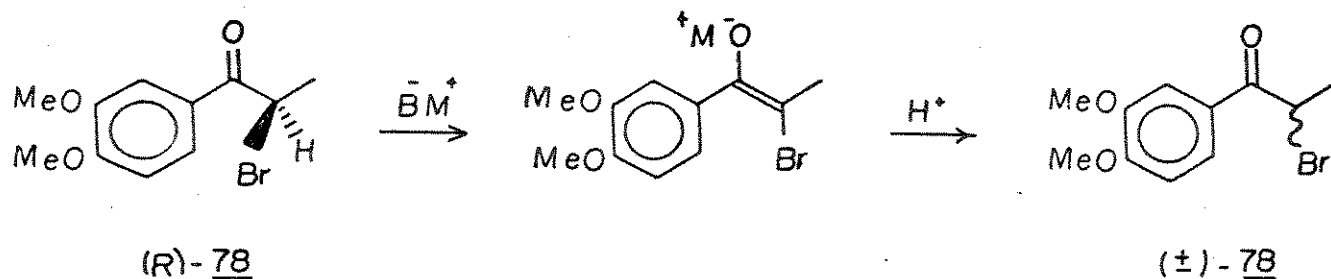
Ao longo dos experimentos, tentamos favorecer a reação SN-2 sobre SN-1, E-1 e E-2 aumentando a nucleofilicidade do átomo de enxofre (substituição do tiofenóxido de Na^+ pelo de K^+), variando a polaridade dos solventes e baixando a temperatura de reação. Estas metodologias não deram os resultados esperados.

Nos experimentos 5, 7 e 8, tabela 14, as reações foram interrompidas antes do seu término. Nos três casos, foram isoladas a bromo cetona racêmica 78 e o β -cetossulfeto racêmico 121. Estes

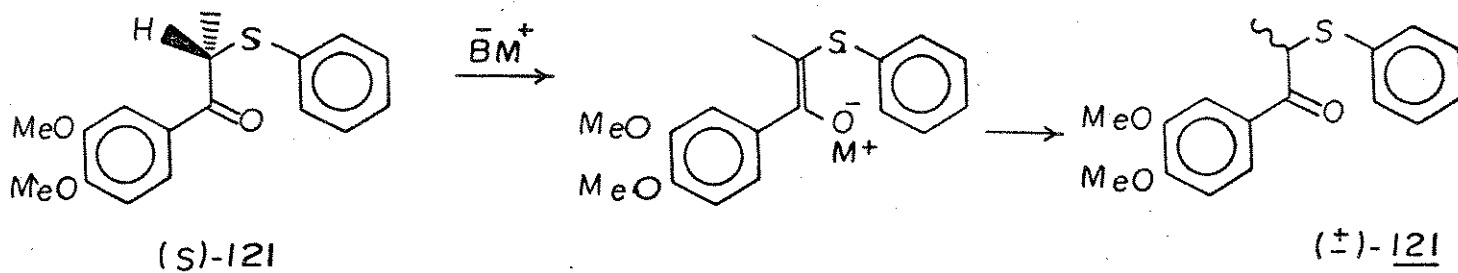
Tabela 14 - Tentativas de obtencao de (R)-121 e (S)-121 via SN-2

Experi- mentos	Reagentes	Solvente	Tempe- ratura (°C)	Tempo (hs)	Produto (racêmico)	Rendimento (%)
1	Tiofenol K ₂ CO ₃ (R)- <u>78</u>	butanona	80	8	<u>121</u>	98
2	PhS Na (R)- <u>78</u>	butanona	50	6	<u>121</u>	93
3	PhS Na (R)- <u>78</u>	acetona	40	8	<u>121</u>	88
4	PhS Na (S)- <u>78</u>	acetona	-10	12	<u>121</u>	86
5	PhS Na (R)- <u>78</u>	butanona	0	10	<u>121</u>	90
6	PhS K (S)- <u>78</u>	acetona	25	6	<u>121</u>	96
7	PhS K (S)- <u>78</u>	acetona	-10	8	<u>121</u>	84
8	PhS K (R)- <u>78</u>	CCl ₄	0	10	<u>121</u>	80
9	PhS K (R)- <u>78</u>	benzeno	25	10	<u>121</u>	82
10	PhS K (R)- <u>78</u>	DMF	25	4	<u>121</u>	96
11	PhS K (R)- <u>78</u>	DMF	-10	6	<u>121</u>	92

resultados podem ser racionalizados como; a) ocorre racemização da bromo cetona (R)-78 antes do acoplamento, e/ou



b) racemização de (S)-121 via um equilíbrio ceto-enólico em meio básico.



A condensação direta do tiofenóxido de potássio com o α -bromo cetel (RRS)-160, via mecanismo S_N2 , nos forneceria o β -cetel sulfeto (RRR)-171 que posteriormente seria hidrolisado para o β -cetossulfeto (R)-121 correspondente. Os resultados desses experimentos estão sumarizados na tabela 15, e infelizmente não gerou o composto (R)-121 esperado.

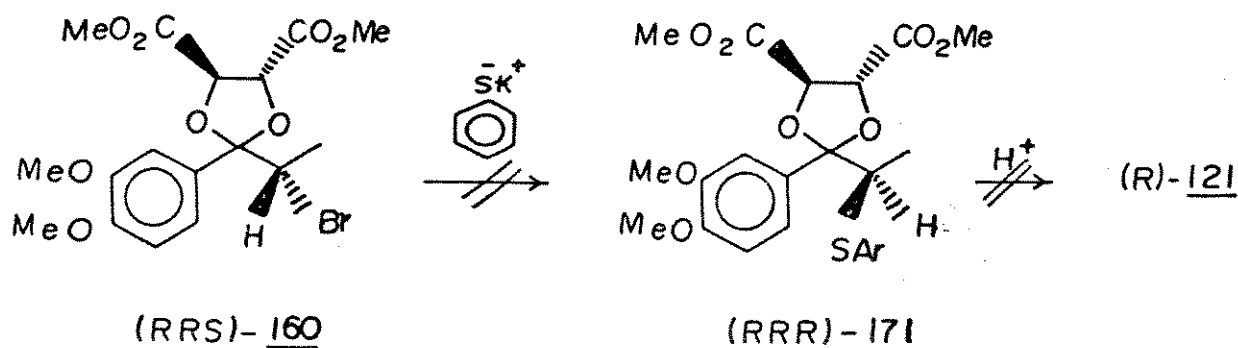


Tabela 15 - Tentativa de reação de (RRS)-160 com tiofenóxido de potássio

Experi- mentos	Reagentes	Solvente	Tempe- ratura (°C)	Tempo (hs)	Rendimento
12 ^a	PhS K (RRS)-160	butanona	25	12	não reagiu
13	PhS K (RRS)-160	butanona	80	24	não reagiu
14	PhS K (RRS)-160	THF	70	18	não reagiu
15 ^a	PhS K (RRS)-160	DMF	25	12	não reagiu
16	PhS K (RRS)-160	DMF	80	30	não reagiu
17	PhS K (RRS)-160	dioxano H ₂ O (10:1)	90	24	mistura intratável
18 ^a	PhS K 18-crown-6 (RRS)-160	CH ₃ CN	25	18	não reagiu
19	PhS K 18-crown-6 (RRS)-160	DMF	90	24	mistura intratável

^aEsta reação também foi tentada com ultra som, porém, não ocorreu.

As reações não ocorreram em condições brandas (experi-
mentos 12, 14 e 15), nem em condições drásticas como refluxo em bu-
tanona (experimento 13) e aquecimento em DMF a 80 °C durante 30
horas (experimento 16).

No experimento 17, utilizamos o procedimento empregado
por Takano e col.¹⁷⁹ para reações com tiofenóxido, porém, esta

reação levou a uma mistura intratável.

Um dos fatores que poderia estar contribuindo para a não reatividade, seria o baixo poder de nucleofilia do íon tiofenóxido nesta reação.

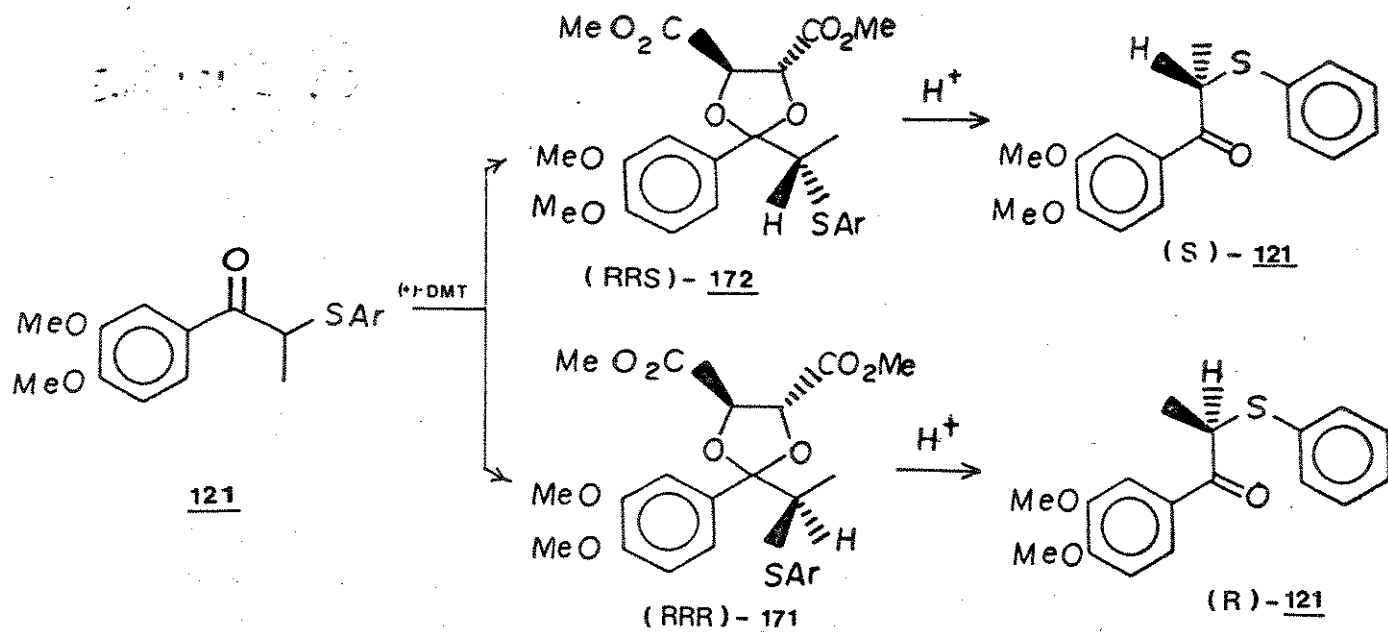
A utilização de quantidades catalíticas de poliéteres macrocíclicos, aumenta a solubilidade de espécies iônicas em solventes apróticos relativamente não polares⁸⁵. Estes poliéteres solvatam seletivamente os cátions, tornando seus ânions altamente nucleofílicos.

Liotta e col.¹⁸⁰, utilizaram 18-crown-6 em acetonitrila para aumentar o poder de nucleofilicidade de vários sais de potássio, e obtiveram excelentes resultados.

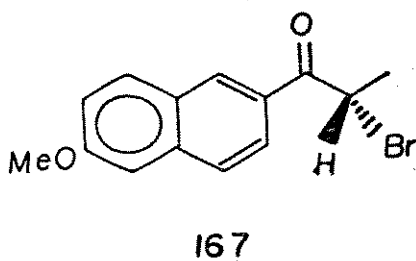
Nos experimentos 18 e 19, utilizamos 18-crown-6 como catalisador, porém, os resultados não foram melhores que as outras reações. Com exceções dos experimentos 17 e 18, tabela 15, nas demais reações os α -bromo cetais foram recuperados e suas rotações óticas comparadas com as dos produtos de partida. Em todos os casos não houve variação significativa, mesmo naqueles experimentos onde foram utilizadas condições drásticas (exp. 13 e 16), evidenciando a elevada estabilidade desses cetais.

Diante da baixa reatividade dos α -bromo cetais, efetuamos os experimentos 12, 15 e 18 com ultra som à temperatura ambiente durante 12 horas, porém, a reação não ocorreu.

Tentamos ainda, a cetalização de $(\pm)$ -121 com $(+)$ -Dimetil tartarato nas condições usuais, com o objetivo de separar os dois cetais diastereoisoméricos (RRS) -172 e (RRR) -171, e então hidrolizá-los para (S) -121 e (R) -121, respectivamente. Novamente, esta alternativa não foi bem sucedida. Giordano e col.¹⁸¹

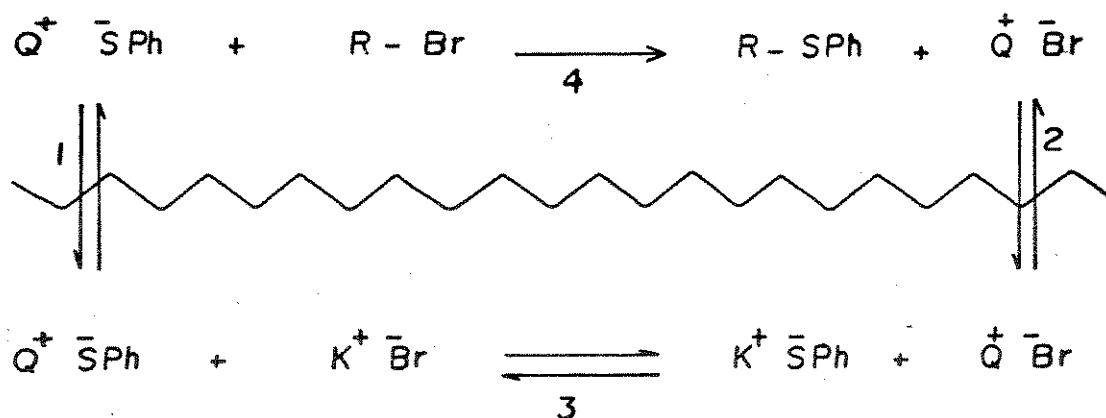


observaram que cetonas como **167** não podem ser cetalizadas com (+)-Dimetil tartarato nas condições usuais. Estes autores conseguiram a cetalização de **167** utilizando dimetil sulfito e ácido tri-fluor metano sulfônico em CH_2Cl_2 , mesmo assim com baixa conversão (< 5 %).



A obtenção de (R)-**121** e (S)-**121** foi conseguida através de dois procedimentos distintos. Por um procedimento modificado de Takano e col.¹⁷⁹ e pela utilização de brometo de tetra-butilamônio como reagente de transferência de fase¹⁸². Na reação de transferência de fase, um catalisador é utilizado para transferir o nucleófilo da fase aquosa para a fase orgânica¹⁸². Dessa maneira, o mecanismo envolvido na obtenção de (R)-**121** e (S)-**121**, pode ser explicado segundo o esquema 33⁷².

ESQUEMA 33



Na ausência do catalisador, o potássio não pode cruzar a interface entre as duas fases, exceto em baixa concentração. O potássio encontra-se solvatado pela água e esta energia de solvatação não pode estar presente na fase orgânica, assim, o íon tiofenóxido não pode cruzar a interface sem o potássio, para que não haja destruição da neutralidade elétrica de cada fase.

Por outro lado, o íon $(C_4H_9)_4N^+$, ao contrário de K^+ , com volumosos grupos orgânicos, é fracamente solvatado no meio aquoso, preferindo a fase orgânica.

Quando o brometo de tetra-butil amônio é adicionado ao meio reacional, o cátion potássio permanece na solução aquosa, enquanto que, o íon $(C_4H_9)_4N^+$ cruza a interface entre os solventes e carrega com ele o íon tiofenóxido (equilíbrio 1). O tiofenóxido reage com a bromo cetona formando o β -cetossulfeto, liberando o brometo de amônio (passo 4). O Br^- é carregado para a fase aquosa pelo $(C_4H_9)_4N^+$ (equilíbrio 2). O equilíbrio 3 ocorre inteiramente na fase aquosa e permite a regeneração de $(C_4H_9)_4N^+ \bar{S}Ph$, completando o ciclo⁷².

A Tabela 16 mostra as condições reacionais para obten-

ção de (R)-121 e (S)-121 e os dados de rotação ótica. Os dados espectrais de (R)-121 e (S)-121 são idênticos aos do composto racêmico ($\pm$)-121.

Tabela 16 - Reações de obtenção de (R)-121 e (S)-121

Experi- mentos	Reagentes	Tempera- tura (°C)	Tempo (hs)	Produto	Rend. (%)	[α] _D
1 ^a	PhS K (S)- <u>78</u>	15	4	(R)- <u>121</u>	68 ^c	+ 22,20°
2 ^b	PhS K (S)- <u>78</u> (C ₄ H ₉) ₄ NBr	25	12	(R)- <u>121</u>	97 ^d	+ 27,74°
3 ^b	PhS K (R)- <u>78</u> (C ₄ H ₉) ₄ NBr	25	12	(S)- <u>121</u>	98 ^e	- 30,28°

^a Reação efetuada em Dioxano. ^b Reação efetuada em H₂O: CH₂Cl₂ (1:1).
^c 90 % de conversão. ^d 95 % de conversão. ^e 97 % de conversão.

O excesso enantiomérico (e.e.) do β -cetossulfeto (-)-(S)-121 foi determinado com o reagente de deslocamento opticamente ativo (+)-Eu(hfc)₃. A metodologia empregada foi a mesma utilizada para a determinação do e.e. das α -bromocetonas (Cap. II, seção II.3.1c).

Para ilustrar a análise do e.e., foram selecionados os espectros A-C, figura 14. O espectro A mostra o β -cetossulfeto

(+)-121 sem adição de (+)-Eu(hfc)₃. O espectro B mostra o composto (+)-121 com adição de (+)-Eu(hfc)₃. Na faixa de 2,50-2,90 ppm observa-se a separação dos dupletos referentes as metilas H₃C-C8 dos enantiômeros (+) e (-)-121, indicando que através desses sinais é possível obter-se o e.e. Infelizmente, não foi efetuada uma outra adição do reagente de deslocamento, que certamente mostraria os sinais mais separados.

O espectro C mostra o β-cetosulfeto (-)-(S)-121 com adição de (+)-Eu(hfc)₃. A faixa entre 3,50-4,00 ppm mostra os dois dupletos referentes a metila H₃C-C8 do β-cetosulfeto (+)-(R)-121, menos intenso, e (-)-(S)-121 mais intenso. O e.e. foi quantificado através do espectro D (expansão da faixa 3,50-4,00 ppm do espectro C), utilizando-se o peso da área recortada de cada metila. O composto (-)-(S)-121 apresentou-se em aproximadamente 90,0% na mistura, portanto, com excesso enantiomérico e.e. cerca de 80,0%.

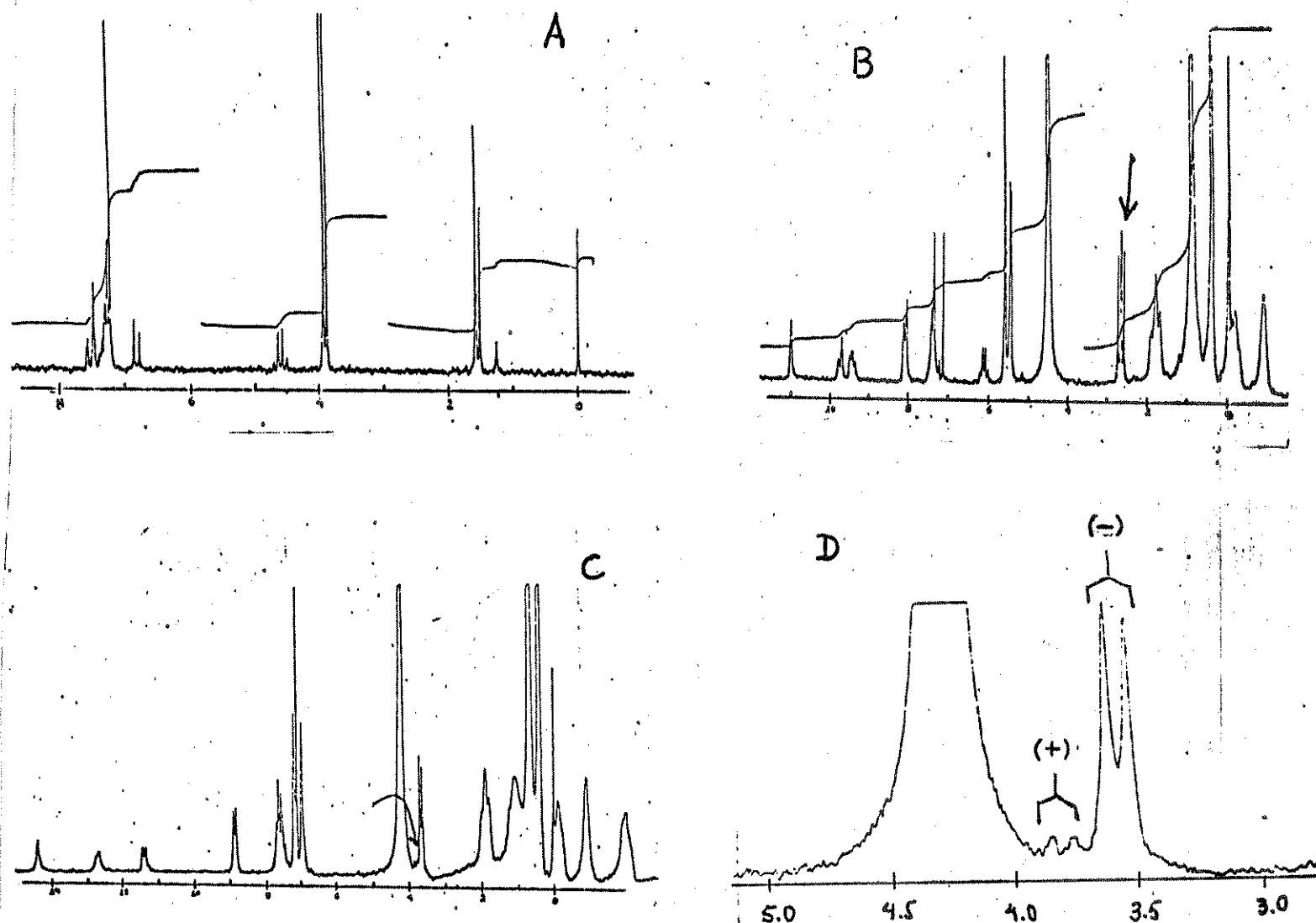
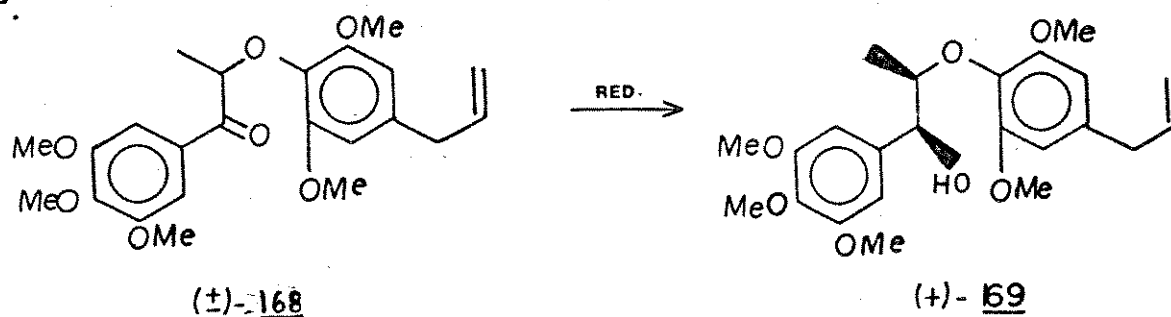


Figura 15 - Determinação do e.e. do β -cetossulfato $(-)-(S)$ -121. A) $(\pm)$ -121 sem adição de $(+)-Eu(hfc)_3$. B) $(\pm)$ -121 com adição de $Eu(hfc)_3$. C) $(-)-(S)$ -121 com adição de $Eu(hfc)_3$. D) expansão do espectro C, faixa de 3,50-4,00 ppm.

II.3.3 - Síntese enantiosseletiva de neolignanas 8.O.4'

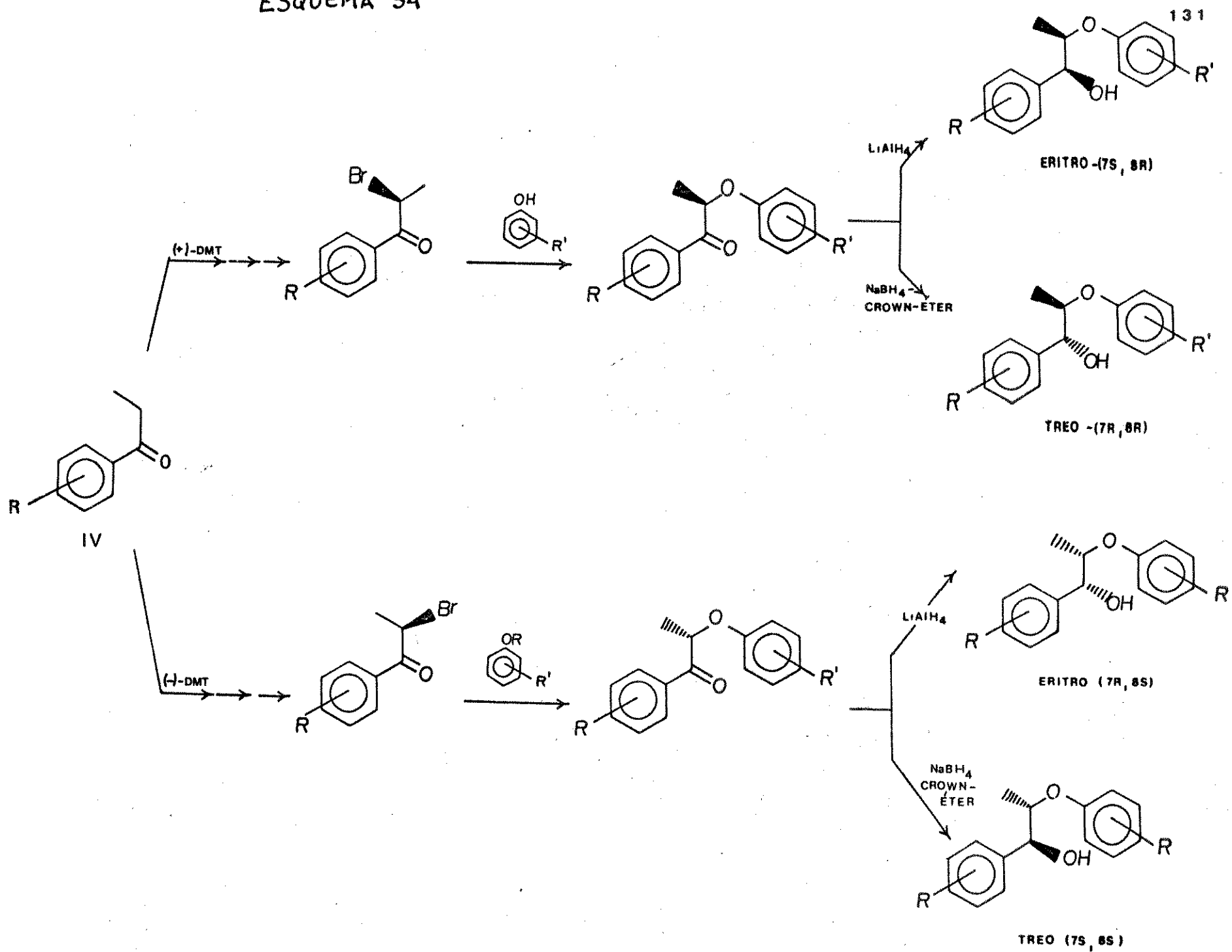
A química e a atividade biológica de neolignanas 8.O.4' têm despertado grande interesse nos últimos anos^{2,4,5,8}. Diversos caminhos sintéticos^{26,33,58-61}, são descritos para esses compostos, no entanto, todos conduzindo a racematos.

Recentemente, Zacchino e Badano¹⁸³ efetuaram a redução enantiosseletiva da cetona ($\pm$)-168, utilizando um redutor quiral obtido a partir de LiAlH_4 , (1R,2S)-(-)-N-metil efedrina e N-etil anilina¹⁸⁴. Estes autores, através do método de Horeau^{185,186} determinaram a configuração absoluta da neolignana (+)-169, que é também isolada das sementes dos frutos de *Myristica fragans* Houtt⁵⁸.



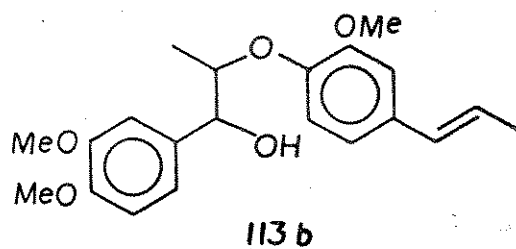
Durante nosso trabalho, desenvolvemos a 1ª rota de síntese enantiosseletiva para neolignanas 8.O.4', esquema 34. Este caminho de síntese é geral e, à princípio, pode ser aplicado para obtenção de praticamente qualquer neolignana do tipo 8.O.4' (cetônicas alcoólicas e metilênicas) devido à relativa facilidade em se obter a cetona de partida IV, quer seja por reação de Friedel Crafts^{25,26,187}, adição de reagente de Grignard a um aldeído aromático^{25,26}, clivagem oxidativa de olefinas¹⁸⁹ ou pelos diferentes métodos existentes na literatura.

ESQUEMA 34



II.3.3.1 - Obtenção de (+)-virolina, (+)-113b

Virolina 113b, uma neolignana do tipo 8.O.4', foi isolada das folhas de *Virola surinamensis*^{25,26}, entretanto, sua configuração absoluta ou sua rotação ótica não são conhecidas.

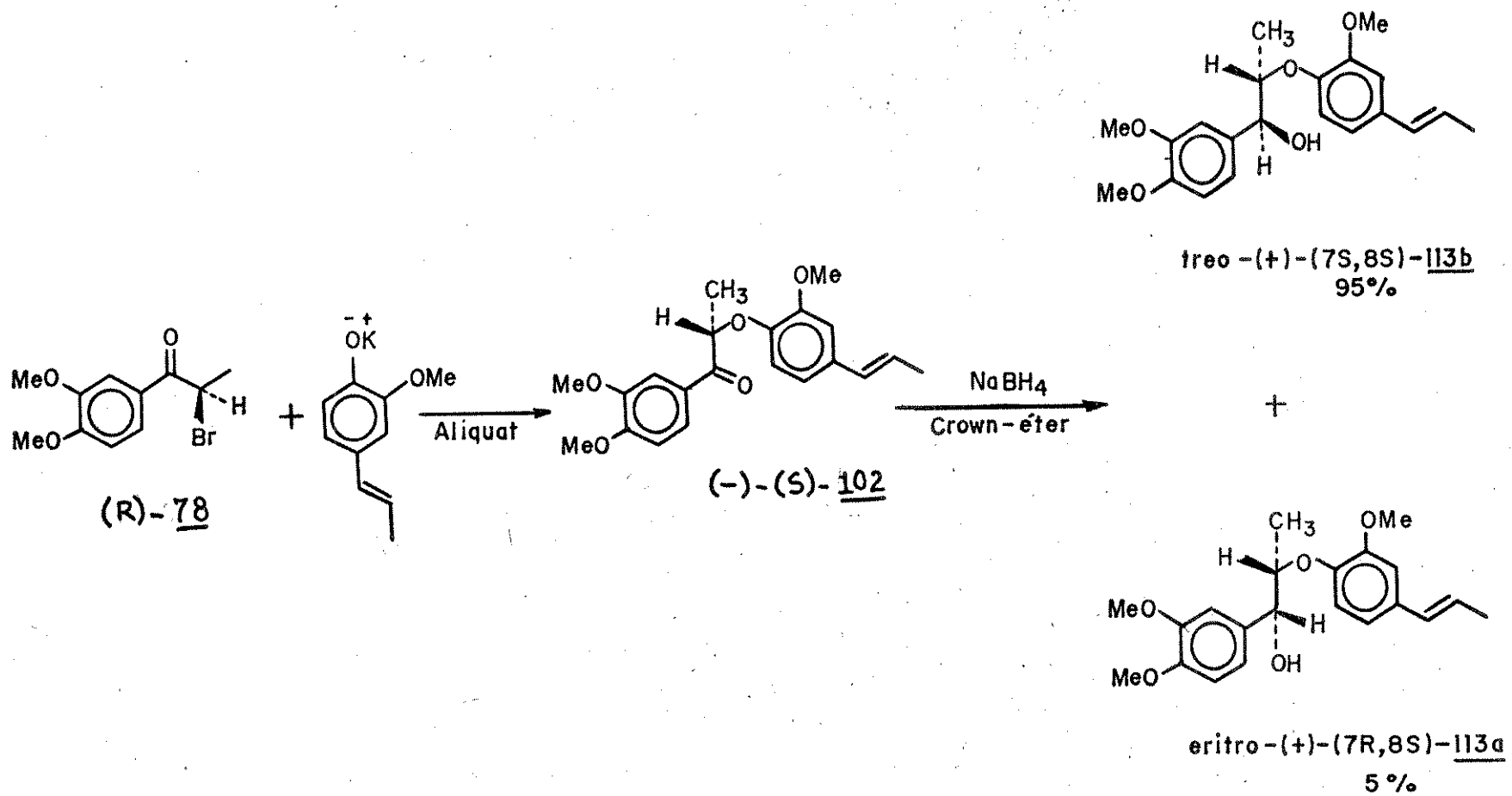


Objetivando a síntese enantiosseletiva da virolina, desenvolvemos a rota sintética descrita no esquema 35⁶³. A condensação da cetona (R)-78 (obtida segundo o esquema 26) com o sal de potássio do E-isoeugenol foi realizada em presença de um reagente de transferência de fase, cloreto de tri-caprilmetil amônio (Aliquat-336), no sistema de solventes $H_2O : CH_2Cl_2$ (1:1, v/v), tomando como modelo o procedimento de Lissel¹⁹⁰. A cetona (-)-(S)-102 resultante, foi obtida em 90,0 % de rendimento como um sólido cristalino de p.f. 103-106 °C (MeOH) e $[\alpha]_D = -51,56^\circ$ (c 0.165 ; $CHCl_3$).

Redução estereosseletiva de (-)-(S)-102, com $NaBH_4$ / 15-crown-5 em MeOH / 2-propanol, levou aos álcoois diastereoisoméricos treo-(+)-7S,8S-113b e eritro-(+)-7R,8S-113a, razão diastereoisomérica 95:5, respectivamente, com 98 % de rendimento.

O isômero majoritário treo-(+)-7S,8S-113b, foi isolado por CCDP, como um óleo incolor, $[\alpha]_D^{23} = +91,87^\circ$ (c 0,46 ; $CHCl_3$) e seus dados espectrais estão de acordo com os do composto racêmico treo-(±)-113b.

ESQUEMA 35



O isômero em menor proporção eritro-(+)-7R,8S-113a, foi isolado em pequena quantidade como um óleo incolor, $[\alpha]_D^{25} = + 28,2$ (c 0,15 ; CHCl_3), provavelmente com baixo excesso enantiomérico. Não foi obtido seu espectro de RMN ^1H , porém, a análise por CLAE e CCDA pôde identifica-lo como o composto racêmico eritro-(±)-113a.

Infelizmente, não conseguimos detectar, e portanto, não isolamos a virolina das folhas de *V. surinamensis*, apesar de um cuidadoso e exaustivo processo cromatográfico monitorado por CLAE (vide Cap. III). Assim, não pudemos comparar a rotação ótica do nosso composto, treó-(+)-7S,8S-113b, com a do produto natural. No entanto, esta síntese mostra a potencialidade da rota sintética descrita nos esquemas 34 e 35.

II.3.4 - Síntese e determinação da configuração absoluta da (+)-surinamensina, (+)-114b, e seu enantiômero

Em 1976, Barata²⁵ publicou o isolamento de duas neolignananas 8.O.4', (+)-surinamensina, (+)-114b, e virolina 113b, a partir do extrato hexânico das folhas de *Virola surinamensis*. Porém, a dificuldade na separação destas substâncias, resultou em que parte desse trabalho tenha sido realizado com uma mistura 4 : 1 de surinamensina : virolina^{25,26}.

A confirmação da estrutura foi realizada por síntese e, a configuração relativa em C-7 e C-8 foi assinalada como *treo* segundo análise do espectro de RMN ^1H , baseado na constante de acoplamento $J_{\text{H7-H8}} \approx 8 \text{ Hz}$, que está de acordo com o ângulo diedro $\theta \approx 180^\circ$ ^{25,26}.

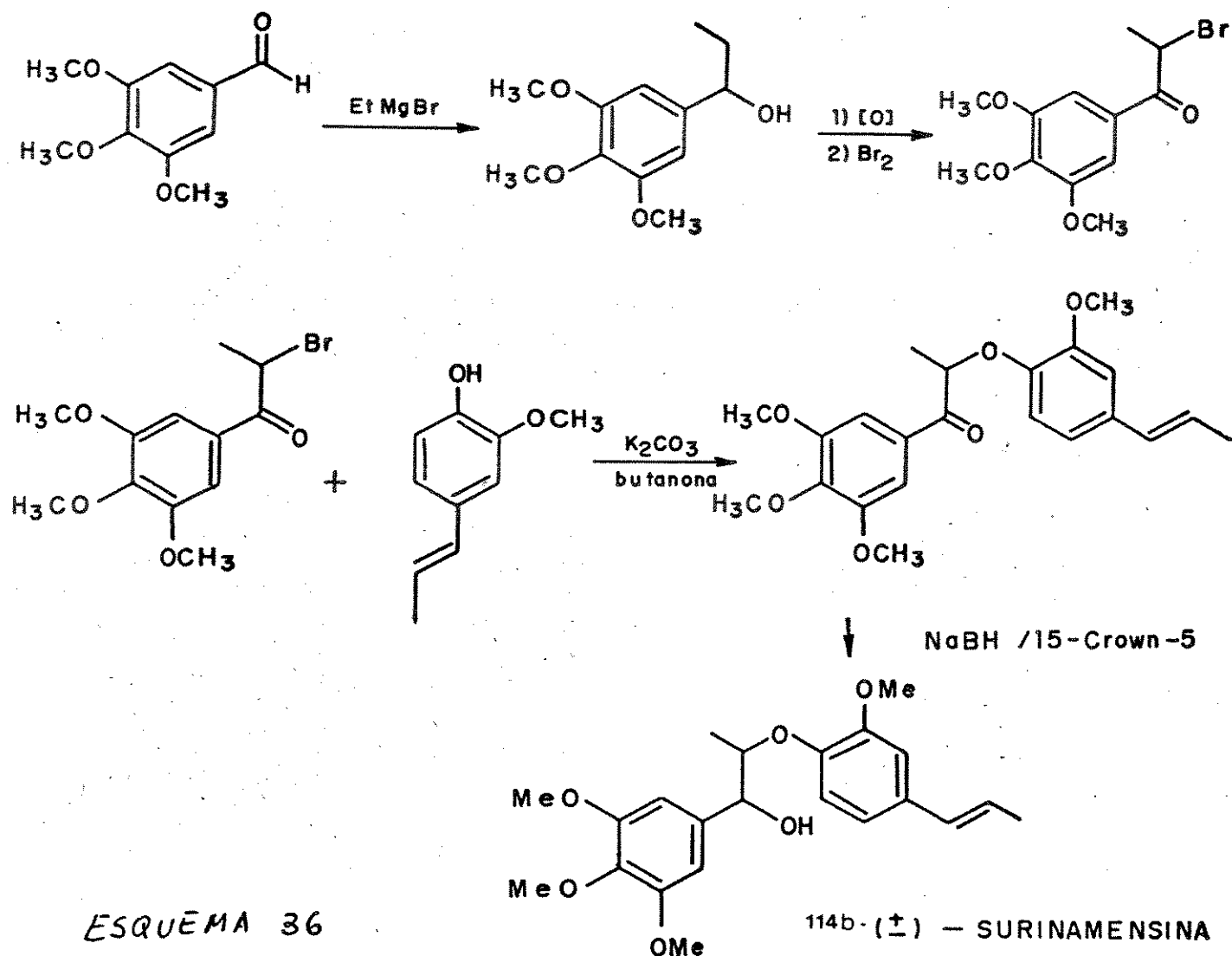
Nos últimos anos, diversos estudos têm sido relatados acerca da surinamensina e da virolina. Braga e col.⁵⁷, analisaram as configurações relativas de (+)-114b e (+)-113b por RMN ^{13}C RMN. Badano e Zacchino⁶¹, efetuaram a 1ª síntese estereoseletiva de (+)-114b. Recentemente, Zanaroti e col.^{59,60} obtiveram (+)-114b e (+)-113b através do acoplamento oxidativo de fenóis.

Embora (+)-surinamensina tenha sido isolada em 1976 e diversas sínteses racêmicas tenham sido relatadas^{25,26,57,59-61}, sua configuração absoluta permaneceu desconhecida e, segundo Witting⁴ este é um dos grandes problemas no grupo das neolignanas 8.O.4'.

Assim, através do conhecimento e domínio das sínteses racêmicas para neolignanas 8.O.4', sintetizamos e determinamos a configuração absoluta da (+)-surinamensina, (+)-114b, e de seu enantiômero por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton^{64,65}.

A síntese de (+)-surinamensina foi efetuada segundo o esquema 36 através do procedimento de Barata e col.²⁶, com modificações. A redução da cetona (+)-106 (vide obtenção na seção II.2.3) com NaBH_4 / 18-crown-6 forneceu uma mistura de álcoois diastereoisoméricos *eritro:treo* (10:90), com rendimento quantitativo. O componente majoritário, (+)-surinamensina, foi isolado por CCDP, e sua pureza foi checada por análise de CLAE. Os

dados espectrais da ($\pm$)-surinamensina, estão de acordo com aqueles relatados na literatura^{25,26}.



A determinação da configuração absoluta e da pureza ótica de álcoois secundários por espectroscopia de ressonância magnética nuclear, tem sido objeto de muitas investigações. Raban e Mislow¹⁹¹ mostraram a utilidade dos derivados de O-metil mandelatos para a determinação da pureza ótica. Dale e Mosher^{192,193} baseados neste trabalho, examinaram com maiores detalhes os ésteres do ácido mandélico e especialmente os ésteres do ácido α -metóxi- α -trifluormetilfenil acético (MTPA) para a

determinação da pureza ótica e da configuração absoluta. Recentemente, Trost e col.⁶⁶ utilizaram com grande sucesso os ésteres do ácido O-metil mandélico para estabelecimento da configuração absoluta de uma variedade de álcoois secundários.

Para os ésteres dos ácidos mandélico¹⁹³, MTPA¹⁹³ e O-metil mandélico⁶⁶, foram desenvolvidos modelos conformationais para racionalizar o sentido da "não equivalência". A análise desses modelos, observando a diferença nos deslocamentos químicos de ¹H RMN dos pares diastereoisoméricos dos ésteres, fornece a configuração absoluta dos álcoois a partir dos quais os ésteres foram formados. O modelo de Trost e col.⁶⁶ para o ácido O-metil mandélico, está ilustrado na figura 15.

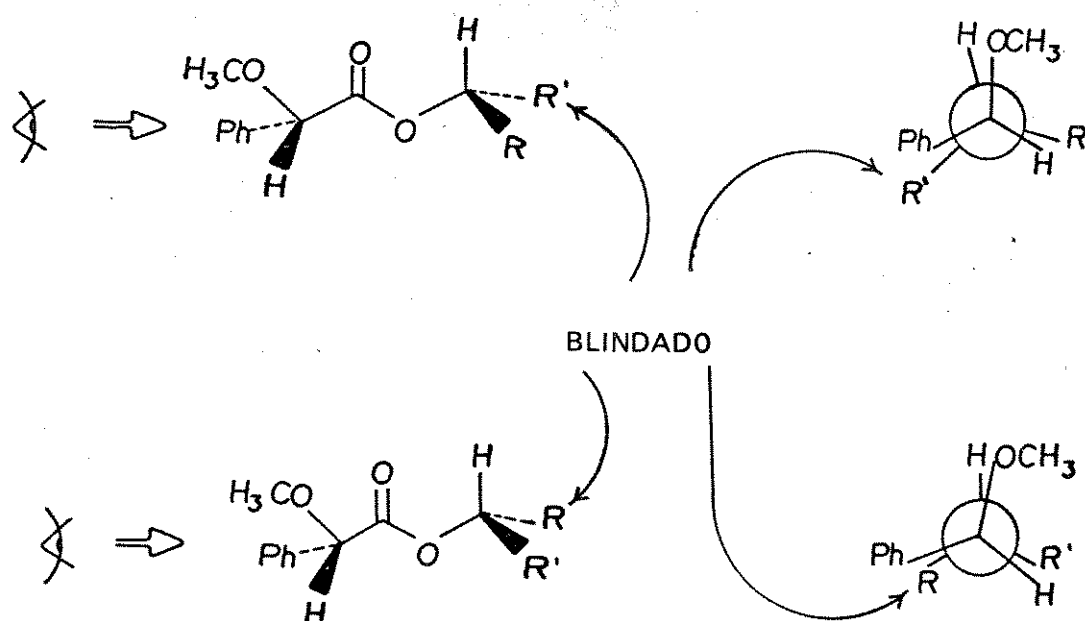
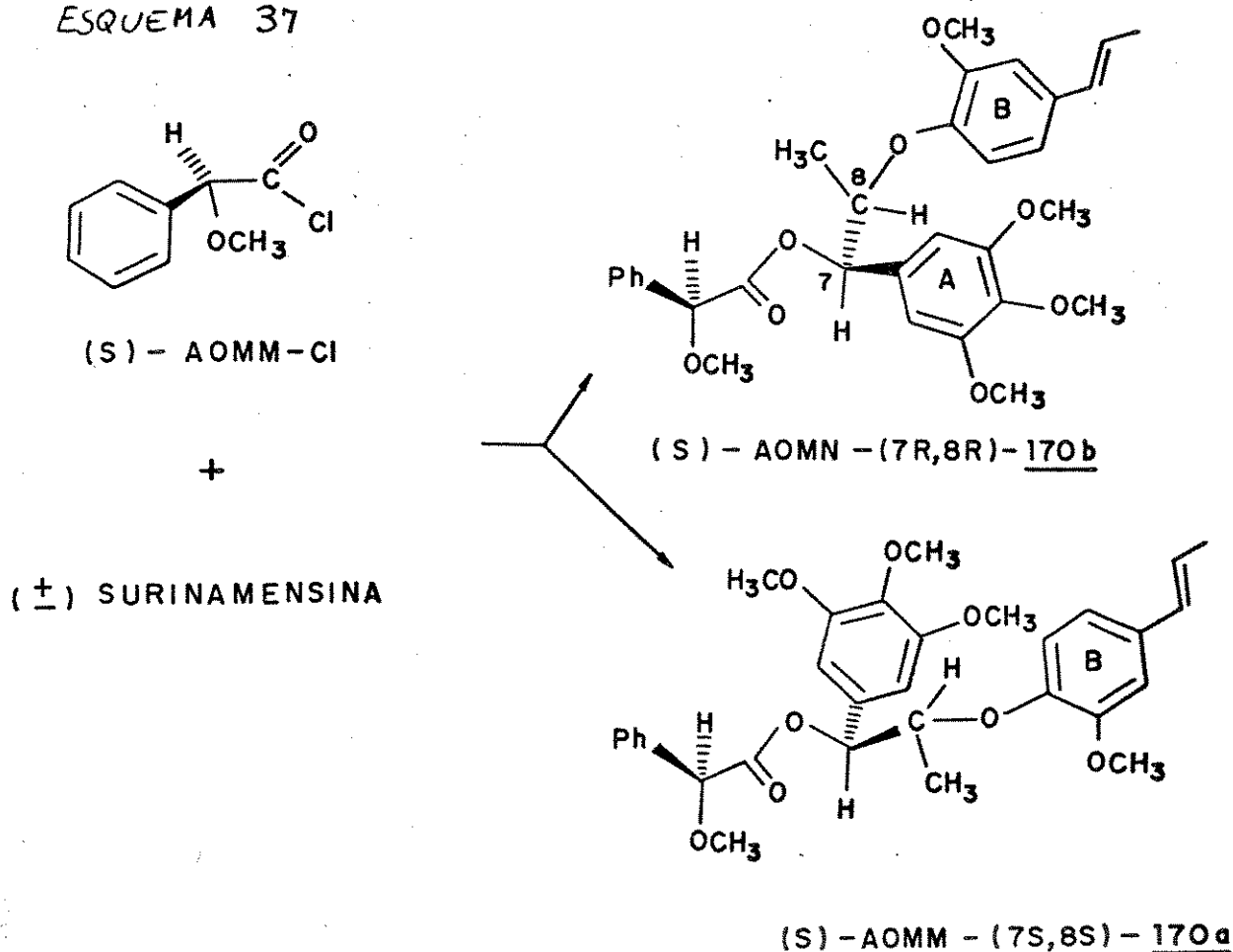


Figura 15 - Modelo configuracional de Trost e col.⁶⁶

(+)-surinamensina, (+)-114b apresenta dois centros assimétricos adjacentes (C-7 e C-8). A determinação da configuração de C-7 (carbono carbinólico), implicou na determinação de C-8, já que era conhecida a configuração relativa (treo) entre eles. Nesta tese, utilizamos os ésteres do ácido (S)-O-metil mandélico (S)-(AOMM), sendo que a determinação da configuração absoluta de (+)-114b, foi efetuada segundo o modelo proposto por Trost e col.⁶⁶

A esterificação^{64,65} de (±)-surinamensina, (±)-114b com excesso de cloreto do ácido (S)-O-metil mandélico⁶⁶, Cl-(S)-(AOMM), levou a uma mistura aproximadamente 1:1 de dois ésteres diastereoisoméricos 170a "menos polar" e 170b "mais polar" em 90,0 %, esquema 37. O espectro de RMN ¹H (E-154) dessa mistura mostrou claramente o sentido da "não equivalência" para estes

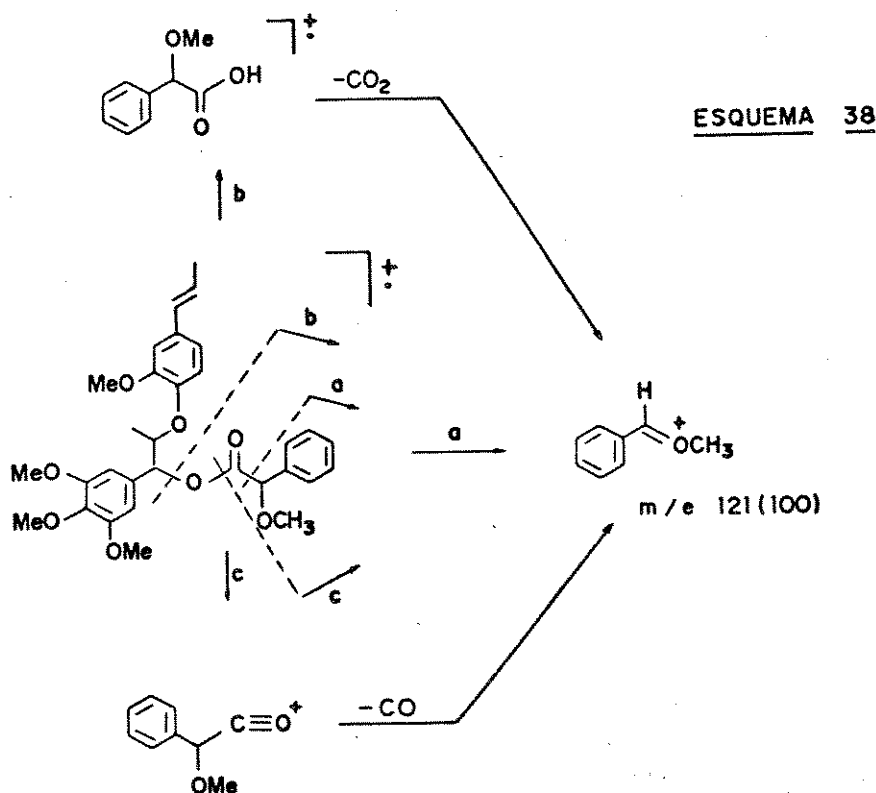
ESQUEMA 37



ésteres (para facilitar a observação, um dos componentes foi ligeiramente enriquecido na mistura). Os diferentes deslocamentos químicos das metilas ligadas no C-8, $\delta = 1,00$ e $\delta = 1,15$ e dos prótons do anel aromático A, $\delta = 6,55$ e $\delta = 6,30$, permitiu utilizar o modelo de Trost e col.⁶⁶, para predizer a configuração absoluta destes dois ésteres.

A separação dos ésteres por CCDP, forneceu os ésteres 170a "menos polar" com $[\alpha]_D^{22} = +17,8^\circ$ (c 0,30 ; CHCl_3) e 170b "mais polar" $[\alpha]_D^{22} = +14,8^\circ$ (c 0,53 ; CHCl_3).

Os espectros de massa de 170a (E-158) e 170b (E-162), mostram o pico do ion molecular M^+ . 536 (1), que está compatível com a fórmula molecular $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_8$ para esses dois ésteres. Os dois espectros são altamente fragmentados, apresentando como pico base o ion m/e 121 (100), cujas propostas de formação estão descritas no esquema 38. Os demais picos não apresentam abundância relativa superior a 10 %.



Os espectros de IV de 170a (E-155) e 170b (E-159) mostraram, respectivamente, absorções a 1750 cm^{-1} e 1758 cm^{-1} características de carbonila de éster. Os dados espectrais de RMN ^1H a 250 MHz de 170a (E-156) e 170b (E-160), estão listados na tabela 17.

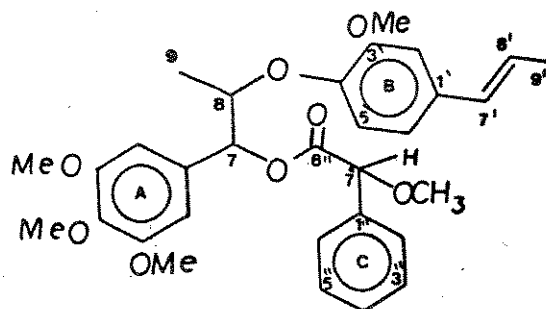


Tabela 17 - Dados^a de RMN ^1H dos ésteres 170a e 170b

PRÓTON	<u>170a</u>	<u>170b</u>
$\text{H}_3\text{C}-9$	1,00 (3H, d, $J=7,0$)	1,15 (3H, d, $J=7,0$)
$\text{H}_3\text{C}-9'$	1,88 (3H, d, $J=6,5$)	1,88 (3H, dd, $J=6,5$ e $2,0$)
$\text{H}_3\text{CO}-\text{CAOMMD}$	3,40 (3H, s)	3,38 (3H, s)
$\text{H}_3\text{CO}-\text{Ar (A,B)}$	3,70-3,85 (m, 12H)	3,63 (6H, s) 3,78 (3H, s) 3,85 (3H, s)
H-8	4,50 (1H;qt; $J=8,0$ e $7,0$)	4,53 (1H;qt; $J=8,0$ e $7,0$)
H-7''	4,85 (1H, s)	4,65 (1H, s)
H-7	5,95 (1H, d, $J=8,0$)	5,88 (1H, d, $J=8,0$)
H-7'	6,00-6,20 (1H, m)	6,05-6,23 (1H, m)
H-8'	6,35 (1H, d, $J=16,0$)	6,35 (1H;dd; $J=16,0$ e $2,0$)
H-Ar (A)	6,55 (2H, s)	6,30 (2H, s)
H-Ar (B)	6,75-6,90 (3H, m)	6,80-6,95 (3H, m)
H-Ar (C)	7,15-7,50 (5H, m)	7,25-7,35 (5H, m)

^aDeslocamentos químicos foram determinados em CDCl_3 a 250 MHz. Os valores da constante de acoplamento são dados em Hz.

A figura 16 mostra experimentos de dupla irradiação realizado com o éster "menos polar", 170a. No espectro A, irradiação a 1,00 ppm ($\text{H}_3\text{C}-9$) simplifica o quinteto a 4,50 ppm para um duplete ($J=8,0$ Hz), evidenciando o acoplamento do próton $\text{H}-8$ com a metila $\text{H}_3\text{C}-9$ e o próton $\text{H}-7$, bem como as constantes de acoplamento envolvidas. No espectro B, irradiação a 1,80 ppm ($\text{H}_3\text{C}-9'$) simplifica o multipletto a 6,00-6,20 ppm referente ao próton olefínico $\text{H}-8'$, para um duplete $J=16,0$ Hz que característico de um acoplamento *trans* com o próton $\text{H}-7'$.

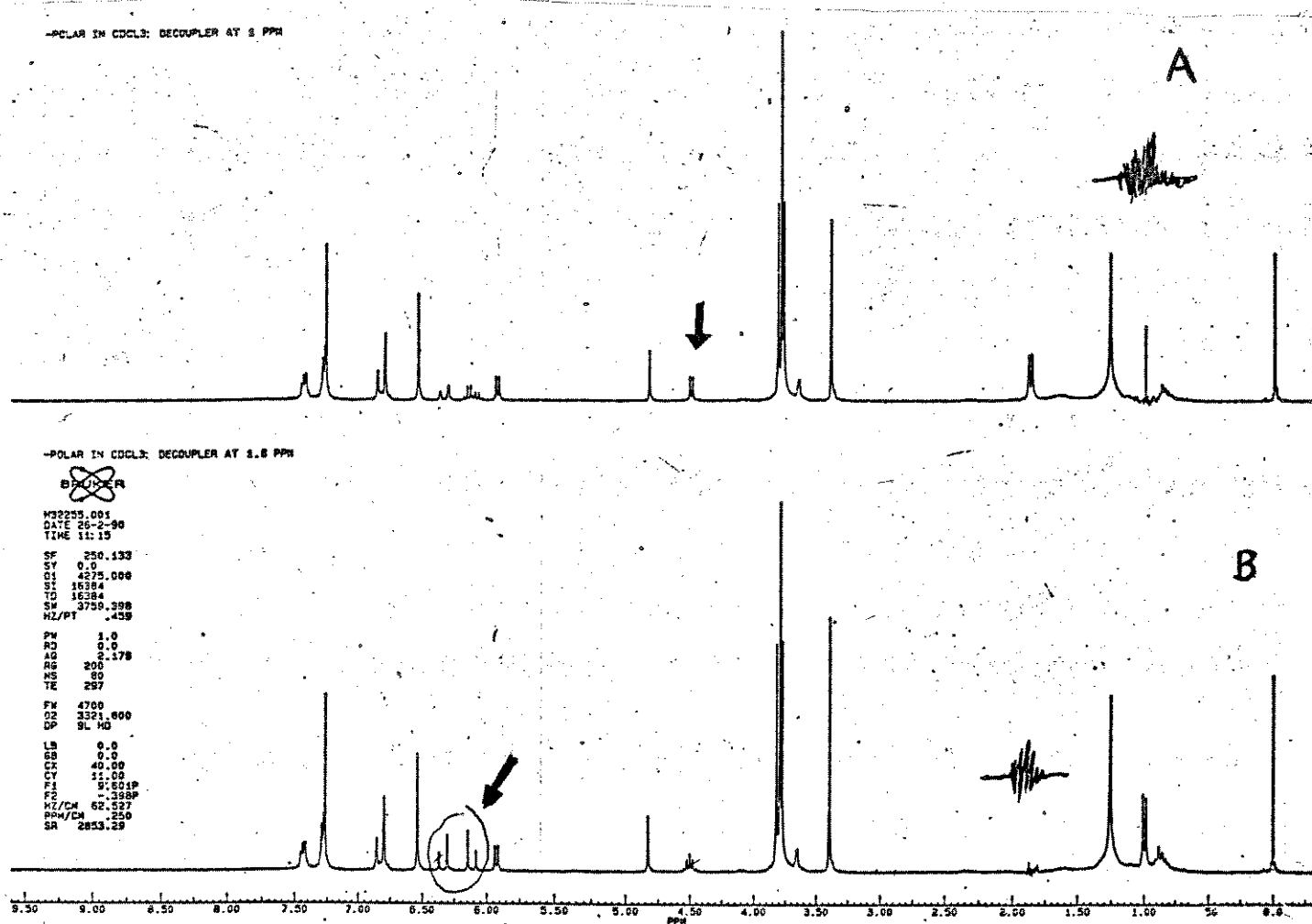


Figura 16 - Experimentos de dupla irradiação com o éster 170a

De acordo com o modelo configuracional para os ésteres do ácido O-metil mandélico (AOMMD, figura 15, grupos localizados no mesmo lado do anel aromático da porção ácida, sofrem um efeito de proteção devido à anisotropia do anel^{66,193}.

No éster "menos polar", figura 17, a metila C-9 absorve a 1,00 ppm (d; J=7,0; 3H), enquanto que, no "mais polar" absorve a 1,15 ppm (d; J=7,0; 3H). Isto sugere que a metila no éster "menos polar" encontra-se do mesmo lado do anel aromático da porção ácida (anel C), sofrendo portanto, um efeito de proteção em relação ao éster "mais polar". Os dois prótons do anel aromático A do éster "menos polar" absorvem a 6,55 ppm (s, 2H), enquanto que, os do éster "mais polar" absorvem a 6,25 ppm (s, 2H), portanto, os prótons no éster "menos polar" estão desprotegidos em relação ao "mais polar", sugerindo que não estão sofrendo proteção do anel aromático da porção ácida (anel C) e, por conseguinte, estão localizados do lado contrário a esse anel. Estas considerações permitiram indicar a fórmula 170a para o éster "menos polar" e a fórmula 170b para o éster "mais polar", na figura 17.

Aplicação da regra de nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog¹⁹⁴, indicou a configuração absoluta do éster 170a como (S)-AOMM-7S,8S-surinamensina e a de 170b como (S)-AOMM-7R,8R-surinamensina.

A hidrólise básica branda¹⁹⁵ (K_2CO_3 -MeOH-H₂O) de 170a e 170b, forneceu os álcoois quirais (+)-7S,8S-surinamensina, (+)-114b, $[\alpha]_D^{22} = +101,2^\circ$ (c 0,43 ; CHCl₃) e (-)-7R,8R-surinamensina, (-)-114b, $[\alpha]_D^{22} = -97,4^\circ$ (c 0,49 ; CHCl₃), respectivamente.

A comparação da rotação ótica desses álcoois com a da (+)-surinamensina $[\alpha]_D^{29} = +131,2^\circ$ (c= 0,21 ; CHCl₃), re-isolada em

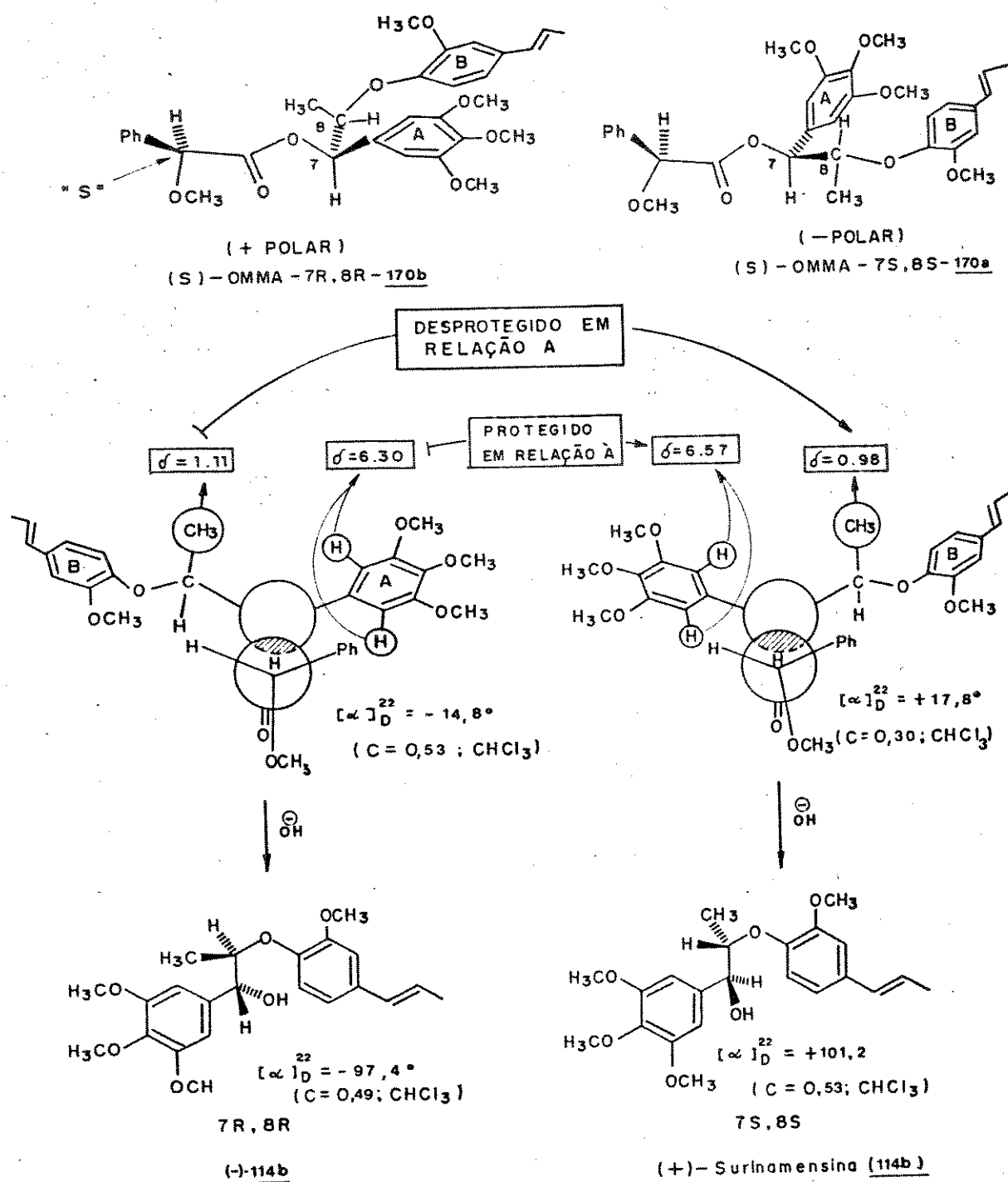
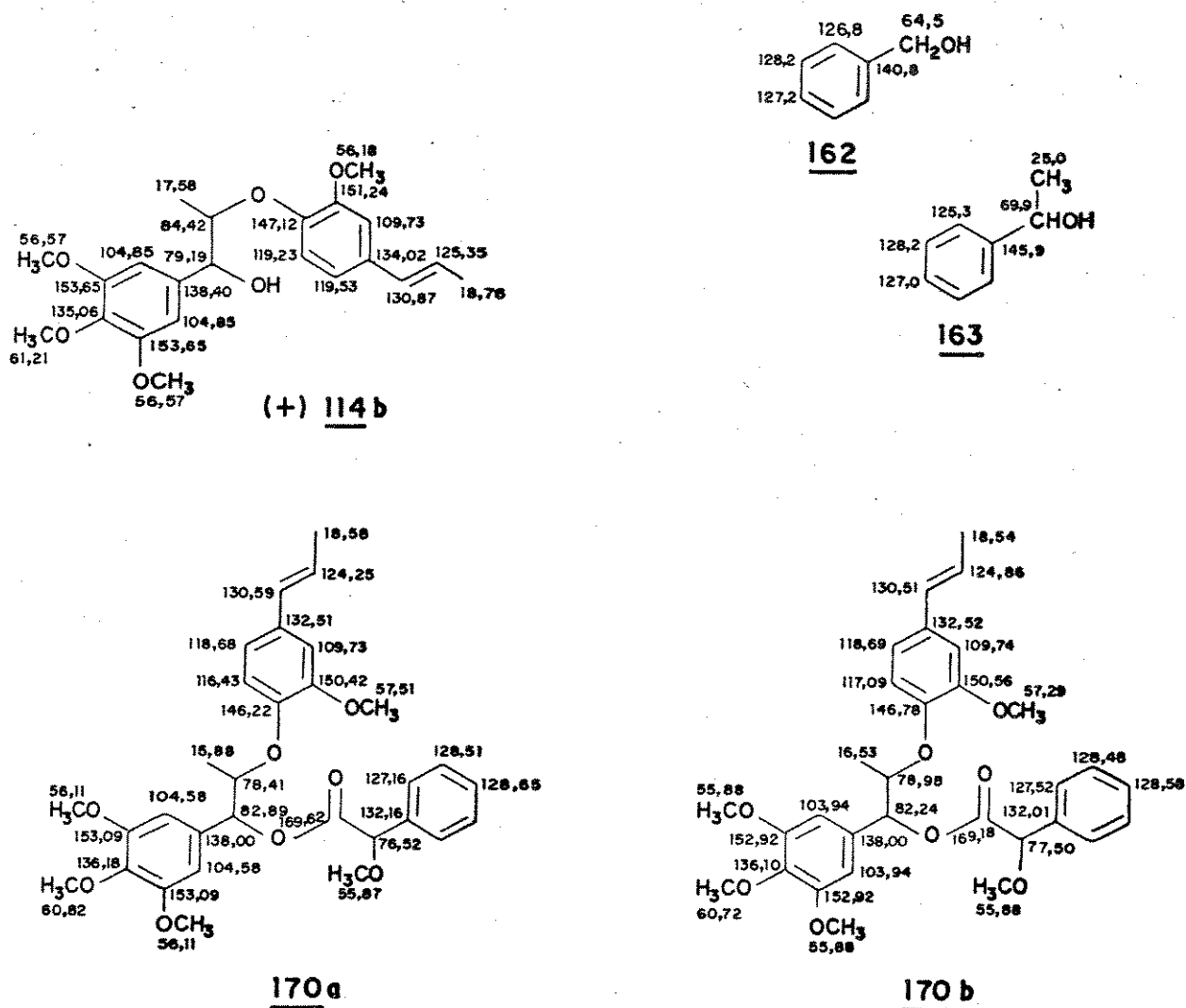


Figura 17 - Análise configuracional dos ésteres **170a** e **170b**

sua forma pura a partir das folhas de *V. surinamensis*, levou à conclusão que o produto natural apresenta configuração absoluta (+)-7S,8S-surinamensina, e consequentemente, seu enantiômero (-)-7R,8R-surinamensina.

Os espectros de RMN ^{13}C a 62,9 MHz dos ésteres 170a (E-157) e 170b (E-161) foram listados, tabela 18, utilizando-se como modelos os deslocamentos químicos da (+)-surinamensina (E-164), isolada neste trabalho a partir das folhas de *Virola surinamensis* (Cap. III) e dos álcoois²⁰² 162 e 163, quadro 3.



Quadro 3 - RMN ^{13}C de 170a, 170b e dos modelos 162, 163 e (+)-114b

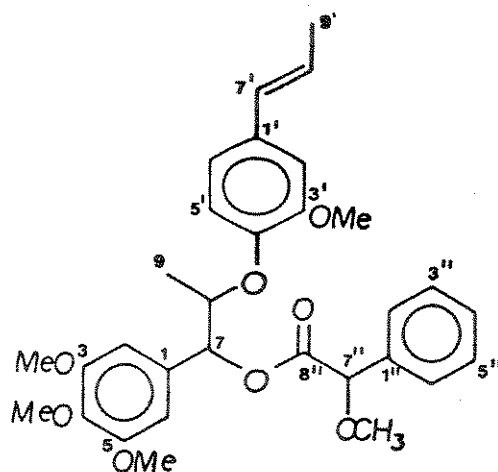


Tabela 18 - Dados espectrais de RMN ^{13}C dos ésteres 170a e 170b^a

ÉSTER 170a		ÉSTER 170b	
C-1	= 138,16	C-1	= 138,01
C-2	= 104,58	C-2	= 103,84
C-3	= 153,09	C-3	= 152,92
C-4	= 136,18	C-4	= 136,10
C-5	= 153,09	C-5	= 152,92
C-6	= 104,58	C-6	= 103,94
C-7	= 82,89	C-7	= 82,24
C-8	= 78,41	C-8	= 78,98
C-9	= 15,88	C-9	= 16,53
C-1'	= 132,51	C-1'	= 132,52
C-2'	= 109,73	C-2'	= 109,74
C-3'	= 150,42	C-3'	= 150,56
C-4'	= 146,22	C-4'	= 146,78
C-5'	= 116,43	C-5'	= 117,09
C-6'	= 118,68	C-6'	= 118,69
C-7'	= 130,59	C-7'	= 130,51
C-8'	= 124,25	C-8'	= 124,86
C-9'	= 18,58	C-9'	= 18,54
C-1''	= 132,16	C-1''	= 132,01
C-2''	= 127,16	C-2''	= 127,52
C-3''	= 128,51	C-3''	= 128,48
C-4''	= 128,65	C-4''	= 128,58
C-5''	= 128,51	C-5''	= 128,48
C-6''	= 127,16	C-6''	= 127,52
C-7''	= 76,52	C-7''	= 77,50
C-8''	= 169,62	C-8''	= 169,18
H ₃ CO-3	= 56,11	H ₃ CO-3	= 55,88
H ₃ CO-4	= 60,82	H ₃ CO-4	= 60,72
H ₃ CO-4	= 56,11	H ₃ CO-5	= 55,88
H ₃ CO-3'	= 57,51	H ₃ CO-3'	= 57,29
H ₃ CO-7''	= 55,87	H ₃ CO-7''	= 55,88

^a espectros foram registrados a 62,9 MHz
deslocamentos químicos são dados em ppm

Todos os carbonos (exceto C-7, C-7' e C-8) foram atribuídos por comparação direta com os modelos, iniciando-se as atribuições pelos carbonos da (+)-surinamensina (anéis A e B) e a seguir listando-se o anel C por comparação com 162 e 163. Os carbonos C-7, C-7' e C-8 foram mais difíceis de serem atribuídos, pois se fizéssemos a comparação direta com os carbonos da (+)-surinamensina, o carbono C-8 seria atribuído com maior deslocamento químico que o C-7. Porém, é conhecido o efeito ocorrido na esterificação de um álcool²⁰⁹, onde os carbonos mais afetados são os carbonos C- α (carbinólico) e C- β , que correspondem a C-7 e C-8, respectivamente.

A O-acetilação de um álcool secundário, causa uma desproteção ca + 3,00 ppm no carbono C- α , enquanto que o carbono β sofre proteção ca - 4,00 ppm em relação ao álcool²⁰⁹. Desse modo, a partir da (+)-surinamensina, espera-se um deslocamento ca 80,42 ppm para C-8 e ca 82,19 ppm para C-7 nos ésteres. Portanto, para o éster 170b atribuímos os deslocamentos químicos de 78,98 ppm para o carbono C-8 e de 82,24 ppm para o carbono C-7, ficando o carbono C-7' com o deslocamento 77,50 ppm. Para o éster 170a, atribuímos os deslocamentos químicos de 78,41 ppm para o carbono C-8 e de 82,89 ppm para C-7, ficando o carbono C-7' com o deslocamento 76,52 ppm.

Extrapolando estes resultados para o modelo configuracional de Trost e col.⁶⁶, agora analisando deslocamento químico de ¹³C, figura 18, verificamos que os resultados estão de acordo com a previsão do modelo, ou seja, os carbonos localizados do mesmo lado do anel aromático da porção ácida sofreram proteção e, portanto, estão absorvendo em campo alto.

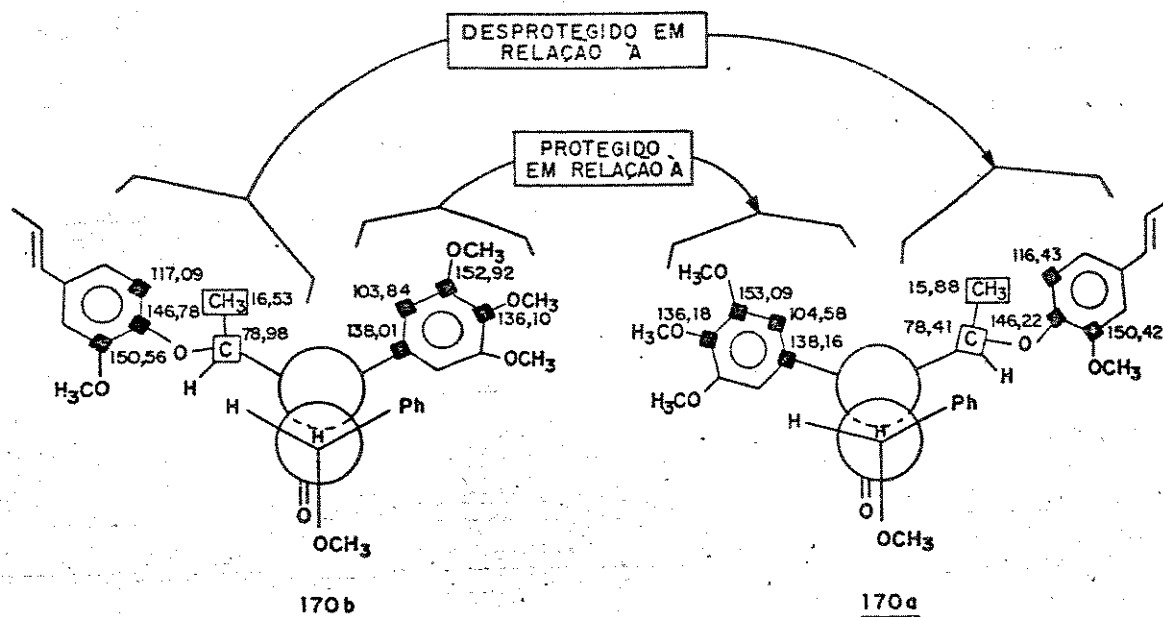


Figura 18 - Análise configuracional por ^{13}C de 170a e 170b

Com a determinação da configuração da (+)-surinamensina, observamos que o modelo configuracional de Trost e col.⁶⁶ é uma ferramenta potencial para a determinação da configuração absoluta de neolignanas alcoólicas 8.O.4' e de compostos relacionados. Sugerimos a extensão desse modelo, utilizando-se os deslocamentos químicos de ^{13}C , figura 18, como um suporte nessas determinações, ou ainda, a utilização deste, no caso onde o sentido da "não equivalência" de prótons não ocorra ou seja de difícil observação.

CAPITULO III

FI TOQUIMICA

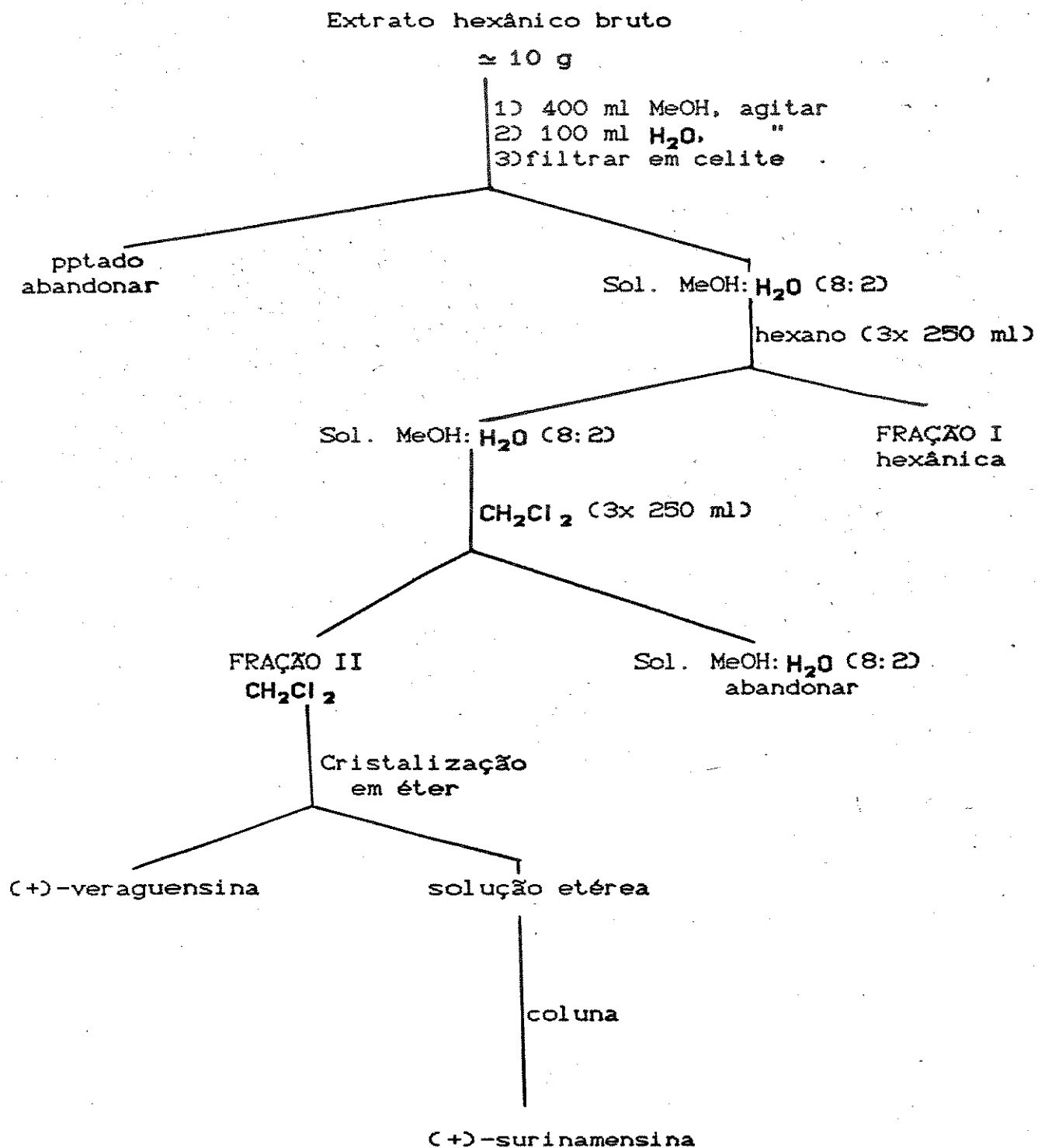
III. Isolamento de (+)-surinamensina e (+)-veraguensina das folhas de *Virola surinamensis* Rol. (Warb.)

A rotação ótica da (+)-surinamensina, (+)-114b, $[\alpha]_D^{23} = +52,0^\circ$ (c 1,00 ; CHCl_3) foi obtida a partir de uma mistura 4:1 de (+)-surinamensina, (+)-114b e virolina, 113b, respectivamente^{25,26}, e objetivando o isolamento dessas substâncias em suas formas puras, visando a determinação da configuração absoluta da (+)-surinamensina e a síntese enantiosseletiva da virolina, decidimos re-estudar as folhas de *V. surinamensis*, as quais foram coletadas na reserva da EMBRAPA em Belém-PA em maio/88.

O fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das folhas de *V. surinamensis*, após eliminação de clorofilas (esquema 39), forneceu as neolignanas (+)-surinamensina, (+)-114b, e (+)-veraguensina, 5, anteriormente isoladas por Barata e col.^{25,26}

A neolignana tetraidrofurânica (+)-veraguensina foi cristalizada em éter a partir da FRAÇÃO II e recristalizada em MeOH, apresentando p.f. 128,0-129,0 °C e $[\alpha]_D^{22} = +40,5^\circ$ (c 0,36 ; MeOH), lit.^{25,26} p.f. 127,0-128,0 °C (éter etílico) e $[\alpha]_D = +40,0^\circ$ (c 1,0 ; éter etílico). Seus dados espectrais estão de acordo com a literatura^{25,26}. RMN ^1H (E-165).

A FRAÇÃO II após cristalização da (+)-veraguensina, foi cromatografada em sílica gel com hex:AcOEt (polaridade crescente) fornecendo ainda (+)-veraguensina e frações ricas em (+)-surinamensina. Parte deste material sofreu purificação por cromatografia de camada delgada preparativa (CCDP), em hexano:AcOEt 40% com eluição contínua, fornecendo (+)-surinamensina que após análise por



cromatografia de camada delgada analítica (CCDA), hex:AcOEt 30 %, apresentou uma só mancha. Porém, CLAE desse material indicou que a substância ainda se encontrava impura, figura 20-a. Após diversas tentativas, selecionamos o sistema de solventes hex:éter etílico 60 % como ideal para a purificação de (+)-114b. Assim, após duas cromatografias de camada delgada preparativa (CCDP) em hex:éter etílico 60 %, com eluição contínua, isolamos (+)-surinamensina, (+)-114b, como um óleo incolor $[\alpha]_D^{23} + 131,2^\circ$ (c 0,21 ; CHCl_3), com elevada pureza observada por CLAE, figura 20-c. Seus dados espectrais de RMN ^1H a 300 MHz (E-163) e RMN ^{13}C a 75,5 MHz (E-164) estão de acordo com a literatura^{25,26}. Os deslocamentos químicos de ^{13}C estão mostrados na figura 19.

Infelizmente, não detectamos e por isso, não isolamos a neolignana virolina, isolada desta mesma planta por Barata e col.^{25,26}. O espectro de RMN ^1H (E-166) da impureza da figura 20-b, apresentou absorções características de neolignanas THF, porém não foi identificada.

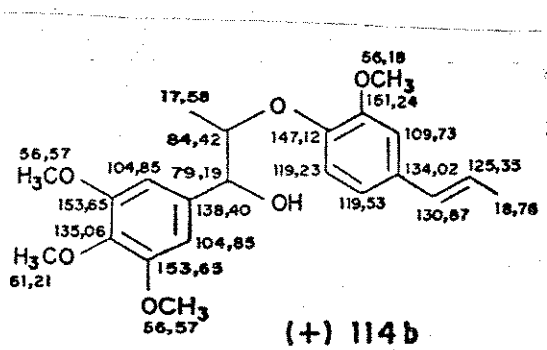
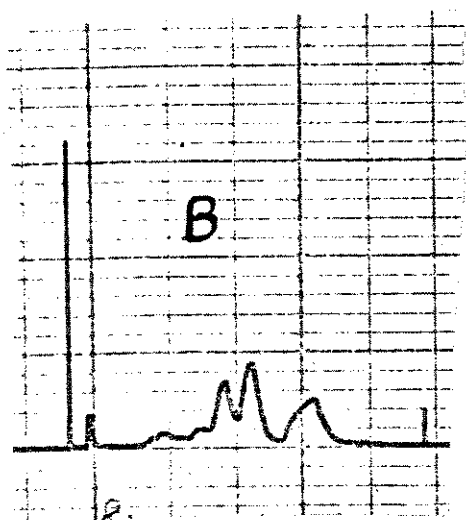
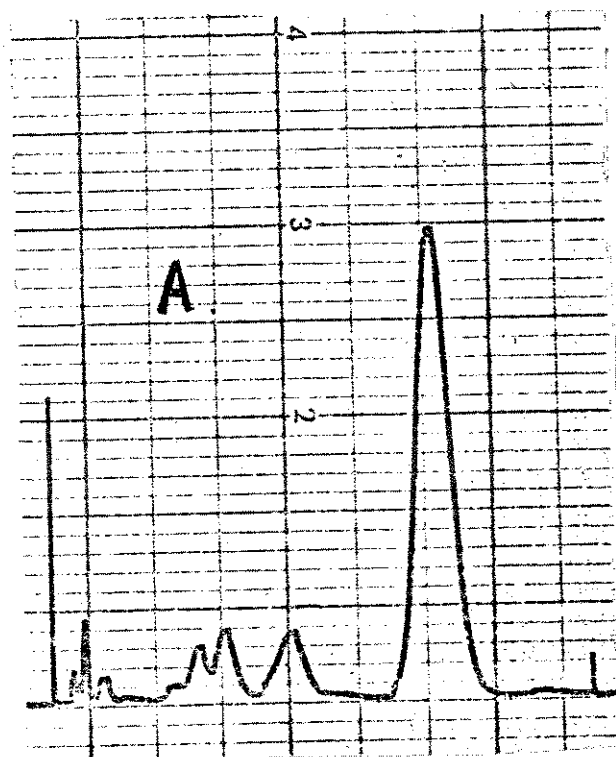
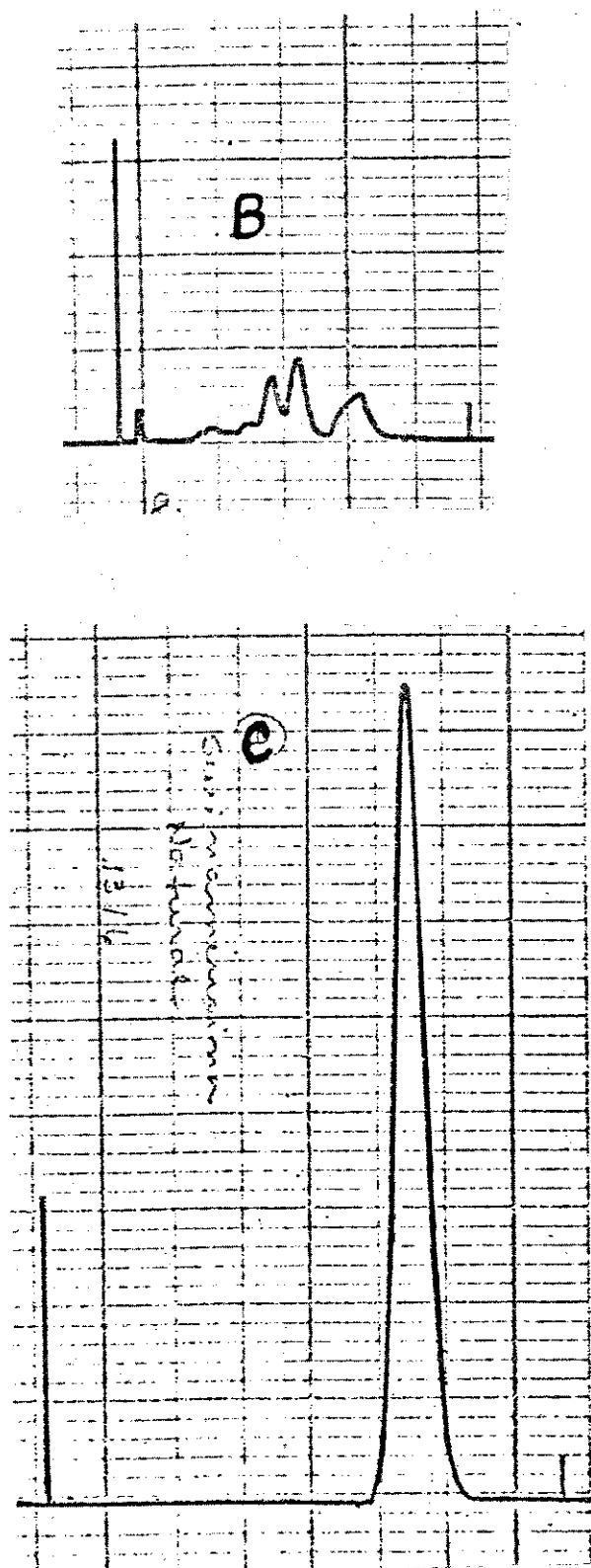


Figura 19 - Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C a 75,7 MHz da (+)-surinamensina, (+)-114b natural



Coluna: Si-10
 Eluente: hex:CH₂Cl₂:i-Pr-OH
 97 : 2 : 2 : 1
 Detetor: UV, 254 nm
 Sensitividade: 0,1 V
 Vel. papel: 1 cm/min
 Vel. fluxo: 60 ml/min
 Operador: Sra. Manuela

Figura 20 - Observação da pureza da (+)-surinamensina por CLAE

A. (+)-surinamensina impura ; B. Impureza ; C. Pura

CAPITULO IV

ATIVIDADE BIOLÓGICA

IV.1 - INTRODUÇÃO

Muitas sínteses e determinações de estruturas usando equipamenros e técnicas sofisticadas foram abordadas nesta tese. O objetivo neste caso, foi demonstrar que uma substância alvo pode ser sintetizada por um planejamento cuidadoso.

Os objetivos deste trabalho, porém, foram mais ambiciosos, pois nos interessava relacionar a estrutura espacial da droga ao potencial de atividade das estruturas biológicas receptoras.

Neste capítulo nós abordamos as diferentes atividades de substâncias relacionadas às neolignanas, que foram de fato, planificadas a partir delas, em doenças chamadas "tropicais": esquistossomose e leishmaniose. Por serem doenças do 3º Mundo, os grandes laboratórios farmaceuticos não se dispõem a investir devido ao baixo retorno financeiro.

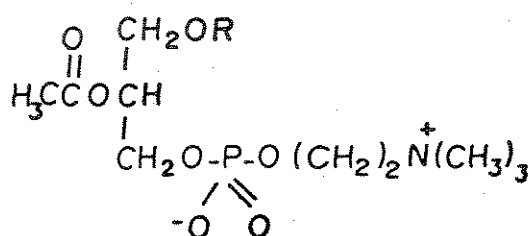
Os ensaios antibióticos e antifúngicos, foram realizados por tentativa, ou seja, a molécula sintetizada desde que disponível foi submetida aos ensaios, não sendo portanto, surpreendente o baixo nível de atividade observado.

A importância da síntese de novos medicamentos antagonistas do PAF, cresceu com a descoberta de novos agentes como os BN e WEB, recentemente introduzidos em clínica médica.

Como o PAF é um agente importante em muitos processos inflamatórios, inclusive trombose e asma, e neolignanas foram demonstradas ter atividade antagonista do PAF, decidimos testar nossas substâncias, obtendo resultados expressivos com um de nossos compostos. Os ensaios biológicos, serão discutidos a seguir;

IV.2 - ATIVIDADE ANTI-PAF :

PAF, Fator Ativador de Plaquetas, caracterizado quimicamente como 1-O-alkil-2-O-acetil-sn-glicero-3-fosforilcolina, é um potente mediador lipídico produzido por diversos tipos celulares: neutrófilos, basófilos, plaquetas, eosinófilos, macrófagos alveolares e peritoniais, mastócitos e células endoteliais^{14,54}. O PAF é por isso, responsável por diversas desordens inflamatórias, cardiovasculares e respiratórias.



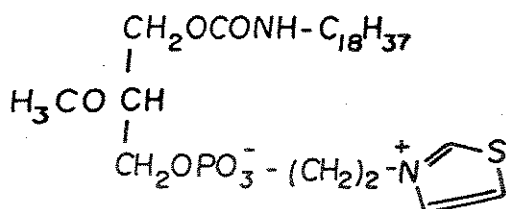
PAF

A descoberta de compostos antagonistas do PAF tem sido de grande importância, não apenas para um melhor entendimento do mecanismo de ação do PAF, mas também para um estudo das funções desse fosfolípido em várias alterações fisiopatológicas tal como, trombose, úlcera gástrica, rejeição de transplante e modulação da resposta imune^{14,54}.

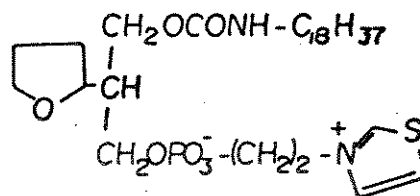
Não se sabe quantos receptores existem para o PAF, mas as diferenças nas atividades de antagonistas em células de diversas origens, sugerem a existência de sub-tipos de receptores, sendo que a eficiência dos antagonistas pode depender do tipo de receptor.

Recentemente, um grande número de diferentes substâncias vêm sendo identificadas por suas ações antagonistas do PAF, as quais podem ser separadas em três distintos grupos²⁰⁸:

- 1) Compostos estruturalmente relacionados ao PAF^{209,210}, dentre os quais podemos citar os antagonistas 173-174

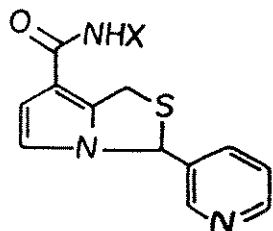


173



174

- 2) Compostos sintéticos estruturalmente não-relacionados ao PAF, como os derivados pirrolícos^{211,212}. 175-177 e derivados benzo-

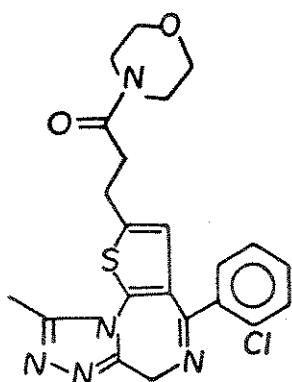


175 ; X = H

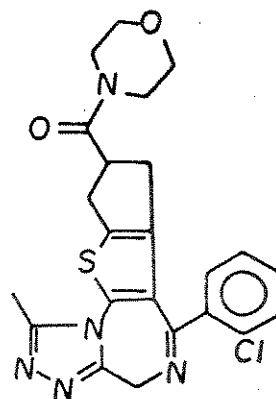
176 ; X = Ph-OMe

177 ; X = Ph-Cl

diazepínicos^{213,214} destituídos de ação hipnogénica como o WEB 2086 e WEB 2170.

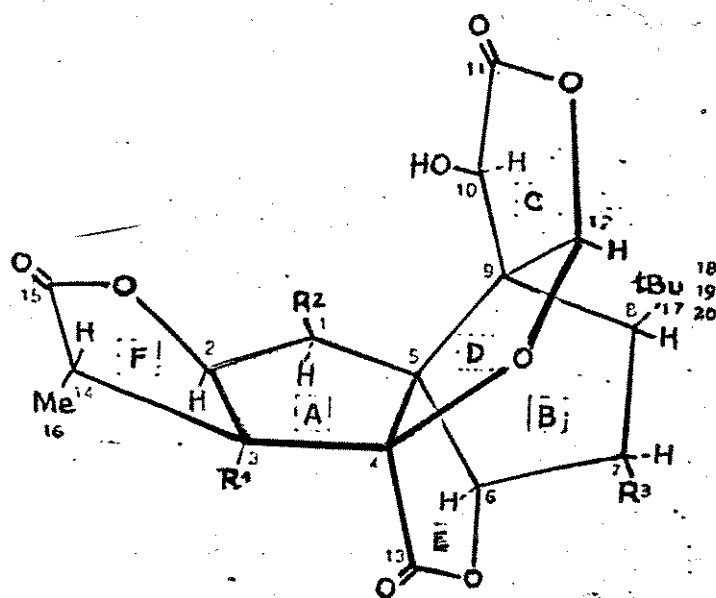


WEB 2086



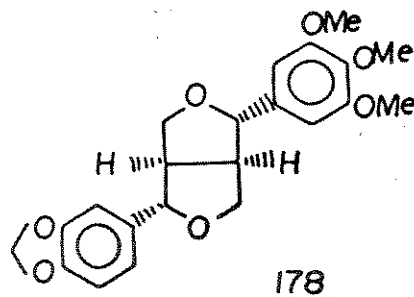
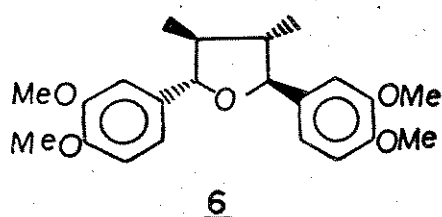
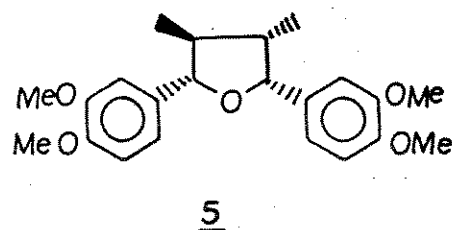
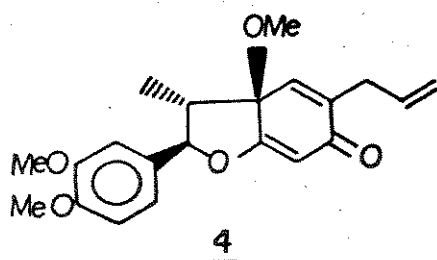
WEB 2170

3) Produtos naturais, como os gíngolídeos^{54,215} A, B, C, M e J (BN 52020, BN 52021, BN 52022, BN 52023 e BN 52024, respectivamente) terpenos isolados das folhas da planta chinesa *Ginkgo biloba*. Neolignanas como a kadsurenona 4¹⁵, isolada de *Piper*



	R ¹	R ²	R ³
BN 52020	OH	H	OH
BN 52021	OH	OH	H
BN 52022	OH	OH	OH
BN 52023	H	OH	OH
BN 52024	OH	H	OH

futokadsurae, veraguensina 5¹⁷, encontrada em *Magnolia acuminata* e *Virola surinamensis*^{25,26} e, galbegina 6¹⁸ isolada de *Himantandra belgraviana*. Dentre as lignanas, podemos citar a ascantina 178, recentemente isolada de *Magnolia biondii*²¹⁶.



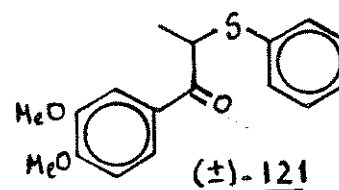
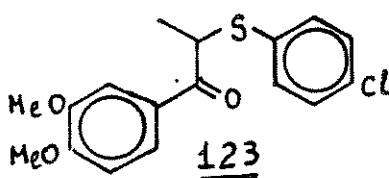
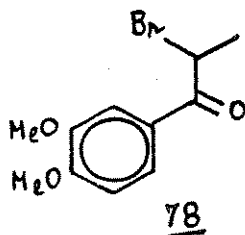
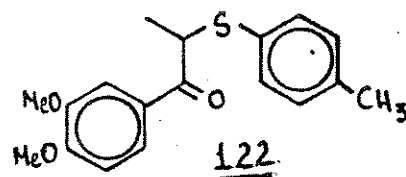
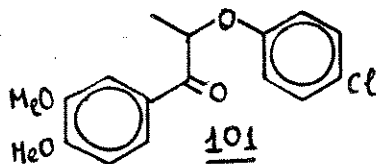
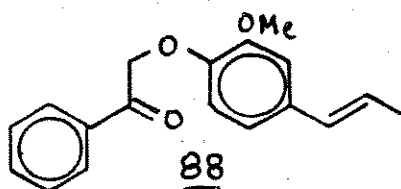
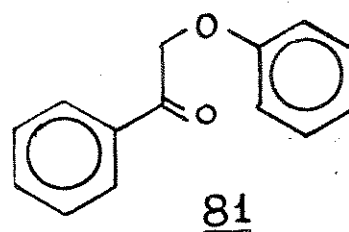
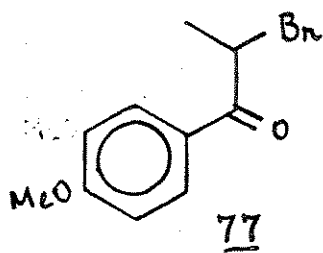
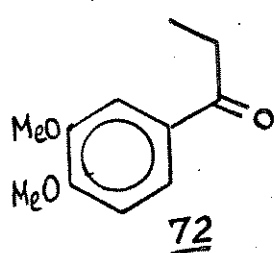
Durante este trabalho, foi avaliado a atividade anti-PAF de alguns de nossos compostos. O trabalho foi realizado através da interação entre o nosso grupo de pesquisa e o grupo do Prof. Dr. Renato Sérgio Balão Cordeiro, da Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, cujos resultados constituíram-se da tese de Mestrado da Sra. Iolanda Margherita Fierro⁵².

A potente atividade anti-PAF apresentada pelas neolignanas naturais, nos levou a testar nossos compostos sintéticos, que são estruturalmente relacionados às neolignanas 8.O.4'.

Os compostos foram avaliados^{51,51a,52} *in vivo* nos modelos experimentais de pleurisia (exsudação) e aumento de permeabilidade vascular, utilizando o rato como animal de experimentação, e *in vitro* na agregação plaquetária utilizando

plaquetas obtidas de coelho.

A partir de um screening inicial com as substâncias 72, 77, 78, 81, 88, 101, 122, 123 e $(\pm)$ -121, foi escolhida esta última para um estudo mais detalhado, por ser a única substância do grupo a apresentar uma potencial atividade antagonista do PAF^{51,52}.



A atividade anti-PAF do composto $(\pm)$ -121, foi observada tomando-se como parâmetro os já clássicos e potentes antagonistas BN 52021 e WEB 2086, nos modelos descritos a seguir;

1) Permeabilidade Vascular (in vivo)

É conhecido que células endoteliais possuem receptores para o PAF²¹⁷, sugerindo que o aumento de permeabilidade vascular seria resultado de um efeito direto do mesmo sobre estas células, independente da ativação de plaquetas ou neutrófilos²¹⁸.

A injeção intradérmica de PAF no dorso de ratos, induziu um significativo aumento de permeabilidade vascular, evidenciado pelo extravasamento do Azul de Evans administrado intravenosamente⁵². Tomando por base o efeito produzido com a dose de 1,0 µg de PAF, foi analisado o efeito anti-PAF do β-cetosulfeto (±)-121 administrado in situ nas doses de 60, 30 e 15 n moles. (±)-121 inibiu a reação de forma significativa e dose-dependente, figura 21^{51,52}.

A inibição promovida pelo β-cetosulfeto (±)-121 é comparável àquelas obtidas pelos antagonistas de PAF, BN 52021 e WEB 2086, figura 22^{51,52}.

Quando administrado por via oral na dose de 50 mg/Kg, (±)-121 foi capaz de inibir o aumento de permeabilidade vascular em torno de 40 %⁵². Este resultado, aliado àqueles obtidos in situ, sugerem que (±)-121 esteja interagindo com sítios receptores específicos do PAF.

Com o objetivo de se verificar a especificidade da ação anti-PAF de (±)-121, foi observado o comportamento deste composto frente a outros agonistas como histamina (100 µg), serotonina (0,25 µg) e bradicinina (10 µg). O composto foi incapaz de interferir no aumento de permeabilidade vascular induzida por estes mediadores, o que caracteriza sua específica ação anti-PAF neste modelo^{51,52}.

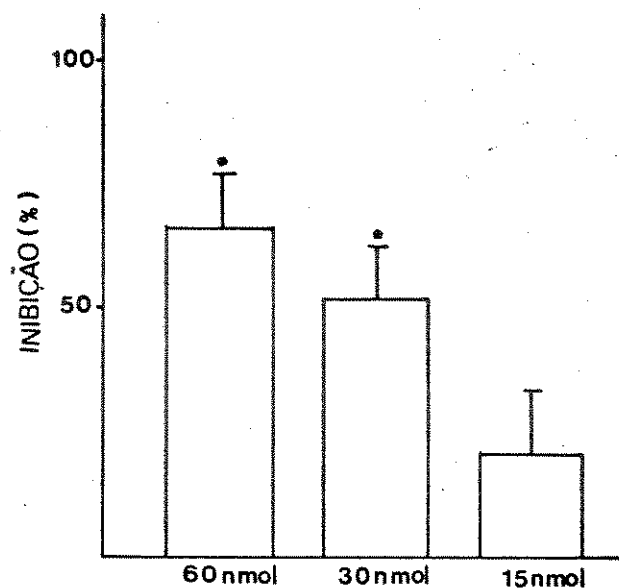


Figura 21 - Efeito *in situ* de (±)-121 (60, 30 e 15 n moles) sobre o aumento de permeabilidade vascular induzido por PAF (1 µg). O resultado foi expresso como porcentagem de inibição do extravasamento de Azul de Evans em relação aos grupos injetados com o PAF. Cada coluna representa a média ± o desvio padrão de no mínimo 9 animais. A significância encontra-se indicada por um asterisco. (Teste T; significância 0,01)

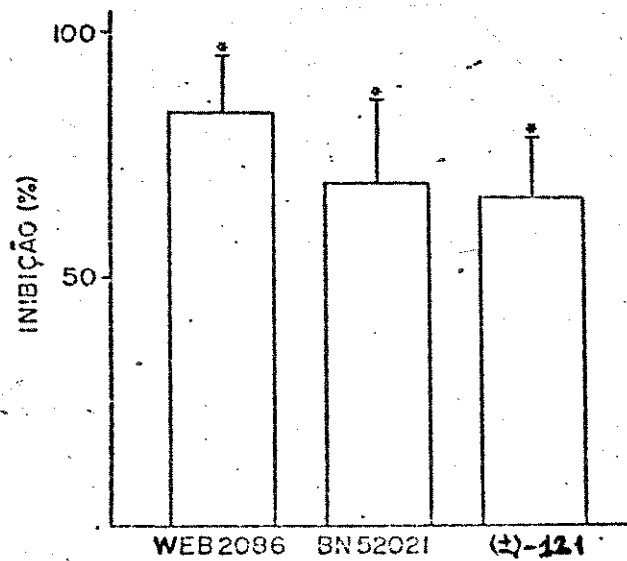


Figura 22 - Efeito dos antagonistas de PAF, WEB 2086 e BN 52021 e do composto (±)-121, *in situ*, sobre o aumento da permeabilidade vascular induzida por PAF (1 µg). As doses utilizadas foram 12 n moles (WEB 2086) 23 n moles (BN 52021) e 60 n moles [(±)-121]. Cada coluna representa a média ± o desvio padrão de no mínimo 9 animais e a significância encontra-se indicada por um asterisco. (Teste T; significância 0,01)

2) Pleurisia (exsudação)

Injeções intratorácicas de PAF, induzem em 30 minutos uma intensa resposta exsudativa acompanhada por uma redução no número de células residentes na cavidade pleural²¹⁹. A administração *in situ* (7,50; 3,75 e 1,87 n moles) de ($\pm$)-121 inibiu de forma dose-dependente, o aumento do volume de exsudato induzido pelo PAF (1 μ g/cavidade), figura 23^{51,52}, porém, parece que não houve interferência do composto com a redução no número de células. Já o tratamento com o WEB 2086 e BN 52021, além de promover uma inibição no aumento do volume do exsudato, foi capaz ainda, de suprimir a queda no número de leucócitos⁵².

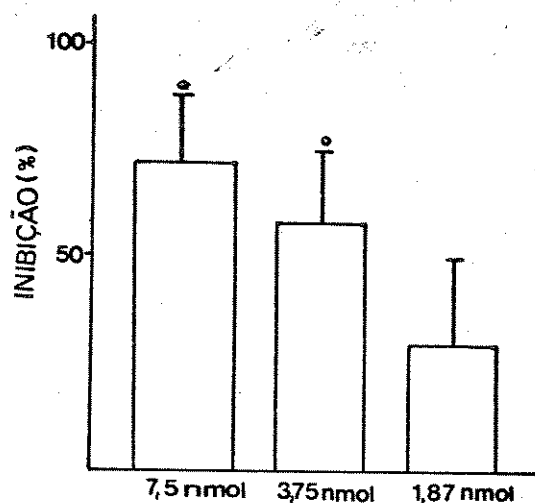


Figura 23 - Efeito de ($\pm$)-121 sobre a exsudação pleural induzida por PAF (1 μ g/cavidade). O resultado foi expresso como porcentagem de inibição do aumento do volume do exsudato em relação aos grupos injetados com o PAF. Cada coluna representa a média $\pm$ o desvio padrão de no mínimo 7 animais. (Teste T ; significância 0,01).

Do mesmo modo, a administração por via oral (50 mg/Kg) de ($\pm$)-121 foi capaz de reduzir o volume de exsudato sem, no entanto, interferir com a redução no número de leucócitos totais

induzidos pelo PAF⁵².

Uma comparação direta do efeito de $(\pm)$ -121 (7,5 n moles) administrado *in situ*, com os dos antagonistas WEB 2086 (12 n moles) e BN 52021 (35 n moles), também administrados *in situ* no modelo de pleurisia, é mostrado na figura 24^{51,52}. Como podemos observar, o efeito inibitório desses antagonistas são muito semelhantes, a exemplo do que foi observado no modelo de permeabilidade vascular.

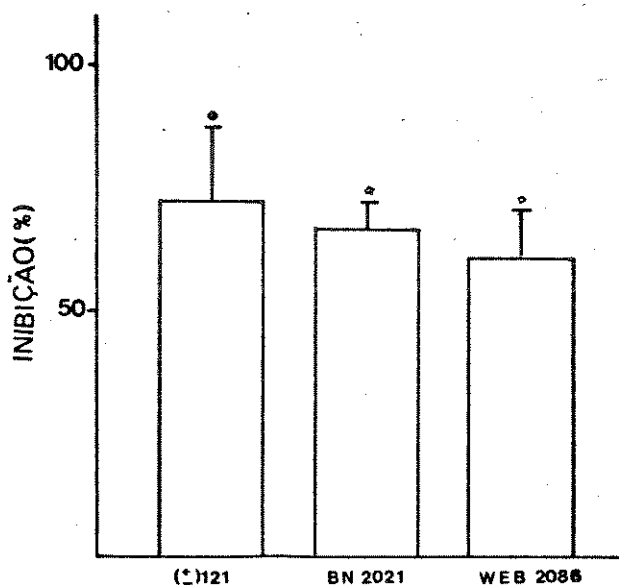


Figura 24 - Efeito dos antagonistas de PAF, WEB 2086 (12 n moles), BN 52021 (35 n moles) e $(\pm)$ -121 (7,50 n moles) *in situ* sobre a exsudação pleural induzida por PAF (1 μ g/cavidade). O resultado foi expresso como porcentagem de inibição do aumento do volume de exsudato em relação aos grupos injetados com PAF. Cada coluna representa a média $\pm$ o desvio padrão de no mínimo 5 animais. (Teste T; significância 0,01).

A administração *in situ* (7,5 n moles) do β -cetossulfeto $(\pm)$ -121 não interferiu significativamente na exsudação pleural induzida por outros mediadores da inflamação como histamina (100 μ g/cavidade) e serotonina (100 μ g/cavidade), confirmando, assim, a

especificidade anti-PAF desse composto^{51,52}.

3) Agregação Plaquetária (in vitro)

O PAF é capaz de promover uma agregação dose-dependente quando adicionado ao PRP (plasma rico em plaquetas) obtido de sangue de coelho²²⁰.

Quando adicionado ao PRP, o PAF causou uma agregação plaquetária dose-dependente ($CE_{50} = 3,02 \pm 0,05$ nM), a qual foi inibida pela presença do β -cetossulfeto ($\pm$)-121 em concentrações variando de 10^{-8} a 10^{-6} , induzindo um deslocamento da curva controle para a direita, sem nenhum efeito sobre a resposta máxima, figura 25⁵².

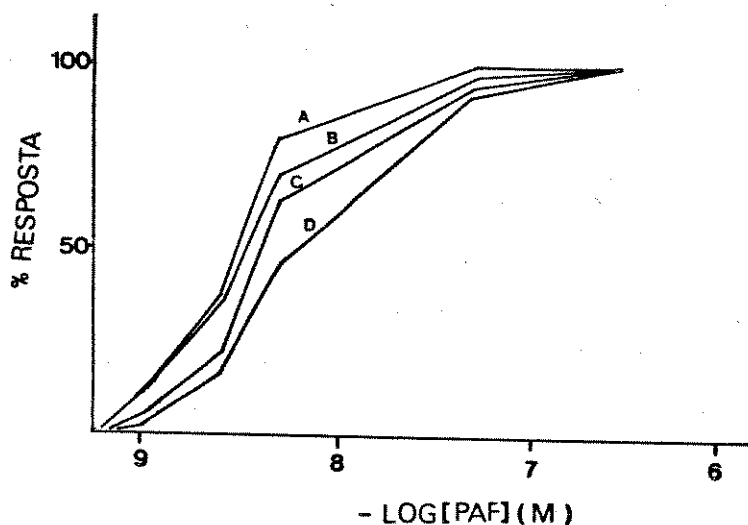


Figura 25 - Deslocamento da curva concentração-efeito de PAF (A) na presença de ($\pm$)-121 nas concentrações de 10^{-8} M (B), 10^{-7} M (C) e 10^{-6} M (D).

Desde que, os antagonistas do PAF WEB 2055 e BN 55031 são capazes de inibir, competitivamente, e de maneira dose-depen-

dente^{214,221} a agregação plaquetária induzida pelo PAF, também deslocando a curva controle para a direita, é sugerido que $(\pm)$ -121 também possa estar atuando como um antagonista competitivo do PAF^{51,510,52}.

A figura 26, mostra o efeito dos antagonistas $(\pm)$ -121, BN 52021 e WEB 2086 na agregação de plaquetas induzidas por PAF 10^{-8} MD, em concentrações dos antagonistas variando de 10^{-8} a 10^{-5} M.

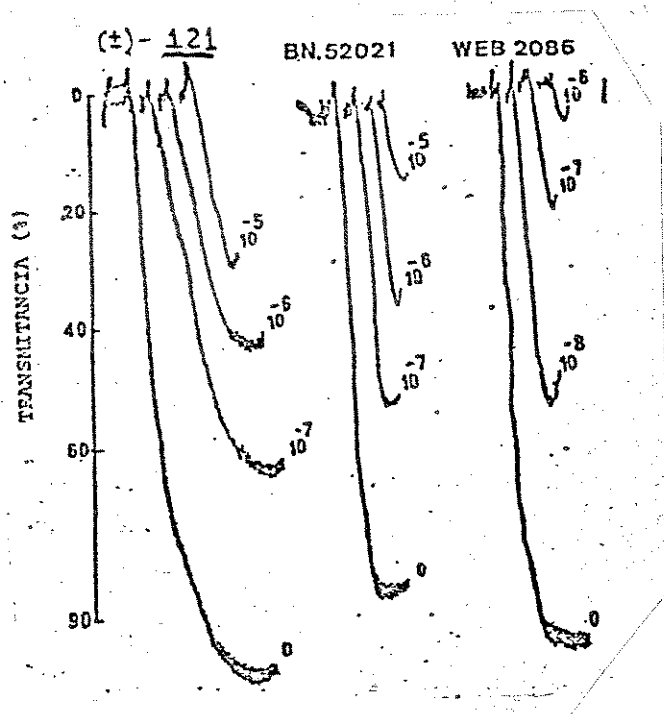


Figura 26 - Agregação plaquetária induzida por PAF 10^{-9} MD em PRP, na presença dos inibidores $(\pm)$ -121, BN 52021 e WEB 2086. Escala vertical: % de agregação.

O pa_2 é um parâmetro de potência biológica utilizado para comparar a atividade entre diferentes drogas. Na tabela 19 estão listados os valores de pa_2 para os antagonistas WEB 2086, BN 52021 e $(\pm)$ -121.

Tabela 19 - Antagonismo da agregação plaquetária induzida por PAF em PRP⁵²

Antagonismo (n)	Gráfico de Schild (inclinação)	pA2
WEB 2086 (3)	0,95	7,33
BN 52021 (3)	0,94	6,48
(±)- <u>121</u> (10)	0,92	6,16

n = número de amostras de PRP

Para se observar a especificidade de (±)-121 na agregação de plaquetas, este composto foi avaliado na agregação plaquetária induzida por colágeno (10 µg/ml) e ADP (Difosfato de adenosina) (10 µM). Foi observado que mesmo a altas concentrações (10⁻⁵ M, o β-cetosulfeto (±)-121 não apresentou nenhum efeito, sugerindo que o composto teria uma ação específica na agregação induzida pelo PAF, não interferindo com outros agentes agonistas.

Os estudos *in vivo* e *in vitro* realizados com (±)-121, parecem indicar que este composto é um antagonista competitivo do PAF, seletivo e de potência similar a outros antagonistas como WEB 2086, BN 52021, etc., já descritos na literatura^{51,51a,52}. Os resultados obtidos no modelo de pleurisia, onde (±)-121 inibiu o aumento do volume de exsudato sem interferir com a redução no número de leucócitos na cavidade induzidos por PAF, sugerem uma especificidade de ação a nível de receptor. No entanto, esta hipótese somente poderá ser confirmada com a realização de ensaios de *binding*.

IV. 3 - ATIVIDADE ANTI-ESQUISTOSSOMOSE :

As esquistossomoses ou bilharzioses são doenças provocadas por trematódeos do gênero *Schistosoma* e, no homem, tem como principais agentes as espécies *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* e *S. hematobium*²²¹.

O *S. mansoni* ocorre na África, na América do Sul e nas Antilhas e provoca a esquistossomose mansônica ou intestinal, a qual no Brasil é conhecida popularmente como "xistossomose", "doença dos caramujos" e "barriga d'água" devido à ascite que acompanha as formas mais graves. O *S. japonicum* é responsável por outra modalidade intestinal da doença de ocorrência no Extremo Oriente e Pacífico Ocidental, conhecida como esquistossomose japônica. A doença causada pelo *S. hematobium* é conhecida como esquistossomose vesical ou hematúria do Egito, cuja distribuição é africana, estendendo-se também a outras áreas da Bacia do Mediterrâneo, ao Próximo e Médio Oriente²²¹.

Nesta tese abordaremos a pesquisa de novas drogas para o combate da esquistossomose mansônica, por ser dentre as esquistossomoses a única de interresse médico no País e para a qual foram realizados os testes biológicos com nossas substâncias.

A esquistossomose mansônica é uma doença típica de populações do meio rural. No Brasil, há cerca de 10 milhões de habitantes portadores da doença²²², que é transmitida por cercárias do *S. mansoni*.

O ciclo da esquistossomose é de 47 dias, sendo o

caramujo *Biomphalaria glabrata* (molusco que apresenta maior capacidade de adaptação aos miracídeos) o hospedeiro intermediário, e o homem o definitivo^{221,222}.

Na biologia do *S. mansoni*, as fêmeas desovam no intestino humano. Os ovos são os principais responsáveis pelo quadro patogênico da doença e são liberados através das fezes em riachos, valas e águas estagnadas, dando formação aos miracídeos, embriões ciliados que se alojam no caramujo, o hospedeiro intermediário. Os miracídeos se reproduzem transformando-se em cercárias, larvas transmissoras que penetram através da pele e são levadas pelo sistema sanguíneo até as veias do fígado, onde permanecem definitivamente, figura 27.

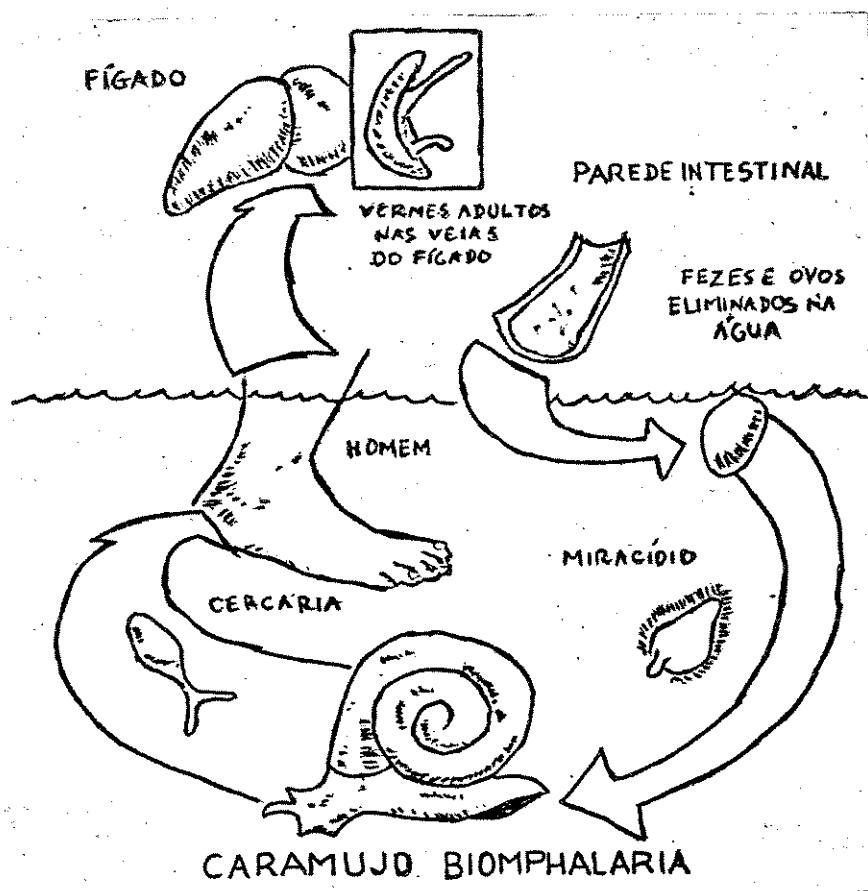


Figura 27 - Ciclo da esquistossomose

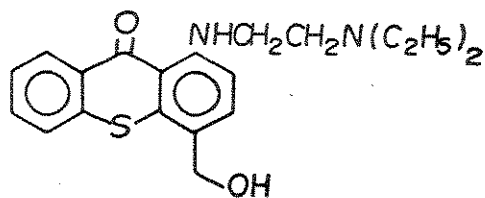
A esquistossomose tem sido combatida pela Superintendência de Controles Endêmicos - SUCEN, que procura fazer um trabalho de orientação da população de regiões críticas, através de visitantes. Existe também, uma averiguação através de coleta periódica de fezes em crianças da rede escolar e adultos nos postos de saúde. Diagnosticado, o doente é tratado e procura-se identificar o local da contaminação. Tais medidas, porém, não propiciarão a solução do problema, de ordem basicamente social. O problema principal é a falta de saneamento básico, mais especificamente de redes de esgotos, que fazem com que os dejetos humanos sejam jogados em córregos e valas que correm a céu aberto.

Os sintomas mais comuns da doença são : diarreia, prisão de ventre, falta de apetite e prostração. Nos casos mais graves, o doente pode apresentar "barriga d'água", com inchaço do baço e fígado. Até o momento, não se encontra qualquer medicamento satisfatório para a esquistossomose.

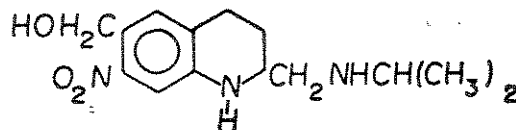
Das drogas utilizados no combate da esquistossomose, as mais eficazes são hancantone 179, oxaminiquine 180, praziquantel 181, oltipraz 182 e niridazol 183 ²²³. No entanto, todas apresentam efeitos colaterais que variam desde a imunossupressão, mutagenicidade, teratogenicidade, carcinogenicidade, dores abdominais, dor de cabeça, vertigens, até manifestações cutâneas²²³.

Grande esforço tem sido devotado no sentido de se conseguir uma vacina eficaz para a doença. Nessas experiências são utilizados desde o agente infectante atenuado (cercárias irradiadas) até extratos brutos ou antígenos purificados do

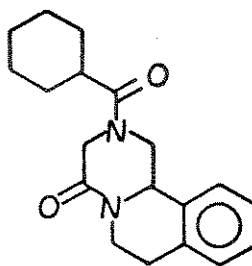
parasita, em presença ou não do adjuvante (substâncias que estimulam inespecificamente o sistema imune)²²².



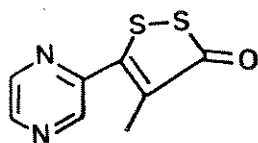
179



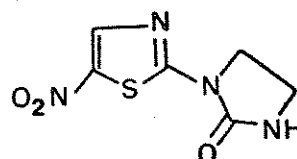
180



181



182



183

Os avanços nesse campo são animadores, porém, é impossível prever qual o tempo necessário para transpor a barreira entre a pesquisa básica e a comercialização da vacina, com posterior utilização em áreas endêmicas, pelo fato de que sua eficácia ainda não foi demonstrada em humanos²²².

A maior promessa para a vacina está na identificação de um antígeno, a paramiosina, uma proteína envolvida na contração de grandes músculos²²⁴, porém, os estudos ainda são realizados em animais de laboratório²²².

Vários métodos são empregados no combate e prevenção da esquistossomose, dentre os quais podemos citar; a) destruição dos ovos dos esquistossômulos por meios especiais; b) destruição dos miracídios; c) exterminação dos caramujos, hospedeiros intermediários, por uso de molusquicidas; d) impedimento de penetração de cercárias através da pele humana; e) tratamento dos pacientes infectados.

Incentivados pelos resultados obtidos com a (+)-surinamensina (+)-114b e virolina 113b isoladas das folhas de *V. surinamensis*^{25,26}, nos ensaios de proteção contra penetração de cercárias do *S. mansoni* em camundongos^{26,27}, decidimos realizar um estudo da relação estrutura química versus atividade biológica com substâncias estruturalmente relacionadas a neolignan 8.O.4' (vide Cap. I, seção I.1).

Os ensaios contra penetração de cercárias do *S. mansoni*, foram realizados no Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob a coordenação da Dra. Myrian Cezarie Jourdan.

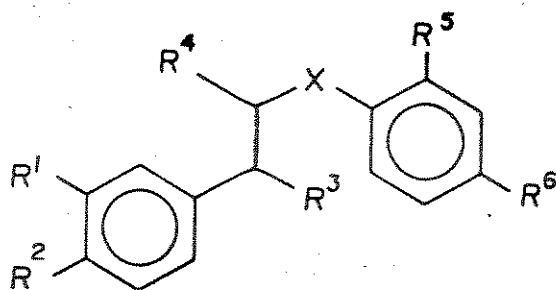
O ensaio consiste em aplicar na cauda do camundongo uma solução contendo cerca de 10 mg da substância, em 1 ml de acetona. Após intervalos de tempo de 30 minutos a 24 horas após aplicação

do composto, a cauda do animal é exposta durante 30 minutos em um meio líquido contendo cerca de 100 cercárias. Ao final de 7 semanas (ciclo da esquistossomose), os animais são sacrificados para avaliação do grau de infecção, através de perfusão (contagem dos vermes) e biópsia intestinal ou oograma (contagem dos ovos).

O quadro 4 mostra as substâncias testadas contra penetração de cercárias do *S. mansoni*. Inicialmente foram realizados screening com essas substâncias nos intervalos de tempo de 30 minutos, 1 hora e 24 horas. A tabela 20 mostra alguns resultados desse screening, onde observa-se que as substâncias sulfuradas e nitrogenadas no carbono-8 não apresentaram atividade biológica relevante nos ensaios contra penetração de cercárias de *S. mansoni*. Somente as substâncias mais promissoras foram selecionadas para um estudo mais detalhado.

A tabela 21 mostra os resultados mais expressivos que permitem uma análise da relação estrutura química versus atividade biológica das substâncias oxigenadas no carbono-8. Os resultados foram expressos em unidades de vermes encontrados no animal sacrificado e na presença ou ausência de ovos depositado pelos vermes fêmeas. Como se pode observar, o composto mais ativo foi 113a que, no intervalo de 24 horas, conferiu aos camundongos quase 100 % de proteção, sendo encontrado apenas 1 verme na perfusão do fígado e nenhum ovo na biópsia nos animais tratados com esse composto. Os compostos menos ativos foram 103 e 97 que não conferiram proteção mesmo sendo aplicados apenas 30 minutos

Quadro 4 - Substâncias testadas *in vivo* contra penetração de cer-
cárias do *Schistosoma mansoni*



Substância	R¹	R²	R³	R⁴	X	R⁵	R⁶
81	H	H	=O	H	O	H	H
82	H	H	=O	H	O	Me	H
83	H	H	=O	H	O	NO₂	H
84	H	H	=O	H	O	OMe	H
88	H	H	=O	H	O	OMe	propenil
89	H	H	=O	Me	O	H	H
90	H	H	=O	Me	O	OMe	H
92	H	H	=O	Me	O	OMe	propenil
93	H	H	=O	Me	O	OMe	alil
94	H	OMe	=O	Me	O	OMe	propenil
95	H	OMe	=O	Me	O	OMe	alil
96	O-CH₂-O		=O	Me	O	OMe	propenil
97	OMe	OMe	=O	Me	O	H	H
98	OMe	OMe	=O	Me	O	Me	H
99	OMe	OMe	=O	Me	O	OMe	H
100	OMe	OMe	=O	Me	O	H	OMe
102	OMe	OMe	=O	Me	O	OMe	propenil
103	OMe	OMe	=O	Me	O	OMe	alil
109a	H	H	OH	Me	O	OMe	H
109b	H	H	OH	Me	O	OMe	H
110a	H	H	OH	Me	O	H	alil
111a	OMe	OMe	OH	Me	O	H	Cl
112a	OMe	OMe	OH	Me	O	OMe	alil
113a	OMe	OMe	OH	Me	O	OMe	propenil
117	H	H	=O	Me	S	H	H
120	O-CH₂-O		=O	Me	S	H	H
121	OMe	OMe	=O	Me	S	H	H
122	OMe	OMe	=O	Me	S	H	Me
130	H	H	=O	H	NH	H	H
131	OMe	OMe	=O	Me	NH	H	H
132	OMe	OMe	=O	Me	NH	Me	H
133	OMe	OMe	=O	Me	NH	OMe	H
134	OMe	OMe	=O	Me	NMe	H	H

TABELA 20 - Screening farmacológico em esquistossomose

(teste de proteção)

Substância	30 minutos		1 hora		24 horas	
	Perfusão	Biópsia	Perfusão	Biópsia	Perfusão	Biópsia
81	neg	neg	01M 01F ---	neg	08M 03F ---	pos
82	05M --- 06C	pos	---	---	05M 06F 30F	pos
83	---	---	02M 01F 14C	pos/neg	20M 09F 40C	pos
84	---	---	---	---	14M 04F 14C	pos/neg
88	---	---	neg	neg	02M --- 07C	pos/neg
90	05M --- 06C	pos	---	---	05M 06F 30C	pos
97	30M 11F 22C	pos	---	---	15M 06M 39C	pos
99	---	---	01M --- ---	neg	---	---
100	09M 08F 05C	pos/neg	---	---	13M 02F 21C	pos
102	neg	neg	---	---	09M 08F 35C	pos
103	06M 02F 02C	neg	---	---	16M 12F 42C	pos
112a	neg	neg	neg	neg	02M --- 03C	pos/neg
113a	neg	neg	neg	neg	01M --- ---	neg
121	---	---	02M --- 01C	pos/neg	02M 02F 04C	pos/neg
122	---	---	05M 23F 31C	pos/neg	03M 12F 15C	pos/neg
131	---	---	04M 03F 19C	pos/neg	04M 15F 37C	pos
132	---	---	07M 05F 19C	pos	07M 16F 20C	pos/neg
133	---	---	neg	neg	01M 03F 09C	pos/neg
134	---	---	--- 08F 10C	pos	06M 15F 24C	pos/neg

PERFUSÃO NEG : Ausência de Vermes;

BIÓPSIA NEG : Ausência de Vermes;

BIÓPSIA POS : Presença de ovos;

RESULTADO POS/NEG : Animais com presença/ausência de ovos (8 animais/teste);

M : Macho;

F : Fêmea;

C : Casal .

TABELA 21 - Ensaios contra penetração de cercárias do S. Mansoni

Subs- tân- cias	30 minutos		1 hora		2 horas		4 horas		6 horas		8 horas		24 horas	
	Perfusão	Biópsia	Perfusão	Biópsia	Perfusão	Biópsia	Perfusão	Biópsia	Perfusão	Biópsia	Perfusão	Biópsia	Perfusão	Biópsia
113a	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	01M - -	neg
Contr.	30M06F192C	pos	01M39F64C	pos	05M21F37C	pos	---21F29C	pos	01M76F29C	pos	---68F21C	pos	---04F20C	pos/neg
112a	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	02M---03C	pos/neg
Contr.	39M06F192C	pos	01M39F64C	pos	05M21F37C	pos	---21F29C	pos	01M76F29C	pos	---68F21C	pos	---04F20C	pos/neg
102	neg	neg	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	09M08F35C	pos
Contr.	27M08F18C	pos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	04M13F35C	pos
103	06M02F02C	neg	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	16M12F46C	pos
Contr.	27M08F18C	pos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	04M13F35C	pos
99	---	---	01M-----	neg	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Contr.	---	---	01M01F01C	neg	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
97	30M11F22C	pos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	15M06F39C	pos
Contr.	27M08F18C	pos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	04M13F35C	pos

PERFUSÃO NEG : Ausência de Vermes;

BIÓPSIA NEG : Ausência de ovos;

BIÓPSIA POS : Presença de ovos;

RESULTADO POS/NEG : Animais com presença/ausência de ovos (8 animais/teste);

CONTR. : Controle;

M : Macho;

F : Fêmea;

C : Casal.

antes dos camundongos serem submetidos às cercárias. O composto 99 foi avaliado somente no intervalo de 1 hora, porém, fica claro que apresenta maior atividade que 103 e 97, no entanto, deixa dúvida na comparação com 102. De maneira a efetuar uma análise da relação estrutura química versus atividade biológica desses compostos, adotamos o valor hipotético +++ para a substância mais ativa 113a e - para as duas menos ativas 103 e 97.

De acordo com a figura 28, a substituição de um grupo no

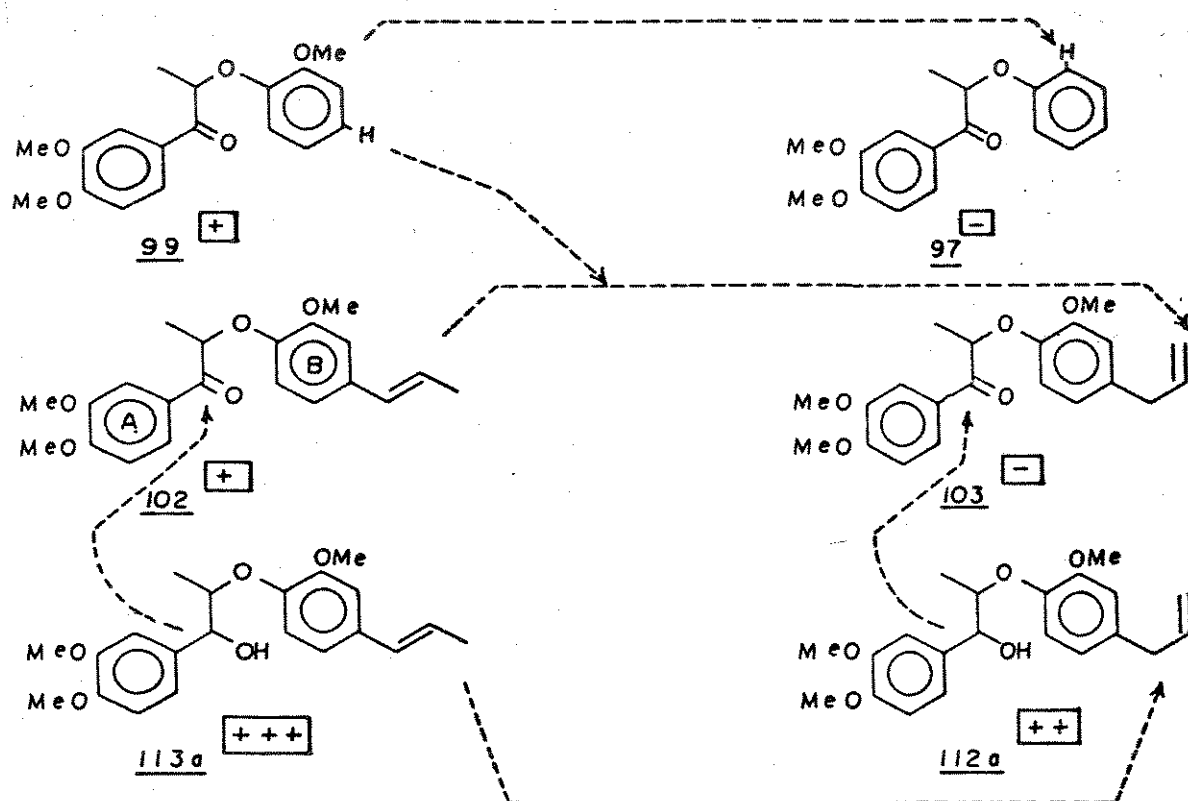


Figura 28 - Relação estrutura química versus atividade biológica de neolignanas 8.O.4' e derivados testadas em esquistossomose (testes de proteção *in vivo*)

sentido da seta significa perda sistemática de atividade. Relacionando a estrutura de 113a com 112a, observamos que a única diferença entre elas é na disposição da ligação dupla, e como a atividade biológica de 113a é mais elevada que a de 112a, concluímos que a ligação dupla conjugada favorece a atividade da substância.

O composto 113a difere de 102 somente no sentido de que o primeiro é um álcool e o segundo uma cetona, o que acarreta uma redução significativa na atividade de 102, sugerindo que a função álcool é de grande importância para a atividade biológica da molécula. A comparação do álcool 112a com a cetona 103 confirma esta observação, visto que esta última praticamente não apresenta atividade, mesmo no intervalo de 30 minutos.

A importância da ligação dupla conjugada com o anel aromático é confirmada quando comparamos a atividade de 102 com a de 103. A atividade mais elevada do composto 99 que não apresenta o grupo alil, versus a menor atividade de 103, demonstra a ineficácia da contribuição do grupo para a atividade biológica da molécula. A comparação de 99 com o composto 97, demonstra que a metoxila do anel B contribui para elevação da atividade biológica.

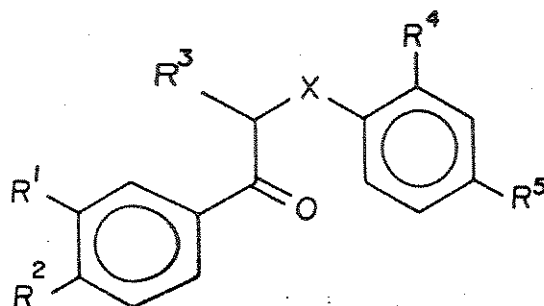
Com essa análise podemos concluir que; a função álcool, a conjugação da dupla ligação com o anel aromático, e a metoxila do anel B contribuem para a maior atividade e que os grupos cetona e alil, reduzem drasticamente a atividade biológica desta série de compostos. Infelizmente, devido a inexistência, nestes ensaios não foram utilizados padrões para se fazer comparação da potencial

atividade de 113a, porém, os resultados obtidos, confirmam aqueles observados com a (+)-surinamensina e demonstram a importância do esqueleto das neolignanas 8.O.4' nesses ensaios.

As substâncias, quadro 5, também foram testadas em camundongos experimentalmente infectados com *S. mansoni* (ensaio de cura). Os testes foram realizados no Centro de Pesquisa René Rachou em Belo Horizonte-MG, sob a coordenação do Dr. Naftale Katz. Como se pode observar na tabela 22, nenhuma das substâncias testadas apresentou qualquer indicação de atividade neste ensaio. Isso é perfeitamente compreensível, visto que os testes contra penetração de cercárias e de cura são diferentes do ponto de vista metodológico, envolvendo interação da droga com sítios receptores igualmente diferentes.

Apesar dos esforços em se conseguir uma vacina para a esquistossomose, devemos lembrar que existem ainda, milhões de pessoas já portadoras dessa parasitose e que não seriam beneficiados pela vacina. Desse modo, a pesquisa de medicamentos para a cura da esquistossomose, com menor toxicidade que os já disponíveis, deve ser incentivada.

Quadro 5 - Substâncias testadas nos ensaios de cura em esquistossomose



Substancia	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵
<u>81</u>	H	H	H	O	H	H
<u>84</u>	H	H	H	O	OMe	H
<u>87</u>	H	Cl	H	O	H	H
<u>88</u>	H	H	H	O	OMe	propenil
<u>90</u>	H	H	Me	O	OMe	H
<u>100</u>	OMe	OMe	Me	O	H	OMe
<u>101</u>	OMe	OMe	Me	O	H	Cl
<u>102</u>	OMe	OMe	Me	O	OMe	propenil
<u>118</u>	H	H	Me	S	H	Cl
<u>121</u>	OMe	OMe	Me	S	H	H
<u>122</u>	OMe	OMe	Me	S	H	Me
<u>123</u>	OMe	OMe	Me	S	H	Cl
<u>125(α+β)</u>	OMe	OMe	Me	SO	H	H
<u>127</u>	OMe	OMe	Me	SO ₂	H	H
<u>131</u>	OMe	OMe	Me	NH	H	H

TABELA 22 - Testes de cura em esquistosomose utilizando camundongos experimentalmente infectados com S. Mansonii.

Brogras	Esquema de Tratamento (mg/kg/dia x 5 dias.)	NO de animais			NO Médio de Vermes	Distribuição de vermes (%)		Vermes Mortos no Fígado (%)	Alteração do Diagrama (%)
		Tratados	Mortos	Examinados		Mesent.	Fígado		
100	240	5	3	2	25,0	80,0	20,0	0,0	0,0
84	250	5	1	4	25,0	90,0	10,0	0,0	0,0
87	240	5	4	1	55,0	100,00	0,0	0,0	0,0
118	200	5	2	3	34,3	99,0	1,0	0,0	0,0
123	200	5	1	4	21,5	93,0	7,0	0,0	0,0
88	180	5	0	5	26,8	94,0	6,0	0,0	0,0
102	210	5	3	2	45,0	87,8	12,2	0,0	0,0
81	210	5	3	2	28,5	96,5	3,5	0,0	0,0
121	180	5	2	3	10,0	83,3	16,7	0,0	0,0
contr.	---	-	-	4	27,3	86,2	13,8	0,0	0,0
101	170	5	0	5	32,0	94,4	5,6	0,0	0,0
122	200	5	2	3	42,3	89,0	11,0	0,0	0,0
	180	5	2	3	22,3	88,1	11,9	0,0	0,0
	170	5	2	3	24,0	94,4	5,6	0,0	0,0
	150	5	1	4	26,5	94,3	5,7	0,0	0,0
	160	5	1	4	27,5	88,2	11,8	0,0	0,0
	160	5	1	4	26,3	75,2	24,8	0,0	0,0
contr.	---	-	-	5	25,6	91,4	8,6	0,0	0,0

Mesent. : Mesentério

IV. 4 - ATIVIDADE ANTI-LEISHMANIOSE

Dentre as doenças causadas por protozoários, a leishmaniose é, do ponto de vista médico, superada em importância apenas pela malária. Cerca de 400 mil pessoas por ano contraem essa doença, principalmente nos países pobres onde atinge proporções endêmicas²²⁵.

A leishmaniose nos focos endêmicos é transmitida por meio da picada do inseto da subfamília *Phlebotominae*, denominados no Sul do Brasil "mosquito palha" e no Norte e Nordeste "birigui". Somente as fêmeas são hematófagas, isto é, alimentam-se de sangue, e ao picarem um mamífero infectado ingerem as formas amastigotas, que no seu tubo digestivo transformam-se em promastigotas. Quando o inseto pica o homem, transfere-lhe as formas promastigotas do protozoário que são fagocitadas pelas células histiocitárias da pele que têm receptores para *Leishmania*. Na pele, as promastigotas retornam à forma de amastigotas, reproduzindo-se por divisão binária simples, rompem as células e invadem novas células do organismo humano, figura 29²²⁵.

No Brasil a leishmaniose se apresenta em suas duas formas principais; a visceral, conhecida como calazar que é transmitida pela *L. donovani* e a tegumentar ou americana, transmitida pela *L. brasiliensis*. A prevenção da doença depende em grande parte de se evitar o contato com o vetor (mosquito), método nem sempre garantido, em vista das condições de transmissão. Os medicamentos nem sempre efetivos, requerem repetidos e extensos

periodos de tratamento, produzindo frequentes efeitos colaterais indesejáveis.

O homem, o cão doméstico, a raposinha e o cachorro do mato, são considerados os reservatórios da doença.

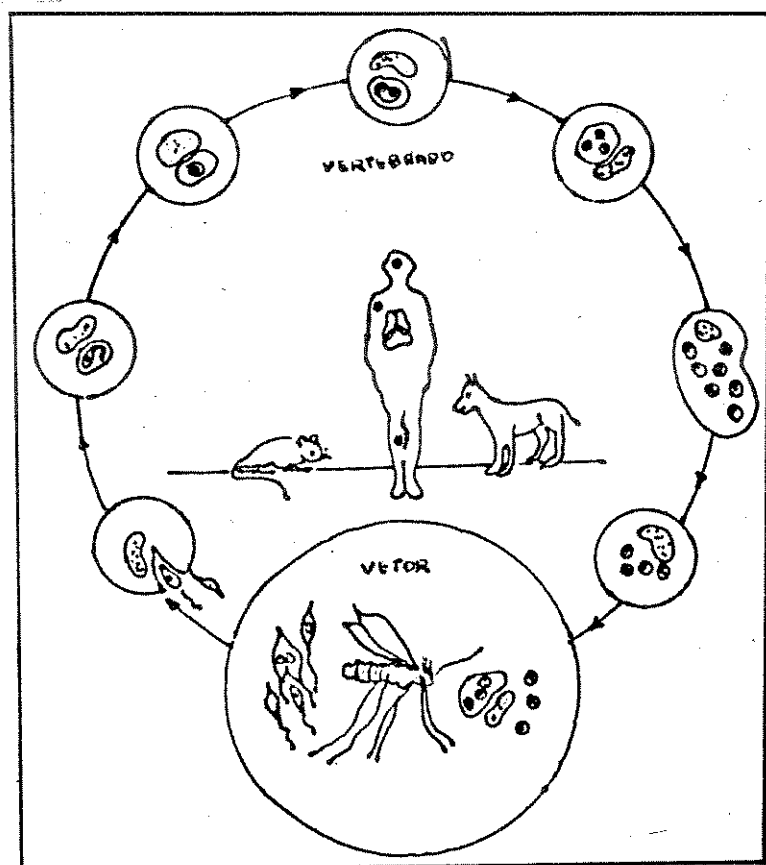


Figura 29 - Ciclo da leishmaniose

A leishmaniose é especialmente difícil de se evitar e curar; drogas eficazes não existem ou são demasiadamente tóxicas. O tratamento preferencial é feito com drogas antimonialis pentavalentes e em segunda escolha com anfoterina B e pentamidina, entretanto, tais substâncias são insatisfatórias, pois mesmo

quando eficazes causam níveis inaceitáveis de toxicidade nas doses terapêuticas.

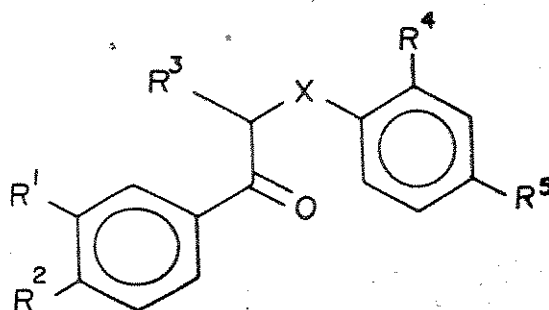
O alopurinol, certos pirazol pirimidinas e 8-aminoquinolinas parecem ser promissores segundo os resultados em leishmaniose experimental, e já estão sendo levados a experimentos clínicos. No Brasil, nas regiões afetadas, continua-se no entanto, a utilizar o estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglamina ou Glucantime, ambos antimoniais pentavalentes.

Recentemente, com a aprovação da Divisão de Medicamentos do Ministério da Saúde (Dimed), a Bioquímica do Brasil S.A. (Biobrás) lançou no mercado a primeira partida da Leishvacin, única vacina produzida no mundo contra protozoários²²⁵. Porém, apesar da vacina, existem ainda milhões de pessoas infectados no mundo todo, o que justifica a continuação dos esforços no sentido de encontrar uma substância eficaz para a cura da leishmaniose.

No decorrer deste trabalho, nossas substâncias foram ensaiadas contra *Leishmania donovani* na London School of Hygiene and Tropical Medicine - University of London, sob a coordenação do Dr. Ralph Neal. Os compostos ensaiados estão descritos no quadro 6 e as atividades *in vitro* e *in vivo* nas tabelas 23 e 24, respectivamente.

Nos ensaios *in vitro* foram utilizados macrófagos peritoniais infectados com amastigotas, segundo a técnica descrita por Neal e Croft²²⁶. Macrófagos peritoniais de camundongos foram infectados com amastigotas obtidas de hamsters, e as drogas foram

Quadro 6 - Substâncias testadas contra *Leishmania donovani*



Substância	R¹	R²	R³	X	R⁴	R⁵
<u>81</u>	H	H	H	O	H	H
<u>83</u>	H	H	H	O	NO₂	H
<u>84</u>	H	H	H	O	OMe	H
<u>86</u>	H	H	H	O	H	Cl
<u>96</u>	O -CH₂- O		Me	O	OMe	propenil
<u>97</u>	OMe	OMe	Me	O	H	H
<u>99</u>	OMe	OMe	Me	O	OMe	H
<u>101</u>	OMe	OMe	Me	O	H	Cl
<u>102</u>	OMe	OMe	Me	O	OMe	propenil
<u>116</u>	H	H	H	S	H	H
<u>121</u>	OMe	OMe	Me	S	H	H
<u>122</u>	OMe	OMe	Me	S	H	Me
<u>123</u>	OMe	OMe	Me	S	H	Cl
<u>125(α+β)</u>	OMe	OMe	Me	SO	H	H
<u>130</u>	H	H	Me	NH	H	H
<u>131</u>	OMe	OMe	Me	NH	H	H

adicionadas ao meio de cultura. Após 7 dias de exposição à droga, os macrófagos foram fixados e tingidos com Giensa. A proporção dos macrófagos livre de amastigotas foi determinada microscopicamente. As concentrações iniciais de cada composto testado foram de 300 e 100 μM , e onde a eficácia foi observada a concentração foi reduzida (3 diluições) nos experimentos subsequentes até que uma baixa ou nenhuma atividade foi mostrada. Os resultados foram analisados utilizando análise de regressão linear e teste T para a significância estatística.

Os estudos *in vivo* foram efetuados segundo o trabalho de Neal e col²²⁷. Os ratos BALB/c (fêmeas) foram infectados intravenosamente com 1×10^7 amastigotas e após cerca de 7 dias, tratados com as drogas subcutaneamente durante 5 dias. Quatro dias após a última dose, os ratos foram autopsiados e os amastigotas contados.

A maior atividade *in vitro*, tabela 23, na série dos compostos oxigenados em C-8 foi mostrada pelo composto 81 (não substituído nos anéis A e B), enquanto que, dos compostos que apresentam substituição os que mantiveram alguma atividade foram os compostos 86 e 101, ambos substituídos por cloro no anel aromático B. Os compostos nitrogenados em C-8 foram inativos, enquanto que, os compostos sulfurados apresentaram elevada atividade, sendo que o composto 121 apresentou atividade similar às drogas de 1ª escolha no tratamento clínico da leishmaniose, estibogluconato de sódio e paramomicina, utilizados como padrões.

Tabela 23 - Atividade *in vitro* em macrófagos infectados com amastigotas de *L. donovani*, em comparação com os padrões estibogluconato de sódio e paramomicina

Subst.	% de inibição a várias concentrações (μM)					ED50 (μM) (limites P95)
	300	100	30	10	3	
<u>81</u>	98	83	32	44	29	21 (14-40)
<u>83</u>	T	-0,8	-	-	-	-
<u>84</u>	3,1	-	-1,3	-	-	-
<u>86</u>	31	86	57	50	17	23 (-)
<u>96</u>	1,5	0,8	-	-	-	-
<u>97</u>	6,2	-	2,6	-	-	-
<u>99</u>	-19	-	-	-	-	-
<u>101</u>	65	87	63	23	-	-
<u>102</u>	3,6	0,1	-1,3	-	-	-
<u>116</u>	14	-	2,1	-	-	-
<u>121</u>	99	74	81	77	29	4,6 (3,7-5,6)
<u>122</u>	99	98	38	33	8,6	23 (22-24)
<u>123</u>	92	90	-	27	-	16 (13-19)
<u>125(α+β)</u>	4,2	-	-	-	-	-
<u>130</u>	-22	-	-	-	-	-
<u>131</u>	3	0	-	-	-	-
paromo [†] micina	-	99	90	32	18	12 (11-14)
estiboglu [‡] conato de sódio	-	100*	94*	67*	44*	3,5 (2,7-4)*

T = Tóxico

* = concentração em termos de μg Sb^v/l

- = ensaios não realizados

† = antibiótico aminoglicosilado

‡ = pentavalente antimonial

Uma comparação entre as séries oxigenadas, nitrogenadas e sulfuradas, pode ser observada através dos compostos 97, 121 e 131, onde a atividade biológica decresceu na ordem $S > O > N$. A oxidação do enxofre [sulfóxido 125 ($\alpha + \beta$)] reduziu drasticamente a atividade.

Os resultados dos ensaios foram discutidos pessoalmente com o responsável pelos testes (Dr. R. Neal) e assim, devido aos resultados obtidos, decidiu-se priorizar os ensaios com as substâncias sulfuradas no carbono-8, quadro 8.

Os compostos que apresentaram maior atividade *in vitro*, foram selecionados para os testes *in vivo*, tabela 24. Infelizmente, neste teste, os compostos não reproduziram a atividade observada no teste *in vitro*. O composto 121 foi mais ativo nos ensaios *in vitro* que seu correspondente 122 que apresenta o metil na posição para do anel B. No entanto, *in vivo* as atividades entre 121 e 122 foram invertidas, isto é, 122 foi mais ativo.

Embora os resultados obtidos no teste *in vivo* não sejam considerados satisfatórios, pois nenhum composto testado apresentou atividade próxima aos padrões utilizados, os resultados dos testes *in vitro* encorajam a continuidade do trabalho, dando ênfase a série dos compostos sulfurados.

Tabela 24 - Atividade *in vivo* de compostos aplicados subcutânea-
mente em camundongos BALB/c infectados com *Leishma-*
nia donovani

Compostos	Nível da dose mg/Kg/dia x 5 dias	Inibição (%)
<u>81</u>	100	28
<u>86</u>	100	-10
<u>121</u>	100	17
<u>122</u>	100	42 ¹
<u>123</u>	100	-19
estibogluconato de sódio	45 ²	97 ¹
	15 ²	74 ¹
	5 ²	41 ¹

¹estatisticamente significativo

²nível da dose em mg Sb^V/Kg/dia. ED₅₀ 10 (6,5-20,0) mg Sb^V/K

IV.5 - ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA

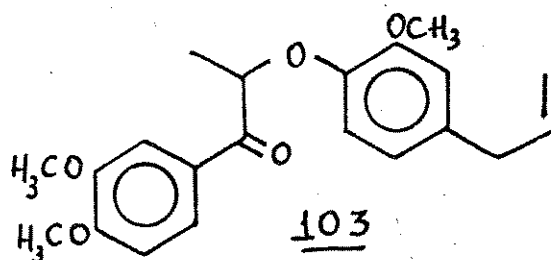
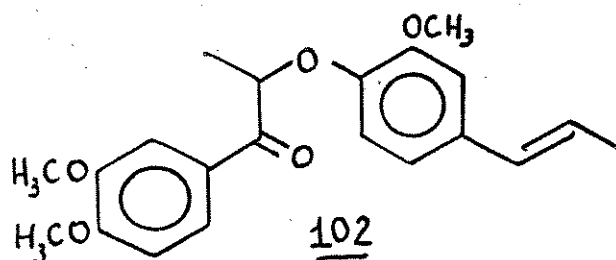
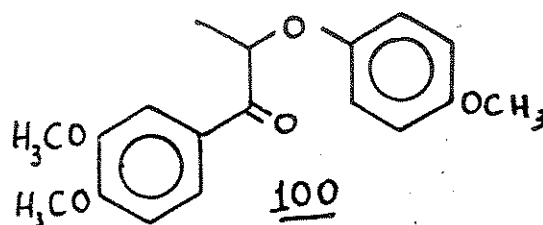
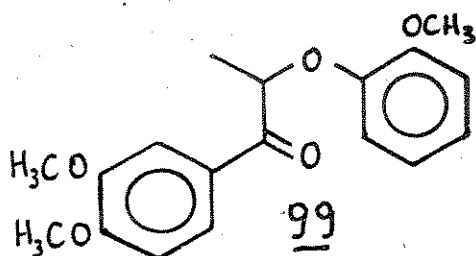
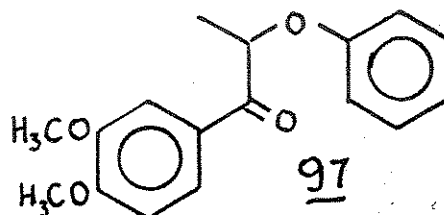
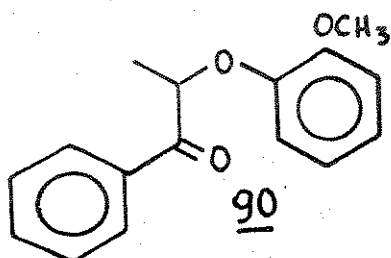
As espécies da Família Myristicaceae são bastante utilizadas em medicina popular na forma de chás, emplastos, goduras, óleos, decocção e cataplasmas, preparados de diferentes partes da planta e utilizados pelos índios e caboclos da Amazônia, nos mais diferentes tratamentos de enfermidades²²⁸. A estes preparos, são atribuídos propriedades alucinogênicas, tóxicas, antifúngicas, antibacteriana e antireumáticas, entre outras^{175,176,204,205}.

As neolignanas constituem um dos principais grupos de substâncias que ocorrem em Myristicaceae. Estas substâncias têm despertado grande interesse do ponto de vista farmacológico, devido as diferentes atividades biológicas apresentadas^{1,7,8,10-12}.

O extrato hexânico das folhas de *V. surinamensis*, do qual foram isoladas as neolignanas 8.O.4' (+)-surinamensina, (+)-114b e virolina, 113b, e algumas frações cromatográficas deste extrato, apresentaram atividade antibacteriana frente a *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*¹⁸⁸.

Neste trabalho, foram avaliadas as atividades antibacteriana e antifúngica *in vitro* de 6 neolignanas e derivados (90, 97, 99, 100, 102 e 103), frente aos microorganismos; *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum gypseum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus epidermides*, *C. tropicalis* e

T. glabrata. Os testes foram realizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica-LTF da UFPB, sob a coordenação do Prof. Dr. Ricardo Maia e da Profa. Dra. Edeltrudes de Oliveira Lima.



Os meios de cultura utilizados foram caldo e ágar Sabouraud para os ensaios com fungos filamentosos e leveduriformes, respectivamente, e ágar nutriente para os ensaios com bactérias. As substâncias foram analisadas nas concentrações de 1000, 500, 250, 125 e 62,5 $\mu\text{g/ml}$ em solução de DMSO, numa

proporção em que o solvente não alterou o comportamento dos microorganismos utilizados nos teste.

Os ensaios com fungos leveduriformes e bactérias, foram efetuados pela técnica de difusão em meio sólido e os resultados foram interpretados pela formação ou não de halos de inibição, dependendo da atividade da substância⁵⁰. Verificou-se que em concentrações até 1000 µg/ml, nenhuma das substâncias apresentou atividade inibitória frente aos quatro fungos leveduriformes: *C. neoformans*, *C. albicans*, *C. tropicalis* e *T. glabrata*, nem contra as quatro bactérias: *S. aureus*, *E. coli*, *B. cereus* e *S. epidermidis*, utilizadas.

Os testes em meio líquido com fungos filamentosos foram efetuados pela técnica de diluição seriada em tubos e os resultados foram interpretados através da presença ou ausência de turbidez⁵⁰. Os resultados estão listados na tabela 25 e mostram que todos os seis compostos testados, com exceção de 90, apresentaram atividade inibitória frente a *T. rubrum*. Por outro lado, frente a *P. brasiliensis* todos mostraram-se inativos. Observa-se ainda, que somente os compostos 90 e 97 apresentam atividade moderada frente a *M. gypseum*.

Tabela 25 - Atividade biológica de algumas neolignanas 8.O.4' e derivados, sobre fungos filamentosos

Substância em $\mu\text{g/ml}$		MICROORGANISMOS		
		<i>T. rubrum</i>	<i>M. Gypseum</i>	<i>P. brasiliensis</i>
<u>90</u>	500	0	++++	0
	250	0	++	0
	125	0	0	0
	62,5	0	0	0
<u>97</u>	500	++++	++++	0
	250	+++	0	0
	125	0	0	0
	62,5	0	0	0
<u>99</u>	500	++++	0	0
	250	+++	0	0
	125	0	0	0
	62,5	0	0	0
<u>100</u>	500	++++	0	0
	250	++	0	0
	125	0	0	0
	62,5	0	0	0
<u>102</u>	500	++++	0	0
	250	0	0	0
	125	0	0	0
	62,5	0	0	0
<u>103</u>	500	+++	0	0
	250	++	0	0
	125	0	0	0
	62,5	0	0	0
Contrôle		0	0	0

++++ : excelente inibição

+++ : boa inibição

++ : razoável inibição

+ : valor discutível

0 : crescimento total do microorganismo

CONCLUSÃO

CONCLUSÕES :

1. Foram sintetizados cerca de 60 compostos para atender os ensaios farmacológicos. Os compostos foram sintetizados de acordo com a necessidade desses ensaios.
2. Para obtenção das substâncias foram utilizados diferentes caminhos sintéticos já descritos na literatura, e novas rotas sintéticas desenvolvidas no decorrer deste trabalho.
3. Nossa contribuição na área de síntese :
 - a) elaboração de rotas sintéticas para obtenção de neolignanas 8.O.4' e derivados (β -cetoésteres), β -cetoaminas e β -cetossulfetos, a partir de produtos naturais abundantes.
 - b) 1ª rota de síntese enantiosseletiva de neolignanas 8.O.4' e derivados (β -cetoésteres), β -cetoaminas e β -cetossulfetos.
 - c) síntese enantiosseletiva de (+)-virolina.
 - d) síntese enantiosseletiva de β -cetossulfetos.
 - e) redução estereosseletiva de β -cetoésteres.
4. determinação da configuração absoluta da neolignana (+)-surinamensina, através de RMN ^1H .
5. re-isolamento da (+)-surinamensina, em sua forma pura, a partir das folhas de *Virola surinamensis*.
6. ensaios farmacológicos anti-PAF (Fator Ativador de Plaquetas), indicaram que, dos compostos testados o β -cetossulfeto ($\pm$)-121 foi o mais ativo. Tais ensaios sugerem que ($\pm$)-121 é um antagonista específico do PAF, com potência semelhante a outros já descritos.
7. nos ensaios anti-esquistossomose contra penetração de cercárias

do *Schistosoma mansoni*, as substâncias mais ativas foram as que apresentam oxigênio no carbono-8 (neolignanas 8.O.4' e derivados).

8. nos ensaios contra *Leishmania donovani* "in vitro", o β -ceto sulfeto ($\pm$)-121 foi mais ativo que os padrões utilizados. No entanto, quando estes ensaios foram realizados in vivo, o β -cetossulfeto ($\pm$)-122 foi o mais ativo, porém, com atividade inferior aos padrões.

9. nos ensaios antibacteriano e antifúngico nenhuma substância apresentou atividade significativa nos testes realizados.

Os resultados obtidos nesta tese, vêm enriquecer as inúmeras informações existentes no campo das neolignanas, tanto no aspecto químico quanto farmacológico, bem como abrir espaços para a síntese quiral de neolignanas 8.O.4' e de compostos correlatos. Além disso, contribui ainda, para a solução de um dos maiores problemas no campo das neolignanas 8.O.4', que é a questão da configuração absoluta. A interação com os grupos de farmacologia foi uma experiência excelente, que servirá como base para projetos futuros.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUIMICA

Tese de Doutorado

Síntese e atividade biológica de neolignanas

8.O.4', derivados e compostos correlatos

Autor : Lourivaldo da Silva Santos

2ª PARTE

Orientador : Lauro E.S. Barata

Campinas-SP

1991

9102145/BC

CAPITULO V

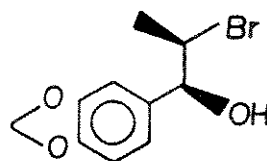
EXPERIMENTAL

V.I - ESPECIFICAÇÃO DOS MATERIAIS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS

- Nas separações por cromatografia de coluna utilizou-se como adsorvente, sílica gel 60 (70-230 mesh) da Merck
- Nas cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) utilizou-se sílica gel GF254 (Merck) e para as preparativas (CCDP), sílica gel 60 HF254 (Merck)
- Os solventes utilizados nas sínteses e extrações foram secos e destilados conforme a exigência do experimento.
- Os pontos de fusão foram determinados em microscópio Kofler com placa de aquecimento e não foram corrigidos.
- Os valores de rotação ótica $[\alpha]_D$ foram determinados num polarímetro POLAMAT-A, Carl Zeiss com lâmpada de mercúrio.
- Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em cela de KBr e NaCl para líquidos, ou em pastilhas de KBr para sólidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer 399B. Utilizou-se como referência a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.
- Os espectros de RMN ^1H foram registrados em espectrômetros da Varian T-60 (60 MHz) e XL-100 (100 MHz), Brucker AW-80 (80 MHz) e WM-250 (250 MHz) e Gemini-300 (300 MHz). Empregou-se CCl_4 e CDCl_3 como solventes e tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm e as constantes de acoplamento (J) foram dadas em Hz.
- Os espectros de RMN ^{13}C foram registrados em espectrômetros da Brucker WM-250 (62,9 MHz) e Gemini-300 (75,5 MHz) em CDCl_3 , utilizando TMS como referência interna.
- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foi efetuada em um equipamento HPLC Varian-8500.

V.2 - OBTENÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS

eritro-(3,4-Metilenodioxifenil)-7-hidroxi-8-bromo)propano 55:

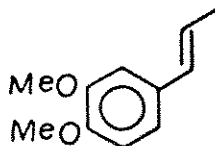


À uma solução de 10,0 g (1 equiv.) de E-isosaafrol 54a em 300 ml de DMSO anidro e 2.22 ml (2 equiv.) de H₂O destilada, adicionou-se a -10 °C, sob vigorosa agitação e atm de nitrogênio 21,97 g (2 equiv.) de NBS (de uma só vez). Após 20 min adicionou-se 200 ml de H₂O e extraiu-se com éter etílico (3X 150 ml). Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se 16,80 g de um resíduo que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel 60 (hexano: AcOEt 5-10 %) fornecendo 13,27 g de 55 como um óleo amarelo claro (o produto é instável ao ar). Rend. 83,0 %.

IV (filme) cm⁻¹ : 3500 (deformação axial de OH)

RMN ¹H (E-18, 60 MHz, CDCl₃) ppm : 1,55(d; J=7,0; 3H), 2,58(m; 1H; OH), 4,10-4,60(m, 1H), 4,90(d; J=4,0; 3H), 5,98(s, 2H), 6,70-7,05(m, H-Ar, 3H).

Metil-E-isoeugenol 58a:

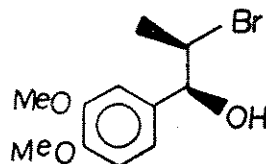


A um balão bitubular equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 5,0 g (30,50 mmoles) de E-isoeugenol 57a em 40 ml de acetona tratada e 4,63 g (33,60 mmoles) de K_2CO_3 anidro. Agitou-se por 10 min e em seguida adicionou-se lentamente 4,33 ml (45,73 mmoles) de sulfato de dimetila durante 10 min. Refluxou-se por 1 hora, deixou-se esfriar, concentrou-se até cerca de 1/3 do volume, adicionou-se 40 ml de H_2O e extraíu-se com éter etílico (3X 20 ml). O extrato etéreo foi lavado com solução aquosa 3 % de NaOH e em seguida com H_2O até pH neutro. Secou-se em Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se 5,16 g de um óleo claro. Os dados espectrais estão de acordo com a literatura²⁵. Rend. 95,0%.

IV (filme) cm^{-1} : 3090-2910, 1610, 1550, 1495, 1310, 1270, 1035

RMN 1H (60 MHz, $CDCl_3$) ppm : 1,81 (d; $J=5,0$; 3H), 3,80 (s, 3H),
3,83 (s, 3H), 5,60-6,60 (m, 2H), 6,70-7,00
(m, H-Ar, 3H)

eritro-(3,4-Dimetoxi-7-hidroxi-
8-bromo)-fenilpropano 59:

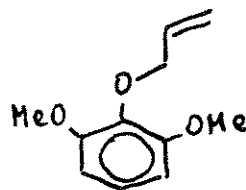


Utilizou-se o mesmo procedimento da reação anterior.
1,44 g de 59 foi obtido a partir de 1,0 g (5,62 mmoles) de metil-E-isoeugenol 58, 0,21 ml de H_2O , 2,0 g de NBS em 30 ml de DMSO, como um óleo amarelo-claro. Rend. 93,0 %.

IV (E-16, filme) cm^{-1} : 3500 (OH), 3080-2820, 1600, 1515, 1260,
1140, 1025

RMN 1H (E-17, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm : 1,55(d; J=7,0; 3H), 2,65(m; 1H; OH),
3,85(s, 6H), 4,20-4,55(m, 1H), 4,92
(d; J=3,2; 1H - eritro), 6,80-7,00
(m, 3H, H-Ar)

2-Alilóxi-1,3-dimetoxibenzeno 63 :

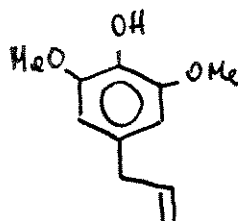


A uma solução de 5,13 g (33,33 mmoles) de 2,6-dimetoxi-fenol 62 em 30 ml de acetona anidra, adicionou-se 6,0 g de K_2CO_3 anidro finamente pulverizado e agitou-se por 30 minutos. Adicionou-se gota a gota, 3,47 ml (40,00 mmoles) de brometo de alila e manteve-se sob refluxo por 48 horas. Após filtração da

mistura reacional, neutralizou-se com solução saturada de NaHCO_3 , e extraiu-se com éter (3 X 30 ml). O extrato etéreo foi seco com Na_2SO_4 anidro, concentrado e destilado sob pressão reduzida fornecendo 6,23 g de 63 como um óleo amarelo claro com p.e. $115^\circ\text{C} / 4 \text{ mmHg}$ (lit.²³¹, p.e. $102^\circ\text{C} / 2 \text{ mmHg}$). Rend. 96,0 %.

RMN ^1H (E-1, 80 MHz, CCl_4) ppm : 3,73 (s, 6H), 4,33 (d; J=6,0; 2H)
4,93 - 5,35 (m, 2H), 5,75 - 6,20
(m, 2H), 6,35-6,90 (m, 3H)

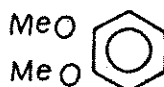
4-Alil-2,6-dimetoxifenol 64 :



6,23 g de 63 foi refluxado durante 4 horas a 100 mmHg e em seguida destilado sob pressão reduzida (p.e. $119-121^\circ\text{C} / 2 \text{ mmHg}$; lit.²³¹ p.e. $123-125^\circ\text{C} / 2 \text{ mmHg}$), fornecendo 5,20 g de 64 como um óleo amarelo. Rend. 84,0 %

RMN ^1H (E-2, 80 MHz, CCl_4) ppm: 3,20 (d; J=6,8; 2H), 3,80 (s, 6H), 4,80-5,13 (m, 2H), 4,95 (s, 1H)
5,60-6,00 (m, 1H), 6,23 (s, 2H)

1,2-Dimetoxibenzeno 66:



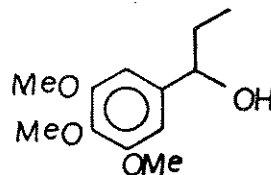
À um balão bitubular de 500 ml equipado com

condensador de refluxo e funil com equalizador de pressão contendo 47,00 ml (495,3 mmoles) de sulfato de dimetila, adicionou-se sob vigorosa agitação 170 ml de H₂O destilada e 18,0 g (450,0 mmoles) de NaOH. Após diluição total adicionou-se 50,0 ml (450 mmoles) de o-metoxifenol 65. A mistura de reação foi colocada em banho de gelo controlado e resfriado à 10 °C e adicionou-se o sulfato de dimetila (contido no funil) gota à gota durante 1 hora. Após adição, elevou-se a temperatura lentamente deixando-se em refluxo por 2 horas. Deixou-se esfriar à temperatura ambiente e extraiu-se com éter etílico (4X 100 ml). Combinou-se as frações orgânicas e lavou-se com solução aquosa de NaOH 10 % e então com H₂O até pH neutro. Secou-se em Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida obtendo-se um óleo amarelo claro (53,75 ml), que foi utilizado sem maiores purificações nas etapas posteriores. Os dados espectrais estão de acordo com a literatura²⁵. Rend. 93,0 %.

IV (filme) cm⁻¹ : 3045-1815, 1585, 1495, 1455, 1435, 1335, 1245, 1220, 1170, 1118, 1020, 740.

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) ppm : 3,72 (s, 6H), 6,74 (s, H-Ar, 4H)

(3,4,5-Trimetoxi-7-hidroxi)-
fenilpropano 68:



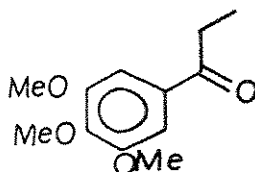
À um balão tritubular de 1000 ml equipado com condensador de refluxo, contendo 5,15 g (212 mmoles) de aparas de

magnésio e uma pitada de cristais de iodo em 50 ml de éter etílico anidro, adicionou-se inicialmente, para desenvolvimento da reação, 10 % do volume de uma solução contendo 16,50 ml de brometo de etila em 50 ml de éter etílico anidro e posteriormente o restante da solução (o tempo total de adição foi de 30 min). Após adição, a mistura de reação foi agitada por mais 30 min. Em seguida, adicionou-se lentamente uma solução contendo 10,10 g (51,50 mmoles) de 3,4,5-Trimetoxibenzaldeído 67 em 150 ml de éter etílico:THF (80:20) durante 45 min, mantendo-se a agitação por mais 20 min. Após esse tempo, adicionou-se gota à gota uma solução resfriada de H_2SO_4 5 % para decompor o complexo (a decomposição do complexo é observada pela formação de duas fases límpidas, etérea e aquosa). Separou-se a fase etérea e extraíu-se a aquosa com éter etílico (3X 100 ml). Juntou-se as fases orgânicas, lavou-se com H_2O , solução de Na_2CO_3 5 % e então H_2O até pH neutro. Secou-se em Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida obtendo-se um óleo claro. Cristalização em hex:benzeno (9:1) forneceu 11,51 g de 68 como cristais de p.f. 54,0-55,0 °C [lit.²⁵ óleo]. Rend. 99,0 %.

IV (E-20, filme) cm^{-1} : 3450 (OH), 3010-2810, 1600, 1510, 1470, 1435, 1330, 1235, 1130, 1010, 835.

RMN 1H (E-21, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm: 0,85 (t; J=7,0; 3H), 1,55 (q; J=7,0 2H), 2,62 (s; OH), 3,64 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 4,30 (t; J=7,0; 1H), 6,34 (s, 2H)

3,4,5-Trimetoxi-propiofenona 73



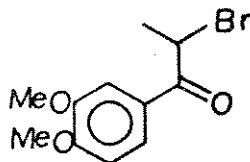
À uma solução à 5°C de 3,0 g (13,27 mmoles) de 68 em 20 ml de acetona tratada com KMnO_4 , adicionou-se lentamente sob vigorosa agitação 30.0 ml do Reagente de Jones (resfriado em banho de gelo) durante 10 min. Agitou-se por mais 15 min, adicionou-se 30 ml de H_2O e extraiu-se com éter etílico (4X 30 ml). As frações orgânicas foram combinadas, lavadas com solução aquosa de NaHCO_3 5% e H_2O até pH neutro. Secou-se em Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado de MeOH fornecendo 2,28 g de 73 como cristais incolores de p.f. 54,0-56,0, lit.^{25,26} p.f. 51,0-53,0 (hex:benzeno 9:1). Rend. 95,0 %.

IV (E-22, filme) cm^{-1} : 3100-2810, 1685($\text{C}=\text{O}$), 1590, 1510, 1465, 1420, 1360, 1320, 1238, 1198, 1170, 1140, 1010, 870, 805, 780.

RMN ^1H (E-23, 80 MHz, CCl_4) ppm : 1,19 (t; J=7,0; 3H), 2,84 (q; J=7,0; 2H), 3,78 (s, 3H), 7,10 (s, H-Ar, 2H).

(3,4-Dimetoxi-8-bromo)-

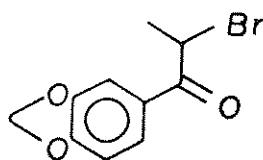
propiofenona 78:



Empregou-se o mesmo procedimento da reação anterior. Utilizou-se 1,0 g (3,70 mmoles) de 59 em 12 ml de acetona e 11 ml do reagente de Jones. Cristalização de MeOH forneceu 0,92 g do composto 78 como cristais de p.f. 82,0-84,0 °C [lit.²⁵ 78,0-81,0 (hex:éter etílico)]. Rend. 93,0 %. Os dados espectrais são idênticos àqueles obtidos na reação de Friedel-Crafts (pag. 206).

(3,4-Metilenodioxi-8-bromo)-

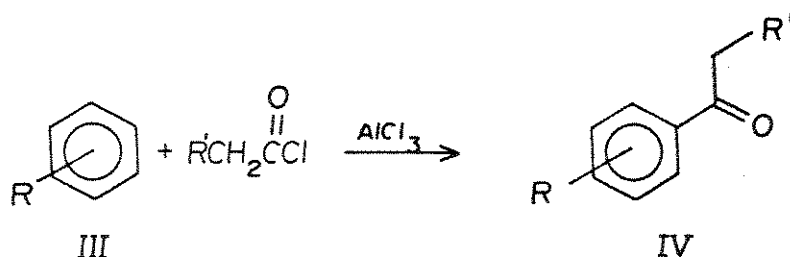
propiofenona 79:



Empregou-se o mesmo procedimento da reação anterior. Utilizou-se 3,0 g (11,60 mmoles) de 55 em 35,0 ml de acetona e 29,0 ml do Reagente de Jones. Cristalização de MeOH forneceu 2,62 g de 79 como cristais de p.f. 53,0-54,0; lit.²⁰⁷ 52,0-54,0 (éter etílico). Rend. 88,0 %.

RMN ¹H (E-19, 60 MHz, CDCl₃) ppm : 1,90 (d; J=7,0; 3H), 5,23 (q; J=7,0; 1H), 6,10 (s, 2H), 6,90 (d; J=8,0; H-Ar, 1H), 7,50 (d; J=2,0; H-Ar, 1H), 7,64 (dd; J=2,0; J=8,0; H-Ar, 1H).

V.3 - SÍNTESE DE CETONAS AROMÁTICAS *via* REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS

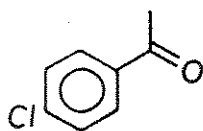


Procedimento Geral⁷⁴

À um balão bitubular equipado com funil com equalizador de pressão e um tubo para absorção de gás, adicionou-se sob atmosfera de nitrogênio 1,02 equivalentes de AlCl_3 anidro em CHCl_3 (5 ml de solvente/10 mmoles de AlCl_3). A temperatura foi controlada entre -5 e 0°C com auxílio de banho de gelo e sal grosso. Adicionou-se lentamente 1 equivalente do apropriado cloreto de acila em CHCl_3 (1 ml de solvente/10 mmoles de cloreto de acila) à uma velocidade que mantivesse a temperatura em torno de -5 e 0°C . Quando a adição foi completa (cerca de 15 min), uma solução de 0,6 equivalentes do derivado de benzeno III em CHCl_3 (1 ml de solvente/10 mmoles de III) foi adicionada lentamente em aproximadamente 20 min. Deixou-se em agitação por 1 hora à -5 e 0°C . Após esse tempo adicionou-se uma solução 3N de HCl (6 ml de solução/10 mmoles de AlCl_3 utilizado), não deixando a temperatura superar 30°C . Formou-se um precipitado gelatinoso que com forte agitação dissolveu. Transferiu-se a solução resultante para um funil de separação e separou-se a fase aquosa (ácida). Lavou-se a fase orgânica com solução 3N de NaOH . Extraiu-se a solução ácida e

a básica com CHCl_3 . As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl . Secou-se em Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os compostos foram purificados por cristalização ou destilação. Rend. 85,0-97,5 %.

4-Cloroacetofenona 69:

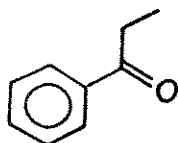


O produto obtido a partir da reação de 13,88 g (104 mmoles) de AlCl_3 , 6,88 g (61 mmoles) de clorobenzeno e 8,00 g (0,102 moles) de cloreto de acetila, foi destilado à pressão reduzida (80,0-82,0 °C, 1,0 mm Hg) fornecendo 8,50 g de 69 como um óleo claro viscoso. Rend. 90,0 %.

IV (filme) cm^{-1} : 3090-2940, 1695 (C=O), 1600, 1580, 1495, 1270, 1100, 840.

RMN ^1H (E-3, 60 MHz, CCl_4) ppm : 2,80 (s, 3H), 7,60 (d; J=9,0; $\underline{\text{H}}$ -Ar, 2H), 8,10 (d; J=9,0; $\underline{\text{H}}$ -Ar, 2H)

Propiofenona 70:



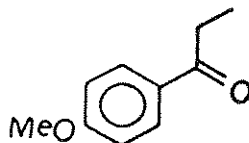
O produto impuro obtido da reação 87,19 g (653 mmoles) de AlCl_3 , 30 g (384 mmoles) de benzeno e 59,22 g

(640 moles) de cloreto de propionila foi destilado sob pressão reduzida fornecendo 43,75 g de 70 como um óleo incolor de p.e. 76-78 °C (3 mm Hg). Rend. 85%.

IV (E-4, filme) cm^{-1} : 3080-2850, 1668 (C=O), 1595, 1585, 1515, 1455, 1420, 1375, 1350, 1260, 1240, 1205, 1150, 1170, 1085, 1050, 1030, 1020, 880.

RMN ^1H (E-5, 60 MHz, CCl_4) ppm : 1,20(t; J=7,0; 3H), 2,95(q; J=7,0; 2H), 7,20-8,10(m, 5H).

4-Metoxipropiofenona 71:

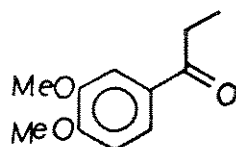


O produto impuro obtido a partir da reação de 56,26 g (421 mmoles) de AlCl_3 , 27,0 g (248 moles) de anisol e 38,20 g de cloreto de propionila foi cristalizado de MeOH, obtendo-se 39,61 g de 71 como cristais incolores de p.f. 25,5-27,0 °C. Rend. 97,5%.

IV (E-6, KBr) cm^{-1} : 3040 - 2815, 1670 (C=O), 1600, 1570, 1510, 1415, 1350, 1305, 1255, 1225, 1170, 1030, 950, 845, 800.

RMN ^1H (E-7, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,20 (t ; J=6,0 ; 3H), 2,90(q; J=6,0; 2H), 3,80(s, 3H), 6,90(d; J=8,0; 2H), 7,80(d; J=8,0; 2H).

3,4-Dimetoxipropiofenona 72:

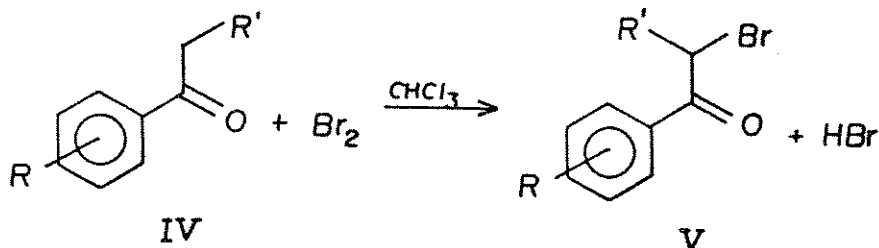


O produto impuro obtido a partir da reação de 82,13 g (615 mmoles) de AlCl_3 , 50,00 g (362 mmoles) de veratrol 66 e 55,79 g (603 moles) de cloreto de propionila, foi cristalizado de MeOH obtendo-se 59,67 g de 72 como cristais incolores de p.f. 59,0 - 59,5 °C [lit.²⁰⁶ p.f. 59,0-60,0 °C (éter de petróleo)]. Rend. 85 %.

IV (E-8, KBr) cm^{-1} : 3090-2850, 1680 (C=O), 1590, 1580, 1515, 1415, 1375, 1265, 1235, 1205, 1170, 1145, 1125, 1090, 1020, 920, 910, 850, 815, 765.

RMN ^1H (E-9, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,22(d; J=7,0; 3H), 2,92(q; J=7,0; 2H), 3,92(s, 6H), 6,86(d; J=10,0; $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$, 1H), 7,44-7,70(m, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$, 2H).

V.4 - BROMAÇÃO DE CETONAS AROMATICAS :

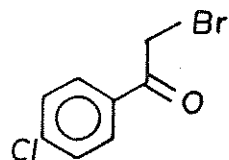


Procedimento geral⁷⁴ :

A um balão bitubular equipado com condensador de

refluxo adaptado com tubo de absorção de gás e funil com equalizador de pressão contendo 1 equivalente de bromo em CHCl_3 (2,50 ml de solvente/10 mmoles de bromo), adicionou-se 1 equivalente da cetona aromática IV em CHCl_3 (7,50 ml de solvente/10 mmoles de IV). A solução foi levada à refluxo e, sob vigorosa agitação, adicionou-se o bromo tão rápido quanto possível. Após essa adição, deixou-se a mistura de reação em refluxo por mais 20 min. Deixou-se esfriar e lavou-se com solução aquosa 10 % de NaHCO_3 e então H_2O até pH neutro. Secou-se em Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os compostos foram purificados por cristalização (quando possível) ou utilizados sem maiores purificações nas etapas posteriores devido suas propriedades lacrimogênicas. Rend. 85,0-95,0 %.

4-Cloro-8-bromo-acetofenona 75:

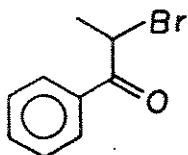


O residuo obtido da reação de 6,21 g (38,8 mmoles) de bromo e 6,00 g (38,8 mmoles) de 4-cloroacetofenona 69 foi cristalizado de MeOH fornecendo 8,61 g de 75 como cristais incolores de p.f. 97,0-98,0 °C. Rend. 95,0%

IV (KBr) cm^{-1} : 3090-2975, 1700 (C=O), 1600, 1590, 1495, 1410, 1210, 1100, 1000, 830

RMN ^1H (E-10, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 4,40 (s, 2H), 7,40 (d; J=8,0; $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$, 2H), 7,90 (d; J=8,0; $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$, 2H)

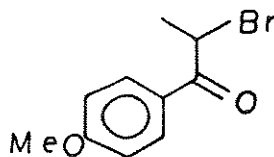
8-bromo-propiofenona 76:



Foi obtido como um óleo amarelo a partir da reação de 38,20 g (239 mmoles) de bromo e 32,00 g (239 mmoles) de propiofenona 70. O produto é muito lacrimogênio. Não houve necessidade de purificação para aplicações posteriores. Rend. 85,0 %.

RMN ^1H (E-11, 60 MHz, CCl_4) ppm : 1,85(d; J=7,0; 3H), 5,15(q; J=7,0; 1H), 7,20-8,15(m, H-Ar, 5H).

(4-Metoxi-8-bromo)-
propiofenona 77:



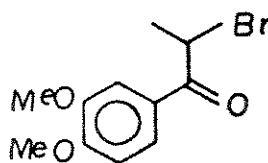
O produto bruto obtido a partir da reação de 35,12 g (219 mmoles) de bromo e 36,00 g (219 moles) de 4-metoxipropiofenona 71, foi cristalizado de MeOH fornecendo 45,34 g de 77 como cristais incolores de p.f. 67,0-68,5 °C [lit.⁷⁴ 66,0-69,0 (MeOH)]. Rend. 85,0 %.

IV (E-13, KBr) cm^{-1} : 3015-2825, 1675(C=O), 1605, 1575, 1515, 1425, 1360, 1250, 1125, 1030, 960, 855, 770, 615.

RMN ^1H (E-12, 80 MHz, CCl_4) ppm : 1,82(d; J=6,0; 3H), 3,85(s, 3H), 5,10(q; J=6,5; 1H), 6,85(d; J=9,0; 2H), 7,90(d; J=9,0; 2H).

(3,4-Dimetoxi-8-bromo)-

propiofenona 78:



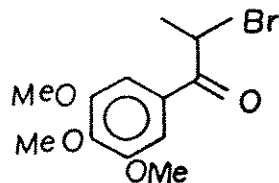
O produto bruto obtido a partir da reação de 32,99 g (206 mmoles) de bromo e 40,00 g (206 mmoles) de 3,4-dimetoxipropiofenona 72, foi cristalizado de MeOH fornecendo 50,47 g de 78 como cristais de p.f. 82,5-84,0 °C.

IV (E-15, KBr) cm^{-1} : 3040-2850, 1670(C=O), 1595, 1585, 1520, 1480, 1440, 1420, 1370, 1345, 1270, 1250, 1210, 1180, 1145, 1020, 885, 860, 810, 770, 775.

RMN ^1H (E-14, 80 MHz, CCl_4) ppm : 1,88(d; J=6,5; 3H), 3,92(s, 3H), 5,28(q; J=6,5; 1H), 6,90(d; J=8,0; 1H), 7,50-7,80(m, 2H).

(3,4,5-Trimetoxi-8-bromo)-

propiofenona 80:



O produto bruto obtido a partir da reação de 7,14 g (45 mmoles) de bromo e 10,0 g (45 mmoles) de 3,4,5-trimetoxi-

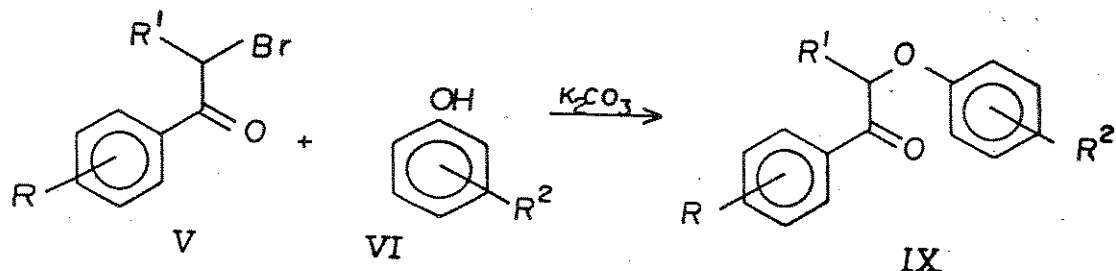
propiofenona 73, foi cristalizado de MeOH fornecendo 12,44 g de 80 como cristais incolores. Rend. 92,0 %.

IV (E-24, KBr) cm^{-1} : 3100-2820, 1660(C=O), 1585, 1510, 1470, 1460, 1420, 1355, 1315, 1240, 1218, 1150, 1130, 1000, 870, 780, 760.

RMN ^1H (E-25, 80 MHz, CCl_4) ppm : 1,85(d; J=7,0; 3H), 3,90(s, 3H), 5,25(q; J=7,0; 1H), 7,25(s, H-Ar, 2H).

V.5 - SÍNTESE DE NEOLIGNANAS CETONICAS 8.O.4' E DERIVADOS :

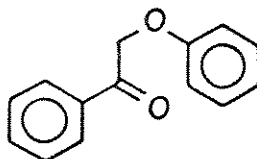
1) Metodo 1:



Procedimento geral :

A um balão bitubular foram adicionados 1,02 equivalentes do fenol VI, 1,80 equivalentes de K₂CO₃ anidro pulverizado e butanona anidra (4,0 ml de butanona/1 mmol de VI). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente e após 10 min adicionou-se 1 equivalente da α -bromo cetona V em butanona (1,5 ml/mmol da α -bromo cetona). O sistema foi protegido com tubo de CaCl₂ e refluxado por 1,5-10 horas. Deixou-se esfriar, filtrou-se e lavou-se o residuo com CH₂Cl₂. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, adicionou-se H₂O e extraiu-se com CH₂Cl₂ (4X). Combinou-se os extratos organicos, lavou-se com solução aquosa 5 % de NaOH, H₂O destilada e solução saturada de NaCl. Secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os residuos obtidos foram purificados por cristalização ou cromatografia de coluna. Rend. 75,0-95,0 %.

8-Fenoxi -acetofenona 81:



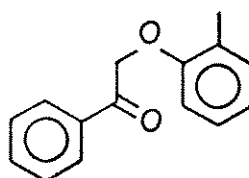
O produto obtido a partir da reação de 1,93 g (20,53 mmoles) de fenol, 4,99 g (36,16 mmoles) de K_2CO_3 e 4,00 g (20,10 mmoles) da α -bromo cetona 74 após 6,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 3,32 g de 81 como cristais brancos de p.f. 74,0-75,0 °C. Rend. 78,0 %.

IV (E-26, KBr) cm^{-1} : 3090-2900, 1700(C=O), 1602, 1502, 1450, 1435
1310, 1255, 1230, 1098, 1005, 980, 878, 755, 690.

RMN 1H (E-27, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm : 5,25(s, 2H), 6,70-8,20(m, H-Ar,
10 H).

EM (E-28) m/e (%) : M^+ 212(56), 105(100), 91(4), 77(36).

8-(2'-Metilfenoxi)-acetofenona 82:

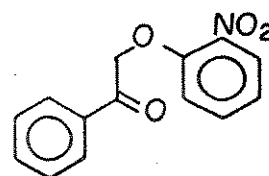


O produto obtido a partir da reação de 1,66 g (15,38 mmoles) de o-metilfenol, 3,74 g (27,13 mmoles) de K_2CO_3 e 3,00 g (15,07 mmoles) da α -bromo cetona 74 após 6,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 2,74 g de 82 como cristais incolores. Rend. 75,0 %.

IV (E-29, KBr) cm^{-1} : 3040-2830, 1690($\text{C}=\text{O}$), 1600, 1498, 1450, 1372
1315, 1278, 1225, 1200, 1169, 1132, 1080,
1055, 975, 830, 770, 750, 710.

RMN ^1H (E-30, 60 MHz, CCl_4) ppm : 2,28(s, 3H), 5,12(s, 2H), 6,50-
8,20(m, H-Ar , 9H).

8-(2'-Nitrofenoxi)-acetofenona 83:



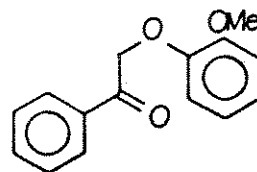
O produto obtido a partir da reação de 1,07 g (7,69 mmoles) de *o*-nitrofenol, 1,87 g (13,57 mmoles) de K_2CO_3 e 1,50 g (7,54 mmoles) da α -bromo cetona 74 após 9,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 1,48 g de 83 como cristais amarelo-claro. Rend. 76,40 %.

IV (E-31, KBr) cm^{-1} : 3100-1800, 1690($\text{C}=\text{O}$), 1600, 1520, 1400,
1450, 1360, 1300, 1230, 1250, 1170, 1100,
1065, 975, 860, 760, 750.

RMN ^1H (E-32, 60 MHz, CDCl_3) ppm : 5,45(s, 2H), 6,80-8,20(m, H-Ar ,
9H).

EM (E-33) m/e (%) : M^+ 257(< 1), 221(1), 180(3), 152(2), 105(100),
91(4), 77(19).

8-(2'-Metoxifenoxi)-acetofenona 84:



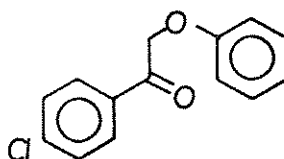
O produto obtido a partir da reação de 1,72 g (13,87 mmoles) de o-metoxifenol 65, 3,37 g (24,42 mmoles) de K_2CO_3 e 2,70 g (13,57 mmoles) da α -bromo cetona 74 após 6,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 2,61 g de 84 como cristais incolores de p.f. 104,0-105,0 °C. Rend. 79,5 %.

IV (E-34, KBr) cm^{-1} : 3090-2810, 1685($C=O$), 1600, 1500, 1465, 1445
1330, 1250, 1185, 1015, 915, 745, 730.

RMN 1H (E-35, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm : 4,78(s, 3H), 5,05(s, 2H),
6,60-8,20(m, H-Ar, 9H).

EM (E-36) m/e (%): M^+ 242(34), 137(8), 105(100), 91(8), 77(27)

8-Fenoxi-4-cloroacetofenona 85:

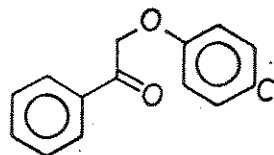


O produto obtido a partir da reação de 0,21 g (2,23 mmoles) de fenol, 0,53 g (3,86 mmoles) de K_2CO_3 e 0,50 g (2,14 mmoles) da α -bromo cetona 75, após 1,5 hora de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 0,46 g de 85 como cristais incolores de p.f. 83,0-85,0 °C. Rend. 88,0 %.

RMN ^1H (E-37, 60 MHz, CCl_4) ppm: 5,00(s, 2H), 6,60-8,10(m, H-Ar , 9H)

EM (E-38) m/e (%): $\text{M}+2$ 248(15), M^+ 246(41), 139(100)

8-(4'-Clorofenoxi)-acetofenona 86:

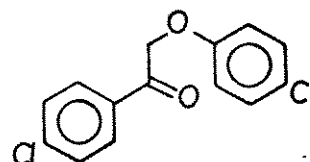


O produto obtido da reação de 0,66 g (5,12 mmoles) de 4-clorofenol, 1,25 g (9,04 mmoles) de K_2CO_3 e 1,0 g (5,02 mmoles) da α -bromo cetona 74 após 1,5 hora de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 1,18 g de 86 como cristais incolores de p.f. 99,0-100,0 $^\circ\text{C}$. Rend. 95,0 %.

IV (E-39, KBr) cm^{-1} : 3090-2850, 1700(C=O), 1600, 1580, 1490, 1440, 1230, 1090, 980, 830

RMN ^1H (E-40, 80 MHz, CDCl_3) ppm: 5,22(s, 2H), 6,60-8,10(m, H-Ar , 9H)

8-(4'-Clorofenoxi)-4-cloroacetofenona 87:



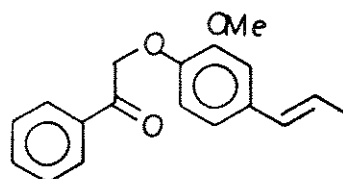
O produto obtido a partir da reação de 0,45 g (3,49 mmoles) de 4-clorofenol, 0,85 g (6,16 mmoles) de K_2CO_3 e 0,80 g (3,43 mmoles) da α -bromo cetona 75 após 1,5 hora de reação,

foi cristalizado de MeOH fornecendo 0,88 g de 87 como cristais incolores de p.f. 142,0-143,0 °C. Rend. 92,0 %.

IV (E-41, KBr) cm^{-1} : 2900, 1710(C=O), 1585, 1490, 1430, 1260, 1175, 1090, 985, 820

RMN ^1H (E-42, 60MHz, CCl_4) ppm : 5,20(s, 2H), 6,80-8,15(m, H-Ar, 8H)

8-(3'-Metoxi-4'-E-propenilfenoxi)-
acetofenona 88:



O produto obtido a partir da reação de 2,95 g (17,99 mmoles) de E-isoeugenol 57a, 4,37 g (31,67 mmoles) de K_2CO_3 e 3,50 g (17,59 mmoles) da α -bromo cetona 74 após 6,0 horas de reação, foi purificado através de cromatografia de coluna (gradiente 5-15 % hexano:éter etílico), fornecendo 3,72 g de 88 como um sólido amorfo de p.f. 70,0-75,0 °C. Rend. 75,0 %.

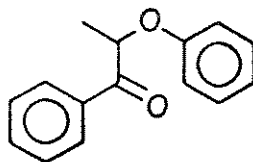
IV (E-43, KBr) cm^{-1} : 3040-2810, 1680(C=O), 1588, 1515, 1450, 1420, 1278, 1260, 1225, 1150, 1042, 975, 960, 850, 765, 700.

RMN ^1H (E-44, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,82(d; J=5,0; CH_3 -9'), 3,85(s, 3H), 5,28(s, 2H), 5,80-6,60(m, H-8'), 6,30 (d;

J=16,0 ; H-7', olefina *trans*), 6,65-8,20 (m, H-Ar, 8H).

EM (E-45) m/e (%) : M^+ 282(93), 177(7), 164(11), 163(85), 132(4), 115(11), 105(100), 91(34), 77(37).

8-Fenoxi-propiofenona 89:



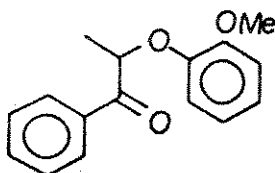
O produto obtido a partir da reação de 1,57 g (16,76 mmoles) de fenol, 4,08 g (29,58 mmoles) de K_2CO_3 e 3,50 g (16,43 mmoles) da α -bromo cetona 76 após 8,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 3,34 g de 89 como cristais incolores de p.f. 83,0- 85,0 °C. Rend. 90,0 %.

IV (E-46, KBr) cm^{-1} : 3105-1880, 1690(C=O), 1605, 1590, 1500, 1450, 1380, 1290, 1250, 1230, 1135, 1090, 970, 935, 805, 750, 710.

RMN 1H (E-47, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm : 1,70(d; J=7,2; 3H), 5,28(q; J=7,2; 1H), 6,70-8,20(m, H-Ar, 10 H)

EM (E-48) m/e (%) : M^+ 226(25), 121(100), 105(35), 93(6), 77(38)

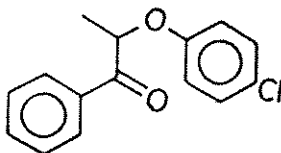
8-(2'-Metoxifenoxi)-
propiofenona 90:



O produto obtido a partir da reação de 1,66 g (13,41 mmoles) de *o*-metoxifenol 65, 3,26 g (23,66 mmoles) de K_2CO_3 e 2,80 g (13,14 mmoles) da α -bromo cetona 76 após 8 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 2,96 g de 90 como cristais incolores de p.f. 74,0-76,0 °C. Rend. 88,0 %.

RMN 1H (E-49, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm : 1,66(d; J=7,0; 3H), 3,78(s, 3H) 5,45(q; J=7,0 1H), 6,60-8,30(m, H-Ar, 9H)

8-(4'-Clorofenoxi)-
propiofenona 91:



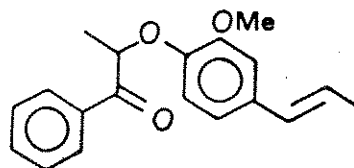
O produto obtido a partir da reação de 1,54 g (11,98 mmoles) de *p*-clorofenol, 2,91 g (21,13 mmoles) de K_2CO_3 e 2,50 g (11,74 mmoles) da α -bromo cetona 76 após 8 horas de reação, foi purificado através de cromatografia de coluna (hexano:AcOEt gradiente 2-10 %) fornecendo 2,32 g de 91 como um óleo claro viscoso. Rend. 76,0 %.

IV (E-50, filme) cm^{-1} : 3090-2840, 1700 (C=O), 1600, 1585, 1490 1450, 1380, 1280, 1240, 1140, 1090, 970, 830.

RMN ^1H (E-51, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,68(d; J=7,2; 3H), 5,40(q; J=7,2; 1H), 6,58-8,20(m, H-Ar, 9H)

EM (E-52) m/e (%) : M+2 262(12), M+1 261(6), M $^+$ 260(35), 198(7), 157(29), 155(87), 127(17), 113(11), 111(35), 106(11), 105(100), 99(9), 91(24), 77(59).

8-(3'-Metoxi-4'-E-propenilfenoxi)-propiofenona 92



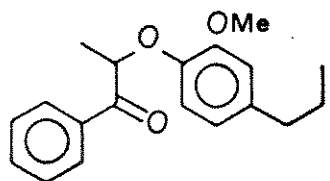
O produto obtido a partir da reação de 2,20 g (13,41 mmoles) de E-isoeugenol 57a, 3,26 g (23,66 mmoles) de K_2CO_3 e 2,80 g (13,14 mmoles) da α -bromo cetona 76 após 8 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 3,03 g de 92 como cristais brancos de p.f. 49,0-52,0 °C. Rend. 78,0 %.

IV (E-53, KBr) cm^{-1} : 3080-2820, 1685(C=O), 1595, 1575, 1505, 1445, 1410, 1370, 1260, 1215, 1140, 1030, 960, 780, 700.

RMN ^1H (E-54, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,65(d; J=7,0; 3H), 1,82(d; J=5,0; CH_3 -9'), 3,83(s, 3H), 5,45(q; J=7,0; 1H), 5,65-6,50(m, H-8'), 6,32(d; J=16,0; H-7', olefin na trans), 6,60-8,30(m, H-Ar, 8H).

EM (E-55) m/e (%) : M $^+$ 296(80), 191(100), 176(9), 164(30), 163(60), 162(38), 133(11), 105(36), 91(20), 77(40).

8-(3'-Metoxi-4'-alilfenoxi)-
propiofenona 93:



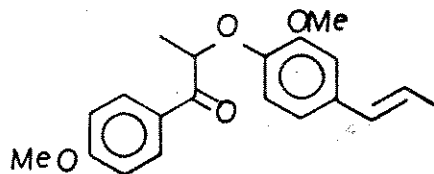
O produto obtido a partir da reação de 2,51 g (15,32 mmoles) de eugenol 56, 3,73 g (27,04 mmoles) de K_2CO_3 e 3,20 g (15,02 mmoles) da α -bromo cetona 76 após 8 horas de reação, foi purificado através de cromatografia de coluna (hexano: AcOEt gradiente 2-10 %) fornecendo 3,73 g de 93 como um óleo amarelo claro. Rend. 84,0 %.

IV (E-56, KBr) cm^{-1} : 3070-2840, 1695(C=O), 1675, 1600, 1510, 1450, 1380, 1270, 1225, 1145, 1040, 970, 920, 710.

RMN 1H (E-57, 80 MHz, CCl_4) ppm : 1,65 (d; J=7,0; 3H), 3,25 (d; H-7'), 3,76(s, 3H), 4,95(m, H-9'), 5,10(m, H-9''), 5,42 (q; J=7,0; 1H), 5,50 - 6,20 (m, H-8'), 6,44-8,20 (m, H-Ar, 8H).

EM (E-58) m/e (%) : M^+ 296(48), 192(13), 191(100), 178(14), 177(8), 164(31), 163(20), 162(13), 149(11), 133(11), 131(11), 115(13), 107(13), 105(62), 104(15), 103(22), 91(24), 89(14), 79(9), 78(10), 77(41).

(4-Metoxi-7-oxo-1'-E-propenil-
3'-metoxi)-neolignana 8.O.4° 94..

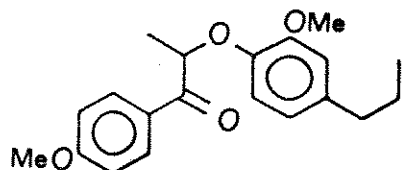


O produto obtido a partir da reação de 2,75 g (16,79 mmoles) de E-isoeugenol 57a, 4,10 g (29,63 mmoles) de K_2CO_3 e 4,00 g (16,46 mmoles) da α -bromo cetona 77 após 8,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 4,24 g de 94 como cristais incolores de p.f. 45,0- 47,0 °C. Rend. 79,0 %.

IV (E-59, KBr) cm^{-1} : 1685 (C=O), 1615, 1510, 1390, 1260, 1150, 1125, 1000, 930, 840

RMN 1H (E-60, 80 MHz, CCl_4) ppm: 1,80 (d; J=7,0; 3H), 1,80 (d; J=6,5; 3H), 3,78 (s, 3H), 5,10 (q; J=7,0; 1H), 5,60-6,50 (m, 2H, H-olefínico), 6,60-7,00 (m, H-Ar, 5H), 8,10 (d; H-Ar, 2H)

(4-Metoxi-7-oxo-1'-alil-
3'-metoxi)-neolignana 8.O.4° 95:



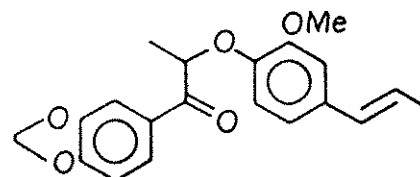
O produto obtido a partir da reação de 2,41 g (14,69 mmoles) de eugenol 56, 3,58 g (25,92 mmoles) de K_2CO_3 e 3,50 g (14,40 mmoles) da α -bromo cetona 77 após 8,0 horas de reação, foi

cristalizado de MeOH fornecendo 3,66 g de 95 como cristais incolores de p.f. 46,0-47,0 °C. Rend. 78,0 %.

IV (E-61, KBr) cm^{-1} : 3100-2815, 1695(C=O), 1655, 1615, 1590, 1525, 1482, 1430, 1385, 1325, 1270, 1250, 1235, 1190, 1160, 1140, 1090, 1045, 1030, 975, 930, 910, 845, 820, 762.

RMN ^1H (E-62, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,66(d; J=7,0; 3H), 3,26(d; J=8,0; H-7'), 3,92 (s, 6H), 4,95 (m, H-9'), 5,15 (m, H-9''), 5,34 (q; J=7,0; 1H), 5,50-6,30 (m, H-8'), 6,40-6,75 (m, H-Ar, 3H) 6,90 (d ; J=10,0 ; H-Ar, 2H), 8,10 (d; J=10,0 ; H-Ar, 2H).

(3,4-Metilenodioxil-7-oxo-1'-E-propenil-3'-metoxil)-neolignana 8.O.4' 96



O produto obtido a partir da reação de 0,91 g (5,55 mmoles) de E-isoeugenol 57a, 1,35 g (9,80 mmoles) de K_2CO_3 e 1,40 g (5,45 mmoles) da α -bromo cetona 79 após 8 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 1,50 g de 96 como cristais incolores de p.f. 98,0-99,0 °C. Rend. 81,0 %

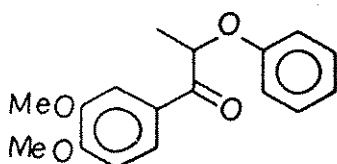
IV (E-63, KBr) cm^{-1} : 3030-2885, 1680(C=O), 1605, 1585, 1510,

1456, 1418, 1384, 1265, 1230, 1152, 1142,
1108, 1088, 1050, 1040, 970, 940, 895,
872, 852, 825, 820, 785, 750.

RMN ^1H (E-64, 60 MHz, CCl_4) ppm : 1,60(d; $J=6,5$; 3H), 1,80(d;
 $J=5,0$; CH_3-8'), 3,80(s, 3H), 5,10(q; $J=6,5$;
1H), 5,40-6,45 (m, H-8'), 5,92(s, 2H), 6,28
(d; $J=16,0$; H-7', olefina trans), 6,60-7,95
H-Ar, 6H).

EM (E-65) m/e (%) : M^+ 340(49), 191(61), 164(37), 163(49), 162
(28), 149(100), 135(7), 133(10), 121(17)
119(16), 115(16), 107(22), 104(17), 103
(20), 91(58), 77(14).

(3,4-Dimetoxi-8-fenoxi)-propiofenona 97:



O produto obtido da reação de 1,52 g (16,17 mmoles) de fenol, 3,91 g (28,33 mmoles) de K_2CO_3 e 4,30 g (15,75 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 8,0 horas de reação foi cristalizado de MeOH fornecendo 3,69 g de 97 como cristais incolores de p.f. 128,0-129,0 °C. Rend. 82,0%.

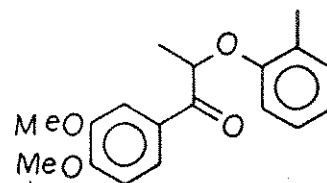
IV (E-66, KBr) cm^{-1} : 3090-2840, 1680($\text{C}=\text{O}$), 1585, 1515, 1490, 1420

1375, 1270, 1250, 1210, 1175, 1135, 1090,
1030, 1010, 900, 850, 810, 765.

RMN ^1H (E-67, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,70(d; J=7,0; 3H), 3,90(s, 3H),
3,94(s, 3H), 5,40(q; J=7,0; 1H), 6,70-7,90
(m, H-Ar , 8H).

EM (E-68) m/e (%) : M^+ 286(15), 166(10), 165(100), 138(2), 122
(3), 121(9), 94(2), 92(2), 79(3), 77(13)

[3,4-Dimetoxi-8-(2'-metilfenoxi)]-
propiofenona 98:



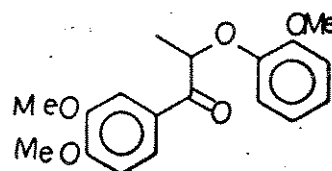
O produto obtido da reação de 0,81 g (7,50 mmoles) de o-cresol, 1,82 g (13,19 mmoles) de K_2CO_3 e 2,00 g (7,33 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 10,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 1,65 g de 98 como cristais incolores de p.f. 125,0-127,0 °C. Rend. 75,0 %.

IV (E-69, KBr) cm^{-1} : 3100-2815, 1682(C=O), 1595, 1586, 1516,
1495, 1468, 1445, 1420, 1380, 1335, 1312,
1265, 1245, 1212, 1192, 1175, 1144, 1090,
1028, 1012, 940, 908, 855, 812, 770, 752,

RMN ^1H (E-70, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,70(d; J=7,0; 3H), 2,28(s, 3H)
3,84(s, 3H), 3,90(s, 3H), 5,36(q; J=7,0;
1H), 6,50-7,90(m, H-Ar , 7H).

EM (E-71) m/e (%) : M^+ 300(20), 165(100), 137(3), 135(14), 107
(4), 92(3), 91(14), 79(5), 77(7).

[3,4-Dimetoxi-8-(2'-metoxifenoxi)]-
propiofenona 99:



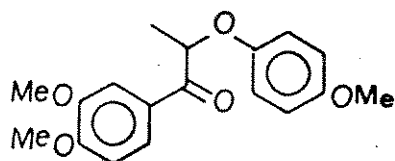
O produto obtido a partir da reação de 1,39 g (8,06 mmoles) de *o*-metoxifenol 65, 2,73 g (19,78 mmoles) de K_2CO_3 e 3,0 g (11,0 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 8,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 2,99 g de 99 como cristais incolores de p.f. 127,0-129,0 °C. Rend. 86,0 %.

IV (E-72. KBr) cm^{-1} : 3100-2810, 1685(C=O), 1595, 1565, 1515,
1505, 1462, 1450, 1420, 1380, 1350, 1330,
1270, 1254, 1230, 1205, 1185, 1170, 1145,
1085, 1035, 1020, 910, 855, 762, 758, 728.

RMN 1H (E-73, 60 MHz, $CDCl_3$) ppm : 1,70(d; J=7,0; 3H), 3,84(s, 3H)
3,92(s, 3H), 3,94(s, 3H), 5,44
(q; J=7,0; 1H), 6,70-8,05 (m,
H-Ar, 7H).

[3,4-Dimetoxi-8-(4'-metoxifenoxi)]-

propiofenona 100



O produto obtido a partir da reação de 0,84 g (6,77 mmoles) de *p*-metoxifenol, 1,64 g (11,88 mmoles) de K_2CO_3 e 1,80 g (6,59 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 8,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 1,66 g de 100 como cristais incolores de p.f. 89,0-90,0 °C. Rend. 80,0 %.

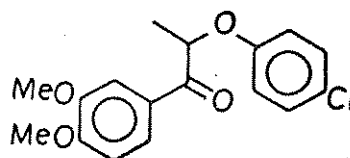
IV (E-74, KBr) cm^{-1} : 3100-2810, 1680(C=O), 1590, 1580, 1502, 1460
1418, 1268, 1230, 1205, 1165, 1122, 1030,
1015, 900, 835, 765, 740.

RMN 1H (E-75, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm : 1,65(d; $J=7,0$; 3H), 3,70(s, 3H)
3,86(s, 3H), 3,90(s, 3H), 5,30(q; $J=7,0$; 1H)
6,60-7,90(m, $H-Ar$, 7H).

EM (E-76) m/e (%) : M^+ 316(26), 166(10), 165(100), 151(16), 137
(2), 124(4), 123(6), 77(8).

[3,4-Dimetoxi-8-(4'-clorofenoxi)]-

propiofenona 101



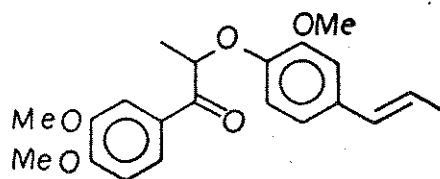
O produto obtido a partir da reação de 0,91 g (5,55

mmoles) de *p*-clorofenol, 1,35 g (9,80 mmoles) de K_2CO_3 e 2,0 g (5,45 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 8,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 1,84 g de 101 como cristais brancos de p.f. 100,0-101,0 °C. Rend. 78,3 %.

RMN 1H (E-77, 80 MHz, CCl_4) ppm : 1,65(d; J=7,2; 3H), 3,81(s, 3H), 5,12(q; J=7,2; 1H), 6,52-7,80(m, H-Ar, 7H).

EM (E-78) m/e (%) : M^{+1} 322(4), M^{+2} 321(2), M^{+} 320(12), 166(10), 165(100), 155(2), 137(2), 111(2), 92(2), 91(2), 79(2), 77(4).

(3,4-Dimetoxi-7-oxo-1'-*E*-propenil-3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' 102:



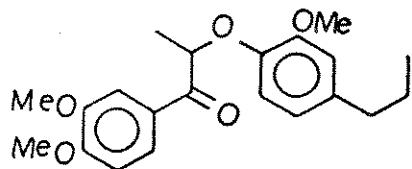
O produto obtido a partir da reação de 2,45 g (14,94 mmoles) de *E*-isoeugenol 57a, 3,64 g (26,38 mmoles) de K_2CO_3 e 4,00 g (14,65 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 9,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 4,33 g de 102 como cristais incolores de p.f. 101,0-102,0 °C [lit.^{25,26} 123,0-125,0 °C (hex: acetona)]. Rend. 83%

IV (E-79, KBr) cm^{-1} : 3100-2815, 1680(C=O), 1596, 1586, 1515, 1468, 1424, 13768, 1348, 1265, 1230, 1208, 1172, 1150, 1125, 1088, 1048, 1024, 970, 885, 850, 815, 790, 770.

RMN ^1H (fig-3, pag. 47, 100 MHz, CDCl_3) ppm : 1,70(d; J=7,0; 3H), 1,85(d; J=6,0; 3H), 3,82(s, 3H), 3,88(s, 3H), 3,92(s, 3H), 5,40(q; J=7,0; 1H), 5,75-6,25(m, 1H), 6,30(d; J=16,0; 1H, olefina *trans*), 6,60-8,20(m, $\underline{\text{H-Ar}}$, 6H).

EM (esquema 17, pag. 48) m/e : M^+ 356 (49)

(3,4-Dimetoxi-7-oxo-1'-alil-3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' 103:

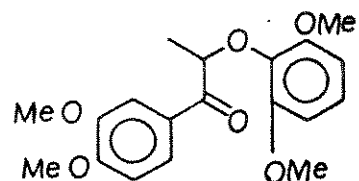


O produto obtido a partir da reação de 3,07 g (18,72 mmoles) de eugenol 56, 4,55 g (32,97 mmoles) de K_2CO_3 e 5,00 g (18,31 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 9,0 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 5,54 g de 103 como cristais incolores de p.f. 101,0-102,0 $^\circ\text{C}$ [lit.⁵⁷ 86,0-88,0 $^\circ\text{C}$ (EtOH)]. Rend. 85,0 %.

IV (E-80, KBr) cm^{-1} : 3100-2810, 1678(C=O), 1598, 1586, 1515, 1468, 1456, 1422, 1378, 1348, 1265, 1248, 1228, 1205, 1170, 1150, 1126, 1088, 1046, 1022, 968, 928, 885, 850, 815, 790, 770, 752.

RMN ^1H (E-81, 100 MHz, CDCl_3) ppm : 1,69(d; J=7,2; 3H), 3,27(d; J=6,5; H-7'), 3,81 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,96(m, H-9'), 5,15 (m, H-9''), 5,40(q, J=7,2; 1H), 5,70-6,20 (m, H-8'), 6,50-7,98(m, $\underline{\text{H-Ar}}$, 6H).

[3,4-Dimetoxi-8-(2',6'-dimetoxifenoxi)]-
propiofenona 104:



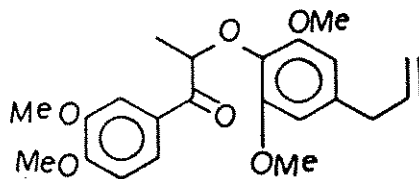
O produto obtido a partir da reação de 1,15 g (7,47 mmoles) de 2,6-dimetoxifenol 62, 1,82 g (13,19 mmoles) de K_2CO_3 • 2,0 g (7,33 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 8 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 2,03 g de 104 como cristais de p.f. 94,0-97,0 °C. Rend. 80,0 %.

IV (E-82, KBr) cm^{-1} : 3100-2810, 1672(C=O), 1652, 1595, 1508, 1490, 1475, 1295, 1260, 1215, 1150, 1108, 1020, 870, 810, 775, 755.

RMN 1H (E-83, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm : 1,55(d; J=8,0; 3H), 3,75(s, 6H), 3,85(s, 6H), 5,30(q; J=8,0; 1H), 6,40-8,20(m, H-Ar, 6H).

E.M (E-83) m/e (%) : M^+ 346(41), 193(4), 181(68), 165(100), 154(20), 153(22), 137(4), 125(8), 107(8), 93(13) 77(11).

(3,4-Dimetoxi-7-oxo-1'-alil-
3'-5'-dimetoxi)-1-propanona 105:



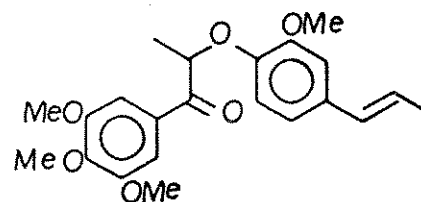
O produto obtido a partir da reação de 0,72 g (3,44

mmoles) de 6-metoxieugenol 64, 0,91 g (6,60 mmoles) de K_2CO_3 e 1,0 g (3,66 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 10 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 1,66 g de 105 como cristais incolores de p.f. 72,0-74,0 °C [lit.⁵⁷ 71,0 - 73,0 °C (MeOH)]. Rend. 82,0 %.

IV (E-85, filme) cm^{-1} : 3090-2840, 1685(C=O), 1595, 1520, 1505, 1460, 1420, 1335, 1270, 1230, 1130, 1025 920, 820, 770.

RMN 1H (E-86, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm : 1,55(d; J=6,4; 3H), 3,30(d; H-7'), 3,72(s, 6H), 3,90(s, 6H), 4,98(m, H-9') 5,16(m, H-9''), 5,25 (q; J=6,4; 1H), 5,60-6,20 (m, H-8'), 6,38(s, 2H), 6,88(d; J=8,0; H-Ar; 1H), 7,65-8,00(m, H-Ar, 2H).

(3,4,5-Trimetoxi-7-oxo-1'-E-propenil-3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' 106:

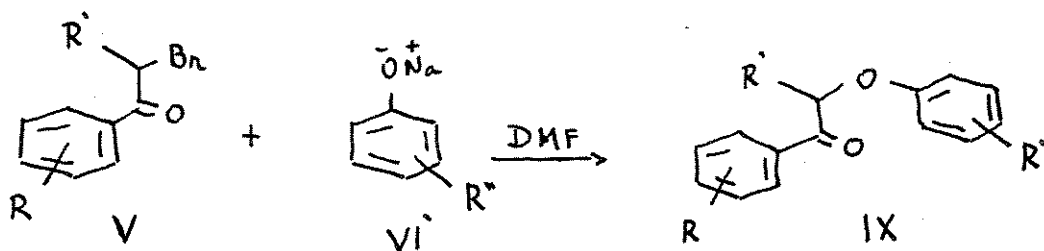


O produto obtido a partir da reação de 1,11 g (6,75 mmoles) de E-isoeugenol 57a, 1,64 g (11,92 mmoles) de K_2CO_3 e 2,0 g (6,60 mmoles) da α -bromo cetona 80 após 10 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 2,15 g de 106 como cristais brancos de p.f. 102,0-103,0 °C [lit.^{25,26} 100,3 - 100,6 °C (EtOH)]. Rend. 84,0 %.

IV (E-87, KBr) cm^{-1} : 3090-2810, 1695(C=O), 1600, 1585, 1510, 1465, 1420, 1380, 1330, 1265, 1240, 1145, 1130, 1035, 1000, 960, 850, 770.

RMN ^1H (E-88, 60 MHz, CDCl_3) ppm : 1,70(d; J=7,0; 3H), 1,82(d; J=6,0; CH_3 -9'), 3,83(s, 3H), 3,88(s, 6H), 3,91 (s, 3H), 5,34 (q; J=7,0; 1H), 5,50-6.60(m, H-8'), 6,30(d; J=16,0; H-7' olefina trans), 6,64-6,90 (m, H-Ar, 2H), 7,42(s, H-Ar, 2H).

2) Método 2 :



Procedimento geral :

A um balão bitubular contendo 1,0 equivalente da α -bromo cetona V em DMF anidra (1,0 mmol de V./4,0 ml de solvente), foram

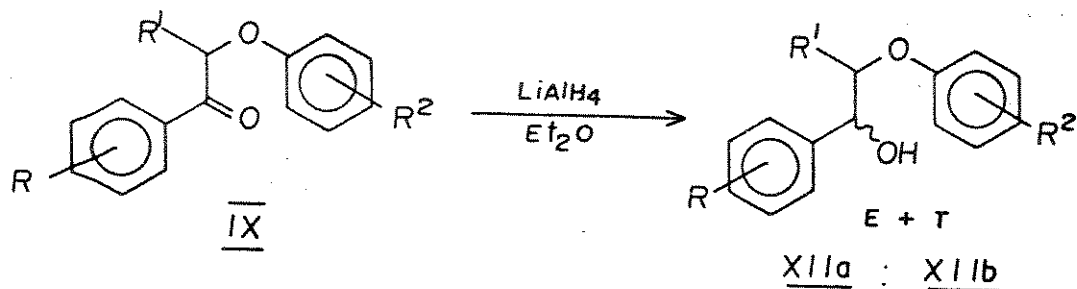
adicionados 1,10 equivalentes do fenóxido de sódio VI. O sistema foi protegido com tubo de CaCl_2 e agitado a temperatura ambiente durante 24,0-36,0 horas. Após esse tempo, a mistura de reação foi diluída com H_2O e extraída com éter etílico (3X). As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com solução aquosa 2 % de NaOH, H_2O e seca com Na_2SO_4 anidro. Filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, forneceu os β -cetoésteres IX em 53,0-65,0 % de rendimento. Os resultados obtidos encontram-se listados na tabela 26. Os dados espectrais dos compostos, estão de acordo com aqueles obtidos pelo Método 1.

Tabela 26 - Reação de condensação através do Método 1

Composto	Rendimento (%)	Tempo de reação (hs)
<u>84</u>	58,0	24,0
<u>88</u>	53,0	24,0
<u>89</u>	55,0	24,0
<u>99</u>	57,0	30,0
<u>102</u>	63,0	36,0
<u>103</u>	65,0	36,0

V.6 - REDUÇÕES ESTEREOSSELETIVAS:

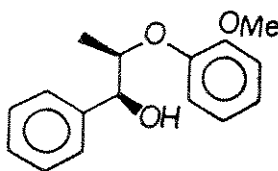
a) Com LiAlH_4 :



Procedimento Geral :

À uma suspensão de LiAlH_4 (0,60 mmoles) em éter etílico anidro (5 ml), adicionou-se lentamente uma solução da cetona IX (0,20 mmoles) em éter etílico anidro (5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. O excesso de hidreto foi cuidadosamente destruído com AcOEt gelado. Adicionou-se 15 ml de H_2O , acidificou-se com solução 5% de HCl e extraiu-se com éter etílico (4X 10 ml). Os extratos etéreos foram combinados e lavados com solução aquosa 5% de NaHCO_3 , H_2O e seco sobre Na_2SO_4 anidro. Filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, resultou em uma mistura diastereoisomérica de álcoois *erítro:treo*. A razão diastereoisomérica, quando possível, foi observada por RMN ^1H e confirmada por CLAE. Rendimento quantitativo.

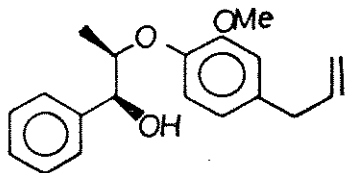
eritro-7-Hidroxi-8-(2'-metoxifenoxi)-
fenilpropano (±)-109a



Redução da cetona 90 levou a uma mistura de álcoois diastereoisoméricos eritro:treo (92:8), como um óleo incolor. O espectro de RMN ^1H do isômero eritro foi listado a partir dessa mistura e a razão diastereoisomérica foi observada por CLAE.

RMN ^1H (E-89, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,12(d; J=6,0; 3H), 3,55(m, OH), 3,84(s, 3H), 4,38(m, 1H), 4,90 (d; J=3,0; 1H), 6,80 - 7,50(m, H-Ar, 9H).

eritro-7-Hidroxi-8-(3'-metoxi-
4'-alilfenoxi)-fenilpropano (±)-110a



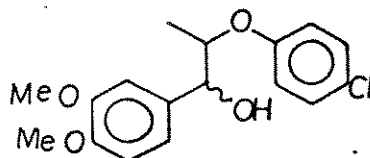
Redução da cetona 93 forneceu uma mistura de diastereoisômeros eritro:treo (97:3). O isômero eritro foi

separado por CCDP (hexano : éter etílico 60 %), como um óleo incolor. A razão diastereoisomérica foi observada por CLAE.

RMN ^1H (E-91, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,12(d; J=7,0; 3H), 3,32(d1, 2H), 3,52(m, OH), 3,85(s, 3H), 4,34(m, 1H), 4,88(d; J=3,1; 1H), 4,95(m, 1H), 5,15(m, 1H), 5,60-6,40(m, 1H), 6,60-7,50(m, H-Ar, 8H).

eritro+treo-[3,4-Dimetoxi-7-hidroxi-

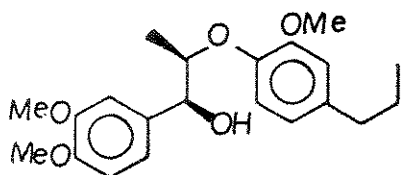
8-(4'-clorofenoxi)]-fenilpropano ($\pm$)-111a : ($\pm$)-111b



Redução da cetona 101 forneceu uma mistura de diastereoisômeros *eritro:treo* (60:40), como um óleo incolor. A razão diastereoisomérica foi observada por CLAE e os isômeros não foram separados.

RMN ^1H (E-93, 80 MHz, CDCl_3) ppm : H-7 *treo* 4,62(d; J=7,0; 1H)
H-7 *eritro* 4,88(d; J=4,0; 1H)

eritro-(3,4-Dimetoxi-7-hidroxi-1'-alil-
3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' 112a

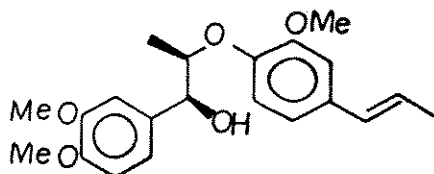


Redução da cetona 103 levou a uma mistura de álcoois diastereoisoméricos *eritro:treo* (99:1). O isômero *eritro* foi separado por CCDP (hexano:éter etílico 60 %) com eluição contínua, como um óleo incolor. A razão diastereoisomérica foi observada por CLAE.

IV (E-95, filme) cm^{-1} : 3450 (OH)

RMN ^1H (E-96, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,16(d; J=6,5; 3H), 3,35(d1, 2H)
3,85(s1, 9H), 4,32(dq; J=6,5 e 3,1; 1H)
4,84(d; J=3,1; 1H), 5,00cm, 1H), 5,18
cm, 1H), 5,50-6,30cm, 1H), 6,60-7,10cm,
H-Ar, 6H).

eritro-(3,4-Dimetoxi-7-hidroxi-
1'-E-propenil-3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' ($\pm$)-113a

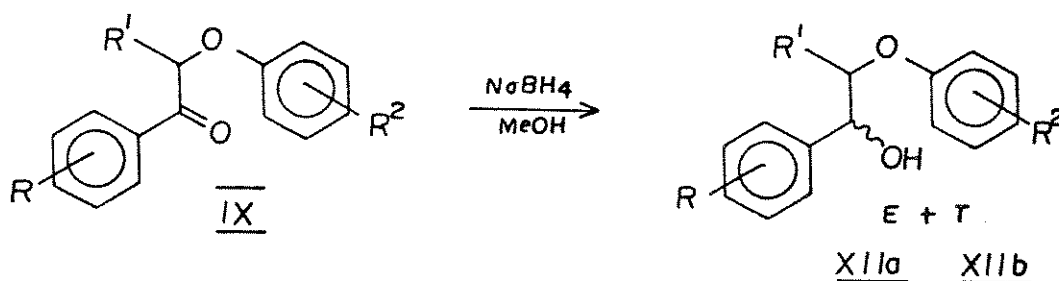


Redução da cetona 102 levou à uma mistura de diastereoisômeros *eritro:treo* (99:1). O isômero majoritário *eritro* foi separado por CCDP (hexano:éter etílico 60 %), com eluição contínua, como um óleo incolor.

IV (E-97, filme) cm^{-1} : 3500(OH), 3090-2830, 1600, 1510, 1460, 1420, 1270, 1240, 1140, 1030, 970, 860, 815.

RMN ^1H (E-98, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,15(d; J=6,0; 3H), 1,85(d; J=5,5; 3H), 3,72(m, OH), 3,82(s, 3H), 3,85(s, 6H), 4,32(m, 1H), 4,84(d; J=3,0; 1H), 5,65-6,40(m, 1H), 6,36 (d; J=16,0; 1H, olefina *trans*), 5,65-7,10(m, H-Ar, 6H).

b) Redução com NaBH_4 :

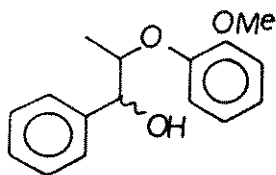


Procedimento geral :

À uma solução de NaBH_4 (0,40 mmoles) em 3 ml de MeOH, adicionou-se lentamente a cetona IX (0,20 mmoles) em 5 ml de

MeOH (para cetonas insolúveis adicionou-se THF suficiente para solubilização). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. Adicionou-se 10 ml de H₂O, algumas gotas de AcOEt e extraíu-se com éter etílico (4X 10 ml). Os extratos etéreos foram combinados, lavados com solução aquosa 5 % de NaHCO₃, H₂O e seco sobre Na₂SO₄ anidro. Filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, forneceu uma mistura de álcoois diastereoisoméricos *eritro:treo*. A razão diastereoisomérica foi observada por RMN ¹H, quando possível, e confirmada por CLAE. Rendimento quantitativo.

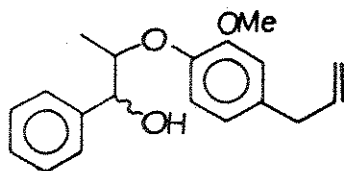
eritro+treo-[7-Hidroxi-8-(2'-metoxifenoxi)]-
fenilpropano (±)-109a : (±)-109b



A redução da cetona 90 levou à uma mistura de álcoois *eritro:treo* (78:22) como um óleo incolor. A razão diastereoisomérica foi observada por RMN ¹H da mistura e confirmada por CLAE.

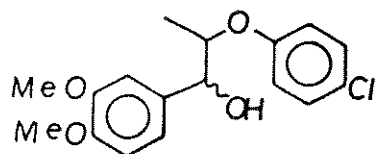
RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃) ppm : H-7 *treo* 4,68(d; J=8,3; 1H)
H-7 *eritro* 4,90(d; J=3,0; 1H)

4'-alilfenoxi)]-fenilpropano (±)-110a : (±)-110b



RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) ppm : H-7 *tree* 4,65 (d; J=8,0 ; 1H)
H-7 *eritro* 4,88 (d; J=3,1 ; 1H)

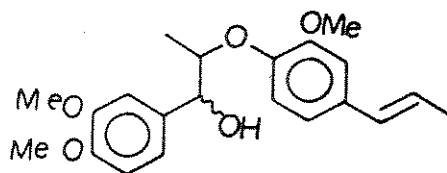
8-(4'-clorofenoksi)-1-fenilpropano (+)-111a : (+)-111b



RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) ppm : H-7 *treo* 4,62(d; J=7,0; 1H)
H-7 *eritro* 4,88(d; J=4,0; 1H)

eritro+treo-(3,4-Dimetoxi-7-hidroxi-

1'-E-propenil-3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' (±)-113a : (±)-113b



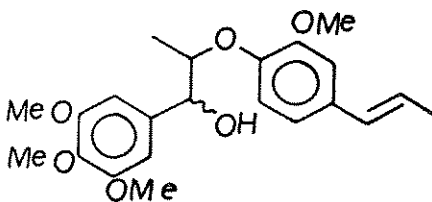
Redução da cetona 102 forneceu uma mistura de álcoois diastereoisoméricos *eritro*:*treo* (70:30) como um óleo incolor. A razão diastereoisomérica foi observada por CLAE.

RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) ppm : H-7 *treo* 4,62(d; J=8,0; 1H)

H-7 *eritro* 4,84(d; J=3,0; 1H)

eritro+treo-(3,4,5-Trimetoxi-7-hidroxi-

1'-E-propenil-3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' (±)-114a : (±)-114b

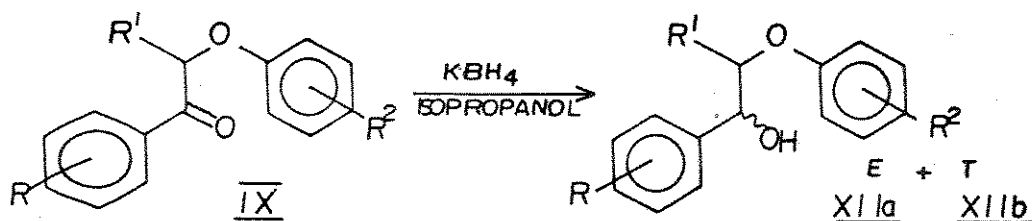


Redução da cetona 106 forneceu uma mistura diastereoisomérica *eritro*:*treo* (70:30) como um óleo incolor. A razão diastereoisomérica foi observada por CLAE.

RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) ppm : H-7 *treo* 4,60 (d; J=8,0; 1H)

H-7 *eritro* 4,85 (d; J=3,0 ; 1H)

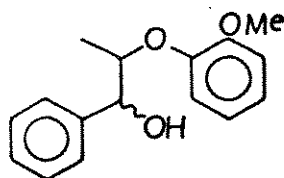
c) Redução com KBH_4 :



Procedimento geral :

À uma solução da cetona IX (0,20 mmoles) em 3 ml de isopropanol a 50 °C, adicionou-se uma suspensão de KBH_4 (0,30 mmoles) em 3 ml de isopropanol. A mistura de reação foi agitada durante 30 min. Deixou-se esfriar, adicionou-se 10 ml de H_2O e acidificou-se (pH = 1) com solução aquosa de H_2SO_4 6N e extraiu-se com éter etílico (3X 10 ml). Os extratos etéreos foram combinados e lavados com H_2O , solução 5 % de NaHCO_3 e finalmente com H_2O até pH neutro. Secou-se em Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida obtendo-se uma mistura diastereoisomérica de álcoois eritro : treo. A razão diastereoisomérica foi observada por CLAE ou/e RMN ^1H . Rendimento quantitativo.

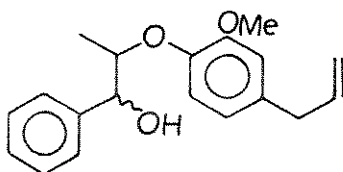
eritro+treo-[7-Hidroxi-8-(2'-metoxifenoxi)]-
fenilpropano (±)-109a : (±)-109b



A redução da cetona 90 levou a uma mistura de álcoois diastereoisoméricos *eritro*:*treo* (75:25), como um óleo incolor. Os compostos não foram separados.

RMN ^1H (E-90, 80 MHz, CDCl_3) ppm : H-7 *treo* 4,68 (d, $J=8,3$; 1H)
H-7 *eritro* 4,90 (d, $J=3,0$; 1H)

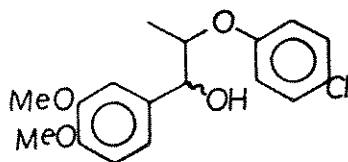
eritro+treo-[7-Hidroxi-8-(2'-metoxi-4'-alilfenoxi)]-fenilpropano ($\pm$)-110a : ($\pm$)-110b



A redução da cetona 93 levou a uma mistura de diastereoisômeros *eritro*:*treo* (65:35) observado por CLAE. Os isômeros não foram separados.

RMN ^1H (E-92, 80 MHz, CDCl_3) ppm : H-7 *treo* 4,65 (d, $J=8,0$; 1H)
H-7 *eritro* 4,88 (d, $J=3,1$; 1H)

eritro+treo-[3,4-Dimetoxi-7-hidroxi-8-(4'-clorofenoxi)]-fenilpropano ($\pm$)-111a : ($\pm$)-111b



RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) ppm :

H-7	treeo	4,62 (d, J=7,0 ; 1H)
H-7	eritro	4,88 (d, J=4,0 ; 1H)

Chemical structure of compound 10: A 1,3-dioxane ring substituted with a 3,4-dimethoxyphenyl group, a 4-methoxy-3-penten-2-yl group, and a hydroxyl group.

RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) ppm: H-7 *tree* 4,62 (d; J=8,0; 1H)
H-7 *eritro* 4,84 (d; J=3,0; 1H)

Chemical reaction scheme showing the reduction of a cyclic ketal (IX) to a cyclic hemiacetal (XII) using MBH_4 and CROWN-ETER.

Structure IX (Reactant): A cyclic ketal. It consists of a central carbon atom bonded to a phenyl group (R), a carbonyl group (C=O), and an oxygen atom. The oxygen atom is part of a five-membered ring containing another oxygen atom and a phenyl group (R²). The central carbon is also bonded to a group R¹.

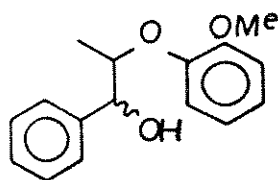
Structure XII (Product): A cyclic hemiacetal. It consists of a central carbon atom bonded to a phenyl group (R), a hydroxyl group (OH), and an oxygen atom. The oxygen atom is part of a five-membered ring containing another oxygen atom and a phenyl group (R²). The central carbon is also bonded to a group R¹.

Procedimento geral :

À uma solução do hidreto (0,20 mmoles) em 1,5 ml de 2-propanol, adicionou-se sob atm de nitrogênio o éter de coroa (0,30 mmoles) em 1,0 ml de 2-propanol com auxílio de uma microseringa. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e em seguida foi resfriada a 0 °C. Adicionou-se sob atm de nitrogênio a cetona IX (0,10 mmoles) em 1,0 ml de MeOH (para cetonas insolúveis adicionou-se tolueno suficiente para solubilização) e agitou-se por 45 minutos. Adicionou-se H₂O (10 ml) e algumas gotas de AcOEt. Extraíu-se com éter etílico (3X 10 ml), lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ e então H₂O até pH neutro. Secou-se em Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se a mistura de dois álcoois diastereoisoméricos eritro:treo como um óleo incolor. Rendimento quantitativo.

eritro:treo-[7-Hidroxi-8-(2'-metoxifenoxi)]-

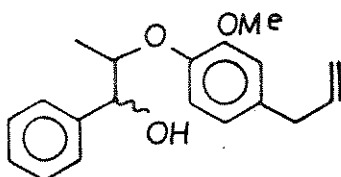
fenilpropano (±)-109a : (±)-109b



Redução da cetona 90 com NaBH₄ / 15-crown-5 forneceu uma mistura de diastereoisômeros eritro:treo (13:87) como um óleo incolor. A razão diastereoisomérica foi observada por CLAE. Os dados espectrais estão de acordo com aqueles listados anteriormente.

RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) ppm: H-7 *treo* 4,68 (d; J=8,3 ; 1H)
H-7 *eritro* 4,90 (d; J=3,0; 1H)

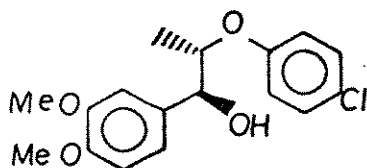
eritro+treo-[7-Hidroxi-8-(2'-metoxi-4'-alilfenoxi)]-fenilpropano ($\pm$)-110a : ($\pm$)-110b



Redução da cetona 93 com NaBH_4 / 15-crown-5, levou a uma mistura de álcoois diastereoisoméricos *eritro:treo* (15:85), enquanto que a redução com KBH_4 / 18-crown-6 forneceu a mistura *eritro:treo* (20:80). A razão diastereoisomérica foi observada por CLAE. Os álcoois não foram separados.

RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) ppm : H-7 *treo* 4,65 (d; J=8,0 ; 1H)
H-7 *eritro* 4,88 (d; J=3,1 ; 1H)

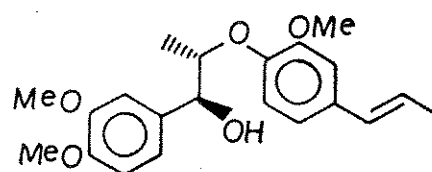
treo-[3,4-Dimetoxi-7-hidroxi-8-(4'-clorofenoxi)]-fenilpropano ($\pm$)-111b



A redução da cetona 101 com NaBH_4 / 15-crown-5, forneceu uma mistura de diastereoisômeros *eritro*:*treo* (15:85) como um óleo incolor. A razão diastereoisomérica foi observada por CLAE. O espectro do isômero *treo* majoritário foi listado a partir da mistura.

RMN ^1H (E-94, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,10(d; J=6,0 ; 3H), 3,60(m; OH)
3,90(s; 6H), 4,40(m; 1H), 4,62 (d;
J=7,0 ; 1H), 6,70-7,40(m; H-Ar; 7H)

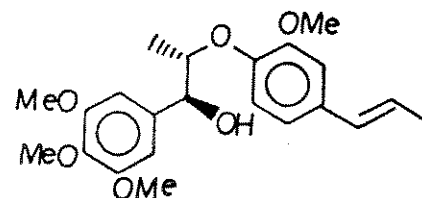
treo-(3,4-Dimetoxi-7-hidroxi-1'-E-propenil-
3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' ($\pm$)-113b



A redução da cetona 102 NaBH_4 / 15-crown-5 e KBH_4 / 18-crown-6, levou igualmente a uma mistura diastereoisomérica de álcoois *eritro*:*treo* (10:90) como um óleo incolor. O isômero *treo* foi separado por CCDP (hexano:éter etílico 60 %) com eluição contínua.

RMN ^1H (E-99, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,15(d; J=6,0 ; 3H), 1,85(d;
J=5,5 ; 3H), 3,86(s; 6H), 3,90
(s; 3H), 4,12(m; 1H), 4,62(d;
J=8,0 ; 1H), 5,65-6,40(m ; 1H)
6,36(d; J=16,0 ; 1H, olefina
trans), 6,70-7,10(m; H-Ar ; 6H)

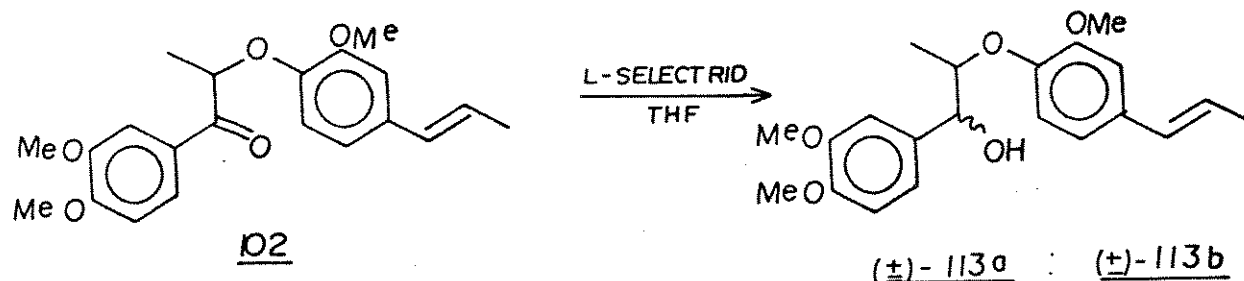
treo-(3,4,5-Trimetoxi-7-hidroxi-1'-E-propenil-
3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' (±)-114b



A redução da cetona 106 com NaBH_4 / 15-crown-5, forneceu uma mistura diastereoisomérica de álcoois erítró:treo (10:90) como um óleo incolor. O isômero majoritário treo foi separado por CCDF (hexano:éter etílico 60 %) com eluição contínua.

RMN ^1H (E-100, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,19(d; J=6,0 ;3H), 1,88(d; J=5,5 ; 3H), 3,80(s; 3H), 3,85(s; 6H) 3,90(s; 3H), 4,15(m; 1H), 4,60(d; J=8,0 ;1H), 5,64-6,40(m; 1H), 6,35(d; J=16,0 ; 1H, olefina trans), 6,60(s; $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$; 2H), 6,70-7,00(m; $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$; 3H)

e) Redução com Tri-sec-butilboroidreto de lítio (L-Selectrid) :

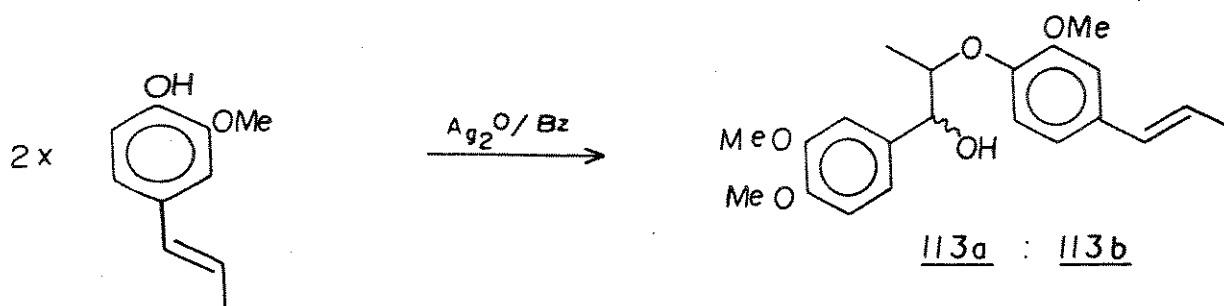


À um balão (seco em estufa a 105 °C durante uma noite) contendo uma solução a 0 °C* de 0,030 g (0,084 mmoles) da cetona

V.7 - ACOPLAMENTO OXIDATIVO DE FENÓIS

eritro+treo-(3,4-Dimetoxi-7-hidroxi-

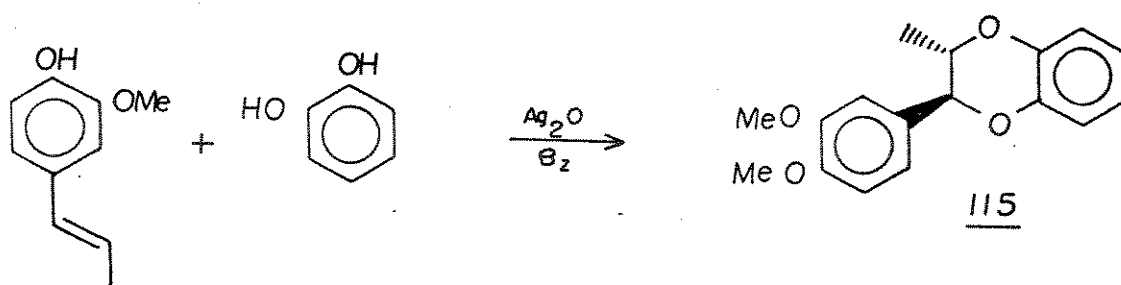
1'-E-propenil-3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' (±)-113a : (±)-113b



À uma solução de 0,30 g (1,83 mmoles) de E-isoeugenol 57a em 40,0 ml de benzeno anidro, adicionou-se 0,85 g (3,66 mmoles) de Ag_2O sob atm de nitrogênio. A mistura de reação foi vigorosamente agitada durante 25 minutos à temperatura ambiente e então filtrada em celite sob pressão reduzida em uma bolsa contendo nitrogênio. O filtrado foi recolhido em um Kitassato contendo 200,0 ml de H_2O , 200,0 ml de THF e 8,0 ml de HCl 37 %. Após filtração, agitou-se a solução por mais 5 minutos, concentrou-se sob pressão reduzida e extraiu-se com AcOEt (3X 40 ml). As frações orgânicas foram combinadas e neutralizadas com solução aquosa de NaHCO_3 5 %, em seguida saturada com solução de NaCl e extraída com H_2O até pH neutro. Secou-se em Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Por apresentar sinais de decomposição, o resíduo obtido foi imediatamente metilado com sulfato de dimetila e K_2CO_3 anidro em acetona, fornecendo 0,22 g de uma mistura de álcoois diastereoisoméricos eritro 113a : treo 113b cerca de 1:1. Os

compostos foram separados por CCDP hex:AcOEt 60 % com eluição contínua e seus dados espectrais são idênticos aos dos compostos obtidos por redução da cetona 102 (pags. 233 e 243). O rendimento foi de 68,0 % a partir do E-isoeugenol.

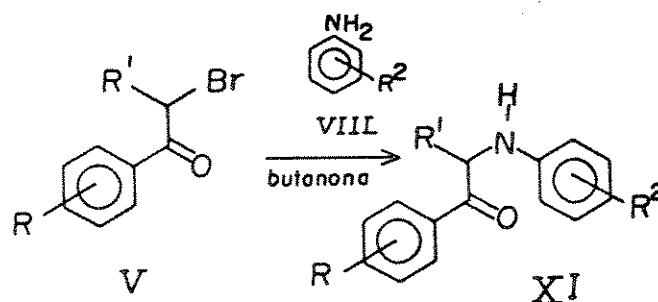
2-Metil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-
1,4-benzodioxano (115)



A uma solução contendo 60,0 ml de benzeno anidro, 10,0 ml de acetona anidra, 1,0 g (6,1 mmoles) de E-isoeugenol e 0,67 g (6,1 mmoles) de catecol adicionou-se 2,12 g (9,13 mmoles) de Ag_2O sob atm de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada por 24 horas a 55 °C. Filtração em celite e evaporação do solvente sob pressão reduzida resultou em um óleo amarelo-claro que submetido à cromatografia de coluna em sílica gel 60 (70-230 mesh) em hex:AcOEt 5-10 %, forneceu 1,36 g de 115 como um óleo claro. Rend. 82,0 %. Os dados de RMN ^1H estão de acordo com a literatura⁹⁷.

RMN ^1H (E-101, 80 MHz, CDCl_3) ppm: 1,15 (d; J=7,0; 3H), 3,86 (s, 3H),
3,90-4,30 (m, 1H), 4,54 (d; J=8,0; 1H),
5,70 (s; OH; 1H), 6,70-7,10 (s; H-Ar; 7H)

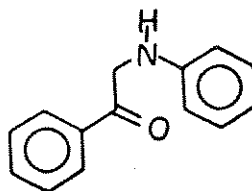
V. 8 - Síntese de β -cetoaminas :



Procedimento geral

A um balão bitubular equipado com condensador de refluxo, adicionou-se 2,5 equivalentes da amina aromática VII em butanona tratada (3 ml do solvente/mmol da amina), 1,1 equivalente de NaHCO_3 em H_2O (suficiente para solubilizar) e 1,0 equivalente da α -bromo cetona V em butanona (5 ml de solvente/mmol da cetona) A mistura de reação foi agitada a 80°C no intervalo de 3-8 hs. Deixou-se esfriar, adicionou-se H_2O e extraíu-se com CH_2Cl_2 . A fração orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 2% e então H_2O até pH neutro. Secou-se em Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se um resíduo bruto que foi purificado por recristalização. Rend. 75,0 - 85,0 %.

8-Anilínia-acetofenona 129



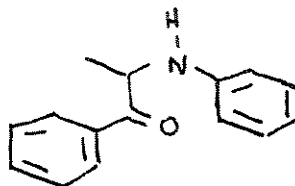
O resíduo obtido a partir de 1,20 g (12,62 mmoles) de

anilina, 0,47 g (5,60 mmoles) de NaHCO_3 e 1,0 g (5,05 mmoles) da α -bromo cetona 74 após 3 horas de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 0,80 g de 129 como cristais de p.f. 97,0-98,0 °C. Rend. 75,0 %.

IV (E-102, KBr) cm^{-1} : 3360 (NH), 1690 (C=O)

RMN ^1H (E-103, 60 MHz, CCl_4) ppm: 4,48 (s, 2H), 4,64 (m, NH),
6,40-8,20 (m. H-Ar , 10 H)

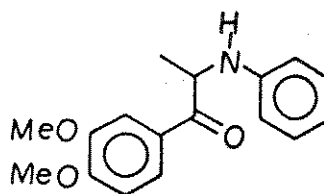
8-Anilinio-propiofenona 130



O resíduo obtido a partir de 1,50 g (16,13 mmoles) de anilina, 0,60 g (7,11 mmoles) de NaHCO_3 e 1,37 g (6,46 mmoles) da α -bromo cetona 76 após 3,0 hs de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 1,19 g de 130 como cristais amarelos de p.f. 103,0 - 105,0 °C. Rend. 82,0 %.

RMN ^1H (E-104, 60 MHz, CCl_4) ppm: 1,50 (d; J=7,0; 3H), 4,50-4,80 (ml; 1H; NH), 5,10 (q; J=7,70; 1H)
6,20-8,20 (m; H-Ar ; 10 H)

[(3,4-Dimetoxi)-8-anilinio-
propiofenona 131

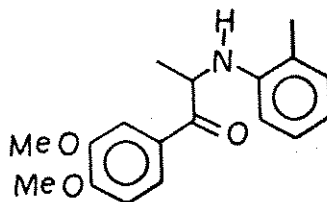


O resíduo obtido a partir de 1,70 g (18,31 mmoles) de anilina, 0,68 g (8,10 mmoles) de NaHCO_3 e 2,00 g (7,30 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 6 horas de reação, foi cristalizado em éter etílico e recristalizado de MeOH, fornecendo 1,68 g de 131 como cristais amarelo-esverdeados de p.f. 109,0 - 110,0 °C. Rend. 80,0 %.

IV (E-105, KBr) cm^{-1} : 3370(-NH), 3080-2810, 1670(C=O), 1590, 1500, 1450, 1410, 1375, 1345, 1300, 1240, 1200, 1135, 1010, 870, 845, 820, 760.

RMN ^1H (E-106, 300 MHz, CDCl_3 : CCl_4 , 8:2) ppm : 1,45 (d; J=8,8 ; 3H), 3,89 (s; 3H), 3,84 (s, 3H), 4,48 (m; 1H; NH), 5,15 (q; J=8,8; 1H) 6,50 - 7,70 (m, H-Ar, 8H).

[(3,4-Dimetoxi)-8-(2-metil-
anilinio)]-propiofenona 132



O resíduo obtido a partir de 1,47 g (13,74 mmoles) de 2-metil anilina, 0,51 g (6,04 mmoles) de NaHCO_3 e 1,50 g (5,49 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 8,0 hs de reação, foi recristalizado de MeOH fornecendo 1,33 g de 132 como cristais amarelo-claro de p.f. 134,0 - 135,0 °C. Rend. 81,0 %

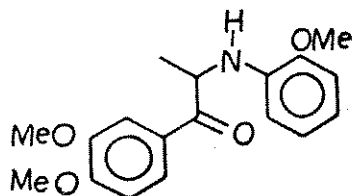
IV (E-107, KBr) cm^{-1} : 3375 (-NH), 3090-2835, 1670 (C=O), 1600, 1510, 1460, 1420, 1375, 1350, 1315, 1260, 1210, 1165, 1145, 1015, 885, 850, 820, 765.

RMN ^1H (E-108, 60 MHz, CDCl_3) ppm: 1,50 (d; J=7,0; 3H), 2,24 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,10 (q; J=7,0; 1H), 6,40 - 7,80 (m, H-Ar, 7H).

EM (E-109) m/e : M^+ 299(8), 165(3), 135(14), 134(100), 119(4), 118(7), 91(9), 77(3).

[(3,4-Dimetoxi)-8-(2-metoxi-anilinio)]-

propiofenona 133 :



O resíduo obtido a partir de 2,03 g (16,48 mmoles) de

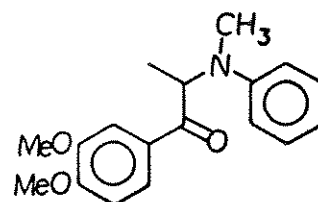
2-metoxianilina, 0,61 g (7,25 mmoles) de NaHCO_3 e 1,80 g (6,59 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 7,0 hs de reação, foi cristalizado de MeOH fornecendo 1,76 g de 133 como cristais amarelo-claro de p.f. 99,0 - 100,0 °C. Rend. 85,0 %.

IV (E-110, KBr) cm^{-1} : 3450 (—NH), 3090-2840, 1680 (C=O), 1600, 1585, 1515, 1460, 1420, 1380, 1350, 1270, 1230, 1210, 1150, 1020, 910, 855, 815, 750.

RMN ^1H (E-111, 300 MHz, CDCl_3 : CCl_4 , 3:7) ppm: 1,48 (d; J=8,0; 3H), 3,86 (s; 3H), 3,90 (s; 3H), 3,91 (s; 3H) 5,90-5,20 (m; 2H; $\underline{\text{H}}$ -C8 e NH), 6,40-7,70 (m; $\underline{\text{H}}$ -Ar; 7H)

EM (E-112) m/e : M^+ . 315(7), 165(5), 151(13), 150(100), 134(5), 121(10), 120(34), 79(5), 77(8).

[(3,4-Dimetoxi)-8-(N-metil-anilino)-
propiofenona 134



A um balão bitubulado equipado com condensador de refluxo, adicionou-se 0,50 g (1,75 mmoles) de 131, 0,33 g (2,32

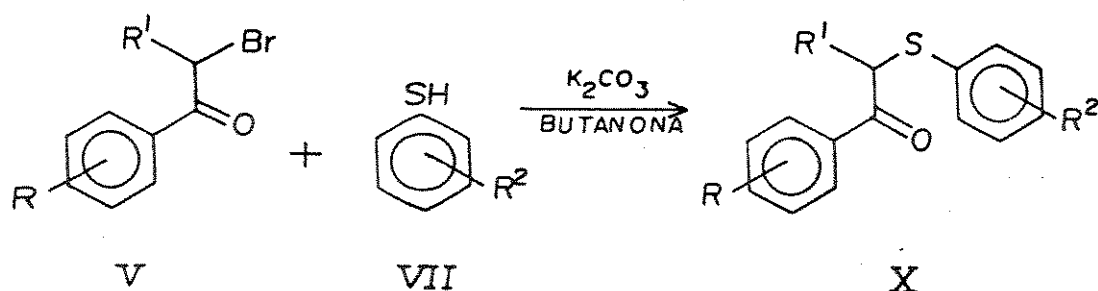
mmoles) de iodeto de metila e 10,0 ml de MeOH anidro. Deixou-se em agitação durante 24 hs a 40 °C. Após esse tempo a mistura de reação foi esfriada, adicionou-se 10,0 ml de H₂O e extraíu-se com CH₂Cl₂ (3X 15 ml). Lavou-se com solução aquosa a 5 % de NaHCO₃ (15 ml) e então H₂O até pH neutro. Secou-se em Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida obtendo-se um óleo castanho-claro que foi recristalizado de MeOH fornecendo 0,39 g de 134 como cristais amarelo-esverdeados de p.f. 134,0-136,0 °C. Rend. 75,0 %.

IV (E-113, KBr) cm⁻¹: 3080-2830, 1680 (C=O), 1600, 1520, 1450, 1405, 1380, 1350, 1275, 1250, 1210, 1175, 1125, 1020, 985, 870, 860, 840, 790, 755, 700.

RMN ¹H (E-114, 60 MHz, CDCl₃) ppm: 1,38 (d; J=7,0; 3H), 2,65 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,0 (q; J=7,0; 1H), 6,50 - 7,70 (m, H-Ar, 8H).

EM (E-115) m/e : M⁺. 299(12), 165(4), 135(40), 134(100), 133(4), 120(11), 119(11), 118(6), 104(17), 91(5), 77(16)

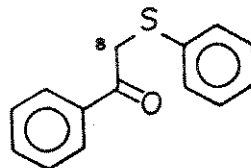
V. 9 - SÍNTESE DE β -CETOSULFETOS



Procedimento geral

A um balão bitubular foram adicionados 1,03 equivalentes de tiofenol ou derivado VII em butanona anidra (4,5 ml de solvente/mmol de VII) e 1,8 equivalentes de K_2CO_3 anidro pulverizado. Após 10 min de agitação a temperatura ambiente, adicionou-se 1,0 equivalente da α -bromo cetona V em butanona (1,5 ml de solvente/mmol da cetona). O sistema foi protegido com tubo de CaCl_2 anidro e refluxado por 2,0 - 8,0 hs. Deixou-se esfriar, filtrou-se e lavou-se o resíduo com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, adicionou-se H_2O e extraiu-se com CH_2Cl_2 (4X). Combinou-se os extratos orgânicos, lavou-se com solução aquosa de NaOH 5 %, H_2O e solução saturada de NaCl . Secou-se em Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os resíduos obtidos foram purificados por cristalização e/ou cromatografia de coluna, fornecendo os β -cetossulfetos em 70,0 - 90,0 % de rendimento.

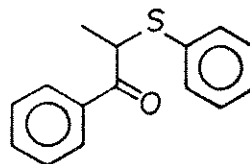
8-Tiofenoxi-acetofenona 116



O resíduo obtido a partir de 1,42 g (12,94 mmoles) de tiofenol, 3,12 g (22,61 mmoles) de K_2CO_3 e 2,50 g (12,56 mmoles) da α -bromo cetona 74 após 2,0 hs de reação, foi recristalizado de MeOH, fornecendo 2,00 g de 116 como cristais incolores de p.f. 52,0 - 54,0 °C. Rend. 70,0 %.

RMN 1H (E-116, 60 MHz, CCl_4) ppm : 4,48 (s, 2H), 7,02-8,05 (m, H-Ar 10 H).

8-(Tiofenoxi)-propiofenona 117



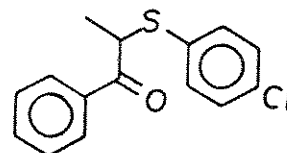
O resíduo obtido a partir de 0,80 g (7,25 mmoles) de tiofenol, 1,75 g (12,68 mmoles) de K_2CO_3 e 1,50 g (7,04 mmoles) da α -bromo cetona 76 após 4,0 hs de reação, foi purificado através de cromatografia de coluna (hexano:AcOEt gradiente 2,0-5,0 %), fornecendo 1,41 g de 117 como um óleo amarelo-claro. Rend. 82,6 %.

IV (E-117, filme) cm^{-1} : 3060-2820, 1680(C=O), 1595, 1580, 1470, 1445, 1435, 1370, 1330, 1230, 1175, 1025, 1000, 950.

MN ^1H (E-118, 80 MHz, CDCl_3) ppm;: 1,50 (d; $J=6,0$; 3H), 4,60 (q; $J=6,0$; 1H), 7,10-8,10 (m, H-Ar , 10 H)

EM (E-119) m/e : M^+ 242(36), 180(4), 139(5), 138(9), 137(100), 110(3), 109(19), 106(4), 105(49), 91(2), 77(29)

8-(4-Clorotiofenoxi)-propiofenona 118



O resíduo obtido a partir de 1,40 g (9,67 mmoles) de 4-clorotiofenol, 2,33 g (16,99 mmoles) de K_2CO_3 e 2,0 g (9,39 mmoles) da α -bromo cetona 76 após 7,0 hs de reação, foi recristalizado de MeOH fornecendo 2,02 g de 118 como cristais inco.ores de p.f. 70,0 - 71,5 °C. Rend. 78,0 %.

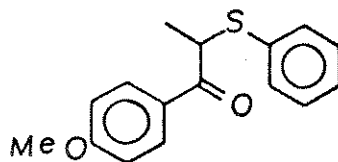
IV (E-120, KBr) cm^{-1} : 3060-2820, 1675(C=O), 1595, 1580, 1570, 1470, 1445, 1385, 1340, 1245, 1175, 1090, 1010, 950, 835, 820, 745, 715.

RMN ^1H (E-121, 80 MHz, CCl_4) ppm : 1,44 (d; $J=7,0$; 3H), 4,46 (q; $J=7,0$; 1H), 7,10-8,05 (m, H-Ar , 9H)

EM (E-122) m/e : M^+ 276(34), 173(17), 172(5), 171(52), 145(5), 143(11), 136(4), 108(7), 106(8), 105(100), 91(2), 77(33).

(4-Metoxi-8-tiofenoxi)-

propiofenona 119

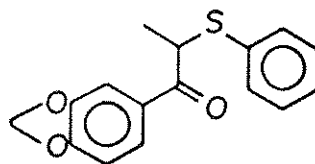


O produto obtido a partir de 1,07 g (9,75 mmoles) de tiofenol, 2,35 g (17,04 mmoles) de K_2CO_3 e 2,30 g (9,46 mmoles) da α -bromo cetona 77 após 6,0 hs de reação, foi purificado através de cromatografia de coluna (hexano : AcOEt gradiente 2,0-5,0 %), fornecendo 2,14 g de 119 como um óleo amarelo claro. Rend. 83,0 %.

RMN 1H (E-123, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm : 1,48 (d; J=6,0; 3H), 4,58 (q; J=6,0; 1H), 6,90 (d; J=9,0; H -Ar; 2H) 7,10 - 7,50 (m, H -Ar, 5H), 7,90 (d; J=9,0; H -Ar; 2H).

[(3,4-Metilenodioxi)-8-

tiofenoxi]-propiofenona 120



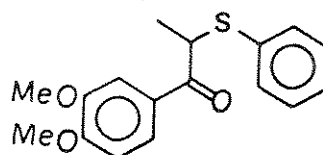
O produto obtido a partir de 0,44 g (4,01 mmoles) de tiofenol, 0,97 g (7,00 mmoles) de K_2CO_3 e 1,0 g (3,89 mmoles) da

α -bromo cetona 79 após 8,0 hs de reação, foi purificado em cromatografia de coluna de sílica gel (hexano:AcOEt gradiente 1,0 - 10,0 %) fornecendo 0,88 g de 120 como um óleo amarelo-claro. Rend. 79,0 %.

RMN ^1H (E-124, 60 MHz, CDCl_3) ppm: 1,50 (d; $J=7,0$; 3H), 4,60 (q; $J=7,0$; 1H), 6,05 (s, 2H), 6,82 (d; $J=8,85$; H-Ar, 1H), 7,10-7,70 (m, H-Ar, 7H).

[(3,4-Dimetoxi)-8-

tiofenoxi]-propiofenona 121



O resíduo obtido a partir de 2,07 g (18,86 mmoles) de tiofenol, 4,55 g (32,97 mmoles) de K_2CO_3 e 5,0 g (18,31 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 6,0 hs de reação, foi recristalizado de MeOH fornecendo 4,70 g de 121 como cristais brancos de p.f. 59,0 - 61,0 °C. Rend. 85,0 %.

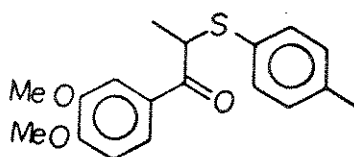
IV (E-125, KBr) cm^{-1} : 3060-2840, 1670(C=O), 1590, 1580, 1520, 1470, 1455, 1440, 1385, 1350, 1275, 1220, 1165, 1130, 1020, 980, 885, 865, 830, 770, 750.

RMN ^1H (E-126, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,52 (d; $J=7,0$; 3H), 3,88 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,60 (q; $J=7,0$; 1H),

7,02(d; J=9,0; H-Ar), 7,10-7,70(m, H-Ar, 7H)

EM (E-127) m/e : M⁺ 302(10), 166(10), 165(100), 137(11), 122(4),
109(7), 107(4), 92(4), 91(3), 79(7), 77(11).

[(3,4-Dimetoxi)-8-(4'-metil-
tiofenoxi)]-propiofenona 122



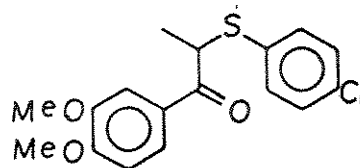
O resíduo obtido a partir de 1,87 g (15,08 mmoles) de 4-metiltiofenol, 3,64 g (26,37 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 7,0 hs de reação, foi recristalizado de MeOH fornecendo 3,87 g de 122 como cristais brancos de p.f. 80,0 - 81,0 °C. Rend. 83,5 %.

IV (E-128, KBr) cm⁻¹: 3040, 2840, 1665(C=O), 1580, 1570, 1490,
1440, 1410, 1380, 1345, 1280, 1220, 1180,
1165, 1140, 1020, 860, 830, 810, 770.

RMN ¹H (E-129, 80MHz, CDCl₃) ppm: 1,40 (d; J=7,0; 3H), 2,30 (s, 3H),
4,36 (q; J=7,0; 1H), 6,70 (d; J=8,0; H-Ar,
1H), 6,85-7,55 (m, H-Ar, 6H).

EM (E-130) m/e : M⁺ 316(15), 166(11), 165(100), 151(12), 137(5),
123(7), 91(6), 79(8), 77(12).

[(3,4-Dimetoxi)-8-(4'-cloro-
tiofenoxi)]-propiofenona 123

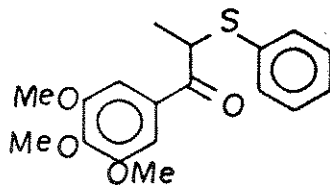


O resíduo obtido a partir de 1,36 g (9,43 mmoles) de 4-clorotiofenol, 2,27 g (16,48 mmoles) de K_2CO_3 e 2,50 g (9,16 mmoles) da α -bromo cetona 78 após 8,0 hs de reação, foi recristalizado de MeOH fornecendo 2,52 g de 123 como cristais incolores de p.f. 90,0 - 94,0 °C. Rend. 81,70 %.

IV (E-131, KBr) cm^{-1} : 3085-2850, 1670(C=O), 1595, 1585, 1480, 1465, 1450, 1415, 1380, 1320, 1270, 1255, 1215, 1165, 1155, 1095, 1020, 885, 860, 840, 820, 780, 760.

RMN 1H (E-132, 80 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1,50 (d; J=7,0; 3H), 3,86 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,59 (q; J=7,0; 1H), 6,84 (d; J=10,0; H-Ar; 1H), 7,10 - 7,70 (m, H-Ar, 6H).

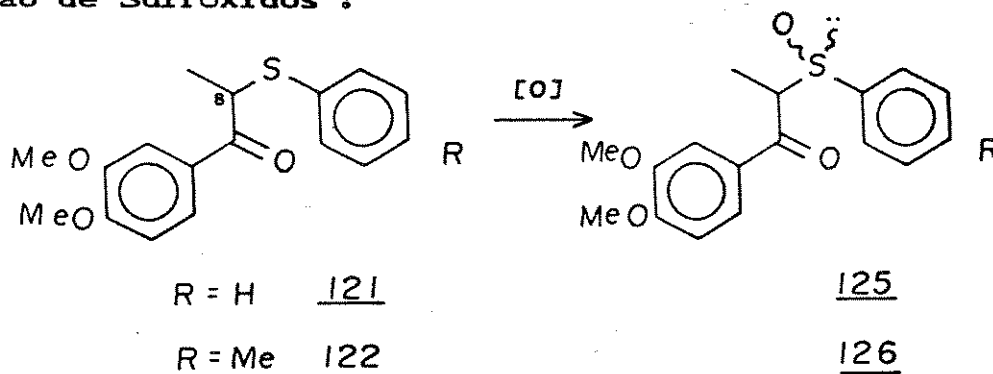
EM (E-133) m/e : M^+ 336(10), 171(2), 166(10), 165(100), 143(2), 137(2), 108(2), 104(3), 92(2), 79(3), 77(4).

propiofenona 124

O resíduo obtido a partir de 0,037 g (0,34 mmoles) de tiofenol, 0,082 g (0,57 mmoles) de K_2CO_3 e 0,1 g (0,33 mmoles) da α -bromo cetona 80 após 7,0 horas de reação, foi purificado por cromatografia de coluna (hexano:AcOEt gradiente 2,0-5,0 %), fornecendo 0,092 g de 124 como um óleo amarelo. Rend. 84,0 %.

RMN ^1H (E-134, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,45 (d; J=7,0; 3H), 3,88 (s; 9H), 4,40 (q; J=7,0; 1H), 7,10 (s; H-Ar; 2H), 7,30 (s; H-Ar; 5H)

V.10 - Obtenção de Sulfóxidos :



Procedimento geral :

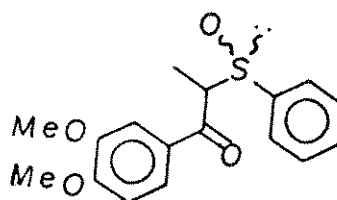
a) oxidação com ácido *m*-cloro perbenzóico (AMCP)

À uma solução do sulfeto (1 equivalente) em THF anidro

(10 ml de solvente / mmol do sulfeto) adicionou-se gota à gota o AMCP (1,10 equivalentes) em THF anidro (3 ml do solvente / mmol do ácido) durante 10 min. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 45 min. Adicionou-se H_2O (20 ml) e extraíu-se com éter etílico (4X 15 ml). As frações orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de $NaHCO_3$ e então H_2O até pH neutro. Secou-se em Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida obtendo-se um resíduo contendo os dois sulfóxidos diastereoisoméricos $\alpha : \beta$ (1:1). A purificação foi efetuada por cromatografia de coluna e/ou cristalização. Rend. 92,0-96,0 %.

[(3,4-Dimetoxi)-8-fenilsulfinil]-

propiofenona 125- α : 125- β



O resíduo obtido a partir de 0,50 g (1,65 mmoles) do β -cetossulfeto 121 e 0,37 g (1,80 mmoles) de AMCP 85 %, foi filtrado em sílica gel ($CHCl_3$:AcOEt, 80:20) fornecendo 0,50 g da mistura diastereoisomérica dos sulfóxidos 125- α : 125- β (1:1), como um sólido cristalino, com 96,0 % de rendimento. Após sucessivas cristalizações em MeOH foi possível isolar o β -cetossulfóxido 125- α (ligeiramente impuro) como cristais de p.f. 134,0-137,0 °C. Os dados de RMN 1H do isômero 125- β foram obtidos a partir da mistura (1:1).

β -Cetosulfóxido 125- α :

IV (E-135, KBr) cm^{-1} : 3100-2820, 1650 (C=O), 1595, 1585, 1515, 1460, 1445, 1420, 1320, 1270, 1250, 1188, 1140, 1125, 1040 (S=O), 880.

RMN ^1H (E-136, 80 MHz, CDCl_3) ppm: 1,30 (d; $J=7,0$; 3H), 3,92 (s, 3H) 3,98 (s, 3H), 4,88 (q; $J=7,0$; 1H), 6,70-7,80(m; H-Ar; 8H)

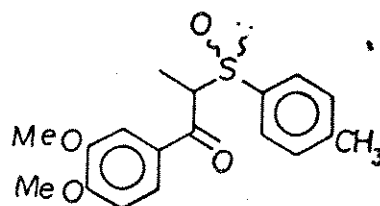
β -Cetosulfóxido 125- β : Os dados foram obtidos a partir da mistura, subtraindo-se os sinais de 125- α

RMN ^1H (E-137, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,66(d; $J=7,0$; 3H), 3,85 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,60 (q; $J=7,0$; 1H), 6,60-7,80 (m; H-Ar, 8H)

EM (E-138) da mistura 1:1, m/e ; M^+ 318(5), 218(3), 194(11), 193(43), 166(10), 165(100), 149(5), 137(6), 126(20), 125(5), 122(5), 109(13), 79(11), 78(37), 77(16)

[(3,4-Dimetoxi)-8-(4-metilfenilsulfinil)]-

propiofenona 126- α : 126- β



O resíduo obtido a partir de 0,50 g (1,58 mmoles) do β -cetossulfeto 122 e 0,35 g (1,74 mmoles) de AMCP 85 %, foi filtrado em sílica gel (CHCl_3 : AcOEt , 80:20) fornecendo 0,50 g de uma mistura de sulfóxidos diastereoisoméricos 126- α : 126- β (1:1), com 95,0 % de rendimento. Após sucessivas cristalizações em MeOH foi possível isolar o isômero 126- α como cristais de p.f. 120,0-124,0 °C. Os dados de RMN ^1H do isômero 126- β foram listados a partir da mistura (1:1), devido a dificuldade em se conseguir esse isômero em sua forma pura.

β -Cetosulfóxido 126- α :

IV (E-139, KBr) cm^{-1} : 3090-2830, 1660 (C=O), 1595, 1580, 1510, 1450, 1420, 1315, 1260, 1240, 1190, 1160, 1080, 1040 (S=O), 1015, 880, 810

RMN ^1H (E-140, 80 MHz, CDCl_3) ppm : 1,28 (d; $J=7,0$; 3H), 2,38 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,80 (q; $J=7,0$; 1H), 6,90 (d; $J=8,0$; H-Ar ; 1H), 7,10-7,80 (m; H-Ar ; 6H)

β -Cetosulfóxido 126- β : Dados obtidos a partir da mistura 1:1

RMN ^1H (E-141, 60 MHz, CDCl_3) ppm: 1,64 (d; $J=7,0$; 3H), 2,30 (s; 3H), 4,50 (q; $J=7,0$; 1H), 6,60-7,80 (m; H-Ar ; 7H)

EM da mistura (1:1), m/e : M^+ 332(8), 194(6), 193(31), 166(6),
165(100), 153(9), 139(7), 78(23), 77(10)

b) Oxidação com metaperiodato de sódio (NaIO_4):

A uma solução de NaIO_4 (1,15 equivalentes equivalentes) em H_2O (10 ml / mmol de NaIO_4) adicionou-se o sulfeto (1,0 equivalente) em THF (10 ml / mmol do sulfeto). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas (a reação não foi completa). Filtrou-se e extraiu-se o filtrado com CHCl_3 (3X). Após secagem do solvente com Na_2SO_4 anidro e evaporação do solvente sob pressão reduzida, obteve-se um resíduo contendo os dois sulfóxidos diastereoisoméricos α : β (1:1).

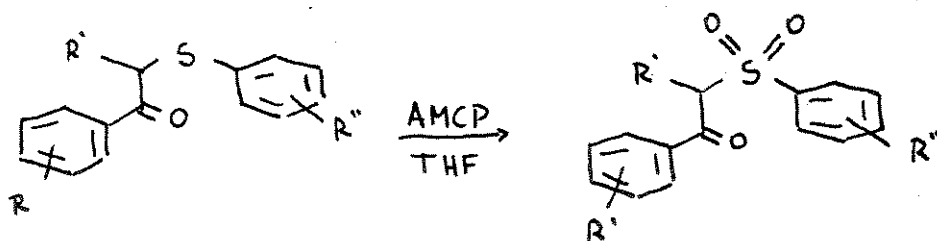
β -Cetosulfóxidos 125- α : 125- β ;

0,27 g da mistura diastereoisomérica (1:1) desses isômeros foi obtida a partir de 0,30 g (0,99 mmoles) do β -cetosulfeto 121 e 0,24 g (1,12 mmoles) de NaIO_4 . Rend. 85,0%.

β -Cetosulfóxidos 126- α : 126- β ;

0,29 g da mistura diastereoisomérica (1:1) desses isômeros foi obtida a partir de 0,35 g (1,11 mmoles) do β -cetosulfeto 122 e 0,27 g (1,27 mmoles) de NaIO_4 . Rend. 80,0 %.

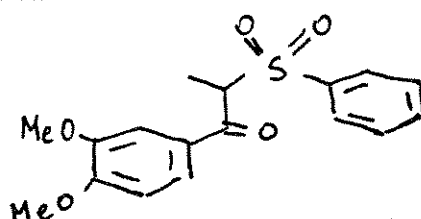
V. 11 -Obtenção de sulfonas :



Procedimento geral

A uma solução do sulfeto (1,0 equivalente) em THF (10 ml/mmol do sulfeto) adicionou-se o AMCP (2,5 equivalentes) em THF (5 ml/mmol do perácido). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 45 minutos. Adicionou-se H_2O e extraiu-se com $CHCl_3$ (3X). As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e então com H_2O até pH neutro. Secou-se em Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida obtendo-se um resíduo que foi purificado por cristalização.

[(3,4-Dimetoxi)-8-fenilsulfonal]-
propiofenona 127



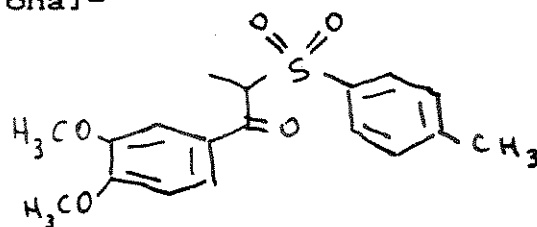
O produto obtido a partir de 0,40 g (1,32 mmoles) do β -cetossulfeto 121 e 0,67 g (3,31 mmoles) de AMCP 85 %, foi cristalizado de MeOH fornecendo 0,43 g de 127 como um sólido

cristalino. Rend. 97 %.

IV (E-142, KBr) cm^{-1} : 1300 (SO_2), 1140 (SO_2)

RMN ^1H (E-143, 80 MHz, CDCl_3) ppm: 1,56 (d; $J=6,0$; 3H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (s; 3H), 5,12 (q; $J=6,0$; 1H), 6,90 (d; $J=9,0$; H-Ar , 1H), 7,40-7,90 (m; H-Ar ; 7H)

[(3,4-Dimetoxi)-8-tosilsulfona]-
propiofenona 128



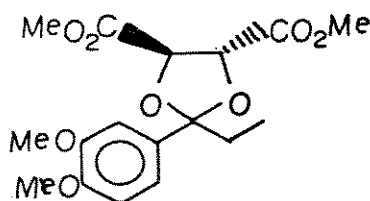
O resíduo obtido a partir de 0,30 g (0,95 mmoles) do β -cetossulfeto 122 e 0,48 (2,37 mmoles) de AMCP 85 %, foi cristalizado de éter etílico, fornecendo 0,32 g de 128 como cristais de p.f. 132,0-134,0 $^{\circ}\text{C}$. Rend. 96,0 %.

IV (E-144, KBr) cm^{-1} : 3020-2820, 1660 (C=O), 1595, 1580, 1510, 1460, 1420, 1315 (SO_2), 1260, 1130 (SO_2), 1020, 800

RMN ^1H (E-145, 80 MHz, CDCl_3) ppm: 1,54 (d; $J=6,0$; 3H), 2,42 (s; 3H), 3,94 (s; 3H), 3,96 (s; 3H), 5,12 (q; $J=6,0$; 1H), 6,88 (d; $J=9,0$; H-Ar ; 1H), 7,15-7,80 (m; H-Ar ; 6H)

V.12 - SÍNTESE DE α -BROMO CETONAS QUIRAIS

(+)-(4R,5R)-2-Etil-2-(3,4-dimetoxifenil)-
1,3-dioxolano-4,5-dicarbometoxi (R,R)-159



A uma solução em agitação de 3,0 g (15,46 mmoles) de 72, 6,33 g (35,57 mmoles) de (+)-4R,5R-Dimetil tartarato, (+)-DMT e 6,56 g (61,85 mmoles) de ortoformiato de metila em 10,0 ml de CCl_4 a 60 °C, foram adicionados sob atm de nitrogênio, 0,148 g (1,55 mmoles) de ácido metano sulfônico durante 5 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 85 °C e agitada sob atm de nitrogênio durante uma noite. Após esse tempo, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente, vertida em 25 ml de uma solução aquosa de Na_2CO_3 10 %, agitada vigorosamente durante 10 minutos e extraída com CH_2Cl_2 (3X 50 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com H_2O (2X 50 ml) e solução saturada de NaCl (1X 50 ml). Após secagem em Na_2SO_4 anidro, filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, obteve-se um óleo amarelo-claro

que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel 60, 70-230 mesh (hex:éter etílico 15 %). As frações contendo (R,R)-159 foram combinadas e o solvente evaporado. Cristalização em hex:éter etílico 9:1 forneceu 5,10 g de (R,R)-159 como cristais prismáticos incolores. Rendimento 93,0 %.

(R,R)-159 : P.f. 57,0-60,0 °C (hex:éter etílico 9:1)

$$[\alpha]_D^{23} = + 18,82 (c\ 0,90 ; CHCl_3)$$

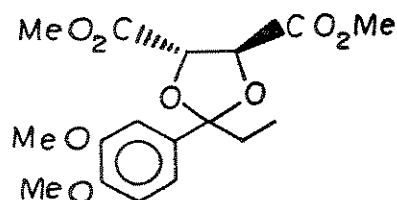
IV (E-146, nujol) cm^{-1} : 3090-2840, 1765 e 1750 (C=O, éster), 1610, 1595, 1520, 1465, 1440, 1415, 1335, 1265, 1210, 1170, 1135, 1110, 1030, 870, 820

RMN 1H (E-147, 250 MHz, $CDCl_3$) ppm: 0,95 (t; J=7,3; 3H), 2,00 (q; J=7,3; 2H), 3,60 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,80 (qAB, J=5,7; $\Delta\nu=13,0$; 2H), 6,80 (d; J=8,5; H-Ar; 1H), 7,00-7,10 (m; H-Ar; 2H)

RMN ^{13}C (E-148, 62,9 MHz, $CDCl_3$) : vide Cap. II, seção II.3.1a, pag. 104

EM (E-148) m/e : M^+ 354 (<1), 325 (100), 295 (2), 217 (1), 165 (90), 137 (5)

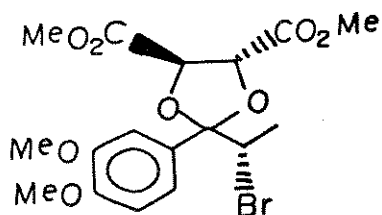
(-)-4S,5S-2-Etil-2-(3,4-dimetoxifenil)-
1,3-dioxolano-4,5-dicarbometoxi (S,S)-159



3,55 g deste enantiômero foi obtido segundo o procedimento descrito anteriormente, a partir de 2,0 g (10,31 mmoles) de 72 e 4,22 g (23,71 mmoles) de (-)-4S,5S-Dimetil tartarato, (-)-DMT. Os dados espectrais de (S,S)-159 são identicos aos do composto (R,R)-159. Rendimento 97,46 %.

$[\alpha]_D^{21} = -18,58$ (c 2,30 ; CHCl₃)

(+)-(4R,5R,1'S)-2-(1'-Bromo etil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-
1,3-dioxolano-4,5-dicarbometoxi (R,R,S)-160



A um balão tritubular equipado com um tubo de absorção de gás, contendo uma solução a -10 °C de 1,30 g (3,67 mmoles) de

(R,R)-159 e 0,008 g (0,05 mmoles) de 2-metoxi naftaleno em 10,0 ml de CCl_4 anidro, adicionou-se sob agitação e passagem de um fluxo constante de nitrogênio seco, uma solução de 0,60 g (3,75 mmoles) de bromo em 1,0 ml de CCl_4 anidro durante 10 minutos. Após 1,5 hora de agitação a -5°C e passagem constante de nitrogênio seco, a mistura de reação foi diluída com 25 ml de CH_2Cl_2 , neutralizada com solução aquosa 5 % de NaHCO_3 (1X 20 ml) e H_2O (3X 15 ml). Após secagem da fração orgânica em Na_2SO_4 anidro, filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida obteve-se 1,62 g de um óleo amarelo-claro, com razão diastereoisomérica 90:10 dos epímeros "S" e "R", respectivamente. Cristalização em MeOH (2X), forneceu 1,48 g de (R,R,S)-160 como cristais incolores (mistura 93:7 com o epímero R, observado por CLAE).

Rendimento 93,0 %.

Dados obtidos a partir da mistura 93:7

(R,R,S)-160 : P.f. $94,0-96,0^\circ\text{C}$ (MeOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38,24$ (c 0,89 ; CHCl_3)

IV (E-150, KBr) cm^{-1} : 3040-2815, 1772 e 1745 (C=O, éster), 1605, 1520, 1440, 1335, 1265, 1215, 1165, 1140, 1095, 1020, 820

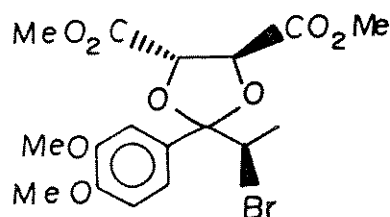
RMN ^1H (E-151, 250 MHz, CDCl_3) ppm: 1,65 (d; $J=7,0$; 3H), 3,60 (s; 3H), 3,85 (s; 9H), 4,30 (q; $J=7,0$; 1H), 4,70 (d; $J=6,3$; 1H), 4,85 (d; $J=6,3$; 1H), 6,75 (d; $J=9,0$;

H-Ar; 1H), 7,00-7,10 (m; H-Ar; 2H)

RMN ^{13}C (E-152, 62,9 MHz, CDCl_3) : vide Cap. II, seção II.3.1a,
pag. 112

EM (E-153) m/e: M+2 434 (<1), M $^{+}$ 432 (<1), 375 (1,6), 373 (1,6),
165 (52), 137 (3)

(-)-(4S,5S,1'R)-2-(1'-Bromo etil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-
1,3-dioxolano-4,5-dicarbometoxi (S,S,R)-160

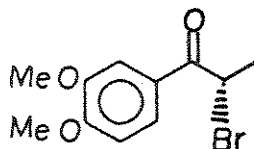


1,38 g de (S,S,R)-160 em mistura com seu epímero 1'S (razão diastereoisomérica 93:7) foi obtido a partir de 1,20 g (33,90 mmoles) de (S,S)-159 e 0,55 g (34,37 mmoles) de bromo, como cristais incolores após 2 cristalizações em éter etílico. Os dados espectrais de (S,S,R)-160 são idênticos aos do composto (R,R,S)-160. Rendimento 94,0 %.

(S,S,R)-160 : P.f. 96,0-99,0 °C (éter etílico)

$[\alpha]_D^{20} = -39,20^\circ$ (c 0,71 ; CHCl_3)

(+)-(2S)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-bromo-
1-propanona (S)-78



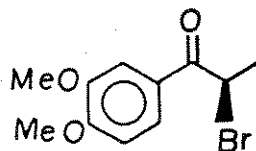
A uma solução a -10°C de 0,80 g (1,85 mmoles) de (R,R,S)-160 (em mistura com o epímero R, 93:7) em 10,0 ml de CCl_4 anidro, adicionou-se lentamente durante 15 minutos sob agitação magnética 0,50 ml de ácido trifluor metano sulfônico (frio). A mistura de reação foi agitada nessa temperatura durante 8 horas, vertida sobre 25 g de gelo pilado e extrída com CH_2Cl_2 (3X 30 ml). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa 2 % de NaHCO_3 (1X 20 ml) e em seguida com H_2O até pH neutro. Secou-se em Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo claro. Cristalização em MeOH forneceu 0,49 g de cristais de p.f. $100,0-108,0^{\circ}\text{C}$ e $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +121,5^{\circ}$ (c 0,7 ; CHCl_3). Duas recristalizações no mesmo solvente forneceu 0,45 g de (S)-78 como cristais incolores em forma de agulha de p.f. $109,0-110,0^{\circ}\text{C}$. Os dados espectrais são idênticos aos do composto racêmico ($\pm$)-78. Rendimento 96,0 %.

(S)-78 : P.f. $109,0-110,0^{\circ}\text{C}$ (MeOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +115,20^{\circ}$ (c 0,88 ; CHCl_3)

(-)-(2R)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-bromo-

1-propanona (R)-78



0,40 g de (R)-78 foi obtido segundo o procedimento anterior, a partir de 0,70 g (1,62 mmoles) de (S,S,R)-160 (em mistura com o epímero S, 93:7) e 0,44 ml de ácido trifluor metano sulfônico, como cristais em forma de agulhas. Os dados espectrais são idênticos aos do composto (S)-78. Rendimento 97,46 %.

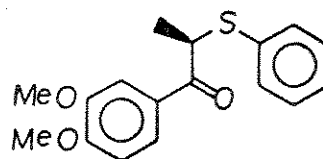
(R)-78 : $[\alpha]_D^{19} = -117,22^\circ$ (c 0,51 ; CHCl_3)

V.13 - OBTENÇÃO DE β -CETO SULFETOS QUIRAIS

MÉTODO 1 : Uso de Reagente de Transferência de Fase : brometo de tetra butil amônio

(+)-[(3,4-Dimetoxi)-8-tiofenoxi]-

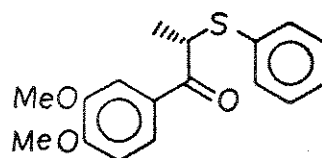
propiofenona (R)-121



A uma solução de 8,20 mg (0,055 mmoles) de tiofenóxido de potássio e 9,00 mg (0,028 mmoles) de brometo de tetra butil amônio em 15,0 ml de uma mistura de solventes $H_2O:CH_2Cl_2$ (1:1), adicionou-se 15,0 mg (0,055 mmoles) da bromo cetona (S)-78. A mistura de reação foi agitada durante uma noite a temperatura ambiente e, após esse período, CCDA hex:éter etílico 30 % indicou que a cetona de partida (S)-78 ainda não havia sido totalmente consumida, porém, optou-se por parar a reação nesse ponto, para prevenir eventual racemização. A mistura de reação foi diluída com 10,0 ml de H_2O e extraída com CH_2Cl_2 (3X 20 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e evaporado sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo-claro. CCDP em sílica gel 60 (70-230 mesh) em hex:éter etílico 30% com eluição contínua forneceu 15,3 mg de (R)-121 e 0,75 mg da cetona de partida (S)-78. Os dados espectrais do β -ceto sulfeto (R)-121 são idênticos aos do composto racêmico ($\pm$)-121. Rendimento 97,0 % (95,0 % de conversão).

(R)-121 : $[\alpha]_D^{23} = 27,74^\circ$ (c 0,37 ; $CHCl_3$)

(-)-[(3,4-Dimetoxi)-8-tiofenoxi]-
propiofenona (-)-(S)-121

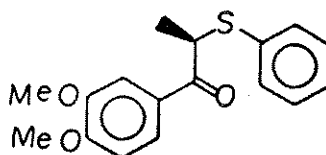


31,44 mg de (S)-121 foi obtido pelo mesmo procedimento descrito anteriormente, a partir de 16,40 mg (0,110 mmoles) de tiofenóxido de potássio, 18,0 mg (0,056 mmoles) de brometo de tetra butil amônio e 30,0 mg (0,110 mmoles) de (R)-78. A reação não foi completa, recuperou-se 1,0 mg da cetona de partida (R)-78. Os dados espectrais são idênticos aos do composto (R)-121. Rendimento 98,0 % (96,70 % de conversão).

(S)-121 : $[\alpha]_D^{21} = -30,28^\circ$ (c 4,20 ; CHCl_3)

MÉTODO B : Reação em dioxano

(+)-[(3,4-Dimetoxi)-8-tiofenoxi]-
propiofenona (+)-121

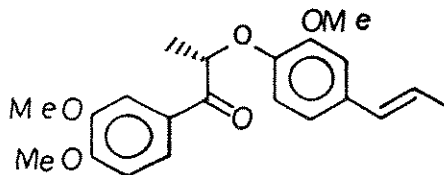


A uma solução a 15 °C de 11,0 mg (0,074 mmoles) de

tiofenóxido de potássio em 3,0 ml de 1,4-dioxano, adicionou-se sob agitação 20,0 mg (0,074 mmoles) de (S)-78 em 3,0 ml de 1,4-dioxano. A mistura de reação foi agitada nessa temperatura durante 4 horas (a reação não foi completa). Adicionou-se 10,0 ml de e extraiu-se vigorosamente com CHCl_3 (4X 10 ml). A fração orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida ($\approx 1,0$ mm Hg). O óleo obtido foi submetido a CCDP em sílica gel 60 (70-230 mesh) em hex:éter etílico 35 % com eluição contínua, fornecendo 2,0 mg da cetona de partida (S)-78 e 13,54 mg de (R)-121 como um óleo incolor. Rendimento 68,0 % (90,0 % de conversão). $[\alpha]_D^{29} = +22,2^\circ$ (c 0,77 ; CHCl_3).

V.14 - OBTENÇÃO DE NEOLIGNANAS 8.O.4' QUIRAIS

(-)-(S)-[(3,4-Dimetoxi)-7-oxo-1'-E-propenil-3'-metoxi]-neolignana 8.O.4' (-)-102



A uma solução a 10 °C de 25,17 mg (0,125 mmoles) do sal de potássio do E-isoeugenol e 0,70 ml de cloreto de tri-capril metil amônio (aliquat-366) em 6,0 ml do sistema de solventes $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4:6), adicionou-se sob agitação 32,4 mg (0,119 mmoles)

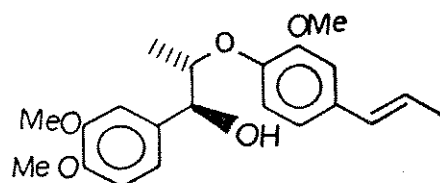
de (R)-78. A mistura de reação foi agitada nessa temperatura durante 3 horas, diluída com 10 ml de H_2O e extraída com CH_2Cl_2 (4X 10 ml). O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4 , filtrado e evaporado sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo-claro. CCDP em sílica gel 60 (70-230 mesh) em hex:AcOEt 20 % com eluição contínua e posterior cristalização em MeOH, forneceu 38,02 mg de (-)-(S)-102 como cristais incolores. Os dados espectrais são idênticos aos do composto racêmico ($\pm$)-102. Rendimento 90,0 %.

(-)-(S)-102 : P.f. 103,0-106,0 (MeOH)

$$[\alpha]_D^{23} = -51,56^\circ (c\ 0,165 : CHCl_3)$$

treo-(+)-(7S,8S)-[(3,4-Dimetoxi)-7-hidroxi-

1'-E-propenil-3'-metoxi)-neolignana 8.O.4' (+)-113b



A uma solução de 6,40 mg (0,17 mmoles) de $NaBH_4$ em 1,5 ml de 2-propanol, adicionou-se sob atm de nitrogênio 55,70 g (0,25 mmoles) de 15-crown-5 em 1,0 ml de 2-propanol com auxílio de uma micro-seringa. Agitou-se a solução a temperatura ambiente durante 4 horas e em seguida resfriou-se a 0 °C. Adicionou-se sob atm de nitrogênio 30,0 mg (0,084 mmoles) de (-)-102 em 2,0 ml da mistura

de solventes MeOH:tolueno (1:1) e agitou-se durante 45 minutos. Em seguida, adicionou-se 10 ml de H₂O e algumas gotas de AcOEt. Extraiu-se com éter etílico (3X 10 ml), lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ e então com H₂O até pH neutro. Secou-se em Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se uma mistura diastereoisomérica dos álcoois *treo*-(+)-(7S,8S)-113b : *eritro*-(+)-(7S,8R)-113a (95:5) como um óleo incolor. Rend. 98,0 %. Os compostos foram separados por CCDP (hexano:éter etílico 60 %). Os dados espectrais de *treo*-(+)-(7S,8S)-113b são idênticos aos do composto racêmico (+)-113b. Devido a pequena quantidade de material isolado, o composto *eritro*-(+)-(7S,8R)-113a foi identificado por CCDA e CLAE utilizando-se amostra autêntica do composto racêmico como padrão (provavelmente este composto encontra-se com baixo e.e.).

treo-(7S,8R)-113b: óleo incolor

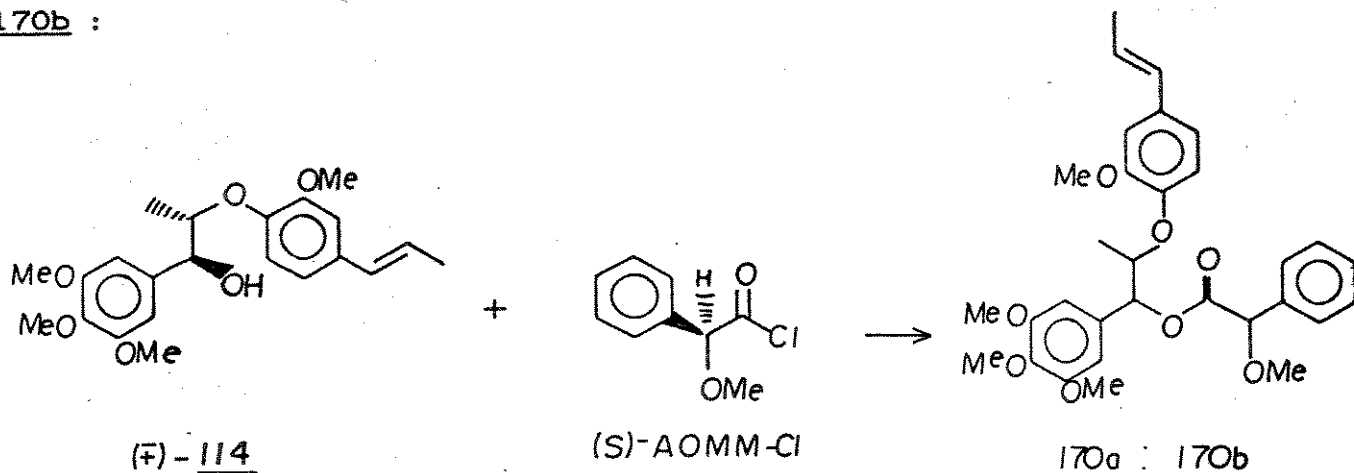
$$[\alpha]_D^{29} = + 91,87^\circ (c\ 0,46 ; CHCl_3)$$

eritro-(7S,8R)-113a: óleo incolor

$$[\alpha]_D = 28,2^\circ (c\ 0,15 ; CHCl_3)$$

V.15 - Síntese dos esteres do ácido O-metil mandélico
da (±)-surinamensina

(S)-AOMM-7S,8S-surinamensina 170a e (S)-OMMA-7R,8R-surinamensina 170b :



A uma suspensão a 0 °C preparada pela adição lenta de 0,14 ml (2,17 mmoles) de DMF anidro, adicionou-se sob atmosfera de nitrogênio 0,24 g (1,54 mmoles) de ácido O-metil mandélico em 5,00 ml de acetonitrila anidra. Após 10 min, uma solução de 0,20 g (0,51 mmoles) de treó-(±)-surinamensina, 114b, em 0,26 ml (3,20 mmoles) de piridina anidra foi lentamente adicionada durante 3 min e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por 1 hora. Após esse tempo, a mistura de reação foi diluída com 25 ml de éter etílico, a fase orgânica lavada duas vezes com solução aquosa saturada de sulfato de cobre e seca em Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo claro. Filtração em coluna de sílica gel (eluente hexano:éter etílico 80:20) levou a

0,244 g de dois ésteres diastereoisoméricos 170a "menos polar" e 170b, "mais polar" em aproximadamente 1:1 segundo análise por CLAE RMN ^1H da mistura E-154). Rendimento 90,0 %. Os diastereoisômeros foram separados por CCDP (hexano:éter etílico 40:60) com eluição contínua.

170a "menos polar" : óleo incolor, $[\alpha]_D^{22} + 17,8^\circ$ (c 0,30 ; CHCl_3)

IV (E-155, filme) cm^{-1} : 2940, 2880, 1750 (C=O de éster), 1600, 1515, 1465, 1455, 1330, 1260, 1130, 1010, 910, 830

RMN ^1H (E-156, 250 MHz, CDCl_3) ppm : vide tabela 17, Cap. II, seção II.3.4, pag. 140

RMN ^{13}C (E-157, 62,9 MHz, CDCl_3) ppm : vide tabela 18, Cap. seção II.3.4, pag. 145

EM (E-158) m/e : M^+ 536 (1), 121 (100)

170b "mais polar" : óleo incolor, $[\alpha]_D^{22} - 14,8^\circ$ (c 0,53 ; CHCl_3)

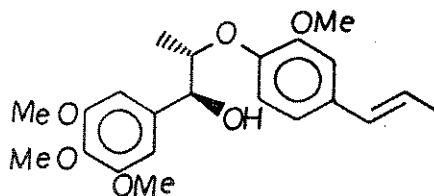
IV (E-159, filme) cm^{-1} : 2920, 2825, 1758 (C=O de éster), 1595, 1515, 1510, 1465, 1335, 1265, 1130, 1010, 915, 830

RMN ^1H (E-160, 250 MHz, CDCl_3) ppm : vide tabela 17, Cap. II, seção II.3.4, pag. 140

RMN ^{13}C (E-161, 62,9 MHz, CDCl_3) ppm : vide tabela 18, Cap. II,
seção II.3.4, pag. 145

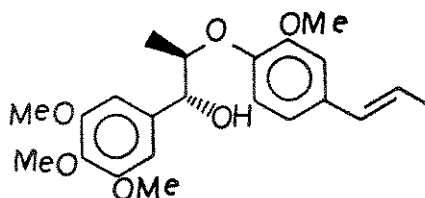
EM (E-162) m/e : M^+ 536 (1), 121 (100)

(+)-7S,8S-surinamensina (+)-114b :



À uma solução de 0,080 g (0,15 mmoles) de 170a em 1,0 ml de metanol, adicionou-se 0,084 g (0,60 mmoles) de K_2CO_3 anidro pulverizado e H_2O suficiente para se obter uma solução homogênea. A mistura de reação foi agitada por 1,0 h a temperatura ambiente e extraída com CH_2Cl_2 (3X 5 ml). As frações orgânicas foram combinadas, lavadas com H_2O (1X 5 ml), secas em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por CCDP (hexano:éter etílico 40:60) com eluição contínua, fornecendo 0,058 g de (+)-7S,8S-surinamensina (+)-114b como um óleo incolor de $[\alpha]_D^{22} + 101,2^\circ$ (c 0,43 ; CHCl_3). Rendimento 98,0 %. Os dados espectrais estão de acordo com a literatura^{25,26} e são idênticos aos do composto (+)-114b sintetizado nesta tese.

(-)-7R,8R-surinamensina (-)-114b :



0,058 g deste enantiômero foi obtido a partir do éster 170b, através do procedimento e mesmas quantidades utilizadas para obtenção de (+)-114b. Os dados espectrais de (-)-114b são idênticos aos de (+)-114b. Rendimento 98,0 %.

(-)-114b : óleo incolor

$$[\alpha]_D^{22} = - 97,4^{\circ} \text{ (c 0,49 ; CHCl}_3\text{)}$$

V.16 - ISOLAMENTO DE (+)-surinamensina, (+)-114b E (+)-veraguen
sina, DAS FOLHAS DE *Virola surinamensis* Rol. (Warb.)

As folhas de *V. surinamensis* foram coletadas em Belém-PA em maio/88 na reserva da EMBRAPA-PA. O material vegetal foi seco ao sol e moído em moinho de faca fornecendo 3,0 Kg. 1,0 Kg desse material foi extraído sob agitação mecânica com hexano (3X 4l) à temperatura ambiente e ao abrigo da luz, durante 72 horas. Filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu 43,0 g de extrato bruto hexânico, 4,3 % em relação a planta seca.

Eliminação de clorofilas^{9,25} (vide esquema 39 Cap. III)

10 g de extrato bruto hexânico foram solubilizados sob agitação em 150 ml de MeOH a frio durante 0,5 h. Adicionou-se 30 ml de H₂O destilada, mantendo-se a agitação por mais 2 horas. Em seguida, a solução foi resfriada na geladeira por 0,5 h e filtrada em celite, lavando-se o resíduo com 50 ml de solução fria de MeOH:H₂O (8:2). O filtrado foi extraído com hexano (3X 100 ml) e CH₂Cl₂ (3X 100 ml). As frações hexânicas foram reunidas e evaporadas fornecendo 0,95 g do "extrato hexânico sem clorofila" (FRAÇÃO I) como um óleo amarelo-esverdeado. Após igual tratamento, as frações CH₂Cl₂ forneceram 6,10 g de "extrato diclorometânico sem clorofila" (FRAÇÃO II), como um óleo amarelo-claro.

Cromatografia de Camada Delgada Analítica (CCDA) em hex:AcOEt 30 % e CLAE das frações I e II, utilizando como padrões (±)-surinamesina, (±)-virolina e (+)-veraguensina, indicou presença de (+)-surinamensina e (+)-veraguensina e ausência da virolina nestas frações. Devido encontrar-se mais pura e com maior quantidade de (+)-surinamensina que a FRAÇÃO I, escolhemos a FRAÇÃO II para nossos estudos.

3,5 g da FRAÇÃO II foram solubilizados em 40,0 ml de éter etílico e deixado na geladeira durante 16 horas. Os cristais formados foram filtrados e recristalizados no mesmo solvente, obtendo-se 0,70 g da neolignana tetraidrofurânica (+)-veraguensina 5, como cristais brancos de p.f. 128,0-129,0 °C e $[\alpha]_D^{22} = + 40,5^\circ$ (c 0,36 ; CHCl₃), [lit.^{25,26} p.f. 127,0-128,0 °C (éter etílico),

$[\alpha]_D = +40,0^\circ$ (c 1,0; CHCl_3). Os dados espectrais estão de acordo com a literatura^{25,26}.

RMN ^1H (E-165, 80 MHz, CDCl_3) ppm: 0,63 (d; J=7,2; 3H), 1,05 (d; J=6,4; 3H), 1,8 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,88 (s, 6H), 4,40 (d, J=8,0; 1H), 5,12 (d; J=8,0; 1H), 6,80-7,13 (m H-Ar, 6H)

O material remanescente (2,78 g) foi adicionado a uma coluna de vidro ($\phi_i=2,5$ cm, L=30 cm) contendo 25,0 g de sílica gel 60 (70-230 mesh) empacotada com hexano. A coluna foi eluída com hex:AcOEt com polaridade crescente, sendo coletadas 45 alíquotas de 35,0 ml que foram agrupadas em 9 frações de acordo com os comportamentos em CCDA hex:AcOEt 30 %, tabela 27. A fração 7 (1,20 g) apresentou-se rica em (+)-surinamensina e parte deste material (0,50 g) foi aplicado em 8 placas de cromatografia de camada delgada preparativa (CCDP) e eluídas com hex:AcOEt 40 % com eluição contínua, fornecendo 0,38 g de (+)-surinamensina que após análise por CCDA (hex:AcOEt 30 %) mostrou apenas uma só mancha. Análise por CLAE desse material, indicou que a substância encontrava-se impura, figura 20 (Cap. III). Desse modo, após diversas tentativas, selecionamos o sistema de solventes

Tabela 27 - Cromatografia em coluna da FRAÇÃO II após cristalização da (+)-veraguensina

Frações	eluente	alíquotas	massa (g)	constituição
1	hex: AcOEt 5 %	1-6	0,10	?
2	hex: AcOEt 10 %	6-10	0,30	?
3	hex: AcOEt 15 %	10-16	0,09	?
4	"	16-21	0,15	? + veraguensina
5	"	21-28	0,09	veraguensina
6	hex: AcOEt 20 %	28-33	0,15	verag. + surinam.
7	"	33-39	1,20	surinamensina
8	"	39-41	0,43	surinam. + ?
9	hex: AcOEt 30 %	41-45	0,11	?

hex:éter etílico 60 % como ideal para purificação da (+)-surinamensina. Assim, 0,25 g de (+)-surinamensina (uma só mancha em CCDA hex:AcOEt 30 %) foi purificada (duas vezes) por CCDP hex:éter etílico 60 % com eluição contínua, fornecendo 0,19 g de (+)-surinamensina como um óleo incolor $[\alpha]_D^{23} = +131,2^\circ$ (c 0,21; CHCl_3) de elevada pureza, observada por CLAE, figura 20 (Cap. III). Seus dados espectrais estão de acordo com a literatura^{25,26}.

RMN ^1H (E-163, 300 MHz, CDCl_3) ppm: em concordância com o espectro da substância sintética ($\pm$)-114b, (E-100)

RMN ^{13}C (E-164, 75,5 MHz, CDCl_3) ppm: vide Cap. III, figura 19, pag. 150.

A virolina não foi detectada, por isso não isolamos esta substância das folhas de *V. surinamensis*.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. O.R.Gottlieb e M.Yoshida, *Quimica Nova*, 7, 250 (1984)
2. O.R.Gottlieb, *Fortsch. Chem. Org. Naturst.*, 35, 1 (1978)
3. H.F.Paulino Filho, "Ecologia Química da Família Myristicaceae". Tese de Doutorado. IQ/USP, São Paulo-SP (1985)
4. D.A.Whitting, *Nat.Prod.Rep.*, 2, 191 (1985)
5. D.A.Whitting, *Nat.Prod.Rep.*, 4, 499 (1987)
6. R.S.Ward, *Chem.Rev.*, 11, 75 (1982)
7. O.R.Gottlieb, Em: "New Natural Products and Plant Drugs With Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity". H.Wagner e P.Wolff, eds., Springer-Verlag, Berlin, 277 (1977)
8. W.O.Mac Rae e G.H.N.Towers, *Phytochemistry*, 23, 1207 (1984)
9. P.H.Ferri, "Neolignanas e Aril Propanóide das Folhas de *Virola pavonis* (A.DC.) A.C.Smith", Tese de Mestrado. IQ-Unicamp (1988)
10. M.S.Adjangba, *Bull.Soc.Chim.France*, 2344 (1963)
11. L.Volicer, M.Sramka, I.Janku, R.Capek, R.Smetana e V.Ditteova, *Arch.Intern.Pharmacodyn.Ther.*, 163, 249 (1966)
12. E.P.Oliveto, *Chem.Ind.*, 677 (1972)
13. J.Benveniste, P.M.Henson e C.G.Cochrane, *J.Exp.Med.*, 136, 1356 (1972)
14. P.Braquet, L.Touqui, T.Y.Shen e B.B.Vargaftig, *Pharmacol. Rev.*, 39, 98 (1987)
15. T.Y.Shen, S.B.Hwang, M.N.Chang, T.W.Doebber, M.H.Lam, M.S.Wu, X.Wang, G.Q.Han e R.Z.Li, *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 82, 672 (1985)
16. S.B.Hwang, C.L.Li, M.H.Lam e T.Y.Shen, *Lab.Invest.*, 52, 617 (1985)

17. T. Biftu, N. S. Gamble, T. W. Doebber, S. B. Hwang, T. Y. Shen, J. Snyder, J. P. Springer e R. Stevenson, *J. Med. Chem.*, 29, 1917 (1986)
18. P. Braquet e J. J. Godfroid, *Trends Pharmacol. Sci.*, 7, 397 (1986)
19. R. C. Larock e W. H. Gong, *J. Org. Chem.*, 55, 407 (1990)
 - a) E. J. Corey, C. -P. Chen e M. J. Parry, *Tetrahedron Lett.*, 2899 (1988)
20. S. B. Hwang, N. H. Lam, T. Biftu, T. R. Beathe e T. Y. Shen, *J. Biol. Chem.*, 260, 15639 (1985)
21. M. M. Ponpipom, S. B. Hwang, T. W. Doebber, J. J. Acton, A. W. Albets, T. Biftu, Q. Brooker, R. L. Bugianesi, J. Chambola, N. L. Gambler, D. W. Graham, M. H. Lam e M. S. Wu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 150 1213 (1988)
22. W. Sneader, "Drug Development: from laboratory to clinic". Wiley, New York (1986)
23. B. S. Spilker, "Multinational Drug Companies: issues in drug discovery and development". Raven, New York (1989)
24. A. Korolkovas, *Cienc. e Cult.*, 41, 528 (1989)
25. L. E. S. Barata, "Isolamento e Síntese de Neolignanas de *Virola surinamensis* (Rol.) Warb." Tese de Doutorado. IQ-UNICAMP, Campinas-SP (1976)
26. L. E. S. Barata, P. M. Baker, O. R. Gottlieb e E. A. Rúveda, *Phytochemistry*, 17, 783 (1978)
27. L. E. S. Barata e P. M. Baker, *Cienc. e Cult.*, 25, 169 (1973)
28. M. M. Oliveira, e M. R. P. Sampaio, *Cienc. e Cult.*, 32, 104 (1978)
29. L. E. S. Barata, P. Schimitt, M. Guilherme, L. S. Santos e M. Q. Paulo, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 34, 487 (1982)

30. L.E.S. Barata e L.S. Santos, *Anais do 2º Simpósio Nacional de Farmacologia e Química de Produtos Naturais*, João Pessoa-PB, 373 (1983)
31. L.S. Santos e L.E.S. Barata, *Anais do 16º Congresso Latino-americano de Química*, Rio de Janeiro-RJ, 369 (1984)
32. L.E.S. Barata e L.S. Santos, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 36, 498 (1984)
33. L.E.S. Barata e L.S. Santos, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 36, 499 (1984)
34. L.E.S. Barata, R.G.S. Berlinck e L.S. Santos, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 38, 551 (1986)
35. L.E.S. Barata, L.S. Santos, R.G.S. Berlinck e P.H. Ferri, *Anais do Simpósio Franco-Brasileiro de Química e Farmacologia de Substâncias Naturais em Inflamação, Alergia e Trombose*, Rio de Janeiro-RJ (1986)
36. L.S. Santos, R.A. Neal e L.E.S. Barata, *Anais da 1ª Reunião da Sociedade Latino-Americana de Fitoquímica*, Montevideu-Uruguai (1987)
37. L.S. Santos e L.E.S. Barata, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 39, 440 (1987)
38. L.E.S. Barata, L.S. Santos e R.A. Neal, *Anais do I Workshop Internacional de Plantas Medicinais*, Belém-PA (1988)
39. L.S. Santos e L.E.S. Barata, *Anais do 3rd Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, São Carlos-SP, 117 (1989)
40. L.E.S. Barata e L.S. Santos, *Anais do 8º Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*, Manaus-AM (1984)
41. M.Q. Paulo, E.O. Lima, R.F. Maia, L. Xavier-Filho, L.S. Santos e

- L.E.S. Barata, 8^o Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, Manaus-AM (1984)
42. L.S. Santos, L.E.S. Barata, E.O. Lima, M.Q. Paulo, R.F. Maia e L. Xavier-Filho, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 36, 545 (1984)
 43. M.Q. Paulo, E.O. Lima, R.F. Maia, L. Xavier-Filho, L.S. Santos e L.E.S. Barata, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 37, 441 (1985)
 44. L.S. Santos, L.E.S. Barata, M.Q. Paulo, L. Xavier-Filho, E.O. Lima e R.F. Maia, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 37, 442 (1985)
 45. L.S. Santos, L.E.S. Barata e M.C. Jourdan, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 37, 442 (1985)
 46. L.E.S. Barata, L.S. Santos e R.G.S. Berlinck, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 38, 550 (1986)
 47. E.O. Lima, R.F. Maia, L. Xavier-Filho, M.Q. Paulo, L.E.S. Barata e L.S. Santos, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 38, 809 (1986)
 48. E.O. Lima, R.C..S.B.C. Barbosa, M.Q. Paulo, L. Xavier-Filho, L.E.S. Barata e L.S. Santos, *Anais do 5^o Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental*, Rio de Janeiro-RJ, 299 (1987)
 49. E.O. Lima, R.C.S.B.C. Barbosa, M.Q. Paulo, L. Xavier-Filho, L.E.S. Barata e L.S. Santos, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 39, 694 (1987)
 50. E.O. Lima, R.F. Maia, R.C.S.B.C. Barbosa, L. Xavier-Filho, M.Q. Paulo, L.S. Santos e L.E.S. Barata, *Cienc. Cult. e Saúde*, 9, 55 (1987)
 51. I.M. Fierro, L.S. Santos, L.E.S. Barata, S.A.C. Peres, V.G. Santos, H.N. Cruz, M.C.R. Lima e R.S.B. Cordeiro, *Anais do 6^o Congresso Brasileiro de Farmacologia e terapêutica Experimental*, Caxambu-MG, 8.19 (1988)

- a) I. M. Fierro, L. E. S. Barata, L. S. Santos, H. N. Cruz, P. M. R. Silva, M. C. R. Lima, M. A. Martins e R. S. B. Cordeiro, *Abstracts of Brazilian-Sino Symposium on Chemistry and Pharmacology of Natural Products*, Rio de Janeiro-RJ, 114 (1989)
52. I. M. Fierro, "Análogos Sintéticos de Neolignanas Com Potencial Atividade Anti-PAF". Tese de Mestrado. ICB-UFRJ, Rio de Janeiro-RJ (1988)
53. Resultados não publicados.
54. P. Braquet (Ed.). "Ginkgolides-Chemistry, Biology, Pharmacology and Chemical Perspectives". J. R. Prous, Barcelona, Spain (1988)
55. G. Brunow, L. Koskinen e P. Urpilainen, *Acta Chem. Scand.*, **53** (1981)
56. W. D. Samuels, D. A. Nelson e R. T. Hallen, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3091 (1986)
57. A. C. H. Braga, S. Zacchino, H. Badano, M. G. Sierra e E. A. Rúveda, *Phytochemistry*, **23**, 2025 (1984)
58. J. E. Forrest, R. A. Heacock e T. P. Forrest, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 205 (1974)
59. A. Zanarotti, *J. Chem. Res. (M)*, 2619 (1983)
60. A. Zanarotti, *J. Chem. Res. (S)*, 306 (1983)
61. S. A. Zacchino e H. Badano, *J. Nat. Prod.*, **48**, 830 (1985)
62. P. O. Mc Donald e G. A. Hamilton; Mechanisms of Phenolic Oxidative Coupling Reactions. Em : "Organic Chemistry - A Series of Monographs", Vol. 5-B, Cap. 2, W. S. Trahanovsky (Eds.), Academic Press, New York. pp. 97-134 (1973)
63. L. S. Santos e L. E. S. Barata, *Anais do 4th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Rio de Janeiro-RJ (1990)

- a) L.S.Santos e L.E.S.Barata, *Anais da 13^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Caxambu-MG, QO-054 (1990)
- b) L.S.Santos e L.E.S.Barata, *Química Nova*, 13, 154 (1990)
64. L.S.Santos e L.E.S.Barata, *J.Braz.Chem.Soc.*, 1, 47 (1990)
65. L.S.Santos e L.E.S.Barata, *Cienc. e Cult. (Supl.)*, 41, 525 (1989)
66. B.M.Trost, J.I.Belletire, S.Godliski, P.G.McDougal, J.M.Balkovec, J.J.Baldwin, M.E.Christy, G.S.Ponticello, S.L.Varga e J.P.Springer, *J.Org.Chem.*, 51, 2370 (1986)
67. K.Eskin, C.Glass, W.Rohwedder, R.Kleiman e J.Sloneker, *Tetrahedron Lett.*, 49, 861 (1972)
68. I.J.Miller, *Tetrahedron Lett.*, 49, 4955 (1972)
69. A.F.A.Wallis, *Aust.J.Chem.*, 26, 585 (1973)
70. K.V.Sarkanen e A.F.A.Wallis, *J.Chem.Soc. Perkin Trans I*, 1869 (1973)
71. A.Nishiyama, H.Eto, Y.Terada, M.Iguchi e S.Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 2834 (1983)
72. J.March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 3^o Edição, John Wiley & Sons.(1985)
73. E.Adler, S.Delin e G.E.Miksche, *Acta Chem.Scand.*, 20, 1035 (1966)
74. W.C.Perry, M.V.Kalnins e K.H.Deitcher, *J.Org.Chem.*, 37, 4371 (1972)
75. G.H.Schimid, *Can. J.Chem.*, 46, 3415 (1968)
76. D.R.Dalton, V.P.Dutta e D.C.Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5498 (1968)
77. D.R.Dalton, J.B.Hendrickson e D.C.Jones, *Chem. Comm.*, 591

(1966)

78. A.R.Katritzky, L.Wrobel, G.P.Savage e M.Deyrup-Drewniak, *Aust. J.Chem.*, 43, 133 (1990)
79. H.Fritz e E.Stock, *Tetrahedron*, 26, 5821 (1970)
80. S.Watanabe, K.Sugu, T.Fujita e T.Gomi, *J.Appl.Chem.Biotechnol.* 23, 501 (1973)
81. P.A.Wender e D.A.Holt, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 7771 (1985)
82. J-E.Dubois, P.Fournier e C.Lion, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1871 (1976)
83. H.C.Brown, M.M.Rogic e M.W.Rathke, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 6218 (1968)
84. A.A.Akhrem, T.K.Ustynyuk e Y.A.Titov, *Russ.Chem.Rev.*, 39, 732 (1970)
85. F.A.Carey e R.J.Sundberg, "Advanced Organic Chemistry.Part B: Reactions and Synthesis", 2^o Edição, Plenum Press, New York. (1983)
86. E.E.Smissman e G.Hite, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 1201 (1959)
87. S.von Unge, K.Lundquist e R.Stomberg, *Acta Chem.Scand.Ser. B42*, 469 (1988)
88. O.Karlsson, K.Lundquist, S.Meuller e K.Westlid, *Acta Chem.Scand.Ser.*, B42, 48 (1988)
89. R.Stomberg, M.Hauteville e K.Lundquist, *Acta Chem.Scand.Ser.*, B42, 697 (1988)
90. K.Koga e S.Yamada, *Chem. and Pharm.Bull.Japan*, 20, 526 (1972)
91. D.J.Cram e D.R.Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1245 (1963)
92. R.S.Glass, D.R.Deardorff e K.Henegar, *Tetrahedron Lett.*, 21, 2467 (1980)

93. R. Grewe, *Chem. Ber.*, 71, 907 (1938)
94. C. Soucy, D. Fareau e M.M. Kayser, *J. Org. Chem.*, 52, 129 (1987)
95. H. Beirbeck, J.K. Saunders e J.W. ApSimon, *Can. J. Chem.*, 55, 2813 (1977)
96. L. Merlini e A. Zanarotti, *Tetrahedron Lett.*, 3621 (1975)
97. L. Merlini, A. Zanarotti, A. Pelter, M.P. Rochefort e R. Hansel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 775 (1980)
98. H. Musso; Phenol Coupling. Em; "Organic Substances of Natural Origin - A Series of Monographs", Vol. 1, Cap. 1, W.I. Taylor e A.R. Battersby (Eds.), Marcel Dekker, New York. pp. 1-94 (1967)
99. J.M. Harkin; Lignin - A Natural Polymeric Product of Phenol Oxidation. Em; "Organic Chemistry - A Series of Monographs", Vol 1, Cap. 6, W.I. Taylor e A.R. Battersby (Eds.), Marcel Dekker, New York. pp. 243-321 (1967)
100. A. Zanarotti, *Tetrahedron Lett.*, 3815 (1982)
101. D. Seebach e M. Teschner, *Chem. Ber.*, 109, 1601 (1976)
102. M. Mousseron, R. Jacquier e A. Fontaine, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 767 (1952)
103. H. Brintzinger e M. Langheck, *Chem. Ber.*, 86, 557 (1953)
104. T. Kumamoto, S. Kobayashi e T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45, 866 (1972)
105. I.I. Lapkin e F.G. Saitkulova, *Zh. Organ. Khim.*, 4, 1566 (1968)
106. I.I. Lapkin e F.G. Saitkulova, *Zh. Organ. Khim.*, 6, 450 (1970)
107. I.I. Lapkin, G.G. Abashev e F.G. Saitkulova, *Zh. Organ. Khim.*, 12, 967 (1976)
108. B.M. Trost, T.N. Salzman e K. Hiroi, *J. Chem. Am. Soc.*, 98, 4887

(1976)

109. P.G.Gassman, D.P.Gilbert e S.M.Cole, *J. Org. Chem.*, 42, 3233 (1977)
110. M.Lissel, *J. Chem. Res.(S)*, 286 (1982)
111. B.M.Trost, T.Shibata e S.J.Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 3228 (1982)
112. D.Scholz, *Synthesis*, 944 (1983)
113. D.Scholz, *Liebigs Ann. Chem.*, 259 (1984)
114. J.Wildeman e A.M.Van Leusen, *Synthesis*, 733 (1979)
115. K.Kondo e D.Kunemoto, *Tetrahedron Lett.*, 1397 (1975)
116. H.O.House e J.R.Larson, *J. Org. Chem.*, 37, 61 (1968)
117. G.A.Russel, E.T.Sabourin e G.Hamprecht, *J. Org. Chem.*, 34, 2339 (1969)
118. W.E.Truce, W.M.Bannister e R.H.Knospe, *J.Org.Chem.*, 27, 2821 (1962)
119. B.M.Trost e P.Curran, *Tetrahedron Lett.*, 1287 (1981)
120. D.Scholz, *Liebigs Ann. Chem.*, 264 (1984)
121. G.K.Cooper e I.J.Dolby, *Tetrahedron Lett.*, 4765 (1976)
122. C.A.Ibarra, R.C.Rodrigues, M.C.F.Monreal, F.J.G.Navarro e J.M.Tesorero, *J. Org. Chem.*, 54, 5620 (1989)
123. E.J.Corey e M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1345 (1965)
124. R.M.Coates e H.D.Pigott, *Synthesis*, 319 (1975)
125. H.J.Monteiro e J.P.Souza, *Tetrahedron Lett.*, 921 (1975)
126. G.A.Russel e G.J.Mikol, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 5498 (1966)
127. B.M.Trost, *Chem. Rev.*, 78, 363 (1978)
128. N.J.Leonard e C.R.Johnson, *J. Org. Chem.*, 27, 282 (1962)
129. C.R.Johnson e D.Mc Cants, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1109

(1985)

130. C.R. Johnson e J.E. Keiser, *Org. Synthesis*, 46, 18 (1966)
131. I. Kuwajima e Y. Fukuda, *Tetrahedron Lett.*, 327 (1973)
132. A.I. Vogel, "Química Orgânica: análise orgânica qualitativa".
2º Vol, Ao Livro Técnico S.A., Rio de Janeiro-RJ, 1980
133. S. Hanessian, "Total Synthesis of Natural Products: the chiron
approach", Cap. 1. Pergamon Press, Oxford (1983)
134. J.B. Jones, *Tetrahedron*, 42, 3351 (1986)
135. M. Charpentier-Morize, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 343 (1974)
136. N. De Kimpe, L. De Buyck, R. Verhe e N. Schamp, *Chem. Ber.*, 116,
3631 (1983)
137. G. Castaldi, C. Giordano e F. Uggeri, *Synthesis*, 505 (1985)
138. C. Giordano, G. Castaldi e F. Uggeri, *Angew. Chem.*, 46, 413 (1984)
139. C. Giordano, G. Castaldi e F. Uggeri, *Angew. Chem., Int. Ed.*,
23, 413 (1984)
140. G. Castaldi, C. Giordano e F. Uggeri, *Synthesis*, 436 (1985)
141. G. Castaldi, S. Cavicchioli, C. Giordano e F. Uggeri, *Angew. Chem.*,
98, 273 (1986)
142. G. Castaldi, S. Cavicchioli, C. Giordano e F. Uggeri, *Angew. Chem.*,
Int. Ed. Engl., 25, 259 (1986)
143. G. Castaldi, S. Cavicchioli, C. Giordano e F. Uggeri, *J. Org.*
Chem., 52, 3018 (1987)
144. G. Castaldi e C. Giordano, *Synthesis*, 1039 (1987)
145. G. Castaldi, S. Cavicchioli, C. Giordano e F. Uggeri, *Eur. Pat.*
Appl. EP 158913, 1985.
146. G. Castaldi, S. Cavicchioli, C. Giordano e F. Uggeri, *Eur. Pat.*
Appl. EP 158255, 1985.

147. T.Y. Shen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 11, 460 (1972)
148. S.H. Ferreira e J.R. Vane, "Antiinflammatory Drugs", Springer Verlag, Berlin, p. 321 (1979)
149. R.G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 4074 (1955)
150. E. Schwenk, G. Fleischer e B. Whitman, *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 1702 (1938)
151. A.J. Birch, P. Hextall e S. Sternhell, *Aust. J. Chem.*, 7, 256 (1954)
152. C.A. Mackenzie e J.H. Stocker, *J. Org. Chem.*, 20, 1695 (1955)
153. C.D. Hurd e M.A. Pollack, *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 1905 (1938)
154. J. Bornstein, S.F. Bedell, P.E. Drummond e C.L. Cosoloski, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 83 (1956)
155. J. Klein e E.D. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3452 (1957)
156. S.A. Patwardhan e S. Dev, *Synthesis*, 348 (1974)
157. N. Miyashita, A. Yoshikoshi e P.A. Grieco, *J. Org. Chem.*, 42, 3772 (1977)
158. R. Sterzycki, *Synthesis*, 724 (1979)
159. F. Alderweireldt e M. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 74, 488 (1965)
160. M. Anteunis e F. Alderweireldt, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 73, 903 (1964)
161. M. Anteunis e F. Alderweireldt, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 73, 889 (1964)
162. F. Alderweireldt e M. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 73, 285 (1964)
163. J.I. Musher, *J. Chem. Phys.*, 35, 1159 (1961)
 - a) C.E. Johnson, Jr. e F.A. Bovey, *J. Chem. Phys.*, 29, 1012 (1958)

164. D. Seebach, R. Imwinklerried e T. Weber, "Modern Synthetic Methods", Vol. 4. Springer Verlag, Berlin, pp. 128-248 (1986)
165. T. Y. Shen, *Angew. Chem.*, 84, 512 (1972)
166. E. J. Corey e H. J. Burke, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5418 (1955)
167. C. J. Flann e E. A. Mash, *Synthet. Comm.*, 18, 391 (1988)
168. M. P. Hartshorn e A. F. A. Wallis, *J. Chem. Soc.*, 3839 (1962)
169. C. C. Hinckley, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5160 (1969)
170. Richards, S. A., "Laboratory Guide to Proton NMR Spectroscopy", Blackwell Scientific Publications, Oxford. pp. 138-147 (1988)
171. J. K. M. Sanders e D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2564 (1971)
172. J. R. Campbell, *Aldrichimica Acta*, 4, 55 (1971)
173. D. W. Brown, A. J. Floyd e M. Sainsburg, "Organic Spectroscopy", John Wiley & Sons, New York. pp. 110-115 (1988)
174. B. C. Mayo, *Chem. Soc. Reviews*, 2, 49 (1973)
175. S. Agurell, B. Holmstedt, J. Lindgren e R. E. Schultes, *Biochem. Pharmacol.*, 17, 2487 (1968)
176. S. Agurell, B. Holmstedt, J. Lindgren e R. E. Schultes, *Acta Chem. Scand.*, 23, 903 (1969)
177. Q. R. Bartz, *J. Biol. Chem.*, 172, 445 (1948)
178. J. Controulis, M. C. Rebstock e H. M. Crooks, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2463 (1949)
179. S. Takano, M. Yanase e K. Ogasawara, *Heterocycles*, 29, 249 (1989)
180. C. L. Liotta, E. E. Grisdale e H. P. Hopkins, Jr., *Tetrahedron Lett.*, 4205 (1975)
181. C. Giordano, G. Castaldi, S. Cavicchioli e M. Villa, *Tetrahedron*, 45, 4243 (1989)
182. F. Montanari, D. Landini e F. Rolla, *Top. Curr. Chem.*, 101, 147

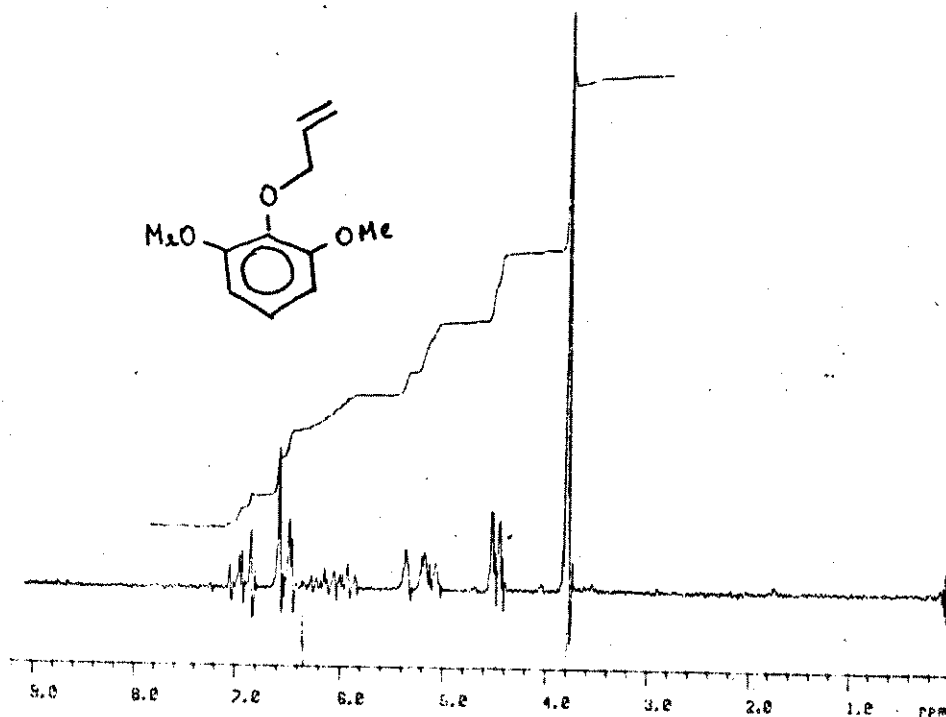
(1982)

183. S.A. Zacchino e H. Badano, *J. Nat. Prod.*, 51, 1261 (1988)
184. N. Tanno e S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 837 (1983)
185. A. Horeau, *Tetrahedron Lett.*, 506 (1961)
186. A. Horeau, "Stereochemistry Fundamentals and Methods". Vol. 3, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, pp. 51-94.
187. B. Chevrier e R. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 13, 1 (1974)
188. M. Q. Paulo, "Estudo Fitoquímico das Folhas de *Virola surinamensis* (Rol.) Warb. e *Osteophloeum platyspermum* (A. DC.) Smith" Tese de Mestrado. IQ-UNICAMP, Campinas-SP (1983)
189. D. G. Lee e V. S. Chang, *J. Org. Chem.*, 43, 1532 (1978)
190. M. Lissel, *J. Chem. Research (S)*, 286 (1982)
191. M. Raban e K. Mislow, *Top. Stereochem.*, 2, 199 (1967)
192. J. A. Dale e H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 3732 (1968)
193. J. A. Dale e H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 512 (1973)
194. R. S. Cahn, C. Ingold e V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385 (1966)
195. J. K. Whittessell e D. Reynolds, *J. Org. Chem.*, 48, 3548 (1983)
196. R. M. Silverstein, G. C. Bassler e T. C. Morrill, "Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 3^a Edição. Guanabara Dois S. A., Rio de Janeiro-RJ (1979)
197. W. E. Willy, G. Binsch e E. L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 5394 (1970)
198. A. C. Legon, *Chem. Rev.*, 80, 231 (1980)
199. B. Fuchs, *Top. Stereochem.*, 10, 1 (1978)
200. C. Altona e A. P. M. Van der Veen, *Tetrahedron*, 24, 4377 (1968)
201. Y. Rommelaere e M. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 79, 11 (1970)

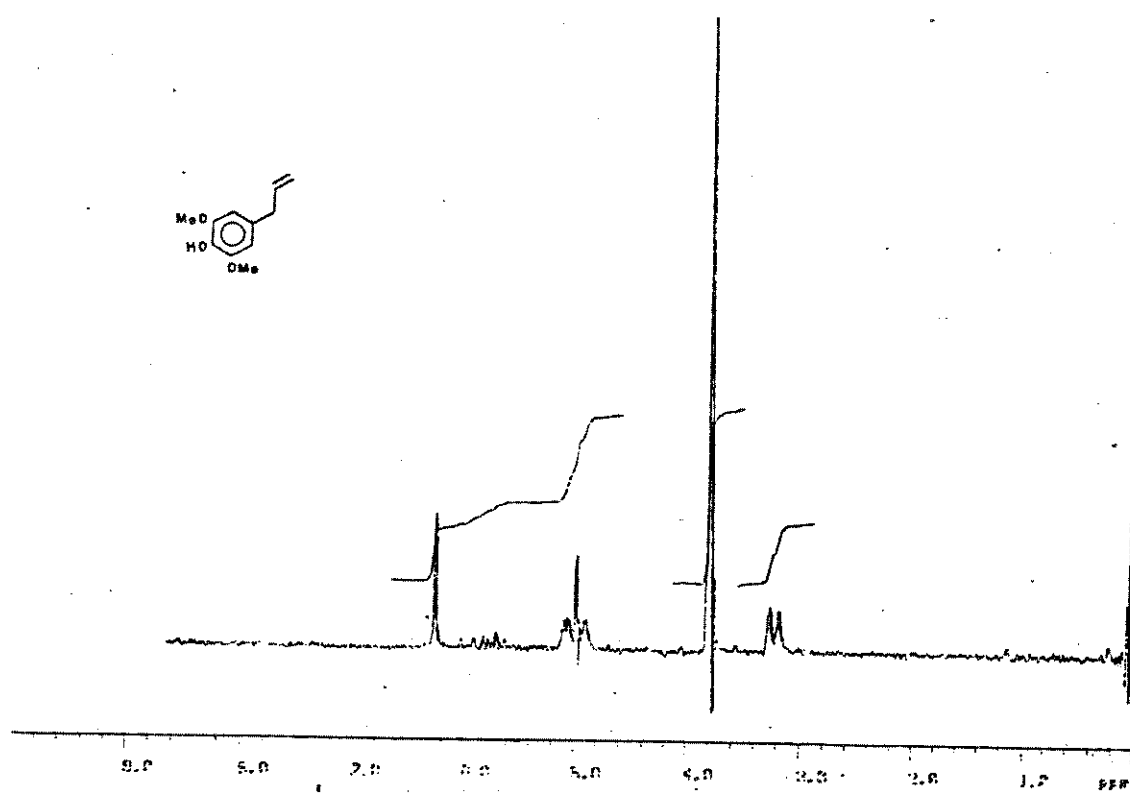
202. L.F. Johnson e W.C.J. Kowski, "Carbono-13 NMR Spectra". John Wiley e Sons, Inc., New York (1972)
203. E. Breitmayer e W. Voelter, "Carbon-13 NMR Spectroscopy". 3^a Edition, VCH, New York (1987)
204. R.E. Schultes, *Science*, 163, 245 (1969)
205. R.E. Schultes e B. Holmstedt, *Lloydia*, 34, 61 (1971)
206. R.D. Haworth e D. Woodcock, *J. Chem. Soc. (C)*, 809 (1938)
207. M. Ohara, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 71, 1244 (1951)
208. M.A. Martins, P.M.R. Silva, M.C.R. Lima e R.S.B. Cordeiro, *Cienc. e Cult.*, 42, 458 (1990)
209. Z. Terashita, S. Tsushima, Y. Yoshioka, H. Nomura, Y. Inada, K. Nishikawa, *Life Sci.*, 32, 1975 (1983)
210. D.A. Handley, R.G. Van Valen e R.N. Saunders, *Immunopharmacology*, 11, 175 (1986)
211. P. Sédivy, C.G. Callard, A. Floch, F. Folliard, S. Mondot, C. Robaut e B. Terlain, *Prostaglandins*, 30, 688 (1985)
212. L. Caverio, D. Lave, O. Marquis e C. Robaut, *Br. J. Pharmacol.*, 90, 116 (1987)
213. J. Casals-Stenzel, G. Muacevic e K.H. Weber, *Arch. Pharmacol.*, 334 (suppl.), R44 (1986)
214. T.W. Evans, G. Dent, D.F. Rogers, B. Aursudkji, K.F. Chung e P.J. Barnes, *Br. J. Pharmacol.*, 94, 164 (1988)
215. P. Braquet, B. Spinnewyn, M. Braquet, R.H. Bourgain, J.E. Taylor, A. Etienne e K. Drieu, *Blood Vessels*, 16, 559 (1985)
216. J-X. Pan, O.D. Hensens, D.L. Zink, M.N. Chang e S-B. Hwang, *Phytochemistry*, 26, 1377 (1987)
217. F. Bussolino, G. Camussi, N. Aglietta, P. Braquet, A. Bosia,

- G. Poscarmona, F. Sanavio, N. D'Urso, e P. C. Marchisio, *J. Immunol.*, 139, 2439 (1987)
218. E. Pirotzky, C. P. Page, R. Roubin, A. Pfister, W. Bonnet e J. Benveniste, *Microcirc. Endothelium Lymphatics*, 1, 107 (1984)
219. M. A. Martins, P. M. R. Silva, H. C. C. F. Neto, P. T. Bozza, P. Dias, M. C. R. Lima, R. S. B. Cordeiro e B. B. Vargaftig, *Br. J. Pharmacol.*, 96, 363 (1989)
220. S. R. O'Donnell e C. J. K. Barnett, *Br. J. Pharmacol.*, 94, 437 (1988)
221. L. RAY, "Parasitologia". Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ (1973)
222. R. Correa-Oliveira e G. Gazzinelli, *Ciencia Hoje*, 8, 26 (1988)
223. S. Archer, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 25, 485 (1985)
224. D. E. Lanar, E. J. Pearce, S. L. James e A. Sher, *Science*, 234 (1986)
225. W. Mayrinck, *Ciencia Hoje*, 11, 32 (1990)
226. R. A. Neal e S. L. Croft, *J. Antimicrob. Chemother.*, 14, 463 (1984)
227. R. A. Neal, S. L. Croft e D. J. Nelson, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 79, 122 (1985)
228. O. R. Gottlieb, *Cienc. e Cult. (supl.)*, 32, 18 (1978)

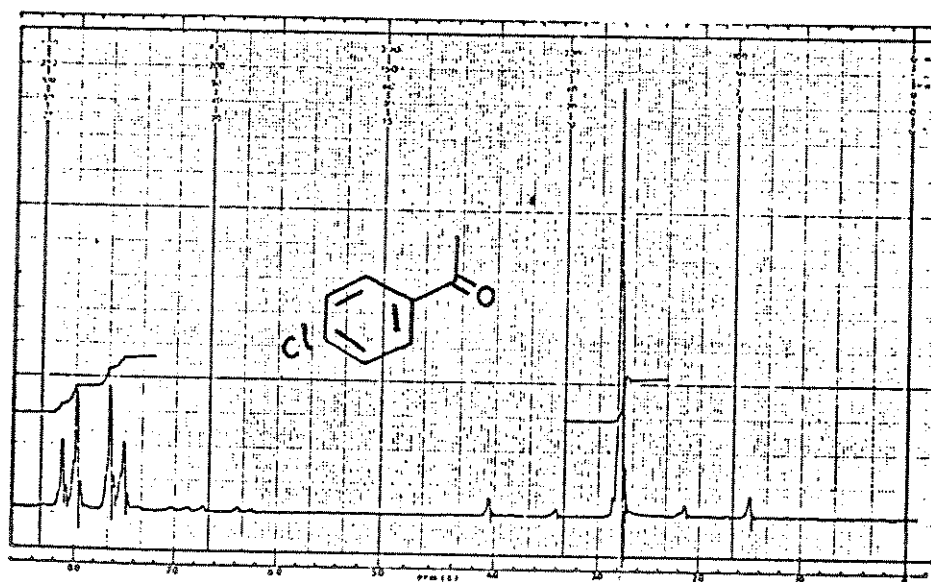
ESPECTROS



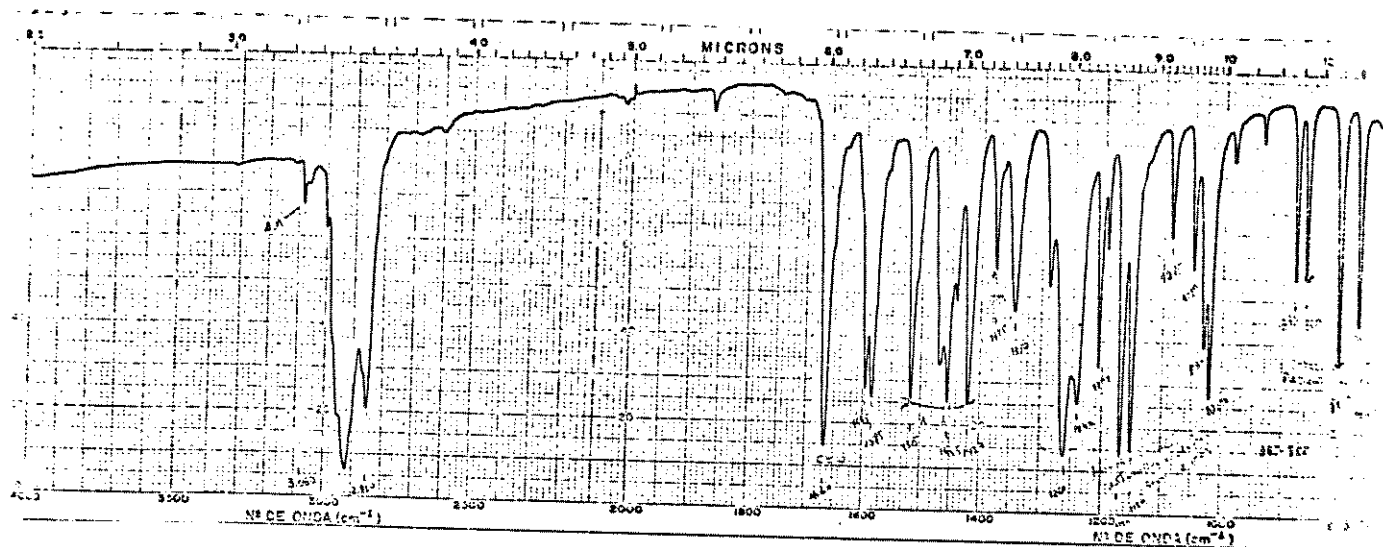
E-1 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CCl₄) de 63



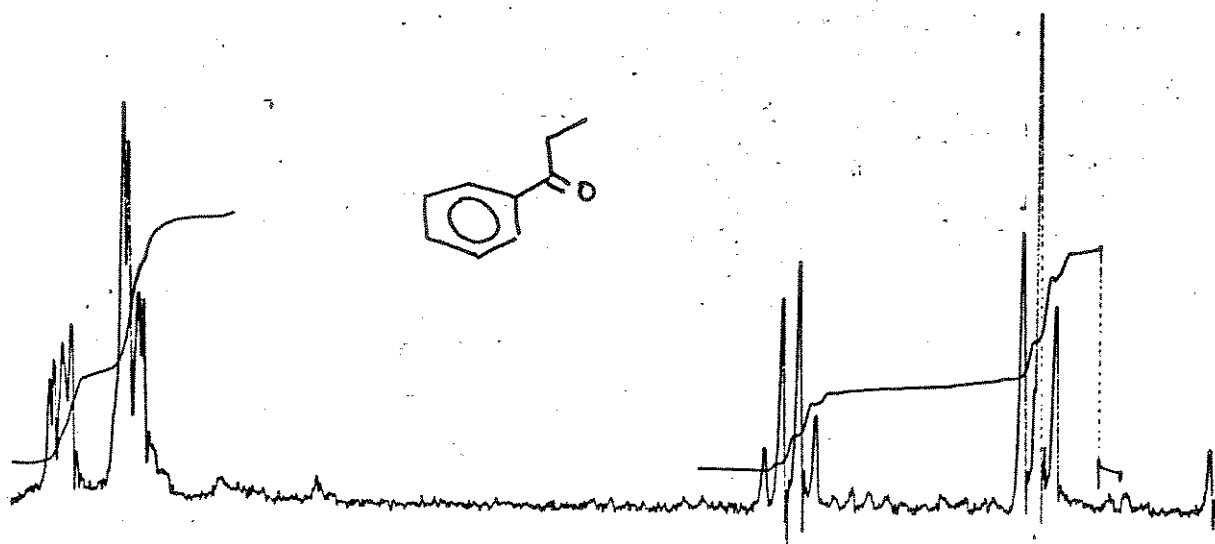
E-2 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CCl₄) de 64



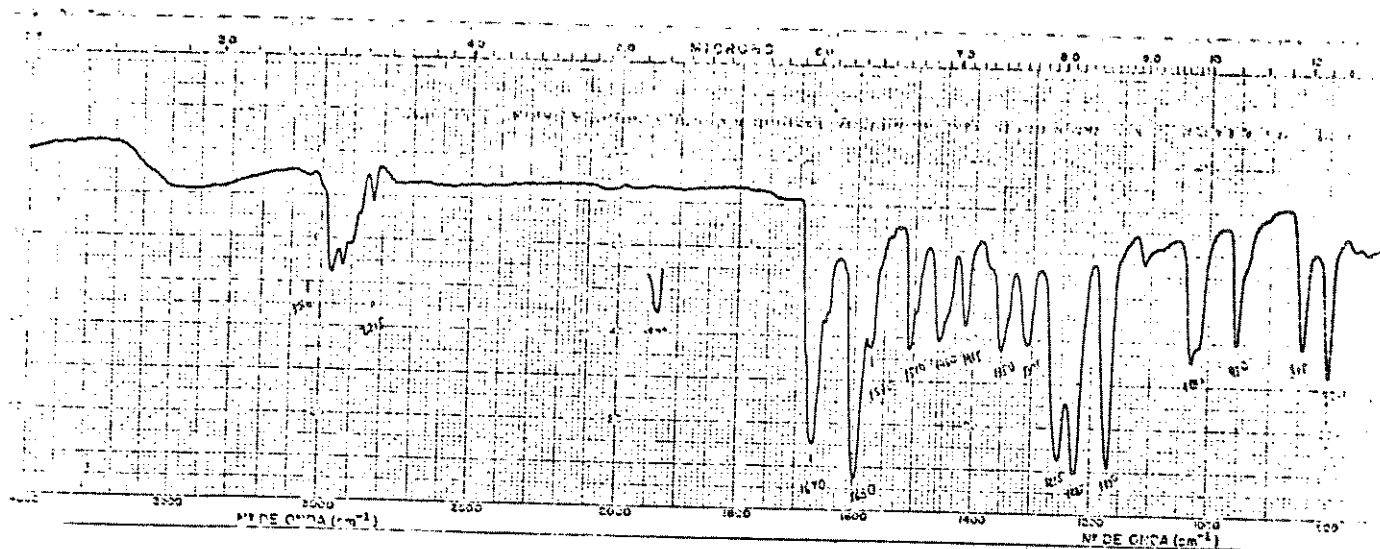
E-3 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CCl_4) de 69



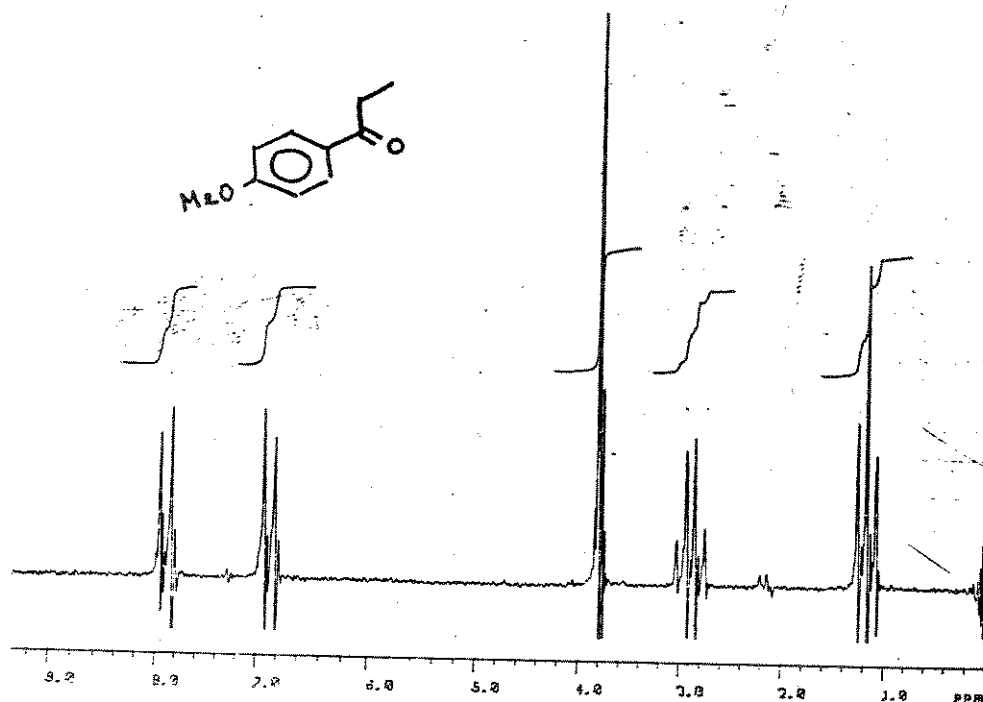
E-4 : Espectro de Infravermelho (filme) de 70



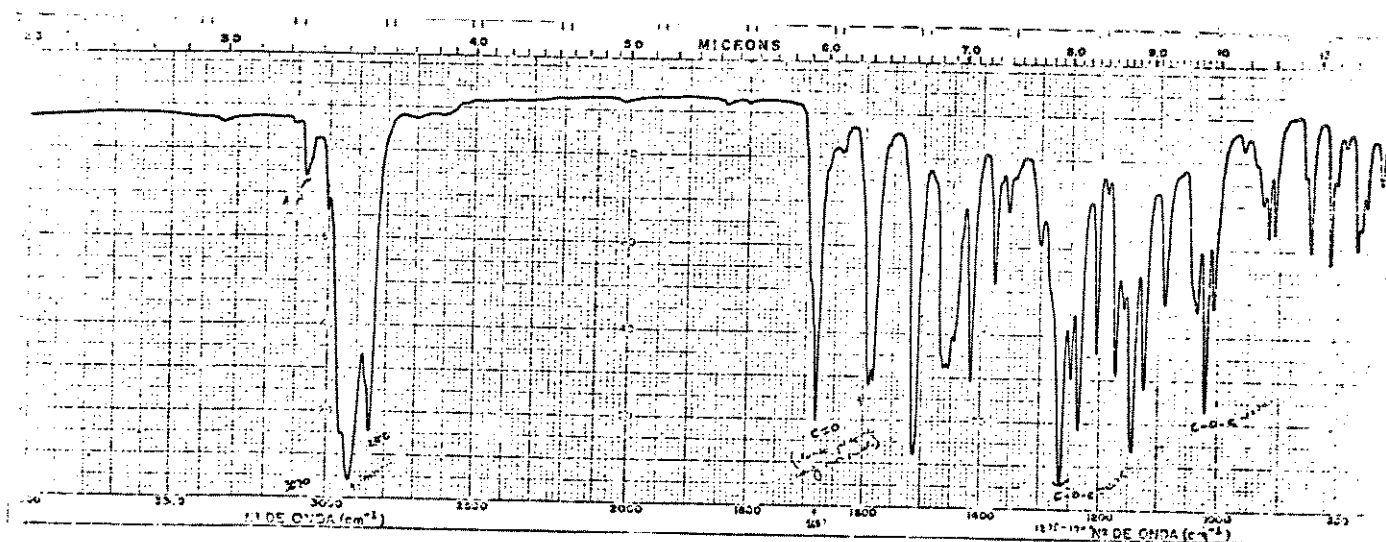
E-5 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CCl_4) de 70



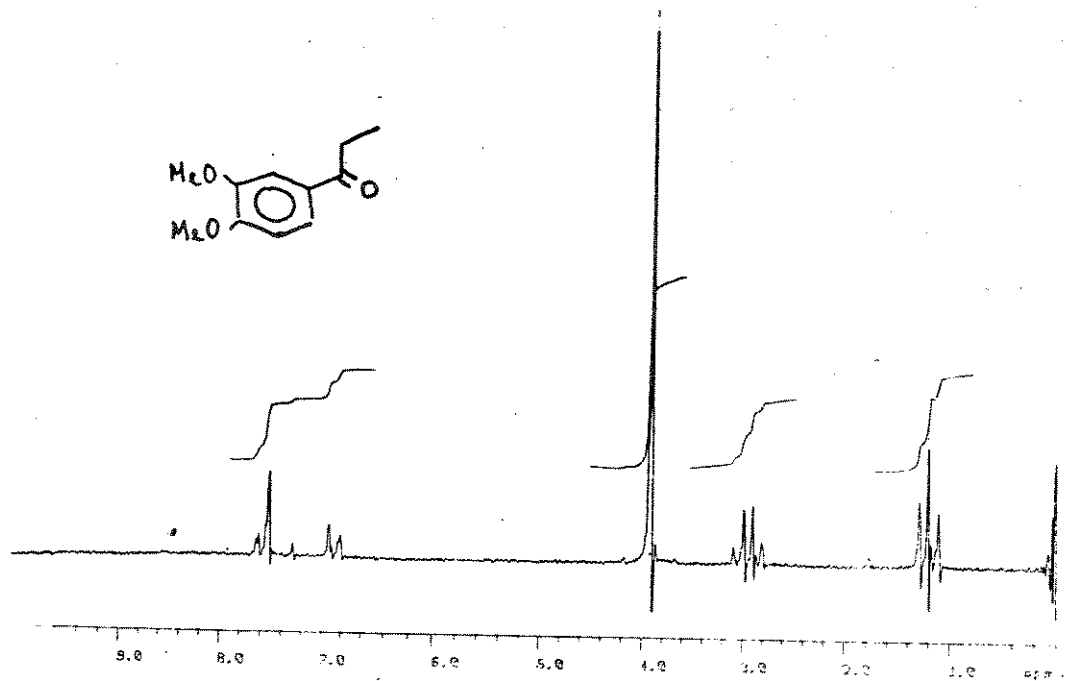
E-6 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 71



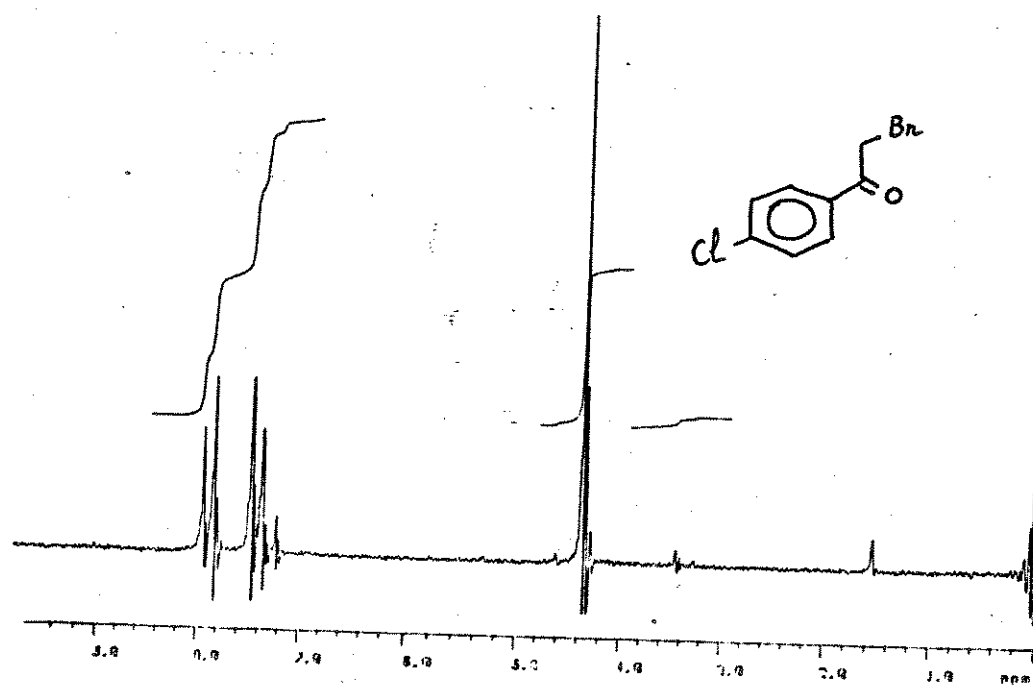
E-7 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 71



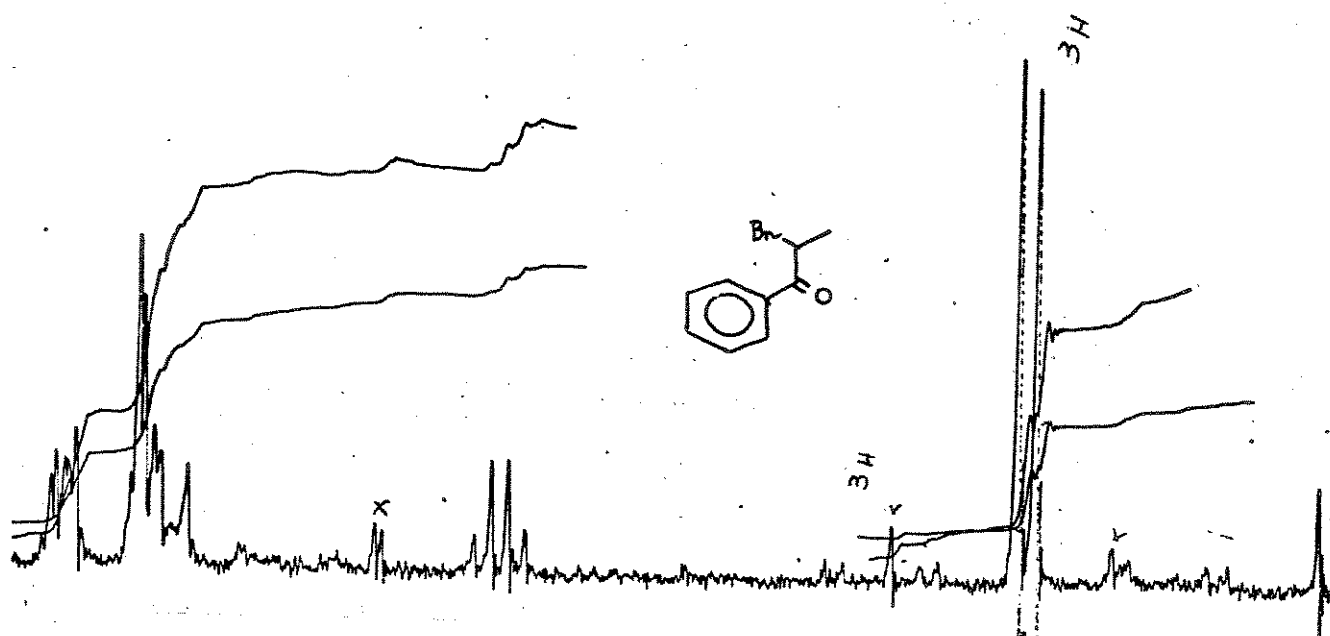
E-8 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 72



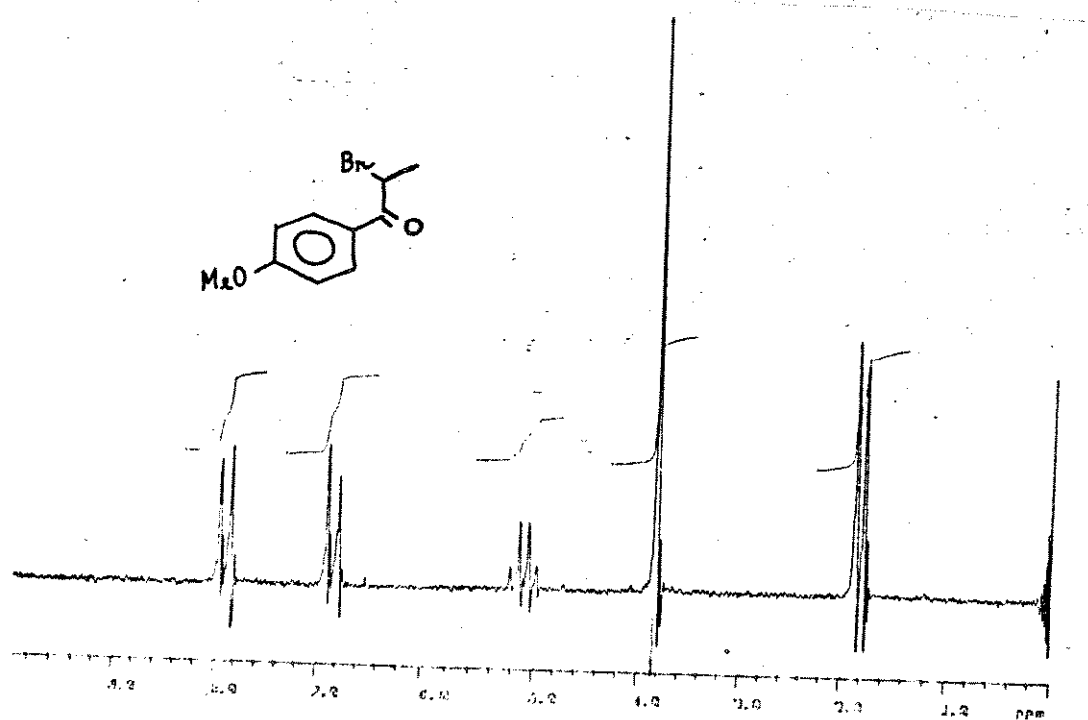
E-9 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 72



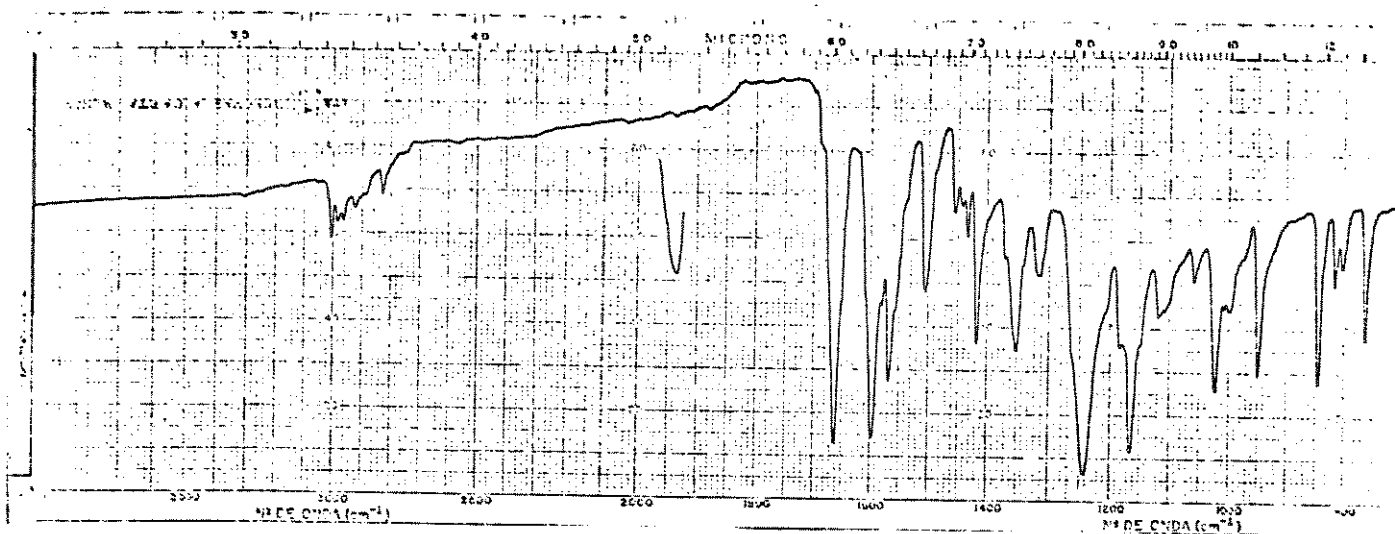
E-10 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 75



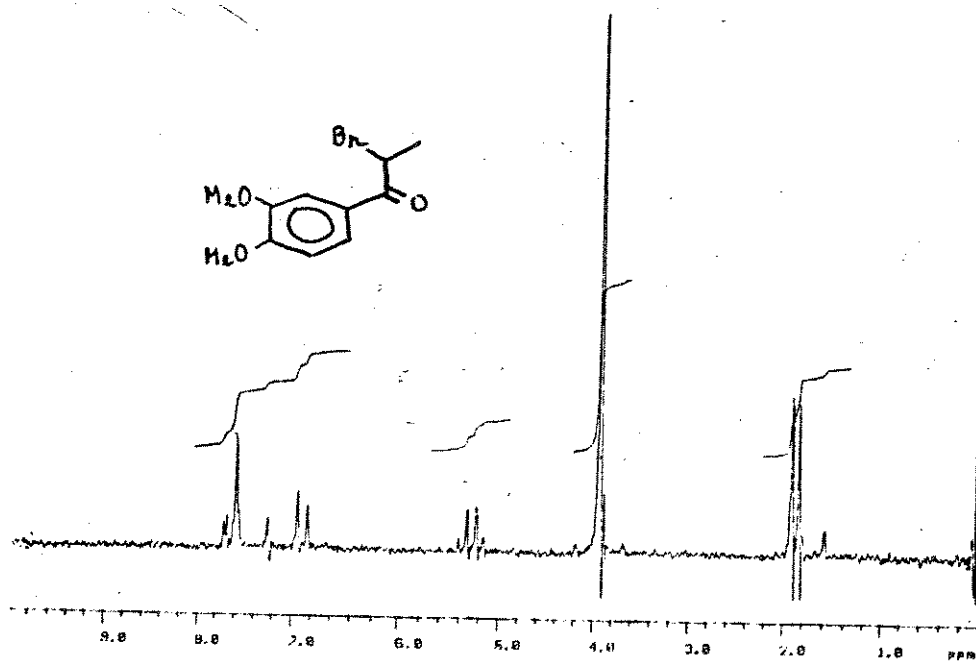
E-11 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CCl_4) de 76



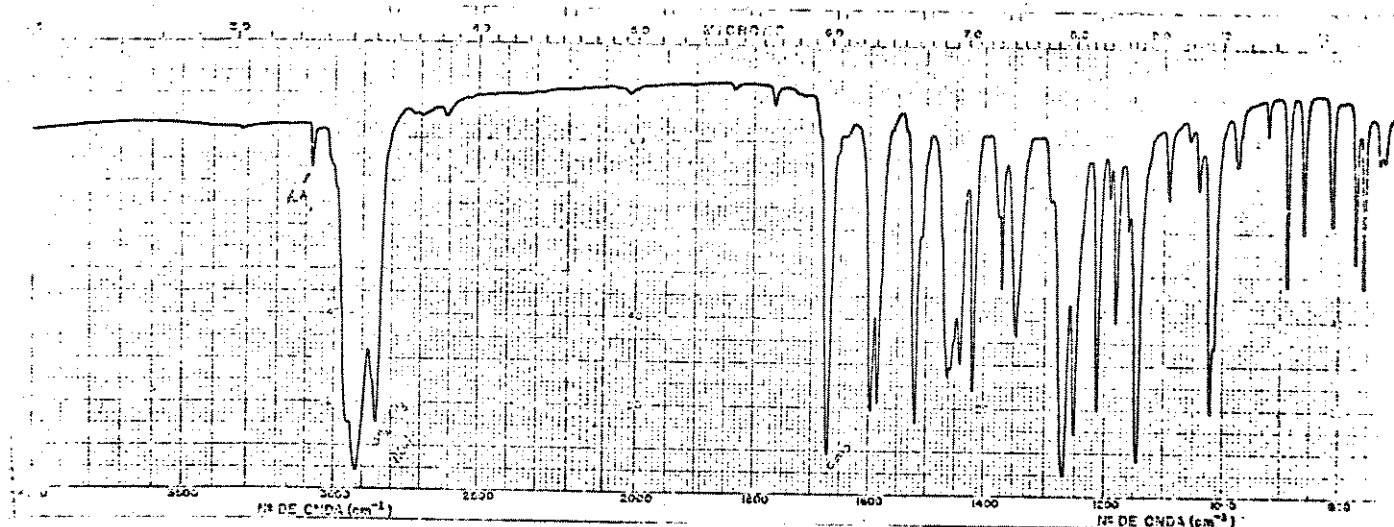
E-12 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CCl_4) de 77



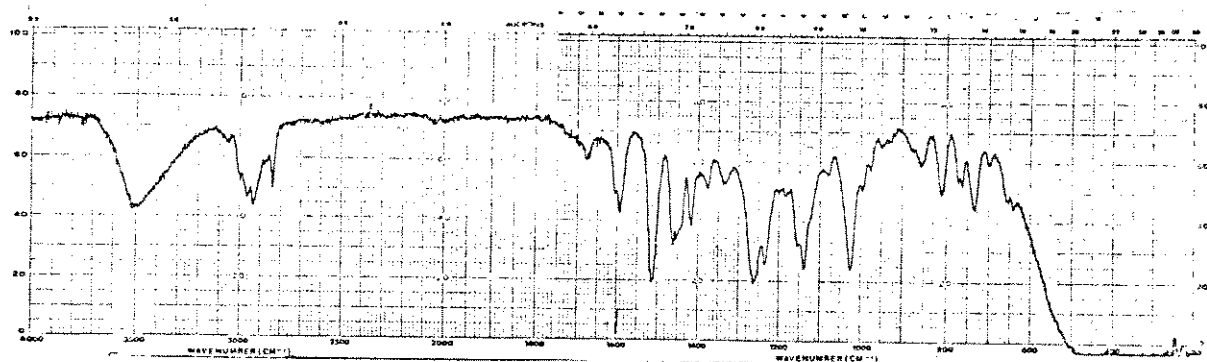
E-13 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 77



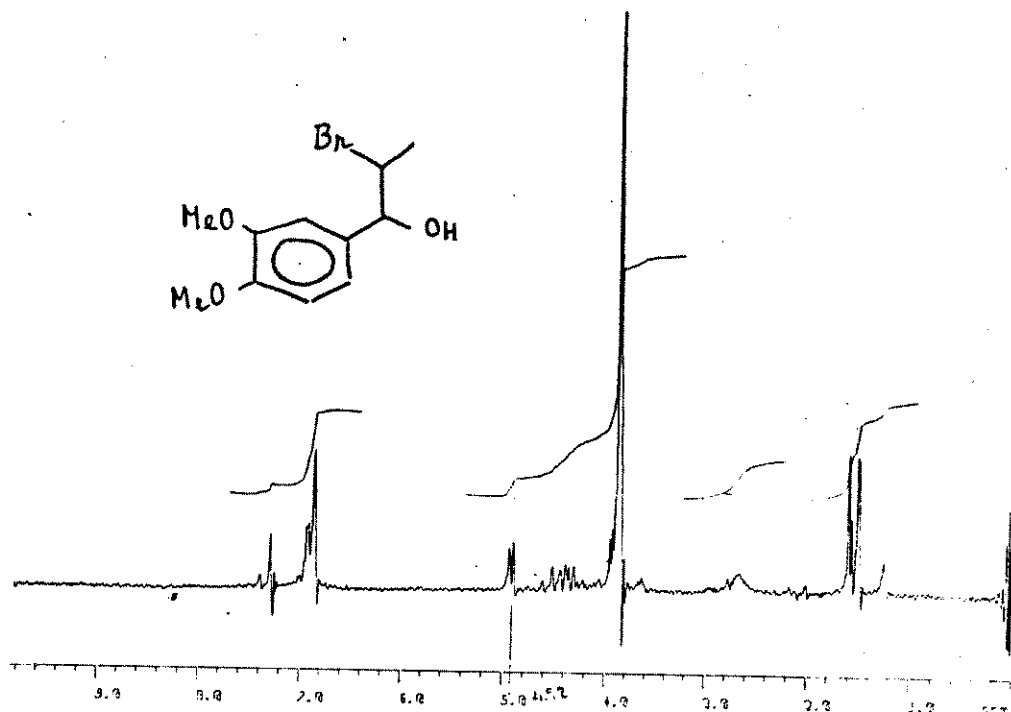
E-14 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CCl_4) de 78



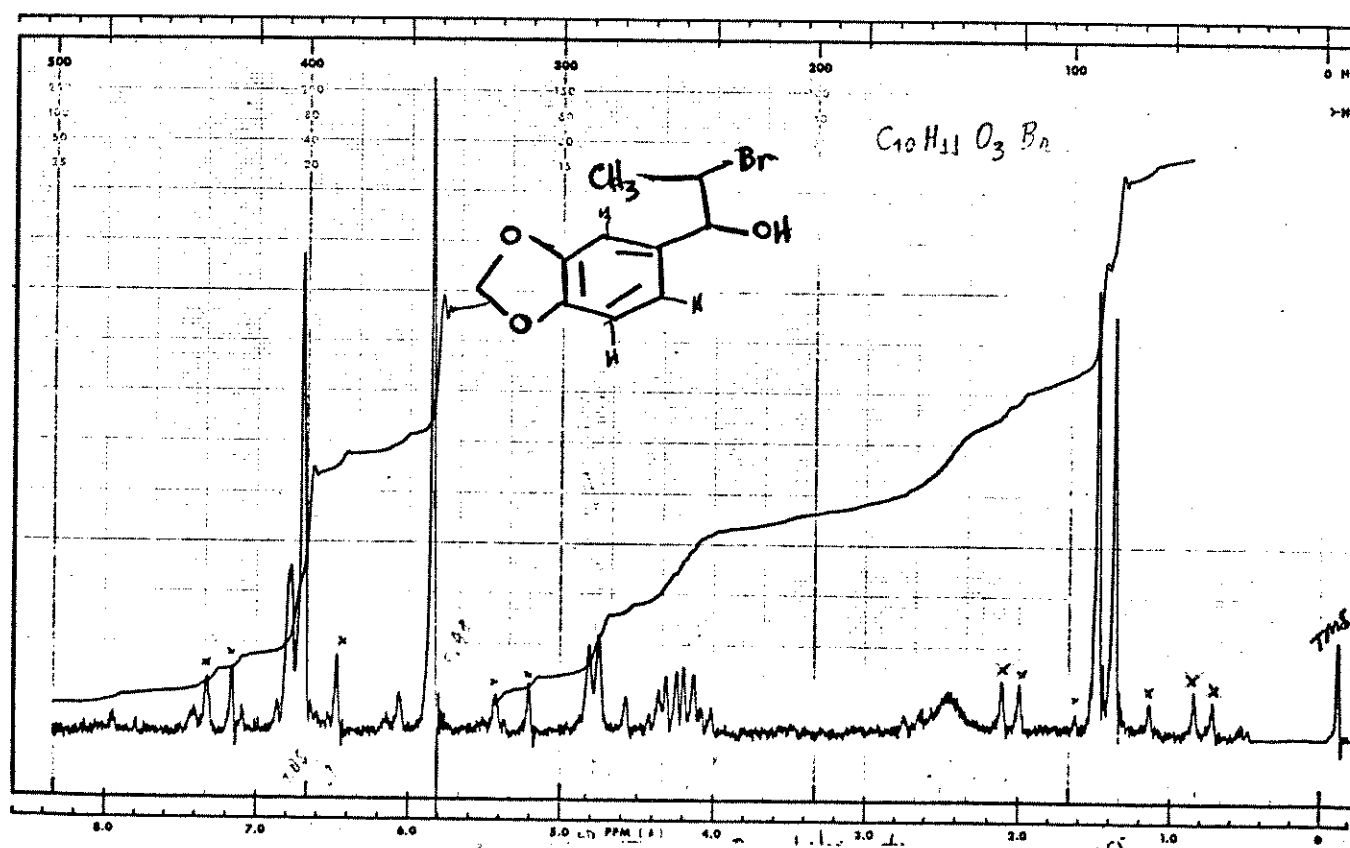
E-15 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 78



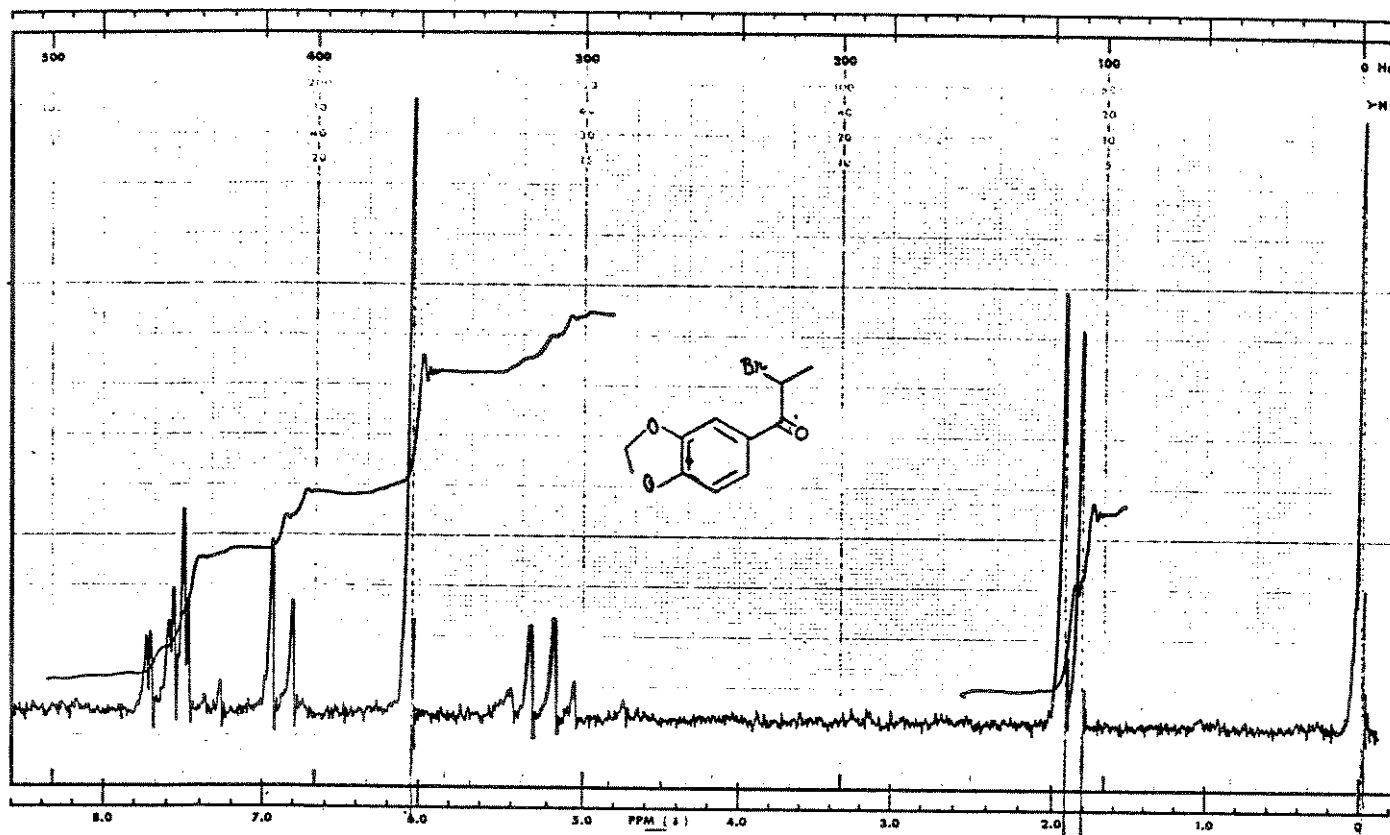
E-16 : Espectro de Infravermelho (filme) de 59



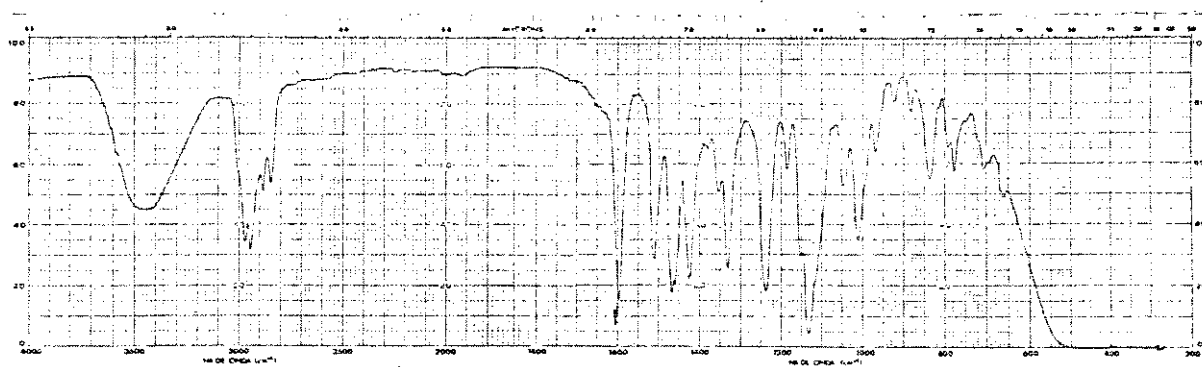
E-17 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 58



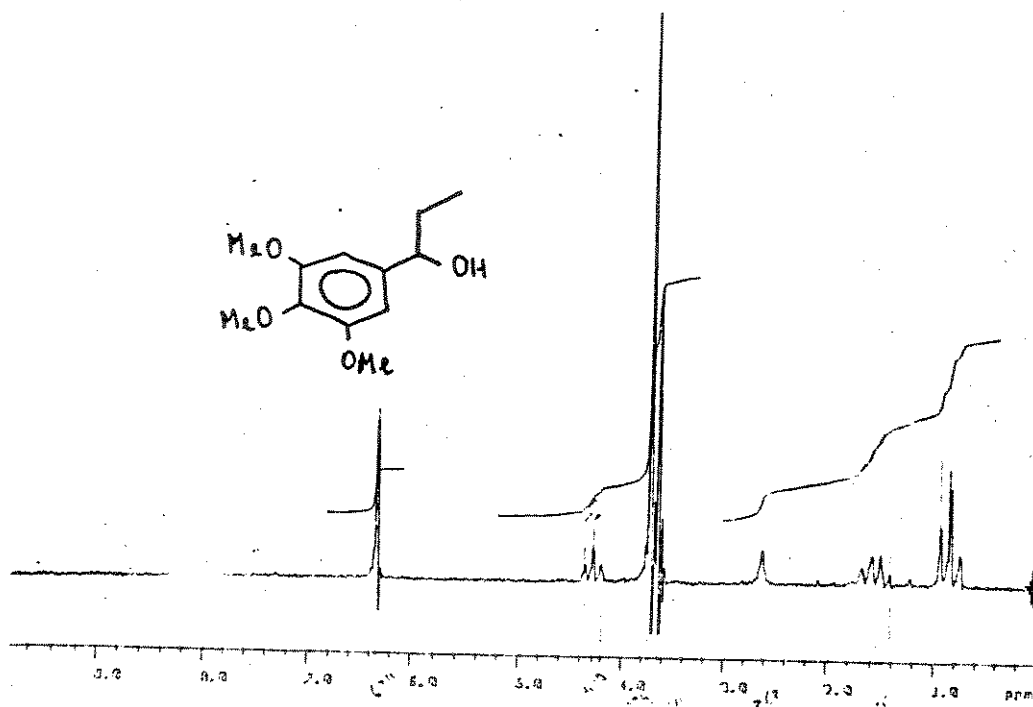
E-18 : Espectro de RMN ¹H a 60 MHz (CDCl₃) de 55



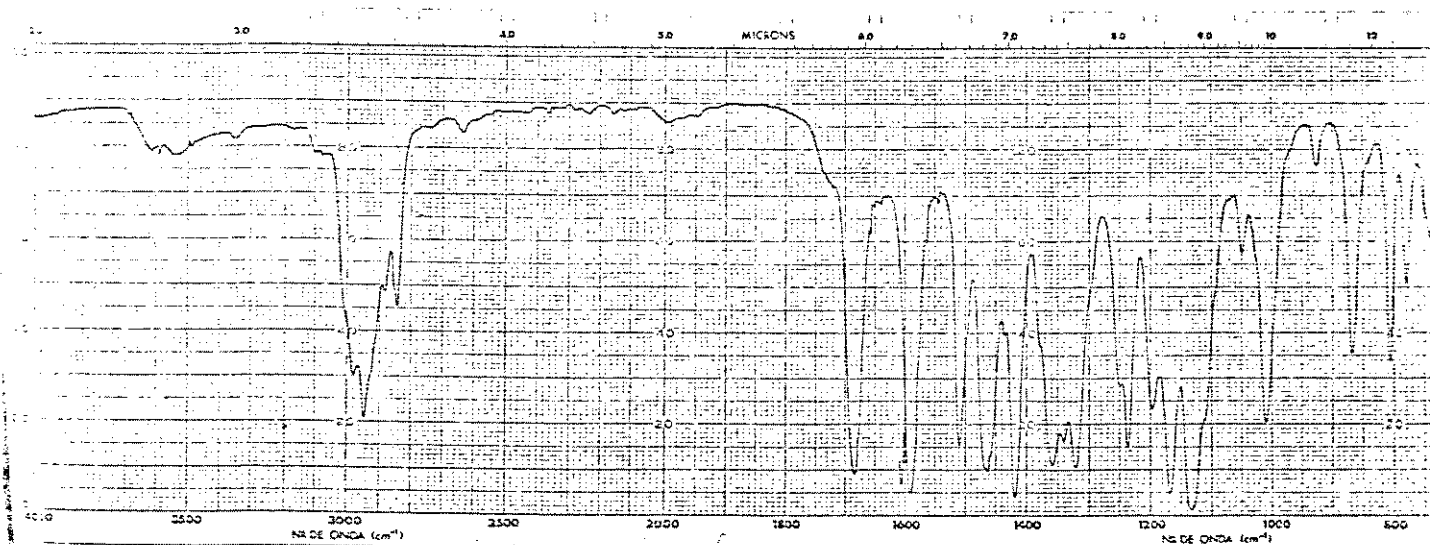
E-19 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CDCl_3) de 79



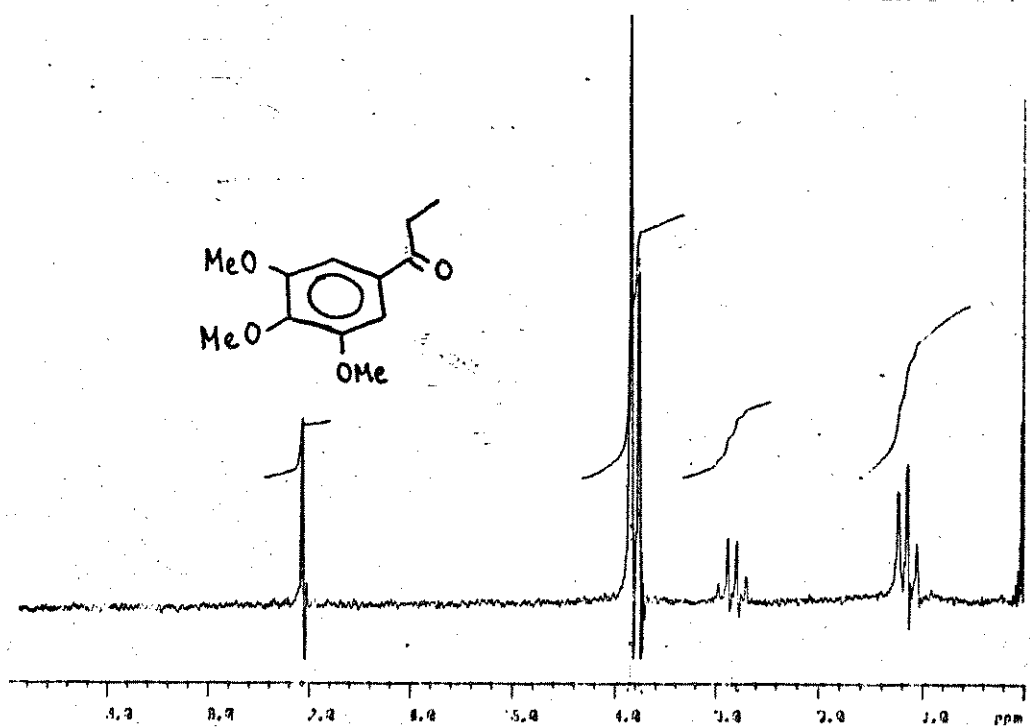
E-20 : Espectro de Infravermelho (filme) de 68



E-21 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 68



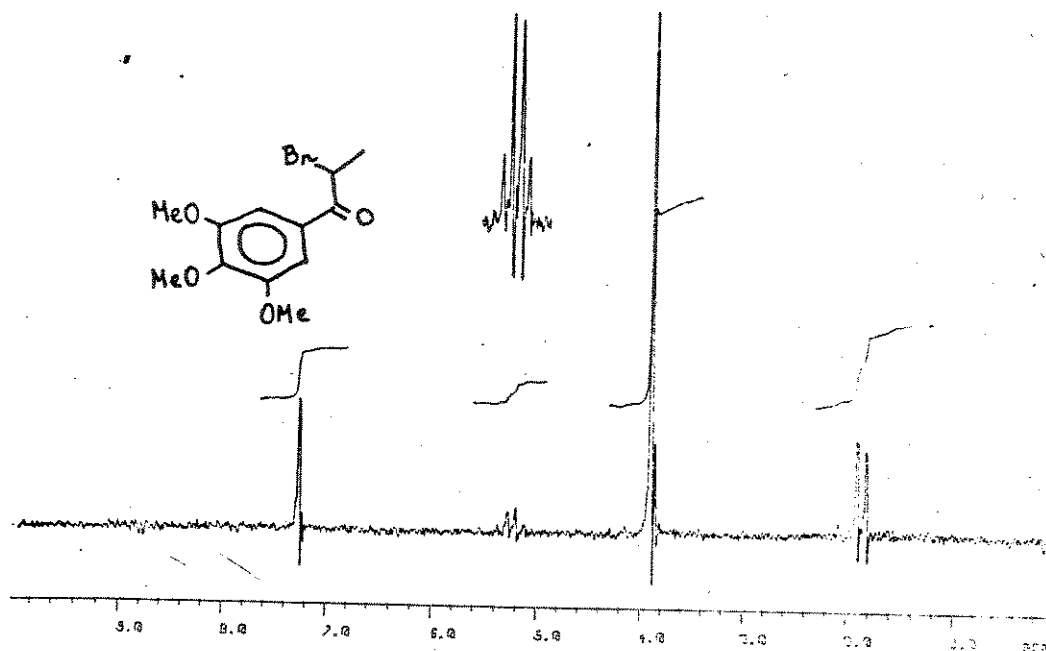
E-22 : Espectro de Infravermelho (filme) de 73



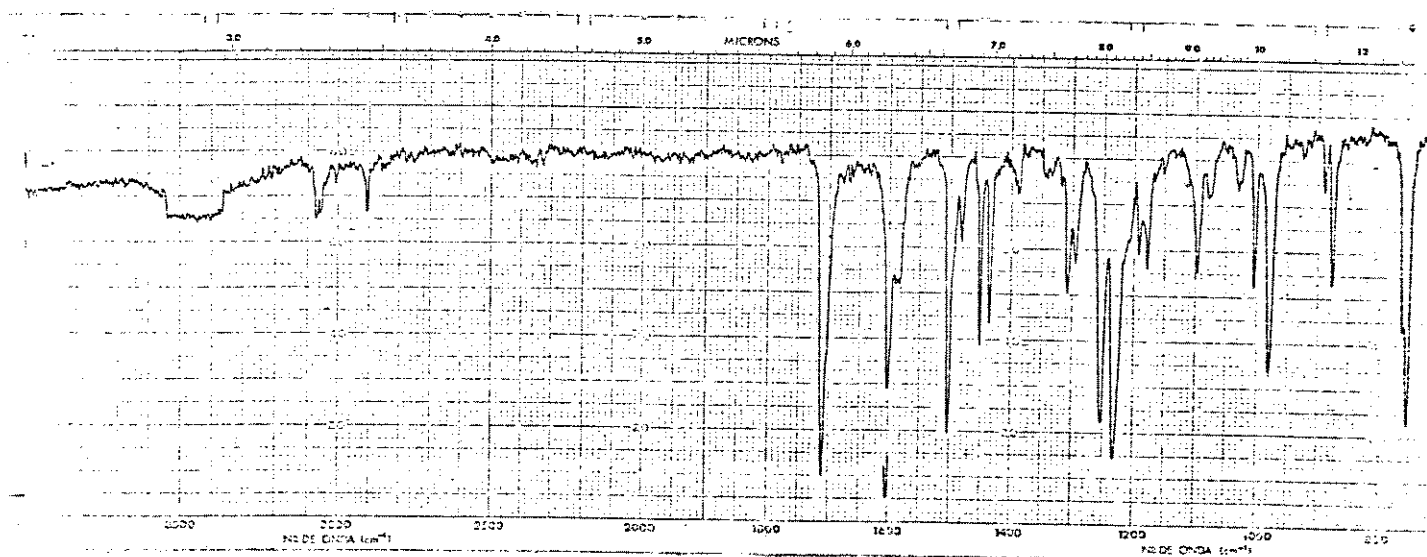
E-23 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CCl_4) de 73



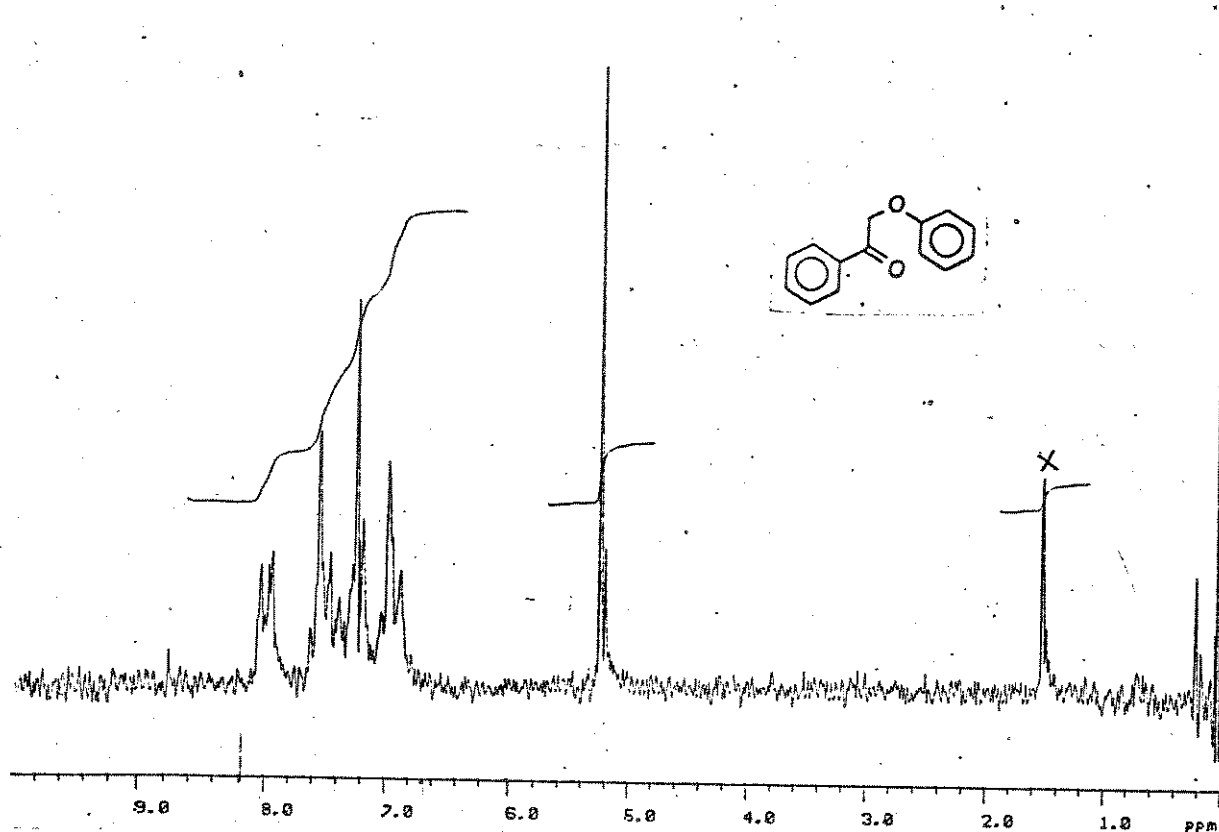
E-24 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 80



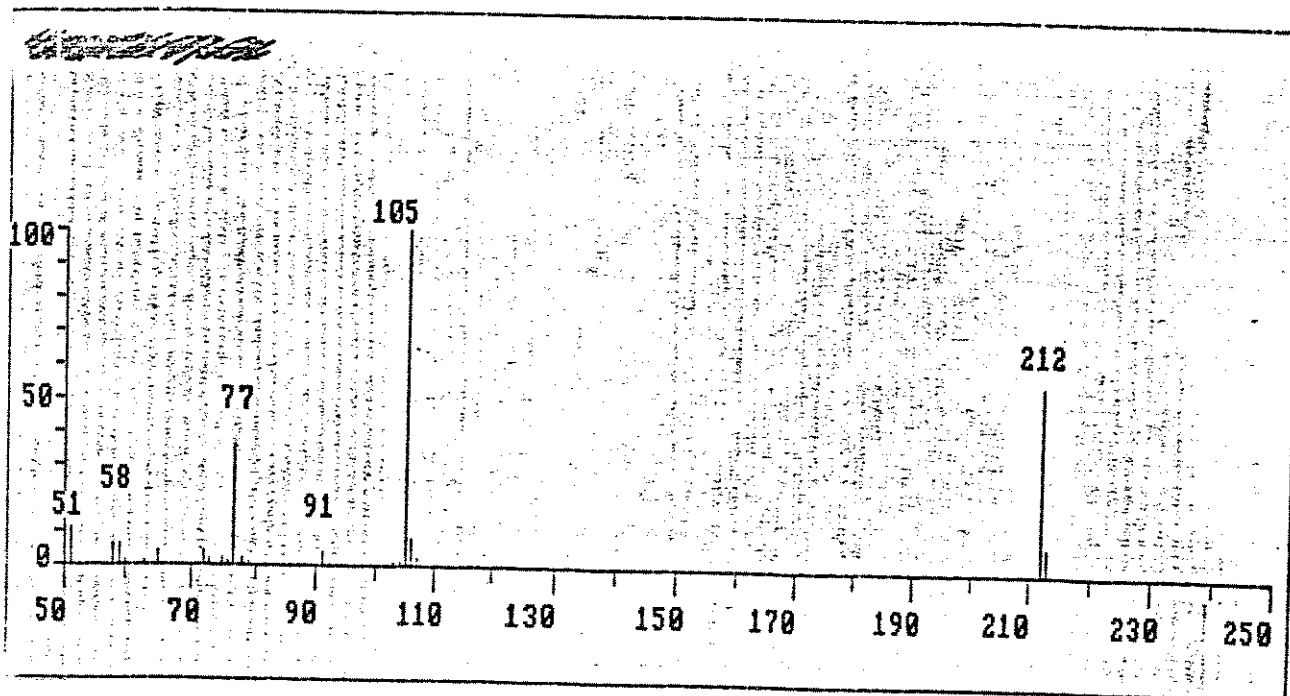
E-25 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CCl₄) de 80



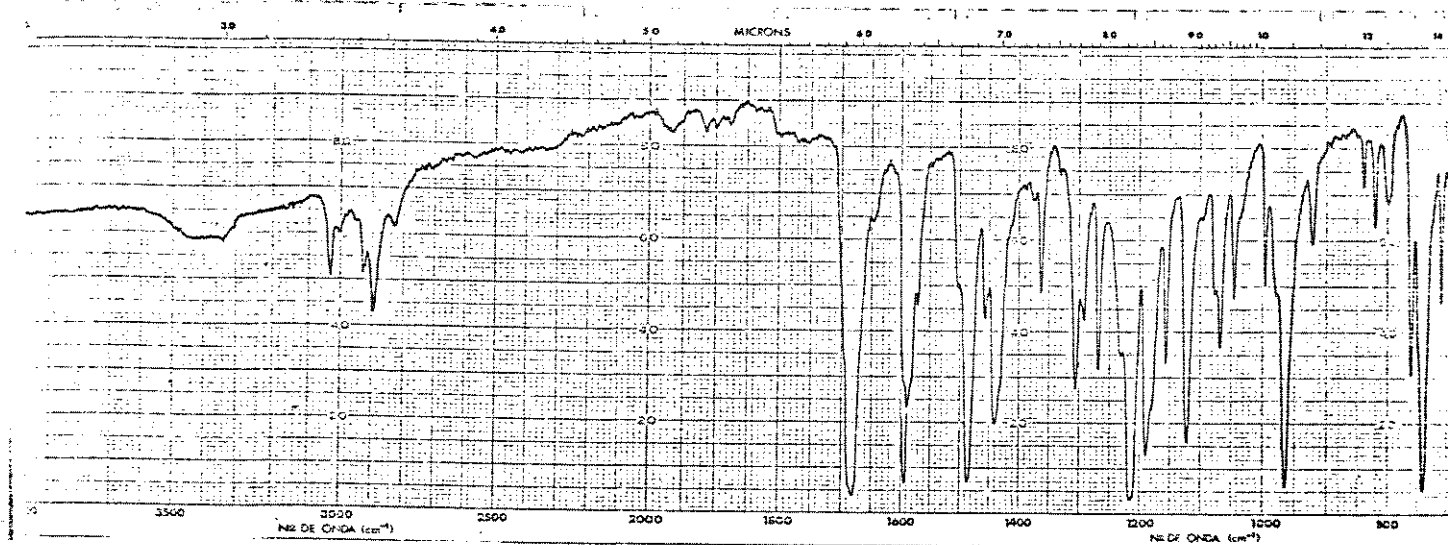
E-26 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 81



E-27 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 81



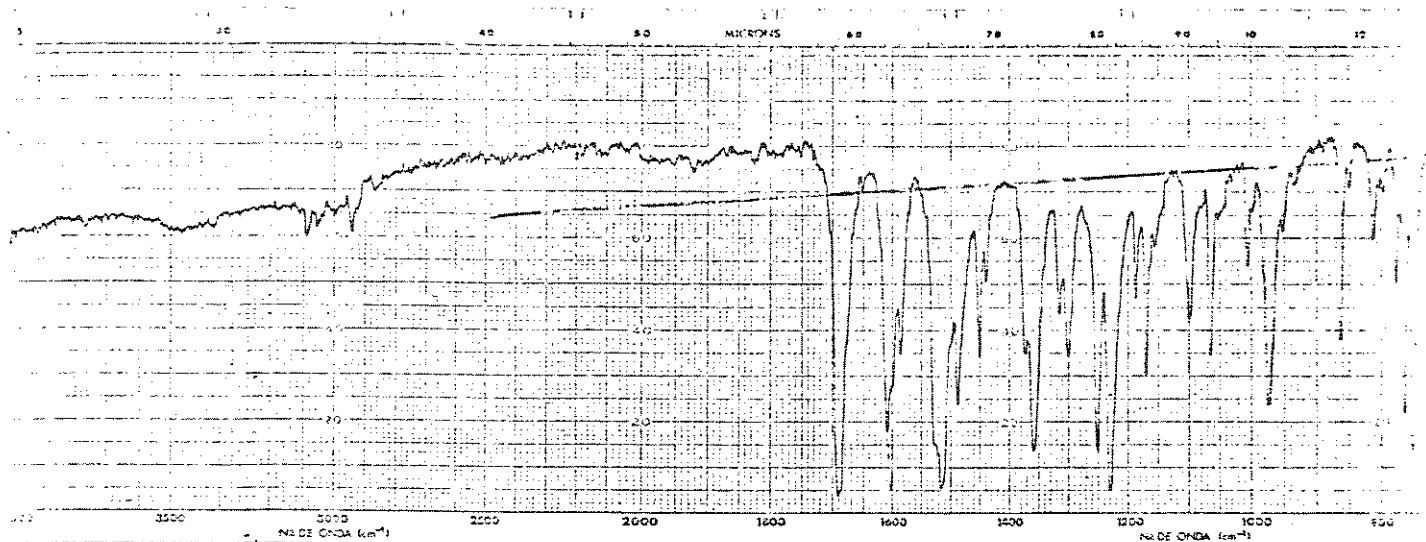
E-28 : Espectro de massa de 81



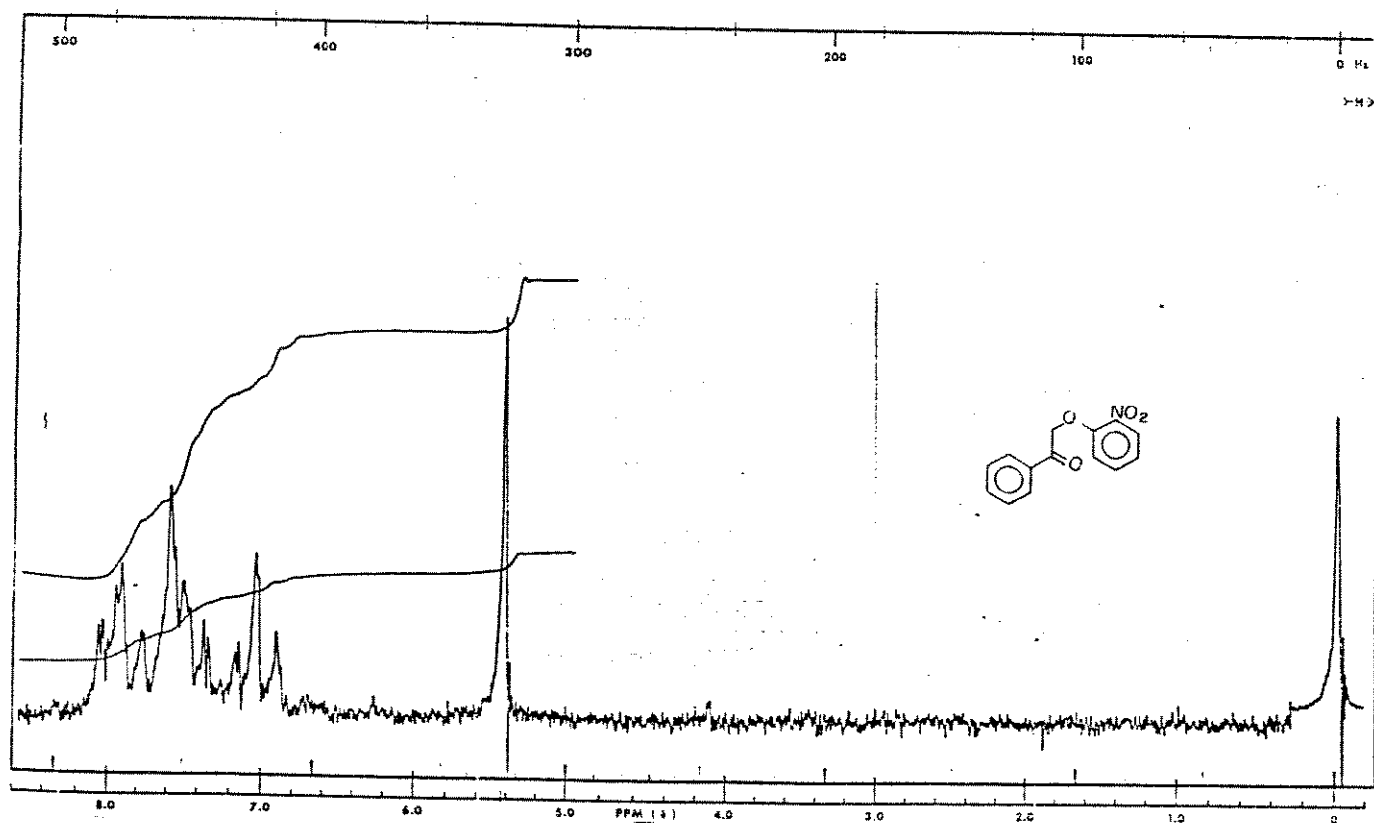
E-29 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 82



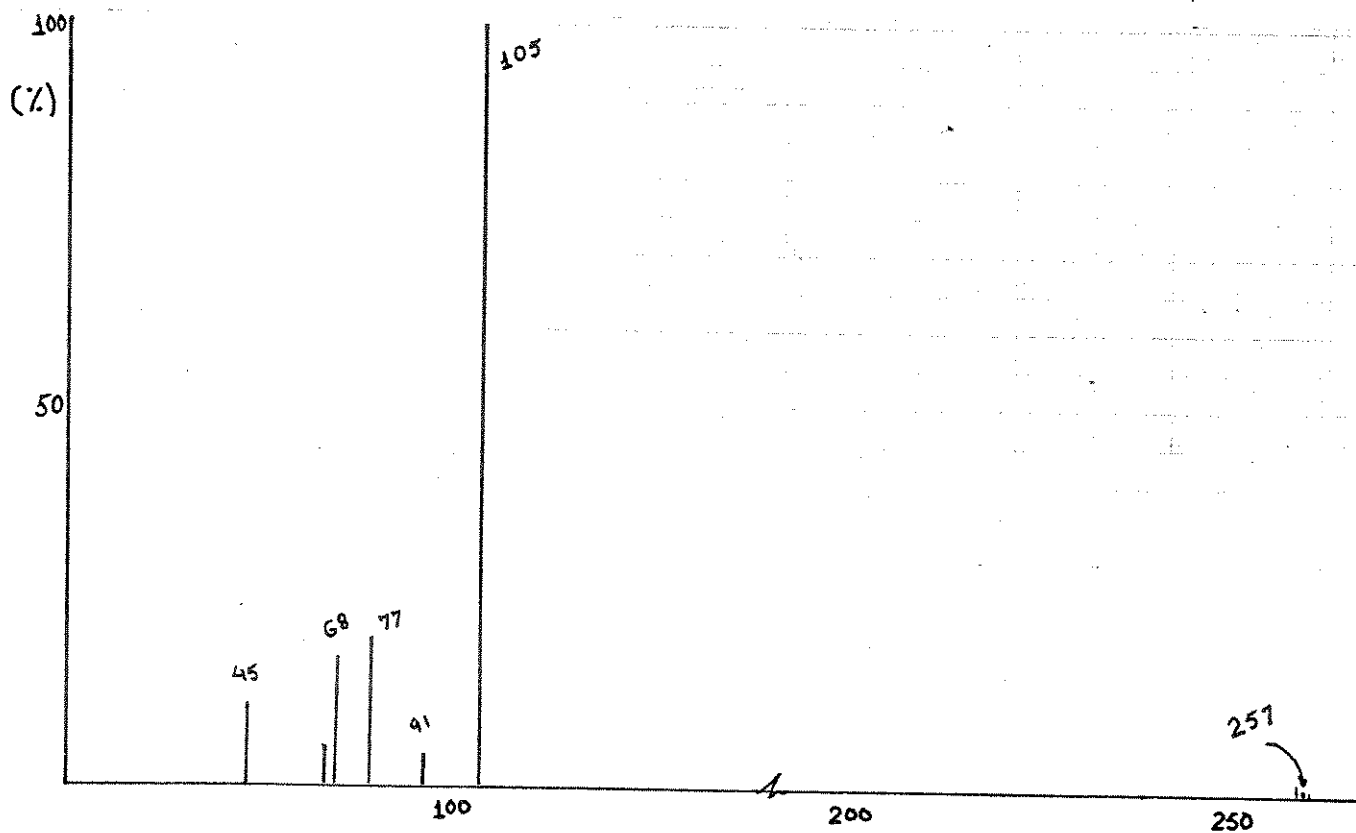
E-30 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CCl_4) de 82



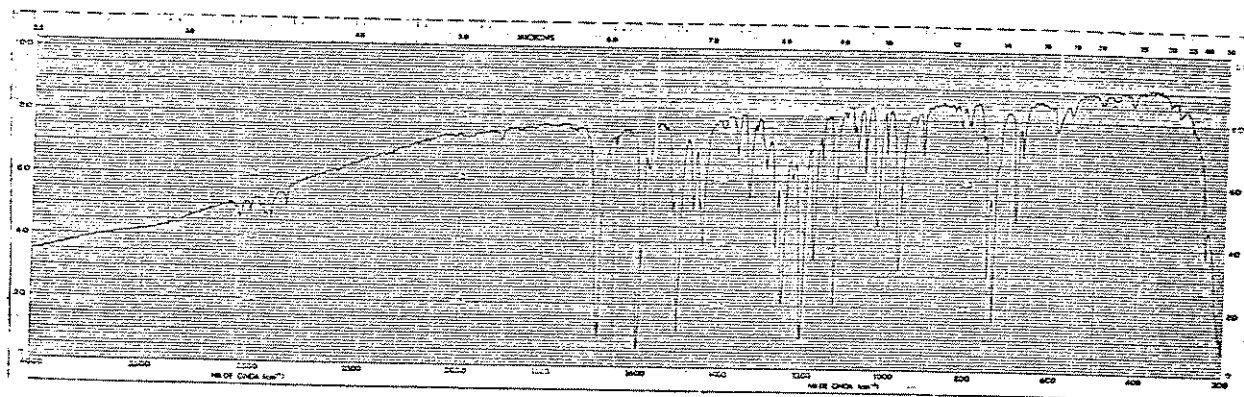
E-31 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 83



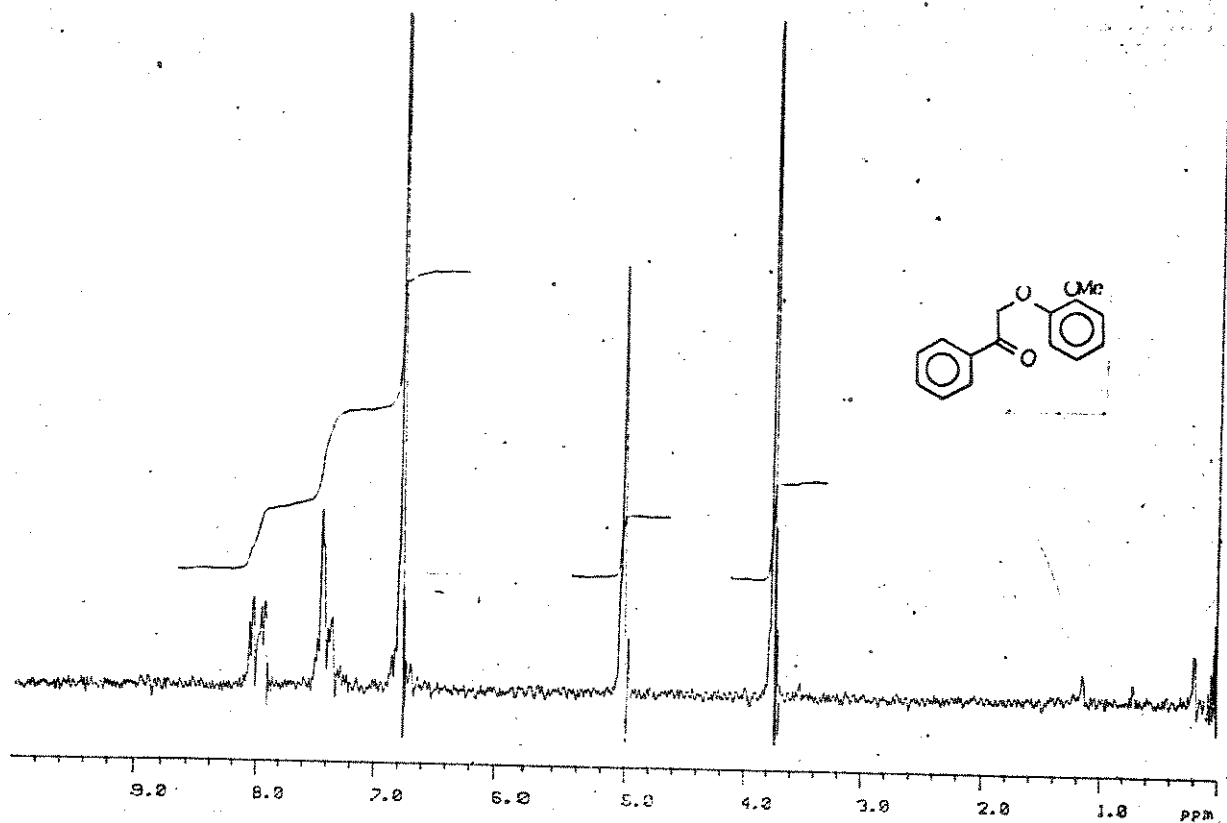
E-32 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CDCl_3) de 83



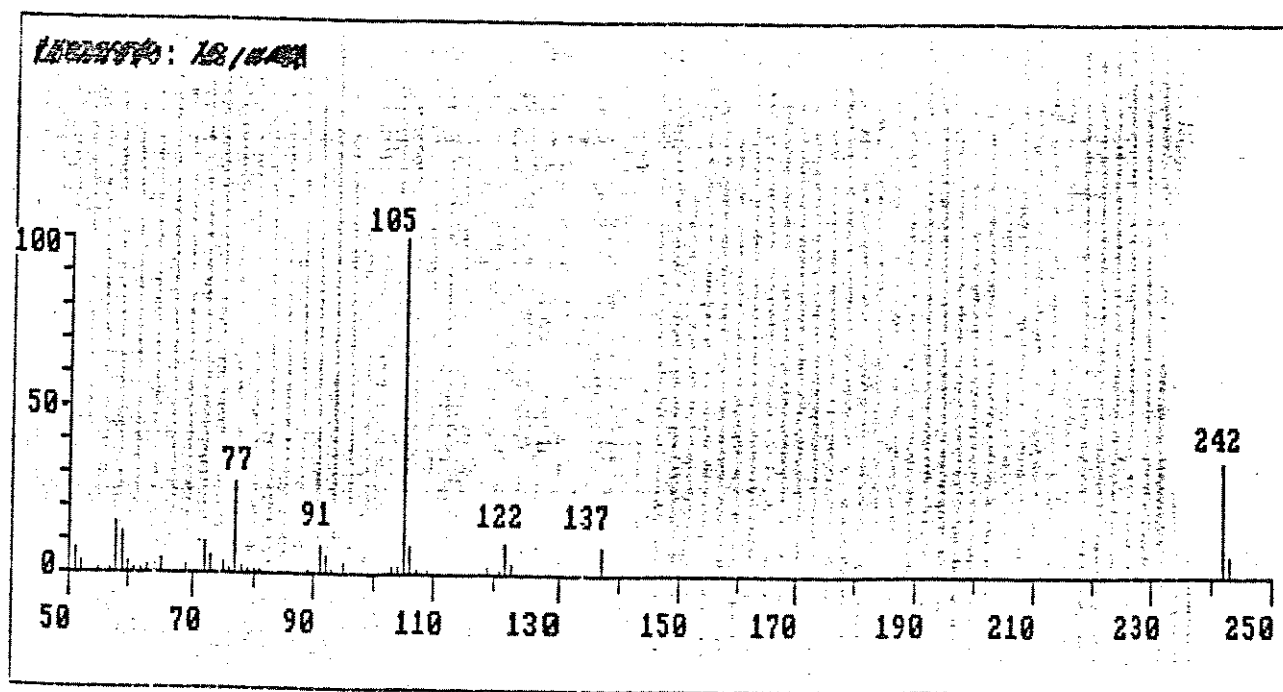
E-33 : Espectro de massa de 83



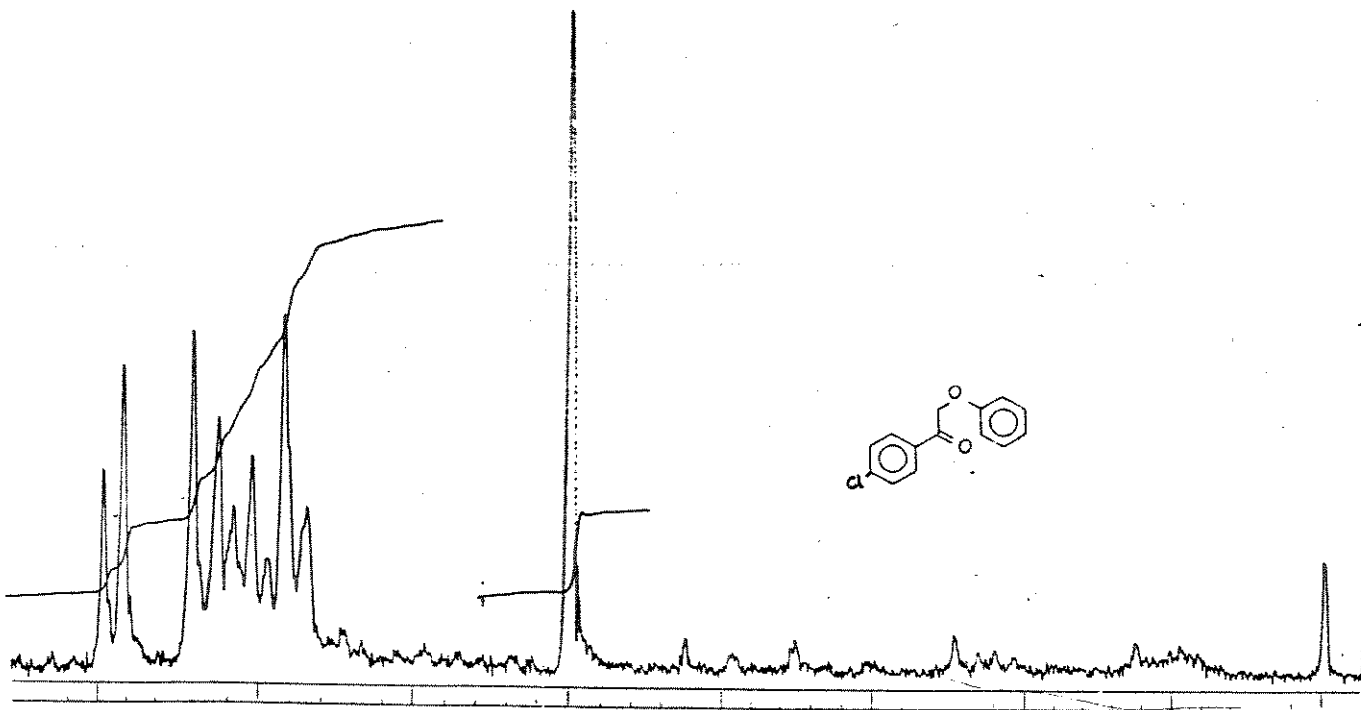
E-34 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 84



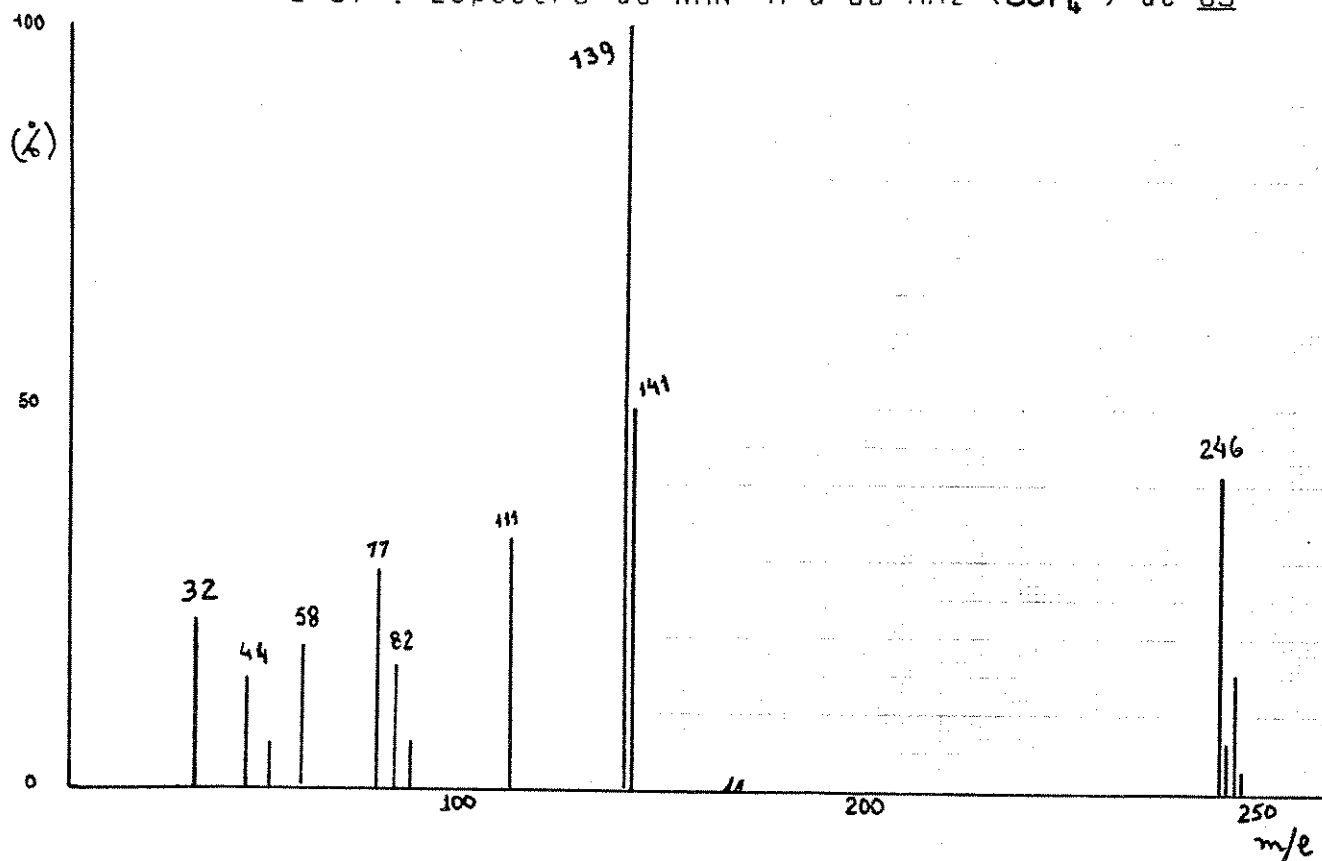
E-35 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de **84**



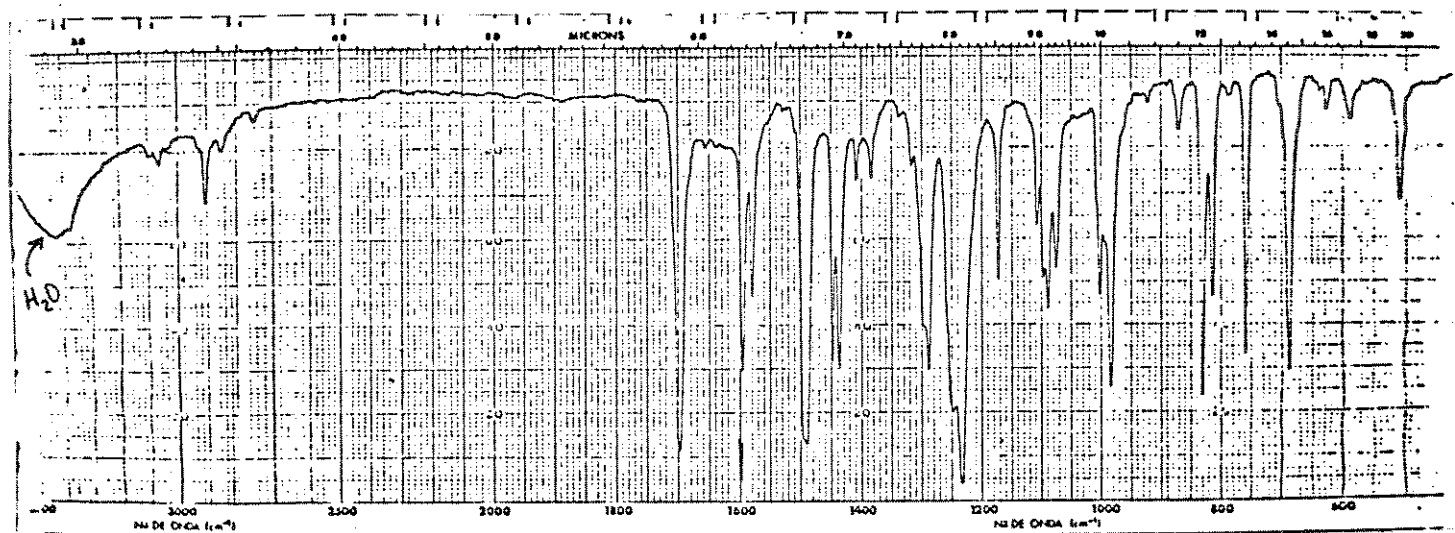
E-36 : Espectro de massa de **84**



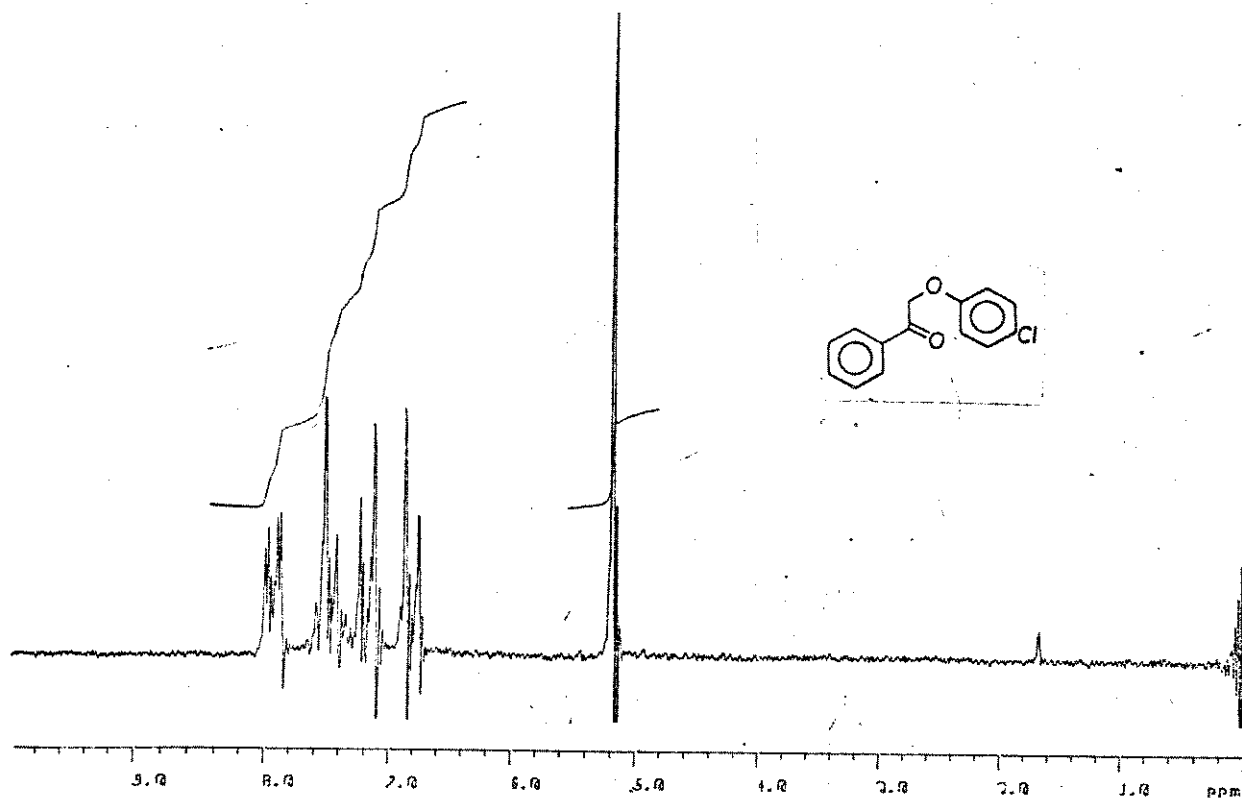
E-37 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CCl_4) de 85



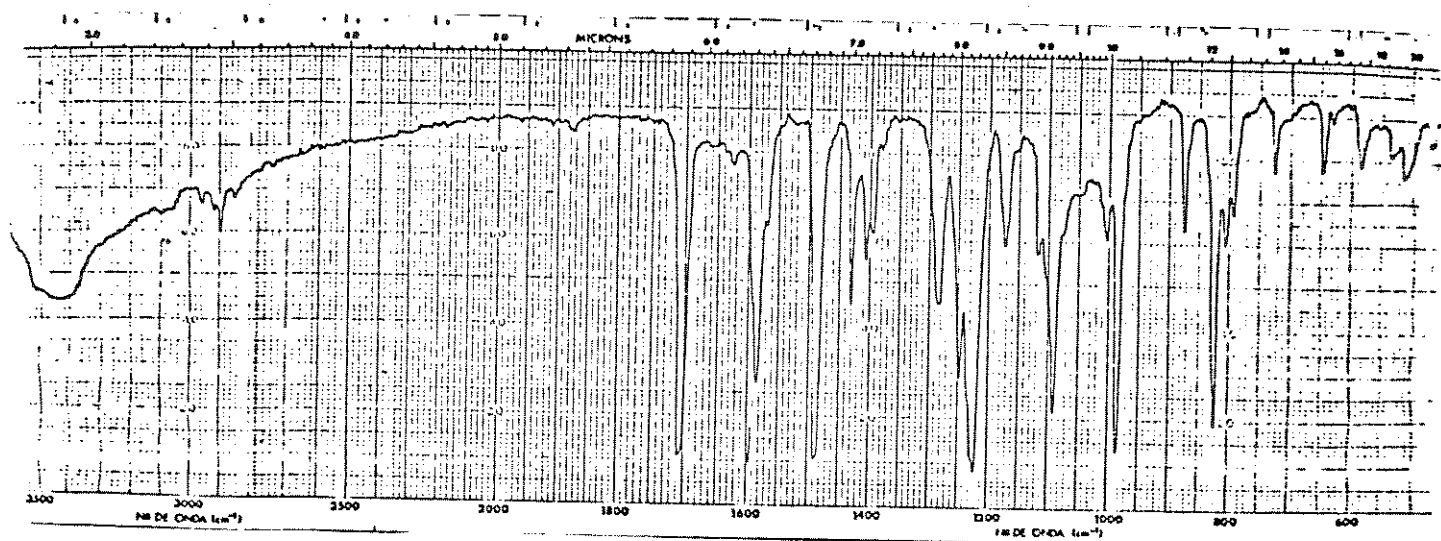
E-38 : Espectro de massa de 85



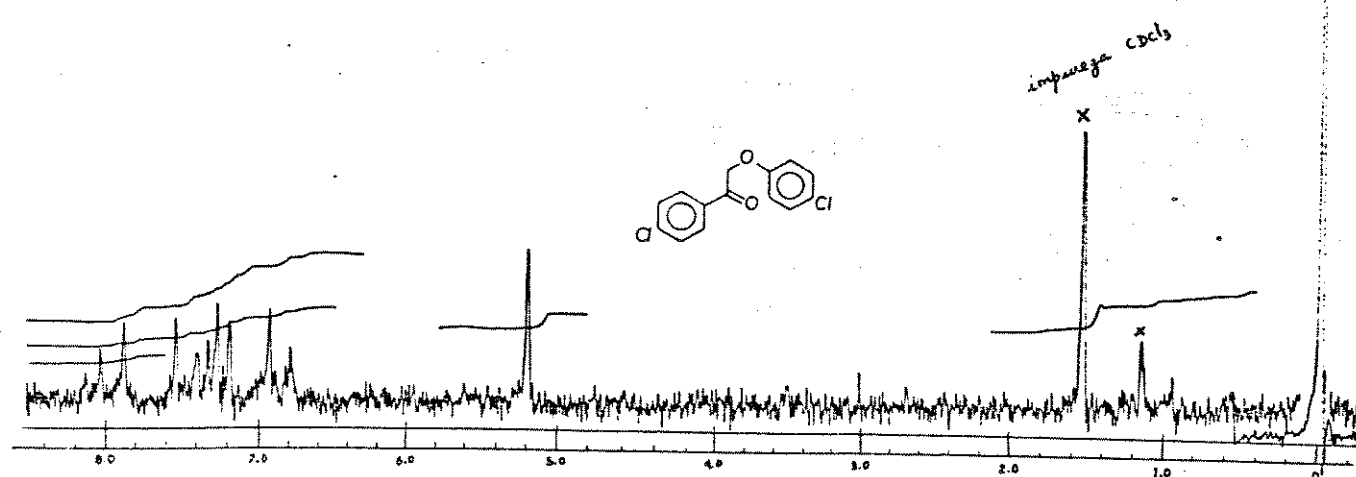
E-39 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 86



E-40 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 86



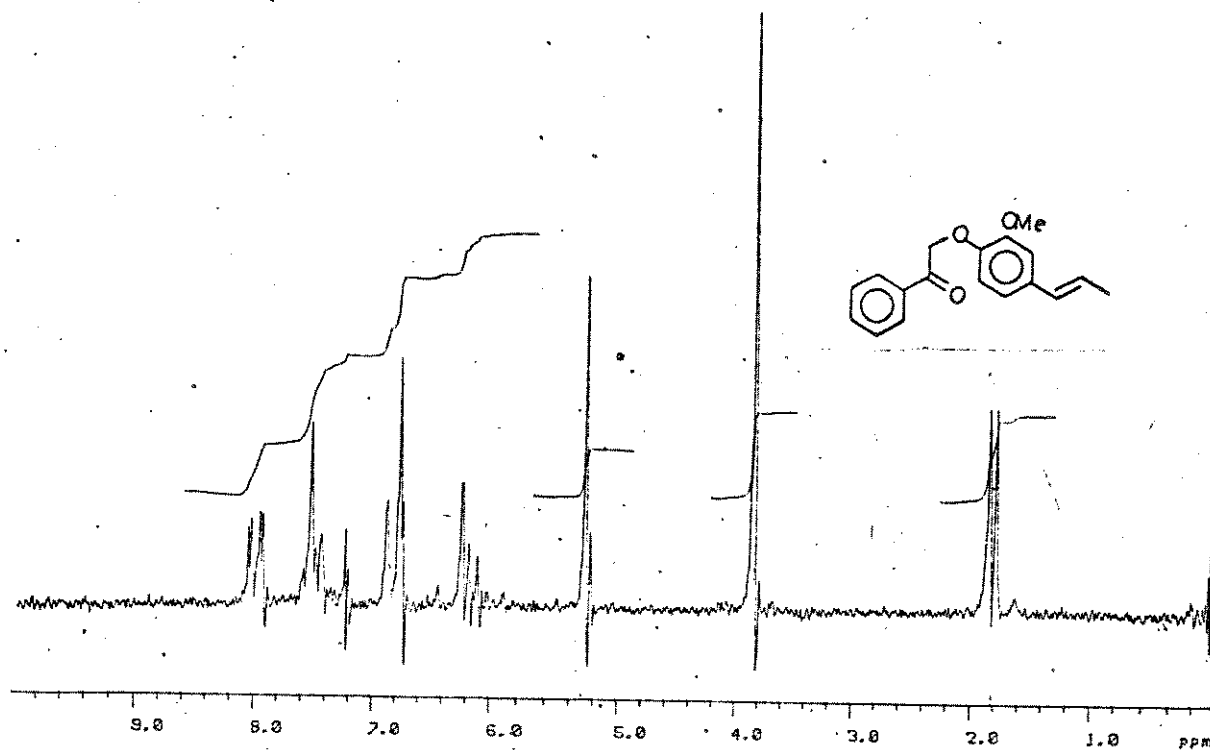
E-41 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 87



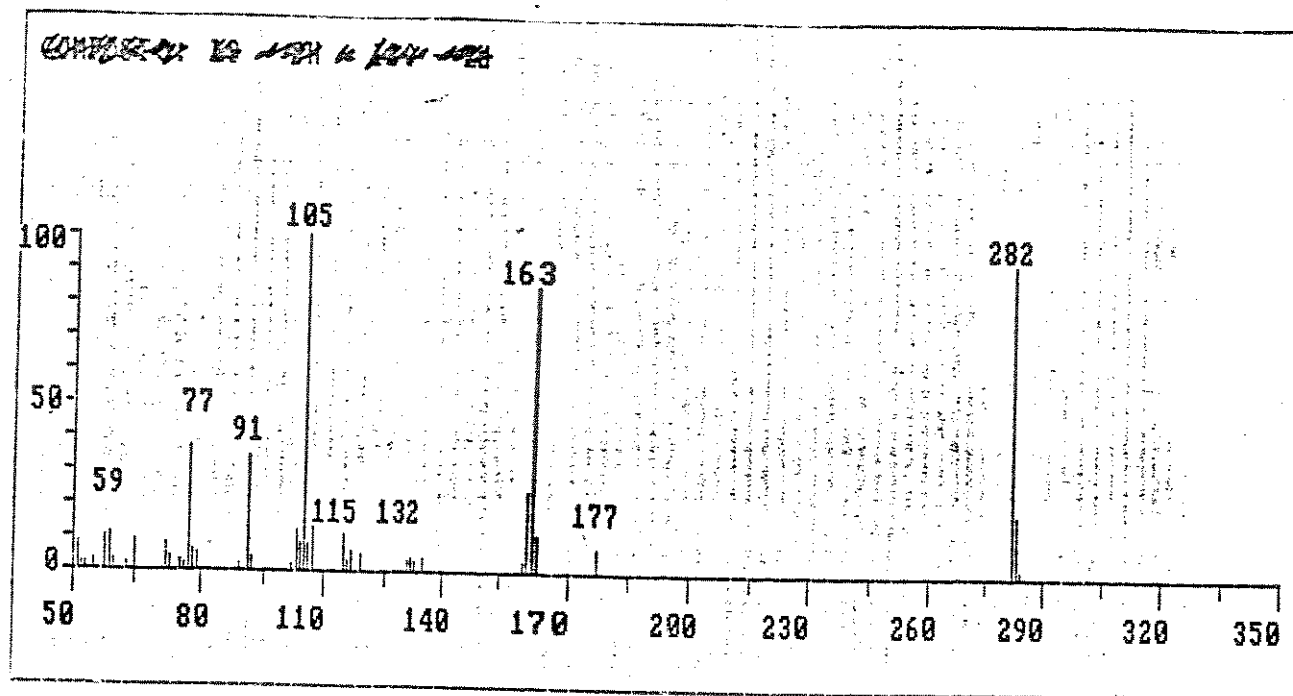
E-42 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CDCl_3) de 87



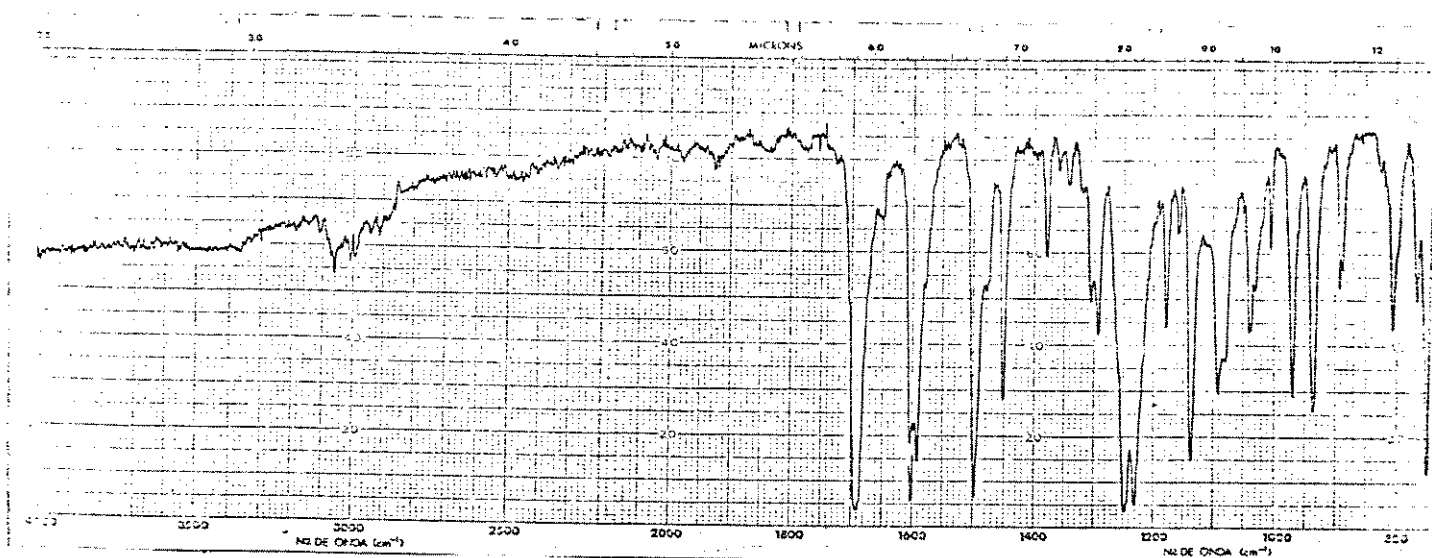
E-43 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 88



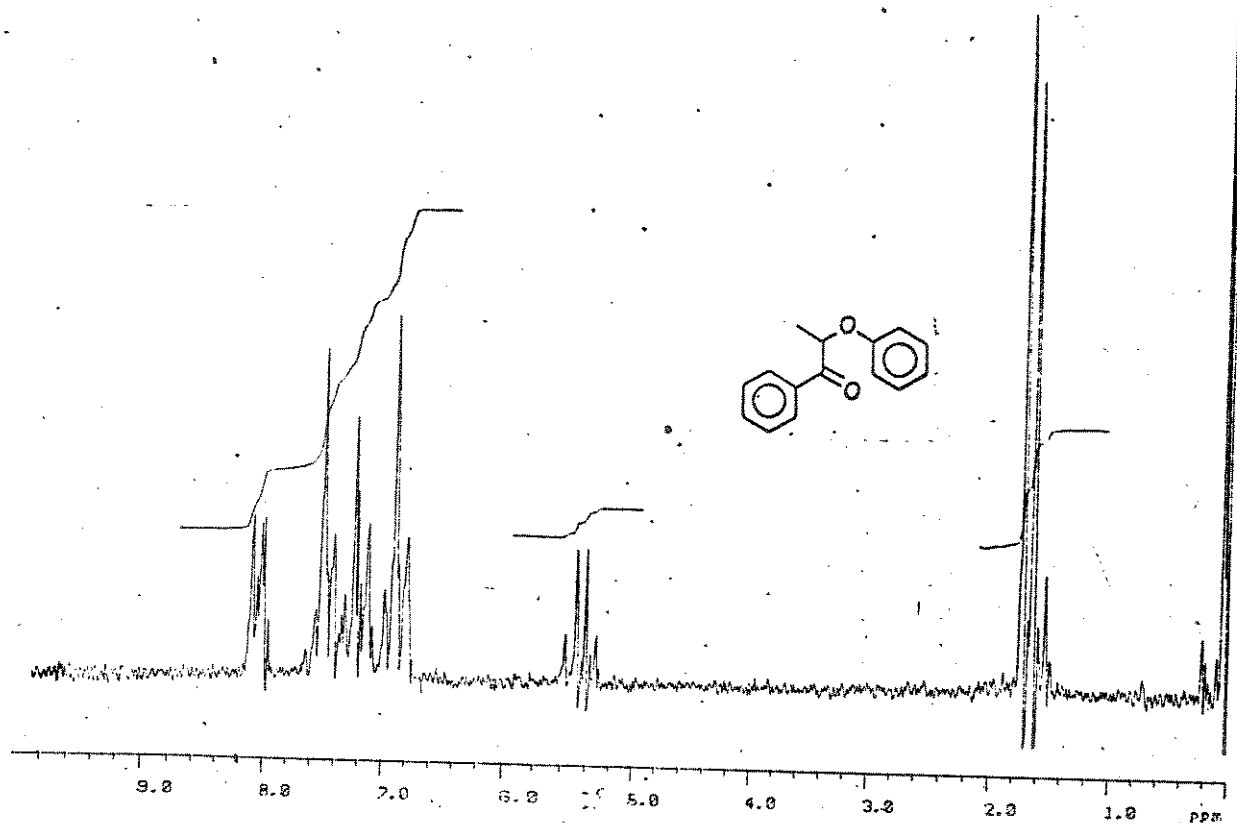
E-44 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 88



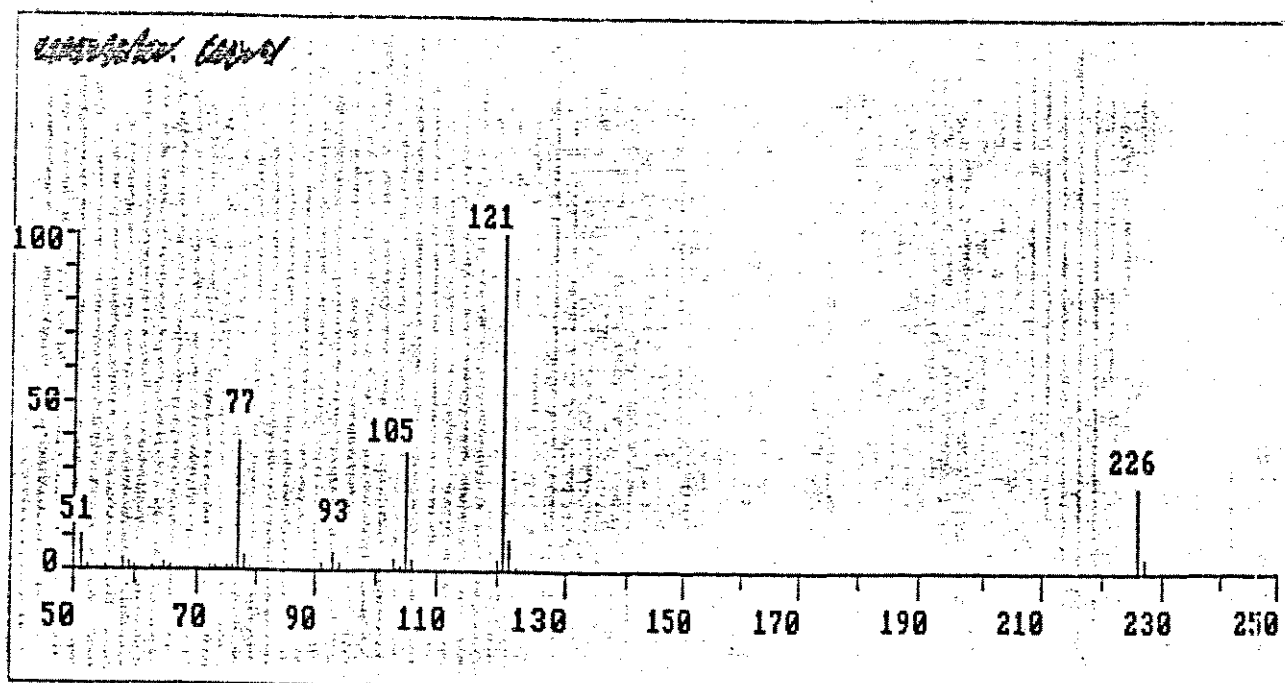
E-45 : Espectro de massa de 88



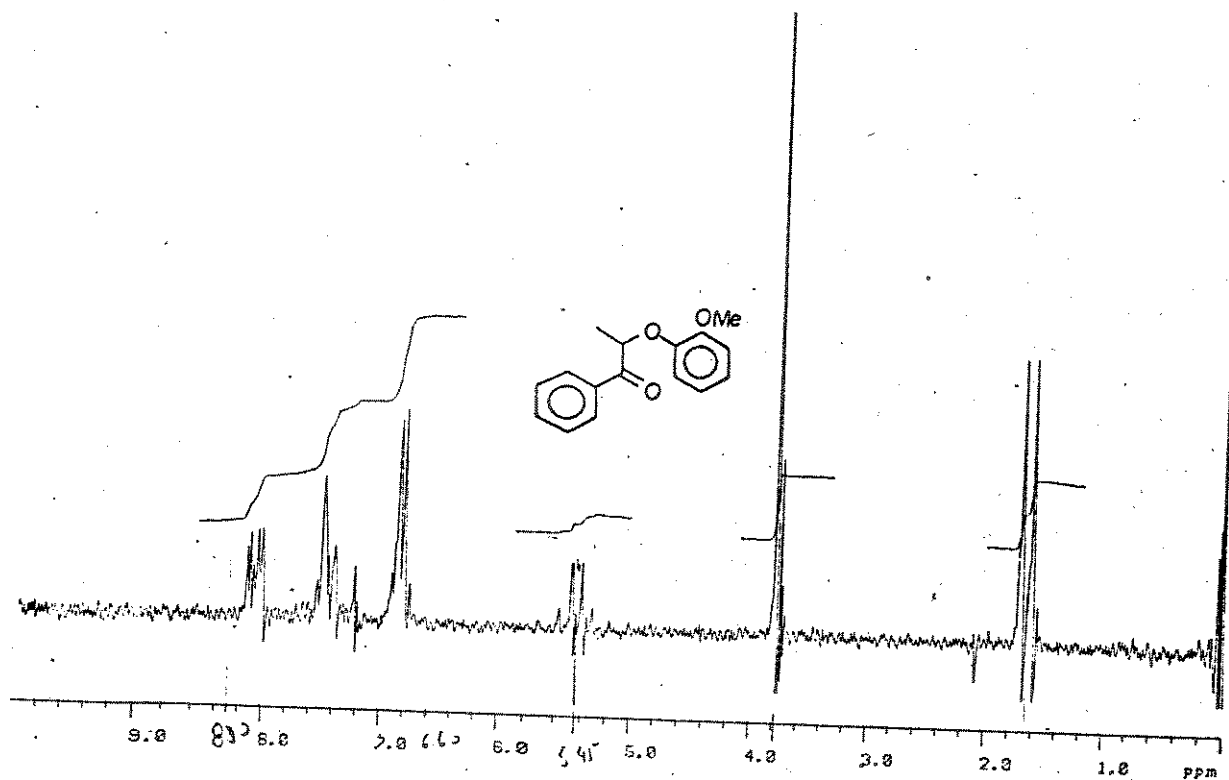
E-46 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 89



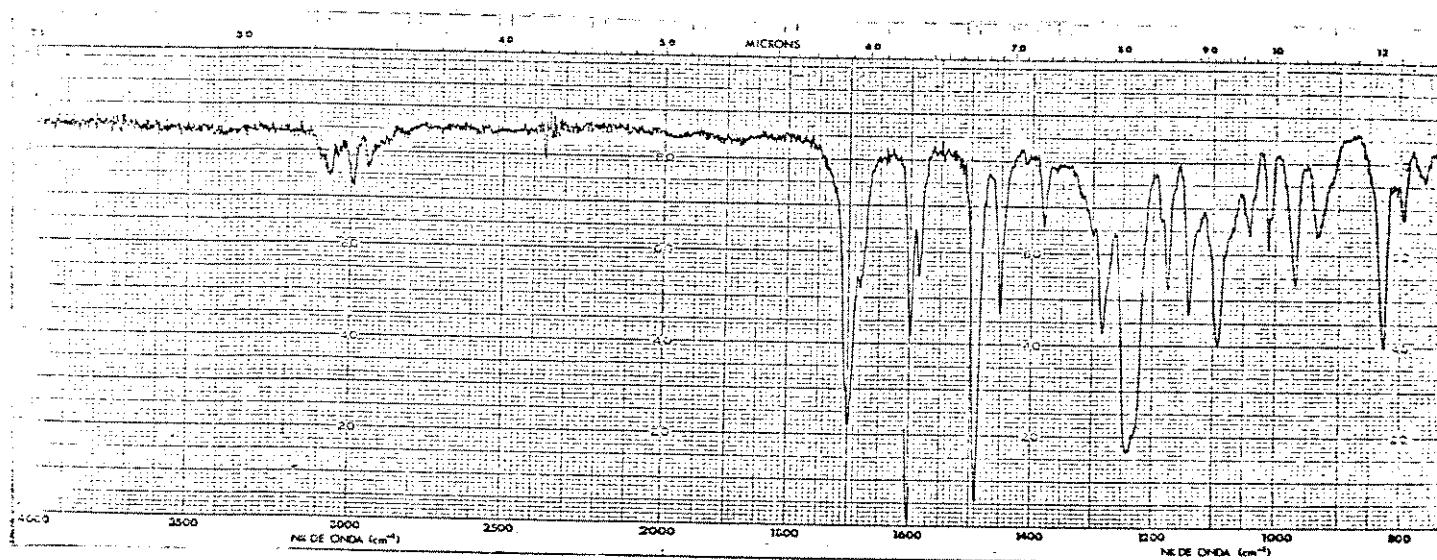
E-47 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃), de 89



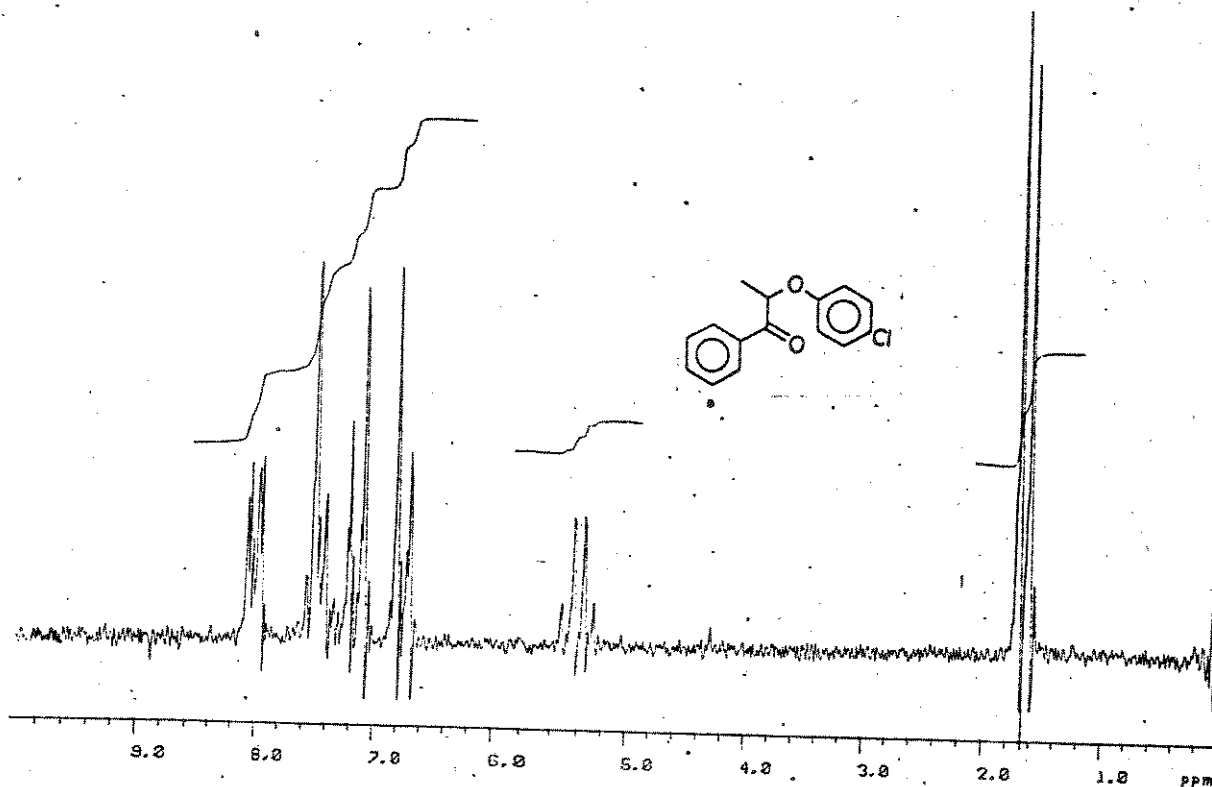
E-48 : Espectro de massa de 89



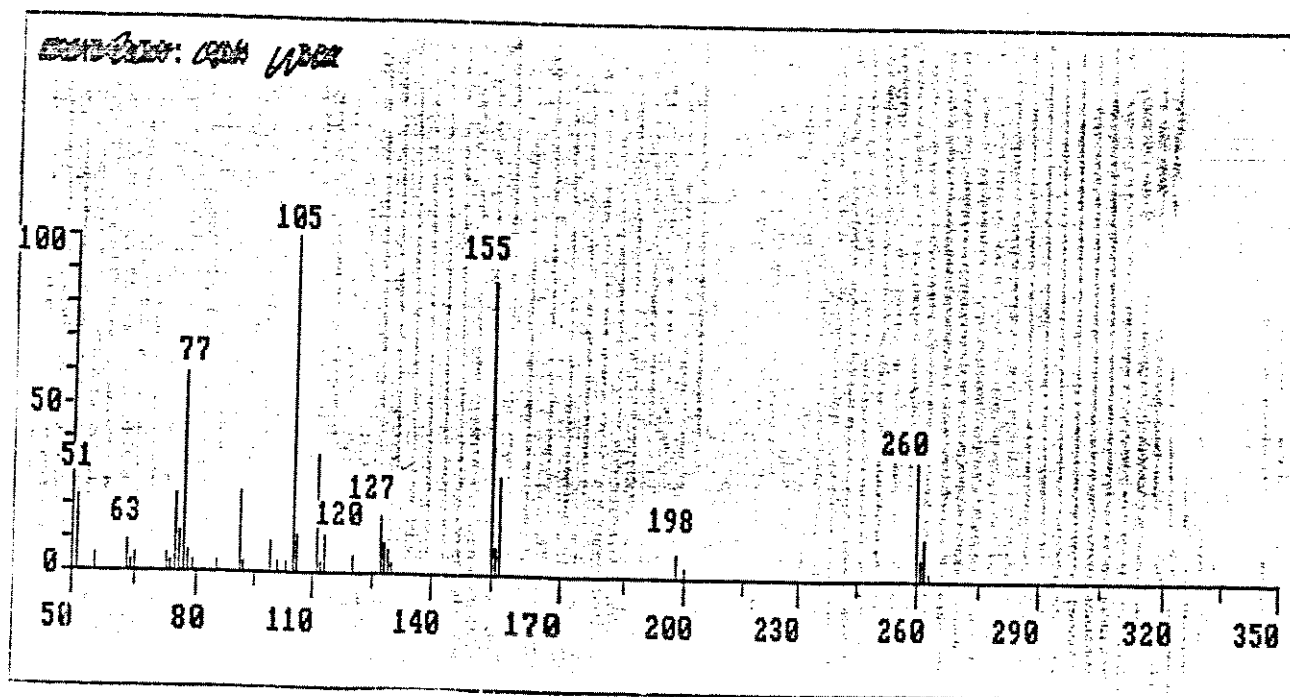
E-49 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 90



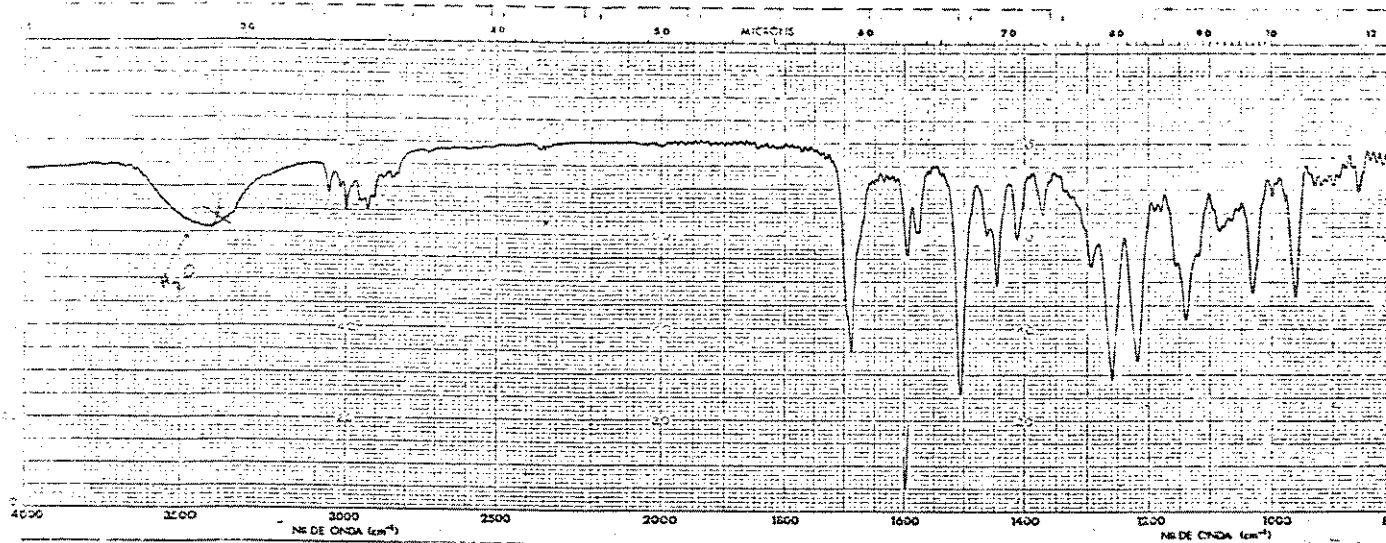
E-50 : Espectro de Infravermelho (filme) de 91



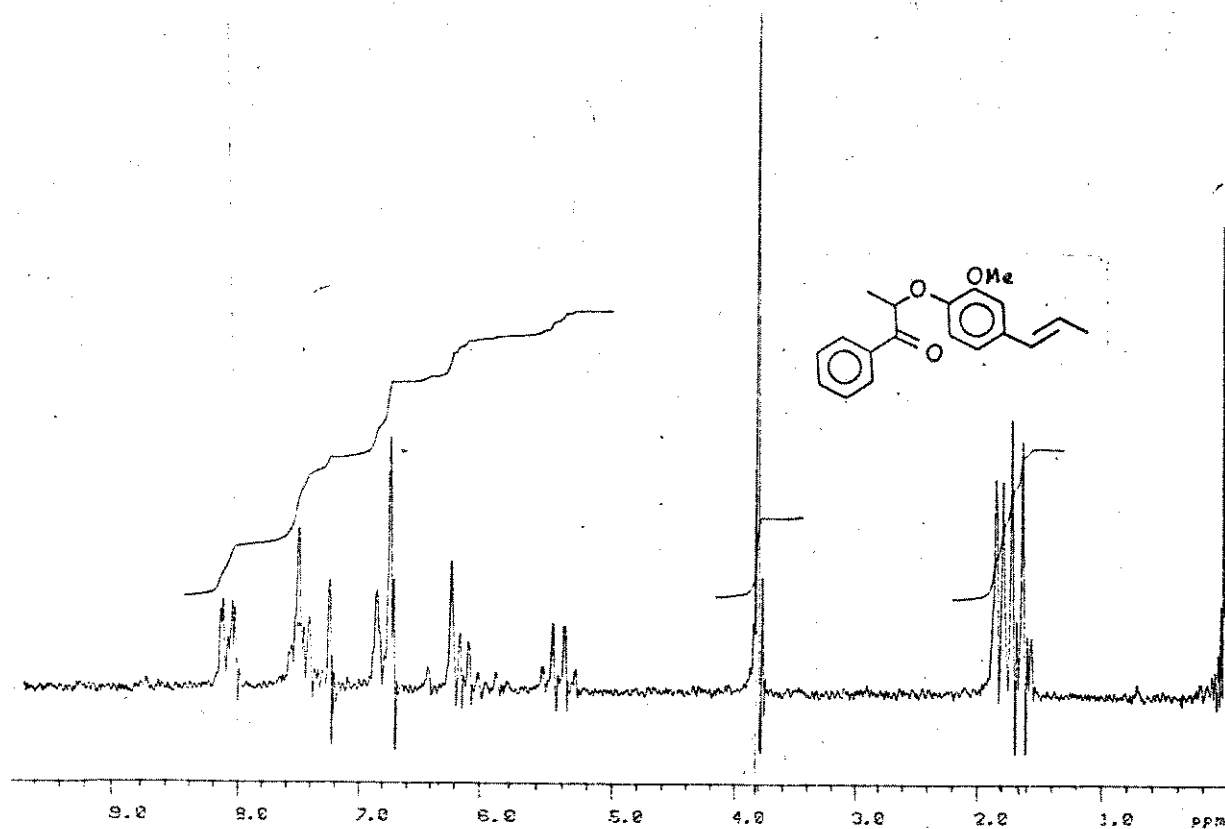
E-51 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 91



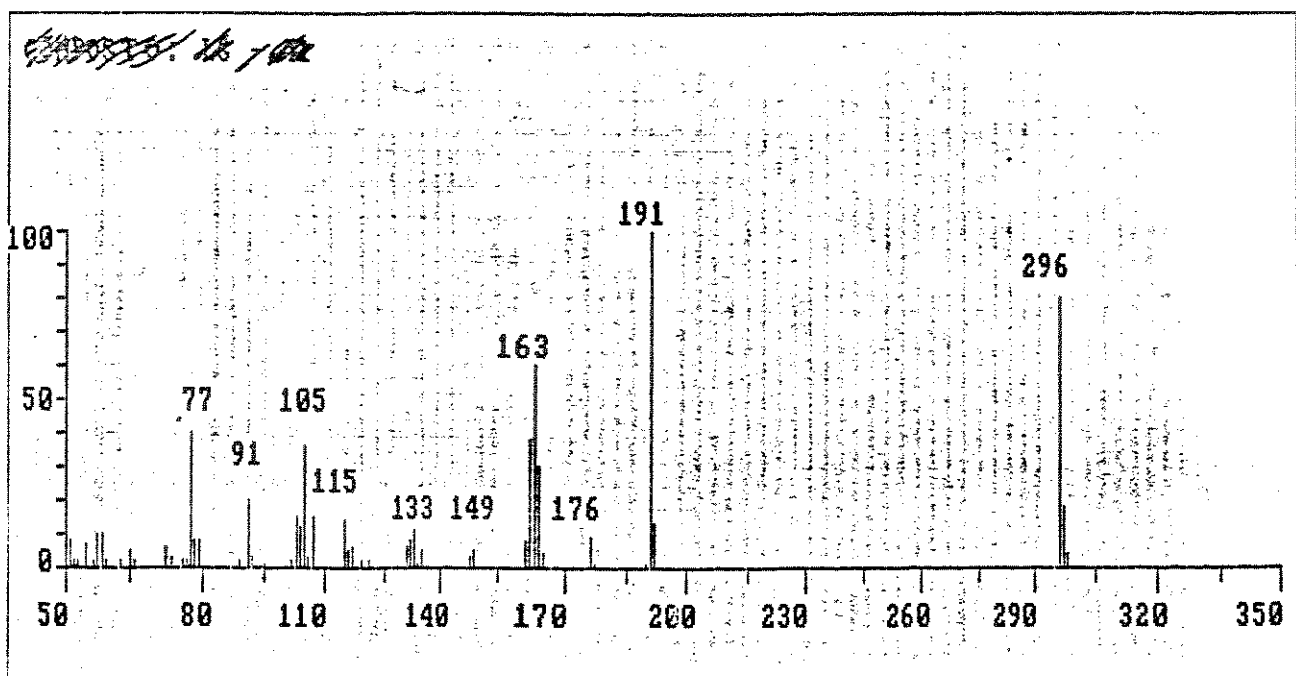
E-52 : Espectro de massa de 91



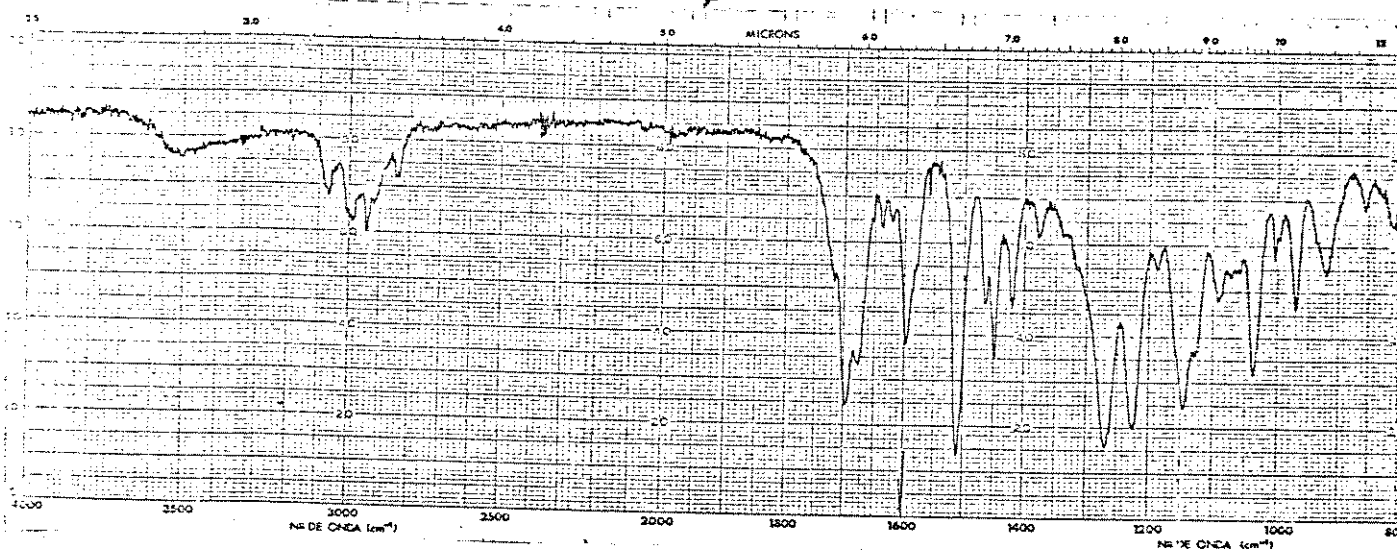
E-53 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 92



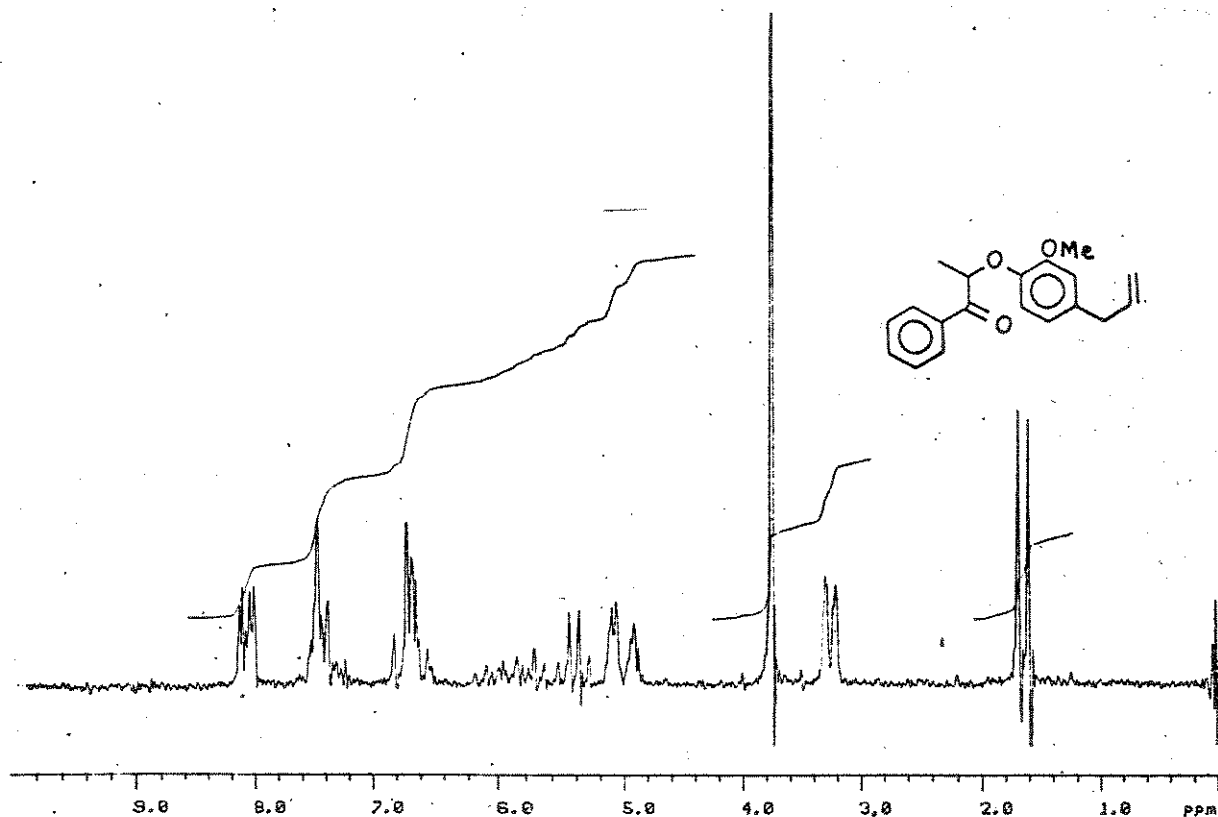
E-54 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 92



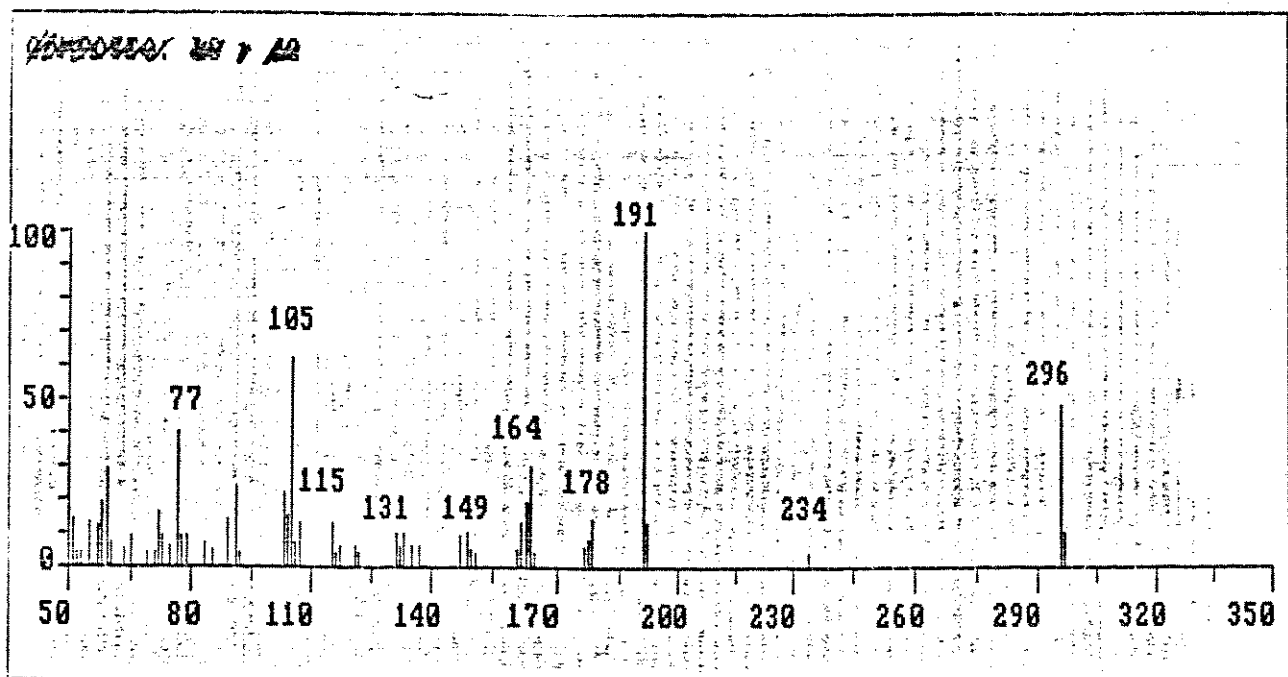
E-55 : Espectro de massa de 92



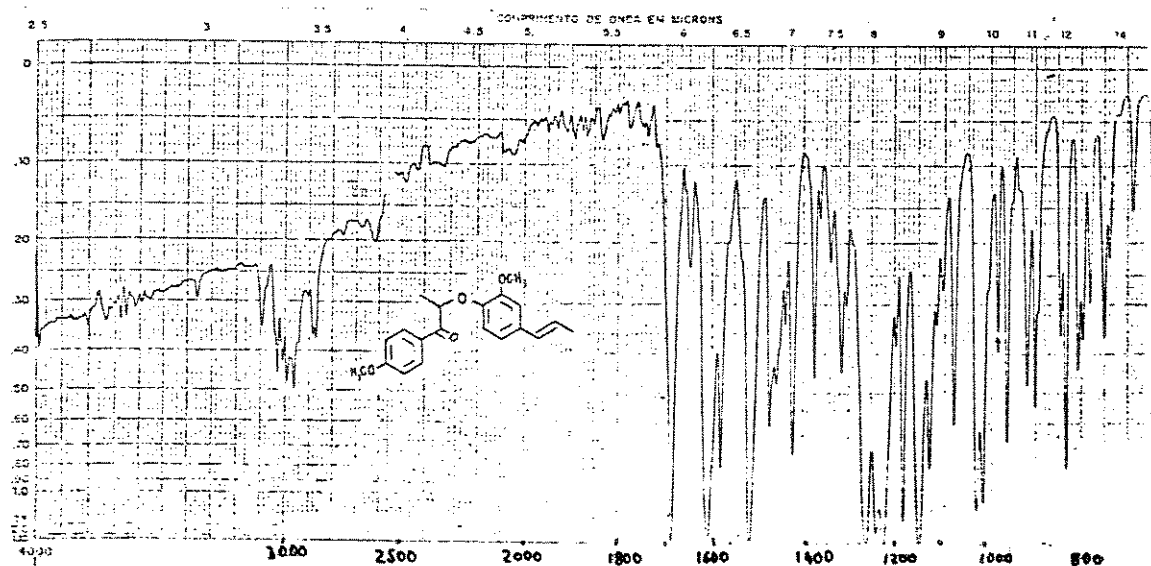
E-56 : Espectro de Infravermelho (filme) de 93



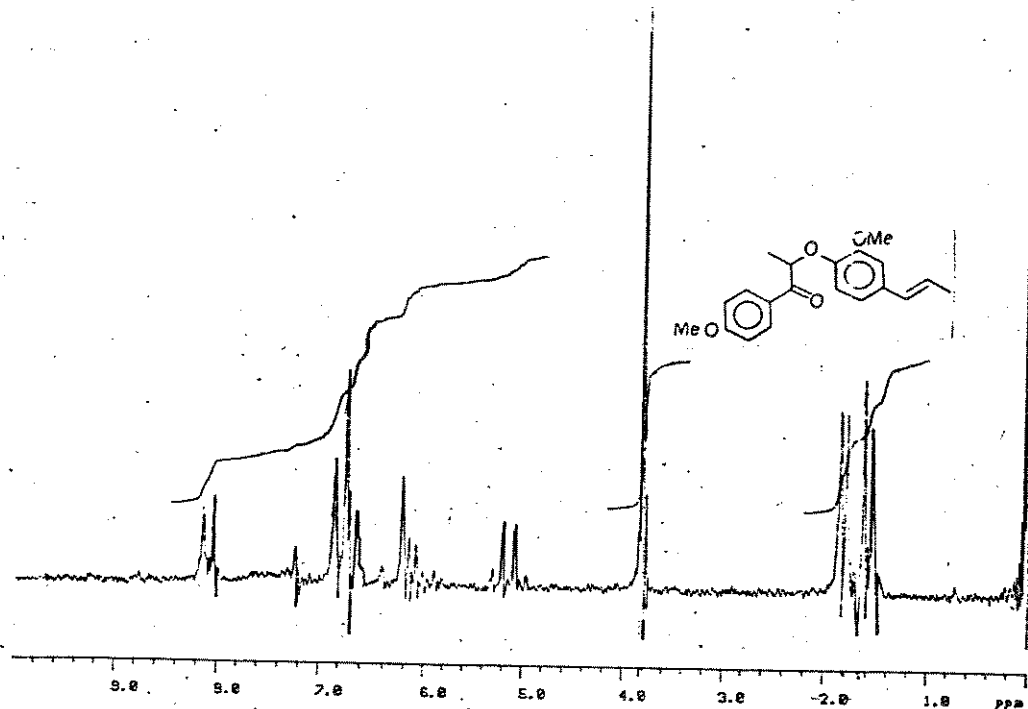
E-57 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CCl₄) de 93



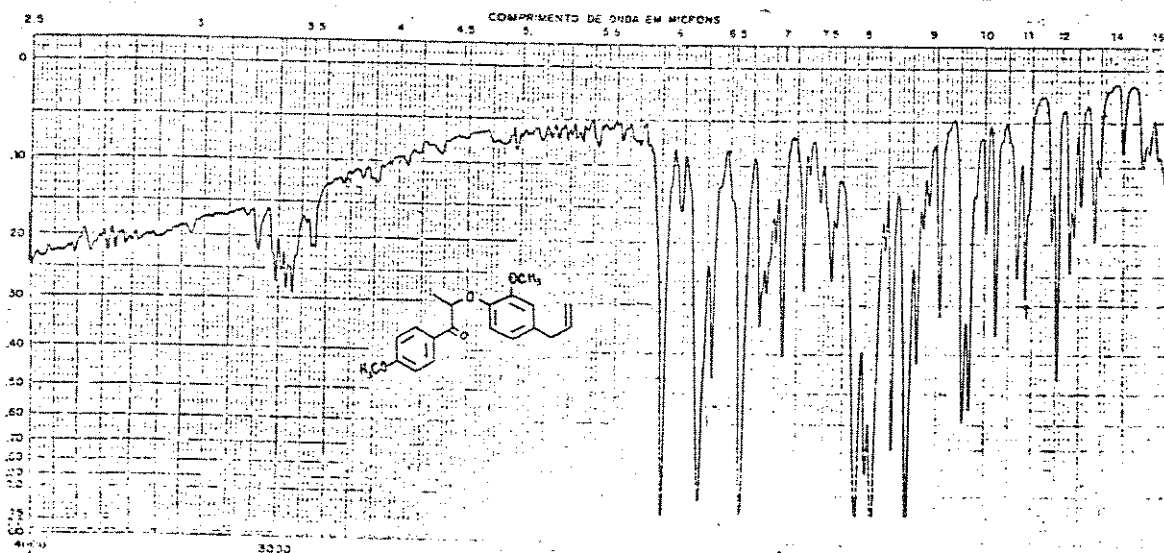
E-58 : Espectro de massa de 93



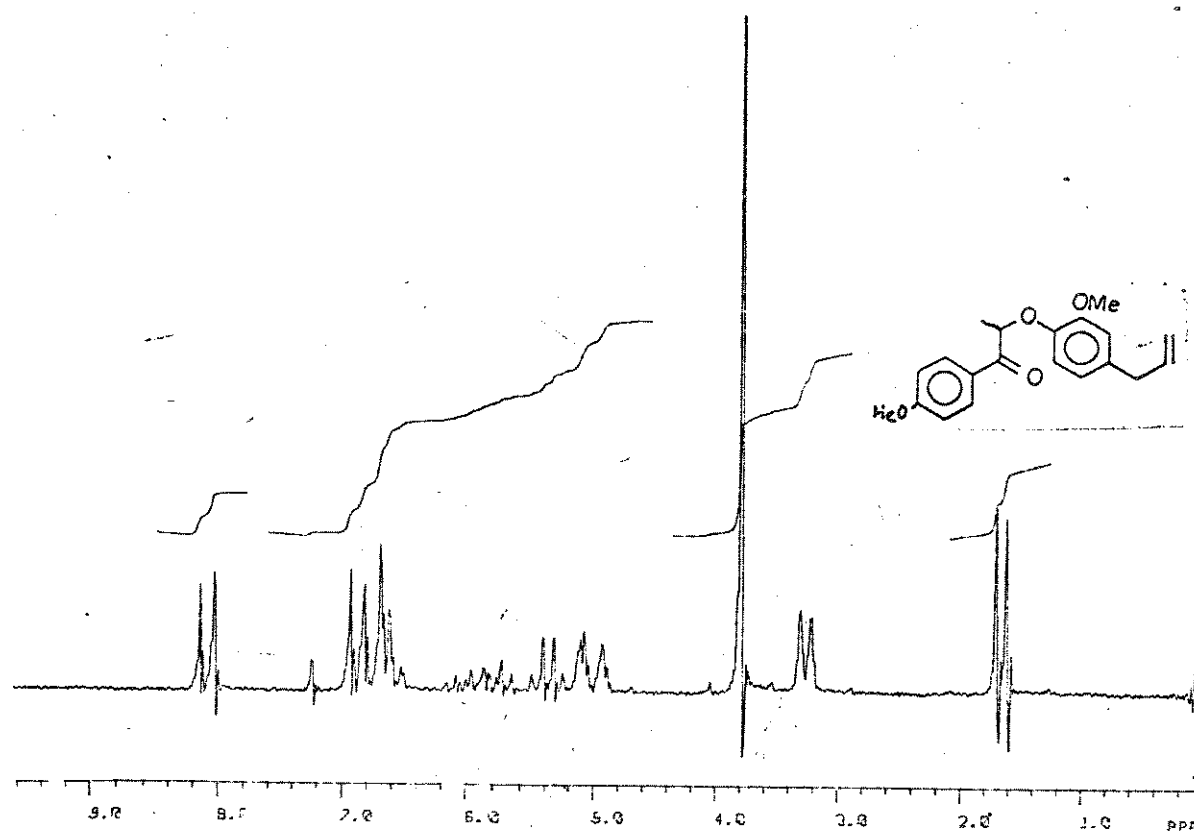
E-59 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 94



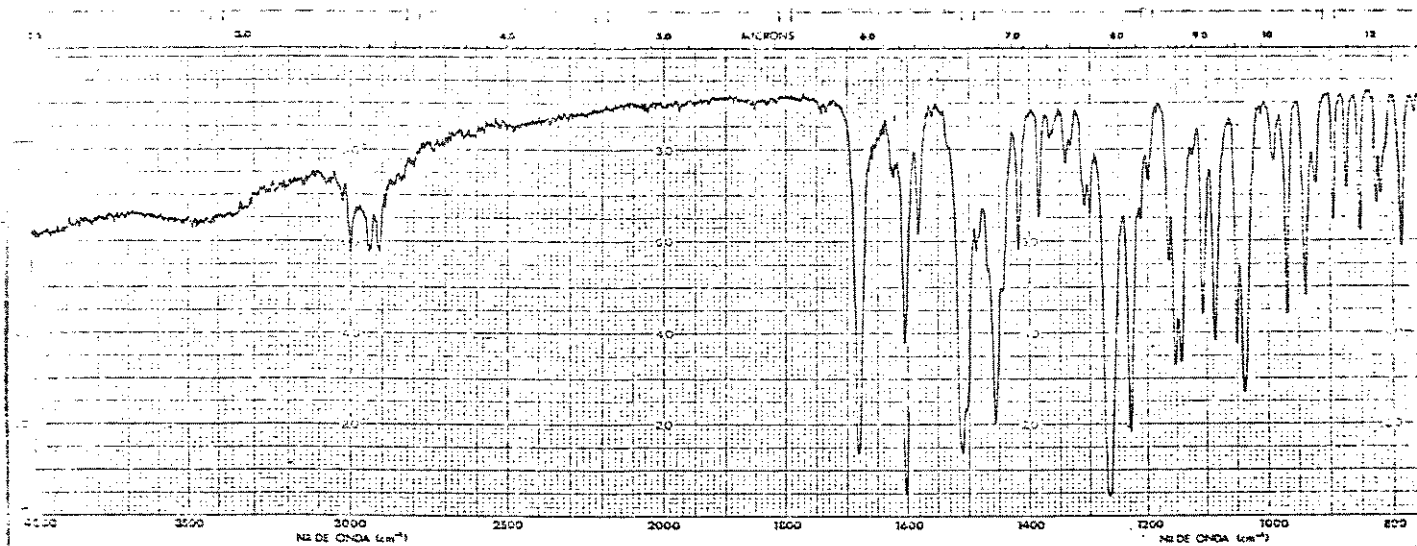
E-60 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 94



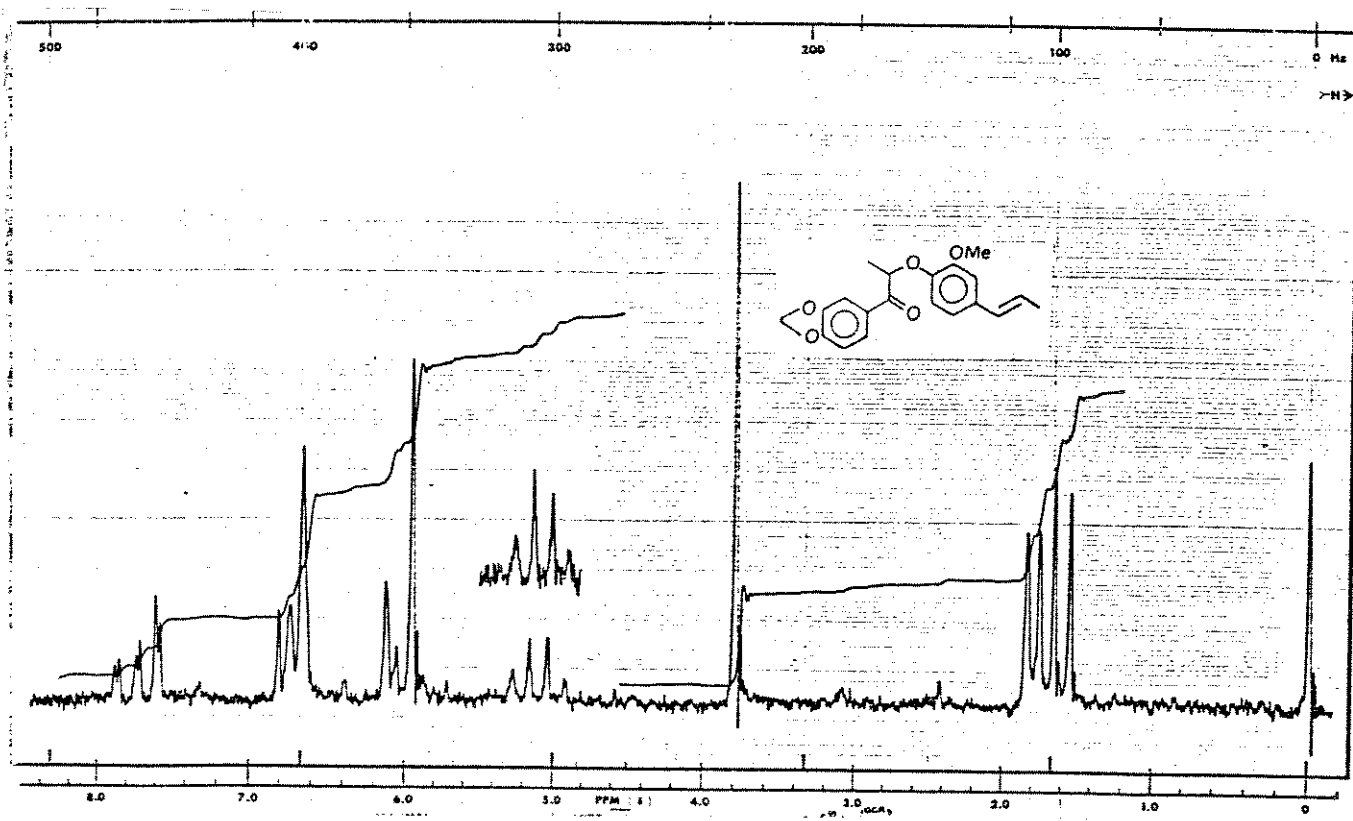
E-61 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 95



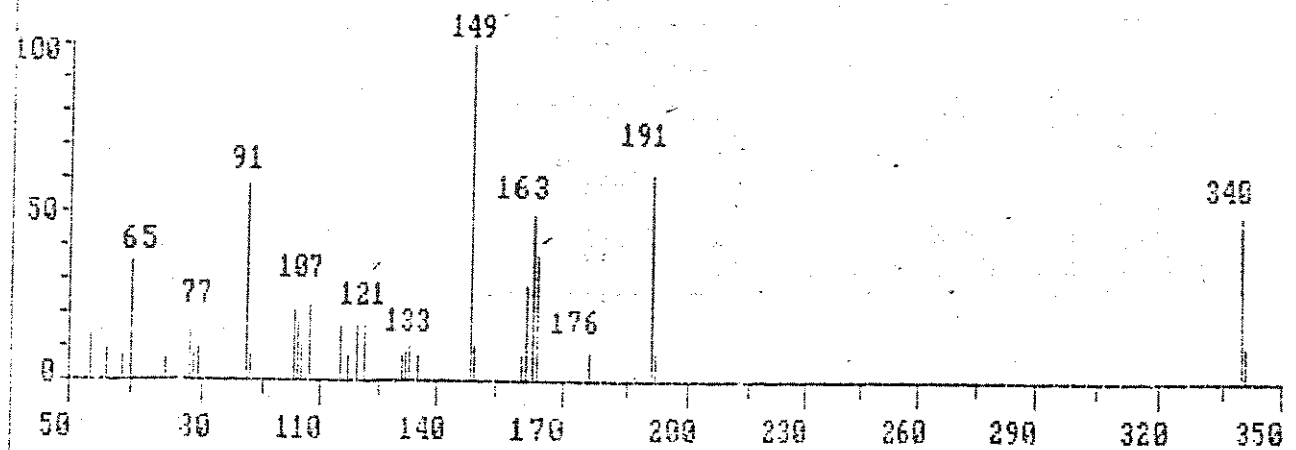
E-62 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 95



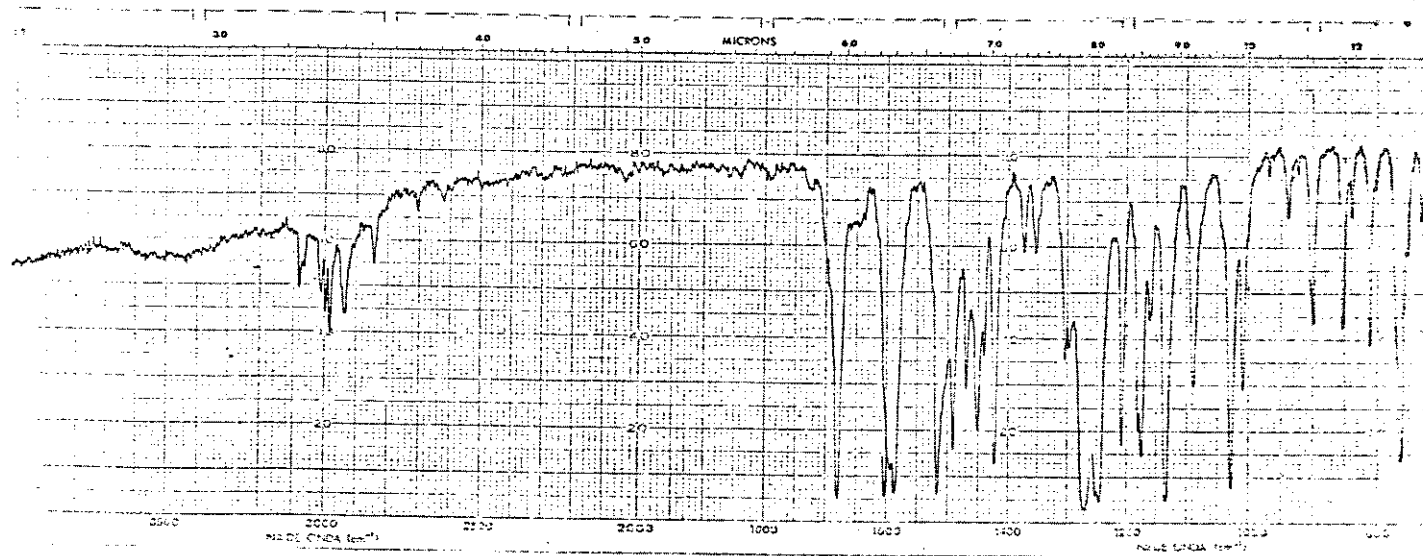
E-63 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 96



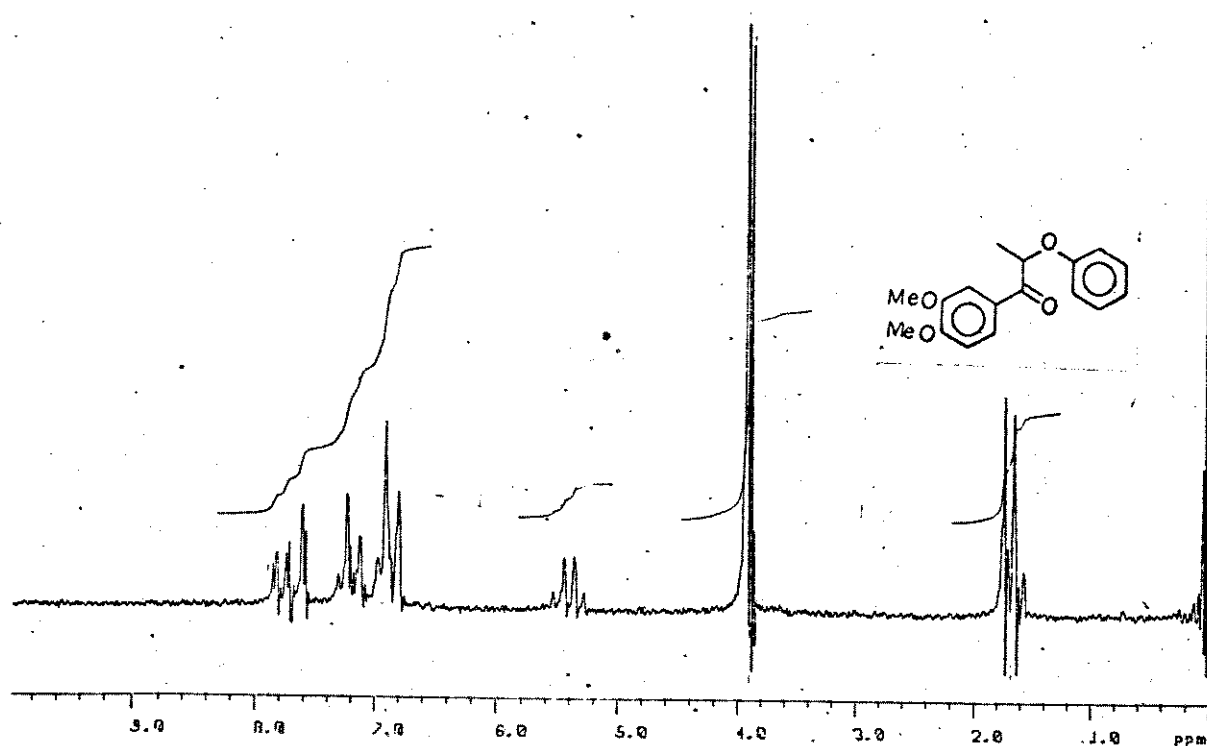
E-64 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CCl_4) de 96



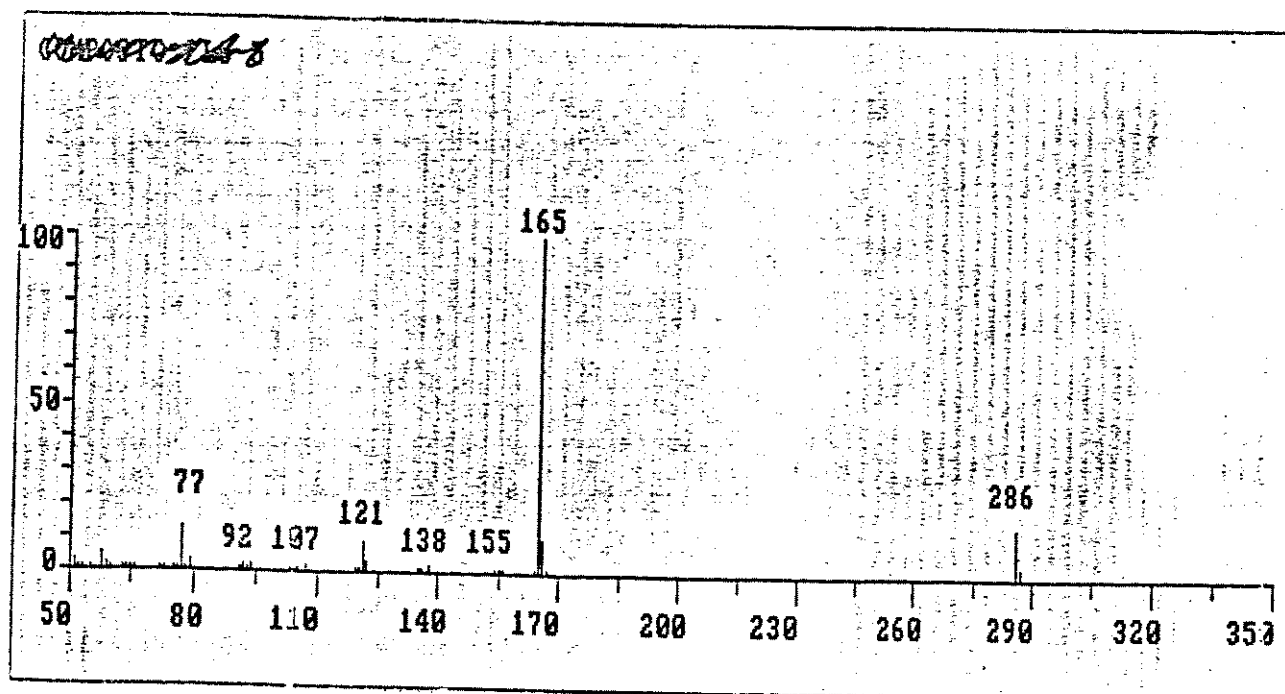
E-65 : Espectro de massa de 96



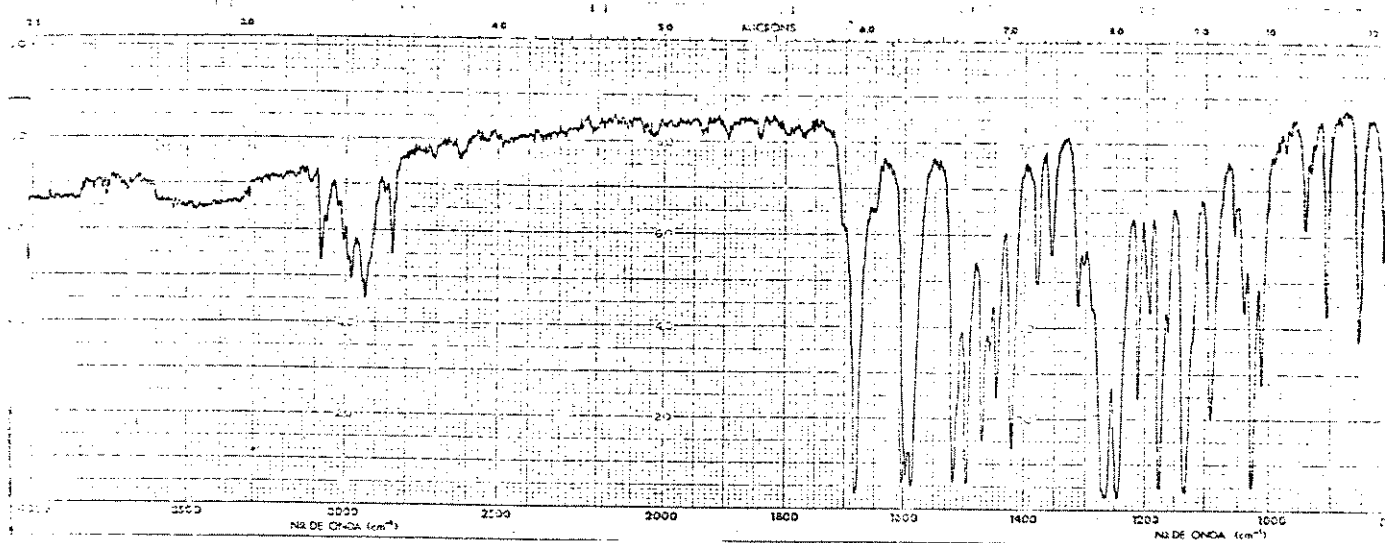
E-66 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 97



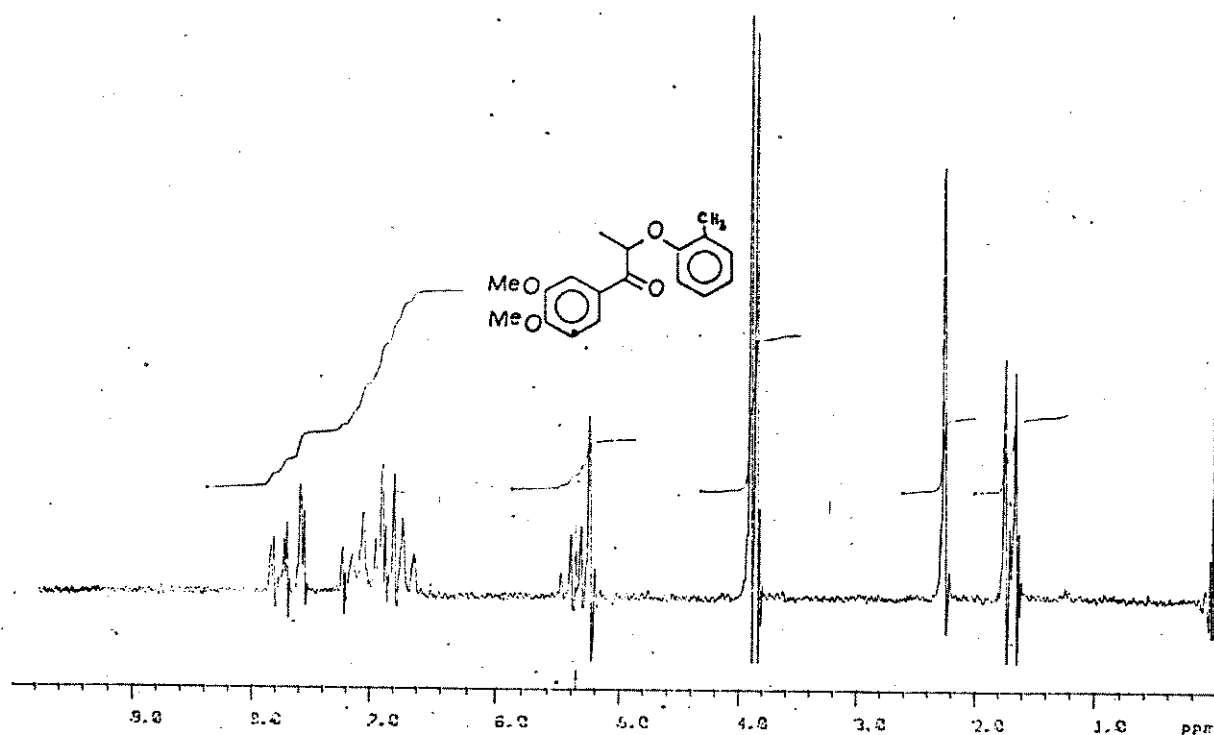
E-67 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 97



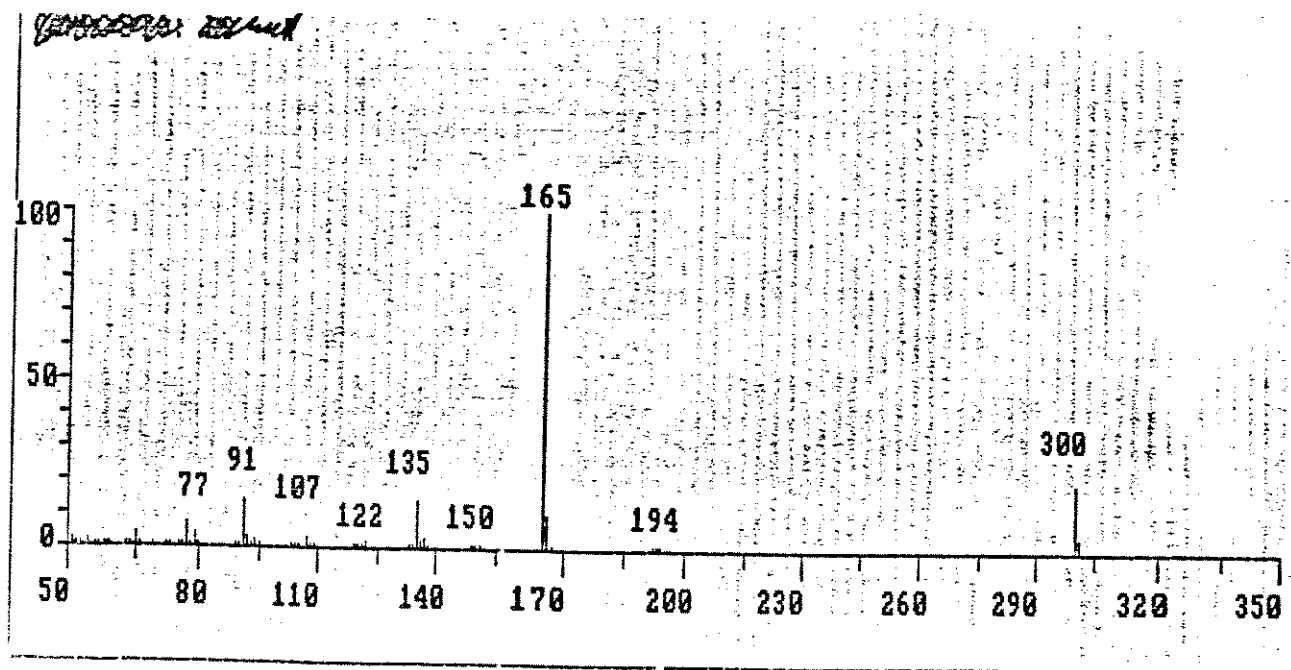
E-68 : Espectro de massa de 97



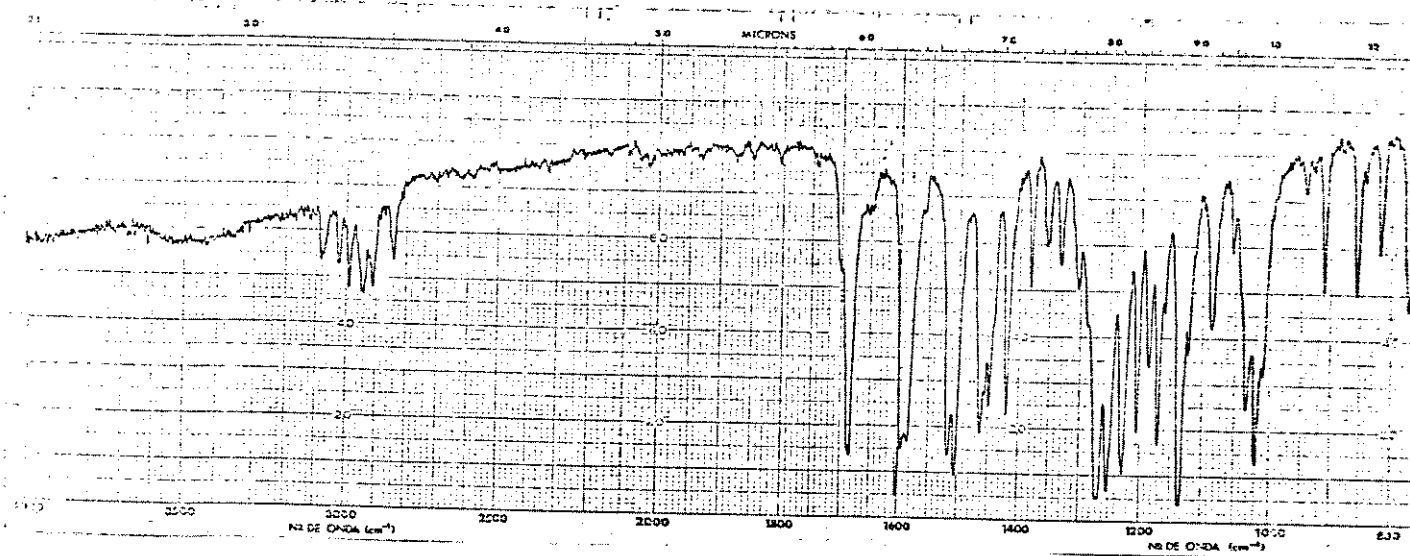
E-69 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 98



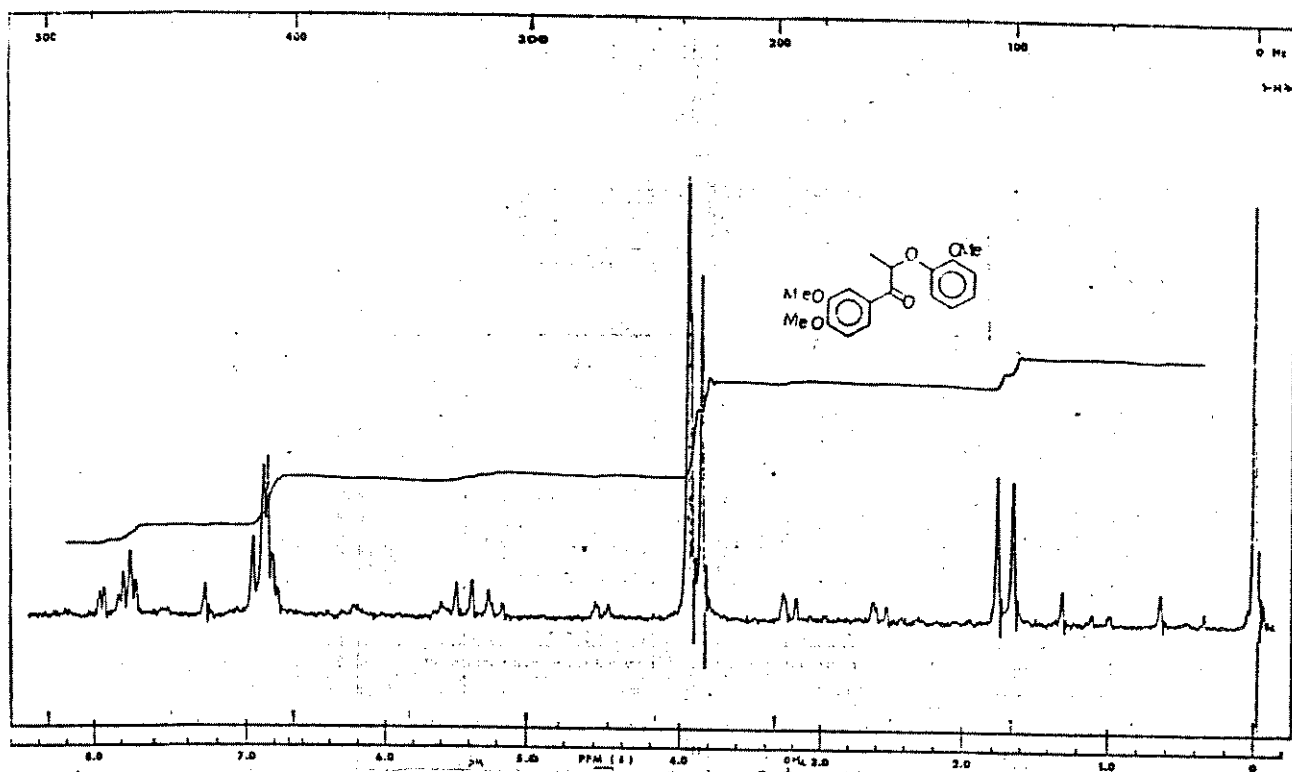
E-70 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 98



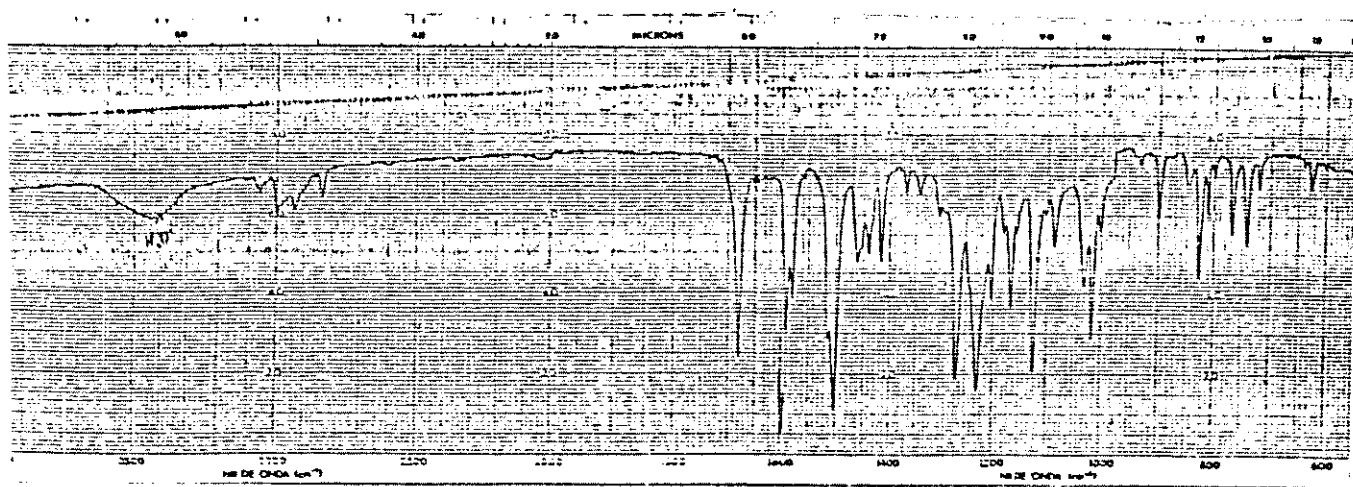
E-71 : Espectro de massa de 98



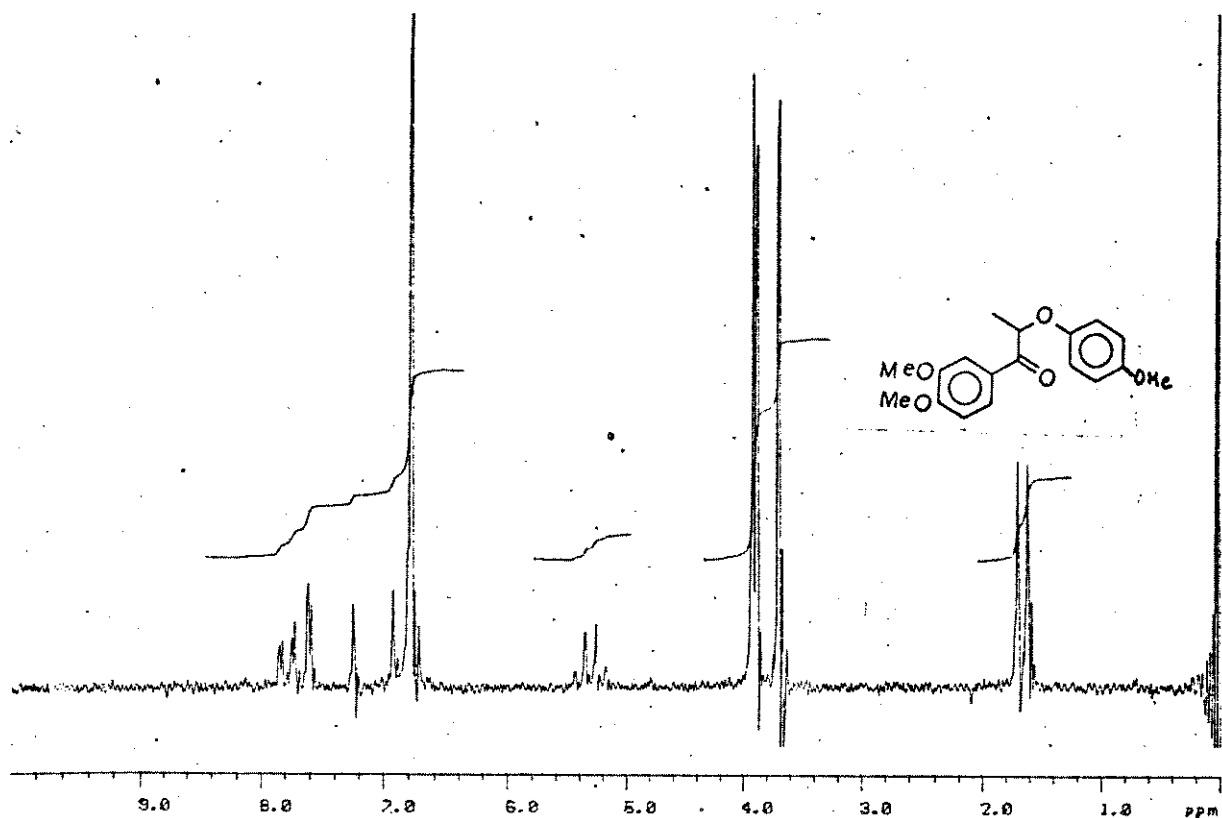
E-72 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 99



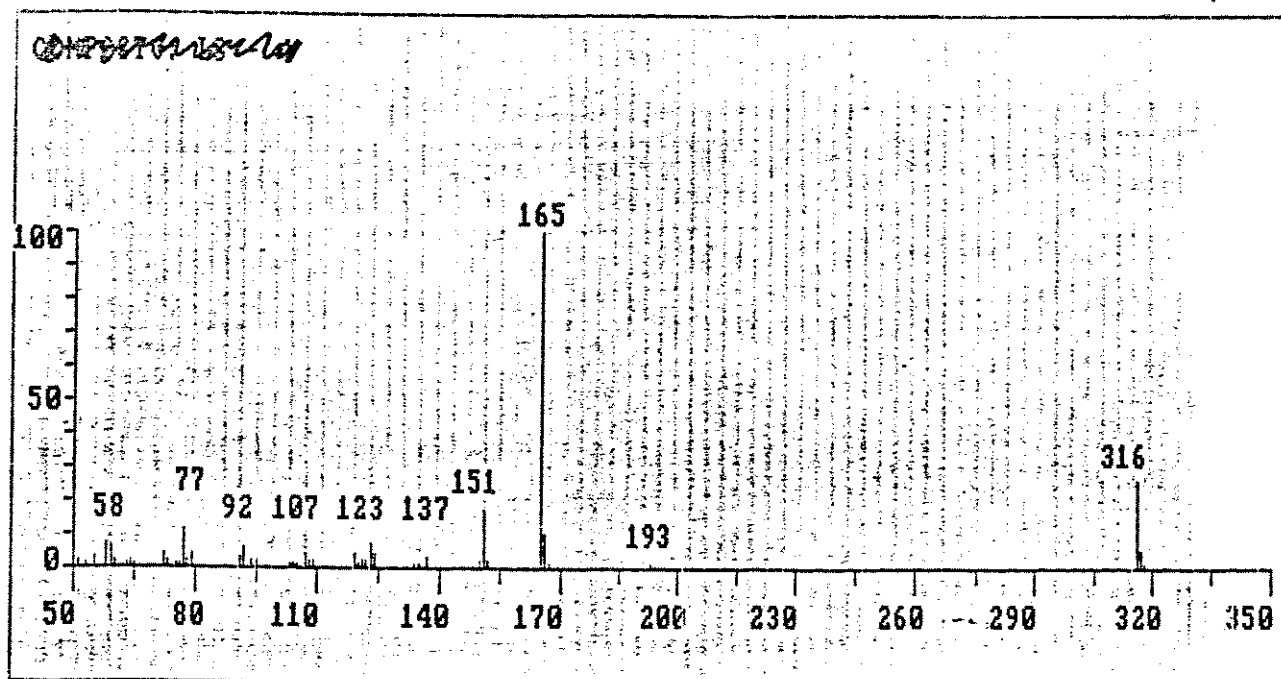
E-73 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CDCl_3) de 99



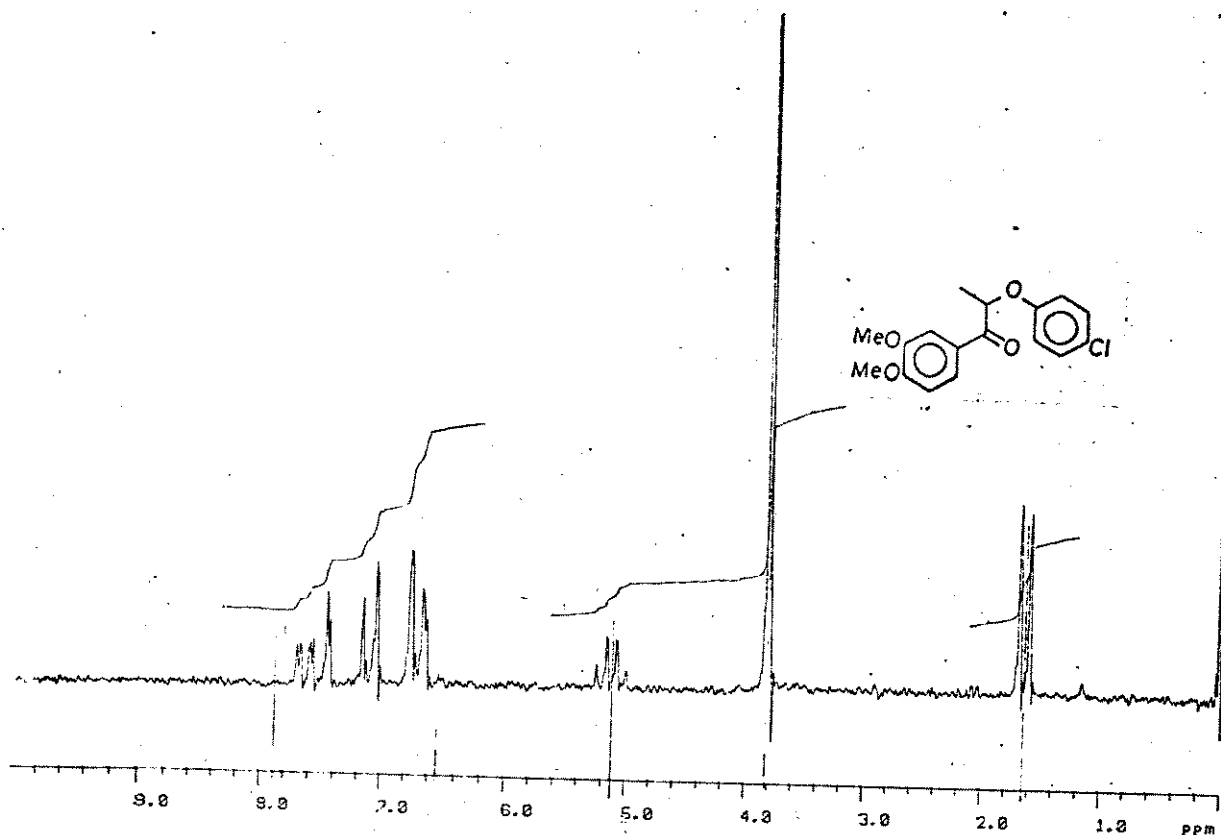
E-74 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 100



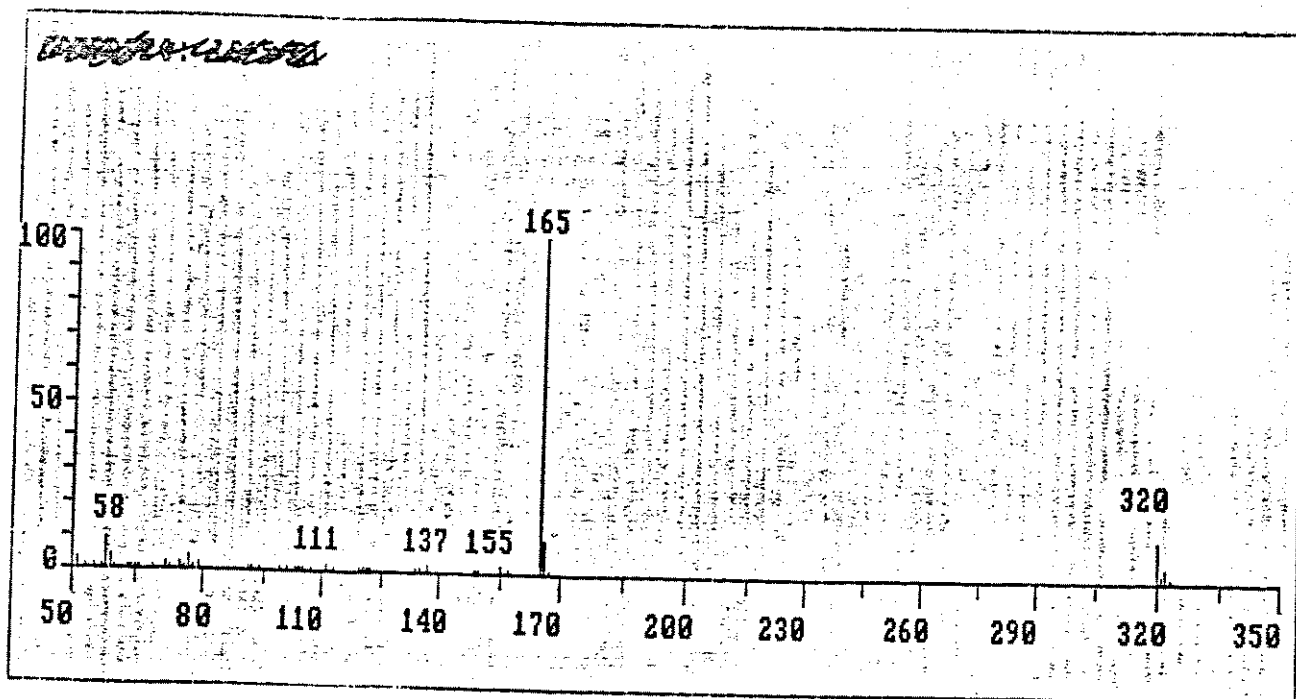
E-75 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 100



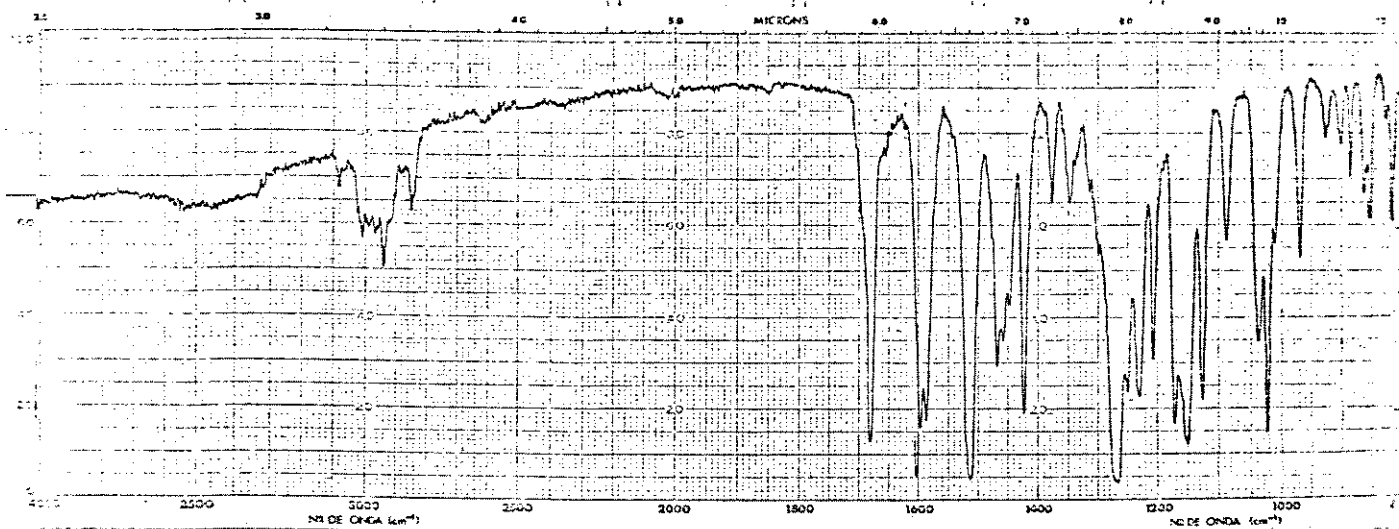
E-76 : Espectro de massa de 100



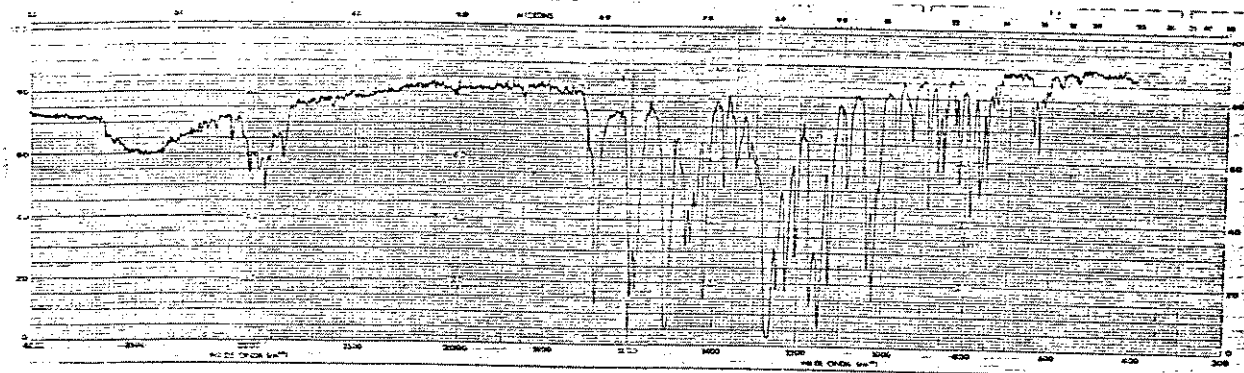
E-77 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CCl₄) de 101



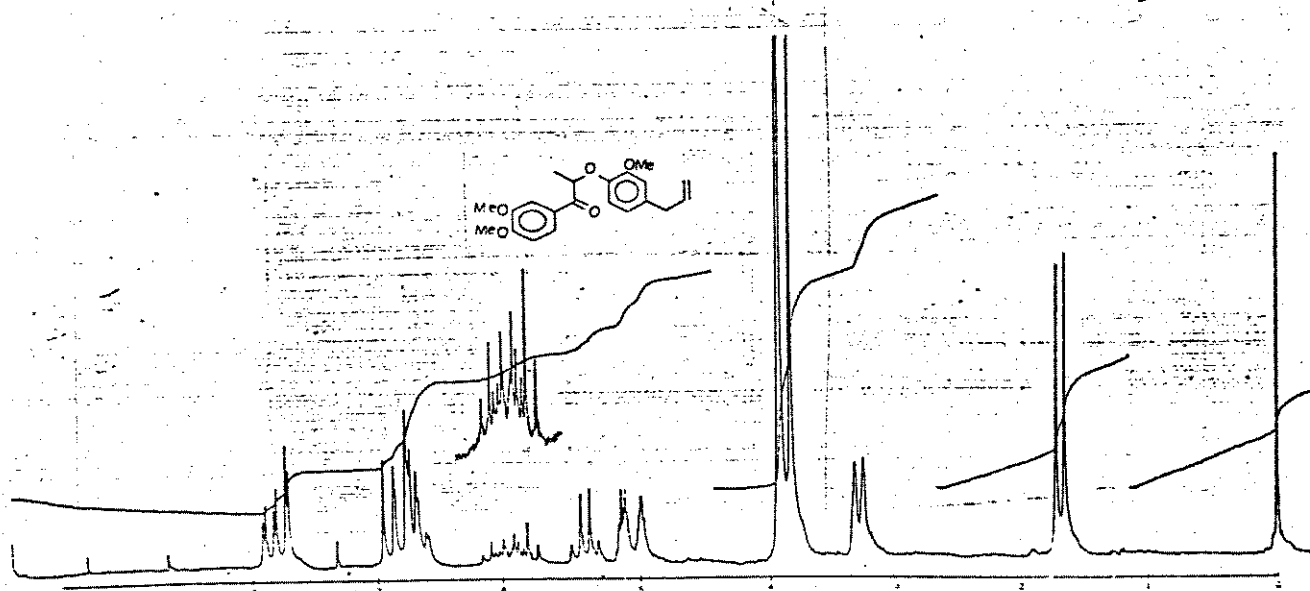
E-78 : Espectro de massa de 101



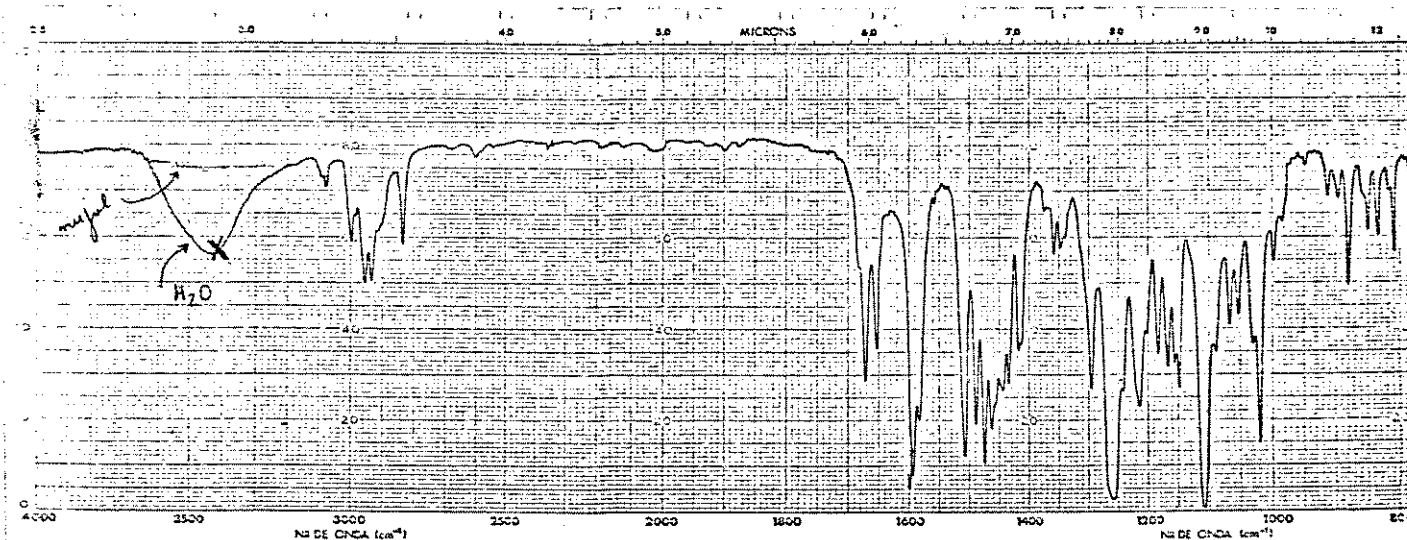
E-79 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 102



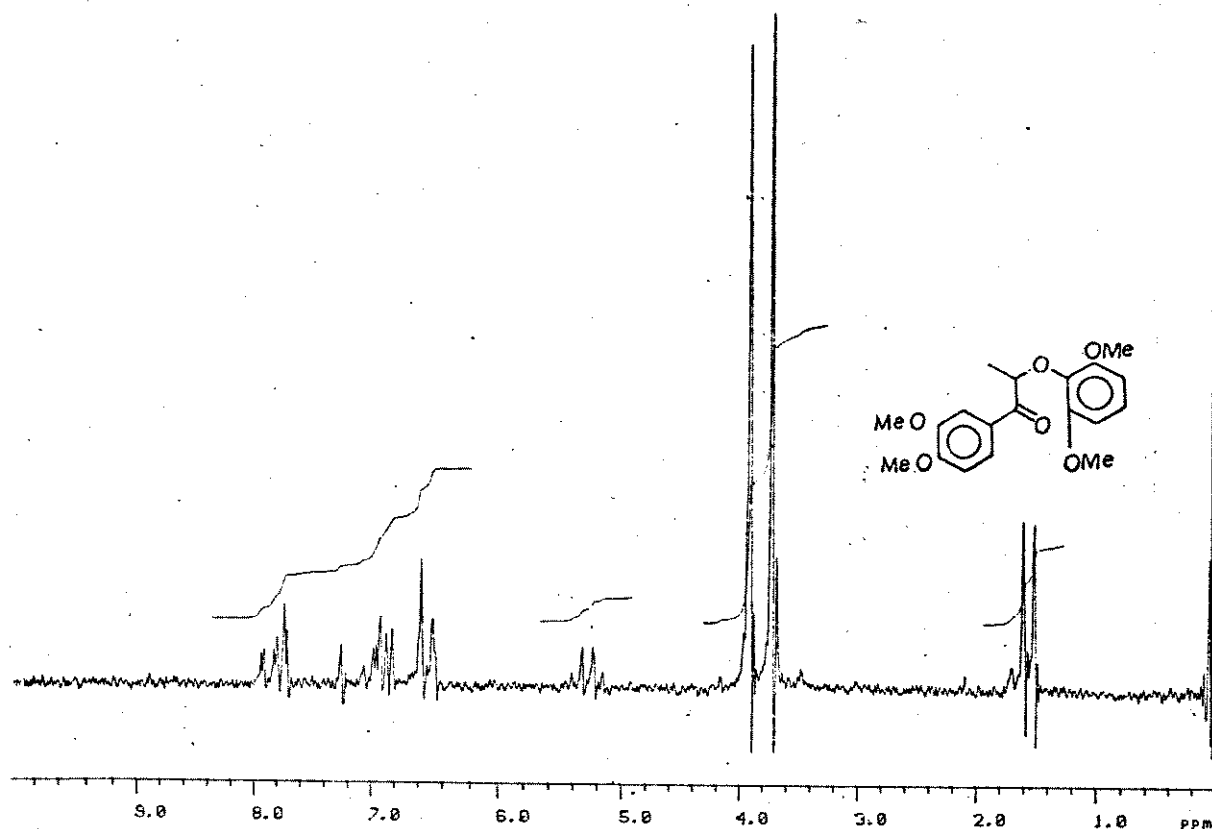
E-80 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 103



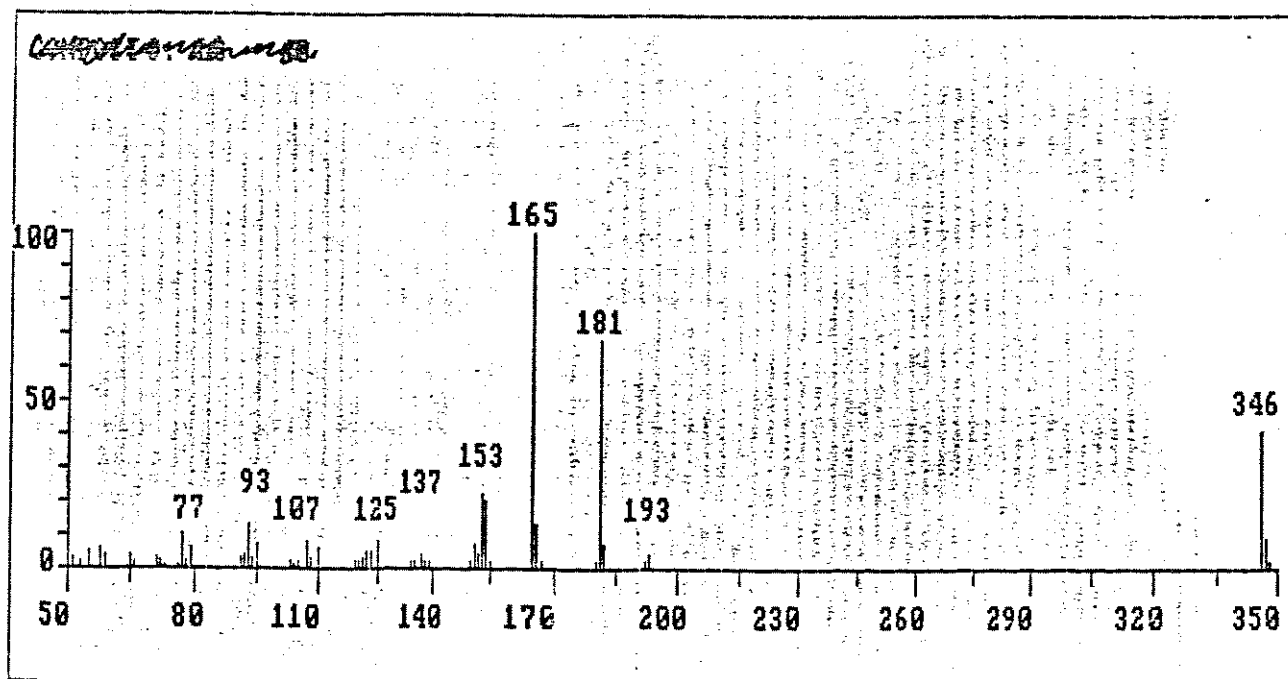
E-81 : Espectro de RMN ^1H a 100 MHz (CDCl_3) de 103



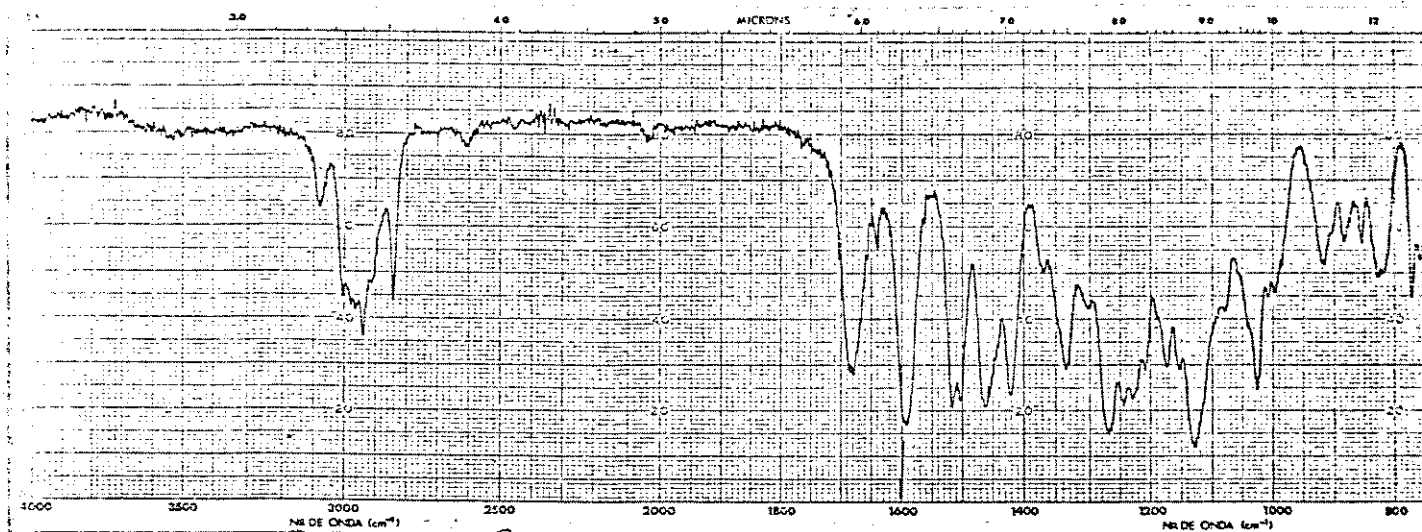
E-82 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 104



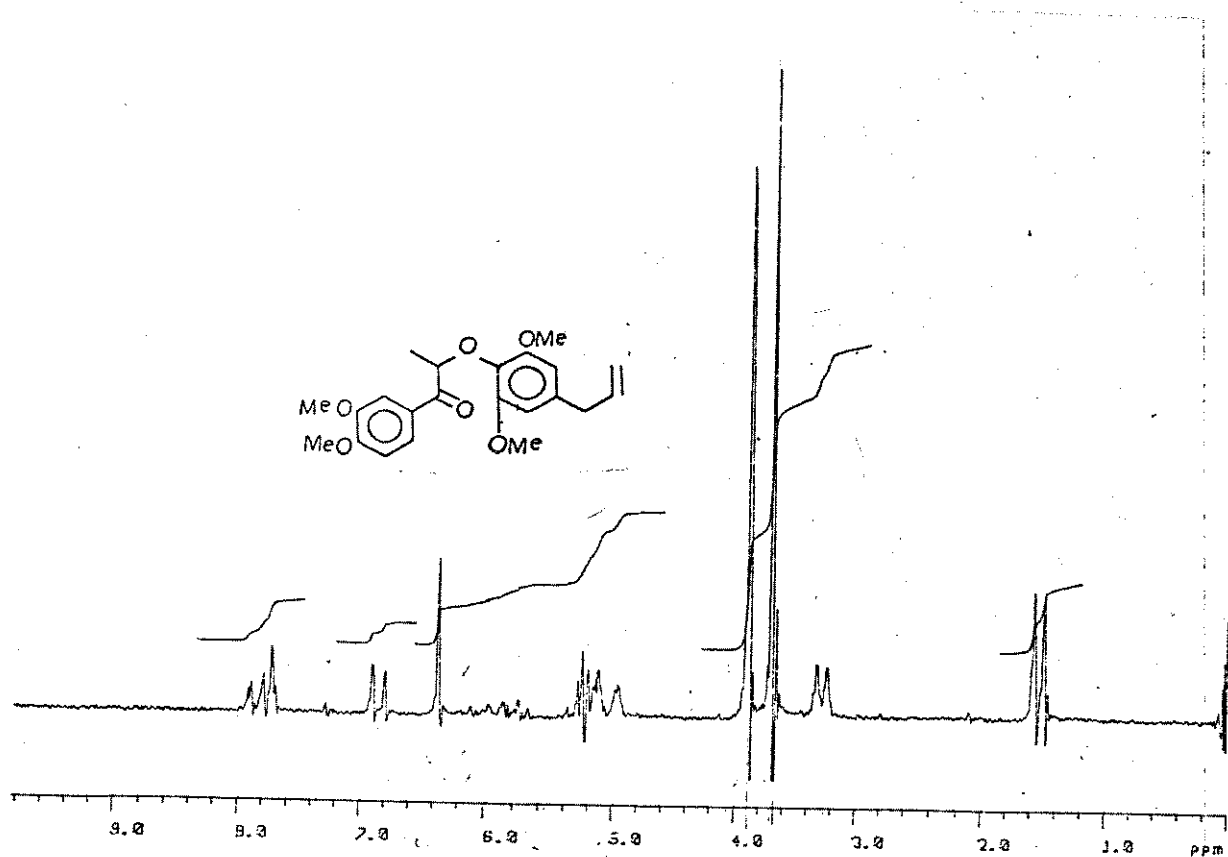
E-83 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 104



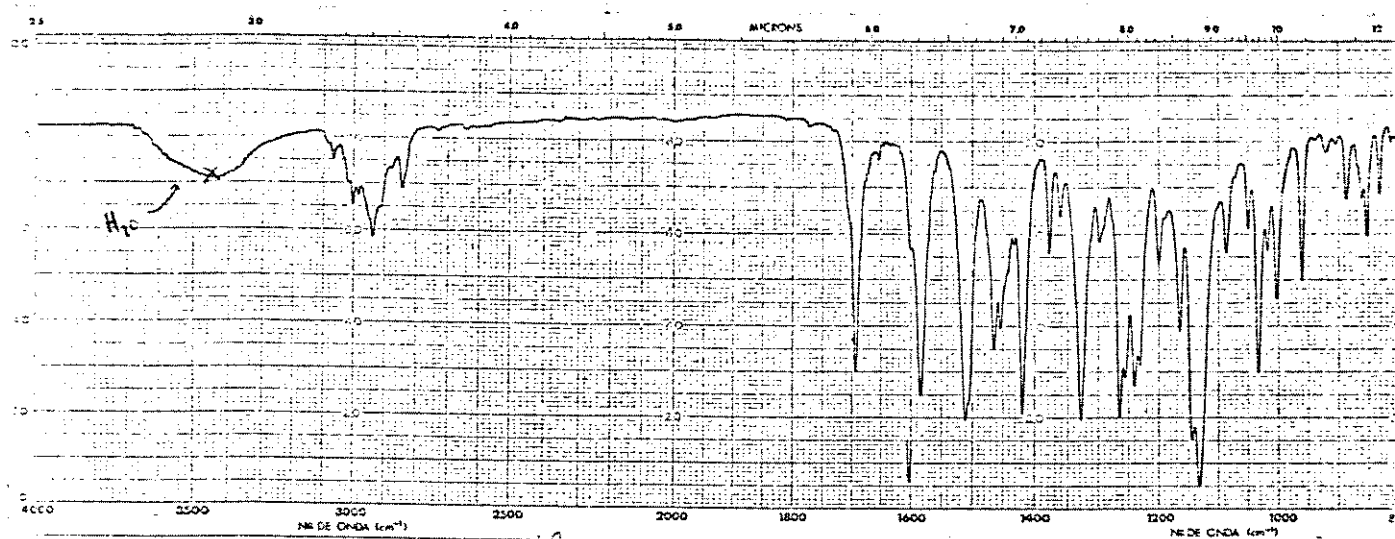
E-84 : Espectro de massa de 104



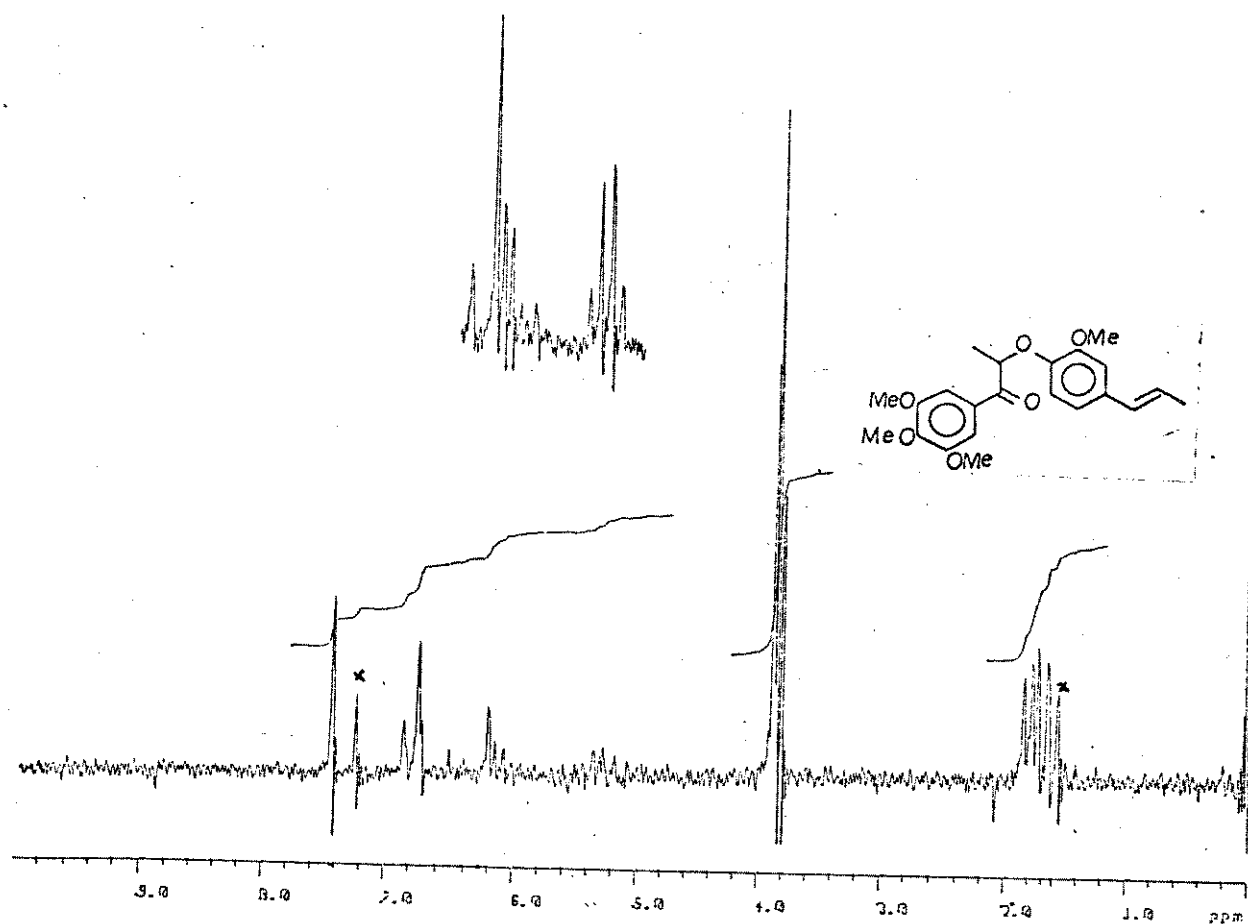
E-85 : Espectro de Infravermelho (filme) de 105



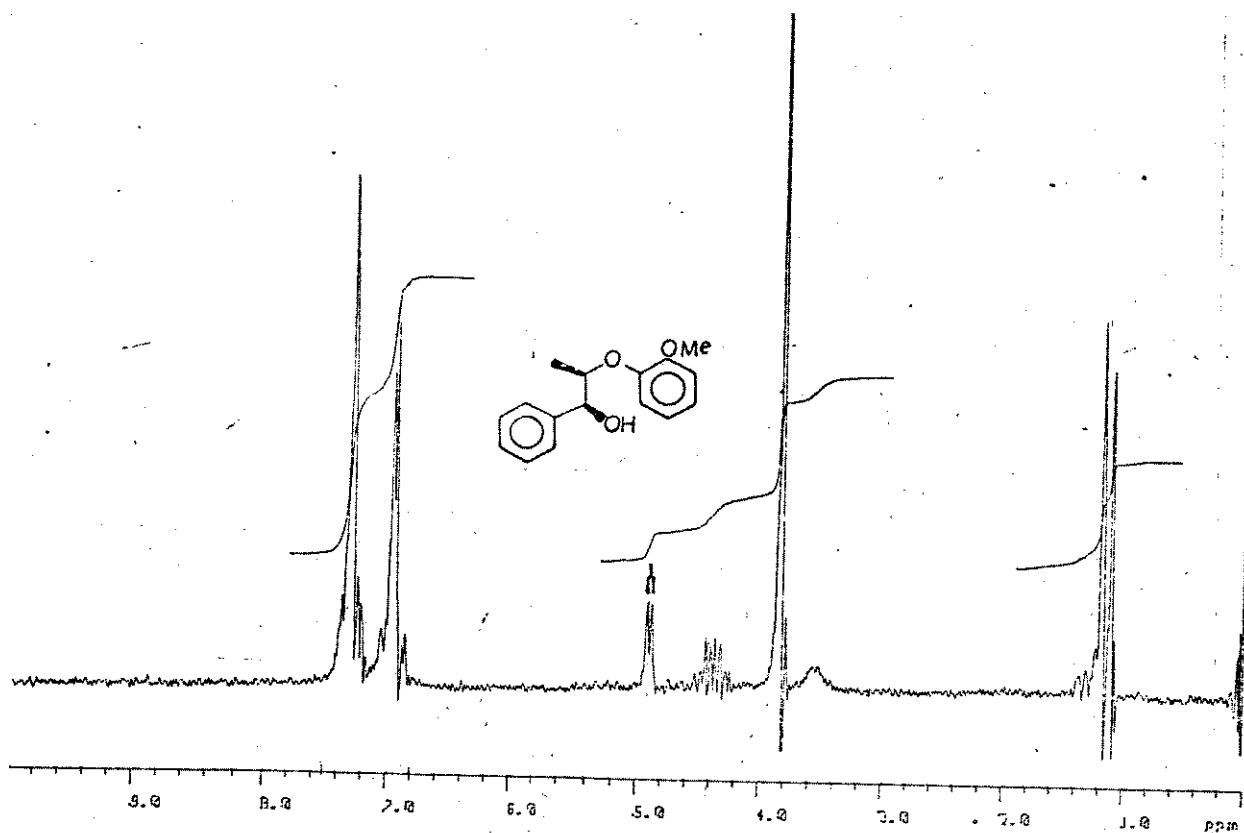
E-86 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 105



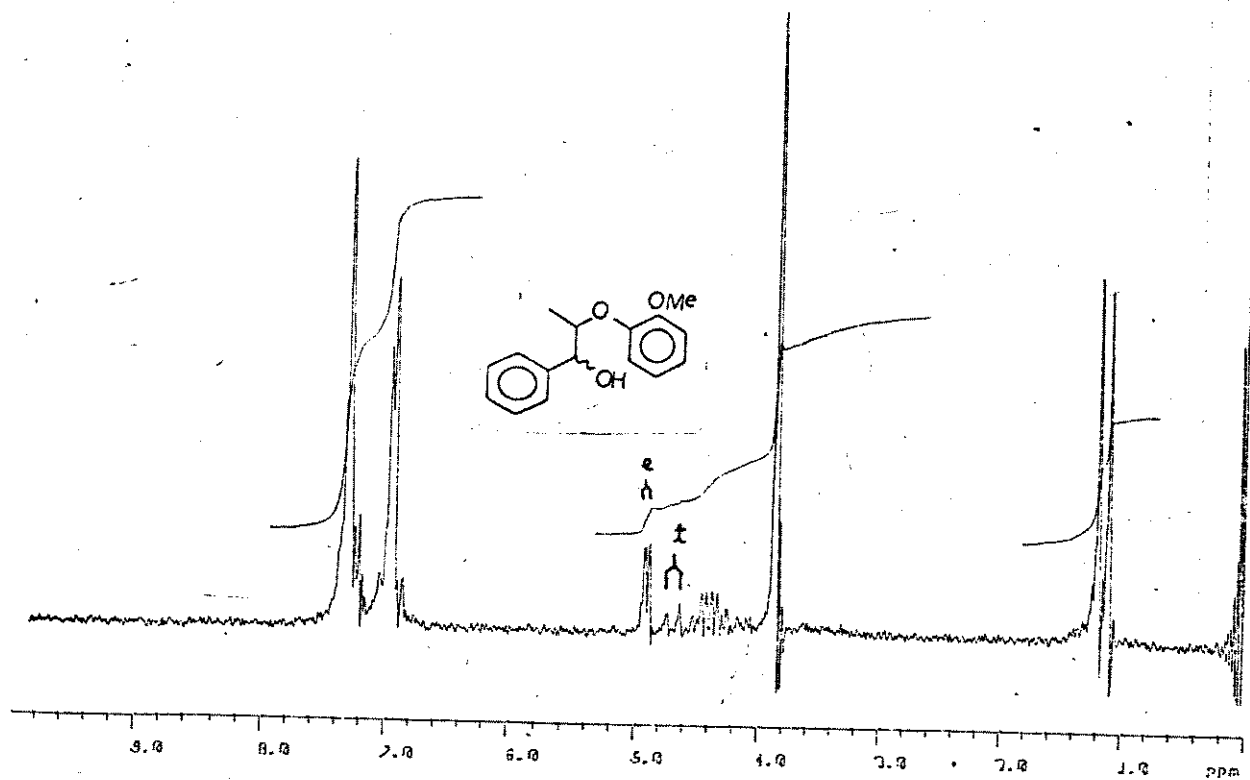
E-87 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 106



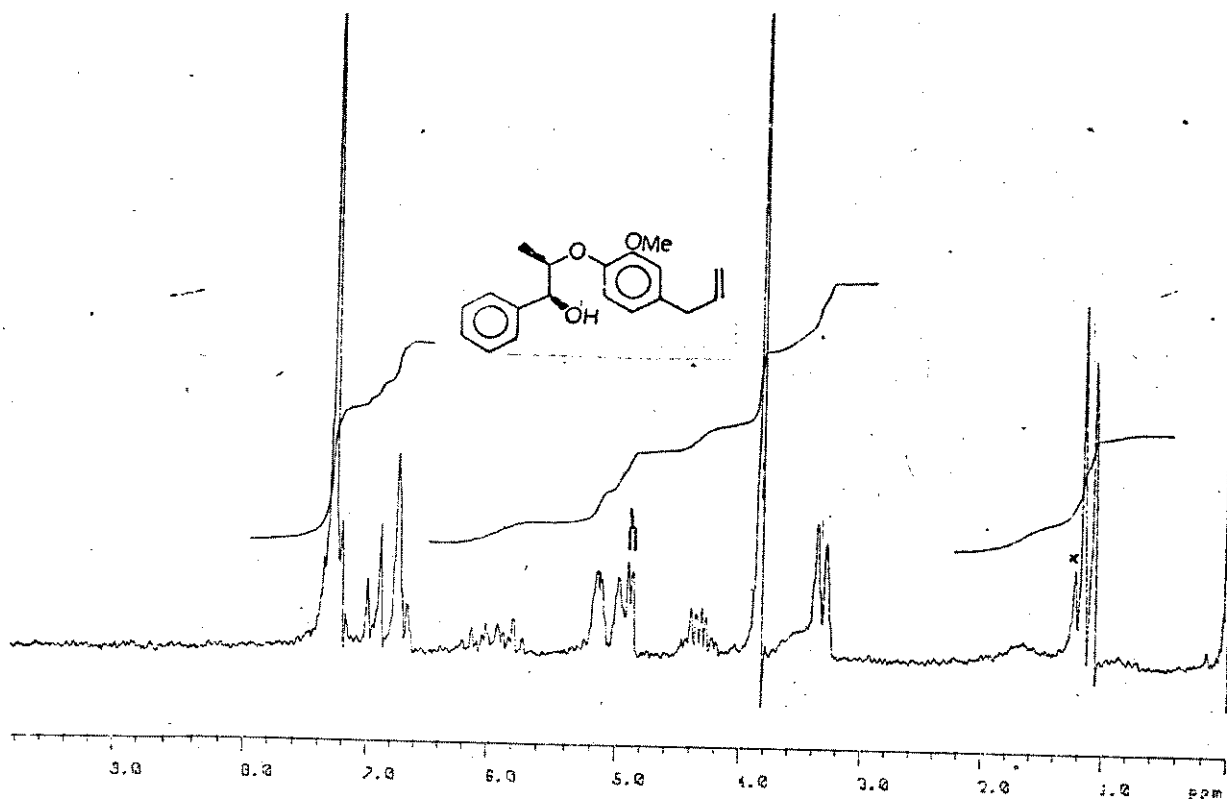
E-88 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 106



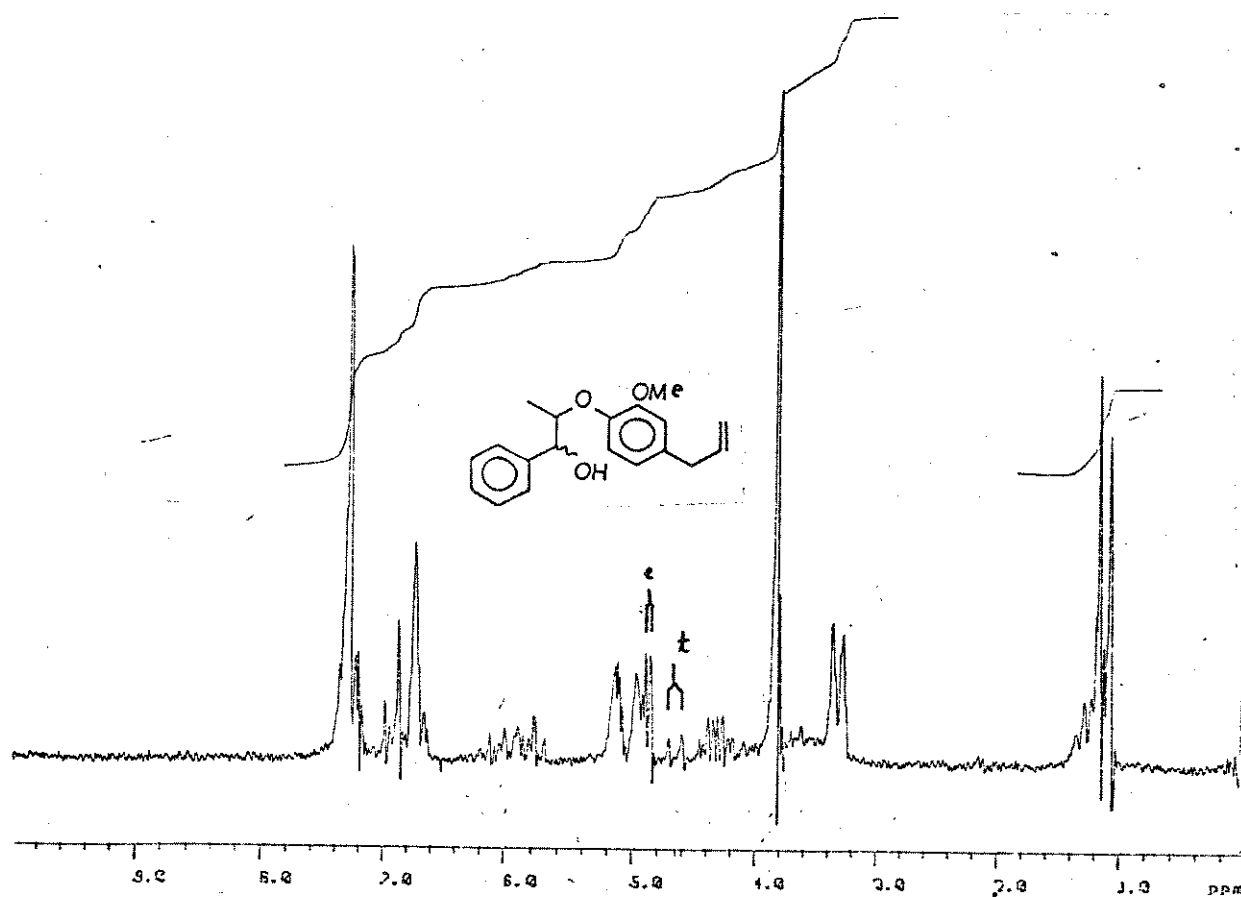
E-89 : Espectro de RMN ¹H 80 MHz (CDCl₃) de 109a



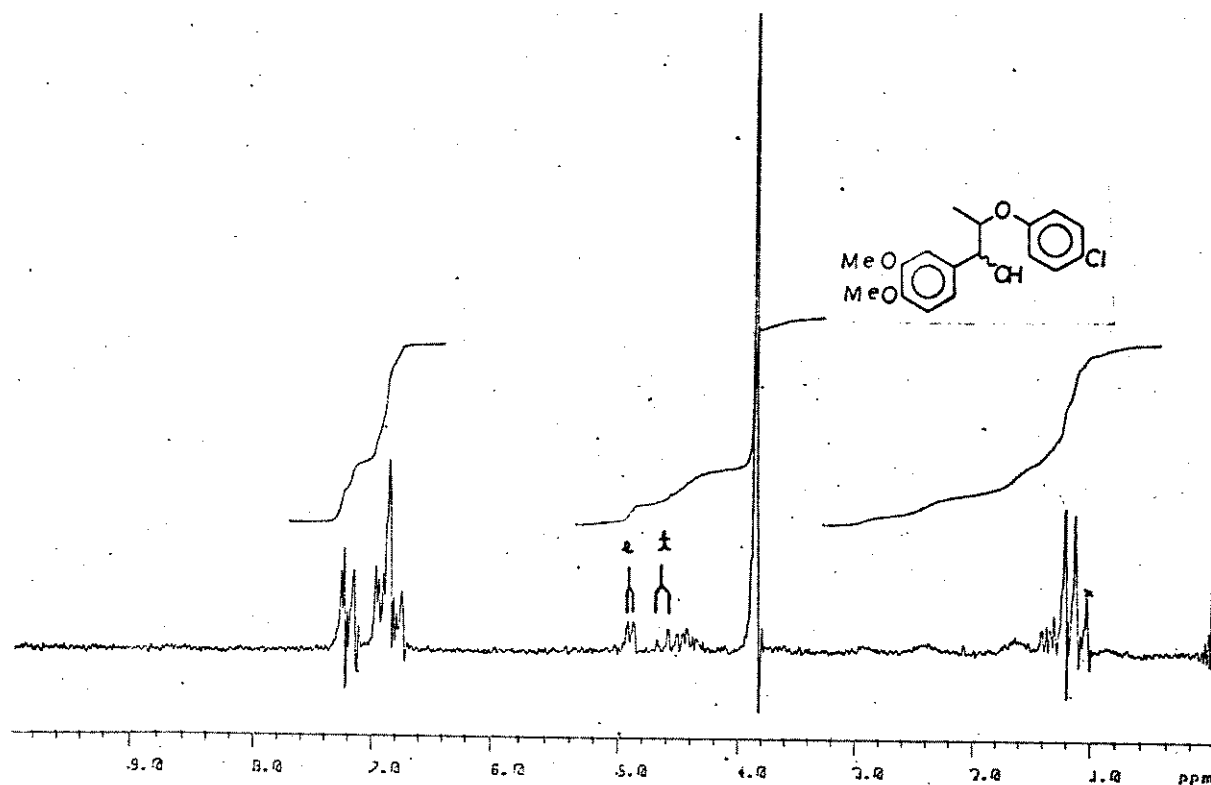
E-90 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de (±)-109a:109b (75:25)



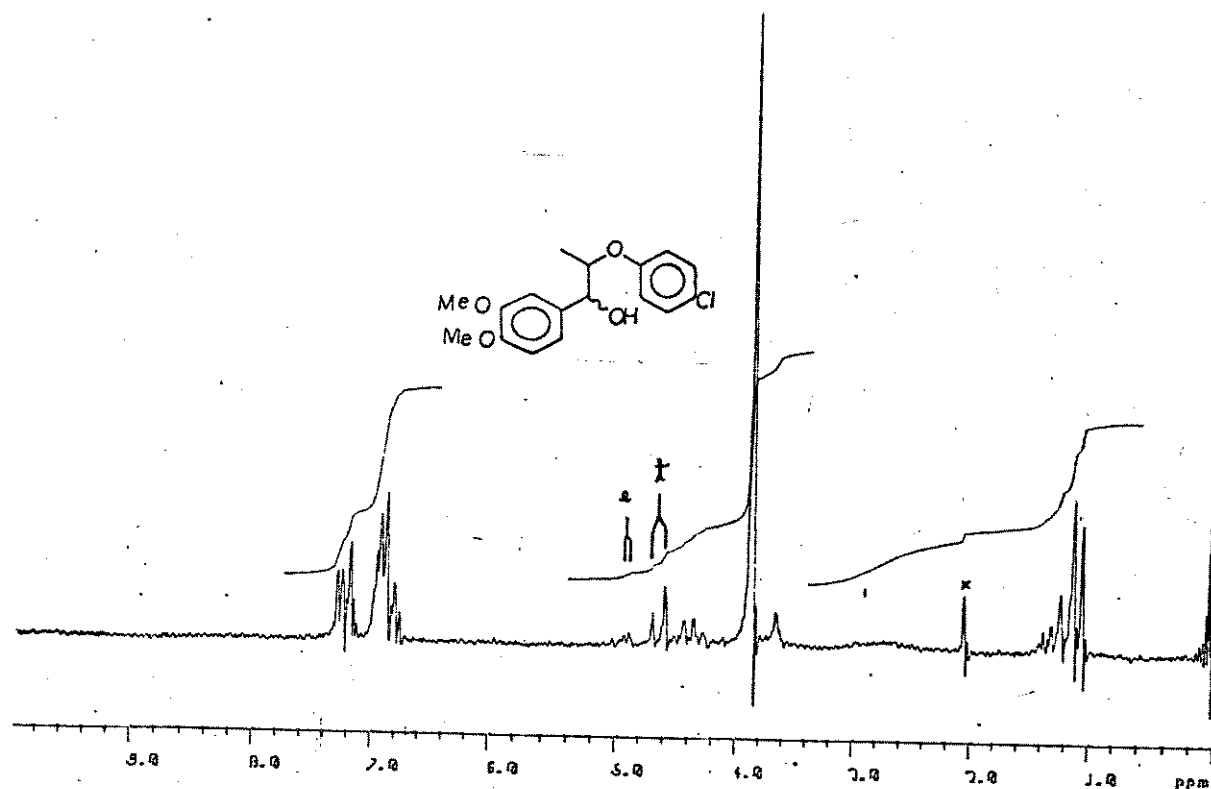
E-91 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de (±)-110a



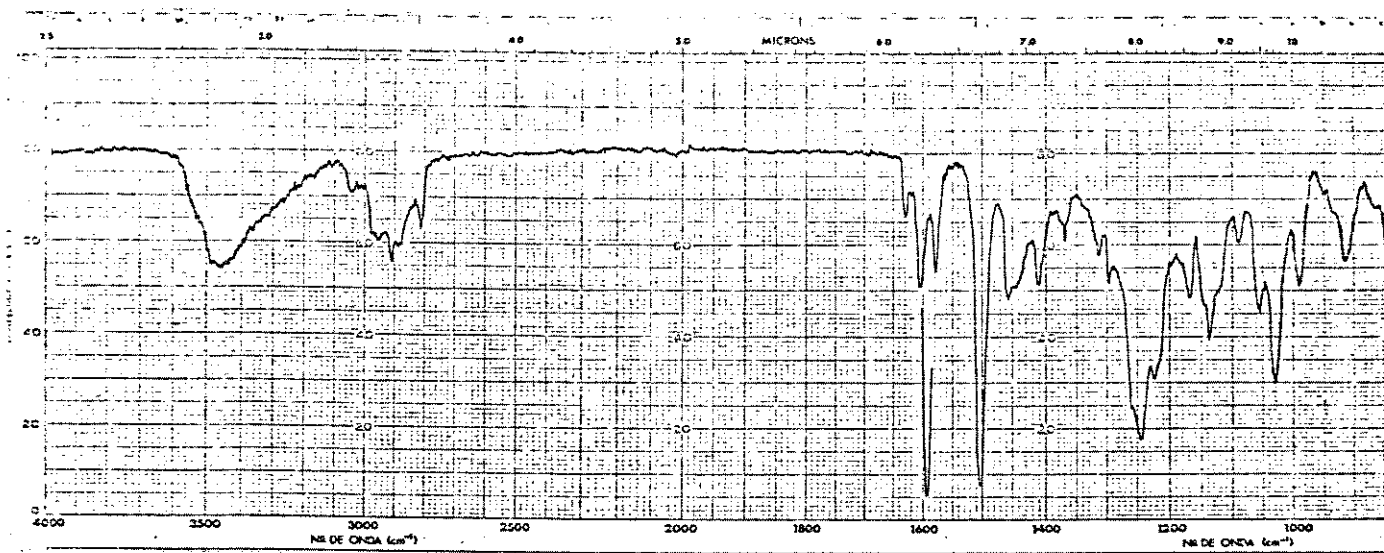
E-92 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de (±)-110a:110b (65:35)



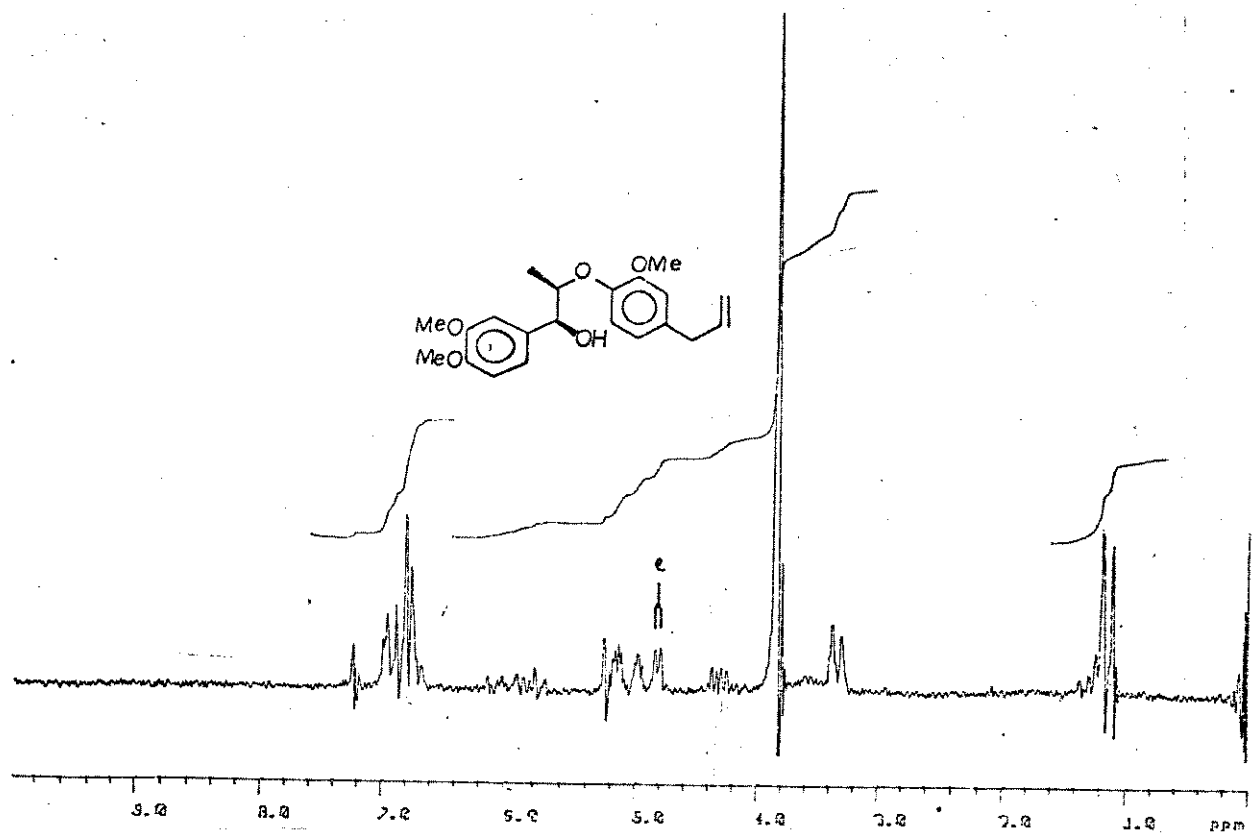
E-93 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de (±)-111a:111b (60:40)



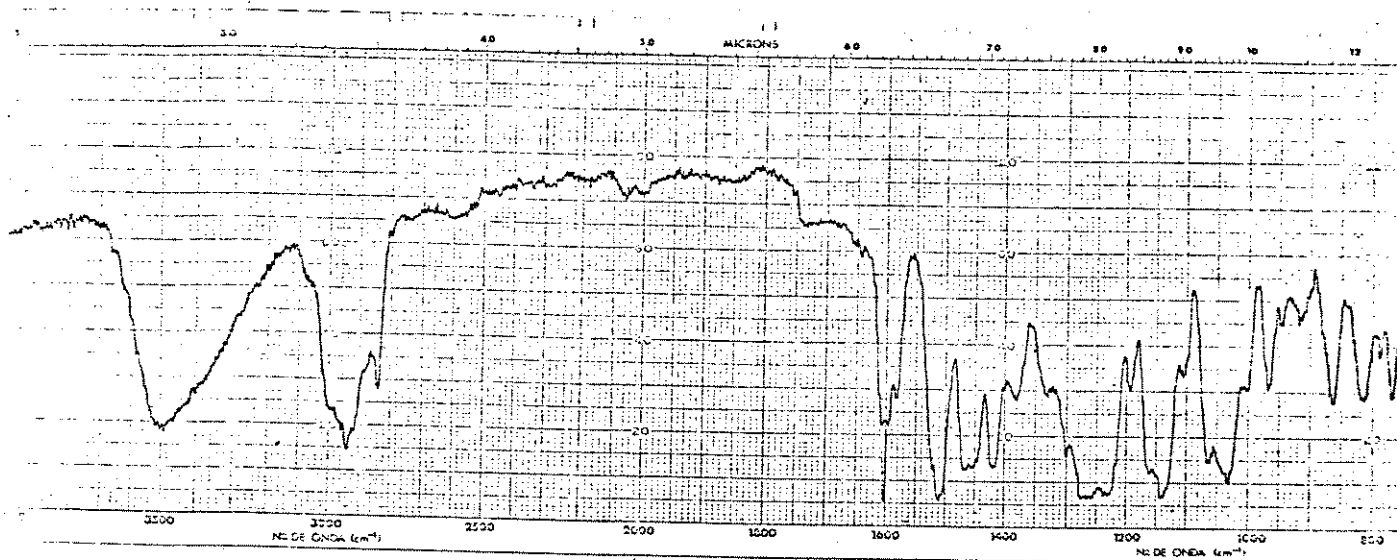
E-94 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de (±)-111a:111b (15:85)



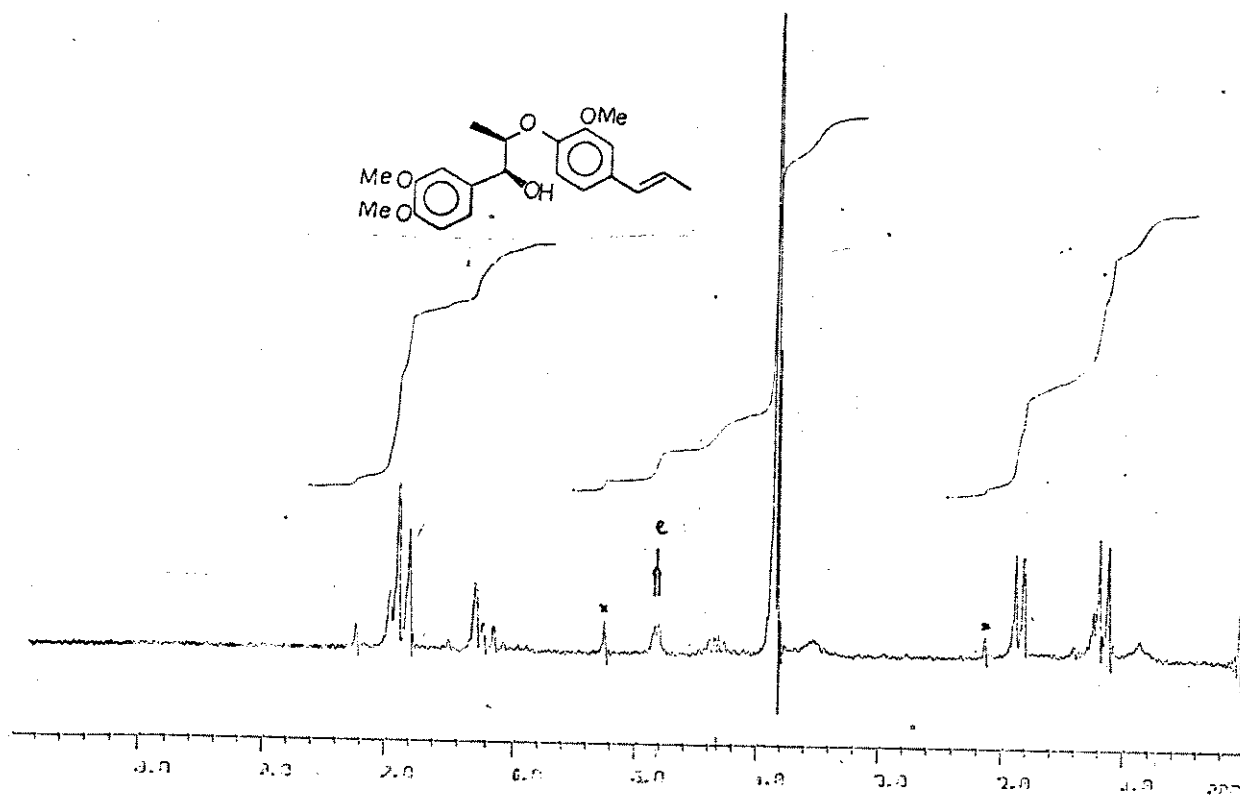
E-95 : Espectro de Infravermelho (filme) de (±)-112a



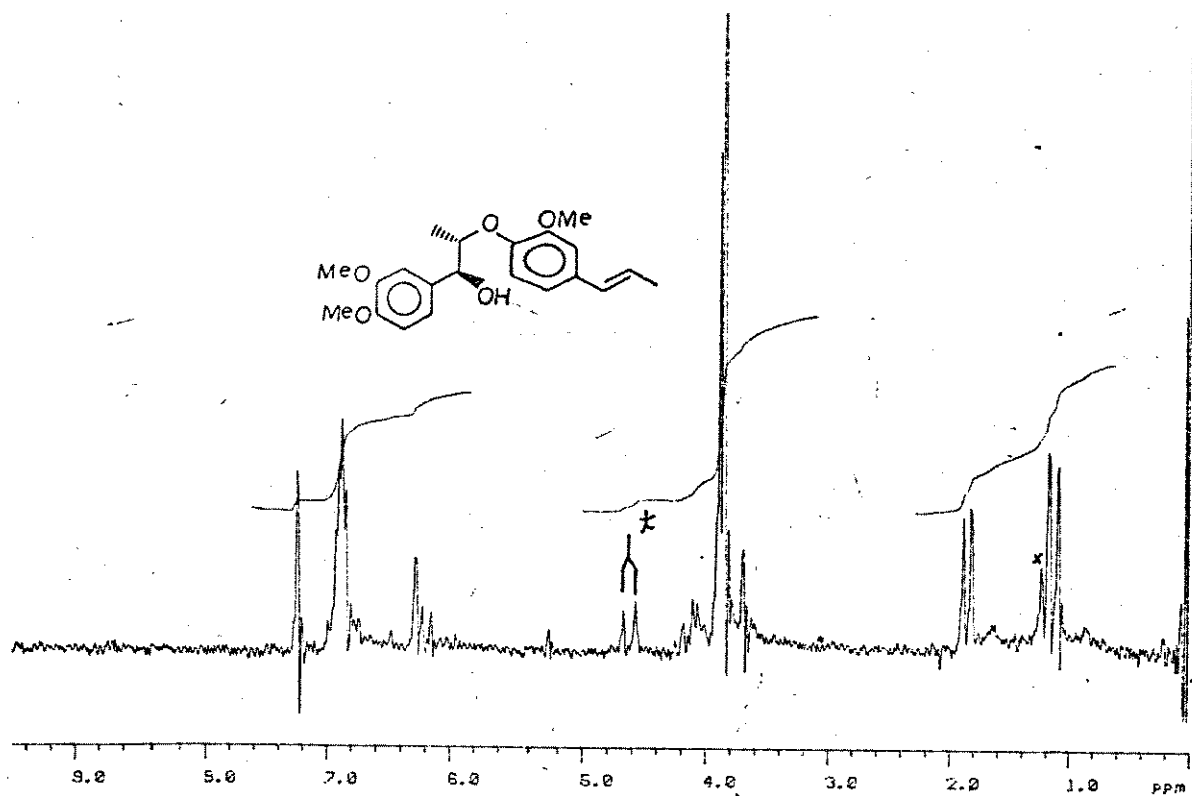
E-96 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de (±)-112



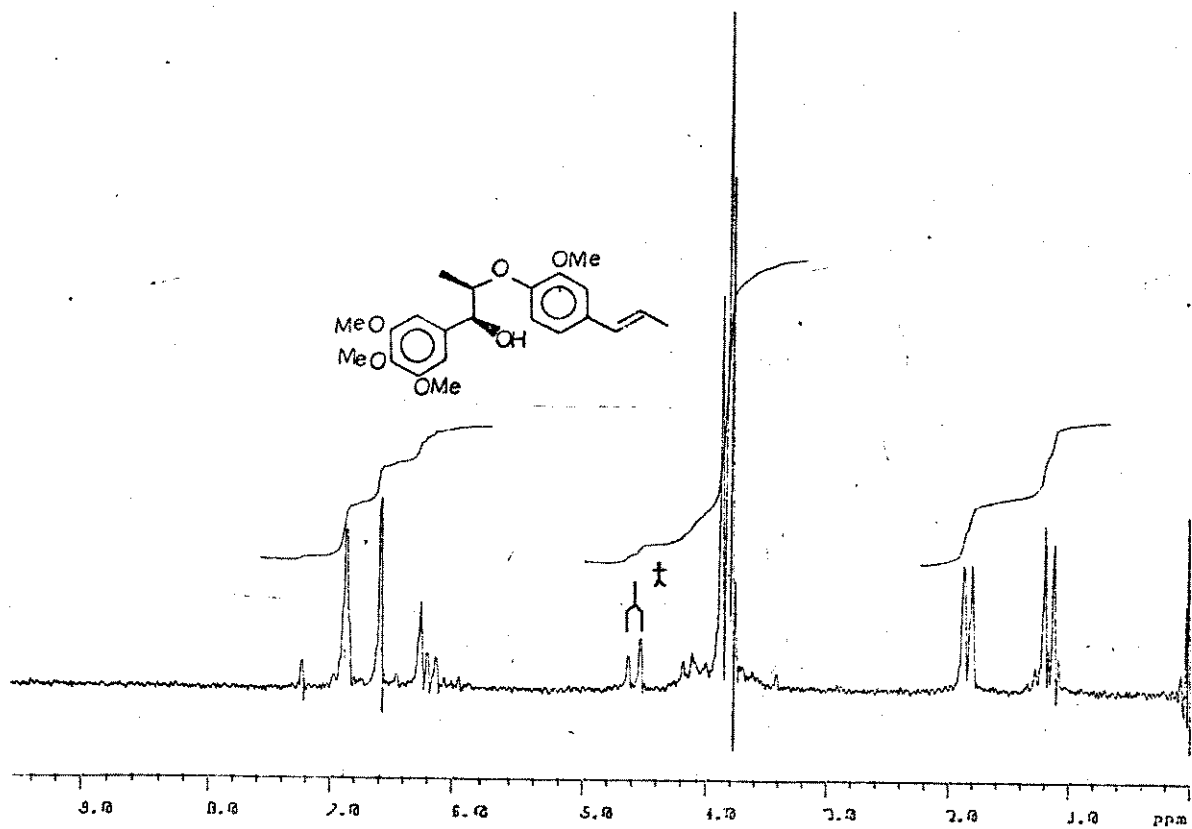
E-97 : Espectro de Infravermelho (filme) de (±)-113a



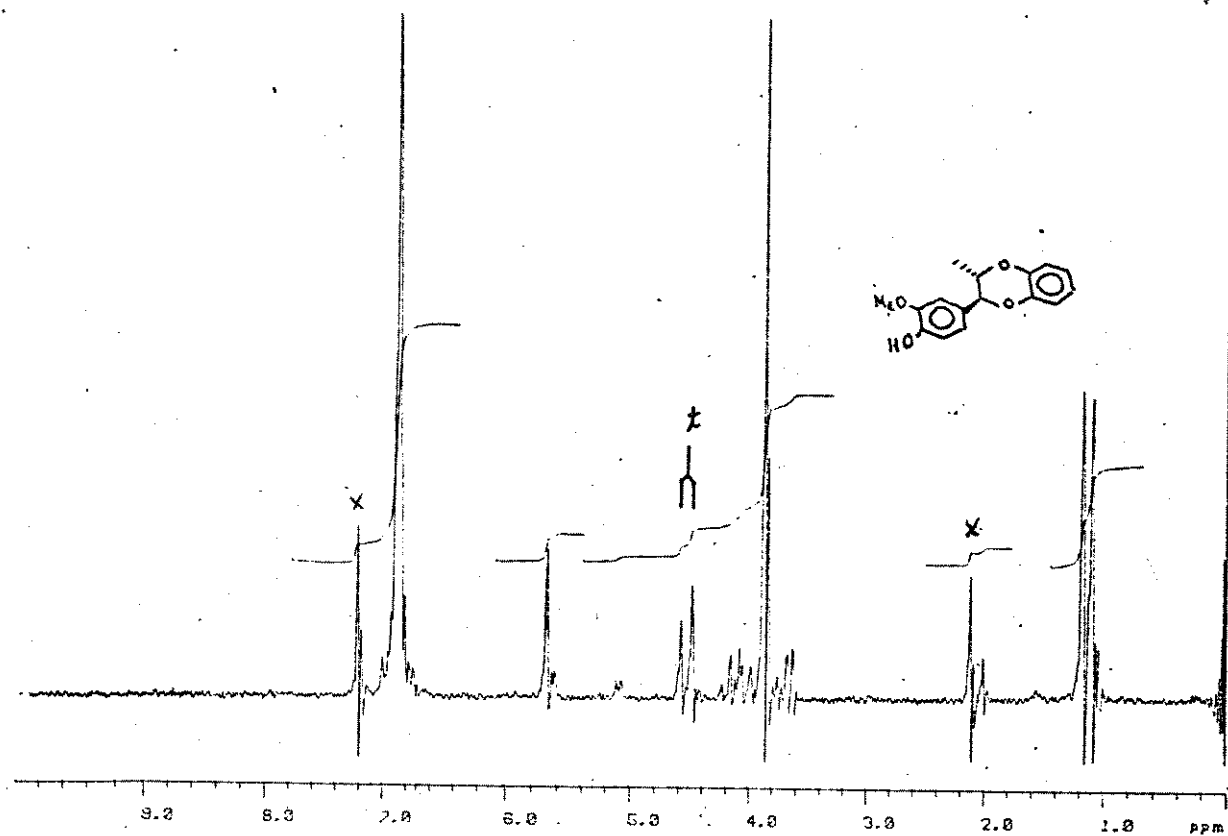
E-98 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de (±)-113a



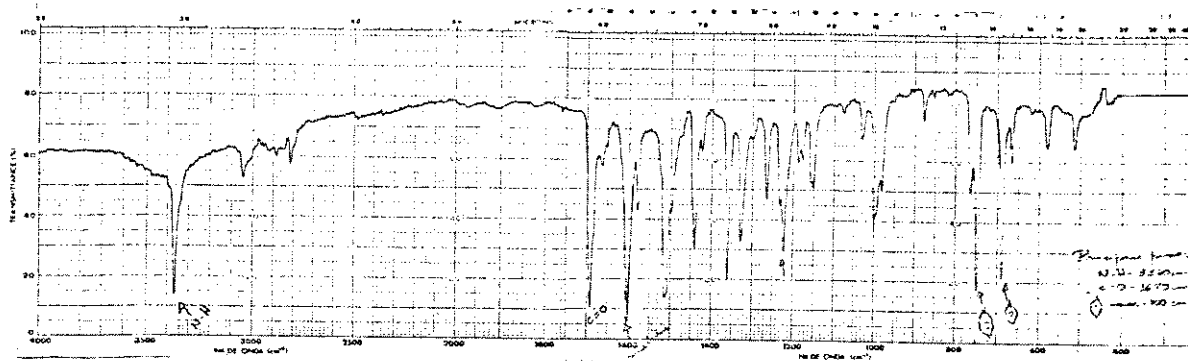
E-99 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 113b



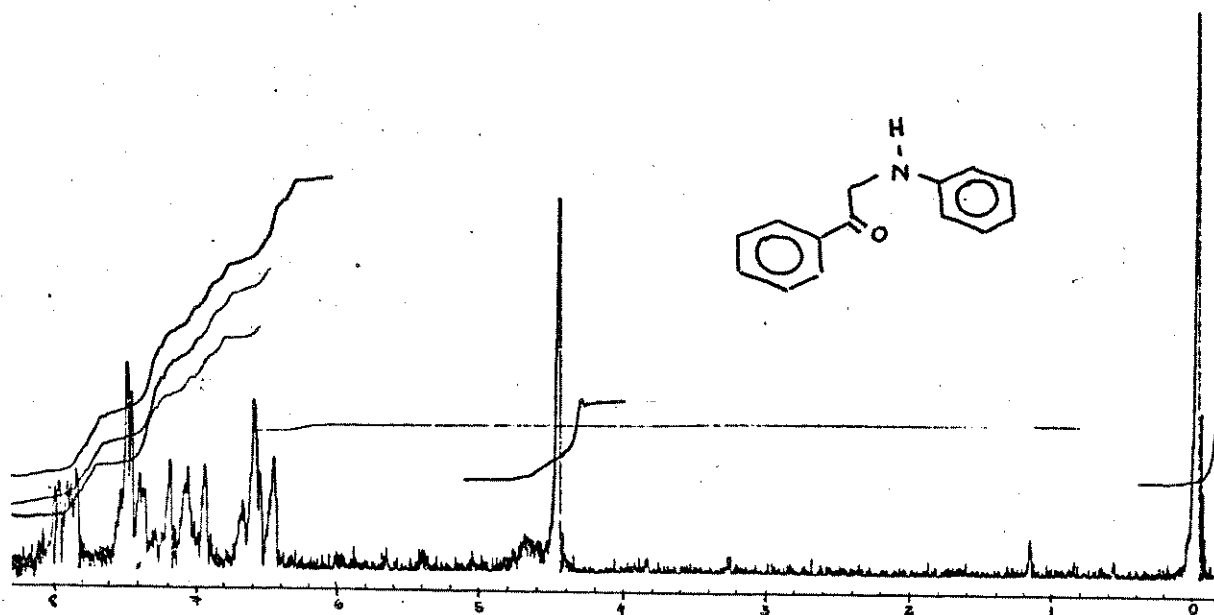
E-100 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de (±)-114b



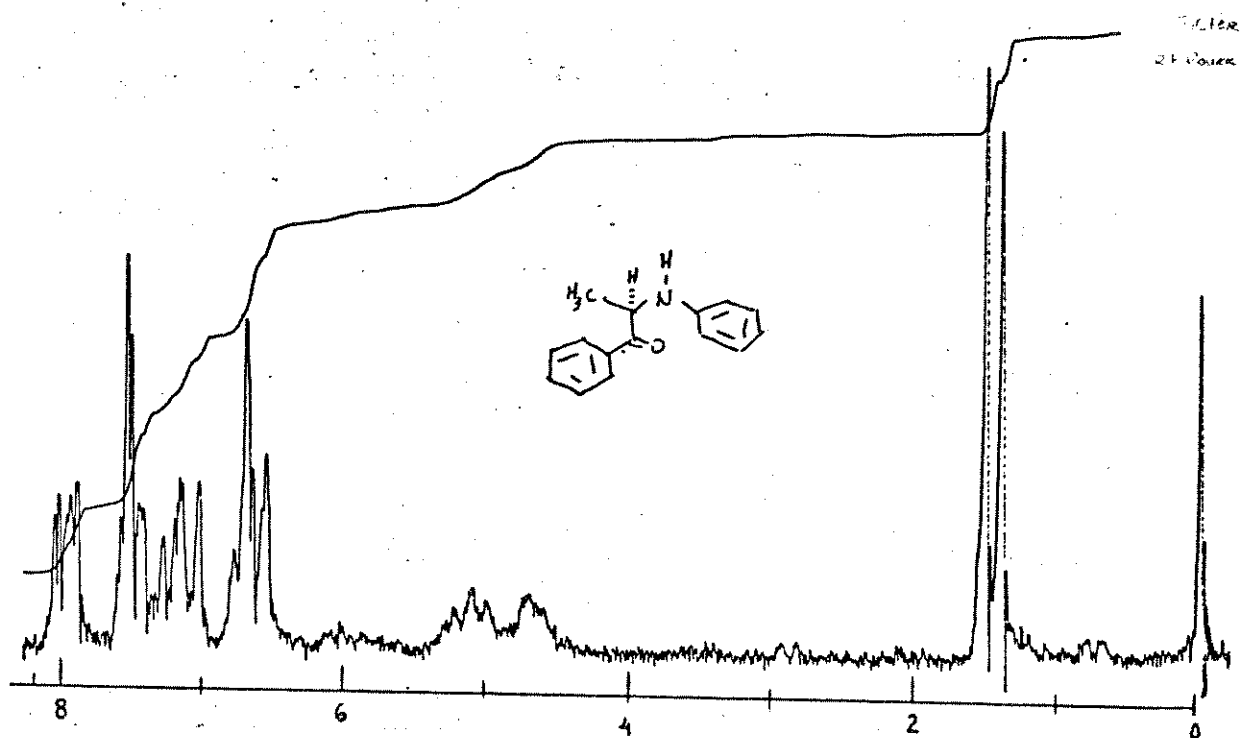
E-101 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 115b



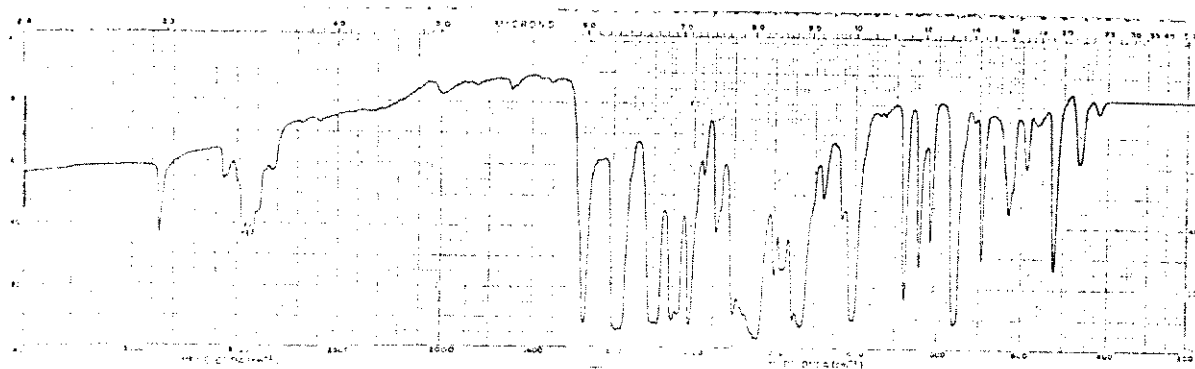
E-102 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 129



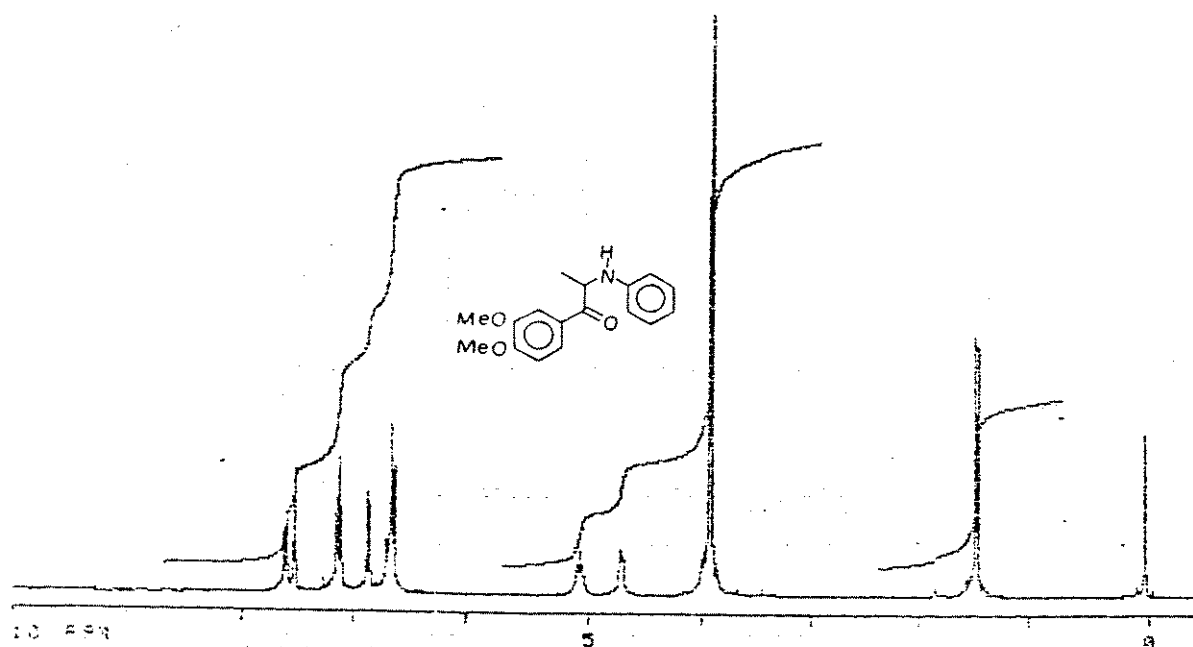
E-103 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CCl_4) de 129



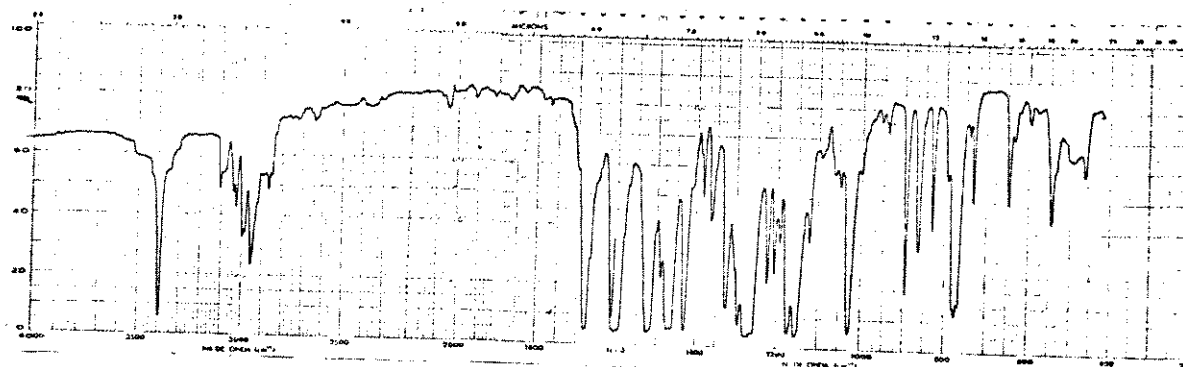
E-104 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CCl_4) de 130



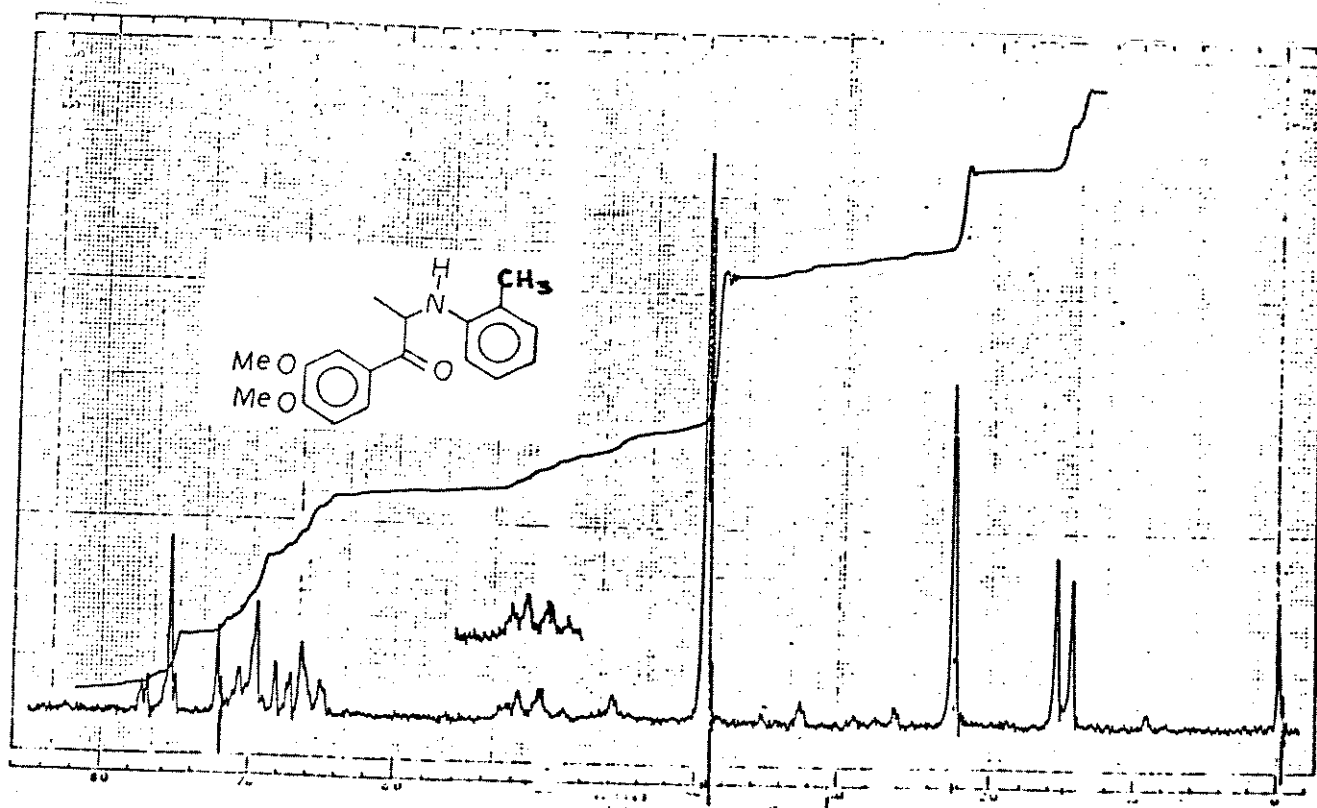
E-105 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 131



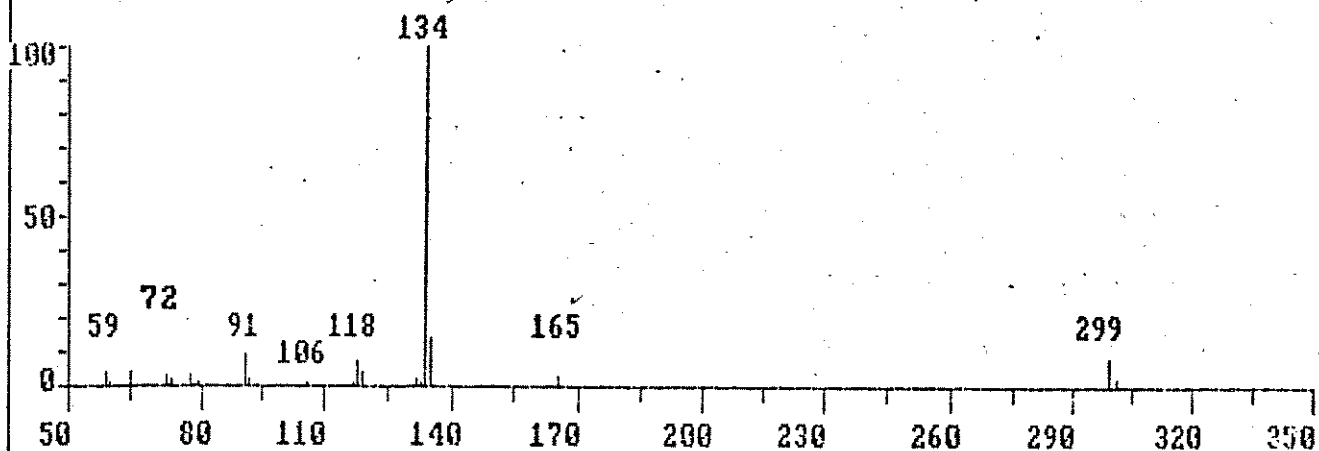
E-106 : Espectro de RMN ^1H a 300 MHz (CDCl_3 CCl_4 , 8:2) de 131



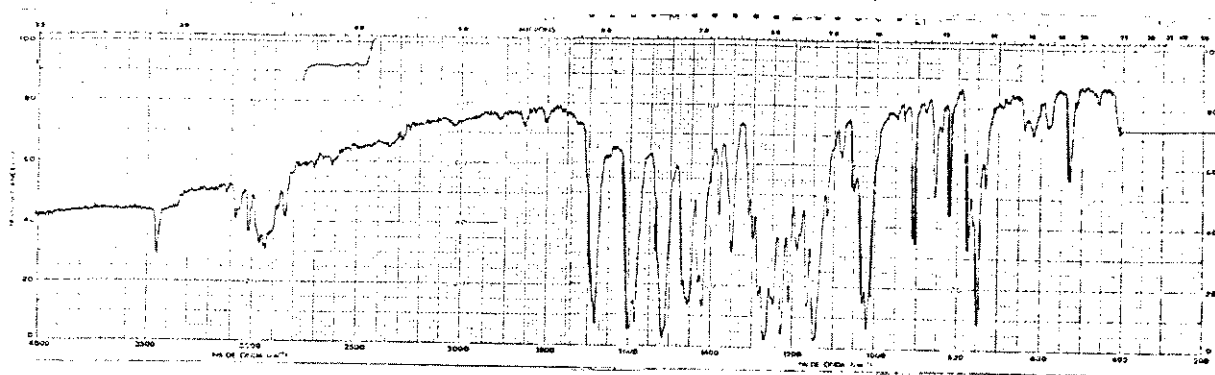
E-107 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 132



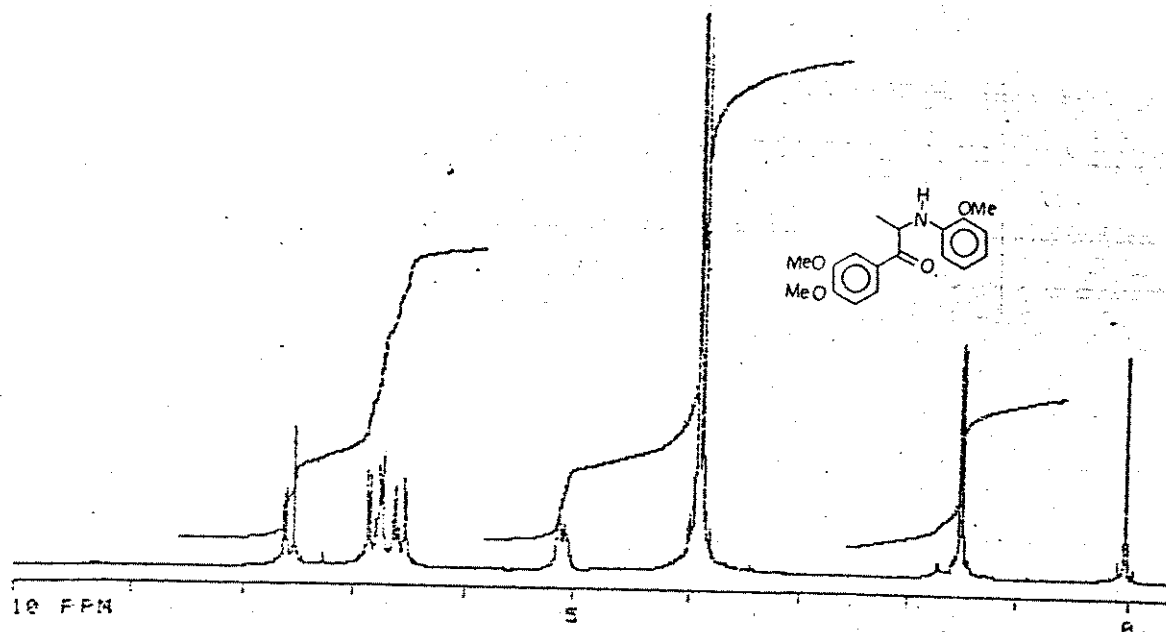
E-108 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CDCl_3) de 132



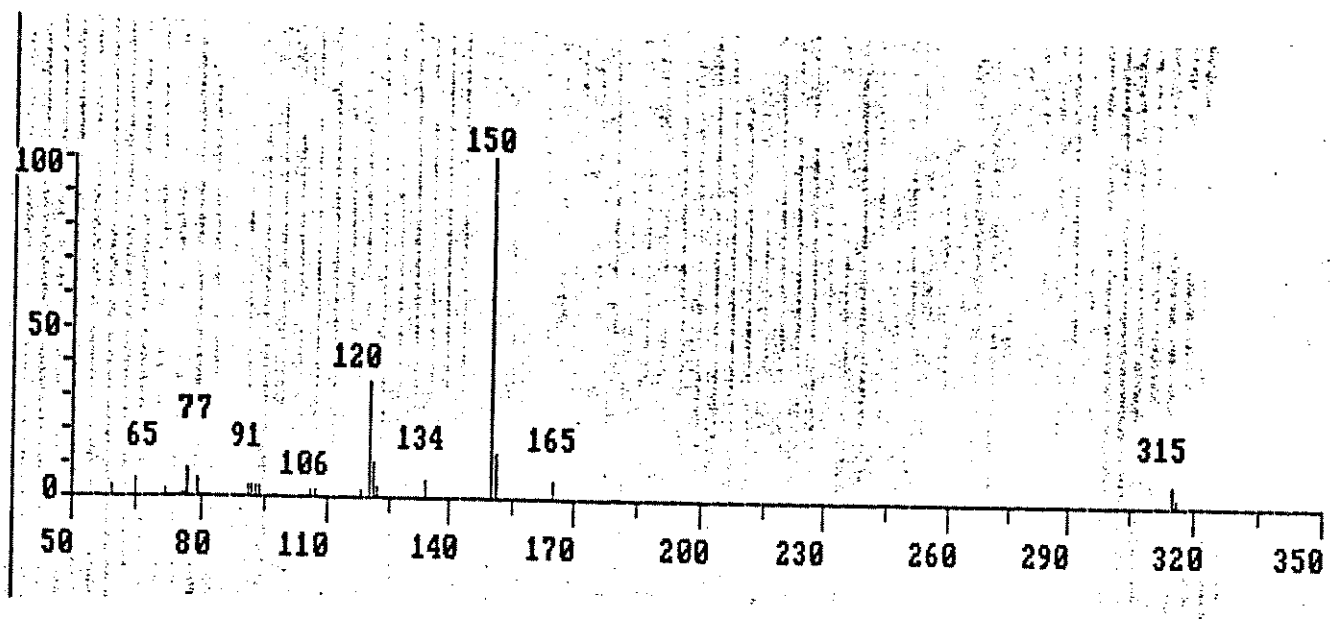
E-109 : Espectro de massa de 132



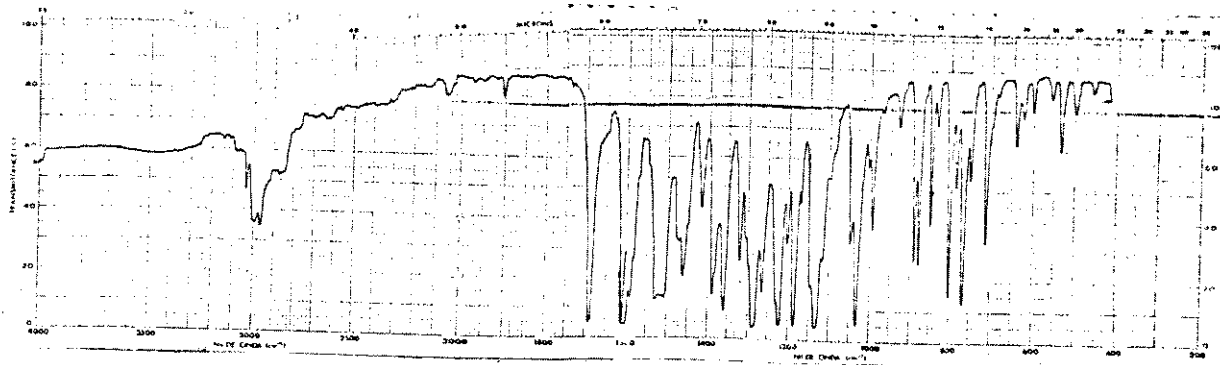
E-110 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 133



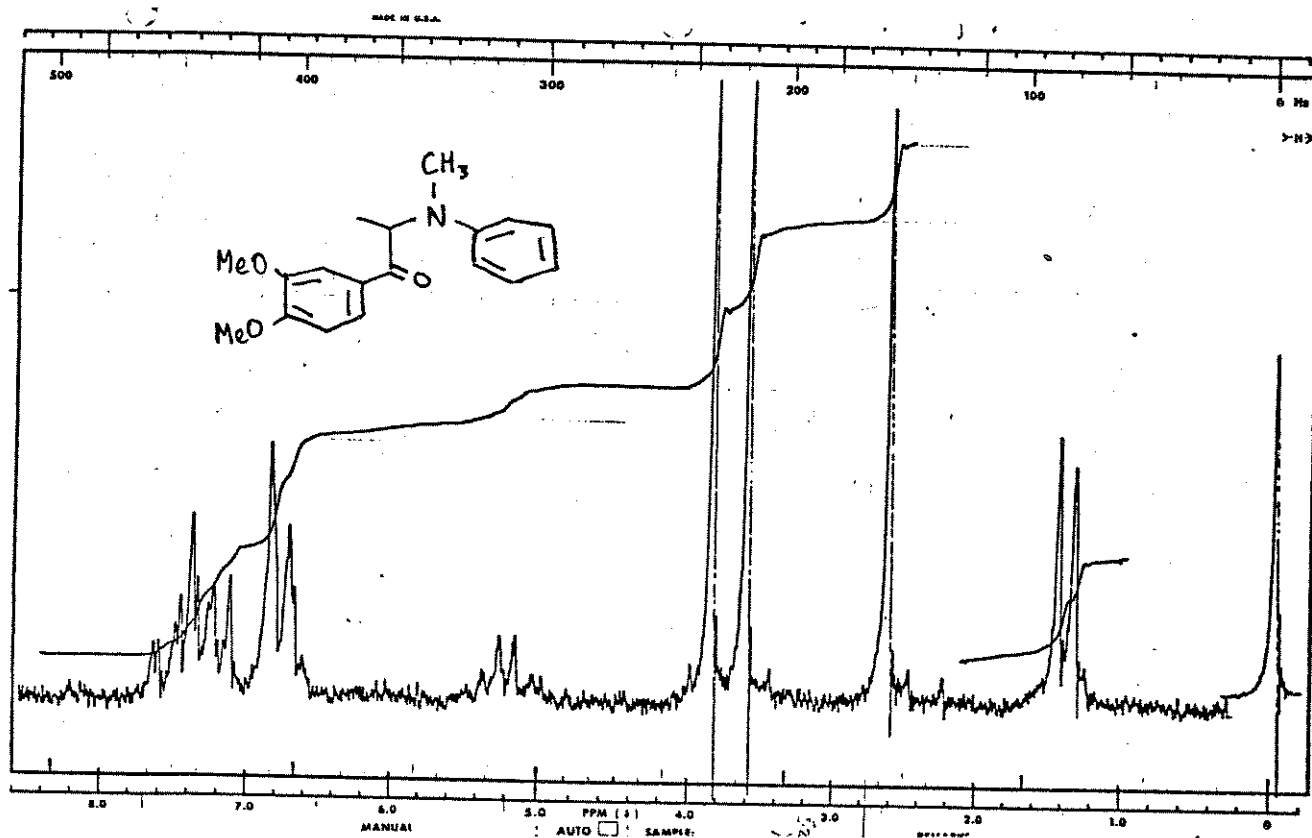
E-111 : Espectro de RMN ^1H a 300 MHz (CDCl_3 CCl_4 , 3:7) de 133



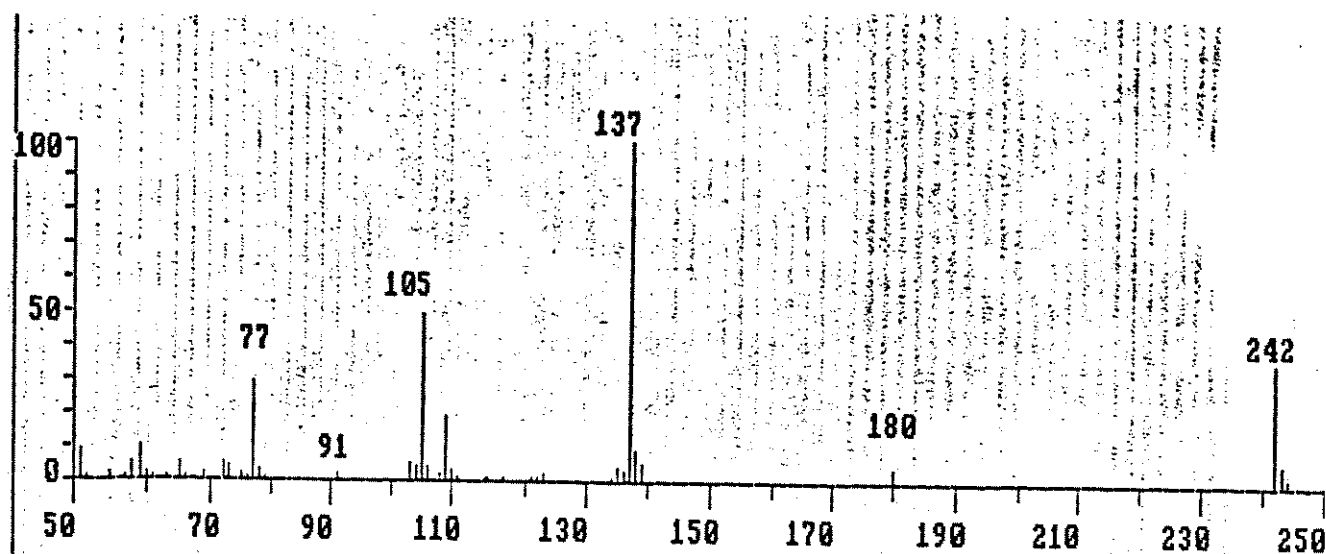
E-112 : Espectro de massa de 133



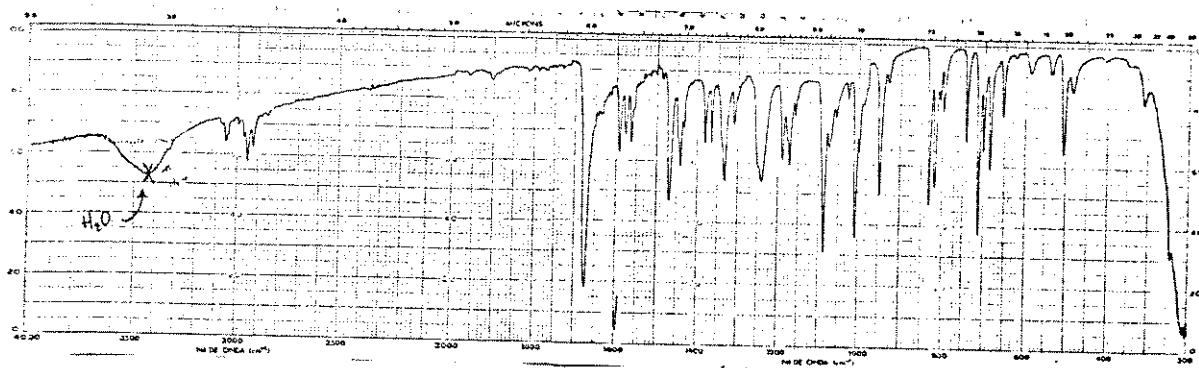
E-113 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 134



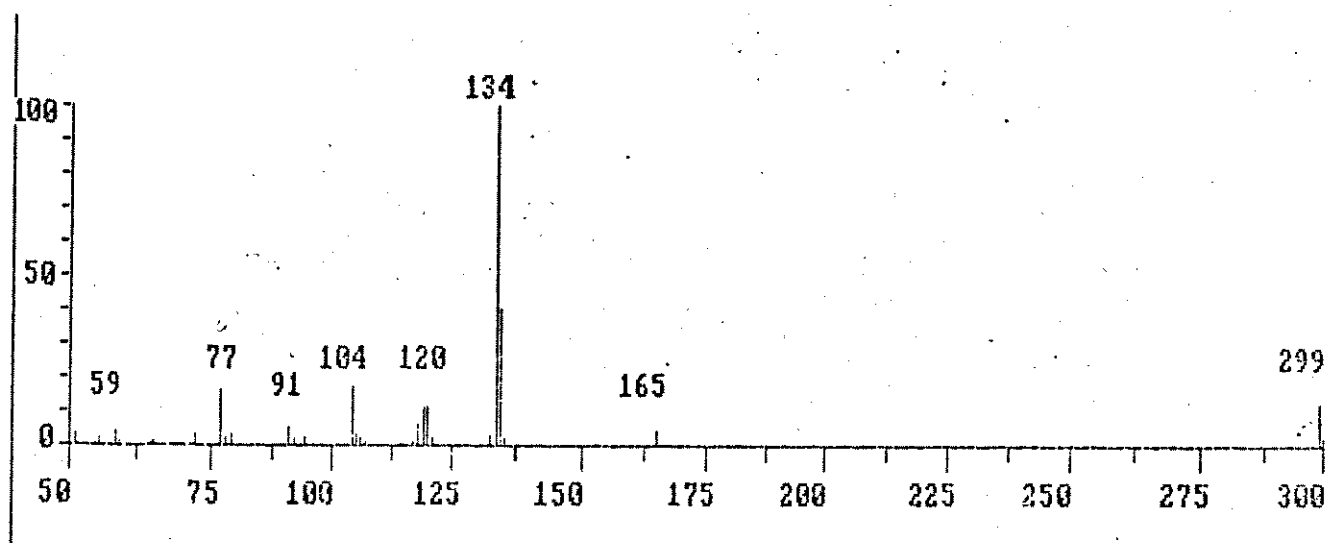
E-114 : Espectro de RMN ¹H a 60 MHz (CDCl₃) de 134



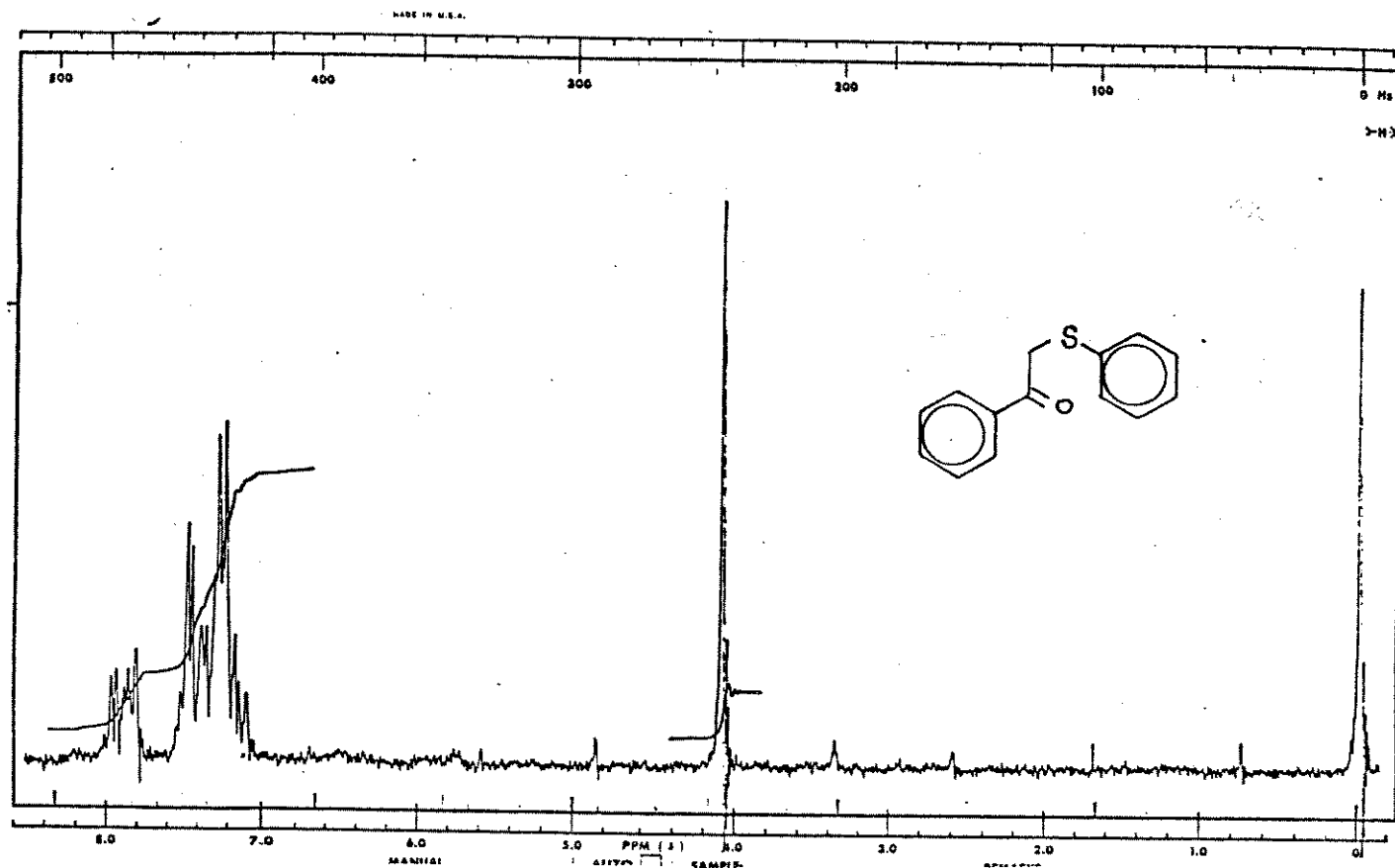
E-119 : Espectro de massa de 117



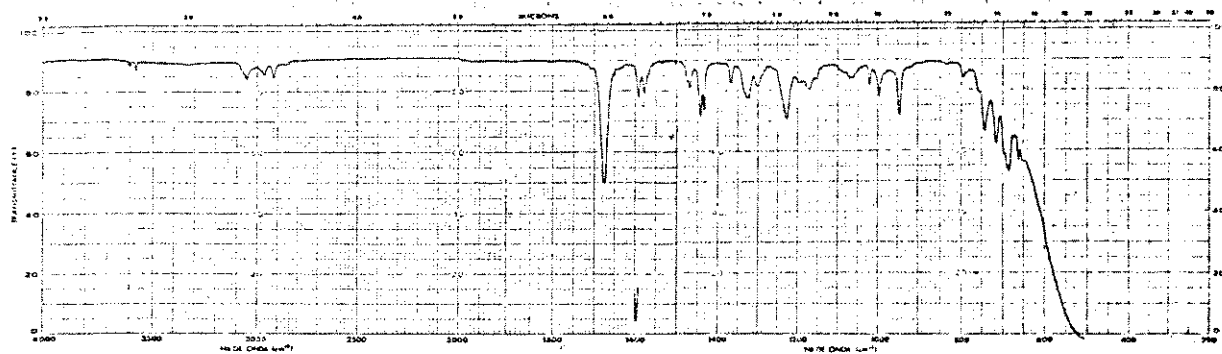
E-120 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 118



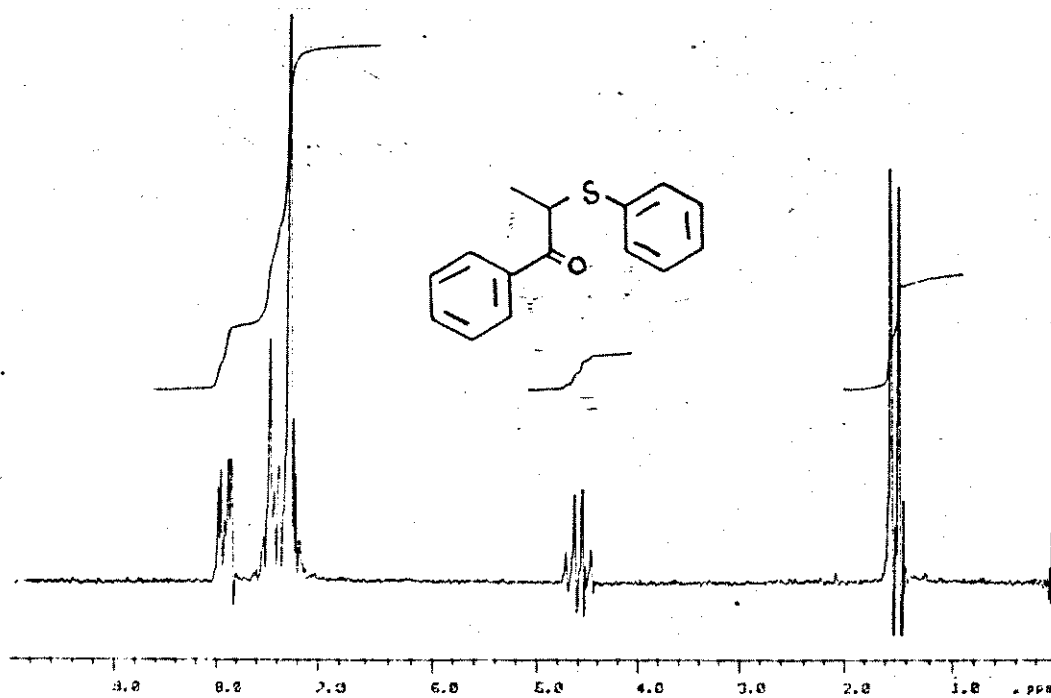
E-115 : Espectro de massa de 134



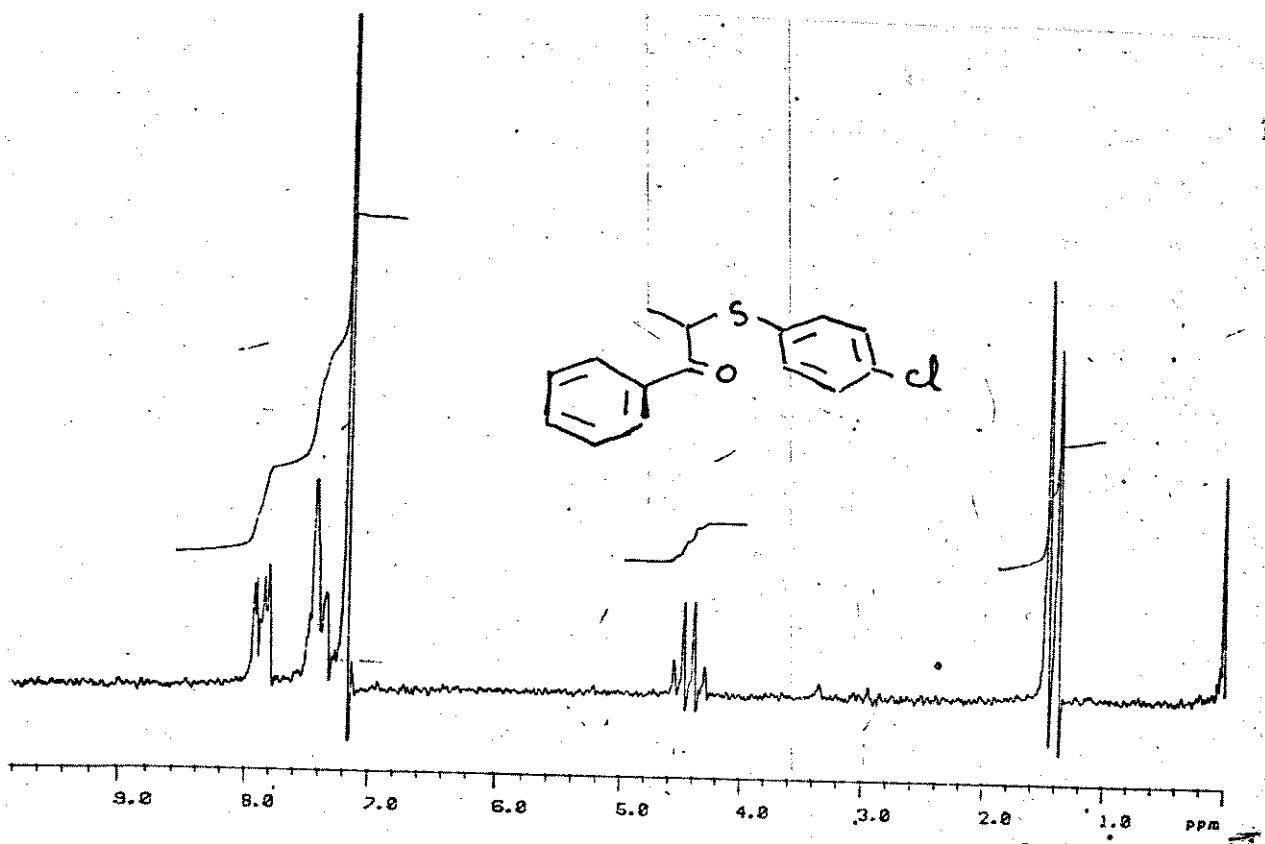
E-116 : Espectro de RMN ¹H a 60 MHz (CCl₄) de 116



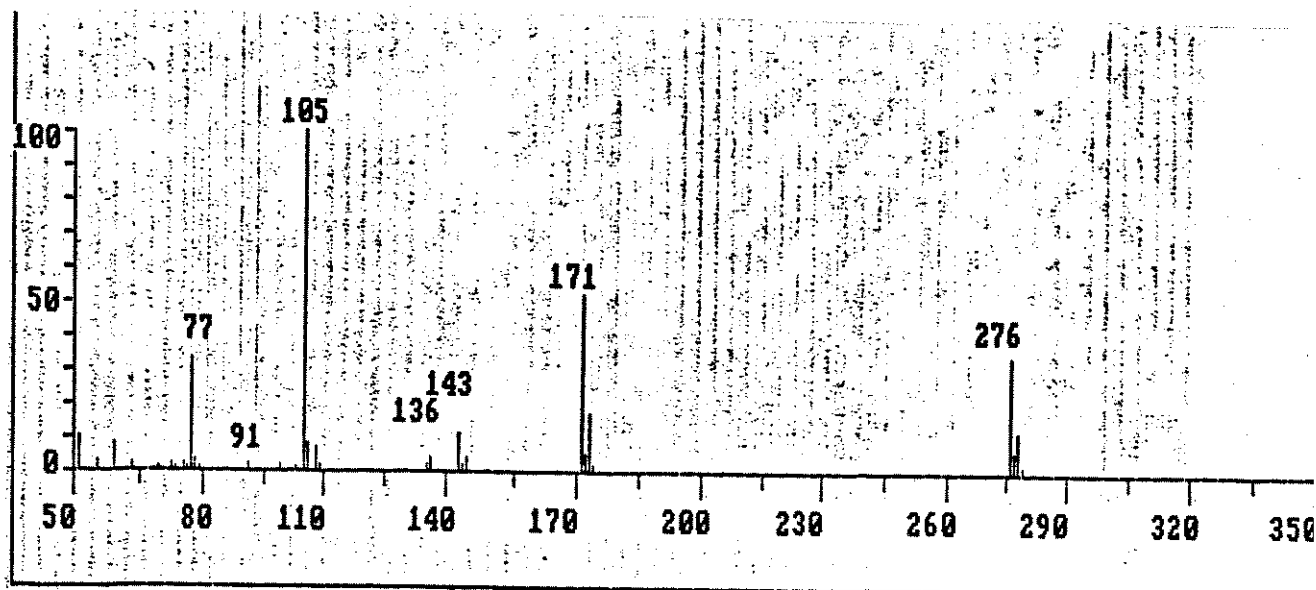
E-117 : Espectro de Infravermelho (filme) de 117



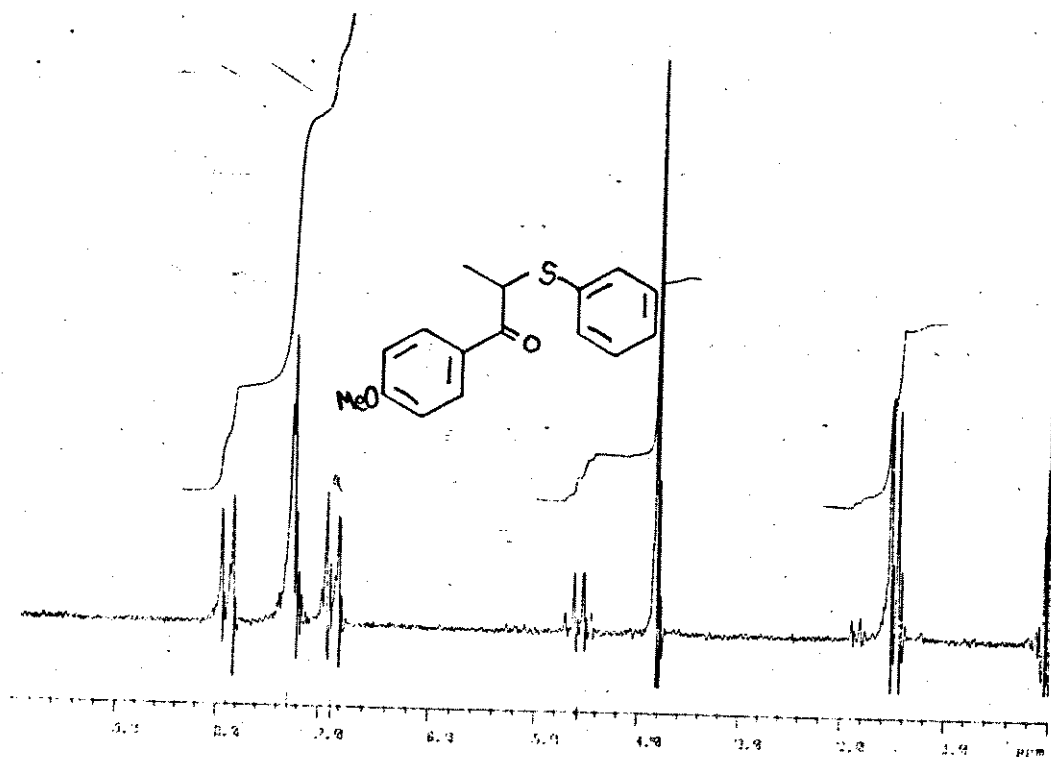
E-118 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 117



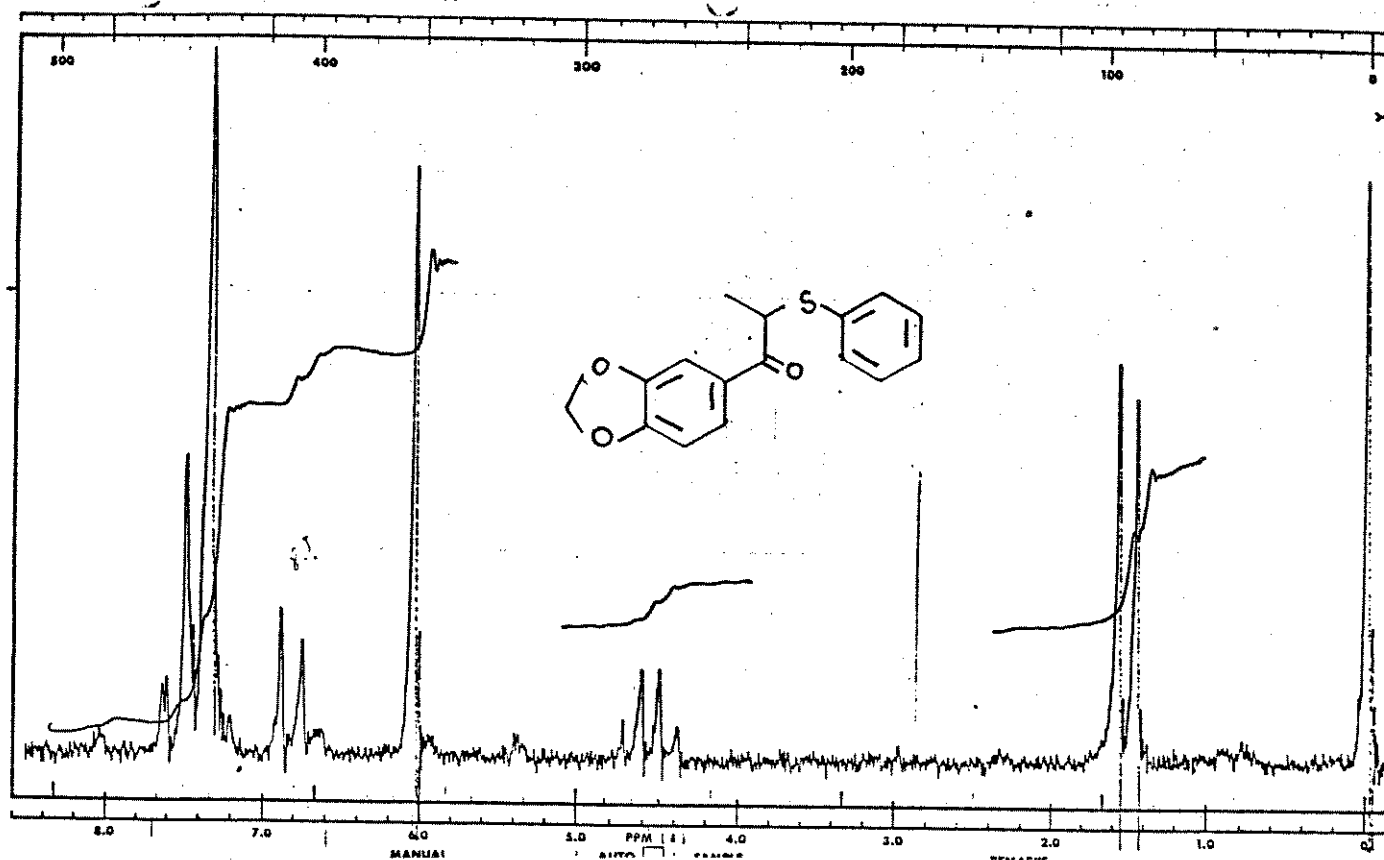
E-121 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CCl₄) de 118



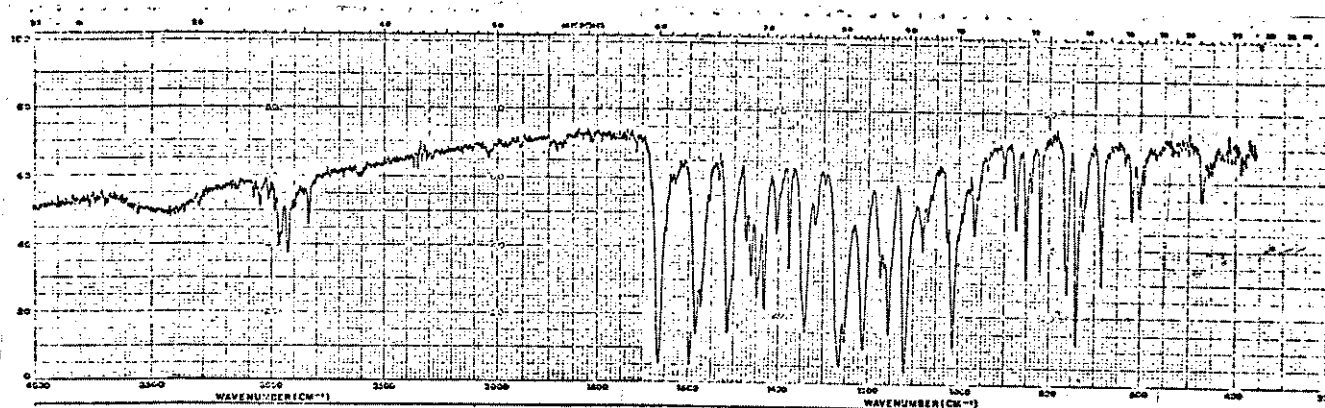
E-122 : Espectro de massa de 118



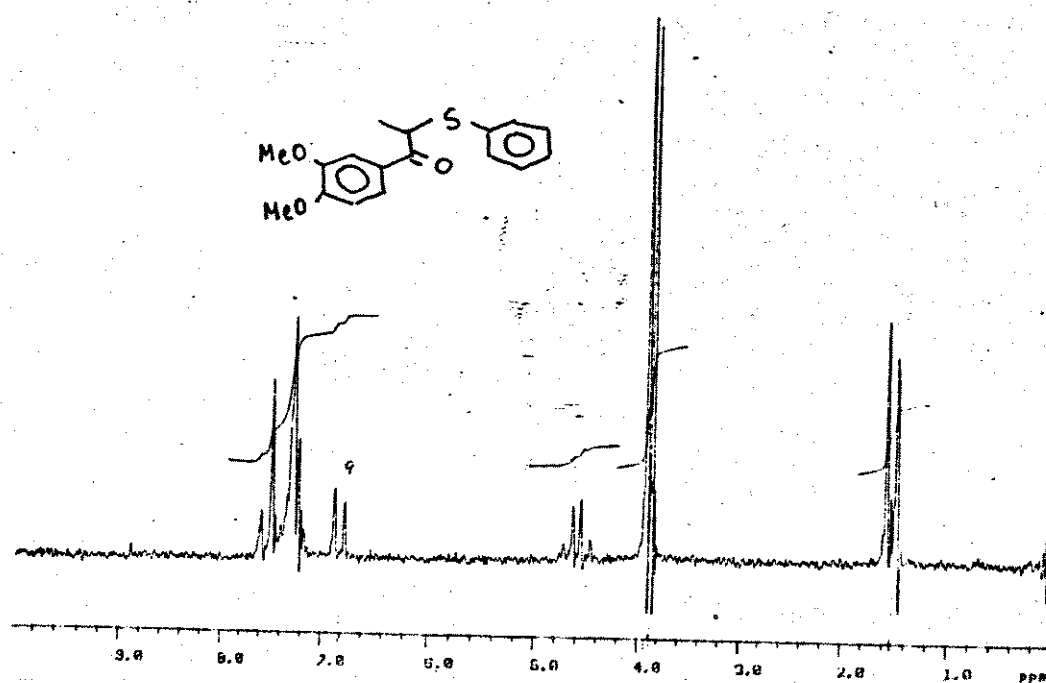
E-123 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 119



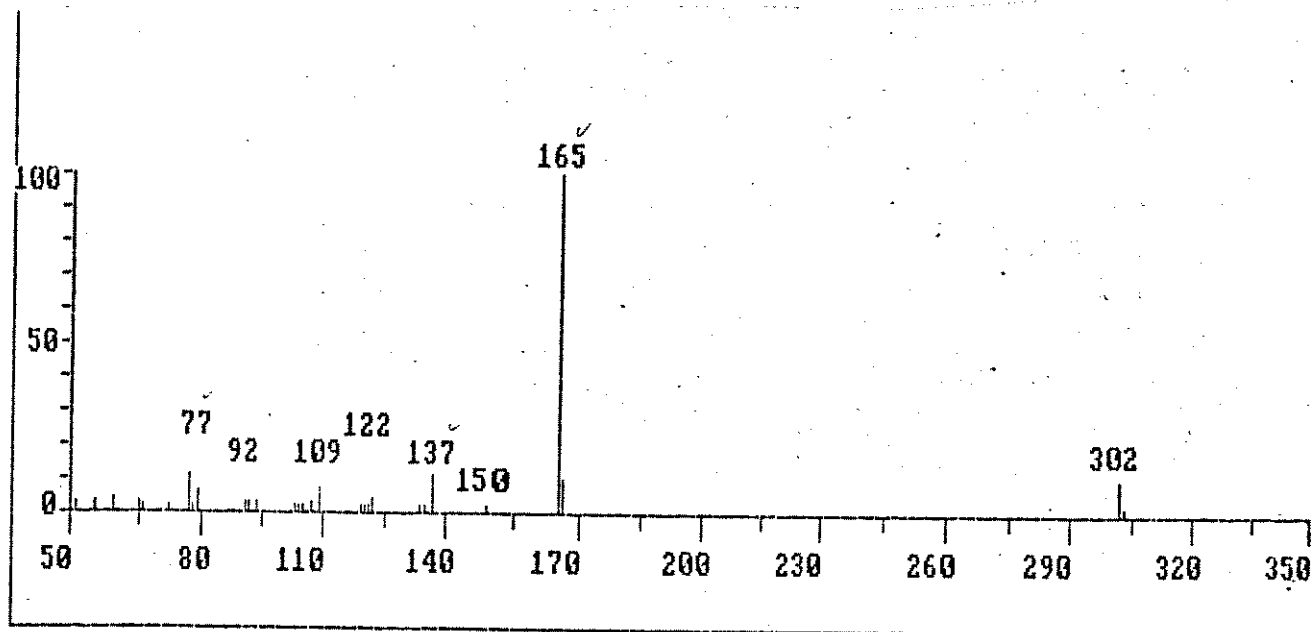
E-124 : Espectro de RMN ¹H a 60 MHz (CDCl₃) de 120



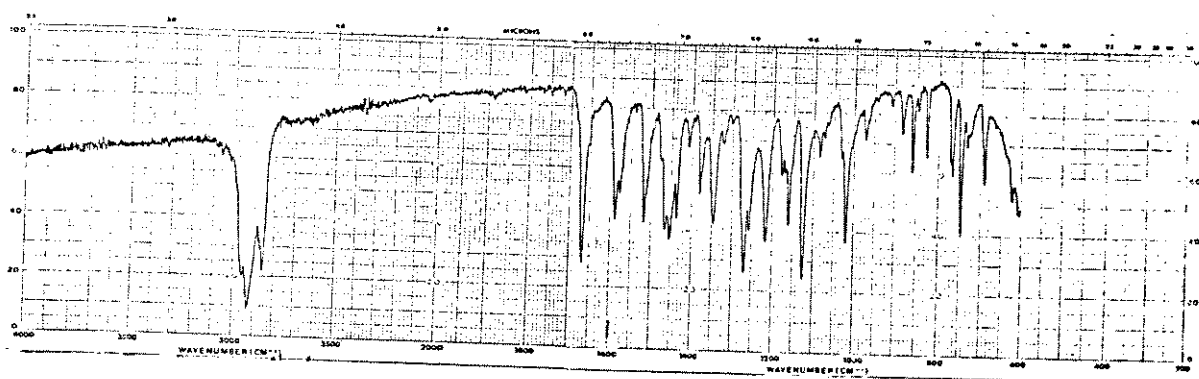
E-125 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 121



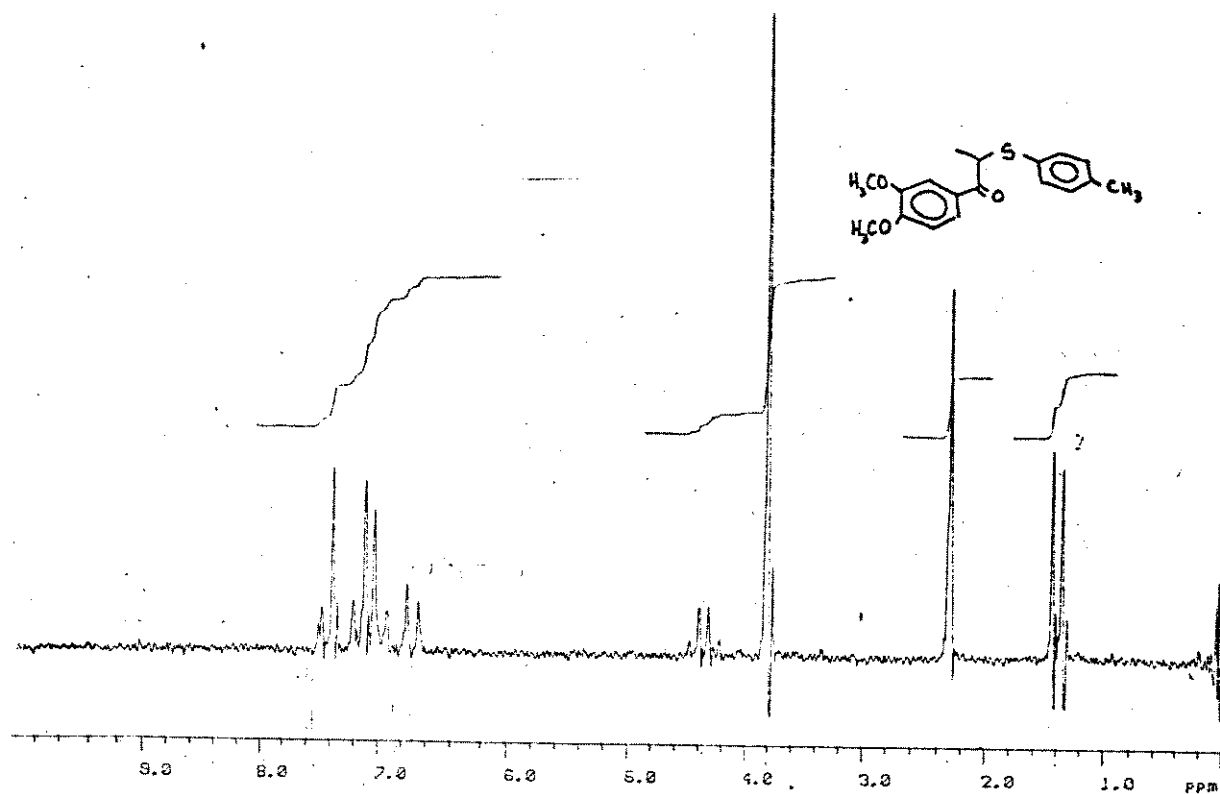
E-126 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 121



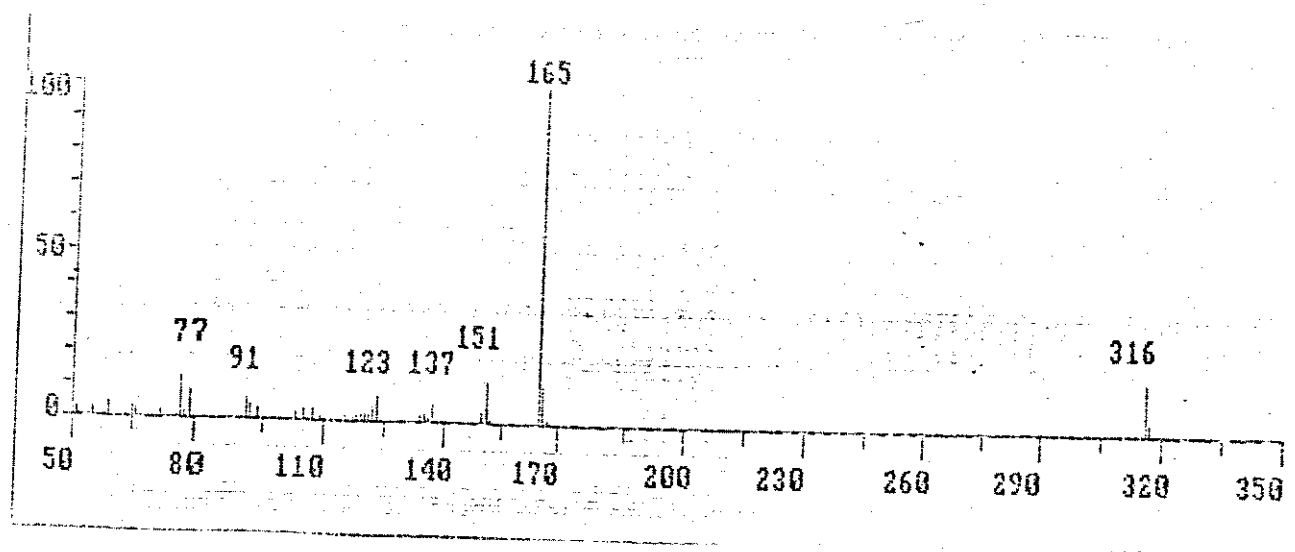
E-127 : Espectro de massa de 121



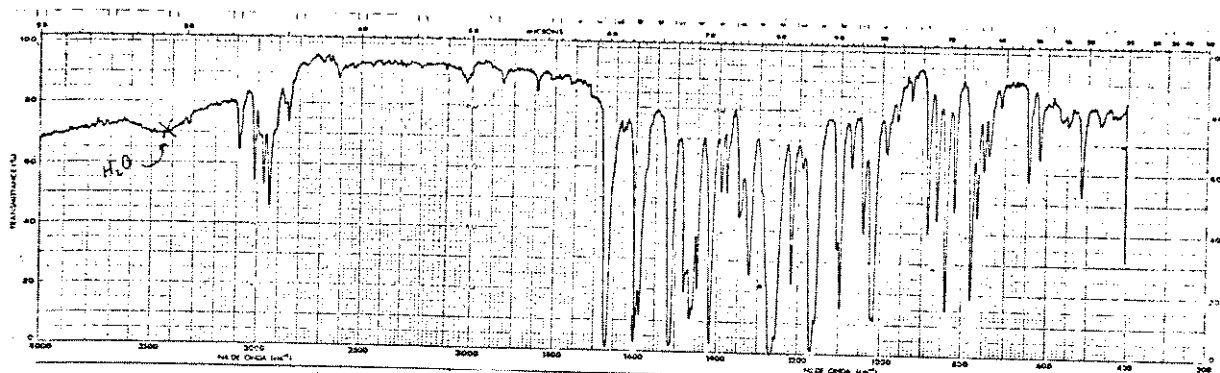
E-128 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 122



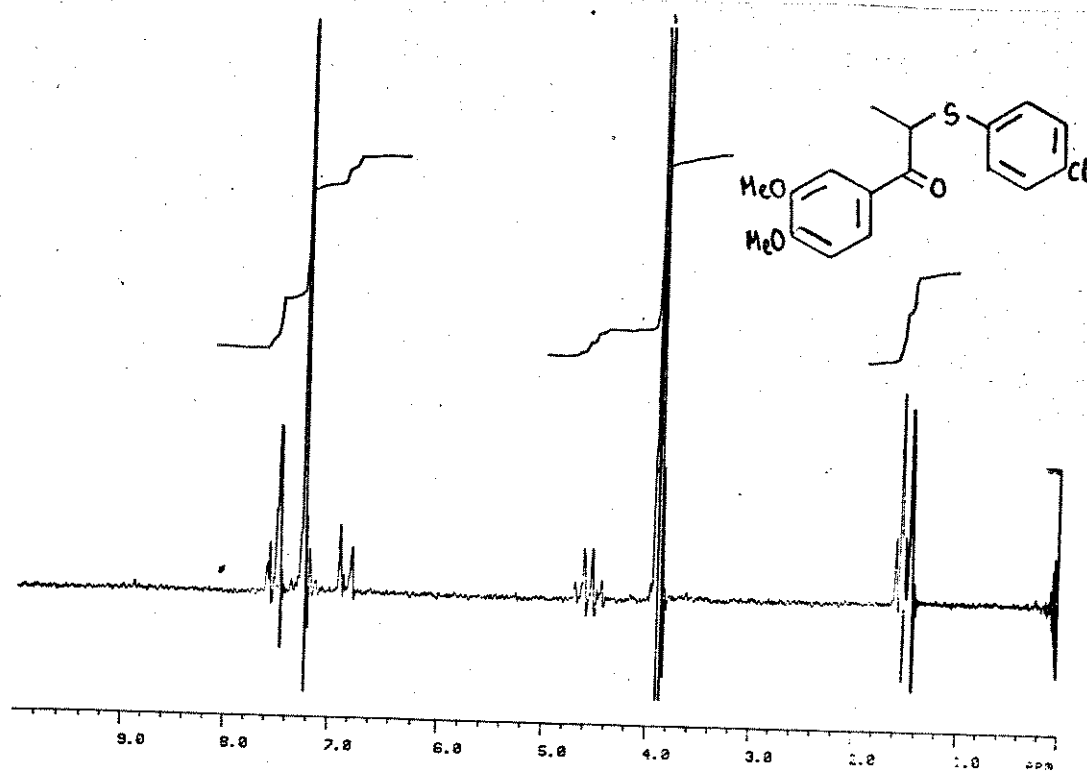
E-129 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 122



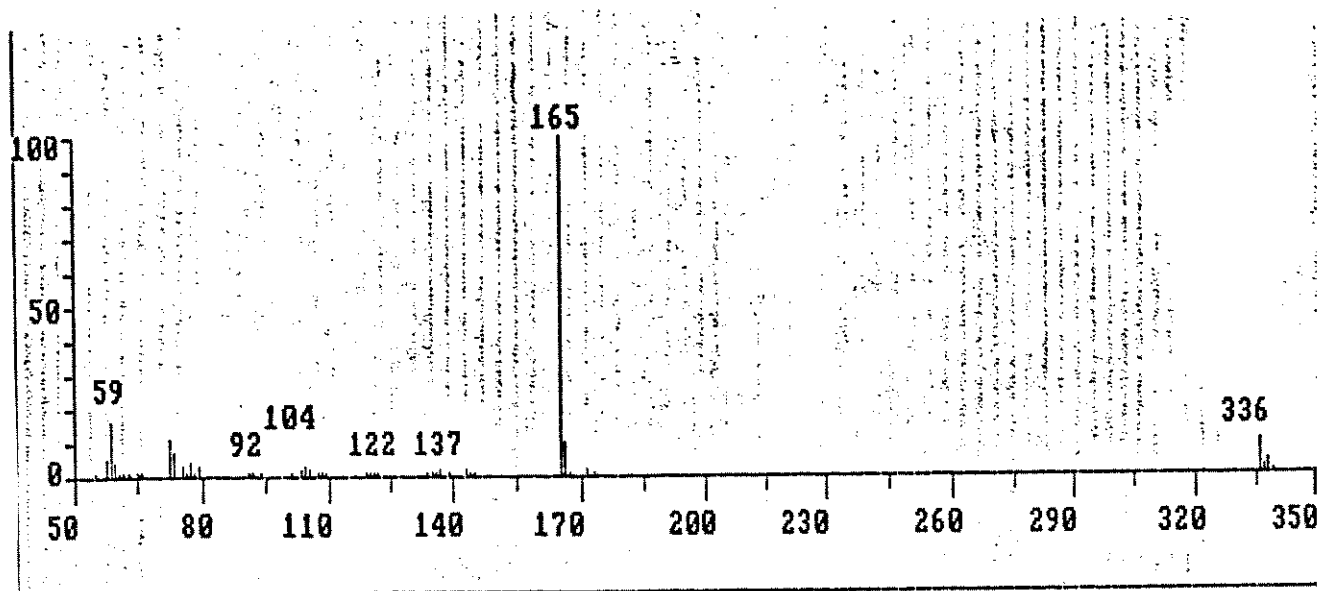
E-130 : Espectro de massa de 122



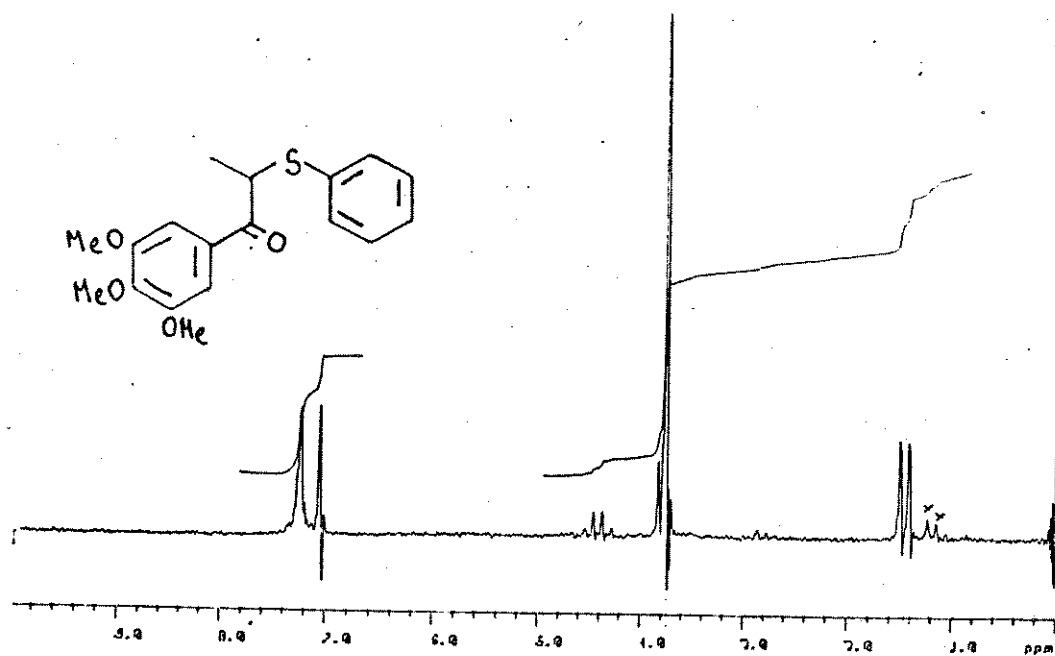
E-131 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 123



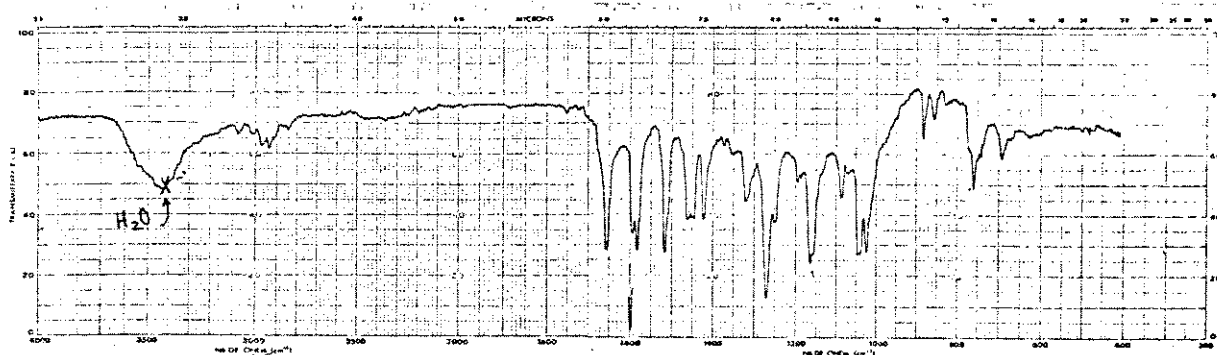
E-132 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 123



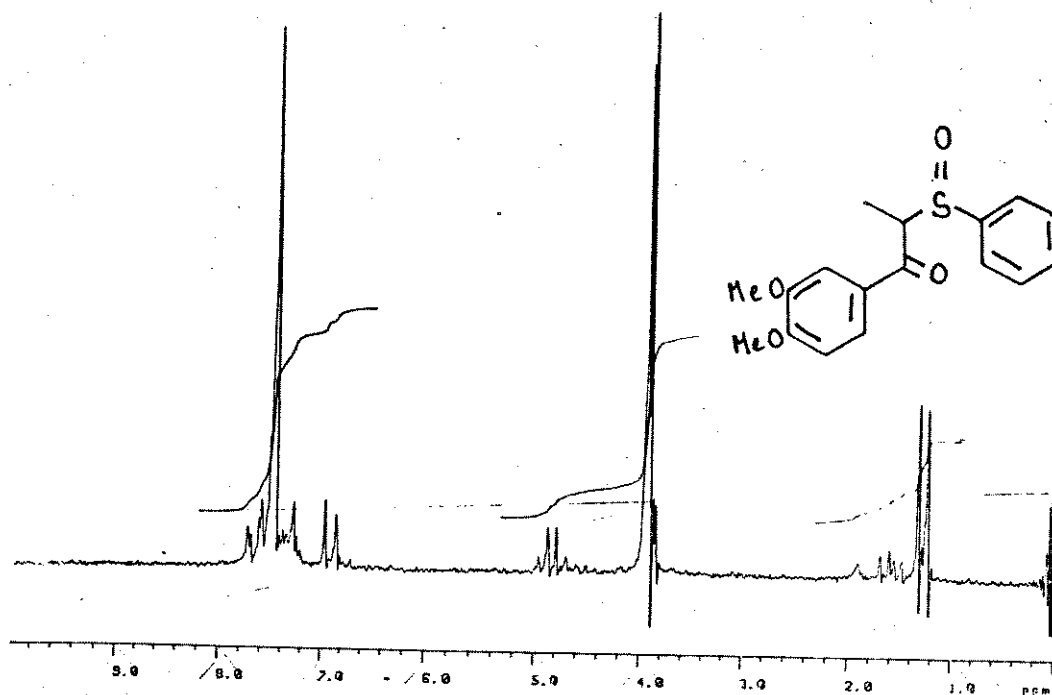
E-133 : Espectro de massa de 123



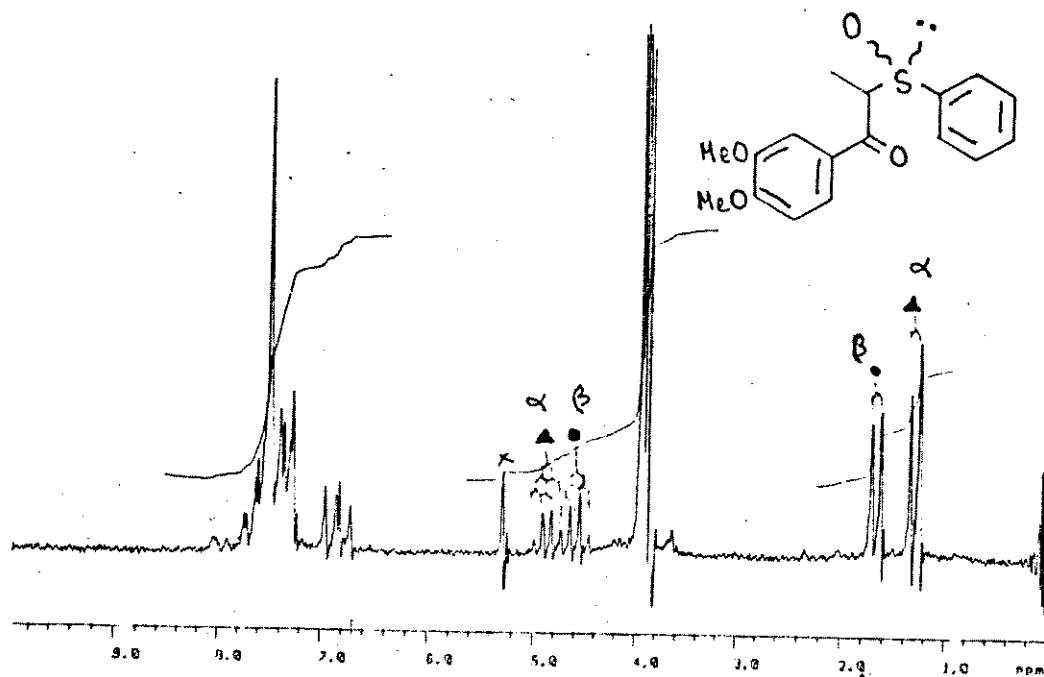
E-134 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 124



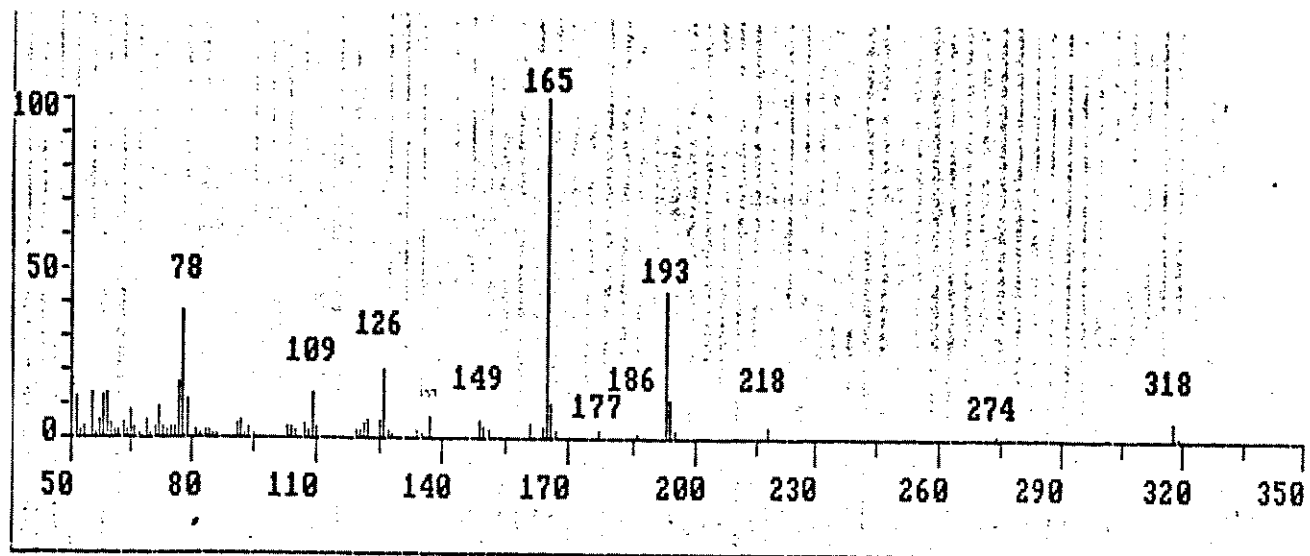
E-135 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 125-α



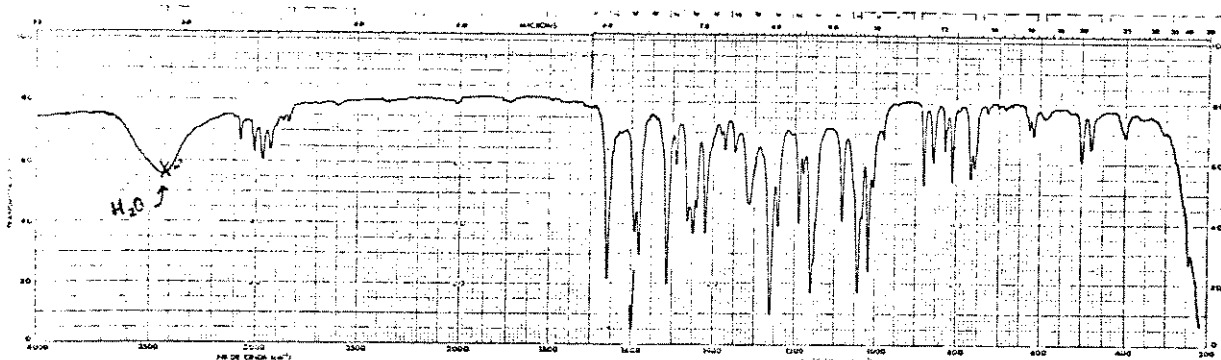
E-136 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 125-α



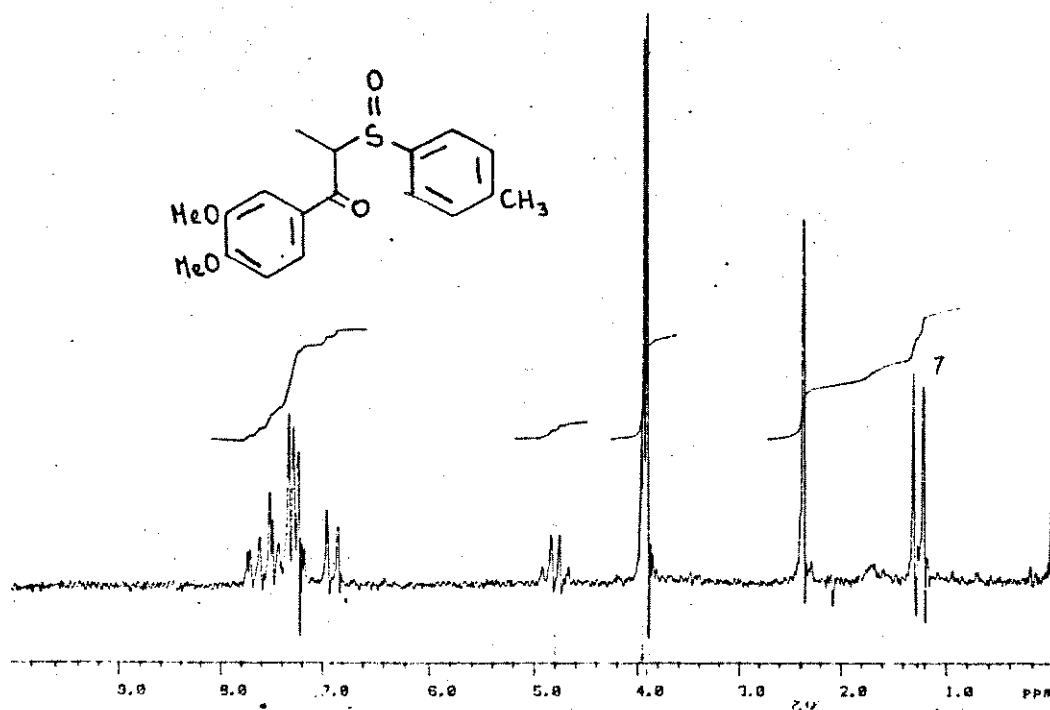
E-137 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 125-α:125-β (1:1)



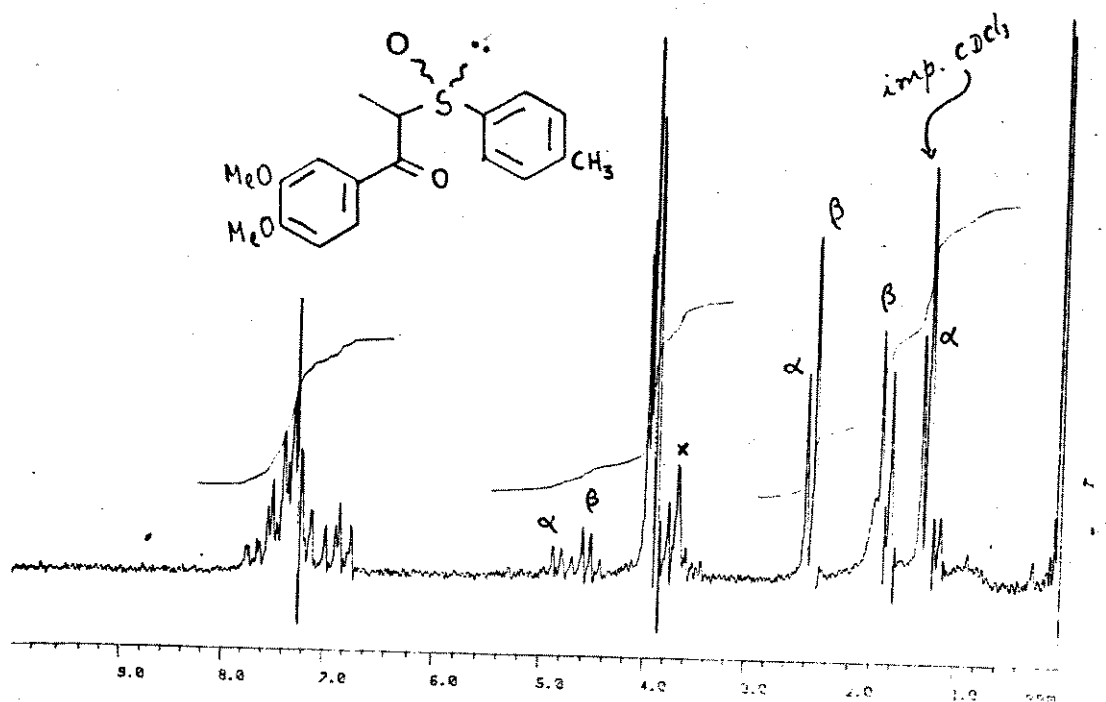
E-138 : Espectro de massa de 125-α:125-β (1:1)



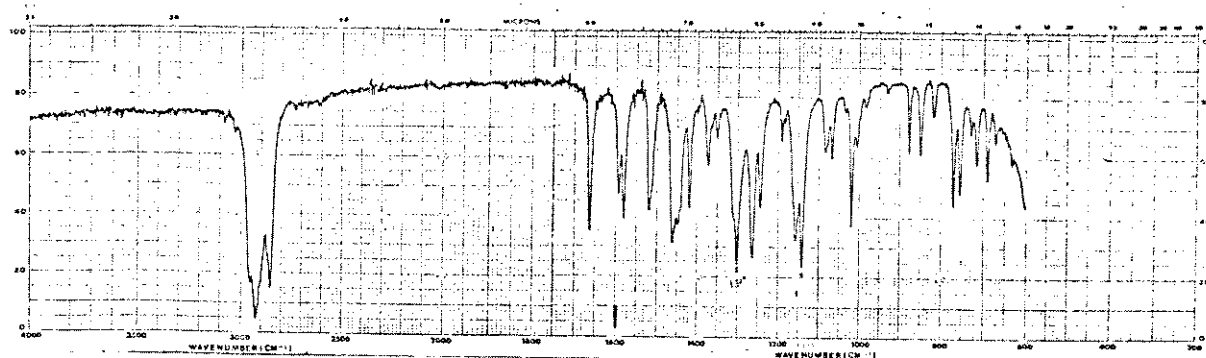
E-139 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 126-α



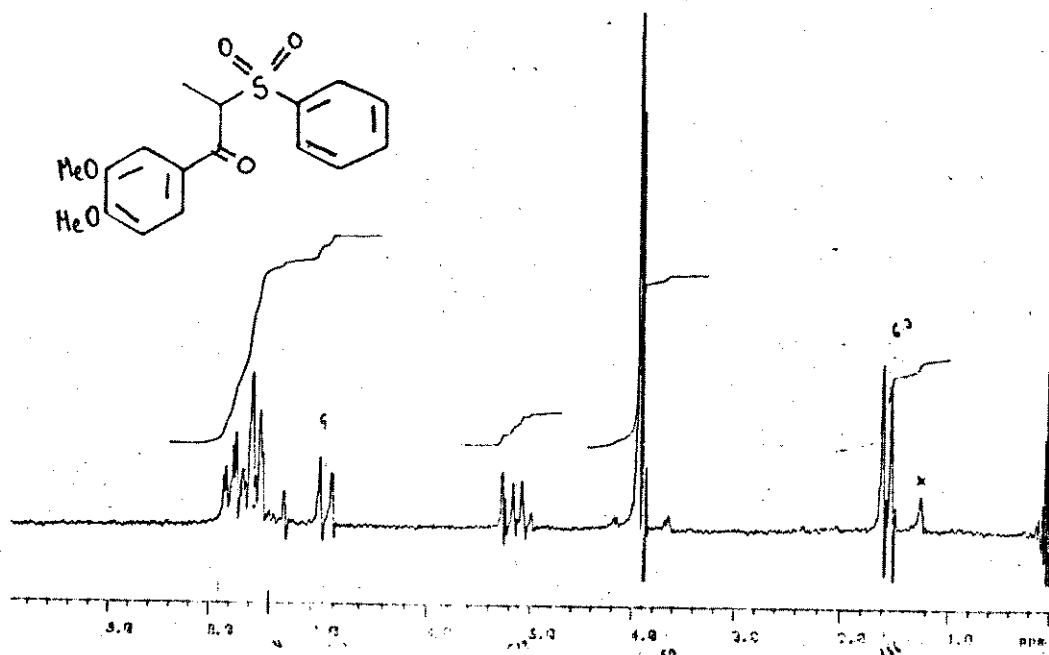
E-140 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 126-α



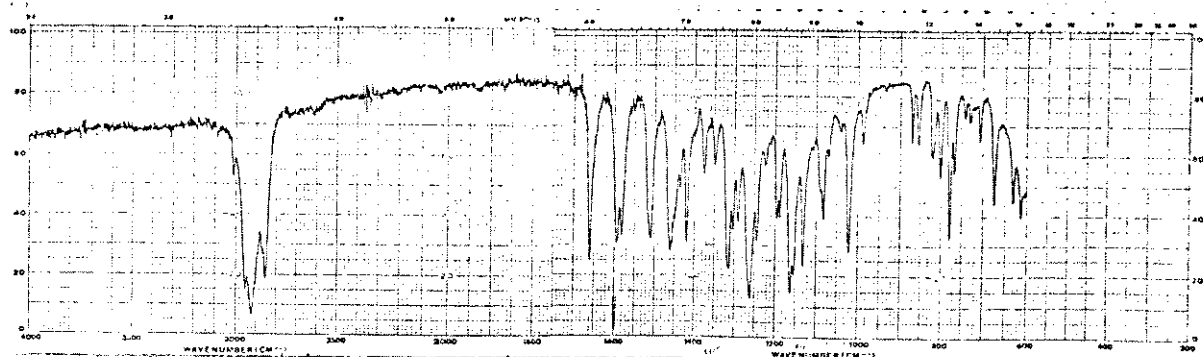
E-141 : Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (CDCl_3) de 126- α :126- β



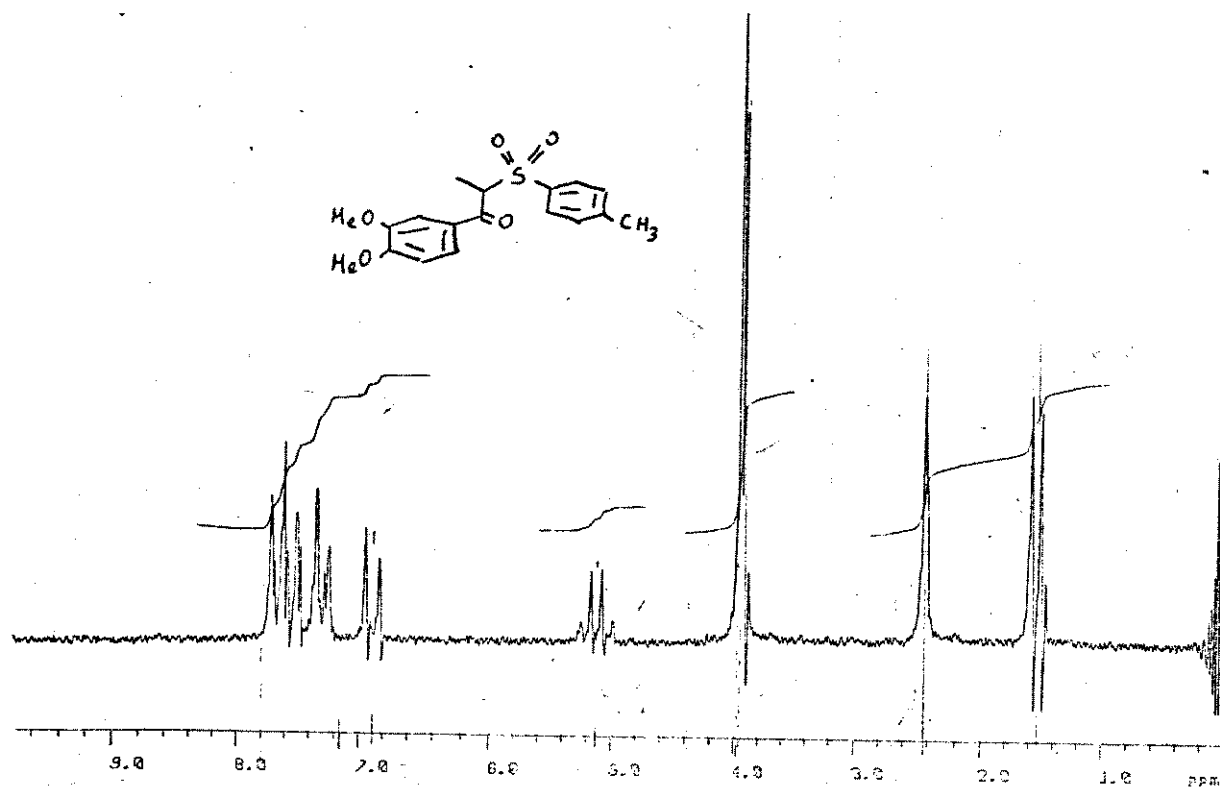
E-142 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 127



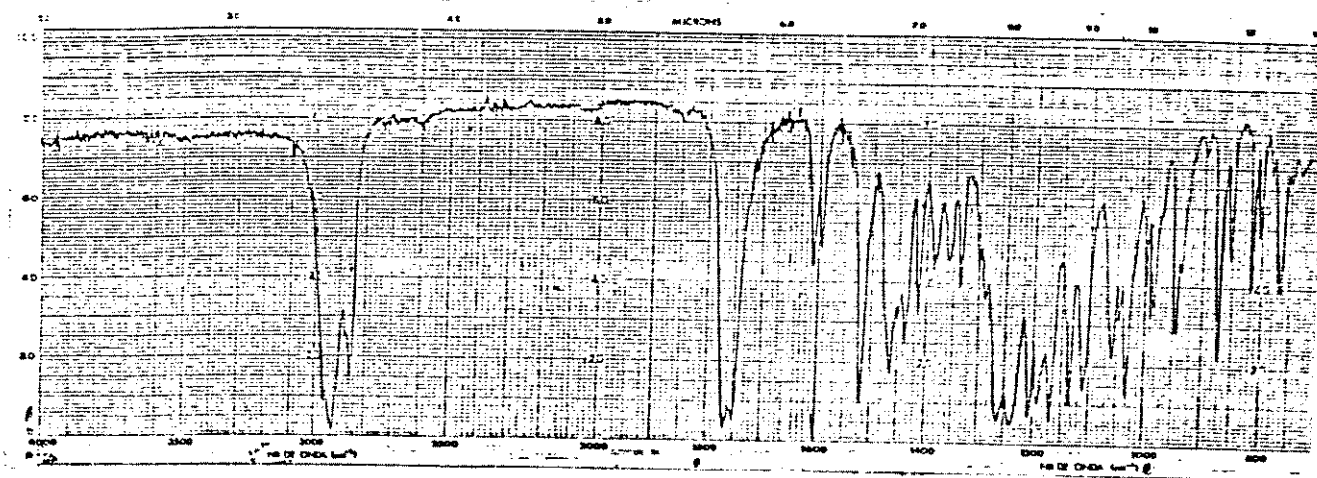
E-143 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de 127



E-144 : Espectro de Infravermelho (KBr) de 128

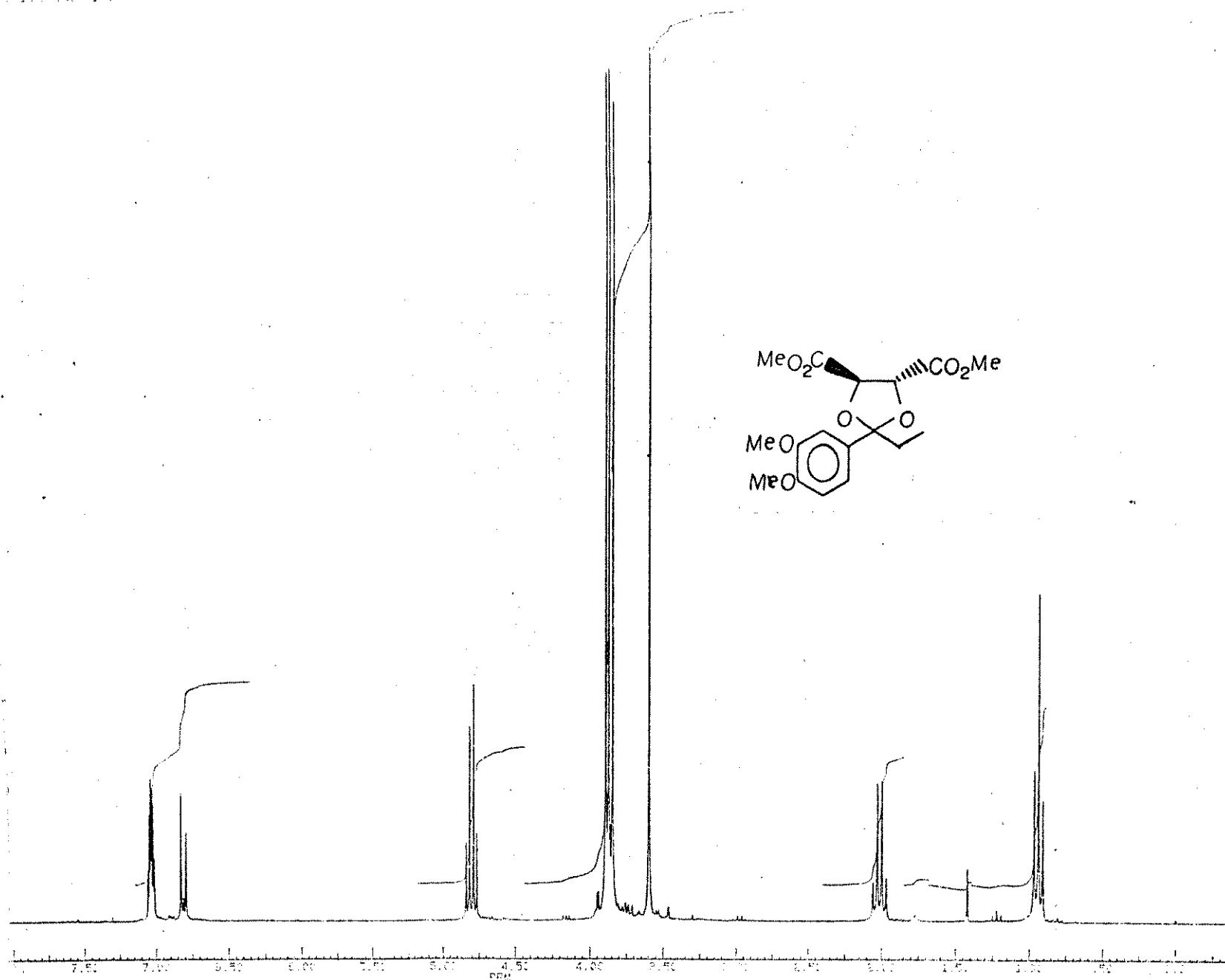


E-145 : Espectro de RMN ¹H a 80 MHz (CDCl₃) de 128



E-146 : Espectro de Infravermelho (nujol) de (RR)-159

375



E-147 : Espectro de RMN ^1H a 250 MHz (CDCl_3) de (RR)-159

(*) DMT-C1 CH ONLY, WMSD 100.1111 SP. NO. 31551.

(*) DMT-C1, CH2, CH+VE, CH2-VE, WMSD 100.1111 SP. NO. 31551.

(*) DMT-C1 IN CDCl3 REF TO 77PPM, WMSD 13C SP. NO. 31551, RD IN DECOUP.

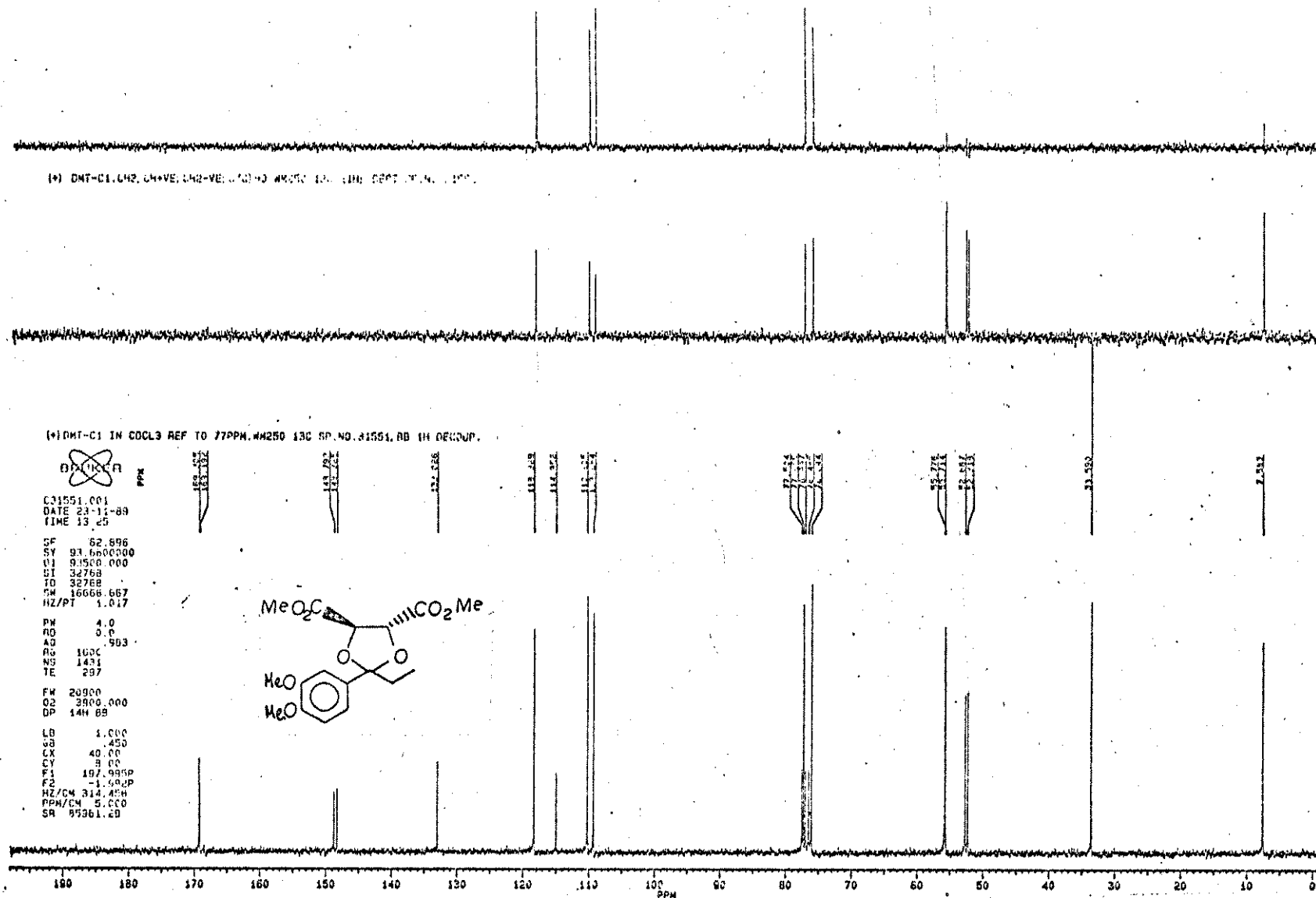
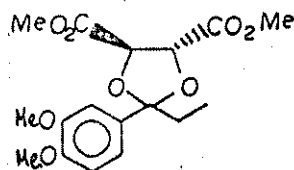
DATE 23-11-89
TIME 13:25

SP 62.896
SY 91.6600000
U1 9.1500.000
SI 32768
TO 32768
SM 16666.667
HZ/PT 1.017

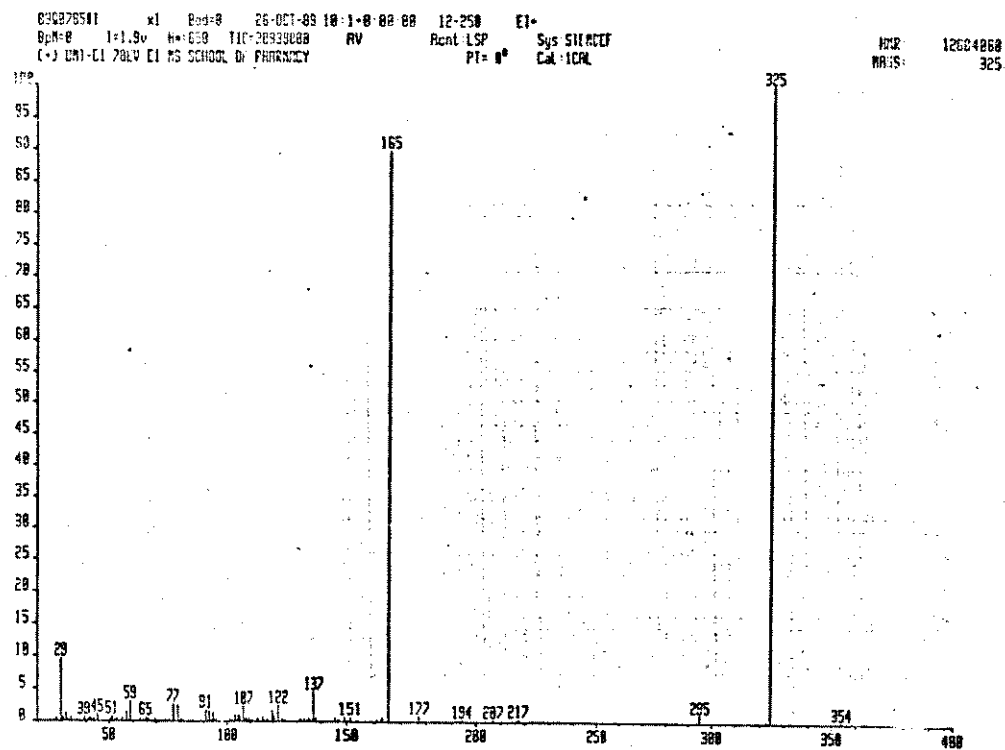
PM 4.0
AQ 0.0
AG 903
RG 1000
NS 1431
TE 297

FW 28900
Q2 2800.000
DP 14H 69

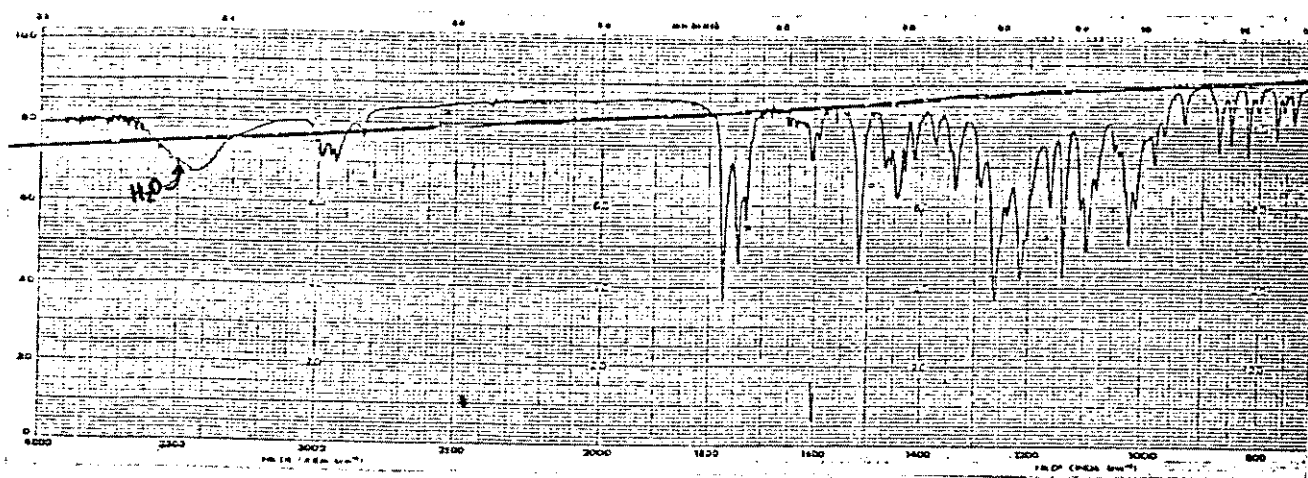
LB 1.000
GB .450
CX 40.00
CY 3.00
F1 197.995P
F2 -1.600P
HZ/CM 314.45H
PPM/CM 5.000
SR 87361.20



E-148 : Espectro de RMN ¹³C (DEPT) a 62,9 MHz (CDCl₃) de (RR)-159



E-149 : Espectro de massa de (RR)-159



E-150 : Espectro de Infravermelho (KBr) de (RRS)-160

(*)DMT CB-1 1M CDCL3: CCL4 1:4 REF.=TMS, 1M SPEC. NO. 32263

~~BRUNER~~

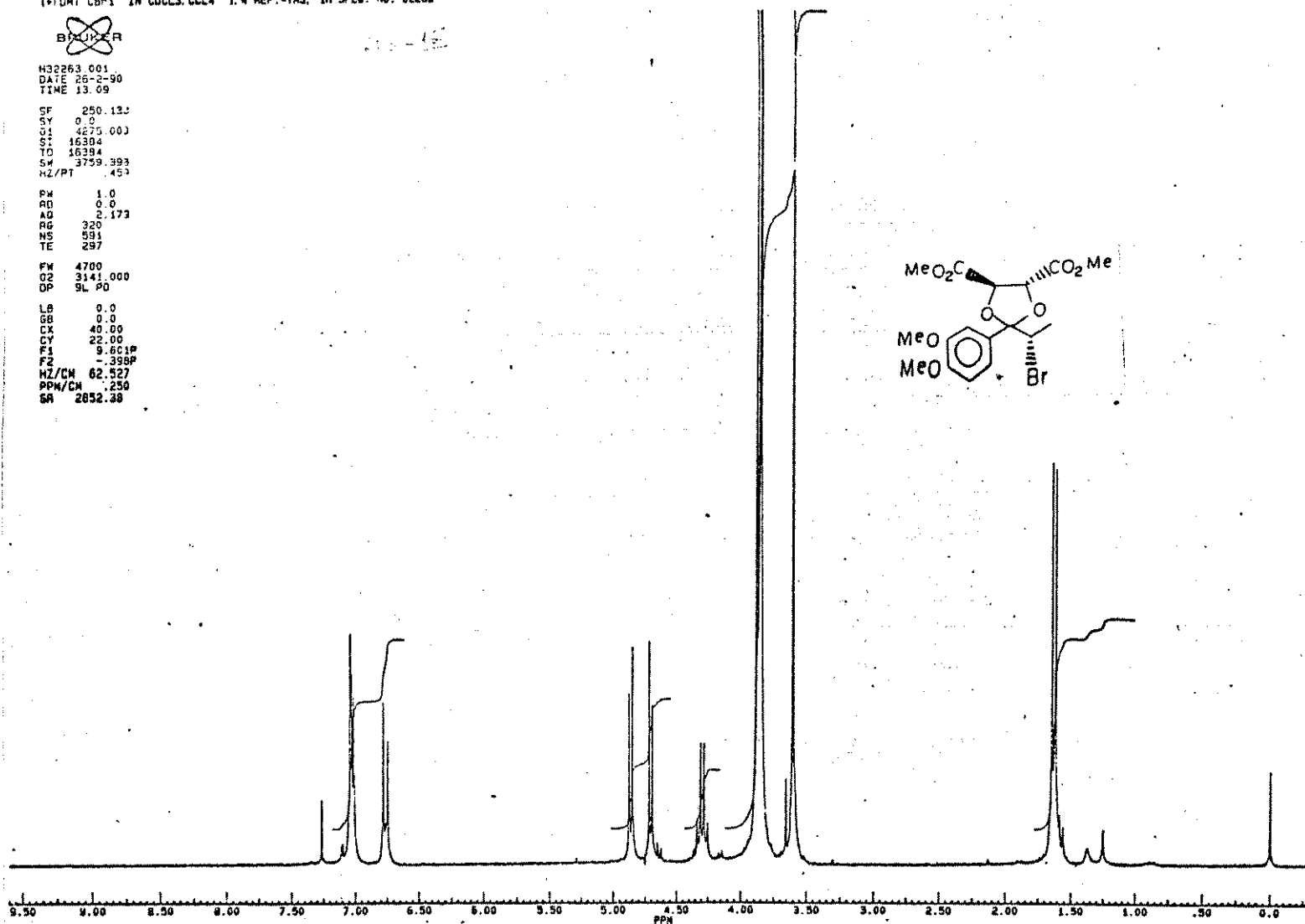
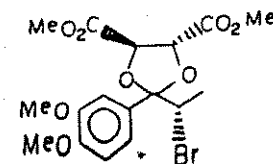
N32263.001
DATE 26-2-90
TIME 13.09

SF 250.130
SI 0.0
F1 4675.000
S1 16304
T0 16394
S4 3759.393
HZ/P1 453

FW 1.0
AD 0.0
AD 2.173
RG 320
NS 591
TE 297

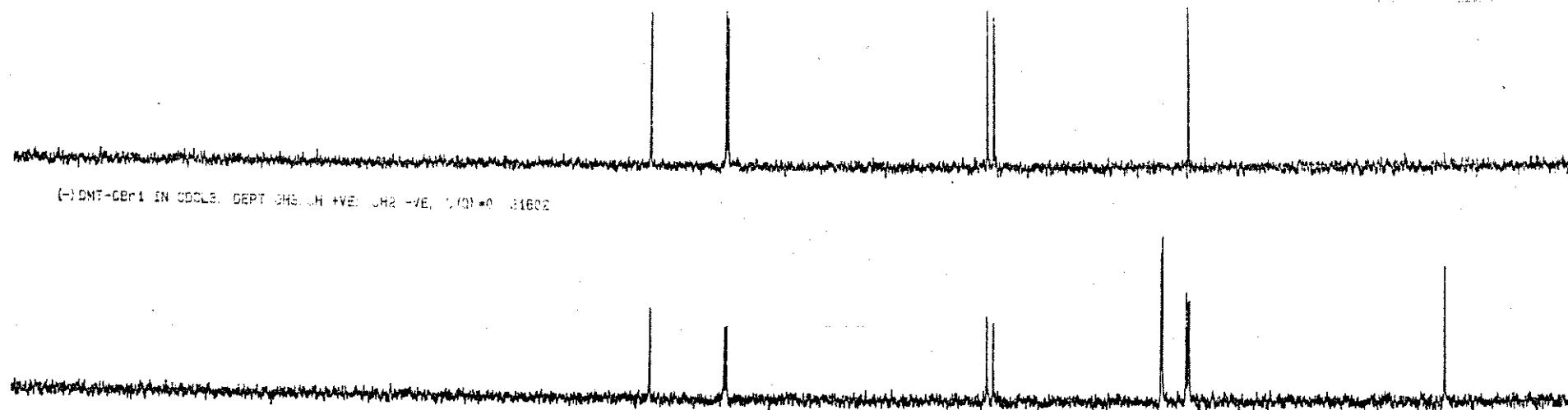
FW 4700
Q2 3141.000
OP 9L P0

LB 0.0
GB 0.0
CX 40.00
CY 22.00
F1 9.661P
F2 -358P
HZ/CN 62.527
PPM/CN 250
SA 2852.38



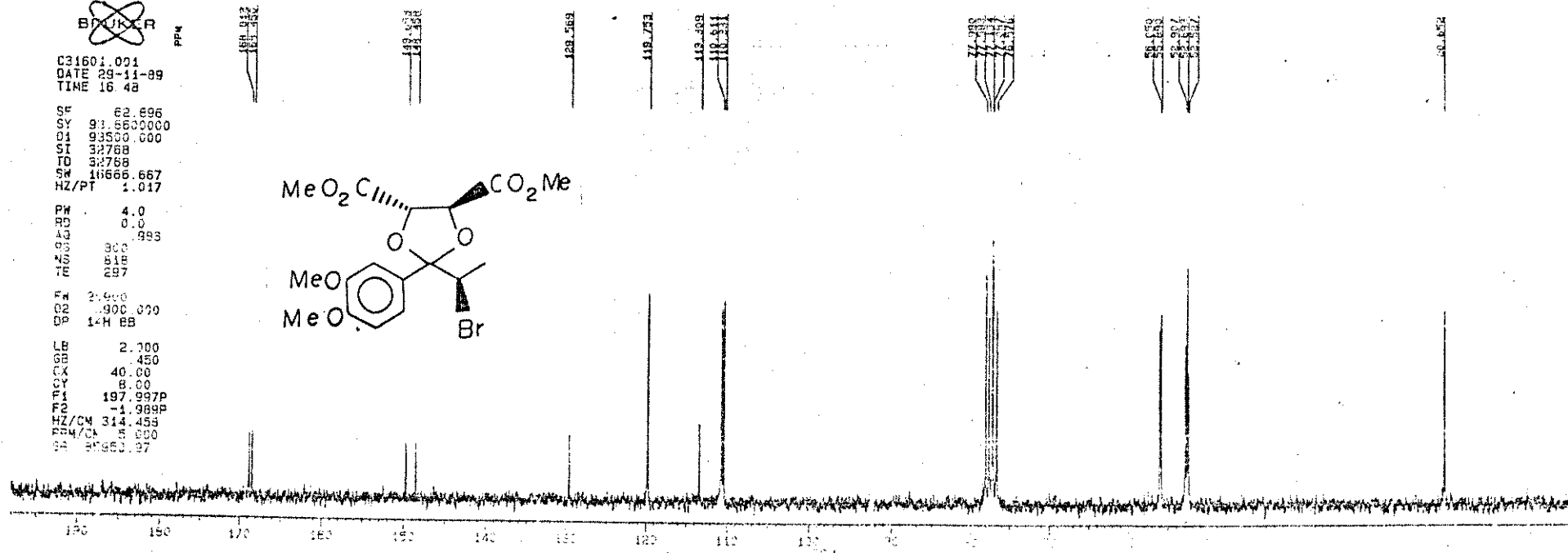
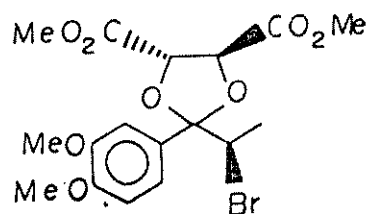
E-151 : Espectro de RMN ^1H a 250 MHz (CDCl_3) de (RRS)-160

(-)-DMT-CBp1 IN CDCL3. DEPT CHS: CH +VE, CH2 -VE, C/O = 0. 31602



(-)-DMT-CBp1 IN CDCL3 +TMS, WM250 13C (1H) SPEC. NO. 31601

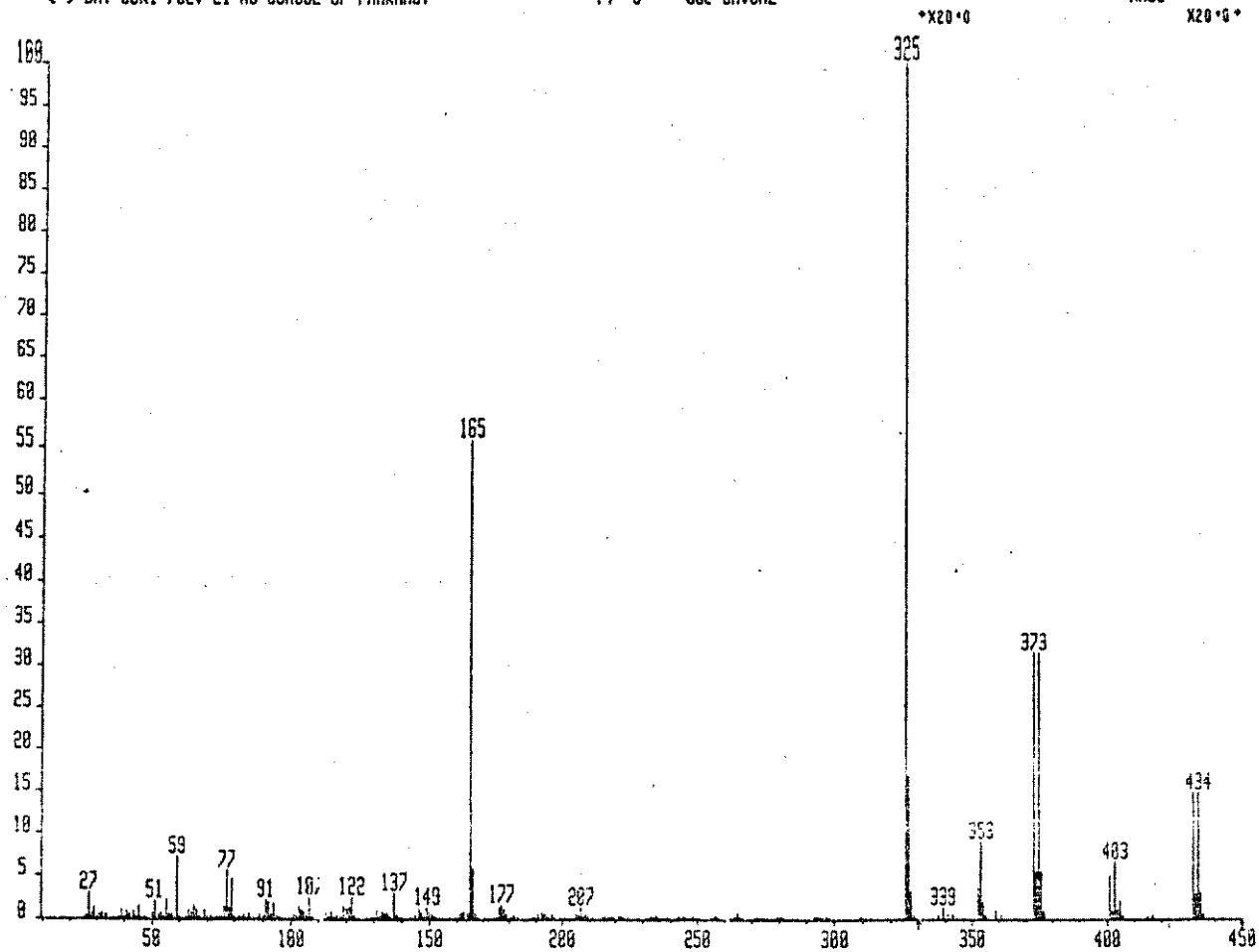
~~BRUKER~~
 C31601.001
 DATE 29-11-89
 TIME 16.48
 SF 62.896
 SY 93.6600000
 O1 93500.000
 SI 32758
 TO 32758
 SW 10666.667
 HZ/PT 1.017
 PW 4.0
 RD 0.0
 AQ 993
 QS 300
 NS 518
 TE 297
 F4 2.000
 Q2 .900.000
 DP 14H 85
 LB 2.000
 GB 450
 CX 40.00
 CY 8.00
 F1 197.997P
 F2 -1.989P
 HZ/CM 314.453
 RM/CM 8.000
 GA 30550.97



E-152 : Espectro de RMN ^{13}C (DEPT) a 62,9 MHz (CDCl_3) de (SSR)-160

982F93#1 x1 Bgd=0 89-FEB-90 10:54:00:00 ZABAF EI+
 BpM=0 I=6.5u HA=350 TIC=124482000 RV Rcnt:ULSOP Sys:LREIMS
 (*) DMT-CBR1 70EV EI-MS SCHOOL OF PHARMACY PT= 80 Cal:ORVCL

HMR: 4201700#
 MASS: 321
 X20.0*



E-153 : Espectro de massa de (RRS)-160

* G - POLAR IN CDCL3 +TMS; NM250 1H SPEC..NO. 32150

BRUKER

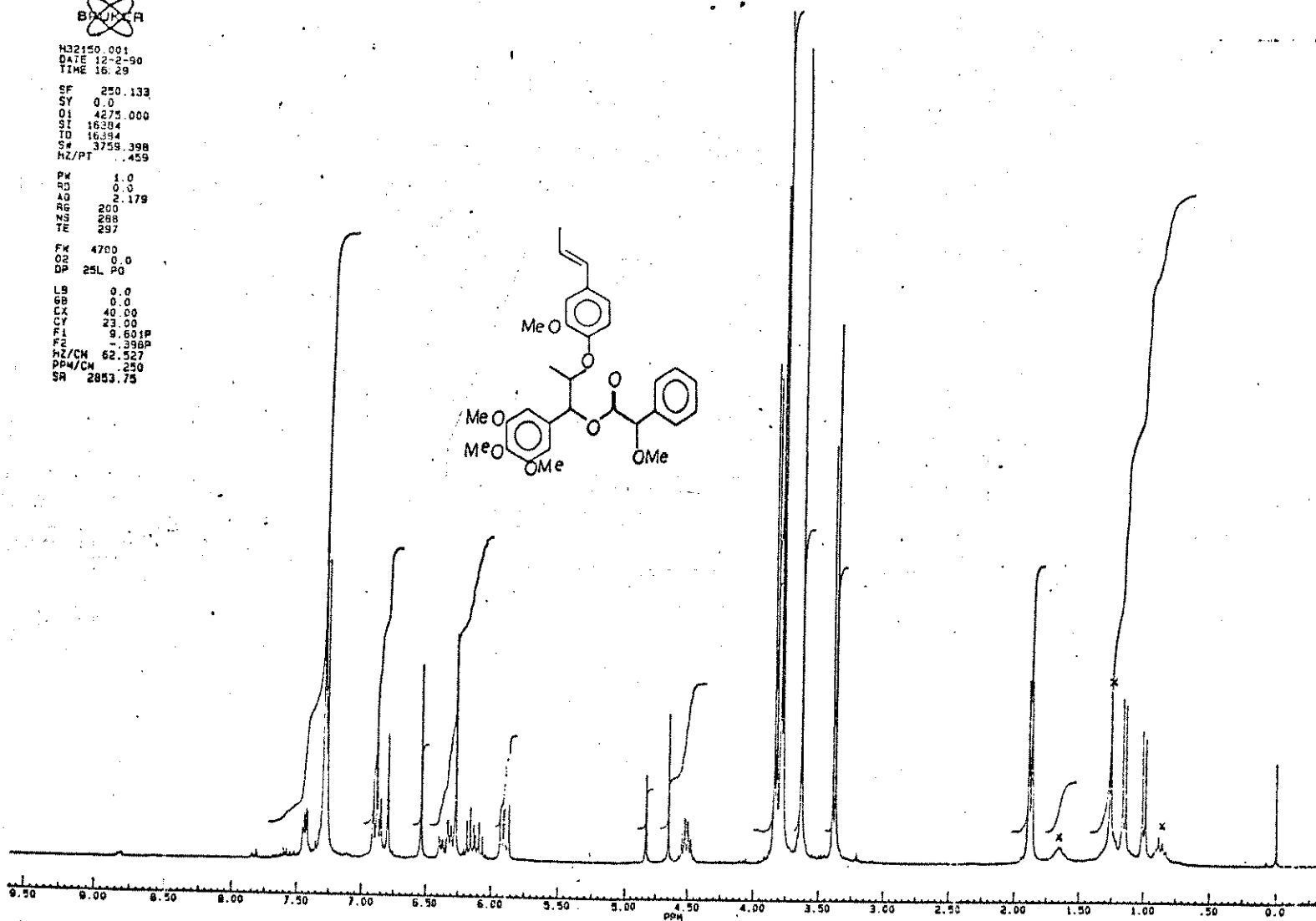
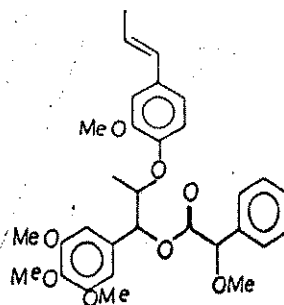
H32150.001
DATE 12-2-90
TIME 16:29

SF 250.133
SY 0.0
O1 4275.000
S1 16384
T0 16384
S# 3759.398
HZ/PT 459

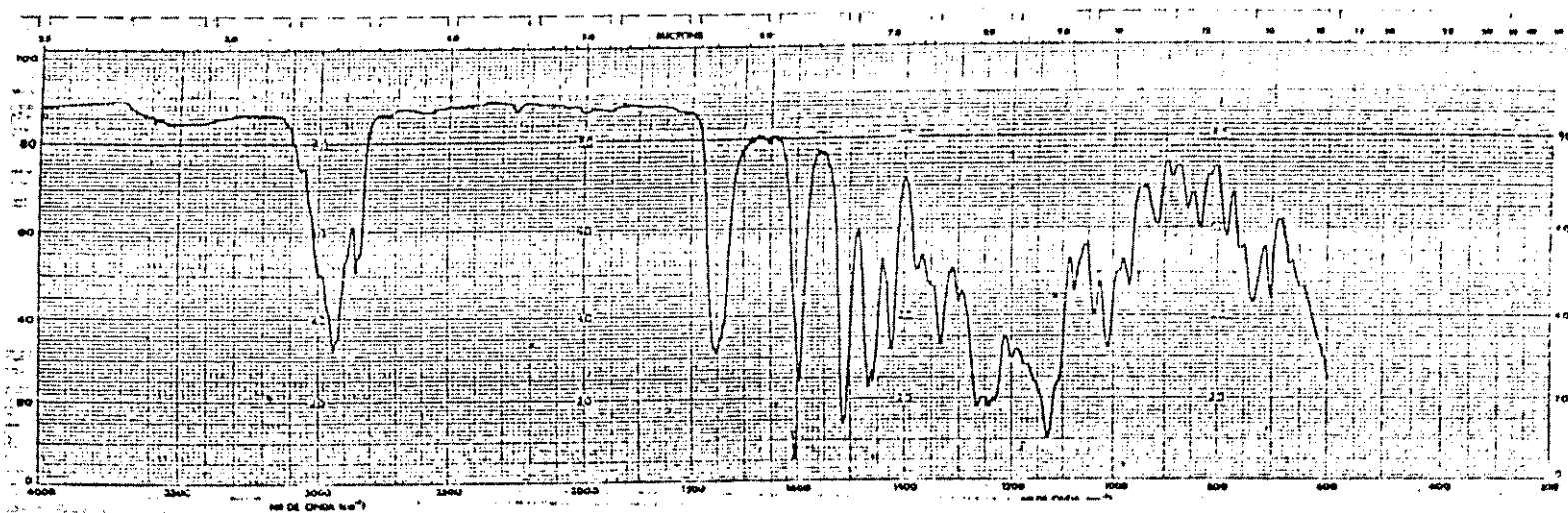
PM 1.0
RD 0.0
AQ 2.179
RG 200
WS 288
TE 297

FX 4700
O2 0.0
DP 25L PG

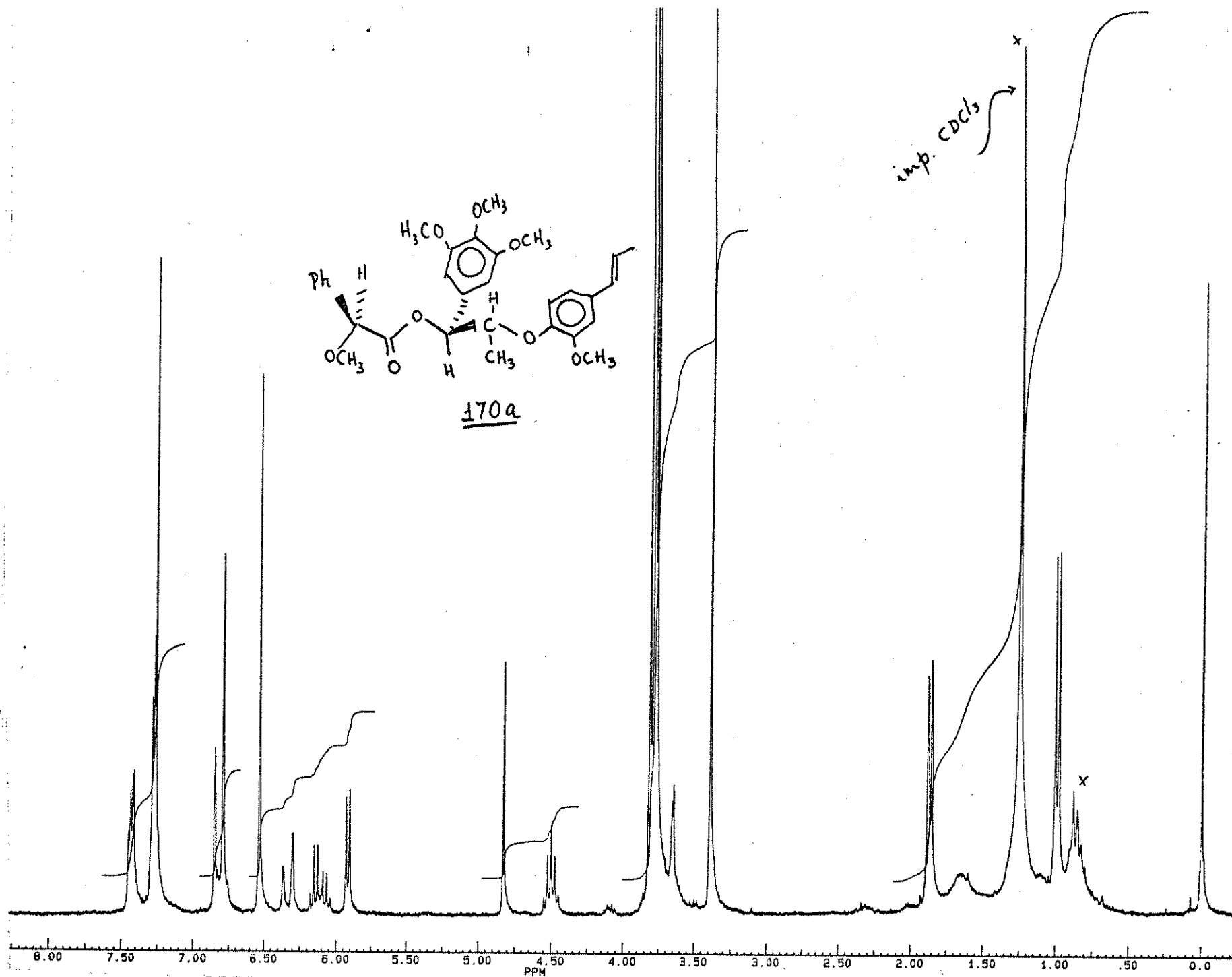
L9 0.0
GB 0.0
CX 40.00
CY 23.00
F1 9.601P
F2 -396P
HZ/CN 62.527
PPM/CN 250
SR 2853.75



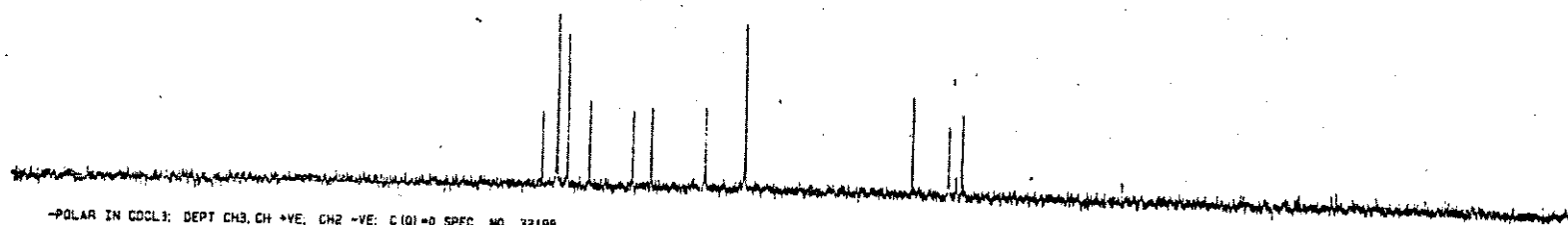
E-154 : Espectro de RMN ¹H a 250 MHz (CDCl₃) de 170a:170b



E-155 : Espectro de infravermelho (filme) de 170a

E-156 : Espectro de RMN ^1H a 250 MHz (CDCl_3) de 170a

- POLAR IN CDCl₃ +TMS; WM250 13C DEPT CH ONLY SPEC. NO. 32199



-POLAR IN CDCl₃: DEPT CH3, CH +VE; CH2 -VE; C(=O)=O SPEC. NO. 32198



- POLAR IN CDCl₃ +TMS; WM250 13C (1H) SPEC. NO. 32197

BP 100.0

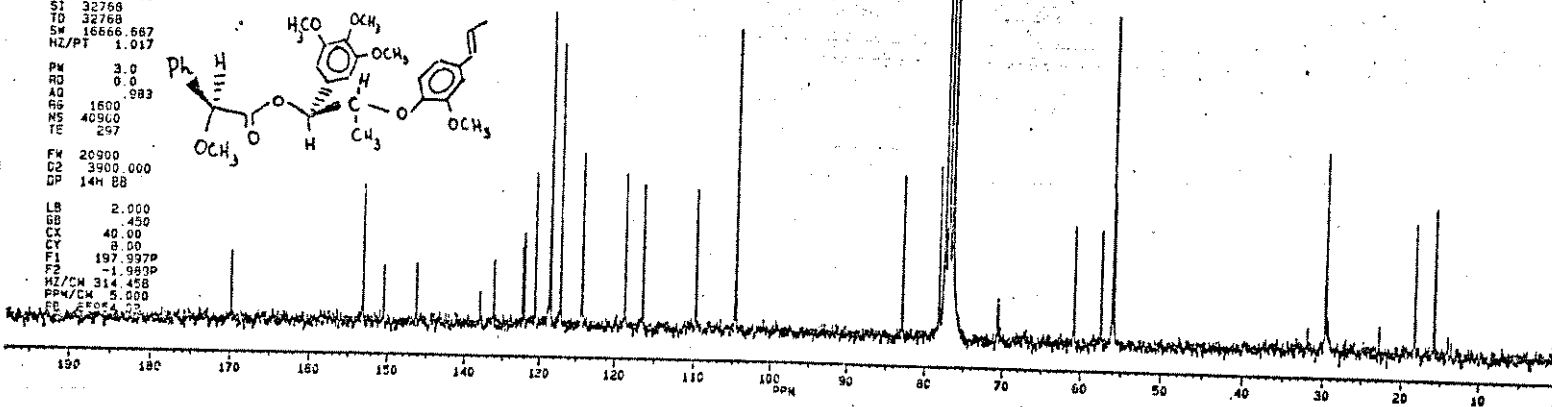
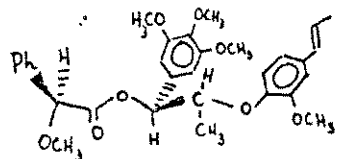
C32197 001
AU PROG.
HDCCH25 AU
DATE 20-2-90
TIME 3:40

FF 62.896
SY 93.6600000
Q1 82500.000
S1 32768
T0 32768
SW 16666.667
HZ/PT 1.017

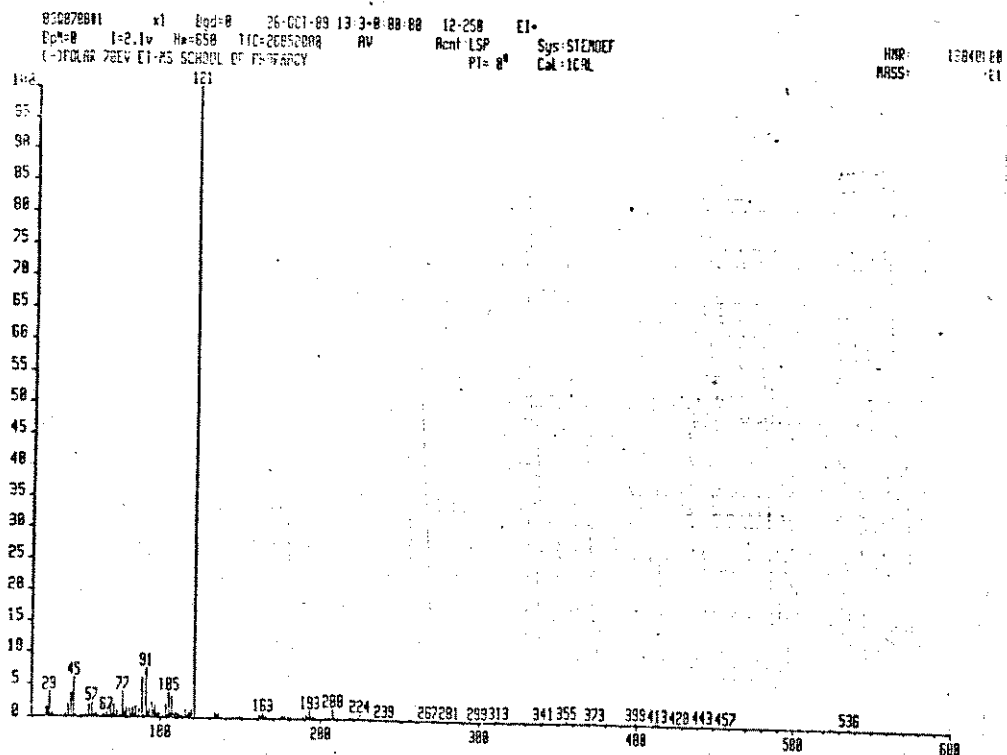
PH 3.0
RD 0.0
AQ 0.883
RG 1600
NS 40960
TE 297

FW 20900
C2 3900.000
DP 14H 88

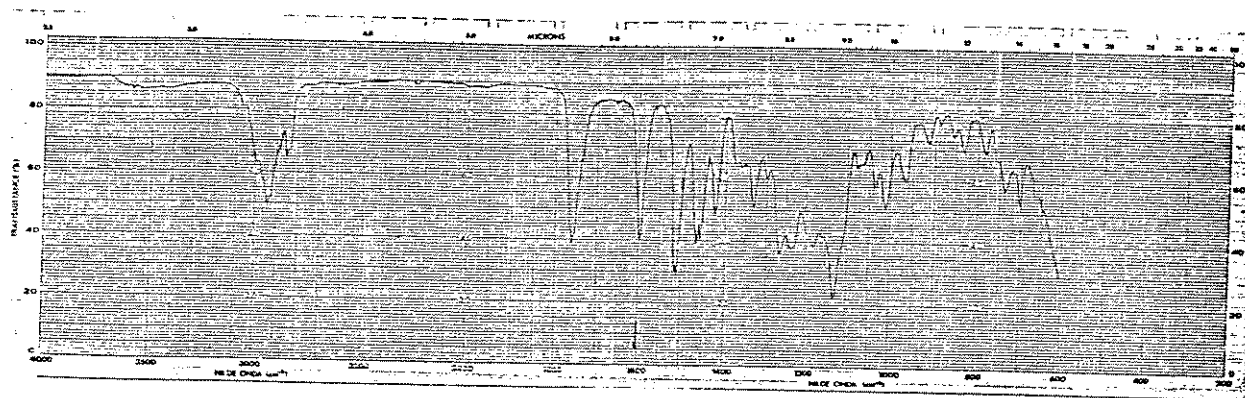
LB 2.000
GB .450
CX 40.00
CY 8.00
F1 197.997P
F2 -1.983P
HZ/CM 314.458
PPM/CM 5.000
PS 5.000



E-157 : Espectro de RMN ¹³C (DEPT) a 62,9 MHz (CDCl₃) de 170a



E-158 : Espectro de massa de 170a



E-159 : Espectro de Infravermelho (filme) de 170b

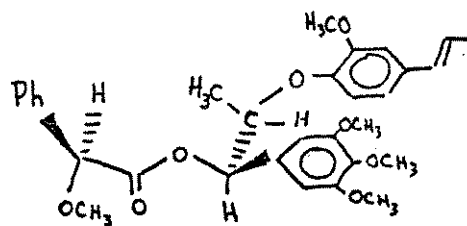
~~BIJHOF~~

H32136.001
DATE 9-2-90
TIME 13.09

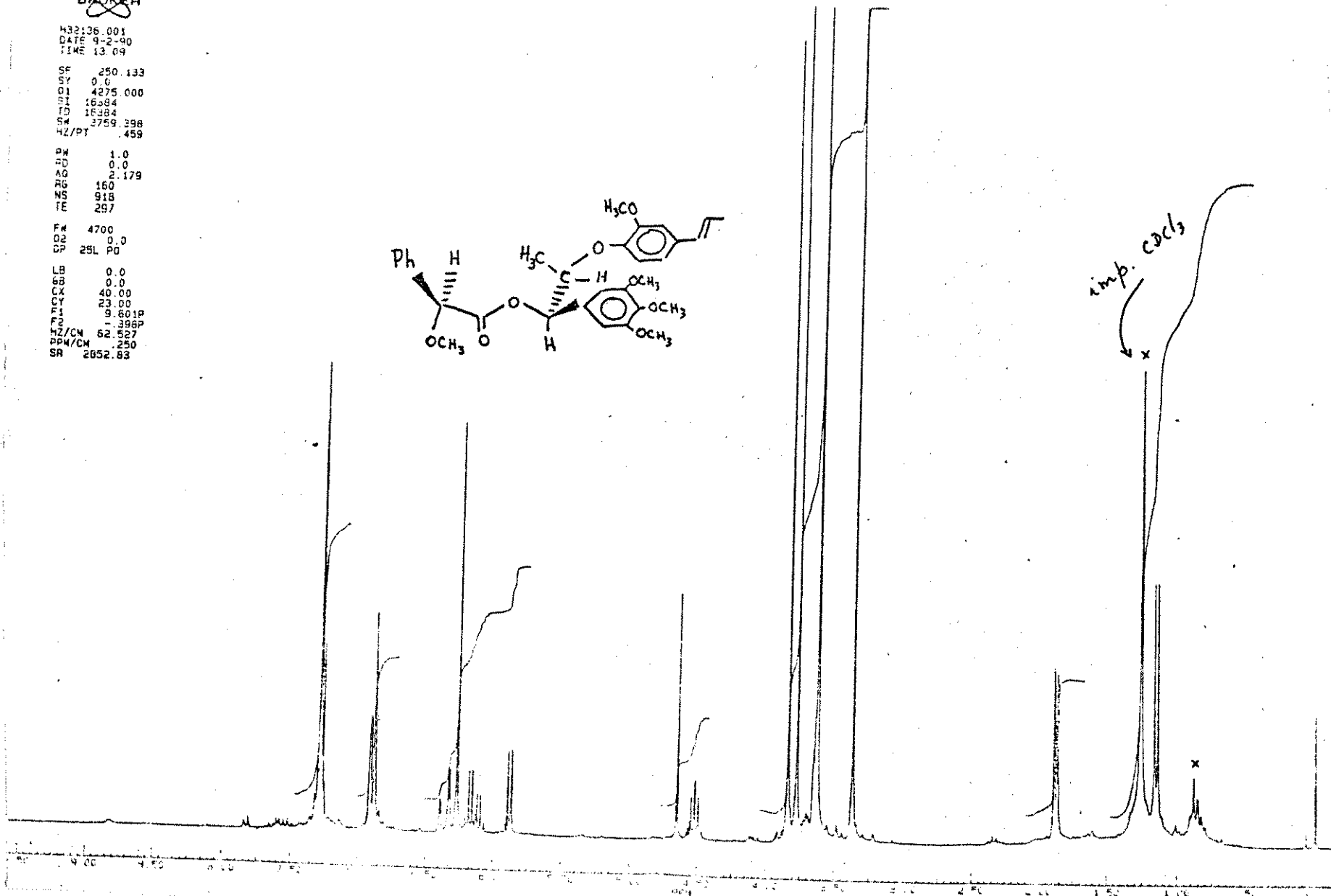
SF 250.133
SY 0.0
O1 4275.000
SI 16384
TD 16384
SW 3759.398
HZ/PT 459

PW 1.0
PD 0.0
AQ 2.179
RG 160
NS 918
TE 297

FM 4700
D2 0.0
DP 25L PO
LB 0.0
GB 0.0
CX 40.00
CY 23.00
F1 9.601P
F2 -396P
HZ/CM 62.527
PPM/CM 250
SR 2852.83

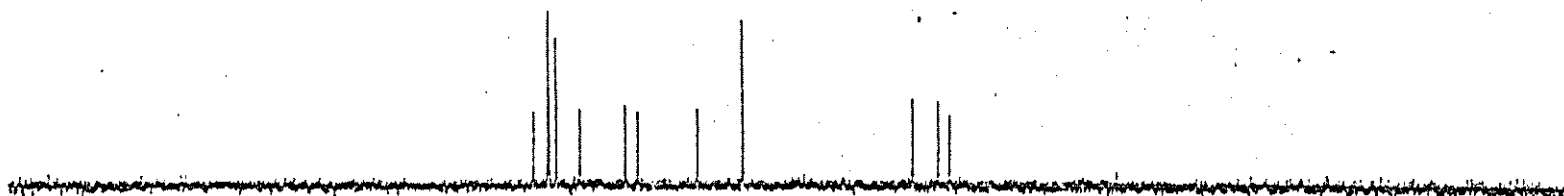


imp. CDCl₃



E-160 : Espectro de RMN ¹H a 250 MHz (CDCl₃) de 1706

* POLAR. ON ONLY



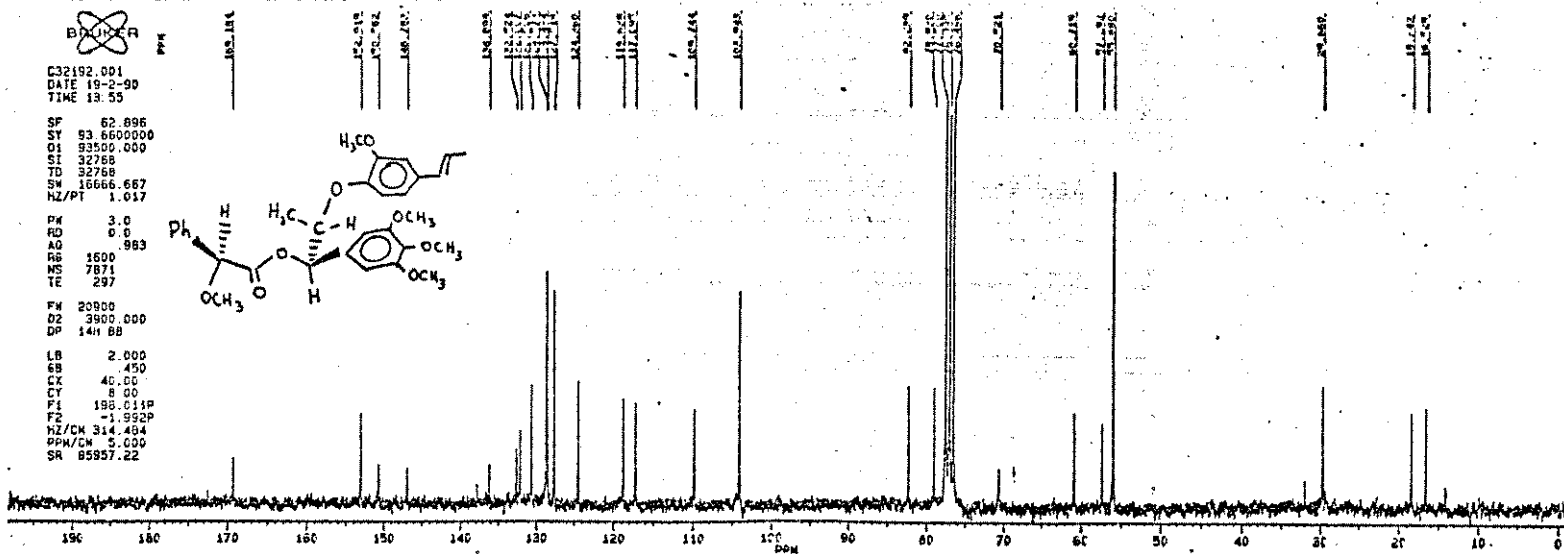
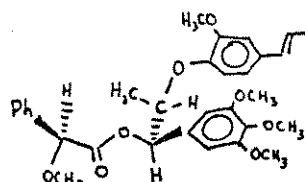
CH3, CH+VZ; CH2-VE; C (Q) =0



* POLAR IN CDCl3 AT 77PPM, MM250 13C (1H) SP. NO. 32192.

C32192.001
DATE 19-2-90
TIME 13:55

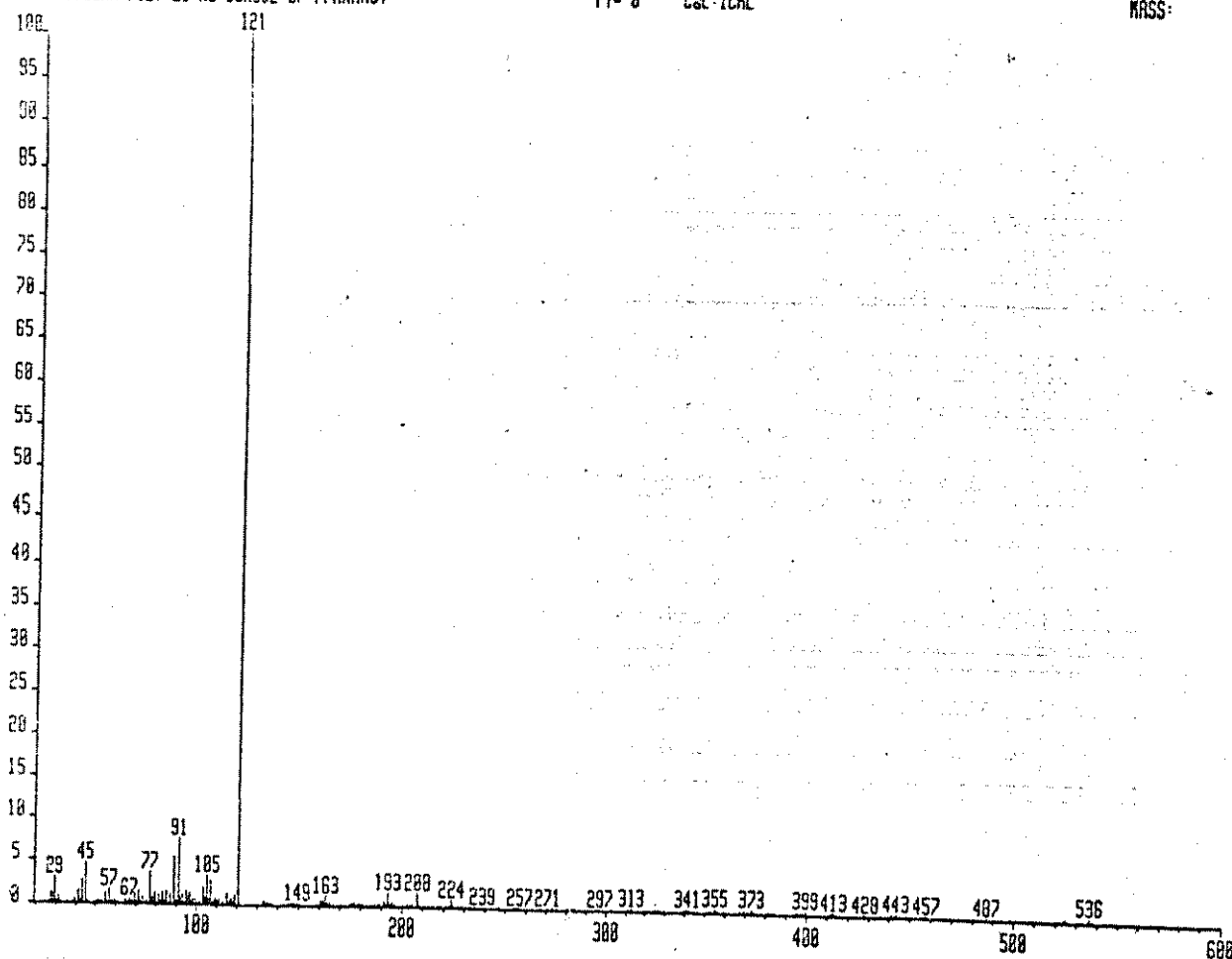
SF 62.896
SI 93.6600000
OI 93500.000
SI 32788
TD 32788
SW 16666.667
HZ/PT 1.017
PK 3.0
RD 0.0
AQ 983
RG 1600
NS 7871
TE 297
FM 20800
D2 3900.000
DP 141.88
LB 2.000
GB 450
CK 40.00
CY 8.00
FI 188.015P
F2 -1.992P
HZ/CW 314.484
PPM/CW 5.000
SR 85857.22



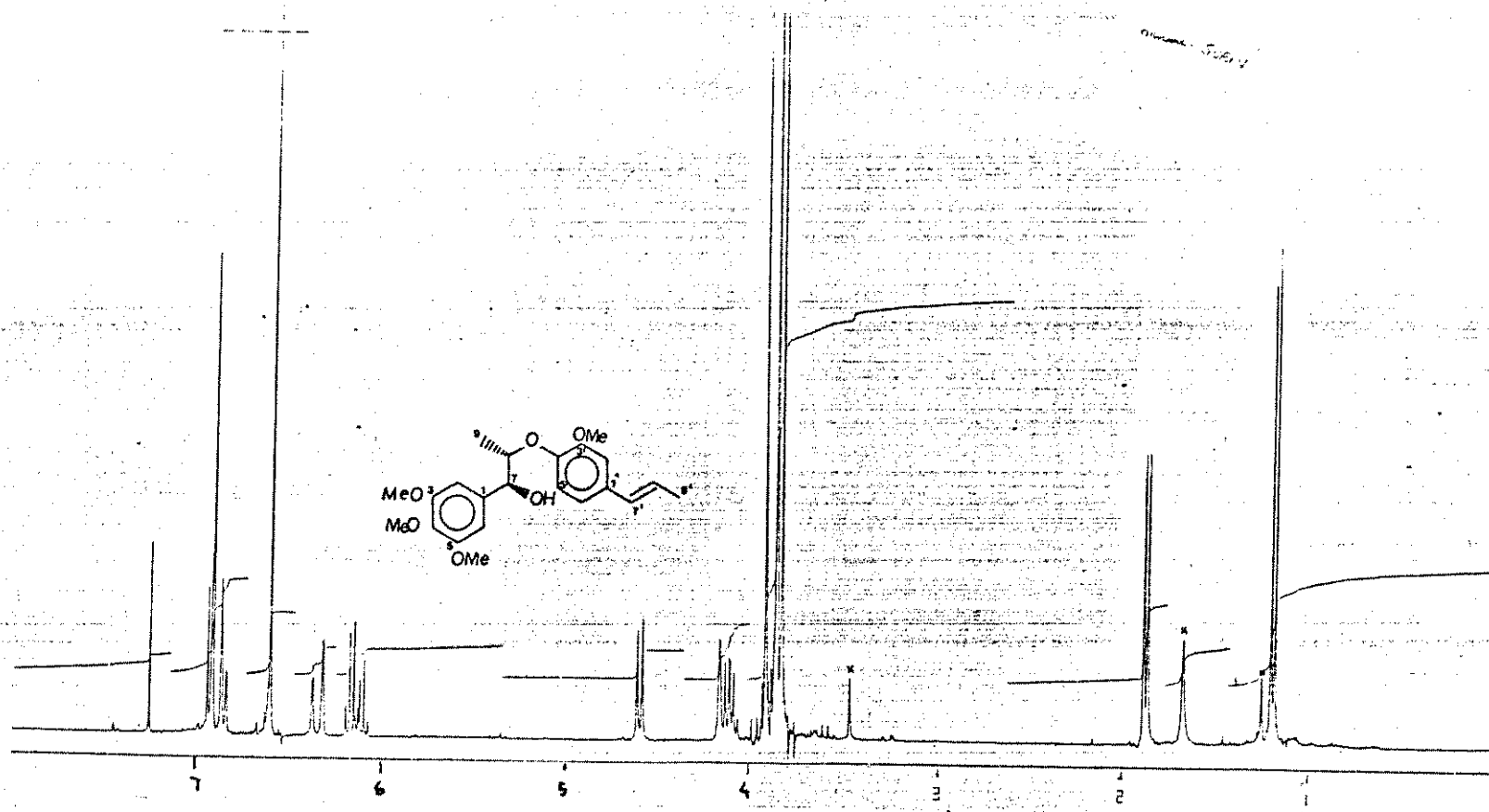
E-161 : Espectro de RMN ¹³C (DEPT) a 62,9 MHz (CDCl₃) de 170b

89027871 x1 Bgd=0 26-OCT-89 12:00:00 12-250 EI+
 BpM=0 I=2.3v W=650 TIC=26529000 HV Acnt=LSP Sys:STEMDEF
 C+JPOLAR 28EV EI-MS SCHOOL OF PHARMACY PT= 8° Cst:ICAL

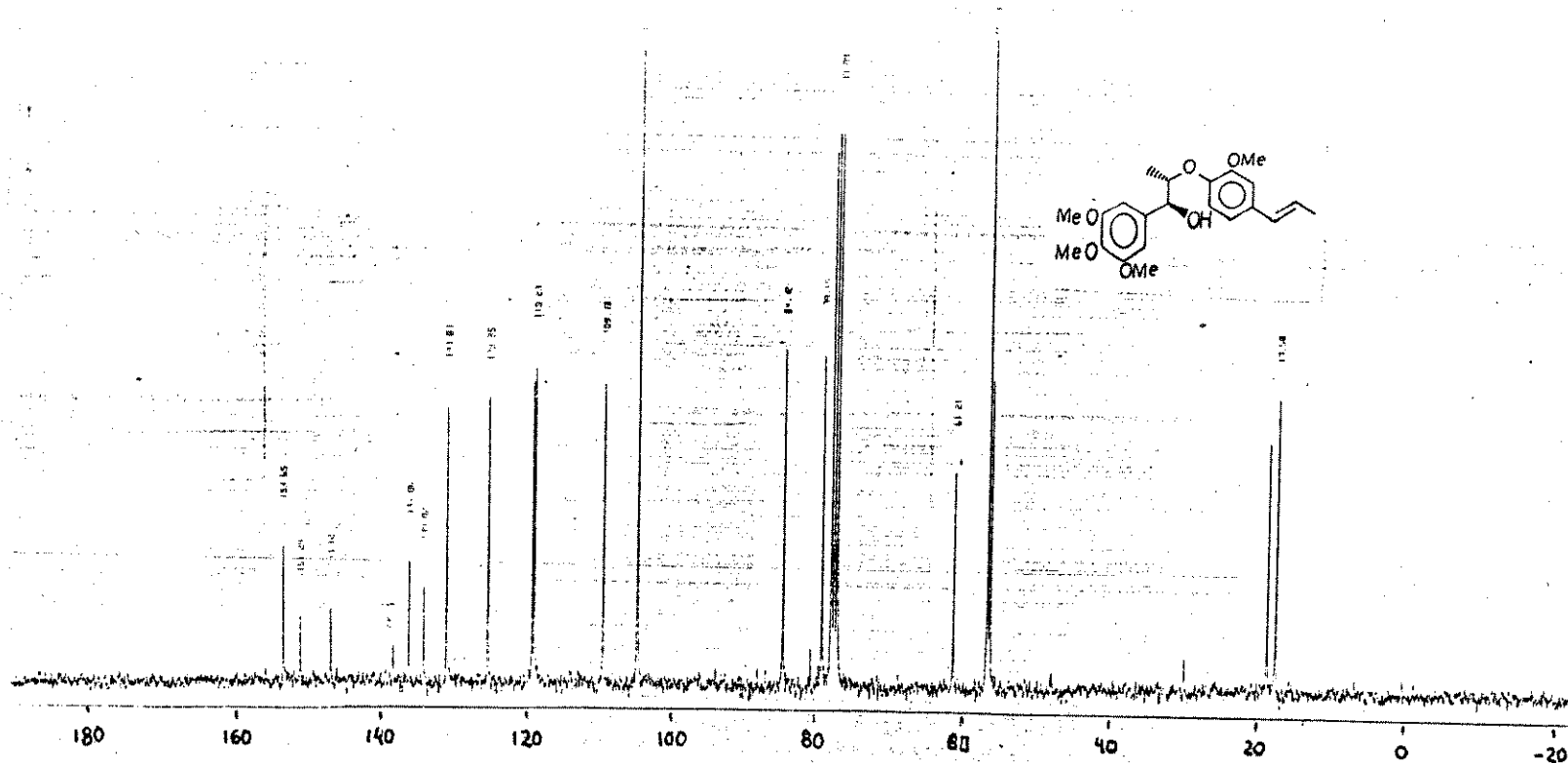
HMR: 14774200
 MASS: 121



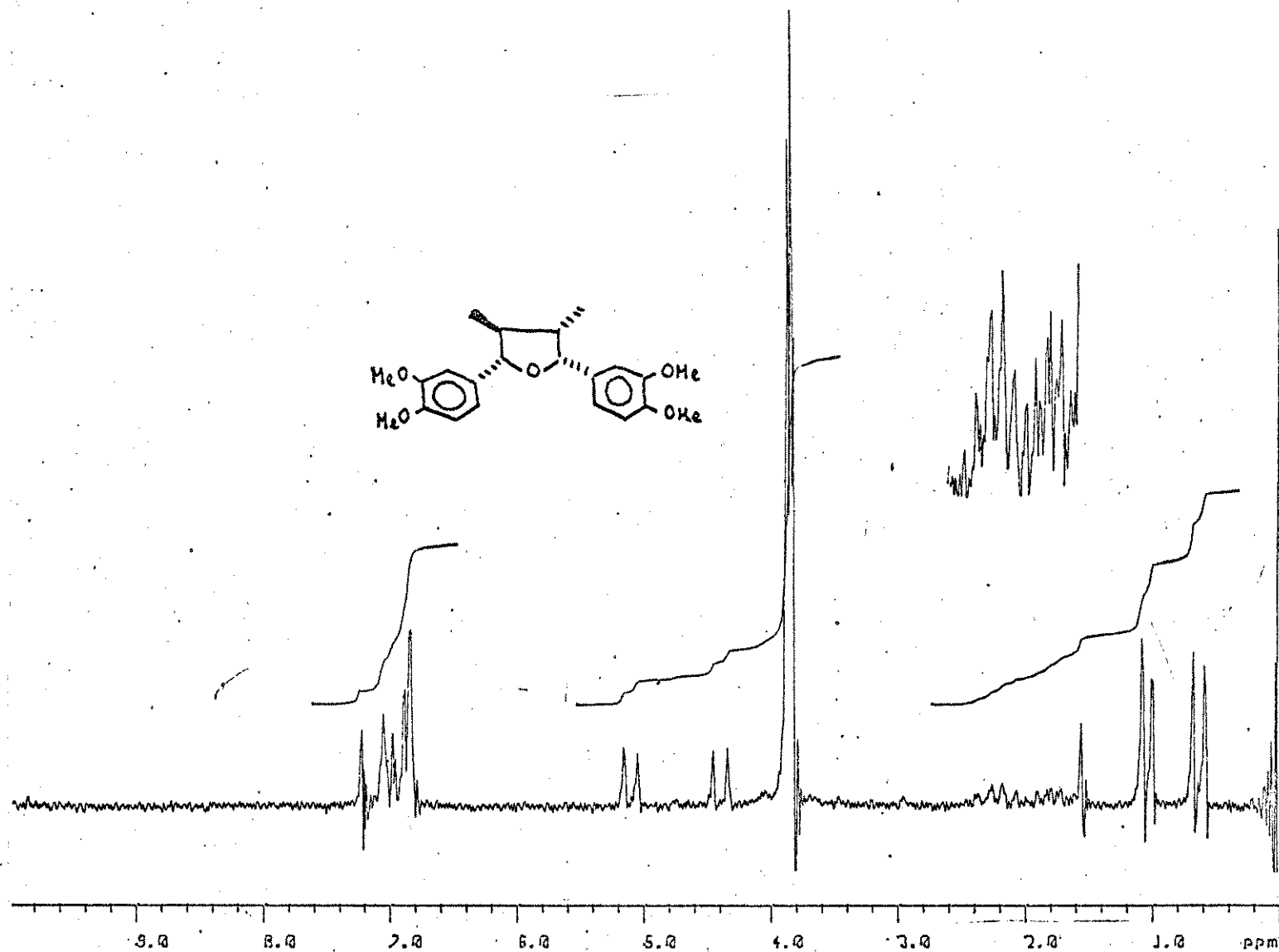
E-162 : Espectro de massa de 170b



E-163 : Espectro de RMN ^1H a 300 MHz (CDCl_3) de (+)-surinamensina natural



E-164 : Espectro de RMN ^{13}C (totalmente desacoplado) a 75,5 MHz
(CDCl_3) (+)-surinamensina natural (+)-114b



E-165 : Espectro de RMN ^1H a 80 MHz (CDCl_3) de (+)-veraguensina **5**