

PAULA BOECK

---

**OBTENÇÃO DE MOLÉCULAS BIOATIVAS A PARTIR DE  
SUBSTÂNCIAS NATURAIS E SINTÉTICAS**

---

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para o título de Doutora em Química.

Área de Concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes

Co-orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Co-orientador: Prof. Valdir Cechinel-Filho

Florianópolis – SC  
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC  
2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS – CFM  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

---

**OBTENÇÃO DE MOLÉCULAS BIOATIVAS A PARTIR DE  
SUBSTÂNCIAS NATURAIS E SINTÉTICAS**

---

PAULA BOECK

FLORIANÓPOLIS – SC  
2005





*À meu filho Bruno com todo amor e carinho.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida, família, amigos e a natureza.

Aos meus pais e às minhas irmãs Carla e Manu pelo carinho de sempre.

À meu esposo Martim pelo carinho e paciência.

Ao Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes pelos conhecimentos transmitidos e pela orientação, o meu reconhecimento.

Ao Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá pela co-orientação e valiosas sugestões, as quais foram de grande importância a este trabalho.

Ao Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho pela co-orientação e contribuições a este trabalho.

Aos amigos Paulo, Bruno, Rodrigo e Chris pela amizade e as contribuições a este trabalho.

Aos meus amigos e colegas de laboratório, pela amizade, força e carinho: Angela, Dione, Rosi, Louise, Grazi, Dani, Julieta, Louisiane, Valquíria, Tiago, Ana Beatriz e Jacks.

Ao Prof. Miguel Caro, e funcionários da Central de Análise pelas análises espectroscópicas.

À Prof<sup>ª</sup>. Fátima de Campos Buzzi e às alunas Jordana e Patrícia, da Universidade do Vale do Itajaí, pela análise antinociceptiva dos compostos.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>a</sup> Bartira Rossi-Bergmann, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, pelas análises da atividade anti-*Leishmania*.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>a</sup> Susana Zacchino, da Universidade de Ciências Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, pelas análise da atividade antifúngica, Ultra-Violeta e de RMN <sup>13</sup>C das chalconas.

À todos os professores e funcionários do Departamento de Química da UFSC, que auxiliaram na realização do trabalho, principalmente Graça e Jadir, da Secretaria da Pós-graduação.

Aos professores membros da banca: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>a</sup> Bartira Rossi-Bergmann, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>a</sup> Maria da Graça Nascimento, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>a</sup> Vera Lúcia A. F. Bascuñan, Prof. Dr. Obdúlio G. Miguel e Prof. Dr. Miguel S. B. Caro.

Ao CNPq e a UFSC pelo suporte financeiro.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1.USO DE PRODUTOS NATURAIS COMO FONTE DE MEDICAMENTOS.....	1
1.2. PRODUTOS NATURAIS COMO PROTÓTIPO DE FÁRMACOS.....	2
1.3. DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS.....	3
1.4. INTERAÇÃO ENTRE A QUÍMICA E A FARMACOLOGIA.....	5
1.5. MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL E CORRELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE BIOLÓGICA.....	6
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	8
2.1. SÍNTESE DE DERIVADOS DO ÁCIDO CAURENÓICO .....	8
2.1.1. <i>Acmela brasiliensis</i> -Aspectos botânicos.....	8
2.1.2. Ácido caurenóico.....	9
2.2. SÍNTESE DE CHALCONAS.....	15
2.3. SÍNTESE DE ALCALÓIDES.....	18
3. OBJETIVOS.....	23
3.1. OBJETIVOS GERAIS.....	23
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3.2.1.Síntese de derivados do ácido caurenóico.....	23
3.2.2. Síntese de chalconas .....	24
3.2.3. Síntese de análogos de alcalóides.....	25
4. JUSTIFICATIVA .....	26
5. PARTE EXPERIMENTAL. ....	27
5.1. MATERIAL E MÉTODOS .....	27
5.2. EXTRAÇÃO E ISOLAMENTO DO ÁCIDO CAURENÓICO <b>8</b> .....	28
5.3. PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO CAURENÓICO <b>8</b> .....	28
5.3.1. Preparação do Ácido 16-metoxycaran-19-óico <b>19</b> .....	28
5.3.2. Preparação do 16-metoxycaran-19-oato de metila <b>20</b> . ....	29
5.3.3. Procedimento geral para a preparação dos ésteres <b>9, 71-76</b> . ....	29
5.3.4. Preparação do Ácido 16-oxo-17-norcauran-19-óico <b>11</b> . ....	33

5.3.5. Preparação do 16-oxo-17-norcauran-19-oato de metila <b>12</b> .....	33
5.3.6. Preparação das amidas <b>77-79</b> .....	34
5.4. PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DAS CHALCONAS.....	35
5.4.1. Procedimento para a preparação da floracetofenona (2',4',6'-Trihidroxiacetofenona.) <b>64</b> .....	35
5.4.2. Procedimento para a preparação da xantoxilina (2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona <b>34</b> .....	35
5.4.3. Procedimento para a preparação da xantoxilina monobromada (2'-Hidroxi-3'-bromo-4',6'-dimetoxiacetofenona) <b>37</b> .....	36
5.4.4. Procedimento geral para a preparação das chalconas <b>33, 35, 36, 39, 40, 41, 81-91</b> .....	36
5.5. PREPARAÇÃO DE PIRIDINAS .....	41
5.5.1. Procedimento para a preparação das piridinas <b>95 e 96</b> .....	41
5.5.2. Procedimento para a preparação das piridinas <b>95 e 102</b> .....	42
5.5.3. Procedimento para a preparação da piridina <b>104</b> .....	43
5.6. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA .....	44
5.6.1. Atividade antifúngica.....	44
5.6.2. Atividade antinociceptiva.....	44
5.6.2.1 Teste das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético.....	44
5.6.3. Análise estatística.....	45
5.6.4. Atividade anti- <i>Leishmania</i> .....	45
5.6.4.1. Atividade antipromastigota.....	46
5.6.4.2. Atividade antiamastigota.....	46
5.6.4.2. Ensaio de citotoxicidade (LDH- Lactato Desidrogenase).....	46
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
6.1. ISOLAMENTO DO ÁCIDO CAURENÓICO.....	49
6.2. DERIVADOS DO ÁCIDO CAURENÓICO .....	51
6.2.1. Síntese de ésteres.....	51
6.2.2. Síntese de cetonas.....	63
6.2.3. Síntese de amidas.....	65



6.3. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS COMPOSTOS <b>8, 9, 11, 12, 19, 20, 71, 73-77</b> .....	68
6.4. SÍNTESE DE CHALCONAS .....	71
6.5. AVALIAÇÃO ANTINOCICEPTIVA PARA AS CHALCONAS.....	79
6.6. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA PARA AS CHALCONAS...	85
6.7. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA PARA AS CHALCONAS.....	90
6.8. SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE ALCALÓIDES .....	93
7. CONCLUSÕES.....	110
7.1. ÁCIDO CAURENÓICO <b>8</b> E DERIVADOS.....	110
7.2. CHALCONAS.....	111
7.3. ANÁLOGOS DE ALCALÓIDES.....	112
8. PERSPECTIVAS.....	112
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113
10. ANEXO 1.....	126
Espectro 1. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>8</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	127
Espectro 2. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>8</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	128
Espectro 3. Espectro de I.V. do composto <b>8</b> (pastilha de KBr).....	129
Espectro 4. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>9</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	130
Espectro 5. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>9</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	131
Espectro 6. Espectro de I.V. do composto <b>9</b> (pastilha de KBr).....	132
Espectro 7. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>11</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	133
Espectro 8. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>11</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	134
Espectro 9. Espectro de I.V. do composto <b>11</b> (pastilha de KBr).....	135
Espectro 10. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>12</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	136
Espectro 11. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>12</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	137
Espectro12. Espectro de I.V. do composto <b>12</b> (pastilha de KBr).....	138
Espectro 13. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>19</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	139
Espectro 14. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>19</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	140
Espectro 15. Espectro de I.V. do composto <b>19</b> (pastilha de KBr).....	141
Espectro 16. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>20</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	142
Espectro 17. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>20</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	143

Espectro 18. Espectro de I.V. do composto <b>20</b> (pastilha de KBr).....	144
Espectro 19. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>71</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	145
Espectro 20. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>71</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	146
Espectro 21. Espectro de I.V. do composto <b>71</b> (filme).....	147
Espectro 22. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>72</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	148
Espectro 23. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>72</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	149
Espectro 24. Espectro de I.V. do composto <b>72</b> (pastilha de KBr).....	150
Espectro 25. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>73</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	151
Espectro 26. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>73</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	152
Espectro 27. Espectro de I.V. do composto <b>73</b> (pastilha de KBr).....	153
Espectro 28. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>74</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	154
Espectro 29. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>74</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	155
Espectro 30. Espectro de I.V. do composto <b>74</b> (filme).....	156
Espectro 31. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>75</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	157
Espectro 32. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>75</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	158
Espectro 33. Espectro de I.V. do composto <b>75</b> (pastilha de KBr).....	159
Espectro 34. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>76</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	160
Espectro 35. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>76</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	161
Espectro 36. Espectro de I.V. do composto <b>76</b> (pastilha de KBr).....	162
Espectro 37. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da amida <b>77</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	163
Espectro 38. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>77</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	164
Espectro 39. Espectro de I.V. do composto <b>77</b> (pastilha de KBr).....	165
Espectro 40. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da chalcona <b>33</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	166
Espectro 41. Espectro de RMN <sup>13</sup> C da chalcona <b>33</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	167
Espectro 42. Espectro de I.V. da chalcona <b>33</b> (pastilha de KBr).....	168
Espectro 43. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da chalcona <b>35</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	169
Espectro 44. Espectro de RMN <sup>13</sup> C da chalcona <b>35</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	170
Espectro 45. Espectro de I.V. da chalcona <b>35</b> (pastilha de KBr).....	171
Espectro 46. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da chalcona <b>36</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	172
Espectro 47. Espectro de RMN <sup>13</sup> C da chalcona <b>36</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	173
Espectro 48. Espectro de I.V. da chalcona <b>36</b> (pastilha de KBr).....	174

Espectro 49. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>39</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	175
Espectro 50. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>39</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	176
Espectro 51. Espectro de I.V. da chalcona <b>39</b> (pastilha de KBr) .....	177
Espectro 52. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>40</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	178
Espectro 53. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>40</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	179
Espectro 54. Espectro de I.V. da chalcona <b>40</b> (pastilha de KBr).....	180
Espectro 55. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>41</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	181
Espectro 56. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>41</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	182
Espectro 57. Espectro de I.V. da chalcona <b>41</b> (pastilha de KBr).....	183
Espectro 58. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>81</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	184
Espectro 59. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>81</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	185
Espectro 60. Espectro de I.V. da chalcona <b>81</b> (pastilha de KBr) .....	186
Espectro 61. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>82</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	187
Espectro 62. Espectro de I.V. da chalcona <b>82</b> (pastilha de KBr).....	188
Espectro 63. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>83</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	189
Espectro 64. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>83</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	190
Espectro 65. Espectro de I.V. da chalcona <b>83</b> (pastilha de KBr).....	191
Espectro 66. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>84</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	192
Espectro 67. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>84</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	193
Espectro 68. Espectro de I.V. da chalcona <b>84</b> (pastilha de KBr).....	194
Espectro 69. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>85</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	195
Espectro 70. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>85</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	196
Espectro 71. Espectro de I.V. da chalcona <b>85</b> (pastilha de KBr).....	197
Espectro 72. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>86</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	198
Espectro 73. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>86</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	199
Espectro 74. Espectro de I.V. da chalcona <b>86</b> (pastilha de KBr).....	200
Espectro 75. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>87</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	201
Espectro 76. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>87</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	202
Espectro 77. Espectro de I.V. da chalcona <b>87</b> (pastilha de KBr).....	203
Espectro 78. Espectro de RMN $^1\text{H}$ da chalcona <b>88</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	204
Espectro 79. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>88</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	205

Espectro 80. Espectro de I.V. da chalcona <b>88</b> (pastilha de KBr).....	206
Espectro 81. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da chalcona <b>89</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	207
Espectro 82. Espectro de RMN <sup>13</sup> C da chalcona <b>89</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	208
Espectro 83. Espectro de I.V. da chalcona <b>89</b> (pastilha de KBr).....	209
Espectro 84. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da chalcona <b>90</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	210
Espectro 85. Espectro de RMN <sup>13</sup> C da chalcona <b>90</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	211
Espectro 86. Espectro de I.V. da chalcona <b>90</b> (pastilha de KBr).....	212
Espectro 87. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da chalcona <b>91</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	213
Espectro 88. Espectro de I.V. da chalcona <b>91</b> (pastilha de KBr).....	214
Espectro 89. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>95</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	215
Espectro 90. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto <b>95</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	216
Espectro 91. Espectro de I.V. do composto <b>95</b> (pastilha de KBr).....	217
Espectro 92. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>96</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	218
Espectro 93. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>96</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	219
Espectro 94. Espectro DEPT do composto <b>96</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	220
Espectro 95. Espectro de I.V. do composto <b>96</b> (pastilha de KBr).....	221
Espectro 96. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>102</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	222
Espectro 97. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>102</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	223
Espectro 98. Espectro de I.V. do composto <b>102</b> (pastilha de KBr).....	224
Espectro 99. Espectro de COSY do composto <b>102</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	225
Espectro 100. Espectro de DEPT do composto <b>102</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	226
Espectro 101. Espectro de HETCOR do composto <b>102</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	227
Espectro 102. Espectro de NOESY do composto <b>102</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	228
Espectro 103. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>104</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	229
Espectro 104. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>104</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	230
Espectro 105. Espectro de I.V. do composto <b>104</b> (pastilha de KBr).....	231
11. ANEXO 2.....	232
11.1. PRODUÇÃO CIENTÍFICA 2000-2005.....	233

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Derivados do ácido caurenóico .....	10
Esquema 2. Síntese de lactonas.....	11
Esquema 3. Preparação dos compostos <b>17</b> e <b>18</b> a partir do cloreto ácido <b>16</b> .....	12
Esquema 4. Síntese de derivados metoxilados do ácido caurenóico <b>8</b> .....	12
Esquema 5. Síntese de amidas e aminas.....	13
Esquema 6. Síntese de oximas.....	14
Esquema 7. Síntese de cauranos poli-hidroxilados.....	15
Esquema 8. Estrutura da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxichalcona <b>33</b> e xantoxilina <b>34</b> .....	16
Esquema 9. Síntese das chalconas <b>35</b> e <b>36</b> .....	16
Esquema 10. Obtenção de derivados da xantoxilina.....	17
Esquema 11. Preparação das chalconas <b>40</b> e <b>41</b> .....	18
Esquema 12. Síntese do Andrachamine <b>43</b> .....	20
Esquema 13. Síntese do alcalóide <b>55</b> .....	21
Esquema 14. Modificações sintéticas a serem realizadas no ácido caurenóico.....	24
Esquema 15. Síntese de chalconas. ....	25
Esquema 16. Síntese de análogos de alcalóides.....	25
Esquema 17. Síntese do éster metílico <b>9</b> .....	52
Esquema 18. Obtenção do composto <b>19</b> .....	53
Esquema 19. Obtenção do éster metoxilado <b>20</b> .....	56
Esquema 20. Obtenção do éster metílico <b>9</b> .....	59
Esquema 21. Síntese de ésteres.....	60
Esquema 22. Síntese das cetonas <b>11</b> e <b>12</b> .....	64
Esquema 23. Obtenção das amidas <b>77-79</b> .....	65
Esquema 24. Síntese da xantoxilina <b>34</b> .....	71
Esquema 25. Síntese de chalconas.....	71
Esquema 26. Síntese das chalconas <b>36</b> , <b>88</b> e <b>89</b> .....	75
Esquema 27. Síntese de chalconas monobromadas.....	76
Esquema 28. Rota sintética proposta para obter análogos de alcalóides.....	93
Esquema 29. Síntese dos compostos <b>95</b> e <b>96</b> .....	94

Esquema 30. Mecanismo proposto para a formação dos compostos <b>95</b> e <b>96</b> .....	99
Esquema 31. Síntese dos compostos <b>95</b> e <b>102</b> .....	100
Esquema 32. Mecanismo proposto para a formação dos compostos <b>102</b> .....	103
Esquema 33. Síntese do composto <b>104</b> .....	103
Esquema 34. Tentativa de obtenção do composto <b>66</b> .....	106
Esquema 35. Tentativa de obtenção do composto <b>105</b> .....	107
Esquema 36. Síntese dos compostos <b>109</b> e <b>110</b> .....	108
Esquema 37. Rota sintética proposta para a preparação do composto <b>67</b> .....	109

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de fármacos obtidos diretamente de plantas.....	4
Figura 2. <i>Acmela brasiliensis</i> .....	8
Figura 3. Ácido caurenóico <b>8</b> .....	9
Figura 4. Núcleo fundamental das chalconas.....	15
Figura 5. <i>cis</i> -8,10-di- <i>n</i> -propillobelidiol diidratado.....	19
Figura 6. Alcalóides <b>54</b> e <b>55</b> isolados da planta <i>Pratia nummalaria</i> .....	21
Figura 7. Estrutura do composto <b>8</b> numerada.....	49
Figura 8. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>8</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	50
Figura 9. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>8</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	50
Figura 10. Espectro de I.V. do composto <b>8</b> (pastilha de KBr).....	51
Figura 11. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>9</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	52
Figura 12. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>19</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	53
Figura 13. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>19</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	54
Figura 14. Espectro de I.V. do composto <b>19</b> (pastilha de KBr).....	55
Figura 15. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>20</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	57
Figura 16. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>20</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	57
Figura 17. Espectro de I.V. do composto <b>20</b> (pastilha de KBr).....	58
Figura 18. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>72</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	62
Figura 19. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>72</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	62
Figura 20. Espectro de I.V. do composto <b>72</b> (pastilha de KBr).....	63
Figura 21. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da amida <b>77</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	66
Figura 22. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>77</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	66
Figura 23. Espectro de I.V. do composto <b>77</b> (pastilha de KBr).....	67
Figura 24. Estrutura da chalcona <b>83</b> numerada.....	72
Figura 25. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da chalcona <b>83</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	73
Figura 26. Espectro de RMN <sup>13</sup> C da chalcona <b>83</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	74
Figura 27. Espectro de I.V. da chalcona <b>83</b> (pastilha de KBr).....	74
Figura 28. Estrutura da chalcona <b>90</b> numerada.....	76
Figura 29. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da Chalcona <b>90</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS).....	77

Figura 30. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da chalcona <b>90</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	78
Figura 31. Estruturas das Chalconas .....	81
Figura 32. Efeito dos compostos <b>84</b> , <b>85</b> , <b>39</b> e <b>91</b> via intraperitoneal no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos.....	84
Figura 33. Efeito dos compostos <b>84</b> , <b>85</b> , <b>39</b> e <b>91</b> via oral no modelo de dor induzida por ácido acético.....	85
Figura 34. Estrutura da 2'-6'-dihidroxy-4'-metoxichalcona <b>92</b> .....	87
Figura 35. Estrutura numerada do composto <b>95</b> .....	94
Figura 36. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ do composto <b>95</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	95
Figura 37. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ do composto <b>95</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	95
Figura 38. Espectro de I.V. do composto <b>95</b> (pastilha de KBr).....	96
Figura 39. Estrutura numerada do composto <b>96</b> .....	96
Figura 40. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>96</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	97
Figura 41. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>96</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	98
Figura 42. Espectro de I.V. do composto <b>96</b> (pastilha de KBr).....	98
Figura 43. Estrutura numerada do composto <b>102</b> .....	100
Figura 44. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>102</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	101
Figura 45. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>102</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	102
Figura 46. Espectro de I.V. do composto <b>102</b> (pastilha de KBr).....	102
Figura 47. Estrutura numerada do composto <b>104</b> .....	103
Figura 48. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>104</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) .....	104
Figura 49. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>104</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).....	105
Figura 50. Espectro de I.V. do composto <b>104</b> (pastilha de KBr).....	106



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C para os compostos <b>8, 9, 11, 12, 19, 20, 71- 77</b> .....	47
Tabela 2. Valores de deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C NMR para os compostos <b>81- 91</b> .....	48
Tabela 3. Tempo reacional, rendimentos e ponto de fusão de ésteres <b>9, 71-76</b> .....	61
Tabela 4. Avaliação da atividade-antifúngica dos compostos <b>8, 9, 11, 12, 19, 20, 71, 73- 77</b> .....	70
Tabela 5. Tempo reacional e rendimentos das chalconas.....	72
Tabela 6. Tempo reacional e rendimentos das chalconas <b>36, 88 e 89</b> .....	75
Tabela 7. Tempo reacional e rendimentos das chalconas <b>39, 90 e 91</b> .....	76
Tabela 8. Atividade analgésica de chalconas e fármacos usados como referência no modelo de dor induzida pelo ácido acético na dose de 10 mg/kg, administrados intraperitonalmente.....	80
Tabela 9. Atividade <i>in vitro</i> para <i>Leishmania amazonensis</i> .....	88
Tabela 10. Atividade antifúngica das chalconas sintetizadas. (valores em MIC; µg/ml).....	92

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4D-QSAR	<i>Four-dimensional quantitative structure activity relation ships</i>
3D-QSAR	<i>Three-dimensional quantitative structure activity relation ships</i>
CoMFA	<i>Comparative Molecular Field Analysis</i>
IV	Infra Vermelho
UV	Ultra Violeta
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
DEPT	<i>Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
COSY	Espectrometria bidimensional de correlação homonuclear
HETCOR	Heterocorrelação entre espectro de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C
NOE	Efeito Overhauser Nuclear
d	Dubleto
dd	Duplodubleto
m	Multiplete
s	Singleto
t	Triplete
q	Quarteto
δ	Deslocamento químico em ppm
J	Constante de acoplamento
Hz	Hertz
TMS	Tetrametilsilano
c.c.d.	Cromatografia em Camada Delgada
c.c.	Cromatografia em Coluna
DI <sub>50</sub>	Dose inibitória de 50 %
Ip	Intro peritoneal
t.a.	Temperatura ambiente
p.f.	Ponto de fusão
n.d	Não determinado
Py	Piridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
EtOH	Etanol
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillítio
DIBAL-H	Hidreto de diisobutil alumínio

## RESUMO

O presente trabalho envolveu a síntese e avaliação da atividade farmacológica de análogos de produtos naturais, incluindo derivados do ácido caurenóico (isolado a partir da planta *Acmela brasiliensis*), chalconas polissubstituídas e piridinas, como precursores de alcalóides.

Os derivados do ácido caurenóico sintetizados foram amidas, cetonas e ésteres, especialmente, ésteres benzílicos e alquílicos inéditos, preparados com moderados e bons rendimentos a partir da reação do ácido caurenóico com haletos de alquila em meio básico (KOH, acetona). O procedimento utilizado evita o uso de condições anidras e solventes com alto ponto de ebulição, além de fácil extração e purificação dos compostos. De todos os derivados analisados quanto à atividade antifúngica, apenas os compostos possuindo grupamento ácido (COOH) no carbono 19 ou cetona (C=O) no carbono 16 apresentaram atividade moderada contra alguns dermatófitos. Já o ácido caurenóico apresentou-se como o mais ativo dos compostos, sugerindo que a função carboxilato deve ser preservada no planejamento de futuras modificações estruturais visando à síntese de derivados mais potentes.

Em uma segunda etapa do trabalho, sintetizou-se chalconas análogas às naturais, a partir da reação de condensação aldólica entre a xantoxilina (composto natural, mas que neste trabalho foi sintetizado) ou xantoxilina monobromada, com diferentes aldeídos aromáticos em meio básico. Foram obtidas onze chalconas inéditas, além de seis já descritas na literatura, mas com propriedades farmacológicas e biológicas ainda não conhecidas. Dessa forma, todas as chalconas sintetizadas foram estudadas quanto à atividade antinociceptiva, anti-*Leishmania amazonensis* e antifúngica. A avaliação da atividade antinociceptiva das chalconas demonstrou que aquela contendo substituinte ácido (COOH) na posição 2 do anel B é a mais ativa, revelando-se cerca de 15 vezes mais potente que os fármacos de referência analisados no modelo de dor induzida pelo ácido acético (injeção intraperitoneal) em camundongos. Das chalconas submetidas à análise anti-*Leishmania*, as que possuem um grupo nitro na posição 3 do anel B ou um átomo de flúor na posição 4 do anel B apresentam uma alta atividade e seletividade, além de ausência de toxicidade. A análise da atividade antifúngica revelou que a chalcona que tem como substituinte um átomo de cloro na posição 2 do anel B é a mais ativa, possuindo uma seletividade significativa contra dermatófitos.

A terceira parte do trabalho envolveu a síntese de análogos de alcalóides piperidínicos extraídos de produtos naturais. A partir da reação de acilação da 2,6-lutidina com butirato de etila, utilizando como base butillítio em THF, foram obtidos três produtos diferentes, dependendo da quantidade de base utilizada. O produto principal, uma cetona oriunda da monoacilação da lutidina, foi subsequentemente reduzida ao respectivo álcool utilizando borohidreto de potássio, em rendimento quantitativo. Todos os derivados de piridina sintetizados foram submetidos à avaliação de suas propriedades antinociceptivas.

**Palavras-chave:** ácido caurenóico, chalconas, alcalóides, síntese, atividade farmacológica.

## ABSTRACT

The present work describes the synthesis and pharmacological evaluation of natural product analogues, including derivatives of kaurenoic acid (isolated from the plant *Acmela brasiliensis*), multisubstituted chalcones, and pyridines as synthons for alkaloids.

Kaurenoic acid was the starting material for the synthesis of different compounds such as amides, ketones and esters. Previously unreported benzyl and alkyl esters were easily prepared in moderate to good yields from kaurenoic acid and representative alkyl halides in basic media (KOH, acetone). This mild protocol avoids the use of anhydrous conditions and potential contaminants such as high-boiling solvents and organic additives, leading to reproducible reaction conditions and easy work-up and purification steps. The results of antifungal analysis showed that compounds containing acid (COOH) in carbon-19 and keto group (C=O) in carbon-16 exhibited moderate activity against some dermatophytes. On the other hand, kaurenoic acid was the most active compound, indicating that carboxyl group must be preserved during future structural modifications to achieve higher activity.

In the second part of the study, analogues of naturally-occurring chalcones were synthesized from a base-catalyzed aldol reaction of xantoxiline (a nature compound that was synthesized in this work) or monobrominated xantoxiline with different aromatic aldehydes. Besides the eleven novel chalcones prepared in this simple way, others six that had been previously described in the literature were also synthesized in order to study their pharmacological properties. Screening these chalcones for antinociceptive activity revealed that the most active one carries a 2-carboxyl group at the B-ring. When analysed in acetic acid model (intraperitoneal injection) of pain in mice this compound was approximately 15-fold more active than some commercial drugs. The chalcones were then screened for anti-*Leishmania* activity, showing that derivatives substituted with a 3-nitro or 4-fluor at the B-ring exhibited high activity and selectivity without toxicity. Studies involving antifungal activity of chalcones revealed that 2-chloro substitution at the B-ring results in the most active derivative, with significant selectivity against dermatophytes.

The third part of this work involved the synthesis of analogues of piperidine alkaloids found in plants. Acylation of 2,6-lutidine with ethyl butyrate performed with BuLi in THF generated three different products, depending on the amount of base being used. The main product, a ketone derived from the monoacylation of lutidine, was then reduced to the corresponding alcohol with potassium borohydride in quantitative yield. All pyridine derivatives were submitted to studies involving antinociceptive activity.

**Keywords:** kaurenoic acid, chalcones, alkaloids, synthesis, pharmacological activity.

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. USO DE PRODUTOS NATURAIS COMO FONTES DE MEDICAMENTOS**

A utilização das plantas como fontes de medicamentos para o tratamento das enfermidades que acometem a espécie humana remonta à idade antiga.

Certamente, a terapêutica moderna, composta por um grande número de medicamentos com ações específicas sobre receptores, enzimas e canais iônicos, não teria atingido o grau de desenvolvimento atual se não fosse o auxílio dos produtos naturais, notadamente aqueles derivados das plantas superiores. São inúmeros os exemplos de medicamentos que foram desenvolvidos, direta ou indiretamente, de fontes naturais, especialmente de plantas, incluindo, entre outros, a morfina, a pilocarpina, os digitálicos, os curares, a quinina, a artemisinina, a atropina, a escopolamina e o cromolin. Além disso, também são de origem natural, vários medicamentos usados no tratamento do câncer, como vimblastina, vincristina e taxol, entre outros.<sup>1</sup>

Estima-se que aproximadamente 40% dos medicamentos disponíveis na terapêutica moderna foram desenvolvidos direta ou indiretamente a partir de fontes naturais, sendo 25% de plantas, 13% de microorganismos e 3% de animais.

Os produtos naturais também são usados como matéria-prima para a síntese de moléculas complexas de interesse farmacológico e principalmente como protótipos para o desenvolvimento de novos medicamentos. Todos esses fatores têm redobrado o interesse das indústrias farmacêuticas para o aproveitamento da biodiversidade mundial, atualmente concentrada nos países tropicais, visando o desenvolvimento de novos medicamentos.

Devido aos elevados custos para o desenvolvimento de um novo medicamento (cerca de 350 a 500 milhões de dólares e um período de 10 a 15 anos de pesquisa, valor esse maior que o produto interno bruto de alguns países), o preço final para o consumidor é geralmente elevado. Assim, a população de muitos países pobres e em desenvolvimento não tem acesso à medicina moderna para o tratamento de suas enfermidades. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 65 a 80% da população mundial (estimada em 7 bilhões de pessoas) não tem acesso ao atendimento primário de saúde e recorre à medicina tradicional, especialmente às plantas medicinais, na procura de alívio para muitas doenças. A própria OMS não só reconhece, como também estimula o uso de plantas medicinais pela população de países pobres, embora recomende cuidados especiais no seu uso através da distribuição de

manuais contendo dados de estudos científicos que confirmem sua segurança e a eficácia clínica.<sup>1</sup>

As plantas medicinais constituem-se numa fonte alternativa de medicamentos e seus usos com finalidades terapêuticas vêm crescendo gradativamente nos últimos anos entre a população em geral. Um dos principais fatores que contribui para este fato constitui-se nos avanços oriundos de estudos científicos, que comprovam cada vez mais a eficácia de vários princípios de plantas medicinais.

Baseados na medicina popular, estes estudos vêm sendo realizados no intuito de verificar as ações farmacológicas descritas em algumas plantas para posterior isolamento e identificação dos princípios ativos, visando a obtenção de fármacos ou protótipos para sua fabricação.

Atualmente, é grande o interesse dos pesquisadores do mundo inteiro em buscar na natureza fármacos eficazes contra várias doenças. Desta forma, recentes estudos demonstram que uma grande quantidade de plantas possuem princípios ativos contra várias doenças, observados em diversos experimentos *in vitro* e *in vivo*.<sup>1</sup>

Embora seja cada vez mais difícil o isolamento de moléculas com estruturas inéditas em produtos naturais, constantemente são isolados compostos de estrutura conhecida, porém com efeitos farmacológicos nunca antes observados. Neste contexto, dificilmente o estudo de uma planta estará esgotado, onde em cada efeito farmacológico encontrado para o extrato bruto, o estudo fitoquímico deverá ser retomado para o isolamento de princípios ativos.<sup>2</sup>

## 1.2. PRODUTOS NATURAIS COMO PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS

Entre os produtos naturais de origem vegetal encontra-se ampla e diversa arquitetura molecular, como ilustram os terpenos, bioformados pela mesma rota biossintética geral. A variedade de padrões estruturais que se encontram nas distintas classes de produtos naturais como flavonóides, isoflavonóides, lignanas, neolignanas, glicosídeos, cumarinas, cromonas, isocromonas, quinonas e alcalóides de diversas categorias, entre outros, atestam sua excepcional diversidade molecular, fonte inesgotável de modelos originais de arquitetura molecular.<sup>3</sup>

Como exemplos de fármacos obtidos diretamente de plantas tem-se o diterpenóide taxol **1**, isolado da casca de *Taxus brevifolia* (Taxaceae), mas também encontrado em outras espécies. Este é um dos compostos-modelos mais promissores que tem surgido

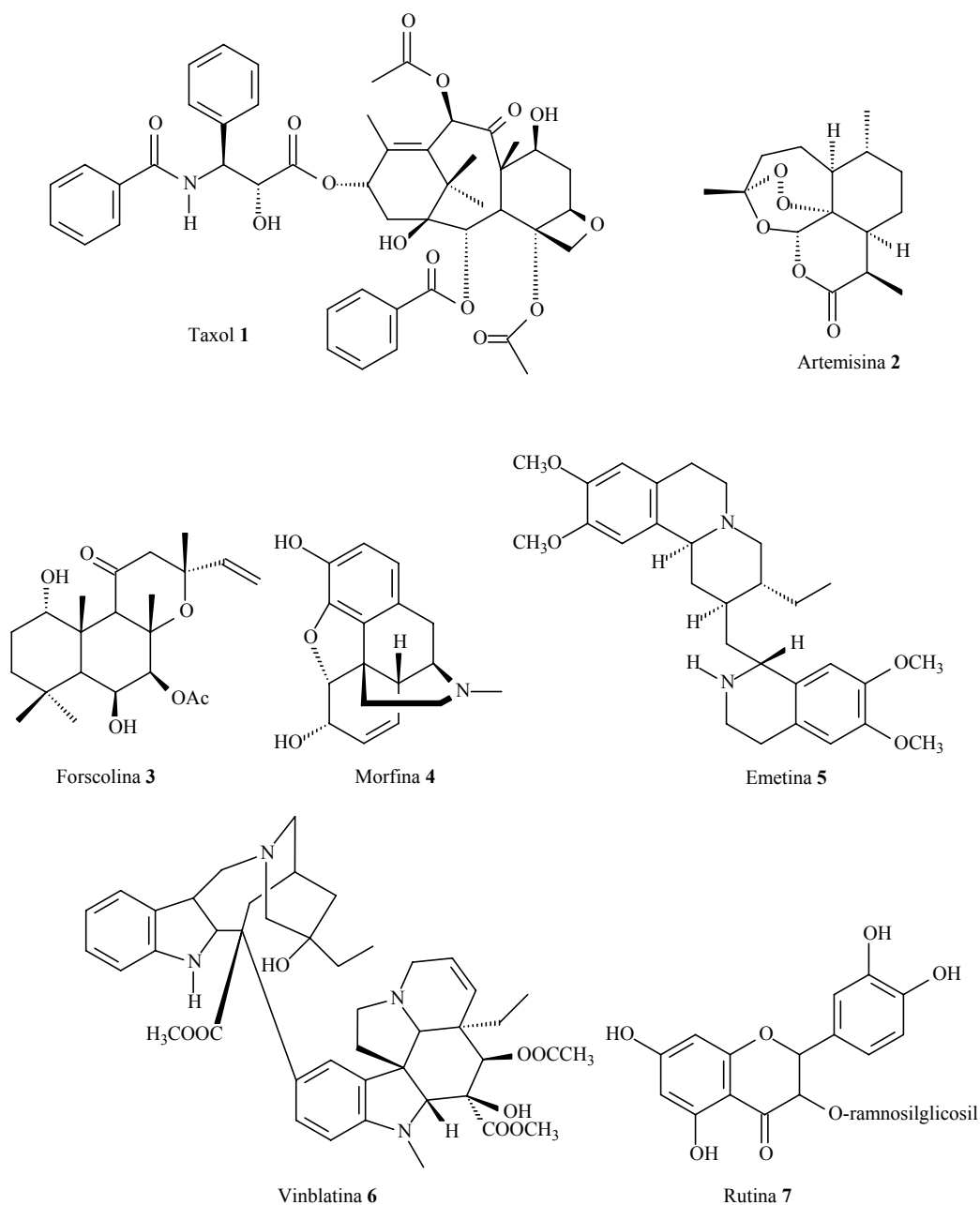
da pesquisa de agentes anti-tumorais a partir de produtos naturais, constituindo-se uma grande esperança para pessoas portadoras de câncer nos ovários e pulmões. O composto anti-malária mais promissor descoberto até hoje é a artemisina **2**, uma lactona sesquiterpênica isolada da *Artemisia annua* (Asteraceae). Esta planta tem sido usada há mais de 2000 anos na China como febrífugo e no tratamento da malária. Na busca por substâncias cardiovalculares vale mencionar a forskolina **3**, obtida de *Coleus forskolii* (Lamiaceae), que possui efeito hipotensivo e antiespasmódico.<sup>4</sup> Cabe mencionar também que a morfina **4**, a emetina **5**, a vinblastina **6** e a rutina **7** (Figura 1), entre outros, são fármacos de origem vegetal, até hoje amplamente utilizados na prática médica.<sup>5,6</sup>

### 1.3. DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS

As indústrias farmacêuticas vêm, nos últimos anos, investindo soma considerável de recursos, visando o desenvolvimento de novos medicamentos, motivada por inúmeros fatores, tais como necessidade de inovação e carência de novos medicamentos para o tratamento adequado de doenças, pressão entre as próprias indústrias e, sobretudo, por vantagens competitivas e declínio de produtividade. Para acelerar este processo, as indústrias farmacêuticas vêm trabalhando em parceria com universidades e centros de pesquisas, utilizando métodos modernos, como a química combinatória acoplada aos ensaios de alta capacidade, totalmente computadorizados. Dessa maneira, são capazes de testar mais de uma milhão de moléculas por ano.<sup>7</sup>

De modo geral, o processo de descoberta de um novo medicamento obedece a várias etapas já bem estabelecidas, tais como:

- escolha do alvo molecular;
- seleção de uma (ou mais) molécula(s) líder(es);
- otimização da molécula líder;
- escolha da molécula candidata ao desenvolvimento;
- ensaios pré-clínicos;
- ensaios clínicos.



**Figura 1.** Exemplos de fármacos obtidos diretamente de plantas.

Em função dos altos custos, dos riscos envolvidos no investimento, do longo tempo de pesquisa e, principalmente, da alta tecnologia envolvida nesta área, o desenvolvimento de novos medicamentos está basicamente restrito às grandes indústrias farmacêuticas sediadas nos países desenvolvidos.

O uso dos produtos naturais, especialmente das plantas superiores, pelas indústrias farmacêuticas está direcionado, principalmente, para a seleção de moléculas líderes ou protótipos para desenho de novos medicamentos, ou mesmo, para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos padronizados.



Em se tratando de um novo medicamento, um composto líder deverá apresentar uma série de características para que possa viabilizar o desenvolvimento de uma nova classe de medicamentos, a saber:

- o composto deverá apresentar seletividade, além de mecanismo de ação muito bem definido;

- deve estar disponível em quantidades suficientes para permitir os estágios iniciais de desenvolvimento do medicamento, incluindo os estudos farmacológicos, bioquímicos/moleculares e toxicológicos;

- deve possibilitar a síntese e a produção de análogos a custos razoáveis.<sup>7</sup>

A utilização de produtos naturais ativos como modelos para a síntese de análogos mais potentes e seletivos tem contribuído significativamente para a obtenção de novos agentes terapêuticos. Tais compostos podem, muitas vezes, ser obtidos mais facilmente e, talvez, a custos menores. Inúmeros fármacos disponíveis atualmente no mercado farmacêutico foram obtidos sinteticamente, baseados em estruturas naturais ativas.<sup>8</sup>

#### 1.4. INTERAÇÃO ENTRE A QUÍMICA E A FARMACOLOGIA

Um dos fatores de extrema importância para a descoberta de princípios ativos naturais consiste, principalmente, na interação entre a química e a farmacologia. Quanto mais estreita for esta colaboração, mais rápida e consistentemente serão alcançados os objetivos.<sup>8</sup>

Dentre as diversas estratégias modernas disponíveis para o desenho molecular de novos fármacos, a principal é aquela baseada no mecanismo de ação farmacológico pretendido. Neste contexto, é importante salientar que o estudo químico-biológico deve ser seguido, fundamentalmente, pelos resultados que indicam uma certa atividade de interesse. Isto significa que o químico deve isolar e identificar os compostos dos extratos que apresentam uma determinada atividade, procurando aqueles que são ativos.

Os estudos com compostos ativos e a subsequente determinação dos respectivos mecanismos de ação e da relação estrutura-atividade devem ser realizados, principalmente, quando o efeito biológico demonstrado pelos compostos representar um fato novo e de interesse.

O problema das quantidades de compostos isolados de plantas deve ser levado em consideração, uma vez que muitos extratos apresentam misturas complexas de compostos que se encontram em baixíssimas proporções. Finalmente, existe o problema

de extratos que dão efeitos importantes, mas que desaparecem ao se estudar os componentes separadamente ou em frações. Várias podem ser as possibilidades, dentre elas sinergismo entre compostos e a presença de quantidades mínimas dos compostos ativos. Uma explicação também plausível seria a biodisponibilidade de algum composto que, quando puro, não seria absorvido da mesma forma que quando presente no extrato. Outro aspecto que deve ser levado em consideração é a instabilidade dos compostos ativos, que podem se degradar durante o processo de isolamento e se transformar em compostos inativos.<sup>8</sup>

### 1.5. MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL E CORRELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE BIOLÓGICA

De modo geral, os fármacos disponíveis na terapêutica moderna são, em sua ampla maioria, de origem sintética. Se considerarmos, ainda, aqueles oriundos de processos de semi-síntese, este percentual pode superar os 85%.

A modificação estrutural constitui-se no método mais utilizado para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos, ou para otimizar a atividade de princípios ativos naturais. Muitas mudanças podem ser introduzidas numa molécula e dependendo de seus centros reativos, três caminhos conhecidos poderão ser seguidos:

- a) simplificação da estrutura;
- b) conservação da mesma;
- c) aumento pela incorporação de novos grupamentos.

Sabe-se que a substituição de um átomo de H por um determinado substituinte (grupo alquila, nitro, ciano, carboxilato, halogênio, etc.) pode modificar profundamente a potência, duração e ainda a natureza do efeito farmacológico de uma molécula. Os estudos de correlação estrutura-atividade, fundamentados no efeito do substituinte em um determinado anel aromático, são muito comuns na química medicinal, uma vez que mais de 50% dos fármacos ou compostos bioativos possuem este tipo de anel. As modificações produzidas pela introdução de um substituinte podem atingir várias propriedades físico-químicas da molécula, tais como hidrofobicidade, densidade eletrônica, conformação estrutural e propriedades farmacocinéticas, entre outras, cuja análise poderá orientar as sínteses a serem seguidas.<sup>8</sup>

Os compostos naturais apresentam, geralmente, grupos hidroxilas, duplas ligações, grupos carbonilas e outros que são susceptíveis de serem modificados por

reações extremamente simples. Tais modificações permitem obter rapidamente uma idéia da relação estrutura-atividade, especialmente com relação aos efeitos sobre a hidrofobicidade, densidade eletrônica, ligações de hidrogênio, etc. Assim, por exemplo, um grupo hidroxila pode ser transformado em metoxi, acetoxi, benziloxi, etc.; uma dupla ligação pode ser epoxidada ou hidrogenada, ou ainda sofrer uma reação de adição de diferentes grupos; um grupo carboxílico pode ser esterificado, pode formar amidas e outros derivados; um grupo carbonila pode ser reduzido a hidrocarboneto ou a álcool, além de participar em reações de condensação e formação de ligação C-C.

Na química medicinal, a otimização das estratégias de síntese é importante para obter os melhores resultados e para diminuir os custos. Por isto, uma boa estratégia permitirá conseguir um grupo de teste importante para realizar um tratamento quantitativo da relação estrutura-atividade. Várias estratégias foram desenvolvidas para compreender os mais diversos parâmetros físico-químicos numa pequena série de compostos ou grupo de teste. Entre estas, pode-se indicar os métodos de Topliss, Hansch e Leo, Craig, PPC (principais propriedades de substituintes), etc.<sup>8</sup> Dentre os métodos modernos de correlação incluem-se os 4D-QSAR e 3D-QSAR,<sup>9</sup> mais conhecidos como CoMFA.<sup>10</sup>

Cabe ressaltar que, mesmo empregando-se os métodos mais simples e clássicos da química medicinal, é possível dar uma importante contribuição ao desenvolvimento desta área relevante da ciência.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. SÍNTESE DE DERIVADOS DO ÁCIDO CAURENÓICO

Dentro de um programa de obtenção de moléculas com potencial terapêutico a partir de produtos naturais, neste estudo optou-se inicialmente pela modificação sintética do ácido caurenóico **8**, composto isolado anteriormente, em nosso laboratório, da planta *Acmela brasiliensis* A.D. (*Wedelia paludosa* D.C.; Compositae), responsável por efeitos antinociceptivos e antibacterianos, entre outros.<sup>11,12</sup> Objetivou-se também a síntese de chalconas e derivados de alcalóides, classes de compostos que têm despertado grande interesse mundial devido à grande variedade de propriedades farmacológicas que apresenta.

#### 2.1.1. *Acmela brasiliensis*-Aspectos botânicos

A *Acmela brasiliensis* A. D. (*Wedelia paludosa* D. C., Compositae, Figura 2), planta conhecida como margaridão, vedelia, pingo-de-ouro, entre outros, nativa do Brasil, é amplamente encontrada em várias regiões do país, incluindo o estado de Santa Catarina. Ocorre de uma forma espontânea, principalmente em praias e áreas úmidas, e muitas vezes é cultivada como planta ornamental.<sup>13-15</sup>



**Figura 2.** *Acmela brasiliensis*.

Nome científico: *Acmela brasiliensis*

Gênero: *Acmela*

Espécie: *brasiliensis*

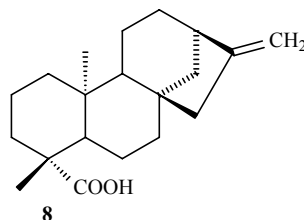
Família: Compositae (Asteraceae)

É uma planta herbácea prostrada, radicante nos nós, com caule castanho-avermelhado, esparsamente piloso; folhas opostas, curto-pecioladas membranáceas, pilosas nas duas faces, mais pronunciadamente na dorsal, estreitada em direção à base acima do meio provida de dois pequenos lobos laterais e um terminal, maior e denteado, 6 cm de comprimento e 3 cm de largura; pecíolo semicilíndrico, ciliado, com 4 mm de comprimento; capítulos solitários, longo pedunculados, axilares, pedúnculo piloso, 10 cm de comprimento; brácteas involucrais foliáceas, em série, pilosas no dorso, 8-12 mm de comprimento; receptáculo cônico, carnosos, paleáceo. Possui flores amarelas com as marginais femininas, cerca de 13, com corola ligulada, trilobada no ápice, com 8 mm de comprimento e as do disco muitas são hermafroditas, com corola tubulosa, apresenta estilete da flor feminina com os ramos glabros. Apresenta carnosos, obtusos, semicilíndricos; anteras negras, de base sagitada; aquênio túrgido, túquetro, glabro, estreitado na base, com papus ciatiforme de 1 mm de comprimento.<sup>13</sup>

Na medicina popular sua tintura é empregada para golpes, machucados, ferimentos, nevralgias, anemia, trombose, coqueluche e derrame de sangue.<sup>16</sup> O extrato é utilizado como espectorante e antitussígeno.<sup>14</sup> Trabalhos recentes revelaram que o extrato orgânico obtido de diferentes partes da planta possui atividade hipoglicêmica,<sup>17,18</sup> antifúngica<sup>19</sup> e antinociceptiva.<sup>20</sup>

### 2.1.2. Ácido caurenóico

O ácido (-)-caur-16-en-19-óico **8** (ácido caurenóico, Figura 3) pertence a uma classe de diterpenos que contém um esqueleto tetracíclico rígido e são conhecidos como cauranos. Os cauranos são intermediários na biossíntese de metabólitos de plantas e de fungos, inclusive as giberelinas, também conhecidas como hormônios de crescimento em plantas.<sup>21</sup>



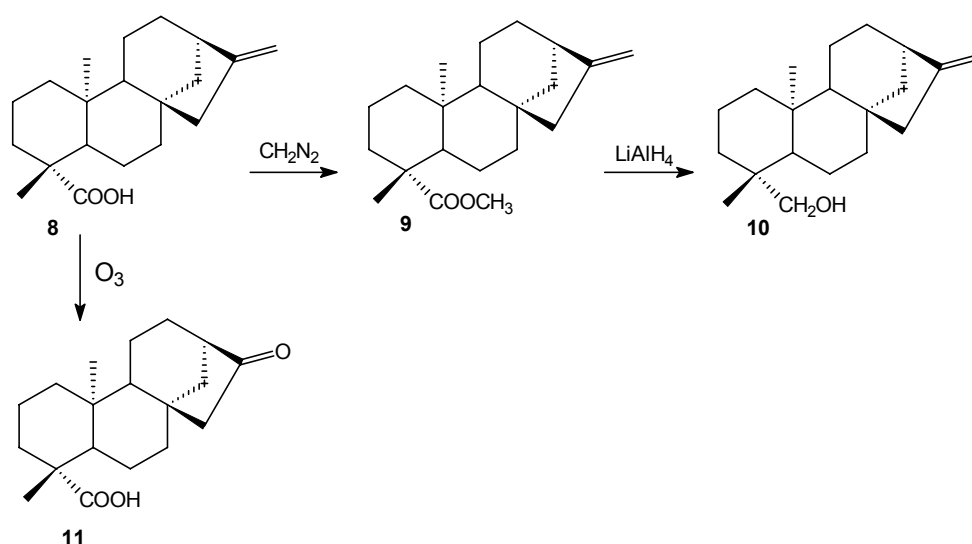
**Figura 3.** Ácido caurenóico.

O ácido caurenóico **8** possui ponto de fusão 179-181 °C e rotação específica  $[\alpha]_D - 110^\circ$  (EtOH; c 3.0), e foi isolado pela primeira vez em 1964 da planta *Ricinosarpus stylosus* (Euphorbiaceae).<sup>22</sup> Posteriormente, foi encontrado em várias plantas, como *Phebalium rude* (Rutaceae),<sup>23</sup> *Ichthyothere terminalis* (Compositae),<sup>24</sup> *Acmela brasiliensis* (Compositae),<sup>11</sup> *Xylopi sericea* (Annonaceae),<sup>25</sup> entre outras.

Estudos anteriores realizados mostraram que o composto **8** extraído da *Acmela brasiliensis* (*Wedelia paludosa*) é o principal constituinte desta planta, e o responsável pelos seus efeitos antinociceptivo e antibacteriano.<sup>11,12</sup> Possui ainda outras propriedades biológicas, como antitripanosoma cruzi,<sup>26</sup> antiespasmódica,<sup>27,28</sup> bactericida<sup>28-30</sup> e antifúngica,<sup>28,30,31</sup> entre outras.<sup>32-34</sup>

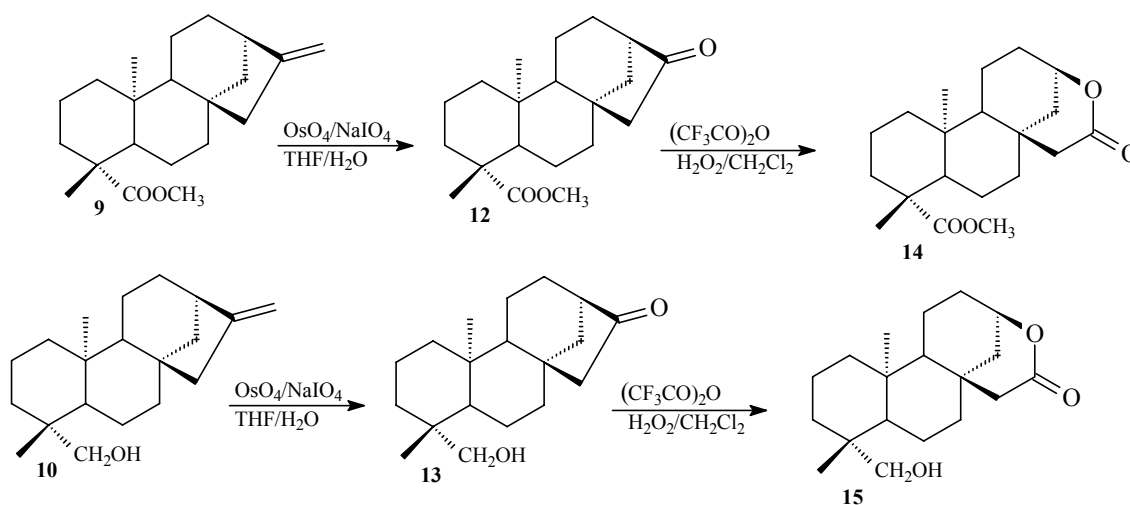
Em estudo comparativo por cromatografia gasosa (CG), realizado pelo nosso grupo de pesquisa, a partir de diferentes partes da *Acmela brasiliensis*, verificou-se que as partes das plantas onde encontra-se uma maior proporção do composto **8** é nas raízes (6,65 mg/g) e no caule (4,96 mg/g).<sup>35</sup>

Alguns derivados do composto **8** são descritos na literatura, como o éster metílico **9**, sintetizado a partir do composto **8** em presença de diazometano com rendimento quantitativo. Este éster **9** foi reduzido com hidreto de alumínio e lítio formando o álcool **10** com rendimento de 80%. Já a cetona **11** foi obtida a partir da ozonólise do composto **8** com rendimento de 70% (Esquema 1).<sup>22</sup>



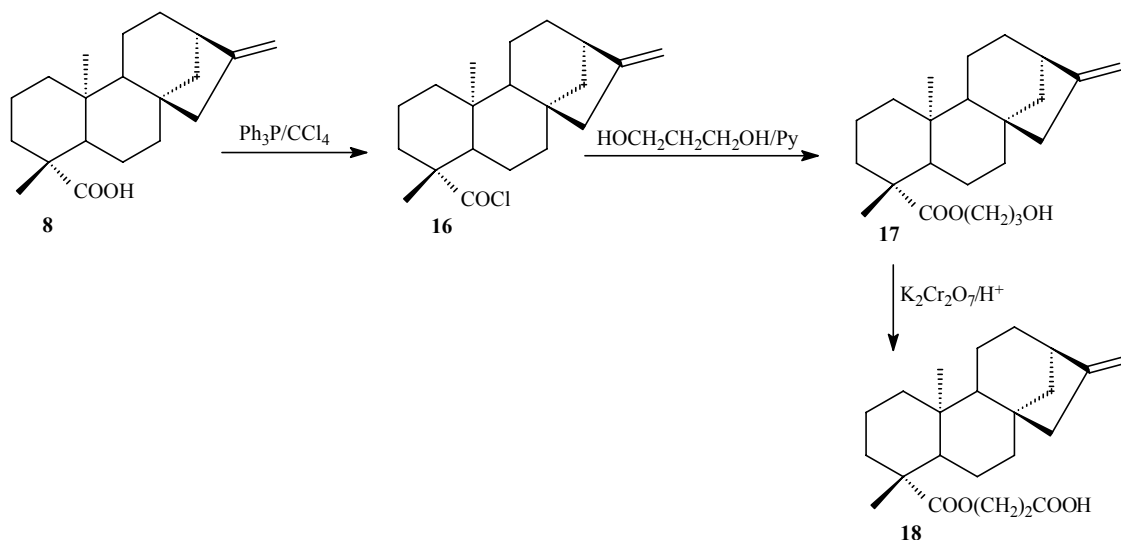
**Esquema 1.** Derivados do ácido caurenóico.

O ácido caurenóico **8** (extraído da *Xylopiá frutescens*) foi submetido à reação de esterificação e redução conforme o Esquema 1, e o éster **9** e o álcool **10** foram então oxidados com tetróxido de ósmio em presença de periodato de sódio usando THF e água como solventes, obtendo-se ent-16-oxo-17-norcauran-19-oato de metila **12** (rendimento de 85%) e ent-16-oxo-17-norcauran-19-ol **13** (rendimento de 72%), respectivamente. Esses derivados foram submetidos à reação de Baeyer-Villiger com ácido trifluoroperacético (gerado *in situ* pela adição de anidrido trifluoroacético ao peróxido de hidrogênio), formando respectivamente as lactonas **14** (rendimento de 65%) e **15** (rendimento de 52%, Esquema 2).<sup>36</sup>



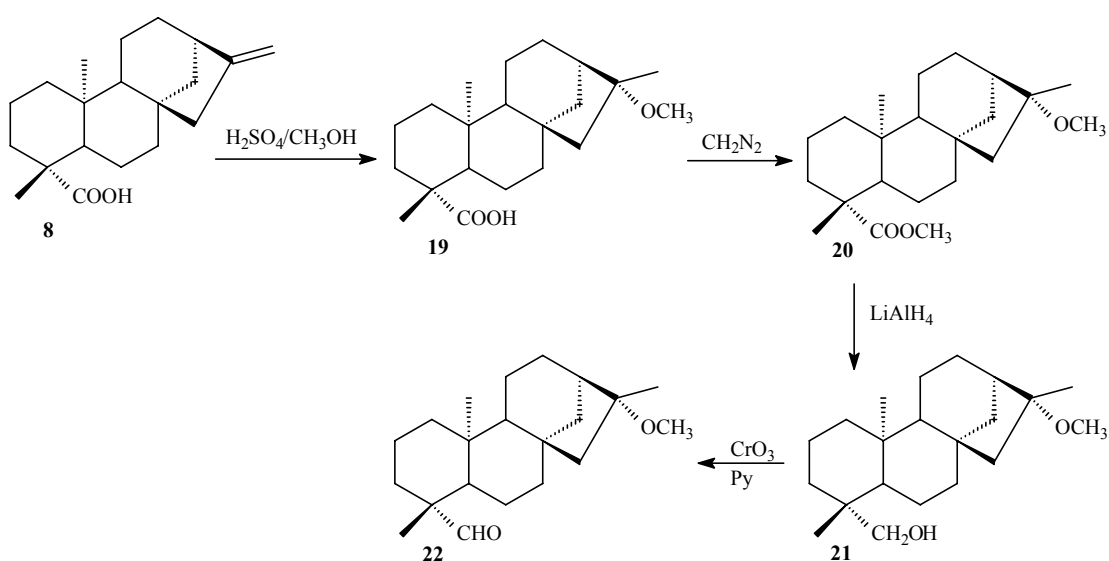
**Esquema 2.** Síntese de lactonas.

Já na reação do cloreto de ácido **16** (sintetizado a partir do ácido caurenóico **8** e trifetilfosfina em tetracloreto de carbono) com 1,3-propanodiol obteve-se o derivado **17**, que após oxidação com reagente de Jones ( $K_2Cr_2O_7/H^+$ ) forneceu o composto **18** com rendimento global de 77 % (Esquema 3).<sup>37</sup>



**Esquema 3.** Preparação dos compostos **17** e **18** a partir do cloreto de ácido **16**.

O ácido caurenóico foi isolado da *Aralia cordata* e tratado com uma solução de ácido sulfúrico (3%) em metanol sob refluxo por 1 hora, obtendo-se o composto **19** com rendimento de 95%, que foi esterificado com diazometano, formando o éster **20**. O éster metoxilado **20** foi reduzido com hidreto de alumínio e lítio, obtendo-se o álcool metoxilado **21** com rendimento quantitativo, sendo oxidado com óxido de crômio(VI) em piridina, formando o aldeído **22** (Esquema 4), que sofre decomposição oxidativa à temperatura ambiente em solução de benzeno e acetato de etila em diferentes concentrações, resultando em uma mistura do ácido caurenóico **8** e hidroperóxidos.<sup>38</sup>

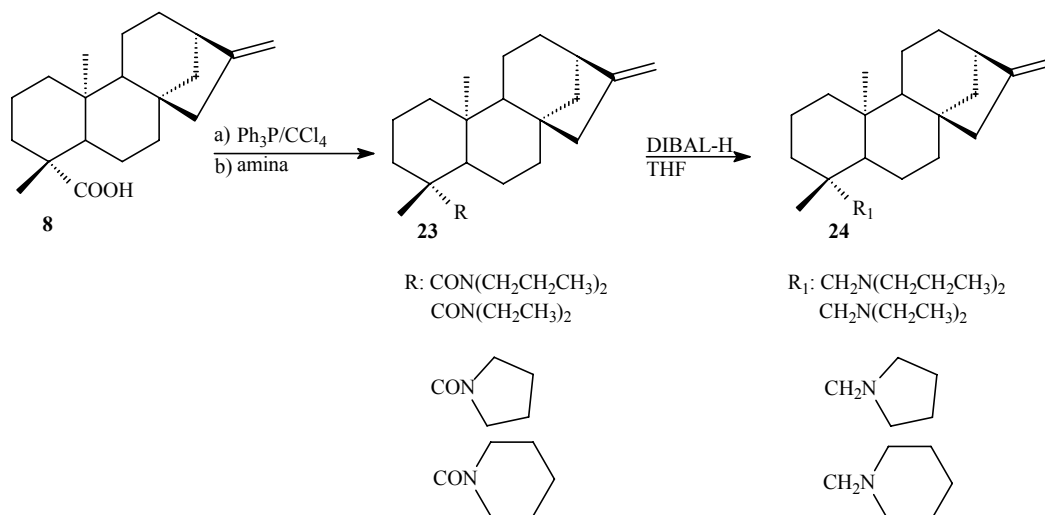


**Esquema 4.** Síntese de derivados metoxilados do ácido caurenóico **8**.



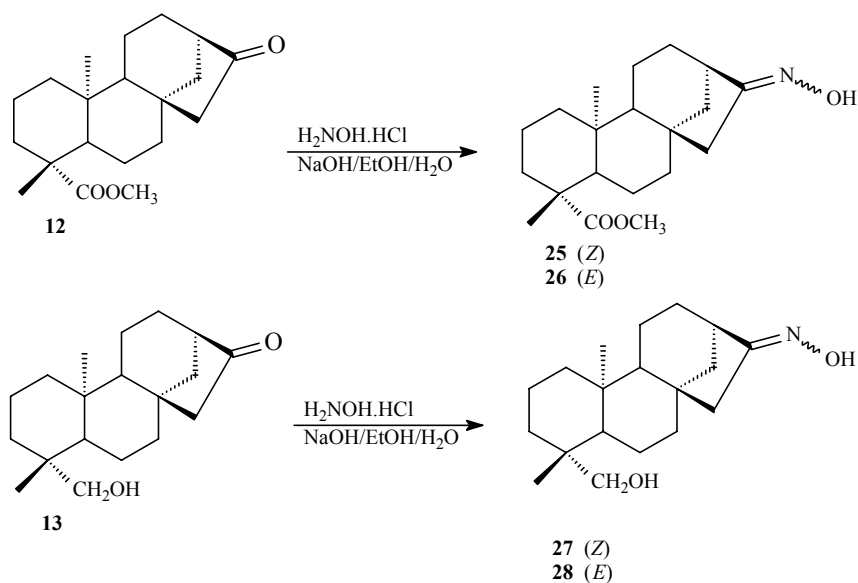
O composto **19** também pode ser preparado a partir da reação do ácido caurenóico **8** com uma solução de ácido clorídrico em metanol à temperatura ambiente.<sup>39</sup>

Outros compostos sintetizados a partir do ácido caurenóico **8** foram amidas, aminas e oximas.<sup>40</sup> Para a preparação de amidas, reagiu-se em uma primeira etapa o ácido caurenóico **8** com trifetilfosfina e tetracloreto de carbono (segundo a preparação do cloreto de ácido **16** conforme o Esquema 3), em seguida adicionou-se a amina correspondente, obtendo-se as *N,N*-dialquilamidas **23** com rendimentos de 46-68%. As amidas **23** foram reduzidas com DIBAL-H em THF obtendo-se as aminas **24** com rendimentos de 75-87% (Esquema 5).<sup>40</sup>



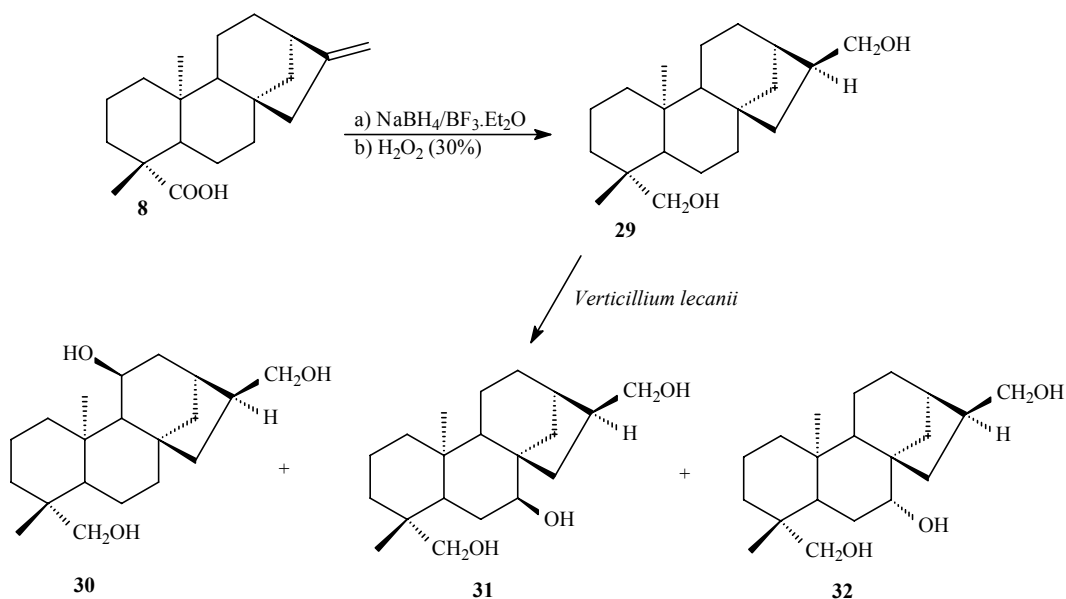
**Esquema 5.** Síntese de amidas e aminas.

Já as oximas **25**, **26**, **27** e **28** foram preparadas a partir da reação dos compostos **12** e **13** (sintetizados como no Esquema 2), com hidrocloreto de hidroxilamina em uma solução de hidróxido de sódio, etanol e água, com rendimentos de 28-45% (Esquema 6).<sup>40</sup>



**Esquema 6.** Síntese de oximas.

O caurano dihidroxilado **29** foi preparado com rendimento de 85%, através da hidroboração do ácido caurenóico **8** com uma mistura de borohidreto de sódio e borotrifluorodietiliterato (formação da diborana *in situ*), em THF sob refluxo. Após a reação de hidroboração, o intermediário resultante foi oxidado com uma solução de peróxido de hidrogênio (30%). O composto **29** foi sintetizado para ser utilizado como substrato para biotransformação utilizando o fungo *Verticillium lecanii*. Apesar dos baixíssimos rendimentos para os compostos poli-hidroxilados obtidos (2,1-3,2%), os cauranos hidroxilados possuem especial interesse, porque estes compostos são raramente disponíveis de fonte natural e usualmente possuem diferentes atividades biológicas em relação a seus precursores.<sup>41</sup>

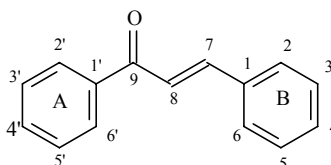


**Esquema 7.** Síntese de cauranos poli-hidroxiados.

## 2.2. SÍNTESE DE CHALCONAS

Chalconas ou 1,3-diaril-2-propen-1-onas são compostos de origem natural ou sintética. Na natureza são compostos precursores da via de biossíntese dos flavonóides. Possuem um papel importante em sistemas ecológicos em função das cores que produzem nos vegetais. As cores ajudam na polinização como atraentes de insetos e/ou pássaros. As chalconas apresentam cor violeta e azul nas pétalas de flores e frutos de vegetais superiores. Também são encontradas em outros órgãos de plantas, como as raízes e folhas.

As chalconas possuem em sua estrutura um núcleo fundamental 1,3-diarilpropano, modificado pela presença de uma ligação olefínica e de um grupamento cetona (Figura 4).<sup>42</sup>



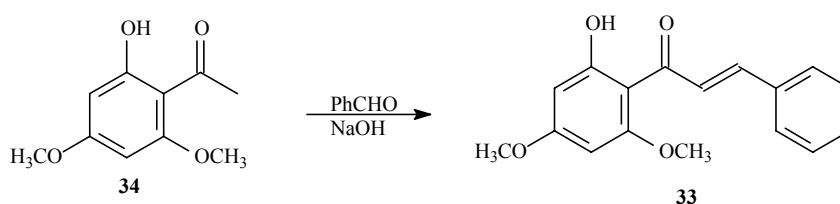
**Figura 4.** Núcleo fundamental das chalconas.

As chalconas possuem um grande interesse sintético devido as diferentes propriedades biológicas apresentadas, como antileishmania,<sup>43-45</sup> bactericida,<sup>46</sup>

antitumorogênica,<sup>47</sup> anti-ulcerogênica,<sup>48</sup> anti-HIV,<sup>49</sup> antinociceptiva,<sup>50</sup> antituberculose<sup>51</sup> e antifúngica.<sup>52</sup>

A chalcona **33** (2'-hidroxi-4',6'-dimetoxichalcona) foi sintetizada pela primeira vez a partir da xantoxilina **34** (2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona), extraída da *Alpinia chinensis roscol* em 1940, através da reação da xantoxilina **34** com benzaldeído usando benzeno como solvente, hidróxido de sódio como base e aquecimento por 1,5 horas (Esquema 8).<sup>53</sup>

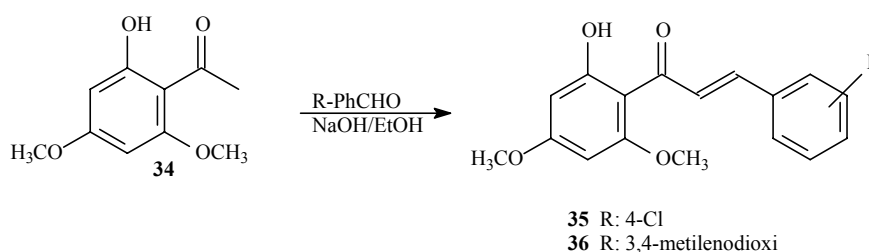
Estudo prévio realizado em nosso laboratório demonstrou que a chalcona **33** (Rendimento de 52%) derivada da xantoxilina **34**, exerce atividade antinociceptiva e antiedematogênica em camundongos.<sup>54</sup>



**Esquema 8.** Estrutura da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxichalcona **33** e xantoxilina **34**.

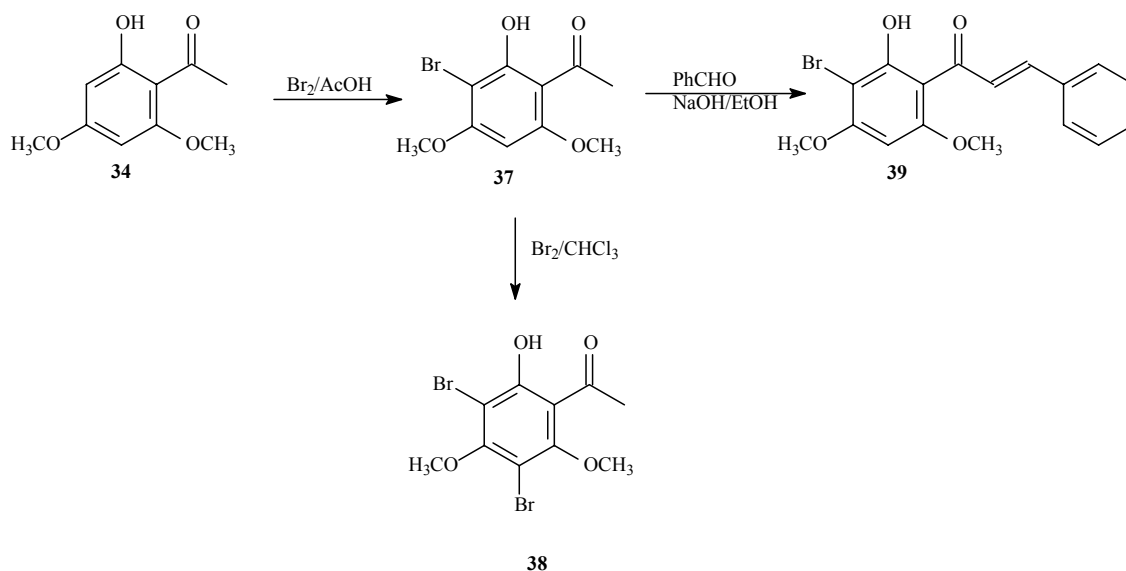
A xantoxilina **34** foi isolada de diferentes plantas, como *Sebastiania schottiana* (Euphorbiaceae),<sup>55</sup> *Hipponame mancinella*,<sup>56</sup> *Eucalyptus michaeliana* (Myrtaceae),<sup>57</sup> *Pulicaria undulata* (Compositae)<sup>58</sup> e *Sapium sebiferum* (Euphorbiaceae).<sup>59</sup> Este composto apresentou diferentes propriedades biológicas e farmacológicas, como bactericida,<sup>60</sup> fungicida<sup>61</sup> e antiespasmódica.<sup>55</sup>

Dessa forma, a xantoxilina **34** foi utilizada como precursor para uma série de chalconas polissubstituídas. Quando isolada das folhas e talos da *Sebastiania schottiana* (Euphorbiaceae)<sup>55</sup> foi utilizada para a síntese das chalconas **35** e **36** (Rendimento de 70,5% e 88,5%, respectivamente), através da adição de clorobenzaldeído ou 3,4-metilenodioxibenzaldeído a uma solução contendo hidróxido de sódio e etanol à temperatura ambiente (Esquema 9).<sup>62</sup>



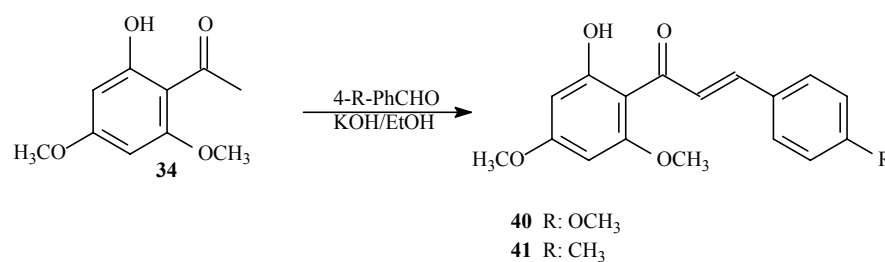
**Esquema 9.** Síntese das chalconas **35** e **36**.

Foram também sintetizados os compostos **37**, **38** e **39** (Esquema 10), além de vários outros derivados da xantoxilina com grande potência antinociceptiva,<sup>62</sup> antiedematogênica<sup>62</sup> e antiespasmódica.<sup>63</sup> O composto **37** foi sintetizado a partir da reação da xantoxilina **34** com bromo em presença de ácido acético, e o composto **38** é obtido a partir da reação do derivado **37** com bromo utilizando clorofórmio como solvente (Esquema 10).<sup>62</sup> A partir do composto **37** também foi preparada a chalcona **39** (3'-bromo-2'-hidroxi-4',6'-dimetoxichalcona), com rendimento de 72,5 %, utilizando o mesmo método de preparação das chalconas **35** e **36** (Esquema 9).<sup>62</sup> A chalcona **39** também pode ser preparada utilizando hidróxido de potássio como base.<sup>64</sup>



**Esquema 10.** Obtenção de derivados da xantoxilina.

Estudos do gênero *Piper*, em 1978, propiciaram o isolamento da chalcona **40** (4-metoxi-2'-hidroxi-4',6',-dimetoxichalcona) a partir das raízes de *Piper methysticum*.<sup>65</sup> Posteriormente foram sintetizadas e patenteadas as chalconas **40** e **41** (Esquema 11), a partir da reação da xantoxilina **34** com 4-metoxibenzaldeído e 4-metilbenzaldeído, respectivamente, usando solução de hidróxido de potássio 50% em etanol por 3 dias. Ambas demonstraram potente atividade antiviral.<sup>66</sup> A chalcona **40** apresentou atividade bactericida contra 13 bactérias testadas *in vitro*,<sup>67</sup> e também apresentou atividade antiúlcera.<sup>68</sup>



**Esquema 11.** Preparação das chalconas **40** e **41**.

### 2.3. SÍNTESE DE ALCALÓIDES

Alcalóides são bases nitrogenadas presentes nos vegetais. São comumente utilizados na medicina popular na forma de chá desde os primórdios da civilização; constituem 20 % das substâncias naturais descritas.<sup>69</sup> O nitrogênio na maior parte dos alcalóides, está presente em anéis heterocíclicos (amina secundária ou sais de amônio).

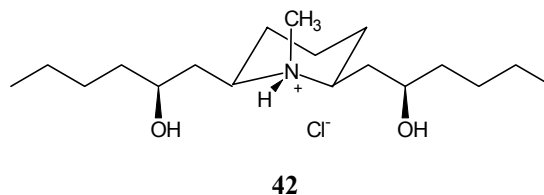
Os alcalóides são classificados de acordo com o núcleo químico em piridínicos, piperidínicos, quinolínicos, isoquinolínicos, pirrolizidínicos, pirrolidínicos, tropânicos, indólicos, imidazólicos, xantinas, mistos, betalainas, terpênicos e esteroidais.<sup>69</sup>

Os alcalóides possuem amplo emprego farmacêutico e uma variedade de atividades biológicas. São utilizados como agentes anti-hipertensivos, antitumorais, hipnoanalgésicos, estimulantes do SNC, no tratamento de gota, simpatomiméticos, amebicidas e eméticos, antimaláricos, antitussígenos, depressores cardíacos, diuréticos, miorelaxantes, antivirais, anticolinérgicos e antibacteriais.<sup>6,42,70-72</sup> Podem ainda ser utilizados como matérias-primas para a síntese de moléculas complexas de interesse farmacológico e como protótipos para o desenvolvimento de medicamentos.

Trabalhos recentes realizados em nosso laboratório mostraram que o extrato hidroalcoólico obtido das raízes, caule e folhas da planta *Siphocampylus verticillatus* (Campanulaceae), conhecida popularmente como “fumo-bravo”, apresentou atividade antinociceptiva, tanto administrado por via oral como intraperitoneal em vários modelos de nocicepção em camundongos,<sup>73</sup> além de apresentar efeitos antidepressivos.<sup>74</sup>

O composto **42** (Figura 5) é o cloreto de peridro-2(R)-[2(S)-hidroxipentil]-6(S)-[2(R)-hidroxipentil]-N-metilpiperidina diidratada, principal responsável pelos efeitos antinociceptivos e antidepressivos em camundongos apresentados pelo extrato

hidroalcoólico desta planta. Foi primeiramente isolado em 1996, teve a sua estrutura definitiva e a configuração relativa determinadas por análise de raio-x.<sup>75</sup>

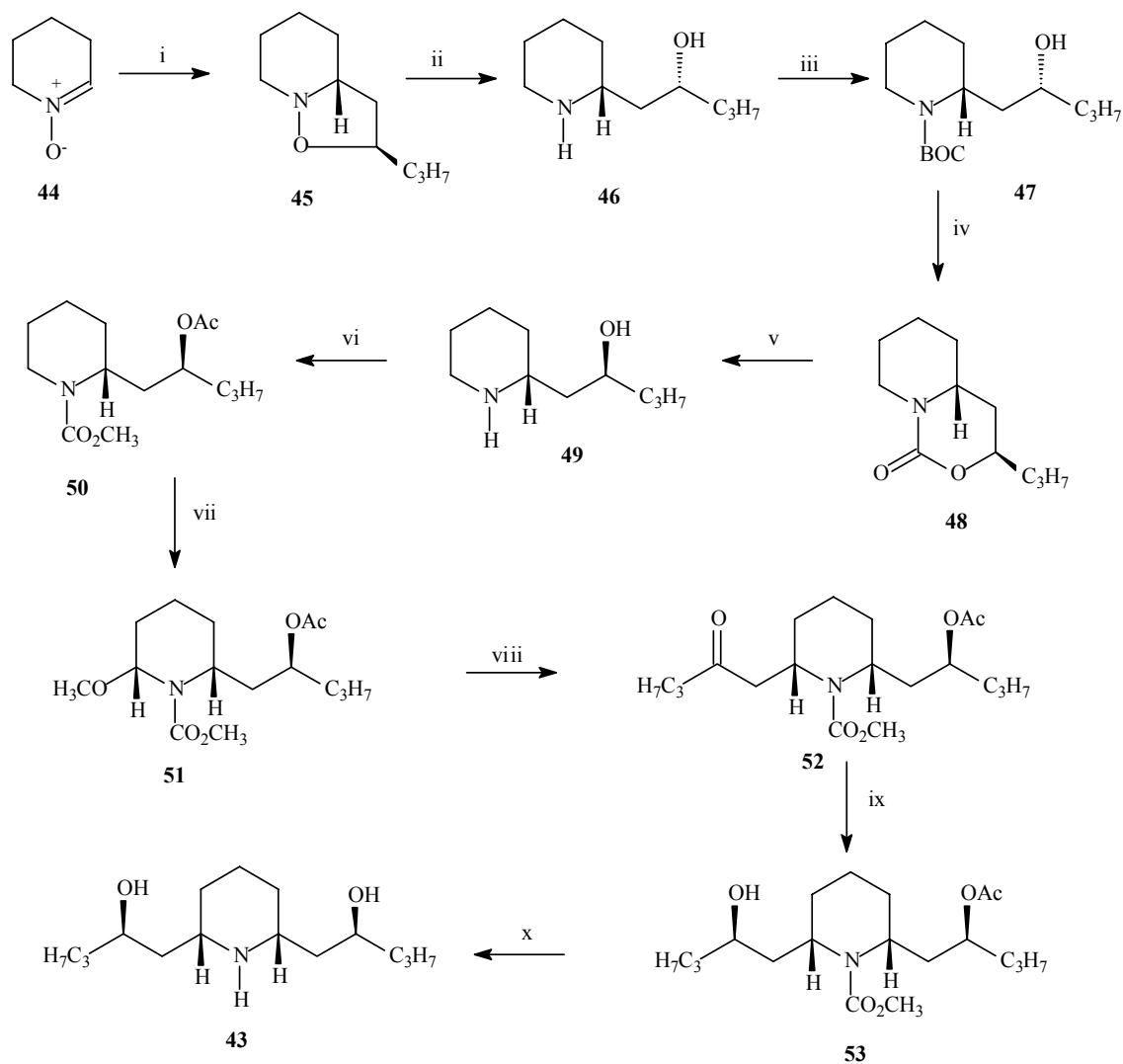


**Figura 5.** *cis*-8,10-di-*n*-propilbelidol diidratado.

No mesmo ano, foi publicada a síntese do alcalóide andrachamine **43** por Sibel e Hootelé (Esquema 12),<sup>76</sup> que possui estrutura semelhante ao alcalóide **42**. O andrachamine **43** é um composto promissor na cura de doenças com disfunções neurológicas como Alzheimer e Parkinson, que atingem milhões de pessoas em todo mundo.<sup>77,78</sup>

A andrachamina **43** foi sintetizada em várias etapas, envolvendo reações de cicloadição, redução, hidrólise, proteção de grupos funcionais, descarboxilação, metoxilação, entre outras (Esquema 12).<sup>76</sup>

A partir da reação da nitrona **44** com 1-penteno em um tubo selado obteve-se a isoxazolidina **45** com rendimento de 87 %. Através da clivagem redutiva da ligação N-O do composto **45**, utilizando uma liga de Ni/Al e hidróxido de potássio (aquoso) em metanol, obteve-se o  $\gamma$ -aminoálcool **46** em rendimento de 97 %. A proteção da função amina com diterbutil dicarbonato, forneceu o composto **47** com rendimento de 80%. Este foi tratado com cloreto de mesila em piridina, formando o carbamato cíclico **48**. Hidrólise e descarboxilação do carbamato cíclico **48** forneceu o  $\gamma$ -aminoálcool **49** em rendimento quantitativo. O composto **49** foi submetido à reação com  $\text{ClCO}_2\text{CH}_3$  e posteriormente  $\text{Ac}_2\text{O}$  para proteção das funções amina e álcool, respectivamente, resultando no composto **50**. Posterior metoxilação anódica de **50** na presença de  $\text{Et}_4\text{NOTs}$  em metanol produziu o composto **51**, que em seguida reagiu com o sililenoéter na presença de ácido de Lewis (Reação de Mukayama), obtendo-se a cetona **52**. Esta cetona **52** sofre redução estereosseletiva com  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$  formando o composto **53**, que foi hidrolisado em meio básico rendendo o composto **43** (andrachamina).<sup>76</sup>



**Esquema 12. Síntese da andrachamina 43.**

i:  $\text{CHCl}_3$ : EtOH (1:1), 1-penteno, 50 °C, 90h, 87%.

ii: Ni/Al, KOH (1M), MeOH, t.a., 17h, 97%.

iii:  $\text{BOC}_2\text{O}$ , THF, t.a., 3h, 80%.

iv: MesCl, piridina, t.a., 24h, 96%.

v: KOH (2M, etanólico), t.a., 17h + 1h de refluxo, rendimento quantitativo.

vi: a)  $\text{ClCO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , t.a., 3h, 69%; b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, t.a. 17 h, 69%.

vii: -2e,  $\text{Et}_4\text{NOTs}$ , MeOH, 8V; 8F/mol, 92%.

viii:  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$  ou  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C, 1h, 81%.

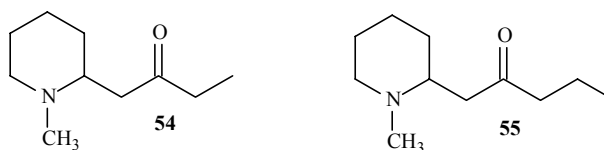
ix:  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$ , THF, 0 °C, 1h, 84%.

x: KOH (1-2M, etanólico), 1-5h, refluxo, 95%.

Outros alcalóides piperidínicos que merecem um destaque especial são a 1-(2-*N*-metilpiperidil)-butan-2-ona **54** e 1-(2-*N*-metilpiperidil)-pentan-2-ona **55** (Figura 6), isolados por Ho e col. da planta *Pratia nummularia* comumente utilizada na medicina popular para o tratamento de diabetes, ciclo menstrual irregular, reumatismo,

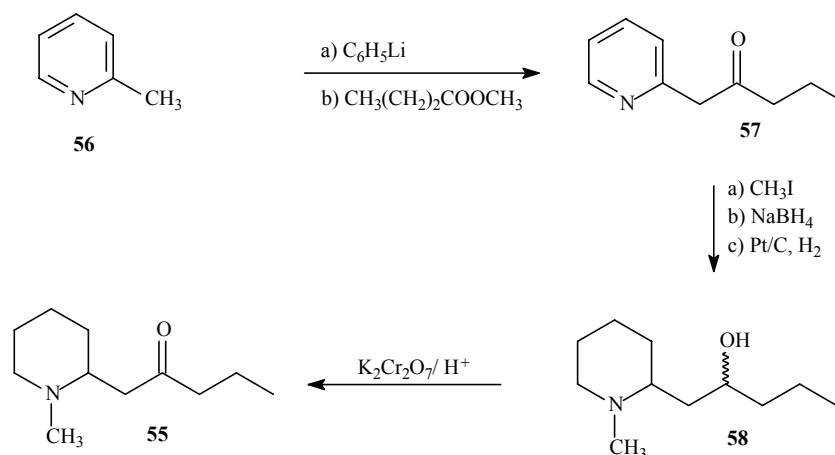


inflamações, malária e tumores. Estudos realizados comprovaram que os alcalóides isolados estão relacionados com os efeitos benéficos desta planta.<sup>79</sup>



**Figura 6.** Alcalóides **54** e **55** isolados da planta *Pratia nummularia*.

O alcalóide **55** também foi sintetizado pelo autor, através de várias etapas, envolvendo reações de acilação, metilação, redução e oxidação (Esquema 13).<sup>79</sup>



**Esquema 13.** Síntese do alcalóide **55**.

A partir da reação entre a 2-metilpiridina **56** e butirato de metila, utilizando como base fenillítio, a uma temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sob atmosfera de nitrogênio, obteve-se a cetona **57**. O composto **57** foi metilado com iodometano (metilação do nitrogênio), reduzido com borohidreto de sódio (redução da cetona para álcool), e sofreu uma hidrogenação catalítica do anel piridínico com utilização do catalisador de Adams (Pt/C), resultando no composto **58**. O composto **58** foi oxidado com reagente de Jones ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}^+$ ) obtendo o composto **55** (Esquema 13).<sup>79</sup>

Resumindo, os alcalóides apresentam as mais variadas atividades biológicas e propriedades farmacológicas, e portanto, é cada vez maior o interesse no isolamento e

síntese destes compostos. Pode-se encontrar na literatura vários outros métodos de preparação desta classe de compostos.<sup>77,78,80-83</sup>

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVOS GERAIS

Os objetivos gerais do presente trabalho consistem em isolar o ácido caurenóico (composto **8**) a partir do extrato da planta *Acmela brasiliensis* (Compositae) e usá-lo como modelo para a obtenção de análogos sintéticos que serão submetidos à análise biológica para atividade antifúngica.

Objetiva-se também a síntese de chalconas para serem submetidas a testes biológicos para atividade anti-*Leishmania amazonensis*, antifúngica e antinociceptiva.

Pretende-se ainda sintetizar análogos do hidrocloreto de *cis*-8,10-di-*n*-propillobelidiol diidratado **42** e do andrachamina **43**, e submetê-los à análise farmacológica para atividade antinociceptiva.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

##### 3.2.1 Síntese de derivados do ácido caurenóico

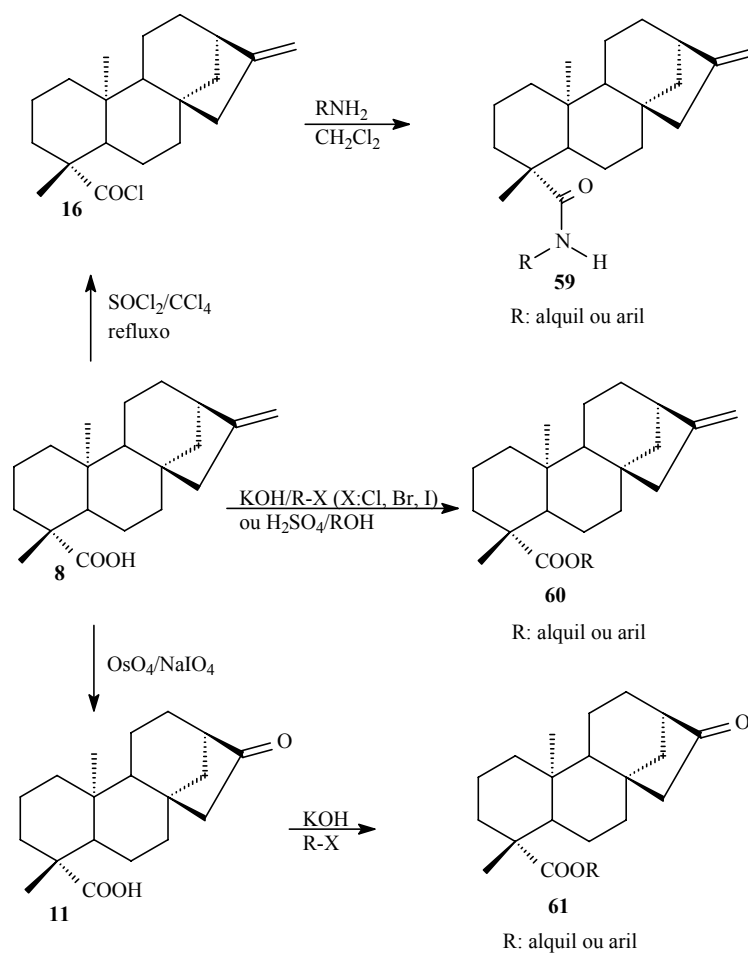
- Isolar e purificar o ácido caurenóico **8** extraído da *Acmela brasiliensis*, além de realizar modificações sintéticas (Esquema 14);

- Sintetizar as amidas **59** a partir da reação do cloreto de ácido **16** (preparado a partir da reação do ácido caurenóico com cloreto de tionila em tetracloreto de carbono) com diferentes aminas;

- Preparar os ésteres **60**, a partir de reações envolvendo o ácido caurenóico **8** e haletos orgânicos em meio básico ou em meio ácido, utilizando diferentes álcoois;

- Sintetizar a cetona **11**, a partir da clivagem oxidativa da dupla ligação C-C do ácido caurenóico **8** com tetróxido de ósmio e periodato de sódio;

- Obter os ésteres **61** de alquila e benzila a partir da cetona **11**, em meio básico, utilizando como eletrófilos haletos orgânicos.

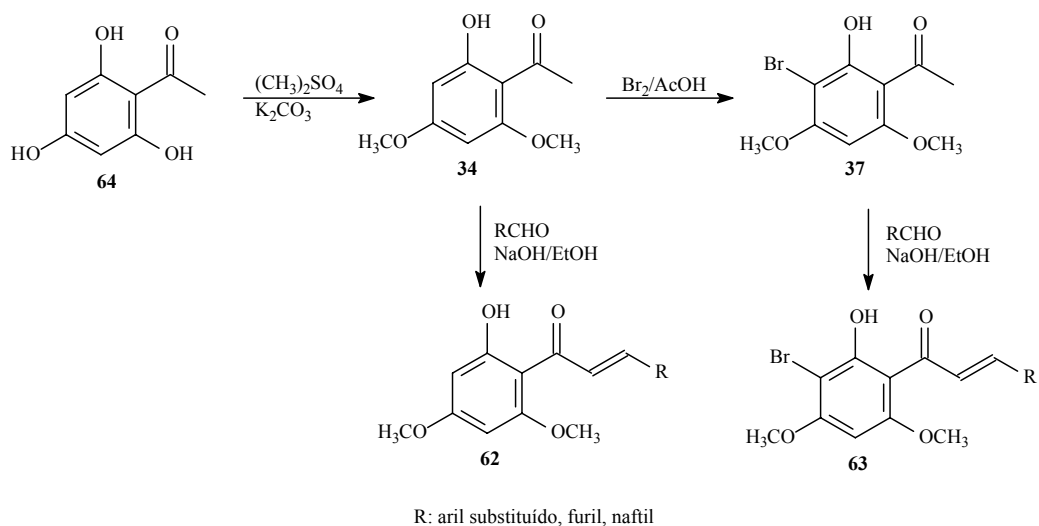


**Esquema 14.** Modificações sintéticas a serem realizadas no ácido caurenóico.

### 3.2.2. Síntese de chalconas

- Sintetizar a xantoxilina **34** a partir da reação de metilação da floroacetofenona **64** com sulfato de dimetila (Esquema 15);

- Sintetizar chalconas **62** e **63**, respectivamente, a partir da reação de condensação aldólica do composto **34** (xantoxilina) e composto **37** (xantoxilina monobromada), com diferentes aldeídos, usando como base hidróxido de sódio e como solventes etanol e água (Esquema 15).

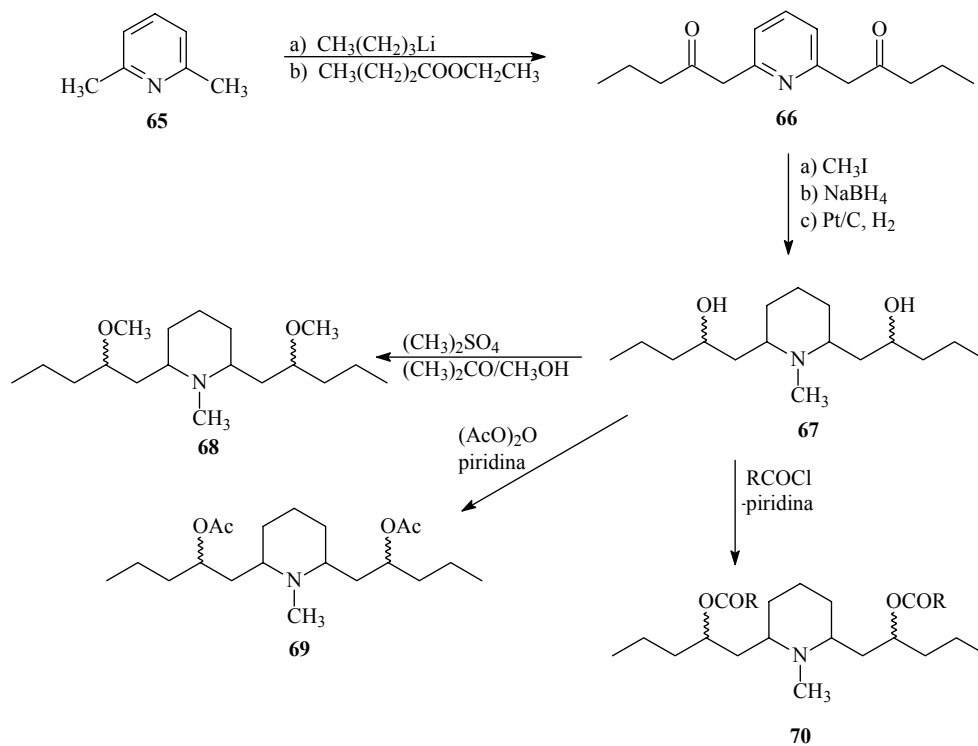


**Esquema 15.** Síntese de chalconas.

### 3.2.3. Síntese de análogos de alcalóides

- Sintetizar os análogos de alcalóides a partir da rota apresentada no Esquema 16, que consiste na acilação da 2,6-lutidina **65** com butirato de etila, seguido de reações de metilação e redução do composto **66**.

- Realizar modificações estruturais no composto **67**, como metilação, acetilação e acilação (Esquema 16).



**Esquema 16.** Síntese de análogos de alcalóides.

#### 4. JUSTIFICATIVA

A busca por fármacos mais eficientes contra doenças, como câncer, HIV, Alzheimer e Parkinson, tem motivado a pesquisa envolvendo novas substâncias oriundas de fontes naturais. Das plantas já foram isolados inúmeros compostos utilizados na medicina para a cura de várias enfermidades, como já citamos anteriormente. Neste contexto, o Grupo Estrutura-Atividade da UFSC vem pesquisando ao longo dos anos as mais variadas espécies de plantas visando o isolamento de compostos inéditos, além da síntese de compostos análogos que possam ser utilizados para o desenvolvimento de novos fármacos.

O interesse na síntese de derivados do ácido caurenóico deve-se ao fato deste composto, quando anteriormente pesquisado pelo nosso grupo de pesquisa, ter apresentado propriedades antinociceptiva e antibacteriana<sup>11,12</sup> Outro fator relevante é que existem poucos exemplos de derivados sintéticos do ácido caurenóico na literatura.

Outra classe de compostos que tem despertado interesse são as chalconas, por possuírem uma grande variedade de propriedades farmacológicas e biológicas.<sup>43-52</sup> Observou-se, através de pesquisa realizada na literatura, que existem poucas chalconas preparadas a partir da xantoxilina, sendo todas obtidas através da xantoxilina extraída de fontes naturais. A importância deste trabalho consiste na obtenção de chalconas inéditas ou com propriedades biológicas ainda não estudadas, a partir da xantoxilina, que será também sintetizada, a partir de reagentes e condições simples.

A importância dos alcalóides também é notável, sendo os compostos utilizados amplamente na medicina por possuírem um amplo emprego farmacêutico e uma variedade de atividades biológicas. Merece destaque especial a andrachamina (alcalóide **43**) que é um composto promissor na cura de disfunções neurológicas que atingem milhões de pessoas em todo mundo.<sup>77,78</sup> Um composto análogo, o alcalóide **42** isolado da *Siphocampylus verticillatus* pelo nosso grupo de pesquisa e quando analisado farmacologicamente, apresentou importante efeito antinociceptivo, sendo ligeiramente menos potente que a morfina.

Nesse sentido, a síntese de análogos torna-se muito importante, uma vez que pode-se sintetizar compostos mais potentes e seletivos, com a possibilidade de constituírem-se em novos fármacos.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1. MATERIAL E MÉTODOS

Nos procedimentos de cromatografia em coluna (c.c.), utilizou-se sílica gel (0,063-0,200 mesh) Merck como suporte. O diâmetro e a altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material absorvido. As eluições foram feitas com solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade. As frações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (c.c.d), utilizando-se sílica gel 60 GF 254 da Merck e visualização através de luz ultravioleta ( $\lambda=254$  e  $366$  nm) e pulverização com reveladores específicos, como: anisaldeído sulfúrico (para terpenos), cloreto férrico (para compostos fenólicos), reativo de Dragendorff (para aminas) e reagentes gerais tais como ácido sulfúrico/ metanol e iodo elementar.

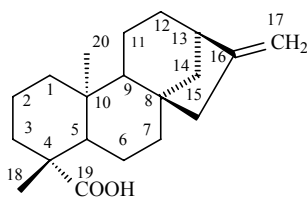
Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  (200 e 400 MHz), e  $^{13}\text{C}$  (50 e 100 MHz), foram realizados em espectrômetros BRUKER AC-200F e VARIAN OXFORD AS-400, tendo como referência interna tetrametilsilano (TMS) ou o próprio solvente. Nos espectros apresentados neste trabalho foi empregado como solvente clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ).

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro Perkin-Elmer FT-16-PC, utilizando pastilha de KBr para sólidos e filme para líquidos. A referência utilizada foi absorção em  $1028\text{ cm}^{-1}$  de um filme de poliestireno.

As análises elementares foram realizadas utilizando um aparelho de CHN Perkin Elmer 2400; as de Ultra-Violeta em espectrofotômetro Jasco UV-530 e os pontos de fusão dos compostos foram obtidos em aparelho digital de ponto de fusão, MGAPF-301, da Microquímica Equipamentos Ltda.

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho são de procedência Aldrich, Merck, Sigma, Fluka, Reagen e Vetec.

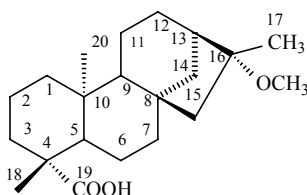
## 5.2. EXTRAÇÃO E ISOLAMENTO DO ÁCIDO CAURENÓICO **8**



Coletou-se diferentes partes da planta *Acmela brasiliensis* DC. no município de Florianópolis, em novembro de 2001, sendo a mesma identificada pelo Professor Ademir Reis do Departamento de Botânica (UFSC). Uma excicata encontra-se depositada no Herbarium Barbosa Rodrigues (HBR), na cidade de Itajaí-SC, sob n<sup>o</sup> VC Filho, 002. Após secagem da planta à temperatura ambiente por sete dias, triturou-se e macerou-se com acetona por seis dias, concentrou-se o extrato em evaporador rotativo à temperatura de 50 °C. Purificou-se o extrato bruto em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se como eluente, inicialmente, hexano e depois, uma mistura de hexano-acetato de etila com aumento gradativo de polaridade. As frações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (utilizando como substância reveladora anisaldeído sulfúrico) e comparadas com o padrão do ácido caurenóico anteriormente isolado em nosso laboratório.<sup>35</sup> Isolou-se o ácido caurenóico **8** como um sólido branco. A partir de 1,750 Kg de planta seca obteve-se 2,73 g de ácido caurenóico puro (0,156 %); pf.: 179-180 °C (lit. pf.: 179-181 °C).<sup>22</sup> IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 3, p. 129) 3000-2800 (O-H), 1692 (COOH), 1650 (C=CH<sub>2</sub>), KBr; RMN <sup>1</sup>H (E. 1, p. 127):  $\delta$  0,94 (3H, s, 20-CH<sub>3</sub>), 1,24 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 2,63 (1H, m, H-13), 4,73 (1H, s, H-17), 4,79 (1H, s, H-17).

## 5.3. PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO CAURENÓICO **8**

### 5.3.1. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 16-METOXICAURAN-19-ÓICO **19**



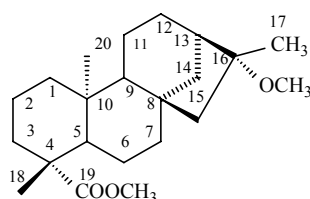
Em um balão de 25 mL e 1 boca, munido de agitação magnética, adicionou-se MeOH (2 mL), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2 gotas) e ácido caurenóico **8** (0,05 g; 0,165 mmol). Deixou-se agitando a reação por um período de 18 h à temperatura de 25 °C, após este tempo adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 X 20 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se em



evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo em coluna cromatográfica de sílica gel, obtendo-se o composto **19** (sólido branco) com rendimento de 66 % (0,037 g); pf.: 219-222 °C (lit. pf.: 202-205 °C).<sup>39</sup> IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 15, p. 141) 3180-2928 (O-H), 2848 (OCH<sub>3</sub>), 1724 (COOH), KBr; RMN <sup>1</sup>H (E. 13, p. 139):  $\delta$  0,95 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,22 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,27 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 3,13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). Anal. Calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>: C, 75,41%; H, 10,25%. Exp.: C, 75,15%; H, 10,28%.

Os dados de RMN <sup>13</sup> C para o ácido caurenóico **8** e todos os derivados encontram-se na Tabela 1 no final da Parte Experimental. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e IV encontram-se no ANEXO 1, p.127.

### 5.3.2. PREPARAÇÃO DO 16-METOXICAURAN-19-OATO DE METILA **20**



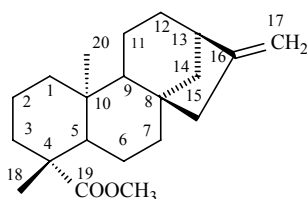
Em um balão de 25 mL e 2 bocas, munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido caurenóico **8** (0,05 g; 0,165 mmol) e cloreto de tionila (0,70 mL; 9,6 mmol), aquecendo-se a solução sob refluxo por um período de 3 h. Evaporou-se o excesso de cloreto de tionila sob pressão reduzida e tratou-se o resíduo com MeOH anidro (3,0 mL), aquecendo a mistura sob refluxo por 3 h. Após este tempo resfriou-se a reação, e concentrou-se a mistura em evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo obtido em coluna cromatográfica de sílica gel, obtendo-se o composto **20** (sólido branco) com rendimento de 69 % (0,040 g); pf.: 112-114 °C (lit. pf.: 119,5-120,5 °C).<sup>38</sup> IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 18, p. 144) 2932 (OCH<sub>3</sub>), 1720 (COOCH<sub>3</sub>), KBr; RMN <sup>1</sup>H (E. 16, p. 142):  $\delta$  0,82 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,16 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,25 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 3,12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,64 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>). Anal. Calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>: C, 75,82%; H, 10,41%. Exp.: C, 75,40%; H, 10,52%.

### 5.3.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DOS ÉSTERES **9, 71-76**

Em um balão de 25 mL e 2 bocas, munido de agitação magnética, adicionou-se KOH (0,032 g; 0,66 mmol), acetona anidra (2,0 mL) e deixou-se a mistura sob agitação magnética por 5 minutos a uma temperatura de 25 °C. Após este tempo adicionou-se o

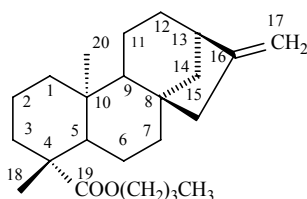
ácido caurenóico **8** (0,05 g; 0,165 mmol) na reação e em seguida o haleto de alquila (0,17 mmol). Deixou-se agitando a reação a temperatura de 25 °C por um período indicado abaixo para cada composto, após este tempo adicionou-se água (20 mL) no meio reacional e extraiu-se a reação com acetato de etila (3 X 20 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (3 X 10 mL), secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo obtido em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila com aumento gradativo de polaridade.

#### CAUR-16-EN-19-OATO DE METILA **9**

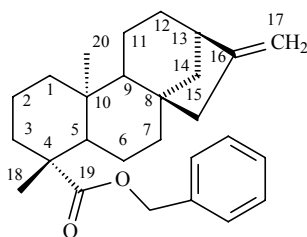


1 Hora, sólido branco, 89 % de rendimento (0,046 g); p.f.: 88-90 °C (lit. p.f.: 88-89 °C);<sup>22</sup> IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 6, p. 132) 3064 (=CH<sub>2</sub>), 1724 (COOCH<sub>3</sub>), 1656 (C=CH<sub>2</sub>), KBr; RMN <sup>1</sup>H (E. 4, p. 130):  $\delta$  0,82 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,16 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,63 (m, 1H, H-13), 3,63 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4,73 (s, 1H, H-17), 4,79 (s, 1H, H-17). Anal. Calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>: C, 79,70%; H, 10,19%. Exp.: C, 79,86%; H, 10,11%.

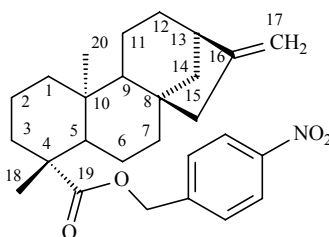
#### CAUR-16-EN-19-OATO DE BUTILA **71**



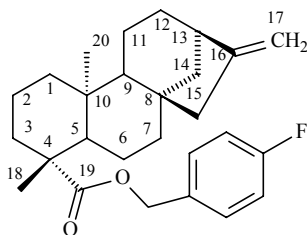
1 Hora, óleo incolor, 71% de rendimento (0,042 g); IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 21, p. 147) 2930 (=C-H), 1722 (COOR), 1464 (=C-H), filme; RMN <sup>1</sup>H (E. 19, p. 145):  $\delta$  0,84 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,16 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,63 (m, 1H, H-13), 4,07-3,98 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,73 (s, 1H, H-17), 4,79 (s, 1H, H-17). Anal. Calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>: C, 80,39%; H, 10,68%. Exp.: C, 80,87%; H, 10,21%.

CAUR-16-EN-19-OATO DE BENZILA **72**

2 Horas, sólido branco, 89% de rendimento (0,057 g); p.f.: 44-46 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 24, p. 150) 3418 (C-H), 2926 (=C-H), 1722 (COOR), 1452 (=C-H), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 22, p. 148):  $\delta$  0,78 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,16 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,62 (m, 1H, H-13), 4,72 (s, 1H, H-17), 4,78 (s, 1H, H-17), 5,03 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 5,14 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 7,36 (m, 5H, H-Ar). Anal. Calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>: C, 82,61%; H, 9,24%. Exp.: C, 82,68%; H, 9,18%.

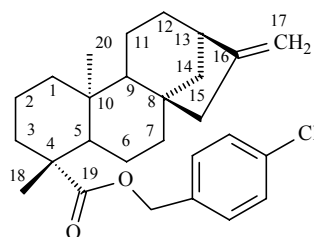
CAUR-16-EN-19-OATO DE 4-NITROBENZILA **73**

24 horas, sólido branco, 21% de rendimento (0,015 g); p.f.: 115-117 °C; IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 27, p. 153) 2924 (=C-H), 1718 (COOR), 1462 (=C-H), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 25, p. 151):  $\delta$  0,78 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,25 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,63 (m, 1H, H-13), 4,73 (s, 1H, H-17), 4,79 (s, 1H, H-17), 5,10 (d, 1H,  $J = 13,5$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 5,26 (d, 1H,  $J = 13,5$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 7,54 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz, H-Ar), 8,24 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz, H-Ar). Anal. Calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>N: C, 74,11%; H, 8,06%; N, 3,20%. Exp.: C, 74,38%; H, 7,73%; N, 3,02%.

CAUR-16-EN-OATO DE 4-FLUORBENZILA **74**

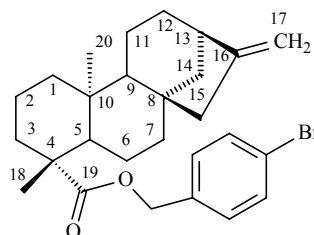
2 Horas, óleo incolor, 37% de rendimento (0,025 g); IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 30, p. 156) 2924 (=C-H), 1718 (COOR), 1450 (=C-H), filme; RMN  $^1\text{H}$  (E. 28, p. 154):  $\delta$  0,74 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,17 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,62 (m, 1H, H-13), 4,72 (s, 1H, H-17), 4,78 (s, 1H, H-17), 4,99 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 5,10 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 7,04 (m, 2H, H-Ar), 7,34 (m, 2H, H-Ar). Anal. Calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>FO<sub>2</sub>: C, 78,99%; H, 8,59%. Exp.: C, 78,72%; H, 8,61%.

#### CAUR-16-EN-19-OATO DE 4-CLOROBENZILA **75**

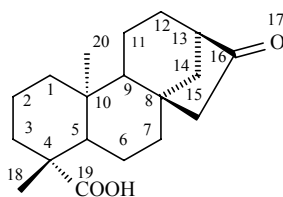


24 Horas, sólido branco, 48% de rendimento (0,034 g); p.f.: 79-82 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 33, p. 159) 3066 (=C-H), 1714 (COOR), 1460 (=C-H), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 31, p. 157):  $\delta$  0,76 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,18 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,62 (m, 1H, H-13), 4,73 (s, 1H, H-17), 4,78 (s, 1H, H-17), 4,98 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 5,11 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 7,25-7,35 (m, 4H, H-Ar). Anal. Calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>ClO<sub>2</sub>: C, 75,94%; H, 8,26%. Exp.: C, 76,20%; H, 8,28%.

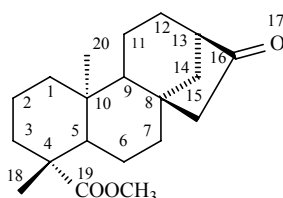
#### CAUR-16-EN-19-OATO DE 4-BROMOBENZILA **76**



20 Horas, sólido branco, 74% de rendimento (0,057 g); p.f.: 84-86 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 36, p. 162) 3064 (=C-H), 1714 (COOR), 1480 (=C-H), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 34, p. 160):  $\delta$  0,75 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,16 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,61 (m, 1H, H-13), 4,72 (s, 1H, H-17), 4,77 (s, 1H, H-17), 4,95 (d, 1H,  $J = 13,0$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 5,08 (d, 1H,  $J = 13,0$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 7,22 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz, H-Ar), 7,47 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, H-Ar). Anal. Calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>BrO<sub>2</sub>: C, 68,78%; H, 7,48%. Exp.: C, 69,07%; H, 7,73%.

5.3.4. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 16-OXO-17-NORCAURAN-19-ÓICO **11**.

Em um balão de 25 mL e 2 bocas, munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido caurenóico **8** (0,05 g; 0,165 mmol), uma mistura de THF-H<sub>2</sub>O (1:1; 5,2 mL), NaIO<sub>4</sub> (0,17 g; 0,82 mmol) e um cristal de OsO<sub>4</sub>. Deixou-se sob agitação magnética por um período de 12 h à temperatura de 25 °C. Após este tempo, adicionou-se água (20 mL) na reação e tratou-se com bissulfito de sódio saturado e tiosulfato de sódio (10 % aquoso). Extraíu-se com acetato de etila (3 X 20 mL) e lavou-se a fase orgânica com água (5 X 10 mL), secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo obtido em coluna cromatográfica de sílica gel, obtendo-se o composto **11** (sólido branco) com rendimento de 85% (0,042 g); pf.: 234-236 °C (lit. pf.: 229-232 °C).<sup>22</sup> IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 9, p. 135) 3530-2840 (O-H), 1730 (COOH), 1730 (C=O), KBr; RMN <sup>1</sup>H (E. 7, p. 133):  $\delta$  1,01 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,26 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 2H, H-15). Anal. Calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>: C, 74,96%; H, 9,27%. Exp.: C, 74,66%; H, 9,25%.

5.3.5. PREPARAÇÃO DO 16-OXO-17-NORCAURAN-19-OATO DE METILA **12**

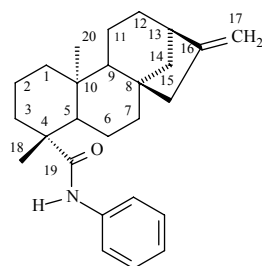
Em um balão de 25 mL e 2 bocas, munido de agitação magnética, adicionou-se KOH (0,032 g; 0,66 mmol) e acetona anidra (2,0 mL). Deixou-se a mistura sob agitação magnética por 5 minutos a uma temperatura de 25 °C. Adicionou-se o composto **11** (0,051 g; 0,167 mmol) à reação, seguido de iodometano (0,05 mL g; 0,8 mmol). Após 24 horas de agitação à temperatura de 25 °C, adicionou-se água (20 mL) na reação e extraíu-se com acetato de etila (3 X 20 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (3 X 10 mL), e secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo obtido em coluna cromatográfica de sílica gel, obtendo-se o composto **12** (sólido branco) com rendimento de 100% (0,053 g); pf.: 108-110 °C (lit. pf.: 127-128 °C).<sup>36</sup> IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 12, p. 138) 1740 (COOCH<sub>3</sub>), 1740

(C=O), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 10, p. 136):  $\delta$  0,84 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,25 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 2H, H-15), 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). Anal. Calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>: C, 75,43%; H, 9,50%. Exp.: C, 75,13%; H, 9,53%.

### 5.3.6. Preparação das amidas **77-79**

Em um balão de 25 mL e 2 bocas, munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido caurenóico **8** (0,05 g; 0,165 mmol) e cloreto de tionila (0,70 mL; 9,6 mmol), aquecendo-se a solução sob refluxo por um período de 3 h. Evaporou-se o excesso de cloreto de tionila sob pressão reduzida e tratou-se o resíduo com amina (0,33 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação magnética por 2 horas a uma temperatura de 25 °C. Após este tempo concentrou-se a mistura em evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo obtido em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etil com aumento gradativo de polaridade.

### CAUR-16-EN-19-*N*-FENILAMIDA **77**

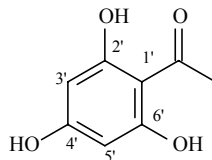


Sólido branco, 23 % de rendimento (0,014 g); pf.: 132-133 °C. IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (E. 39, p. 165) 3430 (N-H), 1676(C=O), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 37, p. 163):  $\delta$  0,96 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1,25 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,63 (m, 1H, H-13), 4,74 (s, 1H, H-17), 4,79 (s, 1H, H-17), 5,07 (s, 1H, N-H), 7,06-7,50 (m, 5H, H-Ar).

Os dados de RMN  $^{13}\text{C}$  para a amida **77** encontram-se na Tabela 1 no final da Parte Experimental (p. 47). Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV encontram-se no ANEXO 1 (p. 163-165).

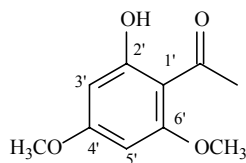
## 5.4. PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DAS CHALCONAS

### 5.4.1. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DA FLOROACETOFENONA (2',4',6'-TRIHIDROXIACETOFENONA) **64**



Em um erlenmeyer de 1000 mL, munido de tubo secante contendo cloreto de cálcio, adicionou-se floroglucinol anidro (25,2 g; 200 mmol), acetonitrila anidra (21 mL), éter etílico anidro (100 mL) e cloreto de zinco anidro (5,00 g; 36,68 mmol). Resfriou-se o erlenmeyer em uma mistura de gelo e sal, e borbulhou-se sobre o erlenmeyer ácido clorídrico gasoso (anidro) por 2 horas, com agitação ocasional. Deixou-se o erlenmeyer fechado em repouso no freezer por 24 horas. Após este período, borbulhou-se ácido clorídrico gasoso por mais 2 horas. Deixou-se o erlenmeyer fechado por 3 dias no freezer, formando-se então um precipitado amarelo-alaranjado. Após, decantou-se o líquido da reação e lavou-se o sólido com éter etílico anidro (2 x). Logo após transferiu-se o sólido para um béquer de 1000 mL e adicionou-se sobre este lentamente 1000 mL de água quente. Aqueceu-se e agitou-se por 2 horas esta solução. Após ficar em repouso, os cristais formados foram filtrados e secos à temperatura de 120 °C para remover a água de cristalização. Obteve-se um sólido amarelo claro com rendimento de 86% (29 g) ; pf.: 217-219 °C (lit. pf.: 217-219 °C).<sup>84</sup>

### 5.4.2. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DA XANTOXILINA (2'-HIDROXY-4',6'-DIMETOXIACETOFENONA) **34**

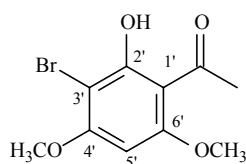


Em um balão de 150 mL e 2 bocas munido de condensador de refluxo e tubo secante contendo cloreto de cálcio, adicionou-se a floroacetofenona **64** (3,00 g; 17,85 mmol) e acetona (100 mL), deixando-se agitar até todo o sólido ser dissolvido. Adicionou-se carbonato de potássio (4,92 g; 35,7 mmol) e, gota-a-gota, sulfato de dimetila (3,72 mL; 39,2 mmol), agitando sob refluxo por 8 horas. Logo após este período, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo e acidificou-se com ácido

clorídrico concentrado à temperatura de 0 °C. Extraíu-se a reação com diclorometano (3x 25 mL) e recristalizou-se o resíduo obtido com diclorometano e hexano, obtendo-se um sólido incolor na forma de agulhas, com rendimento de 88% (3,07 g); pf.: 82-83 °C (lit. pf.: 82 °C).<sup>85</sup>

#### 5.4.3. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DA XANTOXILINA MONOBROMADA (2'-HIDROXI-3'-BROMO-4',6'-DIMETOXIACETOFENONA)

37



Em um balão de 25 mL e 2 bocas, munido de agitação magnética e funil de adição de líquido, adicionou-se a xantoxilina **34** (0,5 mg; 2,55 mmol) e ácido acético (10 mL), agitando-se até completa dissolução da xantoxilina. Adicionou-se, pelo funil de adição de líquido, uma solução de ácido acético (2,5 mL) e bromo (0,13 mL; 2,55 mmol) sobre a solução da xantoxilina **34** e ácido acético, gota-a-gota à temperatura de 0 °C (até persistir a cor laranja na reação). Deixou-se agitando à temperatura de 0 °C por mais 30 minutos. O sólido formado foi filtrado e lavado com etanol. Recristalizou-se a xantoxilina monobromada em etanol, obtendo-se um sólido amarelo com rendimento de 72% (0,504 g); pf.: 186-187 °C (lit. pf.: 185 °C).<sup>62</sup>

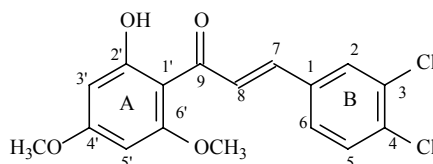
#### 5.4.4. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DAS CHALCONAS **33**, **35**, **36**, **39**, **40**, **41**, **81-91**

Em um balão de 25 mL e 1 boca, munido de agitação magnética, adicionou-se a acetofenona (0,50 mmol de **34** ou **37**), etanol (8 mL), hidróxido de sódio (200 mg; 5 mmol) e água (2 gotas), deixou-se agitando-se por alguns minutos, em seguida adicionou-se o aldeído (0,56 mmol). Deixou-se reagindo à temperatura ambiente pelo tempo indicado abaixo para cada composto. Após o período indicado, acidificou-se a reação com ácido clorídrico 10 % e extraíu-se com éter etílico (3x 10 mL), secou-se a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. Recristalizou-se todas as chalconas com éter etílico e diclorometano.



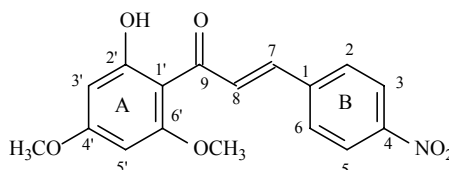
Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV para as chalconas **33**, **35**, **36**, **39**, **40**, **41**, **81-91** encontram-se no ANEXO 1 (p. 166-214).

1-(2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXIFENIL)-3-(3,4-DICLOROFENIL)PROP-2-EN-1-ONE **81**



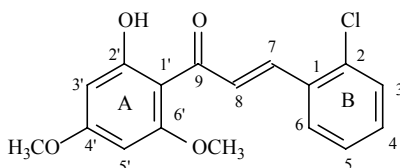
2 Horas, sólido amarelo, 47 % de rendimento (0,087 g); pf.: 120-123 °C; UV  $\lambda_{\text{max}}$  343 (3.80); IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (E. 60, p. 186) 1622 (C=O), 1586 (C=C), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 58, p. 184):  $\delta$  3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,97 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz, H-5'), 6,14 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz, H-3'), 7,43-7,51 (m, 3H, H-2, H-3, H-6), 7,62 (d, 1H,  $J = 15,60$  Hz, H- $\alpha$ ), 7,85 (d, 1H,  $J = 15,60$  Hz, H- $\beta$ ), 14,14 (s, 1H, OH). Anal. Calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 57,81, H 4,00. Exp. C 57,32, H 4,09.

1-(2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXIFENIL)-3-(4-NITROFENIL)PROP-2-EN-1-ONE **82**



24 Horas, sólido laranja, 45 % de rendimento (0,074 g); pf.: 295-296 °C; UV  $\lambda_{\text{max}}$  379 (3,80) IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (E. 62, p. 188) 1664 (C=O), 1584 (C=C), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 61, p. 187):  $\delta$  3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,17 (s, 1H, H-5'), 6,42 (s, 1H, H-3'), 6,75 (s, 2H, H-2, H-6), 7,25 (s, 2H, H-3, H-5), 7,98 (d, 1H,  $J = 8,85$  Hz, H- $\alpha$ ), 8,26 (d, 1H,  $J = 8,85$  Hz, H- $\beta$ ). Anal. Calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>: C 62,00, H 4,59, N 4,25. Exp. C 61,98, H 4,56, N 4,23.

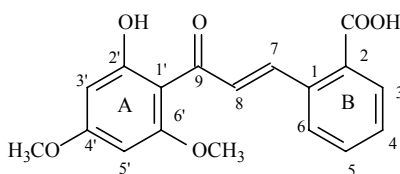
1-(2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXIFENIL)-3-(2-CLOROFENIL)PROP-2-EN-1-ONE **83**



1 Hora, sólido amarelo, 89 % de rendimento (0,143 g); pf.: 136-137 °C; UV  $\lambda_{\text{max}}$  336 (3,68); IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (E. 64, p. 191) 1630 (C=O), 1556 (C=C), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E.

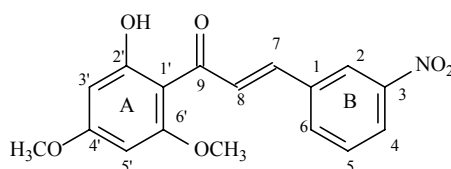
63, p. 189):  $\delta$  3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,0 (d, 1H,  $J = 2,36$  Hz, H-5'), 6,15 (d, 1H,  $J = 2,36$  Hz, H-3'), 7,30-7,75 (m, 4H, H-3, H-4, H-5, H-6), 7,91 (d, 1H,  $J = 15,67$  Hz, H- $\alpha$ ), 8,19 (d, 1H,  $J = 15,67$  Hz, H- $\beta$ ), 14,25 (s, 1H, OH). Anal. Calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>: C 64,06, H 4,74. Exp. C 63,87, H 4,80.

2-[-3-(2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXIFENIL)-3-OXOPROP-1-ENIL] BENZÓICO **84**



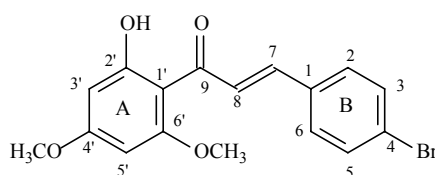
23 Horas, sólido amarelo, 44 % de rendimento (0,073 g); pf.: 160-161 °C; UV  $\lambda_{\max}$  291 (3,82) IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 68, p. 194) 1640 (C=O), 1560 (C=C), KBr; RMN <sup>1</sup>H (E. 66, p. 192):  $\delta$  3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,09 (d, 1H,  $J = 2,38$  Hz, H-5'), 6,12 (d, 1H,  $J = 2,39$  Hz, H-3'), 7,47-7,81 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7,81 (d, 1H,  $J = 15,49$  Hz, H- $\alpha$ ), 7,96 (d, 1H,  $J = 7,87$  Hz, H-3), 8,44 (d, 1H,  $J = 15,49$  Hz, H- $\beta$ ), 13,99 (s, 1H, OH). Anal. Calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C 65,85, H 4,91. Exp. C 65,00, H 4,84.

1-(2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXIFENIL)-3-(3-NITROFENIL)PROP-2-EN-1-ONE **85**



18 Horas, sólido laranja, 57 % de rendimento (0,097 g); pf.: 171-172 °C; UV  $\lambda_{\max}$  335 (3,74); IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 71, p. 197) 1640 (C=O), 1580 (C=C); KBr; RMN <sup>1</sup>H (E. 69, p. 195):  $\delta$  3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,98 (s, 1H, H-5'), 6,12 (s, 1H, H-3'), 7,74 (d, 1H,  $J = 15,68$  Hz, H- $\alpha$ ), 7,84-7,88 (m, 2H, H-3, H-4), 7,98 (d, 1H,  $J = 15,68$  Hz, H- $\beta$ ), 8,22 (d, 1H,  $J = 7,75$  Hz, H-4), 8,46 (s, 1H, H-6), 14,09 (s, 1H, OH). Anal. Calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>: C 62,00, H 4,59, N 4,25. Exp. C 60,08, H 4,55, N 4,26.

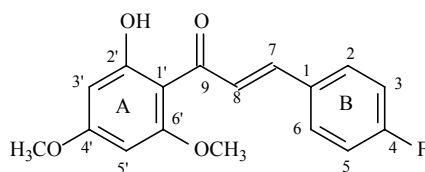
1-(2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXIFENIL)-3-(4-BROMOFENIL)PROP-2-EN-1-ONE **86**



3 Horas, sólido laranja, rendimento de 38 % (0,071 g); pf.: 150-151 °C; UV  $\lambda_{\max}$  338 (4.08); IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 74, p. 200) 1632 (C=O), 1588 (C=C), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 72, p. 198):  $\delta$  3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,96 (s, 1H, H-5'), 6,11 (s, 1H, H-3'), 7,47-7,51 (m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6), 7,68 (d, 1H,  $J = 15,51$  Hz, H- $\alpha$ ), 7,87 (d, 1H,  $J = 15,51$  Hz, H- $\beta$ ), 14,21 (s, 1H, OH), Anal. Calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub> BrO<sub>4</sub>: C 56,22, H 4,16. Exp. C 56,04, H 4,21.

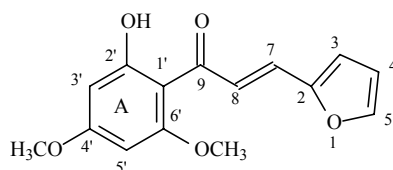
1-(2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXIFENIL)-3-(4-FLUOROFENIL)PROP-2-EN-1-ONE

**87**

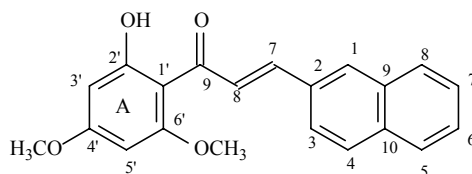


24 Horas, sólido amarelo, 87 % de rendimento (0,0134 g); pf.: 140-141 °C; UV  $\lambda_{\max}$  339 (4.00); IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 77, p. 203) 1632 (C=O), 1572 (C=C), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 75, p. 201):  $\delta$  3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,08 (d, 1H,  $J = 2,22$  Hz, H-3'), 6,91 (d, 1H,  $J = 2,22$  Hz, H-5'), 7,01-7,42 (m, 6H, H- $\beta$ , H- $\alpha$ , H-2, H-3, H-5, H-6), 13,72 (s, 1H, OH), Anal. Calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>4</sub>: C 67,54, H 5,00. Exp. C 67,50, H 5,04.

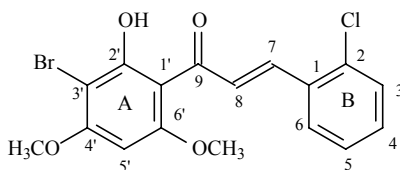
1-(2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXIFENIL)-3-(2-FURIL)PROP-2-EN-1-ONE **88**



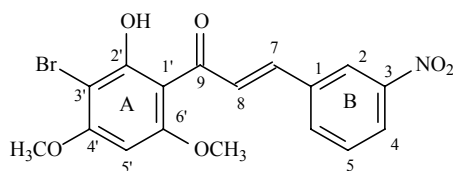
2 Horas, sólido amarelo, rendimento de 52 % (0,072 g); pf.: 92-94 °C; UV  $\lambda_{\max}$  363 (3.42); IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 80, p. 206) 1626 (C=O), 1586 (C=C), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 78, p. 204):  $\delta$  3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,50 (t, 1H,  $J = 1,68$  Hz, H-3), 6,67 (d, 1H,  $J = 3,31$  Hz, H-4), 7,51 (s, 1H, H-2), 7,57 (d, 1H,  $J = 15,37$  Hz, H- $\alpha$ ), 7,79 (d, 1H,  $J = 15,37$  Hz, H- $\beta$ ). Anal. Calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: C 65,69, H 5,14. Exp. C 64,76, H 5,18.

1-(2'-HIDROXI-4', 6'-DIMETOXIFENIL)-3-(2-NAFTIL)PROP-2-EN-1-ONE **89**

2 Horas, sólido amarelo, 30 % de rendimento (0,048 g); pf.: 110-112 °C; UV  $\lambda_{\max}$  336 (4.05); IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 83, p. 209) 1638 (C=O), 1586 (C=C), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 81, p. 207):  $\delta$  3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,99 (d, 1H,  $J = 2,26$  Hz, H-5'), 6,13 (d, 1H,  $J = 2,26$  Hz, H-3'), 7,47-7,99 (m, 9H, H- $\beta$ , H- $\alpha$ , H-2, H-4, H-5, H-6, H-7, H-, H-10), 14,35 (s, 1H, OH). Anal. Calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C 75,43, H 5,43. Exp. C 75,52, H 5,47.

1-(3'-BROMO-2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXIFENIL)-3-(2-CLOROFENIL)PROP-2-EN-1-ONE **90**

2 Horas, sólido laranja, 47 % de rendimento (0,093 g); pf.: 210-212 °; UV  $\lambda_{\max}$  283 (4.12); IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 86, p. 212) 1624 (C=O), 1556 (C=C), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 84, p. 210):  $\delta$  3,98 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 6,05 (s, 1H, H-5'), 7,28-7,70 (m, 4H, H-3, H-4, H-5, H-6), 7,81 (d, 1H,  $J = 15,58$  Hz, H- $\alpha$ ), 8,17 (d, 1H,  $J = 15,58$  Hz, H- $\beta$ ), 14,67 (s, 1H, OH). Anal. Calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrClO<sub>4</sub>: C 51.35, H 3.55. Exp. C 51.45, H 3.58.

1-(3'-BROMO-2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXIFENIL)-3-(3-NITROFENIL)PROP-2-EN-1-ONE **91**

2 Horas, sólido laranja, 71 % de rendimento (0,105 g); pf.: 264 °C; UV  $\lambda_{\max}$  288 (3.25) IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 88, p. 214) 1632 (C=O), 1558 (C=C), KBr; RMN  $^1\text{H}$  (E. 87, p. 213):  $\delta$  4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,10 (s, 1H, H-5'), 8,48-7,60 (m, 6H,

H- $\beta$ , H- $\alpha$ , H-2, H-3, H-4, H-6), 14,55 (s, 1H, OH). Anal. Calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrNO: C 50,02, H 3,46, N 3,43. Exp. C 50,10, H 3,44, N 3,40.

Os dados de RMN de <sup>13</sup>C encontram-se na Tabela 2 (p.48), no final da parte experimental.

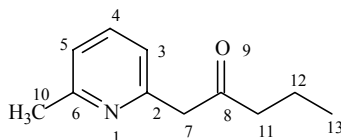
## 5.5. PREPARAÇÃO DE PIRIDINAS

### 5.5.1. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DAS PIRIDINAS **95** e **96**

Em um balão de 250 mL e 3 bocas, munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura de 25 °C, adicionou-se 2,6-lutidina (1,39 mL; 12 mmol) e THF anidro (100mL). A mistura foi então resfriada a - 78 °C (etanol + nitrogênio líquido) e foi adicionado *n*-BuLi 1,3 M (13,85 mL; 18 mmol). Deixou-se reagindo a esta temperatura por 30 minutos e adicionou-se uma solução de butirato de etila (3,17 mL; 24 mmol) em THF anidro (20 mL). A reação foi deixada à temperatura ambiente por mais 1 hora. Após este tempo adicionou-se água (10 mL) no meio reacional e retirou-se os materiais voláteis em evaporador rotativo. Extrauiu-se o resíduo obtido com éter etílico (3 X 20 mL), lavou-se a fase orgânica com água (3 X 10 mL), secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo obtido em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila com aumento gradativo de polaridade. Obteve-se o composto **95** (óleo amarelo) com rendimento de 40 % (0,84 g), e o composto **96** (óleo incolor) com rendimento de 10 % (0,33 g).

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e IV para a piridina **95** e os espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, IV e DEPT para a piridina **96** encontram-se no ANEXO 1 (p.215-221).

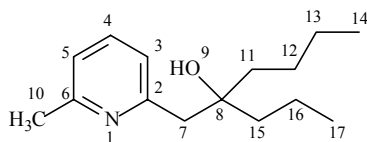
#### 1-(6-METILPIRIDIN-2-IL)PENTAN-2-ONA **95**



IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (E. 91, p. 217) 2876-3066 (=C-H), 1715 (C=O) e 1648 (C=C), filme;. RMN <sup>1</sup>H (E. 89, p. 215):  $\delta$  1,49-1,66 (m, 2H, H-12), 2,46 (t, 2H,  $J = 7,4$  Hz, H-11), 2,53 (s, 3H, H-10), 3,86 (s, 2H, H-7), 3,86 (s, 2H, H-7), 6,99-7,05 (m, 2H, H-3, H-

5), 7,53 (t, 1H,  $J = 7,66$  Hz, H-4). RMN  $^{13}\text{C}$  (E. 90, p. 216):  $\delta$  14,02 (C-13), 17,42 (C-12), 24,74 (C-10), 44,95 (C-11), 52,76 (C-7), 121,47 (C-5), 121,84 (C-3), 137,20 (C-4), 154,55 (C-6), 158,56 (C-2), 208,05 (C=O).

#### 4-[(6-METILPIRIDIN-2IL)METIL]OCTAN-4-OL **96**



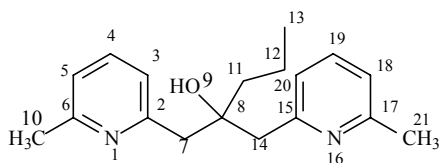
IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (E. 95, p. 221) 3064-3500 (O-H), 2867-2955 (C-H) e 1586 (C=C), filme; RMN  $^1\text{H}$  (E. 92, p. 218):  $\delta$  0,83 (2t, 6H,  $J = 6,65$  Hz, H-14, H-17), 1,22-1,34 (m, 10 H, H-11, H-12, H-13, H-15, H-16), 2,47 (s, 3H, H-10), 2,80 (s, 2H, H-7), 6,20 (s, 1H, H-9), 6,87 (d, 2H,  $J = 7,70$  Hz, H-5), 6,97 (d, 1H,  $J = 7,70$  Hz, H-3), 7,47 (t, 1H,  $J = 7,70$  Hz, H-4). RMN  $^{13}\text{C}$  (E. 93, p. 219):  $\delta$  14,73 (C-17), 15,37 (C-14), 17,75 (C-16), 23,96 (C-13), 24,95 (C-10), 26,75 (C-12), 39,77 (C-15), 42,45 (C-11), 45,39 (C-7), 75,12 (C-8), 121,51 (C-5), 121,95 (C-3), 137,64 (C-4), 157,78 (C-6), 159,99 (C-2),

#### 5.5.2. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DAS PIRIDINAS **95** e **102**

Os compostos **95** e **102** foram obtidos por procedimento igual ao citado anteriormente no item 5.5.1., só que com a adição de quantidades diferentes de *n*-BuLi 1,3 M (33,24 mL; 43 mmol). Obteve-se o composto **95** (óleo amarelo) com rendimento de 60 % (1,26 g) e o composto **102** (óleo incolor) com rendimento de 20 % (0,56 g).

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, COSY, NOESY, HETCOR e IV para a piridina **102** encontram-se no ANEXO 1 (p.222-228).

#### 1-(6-METILPIRIDIN-2-IL)-2-[(6-METILPIRIDIN-2-IL)METIL]PENTAN-2-OL **102**



IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (E. 98, p. 224) 3059-3500 (O-H), 2870-2955 (C-H) e 1582 (C=C), filme; RMN  $^1\text{H}$  (E. 96, p. 222):  $\delta$  0,78 (t, 3H,  $J = 6,70$  Hz, H-13), 1,35-1,52 (m, 4 H, H-11, H-12), 2,46 (s, 6H, H-10, H-21), 2,88 (d, 2H,  $J = 14,1$  Hz, H-14), 3,96 (d, 2H,  $J = 14,1$  Hz, H-7), 6,87 (d, 4H,  $J = 7,65$  Hz, H-5, H-18), 6,87 (d, 2H,  $J = 7,65$  Hz, H-5, H-

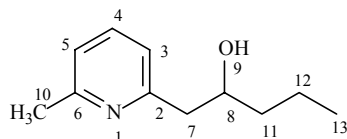
18), 6,99 (d, 2H,  $J = 7,65$  Hz, H-3, H-20), 7,40 (t, 2H,  $J = 7,65$  Hz, H-4, H-19). RMN  $^{13}\text{C}$  (E. 97, p. 223):  $\delta$  14,17 (C-13), 17,75 (C-12), 24,87 (C-10, C-21), 43,58 (C-11), 46,63 (C-7, C-14), 45,39 (C-7), 74,91 (C-8), 121,14 (C-5, C-18), 122,53 (C-3, C-20), 136,87 (C-4, C-19), 157,38 (C-6, C-17), 159,51 (C-2, C-15).

### 5.5.3. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DA PIRIDINA **104**

Em um balão de 15 mL e 2 bocas munido de agitação magnética e tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro, à temperatura 25 °C, adicionou-se o composto 1-(6-metilpiridin-2-il)pentan-2-ona (0,53 g; 0,30 mmol), metanol anidro (4 mL) e  $\text{KBH}_4$  (0,078 g; 1,44 mmol). Após reagir por 30 minutos filtrou-se a mistura e evaporou-se o metanol no evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo obtido em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila com aumento gradativo de polaridade. Obteve-se o composto **104** (óleo incolor) com rendimento de 71 % (0,037 g).

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV para a piridina **104** encontram-se no ANEXO 1 (p. 229-231).

#### 1-(6-METILPIRIDIN-2-IL)PENTAN-2-OL **104**



IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (E. 105, p. 231) 3066-3500 (O-H), 2869-2956 (C-H) e 1587 (C=C), filme; RMN  $^1\text{H}$  (E. 103, p. 229):  $\delta$  0,94 (t, 3H,  $J = 6,84$  Hz, H-13), 1,38-1,62 (m, 4H, H-11, H-12), 2,51 (s, 3H, H-10), 2,71-2,92 (m, 2H, H-7), 4,00-4,05 (m, 1H, H-8), 4,75 (s, 1H, OH), 6,93 (d, 1H,  $J = 7,64$  Hz, H-5), 7,00 (d, 1H,  $J = 7,64$  Hz, H-3), 7,50 (t, 1H,  $J = 7,64$  Hz, H-4). RMN  $^{13}\text{C}$  (E. 104, p. 230):  $\delta$  14,04 (C-13), 18,71 (C-12), 24,18 (C-10), 39,28 (C-11), 42,89 (C-7), 70,67 (C-8), 120,41 (C-5), 120,88 (C-3), 136,92 (C-4), 157,17 (C-6), 159,60 (C-2).

## 5.6. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA

### 5.6.1. ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

A análise da atividade antifúngica foi realizada na Universidad de Ciências Bioquímicas y Farmacêuticas, Universidad Nacional de Rosario, pela Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Susana Zacchino, Maximiliano Sortino, Andrea Escalante e Ricardo L. E. Furlán.

Os compostos foram avaliados com o método de diluição de agar utilizando Sabouraud-cloramfenicol para leveduras e fungos filamentosos. Foram diluídas soluções puras em DMSO para dar diluições decrescentes consecutivas que variam de 0,10 a 250 µg/ml. As concentrações finais de DMSO no ensaio não excederam 2 %. Usando uma micropipeta, um inóculo de 5 µL do fermento, esporo em suspensão foi acrescentado a cada tubo de Agar Sabouraud-cloramfenicol. O agente antifúngico Cetoconazol (Janssen Pharmaceutical, Beerse, Belgium), Amphotericina B (Sigma Chemical Co, St Louis, MO, USA) e Terbinafina (Novartis, Buenos Aires, Argentina) são utilizados como controle positivo para os ensaios antifúngicos. A solução do composto também foi utilizada como branco para controle. Os tubos foram incubados por 24, 48 e 72 h à 30°C (de acordo com o crescimento do fungo de controle) até 15 dias para tensões de dermatite. A MIC (concentração inibitória mínima) está definida como a concentração mais baixa que inibe o crescimento de fungos depois do tempo de incubação. IC<sub>50</sub> e IC<sub>90</sub> são as mais baixas concentrações a qual 50 e 90% dos fungos foram inibidos.<sup>86</sup>

### 5.6.2. ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA

A análise da atividade antinociceptiva foi realizada na Universidade do Vale do Itajaí, pela Prof<sup>a</sup> Fátima de Campos Buzzi, Jordana Pereira de Campos e Patrícia Pozza Tonini.

#### 5.6.2.1 Teste das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético



Os diferentes grupos de camundongos foram pré-tratados com todos os compostos sintetizados em uma dose de 10 mg/kg, 30 minutos antes do teste quando sendo via intra peritonial e em uma dose de 50 mg/kg e 100 mg/kg uma hora antes do teste quando via oral, sendo que o grupo controle recebeu apenas solução salina.

A resposta nociceptiva foi induzida pela injeção intraperitoneal (i.p.) de ácido acético (0,6%), diluído em solução salina NaCl (0,9%), numa dose de 0,15 ml/kg.. Basicamente, as contorções abdominais consistem na contração da musculatura abdominal juntamente com a extensão de uma das patas posteriores.

Após a injeção do ácido acético, os camundongos foram observados em pares, colocados em funis de vidro individuais e o número de contorções abdominais foram quantificados cumulativamente durante um período de 20 min. A atividade analgésica foi determinada tomando-se como base a inibição do número das contorções abdominais dos animais pré-tratados com chalconas sintéticas, comparados com o número das contorções abdominais controles (tratados com solução salina).<sup>87</sup>

### 5.6.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média, exceto as  $DI_{50}$  (que correspondem as doses das drogas que reduziram a resposta para 50% em relação ao grupo controle), que foram apresentados com as médias geométricas acompanhadas de seus respectivos limites de confiança em nível de 95%. As análises estatísticas dos resultados foram realizadas por meio de análise de variância seguida pelo teste de múltipla comparação utilizando-se o método de Dunnett, quando apropriado. Valores de  $P < 0,05$  ou menos foram considerados como indicativos de significância. As  $DI_{50}$  foram estimadas a partir de experimentos individuais por interpolação gráfica em papel semilogarítmico.<sup>88</sup>

### 5.6.4. ATIVIDADE ANTI-*LEISHMANIA*

A análise da atividade anti-*Leishmania* foi realizada na Universidade Federal do Rio de Janeiro, pela Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Bartira Rossi-Bergmann, Camila Alves Bandeira Falcão, e Eduardo Caio Torres-Santos.

#### 5.6.4.1. Atividade antipromastigota

Os compostos foram testados em concentrações de 0 a 100  $\mu\text{M}$  sobre culturas de promastigotas de *Leishmania amazonensis* transfectadas com green fluorescence protein (GFP). Após 72 horas em cultura, a intensidade de fluorescência foi medida em fluorímetro de placa. As curvas de crescimento foram plotadas para cálculo do  $\text{IC}_{50}$ .<sup>89</sup>

#### 5.6.4.2. Atividade anti-amastigota

Os compostos foram subsequentemente testados sobre culturas de macrófagos com amastigotas infectados com amastigotas-GFP de *Leishmania amazonensis*, para avaliar-se a inibição da forma intracelular do parasito, que é a forma presente no hospederio vertebrado. Os macrófagos de peritônio de camundongos foram obtidos por lavagem do peritônio com meio de cultura e então infectados com promastigotas de *L. amazonensis*-GFP. Após permitir por 4 horas a diferenciação do parasito para a forma amastigota, a qual conserva a expressão de GFP, as culturas foram tratadas com várias concentrações do composto. Após 72 horas sob efeito dos compostos, as culturas foram transferidas para placas de 96 poços apropriadas para quantificação da fluorescência em fluorímetro de placa. As curvas de crescimento foram plotadas para cálculo do  $\text{IC}_{50}$ .<sup>89</sup>

#### 5.6.4.2. Ensaios de citotoxicidade (LDH- Lactato Desidrogenase)

Para avaliar a citotoxicidade *in vitro* os macrófagos peritoneais de camundongos foram plaqueados a  $2 \times 10^5$  poço de uma placa de cultura de 96 poços e então tratadas com várias concentrações das drogas em triplicatas em meio D-MEM mais de 5 % de HIFCS a 37 °C e 4% de  $\text{CO}_2$ . Após 48 horas, a placa foi centrifugada a 500 rpm/5 min e os sobrenadantes das culturas foram coletados para dosagem da enzima desidrogenase láctica (LDH) através de ensaio colorimétrico (Kit Doles, Brasil), conforme instruções do fabricante. Os valores da  $\text{IC}_{50}$  foram calculados por análise de regressão linear utilizando valores de máximo e mínimo, onde as células são cultivadas com 2% Triton X-100 ou 1% DMSO, respectivamente.

**Tabela 1.** Valores de deslocamentos químicos ( $\delta$  em ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) para os compostos **8, 9, 11, 12, 19, 20, 71- 77**.

C	8	9	11	12	19	20	71	72	73	74	75	76	77
1	40,7	40,7	40,5	41,3	41,3	40,6	40,1	41,3	41,2	41,3	40,2	41,3	41,1
2	19,0	19,0	18,9	19,7	19,7	19,0	19,7	19,8	19,8	19,8	19,8	19,8	19,3
3	37,8	38,0	37,2	37,9	37,8	37,1	37,9	33,7	38,7	33,7	32,6	33,7	38,4
4	43,7	43,8	42,4	43,1	43,9	43,2	41,3	44,4	44,4	44,4	41,3	44,4	43,7
5	57,0	57,0	56,6	57,4	57,6	56,9	57,5	57,8	57,7	57,7	57,8	57,8	57,4
6	21,8	21,9	20,6	21,4	22,7	22,0	21,4	22,5	22,6	22,5	22,6	22,6	22,5
7	41,2	41,2	40,9	41,7	42,7	42,0	40,9	41,9	41,8	41,9	40,3	41,9	41,4
8	44,2	44,2	43,6	44,4	45,4	44,6	44,5	44,8	44,8	44,8	44,8	44,8	44,6
9	55,1	55,0	53,8	54,6	55,2	54,5	56,3	55,6	55,6	55,6	55,6	55,6	55,1
10	39,6	39,4	39,6	40,2	38,4	38,0	38,6	38,7	40,1	38,7	38,7	38,7	39,6
11	18,4	18,4	18,6	19,4	19,1	18,4	19,6	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	18,4
12	33,1	33,1	29,4	30,1	29,6	29,6	32,6	30,3	33,7	30,3	30,3	30,4	33,0
13	43,8	43,8	47,6	48,4	44,3	43,7	41,7	44,5	44,6	44,5	41,9	44,6	44,2
14	39,6	39,6	37,5	38,6	40,3	39,4	39,9	40,1	40,2	40,2	40,1	40,2	39,5
15	48,9	48,9	54,8	55,6	49,8	49,1	48,8	49,5	49,5	49,5	49,6	49,6	48,7
16	155,9	155,8	222,6	223,2	84,7	83,9	155,8	156,4	156,3	156,5	156,5	156,5	155,6
17	102,9	102,9	-	-	18,9	18,2	102,8	103,6	103,7	103,6	103,6	103,7	103,1
18	28,9	28,7	28,8	29,4	27,3	28,6	29,5	29,5	30,3	29,5	29,5	29,5	29,7
19	183,9	178,0	184,2	178,5	184,7	178,0	177,4	177,8	177,7	177,9	177,9	177,9	175,2
20	15,6	15,3	16,0	16,5	16,1	15,2	16,1	16,2	16,3	16,2	16,2	16,2	15,5
$\text{CH}_3\text{O}$	-	-	-	-	56,6	55,9	-	-	-	-	-	-	-
$\text{CO}_2\text{CH}_3$	-	51,1	-	51,9	-	51,0	-	-	-	-	-	-	-
$\text{CO}_2\text{CH}_2$	-	-	-	-	-	-	63,9 <sup>a</sup>	66,0	65,2	65,8	65,8	65,8	-
<i>ipso</i>	-	-	-	-	-	-	-	136,8	144,1	132,7	135,3	135,8	134,6
<i>orto</i>	-	-	-	-	-	-	-	128,8	129,2	130,9 <sup>b</sup>	129,3	132,3	128,9
<i>meta</i>	-	-	-	-	-	-	-	129,0	124,4	116,0 <sup>b</sup>	130,3	130,6	120,2
<i>para</i>	-	-	-	-	-	-	-	129,4	147,9	163,1 <sup>b</sup>	134,5	122,7	137,9

<sup>a</sup> Restante dos carbonos ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ): 14,3, 20,0 e 30,3 ppm.

<sup>b</sup> Constante de acoplamento para C-*orto*:  $^3J_{\text{C-F}} = 10$  Hz; -*meta*:  $^2J_{\text{C-F}} = 25$  Hz; -*para*:  $^1J_{\text{C-F}} = 245$  Hz.

**Tabela 2.** Valores de deslocamentos químicos ( $\delta$  em ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) para os compostos **81-91**.

C	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91
C=O	191,96	192,30	193,01	199,66	191,78	193,00	193,05	192,74	193,25	193,25	199,99
C1'	106,22	107,34	106,99	106,00	106,20	106,99	106,91	106,99	107,07	106,00	107,02
C2'	162,45	163,97	163,17	162,43	162,45	163,15	163,12	163,21	163,20	162,90	162,39
C3'	93,81	94,46	94,49	93,57	93,84	94,10	94,45	94,41	94,50	92,80	92,12
C4'	168,47	169,60	169,14	167,15	168,46	169,13	169,08	169,09	169,14	163,93	163,14
C5'	91,37	89,56	91,99	90,60	91,37	92,03	91,94	91,88	91,99	87,80	87,16
C6'	166,53	166,19	167,08	166,16	166,65	167,07	166,93	166,85	166,93	163,00	163,09
C $\alpha$	129,22	129,87	127,65	122,43	129,78	128,34	128,12	129,63	124,41	127,72	124,81
C $\beta$	139,23	141,56	138,55	149,67	138,68	141,47	141,69	145,32	143,17	139,49	14,20
C1	135,69	139,11	136,05	133,94	137,43	135,21	132,48	-	128,44	136,21	134,85
C2	130,83	131,35	134,53	128,93	122,08	130,36	130,73	152,93	134,86	134,33	121,00
C3	133,75	123,39	130,94	129,00	148,71	132,79	116,43	113,20	124,41	131,06	148,30
C4	133,12	149,61	131,35	125,50	123,99	124,88	161,94	116,11	129,29	131,62	122,55
C5	132,04	123,39	128,49	132,00	130,51	132,79	116,43	129,63	128,44	128,60	130,40
C6	129,67	131,35	130,73	133,94	134,01	130,36	130,73	-	127,35	130,22	131,00
C7	-	-	-	-	-	-	-	-	127,83	-	-
C8	-	-	-	-	-	-	-	-	129,29	-	-
C9	-	-	-	-	-	-	-	-	134,11	-	-
C10	-	-	-	-	-	-	-	-	133,77	-	-
OCH <sub>3</sub>	55,94	56,62	56,56	55,44	55,82	56,57	56,52	56,45	56,60	57,08	56,76
OCH <sub>3</sub>	55,64	56,54	56,30	55,30	55,56	56,30	56,26	56,24	56,30	56,85	56,18
COOH	-	-	-	172,00	-	-	-	-	-	-	-

\* Obtido a 50 MHz (compostos **81, 83-89**) e a 100 MHz (Compostos **82 e 91**)

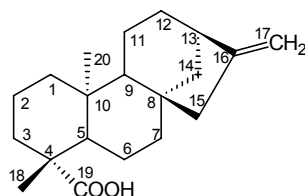
## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção, serão apresentados os resultados obtidos para a síntese de derivados do ácido caurenóico **8**, a preparação de chalconas (a partir da xantoxilina **34**) e a obtenção de análogos de alcalóides, além da avaliação das análises farmacológicas e biológicas dos compostos.

### 6.1. ISOLAMENTO DO ÁCIDO CAURENÓICO

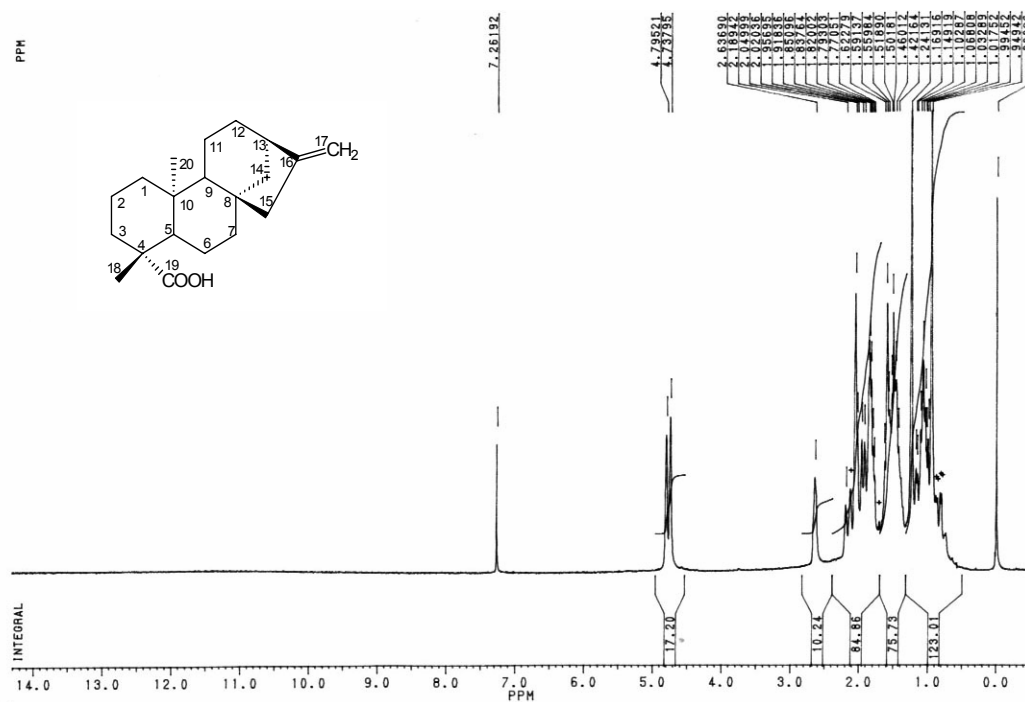
A *Acmela brasiliensis* foi coletada no município de Florianópolis, em novembro de 2001. As folhas, caules, flores e raízes foram secas a temperatura ambiente, trituradas e extraídas por maceração com acetona à temperatura ambiente por seis dias. O extrato foi concentrado à pressão reduzida em evaporador rotativo. O extrato obtido foi submetido à método cromatográficos, sendo que, a partir de 1,750 Kg de planta seca obteve-se 2,73 g de ácido caurenóico puro (0,156 %).

O composto **8** (Figura 7) foi caracterizado RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 8) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 9) e também por I.V (Figura 10).

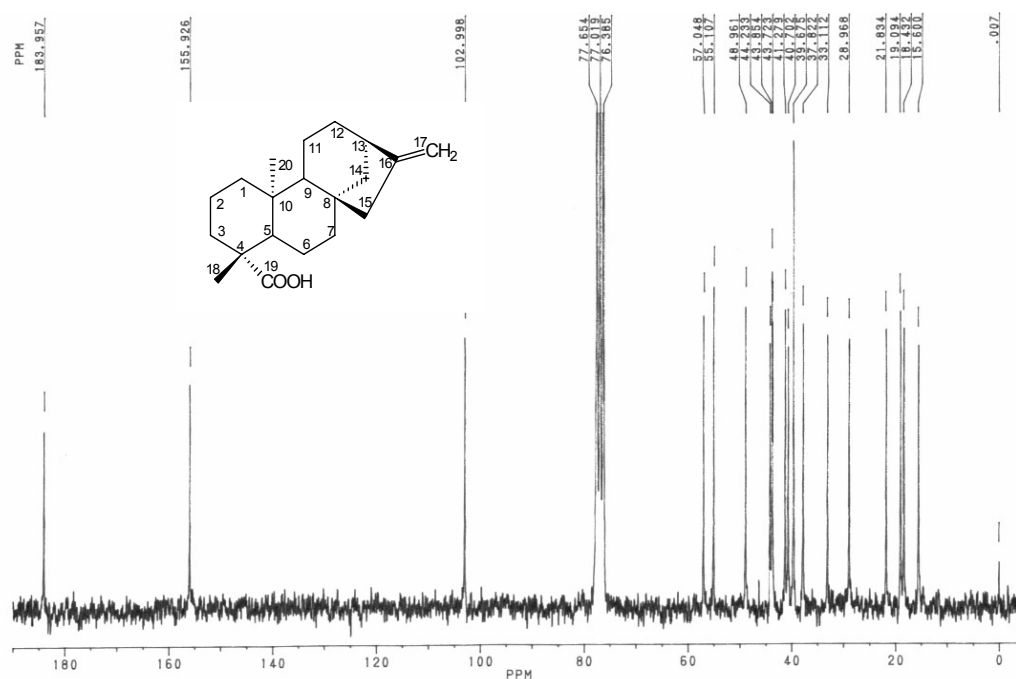


**Figura 7.** Estrutura do composto **8** numerada.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 8) os deslocamentos químicos da maioria dos prótons, inclusive os prótons metílicos ( $\text{CH}_3$ ), encontram-se entre 0,94-2,63 ppm. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios olefinicos (H-17) encontram-se em 4,73 e 4,79 ppm na forma de dois singletos.



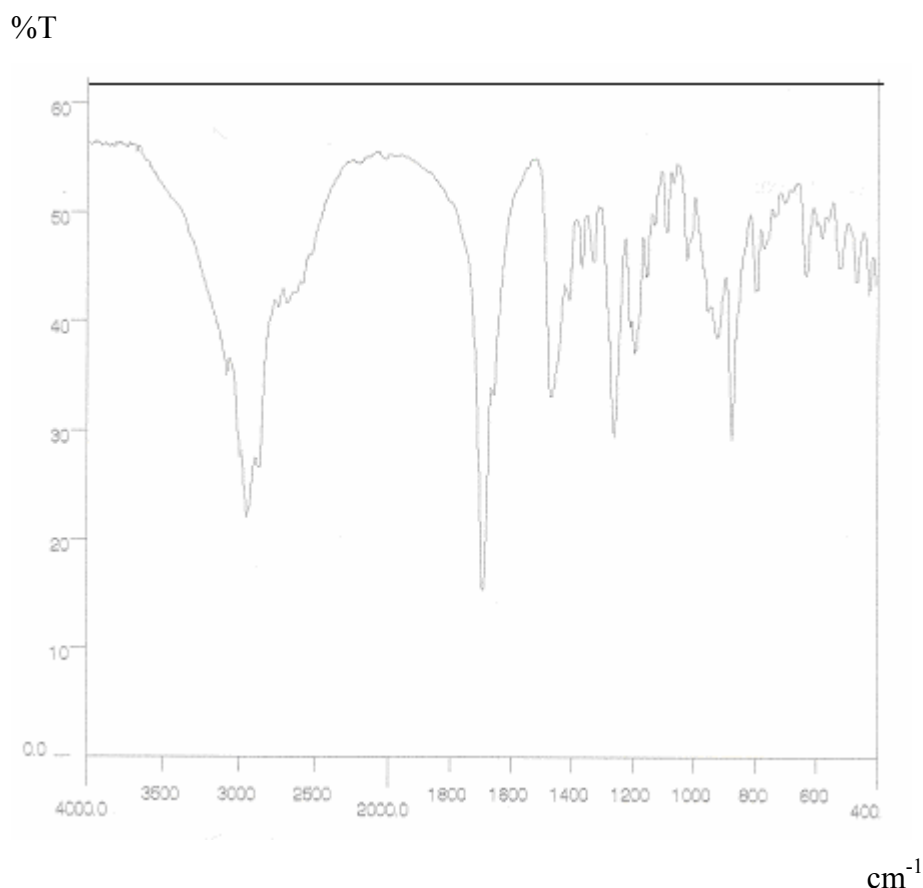
**Figura 8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).



**Figura 9.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 9) apresenta sinal característico do carbono carbonílico do ácido carboxílico (COOH) em 183,95 ppm. Os sinais dos carbonos olefínicos (C-16 e C-17) apresentam deslocamentos químicos de 155,92 e 102,99 ppm,

respectivamente. O restante dos carbonos encontram-se entre 15,60 e 57,04 ppm. O espectro confirma através dos sinais a presença de 20 carbonos presentes no composto. No espectro de I.V. (Figura 10) as bandas de absorção mais características são de deformação axial da carbonila do ácido (C=O), na região de  $1690\text{ cm}^{-1}$  e uma banda larga (O-H) em  $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ . As atribuições dos sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e espectroscopia no IV, estão de acordo com a literatura.<sup>90</sup>



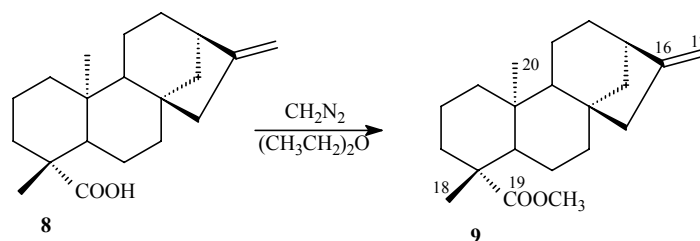
**Figura 10.** Espectro de I.V. do composto **8** (pastilha de KBr).

## 6.2. DERIVADOS DO ÁCIDO CAURENÓICO

### 6.2.1. Síntese de ésteres

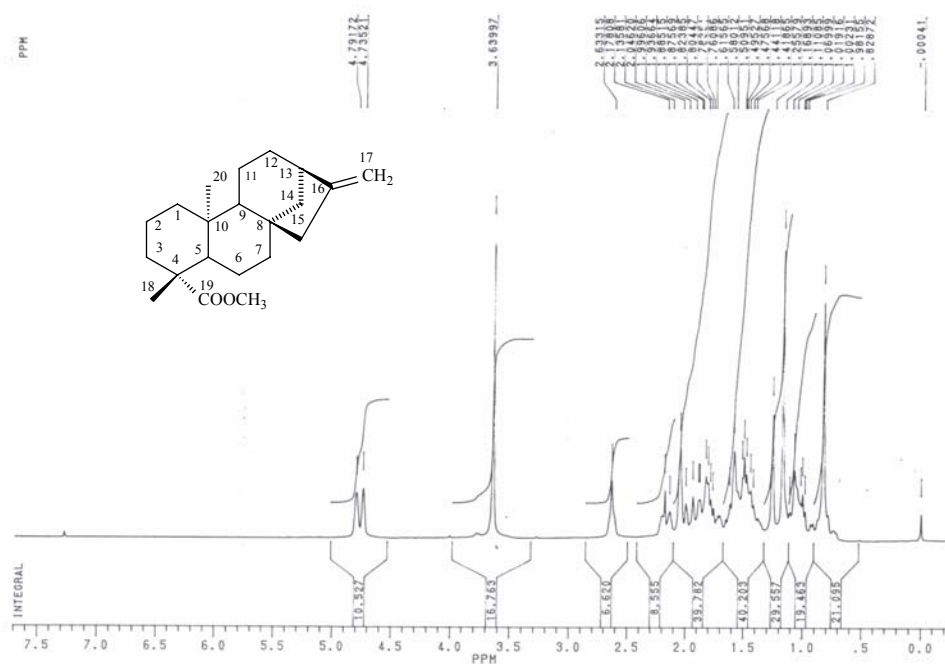
A pesquisa realizada na literatura revelou apenas um método para a preparação do éster metílico **9** (Esquema 17), através da reação do ácido caurenóico **8** com diazometano em éter etílico com rendimento quantitativo.<sup>22,36</sup> Além da reação precisar de cuidados especiais, como no tratamento do éter etílico utilizado na reação (para

retirada de peróxidos explosivos) e na preparação do diazometano (gás explosivo), esta possui limitações porque apenas o éster metílico **9** pode ser sintetizado.



**Esquema 17.** Síntese do éster metílico **9**.

Preparou-se o composto **9** a partir do ácido caurenóico **8** utilizando este método e comparou-se os dados obtidos com os da literatura.<sup>40</sup>

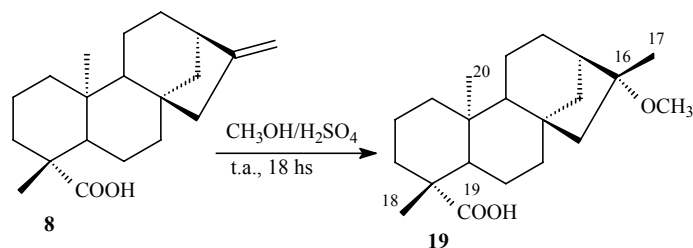


**Figura 11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto **9** (Figura 11) possui deslocamento químico para os hidrogênios metoxílicos ( $\text{OCH}_3$ ) em 3,64 ppm na forma de um singlete. Nota-se que também estão presentes no espectro os hidrogênios olefínicos (H-17) em 4,73 e 4,79 ppm, na forma de dois singletos.

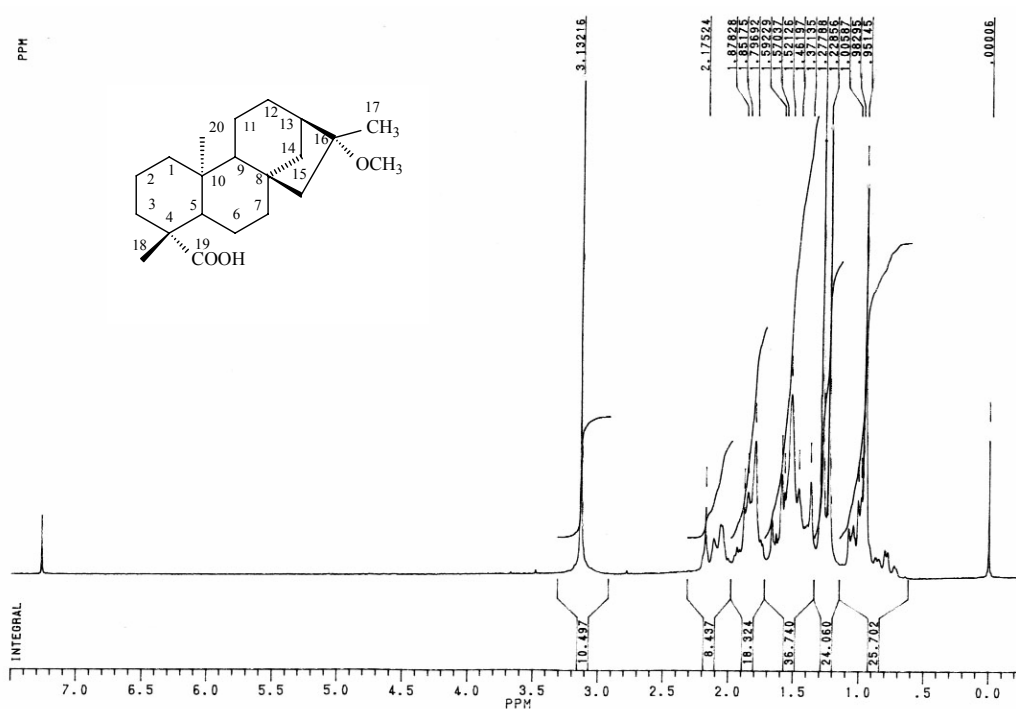


Na tentativa de preparar o éster metílico **9** utilizando condições clássicas como reação com metanol catalisada por ácido sulfúrico, obteve-se o composto **19** como único estereoisômero (Esquema 18).



**Esquema 18.** Obtenção do composto **19**.

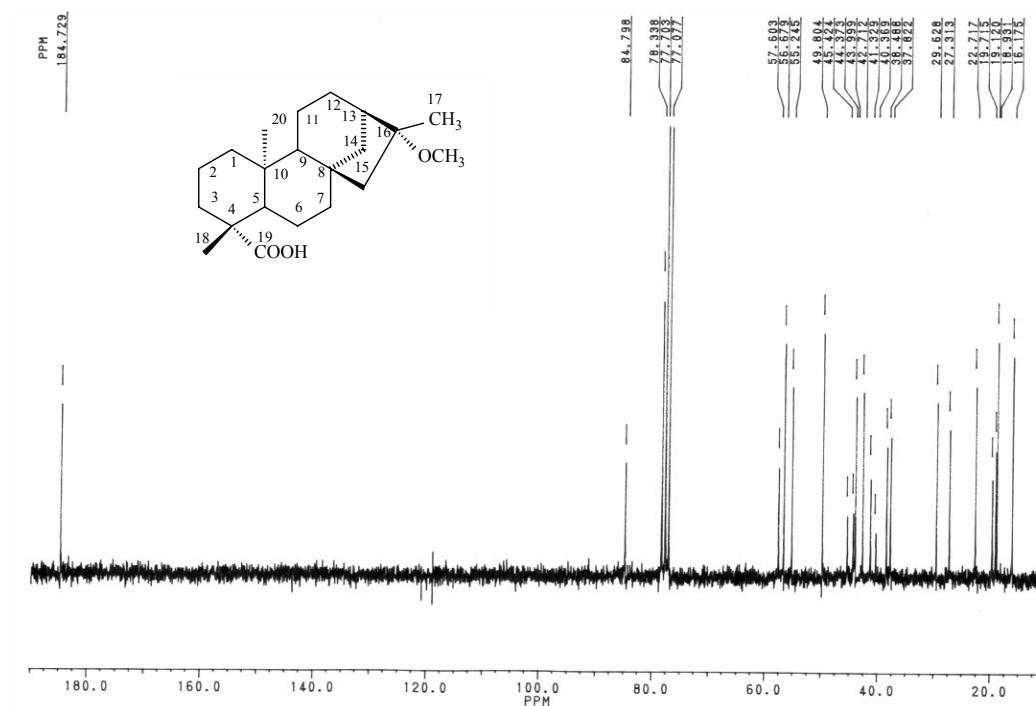
Para o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **19** o (Figura 12), deve-se destacar que os deslocamentos químicos dos hidrogênios metílicos (H-17) encontram-se em 1,22 ppm, na forma de um singlete, e os hidrogênios da metoxila ( $\text{OCH}_3$ ) encontram-se em 3,13 ppm na forma de um singlete.



**Figura 12.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **19** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

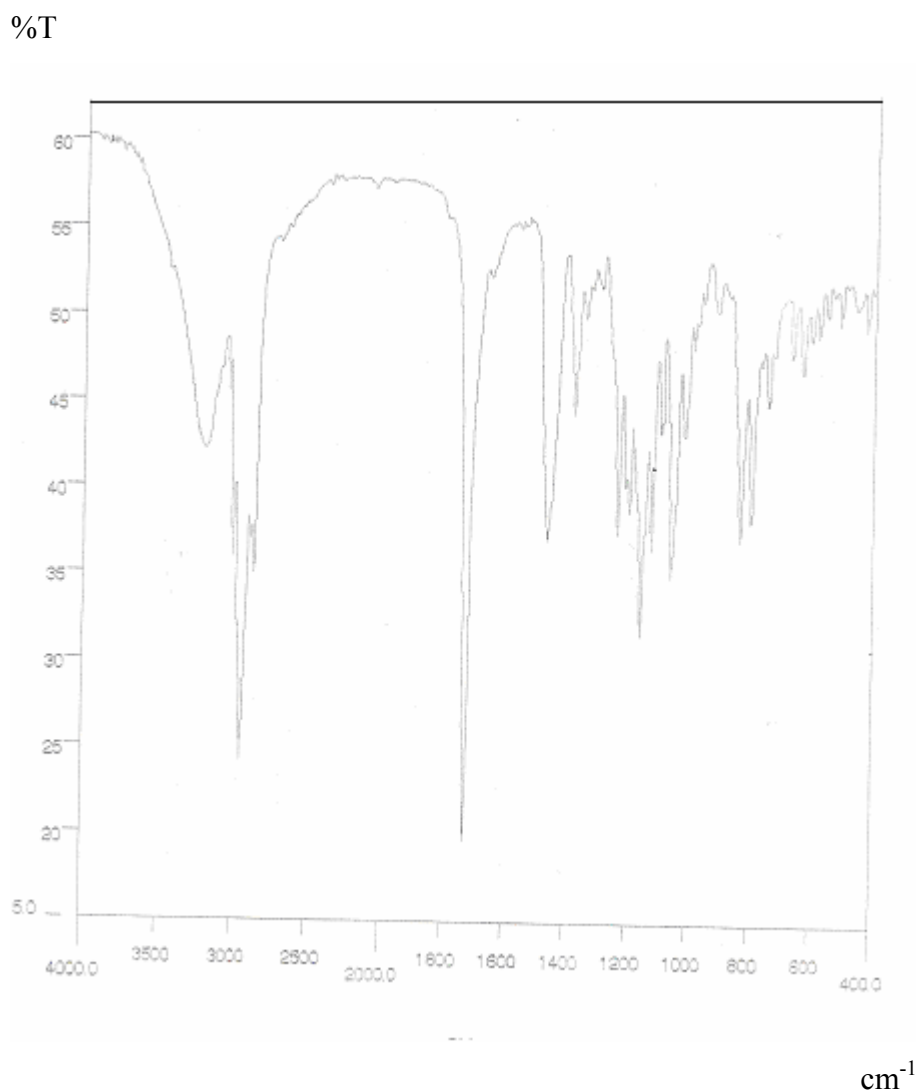
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 13) apresenta sinal característico do carbono do grupo metóxi ( $\text{OCH}_3$ ) em 56,67 ppm e do carbono 16 em 84,79 ppm, além do sinal

respectivo ao ácido carboxílico (COOH) em 184,72 ppm. Observou-se ainda, que não são observados os sinais referentes aos carbonos olefinicos (102-155 ppm), o que comprova a formação do composto **19**.



**Figura 13.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **19** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

No espectro de I.V. (Figura 14), a banda de absorção de estiramento (O-H) aparece em 2850-3176  $\text{cm}^{-1}$  e a de absorção de deformação axial da carbonila do ácido (C=O) em 1724  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 14.** Espectro de I.V. do composto **19** (pastilha de KBr).

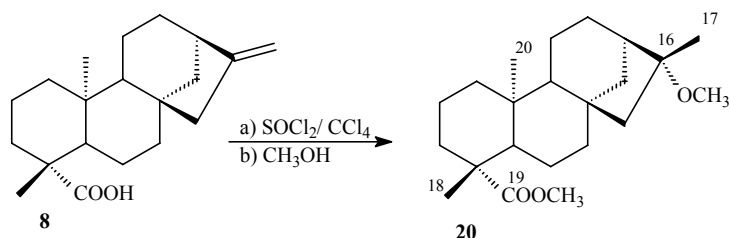
O composto **19** já foi preparado anteriormente por Tanaka<sup>38</sup> (Esquema 4 na p.12) e Das<sup>39</sup> utilizando meio ácido.

Através da análise dos dados espectroscópicos e comparação com os dados da literatura,<sup>38,39</sup> concluiu-se que foi obtido apenas um estereoisômero, que é provavelmente formado pela adição de metanol ao carbocátion terciário (C-16), gerado pela protonação do carbono 17 da dupla ligação (C=C) do ácido caurenóico **8**, segundo Markovnikov. A formação de somente um estereoisômero indica a alta diferenciação das faces pelo nucleófilo, a  $\alpha$ -face (*Re*) possui um menor impedimento estérico do que a  $\beta$ -face (*Si*), portanto o ataque pelo nucleófilo (CH<sub>3</sub>OH) ao carbocátion provavelmente acontece pela face *Re*.

Na tentativa de verificar a generalidade da reação, realizaram-se várias reações utilizando outros álcoois, como etanol, *n*-butanol e etilenoglicol. Observou-se por c.c.d.

a formação de vários compostos, mas verificou-se por RMN  $^1\text{H}$  e I.V. que não houve formação dos produtos esperados.

Novamente, na tentativa de sintetizar o éster **9**, reagiu-se o cloreto de ácido (sintetizado através da reação do ácido caurenóico **8** com cloreto de tionila em tetracloreto de carbono sob refluxo, conforme procedimento geral descrito na literatura),<sup>91</sup> com metanol, sob refluxo, por 3 horas. Aqueceu-se a reação porque o cloreto ácido não é solúvel em metanol à temperatura ambiente. Verificou-se que, além da formação do grupo éster ( $\text{COOCH}_3$ ), o grupo olefinico ( $\text{C}=\text{C}$ ) mais uma vez apresentou sensibilidade ao meio ácido, fornecendo o produto de adição de metanol à dupla, o composto metoxilado **20** (Esquema 19).



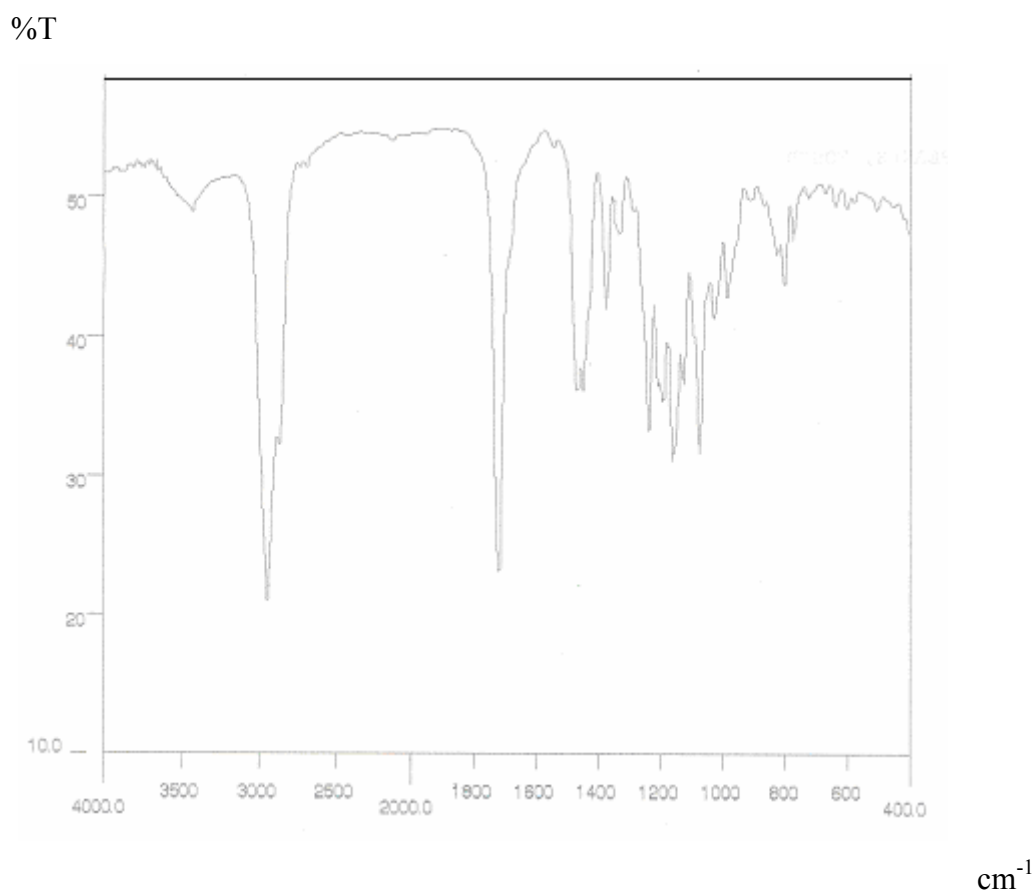
**Esquema 19.** Obtenção do éster metoxilado **20**.

A estrutura do composto **20** foi confirmada através das análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e espectroscopia no IV e por comparação com os dados na literatura.<sup>38</sup> No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **20** (Figura 15), o deslocamento químico dos hidrogênios da metoxila do éster ( $\text{COOCH}_3$ ) encontra-se em 3,64 ppm na forma de um singlete, na região típica de deslocamento químico de ésteres metílicos. O sinal dos hidrogênios da metoxila ( $\text{OCH}_3$ ) ligado ao carbono 16 encontra-se em 3,12 ppm, também na forma de um singlete.



não aparecem os sinais referentes aos carbonos olefinicos (102 e 155 ppm). O número de sinais no espectro comprova a presença de 23 carbonos.

No espectro de I.V. (Figura 17), não estão presentes as bandas de absorção características do ácido na região de  $1690\text{ cm}^{-1}$  (C=O) e em  $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$  (O-H), mas é observado a banda de absorção de deformação axial do éster em  $1720\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 17.** Espectro de I.V. do composto **20** (pastilha de KBr).

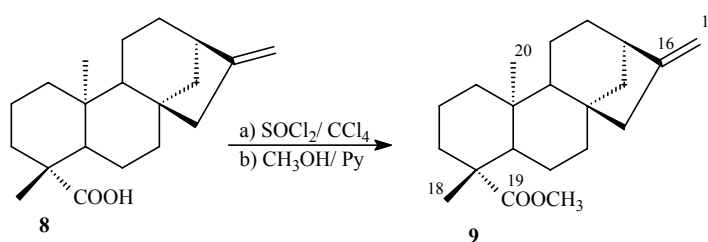
Cabe ressaltar que o composto **20** já foi preparado anteriormente por Tanaka utilizando outro método, a partir da esterificação do composto **19** com diazometano (ver Esquema 4, p. 12).<sup>38</sup>

Realizou-se a reação na presença de outros álcoois, mas muitos subprodutos foram gerados (verificado por c.c.d.), e foi isolado o composto supostamente de interesse em quantidades muito pequena para ser identificado.

A partir dos resultados obtidos para a preparação dos compostos **19** e **20**, verificou-se que as condições envolvendo meio ácido deveriam ser evitadas, porque este meio propicia a adição do grupo metoxi à dupla ligação (C=C), através da protonação

do carbono 17 da dupla ligação formando o carbocátion terciário (C-16), seguido da adição de metanol.

De fato, quando utilizou um excesso de piridina para agir como um acceptor de próton na reação do cloreto de ácido (sintetizado a partir do ácido caurenóico **8** com cloreto de tionila e tetracloreto de carbono) com metanol, não foi observado a adição do metanol ao carbono 16, e o produto formado foi o éster metílico **9** com rendimento de 70% (Esquema 20).



**Esquema 20.** Obtenção do éster metílico **9**.

Apesar de ter sido obtido o éster desejado **9**, o excesso exigido de álcool e a utilização de piridina tornam esta reação de pouco interesse sintético, por não poder ser empregado como um método geral para a preparação de outros ésteres. Álcoois com um maior número de carbonos na sua estrutura possuem ponto de ebulição elevado o que dificulta a retirada do excesso no final da reação, além de tornar difícil a purificação do produto em coluna cromatográfica de sílica gel, já que são utilizadas quantidades pequenas do material de partida (ácido caurenóico **8**, cerca de 0,2 mmol). A piridina também dificulta a extração e o isolamento do produto, além de ser um líquido de cheiro irritante para as vias respiratórias.

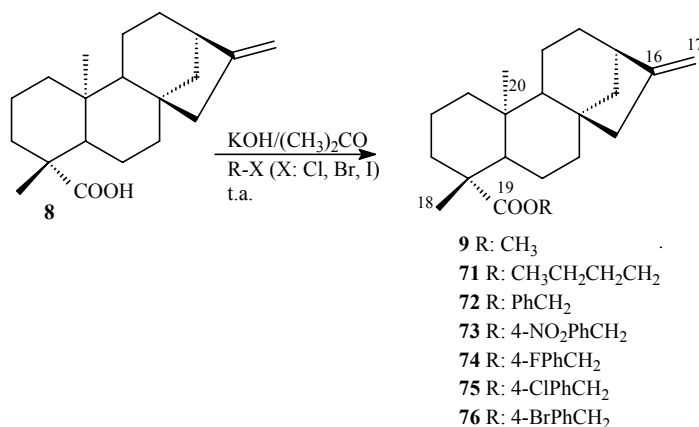
Quando foi utilizado um outro procedimento para a preparação de ésteres, semelhante ao descrito por Croft e colaboradores<sup>37</sup> (Esquema 3, p. 12), que consistiu na reação do ácido caurenóico **8** a uma solução contendo trifetilfosfina em tetracloreto de carbono, seguida da adição de etileno glicol, não foi observada a formação do produto após cromatografia em camada delgada e posterior análise do espectro de RMN <sup>1</sup> H dos produtos isolados.

Visando solucionar os problemas apresentados anteriormente para a obtenção de ésteres (como a adição do grupo metóxi a dupla ligação), a pesquisa realizada na literatura revelou um método geral para a preparação destes compostos, descrito por

Johnstone e col. Os autores utilizaram meio básico para alquilação de ácidos carboxílicos, fenóis, álcoois e amidas. A reação de alquilação é realizada utilizando haletos de alquila em excesso de hidróxido de potássio e na presença de solvente aprótico polar (DMSO), empregando condições moderadas (temperatura ambiente ou 55 °C em alguns casos), geralmente com bons rendimentos (25-99 %) e com ausência de atmosfera inerte. Os autores sugerem que a reação ocorre na superfície do sólido, já que o hidróxido de potássio é pouco solúvel em DMSO.<sup>92</sup>

Portanto, foi realizado um estudo para avaliar-se qual seria o melhor solvente para a reação de esterificação do ácido caurenóico utilizando meio básico, evitando o emprego de solventes como DMSO e DMF, devido à toxicidade e o problema de que estes solventes proporcionam na etapa de purificação dos compostos. Verificou-se, acompanhando as reações por c.c.d., que com DMF ocorre a formação do éster desejado, mas acompanhado da formação de outros compostos e subprodutos. Com THF, diclorometano ou tetracloreto de carbono não ocorreu a formação do composto desejado. Com acetona o éster esperado foi obtido, em menos tempo do que com DMF, sendo, portanto, o melhor solvente para estas reações, além disto, a acetona é facilmente retirada após o término da reação no evaporador rotativo.

Após os estudos com os solventes, prepararam-se vários ésteres (sendo os compostos **71-76** inéditos) a partir da reação do ácido caurenóico **8** com haleto orgânico na presença de excesso de hidróxido de potássio e acetona como solvente, à temperatura ambiente (Esquema 21).



**Esquema 21.** Síntese de ésteres



**Tabela 3.** Tempo reacional, rendimentos e ponto de fusão de ésteres **9**, **71-76**.

Compostos	Haleto orgânico	Tempo reacional (h)	Rendimentos (%)	Ponto de fusão (°C)
<b>9</b>	CH <sub>3</sub> I	1	89	88-90
<b>71</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	1	71	óleo
<b>72</b>	PhCH <sub>2</sub> Br	2	89	44-46
<b>73</b>	4-NO <sub>2</sub> PhCH <sub>2</sub> Br	24	21	115-117
<b>74</b>	4-FPhCH <sub>2</sub> Br	2	37	óleo
<b>75</b>	4-ClPhCH <sub>2</sub> Cl	24	48	79-82
<b>76</b>	4-BrPhCH <sub>2</sub> Br	20	74	84-86

O mecanismo sugerido para a reação de formação dos ésteres em meio básico consiste inicialmente na desprotonação do ácido caurenóico **8** pela base (hidróxido de potássio) seguido do ataque do íon carboxilato formado ao haleto orgânico (eletrófilo).

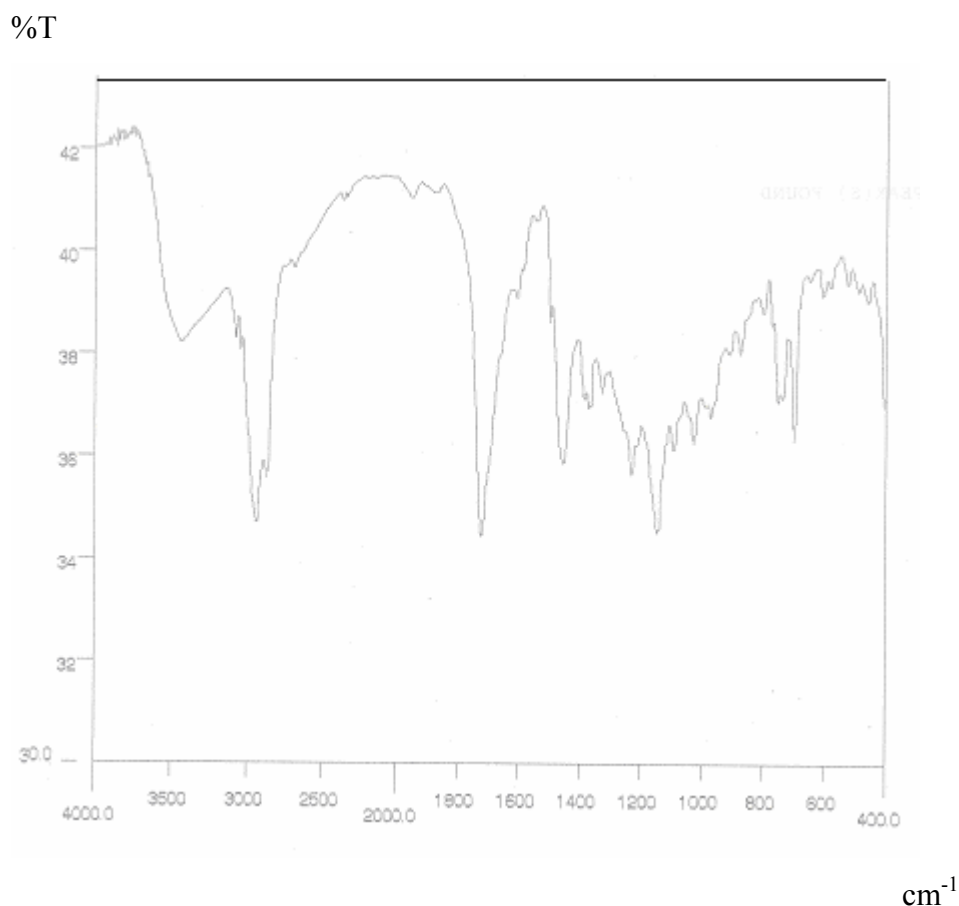
Observou-se que este método é muito eficiente para a preparação de ésteres derivados do ácido caurenóico **8**, porque foram obtidos vários compostos inéditos, incluindo os ésteres benzílicos substituídos, com bons rendimentos, à temperatura ambiente e em pouco tempo.

Os haleto orgânicos utilizados foram os brometos de alquila ou benzila (para os compostos **71-74** e **76**), por serem mais reativos do que os cloretos. Para a síntese do composto **75** utilizou-se o cloreto de 4-clorobenzil, já que o brometo correspondente não estava disponível. Para a preparação do composto **9** utilizou-se iodometano, porque o bromometano é um gás altamente tóxico e de difícil manipulação.

Os ésteres **71-76** foram identificados através das análises de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e espectroscopia no IV e por comparação com os dados espectroscópicos dos ésteres **9** e **20** citados na literatura.<sup>38,40</sup>

O espectro de RMN <sup>1</sup>H para o composto **72** (Figura 18) apresenta deslocamento químico para os hidrogênios aromáticos em 7,35 ppm na forma de um multiplete. Os sinais dos hidrogênios benzílicos (OCH<sub>2</sub>, diastereotópicos) encontram-se em 5,03 e 5,14 ppm na forma de um dois dubletos ( $J= 12,4$  Hz) e os deslocamentos químicos dos hidrogênios H-17 encontram-se em 4,72 e 4,78 ppm na forma de dois singletos.





**Figura 20.** Espectro de I.V. do composto **72** (pastilha de KBr).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **72** ( Figura 19), o carbono da carboxila (C-19) apresenta sinal característico em 177,89 ppm, os e os carbonos olefinicos (C-16 e C-17) encontram-se em 156,46 e 103,61 ppm, respectivamente. Os deslocamentos dos carbonos aromáticos encontram-se entre 129,45 e 128,24 ppm e do carbono benzílico ( $\text{CH}_2$ ) encontra-se em 66.50 ppm.

No espectro de I.V. (Figura 20) a banda de absorção de deformação axial mais característica é a do éster em  $1722\text{ cm}^{-1}$ , além de apresentar a banda de vibração de estiramento referente ao anel aromático ( $=\text{C-H}$ ) em  $2900\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ , e a banda em  $1600\text{ cm}^{-1}$  referente a dupla ligação ( $\text{C}=\text{C}$ ).

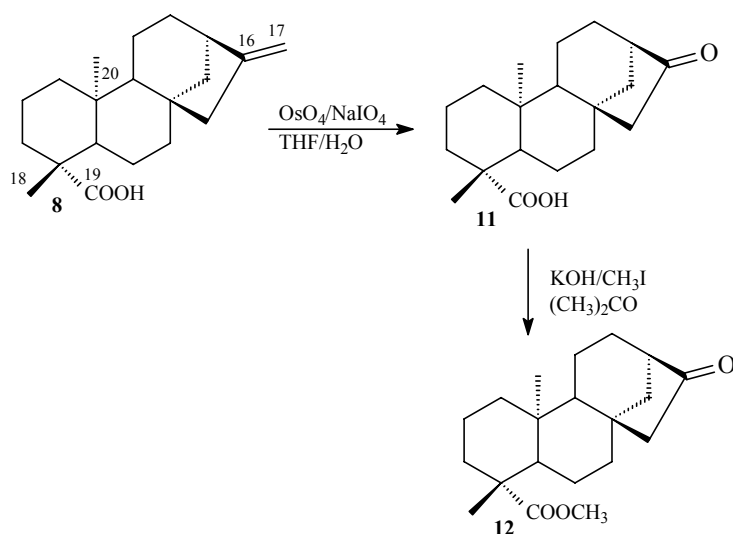
### 6.2.2. Síntese de cetonas

A cetona **11** foi preparada por Henrick e Jefferies<sup>22</sup> através da reação de ozonólise do ácido caurenóico **8**. Na tentativa de reproduzir-se este método ocorreu uma explosão violenta (o ozônio gerado na reação é explosivo). Portanto, preparou-se a

cetona **11** através da clivagem oxidativa (da ligação C=C) do ácido caurenóico **8** com tetróxido de ósmio e periodato de sódio em THF com rendimento de 75% (Esquema 22).

O composto **12** foi preparada por Vieira e colaboradores através da clivagem oxidativa do éster metílico **9** com tetróxido de ósmio e periodato de sódio em THF.<sup>36</sup>

Sintetizou-se o composto **12** utilizando outro método, que consiste na reação da cetona **11** com iodometano em meio básico (KOH) utilizando a acetona como solvente, obtendo o produto com rendimento quantitativo (Esquema 22).



**Esquema 22.** Síntese dos compostos **11** e **12**.

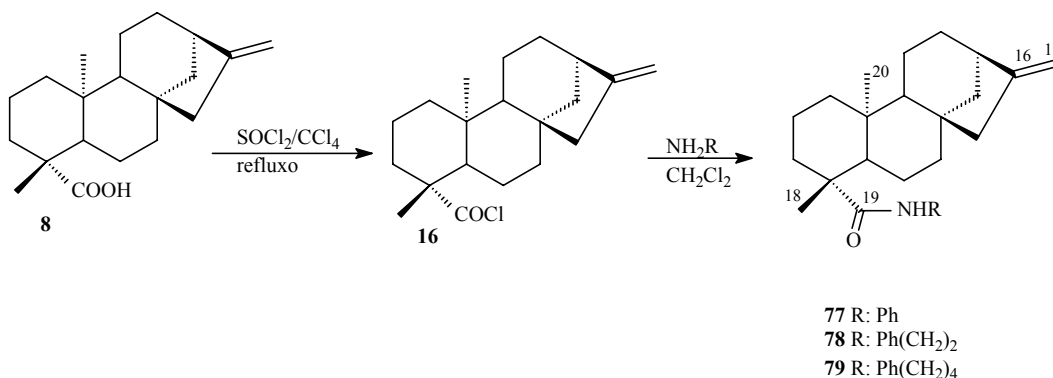
Os compostos **11** e **12** foram identificados através das análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e espectroscopia no IV e por comparação com os dados espectroscópicos descritos na literatura.<sup>22,36,40</sup> Deve-se mencionar que não foram observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  para os compostos **11** e **12** os deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos referentes a dupla ligação do ácido caurenóico (H-17). Para o composto **11**, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta sinal característico do carbono da cetona (C=O) em 222.6 ppm e do ácido carboxílico (COOH) em 184,2 ppm. Para o composto **12**, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta sinal característico do carbono da cetona (C=O) em 223.2 ppm e do éster (COO) em 178,5 ppm.

Cabe citar que no espectro de I.V. para os compostos **11** e **12**, as bandas de absorção mais características são da cetona (C=O) em 1730 e 1740  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, além das bandas de ácido e éster que aparecem nesta região.

## 6.2.3. Síntese de amidas

Recentemente, Vieira e col. prepararam cinco amidas terciárias (com rendimentos de 46-68%) a partir da reação do cloreto de ácido (preparado a partir do ácido caurenóico **8** e trifenilfosfina em tetracloreto de carbono; Esquema 5, p.13) com aminas secundárias (20 equiv.), à temperatura ambiente.<sup>40</sup>

Neste trabalho, planejou-se a preparação de amidas a partir da reação do cloreto de ácido **16** (gerado a partir do ácido caurenóico **8** com cloreto de tionila, em tetracloreto de carbono como solvente, sob refluxo) com aminas (1 equiv. de excesso) à temperatura ambiente (Esquema 23). Os produtos foram obtidos com rendimentos baixos, sendo de 23%, 14% e 19% para os compostos **77**, **78** e **79**, respectivamente.



**Esquema 23.** Obtenção das amidas **77-79**.

A amida **77** foi identificada através das análises de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e espectroscopia no IV e por comparação com os dados espectroscópicos descritos na literatura (para o ácido caurenóico e amidas).<sup>90, 93</sup> No espectro RMN <sup>1</sup>H os deslocamentos químicos dos prótons aromáticos (Figura 21) encontram-se na forma de três multipletos em 7,09-7,46. O próton ligado ao nitrogênio possui um deslocamento químico de 5,07 ppm na forma de um singlete. O restante dos sinais são semelhantes ao do composto **8**.

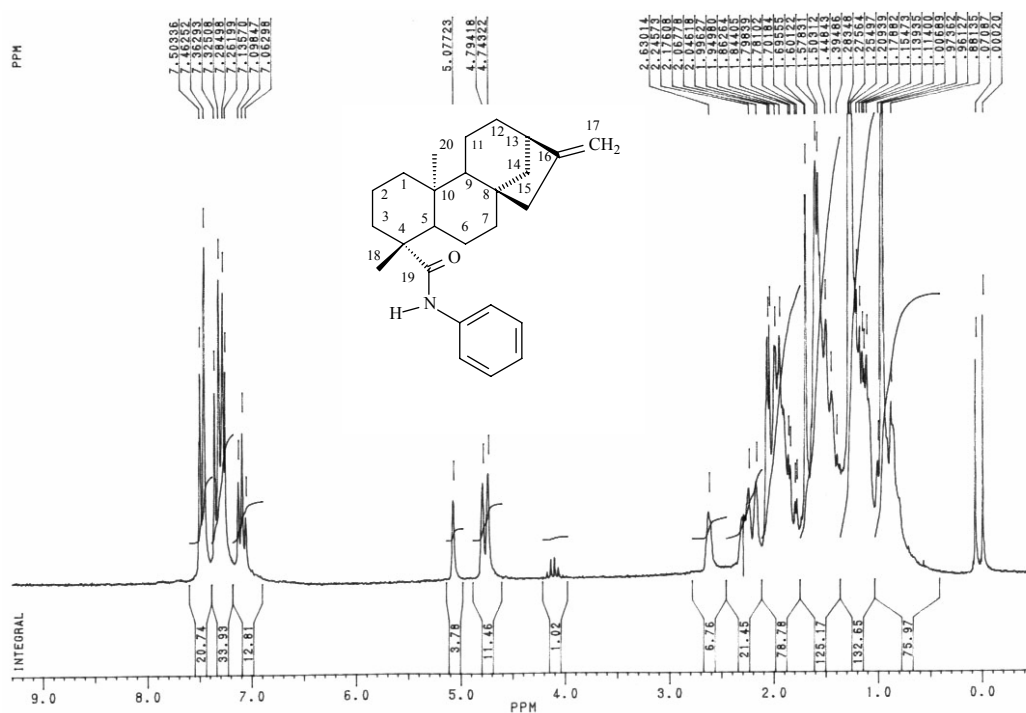


Figura 21. Espectro de RMN da amida  $77$   $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

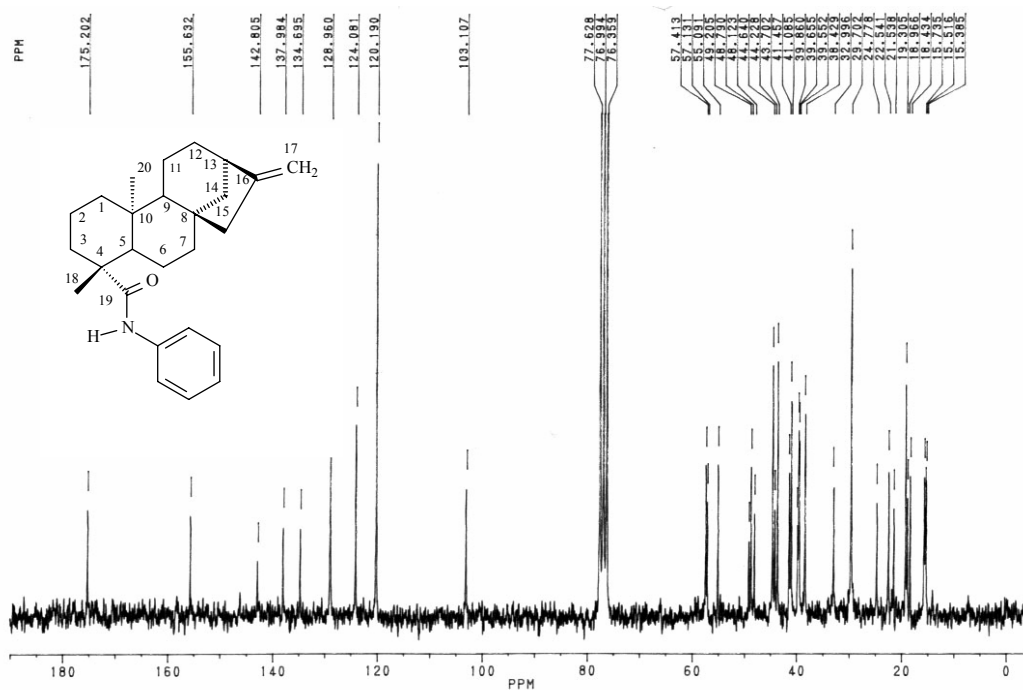
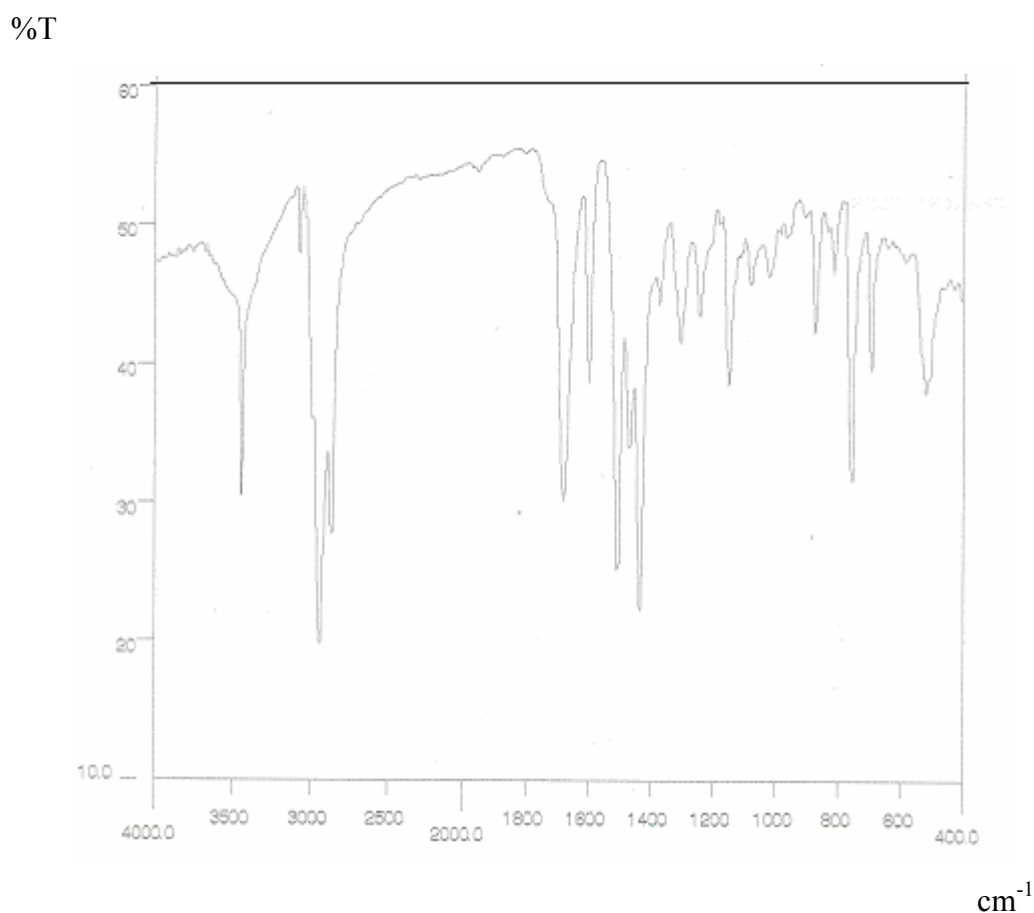


Figura 22. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto  $77$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto  $77$  (Figura 21) apresenta sinal característico do carbono (C-19) da amida em 175,20 ppm, o que comprova que houve

realmente a formação da amida; e são também observados neste espectro, os sinais dos carbonos aromáticos, que encontram-se entre 120,19-142,80 ppm.

A banda de absorção de deformação axial de amidas (C=O), no espectro de I.V. (Figura 23) encontra-se na região de  $1676\text{ cm}^{-1}$ , e as vibrações de deformação axial (N-H) encontram-se na região de  $3430\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 23.** Espectro de I.V. do composto **77** (pastilha de KBr).

Esta reação foi testada com várias outras aminas, como a etanolamina, morfolina, aminopirazina, *n*-butilamina, aminoantipirina, 2-aminobenzofenona, 4-nitroanilina e 4-toluidina. Apesar de um grande número de aminas primárias e secundárias terem sido empregadas, apenas quando foi utilizada a anilina,  $\beta$ -feniletilamina e 4-fenilbutilamina ocorreu a formação dos produtos **77**, **78** e **79**, respectivamente, com baixos rendimentos, conforme Esquema 23.

Nas reações utilizando outras aminas, apesar da formação de vários compostos, (observados por c.c.d.), verificou-se através de espectro de RMN  $^1\text{H}$  que não houve a formação das amidas desejadas.

Comparando os resultados obtidos para a preparação de amidas neste trabalho com os apresentados por Vieira e col., observou-se que, apesar do cloreto de ácido ter sido sintetizado por outro método para a síntese de amidas, foi utilizado na reação um grande excesso da amina (20 equiv.), o que pode ter sido decisivo na obtenção destes compostos com bons rendimentos (46-68%).

No presente trabalho utilizou-se apenas um 1 equiv. de excesso, que pode ter sido consumido pelo cloreto de ácido para a formação do sal de amônio quaternário (RNH<sub>3</sub>Cl), influenciando no baixo rendimento das amidas (14-23%).

### 6.3. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS COMPOSTOS **8, 9, 11, 12, 19, 20, 71, 73-77.**

A partir dos resultados obtidos da análise das propriedades antifúngicas para o ácido caurenóico **8** e derivados (Tabela 2), observou-se que o ácido caurenóico **8** foi o mais ativo dos compostos testados, apresentando atividade contra os dermatófitos *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*. De todos os derivados do ácido caurenóico analisados, os compostos **11, 12** e **19** apresentaram atividade moderada contra o dermatófito *Epidermophyton floccosum*. O derivado **11** apresentou atividade contra três dermatófitos *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*; sendo o *Epidermophyton floccosum* a espécie mais sensível. Considerando que dermatófitos são um grupo de fungos que tem como característica infectar diferentes áreas do corpo humano e causam dermatomicoses difíceis de erradicar, é muito interessante que o derivado **11** tenha apresentado atividade seletiva contra dermatófitos e não contra qualquer outro tipo de fungos.

Nenhum dos compostos analisados apresentou atividade significativa contra os fermentos *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans* e *Saccharomyces cerevisiae*, nem contra os fungos filamentosos *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus fumigatus* ou contra os dermatófitos *Microsporum canis* e *Microsporum gypseum*.

Com base nas modificações sintéticas realizadas na molécula do ácido caurenóico **8**, como: a) conversão do grupo carboxílico em éster (derivados **9, 12, 20, 70, 73-76**); b) adição de metanol à dupla ligação (derivados **19** e **20**); c) substituição da função olefina (carbono 17) por cetona (derivados **11** e **12**), pode-se afirmar que quando



o grupo carboxílico é esterificado, os derivados formados (ésteres **9**, **20**, **70**, **73-76**) não apresentam nenhuma atividade comparada com o ácido caurenóico **8**. Quando o grupo metoxila é adicionado na dupla ligação no carbono 16 (composto **19**) ocorre uma diminuição no espectro de ação e um aumento nos valores de MIC observados (comparando com o ácido caurenóico **8**); já o composto **20** não apresenta atividade antifúngica. O composto **11** apresenta atividade semelhante à apresentada pelo ácido caurenóico.

O fato do composto **12**, que possui na estrutura um grupo éster, ter atividade mais baixa do que o composto **11**, sugere que o grupo carboxílico (e não o 16-oxo), é uma exigência estrutural para a atividade antifúngica na série de cauranos.

**Tabela 4.** Avaliação da atividade-antifúngica dos compostos **8, 9, 11, 12, 19, 20, 71, 73-77**, em concentrações inibitórias mínimas (MIC) com valores em µg/mL.<sup>a,b</sup>

Comp	C.a.	C.t.	C.n	S.c.	A.n.	A.fl.	A.fu.	M.c.	M.g.	T.r.	T.m.	E.f.
<b>8</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>11</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	125	125	<b>62.5</b>
<b>12</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	125	>250	>250	>250	<b>100</b>
<b>19</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	250	>250	>250	250	125
<b>20</b>	>250	>250	>250	200	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	250
<b>71</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>73</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	125	>250	>250	>250	250
<b>74</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	250
<b>75</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>76</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>77</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>Amp</b>	0.75	0.75	0.40	5	0.90	3	3	>50	6.25	25	6.25	0.30
<b>Cet</b>	8	-	2	6.25	12.5	30	20	15	6.25	15	12.5	25
<b>Terb</b>	-	-	-	-	-	-	-	0.01	0.04	0.01	0.04	0.004

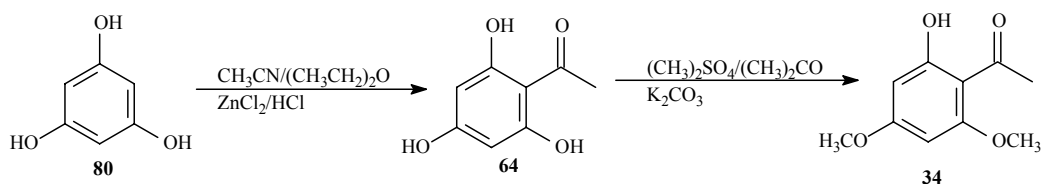
<sup>a</sup> O composto **72** não foi testado porque a quantidade enviada para análise foi insuficiente.

<sup>b</sup> Fungos utilizados: *C.a.*: *Candida albicans* ATCC 10231; *C.t.*: *Candida tropicalis* C131; *C.n.*: *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264; *S.c.*: *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763; *A.n.*: *Aspergillus niger* ATCC 9029; *A.fl.*: *Aspergillus flavus* ATCC 9170; *A.fu.*: *Aspergillus fumigatus* ATCC 26934; *M.c.*: *Microsporium canis* C 112; *M.g.*: *Microsporium gypseum* C 115; *T.r.*: *Trichophyton rubrum* C113; *T.m.*: *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972; *E.f.*: *Epidermophyton floccosum* C 114; *Amp*: Amfotericina B; *Cet*: Cetoconazol; *Terb*: Terbinafina.

#### 6.4. SÍNTESE DE CHALCONAS

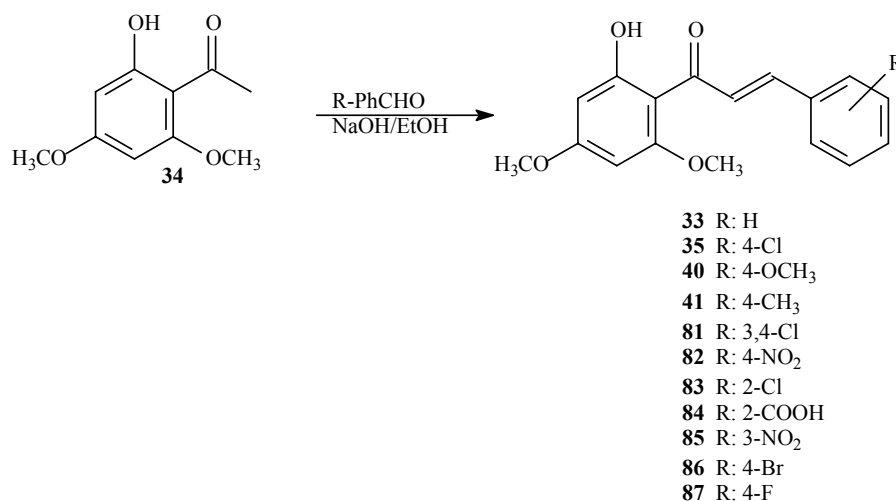
Pesquisa realizada na literatura revelou que as chalconas derivadas da xantoxilina **34** foram anteriormente preparadas a partir da xantoxilina extraída de fontes naturais (Revisão Bibliográfica, Esquemas 8-11)<sup>53,62,64,66</sup> No presente trabalho, sintetizaram-se as chalconas a partir da xantoxilina **34** obtida da reação de metilação da floracetofenona **64**, com sulfato de dimetila, utilizando carbonato de potássio como base e acetona como solvente, sob refluxo, conforme procedimento citado na literatura<sup>85</sup> (Esquema 24).

A floracetofenona **64** foi obtida através da reação de acilação de Friedel-Crafts entre o floroglucinol **80** com acetonitrila anidra (em éter etílico anidro), utilizando cloreto de zinco (ácido de Lewis) e borbulhando ácido clorídrico gasoso na reação, conforme descrito por Vogel<sup>84</sup> (Esquema 24).



**Esquema 24.** Síntese da xantoxilina **34**

Sintetizaram-se várias chalconas inéditas (**81-87**) e outras já descritas na literatura (**33, 35, 40, 41**),<sup>53,62,64,66</sup> a partir da reação de condensação aldólica entre a xantoxilina **34** e diferentes aldeídos, hidróxido de sódio e etanol como solvente.<sup>54</sup> (Esquema 25).



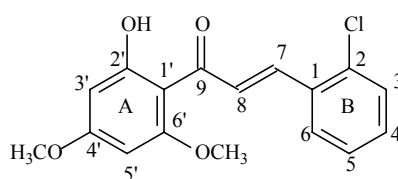
**Esquema 25.** Síntese de chalconas

**Tabela 5.** Tempo reacional e rendimentos das chalconas.

Composto	R	Tempo reacional (h)	Rendimento (%)
<b>33</b>	H	2	52
<b>35</b>	4-Cl	2	69
<b>40</b>	4-OCH <sub>3</sub>	2	32
<b>41</b>	4-CH <sub>3</sub>	2	70
<b>81</b>	3,4-Cl	2	47
<b>82</b>	4-NO <sub>2</sub>	24	45
<b>83</b>	2-Cl	1	89
<b>84</b>	2-COOH	23	44
<b>85</b>	3-NO <sub>2</sub>	18	57
<b>86</b>	4-Br	3	38
<b>87</b>	4-F	24	87

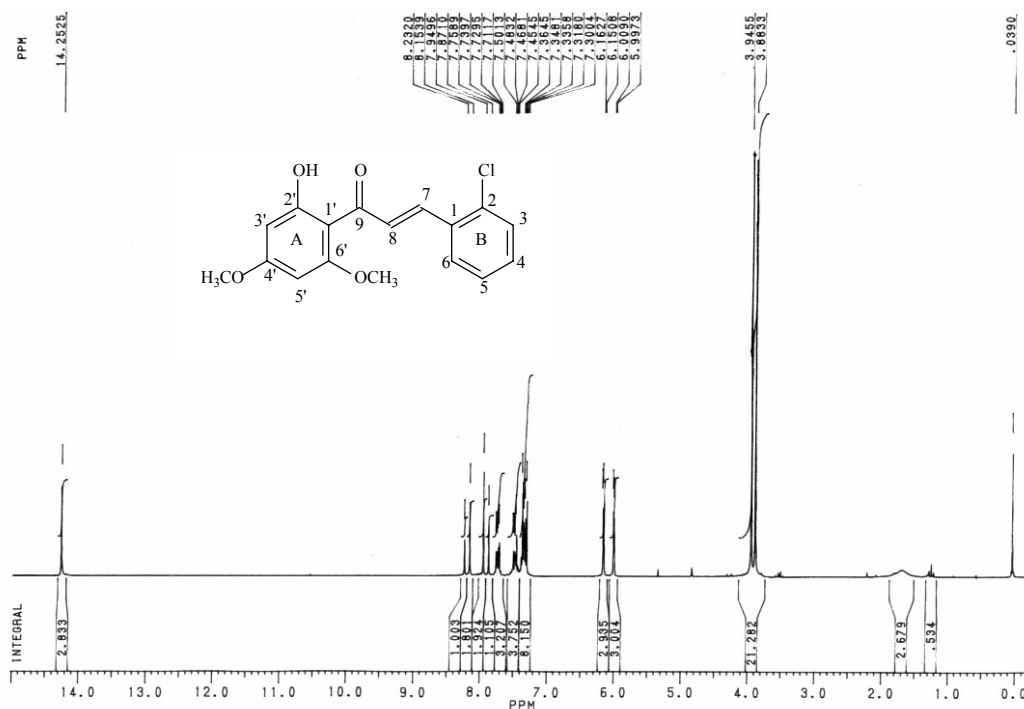
Para todas as chalconas inéditas foram realizadas análises RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, espectroscopia no I.V., ponto de fusão, análise elementar e ultravioleta, como citado anteriormente na Parte Experimental. Estes dados foram comparados com os descritos na literatura.<sup>52,54,62,65,66</sup>

Para o composto **83** (Figura 24) serão apresentadas as análises de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H (Figura 25) e <sup>13</sup>C (Figura 26) e de Infravermelho (Figura 27).

**Figura 24.** Estrutura da chalcona **83** numerada.

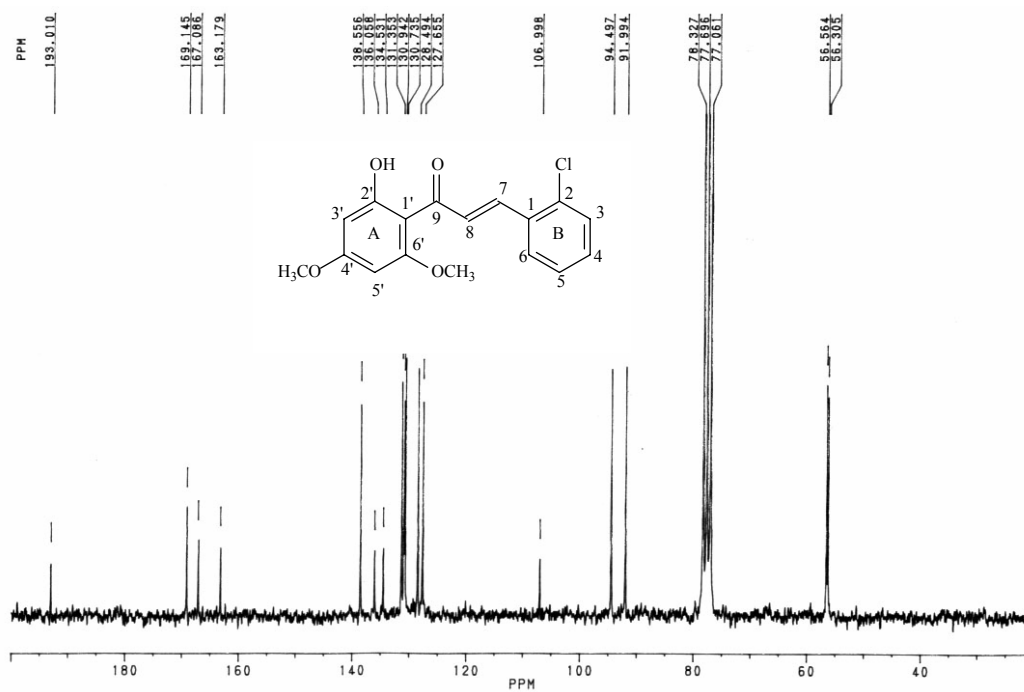
No espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **83** (Figura 25), os deslocamentos dos hidrogênios metoxílicos (CH<sub>3</sub>O) encontram-se em 3,94 e 3,88 na forma de dois singletos. Os deslocamentos dos hidrogênios 3' e 5' encontram-se em 6,00 e 6,15 ppm, respectivamente, na forma de dois dubletos acoplados entre si (*J*= 2,2 Hz). Os

deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos (do anel B) 3-6 encontram-se entre 7,30-7,75 ppm na forma de multipletos. O deslocamento dos hidrogênios 7 (H- $\beta$ ) e 8 (H- $\alpha$ ) encontram-se em 8,19 e 7,91 ppm, respectivamente, na forma de dois dubletos acoplados entre si ( $J=15,7$  Hz). O deslocamento do próton fenólico (OH) encontra-se em 14,25 ppm na forma de um singletto.



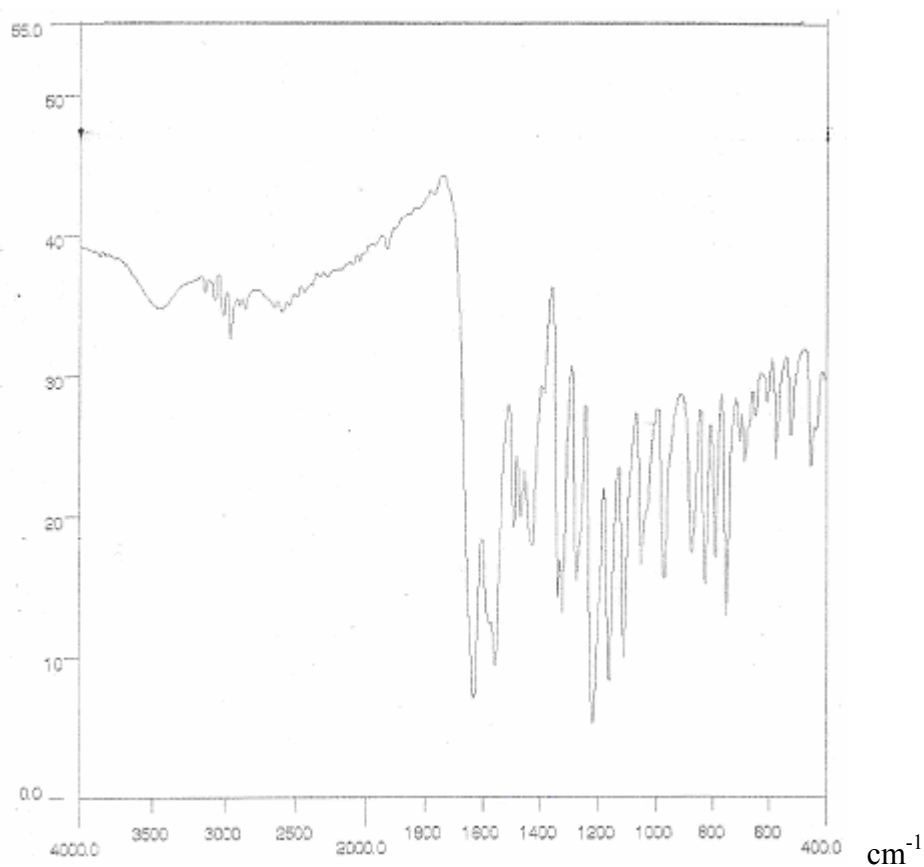
**Figura 25.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da chalcona **83** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a chalcona **83** (Figura 26), o deslocamento químico do carbono 9 (C=O) encontra-se em 193,01 ppm, os carbonos 2', 4' e 6' encontram-se em 163,17, 169,14 e 167,08, os carbonos 3' e 5' em 94,49 e 91,99 ppm, e o carbono 1' em 106,99 ppm. Os carbonos olefinicos 8 (C- $\beta$ ) e 7 (C- $\alpha$ ) aparecem em 138,55 e 127,65 ppm, respectivamente, enquanto os carbonos aromáticos (do anel B) encontram-se na faixa de 128,49-136,05 ppm e os carbonos metoxílicos ( $\text{OCH}_3$ ) em 56,56 e 56,30 ppm. O número de sinais comprova a presença de 17 carbonos na estrutura da chalcona **83**.



**Figura 26.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da chalcona **83** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

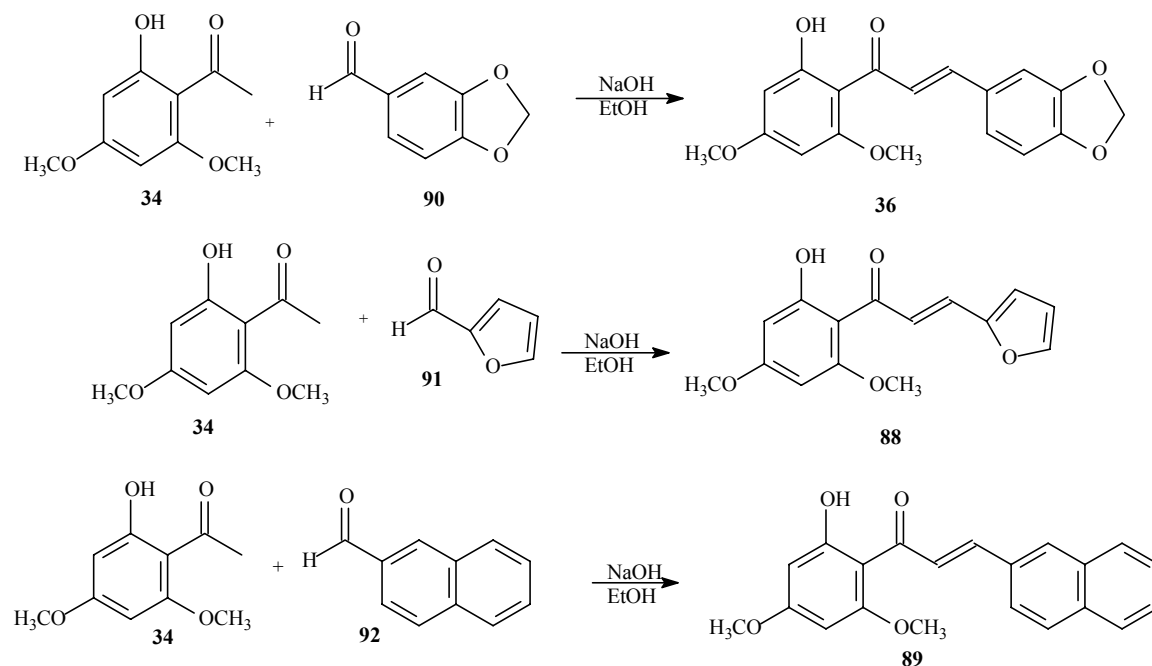
%T



**Figura 27.** Espectro de I.V. da chalcona **83** (pastilha de KBr).

No espectro de I.V. (Figura 27) a banda de absorção mais característica é a banda de cetona conjugada em 1630 (C=O) e da dupla ligação (C=C) em 1556  $\text{cm}^{-1}$ .

Também foram preparadas as chalconas **36** (já descrita na literatura),<sup>62</sup> **88** e **89** (inéditas) a partir da reação da xantolina com piperonal **90**, furfuraldeído **91** e naftaldeído **92** (Esquema 26), com o mesmo procedimento citado anteriormente para as chalconas **33**, **35**, **40**, **41**, **81-87**.



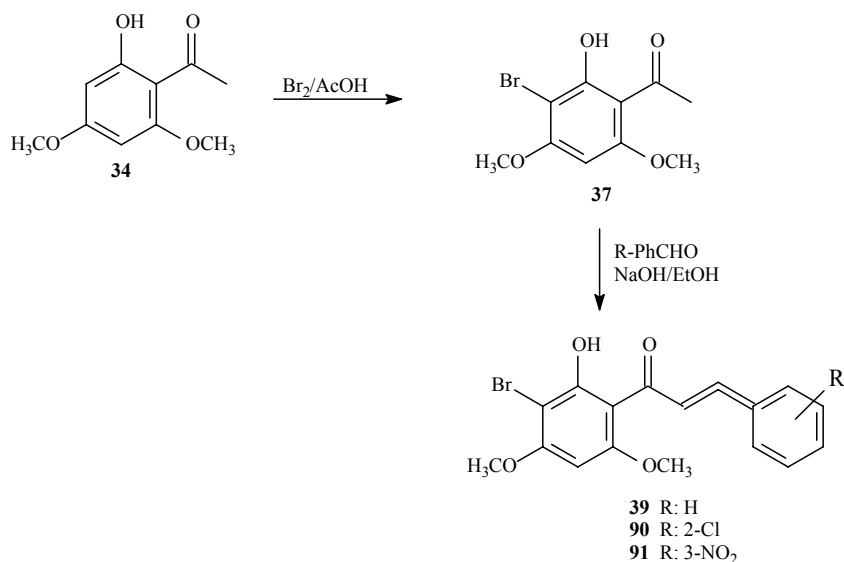
**Esquema 26.** Síntese das chalconas **36**, **88** e **89**.

**Tabela 6.** Tempo reacional e rendimentos das chalconas **36**, **88** e **89**.

Compostos	Tempo reacional (h)	Rendimentos (%)
<b>36</b>	3	32
<b>88</b>	2	52
<b>89</b>	2	30

Realizou-se reação da xantoxilina com outros aldeídos, como 2,4,6-triidroxibenzaldeído, 2,4,6-trimetoxibenzaldeído, 3,4-diidroxibenzaldeído, 4-dimetilaminobenzaldeído, 4-butoxibenzaldeído, 1-pirrolidinacarboxaldeído, 2-nitrobenzaldeído, 5-nitro-2-tiofenocarboxaldeído, salicilaldeído e 3-etoxi-4-hidroxibenzaldeído, entretanto, não foram obtidas as chalconas desejadas.

A xantoxilina **34** foi monobromada a partir da adição de bromo e ácido acético formando o composto **37**,<sup>62</sup> que foi utilizado na preparação de chalconas **39**, **90** e **91** (Esquema 27). A chalcona **39** foi preparada anteriormente por Cechinel-Filho<sup>62</sup> e Donelly,<sup>64</sup> e as chalconas **90** e **91** são inéditas.

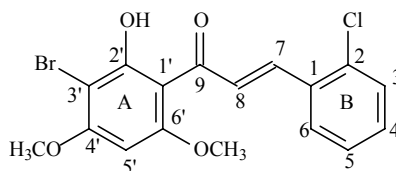


**Esquema 27.** Síntese de chalconas monobromadas.

**Tabela 7.** Tempo reacional e rendimentos das chalconas **39**, **90** e **91**.

Compostos	Tempo reacional (h)	Rendimentos (%)
<b>39</b>	3	40
<b>90</b>	2	47
<b>91</b>	2	71

Para o composto **90** (Figura 28) serão apresentados nesta seção os espectros das análises de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H (Figura 29) e <sup>13</sup>C (Figura 30).



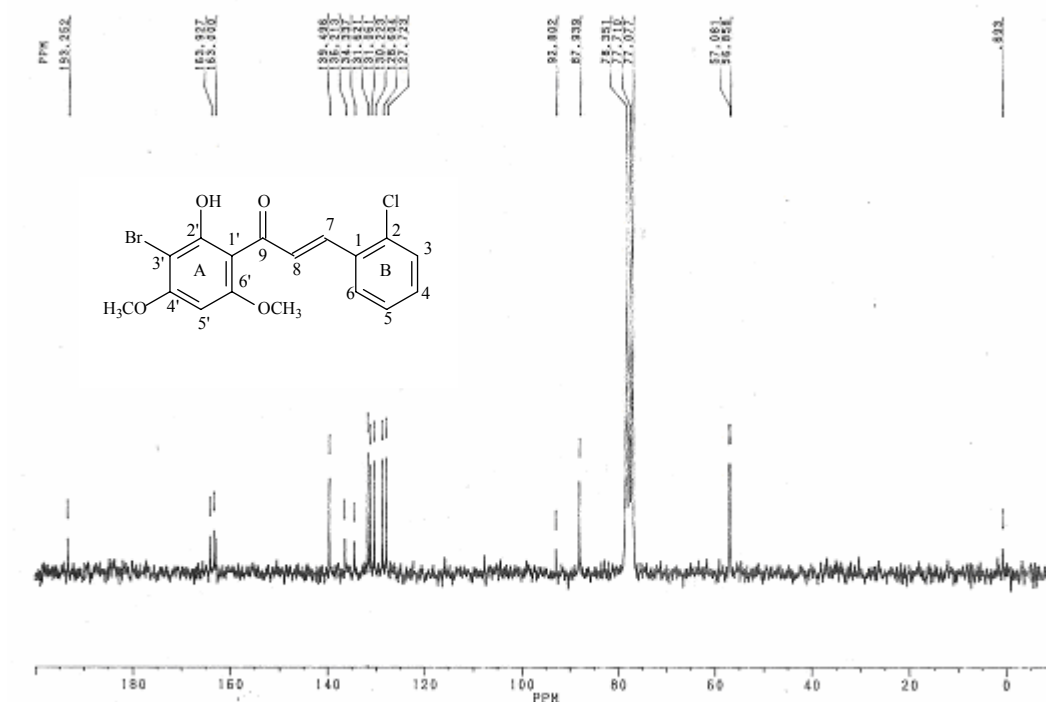
**Figura 28.** Estrutura da chalcona **90** numerada.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **90** (Figura 29) os deslocamentos dos hidrogênios metoxílicos (CH<sub>3</sub>O) encontram-se em 3,98 na forma de um singlete. O





faixa de 128,60-136,21 ppm e os carbonos metoxílicos (OCH<sub>3</sub>) encontram-se em 56,85 e 57,08 ppm.



**Figura 30.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C da chalcona **90** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS).

O espectro de I.V. para a chalcona **90** (não mostrado nesta seção) é muito semelhante ao da chalcona **83** (Figura 27), apresentando a banda de absorção de cetona em 1624 (C=O) e da dupla ligação (C=C) em 1556 cm<sup>-1</sup>.

Através da análise dos espectros de RMN <sup>1</sup>H de todas as chalconas sintetizadas, verificou-se que a maioria possui geometria *E* ( $J_{H\alpha-H\beta}$  = 15-16 Hz) com exceção para as chalconas **36** ( $J_{H\alpha-H\beta}$  = 8,1 Hz), **40** ( $J_{H\alpha-H\beta}$  = 8,65 Hz) e **82** ( $J_{H\alpha-H\beta}$  = 8,85 Hz).

As chalconas foram obtidas neste trabalho através da condensação aldólica da cetona (xantoxilina ou xantoxilina monobromada) com diferentes aldeídos, em poucas horas e, em geral, com bons rendimentos. Foram purificadas através de recristalização em éter etílico e diclorometano. A síntese e purificação dos materiais de partida como a xantoxilina e a floroacetofenona, são as etapas mais trabalhosas que podem levar alguns dias para serem realizadas.

## 6.5. AVALIAÇÃO ANTINOCICEPTIVA PARA AS CHALCONAS.

A síntese de substâncias utilizadas para sanar a dor é um dos principais objetivos e alvos de pesquisa em laboratórios de todo mundo. Novas substâncias com propriedades anestésicas e/ou analgésicas com efeitos adversos menos graves que os atuais fármacos, podem fornecer bilhões de dólares aos detentores da descoberta. A dor, que é um processo fisiológico importante, pois previne a ocorrência de patologias e/ou alterações que podem colocar em perigo a vida das pessoas, vem desde os primórdios da humanidade, constituindo um dos seus principais flagelos.<sup>94</sup>

Neste trabalho, foram avaliadas as propriedades antinociceptivas das chalconas sintetizadas, através de modelos clássicos de dor em camundongos. Inicialmente fez-se uma análise preliminar destas chalconas, com o objetivo de selecionar o composto mais ativo para estudos mais detalhados. Dessa forma, utilizou-se o modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (0,6%) administrado intraperitonealmente para uma primeira análise dos compostos na dose de 10 mg/kg. Este método tem sido empregado amplamente para a análise da atividade analgésica de diferentes compostos. Trata-se de um modelo bastante simples e pouco específico, permitindo avaliar a atividade antinociceptiva de substâncias que atuam tanto em nível central como periférico.<sup>94</sup>

Segundo os dados apresentados na Tabela 8, de todos as chalconas analisadas, especialmente os compostos **84**, **85**, **39**, **89** e **91** inibiram de forma significativa as contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, causando inibições de 92,2; 82,3; 76,4; 86,0 e 86,7 %, respectivamente. Os compostos **33**, **39**, **40**, **41**, **81**, **82**, **83**, **84**, **85**, **89**, **90** e **91** foram mais ativos que alguns fármacos usados como referência tais como aspirina e paracetamol, os quais inibiram as contorções em 35 e 38%, respectivamente, na mesma dose.

**Tabela 8.** Atividade analgésica de chalconas e fármacos usados como referência no modelo de dor induzida pelo ácido acético na dose de 10 mg/kg, administrados intraperitonealmente.

<b>Chalconas</b>	<b>% de inibição<sup>a</sup></b>
<b>33</b>	55,6 ± 4,0**
<b>35</b>	22,6 ± 4,2
<b>40</b>	58,2 ± 3,1**
<b>41</b>	68,8 ± 1,1**
<b>81</b>	42,8 ± 1,2**
<b>82</b>	61,7 ± 2,6**
<b>83</b>	49,5 ± 4,0**
<b>84</b>	<b>92,2 ± 3,2**</b>
<b>85</b>	<b>82,3 ± 2,5**</b>
<b>86</b>	37,4 ± 4,8**
<b>87</b>	15,5 ± 3,0
<b>36</b>	36,7 ± 3,5**
<b>88</b>	30,0 ± 3,9**
<b>89</b>	86,0 ± 1,5**
<b>39</b>	<b>76,4 ± 2,0**</b>
<b>90</b>	55,3 ± 4,5**
<b>91</b>	<b>86,7 ± 1,5**</b>
<b>Aspirina</b>	<b>35,0 ± 2,0*</b>
<b>Paracetamol</b>	<b>38,0 ± 1,0**</b>

<sup>a</sup> Asteriscos indicam diferenças significantes (\*\* p< 0,01 e \* p< 0,05) quando comparados com o grupo controle.

Analisando as estruturas químicas dos compostos em relação aos dados obtidos na Tabela 8, pode-se observar que a chalcona **33** (Figura 31) possui três grupos substituintes no anel A e nenhum substituinte no anel B. Possui uma estrutura química bem definida, inclusive quanto aos aspectos estereoquímicos, entretanto, o seu

mecanismo de ação ainda não está definido. Este composto demonstrou uma atividade inibitória significativa de 55,6% no modelo de contorções abdominais.

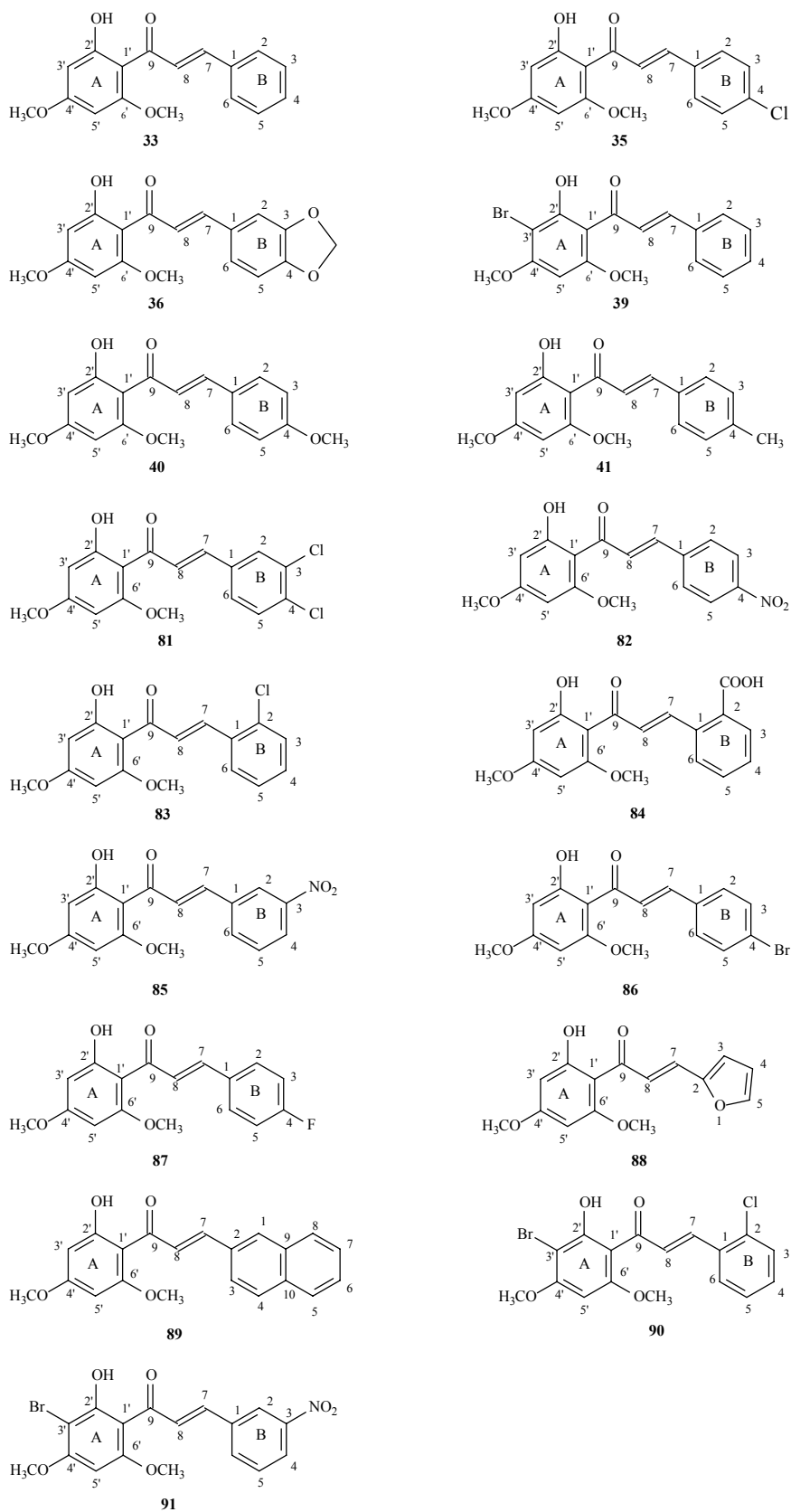


Figura 31. Estruturas das Chalconas.

Para as chalconas **35**, **40**, **41**, **81**, **82**, **83**, **84**, **85**, **86** e **87** observa-se a substituição de um átomo de hidrogênio por diferentes grupos substituintes na posição 2, 3 e/ou 4 no anel B. Analisando os parâmetros eletrônicos ( $\delta$ ), hidrofóbicos ( $\pi$ ) e estéricos (Es), pode-se observar que na posição 4 do anel B o parâmetro mais importante deve ser, provavelmente o parâmetro eletrônico, pois a maioria dos compostos que contém grupos elétron doadores ( $\delta^-$ ) nesta posição apresentaram uma melhor atividade antinociceptiva em relação aos compostos com grupos elétron retiradores ( $\delta^+$ ).

Quando o átomo de hidrogênio (H) é substituído pelo cloro (Cl) na posição 2 no anel B (composto **83**), a atividade foi significativa (49,5%), mas menor em relação ao composto **33** (55,6%), entretanto foi mais ativo que seu análogo **35** com o átomo de cloro na posição 4 (22,6%). Por outro lado, o grupo carboxílico (COOH) na posição 2, para a chalcona **84** apresentou a maior atividade de todos os compostos testados neste modelo (92,2%). A introdução de grupamentos ácidos na estrutura de um protótipo geral também resulta em análogos com maior hidrossolubilidade (devido ao aumento da acidez e do potencial de ionização). Isto pode ser intensificado, subseqüentemente, por formação de sais *in vivo*.<sup>95</sup> Outros grupos presentes nas chalconas testadas que também contribuem para o aumento de hidrofiliidade são os grupamentos hidroxila (OH), nitro (NO<sub>2</sub>) e metóxi (OCH<sub>3</sub>).

Os análogos com dois grupos substituintes também tiveram uma boa atividade antinociceptiva, o composto **81**, com dois átomos de cloro, nas posições 3 e 4, foi mais ativo (61,7%) do que aqueles com apenas um átomo de cloro, tanto na posição 4 (composto **35**; 22,6%) quanto na posição 2 (composto **83**; 49,5%).

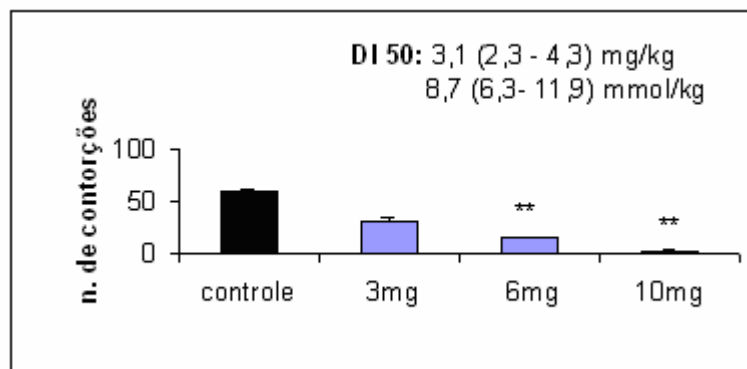
A incorporação de átomos de halogênio (F, Cl, Br), ou grupos metila (CH<sub>3</sub>) em um protótipo resulta em análogos mais hidrofóbicos e, em consequência disto, podem colaborar para o aumento da penetração nas membranas lipídicas. Entretanto, sabe-se que existe uma tendência indesejável destes compostos acumularem-se nos tecidos adiposos. As mudanças de potência antinociceptiva causadas pela introdução de um halogênio ou de um grupamento que contenha halogênio, da mesma forma como a substituição com outros substituintes, dependerão da posição da substituição, sendo necessário avaliar as restrições conformacionais causadas por estes grupamentos na estrutura da molécula.<sup>94</sup>

Das chalconas (**36**, **88** e **89**) que apresentam no anel B o 1,3-benzodioxolano, o furano e o naftaleno, respectivamente, apresentou uma melhor atividade a chalcona **89** com uma inibição de 86,0%. Este composto parece ser bastante interessante sob o ponto de vista medicinal e deve ser melhor avaliado no futuro. O mesmo oferece poucas possibilidades de modificação estrutural, devido à dificuldade em obter-se naftalenos substituídos.

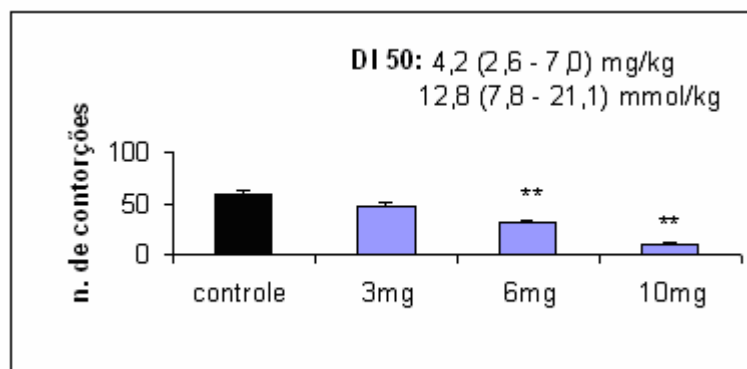
A chalcona **39**, que possui um átomo de bromo na posição 3' do anel A, apresentou uma atividade maior (76,4%) do que o composto **33** (55,6%), que possui um átomo de hidrogênio na mesma posição. Os compostos **90** e **91** também apresentaram atividade maior do que os compostos **83** e **85**. Portanto, pode-se concluir que este halogênio (bromo) no anel A pode ser responsável, nestes casos, pelo aumento da atividade antinociceptiva destes compostos.

Após a análise dos resultados obtidos com o teste das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético selecionou-se 4 compostos (**84**, **85**, **39** e **91**), os quais apresentaram os melhores resultados. Todos estes compostos foram então analisados em maiores detalhes neste mesmo modelo. Analisou-se as  $DI_{50}$  destes 4 compostos no mesmo modelo de contorções abdominais (Figura 32), cujos estudos demonstraram que o composto **84**, administrado pela via intraperitoneal, foi um dos mais promissores e que causou uma inibição de forma dose - dependente, revelando-se cerca de 15 vezes mais ativo que os fármacos de referência analisados no mesmo modelo, apresentando um valor calculado de  $DI_{50}$  de 3,1 (2,3 - 4,3) mg/kg [8,7 (6,3 - 11,9)  $\mu$ mol/kg] com inibição máxima (IM) de 92,2 %.

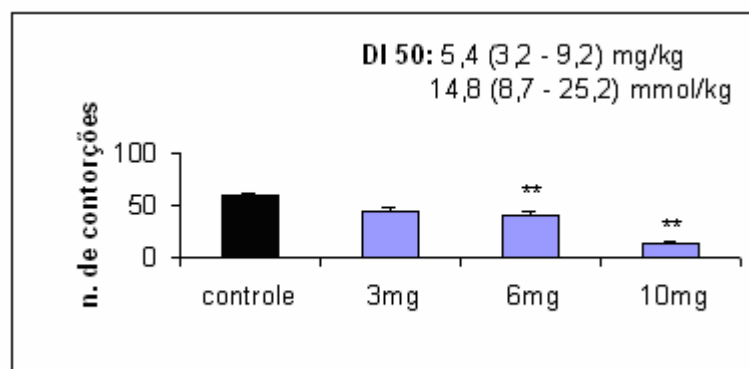
Os compostos **85**, **39** e **91** também tiveram similar perfil de nocicepção, apresentando os seguintes valores de  $DI_{50}$ : 4,2 (2,6 - 7,0) mg/kg [12,8 (7,8 - 21,1)  $\mu$ mol/kg], 5,4 (3,2 - 9,2) mg/kg [14,8 (8,7 - 25,2)  $\mu$ mol/kg] e 6,6 (5,7 - 7,7) mg/kg [16,2 (13,9 - 18,9)  $\mu$ mol/kg], sendo respectivamente 10, 9 e 8 vezes mais ativos que os fármacos de referência.



composto 84

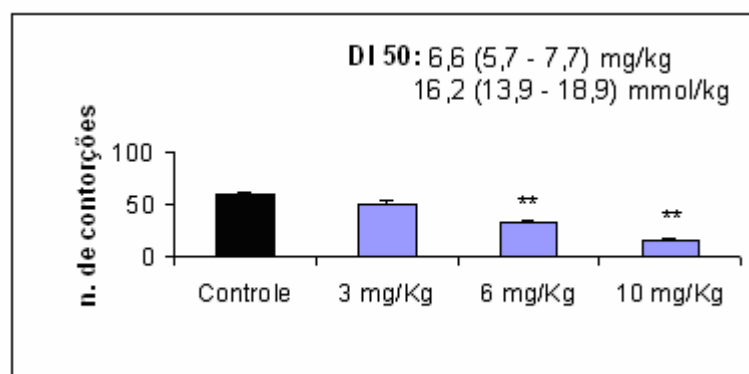


composto 85



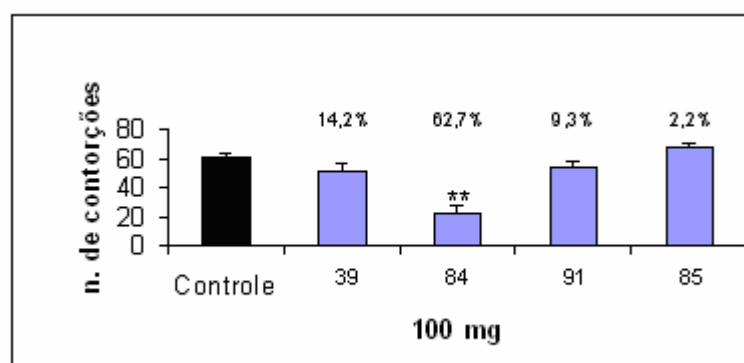
composto 39



composto **91**

**Figura 32.** Efeito dos compostos **84**, **85**, **39** e **91** (3:6:10 mg/kg) via intraperitoneal no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos. Os asteriscos indicam diferenças significantes (\*\*  $p < 0,01$  e \*  $p < 0,05$ ) quando comparados com o grupo controle.

Administrado oralmente na dose de 100 mg/kg (304,6  $\mu\text{mol/kg}$ ), o composto **84** apresentou um pronunciado efeito analgésico, reduzindo em 62,7% o número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, indicando que é absorvido pelo trato gastrointestinal, já os compostos **85**, **39** e **91** administrados na mesma dose, não apresentaram uma atividade significativa por esta via (Figura 33). Isto pode ser explicado pelo aumento da hidrofiliabilidade e da acidez deste composto em relação aos demais, ocasionado pela presença do grupamento COOH na posição 2 do anel B presente na chalcona **84**.



**Figura 33.** Efeito dos compostos **84**, **85**, **39** e **91** (100 mg/kg) via oral no modelo de dor induzida por ácido acético. Os Asteriscos indicam diferenças significantes (\*\*  $p < 0,01$  e \*  $p < 0,05$ ) quando comparados com o grupo controle.

Portanto, a maioria das chalconas substituídas apresentou um efeito antinociceptivo potente no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos quando administradas por via i.p. Quando administradas por via oral, apenas a chalcona **84** apresentou atividade antinociceptiva, possivelmente, devido à presença do grupo COOH. O efeito antinociceptivo (DI<sub>50</sub> menos do que 100 mg/Kg) desta substância foi superior à atividade de dois fármacos, a aspirina e o paracetamol, que apresentam DI<sub>50</sub> acima de 100 mg/Kg, quando avaliadas no mesmo modelo e mesma via de administração.<sup>96</sup>

## 6.6. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA PARA AS CHALCONAS.

As leishmanioses são incluídas pela OMS (Organização Mundial da Saúde) entre as seis doenças tropicais de maior relevância mundial. As pessoas infectadas encontram-se constantemente em contato com florestas e bosques. As *leishmanias* (nas Américas) são doenças predominantes da classe pobre, do sexo masculino, e de adultos.

A maior parte das *leishmanias* causadoras das várias formas de leishmaniose no homem é representada por parasitas de animais selvagens e, menos freqüentemente, de animais domésticos. Os animais selvagens como raposas e ratos são os agentes causadores da doença. Os insetos-vetor, uma vez infectados, podem transmitir a doença para os animais domésticos, como o cão que acometido de uma infecção severa com grande número de parasitas na pele, transmite a doença ao homem. A infecção humana é menos comum do que a canina, uma vez que *Lu longipalpis* (vetor) tem muito mais atração pelo cão do que pelo homem.<sup>97</sup>

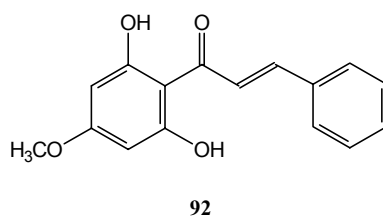
O gênero *leishmania* tem duas formas em seu ciclo evolutivo: amastigota (sem flagelo livre), no hospedeiro mamífero, e o promastigota (com flagelo livre), no hospedeiro inseto (o vetor). O amastigota é um parasita pequeno, dependendo da espécie vive e multiplica-se no citoplasma dos macrófagos localizados na pele, nas vísceras ou no sangue, onde produz pouco ou nenhum efeito patológico nos hospedeiros naturais. Nos hospedeiros eventuais, entre os quais está o homem, pode-se verificar, entretanto, uma violenta reação celular do animal ao parasita, que resulta, usualmente, em lesões da pele e das mucosas ou em severas alterações patológicas nos órgãos internos.

Os vetores da *leishmania*, ao sugarem o sangue de um animal infectado, podem ingerir amastigotas situadas na pele, ou que estejam circulando no sangue periférico do

animal. No intestino do inseto-vetor, os amastigotas transformam-se em promastigotas, multiplicando-se em grande número. Podem, então, ser inoculados na pele do próximo animal que for picado pelo inseto infectado.<sup>97</sup>

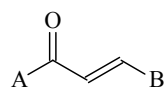
A terapia de pacientes com leishmaniose ainda se baseia no uso de compostos antimoniais pentavalentes como antimoniato de meglumina, desenvolvidos há mais de cinquenta anos. O tratamento requer cerca de vinte injeções diárias pela via intramuscular ou endovenosa. Efeitos cardiotoxicos e hepatotóxicos são freqüentes, e algumas espécies de *leishmania* estão desenvolvendo resistência a este medicamento, o que torna o tratamento ineficaz. Outro tipo de medicamento utilizado é a anfotericina B, um antifúngico bastante eficaz contra a *leishmania*, mas altamente nefrotóxico, sendo recomendado somente nos casos resistentes a antimoniais ou em pacientes cardíacos. Para a *leishmaniose* cutânea é utilizada o Miltefosine, mas a sua eficácia é questionada.<sup>98</sup> Estes fatos justificam a necessidade urgente de novos medicamentos mais seguros, baratos e efetivos para o tratamento dos diferentes tipos de *leishmania*.

Estudos realizados com a 2'-6'-dihidroxi-4'-metoxichalcona **92** (DMC) isolada da *Piper aduncum*<sup>99</sup> e *Pinus clausa*<sup>100</sup>, mostraram que esta chalcona apresentou atividade *in vitro* contra promastigotas e amastigotas de *Leishmania amazonensis*.<sup>99</sup>

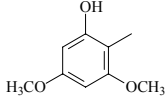
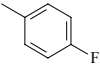
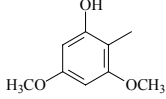
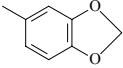
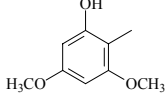

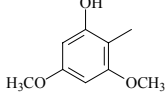
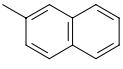
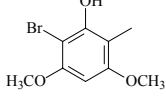

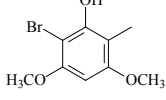

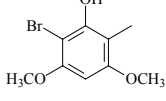
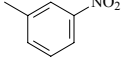


**Figura 34.** Estrutura da 2'-6'-dihidroxi-4'-metoxichalcona **92**.

Neste contexto, as chalconas sintetizadas neste trabalho, análogas da **92**, foram testadas *in vitro* contra as formas extracelulares e intracelulares (promastigota e amastigota) de *Leishmania amazonensis* (agentes que causam as *leishmanioses* cutâneas), além de macrófagos que determinam a atividade seletiva sobre o parasita.

Tabela 9. Atividade *in vitro* para *Leishmania amazonensis*.

Chalcona	A	B	IC <sub>50</sub> (μM)		
			Promas-tigotas	Amas-tigotas	Macro fãgos
92			25.3	4.0	67.3
33			21.4	4.4	65.6
35			>100	>100	>100
40			72.6	27.9	>100
41			>100	>100	>100
81			11.9	3.8	8.0
82			>100	>100	>100
83			5.1	3.6	54.2
84			0.8	28.5	47.6
85			<b>0.7</b>	<b>15.8</b>	<b>&gt;100</b>
86			59.8	>100	>100

Chalcona	A	B	Promastigotas	Amastigotas	Macrófagos
<b>87</b>			<b>0.8</b>	<b>4.3</b>	<b>&gt;100</b>
<b>36</b>			0.4	3.6	18.3
<b>88</b>			5.0	3.4	64.0
<b>89</b>			38.0	3.4	16.5
<b>39</b>			46.7	4.1	58.0
<b>90</b>			0.9	14.2	9.5
<b>91</b>			<b>0.5</b>	<b>6.3</b>	<b>&gt; 100</b>
Pentostan			nd	4.4	72.0
Pentamidina			6.0	nd	nd

n.d. = não determinado

Os resultados expressos em valores de  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) obtidos para as chalconas sintetizadas (Tabela 9) foram comparados com os dados obtidos para a chalcona **92** e medicamentos de referência como o Pentostan, utilizado contra amastigotas, e Pentamidina, utilizado contra promastigotas de *Leishmania amazonensis*.

Para as chalconas **81**, **83** e **90** o átomo de cloro presente na estrutura confere ação leishmanicida, mas também, citotóxica para células de mamíferos (macrófagos). A introdução de um grupo 1,3-benzodioxolano (chalcona **36**) no anel B aumenta a atividade e a toxicidade da chalcona. A substituição do anel de benzeno B pelo de naftaleno (chalcona **89**) promove toxicidade (macrófagos). As chalconas (**35**, **40**, **41**, **82** e **86**) com substituição na posição *para* no anel B, possuíram uma baixa atividade leishmanicida. Supreendentemente, a chalcona **85**, que possui um grupo nitro ( $NO_2$ ) na posição *meta*, no anel B, possui uma alta atividade leishmanicida, e não apresenta toxicidade para macrófagos. Este efeito é observado mais claramente quando

compararmos a chalcona **82** (que possui um grupo nitro na posição *para*) com a chalcona **85** (que possui um grupo nitro na posição *meta*). Provavelmente, substituições em *para* prejudicam a interação molecular da chalcona com o alvo vital (enzima) dentro do macrofagócito e leishimania, considerando que substituições em *meta* promovem a interação com o parasita alvo. De forma interessante a substituição pelo átomo de flúor (F) na posição *para* (chalcona **87**), seletivamente aumenta a atividade leishmanicida. Com a inserção de um átomo de bromo no anel A (chalcona **91**), melhora a atividade leishmanicida em comparação com o composto **85**, provavelmente promovendo um aumento na permeabilidade da molécula na membrana do macrofagócito. As chalconas **85**, **87** e **91**, por apresentarem uma potente atividade, seletividade e ausência de toxicidade, além de um método simples de síntese, são potencialmente candidatas para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de leishmanioses.

#### 6.7. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA PARA AS CHALCONAS.

As chalconas sintetizadas foram submetidas à análise antifúngica utilizando os fungos: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Saccharomyces cerevisiae*; os fungos filamentosos: *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* e os dermatófitos: *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*. Foram utilizados como controles os fármacos amfotericina B, terbinafina e o cetoconazol.

Nenhuma das chalconas sintetizadas foi efetiva contra os fermentos; *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Saccharomyces cerevisiae*; e nem contra os fungos filamentosos; *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* (não apresentado na Tabela 10). Mas, foram observadas atividades diferentes frente aos fungos dermatófitos; *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis* e *Microsporum gypseum* (Tabela 10).

As chalconas **35**, **82**, **86** e **87**, com substituintes no anel B retiradores de elétrons como bromo, flúor, cloro ou nitro na posição 4, apresentaram atividades maiores do que a chalcona **33**, que não possui substituinte no anel B. Em contraste, quando os grupos são doadores de elétrons como metoxila, metila e metilenodioxi as chalconas (**36**, **40** e **41**) foram inativas contra os fungos testados. A chalcona **83** apresentou atividade seletiva contra *Trichophyton rubrum*, fungo responsável por aproximadamente 80-93 % das dermatites crônicas e periódicas em seres humanos (infecções nas unhas, mãos e

pés).<sup>101</sup> Esta chalcona (**83**), que possui átomo de cloro como substituinte na posição 2 do anel B, e apresentou-se a mais ativa das chalconas cloradas. A chalcona **35**, que possui átomo de cloro na posição 4 do anel B, apresentou atividade menor. A chalcona **81**, que possui átomo de cloro nas posições 3 e 4, apresentou-se inativa contra os fungos testados. A chalcona **82**, que possui um grupo nitro na posição 4 do anel B, é mais ativa do que a chalcona **85**, que possui um grupo nitro na posição 3. O composto **89**, que possui naftaleno na estrutura, não apresentou atividade antifúngica. O composto **88**, que possui furano na sua estrutura, apresentou atividade muito baixa contra *Epidermophyton floccosum*.

A chalcona **39**, que possui no anel A um átomo de bromo da posição 3', é de 5-10 vezes mais ativa contra quatro espécies diferentes de fungos do que a chalcona **33**, que não possui átomo de bromo no anel A. Porém, o efeito desta substituição não é significativa para as chalconas **90** e **91**, quando comparadas com as chalconas **83** e **85**, respectivamente.

Apesar de algumas chalconas apresentarem atividade apenas contra fungos dermatófitos, a seletividade destas é particularmente interessante considerando que dermatites são infecções difíceis de erradicar e que, embora não ameacem a vida das pessoas, causam um impacto na qualidade de vida, podendo limitar as suas atividades diárias severamente.

**Tabela 10.** Atividade antifúngica das chalconas sintetizadas. (valores em MIC; µg/ml).

<b>Chalconas</b>	<b><i>E. f</i></b>	<b><i>T. m.</i></b>	<b><i>T.r.</i></b>	<b><i>M.c</i></b>	<b><i>M.g</i></b>
<b>33</b>	>250	>250	>250	>250	>250
<b>35</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>125</b>	>250
<b>40</b>	>250	>250	>250	>250	>250
<b>41</b>	250	250	250	250	250
<b>81</b>	>250	>250	250	>250	>250
<b>82</b>	<b>62.5</b>	<b>62.5</b>	<b>100</b>	250	>250
<b>83</b>	<b>100</b>	<b>50</b>	<b>12.5</b>	<b>100</b>	250
<b>84</b>	125	250	250	125	250
<b>85</b>	250	>250	125	>250	>250
<b>86</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	250
<b>87</b>	<b>62.5</b>	<b>62.5</b>	<b>62.5</b>	<b>100</b>	>250
<b>36</b>	>250	>250	>250	>250	>250
<b>88</b>	125	250	250	250	>250
<b>89</b>	>250	>250	>250	>250	>250
<b>39</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	250
<b>90</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	250
<b>91</b>	>250	>250	>250	>250	>250
Amp	6.25	0.3	25	>50	6.25
Cet	12.5	25	15	15	6.25
Terb	0.004	0.04	0.01	0.01	0.04

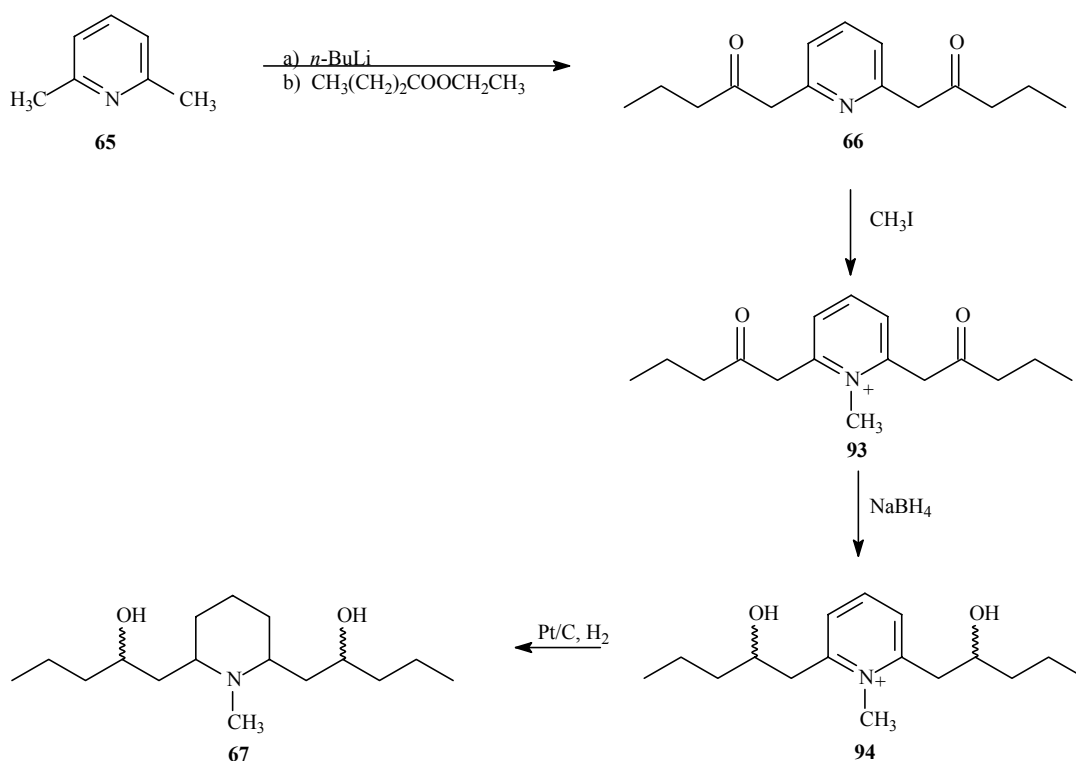
*E.f.*: *Epidermophyton floccosum* C 114; *T.m.*: *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972; *T.r.*: *Trichophyton rubrum* C113; *M.c.*: *Microsporium canis* C 112; *M.g.*: *Microsporium gypseum* C 115. Amp.=Amfotericina B. Cet.=Cetoconazol. Terb= Terbinafina



## 6.8. SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE ALCALÓIDES

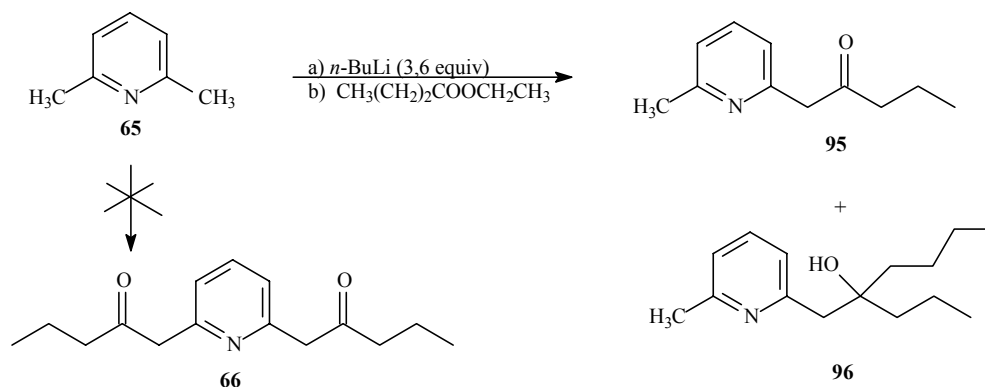
O objetivo desta etapa foi a síntese de análogos de *cis*-8,10-di-*n*-propillobelidiol diidratado **42** e de andrachamine **43** (ver Figura 5 e Esquema 12 da Revisão Bibliográfica) a partir da rota sintética apresentada no Esquema 28.

Portanto, reagiu-se a 2,6-lutidina **65** com excesso de *n*-BuLi (3,6 equiv.) seguido de adição de butirato de etila, a uma temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sob atmosfera de nitrogênio.



**Esquema 28.** Rota sintética proposta para obter análogos de alcalóides.

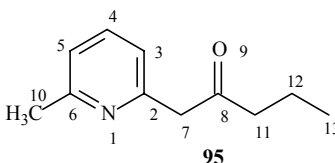
Esperava-se obter o composto diacilado **66**, mas ao contrário do esperado, foram obtidos outros dois compostos (Esquema 29).



**Esquema 29.** Síntese dos compostos **95** e **96**.

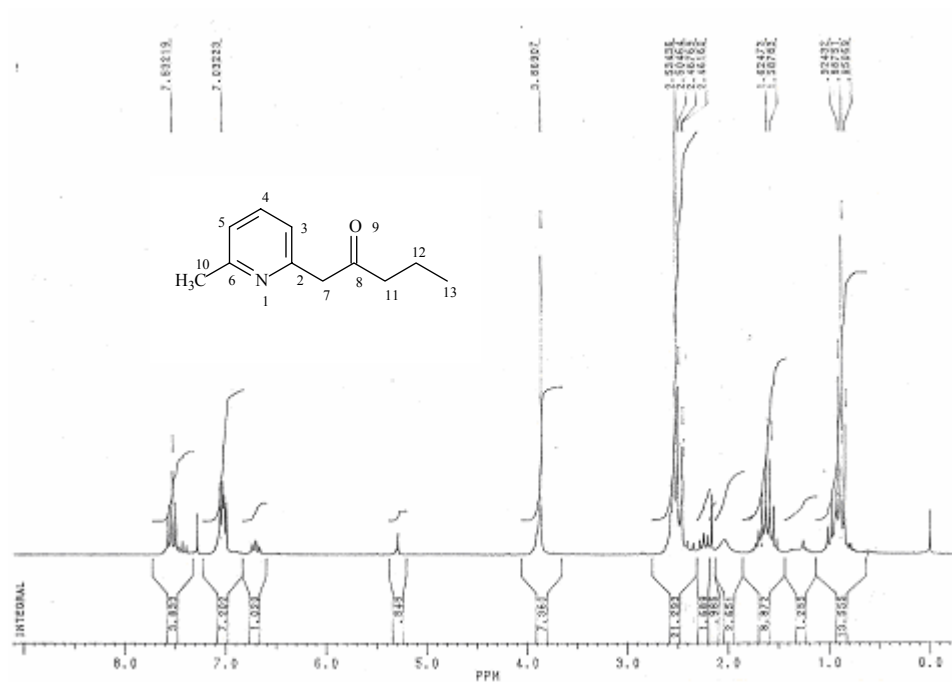
Através da análise dos dados espectroscópicos e comparação com dados descritos na literatura,<sup>79,93,102</sup> identificamos dois compostos inéditos, o composto monoacilado **95** como produto majoritário com 60 % de rendimento, e a piridina 2,6-disubstituída **96** com rendimento de 20 % (Esquema 29).

Para o composto **95** (Figura 35) foram realizadas análises de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  (Figura 36),  $^{13}\text{C}$  (Figura 37) e espectroscopia no Infravermelho (Figura 38), que serão apresentados a seguir.

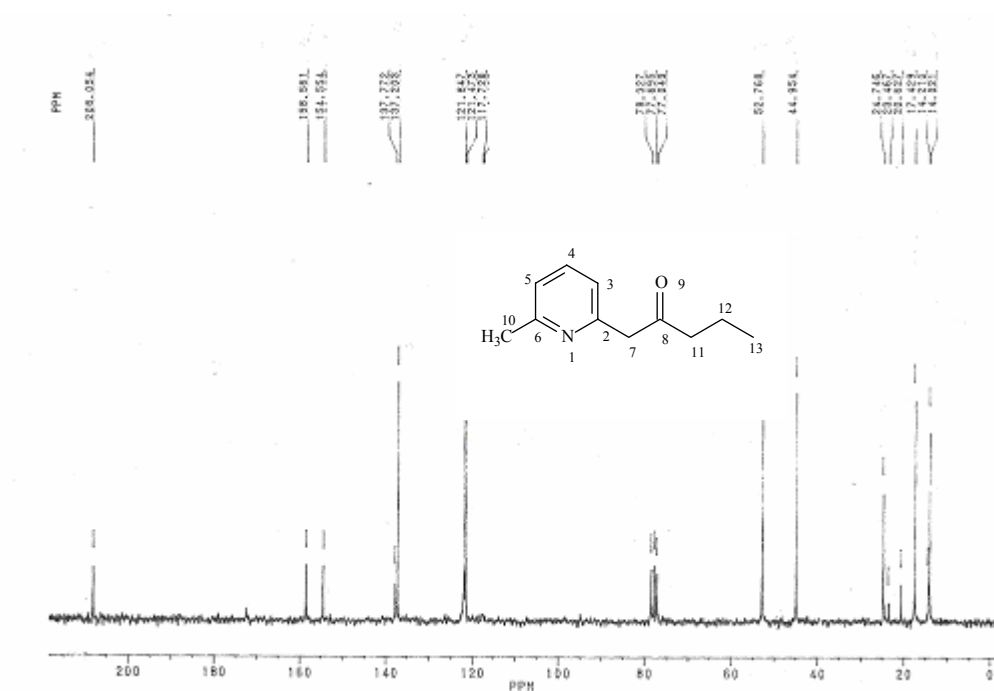


**Figura 35.** Estrutura numerada do composto **95**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 36) para o composto **95** observou-se a presença de hidrogênios metílicos (H-10) em 2,53 ppm na forma de um singleto, o que comprova que não houve a diacilação. Para o restante da estrutura o hidrogênio H-4 encontra-se em 7,53 ppm na forma de um tripleto ( $J= 7,66$  Hz), o deslocamento dos hidrogênios H-3 e H-5 encontram-se em 6,99-7,05 na forma de um multipeto, os hidrogênios H-7 encontram-se em 3,86 ppm na forma de um singleto, os hidrogênios H-11 encontram-se em 2,46 ppm na forma de um tripleto ( $J= 7.4$  Hz), os hidrogênios H-12 encontram-se entre 1,49 e 1,66 ppm na forma de multipeto e os hidrogênios metílicos (H-13) encontram-se em 0,88 ppm na forma de um tripleto ( $J= 7.4$  Hz).



**Figura 36.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **95** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).



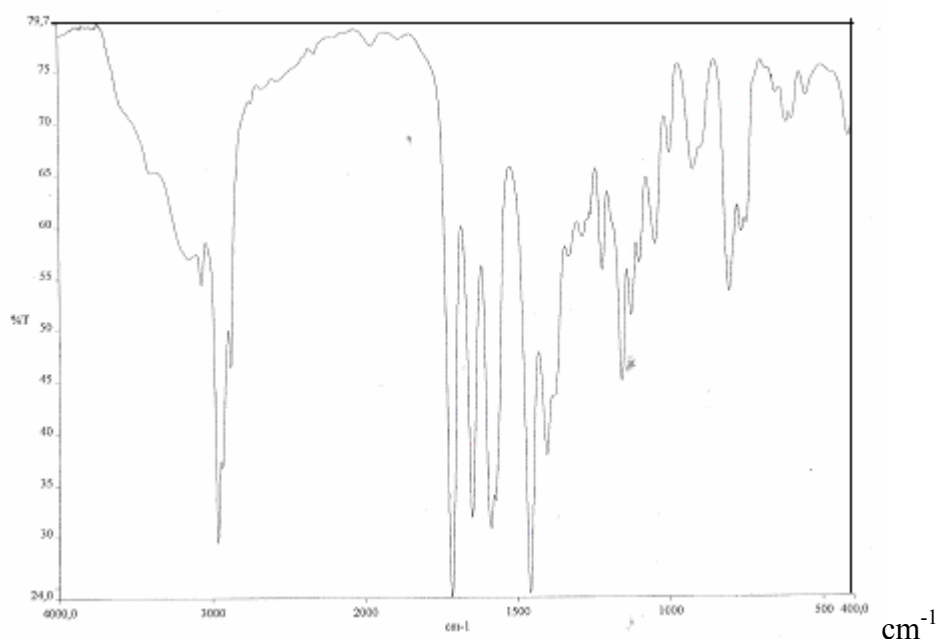
**Figura 37.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto **95** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **95** (Figura 37), apresenta sinal em 208,05 ppm referente a carbonila de cetona ( $\text{C}=\text{O}$ ), o que vem a comprovar que houve a monoacilação, os carbonos 2 e 6 encontram-se em 158,56 e 154,55 ppm, respectivamente, o carbono 4 encontra-se em 137,20 ppm e os carbonos 3 e 5

encontram-se em 121,84 e 121,47 respectivamente, o carbono 7 encontra-se em 52,76 ppm e os carbonos 11, 10, 12 e 13 encontram-se em 44,95, 24,74, 17,42 e 14,02 respectivamente.

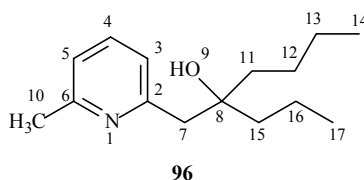
O espectro de I.V. (Figura 38) a banda de absorção mais característica é a banda de cetona em  $1715\text{ cm}^{-1}$  (C=O) o que comprova a presença da carbonila na estrutura. O espectro também apresenta uma banda entre  $3000\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$  (=C-H) e em  $1648\text{ cm}^{-1}$  (C=C).

%T



**Figura 38.** Espectro de I.V. do composto **95** (pastilha de KBr).

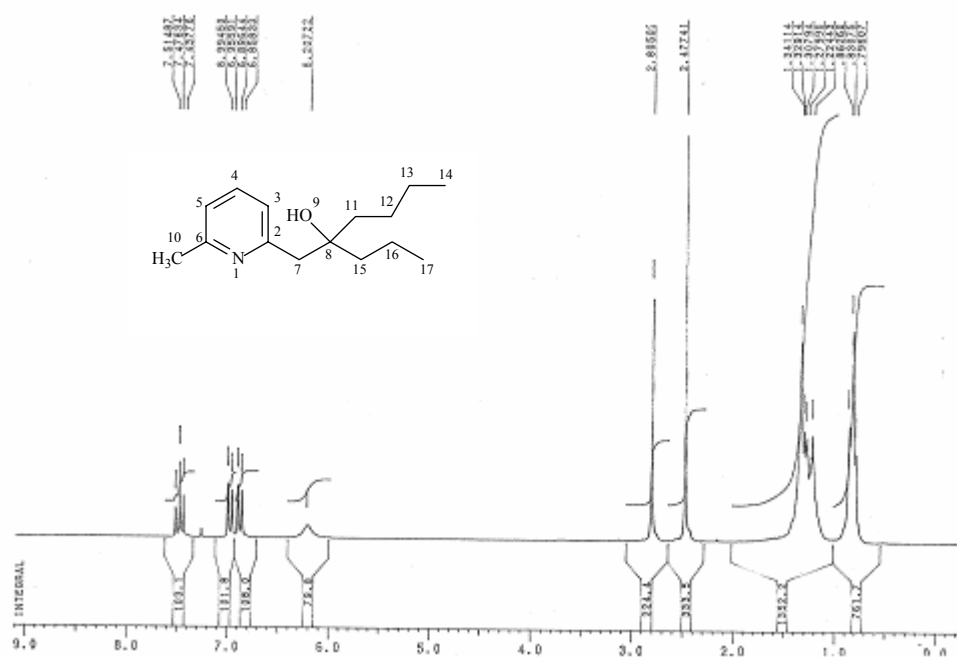
Para o composto **96** (Figura 39) foram realizadas análises de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT e espectroscopia no Infravermelho. Serão apresentadas a seguir as análises de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 40) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 41) e também I.V. (Figura 42).



**Figura 39.** Estrutura numerada do composto **96**.

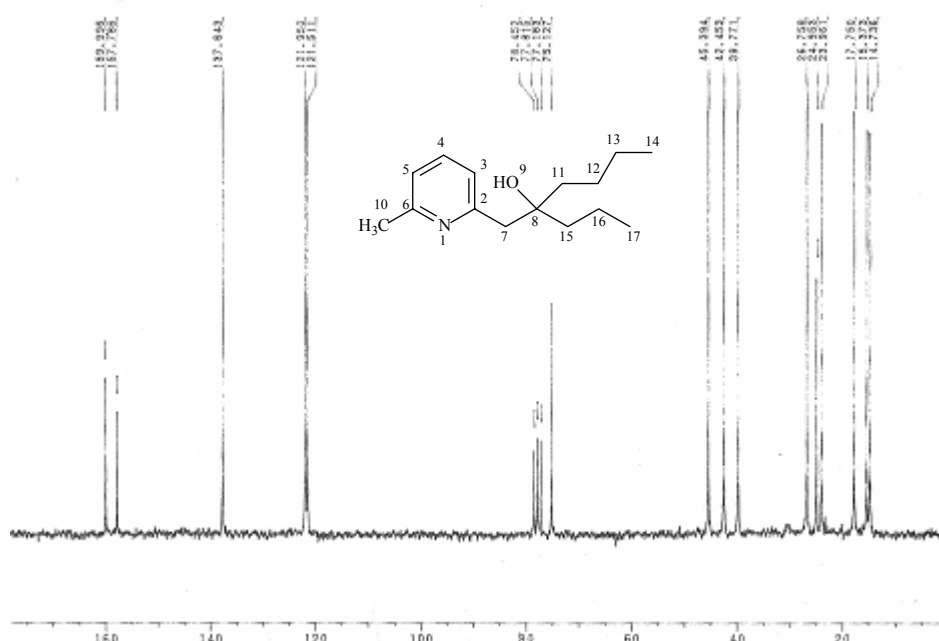
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 40) do composto **96** o deslocamento do hidrogênio H-4 encontra-se em 7,47 ppm na forma de um tripleto ( $J= 7,70\text{ Hz}$ ), os

deslocamentos dos hidrogênios H-3 e H-5 encontram-se em 6,97 e 6,87 ppm, respectivamente, na forma de dois dubletos ( $J= 7,70$  Hz), o que comprova a presença do anel piridínico na estrutura. O hidrogênio do álcool (OH) encontra-se em 6,20 ppm na forma de um singlete, os hidrogênios H-7 encontram-se em 2,80 ppm na forma de um singlete, os hidrogênios metílicos (H-10) encontram-se em 2,47 ppm na forma de um singlete, os hidrogênios (H-11, H-12, H-13, H-15 e H-16) encontram-se entre 1,22-1,34 ppm na forma de multipletos, os hidrogênios H-14 e H-17 encontram-se em 0,83 ppm ( $J= 7,65$  Hz) na forma de dois tripletos sobrepostos.



**Figura 40.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **96** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

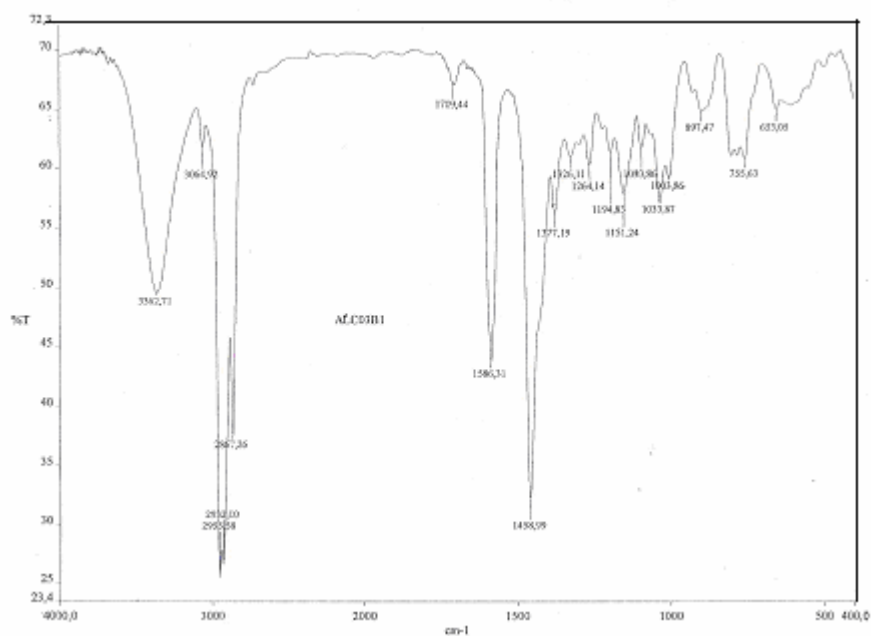
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **96** (Figura 41), os deslocamentos químicos dos carbonos 2 e 6 encontram-se em 159,99 e 157,78 ppm, respectivamente, para o carbono 4 encontra-se em 137,64 ppm e os carbonos 3 e 5 encontram-se em 121,95 e 121,51 ppm, respectivamente, o carbono 8 encontra-se em 75,12 ppm, o 7 em 45,39 ppm e os carbonos 10-17 estão entre 14,73 e 45,39 ppm. A análise do DEPT veio a comprovar os sinais atribuídos para o RMN  $^{13}\text{C}$ . Os carbonos quaternários 2, 6 e 8 logicamente não aparecem no espectro, os sinais em 45,39; 42,45; 39,77; 26,75; 23,96 e 17,07 são referentes a carbonos secundários ( $\text{CH}_2$ ), os sinais 24,95 e 15,37 e 14,73 são referentes a carbonos primários ( $\text{CH}_3$ ).



**Figura 41.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **96** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

O espectro de I.V. do composto **96** (Figura 42) confirma a presença do grupo OH na estrutura, sendo observada em  $3064\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$  (O-H), além das ligações C-H em  $2867\text{-}2955\text{ cm}^{-1}$ , e da dupla ligação C=C em  $1586\text{ cm}^{-1}$ .

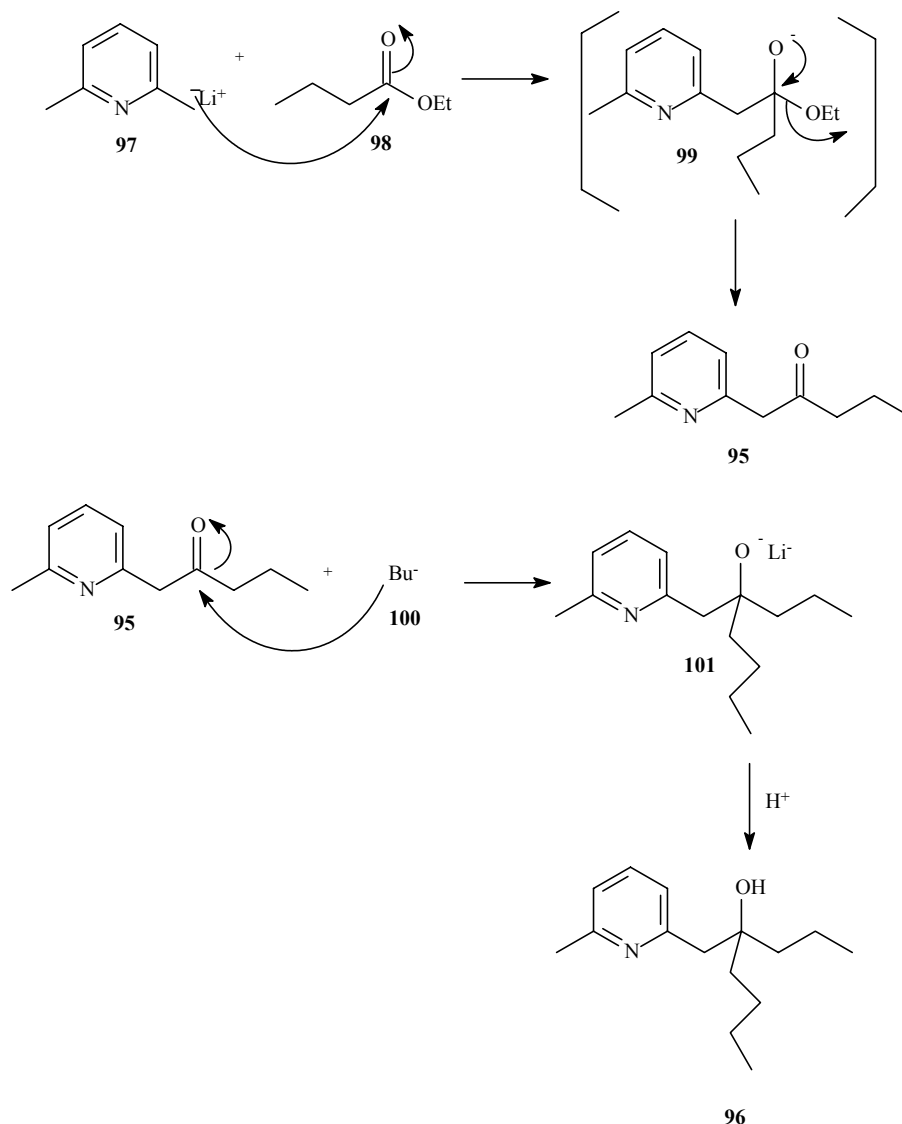
%T



$\text{cm}^{-1}$

**Figura 42.** Espectro de I.V do composto **96**. (pastilha de KBr).

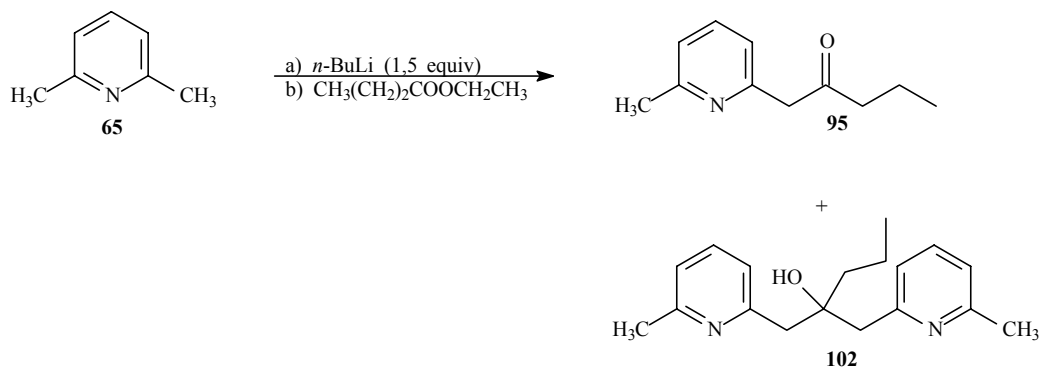
A formação do composto **95** (com 60 % de rendimento) pode ser explicada pelo ataque nucleofílico da 2,6-lutidina litiada **97** (proveniente da deprotonação da 2,6-lutidina **65** com *n*-BuLi), sobre a carbonila do butirato de etila **98**, seguido de eliminação do etóxido (estrutura **99**). Provavelmente devido ao excesso de base presente no meio reacional, uma parte do composto **95** sofreu posterior ataque nucleofílico pelo Bu<sup>-</sup> (**100**), originando o intermediário **101**, que é protonado pelo hidrogênio presente no meio reacional, formando o composto **96** com um rendimento de 20 %.



**Esquema 30.** Mecanismo proposto para a formação dos compostos **95** e **96**.

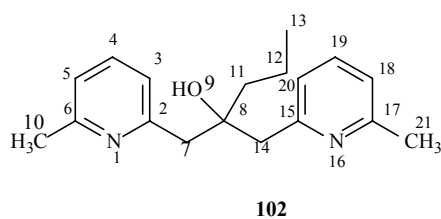
Visando a minimização da formação do sub-produto **96** e otimização da obtenção de preparação do **95**, efetuou-se a acilação da 2,6-lutidina **65** com 1,5 equivalente *n*-BuLi nas mesmas condições reacionais.

Após isolamento e purificação dos produtos formados na reação, verificou-se que o composto **95** foi obtido com rendimento menor do que na reação anterior (40%) e não houve a formação do composto **96**. Entretanto, ocorreu a formação do composto **102** (bis-piridina) com rendimento de 10%; Esquema 31)



**Esquema 31.** Síntese dos compostos **95** e **102**.

O composto **102** (Figura 43) foi identificado através das análises de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  (Figura 44),  $^{13}\text{C}$  (Figura 45), DEPT, COSY, NOESY, HETCOR, espectroscopia no Infravermelho (Figura 46) e comparação com dados descritos na literatura.<sup>79,93,102</sup>

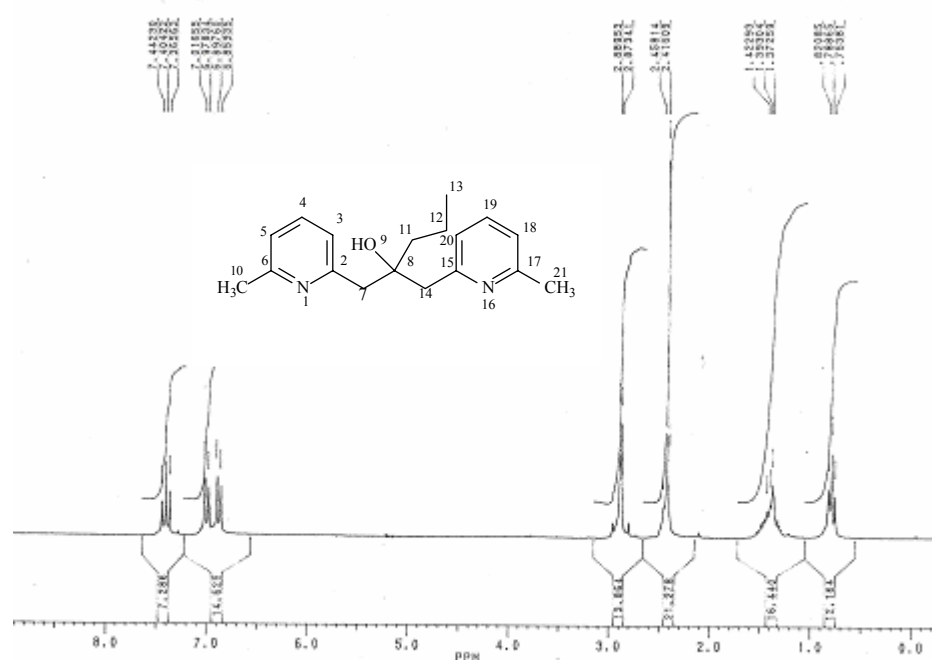


**Figura 43.** Estrutura numerada do composto **102**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 44) do composto **102** o deslocamento dos hidrogênios H-4 e H-19 encontram-se em 7,40 ppm na forma de um tripleto ( $J= 7,65$  Hz), o deslocamento dos hidrogênios H-3 e H-20 encontram-se em 6,99 na forma de um dubleto ( $J= 7,65$  Hz), os hidrogênios H-5 e H-18 encontram-se em 6,87 ppm na forma de um dubleto ( $J= 7,65$  Hz), os hidrogênios metilênicos H-7 e H-14 encontram-se em 2,88 e 2,96 ppm na forma de dois dubletos ( $J= 14,1$  Hz), os hidrogênios metílicos H-10 e H-21 encontram-se em 2,46 ppm na forma de um singlete, os hidrogênios metilênicos H-11 e H-12 encontram-se entre 1,35 a 1,52 ppm na forma de multiplete, e o hidrogênio H-13 encontra-se em 0,78 ppm na forma de um tripleto ( $J= 6,70$  Hz). A análise do

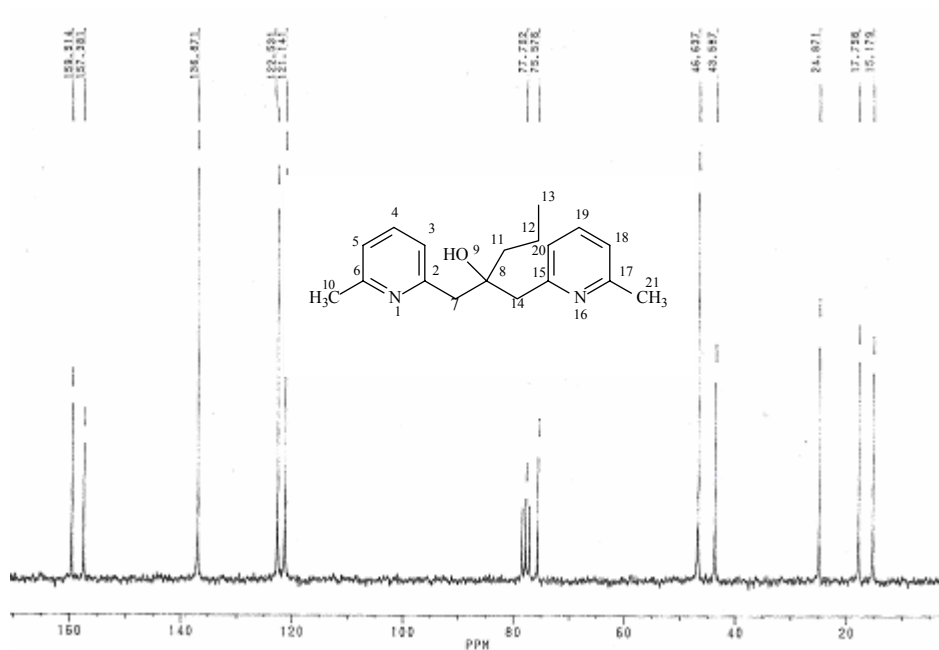


COSY confirma os sinais atribuídos para os hidrogênios no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . As integrais comprovam os sinais atribuídos para os hidrogênios no espectro.

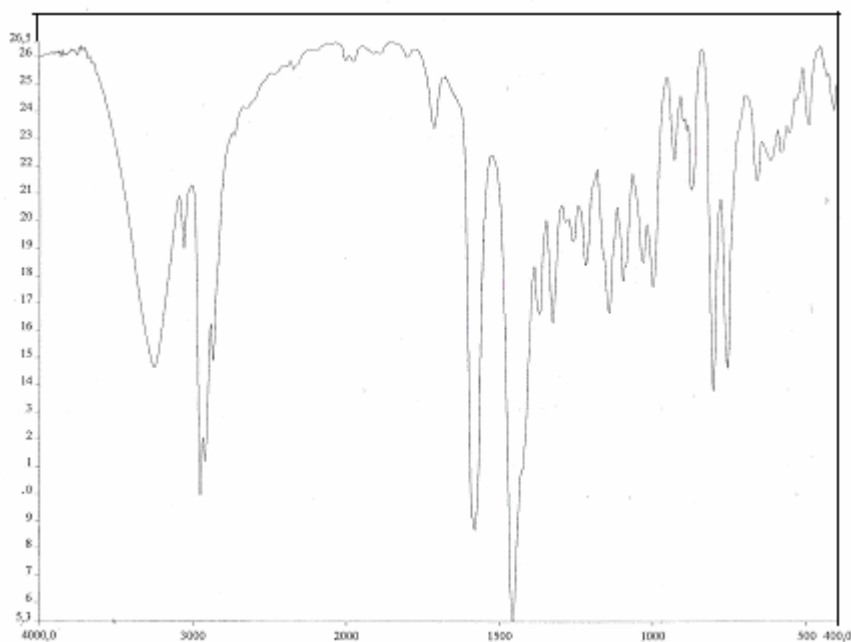


**Figura 44.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **102** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **102** (Figura 45), o deslocamento químico dos carbonos 2 e 15 encontram-se em 159,51 ppm, os carbonos 6 e 17 encontram-se em 157,35 ppm, os carbonos 4 e 19 encontram-se em 136,87 ppm, os carbonos 3 e 20 encontram-se em 122,53 ppm, os carbonos 5 e 18 encontram-se em 121,14 ppm, o carbono 8 encontra-se em 74,91 ppm, o carbono 7 e 14 encontram-se em 46,63 ppm e os carbonos 10, 11, 12, 13 e 21 encontram-se entre 14,17-43,58 ppm. A análise dos espectros de HETCOR e DEPT confirmaram os sinais atribuídos no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . Analisando o espectro de DEPT, os carbonos quaternários 2, 6, 15, 17 e 8 não aparecem no espectro, os carbonos secundários ( $\text{CH}_2$ ) apresentam-se em 46,63 (sinal mais intenso referente a dois carbonos, C-7, C-14); 43,58 (C-11) e 17,75 (C-12), e os carbonos primários ( $\text{CH}_3$ ) encontram-se em 24,29 (sinal mais intenso referente a dois carbonos, C-10, C-21) e 14,66 (C-13).



**Figura 45.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **102** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

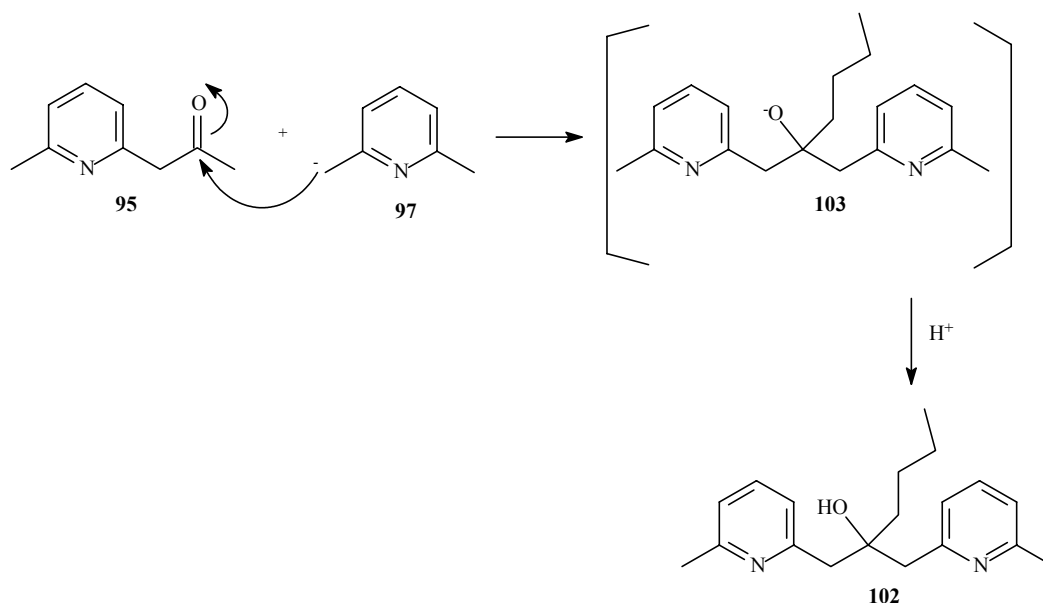


**Figura 46.** Espectro de I.V. do composto **102** (pastilha de KBr).

O espectro no I.V. (Figura 46) nos confirma a presença do grupo hidroxila, com uma banda em 3059-3500 (O-H), das ligações C-H em 2870-2955  $\text{cm}^{-1}$ , e da dupla ligação C=C em 1582  $\text{cm}^{-1}$ .

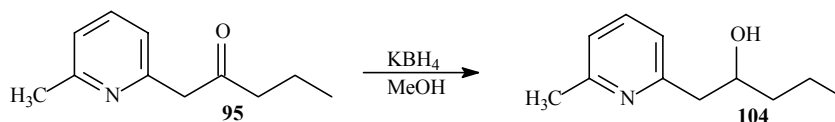
Um mecanismo possível associado à formação do produto **102** é o ataque da 2,6-lutidina litiada **97** (proveniente da deprotonação de **65**) sobre a carbonila da cetona **95**,

originando o intermediário **103**, que é protonado pelo hidrogênio presente no meio reacional (Esquema 31).



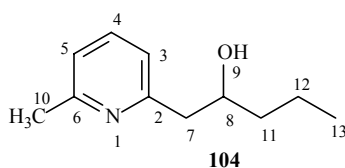
**Esquema 32.** Mecanismo proposto para a formação do composto **102**.

Com o intuito de preparar mais um derivado piperidínico e confirmar a estrutura do composto **95**, realizou-se a reação de redução (da carbonila) do composto **95** com borohidreto de potássio em metanol, resultando no álcool **104** com rendimento de 71 % (Esquema 32).



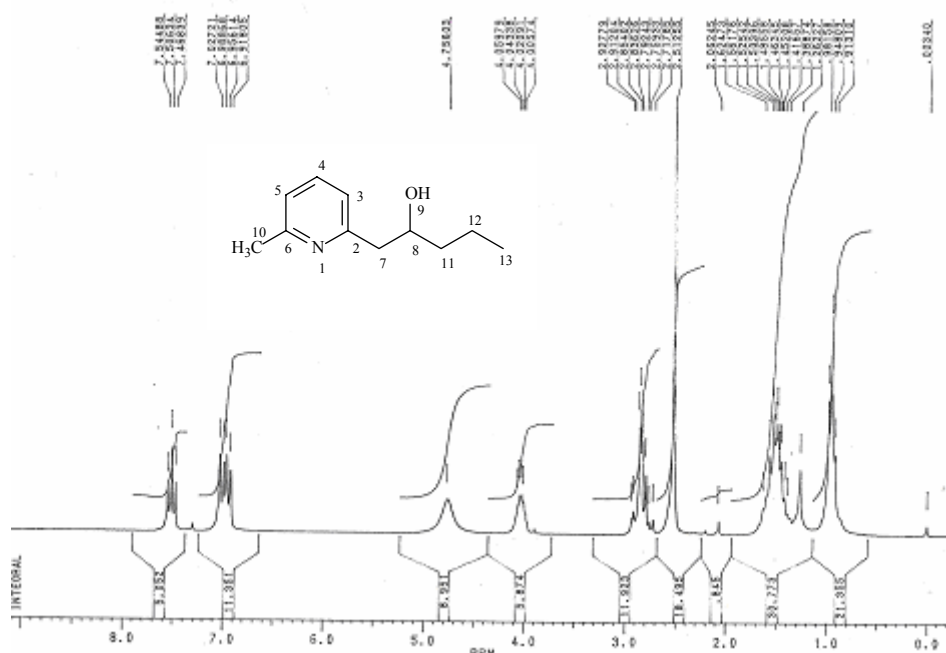
**Esquema 33.** Síntese do composto **104**.

O composto **104** (Figura 47) foi identificado por análise de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  (Figura 48),  $^{13}\text{C}$  (Figura 49), espectroscopia no Infravermelho (Figura 50), e comparação com dados na literatura.<sup>79,93,102</sup>

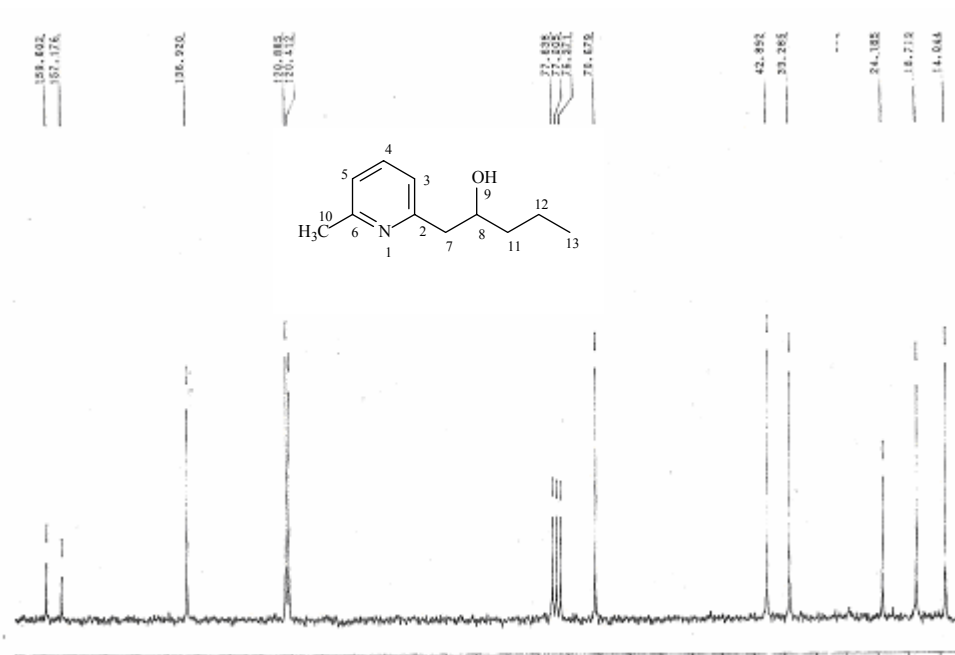


**Figura 47.** Estrutura numerada do composto **104**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 48) do composto **104** o deslocamento dos hidrogênios H-4 encontra em 7,50 ppm na forma de um tripleto ( $J= 7,64$  Hz), os deslocamentos dos hidrogênios H-3 e H-5 encontram-se em 7,00 e 6,93 ppm, respectivamente, na forma de dois dubletos ( $J= 7,64$  Hz), o hidrogênio do álcool (OH) encontra-se em 4,75 ppm na forma de um singlete o que vem a comprovar a presença deste grupo, o hidrogênio H-8 encontra-se em 4,00 a 4,05 ppm na forma de multipletto, os hidrogênios H-7 encontram-se em 2,71 a 2,92 ppm na forma de multipletto, os hidrogênios metílicos (H-10) encontram-se em 2,51 ppm na forma de um singlete, os hidrogênios metilênicos H-11 e H-12 encontram-se em 1,38 a 1,62 ppm na forma de multipletto e os hidrogênios metílicos (H-13) encontram-se em 0,94 ppm ( $J= 6,84$  Hz) na forma de um tripleto. As integrais comprovam os sinais atribuídos para os hidrogênios deste composto.



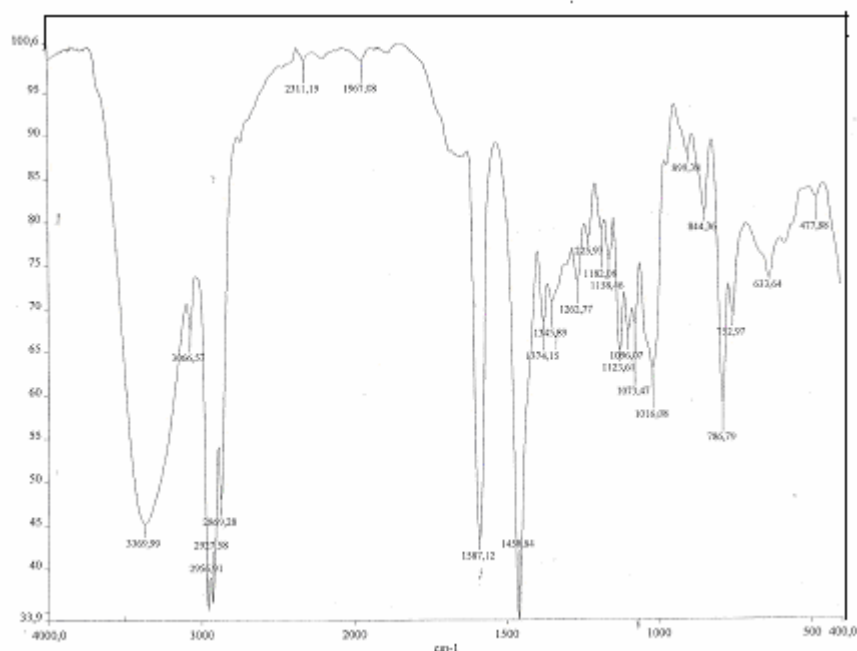
**Figura 48.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **104** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).



**Figura 49.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **104** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).

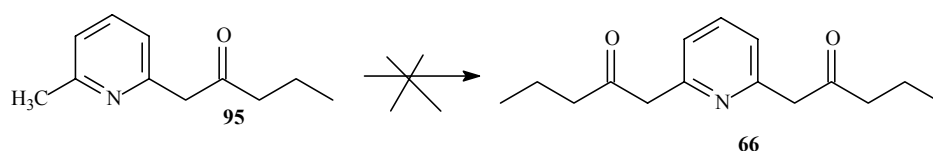
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **104** (Figura 49), o deslocamento químico do carbono 2 encontra-se em 159,60 ppm, para o carbono 6 encontram-se em 157,17 e para o carbono 4 encontra-se em 136,92 ppm e os carbonos 3 e 5 encontram-se em 120,88 e 120,41 respectivamente, o carbono 8 ligado a hidroxila do álcool encontra-se em 70,67 ppm o que comprova mais uma vez a formação do álcool, o carbono 7 encontra-se em 42,89 ppm e os carbonos 10, 11, 12 e 13 encontram-se entre 14,04-39,28 ppm.

No espectro de I.V. (Figura 50) a banda de absorção mais característica é a banda de álcool (O-H) em 3066-3500 (fato que não deixa dúvida da presença do álcool), da ligação C-H em 2869-2956 e da dupla ligação (C=C) em  $1587\text{ cm}^{-1}$ .



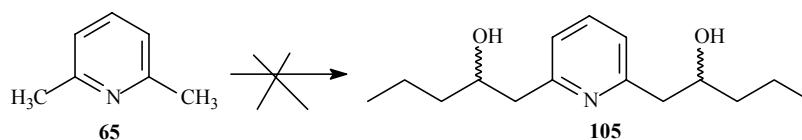
**Figura 50.** Espectro de I.V. do composto **104** (pastilha de KBr).

Ainda na tentativa de sintetizar o composto **66**, reagiu-se a cetona **95** (1 eq.) com *n*-BuLi (1 q.) e butirato de etila (1 eq.) utilizando as mesmas condições reacionais anteriores. Deixou-se agitando por 24 horas, após este período isolou-se apenas o material de partida **95** (Esquema 32).



**Esquema 34.** Tentativa de obtenção do composto **66**.

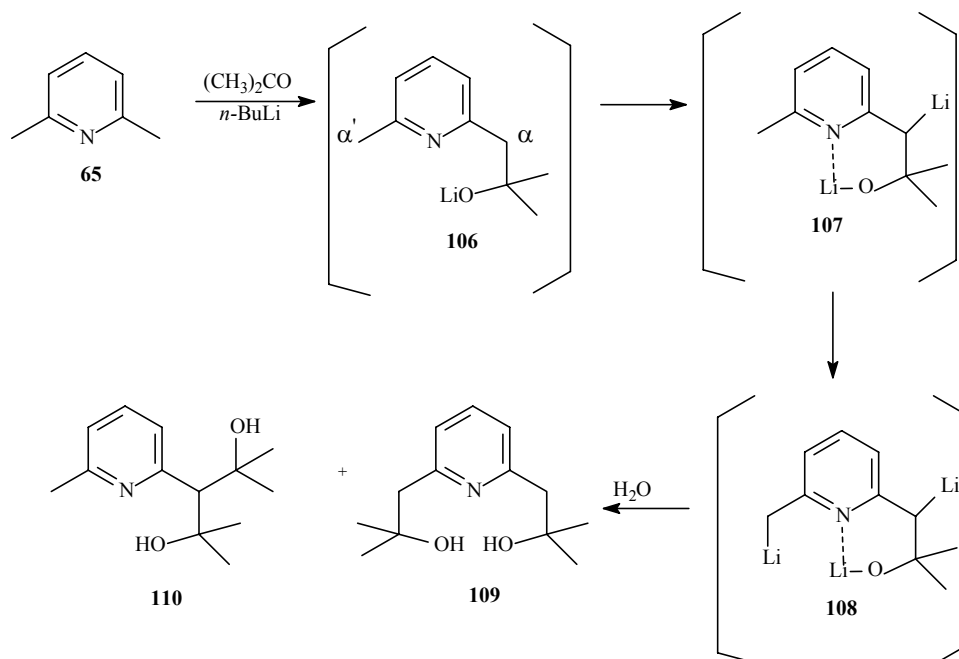
Reagiu-se também a 2,6-lutidina **65** (1 eq.) com *n*-BuLi (2.2 eq.) e butiraldeído (2 eq.), a temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  sob atmosfera de nitrogênio (Esquema 34), observou-se a formação de muitos produtos por cromatografia em camada delgada. Através da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto isolado em maior quantidade, observou-se que além dos sinais referentes aos hidrogênios piridínicos não estarem presentes no espectro, existe no espectro apenas multipletos de 0,89 a 3,81 ppm, o que não deixa dúvida que este composto isolado não é o composto **105**. Os outros produtos foram isolados em quantidades insuficientes para análises de RMN de  $^1\text{H}$ .



**Esquema 35.** Tentativa de obtenção do composto **105**.

Através da análise dos resultados obtidos verificou-se que a preparação direta do composto **66** a partir da acilação da 2,6-lutidina **65** requer condições reacionais mais seletivas. A cetona **95** é susceptível a reações de adição nucleofílica, gerando subprodutos de adição **96** e **102**.

As pesquisas na literatura revelaram o estudo realizado por Gómez e colaboradores, publicado recentemente, para a preparação de piridinas 2,6-disubstituídas.<sup>102</sup> Segundo os autores, a reação da 2,6-lutidina **65** com cetona, na presença de *n*-butillítio apresentou problemas (formação de subprodutos). De acordo com os estudos realizados, o ataque nucleofílico da lutidina litiada ao eletrófilo (cetona) gera o intermediário **106**, seguido de  $\alpha$ -deprotonação, formando o intermediário **107**, que compete com a  $\alpha'$ -deprotonação formando o intermediário **108**, que após hidrólise forma os compostos **109** e **110** (Esquema 34).

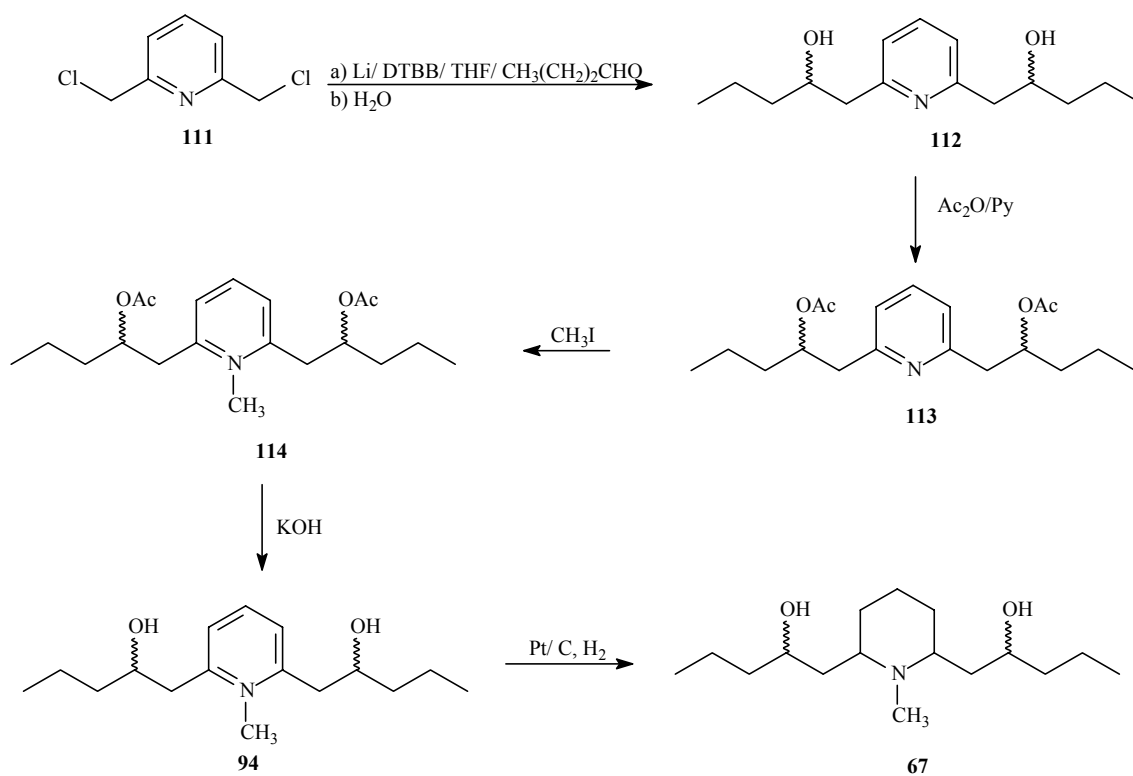


**Esquema 36.** Síntese dos compostos **109** e **110**.

Uma solução encontrada por Gómez e colaboradores para a síntese seletiva de piridinas 2,6-disubstituídas consistiu na litiação da 2,6-bis(clorometil)piridina (disponível comercialmente), utilizando lítio em pó e catalisador de Barbier (4,4'-*di*-*tert*-butilbifenil, DTBB) à temperatura de -90 ° C seguido da reação com eletrófilo (aldeídos ou cetonas), e posterior hidrólise; as piridinas 2,6-disubstituídas são obtidas com rendimentos moderados e ausência de subprodutos.<sup>102</sup>

Portanto, supõe-se que a reação da 2,6-bis(clorometil)piridina **111** com *n*-butiraldeído (Este aldeído não foi utilizado por Gómez e colaboradores) utilizando as mesmas condições reacionais citadas acima, deverá fornecer a piridina 2,6-dissubstituída **112**. Pode-se sintetizar o composto **113** a partir da reação da piridina 2,6-dissubstituída **112** com anidrido acético em piridina (para a proteção do grupo álcool), seguido da reação de metilação (com iodometano) para a formação do composto **114**, hidrólise (formação do composto **94**) e posterior redução do anel piridínico (com catalisador de Adams) para formar o composto **67** (Esquema 35).





**Esquema 37.** Rota sintética proposta para a preparação do composto **67**.

Apesar de não ter-se sintetizado as piperidinas 2,6-disubstituídas esperadas **66** e **105** para preparar o composto **67** (análogo aos alcalóides *cis*-8,10-di-*n*-propillobelidiol diidratado **42** e do andrachamine **43**), os resultados obtidos até o momento foram satisfatórios, pois, as aminas 2,6-disubstituídas **95**, **96**, **102** e **104** são inéditas e podem possuir atividade antinociceptiva.

Os compostos sintetizados **95**, **96**, **102** e **104** foram submetidos à análise para avaliação da atividade antinociceptiva.

## 7. CONCLUSÕES

### 7.1. ÁCIDO CAURENÓICO **8** E DERIVADOS

Os resultados obtidos no presente trabalho permitiram as seguintes conclusões:

A preparação de amidas a partir da reação do cloreto de ácido com aminas não foi realizada com sucesso. As amidas foram obtidas em baixos rendimentos e, na maioria dos casos, não ocorreu à formação do produto desejado. Acredita-se que este resultado foi devido a quantidade baixa de amina (1 equiv. de excesso) utilizada na reação e que pode ter sido consumida pelo cloreto de ácido, para a formação do sal de amônio quaternário.

As cetonas (**11** e **12**) foram obtidas com bons rendimentos, por métodos diferentes dos citados na literatura.

As reações para a preparação de ésteres utilizando condições clássicas (metanol/ácido sulfúrico) não foram bem sucedidas, porque ocorreu a adição do metanol à dupla ligação formando como produto o composto metoxilado **19**.

A reação do cloreto de ácido com metanol, resultou na reação de esterificação, mas também na adição do metanol à dupla ligação (composto **20**).

Quando as reações anteriores foram realizadas na presença de outros álcoois, ocorreu a formação de vários produtos, mas em nenhum caso foi observada a formação de ésteres ou do produto de adição à dupla.

Na reação do cloreto de ácido com metanol e piridina em excesso, ocorreu a formação do éster metílico **9**, não sendo observado a formação do produto de adição à dupla. Mas o excesso exigido de álcool e a utilização de piridina tornam esta reação de pouco interesse sintético.

Quando foi utilizado meio básico (KOH/ acetona) para a preparação de ésteres, a partir da reação do ácido caurenóico **8** com haletos de orgânicos, foram obtidos seis ésteres inéditos (**71**, **72**, **73**, **74**, **75** e **76**), com bons rendimentos, à temperatura ambiente e em pouco tempo de reação (para a maioria), inclusive o éster metílico **9** que até o momento só podia ser preparado a partir da reação do ácido caurenóico **8** com diazometano.

A partir dos resultados obtidos da análise das propriedades antifúngicas para o ácido caurenóico **8** e derivados, observou-se que o ácido caurenóico apresentou-se o mais ativo dos compostos testados, apresentando atividade contra os dermatófitos: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*,

sendo o composto **11** (cetona) o mais ativo dos derivados, para os mesmos dermatófitos. O fato dos compostos **8** e **11** possuírem um grupo ácido carboxílico na sua estrutura, sugere que a presença deste grupo é uma exigência estrutural para a atividade antifúngica na série de cauranos.

## 7.2. AS CHALCONAS

Foram obtidas onze chalconas inéditas (**81**, **82**, **83**, **84**, **85**, **86**, **87**, **88**, **89**, **90** e **91**) a partir de reações em condições brandas, com bons rendimentos e em poucas horas (para a maioria).

Após a análise dos resultados obtidos para a atividade antinociceptiva, verificou-se que a chalcona **84**, que possui um grupo carboxílico (COOH) como substituinte na posição 2 do anel B, apresentou a maior atividade de todas as testadas revelando-se cerca de 15 vezes mais ativa que os fármacos de referência, quando analisada via intraperitoneal no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos.

As chalconas **85** (grupo NO<sub>2</sub> em posição 3 do anel B), **39** (bromo em posição 3' do anel A) **91** (bromo em posição 3' do anel A e grupo NO<sub>2</sub> em posição 3 no anel B) também apresentaram uma boa atividade antinociceptiva sendo 10, 9 e 8 vezes, respectivamente, mais ativas que os fármacos de referência.

Quando administradas via oral, apenas a chalcona **84** apresentou atividade antinociceptiva.

Das chalconas submetidas à análise anti-*Leishmania*, as que possuem um grupo nitro (NO<sub>2</sub>) como substituinte na posição 3 no anel B (**85** e **91**), e a que possui como substituinte um átomo de flúor (F) na posição 4 no anel B (**87**), foram as que apresentaram uma alta atividade, seletividade e ausência de toxicidade.

A análise da atividade antifúngica revelou que a chalcona que tem como substituinte um átomo de cloro (Cl) na posição 2 no anel B (**83**), apresentou-se o composto mais ativo contra dermatófitos, atuando seletivamente contra *Trichophyton rubrum*.

### 7.3. ANÁLOGOS DE ALCALÓIDES

Para a reação de acilação da 2,6-lutidina com butirato de etila e *n*-BuLi com o intuito de preparar o composto diacilado **66**, não foram obtidos os resultados esperados mas, de qualquer maneira, foram satisfatórios, porque foram obtidos três análogos inéditos (**95**, **96** e **102**) e mais um derivado (**104**) que foram submetidos à avaliação da atividade antinociceptiva.

## 8. PERSPECTIVAS

A continuação deste trabalho é de suma importância, tendo em vista os bons resultados obtidos até o momento.

Supõe-se que as amidas derivadas do ácido caurenóico **8** poderão ser preparadas a partir da reação do cloreto de ácido utilizando um excesso maior de aminas.

Os ésteres sintetizados a partir do método desenvolvido neste trabalho (KOH/acetona) podem ser preparados em quantidades maiores para serem avaliados quanto às atividades antinociceptiva, antibacteriana, antitripanossoma, antiespasmódica, além de outras.

As chalconas também poderão ser preparadas em maior quantidade para serem avaliadas quanto às atividade antinociceptiva com outros modelos de dor, como a formalina, capsaicina, glutamato e teste da placa-quente. Também poderão ser submetidas à análises biológicas diferentes das deste trabalho.

Para a síntese do análogo de alcalóides **67** foi proposta uma nova rota sintética (ver Esquema 35 nos Resultados e Discussão), que consiste na reação da 2,6-bis(clorometil)piridina com *n*-butiraldeído utilizando lítio em pó e catalisador de Barbier, seguido da proteção do álcool com anidrido acético e piridina, reação de metilação, hidrólise e redução do anel piridínico.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- CALIXTO, J. B. Medicamentos Fitoterápicos. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna**. 1. ed. Chapecó: Argos. 2001. p. 298-299.
- 2- CECHINEL-FILHO, V. **Obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de produtos naturais. Correlação estrutura química - atividade biológica**. Tese de Doutorado, UFSC, Florianópolis, SC, p. 1, 1995.
- 3- TEPLETON, W. **An Introduction to the chemistry of the terpenoids and steroids**. London: Butterworths. 1969, p. 244.
- 4- HAMBURGER, M.; HOSTETTMANN, K. 7. Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine. **Phytochem.** V. 30, p. 3864-3874, 1991.
- 5- CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Quim. Nova** V. 21, p. 99-105, 1998.
- 6- HOUGHTON, P. J. Old yet new-pharmaceuticals from plants. **J. Chem. Educ.** V. 78, p. 175-184, 2001.
- 7- CALIXTO, J. B. Estudo farmacológico pré-clínico de plantas medicinais. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna**. 1. ed. Chapecó: Argos. 2001. p. 78.
- 8- CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A. Estudo químico de plantas medicinais orientado para a análise biológica. Obtenção, determinação e modificação estrutural de compostos ativos. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna**. 1. ed. Chapecó: Argos. 2001. p. 59-66.

- 9- HOPFINGER, A. J.; WANG, S.; TOKARSKI, J. S.; JIN, B.; ALBUQUERQUE, M.; MADHAV, P. J.; DURAISWAMI, C. Construction of 3D-QSAR models using the 4D-QSAR analysis formalism. **J. Am. Chem. Soc.** V. 119, p. 10509-10524, 1997.
- 10- CRAMER, R. D.; PATTERSON, D. E.; BUNCE, J. D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. **J. Am. Chem. Soc.** V. 110, p.5959-5967, 1988.
- 11- BLOCK, L. C. **Determinação dos princípios ativos de *Wedelia paludosa* D.C., Compositae.** Monografia de conclusão do curso de farmácia/FAQ/FAR, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC, 1997.
- 12- BLOCK, L. C.; SANTOS, M. S.; MONACHE, F.D.; CECHINEL-FILHO, V. Chemical and pharmacological examination of antinociceptive constituents of *Wedelia paludosa*. **J. Ethnopharmacol.** V. 61, p. 85-89, 1998.
- 13- CORREA, P. M. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas.** Rio de Janeiro: Imprensa Nacional. 1994. p. 137.
- 14- ROQUE, N. F.; GIANELLA, T. L.; GESBRECHT, A. M., BARBOSA, R. C. L. S. B. C. Kaurene diterpenes from *Wedelia paludosa*. **Rev Latinoamer. Quim.** V. 18, p. 110-111, 1987.
- 15- KISSMANN, K. G.; GROTH, D. **Plantas infectantes e nocivas.** Rio de Janeiro, BASF Brasileira, p. 383-385, 1991.
- 16- MICHALAK, E. **Apontamentos fitoterápicos da irmã Eva Michalak.** Florianópolis: EPAGRI, p. 94, 1997.
- 17- BRESCIANI, L. F. V.; YUNES, R. A. , BÜRGER, C., de OLIVEIRA, L. E.; BÓF, K. L.; CECHINEL-FILHO, V. Seasonal variation of kaurenoic acid, a hypoglycemic diterpene present in *Wedelia paludosa* (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae). **Z. Naturforsch (C)** V. 59, p. 229-232, 2004.

- 18- NOVAES, A. P.; ROSSI, C.; POFFO, C.; PRETTI JÚNIOR, E.; OLIVEIRA, A. E.; SCHLEMPER, V.; NIERO, R.; CECHINEL-FILHO, V.; BÜRGER, C. Preliminary evaluation of the hypoglycemic effect of some Brazilian medicinal plants. **Therapie** V. 56, p. 427-430, 2001.
- 19- SARTORI, M. R. K., PRETTO, J. B.; CRUZ, A. B.; BRESCIANI, L. F. V.; YUNES, R. A.; SORTINO, M.; ZACCHINO, S. A.; CECHINEL-FILHO, V. Antifungal activity of fractions and two pure compounds of flowers from *Wedelia paludosa* (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae) **Pharmazie** V. 58, p. 567-569, 2003.
- 20- BLOCK, L. C.; SCHEIDT, C.; QUINTÃO, N. L. M.; SANTOS, A. R. S.; CECHINEL-FILHO, V. Phytochemical and pharmacological analysis of different parts of *Wedelia paludosa* DC. (Compositae). **Pharmazie** V. 53, p. 716-718, 1998.
- 21- GHISALBERTI, E. L. The biological activity of naturally occurring kaurane diterpene. **Fitoterapia** V. 68, p. 300-325, 1997.
- 22- HENRICK, C. A.; JEFFERIES, P. R. The chemistry of the euphorbiaceae. The diterpenes of *Ricinocarpus stylosus*. **Aust. J. Chem.** V.17, p. 915-933, 1964.
- 23- CANNON, J. R.; CHOW, P. W.; JEFFERIES, P. R.; MEEHAN, G. V. Isolation of (-)-kaur-16-en-19-oic acid and 15 $\beta$ -hydroxy-(-)-kaur-16-en-19-oic acid from *Phebalium rude* Bartl. **Aust. J. Chem.** V. 19, p. 861-867, 1966.
- 24- BOHLMANN, F.; JAKUPOVIC, J.; SCHUSTER, A.; KING, R. M.; ROBINSON, H. New melampolides, kaurene derivatives and other constituents from *Ichthyothere species*. **Phytochem.** V. 21, p. 2317-2327, 1982.
- 25- TAKAHASHI, J. A.; VIEIRA, H. S.; BOAVENTURA, A. D. Mono and diterpenes from seeds of *Xylopia sericea*. **Quim. Nova** V. 24, p.616-618, 2001.

- 26- ALVES, T. M. A.; CHAVES, P. P. G.; SANTOS, L. M. S. T.; NAGEM, T. J.; MURTA, S. M. T.; CEVAROLO, I. P.; ROMANHA, A. J.; ZANI, C. L. A diterpene from *Mikania obtusa* active on *Trypanosoma cruzi*. **Planta Med.** V. 61, p. 85-87, 1995.
- 27- AMBROSIO, S. R.; TIRAPELLI, C. R.; COUTINHO, S. T.; OLIVEIRA, D. C.; OLIVEIRA, A. M.; DA COSTA, F. B. Role of the carboxylic group in the antispasmodic and vasorelaxant action displayed by kaurenoic acid. **J. Pharm Pharmacol.** V. 56, p. 1407-1413, 2004.
- 28- ZAMILPA, A.; TORTORIELLO, J.; NAVARRO, V.; DELGADO, G.; ALVAREZ, L. Antispasmodic and antimicrobial diterpenic acids from *Viguiera hypargyrea* roots. **Planta Med.** V. 68, p. 281-283, 2002.
- 29- WILKENS, M.; ALARCÓN, C.; URZÚA, A.; MENDOZA, L. Characterization of the bactericidal activity of the natural diterpene kaurenoic acid. **Planta Med.** V. 68, p. 452-454, 2002.
- 30- DAVINO, S. C.; GIESBRECHT, A. M.; ROQUE, N. F. Antimicrobial activity of kaurenoic acid derivatives substituted on carbon-15. **Braz. J. Med. Biol. Res.** V. 22, p. 1127-1129, 1989.
- 31- COTORAS, M.; FOLCH, C.; MENDONZA, L. Characterization of the antifungal activity on *Botrytis cinerea* of the natural diterpenoids kaurenoic acid and 3 $\beta$ -hydroxy-kaurenoic acid. **J. Agric. Food Chem.** V. 52, p. 2821-2826, 2004.
- 32- CUNHA, K. M. A.; PAIVA, L. A.; SANTOS, F. A.; GRAMOSA, N. V.; SILVEIRA, E. R.; RAO, V. S. Smooth muscle relaxant effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorfii* on rat uterus in vitro. **Phytother. Res.** V. 17, p. 320-324, 2003.
- 33- YANG, Y. L.; CHANG, F. R.; HWANG, T. L.; CHANG, W. T.; WU, Y. C. Inhibitory effects of *ent-Kauranes* from the stems of *Annona squamosa* on superoxide anion generation by human neutrophils. **Planta Med.** V. 70, p. 256-258, 2004.



- 34- KIEM, P. V.; CAI, X. F.; MINH, C. V.; LEE, J. J.; KIM, Y. H. Kaurane-type diterpene glycoside from the stem bark of *Acanthopanax trifoliatum*. **Planta Med.** V. 70, p. 282-284, 2004.
- 35- BRESCIANI, L. F. V.; CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A. Comparative study of different parts of *Wedelia paludosa* by gas chromatography. **Nat. Prod. Lett.** V. 14, p. 247-254, 2000.
- 36- VIEIRA, H. S.; MAIA, P.; TAKAHASHI, J. A.; BOAVENTURA, M. A. D. B. Obtenção de lactonas diterpênicas sobre o anel D dos ácidos ent-16-oxo-17-norcauran-19-óico e ent-caur-16-oxo-17-nor-9(11)-en-19-óico. **Livro de Resumos -Reunião Anual da SBQ.** Poços de Caldas. 2000, QO-074.
- 37- CROFT, K. D.; GHISALBERTI, E. L.; JEFFERIES, P. R.; KNOX, J. R.; MAHONEY, T. J.; SHEPPARD, P. N. Chemical and microbiological syntheses of intermediates in gibberellin biosynthesis. **Tetrahedron** V. 30, p. 3663–3667, 1974.
- 38- TANAKA, O.; MIHASHI, S.; YANAGISAWA, I.; NIKAIDO, T.; SHIBATA, S. Chemical studies of oriental plant drugs – XXXIV. **Tetrahedron** V. 28, p. 4523-4537, 1972.
- 39- DAS, A. K.; MITRA, S. R.; ADITYACHAUDHURY, N.; PATRA, A.; MITRA, A. K.; CHATTERJEE, A. Kaurenoid diterpenes of *Didymocarpus oblonga*. **Indian J. Chem.** V. 18B, p. 550-552, 1979.
- 40- VIEIRA, H. S.; TAKAHASHI, J. A.; OLIVEIRA, A. B.; CHIARI, E.; BOAVENTURA, M. A. D. Novel derivatives of kaurenoic acid: preparation and evaluation of their trypanocidal activity. **J. Braz. Chem. Soc.** V. 13, p. 151-157, 2002.
- 41- VIEIRA, H. S.; TAKAHASHI, J. A.; BOAVENTURA, M. A. D. Novel derivatives of ent-17,19-dihydroxy-16 $\beta$ H-kaurane obtained by biotransformation with *Verticillium lecanii*. **J. Agric. Food Chem.** V. 50, p. 3704-3707, 2002.

- 42- SIMÕES, C. M. O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 3. ed. Porto Alegre / Florianópolis: Ed. da UFRGS / Ed. da UFSC. 2001. p. 497-502.
- 43- KAYSER, O.; KIDERLEN, A. F. *In vitro* leishmanicidal activity of naturally occurring chalcones. **Phytoth. Res.** V. 15, p. 148-152, 2001.
- 44- LUNARDI, F.; GUZELA, M.; RODRIGUES, A. T.; CORRÊA, R.; EGERMANGRICH, I.; STEINDEL, M.; GRISARD, E. C.; ASSREUY, J.; CALIXTO, J. B.; SANTOS, A. R. S. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. **Antimicrobial Agents Chemoth.** V. 47, p. 1449-1451, 2003.
- 45- CHEN, M.; ZHAI, L.; CHRISTENSEN, S. B.; THEANDER, T. G.; KHARAZMI, A. Inhibition of fumarate reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by chalcones. **Antimicrobial Agents Chemoth.** V. 45, p. 2023-2029, 2001.
- 46- TSUCHIYA, S. M.; MIYAZAKI, T.; FUJIWARA, S.; YAMAGUCHI, R.; KURESHIRO, H.; INUMA, M. Antibacterial activity of hydroxychalcone against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Int. J. Antimicrob. Agents** V. 6, p. 227-231, 1996.
- 47- SHIBATA, S. Anti-tumorogenic chalcones. **Stem cells** V. 12, p. 44-52, 1994.
- 48- YAMAMOTO, K.; KAKEGAWA, H.; UEDA, H.; MATSUMOTO, H.; SUDO, T.; MIKI, T.; SATOH, T. Gastric cytoprotective anti-ulcerogenic actions of hydroxychalcones in rats. **Planta Med.** V. 58, p. 389-393, 1992.
- 49- MISHRA, L.; SINHA, R.; ITOKAWA, H.; BASTOW, K. F.; TACHIBANA, Y.; NAKANISHI, Y.; KILGORE, N.; LEE, K. H. Anti-HIV and cytotoxic activities of Ru(II)/Ru(III) polypyridyl complexes containing 2,6-(2'-benzimidazolyl)pyridine/chalcone as co-ligand. **Bioorg. Med. Chem.** V. 39, p. 1667-1671, 2000.

- 50- CORRÊA, R.; PEREIRA, M. A. S.; BUFFON, D.; SANTOS, L.; CECHINEL-FILHO, V.; SANTOS, A. R. S.; NUNES, R. J. Antinociceptive properties of chalcones. Structure-activity relationships. **Arch. Pharm. Med. Chem.** V. 334, p. 332-334, 2001.
- 51- LIN, Y. M.; ZHOU, Y.; FLAVIN, M. T.; ZHOU, L. M.; NIE, W.; CHEN, F. C. Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. **Bioorg. Med. Chem.** V. 10, p. 2795-2802, 2002.
- 52- LÓPEZ, S. N.; CASTELLI, M. V.; ZACCHINO, S. A.; DOMÍNGUEZ, J. N.; LOBO, G.; CHARRIS-CHARRIS, J.; CORTÉS, J. C. G.; RIBAS, J. C.; DEVIA, C.; RODRÍGUEZ, A. M.; ENRIZ, R. D. *In vitro* antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of fungal cell wall. **Bioorg. Med. Chem.** V. 9, p. 1999-2013, 2001.
- 53- KIMURA, Y. Constituents of the seeds of *Alpinia chinensis roscol*. 2. Constitution of alpinetin. **J. Pharm. Soc. Japan** V. 60, p. 151-155, 1940.
- 54- CECHINEL-FILHO, V. **Obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de produtos naturais. Correlação estrutura química - atividade biológica.** Tese de doutorado, UFSC. Florianópolis/SC, p. 24-26, 1995.
- 55- CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A.; MIGUEL, O. G.; RAE, G. A. *Sebastiania schottiana* extracts on isolated smooth muscle contraction. **Planta Med.** V. 52, p. 444-445, 1986.
- 56- SHAEFFER, H. J.; LAUTER, W. M.; FOOTE, P. A. A preliminary phytochemical study of *Hippone name mancinella*. **J. Am. Pharm. Assoc.** V. 43, p. 43-45, 1954.
- 57- COURTYNEY, J. L.; LASSAK, E. V.; SPEIRS, G. B. Leaf wax constituents of some *Myrtaceous* species. **Phytochem.** V. 22, p. 947-949, 1983.

- 58- AYOUB, S. M. H.; ELASSAM, O. E. Phoracetophenone dimethylether from the leaves of *Pulicaria undulata*. **Fitoterapia** V. 6, p. 247-249, 1981.
- 59- KOUNO, I.; SAISHOJI, T.; SUGIYAMA, M.; KAWANON, N. A. A xylosylglucoside of xanthoxyline from *Sapium sebiferum* root bark. **Phytochem.** V. 22, p.790-791, 1983.
- 60- GODOY, G. F.; MIGUEL, O. G.; MOREIRA, E. A. Antibacterial activity of xanthoxyline, constituent of *Sebastiania schottiana*. **Fitoterapia** V. 62, p.269-270, 1991.
- 61- LIMA, E. O.; MORAIS, V. M. F.; GOMES, S. T. A.; CECHINEL-FILHO, V.; MIGUEL, O. G.; YUNES, R. A. Efeito antifúngico da xantoxilina. **Anais do XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**. Fortaleza. p. 122, 1994.
- 62- CECHINEL-FILHO, V.; VAZ, Z. R.; ZUNINO, L.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. Synthesis of xanthoxyline derivatives with antinociceptive and antioedematogenic activities. **Eur. J. Med. Chem.** V. 31, p. 833-839, 1996.
- 63- CECHINEL-FILHO, V.; MIGUEL, O. G.; NUNES, R. J.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. Antispasmodic activity of xantoxiline derivatives: structure-activity relationships. **J. Pharm. Sci.** V. 84, p 160-162, 1995.
- 64- DONNELLY, D. J.; DONNELLY, J. A.; PHILBIN, E. M. Chalcone Dihalides – II The similarity of the effects of 2-thienyl and 4-methoxyphenyl substituents in the side chain. **Tetrahedron** V. 28, p. 53-60, 1972.
- 65- DUTTA, C. P.; SOM, U. K. Studies on the genus *Piper* VIII. Further studies on the roots of *Piper methysticum* Forst. **J. Indian Chem. Soc.** V. 55, p. 932-934, 1978.
- 66- MORIO, F.; YASUJI, S.; ISHITSUKA, H. **Substituted acetophenones**. Eur. Pat. Appl. 13,960 (C1 C 07 C 049/84), 6 ago.1980, Brit. Appl 79/2, 907, 26 jan.1979.

- 67- SOM, U. K.; RUTTA, C. P.; SARKAR, G. M.; BARNERJEE, R. D. Antibacterial studies with the compounds isolated from *Piper methysticum forst.* **Natl. Acad. Sci. Lett.** V. 8, p. 109-110, 1985.
- 68- YUKIO, K.; SHIGIHUMI, T.; KUNIO, H.; HIROSHI, M.; TOSHIHIKO. W. **Antiulcer agents containing chalcone derivates as effective ingredients and novel chalcone derivatives.** W. PCT Int Appl wo 88 04,288 (Cl. C07 C49/82), 16 jun 1988. JP Appl 86/294,952, 12 dez 1986.
- 69- SIMÕES, C. M. O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 3. ed. Porto Alegre / Florianópolis: Ed. da UFRGS / Ed. da UFSC. 2001. p. 641-707.
- 70- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos.** Porto Alegre: Artmed, 2001.
- 71- TRAN, T. P.; ELLSWORTH, E. L.; STIER, M. A.; DOMAGALA, J. M.; SHOWALTER, H. D. H.; GRACHECK, S. J.; SHAPIRO, M. A.; JOANNIDES, T. E.; SINGH, R. Synthesis and structural-activity relationships of 3-hydroxyquinazoline-2,4-dione antibacterial agents. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** V. 14, p. 4405-4409, 2004.
- 72- KOTHAKONDA, K. K.; BOSE, D. S.; Synthesis of a novel tetrahydroisoquinolino[2,2-c][1,4]benzodiazepine ring system with DNA recognition potential. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** V. 14, p. 4371-4373, 2004.
- 73- MIGUEL, O. G. **Estudo químico e farmacológico das espécies: *Phyllanthus sellowianus*, *Phyllanthus fraternus* e *Siphocampylus verticillatus*.** Tese de Doutorado, UFSC, Florianópolis, SC, p. 250, 1996.
- 74- RODRIGUES, A. L.; SILVA, G. L.; MATURSSI, A. S.; FERNANDES, E. S.; MIGUEL, O. G.; YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B.; SANTOS, A R. S. Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the hydroalcoholic extract of *Siphocampylus verticillatus*. **Life Sci.** V. 70, p. 1347-1358, 2002.

75- MIGUEL, O. G.; PIZZOLATTI, M. G.; YUNES, R. A.; VENCATO, I.; CALIXTO, J. B.; SANTOS, A. R. S.; CONTIN, A.; MOREIRA, E. A. *cis*-8,10-Di-*n*-propyllobelidiol hydrochloride dihydrate. **Acta Cryst.** C52, p. 1223-1225, 1996.

76- SIBEL, M.; HOOTELÉ, C. A revised structure for the piperidine alkaloid andrachamine. **Can. J. Chem.** V. 74, p. 2434-2443, 1996.

77- RODERICK, W. B.; SA-EI, K. Syntheses of the sedum and related alkaloids. **Tetrahedron** V. 58, p. 5957-5978, 2002.

78- FELPIN, F. X.; LEBRETON, J. History, chemistry and biology of alkaloids from *Lobelia inflata*. **Tetrahedron** V. 60, p. 10127-10153, 2004.

79- HO, L. K.; OU, J. C.; SUN, J. L.; SUN, C. M. Two rare alkaloids from *Pratia nummularia*. **Planta Med.**V. 61, p. 567-568, 1995.

80- KOULOCHERI, S. D.; HAROUTOUNIAN, S. A. Asymmetric total synthesis of (-)-prosophylline. **Tetrahedron Lett.** V. 40, p.6869-6870, 1999.

81- YU, C.; METH-COHN, O. A concise synthesis of homochiral sedamine and related alkaloids. A new reductive application of Jacobsen's catalyst. **Tetrahedron Lett.**V. 40, p.6665-6668, 1999.

82- O'NEILL, B. T.; YOHANNES, D.; BUNDESMANN, M. W.; ARNOLD, E. P. Total synthesis of (+)-cystisine. **Organic Lett.** V. 2, p. 4201-4204, 2000.

83- TIETZE, L. F.; MODI, A. Multicomponent domino reactions for the synthesis of biologically active natural products and drugs. **Med. Res. Rev.** V. 20, p. 304-322, 2000.

84- VOGEL, A. I. **Vogel's textbook of practical organic chemistry**. 5. ed. New York: Jonh Wiley, 1989. p. 1017.

- 85- DAVE, K. G.; TELANG, S. A.; VENKATARAMAN, K. The colouring matters of the wood of *Artocarpus integrifolia*: part II—Artocarpetin, a new flavone, & artocarpanone, a new flavanone. **J. SCI. INDUSTRI. RES.** V. 19 b, p. 470-476, 1960.
- 86- ZACCHINO, S. A., LÓPEZ, S. N., PEZZENATI, G. et al., *In Vitro* Evaluation of Antifungal Properties of phenylpropanoids and related compounds acting against dermatophytes. **J. Nat. Prod.** V. 62, p. 1353-1357, 1999.
- 87- SANTOS, A. R. S.; NIERO, R.; CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A.; PIZZOLATI, M. G.; DELLE MONACHE, F.; CALIXTO, J. B. Antinociceptive properties of steroids isolated from *Phyllanthus corcovadensis* in mice. **Planta Med.**, V. 61, p. 329-332, 1995.
- 88- CAMPOS, J. P.; TONINI, P. P. Avaliação da atividade de chalconas sintéticas: análise da relação estrutura-atividade. Monografia de conclusão do curso de farmácia/FAQ/FAR, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC, 2003.
- 89- ROSSI-BERGMANN B.; FALCÃO, C. A. B.; LENGLET, A.; BEZERRA-SANTOS, C. R.; COSTA-PINTO, D.; TRAUB-CZEKO, Y. M.. A simple fluorimetric method for assessing drug and vaccine efficacy in cutaneous leishmaniasis using *Leishmania amazonensis* expressing Green Fluorescence Protein. **Mem. I. Oswaldo Cruz** (Suppl. II), V. 94, p. 70-74, 1999.
- 90- SILVA, E. A.; TAKAHASHI, J. A.; BOAVENTURA, M. A. D.; OLIVEIRA, A. B. The biotransformation of ent-kaur-16-em-19-oic acid by *Rhizopus stolonifer*. **Phytochem.** V. 52, p. 397-400, 1999.
- 91- LAROCK, R.C. **Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations.** New York: VCH Publishers, Inc., 1989. p. 963.
- 92- JOHNSTONE, R. A. W.; ROSE, M. E. A rapid, simple, and mild procedure for alkylation of phenols, alcohols, amides and acids. **Tetrahedron.** V. 35, p. 2169-2173, 1979.

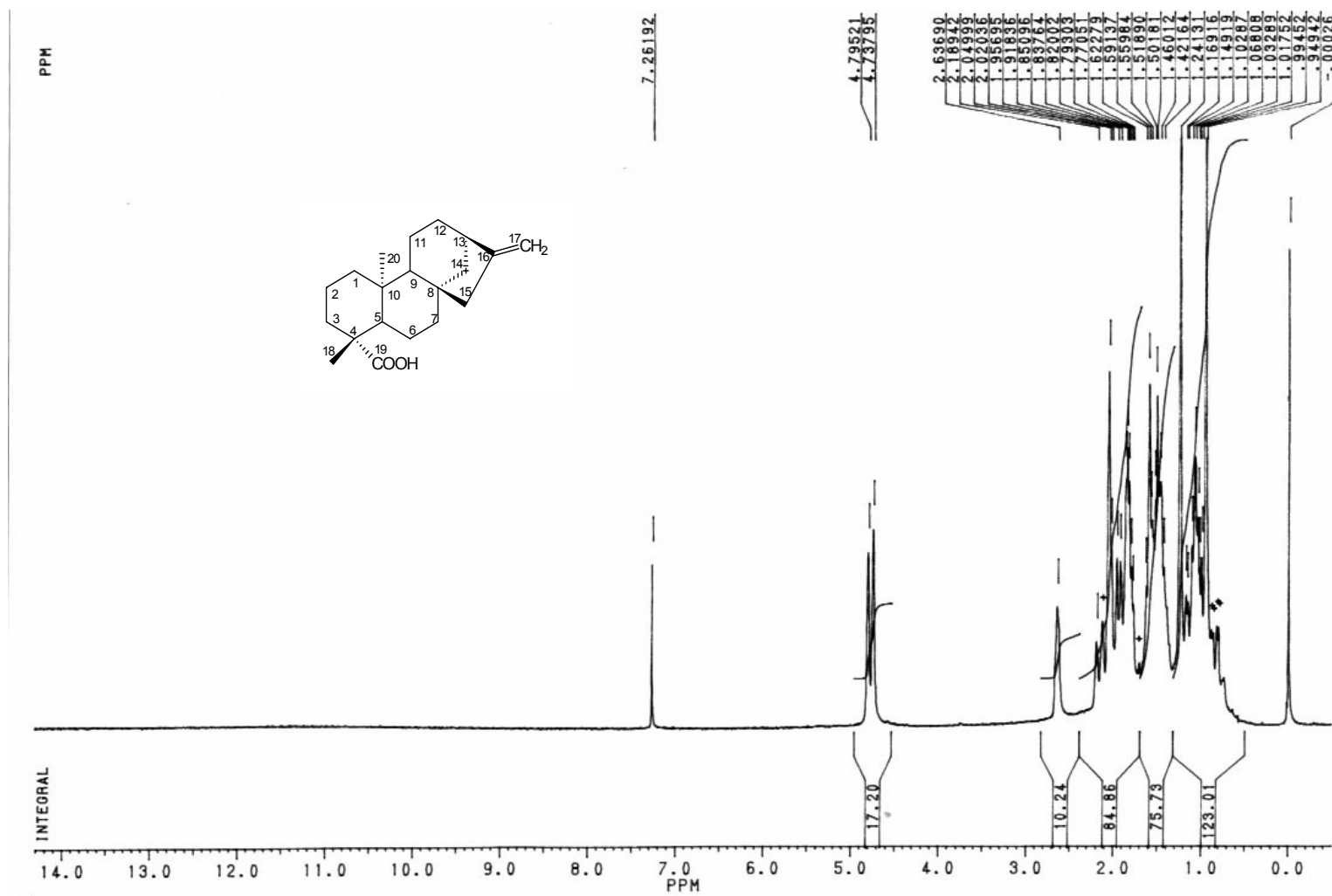
- 93- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6.ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2000. p.198.
- 94- SOUZA, M. M. Métodos de avaliação de atividade biológica de produtos naturais e sintéticos. In: BRESOLIN, T. M. B.; CECHINEL-FILHO, V. **Ciências Farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos**. Itajaí: UNIVALI, 2003.
- 95- TOMAS, G. **Química Medicinal: uma introdução**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2003.
- 96- VAZ, Z. R.; CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. Antinociceptive action of 2-(4-bromobenzoyl)-3-methyl-4,6-dimethoxybenzofuran, a new xanthoxiline derivate on chemical and termal models of nociception in mice. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** V. 278, p. 304-312, 1996.
- 97- SOUZA, A. A. A.; LINHARES, A. C.; COUTO, A. A. R. A. **Instituto Evandro Chagas 50 anos**. Fundação SESP-MS, 1986. p. 83.
- 98- WHO/TDR: **Tropical Diseases Research - Leishmaniasis**. 14. Programme Report; p. 101-111, 1997.
- 99-. TORRES-SANTOS, E. C.; MOREIRA, D.; KAPLAN, M. A. C. ; MEIRELLES, M. N.; ROSSI-BERGMANN, B. Selective effect of 2',6'-dihydroxy-4'-metoxichalcone isolated from *Piper aducum* on *Leishmania amazonensis*. **Antimicrob. Agents Chemother** V. 43, p. 1234-1241, 1999. .
- 100- NÓVOA, J. C. A.; ERDTMAN, H.; LINDSTEDT, G. The isolation of pinostrobin and 3,5 dihydroxy-7-methoxyflavanona from the heartwood of *Pinus clausa*. **Acta Chem. Scand.** V. 4, p. 1042-1046, 1950.



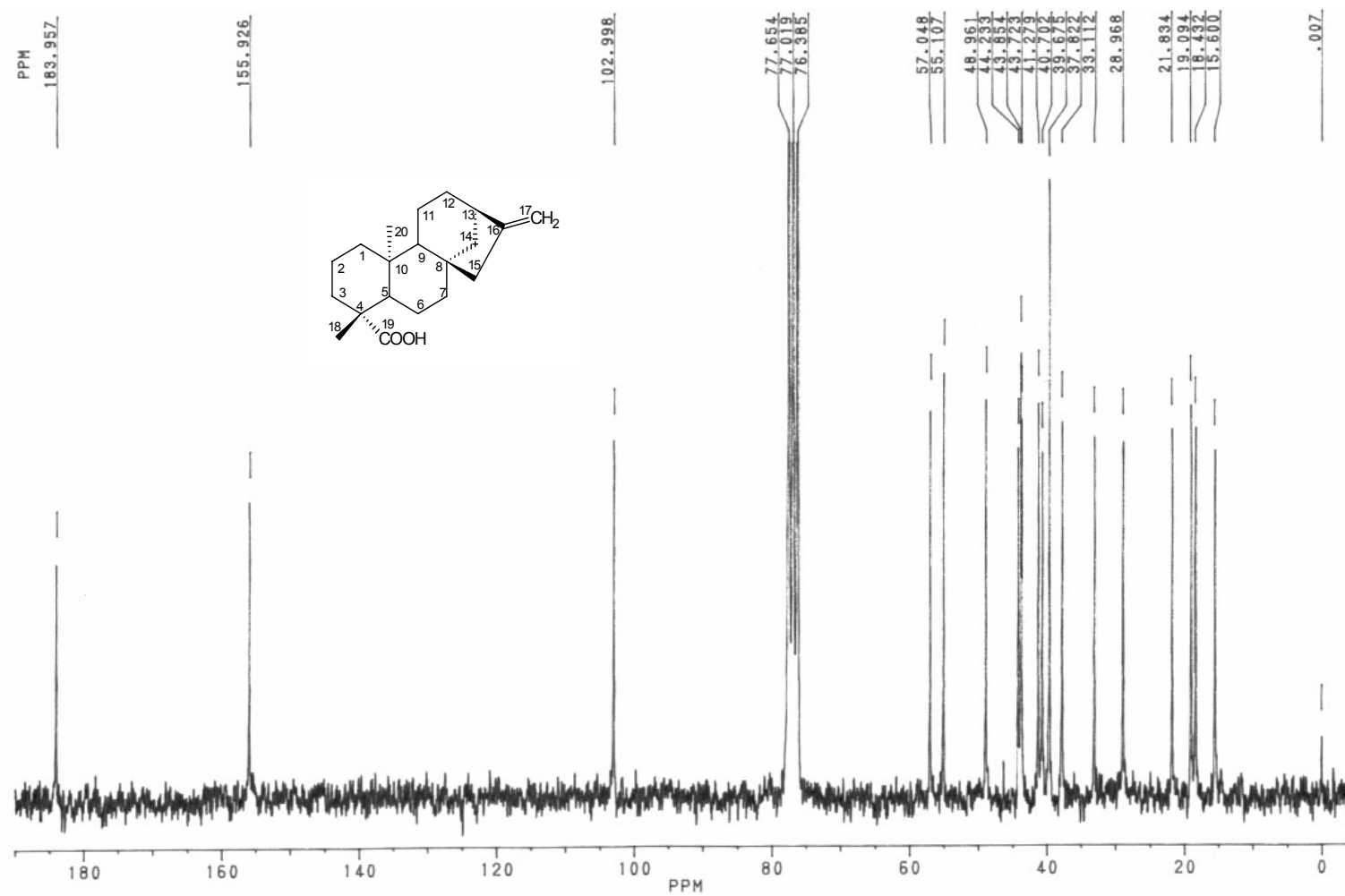
101- WEITZMAN, I.; SUMMERBELL, R. The dermatophytes. **Clin. Microb. Rev.** V. 8, p. 240-257, 1995.

102- GÓMEZ, C.; MACIÁ, B.; YUS, M. DTBB-Catalyzed lithiation of 2,6-bis(chloromethyl)pyridine. **Arkivoc** . V. 9, p. 10-20, 2005.

**10. ANEXO 1**

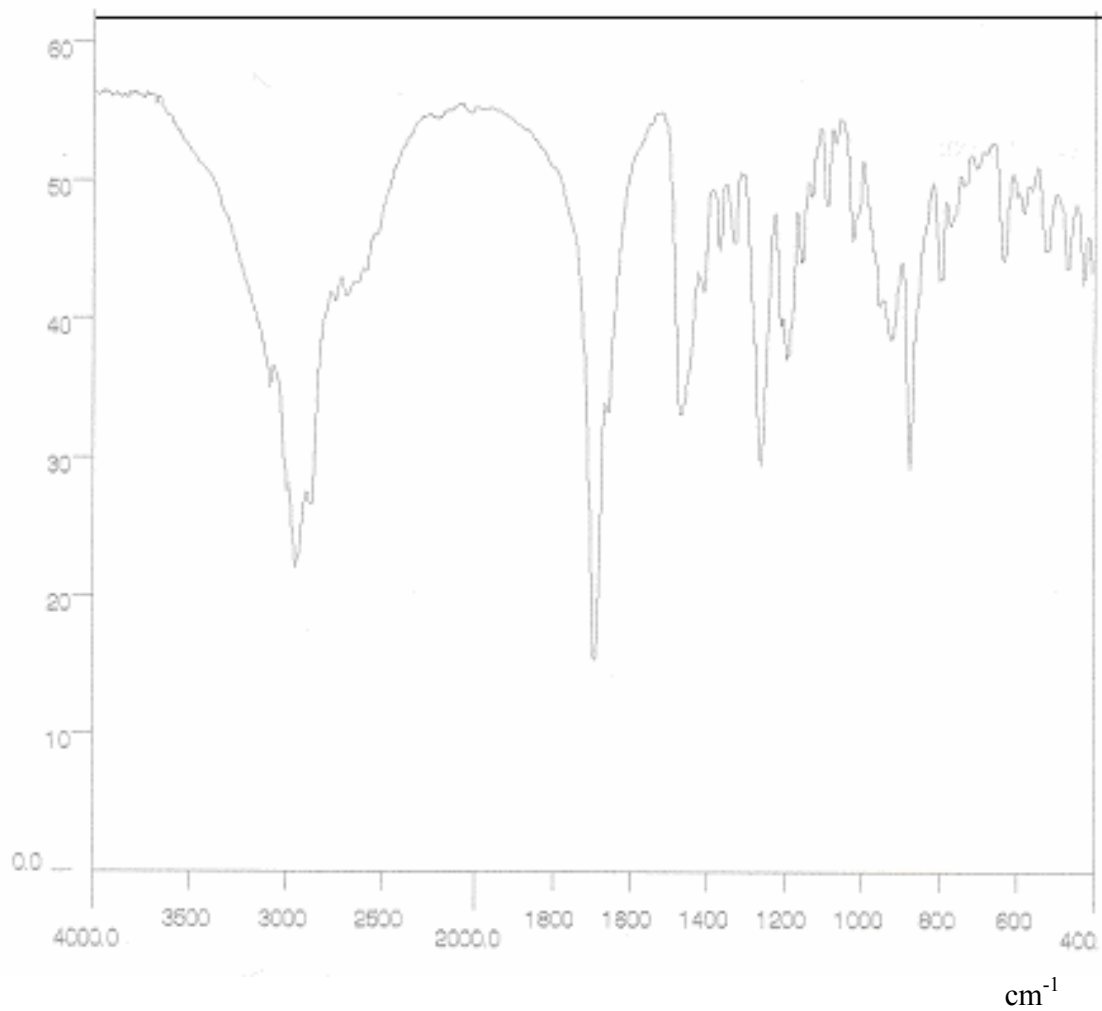


**Espectro 1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **8**.



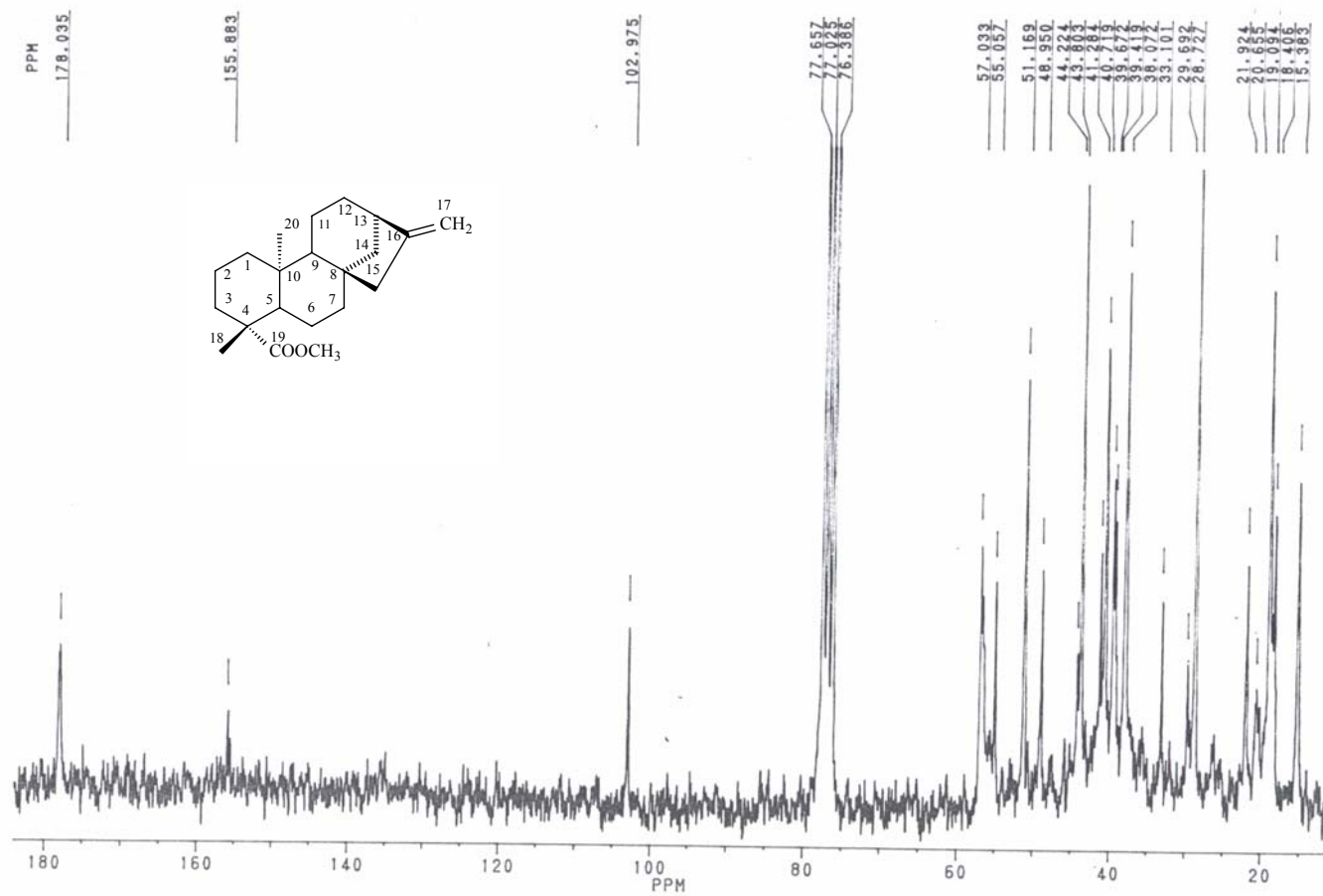
**Espectro 2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **8**.

%T



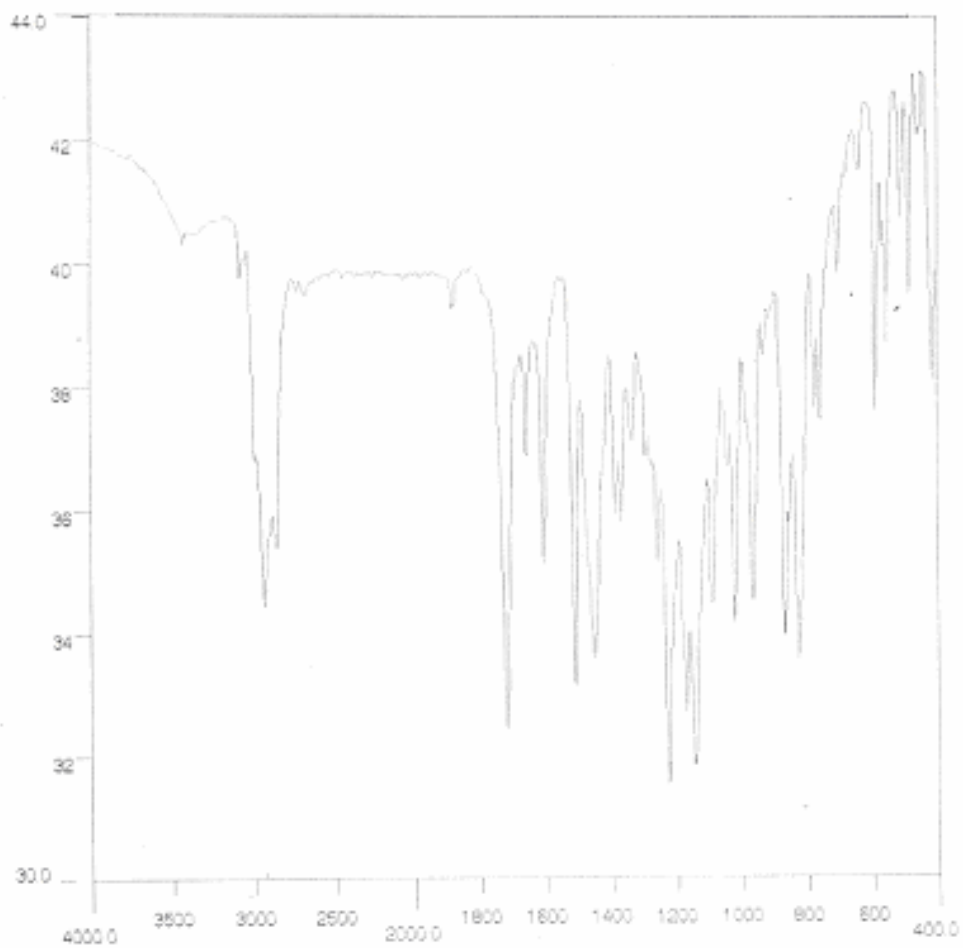
**Espectro 3.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **8**.





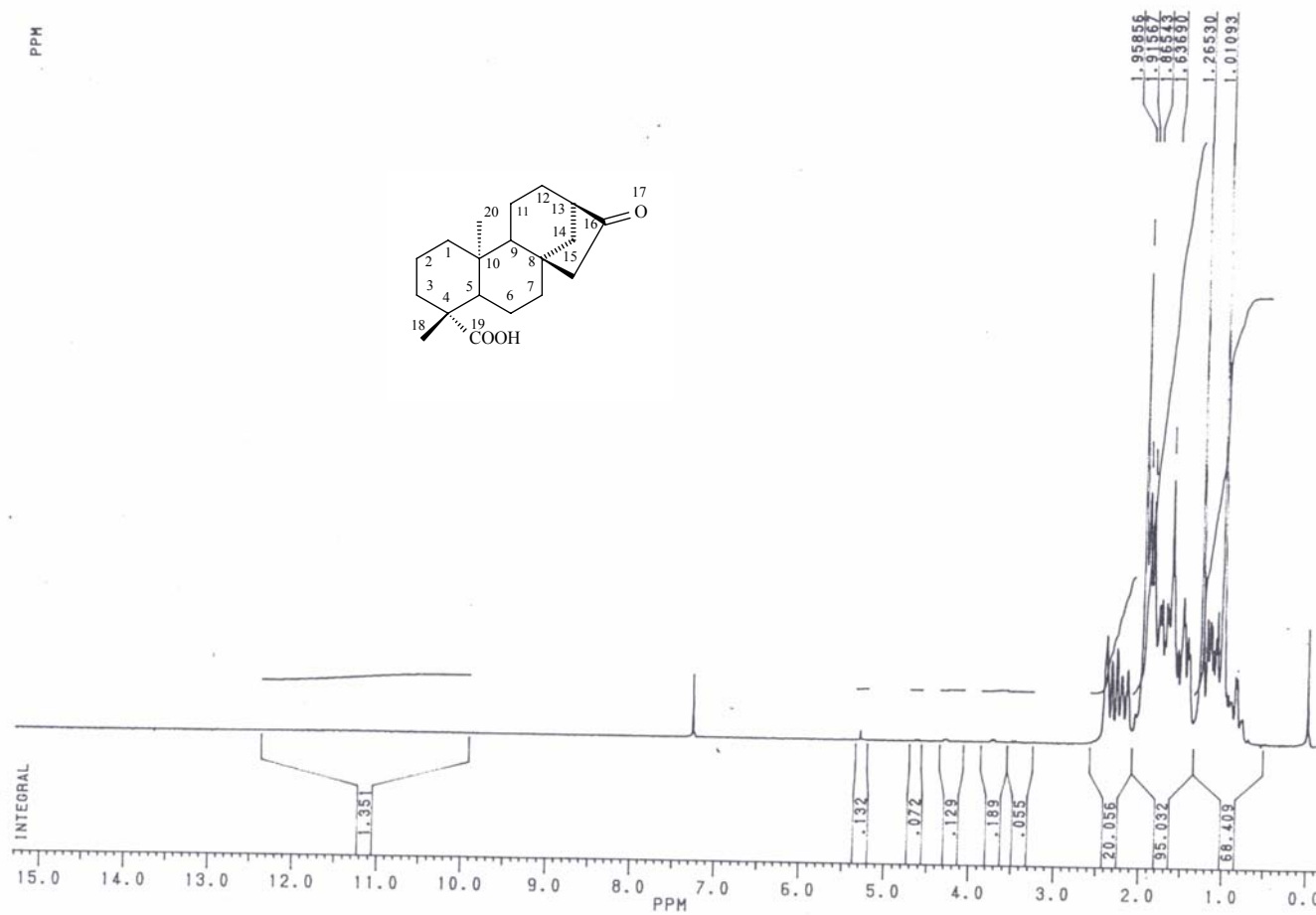
**Espectro 5.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **9**.

%T

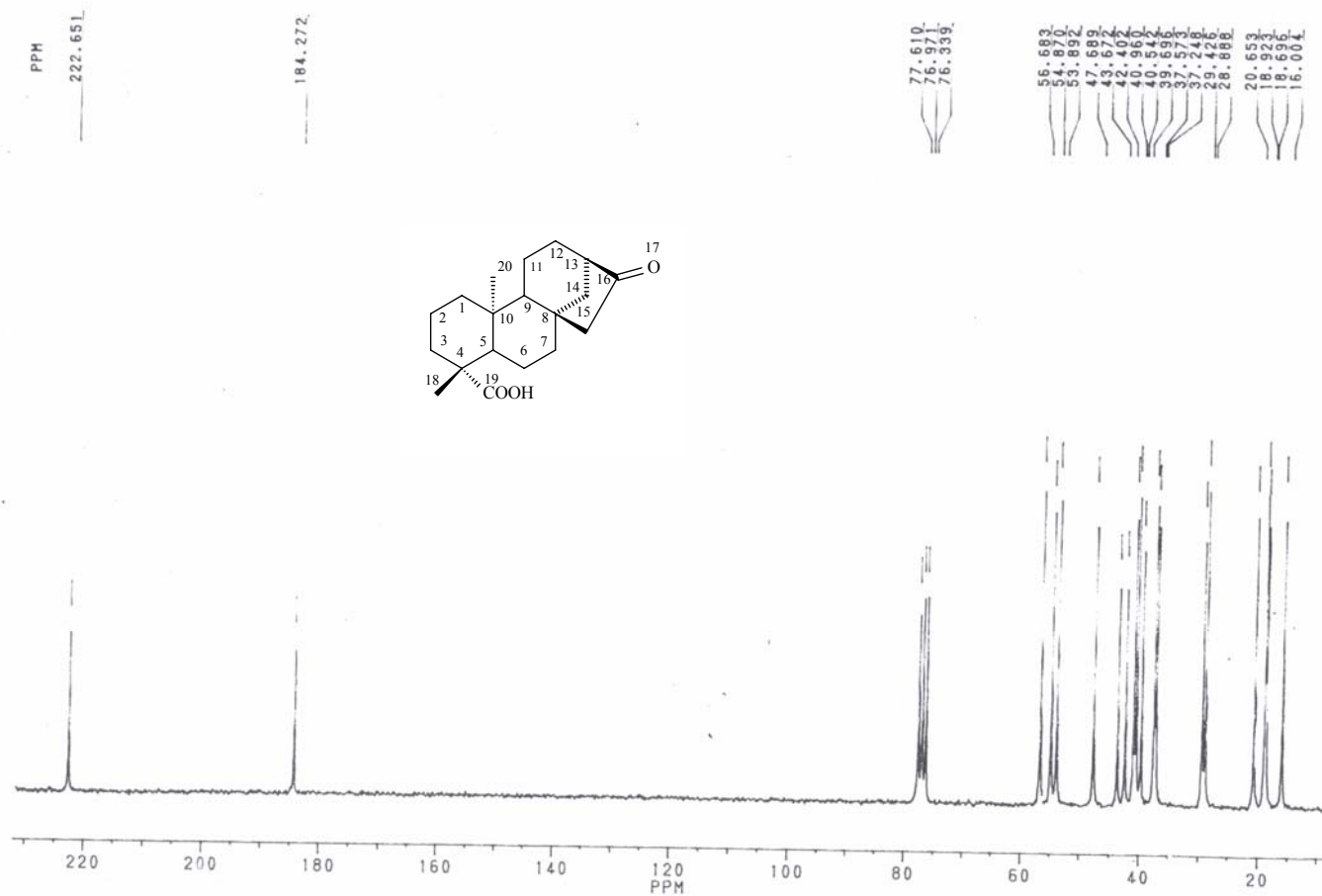
cm<sup>-1</sup>

**Espectro 6.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **9**.

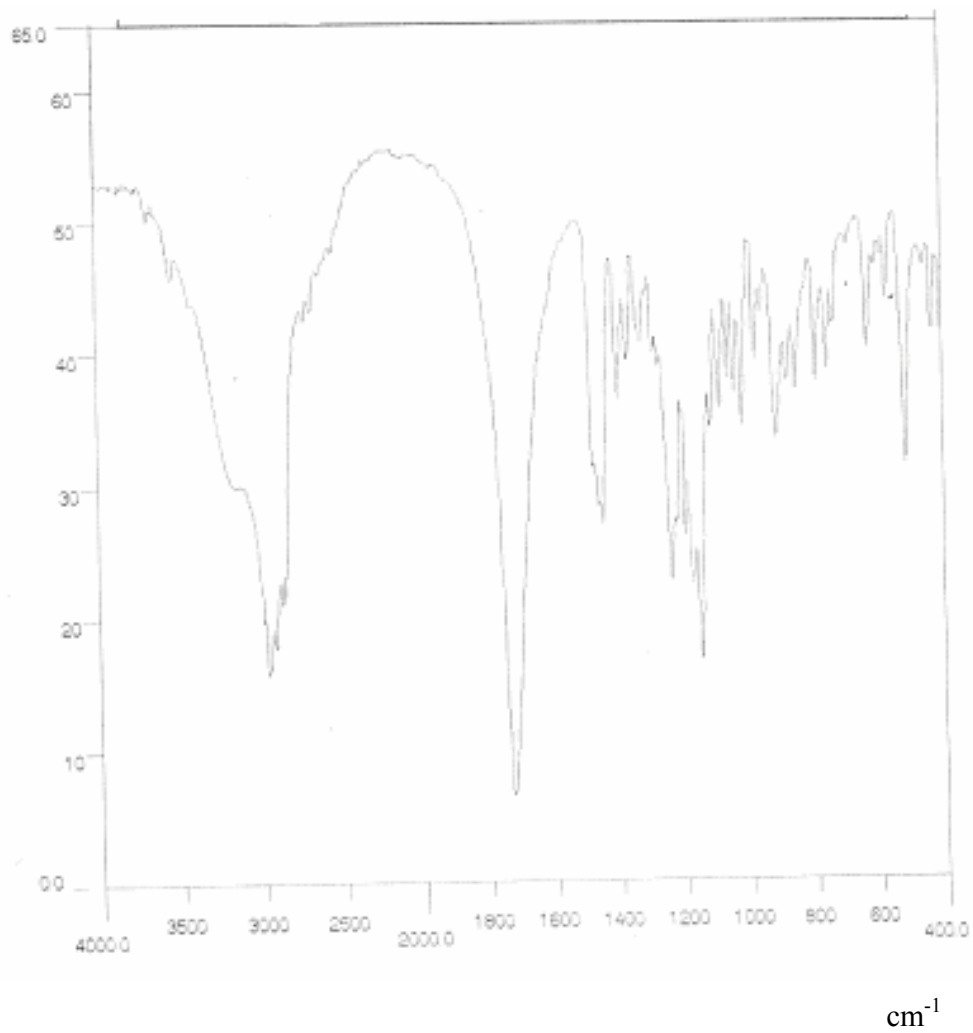




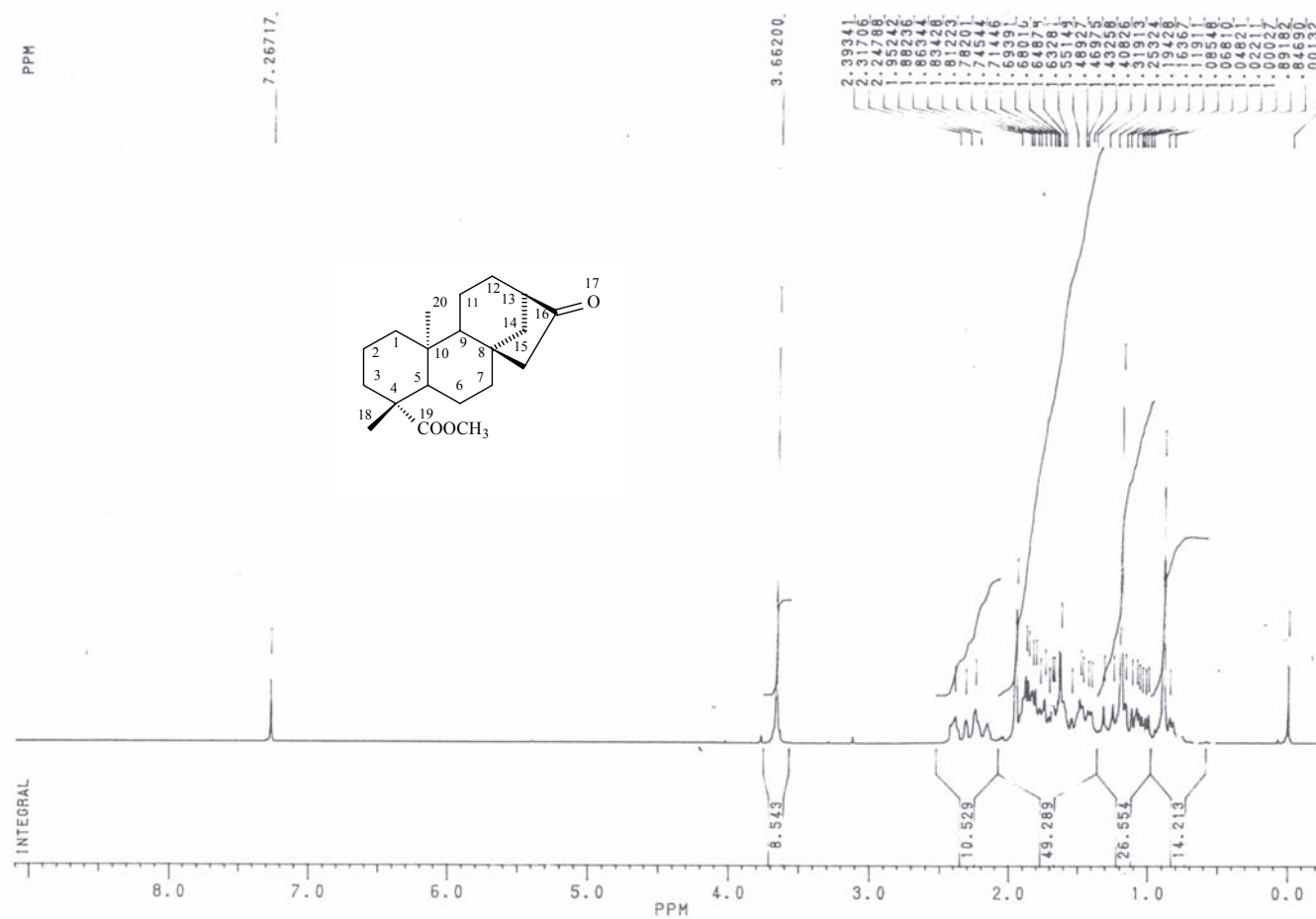
**Espectro 7.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **11**.



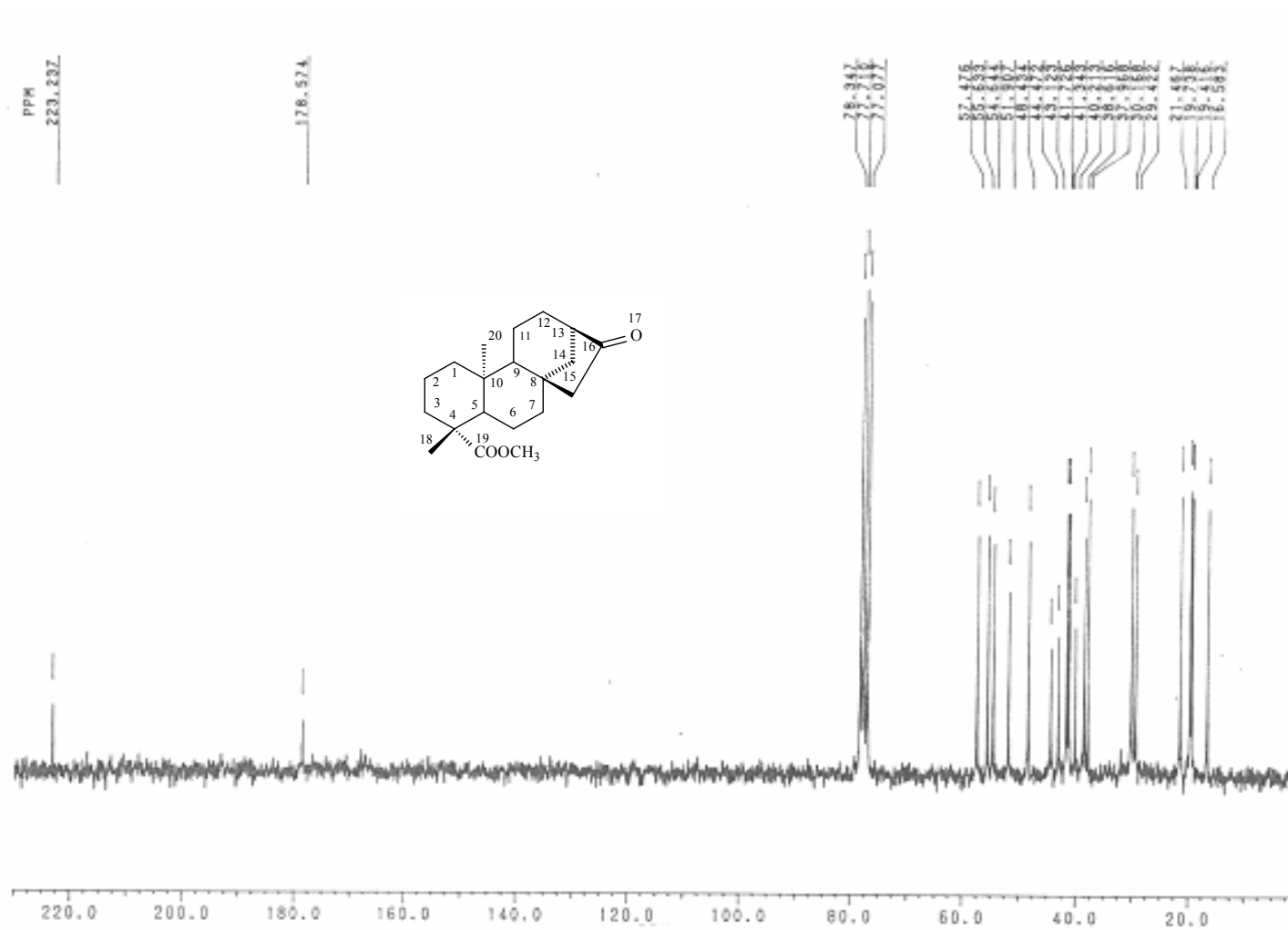
**Espectro 8.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 11.



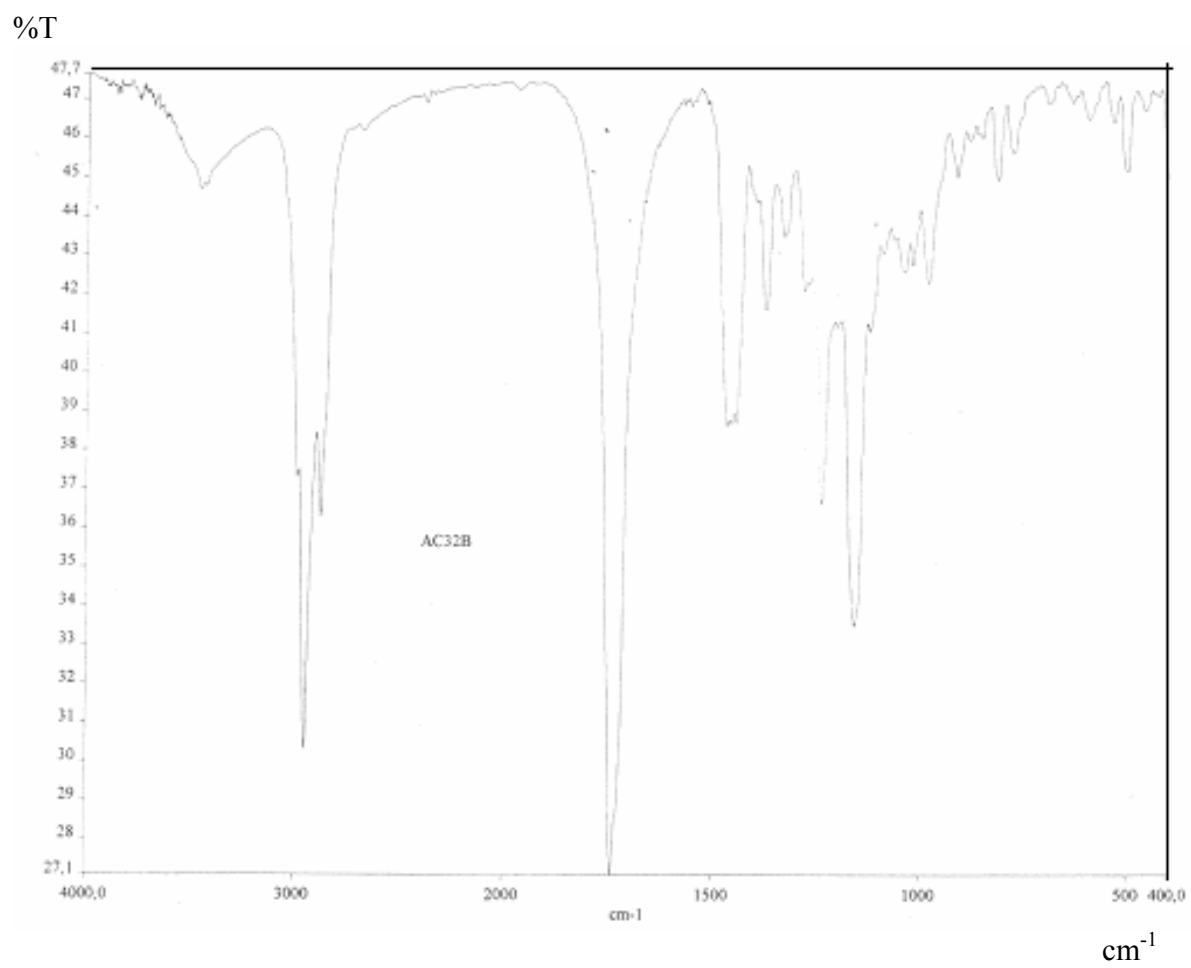
**Espectro 9.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **11**.



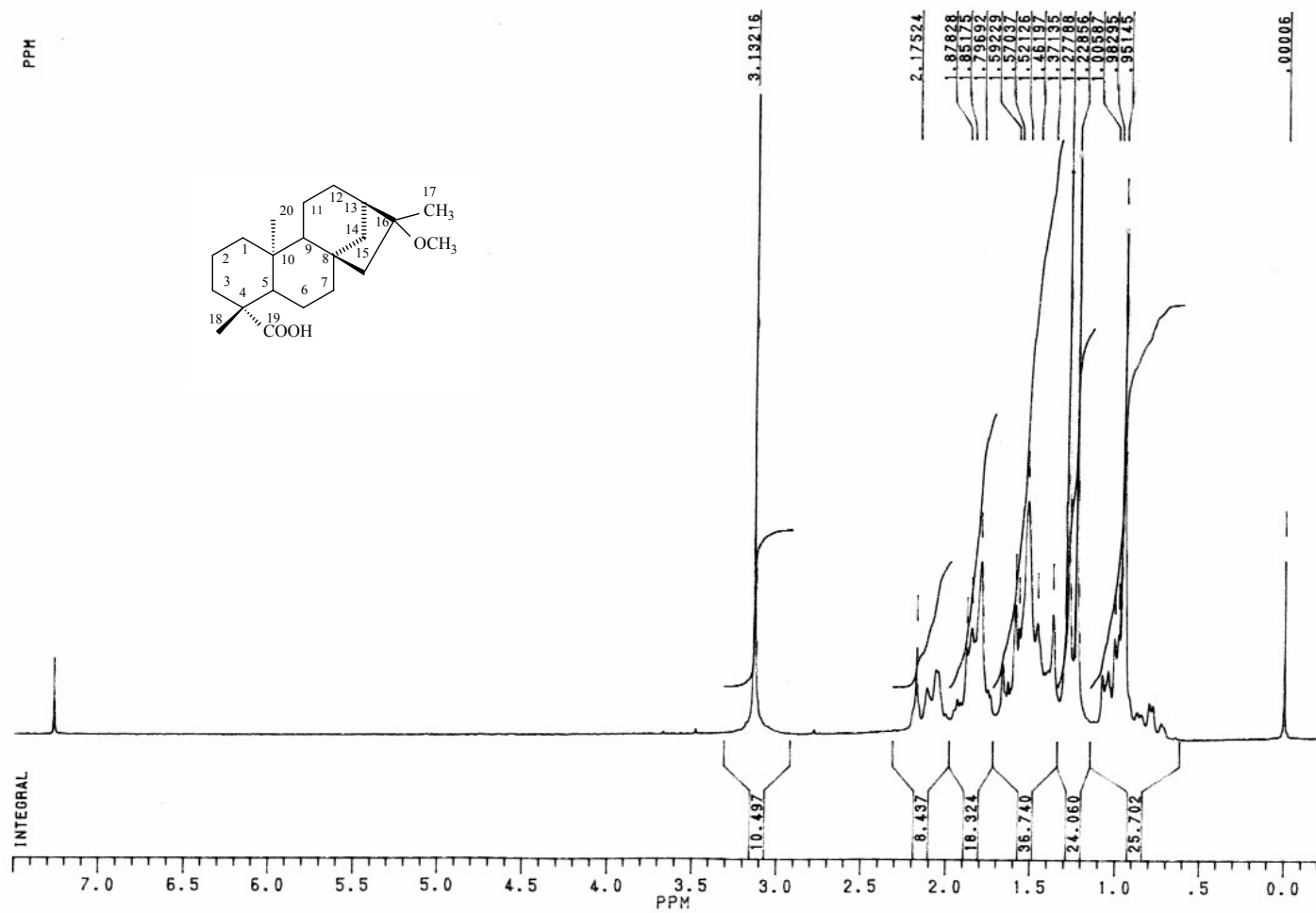
**Espectro 10.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto **12**.



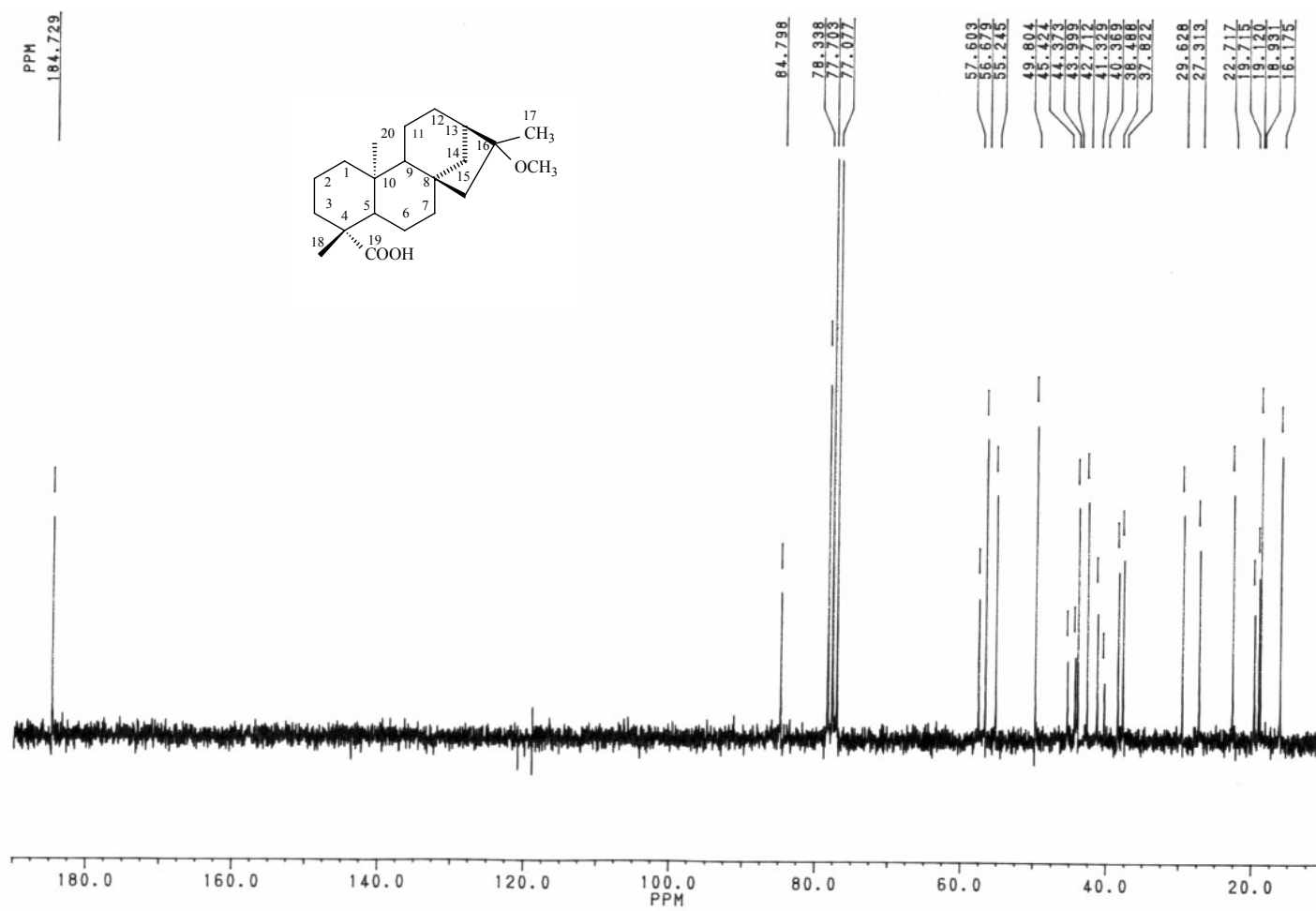
**Espectro 11.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 11.



**Espectro12.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto 12.



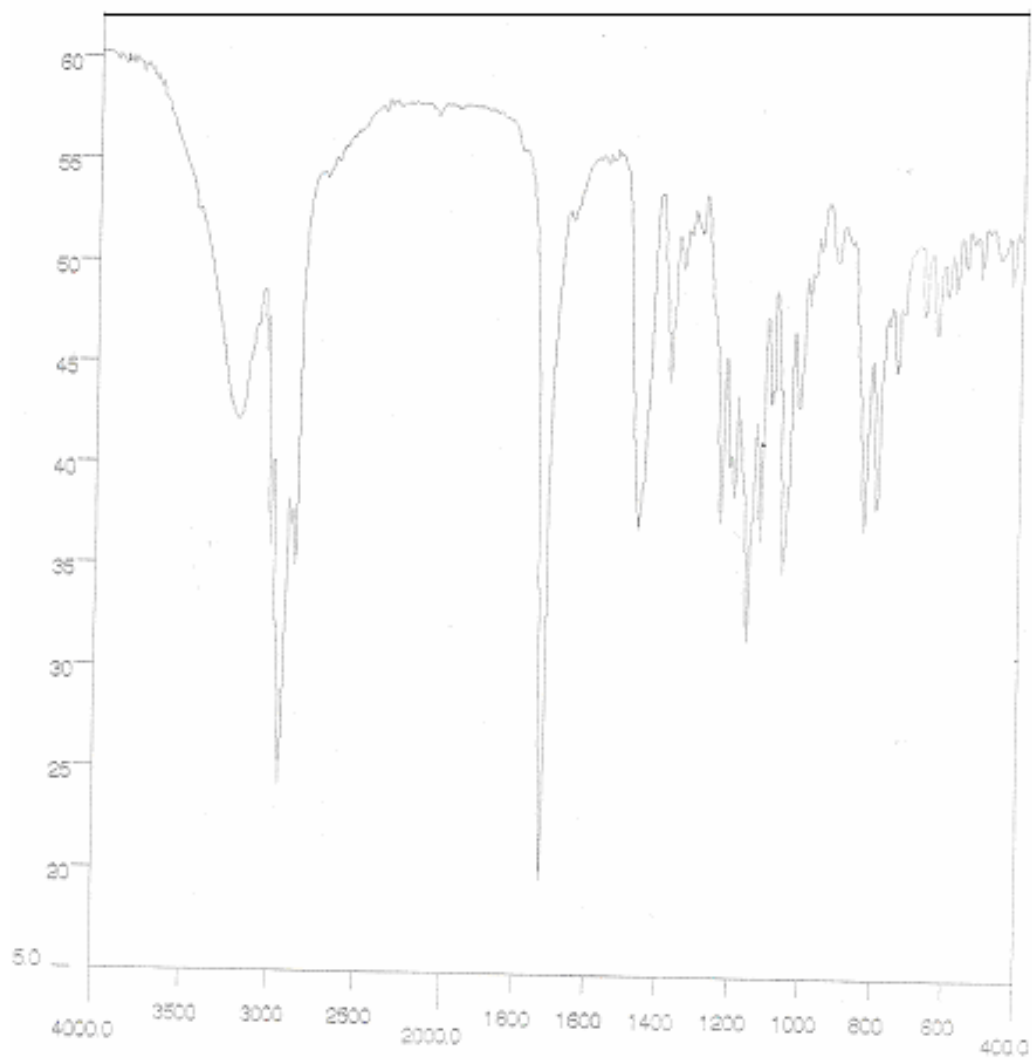
**Espectro 13.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto 19.



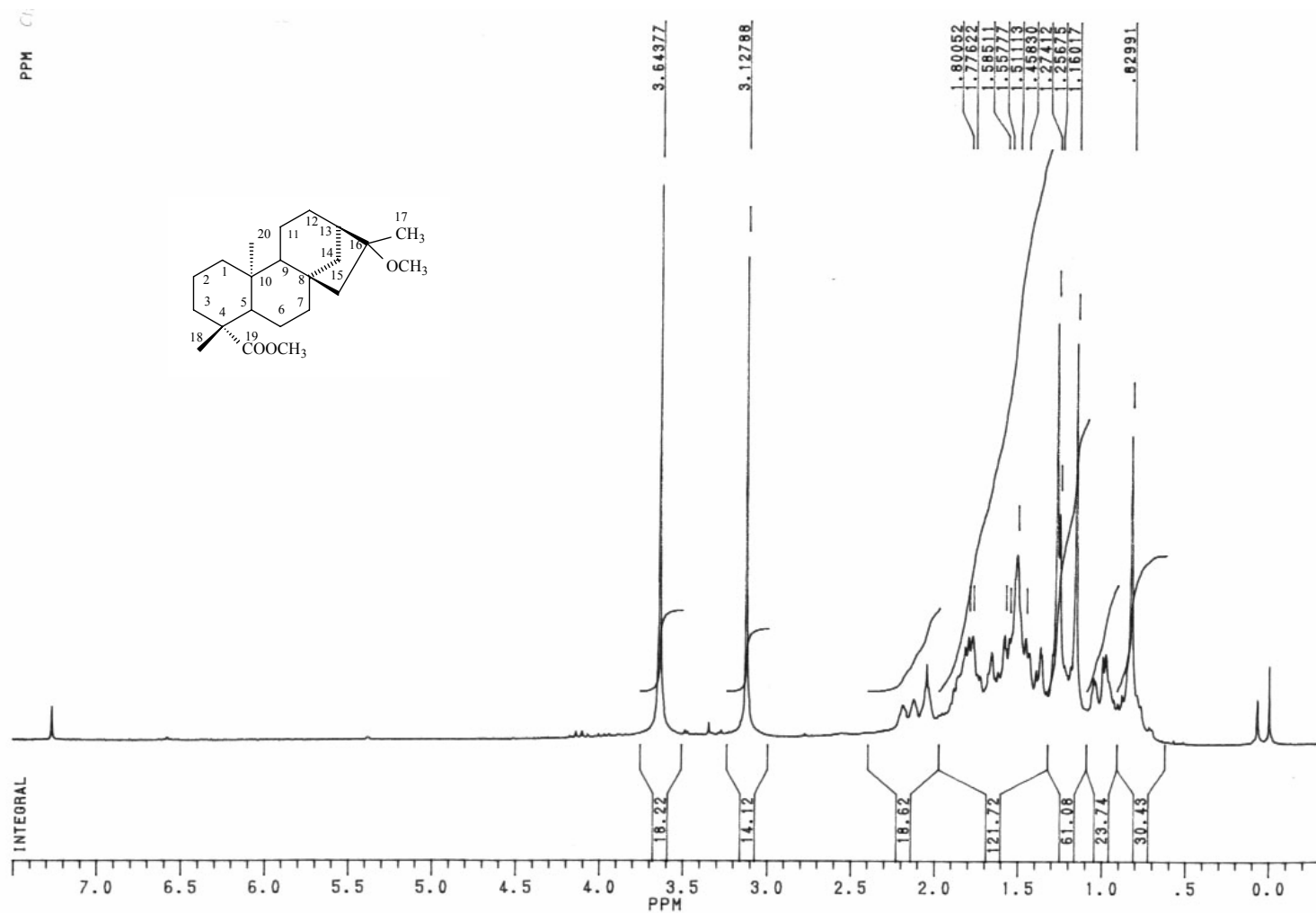
**Espectro 14.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **19**.



%T



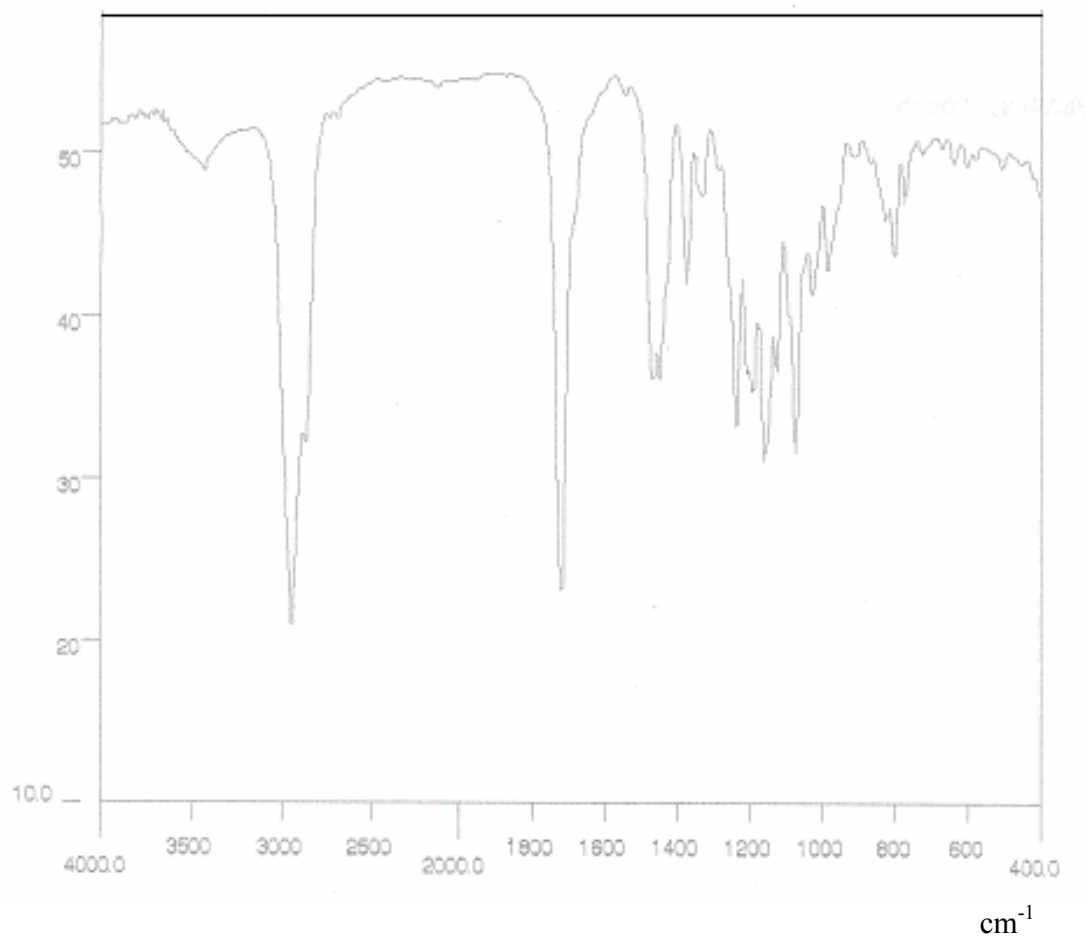
**Espectro 15.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **19**.  
cm<sup>-1</sup>



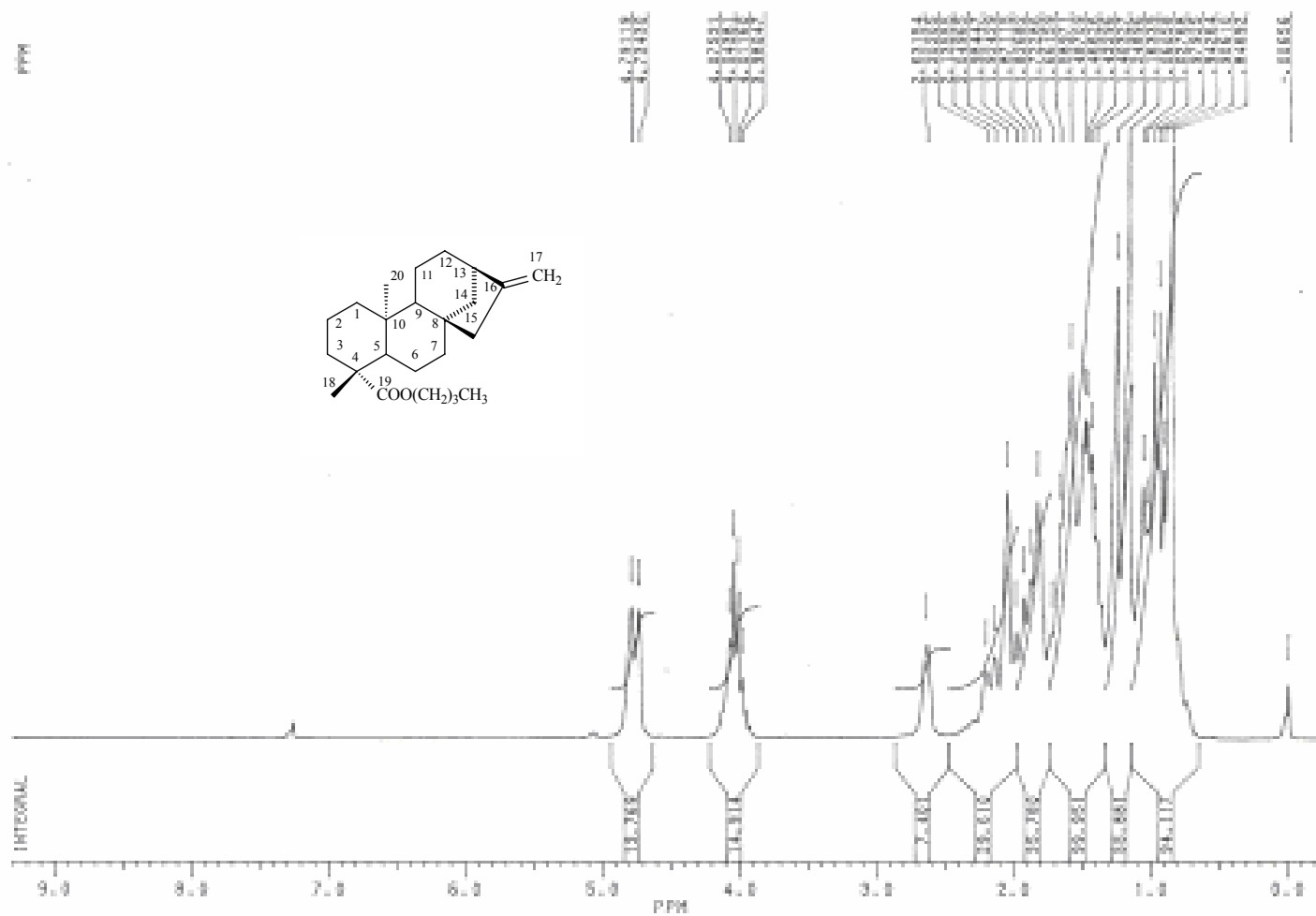
**Espectro 16.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **20**.



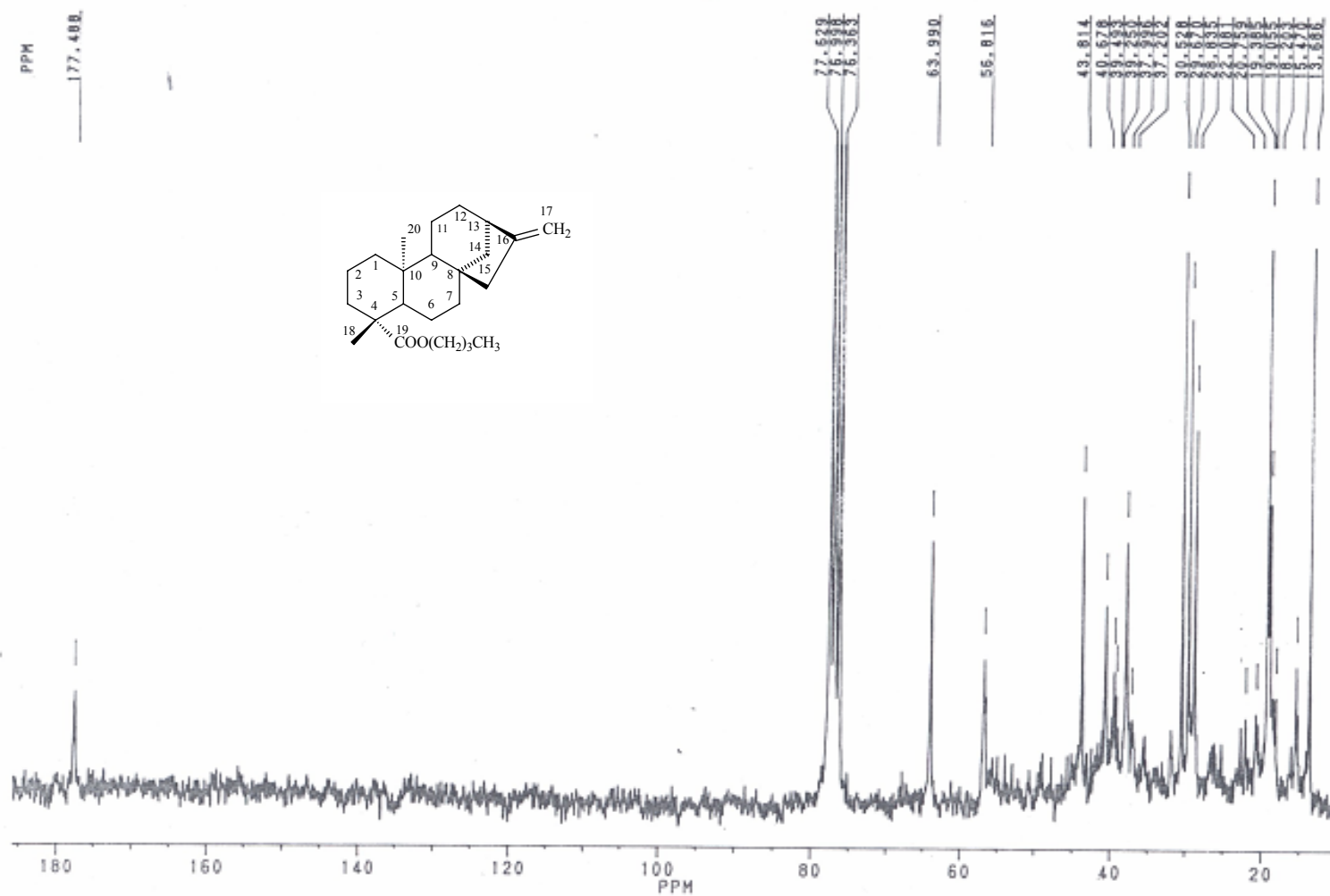
%T



**Espectro 18.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **20**.

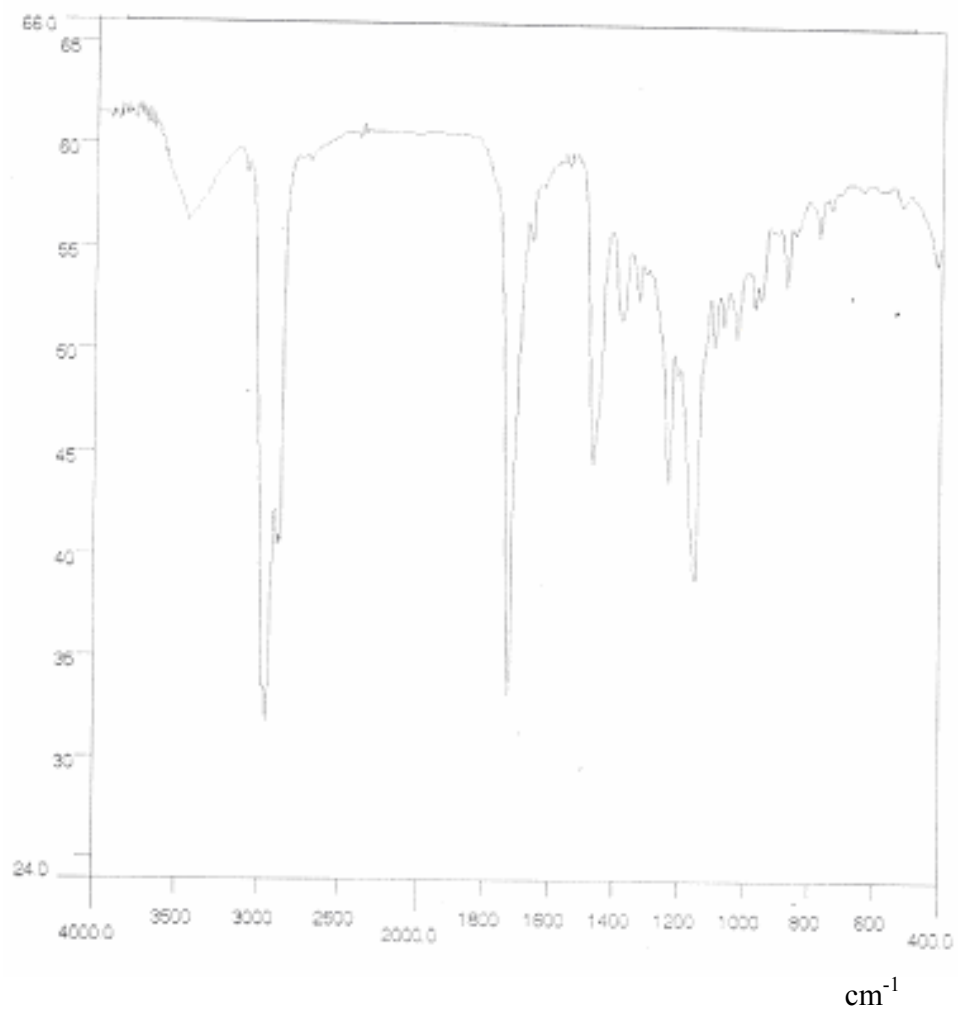


**Espectro 19.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **71**.

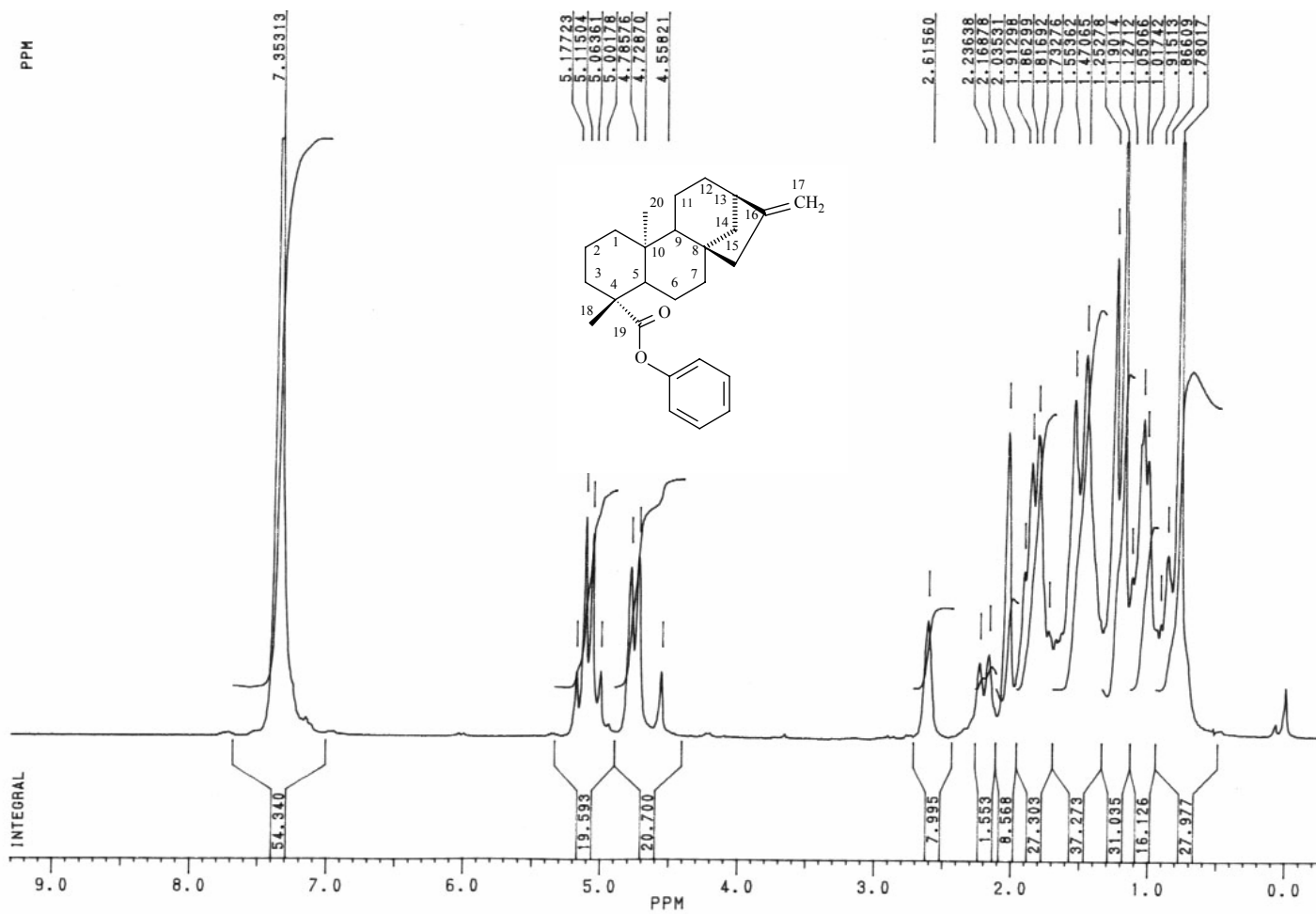


Espectro 20. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto 71.

%T

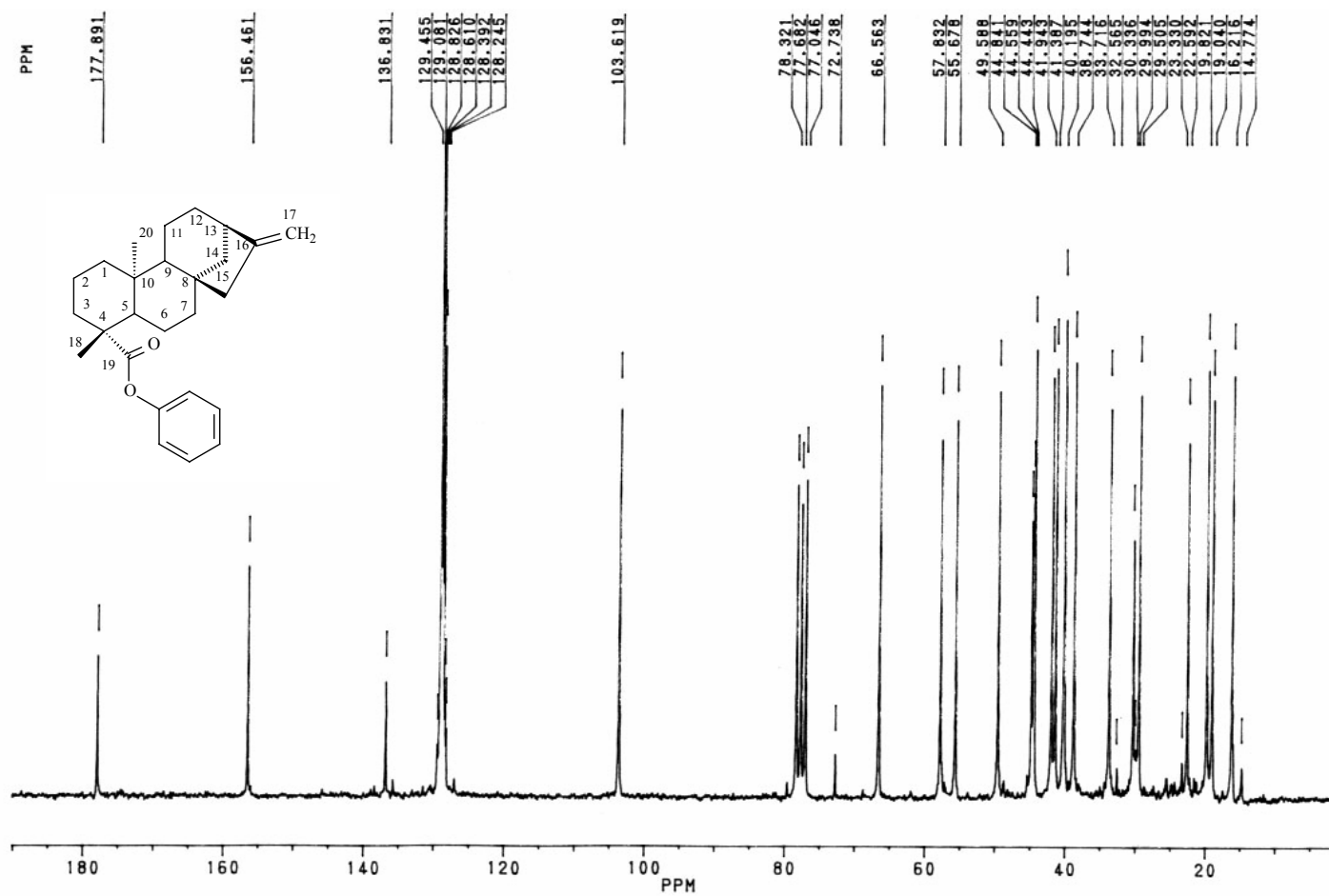


**Espectro21.** Espectro de I.V. (filme) do composto **71**.



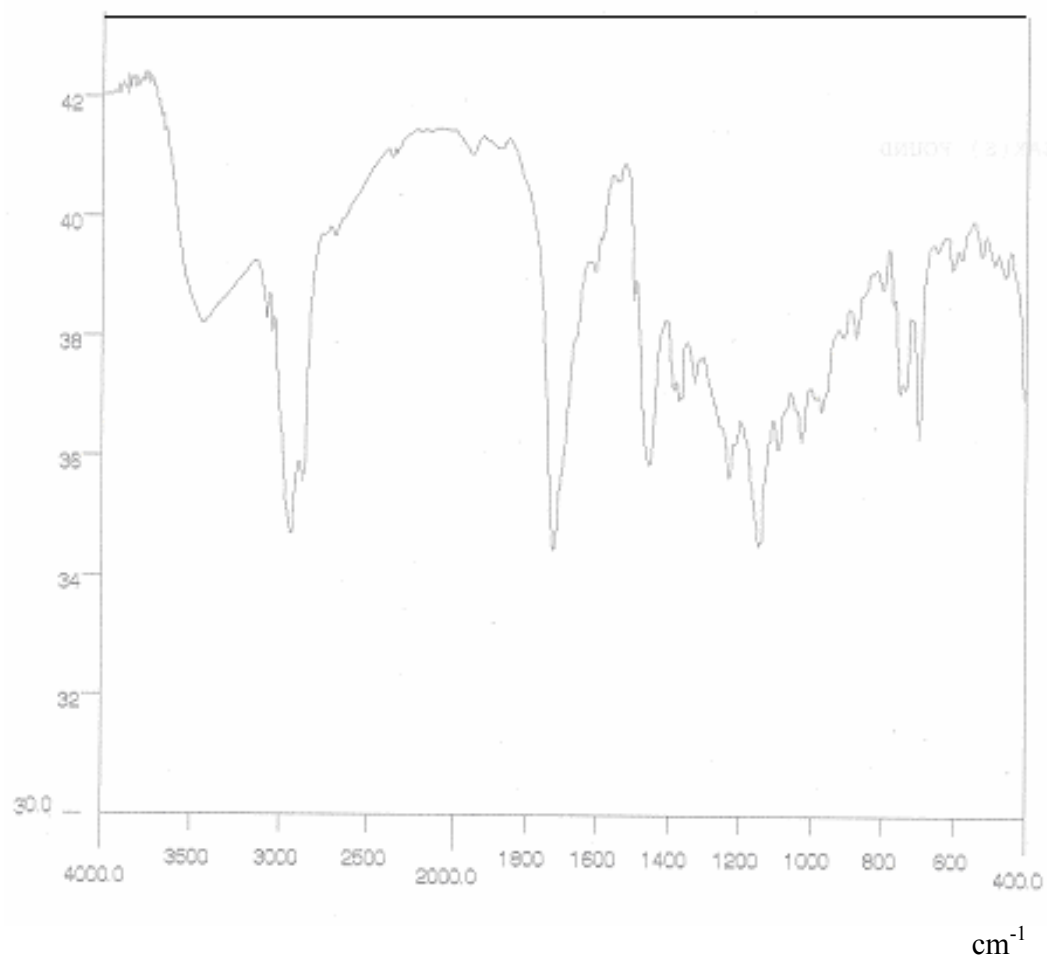
**Espectro 22.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 72



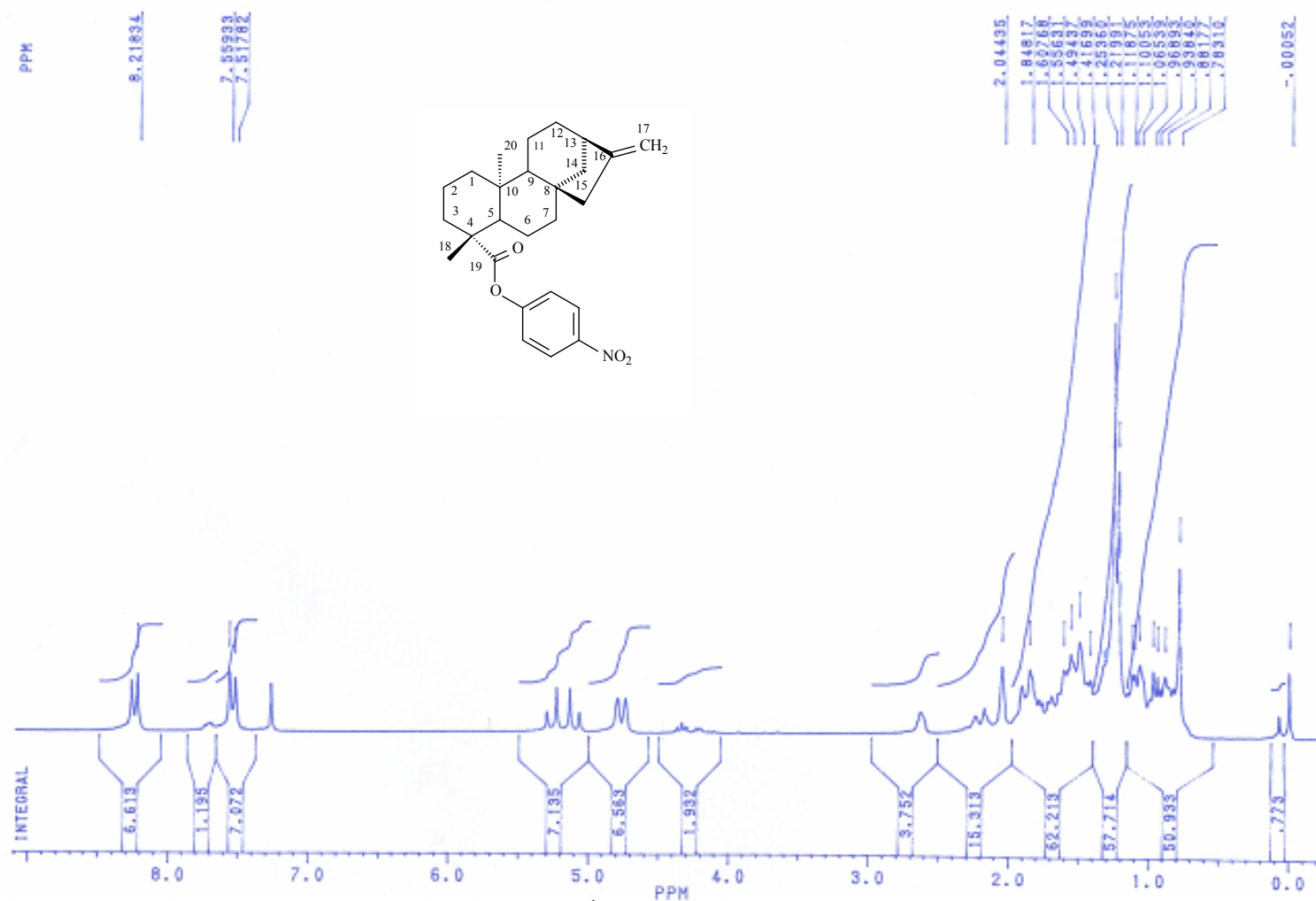


**Espectro 23.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **72**.

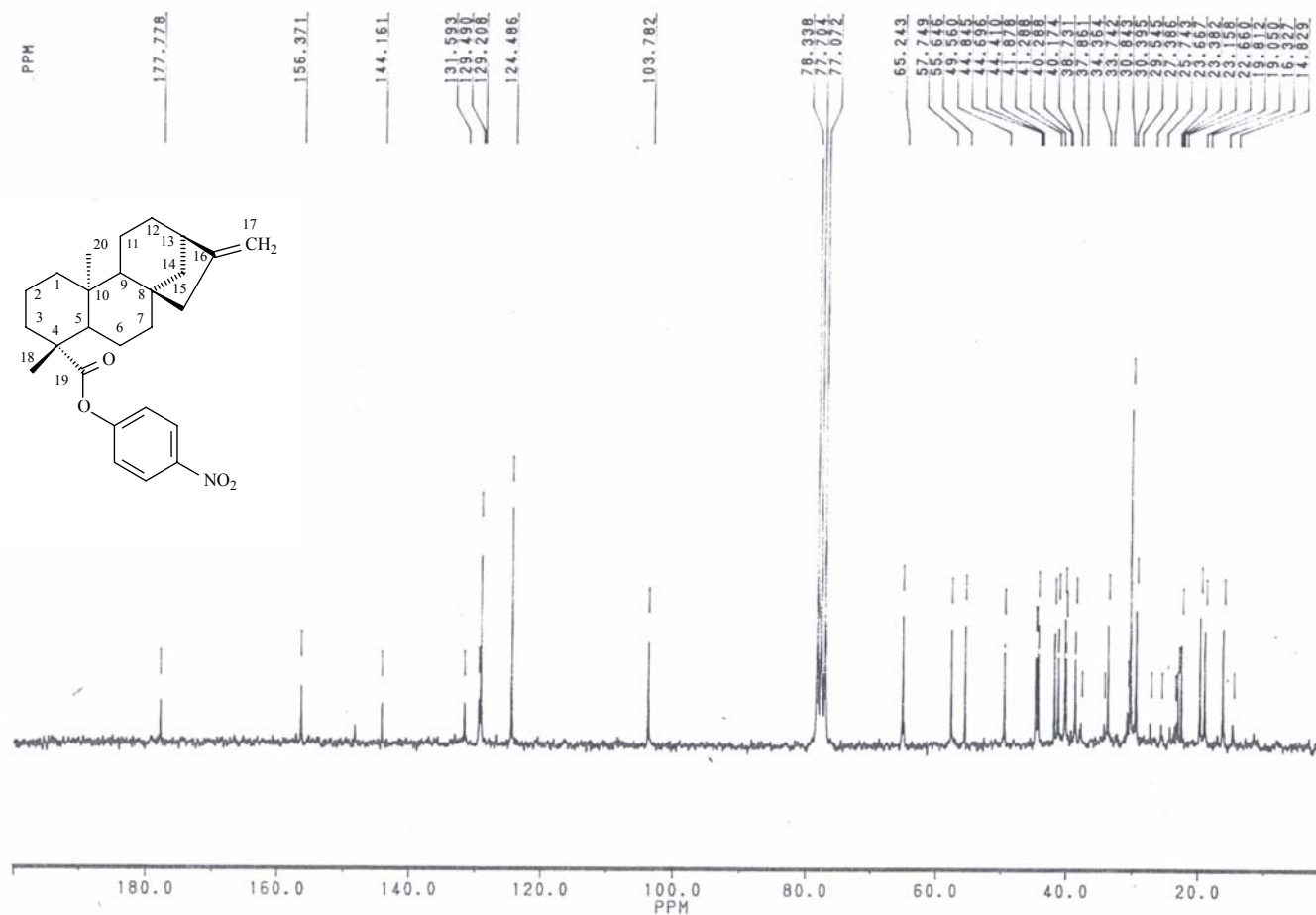
%T



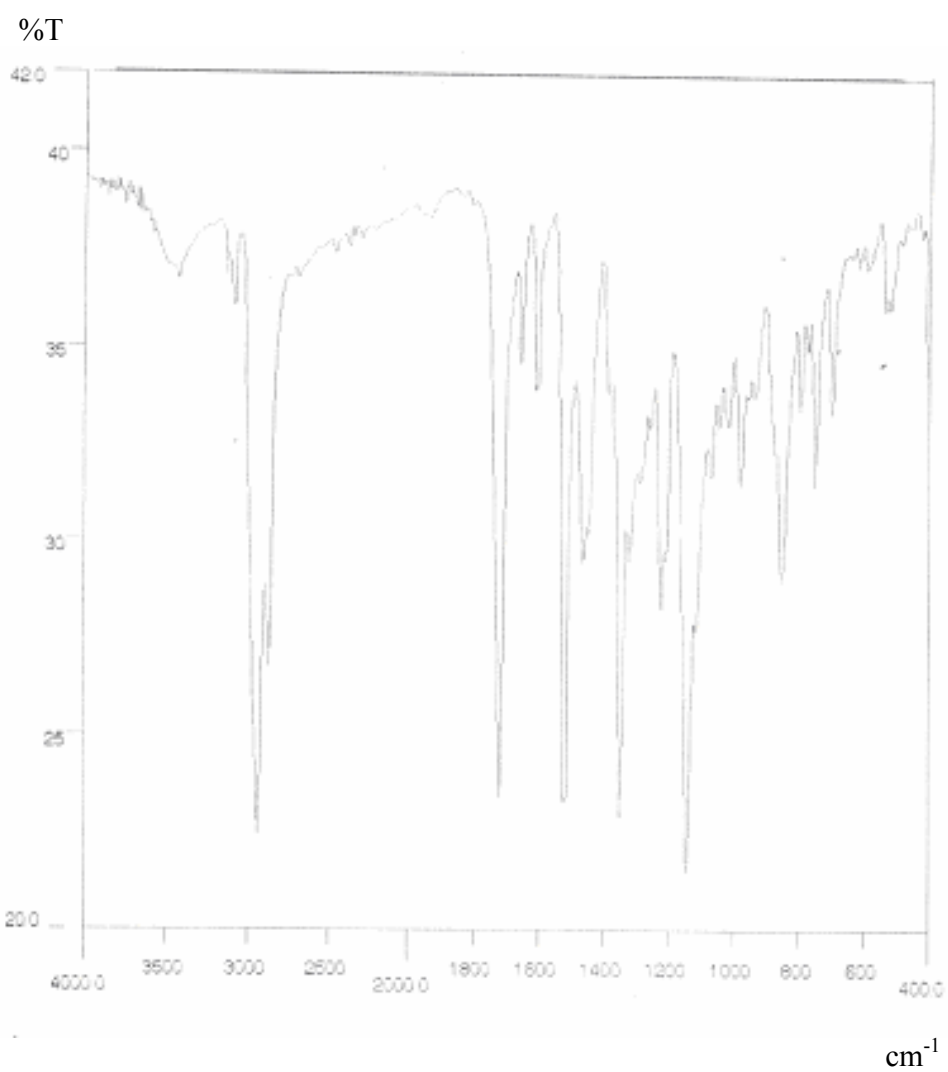
**Espectro 24.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **72**.



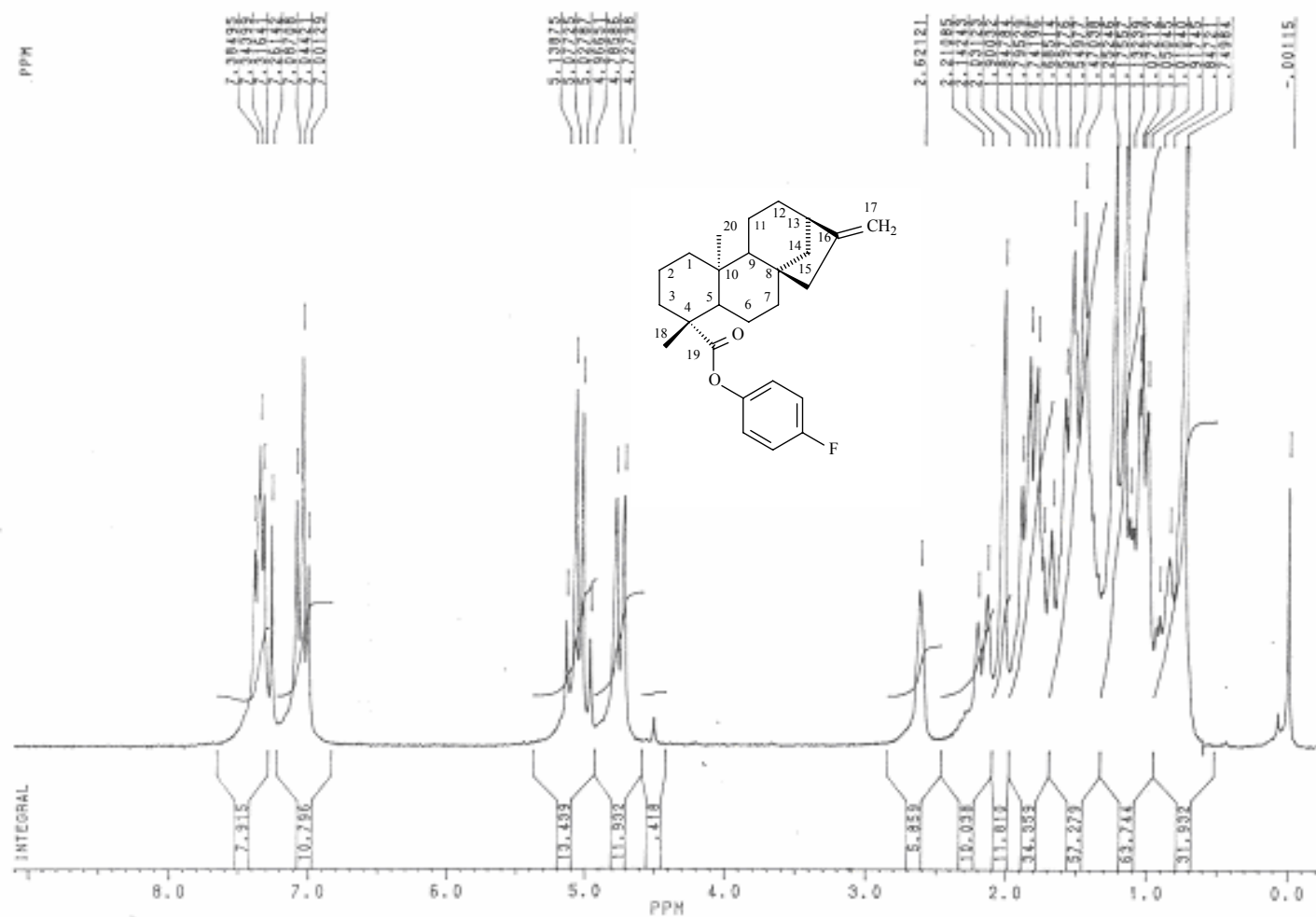
**Espectro 25.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 73.



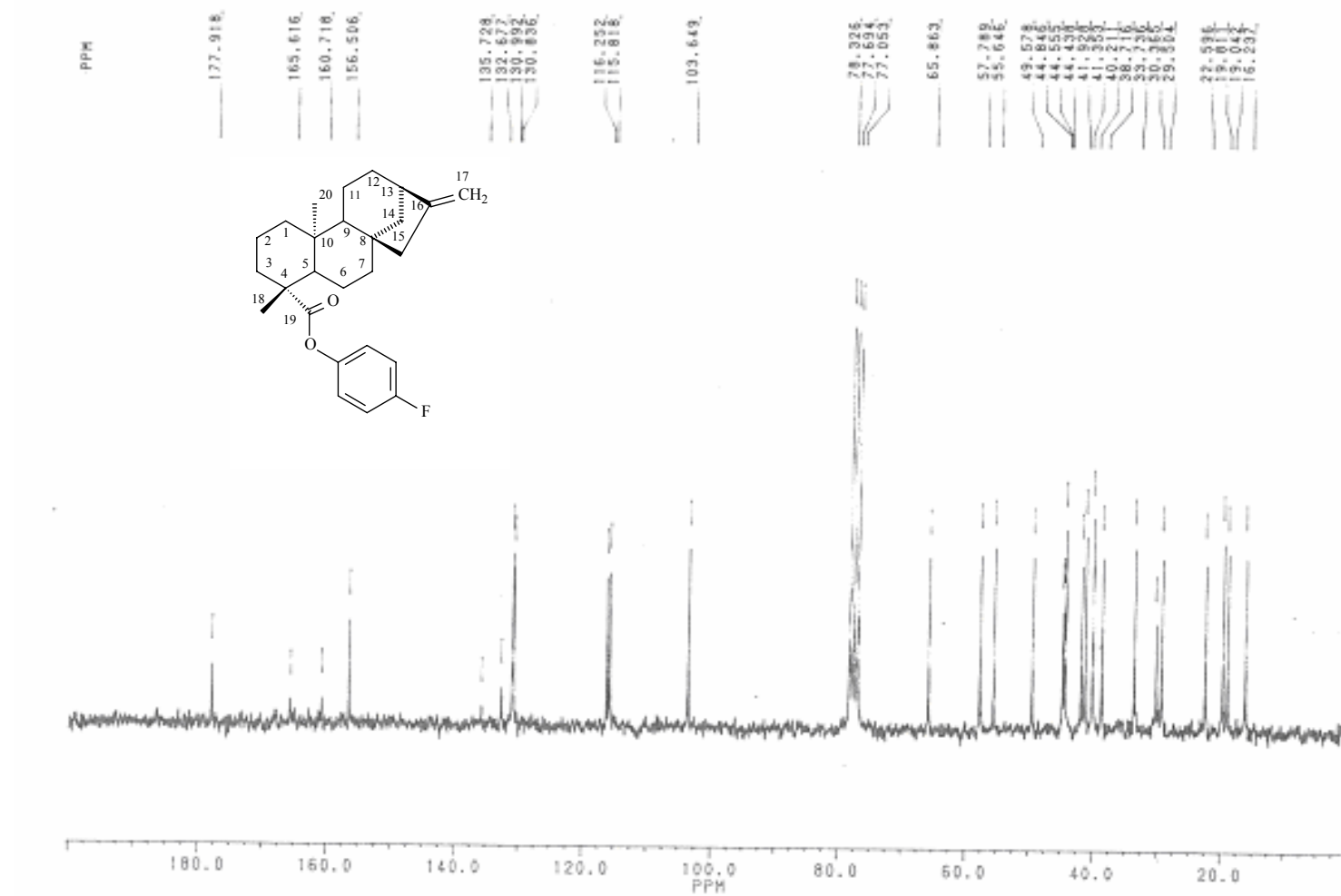
Espectro 26. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 73.



**Espectro 27.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **73**

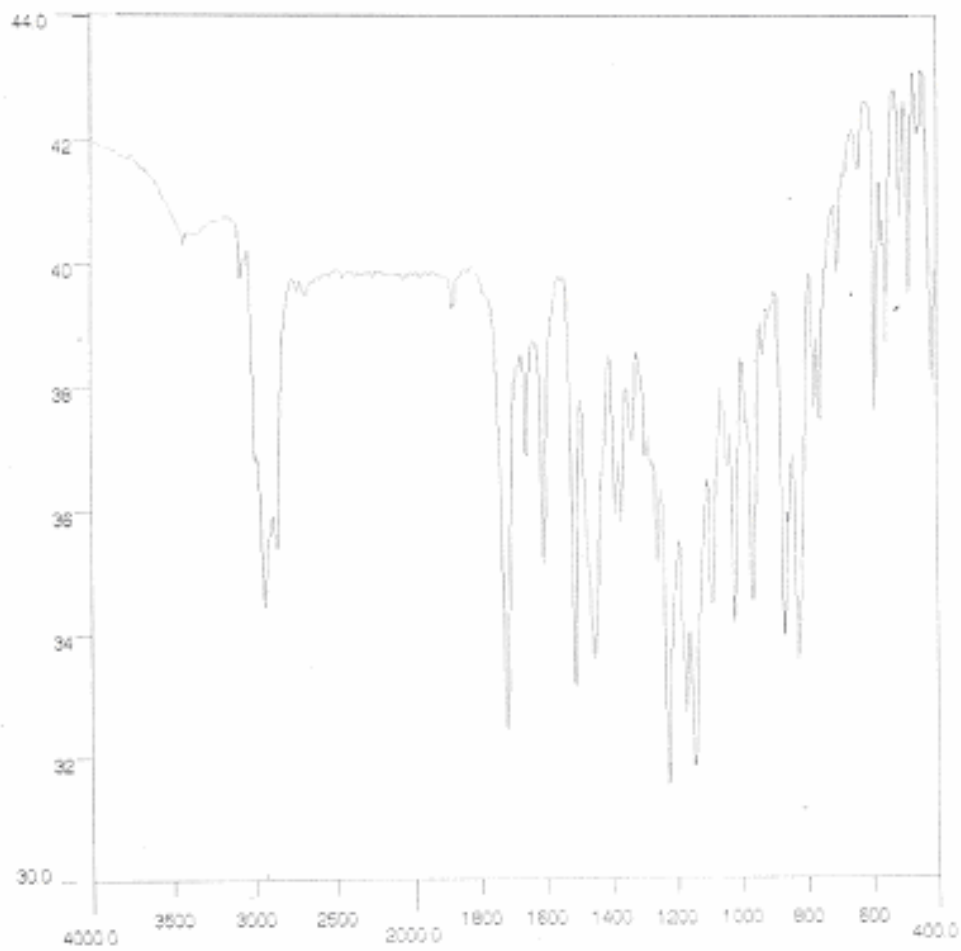


**Espectro 28.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 74.



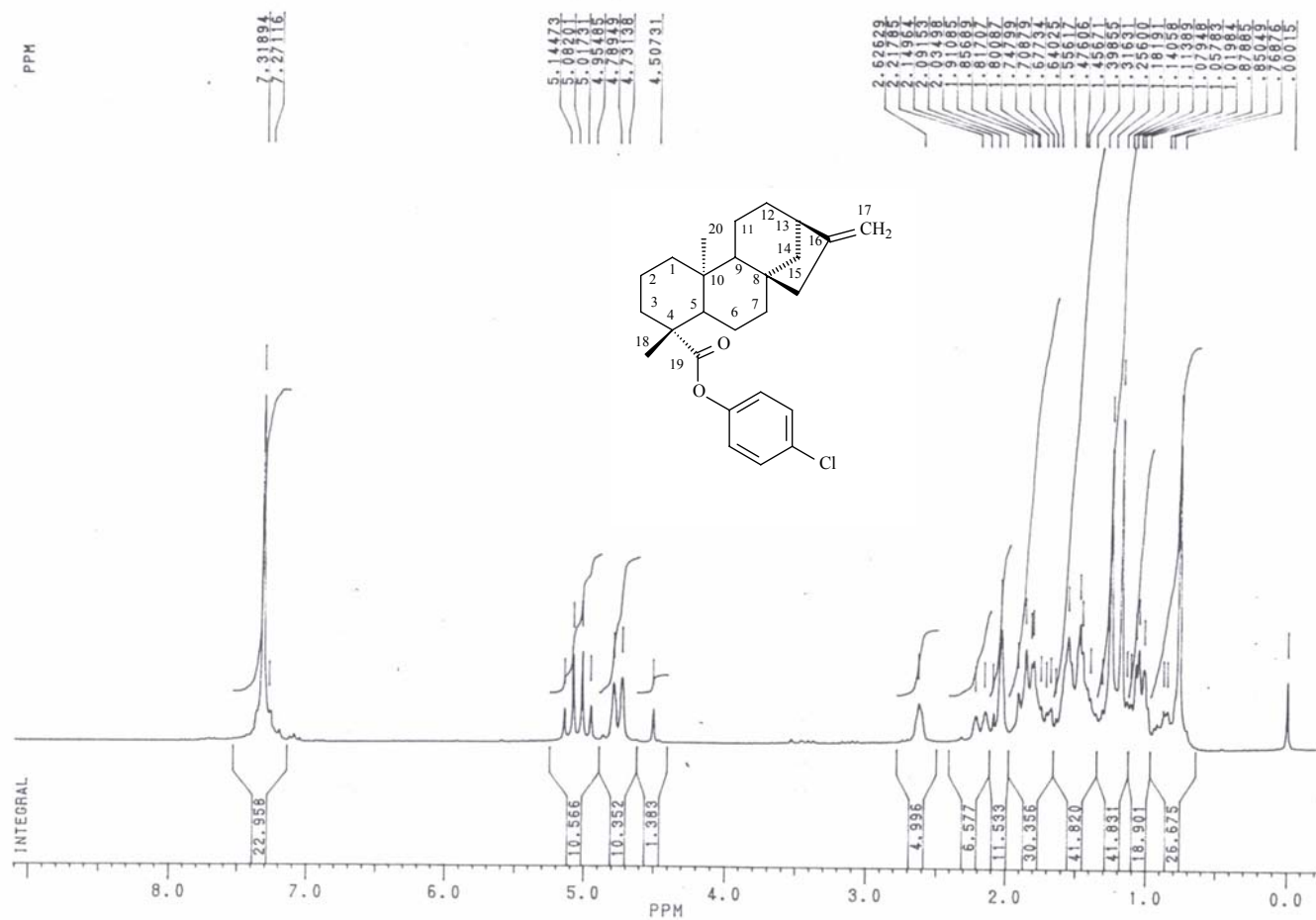
**Espectro 29.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 74.

%T

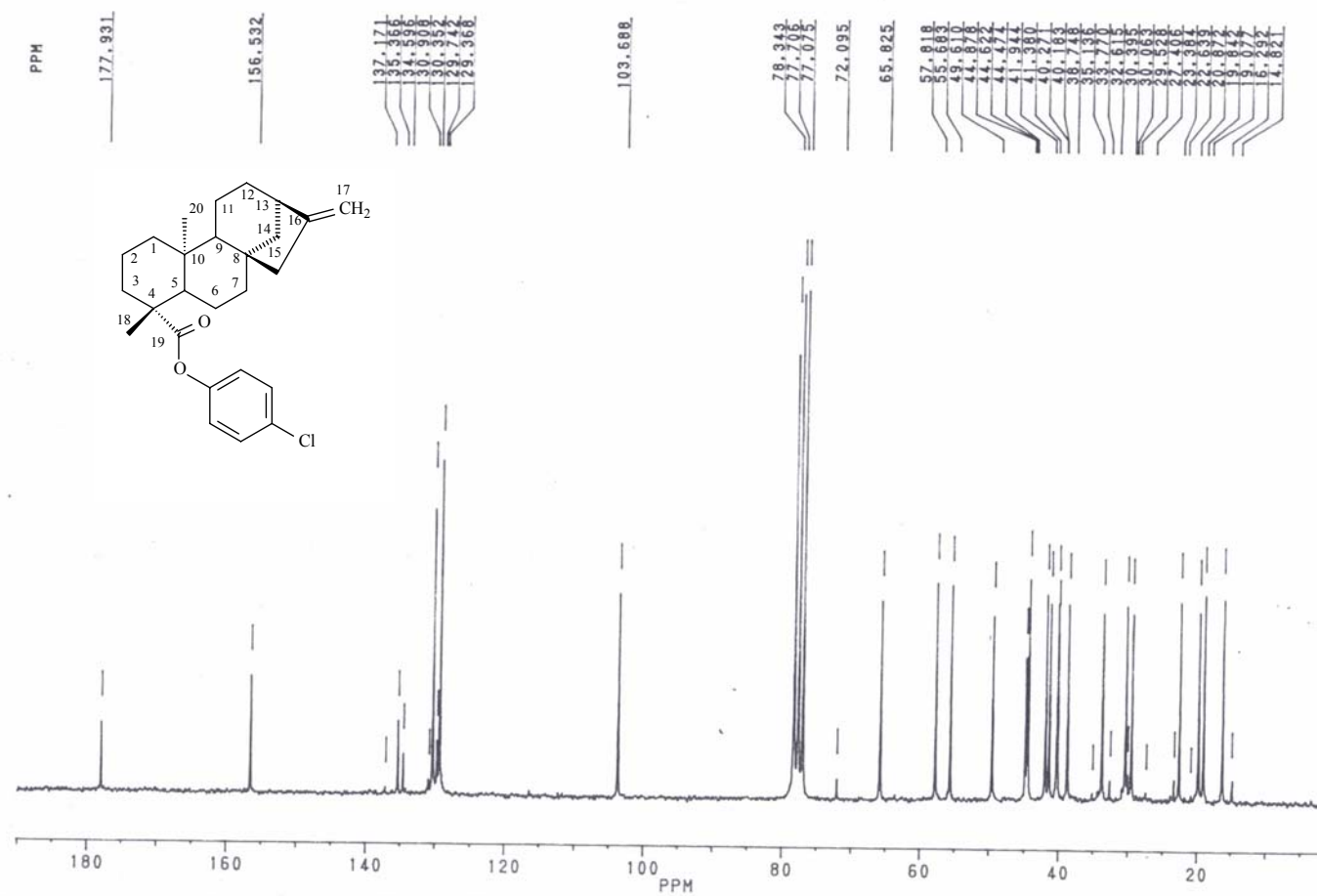
cm<sup>-1</sup>

**Espectro 30.** Espectro de I.V. (filme) do composto **74**.



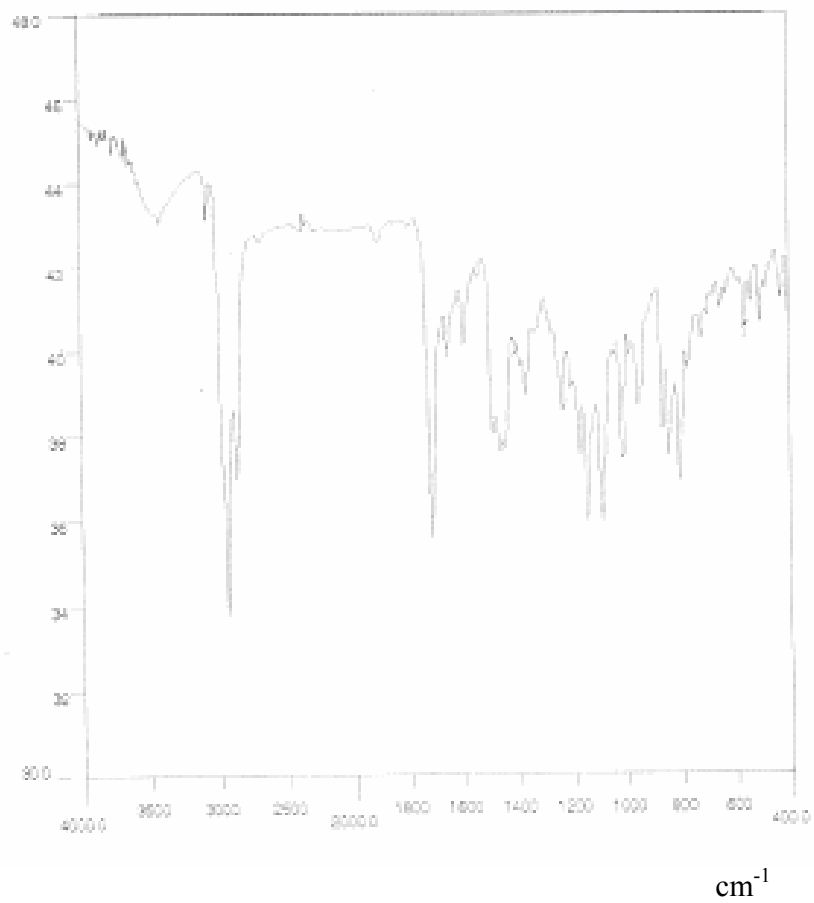


**Espectro 31.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **75**.

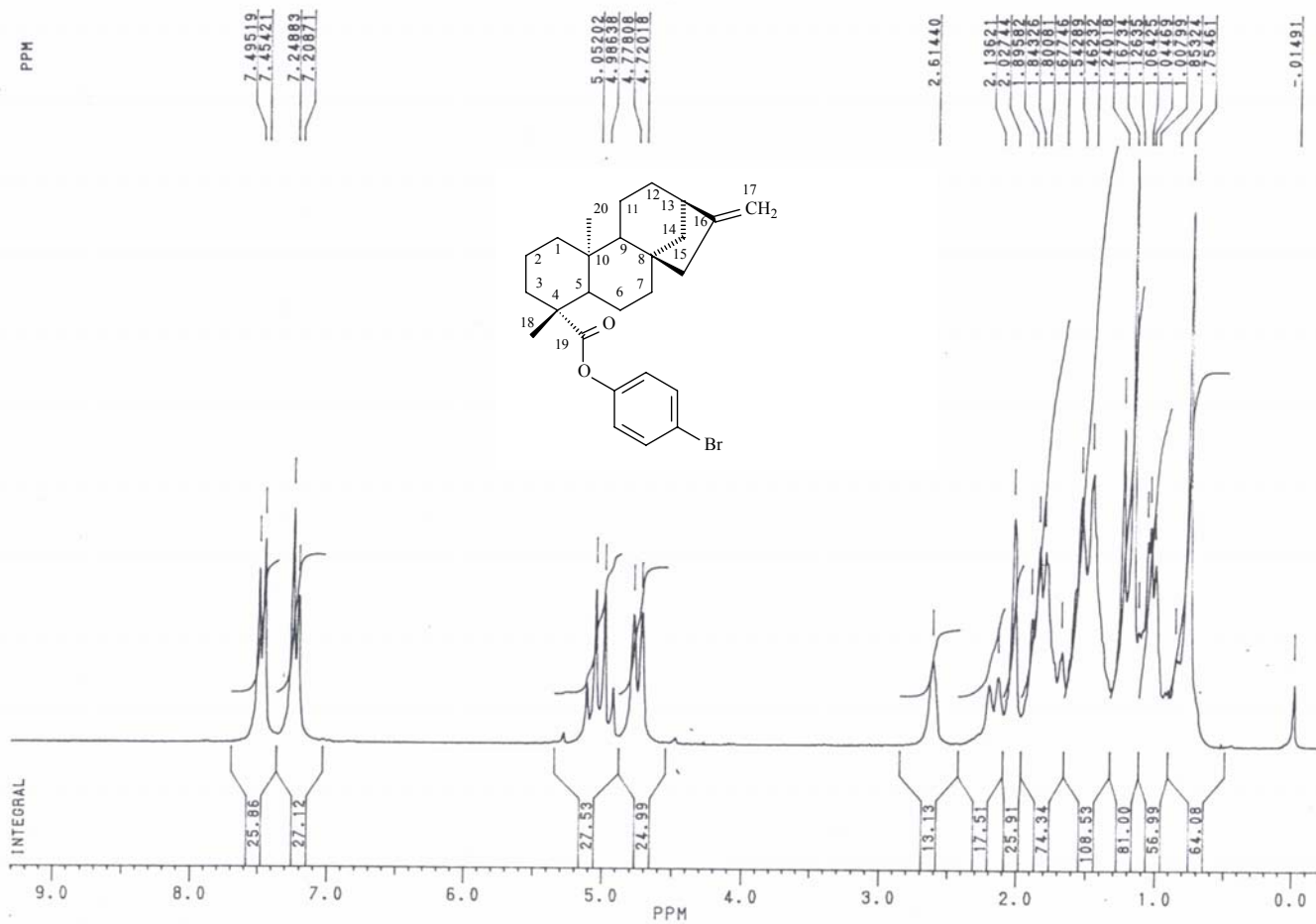


**Espectro 32.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **75**.

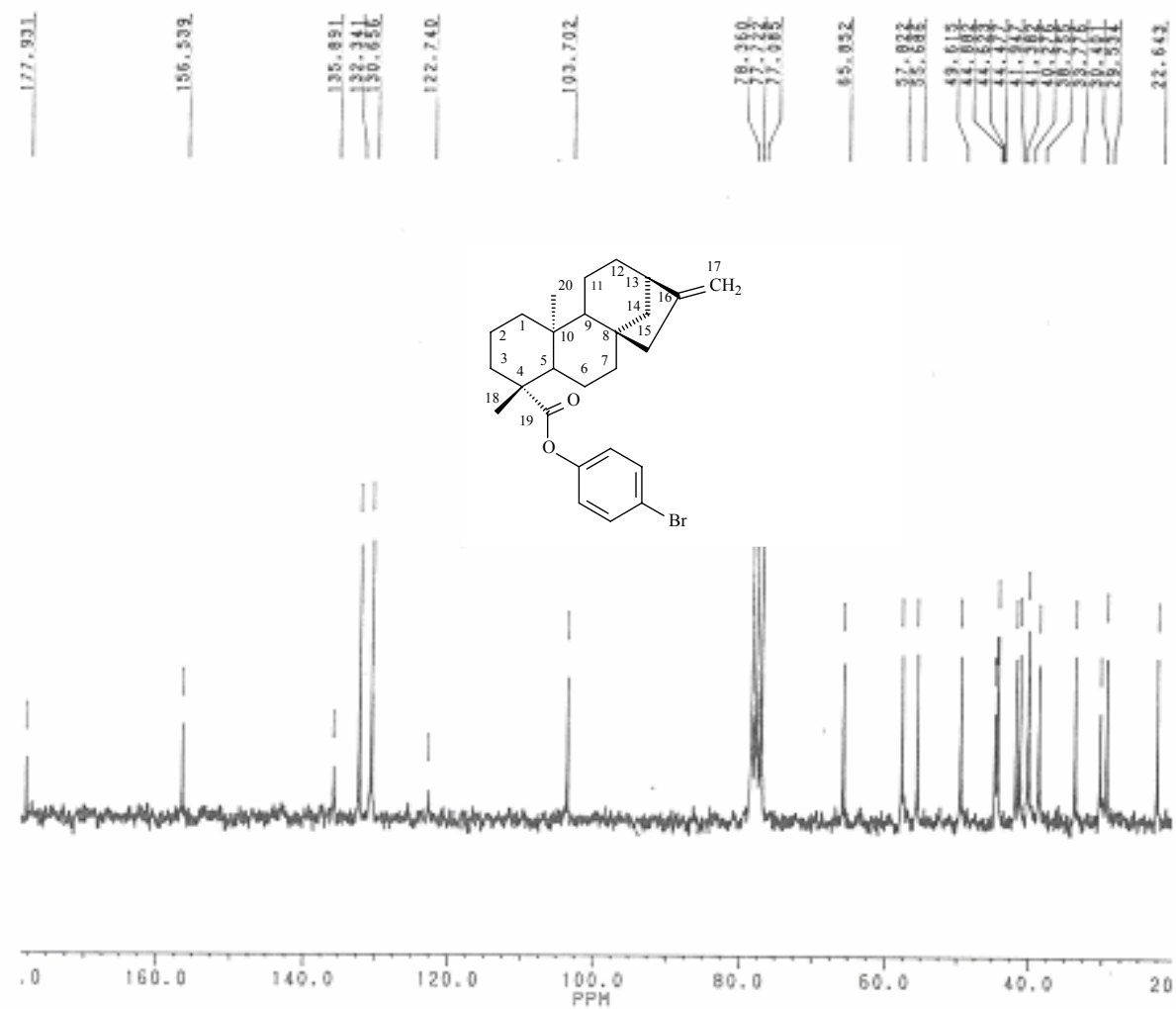
%T



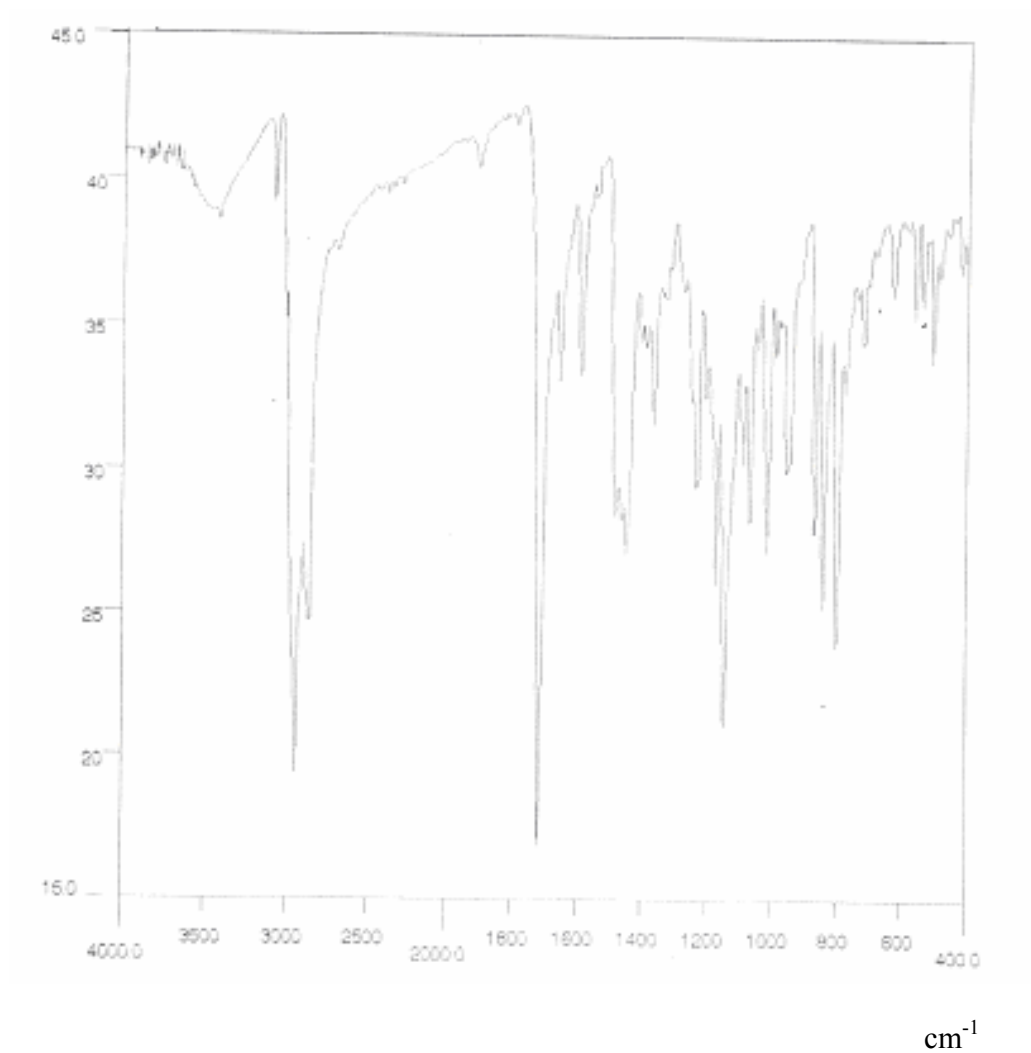
**Espectro 33.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **75**.



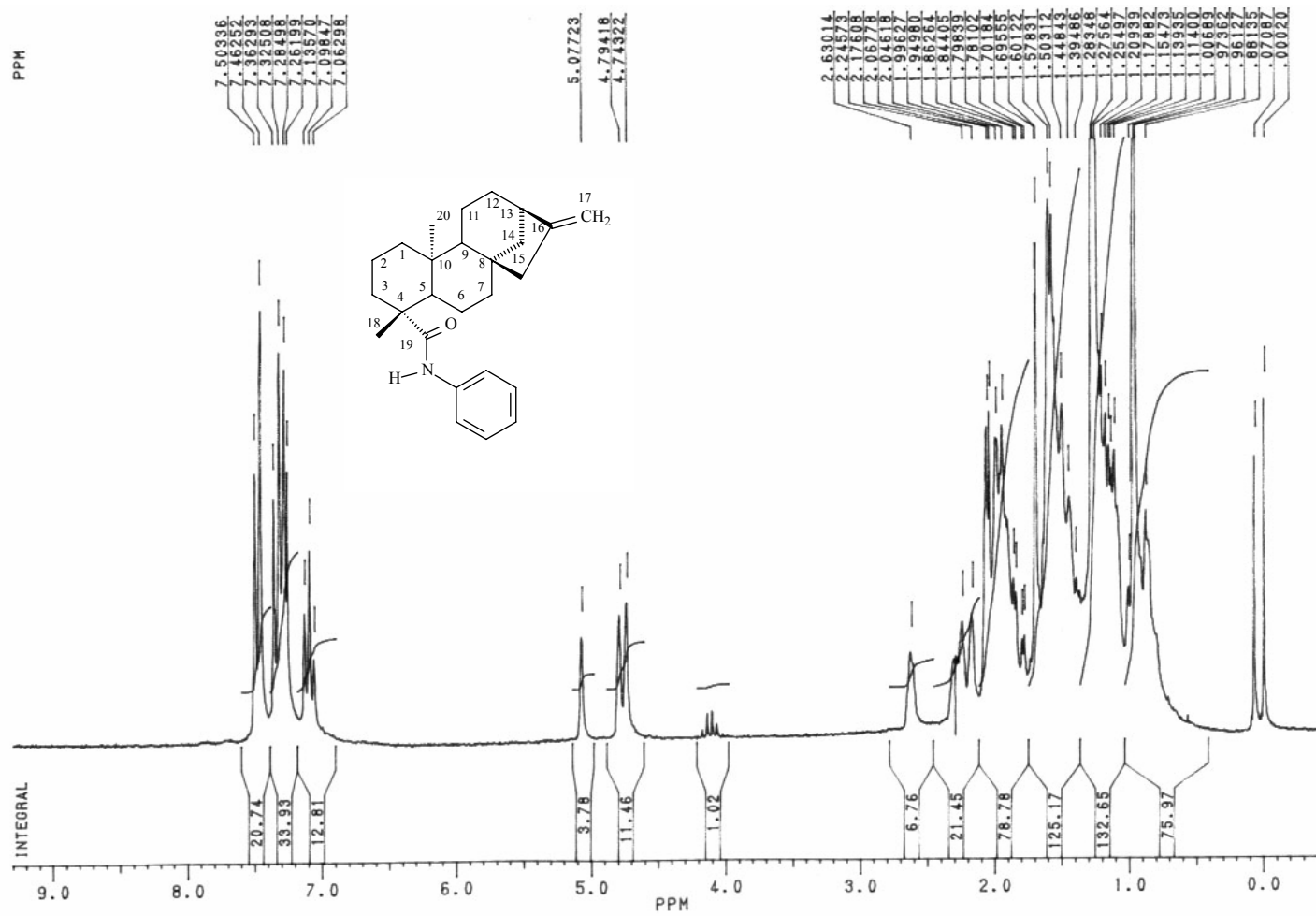
**Espectro 34.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **76**.



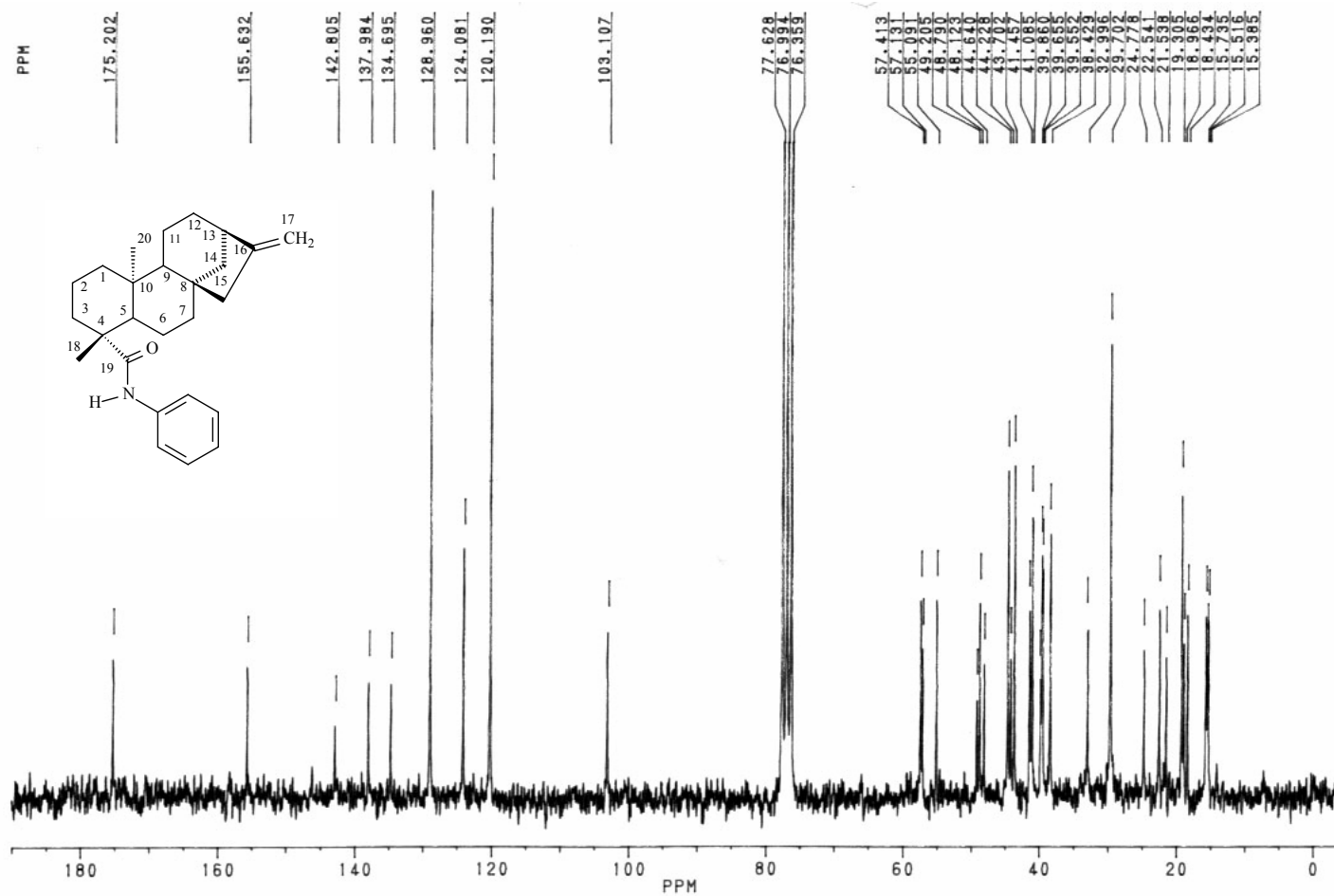
**Espectro 35.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **76**.



**Espectro 36.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **76**.

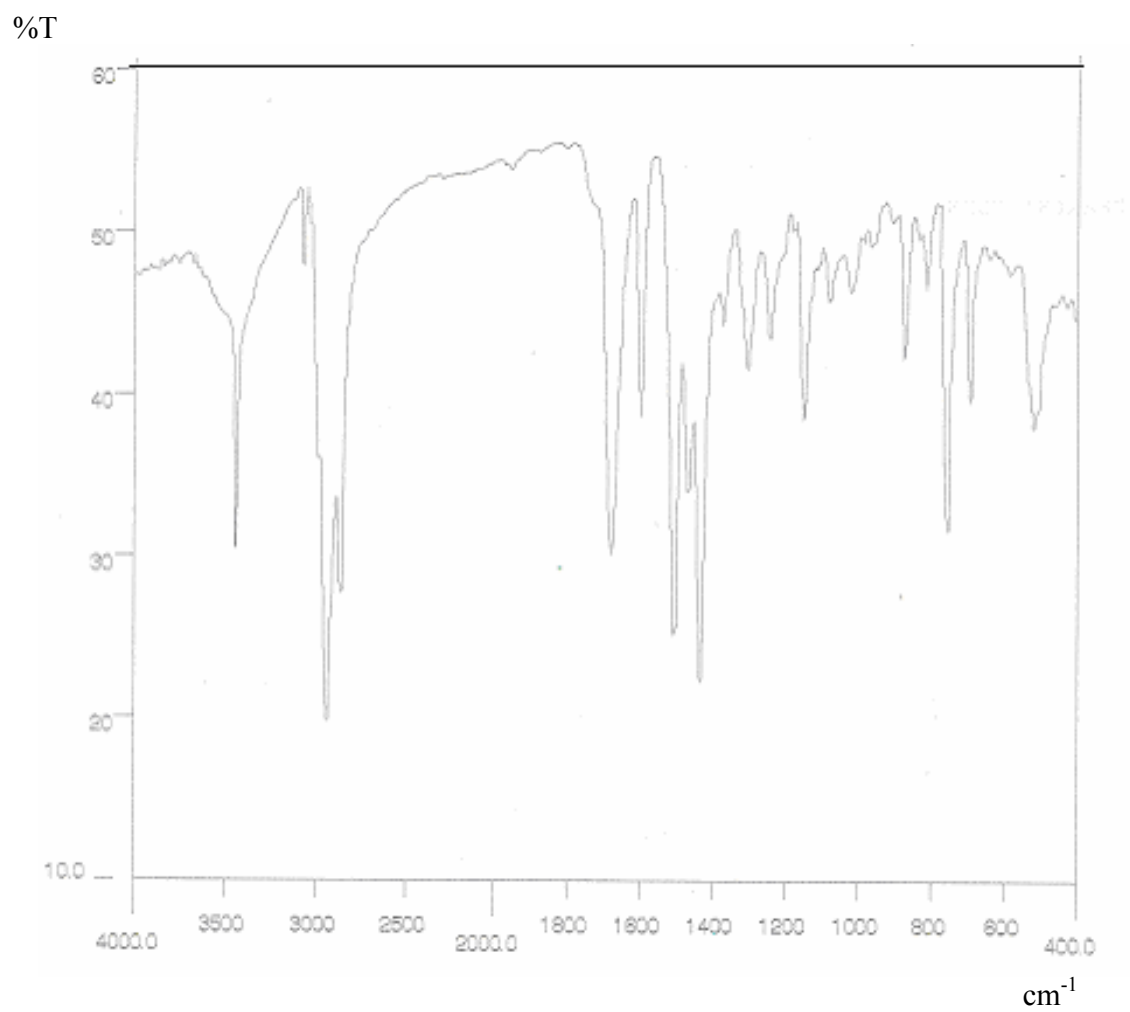


**Espectro 37.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) da amida 77.

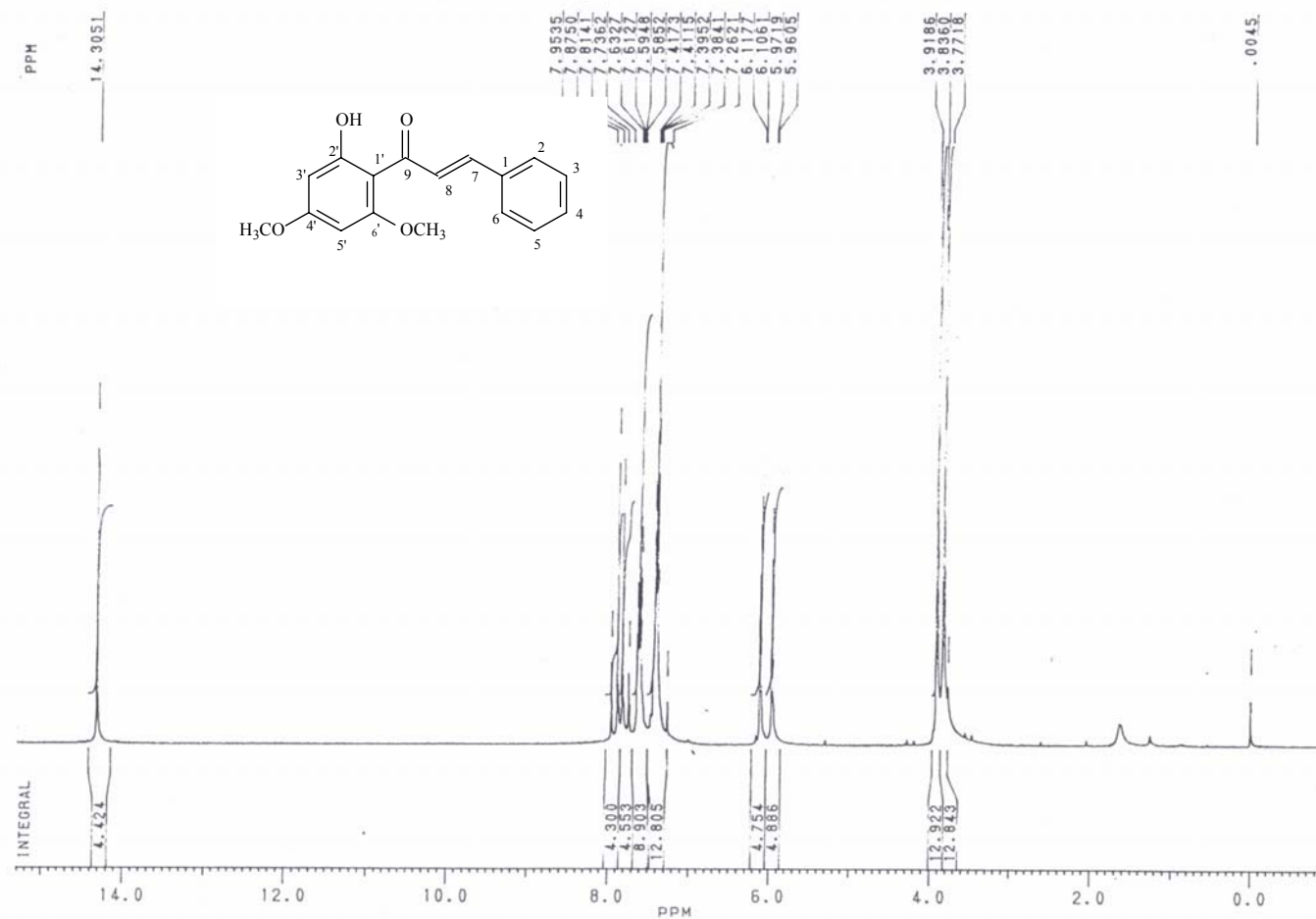


**Espectro 38.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 77.

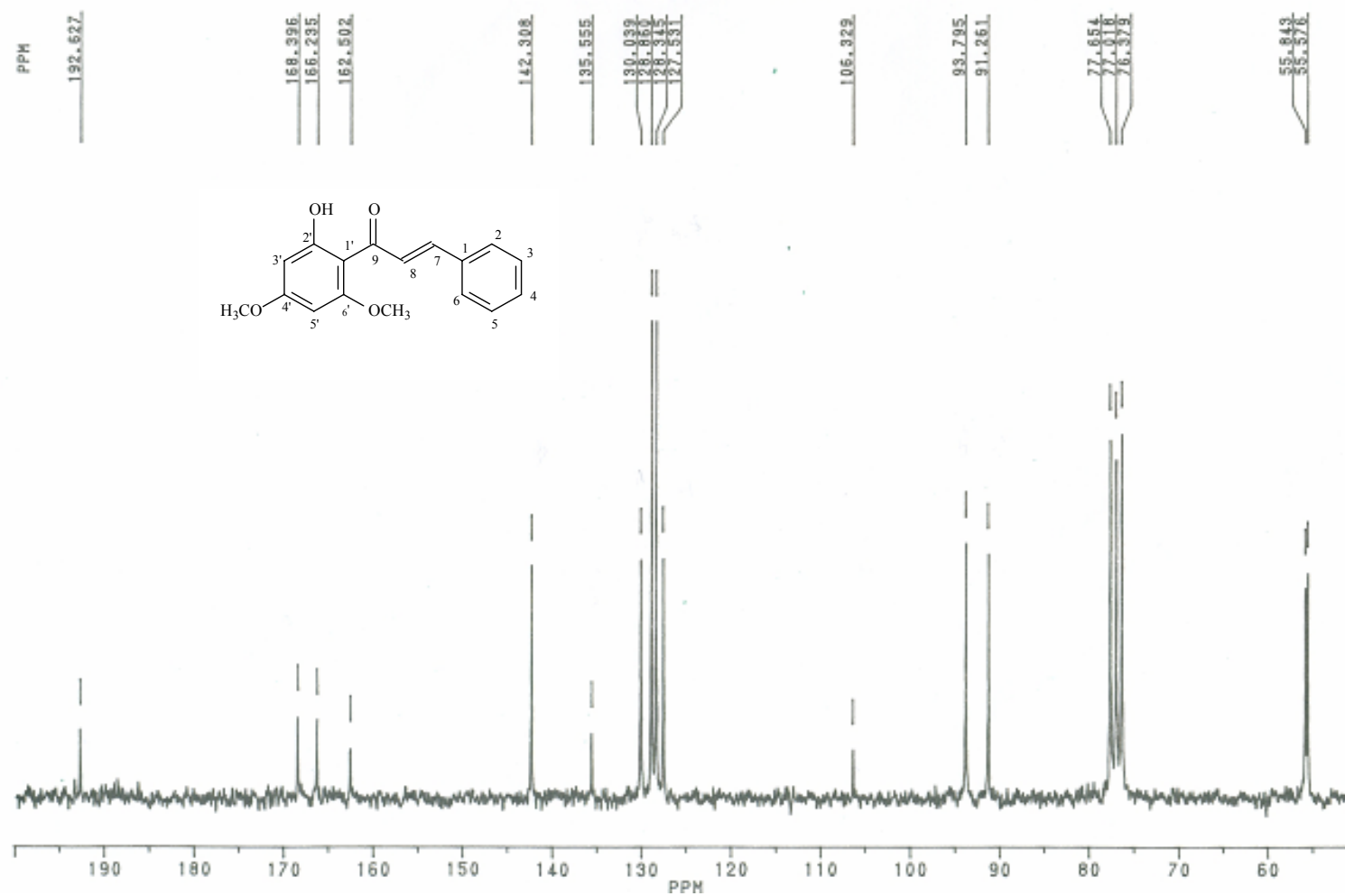




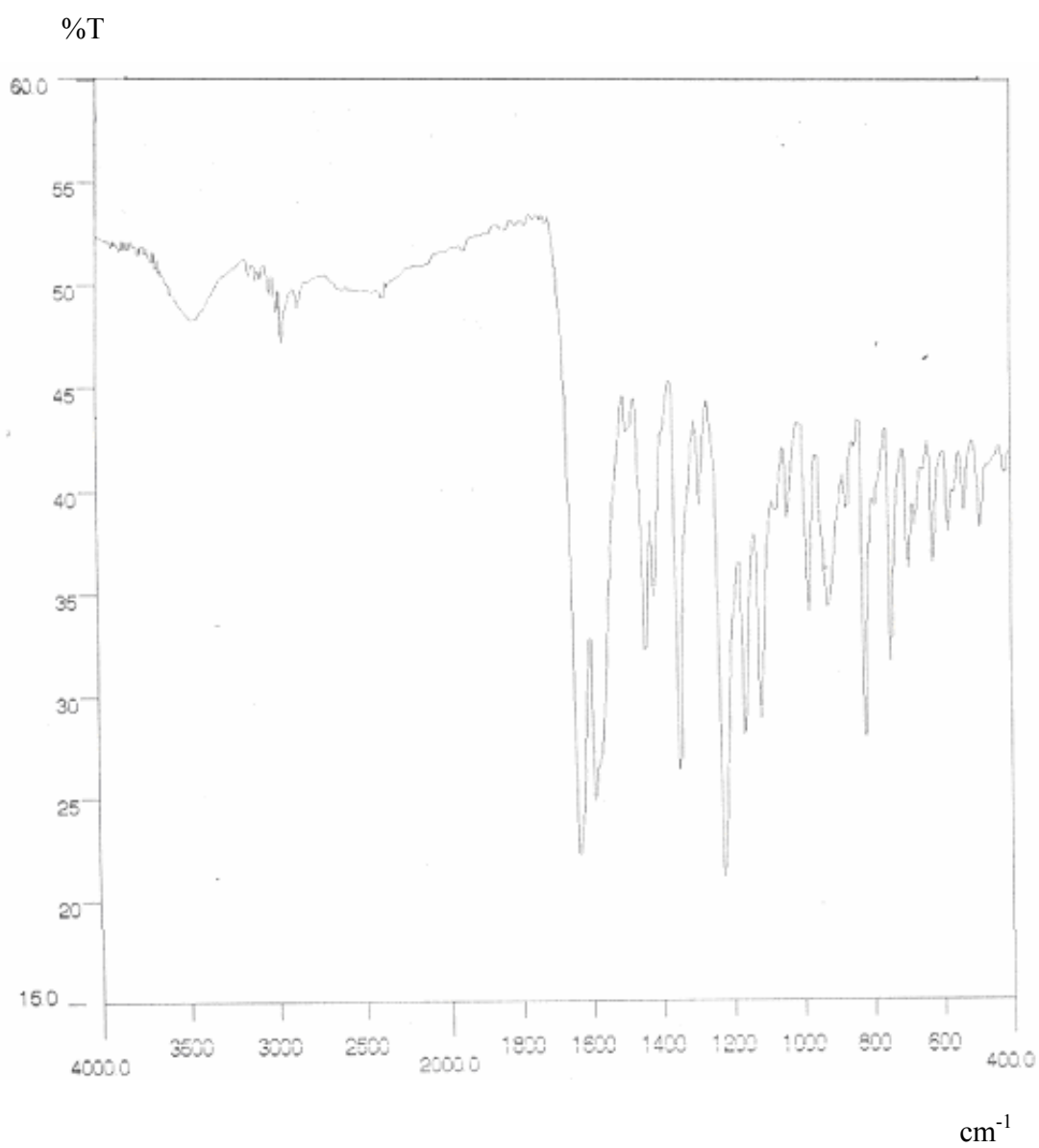
**Espectro 39.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **77**.



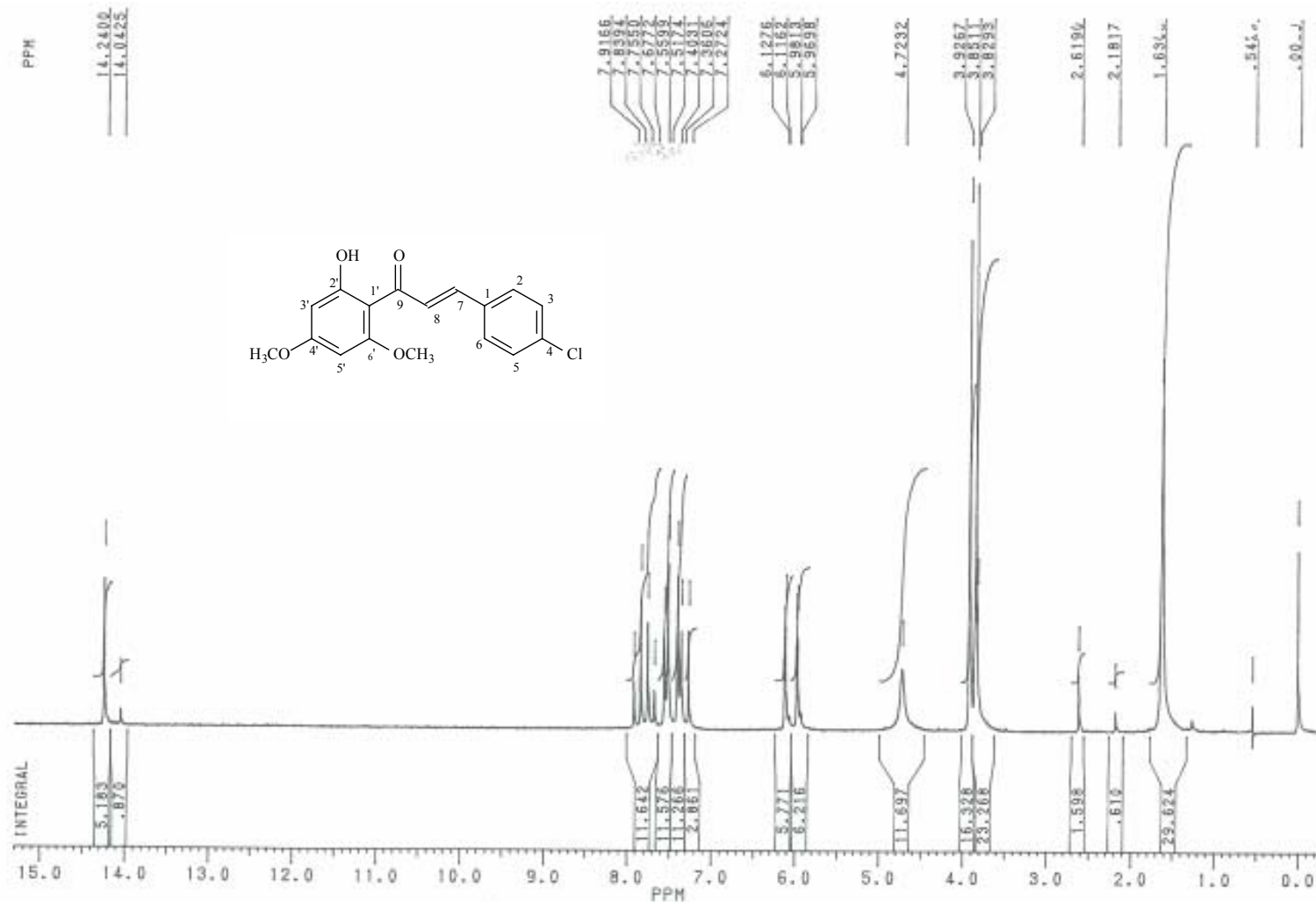
**Espectro 40.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **33**.



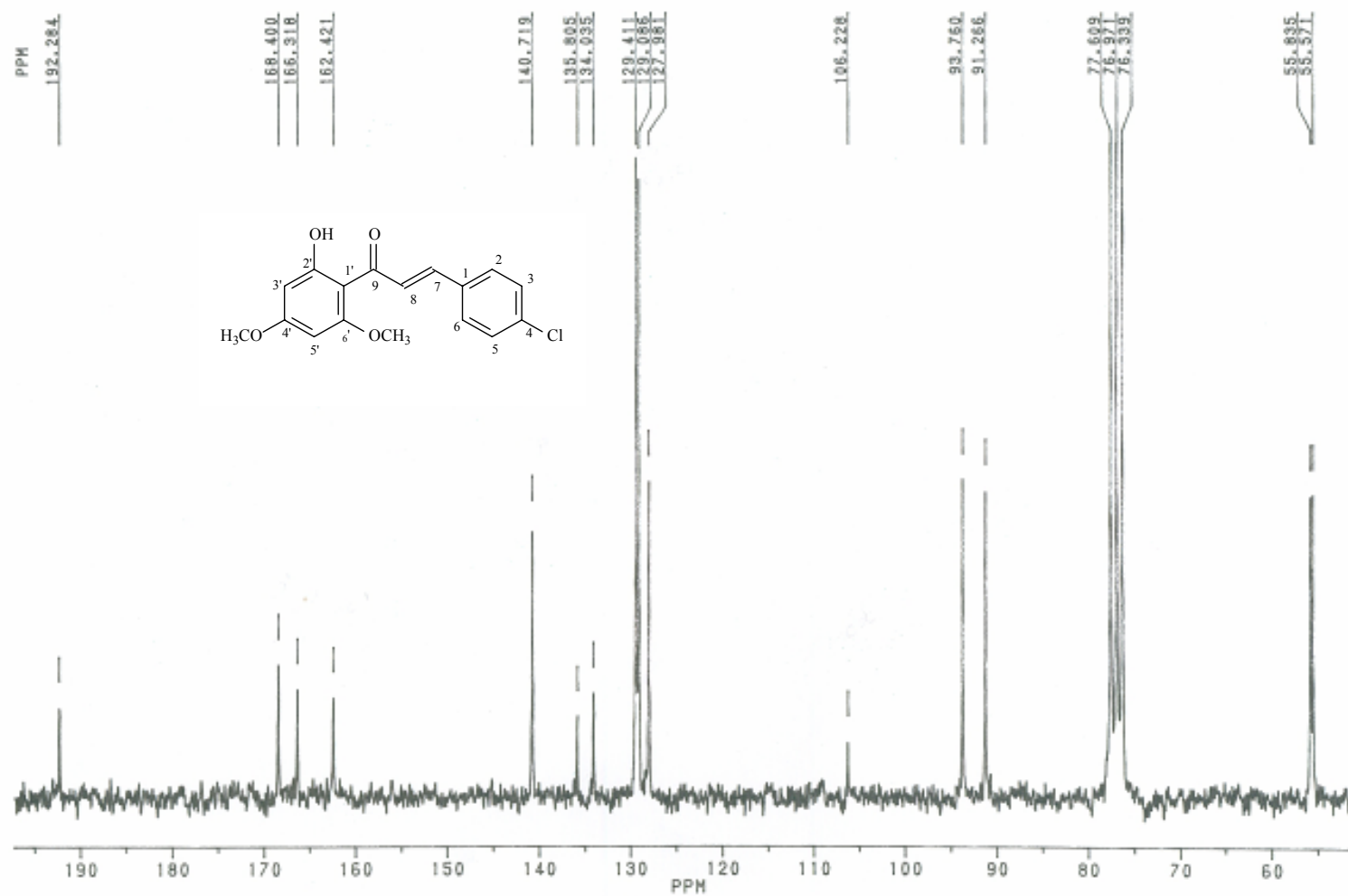
**Espectro 41.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) da chalcona **33**.



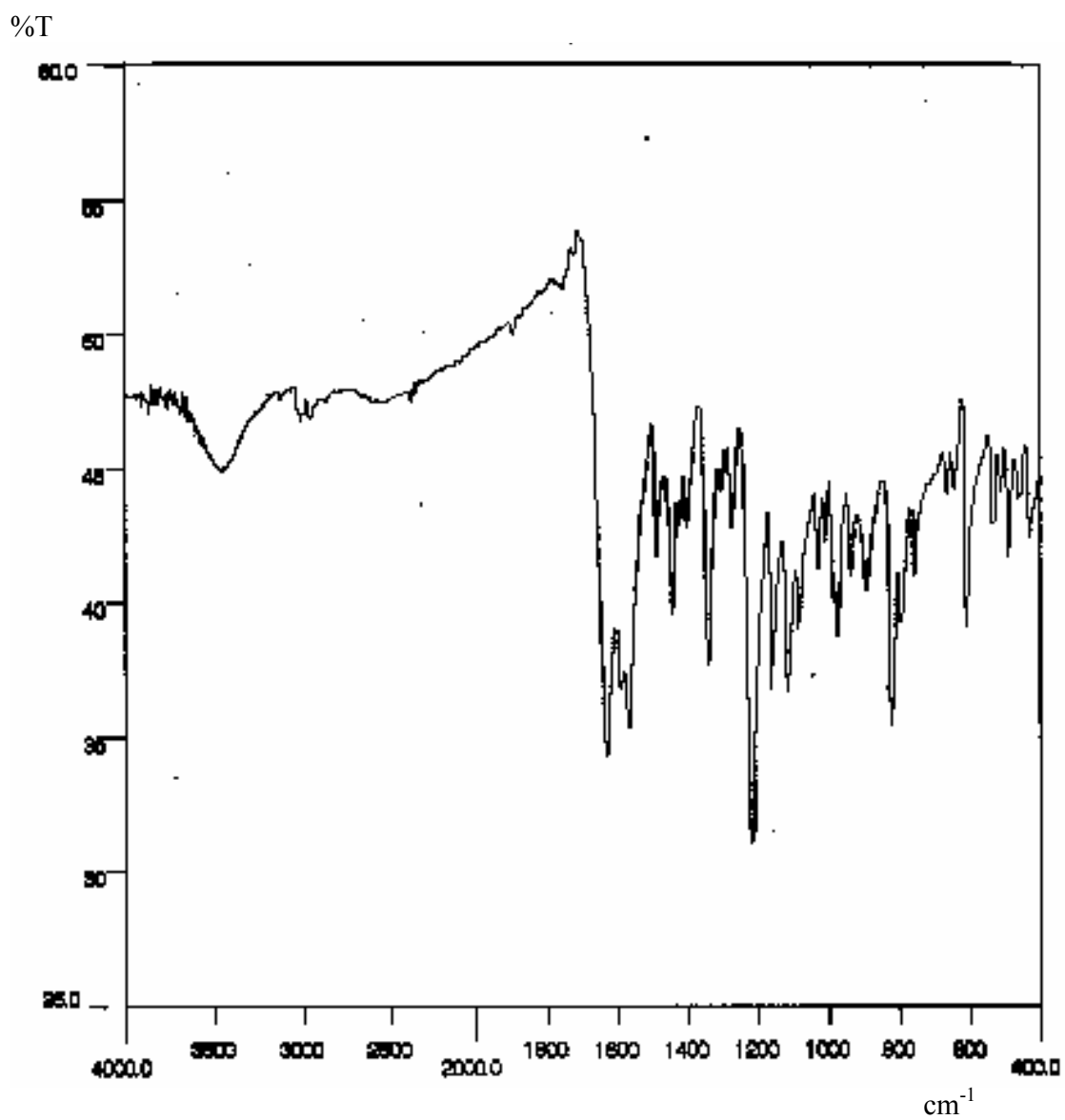
**Espectro 42.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **33**.



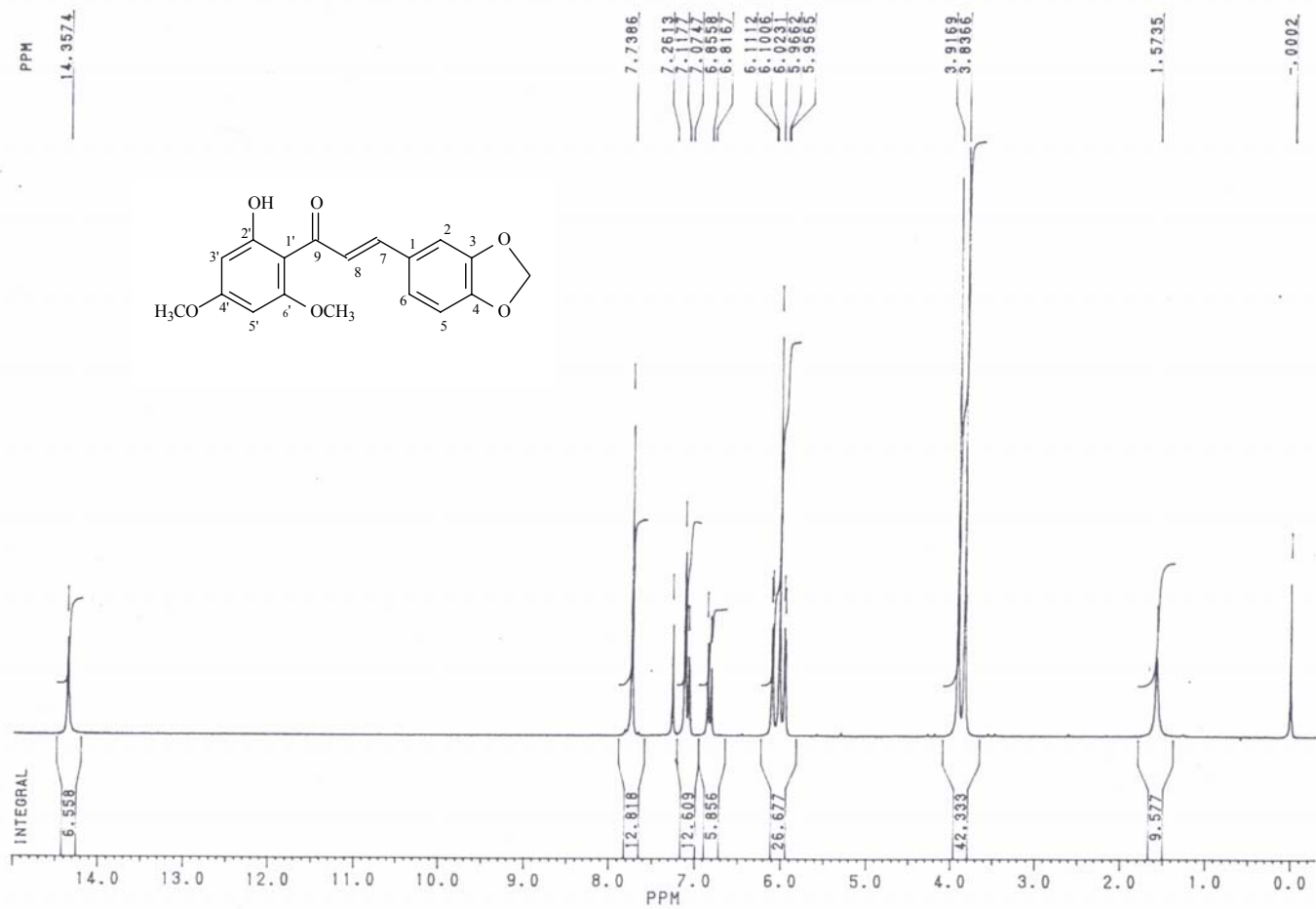
**Espectro 43.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **35**.



**Espectro 44.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona 35.

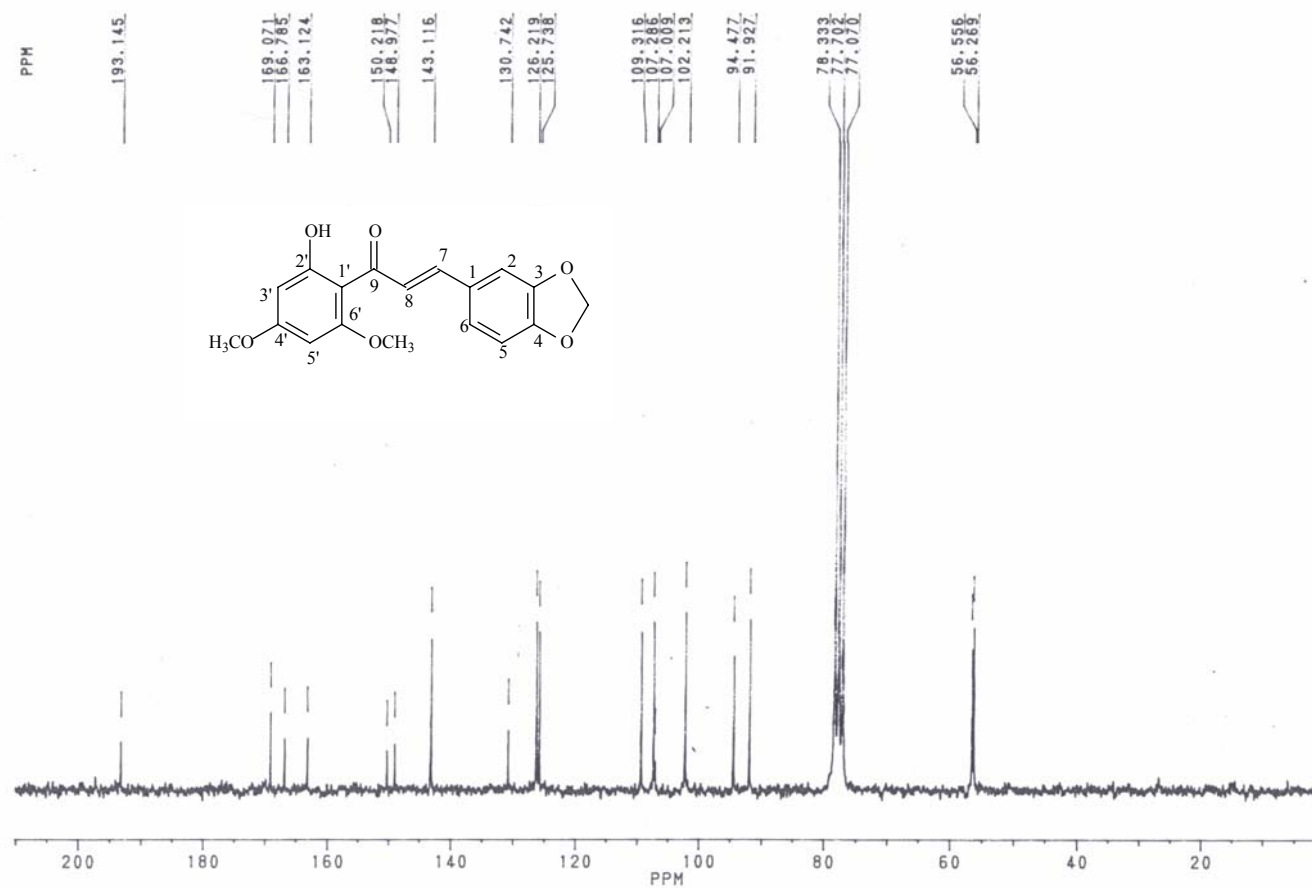


**Espectro 45.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona 35.

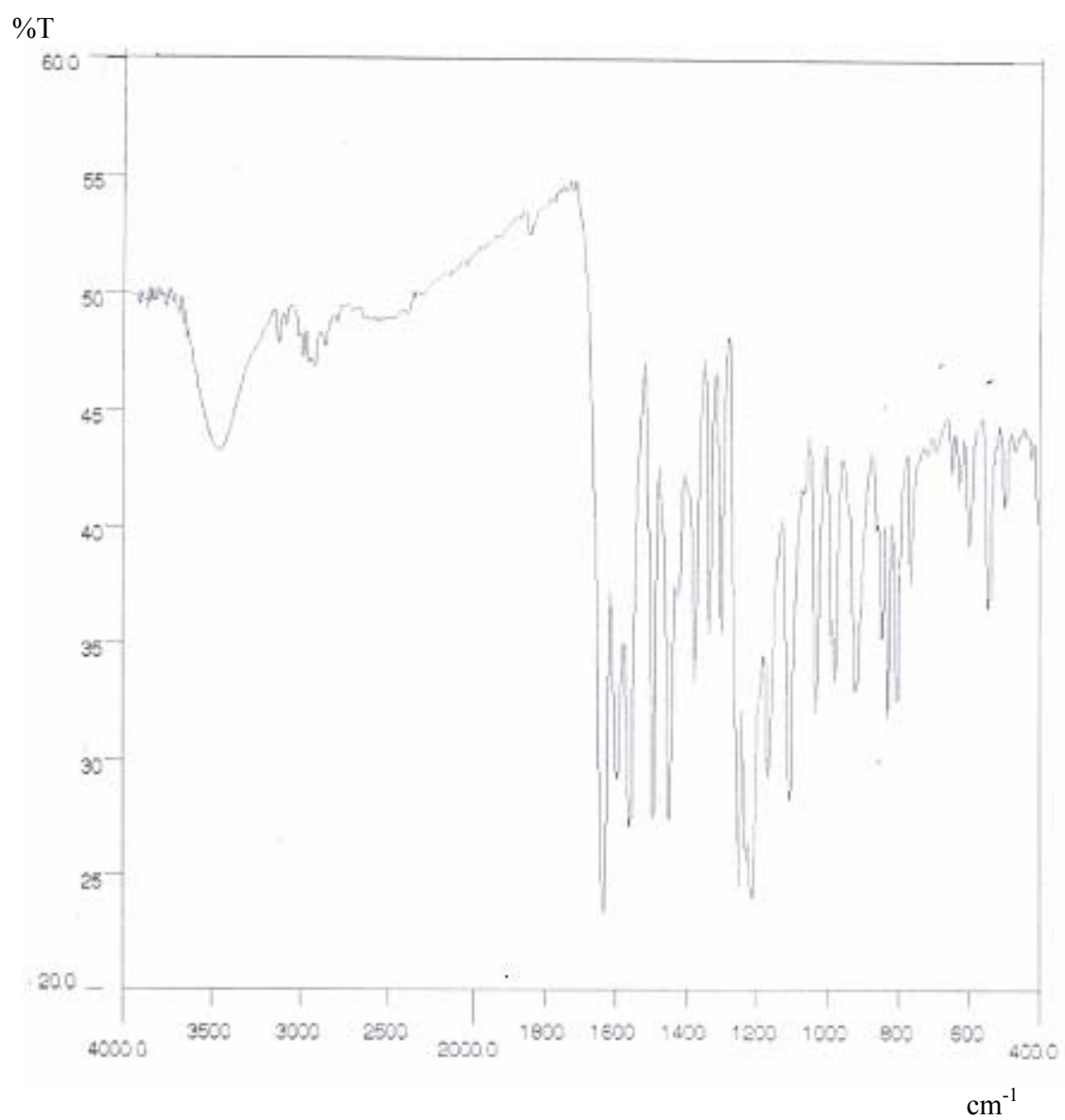


**Espectro 46.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **36**.

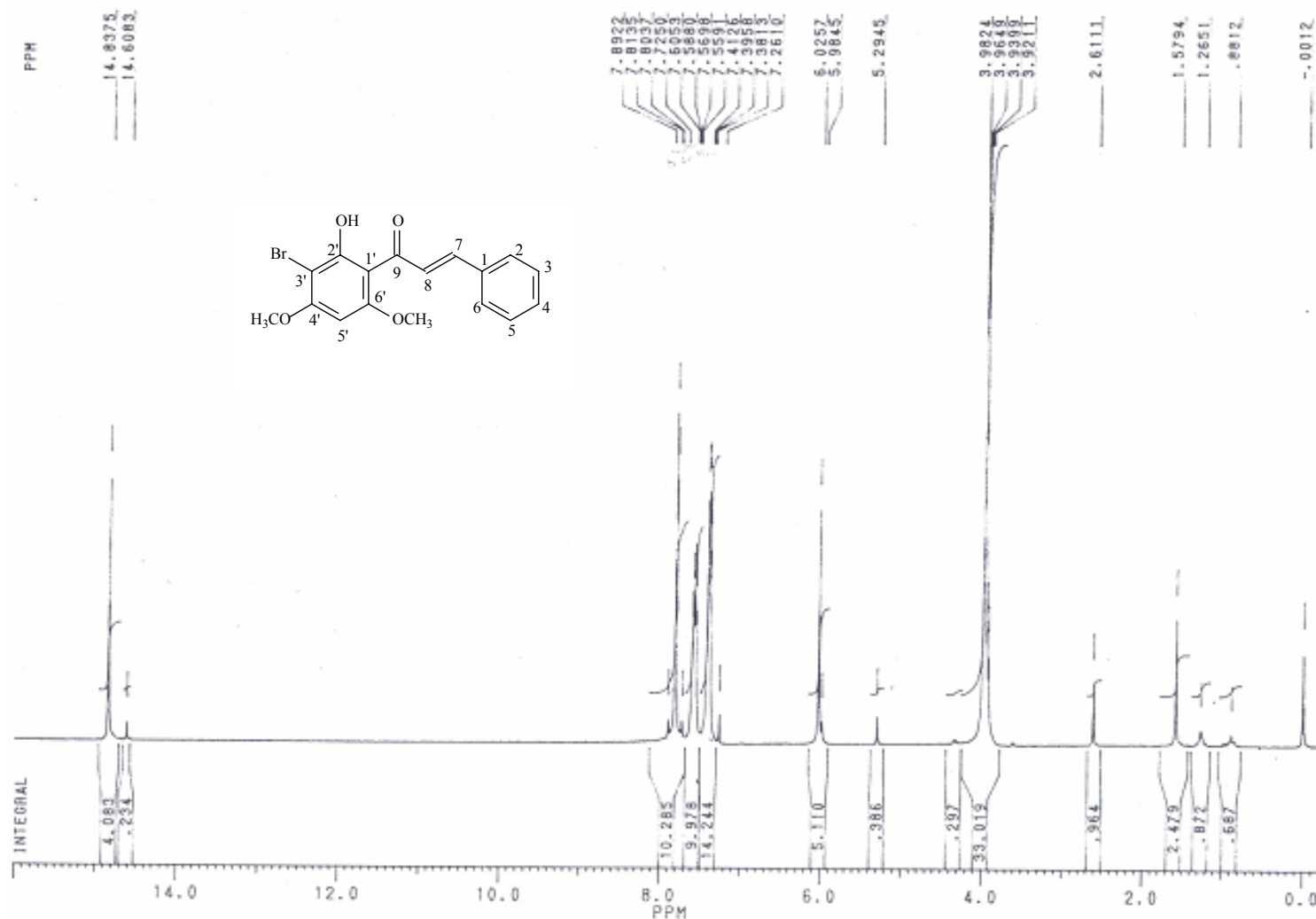




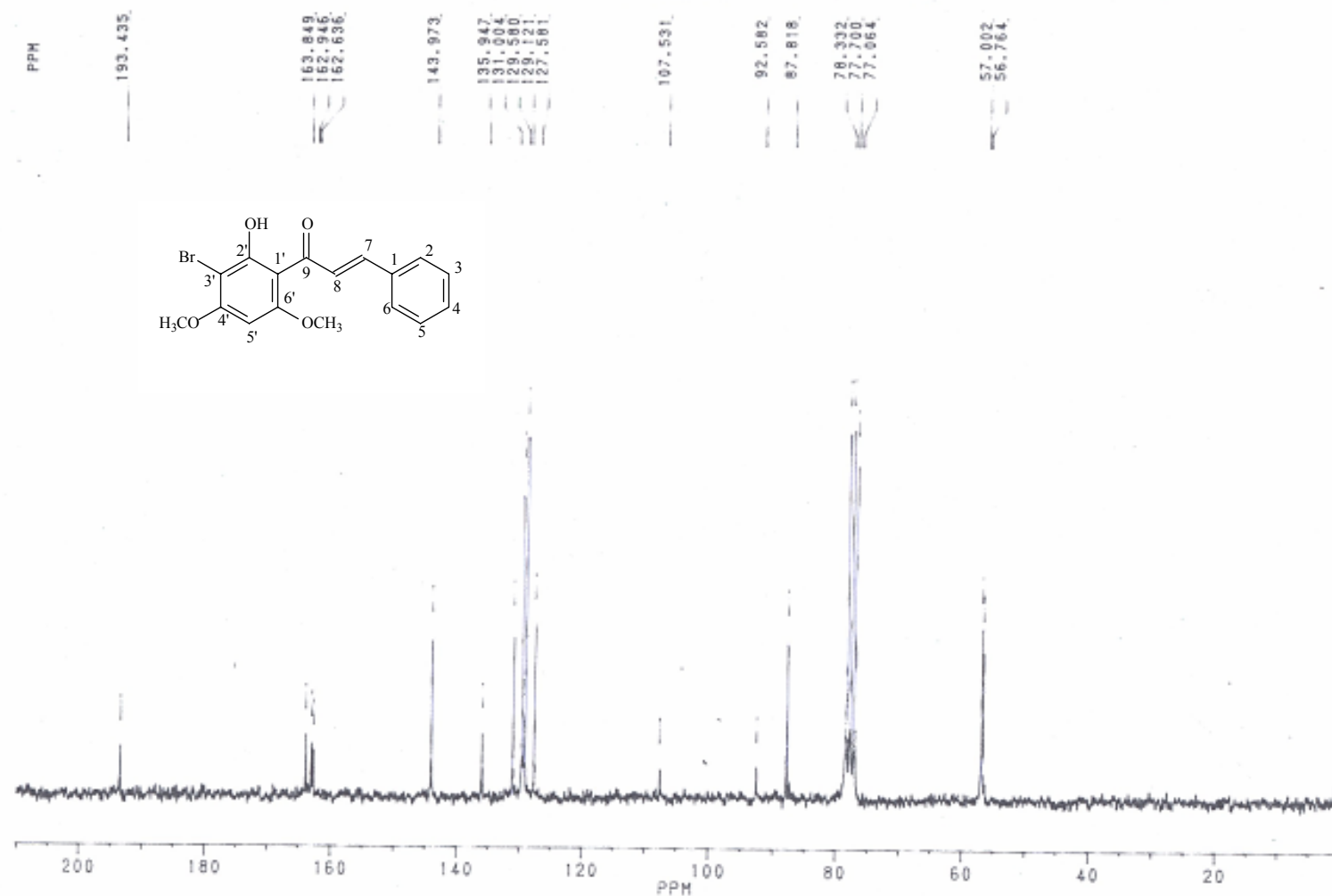
**Espectro 47.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **36**.



**Espectro 48.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **36**.

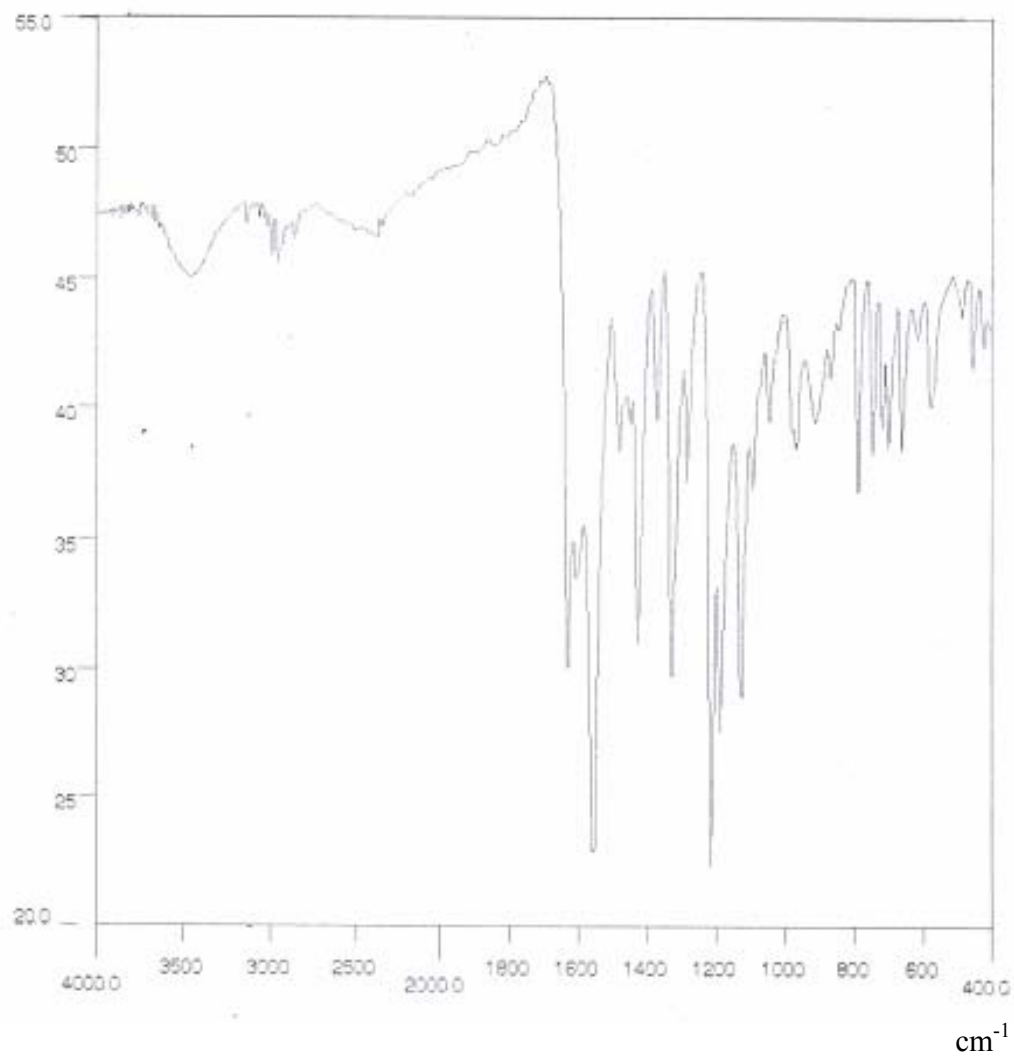


**Espectro 49.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **39**.

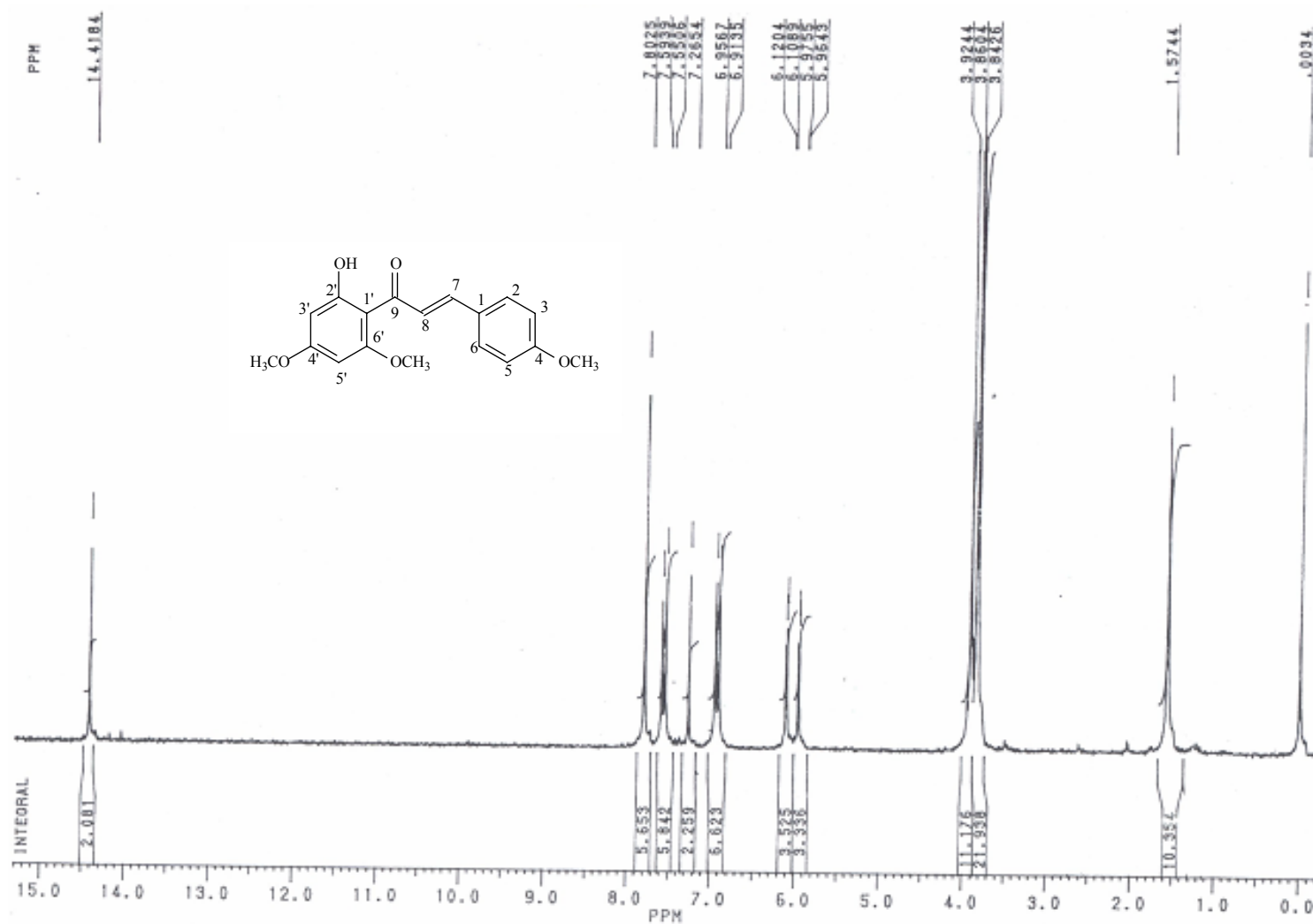


**Espectro 50.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **39**.

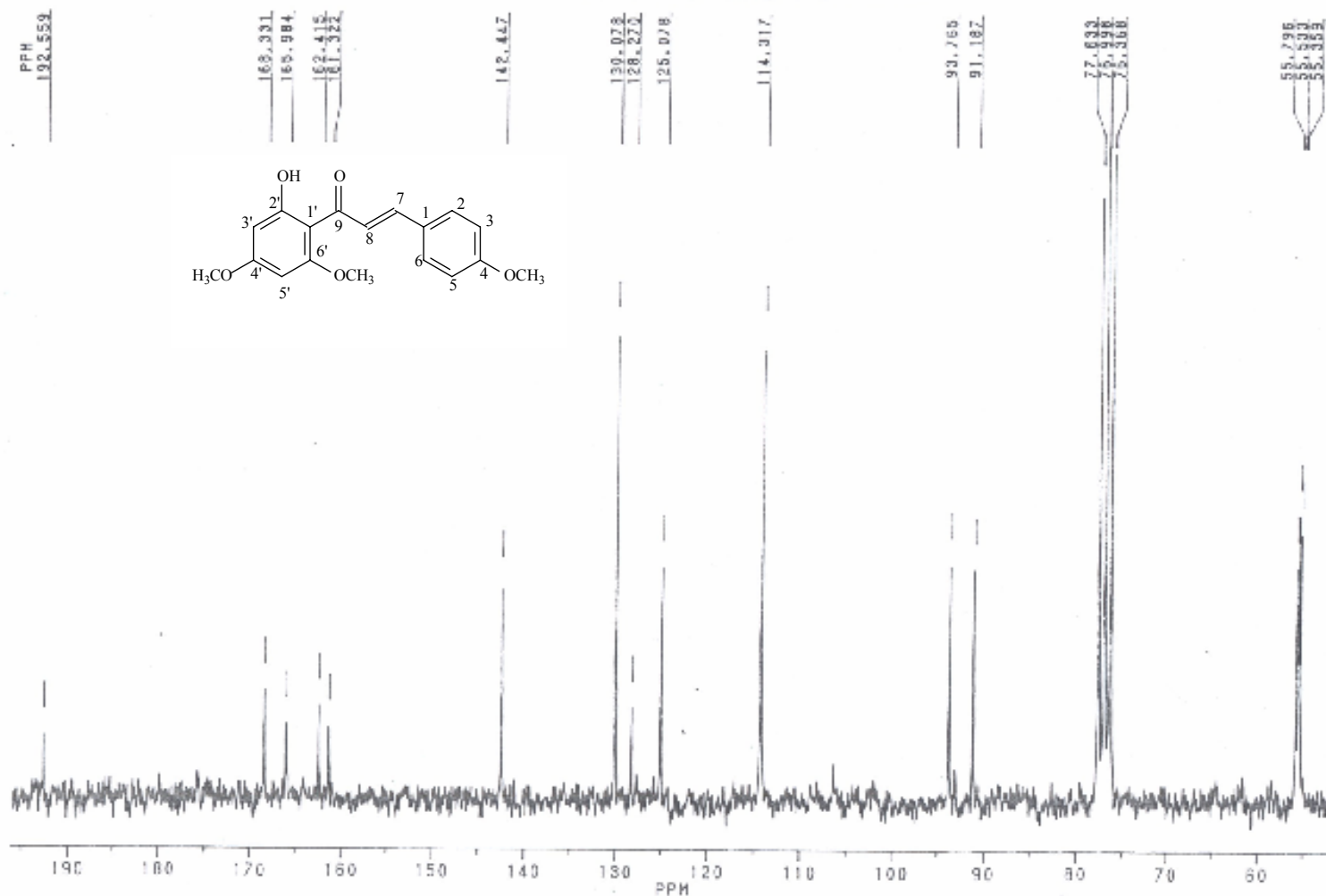
%T



**Espectro 51.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **39**.

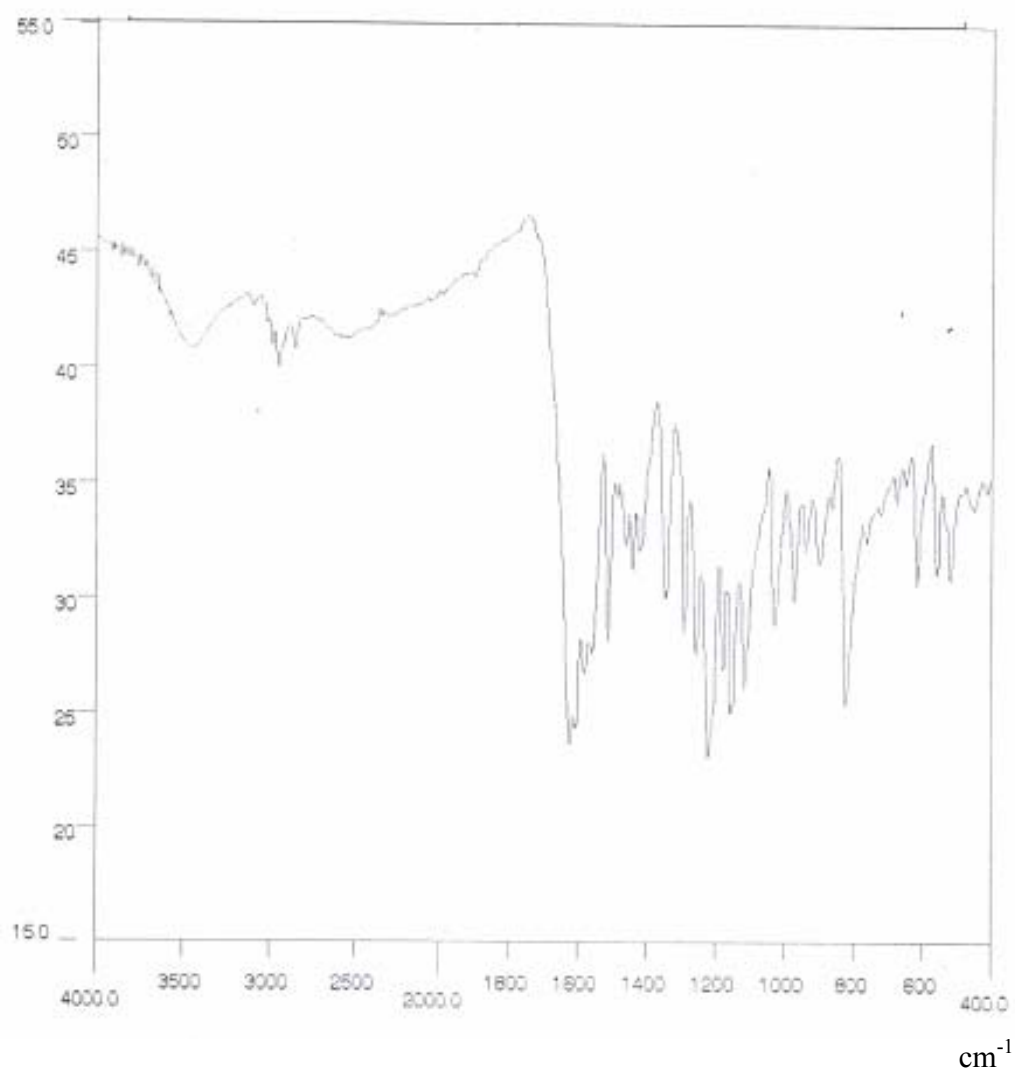


**Espectro 52.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **40**.



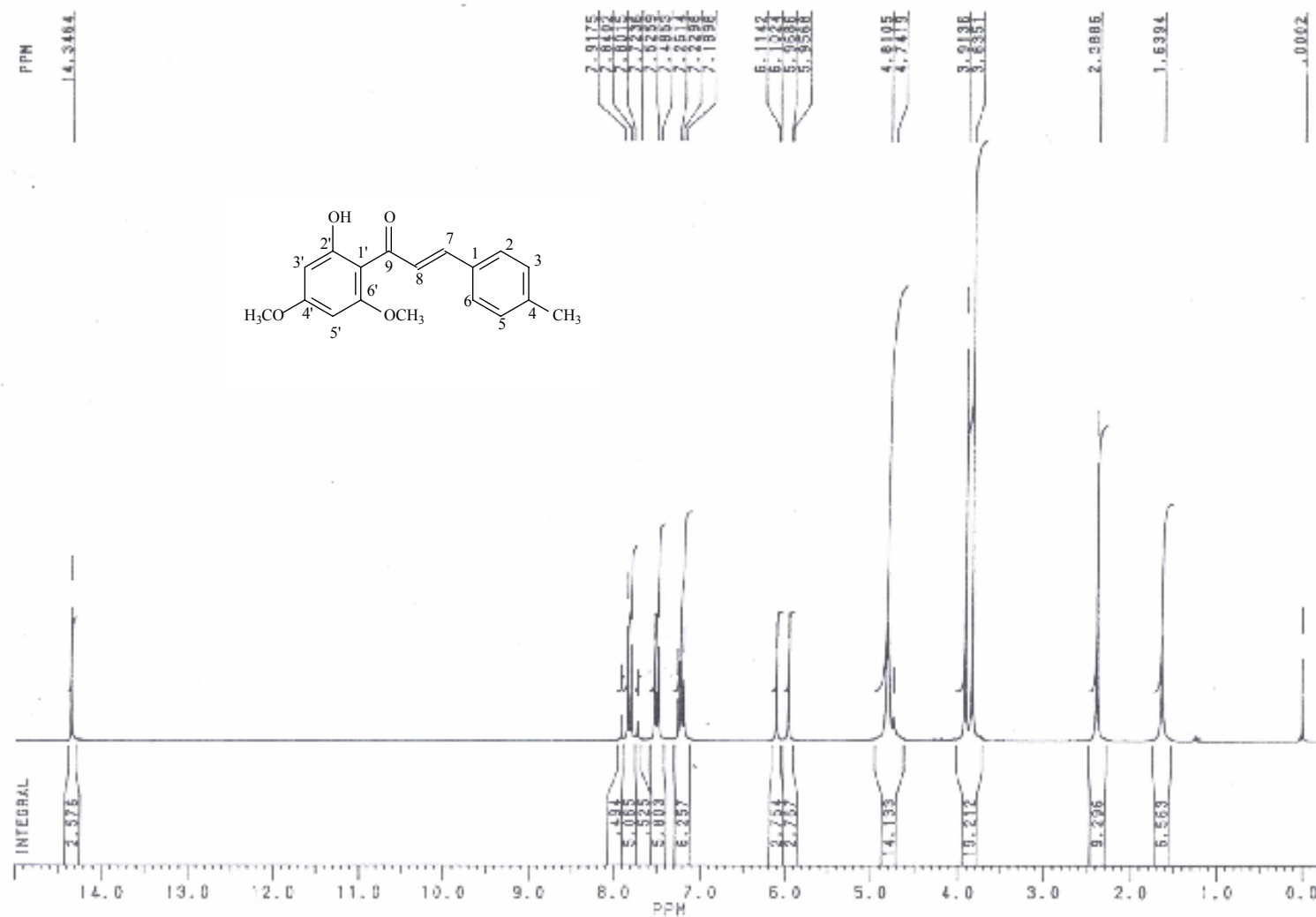
**Espectro 53.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona 40.

%T

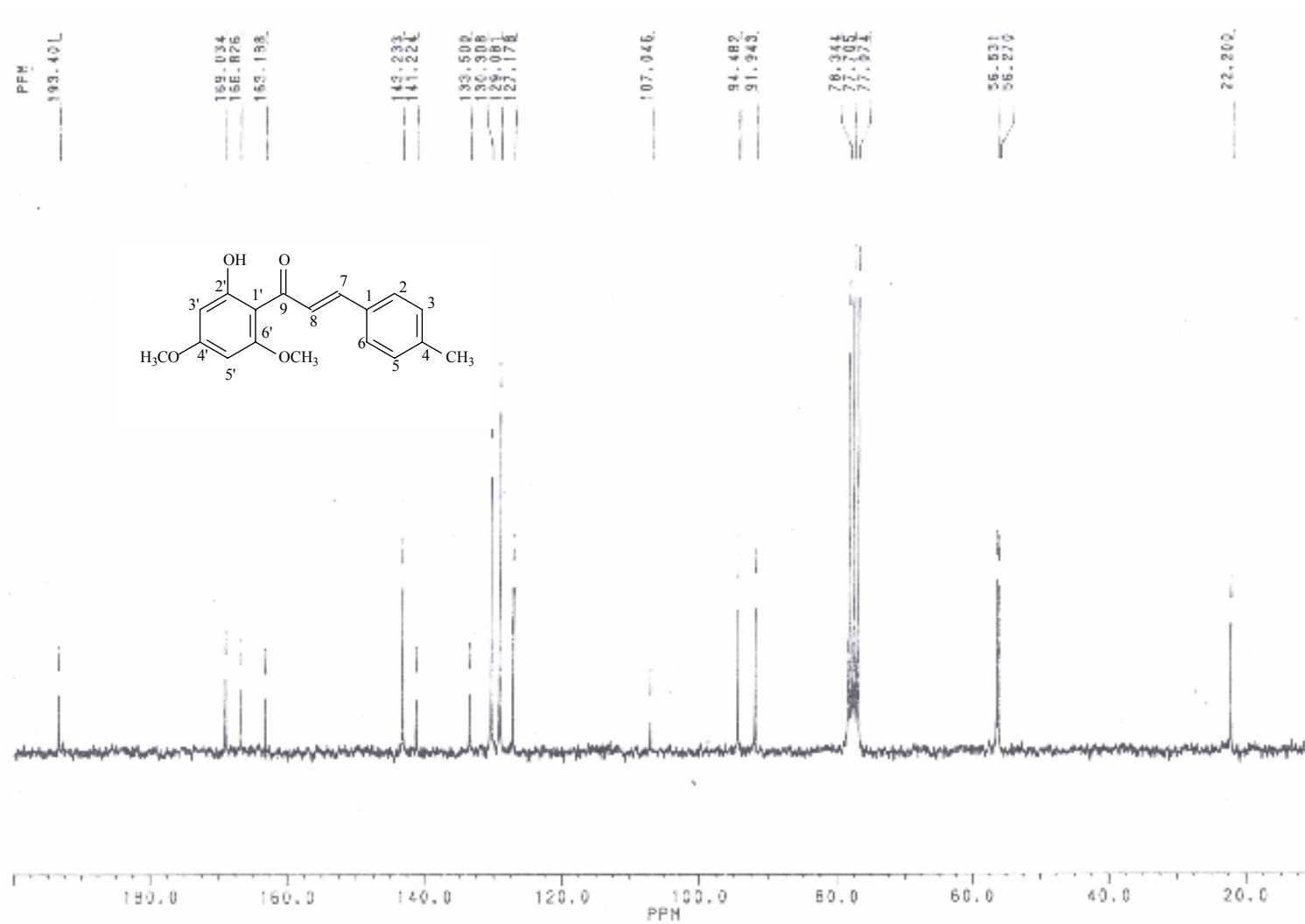


**Espectro 54.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **40**.



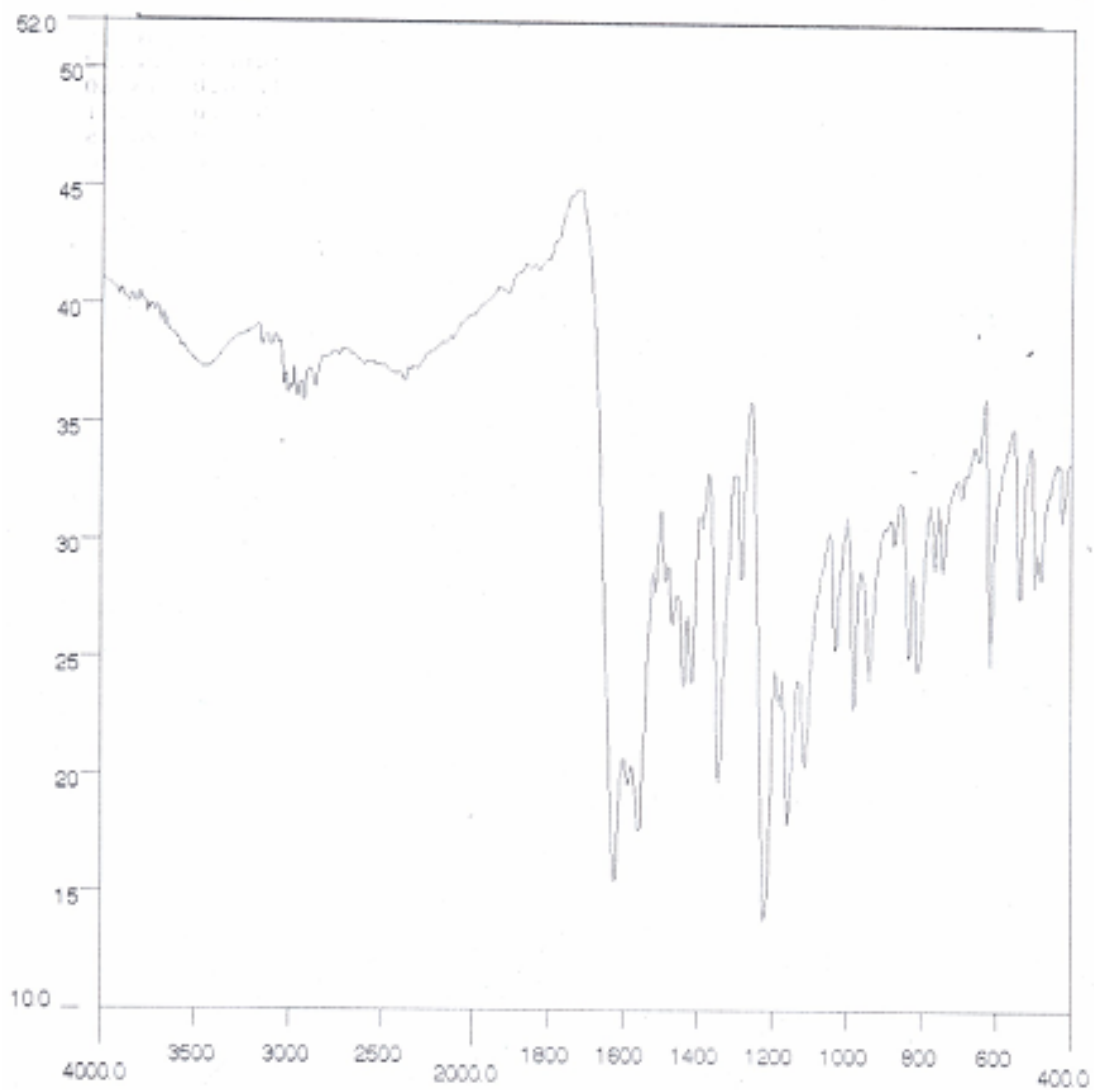


**Espectro 55.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **41**.



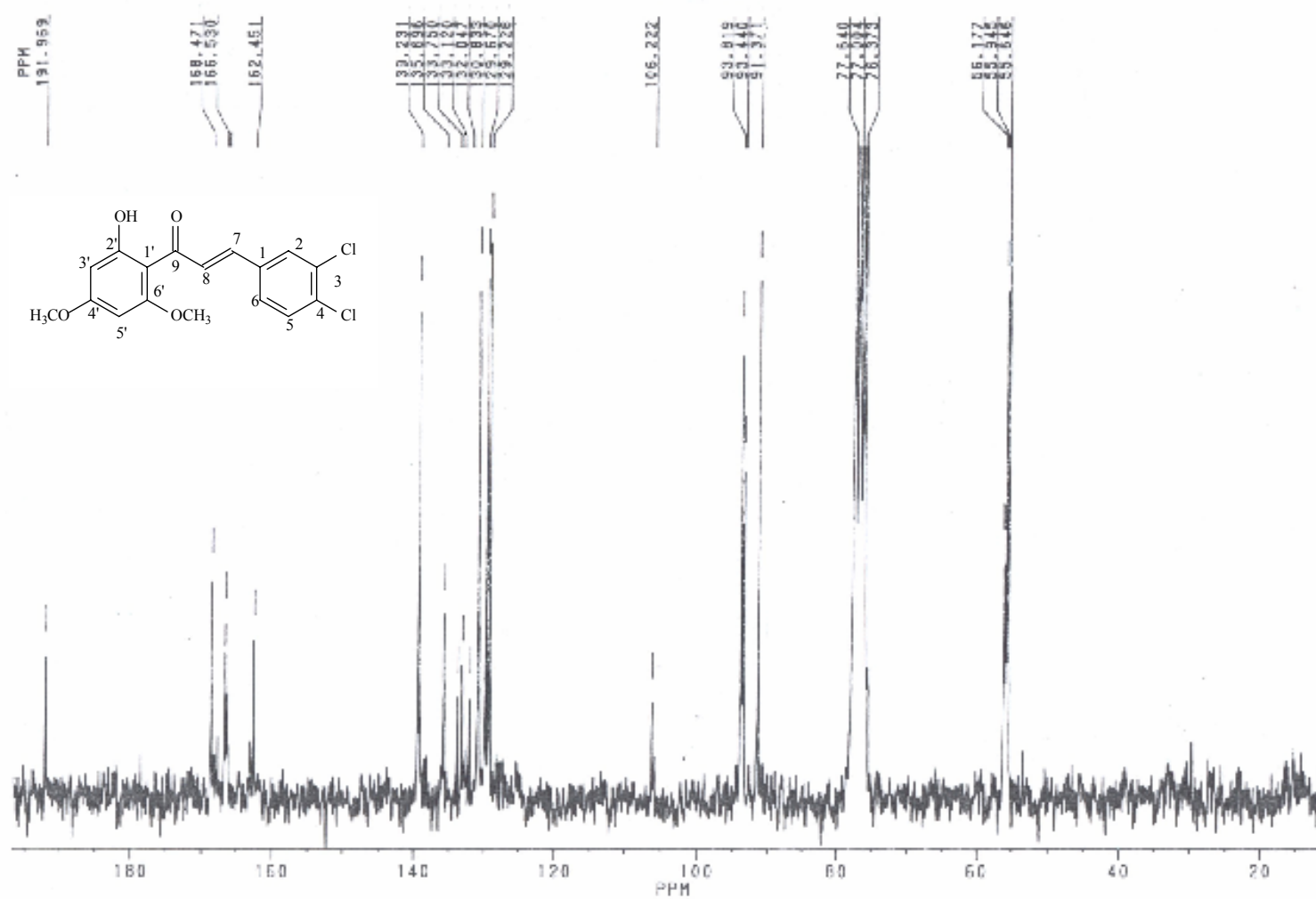
**Espectro 56.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) da chalcona 41.

%T



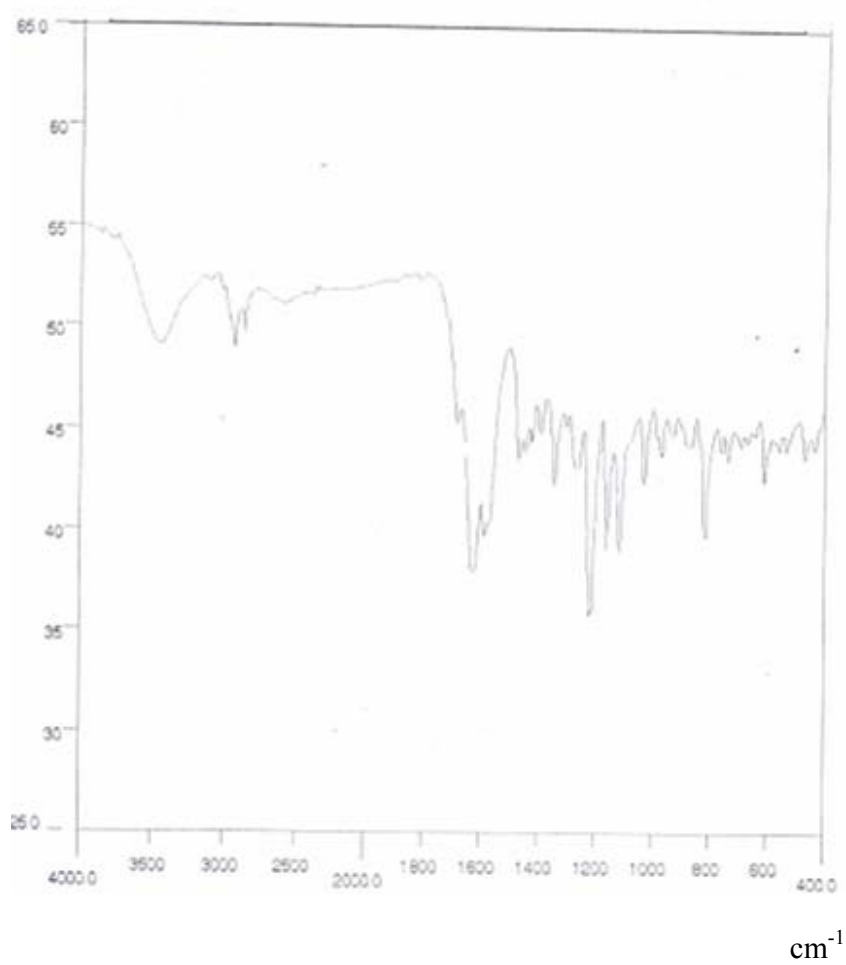
**Espectro 57.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **41**.



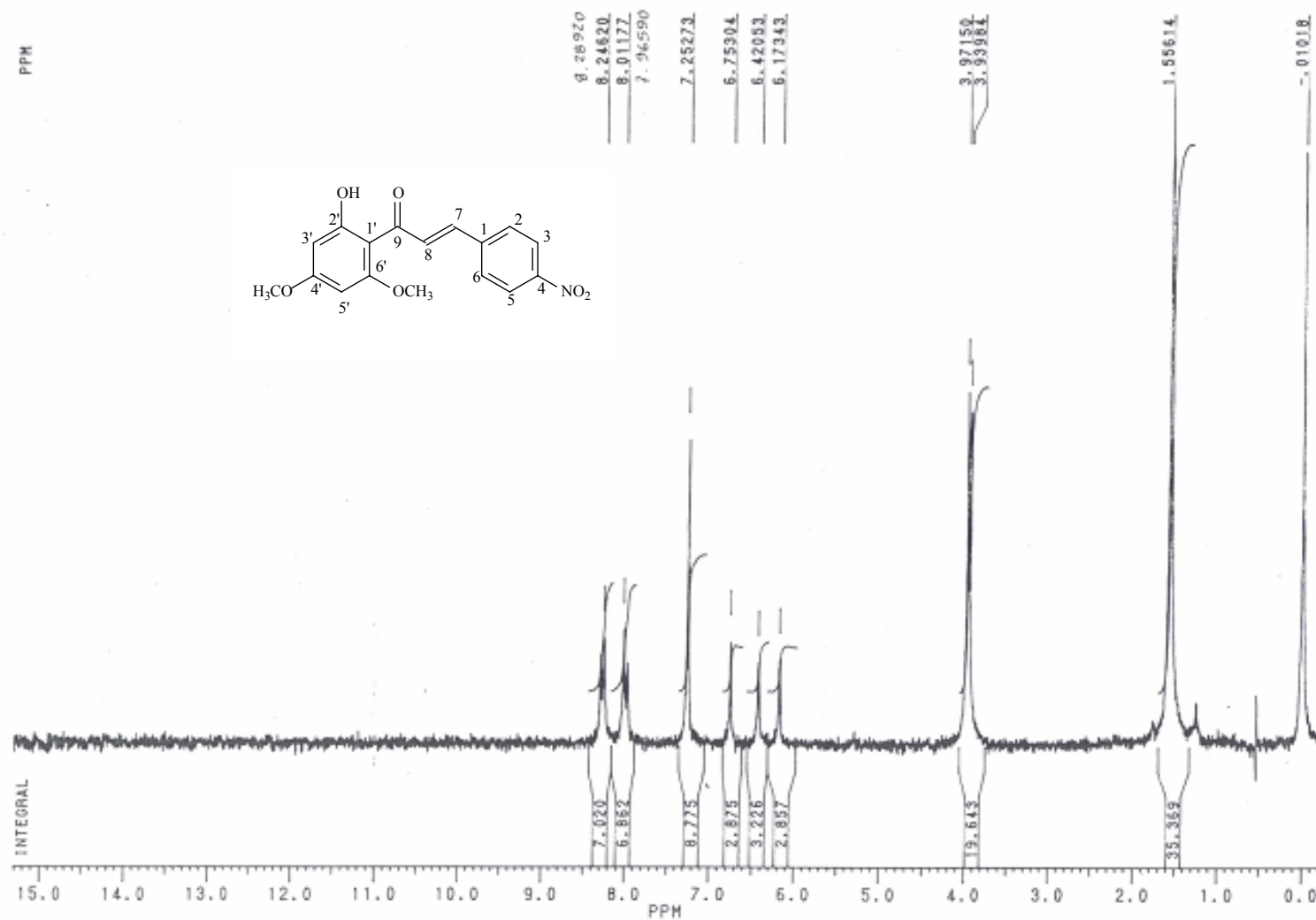


**Espectro 59.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) da chalcona **81**.

%T

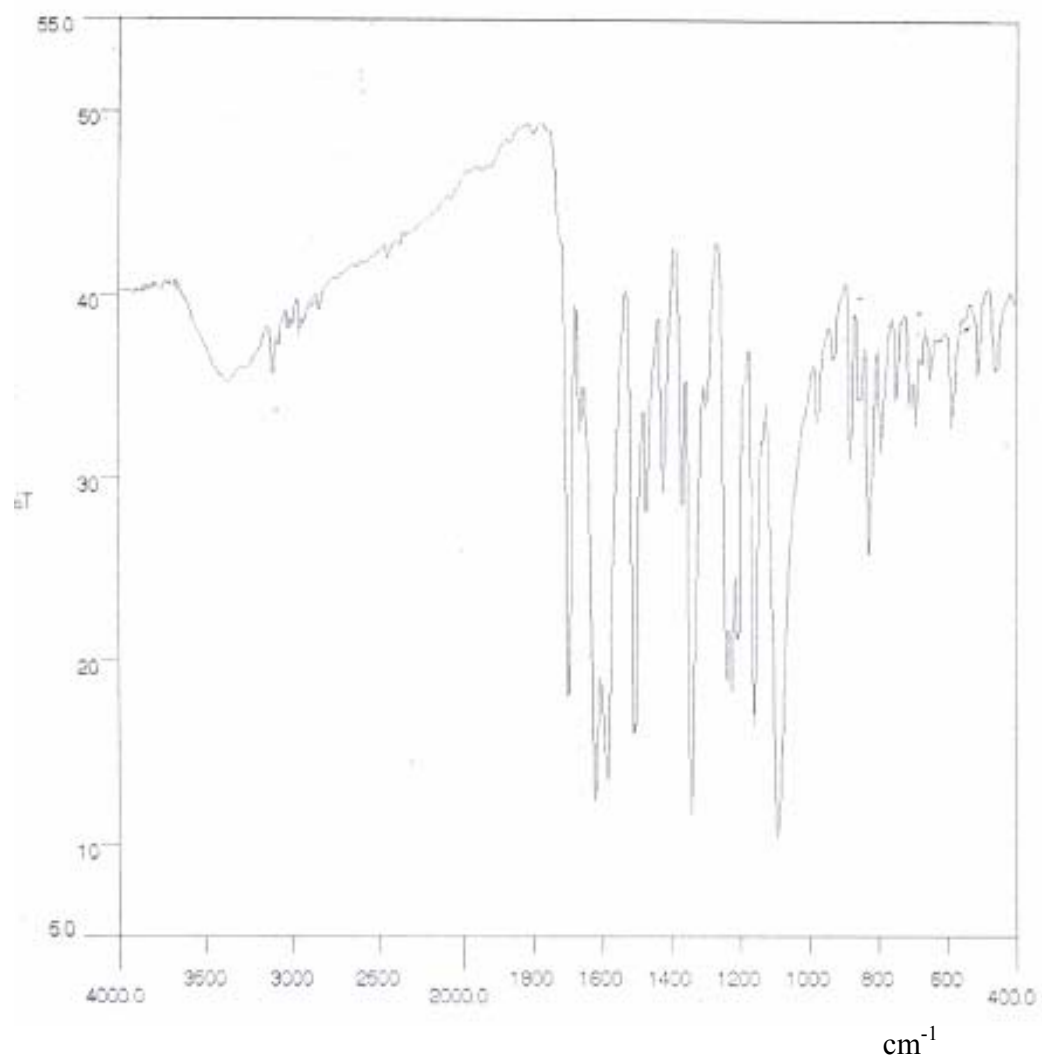


**Espectro 60.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **81**.



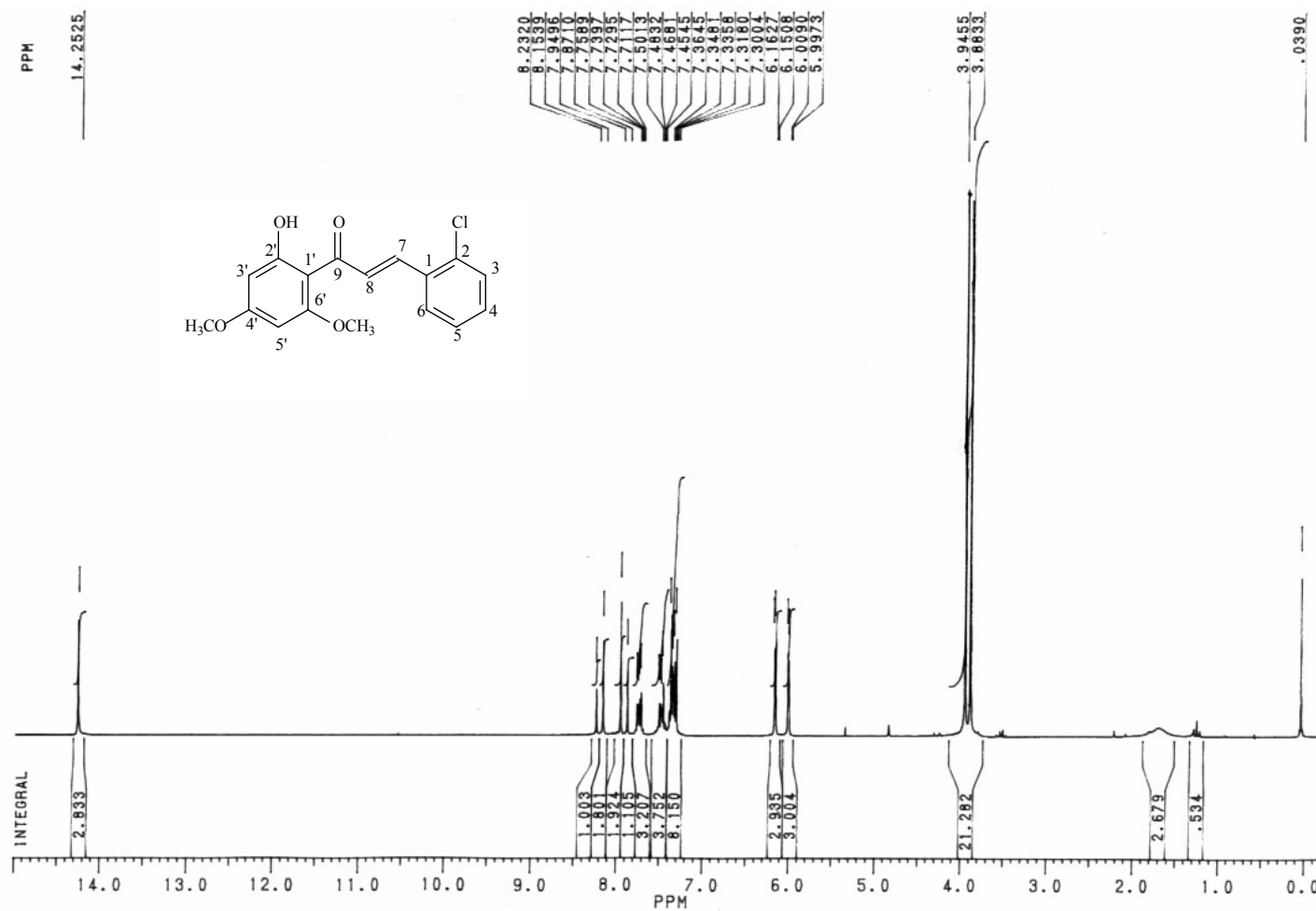
**Espectro 61.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **82**.

%T

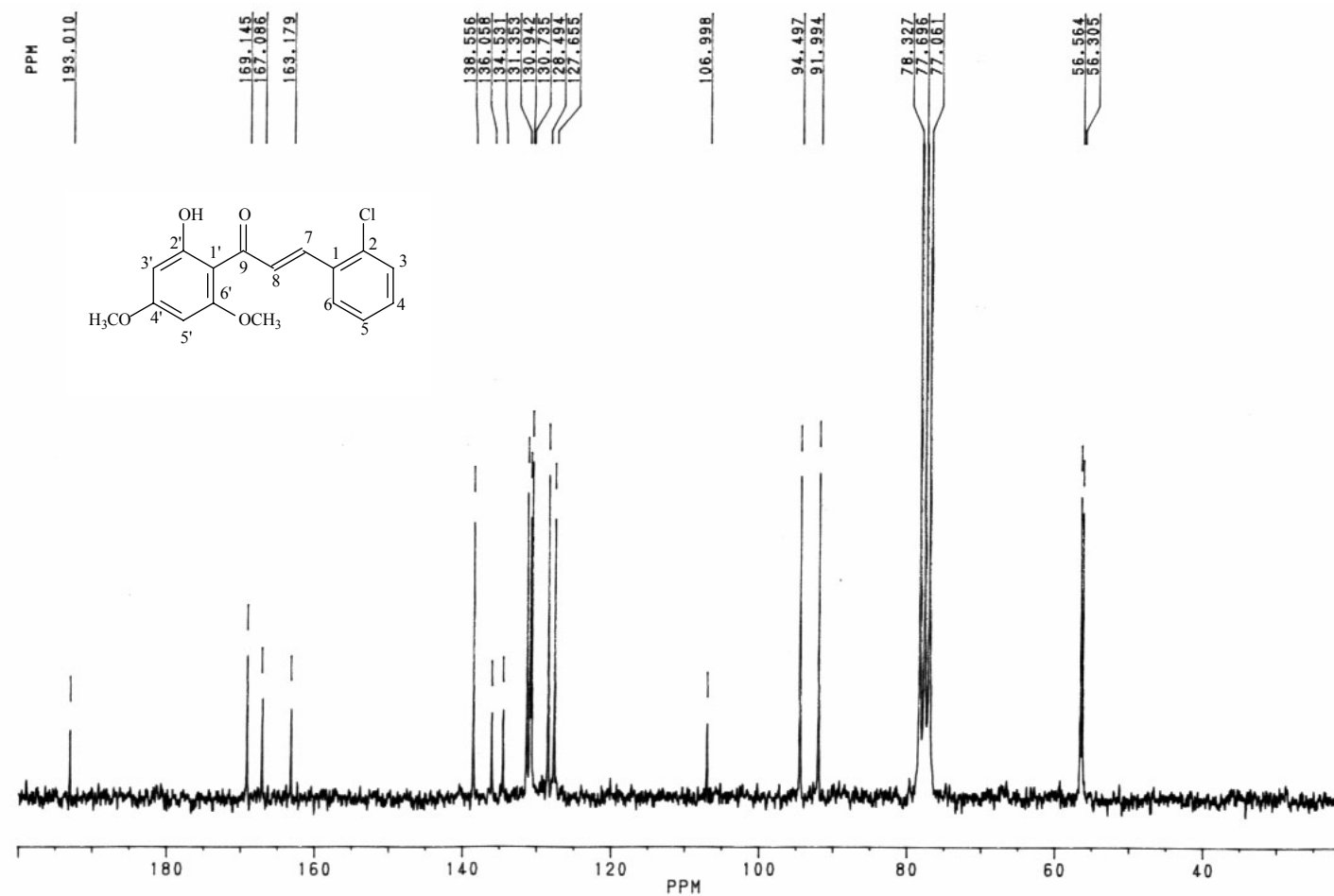


**Espectro 62.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **82**.



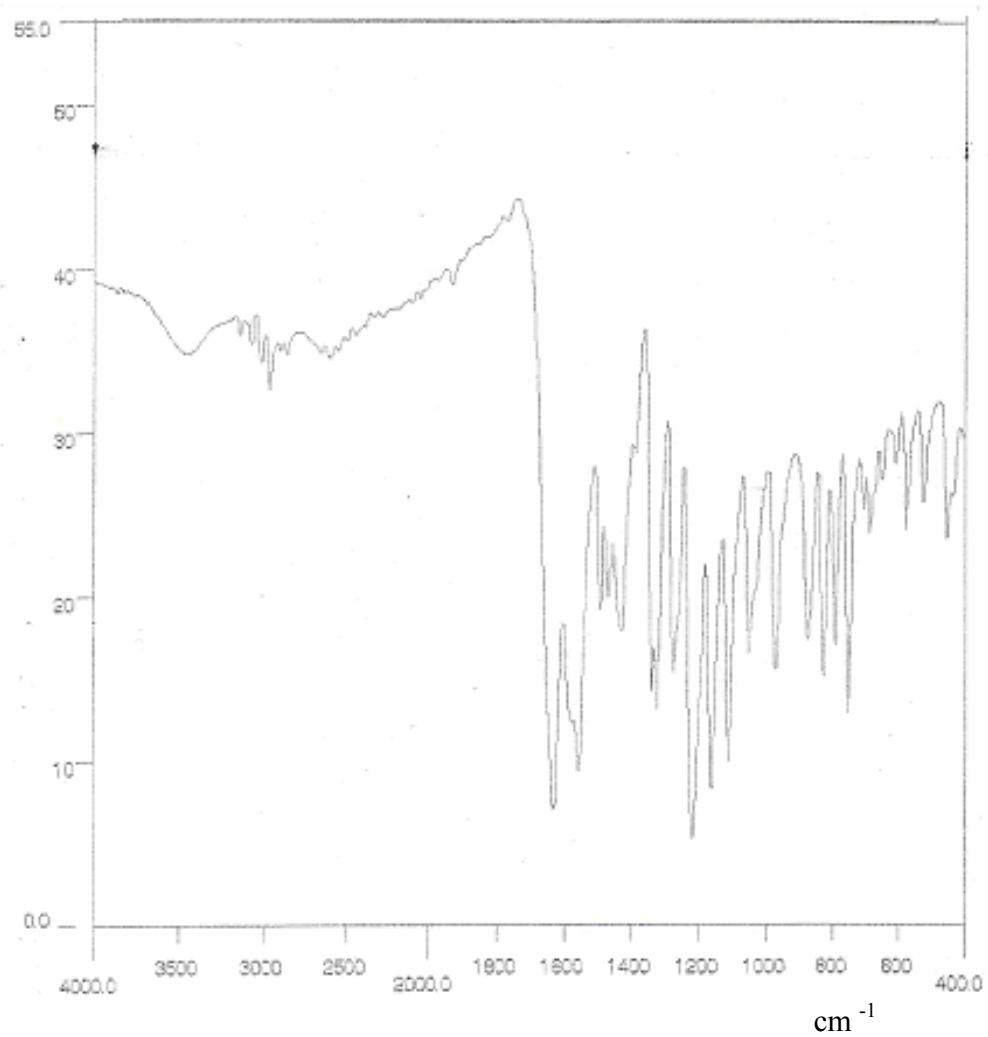


**Espectro 63.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **83**.

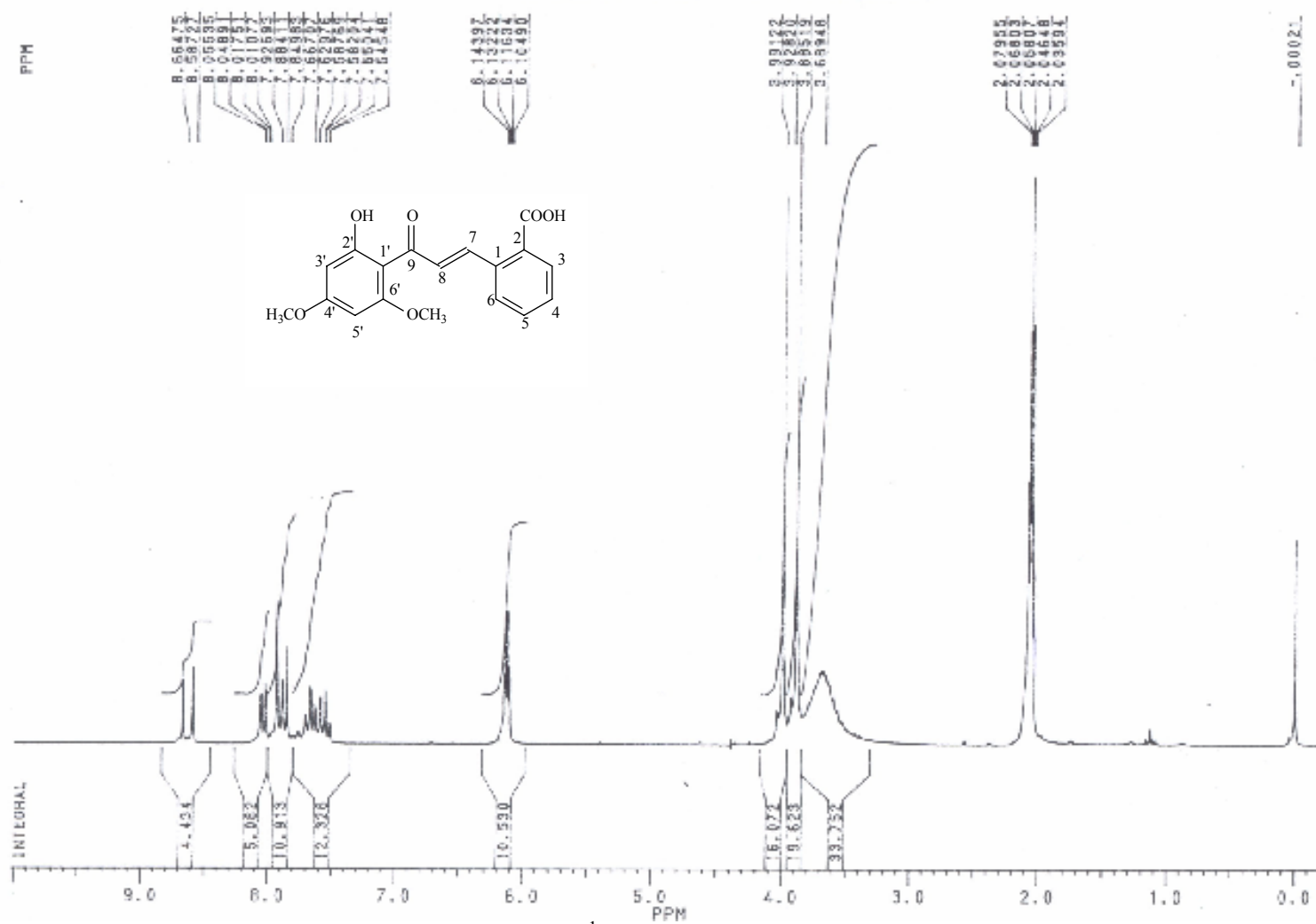


**Espectro 64.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **83**.

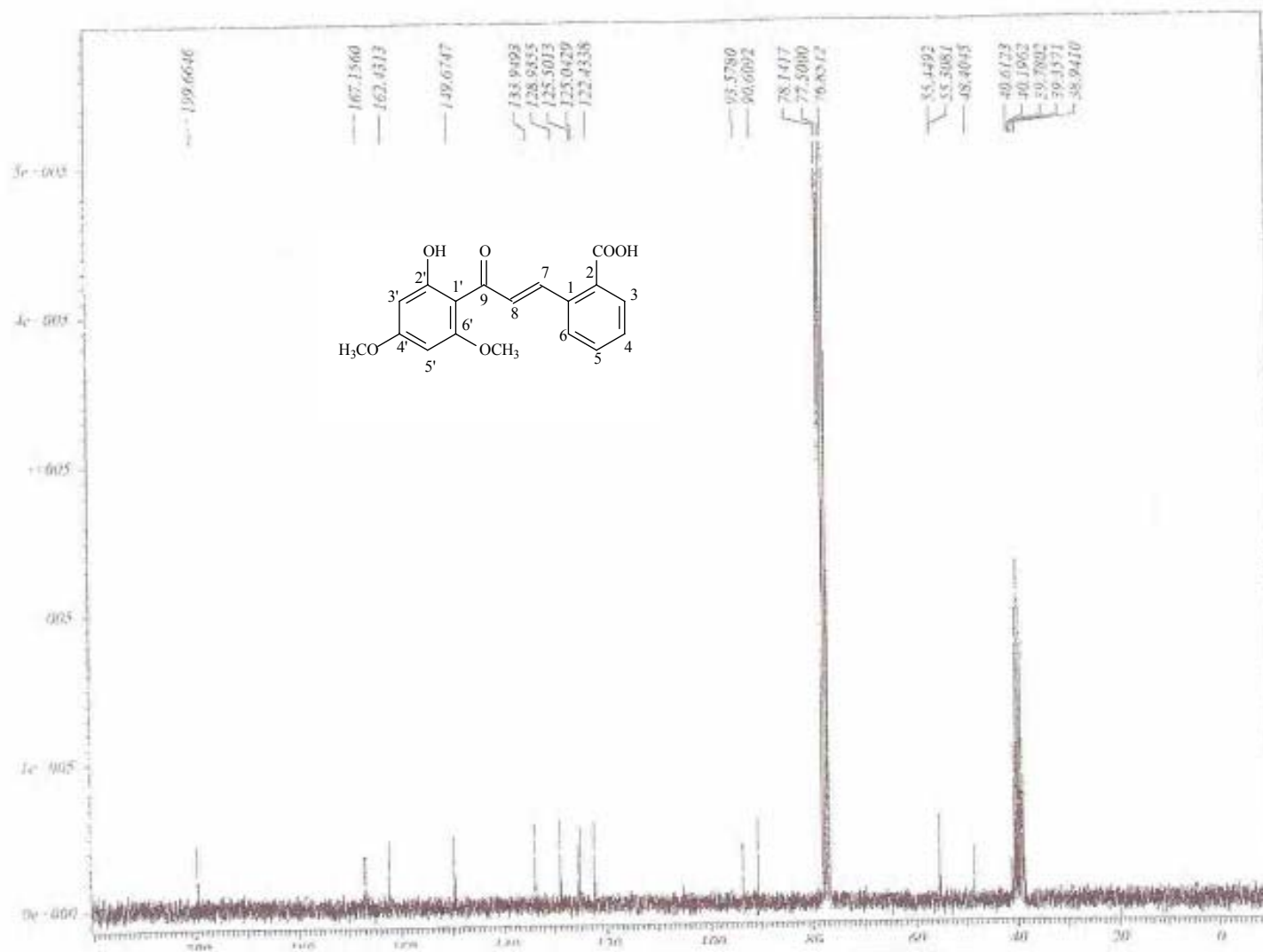
%T



**Espectro 65.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **83**.

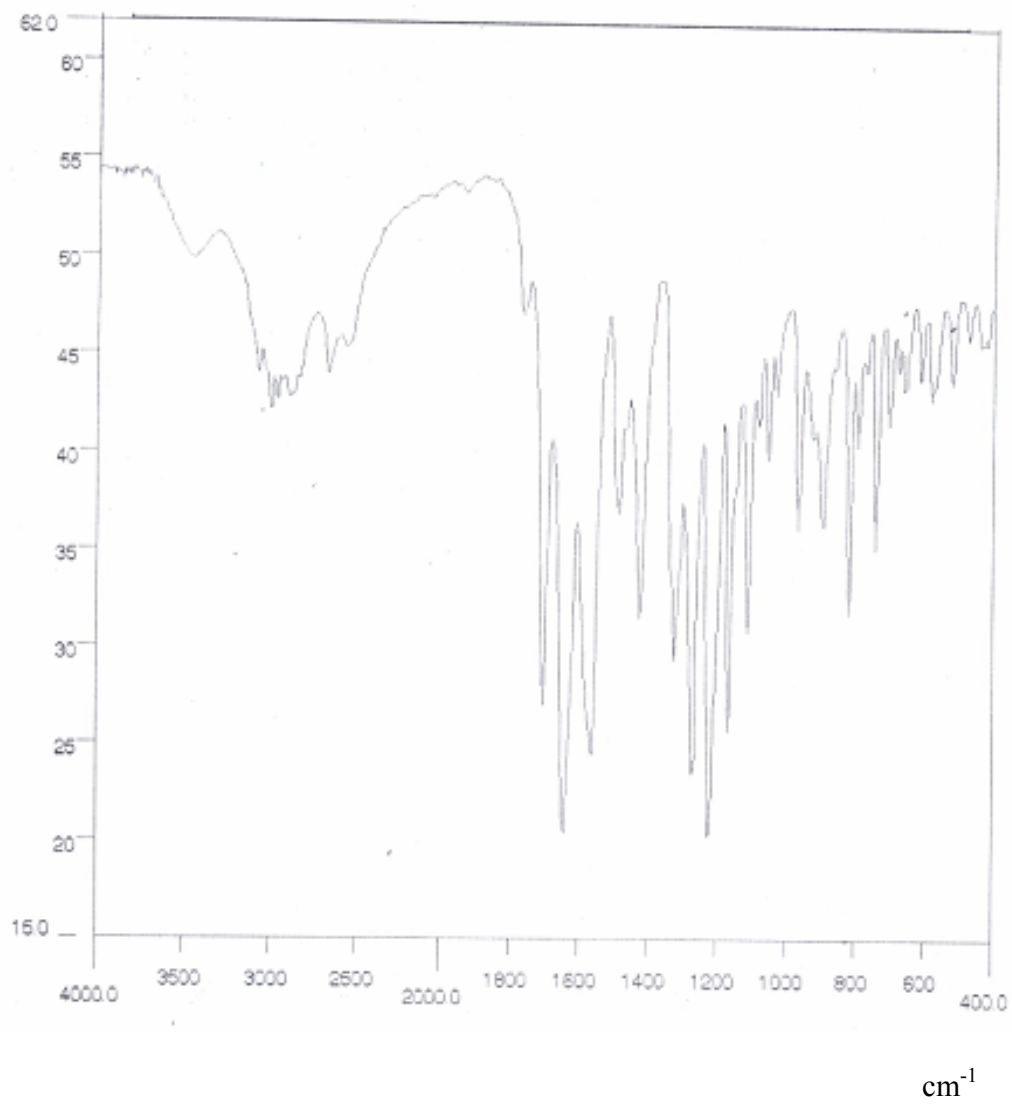


**Espectro 66.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **84**.

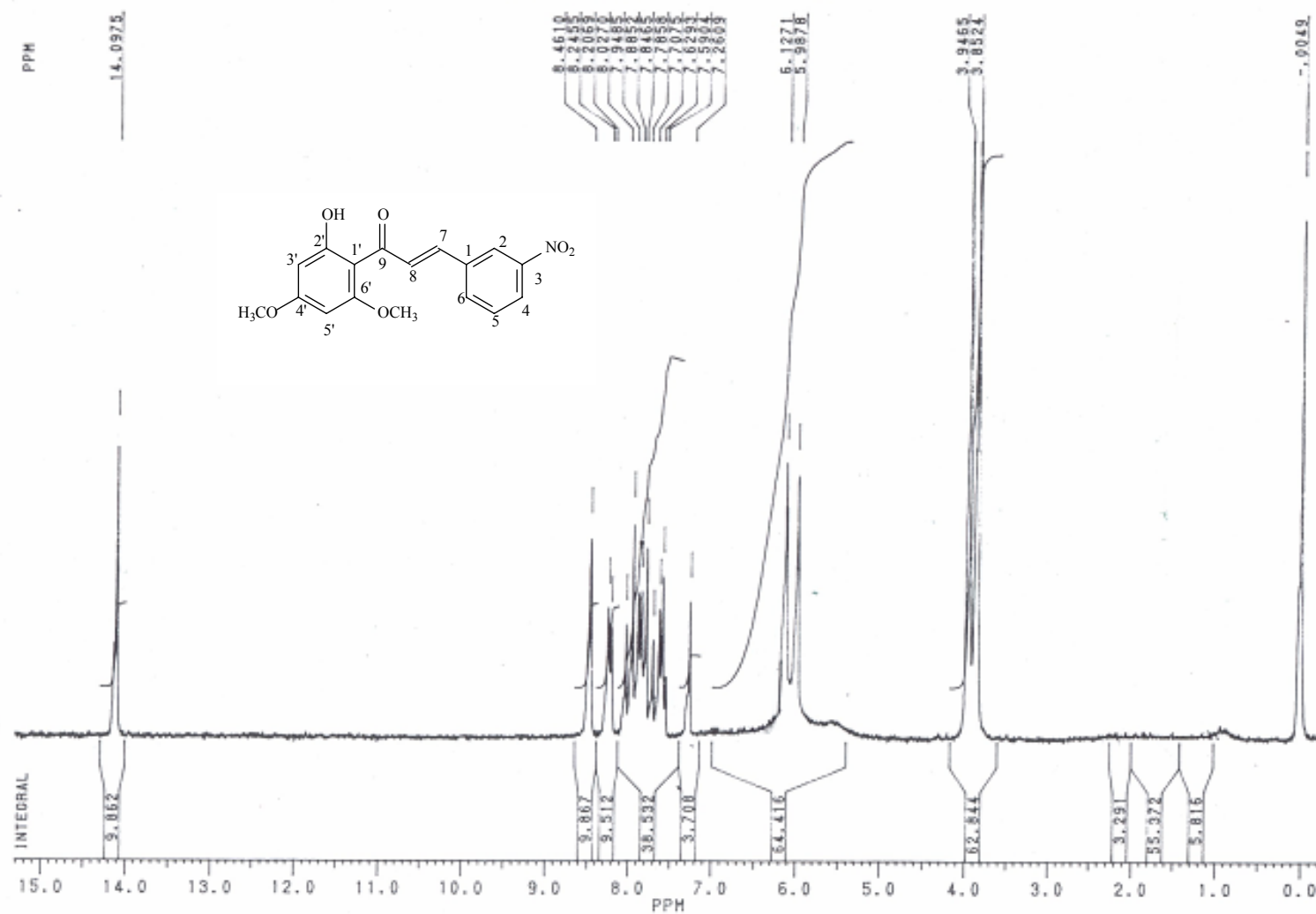


**Espectro 67.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) da chalcona **84**.

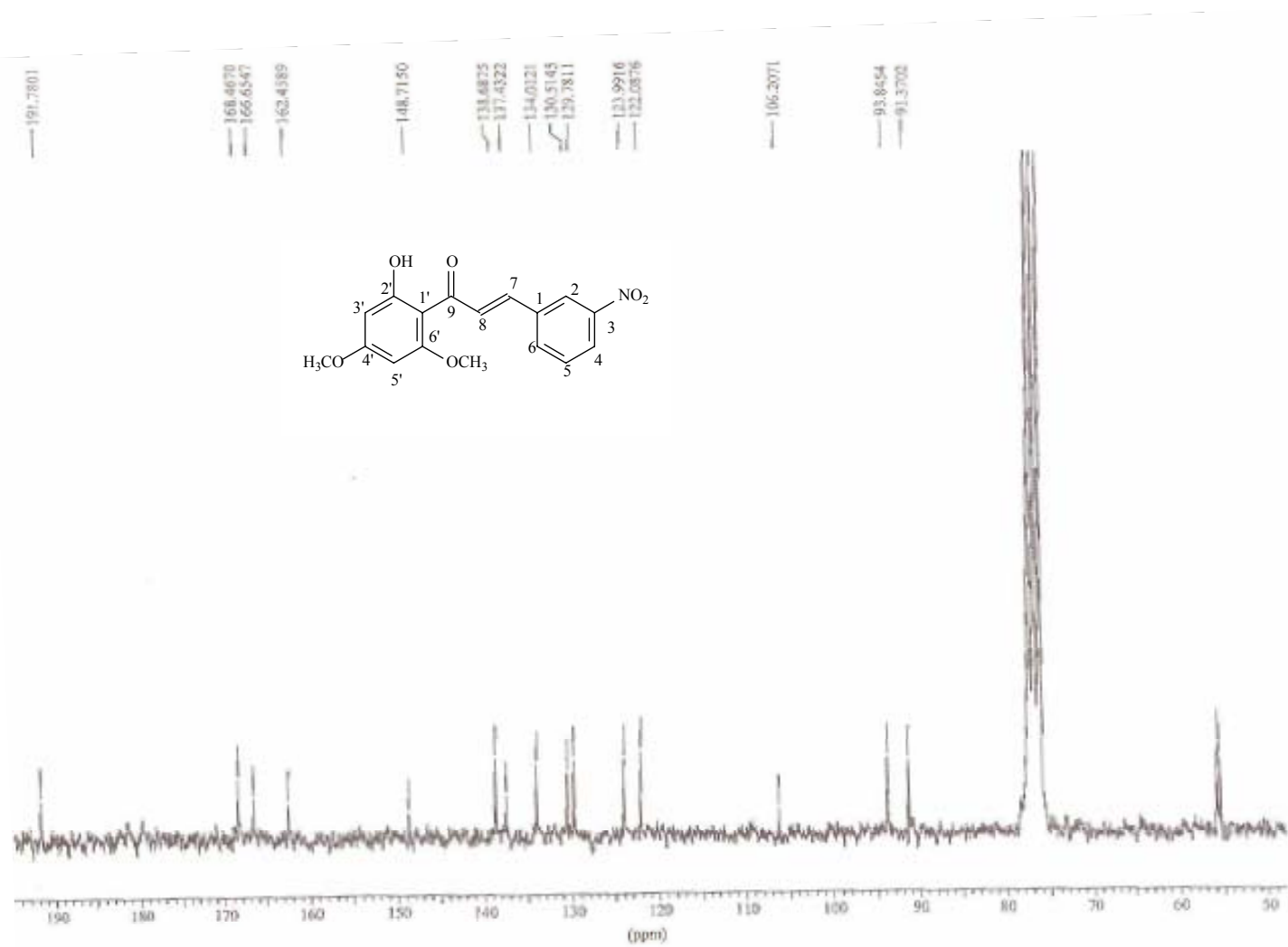
%T



**Espectro 68.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **84**.



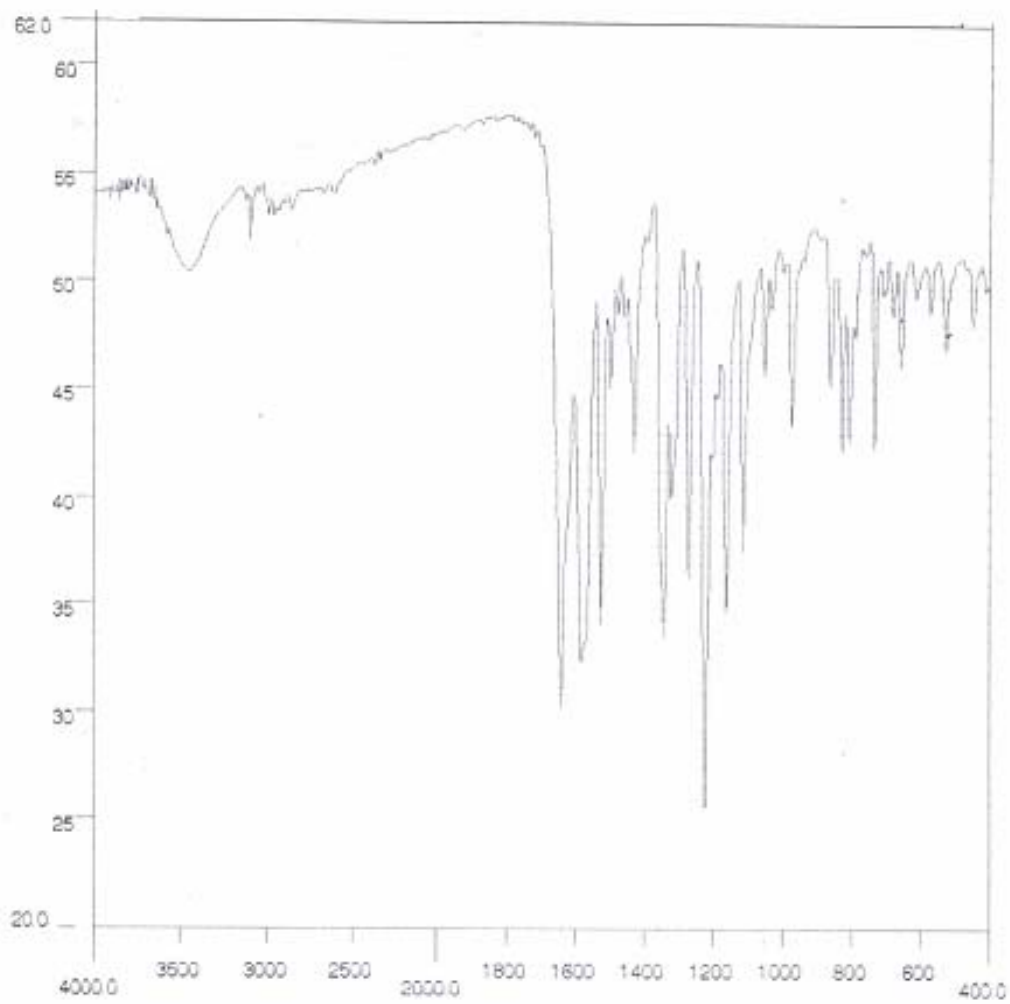
**Espectro 69.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **85**.



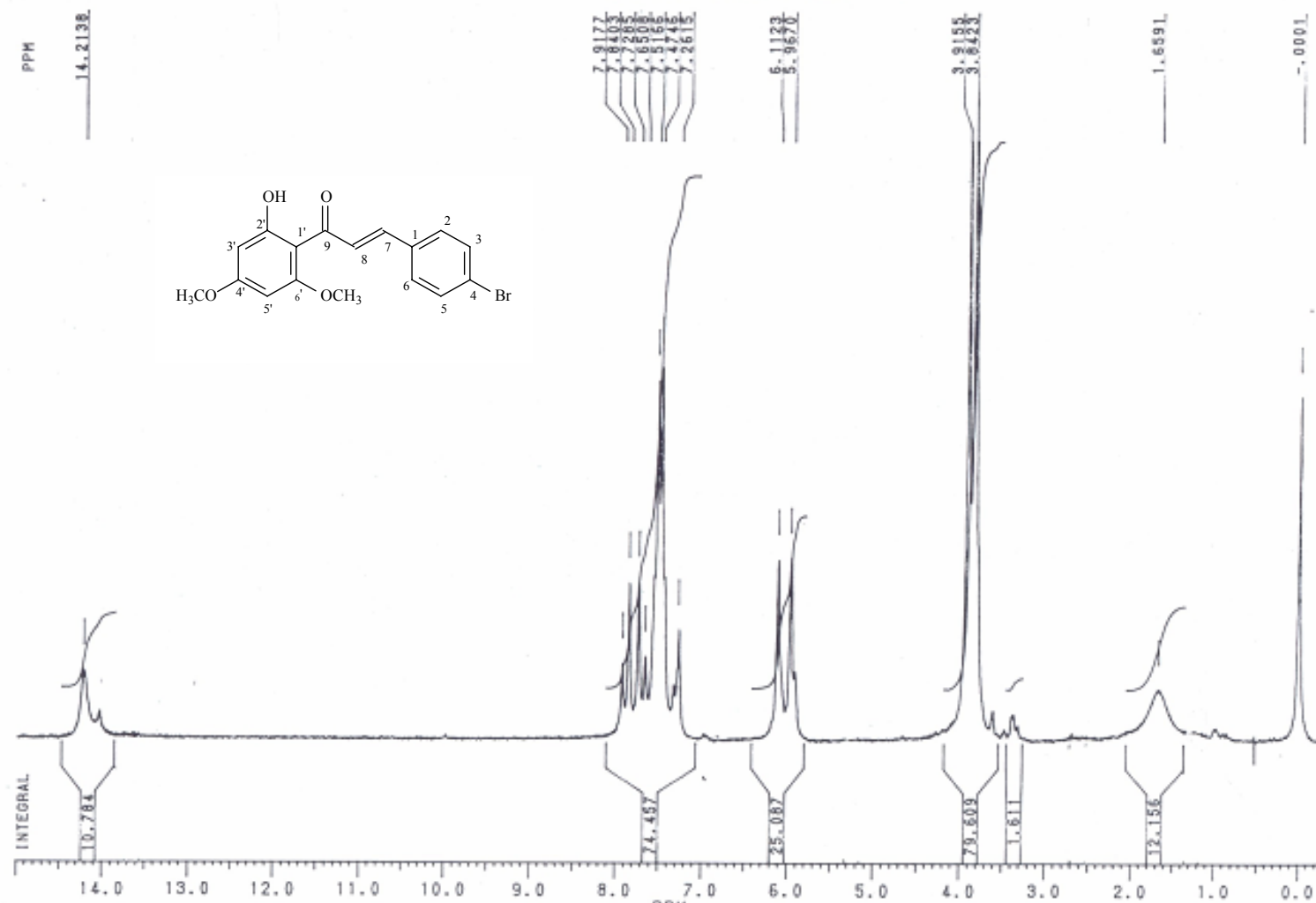
**Espectro 70.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **85**.



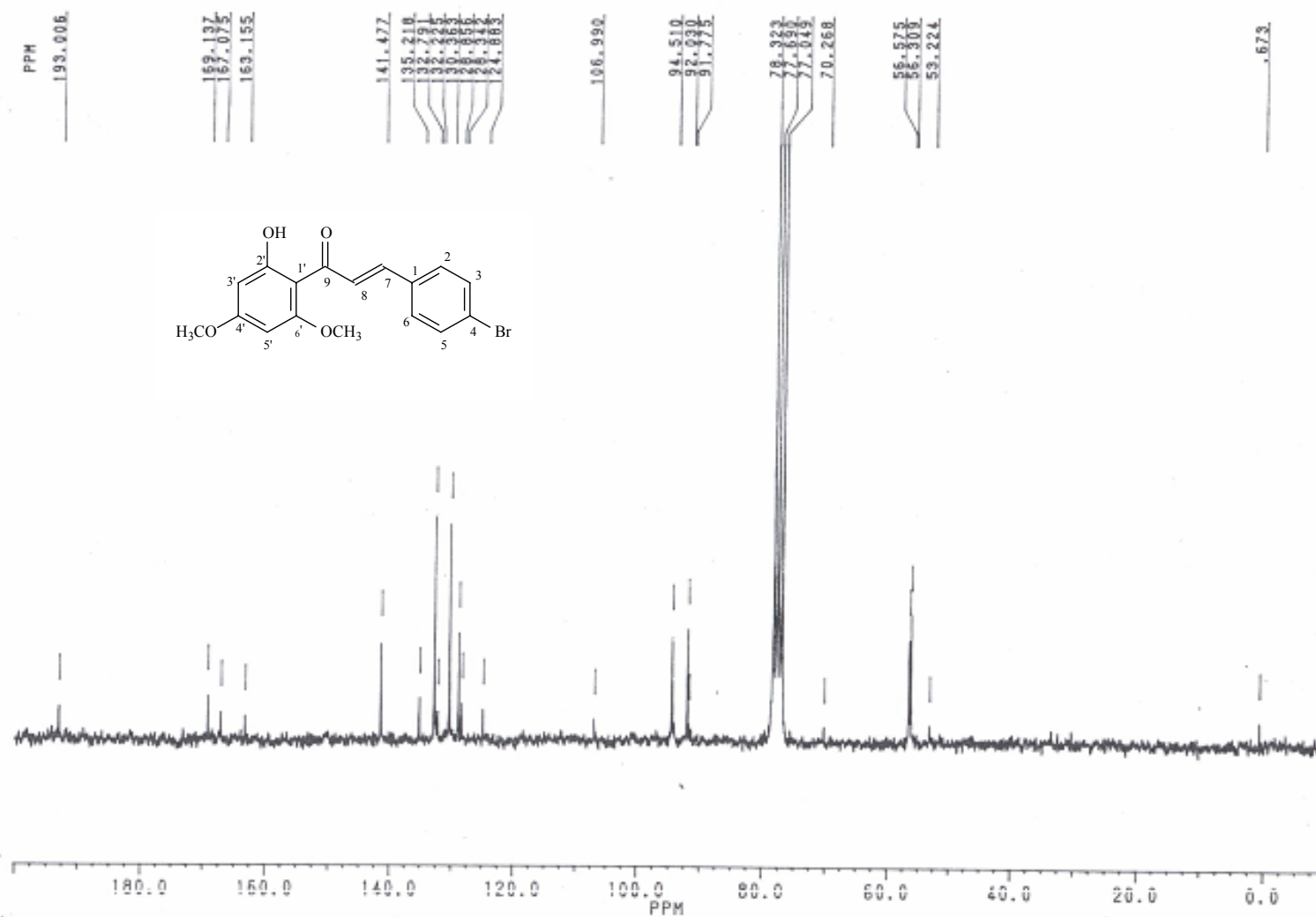
%T



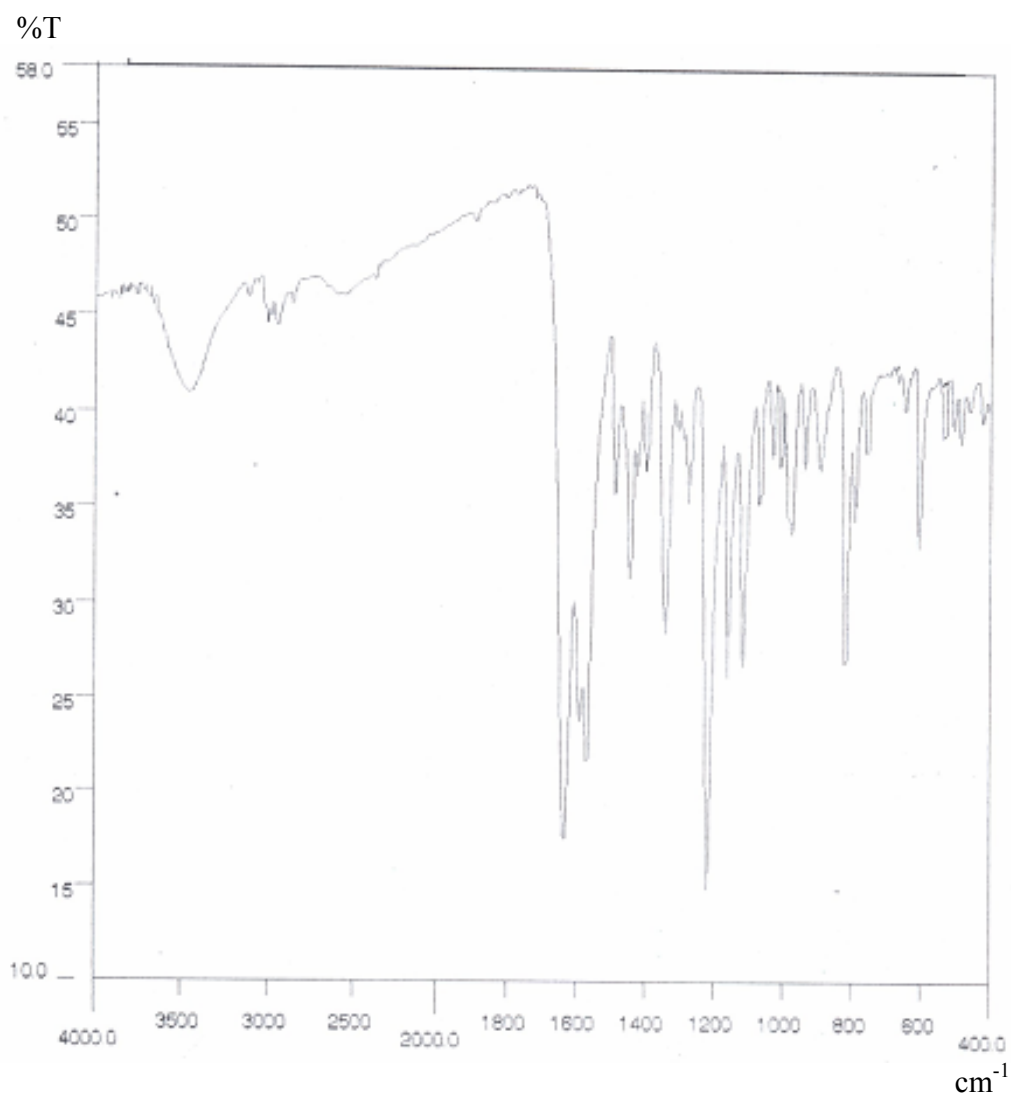
**Espectro 71.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **85**.



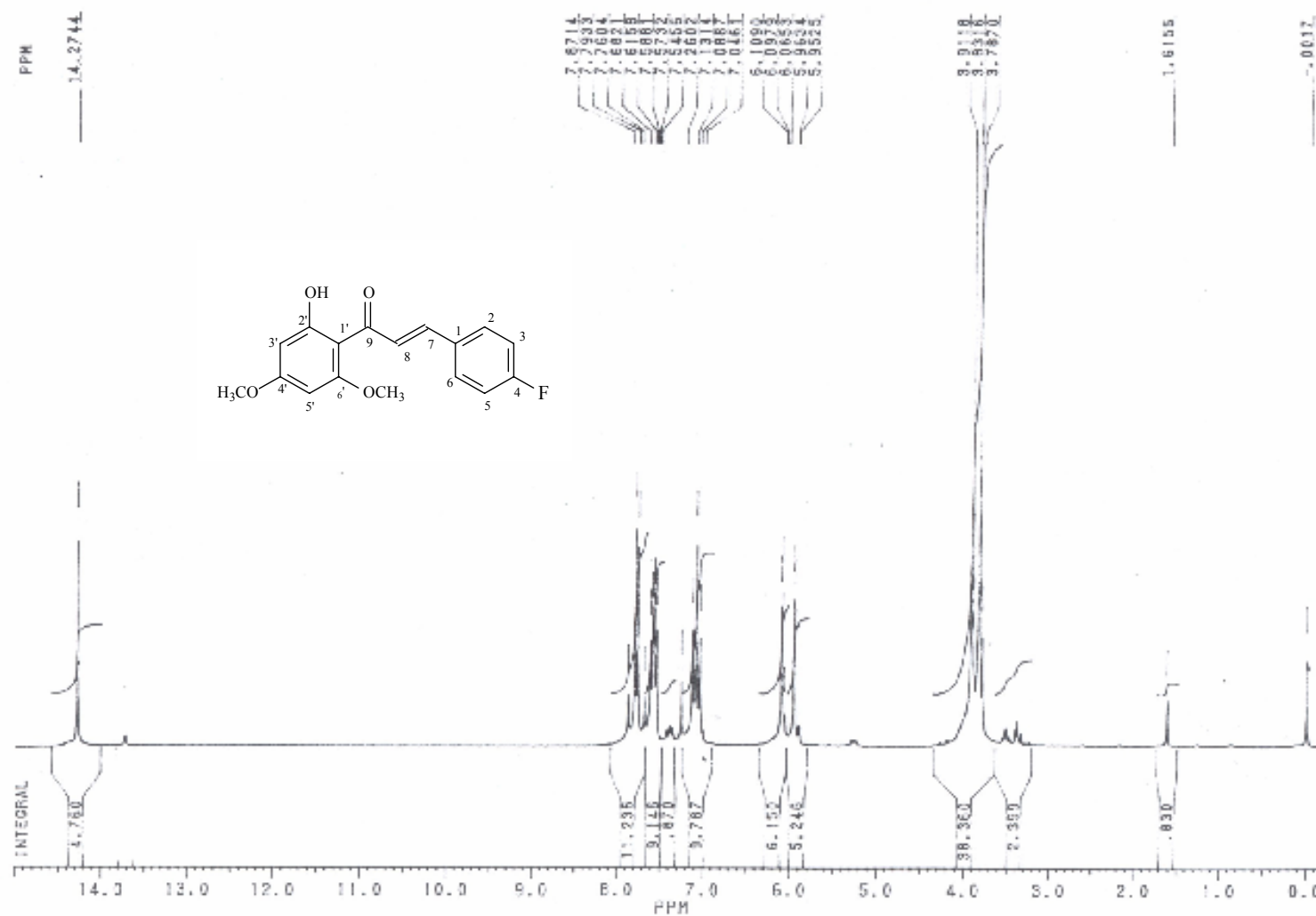
**Espectro 72.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **86**.



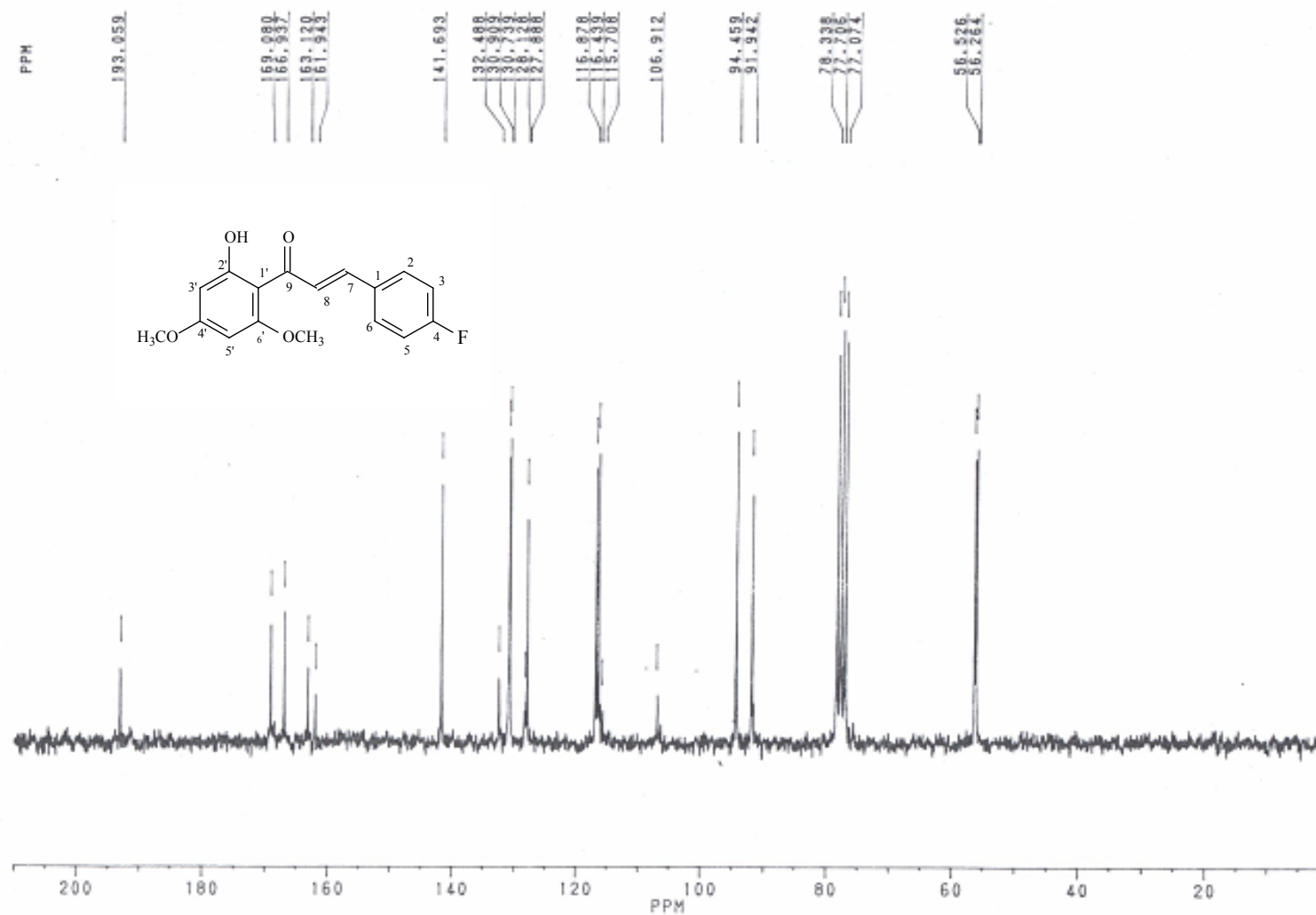
**Espectro 73.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **86**.



**Espectro 74.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **86**.

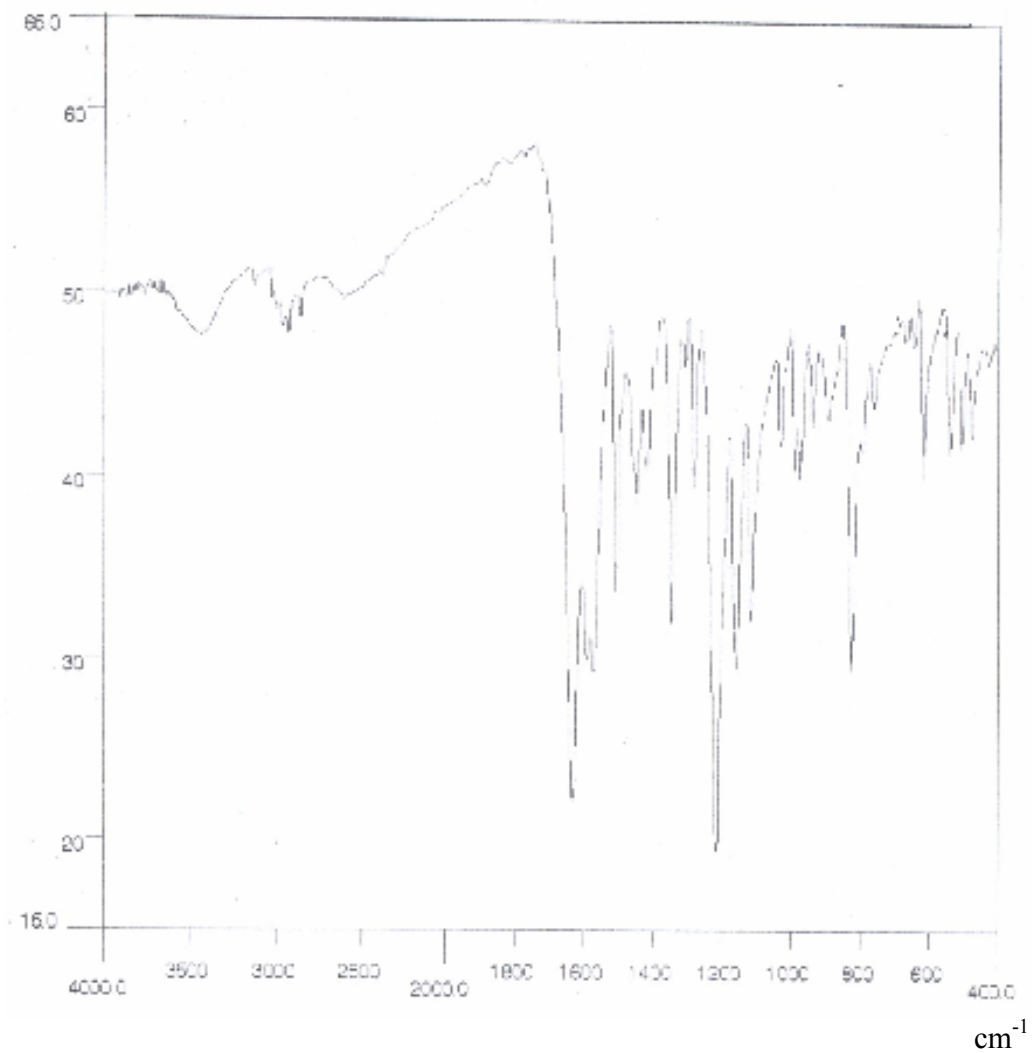


**Espectro 75.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **87**.

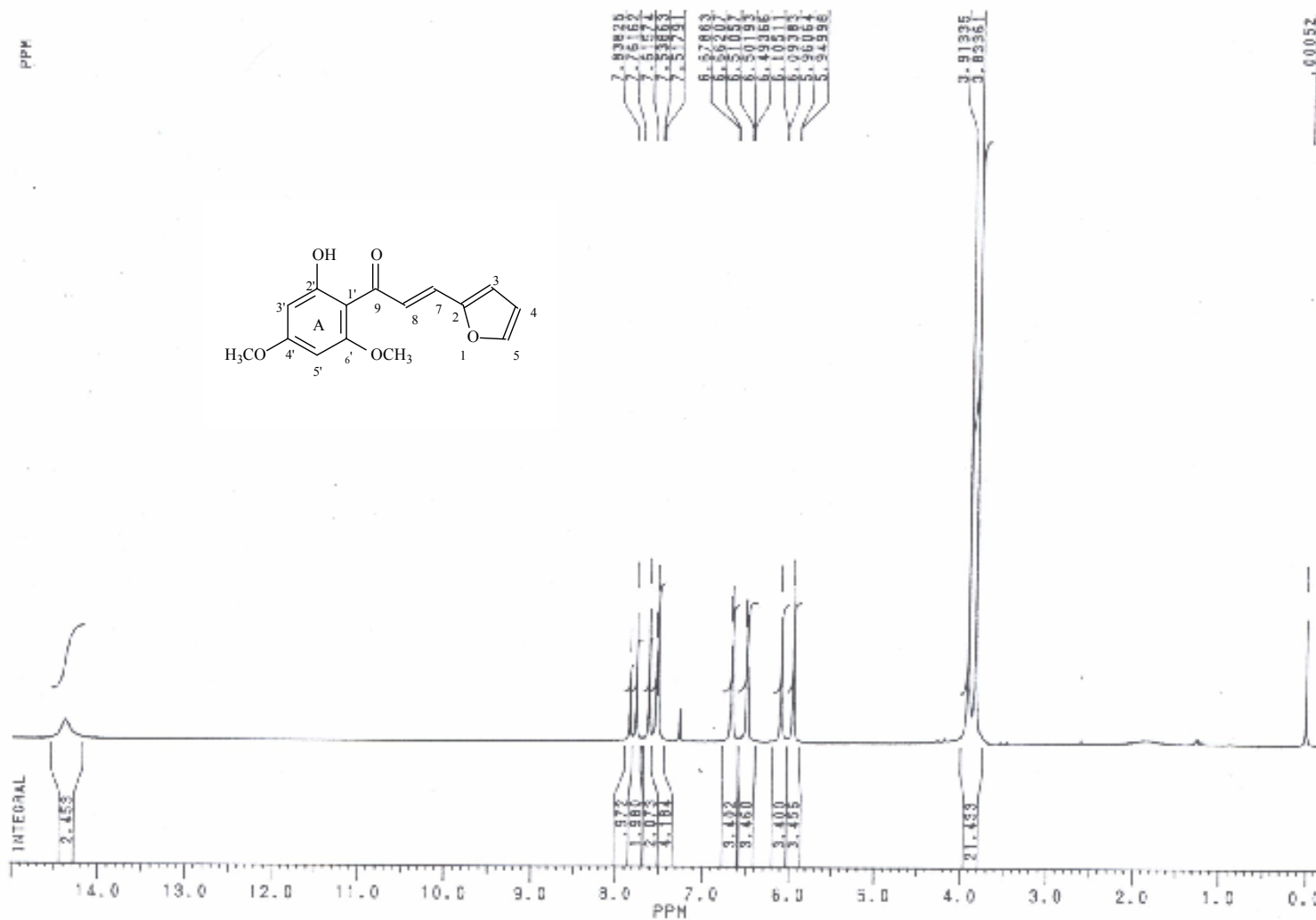


**Espectro 76.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **87**.

%T

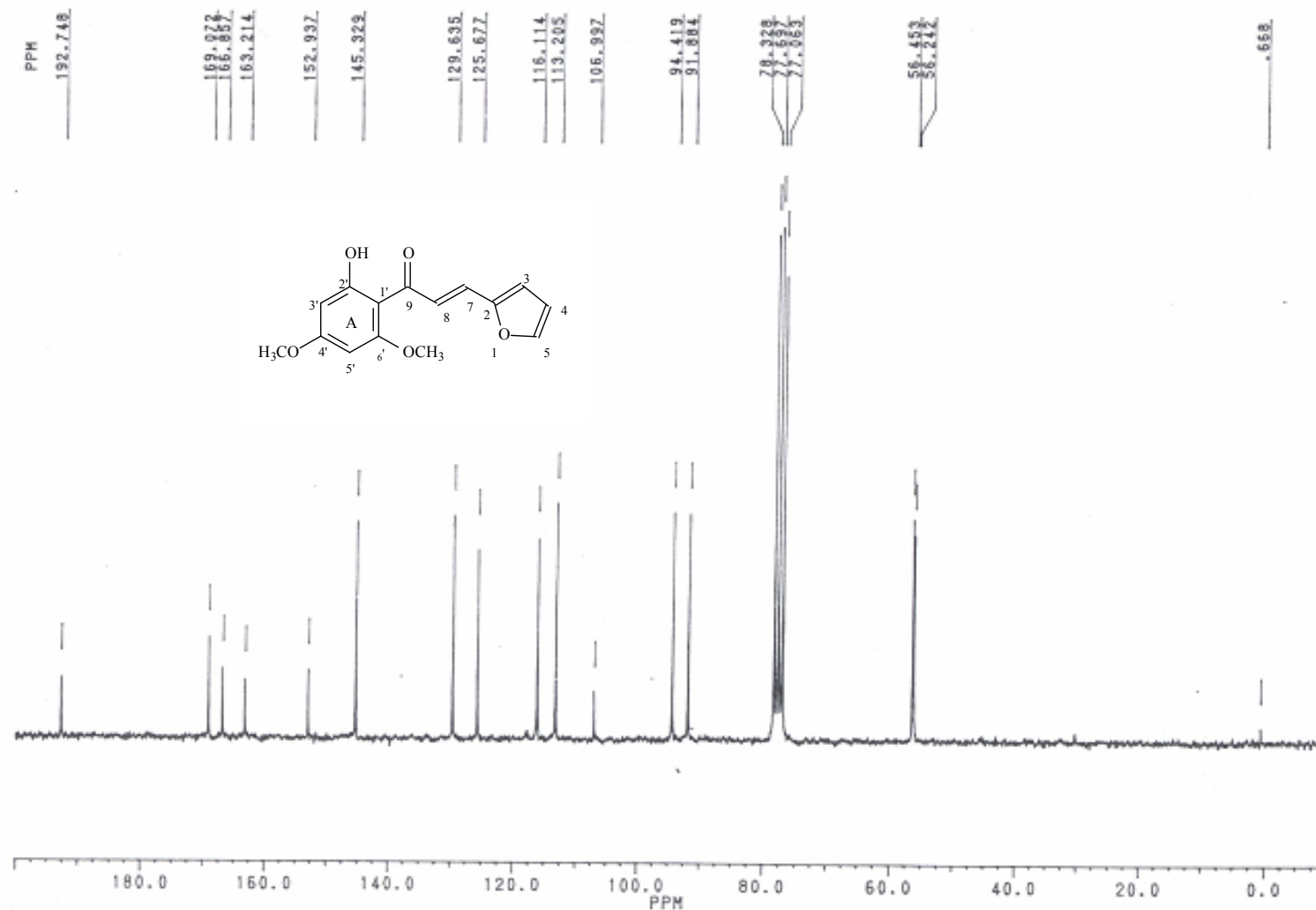


**Espectro 77.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **87**.



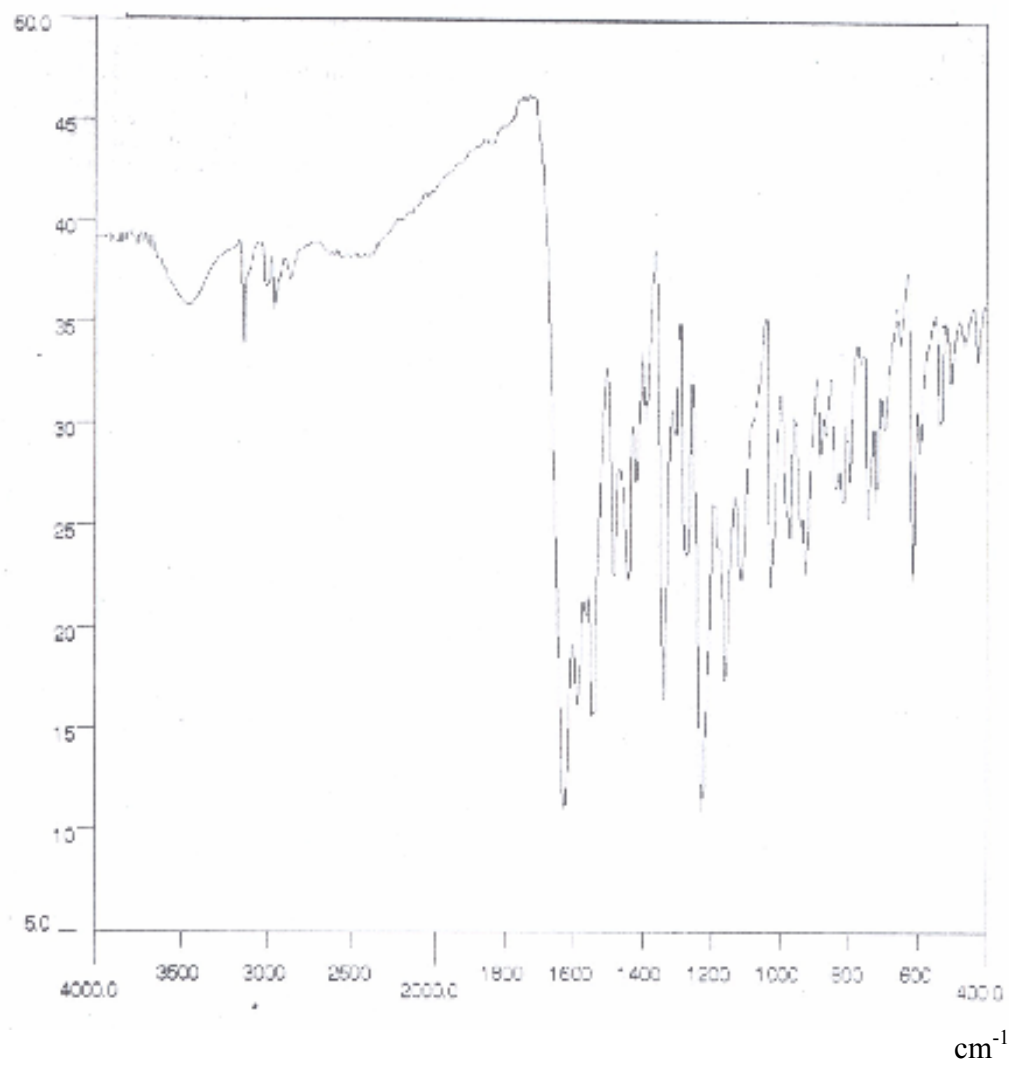
**Espectro 78.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **88**.



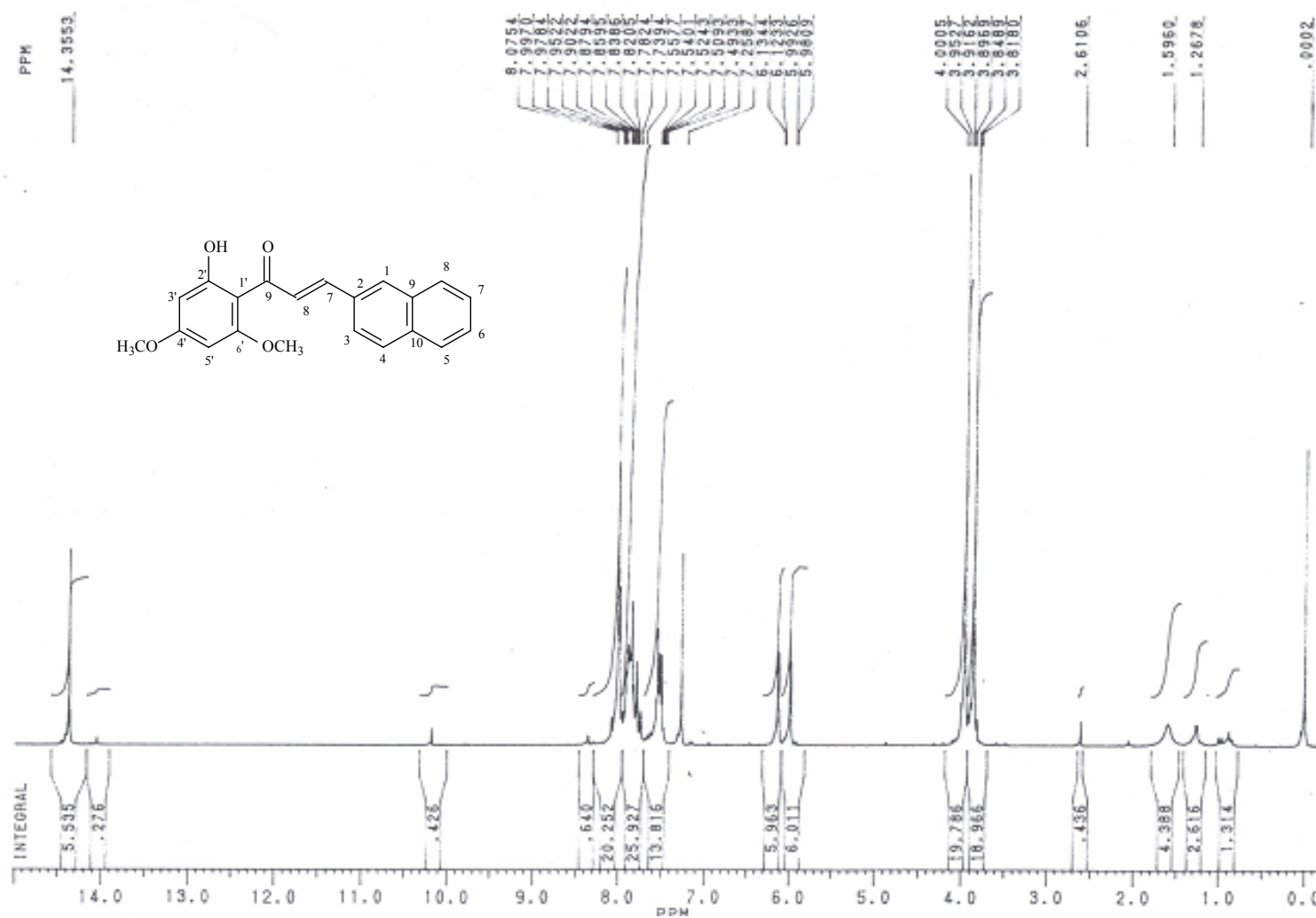


**Espectro 79.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **88**.

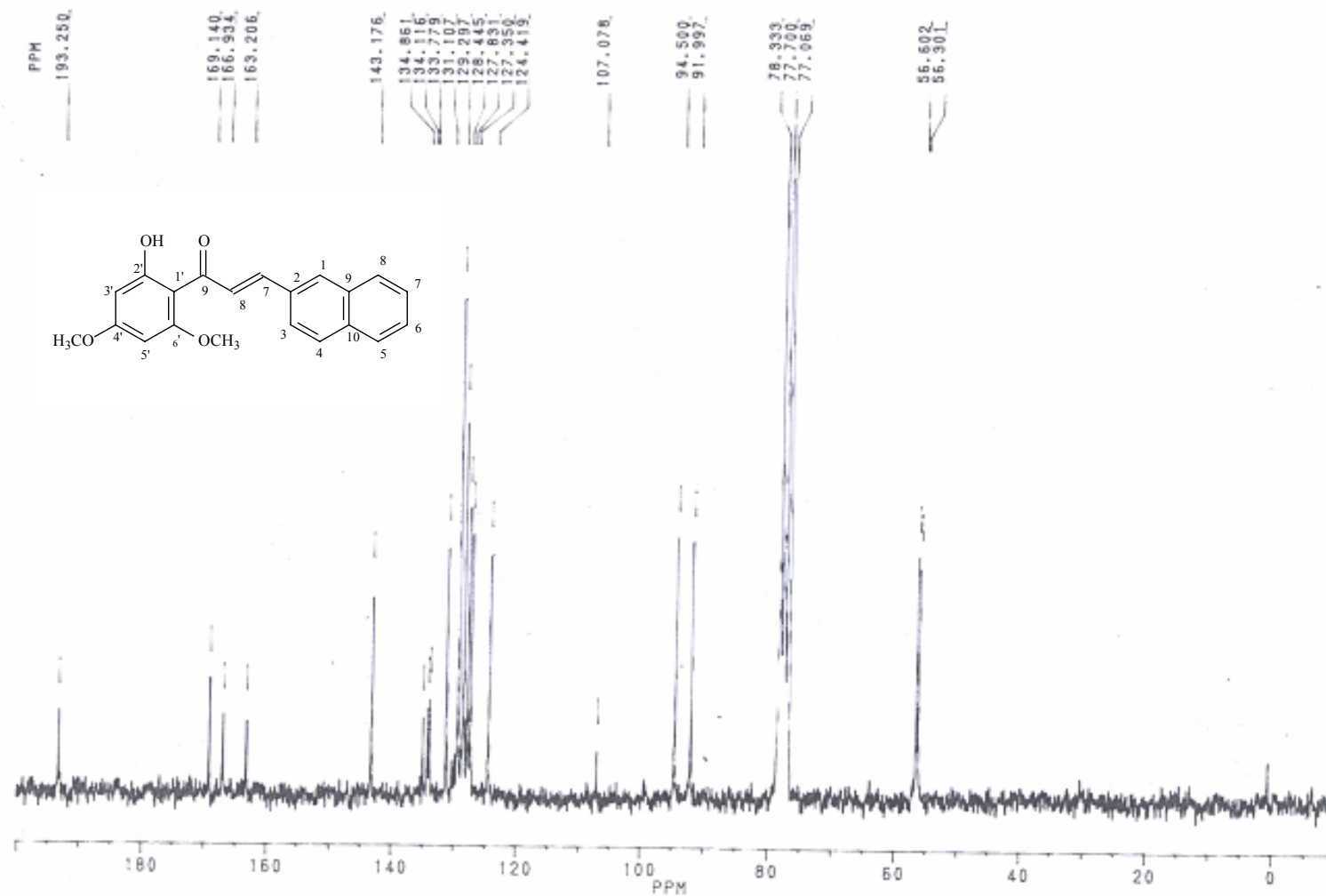
%T



**Espectro 80.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **88**.

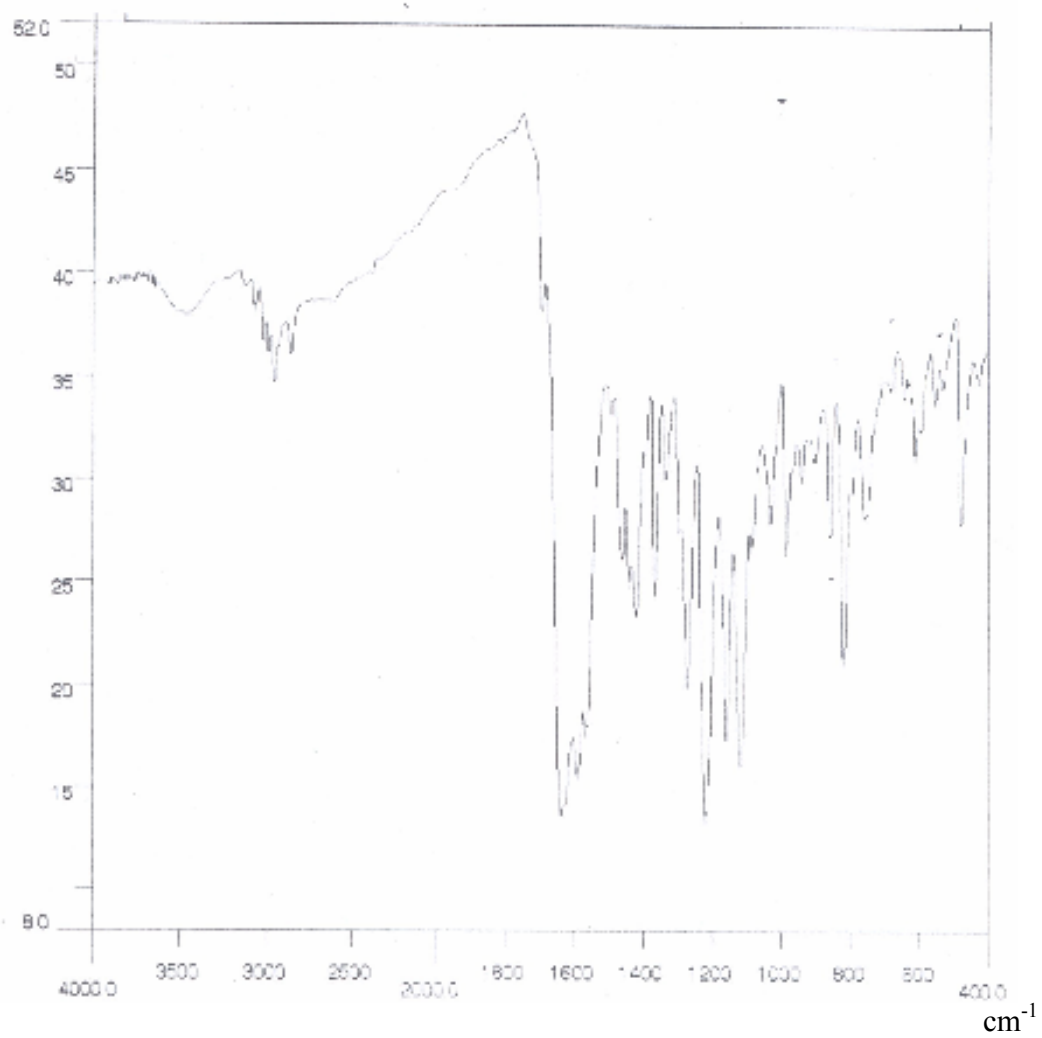


**Espectro 81.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **89**.

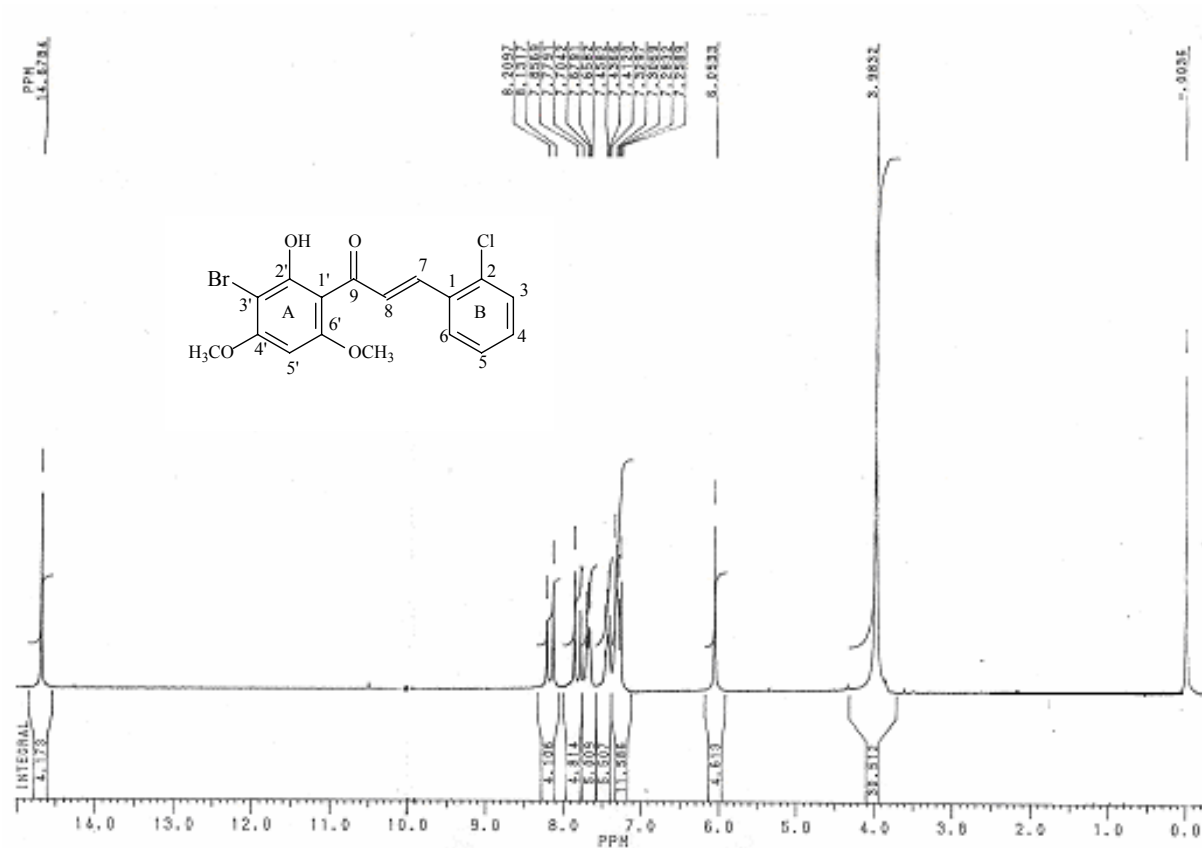


**Espectro 82.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da chalcona **89**.

%T



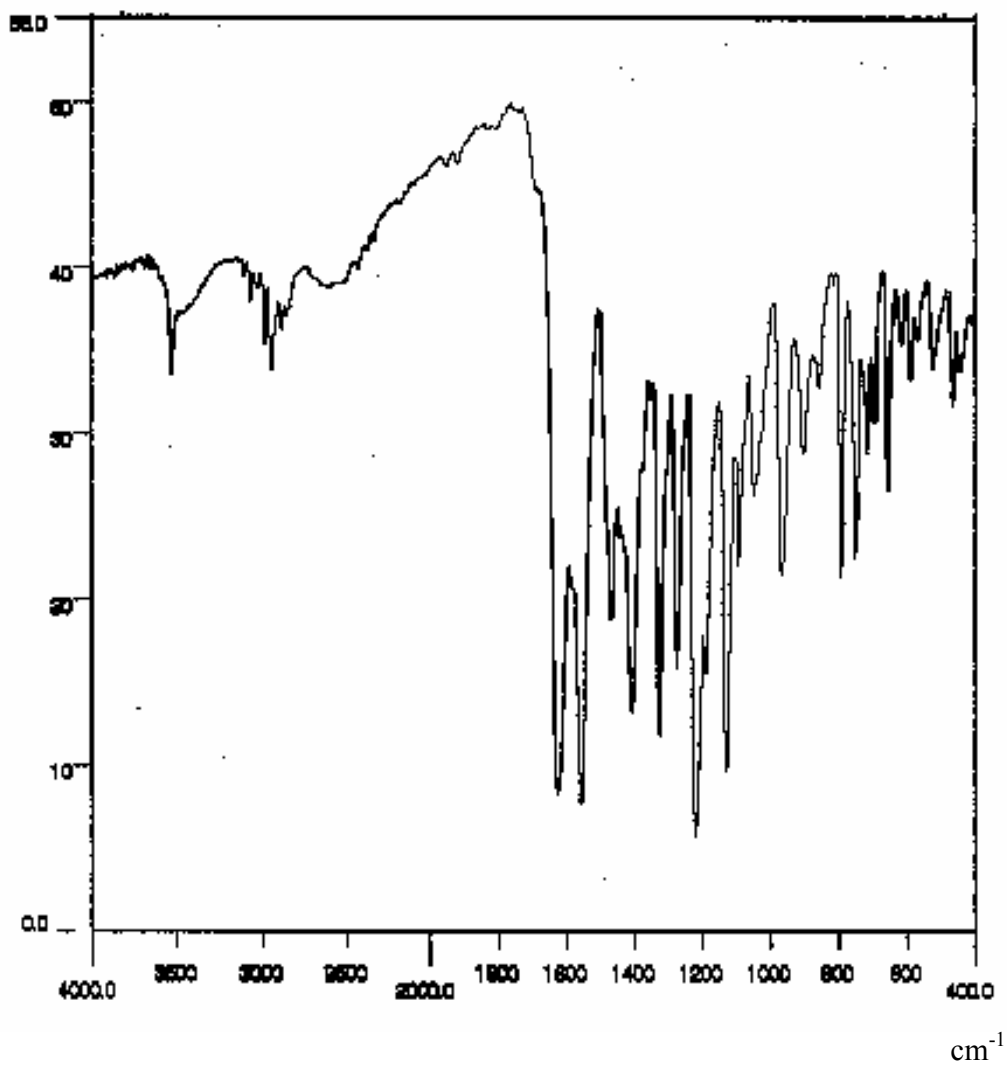
**Espectro 83.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **89**.



**Espectro 84.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da **90**.

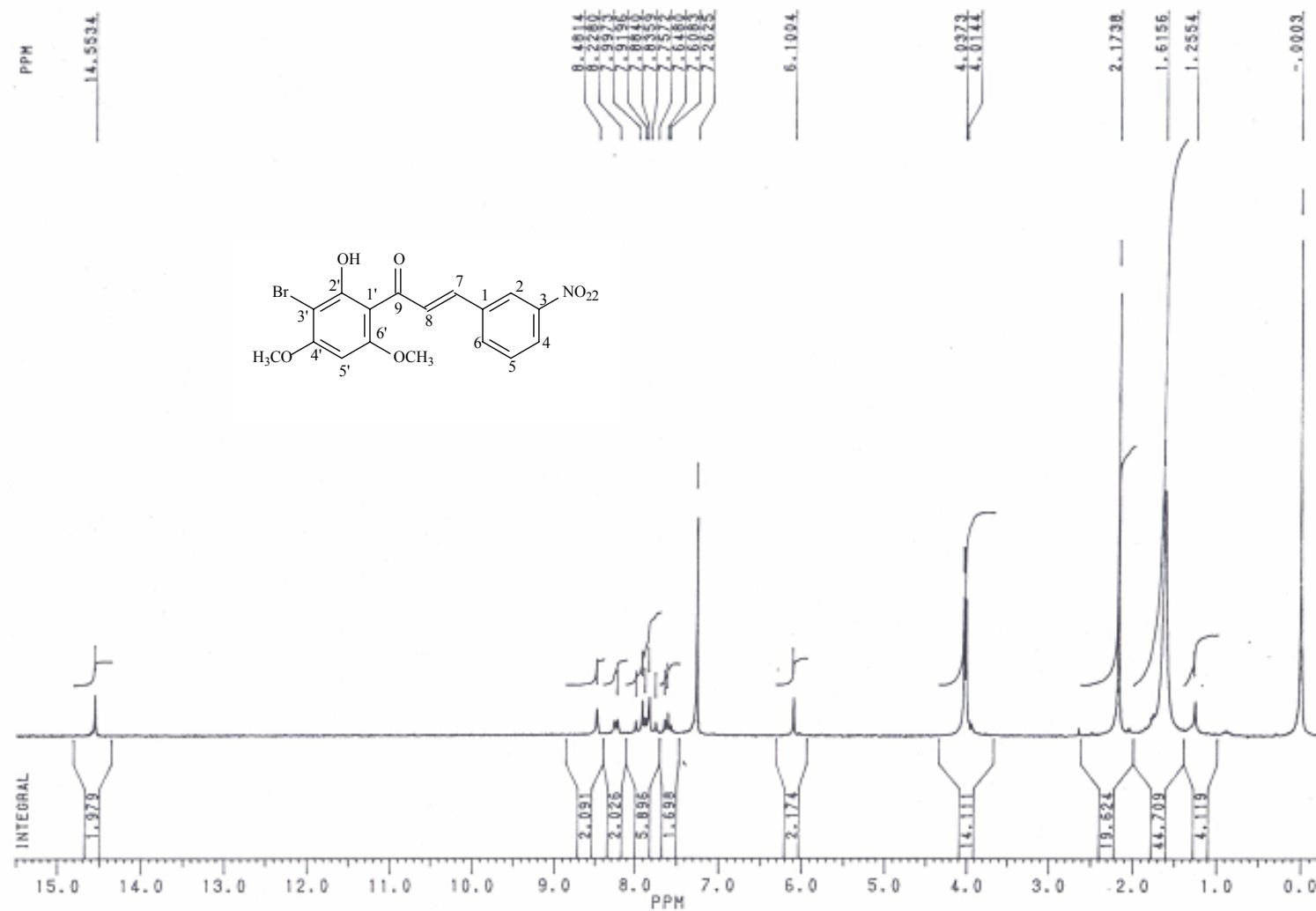


%T



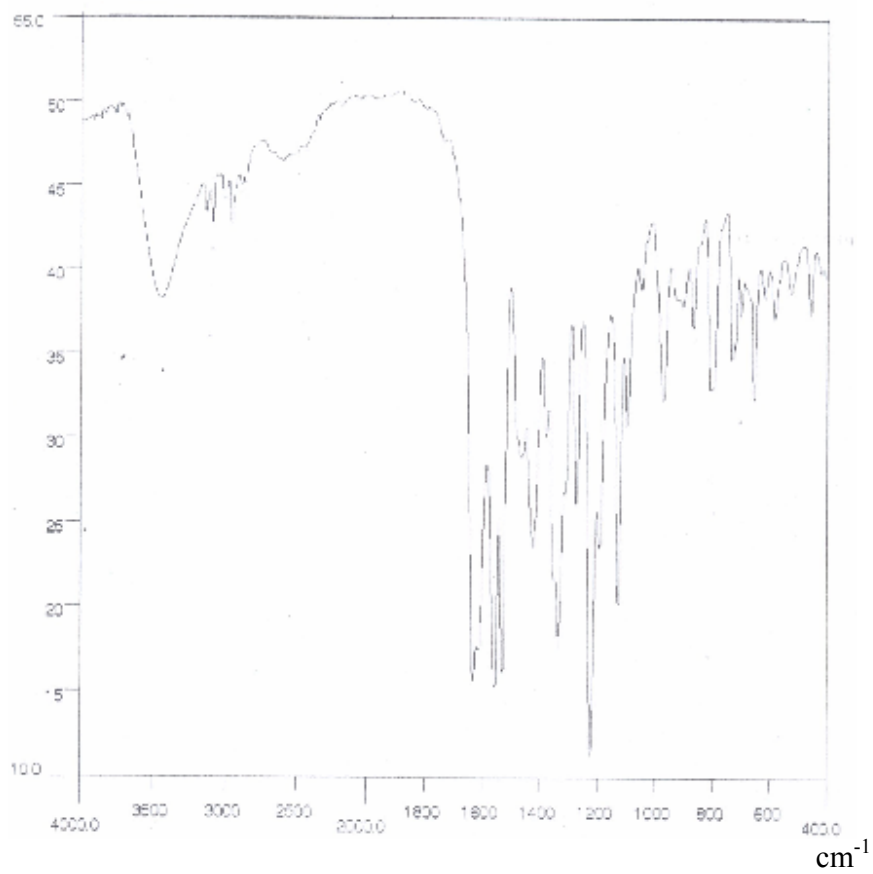
**Espectro 86.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **90**.



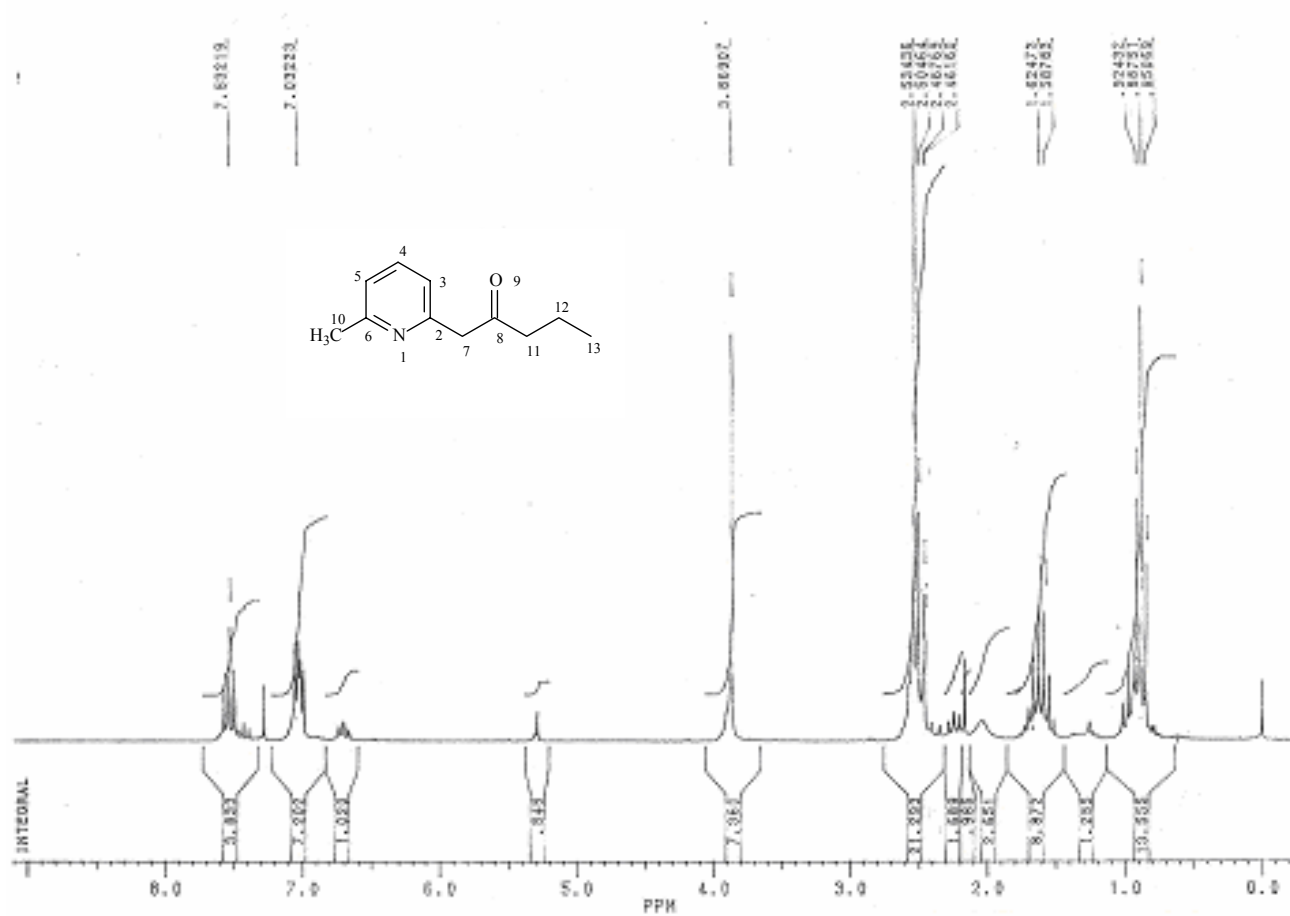


**Espectro 87.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) da **91**.

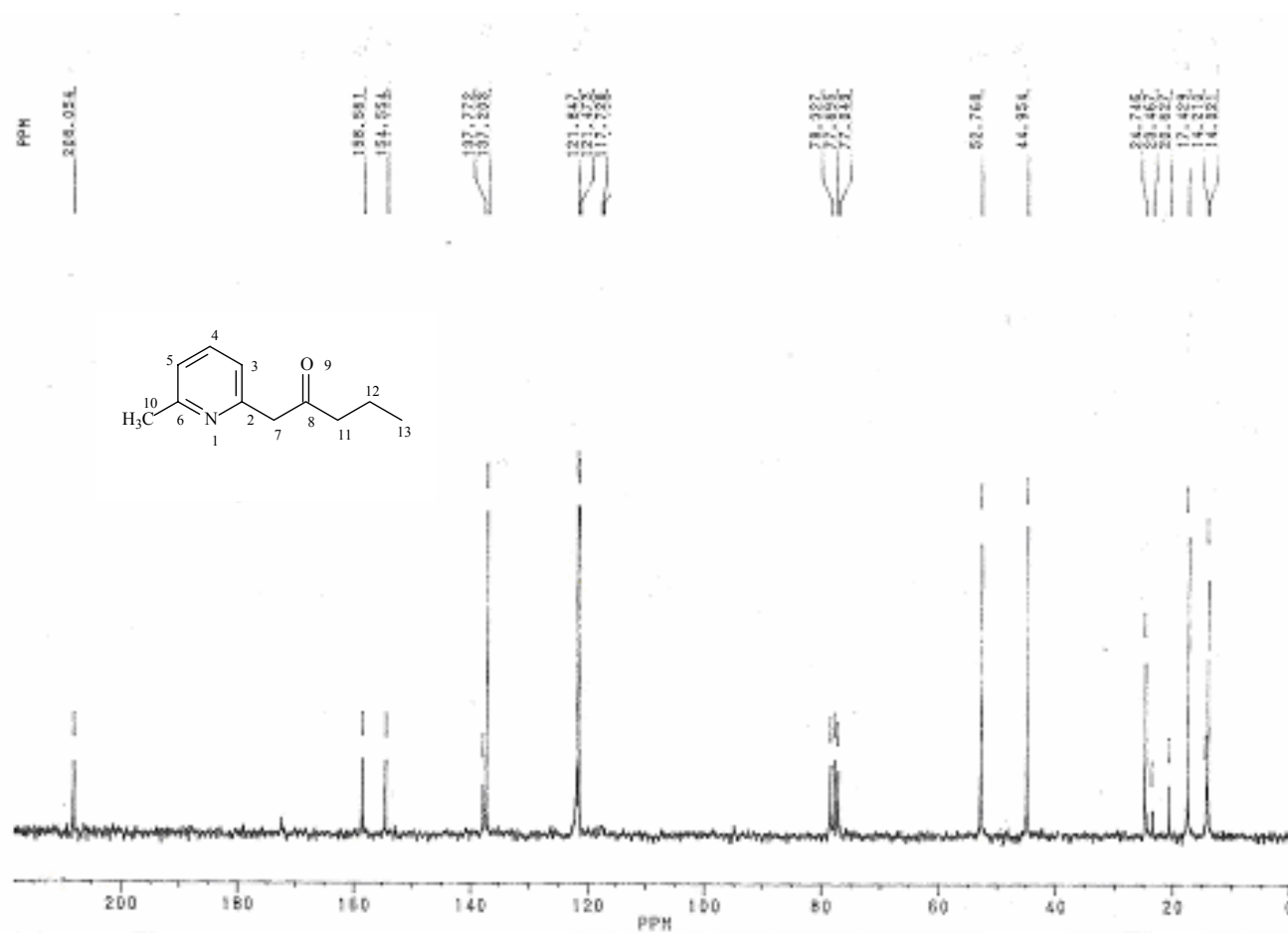
%T



**Espectro 88.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) da chalcona **91**.

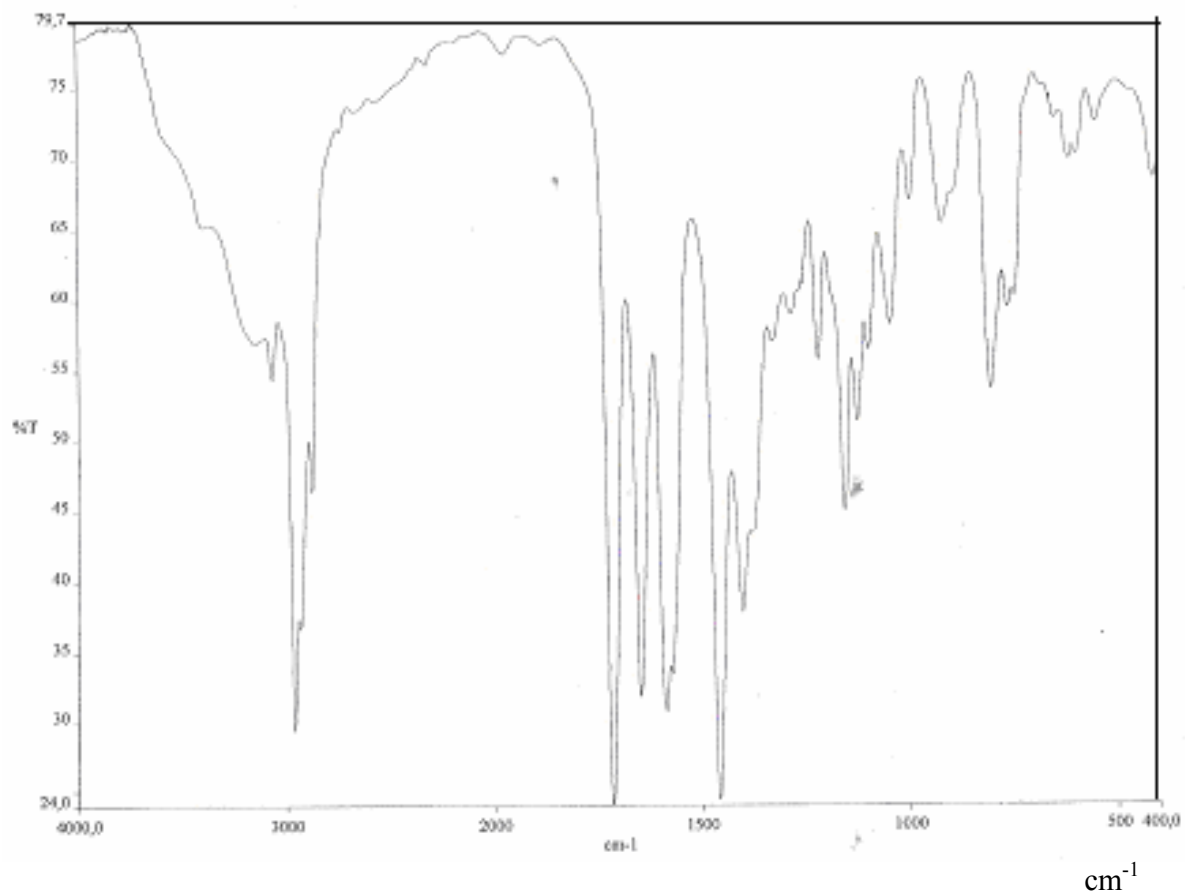


**Espectro 89.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **95**.



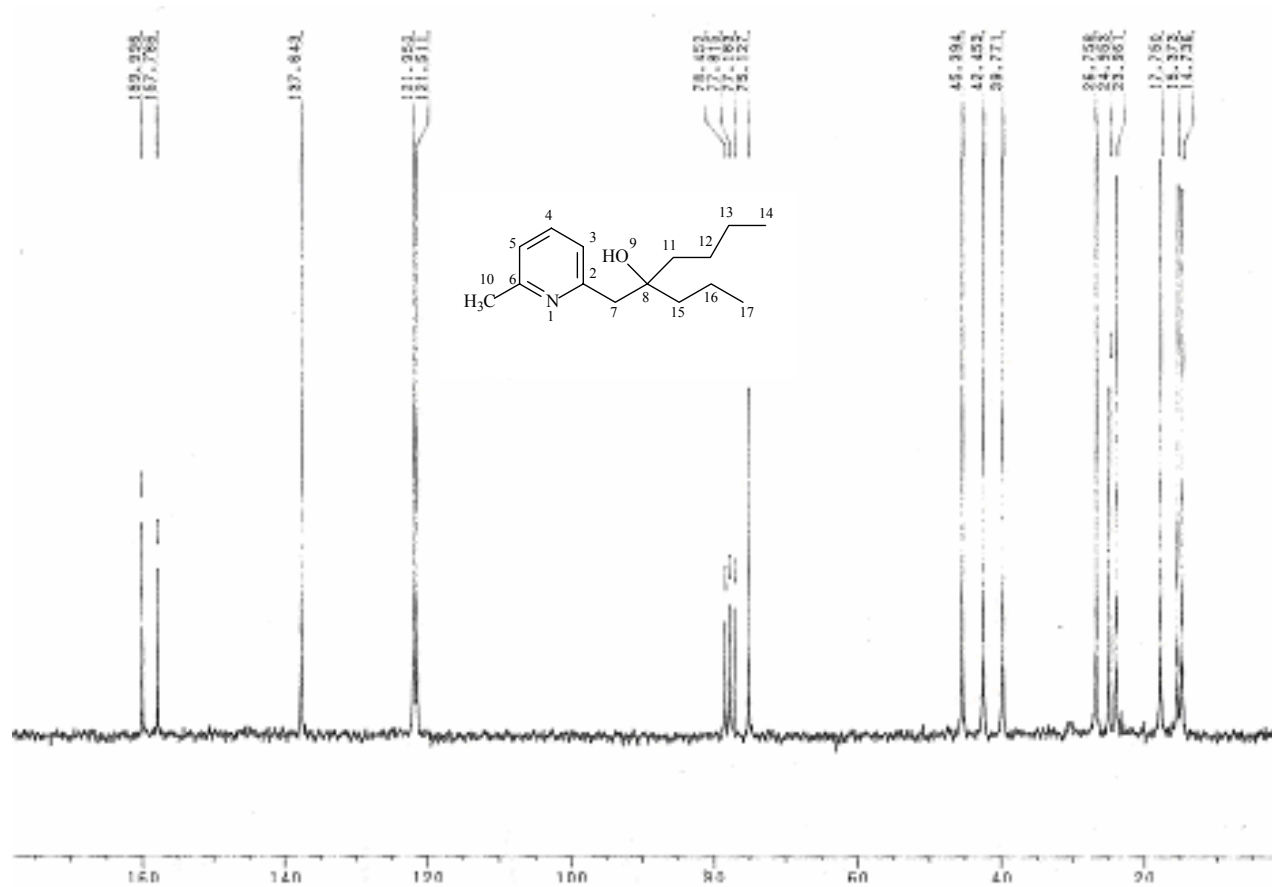
**Espectro 90.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **95**.

%T

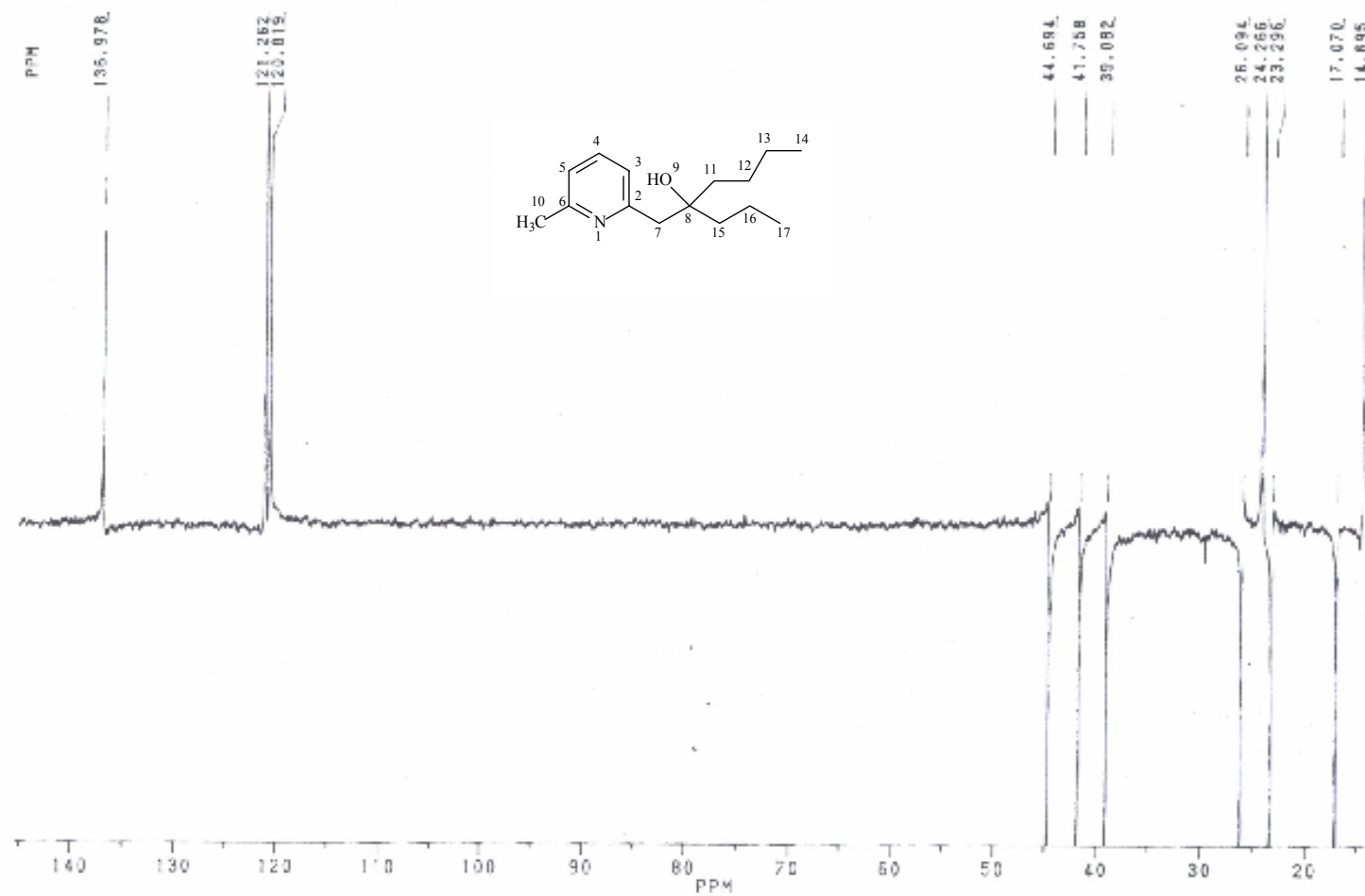


**Espectro 91.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **95**.





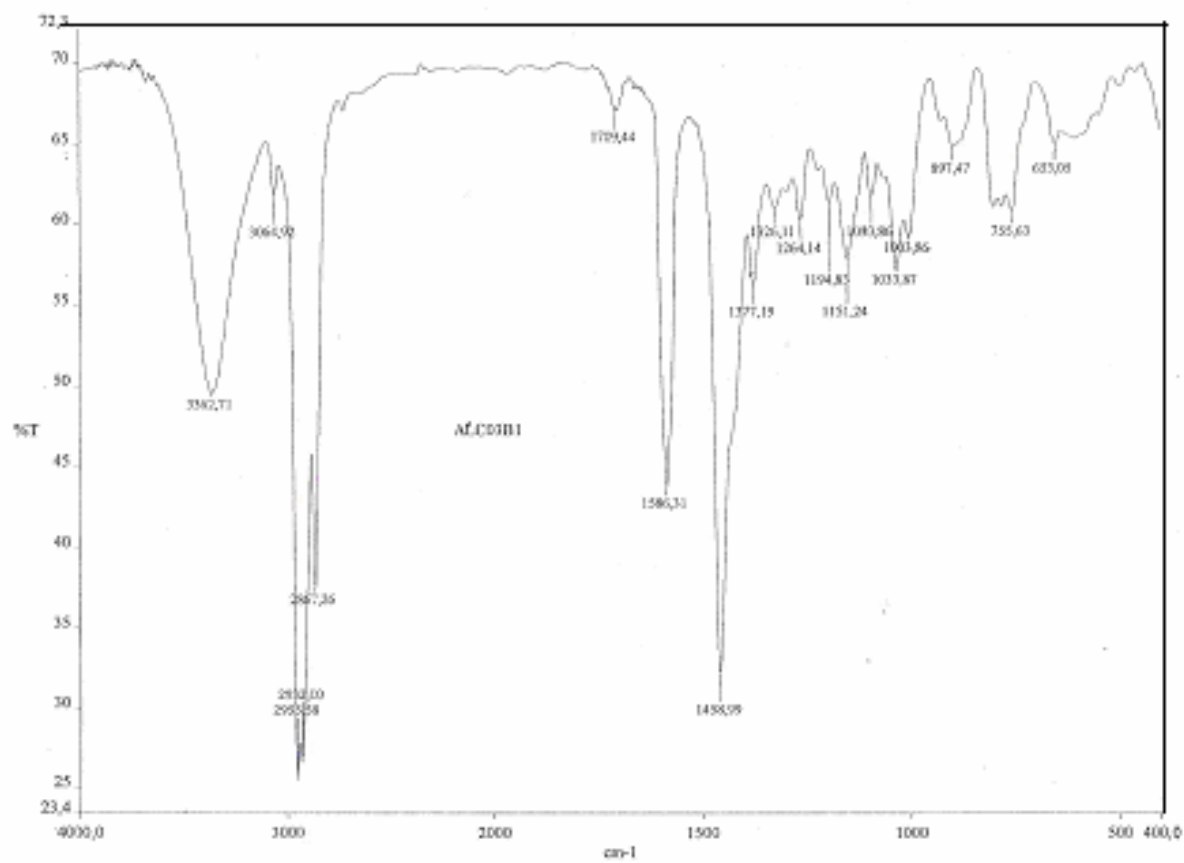
**Espectro 93.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **96**.



**Espectro 94.** Espectro DEPT (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto **96**.

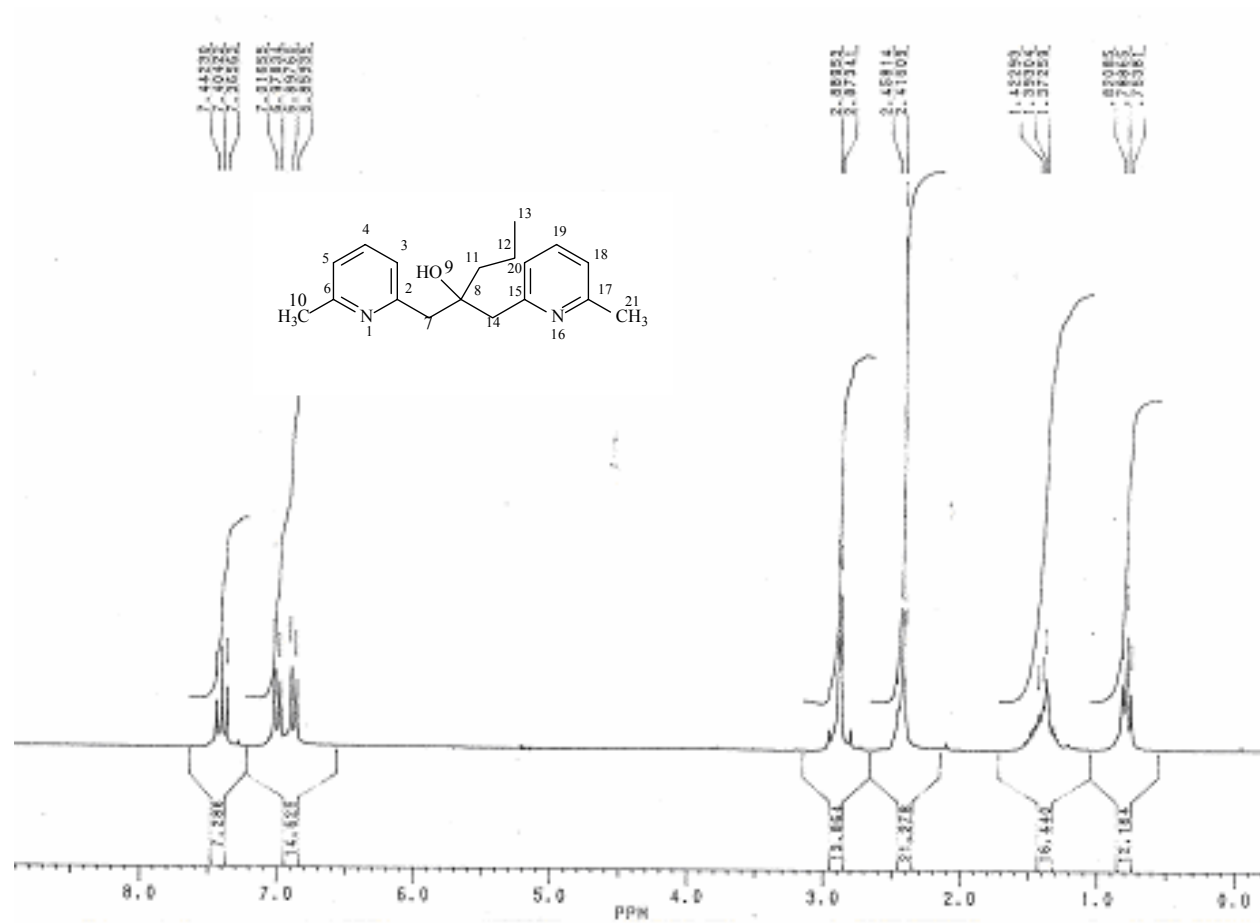


%T

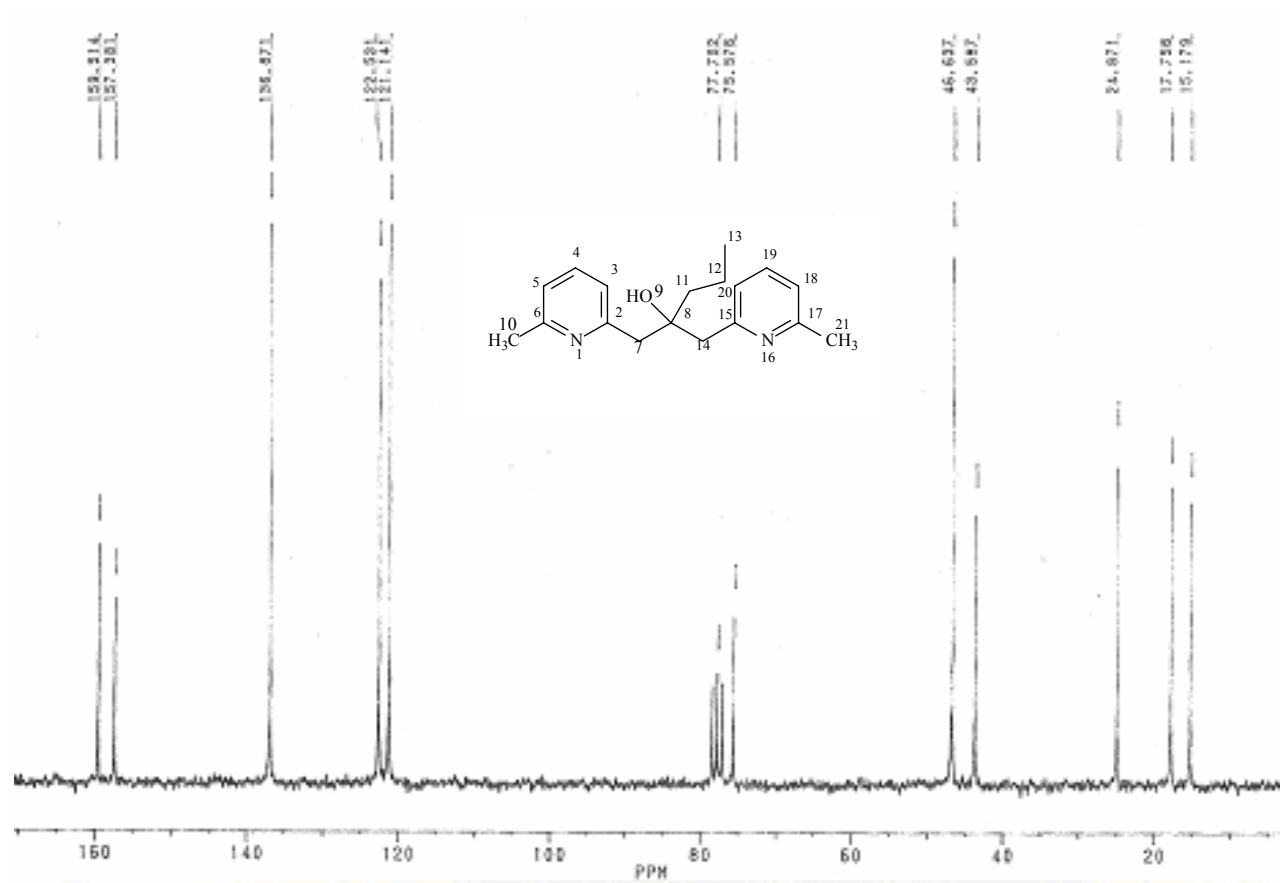


**Espectro 95.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **96**.

cm<sup>-1</sup>

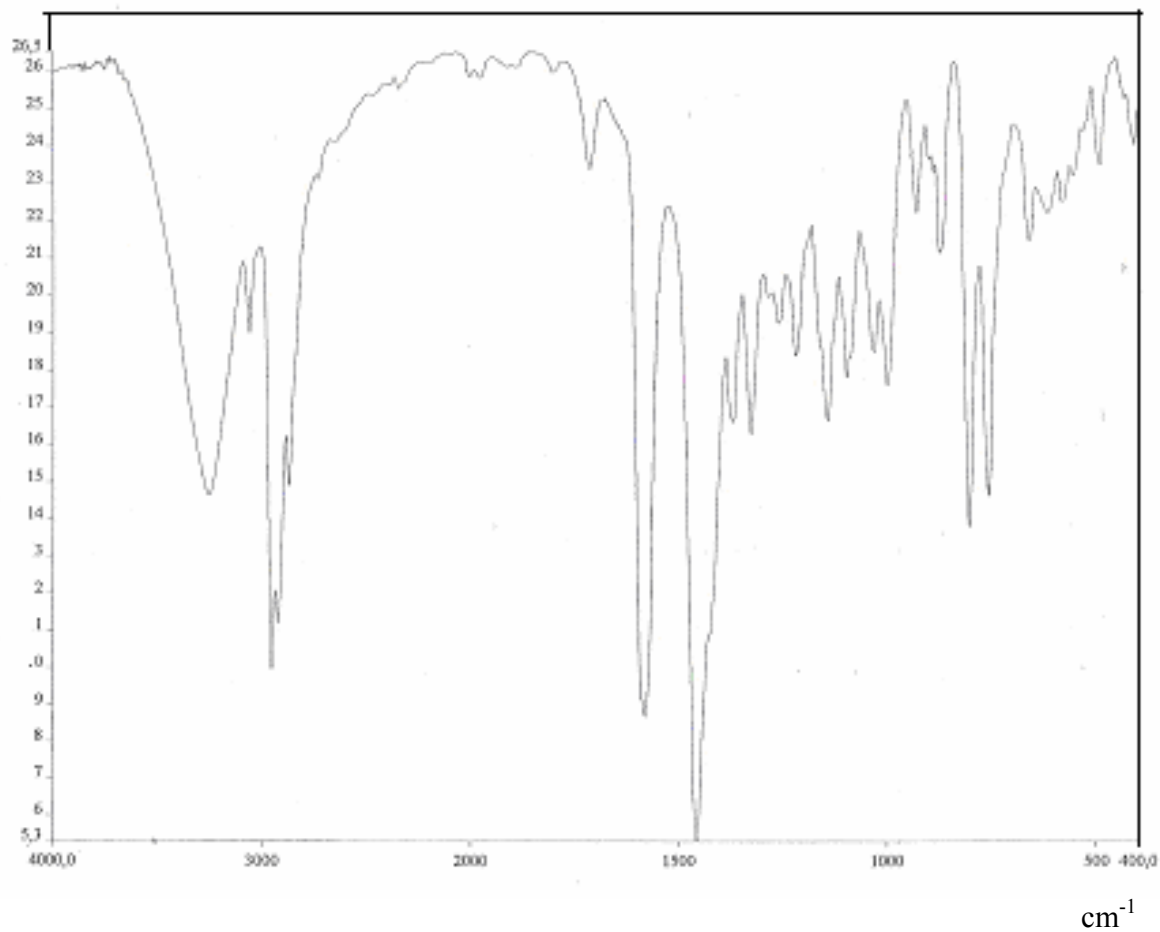


**Espectro 96.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **102**.

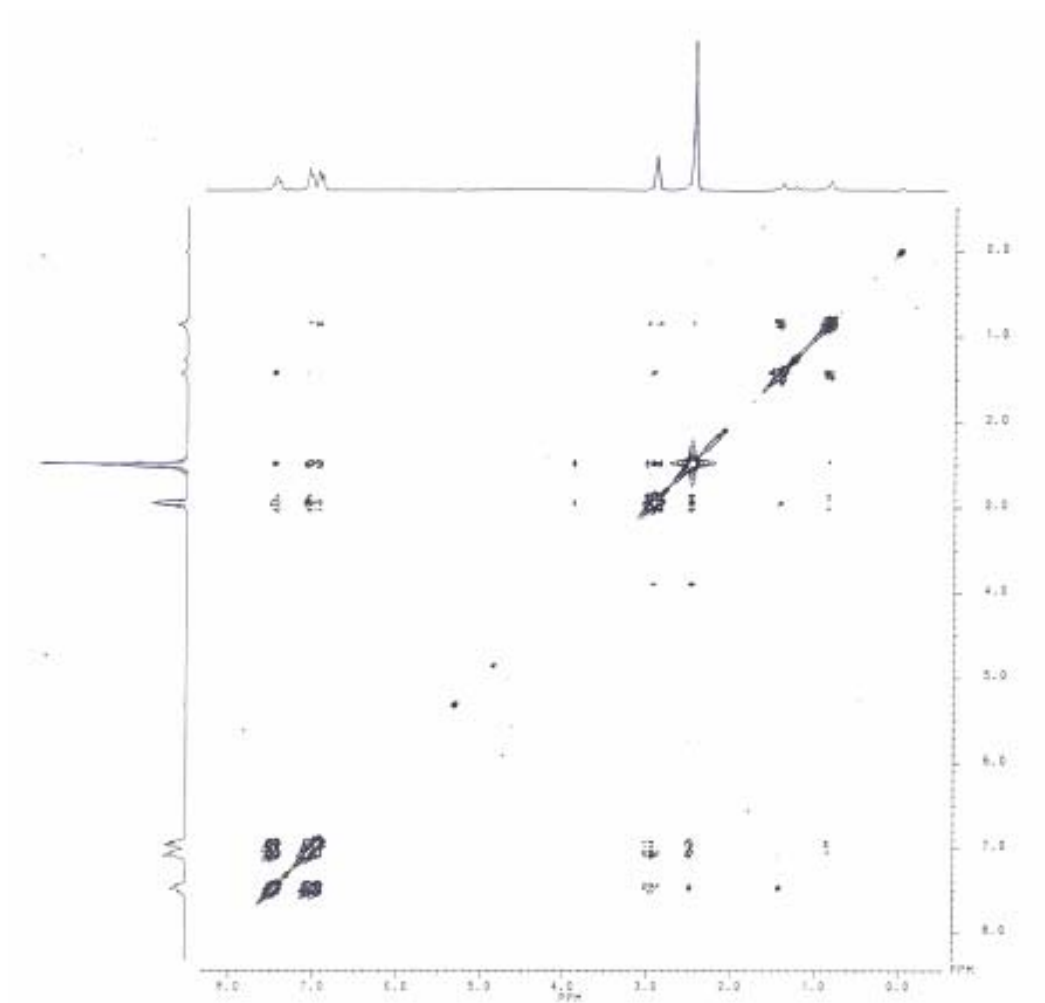


**Espectro 97.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **102**.

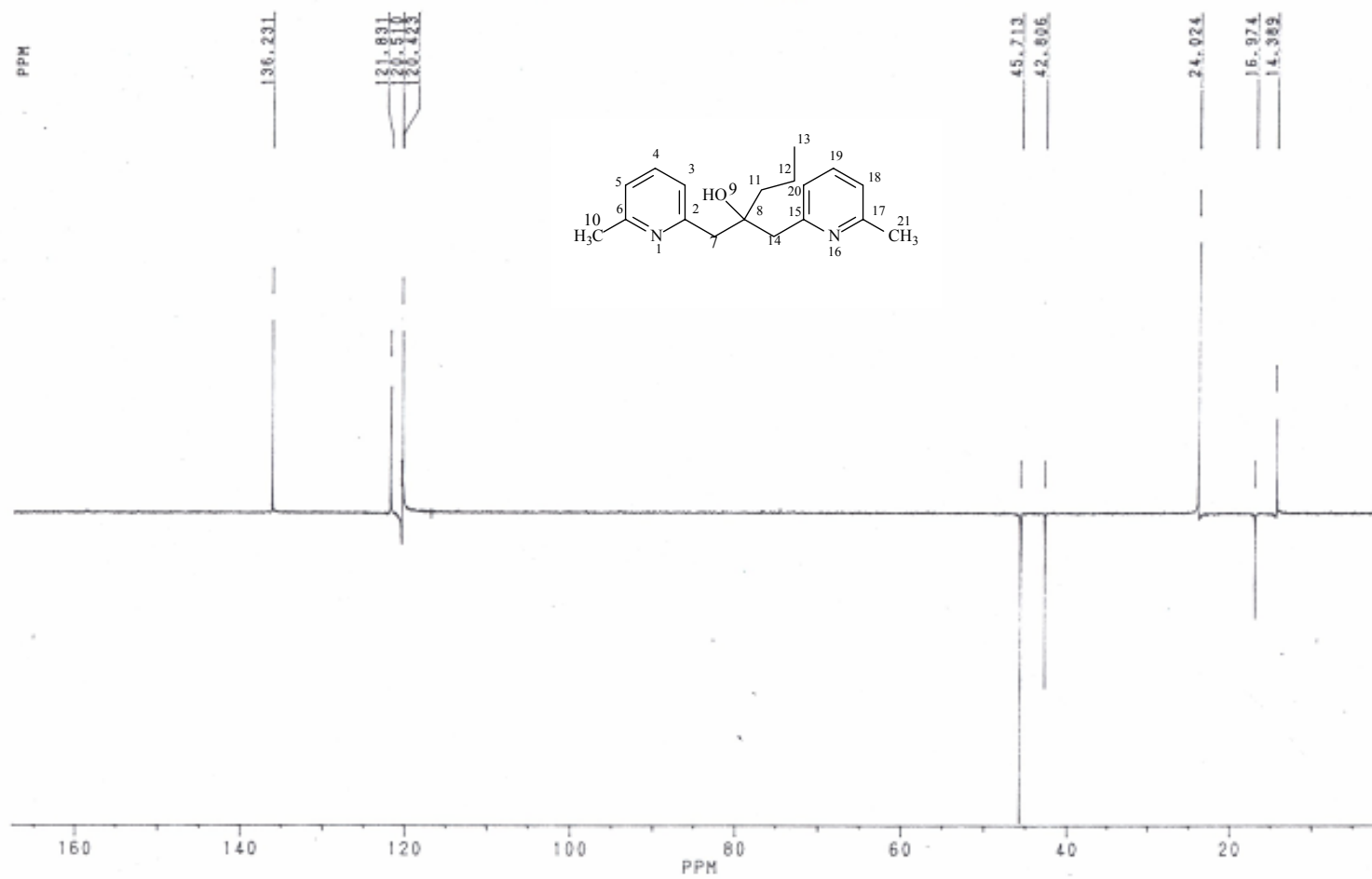
%T



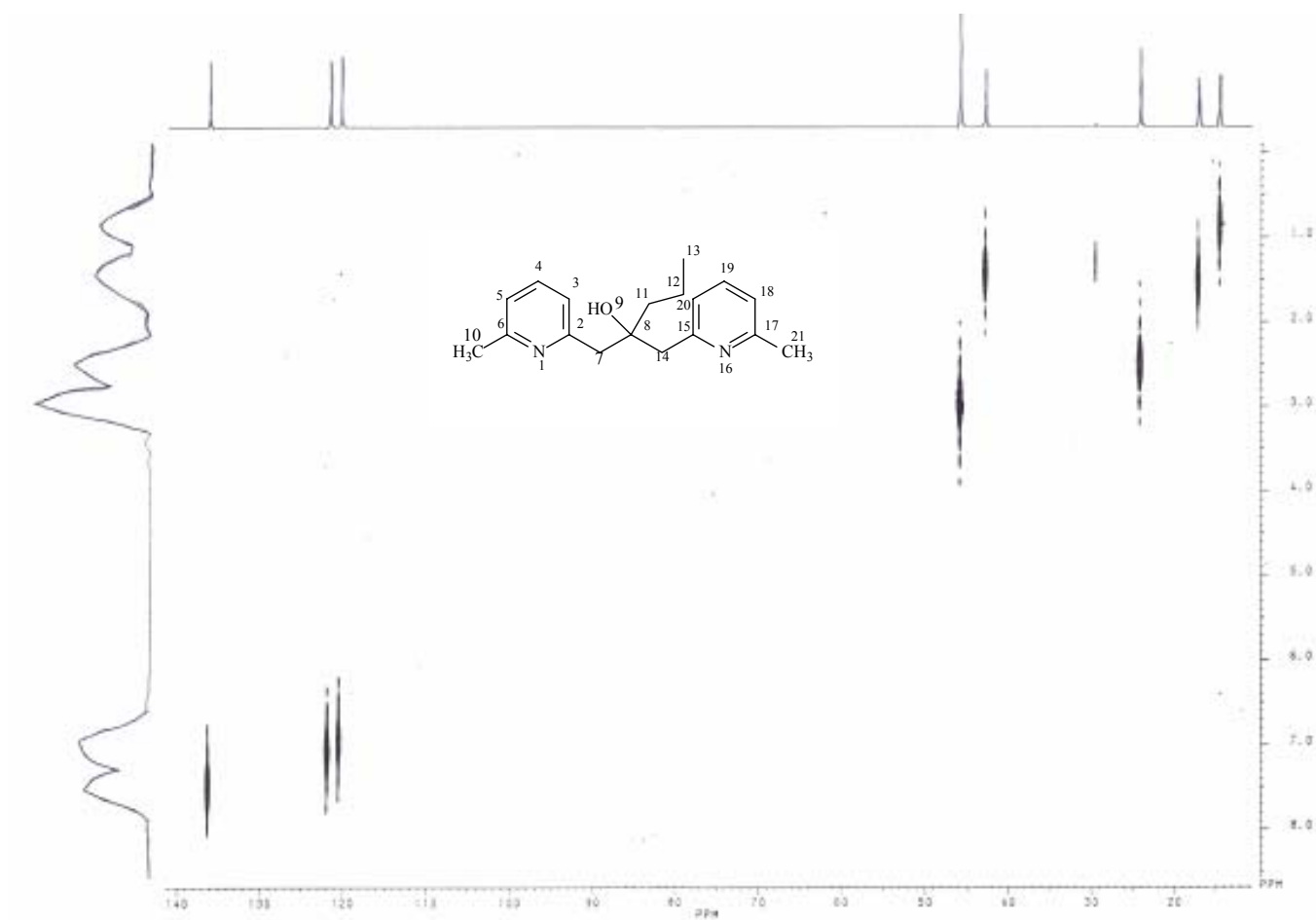
**Espectro 98.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **102**.



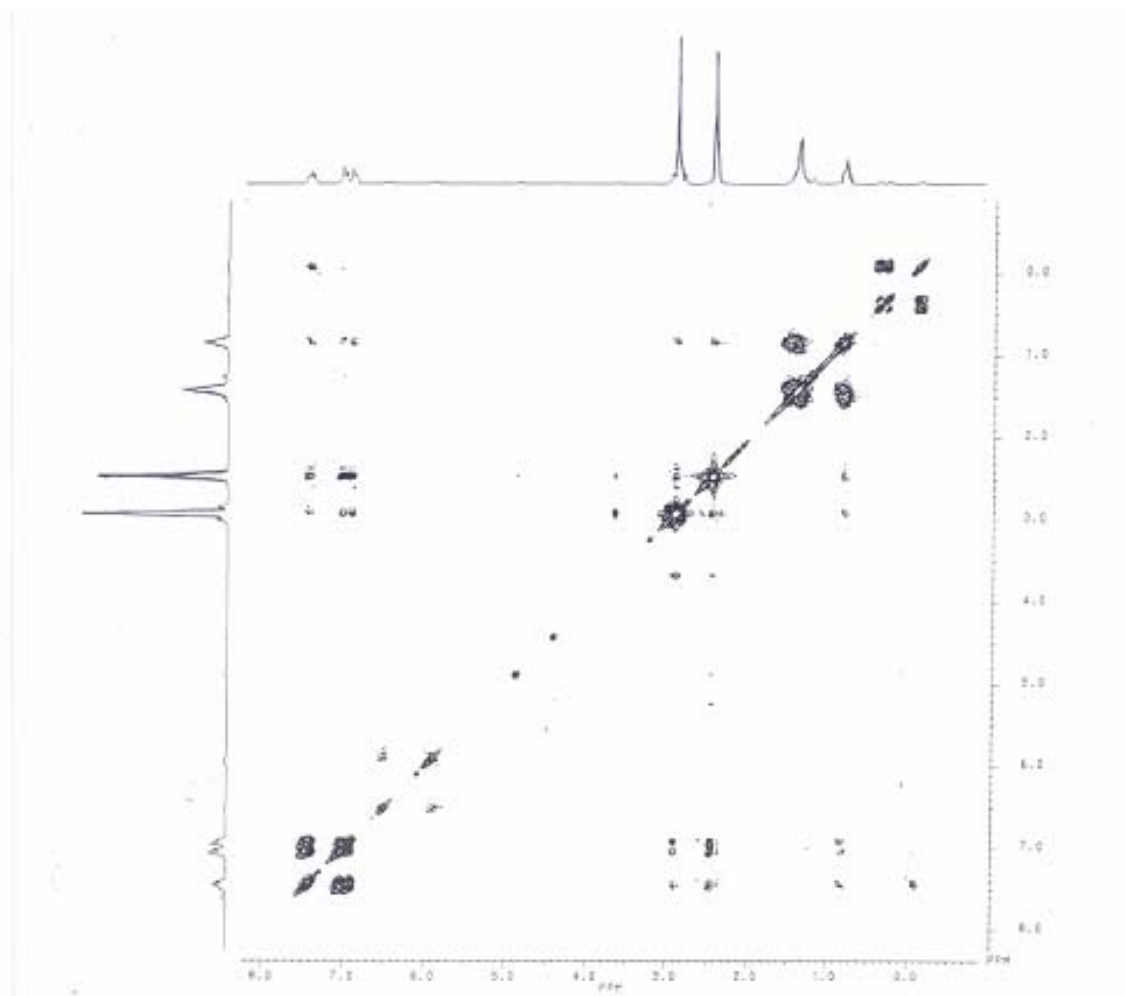
**Espectro 99.** Espectro de COSY (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto **102**.



**Espectro 100.** Espectro de DEPT (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto **102**.

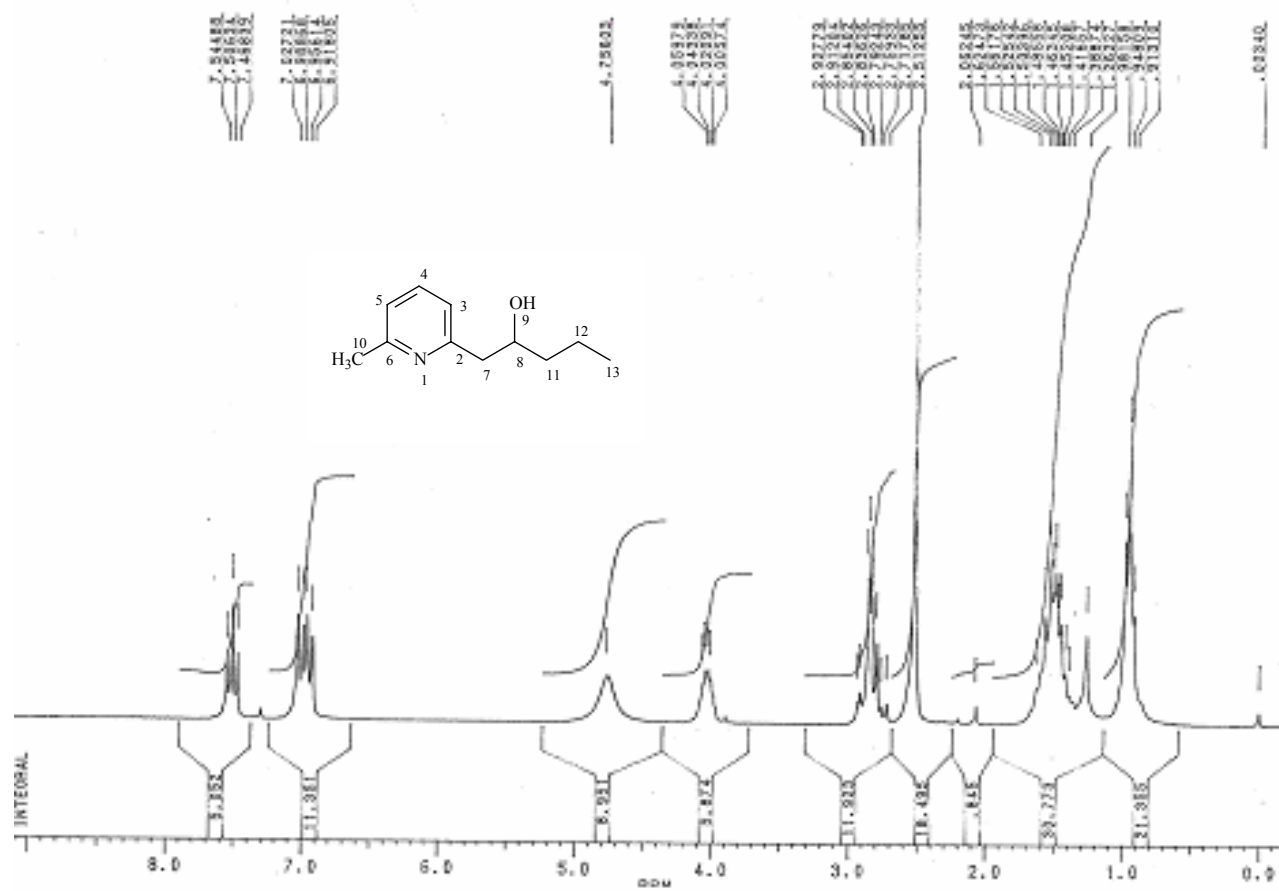


**Espectro 101.** Espectro de HETCOR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto **102**.

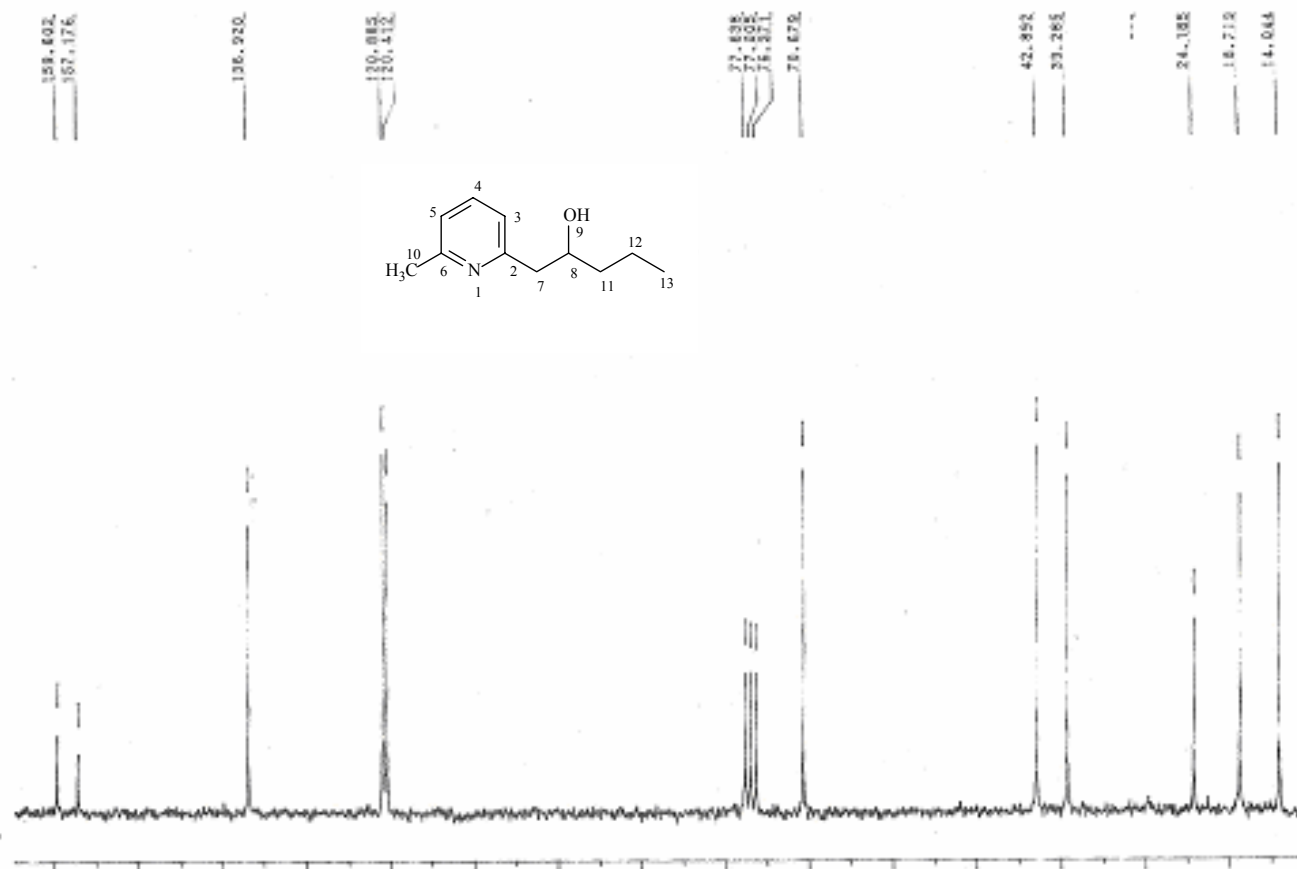


**Espectro 102.** Espectro de NOESY (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto **102**.



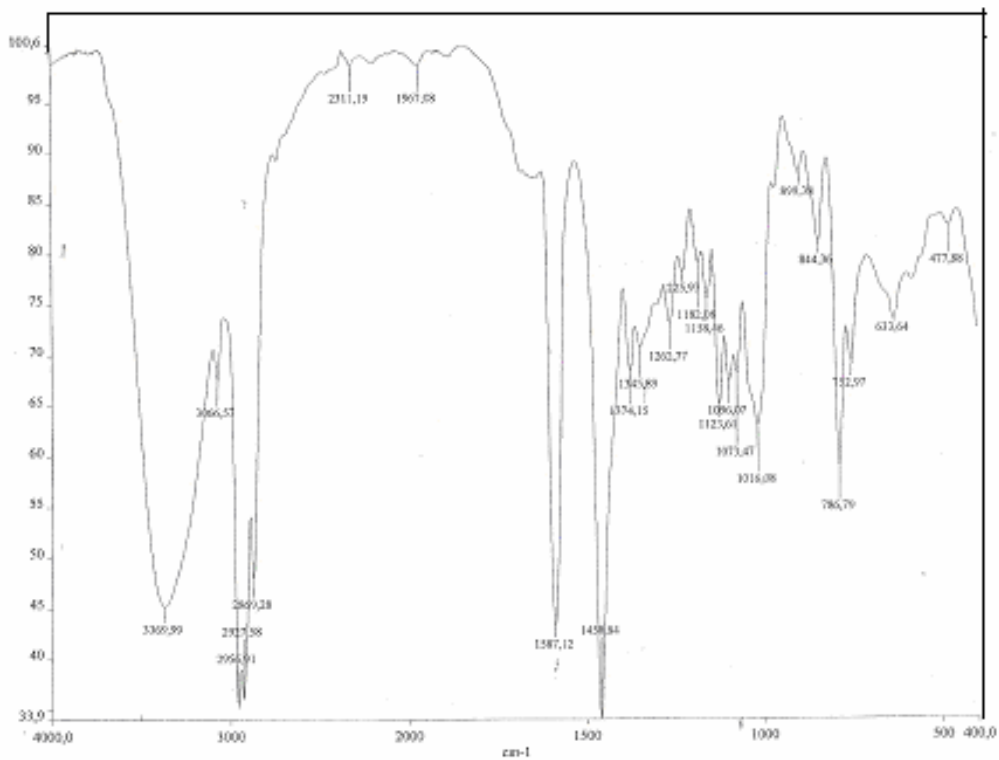


**Espectro 103.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **104**.



**Espectro 104.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 104.

%T

cm<sup>-1</sup>

**Espectro 105.** Espectro de I.V. (pastilha de KBr) do composto **104**.

**11. ANEXO 2**

## 11.1. PRODUÇÃO CIENTÍFICA 2000-2005

1- YUNES, R.A.; ROSSI-BERGMANN, B.; CECHINEL-FILHO, V.; BOECK, P.; SANTOS, E. C. T. **Síntese e uso de chalconas para tratamento de doenças parasitárias.** Br n. PI 0204079-4, 04 out. 2002.

2- BOECK, P.; LEAL, P. C.; YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V.; LÓPEZ, S. N., SORTINO, M.; FURLÁN, R. L. E., ZACCHINO, S. A. Synthesis and antifungal properties of novel xanthoxylene-derived chalcones against dermatophytes. Submetido ao **Archiv der Pharm.** em 07/2004. (aceito)

3- BOECK, P.; FALCÃO, C., A., B.; LEAL, P. C.; CECHINEL-FILHO, V.; SANTOS, E., C., T.; YUNES, R. A.; ROSSI-BERGMANN, B. Synthesis of chalcone analogues with increased in vitro and in vivo activity against cutaneous leishmaniasis. Submetido ao **Bioorg. Med. Chem.** em 12/2004. (aceito)

4- BOECK, P.; SÁ, M. M.; SOUZA, B. S.; CERCENÁ, R.; ESCALANTE, A. M.; ZACHINO, S. A.; CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A. A simple synthesis of kaurenoic esters and other derivatives and evaluation of their antifungal activity. Submetido ao **J. Braz. Chem. Soc.** em 09/2004. (aceito)