

# **Estudos da Redução Assimétrica de Iminas e Chalconas. Síntese de Compostos com Potencial Ação Farmacológica/ Tecnológica**

**Wender Alves da Silva**

Tese de Doutorado

Orientador: Prof.Dr. Carlos Kleber Z. Andrade

Brasília  
Fevereiro/2009.

***Dedico este trabalho à minha esposa maravilhosa Sayuri e  
à minha mãe Maria das Graças***

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar saúde, perseverança, paciência, por guiar meus passos e me agradecer com a presença de tantas pessoas importantes na minha vida.

Aos membros da banca examinadora por aceitar o convite e se disporem a ajudar na construção desse trabalho científico.

Ao professor Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade pela dedicação, disponibilidade, ensinamentos científicos, discussões, bate-papos (sobre tudo futebol) e principalmente pelos 10 anos de muita confiança e trabalho.

Aos professores do IQ por me guiarem nos difíceis, mas prazerosos caminhos da ciência especialmente aos professores de química orgânica.

Aos companheiros de laboratórios que por muitos e muitos anos foram quase uma família, especial Rafael, Guilherme, Otilie, Juliana e Denise.

Aos insanos Heibbe, Luciano, Cristiano e Guilherme pelo convívio e diversões na kit mais surreal de Brasília.

A todos envolvidos nas parcerias que enriqueceram o trabalho: Dr<sup>a</sup> Damaris Silveira, Dr. Charles Martins, Dr. Carlito Lariucci, Dr. Ivo Vencato, Dr. Hamilton Napolitano, Dr. Sílvio Desterro, Dr<sup>a</sup>. Elaine Rose Maia, Dr. Kleber Mundim, Dr. Heibbe Benedito, Msc. Sayuri Takada.

Ao Dr. Leonardo Silva Santos pela oportunidade de aprender uma química diferente em outro país e pela experiência de vida adquirida por lá.

Aos amigos feitos durante minha estadia em Talca (no laboratório ou nas partidas de futebol) em especial Ezequiel Viveros pela convivência, amizade, bate papos, viagens.

Aos financiadores desse projeto CnPQ e Fondecyt pelos recursos e bolsa de estudo.

Ao laboratório de ressonância magnética nuclear do IQ-UnB.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Aos meus familiares, minha irmã, tios, tias e ao meu sobrinho incrível.

A minha mãe Maria das Graças por ter me ensinado valores de respeito, dignidade, amizade que levarei comigo para sempre, por ser uma pessoa incrivelmente DEMAIS!

Ao meu sogro, sogra e cunhadinha; Mário, Regina e Izumi, por estarem sempre me apoiando, pela dedicação, carinho, respeito, confiança, diversão e muito mais.

Enfim agradeço a mulher da minha vida Sayuri Cristina Santos Takada da Silva por ser a pessoa mais determinada, incrível, inteligente, amorosa, dedicada, bonita.....que já conheci. Obrigado por fazer parte da minha vida e por me fazer melhor, seu amor, seu carinho, seu sorriso me fortalece a cada dia e me faz ver a pureza e a beleza em coisas simples que antes não conseguia ver. Mil beijos

## Índice geral

Resumo .....	vii
Abstract .....	viii
Produção Científica .....	ix
Lista de Abreviaturas e Acrônimos .....	xii
Prólogo .....	xx
1- Introdução .....	1
1.1 - Imunossupressores .....	1
1.2-Objetivos.....	15
1.3 - Resultados e Discussão .....	16
1.3.1 – Síntese das Chalconas.....	16
1.3.2- Caracterização de Chalconas por Difractometria de Raios-X .....	18
1.3.3- Testes Biológicos .....	20
1.3.4- Estudos de Toxicidade de Chalconas Perante <i>Anticarsia gemmatalis</i> .....	29
Testes.....	33
Resultados.....	34
1.3.5- Cálculos de Hiper(Polarizabilidades) de Chalconas .....	37
Momento de dipolo, polarizabilidade linear e primeira hiperpolarizabilidade.....	42
Efeito da Inclusão de Grupos Doadores e Aceptores .....	44
1.3.6 - Síntese de Análogos do AP1867 .....	47
Estudos de Redução das Chalconas.....	47
Redução Assimétrica de Chalconas.....	50
Redução Biológica (Biocatálise).....	51
Redução Supramolecular .....	55
Redução com Catalisador de Noyori .....	58
Estudos de Acoplamentos .....	60
Conclusões e Perspectivas .....	71
Capítulo 2 .....	72
1- Introdução .....	72
1.1- Novo Catalisador Supramolecular de Paládio para Reduções de Iminas .....	72
2-Objetivos .....	76
3- Resultados e Discussão.....	76
3.1- Redução Supramolecular Assimétrica de Iminas .....	76

3.2-Síntese Formal da ( <i>R</i> )-(+)-Harmicina e ( <i>R</i> )-(+)-Deplancheína .....	82
3.3.5- Síntese total da ( <i>S</i> )-(-)-Quinolactacina B.....	94
Conclusões e Perspectivas .....	99
3-Parte Experimental.....	101
3.1 – Reagentes e solventes .....	101
3.2 – Métodos Cromatográficos.....	101
3.3 – Métodos Analíticos .....	101
3.4 – Nomenclatura .....	102
3.5 – Procedimentos.....	102
3.5.1- Procedimento Geral de Síntese de Chalconas.....	102
3.5.2- Procedimento geral para redução racêmica de chalconas (Pd/C HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> ).....	111
3.5.3- Procedimento da Síntese do Complexo Quiral ( $\beta$ -CD-PdCl <sub>2</sub> ).....	114
3.5.4- Tentativa de redução assimétrica de chalconas (Método $\beta$ -CD-PdCl <sub>2</sub> / Et <sub>3</sub> SiH) .....	114
3.5.5- Procedimento da Síntese do Complexo Quiral ( $\beta$ -CD-Chalcona).....	115
3.5.6- Tentativa de redução assimétrica de chalconas (Método $\beta$ -CD-Chalcona/ Et <sub>3</sub> SiH).....	115
3.5.7- Procedimento para Preparação do Complexo Quiral (Noyori) .....	115
3.5.8- Procedimento de Redução Assimétrica de Chalconas (Método Noyori) .....	116
3.5.9- Ácido (2 <i>S</i> )-(acetiloxi)(fenil)acético (23).....	116
3.5.11- Síntese do Acetato de (1 <i>S</i> )-2-cloro-2-oxo-1-fenil etila (57) .....	117
3.5.12- Procedimento geral para formação de amidas/éster via DCC/DMAP .....	117
Metil carbamato de benzil ((3-(benzo[d] [1,3]dioxol-5-il)-1-fenil propoxi) carbonila) (61) .....	118
Síntese do composto (63).....	118
1,2-dicarboxilato de terc-butil 3-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-1-fenil propil pirrolidina (65) .....	119
3.5.17- 1,2-dicarboxilato de ( <i>R</i> )-3-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-1-fenil propil benzil pyrrolidino (70).....	119
3.5.19- Síntese do composto 72 .....	119
3.5.15- Síntese do cloreto de 2-fenil acetila (67) .....	120
3.5.16- Procedimento geral para a formação de amidas via NaOH. ....	120

---

3.5.17- Síntese do Ácido (2S)-1-{1-[(1S)-3-oxo-1-fenilbutil] vinil} pirrolidina-2-carboxílico (71).....	121
3.5.20- Procedimento geral de formação das amidas .....	121
3.5.21- Procedimento geral de formação das amidas via DCC/DMAP .....	122
3.5.21- Procedimento Geral de Formação de iminas .....	124
3.5.22- Procedimento Geral de Redução de iminas .....	126
Método de Noyori .....	126
Método via Complexo Supramolecular (host-guest complex).....	126
Método via Complexo Supramolecular com PdCl <sub>2</sub> .(host-guest complex).....	127
3.5.23-(S)-tert-butil 3,4-dihidro- 1-isopropil- 1H-pirido [3,4-β] indol-2 (9H)-carboxilato (150).....	129
Anexos .....	131

## Resumo

Chalconas são definidas como cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas em que tanto a carbonila quanto o fragmento olefínico estão ligados ao anel aromático, possuem um amplo espectro de ação como, por exemplo, ação antiinflamatória e atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo*. Esse largo espectro de ação desperta interesse em sintetizar e caracterizar diferentes chalconas, visando à obtenção de moléculas ou precursores na síntese de moléculas farmacologicamente ativas. Nesse intuito foram estudadas reduções (racêmica e assimétrica) desses compostos através de metodologias desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa e as comparamos com o método de Noyori, para se obter matérias-primas que foram utilizadas na síntese de moléculas mais complexas. Outro estudo realizado foi o desenvolvimento e aplicação em síntese de novas metodologias na redução assimétrica de iminas. Os métodos foram baseados na utilização de química supramolecular ( $\beta$ -ciclodextrina) e no método de Noyori para comparar os rendimentos e, principalmente, os excessos enantioméricos. Com os bons resultados obtidos realizou-se a síntese formal de dois compostos indolizidínicos ((+)-Harmicina e (+)-Deplancheína) e a síntese total da (-)-Quinolactacina B, todas apresentando ação farmacológica.



## Abstract

Chalcones are defined as  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones in which both the carbonyl and the olefinic fragment are linked to an aromatic ring. They possess a large spectrum of action, such as anti-inflammatory and antioxidant activity *in vitro* and *in vivo*. This raises interest in synthesizing and characterizing different chalcones, in order to obtain molecules or precursors in the synthesis of pharmacologically active molecules. Thus, reductions (racemic and asymmetric) of these compounds were studied, using methodologies developed in our work group and comparing with Noyori's method, to obtain raw materials that were used in the synthesis of more complex molecules.

Another study realized was the development and application of new methodologies in the asymmetric reduction of imines. The methods were based on the supramolecular chemistry ( $\beta$ -cyclodextrin) and on Noyori's method to compare the yields, and primarily, the enantiomeric excesses. With the good results achieved, the formal synthesis of two indolizidinic compounds ((+)- Harmicine and (+)- Deplancheine) and the total synthesis of (-)-Quinolactacin B were achieved, all of which show pharmacological action.

## Produção Científica

### Artigos completos publicados em periódicos

- 1- SHANKARAIAH, N; SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C.K.Z; SANTOS, L. Enantioselective total synthesis of (S)-(-)-quinolactacin B. *Tetrahedron Letters*, **2008** 49, 4289.
- 2- SILVA, W. A.; ANDRADE, C. K. Z.; BARRETO, A. F. S. Microwave assisted solvent- support- and catalyst-free synthesis of enamines. *ARKIVOC*, **2008**, 226.
- 3- SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z.; MAIA, E. R. Computational Approach for the Design of AP1867 Analogs: Aiming at New Synthetic Routes for Potential Immunosuppressant Agents. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **2007**, 25, 35.
- 4- SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z. One-step reduction of chalcones to saturated alcohols by ammonium formate/palladium on carbon: A versatile method. *Letters in Organic Chemistry*, **2006**, 3, 39.
- 5- SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C. 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-enone. *Acta Crystallographica Section E*, **2006**, 62, 1033.
- 6- SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z.; ROCHA, R. O. MATOS, R. A. F. DCC/DMAP-mediated coupling of carboxylic acids with oxazolidinones and thiazolidinethiones. *Synlett*, **2003**, 15, 2351.

### Resumos publicados em anais de congressos

1. TAKADA-SILVA, S. C. S; EVANGELISTA NETO, J.; OLIVEIRA, C. M.; SILVA, W. A. T. Avaliação toxicológica de chalconas no controle de *Anticarsia gemmatalis* Hübner (Lepidoptera: Noctuidae). In: XXII Congresso de Entomologia Brasileiro, 2008, Uberlândia. Anais do XII Congresso Brasileiro de Entomologia, 2008. 22.
2. SILVA, W. A. T.; VENCATO, I.; SABINO, J. R.; ANDRADE, C. K. Z.; LARIUCCI, C.; NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J. Molecular and Crystal Structures of Two Chalcones with antimicrobial activity. In: XXX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2007, Poços de Caldas. Livro de Resumo XXX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2007.
3. SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z.; SANTOS, L. S. New Supramolecular Palladium Catalyst to Asymmetric Reductions of Imines. In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema. Livros de resumo 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007.

4. SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z. Solvent- and catalyst-free microwave-assisted synthesis of enamines. In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema. Livro de Resumos 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007.
5. SILVA, W. A. T.; NAPOLITANO, H. B.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; CAMRGO, A. J.; ANDRADE, C. K. Z. Crystal Structures of Seven Chalcones with Pharmacological Activity.. In: 2007 Annual Meeting of the American Crystallographic Association, 2007, Salt Lake City, Utah. Abstract Book 2007 Annual Meeting of the American Crystallographic Association, 2007.
6. SILVA, W. A. T.; OLIVEIRA, H. C. B.; ESTEVES, C. S.; ANDRADE, C. K. Z. Efeitos de Correlação Eletrônica sobre Hiper(polarizabilidades) de Chalconas e seus Análogos. In: IV Workshop em Física Molecular e Espectroscopia, 2006. IV Workshop em Física Molecular e Espectroscopia, 2006.
7. SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z. ; OLIVEIRA, V. M. ; ROCHA, R. O. . Adição Conjugada a Chalconas. In: 29a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006. 29a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006.
8. SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; SILVEIRA, D. ; SILVA, C. A. M. . Síntese, Caracterização e Avaliação in vitro da Atividade Citotóxica de Chalconas. In: 29a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006. 29a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006.
9. SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z.; ROCHA, R. O.; OLIVEIRA, V. M. NbCl<sub>5</sub>- Mediated Michael additions of Indole to Chalcones. In: I Encontro Regional do Distrito Federal da Sociedade Brasileira de Química e do I Workshop dos Programas em Química do Centro-Oeste, 2006. I Encontro Regional do Distrito Federal da Sociedade Brasileira de Química e do I Workshop dos Programas em Química do Centro-Oeste, 2006.
10. SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z. Reduction of Chalcones by Ammonium Formate-Palladium on Carbon: a Versatile Methods. In: I Encontro Regional do Distrito Federal da Sociedade Brasileira de Química e do I Workshop dos Programas em Química do Centro-Oeste, 2006. I Encontro Regional do Distrito Federal da Sociedade Brasileira de Química e do I Workshop dos Programas em Química do Centro-Oeste, 2006.
11. SILVA, W. A. T.; LARIUCCI, C.; VENCATO, I.; ANDRADE, C. K. Z.; SABINO, J. R.; NAPOLITANO, H. B. Molecular and Crystal Structures of Unsaturated  $\alpha$ ,  $\beta$  Ketones. In: XIX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2006, São Lourenço-MG. XIX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2006.
12. SILVA, W. A. T.; VENCATO, I.; SABINO, J. R.; ANDRADE, C. K. Z.; LARIUCCI, C. Molecular and Crystal Structures of Two 1,3- diaryl-2-propen-1-ones. In: XIX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2006, São

- Lourenço-MG. XIX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2006.
13. SILVA, W. A. T.; VENCATO, I.; SABINO, J. R.; LARIUCCI, C.; ANDRADE, C. K. Z. Molecular and Structure of 3-Benzol-[1,3] dioxol-5yl-1-(methoxy-phenyl)-propenone. In: XIX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2006, São Lourenço-MG. XIX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 2006.
  14. SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z.; ROCHA, R. O.; OLIVEIRA, V. M. NbCl<sub>5</sub>-Mediated Michael additions of indole to chalcones. In: 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005, Canela. Book of Abstracts of the 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005. v. 1. p. 289-289.
  15. SILVA, W. A. T.; ESTEVES, C. S.; OLIVEIRA, H. C. B.; FONSECA, T. L. Cálculos ab initio das (Hiper)Polarizabilidades de Análogos de Chalconas. In: XIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2005, Águas de São Pedro. XIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2005.
  16. SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z. Reduction of Chalcones by Ammonium Formate-Palladium on Carbon: A versatile method. In: 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005, Canela-RS. 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005.
  17. SILVA, W. A. T.; MAIA, E. R.; ANDRADE, C. K. Z.. Estudos conformacionais de potenciais agentes imunossupressores. In: 27 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química e XXVI congresso Latino Americano de Química, 2004, Salvador. 27 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química e XXVI congresso Latino Americano de Química, 2004.
  18. ANDRADE, C. K. Z.; SILVA, W. A. T.; VERCILLO, O. E.; ROCHA, R. O.; MATOS, R. A. F. DCC-DMAP mediated coupling of carboxylic acids with oxazolidinones and thiazolidinethiones. In: 227th American Chemical Society national meeting, 2004, Anaheim - CA. 227th American Chemical Society national meeting, 2004.
  19. SILVA, W. A. T.; ANDRADE, C. K. Z.; SILVA, E. L.; RODRIGUES, R. C. solid phase synthesis of potential immunosuppressors analogues.. In: 10th Brazilian meeting on organic synthesis, 2003, Águas de São Pedro. Abstract do livro de resumos do 10th BMOS, 2003.
  20. SILVA, W. A. T. Utilização de Heteropoli Ácidos em Síntese Orgânica. In: XL Reunião Anual da Associação Brasileira de Química, 2000, Recife-PE. XI CBQ Química: Ontem, Hoje e amanhã, 2000.

## Lista de Abreviaturas e Acrônimos

ADH-	álcool desidrogenase
AIBN-	azodiisobutironitrila
$\beta$ -CD-	$\beta$ -ciclodextrina
Boc-	di-terc-butil carbonato
Cbz-	benziloxicarbonila
CCD-	cromatografia em camada delgada
DBN-	1,5-diaza-biciclo[4.3.0]nona-5-eno
DCC-	diciclohexil carbodiimida
DCE-	dicloroetano
DCM-	diclorometano
DIBAL-H-	hidreto de diisobutilalumínio
DIC-	diisopropil carbodiimida
(-)-DIP-Cl-	(-)-B- clorodiisopinocanfeilborano
DL <sub>50</sub> -	concentração de uma substância capaz de matar 50% de uma população testada, num intervalo de 14 dias
DMAP-	4-dimetilaminopiridina
DMF-	<i>N,N</i> -dimetil formamida
DMSO-	dimetil sulfóxido
F36V-FKBP-	fator de ligação de proteínas mutante no aminoácido valina 36
FAS-	fator de apoptose
FKBP-	fator de ligação de proteínas
FMOC-	9-fluorenilmetoxicarbonila
HOMO-	highest occupied molecular orbital
HPLC-	high performance liquid cromatography
IV-	infravermelho
K-Selectride-	tri-sec-butil(hidreto)borato de potássio
LiHMDS-	hexametildisilazida de lítio
LUMO-	lowest unoccupied molecular orbital
MsCl-	cloreto de mesila
NADPH-	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NaHMDS-	hexametildisilazida de sódio

NF-AT-	fator de necrose
ONL-	óptica não linear
PEG-	polietileno glicol
PMB-	<i>p</i> -metoxibenzila
PPM-	parte por milhão
Py.BOP-	hexafluorofosfato benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio
QSAR-	quantative structure activity relationship
RMN- <sup>13</sup> C-	ressonância magnética nuclear de carbono
RMN- <sup>1</sup> H-	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
ROESY-	correlação homonuclear bidimensional nOe
TBAF-	fluoreto de tetrabutílamônio
TBS-	tert-butil-dimetil-silano
TBSOTf-	triflato de terc-butil silano
TFA-	ácido trifluoroacético
THF-	tetraidrofurano
(S,S)-TsDPEN-	<i>N</i> -tosil- (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-difeniletlenodiamina
U.R-	umidade relativa

## Índice de Figuras

<i>Figura 1. Representação dos imunossuppressores mais estudados</i>	1
<i>Figura 2. Etapas do processo da apoptose</i>	7
<i>Figura 3. Esqueleto com o domínio do FK 506 que possui afinidade à proteína FKBP</i>	7
<i>Figura 4. Modificações que influenciam a afinidade com a proteína F36V-FKBP</i>	8
<i>Figura 5. Estrutura do AP1867</i>	8
<i>Figura 6. Comparação estrutural entre AP1867 e LaQMOS209</i>	12
<i>Figura 7. Análogos que apresentaram melhores resultados</i>	12
<i>Figura 8. Interações efetuadas pelo composto 21</i>	13
<i>Figura 9. Numeração e designação dos anéis aromáticos de chalconas</i>	14
<i>Figura 10. Atividades de algumas chalconas</i>	15
<i>Figura 11. Expansão do espectro de RNM <sup>-1</sup>H do composto 11</i>	16
<i>Figura 12. Chalconas sintetizadas</i>	17
<i>Figura 13. Cristais da chalcona 33</i>	18
<i>Figura 14. Estruturas ORTEP de algumas chalconas</i>	19
<i>Figura 15. Torção do anel aromático da chalcona 11</i>	20
<i>Figura 16. Artemia salina na fase adulta</i>	20
<i>Figura 17. A - Ovos e 1º ínstar; B – 2º ínstar; C – 3º ínstar; D – 4º ínstar; E - Pupa; F- Adulto</i>	30
<i>Figura 18. Dieta artificial submetida à luz ultravioleta</i>	32
<i>Figura 19. Fitotron</i>	33
<i>Figura 20. Análise dos resultados da chalcona 41</i>	34
<i>Figura 21. Análise dos resultados da chalcona 42</i>	35
<i>Figura 22. Análise dos resultados da chalcona 38</i>	35
<i>Figura 23. Análise dos resultados da chalcona 44</i>	35
<i>Figura 24. Análise dos resultados da chalcona 45</i>	36
<i>Figura 25. Aparência das larvas mortas durante o teste</i>	37
<i>Figura 26. Dependência da primeira hiperpolarizabilidade com relação ao número de duplas ligações (n)</i>	45
<i>Figura 27. Representação dos Orbitais de fronteira HOMO das chalconas 1A, 3A e 4A</i>	45

Figura 28. Representação dos Orbitais de fronteira LUMO das chalconas 1A, 3A e 4A	46
Figura 29. Estruturas das chalconas com os melhores resultados de hiperpolarizabilidade	46
Figura 30. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do álcool 55	49
Figura 31. Mecanismo de redução com transferência estereosseletiva de hidrogênio	53
Figura 32. Importância dos grupamentos vizinhos à carbonila	54
Figura 33. Previsão da estereoquímica de compostos pela regra de Prelog	54
Figura 34. Produtos da redução utilizando o novo catalisador supramolecular	57
Figura 35. Espectro de RMN-H <sup>1</sup> do composto 54	57
Figura 36. Espectro de RMN-H <sup>1</sup> do composto 56	58
Figura 37. Reagentes de acoplamento utilizados nos testes	62
Figura 38. Espectro de RMN-H <sup>1</sup> (300 MHz) do produto 61	63
Figura 39. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (300 MHz) do produto 61	63
Figura 40. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz) do acoplamento teste entre 60 e 62	64
Figura 41. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (75 MHz) do acoplamento teste entre 60 e 62	65
Figura 42. Espectro de RMN-H <sup>1</sup> (300 MHz) do composto 65	66
Figura 43. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto 68	67
Figura 44. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto 68	68
Figura 45. Espectro do acoplamento entre os compostos 55 e 69	69
Figura 46. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto final 72	70
Figura 47. Espectro RMN- <sup>13</sup> C do composto final 72	71
Figura 48. Representação da $\alpha$ (n = 1), $\beta$ (n = 2) e $\gamma$ (n = 3) ciclodextrinas	73
Figura 49. Representação do amido encapsulando o iodo	73
Figura 50. Representação do formato de cone da ciclodextrina	74
Figura 51. Formação do complexo de encapsulação do p-xileno por $\beta$ -ciclodextrina	74
Figura 52. Estruturas dos três tipos de ciclodextrinas	75
Figura 53. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto 74	77
Figura 54. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto 74	78
Figura 55. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto 83	79
Figura 56. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto 83	79



---

<i>Figura 57. Liofilizador utilizado para preparação dos complexos com <math>\beta</math>-CD</i>	80
<i>Figura 58. Estrutura da R-(Harmicina)</i>	83
<i>Figura 59. Estrutura da R-(+)-Deplancheína</i>	86
<i>Figura 60. Intermediário haleto de imidóla <b>140</b></i>	93
<i>Figura 61. Quinolactacina B</i>	94
<i>Figura 62. Coloração da reação de oxidação de Winterfeldt: A- momento inicial; B- após 15 minutos</i>	97

## Índice de Esquemas

Esquema 1. Retrossíntese da Rapamicina _____	3
Esquema 2. Retrossíntese do FK506 _____	5
Esquema 3. Representação dos tipos de dimerização quimicamente induzida _____	6
Esquema 4. Retrossíntese do AP1867 _____	9
Esquema 5. Redução Assimétrica _____	10
Esquema 6. Síntese do homodímero AP1903 _____	11
Esquema 7. Retrossíntese do LaQMOS209 _____	13
Esquema 8. Inserção do grupo alila _____	18
Esquema 9. Preparação da chalcona <b>30</b> _____	18
Esquema 10. Ecloração dos cistos da <i>Artemia salina</i> _____	21
Esquema 11. Representação do estudo de toxicidade _____	34
Esquema 12. Idéia inicial da síntese do álcool benzílico quiral _____	47
Esquema 13. Proposta de mecanismo da redução das chalconas _____	50
Esquema 14. Estudo de ROESY (rOe) realizado por Santos e colaboradores _____	56
Esquema 15. Mecanismo proposto por Noyori para a formação da espécie Ru-H, na transferência de hidrogênio na redução de cetonas em <i>i</i> -PrOH _____	59
Esquema 16. Redução das chalconas utilizando catalisador de Noyori _____	60
Esquema 17. Retrossíntese do análogo do AP1867 _____	60
Esquema 18. Síntese do cloreto do ácido O-acetilmandélico _____	61
Esquema 19. Acoplamento via cloreto de ácido _____	61
Esquema 20. Acoplamento do álcool <b>58</b> com (Z)-N-glicina _____	61
Esquema 21. Acoplamento da (Z)-N-glicina <b>60</b> com a glicina <i>t</i> -butil éster <b>63</b> _____	63
Esquema 22. Acoplamento do álcool <b>55</b> com a prolina N-(Boc) <b>64</b> _____	65
Esquema 23. Acoplamento da prolina com cloreto do ácido fenil-acético <b>67</b> _____	67
Esquema 24. Teste de acoplamento para obtenção do composto <b>70</b> _____	68
Esquema 25. Reação de acoplamento para formação do composto <b>71</b> _____	69
Esquema 26. Acoplamento final para obtenção do composto <b>72</b> _____	69
Esquema 27. Síntese geral das amidas _____	77
Esquema 28. Síntese das iminas _____	78
Esquema 29. Representação dos métodos utilizados nas reduções dos sistemas $\beta$ -carbolínicos _____	80
Esquema 30. Síntese da (R)-(+)- Harmicina _____	84

<i>Esquema 31. Síntese da (R)-(+)-Harmicina e da (+)-desbromoarborecida A</i>	85
<i>Esquema 32. Síntese do inicial bicíclico</i>	86
<i>Esquema 33. Preparação do intermediário 116</i>	86
<i>Esquema 34. Síntese de intermediários para a síntese da Deplancheína</i>	87
<i>Esquema 35. Síntese da (R)-(+)- Deplancheína</i>	88
<i>Esquema 36. Síntese do composto 123</i>	88
<i>Esquema 37. Síntese racêmica da Deplancheína</i>	89
<i>Esquema 38. Retrossíntese da Depalncheína</i>	90
<i>Esquema 39. Etapas iniciais para síntese da Deplancheína</i>	90
<i>Esquema 40. Síntese da Deplancheína via amida vinolosa</i>	91
<i>Esquema 41. Síntese formal dos alcalóides indólicos Harmicina e Deplancheína</i>	92
<i>Esquema 42. Síntese formal dos alcalóides indólicos Harmicina e Deplancheína</i>	92
<i>Esquema 43. Síntese da (+) Quinolactacina B via Pictet-Spengler</i>	95
<i>Esquema 44. Retrossíntese da R-(+)-Quinolactacina B</i>	95
<i>Esquema 45. Síntese de alguns intermediários da síntese da Quinolactacina B</i>	96
<i>Esquema 46. Reação de oxidação (rearranjo de Winterfeldt)</i>	97
<i>Esquema 47. Proteção</i>	98
<i>Esquema 48. Representação da regioseletividade na oxidação anódica</i>	99
<i>Esquema 49. Síntese da Quinolactacina B</i>	99

## Índice de Tabelas

<i>Tabela 1. Preparação das chalconas</i>	16
<i>Tabela 2. Atividade citotóxica de chalconas usando larvas de A. salina</i>	21
<i>Tabela 3. Resultados dos testes antimicrobianos com formação de suspensões (baixa difusão no meio de cultura)</i>	27
<i>Tabela 4. Resultados dos testes antimicrobianos com metodologia modificada</i>	28
<i>Tabela 5. Composição da dieta artificial dos insetos do 1º ao 4º instar</i>	31
<i>Tabela 6. Composição da dieta artificial dos insetos adultos</i>	32
<i>Tabela 7. Substituintes das chalconas estudadas</i>	40
<i>Tabela 8. Comprimentos de ligações (em Angstron) e BLA (bond length alternation, é a diferença entre tamanho das simples e duplas ligações), (em Angstron) para as chalconas 1 A-C e 2 A-C, calculados no nível HF usando o conjunto base 6-31g*</i>	41
<i>Tabela 9. Comprimentos de ligações (em Angstron) e BLA (bond length alternation, é a diferença entre tamanho das simples e duplas ligações), (em Angstron) para as chalconas 3 A-C e 4 A-C, calculados no nível HF usando o conjunto base 6-31g*</i>	41
<i>Tabela 10. Resultados HF do momento de dipolo (em Debye), e polarizabilidade linear (em <math>10^{-24}</math> esu) para as chalconas dos grupos 1, 2, 3 e 4, calculados com o conjunto base 6-31+g*</i>	43
<i>Tabela 11. Resultados HF da primeira hiperpolarizabilidade (em <math>10^{-30}</math> esu) para as chalconas 1, 2, 3 e 4, calculados com o conjunto base 6-31+g*</i>	43
<i>Tabela 12. Métodos de redução de sistemas <math>\alpha,\beta</math>-insaturados</i>	48
<i>Tabela 13. Redução de chalconas</i>	48
<i>Tabela 14. Testes realizados para o acoplamento do álcool 51 com (Z)-N-glicina</i>	62
<i>Tabela 15. Resultados das reduções utilizando os métodos com indutores supramoleculares</i>	81
<i>Tabela 16. Comparação entre os métodos de redução</i>	93

## Prólogo

A idéia inicial de se estudar imunossuppressores surgiu pela importância dessa classe de fármacos (que diminuem a resposta imunológica, sendo relevante no tratamento de doenças reumáticas e são utilizados como atenuadores do processo de rejeição em transplantes). Onde os principais imunossuppressores são Rapamicina, Ciclosporina-A e o FK 506, suas propriedades serão mais bem discutidas no capítulo 1.

As sínteses desses compostos são complexas e apresentam várias etapas, os que os tornam dispendiosos em custos e tempo de fabricação. Com objetivo de sintetizar moléculas estruturalmente mais simples de forma convergente, com ação similar ou até mesmo maior que as anteriores iniciamos estudos nesse intuito. Esses estudos foram baseados em relatos descritos na literatura (análogo simplificado do FK506; AP1867), e iniciados durante a execução do meu mestrado.

Sob orientação da professora Dr<sup>a</sup> Elaine Rose Maia foram realizados ensaios teóricos para obtenção de uma biblioteca de compostos modificados que apresentassem ação perante o sítio ativo da proteína de ligação FKBP (baseados nos resultados do AP1867). Após essa etapa iniciamos a síntese de um análogo, para isso almejamos o uso de utilizados reagentes com baixo valor agregado ou comercialmente disponível. Através da análise da retróssíntese o composto foi dividido em três fragmentos, as preparações dos fragmentos bem como seus acoplamentos serão mais bem apresentados no Capítulo 1.

Durante a síntese do novo análogo, teve início um estudo metodológico para redução estereosseletiva com de um dos fragmentos (chalconas), nesse momento do trabalho surgiu a oportunidade de realizar parte desse estudo na Universidade de Talca, Chile, sob orientação do professor Dr. Leonardo Silva Santos.

Durante a estadia na Universidade de Talca os estudos de redução de chalconas, foram realizados utilizando várias metodologias: química supramolecular ( $\beta$ -CD), biológica (fermento de pão), método de Noyori. Além desses sistemas também foram estudados reduções em iminas, utilizando química supramolecular e método de Noyori, algumas das aminas formadas para síntese de alcalóides (+)- Harmicina, (+)- Deplancheína e (-)- Quinolactacina B.

# 1- Introdução

## 1.1 - Imunossupressores

Imunossupressores são fármacos que diminuem a resposta imunológica, sendo importantes no tratamento de doenças reumáticas e são utilizados como atenuadores do processo de rejeição em transplantes, onde a ação inflamatória está diretamente relacionada com alterações do sistema imunológico dos pacientes, tais como a artrite reumatóide, o lupus eritematoso sistêmico e as vasculites necrotizantes. Os agentes imunossupressores mais estudados são: Rapamicina<sup>1</sup> (**1**), Ciclosporina-A (**2**) e o FK 506 (**3**), Figura 1.

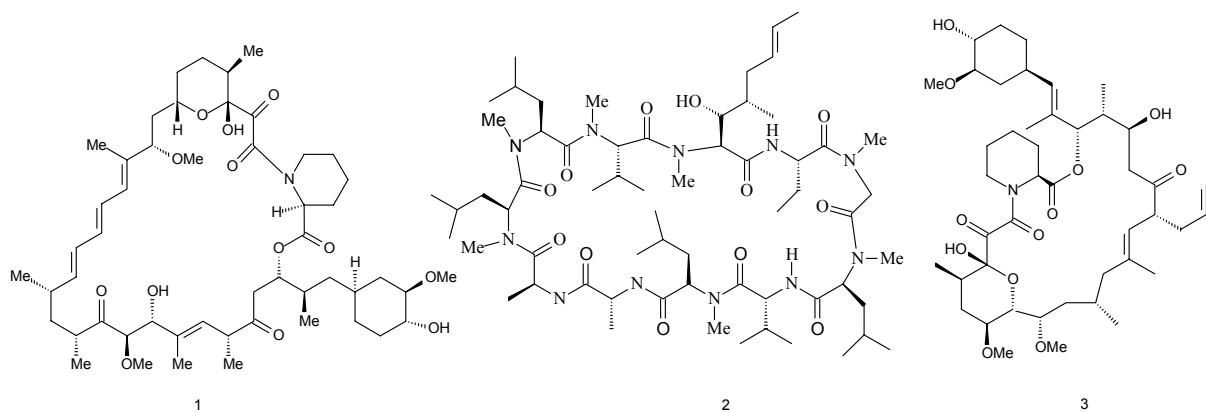


Figura 1. Representação dos imunossupressores mais estudados

### 1.1.1- Rapamicina (Sirolimus)

A rapamicina<sup>1</sup> (**1**) foi descoberta durante uma triagem de possíveis fármacos com ação antibacteriana pelo *Ayerst Research Laboratories*, sendo isolada em 1975<sup>2</sup> e sua estrutura elucidada em 1978.<sup>3</sup> A rapamicina é produzida por cepas da *Streptomyces hygroscopicus*, inicialmente isolada do solo da ilha da Páscoa, mais especificamente de uma região denominada Vai Atore. Esta ilha, de nome nativo Rapa Nui, inspirou o nome rapamicina. Também conhecida pela numeração inicial AY-22989, a rapamicina é um sólido branco cristalino, insolúvel em água, mas

<sup>1</sup> Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (J.G. Hardman & L.E. Limbird, eds.)- 9ª ed. - McGraw-Hill, new york, 1996.

<sup>2</sup> a) Vezina, C.; Kudelski. A.; Sehgal. S. N. *J. Antibiot.* **1975**, 28, 721. b) Sehgal, S. N.; Baker. H.; Vezina, C. *J. Antibiot.* **1975**, 28, 727.

<sup>3</sup> a) Swindells, D. C. N.; White, P. S.; Findlay, J. A. *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 2491. b) Findlay, J. A.; Radics, L. *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 579.

prontamente solúvel em solventes orgânicos como o etanol ou o metanol. Curiosamente, a rapamicina não possui atividade antibacteriana, mas é eficaz na inibição da proliferação de leveduras, possui ação moderada contra fungos filamentosos e é um forte inibidor do crescimento de vários gêneros de *Candida* - especialmente a *Candida albicans* - atuando na proteção contra candidíases vaginais e sistêmicas em camundongos. Além dos efeitos mencionados, a rapamicina possui atividade anti-tumoral *in vitro*.

A rapamicina ganhou prestígio na comunidade científica somente 10 anos após sua descoberta, cuja recente popularidade está intimamente relacionada com a descoberta de outro fármaco, o FK506 (**3**), que sendo semelhante à rapamicina quanto a sua composição e estrutura química e possuindo atividade imunossupressora, instigou a curiosidade dos pesquisadores em determinar se a rapamicina seria, também, um eficaz agente imunossupressor. Ainda assim, foi somente após a demonstração de que o FK506 (**3**) é cerca de 100 vezes mais potente que a ciclosporina-A (**2**) - droga imunossupressora de reconhecido valor clínico - é que a comunidade clínica e científica passou a investigar o potencial terapêutico da rapamicina efetivamente.

## Síntese

Existem vários estudos relacionados à síntese total<sup>4</sup> e de fragmentos<sup>5</sup> da rapamicina, sendo que a primeira síntese total relatada foi feita por Nicolaou e colaboradores em 1993,<sup>4a</sup> utilizando como reações-chave o acoplamento de Stille,<sup>6</sup> condensações aldólicas assimétricas<sup>7</sup> e rearranjo de Eschenmoser-Claisen,<sup>8</sup> (Esquema 1).

Analisando-se a síntese publicada por Nicolaou e colaboradores,<sup>4a</sup> observa-se um número elevado de etapas (no total 61 etapas), tornando-a dispendiosa, apresentando baixo rendimento global.

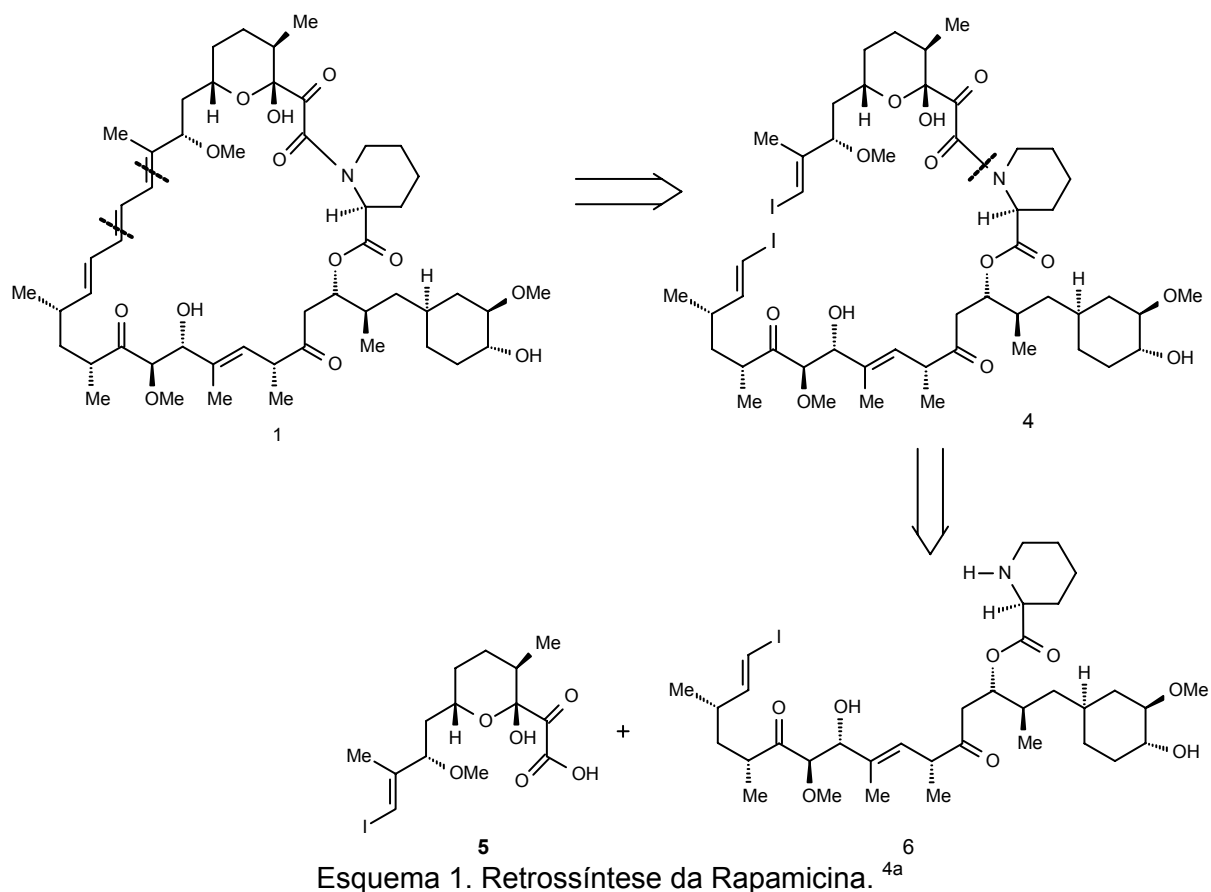
<sup>4</sup> a) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419. b) Romo, D.; Meyer, S. D.; Johnson, D. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906 c) Hayward, C. M.; Yohannes, D.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345.

<sup>5</sup> a) Norley, M.; Kocienski, P.; Faller, A. *Synlett.* **1996**, 900. b) White, J. D.; Jeffrey, S.C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2600.

<sup>6</sup> a) Stille, J. K.; *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771. b) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.

<sup>7</sup> a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099. b) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1. c) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta.* **1982**, *15*, 23.

<sup>8</sup> Coates, B.; Montgomery, D.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4199.



### 1.1.2- Ciclosporina-A

A ciclosporina-A (2) é um undecapeptídeo cíclico (peptídeo cíclico de 11 aminoácidos, dos quais alguns estão *N*-metilados), hidrófobo, obtido a partir dos fungos *Cylindrocapsa lucidum* e *Tolypocladium inflatum*, cuja atividade imunossupressora foi descoberta por Borel e colaboradores,<sup>9</sup> em 1976, e primeiramente sintetizada em 1982 por Wenger.<sup>10</sup> Potente imunossupressor, considerado revolucionário em transplante de órgãos, teve, subsequentemente, sua indicação ampliada a uma série de distúrbios imunológicos patogênicos importantes. Está associada a várias ações farmacológicas, além de propriedades fungicidas, antiparasitárias e imunossupressoras.

Estão sendo realizados vários estudos com moléculas que possuem baixos pesos moleculares e que induzam a oligomerização ou dimerização de proteínas projetadas para uma larga utilização em pesquisa em sistemas biológicos, dentre elas a terapia celular. Quimicamente, a dimerização induzida, pode ser usada para

<sup>9</sup> Borel, J. F.; Feurer, C.; Gluber, H. U.; Stahelin, H. *Agents. Action.* **1976**, *6*, 468.



ativar mecanismos intracelulares da transdução de sinais ou controlar a atividade de um fator da transcrição.<sup>10</sup>

### 1.1.3- FK506

O FK506 (**3**), representado na Figura 1, é um antibiótico macrolídeo imunossupressor produzido por *Streptomyces tsukubaensis* e foi isolado em 1987.<sup>11</sup> Por apresentar uma estrutura complexa, há poucas sínteses totais são relatadas, dentre as quais destacam-se as de Jones,<sup>12</sup> Schreiber<sup>13</sup> e Ireland.<sup>14</sup> Apesar de não ser estruturalmente relacionado com a ciclosporina-A, o mecanismo de ação parece ser muito semelhante. Ambos os fármacos ligam-se às peptidil-prolil isomerases citoplasmáticas, presentes em quantidades abundantes em todos os tecidos. Enquanto a ciclosporina-A liga-se a uma ciclofilina, o FK506 liga-se a uma proteína de ligação de FK (FKBP). Ambos os complexos inibem a mesma fosfatase citoplasmática, a calcineurina, que parece ser necessária para ativação do fator de transcrição específico de células T. Este fator de transcrição, NF-AT, está envolvido na síntese de interleucinas por células T ativadas.

Em uma base ponderal, o FK506 é 10-100 vezes mais potente do que a ciclosporina na inibição da resposta imune.<sup>15</sup> O FK506 é objeto de estudos em transplantes de fígado, rim, coração e pâncreas. Considerando seu perfil toxicológico, este se assemelha ao da ciclosporina-A, incluindo nefrotoxicidade, hiperglicemia e disfunção gastrintestinal.<sup>1</sup>

<sup>10</sup> Wenger, R. M. *Chimia*. **1982**, 36, 464

<sup>11</sup> Tanaka, H.; Kuroda, A.; Marusawa, H.; Hatanaka, H.; Kino, T.; Goto, T.; Hashimoto, M.; Taga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5031.

<sup>12</sup> a) Jones, T. K.; Mills, S. G.; Reamer, R. A.; Askin, D.; Desmond, R.; Volante, R. P.; Shinkai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1157. (b) Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2998.

<sup>13</sup> Nakatsuka, M.; Ragan, J. A.; Sammakia, T.; Smith, D. B.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5583.

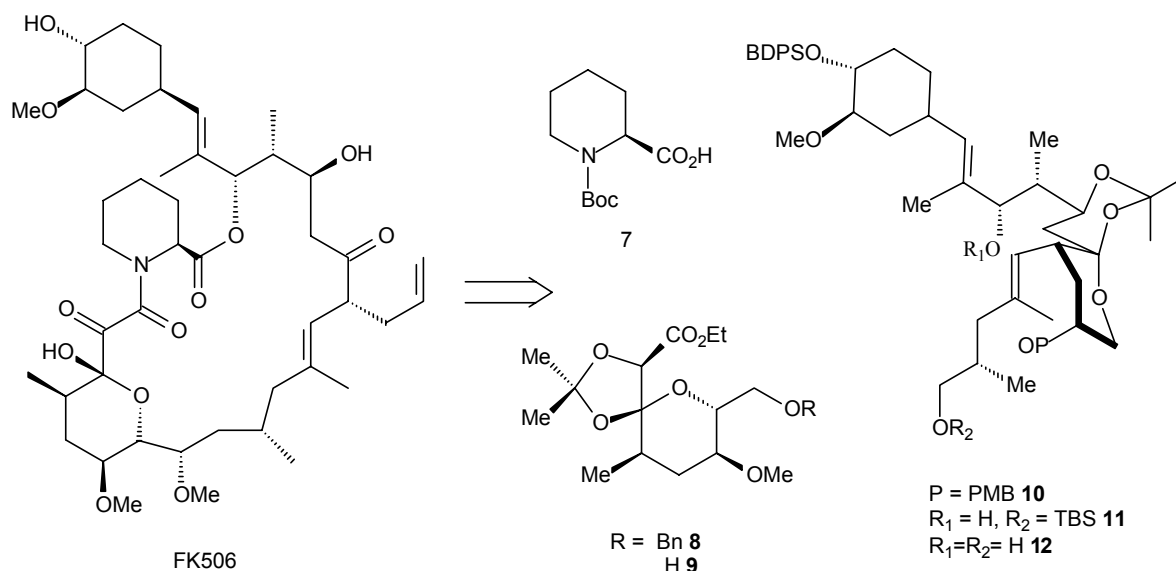
<sup>14</sup> Ireland, R. E.; Liu, L.; Roper, T. D.; Gleason, J. L. *Tetrahedron*. **1997**, 53, 13257.

<sup>15</sup> (a) Kino, T.; Hatanaka, H.; Hashimoto, M.; Nishiyama, M.; Goto, T.; Okuhara, M.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1987**, 15, 1249. (b) Kino, T.; Hatanaka, H.; Miyata, S.; Inamura, N.; Nishiyama, M.; Yajima, T.; Goto, T.; Okuhara, M.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Ochiai, T. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 1256.

## Síntese

Por ser um macrolídeo complexo possuindo vários centros assimétricos, existem poucos relatos sobre a síntese total. Por apresentar várias dificuldades sintéticas, muitos artigos relatam síntese dos fragmentos, com intuito de minimizar esses problemas. Com isso, desenvolvem-se rotas sintéticas para os diferentes fragmentos que poderão ser unidos ao final para enfim sintetizar o FK506.

Com a divisão do composto em fragmentos, Ireland e colaboradores propuseram a retróssíntese,<sup>16</sup> com os três fragmentos do FK506 que já haviam sido desenvolvidos anteriormente pelo mesmo grupo<sup>17</sup> (Esquema 2).



**Esquema 2.** Retrossíntese do FK506.

O desafio principal na síntese dos fragmentos são as suas várias etapas, tornando a síntese bastante dispendiosa, com custo relativamente alto e rendimento final baixo.

Devido à alta complexidade estrutural das moléculas até aqui apresentadas, tornam-se importantes estudos para síntese de compostos estruturalmente mais simples, mas que apresentem ação farmacológica similar ou maior. Neste sentido, a molécula conhecida como AP1867 foi proposta e será descrita no tópico seguinte.

<sup>16</sup> Ireland, R. E.; Liu, L.; Roper, T. D.; Gleason, J. L. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 13257.

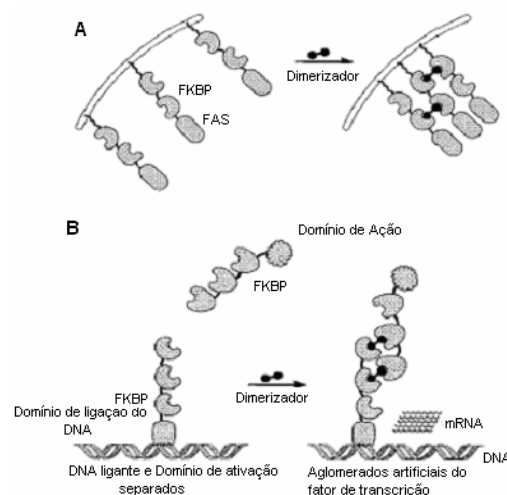
<sup>17</sup> Ireland, R. E.; Gleason, J. L.; Gegnas, L. D.; Highsmith, T. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6856.

### 1.1.4- AP 1867

Vários estudos estão sendo realizados visando moléculas que possuam baixos pesos moleculares e que induzam oligomerização ou dimerização de proteínas projetadas para larga utilização em pesquisa em sistemas biológicos, dentre elas a terapia celular,<sup>18</sup> (Esquema 3).

A) Esse modelo é dímero-dependente FAS (Fator de apoptose) ativado. **Apoptose** ou **morte celular programada** é um tipo de "auto-destruição" celular que requer energia e síntese protéica para a sua execução, Figura 2. Está relacionada com a homeostase na regulação fisiológica do tamanho dos tecidos, exercendo um papel oposto ao da mitose. Os domínios de FKBP são separadamente unidos a um domínio DNA-ligante e a um domínio de ativação. Nenhuma transcrição ocorre até que haja adição de uma molécula homodimérica que possa fazer um *crosslink* entre duas proteínas recombinantes.<sup>19</sup>

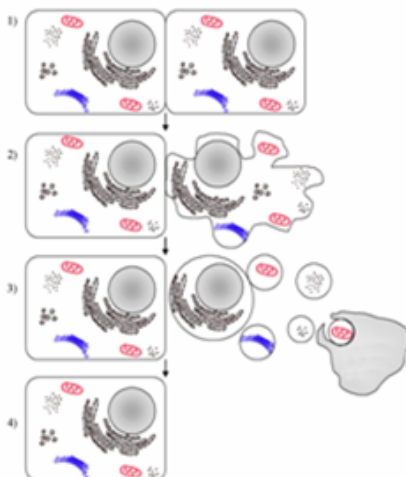
B) Desempenho do sistema "dimerização reversa", utilizando o mesmo ensaio. Se os domínios de FKBP puderem interagir, a transcrição estará ativada. A adição de um ligante monomérico deverá anular a transcrição se a própria associação do FKBP requerer um sítio ligante intacto.



**Esquema 3.** Representação dos tipos de dimerização quimicamente induzida<sup>1</sup>.

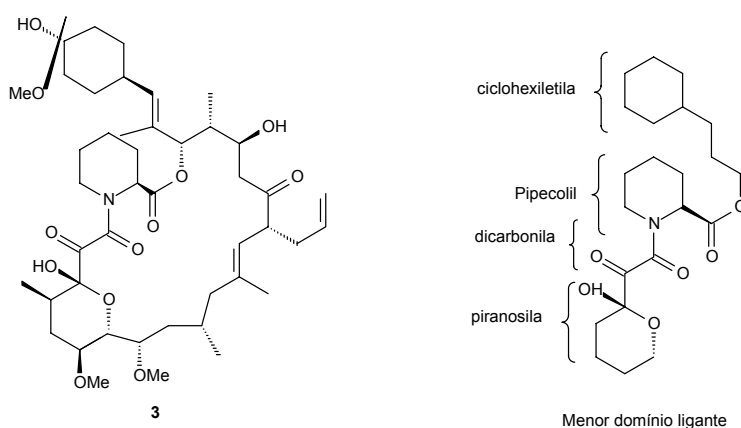
<sup>18</sup> Amara, J. F.; Clackson, T.; Rivera, V. M.; Guo, T.; Keenan, T.; Natesan, S.; Pollock, R.; Yang, W.; Courage, N. L.; Holt, D. A.; Gilman, M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. **1997**, *94*, 10618.

<sup>19</sup> <http://pt.wikipedia.org/wiki/Apoptose> acessado em 11/11/2008



**Figura 2.** Etapas do processo da apoptose.<sup>19</sup>

A partir de estudos iniciais, Clackson e colaboradores<sup>20</sup> começaram a investigar modificações estruturais a fim de encontrar análogos com estruturas mais simplificadas que o FK 506 e a rapamicina e que possuíssem uma maior afinidade com a proteína FKBP (um receptor citosólico para imunossupressores). Os estudos mostraram que há elementos estruturais relevantes ao reconhecimento molecular pela proteína FKBP, representados na Figura 3.

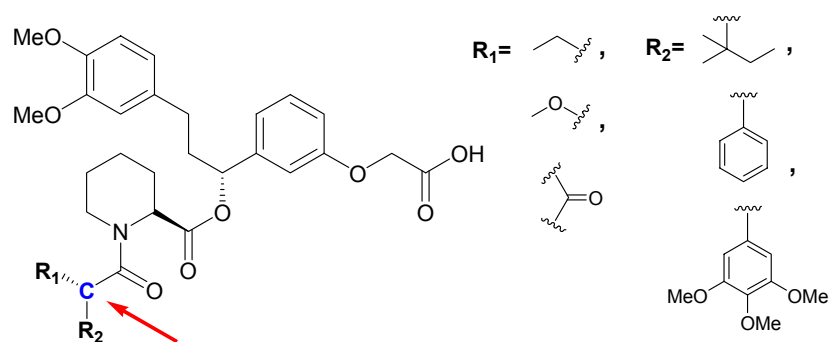


**Figura 3.** Esqueleto com o domínio do FK 506 (1) que possui afinidade à proteína FKBP.

<sup>20</sup> Clackson, T.; Yang, W.; Rozamus, L. W.; Hatada M.; Amara, J. F.; Rollins, C. T.; Stevenson, L. F.; Magari, S. R.; Wood, S. A.; Courage, N. L.; Lu, X.; Jr, F. C.; Gilman, M.; Holt, D. A.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1998**, *95*, 10437

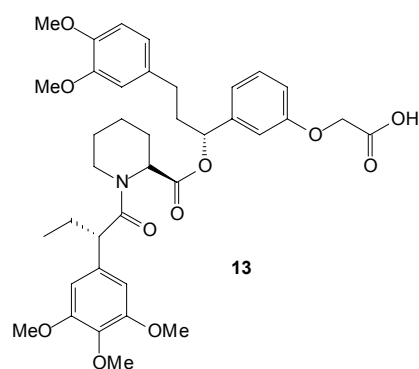
Baseados em estudos conduzidos por Holt e colaboradores,<sup>21</sup> foram sintetizados vários monômeros a partir de uma subunidade do FK 506 que foram analisados em estudos posteriores, tanto *in vitro* quanto teoricamente, utilizando como ferramenta a modelagem molecular.

Esses estudos mostraram que modificações estruturais no carbono 9, indicado na Figura 4, promoviam um incremento significativo na sua afinidade com a proteína F36V-FKBP (proteína FKBP mutante com Phe36 sendo substituído pela Val)<sup>9</sup>, evidenciando a importância da presença do grupo etila ( $R_1$ ) e do anel aromático oxigenado - 3,4,5 trimetóxi-benzeno - ( $R_2$ ), além do centro assimétrico de configuração *S* no carbono indicado.



**Figura 4.** Modificações que influenciam a afinidade com a proteína F36V-FKBP

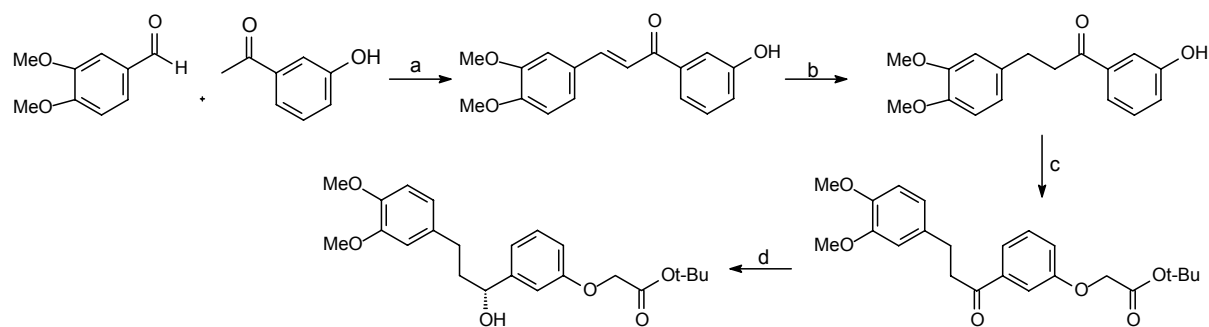
Com isso, chegou-se ao monômero mais eficiente, o AP 1867, cuja estrutura está representada na Figura 5.



**Figura 5.** Estrutura do AP1867

<sup>21</sup> Holt, D. A.; Konialian-Beck, A. L.; Oh, H. J.; Yen, H. K.; Rozamus L. W.; Krog, A. J.; Erhard, K. F.; Ortiz, E.; Levy, M. A.; Brandt, M.; Bossard, M. J.; Luengo, J. I.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 315.

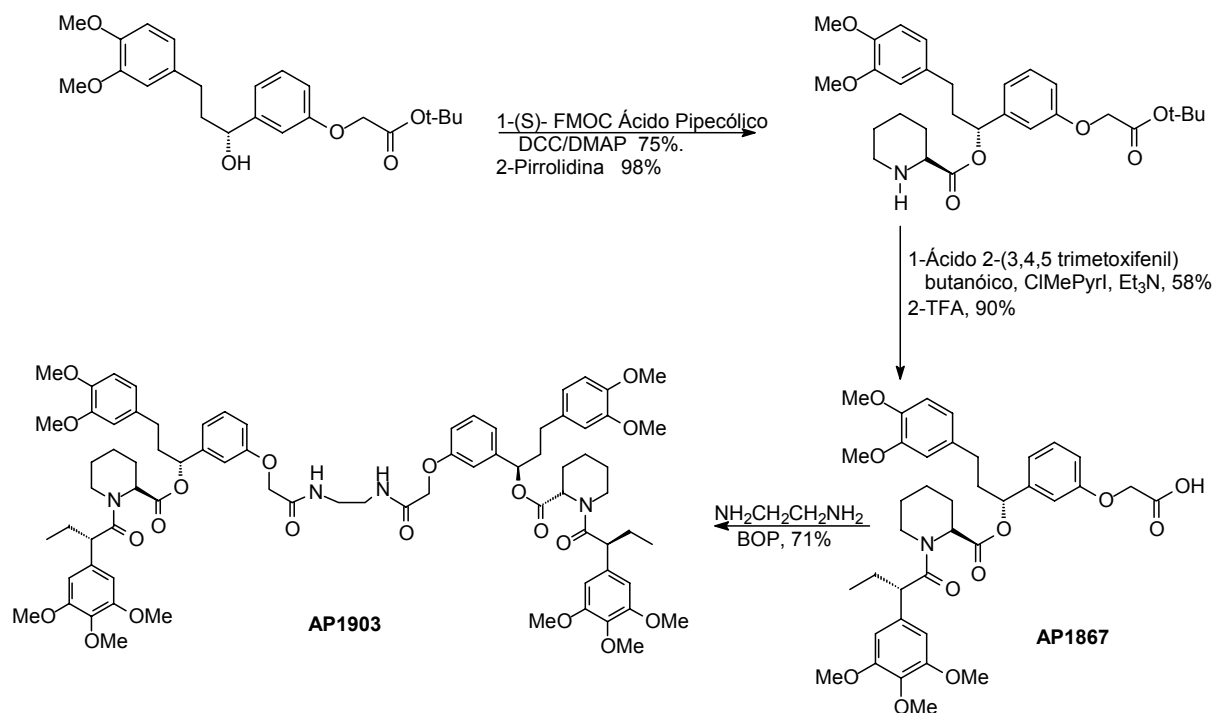




a- KOH/EtOH/H<sub>2</sub>O b- HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, Pd/C 5% c- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>tBu d- (+)- DIP-Cl, THF

**Esquema 5.** Redução Assimétrica.

O composto inicialmente obtido via condensação aldólica de **16** e **17** faz parte de uma classe de compostos denominados chalconas. As chalconas são precursores da via biossintética dos flavonóides e serão discutidas mais adiante. Com a chalcona preparada, as etapas seguintes foram a redução da olefina com formiato de amônio e Pd/C 10% em metanol, a alquilação do fenol com bromoacetato de *terc*-butila e redução assimétrica da cetona com DIP-Cl, fornecendo o intermediário hidroxiderivado **14**. Clackson e colaboradores<sup>20</sup> relatam o restante da síntese do AP 1867, fornecendo os rendimentos das reações, (Esquema 6). A etapa seguinte é o acoplamento do ácido(S)- pipercolico protegido com Fmoc e o álcool **14** utilizando DCC e DMAP, com 75% de rendimento. A remoção do grupo Fmoc se fez com pirrolidina, em 98% de rendimento. Em seguida, fez-se a amidação do composto **18** com o cloreto do 2-ácido-(3,4,5 trimetoxifenil) butanóico. O acoplamento teve rendimento de 58%. A hidrólise do éster foi realizada utilizando TFA, em 90% de rendimento. O dímero foi sintetizado utilizando etilenodiamina e BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino) fosfônio), fornecendo o AP 1903 com rendimento de 71%.



Esquema 6. Síntese do homodímero AP1903.<sup>20</sup>

### 1.1.5- Estratégias de Desenvolvimento Sintético

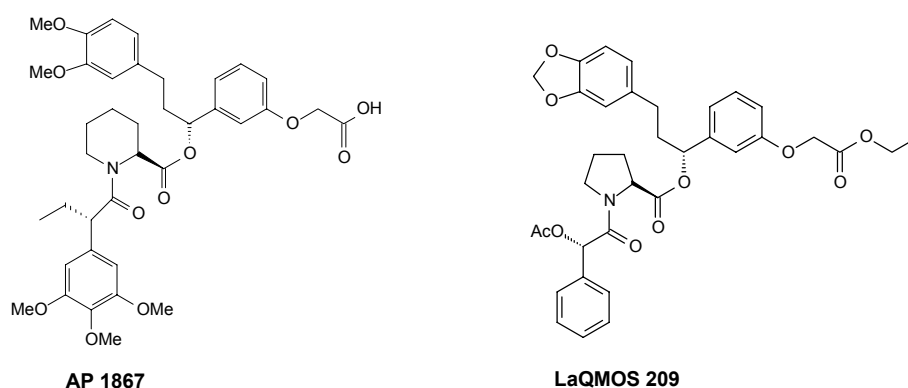
Quando se vislumbra o desenvolvimento de uma metodologia sintética, os seguintes aspectos devem ser considerados:

- ✓ Utilização de materiais de partida baratos e que sejam comercialmente disponíveis.
- ✓ Elaboração criteriosa da rota sintética, que deve conter o menor número de etapas possível e apresentar alternativas às reações consideradas problemáticas.
- ✓ Facilidade na execução das reações.
- ✓ Possibilidade de sua aplicação a um número significativo de substratos.

Estudos teóricos de novos análogos do AP1867 foram realizados sob orientação da professora Dr<sup>a</sup> Elaine Rose Maia, do Laboratório de Estudos Modelagem Molecular (LEMM), do Instituto de Química-UnB, substituindo de alguns fragmentos do AP1867 por reagentes disponíveis em nosso laboratório e de baixo valor agregado. Como exemplo, a substituição do (S)- ácido pipecólico pela (S)- prolina, bem como do ácido 3,4,5-trimetoxifenil acético pelo (R)- ácido mandélico,

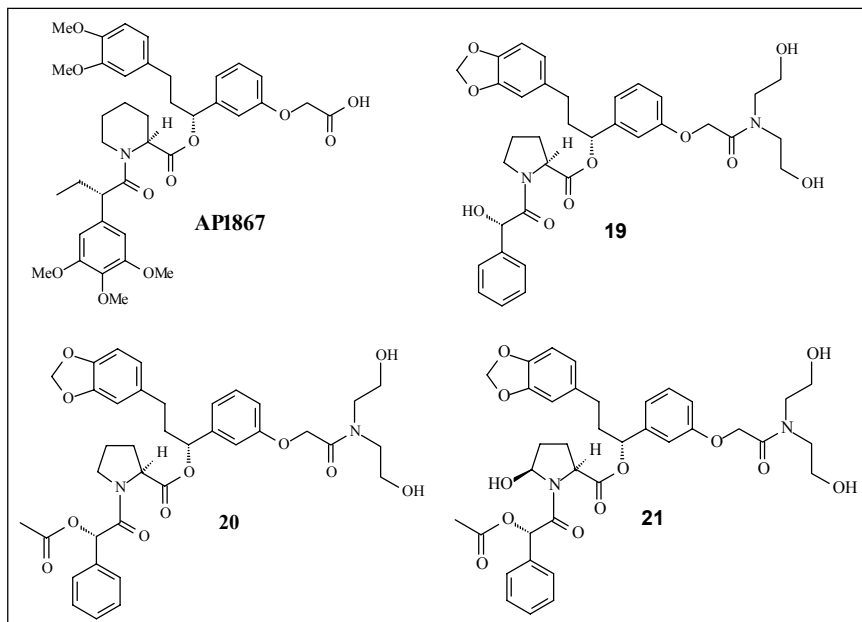


forneceu um composto com estrutura simplificada, denominado LaQMOS209<sup>22</sup> (Figura 6).



**Figura 6.** Comparação estrutural entre AP1867 e LaQMOS209

Os resultados obtidos por esse estudo apontaram uma excelente interação deste composto com a proteína F36V-FKBP (proteína FKBP mutante com Phe36 sendo substituído pela Val), fornecendo ainda uma pequena biblioteca de compostos com potencial ação imunossupressora (Figura 7).<sup>23</sup>

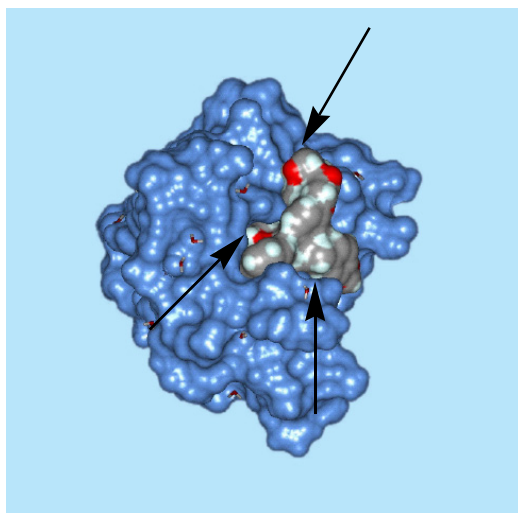


**Figura 7.** Análogos que apresentaram melhores resultados.<sup>23</sup>

<sup>22</sup> Silva, W.A., Dissertação de Mestrado, Estudos de Modelagem Molecular e Síntese de um Potencial Agente Imunossupressor, Universidade de Brasília, Instituto de Química, Brasília, Agosto, 2004.

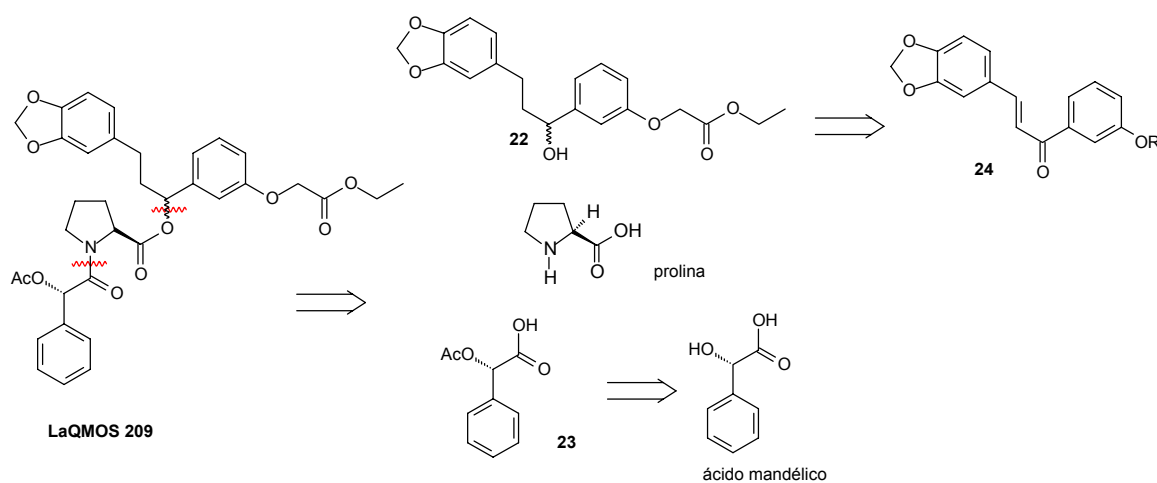
<sup>23</sup> Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Maia, E. R. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2007, 25, 35.

O composto **21**, foi o que apresentou melhores interações com o sítio ativo da proteína e menores valores de energia total (energia do complexo proteína/composto) e de ligação (Energia de ligação =  $[E_{\text{complexo}} - (E_{\text{enzima}} + E_{\text{ligante}} + E_{\text{água}})]$  em kcal.mol<sup>-1</sup>), ilustrados na figura abaixo.



**Figura 8.** Interações efetuadas pelo composto **21**.

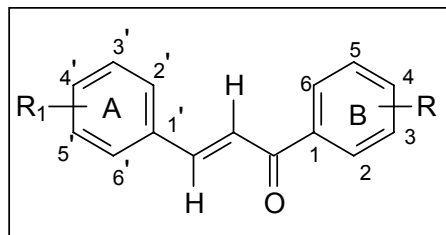
O Esquema 7 representa a retrossíntese proposta para o composto LaQMOS209. O álcool **22** é derivado de uma classe de compostos denominados chalconas. Uma vez que este trabalho utiliza chalconas como precursores sintéticos de compostos com provável ação imunossupressora, faz-se necessário, neste ponto, uma breve discussão sobre algumas propriedades desta importante classe de compostos orgânicos.



**Esquema 7.** Retrossíntese do LaQMOS209.

### 1.1.6- Chalconas

Chalconas (1,3-diaril-2-propen-1-onas) são definidas como cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Figura 9), onde tanto a carbonila quanto o fragmento olefínico estão ligados a anéis aromáticos, apresentando vários estudos de isolamento, identificação e investigação de propriedades biológicas, com um amplo espectro de utilização.



**Figura 9.** Numeração e designação dos anéis aromáticos de chalconas.

Como exemplo, destacam-se estudos de atividade multi-biológicas como anti-inflamatórios,<sup>24</sup> anti-pirético,<sup>25</sup> efeitos anti-mutagênicos,<sup>26</sup> atividade anti-tumoral,<sup>27</sup> citotóxicos e atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo*.<sup>28</sup> São precursoras de flavonóides e isoflavonóides que estão presentes na dieta humana e estas classes de compostos se tornam de grande interesse e importância por apresentarem atividades biológicas. Em particular, as chalconas apresentam vários graus de inibição na proliferação de células e demonstram propriedades anticancerígenas.<sup>29</sup>

De acordo com Dimmock e colaboradores,<sup>30</sup> a introdução de grupos hidroxila favorece o aumento da citotoxicidade. Estudos realizados por Gordon e colaboradores<sup>31</sup> com dihidroxichalconas indicaram um aumento na atividade anti-tumor e também na atividade antiperoxidação lipídica. Há também uma inibição na produção de lactato nas células tumorais tipo ascites de Ehrlich<sup>32</sup> e efeitos

<sup>24</sup> Hsieh, H. K.; Lee, T. H.; Wang, J. P.; Way, J. J.; Lin, C. N.; *Pharmacol. Res.* **1998**, *15*, 39.

<sup>25</sup> Satyanarayana, K.; Rao, M. N. A.; *Indian Drugs* **1993**, *30*, 313.

<sup>26</sup> Torigoo, T.; Arisawa, M.; Iloch, S.; Fujiu, M.; Mayuyama, H.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *112*, 833.

<sup>27</sup> (a) Harborne, J. B.; Williams, C. A. *Phytochemistry*. **2000**, *55*, 481. (b) Houghton, P. J. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2000**, *21*, 123.

<sup>28</sup> Anto, R. J.; Sukumaran, K.; Kuttan, G.; Rao, M. N. A.; Subbaraju, V.; Kuttan, R.; *Cancer Lett.* **1995**, *97*, 33.

<sup>29</sup> Wattenberg, L. W.; Coccia, J. B.; Galhaith, A. R.; *Cancer Lett.* **1994**, *83*, 165.

<sup>30</sup> Dimmock, J. R.; Kandepu, N. M.; Hetherington, M.; Quail, J. W.; Pugazhenti, U.; Sudom, A. M.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1014.

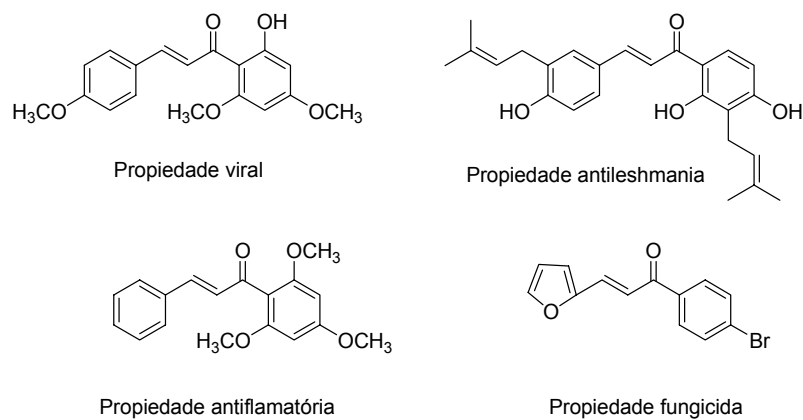
<sup>31</sup> Gordon, L.T.; Weitzman, S. A.; *Cancer J.* **1993**, *6*, 257.

<sup>32</sup> Suolinna, E. M.; Buchsbaum, R. N.; Recker, E.; *Cancer Res.* **1975**, *35*, 1865.

antiinflamatórios anteriores a inflamação ocular.<sup>33</sup> A atividade antifúngica e antibacteriana de chalconas e azochalconas é conhecida desde 1950 e recentes análogos apresentaram-se potencialmente ativos na ação antituberculose.<sup>29</sup>

A síntese de chalconas para ensaio de citotoxicidade ainda é um campo inesgotável e apresenta mecanismos obscuros de toxicidade perante varias células tumorais humanas. Assim, a síntese e identificação de várias chalconas e análogos se tornam importantes para o desenvolvimento de uma nova classe de compostos com atividade antitumoral.

A Figura 10 mostra alguns exemplos de chalconas e suas respectivas atividades:



**Figura 10.** Atividades de algumas chalconas.<sup>29</sup>

<sup>33</sup> Chiou, G. C.; Yao, Q. S.; Varma, R. S.; *J. Ocular Pharmacol.* **1992**, *8*, 213.

## 1.2–Objetivos

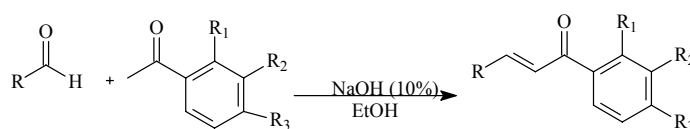
Os objetivos deste capítulo envolvem:

- ✓ Síntese, caracterização, avaliação da atividade citotóxica e antimicrobiana e investigação de potencial aplicação tecnológica de diferentes chalconas;
- ✓ Desenvolvimento de uma metodologia eficiente para redução assimétrica de chalconas a seus respectivos álcoois saturados;
- ✓ Utilização de chalconas como materiais de partida para a síntese de moléculas mais complexas, com potencial ação imunossupressora.

## 1.3 - Resultados e Discussão

### 1.3.1 – Síntese das Chalconas

Chalconas são facilmente obtidas através da reação de condensação aldólica tipo Claisen-Schmidt, entre aldeídos e cetonas aromáticas.<sup>34</sup> Foram usados aldeídos com diferentes grupos doadores e receptores de elétrons, assim como heteroaromáticos, em reação com acetofenonas substituídas. Os materiais de partida estão relacionados na Tabela 1 e os produtos obtidos estão representados na Figura 12.



Aldeídos	Cetonas
Piperonal	Acetofenona
Furfural	<i>o</i> -Hidroxi acetofenona
<i>p</i> -Nitro benzaldeído	<i>m</i> - Hidroxi acetofenona
Benzaldeído	<i>p</i> -Nitro acetofenona
Cinamaldeído	<i>p</i> -Metóxi acetofenona
6-bromo piperonal	<i>p</i> - fenil acetofenona
<i>p</i> - N,N-dimetil benzaldeído	

Tabela 1. Preparação das chalconas.

As chalconas são facilmente identificadas por RMN-<sup>1</sup>H pela presença de dupletos na região entre 7,0 e 8,0 ppm, correspondentes aos hidrogênios da olefina *trans* (Figura 11).

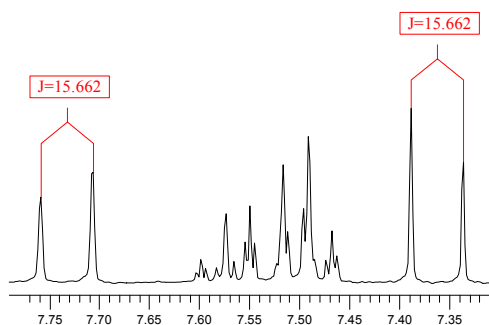
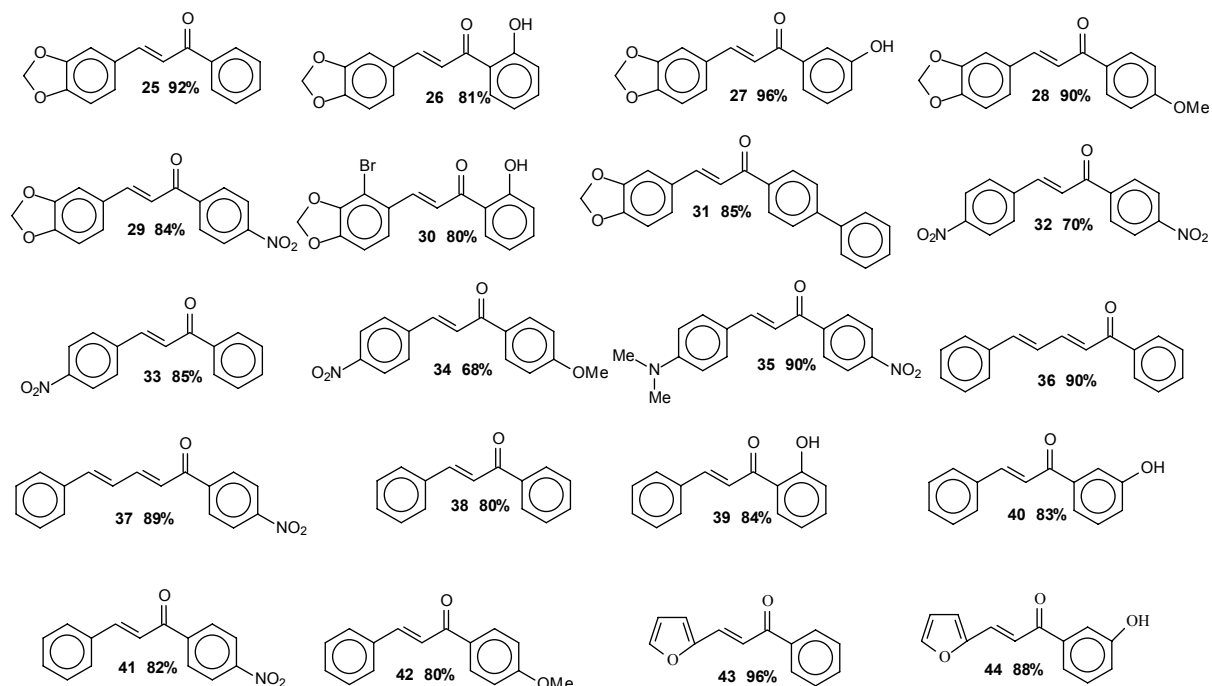


Figura 11. Expansão do espectro de RNM <sup>1</sup>H do composto 11.

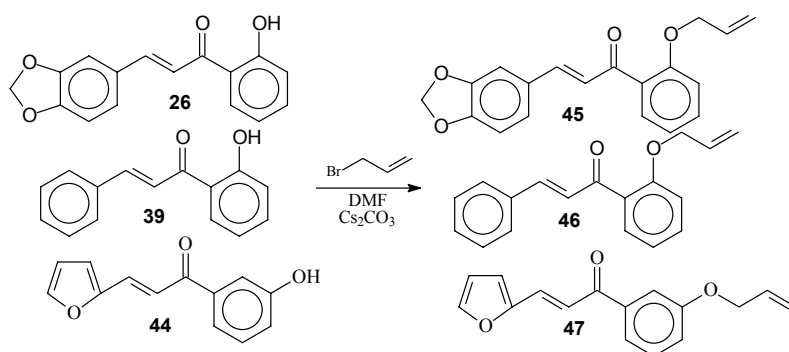
<sup>34</sup> Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, N.; *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 421.

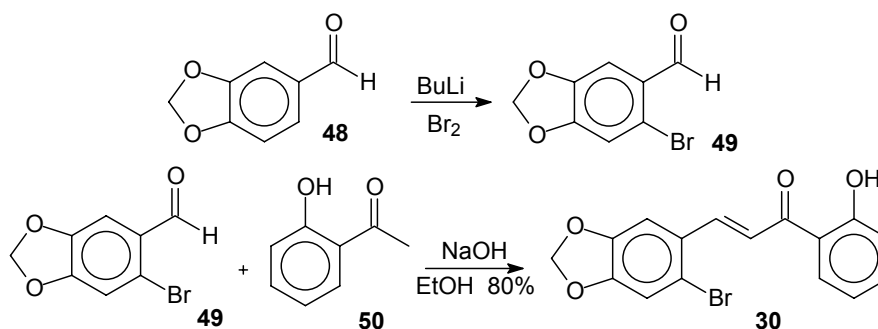
A análise dos espectros de RMN-<sup>13</sup>C mostra os picos dos carbonos das carbonilas na faixa de 187,7 a 193,7 ppm. Para a análise da chalcona **27** (baixa solubilidade em CDCl<sub>3</sub>), foi inserido o grupo acetil no grupamento hidróxi.



**Figura 12.** Chalconas sintetizadas.

Haja vista a amplitude de atividade dessa classe de compostos e os bons resultados de citotoxicidade começamos a investigar modificações estruturais baseadas em outros estudos, a fim de sintetizarmos moléculas com maior potencial de ação biológica. Inserimos o grupamento alila nas chalconas **26**, **39** e **44** e bromo na posição 6 do piperonal, de acordo com os Esquemas 8 e 9, respectivamente. Os resultados dos testes de citotoxicidade e antimicrobianos serão discutidos posteriormente.



**Esquema 8.** Inserção do grupo alila.**Esquema 9.** Preparação da chalcona 30.

### 1.3.2- Caracterização de Chalconas por Difratomia de Raios-X

Aproveitando a facilidade de algumas chalconas de gerar monocristais por recristalização simples (evaporação direta), Figura 13, efetuamos algumas elucidações, a fim de determinarmos suas respectivas conformações e disponibilizarmos seus dados em um banco de dados.

A coleta foi realizada na Universidade Federal de Goiás, pelo professor Hamilton Napolitano, no aparelho CAD-4, radiação  $\text{CuK}\alpha$ . Para o refinamento de cela, o software utilizado foi WINGX, os programas utilizados para resolução e refino das estruturas são do pacote SHELXS97 e os gráficos moleculares foram gerados via ORTEP-3 para Windows.

As chalconas elucidadas estão representadas pelas suas respectivas estruturas ORTEP na Figura 14.

Os dados obtidos ainda são preliminares, porém fazendo uma observação nos ângulos diedrais das chalconas observou-se que as moléculas não são completamente planares como se esperava. Para o caso da chalcona **25**, o ângulo de torção ficou em torno de  $28,7^\circ$  (Figura 15). Um estudo mais aprofundado deve ser realizado para uma melhor explicação desse fenômeno observado.

**Figura 13.** Cristais da chalcona 33.



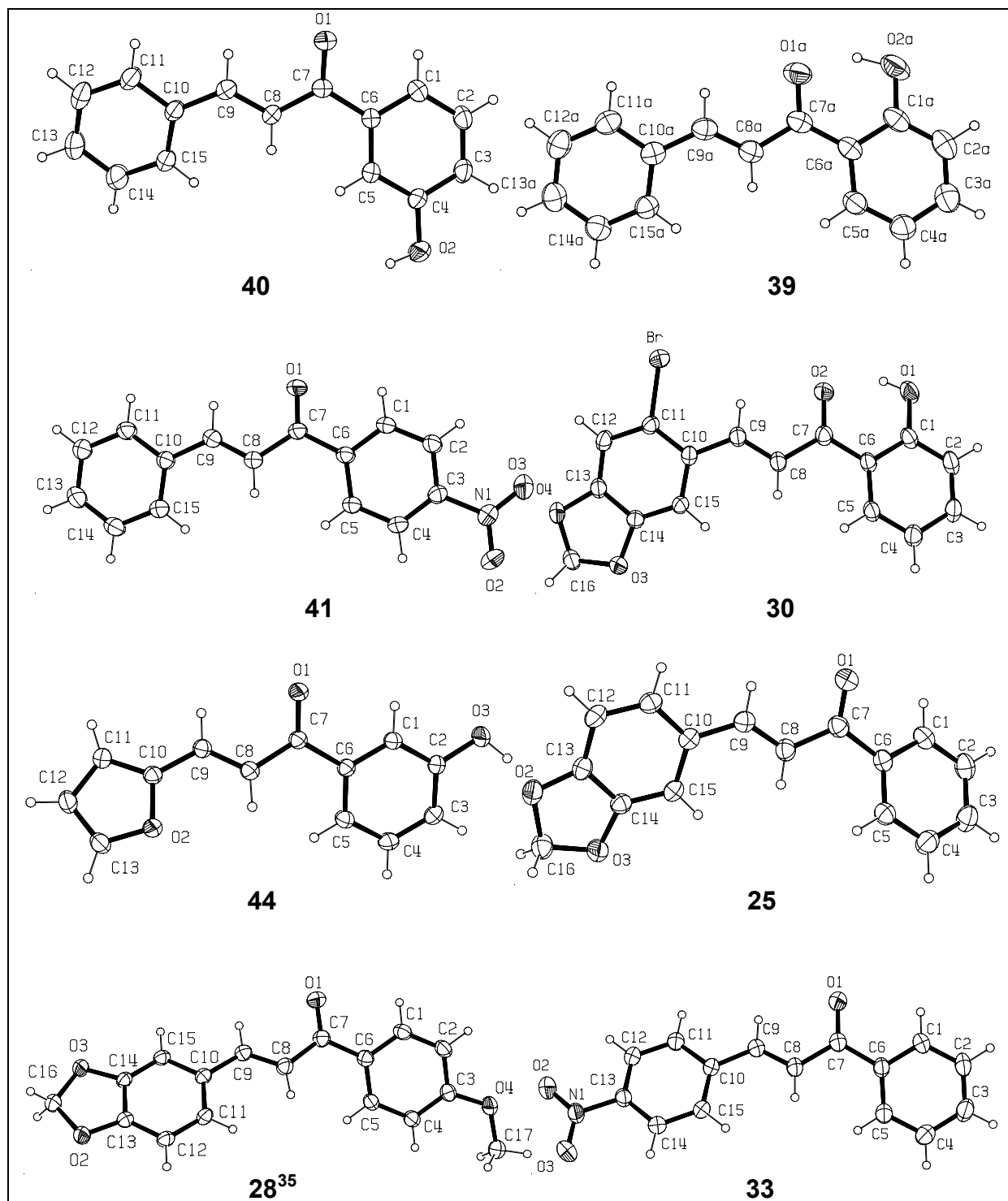


Figura 14. Estruturas ORTEP de algumas chalconas

<sup>35</sup> Vencato, I.; Napolitano, H.; Andrade, C. K. Z.; Silva, W. A.; Lariucci, C.; *Acta Cryst. Section E*. **2006**, *E62*, o1033.

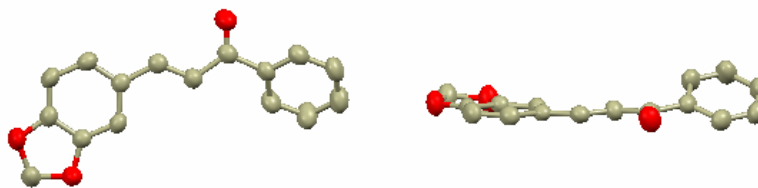


Figura 15. Torção do anel aromático da chalcona 11.

### 1.3.3- Testes Biológicos

#### Avaliação da Atividade Citotóxica de Chalconas Frente a *Artemia salina*

Os testes de citotoxicidade são elaborados com o objetivo de avaliar ou prever os efeitos tóxicos nos sistemas biológicos e averiguar as toxicidades relativas das substâncias.

A *Artemia salina* foi utilizada nesse trabalho como bioindicador, termo usado para qualquer membro da fauna ou flora de um determinado habitat, sendo seu grau de tolerância a um fator ambiental reduzido e específico de modo que apresente resposta nítida em face de pequenas modificações na qualidade do ambiente. A *Artemia salina* tem sido utilizada em testes de toxicidade já que, dentre outras características, é uma espécie de fácil manipulação em laboratório e de baixo custo.

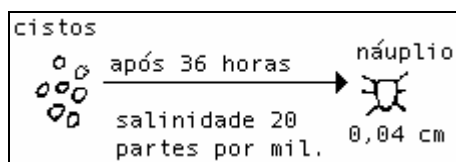
Os testes de citotoxicidade foram realizados pela aluna de Mestrado Cíntia A. M. Silva, sob orientação da professora Dr<sup>a</sup> Dâmaris Silveira, da Faculdade de Saúde-UnB, a partir de uma adaptação do método de Meyer.<sup>36</sup> Ovos recém encistados de *Artemia salina* (Figura 16) foram incubados em água marinha artificial a 25-28 °C por aproximadamente 36 horas e, então, as amostras foram solubilizadas em 200 µL de DMSO, seguido de solução salina (20 mL).



Figura 16. *Artemia salina* na fase adulta.

<sup>36</sup> Meyer, B. N.; Ferrigini, N. R.; McLaughlin, J. L.; *Planta Med.* **1982**, *45*, 31.

As diluições foram preparadas em triplicata. A cada tubo de teste contendo as chalconas, foram adicionadas 10 unidades do microcrustáceo no segundo estágio larval (Metanúplio) (Esquema 10) e a cultura (meio + chalconas) foi incubada por 24 h. Após esse período, a DL<sub>50</sub> foi calculada utilizando o método Probitos.<sup>37</sup>



Esquema 10. Eclosão dos cistos da *Artemia salina*.

Os controles utilizados foram uma solução de 200 µL de DMSO (controle negativo) e 40 ppm de K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (controle positivo 22,67 ppm), nas mesmas condições do ensaio. Foram consideradas ativas sobre *Artemia salina* as amostras que apresentaram DL<sub>50</sub> < 100 ppm. Os resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Atividade citotóxica de chalconas usando larvas de *A. salina*.

Chalcona	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	DL <sub>50</sub> (ppm)
25	piperonila	H	H	H	>100
44	furfurila	H	OH	H	<b>19,97</b>
42	fenila	H	H	OMe	<b>7,52</b>
37	cinamila	H	H	H	<b>5,54</b>
33	<i>p</i> -nitrofenila	H	H	H	>100
40	fenila	H	OH	H	<b>14,54</b>
26	piperonila	H	OH	H	<b>53,25</b>
28	piperonila	H	H	OMe	<b>21,37</b>
43	furfurila	H	H	H	<b>2,03</b>
34	<i>p</i> -nitrofenila	H	H	OMe	>100
30	6-bromo piperonila	H	OH	H	<b>63,52</b>

Apenas três chalconas não apresentaram atividade frente a *Artemia salina*, sendo que a maioria apresentou toxicidade significativa, quando comparado ao

<sup>37</sup> Finney, D. L. *Probit Analysis*; 3<sup>a</sup> ed., Cambridge University Press: Cambridge, 1971, 76.

controle ativo ( $K_2Cr_2O_7$  22,67 ppm), sendo que a chalcona **43** apresentou o melhor resultado ( $DL_{50}$  de 2,03 ppm). Com isso, fomos motivados a realizar testes adicionais com outros tipos de microorganismos como fungos e bactérias Gram positivas e negativas.

## **Avaliação da Atividade Antimicrobiana**

A seguir, são apresentadas algumas características gerais dos microrganismos avaliados.

***Bacillus subtilis*** – Bactéria Gram +, comum de solos, algumas cepas isoladas de frango e carneiro são relacionadas à intoxicação alimentar devido à presença de toxina termoestável.

***Staphylococcus aureus*** – Gram +, é o mais comum microrganismo entre os isolados de infecções hospitalares, habitam a pele e mucosas dos animais homeotérmicos, causam infecções pós-operatórias, síndrome do choque tóxico, septicemia e intoxicações alimentares.

***Micrococcus luteus*** – Gram +, não patogênico, saprófita da pele e olhos humanos, pode degradar compostos presentes no suor, gerando compostos de odor desagradável. Relacionado muito raramente a infecções da parede do coração (endocardites).

***Streptococcus mutans*** – Gram +, patógeno relacionado à formação de cáries dentárias.

***Salmonella choleraesuis*** – Gram -, habita o trato gastrointestinal, é dita entérica, e é patogênica quando transferida para outras áreas do corpo, causa febre tifóide e gastroenterites estando frequentemente envolvida em infecções e intoxicações alimentares.

***Escherichia coli*** – Gram -, presente na natureza, na microbiota normal de homens e animais, causa infecção do trato urinário (responsável por mais de 90% destas infecções), infecciona as vias sanguíneas, provoca diarreia e falência dos rins.

***Pseudomonas aeruginosa*** – Gram -, normalmente não patogênica, mas pode causar infecções graves no homem cujo mecanismo de defesa encontra-se debilitado; pode infectar lesões de pele. Causa septicemia e pneumonia, principalmente em portadores de fibrose cística.

***Candida albicans*** – Conhecida como monília é um fungo normalmente presente na pele e mucosas. Sob condições adequadas se multiplica e causa infecções do tipo vulvovaginites e pode ser transmitida a recém nascidos durante o parto ou na fase uterina.

***Aspergillus niger*** - Fungo filamentoso encontrado no ambiente, saprófito; causa problemas apenas na degradação de grãos vegetais armazenados que, quando consumidos, ocasionam aspergilose em humanos e animais.

***Cladosporium cladosporioides*** – Encontrado especialmente como componente da microflora de sementes, em cereais de grãos pequenos sendo, normalmente, um dos componentes do complexo que produz descolorações em grãos.

A determinação da concentração inibitória mínima (CIM) foi feita conforme descrito pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS),<sup>38</sup> por Ellof<sup>39</sup> e Kusucu e colaboradores.<sup>40</sup> Utilizou-se a técnica de microdiluição em caldo e foram avaliadas as concentrações 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,1, 1,6 e 0,78 µg/mL.

- Foram empregadas soluções estoques de concentração 400 µg/mL, utilizando-se água e DMSO 20%.
- Em placas de Elisa (96 poços), distribuíram-se 100 µL do caldo de cultivo adequado.
- Foram adicionados 100 µL da droga teste e promoveram-se diluições seriadas de razão 2.
- Preparou-se uma suspensão aquosa do microrganismo a ser avaliado, conforme a escala 0,5 de McFarland, a partir de uma cultura recente.

---

<sup>38</sup> National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard, M7-A55th. 5th ed. Wayne, PA, 2000

<sup>39</sup> Ellof, J. N.; *Planta Medica* **1998**, *64*, 711,

<sup>40</sup> Kusucu, C.; Rapino, B.; McDermott, L.; Hadley, S. J.; *Clin. Microbiol.* **2004**, *42*, 1224.

- Preparou-se uma diluição desta suspensão, utilizando 100  $\mu\text{L}$  da suspensão para 10 mL do caldo de cultivo. 100  $\mu\text{L}$  desta diluição foram distribuídos em todos os poços.
- Incubou-se à temperatura de crescimento microbiano (27 °C para fungos e 35 °C para bactérias) e aguardou-se o período de crescimento requerido, (72 h para fungos e 24 h para bactérias).
- O efeito da droga foi observado perante a ausência de turbidez, ou seja, o não crescimento do microrganismo.
- Para confirmação dos resultados, utilizaram-se 20  $\mu\text{L}$  de uma solução aquosa de MTT (brometo de 3-(4,5 dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio) a 0,05% em todos os poços da placa de Elisa, sabendo-se que a redução deste sal de amarelo para azul indica a presença de células viáveis.
- Como controle positivo, foi utilizado Cloranfenicol para bactérias e Loprox para os fungos, em concentrações idênticas às drogas. No controle negativo, utilizou-se solvente  $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$  (20%).
- Todos os ensaios foram avaliados em triplicata, utilizando caldo nutriente para bactérias e caldo extrato de malte para os fungos.

## Amostras

As amostras foram preparadas conforme descrito na parte experimental e todas foram solúveis em DMSO. Porém, ao adicionar  $\text{H}_2\text{O}$ , algumas amostras formaram suspensões homogêneas e a grande maioria suspensões heterogêneas.

Os testes foram realizados nestas condições, e estão apresentados na Tabela 2. Visando a obter resultados mais confiáveis, tendo em vista a heterogeneidade das amostras e, conseqüentemente, uma incerteza da concentração em teste, foram feitas modificações na metodologia descrita acima.

- Utilizaram-se soluções estoques de concentração 2000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  em DMSO esterilizado.
- Em placas de Elisa (96 poços), foram distribuídos 100  $\mu\text{L}$  do caldo de cultivo adequado. Na primeira fila de poços, foram acrescidos 80  $\mu\text{L}$  do meio de cultivo.
- Foram adicionados 20  $\mu\text{L}$  da droga teste, fazendo-se diluições seriadas de razão 2. Os demais passos não foram modificados, apenas no controle negativo utilizaram-se 20  $\mu\text{L}$  do solvente DMSO.

Os resultados obtidos estão dispostos nas Tabelas 3 e 4. É possível observar que, em ambos os experimentos, algumas das substâncias testadas apresentam atividade antimicrobiana majoritariamente para bactérias Gram + e moderada ação contra fungos. Entretanto, ao avaliar tais atividades de acordo com a metodologia modificada (Tabela 4), observa-se um discreto aumento de ação para algumas substâncias, além do surgimento de atividades para substâncias que não se mostraram ativas na solução H<sub>2</sub>O/DMSO (20%), evidenciando que a obtenção de suspensões observadas no preparo das amostras (Tabela 3) comprometeu a disponibilidade das drogas e, conseqüentemente, afetou seu modo de ação frente aos microrganismos testados.

Como citado anteriormente, devido à baixa solubilidade das chalconas no solvente H<sub>2</sub>O/DMSO (20%), os testes foram repetidos utilizando apenas DMSO esterilizado, fazendo assim com que houvesse uma melhor difusão dos compostos no meio de cultura. Com isso, os testes foram bem mais satisfatórios, apresentando atividade na maioria dos microrganismos estudados, destacando-se casos como os das chalconas **25**, **38**, **39** e **40** que apresentaram perfis de atividade bons em alguns microrganismos. As chalconas **29** e **36** merecem um destaque maior, pois apresentaram perfil de atividade semelhante ao do antibiótico utilizado como padrão (Tabela 4). Os bons resultados não estão relacionados com o efeito do DMSO nos organismos, pois a amostra (branco) não indicou atividade nos mesmos.

A relação estrutura atividade (REA) mostra-se interessante, apesar de não ter sido realizada análise multivariada, pois os compostos que apresentaram relativa atividade representam três classes de chalconas que foram estudadas (cinamila, piperonila, e benzila). Os fungos (metodologia modificada) mostraram-se mais sensíveis às chalconas. A inserção de grupos retiradores e doadores de elétrons também influencia, o que mostra que para as chalconas derivadas do grupo piperonila a substituição de um hidrogênio por um grupo nitro incrementa sua ação em uma espécie de fungo, fazendo com que a chalcona tenha dosagem igual a do fungicida padrão.

Já o composto **29** derivado do cinamaldeído foi o único dessa classe que apresentou bons resultados nessa análise, outros compostos da classe não foram solúveis ou não se obtiveram resultados expressivos, não sendo aproveitados para a análise nos microrganismos.

Na classe das chalconas derivadas do grupo benzila, a inserção de grupo retirador não foi eficaz, não alcançando solubilidade para execução do experimento. A substituição de hidrogênio por um grupo doador em diferentes posições no anel aromático mostra comportamentos distintos com um grupo hidroxila nas posições orto e meta. Os efeitos são mais destacados, provavelmente por questões de interações intramoleculares. Quando a substituição se dá na posição para e o grupo é mais volumoso (-OCH<sub>3</sub>), o composto não se mostra ativo.

Uma análise estatística multivariada (QSAR) do sistema seria necessária para corroborar as inferências destacadas acima.



Tabela 3. Resultados dos testes antimicrobianos com formação de suspensões (baixa difusão no meio de cultura).

Chalconas	Microorganismos										
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>M. luteus</i> ATCC 10240	<i>S. mutans</i> ATCC 25175	<i>S. choleraesuis</i> ATCC 14028	<i>E. Coli</i> ATCC 94863	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i> ATCC 18804	<i>A. niger</i> ATCC 16404	<i>C. cladosporioi</i> des IMI 178517	
39	100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
43	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
28	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
30	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
26	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
31	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
44	50	100	50	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
32	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
42	>100	>100	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
40	100	100	100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
38	>100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
29	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
25	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
36	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
35	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
46	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
47	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100	
45	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	
33	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
37	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
Antibiótico*	6,3	6,3	0,78	6,3	6,3	3,1	100	12,5	6,3	6,3	

\*Cloranfenicol para bactérias e Loprox para fungos

Tabela 4. Resultados dos testes antimicrobianos com metodologia modificada.

Chalconas	Microorganismos											
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>M. luteus</i> ATCC 10240	<i>S. mutans</i> ATCC 25175	<i>S. choleraesuis</i> ATCC 14028	<i>E. Coli</i> ATCC 94863	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i> ATCC 18804	<i>A. niger</i> ATCC 16404	<i>C. cladosporioi</i> des IMI 178517		
39	100	25	25	12,5	>100	>100	>100	>100	>100	25		
43	>100	100	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	50		
28	>100	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	100	100		
30	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100		
26	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100		
31	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100		
44	50	100	50	50	>100	>100	>100	>100	>100	100		
32	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100		
42	>100	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100		
40	50	25	25	25	>100	>100	>100	100	100	100		
38	>100	25	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	25		
29	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	6,3		
25	>100	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12,5		
36	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	6,3		
35	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100		
46	>100	100	100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100		
47	>100	50	100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100		
45	>100	50	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100		
33	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100		
37	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100		
Antibiótico*	6,3	6,3	0,78	6,3	6,3	3,1	100	6,3	12,5	6,3		

\*Cloranfenicol para bactérias e Loprox para fungos

### **1.3.4- Estudos de Toxicidade de Chalconas Perante *Anticarsia gemmatalis*.**

#### **Introdução**

A forma imatura da *Anticarsia gemmatalis* (Hübner 1818) (Lepidoptera: Noctuidae), conhecida por lagarta-da-soja, é uma das principais pragas desfolhadoras que ocorrem na cultura da soja no Brasil,<sup>41</sup> por isso a importância do controle desta praga. Os inseticidas têm sido uma das ferramentas mais utilizadas no controle deste inseto. A busca de novos compostos químicos que tenham uma rota sintética simples e que sejam economicamente viáveis vem sendo intensificada. Neste contexto, as chalconas se apresentam como uma opção promissora. São facilmente obtidas e apresentam um amplo espectro de atividade biológica e são alvo de vários estudos de isolamento, identificação e investigação de suas propriedades.

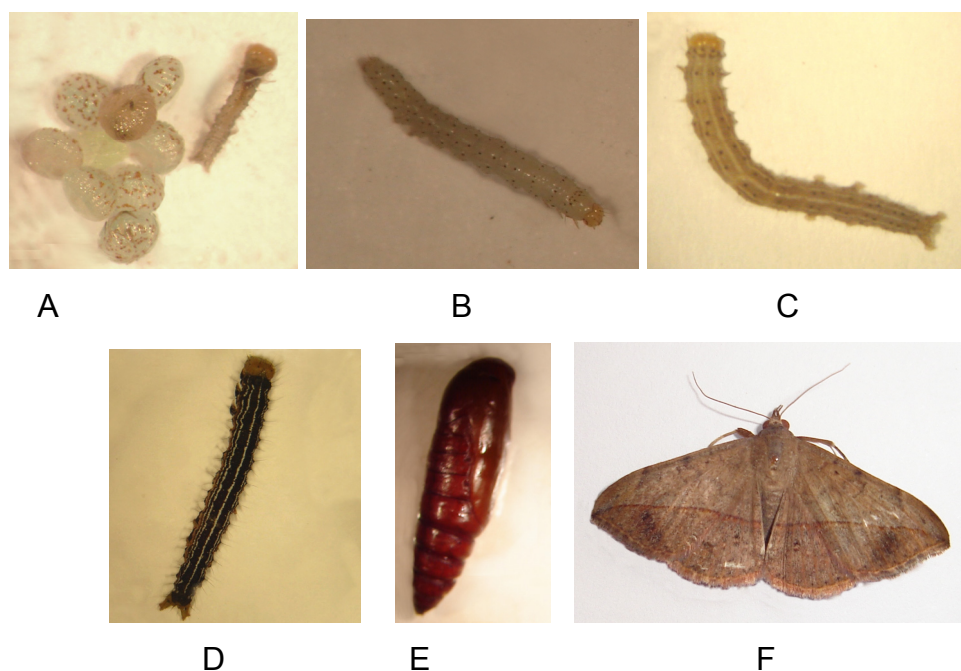
O interesse nesse estudo se dá pelo fato de existirem poucas referências relacionadas com a criação e controle químico de insetos.

#### **Larvas**

As 300 larvas, assim como 200 ovos, foram obtidos no laboratório de controle biológico da Embrapa Cenargen. Estavam divididas em dois potes em instares distintos, segundo (200 imaturos) e terceiro (100 imaturos). A Figura 17 representa larvas em diversos instares

---

<sup>41</sup> Panizzi, A.R.; Correa, F. B. *Trends in Entomology* **1997**, 171.



**Figura 17.** A - Ovos e 1º ínstar; B – 2º ínstar; C – 3º ínstar; D – 4º ínstar; E - Pupa; F-Adulto

### Processos Gerais da Criação

Os adultos da lagarta da soja (mariposas) são colocados em condições adequadas de temperatura, de umidade e de fotoperíodo, no interior do fitotron, para acasalamento e oviposição.

Os ovos obtidos na posturas são lavados com uma solução de  $\text{CuSO}_4$  1% e transferidos para o interior de uma gaiola. As pequenas larvas ficam todas juntas até que atinjam o 2º ínstar, para que então sejam individualizados em copos de 10 ml (copos de plástico tipo cafezinho), contendo uma porção da dieta artificial. Deste modo, as lagartas de 2º ínstar passam a se alimentar dessa dieta,<sup>42</sup> e permanecem nesse meio até a fase de pré-pupa.

O fitotron onde se desenvolve a criação das larvas de *A. gemmatalis* deve permanecer à temperatura de 25 °C, umidade 50 ± 15% e fotofase de 12 horas. Após eclodirem os ovos, as lagartas vão se alimentar de uma dieta artificial cuja composição e modo de preparo são mostrados na Tabela 5.

<sup>42</sup> Greene, G.L.; Leppla, N.C.; Dickerson, W.A. *Econ. Entomol.* **1976**, *69*, 487.

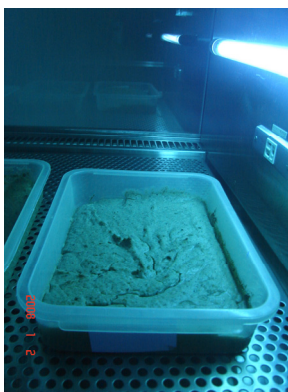
**Tabela 5.** Composição da dieta artificial dos insetos do 1º ao 4º instar.

Composição	Quantidade
1. Feijão	250 g
2. Gérmen de trigo	200 g
3. Proteína da soja	200 g
4. Caseína	100 g
5. Levedura	125 g
6. Ácido ascórbico	12 g
7. Tetraciclina	250 mg
8. Nipagin®	10 g
9. Ácido ascórbico	6 g
10. Ágar – ágar	75 g
11. Água destilada	4000 mL
12. Complexo vitamínico	25 mL
13. Formol 40%	12 mL

O feijão foi moído e triturado, adicionando-se 500 mL de água destilada e mistura-se até formar uma massa homogênea. À massa formada, adicionaram-se os componentes 2, 3, 4, 5, 6 e 9, acrescentando água até a formação de uma massa com consistência pastosa.

Separadamente, dissolveu-se o ágar-ágar em 1000 mL de água destilada. Mistura-se a massa pastosa e em seguida adicionou-se o formol e mais 800 mL de água destilada. A dieta foi disposta na auto-clave para cozinhar por 20 minutos.

O complexo vitamínico (biotina, ácido fólico, piridoxina, tiamina, riboflavina, pantotenato de cálcio, niacinamida e ácido ascórbico), o nipagin® e a tetraciclina foram dissolvidos em outro frasco com água fria e misturados com a massa ainda quente, porém já sem aquecimento. Misturou-se bem com auxílio de um liquidificador e, em seguida, a dieta artificial foi disposta em bandejas, sendo submetidas à luz ultravioleta por 30 minutos para esterilização, como ilustra a Figura 18.



**Figura 18.** Dieta artificial submetida à luz ultravioleta.

A duração aproximada das fases de desenvolvimento é:

- Ovo: 3 dias
- Lagarta: 15 a 17 dias
- Pré-pupas: 2 dias
- Pupa: 7-9 dias

Identifica-se a fase de pré-pupa quando a lagarta pára de se alimentar, e há uma diminuição do seu tamanho. Às vezes se esconde na dieta ou unindo as fezes com uma espécie de teia.

Na fase adulta, as *A.gemmatalis* são condicionadas à 27 °C e mantidas em um regime de 14 horas de luz e 10 horas de escuro (nesse período uma luz de 40 W é utilizada para reproduzir condições noturnas, noites com luar, para estimular o acasalamento) e se alimentam com uma nova dieta descrita na Tabela 6.

**Tabela 6.** Composição da dieta artificial dos insetos adultos.

Composição	Quantidade
1. Açúcar	60 g
2. Mel	10 g
3. Ácido sórbico	1 g
4. Nipagin®	1 g
5. Água destilada	1000 g

Os componentes foram misturados e acondicionados na geladeira. Quando utilizada, misturou-se 75% da solução preparada e 25% de levedura de cerveja (v/v).

## Testes

Os ensaios biológicos foram conduzidos no laboratório de Entomologia da Embrapa Cerrados, à temperatura de  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , UR  $50 \pm 15\%$  e fotofase de 12 horas. As avaliações das chalconas foram feitas nas concentrações 100, 200, 300 e 400 ppm tendo como solvente uma solução de PEG 400, etanol e água (3:1:6).

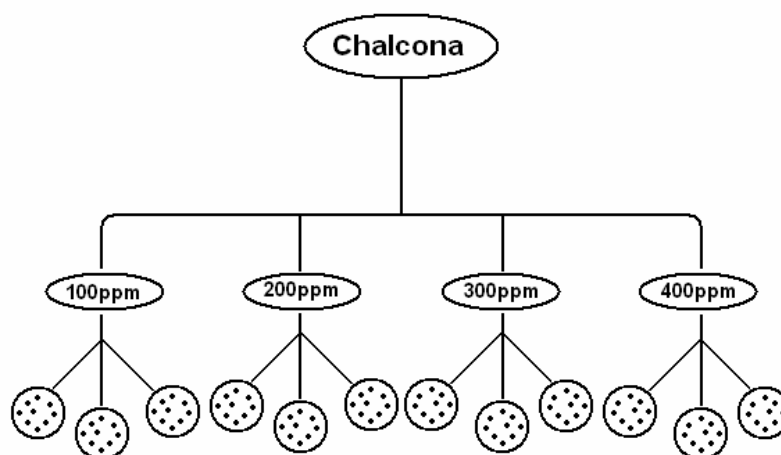
Os testes de intoxicação se deram por aplicação tópica, onde 2  $\mu\text{L}$  da solução de chalcona foram aplicados, com auxílio de uma seringa graduada, no pronoto (região frontal) de cada indivíduo (para facilitar a aplicação, as larvas foram anestesiadas em baixa temperatura ( $-16^\circ\text{C}$ ) durante 1 minuto) e a alimentação por dieta artificial foi mantida durante todo o ensaio. Os testes se deram em grupos de 10 lagartas no terceiro estágio (Esquema 11), com três repetições e a avaliação da mortalidade foi realizada após 24, 48 e 56 h.

Os compostos selecionados respeitam o critério de conter grupos específicos, como retiradores e doadores de elétrons bem como sem substituintes, no intuito de se explorar maiores possibilidades de atuação das chalconas nesse estudo.

As larvas foram acondicionadas em potes em um fitotron sob controle da temperatura e umidade (Figura 19).



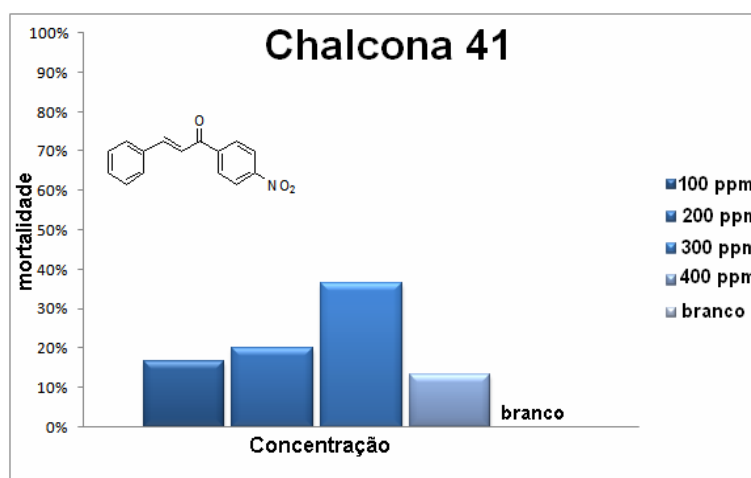
**Figura 19.** Fitotron



**Esquema 11.** Representação do estudo de toxicidade

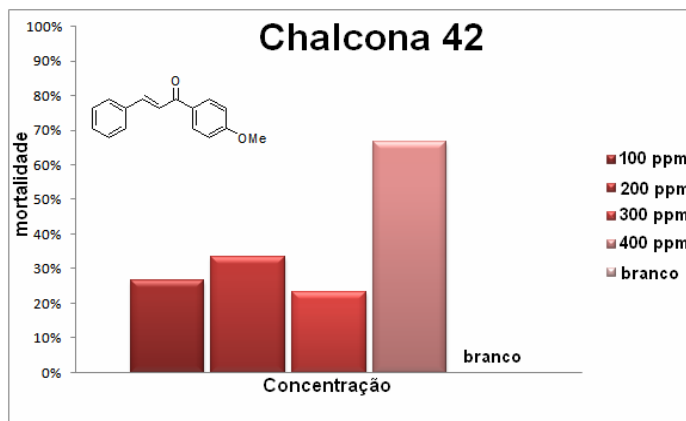
## Resultados

Nas primeiras horas de intoxicação, a maioria das mortes ocorreram com o rompimento do tegumento da parte final do corpo e o extravasamento do líquido corpóreo, e durante o período de avaliação foi observado que muitas lagartas morreram sem conseguir liberar totalmente a exúvia e com ecdises incompletas (Figura 25). Os efeitos negativos provocados pelas chalconas nas lagartas-da-soja provavelmente estão relacionados ao sistema hormonal ou nervoso do inseto, por isso a ação toxicológica das chalconas depende da posição e da natureza dos grupos substituintes.

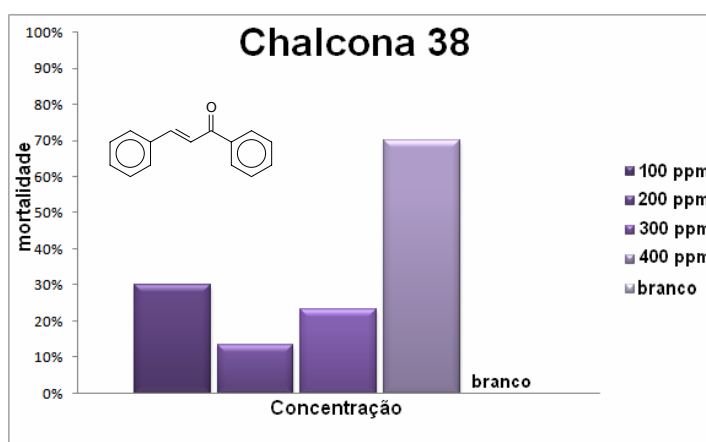


**Figura 20.** Análise dos resultados da chalcona 41

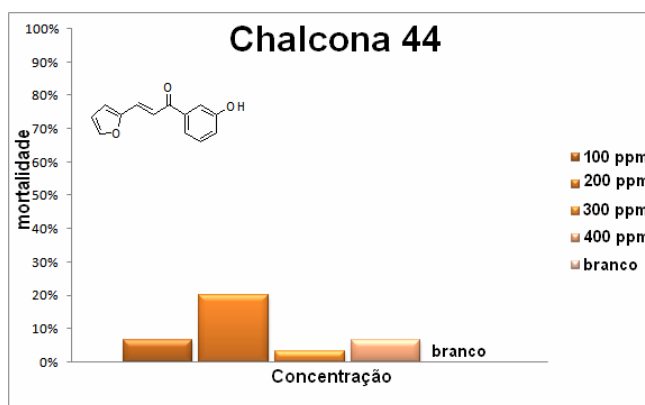




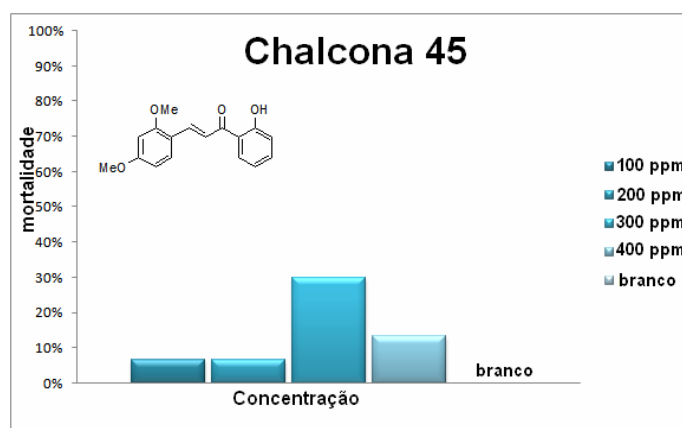
**Figura 21.** Análise dos resultados da chalcona 42



**Figura 22.** Análise dos resultados da chalcona 38



**Figura 23.** Análise dos resultados da chalcona 44



**Figura 24.** Análise dos resultados da chalcona 45

As análises dos dados foram realizadas a partir do método Scott-Knott.<sup>43</sup> Este teste visa à separação de médias de tratamentos em grupos distintos, através da minimização da variação dentro e maximização da variação entre grupos. Os resultados são facilmente interpretados, devido à ausência de ambigüidade. Desta forma, este procedimento resulta em maior objetividade e clareza.

Os valores descritos nos gráficos representam em porcentagem a quantidade de indivíduos mortos no experimento com diferentes chalconas e distintas concentrações, no intuito de determinar uma substância que fosse eficaz em uma determinada concentração, gerando assim uma nova classe de compostos com diferenciações estruturais importantes quando comparados a classes já existentes como os organoclorados e os organofosforados.

Os melhores resultados foram encontrados nas chalconas **42** e **38**, nas concentrações de 400 ppm. Em níveis intermediários, nas chalconas **41** nas concentrações de 200 e 300 ppm, chalcona **42** nas concentrações de 100, 200 e 300 ppm, chalcona **38** nas concentrações de 100 e 300 ppm, chalcona **44** na concentração de 200 ppm e chalcona **45** na concentração de 300 ppm. Os demais resultados não apresentaram convergência consistente para caracterizarmos como eficazes.

<sup>43</sup> Scott, A. J.; Knott, M.; *Biometrics* **1974**, *10*, 507.

As mortes observadas são mostradas na Figura 25.



**Figura 25.** Aparência das larvas mortas durante o teste.

As chalconas sintetizadas e estudadas apresentam atividade toxicológica para *A. gemmatalis*. Os resultados revelaram que a introdução dos grupos, nitrila, hidroxila, metoxila e furfurila interferiram diretamente, aumentando ou diminuindo a toxicidade da molécula. Este ensaio é um estímulo para a realização de novos estudos de toxicidade em diferentes pragas. As chalconas apresentam mecanismos ainda desconhecidos de intoxicação para *A. gemmatalis* que precisam ser descobertos. Esses resultados evidenciam que a síntese e identificação de chalconas e análogos se tornam importantes para o desenvolvimento de uma nova classe de inseticidas.

A solução de PEG 400, etanol e água (3:1:6) se mostrou eficiente na solubilização das chalconas, não interferindo de forma significativa no metabolismo das larvas.

### **1.3.5- Cálculos de Hiper(Polarizabilidades) de Chalconas**

A óptica não-linear trata de efeitos que ocorrem quando propriedades ópticas de um material dependem da intensidade ou de outro efeito da luz propagando neste material. Depois da demonstração do primeiro laser em 1960, Peter Franken e colaboradores<sup>44</sup> iniciaram seus trabalhos em óptica não-linear com a observação do segundo harmônico gerado em um cristal de quartzo. Efeitos não-lineares só são observados a altas intensidades de luz ou

<sup>44</sup> Franken, P.; *Phys. Rev. Lett.* **1961**, 1, 118.

longas distâncias de propagação (fibra óptica), portanto, só foram observados depois do desenvolvimento do laser.

Com o desenvolvimento de lasers semicondutores (diodo laser) de última geração, foi possível instalar redes de transmissão de dados por fibras ópticas de alta capacidade e longas distâncias. Componentes ópticos destas redes estão em crescente demanda. Para aumentar a eficiência destes componentes, reduzir os custos e permitir a integração aos sistemas atuais, tem-se incentivado a pesquisa de novos materiais.

Materiais orgânicos que exibem intensas propriedades ópticas não-lineares (ONL) têm emergido como uma importante classe de materiais eletrônicos. Basicamente, tais materiais são caracterizados pela flexibilidade experimental de manipulações químicas visando à obtenção de estruturas conjugadas com as características desejadas para aplicações fotônicas.<sup>45</sup>

Recentemente, estudos experimentais e teóricos têm sido direcionados para potencializar a hiperpolarizabilidade quadrática ( $\beta$ ) de substâncias orgânicas. Moléculas com altos valores de  $\beta$  podem gerar respostas não-lineares suficientes para aplicações em tecnologia óptica, sendo utilizados como filmes fotográficos e fotorreceptores de máquinas xerográficas e impressoras a laser, dispositivos semicondutores de multicamadas e armazenamento holográfico e óptico.<sup>46</sup>

Moléculas conjugadas são caracterizadas por apresentarem um padrão de ligações simples e duplas entre átomos consecutivos, onde os elétrons de valência devem ocupar os orbitais moleculares do tipo  $\pi$ . Na presença de campos elétricos elevados, as intensas respostas não-lineares de compostos orgânicos estão relacionadas à deslocalização dos elétrons- $\pi$ . A polarização não ressonante dos elétrons- $\pi$  pode apresentar tempos de respostas ultracurtos, uma característica importante para aplicações em dispositivos de chaveamento totalmente óptico.<sup>47</sup> Como tais materiais são caracterizados pela flexibilidade de se alterar a arquitetura molecular dos seus constituintes, uma melhor compreensão das relações entre propriedades estruturais e ópticas

---

<sup>45</sup> Chemla, D. S.; Zyss., J.; *Nonlinear, Optical Properties of Organic Molecules and Crystals*, Academic Press, 1987, Vols. 1 and 2.

<sup>46</sup> Oliveira, H. C. B, Dissertação de Mestrado, Universidade de Goiás, 2001.

<sup>47</sup> Bezerra, A. G.; Gomes, A. S. L.; da Silva-Filho, D. A.; Acioli, L. H.; de Araújo, C. B.; de Melo, C. P.; *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 5102.

pode permitir uma abordagem racional da síntese química de novos cromóforos ONL.

Um tipo de sistema orgânico conjugado de grande relevância são as chamadas moléculas D-A (ou sistemas *push-pull*). De forma geral, esses sistemas são constituídos por grupos doadores (D) e aceptores (A) de elétrons conectados através de uma ponte conjugada contendo elétrons- $\pi$ . A *p*-nitroanilina (pNA) é um protótipo de uma molécula D-A onde a transferência de carga entre o grupo doador (-NH<sub>2</sub>) e o grupo aceptor (-NO<sub>2</sub>) ocorre através de um anel benzênico.

Do ponto de vista teórico, a estrutura eletrônica de sistemas moleculares é usualmente determinada através de métodos de química quântica, seja no nível semi-empírico ou *ab initio*. Os métodos semi-empíricos (aqueles em que termos do Hamiltoniano são parametrizados a fim de reproduzir um conjunto específico de grandezas físicas) são úteis para um estudo mais qualitativo das propriedades de polarização. Cálculos mais realistas e de maior confiabilidade quantitativa são possíveis pela adoção de métodos *ab initio* (aqueles em que o termo do Hamiltoniano relativo às energias cinética e potencial de todos os elétrons e núcleos são calculados de forma explícita).

Além de mais realistas, os cálculos *ab initio* oferecem a maneira correta de melhoria sistemática das aproximações, permitindo a inclusão de efeitos relevantes como correlação eletrônica (interações intereletrônicas instantâneas),<sup>48</sup> movimento vibracional (acoplamento entre a polarização eletrônica induzida pelo campo elétrico externo e os movimentos nucleares),<sup>49</sup> etc., que podem ser incorporados ao hamiltoniano e calculados de forma exata.

Desta forma, os estudos teóricos que estamos desenvolvendo visam a apresentar informações adicionais para a síntese de compostos orgânicos com

---

<sup>48</sup>a) Toto, T.T.; Toto, J. L.; de Melo, C. P.; Hasan, M.; Kirtman, B.; *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *59*, 244. b) Toto, J. L.; Toto, T. T.; de Melo, C. P.; *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *245*, 660. c) Jacquemin, D.; Champagne, B.; André, J. M.; *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, *65*, 679. d) Jacquemin, D.; Champagne, B.; André, J. M.; *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *284*, 24. e) Fonseca, T. L., Castro, M. A.; Cunha, Amaral, C.; O. A. V.; *Synth. Met.* **2001**, *123*, 11.

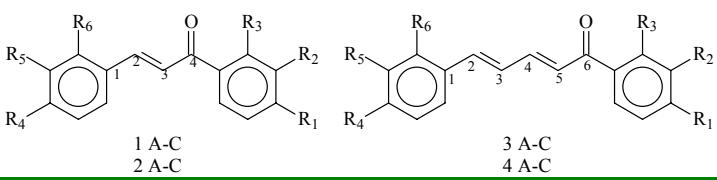
<sup>49</sup>a) Kirtman, B.; Bishop, D. M.; *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *175*, 601. b) Bishop D. M., Kirtman, B.; *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 2646. c) Bishop, D. M.; Kirtman, B.; *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 5255. d) Luis, J. M.; Duran, M.; Andrés, J. L., *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 1501. e) Luis, J. M.; Duran, M.; Andrés, J. L.; Champagne, B.; Kirtman, B.; *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 875. f) Costa, M. F.; Fonseca, T. L.; Amaral O. A. V.; Castro, M. A.; *Phys. Lett. A*, **1999**, *263*, 186. g) Andrade, O. P.; Amaral O. A. V.; Fonseca, T. L.; Castro, M. A.; *Molec. Phys.* **2002**, *100*, 1975.

propriedades ópticas otimizadas. Os cálculos que foram realizados baseiam-se em métodos *ab initio*, uma vez que os mesmos fornecem resultados mais realistas e oferecem alternativas de melhoria sistemática das aproximações, permitindo a inclusão, por exemplo, dos importantes efeitos de correlação eletrônica.

Foram obtidas e analisadas as propriedades ópticas não lineares (ONL) de algumas chalconas e seus análogos sintetizadas por condensação aldólica tipo Claisen-Schmidt. Os cálculos foram realizados no LSMC, do IQ-UnB, sob supervisão do então aluno de doutorado Heibbe Benedito.

A otimização das propriedades ópticas dessas moléculas foi baseada em diferentes combinações de grupos doadores e aceptores de elétrons nas posições indicadas na Tabela 7. As chalconas das classes 1 e 2 são derivadas de diferentes aldeídos aromáticos e as chalconas das classes 3 e 4 são derivadas de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados  $\beta$ -aril substituídos.

**Tabela 7.** Substituintes das chalconas estudadas.



Chalconas	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
1A	OCH <sub>3</sub>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H
1B	H	H	OH	NO <sub>2</sub>	H	H
1C	H	OH	H	NO <sub>2</sub>	H	H
2A	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H
2B	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	OH
2C	NO <sub>2</sub>	H	H	H	OH	H
3A	OCH <sub>3</sub>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H
3B	H	H	OH	NO <sub>2</sub>	H	H
3C	H	OH	H	NO <sub>2</sub>	H	H
4A	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H
4B	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	OH
4C	NO <sub>2</sub>	H	H	H	OH	H

Neste trabalho, a geometria de cada molécula foi completamente otimizada usando o programa GAUSSIAN 03, no nível Hartree-Fock (HF), usando o conjunto de função de base 6-31G\*.

A geometria de equilíbrio corresponde à configuração nuclear que minimiza a energia total. De forma geral, um procedimento de otimização requer a determinação da energia total, que é um funcional de 3N-6 coordenadas nucleares independentes, e de suas segundas derivadas em relação às 3N-6 coordenadas independentes. As Tabelas 8 e 9 apresentam os valores dos comprimentos de ligações para as chalconas, obtidos usando os conjuntos de função de base 6-31G\*, no nível HF.

**Tabela 8.** Comprimentos de ligações (em Angstrom) e BLA (bond length alternation, é a diferença entre tamanho das simples e duplas ligações), (em Angstrom) para as chalconas 1 A-C e 2 A-C, calculados no nível HF usando o conjunto base 6-31G\*.

	1A	1B	1C	2A	2B	2C
d(C <sub>1</sub> ,C <sub>2</sub> )	1,476	1,476	1,476	1,467	1,471	1,474
d(C <sub>2</sub> ,C <sub>3</sub> )	1,326	1,326	1,326	1,332	1,330	1,329
d(C <sub>3</sub> ,C <sub>4</sub> )	1,495	1,497	1,494	1,480	1,485	1,485
d(C <sub>4</sub> ,C <sub>5</sub> )	-	-	-	-	-	-
d(C <sub>5</sub> ,C <sub>6</sub> )	-	-	-	-	-	-
BLA	0,1595	0,1605	0,1590	0,1415	0,1480	0,1505

**Tabela 9.** Comprimentos de ligações (em Angstrom) e BLA (bond length alternation, é a diferença entre tamanho das simples e duplas ligações), (em Angstrom) para as chalconas 3 A-C e 4 A-C, calculados no nível HF usando o conjunto base 6-31G\*.

	3A	3B	3C	4A	4B	4C
d(C <sub>1</sub> ,C <sub>2</sub> )	1,475	1,475	1,475	1,469	1,472	1,475
d(C <sub>2</sub> ,C <sub>3</sub> )	1,330	1,330	1,330	1,333	1,332	1,331
d(C <sub>3</sub> ,C <sub>4</sub> )	1,459	1,459	1,459	1,453	1,455	1,456
d(C <sub>4</sub> ,C <sub>5</sub> )	1,329	1,329	1,329	1,333	1,333	1,332
d(C <sub>5</sub> ,C <sub>6</sub> )	1,491	1,493	1,490	1,479	1,479	1,481
BLA	0,1415	0,1420	0,1413	0,1305	0,1327	0,1355

## Momento de dipolo, polarizabilidade linear e primeira hiperpolarizabilidade.

### Metodologia

Os resultados para o momento de dipolo e a primeira polarizabilidade linear das chalconas (Tabelas 10 e 11) foram obtidos a partir das geometrias de equilíbrio, usando o programa GAUSSIAN 94.<sup>50</sup> A polarizabilidade linear média e a componente da primeira hiperpolarizabilidade ao longo da direção do momento de dipolo são definidas como:

$$\langle \alpha \rangle = \frac{\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}}{3}$$

$$\beta_{vec} = \sum_i \frac{\beta_i \mu_i}{|\mu|} [i = x, y, z]$$

onde  $\mu$  é o momento de dipolo do estado fundamental e a componente  $\beta_i$  é dada por

$$\beta_i = \sum_k \beta_{ikk} [k = x, y]$$

$\beta_{vec}$  é a quantidade medida através da técnica de geração de segundo harmônico induzido a partir da aplicação de um campo externo (EFISH).<sup>51</sup> No nível HF, as propriedades elétricas foram calculadas analiticamente usando o método de perturbação acoplada Hartree-Fock, (Tabelas 10 e 11).

<sup>50</sup> Gaussian 94, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T. A.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Anayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C.Y.; Ayala, P.Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; C, Gonzalez.; Pople, J. A.; *Gaussian, Inc.*, Pittsburgh PA, **1995**.

<sup>51</sup> a) Levine, B. F.; Bethea, C. G.; *Appl. Phys. Lett.* **1974**, *24*, 445; b) Lalama, S. J.; Garito, A. F.; *Phys. Rev. A*, **1979**, *20*, 1179. c) Singer, K. D.; Garito, A. F.; *J. Chem. Phys.* **1981**, *75*, 3572.



**Tabela 10.** Resultados HF do momento de dipolo (em Debye), e polarizabilidade linear (em  $10^{-24}$  esu) para as chalconas dos grupos 1, 2, 3 e 4, calculados com o conjunto base 6-31+g\*.

Chalconas	$ \mu $	$\langle\alpha\rangle$
1A	6,51	31,19
1B	6,39	28,91
1C	5,91	29,04
2A	7,31	31,33
2B	4,73	28,89
2C	7,13	28,94
3A	6,38	37,69
3B	6,28	35,49
3C	5,77	35,49
4A	8,74	38,16
4B	8,87	35,40
4C	7,79	35,37

**Tabela 11.** Resultados HF da primeira hiperpolarizabilidade (em  $10^{-30}$  esu) para as chalconas 1, 2, 3 e 4, calculados com o conjunto base 6-31+g\*.

Chalconas	$\beta_x$	$\beta_y$	$\beta_z$	$\beta_{vec}$
<b>1A</b>	10,65	3,58	0,65	11,26
1B	3,44	1,45	0,73	3,81
1C	4,61	0,21	0,44	4,64
<b>2A</b>	20,45	5,75	0,41	21,24 (88%)
2B	9,12	1,77	0,88	9,33 (145%)
2C	8,68	1,76	0,36	8,87 (91%)
<b>3A</b>	13,28	3,68	0,65	13,68
3B	4,37	1,91	0,62	4,81
3C	5,71	0,59	0,42	5,75
<b>4A</b>	39,27	8,96	0,95	40,29 (192%)
<b>4B</b>	19,72	3,39	0,88	20,03 (316%)
<b>4C</b>	19,02	3,67	0,21	19,37 (237%)
PNA	7,27	0,00	0,00	7,27

Os valores entre parênteses indicam o incremento do valor do  $\beta_{vec}$  entre os respectivos pares com a mudança da posição dos grupos.

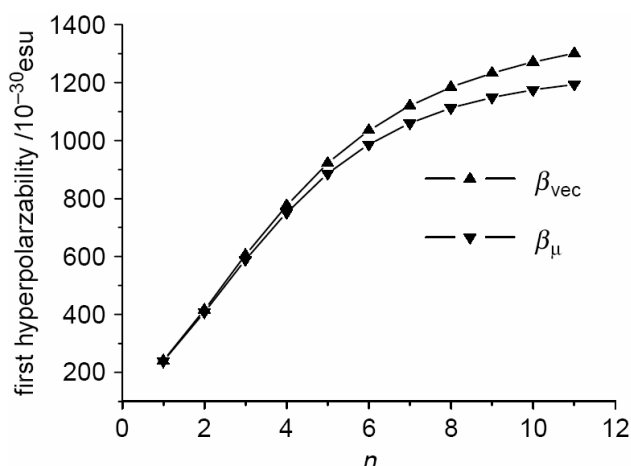
### **Efeito da Inclusão de Grupos Doadores e Aceptores**

Da Tabela 11, podemos analisar as mudanças nas propriedades elétricas destes compostos como consequência da incorporação do grupo nitro e de grupos doadores de elétrons. Os resultados indicam que a introdução dos substituintes aumenta os valores da polarizabilidade linear. Os resultados de  $\beta_{vec}$ , nos níveis HF, mostram que chalconas da classe A (1, 2, 3 e 4) apresentam valores consideravelmente maiores que o sistema padrão PNA. Com isso, podemos inferir que essas chalconas apresentam, teoricamente, boas respostas em ONL.

Quando analisamos os resultados das outras chalconas, estes não são tão satisfatórios. Uma relação direta pode ser feita quando se analisa o grupo utilizado como doador, uma vez que a nuvem eletrônica do grupo  $-OCH_3$  é maior que a do grupo  $-OH$  presente. E o incremento no valor de  $\beta_{vec}$  é mais significativo quando inserimos mais insaturações no sistema (chalconas dos grupos 3 e 4). Os resultados obtidos indicam um aumento de aproximadamente 22% entre as chalconas 3A e 1A e de 90% para as chalconas 4A e 2A, mostrando assim a influência da conjugação nesse tipo de estudo. Essa influência do número de duplas ligações e a hiperpolarizabilidade já foi relatada anteriormente por Han e colaboradores,<sup>52</sup> de acordo com Figura 26.

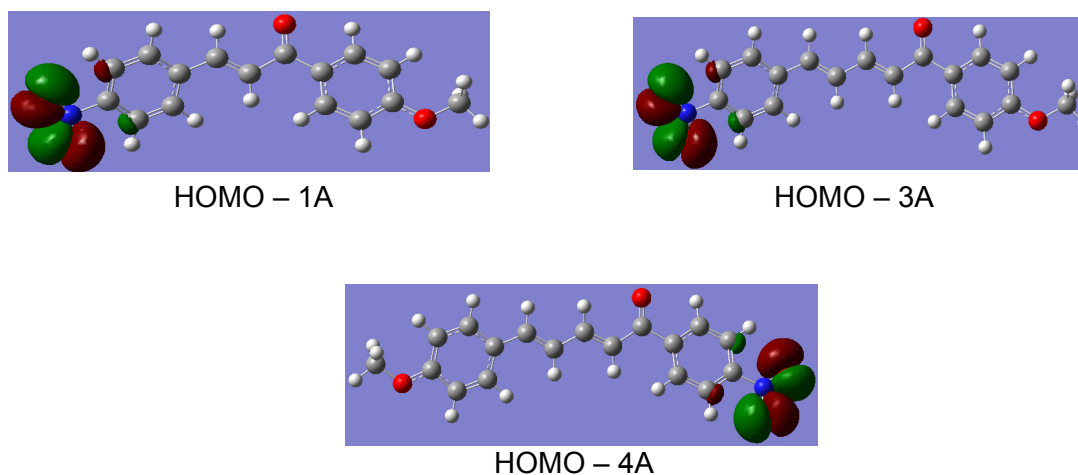
---

<sup>52</sup> Li, H. ; Han, K.; Shen, X.; Lu, K.; Huang, Z.; Zhang, W.; Zhang, Z.; Bai, L.; *Theochem.* **2006**, 767, 117.



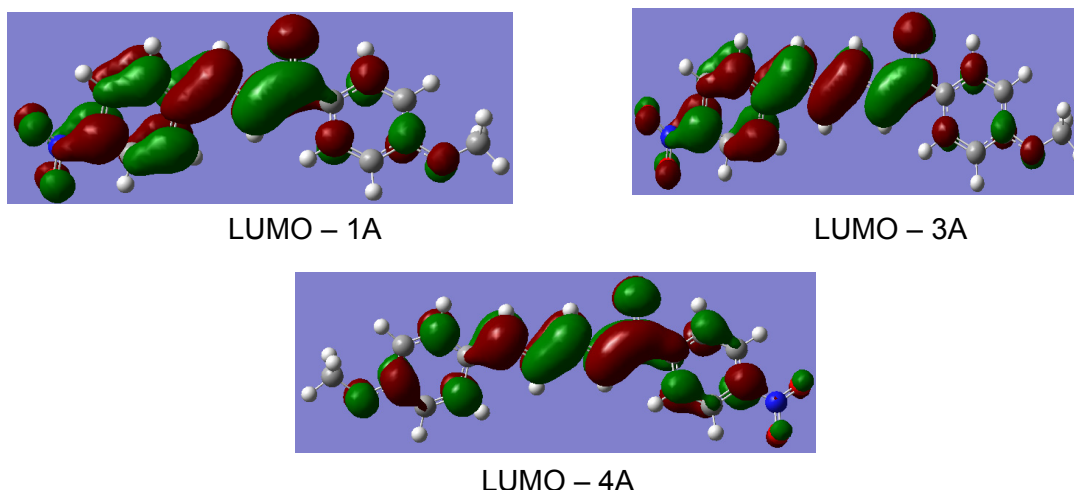
**Figura 26.** Dependência da primeira hiperpolarizabilidade com relação ao número de duplas ligações ( $n$ )<sup>49</sup>

Jug e colaboradores<sup>53</sup> relatam que a separação de cargas mostrada pelos orbitais de fronteira HOMO e LUMO são responsáveis pela primeira hiperpolarizabilidade. Sendo assim, quanto maior essa separação maiores serão os valores de  $\beta_{vec}$ . Então, fizemos um breve estudo dos orbitais de fronteira das chalconas que apresentaram os maiores valores de  $\beta_{vec}$  (Figuras 27 e 28)



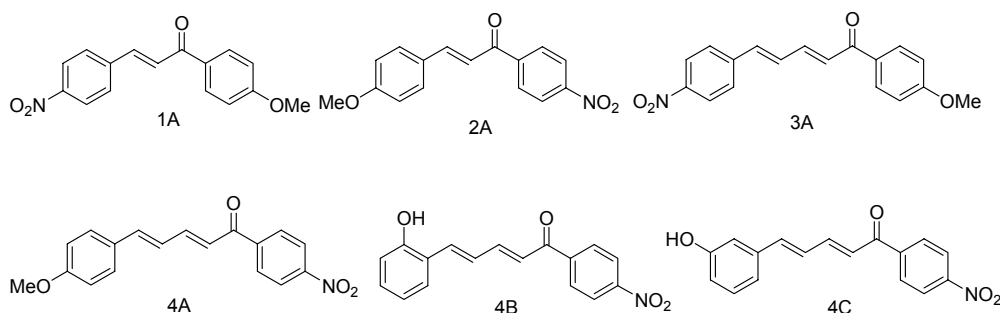
**Figura 27.** Representação dos Orbitais de fronteira HOMO das chalconas 1A, 3A e 4A.

<sup>53</sup> Jug, K.; Chiodo, K.; Janetzko, K.; *Chem Phys.* **2003**, *287*, 161.



**Figura 28.** Representação dos Orbitais de fronteira LUMO das chalconas 1A, 3A e 4A.

- Como esperado, o aumento da ponte conjugada entre os dois anéis aromáticos aumenta os valores do momento de dipolo, polarizabilidade linear e primeira hiperpolarizabilidade.
- É observada uma relação inversa entre o aumento do BLA (bond length alternation, é a diferença entre tamanho das simples e duplas ligações) e o aumento da primeira hiperpolarizabilidade.
- Nota-se um aumento substancial (entre 22 e 118 por cento) na primeira hiperpolarizabilidade quando os grupos doadores estão conectados ao anel benzênico mais próximo da carbonila.
- De acordo com os resultados obtidos, e tendo a PNA como referência, os compostos 1A, 2A, 3A, 4A, 4B e 4C mostram potencial aplicação para ONL.

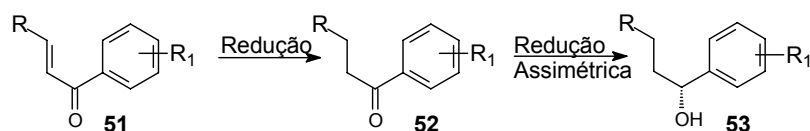


**Figura 29.** Estruturas das chalconas com os melhores resultados obtidos de hiperpolarizabilidade.

### 1.3.6 - Síntese de Análogos do AP1867

#### Estudos de Redução das Chalconas

A idéia inicial era reduzir as chalconas a cetonas saturadas e posteriormente efetuar uma redução assimétrica de acordo com o Esquema 12.



**Esquema 12.** Idéia inicial da síntese do álcool benzílico quiral.

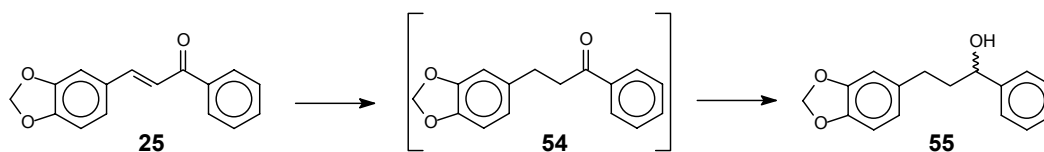
No entanto, como não dispúnhamos em nosso laboratório de um redutor quiral, resolvemos obter o álcool benzílico em sua forma racêmica, através de métodos que pudessem reduzir, em uma mesma etapa, a dupla ligação e a carbonila.

Para isso, foram testados vários procedimentos com a chalcona **25**, uma vez que em reduções de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas geralmente não se consegue a redução total aos seus respectivos álcoois saturados.<sup>54</sup> Os métodos utilizados estão descritos na Tabela 12.

Os únicos resultados satisfatórios foram obtidos nas entradas 4 e 8. A redução via formiato de amônio foi o método mais eficiente, sendo uma adaptação de uma metodologia encontrada na literatura<sup>55</sup> (entrada 7). Já a hidrogenação catalítica não mostrou boa reprodutibilidade, reduzindo a chalcona algumas vezes a seu alcano correspondente. Com isso, chegamos a uma metodologia com procedimento mais simples e fácil de reproduzir, com obtenção dos álcoois saturados derivados das chalconas em bons rendimentos. Esse estudo teve início durante o período do mestrado e a partir do resultado obtido com a chalcona **25** expandiu-se o estudo para chalconas anteriormente sintetizadas, indicadas na Tabela 12.

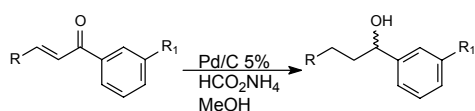
<sup>54</sup> Ranu, B. C.; Samanta S.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 7901.

<sup>55</sup> Paryzek, Z.; Koenig, H.; Tabaczka, O.; *Synthesis* **2003**, 13, 2023.

**Tabela 12.** Métodos de redução de sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados

Entrada	Condições da reação	Produto obtido
1	BH <sub>3</sub> .DMS <sup>56</sup>	-
2	K-Selectride <sup>57</sup>	-
3	Al <sup>0</sup> , NiCl <sub>2</sub> . 6H <sub>2</sub> O	-
4	H <sub>2</sub> , Pd/C 5%	<b>54 e 55</b>
5	NaBH <sub>4</sub> /LiBr	-
6	LiAlH <sub>4</sub> <sup>58</sup>	-
7	Pd/C 5%, MeOH, HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> <sup>59</sup>	<b>55</b>

Por RMN-<sup>1</sup>H, conseguimos identificar o bom funcionamento da reação pelo desaparecimento dos dupletos relativos à olefina *trans*, o aparecimento de multipletos entre 1,8 e 2,8 ppm, relativos aos grupos metilenos (CH<sub>2</sub>), e o surgimento de um duplo duplete em torno de 4,5 ppm relativo ao hidrogênio benzílico (Figura 30). Já no RMN <sup>13</sup>C, fica caracterizado o desaparecimento do pico da carbonila e o aparecimento do pico do C benzílico em 73,5 ppm.

**Tabela 13.** Redução de chalconas

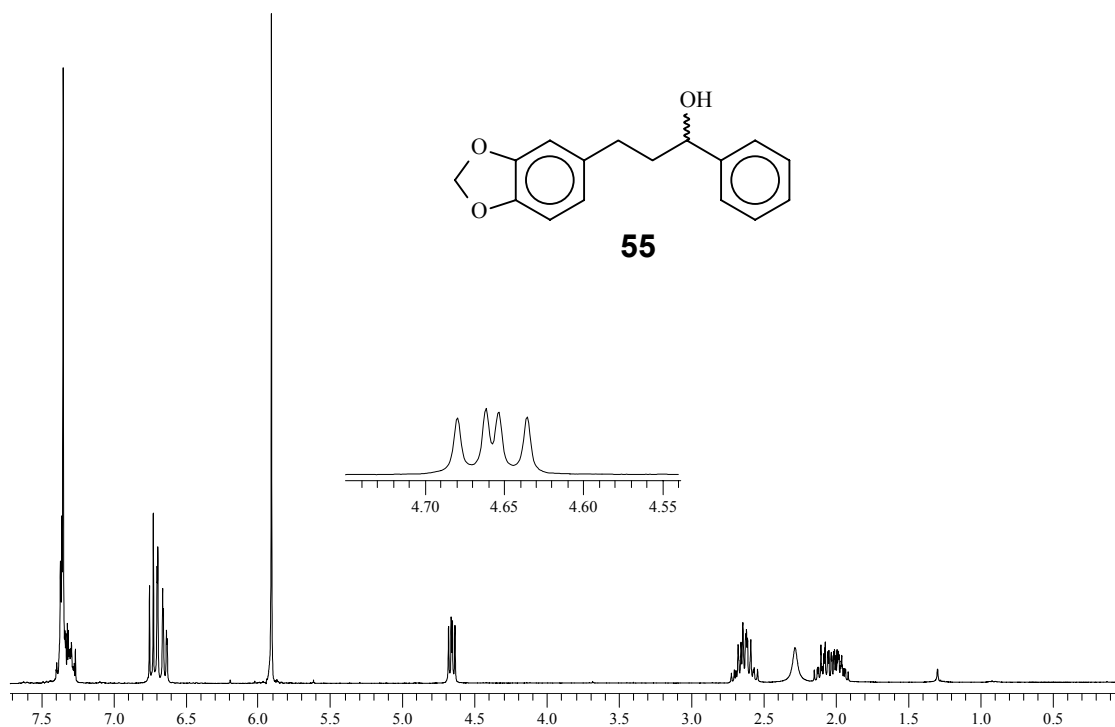
Chalcona	Rendimento (%)	Tempo (h)
<b>25</b>	92	4
<b>27</b>	91	2,5
<b>28</b>	90	2
<b>33</b>	100	1,6
<b>36</b>	94	12
<b>42</b>	95	3

<sup>56</sup> Mincione, E.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1829.

<sup>57</sup> Chung, S. K.; Kang, D. H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3027.

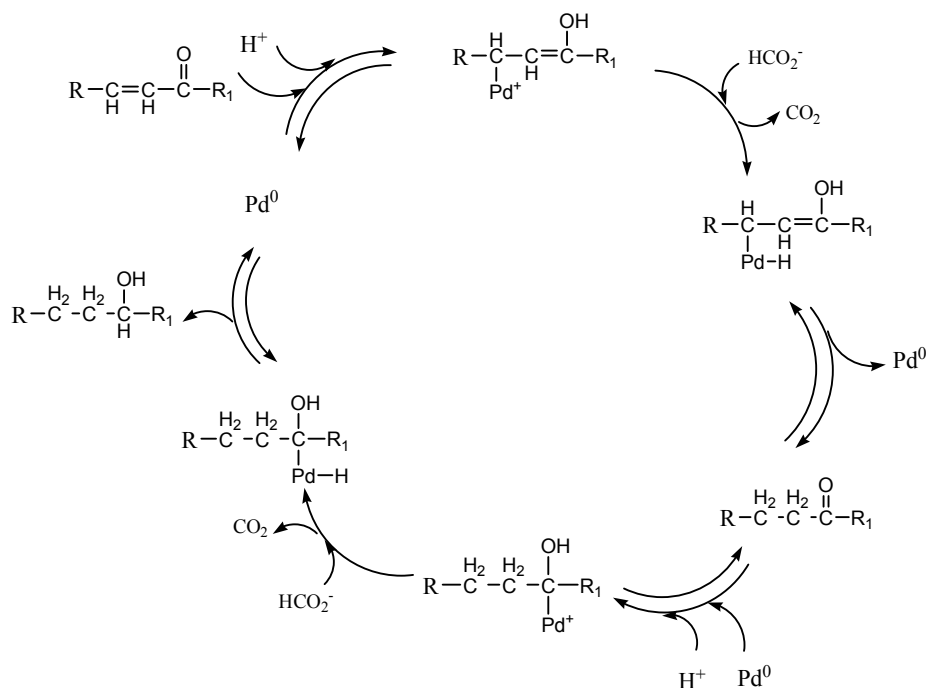
<sup>58</sup> Gammill, R. B.; Nash, S. A.; Bell, L. T.; Watt, W.; Mizsak, S. A.; Scahill, T. A.; Sobieray D.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *37*, 5303.

<sup>59</sup> Andrade, C. K. Z., Silva, W. A.; *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 39.



**Figura 30.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do álcool **55**.

Um provável mecanismo para essa reação é proposto de acordo com o Esquema 13. A chalcona entra em contato com o Pd/C em meio levemente ácido, e o paládio se insere na insaturação por não ser tão oxofílico, formando um enol e um cátion do paládio. Em uma etapa posterior, o ânion formiato é utilizado como fonte de hidrogênio, reage com o paládio estabilizando-o, que na sequência o utiliza para inserção na molécula, formando em uma primeira fase uma cetona saturada. Ao entrar em contato novamente com o paládio, a cetona saturada, sofre uma inserção na carbonila formando um álcool e o íon do paládio. Como o formiato é utilizado em excesso novamente fornece hidrogênio que se liga ao paládio para, posteriormente, ser inserido no composto e liberar o Pd<sup>0</sup> catalítico e formar assim o álcool saturado.



**Esquema 13.** Proposta de mecanismo da redução das chalconas.

## Redução Assimétrica de Chalconas

Poucos estudos de redução assimétrica de chalconas são relatados na literatura.<sup>60</sup> Visando ao incremento da síntese, foram testados alguns métodos de redução, com o intuito de se induzir quiralidade no fragmento III (álcool benzílico). Os métodos utilizados foram:

- 1- Redução biológica (fermento de pão)
- 2- Redução utilizando catalisador supramolecular ( $\beta$ - ciclodextrina ( $\beta$ -CD),  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ).
- 3- Redução utilizando o reagente de Noyori [ $\text{Ru}^*(\text{S,S})\text{-TsPEN}$ , ( $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ )].

Os dois últimos métodos foram realizados sob a supervisão do professor Leonardo Silva Santos, da Universidade de Talca, Chile.

<sup>60</sup> Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.



## Redução Biológica (Biocatálise)

A biocatálise desenvolve trabalhos sobre o aproveitamento do potencial catalítico de microrganismos e enzimas para desenvolvimento de produtos energéticos, alimentícios e farmacêuticos.<sup>61</sup>

Teve sua origem nos primórdios da nossa civilização quando povos primitivos utilizavam processos fermentativos para transformar uma matéria em outra, como fabricação de pães, de bebidas alcoólicas e de derivados do leite.

Atualmente, os estudos científicos das biotransformações estão sendo impulsionados como um suporte para sínteses químicas, ou seja, para ampliações, degradações ou resoluções racêmicas de compostos naturais ou sintéticos.<sup>62</sup>

A química orgânica moderna está fundamentada em métodos sintéticos altamente seletivos e vem utilizando cada vez mais enzimas e microrganismos, pois agem de forma catalítica e podem conduzir a elevados excessos enantioméricos do isômero desejado. Os biocatalisadores apresentam várias vantagens:

- São catalisadores muito eficientes: catalisam reações freqüentemente  $10^6$ - $10^{14}$  vezes mais rápido do que a correspondente reação não catalisada, que é um valor bastante acima dos obtidos através de catalisadores comuns,<sup>62</sup> transformando de 100 a 1000 moléculas de substrato em produto por minuto de reação.
- São ecologicamente corretos: não geram resíduos de alta toxicidade (metais pesados) e são degradados pelo meio ambiente.
- Atuam sob condições reacionais suaves: efetuam a catálise na faixa de pH de 5-8 e em temperaturas de 20 °C a 40 °C, em pressão atmosférica.
- Possuem alta tolerância aos substratos: aceitam uma grande variedade de substratos não naturais.
- Apresentam atividade catalítica em meios não convencionais. Muitas enzimas e até mesmo células têm demonstrado retenção da atividade catalítica em meios não convencionais como solventes orgânicos.

---

<sup>61</sup> Stinson, S. C.; *Chem. Eng. News*. **1997**, *20*, 38,

<sup>62</sup> Ferreira, J. P. M. *Boletim de Biotecnologia. Universidade Católica Portuguesa, Porto*, p.22, **2002**.

- Baixo custo.
- Disponibilidade comercial.
- Facilidade de manipular.
- Não são tóxicos.
- Não são patogênicos.

O microorganismo *Saccharomyces cerevisiae* (fermento de pão) é preferencialmente utilizado na forma de célula inteira, ao invés de enzimas isoladas, evitando dessa forma, o problema da dificuldade de reciclar o cofator, um passo necessário quando se usa a enzima pura. As células inteiras apresentam uma grande variedade de atividades enzimáticas. Por isso, o maior problema encontrado neste tipo de biocatálise é a baixa seletividade, devido à ação simultânea das várias enzimas presentes, que geralmente apresentam diferentes cinéticas e velocidades de conversão para um mesmo substrato. No entanto, quando o processo não é satisfatoriamente seletivo, modificações simples nas condições experimentais podem ser realizadas no sentido de influenciar tanto a estereoquímica como a enantioseletividade.<sup>63</sup> Algumas das modificações mais comuns são: o uso de solventes orgânicos, a adição de inibidores ou co-substratos<sup>64</sup> e as técnicas de imobilização,<sup>65</sup> entre outras.

No entanto, algumas desvantagens são apresentadas no uso do fermento biológico de padaria.<sup>66</sup>

- Baixa solubilidade em água do substrato orgânico.
- Presença de um sistema multienzimático intra e extracelular.
- Existência de diferentes cepas.
- São sensíveis a condições energéticas: requerem sempre condições brandas de operação.
- São de difícil recuperação após reação.
- Possuem atividade máxima em água: a maioria dos substratos orgânicos é insolúvel ou bem pouco solúvel em água.

---

<sup>63</sup> Ward, O. P.; Young, C. S.; *Enzyme Microb. Technol.* **1990**, *12*, 482.

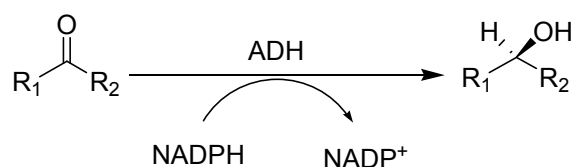
<sup>64</sup> Csuk, R.; Glänzer, B. I.; *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 49.

<sup>65</sup> Bosnik, B.; Fryzuk, M. D.; *Topics in Inorganic and Organometallic Stereochemistry*, ed. Wiley, New York, p. 119, **1981**.

<sup>66</sup> Baraldi, P. T.; Correa, A. G. Zarbin, P. H. G.; Vieira, P. C. *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, *13*, 621.

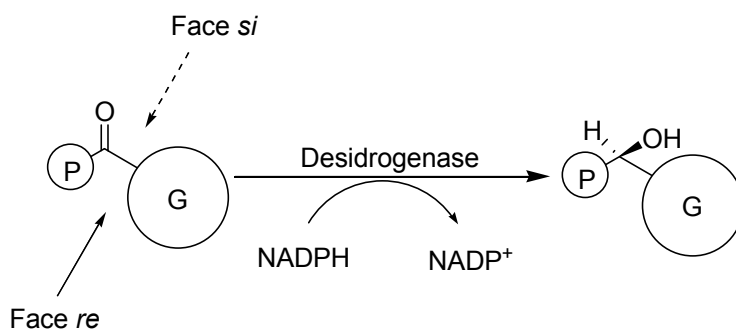
- Muitas enzimas isoladas necessitam cofatores: os cofatores são caros e de difícil recuperação.

As reduções microbiológicas de cetonas empregando *Saccharomyces cerevisiae* são biotransformações muito utilizadas em síntese orgânica.<sup>67</sup> O mecanismo de redução envolve uma transferência estereosseletiva de hidrogênio a uma das faces da carbonila próquiral e o processo de regeneração de NAD(P)H utilizando açúcar como fonte de energia (Figura 31). Em 1964, Prelog<sup>68</sup> observou que a estereosseletividade da biorredução de cetonas dependia do tamanho dos grupamentos ligados à carbonila, representado na Figura 31.



**Figura 31.** Mecanismo de redução com transferência estereosseletiva de hidrogênio.

A carbonila da Figura 32 é reduzida assimetricamente com biocatalisadores para fornecer o álcool. Se o volume de G (grupo grande; mais volumoso) não é tão diferente de P (grupo menor), o produto teria baixa pureza óptica. Logo, seria possível obter ambos os enantiômeros de um álcool pela mudança de tamanho dos dois substituintes ligados ao grupo carbonila, com um rendimento óptico desejavelmente alto, podendo ajustar o volume dos substituintes na condição desejada.<sup>69</sup>



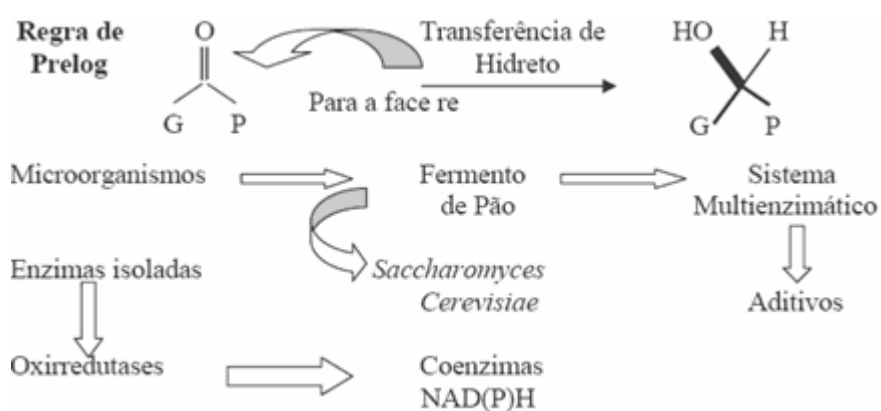
<sup>67</sup> Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*. Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 5<sup>th</sup>, 2008.

<sup>68</sup> Prelog, V.; Gerlach, H.; *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2288.

<sup>69</sup> Mori, K.; Mori, H.; Sugai, T. O.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 919.

**Figura 32.** Importância dos grupamentos vizinhos à carbonila

A estereosseletividade na redução de carbonilas com *Saccharomyces cerevisiae* pode ser visualizada pela regra de Prelog,<sup>70</sup> como mostra a Figura 33. A partir de qual face o substrato sofre o ataque (*re* ou *si*) e do tamanho dos ligantes no substrato, podemos sugerir a estereoquímica do produto (regra de Prelog). Os ligantes apresentam graus de prioridades, fornecendo os estereoisômeros *R* e *S*, quanto maior a diferença de tamanho entre os ligantes mais acentuado será a formação do isômeros.

**Figura 33.** Previsão da estereoquímica de compostos pela regra de Prelog.<sup>69</sup>

Com base em todos os dados discutidos anteriormente, resolvemos utilizar esse tipo de reação para redução enantiosseletiva de chalconas. Para isso, utilizamos 4 g do fermento de pão (FLEISCHMANN®), em 100 mL de uma mistura 95% água e etanol, sob agitação constante de 120 rpm por três dias, a uma temperatura de 30 °C. O procedimento foi repetido por três vezes e um fato observado foi a baixa solubilidade da chalcona no meio reacional.

Os resultados obtidos não foram satisfatórios (chalcona **25** foi recuperada) e alguns motivos podem ser apontados como fundamentais para o não sucesso dessa etapa dos estudos como, por exemplo, o posicionamento dos grupos vizinhos à carbonila, não havendo o “encaixe” adequado do substrato com o sítio ativo do microorganismo *Saccharomices cerevisiae*. Outra possibilidade do insucesso das reações foi a solubilidade: como o meio

<sup>70</sup> Prelog, V.; *Helv. Chim. Acta.* **1953**, 36, 308.

utilizado foi aquoso, as chalconas não apresentaram uma solubilização adequada.

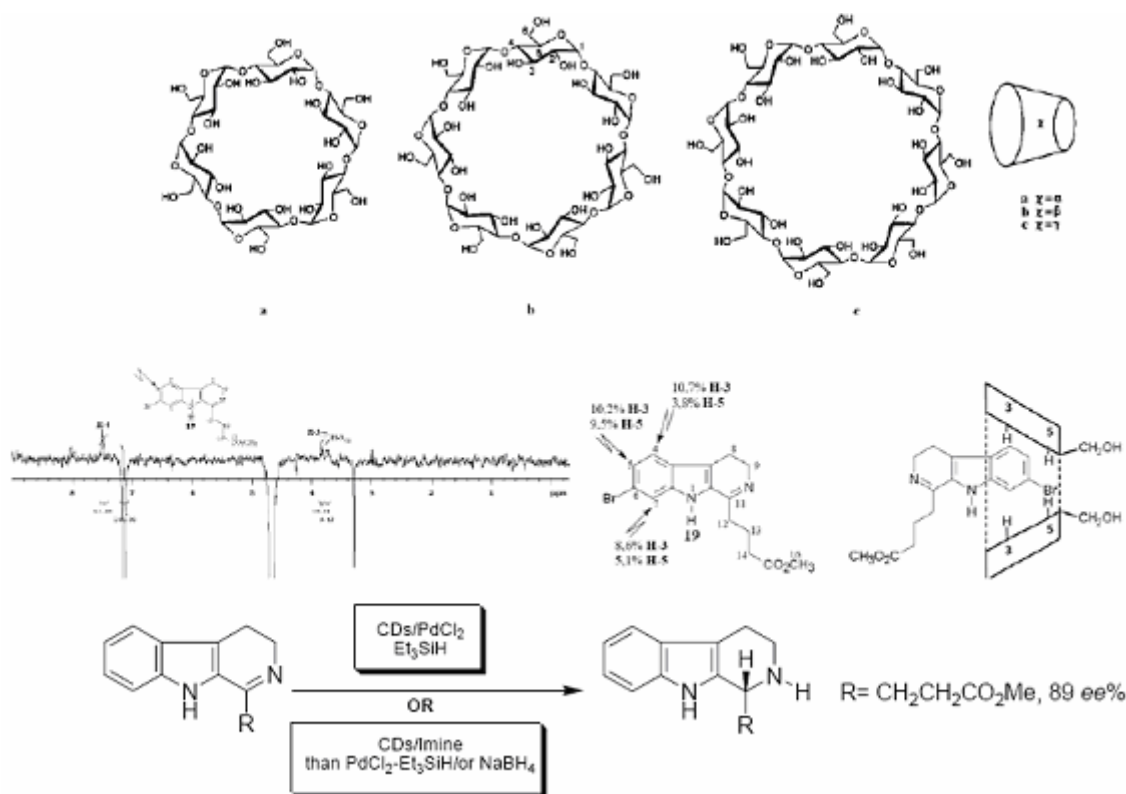
## Redução Supramolecular

Com intuito de sintetizar e testar novos tipos de catalisadores, com baixo custo, de fácil manuseio e que forneça compostos em altos ee%, iniciaram-se estudos utilizando paládio (II) suportado em  $\beta$ -CD (supramolecular) e como fonte de hidrogênio o  $\text{Et}_3\text{SiH}$ . As definições bem como mecanismos e reagentes utilizados na química supramolecular, serão discutidos posteriormente com maior ênfase no capítulo 2.

A escolha da  $\beta$ -CD foi definida a partir do estudo de Pilli e colaboradores<sup>71</sup> que relaciona o encapsulamento de compostos com o tamanho da cavidade, onde a  $\alpha$  e  $\gamma$ -CDs apresentam cavidades incompatíveis. Um estudo de topologia de um sistema imina/ $\beta$ -CD também foi realizado utilizando técnica de RMN (ROESY 1D, rOe com pulso e campo gradiente no eixo z) para indicar onde há interação do anel aromático com os hidrogênios da CD (interações dipolares entre os H-4, H-5 e H-7 da imina e H-3 e H-5 da  $\beta$ -CD), de acordo com o Esquema 14. Com isso, pode-se prever e/ou justificar a seletividade dos sistemas estudados.

---

<sup>71</sup> Santos, L. S.; Fernandes, S. A.; Pilli, R. A.; Marsaioli, A. J *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2515.



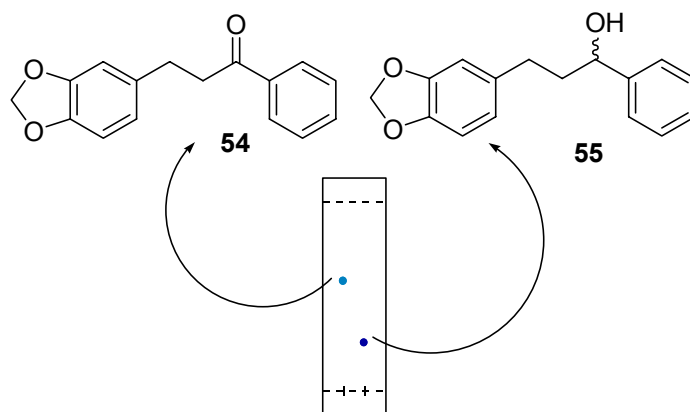
**Esquema 14.** Estudo de ROESY (rOe) realizado por Santos e colaboradores.<sup>72</sup>

O protocolo para a formação do complexo de PdCl<sub>2</sub>/CD (1:2 equiv.) em uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 mol/L) se dá sob agitação constante por 24 horas, método A. Então, a mistura foi liofilizada e o pó re-suspendido em água, seguido da adição da chalcona (dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). E, por fim, a solução foi mantida a 0 °C e o Et<sub>3</sub>SiH adicionado gota a gota. Após 12 horas de reação, os produtos foram isolados e caracterizados.

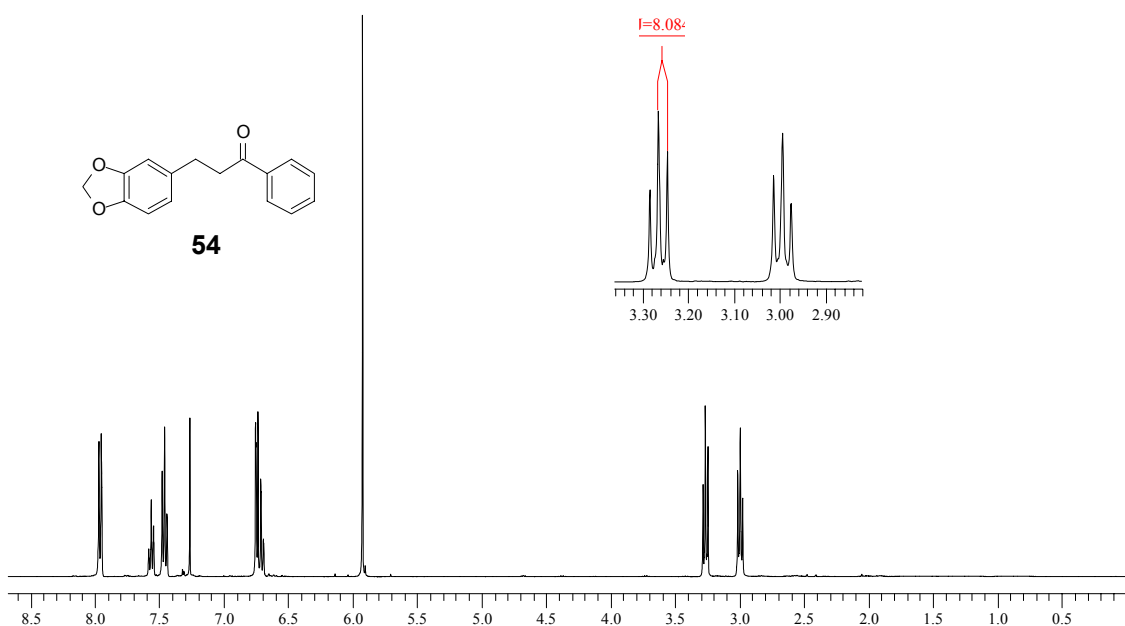
A fim de testar se a ordem de adição influenciaria nos rendimentos e excessos enantioméricos, alterou-se o protocolo da formação do complexo. Dessa maneira, em um balão adicionou-se a β-ciclodextrina (0,14 mmol), a chalcona (0,14 mmol) e uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 mol/L, 1,0 mL). Agitou-se a reação durante a noite, à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura reacional foi congelada para posterior liofilização. O sólido formado foi re-suspendido com água (2,0 mL) e adicionou-se o Et<sub>3</sub>SiH (0,56 mmol), deixando-se reagir durante a noite.

O que ocorreu, provavelmente, foi o desencapsulamento do PdCl<sub>2</sub> quando se adicionou a chalcona com 2,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Com isso, a redução

se processa de forma praticamente racêmica (com um  $[\alpha]_D = -0,2$ ), fornecendo dois produtos ilustrados na Figura 39, na proporção de 1:2 e 1:3, quando foram utilizados 2 e 4 equivalentes de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , respectivamente. O excesso utilizado não foi suficiente para a redução total do sistema que foi separado por coluna cromatográfica, gerando respectivamente os espectros das Figuras 35 e 36.



**Figura 34.** Produtos da redução utilizando o novo catalisador supramolecular.



**Figura 35.** Espectro de RMN- $\text{H}^1$  do composto 54.

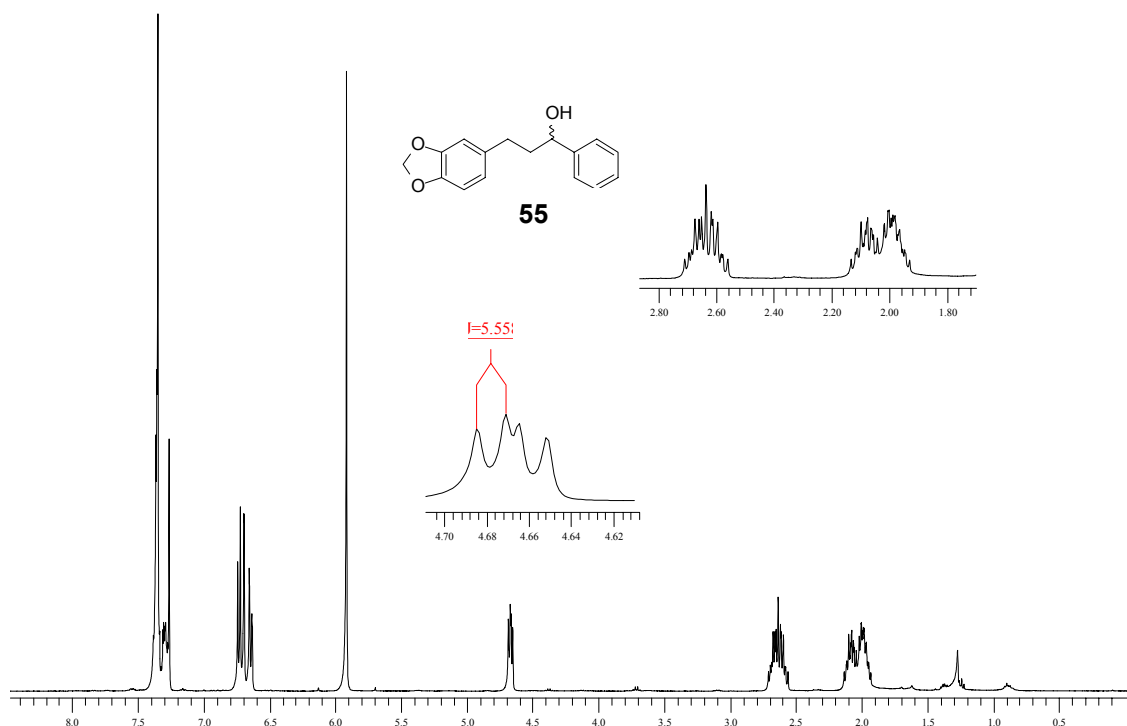


Figura 36. Espectro de RMN- $H^1$  do composto **55**.

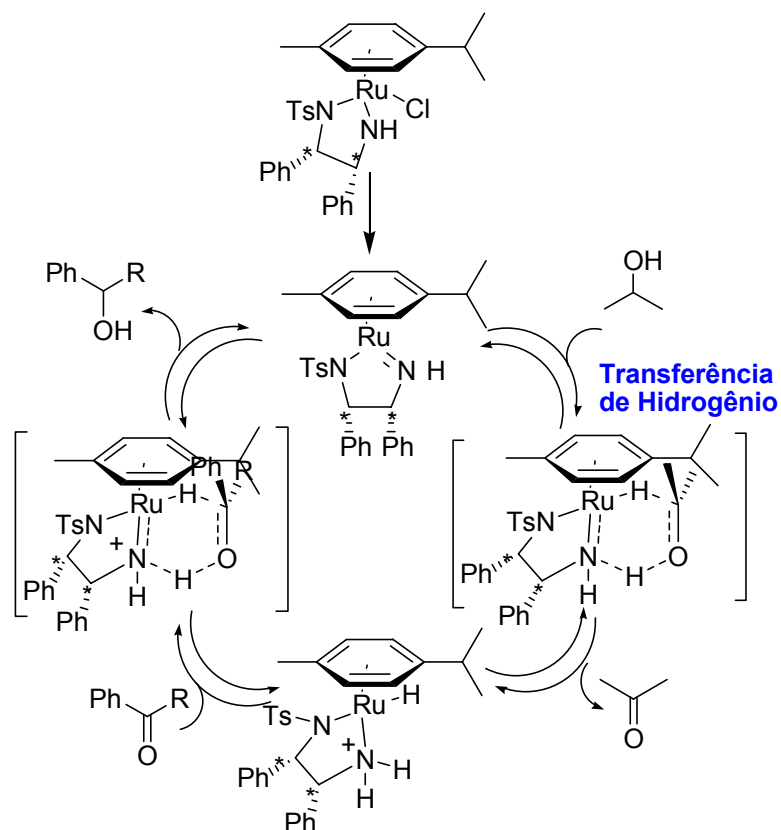
## Redução com Catalisador de Noyori

Reações de adição conjugada utilizando reagentes organometálicos em substratos olefínicos representam uma quantidade significativa de protocolos de sínteses enantiosseletivas. Muitos catalisadores foram desenvolvidos com o intuito único de aumentar a enantiosseletividade na adição de grupos alquila ou arila, uma boa alternativa é a redução assimétrica de compostos carbonílicos proquirais dissustituídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. As reduções das duplas ligações carbono-carbono são extensivamente investigadas e muitos exemplos envolvem o uso de  $H_2$  sob pressão. Recentemente, foram relatados casos de redução assimétrica de olefinas em compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando hidrogênio molecular e  $Ru^{2+}$  e co-complexos.

A adição de uma base como co-catalisador nas reações de transferência de hidrogênio se faz necessária. Com esses dados, Noyori propôs um mecanismo para transferência de hidrogênio na redução de cetonas em 2-propanol Ru-catalisador, onde o hidrogênio do grupo álcool é transferido como um próton, enquanto o hidrogênio que fará a ligação com o carbono da carbonila é transferido como hidreto (Esquema 15).



Essa proposta mecanística explica a regio/esterosseletividade, ilustrando o problema de não se obterem excelentes excessos enantioméricos quando se utilizam substratos com um grande volume espacial.



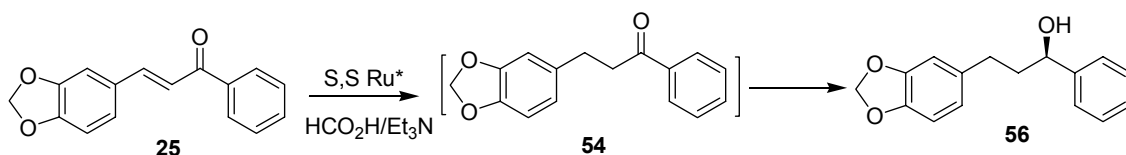
**Esquema 15.** Mecanismo proposto por Noyori para a formação da espécie Ru-H, na transferência de hidrogênio na redução de cetonas em *i*-PrOH.<sup>72</sup>

Testou-se a redução de Noyori em duas situações: a primeira utilizando KOH e 2-propanol como solvente; o outro método utilizou DMF como solvente e uma mistura azeotrópica de Et<sub>3</sub>N/HCO<sub>2</sub>H como “geradora” de hidrogênio sendo este o método que forneceu melhores resultados com relação ao excesso enantiomérico e rendimento.

Alguns motivos levam a crer que o substrato estudado apresentou algum tipo de interação com o 2-propanol fazendo com que a reação não ocorresse, recuperando-se a matéria-prima, integralmente. Já com a utilização de outro sistema de solvente e fonte “geradora” de hidrogênio, a reação ocorreu em um bom rendimento e razoável excesso enantiomérico medido através de HPLC em coluna CHIRALCEL® OD, (mistura de n-hexano / 2-propanol (90:10 v/v),

<sup>72</sup> Noyori, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.

0,8 mL/min,  $\lambda = 263$  nm), fornecendo dois produtos que foram caracterizados como os produtos **54** e **56** em proporção de 3:1, respectivamente. Após purificação por coluna cromatográfica, mediu-se o  $[\alpha]_D$  do respectivo álcool, obtendo um valor de aproximadamente  $-10^\circ$ . O excesso enantiomérico foi de 50%, sendo medido na etapa de acoplamento que será discutida mais adiante. O esquema da reação está mais bem representado no Esquema 16.

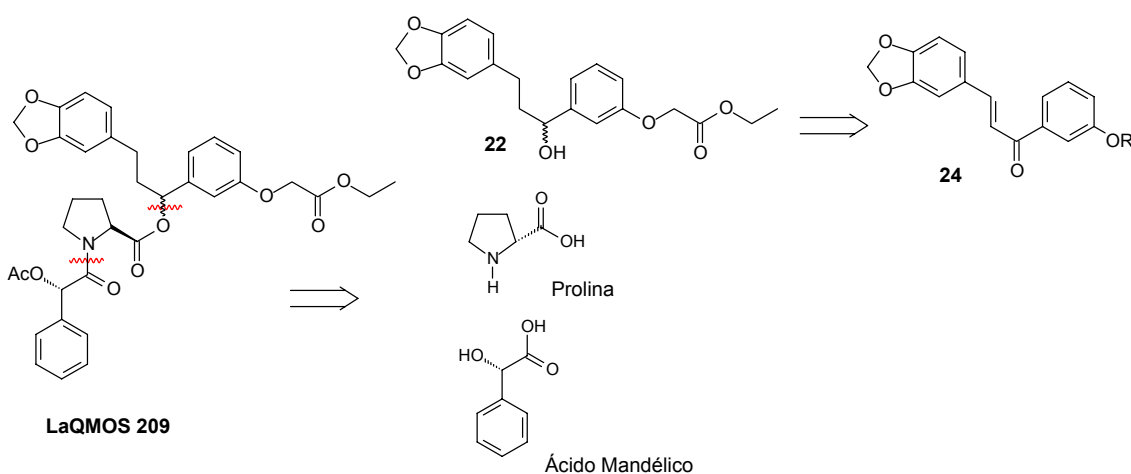


**Esquema 16.** Redução das chalconas utilizando catalisador de Noyori (S,S Ru\*)

Em seguida, utilizamos o álcool **56** derivado da chalcona **25** para o estudo de acoplamentos a fim de sintetizarmos análogos do LaQMOS209.

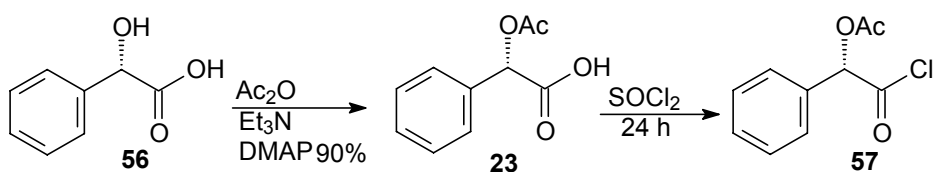
## Estudos de Acoplamentos

Para a síntese dos novos análogos, foram estudadas várias metodologias de acoplamento para formação do éster e da amida (Esquema 16), a fim de analisar qual possibilidade seria melhor para realizar o acoplamento final dos três fragmentos de forma consecutiva.

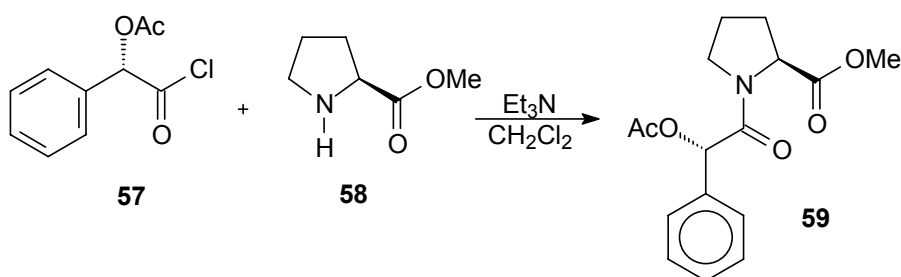


**Esquema 17.** Retrossíntese do análogo do AP1867

Uma das metodologias consiste em utilizar o cloreto do ácido O-acetilmandélico, cuja síntese está representada no Esquema 18. Para o acoplamento com o éster metílico da prolina, utilizou-se trietilamina para neutralizar o ácido clorídrico formado na reação, que poderia epimerizar os centros assimétricos dos reagentes envolvidos (Esquema 19).

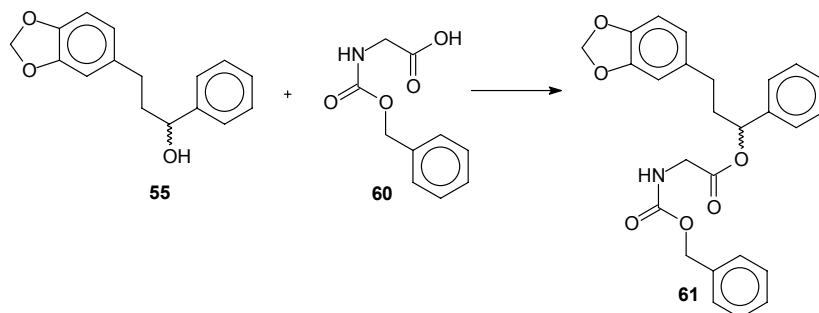


**Esquema 18.** Síntese do cloreto do ácido O-acetilmandélico

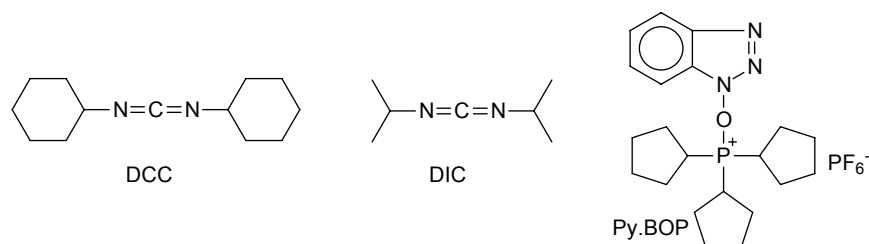


**Esquema 19.** Acoplamento via cloreto de ácido.

O acoplamento ocorreu em 77% de rendimento, mas o método apresenta algumas dificuldades de reprodutibilidade e o espectro não apresentou picos bem definidos, além de envolver uma etapa longa de preparação do cloreto de ácido e manuseio com reagente tóxico ( $\text{SOCl}_2$ ). Por esses motivos, foram testadas metodologias para a formação dos fragmentos (Esquema 20), utilizou-se a Z-N-glicina **60** como substrato modelo na presença de reagentes de acoplamento como DCC, DIC e Py.BOP (Figura 42).



**Esquema 20.** Acoplamento do álcool **55** com (Z)-N-glicina.



**Figura 37.** Reagentes de acoplamento utilizados nos testes.

O único resultado satisfatório foi obtido com a utilização de DCC/DMAP (Tabela 14). As vantagens deste método são: bom rendimento; baixo tempo de reação; os materiais de partida são de fácil manuseio; a mistura entre o produto do acoplamento com a dicitclohexil uréia formada é de fácil separação, uma vez que a uréia não é solúvel em acetato de etila (com uma filtração e uma coluna flash consegue-se isolar o produto sem contaminação).

**Tabela 14.** Testes realizados para o acoplamento do álcool **55** com (Z)-N-glicina.

Reagente de acoplamento	Tempo de reação (horas)	Produto Obtido	Rendimento (%)
DCC/DMAP	3	61	97
DIC/DMAP	24	-	-
Py.BOP	24	-	-

O sucesso dessa reação fica evidenciado pela análise dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C que mostra o deslocamento do duplo-duplete (relativo ao H benzílico) de 4,65 ppm para 5,8 ppm (Figura 38) e o aparecimento do pico em 169,2 ppm, indicando a formação da carbonila do éster (Figura 39). As demais metodologias não se mostraram eficientes. Por CCD e RMN, não se observou a formação do produto de acoplamento.

Como o método utilizando DCC/DMAP se mostrou eficaz, testamos o acoplamento para a formação da amida, usando substratos modelos, de acordo com o Esquema 21.

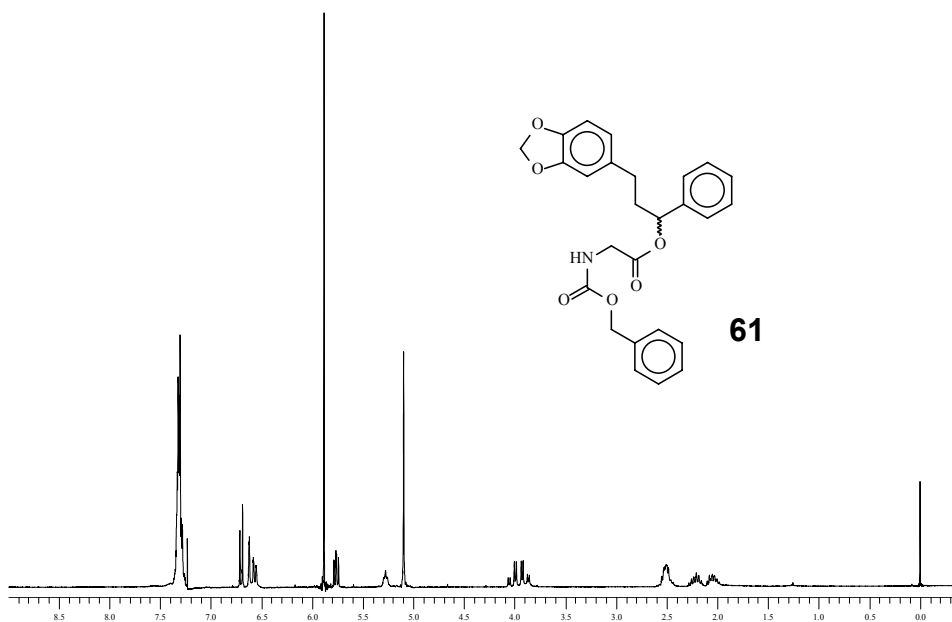


Figura 38. Espectro de RMN- $H^1$  (300 MHz) do produto **61**.

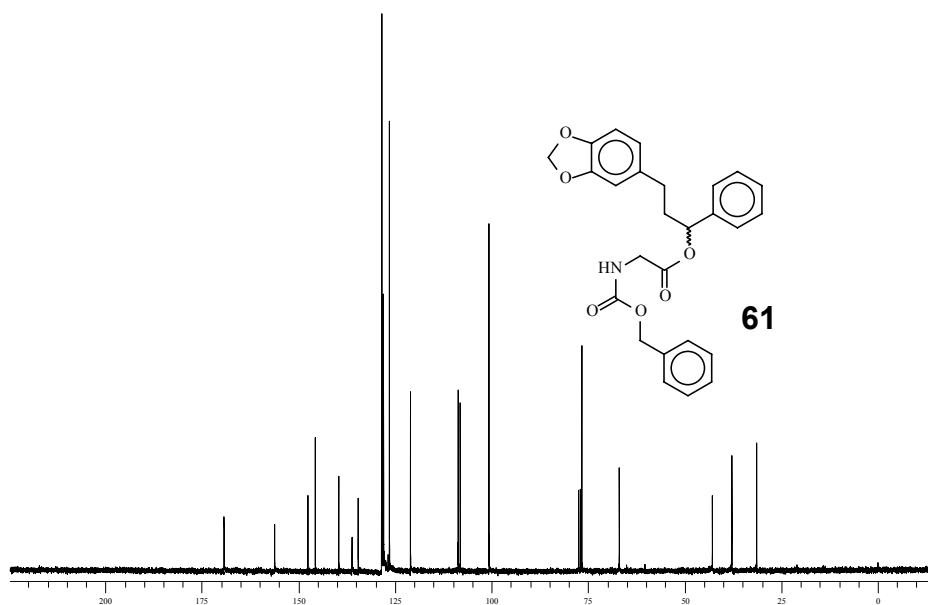
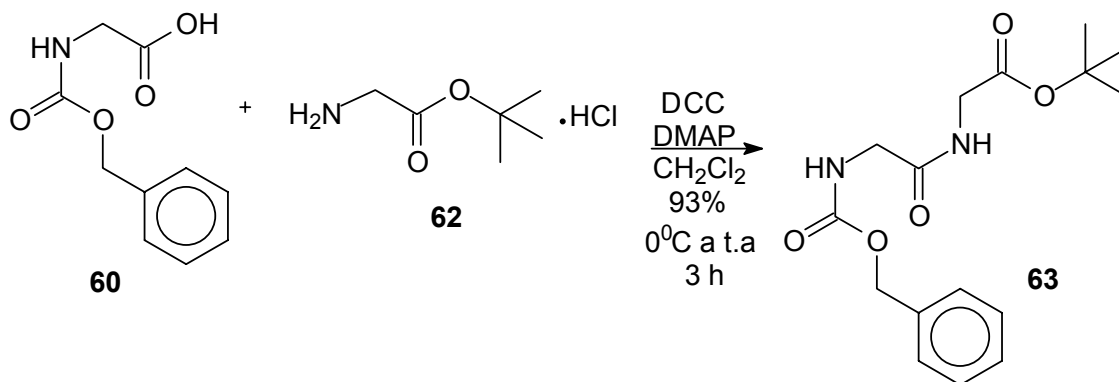
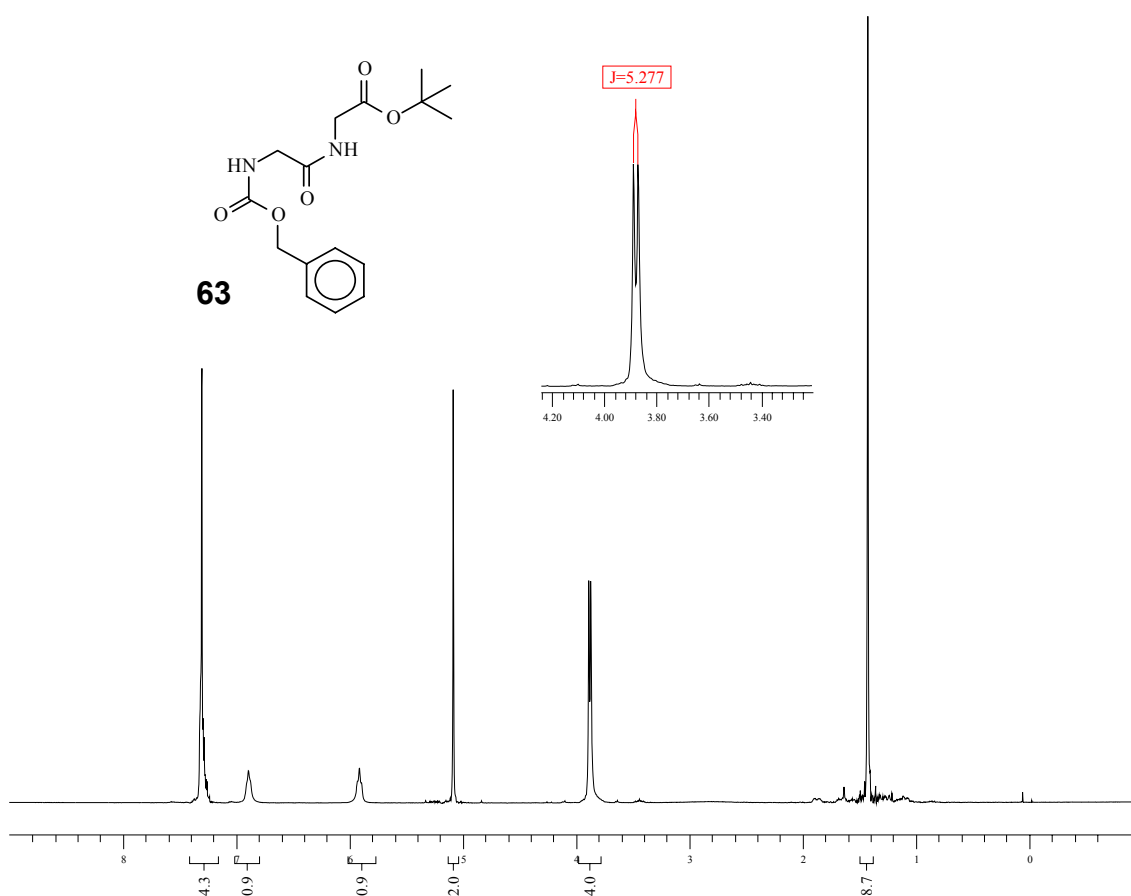


Figura 39. Espectro de RMN- $^{13}C$  (300 MHz) do produto **61**

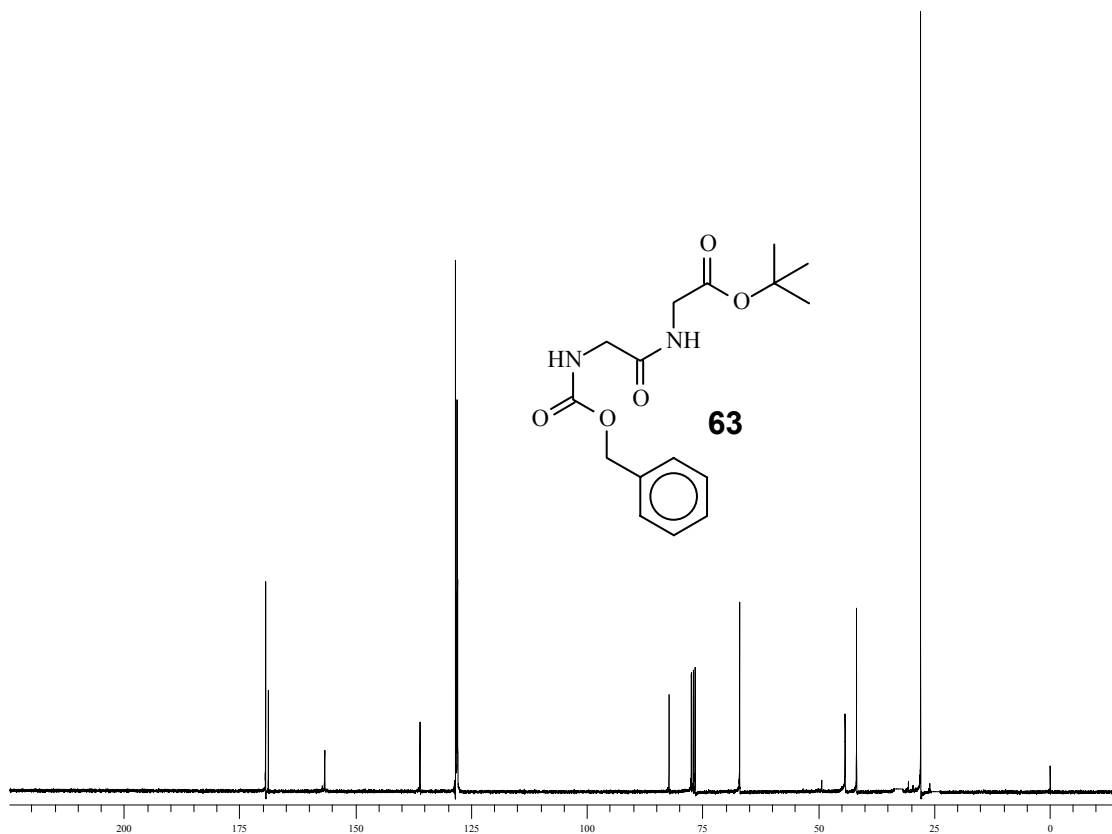


Esquema 21. Acoplamento da (Z)-N-glicina **60** com a glicina *t*-butil éster **63**.

Pelo espectro de RMN-<sup>1</sup>H, observamos picos característicos do produto, como o duplete em 3,88 ppm onde a integral indica a presença de 4 hidrogênios, assim como o desaparecimento do pico relativo ao ácido carboxílico. Mas é no espectro de RMN-<sup>13</sup>C que realmente se evidencia a formação do composto **63**, com o aparecimento do pico em 169,4 ppm indicando a formação da amida (Figuras 40 e 41).

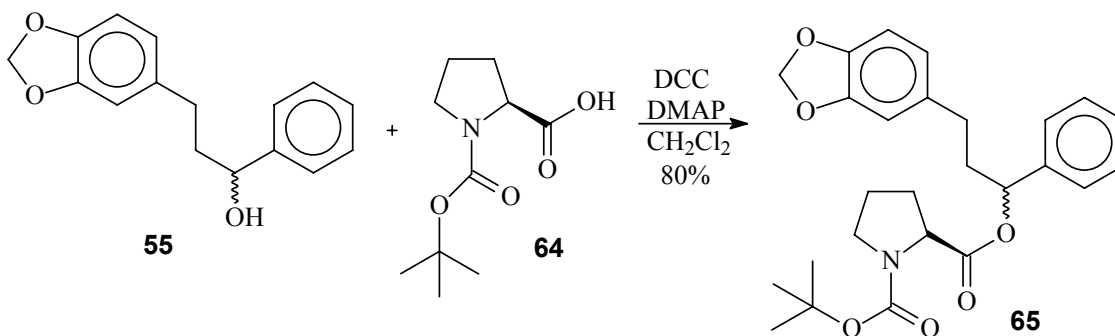


**Figura 40.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) do acoplamento teste entre **60** e **62**.



**Figura 41.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) do acoplamento teste entre **60** e **62**.

Em seguida, esta metodologia foi aplicada na reação de esterificação da prolina *N*-BOC com o álcool **55** (Esquema 22), visando à síntese do LaQMOS 209 e demais análogos.



**Esquema 22.** Acoplamento do álcool **55** com a prolina *N*-(Boc) **64**.

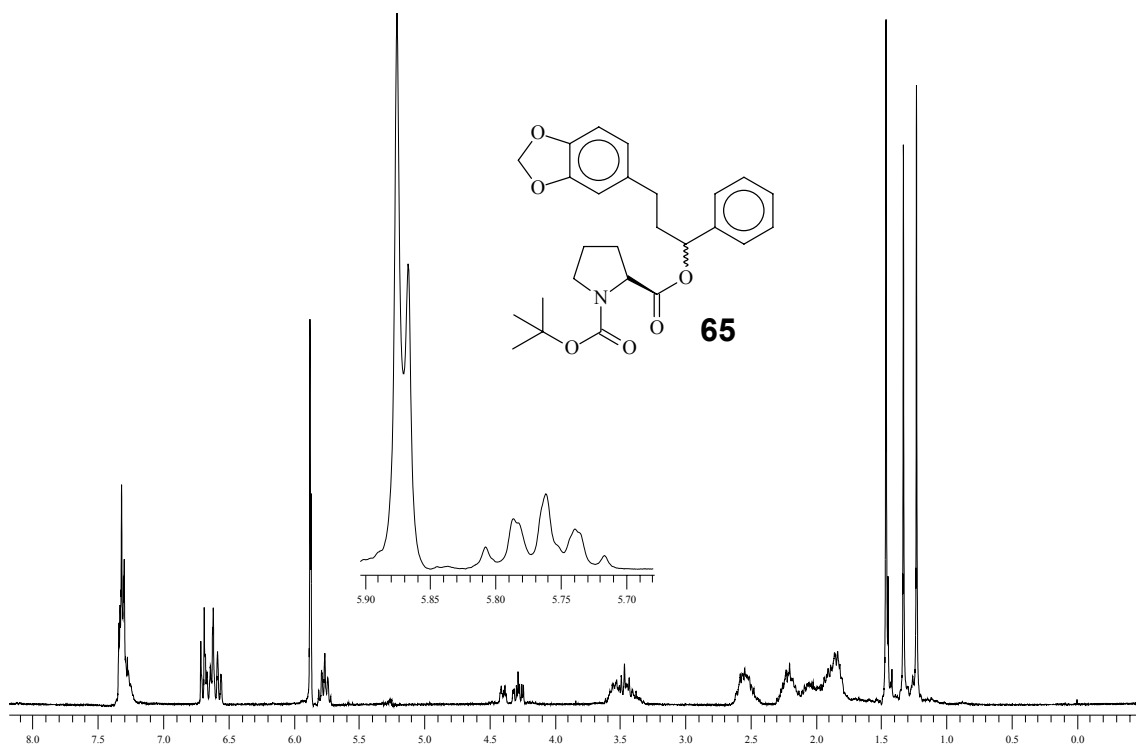
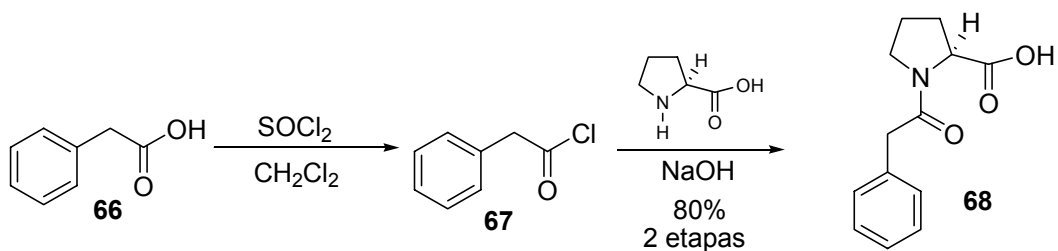


Figura 42. Espectro do composto **65**.

A *S*-prolina *N*-Boc é comercialmente disponível e a reação de acoplamento com o álcool **55** ocorreu em bom rendimento (80%), mas a cinética da reação não foi tão rápida com esse substrato, sendo necessário manter a reação durante a noite. No espectro de RMN-<sup>1</sup>H, os picos entre 5,89 e 5,71 ppm estão duplicados, indicando a presença de diastereoisômeros.

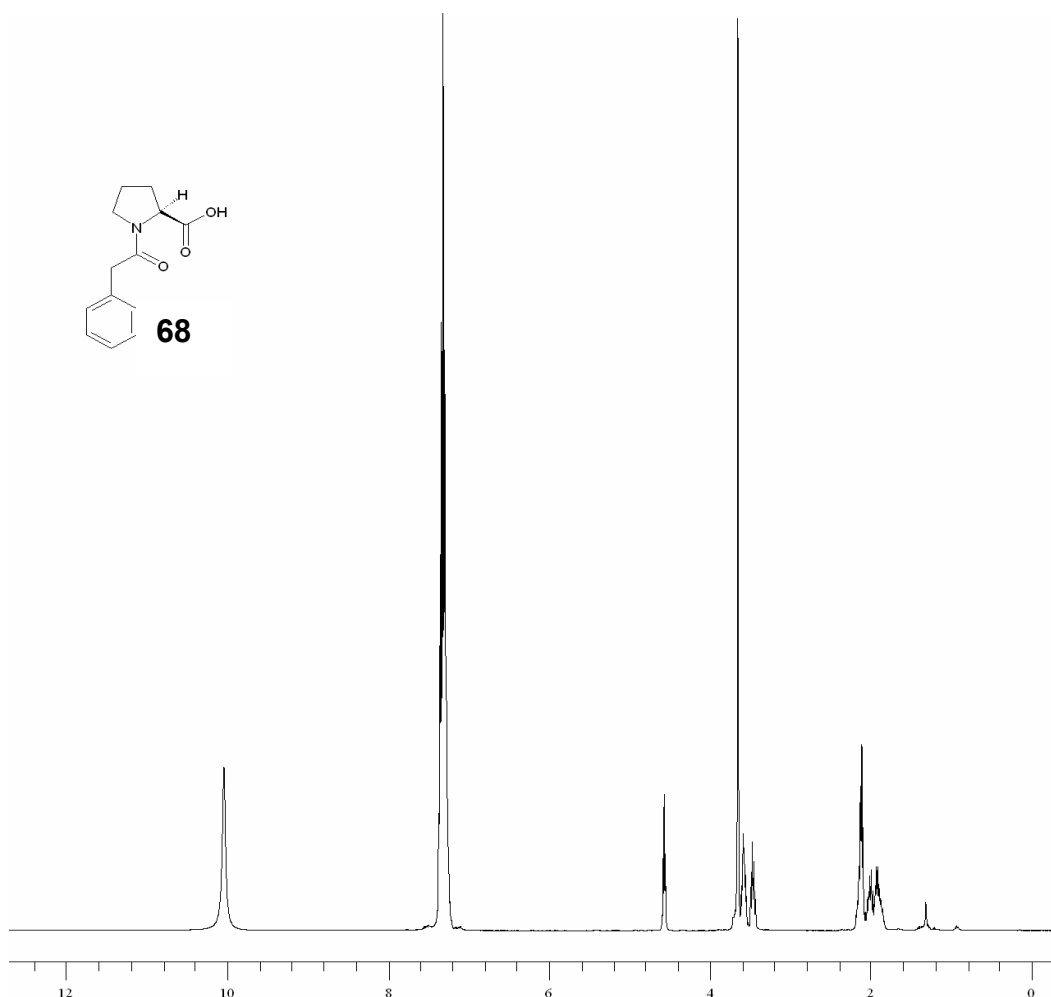
Outros acoplamentos foram testados com intuito de se obterem compostos com estruturas semelhantes a do composto alvo. Assim, a prolina e o cloreto do ácido fenil-acético **68** foram acoplados de acordo com procedimento relatado na parte experimental, obtendo-se o produto com rendimento de 85% (Esquema 23). Como já discutido anteriormente, não se realizou o acoplamento com os reagentes DCC/DMAP, pelo fato de ocorrerem poliacooplamentos entre os reagentes. Por esse motivo, o método apresentado se mostra mais eficiente uma vez que ao se adicionar o cloreto do ácido a uma mistura de prolina e solução de NaOH, há um maior controle nessa etapa do acoplamento.





**Esquema 23.** Acoplamento da prolina com cloreto do ácido fenil-acético **67**.

Após purificação, picos característicos do produto são visualizados principalmente no espectro de  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ , em 175,5 e 171,7 ppm, indicando a presença do ácido carboxílico e a formação da amida, conforme as Figuras 43 e 44.



**Figura 43.** Espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  do composto **68**.

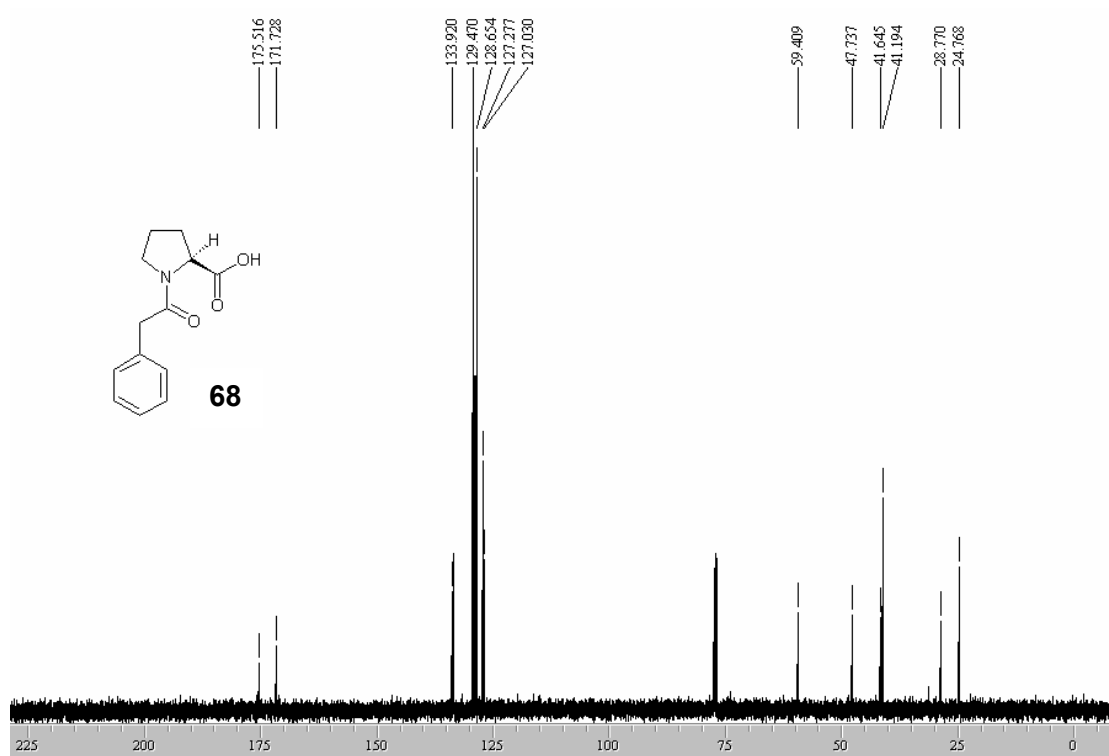
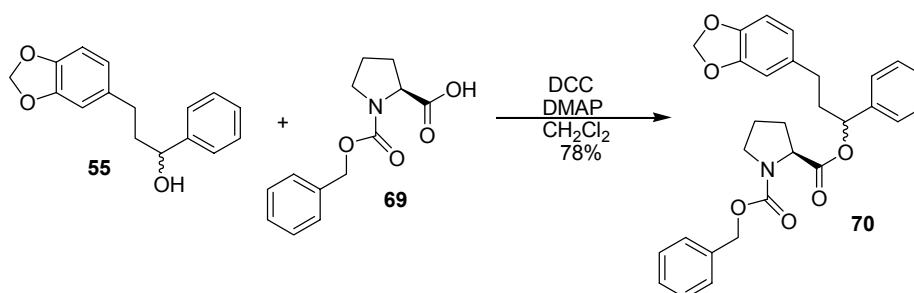


Figura 44. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **68**.

Outro acoplamento estudado foi entre o álcool **55** e a prolina-CBZ (**69**), de acordo com o Esquema 24, apenas para corroborar os resultados do outro acoplamento estudado, dessa vez com substratos mais parecidos com o do composto alvo. Após purificação, o rendimento obtido foi bom (78%) e o pico característico da formação do produto é visualizado na região de 5,70 ppm, indicando o deslocamento do hidrogênio carbinólico (formação do éster), que antes do acoplamento aparecia na região de 4,65 ppm.



Esquema 24. Teste de acoplamento para obtenção do composto **70**.

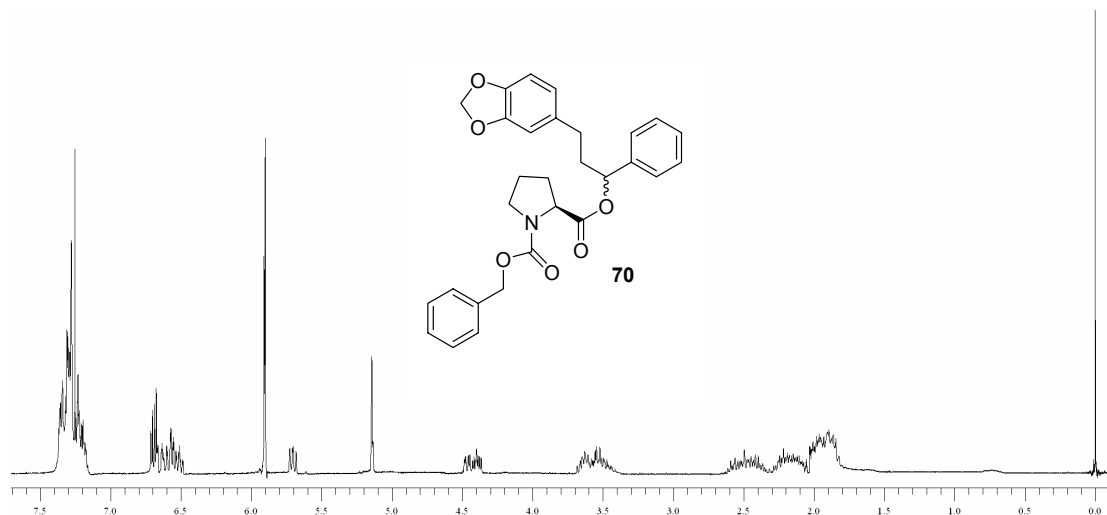
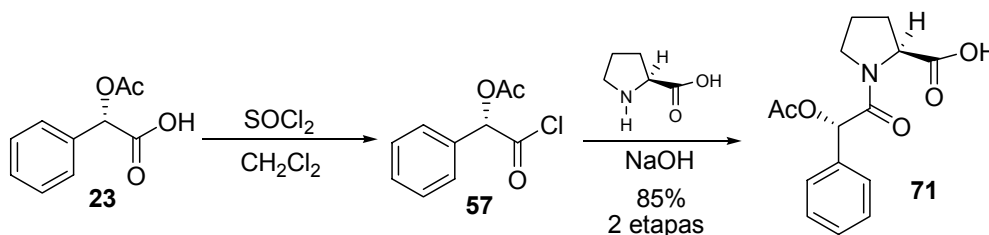


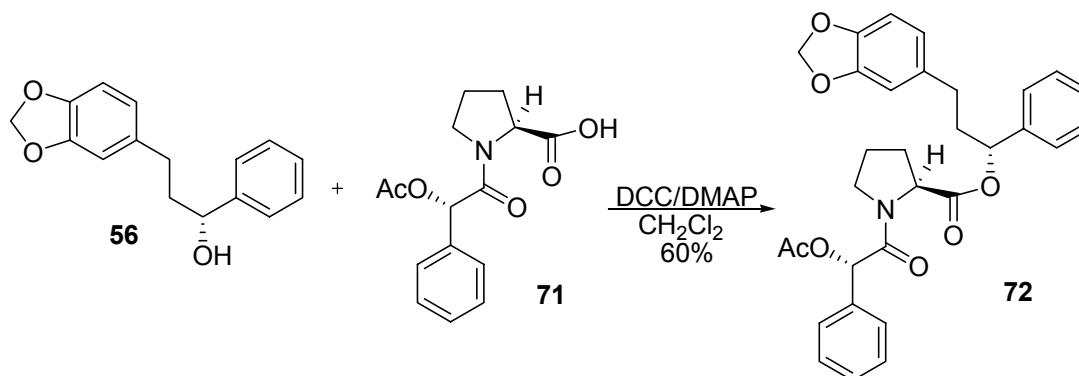
Figura 45. Espectro do acoplamento entre os compostos **55** e **69**.

Com as metodologias de acoplamento definidas, resolvemos investigar o acoplamento entre a prolina e o ácido *O*-acetilmandélico, de acordo com Esquema 25, que ocorreu em ótimos rendimentos.



Esquema 25. Reação de acoplamento para formação do composto **71**.

A etapa posterior foi o acoplamento final entre o ácido formado **71** e o álcool quiral **56** (Esquema 25), utilizando a metodologia discutida anteriormente. O produto foi obtido em rendimento moderado (60%), com  $[\alpha]_D = -45^\circ$  e 3:1 rd..

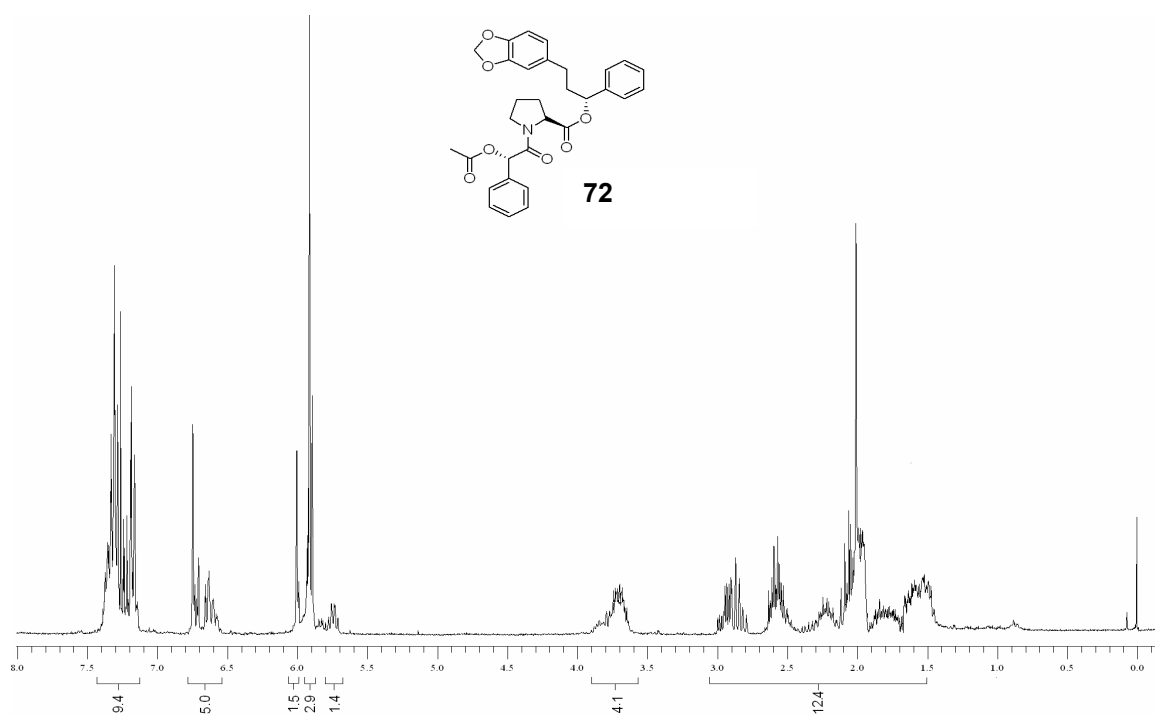


Esquema 26. Acoplamento final para obtenção do composto **72**.

O espectro de RMN-<sup>1</sup>H indica picos que caracterizam o produto, almejado, principalmente na região 5,85-5,68 ppm, indicando que o hidrogênio carbinólico anteriormente presente na região de 4,65 ppm, desapareceu, caracterizando assim a formação do éster.

Já no espectro de RMN-<sup>13</sup>C aparece o pico do carbono carbinólico e as três carbonilas (174,5; 169,2; 167,9) indicando a formação do produto, os picos são mais bem ilustrados nas Figuras 46 e 47.

Com isso, conseguiu-se a síntese de um análogo do AP1867 em poucas etapas, através de uma rota altamente convergente, com rendimento total significativo, possibilitando a expansão do estudo com outros substratos, a fim de se obter uma coleção de compostos para um screening maior em um teste farmacológico mais específico.



**Figura 46.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto final 72.

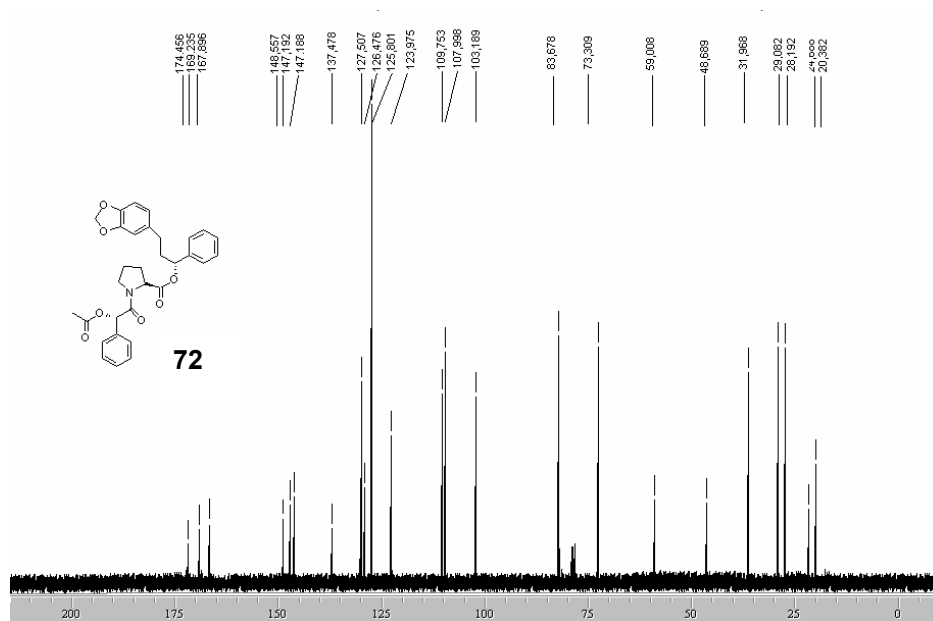


Figura 47. Espectro RMN-<sup>13</sup>C do composto final 72.

## Conclusões e Perspectivas

Nesse estudo, as chalconas evidenciaram ser uma classe com um amplo espectro de ação seja antimicrobiana, citotóxica, tecnológica e especialmente pesticida (nenhum estudo enfocando essa ação havia sido realizado). Muito ainda há de se pesquisar sobre as propriedades desses compostos tendo uma infinidade de possibilidades em suas sínteses. Uma saída para se ganhar tempo em sua obtenção seria a síntese em paralelo para criar uma biblioteca com um número elevado de compostos, a fim de se testar de forma mais eficiente e rápida.

Além dos aspectos apresentados anteriormente, testou-se em algumas chalconas metodologias de redução (racêmica e assimétrica), com intuito de se utilizar seus produtos como materiais de partida para síntese de compostos mais complexos, obtendo excelentes resultados na síntese de um composto protótipo com potencial ação imunossupressora. Como perspectiva, vislumbra-se a possibilidade de melhorar alguns aspectos sintéticos (rendimento em algumas etapas, excesso enantiomérico), melhorando a rota sintética para obtenção de uma quantidade maior de compostos que poderão ser submetidos a testes mais complexos.

## Capítulo 2

### 1- Introdução

#### 1.1- Novo Catalisador Supramolecular de Paládio para Reduções de Iminas:

A química supramolecular tem como objetivo central a utilização de compostos específicos (enzimas, polímeros, açúcares etc.), para obtenção de determinada propriedade ou funcionalidade. Com isso, têm-se estudado vários modelos específicos como, por exemplo, reconhecimento celular, transporte e sinalização.<sup>73</sup> O desenvolvimento de espécies com funções moleculares específicas poderá levar a sistemas químicos que poderão estar integrados a eletrônica e fotônica molecular.<sup>74</sup>

A síntese desses sistemas não está baseada em apenas unir várias espécies de moléculas, mas também de se ter funcionalidade. Existem outros parâmetros importantes como o grau de acoplamento eletrônico entre as subunidades, que serão perturbadas apenas devido à formação de suas ligações.

Um dos aspectos que merece mais destaque é o reconhecimento celular que, por definição, é a expressão da energia e da informação armazenadas na ligação de um dado substrato pelo seu receptor. Embora as moléculas possuam e transportem informações químicas, para se verificar o fenômeno do reconhecimento molecular são necessárias estruturas relativamente complexas, capazes de reconhecê-las seletiva e especificamente. Com esse intuito, iniciamos nossos estudos utilizando ciclodextrinas.

Ciclodextrinas (CD's) são carboidratos complexos compostos de unidades glicose ( $\alpha$ -D-glucopiranoose) unidas por ligações do tipo  $\alpha$ -1,4. O primeiro relato da existência de CDs foi feito por Villiers, em 1891, de acordo com trabalho publicado por French,<sup>75</sup> em 1957. Foi obtida uma pequena quantidade de um material cristalino, após a hidrólise do amido com *Bacillus*

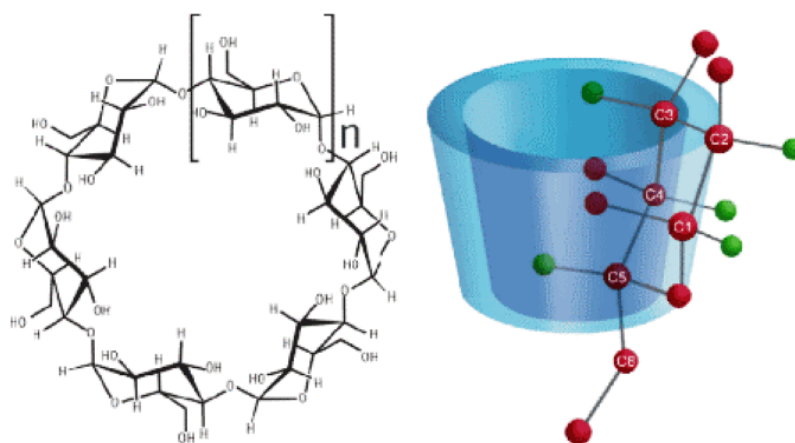
<sup>73</sup> Lenh, J. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 89.

<sup>74</sup> Denti, G.; Campagna, S.; Sabatino, L.; Serroni, S.; Ciano, M.; Balzani, Z.; *Inorg Chem.* **1990**, 29, 4750.

<sup>75</sup> French, D.; *Adv. Carb. Chem.* **1957**, 12, 189.

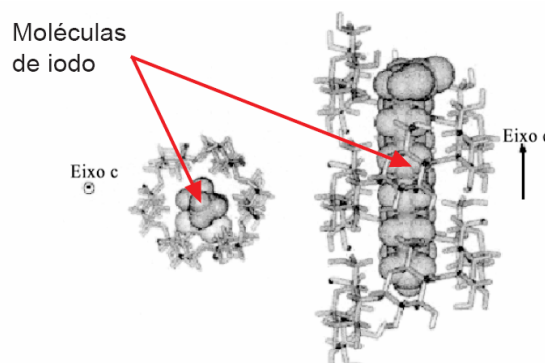
*amylobacter*, a qual denominou celulosina. Em 1904, Schardinger<sup>76</sup> confirmou as estruturas das ciclodextrinas como oligossacarídeos cíclicos e identificou o *Bacillus macerans* como produtor da ciclodextrina glucanotransferase (CGTase), enzima que modifica a estrutura do amido. Vários outros estudos foram realizados com o intuito de revelar novas características das ciclodextrinas, destacando Cramer que descobriu atividade catalítica em algumas reações, trabalho relatado por Kitahata.<sup>77</sup>

Por modificação enzimática, é possível obter ciclização de seis, sete e oito unidades de glicose, dando origem à  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -ciclodextrinas, respectivamente (Figura 48).



**Figura 48.** Representação da  $\alpha$  ( $n = 1$ ),  $\beta$  ( $n = 2$ ) e  $\gamma$  ( $n = 3$ ) ciclodextrinas.

Para compreender a estrutura da ciclodextrina, é importante lembrar que essas moléculas, principalmente a amilose, podem ser representadas por uma hélice que forma em seu centro uma forma tubular (Figura 49).



**Figura 49.** Representação do amido encapsulando o iodo.<sup>78</sup>

<sup>76</sup> Schardinger, F.; *Wien. Klin. Wochens.* **1904**, *17*, 207

<sup>77</sup> Kitahata, S.; Okada, S. *Agric. Bio. Chem.* **1974**, *38*, 2413.

<sup>78</sup> Banks, W.; Greenwood, C. T.; Khan, K. M.; *Carbohydrate Res.* **1971**, *17*, 25.

Em 1974, Kitahada e Okada<sup>77</sup> foram os primeiros a provar que a  $\alpha$  e  $\gamma$ -CD são sintetizadas diretamente do amido e não derivados da  $\beta$ -CD. Os mesmos autores identificaram o *Bacillus megatherium* capaz de produzir uma CGTase que sintetiza a  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  ciclodextrinas na proporção 1:2,4:1, enquanto o *Bacillus macerans* apresenta a proporção de 2,7:1:1.

A orientação cíclica estabelece uma estrutura em formato de tronco de cone que é hidrofóbica no interior e hidrofílica no exterior, melhor ilustrada na Figura 50.

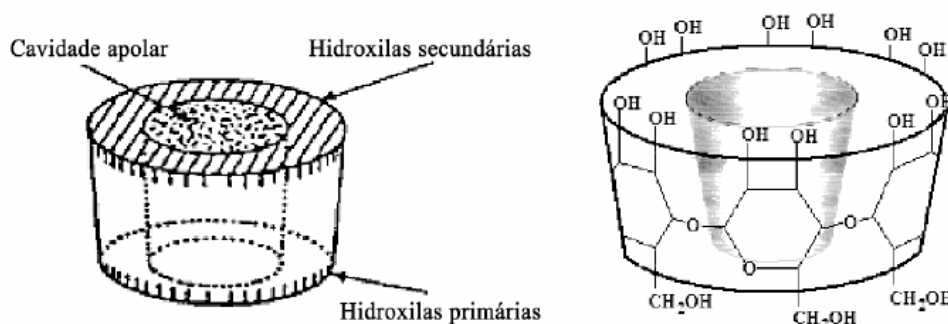


Figura 50. Representação do formato de cone da ciclodextrina.<sup>79</sup>

A complexação ocorre quando uma molécula hospedeira preenche total ou parcialmente a cavidade interna da ciclodextrina, que é relativamente mais apolar quando comparado com a água, o que proporciona às CDs facilidade em formar complexos de inclusão com compostos orgânicos, como ilustrado na Figura 51.

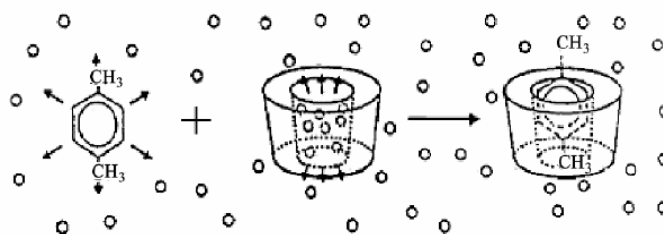


Figura 51. Formação do complexo de encapsulação do *p*-xileno por  $\beta$ -ciclodextrina.<sup>80</sup>

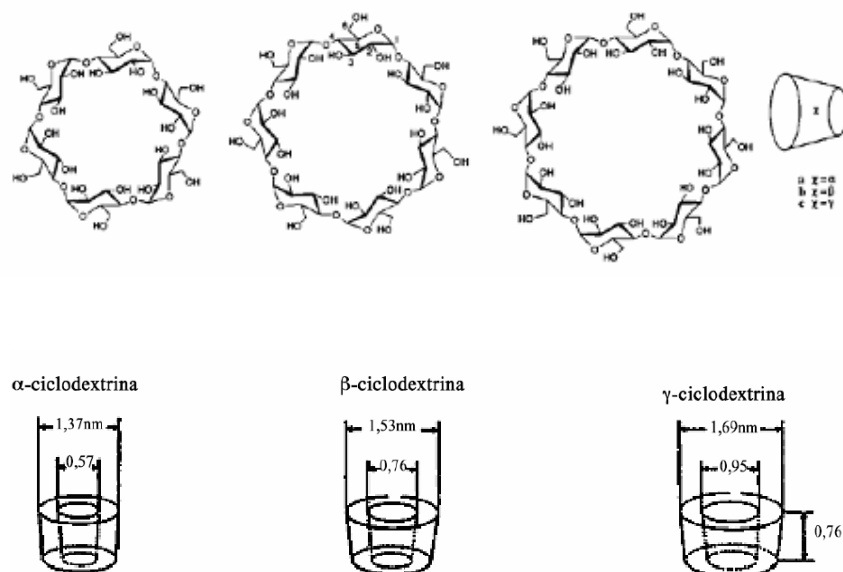
Um dos critérios para complexação é o tamanho da molécula a ser encapsulada, que deve ser compatível com a cavidade da CD. Outro critério é a polaridade da molécula encapsulada e sua competição com os demais

<sup>79</sup> Linder, K.; Szente, L.; Szejtli, J.; *Acta Alim.* **1981**, *10*, 175.

<sup>80</sup> Pszczola, D. E.; *Food Tech.* **42**, 96, 1988.



compostos presentes no meio. As cavidades e seus respectivos diâmetros são mais bem ilustrados na Figura 52.



**Figura 52.** Estruturas dos três tipos de ciclodextrinas.<sup>75</sup>

As CDs exibem comportamento semelhante ao de uma enzima, em relação ao substrato ligante, sugerindo uma interação específica entre a CD e a molécula hóspede. Por esse comportamento, as CDs podem sofrer hidrólise em condições ácidas a altas temperaturas.

Durante a síntese de alcalóides como a (+)-Deplancheína,<sup>81</sup> (+)-Harmicina<sup>82</sup> e (-)-Quinolactacina B,<sup>83</sup> foram investigadas no laboratório do professor Leonardo Silva Santos (UTalca, Chile), novas metodologias para redução assimétrica de iminas, através de um sistema hóspede-hospedeiro, processo mediado por CD/PdCl<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>SiH.

<sup>81</sup> Taniyama, D., Hasegawa, M., Tomioka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 221.

<sup>82</sup> Kam, T. S.; Sim, K. M.; *Phytochemistry* **1998**, *47*, 145.

<sup>83</sup> Sasaki, T.; Takahashi, S.; Uchida, K.; Funayama, S.; Kainosho, M.; Nakagawa, A. *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 418.

## 2-Objetivos

Os objetivos desse capítulo são:

- ✓ Testar metodologias de redução assimétrica em sistema  $\beta$ -carbolínicos.
- ✓ Aplicar a metodologia desenvolvida na redução assimétrica de iminas em geral.
- ✓ Aplicar a metodologia desenvolvida na síntese de produtos naturais.

## 3- Resultados e Discussão

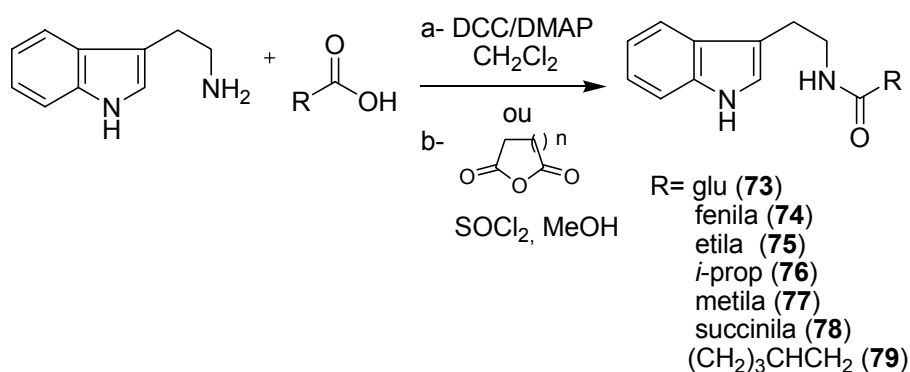
### 3.1- Redução Supramolecular Assimétrica de Iminas

O intuito desse estudo é uma nova abordagem do método de redução de iminas cíclicas para a utilização dos resultados em etapas chaves, na síntese de compostos com ação farmacológica, bem como no estudo da indução assimétrica.

A estratégia utilizada baseia-se no desenvolvimento de boas metodologias para a obtenção de sistemas  $\beta$ -carbolínicos com altos excessos enantioméricos.

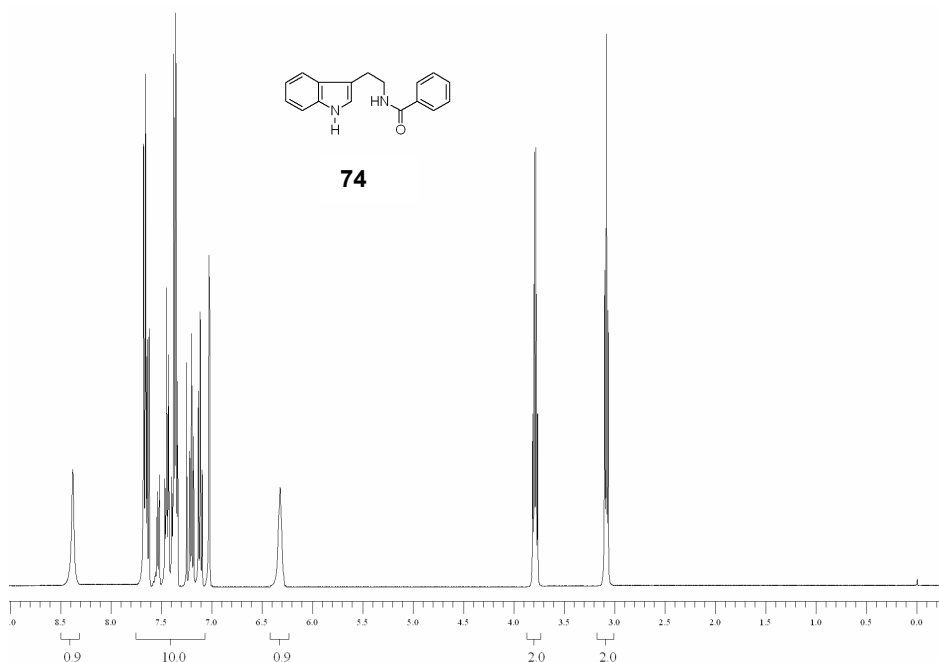
Nessa etapa do projeto, testou-se a metodologia usando química supramolecular para indução da quiralidade nas reduções das iminas em sistemas contendo ciclodextrinas/ $\text{PdCl}_2\text{-Et}_3\text{SiH}$ , ciclodextrinas/ $\text{PdCl}_2\text{-NaBH}_4$  e comparando os resultados com a hidrogenação assimétrica de Noyori. Este último método apresentou alto excesso enantiomérico, fornecendo amins opticamente ativas usadas como intermediários na síntese de alcalóides como a Deplancheína, Harmicina e Quinolactacina B.

Inicialmente, foram sintetizadas amidas derivadas da triptamina, em reação com respectivos ácidos carboxílicos, de acordo com o Esquema 27.



**Esquema 27.** Síntese geral das amidas.

O pico característico da formação das amidas (C=O) fica localizado na região de 167,6 a 173,7 ppm, nos espectros de RMN-<sup>13</sup>C. Já no espectro de RMN-<sup>1</sup>H, os picos que caracterizam a síntese das amidas (N-H), são representados por um singlete largo e se encontram na região entre 5,50 a 5,70 ppm, além dos picos característicos de cada ácido carboxílico que foi acoplado (Figuras 53 e 54).



**Figura 53.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **74**.

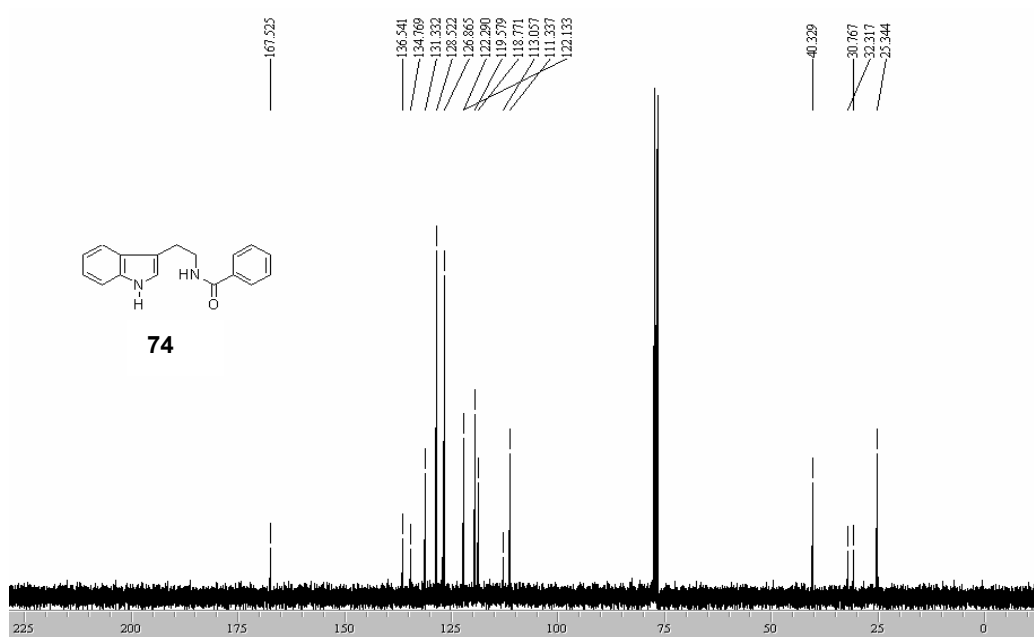
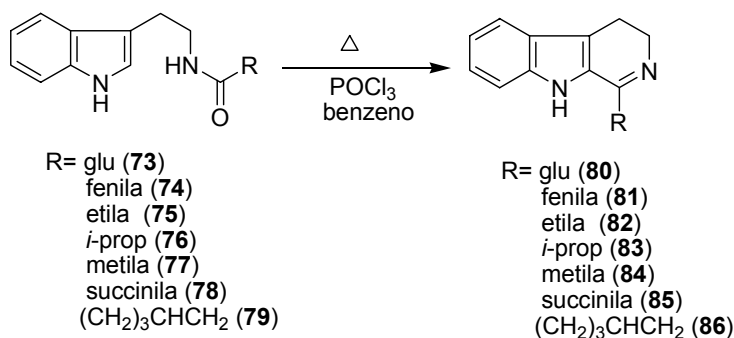


Figura 54. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **74**.

Para a formação das iminas (ciclização), foi utilizada a reação de Bischler-Napieralsky (Esquema 28), que será discutida posteriormente. Para caracterização das iminas, é importante observar os desaparecimentos de picos no espectro de RMN-<sup>1</sup>H, na região de 6,98 a 7,01 ppm, que representam o hidrogênio  $\alpha$  ao nitrogênio do sistema indólico. Já no espectro de RMN-<sup>13</sup>C, o pico característico da formação das iminas encontra-se na região entre 159,8 a 165,6 ppm, indicando a formação da ligação C=N (Figuras 55 e 56). As iminas **80** e **85** não foram isoladas por serem bem instáveis, no processo de purificação as mesmas se degradavam. Por esse motivo, foram submetidas aos estudos de redução logo após seu isolamento (produto bruto). Após essa etapa, as aminas resultantes foram purificadas por cromatografia em coluna.



Esquema 28. Síntese das iminas.

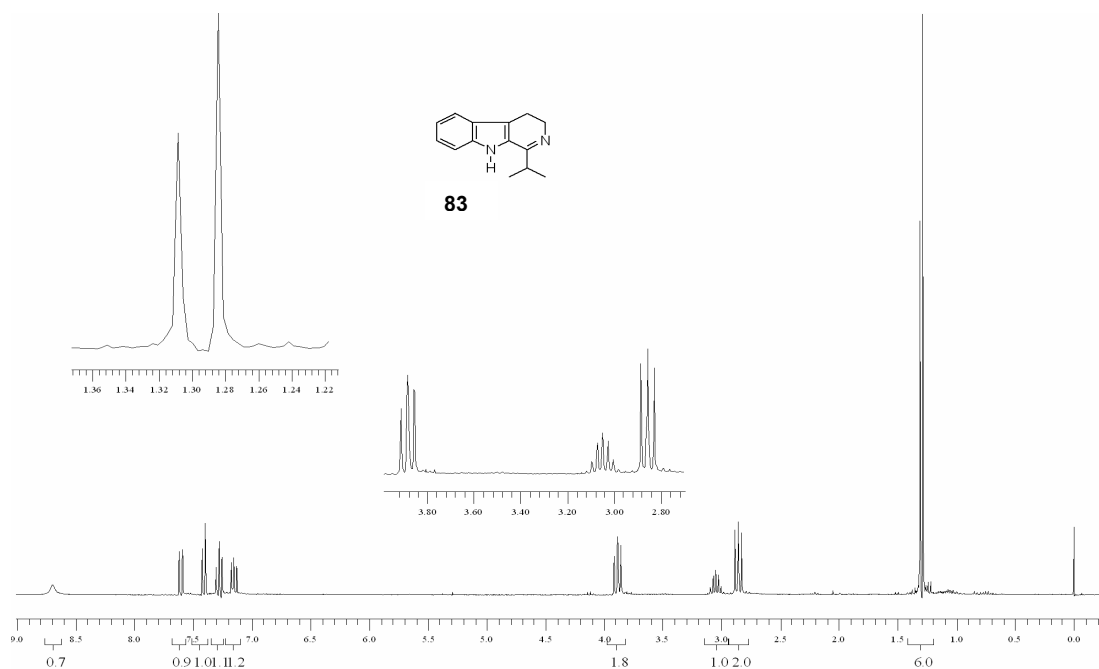


Figura 55. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 83.

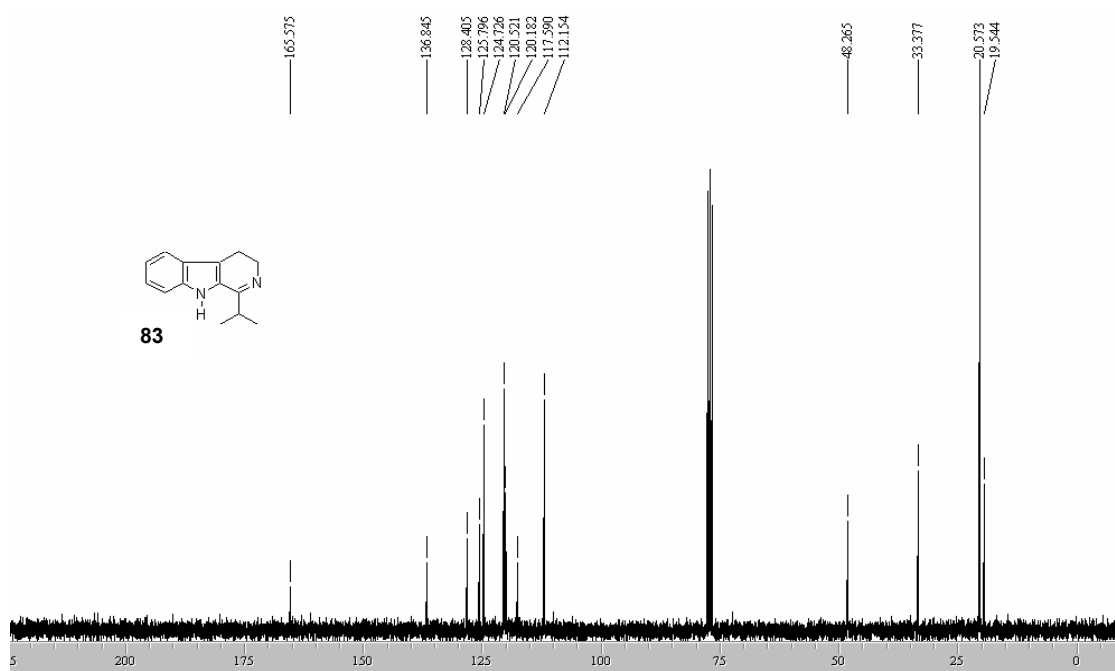
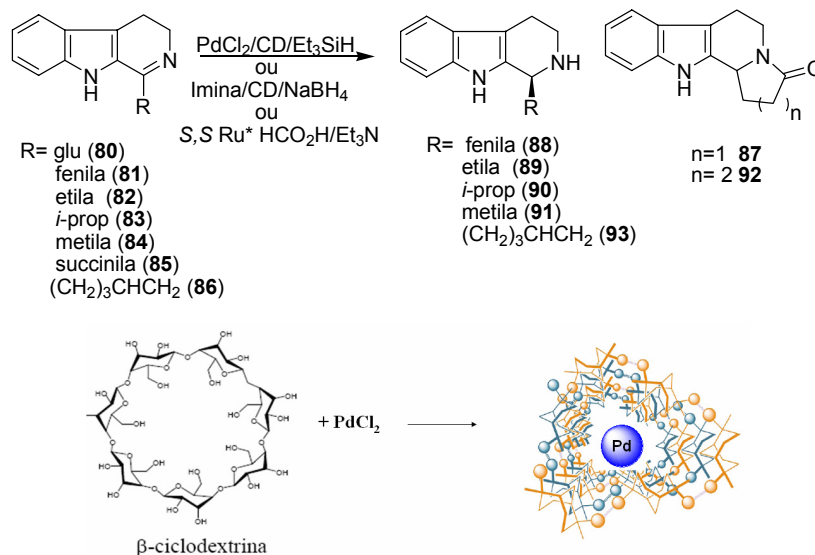


Figura 56. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 83.

Estudos preliminares<sup>77</sup> mostraram a inserção de assimetria nas moléculas, baseada na química supramolecular (host-guest), com bons excessos enantioméricos (ee%). Posteriormente, os métodos foram mais bem estudados como, por exemplo, a importância da liofilização de misturas de

Pd/CD bem como CD/imina. Outro ponto consistiu na otimização do agente redutor ( $\text{NaBH}_4$  substituído por  $\text{PdCl}_2/\text{Et}_3\text{SiH}$ ), e na forma como o complexo é sintetizado, e os métodos forneceram melhores resultados (rendimentos e excessos enantioméricos) e são mais bem ilustrados no Esquema 29.



**Esquema 29.** Representação dos métodos utilizados nas reduções dos sistemas  $\beta$ -carbolínicos.

Sem dúvida, hoje o melhor método para inserção de assimetria em sistemas  $\beta$ -carbolínicos é a hidrogenação assimétrica de Noyori, utilizando complexo de rutênio (II).<sup>58</sup> Esse método é particularmente eficiente para reduções de diidro- $\beta$ -carbolinas, porém há necessidade de novos métodos utilizando sistemas catalíticos menos dispendiosos.

O desenvolvimento de metodologia baseada na ciclodextrina ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -CDs) como complexo quiral do tipo host-guest foi utilizado por Santos e colaboradores na redução do complexo CD/imina com  $\text{NaBH}_4$ , fornecendo aminas com baixos ee%. Porém, nota-se um considerável aumento da enantiosseletividade quando o complexo host-guest é liofilizado (Figura 57).



**Figura 57.** Liofilizador utilizado para preparação dos complexos com  $\beta$ -CD.

O método A consiste na formação do complexo de PdCl<sub>2</sub>/CD (1:2 equiv.) em uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 mol/L), sob agitação constante por 24 horas. Então, a mistura foi liofilizada e o pó re-suspendido em água, seguido da adição da imina (dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 500 µL). Por fim, a solução foi mantida a 0 °C e Et<sub>3</sub>SiH adicionado gota a gota. Após 12 horas de reação, as aminas foram isoladas e caracterizadas.

O outro método testado é também baseado no complexo CD/Imina, seguido das mesmas etapas descritas anteriormente, porém utilizando-se NaBH<sub>4</sub> como redutor (método B).

Para avaliar se a ordem de adição dos reagentes influenciava a enantiosseletividade, testou-se adicionar primeiro o PdCl<sub>2</sub> e em seguida o Et<sub>3</sub>SiH em uma solução re-suspendida do complexo liofilizado imina/β-CD (método C).

A metodologia de hidrogenação assimétrica de Noyori utilizando (S,S)-TsDPEN-Ru(II) como catalisador foi usada para comparar os valores dos ee% e determinar a configuração absoluta do novo centro formado nas aminas **87**, **90** e **92**. Os ee% foram determinados por HPLC usando uma coluna quiral Welk-01 (condições: hexano:isopropanol, 90:10; 0,8 ml/min, λ = 263 nm), Tabela 15.

**Tabela 15.** Resultados das reduções utilizando os métodos com indutores supramoleculares.

Composto	Método A	Método B	Método C
	PdCl <sub>2</sub> /CD ee% (rendimento%)	Imina/CD ee% (rendimento%)	Imina/CD ee% (rendimento%)
<b>87</b>	>99 (92)	99 (95)	94 (90)
<b>88</b>	90 (95)	92 (95)	-
<b>89</b>	70 (82)	72 (80)	70 (80)
<b>90</b>	70 (80)	70 (82)	70 (80)
<b>91</b>	88 (81)	84 (85)	-
<b>92</b>	94 (78)	78 (70)	76 (75)
<b>93</b>	74 (80)	90 (82)	-

Os valores dos excessos enantioméricos observados nos métodos foram satisfatórios. Com isso, podemos concluir que, em linhas gerais, todos os métodos para se obter aminas quirais utilizando conceitos de química

supramolecular host-guest foram eficientes, apresentando resultados semelhantes nos diversos sistemas estudados (substituintes retiradores ou doadores de elétrons), sendo obtidos bons excessos enantioméricos e rendimentos. Um fato relevante deve ser levado em consideração sobre os métodos B e C que utilizam as iminas liofilizadas em meio aquoso: dependendo do substrato analisado, pode-se ter um sistema que não seja totalmente solúvel, sendo necessário a presença de um co-solvente ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), fazendo com que o encapsulamento entre a imina e a  $\beta$ -ciclodextrina tenha uma baixa proporção e, conseqüentemente, os excessos enantioméricos sejam mais baixos.

Por exemplo, para a imina **94**, o excesso enantiomérico observado no método A foi menor que no método B. Uma justificativa é que à medida que a cadeia carbônica era aumentada diminuía-se a solubilidade e para avaliar o papel do co-solvente ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) aumentou-se sua quantidade em 500  $\mu\text{L}$ . Pode-se inferir que com o aumento do solvente orgânico a taxa de encapsulamento foi diminuída de forma expressiva pelo fato de se formarem duas fases imiscíveis, retirando o catalisador do sítio da  $\beta$ -ciclodextrina, diminuindo a enantiosseletividade. Já nos casos das iminas **90** e **93**, sua baixa solubilidade em meio aquoso fez com que nem toda imina ficasse liofilizada no sítio da  $\beta$ -ciclodextrina, fazendo com que houvesse redução no excesso enantiomérico.

Os complexos liofilizados (“host-guest”) usando CD/Pd- $\text{Et}_3\text{SiH}$  ou CD/Imina- $\text{NaBH}_4$  mostraram bons ee%, melhores do que os que foram previamente discutidos por Pilli e colaboradores.<sup>72</sup> Com isso, o complexo quiral de paládio (II) com  $\beta$ -CD induz quiralidade, após a adição de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , produzindo  $\text{Pd}^0\text{-H}$  e atuando, assim, como um bom agente de redução de iminas. O conjunto supramolecular apresentado aqui abre diversas possibilidades para aumentar a eficiência catalítica, utilizando reagentes com custo mais baixo.

### 3.2-Síntese Formal da *R*-(+)-Harmicina e *R*-(+)-Deplancheína

Vários compostos com ação intensa contra determinadas enfermidades são alvos tanto de pesquisas acadêmicas quanto da indústria farmacêutica; os



diversos produtos naturais fazem parte dessa classe de compostos que apresentam essas características. No caso específico da anti-leishmania, destacam-se, com uma intensa ação, compostos oriundos da *Kopsia griffithii*, uma planta da Malásia que foi estudada por Kam e Sim.<sup>83</sup> Essa atividade foi atribuída às frações do extrato da folha que mostraram um novo alcalóide denominado Harmicina,<sup>83</sup> (Figura 58). Poucas sínteses da (+) ou (-)-harmicina são relatadas na literatura, tornando a molécula um alvo para novas rotas e metodologias. Dentre elas, destacam-se o trabalho de Knolker e Agarwal,<sup>84</sup> que obtiveram a harmicina de forma racêmica, e algumas sínteses mais recentes possuindo rotas assimétricas.

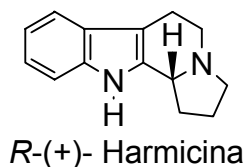


Figura 58. Estrutura da R-(Harmicina).

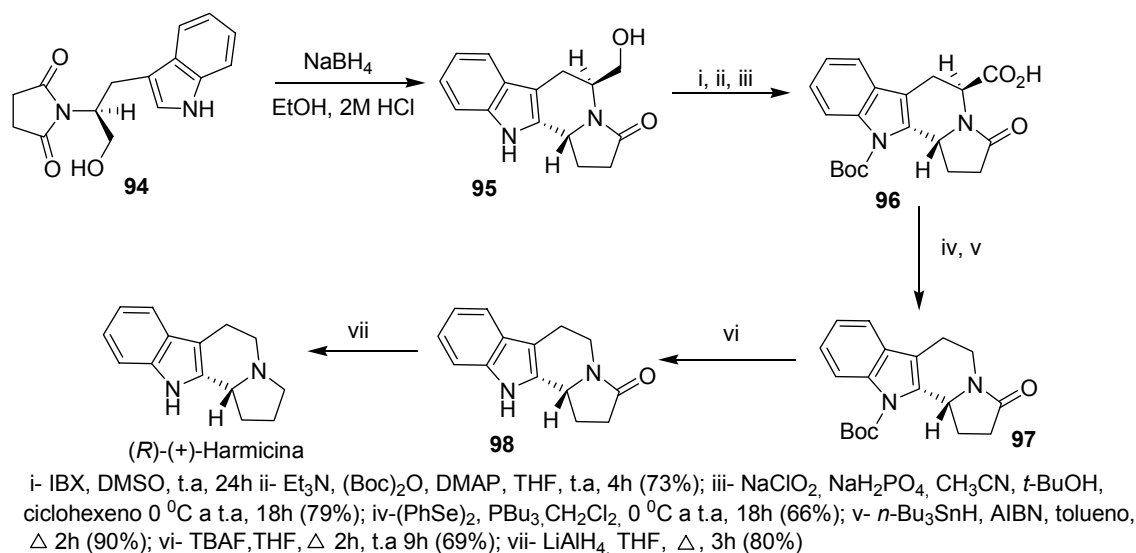
Ohsawa e colaboradores relataram em 2004 a síntese assimétrica que atribuiu a configuração absoluta do produto natural como sendo R-(+)-Harmicina. Entretanto, a síntese relatada apresentou várias etapas (11 etapas partindo do sistema  $\beta$ -carbolina).<sup>85</sup>

O relato de síntese mais recente da (R)-(+)-harmicina é de Allin<sup>86</sup> e colaboradores, ilustrado no Esquema 30.

<sup>84</sup> Knolker, H.-J.; Agarwal, S. *Synlett* **2004**, 1767.

<sup>85</sup> T.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Yokoya, M.; Nakamura, S.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **2004**, 63, 655.

<sup>86</sup> Allin, S. M.; Gaskell, S. N.; Elsegood, M. R. J.; Martin, W. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5669.

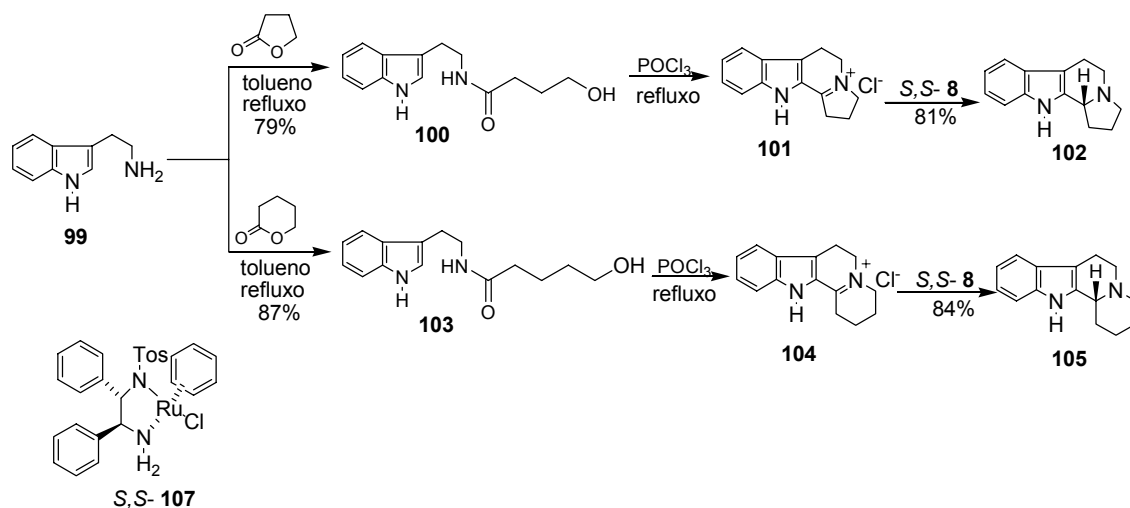


**Esquema 30.** Síntese da (*R*)-(+)- Harmicina.

Apesar da síntese apresentada por Allin mostrar uma excelente saída para a inserção de assimetria, partindo de um reagente não convencional, essa síntese apresenta algumas desvantagens em relação a outras sínteses que serão descritas posteriormente, destacando o uso de reagentes com valor agregado alto, tempo reacional elevado e rendimento total relativamente baixo.

No momento que estávamos desenvolvendo as rotas sintéticas da (*R*)-(+)-Harmicina e (*R*)-(+)-Deplancheína, foi publicado um trabalho por Dabrowicz e colaboradores<sup>87</sup> (Esquema 31) que relatou uma rota sintética para a síntese da (*R*)-(+)-harmicina e da (+)-desbromoarborecida. A extremamente convergente, com bons rendimentos e ótimos excessos enantioméricos, mostrando-se bem semelhante a nossa proposta, que será discutida mais adiante.

<sup>87</sup> Szawkało, J.; Czarnocki S. J.; Zawadzka, A.; Wojtasiewicz, K.; Leniewski, A.; Maurin, J.K.; Czarnocki, Z.; Drabowicz, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 406.



No trabalho de Dabrowicz, destaca-se a formação dos íons imínio através da reação de Bischler-Napieralski, dos quais não se conseguiu obter dados espectroscópicos, devido a suas altas instabilidades. Outro fator interessante foi o uso do catalisador de Noyori para a indução da assimetria, obtendo-se excessos enantioméricos após recristalização de 92% e 90,5%, respectivamente.

Outro esqueleto indoloquinolizidínico sintetizado em nosso estudo foi a (*R*)-(+)-Deplancheína (Figura 59). Foi isolada primeiramente da planta *Alstonia deplanchei* por van Heurck and Mueller.<sup>88</sup> Posteriormente, foi encontrada também em outras plantas como *Alstonia undulata* Guillaum<sup>89</sup> e árvores da família das *Aspidosperma marcgravianum*.<sup>90</sup>

Por causa da sua estrutura relativamente simples, a Deplancheína tem sido utilizada para demonstração de novas sínteses e metodologias para a obtenção de alcalóides com o sistema indoloquinolizidina.

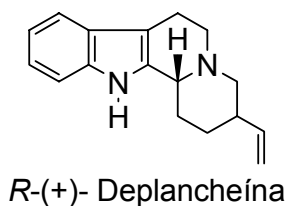
A síntese relatada por Meyers<sup>91</sup> e colaboradores determinou a configuração absoluta para o produto natural como sendo a *R*-(+)-deplancheína (Figura 59).

<sup>88</sup> R. Besselièvre, H. P. Cosson, B. C. Das and H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 63.

<sup>89</sup> (a) Petitfrère-Auvray, N.; Vercauteren, G.; Massiot, G.; Lukacs, T.; Sevenet, L.; Le Men-Olivier, B.; Richard M.; J. Jacquier. *Phytochemistry*, **1981**, 20, 1987; (b) D. Guillaume, A. M. Morfaux, B. Richard, G. Massiot, L. LeMen-Olivier, J. Pusset and T. Sevenet, *Phytochemistry*, 1984, **23**, 2407; (c) A. Cherif, G. Massiot, L. LeMen-Olivier, J. Pusset and S. Labarre, *Phytochemistry*, **1989**, 28, 667.

<sup>90</sup> G.M. T. Robert, A. Ahond, C. Poupat, P. Potier, C. Jolles, A. Jousselin and H. Jacquemin, *J. Nat. Prod.*, **1983**, 46, 694.

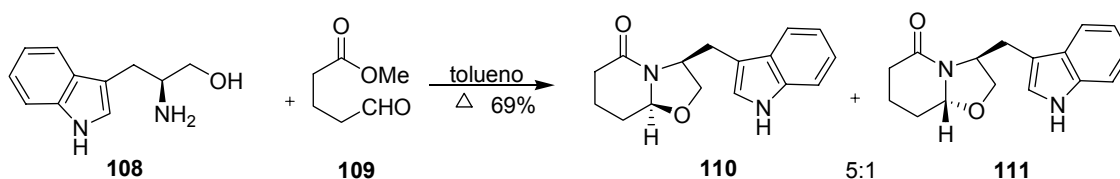
<sup>91</sup> Meyers, A. I.; Sohda, T.; Loewe, M. F. *J. Org. Chem*, **1986**, 51, 3108.



**Figura 59.** Estrutura da R-(+)-Deplancheína.

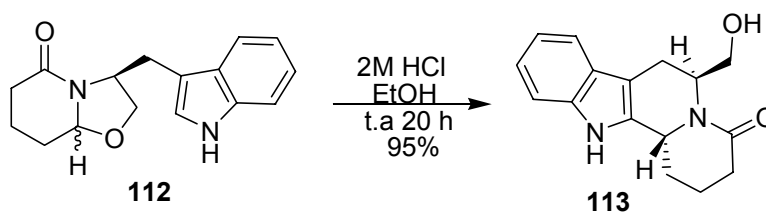
Várias rotas sintéticas para a R-(+)-Deplancheína são relatadas e serão destacadas as mais recentes com o intuito de discutir as novas metodologias e rotas desenvolvidas.

O trabalho desenvolvido por Allin<sup>92</sup> e colaboradores envolve a preparação de um sistema inicial bicíclico (Esquema 32), a partir de um derivado do triptofano com um substrato **109**, sob condições de Dean-Stark por 48 horas, fornecendo uma mistura de 5:1 dos diastereoisômeros **110** e **111**, em 69% de rendimento.



**Esquema 32.** Síntese do inicial bicíclico.

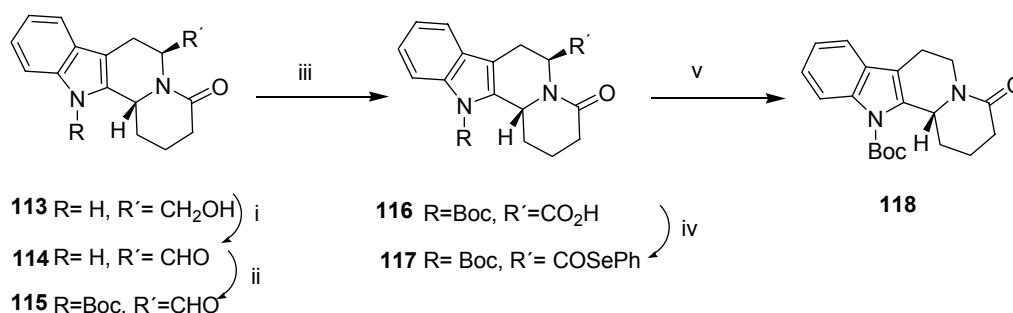
O passo seguinte foi a ciclização da mistura de diastereoisômeros em meio ácido por 20 horas, fornecendo o produto **113**, em 95% de rendimento (Esquema 33).



**Esquema 33.** Preparação do intermediário **113**.

<sup>92</sup> Allin, S. M.; Khera J. S.; Thomas, C. I.; Witherington, J.; Doyle, K.; Elsegooda, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2335.

Na seqüência reacional, o composto **113** foi oxidado a aldeído e o sistema indólico protegido. Posteriormente, o composto **115** foi oxidado formando um ácido carboxílico, que reagiu com o disseleneto de difenila, formando um acil seleneto que, sob ação do composto de estanho, sofreu uma descarboxilação (Esquema 34).

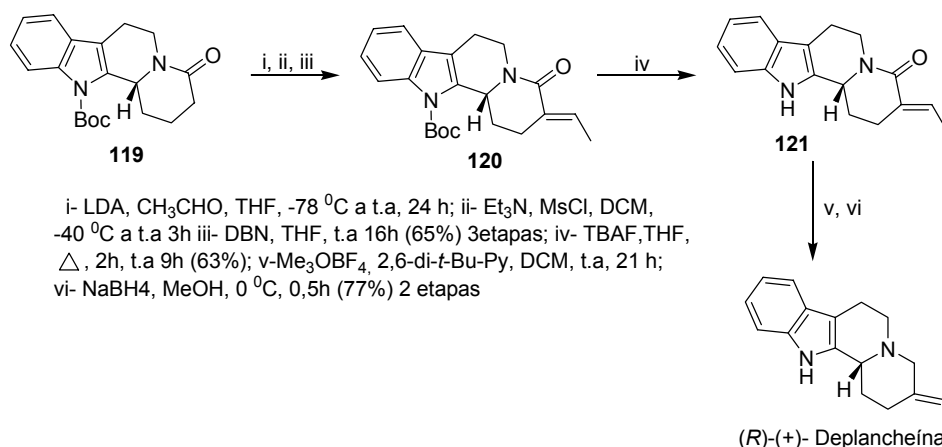


i- IBX, DMSO, t.a, 24h (70%); ii- Et<sub>3</sub>N, (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, THF, t.a, 4h (98%); iii- NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, *t*-BuOH, ciclohexeno 0 °C a t.a, 18h (83%) iv-(PhSe)<sub>2</sub>, PBU<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a t.a, 18h (83%); v- *n*-Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, tolueno, 80 °C, 2h (73%).

**Esquema 34.** Síntese de intermediários para a síntese da Deplancheína.

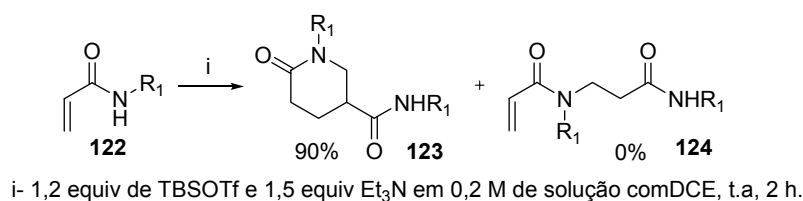
A parte final da síntese consiste em uma condensação aldólica entre o enolato de lítio do composto **118** e o acetaldeído, seguida da reação com cloreto de mesila e eliminação mediada por DBN. Um detalhe importante descrito pelo autor é que se a reação de eliminação ocorrer somente com THF como solvente, o regioisômero *E* é exclusivamente obtido. A desproteção do anel indólico foi realizada com TBAF. Para a obtenção da (*R*)- Deplancheína, a carbonila foi removida através do procedimento descrito por Martin e colaboradores,<sup>93</sup> formando assim o composto desejado em >95% de ee (Esquema 35).

<sup>93</sup> Martin, S. F.; Chen, K. X.; Early, C. T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 79



**Esquema 35.** Síntese da (R)-(+)- Deplancheína.

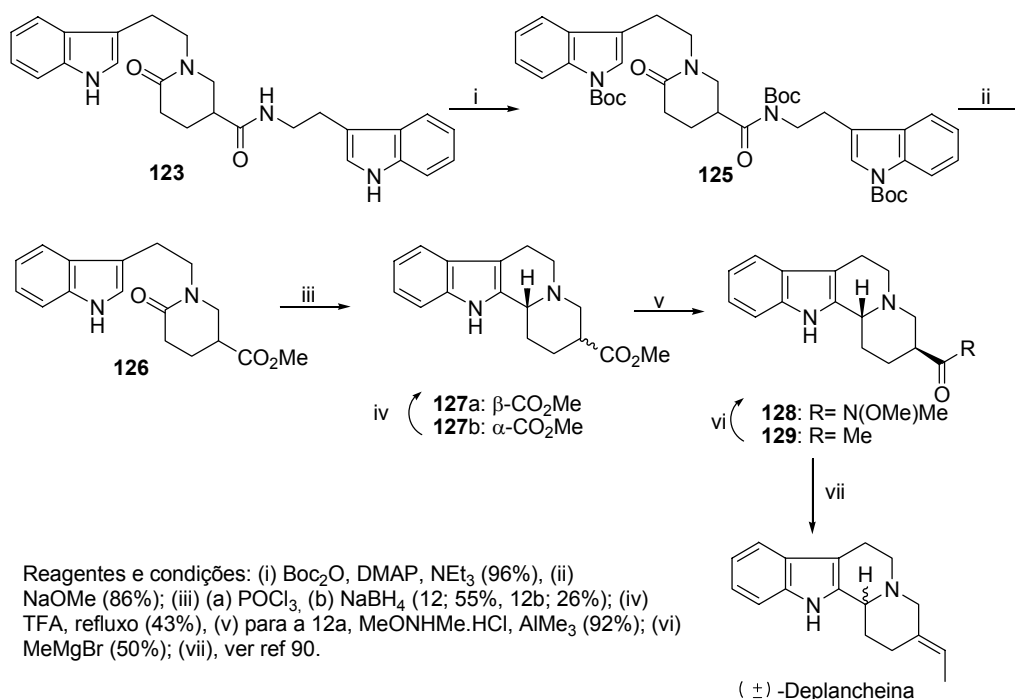
O trabalho de Ihara e colaboradores<sup>94</sup> forneceu a (R)-(+)- Deplancheína através de estudos metodológicos e da síntese de intermediários, como o descrito no Esquema 36.



**Esquema 36.** Síntese do composto **123**.

Estudou-se a ciclodimerização da acrilamida como método para formação do composto **123**. Os melhores resultados foram quando se utilizou a mistura TBSOTf-Et<sub>3</sub>N, por apresentar maior estabilidade e melhor manipulação dos mesmos. Outra variante estudada foram os solventes, possibilitando um aumento significativo nos rendimentos para o composto de interesse, destacando o uso do DCE, fornecendo o composto **123** em 90% de rendimento.

<sup>94</sup> Takasu, K.; Nishida, N.; Tomimura, A.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3957.



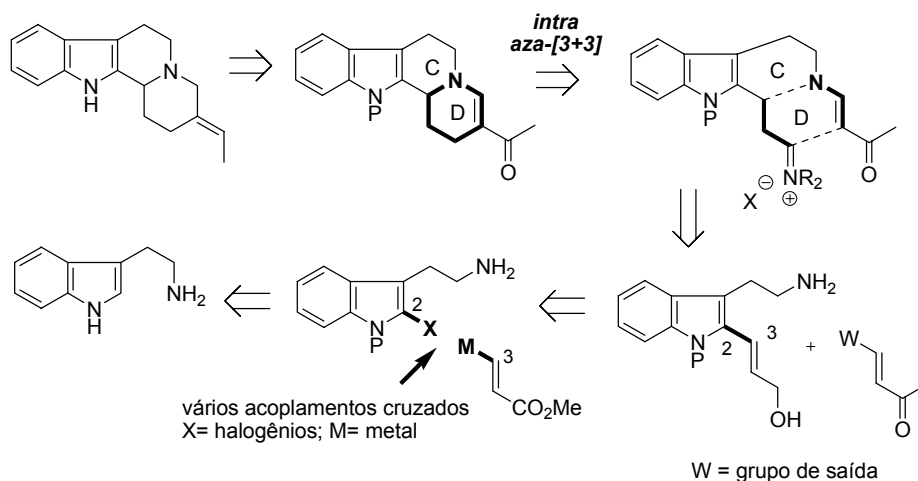
**Esquema 37.** Síntese racêmica da Deplancheína.

O composto **123** foi protegido utilizando o anidrido Boc, fornecendo **125** em 96% de rendimento. Na seqüência, a amida *N*-Boc foi hidrolisada formando o éster **126** em 86% de rendimento. A próxima etapa consistiu na ciclização utilizando o método de Bischler-Napieralsky para a formação da imina que foi reduzida gerando uma mistura de diastereoisômeros em 81% de rendimento. O composto **127a** foi convertido no composto **127b** quando submetido a condições de refluxo em TFA. Após a conversão, o composto **127b** reagiu com hidrocloreto da metoximetilamina para formação da amida de Weinreb **128**. O composto **128** sofreu a adição de um organo metálico (reagente de Grignard), formando a cetona **129**. Sua redução é descrita na literatura,<sup>95</sup> formando assim a (±)-Deplancheína.

No trabalho de Hsung e colaboradores,<sup>96</sup> a síntese se destaca pela aza cicloadição [3+3], para a formação dos anéis C e D (Esquema 38).

<sup>95</sup> Mandal, S. B.; Pakrashi, S. C. *Heterocycles* **1987**, 26, 1557.

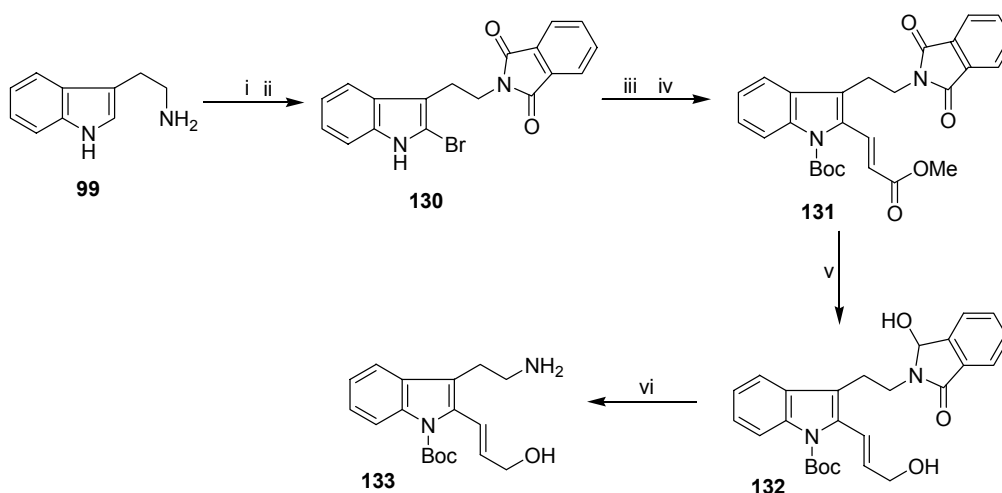
<sup>96</sup> Sydorenko, N.; Zifcsak, C. A.; Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P. *Org. Bio.Mol.Chem.* **2005**, 3, 2140.



**Esquema 38.** Retrossíntese da Deplancheína.

Alguns estudos foram realizados com o intuito de se obter uma rota eficiente para o substrato precursor da cicloadição [3+3]. A via com os melhores resultados é mostrada no Esquema 39.

A preparação do composto **131** ocorreu em duas etapas: proteção da triptamina e inserção do bromo no anel indólico, em 95% de rendimento. O brometo formado foi protegido com  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , na presença de DMAP. Na seqüência, fez-se o acoplamento do substrato com metil acrilato, utilizando catalisador de paládio e ligante  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ . O éster **131** foi reduzido com DIBAL-H, formando o intermediário **133**, que sofre outra redução com boridreto de sódio, para a remoção do grupo ftalimida.

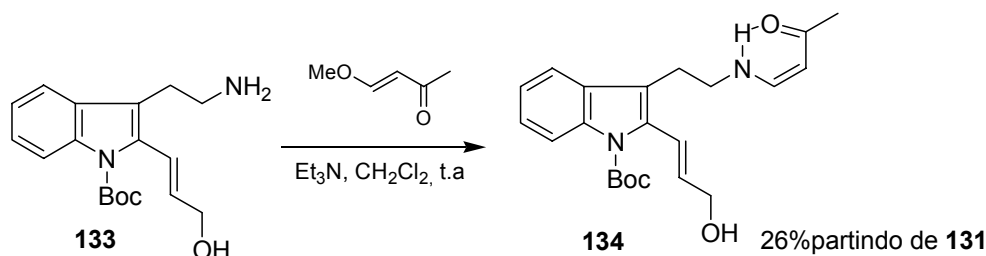


i- anidrido ftálico, tolueno, refluxo ii-  $\text{Pyr.HBr.Br}_2$ ,  $\text{CHCl}_3:\text{THF}$ ,  $-10^\circ\text{C}$  iii-  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  iv- metil acrilato  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ ,  $\text{Cy}_2\text{NMe}$ , tolueno,  $80^\circ\text{C}$ , 24 h, (72% duas etapas), v- 3.3 e.q DIBAL-H,  $-78^\circ\text{C}$ , vi-  $\text{NaBH}_4$ ,  $i\text{-PrOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{AcOH}$

**Esquema 39.** Etapas iniciais para síntese da Deplancheína.

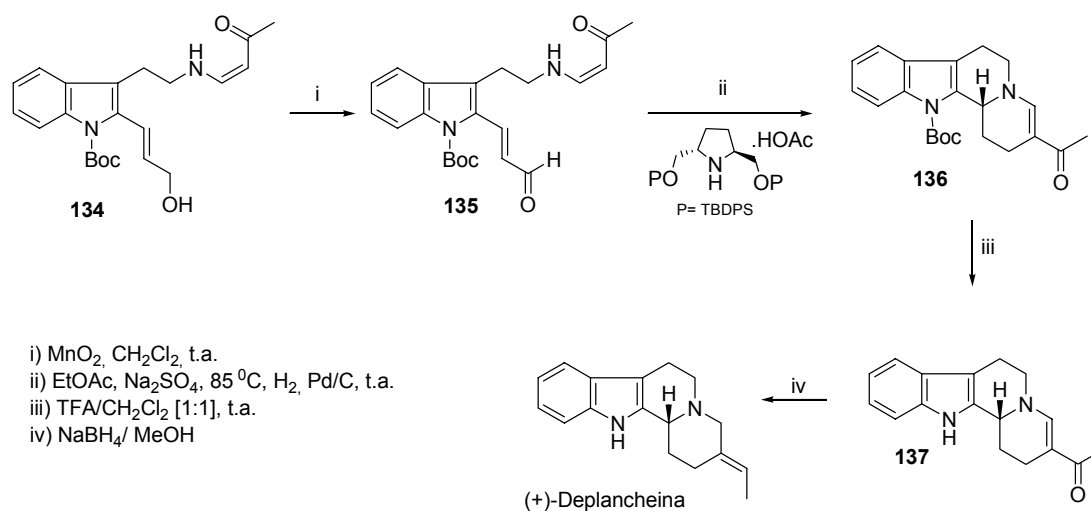


A hidroxiamina **133** não foi purificada sendo caracterizada somente quando a amida viniloga foi formada (Esquema 40).



**Esquema 40.** Formação da amida viniloga.

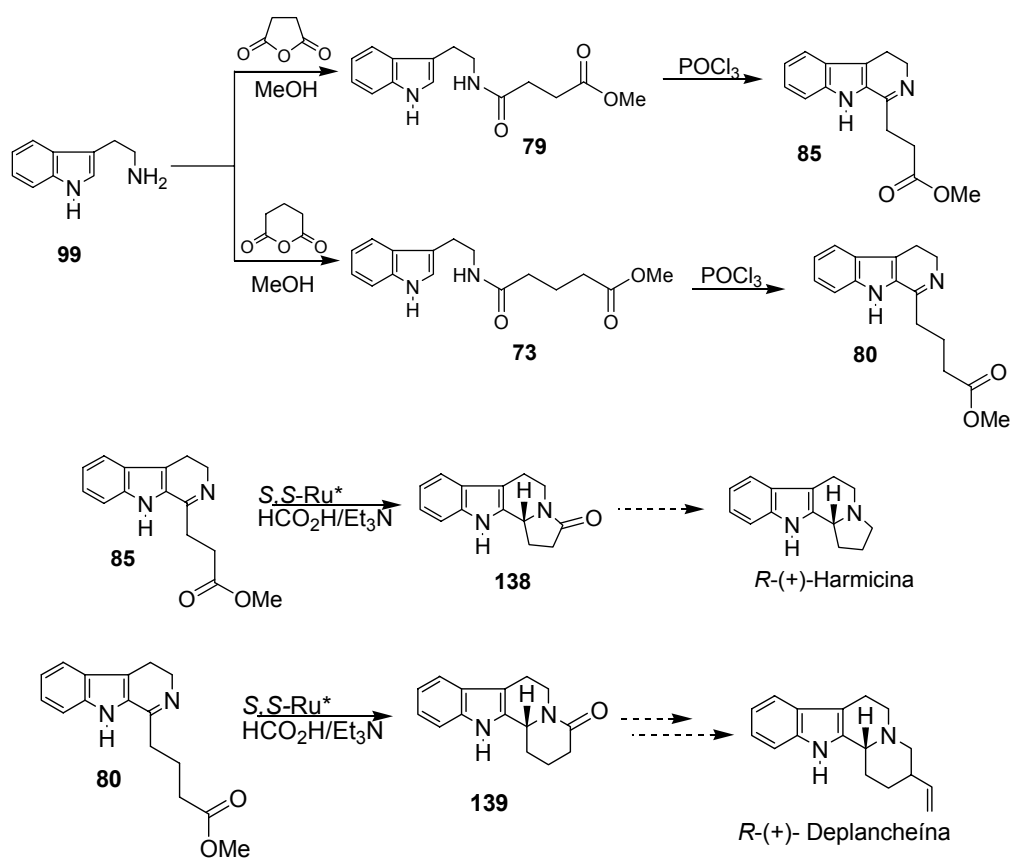
O álcool alílico foi oxidado com dióxido de manganês, formando o substrato precursor da cicloadição aza [3+3]. A etapa chave da síntese (aza cicloadição intramolecular) ocorreu em 15% de rendimento com proporção enantiomérica de 69:31 (*R*:*S*). A desproteção foi realizada utilizando uma mistura 1:1 de TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após a ciclização, ocorreu a redução da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, fornecendo assim a (*R*)-(+)-Deplancheína, em 83% de rendimento e 38% de ee.



**Esquema 41.** Síntese da Deplancheína via amida viniloga

Com base no levantamento bibliográfico, iniciou-se um estudo com o intuito de verificar a possibilidade de novas rotas de síntese para certos tipos

de alcalóides (Harmicina e Deplancheína). As sínteses estão ilustradas no Esquema 41.



**Esquema 42.** Síntese formal dos alcalóides indólicos Harmicina e Deplancheína.

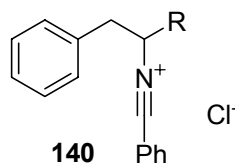
A síntese iniciou-se com a formação das amidas **79** e **73**, através da reação entre a triptamina e os respectivos anidridos succínico e glutárico, em rendimentos quantitativos.

A próxima etapa foi a ciclização via reação de Bischler-Napieralski que ocorreu em 65% de rendimento. O mecanismo proposto por Phillips<sup>97</sup> e Fodor<sup>98</sup> para a reação de Bischler-Napieralski é o mais utilizado na literatura, passando por um intermediário haleto de imidoíla (**140**), Figura 60. Na reação original de Bischler-Napieralski, foi usado pentóxido de fósforo (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) como ácido de

<sup>97</sup> a) Fodor, G., Gal, J., Phillips, B. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 919; b) Gal, J., Wienkam, R. J., Castagnoli Jr., N. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 418; c) Larsen, R. D., Reamer, R. A., Corley, E. G., Davis, P., Grabowski, E. J. J., Reider, P. J., Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6034; d) Nicoletti, M., O'Hagan, D., Slawin, A. M. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 116;

<sup>98</sup> Nagubandi, S., Fodor, G. J. *Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1457.

Lewis e, neste caso, é aceita a formação de um fosfato de imidoíla ao invés do cloreto de imidoíla.



**Figura 60.** Intermediário haleto de imidoíla **140**.

O moderado rendimento dessa etapa deve-se ao aparecimento de muitos subprodutos devido à instabilidade das iminas e sua degradação durante o processo de purificação em cromatografia em coluna, quando se utilizou como eluente a mistura  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (90:10).

Nas etapas da hidrogenação assimétrica das iminas **80** e **85**, testou-se o catalisador de Noyori (somente com um dos ligantes quiral) e também a redução supramolecular ( $\beta$ -ciclodextrina e  $\text{Et}_3\text{SiH}$  ou  $\text{NaBH}_4$  como fonte de hidrogênio), discutidos anteriormente, fornecendo as amins quirais **87** e **92**. Mesmo com os bons resultados, resolveu-se utilizar a metodologia desenvolvida por Noyori e colaboradores,<sup>58</sup> visando a uma síntese mais enantiosseletiva.

**Tabela 16.** Comparação entre os métodos de redução.

Entrada	Imina	Método Noyori ee% (rendimento%)	Método A ee% (rendimento%)	Método B ee% (rendimento%)	Método C ee% (rendimento%)
1	<b>80</b>	>99 (96)	>99 (92)	99 (95)	94 (90)
2	<b>85</b>	>99 (93)	94 (78)	78 (70)	76 (75)

Os excessos enantioméricos foram determinados por HPLC através da coluna quiral (Welk-01). Após a redução, agitaram-se os sistemas com HCl diluído por duas horas e extraiu-se a parte orgânica com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo as lactamas **138** e **139** com rendimentos de 96% e 93%, respectivamente. A partir dessa etapa, utilizando relatos da literatura caracterizou-se a síntese formal da Harmicina e da Deplancheina.

Comparando-se os excessos enantioméricos (94-99%), os resultados obtidos em nosso grupo de pesquisa são melhores que os obtidos por Drabowicz e colaboradores,<sup>86</sup> que para a Harmicina obtiveram 79% de ee.

### 3.3.5- Síntese total da (S)-(-)-Quinolactacina B

A (S)-(-)-Quinolactacina B foi obtida a partir da cultura do fungo *Penicillium* sp. EPF-6, que foi extraído da larva da *Margaronia pyloalis*.<sup>99</sup> Possui um interessante sistema pirrolo-quinoliníco conjugado com um anel  $\gamma$ -lactama, (Figura 61). A estrutura não usual presente nesse composto exibe uma considerável atividade no fator produção de tumor e necrose.<sup>100</sup>

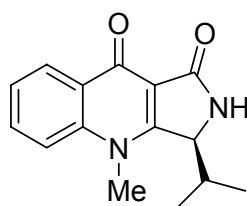
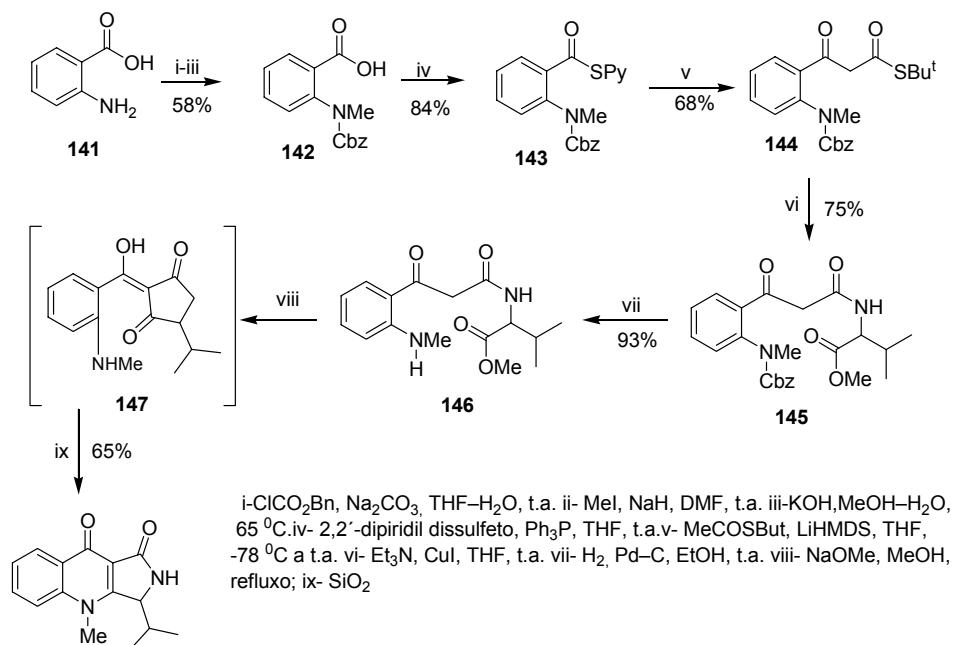


Figura 61. Quinolactacina B

Poucas sínteses são relatadas na literatura para esse tipo de sistema e, em alguns casos, tratam-se de sínteses biomiméticas. Uma síntese biomimética da quinolactacina B foi relatada por Tatsuta e colaboradores,<sup>87</sup> a partir do ácido antranílico, *L*-valina e ácido acético (Esquema 42).



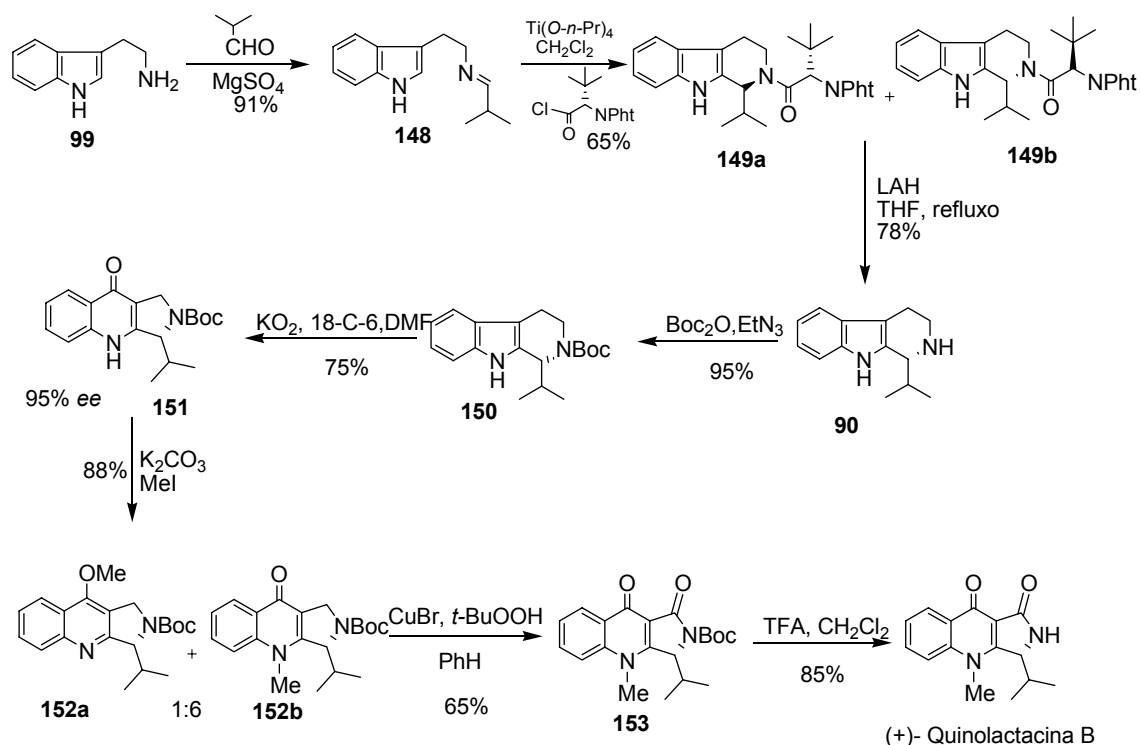
( $\pm$ ) - Quinolactacina

Esquema 43. Síntese da ( $\pm$ )-Quinolactacina B partindo do ácido antranílico.

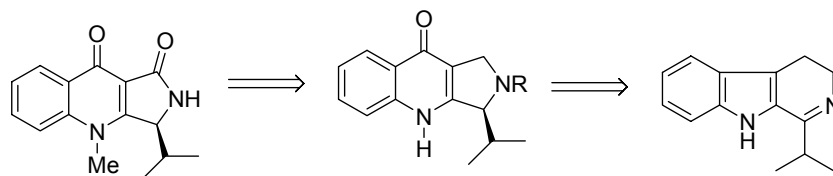
<sup>99</sup> Kakinuma, N.; Iwai, H.; Takahashi, S.; Hamano, K.; Yanagisawa, T.; Nagai, K.; Tanaka, K.; Suzuki, K.; Kirikae, F.; Kirikae, T.; Nakagawa, A. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1247

<sup>100</sup> Tatsuta, K.; Misawa, H.; Chikauchi, K. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 109.

Em 2003, Zhang e colaboradores<sup>101</sup> reportaram uma síntese baseada em etapas-chave como ciclização via Pictet-Splenger e oxidação de Winterfeldt (Esquema 43).



Inspirados nessa estrutura não usual, percebe-se a viabilidade da síntese da quinolactacina B pela reação de transferência de hidrogênio assimétrica de Noyori para funcionalização do sistema  $\beta$ -carbolina, derivado da triptamina. A estratégia abordada para a síntese da Quinolactacina B pode ser melhor visualizada no Esquema 44.



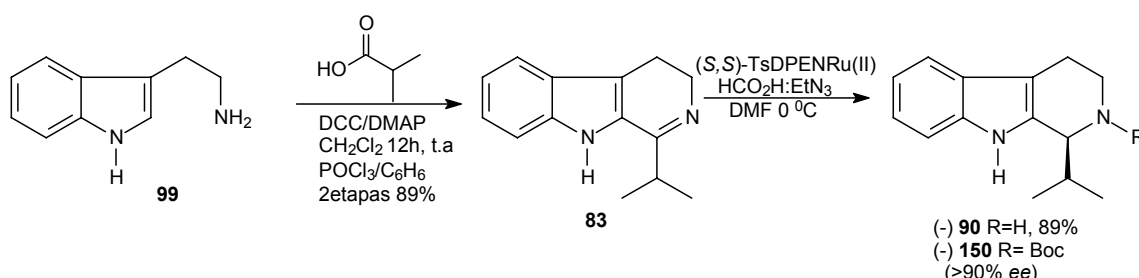
**Esquema 45.** Retrossíntese da R-(+)-Quinolactacina B.

Em princípio, a quiralidade na molécula pode ser inserida através da hidrogenação assimétrica de Noyori na imina **83**. Quando protegido, o sistema  $\beta$ -carbolínico poderá ser convertido a um sistema do tipo pirroloquinolona que

<sup>101</sup> Zhang, X.; Sui, Z.; Jiang, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4523.

sofrerá um rearranjo oxidativo (reação de Winterfeldt)<sup>102</sup>. Vislumbrou-se também a possibilidade de realizar, nas etapas finais da síntese, reações catalisadas por metais de transição ou oxidação anódica para inserção da função álcool no anel pirrolo.

Nossa proposta inicia com a triptamina sendo convertida em imina ao se reagir o ácido isobutírico e DCC, com quantidades catalíticas de DMAP, fornecendo a amida correspondente, após acidificação com um solução diluída de HCl.



**Esquema 46.** Síntese de alguns intermediários da síntese da Quinolactacina B.

Posteriormente, a amida reagiu com  $\text{POCl}_3$  para promover a ciclização de Bischler–Napieralsky, fornecendo a imina **83**, em 89% de rendimento (duas etapas). Com a imina purificada, a próxima etapa foi introduzir o sítio quiral através da hidrogenação assimétrica de Noyori (HAN). A reação de HAN utiliza como reagentes uma mistura azeotrópica ( $\text{HCO}_2\text{H}-\text{Et}_3\text{N}$ ) como fonte de hidrogênio. De acordo com a conveniência, a rota sintética para alcalóides naturais ou não naturais depende da configuração do ligante quiral. A hidrogenação de Noyori na imina só apresentou bom desempenho quando o complexo (*S,S*)-TsDPEN-Ru(II) foi solubilizado em DMF, e adicionou-se à reação uma mistura de  $\text{HCO}_2\text{H}-\text{Et}_3\text{N}$ , fornecendo a amina em 89% de rendimento e e.e > 90% determinado por HPLC quiral. A rotação óptica obtida ( $[\alpha]_D$  -83 (c 1.0, MeOH)) está de acordo com os dados reportados na literatura para o isômero (*S*)-(-) Quinolactacina B.<sup>103,104</sup>

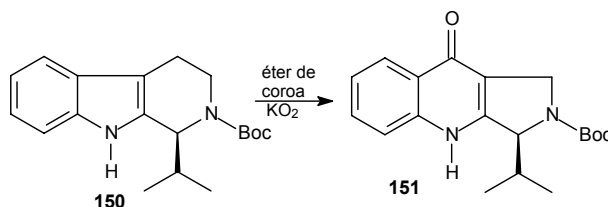
Após uma eficiente aproximação na indução do centro quiral, a próxima etapa, tratou-se o produto **90** com  $(\text{Boc})_2\text{O}$  e  $\text{Et}_3\text{N}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gerando o *N*-carbamato (-)-**150**, em 99% de rendimento (Esquema 46).

<sup>102</sup> Mentel, M.; Breinbauer, R. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 159.

<sup>103</sup> Zhang, X.; Sui, Z.; Jiang, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4523.

<sup>104</sup> (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558. (b) Gremmen, C.; Willemsse, B.; Wanner, M. J.; Koomen, G.-J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1955.

O rearranjo de Winterfeldt do composto (-)-**150** com éter de coroa (18-crown-6-ether) e  $\text{KO}_2$  forneceu a quinolona (-)-**151**, em 75% de rendimento (>90% ee) (Esquema 47). O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC quiral para assegurar que não houve epimerização durante as reações em meios básicos.



Esquema 47. Reação de oxidação (rearranjo de Winterfeldt).

Uma coisa interessante de se notar na reação de oxidação de Winterfeldt é sua coloração. No momento inicial a cor é amarelo/marrom e após 15 minutos de reação, a coloração é vermelha indicando que a reação está ocorrendo (Figura 62).

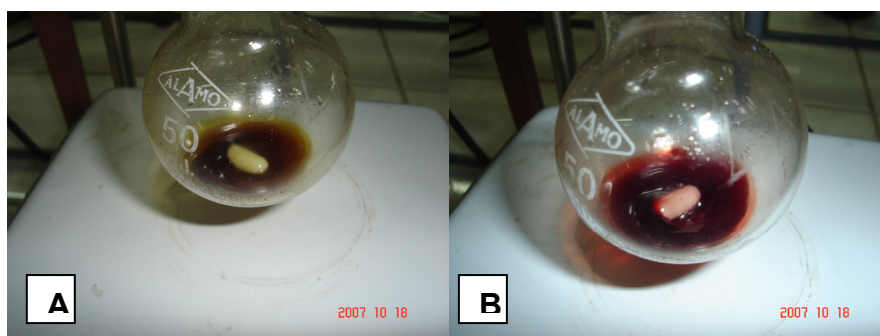
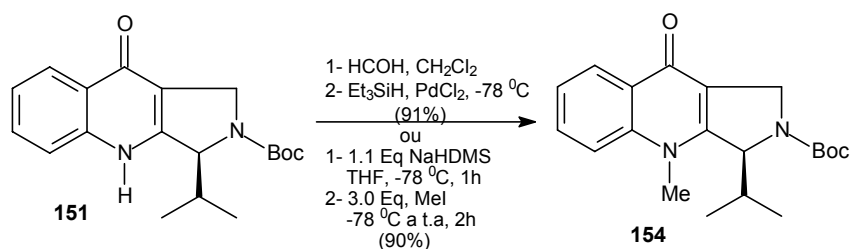


Figura 62. Coloração da reação de oxidação de Winterfeldt: **A**- momento inicial; **B**- após 15 minutos.

A síntese da Quinolactacina B foi dividida em dois blocos: o primeiro bloco consistia na preparação da amida **76**, destacando o estudo realizado com metodologias supramoleculares para redução assimétrica da imina **83**, bem como pelo método de Noyori que realmente foi utilizado, até a oxidação de Winterfeldt. O segundo bloco consistia nos estudos relacionados às etapas seguintes, destacando a metilação do composto **151** e estudos da oxidação anódica, e foi realizado pelo aluno de pós-doutorado Nagula Shankaraiah, na Universidade de Talca, Chile. As etapas que finalizaram a síntese serão descritas a seguir.



**Esquema 48.** Proteção do composto **154**.

A amina secundária presente em **151** foi metilada com a adição de HCHO em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C por 15 min, gerando o íon imínio que foi reduzido no meio reacional com Et<sub>3</sub>SiH e quantidade catalítica de PdCl<sub>2</sub> a -78 °C por 30 min, obtendo a *N*-metilquinolona (-)-**154** em 91% de rendimento, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -183<sup>0</sup> (c 0.5, MeOH) (Esquema 48). Outra alternativa testada consistiu em tratar o composto **151** com NaHMDS (1,1 equiv, 1 h, THF, -78 °C), seguido da adição de iodeto de metila (-78 °C a t.a, 2 h), fornecendo **154** em 90% de rendimento, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -185<sup>0</sup> (c 0,5, MeOH).

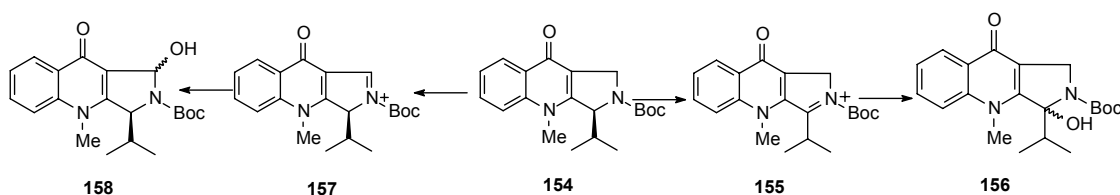
O procedimento adotado para oxidação anódica envolveu condições brandas (-78 °C), fornecendo um produto instável que foi convertido ao composto pirrolo desejado (-)-**159**, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -85<sup>0</sup> (c 0.5, MeOH), como descrito no Esquema 49. A regioseletividade da hidroxilação esperada é na posição  $\alpha$ -nitrogênio menos substituída do carbamato cíclico, de acordo com estudos realizados de forma extensiva.<sup>105</sup>

Um mecanismo com alto regiocontrole para carbamatos *N*-protegidos foi recentemente proposto por Onomura,<sup>104h</sup> sugerindo uma estabilidade nos íons *N*-acilimínio que pode determinar a regioseletividade observada. O íon *N*-acilimínio **157** é mais estável que o íon **155**, fato esse comprovado quando se calcularam valores de energia pelo método DFT, justificando assim a hidroxilação no sítio menos substituído. Uma particularidade interessante é que a temperaturas mais elevadas (-30 °C) e longos tempos reacionais na etapa de oxidação anódica, observou-se uma diminuição do rendimento (determinado por CG) e formação de ( $\pm$ )-**158**. A formação não usual de ( $\pm$ )-**158** pode ser

<sup>105</sup> (a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubatya, K.; Sugihara, Y.; Shin-ichiro, Y.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697; (b) Martin, S. F.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990; (c) Hanessian, S.; Raghavan, S. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1697; (d) Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4264; (e) Shono, T.; Matsumura, Y.; Inoue, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1169; (f) Palasz, P. D.; Utley, J. H. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 807; (g) Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2787; (h) Libendi, S. S.; Demizu, Y.; Matsumura, Y.; Onomura, O. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3935.

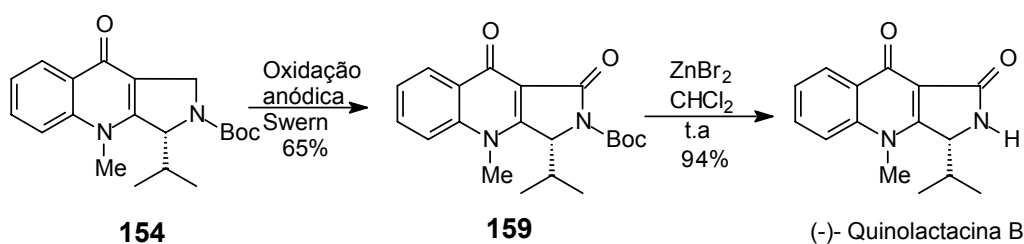


explicada por algum mecanismo radicalar envolvendo **158** ou os intermediários **155/157** na célula eletroquímica (Esquema 49).



**Esquema 49.** Representação da regioseletividade na oxidação anódica.

Por fim, foi feita a desproteção do composto **168** obtendo-se assim a (-)-Quinolactacina B, sendo necessário somente um tratamento em condições ácidas. O melhor resultado foi usando  $\text{ZnBr}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,<sup>106</sup> fornecendo a (-)-Quinolactacina B em 94% de rendimento (Esquema 49). O composto sintetizado apresenta a mesma rotação óptica,  $[\alpha]_D - 4.0$  (c 0.2, DMSO), quando comparado com o produto natural  $[\alpha]_D - 3.3$  (c 0.13, DMSO).<sup>86</sup>



**Esquema 50.** Síntese da Quinolactacina B.

## Conclusões e Perspectivas

De forma geral, os métodos de redução desenvolvidos, utilizando química supramolecular, nesse estudo se mostraram eficientes fornecendo produtos em ótimos rendimentos e excessos enantioméricos, tendo casos de pôde-se comparar com o método referência (Noyori). Os compostos indolizidínicos ((+)-harmicina, (+)-deplancheína), obtidos foram preparados a partir da suas respectivas aminas obtidas pelo método supramolecular em uma síntese convergente e com bons excessos enantioméricos. A preparação do

<sup>106</sup> Nigam, S. C.; Mann, A.; Taddei, M.; Wermuth, C.-G. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3139.

sistema pirrolo–quinolona ((-)- quinolactacina B), partindo da sua respectiva imina deu-se por métodos relativamente brandos e bastante eficientes, nesse caso o método de redução utilizado foi o descrito por Noyori. Nossa rota sintética mostra-se mais atrativa e convergente para essa classe de compostos, podendo assim fornecer sínteses totais para diferentes classes de alcalóides.

## 3-Parte Experimental

### 3.1 – Reagentes e solventes

Trietilamina foi tratada com hidreto de cálcio, destilada e armazenada sob peneira molecular 3Å. Diclorometano foi tratado e armazenado em hidreto de cálcio e destilado antes do uso. Metanol foi seco com Mg/I<sub>2</sub>, destilado e armazenado sob peneira molecular 3Å. Dimetilformamida foi destilada sob pressão reduzida e armazenada sob peneira molecular 4Å. O anidrido acético, o cloreto de tionila e o bromoacetato de etila foram destilados antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. As reações de redução das chalconas e as dos acoplamentos dos fragmentos foram realizadas sob atmosfera inerte (argônio).

Os cálculos foram realizados utilizando programa Gaussian 03, nível de cálculo hartree fock usando conjunto de funções base 6-31+g\*

### 3.2 – Métodos Cromatográficos

As cromatografias de adsorção em coluna (gravidade) foram realizadas com sílica gel (70-230 mesh). Os eluentes utilizados estão descritos nos procedimentos. A cromatografia em camada delgada foi realizada utilizando placas de cromatofolhas de alumínio revestida com sílica gel 60 F 254 (Merck) e poliéster do tipo polygram® sil G/UV<sub>254</sub> (Aldrich) e foram reveladas em iodo ou solução de ácido fosfomolibídico 10% em etanol.

### 3.3 – Métodos Analíticos

Os espectros de ressonância nuclear de Hidrogênio (300 MHz) e de carbono (75 MHz) foram obtidos no aparelho Varian Mercury Plus 7,04 T, os espectros de ressonância nuclear de Hidrogênio de 500 MHz e de carbono (MHz) foram obtidos no aparelho . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o tetrametilsilano (0,00 ppm para o RMN-<sup>1</sup>H) e o clorofórmio deuterado (7,26 ppm para o RMN-<sup>1</sup>H e 77,0 ppm para o <sup>13</sup>C). As multiplicidades das bandas de absorção dos hidrogênios no espectro de RMN-<sup>1</sup>H foram indicadas segundo a

convenção: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), m (multipletto), dd (duplo-dubleto), ddd (duplo-duplo-dubleto), dt (duplo-tripleto), qt (quinteto). Os dados referentes aos espectros de RMN-<sup>1</sup>H estão relatados segundo a convenção: δ (multiplicidade, constante de acoplamento (*J*) em Hz, número de hidrogênios). Os espectros de infravermelho foram obtidos nos espectrômetros BOMEM MB-100 e OMINIC.

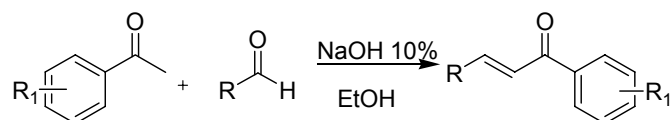
### 3.4 – Nomenclatura

Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo o programa ACD/Labs ChemSketch 5.12 freeware, que segue as regras da IUPAC.

### 3.5 – Procedimentos

## Capítulo 1

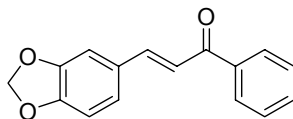
### 3.5.1- Procedimento Geral de Síntese de Chalconas



Em um Erlenmeyer de 50 mL, contendo uma solução de NaOH 10% (5,0 mL) adicionou-se a cetona (5,0 mmol) solubilizada em etanol (3,0 mL) e resfriou-se o sistema a 0 °C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se o aldeído (5,0 mmol), mantendo sob agitação por 2 horas a t.a. Após esse período, a reação foi mantida resfriada na geladeira durante a noite.

Após este tempo, neutralizou-se a reação com HCl 10% e filtrou-se o sólido lavando com água gelada (20 mL). Nos casos em que não houve formação de sólido, extraiu-se com clorofórmio (3 X 10 mL), a fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente retirado sob pressão reduzida. Os sólidos resultantes foram recristalizados em etanol quente e os óleos purificados por coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, 20% acetato de etila/hexano). Rendimento: 80-96%.

(2E)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona 25.

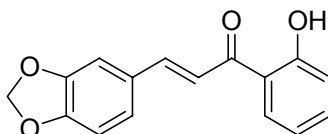


**IR (KBr)** 3021, 2928, 1660, 1598, 1503, 1310, 1104, 770, 686  $\text{cm}^{-1}$ ,

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,02-7,98 (m, 2H); 7,73 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H); 7,61-7,46 (m, 3H); 7,36 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H); 7,16 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H); 7,11 (dd,  $J = 8,1$  e  $1,9$  Hz, 1H); 6,84 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 6,02 (s, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  190,4; 149,9; 148,4; 144,7; 138,3; 132,6; 129,3; 128,5; 128,4; 125,2; 120,0; 108,6; 106,6; 101,6.

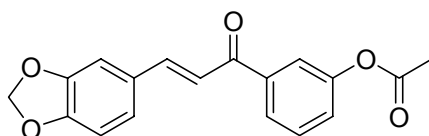
(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 26



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  12,90 (s, 1H); 7,90 (dd,  $J = 6,6$  e  $1,4$  Hz, 1H); 7,85 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H); 7,50 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H); 7,52-7,47 (m, 1H); 7,18 (dd,  $J = 6,9$  e  $1,7$  Hz, 1H); 7,14 (d,  $J = 1,45$  Hz, 1H); 7,03 (dd,  $J = 8,4$  e  $0,9$  Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H); 6,82 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 6,05 (s, 2H).

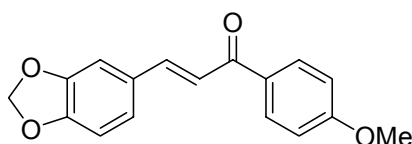
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  193,5; 163,5; 150,3; 148,5; 145,3; 136,2; 129,5; 129,0; 125,7; 120,0; 118,8; 118,6; 117,9; 108,7; 106,7; 101,7.

3-((E) Acetato de 3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)acrilóil)fenila 27.



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,86 (ddd; *J* = 10,43; 7,69 e 2,61; 1H); 7,74 (d; *J* = 15,6Hz; 1H); 7,72-7,70 (m; 1H); 7,50 (t; *J* = 8,03Hz; 1H); 7,32 (dd; 2,3 e 1,1 Hz; 1H); 7,30 (d; *J* = 15,6 Hz; 1H); 7,15 (d; 1,8 Hz, 1H), 7,13 (dd; *J* = 1,78 e 0,41Hz; 1H); 6,84 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 6,02 (s, 2H); 2,33 (s; 3H)

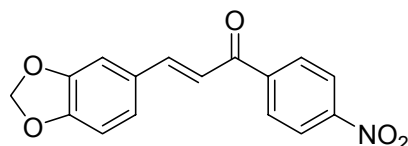
**(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona 28**



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,88 (s, 3H); 6,02 (s, 2H); 6,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 6,95–7,00 (m, 1H); 7,11 (dd, *J* = 8,4 e 1,9 Hz, 1H); 7,17 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,38 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 7,73 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 7,99–8,05 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 188,5; 163,3; 149,7; 148,3; 143,8; 131,2; 130,7; 129,5; 125,0; 119,9; 113,8; 108,6; 106,6; 101,6; 55,5.

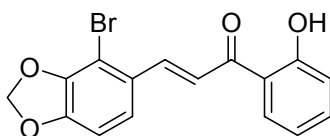
**(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 29**



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,37-8,32 (m, 2H); 8,15-8,11 (m, 2H); 7,78 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 7,31 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 7,18-7,13 (m, 2H); 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,06 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 188,8; 150,7; 150,6; 148,6; 146,7; 143,3; 129,3; 128,8; 126,0; 123,9; 119,2; 108,8; 106,7; 101,8.

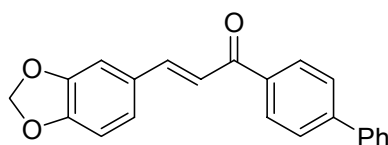
**(E)-3-(4-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 30**



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 12,8 (s, 1H); 8,23 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 7,88 (dd, *J* 8,1 e 1,7 Hz, 1H); 7,53-7,47 (m, 1H); 7,44 (d, *J* = 15,6 Hz); 7,23 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,03 (dd, *J* = 8,1 e 1,7 Hz, 1H); 6,97-6,91 (m, 1H); 6,06 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 193,3; 163,6; 150,6; 148,0; 143,7; 136,4; 129,6; 127,9; 120,7; 119,9; 118,9; 118,7; 113,4; 106,5; 102,4.

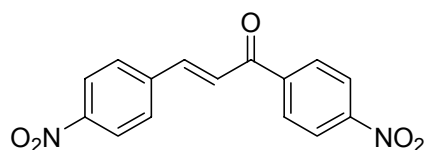
**(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1-(4-fenil)prop-2-en-1-ona 31**



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,11-8,08 (m, 2H); 7,78 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,74-7,64 (m, 4H); 7,51-7,38 (m, 3H); 7,43 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,20 (d, *J* = 1,82 Hz 1H); 7,15 (dd, *J* = 8,0 e 1,4 Hz 1H); 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,03 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 189,7; 149,9; 148,4; 145,4; 144,6; 139,9; 137,0; 129,4; 129,0; 128,9; 128,1; 127,3; 127,2; 125,3; 119,9; 108,7; 106,7; 101,6.

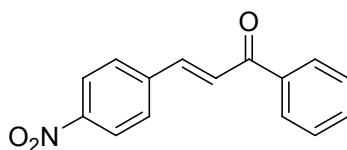
**(E)-1,3-bis(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 32**



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,41-8,37 (m, 1H); 8,34-8,28 (m, 3H); 8,21-8,16 (m, 2H); 7,91-7,81 (m, 3H); 7,61 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 188,2; 143,4; 142,2; 140,3; 129,5; 129,4; 129,2; 124,7; 124,3; 124,2; 124,0; 123,8.

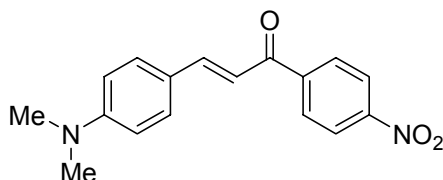
(2E)-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona 33.



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,30-8,25 (m, 2H); 8,06-8,02 (m, 2H); 7,85-7,75 (m, 3H); 7,82 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 189,6; 148,5, 141,4; 141,0; 137,4; 133,3; 128,9; 128,8; 128,5; 125,6; 124,1.

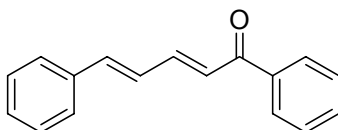
(E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 35.



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,38-8,31 (m, 2H); 8,15-8,09 (m, 2H); 7,82 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H); 7,58-7,54 (m, 2H); 7,27 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H); 6,73-6,69 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 188,9; 152,3; 149,6; 147,8; 144,2; 130,9; 129,1; 123,7; 122,2; 116,0; 111,9; 40,2.

(2E,4E)-1,5-difenilpenta-2,4-dien-1-ona 36.



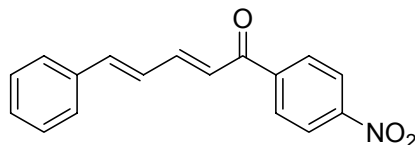
**IV (Filme)** 3059, 3027, 1676, 1594, 1448, 1034, 776, 700 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,03-7,93 (m, 2H); 7,63-7,22 (m, 10H); 7,13-6,92 (m, 2H).



**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 190,3; 144,7; 141,8; 138,1; 135,9; 132,5; 129,1; 129,0; 128,8; 128,7; 128,5; 128,4; 128,3; 127,2; 126,8; 125,2.

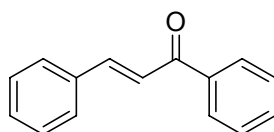
(2E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona 37.



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,36-8,32 (m, 2H); 8,12-8,08 (m, 2H); 7,66 (dd,  $J = 8,8$  and  $1,5$  Hz, 1H); 7,54-7,50 (m, 2H); 7,43-7,35 (m, 3H); 7,07-7,02 (m, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  188,9; 149,9; 146,7; 143,6; 143,1; 135,7; 129,7; 129,3; 128,9; 128,6; 127,5; 126,5; 124,5; 123,8; 123,5.

(2E)-1,3-difenil prop-2-en-1-ona 38.

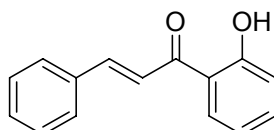


**IV (KBr):** 3056, 1661, 1605, 1576, 1448, 746, 689 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,01-7,97 (m, 2H); 7,77 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 7,55-7,24 (m, 9H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  189,5; 144,1; 137,6; 134,3; 132,3; 130,0; 128,4; 128,1; 128,0; 128,0; 121,4.

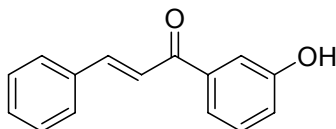
(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 39.



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  12,82 (s, 1H); 7,95-7,91 (m, 2H); 7,69-7,64 (m, 3H); 7,54-7,43 (m, 3H); 7,05-6,93 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 193,7; 163,6; 145,5; 136,4; 134,6; 130,9; 129,6; 129,0; 128,7; 120,1; 118,8; 118,6.

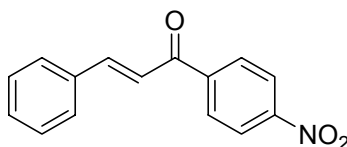
(E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 40.



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):** δ 9,89 (s, 1H); 7,92-7,85 (m, 3H); 7,75 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 7,65 (dd, *J* = 1,5 e 1,1 Hz, 1H); 7,50-7,38 (m, 5H); 7,09 (dd, *J* = 2,6 e 0,9 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 189,5; 169,3; 150,9; 145,5; 139,6; 134,7; 130,7; 129,7; 129,0; 128,5; 126,1; 125,9; 121,7; 121,7.

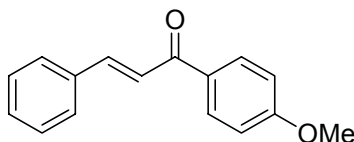
(E)-1-(4-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 41.



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,37-8,32 (m, 2H); 8,17-8,12 (m, 2H); 7,85 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 7,69-7,63 (m, 2H); 7,49 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 7,47-7,43 (m, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 189,0; 150,0; 146,8; 143,0; 134,2; 131,2; 129,4; 129,1; 128,7; 123,8; 121,2.

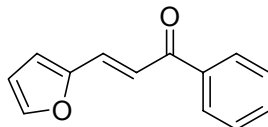
(E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 42.



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,07-8,02 (m, 2H); 7,80 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,66-7,63 (m, 2H); 7,55 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,43-7,39 (m, 3H); 7,00-6,96 (m, 2H); 3,88 (s, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 188,7; 163,4; 143,9; 135,0; 131,0; 130,8; 130,3; 128,9; 128,3; 121,8; 113,8; 55,4.

(2E)-3-(2-furil)-1-fenilprop-2-en-1-ona 43.

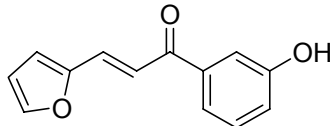


**IV (Filme):** 3129, 3067, 1663, 1603, 1552, 1223, 1013, 971, 884, 776 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,04-7,99 (m, 2H); 7,58 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H); 7,58-7,51 (m, 1H); 7,50-7,42 (m, 4H); 7,44 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 189,8; 151,6; 144,9; 132,7; 130,7; 128,5; 128,4; 119,2; 116,3; 112,6.

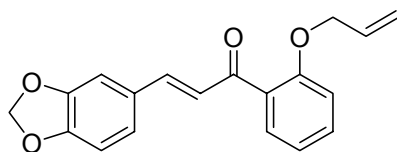
(2E)-3-(2-furil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 44.



**IV (KBr):** 3261, 3128, 1647, 1595, 1551, 1276, 1022, 980, 777 cm<sup>-1</sup>.

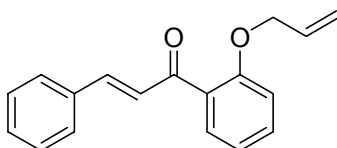
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,87 (d,  $J = 7,8$  Hz; 1H); 7,73 (t,  $J = 2,2$  Hz; 1H), 7,58 (d,  $J = 15,1$  Hz, 1H); 7,52-7,47 (m, 2H); 7,37 (d,  $J = 15,1$  Hz, 1H); 7,35-7,28 (m, 1H); 6,71 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H); 6,49 (dd,  $J = 3,4$  e 1,9 Hz; 1H); 2,33 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  189,3; 169,3; 150,8; 145,4; 142,3; 139,6; 135,9; 129,6; 129,3; 128,8; 128,5; 127,3; 126,7; 124,0; 125,9; 125,7; 121,6; 21,1.

(E)-1-(2-(aliloxi)fenil)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)prop-2-en-1-ona 45.

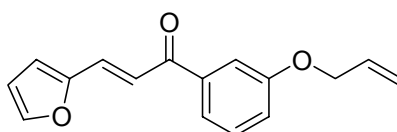
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,64 (dd,  $J = 7,4$  e  $1,8$  Hz, 1H); 7,56 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H); 7,47-7,41 (m, 1H); 7,30 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H); 7,09-6,96 (m, 4H); 6,81 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 6,10-5,97 (m, 3H); 5,42 (dq,  $J = 3,0$  e  $1,5$  Hz, 1H); 5,26 (dq,  $J = 3,0$  e  $1,5$  Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  192,5; 157,0; 149,5; 148,2; 142,6; 132,7; 132,5; 130,4; 129,7; 129,5; 125,2; 124,9; 120,9; 117,6; 112,8; 108,5; 106,5; 101,5; 69,2.

(E)-1-(2-(aliloxi)fenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 46

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,68-7,64 (m, 1H); 7,63-7,56 (m, 2H); 7,49-7,43 (m, 2H); 7,41-7,36 (m, 3H); 7,05 (td,  $J = 7,5$  e  $1,4$  Hz, 1H); 6,98 (dd,  $J = 8,2$  e  $0,7$  Hz, 1H); 6,10-5,97 (m, 1H); 5,42 (dq,  $J = 2,8$  e  $1,4$  Hz, 1H); 5,24 (dq,  $J = 2,8$  e  $1,4$  Hz, 1H); 4,64 (dt,  $J = 3,2$  e  $1,4$  Hz, 3H).

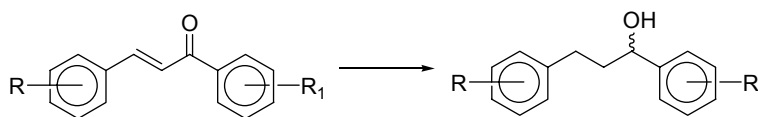
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  192,7; 157,1; 142,7; 135,0; 132,9; 132,5; 130,5; 130,1; 129,5; 128,8; 128,3; 127,1; 120,9; 117,7; 112,8; 69,2.

(E)-1-(3-(aliloxi)fenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona 47

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,63-7,52 (m, 4H); 7,45-7,36 (m, 2H); 7,12 (dd, *J* = 2,6 e 0,7, 1H); 6,71 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H); 6,50 (dd, *J* = 3,4 e 1,9 Hz, 1H); 6,14-6,01 (m, 1H); 5,44 (dq, *J* = 3,1 e 1,5 Hz, 1H); 5,31 (dq, *J* = 3,1 e 1,5 Hz, 1H); 4,61 (dt, *J* = 3,1 e 1,5 Hz, 2H).

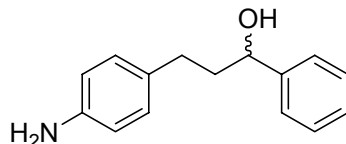
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 189,2; 158,7; 151,5; 144,8; 139,3; 132,7; 130,5; 129,4; 120,9; 119,7; 119,1; 117,8; 116,2; 113,5; 112,6; 68,7.

### 3.5.2- Procedimento geral para redução racêmica de chalconas (Pd/C HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>)



A um balão de 50 mL, sob atmosfera de argônio (balão usado para armazenar argônio foi previamente lavado com etanol comercial, a lavagem se faz necessária pois a proteção interna do balão que interage com o Pd/C, fazendo com que não haja reação, só após estar totalmente seca o balão foi utilizado) colocou-se a chalcona (1,0 mmol), solubilizada em 10 mL de metanol anidro. Adicionou-se Pd/C 5% (0,15 mmol), em seguida o formiato de amônio (8 mmol). Após 2 horas de reação, filtrou-se sob pressão reduzida em celite, lavando-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e éter. O filtrado foi seco com sulfato de sódio e concentrado. O óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, 30% de acetato de etila/hexano). Rendimento: 85-95%.

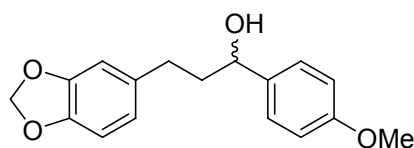
### 3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ol



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 7,24-7,40 (m, 7H); 6,59-7,03 (m, 1H); 6,58-6,63 (m, 1H); 4,64-4,68 (dd, *J* = 7,8, 5,4, 1H); 2,77 (sl, 1H); 2,56-2,69 (m, 2H); 1,91-2,19 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  144,65; 144,13; 131,79; 129,17; 128,43; 127,51; 125,90; 115,33; 73,83; 40,71; 31,12.

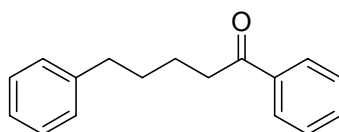
3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ol



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  7,22-7,27 (m, 2H); 6,84-6,89 (m, 2H); 6,60-6,72 (m, 3H); 5,89 (s, 2H); 4,56-4,61 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,34 (sl, 1H); 2,47-2,67 (m, 2H); 1,86-2,12 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  158,97; 147,45; 145,48; 136,67; 135,62; 127,13; 121,05; 113,78; 108,84; 108,06; 100,66; 73,17; 55,21; 40,55; 31,77.

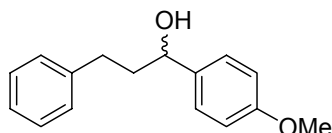
1,5-difenilpentan-1-ona



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  7,92-7,96 (m, 2H); 7,07-7,57 (m, 8H); 2,96-3,00 (m, 2H); 2,64-2,69 (m, 2H); 1,66-1,86 (m, 4H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  200,19; 142,12; 136,88; 132,82; 128,43; 128,28; 128,19; 127,91; 125,63; 38,27; 35,61; 30,93; 23,79.

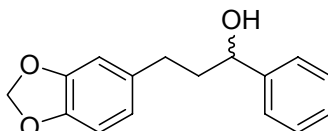
1-(4-metoxifenil)-3-fenilpropan-1-ol



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  7,12-7,28 (m, 7H); 6,80-6,85 (d, 2H); 4,55 (dd,  $J$  = 7,5 e 5,8 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,72 (sl, 1H); 2,52-2,72 (m, 2H); 1,84-2,14 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  158,79; 141,75; 136,63; 128,28; 128,20; 127,09; 125,64; 113,64; 73,15; 55,07; 40,23; 31,94.

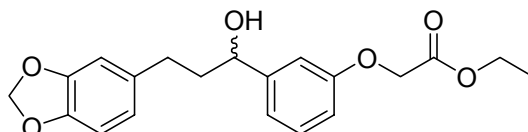
3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1-fenilpropan-1-ol



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  7,28-7,40 (m, 5H); 6,72 (d,  $J$  = 8,1, 1H); 6,65 (td,  $J$  = 11,7 e 1,7 Hz, 2H); 5,91 (s, 2H); 4,65 (dd,  $J$  = 7,8 e 5,4 Hz, 1H); 2,54-2,72 (m, 2H); 2,28 (sl, 1H); 1,91-2,15 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  147,4; 145,4; 144,5; 135,5; 128,4; 127,5; 125,8; 121,0; 108,8; 108,0; 100,6; 73,5; 40,6; 31,6.

Acetato de etil 2-(3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1-hidroxipropil)fenoxi)



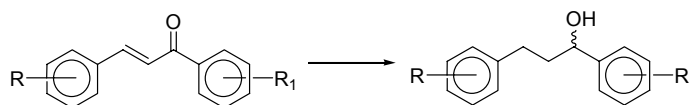
**IV(Filme);** 3523; 2983; 2937; 2906; 1738; 1604; 1587; 1504; 1250; 1036; 810 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,25 (t,  $J$  = 7,9 Hz; 1H); 6,96-6,91(m; 2H); 6,79 (ddd,  $J$  = 11,7; 2,5 e 0,9 Hz; 1H); 6,70 (t,  $J$  = 7,9; 1H); 6,65 (dd,  $J$  = 11,9; 1,5 Hz; 2H); 5,9 (s; 2H); 4,64-4,61 (m; 3H); 4,26 (q;  $J$  = 14,3 e 7,0 Hz, 2H); 2,71-2,51 (m, 2H); 2,1-1,87 (m; 3H); 1,29 (t,  $J$  = 7,2 Hz; 3H).

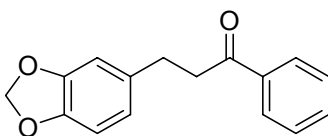
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  168,9; 157,9; 147,5; 146,5; 145,5; 135,5; 129,6; 121,1; 119,2; 113,5; 112,2; 108,8; 108,1; 100,7; 73,4; 65,3; 61,4; 40,6; 31,6; 14,1.

3.5.3- Procedimento da Síntese do Complexo Quiral ( $\beta$ -CD-PdCl<sub>2</sub>)

Em um balão de 50 mL, contendo 0,15 mmol de PdCl<sub>2</sub> e 0,30 mmol  $\beta$ -ciclodextrina, adicionaram-se 2,5 mL de NaHCO<sub>3</sub> (0,2 M). A reação foi agitada durante a noite a aproximadamente 10 °C e, após esse período, foi congelada por 30 min e depois liofilizado.

3.5.4- Tentativa de redução assimétrica de chalconas (Método  $\alpha$ -CD-PdCl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH)

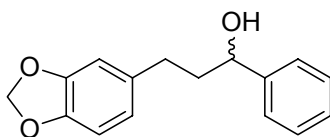
A um balão contendo o complexo quiral reativado (2,0 mL de água) adicionaram-se 80  $\mu$ L de Et<sub>3</sub>N, posteriormente a chalcona solubilizada em 500  $\mu$ L de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e por fim o Et<sub>3</sub>SiH. A reação foi mantida a aproximadamente 5 °C durante a noite. Acompanhou-se por CCD. Após esse período, filtrou-se em celite, utilizando metanol:AcOEt (1:2). O produto foi purificado utilizando coluna cromatográfica em uma mistura de éter de petróleo e AcOEt 80%, fornecendo dois produtos na forma de uma mistura racêmica.

3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1-fenilpropan-1-ona

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  7,97-7,94 (m, 2H); 7,58-7,44 (m, 3H); 6,75-6,69 (m, 3H); 5,92 (s, 2H); 3,26 (t,  $J = 8,1$ Hz, 2H); 2,99 (t,  $J = 8,1$ Hz, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  199,2; 147,6; 145,8; 136,9; 135,1; 133,1; 128,1; 121,2; 108,9; 108,3; 100,9; 40,7; 29,9.



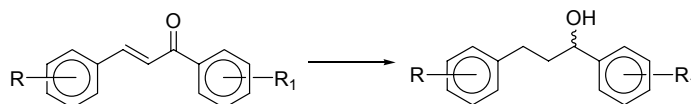
3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)-1-fenilpropan-1-ol

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  7,28-7,40 (m, 5H); 6,72 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 6,65 (td,  $J = 11,7$  e  $1,7$  Hz, 2H); 5,91 (s, 2H); 4,65 (dd,  $J = 7,8$  e  $5,4$  Hz, 1H); 2,54-2,72 (m, 2H); 2,28 (sl, 1H); 1,91-2,15 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  147,4; 145,4; 144,5; 135,5; 128,4; 127,5; 125,8; 121,0; 108,8; 108,0; 100,6; 73,5; 40,6; 31,6

3.5.5- Procedimento da Síntese do Complexo Quiral ( $\alpha$ -CD-Chalcona)

Em um balão de 50 mL, contendo 0,15 mmol de chalcona e 0,30 mmol  $\beta$ -ciclodextrina, adicionaram-se 2,5 mL de NaHCO<sub>3</sub> (0,2 M) e agitou-se durante a noite a aproximadamente a 10 °C. Após esse período, a reação foi congelada por 30 min para posterior liofilização. O período de liofilização é de 12 horas.

3.5.6- Tentativa de redução assimétrica de chalconas (Método  $\alpha$ -CD-Chalcona/ $\text{Et}_3\text{SiH}$ )

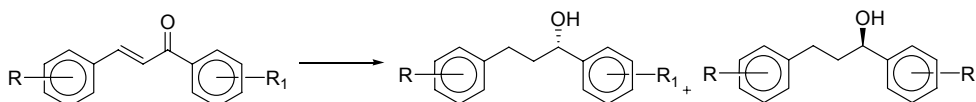
A um balão contendo o complexo quiral reativado (2,0 mL de água), adicionaram-se 80  $\mu\text{L}$  de Et<sub>3</sub>N e posteriormente o Et<sub>3</sub>SiH. A reação foi mantida a aproximadamente 5 °C durante a noite. Após esse período, filtrou-se em celite, utilizando metanol:AcOEt (1:2). O produto foi purificado utilizando coluna cromatográfica em uma mistura de éter de petróleo e AcOEt 80%, fornecendo dois produtos na forma de uma mistura racêmica.

3.5.7- Procedimento para Preparação do Complexo Quiral (Noyori)

O catalisador de rutênio foi preparado através da metodologia desenvolvida por Noyori. A um balão previamente flambado sob atmosfera de

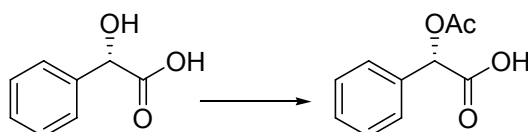
argônio, adicionou-se  $\text{RuCl}_2(\text{n}^6\text{-p-cimeno})$  (4  $\mu\text{mol}$ , 2,45 mg), o ligante quiral (S,S)-TsDPEN (4  $\mu\text{mol}$ , 1,47 mg), DMF seco (0,7 mL), e  $\text{Et}_3\text{N}$  (8  $\mu\text{mol}$ , 0,8  $\mu\text{g}$ , 120  $\mu\text{L}$ ). Aqueceu-se a mistura a 90 °C por 1 hora, após o resfriamento utilizou-se a solução para os estudos de redução.

### 3.5.8- Procedimento de Redução Assimétrica de Chalconas (Método Noyori)



Em um frasco devidamente vedado, contendo 2,5 mmol de chalcona solubilizada em 1,5 mL de DMF, adicionou-se primeiramente o complexo quiral de Noyori (previamente resfriado à temperatura ambiente) e na seqüência 1,25 ml de uma mistura 5:2 de ácido fórmico:triethylamina, agitando-se durante a noite. O produto foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando uma mistura de AcOEt e hexano 20%, sendo obtidos dois compostos, um álcool saturado e outro um álcool insaturado, a proporção entre eles é de aproximadamente 3:1. O excesso enantiomérico foi medido através de HPLC em coluna CHIRALCEL® OD, (mistura de n-hexano / 2-propanol (90:10 v/v), 0,8 mL/min,  $\lambda = 263 \text{ nm}$ )

### 3.5.9- Ácido (2S)-(acetiloxi)(fenil)acético (23)



Em um balão de 50 mL, diluiu-se o (R)-ácido mandélico (1,94 g; 10,0 mmol) em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,67 mL; 12,0 mmol). Em seguida, adicionou-se o anidrido acético (12,2 mL; 128,0 mmol) recém destilado e DMAP (12,2 mg; 0,10 mmol). Após 4 horas de reação, acidificou-se com HCl concentrado até  $\text{pH} = 1,0$  e extraiu-se três vezes cada com 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de

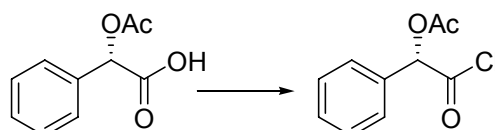
sódio e concentradas sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, 40% acetato/hexano). Rendimento: 90%

**IV (filme):** 3068; 3037; 1739; 1375; 1235; 1052; 727; 697; 544 cm<sup>-1</sup>

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,45 (sl; 1H); 7,50-7,27 (m; 5H); 5,97 (s, 1H); 2,20 (s; 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 175,3; 170,6; 133,2; 129,3; 128,7; 127,1; 127,5; 127,7; 74,2; 20,5.

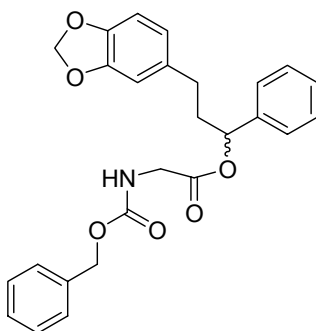
### 3.5.11- Síntese do Acetato de (1S)-2-cloro-2-oxo-1-fenil etila (57)



A um balão de 50 mL contendo o ácido (2S)-(acetiloxi) (fenil) acético puro (698,4 mg; 3,6 mmol) adicionou-se cloreto de tionila (0,83 mL; 11,4 mmol) recém destilado. Manteve-se o sistema sob agitação por 12 horas. Após esse período, evaporou-se sob pressão reduzida o excesso do cloreto de tionila. O óleo resultante foi imediatamente utilizado na reação seguinte, sem purificação.

### 3.5.12- Procedimento geral para formação de amidas/éster via DCC/DMAP

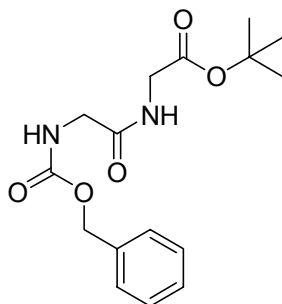
A um balão contendo o composto a ser esterificado (0,27 mmol) solubilizado em 3,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, adicionou-se DCC (0,27 mmol), DMAP (0,04 mmol) e, por último o álcool (0,27 mmol) a t.a. Manteve-se o sistema sob agitação durante a noite a t.a. Filtrou-se a reação com 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sob pressão reduzida, e em seguida lavou-se o filtrado três vezes cada com bicarbonato de sódio saturado e três vezes com salmoura. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em coluna (10% de acetato de etila em hexano).

Metil carbamato de benzil ((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-fenil propoxi) carbonila) (61)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  7,37-7,25 (m, 10H); 6,71-6,55 (m, 3H); 5,88 (s, 2H); 5,76 (dd,  $J$  = 6,0 e 7,8 Hz, 1H); 5,31-5,26 (m, 1H); 5,1 (s, 1H); 3,97 (qd,  $J$  = 5,4 e 18,3 Hz, 2H); 2,57- 2,43 (m, 2H); 2,28-1,98 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** 169,3; 156,2; 147,6; 145,7; 139,6; 136,2; 134,6; 128,4; 128,1; 126,5; 121,0; 108,7; 108,1; 100,7; 76,7; 66,9; 42,8; 37,7; 31,3.

Rendimento: 97%

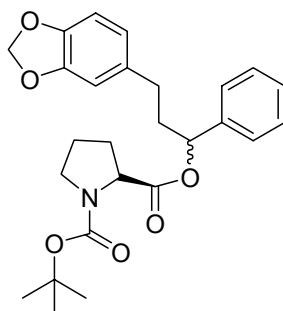
Síntese do composto (63)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  7,37-7,29 (m, 5H); 6,91-6,83 (m, 1H); 5,93-5,84 (m, 1H); 5,11 (s, 2H); 3,90 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 4H); 1,45 (s, 9H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  169,3; 168,8; 156,6; 136,0; 128,4; 128,0; 82,2; 66,9; 44,2; 41,7; 27,8.

Rendimento: 93%

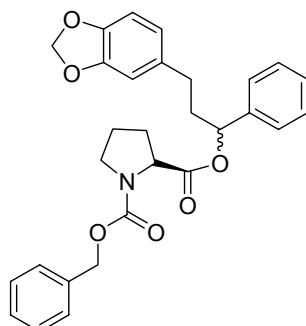
1,2-dicarboxilato de terc-butil 3-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-1-fenil propil pirrolidina (65)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 7,37-7,24 (m, 5H); 6,72-6,55 (m, 3H); 5,90-5,89 (m, 2H); 5,82-5,71 (m, 1H); 4,42-4,20 (m, 1H); 3,61-3,32 (m, 2H); 2,66-2,43 (m, 2H); 2,30-1,76 (m, 8H); 1,46-1,23 (m, 13H).

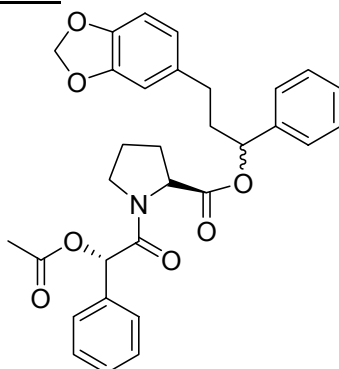
Rendimento: 80%

3.5.17- 1,2-dicarboxilato de (R)-3-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-1-fenil propil benzil pirrolidino (70)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 7,41-7,15 (m, 13H); 6,72-6,47 (m, 3H); 5,91 (s, 2H); 5,78-5,68 (m, 1H); 4,49-4,35 (m, 1H); 3,68-3,41(m, 4H); 2,62-1,82 (m, 9H).

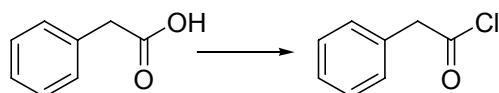
3.5.19- Síntese do composto 72



**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,44-7,13 (m, 9H); 6,78-6,57 (m, 5H); 6,01 (s, 1H); 5,96-5,87 (m, 2H); 5,85-5,68 (m, 1H); 3,93-3,62 (m, 4H); 3,02-1,43 (m, 12H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 174,4; 169,2; 167,9; 148,6; 147,7; 147,2; 137,5; 127,5; 126,5; 125,8; 124,0; 109,8; 108,0; 103,2; 83,7; 73,4; 59,0; 48,7; 32,0; 29,1; 28,2; 24,7; 20,4.

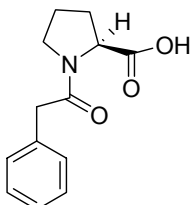
### 3.5.15- Síntese do cloreto de 2-fenil acetila (67)



A um balão de 50 mL contendo o ácido fenil acético puro (1 mmol), adicionou-se cloreto de oxalila (3 mmol) recém destilado. Manteve-se o sistema sob agitação por 30 minutos a 0 °C e a t.a por mais 3 horas. Após esse período, evaporou-se sob pressão reduzida o excesso do cloreto de oxalila. O óleo resultante foi imediatamente utilizado na reação seguinte, sem purificação.

### 3.5.16- Procedimento geral para a formação de amidas via NaOH.

#### ácido (R)-1-(2-fenilacetil)pirrolidina-2-carboxílico (68)



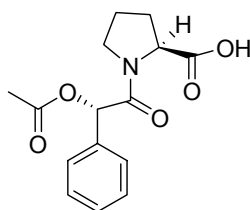
A um balão de 50 mL contendo uma solução do cloreto do ácido fenil acético (previamente preparado) em diclorometano, são adicionados de forma alternada (0,25 mL) de uma solução 0,4 N de NaOH e uma solução contendo prolina (1,0 mmol) e 0,8 mL de NaOH 2N. Após 20 minutos a 0 °C, agitou-se por mais 1 hora à t.a. Lavou-se a reação com AcOEt por três vezes, acidificou-

se com HCl 1 N a pH = 2,0. A fase aquosa foi lavada novamente mais três vezes com CHCl<sub>3</sub>, o produto foi utilizado sem purificação posterior.

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 10,00 (sl, 1H); 7,51-7,21 (m, 5H); 4,58-4,40 (m, 1H); 3,65-3,43 (m, 4H); 2,18-1,83 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** 175,5; 171,7; 133,9; 129,5; 128,7; 127,3; 127,0; 59,4; 47,7; 41,6; 41,2; 28,7; 24,7.

3.5.17- Síntese do Ácido (2S)-1-{1-[(1S)-3-oxo-1-fenilbutil] vinil} pirrolidina-2-carboxílico (71)

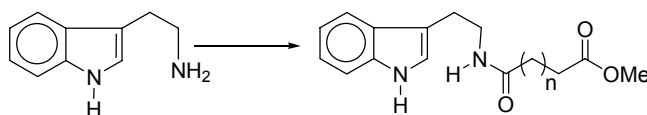


**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,52-7,31 (m, 5H); 6,06 (s, 1H); 4,67-4,64 (m, 1H); 3,68-3,58 (m, 1H); 3,23-2,13 (m, 1H); 2,21-1,87 (m, 7H).

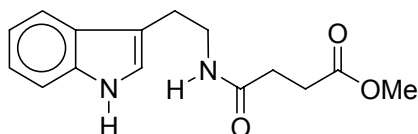
**RMN-<sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ175,5; 171,7; 168,8; 133,9; 129,5; 128,7; 127,0; 73,4; 59,4; 47,7; 31,7; 28,7; 24,8.

## Capítulo 2

3.5.20-Procedimento geral de formação das amidas

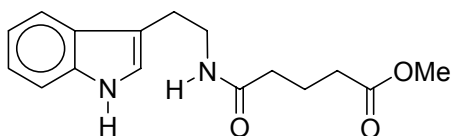


Em um balão contendo o anidrido succínico ou glutárico (3,12 mmol), previamente solubilizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, adicionou-se a triptamina (3,12 mmol), triturado por 10 minutos. Evaporou-se o solvente e à mistura resultante adicionou-se 1,0 mL de metanol seco e 0,23 mL de cloreto de tionila e agitando-se por mais 3 horas a 25 °C. Novamente, evaporou-se o solvente e submeteu-se a mistura reacional a uma coluna cromatográfica flash, com a proporção de 5% de AcOEt/MeOH.

*Propanoato de metil 3-(2-(1H-indol-3-il)etilcarbamoíla) (78)*

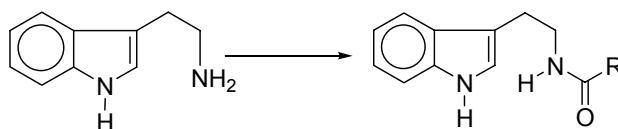
**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  8,27 (sl, 1H); 7,58 (d,  $J$  = 8,1Hz, 1H); 7,35 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 7,18 (t,  $J$  = 8,1Hz, 1H); 7,09 (t,  $J$  = 8,1Hz, 1H); 7,02 (s, 1H); 5,73 (sl, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,57 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 2H); 2,94 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H); 2,63 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H); 2,38 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  173,4; 171,2; 136,4; 127,4; 122,2; 119,5; 118,6; 112,9; 111,2; 51,7; 39,8; 31,0; 29,3; 25,3.

*butanoato de metil 4-(2-(1H-indol-3-il)etilcarbamoíla) (73)*

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  8,18 (sl, 1H); 7,58 (d,  $J$  = 8,1Hz, 1H); 7,35 (d,  $J$  = 8,1Hz, 1H); 7,18 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 7,11 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 5,57 (sl, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,58 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 2H); 2,95 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H); 2,32 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H); 2,14 (t,  $J$  = 7,1Hz, 2H); 1,90 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup> C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  173,6; 172,0; 138,4; 136,5; 127,4; 122,2; 122,0; 119,5; 118,7; 113,0; 111,3; 51,5; 39,7; 35,5; 33,1; 25,3; 20,9.

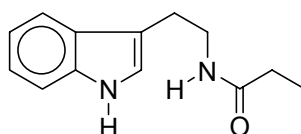
3.5.21- Procedimento geral de formação das amidas via DCC/DMAP

A um balão contendo a amina (3,12 mmol), DMAP (0,04 mmol), e o respectivo ácido carboxílico (4,07 mmol) adicionou-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 mL).



Posteriormente, adicionou-se o DCC (4,07 mmol), e agitou-se durante a noite à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura reacional foi lavada com HCl (3 x 10 mL), a fase orgânica foi combinada e lavada novamente com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL), concluindo a lavagem com (3 x 10 mL) de água destilada. Os voláteis foram retirados à pressão reduzida e os resíduos submetidos à coluna cromatográfica flash, com uma proporção de 20% AcOEt/éter de petróleo.

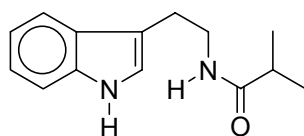
*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)propionamida (**75**)



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  8,18 (sl, 1H); 7,59 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H); 7,36 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 7,10 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H); 7,02 (s, 1H), 5,52 (sl, 1H); 3,59 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 2H); 2,96 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H); 2,12 (q,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 1,09 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 3H).

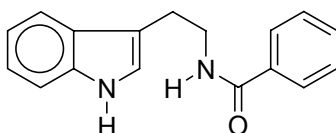
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  173,7; 136,5; 127,4; 122,3; 119,5; 118,8; 113,2; 111,3; 39,7; 29,8; 25,4; 9,8.

*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)isobutiramida (**76**)



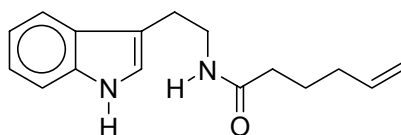
**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  8,65 (sl, 1H); 7,42-7,31 (m, 3H); 7,64-7,58 (m, 3H); 7,10-7,25 (m, 2H); 7,00 (s, 1H); 3,60 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 2H); 3,00 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H); 2,10-2,30 (m, 1H); 1,14 (s, 3H); 1,12 (s, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  177,6; 137,5; 127,8; 122,5; 122,1; 119,5; 119,8; 113,5; 111,7; 40,5; 36,1; 25,8; 20,3.

*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)benzamida (**74**)

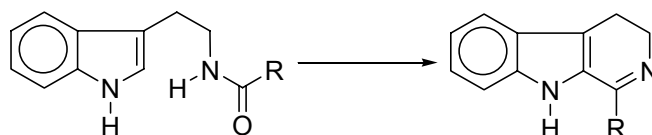
**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  8,37 (sl, 1H); 7,67-7,61 (m, 3H); 7,46-7,33 (m, 3H); 7,21-7,08 (m, 2H); 7,01 (m, 1H); 6,31 (sl, 1H); 3,78 (q,  $J = 6,6$  Hz, 2H); 3,08 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  167,5; 136,5; 134,8; 131,3; 128,5; 126,8; 122,3; 122,1; 119,6; 118,7; 113,1; 111,3; 40,3; 32,3; 30,7; 25,3.

*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)hex-5-enamida (**79**)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  8,50 (sl, 1H); 7,65-7,60 (m, 3H); 7,42-7,30 (m, 3H); 7,23-7,10 (m, 2H); 7,00 (s, 1H); 5,78-5,60 (m, 2H); 5,00-4,80 (m, 2H); 3,70-3,50 (m, 2H); 3,00-2,75 (m, 2H); 2,20-1,80 (m, 4H); 1,70-1,50 (m, 2H).

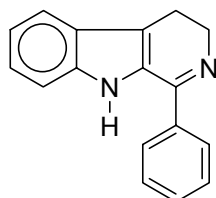
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  173,0; 138,0; 137,0; 128,0; 122,0; 119,0; 118,0; 115,0; 113,0; 111,0; 40,0; 36,0; 33,0; 24,0; 25,0.

3.5.21- Procedimento Geral de Formação de iminas

Em um balão contendo uma solução de amida (1,94 mmol) em 30 mL de benzeno, gotejou-se 13,76 mmol (1,26 mL) de POCl<sub>3</sub>. Em seguida, o sistema foi aquecido em refluxo por 3 horas. Evaporou-se a reação e o bruto reacional foi submetido a uma coluna cromatográfica com eluentes na proporção de

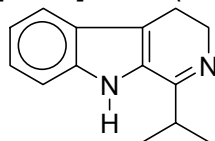
90:10 de  $\text{CHCl}_3$  em MeOH. A sílica foi previamente desativada com uma mistura de  $\text{CHCl}_3$ : MeOH:  $\text{Et}_3\text{N}$  com a seguinte razão (90:10:1). Método A 78-95%

**4,9-dihidro-1-fenil-3H-pirido[3,4-b]índol (81)**



**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  7.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.63-7.43 (m, 5H), 7.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.96 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.10 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

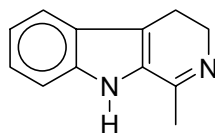
**4,9-dihidro-1-isopropil-3H-pirido[3,4-b]índol (83)**



**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  8,70 (sl, 1H); 7,61 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,41 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,28 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 7,15 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 3,88 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 3,12-2,98 (m, 1H); 2,85 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  165,6; 136,8; 128,4; 125,8; 125,7; 124,7; 120,5; 120,2; 117,6; 112,2; 48,3; 33,4; 20,6; 19,5.

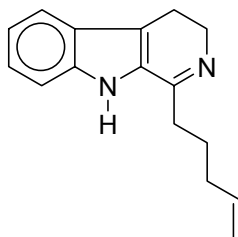
**4,9-dihidro-1-metil-3H-pirido[3,4-b]índol (84)**



**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  9,40 (sl, 1H); 7,60 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,39 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,3-7,1 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 2,88 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 2,4 (s, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  158,9; 137,5; 129,7; 125,3; 124,6; 120,4; 116,2; 112,1; 48,3; 22,4; 19,5.

4,9-dihidro-1-(pent-4-enil)-3H-pirido[3,4-b]indol (**86**)

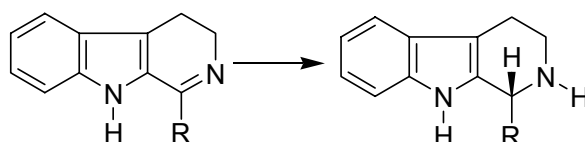


**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$

*Não foi possível fazer as atribuições (espectros com baixa resolução)*

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$

### 3.5.22- Procedimento Geral de Redução de iminas



#### Método de Noyori

O catalisador de rutênio foi preparado através da metodologia desenvolvida por Noyori. A um balão previamente flambado sob atmosfera de argônio, adicionou-se RuCl<sub>2</sub>(n -p-cimeno)<sup>6</sup> (4  $\mu$ mol, 2,45 mg), o ligante quiral (S,S)-TsDPEN (4  $\mu$ mol, 1,47 mg), DMF seco (0,7 mL), e a base Et<sub>3</sub>N (8  $\mu$ mol, 0,8  $\mu$ g, 120  $\mu$ L). Aqueceu-se a mistura a 90 °C por 1 hora. Após a mistura chegar à temperatura ambiente foi adicionada a imina (0,237 mmol) e uma mistura azeotrópica de HCO<sub>2</sub>H/Et<sub>3</sub>N (5:2 v/v, 0,122 mL), deixando-se reagir à temperatura ambiente por 10 horas. Ao final deste período, destilou-se o DMF à pressão reduzida e filtrou-se o bruto reacional em sílica gel em uma mistura de 20% de acetato de etila/hexano.

#### Método via Complexo Supramolecular (host-guest complex)

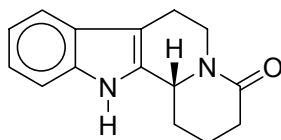
A um balão adicionou-se a  $\beta$ -ciclodextrina (0,14 mmol, 158 mg), a imina (0,14 mmol) e uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 mol/L, 1,0 mL). Agitou-se a reação

durante a noite a temperatura ambiente. Após esse período, a mistura reacional foi congelada, e depois liofilizado. O sólido formado foi re-suspendido com água (2,0 mL) e adicionou-se o NaBH<sub>4</sub> (0,56 mmol, 21,2 mg), deixando-se reagir overnight. Ao final, a reação foi lavada com CHCl<sub>3</sub> (3 X 10 mL). Filtrou-se o bruto reacional em sílica gel em uma mistura de 20% de acetato de etila/hexano.

Método via Complexo Supramolecular com PdCl<sub>2</sub>.(host-guest complex)

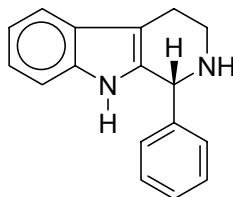
A um balão adicionou-se a β-ciclodextrina (0,14 mmol, 158 mg), o PdCl<sub>2</sub> (0,07 mmol, 12,41 mg) e uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 mol/L, 1,0 mL). Agitou-se a reação durante a noite à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura reacional foi congelada, e depois liofilizado. O sólido formado foi re-suspendido com água (2,0 mL), adicionou-se a imina (0,23 mmol) e o Et<sub>3</sub>SiH (0,92 mmol, 117,0 mg, 0,15 mL), deixando-se reagir durante a noite. Ao final, a reação foi lavada com CHCl<sub>3</sub> (3 X 10 mL). Filtrou-se o bruto reacional em sílica gel em uma mistura de 20% de acetato de etila/hexano. Os excessos enantioméricos foram determinados por HPLC, usando coluna quiral Welk-01 (condições: 90:10; 0,8 mL/min hexano:isopropanol, λ = 263nm).

*(R)*-1,2,3,6,7,12*b*-hexahidroindolo[2,3-*a*]quinolizin-4(12*H*)-ona (**87**)

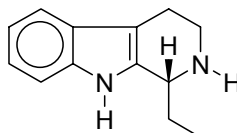


**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 8,23 (sl, 1H); 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,34-7,30 (m, 1H); 7,17-7,07 (m, 2H); 5,18-5,11 (m, 1H); 3,76-3,71 (m, 3H); 2,90-2,72 (m, 3H); 2,62-1,71 (m, 5H).

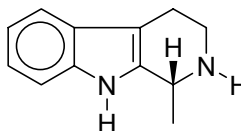
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 169,2; 136,3; 133,3; 126,9; 122,2; 119,8; 118,4; 110,9; 109,7; 54,4; 40,2; 32,5; 29,1; 21,0; 19,4.

*(R)*-2,3,4,9-tetrahidro-1-fenil-1H-pirido[3,4-b]indol (**88**)

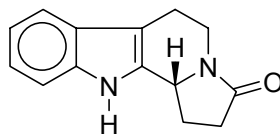
**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  8,6 (sl, 1H); 7,54-7,47 (m, 1H); 7,37-7,27 (m, 5H); 7,24-7,08 (m, 3H); 5,16 (s, 1H); 3,40-3,35 (m, 1H); 3,17-3,10 (m, 1H); 2,99-2,76 (m, 2H).

*(R)*-1-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (**89**)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  7,80 (sl, 1H); 7,47 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,30 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,15-7,06 (m, 2H); 4,03-3,96 (m, 1H); 3,38-3,32 (m, 1H); 3,04-2,98 (m, 1H); 2,77-2,70 (m, 2H); 1,97-1,64 (m, 3H); 1,05 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

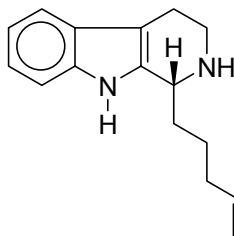
*(R)*-2,3,4,9-tetrahidro-1-metil-1H-pirido[3,4-b]indol (**91**)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):**  $\delta$  7,78 (sl, 1H); 7,48 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 7,31 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 7,15 (td,  $J = 7,3$  e  $J = 0,9$  Hz, 1H); 7,09 (td,  $J = 7,3$  e  $J = 0,9$  Hz, 1H); 4,19 (qt,  $J = 6,7$  Hz, 1H); 3,37 (ddd,  $J = 13,1$ ,  $J = 5,2$  e  $3,7$  Hz, 1H); 3,05 (ddd,  $J = 13,1$ ,  $J = 9,2$ , e  $5,2$  Hz, 1H); 2,88-2,83 (m, 2H); 1,80 (sl, 1H); 1,46 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H).

*(R)*-1,2,5,6-tetrahidro-11H-indolizino[8,7-b]indol-3(11bH)-ona (**92**)

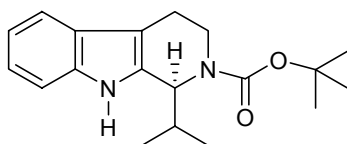
**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 8,30 (sl, 1H); 7,47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,18-7,08 (m, 2H); 4,54-4,49 (m, 1H); 2,89-2,78 (m, 3H); 2,66-2,43 (m, 3H); 2,01-1,76 (m, 5H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 173,2; 136,3; 133,3; 122,2; 126,7; 119,8; 118,4; 111,0; 108,2; 54,3; 37,6; 31,6; 25,7; 21,0.

*(R)*-2,3,4,9-tetrahidro-1-(pent-4-enil)-1H-pirido[3,4-b]indol (**93**)

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** Não foi possível fazer as atribuições espectro com baixa resolução

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 138,9; 136,2; 135,3; 127,7; 121,8; 119,2; 117,9; 115,5; 108,7; 106,4; 53,0; 42,8; 35,2; 34,8; 26,2; 23,4.

3.5.23-(S)-tert-butil 3,4-dihidro- 1-isopropil- 1H-pirido [3,4- $\square$ ] indol-2 (9H)-carboxilato (150)

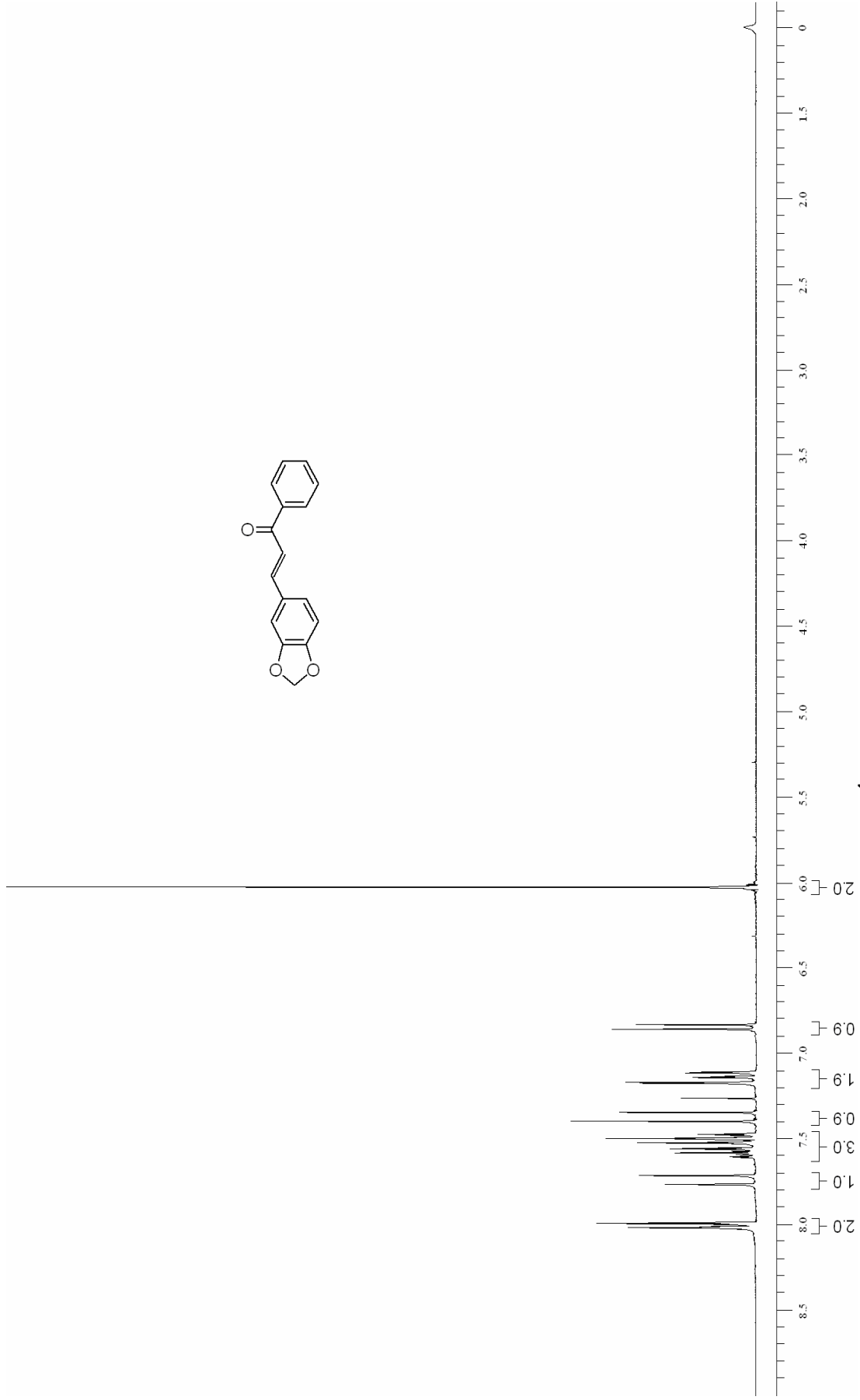
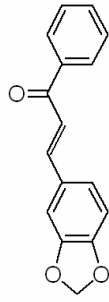
Em um balão contendo a amina solubilizada em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, adicionou-se Et<sub>3</sub>N e o (Boc)<sub>2</sub>O. A reação foi agitada por 2,5 h a temperatura ambiente. Após esse período a reação extraiu-se três vezes cada com 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida.

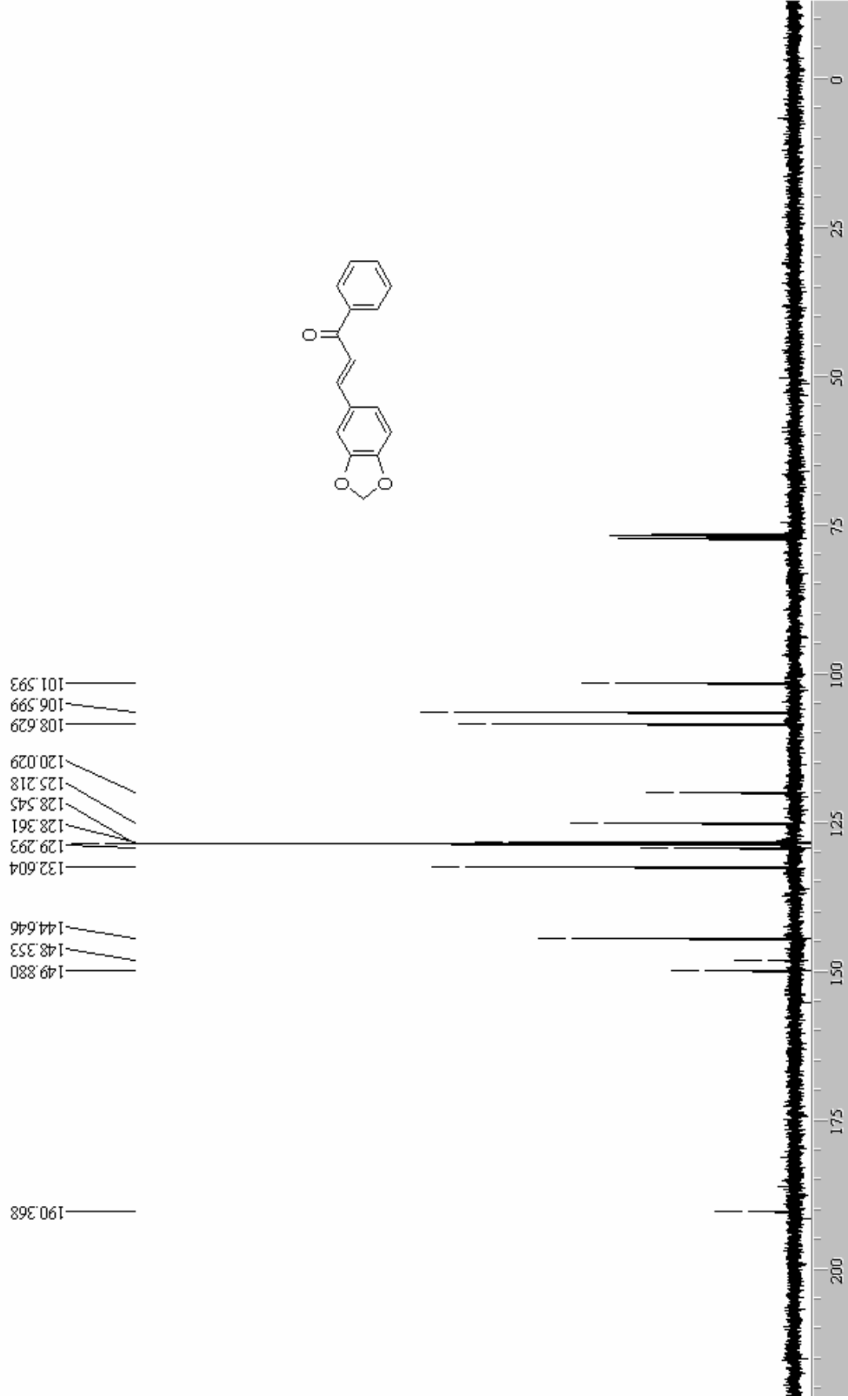
**$^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  8,45 (d,  $J = 12$  Hz); 7,50-7,05 (m), 5,00-4,80 (dd,  $J = 8,0$  e  $0,6$  Hz); 4,25-4,60 (ddd,  $J = 11,0$ ;  $2,6$  e  $0,9$  Hz), 3,25-3,15 (m); 2,85-2,6 (m); 2,2- 2,0 (m); 1,65-1,2 (m); 1,18 (d,  $J = 10,9$  Hz); 1,1 (d,  $J = 10,9$  Hz)

**$^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  136,0; 127,0; 122,0; 120,0; 119,0; 118,0; 117,0; 118,5; 111,0; 57,0; 56,0; 39,0; 38,5; 34,0; 33,0; 29,0; 22,0; 21,8; 21,0.



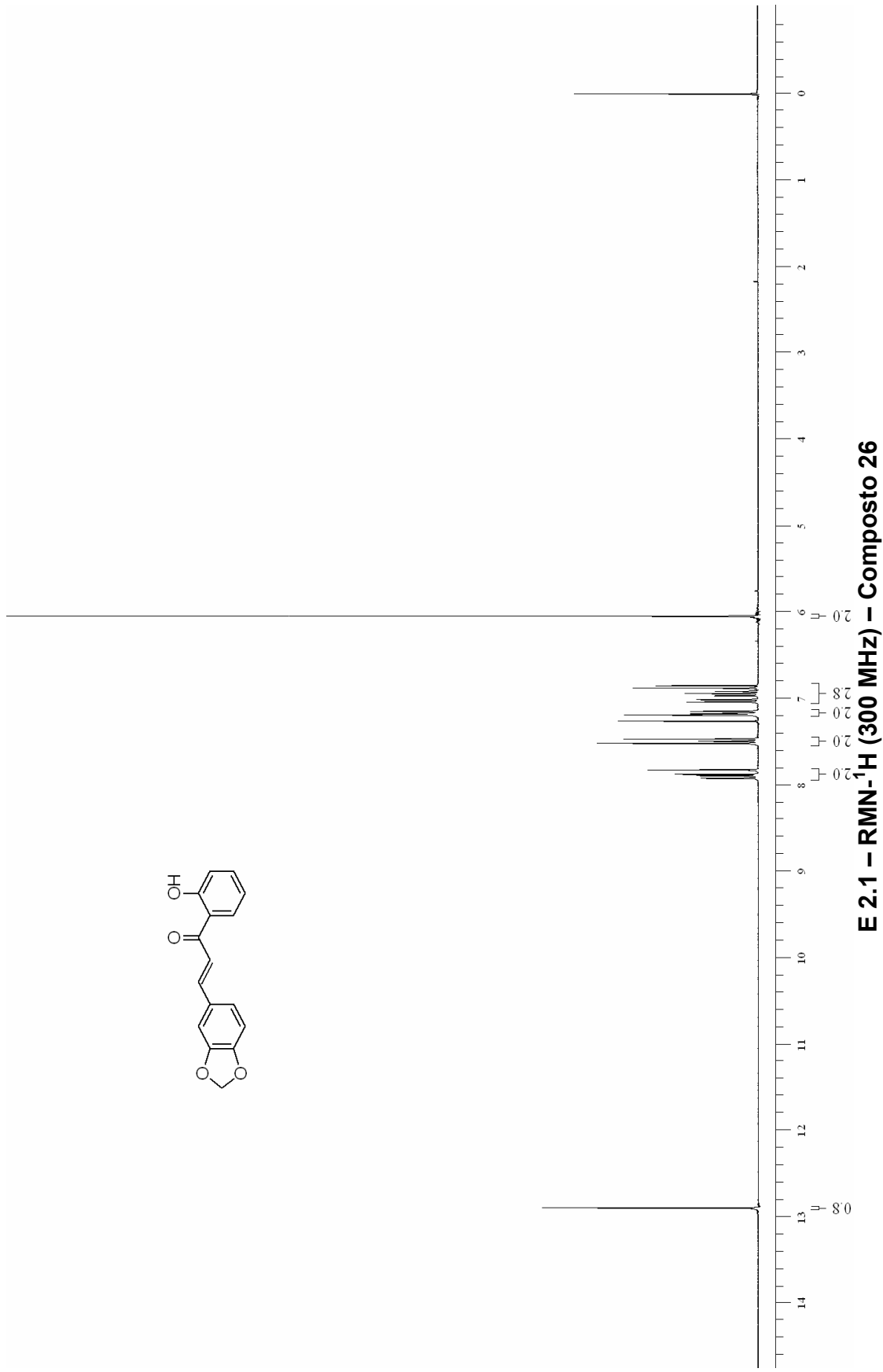
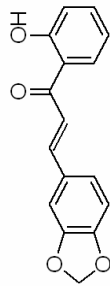
# Anexos

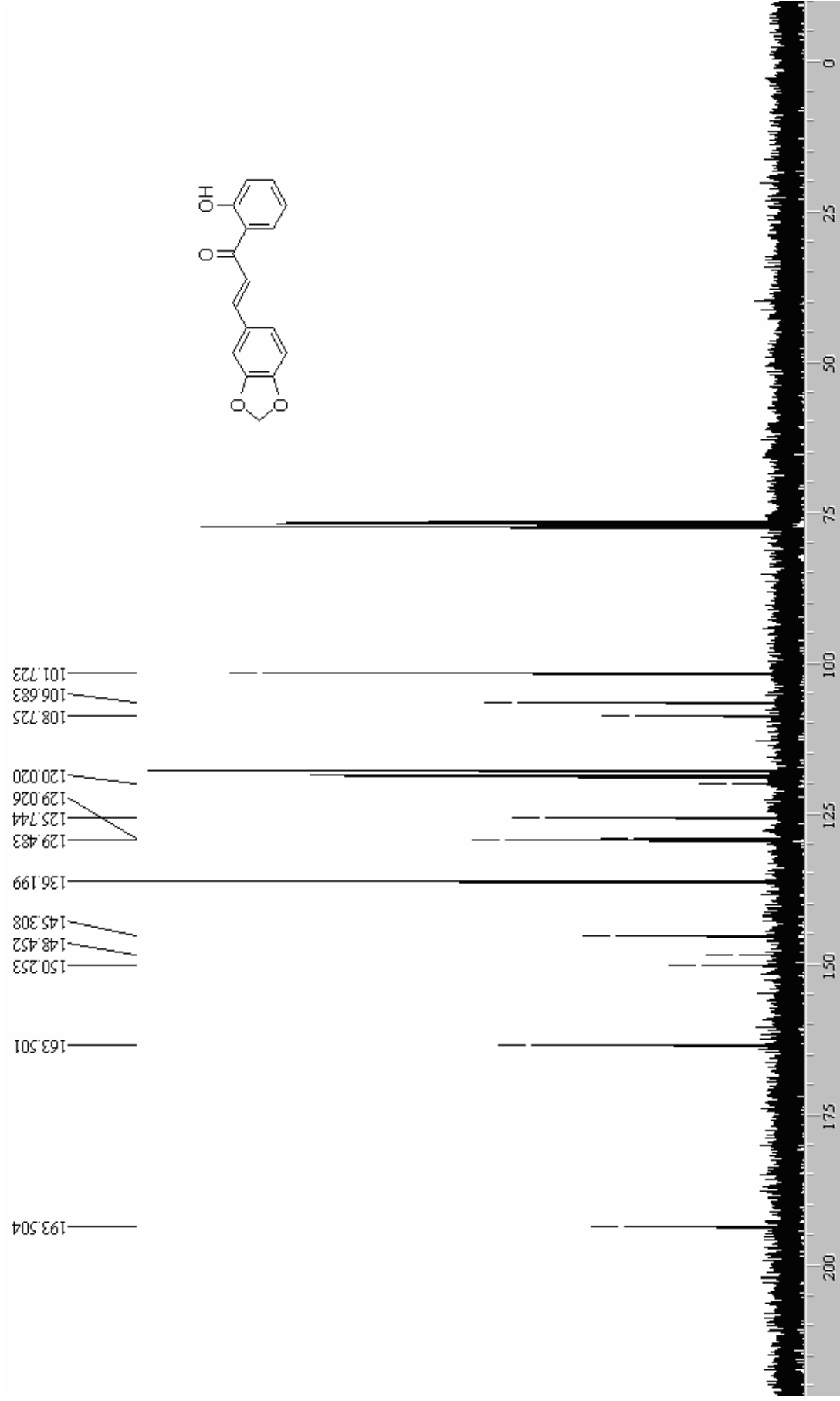




E 1.2 – RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz) – Composto 25

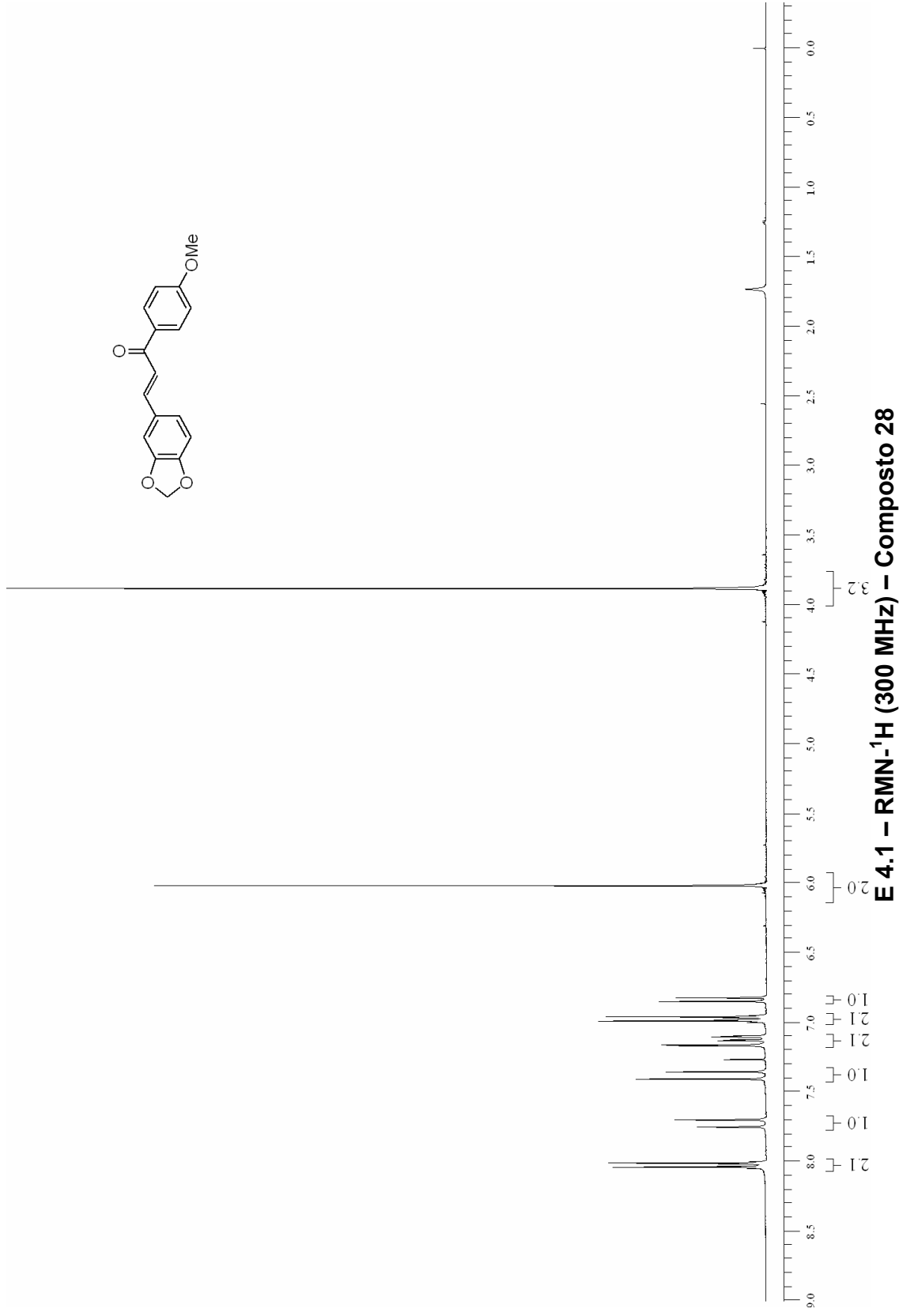
**E 1.3 – IV (KBr)– Composto 25**





E 2.2 – RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) – Composto 26

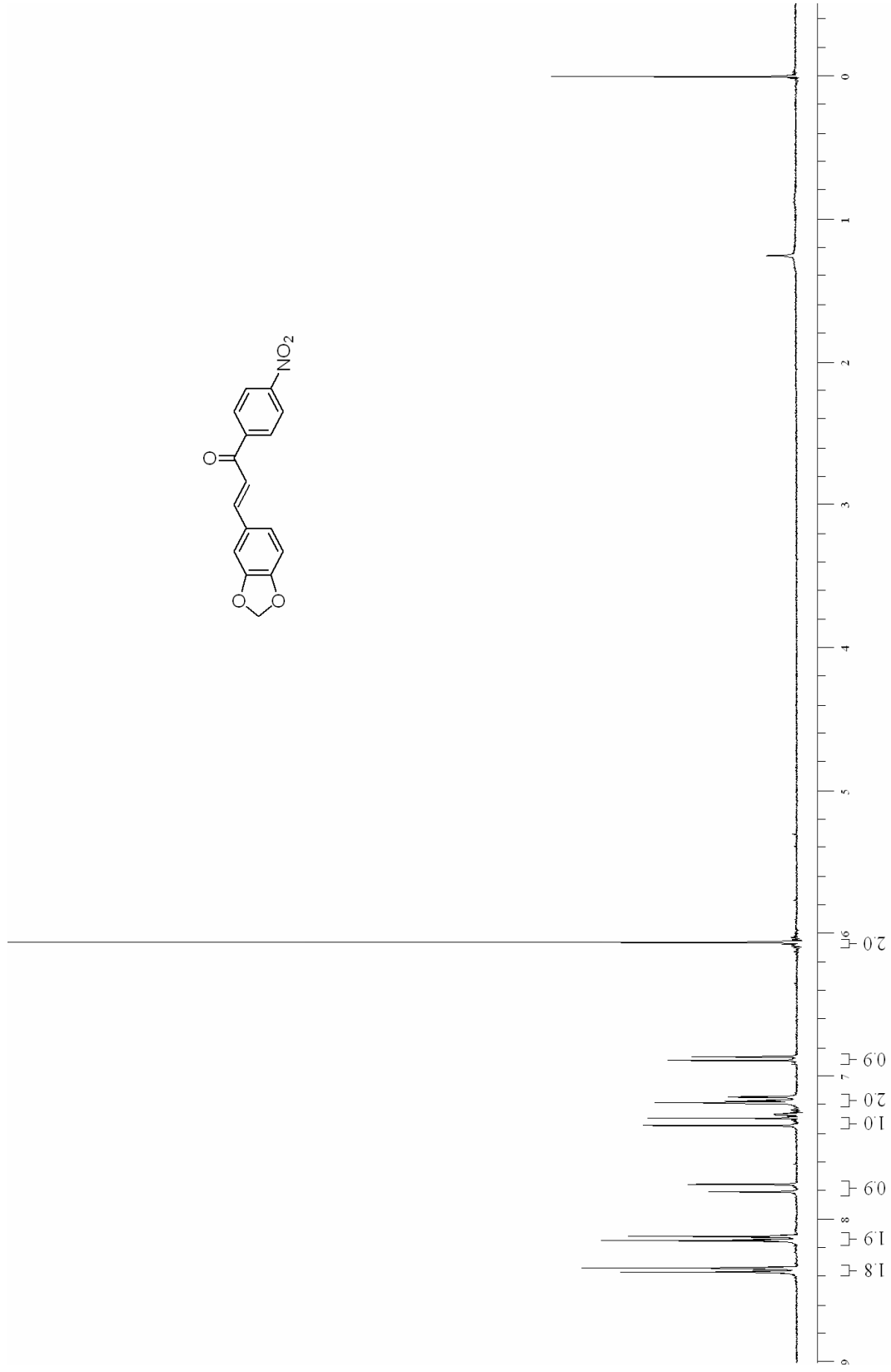
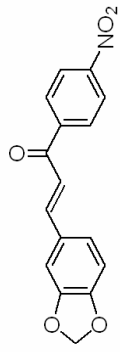
**E 3.1 – RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto 27**



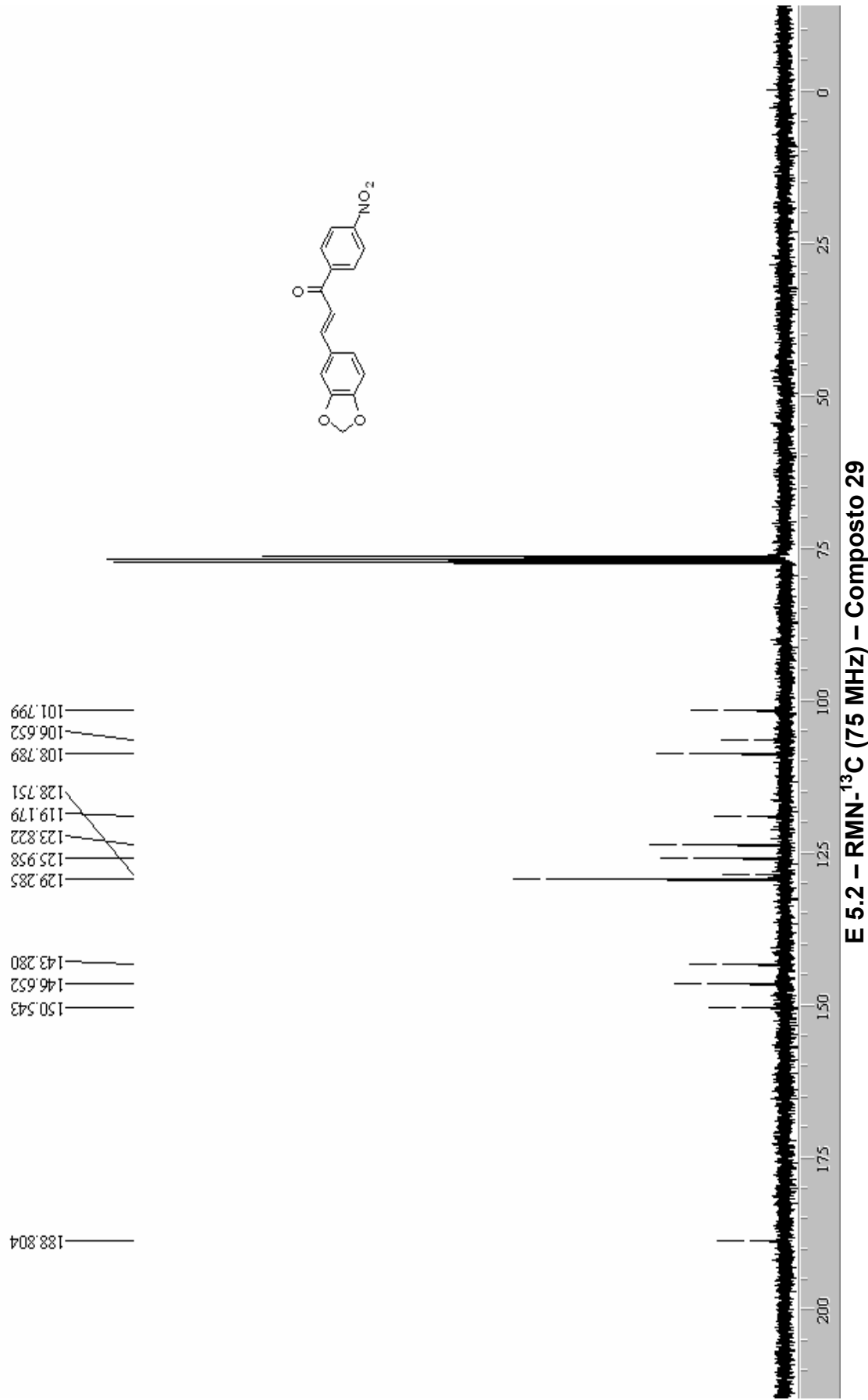


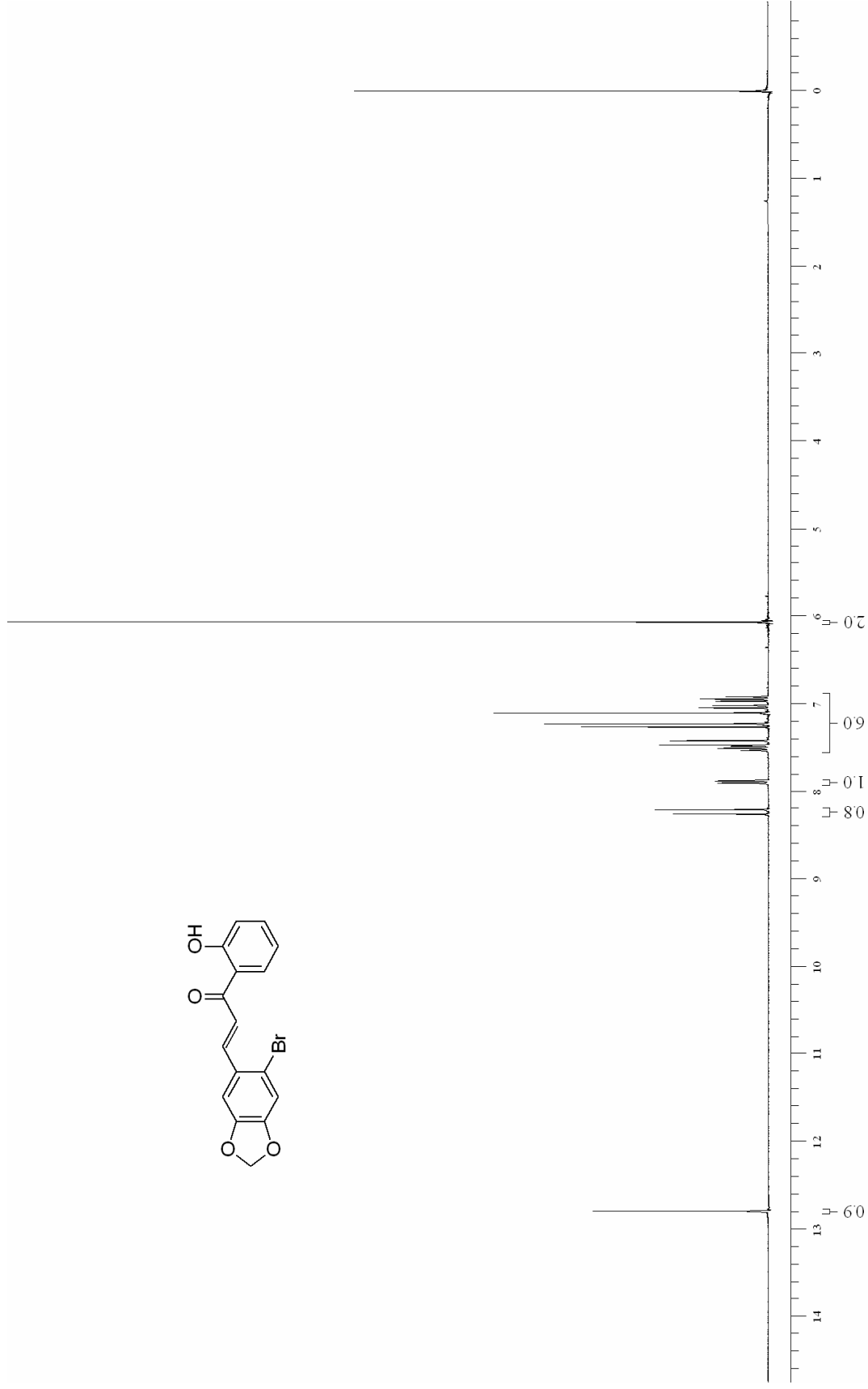
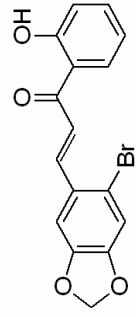
#### **E 4.2 – RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) – Composto 28**



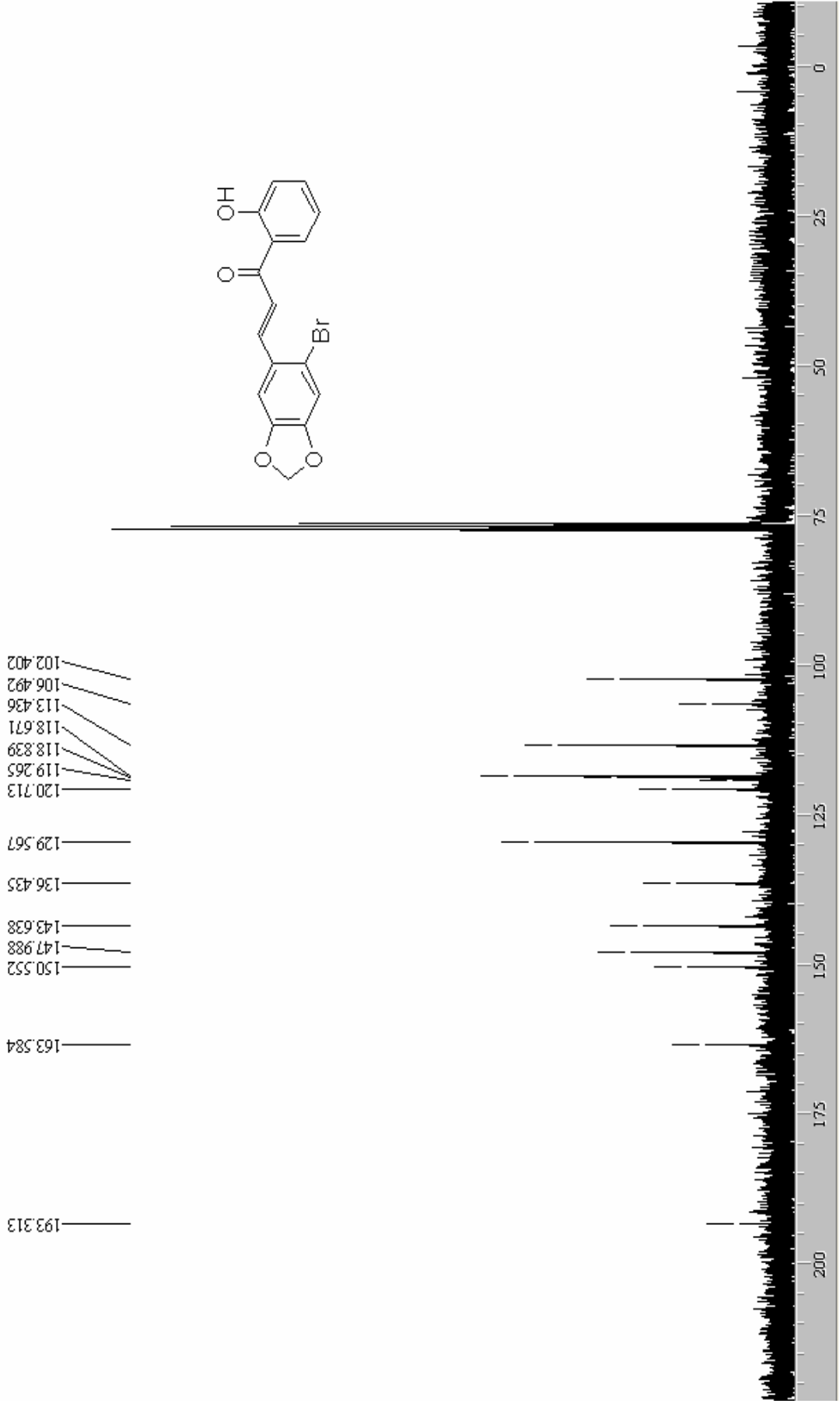


**E 5.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 29**

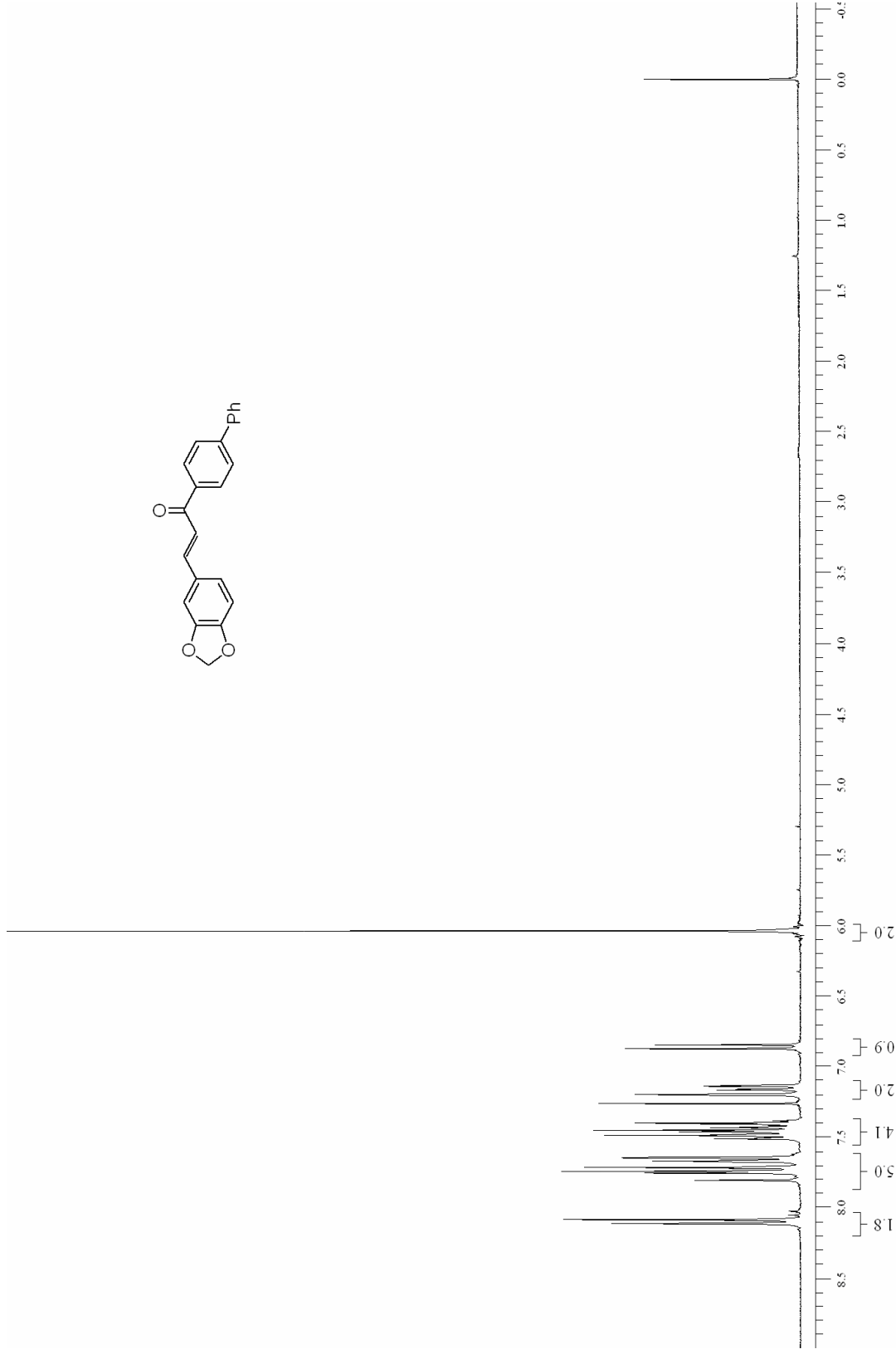
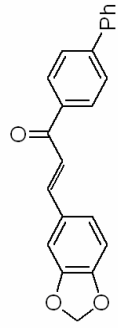




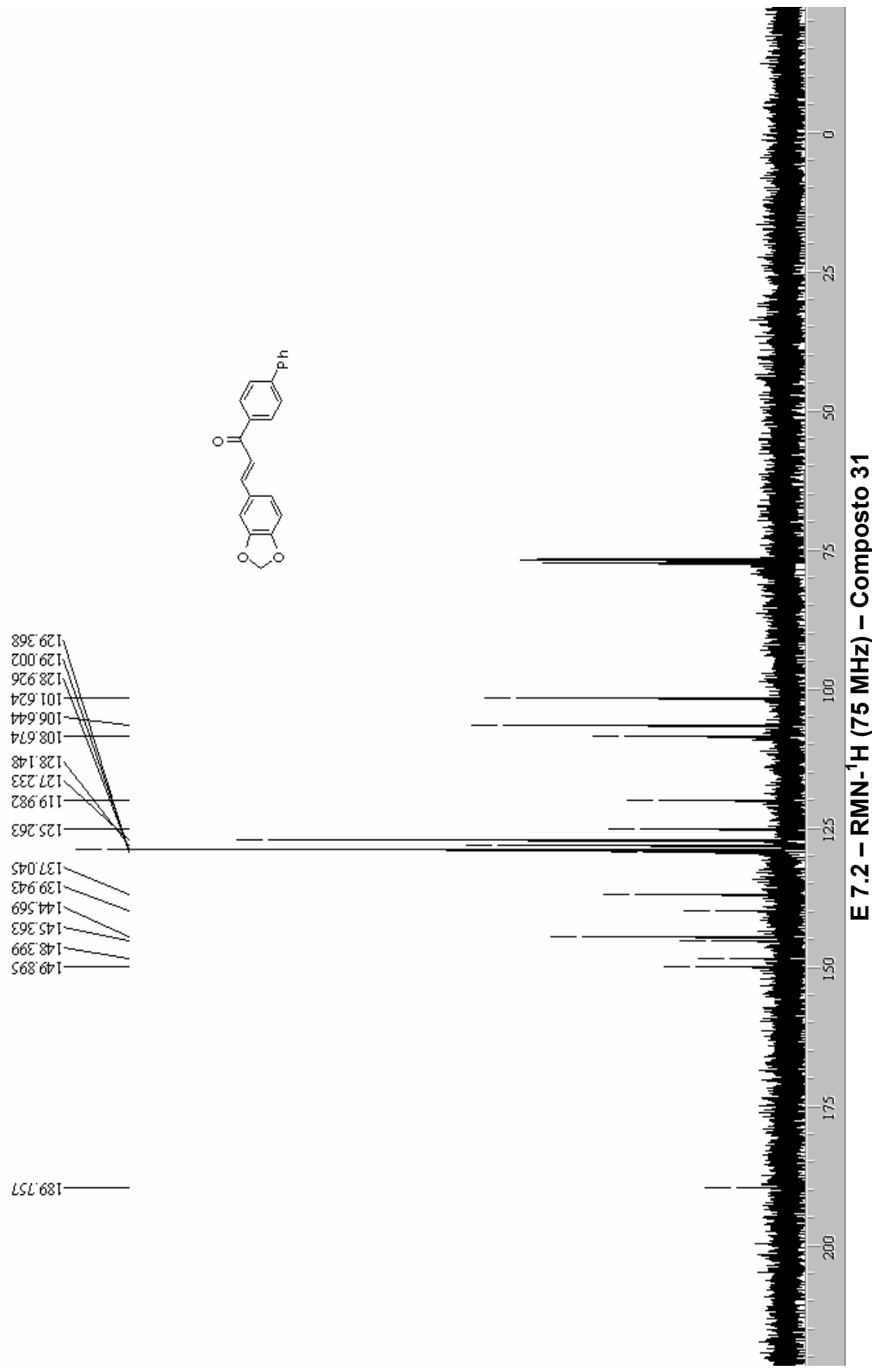
**E 6.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 30**



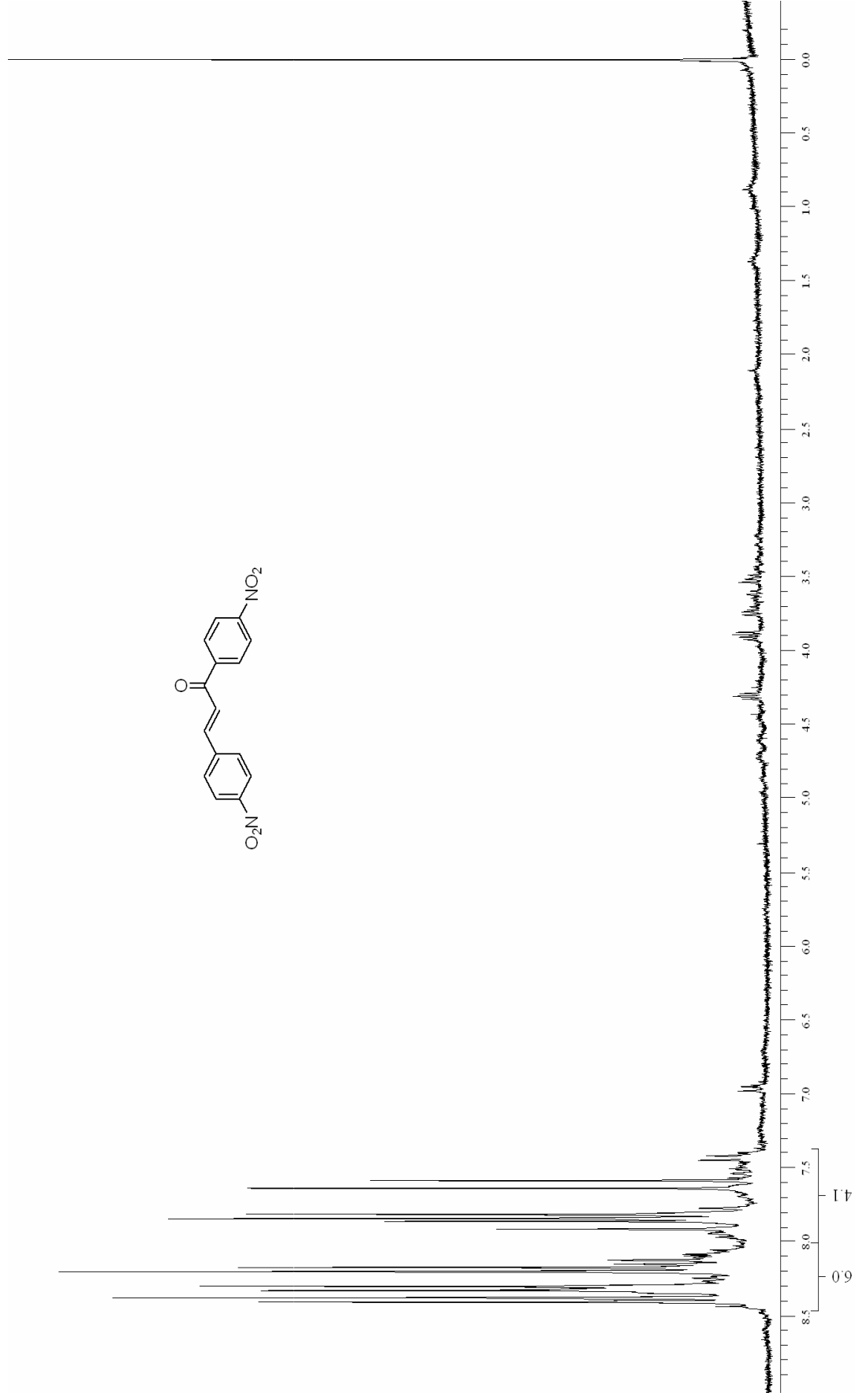
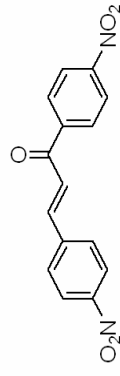
E 6.2 – RMN- $^{13}\text{C}$  (300 MHz) – Composto 30



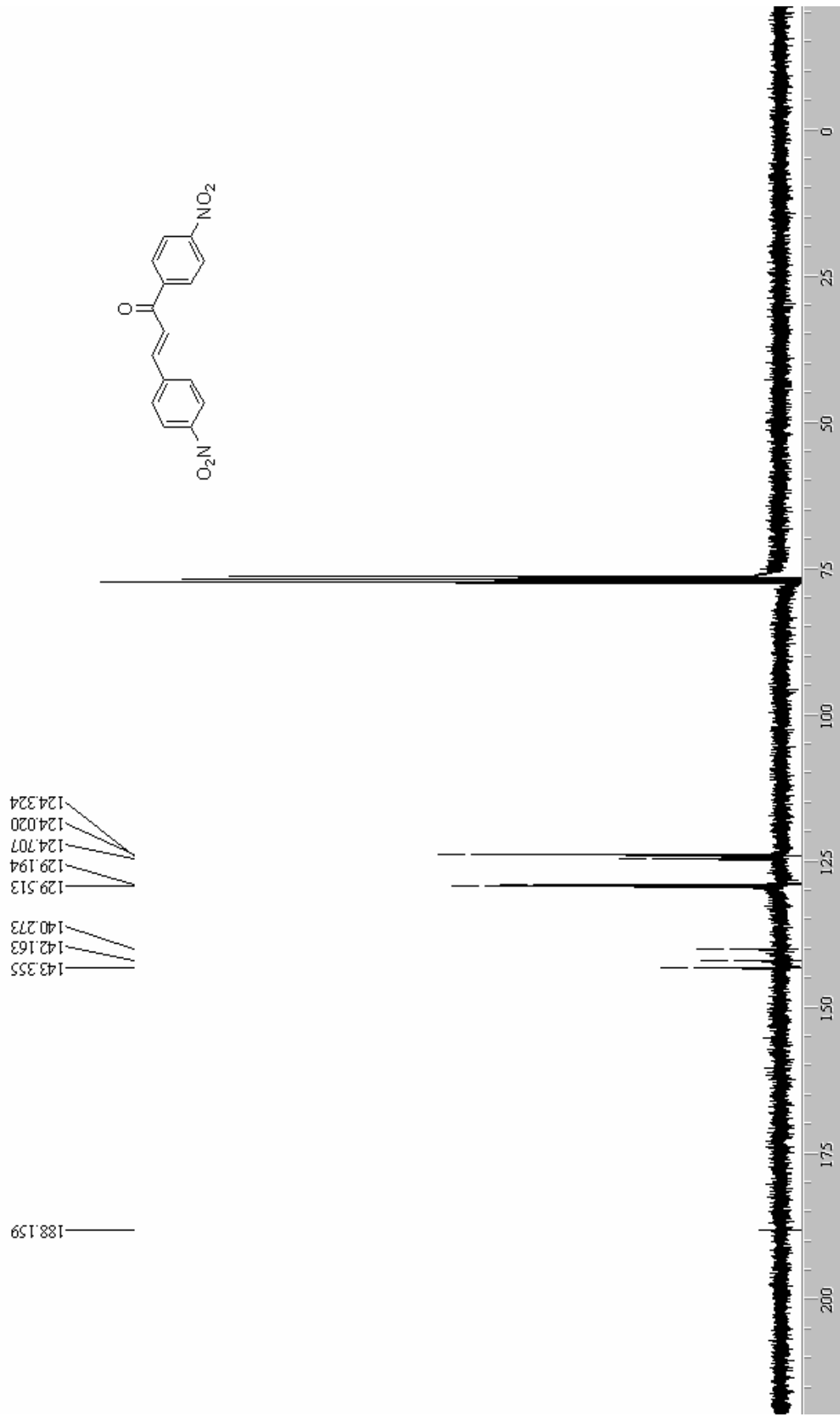
**E 7.1 – RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto 31**



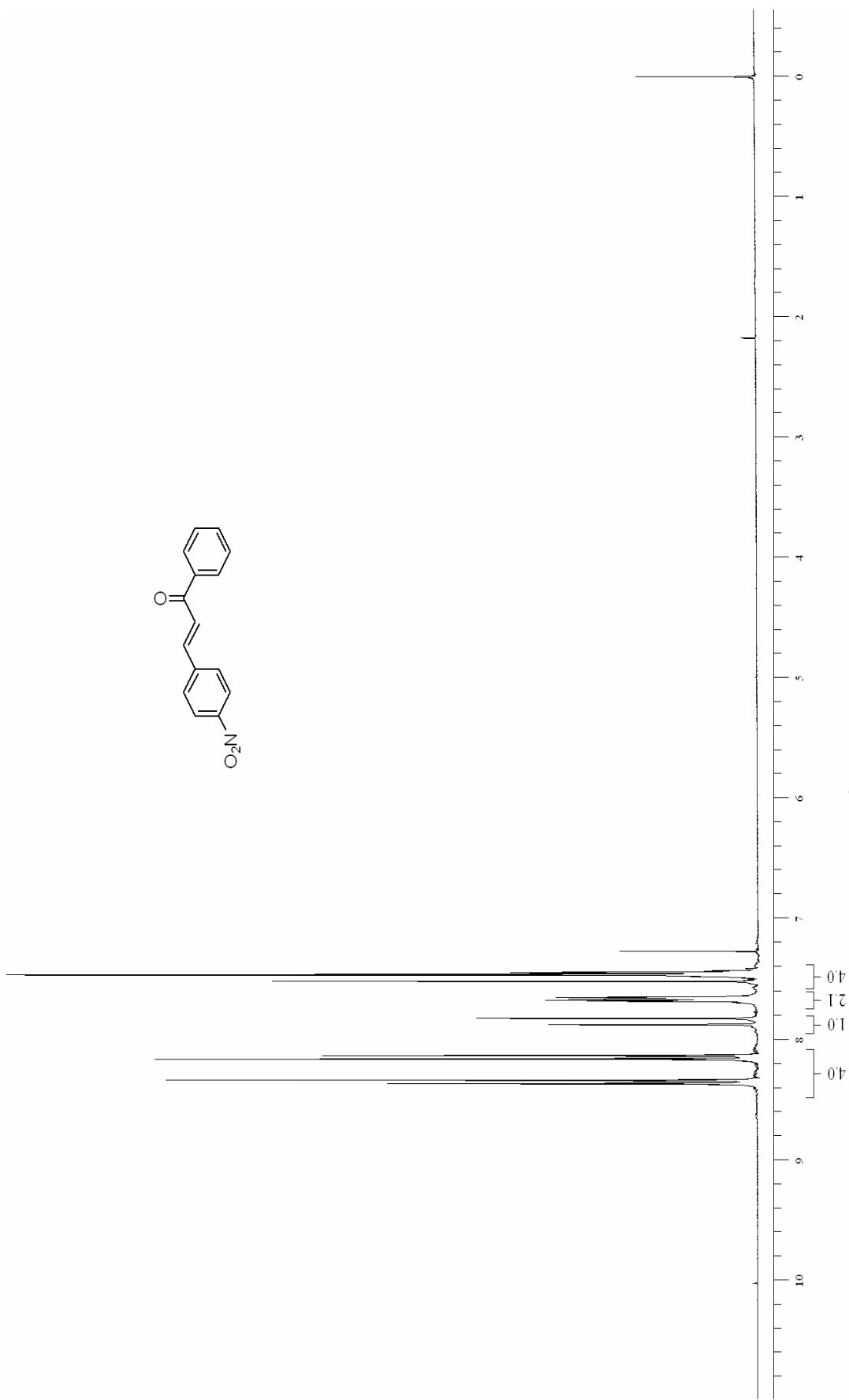
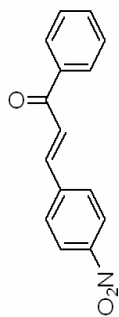




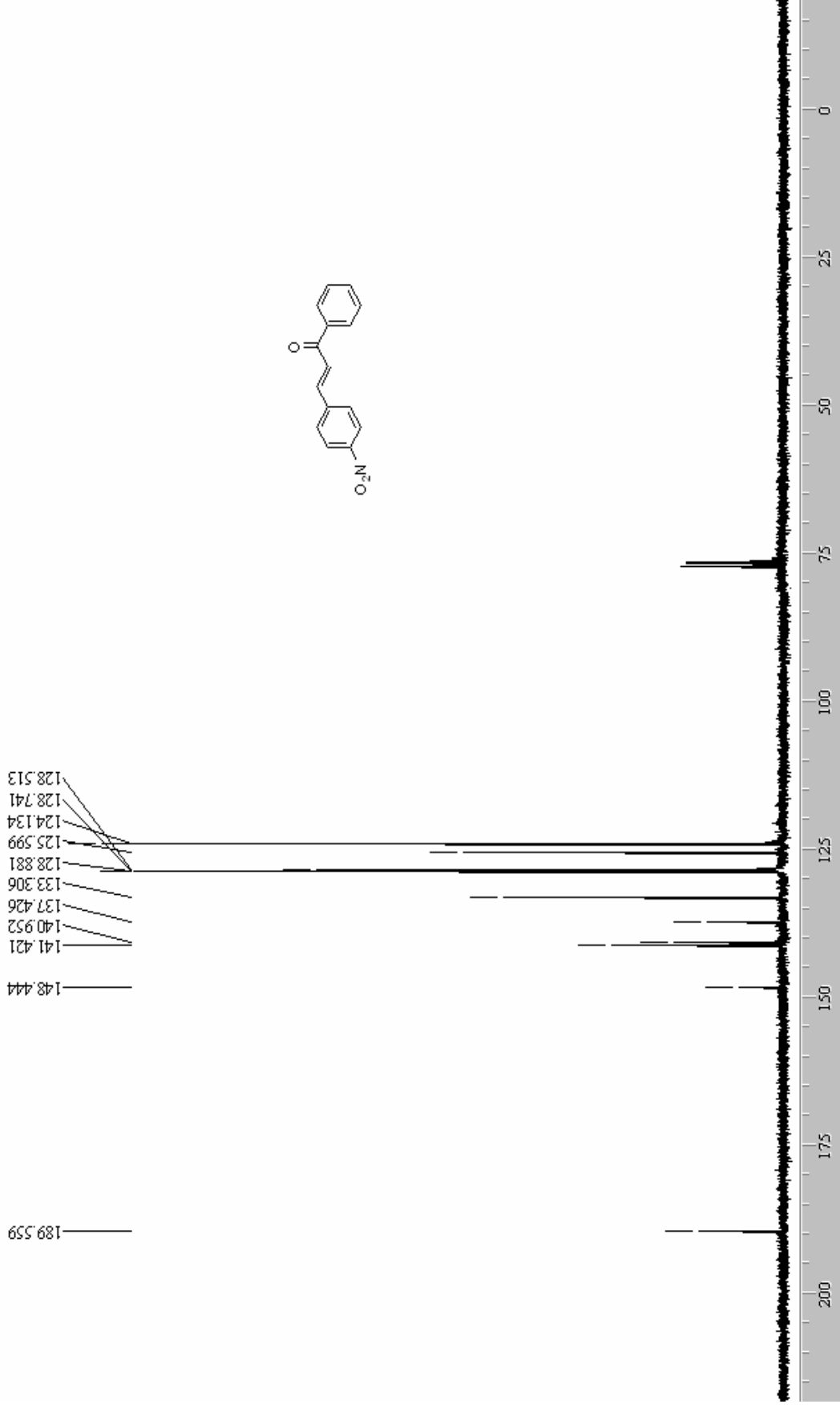
**E 8.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 32**



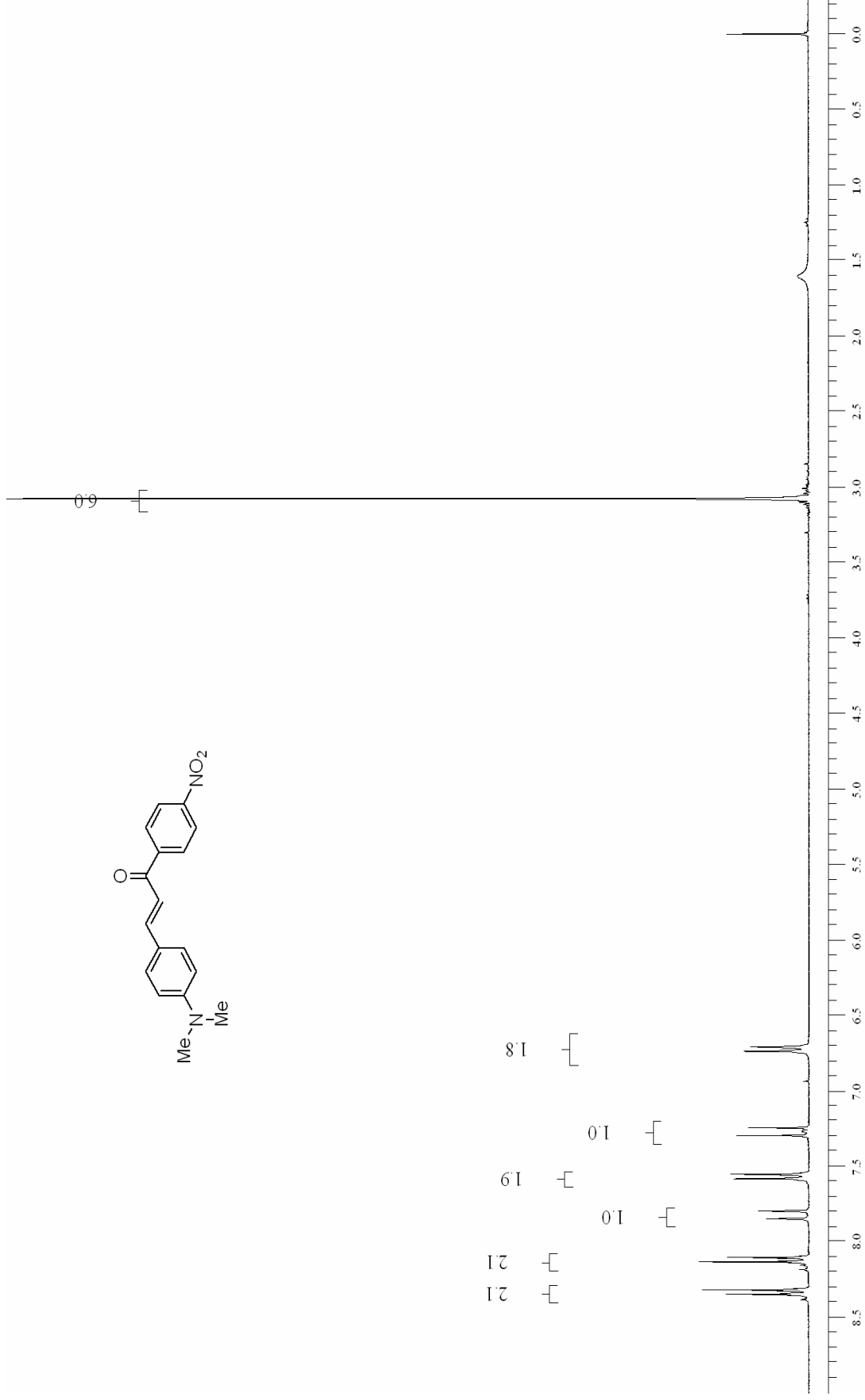
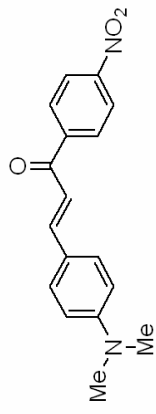
E 8.2 – RMN-<sup>1</sup>H (75 MHz) – Composto 32



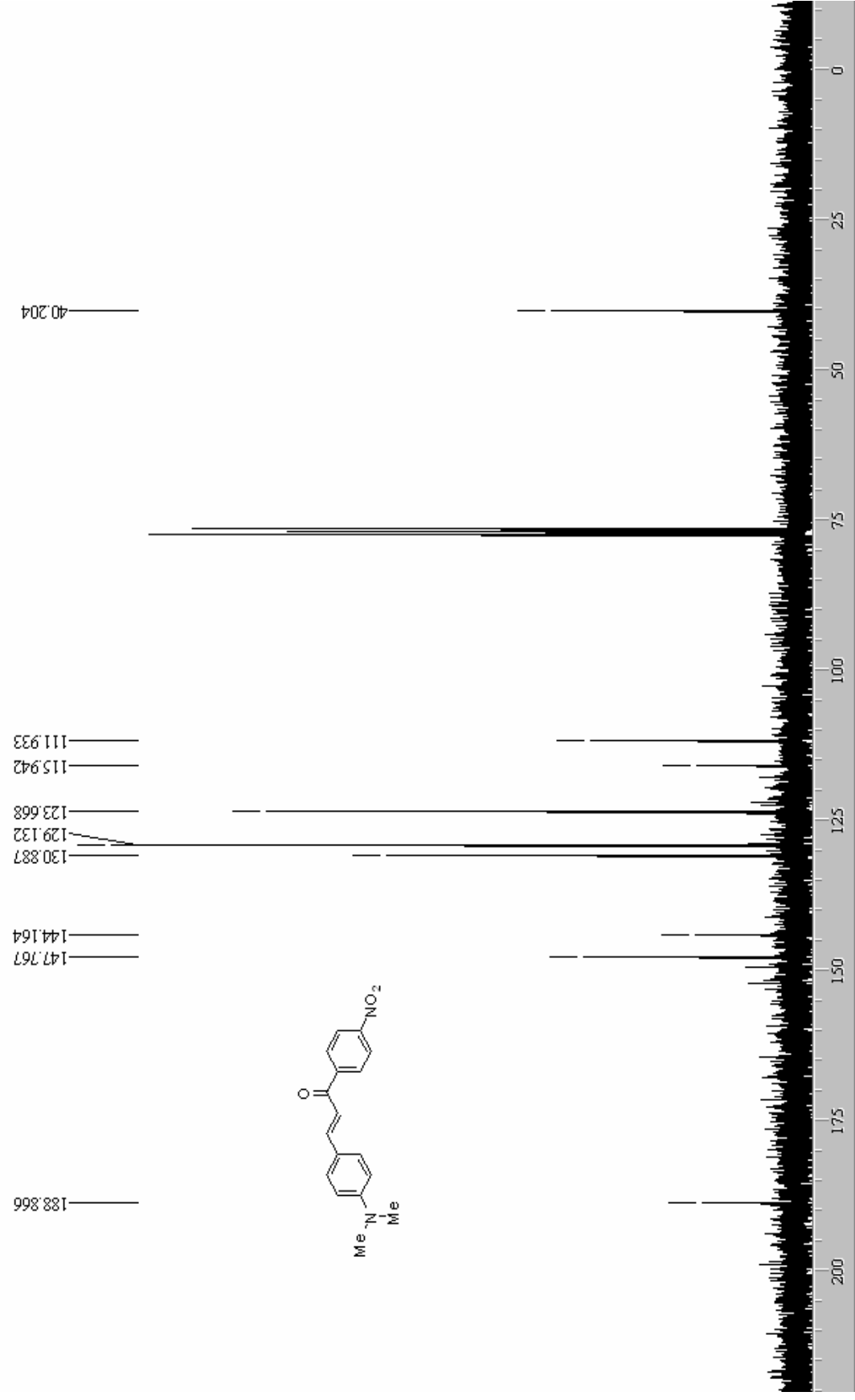
**E 9.1 – RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto 33**



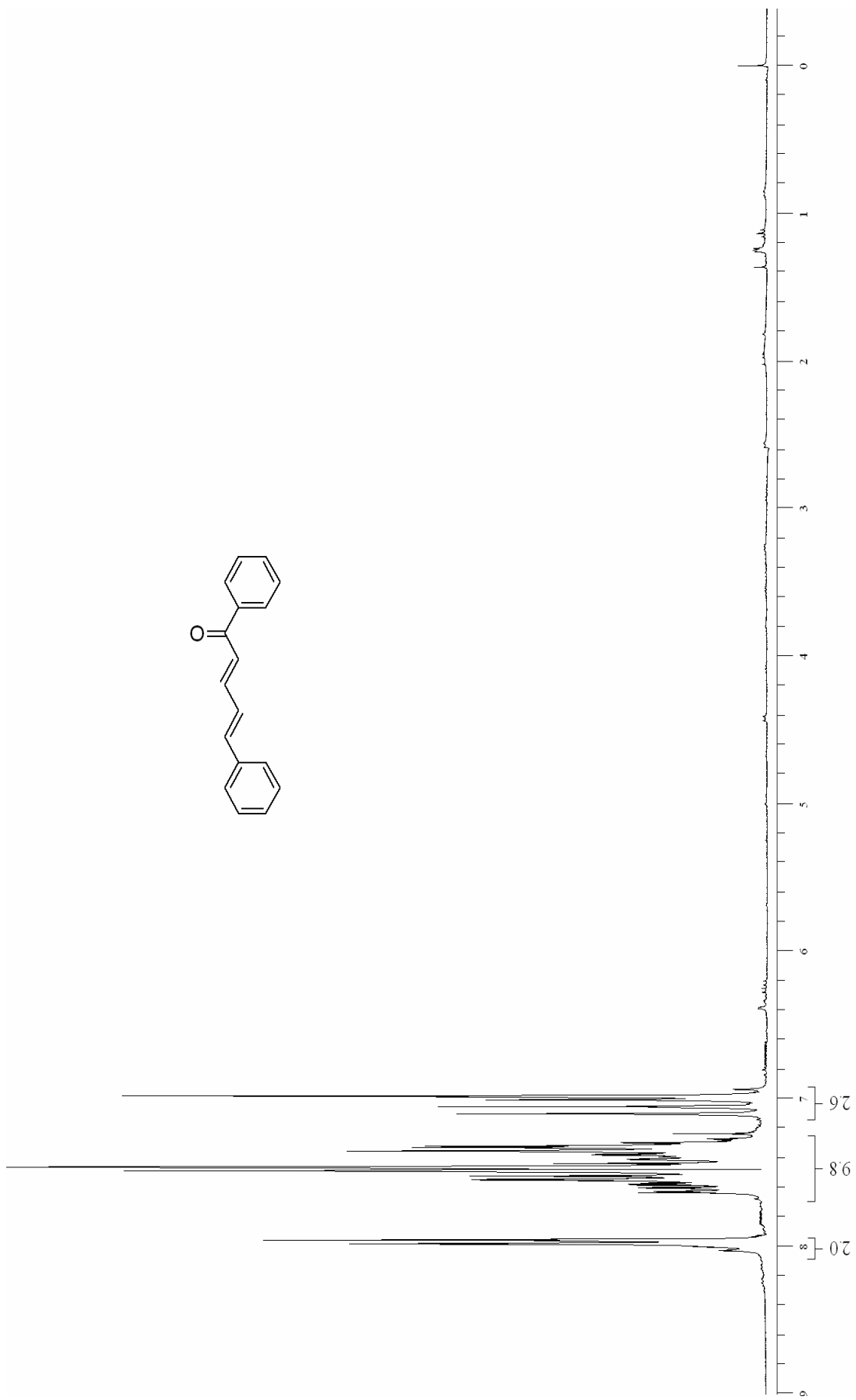
E 9.2– RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) – Composto 33



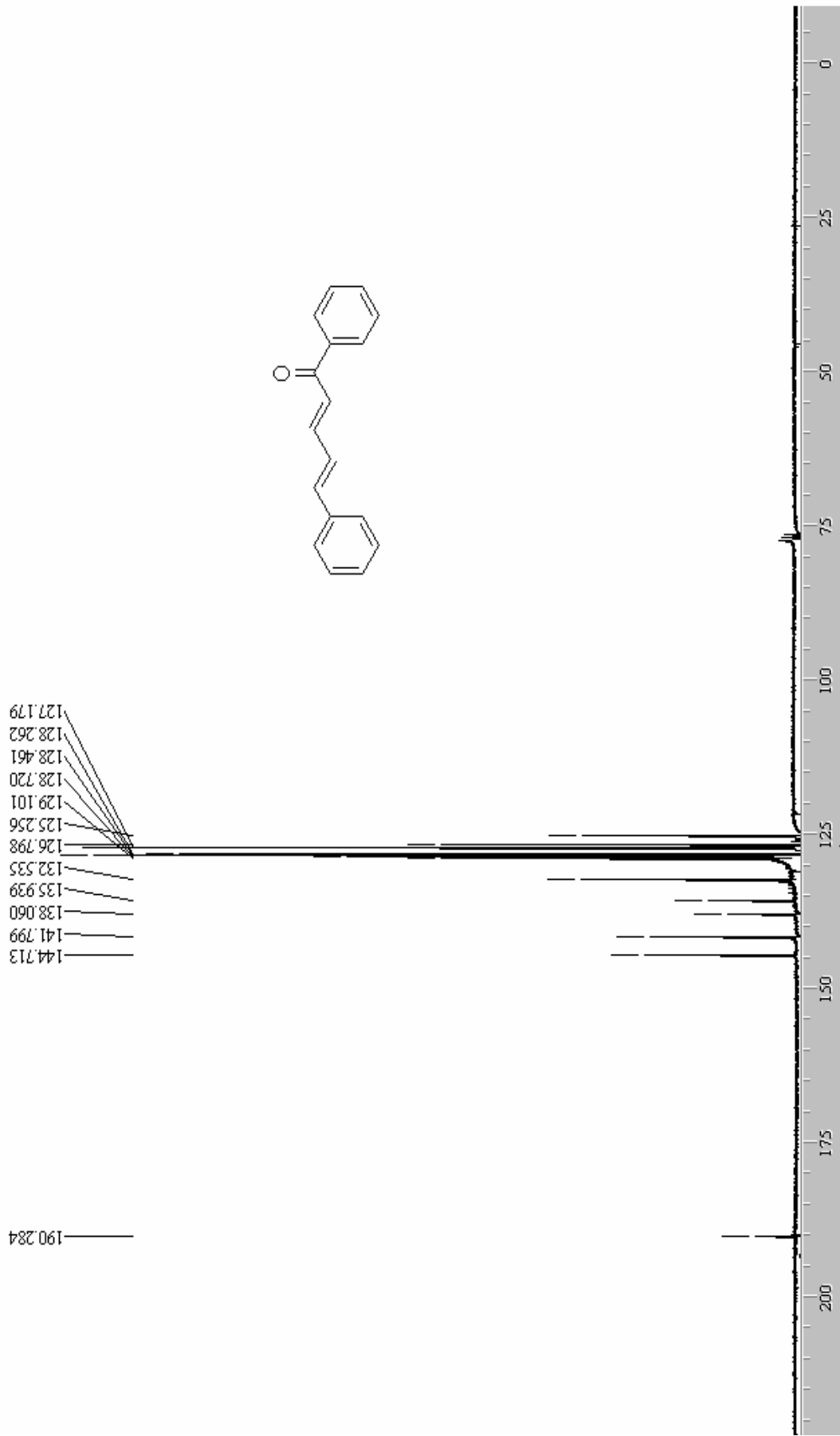
**E 10.1 – RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto 35**



E 10.2– RMN-<sup>13</sup> C (75 MHz) – Composto 35



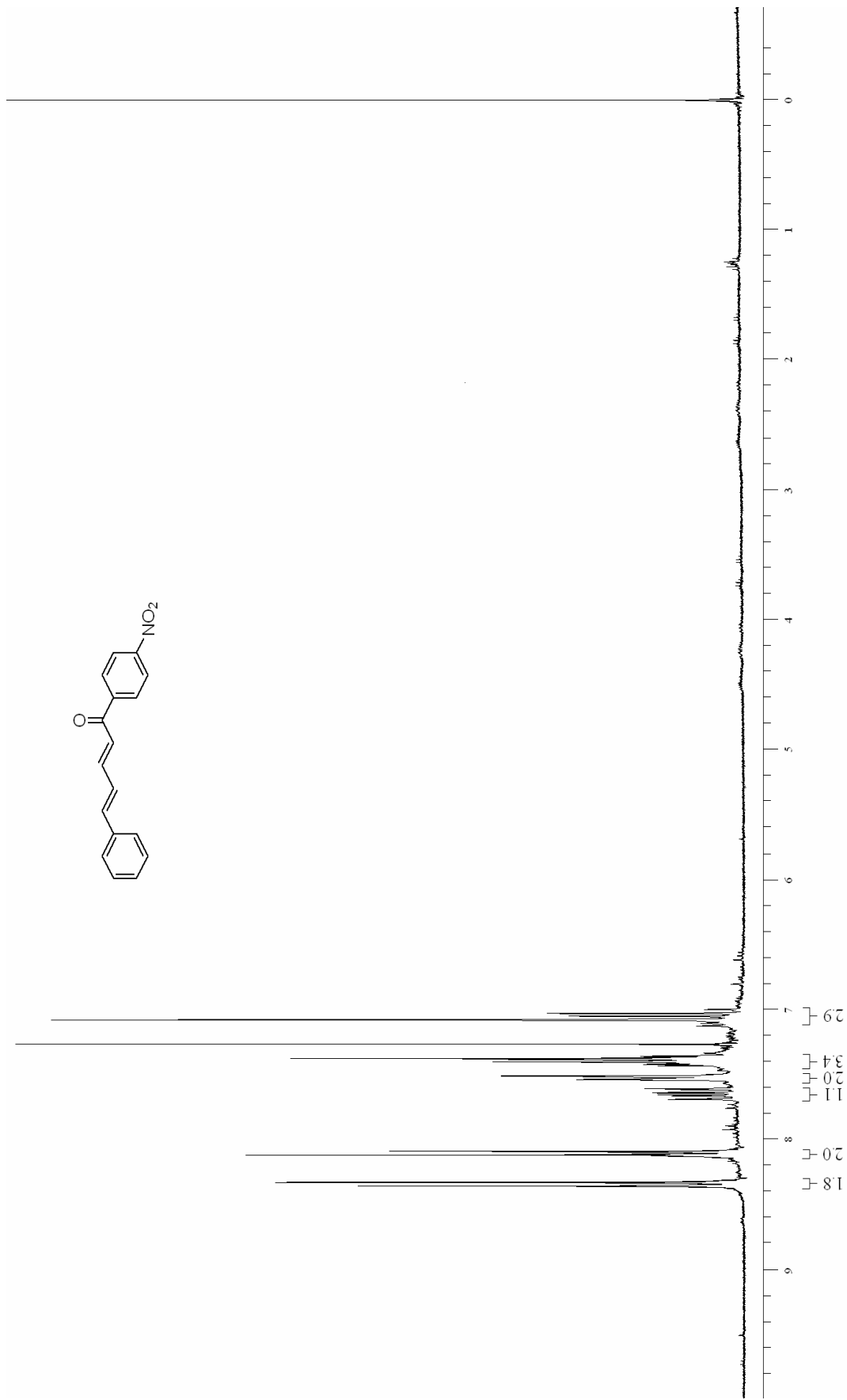
**E 11.1– RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto 36**



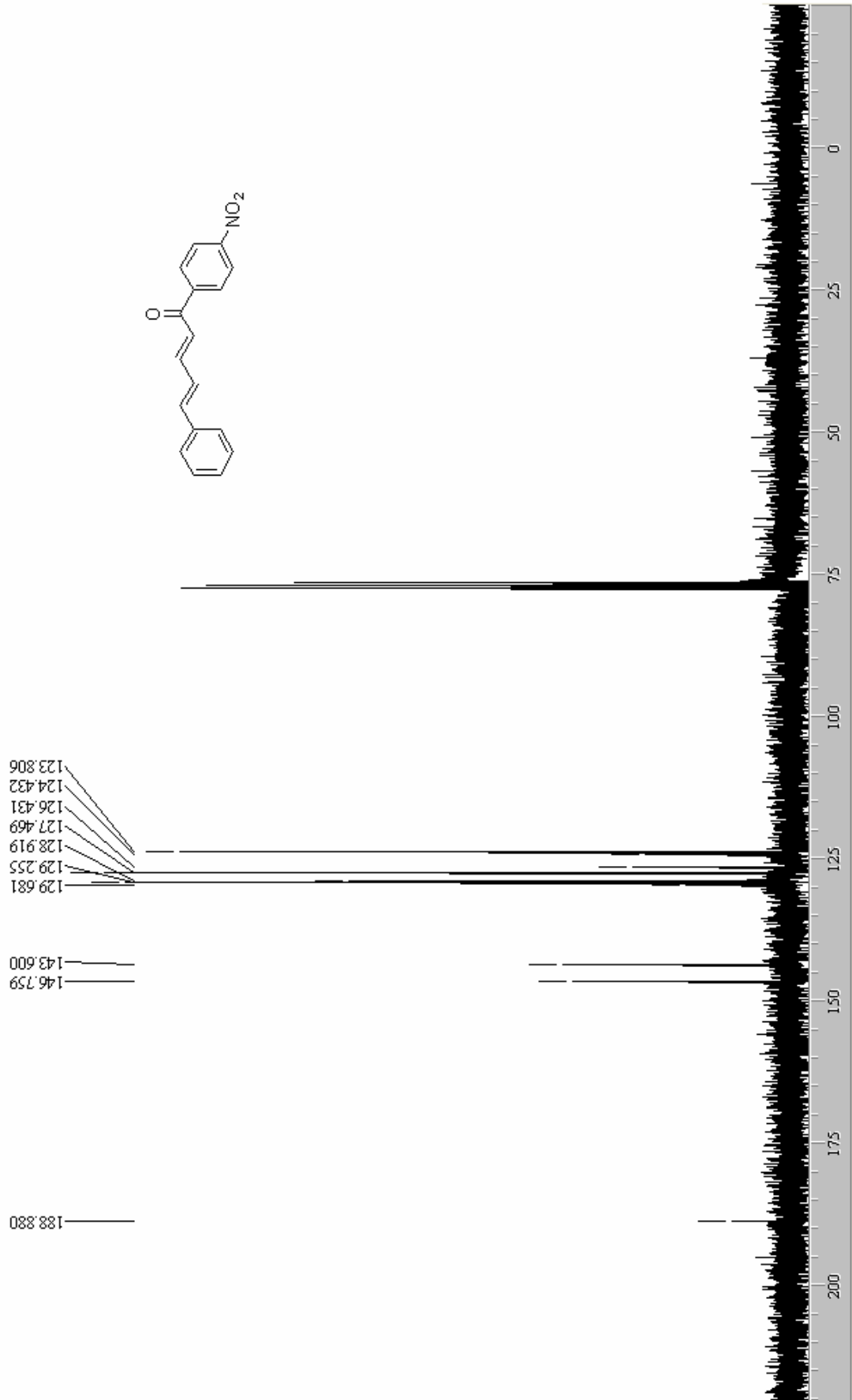
E 11.2 – RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) – Composto 36



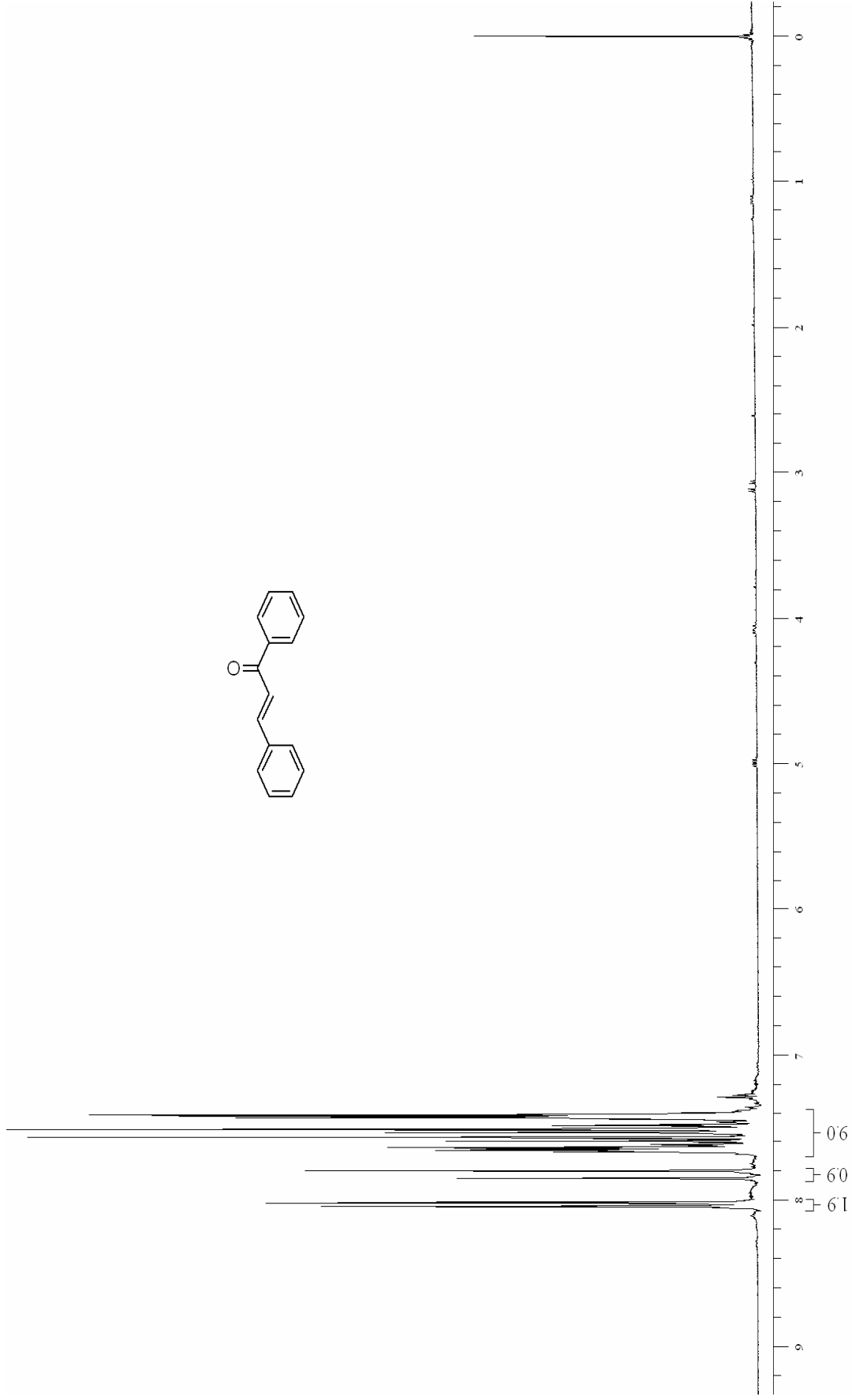
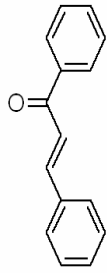
**E 11.3– IV (KBr) – Composto 36**



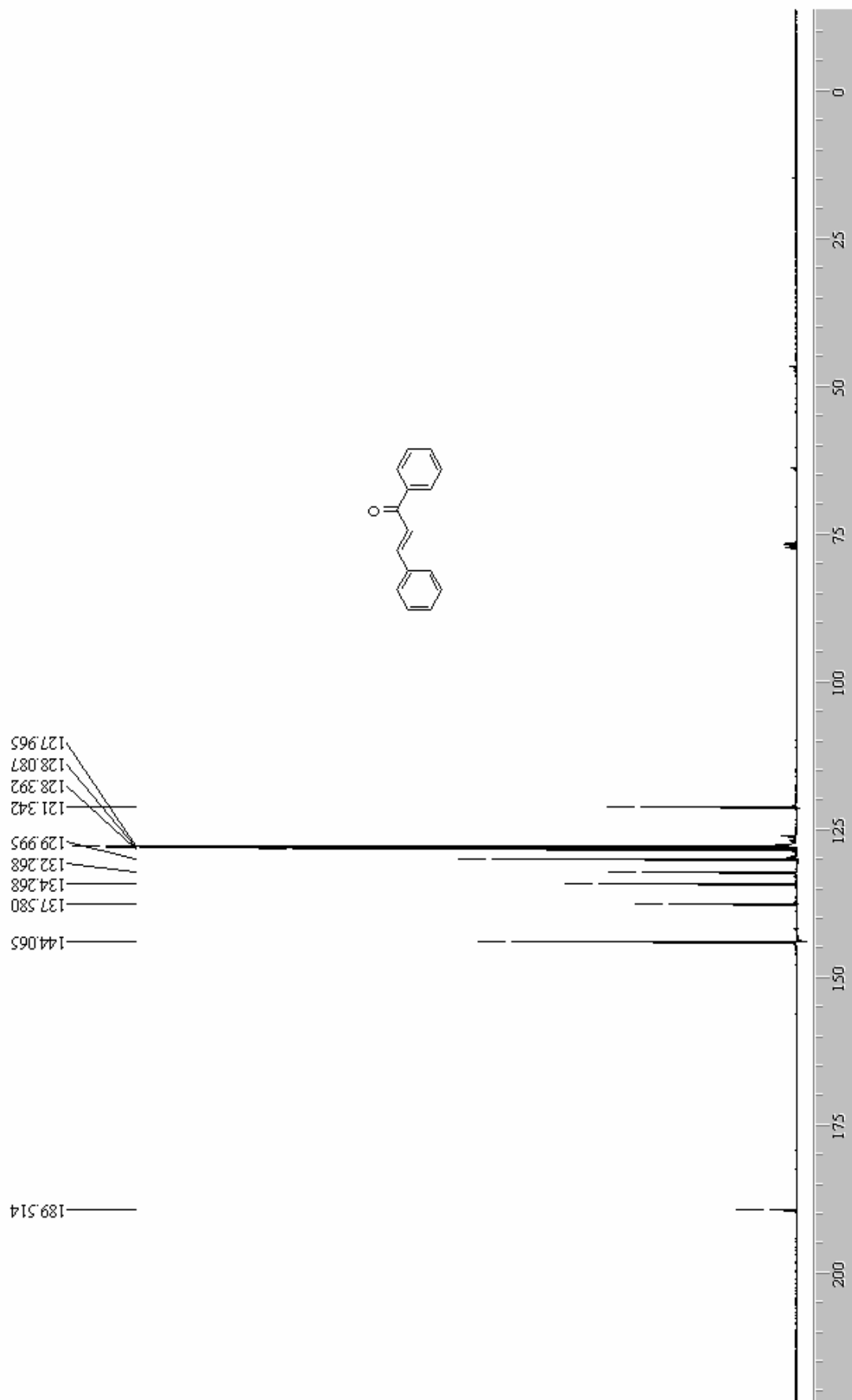
E 12.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 37



E 12.2– RMN-<sup>13</sup> C (75 MHz) – Composto 37

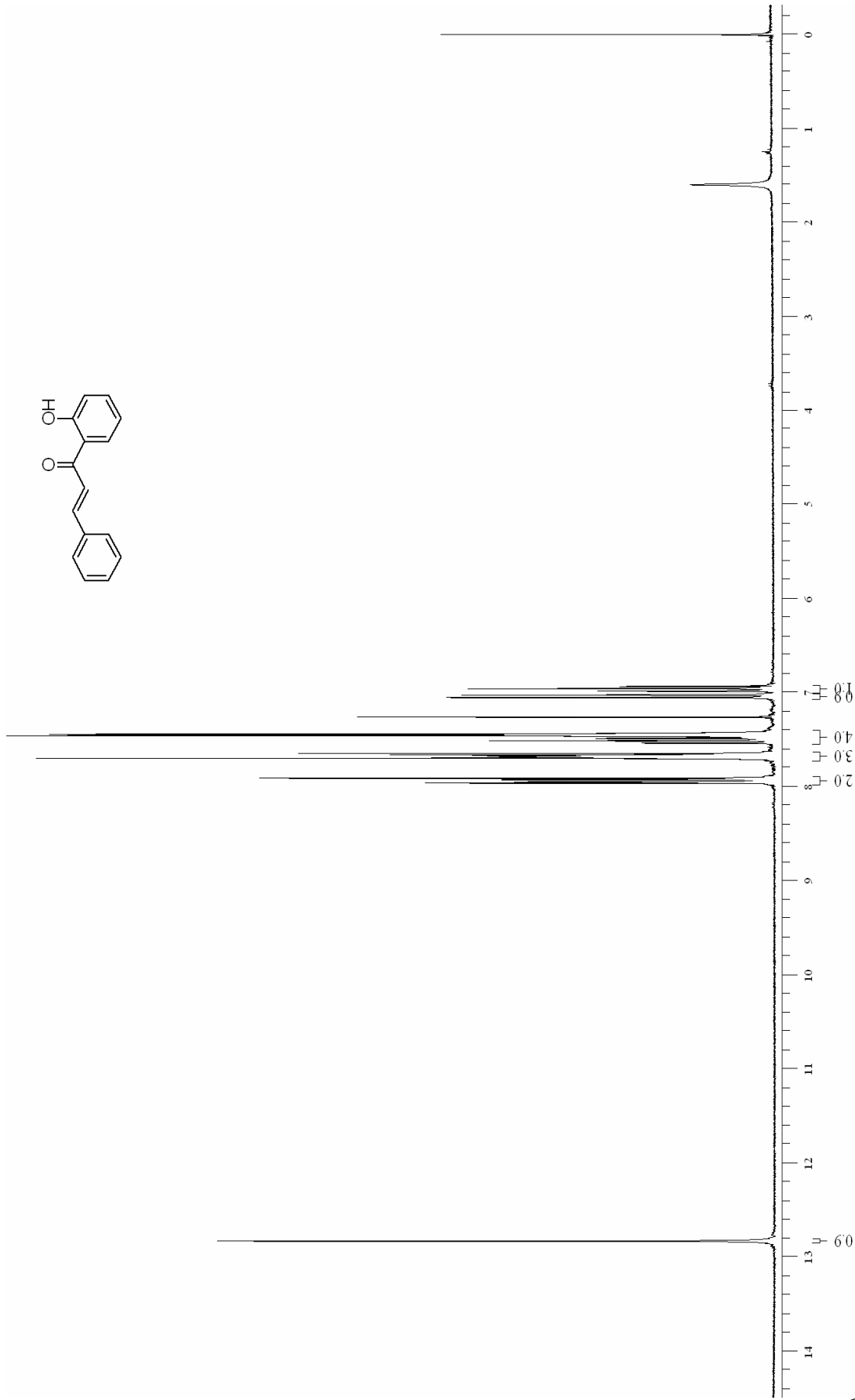


**E 13.1– RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 38**

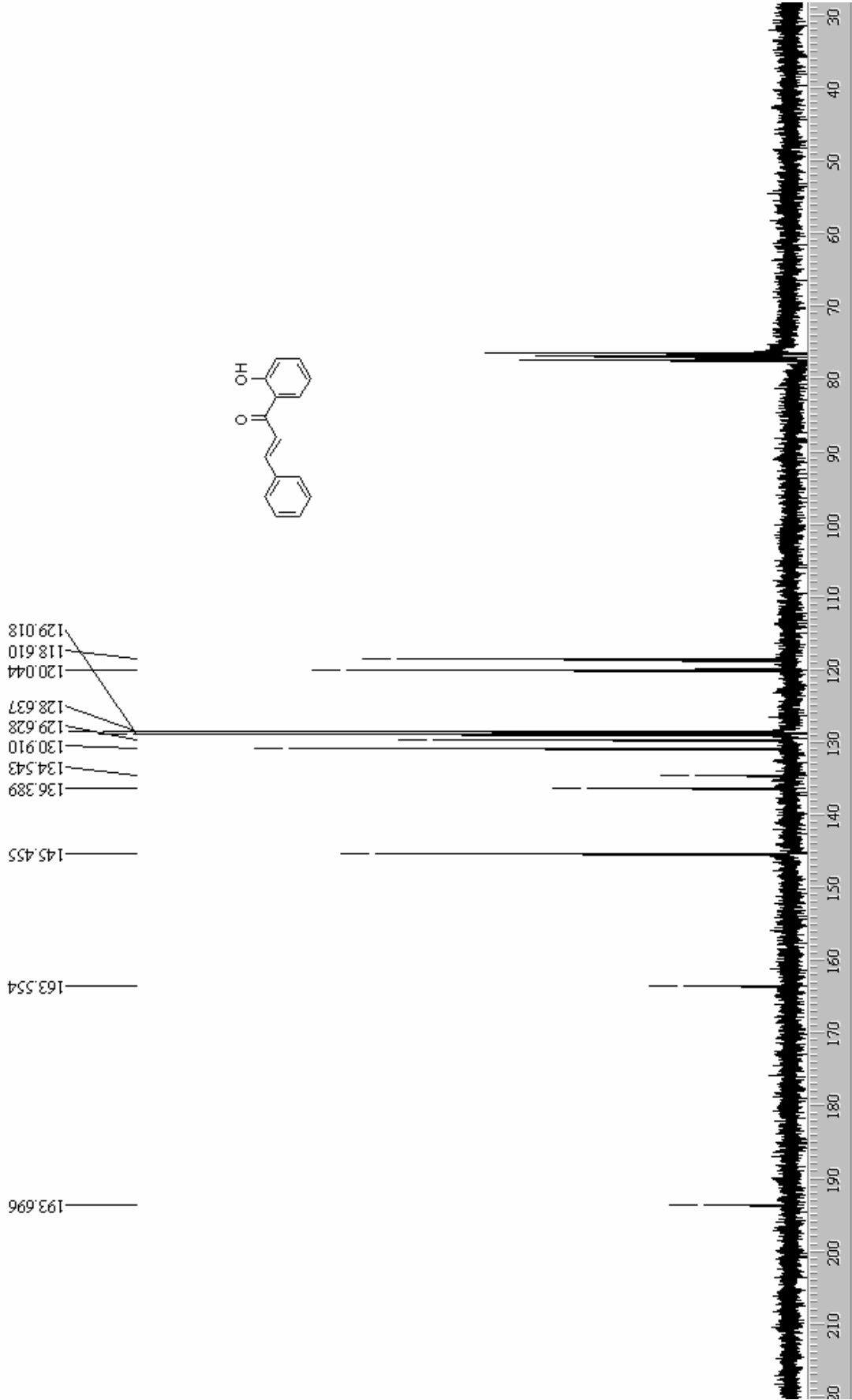


E 13.2– RMN-<sup>13</sup> C (75 MHz) – Composto 38

**E 13.3– IV (KBr) – Composto 38**

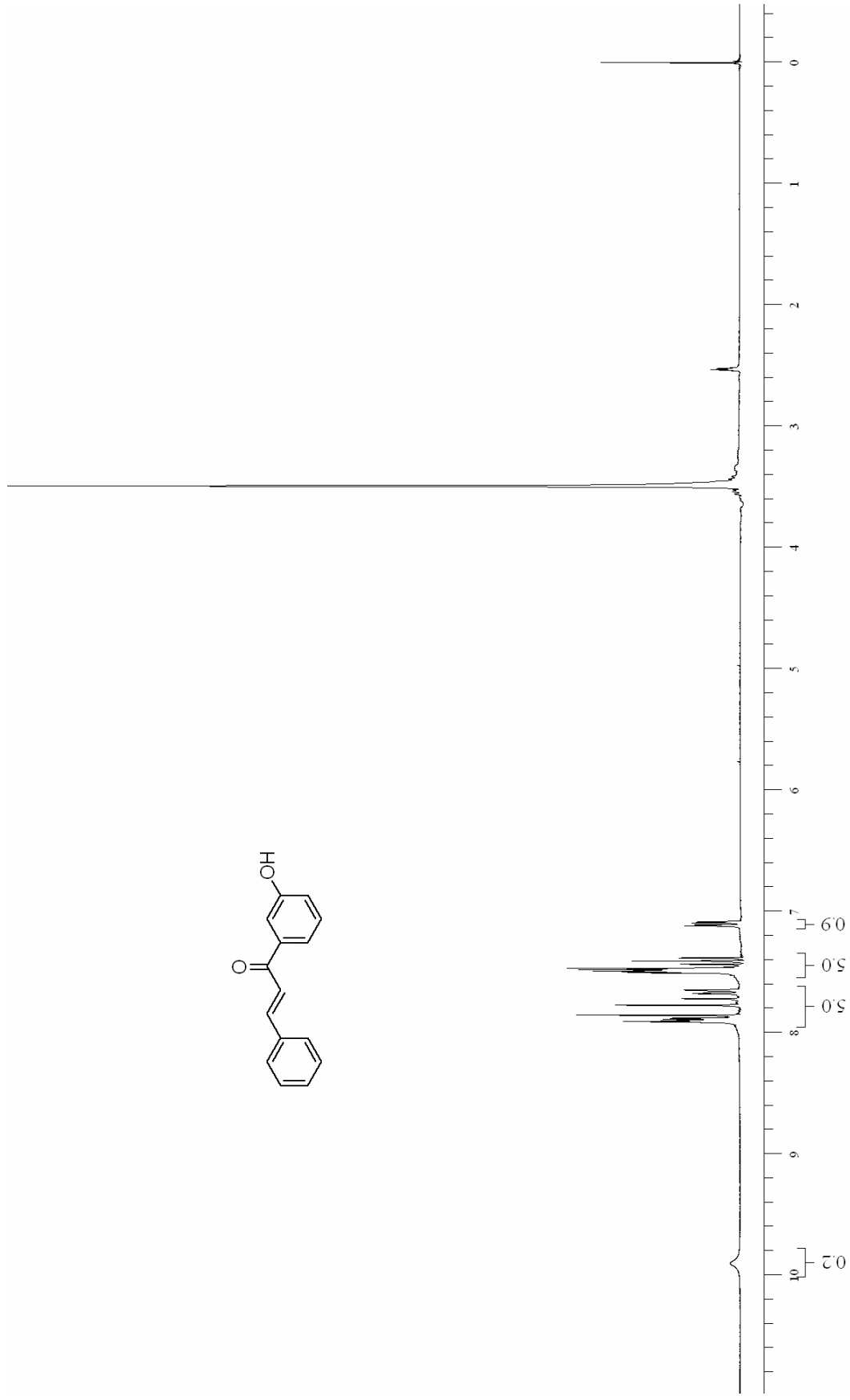
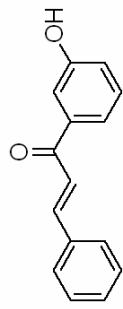


E 14.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 39

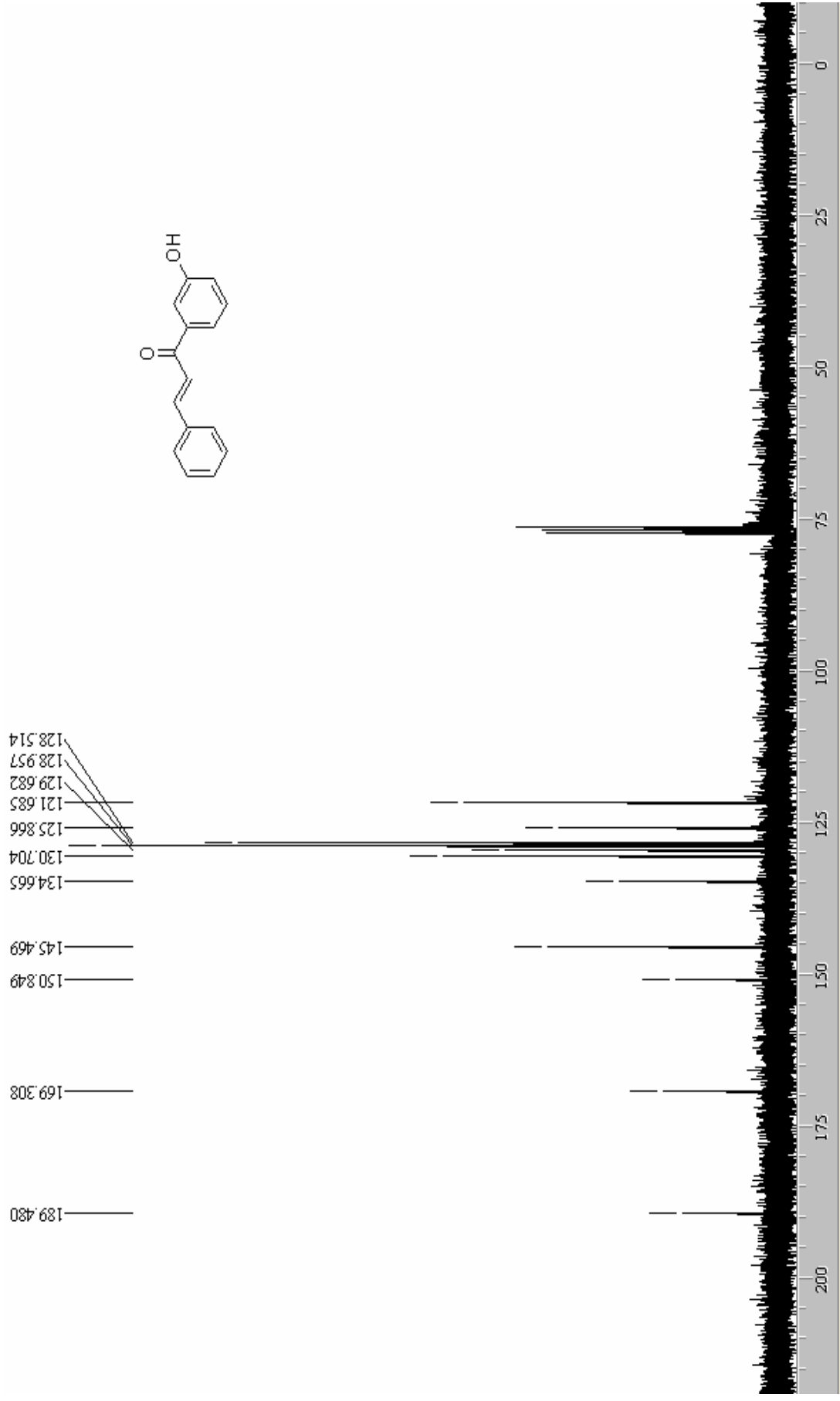


E 14.2- RMN-<sup>13</sup> C (75 MHz) – Composto 39



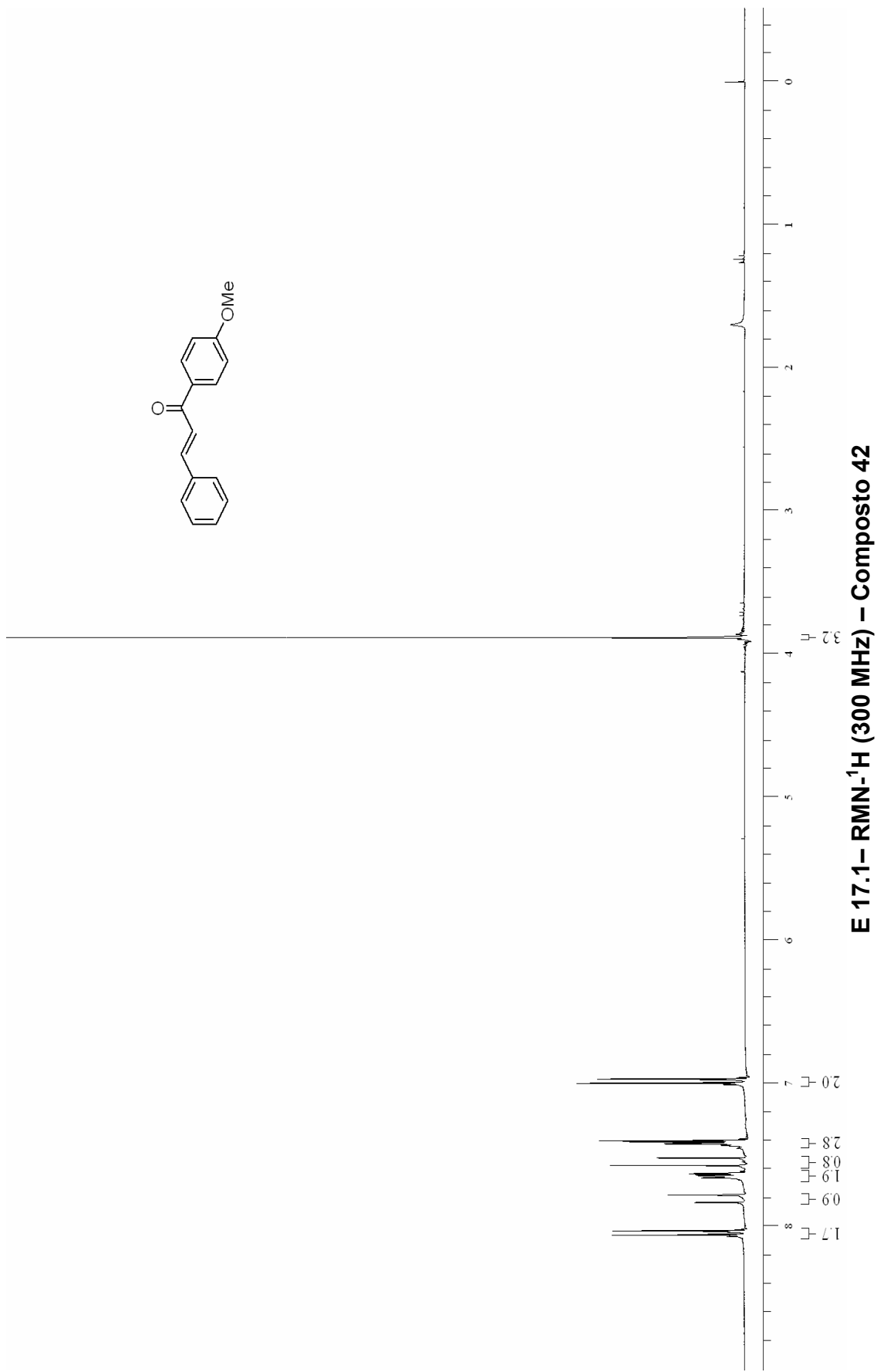
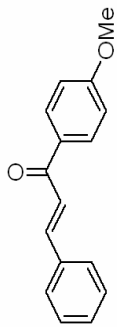


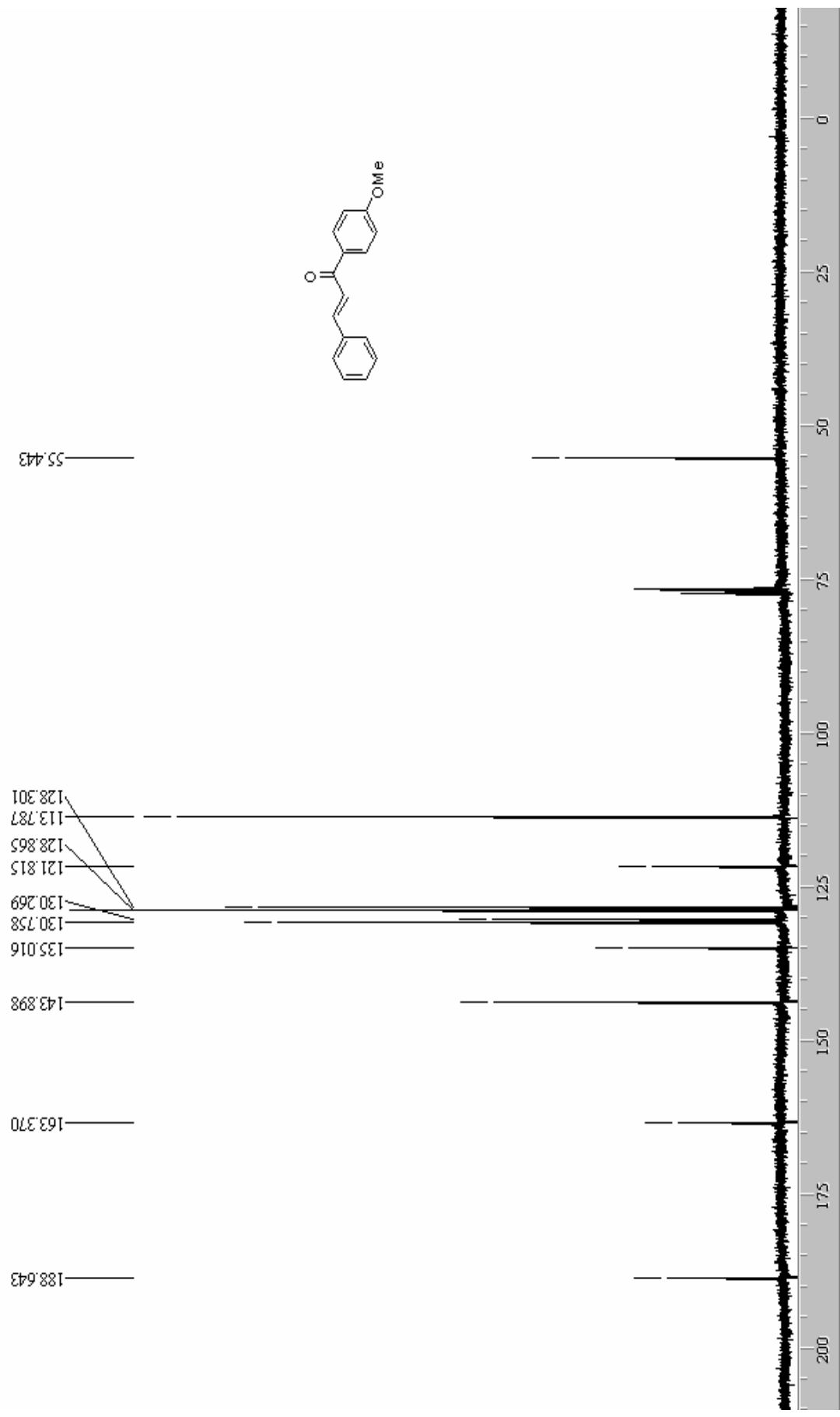
**E 15.1**– RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto **40**

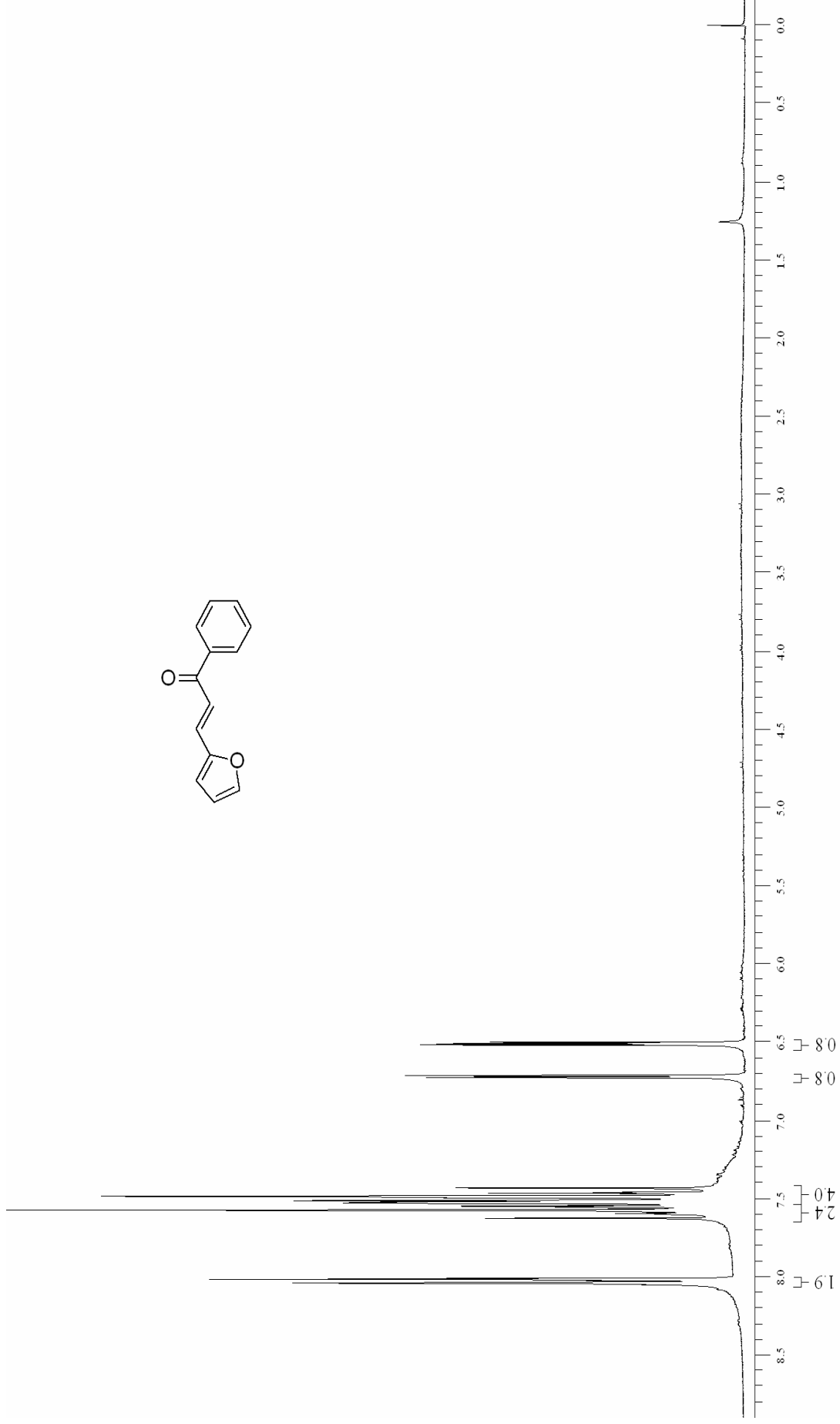
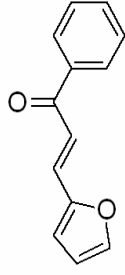


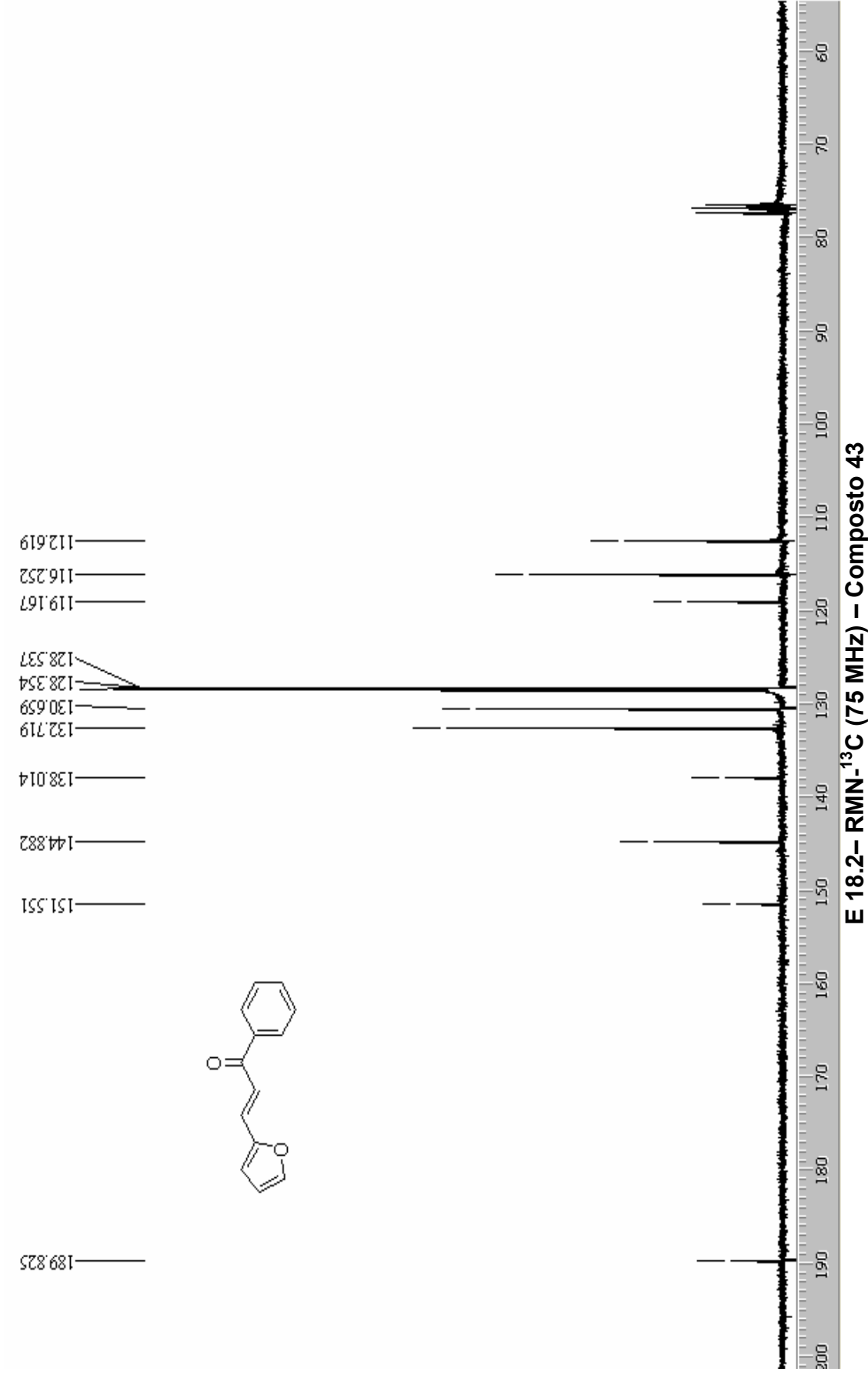
E 15.2– RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) – Composto 40





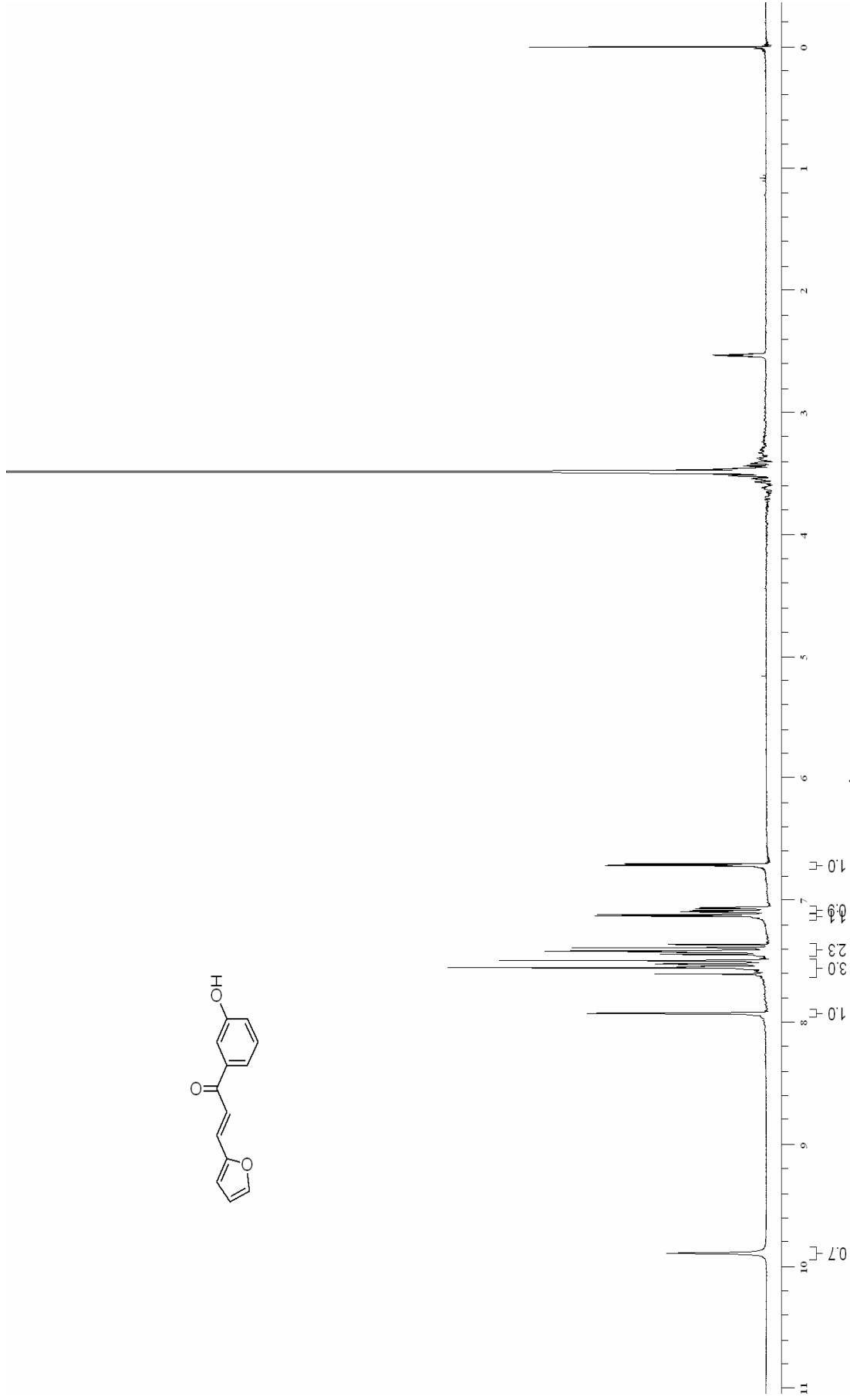
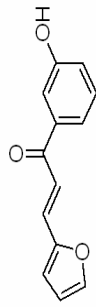






**E 18.3– IV (Filme) – Composto 43**



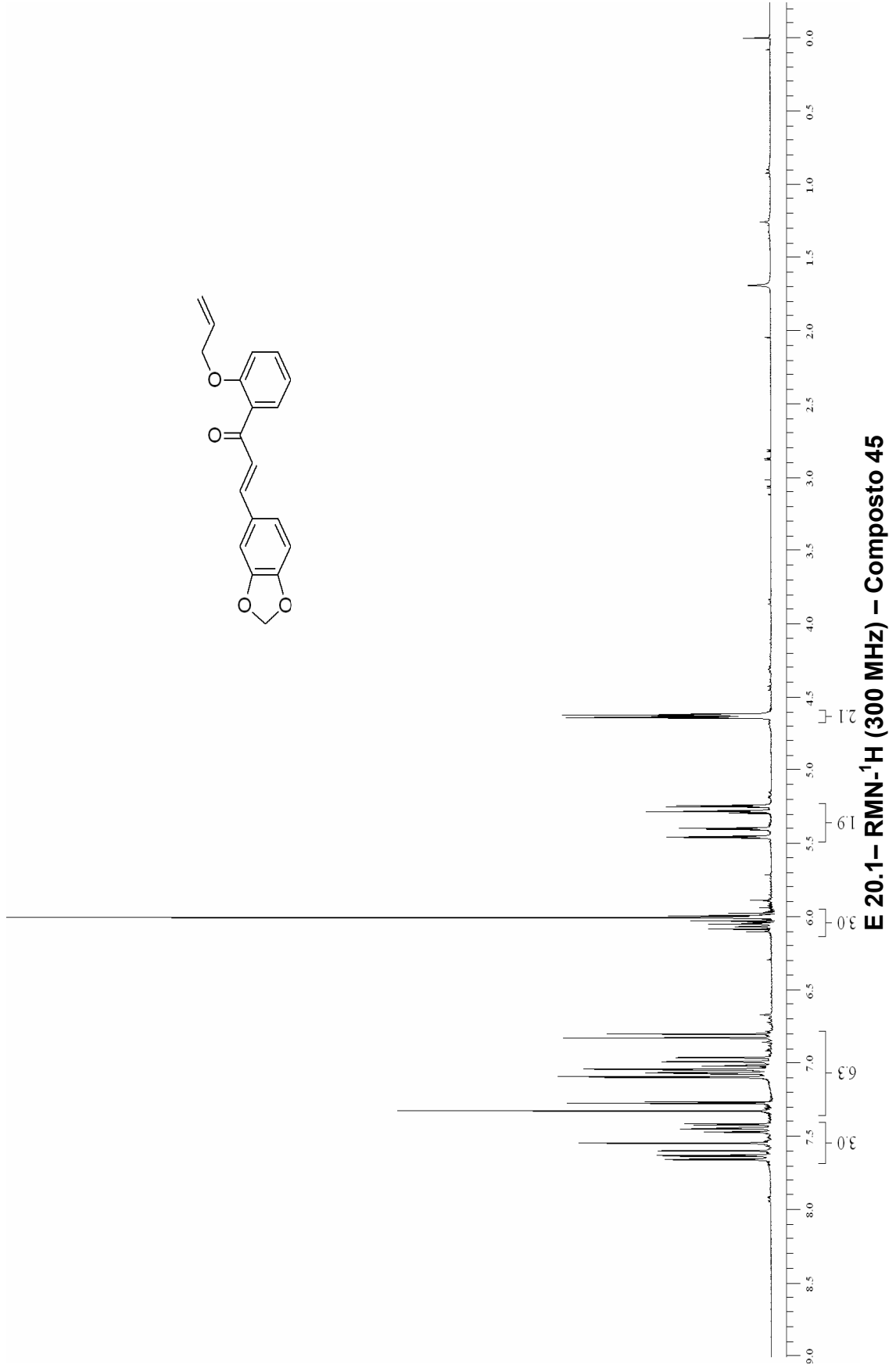
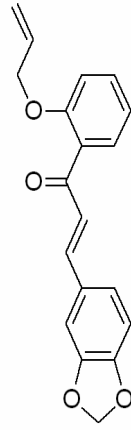


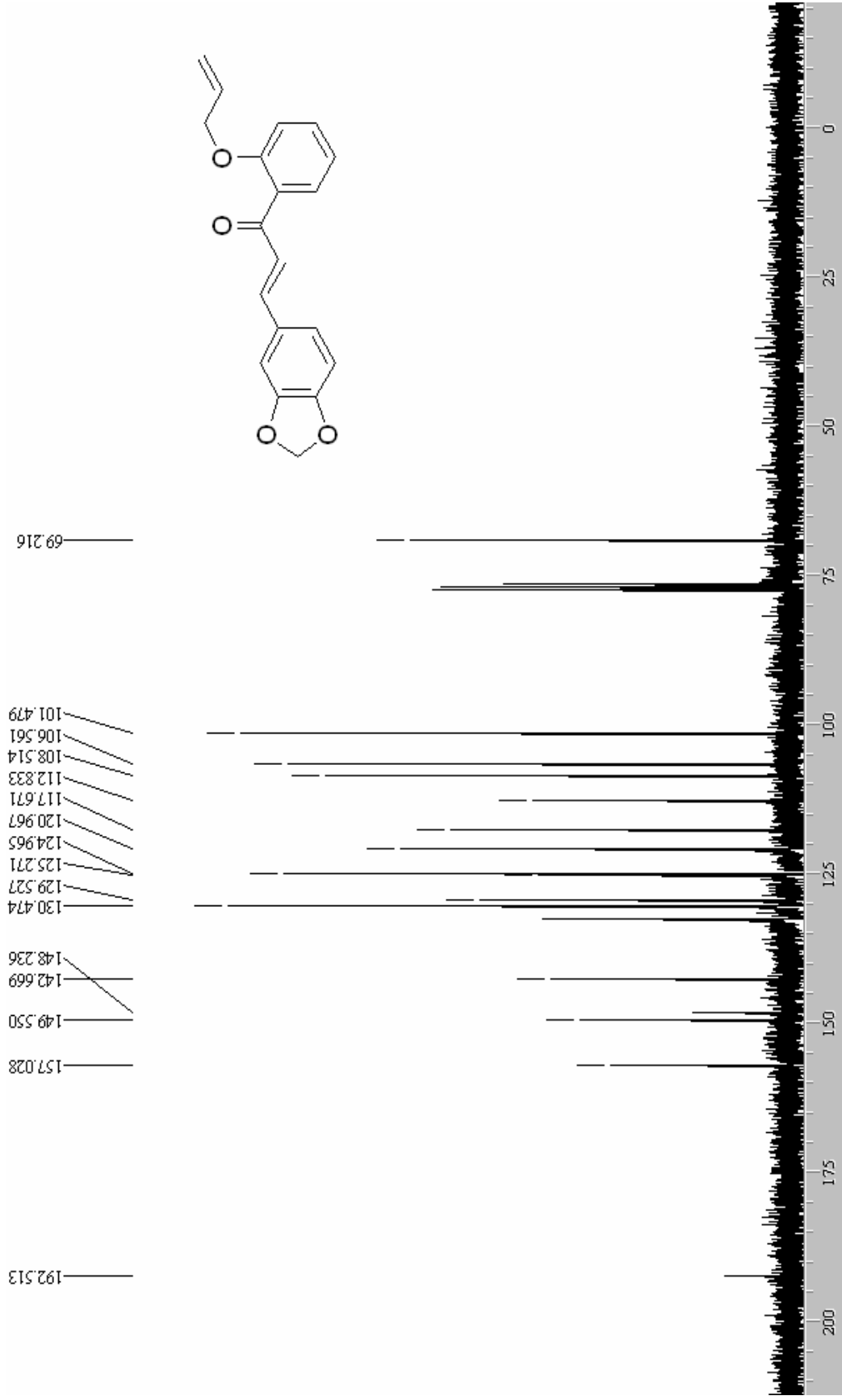
**E 18.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 44**

**E 18.2– RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) – Composto 44**

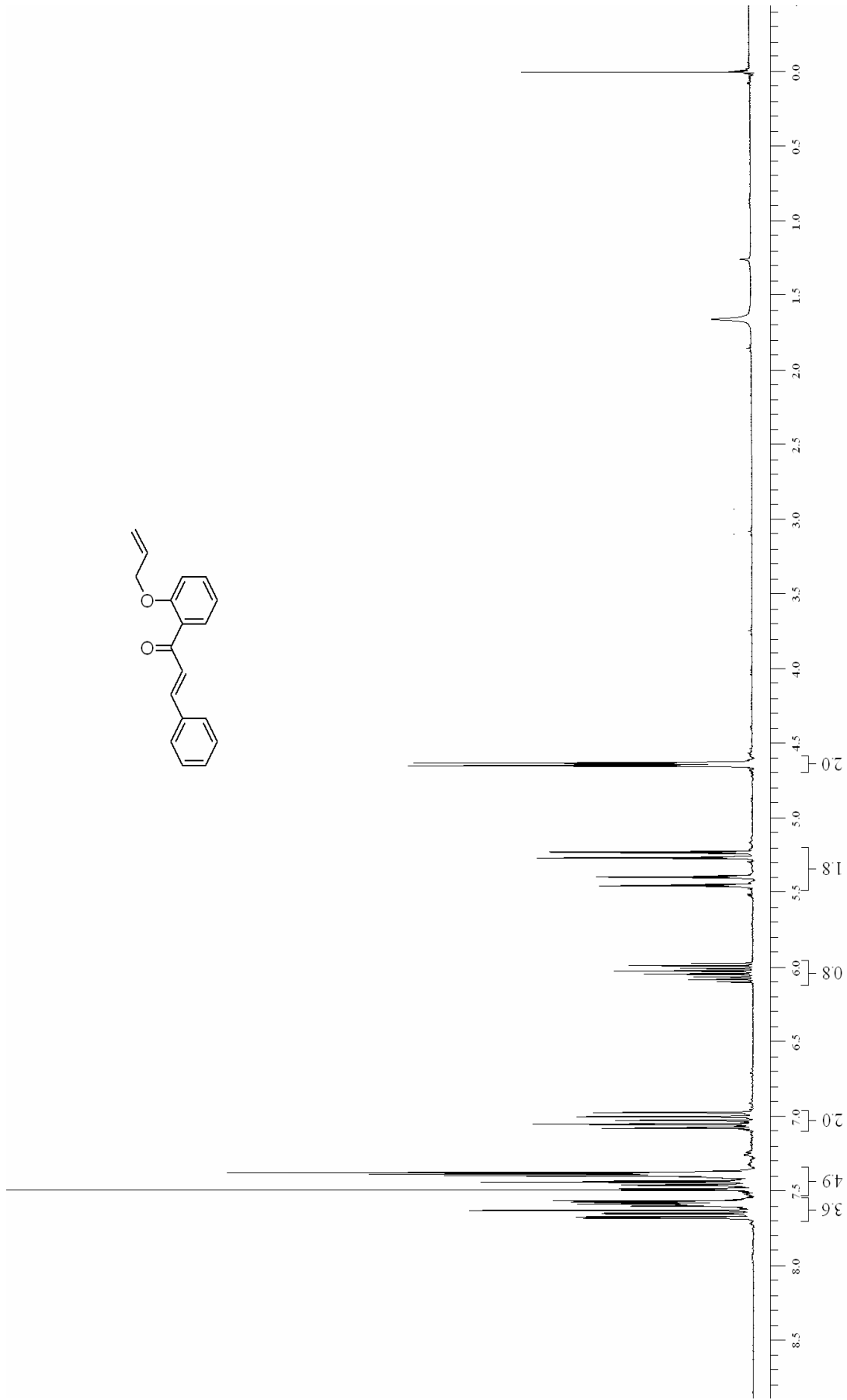
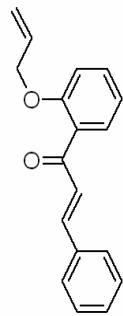
**E 18.3-IV (Filme) – Composto 44**



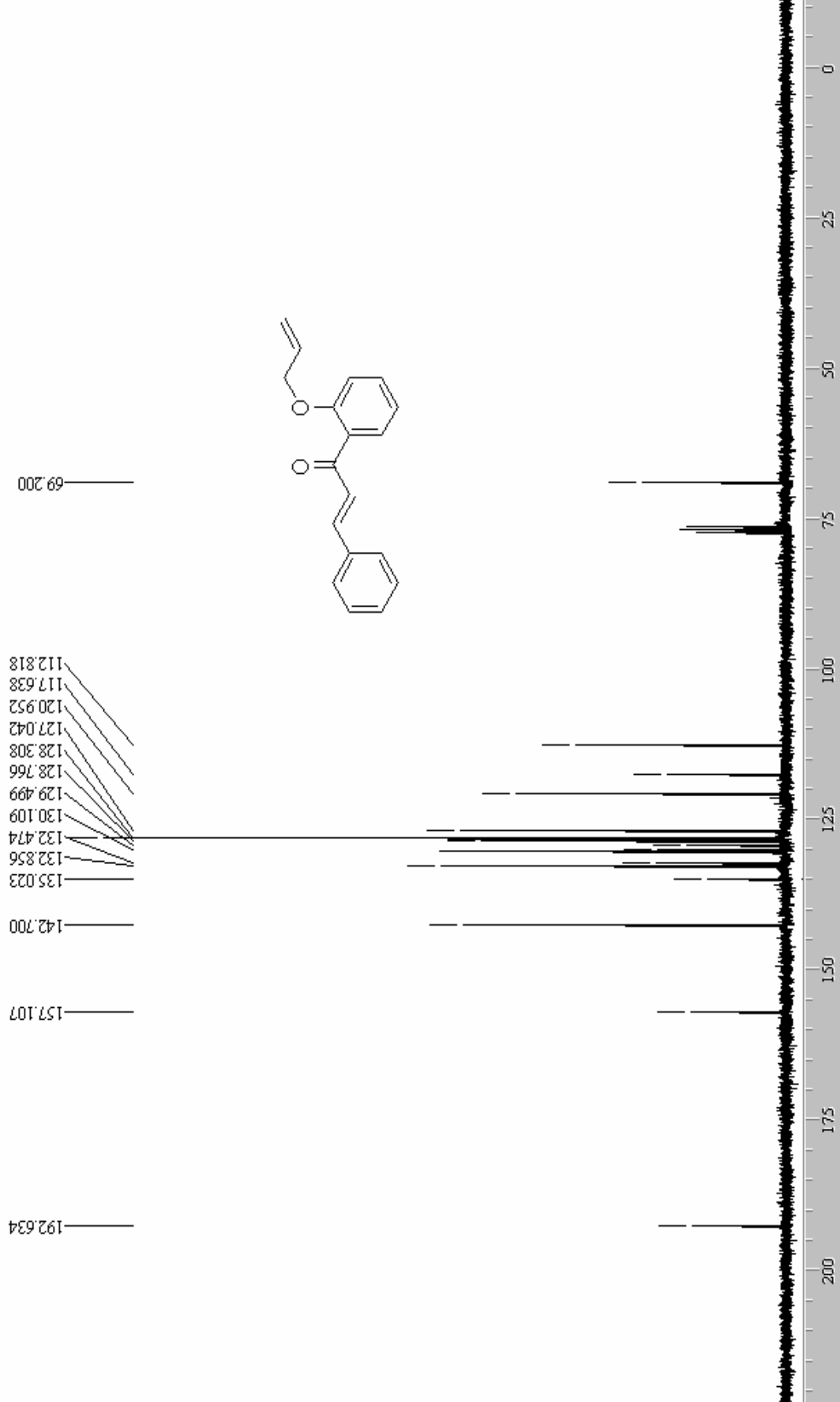




E 20.1 – RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) – Composto 45

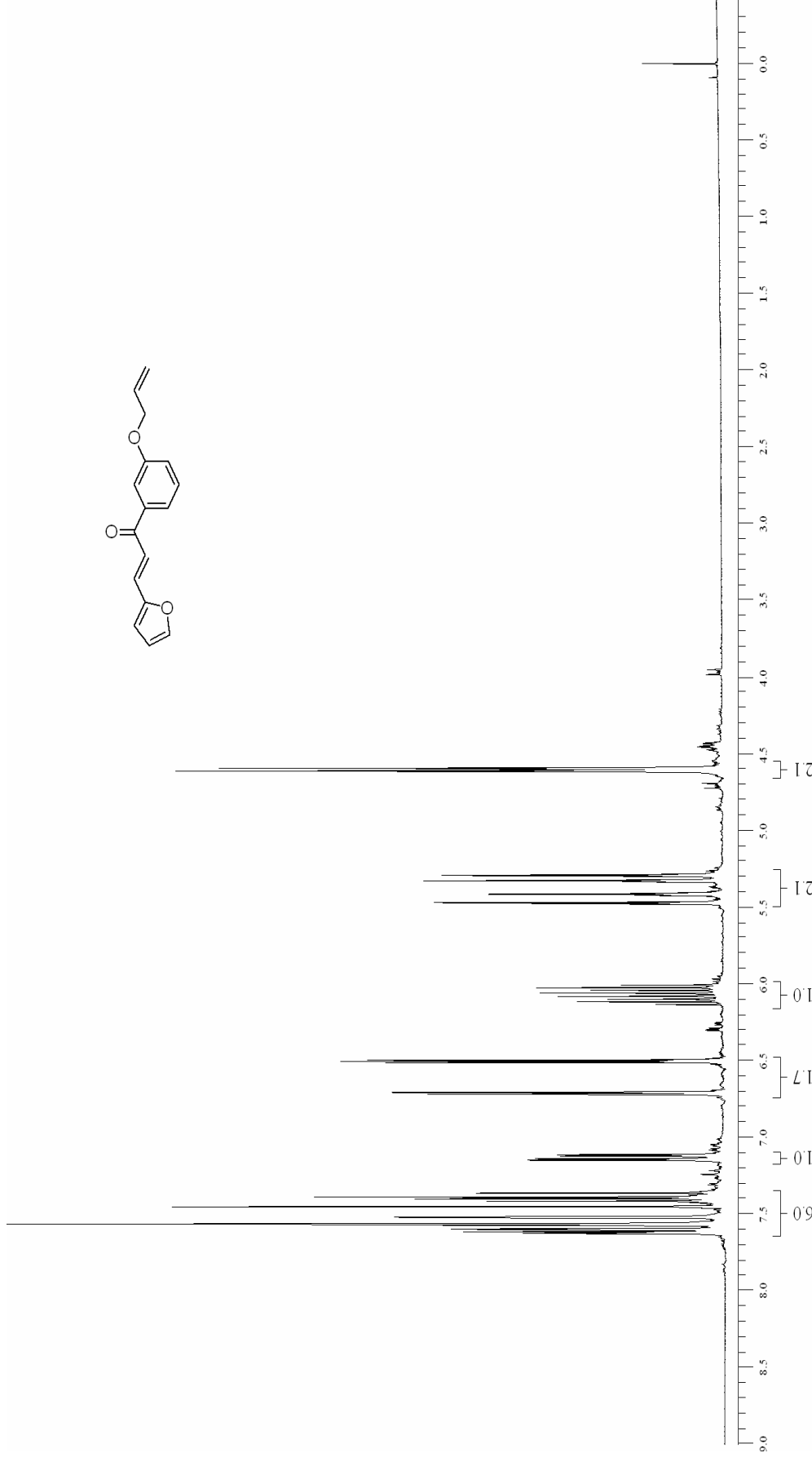
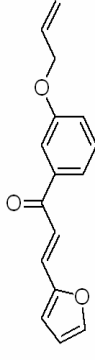


**E 21.1 – RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto 46**

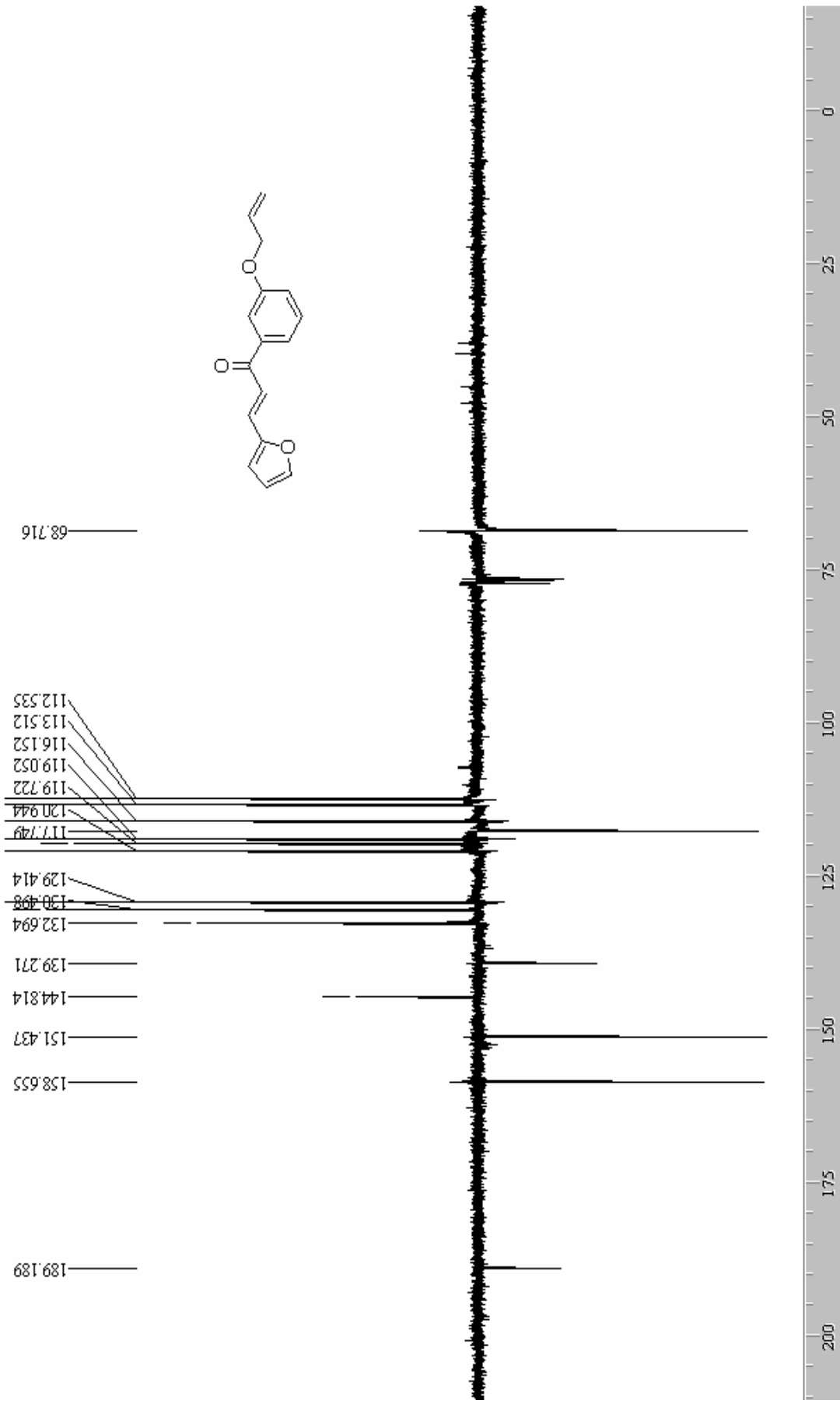


E 21.1 – RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) – Composto 46

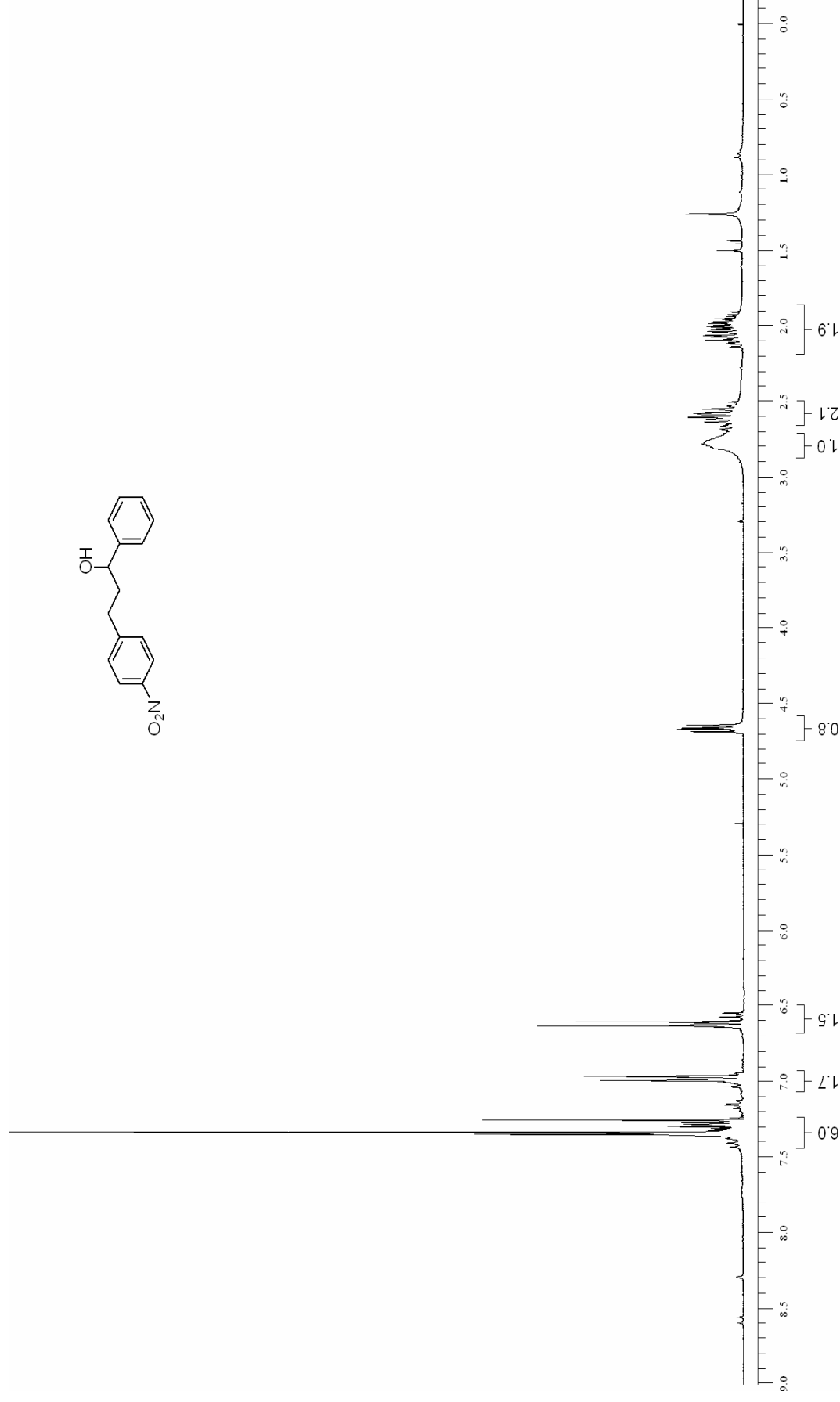
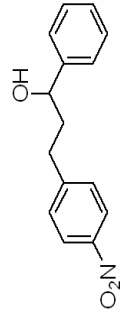




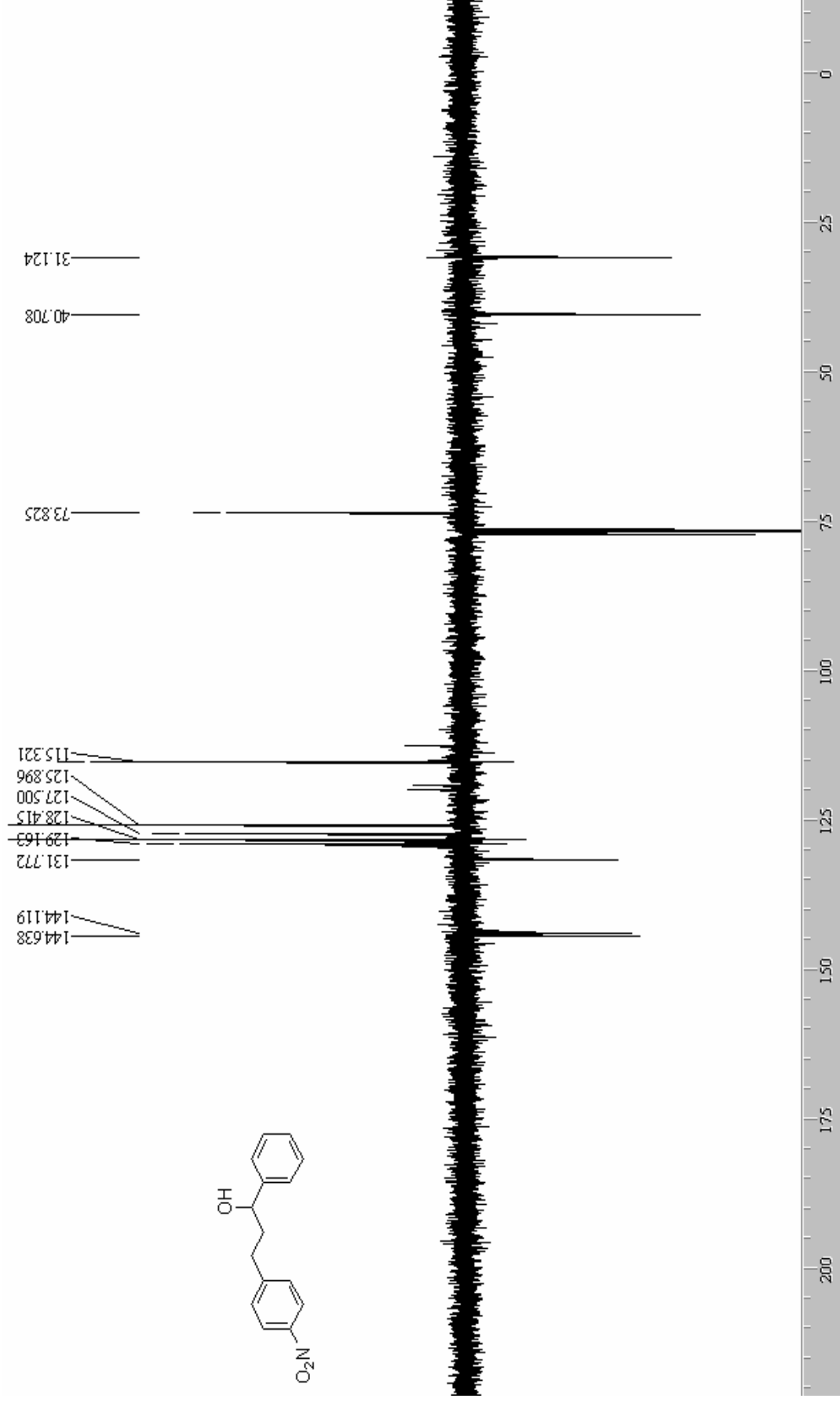
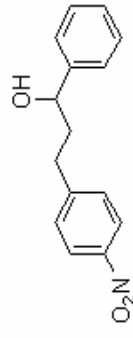
**E 22.1 – RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto 47**

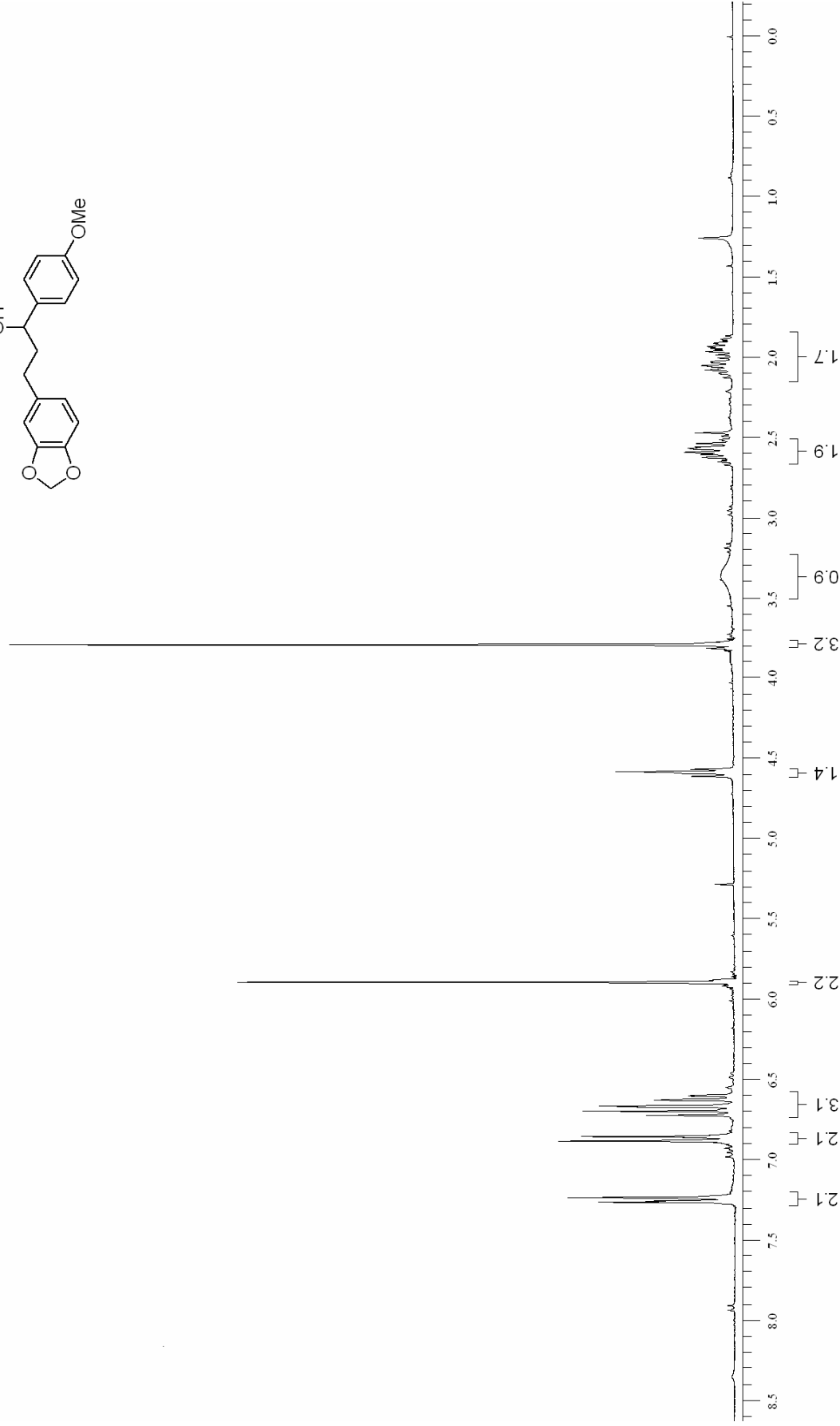
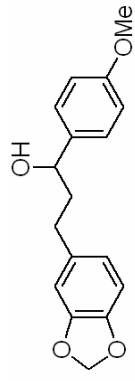


E 22.1- RMN-<sup>13</sup>H (75 MHz) - Composto 47

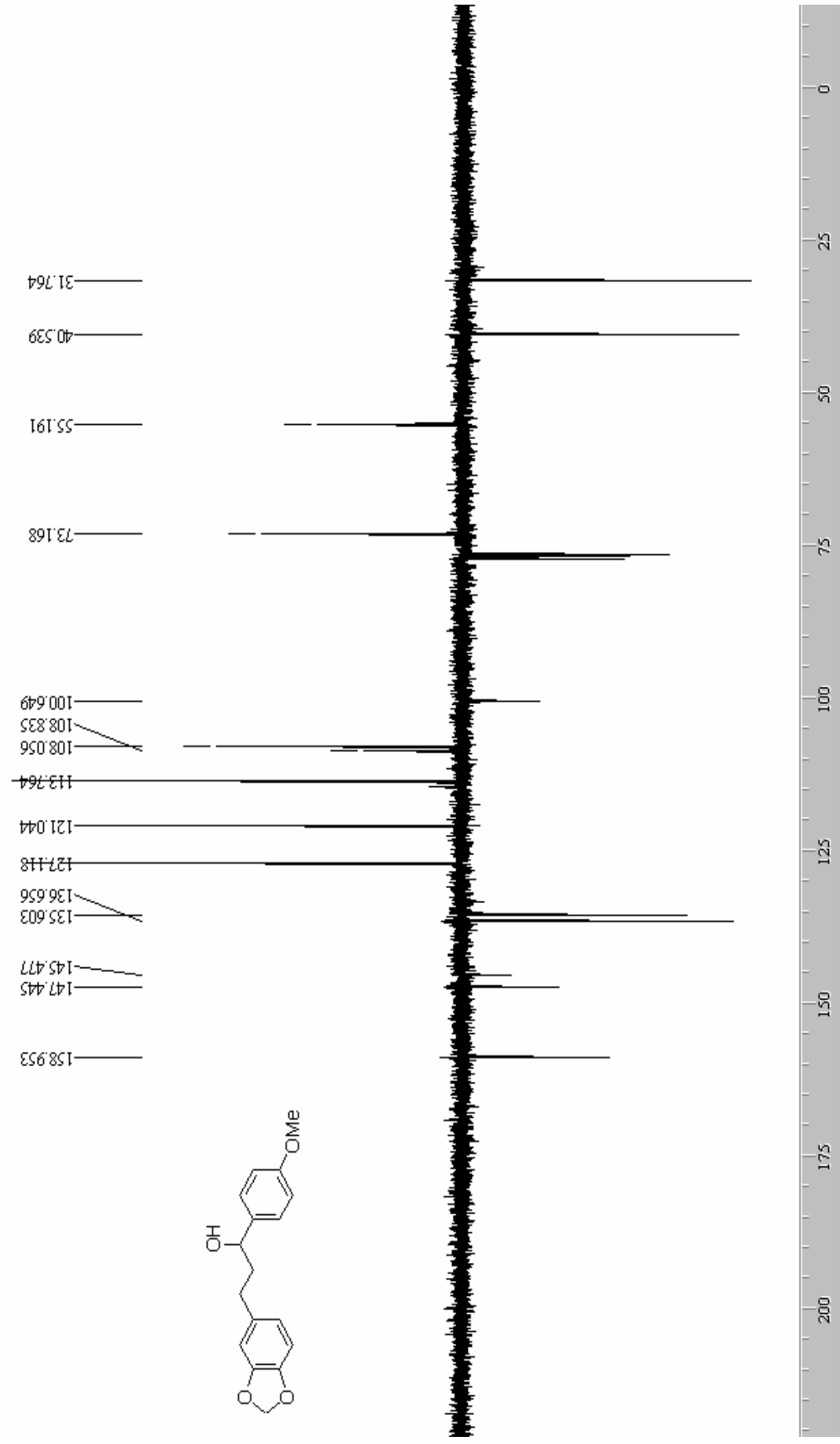


**E 23.1– RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto derivado de 33**

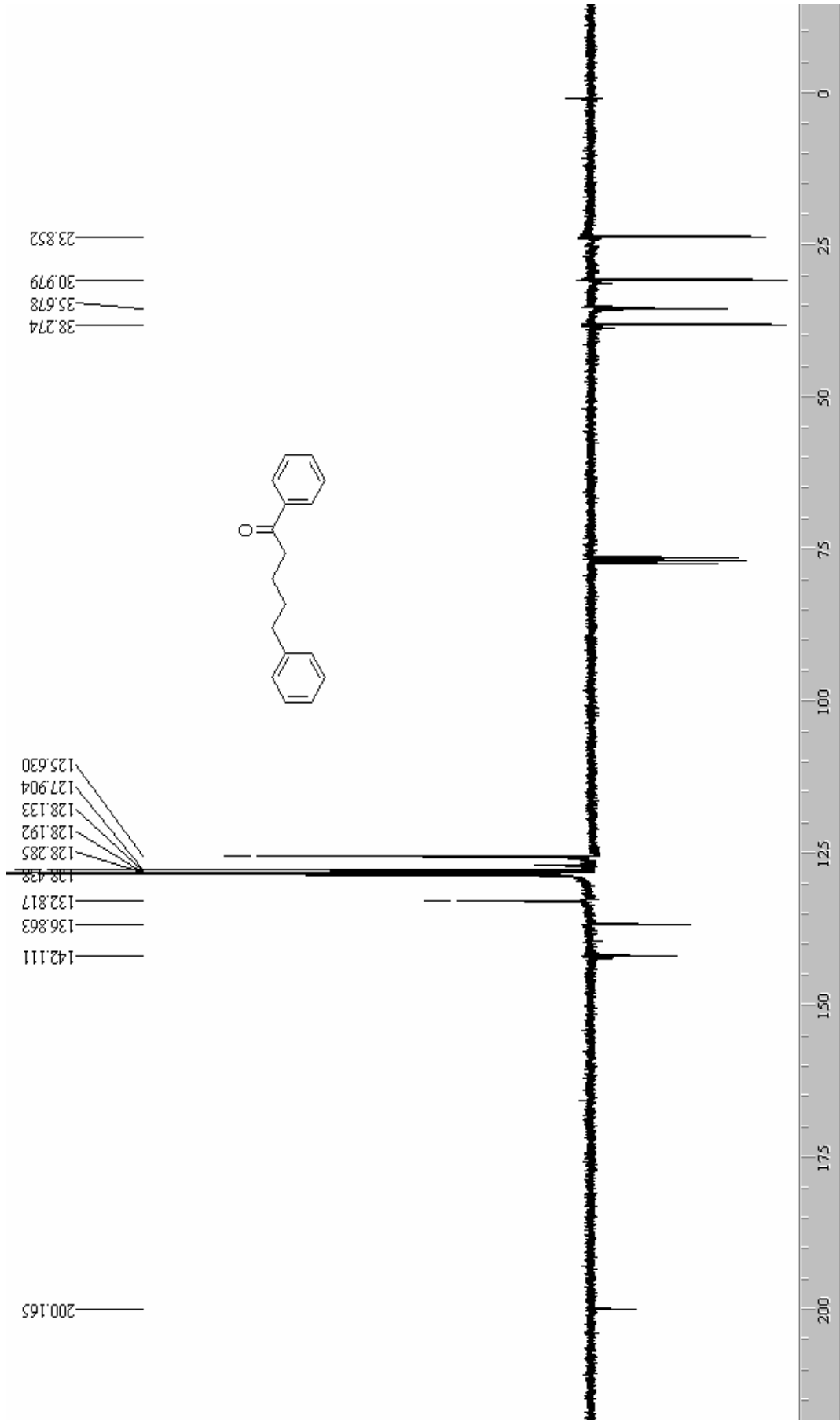




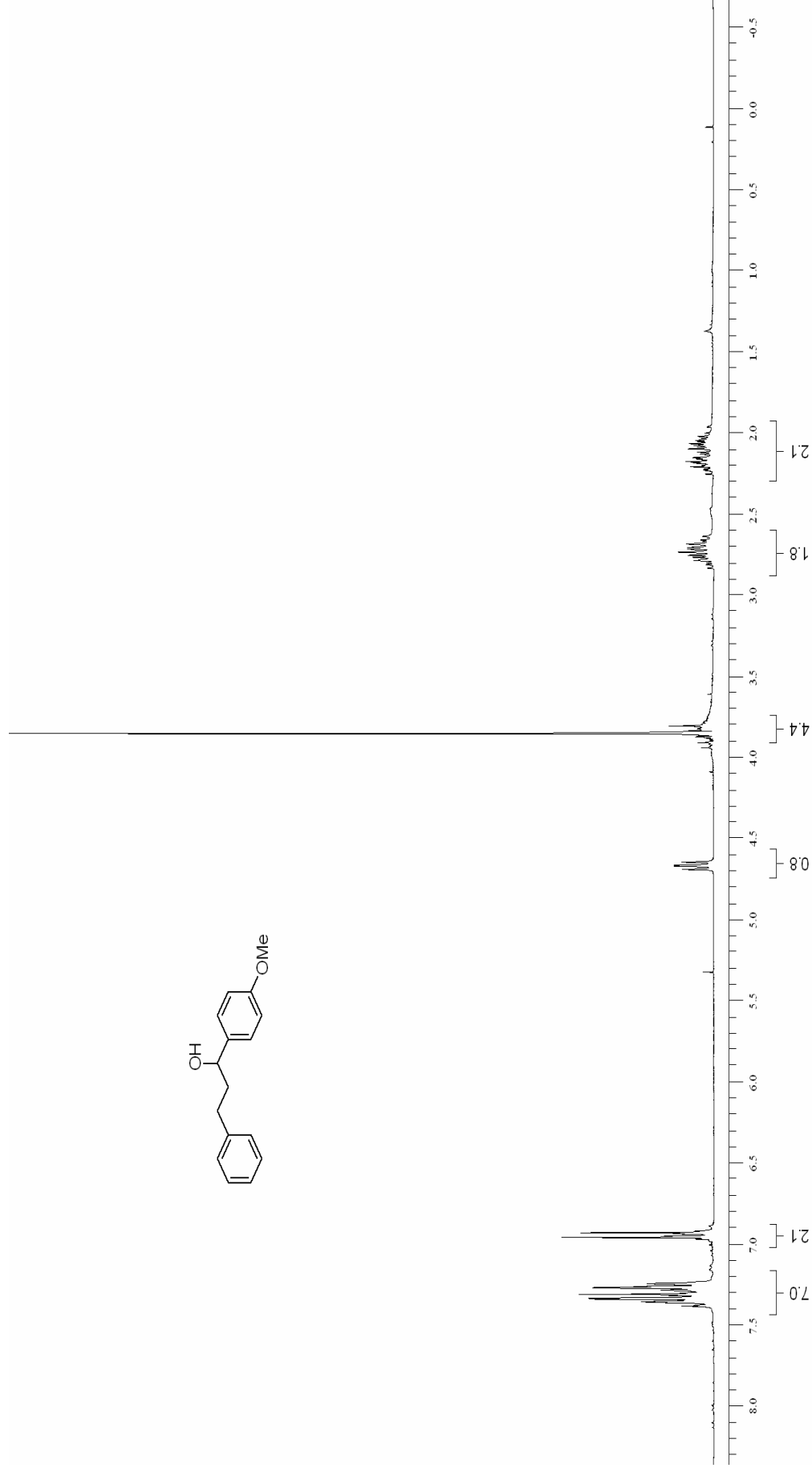
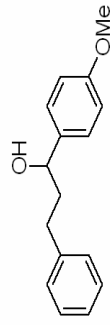
**E 24.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto derivado de 28**



E 24.2- RMN-<sup>13</sup> C (75 MHz) – Composto derivado de 28

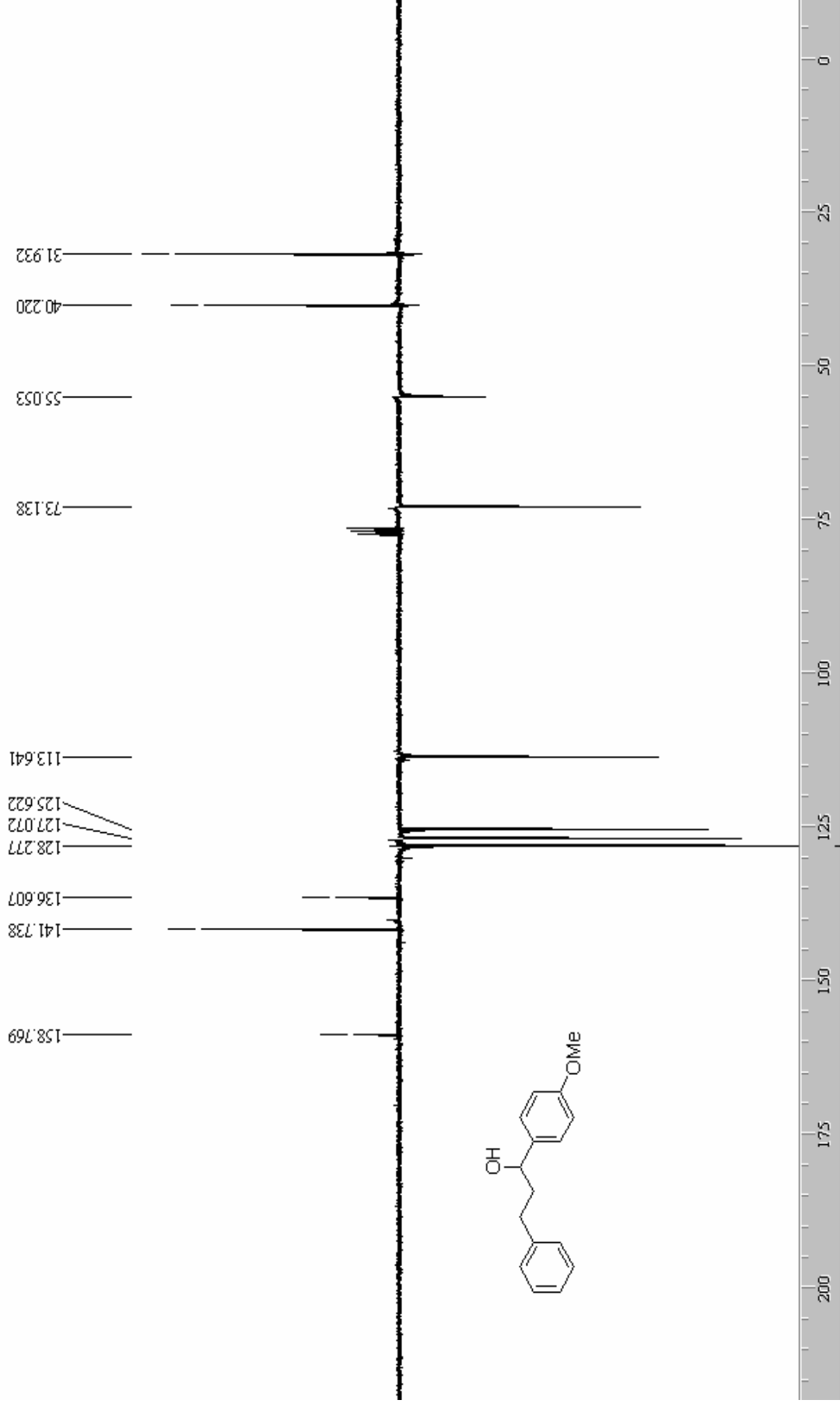


E 25.2— RMN-<sup>13</sup> C (75 MHz) – Composto derivado de 35

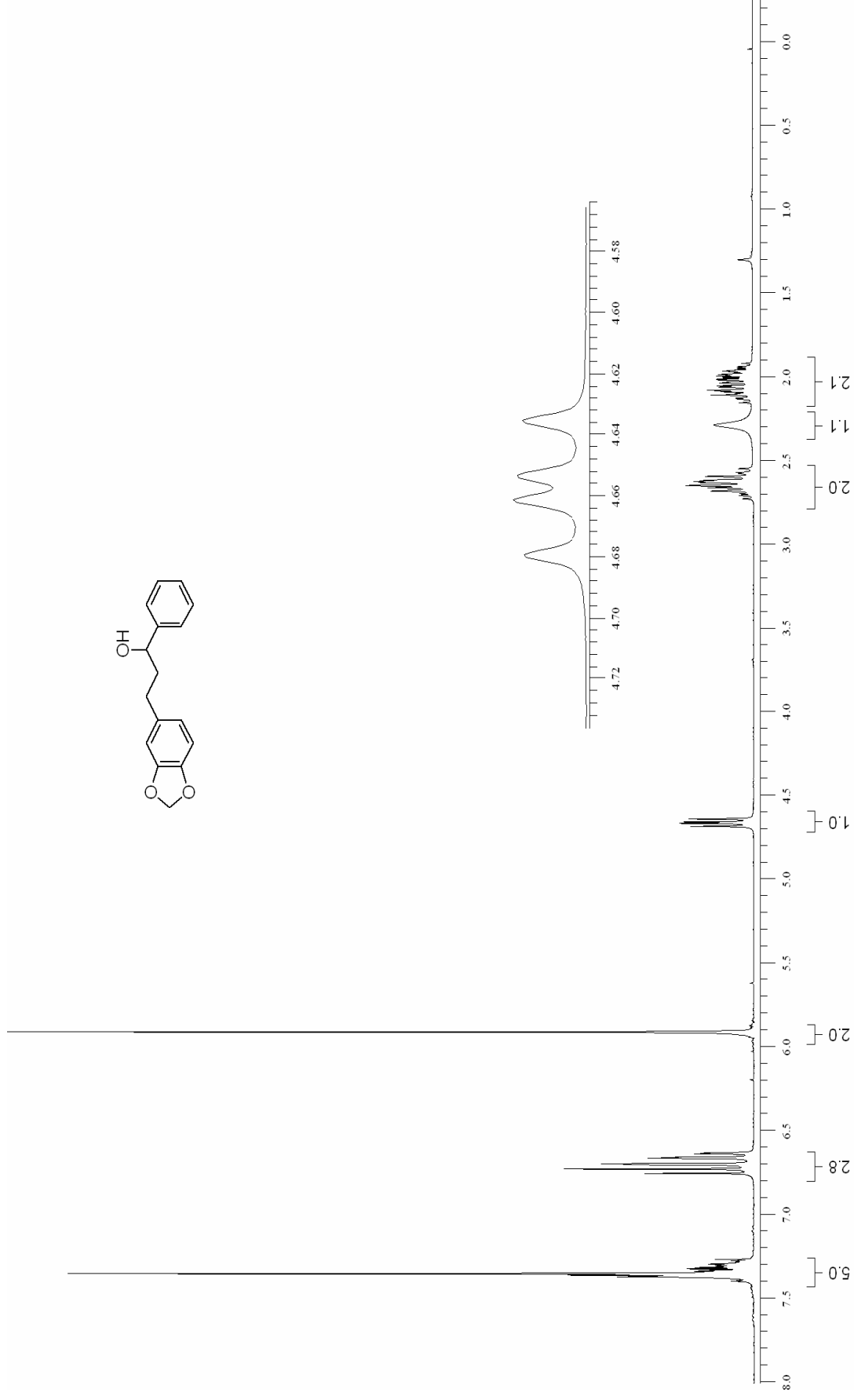
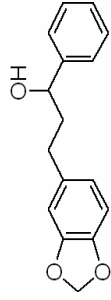


**E 26.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto derivado de 42**

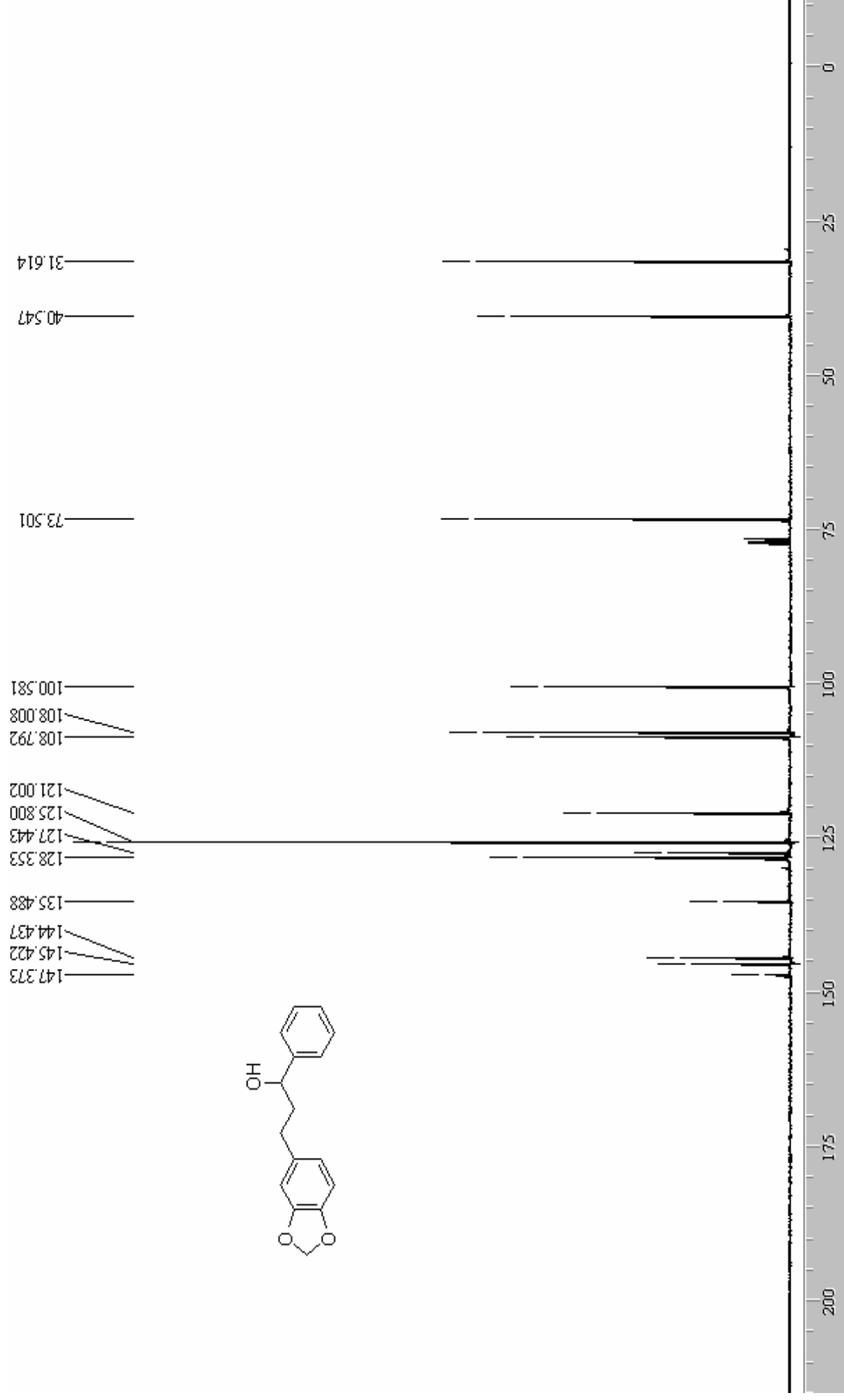


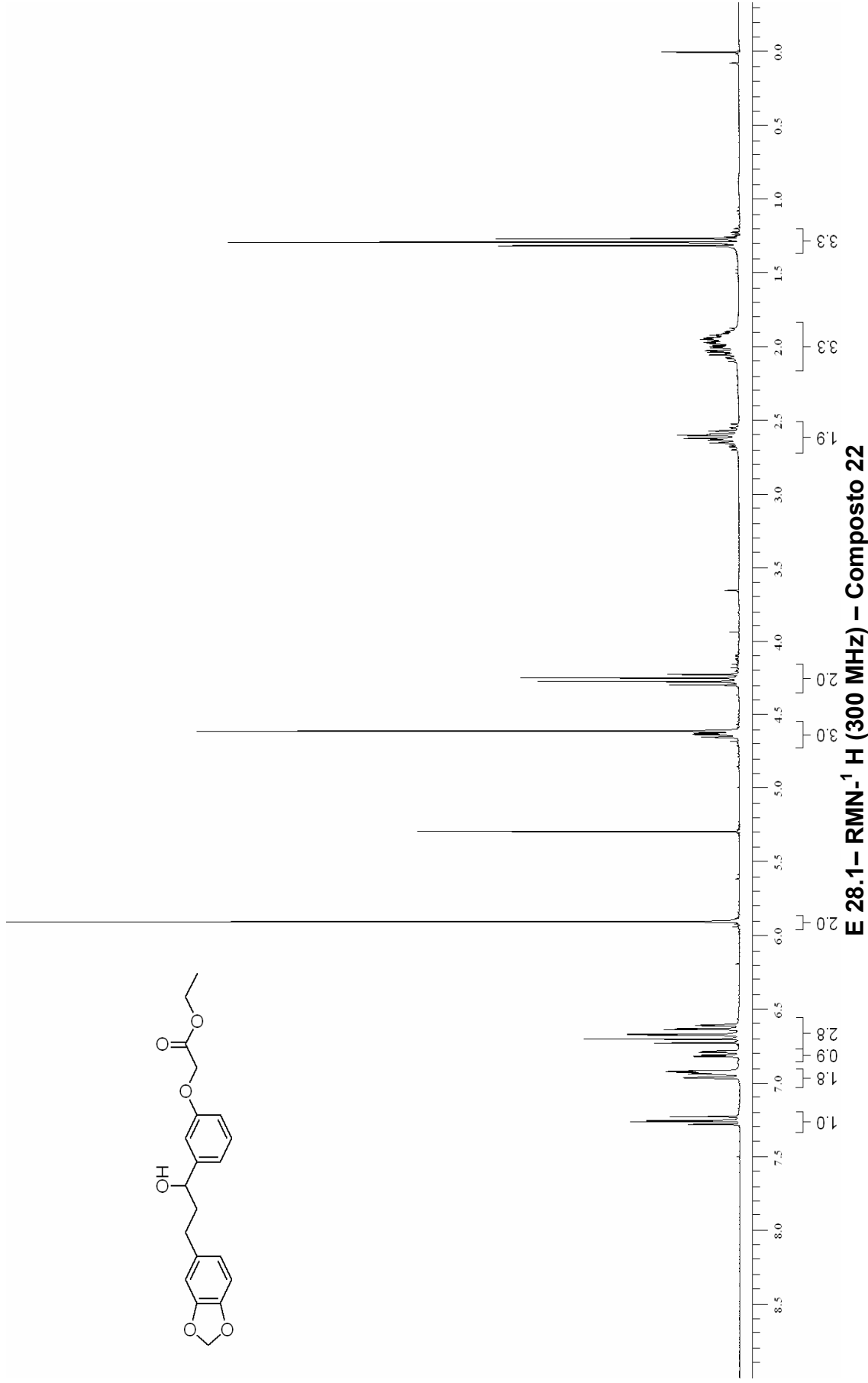
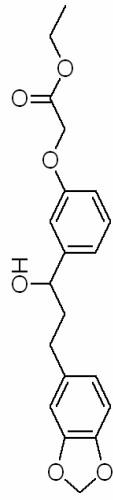


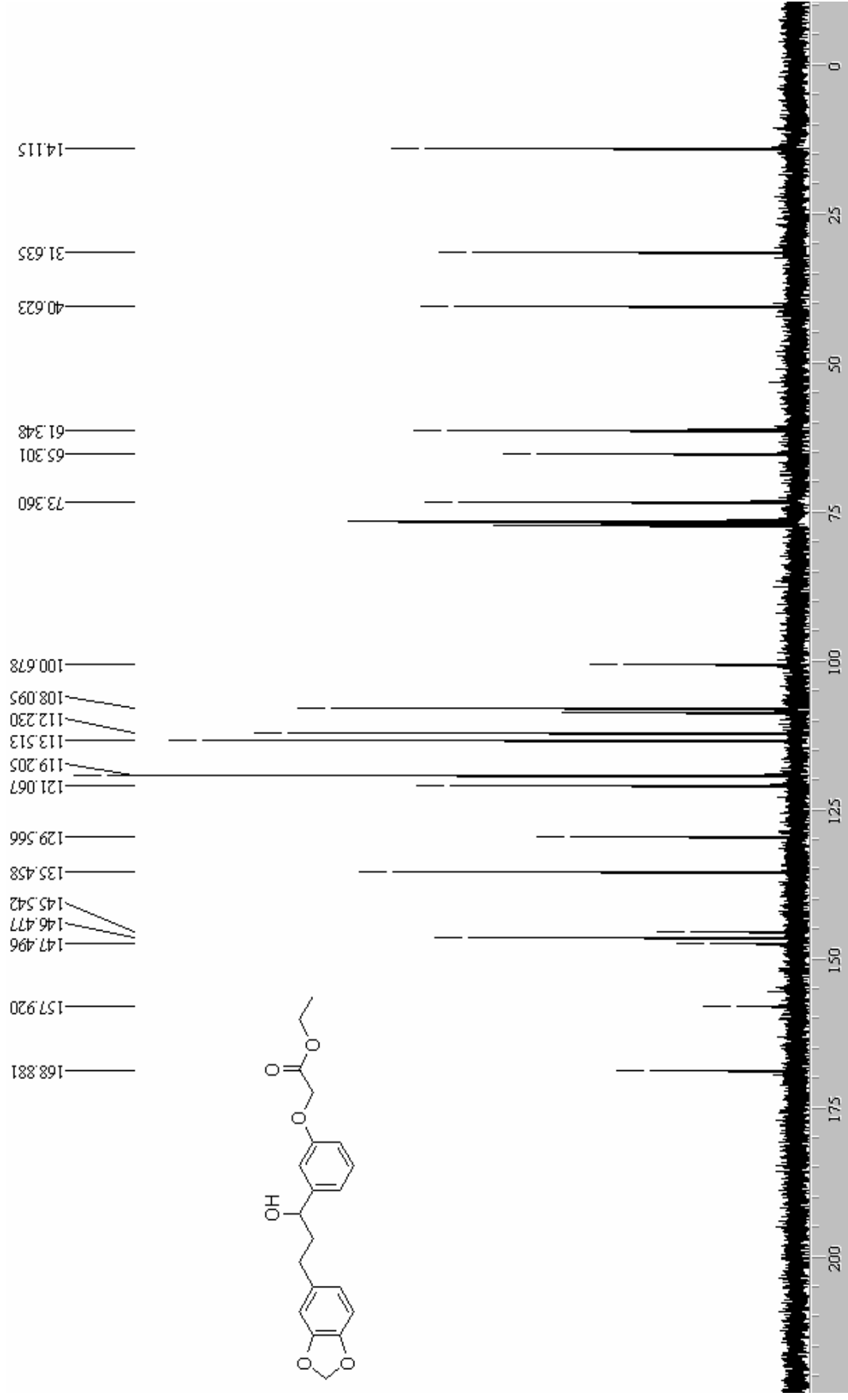
E 26.2– RMN-<sup>13</sup> C (75 MHz) – Composto derivado de 42



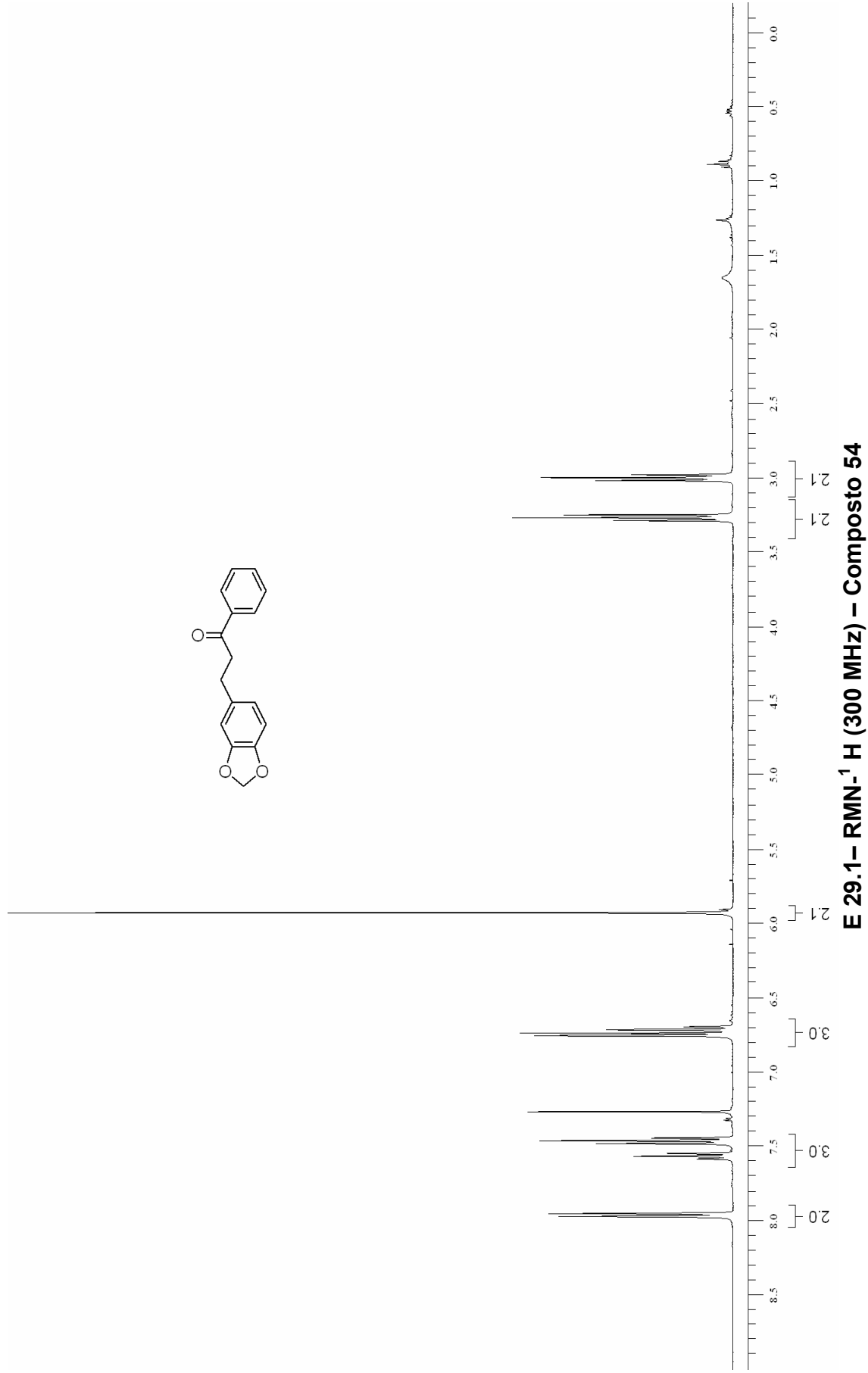
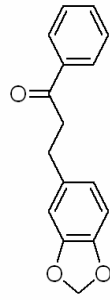
**E 27.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto derivado de 25**

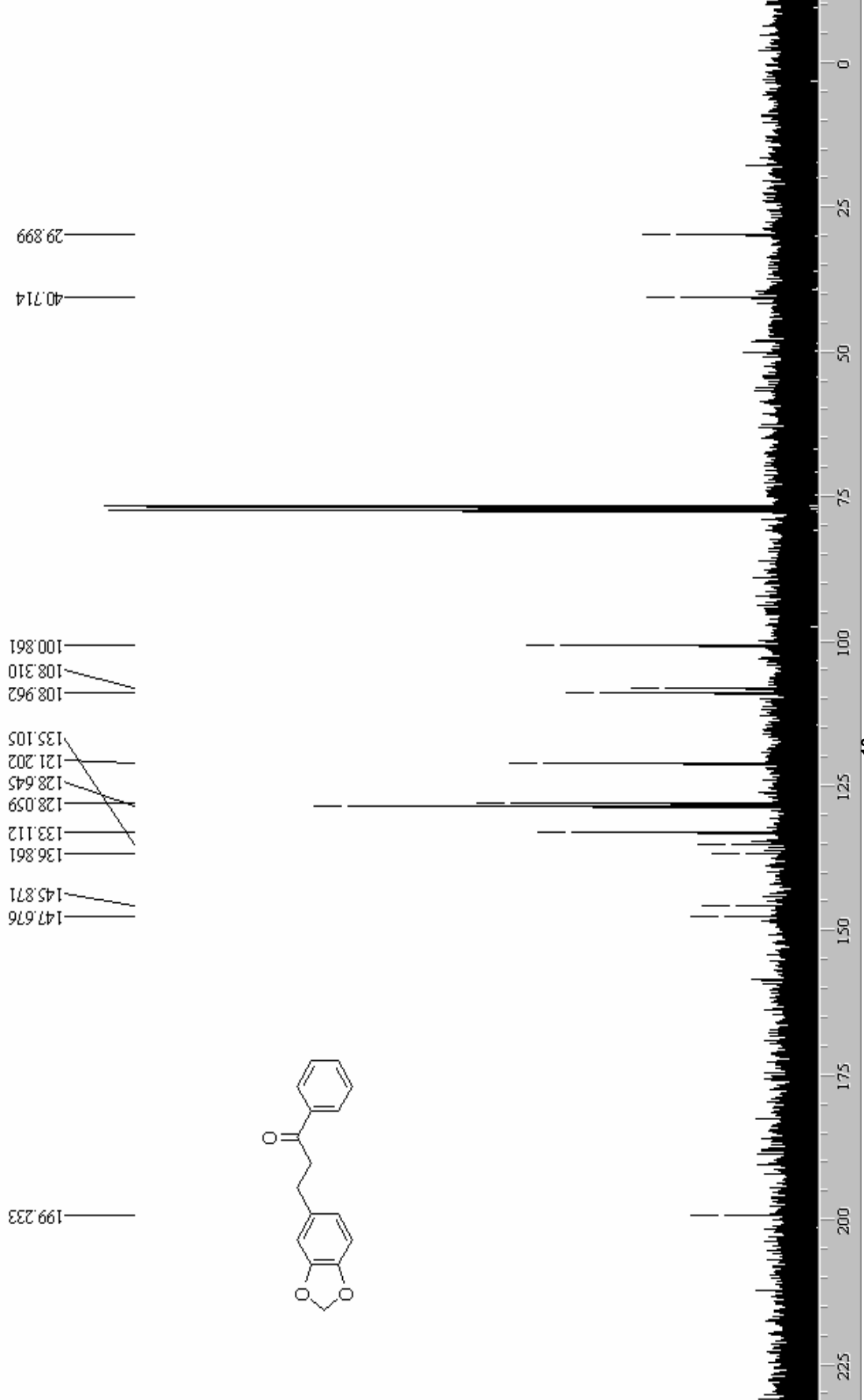




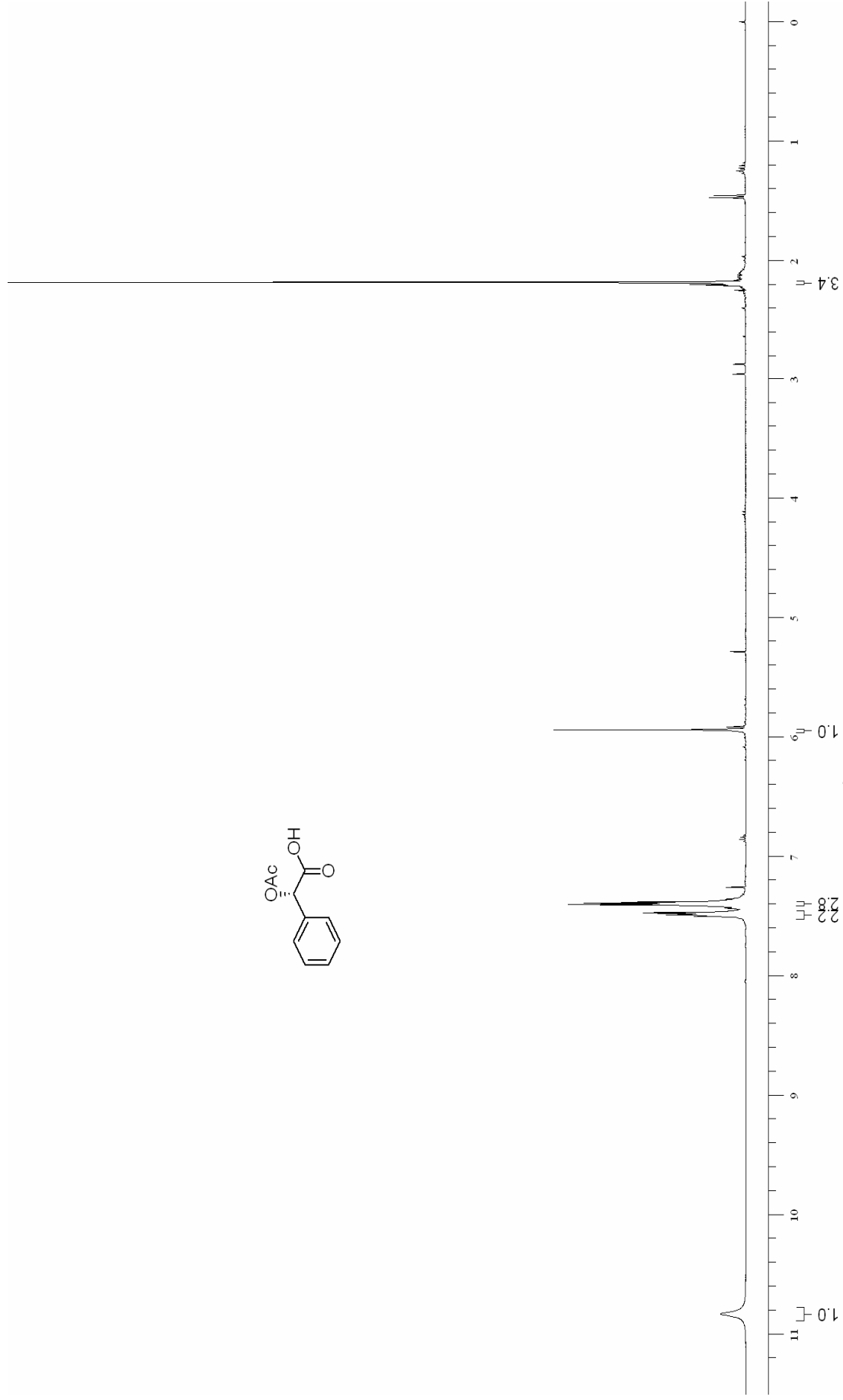
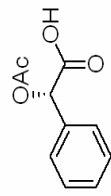


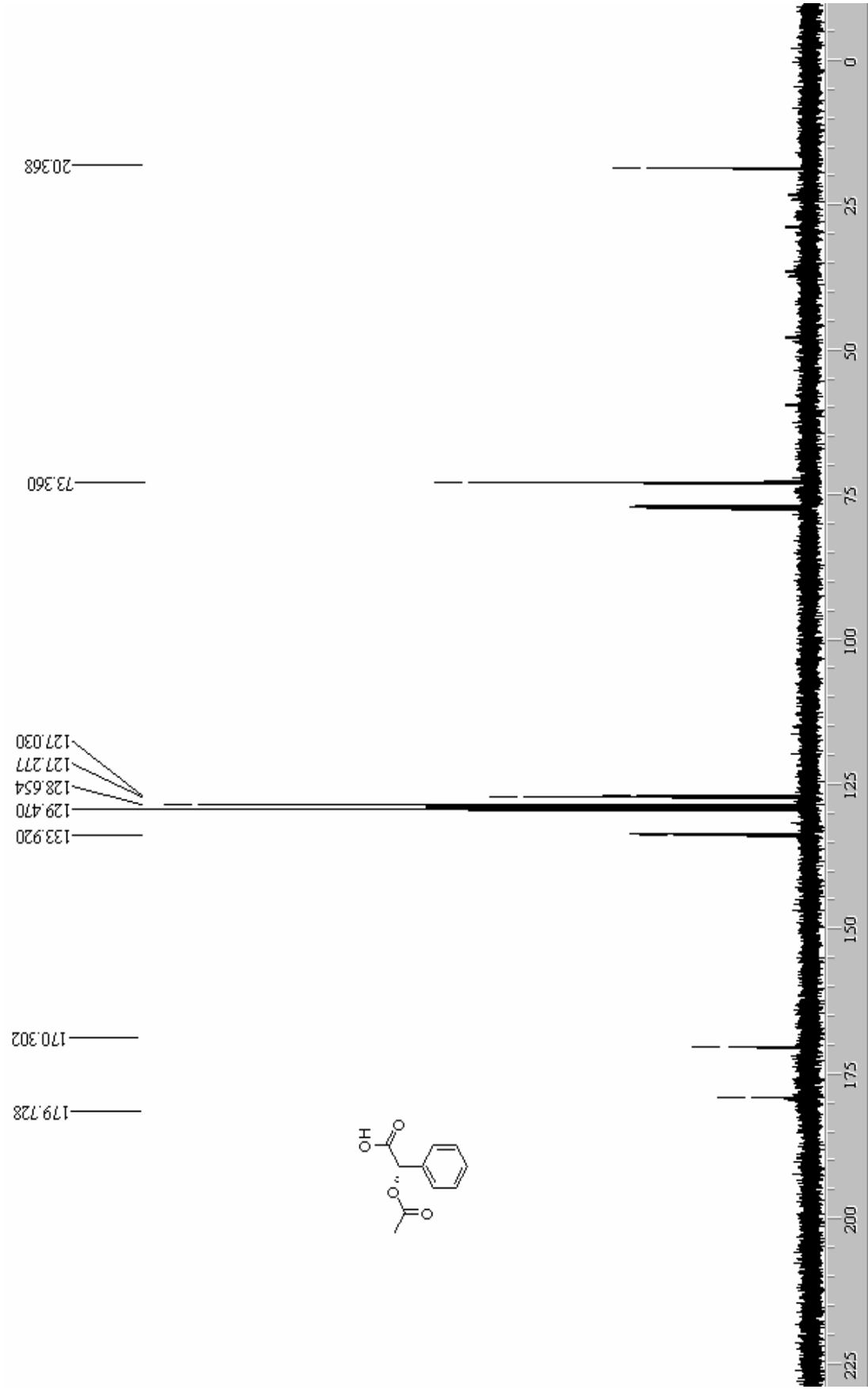
**E 28.3– IV (KBr) – Composto 22**



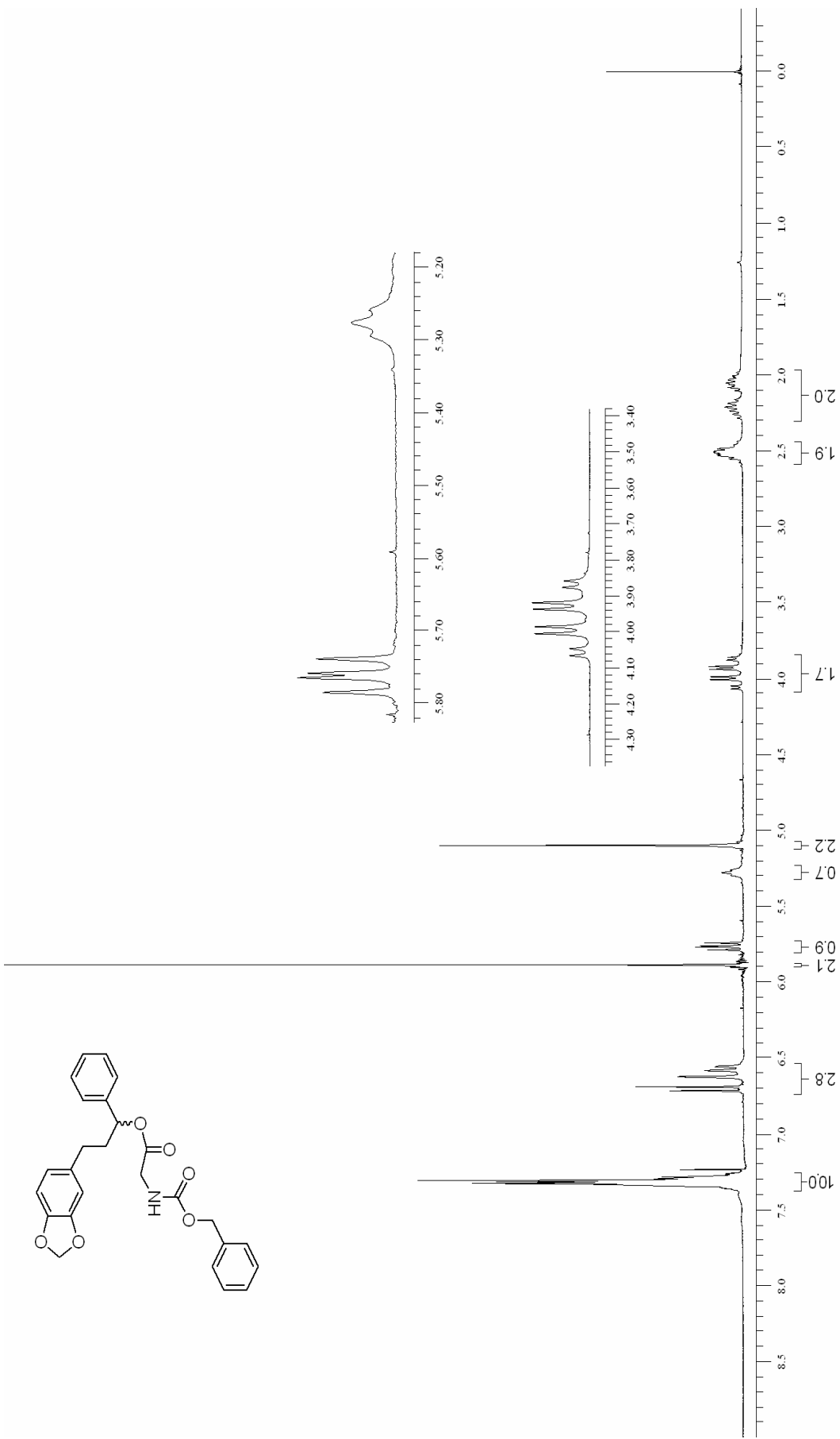




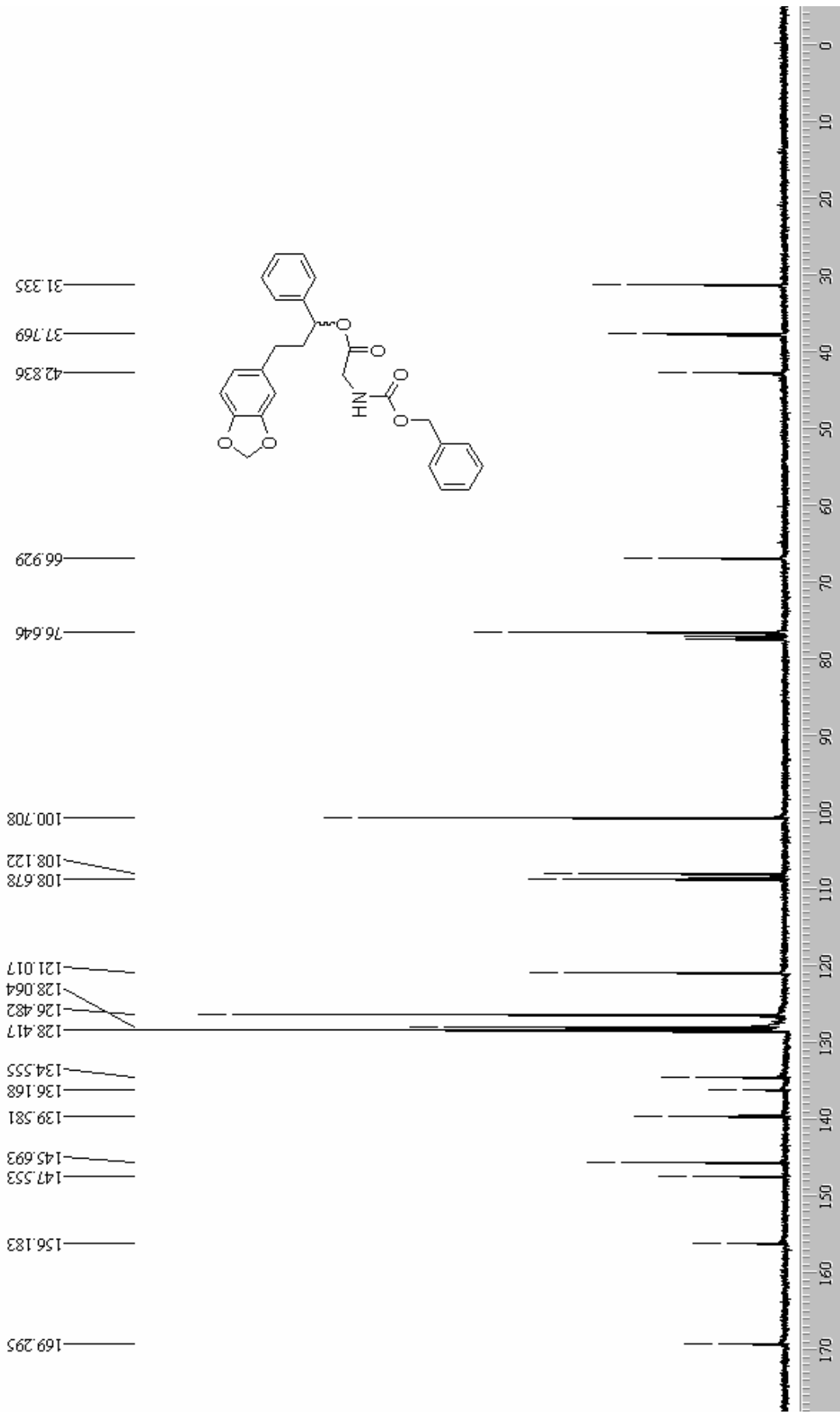


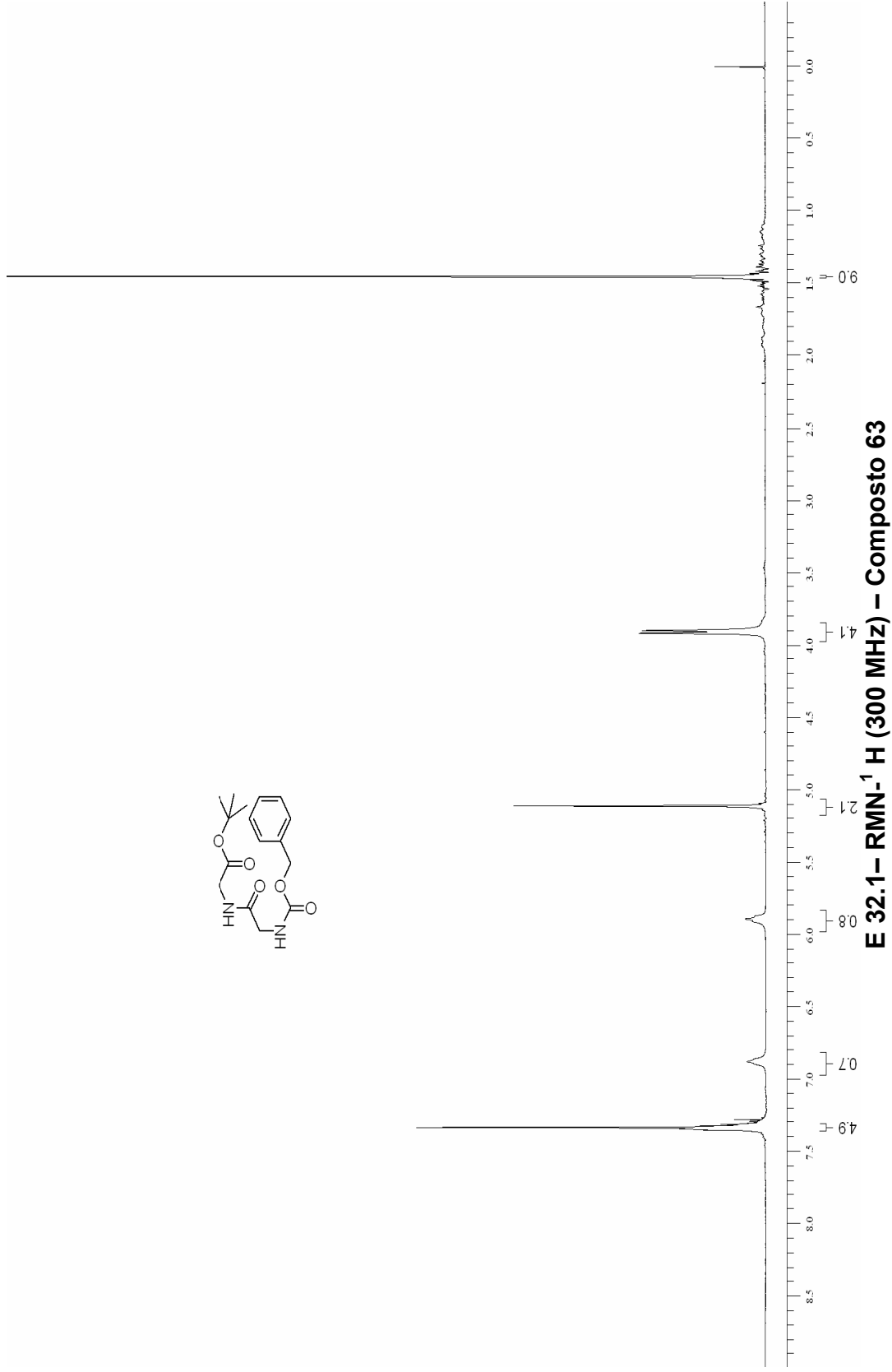
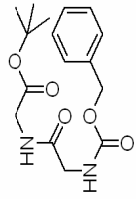


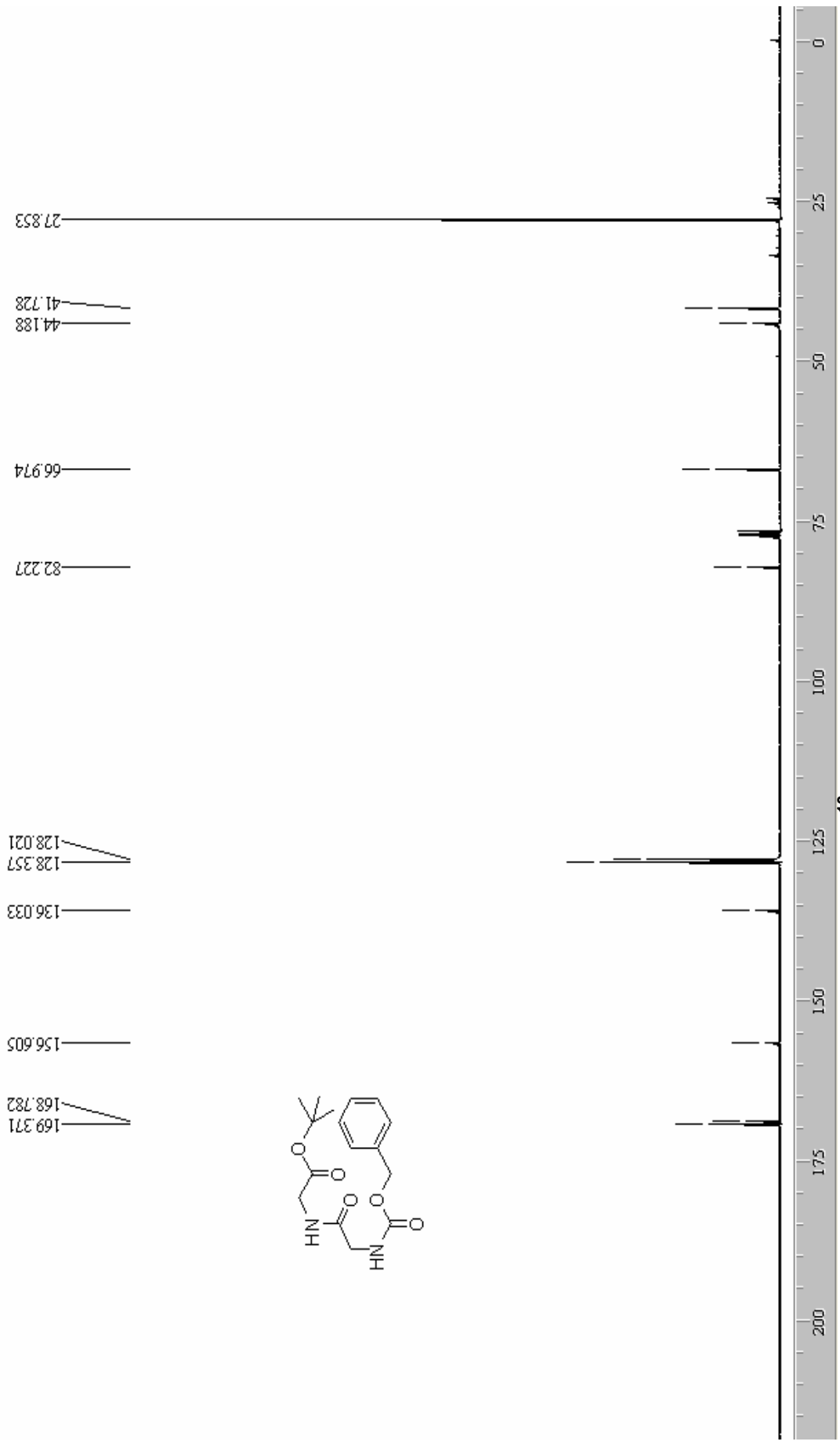
**E 30.3- IV (Filme) – Composto 23**

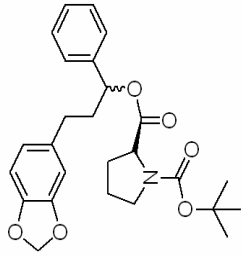
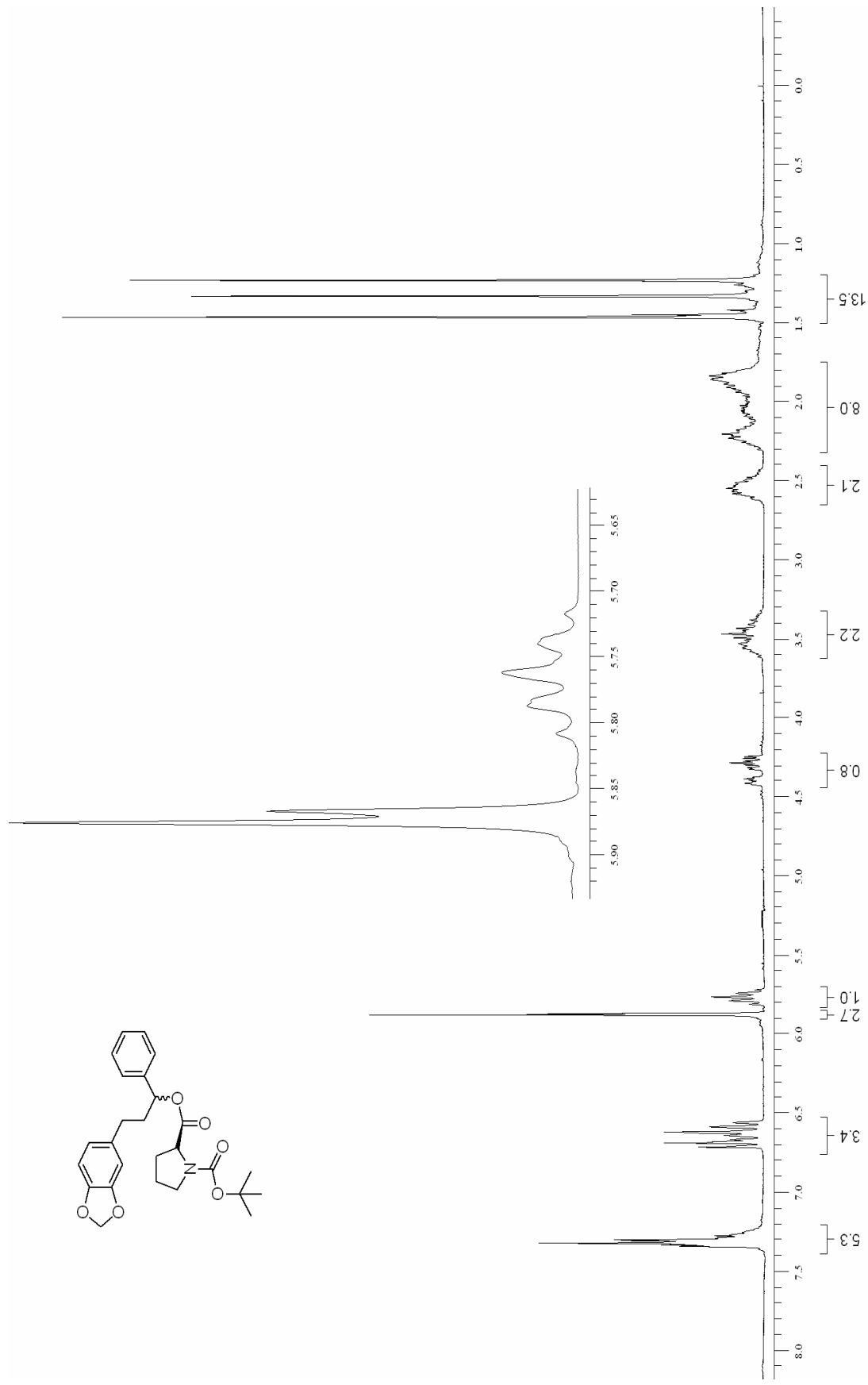


**E 31.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 61**

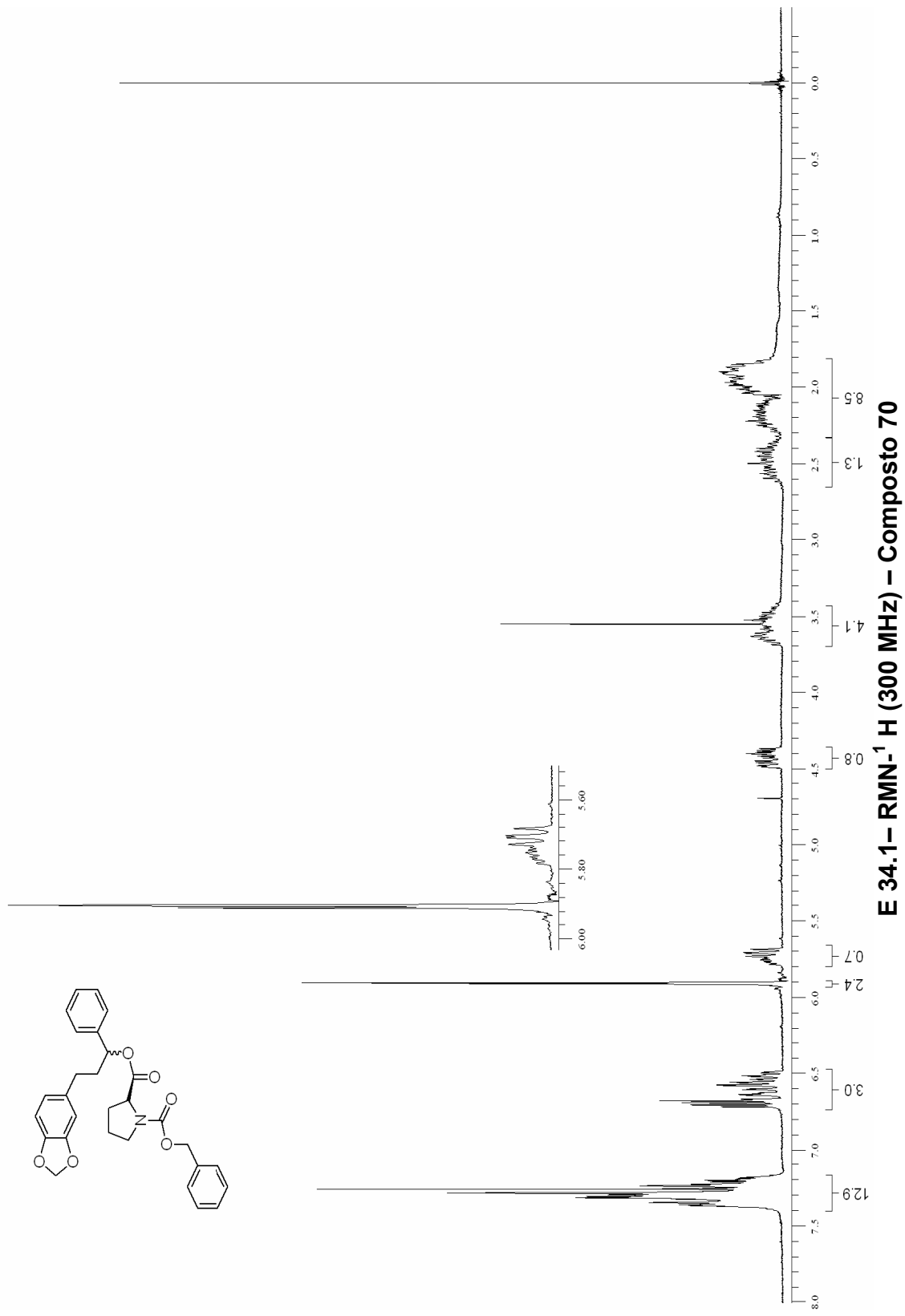


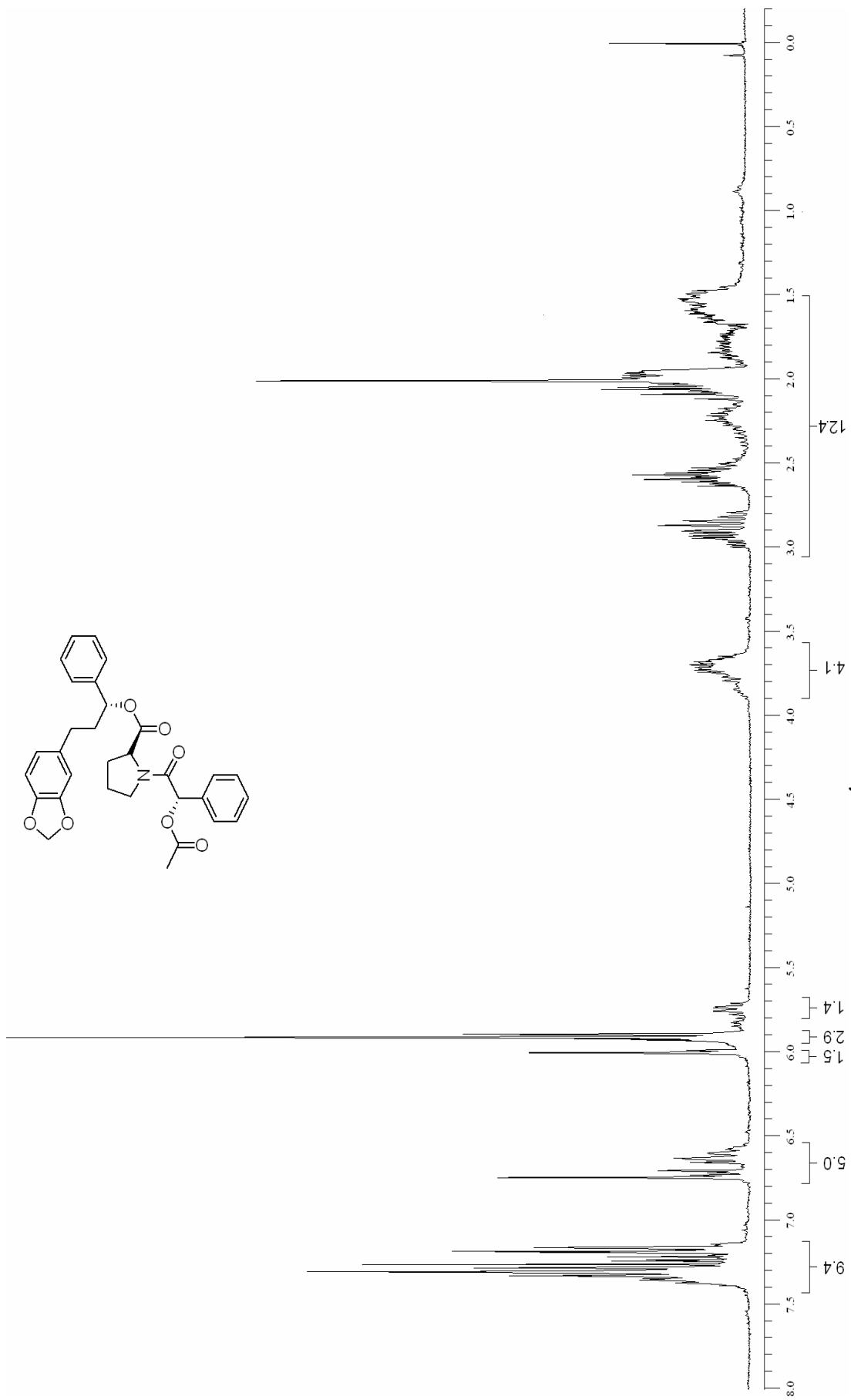


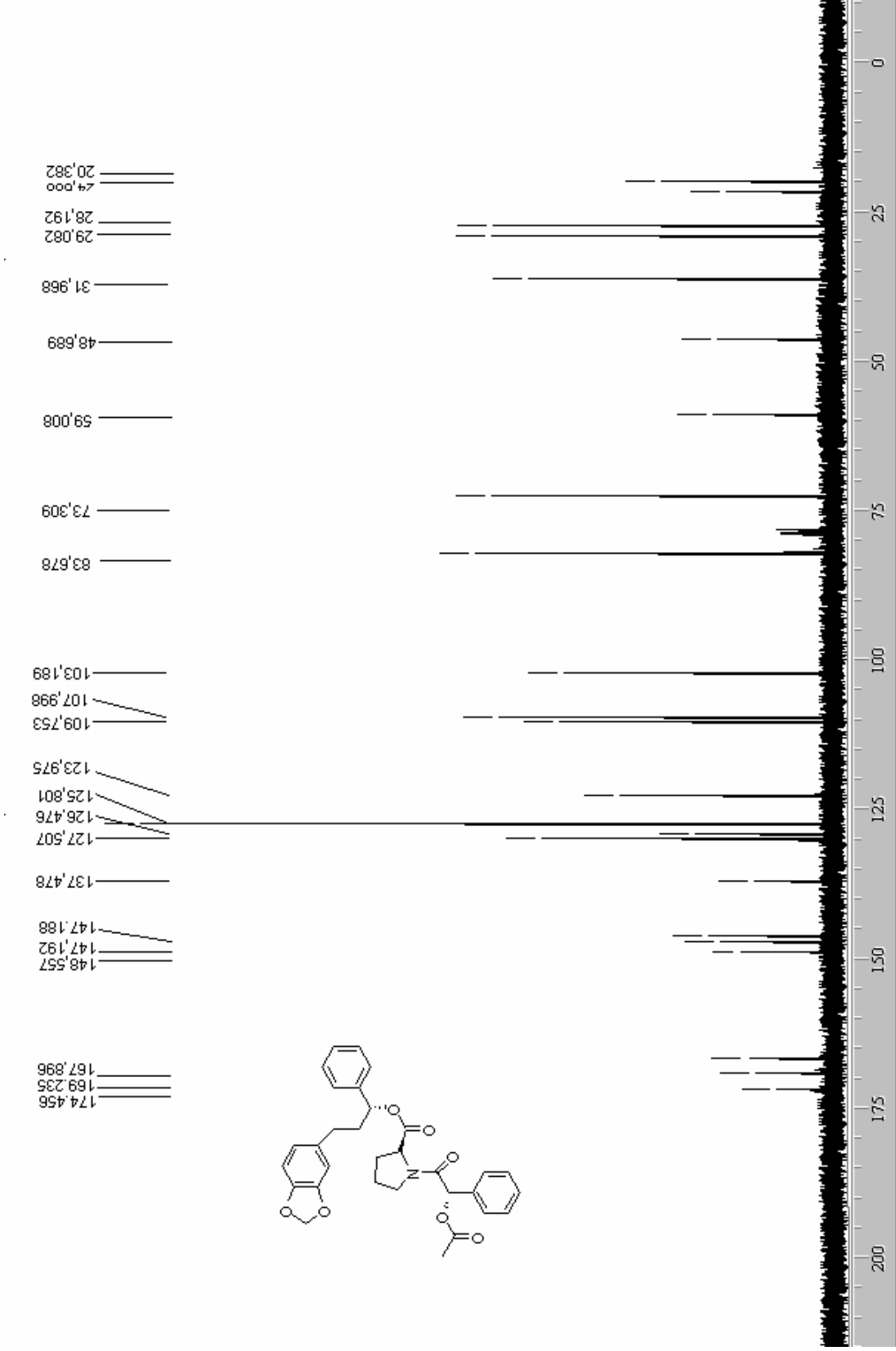


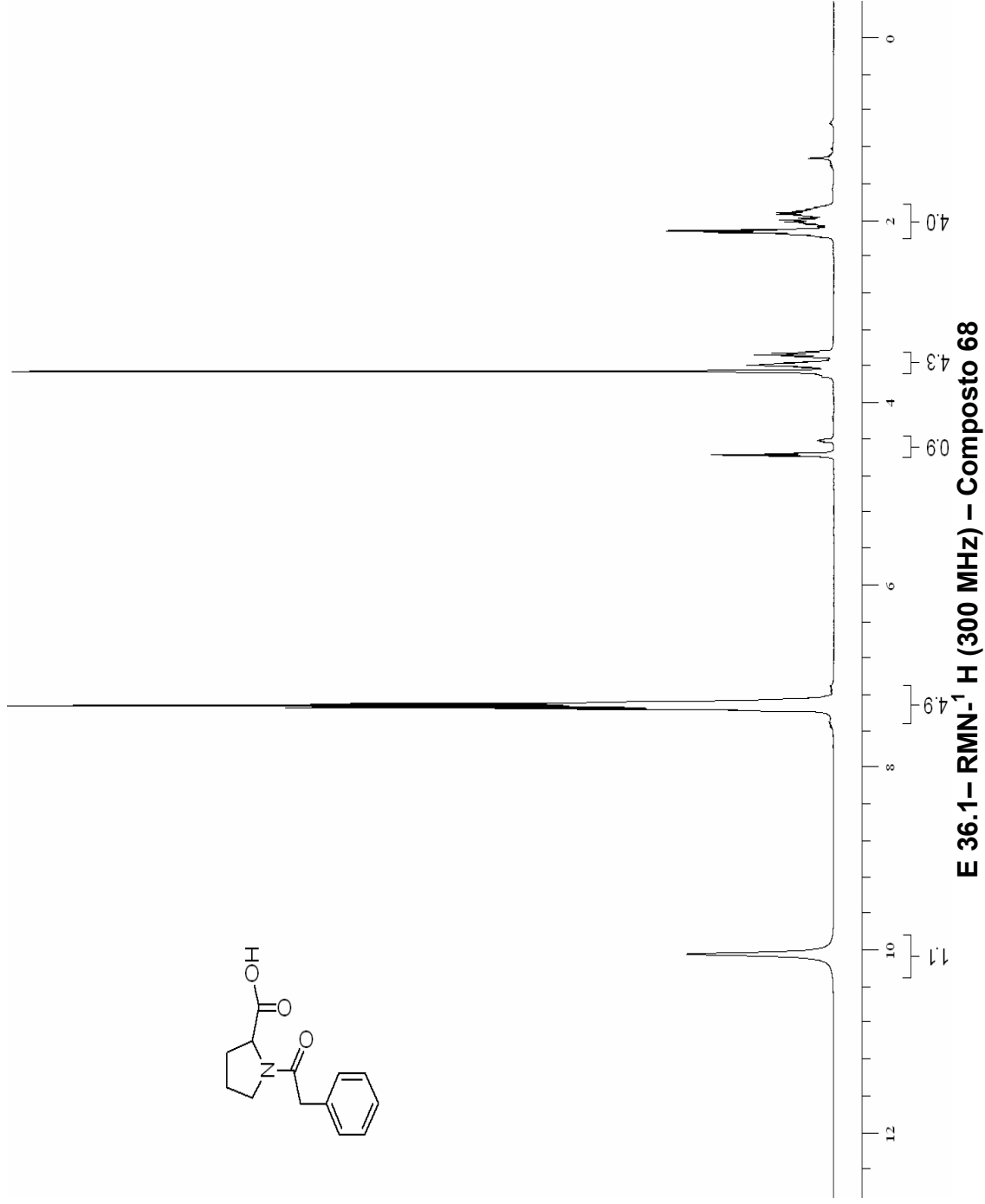


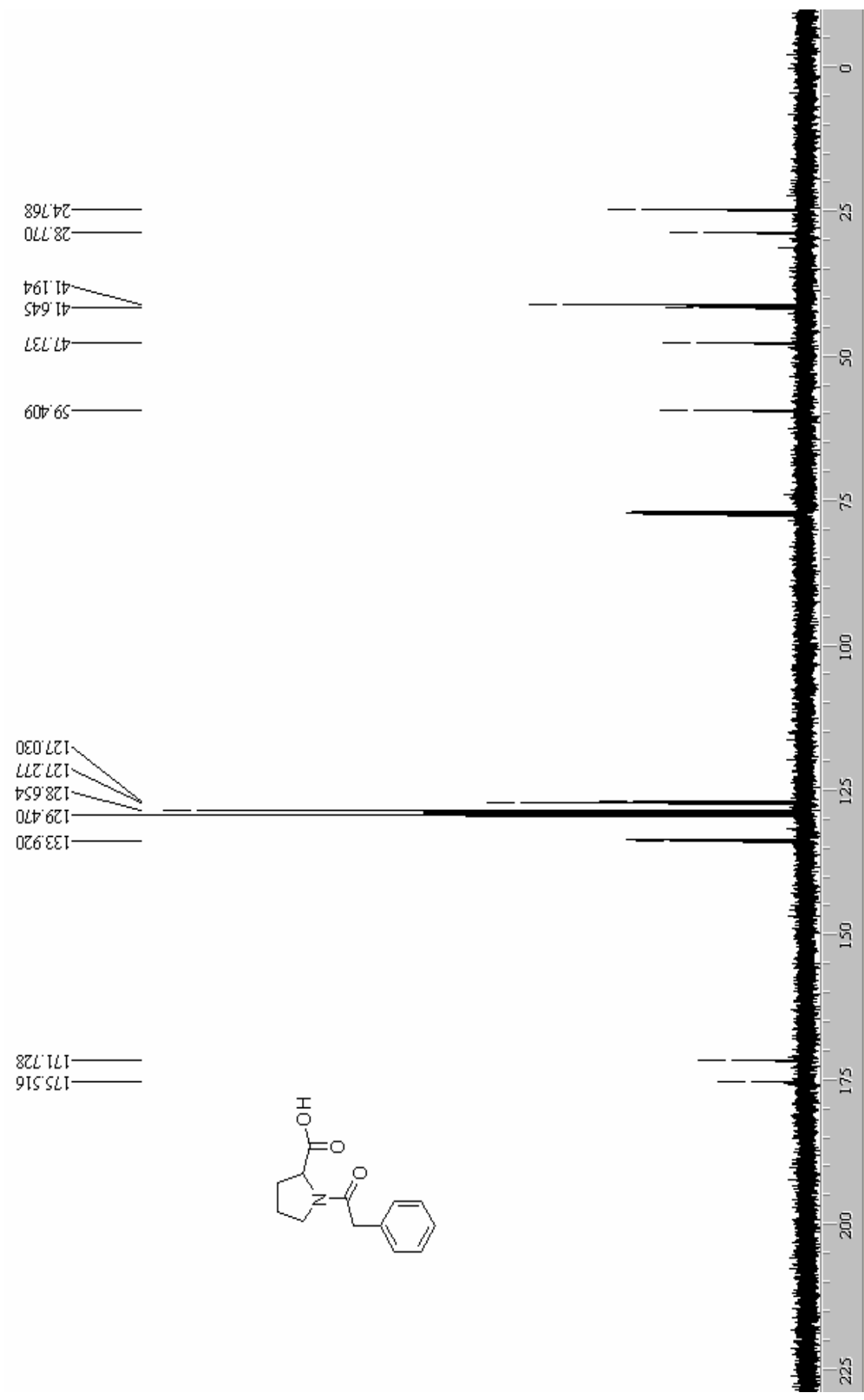


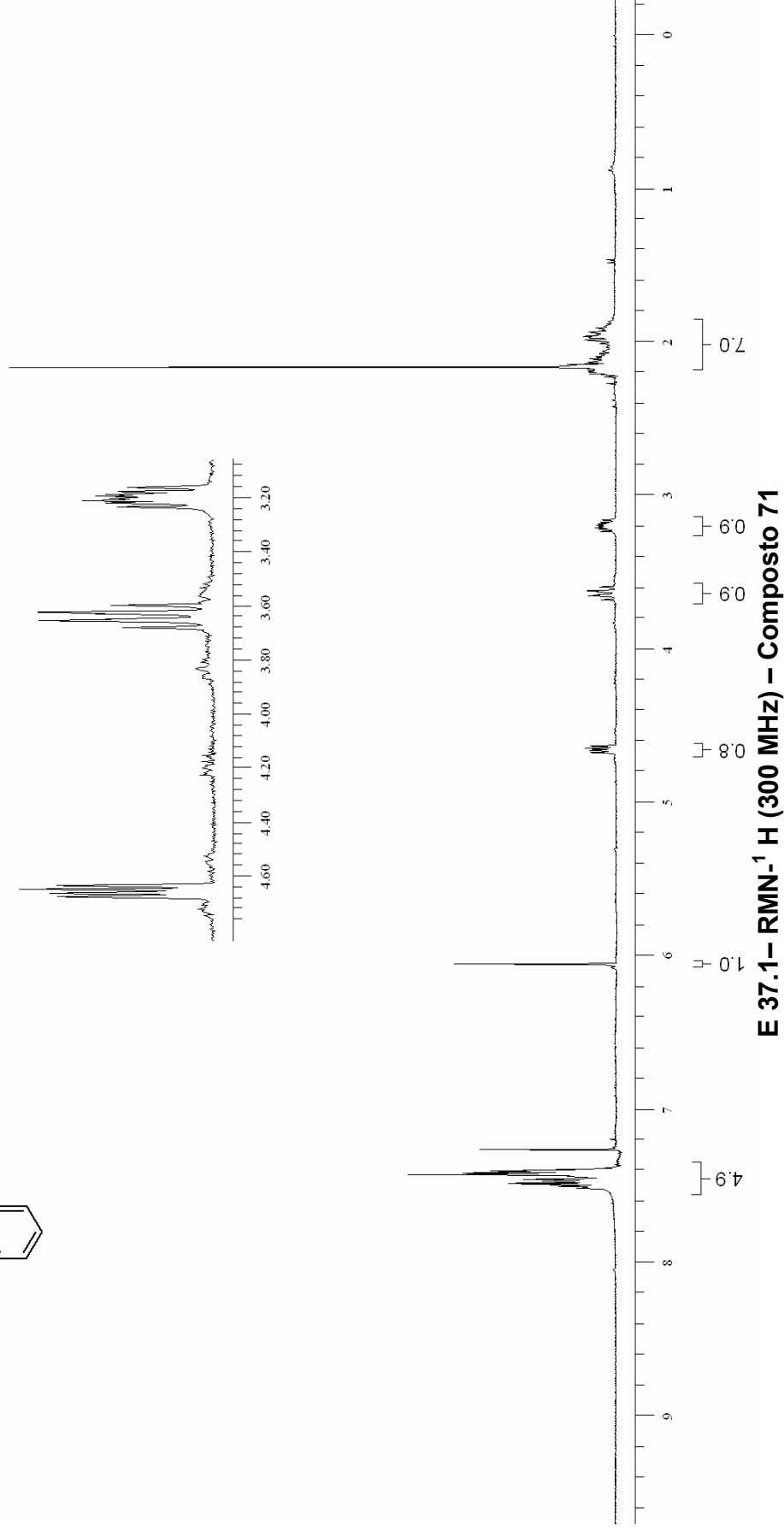
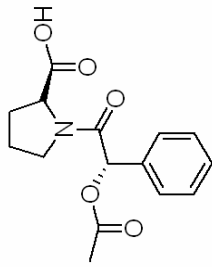


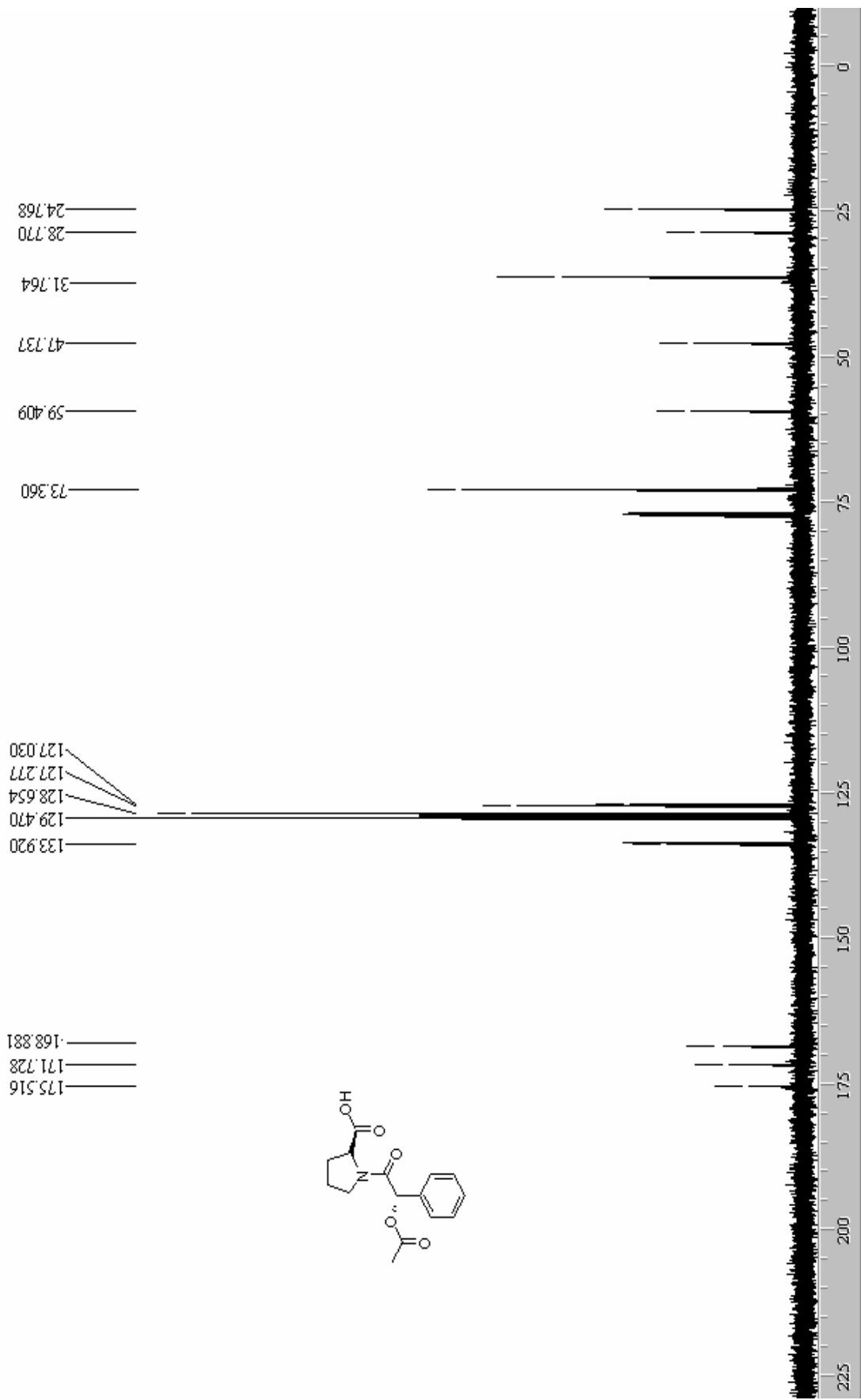






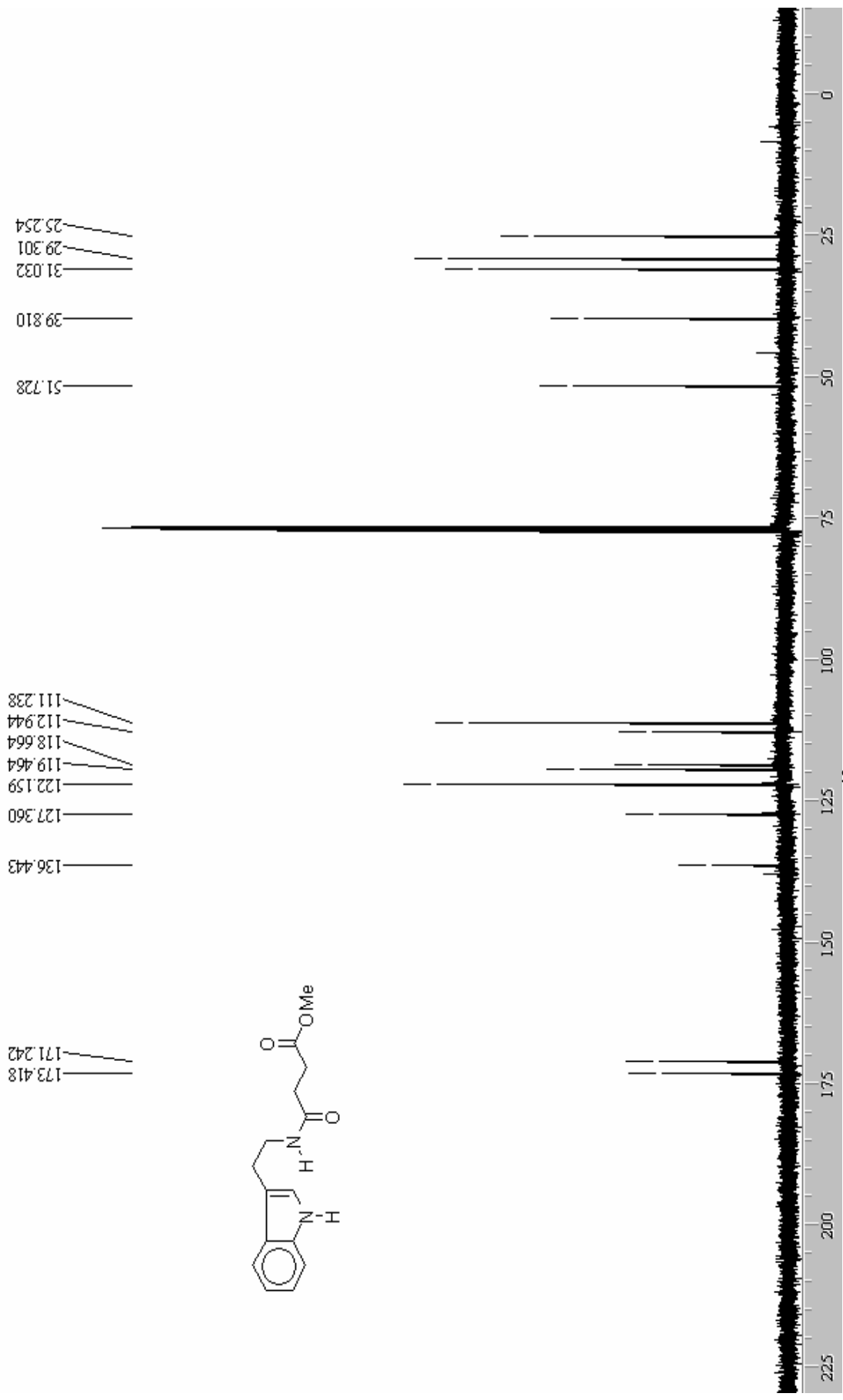


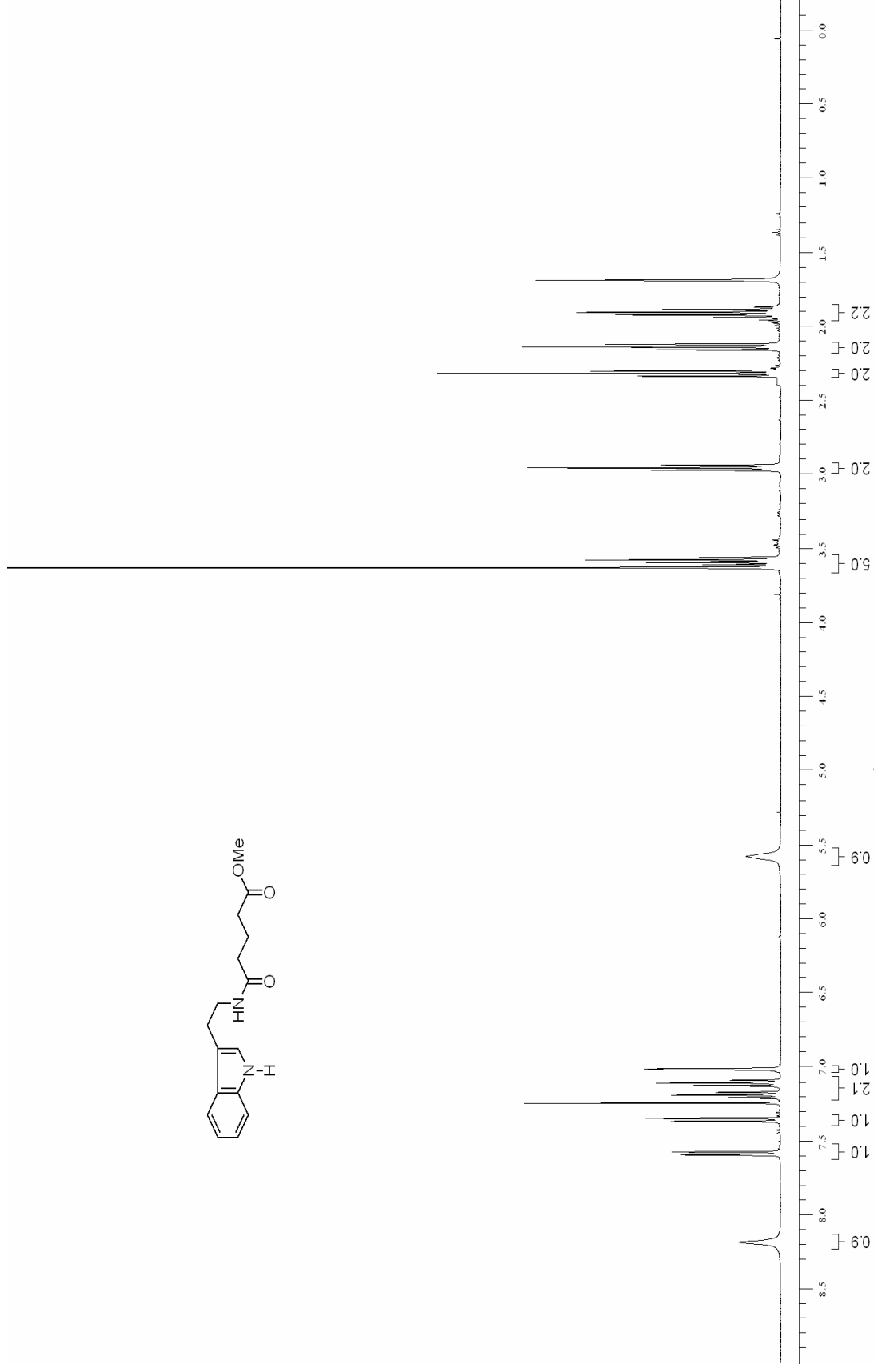
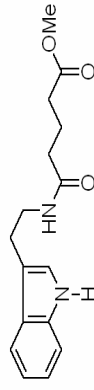


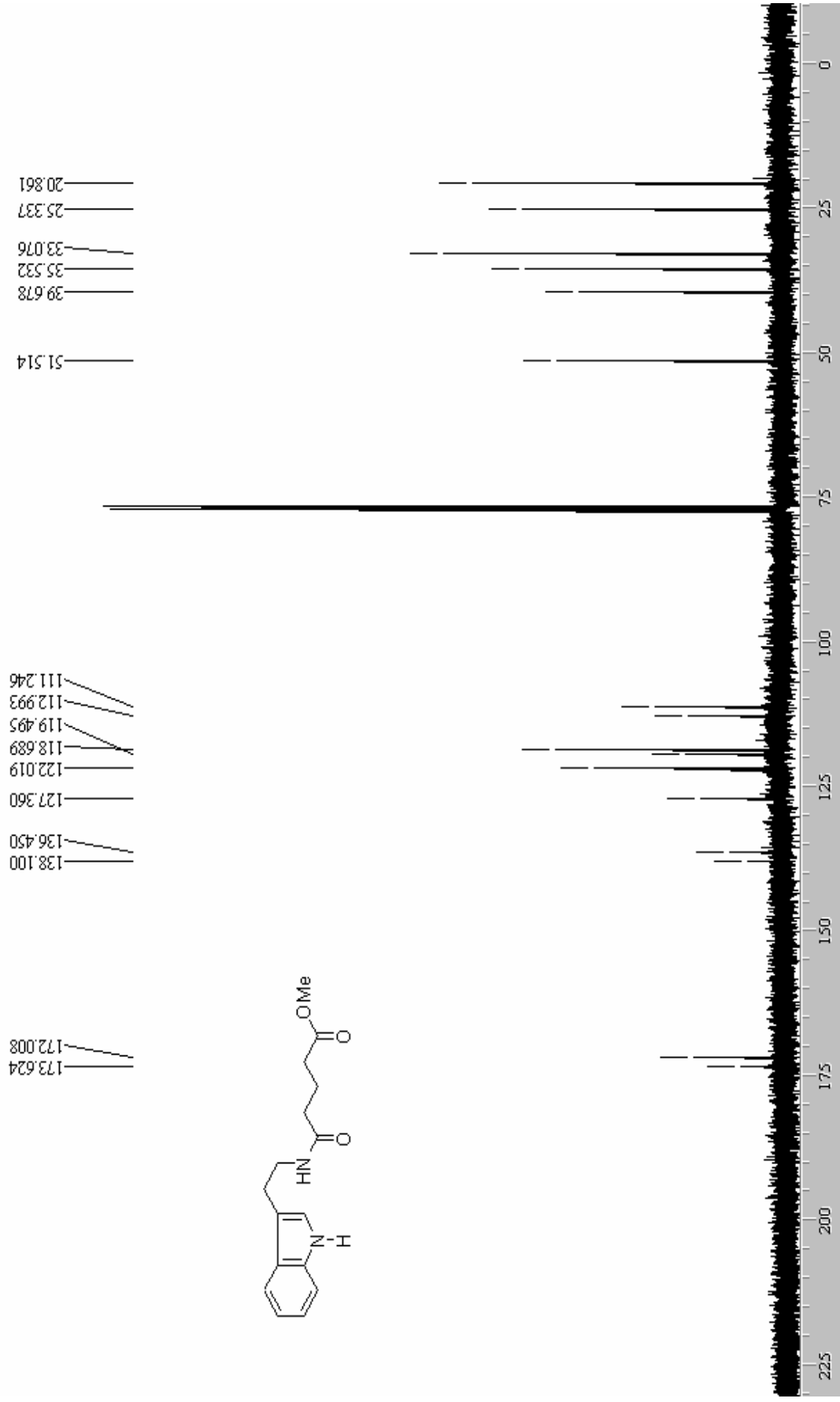


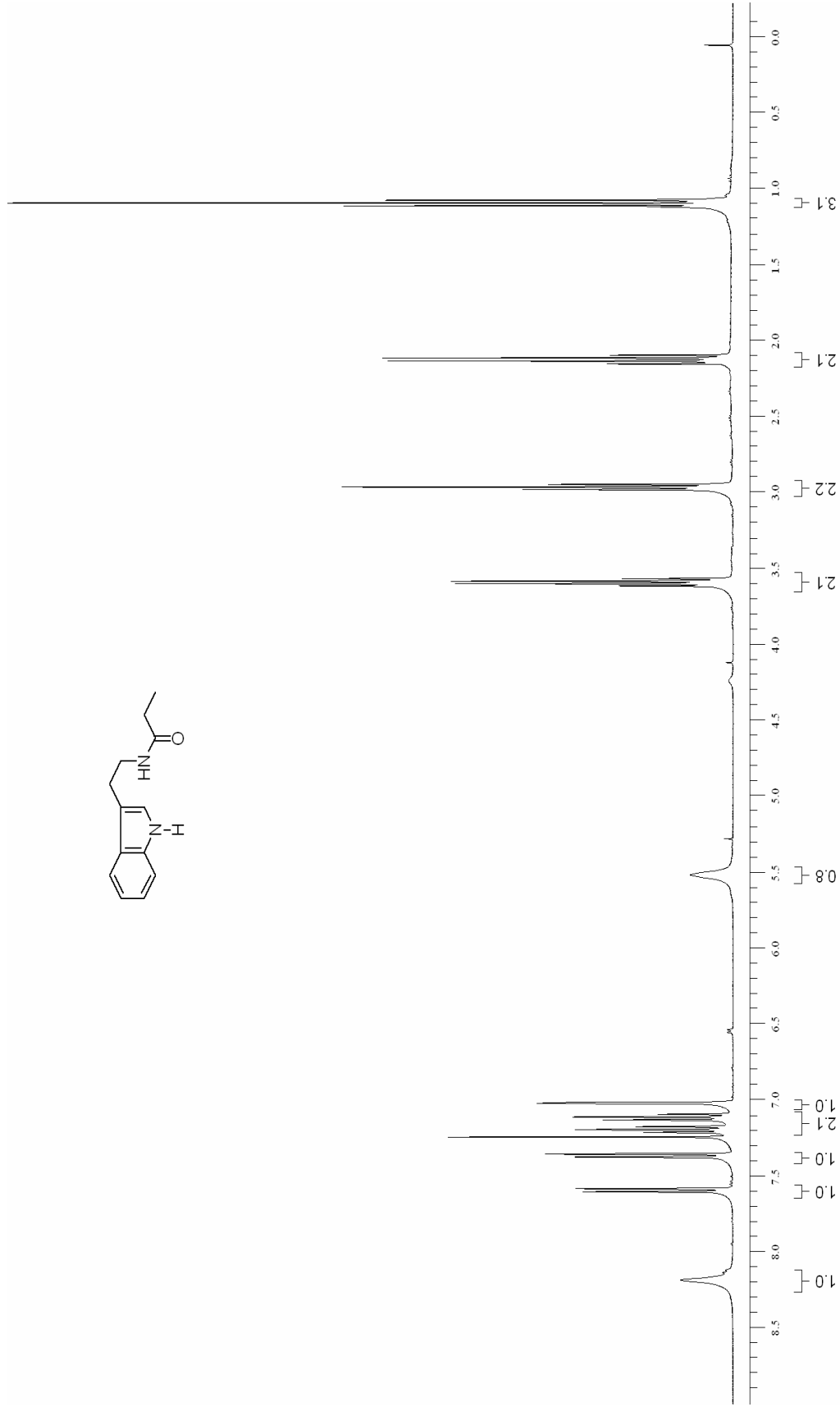
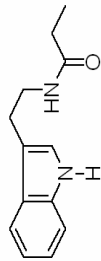




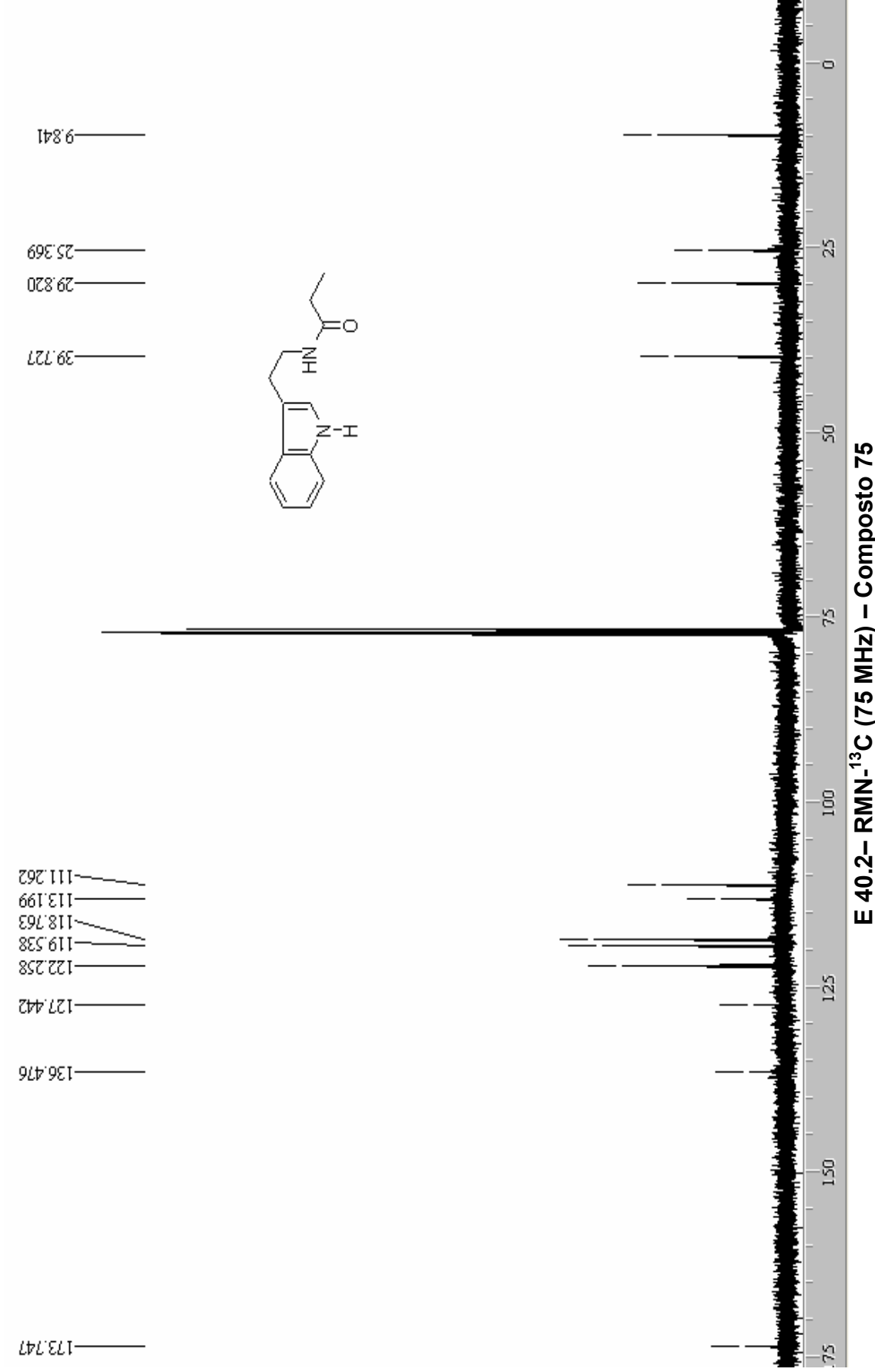






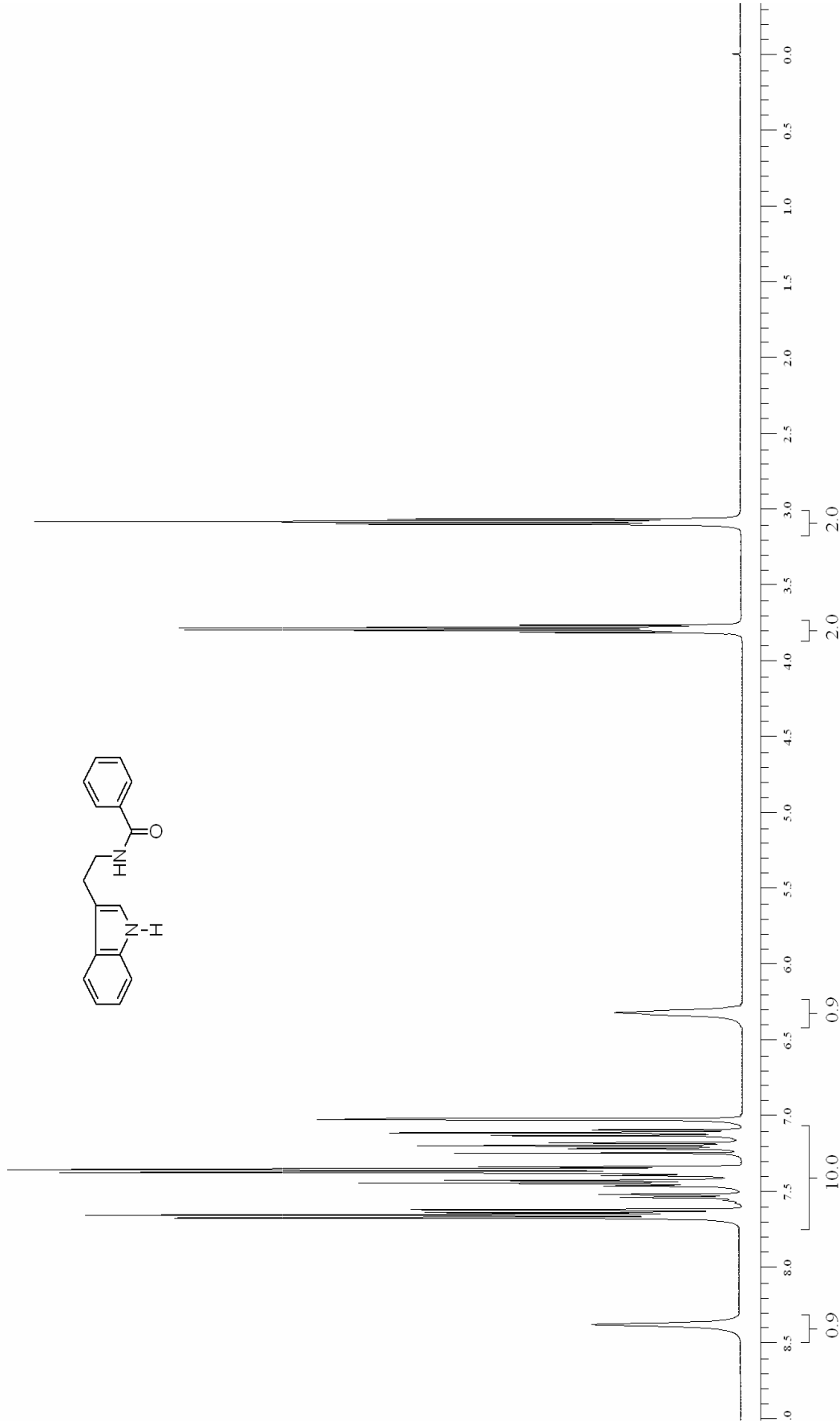


**E 40.1– RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 75**



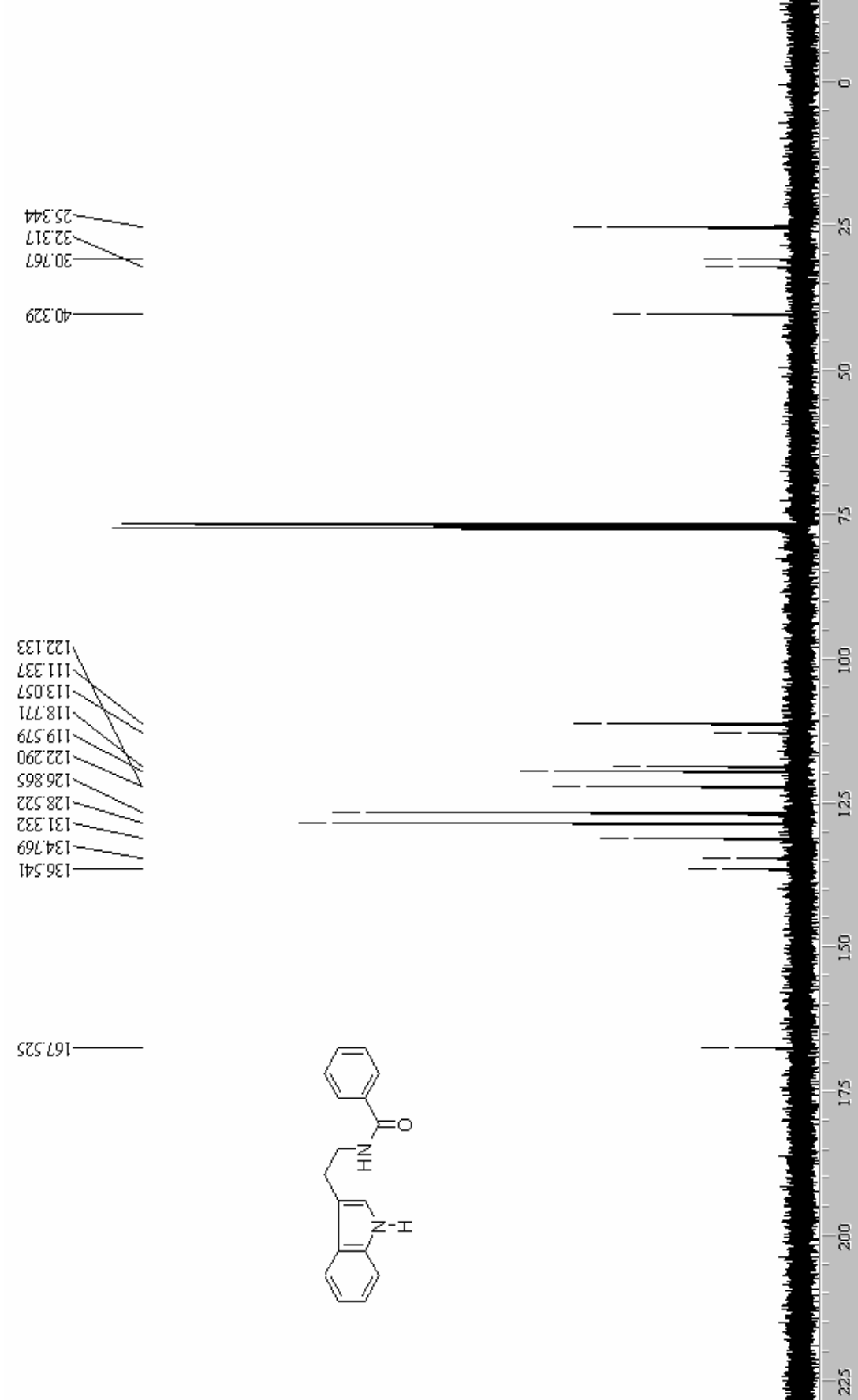
**E 41.1– RMN<sup>-1</sup> H (300 MHz) – Composto 76**

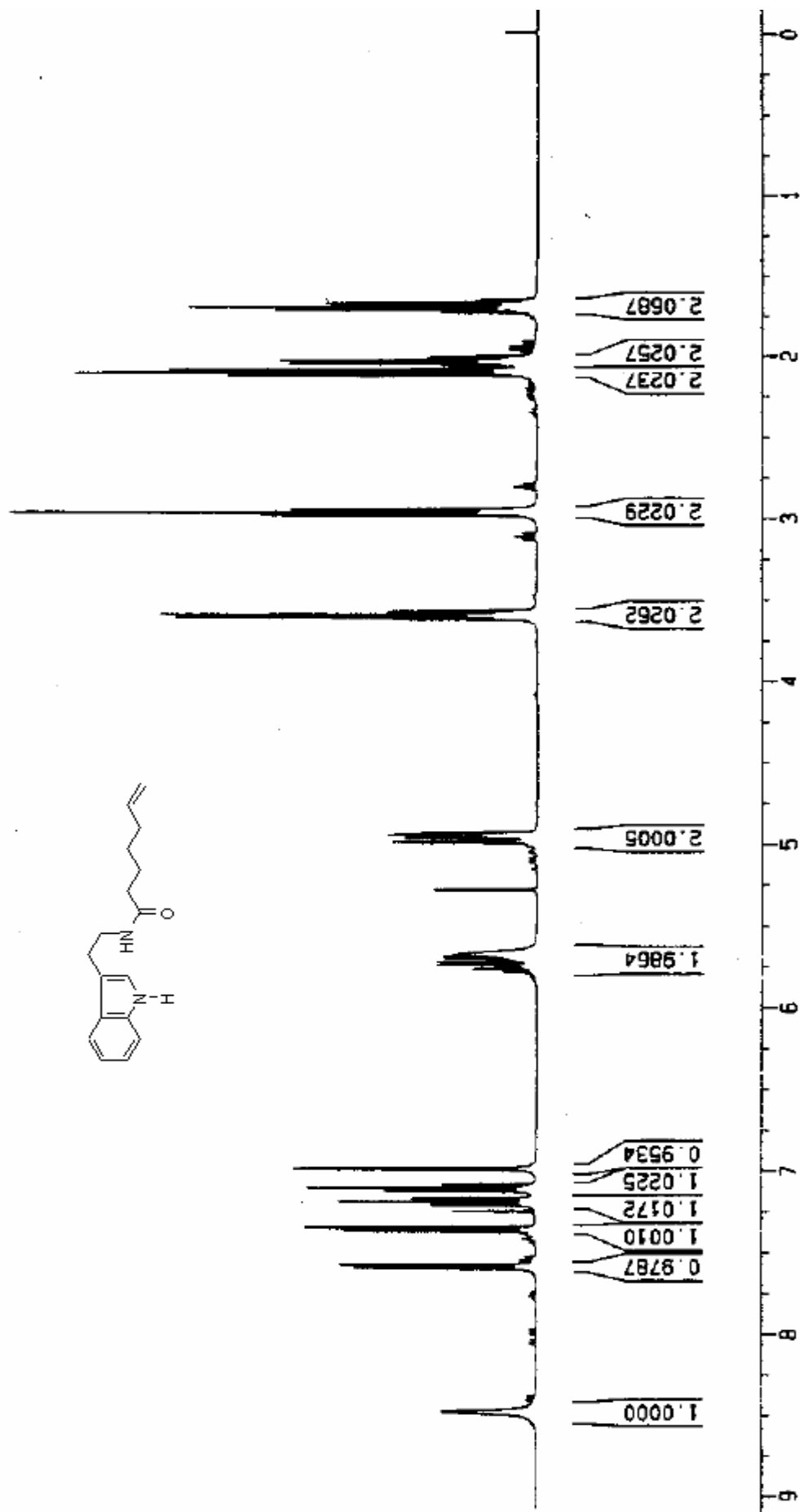
**E 41.2– RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) – Composto 76**



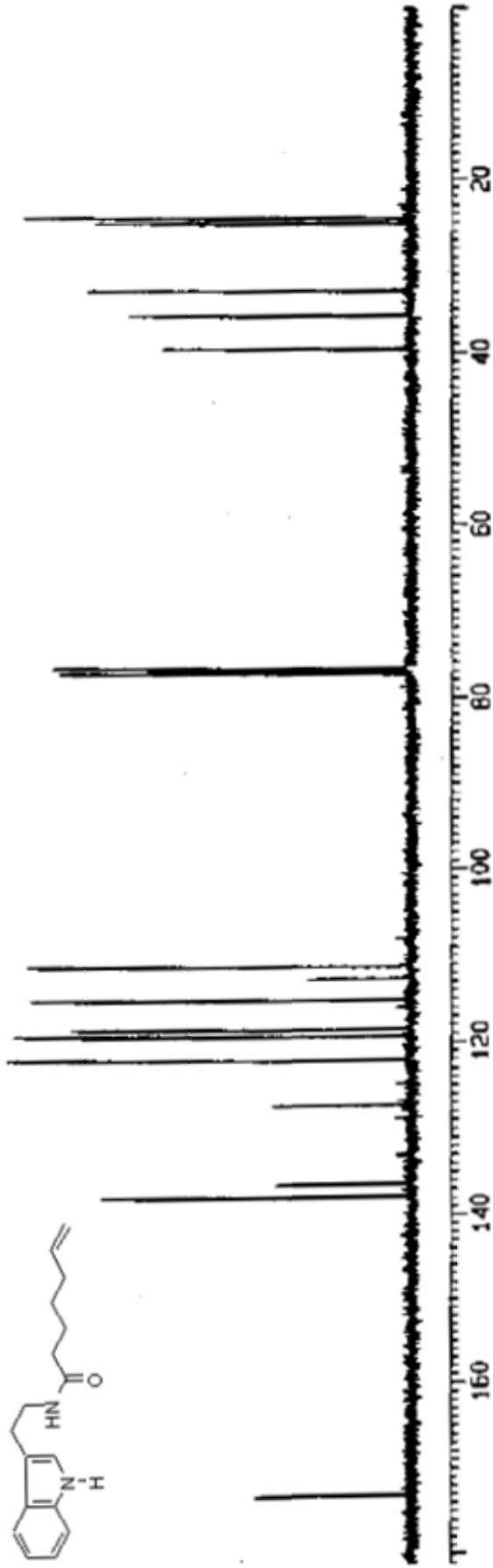
**E 42.1– RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 74**



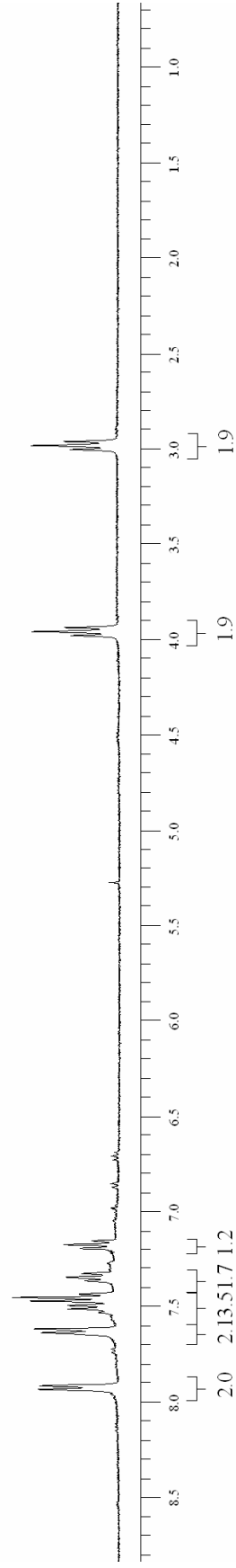
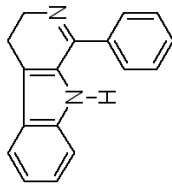




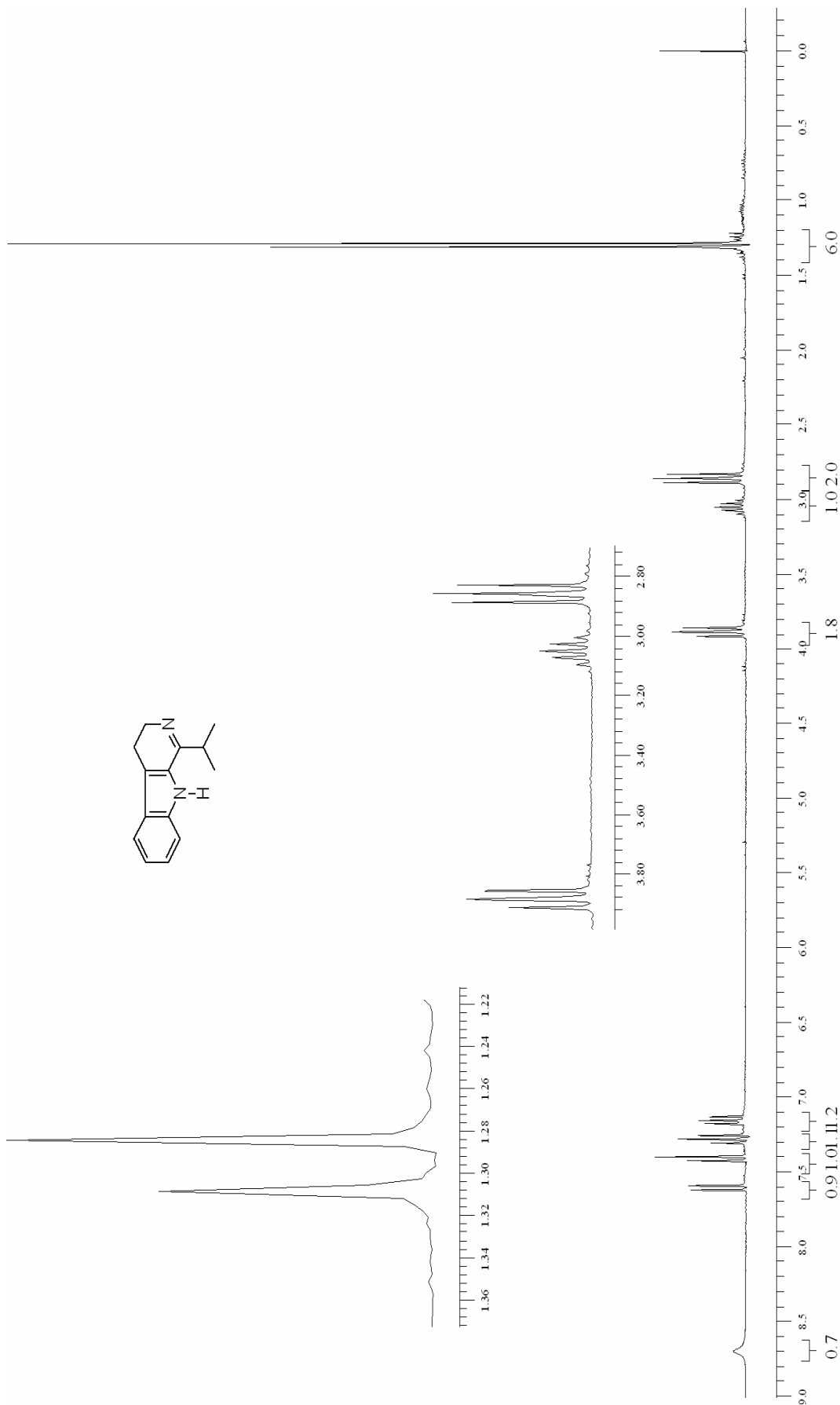
E 43.1– RMN-<sup>1</sup> H (300 MHz) – Composto 79



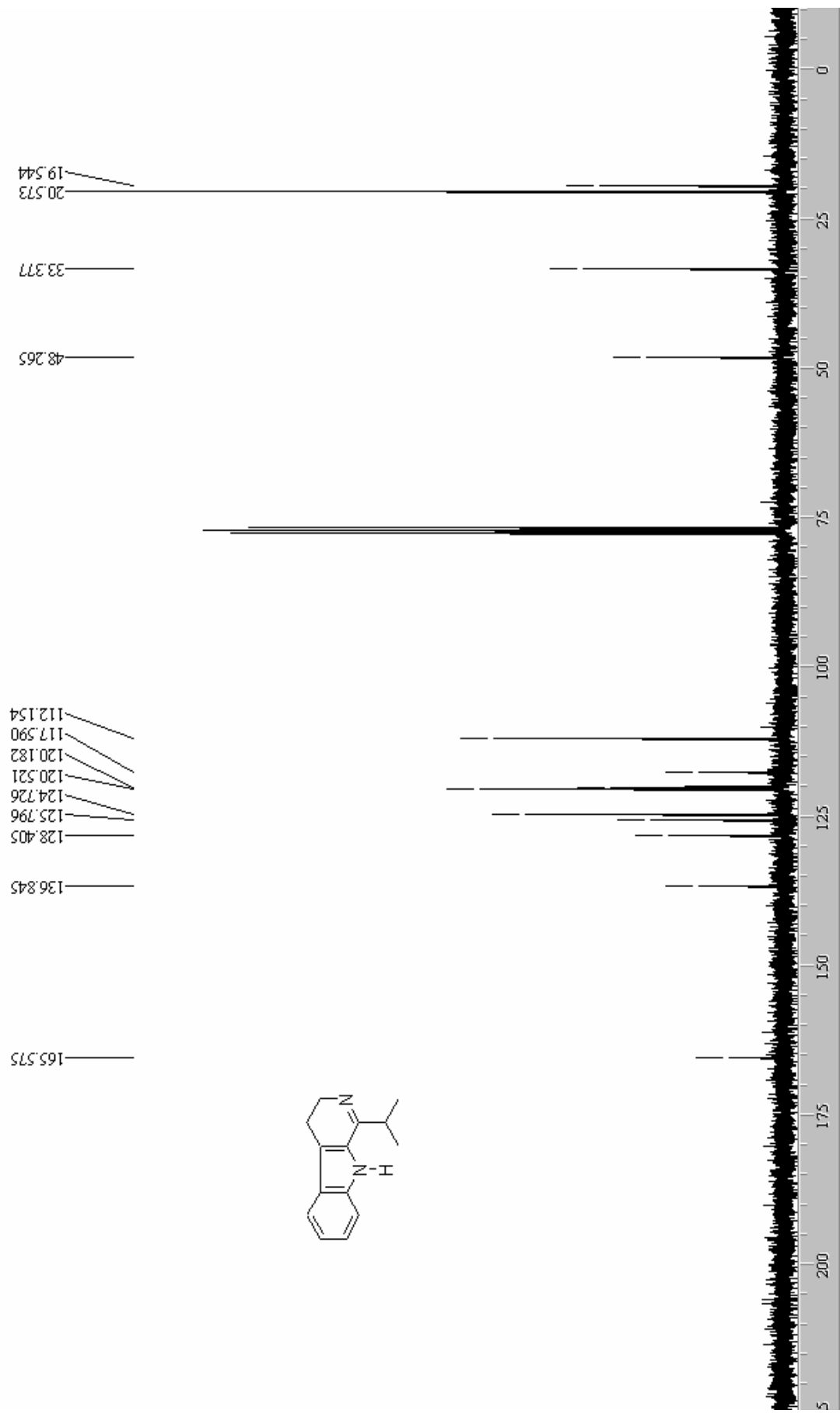
E 43.2– RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz) – Composto 79

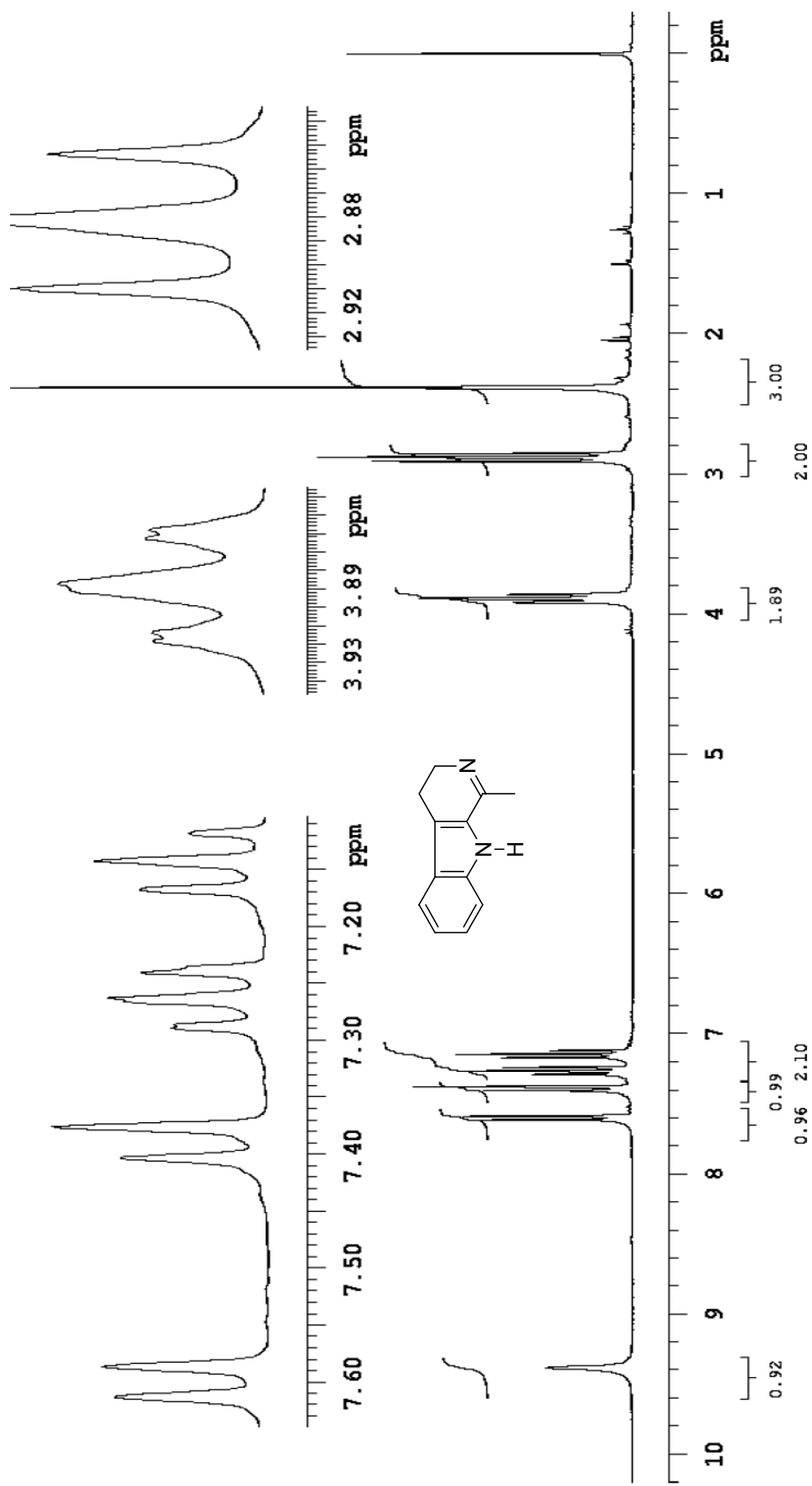


**E 44.1 – RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto 81**

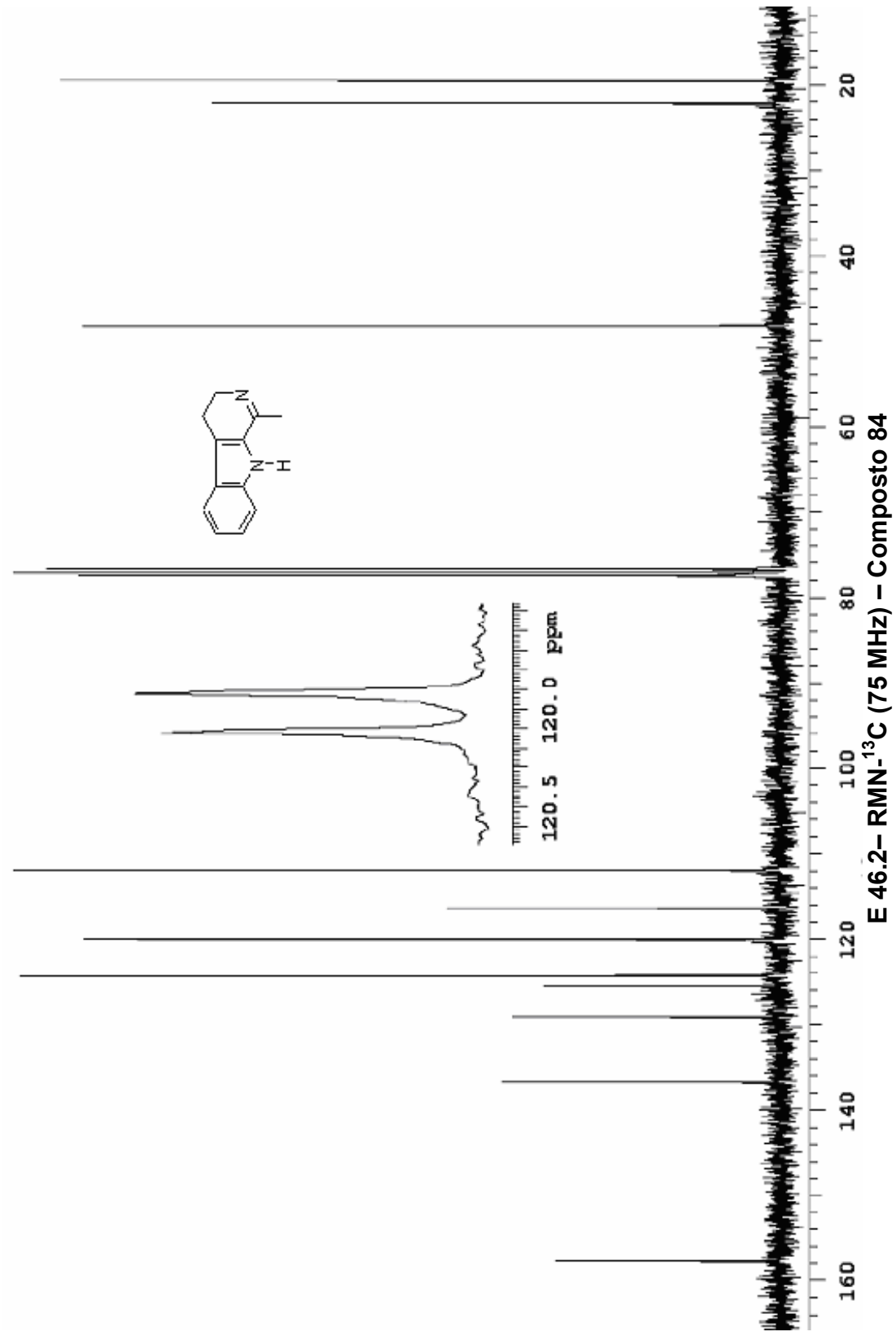


**E 45.1 – RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 83**

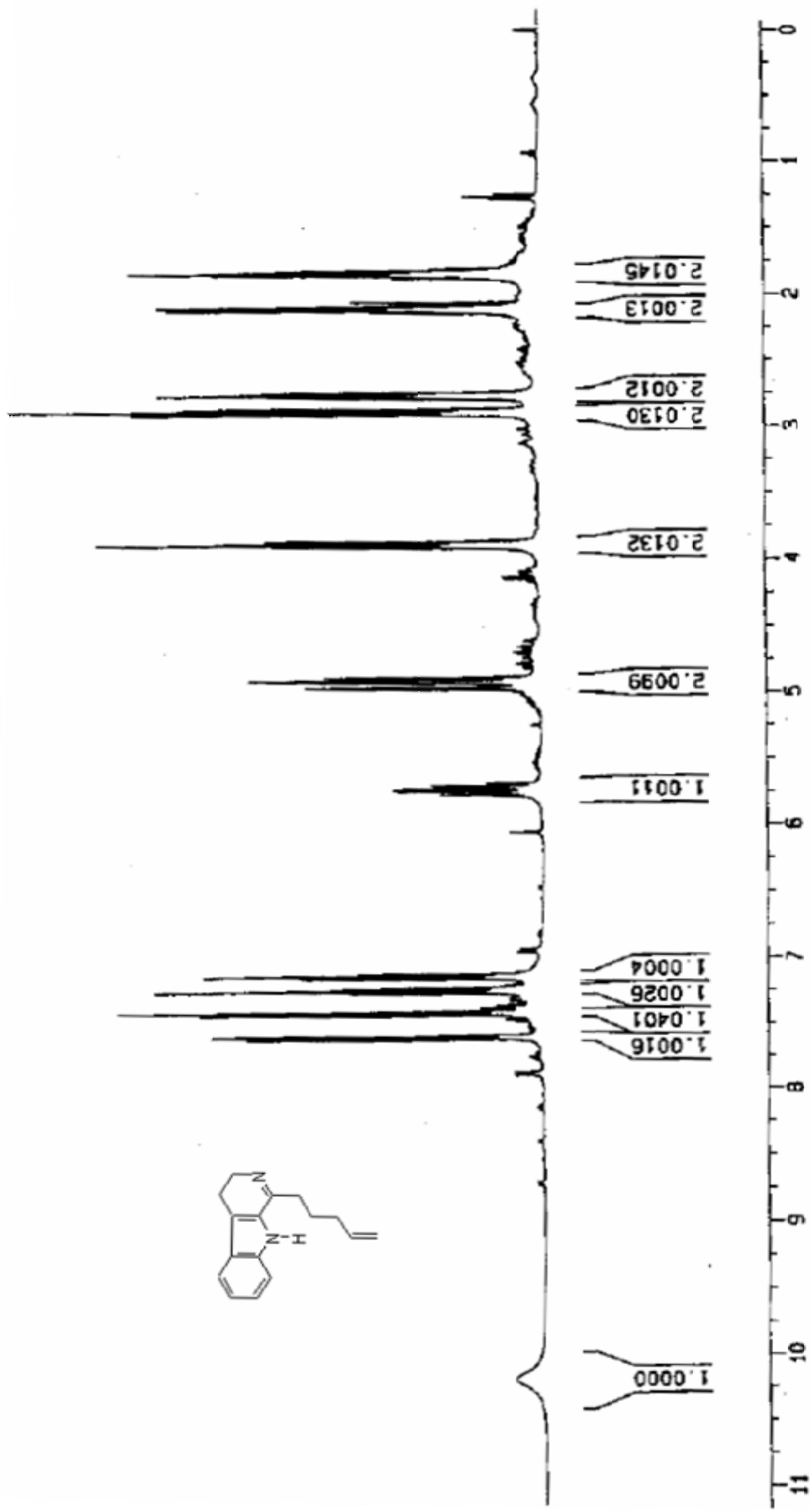




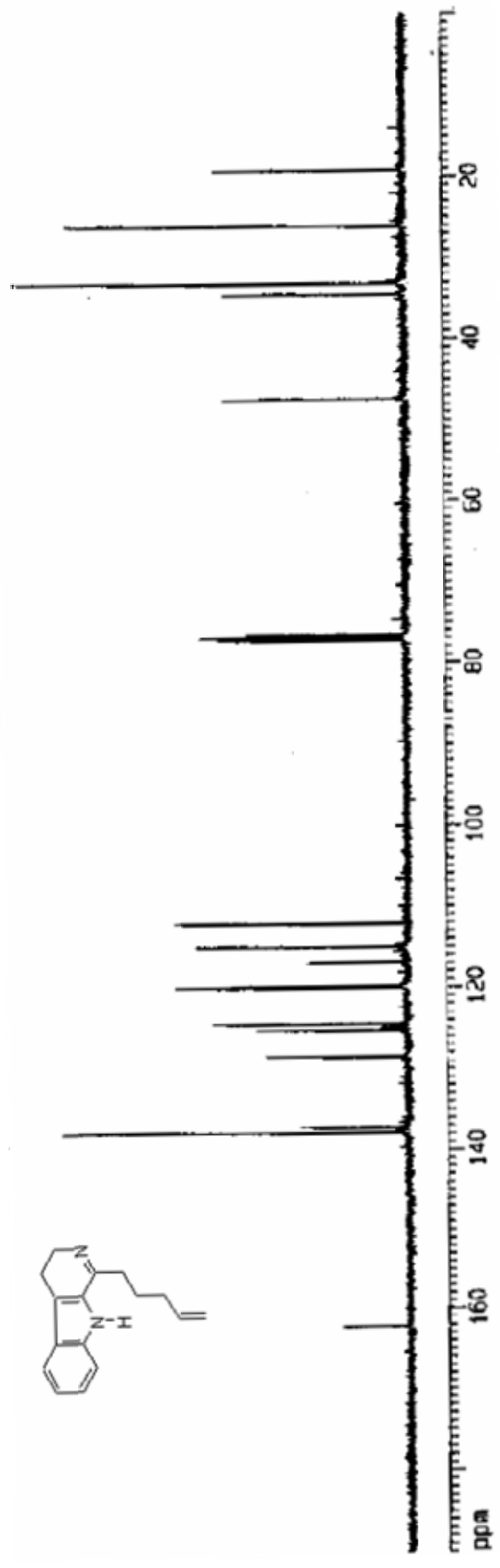
**E 46.1– RMN-<sup>1</sup> H (300 MHz) – Composto 84**



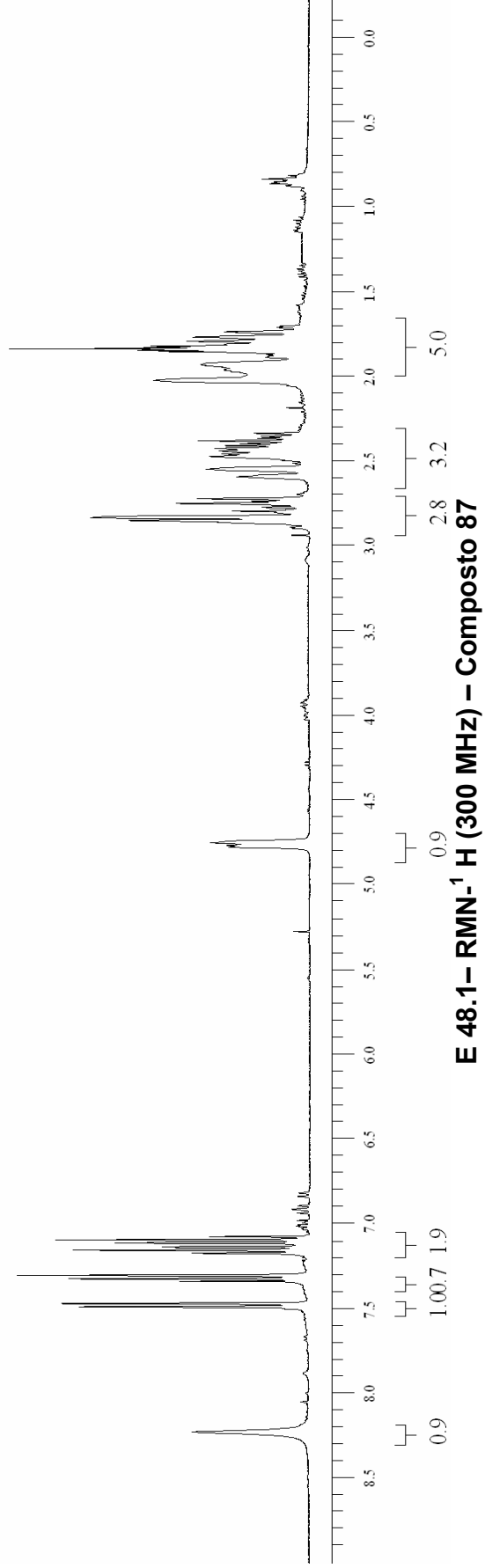
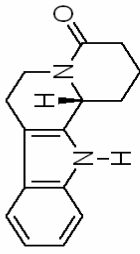


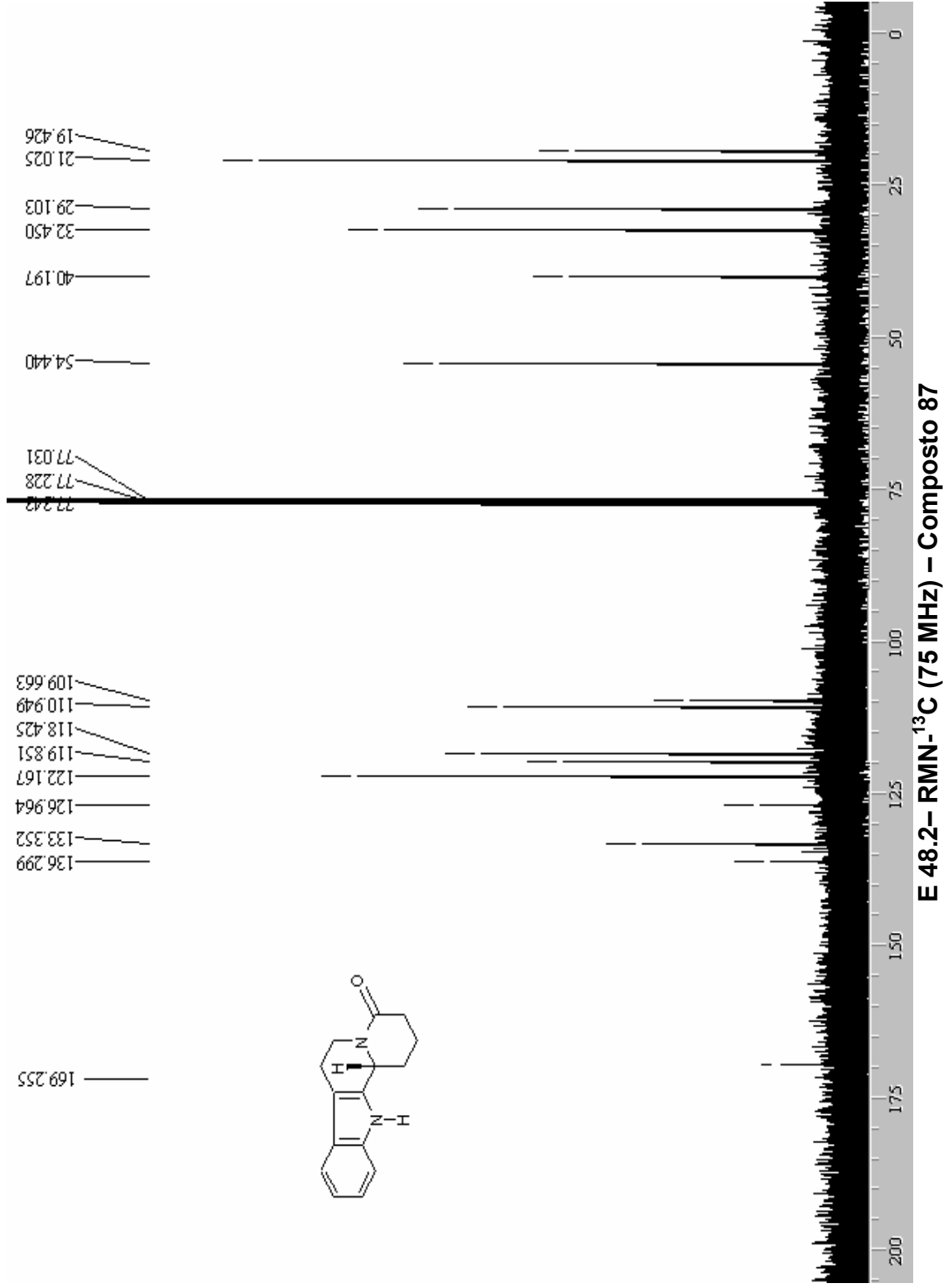


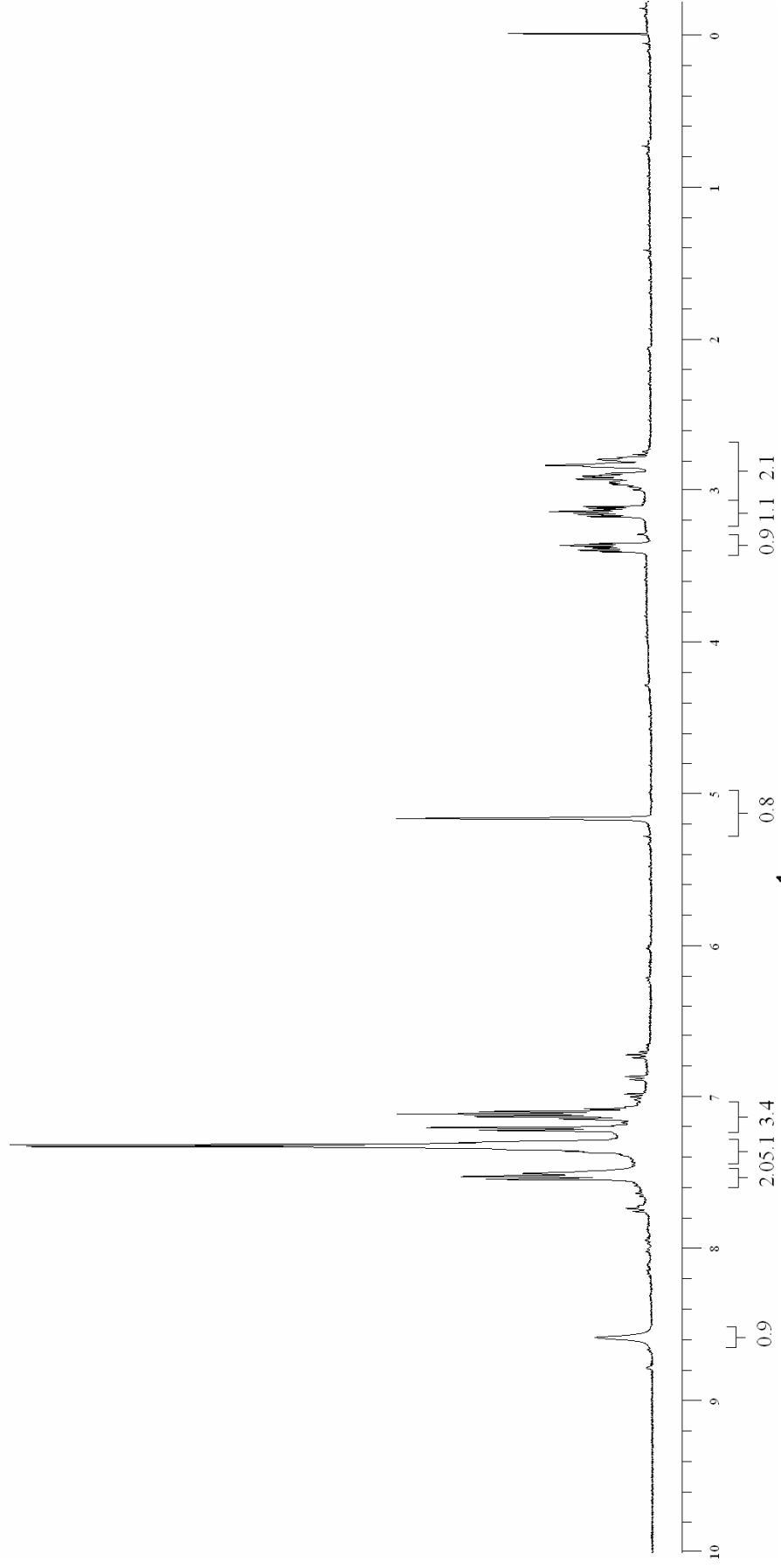
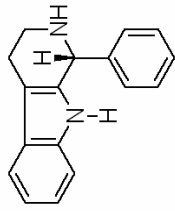
E 47.1— RMN-<sup>1</sup> H (300 MHz) – Composto 86



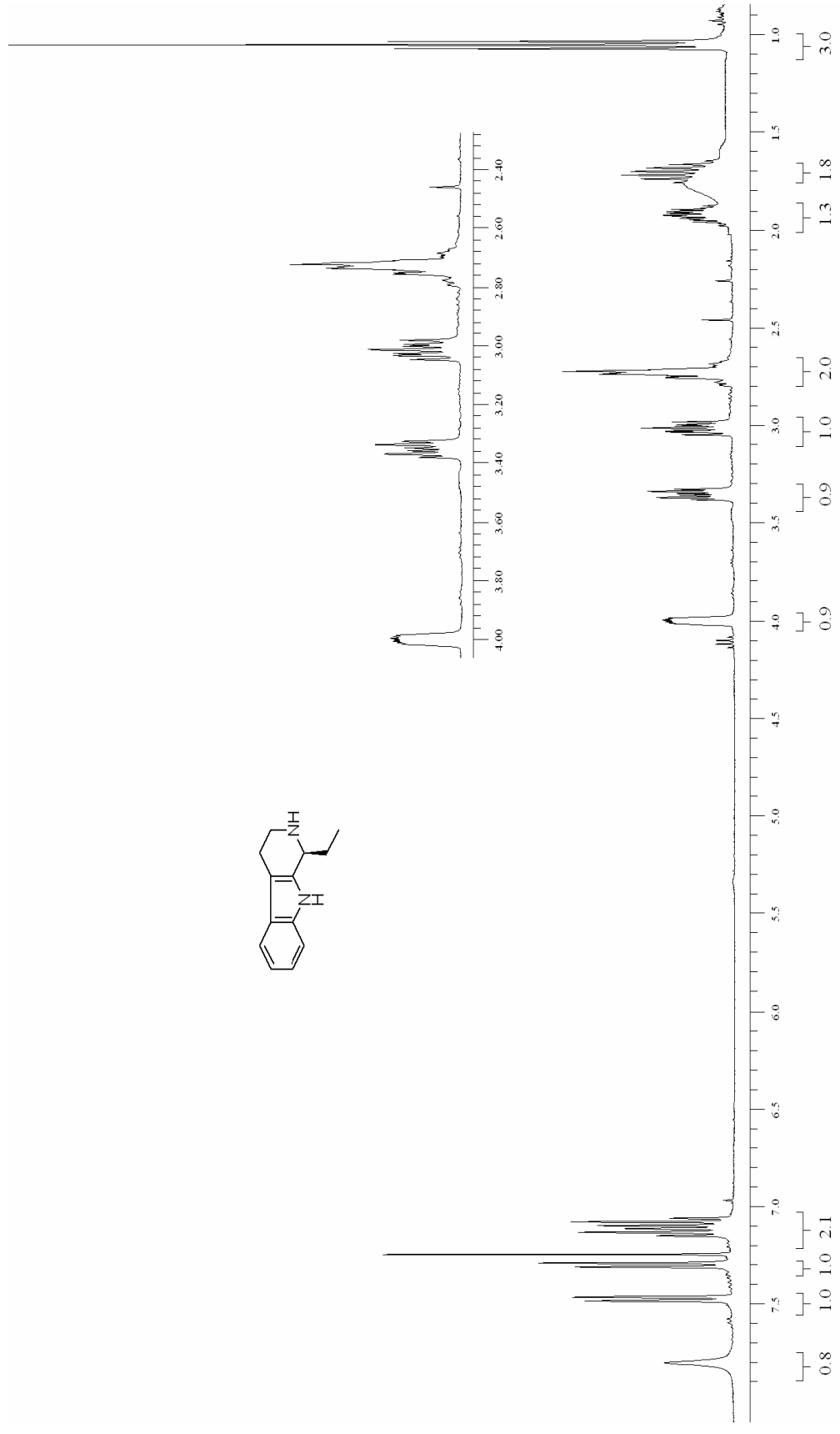
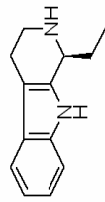
E 47.2– RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz) – Composto 86



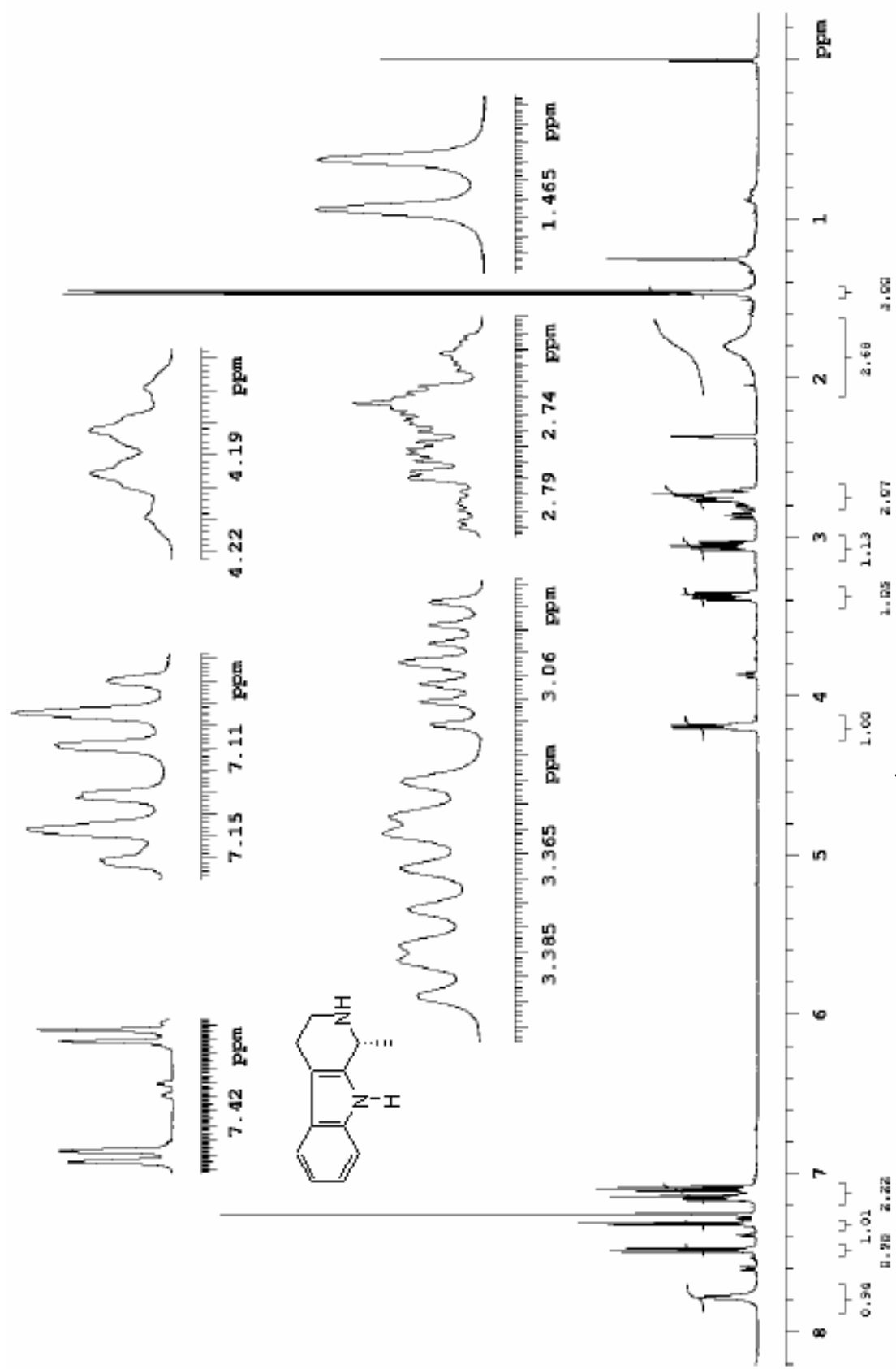




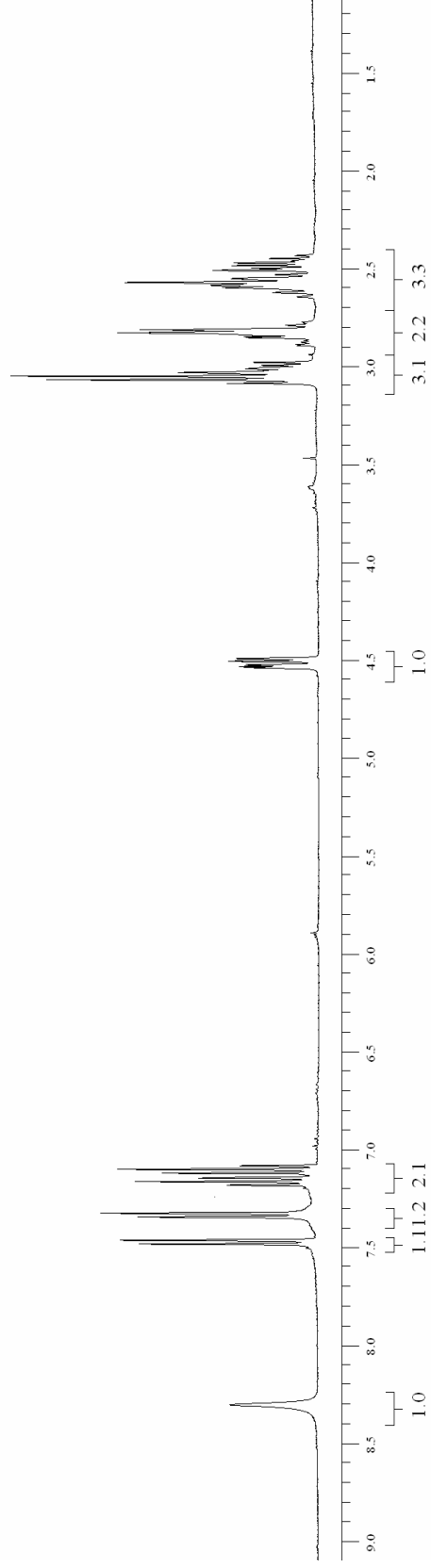
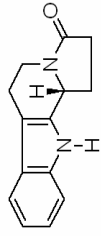
**E 49.1– RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) – Composto 88**



**E 50.1 – RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto 89**

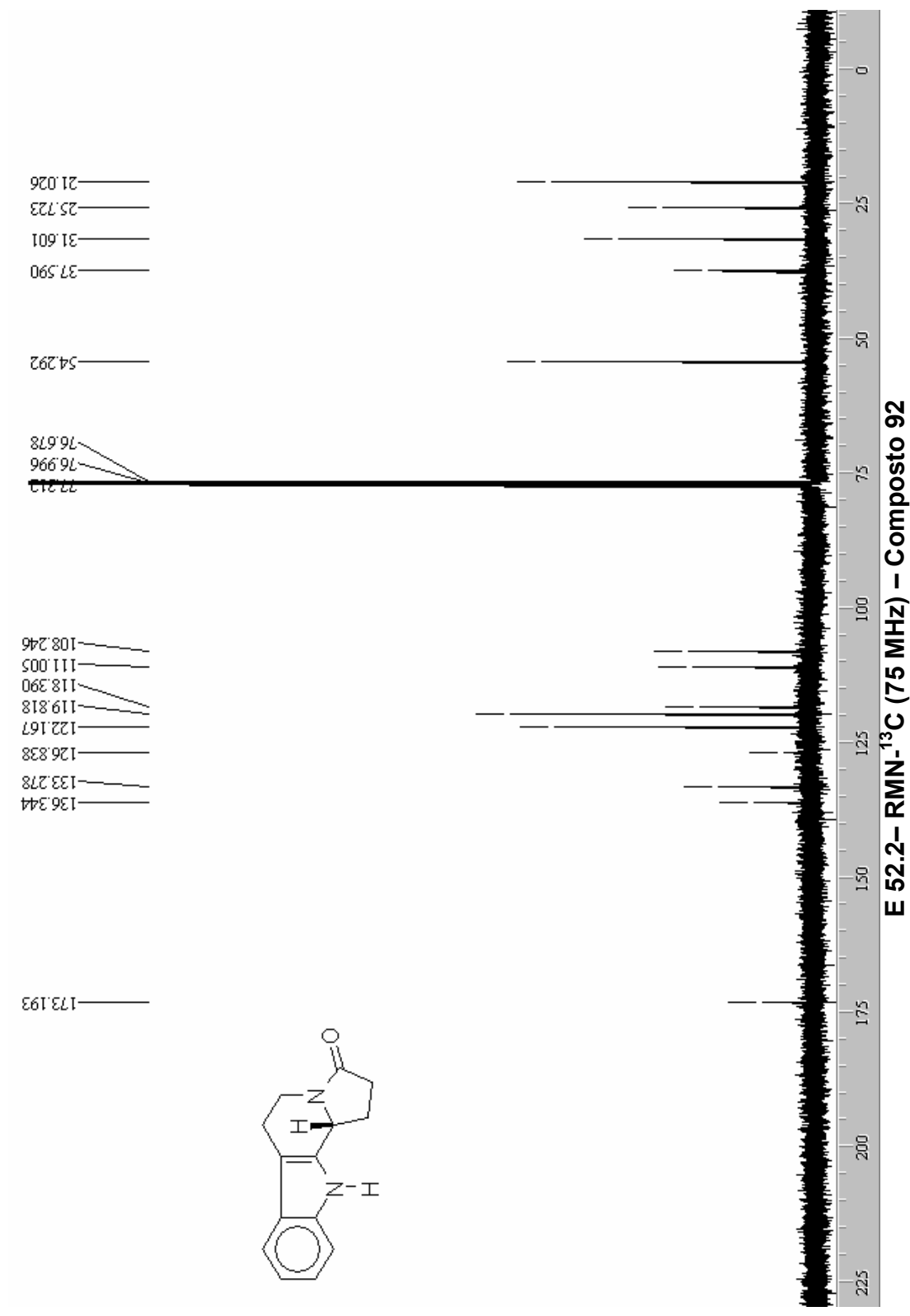


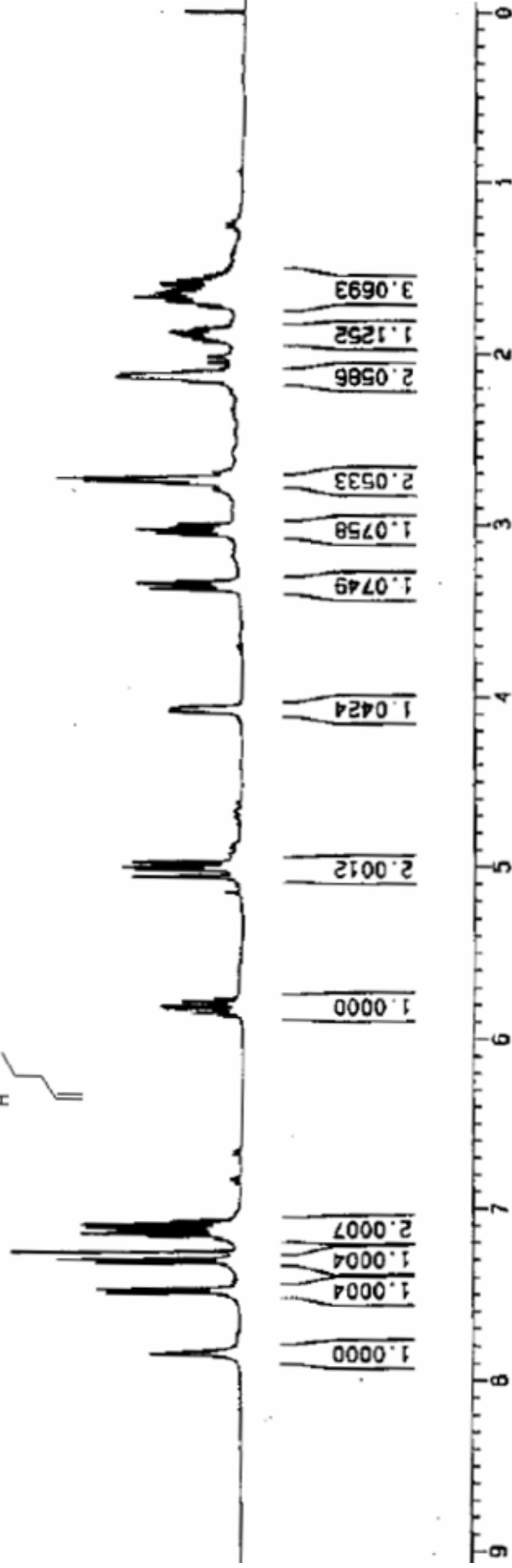
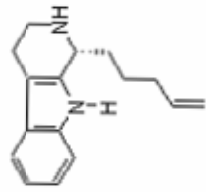
E 51.1– RMN-<sup>1</sup> H (300 MHz) – Composto 91



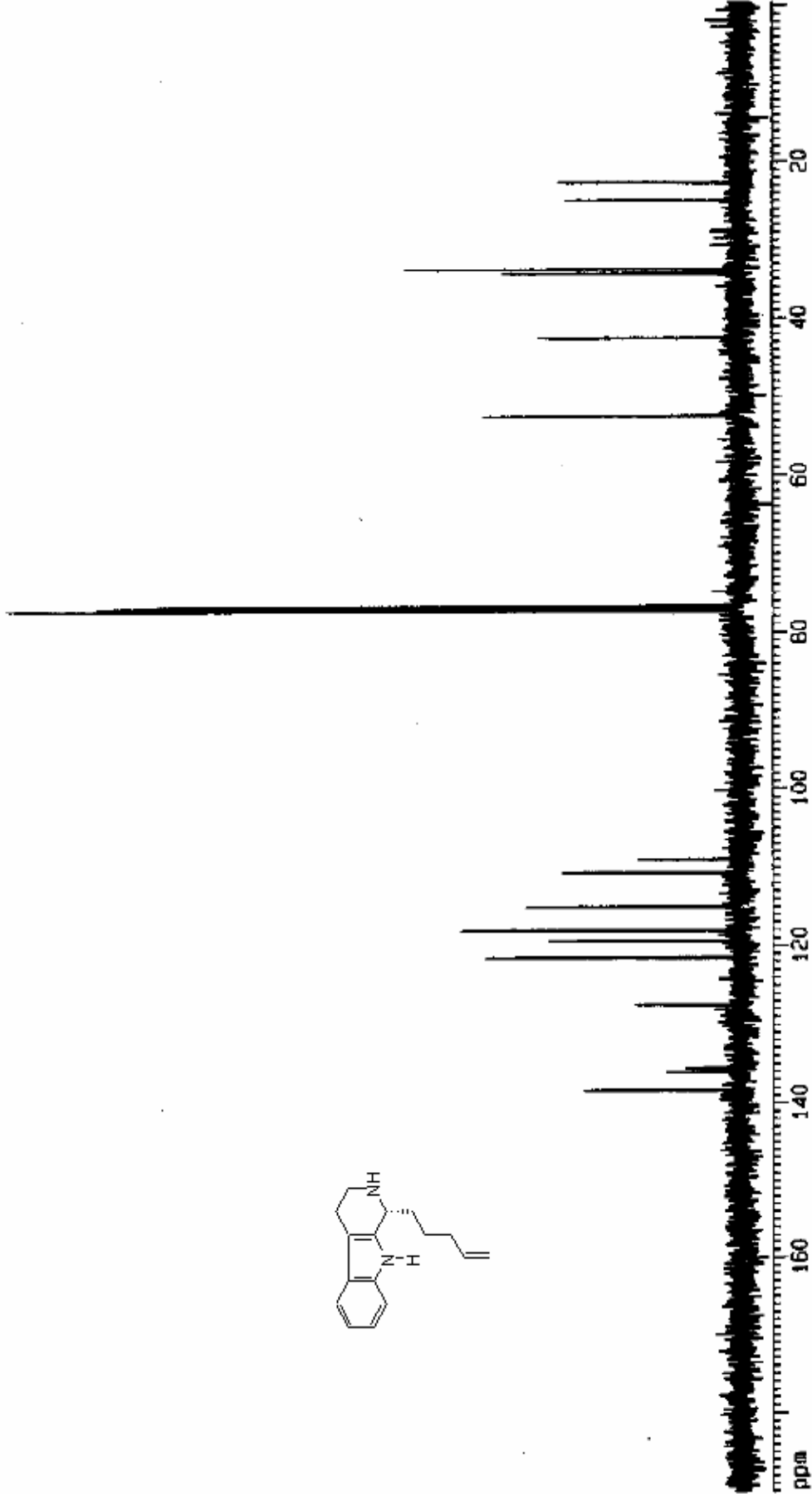
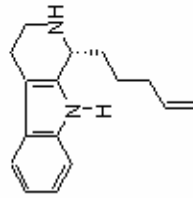
**E 52.1– $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (300 MHz) – Composto 92**







E 53.1–  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (300 MHz) – Composto 93



E 53.2– RMN-<sup>13</sup> H (75 MHz) – Composto 93

**E 54.1 – RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) – Composto 150**

**E 54.2– RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) – Composto 150**