

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

THIAGO BELARMINO DE SOUZA

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA PAPULACANDINA D POR
SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR E AVALIAÇÃO DE SUA ATIVIDADE
ANTIFÚNGICA**

**Belo Horizonte
2010**

THIAGO BELARMINO DE SOUZA

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA PAPULACANDINA D POR
SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR E AVALIAÇÃO DE SUA ATIVIDADE
ANTIFÚNGICA**

Dissertação, como requisito parcial para obter o grau de mestre em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Alves

Belo Horizonte
2010

AGRADECIMENTOS

Em especial aos meus pais e a minha irmã, pelo amor, carinho, confiança e apoio em todos os momentos.

Ao professor Ricardo José Alves, pela amizade, boa convivência e por todo o ensinamento, pessoal e profissional, fornecido durante esses dois anos.

Ao amigo Diogo Teixeira Carvalho, pela base inicial e contribuição na formação de meu caráter.

A todos os amigos do laboratório, pela boa convivência e amizade: Saulo, Marcela, Cristal, Magno, Roxane, Gleydson, Fernanda, Janaína, Marina, Carol, Rachel, Carol, Lucas, Dani, Rute, Tatiane, Dênio e Lavina.

Aos meus velhos amigos, por sempre estarem presentes, apesar da distância e falta de tempo.

A Raquel, pela amizade e por todo o apoio técnico fornecido.

Ao professor José Dias de Souza, pelo auxílio com as análises de RMN.

A Thaís Furtado Ferreira Magalhães (ICB/UFMG) pela dedicação e esforço na realização dos testes biológicos.

Acima de tudo a Deus, por sua forte e perceptível presença em todos os momentos de minha vida.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Micoses	17
1.2 Fármacos antifúngicos disponíveis	17
1.3 Limitações dos antifúngicos atuais	21
1.4 Em busca de novos fármacos antifúngicos: as papulacandinas	22
1.5 Atividade biológica das papulacandinas	26
2 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA	32
3 MATERIAL E MÉTODOS	34
3.1 Materias utilizados	34
3.1.1 <u>Aparelhagem utilizada</u>	34
3.1.2 <u>Reveladores</u>	35
3.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (2)	35
3.3 Síntese de β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (3)	37
3.4 Síntese de 4,6- <i>O</i> -benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (4)	39
3.5 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (5)	41
3.6 Síntese de β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (6)	44
3.7 Síntese de 4,6- <i>O</i> -benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (7)	44
3.8 Síntese de 3-aliloxibenzaldeído (8)	46
3.9 Síntese de ácido <i>trans</i> -3-aliloxicinâmico (9)	47
3.10 Síntese de cloreto de <i>trans</i> -3-aliloxicinamoíla (10)	49
3.11 Síntese de ácido <i>trans</i> -3-[(3-aliloxicinamoil)amino] benzóico (11)	50
3.12 Síntese de 3- <i>O</i> -palmitoil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (12a), 2- <i>O</i> -palmitoil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (13a) e 2,3-di- <i>O</i> -palmitoil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (14a)	52
3.13 Síntese de 3- <i>O</i> -palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (12b), 2- <i>O</i> -palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (13b) e 2,3-di- <i>O</i> -palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (14b)	61
3.14 Síntese de 3- <i>O</i> -palmitoil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (15a), 2- <i>O</i> -palmitoil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (16a) e 2,3-di- <i>O</i> -palmitoil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-3-formilfenila (17a)	69
3.15 Síntese de 3- <i>O</i> -palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (15b), 2- <i>O</i> -palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (16b) e 2,3-di- <i>O</i> -palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (17b)	77
3.16 Síntese de 3- <i>O</i> -[3-[(<i>trans</i> -3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-4,6- <i>O</i> -benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (18a)	83
3.17 Síntese de 3- <i>O</i> -[3-[(<i>trans</i> -3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (18b) e 2,3- <i>O</i> -di-[3-[(<i>trans</i> -3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (19b)	84

3.18 Síntese de 3-O-[3-[(trans-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (<u>20a</u>)	91
3.19 Síntese de 3-O-[3-[(trans-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (<u>20b</u>)	92
3.20 Investigação da atividade antifúngica das substâncias sintetizadas	95
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	96
4.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (2)	96
4.2 Síntese de β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (3)	97
4.3 Síntese de 4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (4)	99
4.4 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (5)	100
4.5 Síntese de β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (6)	102
4.6 Síntese de 4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (7)	103
4.7 Síntese de 3-aliloxibenzaldeído (8)	104
4.8 Síntese de ácido <i>trans</i> -3-aliloxicinâmico (9)	104
4.9 Síntese de cloreto de <i>trans</i> -3-aliloxicinamoila (10)	106
4.10 Síntese de ácido <i>trans</i> -3-[(3-aliloxicinamoil)amino] benzóico (11)	107
4.11 Síntese de 3-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (12a), 2-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (13a) e 2,3-di-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (14a)	108
4.12 Síntese de 3-O-palmitoil-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (12b), 2-O-palmitoil-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (13b) e 2,3-di-O-palmitoil-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (14b)	112
4.13 Síntese de 3-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (15a), 2-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (16a) e 2,3-di-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (17a)	114
4.14 Síntese de 3-O-palmitoil-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (15b), 2-O-palmitoil-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (16b) e 2,3-di-O-palmitoil-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (17b)	117
4.15 Síntese de 3-O-[3-[(trans-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (18a)	119
4.16 Síntese de 3-O-[3-[(trans-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (<u>18b</u>) e 2,3-O-di-[3-[(trans-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (<u>19b</u>)	120
4.17 Síntese de 3-O-[3-[(trans-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (<u>20a</u>)	122
4.18 Síntese de 2,3-di-O-[3-[(trans-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (<u>20b</u>)	123
4.19 Avaliação da atividade antifúngica das substâncias sintetizadas	124
5 CONCLUSÃO	126
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127
APÊNDICE A	132

LISTA DE FIGURAS

1	Estrutura dos principais fármacos antifúngicos	18
2	Estrutura química das papulacandinas A, B, C e D	24
3	Estrutura química da catecandina	24
4	Estrutura química de BE-29-602	25
5	Estrutura química das fusacandinas A e B	25
6	Estrutura química de Mer-WF3010	25
7	Síntese total da papulacandina D	30
8	Plano de síntese para a obtenção dos análogos da Papulacandina D	33
9	Proposta de mecanismo de transesterificação pelo método Zemplén	98
10	Proposta mecanística para a formação de 4	100
11	Espectro de RMN ¹H do possível oligômero de 6	102
12	Espectro de RMN ¹³C do possível oligômero de 6	103
13	Proposta mecanística para formação de 9	105
14	Proposta mecanística para a síntese de 10	106
15	Proposta mecanística para obtenção de 12a	109
16	Análogos da Papulacandina D sintetizados	126

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A

A.1 Espectro no infravermelho de 2	132
A.2 Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 2	133
A.3 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 2	134
A.4 Espectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 2	135
A.5 Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 2	136
A.6 Espectro no infravermelho de 3	137
A.7 Espectro de RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 3	138
A.8 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 3	139
A.9 Espectro no infravermelho de 3	140
A.10 Espectro de RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 4	141
A.11 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 4	142
A.12 Espectro no infravermelho de 5	143
A.13 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 5	144
A.14 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 5	145
A.15 Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 5	146
A.16 Espectro no infravermelho de 7	147
A.17 Espectro de RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 7	148
A.18 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 7	149
A.19 Espectro no infravermelho de 9	150
A.20 Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 9	151
A.21 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 9	152
A.22 Espectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 9	153
A.23 Espectro no infravermelho de 10	154
A.24 Espectro no infravermelho de 11	155
A.25 Espectro de RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 11	156
A.26 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 11	157
A.27 Espectro DEPT 135 (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 11	158
A.28 Espectro no infravermelho de 12a	159
A.29 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 12a	160
A.30 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 12a	161
A.31 Espectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3, δ) de 12a	162

/continua.

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (continuação)

A.32 Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl ₃) de 12a	163
A.33 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl ₃) de 12a	164
A.34 Espectro no infravermelho de 13a	165
A.35 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ) de 13a	166
A.36 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de 13a	167
A.37 Espectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl ₃) de 13a	168
A.38 Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl ₃) de 13a	169
A.39 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl ₃) de 13a	170
A.40 Espectro no infravermelho de 14a	171
A.41 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 14a	172
A.42 espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de 14a	173
A.43 Espectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl ₃) de 14a	174
A.44 Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl ₃) de 14a	175
A.45 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl ₃) de 14a	176
A.46 Espectro no infravermelho de 12b	177
A.47 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 12b	178
A.48 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) de 12b	179
A.49 Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d ₆) de 12b	180
A.50 Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d ₆) de 12b	181
A.51 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO-d ₆) de 12b	182
A.52 Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-d ₆) de 12b	183
A.53 Espectro no infravermelho de 13b	184
A.54 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 13b	185
A.55 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) de 13b	186
A.56 Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d ₆) de 13b	187
A.57 Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d ₆) de 13b	188
A.58 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO-d ₆) de 13b	189
A.59 Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-d ₆) de 13b	190
A.60 Espectro no infravermelho de 14b	191
A.61 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO e gotas de DMSO-d ₆) de 14b	192
A.62 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, (CD ₃) ₂ CO e gotas de DMSO-d ₆) de 14b	193

/continua.

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (continuação)

A.63 Espectro DEPT 135 (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ e gotas de DMSO-d_6) de 14b	194
A.64 Mapa de contornos COSY (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ e gotas de DMSO-d_6) de 14b	195
A.65 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ e gotas de DMSO-d_6) de 14b	196
A.66 Mapa de contornos HMBC (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ e gotas de DMSO-d_6) de 14b	197
A.67 Espectro no infravermelho de 15a	198
A.68 Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 15a	199
A.69 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 15a	200
A.70 Espectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 15a	201
A.71 Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 15a	202
A.72 Espectro no infravermelho de 16a	203
A.73 Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 16a	204
A.74 Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 16a	205
A.75 Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 16a	206
A.76 Espectro no infravermelho de 17a	207
A.77 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 17a	208
A.78 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 17a	209
A.79 Espectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) de 17a	210
A.80 Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 17a	211
A.81 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl_3) de 17a	212
A.82 Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de 17a	213
A.83 Espectro no infravermelho de 15b	214
A.84 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de 15b	215
A.85 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) de 15b	216
A.86 Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d_6) de 15b	217
A.87 Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d_6) de 15b	218
A.88 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO-d_6) de 15b	219
A.89 Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) de 15b	220
A.90 Espectro no infravermelho de 16b	221
A.91 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de 16b	222
A.92 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) de 16b	223
A.93 Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d_6) de 16b	224

/continua.

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (conclusão)

A.94 Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d ₆) de 16b	225
A.95 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO-d ₆) de 16b	226
A.96 Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-d ₆) de 16b	227
A.97 Espectro no infravermelho de 17b	228
A.98 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 17b	229
A.99 Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d ₆) de 17b	230
A.100 Espectro no infravermelho de 18b	231
A.101 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 18b	232
A.102 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) de 18b	233
A.103 Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d ₆) de 18b	234
A.104 Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d ₆) de 18b	235
A.105 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO- d ₆) de 18b	236
A.106 Espectro no infravermelho de 19b	237
A.107 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 19b	238
A.108 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) de 19b	239
A.109 Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d ₆) de 19b	240
A.110 Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO-d ₆) de 19b	241
A.111 Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d ₆) de 19b	242
A.112 Espectro no infravermelho de 20b	243
A.113 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 20b	244
A.114 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) de 20b	245
A.115 Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d ₆) de 20b	246
A.116 Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d ₆) de 20b	247

LISTA DE TABELAS

1 Interações de diferentes fármacos com azóis antifúngicos	22
2 Espectro de ação das Papulacandinas e de outros antifúngicos	27
3 Dados do espectro no infravermelho de 2	36
4 Dados de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 2	36
5 Dados de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 2	37
6 Dados do espectro no infravermelho de 3	38
7 Dados de RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) de 3	38
8 Dados de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) de 3	39
9 Dados do espectro no infravermelho de 4	40
10 Dados de RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) de 4	40
11 Dados de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) de 4	41
12 Dados do espectro no infravermelho de 5	42
13 Dados de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 5	43
14 Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 5	43
15 Dados do espectro no infravermelho de 7	45
16 Dados de RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) de 7	45
17 Dados de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) de 7	46
18 Dados do espectro no infravermelho de 9	48
19 Dados de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 9	48
20 Dados de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 9	49
21 Dados do espectro no infravermelho de 10	50
22 Dados do espectro no infravermelho de 11	51
23 Dados de RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) de 11	51
24 Dados de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) de 11	52
25 Dados do espectro no infravermelho de 12a	54
26 Dados de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 12a	55
27 Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 12a	56
28 Dados do espectro no infravermelho de 13a	57
29 Dados de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 13a	57
30 Dados de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 13a	58
31 Dados do espectro no infravermelho de 14a	59

/continua.

LISTA DE TABELAS (continuação)

32	Dados de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 14a	59
33	Dados de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de 14a	60
34	Dados do espectro no infravermelho de 12b	62
35	Dados de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 12b	63
36	Dados de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) de 12b	64
37	Dados do espectro no infravermelho de 13b	64
38	Dados de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 13b	65
39	Dados de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) de 13b	66
40	Dados do espectro no infravermelho de 14b	67
41	Dados de RMN ¹ H (200 MHz, (CD ₃) ₂ CO e gotas de DMSO-d ₆) de 14b	67
42	Dados de RMN ¹³ C (50 MHz, (CD ₃) ₂ CO e gotas de DMSO-d ₆) de 14b	68
43	Dados do espectro no infravermelho de 15a	70
44	Dados de RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 15a	71
45	Dados de RMN ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 15a	72
46	Dados do espectro no infravermelho de 16a	72
47	Dados de RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 16a	73
48	Dados de RMN ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 16a	74
49	Dados do espectro no infravermelho de 17a	74
50	Dados de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 17a	75
51	Dados de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de 17a	76
52	Dados do espectro no infravermelho de 15b	78
53	Dados de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 15b	79
54	Dados de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) de 15b	80
55	Dados do espectro no infravermelho de 16b	80
56	Dados de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 16b	81
57	Dados de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) de 16b	82
58	Dados do espectro no infravermelho de 17b	82
59	Dados de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 17b	83
60	Dados do espectro no infravermelho de 18b	85
61	Dados de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) de 18b	86
62	Dados de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) de 18b	87

/continua.

LISTA DE TABELAS (conclusão)

63	Dados do espectro no infravermelho de 19b	88
64	Dados de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 19b	89
65	Dados de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de 19b	90
66	Dados do espectro no infravermelho de 20b	93
67	Dados de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 20b	94
68	Dados de RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) de 20b	95
69	Resultado dos testes de atividade antifúngica realizados	125

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ax	axial
°C	Graus Celsius
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Camada de Sílica
CDCl_3	Clorofórmio Deuterado
CIM	Concentração Inibitória Mínima
COSY	Correlation spectroscopy
δ	deslocamento químico
d	duplete
dd	duplete duplo
DCC	Diciclo-hexilcarbodiimida
DCU	Diciclo-hexiluréia
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
EDAC	1-etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
eq	equatorial
FF	Faixa de Fusão
FM	Fórmula Molecular
HMBC	Heteronuclear Multiple Bound Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
J	constante de acoplamento escalar <i>spin nuclear-spin</i>
m	mutiplete
MM	Massa Molar
q	quinteto
$\bar{\nu}$	número de onda
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	simpleto
sl	simpleto largo
t	tripleto
THF	Tetra-hidrofurano
td	tripleto distorcido
v/v	volume por volume

RESUMO

As papulacandinas são uma família de glicolipídeos isolados, por fermentação, de *Papularia spherosperma*, e que apresentam potente atividade antifúngica *in vitro* contra diferentes cepas de *Candida sp.* Esses compostos inibem a enzima $\beta(1,3)$ -D-glicana sintase impedindo a síntese de $\beta(1,3)$ -D-glicana, um constituinte vital da parede celular dos fungos. As papulacandinas A, B e C são espiroglicosídeos derivados do dissacarídeo lactose e ligadas a duas cadeias de ácidos graxos insaturados por ligações éster, nas posições C-3 e C-6'. A papulacandina D, o membro mais simples da família, é um espiroglicosídeo derivado da D-glicose e ligado a uma cadeia de ácido graxo insaturado na posição C-3.

A estrutura mais simples aliada à menor atividade fungicida da papulacandina D levou ao interesse pelo planejamento e síntese, por meio do método da simplificação molecular, de análogos dessa substância, para avaliação de sua atividade antifúngica, além de se estabelecer um maior conhecimento acerca da relação entre a estrutura química e a atividade biológica desses compostos.

Nove análogos inéditos da papulacandina D foram sintetizados. Estes e os intermediários de síntese foram submetidos a ensaios de inibição do crescimento de *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*.

Dois desses análogos da papulacandina D apresentaram inibição de 50% do crescimento de *Candida tropicalis*, na concentração de 200 $\mu\text{g/mL}$. Dois intermediários de síntese também apresentaram inibição de 50% do crescimento de *Candida albicans* e *Candida tropicalis*, também na concentração de 200 $\mu\text{g/mL}$.

ABSTRACT

The papulacandins are a family of glycolipids isolated, by fermentation, from *Papularia sphaerosperma*, and that have shown potent *in vitro* antifungal activity against different strains of *Candida sp.* These compounds inhibit the enzyme $\beta(1,3)$ -D-glucan synthase preventing the $\beta(1,3)$ -D-glucan synthesis, a vital constituent of fungal cell wall. The papulacandins A, B e C are spiroglycosides derived from lactose and attached to two unsaturated fatty acids by ester-bonds at C-3 and C-6' positions. The papulacandin D, the simplest member of the family, is a spiroglycoside derived from D-glucose and attached to an unsaturated fatty acid at C-3 position.

The less complex structure of papulacandin D as compared to the others compounds of the class and its lower antifungal activity was the inspiration for the design and synthesis of analogs of this compound, by molecular simplification, aimed at obtaining analogs with interesting antifungal activity, and establishing more knowledge about the chemical structure-biological activity relationship of these compounds.

Nine new analogs of the papulacandin D were synthesized. These compounds and some synthetic intermediaries were evaluated against *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*.

Two papulacandin D analogs showed 50% inhibition growth of *Candida tropicalis* to 200 $\mu\text{g/mL}$. Two intermediaries showed 50% inhibition of *Candida albicans* and *Candida tropicalis* growth, also to 200 $\mu\text{g/mL}$.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Micoses

Os fungos são microorganismos causadores de uma série de infecções denominadas micoses que atingem tanto a superfície da pele, tais como dermatofitoses e onicomicoses, quanto regiões mais profundas, como candidíases e aspergiloses (VICENTE *et al.*, 2003). As micoses superficiais geralmente não são graves e são tratadas com eficiência, enquanto que as profundas são de difícil tratamento e podem levar ao óbito (MAERTENS *et al.*, 2001). O aumento da incidência destas infecções causadas por fungos oportunistas tem como alguns fatores o aumento de pacientes imunocomprometidos (quimioterapia antitumoral, transplantados, portadores de SIDA ou diabéticos) ou submetidos a algum tipo de estresse (BIERMAN *et al.*, 2006).

1.2 Fármacos antifúngicos disponíveis

O tratamento de infecções fúngicas é geralmente feito de forma empírica, sem o diagnóstico específico do fungo causador, devido a dificuldades relacionadas aos testes de susceptibilidade e problemas de diagnóstico. O arsenal terapêutico de fármacos antifúngicos é relativamente restrito, quando se compara ao de fármacos antimicrobianos. Existem cinco classes principais de antifúngicos em uso clínico (Figura 1):

- a dos polienos, representada pelos antibióticos macrolídeos anfotericina B (I) e nistatina (II);
- a dos azóis, representada por um imidazol (cetoconazol, III) e dois triazóis (fluconazol IV e itraconazol V);
- a das alilaminas, representada pela terbinafina (VI);
- a das fluoropirimidinas, representada pela 5-fluorocitosina (VII);
- a das equinocandinas, representada pela caspofungina (VIII).

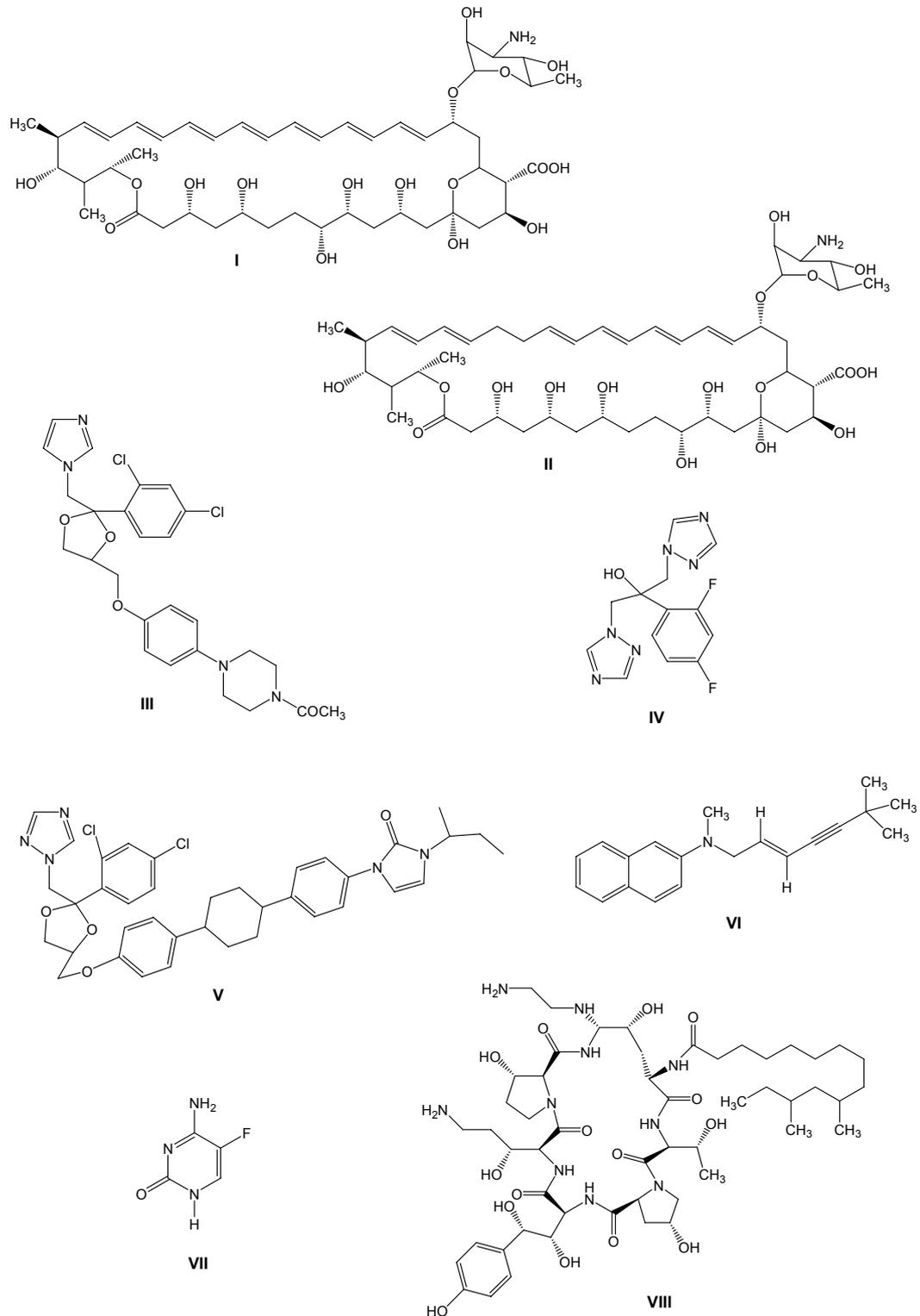


Figura 1- Estrutura dos principais fármacos antifúngicos.

Os fármacos que representam as três primeiras classes têm como alvo a síntese do ergosterol, o maior esteroide da membrana plasmática do fungo, ou uma interação forte com o ergosterol como um receptor (HORSCH, *et al.*, 1997).

A anfotericina B **(I)** e a nistatina **(II)** são fungicidas de amplo espectro, sendo utilizados clinicamente como antifúngicos sistêmicos (anfotericina B) ou tópicos (nistatina). Eles interagem com o ergosterol, inserindo-se na membrana plasmática do fungo, alterando a permeabilidade da membrana pela ligação não covalente ao mesmo, formando poros, causando o extravazamento dos componentes plasmáticos e morte celular (HORSCH, *et al.*, 1997). Também causam dano oxidativo que pode contribuir para sua ação fungicida. Esses fármacos apresentam maior afinidade pelo ergosterol fúngico do que para o colesterol de mamíferos, sendo menos tóxicos para as células de mamíferos (VICENTE *et al.*, 2003). Apesar disso, a anfotericina B provoca lesão renal grave, podendo levar ao óbito (RUIZ-HERRERA *et al.*, 2003).

O cetoconazol **(III)**, o fluconazol **(IV)** e o itraconazol **(V)** são fungistáticos de origem sintética de amplo espectro, incluindo a maioria das leveduras e fungos filamentosos e alguns patógenos emergentes como *Trichosporon sp.* Esses fármacos (imidazóis e triazóis) atuam na biossíntese do ergosterol, inibindo a atividade da enzima 14- α -esterol desmetilase (também denominada P-450_{DM}, por ter como grupo prostético o citocromo P-450), diminuindo a formação de ergosterol e acumulando lanosterol e outros esteróis que interferem na estrutura da membrana plasmática, tornando-a mais vulnerável a danos. Esses compostos se ligam ao átomo de ferro presente no grupo prostético da enzima, impedindo que esse exerça sua ação catalítica (HORSCH *et al.*, 1997; BEHR, 2003). Os azóis também alteram a atividade de várias enzimas ligadas à membrana, tais como aquelas associadas com transporte de nutrientes e síntese de quitina (RUIZ-HERRERA *et al.*, 2003; BEHR, 2003).

A terbinafina **(VI)**, representante da classe das alilaminas, é, como os azóis, de origem sintética. Esse fármaco é um inibidor não-competitivo reversível de esqualeno epoxidase, interagindo com um bolso lipofílico adjacente ao sítio ativo enzimático (HORSCH *et al.*, 1997). Esta enzima juntamente com a (2,3)-oxidoesqualeno ciclase, é responsável pela ciclização do esqualeno para produzir o lanosterol, precursor do ergosterol. A diminuição do ergosterol e acúmulo do esqualeno afeta a estrutura da membrana e sua função, como a troca de nutrientes (RUIZ-HERRERA *et al.*, 2003).

A 5-fluorocitosina (**VII**), representante da classe das fluoropirimidinas, tem espectro limitado de atividade e um potencial tóxico significativo. A resistência à fluorocitosina é percebida em terapia, principalmente por espécies de *Candida*. Este fármaco é utilizado principalmente em combinação com a anfotericina B em meningite criptocócica e em casos de candidíase disseminada (GEORGOPAPADAKOU, 1998). É também utilizado como um agente simples para o tratamento de cromoblastomicose e micoses do trato urinário. A 5-fluorocitosina é um pró-fármaco não pertencente à classe dos inibidores da biossíntese de esterol, sua ação é interferir na biossíntese de ácidos nucleicos dos fungos sensíveis, após ser convertida em 5-fluorouracila, pela enzima citosina deaminase, substituindo a uracila por 5-fluorouracila no RNA do fungo (HORSCH, *et al.*, 1997; RUIZ-HERRERA *et al.*, 2003). Este fármaco também é um potente inibidor da timidilato sintase, cujo metabólito é o monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, interferindo na síntese de DNA do fungo (HORSCH, *et al.*, 1997).

A caspofungina (**VIII**), representante da classe das equinocandinas, é um peptídeo cíclico semissintético que inibe, de maneira não-competitiva, a enzima $\beta(1,3)$ -D-glicana sintase, impedindo a biossíntese de $\beta(1,3)$ -D-glicanas, polissacarídeos constituídos por monômeros de D-glicose unidos, principalmente, por ligações β -1,3, que são indispensáveis à integridade da parede celular do fungo (BENNETT, 1995; DISMUKES, 2000). As cadeias das $\beta(1,3)$ -D-glicanas formam uma matriz sólida tridimensional, que proporciona a forma e força mecânica adequadas para a parede celular. A caspofungina mostrou-se eficaz no tratamento de candidíase invasiva e aspergiloses *in vivo*, além de se mostrar também ativa contra isolados clínicos (*Candida dubliniensis* e *Candida glabrata*) que são menos susceptíveis aos azóis ou resistentes à anfotericina B (LETSCHER-BRU, 2003).

A $\beta(1,3)$ -D-glicana sintase é uma enzima complexa heteromérica ligada à membrana celular. É formada por uma subunidade de membrana (FKS p), que se liga à UDP-glicose intracelular e a uma subunidade reguladora (Rho 1 p), que se liga ao GTP intracelular. Esse complexo promove a polimerização do UDP-glicose em glicana, que é progressivamente liberada no lado extracelular e então é incorporado à parede celular. A caspofungina atua, por sua vez, bloqueando a ação da subunidade catalítica FKS p de uma maneira não-competitiva (LETSCHER-BRU, 2003).

Até meados dos anos 1970, as infecções fúngicas eram consideradas amplamente tratáveis, e a procura de novos agentes para tal tratamento era muito pequena. Até essa data a quimioterapia antifúngica incluía apenas dois tipos de compostos, o iodeto de potássio e dois polienos: nistatina e anfotericina B, sendo essa última introduzida no mercado no ano de 1950. Com exceção do desenvolvimento da flucitosina, em 1964, houve um pequeno progresso no desenvolvimento de tais fármacos até a descoberta dos agentes pertencentes à classe dos azóis, em 1970. Isso explica, ao menos em parte, o limitado número de agentes antifúngicos disponíveis para o tratamento dessas infecções (VICENTE *et al.*, 2003).

1.3 Limitações dos antifúngicos atuais

Apesar de extremamente úteis no tratamento de micoses, alguns efeitos colaterais dos fármacos antifúngicos são graves, como a lesão renal irreversível que pode ser causada pela anfotericina B e os distúrbios hormonais causados pelo cetoconazol, que, além disso, apresenta efeitos teratogênicos em cobaias. Para melhorar o perfil farmacológico da anfotericina B, reduzindo os efeitos tóxicos indesejáveis, têm sido desenvolvidas técnicas em que a anfotericina B é utilizada em formulações ricas em lipídios tais como lipossomas (Ambisome®), lipídios complexos (Abelcet), e dispersões coloidais (Amphocil/ Amphotech) (RUIZ-HERRERA *et al.*, 2003; DEBONO *et al.*, 1994). Entretanto, tais formas farmacêuticas têm sua utilidade limitada devido ao elevado custo (DISMUKES, 2000).

Outro problema relacionado ao uso de fármacos antifúngicos é o desenvolvimento de resistência. Para os azóis, uma limitação potencial é a interação com outros fármacos, o que pode resultar em consequências clínicas adversas. Uma das interações conduz à diminuição da concentração plasmática do azol, associada a sua baixa absorção ou diminuição de seu metabolismo. Isto ocorre no tratamento com antiácidos (que elevam o pH do trato gastrointestinal, o que diminui a solubilidade dos azóis) ou com o fenobarbital (um indutor do metabolismo microsomal), respectivamente. Um segundo tipo de interação pode conduzir a uma toxicidade inesperada de outro fármaco usado concomitantemente com o azol. Isso ocorre devido à habilidade dos azóis de inibirem o metabolismo mediado pelo sistema citocromo P-450, o que acarreta aumento no nível plasmático de fármacos metabolizados por aquele sistema, podendo resultar em concentrações circulantes

tóxicas (GEORGOPAPADAKOU, 1998; DISMUKES, 2000). Na tabela 1 a seguir são mostradas as principais interações decorrentes do uso concomitante de outros fármacos com os azóis.

Tabela 1: Interações de diferentes fármacos com azóis antifúngicos

Efeito	Azol envolvido	Potencial clínico para sequela
Diminuição da concentração plasmática do azol		
Diminuição da absorção do azol		
Antiácidos	Cetoconazol, itraconazol	
Sucralfato	Cetoconazol, itraconazol	
Omeoprazol	Cetoconazol, itraconazol	
Didanosina	Itraconazol	
Aumento do metabolismo do azol		
Isoniazida	Cetoconazol,	
Rifampina	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol	
Fenitoína	Cetoconazol, itraconazol	
Carbamazepina	Itraconazol	
Fenobarbital	Cetoconazol, itraconazol	
Aumento da conc. plas. do fármaco co-administrado		
Ciclosporina	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol	Nefrotoxicidade
Tacrolima	Fluconazol	Nefrotoxicidade
Fenitoína	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol	Fenitoína: toxicidade
Sulfoniluréias	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol	Hipoglicemia
Loratadina	Cetoconazol, itraconazol	Arritmias cardíacas
Varfarina	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol	Aumento de efeitos anti-coagulantes
Clordiazepóxido	Fluconazol	Sedação
Triazolam, alprazolam, midazolam	Itraconazol	Sedação
Nortriptilina	Itraconazol	Sedação, arritmias cardíacas
Felopidina	Fluconazol	Edema
Nifepidina	Itraconazol	Edema
Rifabutim	Fluconazol	Uveíte
Lovastatina	Itraconazol	Rabdomiólise
Zidovudina	Fluconazol	Zidovudina: toxicidade
Indinavir	Cetoconazol	Indinavir: toxicidade
Saquinavir	Fluconazol	Saquinovir: toxicidade
Ritonavir	Cetoconazol	Ritonavir: toxicidade
Digoxina	Itraconazol	Digoxina: toxicidade

A resistência aos polienos é associada à alteração dos lipídeos de membrana, particularmente os esteróis (RUIZ-HERRERA *et al.*, 2003).

Devido ao seu lançamento relativamente recente, ainda não se têm relatos de efeitos graves provocados pela caspofungina.

1.4- Em busca de novos fármacos antifúngicos: as papulacandinas

Em vista do acima exposto, fica evidente que o desenvolvimento de novos fármacos antifúngicos é extremamente necessário. Nesse sentido, é importante ressaltar que o desenvolvimento de fármacos que atuem por mecanismo distinto daqueles existentes no arsenal terapêutico é de interesse, pois permite o uso em associação com outros antifúngicos, evitando ou, pelo menos, diminuindo o risco de resistência.

A descoberta de agentes antifúngicos que apresentem toxicidade seletiva é um importante desafio científico. A crescente necessidade médica por antifúngicos seguros e eficazes deve-se, de modo fundamental, ao aumento da população de

pacientes imunocomprometidos (pacientes transplantados, em quimioterapia antitumoral, portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida), já que esses são incapazes de combater o ataque de fungos patogênicos devido ao comprometimento do sistema imunológico, que é consequência do tratamento a que estão submetidos (BARRETT, 2002). A maioria dos fármacos antifúngicos atua em alvos moleculares também presentes nas células de mamíferos, daí sua toxicidade (anfotericina B, azóis, 5-fluorocitosina). Idealmente um agente antifúngico com toxicidade seletiva para as células fúngicas deve ter como alvo estruturas presentes nos fungos e ausentes nos mamíferos.

As (1,3)- β -D-glucanas são importantes constituintes estruturais da parede celular de fungos e essas estruturas encontram-se ausentes em mamíferos. Portanto, a enzima (1,3)- β -D-glucana sintase, enzima que catalisa a síntese dessas biomacromoléculas é um excelente alvo molecular para o desenvolvimento de fármacos antifúngicos. De fato, a caspofungina, como já mencionado, é o primeiro exemplo de fármaco introduzido na terapêutica antifúngica que é inibidor da referida enzima.

As papulacandinas, cujas estruturas são mostradas na figura 2, constituem um grupo de glicolípides de origem natural, isolados a partir da fermentação de *Papularia sphaerosperma* (TRAXLER *et al.*, 1977). As papulacandinas A, B e C são espiroglicosídeos derivados do dissacarídeo lactose [β -D-galacto-(1,4)- β -D-glicopiranoose], esterificados nas posições C-3 e C-6' com resíduos de ácidos graxos contendo diversas insaturações, além de centros quirais. O resíduo de ácido graxo de C-3 contém dezesseis átomos de carbono, ao passo que aquele de C-6' contém dez átomos de carbono. A papulacandina D é um espiroglicosídeo monossacarídico derivado de D-glicose, esterificado em C-3 com o mesmo resíduo de ácido graxo presente em C-3 das papulacandinas A, B e C.

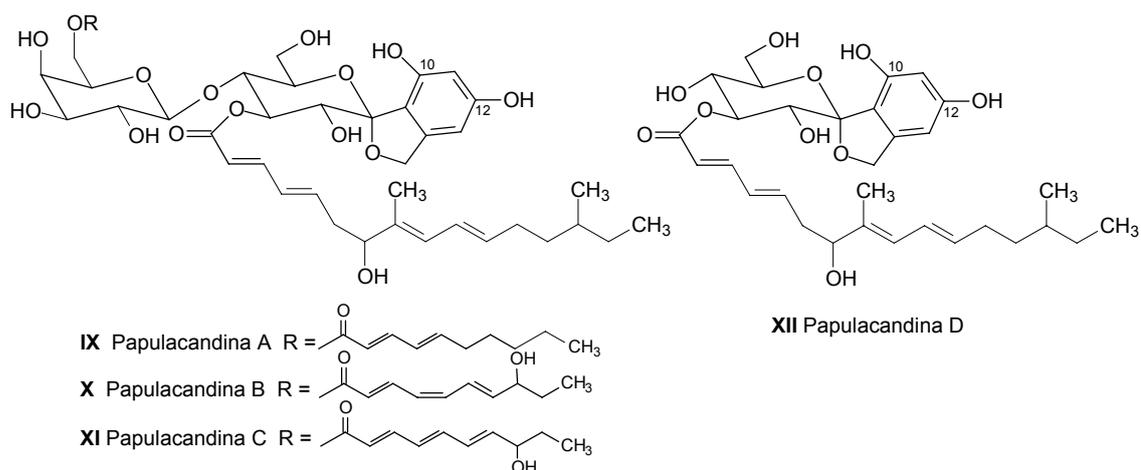


Figura 2 – Estrutura química das papulacandinas A, B, C e D.

Além das papulacandinas A, B, C e D descritas, algumas outras substâncias foram isoladas, caracterizadas, investigadas quanto à atividade antifúngica por alguns pesquisadores e então classificadas como pertencentes à família das papulacandinas.

Em 1985, KOMORI e colaboradores isolaram uma substância, chamada catecandina, a partir da fermentação de *Monochaetia dimorphospora*. Após extração e purificação da substância, essa foi submetida a análises espectrométricas e a partir da análise de seus espectros, sua estrutura química, mostrada na figura 3, pôde ser elucidada (KOMORI *et al.*, 1985).

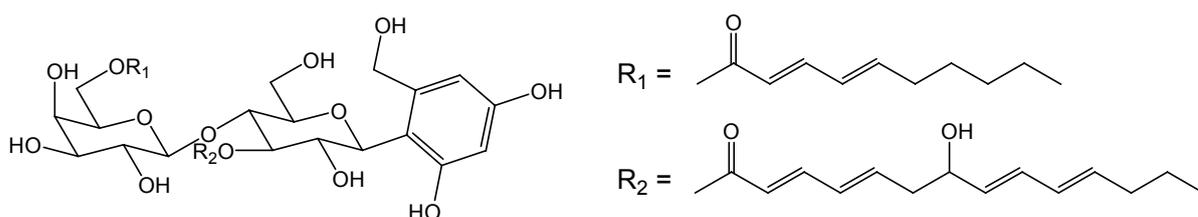


Figura 3: Estrutura química da catecandina

Em 1996, foi a vez de OKADA e colaboradores descreverem o isolamento, a purificação, a elucidação estrutural e investigação da atividade antifúngica de uma nova substância, denominada BE-29602, pertencente à família das papulacandinas, cuja estrutura é mostrada na figura 4.

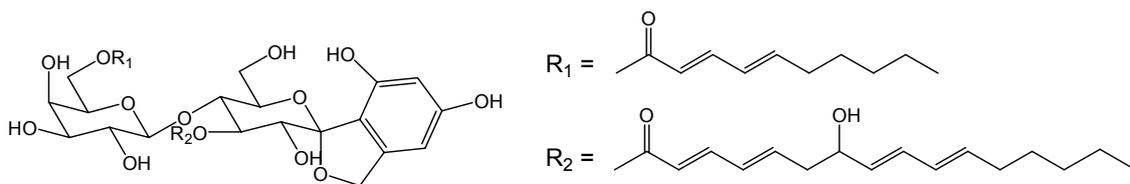


Figura 4: Estrutura química de BE-29-602

Dois outros compostos também pertencentes à família das papulacandinas, denominados fusacandinas A e B, foram isolados a partir da fermentação de *Fusarium sambucinum* e após purificação e elucidação estrutural, foram testados quanto à sua atividade antifúngica, sendo suas estruturas mostradas na figura 5 (JACKSON *et al.*, 1995; HOCHLOWSKI *et al.*, 1995).

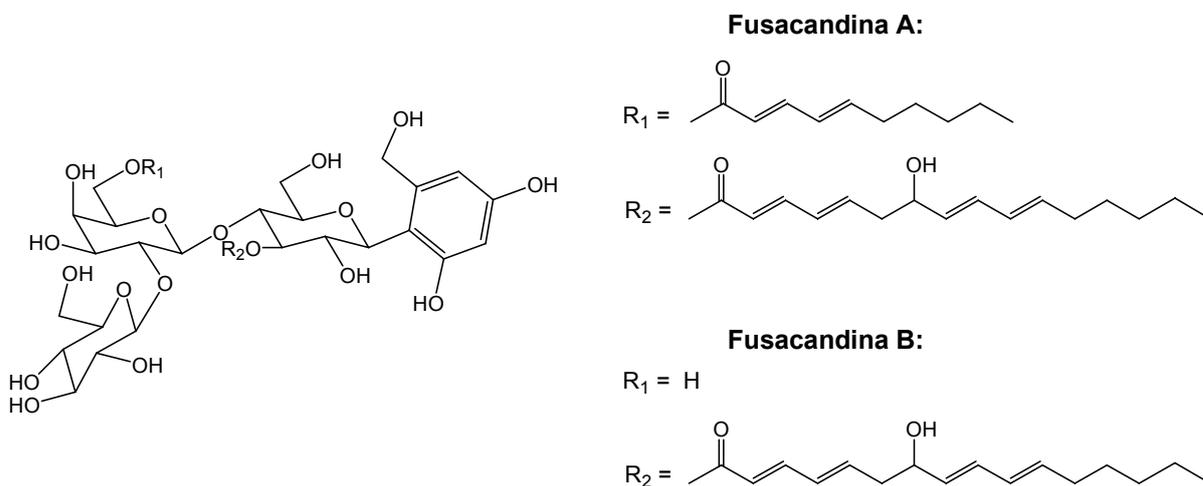


Figura 5: Estrutura química das fusacandinas A e B

Kaneto, Chiba e colaboradores também descreveram o isolamento de uma nova substância pertencente à família das papulacandinas, a partir da fermentação de *Phialophora cyclaminis*. A estrutura desse novo espiroglicosídeo, denominado Mer-WF3010, pode ser observada na figura 6.

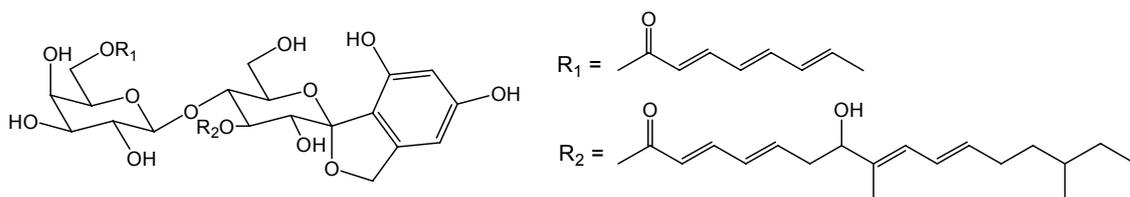


Figura 6: Estrutura química de Mer-WF3010

1.5- Atividade biológica das papulacandinas

As papulacandinas apresentam potente atividade fungicida contra diferentes cepas de *Candida sp* (TRAXLER *et al.*, 1977). A eficácia dessas substâncias no tratamento de micoses causadas por *Pneumocystis carinii*, um fungo que acomete pacientes imunocomprometidos, com elevado grau de mortalidade, também foi relatada (SCHMATZ *et al.*, 1990). Entretanto, tais substâncias não são ativas contra outros fungos patogênicos do gênero *Aspergillus*, causadores de infecções pulmonares de difícil tratamento (TRAXLER *et al.*, 1977). Outra limitação das papulacandinas é o fato de que elas são bem menos ativas *in vivo* do que *in vitro*, em função de sua forte ligação a proteínas plasmáticas (YEUNG *et al.*, 1996). A papulacandina B, além de ser a mais ativa, é a isolada em maior quantidade, o que permitiu a preparação de diversos derivados e análogos com vistas a aumentar o seu espectro de ação antifúngico bem como sua atividade *in vivo*. Esses estudos resultaram na obtenção de alguns derivados com melhor atividade *in vivo*, porém o espectro de ação não foi ampliado. A limitada quantidade de substância produzida por fermentação dificulta a preparação de um número maior de derivados para estudo (TRAXLER *et al.*, 1987; RÖMMELE, *et al.*, 1983).

Na tabela 2 a seguir é especificada a atividade antifúngica das papulacandinas A, B, C e D contra vários microrganismos, em comparação com a atividade de três fármacos antifúngicos: clotrinazol, anfotericina B e nistatina.

Ao se analisar as informações contidas na tabela 2 a seguir pode-se observar que as papulacandinas, principalmente a papulacandina B, apresenta um potencial antifúngico maior que aqueles fármacos usados como controle positivo, contra a maior parte dos microrganismos testados.

Tabela 2: Espectro de ação das Papulacandinas e de outros antifúngicos (valores para CIM em µg/mL, utilizando-se o método de incorporação em ágar)

Cepas	Papulacandinas				Clotrina- zol	Anfotericina B	Nistatina
	A	B	C	D			
<i>C. albicans</i> K 335	0,4	0,1	0,4	6,2	0,8	0,8	3,1
<i>C. albicans</i> K 341	0,4	0,1	0,4	6,2	6,2	0,8	3,1
<i>C. albicans</i> K 1082	0,2	0,1	0,4	6,2	0,8	1,4	6,0
<i>C. albicans</i> K 1133	0,2	0,1	0,4	0,8	3,1	1,6	6,2
<i>C. tropicalis</i> K 337	0,4	0,1	0,8	1,6	12,5	1,6	3,1
<i>C. tropicalis</i> K 1155	0,8	0,2	0,8	12,5	6,2	1,6	3,1
<i>C. parapsilosis</i> K 332	0,8	0,2	0,8	1,6	0,2	1,6	3,1
<i>C. parapsilosis</i> K 1154	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,8	3,1
<i>C. utilis</i> K 482	0,4	0,2	0,8	1,6	0,8	0,8	1,6
<i>C. krusei</i> K 1153	0,8	0,2	0,8	12,5	6,2	3,1	3,1
<i>T. dattila</i> K 336	>100	0,8	6,2	>100	6,2	1,6	0,8
<i>T. famata</i> K 338	>100	0,2	1,6	>100	0,1	>100	25
<i>T. glabrata</i> K 588	1,6	0,8	3,1	12,5	0,8	0,8	3,1
<i>S. cerevisiae</i> K 1085	1,6	0,4	3,1	12,5	0,4	1,6	1,6
<i>M. canis</i> K 240	0,8	0,8	1,6	12,5	0,8	1,6	6,2

Gêneros de fungos testados: *Cândida*, *Torulopsis*, *Saccharomyces* e *Microsporium* (TRAXLER et al.; 1977).

A catecandina se mostrou ativa, em testes *in vitro*, contra algumas espécies de *Candida sp*, e sua atividade foi comparável à papulacandina D e além disso, essa substância não apresentou toxicidade em ratos quando administrada intraperitonealmente, na concentração de 1g/Kg de peso do animal. A similaridade estrutural e biológica da catecandina com as papulacandinas permitiram sua inclusão nessa família de substâncias com atividade antifúngica. A partir da observação de que a catecandina trata-se de um C-glicosídeo, conclui-se que a presença do anel espiro, ausente nessa substância, nem sempre é necessária para a atividade antifúngica dos compostos pertencentes à família das papulacandinas. E uma outra observação de grande interesse consiste no fato da cadeia lateral referente à esterificação na posição 3 possuir apenas quatorze carbonos, e não dezesseis como ocorre nas papulacandinas A, B, C e D (KOMORI *et al.*, 1985).

BE-29602 (Figura 4), isolada de uma espécie pertencente ao gênero *Fusarium*, assim como as papulacandinas, também apresentou atividade antifúngica contra algumas espécies como *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae* (OKADA *et al.*, 1995).

Mer-WF3010 (Figura 6), apresentou atividade fungicida comparável a papulacandina B contra várias espécies de *Candida sp* e a observação de sua estrutura química permite a conclusão de que a cadeia lateral na posição 6', não deve necessariamente possuir dez carbonos, como nas papulacandinas A, B e C, para que haja atividade antifúngica, já que nesse composto essa cadeia apresenta apenas oito carbonos (KANETO *et al.*, 1993; CHIBA *et al.*, 1993).

Em alguns trabalhos envolvendo a síntese de derivados das papulacandinas foi possível demonstrar a importância de alguns grupos químicos dessas substâncias para a atividade biológica. Observou-se que a hidrogenação da cadeia lateral ligada em C-3 via ligação éster na papulacandina D levava a uma redução de sua atividade biológica, enquanto que a remoção dessa mesma cadeia era responsável pela perda total da atividade antifúngica da substância. Algumas modificações na estrutura da papulacandina B também se mostraram prejudiciais para sua atividade biológica, como por exemplo algumas modificações na posição 6 da glicose (substituição da hidroxila por I, Br ou alguns éteres), além de outras modificações nas posições 10, 11 e 12 do anel aromático, que foram responsáveis por expressiva redução da atividade antifúngica desse composto (RÖMMELE, *et al.*, 1983).

Há diversos trabalhos na literatura que descrevem a enzima (1,3)- β -D-glucana sintase como o alvo molecular de ação das papulacandinas, sendo o mecanismo de ação dessas substâncias o mesmo descrito anteriormente para a caspofungina (SCHMATZ *et al.*, 1990; BARTIZAL *et al.*, 1992).

Há alguns relatos de síntese total ou parcial de papulacandinas A, B e C, porém a dificuldade e complexidade sintética de tais compostos tornam este meio pouco viável para obtenção de tais substâncias para outros estudos e síntese de derivados (TRAXLER *et al.*, 1987; RÖMMELE, *et al.*, 1983).

A papulacandina D é um dos produtos minoritários obtidos do caldo de cultura (TRAXLER *et al.*, 1977). Além disso, é menos ativa do que as papulacandinas A, B e C. Entretanto, em função de sua estrutura monossacarídica mais simples, sua síntese tem atraído o interesse de pesquisadores, tanto pelo desafio sintético em si,

como pelo fato de considerar a possibilidade de se obter quantidades suficientes dessa substância para estudos de relação estrutura-atividade, podendo resultar daí derivados mais potentes. Há na literatura diversos relatos de síntese total da papulacandina D e alguns análogos (BARRETT *et al.*, 1996; BARRETT *et al.*, 1995; DENMARK *et al.*, 2007). Entretanto, não são relatados os resultados de eventuais estudos de atividade antifúngica de análogos e derivados dessa substância. Assim, o potencial antifúngico desses análogos e derivados da papulacandina D está ainda por ser estabelecido.

Na figura 7 mostrada a seguir pode-se notar a complexidade da síntese total desse membro das papulacandinas.

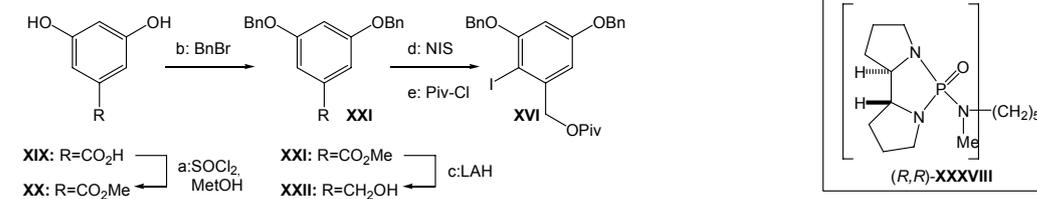
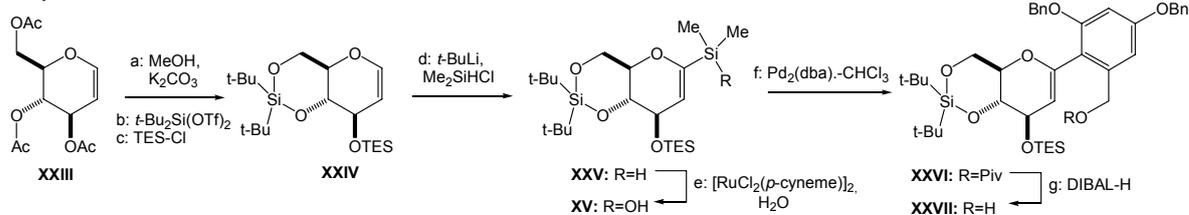
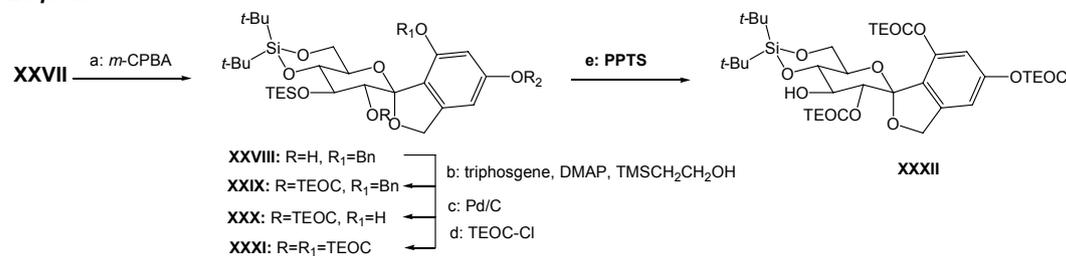
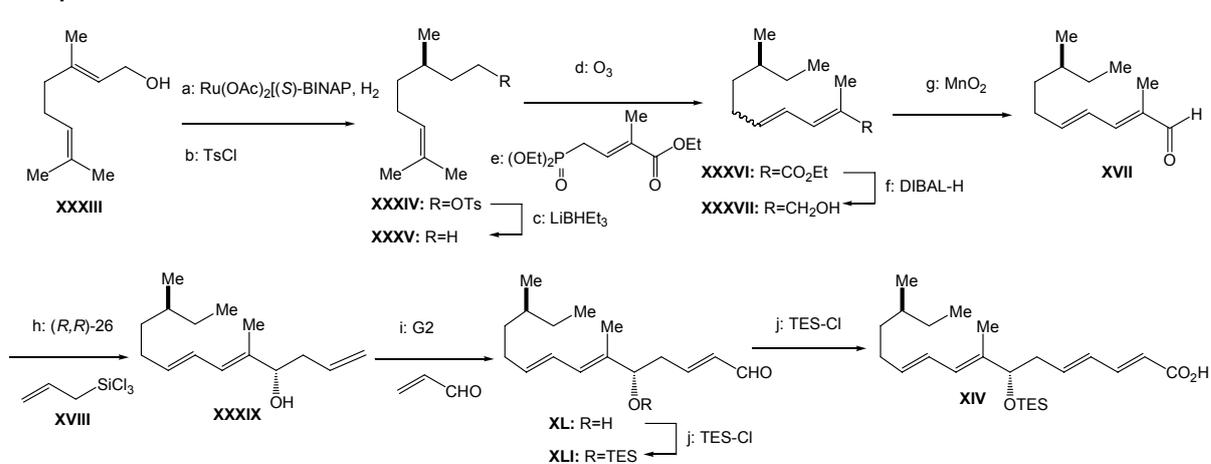
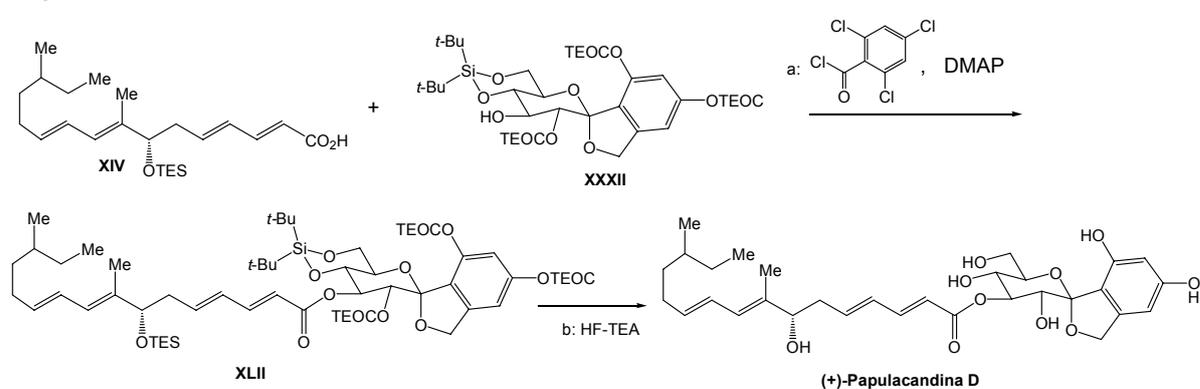
Esquema 1**Esquema 2****Esquema 3****Esquema 4****Esquema 5**

Figura 7: Síntese total da papulacandina D (DENMARK *et al.*, 2007)

Considerando a complexidade estrutural dessa substância e a experiência do grupo em química de carboidratos, nos pareceu oportuno o planejamento e síntese de análogos de papulacandina D pelo método da simplificação molecular (BARREIRO *et al.*, 2008). Pelo fato de gerar análogos mais simples, a utilização desse método resultaria no estabelecimento de rotas de síntese relativamente curtas e eficientes que permitiriam obter uma variedade de análogos para estudos de relação estrutura-atividade. Esses estudos levariam, como consequência, à elucidação dos requisitos estruturais mínimos para a atividade antifúngica (estabelecimento do grupamento farmacofórico) e, eventualmente, a análogos mais potentes e com maior espectro de ação do que o protótipo natural, com potencial interesse terapêutico.

2 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS

A partir do que foi exposto anteriormente, objetivou-se no presente trabalho a síntese, pelo método da simplificação molecular, de análogos da papulacandina D, glicolípido antifúngico natural, a partir de D-glicose e a avaliação da atividade antifúngica desses. Objetivou-se, especificamente:

- a) obtenção de glicosídeos aromáticos clássicos em lugar dos espiroglicosídeos, para avaliar a real importância dessa parte da molécula. Os glicosídeos clássicos são de mais fácil obtenção e não foram encontrados relatos desse tipo de modificação nas estruturas das papulacandinas, o que reforça o interesse em sua avaliação;
- b) substituição da cadeia de ácido graxo por análogo contendo núcleos aromáticos intercalados na cadeia, em substituição às ligações duplas. Os núcleos aromáticos conferem maior rigidez à cadeia carbônica, o que permitirá avaliar tendências conformacionais da mesma, relativamente ao protótipo. Além disso, a síntese dessa cadeia é relativamente mais fácil e problemas referentes à estereoisomeria geométrica são reduzidos;
- c) remoção dos centros quirais da cadeia de ácido graxo. Esse tipo de simplificação é uma das mais relevantes em Química Medicinal, levando-se em conta que é possível encontrar derivados ativos desprovidos de centros quirais (BARREIRO *et al.*, 2008). Tal fato tem grande importância, tanto pelo custo vinculado à síntese estereocontrolada de substâncias quirais, quanto pelas implicações analíticas de controle de qualidade nas substâncias quirais que emergem como fármacos;
- d) avaliação da atividade antifúngica de todas as substâncias sintetizadas contra cepas de *Candida sp.* e *Aspergillus niger*, a ser realizada no Laboratório de Micologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, sob a supervisão da professora Maria Aparecida de Resende Stoianoff e com o auxílio da aluna de iniciação científica Thais Furtado Ferreira Magalhães.

Na figura a seguir é mostrado o plano de síntese para a obtenção dos análogos da papulacandina D propostos.

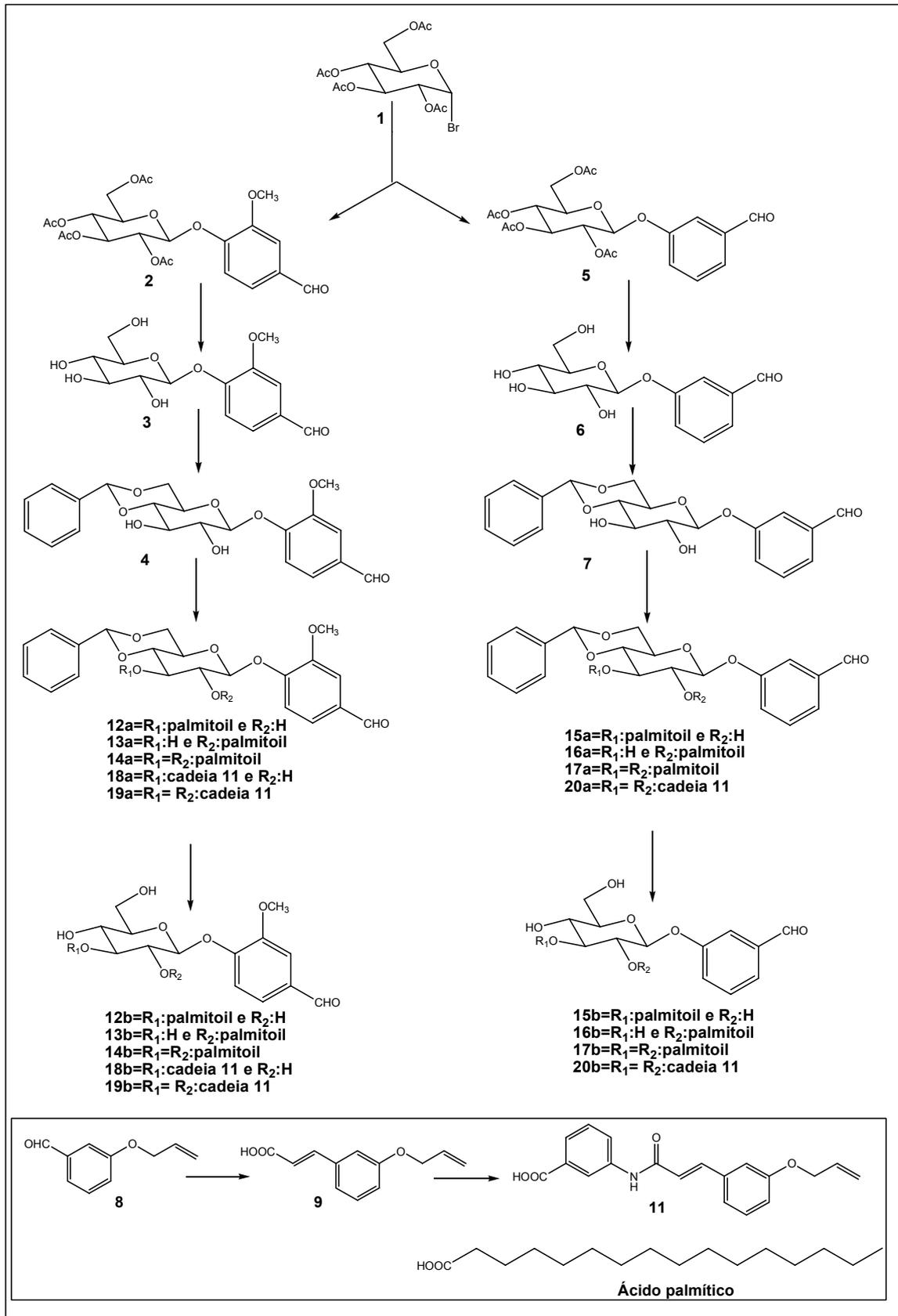


Figura 8: Plano de síntese para obtenção dos análogos da papulacandina D

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Materias utilizados

3.1.1 Aparelhagem utilizada

As faixas de fusão foram determinadas em aparelho Silbron-Thermolyne MP-12516, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

As determinações de poder rotatório específico $[\alpha]_D$ foram feitas em polarímetro ADP 220 com caminho óptico de 0,5 dm, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro Spectrum One Perkin Elmer, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram registrados em aparelho Bruker AVANCE DPX200 ou Bruker AVANCE DRX400, no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução – LAREMAR, no Departamento de Química da UFMG, utilizando-se como padrão interno tetrametilsilano.

Quando se fez necessário para a atribuição dos sinais de RMN e para as substâncias inéditas foram obtidos espectros de RMN bidimensionais (COSY, HMQC e HMBC). Para a atribuição das bandas no infravermelho e dos sinais de RMN foram utilizados como referência Silverstein e colaboradores, Pretsch e colaboradores e Gil e colaboradores (SILVERSTEIN *et al.*, 2007; PRETSCH *et al.*, 1989; GIL *et al.*, 1987).

Para cromatografia em camada delgada utilizou-se sílica gel 60 G Merck e placa de vidro com dimensões de 5x10 cm. A espessura da camada de sílica foi de 0,25 mm.

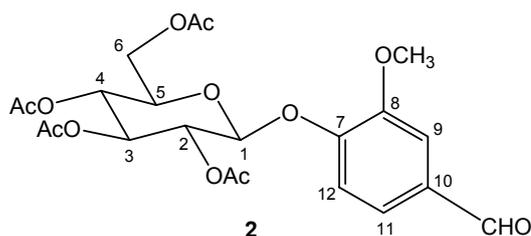
Para cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60 (0,063-0,200 mm/70-230 mesh ASTM) Merck e sílica gel 60 (0,040-0,063 mm/230-400 mesh ASTM).

3.1.2 Reveladores

Solução de H₂SO₄: solução a 15% v/v de ácido sulfúrico concentrado em etanol.

Vapores de iodo.

3.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (2)



Preparou-se uma solução contendo 1,44 g (34,32 mmol) de hidróxido de lítio em 15 mL de água destilada, que foi vertida em um balão de 100 mL, ao qual adicionaram-se 5,57 g (36,6 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído e aguardou-se 10 minutos, até a solubilização total do aldeído. Em seguida, foram adicionados à mistura, 5 g (12,16 mmol) de brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glicopiranosila, preparado a partir da técnica descrita por CONCHIE *et al.* (1957), solubilizados em 20 mL de acetona. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 7:3; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento), e foi observado após 1 hora, que **1** havia sido completamente consumido.

Concentrou-se a mistura reagente sob ventilação e adicionaram-se a ela mais 10 mL de água, e esta foi extraída com três porções de 40 mL de diclorometano. A fase orgânica obtida foi lavada com três porções de 20 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v, com água destilada até pH 7, seca com sulfato de sódio anidro, e após filtração simples o solvente foi eliminado em evaporador rotatório. Foram obtidos 3,91 g (66% de rendimento bruto) de **2**, que após recristalização em álcool isopropílico, forneceram 2,99 g (51% de rendimento) de um sólido branco e cristalino.

Quantidades adicionais de **2** (11,32 g, 51% de rendimento) foram produzidas pela mesma técnica.

{FF:139,1-139,9°C, FF lit.:135-137°C (MOHRI *et al.*, 2003);
 $[\alpha]_D -41,01(c\ 0,63, CHCl_3)$ }

Tabela 3: Dados do espectro no infravermelho de 2:

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
2944	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1752 e 1737	Deformação axial de C=O de éster
1694	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1591, 1510 e 1475	Deformação axial de C=C de aromático
1422	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1377	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1287 e 1274	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éter
1210	Deformação axial assimétrica de C-C-(C=O)-O
1161, 1122 e 1082	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 4: Dados de RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 2

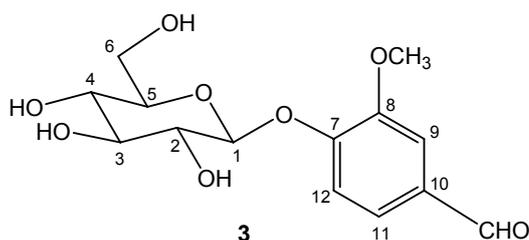
Atribuição	Multiplicidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
<u>C</u> H <u>O</u>	s	9,89	1H	-
H-11	dd	7,41	1H	8,60(J ³); 1,70(J ⁴)
H-9	d	7,24	1H	-
H-12	d	7,22	1H	8,6(J ³)
H-1, H-2, H-3 e H-4	m	5,34-5,10	4H	-
H-6	dd	4,29	1H	12,20(J ²); 5,01(J ³)
H-6'	dd	4,18	1H	12,20(J ²); 2,50(J ³)
<u>O</u> C <u>H</u> ₃	s	3,89	3H	-
H-5	m	3,93 – 3,85	1H	-
<u>C</u> H ₃ <u>C</u> O	4s	2,08-2,05	12H	-

Tabela 5: Dados de RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de 2

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
CHO	1	191,04
O <u>C</u> OCH ₃	4	170,63-169,37
C-7*	1	151,23
C-8*	1	151,11
C-10	1	132,94
C-11	1	125,46
C-12	1	118,27
C-9	1	110,92
C-1	1	99,84
C-5**	1	72,50
C-3**	1	72,37
C-2	1	71,13
C-4	1	68,37
C-6	1	62,00
OCH ₃	1	56,23
OC <u>O</u> CH ₃	4	20,72

*intercambiáveis **intercambiáveis

3.3 Síntese de β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (3)



A um balão de 250 mL adicionaram-se 120 mL de álcool metílico, 400 mg de KOH e aguardou-se a total solubilização. Em seguida foram adicionados à solução metanólica, 2 g (4,12 mmol) de **2**, e a mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente por 40 minutos, quando se observou o fim da reação, por meio de CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 6:4; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento).

Adicionou-se à mistura reagente, ainda sob agitação, resina IRA-120, até se atingir pH 7. Esta foi então filtrada a vácuo e o solvente foi eliminado em evaporador

rotatório, obtendo-se 1,29 g (99% de rendimento) de **3**, na forma de um sólido branco.

Quantidades adicionais de **3** (8,78 g, 99% de rendimento) foram produzidas pela mesma técnica.

{FF:183,0-185,6°C; $[\alpha]_D$ -52,46(c 0,61, DMSO)}

Tabela 6: Dados do espectro no infravermelho de 3

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3365	Deformação axial de OH
2891	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1688	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1589, 1508 e 1465	Deformação axial de C=C de aromático
1425	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1395	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1266 e 1043	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éter
1132, 1072 e 1012	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

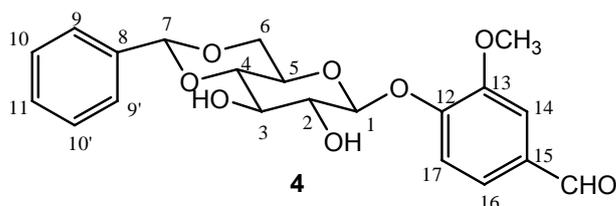
Tabela 7: Dados de RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) de 3

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
CHO	s	9,85	1H	-
H-11	d	7,51	1H	8,20(J ³)
H-9	s	7,43	1H	-
H-12	d	7,28	1H	8,20(J ³)
OH de C-2	s	5,37	1H	-
OH de C-3 e C-4	sl	5,12-5,08	2H	-
H-1	d	5,10	1H	7,4(J ³)
OH de C-6	s	4,57	1H	-
OCH ₃	s	3,84	3H	-
H-6	m	3,69	1H	-
H-2, H-3, H-4, H-5 e H-6'	m	3,42-3,29	5H	-

Tabela 8: Dados de RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) de 3

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
CHO	1	191,64
C-7	1	151,77
C-8	1	149,34
C-10	1	130,56
C-11	1	125,44
C-12	1	114,57
C-9	1	110,50
C-1	1	99,41
C-5	1	77,17
C-3	1	76,85
C-2	1	73,13
C-4	1	69,57
C-6	1	60,63
OCH ₃	1	55,69

3.4 Síntese de 4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (4)



A um balão de 50 mL foram adicionados 16 mL (0,1373 mol) de benzaldeído, 1,08 g (7,95 mmol) de ZnCl₂ e aguardou-se 10 minutos para a total solubilização dos reagentes. Em seguida adicionou-se à solução, 1 g (3,18 mmol) de **3** e a mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente por 1 hora, quando se observou por meio de CCD (Eluente: acetato de etila 100%; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento), que **3** havia sido completamente consumido.

A mistura reagente foi, então, vertida em um erlenmeyer de 250 mL contendo uma mistura de gelo, água e éter de petróleo, e após agitação observou-se a formação de um precipitado, que foi filtrado a vácuo, lavado alternadamente com água gelada e éter de petróleo e mantido em dessecador até o dia seguinte. Foram

obtidos 1,10 g (86% de rendimento bruto) de um sólido amarelado, que foi recristalizado em álcool etílico, fornecendo 0,92 g (72% de rendimento) de **4**, na forma de um sólido branco.

Quantidades adicionais de **4** (7,17 g, 75% de rendimento) foram produzidas utilizando-se a mesma técnica.

{FF:191,4-194,0°C; $[\alpha]_D$ -62,50(c 0,60, DMSO)}

Tabela 9: Dados do espectro no infravermelho de 4:

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3364	Deformação axial de OH
2880	Deformação axial de C-H carbono sp ³
1683	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1590, 1506 e 1465	Deformação axial de C=C de aromático
1423	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1385	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1265	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éter
1121, 1073 e 1012	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

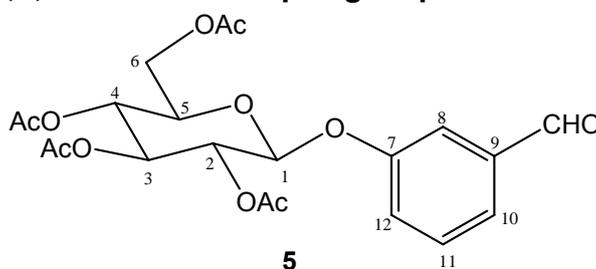
Tabela 10: Dados de RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) de 4

Atribuição	Multiplicidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
<u>CHO</u>	s	9,88	1H	-
H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-14, H-16 e H-17	m	7,56-7,36	8H	-
OH de C-2	d	5,71	1H	5,4(J ³)
H-7	s	5,61	1H	-
OH de C-3	d	5,52	1H	4,8(J ³)
H-1	d	5,36	1H	7,4(J ³)
H-6 eq.	m	4,21	1H	-
<u>OCH₃</u>	s	3,85	3H	-
H-2, H-3, H-4, H-5 e H-6 ax.	m	3,72-3,40	5H	-

Tabela 11: Dados de RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) de **4**

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	191,60
C-12	1	151,31
C-13	1	149,39
C-8	1	137,72
C-15	1	130,84
C-9, C-9', C-10, C-10' e C-11	4	128,92-125,23
C-17	1	114,67
C-14	1	110,70
C-1*	1	100,74
C-7*	1	99,52
C-2, C-3, C-4 e C-5	4	80,18-65,93
C-6	1	67,78
<u>O</u> CH ₃	1	55,67

3.5 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**5**)



O glicopiranosídeo **5** foi obtido utilizando-se o mesmo método empregado para a síntese de **2**.

Para isso, foi preparada uma solução contendo 2,84 g (67,71 mmol) de hidróxido de lítio em 30 mL de água destilada, que foi vertida a um balão de 100 mL. A este foram adicionados 8,89 g (72,81 mmol) de 3-hidroxibenzaldeído e após 10 minutos sob agitação, adicionaram-se 9,98 g (24,27 mmol) de **1** solubilizados em 25 mL de acetona. Após 2 horas, foi observado por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 7:3; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento), o fim da reação.

A mistura reagente foi então concentrada sob ventilação, sendo a ela adicionados 2 mL de água destilada. Extraíu-se a fase aquosa com 4 porções de 30 mL de diclorometano e a fase orgânica obtida foi lavada com três porções de 20 mL

de solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v e depois com água destilada até pH 7, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente foi eliminado em evaporador rotatório. Foram obtidos 6,71 g (61% de rendimento) de um sólido branco.

Quantidades adicionais de **5** (6,48 g, 59 % de rendimento) foram produzidas pela mesma técnica.

{FF:103,6-105,9°C, FF lit.:105-107°C (ZHANG *et al.*, 2000);

$[\alpha]_D -37,54(c 0,58, CHCl_3)$ }

Tabela 12: Dados do espectro no infravermelho de 5:

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3065	Deformação axial de C-H de aromático
2975, 2941 e 2864	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1747 e 1731	Deformação axial de C=O de éster
1697	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1592 e 1483	Deformação axial de C=C de aromático
1445	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1379	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1210	Deformação axial assimétrica de C-C-(C=O)-O
1168, 1085 e 1031	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

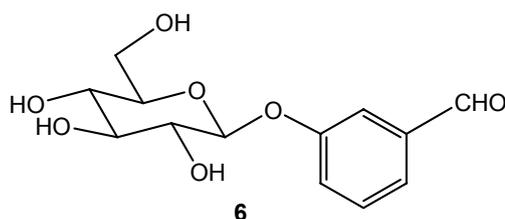
Tabela 13: Dados de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 5

Atribuição	Multiplicidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
$\underline{\text{C}}\text{HO}$	s	9,98	1H	-
H-8, H-10, H-11 e H-12	m	7,59-7,24	4H	-
H-1, H-2, H-3 e H-4	m	5,32-5,13	4H	-
H-6 e H-5	m	4,28-4,18	2H	-
H-6'	m	3,93	1H	-
CH_3CO	4s	2,09-2,01	12H	-

Tabela 14: Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 5:

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
$\underline{\text{C}}\text{HO}$	1	191,13
$\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	4	170,38-168,98
C-7	1	157,02
C-9	1	137,69
C-11	1	130,05
C-10	1	125,69
C-12	1	123,46
C-8	1	114,94
C-1	1	98,39
C-2, C-3, C-4 e C-5	4	72,38-67,99
C-6	1	61,73
$\text{OCO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	4	20,36-20,32

3.6 Síntese de β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (6)



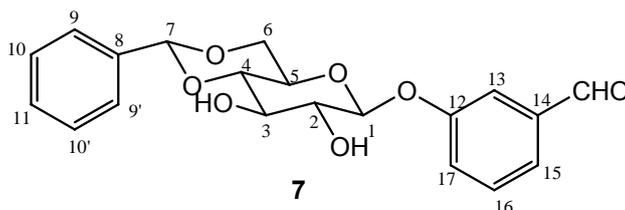
Novamente a mesma metodologia empregada para a síntese de **3** foi utilizada para a obtenção de **6**.

A um balão de 100 mL foram adicionados 55 mL de álcool metílico, 200 mg de KOH e aguardou-se 10 minutos para a total solubilização. Em seguida, foram adicionados ao balão contendo a solução metanólica, 1g (2,21 mmol) de **5**, e após 50 minutos à temperatura ambiente, foi observado o fim da reação, por meio de CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 6:4; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento).

Adicionou-se à mistura reagente, ainda sob agitação, resina IRA-120, até se atingir pH 7, filtrou-se à vácuo e o solvente foi eliminado em evaporador rotatório, obtendo-se 0,442 g (100% de rendimento) de um produto mais polar que o material de partida.

{FF:246,9-249,2°C; $[\alpha]_D^{+41,6}(c\ 0,19, \text{DMSO})$ }

3.7 Síntese de 4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (7)



A um balão de 100 mL foram adicionados 17,4 mL (0,1705 mol) de benzaldeído, 1,34 g (9,87 mmol) de ZnCl₂ e aguardou-se 10 minutos até a solubilização total dos reagentes. Adicionou-se então ao balão, 1,22 g do produto obtido na etapa anterior, e após 1 hora e 30 minutos à temperatura ambiente observou-se o fim da reação, por meio de CCD (Eluente: acetato de etila 100%; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento).

A mistura reagente foi vertida em um erlenmeyer contendo uma mistura de gelo, água destilada e éter de petróleo, observando-se, após agitação, a formação de um precipitado, que foi filtrado a vácuo, lavado alternativamente com água e éter

de petróleo e mantido em dessecador até o dia seguinte. Obteve-se 0,88 g (60% de rendimento) de **7**, na forma de um sólido branco.

Quantidades adicionais de **7** (5g, 55% de rendimento) foram produzidas pela mesma técnica.

{FF:158,5-161,3°C; $[\alpha]_D^{20}$ -10,31(c 0,19, CDCl_3)}

Tabela 15: Dados do espectro no infravermelho de 7:

$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	Atribuição
3379	Deformação axial de OH
2884	Deformação axial de C-H de carbono sp^3
1686	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1585, 1487 e 1465	Deformação axial de C=C de aromático
1451	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp^3
1382	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp^3
1259	Deformação angular de C-O
1080 e 1013	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 16: Dados de RMN ^1H (200 MHz, DMSO) de 7

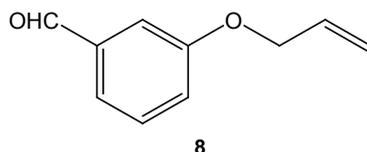
Atribuição	Multiplicidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
<u>CHO</u>	s	9,99	1H	-
H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-13, H-15, H-16 e H-17	m	7,58-7,15	9H	-
OH de C-2	d	5,72	1H	4,4(J^3)
H-7	s	5,61	1H	-
OH de C-3	d	5,52	1H	3,4(J^3)
H-1	d	5,24	1H	7,2(J^3)
H-6 eq.	m	4,23	1H	-
H-2, H-3, H-4, H-5 e H-6 ax.	m	3,73-3,38	5H	-

Tabela 17: Dados de RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) de 7

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
CHO	1	192,92
C-12	1	157,61
C-14	1	137,66
C-8, C-9, C-9', C10, C-10', C-11 e C-16	7	130,51-126,38
C-15	1	123,56
C-17	1	122,67
C-13	1	116,40
C-1*	1	100,75
C-7*	1	100,56
C-2, C-3, C-4 e C-5	4	80,30-65,90
C-6	1	67,83

*intercambiáveis

3.8 Síntese de 3-aliloxibenzaldeído (8)



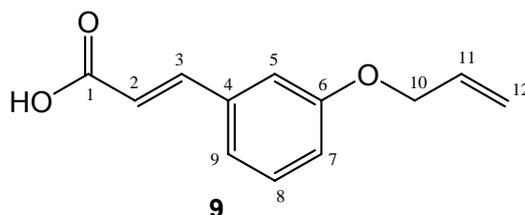
Foram adicionados a um balão de 50 mL, 1 g (8,18 mmol) de 3-hidroxibenzaldeído, 10 mL de álcool etílico e aguardou-se a total solubilização do aldeído. Em seguida, adicionaram-se à mistura reagente, 1,48 g (12,27 mmol) de brometo de alila e por fim, 2,26 g (16,36 mmol) de K₂CO₃. A reação foi submetida a refluxo, sendo o condensador acoplado a um tubo de cloreto de cálcio anidro. A reação foi acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 7:3; Revelador: vapor de iodo), observando-se após 6 horas, seu término.

Em seguida, a mistura foi vertida em um erlenmeyer contendo 100 mL de água destilada e extraída com quatro porções de 40 mL de éter etílico. A fase orgânica obtida foi lavada com três porções de 30 mL de solução aquosa saturada de KOH a 2% e com água destilada até pH 7. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e o solvente foi eliminado em evaporador rotatório, obtendo-se 1,29

g (98% de rendimento) de **8**, na forma de um produto líquido de coloração amarelada.

Quantidades adicionais de **8** (7,62 g, 97% de rendimento) foram produzidas pela mesma técnica.

3.9 Síntese de ácido *trans*-3-aliloxicinâmico (**9**)



A um balão de 100 mL foram adicionados 300 mg (1,85 mmol) de **8**, 0,77 g (7,40 mmol) de ácido malônico, 0,2 mL de piperidina e 3,6 mL de piridina anidra. A mistura reagente foi submetida a refluxo, sendo o condensador cerrado com tubo de cloreto de cálcio anidro, e foi acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 7:3; Revelador: vapor de iodo), observando-se após 1 hora, seu término.

Desligou-se o refluxo e o balão foi resfriado em banho de gelo, ao qual ainda sob agitação, foi adicionado HCl concentrado até pH 1, quando se observou a formação de um sólido, que foi filtrado a vácuo e lavado com água em abundância, obtendo-se 0,37 g (99% de rendimento) de **9**, na forma de um sólido branco.

Quantidades adicionais de **9** (8,36 g, 85% de rendimento) foram produzidas pela mesma técnica.

{FF:110,2-111,9°C}

Tabela 18: Dados do espectro no infravermelho de 9

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3200-2400	Deformação axial de O-H de ácido carboxílico
1679	Deformação axial de C=O de ácido carboxílico aromático
1629	Deformação axial de C=C de alqueno
1605, 1577, 1489 e 1444	Deformação axial de C=C de aromático
1260 e 1021	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éter
856, 778 e 672	Deformação angular de C-H de aromático <i>m</i> -dissubstituído

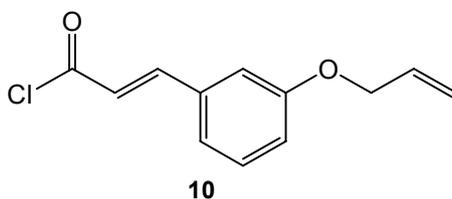
Tabela 19: Dados de RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 9

Atribuição	Multiplicidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
H-3	d	7,75	1H	16,0(J ³)
H-8	t	7,30	1H	7,8(J ³)
H-9	d	7,13	1H	7,6(J ³)
H-5	s	7,08	1H	-
H-7	m	6,99-6,95	1H	-
H-2	d	6,42	1H	16,0(J ³)
H-11	m	6,15-5,96	1H	-
H-12 (<i>trans</i> a H-11)	d	5,42	1H	17,2(J ³)
H-12' (<i>cis</i> H-11)	d	5,30	1H	10,6(J ³)
H-10	d	4,56	2H	5,0(J ³)

Tabela 20: Dados de RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de **9**

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
C-1	1	172,71
C-6	1	159,12
C-3	1	147,17
C-4	1	135,56
C-11	1	133,10
C-8	1	130,14
C-9	1	121,44
C-12	1	118,12
C-2*	1	117,81
C-7*		117,60
C-5	1	114,26
C-10	1	69,07

*intercambiáveis

3.10 Síntese de cloreto de *trans*-3-aliloxicinamoíla (10**)**

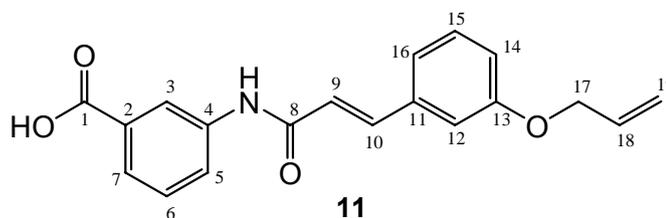
A um balão de 50 mL foram adicionados 0,70 g (3,43 mmol) de **9**, 8 mL (109 mmol) de cloreto de tionila e 20 mL de clorofórmio. A mistura reagente foi, então, submetida a refluxo, sendo o condensador cerrado com tudo de cloreto de cálcio anidro. Após 3 horas e 30 minutos, o balão foi retirado do aquecimento e agitação e o excesso de cloreto de tionila foi co-distilado quatro vezes com porções de 30 mL de clorofórmio. Obteve-se, após esse procedimento, 0,76 g (100% de rendimento) de um produto oleoso e incolor.

Quantidades adicionais de **10** (3,97g, 98% de rendimento) foram produzidas pela mesma técnica.

Tabela 21: Dados do espectro no infravermelho de 10

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3081	Deformação axial de C-H de aromático
2866	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1729	Deformação axial de C=O de cloreto de ácido conjugado
1609	Deformação axial de C=C de alqueno
1577, 1484 e 1445	Deformação axial de C=C de aromático
1275 e 1025	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éter
872, 777 e 687	Deformação angular de C-H de aromático <i>m</i> -dissubstituído

3.11 Síntese de ácido *trans*-3-[(3-aliloxicinamoil)amino]benzóico (**11**)



Em um balão de 100 mL, solubilizou-se 0,715 g (5,14 mmol) de ácido 3-aminobenzóico em 25 mL de THF e em seguida adicionou-se 0,87 mL (6,26 mmol) de trietilamina. Aguardou-se 10 minutos e adicionou-se à mistura reagente, sob banho de gelo e agitação, 1,74 g (7,83 mmol) de **10**, solubilizados em 15 mL de THF. A reação foi mantida à temperatura ambiente, sendo o balão cerrado com tubo de cloreto de cálcio e após 4 horas, observou-se por meio de CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento) o final da reação.

O solvente utilizado foi eliminado em evaporador rotatório e o produto bruto obtido foi solubilizado em 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi, então, lavada com três porções de 30 mL de solução aquosa de HCl 1mol/L e com água até pH 7. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e eliminou-se novamente o solvente em evaporador rotatório, obtendo-se 2,08 g de um sólido de coloração amarela. Esse produto obtido foi, em seguida, submetido a CCS (eluentes: hexano/acetato de etila 8:2; hexano/acetato de etila 7:3; hexano/acetato de etila 1:1), obtendo-se assim, 0,76 g (45% de rendimento) de **11**, na forma de um sólido cristalino de coloração levemente amarelada.

Quantidades adicionais de **11** (6,43 g, 41% de rendimento) foram produzidas pela mesma técnica.

Tabela 22: Dados do espectro no infravermelho de 11

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3261	Deformação axial de N-H de amida
3076-2567	Deformação axial de O-H de ácido carboxílico
1684	Deformação axial de C=O de ácido carboxílico arila
1655	Deformação axial de C=O de amida
1620	Deformação axial de C=C de alqueno
1589, 1538 e 1487	Deformação axial de C=C de aromático
1422	Deformação axial de C-N de amida
1251 e 1027	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éter

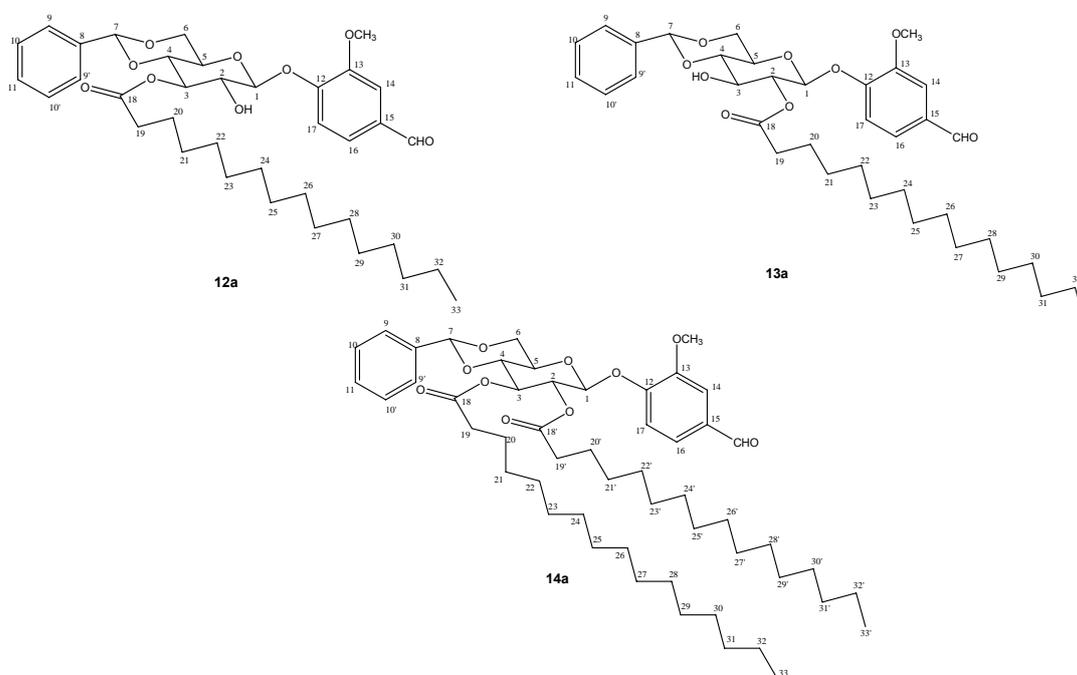
Tabela 23: Dados de RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) de 11

Atribuição	Multiplicidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
<u>NH</u>	s	10,41	1H	-
H-3	s	8,33	1H	-
H-5	d	7,95	1H	7,8(J ³)
H-14	d	6,99	1H	8,0(J ³)
H-9	d	6,83	1H	15,6 (J ³)
H-6, H-7, H-10, H-12, H-15 e H-16	m	7,67-7,19	6H	-
H-18	m	6,15-5,96	1H	-
H-19 (<i>trans</i> a H-18)	d	5,40	1H	17,4(J ³)
H-19' (<i>cis</i> a H-18)	d	5,26	1H	10,6(J ³)
H-17	d	4,61	2H	4,8(J ³)

Tabela 24: Dados de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) de 11

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
C-1	1	167,28
C-8	1	163,75
C-13	1	158,59
C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-9, C-10, C11, C-12, C-14, C-15, C-16 e C-18	14	140,45-113,67
C-19	1	117,58
C-17	1	68,23

3.12 Síntese de 3-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (12a), 2-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (13a) e 2,3-di-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (14a)



A um balão de 100 mL foram adicionados 0,191 g ($7,45 \times 10^{-4}$ mol) de ácido palmítico e 0,153 g ($7,45 \times 10^{-4}$ mol) de DCC, solubilizados em 40 mL de diclorometano, e aguardou-se 10 minutos. Em seguida, adicionou-se, sob banho gelo com acetona e sal grosso, 0,250 g ($6,21 \times 10^{-4}$ mol) de **4** e, por fim, 15 mg de

DMAP. A mistura reagente foi mantida a aproximadamente -5°C e a evolução da reação acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 7:3; Revelador: H_2SO_4 e aquecimento). A reação foi interrompida após 6 horas, apesar da permanência de um produto cujo r_f era o mesmo do material de partida **4**.

A mistura reagente foi então concentrada sob ventilação e em seguida filtrada a vácuo, obtendo-se 0,120 g de DCU, que é um sub-produto da reação. A água mãe obtida da filtração foi levada ao evaporador rotatório, e após a eliminação do solvente, obteve-se 0,435 g de um produto sólido e incolor.

Ao se observar, por CCD, que o produto bruto consistia de uma mistura de três substâncias, esse foi então submetido a CCS (eluente: hexano/acetato de etila 9:1), o que permitiu isolar as duas substâncias menos polares. A terceira substância formada foi separada do possível material de partida que não reagiu por meio de uma segunda CCS (eluente: hexano/acetato de etila 6:4). Após análise dos espectros no infra-vermelho e de ressonância magnética nuclear das três substâncias isoladas, obteve-se a confirmação de se ter obtido, além de **12a**, seu isômero **13a** acilado na hidroxila de posição 2 do carboidrato, e também o produto **14a**, di-acilado nas posições 2 e 3 do açúcar. Todos os produtos foram obtidos na forma de sólidos brancos e as massas obtidas de cada um foram: 0,124 g (31% de rendimento) de **12a**, 0,108 g (27% de rendimento) de **13a** e 0,074 g (13 % de rendimento) de **14a**.

12a: {FF:149,3-152,3 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}-33,7$ (c 0,29, CH_2Cl_2)}

13a: {FF:83,6-85,2 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}+12,04$ (c 0,16, CH_2Cl_2)}

14a: {FF:81,5-84,4 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}-81,63$ (c 0,19, CH_2Cl_2)}

Tabela 25: Dados do espectro no infravermelho de 12a

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3323	Deformação axial de OH
3036	Deformação axial de C-H de aromático
2926 e 2850	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1731	Deformação axial de C=O de éster
1691	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1624, 1571, 1535, 1507 e 1465	Deformação axial de C=C de aromático
1449, 1436 e 1421	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1393, 1364 e 1345	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1268 e 1045	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éter
1123, 1095, 1023 e 1009	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 26: Dados de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 12a

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Inte gral	J (Hz)
<u>C</u> H <u>O</u>	s	9,91	1H	-
H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-14, H-16 e H-17	m	7,46-7,24	8H	-
H-7	s	5,52	1H	-
H-3	t	5,33	1H	9,6(J^3)
H-1	d	5,04	1H	9,0(J^3)
H-6 eq. OCH ₃ e H-2	dd m	4,39 3,95-3,89	1H 4H	12,0 (J^3 ax.), 4(J^3 eq.), -
H-6 ax.	t	3,83	1H	9,0 (J^3)
H-4	t	3,74	1H	9,4(J^3)
H-5	m	3,67-3,62	1H	-
H-19	t	2,40	2H	7,6(J^3)
H-20	m	1,68-1,61	2H	-
H-21-H-32	m	1,30-1,21	24H	-
H-33	t	0,87	3H	6,8(J^3)

Tabela 27: Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 12a

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	190,82
C-18	1	173,63
C-12*	1	151,02
C-13*	1	150,85
C-8	1	136,73
C-15	1	132,94
C-10 e C-10'	2	128,22
C-9 e C-9'	2	126,08
C-11, C-14, C-16 e C-17	4	129,11-118,40
C-1	1	102,93
C-7	1	101,54
C-4	1	78,16
C-2	1	73,17
C-3	1	72,95
C-6	1	68,49
C-5	1	66,95
<u>O</u> CH ₃	1	56,12
C-19-C-32	14	34,34-22,67
C-33	1	14,09

*intercambiáveis

Tabela 28: Dados do espectro no infravermelho de 13a

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3326	Deformação axial de OH
2918 e 2850	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1741	Deformação axial de C=O de éster
1685	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1590, 1508 e 1466	Deformação axial de C=C de aromático
1452 e 1422	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1389 e 1373	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1268	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éter
1131, 1095 e 1028	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 29: Dados de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de 13a

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Inte gral	J (Hz)
<u>CHO</u>	s	9,90	1H	-
H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-14, H-16, H-17	m	7,52-7,18	8H	-
H-7	s	5,59	1H	-
H-2	t	5,29	1H	8,0(J ³)
H-1	d	5,23	1H	7,6(J ³)
H-6 eq.	dd	4,40	1H	10,4(J ³ ax), 4,8(J ³ eq)
H-3	t	4,01	1H	8,8(J ³)
<u>OCH₃</u>	s	3,90	1H	-
H-6 ax.	t	3,84	1H	10,4(J ³)
H-4	t	3,76	1H	9,4(J ³)
H-5	m	3,63	1H	-
H-19	m	2,45-2,32	2H	-
H-20	t	1,68-1,61	2H	7,6(J ³)
H-21 - H-32	m	1,30-1,22	24H	-
H-33	t	0,88	3H	6,8(J ³)

Tabela 30: Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 13a

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	190,83
C-18	1	172,94
C-12	1	151,15
C-13	1	150,79
C-8	1	136,72
C-15	1	132,52
C-10, C-10'	2	128,39
C-9, C-9'	2	126,25
C-11, C-14, C-16 e C-17	4	129,39-117,13
C-7	1	102,02
C-1	1	99,75
C-4	1	80,70
C-2	1	73,32
C-3	1	72,20
C-6	1	68,52
C-5	1	66,52
<u>O</u> CH ₃	1	56,06
C-19-C-32	14	34,22-22,67
C-33	1	14,10

*intercambiáveis

Tabela 31: Dados do espectro no infravermelho de 14a

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
2953, 2916 e 2849	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1746	Deformação axial de C=O de éster
1696	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1593, 1507 e 1467	Deformação axial de C=C de aromático
1422	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1380	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1271	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éster
1127, 1099, 1080 e 1011	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

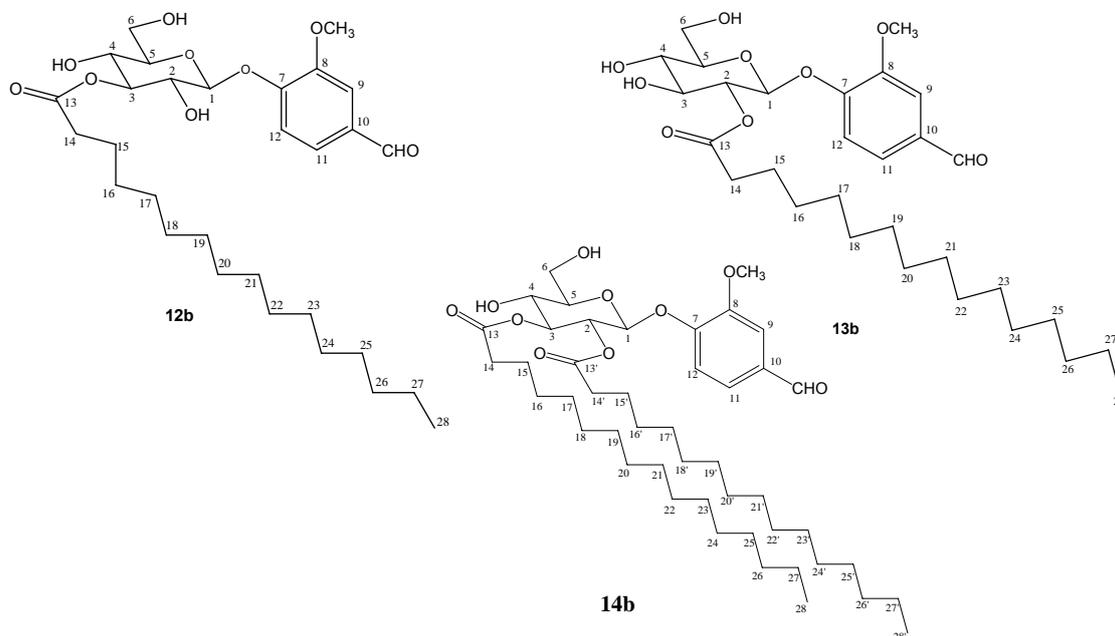
Tabela 32: Dados de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de 14a

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
CHO	s	9,89	1H	-
H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-14 e H-16	m	7,43-7,16	7H	-
H-17	d	7,18	1H	8,8(J ³)
H-7	s	5,52	1H	-
H-3	t	5,46	1H	9,2(J ³)
H-2	t	5,35	1H	9,2(J ³)
H-1	d	5,24	1H	7,6(J ³)
H-6 eq.	dd	4,38	1H	10,4(J ³ ax), 4,8(J ³ eq)
OCH ₃	s	3,87	3H	-
H-4, H-5 e H-6 ax.	m	3,86-3,79	3H	-
H-19 e H-19'	m	2,31-2,26	4H	-
H-20-H-32 e H-20'-H-32'	m	1,60-1,20	52H	-
H-33 e H-33'	t	0,86	6H	6,8(J ³)

Tabela 33: Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 14a

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	190,83
C-18 e C-18'	2	172,80-172,12
C-12	1	151,06
C-13	1	150,89
C-8	1	136,67
C-15	1	132,72
C-10 e C-10'	2	128,23
C-9 e C-9'	2	126,08
C-11, C-14, C-16 e C-17	4	129,14-110,64
C-7	1	101,54
C-1	1	100,10
C-4	1	78,19
C-2	1	71,63
C-3	1	71,15
C-6	1	68,48
C-5	1	66,80
<u>O</u> CH ₃	1	56,04
C-19-C-32 e C-19'-C-32'	28	34,17-24,97
C-33 e C-33'	2	14,50

3.13 Síntese de 3-O-palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**12b**), 2-O-palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**13b**) e 2,3-di-O-palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**14b**)



Em um balão de 50 mL foram solubilizados 0,371 g ($6,71 \times 10^{-4}$ mol) de **12a** em 25 mL de acetona, e em seguida, sob banho de gelo e agitação, foram gotejadas 23 gotas de HCl concentrado. Decorridos 30 minutos após a adição do ácido, retirou-se o banho de gelo e a mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente por mais 1 hora e 30 minutos, quando se observou o consumo de **12a**, por meio de CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; Revelador: H_2SO_4 e aquecimento). À mistura reagente foi adicionada Resina IRA 400 (fortemente alcalina) até se atingir pH 7, quando a mistura foi filtrada a vácuo e o solvente foi eliminado em evaporador rotatório, obtendo-se 0,318 g de um sólido, que foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 6:4) fornecendo 0,295 g (92% de rendimento) de **12b**, na forma de um sólido branco.

Para a obtenção de **13b** foi utilizado o mesmo procedimento descrito acima: 0,215 g ($3,89 \times 10^{-4}$ mol) de **13a** foram solubilizados em 20 mL de acetona e sobre essa solução adicionaram-se 15 gotas de HCl concentrado, também sob banho de gelo e agitação, obtendo-se após 1 hora e 30 minutos de reação à temperatura ambiente, 0,180 g de um sólido, que foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 6:4), que forneceu 0,162 g (88% de rendimento) de **13b**, na forma de um sólido branco. Essa reação foi acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; Revelador: H_2SO_4 e aquecimento).

Da mesma forma, o produto **14b** também foi obtido por meio dessa mesma técnica. Para isso, foram solubilizados em 25 mL de acetona, 0,285 g ($3,60 \times 10^{-4}$ mol) de **14a**, e sobre a solução adicionaram-se 16 gotas de HCl concentrado, sob banho de gelo, e após 2 horas de reação à temperatura ambiente, observou-se por meio de CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 7:3; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento) o consumo total de **14a**. Foram obtidos 0,255 g de um sólido, que após ter sido purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 6:4) forneceu 0,212 g (83% de rendimento) de **14b**, também na forma de um sólido branco.

12b: {FF:134,4-135,8°C; $[\alpha]_D +83,3$ (c 0,14, DMSO)}

13b: {FF:135,1-137,8°C; $[\alpha]_D +27,7$ (c 0,14, DMSO)}

14b: {FF:93,5-95,7°C; $[\alpha]_D +90,9$ (c 0,66, DMSO)}

Tabela 34: Dados do espectro no infravermelho de **12b**

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3323	Deformação axial de OH
2919 e 2850	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1733	Deformação axial de C=O de éster
1702	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1625, 1592, 1575, 1535, 1508 e 1467	Deformação axial de C=C de aromático
1450, 1436 e 1424	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1395 e 1379	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1268 e 1050	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éter
1095, 1075 e 1027	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 35: Dados de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 12b

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
CHO	s	9,87	1H	-
H-11	dd	7,53	1H	8,4(J ³), 1,8(J ⁴)
H-9	d	7,44	1H	1,8(J ⁴)
H-12	d	7,32	1H	8,4(J ³)
OH de C-2	d	5,57	1H	6,4(J ³)
H-1 e OH de C-4	m	5,27-5,24	2H	-
H-3	t	4,92	1H	9,4(J ³)
OH de C-6	t	4,60	1H	5,6(J ³)
OCH ₃	s	3,84	3H	-
H-6	dd	3,66	1H	10,4(J ²), 5,2(J ³)
H-2, H-4, H-5 e H-6'	m	3,53-3,35	4H	-
H-14	t	2,31	2H	7,4(J ³)
H-15 - H-27	m	1,73-1,24	28H	-
H-28	t	0,874	3H	6,8(J ³)

Tabela 36: Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de 12b

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	191,46
C-13	1	172,32
C-7	1	151,41
C-8	1	149,26
C-10	1	130,62
C-11	1	125,23
C-12	1	114,59
C-9	1	110,51
C-1	1	98,90
C-5	1	77,49
C-3	1	76,72
C-2	1	71,02
C-4	1	67,27
C-6	1	60,11
<u>O</u> CH ₃	1	55,60
C-14-C-27	14	33,77-22,03
C-28	1	13,89

Tabela 37: Dados do espectro no infravermelho de 13b

$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	Atribuição
3493 e 3322	Deformação axial de OH
2920 e 2849	Deformação axial de C-H de carbono sp^3
1718	Deformação axial de C=O de éster
1688	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1624, 1591, 1536, 1510 e 1462	Deformação axial de C=C de aromático
1422 e 1406	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp^3
1375, 1344 e 1329	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp^3
1265 e 1049	Deformação axial assimétrica de C-O-C de éter
1095, 1049, 1030 e 1000	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 38: Dados de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 13b

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Inte gral	J (Hz)
<u>C</u> H <u>O</u>	s	9,86	1H	-
H-11	d	7,51	1H	8,0(J ³)
H-9	s	7,42	1H	-
H-12	d	7,31	1H	8,4(J ³)
OH de C-3	d	5,44	1H	5,2(J ³)
H-1 e OH de C-4	m	5,72-5,25	2H	-
H-2	t	4,84	1H	8,6(J ³)
OH de C-6	s	4,65	1H	-
<u>O</u> C <u>H</u> ₃	s	3,71	3H	-
H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'	m	3,78-3,47	5H	-
H-14	m	2,26-2,25	2H	-
H-15-H-27	m	1,48-1,08	26H	-
H-28	m	0,85-0,83	3H	-

Tabela 39: Dados de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de 13b

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	191,41
C-13	1	171,61
C-7	1	151,33
C-8	1	149,55
C-10	1	131,16
C-11	1	124,97
C-12	1	115,58
C-9	1	110,87
C-1	1	97,97
C-5	1	77,34
C-2	1	73,79
C-3	1	73,07
C-4	1	69,68
C-6	1	60,40
<u>O</u> CH ₃	1	55,78
C-14-C-27	14	33,66-22,03
C-28	1	13,88

Tabela 40: Dados do espectro no infravermelho de 14b

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3433	Deformação axial de O-H
2955 e 2849	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1743	Deformação axial de C=O de éster
1689	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1589, 1508, 1471	Deformação axial de C=C de aromático
1417	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1389 e 1319	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1111, 1066 e 1027	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 41: Dados de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO e gotas de DMSO-d₆) de 14b

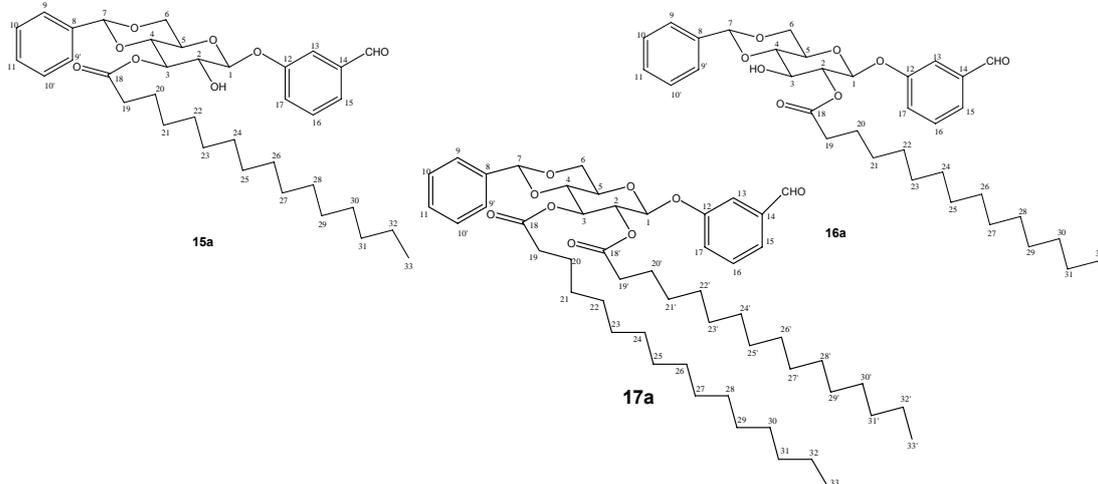
Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
CHO	s	9,91	1H	-
H-11	dd	7,52	1H	8,0(J ³), 1,8(J ⁴)
H-9	d	7,48	1H	1,8(J ⁴)
H-12	d	7,40	1H	8,0(J ³)
H-1	d	5,40	1H	7,6(J ³)
H-3	t	5,23	1H	9,0(J ³)
H-2	t	5,13	1H	9,0(J ³)
OH de C-4	s	4,99	1H	-
OH de C-6	s	4,05	1H	-
OCH ₃	s	3,89	3H	-
H-4, H-5, H-6 e H-6'	m	3,93-3,74	4H	-
H-14 e H-14'	m	2,36-2,20	4H	-
H-15-H-15'	m	1,64-1,53	4H	-
H-16-H-27 e H-16'-H-27'	m	1,30-1,25	48H	-
H-28 e H-28'	t	0,88	6H	6,6(J ³)

Tabela 42: Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ e gotas de DMSO-d_6) de 14b

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	191,18
C-13	1	172,87
C-13'	1	172,07
C-7*	1	152,26
C-8*	1	150,99
C-10	1	132,83
C-11	1	125,44
C-12	1	117,18
C-9	1	111,54
C-1	1	99,45
C-5	1	77,78
C-3	1	75,55
C-2	1	71,87
C-4	1	68,76
C-6	1	61,59
<u>O</u> CH ₃	1	56,20
C-14-C-27 e C-14'-C-27'	28	34,39-22,97
C-28 e C-28'	2	14,01

*intercambiáveis

3.14 Síntese de 3-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (15a), 2-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (16a) e 2,3-di-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno-β-D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (17a)



A um balão de 50 mL foram adicionados 0,247 g ($9,67 \times 10^{-4}$ mol) de ácido palmítico e 0,199 g ($9,67 \times 10^{-4}$ mol) de DCC, solubilizados em 30 mL de diclorometano e aguardou-se 10 minutos. Em seguida, adicionou-se ao balão contendo a mistura reagente, sob banho de gelo com sal grosso e acetona, 0,300 g ($8,05 \times 10^{-4}$ mol) de **7** e por fim, 15 mg de DMAP. A reação foi mantida a aproximadamente -5°C e acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 7:3; Revelador: H_2SO_4 e aquecimento), considerando-se após 5 horas o fim da reação, apesar da permanência de um pouco de **7**.

A mistura reagente foi concentrada sob ventilação a fim de levar à precipitação de um sub-produto da reação, o DCU, e em seguida foi filtrada a vácuo, obtendo-se 0,153 g desse sub-produto. A água mãe obtida por meio da filtração foi levada a um evaporador rotatório, obtendo-se, após a eliminação do solvente, 0,573 g de um produto sólido e incolor.

Constatando-se, por meio de CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; Revelador: H_2SO_4 e aquecimento), ter se obtido uma mistura com três produtos diferentes, esse produto bruto foi submetido a uma CCS (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 e hexano/acetato de etila 7:3), para a qual foi utilizada sílica flash. Os três produtos foram devidamente separados e após a análise de seus espectros no infravermelho e de ressonância magnética nuclear, obteve-se a confirmação de ter se obtido, além do produto **15a**, o seu isômero **16a** acilado na hidroxila na posição 2 do carboidrato e o produto **17a**, di-acetilado nas posições 2 e 3 do açúcar. Todos os

produtos foram obtidos na forma de sólidos brancos e a massa obtida de cada um deles foi: 0,118 g (24% de rendimento) de **15a**, 0,198 g (40% de rendimento) de **16a** e 0,126 g (18% de rendimento) de **17a**.

15a: {FF:91,4-92,6°C; $[\alpha]_D+160$ (c 0,10, CH₂Cl₂)}

16a: {FF:97,2-98,6°C; $[\alpha]_D+23,8$ (c 0,16, CH₂Cl₂)}

17a: {FF:60,3-63,1°C; $[\alpha]_D+8,9$ (c 0,22, CH₂Cl₂)}

Tabela 43: Dados do espectro no infravermelho de 15a:

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3554	Deformação axial de OH
2921 e 2852	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1732	Deformação axial de C=O de éster
1701	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1589 e 1488	Deformação axial de C=C de aromático
1451	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1372	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1095, 1023 e 1007	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 44: Dados de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 15a

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
<u>CHO</u>	s	9,95	1H	-
H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-13, H-15, H-16 e H-17	m	7,59-7,26	9H	-
H-7	s	5,51	1H	-
H-3	t	5,31	1H	9,0(J^3)
H-1	d	5,16	1H	7,6(J^3)
H-6 eq.	m	4,40-4,35	1H	-
H-2, H-4, H-5 e H-6 ax.	m	3,92-3,65	4H	-
OH de C-2	s	3,42	1H	-
H-19	t	2,40	2H	7,4(J^3)
H-20	m	1,63	2H	-
H-21-H-32	m	1,25	24H	-
H-33	td	0,88-0,84	3H	-

Tabela 45: Dados de RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de 15a

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	191,87
C-18	1	174,43
C-12	1	157,55
C-8*	1	137,99
C-14*	1	136,93
C-10 e C-10'	2	128,40
C-9 e C-9'	2	126,28
C-11, C-13, C-15, C-16 e C-17	5	130,51-116,64
C-7 e C-1	2	101,60
C-4	1	78,23
C-5	1	73,83
C-3	1	73,40
C-6	1	68,67
C-2	1	66,75
C-19 – C-32	14	34,51-22,85
C-33	1	14,29

*intercambiáveis

Tabela 46: Dados do espectro no infravermelho de 16a

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3439	Deformação axial de OH
3071	Deformação axial de C-H de aromático
2917 e 2850	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1732	Deformação axial de C=O de éster
1700	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1597, 1584 e 1483	Deformação axial de C=C de aromático
1451 e 1415	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1384 e 1316	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1095, 1048 e 1030	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 47: Dados de RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 16a

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
CHO	s	9,96	1H	-
H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-13, H-15, H-16 e H-17	m	7,59-7,23	9H	-
H-7	s	5,56	1H	-
H-2 e H-1	m	5,29-5,16	1H	-
H-6 eq.	dd	4,41	1H	10(J ²), 4,2(J ³)
H-3	t	3,97	1H	8,4(J ³)
H-4, H-5 e H-6 ax.	m	3,86-3,61	3H	-
H-19	t	2,37	2H	7,4(J ³)
H-20	q	1,62	2H	7,0(J ³)
H-21-H-32	s	1,25	24H	-
H-33	td	0,87-0,84	3H	-

Tabela 48: Dados de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 16a

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	191,77
C-18	1	173,22
C-12	1	157,50
C-8*	1	138,04
C-14*	1	136,94
C-10 e C-10'	2	128,52
C-9 e C-9'	2	126,50
C-11, C-13, C-15, C-16 e C-17	5	130,52-115,72
C-7	1	102,15
C-1	1	99,38
C-4	1	80,70
C-5	1	73,62
C-2	1	72,34
C-6	1	68,60
C-3	1	66,65
C-19 – C-32	14	34,46-22,87
C-33	1	14,31

Tabela 49: Dados do espectro no infravermelho de 17a

$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	Atribuição
2910 e 2850	Deformação axial de C-H de carbono sp^3
1747	Deformação axial de C=O de éster
1698	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1596, 1536, 1484 e 1467	Deformação axial de C=C de aromático
1453	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp^3
1382 e 1341	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp^3
1097 e 1015	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 50: Dados de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de 17a

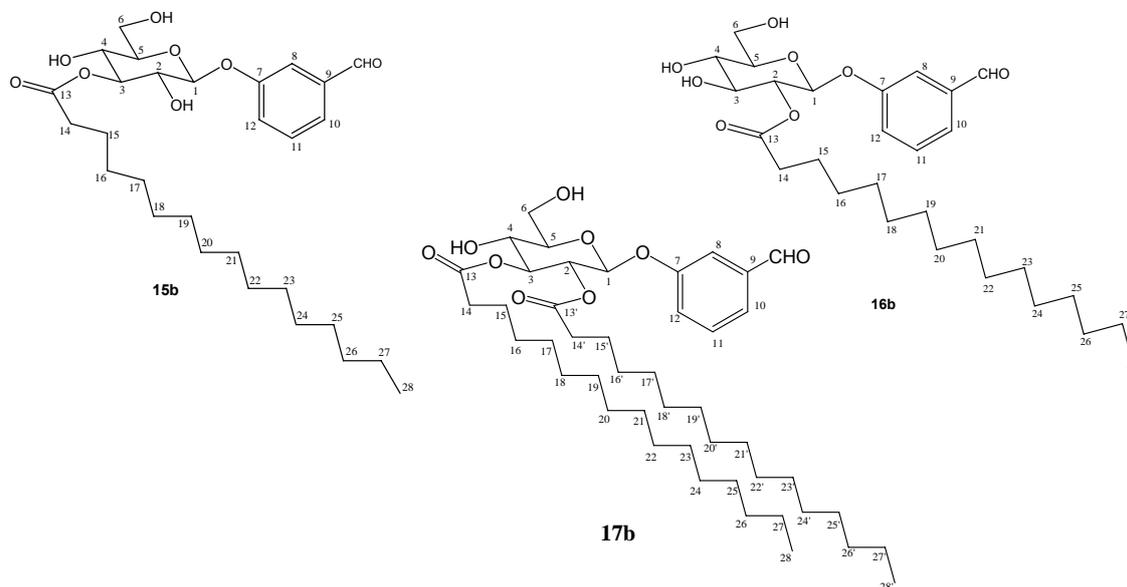
Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Inte gral	J (Hz)
CHO	s	9,98	1H	-
H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-13, H-15, H-16 e H-17	m	7,60-7,24	9H	-
H-7	s	5,53	1H	-
H-2	t	5,44	1H	8,8(J ³)
H-3	t	5,32	1H	8,8(J ³)
H-1	d	5,26	1H	7,6(J ³)
H-6 eq.	dd	4,42	1H	10,4(J ²), 4,8(J ³)
H-4 e H-6 ax.	m	3,86-3,80	2H	-
H-5	m	3,75-3,69	1H	-
H-19 e H-19'	m	2,37-2,27	4H	-
H-20 e H-20'	m	1,56	4H	-
H-21-H-32 e H-21'-H-32'	sl	1,25	48H	-
H-33 e H-33'	t	0,88	6H	6,6(J ³)

Tabela 51: Dados de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de 17a

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	191,37
C-18'	1	172,76
C-18	1	172,23
C-12	1	157,25
C-8*	1	137,97
C-14*	1	136,66
C-10 e C-10'	2	128,24
C-9 e C-9'	2	126,11
C-11, C-13, C-15, C-16 e C-17	5	130,36-116,13
C-7	1	101,58
C-1	1	99,44
C-4	1	78,18
C-2	1	71,63
C-3	1	71,24
C-6	1	68,47
C-5	1	66,73
C-19-C-32 e C-19'-C-32'	28	34,17-22,68
C-33 e C-33'	2	14,10

*intercambiáveis

3.15 Síntese de 3-O-palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**15b**), 2-O-palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**16b**) e 2,3-di-O-palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**17b**)



A um balão de 50 mL foram solubilizados 0,118 g ($1,93 \times 10^{-4}$ mol) de **15a** em 20 mL de acetona e adicionaram-se sobre essa solução, sob banho de gelo, 8 gotas de HCl concentrado. Decorridos 30 minutos da adição do ácido, o banho de gelo foi removido e a mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente por mais 2 horas, quando observou-se o final da reação por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; Revelador: H_2SO_4 e aquecimento). Em seguida adicionou-se ao balão Resina IRA 400 (fortemente alcalina) até pH 7, e na sequência a mistura reagente foi filtrada à vácuo, sendo o solvente da água mãe removido em evaporador rotatório, obtendo-se 0,095 g de um sólido, que após ter sido purificado por CCS (eluentes hexano/acetato de etila 8:2, hexano/acetato de etila 7:3 e hexano/acetato de etila 1:1) forneceu 0,086 g (86% de rendimento) de **15b** na forma de um sólido branco.

O isômero **16b** foi obtido empregando-se a mesma metodologia usada anteriormente, na qual foram solubilizados 0,198 g ($3,24 \times 10^{-4}$ mol) de **16a** em 25 mL de acetona e a essa solução foram adicionadas 11 gotas de HCl concentrado, sob banho de gelo. Após passados 30 minutos da adição do ácido, a mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente por mais 2 horas, quando se observou o fim da reação por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 6:4; Revelador: H_2SO_4 e aquecimento). Resina IRA 400 (fortemente alcalina) foi adicionada ao balão até se atingir pH 7, a mistura de reagentes foi filtrada à vácuo, a água mãe foi concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se 0,166 g de um sólido que após ser purificado

por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 8:2 e hexano/acetato de etila 1:1) forneceu 0,151 g (89% de rendimento) de **16b** como um sólido branco.

O produto di-acetilado **17b** também foi obtido por essa mesma técnica. Para isso, 0,126 g ($1,48 \times 10^{-4}$ mol) de **17a** foram solubilizados em 30 mL de acetona e a essa solução adicionaram-se 8 gotas de HCl concentrado, sob banho de gelo. Após 30 minutos da adição do ácido, a mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente por mais 2 horas, quando se observou o final da reação por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 6:4; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento). Em seguida adicionou-se Resina IRA 400 (fortemente alcalina) ao balão contendo a mistura reagente até se atingir pH 7, sendo então a mistura filtrada e a água mãe concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se 0,109 g de um sólido branco, que foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 9:1), fornecendo 0,081 g (72% de rendimento) de **17b** na forma de um sólido branco.

15b: {FF:74,4-77,5°C; $[\alpha]_D +19,8$ (c 0,70, DMSO)}

16b: {FF:135,9-139,5°C; $[\alpha]_D +103,4$ (c 0,11, DMSO)}

17b: {FF:107,8-108,0°C; $[\alpha]_D +20,4$ (c 0,58, DMSO)}

Tabela 52: Dados do espectro no infravermelho de 15b

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3544 e 3404	Deformação axial de OH
2919 e 2850	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1721	Deformação axial de C=O de éster
1681	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1608, 1589, 1486 e 1469	Deformação axial de C=C de aromático
1457 e 1411	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp ³
1375, 1345 e 1314	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³
1171, 1080 e 1045	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 53: Dados de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 15b

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Inte gral	J (Hz)
CHO	s	9,98	1H	-
H-8, H-10 e H-11	m	7,60-7,55	3H	-
H-12	d	7,39	1H	7,6(J^3)
OH de C-2	d	5,55	1H	5,6(J^3)
OH de C-4	d	5,24	1H	5,6(J^3)
H-1	d	5,12	1H	7,6(J^3)
H-3	t	4,93	1H	9,4(J^3)
OH de C-6	s	4,63	1H	-
H-6	m	3,70-3,68	1H	-
H-2, H-4, H-5 e H-6'	m	3,52-3,38	4H	-
H-14	t	2,32	2H	7,2(J^3)
H-15	q	1,55	2H	7,0(J^3)
H-16-H-27	s	1,24	24H	-
H-28	t	0,85	3H	6,8 (J^3)

Tabela 54: Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de 15b

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>CHO</u>	1	192,76
C-13	1	172,29
C-7	1	157,64
C-9	1	137,54
C-8, C-10 e C-11	3	130,35-116,50
C-12	1	122,56
C-1	1	100,06
C-3	1	77,23
C-5	1	76,72
C-2	1	71,19
C-4	1	67,42
C-6	1	60,20
C-14-C-27	14	33,76-22,04
C-28	1	13,89

Tabela 55: Dados do espectro no infravermelho de 16b

$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	Atribuição
3509 e 3275	Deformação axial de OH
2920 e 2849	Deformação axial de C-H de carbono sp^3
2722	Deformação axial de C-H de aldeído
1721	Deformação axial de C=O de éster
1703	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1596, 1529, 1489 e 1466	Deformação axial de C=C de aromático
1397, 1382, 1343 e 1314	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp^3
1181, 1098, 1067, 1050 e 1035	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 56: Dados de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 16b

Atribuição	Multiplicidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
CHO	s	9,96	1H	-
H-10 e H-11	m	7,59-7,29	2H	-
H-8	s	7,45	1H	-
H-12	d	7,30	1H	7,6(J ³)
OH de C-4	s	5,34	1H	-
H-1	d	5,27	1H	8,0(J ³)
OH de C-3	sl	5,28-5,26	1H	-
H-2	t	4,83	1H	8,8(J ³)
OH de C-6	sl	3,70-3,68	1H	-
H-6	m	3,73-3,71	1H	-
H-3, H-4, H-5 e H-6'	m	3,53-3,31	4H	-
H-14	t	2,28	2H	7,2(J ³)
H-15	q	1,50	2H	7,2(J ³)
H-16-H-27	m	1,23-1,15	24H	-
H-28	t	0,85	3H	6,8(J ³)

Tabela 57: Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de 16b

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	192,57
C-13	1	171,87
C-7	1	157,25
C-9	1	137,59
C-10 e C-11	2	130,40-123,47
C-12	1	122,56
C-8	1	116,33
C-1	1	97,82
C-5	1	77,21
C-3	1	73,75
C-2	1	73,24
C-4	1	69,69
C-6	1	60,38
C-14-C-27	14	33,74-22,05
C-28	1	13,90

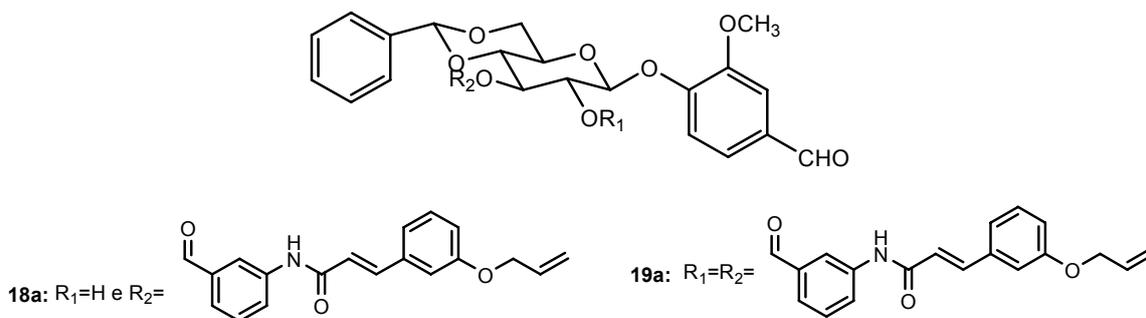
Tabela 58: Dados do espectro no infravermelho de 17b

$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	Atribuição
3397	Deformação axial de OH
2955-2849	Deformação axial de C-H de carbono sp^3
1731	Deformação axial de C=O de éster
1687	Deformação axial de C=O de aldeído aromático
1593, 1491 e 1472	Deformação axial de C=C de aromático
1387	Deformação angular assimétrica de C-H de carbono sp^3
1320	Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp^3
1161, 1085, 1052 e 1016	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 59: Dados de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 17b

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
<u>CHO</u>	s	9,97	1H	-
H-10	d	7,61	1H	7,6(J ³)
H-8 e H-11	m	7,57-7,49	2H	-
H-12	d	7,34	1H	7,6(J ³)
H-1 e OH de C-4	m	5,56-5,22	2H	-
H-3	t	5,15	1H	9,1(J ³)
H-2	t	4,95	1H	9,1(J ³)
OH de C-6	d	4,75-4,73	1H	5,6(J ³)
H-4, H-5, H-6 e H-6'	m	3,75-3,38	4H	-
H-14-H-27 e H-14'-H-27'	m	2,33-0,84	56H	-
H-28 e H-28'	t	0,86	6H	6,4(J ³)

3.16 Síntese de 3-O-[3-[(*trans*-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (18a)

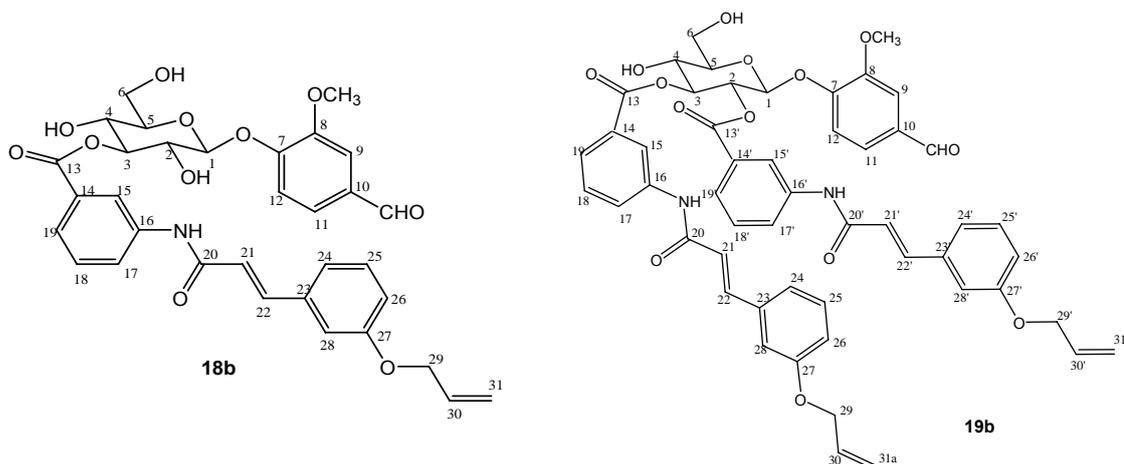


A um balão de 100 mL contendo 30 mL de diclorometano, foram adicionados 0,101 g ($3,13 \times 10^{-4}$ mol) de **11**, 0,180 g ($8,80 \times 10^{-4}$ mol) de EDAC e aguardou-se 15 minutos até a solubilização total dos reagentes. Em seguida, adicionou-se à mistura reagente, sob banho de gelo com acetona e sal grosso, 0,104 g ($2,59 \times 10^{-4}$ mol) de **4** e 15 mg de DMAP. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; Revelador: H_2SO_4 e aquecimento) e mantida à temperatura ambiente, sendo observado após 4 horas, o término da reação.

A mistura reagente foi em seguida, extraída com 3 porções de 30 mL de solução aquosa de HCl 1 mol/L e depois com água destilada até se atingir pH 7. A

fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi eliminado em evaporador rotatório, obtendo-se 0,158 g de um produto sólido branco, que, após ter sido purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 6:4) forneceu 0,091 g de uma mistura de dois produtos, que foram observados em placa de CCD, mas que não puderam ser separados devido à proximidade de seus valores de *r_f* em diferentes sistemas de eluentes. Diante disso, a mistura com o possível produto **18a** foi submetida à etapa seguinte da rota sintética.

3.17 Síntese de 3-O-[3-[(*trans*-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**18b**) e 2,3-O-di-[3-[(*trans*-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**19b**)



A um balão de 50 mL solubilizou-se 0,091 g da mistura de produtos obtidos na reação anterior em 25 mL de acetona, e a essa solução foram adicionadas, sob banho de gelo, 9 gotas de HCl concentrado. A mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente e acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 4:6; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento) e após 2 horas, quando se observou que os dois produtos presentes no material de partida haviam sido completamente consumidos, considerou-se o final da reação. À mistura reagente adicionou-se Resina IRA 400 (fortemente alcalina), sob banho de gelo, até se atingir pH 7, quando essa mistura foi filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotatório. Obteve-se 0,080 g de uma mistura de dois produtos, que foram separados e purificados utilizando-se placa preparativa: o material foi solubilizado em uma mistura de acetona/metanol 1:1, aplicado em duas placas cromatográficas de dimensões 20x20

cm e estas foram eluídas, sendo utilizado com eluente, uma mistura de diclorometano/metanol 95:5. As placas foram observadas sob luz ultra-violeta a um comprimento de onda de 365 nm, podendo ser observada a separação dos dois produtos. As faixas de sílica correspondentes foram raspadas e lavadas com uma mistura de acetato de etila/metanol 1:1, o que forneceu 0,035 g (22% de rendimento) de **18b** e 0,045 g (19 % de rendimento) de **19b**, concluindo-se que a mistura obtida na etapa anterior continha uma mistura e **18a** e **19a**.

18b: {FF:124,7-127,8°C; $[\alpha]_D +113,2(c\ 0,16, \text{DMSO})$ }

19b: {FF:117,3-121,0°C; $[\alpha]_D +126,5(c\ 0,10, \text{DMSO})$ }

Tabela 60: Dados do espectro no infravermelho de 18b

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3317	Deformação axial de OH
3077	Deformação axial de C-H de aromático
2921	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1725	Deformação axial de C=O de éster
1671	Deformação axial de C=O de amida e aldeído aromático
1625	Deformação axial de C=C de alqueno
1592, 1548, 1489	Deformação axial de C=C de aromático
1224, 1163, 1072 e 1027	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 61: Dados de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 18b

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
NH	s	10,52	1H	-
CHO	s	9,86	1H	-
H-9	s	8,36	1H	-
H-11*	d	8,00	1H	8,0 (J ³)
H-19*	d	7,72	1H	7,6 (J ³)
H-22	d	7,49	1H	16,0 (J ³)
H-12, H-15, H-17, H-18, H-24, H-26, H-27 e H-28	m	7,59-6,98	8H	-
H-21	d	6,86	1H	16,0 (J ³)
H-30	m	6,06-6,02	1H	-
OH de C-2	d	5,72	1H	6,0 (J ³)
OH de C-4	s	5,46	1H	-
H-1	d	5,35	1H	7,6(J ³)
H-31 e H-31'	m	5,43-5,25	2H	-
H-3	t	5,19	1H	8,4(J ³)
OH de C-6	s	4,69	1H	-
H-29	d	4,61	2H	4,8(J ³)
OCH ₃	s	3,83	3H	-
H-2, H-4, H-5, H-6 e H-6'	m	3,69-3,48	5H	-

*intercambiáveis

Tabela 62: Dados de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de 18b

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	191,50
C-13*	1	165,18
C-20*	1	163,75
C-25	1	158,53
C-7	1	151,42
C-22	1	149,29
C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-19, C-23, C-24, C-26, C-27 e C-28	16	140,40-110,59
C-30	1	133,57
C-21	1	122,39
C-31	1	117,54
C-1	1	98,89
C-5	1	78,74
C-3	1	76,74
C-2	1	71,19
C-29	1	68,19
C-4	1	67,32
C-6	1	60,07
<u>O</u> C <u>H</u> ₃	1	55,66

*intercambiáveis

Tabela 63: Dados do espectro no infravermelho de 19b

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3316	Deformação axial de OH
3081	Deformação axial de C-H de aromático
2920	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1727	Deformação axial de C=O de éster
1671	Deformação axial de C=O de amida/aldeído aromático
1625	Deformação axial de C=C de alqueno
1592, 1542, 1486	Deformação axial de C=C de aromático
1223, 1163, 1072 e 1027	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

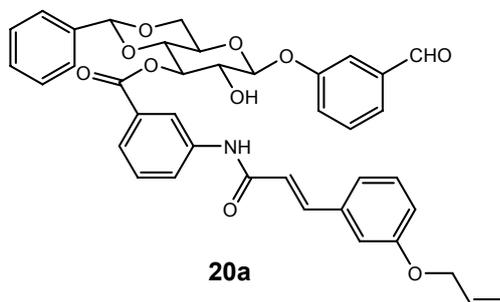
Tabela 64: Dados de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 19b

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
<u>NH</u>	s	10,42	1H	-
<u>NH'</u>	s	10,39	1H	-
<u>CHO</u>	s	9,86	1H	-
H-9	s	8,25	1H	-
H-9'	s	8,22	1H	-
H-11	d	7,99	1H	8,0(J ³)
H-11'	d	7,92	1H	8,0(J ³)
H-12, H-15, H-15', H-17, H-17', H-18, H-18', H-19, H-19', H-22, H-22' H-24, H-24', H-26, H-26', H-27, H-27', H-28 e H-28'	m	7,63-6,99	19H	-
H-21	d	6,82	1H	12,0(J ³)
H-21'	d	6,78	1H	12,0(J ³)
H-30	m	6,07-6,06	2H	-
OH de C-4	sl	5,78	1H	-
H-1	d	5,69	1H	7,6(J ³)
H-3	t	5,58	1H	9,0(J ³)
H-2, H-31a e H-31b (<i>trans</i> a H-30)	m	5,44-5,37	3H	-
H-31'a e H-31'b (<i>cis</i> a H-30)	d	5,28	2H	10,8(J ³)
OH de C-6	m	4,86	1H	-
H-29, H-29', H-29'' e H- 29'''	4s	4,63-4,61	4H	-
H-4, H-5, H-6 e H-6'	m	3,83-3,54	4H	-
<u>OCH₃</u>	s	3,54	3H	-

Tabela 65: Dados de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de 19b

Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	191,60
C-20	1	165,03
C-20'	1	164,52
C-13 e C-13'	2	163,71
C-25 e C-25'	2	158,53
C-7	1	151,04
C-8	1	149,89
Demais C-aromáticos, C-21, C-21', C-22 e C-22'	30	140,48-111,24
C-30 e C-30'	2	133,52
C-31 e C-31'	2	117,49
C-1	1	98,37
C-5	1	77,06
C-3	1	75,75
C-2	1	72,10
C-29 e C-29'	2	68,20
C-4	1	67,51
C-6	1	60,08
<u>O</u> CH ₃	1	55,63

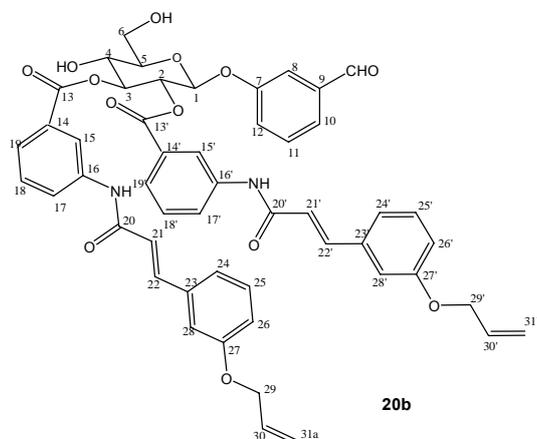
3.18 Síntese de 3-O-[3-[(*trans*-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**20a**)



A um balão de 100 mL contendo 30 mL de diclorometano foram adicionados 0,108 g ($8,80 \times 10^{-4}$ mol) de **11** e 0,192 g ($1,00 \times 10^{-3}$ mol) de EDAC e aguardou-se 15 minutos para a solubilização total dos reagentes. Adicionou-se à mistura reagente, sob banho de gelo, 0,104 g ($2,79 \times 10^{-4}$ mol) de **7** e 15 mg de DMAP, sendo a mistura reagente mantida à temperatura ambiente e acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; Revelador: H_2SO_4 e aquecimento), observando-se após 5 horas, o término da reação.

A mistura reagente foi em seguida, extraída com 3 porções de 30 mL de solução aquosa de HCl a 1 mol/L e depois com água destilada até se atingir pH 7. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi eliminado em evaporador rotatório, obtendo-se 0,159 g de um produto sólido e branco, que após ter sido purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 7:3) forneceu 0,085 g de uma mistura de dois produtos, que foram observados na placa de CCD, mas que não puderam ser separados devido à grande semelhança em suas polaridades. Diante disso, a mistura com o possível produto **20a** foi submetida à etapa seguinte da rota sintética.

3.19 Síntese de 2,3-di-O-[3-[(*trans*-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**20b**)



Em um balão de 50 mL solubilizou-se 0,085 g da mistura de produtos obtidos na etapa anterior em 25 mL de acetona e sob, banho de gelo, adicionou-se a essa solução 7 gotas de HCl concentrado e após a adição do ácido manteve-se a mistura reagente à temperatura ambiente. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; Revelador: H₂SO₄ e aquecimento) e após 1 hora e 30 minutos observou-se o final da reação. Adicionou-se então, à mistura reagente, Resina IRA 400 (fortemente alcalina) até se atingir pH 7, quando a mistura foi filtrada a vácuo, sendo a água mãe concentrada em evaporador rotatório. Obteve-se 0,073 g de uma mistura de dois produtos, que foram separados e purificados utilizando-se placa preparativa: o material foi solubilizado em uma mistura de acetona/metanol 1:1, aplicado em duas placas cromatográficas de dimensões 20x20 cm e estas foram eluídas, sendo utilizado com eluente, uma mistura de diclorometano/metanol 96:4. As placas foram observadas sob luz ultravioleta a um comprimento de onda de 365 nm, podendo ser observada a separação dos dois produtos. As faixas de sílica correspondentes foram raspadas, lavadas com uma mistura de acetato de etila/metanol 1:1, o que forneceu 0,037 g (14% de rendimento) de **20b**. O outro produto isolado não pôde ser caracterizado devido ao acúmulo insuficiente dos sinais de seus espectros de RMN.

20b: {FF:129,8-132,6°C; $[\alpha]_D^{+33,3}$ (c 0,06, DMSO)}

Tabela 66: Dados do espectro no infravermelho de 20b

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3353	Deformação axial de OH
2921	Deformação axial de C-H de carbono sp ³
1726	Deformação axial de C=O de éster
1694	Deformação axial de C=O de amida/aldeído aromático
1625	Deformação axial de C=C de alqueno
1593, 1548, 1486	Deformação axial de C=C de aromático
1247, 1167 e 1026	Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar

Tabela 67: Dados de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 20b

Atribuição	Multipl cidade	δ (ppm)	Integral	J (Hz)
<u>NH</u>	s	10,48	1H	-
<u>NH'</u>	s	10,44	1H	-
<u>CHO</u>	s	9,94	1H	-
H-15	s	8,245	1H	-
H-15'	s	8,241	1H	-
H-19	d	7,99	1H	9,0(J ³)
H-19'	d	7,90	1H	9,0(J ³)
H-8, H-10, H-11, H-12, H-17, H-17', H-18, H-18', H-24, H-24' H-26, H-26', H-27, H-27', H-28, H-28', H-21, H-21', H-22 e H-22'	m	7,60-6,81	20H	-
H-30 e H-30'	m	6,11-6,00	2H	-
OH de C-4	sl	5,89	1H	-
H-1	d	5,80	1H	7,6(J ³)
H-3	t	5,59	1H	4,4(J ³)
H-2, H-31a e H-31b (<i>trans</i> a H-30)	m	5,43-5,38	3H	-
H-31'a e H-31'b (<i>cis</i> a H-30)	d	5,27	2H	10,4(J ³)
OH de C-6	sl	4,92	1H	-
H-29, H-29', H-29'' e H- 29'''	4s	4,63-4,60	4H	-
H-4, H-5, H-6 e H-6'	m	3,84-3,39	4H	-

Tabela 68: Dados de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) de 20b

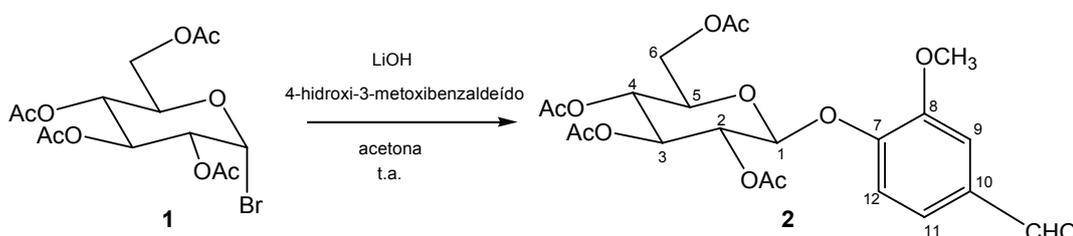
Atribuição	Número de Carbonos	δ (ppm)
<u>C</u> HO	1	193,08
C-20	1	165,47
C-20'	1	165,06
C-13 e C-13'	2	164,15
C-25 e C-25'	2	158,96
C-7	1	157,43
C-22 e C-22'	1	140,89
C-aromáticos, C-21, C-21', C-30 e C-30'	31	140,07-114,03
C-31 e C-31'	2	117,97
C-1	1	97,87
C-5	1	77,37
C-3	1	76,29
C-2	1	72,68
C-29 e C-29'	2	68,63
C-4	1	67,88
C-6	1	60,41

3.20 Investigação da atividade antifúngica das substâncias sintetizadas

Os análogos da Papulacandina D sintetizados, além de todos os intermediários da rota sintética, foram submetidos a ensaios de inibição contra espécies de *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*. Os testes foram realizados utilizando-se o método de microdiluição em placas, conforme a norma M-27-A-2 – Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica: Norma Aprovada – do NCCLS, sendo os ensaios realizados em duplicata.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (2)



Para a obtenção de **2**, foi empregado um método já descrito na literatura, que envolve a reação do fenóxido de potássio em meio alcalino com o brometo de glicopiranosila (CONCHIE et al., 1957; IGARASHI, 1977; FISHER & MECHEL, 1916). A base empregada para obtenção do fenóxido foi o hidróxido de lítio, uma vez que a literatura relata melhores rendimentos para esta reação quando da utilização desta base (ELGEMEIER, 1994).

Primeiramente, o hidróxido de lítio promove a desprotonação da hidroxila fenólica do 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído formando o nucleófilo fenóxido, que promove um ataque ao C-1 de **1**, com a formação do glicopiranosídeo e liberação do íon brometo para o meio reagente.

Nessa reação, o derivado **2** foi obtido, após recristalização em álcool isopropílico, com um rendimento de 51%.

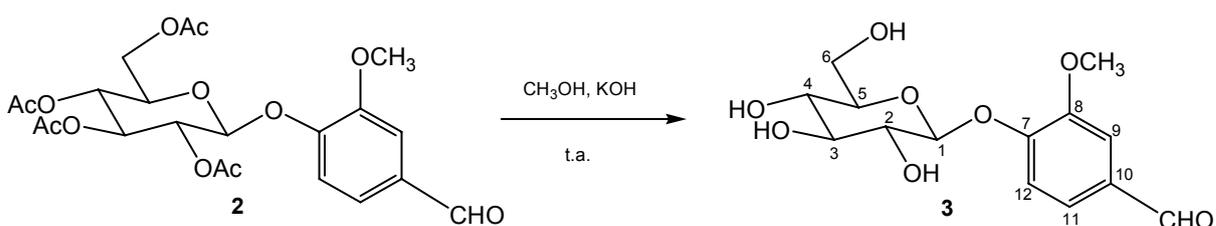
No espectro no infravermelho de **2**, são observadas bandas correspondentes à deformação axial de C-H alifático e aromático, C=O de éster e de C=O de aldeído aromático. São também observadas no espectro, bandas referentes à deformação axial de C=C de anel aromático e de C-O de açúcar.

No espectro de RMN ^1H de **2** foram atribuídos, com o auxílio das correlações do mapa de contornos COSY, quatro sinais entre 5,34 e 5,10 ppm, referentes a H-1, H-2, H-3 e H-4. Os sinais referentes a H-6 e H-6' apresentaram-se na forma de dupletos duplos respectivamente a 4,29 ppm, com uma constante de acoplamento J^2 de 12,20 Hz e J^3 de 5,01 Hz e a 4,18 ppm, com uma constante de acoplamento J^2 de 12,20 Hz e J^3 de 2,50 Hz, e o sinal referente a H-5, como um multipletto entre 3,93 e 3,85 ppm. Foram observados três sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, sendo H-11 registrado na forma de um dupletto duplo a 7,41 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 8,6 Hz e J^4 de 1,7 Hz; e H-9 e H-12 observados entre 7,24 e

7,20 ppm. Os hidrogênios referentes ao grupo metoxila foram registrados em 3,89 ppm na forma de um simpleto e o hidrogênio correspondente ao grupo aldeído, a 9,89 ppm, também como um simpleto.

No espectro de RMN ^{13}C de **2** foram observados quatro sinais entre 170,63 e 169,37 ppm, referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetila, e um único sinal intenso a 20,72 ppm correspondente aos quatro carbonos metílicos desse mesmo grupo. Um sinal foi registrado a 191,04 ppm, referente à carbonila aldeídica. Os seis sinais referentes aos carbonos aromáticos foram registrados entre 151,23 e 110,92 ppm. Dos seis carbonos correspondentes ao carboidrato, C-1 foi observado a 99,84 ppm, C-6 a 62,00 ppm e C-2, C-3, C-4 e C-5 entre 72,50 e 68,37 ppm. O carbono referente ao grupo metoxila foi registrado a 56,23 ppm.

4.2 Síntese de β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**3**)



Para a desacetilação do derivado **2** foi utilizada uma adaptação do método de Zemplén (LICHTENTHALER *et al.*, 1974). Nesta reação de transesterificação, o glicosídeo acetilado pode ser completamente desacetilado em poucos minutos, à temperatura ambiente, usando-se apenas quantidades catalíticas de metóxido de sódio (CONCHIE, 1957). Uma proposta de mecanismo para essa reação é mostrada na figura 9 a seguir.

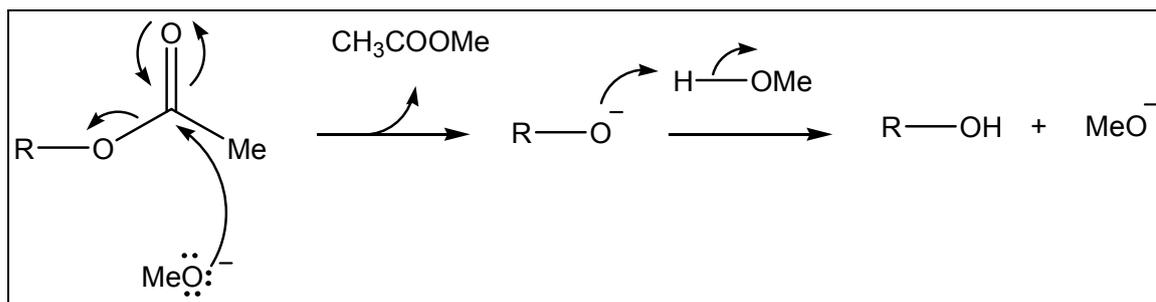


Figura 9: Proposta de mecanismo de transesterificação pelo método Zemplén (COLLINS et al., 1995)

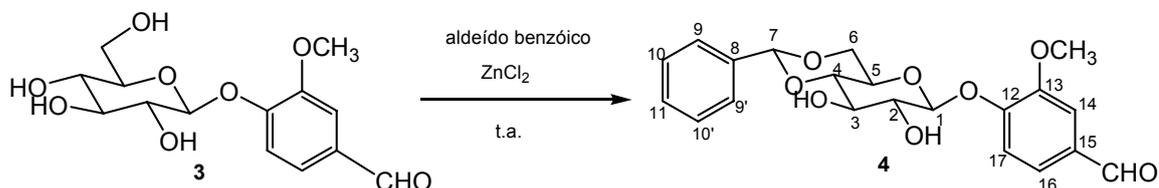
O derivado **2** foi então, submetido a tratamento com solução de metóxido de potássio em metanol, à temperatura ambiente, fornecendo o derivado desacetilado **3** com um rendimento de 99%.

No espectro no infravermelho de **3** observa-se uma banda larga centrada em 3365 cm^{-1} correspondente à deformação axial de OH, compatível com a desacetilação do carboidrato. Apenas a banda referente à deformação axial da carbonila do aldeído aromático em 1688 cm^{-1} foi observada no espectro, estando ausentes as bandas correspondentes às carbonilas dos grupos acetila.

No espectro de RMN ^1H de **3** foram observados quatro sinais referentes às hidroxilas livres do glicosídeo, sendo os sinais correspondentes às hidroxilas de C-2 e C-6 observadas a 5,37 e 4,57 ppm respectivamente, como simpletos e aqueles referentes às hidroxilas de C-3 e C-4 foram registrados entre 5,08 e 5,12 ppm. O sinal referente a H-1 apresentou-se na forma de um duplete a 5,10 ppm, com uma constante de acoplamento J^3 de 7,40 Hz.

No espectro de RMN ^{13}C de **3** foi observado apenas um sinal típico de carbono carbonílico, que corresponde ao carbono aldeídico. Além disso, como esperado, não foram registrados sinais referentes aos carbonos metílicos dos grupos acetila.

4.3 Síntese de 4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (4)



A proteção das hidroxilas presentes em carboidratos pode ser obtida por meio de sua conversão em ésteres, éteres e acetais, sendo o acetal benzilidênico a forma de proteção escolhida para as hidroxilas de C-4 e C-6 de D-glicosídeos, devido à sua facilidade de remoção e à sua estabilidade em meio aquoso (HALL, 1980).

A formação regioseletiva do acetal 4,6-O-benzilidênico é favorecida tanto cinética quanto termodinamicamente.

O fato do substituinte volumoso ocupar a posição equatorial em uma das conformações em cadeira do acetal explica a maior estabilidade do anel de seis membros desse produto, que só é obtido se as hidroxilas envolvidas na acetilação forem aquelas de C-4 e C-6. Se o acetal de cinco membros entre as hidroxilas de posições 3 e 4 fosse formado ao invés do acetal de seis membros, as ligações C-O (carbono do benzaldeído e oxigênio do D-glicopiranosídeo) seriam eclipsadas e o produto seria menos estável.

Além da maior estabilidade do acetal de seis membros, este produto é também o mais favorável do ponto de vista cinético. Como a hidroxila de C-6 é mais desimpedida estericamente e conseqüentemente aquela com maior poder nucleofílico, a formação do acetal 4,6-O-benzilidênico ocorre mais rapidamente, como produto de controle cinético (BINKLEY, 1988).

Segundo a técnica utilizada, o acetal benzilidênico **4** foi obtido por reação com benzaldeído e cloreto de zinco, com rendimento de 72%. O provável mecanismo da reação está representado na figura 10 a seguir.

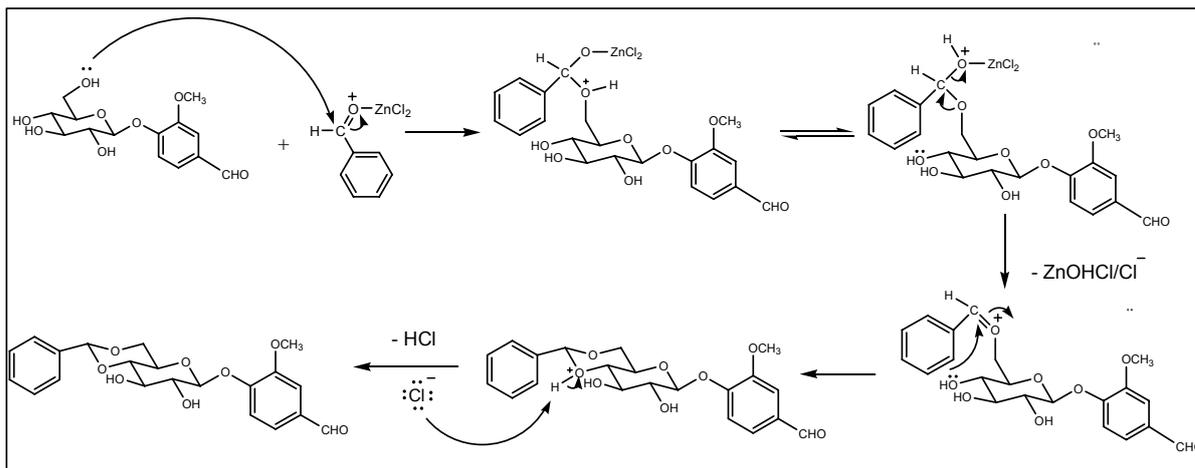


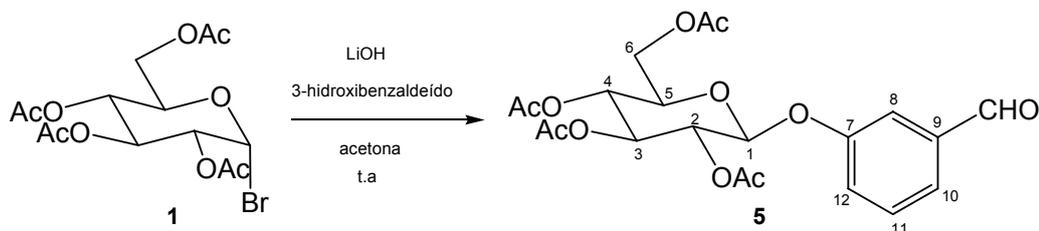
Figura 10: Proposta mecanística para a formação de 4

No espectro no infravermelho de **4** pôde ser observado, além das bandas referentes às deformações axiais das ligações C=O de aldeído e C=C de aromático, uma diminuição da intensidade da banda referente à deformação axial de O-H, devido à proteção de duas das quatro hidroxilas antes presentes.

No espectro de RMN ^1H observaram-se oito sinais referentes aos hidrogênios aromáticos entre 7,56 e 7,36 ppm. Os sinais correspondentes aos hidrogênios das hidroxilas de C-2 e C-3 foram observados como dois dupletos em 5,71 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 5,4 Hz e 5,52 Hz, respectivamente. O hidrogênio benzilidênico foi registrado a 5,61 ppm na forma de um simpleto.

No espectro de RMN ^{13}C de **4** os sinais referentes aos doze carbonos aromáticos foram observados entre 151,31 e 110,70 ppm e o sinal referente ao carbono benzilidênico foi registrado a 100,74 ppm.

4.4 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**5**)



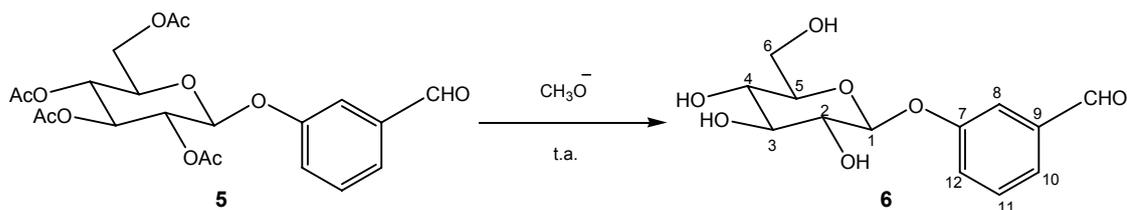
Para a obtenção de **5** foi utilizado o método usado na obtenção de **2** e o rendimento da reação foi de 61%.

No espectro no infravermelho de **5** foram observadas bandas referentes à deformação axial de C-H aromático e alifático em 3065 e 2975 cm^{-1} respectivamente. Além disso, as bandas referentes à deformação axial das carbonilas dos grupos acetila e do grupo aldeído aromático foram registradas em 1731 e 1697 cm^{-1} , respectivamente. Também foram observadas bandas referentes à deformação axial de C=C de aromático e C-O do açúcar.

No espectro de RMN ^1H de **5** observaram-se quatro sinais referentes aos hidrogênios aromáticos entre 7,59 e 7,24 ppm, e um sinal referente ao hidrogênio aldeídico a 9,98 ppm na forma de um simpleto. Os sinais correspondentes aos hidrogênios do açúcar H-1, H-2, H-3 e H-4 foram registrados como dois multipletos, um entre 5,32 e 5,27 e outro entre 5,18 e 5,13 ppm, com uma integral totalizando quatro hidrogênios. Os sinais referentes a H-5, H-6 e H-6' também foram observados na forma de multipletos, sendo os dois primeiros registrados entre 4,28 e 4,18 e o último entre 3,95 e 3,91. Por fim, os doze hidrogênios metílicos pertencentes aos grupos acetila foram observados entre 2,09 e 2,01 ppm, com uma integral condizente com o número de hidrogênios. Os mapas de contornos COSY auxiliaram principalmente na localização dos hidrogênios referentes ao carboidrato.

No espectro de RMN ^{13}C de **5** foi observado um sinal referente ao carbono carbonílico aldeídico a 191,13 ppm. Os quatro sinais correspondentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetila foram registrados entre 170,38 e 168,98 ppm. Observaram-se também seis sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 157,61 e 114,94 ppm e um sinal referente ao carbono anomérico do açúcar em 98,39 ppm. Já os sinais correspondentes a C-2, C-3, C-4 e C-5 foram registrados entre 72,38 e 67,99 ppm, enquanto que o sinal referente a C-6 foi observado a 61,73 ppm. Os carbonos metílicos pertencentes aos grupos acetila foram registrados em 20,36 e 20,32 ppm.

4.5 Síntese de β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**6**)



Para a obtenção de β -D-glicopiranosídeo de 3-hidroxibenzaldeído (**6**) foi realizada a transesterificação pela técnica adaptada de Zemplén, na qual se utilizou quantidade catalítica de metóxido de potássio em metanol para a remoção dos grupamentos acetila de **5**. O produto obtido nessa reação foi utilizado na etapa seguinte da rota sintética sem uma prévia purificação, pois observou-se a formação de um possível oligômero, como mostrado nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C das figuras 11 e 12 a seguir.

Novas tentativas de elaboração do produto formado foram tentadas, já que a formação do possível oligômero de **6** era observada por CCD após a neutralização da mistura reagente com a resina fortemente alcalina, porém a neutralização em banho de gelo e com menores quantidades da resina não evitaram a formação do produto.

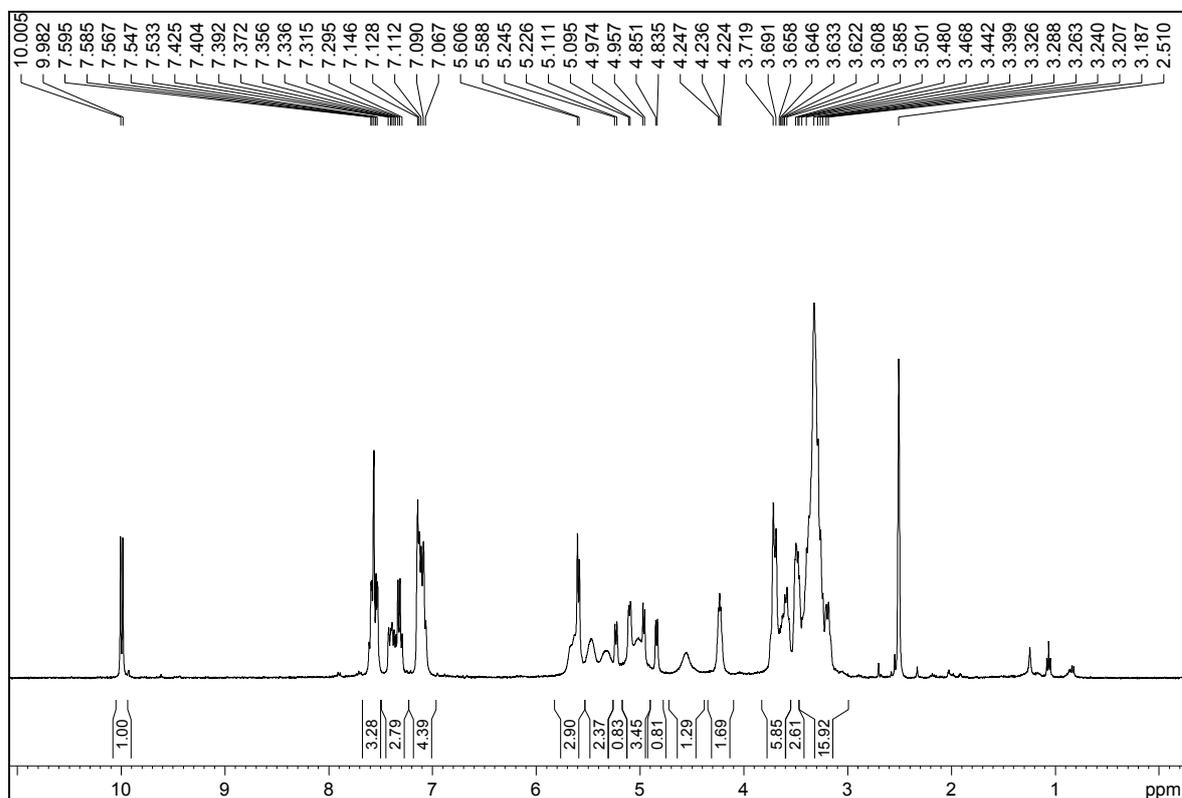


Figura 11: Espectro de RMN de ^1H do possível oligômero de **6**

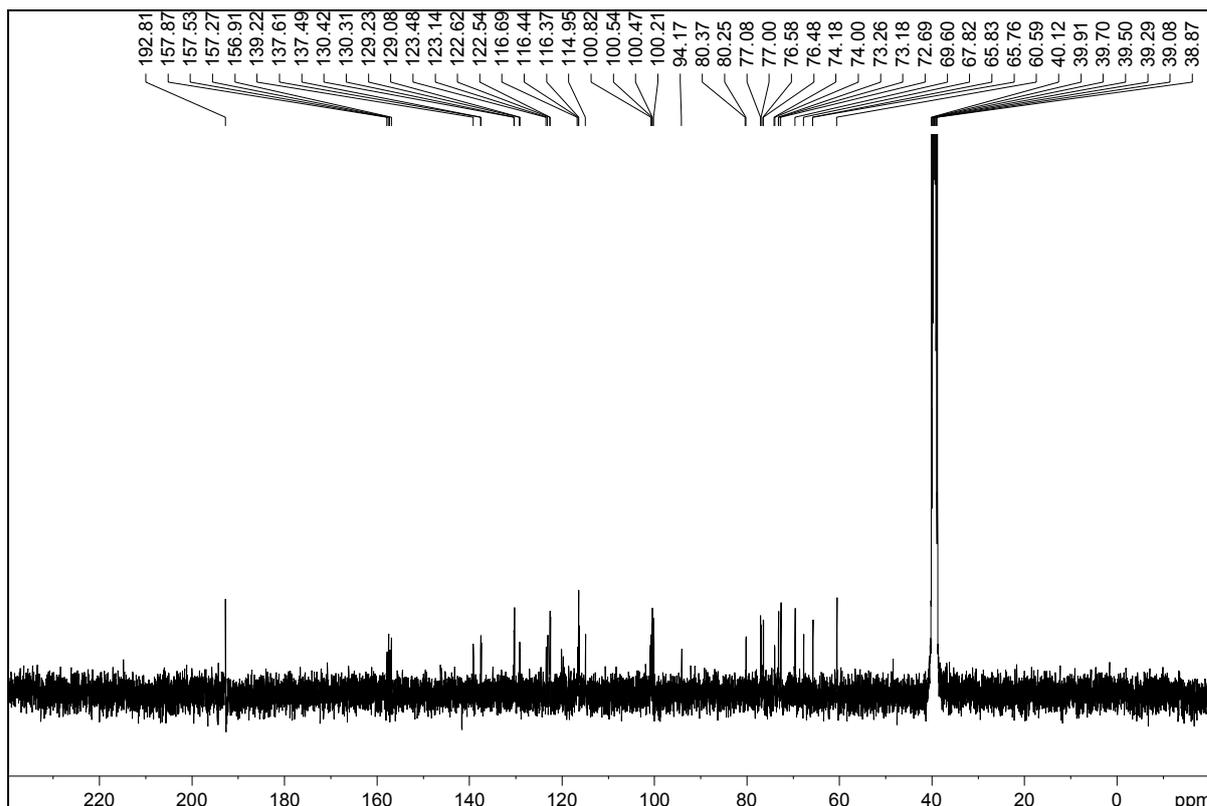
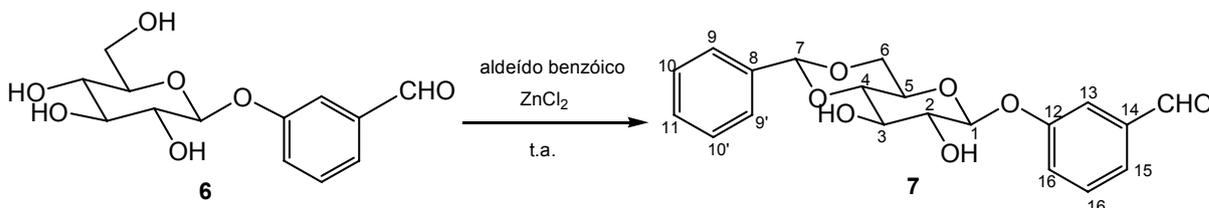


Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C do possível oligômero de 6

4.6 Síntese de 4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (7)



A obtenção de **7** foi realizada empregando-se o mesmo método usado para a síntese de **4**, na qual se utilizou cloreto de zinco e benzaldeído para a proteção das hidroxilas de C-4 e C-6 de **6**. O derivado **7** foi obtido com 60% de rendimento.

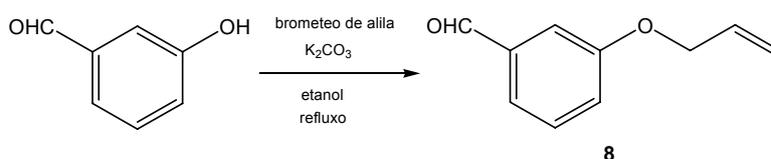
No espectro no infravermelho de **7** observou-se, além das bandas referentes às deformações axiais das ligações C=O de aldeído e C=C de aromático, uma diminuição da intensidade da banda referente à deformação axial de O-H, devido à proteção de duas das quatro hidroxilas antes presentes.

No espectro de RMN ^1H de **7** foram observados nove sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos entre 7,58 e 7,15 ppm. Os hidrogênios das hidroxilas de C-2 e C-3 foram registrados como dois dupletos, observados a 5,72 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 4,4 Hz e a 5,52 ppm com uma constante de

acoplamento J^3 de 3,4 Hz, respectivamente. O sinal referente ao hidrogênio benzilidênico foi registrado como um simpleto a 5,61 ppm.

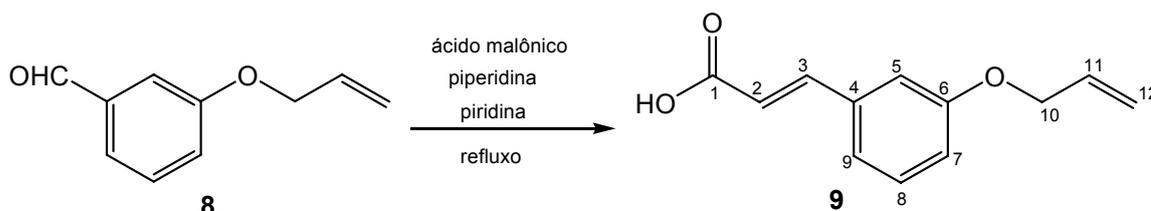
No espectro de RMN ^{13}C de **7** observaram-se doze sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 157,61 e 116,40 ppm e os dois sinais referentes aos carbonos benzilidênico e anomérico foram registrados em 100,75 e 100,56 ppm.

4.7 Síntese de 3-aliloxibenzaldeído (**8**)



O produto **8** foi obtido seguindo-se a técnica empregada por Mäkelä et al, na qual o 3-hidroxibenzaldeído comercial é submetido à reação com brometo de alila e carbonato de potássio, fornecendo o derivado alilado **8** na forma de um líquido amarelo (MÄKELA *et al.*, 2000). O rendimento da reação foi de 98%, e o produto obtido foi utilizado na próxima etapa da rota sintética sem prévia purificação, sendo sua identidade sugerida apenas por análise de CCD.

4.8 Síntese de ácido *trans*-3-aliloxicinâmico (**9**)



A obtenção do derivado cinâmico **9** foi realizada a partir do aldeído aromático **8**, por meio da reação de Knoevenagel com modificação de Doebner (MUNDY et al, 2005). O mecanismo proposto para a reação é mostrado na figura 13, no qual a piperidina, atuando como base, captaria um próton do ácido malônico e ocorreria assim, a formação do enol, que por sua vez promoveria o ataque à carbonila do aldeído. A descarboxilação concomitante com a desidratação do intermediário formado levaria ao produto **9**.

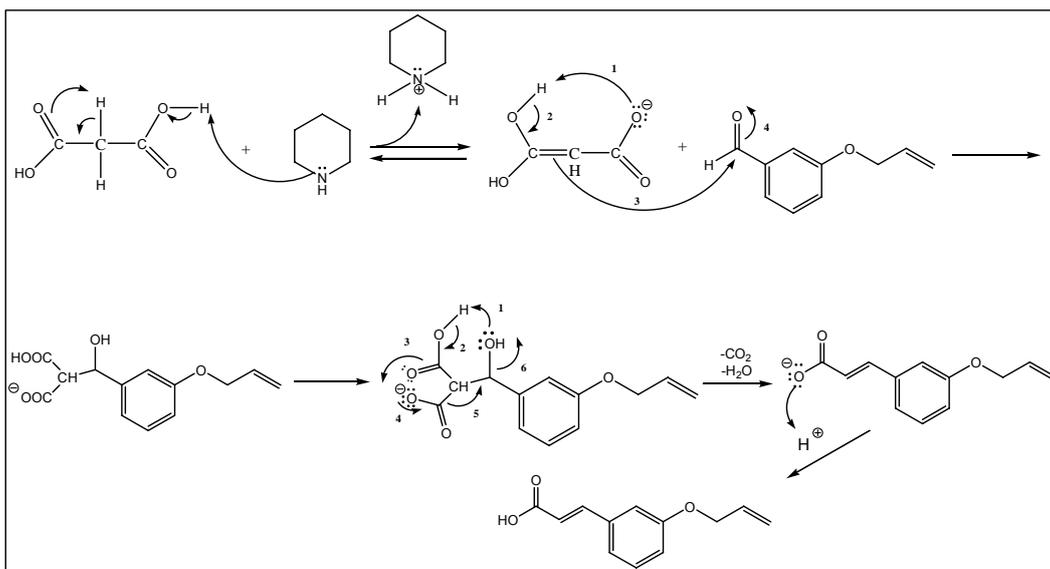


Figura 13: Proposta mecanística para formação de 9

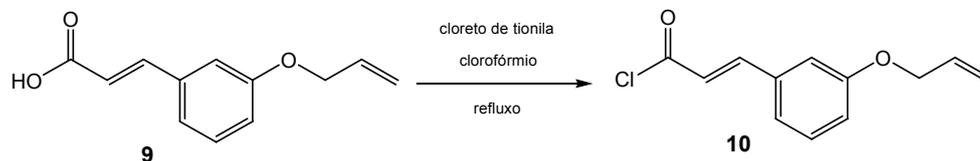
No espectro no infravermelho de **9** observa-se uma banda típica de deformação axial de OH de ácido carboxílico entre 3000 e 2571 cm^{-1} , e a banda de deformação axial correspondente à carbonila do ácido conjugado aparece em 1679 cm^{-1} . Outra banda característica da molécula é aquela em 1629 cm^{-1} , referente à deformação axial de C=C de alqueno. Bandas de deformação axial típicas de C=C de aromático são observadas em 1605 , 1577 , 1489 e 1470 cm^{-1} .

No espectro de RMN ^1H de **9**, os sinais referentes aos hidrogênios H-5, H-7, H-8 e H-9 foram registrados entre $7,30$ e $6,95\text{ ppm}$, e puderam ser separadamente atribuídos. Os sinais referentes a H-2 e H-3 foram observados como dois dupletos, com constantes de acoplamento J^3 de $12,0\text{ Hz}$, em $6,42$ e $7,75\text{ ppm}$ respectivamente. O sinal relativo a H-10 foi observado em $4,56\text{ ppm}$ na forma de um duplete, com uma constante de acoplamento J^3 de $5,0\text{ Hz}$, enquanto que o sinal referente a H-11 foi registrado como um multiplete entre $6,15$ e $5,96\text{ ppm}$. Os sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos H-12 foram observados como dois dupletos, sendo H-12 (trans em relação a H-11) registrado em $5,42\text{ ppm}$ com uma constante de acoplamento J^3 de $17,2\text{ Hz}$ e H-12' (cis em relação a H-11) registrado a $5,30\text{ ppm}$ com uma constante de acoplamento J^3 de $10,6\text{ Hz}$.

No espectro de RMN ^{13}C de **9** o sinal correspondente ao carbono carbonílico (C-1) foi registrado em $172,71\text{ ppm}$. Os seis sinais relativos aos carbonos aromáticos foram observados entre $159,12$ e $114,26\text{ ppm}$. Os sinais referentes a C-10 e C-12 se mostraram, respectivamente, em $69,07$ e $118,12\text{ ppm}$, e a atribuição destes foi

possível a partir do espectro DEPT 135. Os outros três sinais observados no espectro são referentes a C-2, C-3 e C-11, entre 117,81 e 114,26 ppm.

4.9 Síntese de cloreto de *trans*-3-aliloxicinamoíla (**10**)



Os cloretos de acila são derivados reativos dos ácidos carboxílicos. Em sua preparação são usados reagentes especiais, como PCl_5 , PCl_3 e o SOCl_2 , já que todos esses reagentes reagem com os ácidos carboxílicos para fornecerem cloretos de acila em bons rendimentos (SOLOMONS, 2006).

A síntese do cloreto de ácido **10** foi realizada pela reação do ácido carboxílico **9** com cloreto de tionila em clorofórmio. O cloreto de acila foi obtido na forma de um produto oleoso incolor e o rendimento da reação foi de 100%. Este foi utilizado na etapa seguinte da rota sintética sem uma prévia purificação.

Na figura 14 abaixo é mostrada uma proposta de mecanismo de formação de **10**, que envolve uma adição nucleofílica-eliminação por um íon cloreto em um intermediário altamente reativo, o clorossulfito de acila protonado.

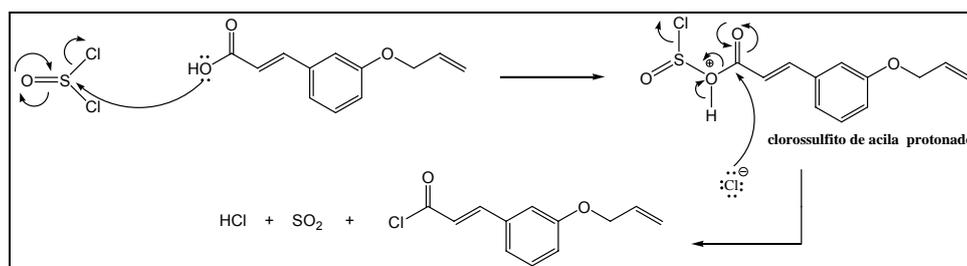
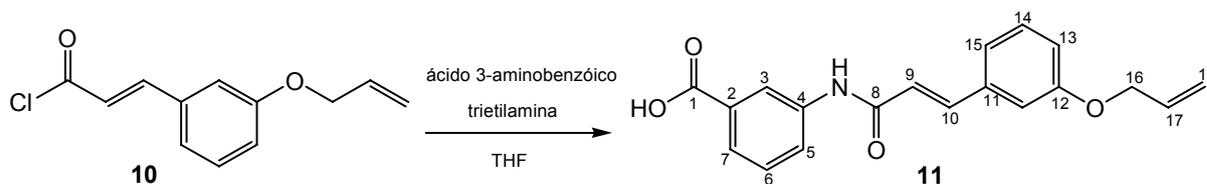


Figura 14: Proposta mecanística para a síntese de 10

A identidade do produto foi sugerida ao se observar, no seu espectro no infravermelho, o deslocamento da banda referente à deformação axial do carbono carbonílico de 1679 cm^{-1} para 1729 cm^{-1} , devido à substituição do grupo OH pelo átomo de Cl, que promove um maior caráter de dupla ligação à carbonila, dificultando a deformação axial. Além disso, a banda correspondente à deformação axial do OH do ácido carboxílico de **9** não foi observada, sugerindo mais uma vez a formação de **10**.

4.10 Síntese de ácido *trans*-3-[(3-aliloxicinamoil)amino] benzóico (**11**)



As amidas são de grande importância em bioquímica, principalmente devido ao fato de os aminoácidos estarem unidos entre si por meio de ligações amídicas, formando as proteínas. Por causa disto, muita investigação foi realizada com o intuito de se descobrirem metodologias de síntese de amidas.

Uma vez que os cloretos de acila são facilmente preparados a partir de ácidos carboxílicos, este constitui um dos métodos mais utilizados em laboratório para a síntese de amidas, já que a reação entre o cloreto de acila e a amina ocorre à temperatura ambiente (ou abaixo), sendo a amida formada com rendimentos satisfatórios (SOLOMONS, 2009).

A amida **11** foi obtida pela reação entre o cloreto de acila **10** e o ácido 3-aminobenzóico em THF e trietilamina, sendo obtida com 45% de rendimento.

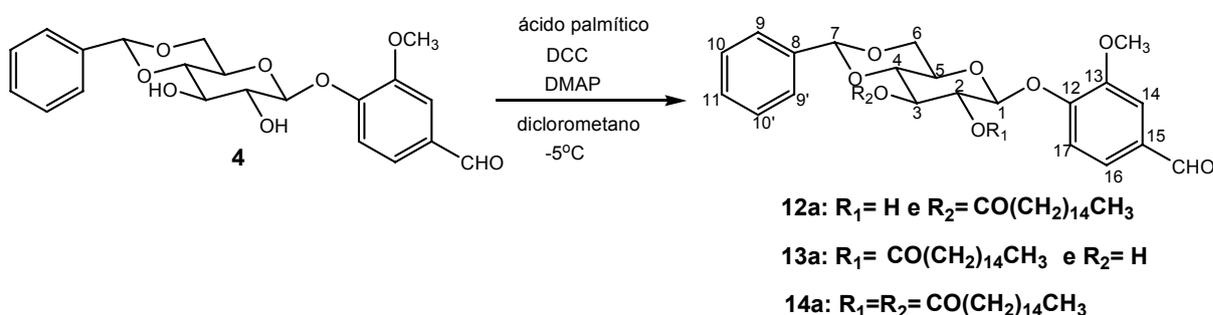
No espectro no infravermelho de **11** pode ser observada uma banda em 3261 cm^{-1} correspondente à deformação axial de N-H de amida. As bandas referentes às deformações axiais das carbonilas do ácido carboxílico e amida são observadas, respectivamente, em 1684 e 1655 cm^{-1} . A banda correspondente à deformação axial do OH do ácido pode ser observada entre 3076 e 2567 cm^{-1} . As bandas registradas em 1589 , 1538 e 1487 cm^{-1} são relativas à deformação axial de C=C de aromático e aquela em 1620 cm^{-1} corresponde à deformação axial de C=C de alqueno.

No espectro de RMN ^1H de **11** observa-se um sinal na forma de simpleto em $10,41\text{ ppm}$, referente ao hidrogênio amídico. O sinal referente ao hidrogênio aromático H-3 aparece como um simpleto em $8,33\text{ ppm}$, aquele referente a H-5 aparece como um duplete em $7,95\text{ ppm}$ com uma constante de acoplamento J^3 de $7,8\text{ Hz}$ e o sinal referente a H-14, como um duplete a $6,99\text{ ppm}$. Os sinais dos outros cinco hidrogênios aromáticos (H-6, H-7, H-13, H-15 e H-16) e o hidrogênio vinílico H-10 foram registrados na forma de um multiplete entre $7,67$ e $6,79\text{ ppm}$, e o sinal do outro hidrogênio vinílico H-9 foi registrado como um duplete a $6,83\text{ ppm}$.

No espectro de RMN ^{13}C de **11** puderam ser observados dois sinais referentes aos carbonos carbonílicos C-1 e C-8 em $167,28$ e $163,75\text{ ppm}$, respectivamente. Os dois sinais correspondentes aos carbonos C-17 e C-19 foram

registrados, respectivamente, em 68,23 e 117,58 ppm, e suas atribuições puderam ser feitas pela análise do espectro DEPT 135 de **11**. Os doze carbonos aromáticos juntamente com os três carbonos vinílicos C-9, C-10 e C-18 foram observados entre 158,59 e 113,67 ppm.

4.11 Síntese de 3-*O*-palmitoil-4,6-*O*-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**12a**), 2-*O*-palmitoil-4,6-*O*-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**13a**) e 2,3-di-*O*-palmitoil-4,6-*O*-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**14a**)



Um reagente de acoplamento bastante útil e utilizado para a obtenção de ésteres a partir de ácidos carboxílicos é a diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) (SOLOMONS, 2006), que foi o reagente de escolha para a síntese, a princípio, do derivado **12a**.

Como mostrada na figura 15 a seguir, a proposta mecanística de formação do éster envolve, inicialmente, a protonação da *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) originando um intermediário que é, na sequência, atacado pelo ânion carboxilato formado na etapa de protonação da carbodiimida. É formada assim, uma *O*-aciluréia, que reage com o grupo álcool presente na molécula de **4** formando o éster **12a** e *N,N*-diciclo-hexiluréia (DCU).

O intermediário *O*-aciluréia não precisa ser isolado e a baixa solubilidade do DCU formado permite que este seja normalmente removido por filtração.

Ao se observar, por CCD, a formação de três produtos distintos, estes foram separados e purificados por técnicas cromatográficas e cada um deles foi caracterizado por técnicas espectrométricas adequadas, confirmando-se assim a obtenção, além do produto **12a** monoacilado na posição 3 do açúcar, do produto **13a** monoacilado na posição 2 e **14a** diacilado nas posições 2 e 3 do carboidrato.

Os rendimentos obtidos para esses produtos foram: 31% para **12a**, 27% para **13a** e 13% para **14a**.

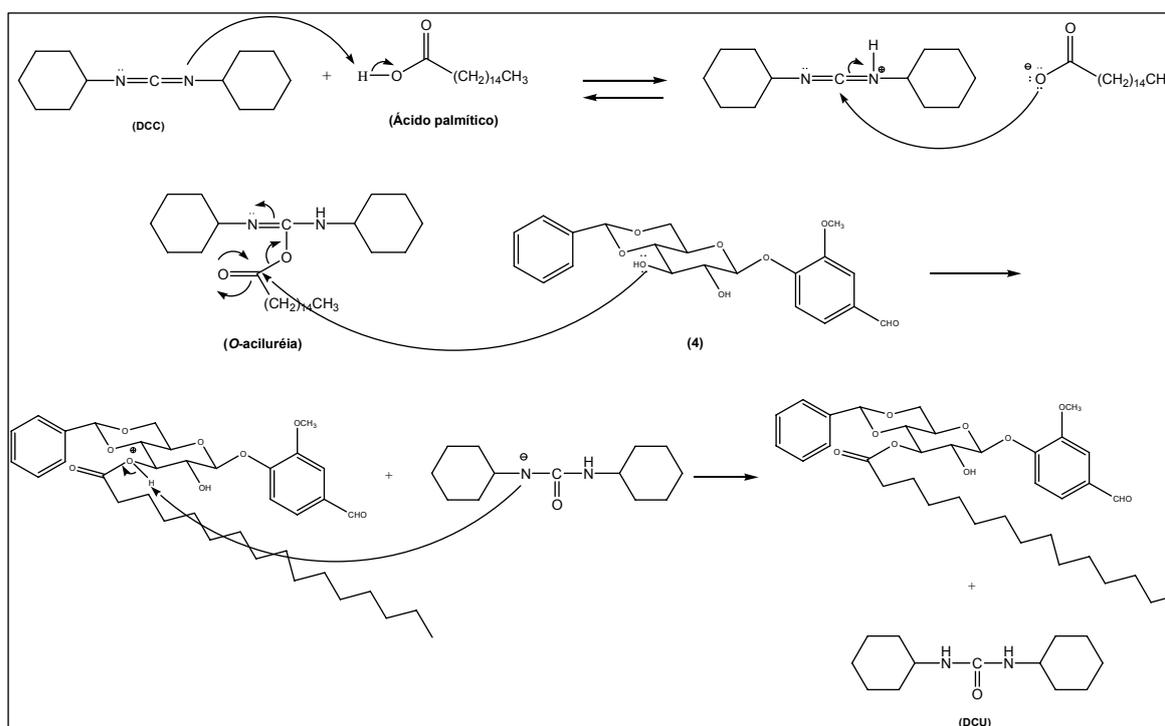


Figura 15: Proposta mecanística para obtenção de **12a**

A distinção entre os três produtos obtidos nessa etapa de síntese pôde ser feita a partir da análise e interpretação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais.

No espectro no infravermelho de **12a** observa-se uma banda em 3323 cm^{-1} referente à deformação axial de OH e duas bandas intensas em 2926 e 2850 cm^{-1} correspondentes à deformação axial de C-H alifático, devido a presença da longa cadeia lateral metilênica. Duas bandas características de carbonila foram registradas no espectro, uma em 1731 cm^{-1} referente à deformação axial da carbonila de grupo éster e outra em 1691 cm^{-1} referente à deformação axial da carbonila aldeídica. Bandas típicas de anéis aromáticos também foram observadas em 3036 cm^{-1} , referentes à deformação axial de C-H de aromático, e em 1624 a 1465 , referentes à deformação axial de C=C de aromático.

No espectro de RMN ^1H de **12a**, os oito sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos foram registrados na forma de um multipeto entre 7,46 e 7,24 ppm. O mapa de contornos COSY desse produto permitiu a atribuição dos hidrogênios do açúcar partindo-se de H-1, que se mostrou como um dupeto a 5,04

ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 8,0 Hz. A correlação entre H-2 e H-3 permitiu a observação de que o sinal referente a H-3 foi registrado em um deslocamento químico maior que no material de partida **4**, o que sugere a presença da carbonila referente à esterificação na posição 3. Os dois hidrogênios metilênicos H-19 se mostraram como um tripleto em 2,40 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 7,6 Hz e os dois hidrogênios H-20, como um multipletto entre 1,68 e 1,61 ppm. Os demais vinte e seis hidrogênios metilênicos (H-21 a H-32) foram observados entre 1,30 e 1,21 ppm e os três hidrogênios metílicos H-33 foram registrados como um tripleto em 0,87 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 6,8 Hz.

No espectro de RMN ^{13}C de **12a** foram observados dois sinais referentes aos carbonos carbonílicos, sendo aquele registrado em 190,82 ppm referente à carbonila aldeídica e aquele em 173,63 referente a C-18. Os sinais referentes aos doze carbonos aromáticos foram observados entre 151,02 e 118,40 ppm. Os sinais em 102,93 e 101,54 ppm foram atribuídos a C-1 e C-7 respectivamente, e essa atribuição pôde ser feita pela análise do mapa de contornos HMQC de **12a**. Os sinais relativos aos carbonos C-19 a C-33 foram registrados entre 34,34 e 14,09 ppm.

No espectro no infravermelho de **13a** pôde-se observar sua semelhança ao espectro de seu isômero **12a**, apresentando uma banda em 3326 cm^{-1} relativa a deformação axial de OH, duas bandas correspondentes às carbonilas C-18 e aldeídica em 1741 e 1685 cm^{-1} respectivamente e duas bandas intensas em 2918 e 2850 cm^{-1} relativas à deformação axial de C-H dos grupos metilênicos e metílico. Além disso, também foram observadas bandas relativas à deformação axial de C=C de aromático em 1590 , 1508 e 1466 cm^{-1} .

No espectro de RMN ^1H de **13a** também foram observados os oito hidrogênios aromáticos, como um multipletto entre 7,52 e 7,18 ppm. A análise do mapa de contornos COSY desse composto possibilitou a atribuição dos hidrogênios do carboidrato a partir de H-1, que se mostrou na forma de um dupletto em 5,23 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 7,6 Hz. A correlação entre H-1 e H-2 permitiu a observação de que o sinal referente a H-2 foi registrado em um deslocamento químico maior que no material de partida **4**, o que sugere a presença da carbonila referente à esterificação na posição 2. Os hidrogênios referentes aos carbonos metilênicos foram observados como multiplettos entre 2,41 e 2,32 ppm,

1,68 e 1,61 ppm e 1,30 e 1,22 ppm. E por fim, os três hidrogênios metílicos H-33 foram registrados como um tripleto em 0,88 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 7,2 Hz.

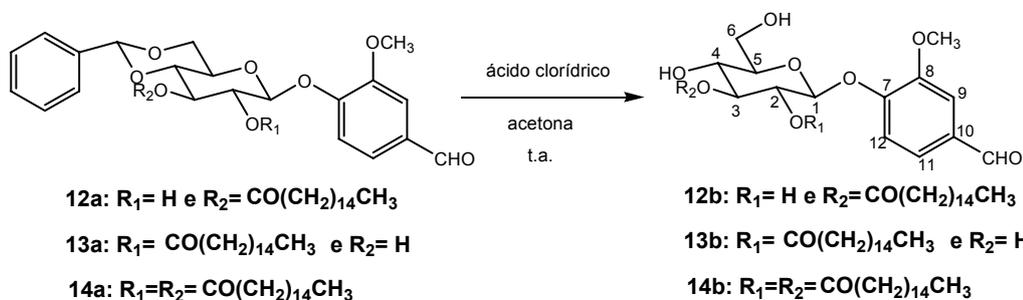
No espectro de RMN ^{13}C de **13a** também se observaram dois sinais relativos às carbonilas aldeídica e C-18 em 190,83 e 172,93 ppm respectivamente. Doze sinais referentes aos carbonos aromáticos foram registrados entre 151,14 e 110,63 ppm. Os sinais em 102,01 e 99,74 foram atribuídos a C-7 e C-1 respectivamente, com o auxílio do mapa de contornos HMQC de **13a**. Os carbonos metilênicos e metílico (C-19 a C-33) foram observados entre 34,22 e 14,10 ppm.

No espectro no infravermelho de **14a** não foram observadas bandas referentes à deformação axial de OH, o que é coerente com a acilação das duas hidroxilas de C-2 e C-3. Apenas uma banda correspondente à deformação axial de carbonila de éster foi registrada em 1746 cm^{-1} provavelmente pelo fato das duas carbonilas dos dois grupos ésteres terem sido registradas no mesmo número de onda. As demais bandas referentes aos principais grupos observados para os dois produtos mono-acilados também foram observadas.

No espectro de RMN ^1H de **14a** observou-se, além de sinais referentes aos oito hidrogênios aromáticos e ao hidrogênio aldeídico, os dois tipos de hidrogênios do açúcar H-2 e H-3 em maiores deslocamentos químicos que no material de partida **4**, indicando a presença das carbonilas referentes às esterificações nessas duas posições, e essas atribuições foram possíveis pela análise do mapa de contornos COSY. Os dois sinais foram registrados como tripletos, sendo o referente a H-2 observado a 5,35 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 9,2 Hz e o referente a H-3 observado a 5,46 ppm também com uma constante de acoplamento J^3 de 9,2 Hz. O número de hidrogênios metilênicos registrados entre 2,31 e 1,20 ppm também é condizente com a di-esterificação.

No espectro de RMN ^{13}C de **14a** foi possível a observação de três sinais referentes às três carbonilas da molécula. As duas carbonilas C-18 e C-18' referentes aos dois grupos éster foram registradas em 172,80 e 172,12 ppm e aquela correspondente à carbonila aldeídica foi observada em 190,81 ppm. Os demais sinais foram atribuídos com o auxílio do mapa de contornos HMQC.

4.12 Síntese de 3-O-palmitoil-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (12b), 2-O-palmitoil-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (13b) e 2,3-di-O-palmitoil-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (14b)



A remoção do acetal benzilidênico dos produtos acilados **12a**, **13a** e **14a** foi realizada seguindo-se o procedimento descrito por Bell et al (1940), tratando-se cada uma destas substâncias com uma solução de HCl concentrado em acetona, o que forneceu os derivados **12b**, **13b** e **14b** com as hidroxilas de C-4 e C-6 desprotegidas, com rendimentos de 92%, 88% e 83% respectivamente.

A única informação relevante que pôde ser retirada do espectro no infravermelho de **12b** foi a observação do discreto alargamento da banda referente à deformação axial de O-H, em 3323 cm^{-1} , provavelmente devido ao aumento do número de grupos hidroxilas.

No espectro de RMN ^1H de **12b** foram observados apenas três sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos, sendo H-9 registrado como um duplete a 7,44 ppm com uma constante de acoplamento J^4 de 1,8 Hz, H-12 como um duplete a 7,32 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 8,4 Hz e H-11 registrado com um duplete duplo a 7,53 ppm com constantes de acoplamento J^3 de 8,4 Hz e J^4 de 1,8 Hz. O sinal correspondente ao hidrogênio benzilidênico não foi observado no espectro, o que também é coerente com a ausência do acetal benzilidênico. As atribuições dos hidrogênios referentes ao açúcar foram possíveis pela análise do mapa de contornos COSY, sendo H-3 observado como um tripleto a 4,92 ppm com constante de acoplamento J^3 de 9,4 Hz, o que sugere a presença da carbonila referente à esterificação nessa posição, devido ao seu maior deslocamento químico em relação ao acetal benzilidênico **4**.

No espectro de RMN ^{13}C de **12b** observou-se a presença de apenas seis sinais referentes aos carbonos aromáticos, sendo C-7 registrado a 151,43 ppm, C-8

a 149,26 ppm, C-9 a 110,51 ppm, C-10 a 130,62 ppm, C-11 a 125,23 ppm e C-12 a 114,59 ppm. Essas atribuições puderam ser feitas com o auxílio dos mapas de contorno HMQC e HMBC. Além disso, o sinal referente ao carbono benzilidênico não foi observado, indicando mais uma vez a ausência do acetal benzilidênico.

A confirmação inequívoca de que a esterificação ocorreu na hidroxila de posição 3 se baseia na correlação observada no mapa de contornos HMBC referente ao sinal da carbonila C-13 e o hidrogênio do carboidrato H-3.

No espectro no infravermelho de **13b** foram observadas as mesmas características daquele correspondente a **12b**, já que a relação existente entre os dois produtos é isomérica, e o infravermelho não possui uma riqueza em informações estruturais suficientes para a distinção destes.

No espectro de RMN ^1H de **13b** também foram observados três sinais correspondentes aos três hidrogênios aromáticos sendo H-9 registrado como um simpleto a 7,42 ppm, H-11 como um duplete a 7,51 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 8,0 Hz e H-12 também registrado como um duplete a 7,31 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 8,4 Hz. O sinal referente ao hidrogênio benzilidênico também não foi registrado no espectro, sendo essas informações indicativas da ausência do acetal benzilidênico. Nesse espectro, o hidrogênio do açúcar que se mostrou mais desblindado foi H-2, que se apresentou como um tripleto a 4,84 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 8,6 Hz, sugerindo que a posição da carbonila referente à esterificação se encontra na hidroxila de posição 2.

No espectro de RMN ^{13}C de **13b** também observaram-se apenas seis sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 151,33 e 110,87 ppm e a atribuição destes pôde ser realizada a partir dos mapas de contorno HMQC e HMBC. O sinal referente ao carbono benzilidênico não foi registrado no espectro.

Para o isômero **13b** a confirmação inequívoca de que a esterificação ocorreu na hidroxila de posição 2 se baseou na correlação observada no mapa de contornos HMBC referente ao sinal da carbonila C-13 e o hidrogênio H-2 do carboidrato.

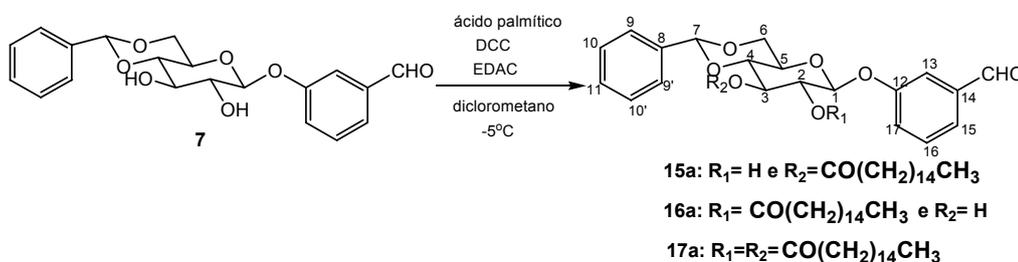
No espectro no infravermelho de **14b** observou-se uma banda larga e menos intensa referente à deformação axial de OH, sendo também observadas bandas características dos principais grupos químicos observadas nos espectros dos produtos mono-acilados.

No espectro de RMN ^1H de **14b** foram observados apenas três sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos: H-9 se mostrou como um simpleto a 7,48 ppm, H-12 como um duplete a 7,40 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 8,0 Hz e H-11 como um duplete duplo a 7,52 ppm com constantes de acoplamento J^3 de 8,0 Hz e J^4 de 1,8 Hz. A presença destes três hidrogênios aromáticos juntamente com a ausência do hidrogênio benzilidênico indicaram a ausência do acetal benzilidênico na molécula. Os sinais referentes a H-2 e H-3 foram observados, respectivamente, a 5,13 e 5,23 ppm, ambos como tripletos com constantes de acoplamento J^3 de 9,0 Hz, sendo esse maior deslocamento químico observado para tais, indicativo da presença da carbonila referente à esterificação nessas duas posições.

No espectro de RMN ^{13}C de **14b** também foram observados apenas seis sinais correspondentes aos carbonos aromáticos, entre 152,25 e 111,54 ppm, estando o carbono benzilidênico também ausente. Foram observados três sinais na região das carbonilas, sendo os dois carbonos carbonílicos C-13 e C-13' registrados em 172,87 e 172,07 ppm respectivamente, e o carbono carbonílico referente ao grupo aldeído registrado em 191,18 ppm.

As duas correlações C-13 x H-2 e C-13' x H-3 observadas no mapa de contornos HMBC comprovaram inequivocamente a presença das duas carbonilas nas posições 2 e 3 do açúcar.

4.13 Síntese de 3-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**15a**), 2-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**16a**) e 2,3-di-O-palmitoil-4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**17a**)



O reagente escolhido para a acilação de **7** com o ácido palmítico foi novamente a dicicloexilcarbodiimida (DCC) e observou-se, por CCD, que além do produto de interesse **15a**, também se formaram outros dois produtos. Estes foram

então separados por técnicas cromatográficas e cada um deles foi devidamente purificado por meio dessas mesmas técnicas.

A identificação de cada um dos produtos obtidos, por meio de técnicas espectrométricas no infravermelho e de RMN ^1H e de ^{13}C permitiu a conclusão de que além de **15a**, foram também obtidos **16a** e **17a**, com rendimentos de 24%, 40% e 18% respectivamente.

No espectro no infravermelho de **15a** observou-se uma banda fraca referente à deformação axial de O-H em 3554 cm^{-1} e duas bandas intensas em 2921 e 2852 cm^{-1} correspondentes às deformações axiais de C-H alifático, devido à presença da longa cadeia metilênica na molécula. Duas bandas referentes às deformações axiais das carbonilas do éster e do aldeído aromático foram observadas, respectivamente, em 1732 e 1701 cm^{-1} . Além disso, foram observadas bandas referentes à deformação axial de C=C de aromático em 1589 e 1488 cm^{-1} e deformação angular de C-H de aromático em 745 e 695 cm^{-1} .

No espectro de RMN ^1H de **15a** foram observados nove sinais referentes aos hidrogênios aromáticos H-9, H-9', H-10, H-10', H-11, H-13, H-15, H-16 e H-17 entre 7,59 e 7,26 ppm. A análise do mapa de contornos COSY permitiu a atribuição dos hidrogênios do açúcar, partindo-se do sinal de H-1, que foi registrado a 5,16 ppm na forma de um duplete. O registro de H-3 em um maior deslocamento químico relativamente ao material de partida **7**, sugere a presença da carbonila referente à esterificação na posição 3. O hidrogênio aldeído foi observado como um simpleto a 9,95 ppm e o hidrogênio benzilidênico H-7 foi registrado também como um simpleto a 5,51 ppm. Os dois hidrogênios metilênicos H-19 foram registrados como um tripleto a 2,40 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 7,3 Hz e os hidrogênios H-20, como um multiplete a 1,63 ppm. Os demais vinte e quatro hidrogênios metilênicos foram observados como um simpleto intenso a 1,25 ppm e os três hidrogênios metílicos se mostraram também como um multiplete entre 0,88 e 0,84 ppm.

No espectro de RMN ^{13}C de **15a** os carbonos carbonílicos referentes aos grupos aldeído e éster foram registrados a 191,87 e 174,43 ppm respectivamente. Foram observados doze sinais correspondentes aos carbonos aromáticos entre 157,55 e 116,64 ppm e o carbonos benzilidênico e C-1 foram registrados a 101,60 ppm. Os outros cinco sinais referentes aos demais carbonos do carboidrato foram

observados entre 78,23 e 66,75 ppm e os carbonos metilênicos e metílico, entre 34,51 e 14,29 ppm.

No espectro no infravermelho de **16a** pôde-se observar bastante semelhança ao espectro do seu isômero **15a** com as mesmas bandas indicando a presença dos mesmos grupos descritos anteriormente.

No espectro de RMN ^1H de **16a** também mostrou bastante similaridade com o espectro do isômero **15a**. Para o isômero **16a** o hidrogênio do açúcar que se mostrou mais desblindado, logo com um maior deslocamento químico, foi H-2, que foi registrado como um multiplete juntamente com H-1 entre 5,29 e 5,16 ppm, sugerindo a presença da carbonila referente à esterificação na posição 2.

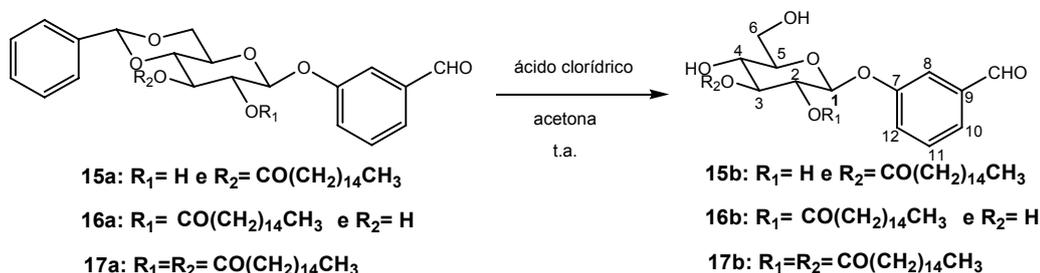
No espectro de RMN ^{13}C de **16a** também foram observados, além dos dois carbonos carbonílicos e do carbono benzilidênico, doze sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 157,50 e 115,72. Os carbonos metilênicos e metílicos referentes à longa cadeia do grupo éster foram registrados entre 34,44 e 14,31 ppm.

No espectro no infravermelho de **17a** pôde-se observar o aumento da intensidade das bandas em 2920 e 2850 cm^{-1} , que são relativas à deformação axial de C-H alifático.

No espectro de RMN ^1H de **17a** observaram-se os dois hidrogênios H-2 e H-3 mais desblindados, sendo H-2 registrado como um tripleto a 5,44 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 8,8 Hz e H-3 registrado, também como um tripleto, a 5,32 ppm com uma constante de acoplamento J^3 de 8,8 Hz. Esse maior deslocamento químico onde os hidrogênios H-2 e H-3 foram registrados indica a presença das carbonilas referentes às esterificações nessas duas posições.

No espectro de RMN ^{13}C de **17a** três sinais referentes aos três carbonos carbonílicos foram observados, sendo C-18' e C-18 registrados em 172,76 e 172,23 ppm respectivamente, e o carbono carbonílico aldeídico registrado em 191,37 ppm.

4.14 Síntese de 3-O-palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**15b**), 2-O-palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**16b**) e 2,3-di-O-palmitoil- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**17b**)



Para a remoção do acetal benzilidênico dos produtos acilados **15a**, **16a** e **17a** também foi utilizado o procedimento descrito por Bell et al (1940), tratando-se cada uma destas substâncias com uma solução de HCl concentrado em acetona, o que forneceu os derivados **15b**, **16b** e **17b** com as hidroxilas de C-4 e C-6 desprotegidas, com rendimentos de 86%, 89% e 72% respectivamente.

No espectro no infravermelho de **15b** observa-se uma banda larga centrada em 3404 cm^{-1} , referente à deformação axial de O-H, devido à desproteção das hidroxilas em C-4 e C-6. As demais bandas correspondentes aos demais grupos químicos apresentados no espectro de **15a** mantiveram-se presentes conforme esperado.

No espectro de RMN ^1H de **15b** foram observados quatro sinais referentes aos hidrogênios aromáticos H-8, H-10, H-11 e H-12 entre 7,60 e 7,38 ppm. Além disso, a ausência do hidrogênio benzilidênico também confirma a remoção do acetal benzilidênico da molécula. Com o auxílio do mapa de contornos COSY foi feita a atribuição dos sinais correspondentes ao açúcar, partindo-se de H-1 que foi registrado a 5,12 ppm na forma de um duplete com uma constante de acoplamento J^3 de 7,6 Hz. A correlação entre H-1 e H-3 permitiu a observação de que H-3, um tripleto com constante de acoplamento J^3 de 9,4 Hz a 4,93 ppm, se mostrou mais desblindado que no material de partida **7**, sugerindo a presença da carbonila referente à esterificação na posição 3.

No espectro de RMN ^{13}C de **15b** foram observados apenas seis sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 157,64 e 122,56 ppm e além disso, a ausência do carbono benzilidênico confirma mais uma vez a ausência do acetal benzilidênico.

A correlação entre C-13 e H-3 observada no mapa de contornos HMBC permitiu a confirmação inequívoca de que a esterificação ocorreu na hidroxila de C-3.

No espectro no infravermelho de **16b** também foi observada uma banda larga centrada em 3275 cm^{-1} referente à deformação axial de O-H, e as bandas referentes aos demais grupos químicos presentes em **16a** se mantiveram presentes.

No espectro de RMN ^1H de **16b** foram observados quatro sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos entre 7,59 e 7,29 ppm e mais uma vez, o hidrogênio benzilidênico não foi registrado no espectro, o que confirma a remoção do acetal benzilidênico da molécula. O hidrogênio anomérico H-1 foi registrado a 5,27 ppm na forma de um duplete com uma constante de acoplamento J^3 de 8,0 Hz. A partir da correlação entre H-1 e H-2 observada no mapa de contornos COSY, observou-se que H-2, um tripleto com uma constante de acoplamento J^3 de 8,8 Hz a 4,83 ppm, se mostrou mais desblindado que no material de partida **7**, o que sugere a presença da carbonila referente à esterificação na posição 2.

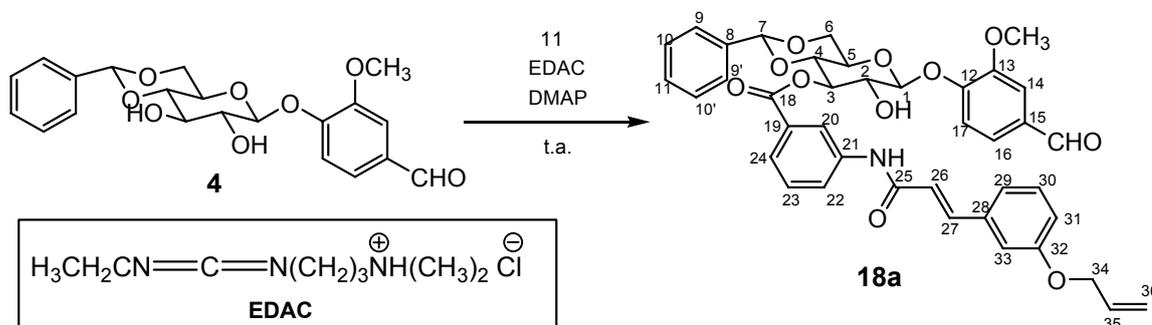
No espectro de RMN ^{13}C de **16b** também se observaram apenas seis sinais correspondentes aos carbonos aromáticos entre 157,25 e 116,33 ppm e mais uma vez, a presença do carbono benzilidênico não foi observada.

A correlação observada entre C-13 e H-2 no mapa de contornos HMBC mais uma vez confirma inequivocamente a presença da esterificação na hidroxila de C-2.

No espectro de RMN ^1H de **17b** pôde-se observar que tanto H-2 quanto H-3, ambos na forma de tripletos com constante de acoplamento J^3 de 9,4 Hz, foram registrados em maiores deslocamentos químicos (H-2 a 4,95 ppm e H-3 a 5,15 ppm), sugerindo a presença da carbonila referente à esterificação nessas duas posições. As demais atribuições foram possíveis pela análise do mapa de contornos COSY.

Os espectros de RMN uni e bidimensionais envolvendo ^{13}C não foram possíveis devido a indisponibilidade de tempo para o acúmulo destes frente a baixa solubilidade desse produto nos solventes deuterados disponíveis.

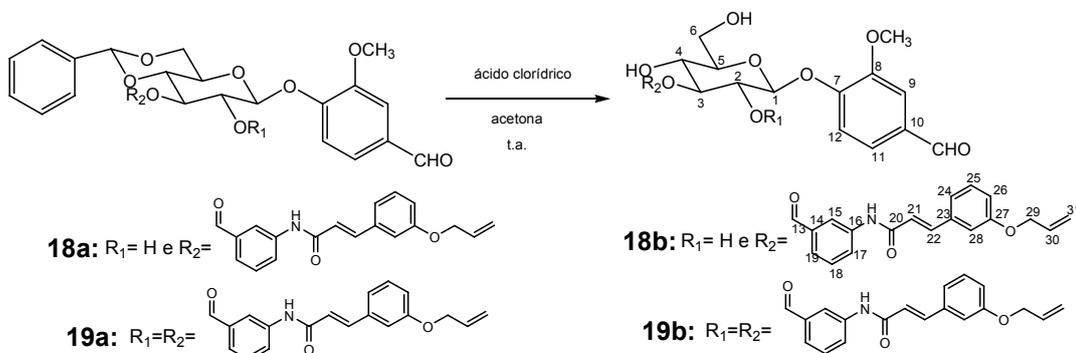
4.15 Síntese de 3-O-[3-[(*trans*-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**18a**)



O reagente de escolha para a síntese de **18a** foi o 1-etil-3(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDAC), que também sendo uma carbodiimida, apresenta a mesma função do DCC em reações de amidificação e esterificação. A única diferença nas reações em que se utiliza algum desses dois reagentes encontra-se em sua elaboração. Enquanto a DCU, subproduto formado nas reações em que se utiliza o DCC, é removida por filtração após concentração parcial da mistura reagente, a uréia formada quando se utiliza o EDAC é totalmente removida por extração com uma solução aquosa de ácido clorídrico. A vantagem da utilização do EDAC nesse caso consistiu no fato do produto de interesse ter sido obtido menos contaminado pela uréia que quando da utilização do DCC. Essa maior facilidade na remoção da uréia correspondente ao EDAC deve-se à presença de um grupo amino em sua estrutura, que propicia sua remoção, ao final da reação, por extração com solução de ácido clorídrico.

O derivado **18a** foi obtido como uma mistura de dois produtos, observados por CCD, mas que não puderam ser separados por técnicas cromatográficas, e dessa forma essa mistura foi submetida à etapa seguinte da rota sintética, que consistiu na remoção do acetal benzilidênico.

4.16 Síntese de 3-O-[3-[(*trans*-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (18b) e 2,3-O-di-[3-[(*trans*-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]- β -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (19b)



A remoção do acetal benzilidênico de **18a** e **19a** também foi realizada pela mesma técnica descrita por Bell et al (1940) utilizada para as outras remoções realizadas, e dos 0,091 g da mistura submetida à reação, o produto final **18b** foi obtido, após separação e purificação por técnicas cromatográficas, com 22% de rendimento. Outro produto isolado também foi caracterizado pelas mesmas técnicas espectrométricas utilizadas até então, o que permitiu a conclusão de que este se tratava do derivado di-acilado **19b**, que foi obtido com 19% de rendimento. Após a análise dos espectros dos produtos sem o acetal benzilidênico pôde-se concluir que a mistura obtida na etapa anterior continha **18a** e **19a**.

No espectro no infravermelho de **18b** observa-se uma banda larga centrada em 3317 cm^{-1} referente à deformação axial de O-H. Bandas correspondentes às deformações axiais de C-H e C=C de aromáticos foram registradas em 3007 cm^{-1} e $1592, 1548, 1506, 1486\text{ cm}^{-1}$ respectivamente. Duas bandas foram registradas na região das carbonilas, uma em 1725 cm^{-1} referente à deformação axial da carbonila do éster e outra em 1671 cm^{-1} referente à carbonila da amida. Entretanto não foi observada a banda correspondente à deformação axial da carbonila aldeídica, possivelmente por ter sido encoberta pelas outras bandas. Uma banda referente à deformação axial de C=C de alqueno foi observada em 1625 cm^{-1} e bandas correspondentes às deformações axiais de O-C-C e C-O-C do carboidrato foram registradas em $1163, 1072$ e 1027 cm^{-1} .

No espectro de RMN ^1H de **18b** foram observados dois simpletos a 10,52 e 9,86 ppm correspondentes aos hidrogênios amídico e aldeído respectivamente. Os

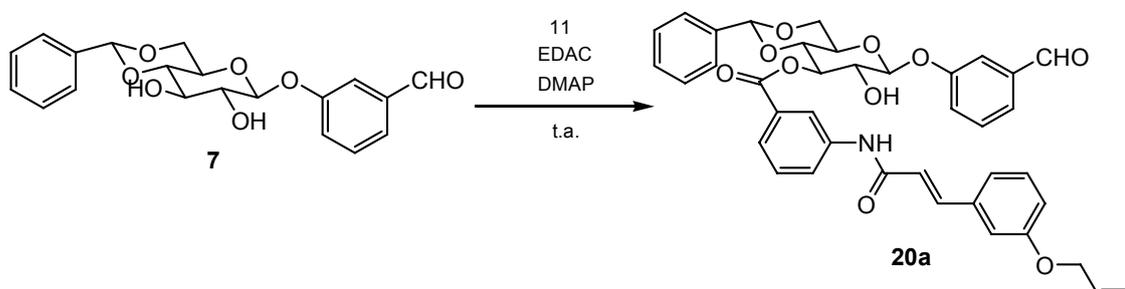
onze hidrogênios aromáticos e os dois hidrogênios vinílicos H-21 e H-22 foram registrados entre 8,36 e 6,84 ppm, o que indica a ausência do acetal benzilidênico na molécula. O hidrogênio vinílico H-30 foi observado na forma de um multipeto entre 6,06 e 6,02 ppm. O hidrogênio anomérico H-1 foi registrado a 5,35 ppm na forma de um dupeto com uma constante de acoplamento J^3 de 7,6 Hz e com o auxílio do mapa de contornos COSY foi possível atribuir o sinal referente a H-3, que se mostrou mais desblindado que no material de partida **4**, na forma de um triplete com uma constante de acoplamento J^3 de 8,4 Hz, a 5,19 ppm. Esse maior deslocamento químico de H-3 sugere, como nas outras substâncias das outras séries sintetizadas, a presença da carbonila referente à esterificação nessa posição. Também foram observados sinais correspondentes aos hidrogênios H-31 e H-31', que se apresentaram como um multipeto entre 5,43 e 5,25 ppm. O hidrogênio H-29 foi registrado a 4,61 ppm na forma de um dupeto com uma constante de acoplamento J^3 de 4,8 Hz e os hidrogênios referentes à metoxila foram observados como um simpleto intenso a 3,83 ppm. Os demais hidrogênios correspondentes ao açúcar (H-2, H-4, H-5, H-6 e H-6') foram registrados como um multipeto entre 3,69 e 3,48 ppm.

No espectro de RMN ^{13}C de **18b** puderam ser observados três sinais referentes às três carbonilas da molécula, o que não pôde ser visto em seu espectro no infravermelho. Os sinais registrados em 191,50, 165,18 e 163,74 ppm foram atribuídos às carbonilas do aldeído, do éster e da amida respectivamente. Os carbonos C-29, C-30 e C-31 foram registrados, respectivamente, em 68,19, 133,57 e 117,54 ppm e suas atribuições foram possíveis pela análise do espectro DEPT 135 e das correlações observadas no mapa de contornos HMQC. Os sinais correspondentes aos dezoito carbonos aromáticos foram registrados entre 151,41 e 110,59 ppm, o que confirma mais uma vez a ausência do acetal benzilidênico na molécula. Os sinais a 149,29 e 122,39 ppm foram atribuídos a C-22 e C-21, respectivamente. Os carbonos correspondentes aos carboidratos foram registrados entre 98,89 e 60,07 ppm, e o carbono da metoxila, a 55,66 ppm.

No espectro de RMN ^1H de **19b** foram observados dois simpletos referentes aos hidrogênios amídicos a 10,42 e 10,39 ppm e um simpleto correspondente ao hidrogênio aldeídico a 9,86 ppm. Foram registrados vinte e três sinais correspondentes aos dezenove hidrogênios aromáticos e aos quatro hidrogênios vinílicos H-21, H-22, H-21' e H-22' entre 8,25 e 6,76 ppm. Os dois sinais registrados

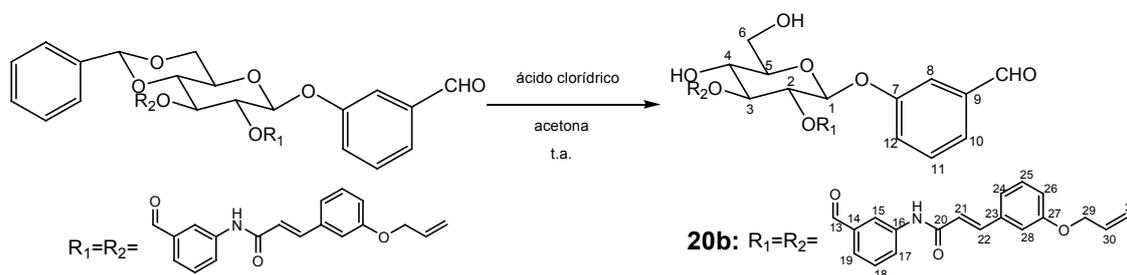
como um multipletto entre 6,07 e 6,06 ppm foram atribuídos aos hidrogênios H-30 e H-30'. O hidrogênio anomérico H-1 foi registrado a 5,69 ppm na forma de um dupletto com uma constante de acoplamento J^3 de 7,6 Hz. Pela análise do mapa de contornos COSY foi possível se chegar à conclusão de que o produto se tratava do di-éster proposto: uma correlação entre H-1 e H-2 e outra entre H-2 e H-3 permitiu a observação de que esses dois últimos foram registrados em maiores deslocamentos químicos que o normal (H-2 como um multipletto entre 5,44 e 5,37 ppm e H-3 como um triplete a 5,58 ppm), sugerindo a presença das duas carbonilas referentes às esterificações nessas duas posições. Foram observadas também correlações entre H-3 e H-4, H-4 e H-5, H-5 e H-6, H-4 e OH, H-6 e OH e H-6' e OH, o que confirmou mais uma vez a identidade de **19b**. Os hidrogênios das hidroxilas de C-4 e de C-6 foram respectivamente atribuídos ao simpleto registrado a 5,78 ppm e ao multipletto observado em 4,86 ppm. Os quatro hidrogênios referentes a H-29 e H-29' foram observados como um simpleto largo entre 4,63 e 4,61 ppm.

4.17 Síntese de 3-O-[3-[(*trans*-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]-4,6-O-benzilideno- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**20a**)



Para a obtenção de **20a** foi utilizado o mesmo método usado para a síntese de **18a**, obtendo-se uma mistura de dois produtos, observados por CCD, mas que não puderam ser separados por técnicas cromatográficas, e dessa forma essa mistura foi submetida à etapa seguinte da rota sintética, que consistiu na remoção do acetal benzilidênico

4.18 Síntese de 2,3-di-O-[3-[(*trans*-3-aliloxicinamoil)amino]benzoil]- β -D-glicopiranosídeo de 3-formilfenila (**20b**)



A mistura de produtos obtida na etapa anterior foi submetida à mesma técnica usada até agora para a remoção dos acetais bezilidênicos, e dos 0,085 g dessa mistura submetidos à reação, foram obtidos, após separação e purificação por técnicas cromatográficas, 0,037 g (14% de rendimento) do diéster **20b**, e o outro produto isolado não pôde ser caracterizado devido ao acúmulo insuficiente dos sinais de seus espectros de RMN.

No espectro no infravermelho de **20b** observa-se uma banda larga centrada em 3353 cm^{-1} referente à deformação axial de O-H. Bandas correspondentes às deformações axiais de C=C de aromáticos foram registradas em 1593, 1548 e 1486 cm^{-1} . Duas bandas foram registradas na região das carbonilas, uma em 1726 cm^{-1} referente à deformação axial da carbonila do éster e outra em 1694 cm^{-1} referente à carbonila da amida. Nesse espectro também não foi observada a banda correspondente à deformação axial da carbonila aldeídica, possivelmente por ter sido encoberta pelas outras bandas. Uma banda referente à deformação axial de C=C de alqueno foi observada em 1625 cm^{-1} e bandas correspondentes às deformações axiais de O-C-C e C-O-C do carboidrato foram registradas em 1147, 1067 e 1026 cm^{-1} .

No espectro de RMN ^1H de **20b** foram observados dois simpletos referentes aos hidrogênios amídicos a 10,48 e 10,44 ppm e um simpleto correspondente ao hidrogênio aldeídico a 9,94 ppm. Foram registrados vinte e quatro sinais correspondentes aos vinte hidrogênios aromáticos e aos quatro hidrogênios vinílicos H-21, H-22, H-21' e H-22' entre 8,24 e 6,77 ppm. O sinal registrado como um multiplete entre 6,11 e 6,00 ppm foi atribuído aos hidrogênios H-30 e H-30'. O hidrogênio anomérico H-1 foi registrado a 5,80 ppm na forma de um duplete com uma constante de acoplamento J^3 de 7,6 Hz, e pela análise das correlações do

mapa de contornos COSY pôde-se observar que H-2 e H-3 encontravam-se mais desblindados que no material de partida **7** (H-2 entre 5,43 e 5,38 ppm e H-3 a 5,59 ppm), indicando que a esterificação ocorreu nas posições 2 e 3. Os demais hidrogênios referentes ao carboidrato foram registrados entre 3,84 e 3,39 ppm e os hidrogênios das hidroxilas de C-4 e de C-6 foram respectivamente atribuídos aos simpletos largos registrados a 5,89 e 4,92 ppm. Os quatro hidrogênios referentes a H-29 e H-29' foram observados como vários simpletos entre 4,63 e 4,60 ppm.

No espectro de RMN ^{13}C de **20b** observaram-se cinco sinais referentes ao cinco carbonos carbonílicos da substância, sendo a carbonila aldeídica registrada a 193,08 ppm, as carbonilas C-20 e C-20' a 165,47 e 165,06 ppm respectivamente, e as carbonilas C-13 e C-13' registradas como um único sinal a 164,15 ppm. Os sinais observados a 158,96 e 157,43 ppm foram atribuídos a C-25/C-25' e C-7 respectivamente. Os carbonos C-31/C-31' e C-29 foram observados em, respectivamente 117,97 e 68,63 ppm e os demais carbonos aromáticos e vinílicos, entre 140,89 e 114,03 ppm. O carbono anomérico C-1 foi registrado em 97,87 ppm e os demais carbonos referentes ao carboidrato, entre 77,37 e 60,41 ppm.

4.19 Avaliação da atividade antifúngica das substâncias sintetizadas

Os resultados obtidos para os análogos da Papulacandina D sintetizados, além dos intermediários de síntese são apresentados na Tabela 69 a seguir.

Tabela 69: Resultados dos testes de atividade antifúngica realizados (concentração inibitória mínima em µg/mL dos análogos da papulacandina D e derivados para a inibição de 50% do crescimento de cepas de *Candida*)

Cepa Substância	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
2	>200	>200	>200	>200
3	>200	>200	>200	>200
4	>200	>200	>200	>200
5	>200	>200	>200	>200
6	>200	>200	>200	>200
7	200	>200	>200	>200
9	>200	>200	>200	>200
11	>200	>200	>200	>200
12a	>200	>200	>200	>200
13a	>200	>200	>200	>200
14a	>200	>200	>200	>200
12b	>200	>200	>200	>200
13b	>200	>200	>200	>200
14b	>200	>200	>200	>200
15a	>200	>200	>200	>200
16a	>200	>200	>200	>200
17a	>200	>200	>200	200
15b	>200	>200	>200	>200
16b	>200	>200	>200	>200
17b	200	>200	>200	>200
18b	>200	>200	>200	200
19b	>200	>200	>200	>200
20b	>200	>200	>200	>200

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados nove análogos inéditos da Papulacandina D (12b, 13b, 14b, 18b, 19b, 15b, 16b, 17b e 20b), mostrados na figura 16 a seguir, a partir do método de simplificação molecular.

Todos os análogos, além dos quinze intermediários, dos quais treze são inéditos, foram testados contra quatro espécies de *Candida*: *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*.

Os intermediários **7** e **17a** apresentaram CIM₅₀ 200 µg/mL contra *Candida albicans* e *Candida tropicalis*, respectivamente.

Os análogos da Papulacandina D **17b** e **18b**, por sua vez, apresentaram CIM₅₀ de 200 µg/mL, contra *Candida tropicalis*.

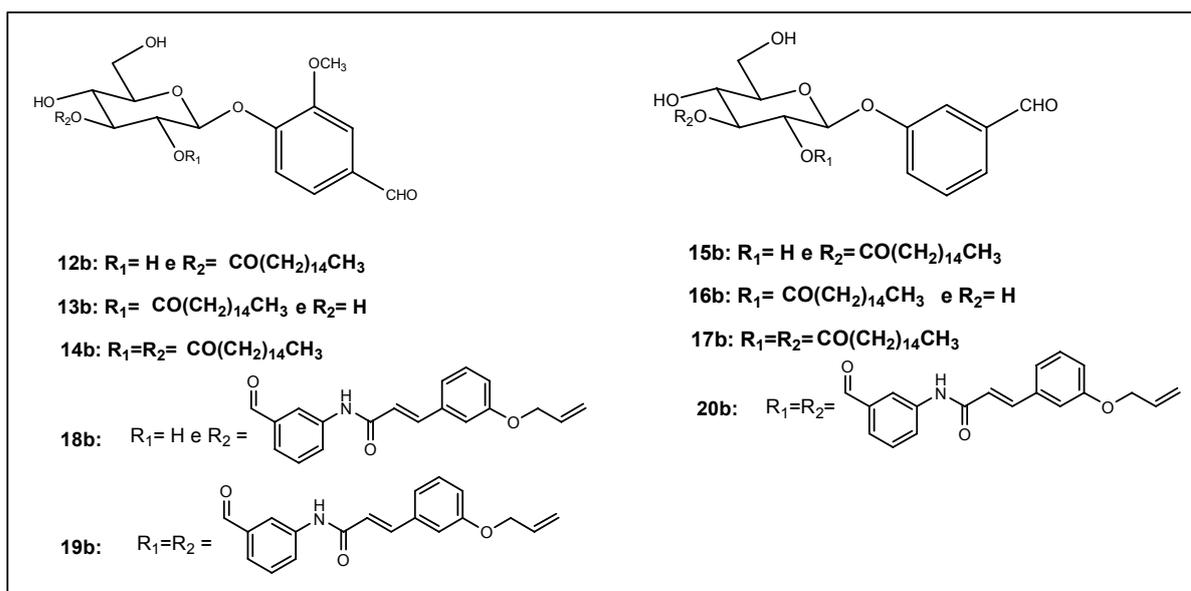


Figura 16: Análogos da Papulacandina D sintetizados

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. **Química Medicinal – As bases moleculares da ação dos fármacos**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BARTIZAL, K.; ABRUZZO, G.; TRAINOR, D.; KRUPA, D.; NOLLSTADT, K.; SCHMATZ, R.; HAMMOND, M.; BALKOVEC, J.; VANMIDDLESWORTH, F. In Vitro Antifungal Activities and In Vivo Efficacies of 1,3- β -D-Glucan Synthesis Inhibitors L-671,329, L-646,991, Tetrahydroechinocandin B, and L-687,781, a Papulacandin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 1992, 36, 1648-1657.

BARRETT, A. G. M.; PENA, M.; WILLARSEN, J. A. Total synthesis and Structure elucidation of the Antifungal Agent Papulacandin D. **The Journal of Organic Chemistry**. 1996, 61, 1082-1100.

BARRETT, A. G. M.; PENA, M.; WILLARSEN, J. A. Approaches Towards the Synthesis of Papulacandin D: Preparation and Structural Elucidation of the Acyl Side Chain. **Journal of the Chemical Society-Chemical Communications**. 1995, 1145-1146.

BARRETT, D. From natural products to clinically useful antifungals. **Biochimica et Biophysica Acta**. 2002, 1587, 224-233.

BEHR, J. B. Chitin synthase as an antifungal target: recent advances. **Current Medicinal Chemistry - Anti-Infective Agents**. 2003, 2, 1-17, 2003.

BELL, D. J.; LORBER, J. Use of the benzyl radical in synthesis of methylated sugars. Part I. 4,6-dimethyl glucose **Journal of the American Chemical Society**. 1940, 453-455.

BENNETT, J. E. **Fármacos antimicrobianos: fármacos antifúngicos**. In: **Goodman & Gilman's As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed (trad). Rio de Janeiro: McGraw Hill, 1995, p. 864-875.

BIERMAN, B.; BUBALO, J. Invasive fungal infections in immunocompromised patients: a review of antifungal agents. **US Pharmacist**, v.1, p.3-5, 2006.

BINKLEY, R. W. **Modern Carbohydrate Chemistry**. New York: Marcell Dekker, 1988, 304p.

CHIBA, H.; KANETO, R.; AGEMATU, H.; SHIBAMOTO, N.; YOSHIOKA, T.; NISHIDA, H.; OKAMOTO, R. Mer-WF3010, a new member of the papulacandin family I. Structure determination. **Journal of antibiotics**. 1993, 46, 356-358.

COLINS, P. M.; FERRIER, R. J. Monosaccharides: their roles in natural products. Chichester: John Wiley and Sons, 1995, 574p.

CONCHIE, J.; LEVY, G. A.; MARSH, C. A. Methyl and phenyl glycosides of the common sugars. **Advances in Carbohydrate Chemistry**. 1957, 12, 157-179.

DEBONO, M.; GORDEE, A. S. Antibiotics that inhibit fungal cell-wall development. **Annual Review Microbiology**. 1994, 48, 471-497.

DENMARK, S. E.; REGENS, C. S.; KOBAYASHI, T. Total Synthesis of Papulacandin D. **Journal of the American Chemical Society**. 2007, 129, 2774-2776.

DISMUKES, W. E. Introduction to antifungal drugs. **Clinical Infectious Diseases**. 2000, 653-657.

FISCHER, E.; MECHEL, L. Zur synthese der phenol-glucoside. **Berichte der Deutschen**. 1916, 49, 2813-2820.

GEORGOPAPADAKOU, N. H. Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs. **Current Opinion in Microbiology**. 1998, 547-557.

GIL, V. M. S.; GERALDES, C. F. G. C. Ressonância magnética nuclear-fundamentos, métodos e aplicações. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1987. 1003p.

HALL, D. M. A practical synthesis of methyl 4,6-O-benzylidene- α and β -D-glucofuranoside. **Carbohydrate Research**. 1980, 86, 158-160.

HOCHLOWSKI, J.; WHITTERN, D.; BUKO, A.; ALDER, L.; MCALPINE, J. Fusacandins A and B; novel antifungal antibiotics of the papulacandin class from *Fusarium sambucinum* II. Isolation and structural elucidation. **The journal of antibiotics**. 1995, 48, 614-618.

HORSCH, M.; MAYER, C.; SENNHAUSER, U.; RAST, D. M. β -N-acetylhexosaminidase: a target for the design of antifungal agents. **Pharmacology Therapeutics**. 1997, 76, 187-218.

IGARASHI, K. The koenigs-Knorr reaction. **Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry**. 1977, 34, 243-283.

JACKSON, M.; FROST, D.; KARWOWSKI, J.; HUMPHREY, P.; DAHOD, S.; CHOI, W.; BRANDT, K.; MALMBERG, L.; RASMUSSEN, R.; SCHERR, M.; FLAMM, R.; KADAM, S.; MCALPINE, J. Fusacandins A and B; novel antifungal antibiotics of the papulacandin class from *Fusarium sambucinum* I. Identity of the producing organism, fermentation and biological activity. **The journal of antibiotics**. 1995, 48, 608-613.

KANETO, R.; CHIBA, H.; AGEMATU, H.; SHIBAMOTO, N.; YOSHIOKA, T.; NISHIDA, H.; OKAMOTO, R. Mer-WF3010, a new member of the papulacandin family I. Fermentation, isolation and characterization. **The journal of antibiotics**. 1993, 46, 247-250.

KOMORI, T.; ITOH, Y. Chaetiacandin, a novel papulacandin II. Structure determination. **The journal of antibiotics**. 1985, 34, 544-546.

KOMORI, T.; YAMASHITA, M.; TSURUMI, Y.; KOHSAKA, M. Chaetiacandin, a novel papulacandin I. Fermentation, isolation and characterization. **The journal of antibiotics**. 1985, 4, 455-459.

LETSCHER-BRU, V.; HERBRECHT, R. Caspofungin the first representative of a new antifungal class. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 2003, 51, 513-521.

LICHTENTHALER, F. W.; HEIDEL, P. H. Preparative routes to 4-amino-4deoxy-D-galactose. **The Journal of Organic Chemistry**. 1974, 39, 1457-1462.

MAERTENS, J.; VREBOS, M.; BOOGAERTS, M. Assessing risk factors for systemic fungal infections. **European Journal of Cancer Care**. 2001, 10, 56-62.

MÄKELA, T.; MATIKAINEN, J.; WÄHÄLÄ, K.; HASE, T. Development of a Novel Hapten for Radioimmunoassay of the Lignan, Enterolactone in Plasma (Serum). Total Synthesis of (±)-*trans*-5-Carboxymethoxyenterolactone and Several Analogues. **Tetrahedron**. 2000, 56, 1873-1882.

MOHRI, K.; WATANABE, Y.; YUKI, Y.; MITSURU, S.; ISOBE, K.; SUGIMOTO, M.; TSUDA, Y. Synthesis of glycosylcurcuminoids. **Chem. Pharm. Bull.** 2003, 51, 1268-1272.

NCCLS. Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade a Terapia Antifúngica das Leveduras; Norma Aprovada—Segunda Edição. NCCLS document M27-A2 [ISBN 1-56238-469-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 Estados Unidos, 2002.

OKADA, H.; NAGASHIMA, M.; SUZUKI, H.; NAKAJIMA, S.; KOJIRI, K.; SUDA, H. BE-29602, a new member of the papulacandin family. **The journal of antibiotics**. 1996, 49, 103-106.

PFALLER, M. A.; MESSER, S. A.; COFFMANN, S. Comparison of visual and spectrophotometric methods os MIC endpoint determination by using broth microdilution methods to test five antifungal agents, including the new triazole D0870. **Journal of Clinical Microbiology**. 1995, 33, 1094-1097.

PRETSCH, E.; CLERC, T.; SEIBL, J.; SIMON, W. Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds. 2.ed. New York: Springer-Verlag, 1989.

RÖMMELE, G.; TRAXLER, P.; WEHRLI, W. Papulacandins – the relationship between chemical structure and effect on glucan synthesis in yeast. **Journal of Antibiotics**. 1983, 36, 1539-1542.

RUIZ-HERRERA, J.; SAN-BLAS, G. Chitin synthesis as a target for antifungal drugs. **Current Drug Targets – Infectious Disorders**. 2003, 3, 77-91.

SCHMATZ, D. M.; ROMANCHEK, M. A.; PITTARELLI, L. A.; SCHWARTZ, R. E.; FROMTLING, R. A.; NOLLSTADT, K. H.; VANMIDDELESWORTH, F. L.; WILSON, K. E.; TURNER, M. J. Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia with 1,3- β -glucan synthesis inhibitors. **Proceedings of the National Academy of Science**. 1990, 87, 5950-5954.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. Identificação espectrométrica de Compostos Orgânicos. 7.ed. Rio de Janeiro: LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2007. 490p.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYLHE, C. B. **Química Orgânica v2**. 8.ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006. 542p.

TRAXLER, P.; GRUNER, J.; AUDEN, J. A. L. Papulacandins, a new family of antibiotics with antifungal activity. **The Journal of Antibiotics**. 1977, 30, 289-296.

TRAXLER, P.; TOSCH, W.; ZAK, O. Papulacandins – synthesis and biological activity of papulacandin B derivatives. **The Journal of Antibiotics**. 1987, 40, 1146-1164.

VICENTE, M. F.; BASILIO, A.; CABELLO, A.; PELÁEZ, F. Microbial natural products as a source of antifungals. **Clinical Microbiology and Infection**. 2003, 9, 15-32.

YEUNG, C. M.; KLEIN, L. L.; LARTEY, P. A. Preparation and antifungal activity of fusacandin analogs: C-6' side chain esters. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. 1996, 6, 819-822.

ZHANG, X.; GUO, C.; XU, J.; YU, R. Synthesis of acetylclycosylated metalloporphyrins and their catalysis for cyclohexane oxidation with PhIO under mild condition.

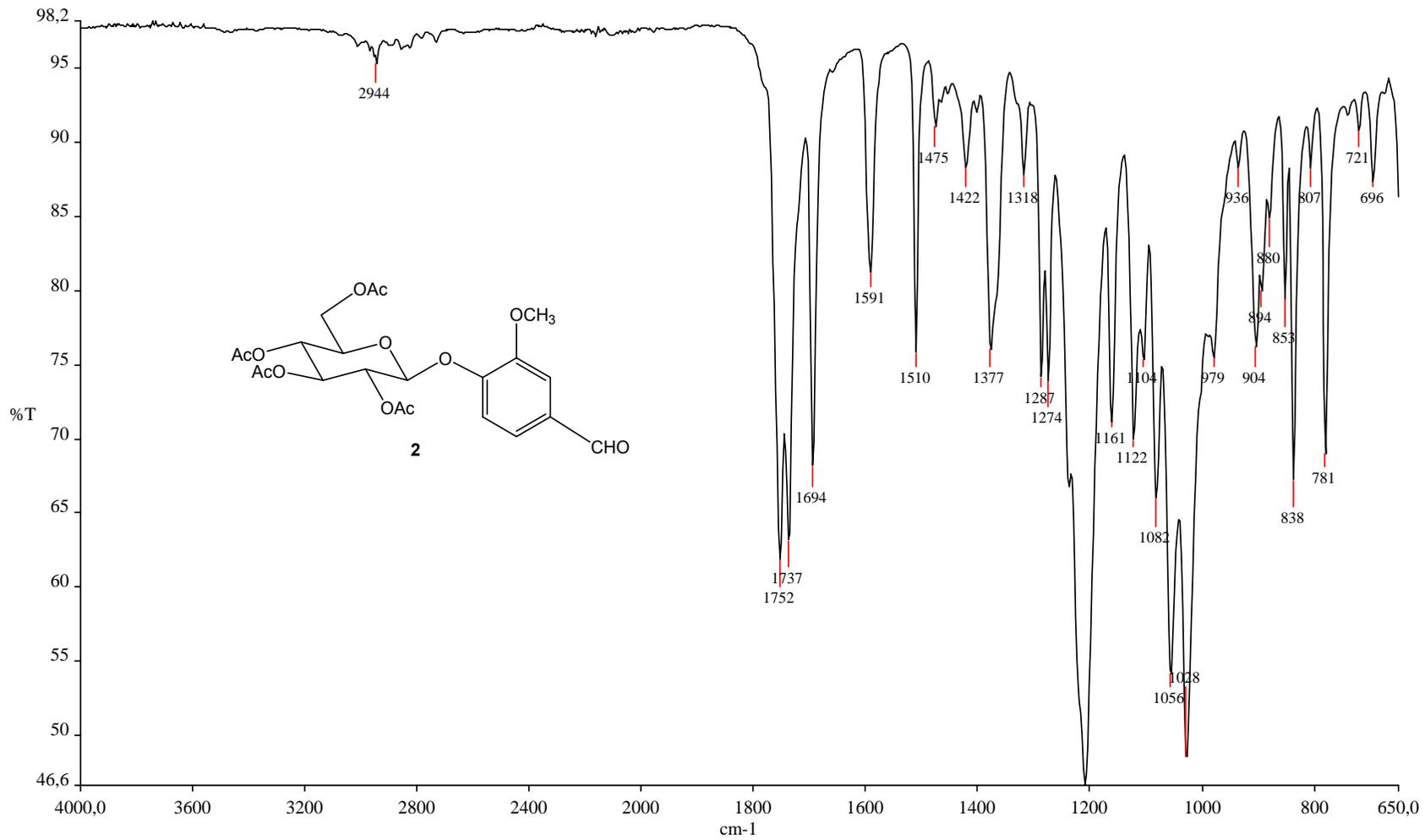


Figura A.1 - Espectro no infravermelho de 2

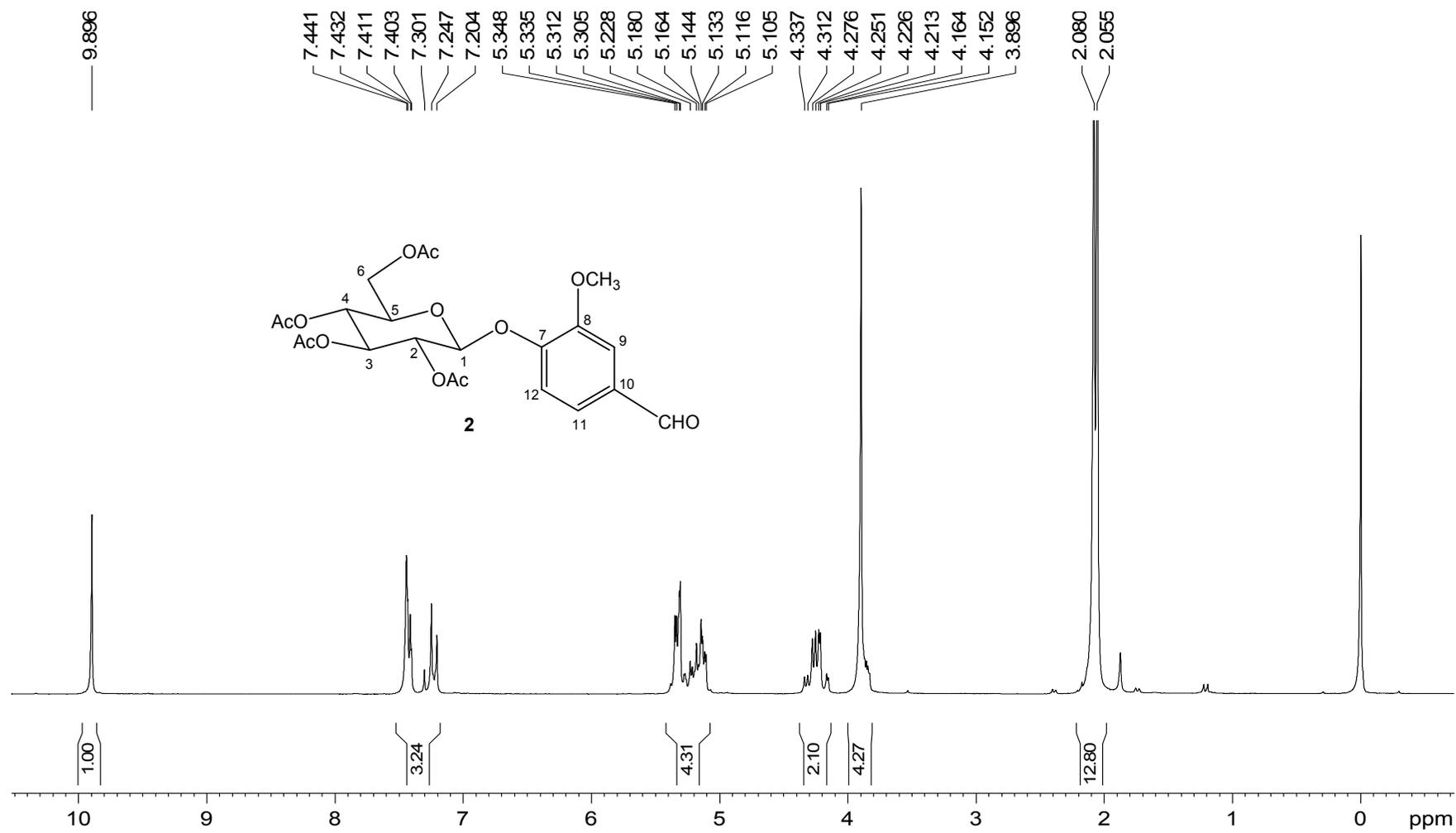


Figura A.2 - Espectro de RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ) de **2**

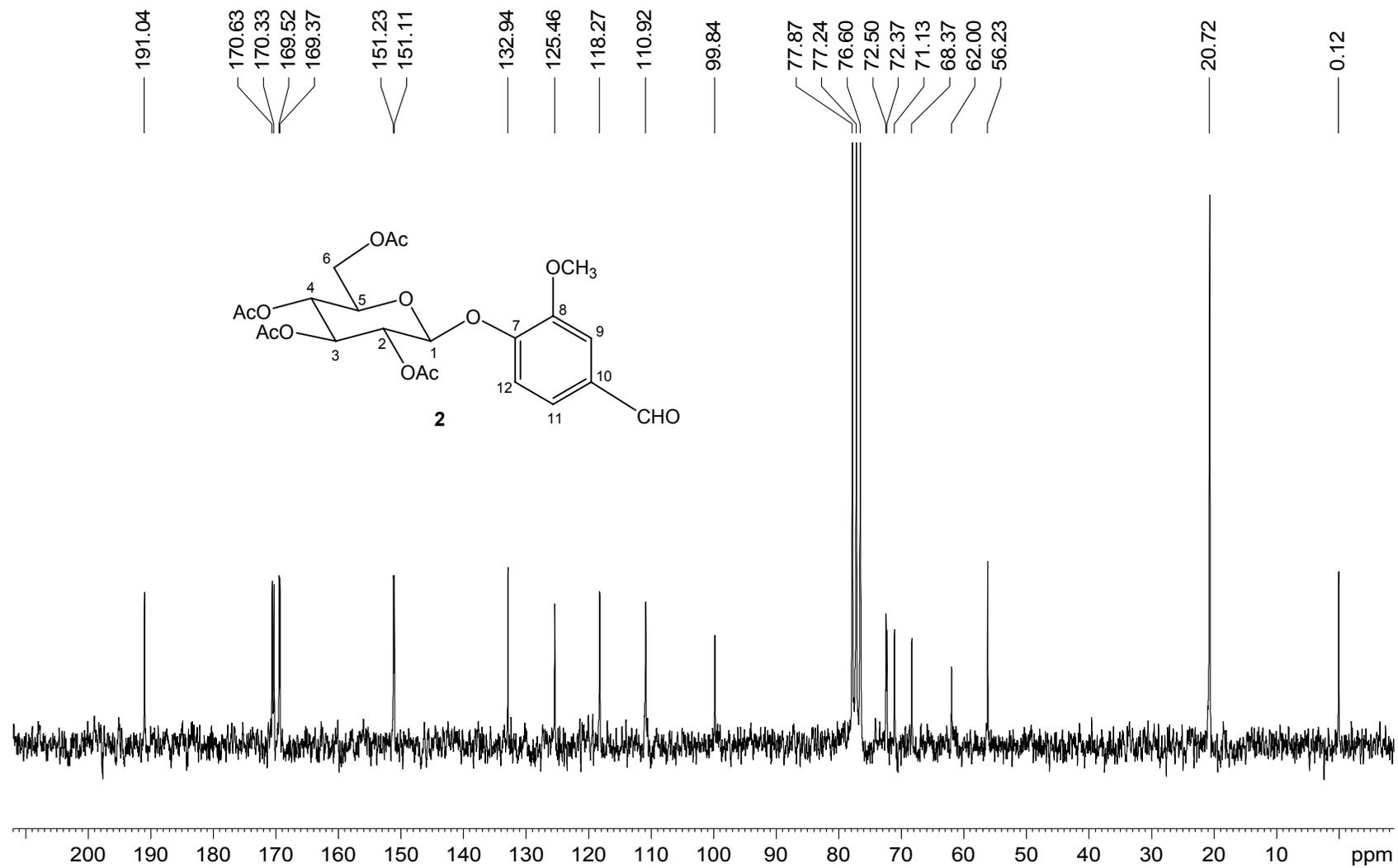


Figura A.3 - Espectro de RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ) de **2**

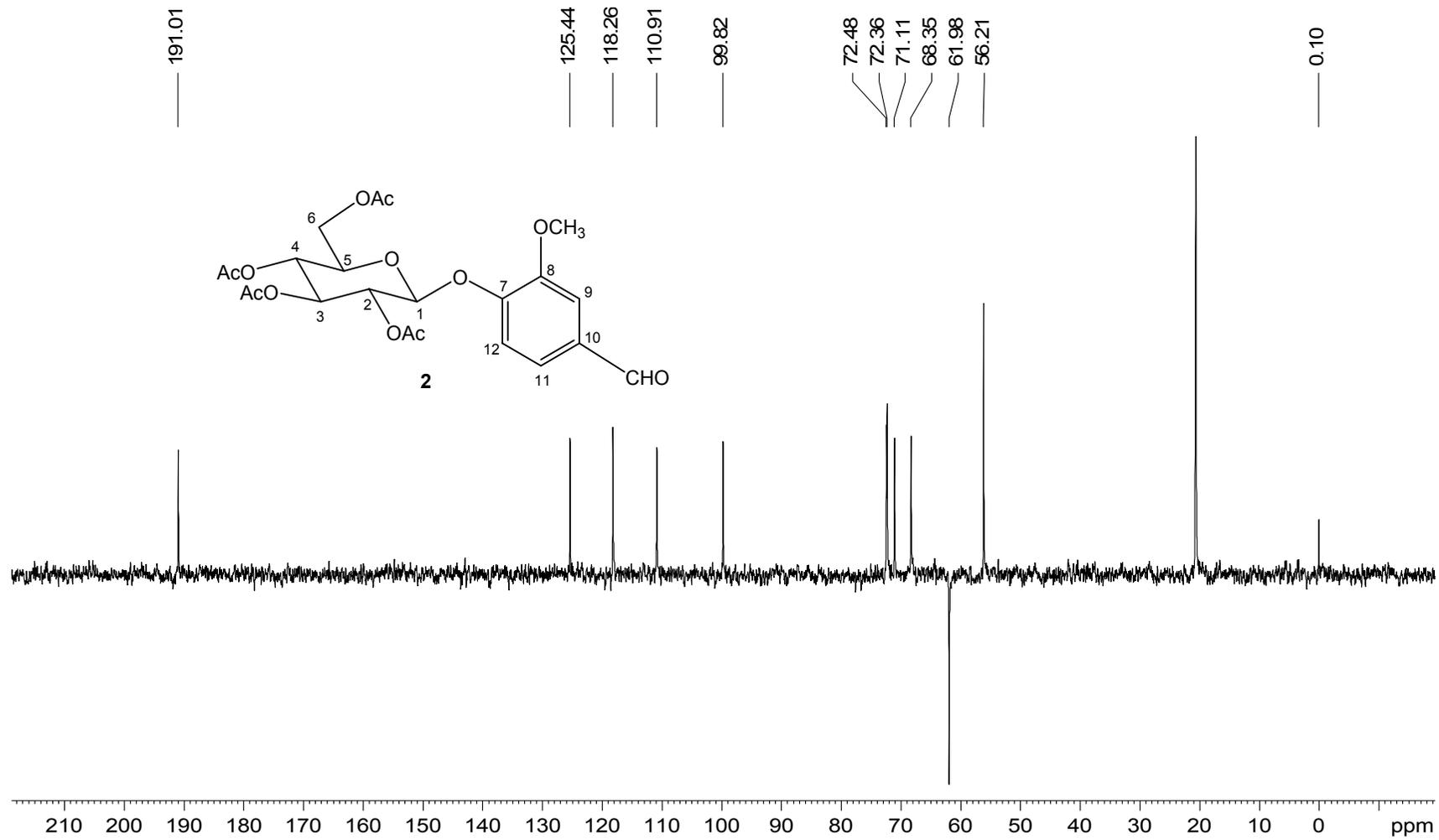


Figura A.4 - Espectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl₃, δ) de **2**

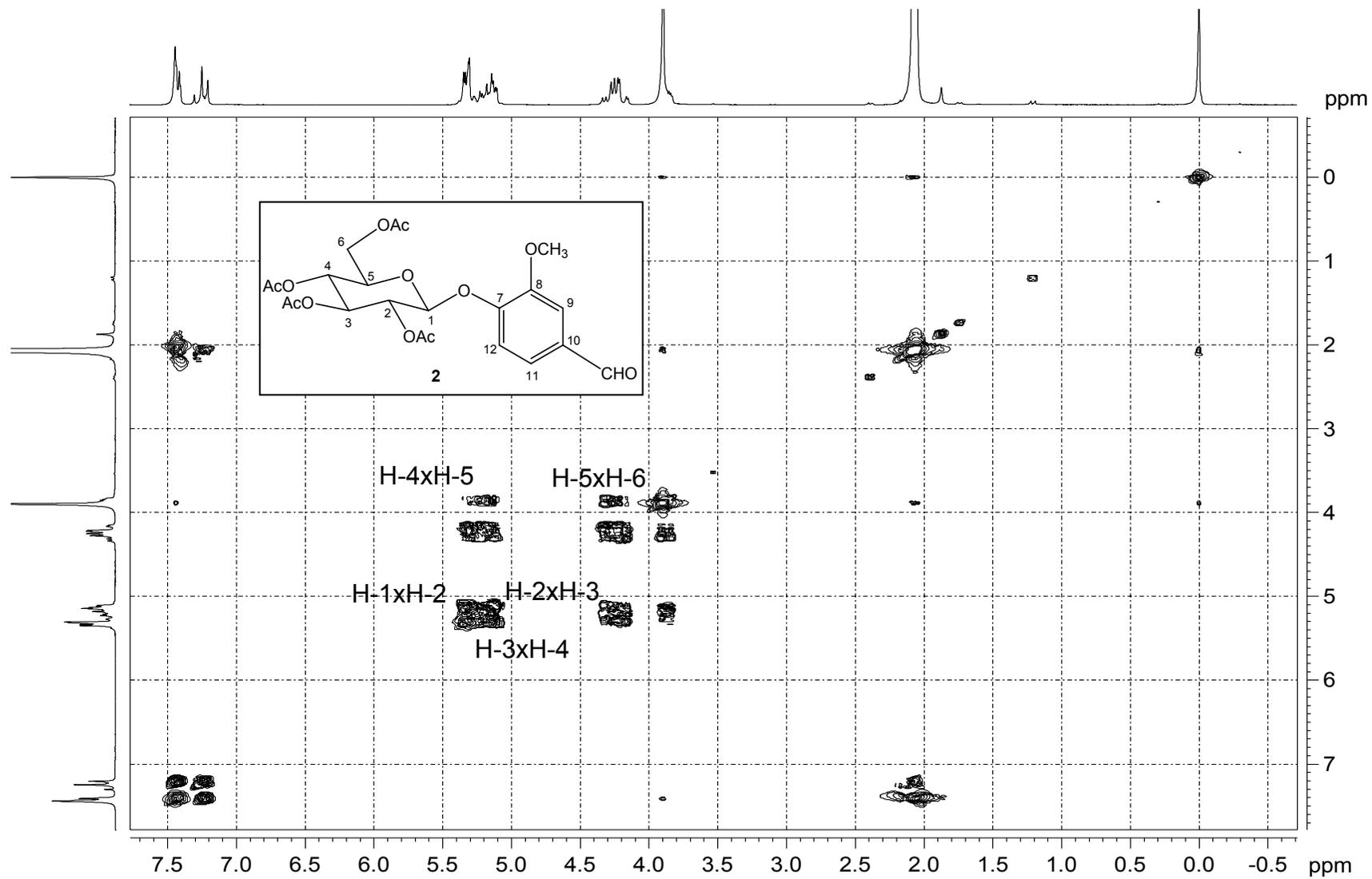


Figura A.5 - Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl₃, δ) de **2**

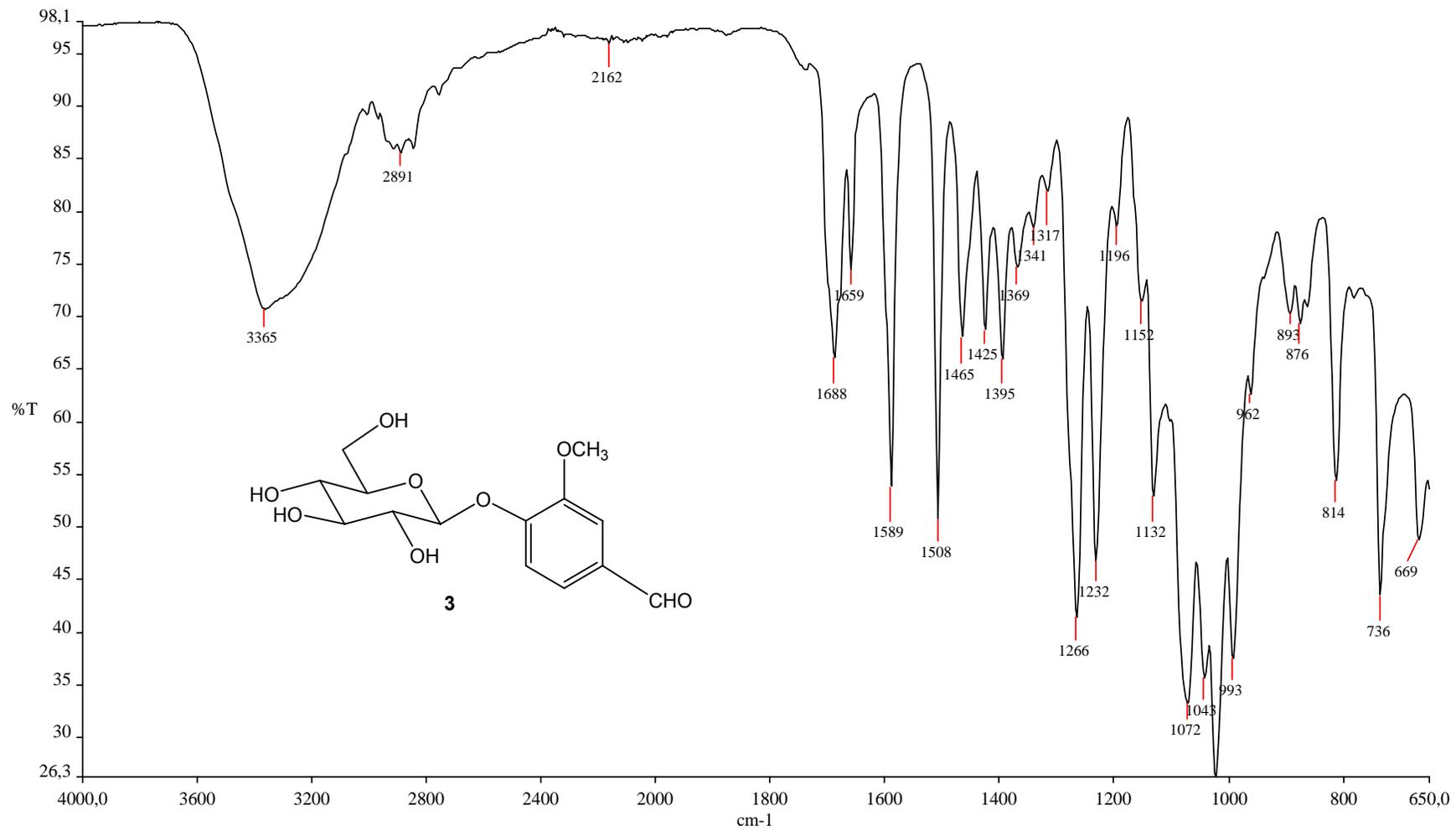


Figura A.6 - Espectro no infravermelho de 3

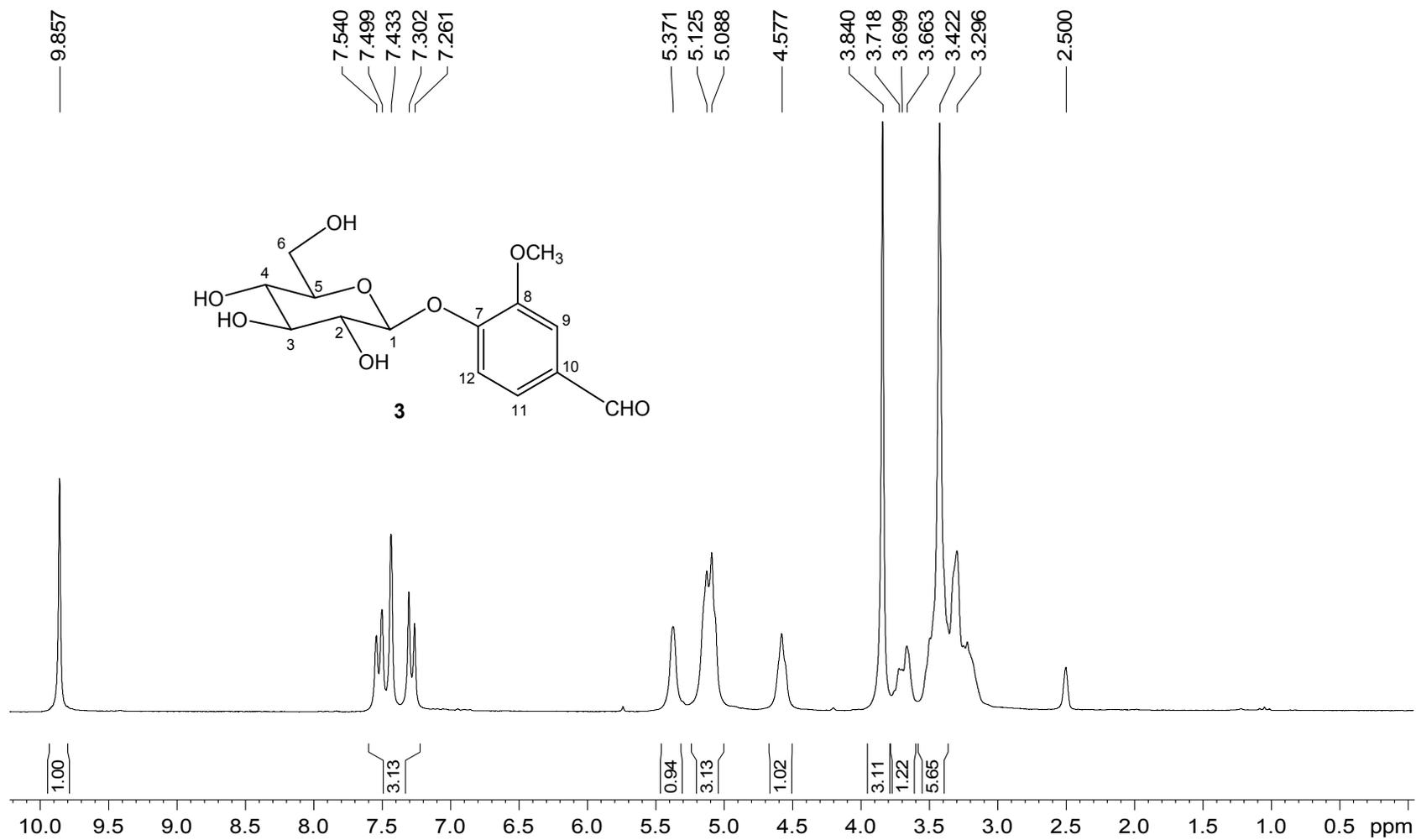


Figura A.7 - Espectro de RMN ¹H (200 MHz, DMSO, δ) de **3**

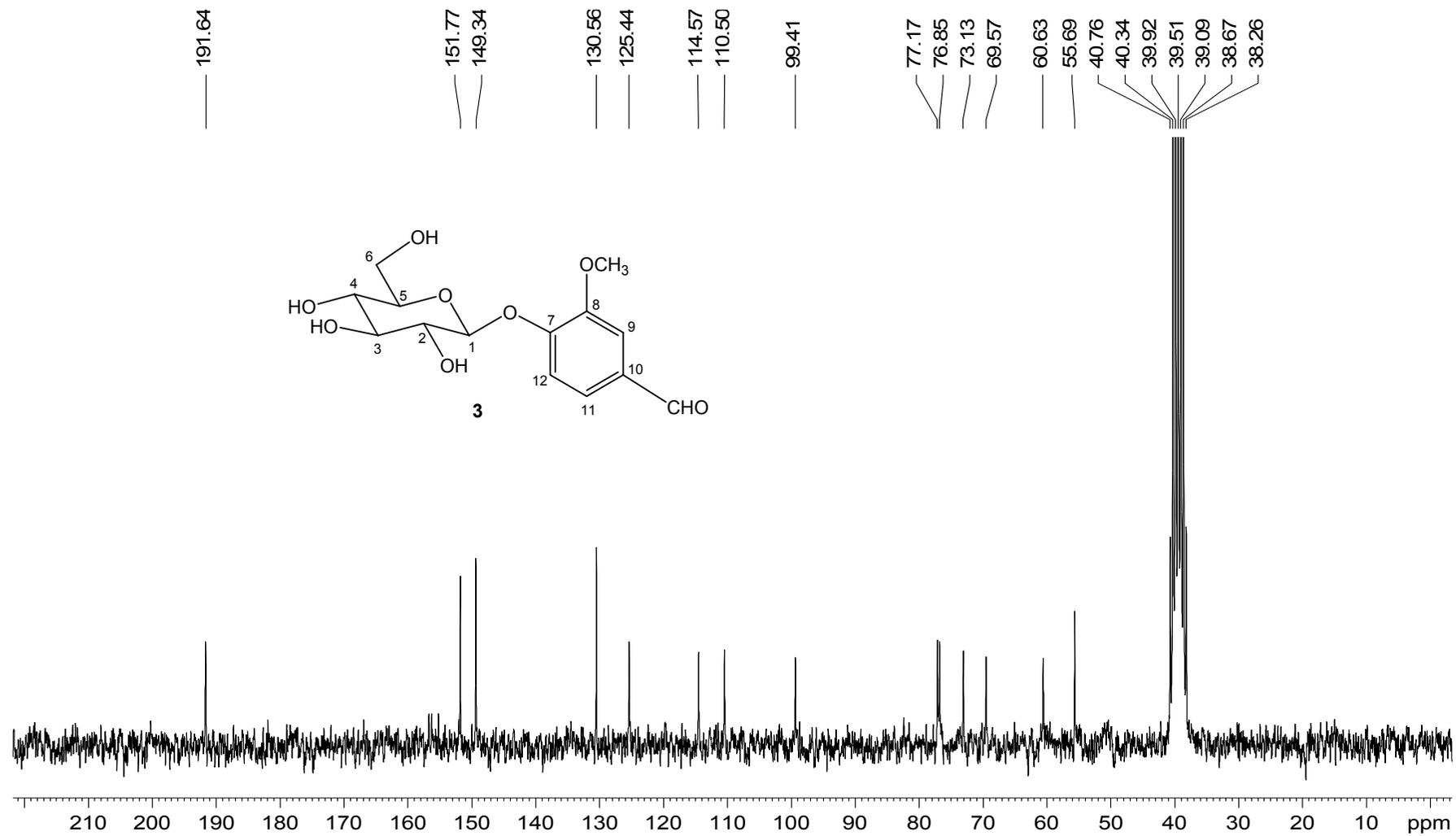


Figura A.8 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO, δ) de **3**

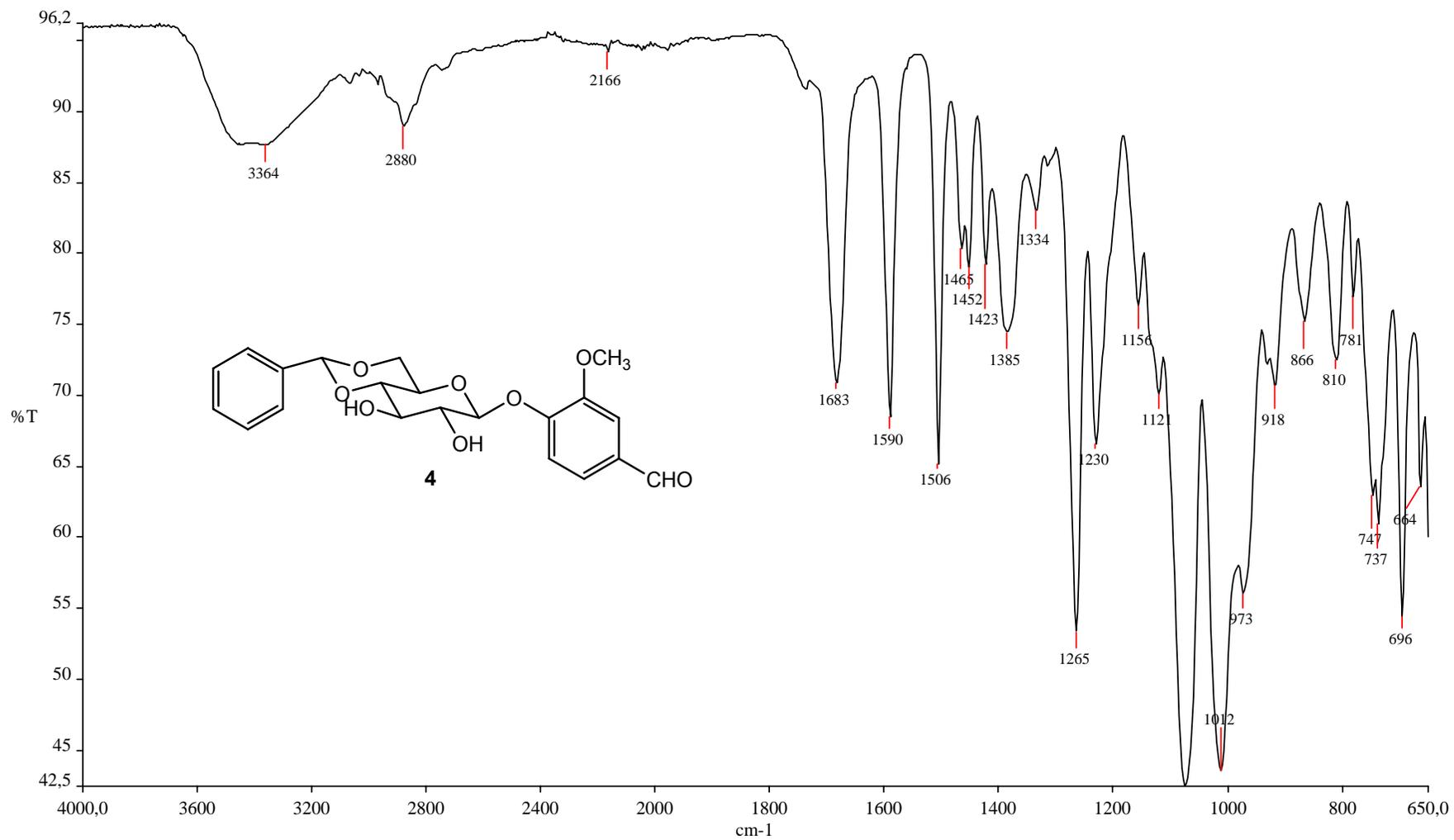
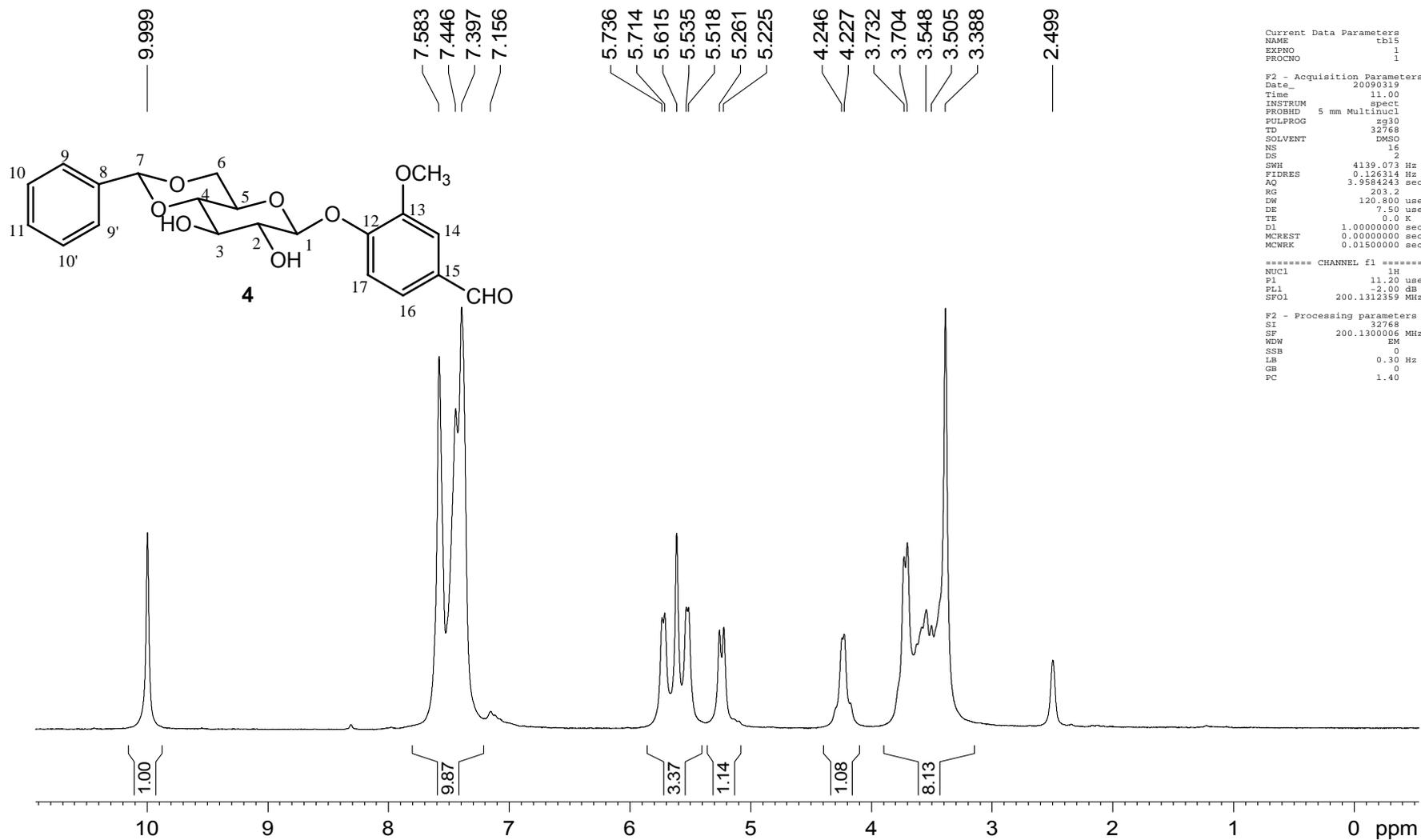


Figura A.9 - Espectro no infravermelho de 3



```

Current Data Parameters
NAME      tbl5
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090319
Time     11.00
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm Multinucl
PULPROG zg30
TD       32768
SOLVENT  DMSO
NS       16
DS       2
SWH      4139.073 Hz
FIDRES   0.126314 Hz
AQ       3.9584243 sec
RG       203.2
DW       120.800 usec
DE       7.50 usec
TE       0.0 K
D1       1.00000000 sec
MCREST   0.00000000 sec
MCWRK    0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       11.20 usec
PL1      -2.00 dB
SFO1     200.1312359 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       200.1300006 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.40

```

Figura A.10 - Espectro de RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆, δ) de **4**

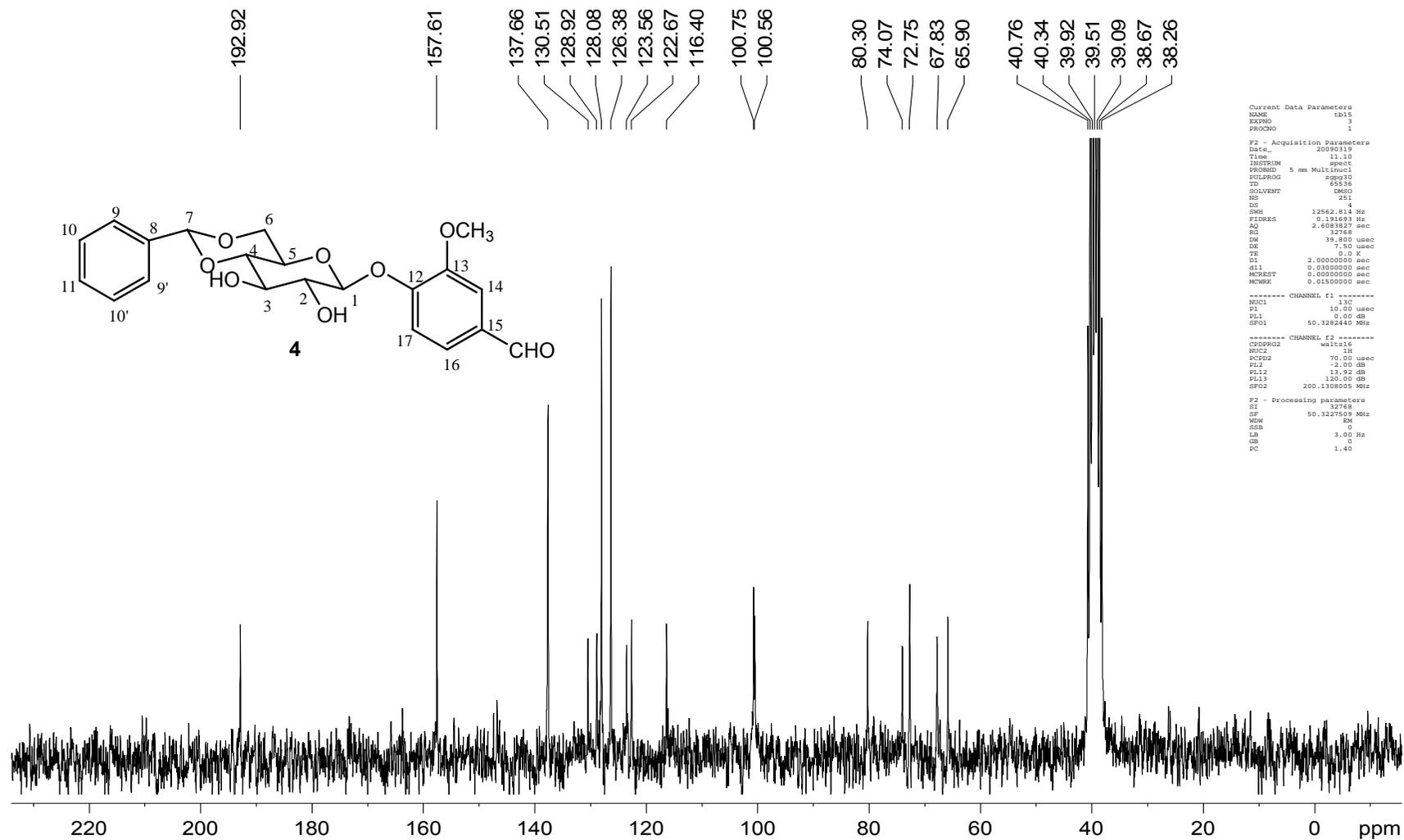


Figura A.11 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **4**

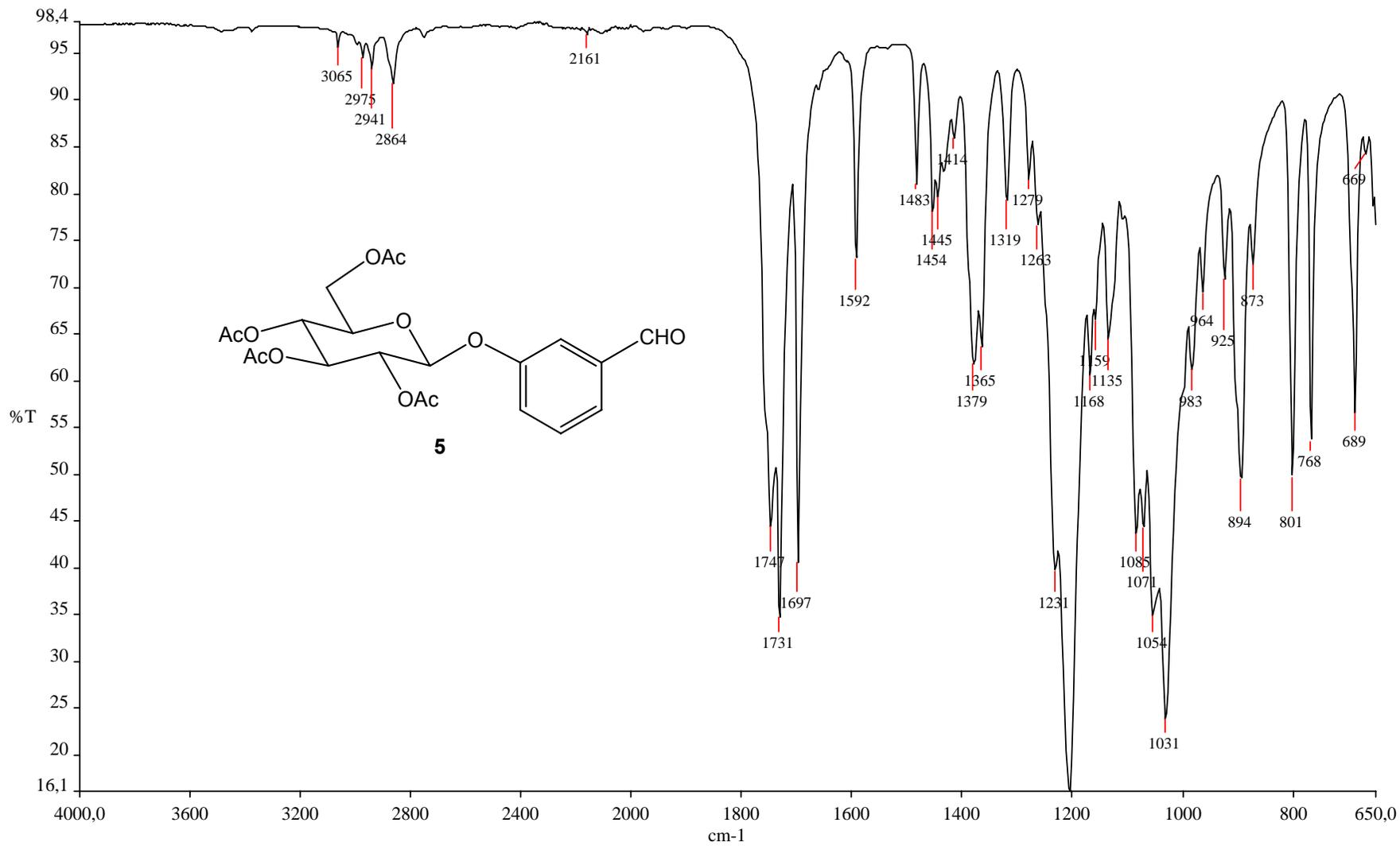


Figura A.12 - Espectro no infravermelho de 5

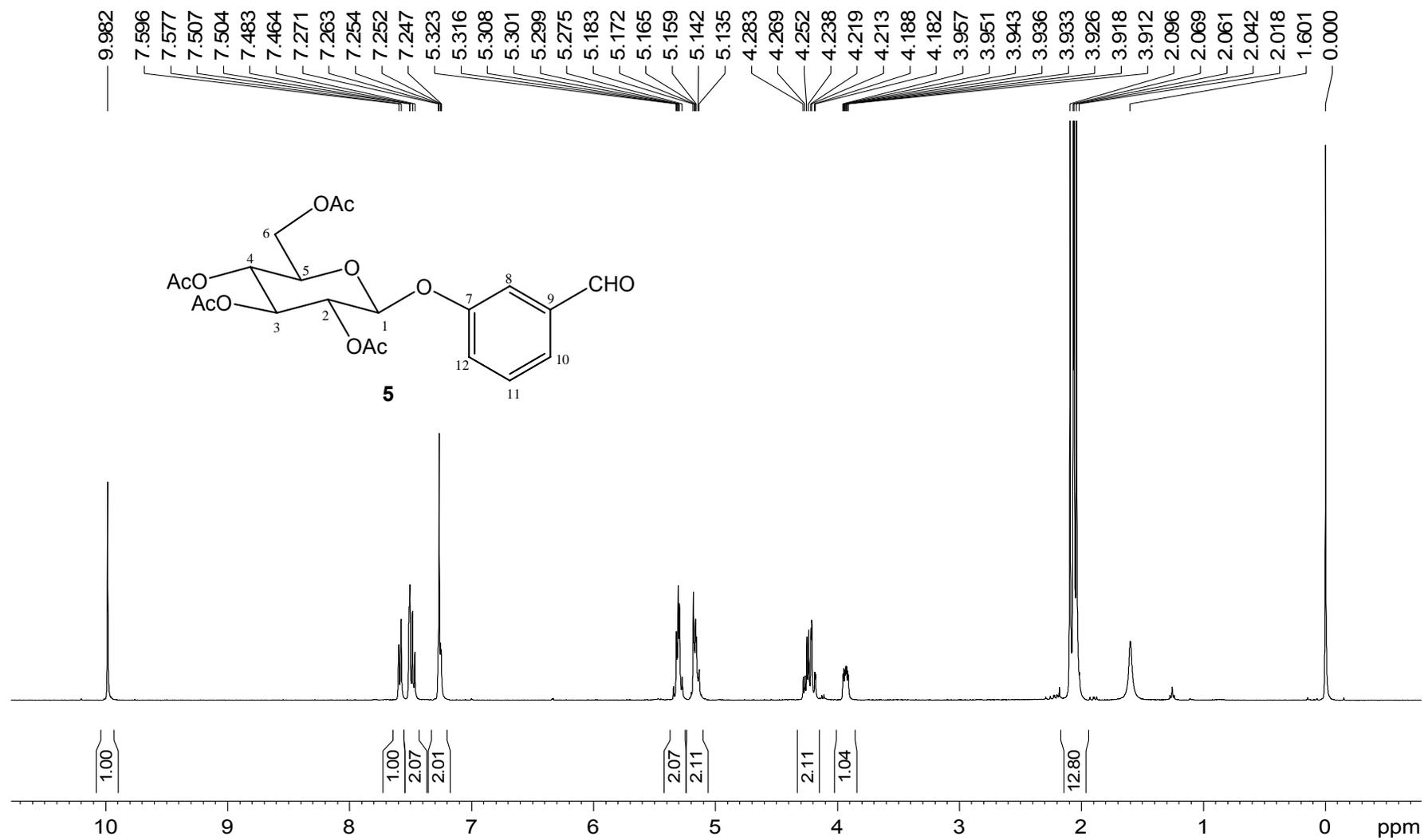


Figura A.13 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ) de **5**

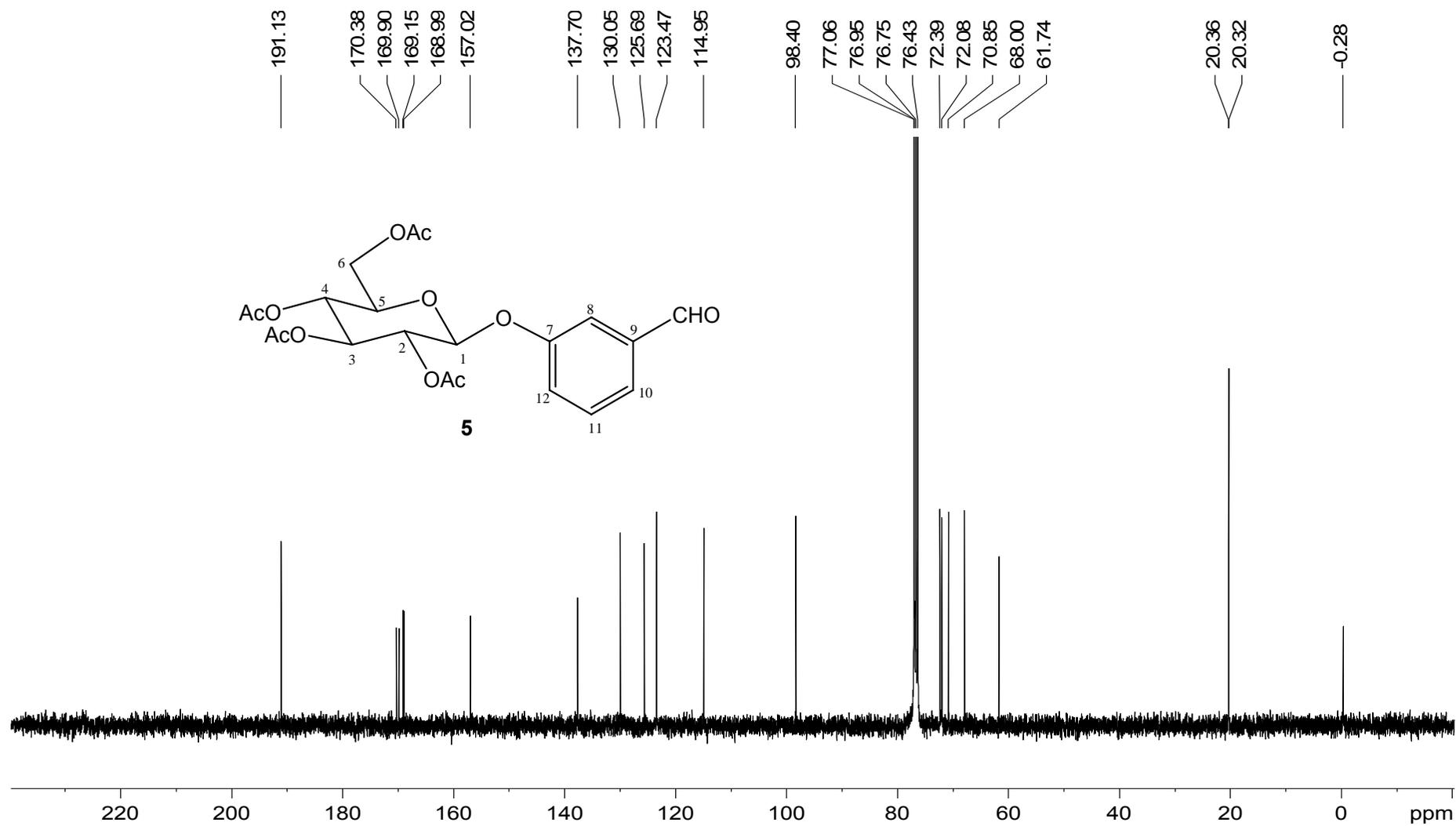


Figura A.14 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **5**

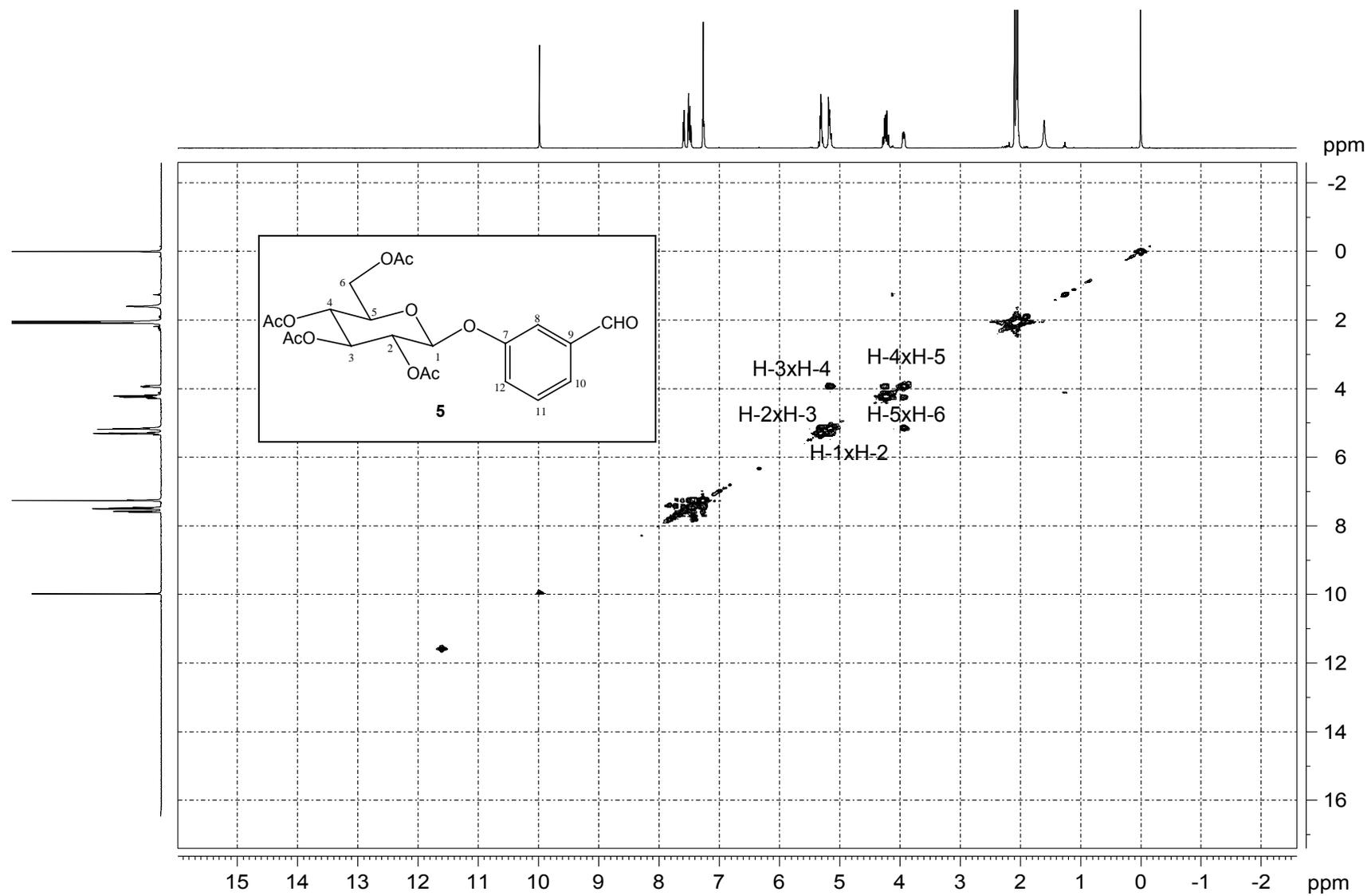


Figura A.15 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl₃, δ) de **5**

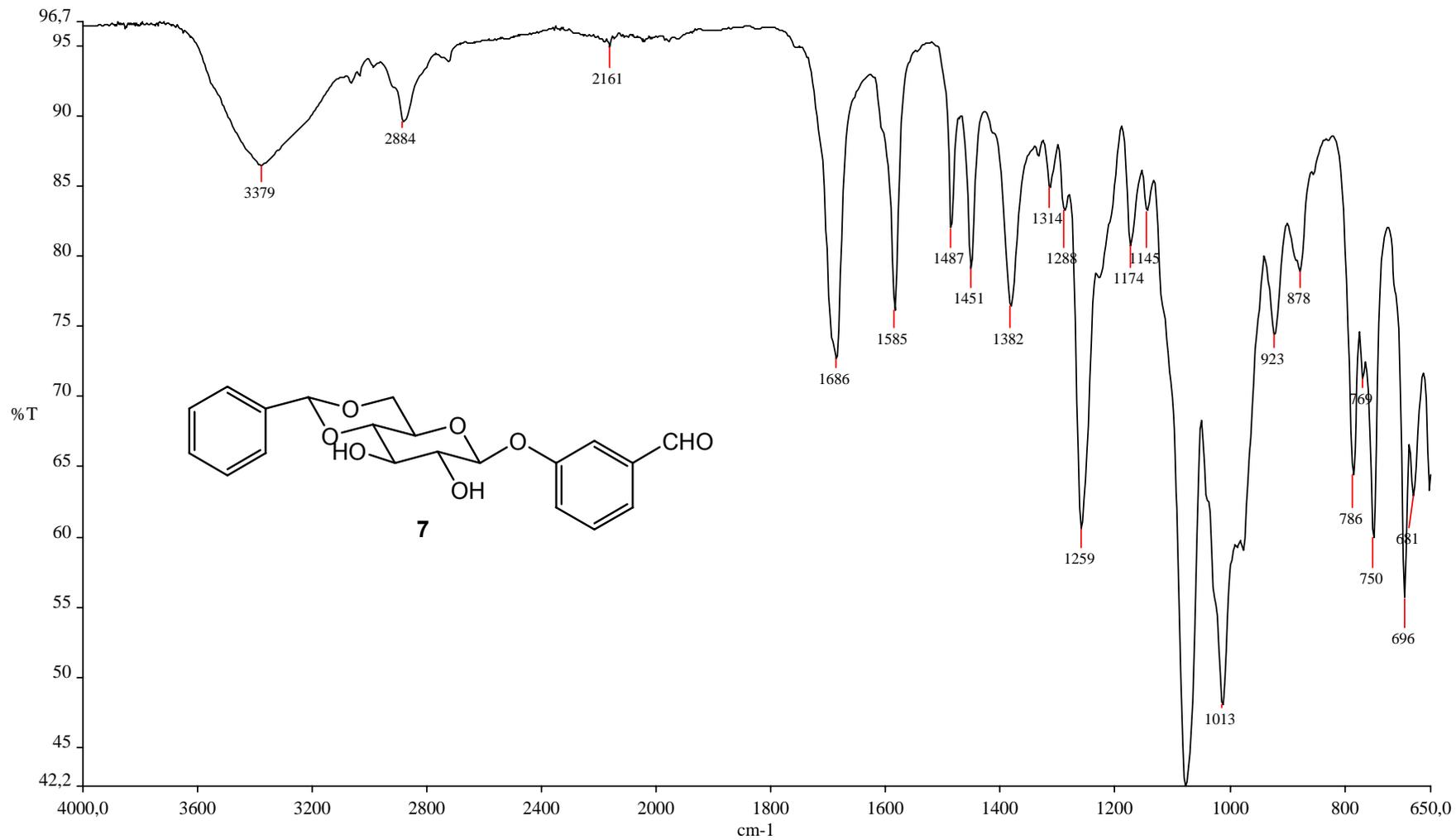


Figura A.16 - Espectro no infravermelho de 7

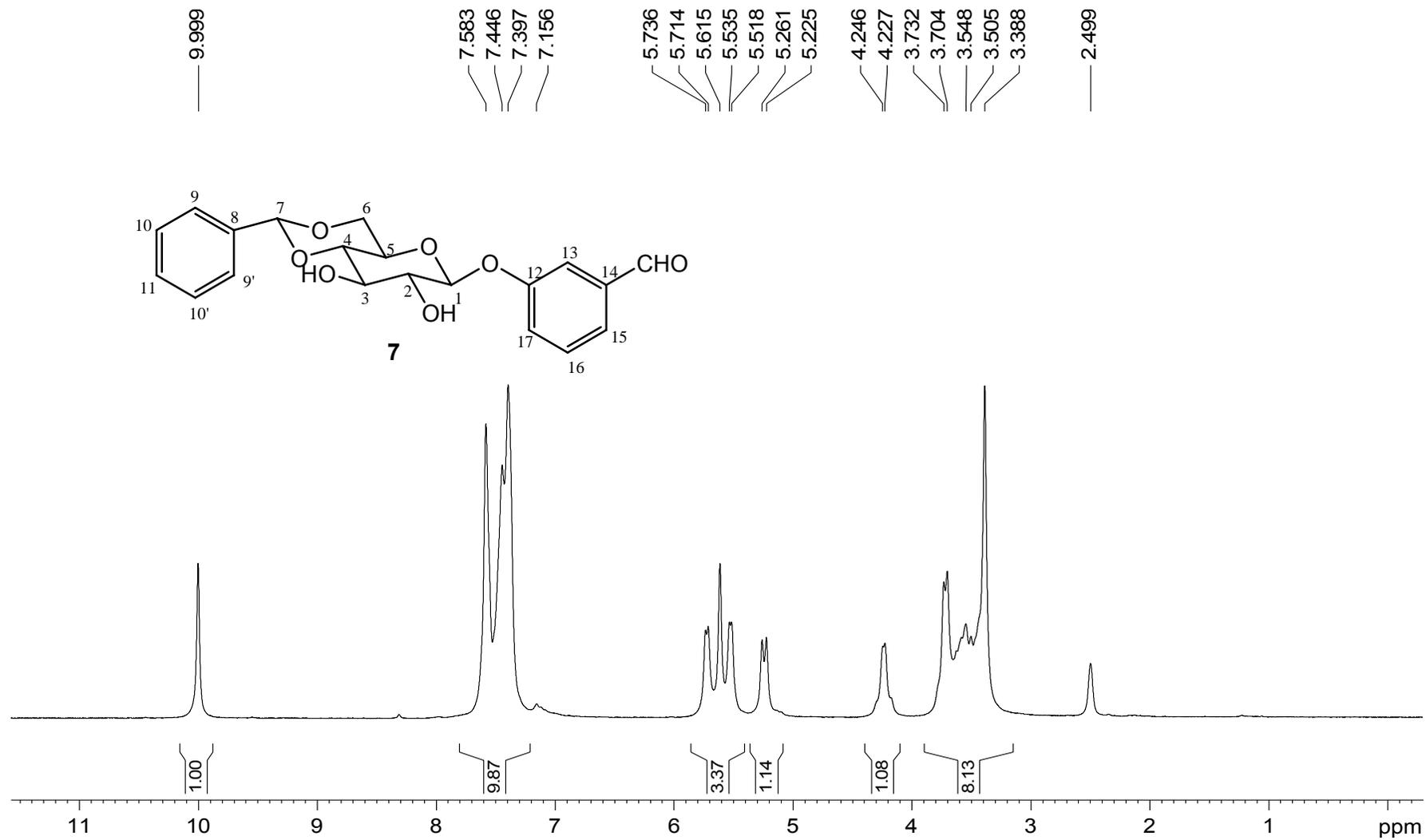


Figura A.17 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **7**

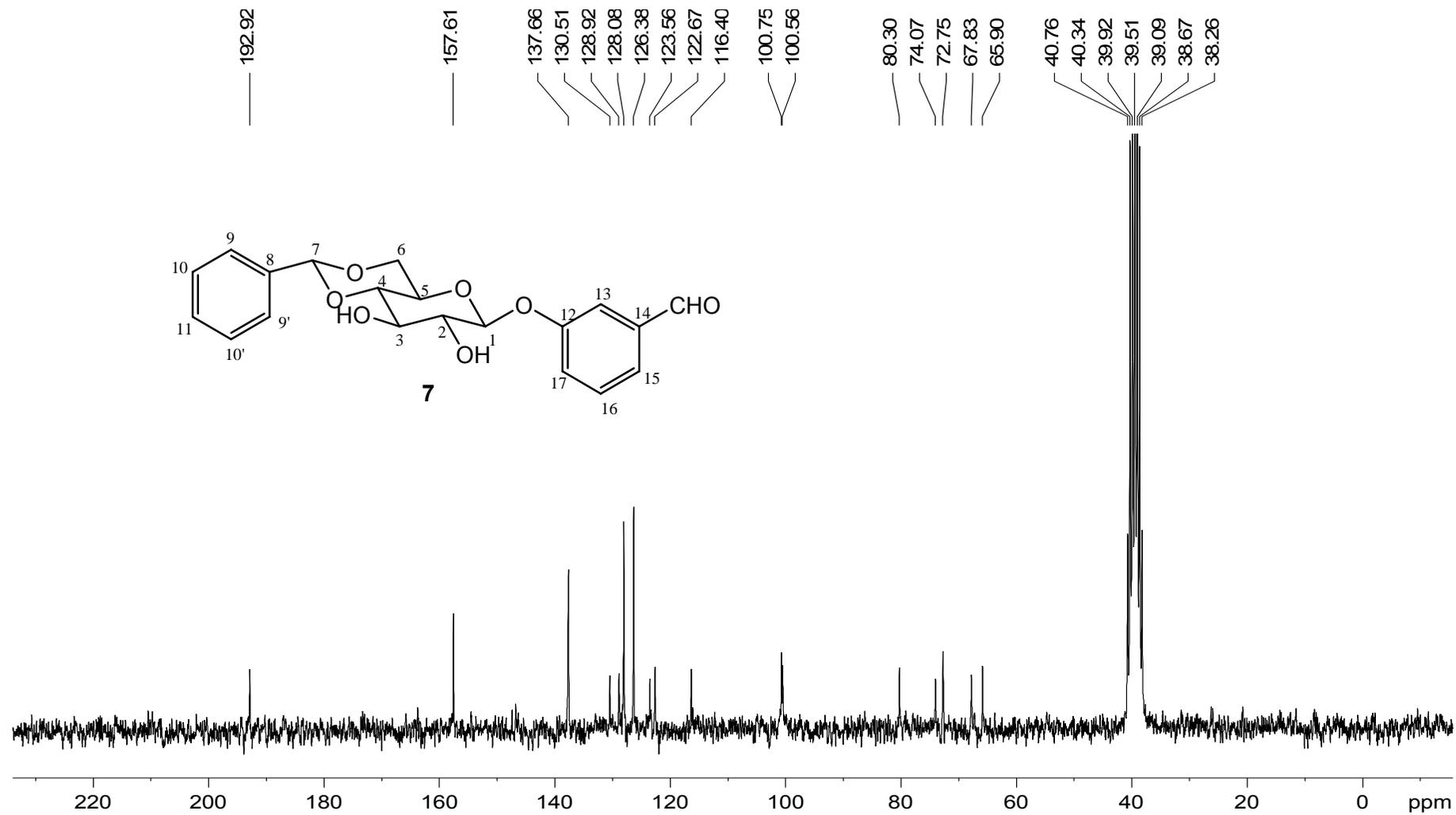


Figura A.18 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **7**

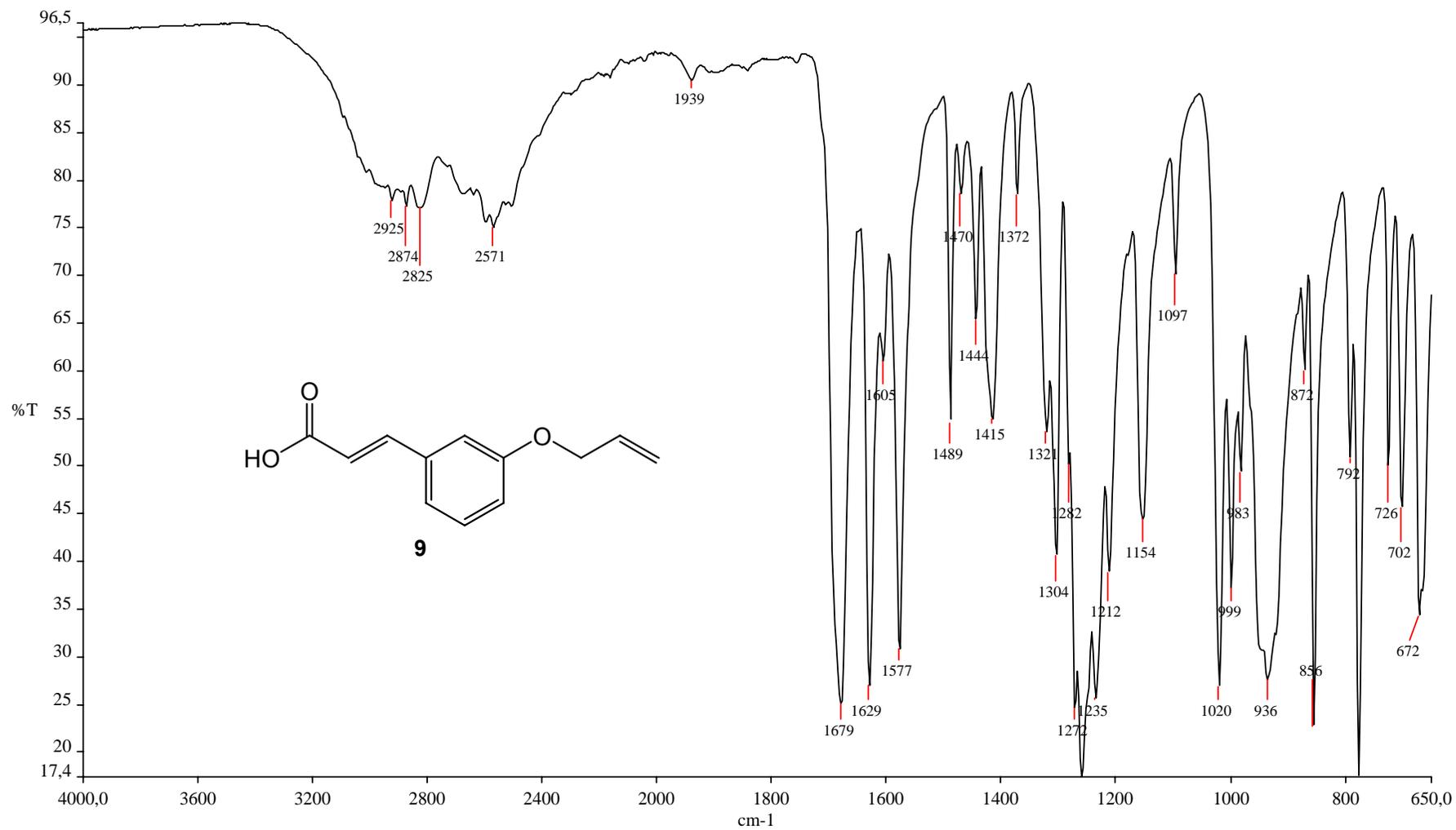


Figura A.19 - Espectro no infravermelho de **9**

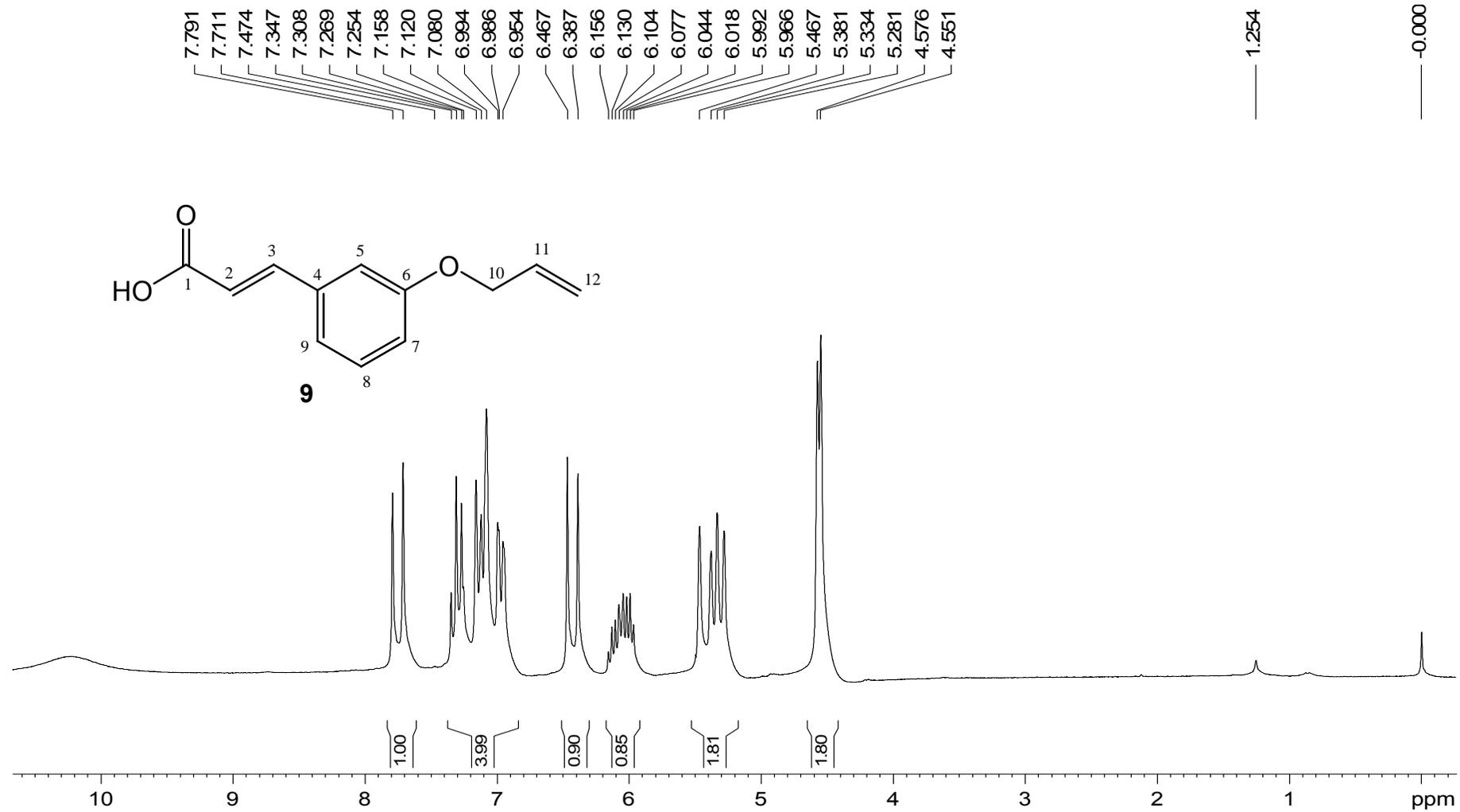


Figura A.20 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ) de **9**

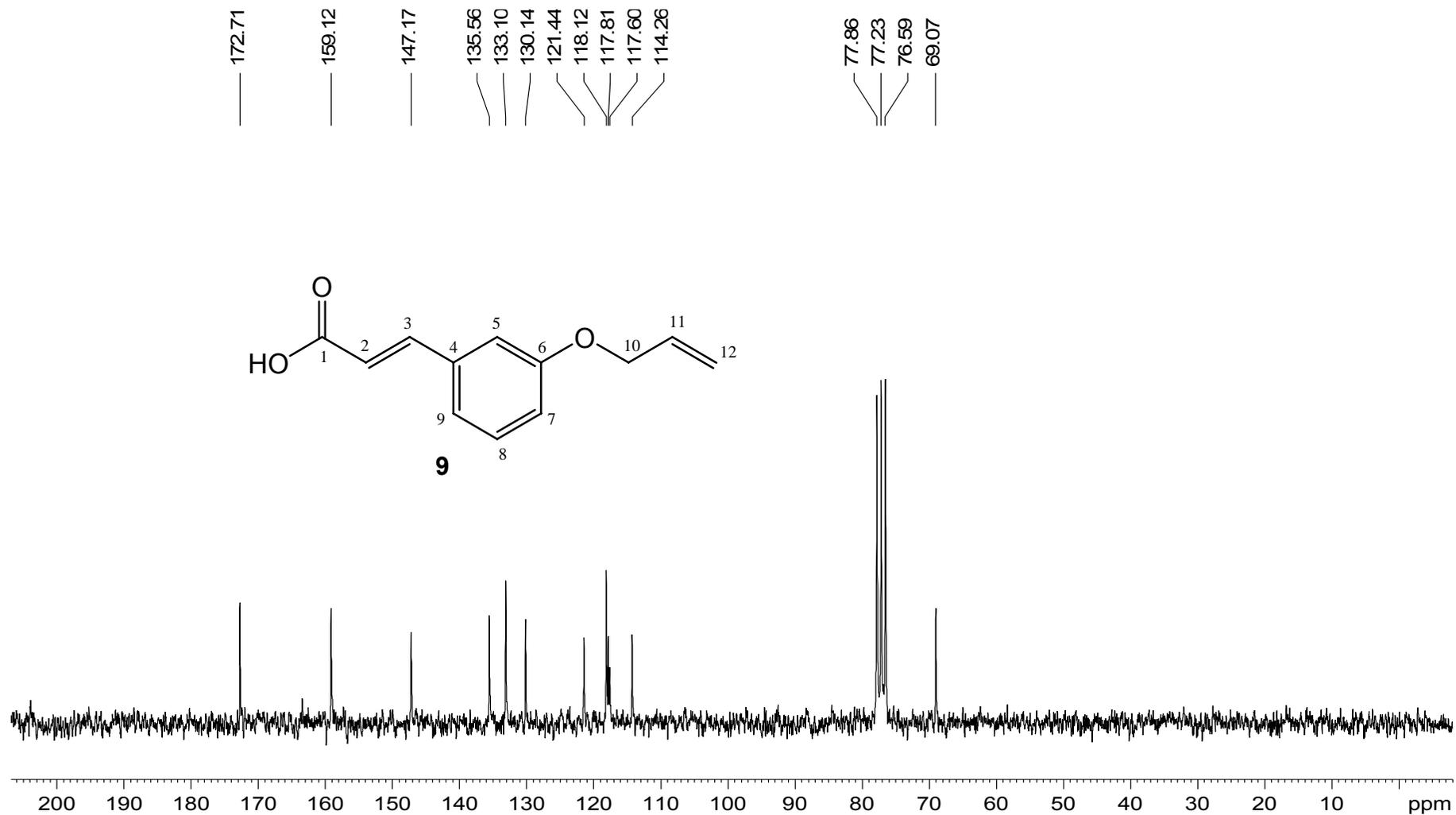


Figura A.21 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **9**

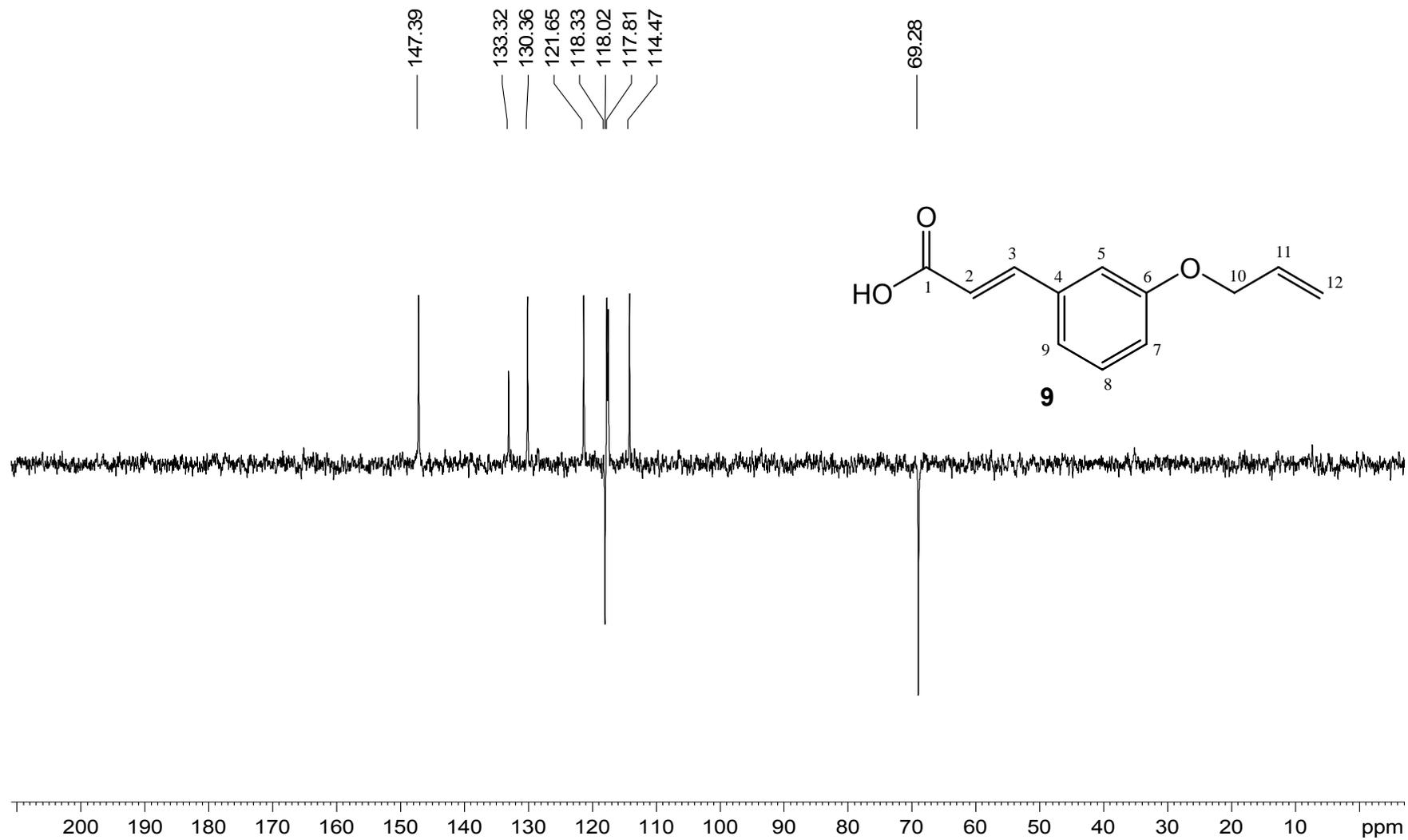


Figura A.22 - Espectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **9**

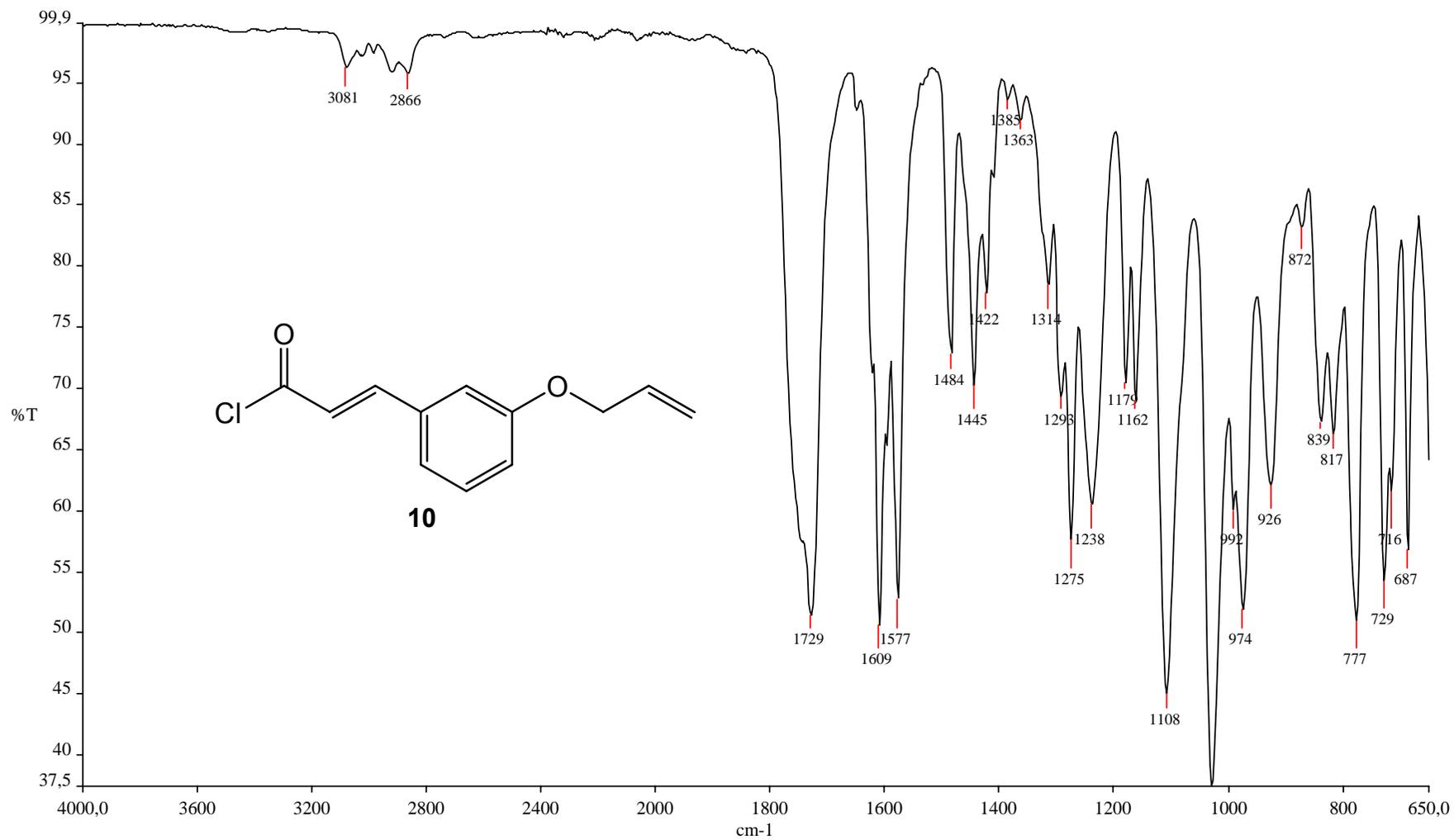


Figura A.23 - Espectro no infravermelho de **10**

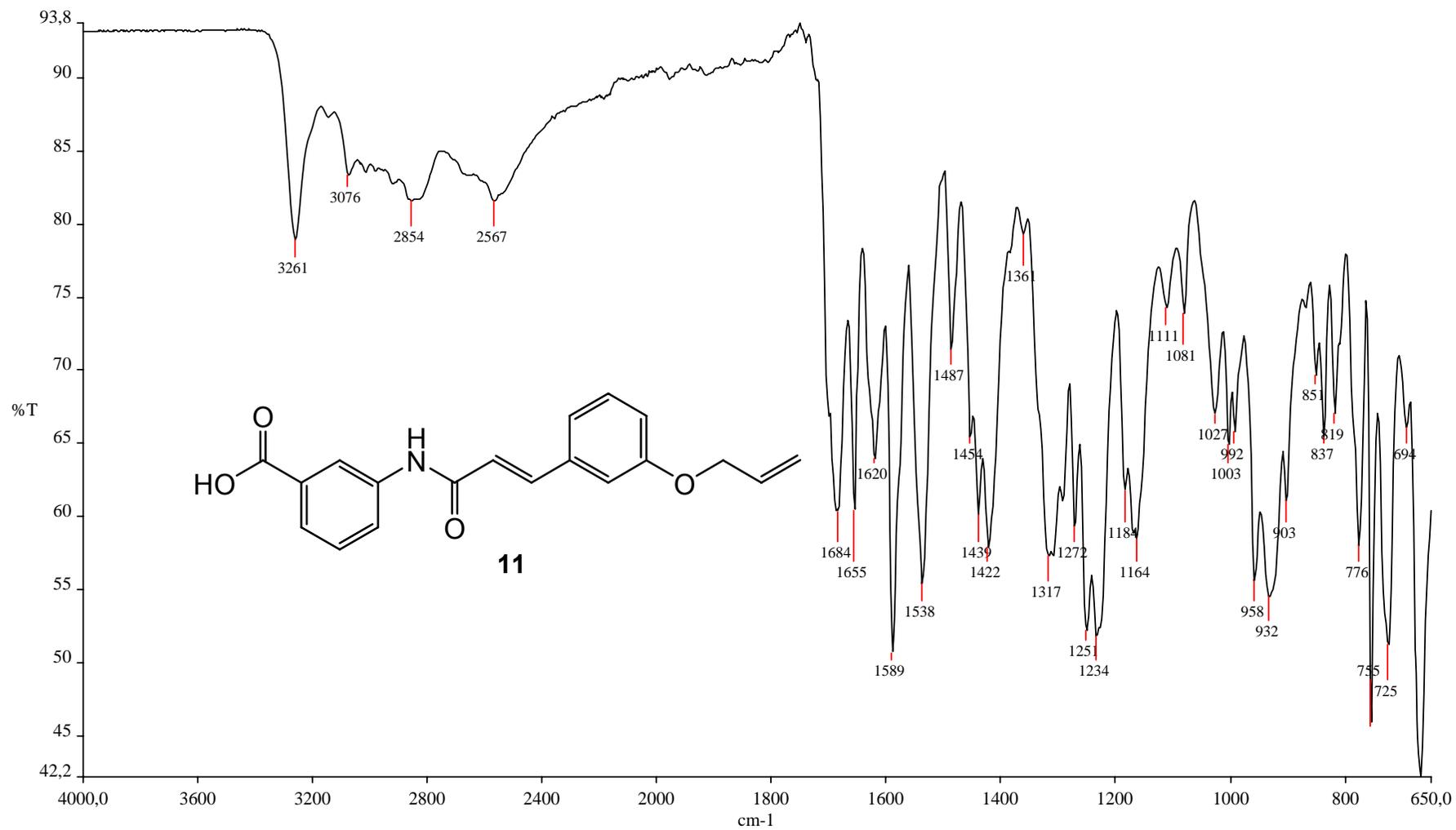


Figura A.24 - Espectro no infravermelho de **11**

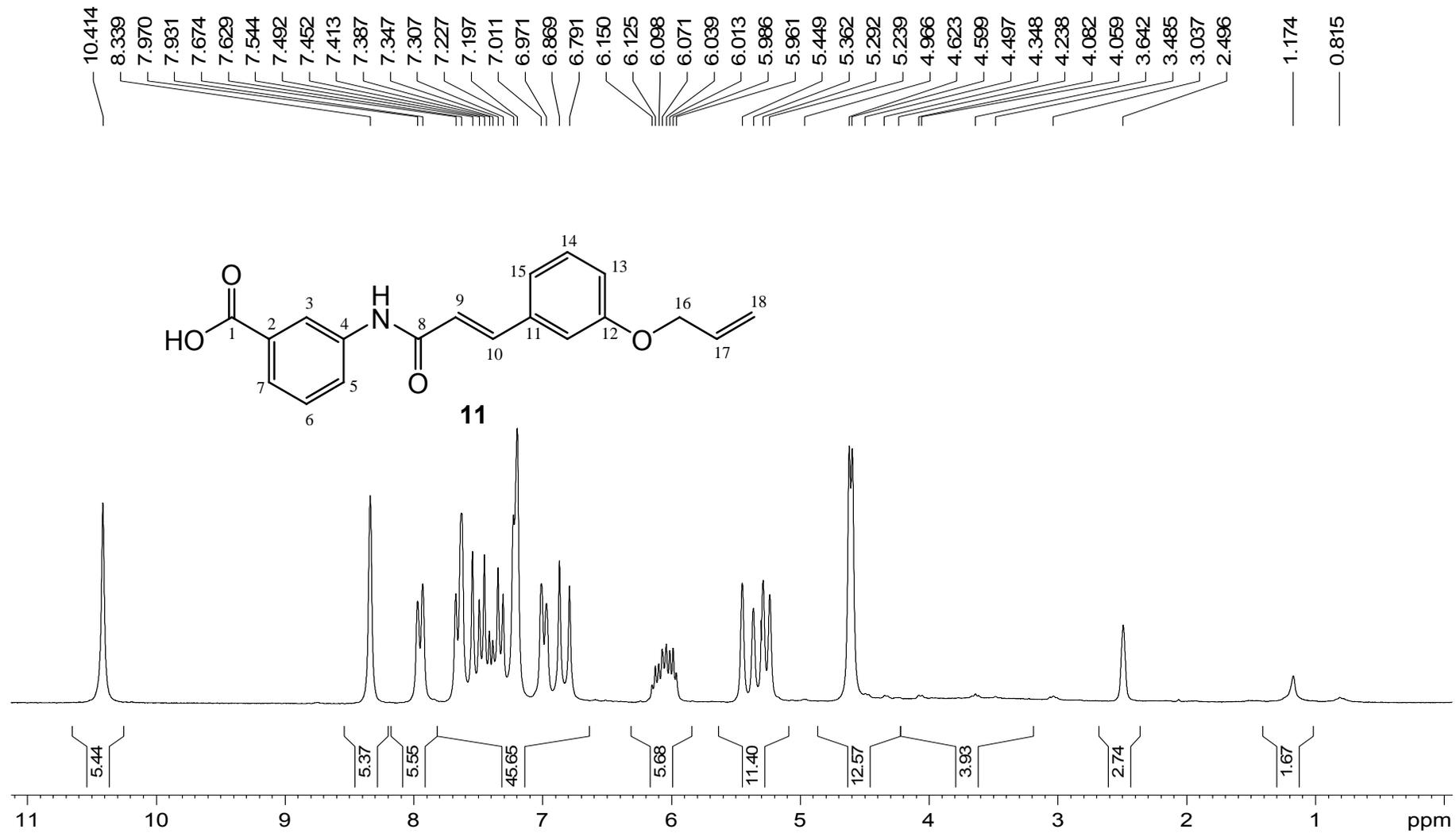


Figura A.25 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6 , δ) de **11**

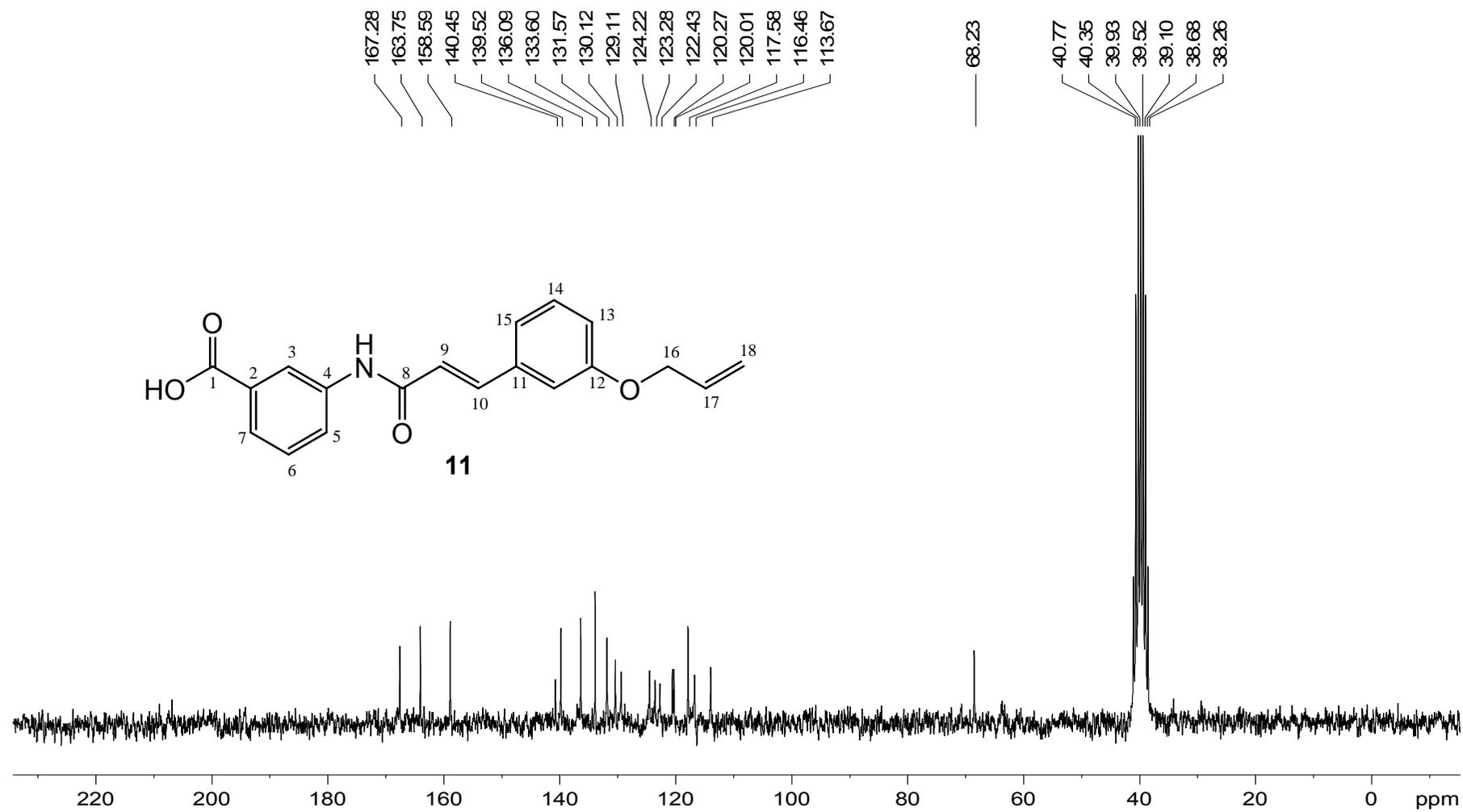


Figura A.26 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO-d, δ) de **11**

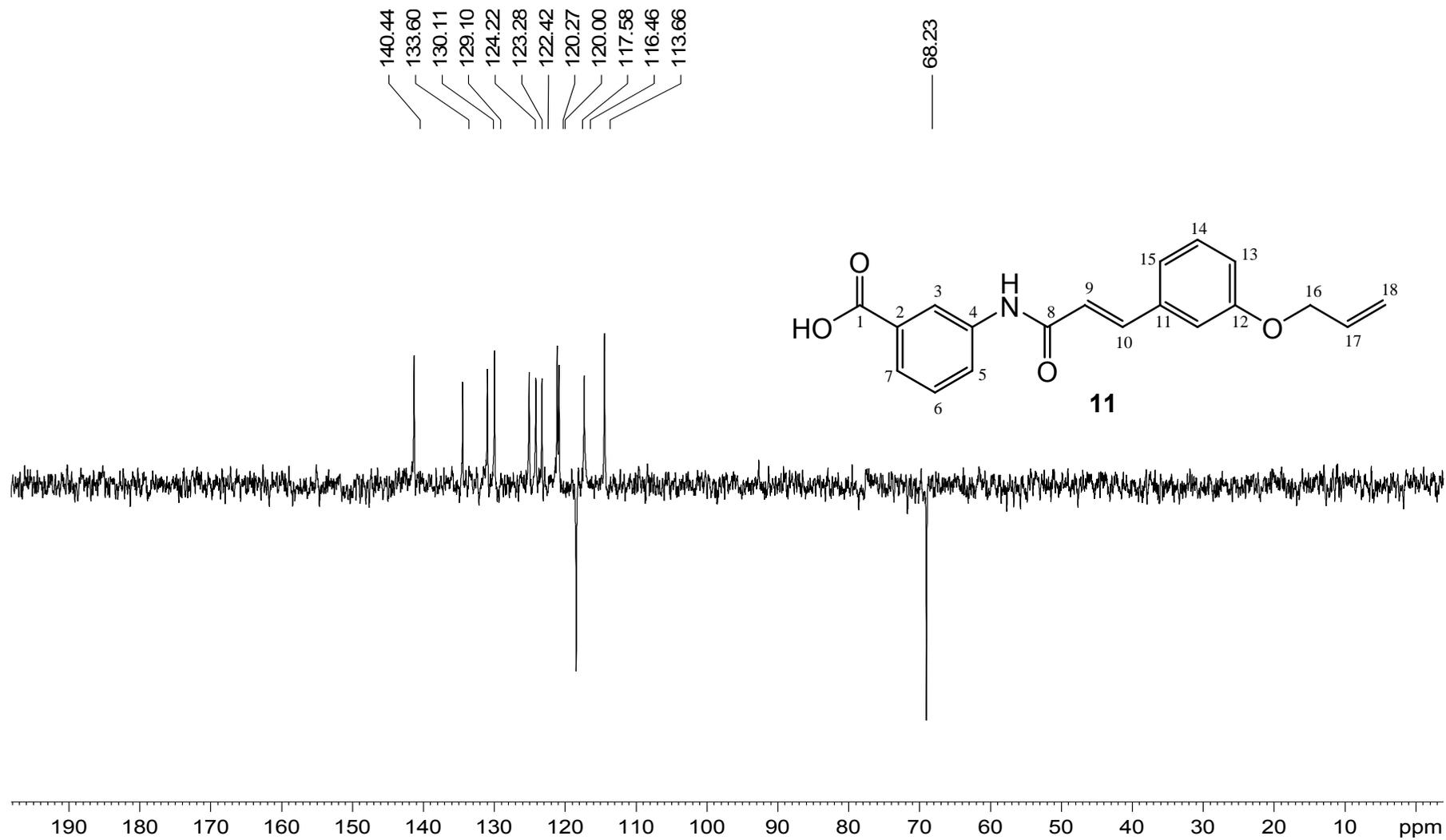


Figura A.27 - Espectro DEPT 135 (50 MHz, DMSO-d₆, δ) de **11**

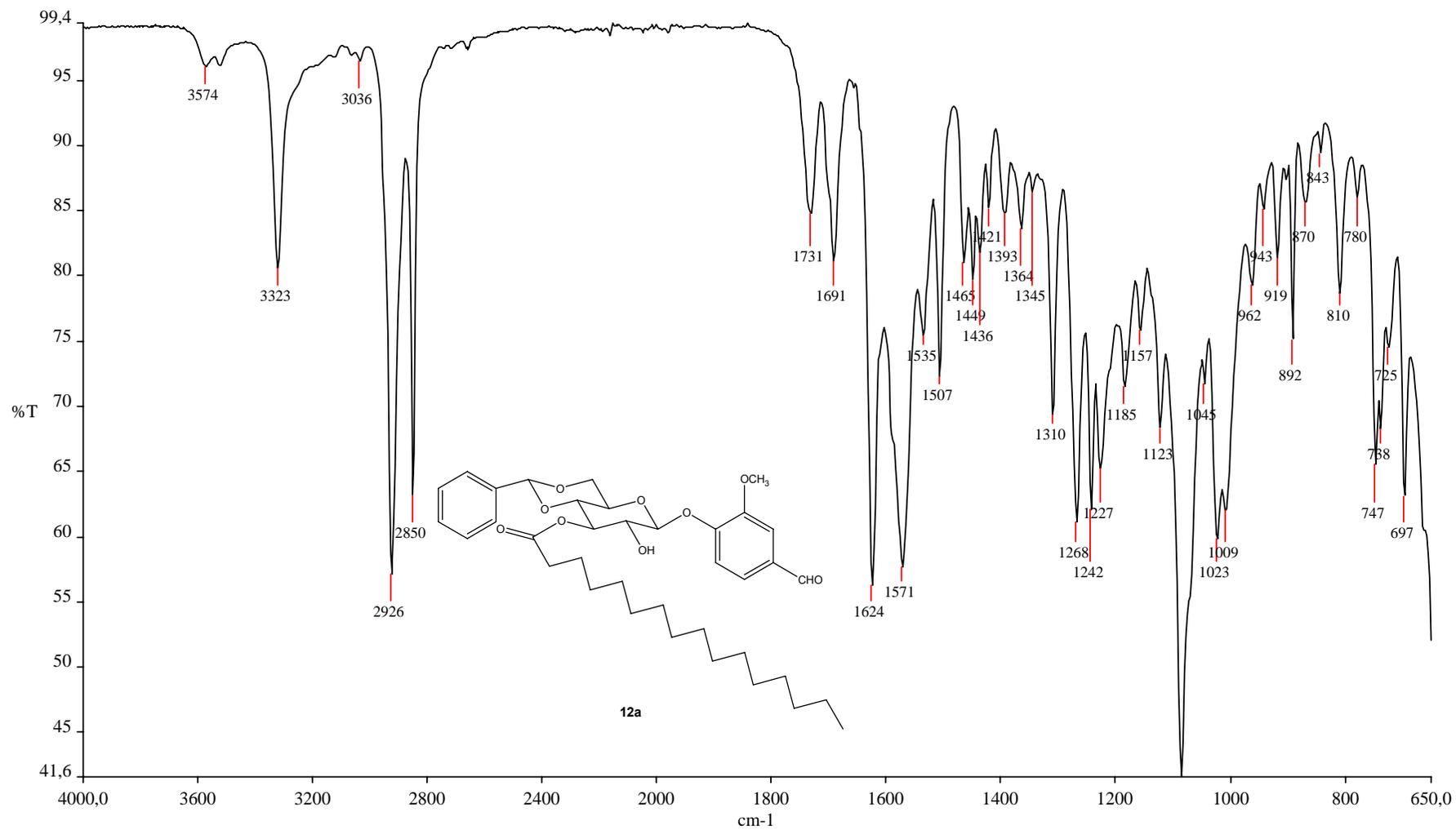


Figura A.28 - Espectro no infravermelho de 12a

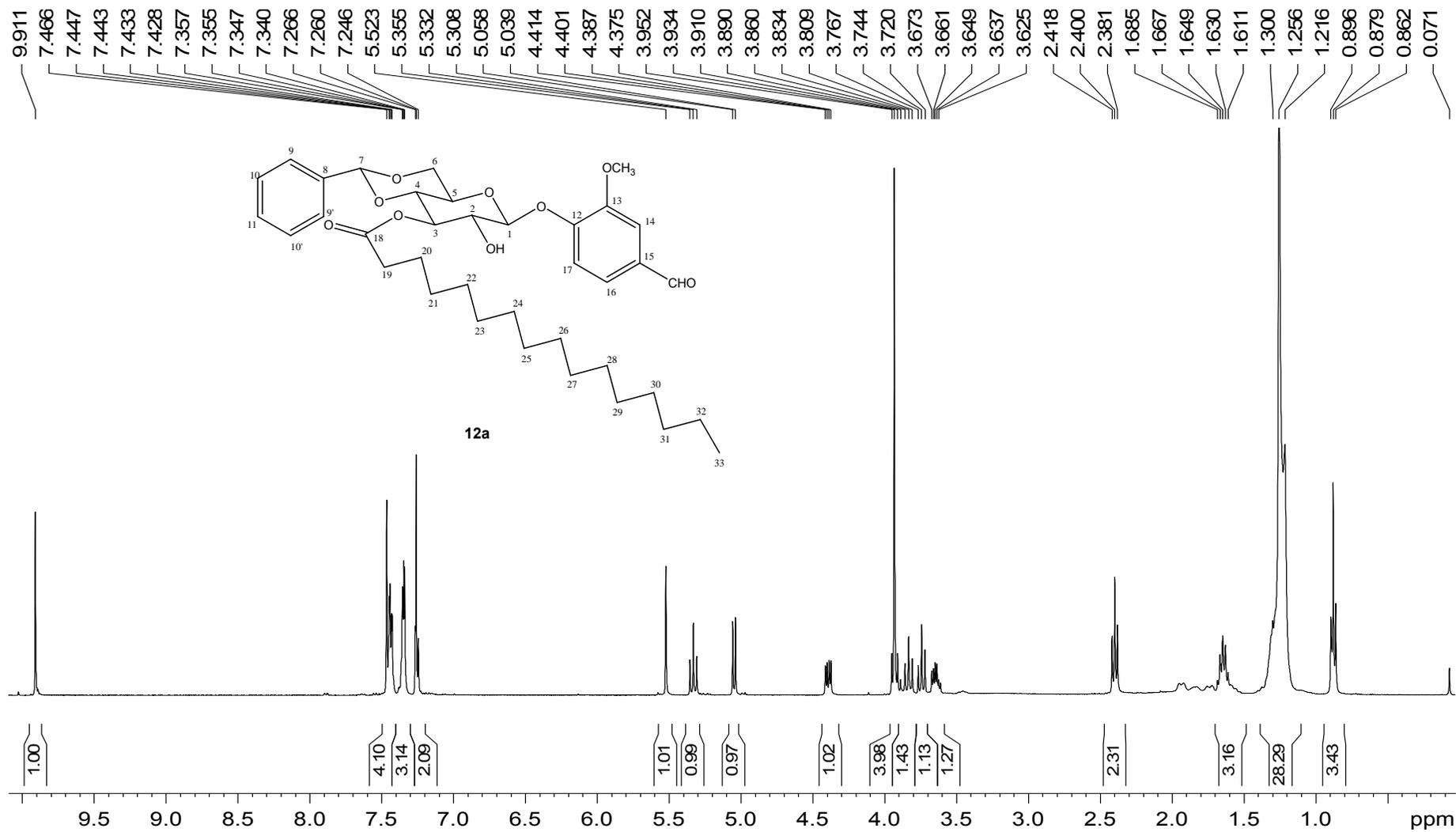


Figura A.29 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) de **12a**

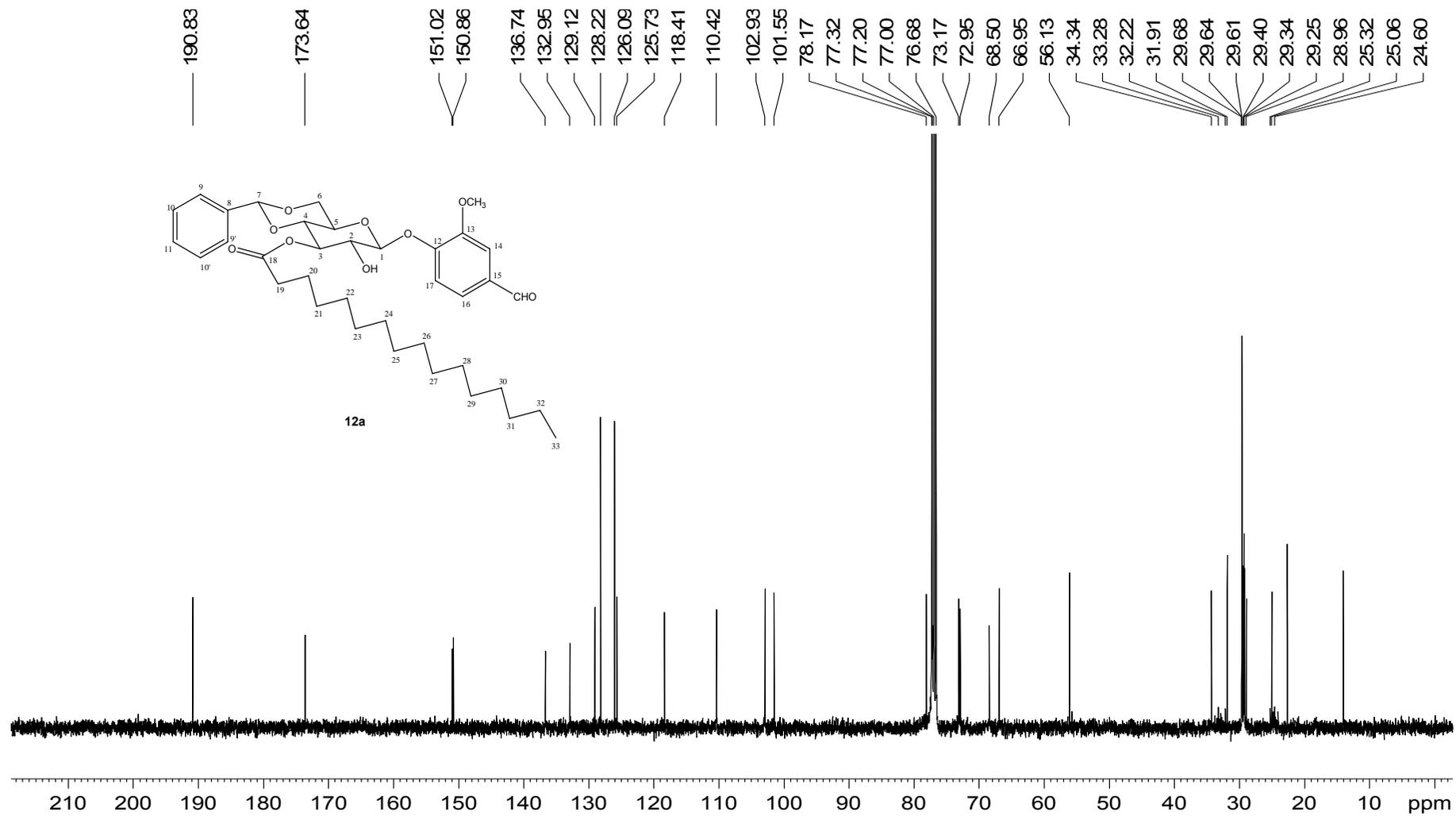


Figura A.30 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ) de 12a

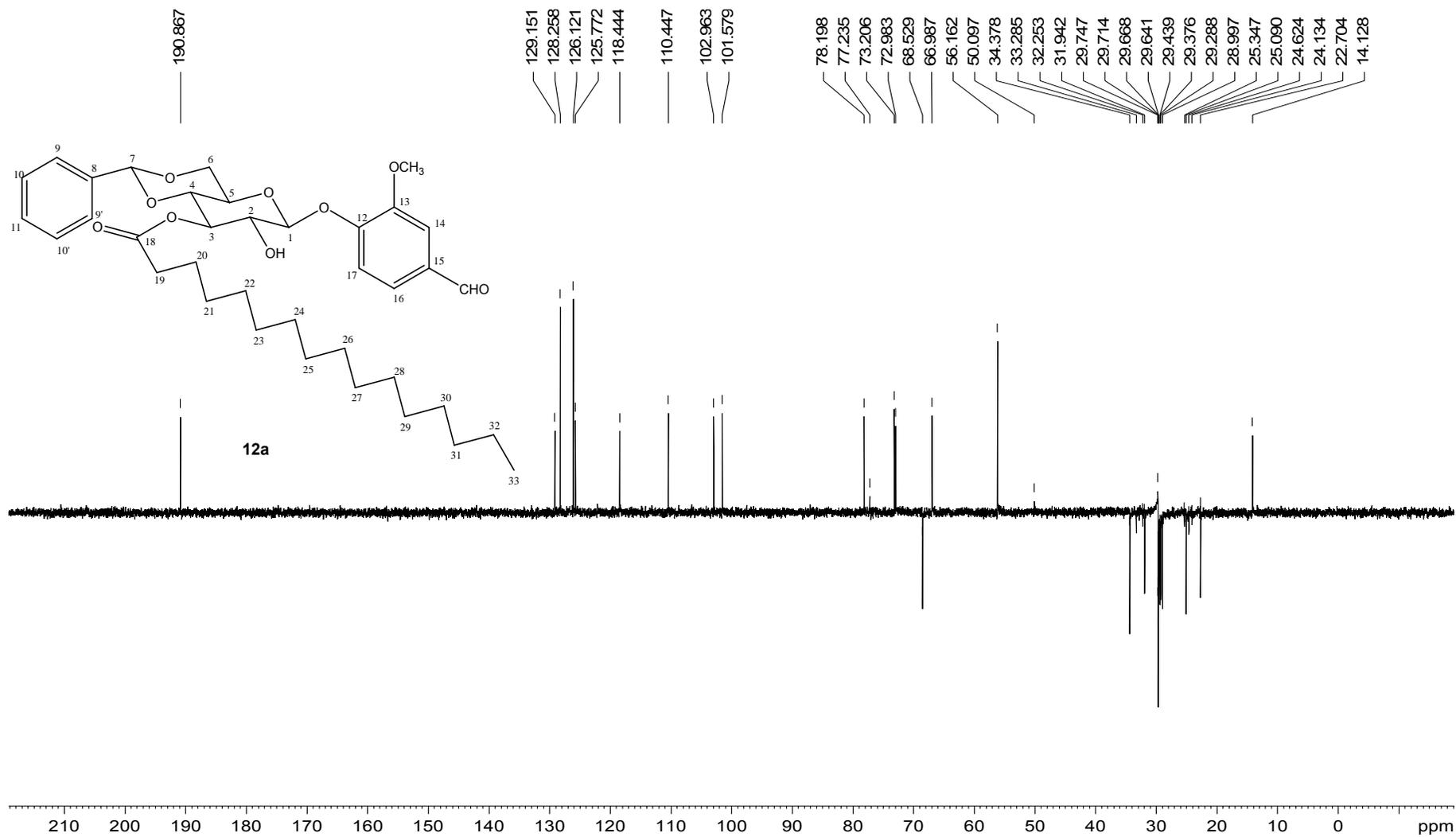


Figura A.31 - Espectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl₃, δ) de **12a**

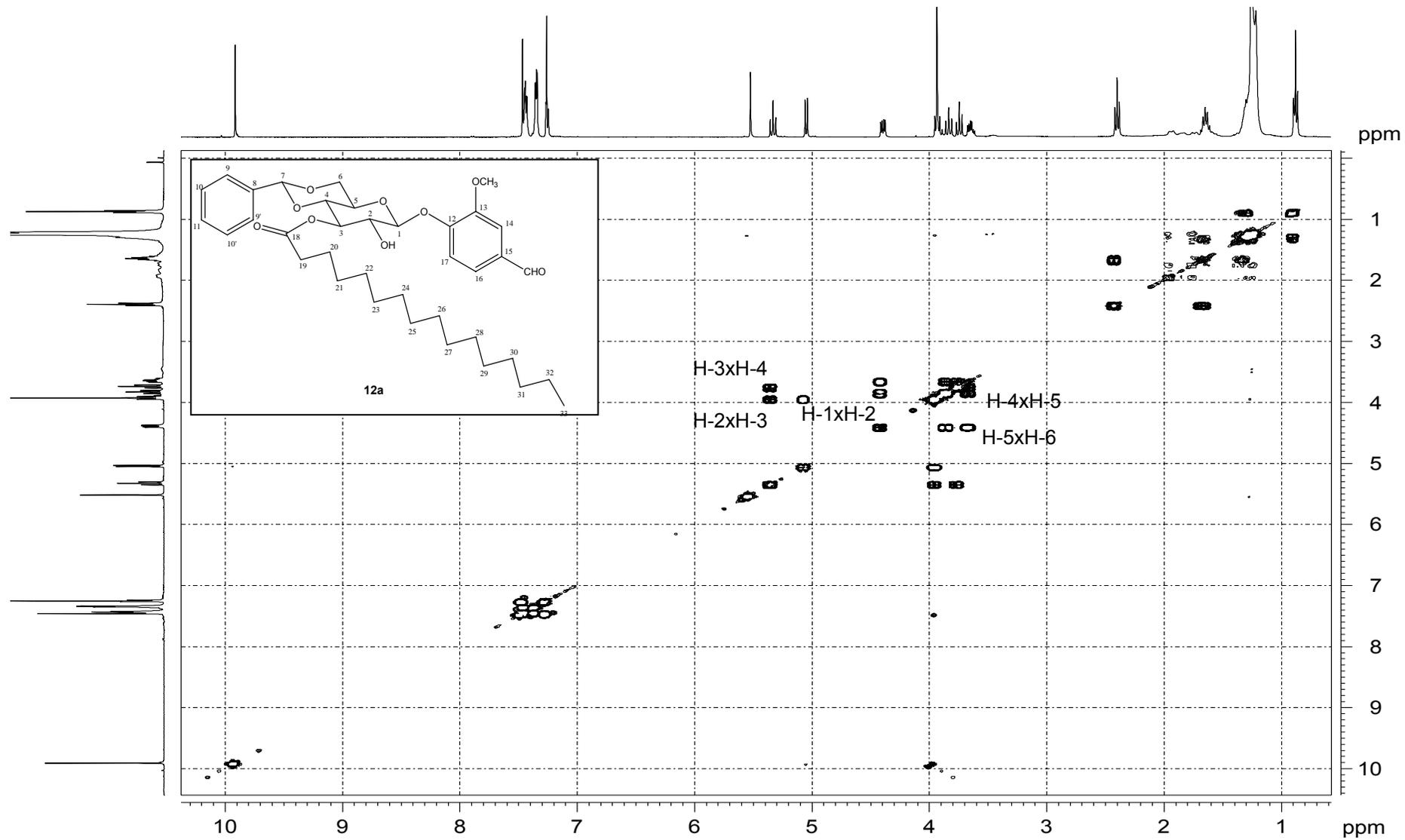


Figura A.32 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl₃, δ) de 12a

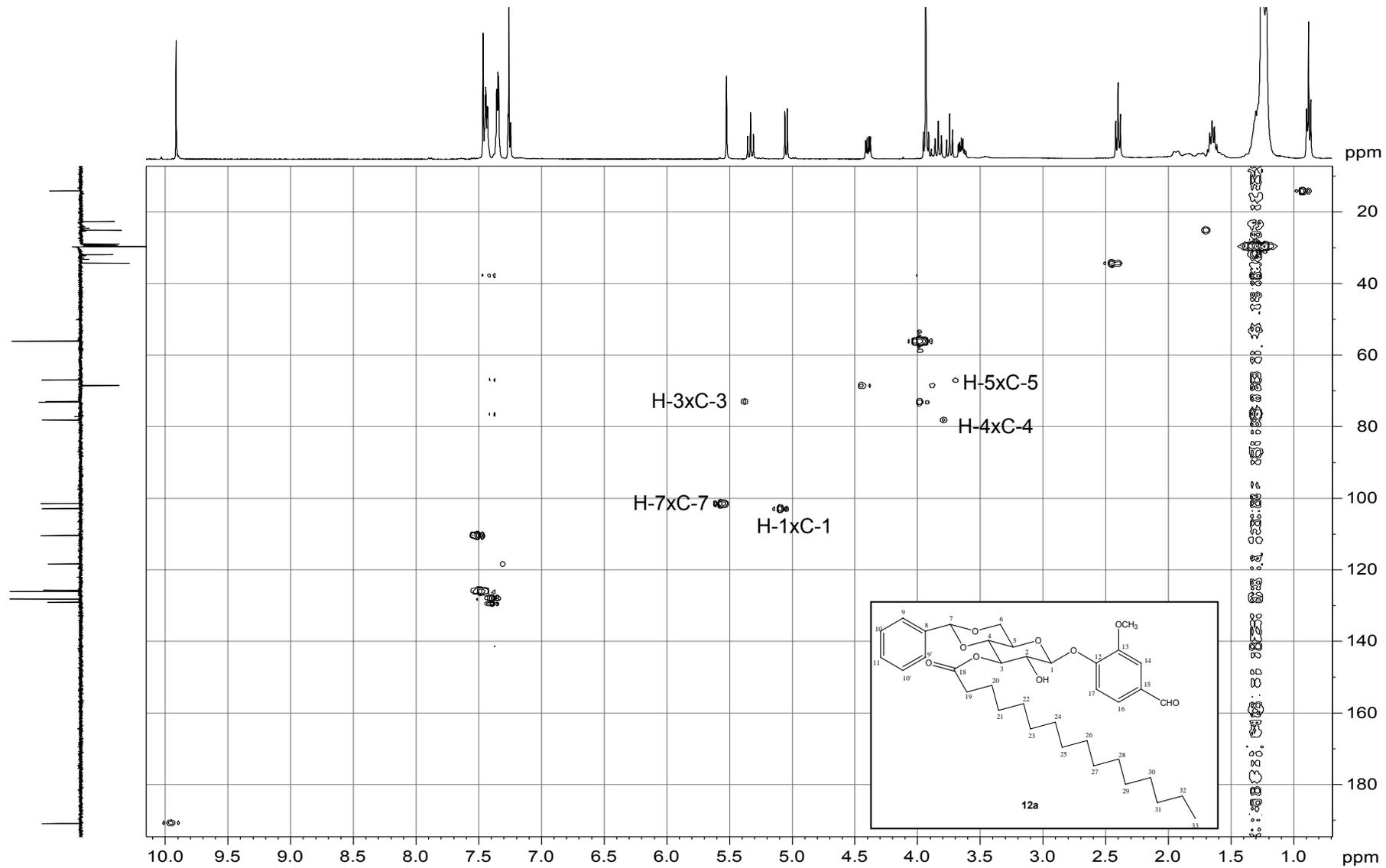


Figura A.33 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3 , δ) de **12a**

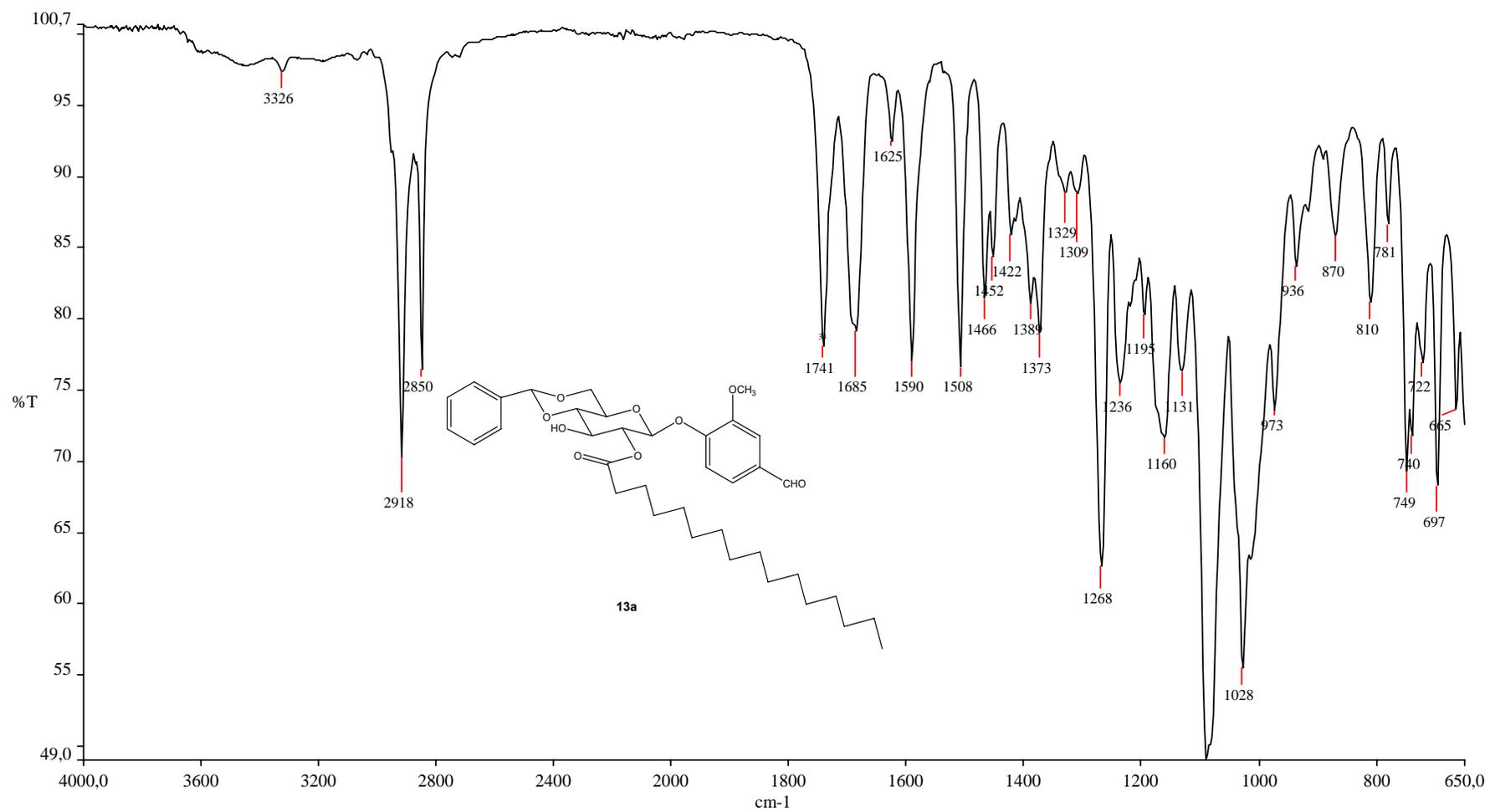


Figura A.34 - Espectro no infravermelho de 13a

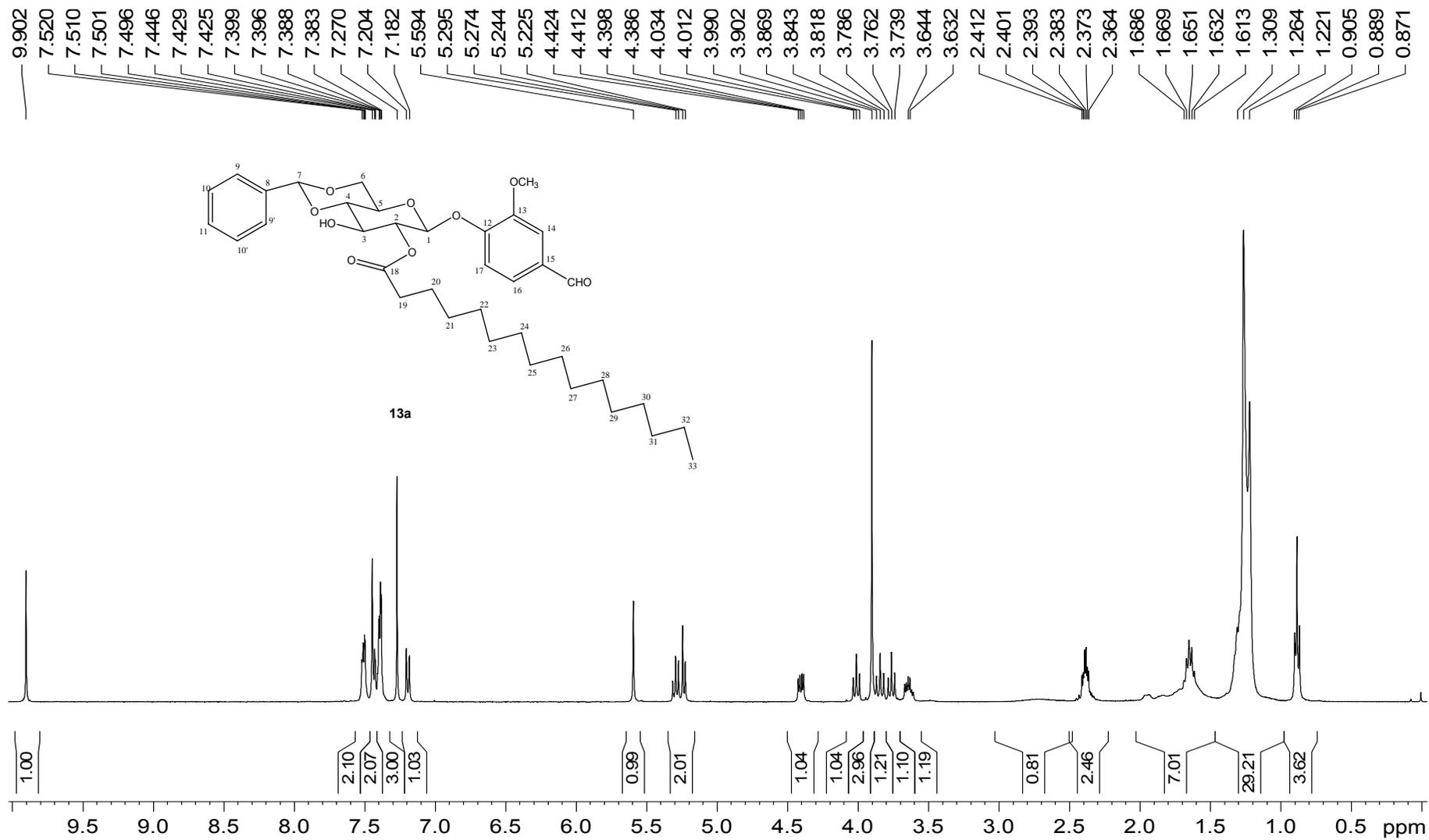


Figura A.35 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) de 13a

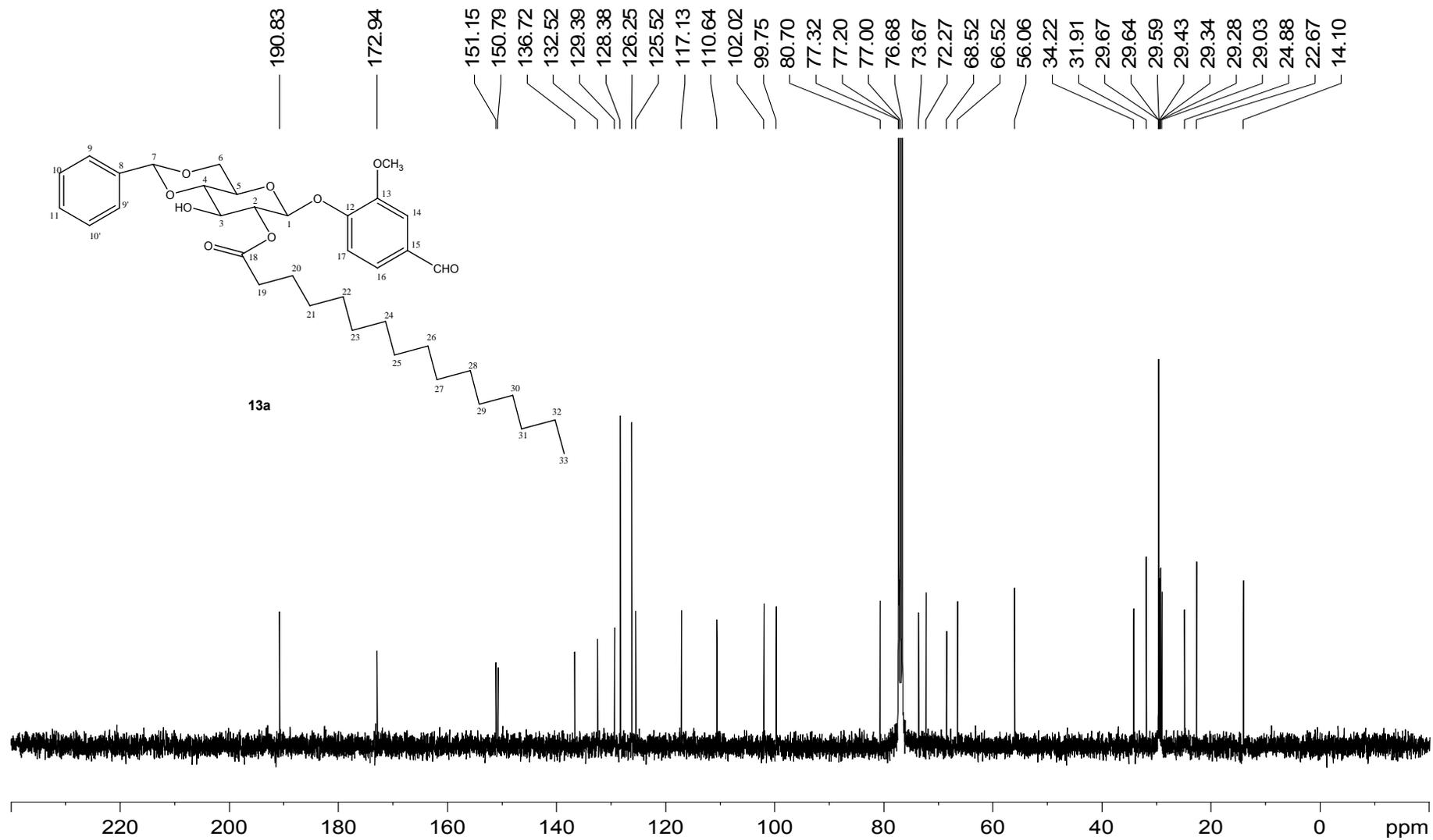


Figura A.36 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **13a**

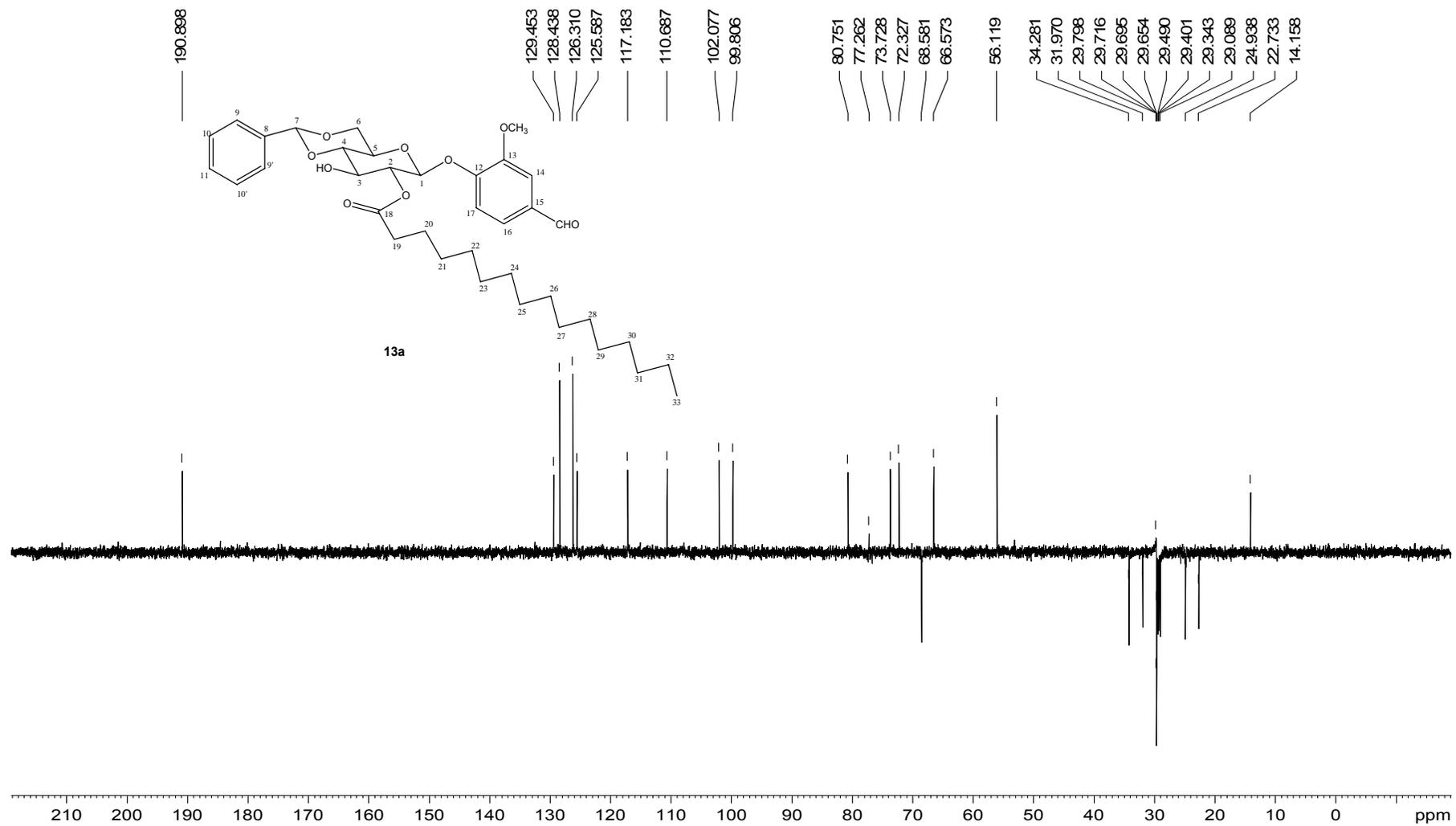


Figura A.37 - Espectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **13a**

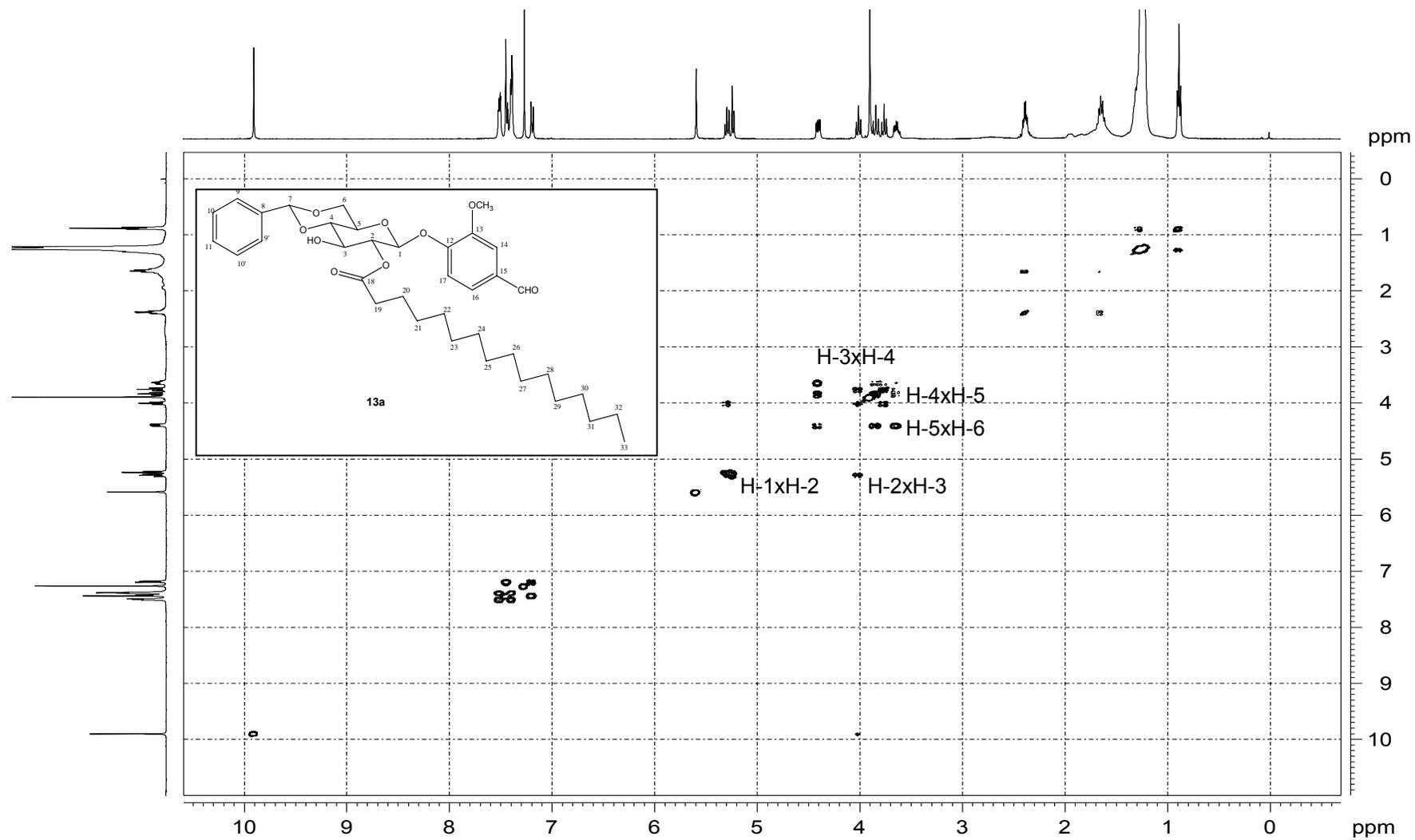


Figura A.38 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl₃, δ) de **13a**

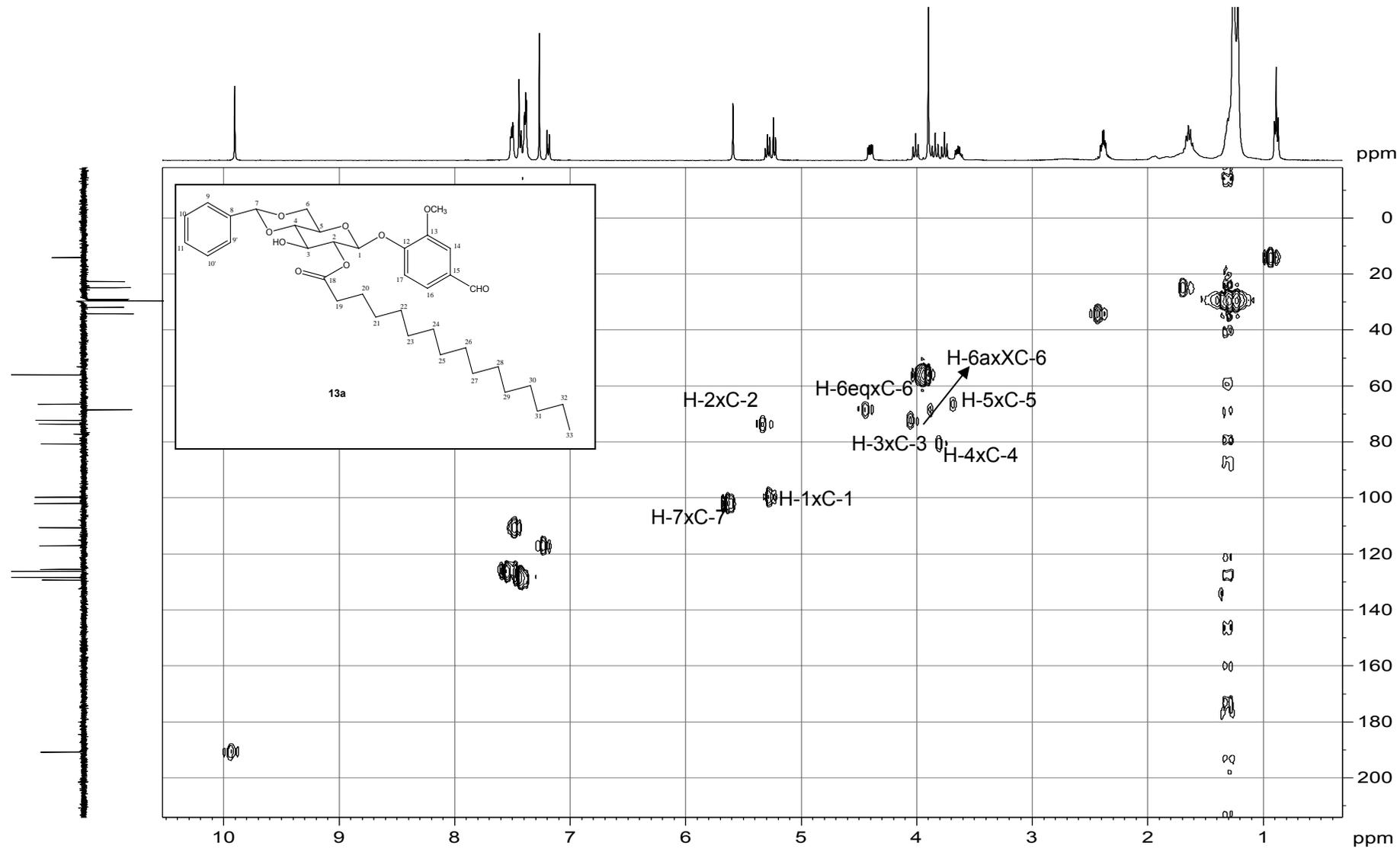


Figura A.39 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl₃, δ) de 13a

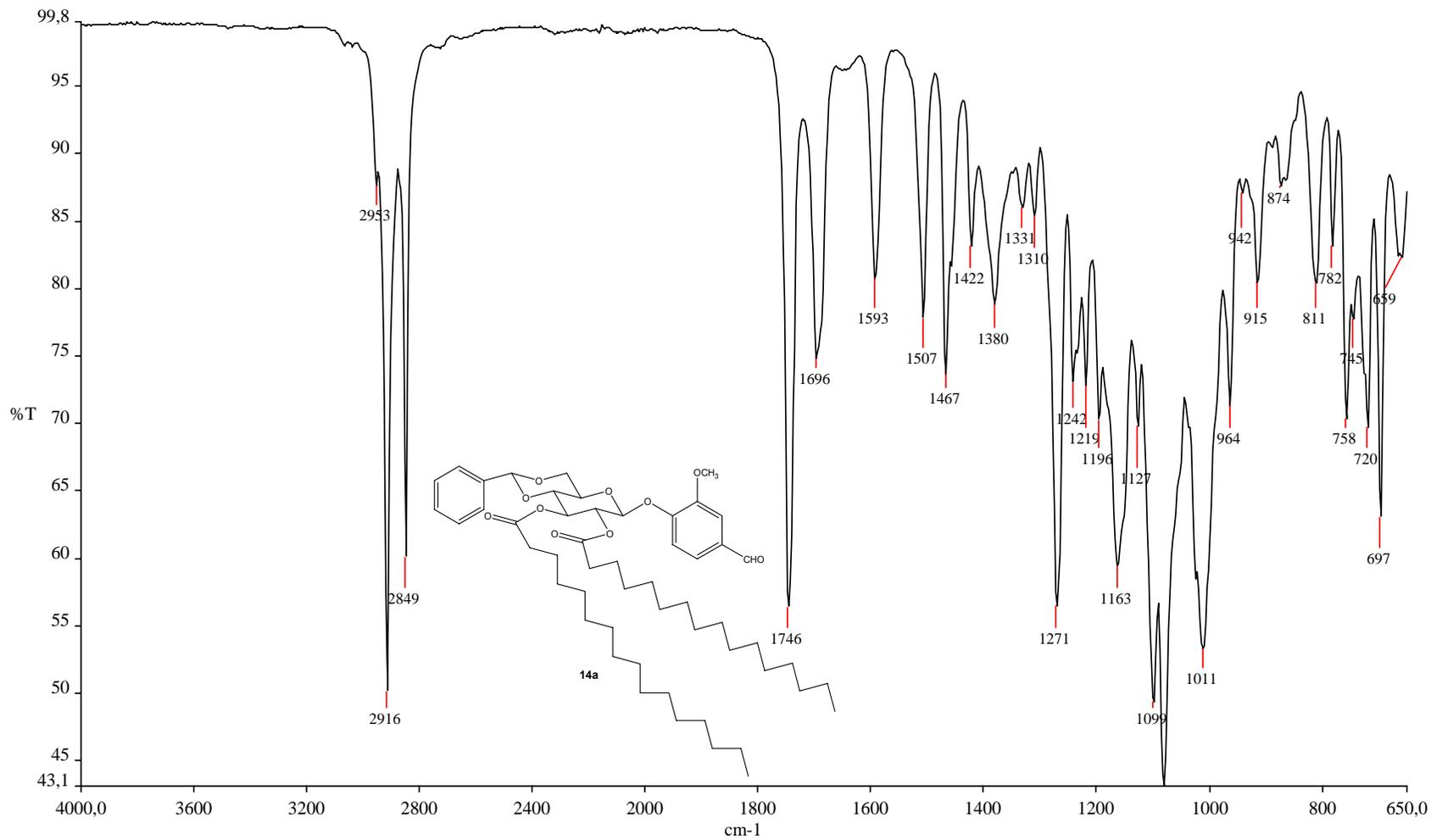


Figura A.40 - Espectro no infravermelho de 14a

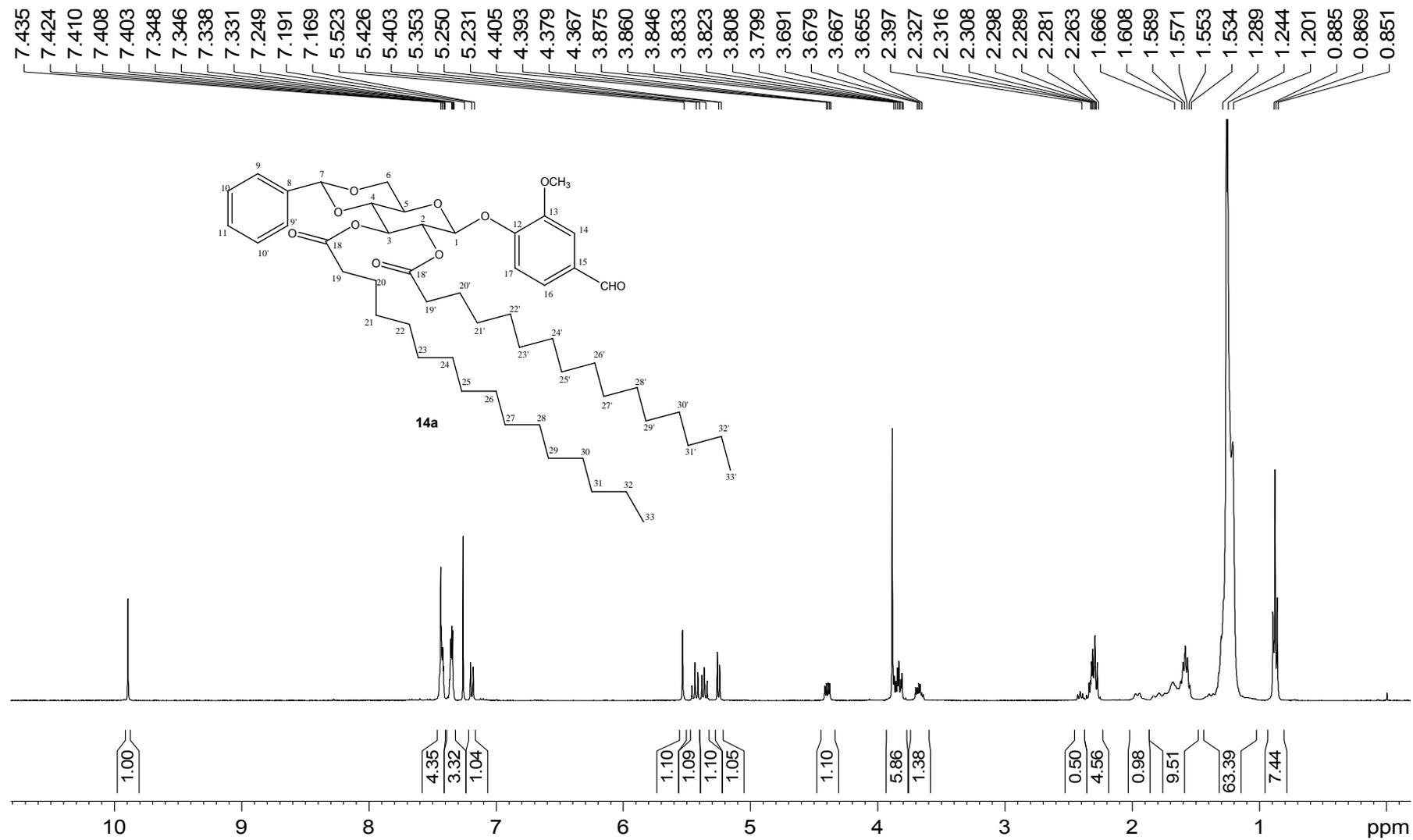


Figura A.41 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) de **14a**

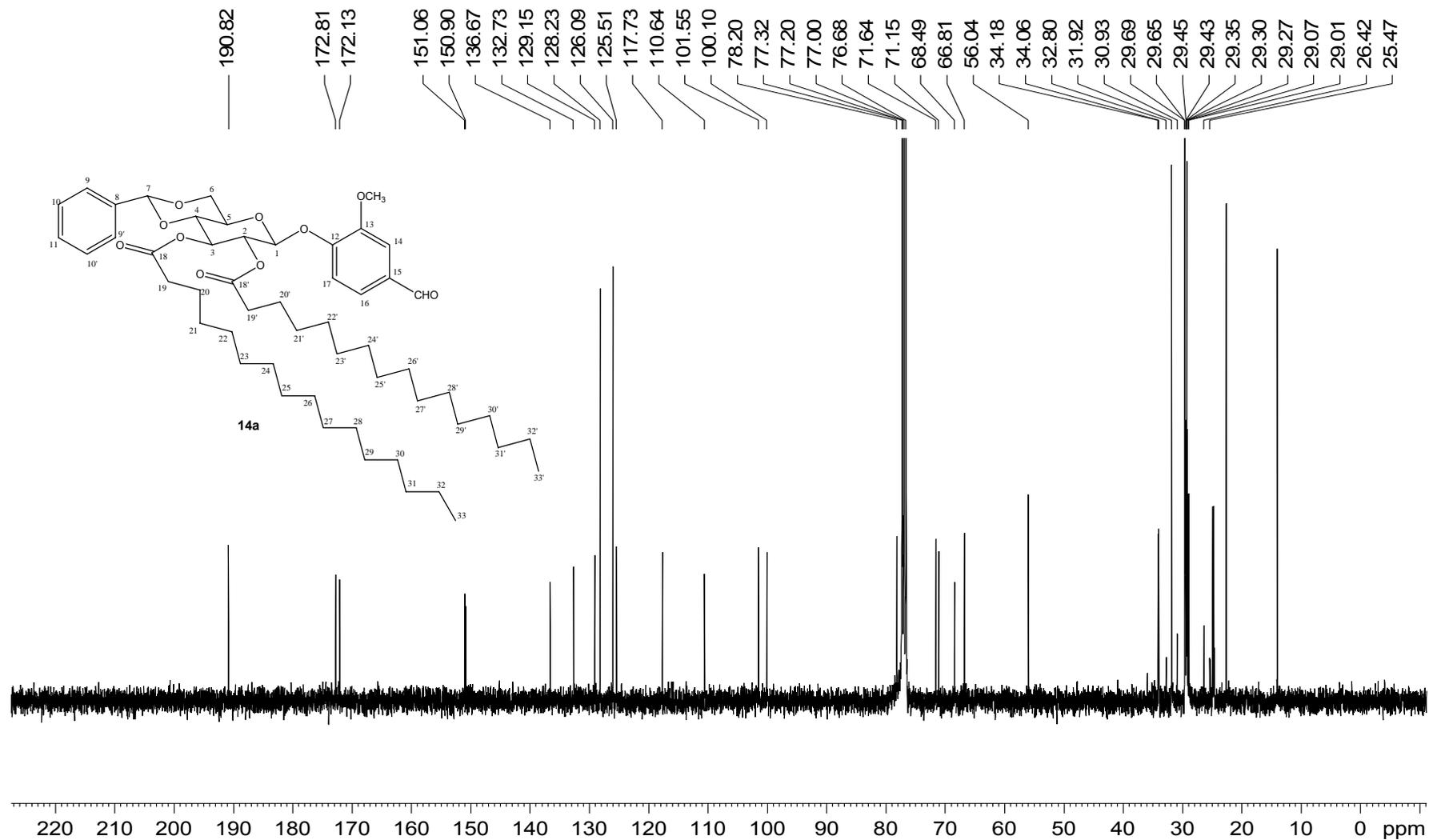


Figura A.42 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **14a**

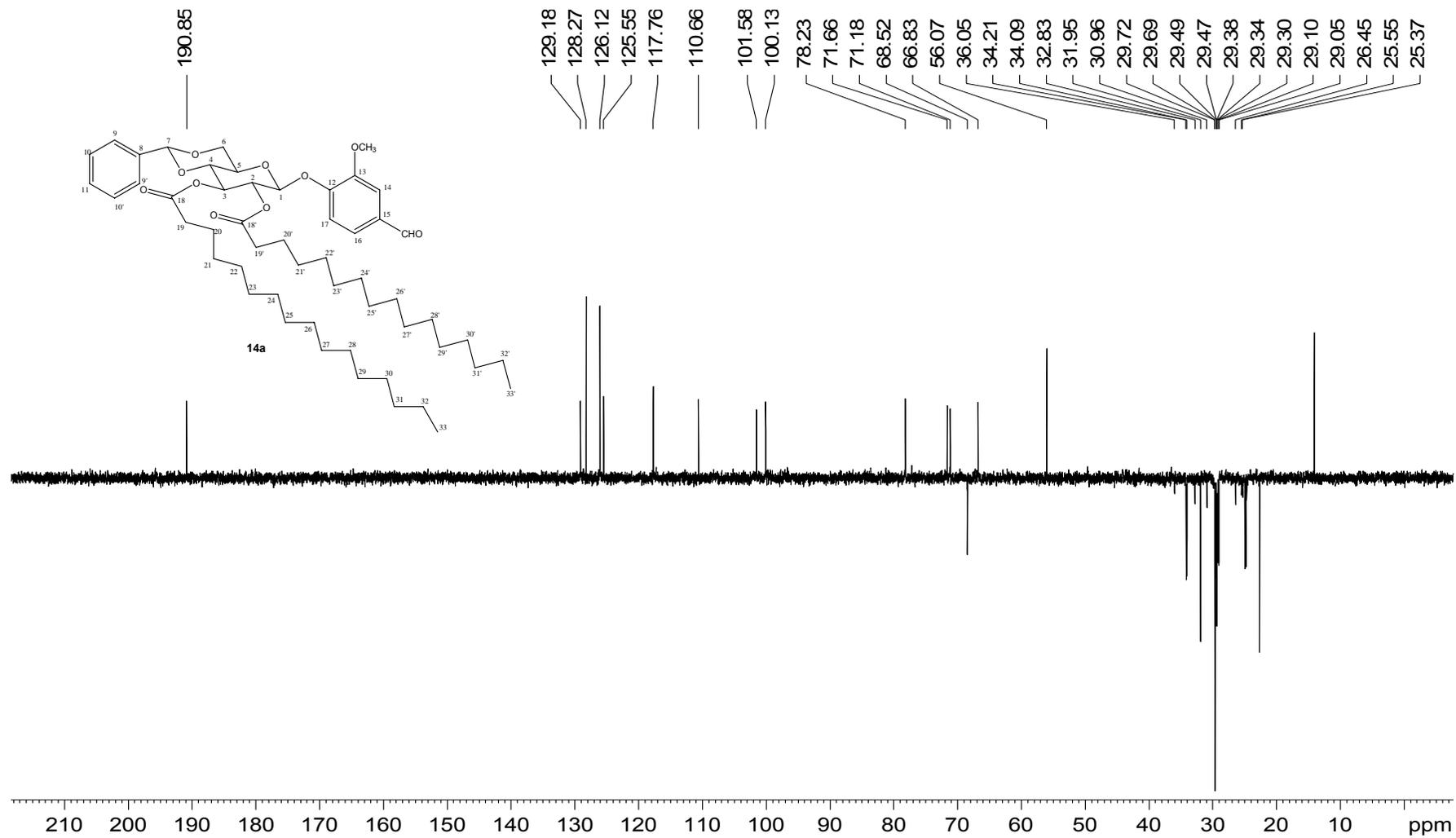


Figura A.43 - Espectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **14a**

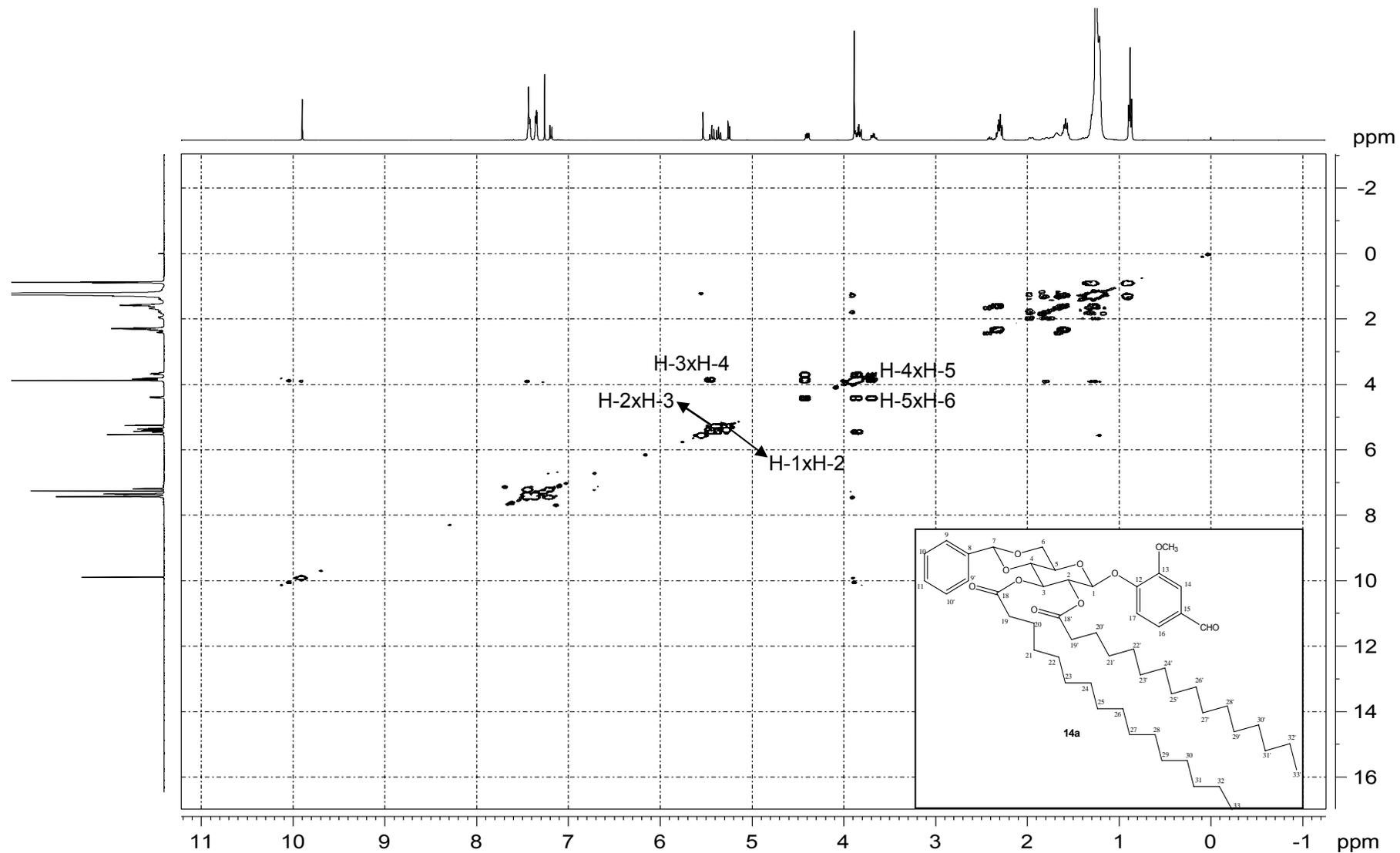


Figura A.44 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3 , δ) de **14a**

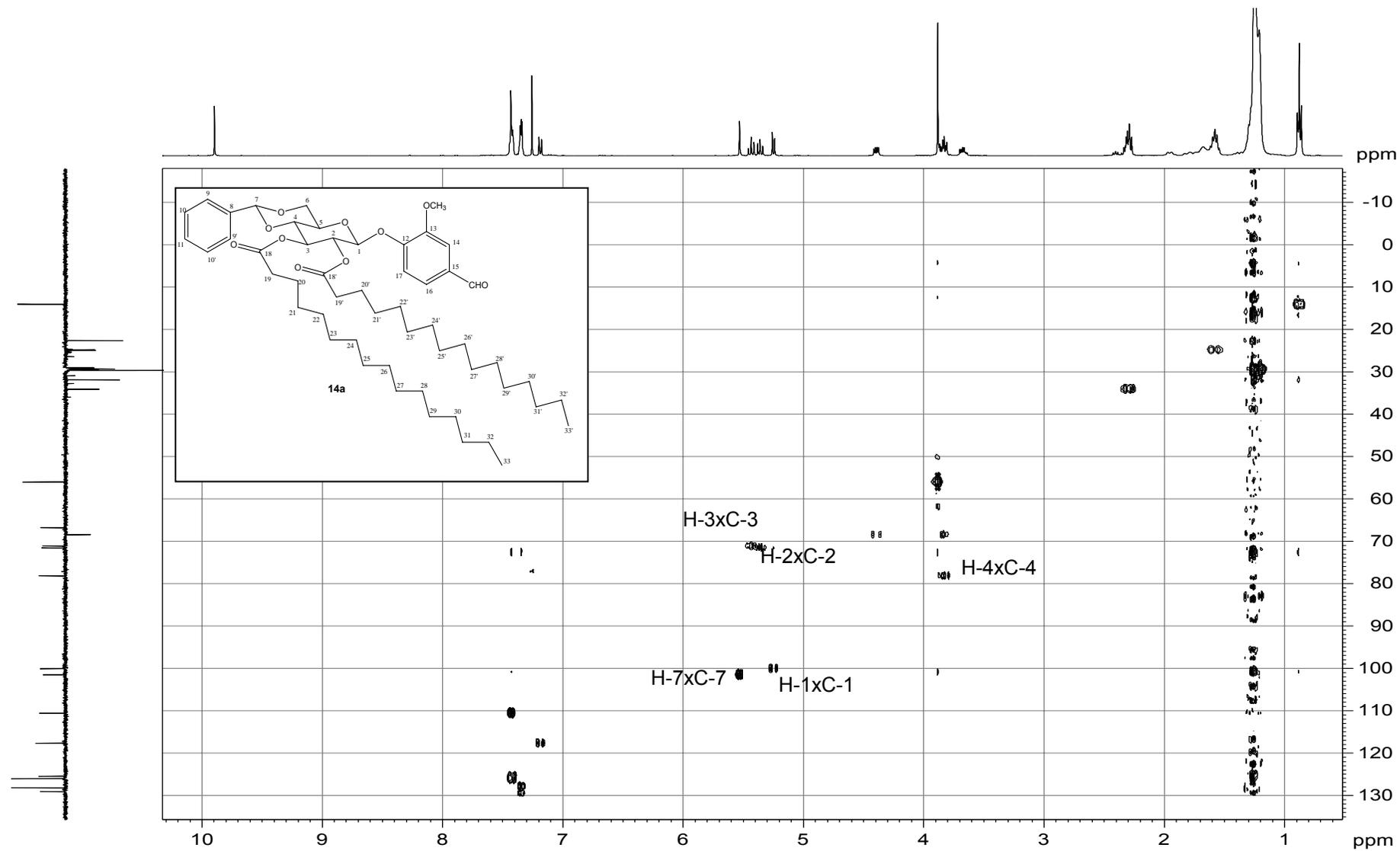


Figura A.45 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl₃, δ) de 14a

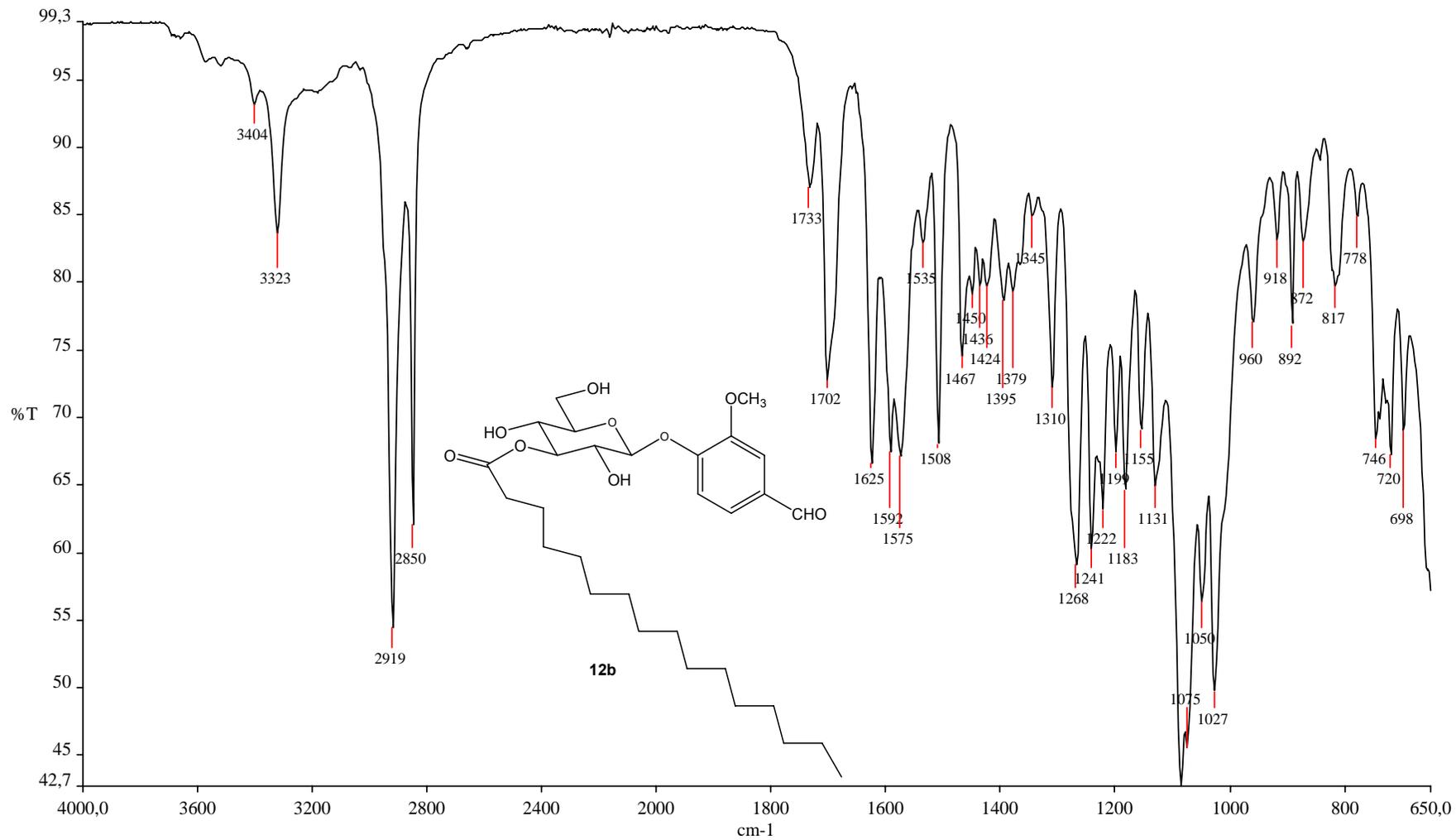


Figura A.46 - Espectro no infravermelho de 12b

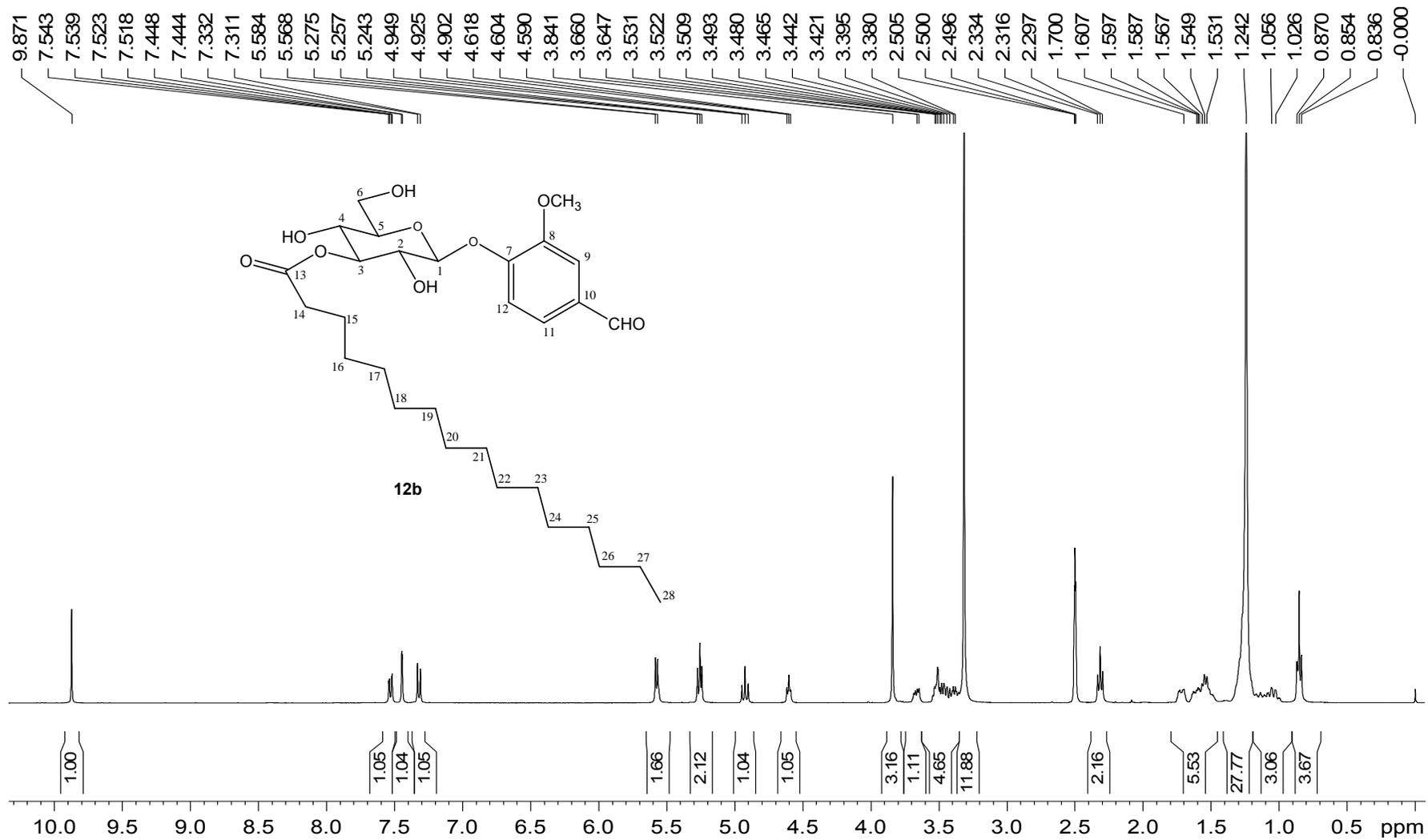


Figura A.47 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ) de **12b**

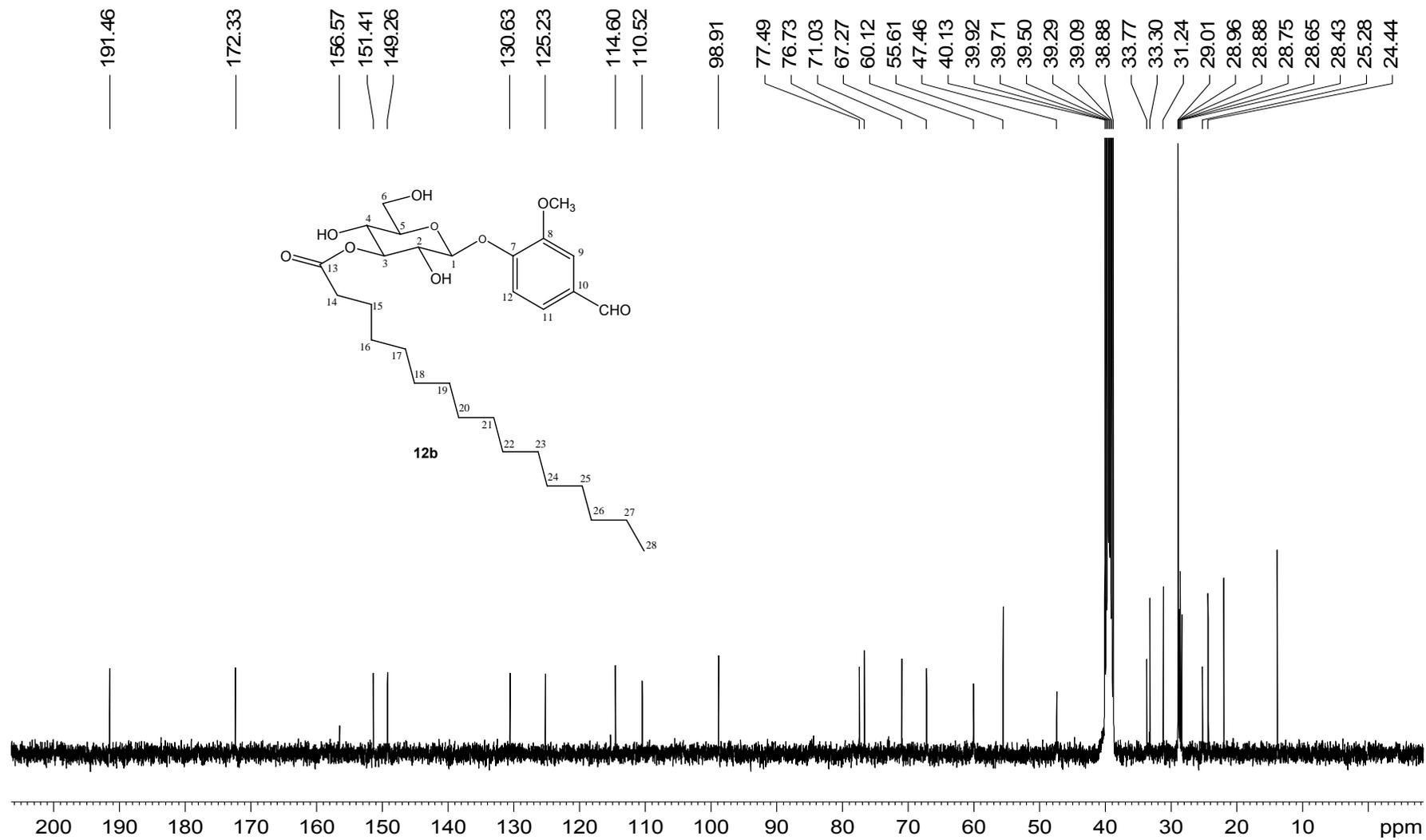


Figura A.48 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de **12b**

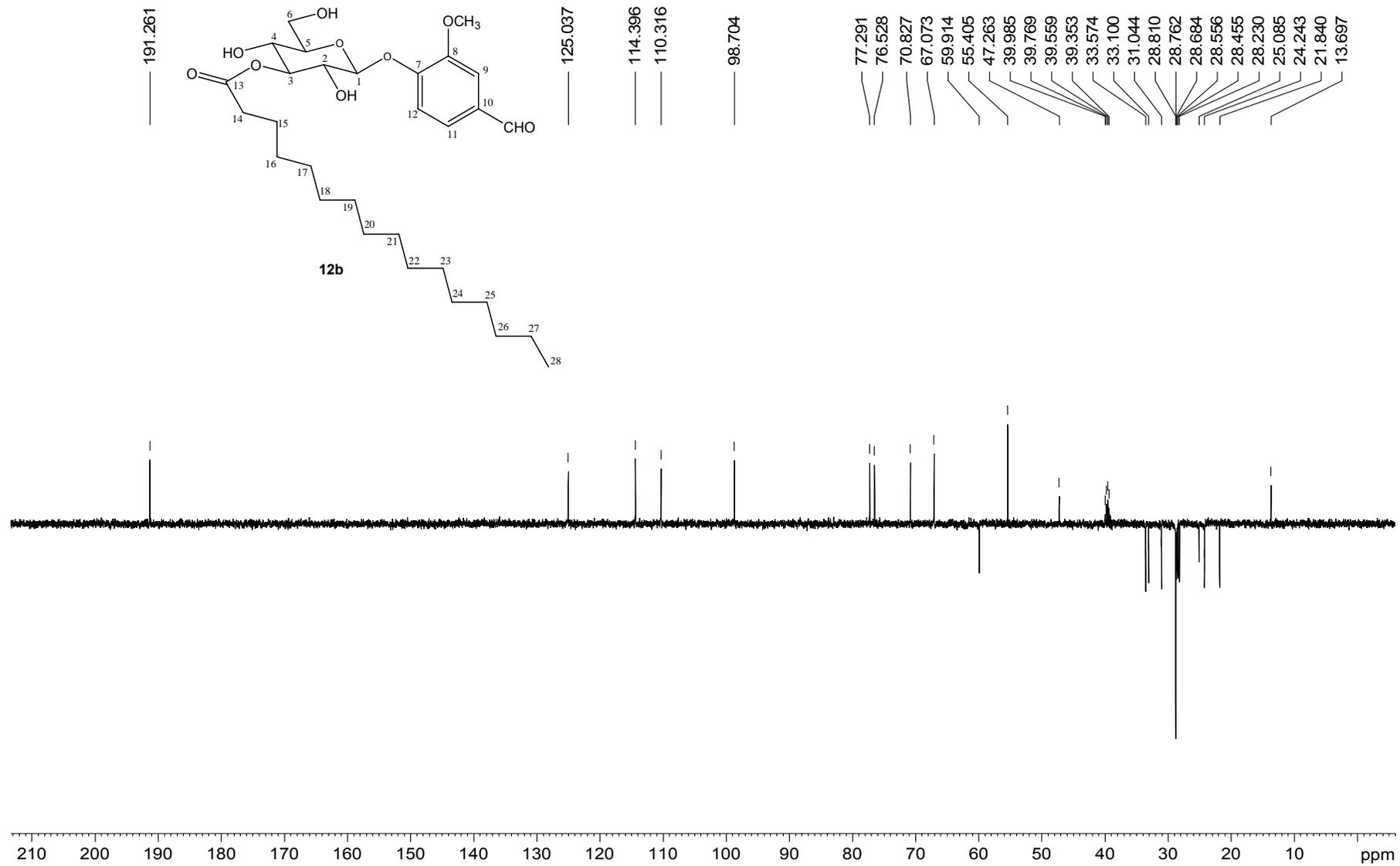


Figura A.49 - Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de **12b**

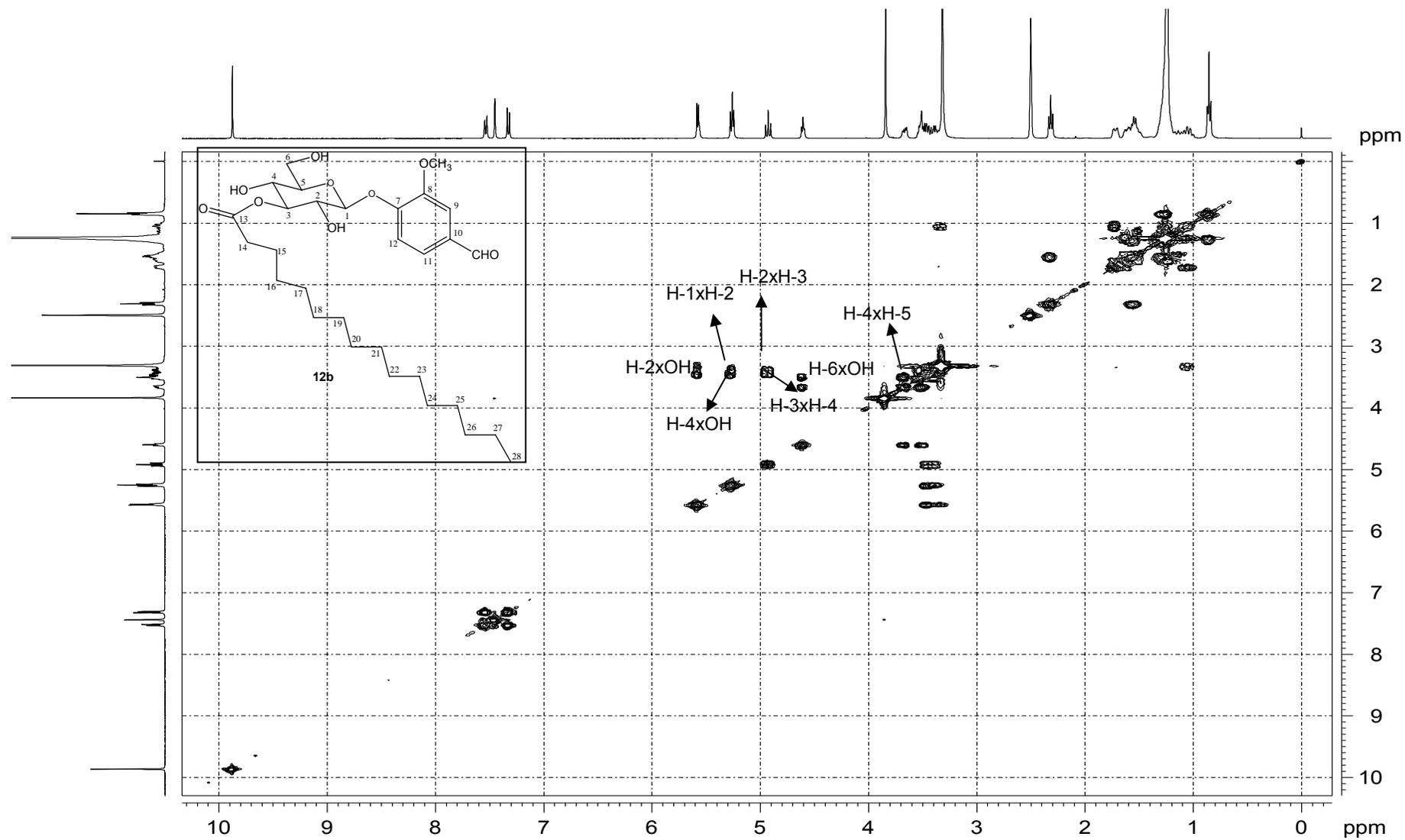


Figura A.50 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de **12b**

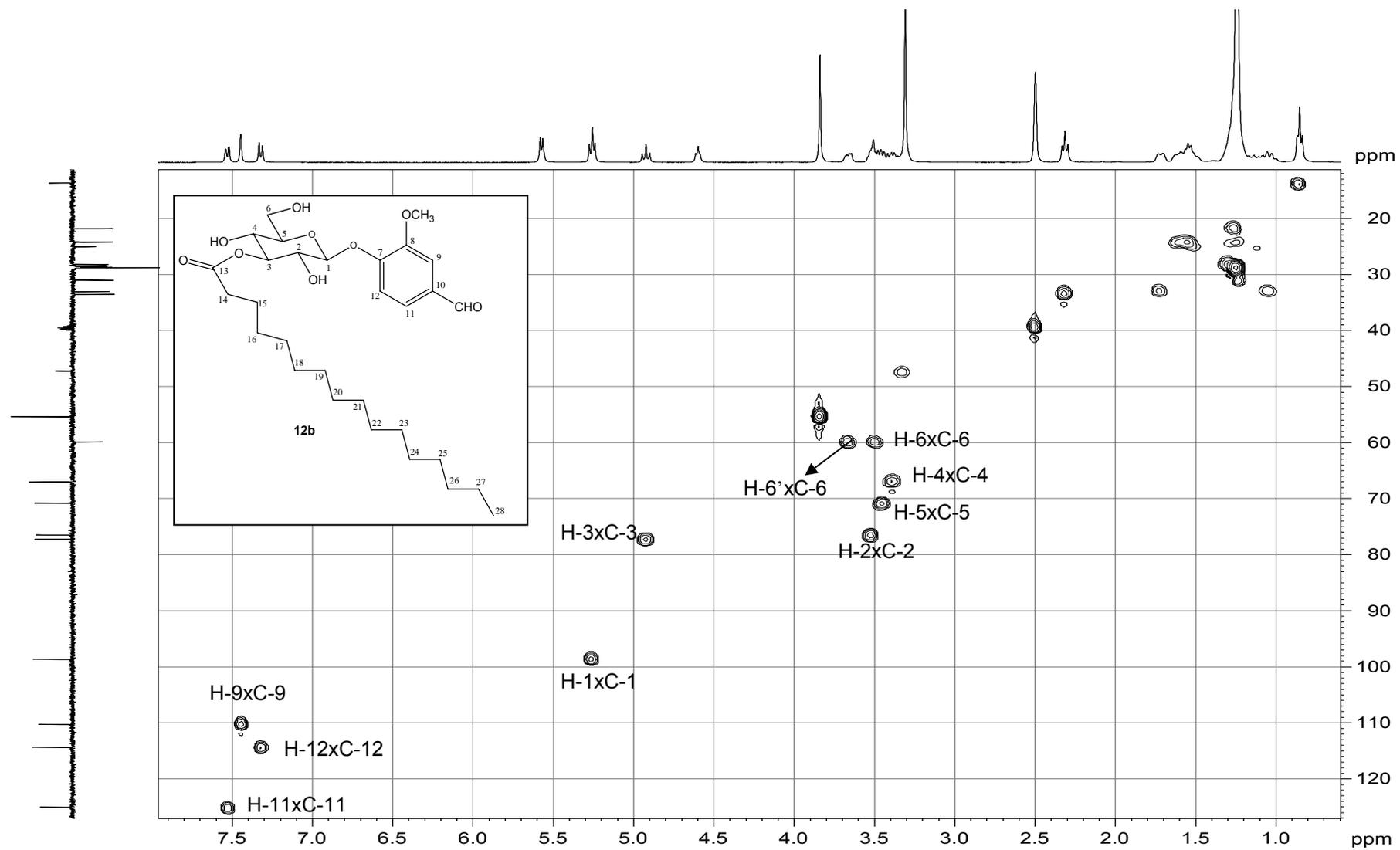


Figura A.51 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **12b**

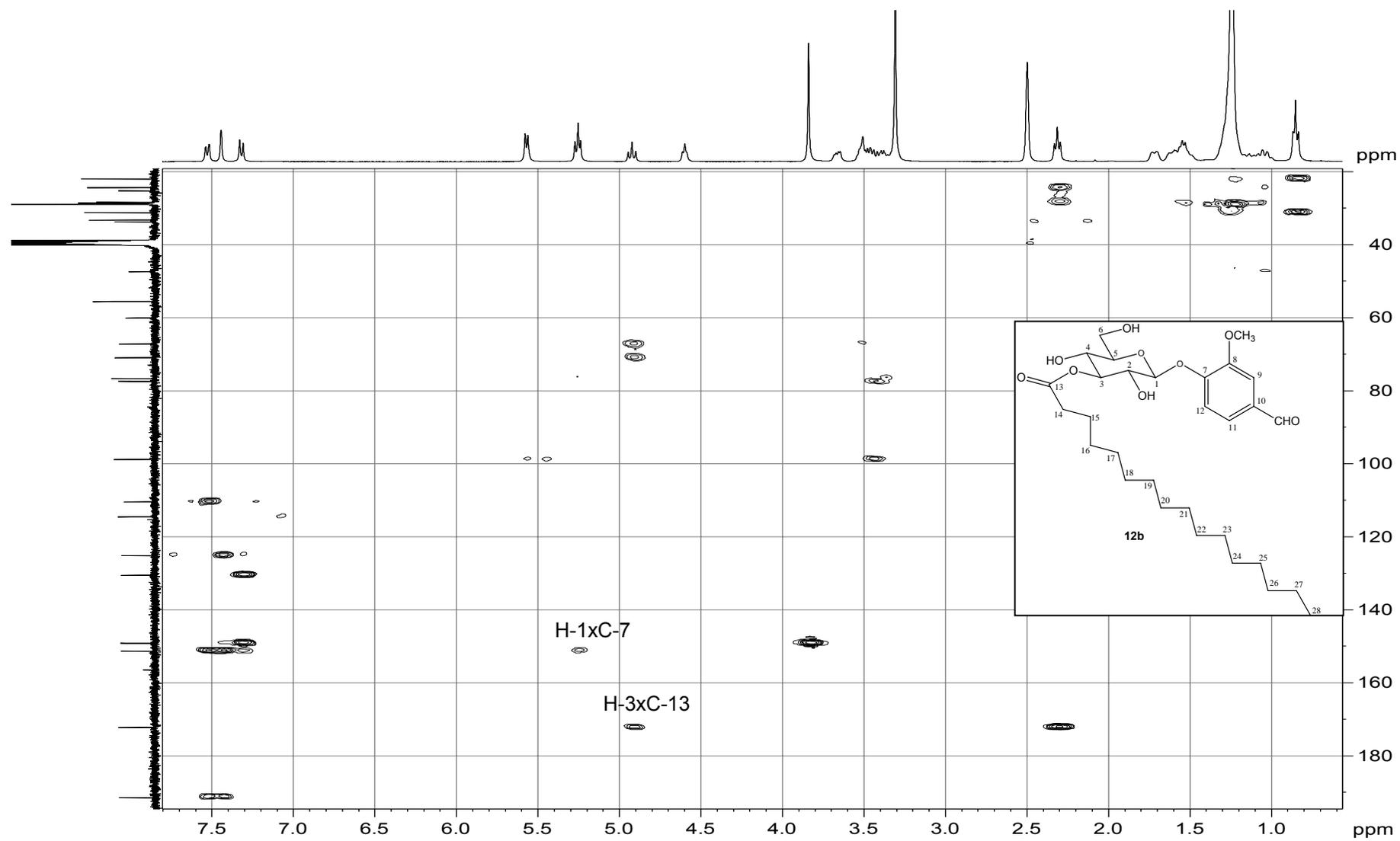


Figura A.52 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-d_6 , δ) de **12b**

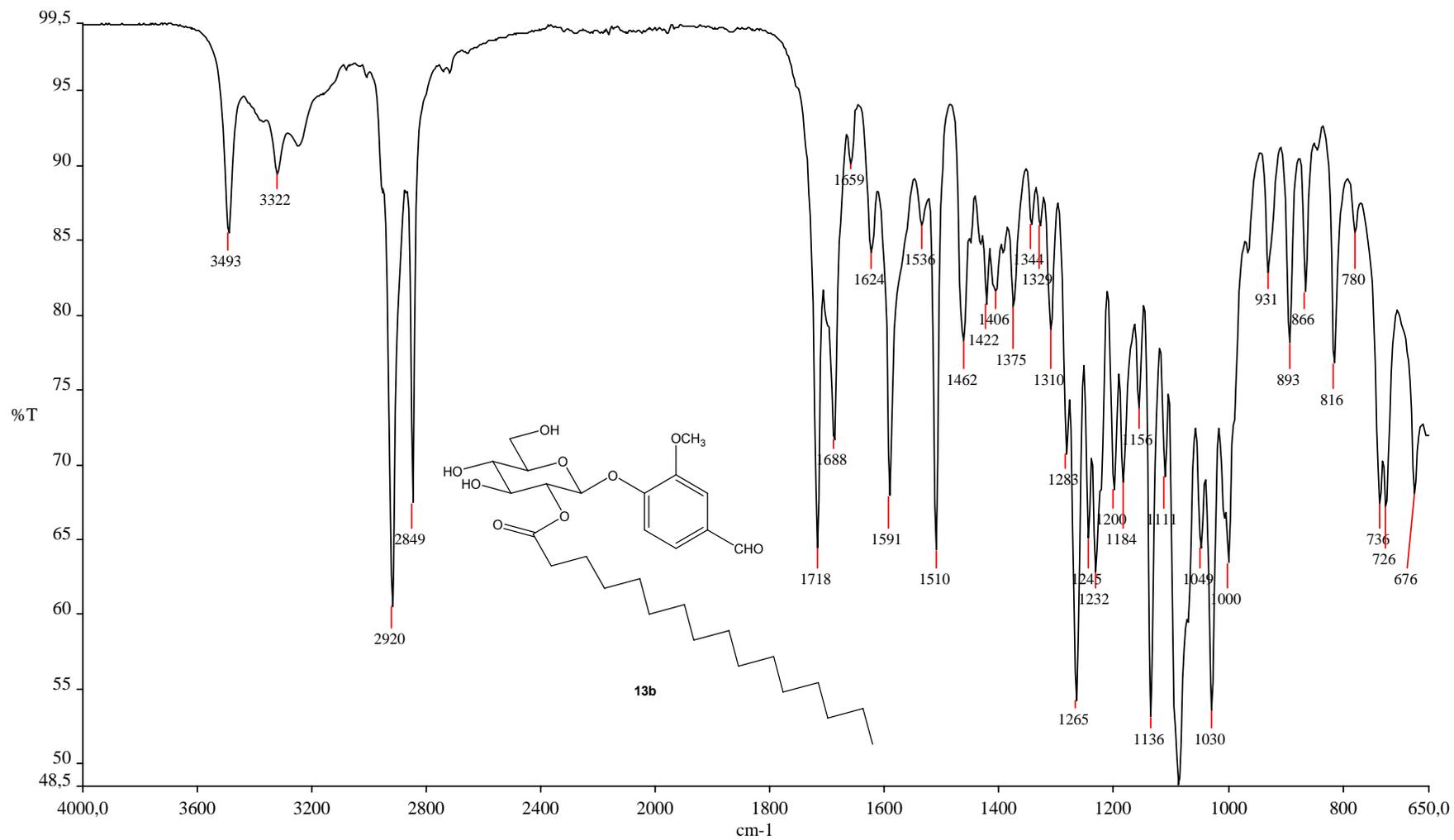


Figura A.53 - Espectro no infravermelho de 13b

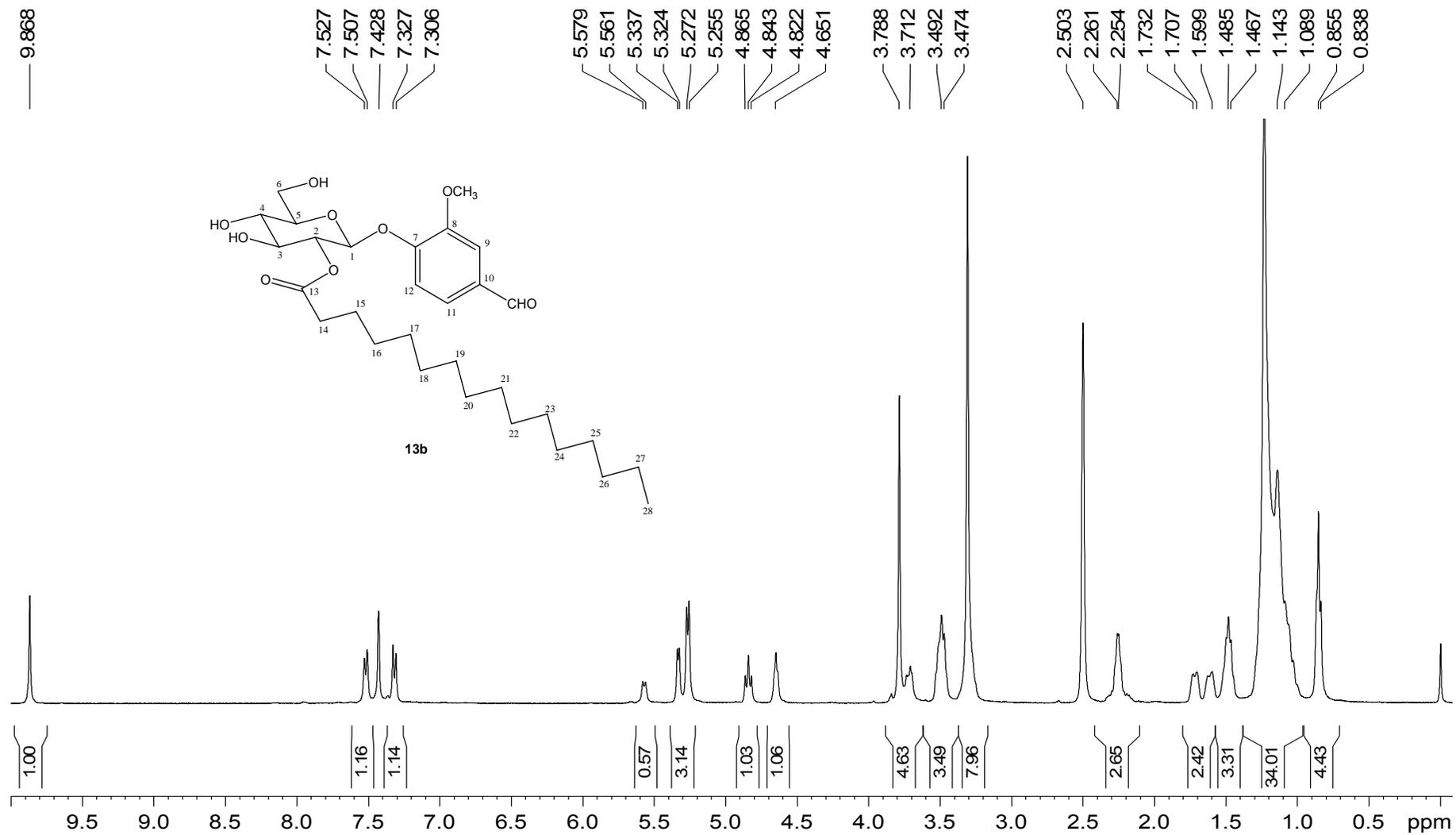


Figura A.54 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **13b**

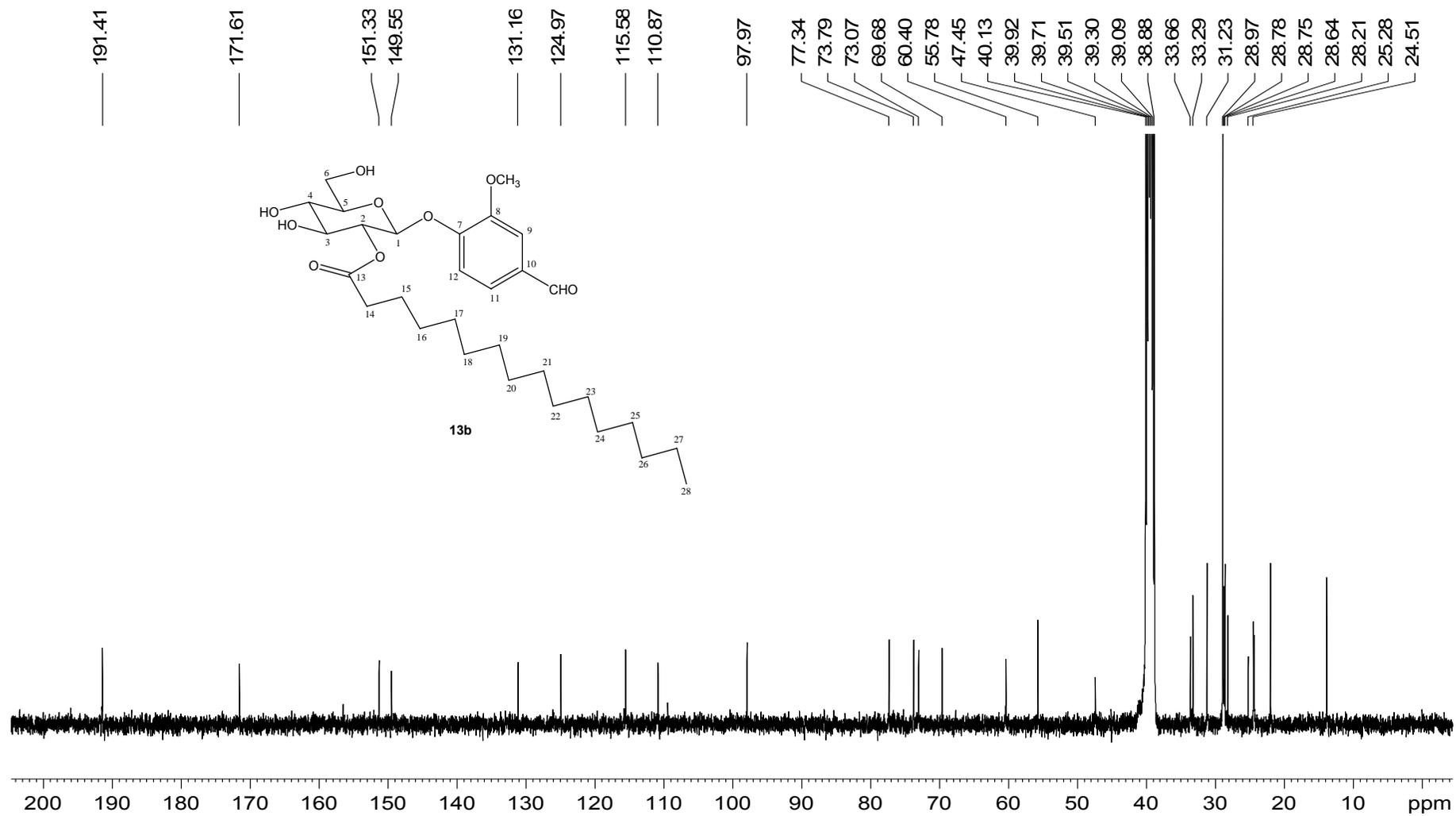


Figura A.55 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de **13b**

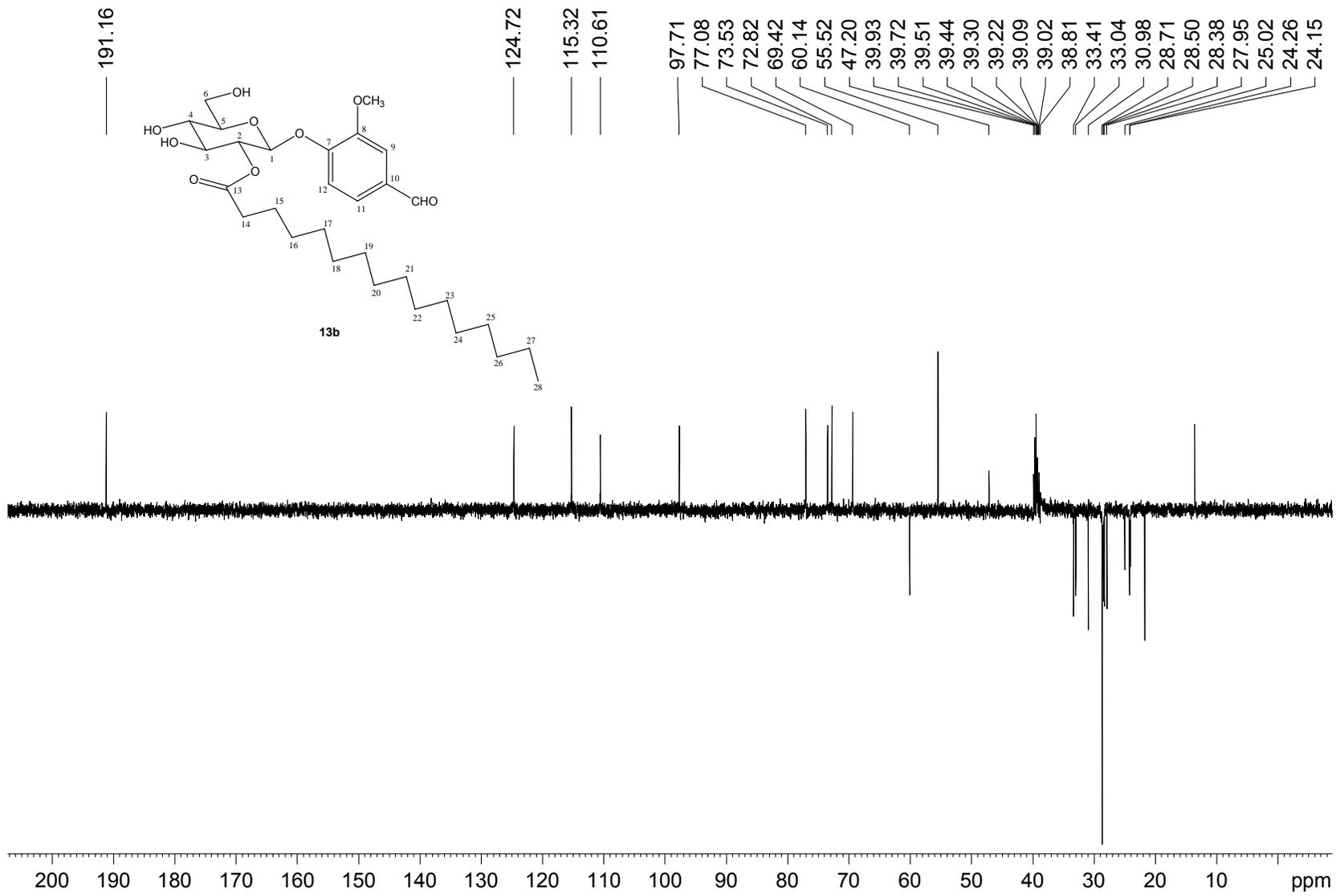


Figura A.56 - Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de **13b**

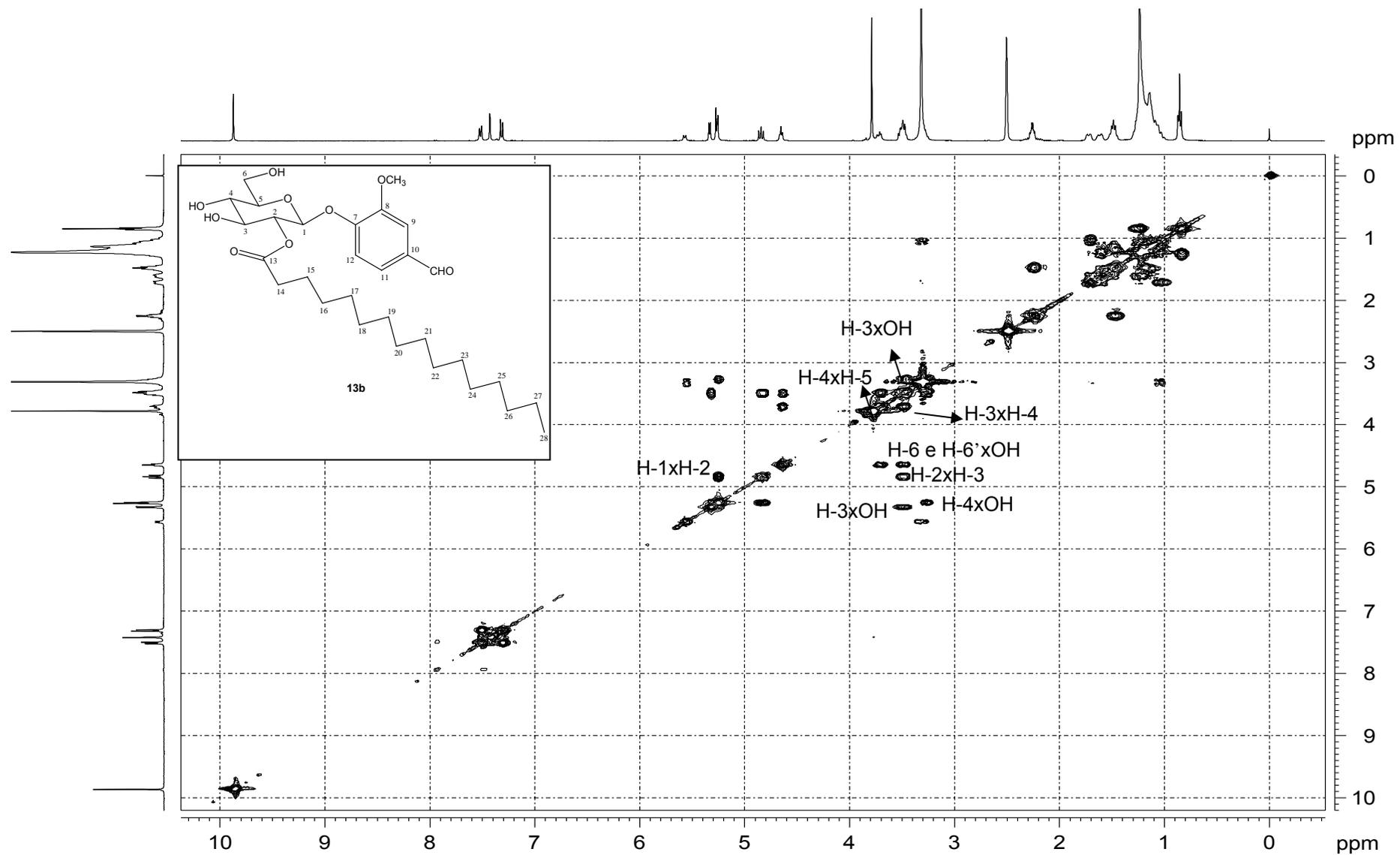


Figura A.57 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de **13b**

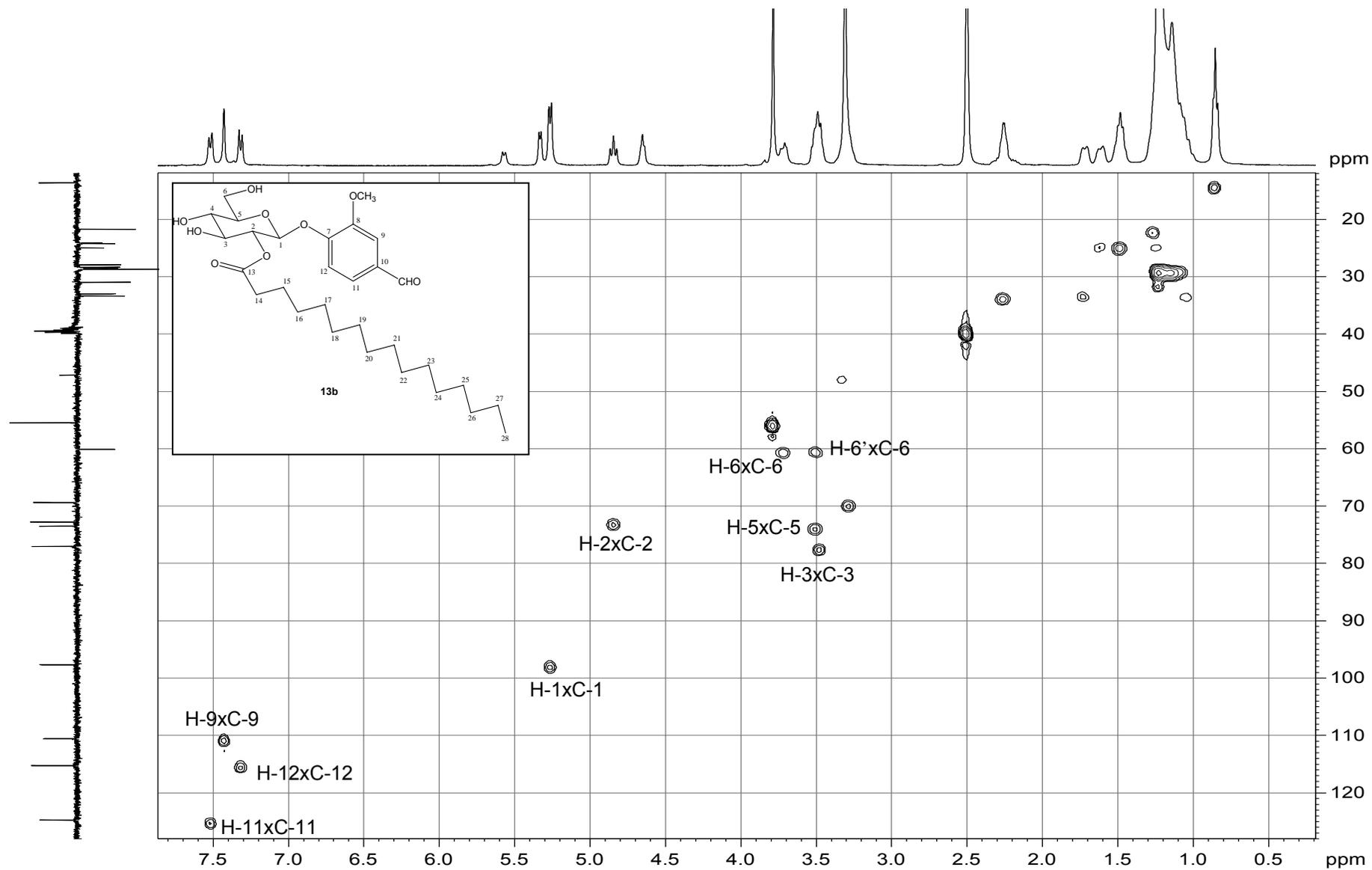


Figura A.58 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de **13b**

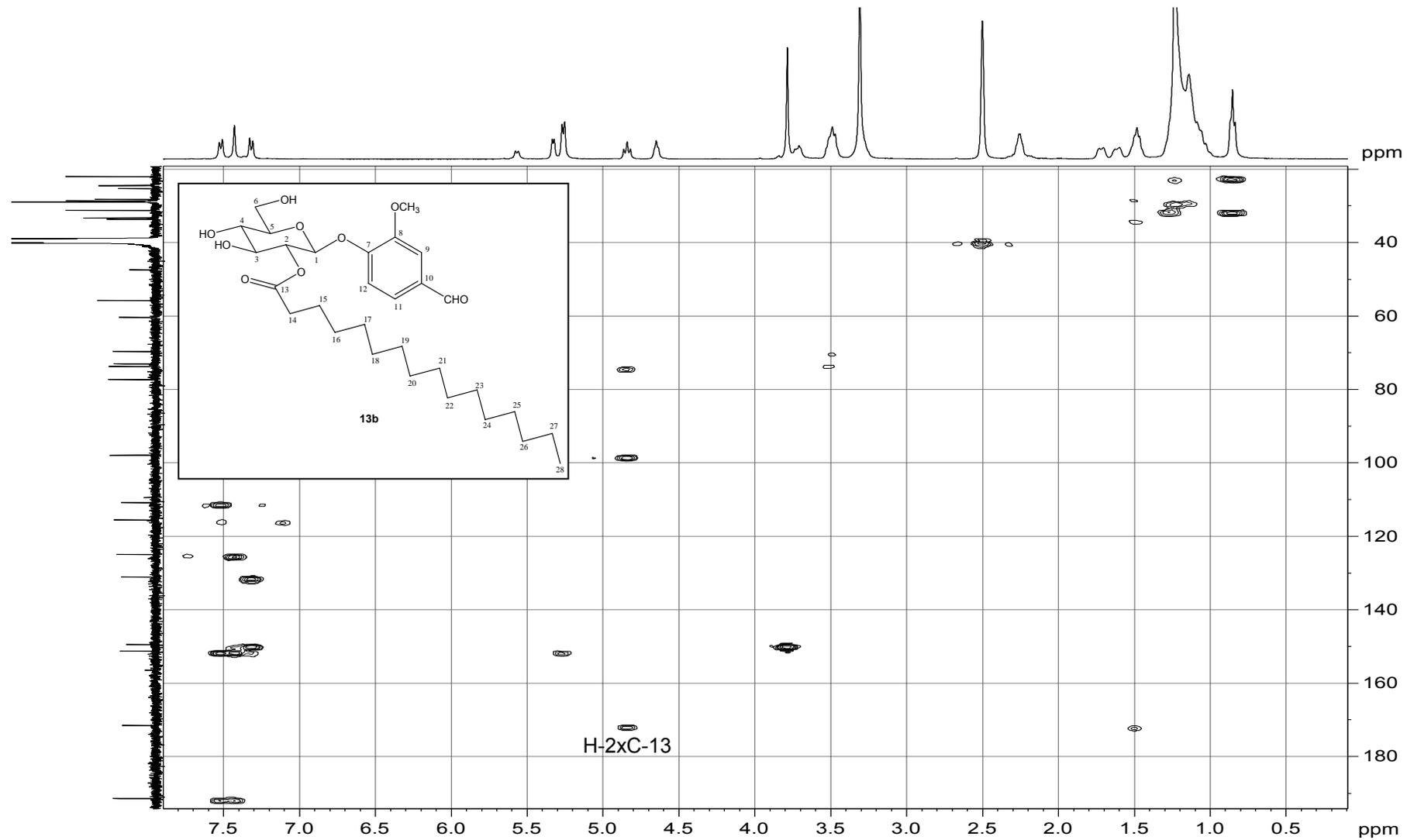


Figura A.59 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de **13b**

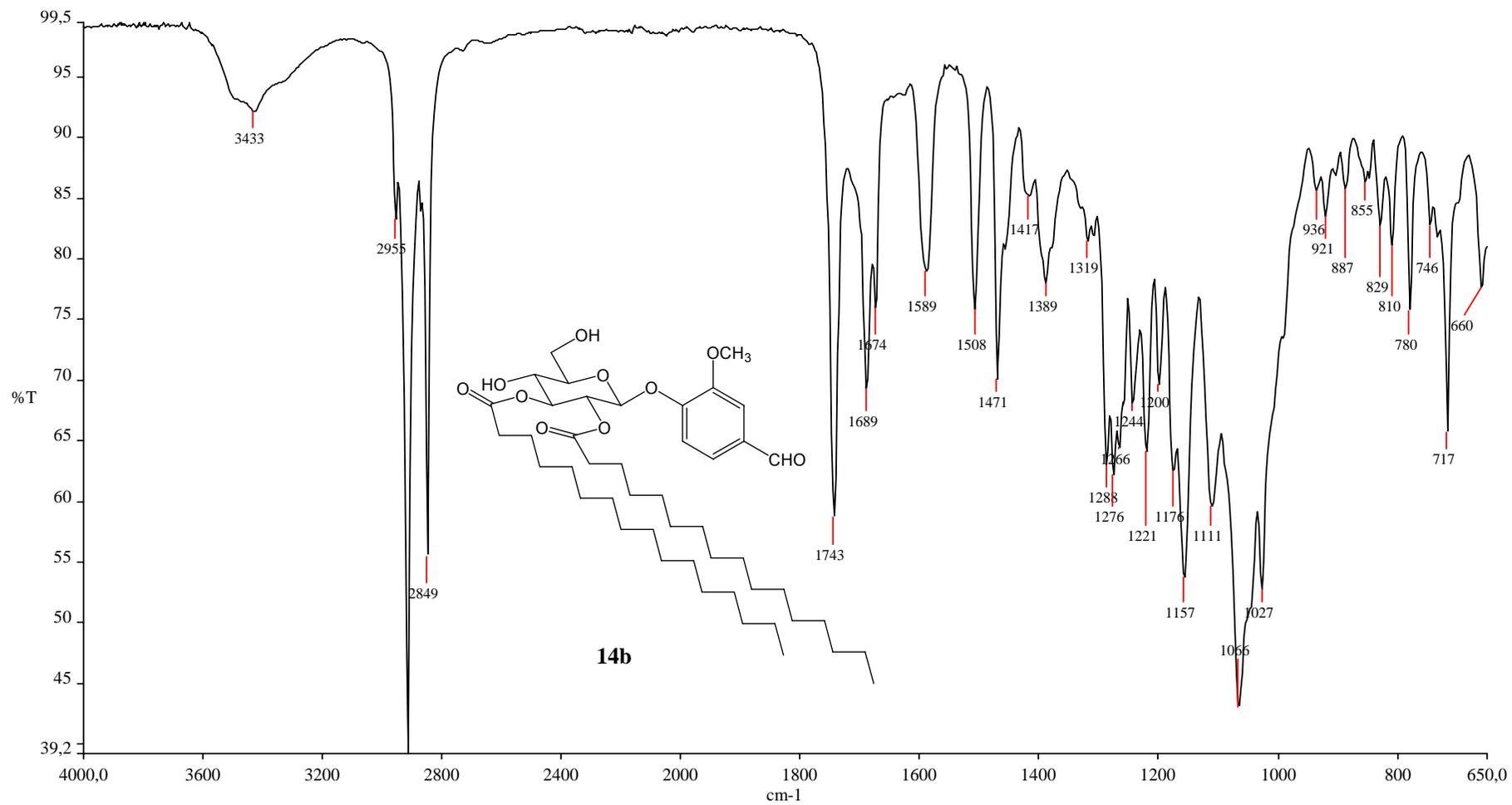


Figura A.60 - Espectro no infravermelho de 14b

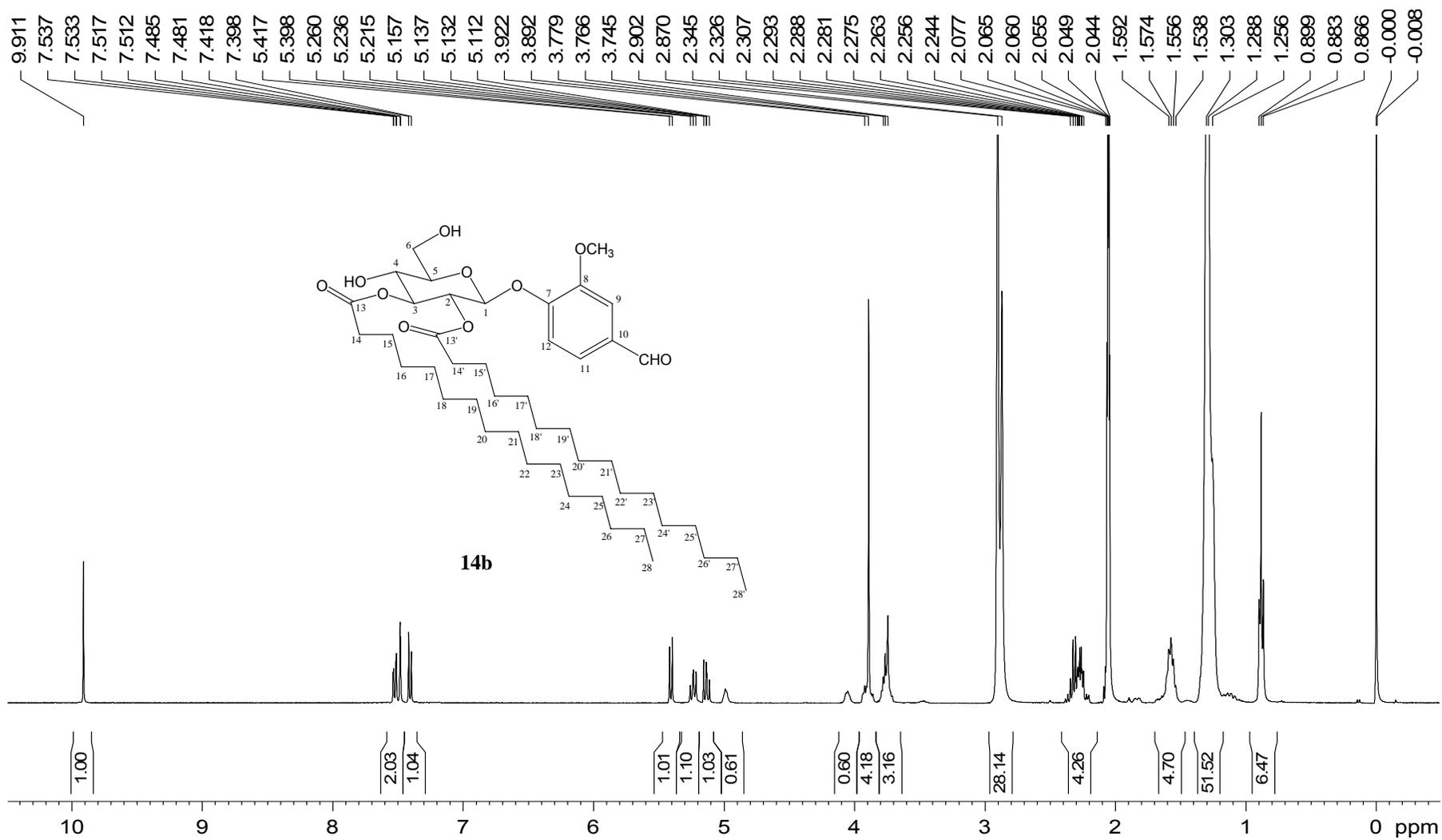


Figura A.61 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO e gotas de DMSO-d₆, δ) de **14b**

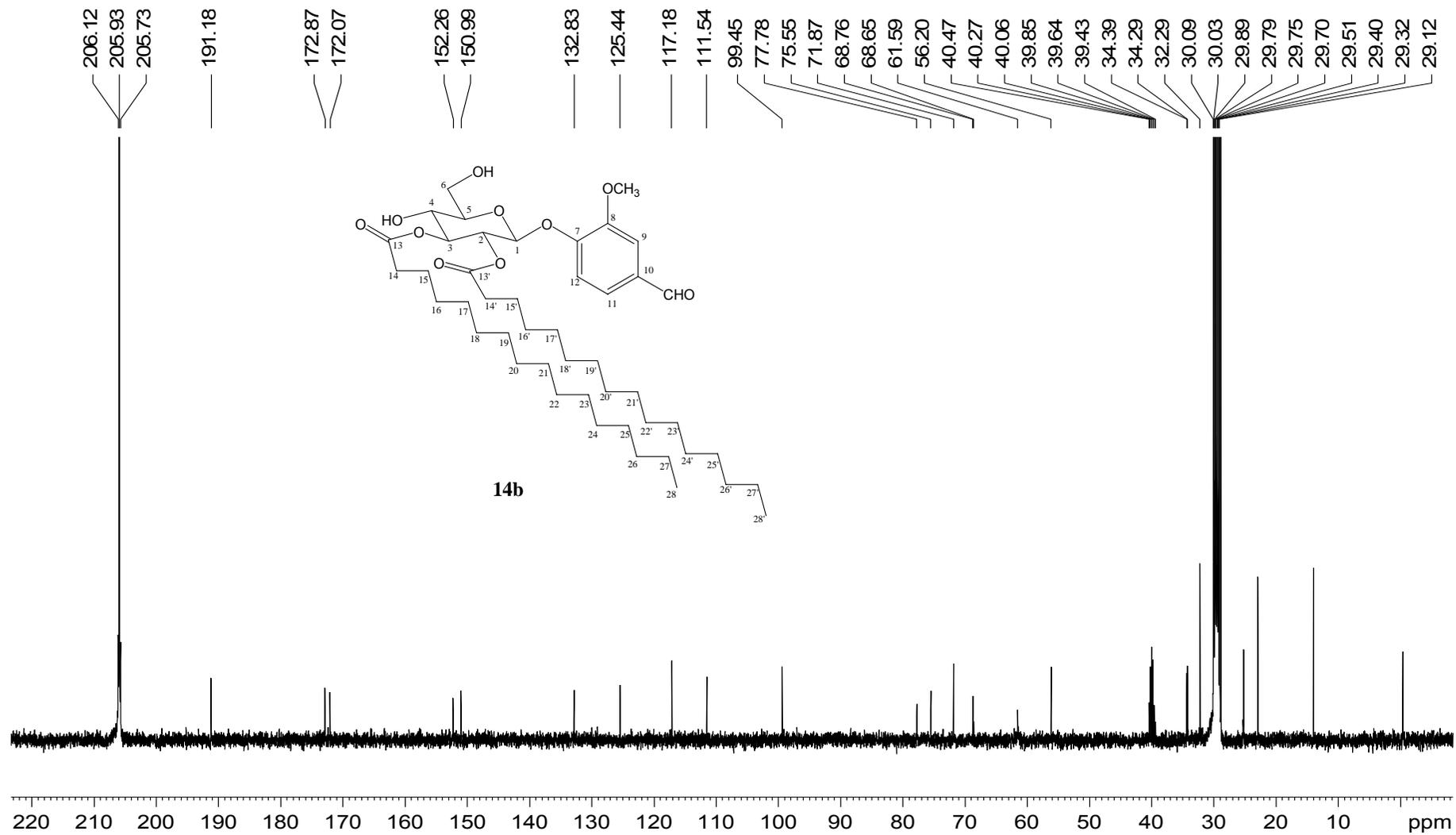


Figura A.62 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, (CD₃)₂CO e gotas de DMSO-d₆, δ) de **14b**

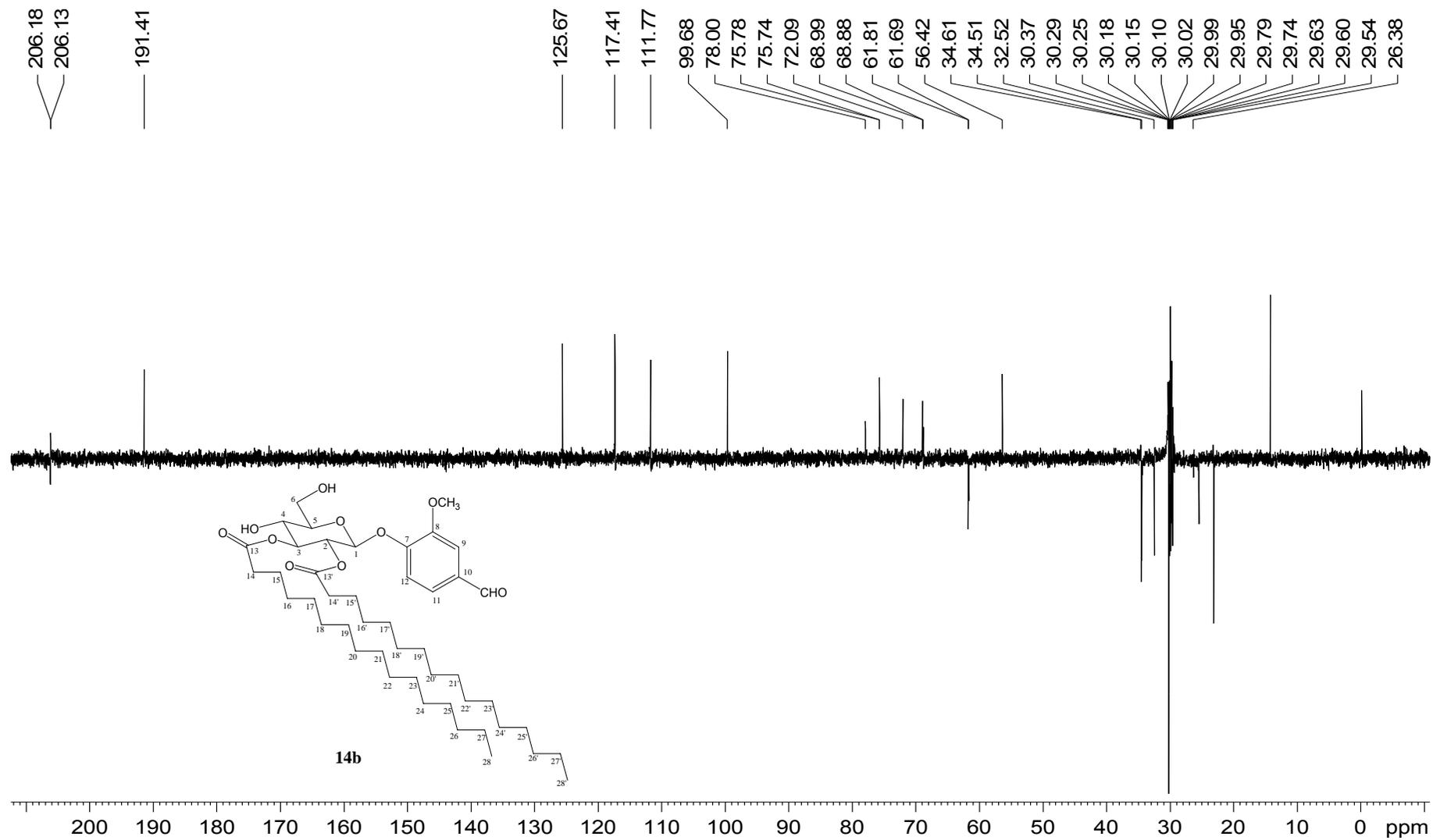


Figura A.63 - Espectro DEPT 135 (100 MHz, (CD₃)₂CO e gotas de DMSO-d₆, δ) de **14b**

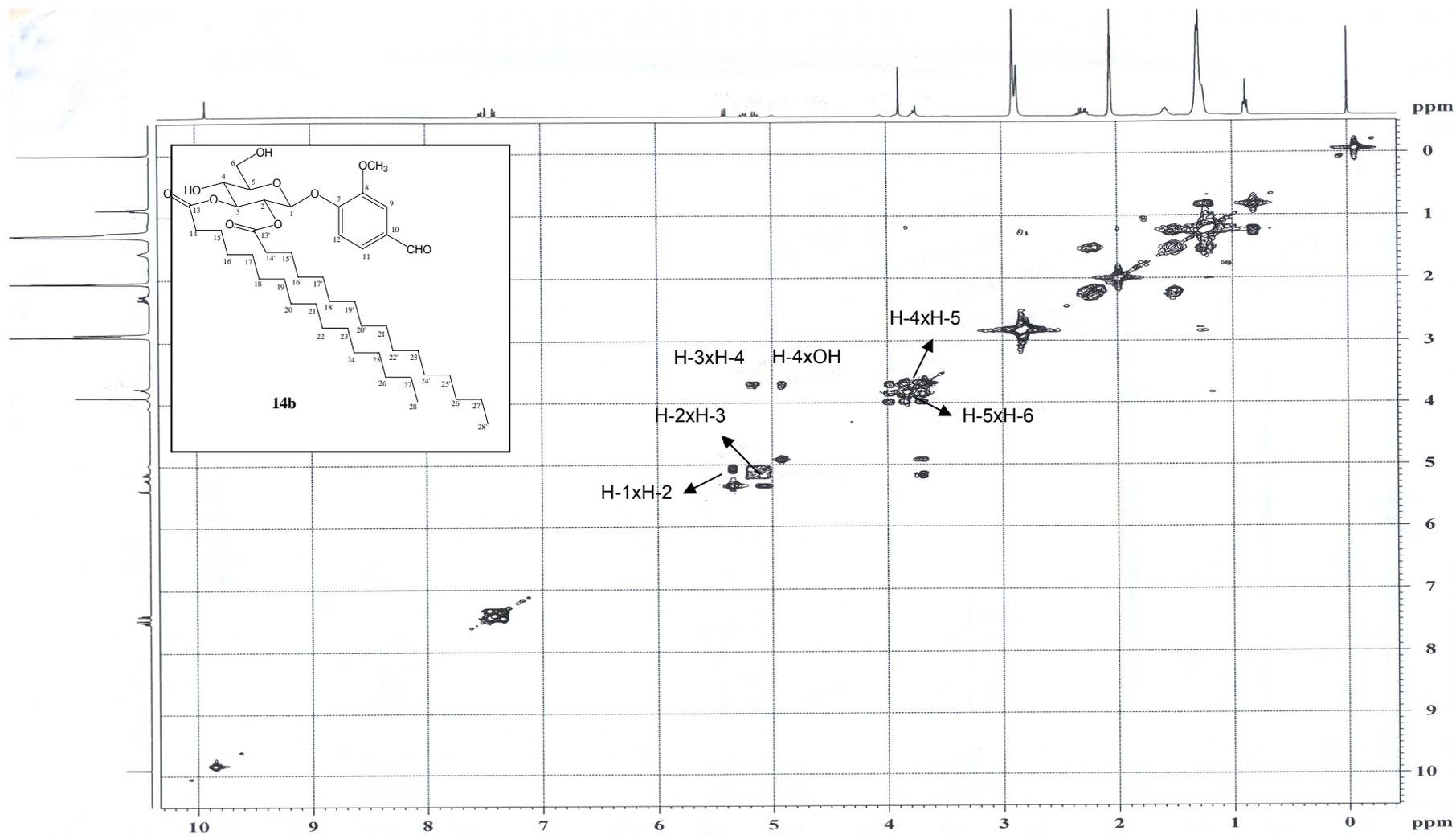


Figura A.64 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ e gotas de DMSO-d_6 , δ) de **14b**

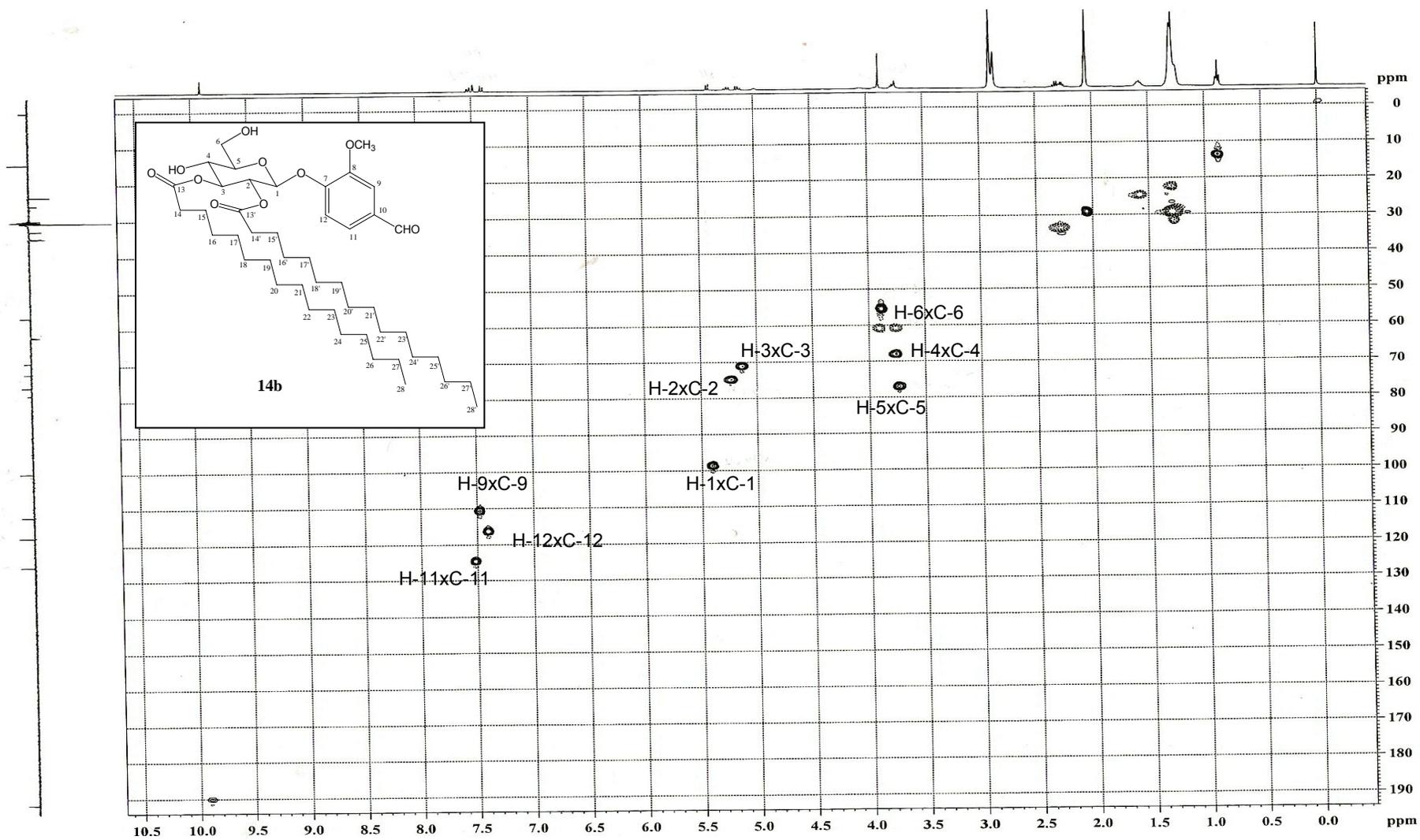


Figura A.65 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ e gotas de DMSO-d_6 , δ) de 14b

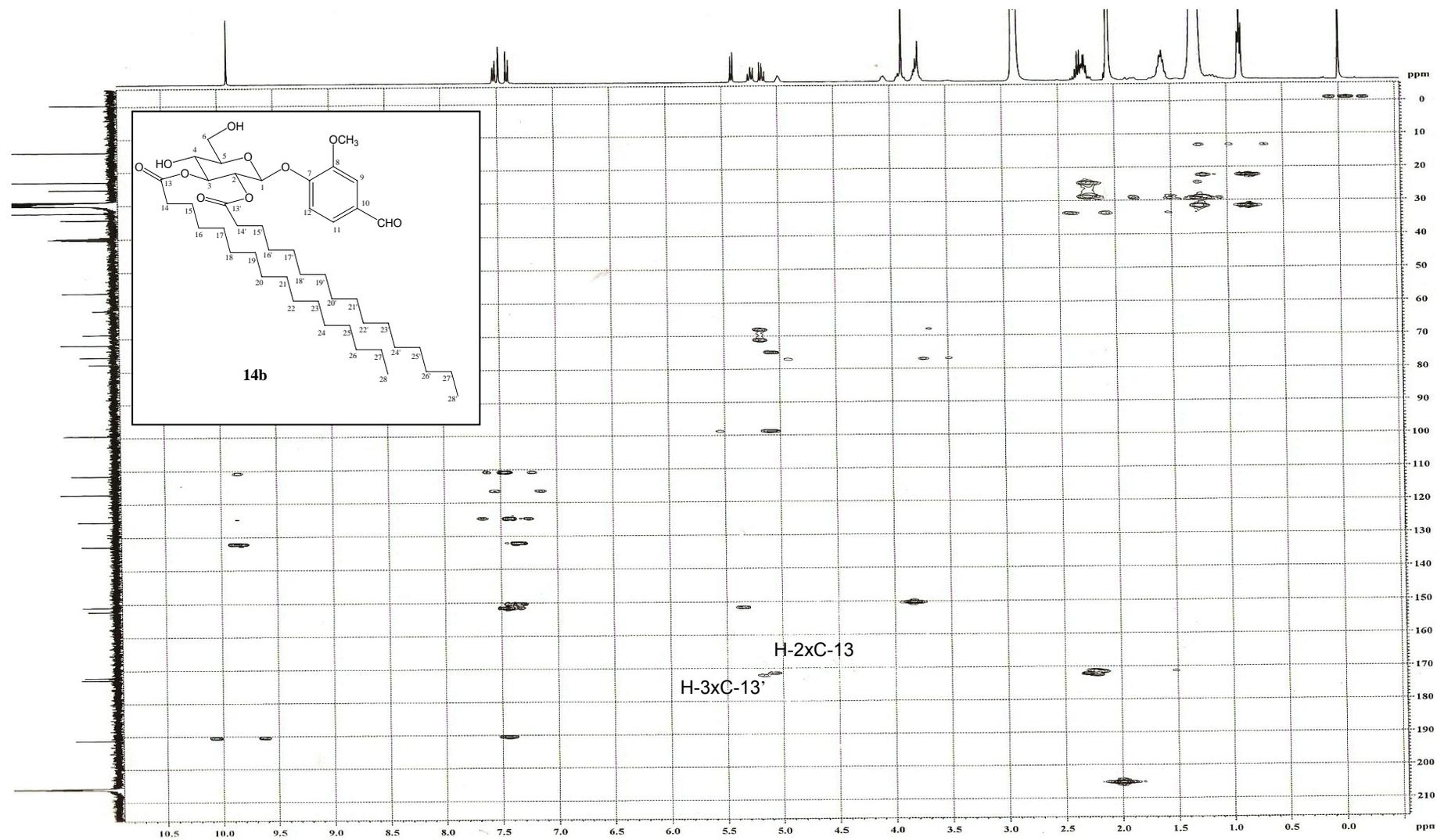


Figura A.66 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, (CD₃)₂CO e gotas de DMSO-d₆, δ) de **14b**

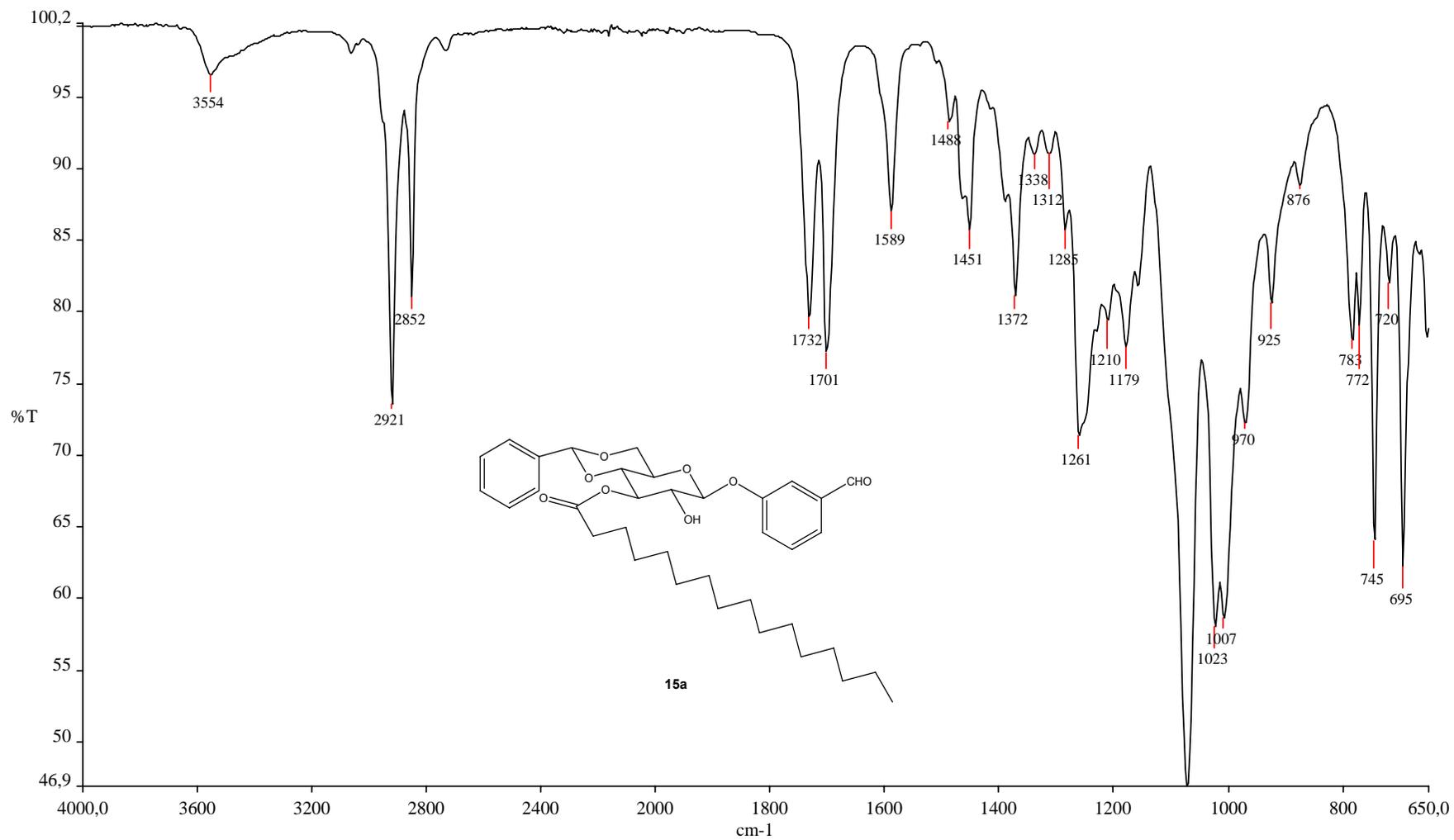


Figura A.67 - Espectro no infravermelho de 15a

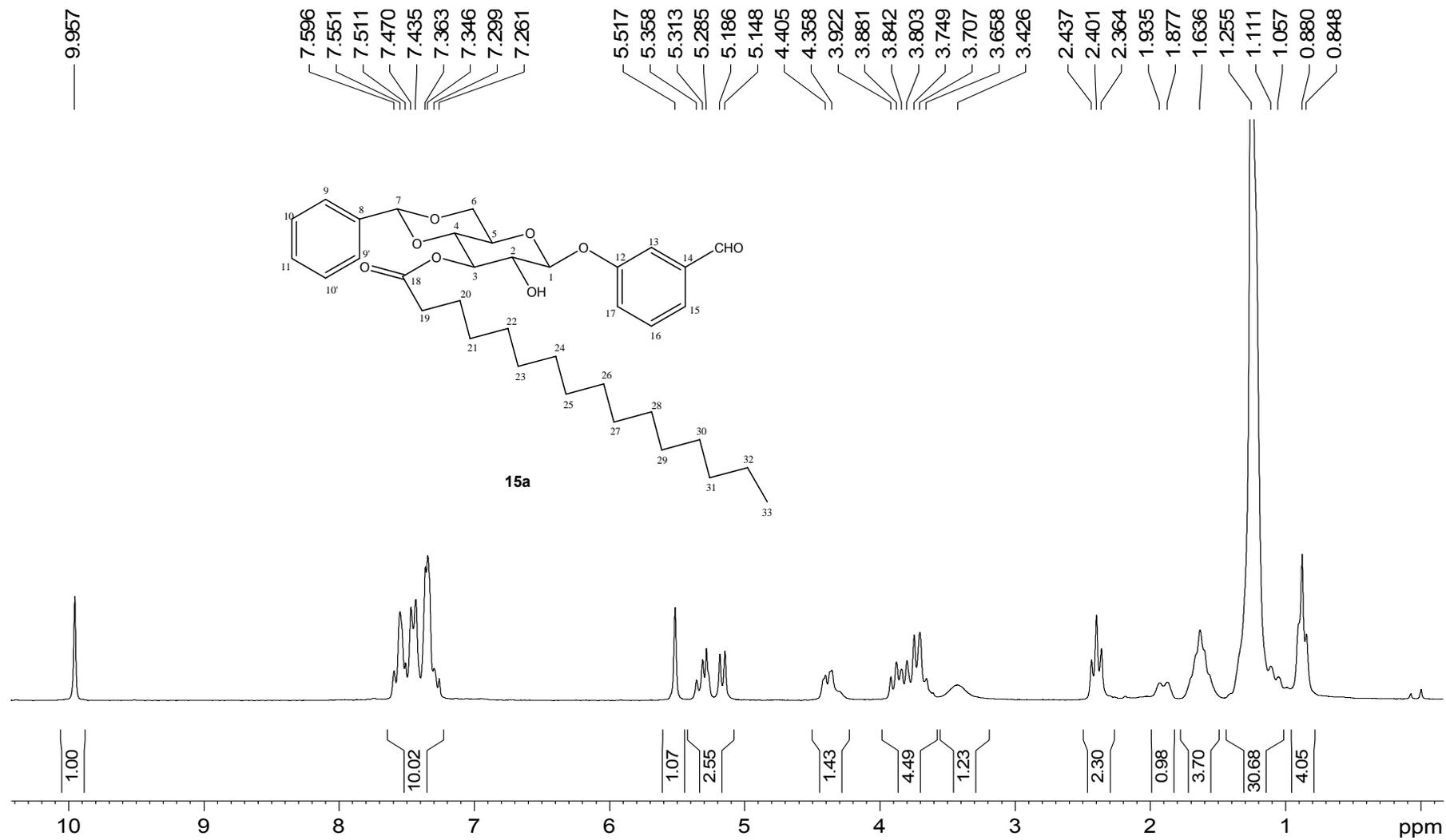


Figura A.68 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ) de **15a**

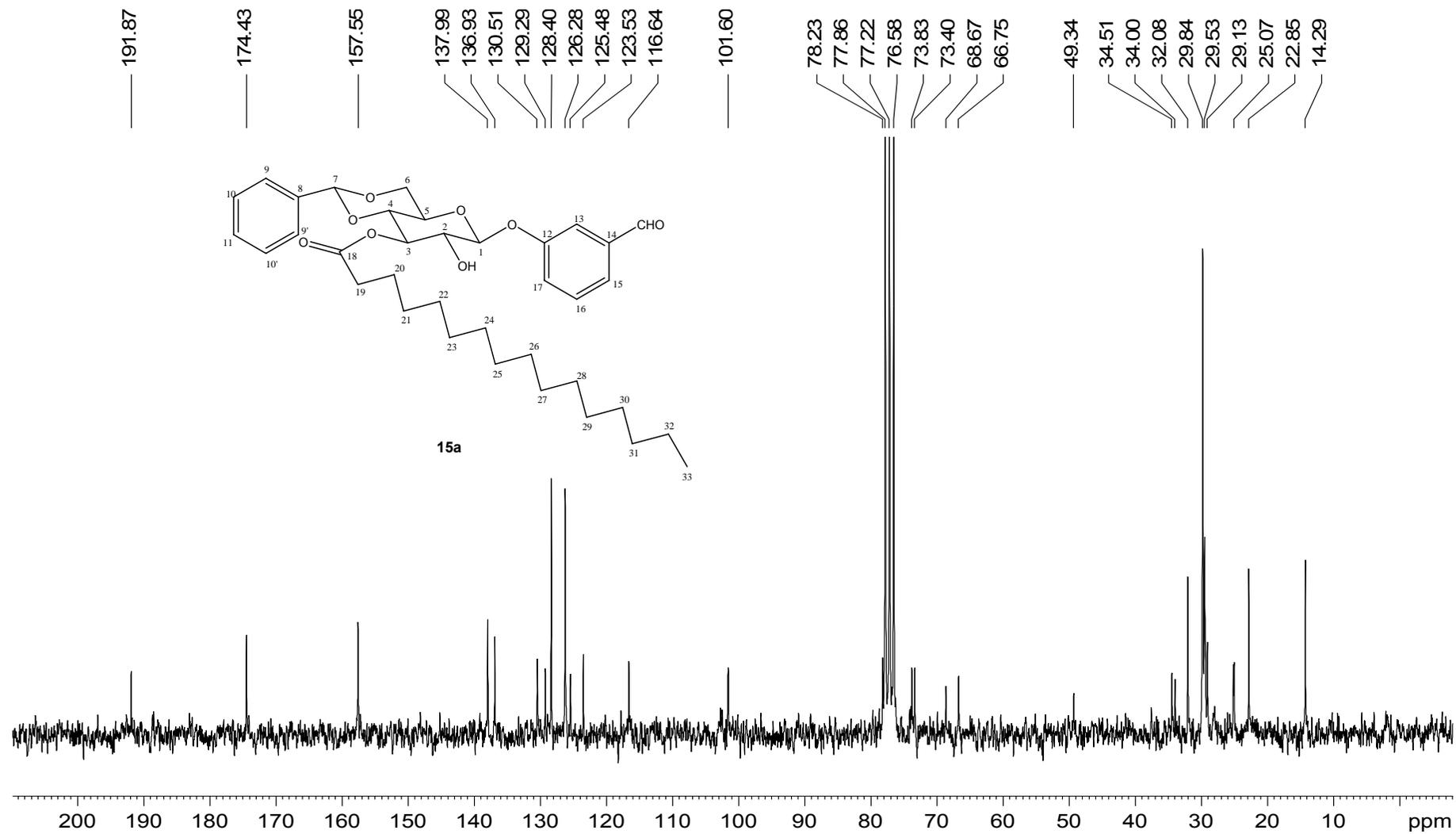


Figura A.69 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **15a**

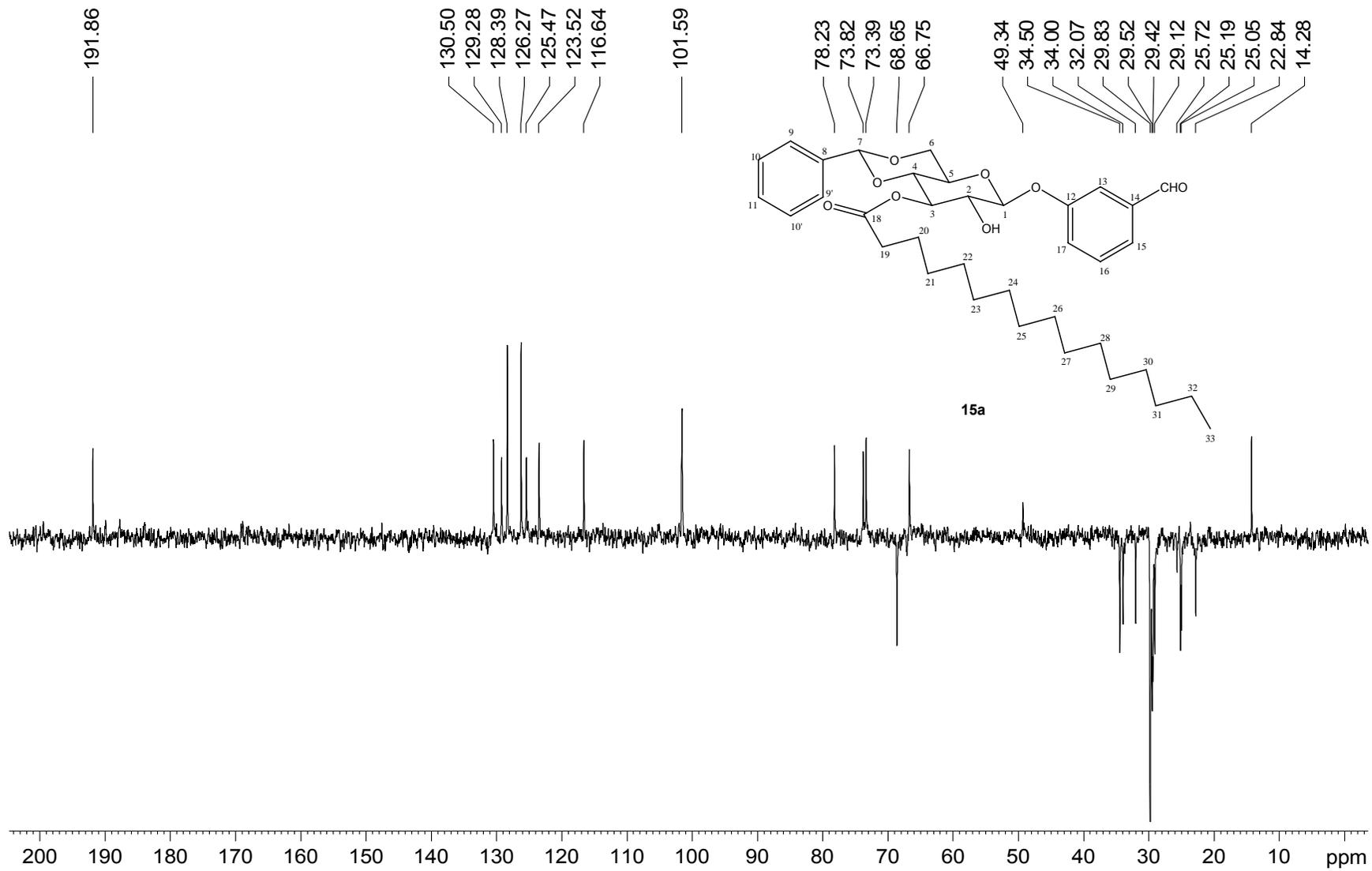


Figura A.70 - Espectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **15a**

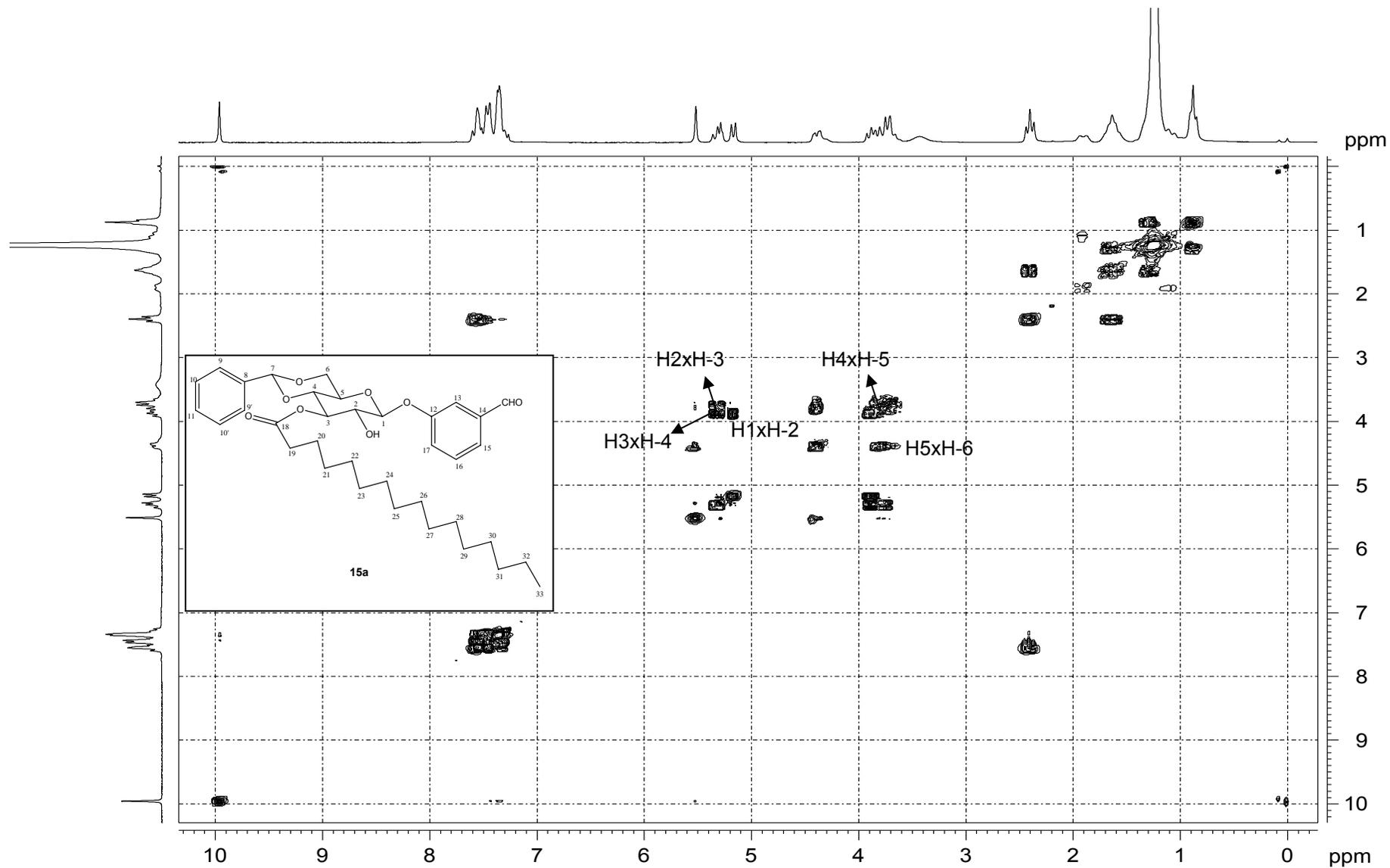


Figura A.71 - Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl₃, δ) de 15a

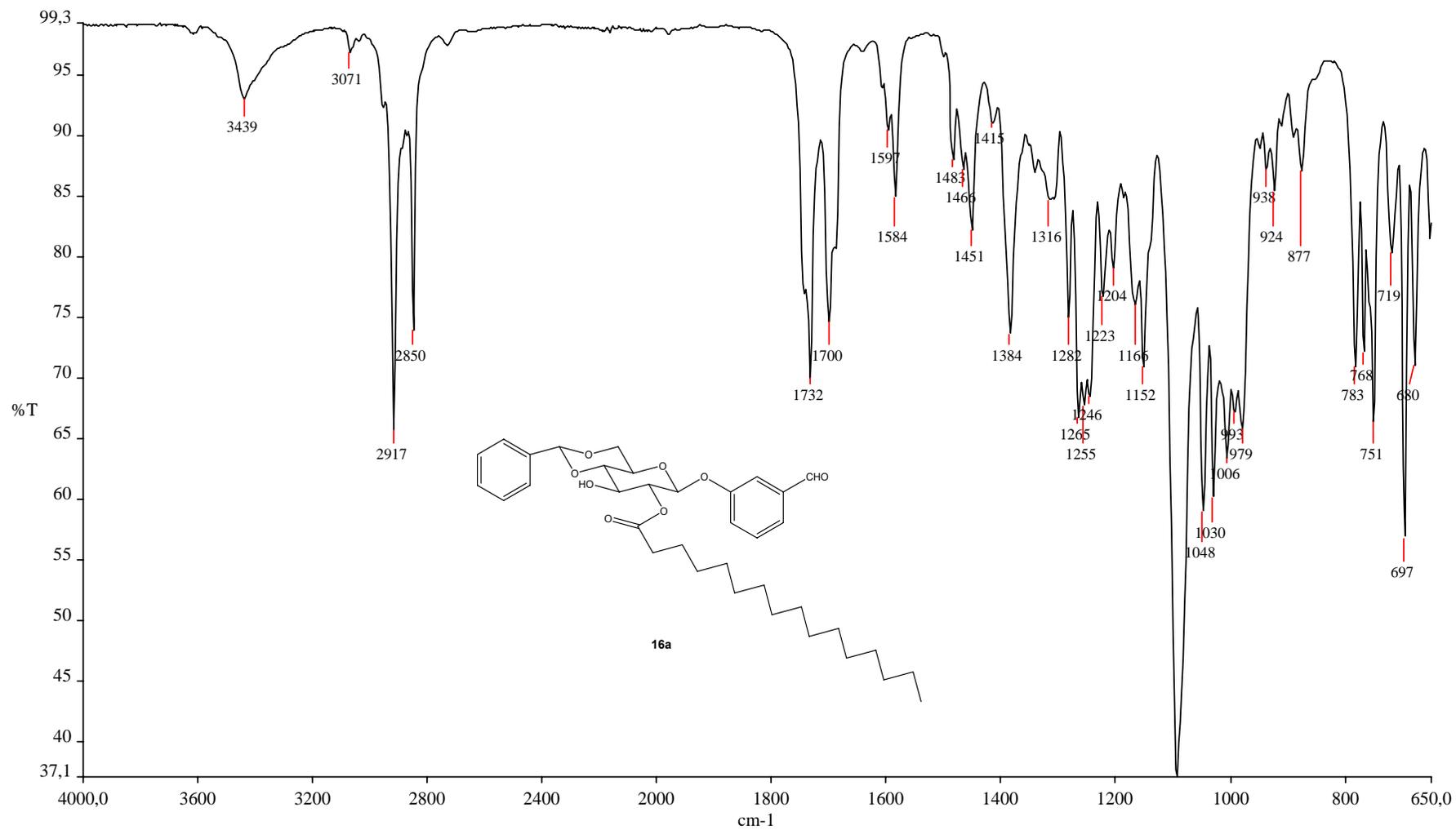


Figura A.72 - Espectro no infravermelho de 16a

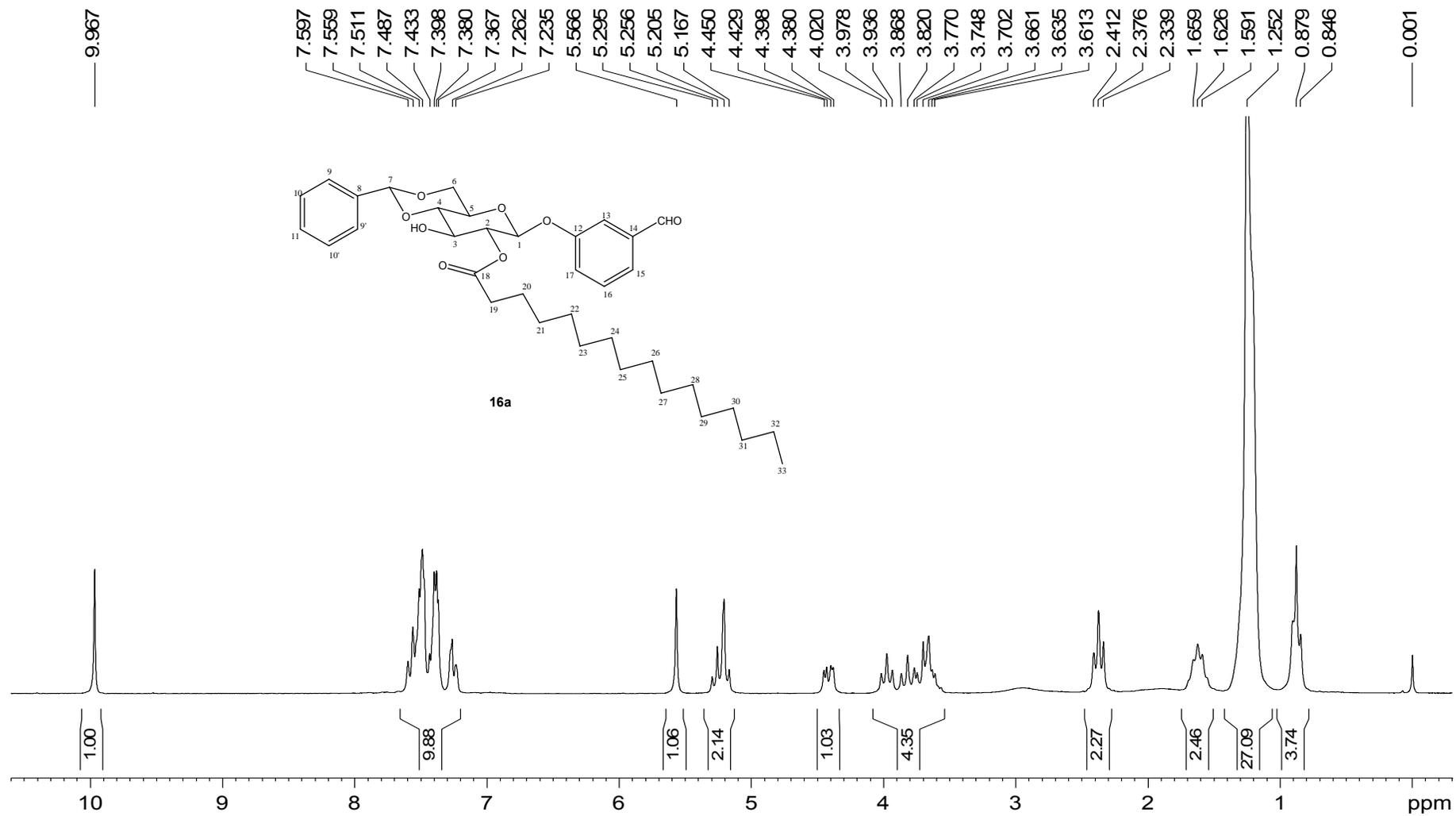


Figura A.73 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ) de **16a**

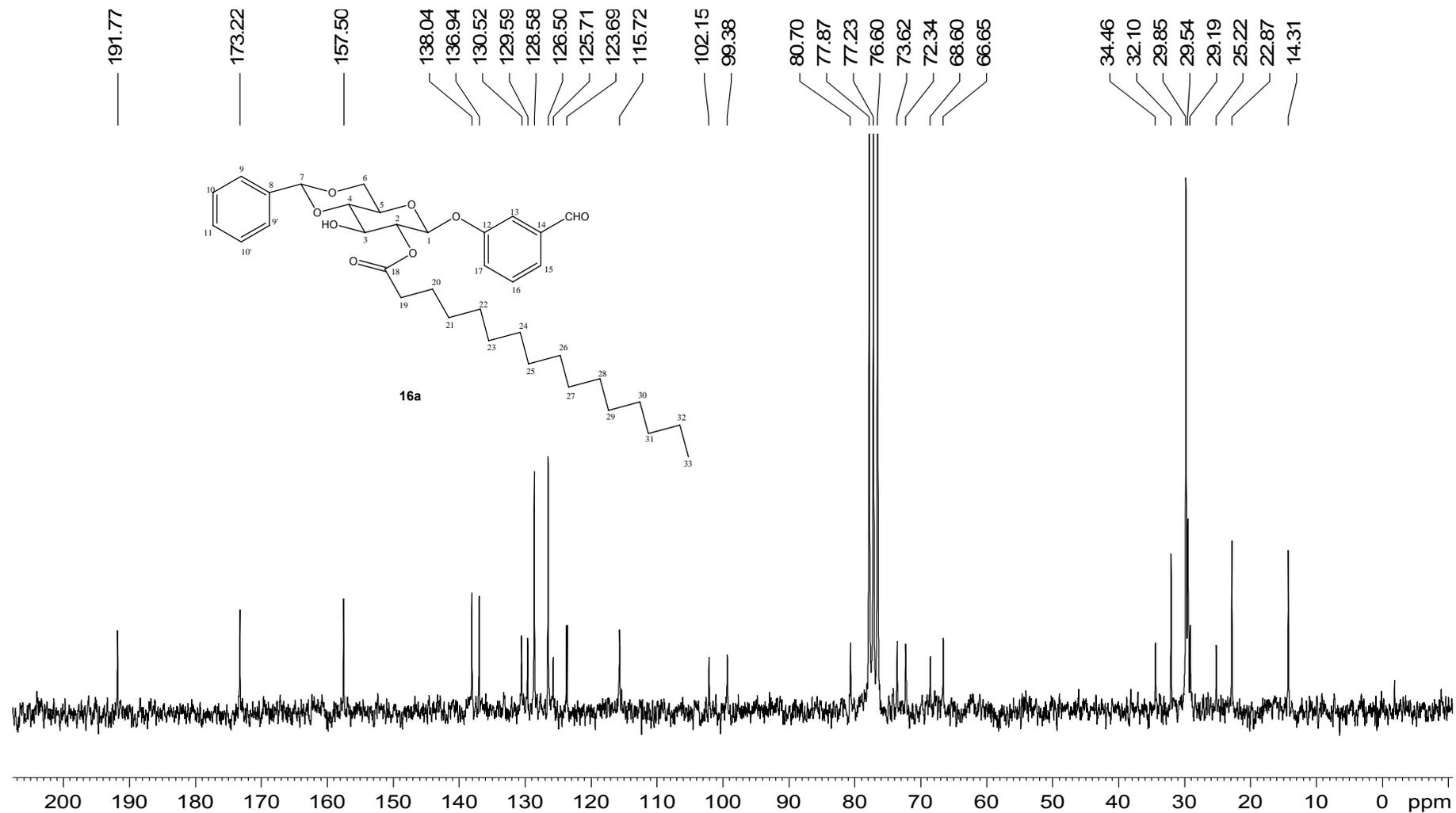


Figura A.74 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **16a**

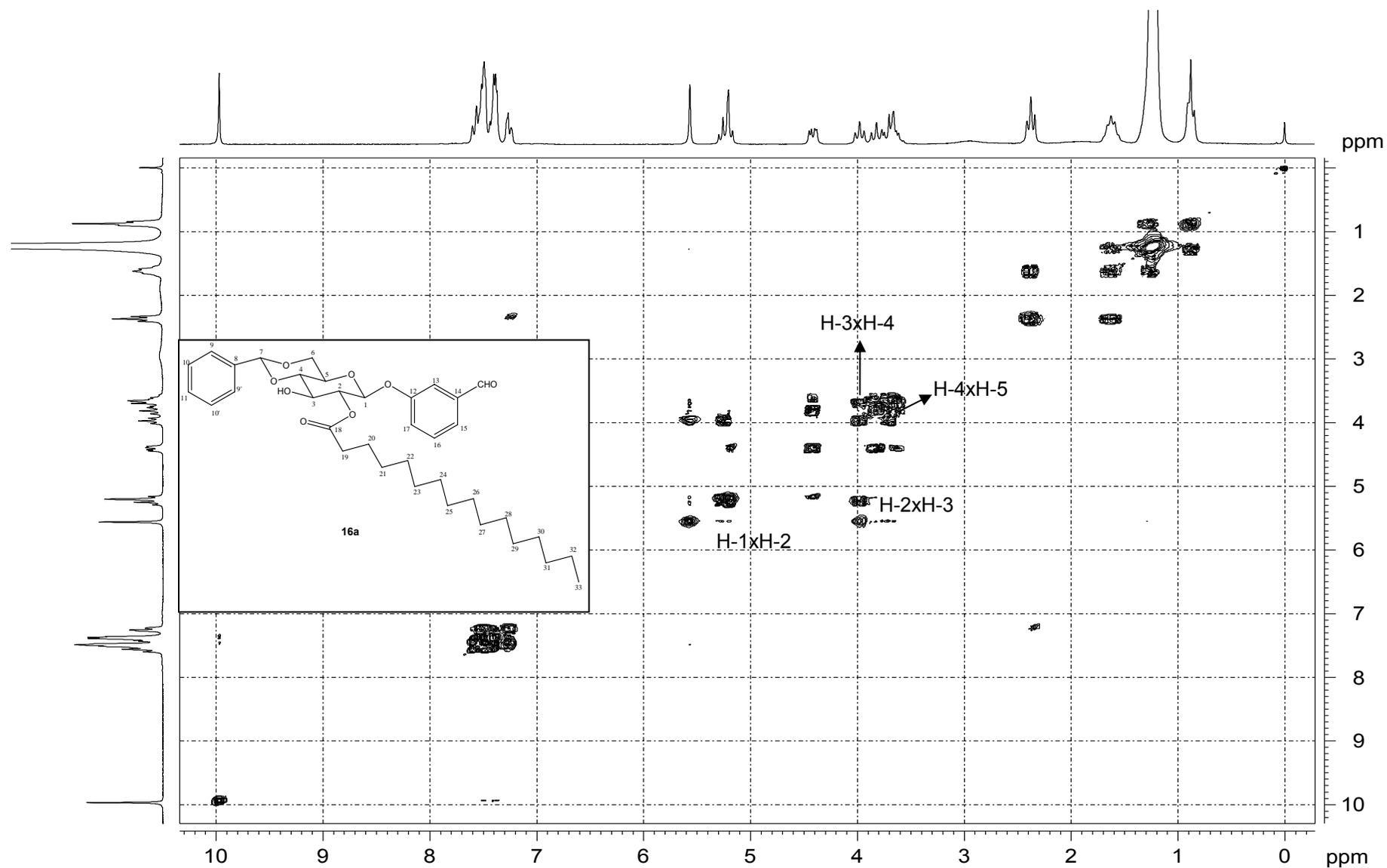


Figura A.75 - Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl₃, δ) de 16a

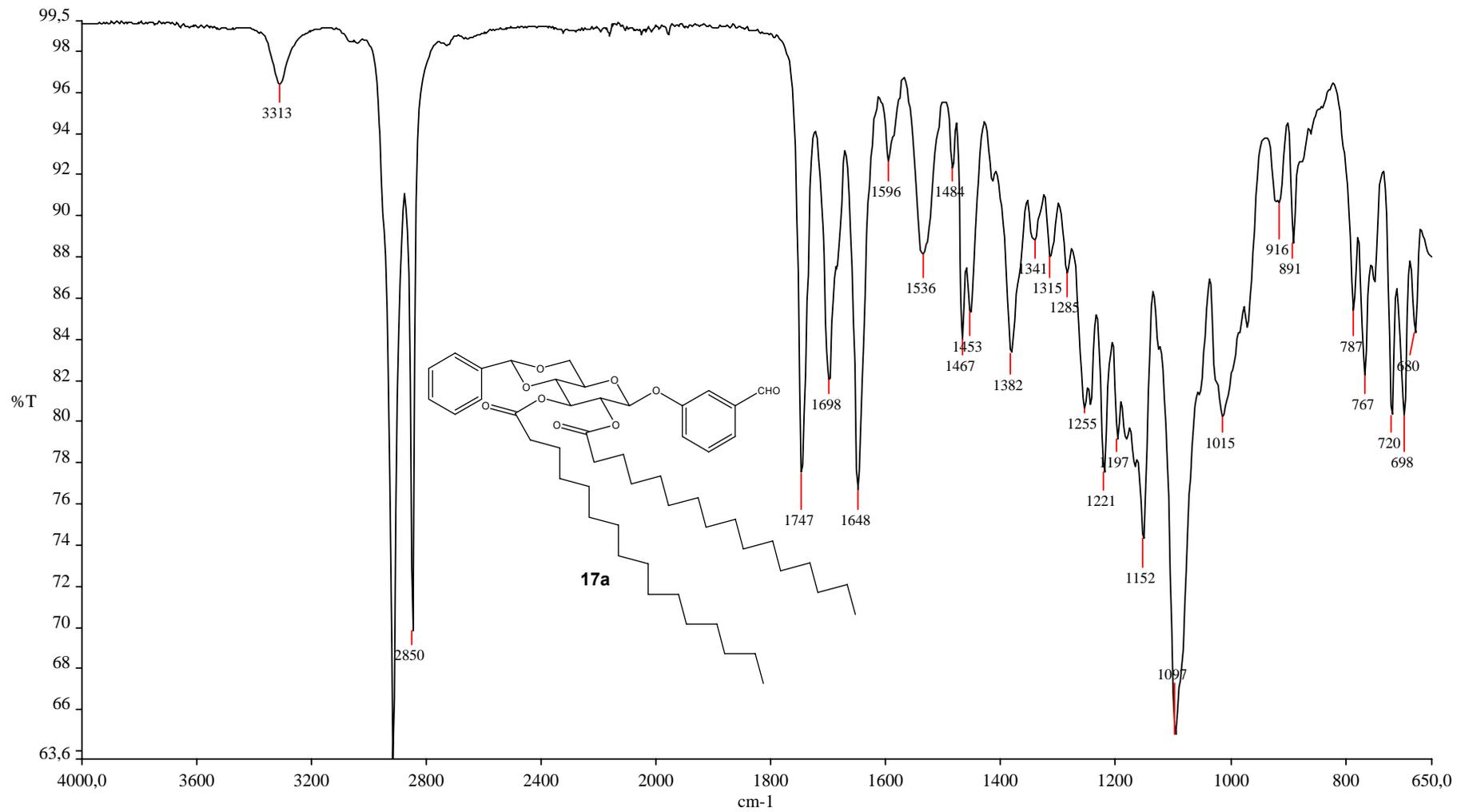


Figura A.76 - Espectro no infravermelho de 17a

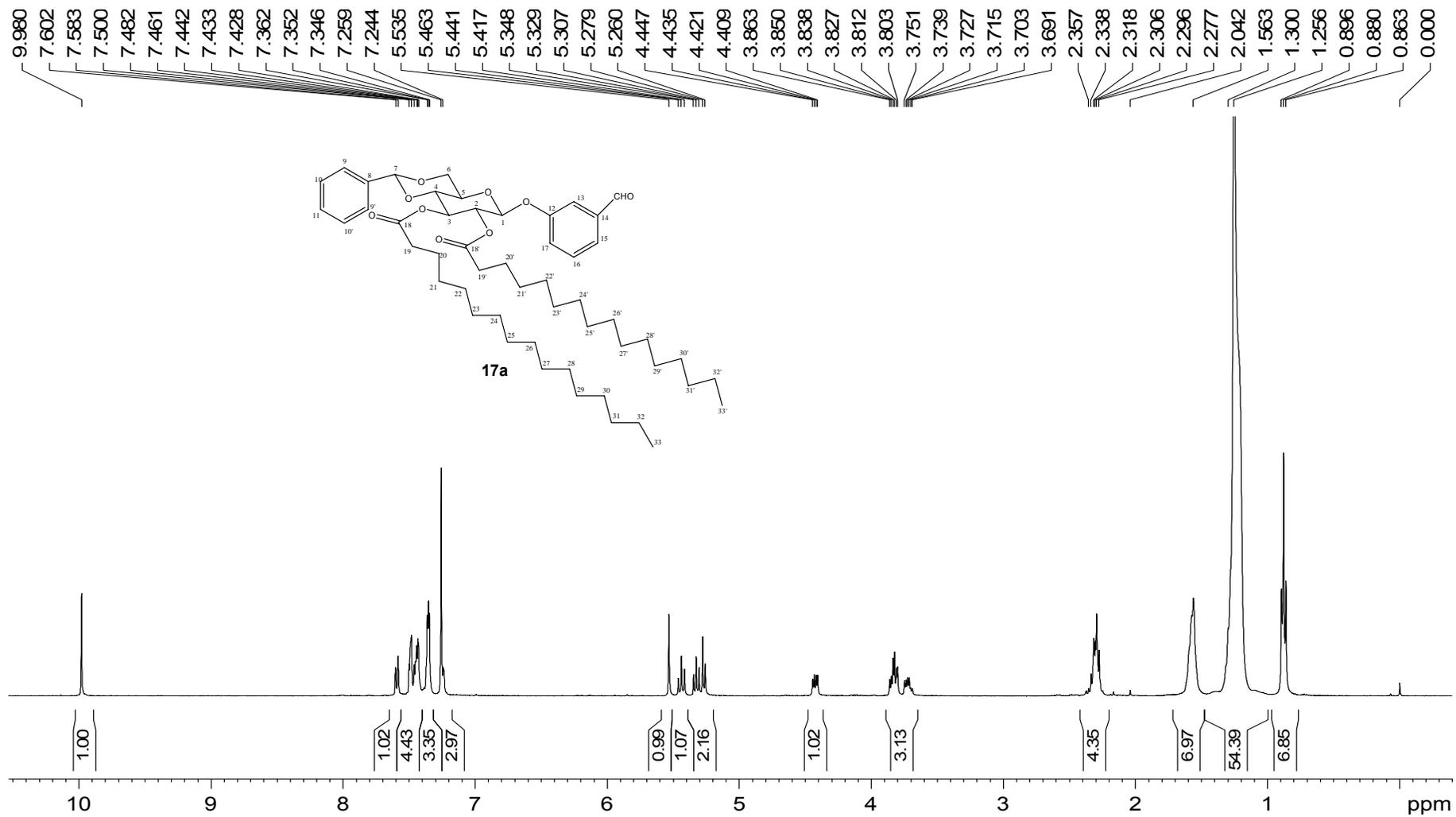


Figura A.77 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ) de **17a**

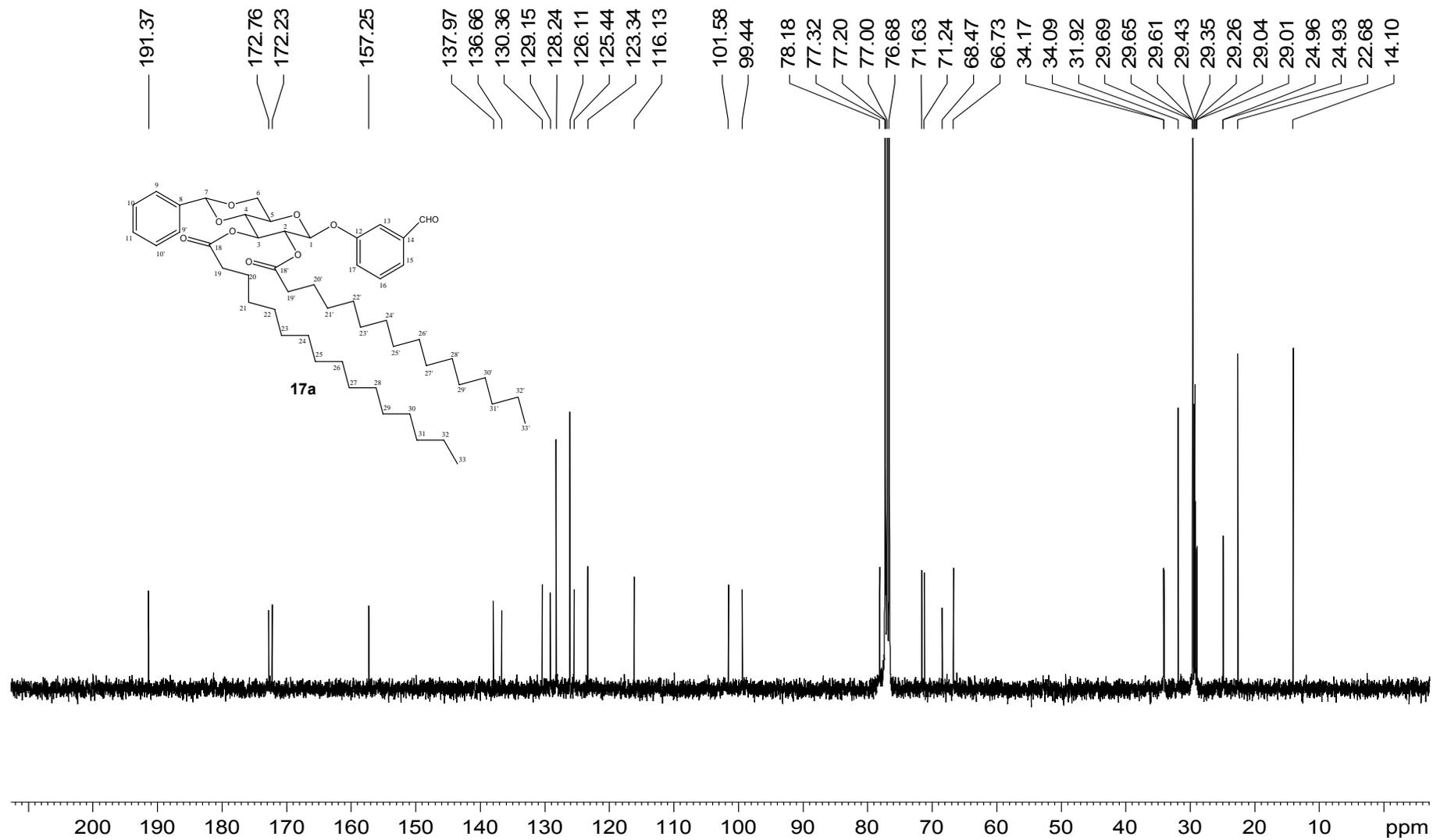


Figura A.78 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **17a**

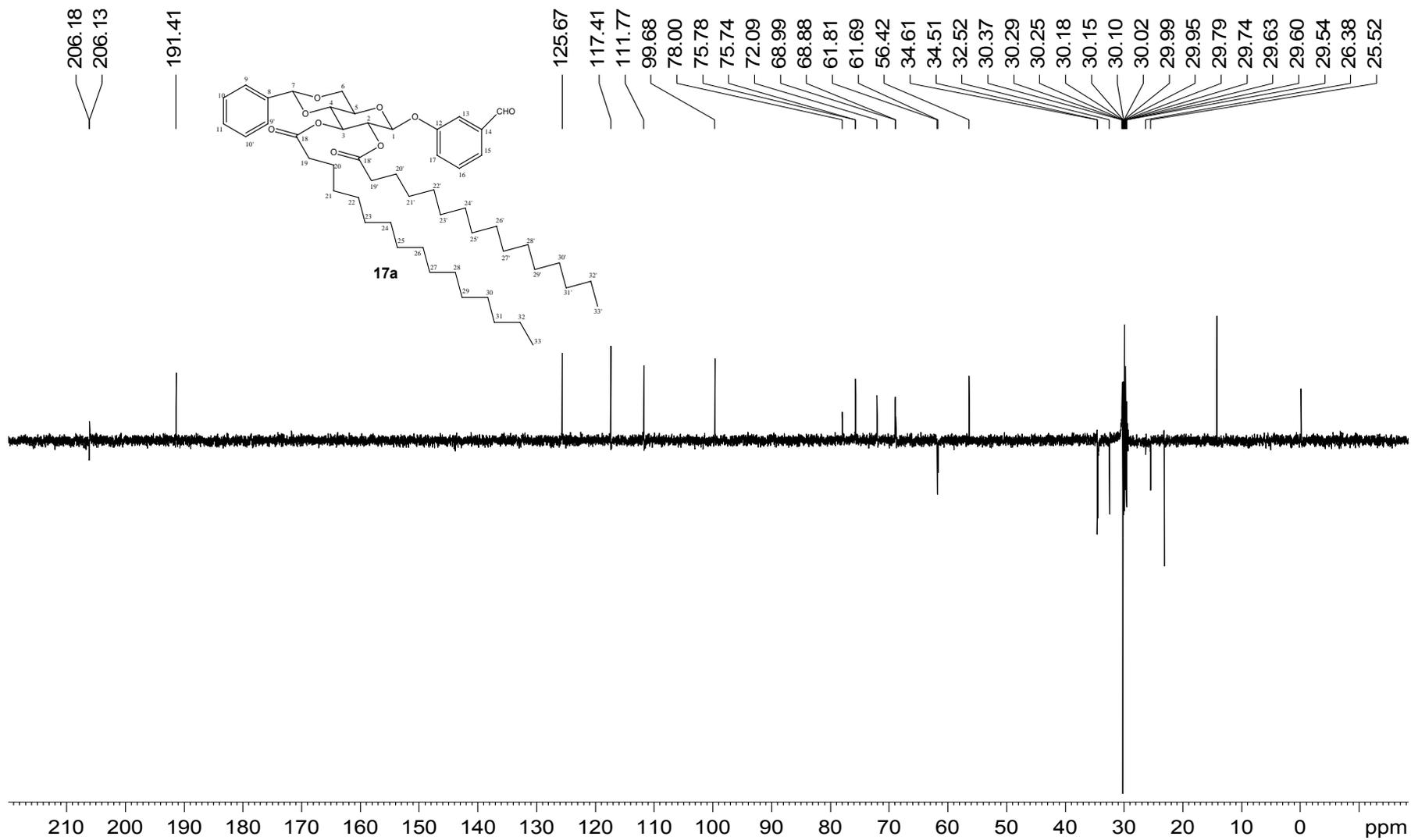


Figura A.79 - Espectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **17a**

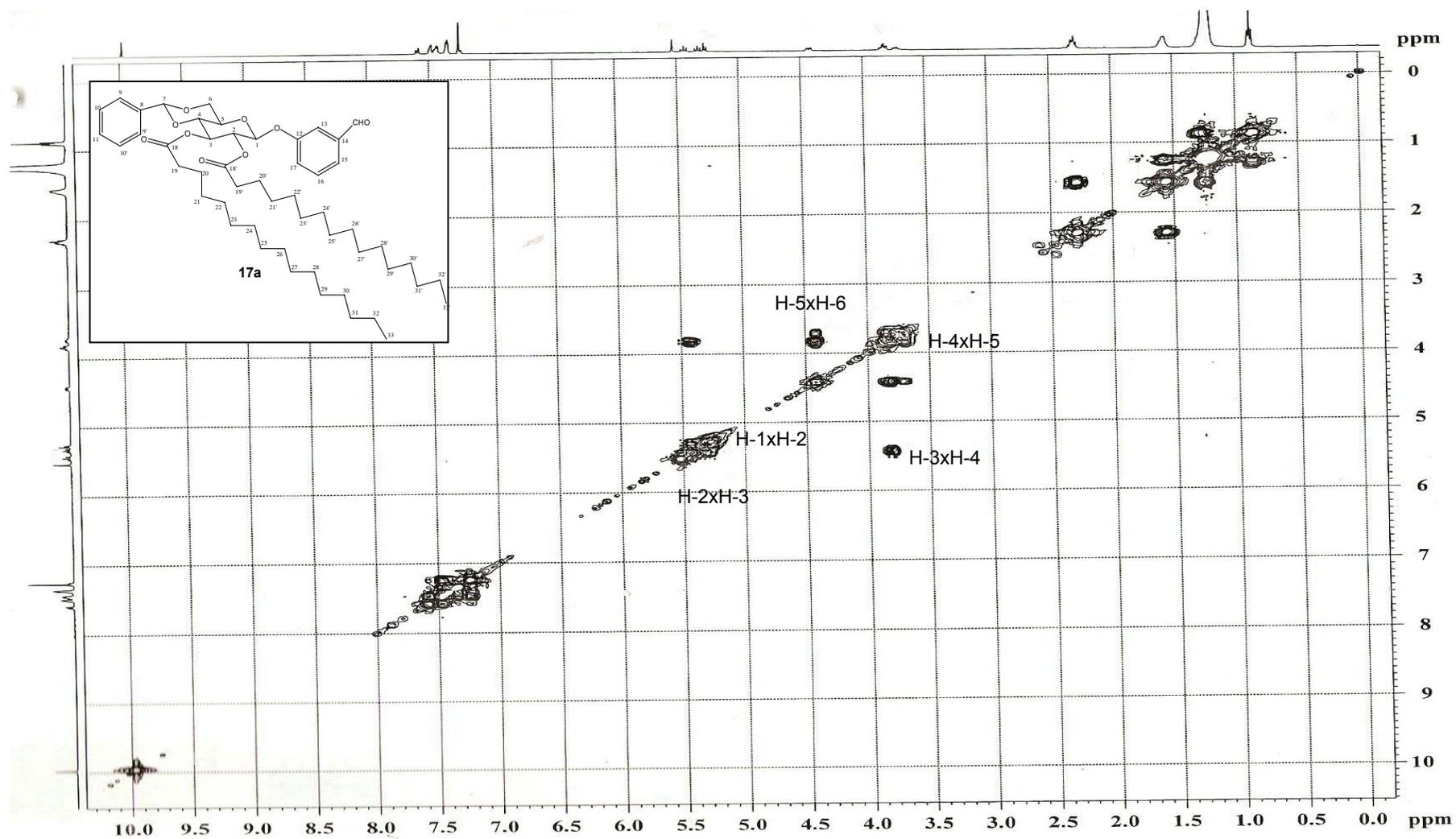


Figura A.80 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl₃, δ) de 17a

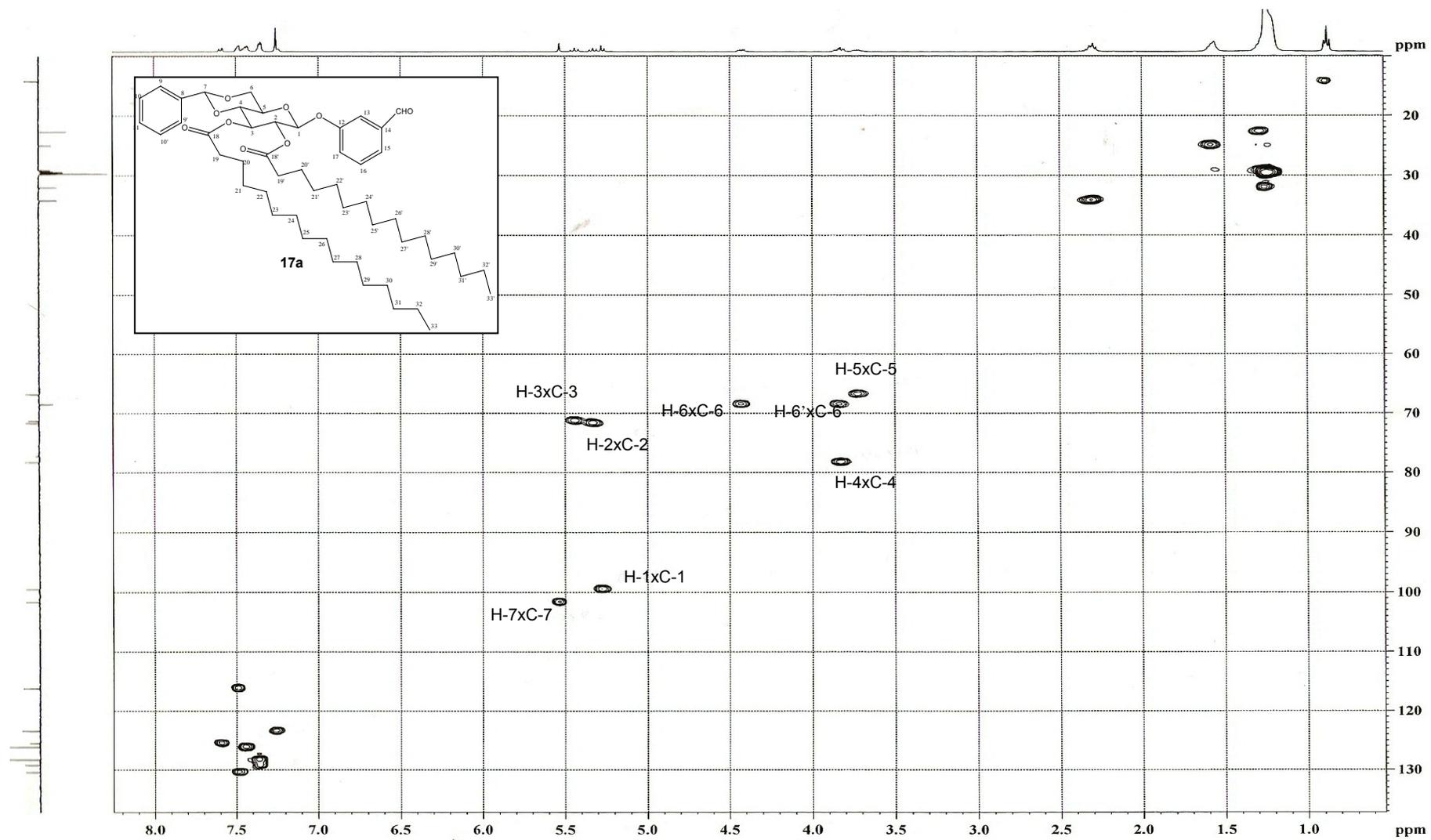


Figura A.81 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl_3 , δ) de 17a

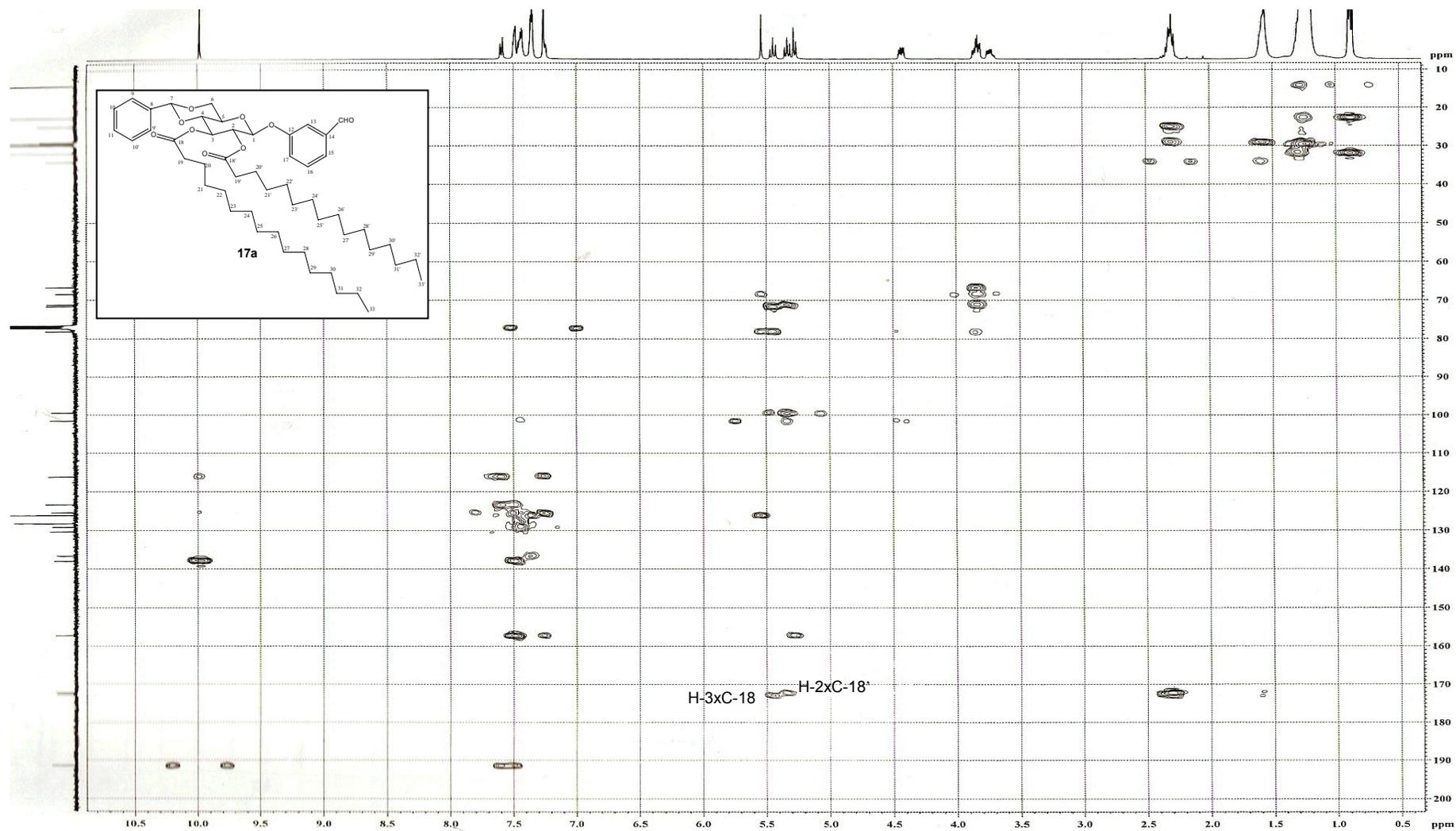


Figura A.82 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3 , δ) de 17a

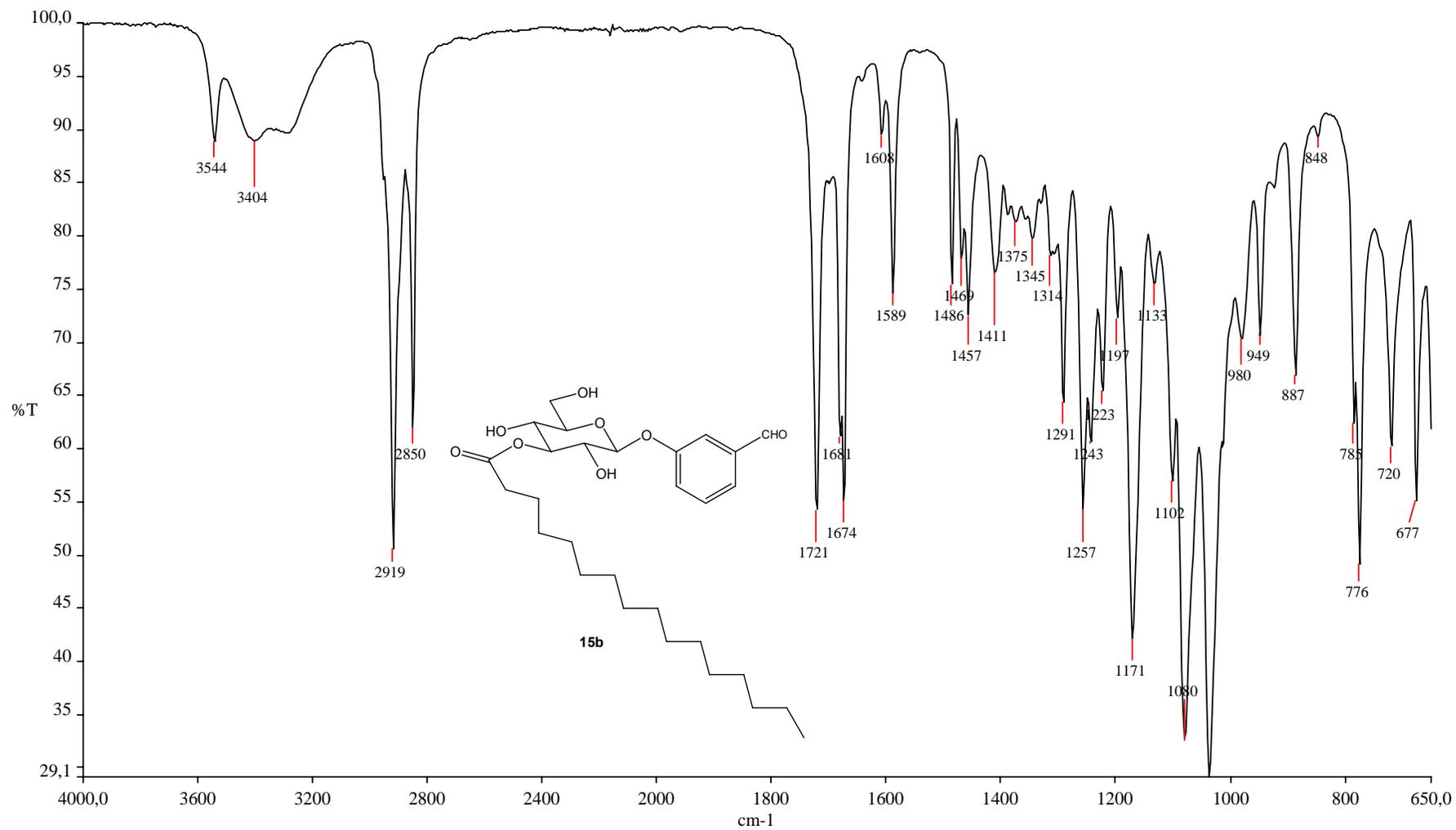


Figura A.83 - Espectro no infravermelho de 15b

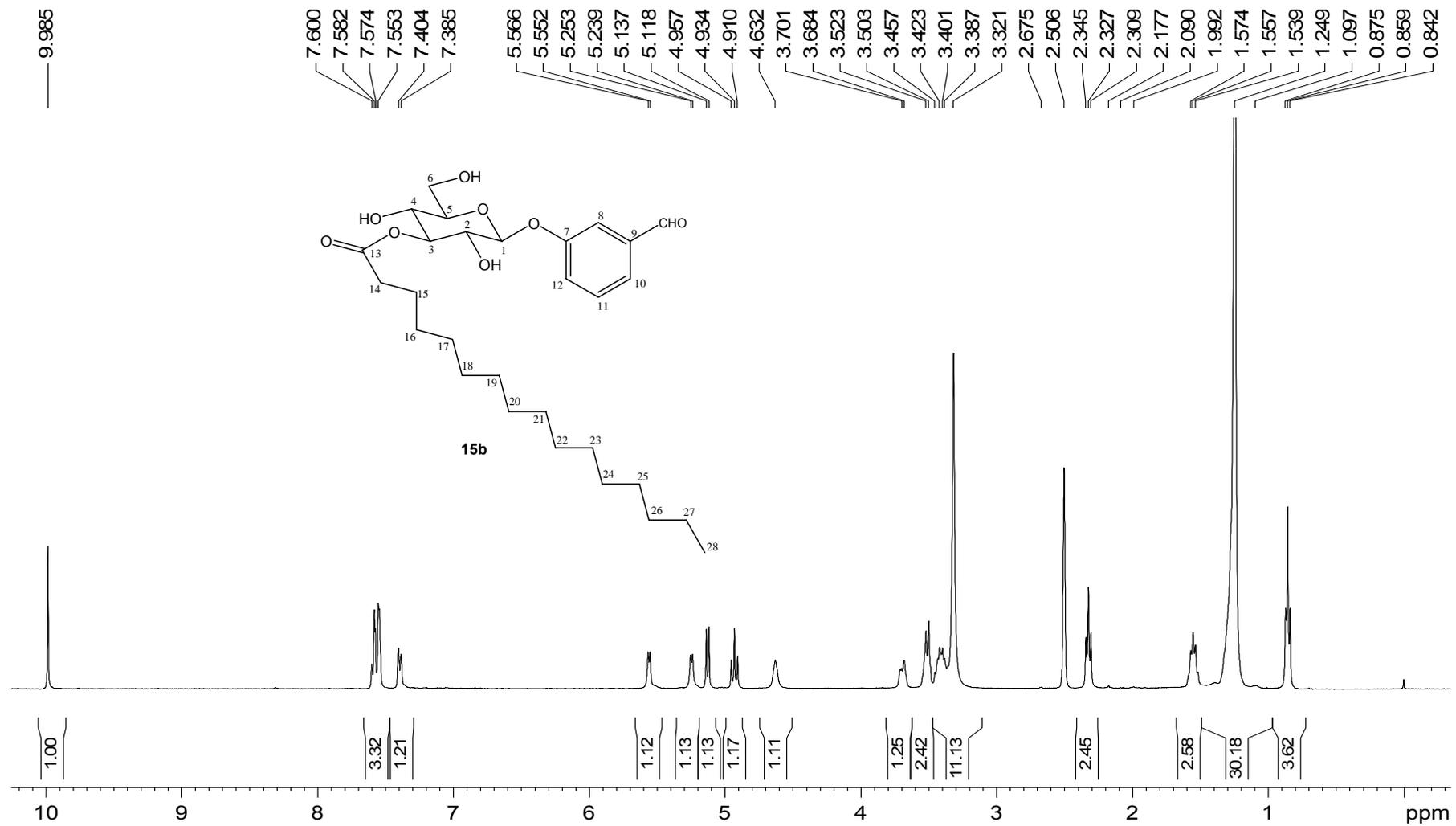


Figura A.84 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **15b**

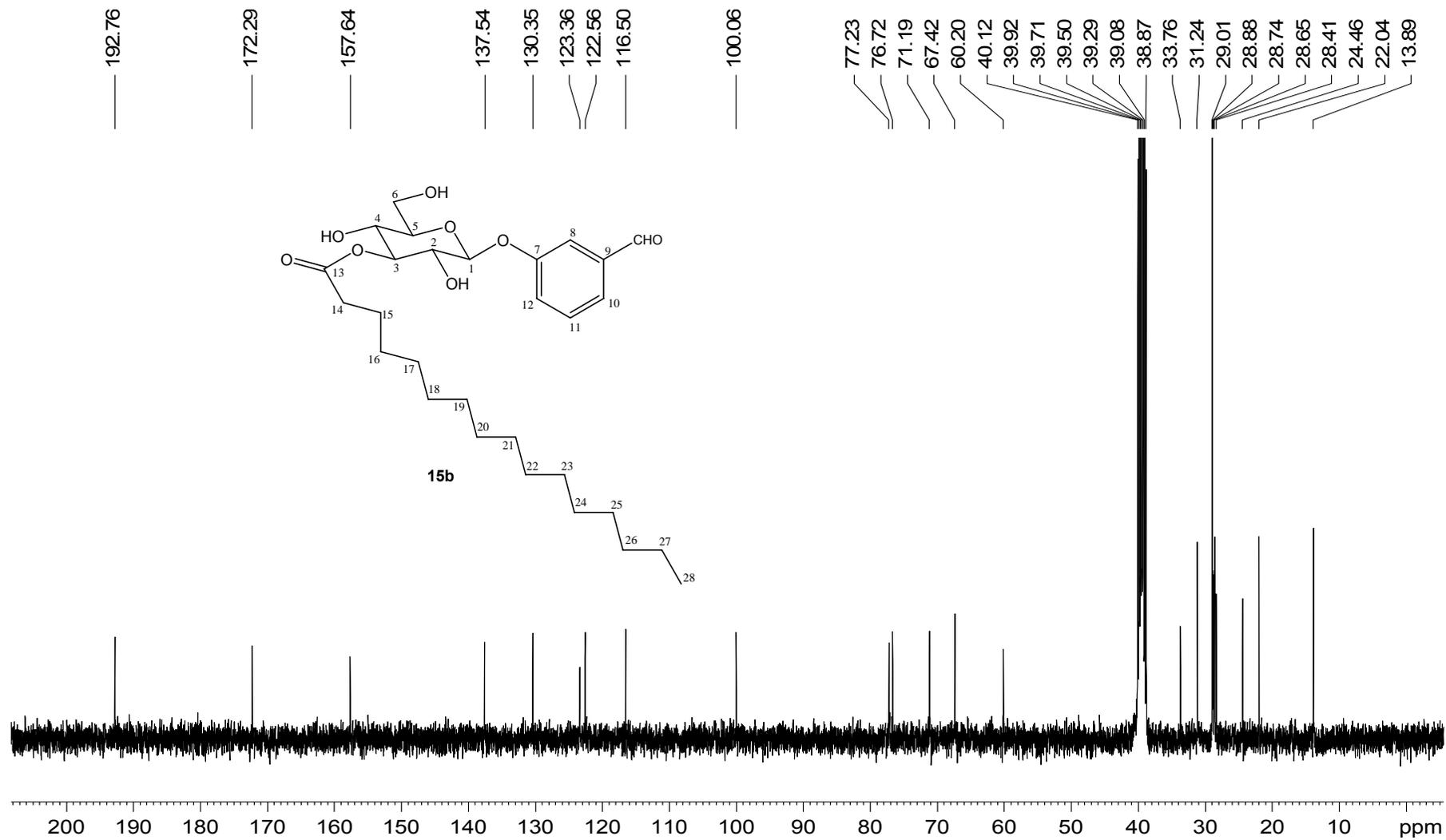


Figura A.85 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **15b**

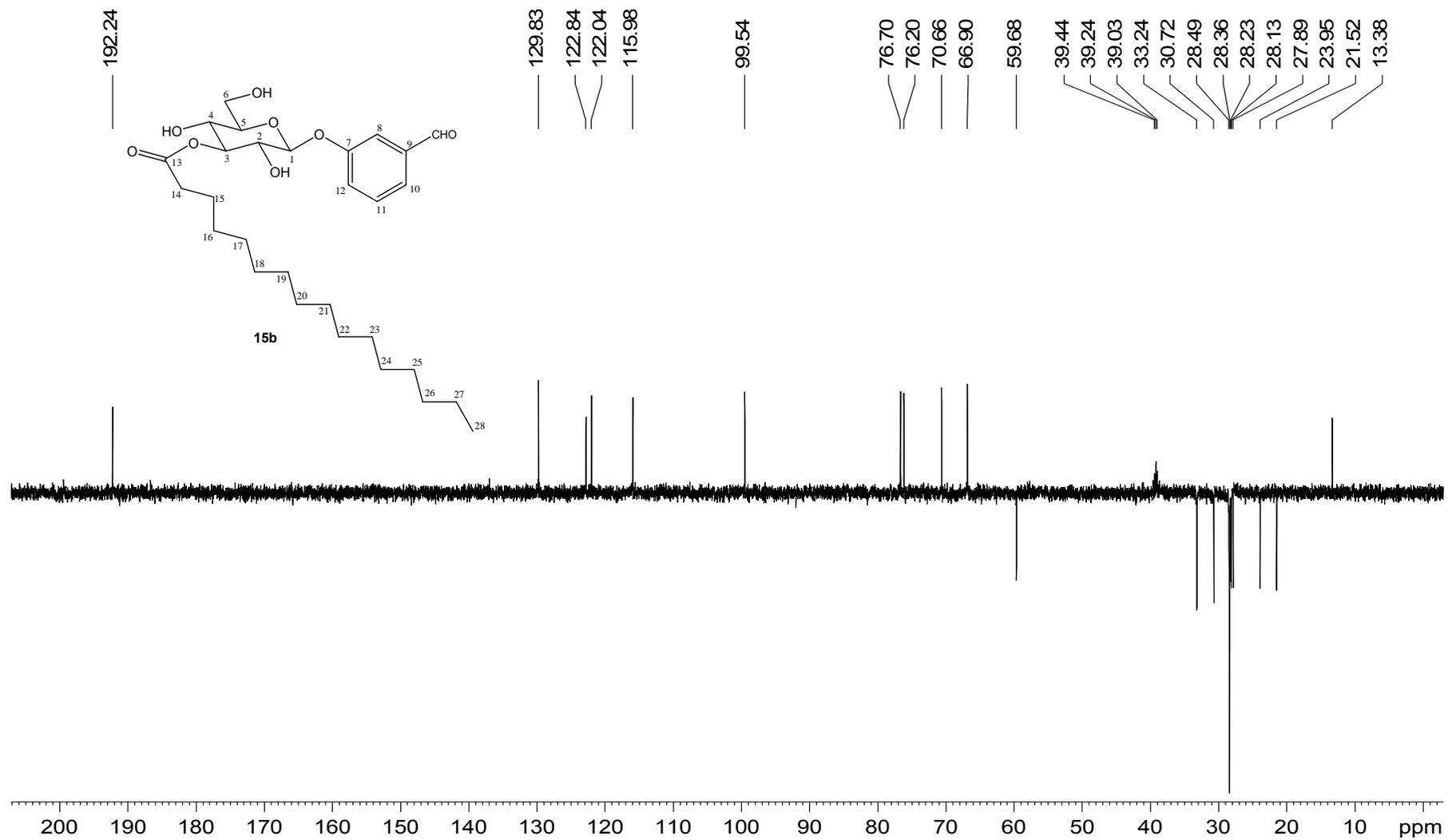


Figura A.86 - Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de **15b**

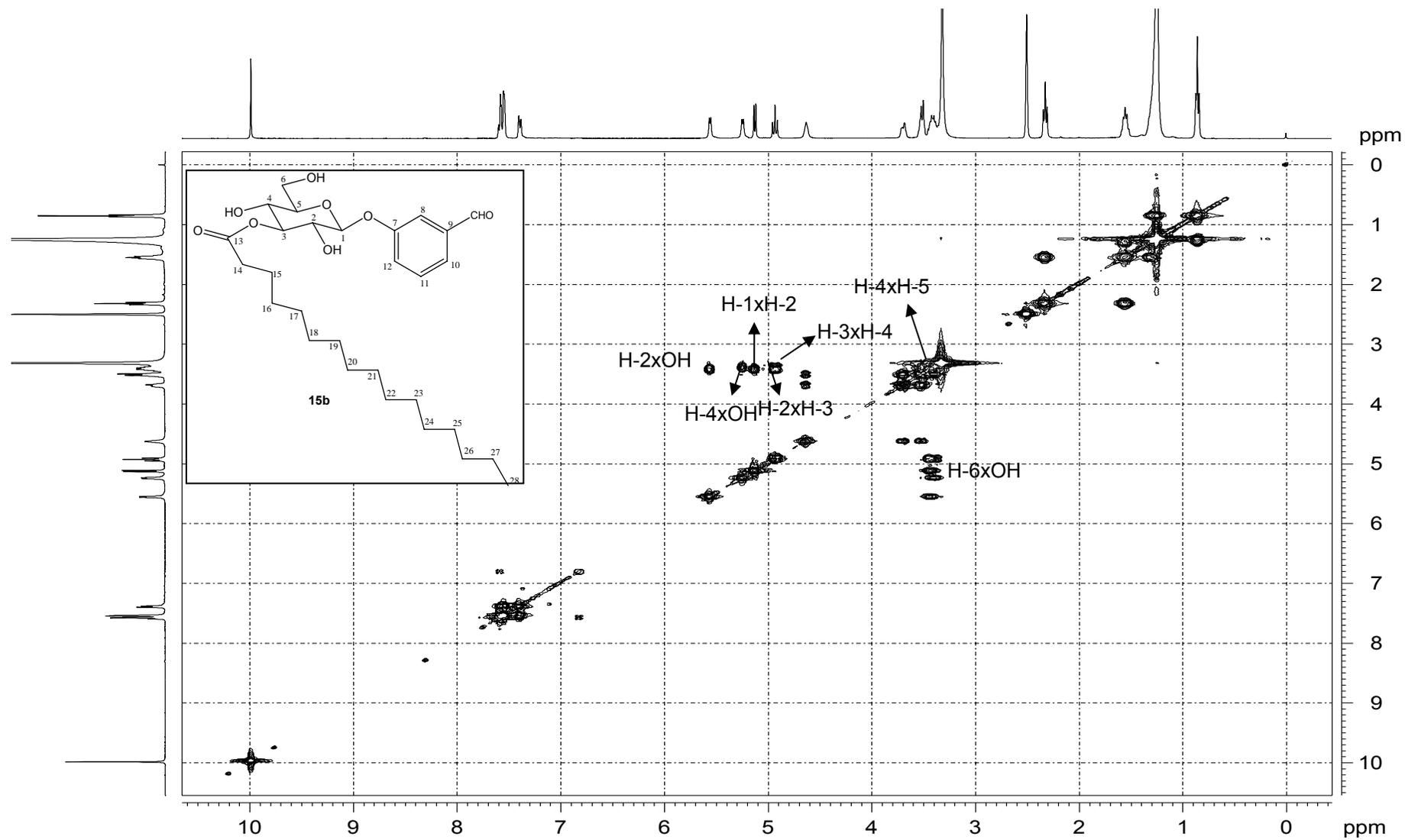


Figura A.87 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **15b**

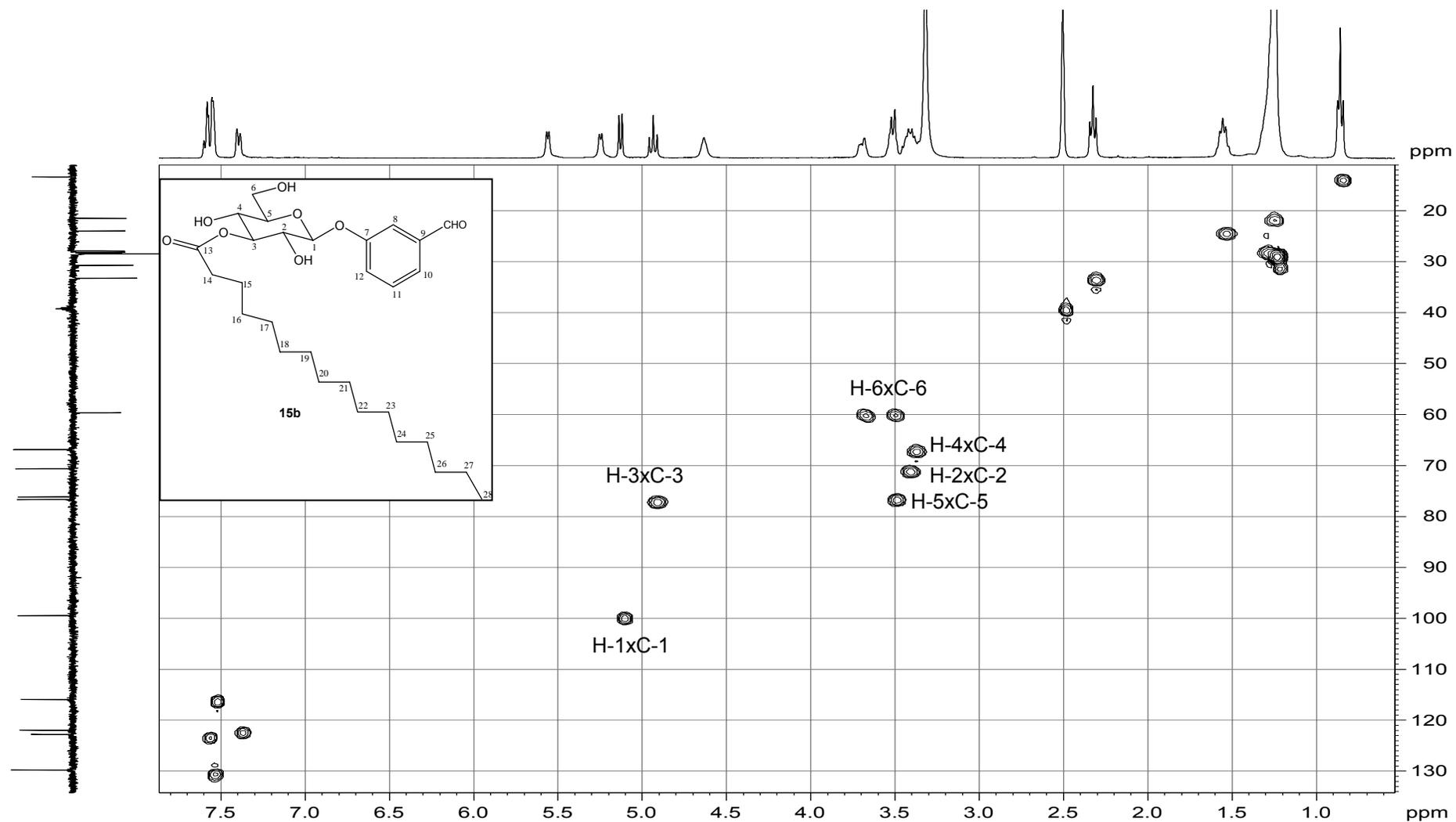


Figura A.88 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **15b**

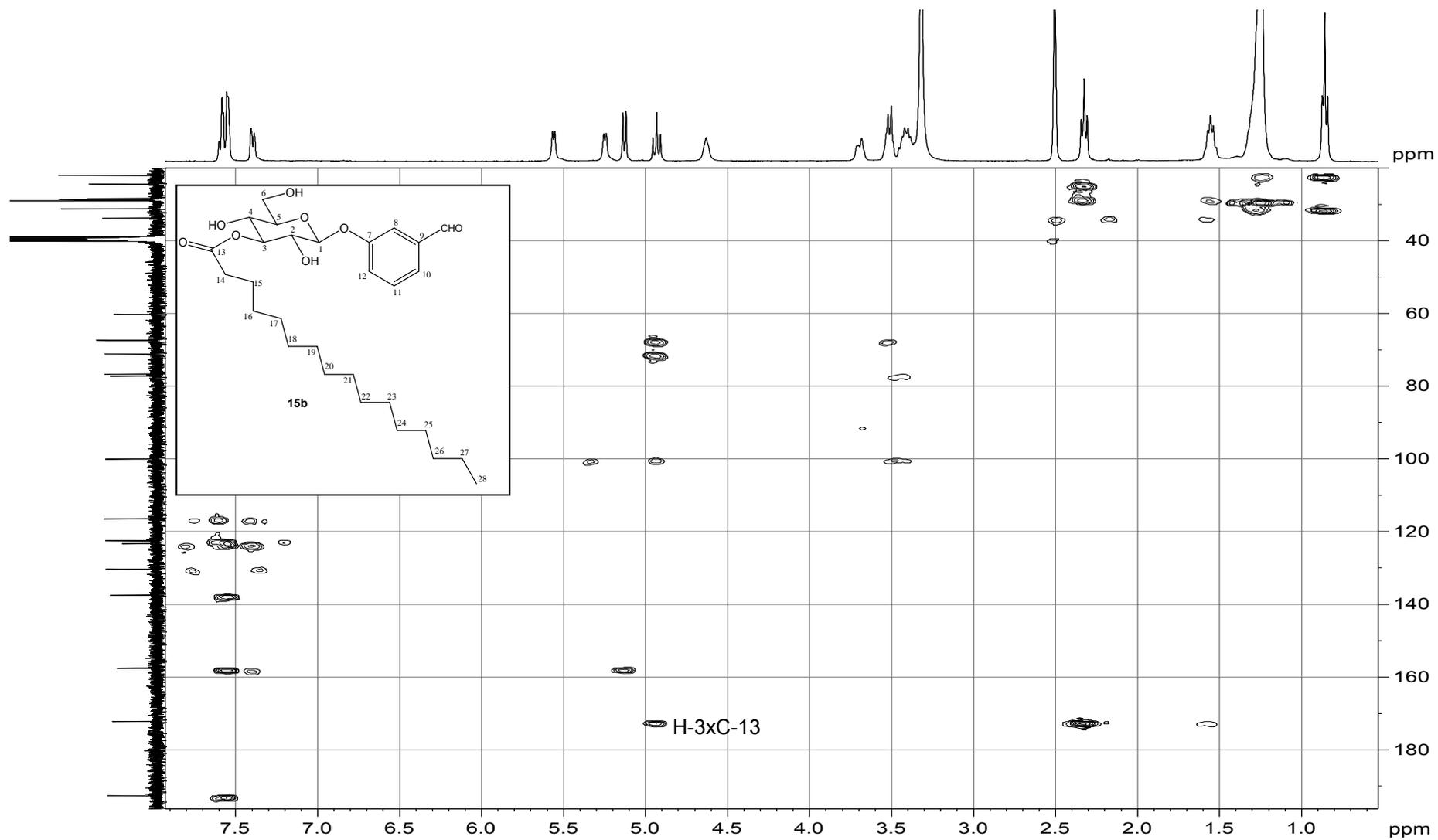


Figura A.89 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **15b**

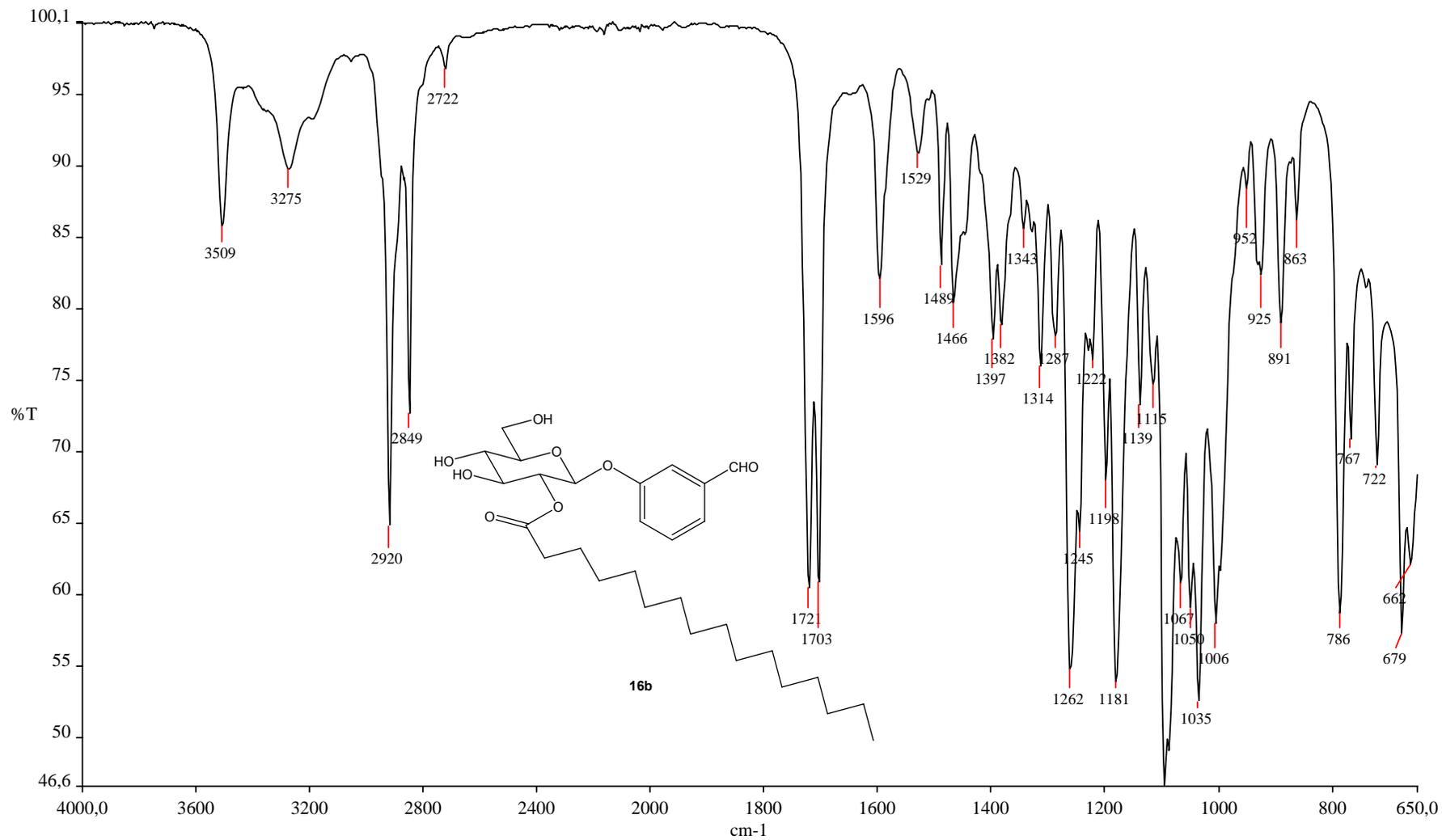


Figura A.90 - Espectro no infravermelho de 16b

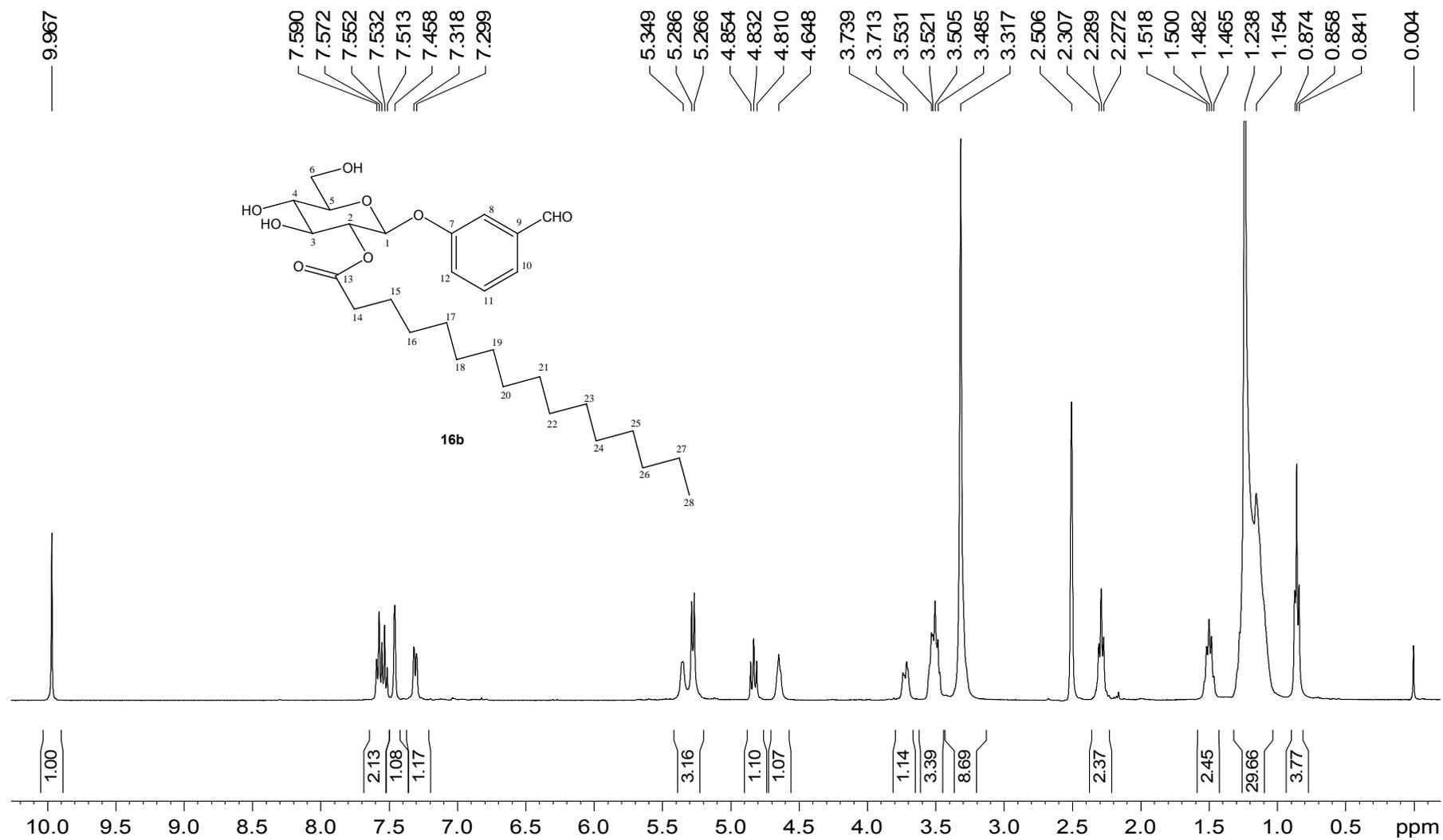


Figura A.91 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **16b**

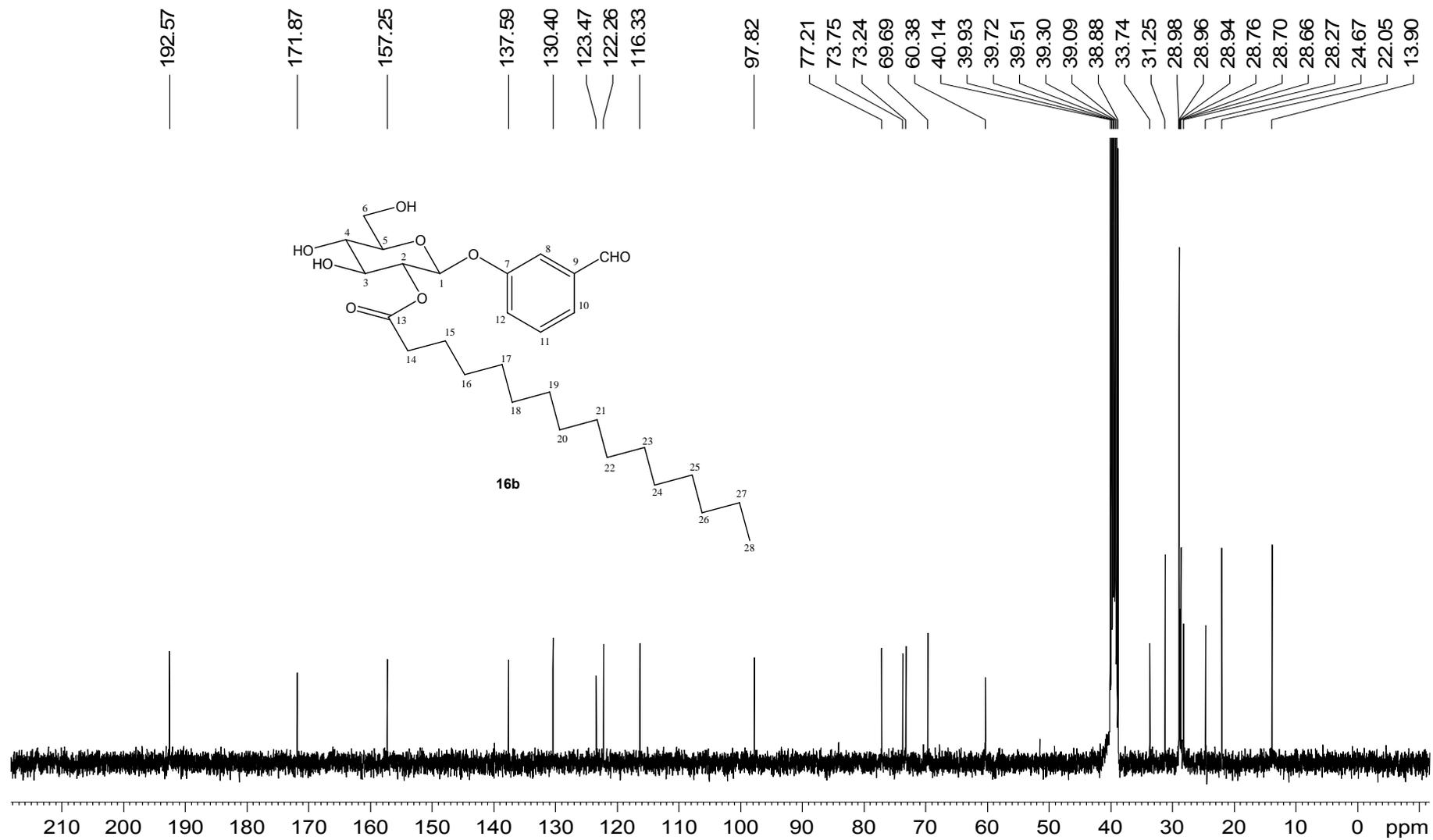


Figura A.92 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **16b**

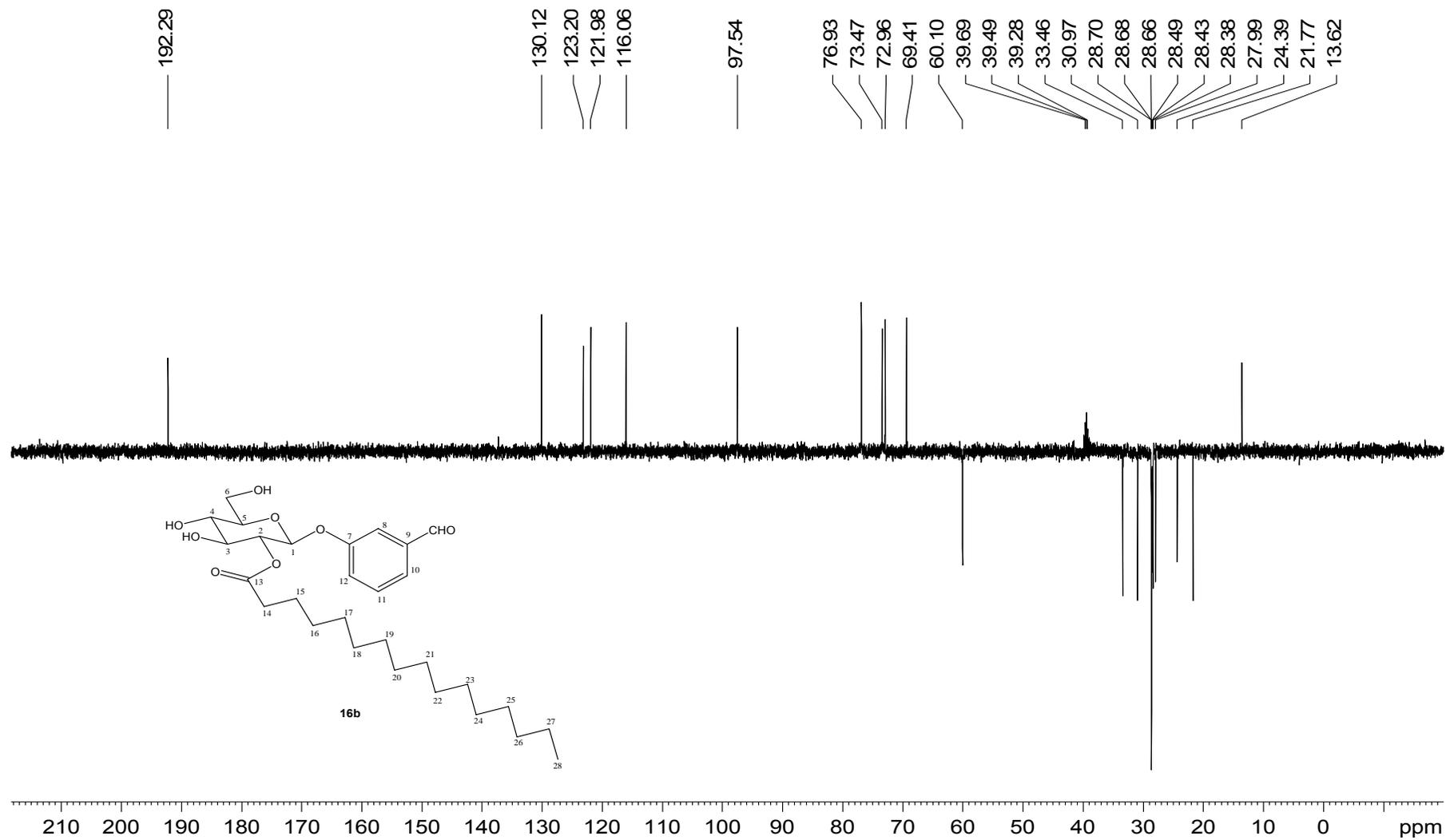


Figura A.93 - Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de **16b**

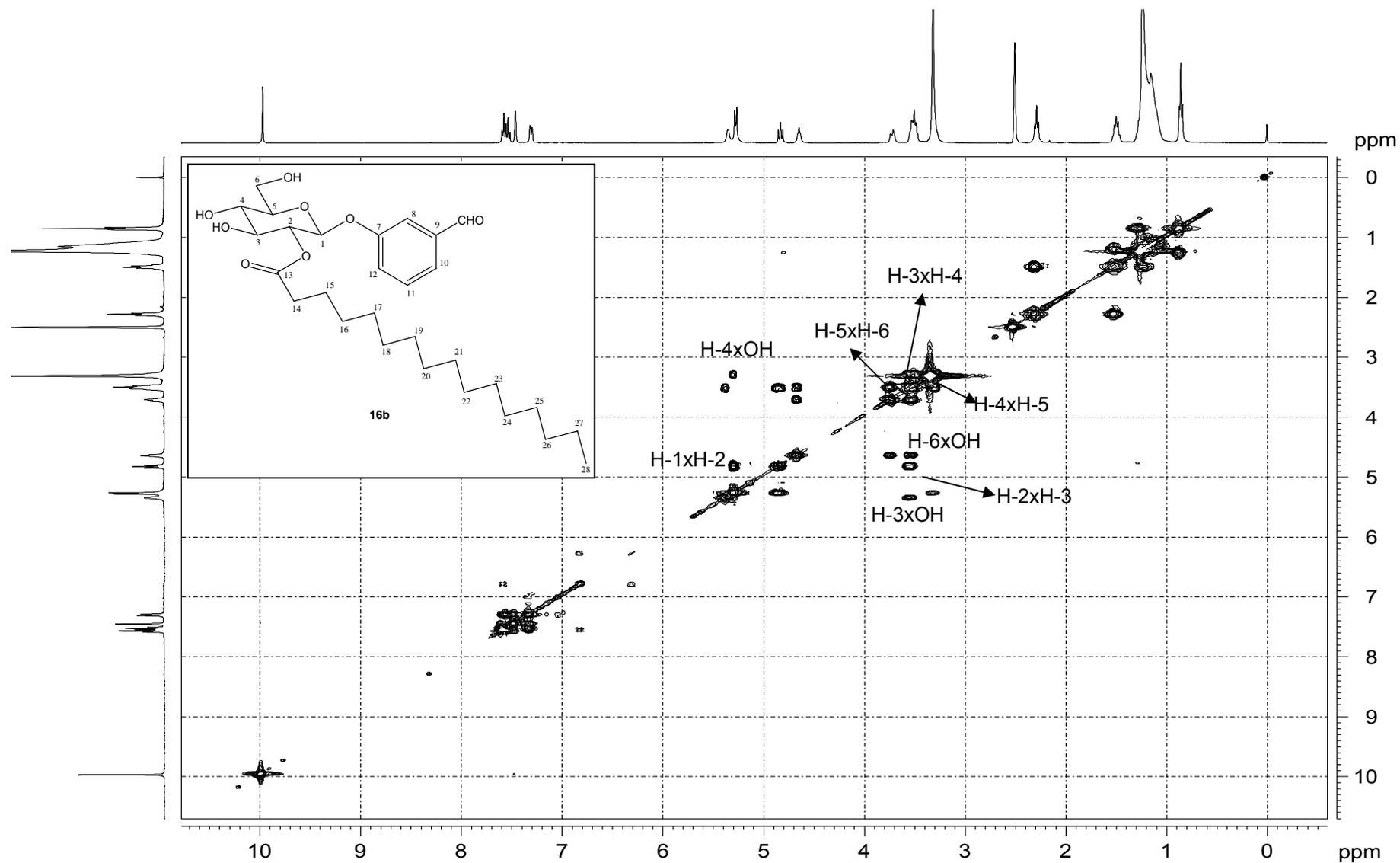


Figura A.94 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de **16b**

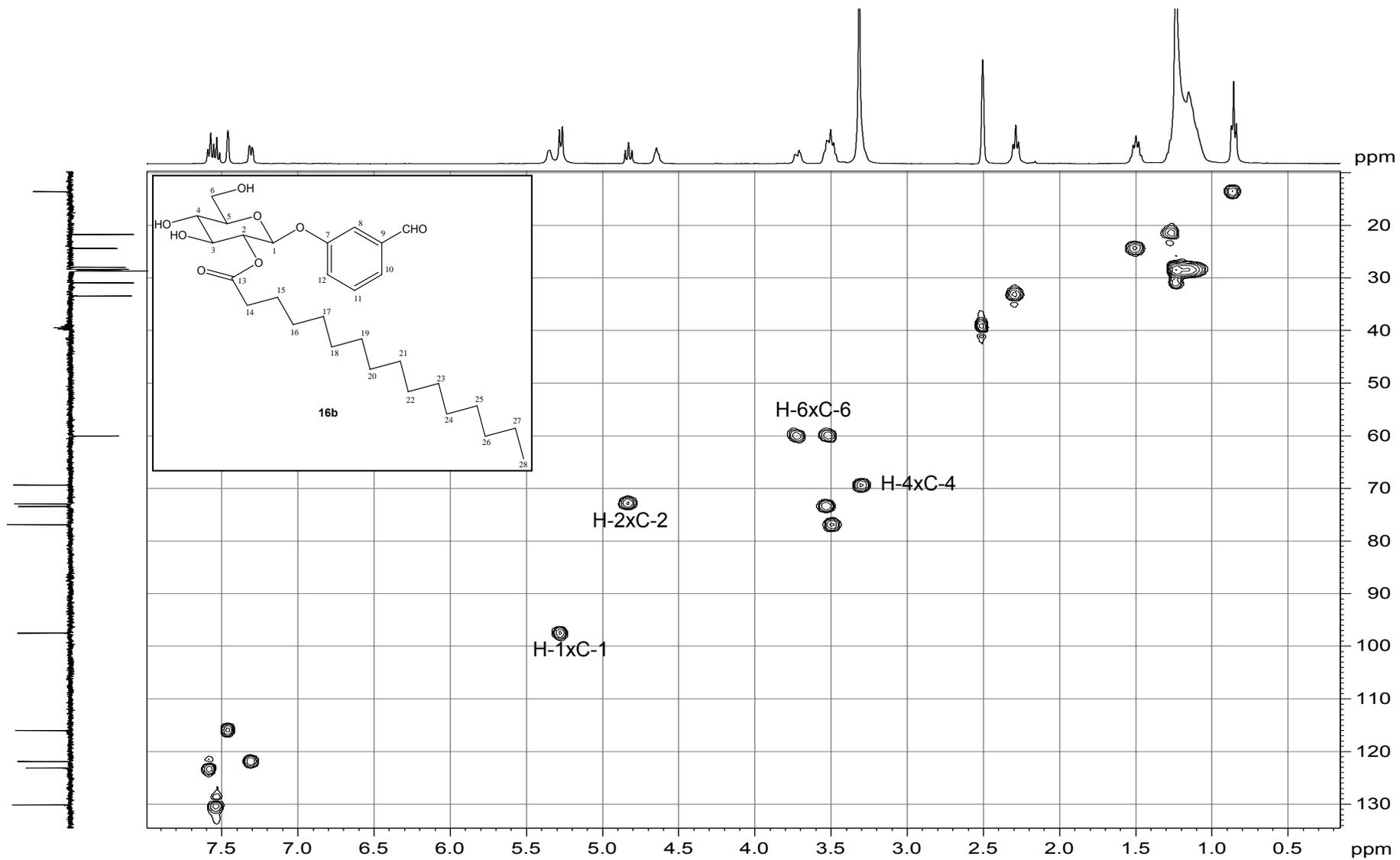


Figura A.95 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **16b**

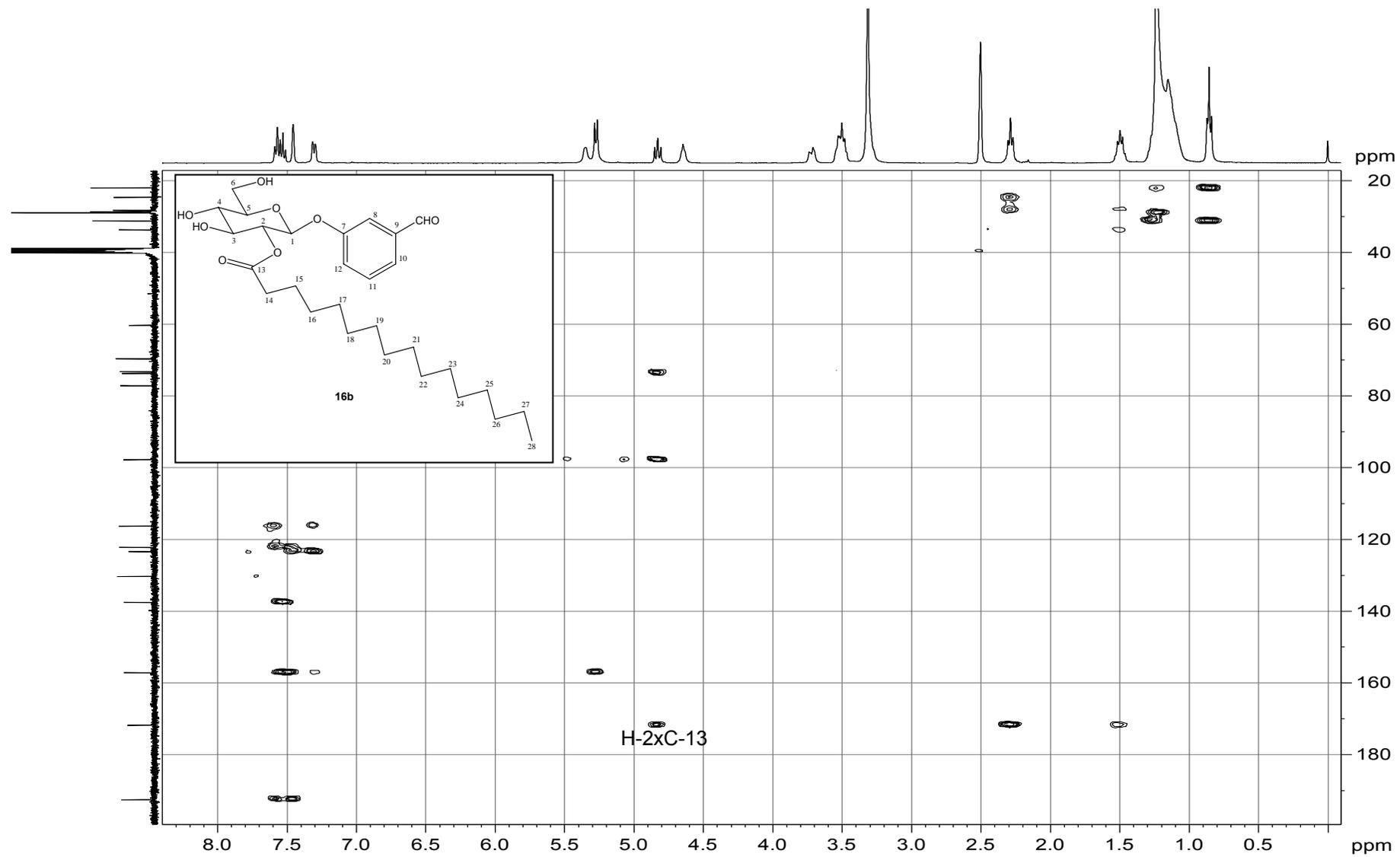


Figura A.96 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de **16b**

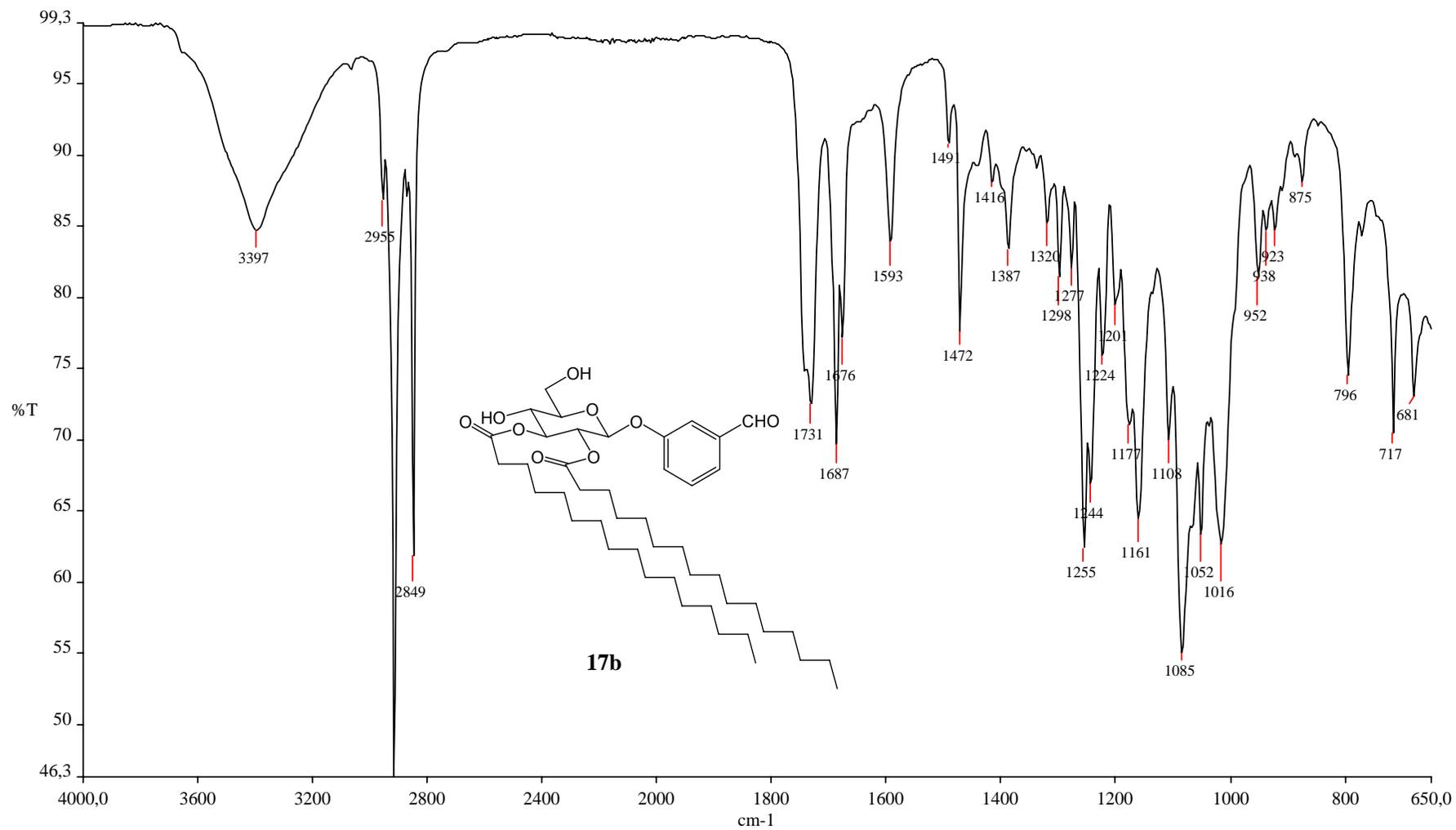


Figura A.97 - Espectro no infravermelho de 17b

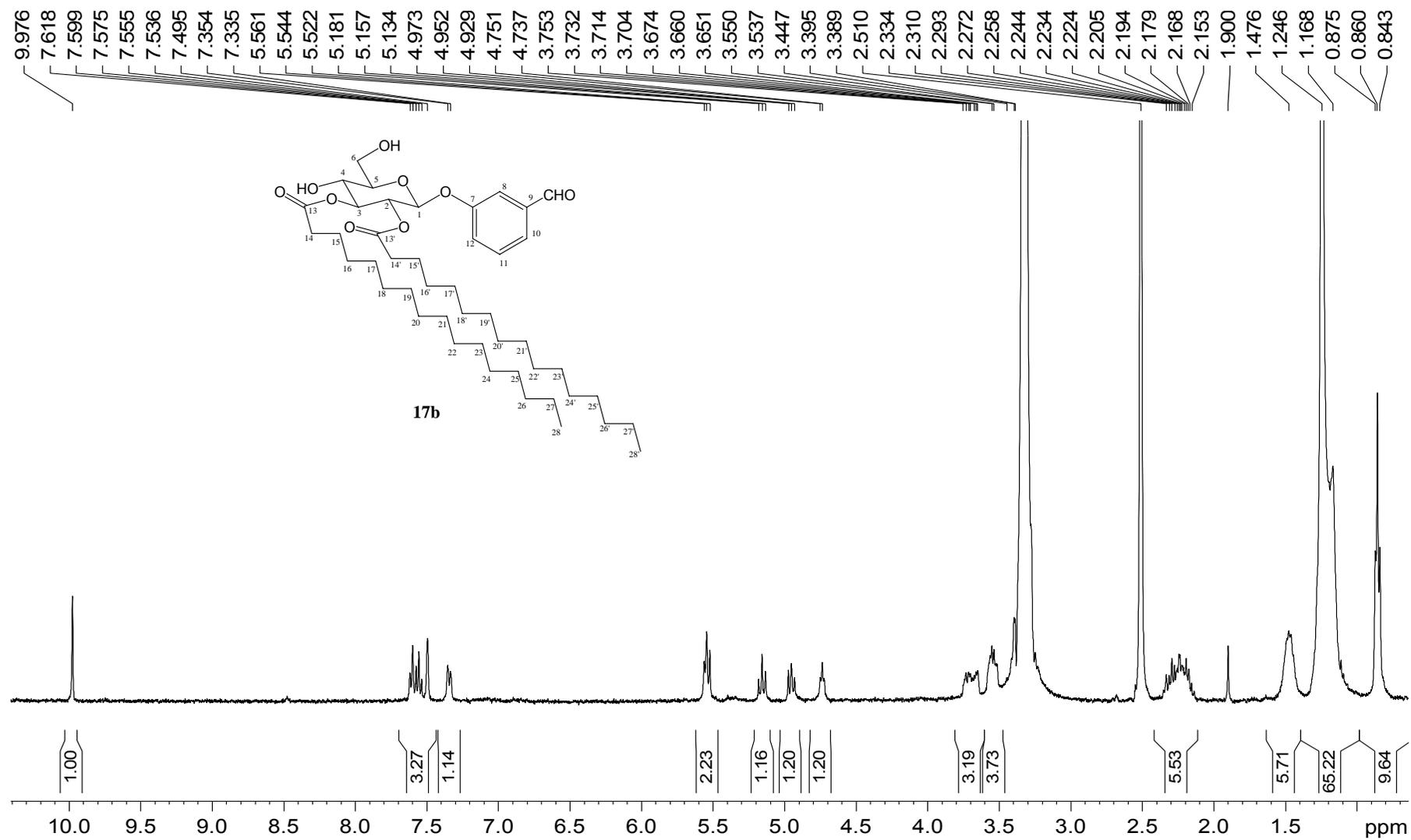


Figura A.98 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **17b**

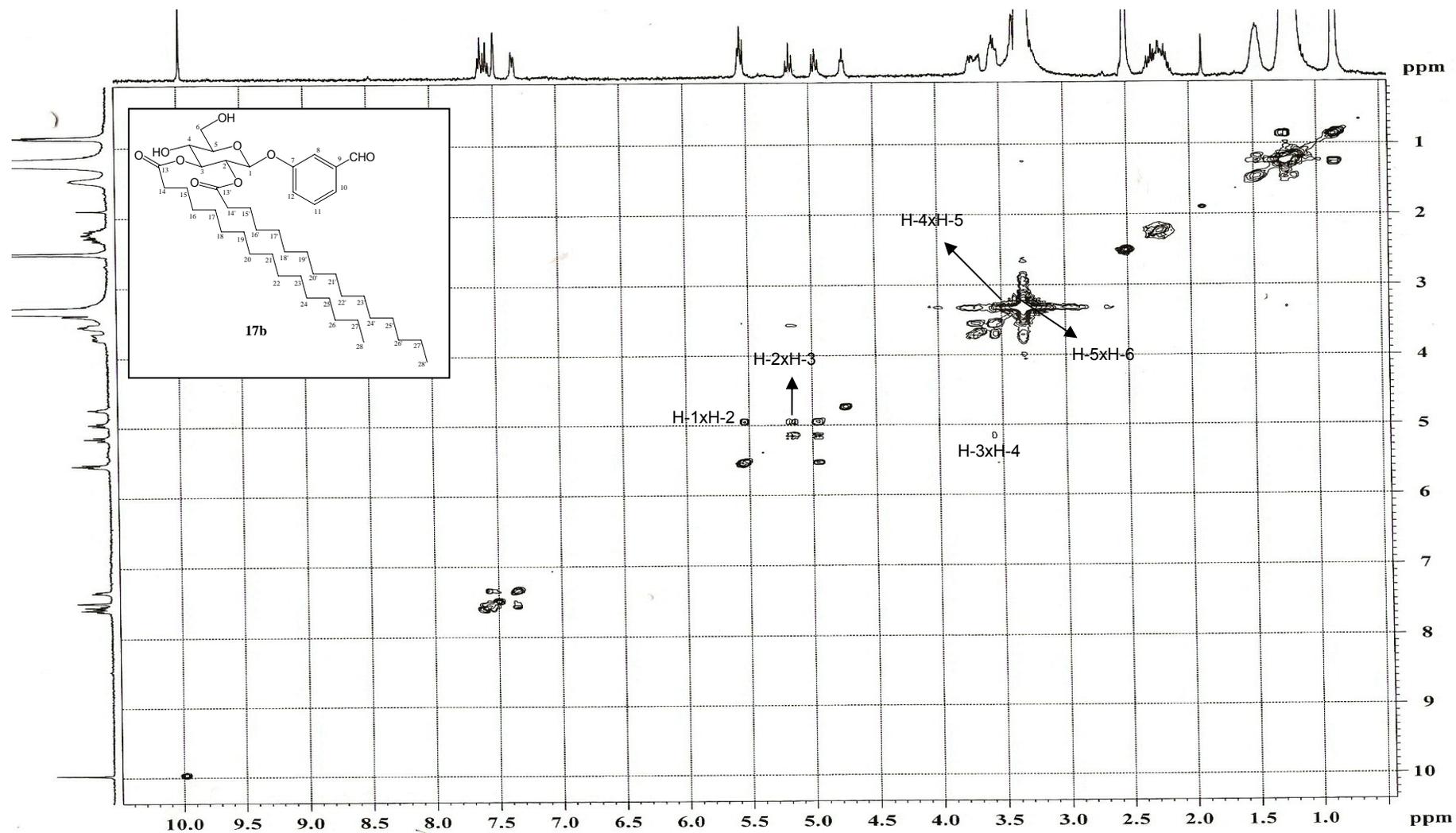


Figura A.99 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de 17b

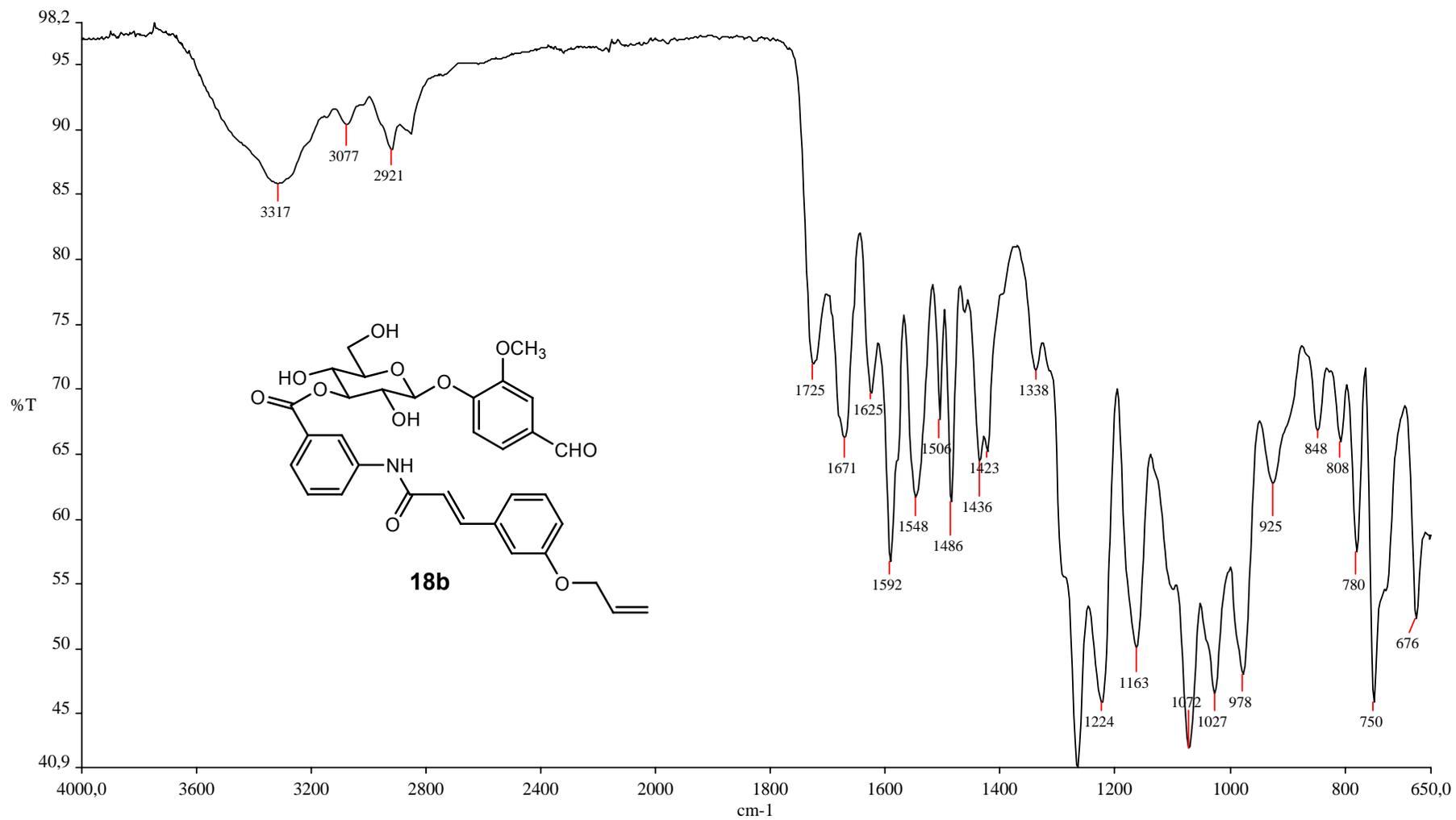


Figura A.100 - Espectro no infravermelho de **18b**

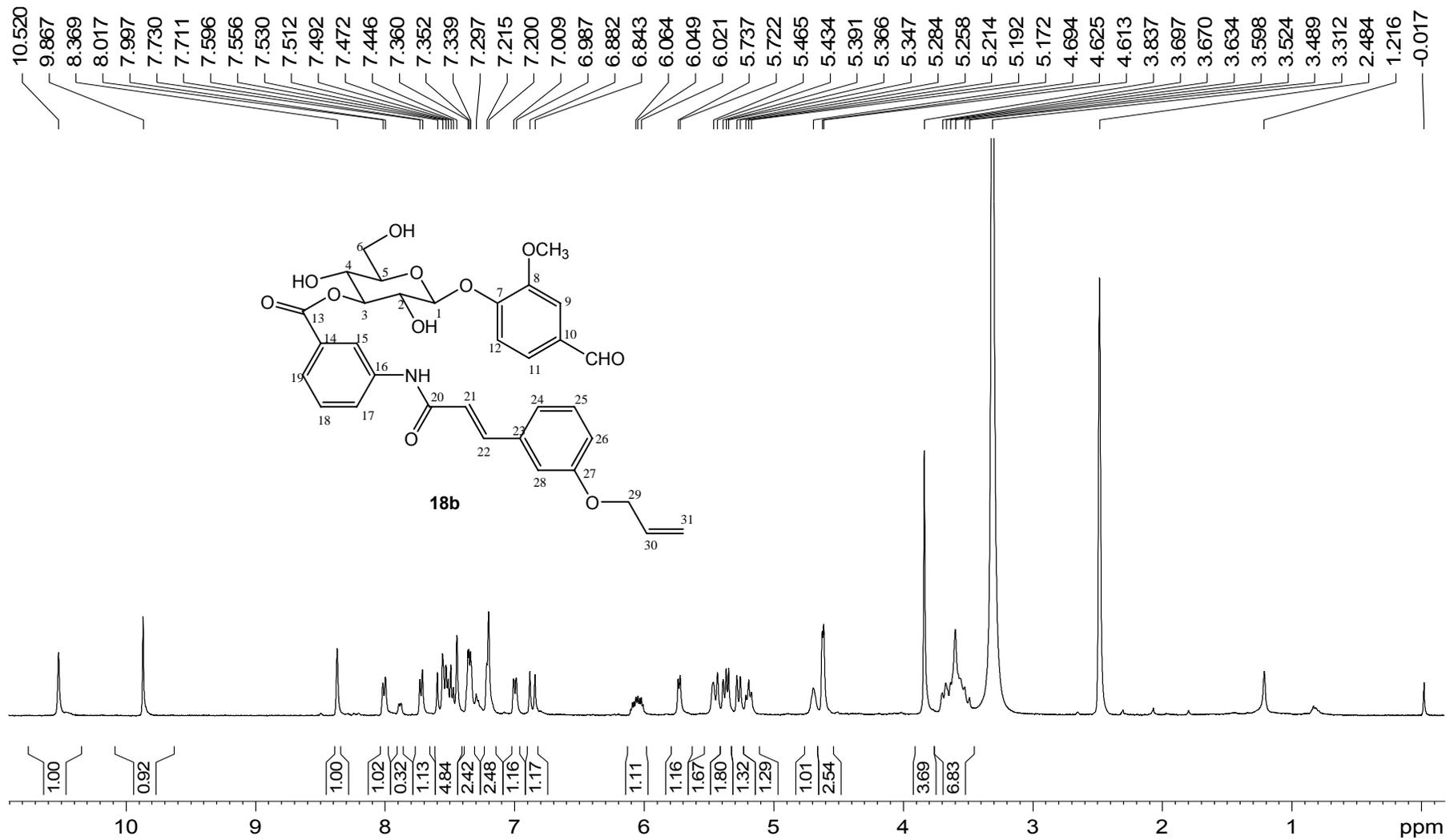


Figura A.101 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **18b**

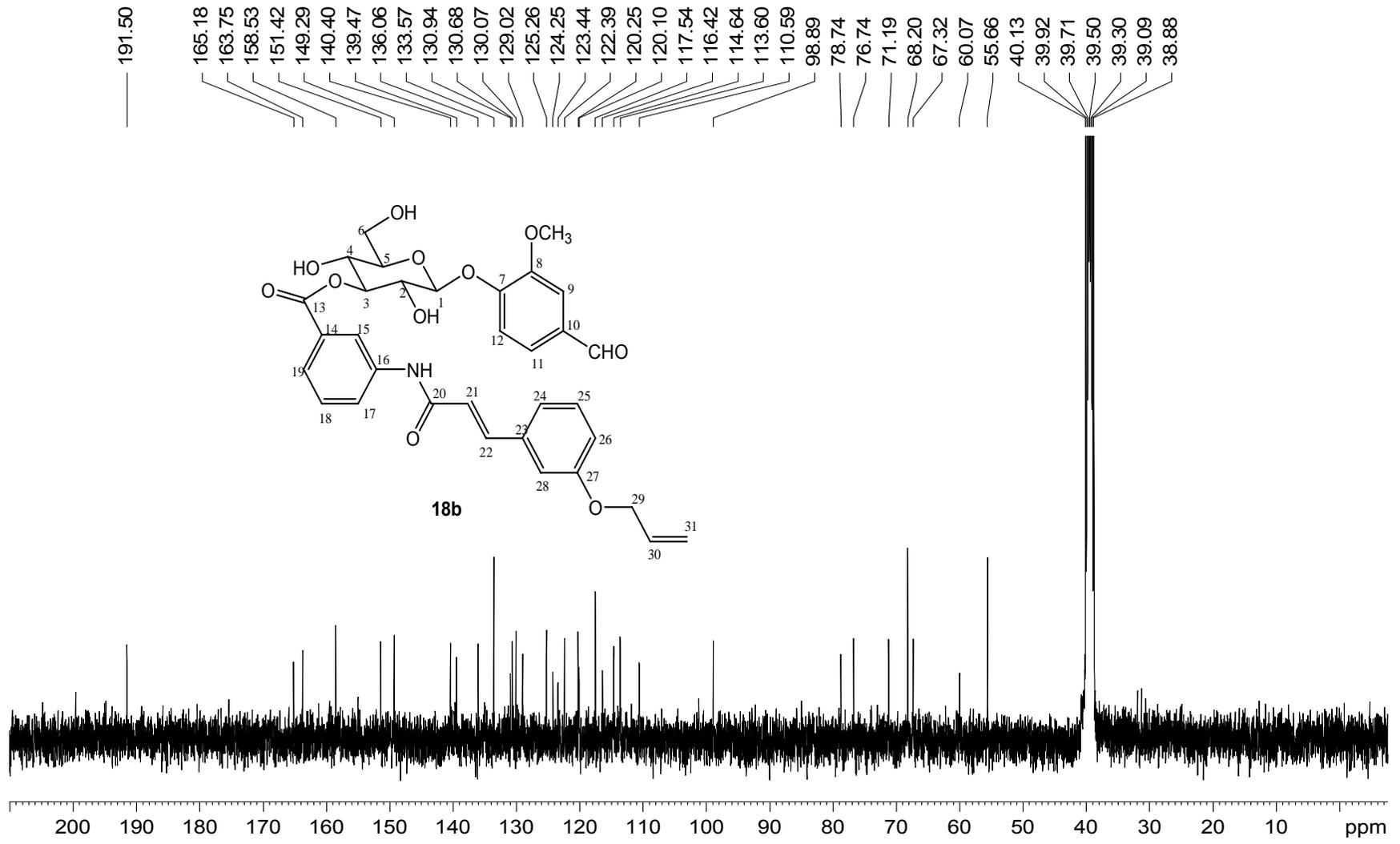


Figura A.102 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de **18b**

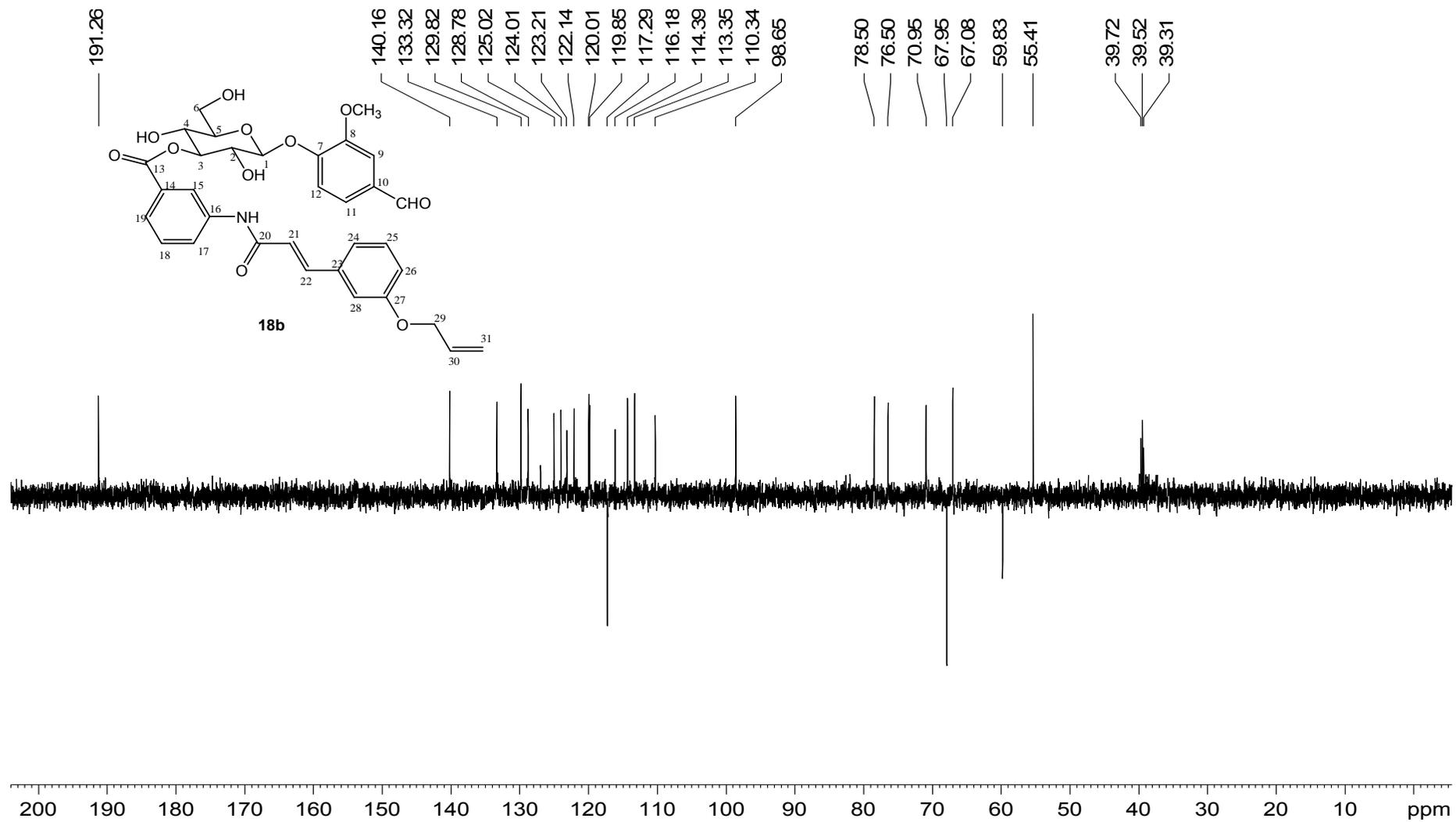


Figura A.103 - Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de **18b**

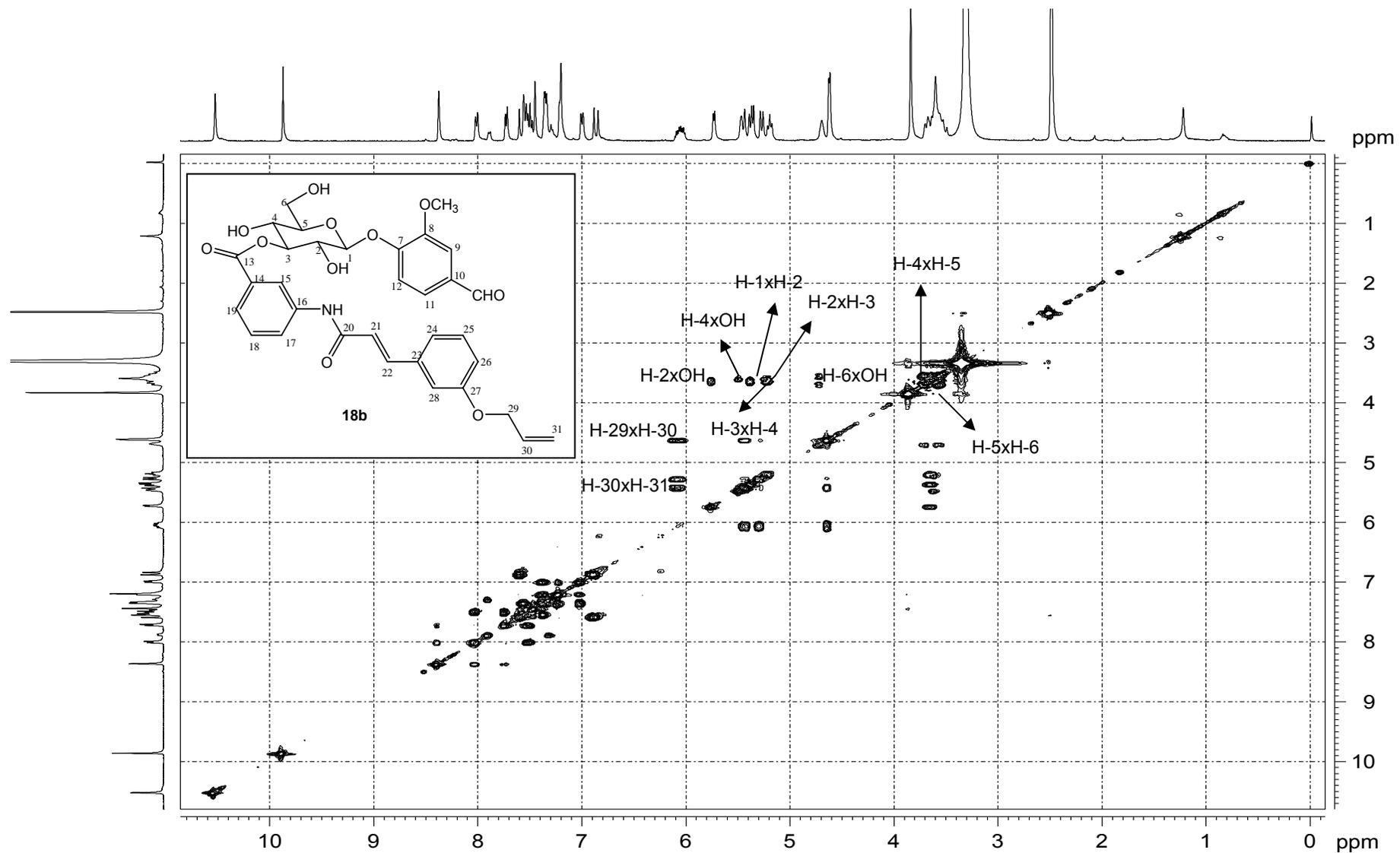


Figura A.104 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **18b**

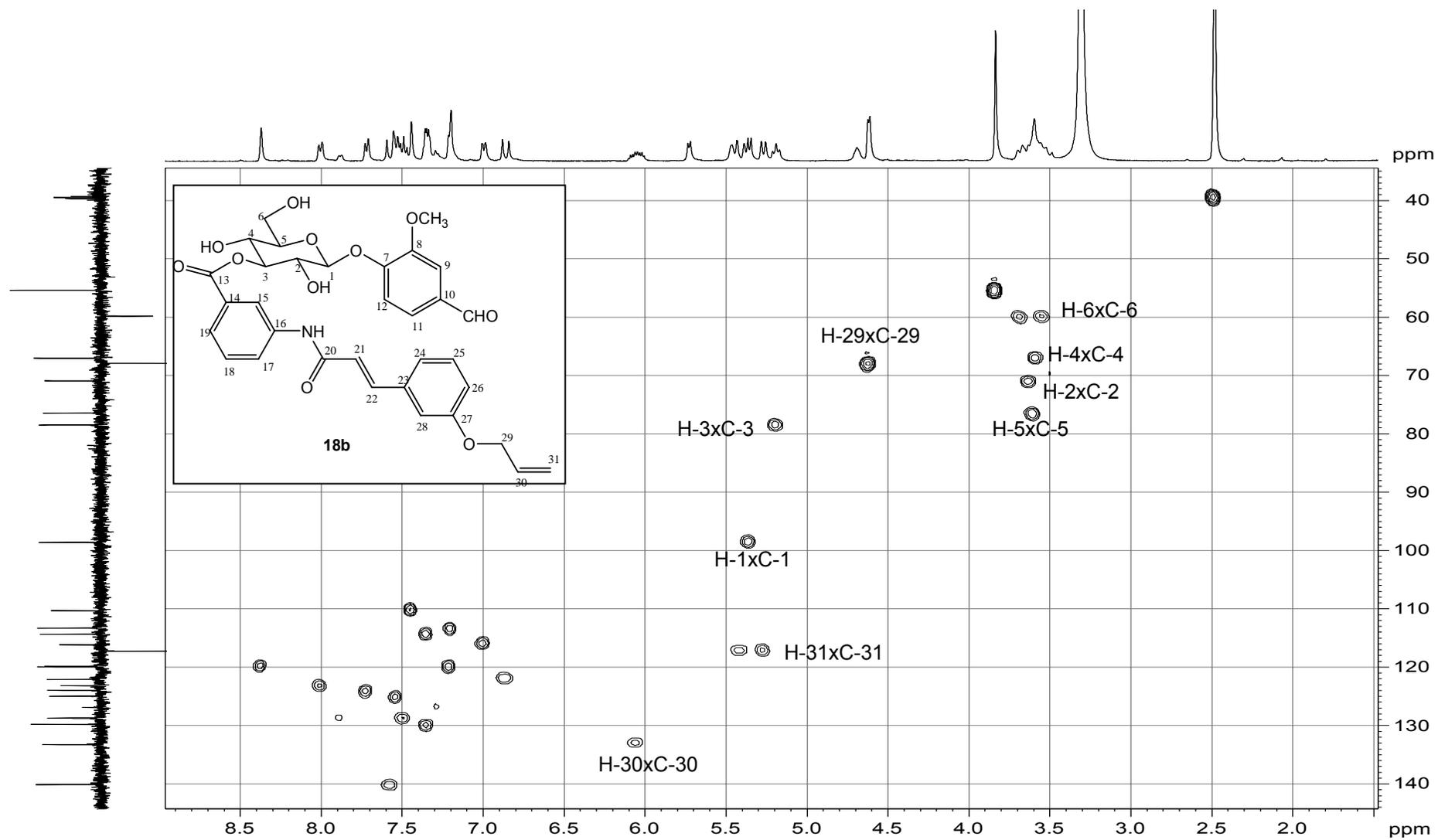


Figura A.105 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **18b**

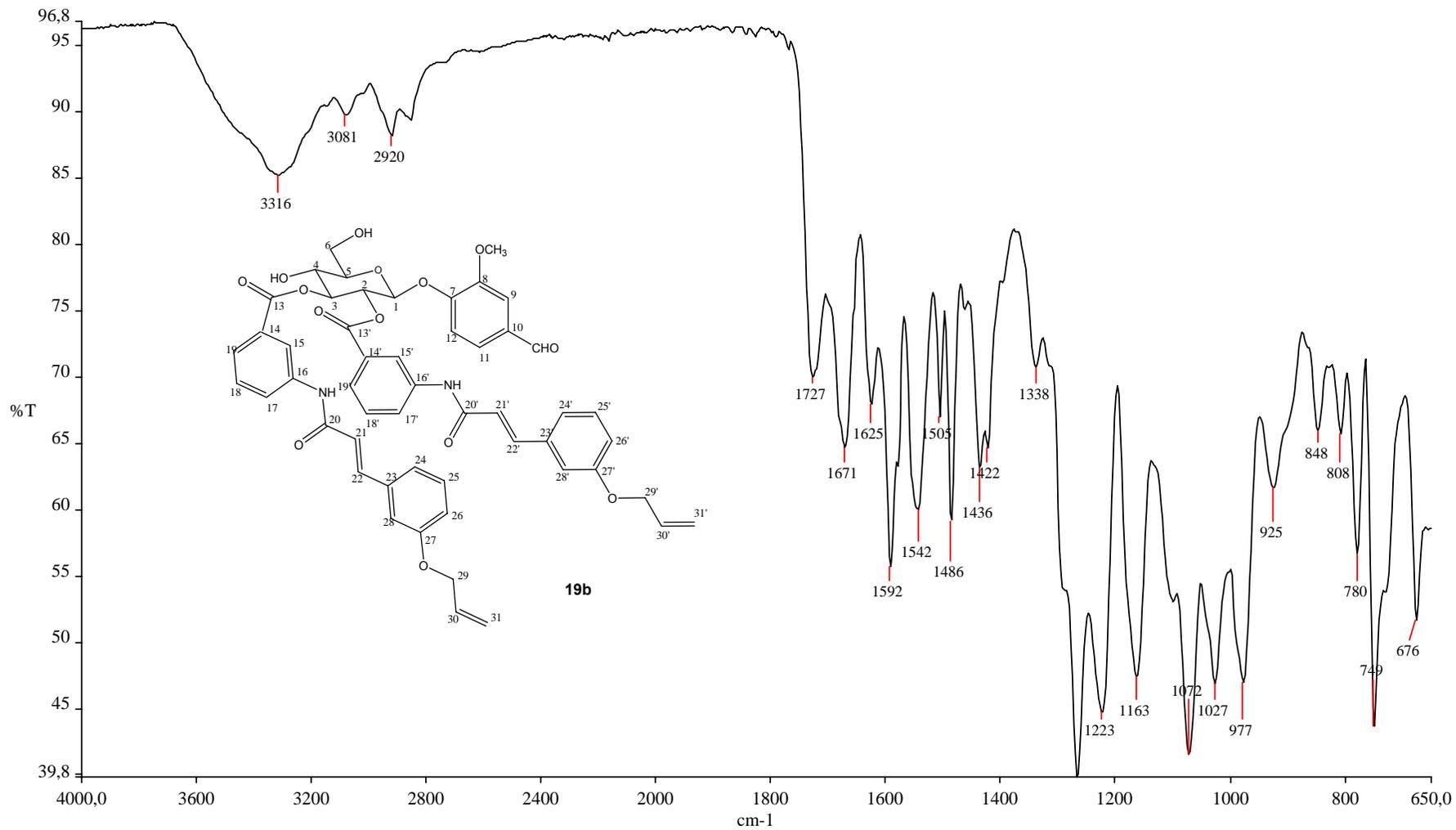


Figura A.106 - Espectro no infravermelho de 19b

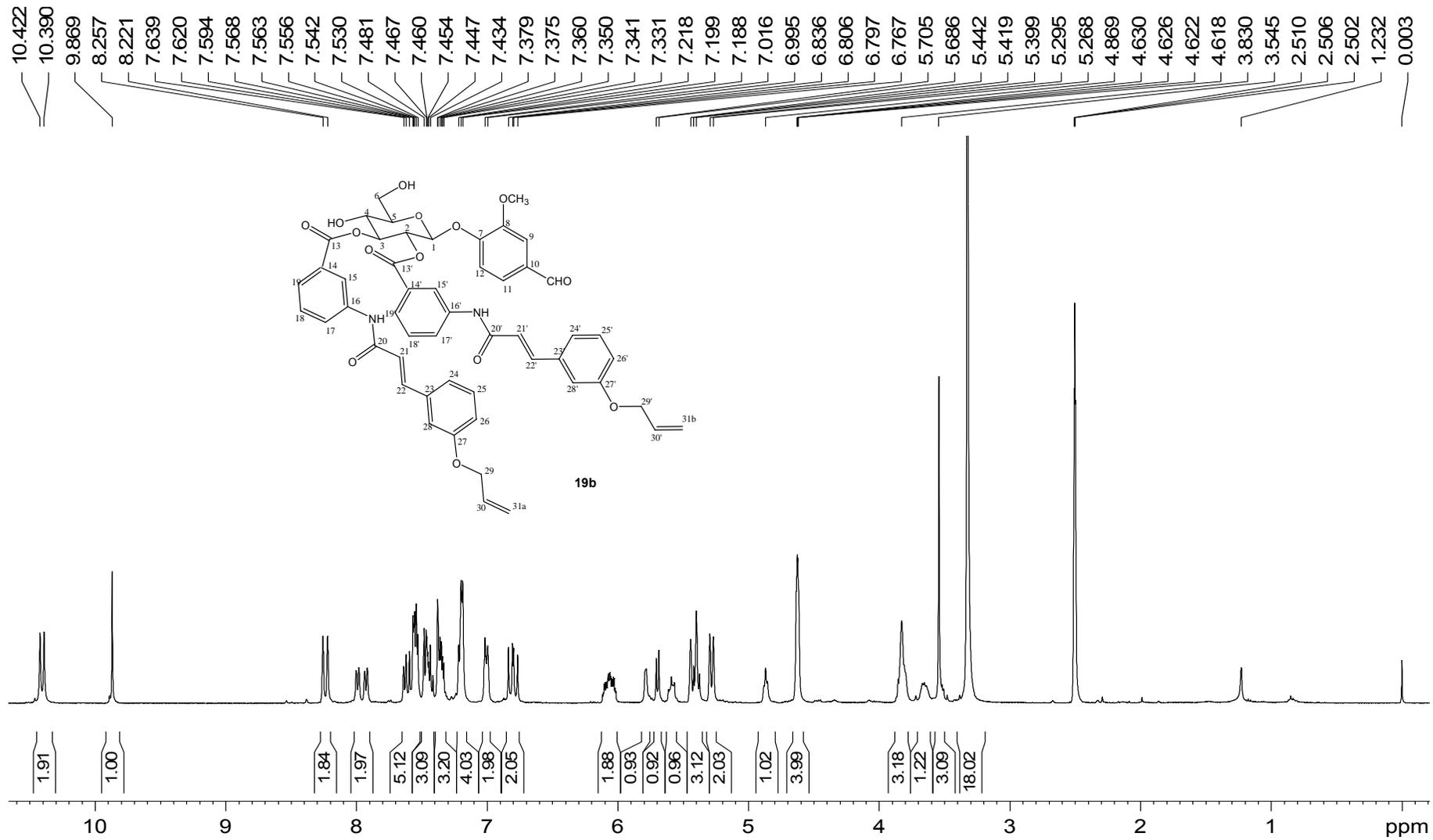


Figura A.107 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ) de **19b**

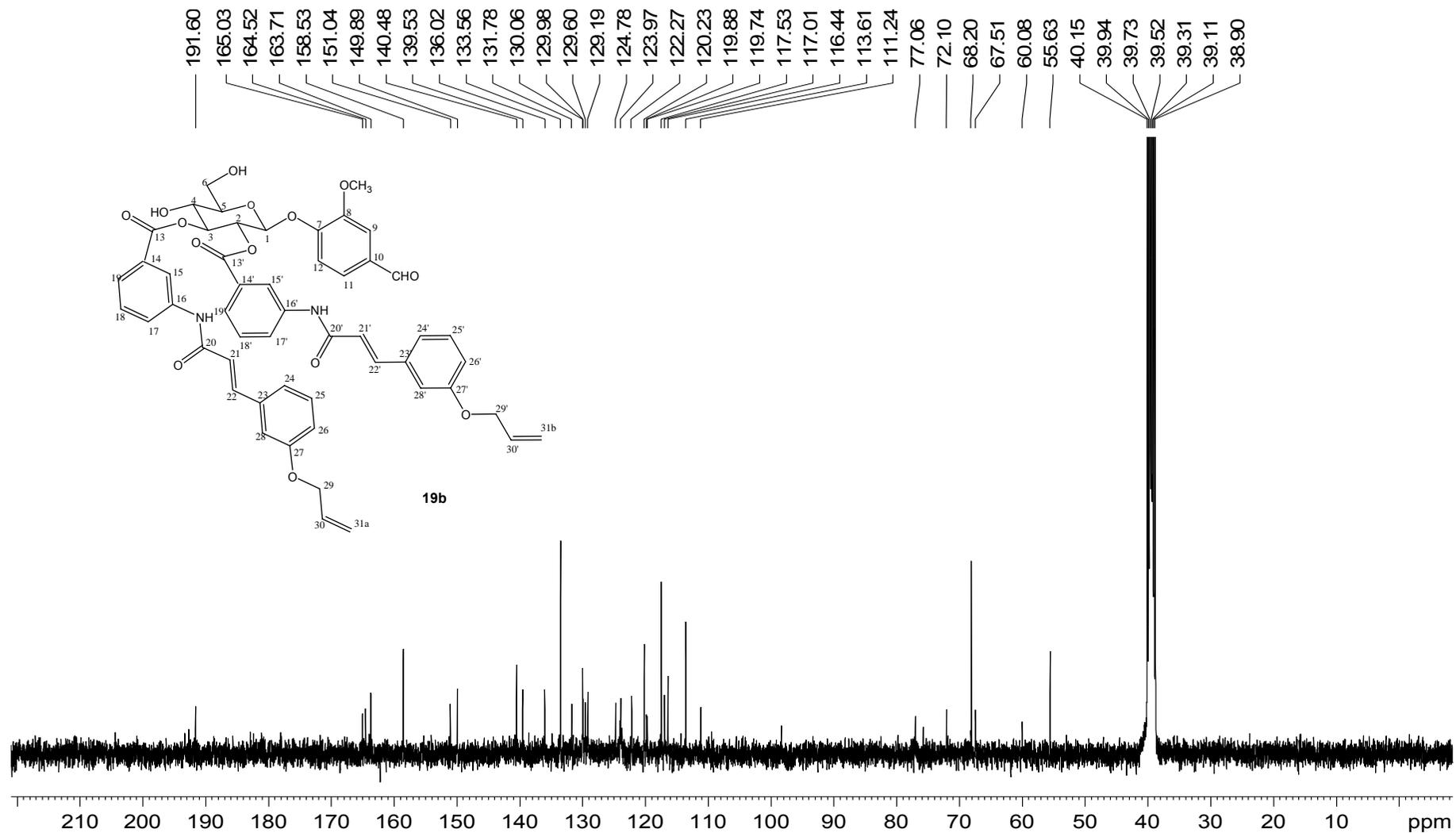


Figura A.108 - Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de 19b

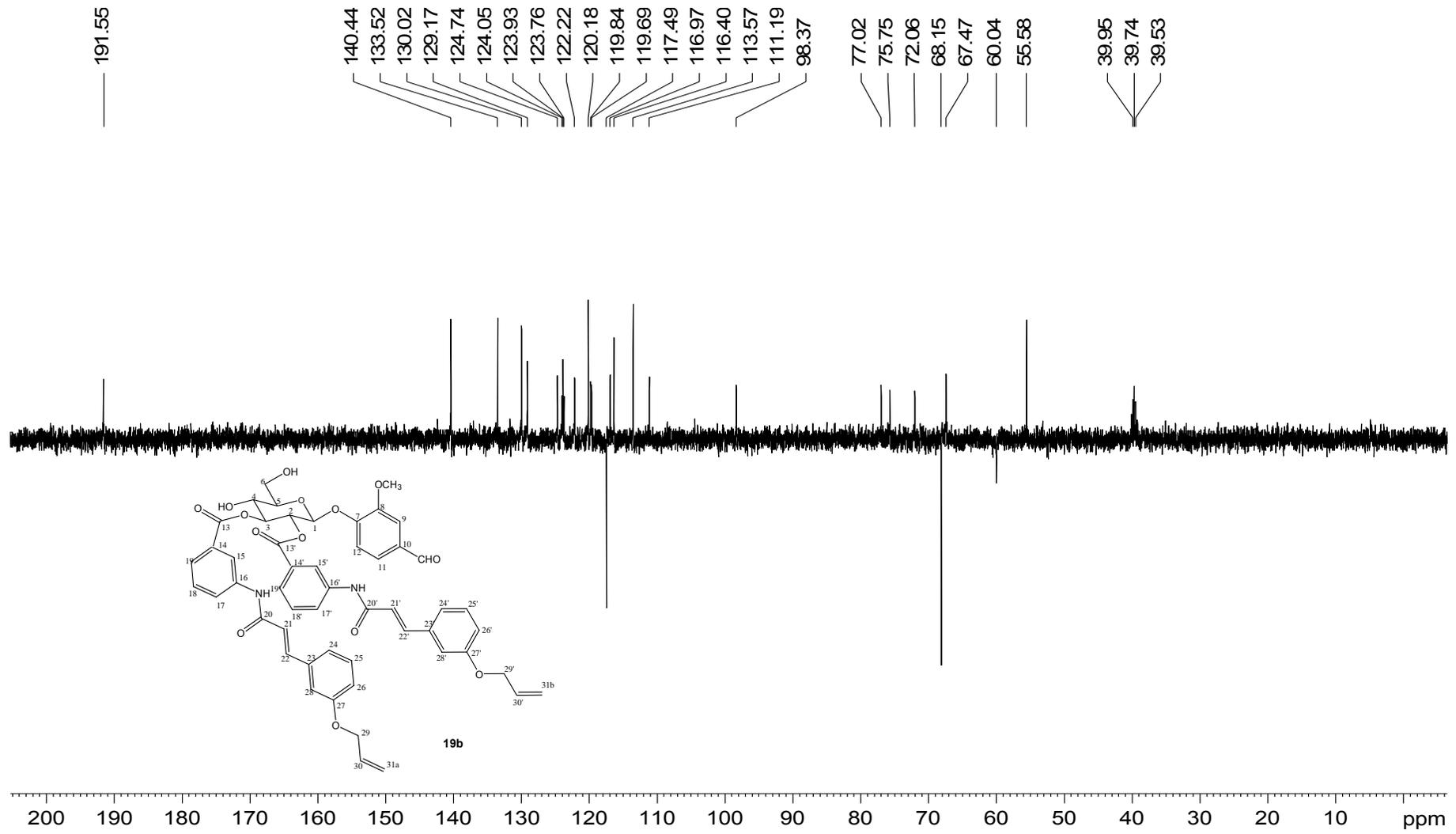


Figura A.109 Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de **19b**

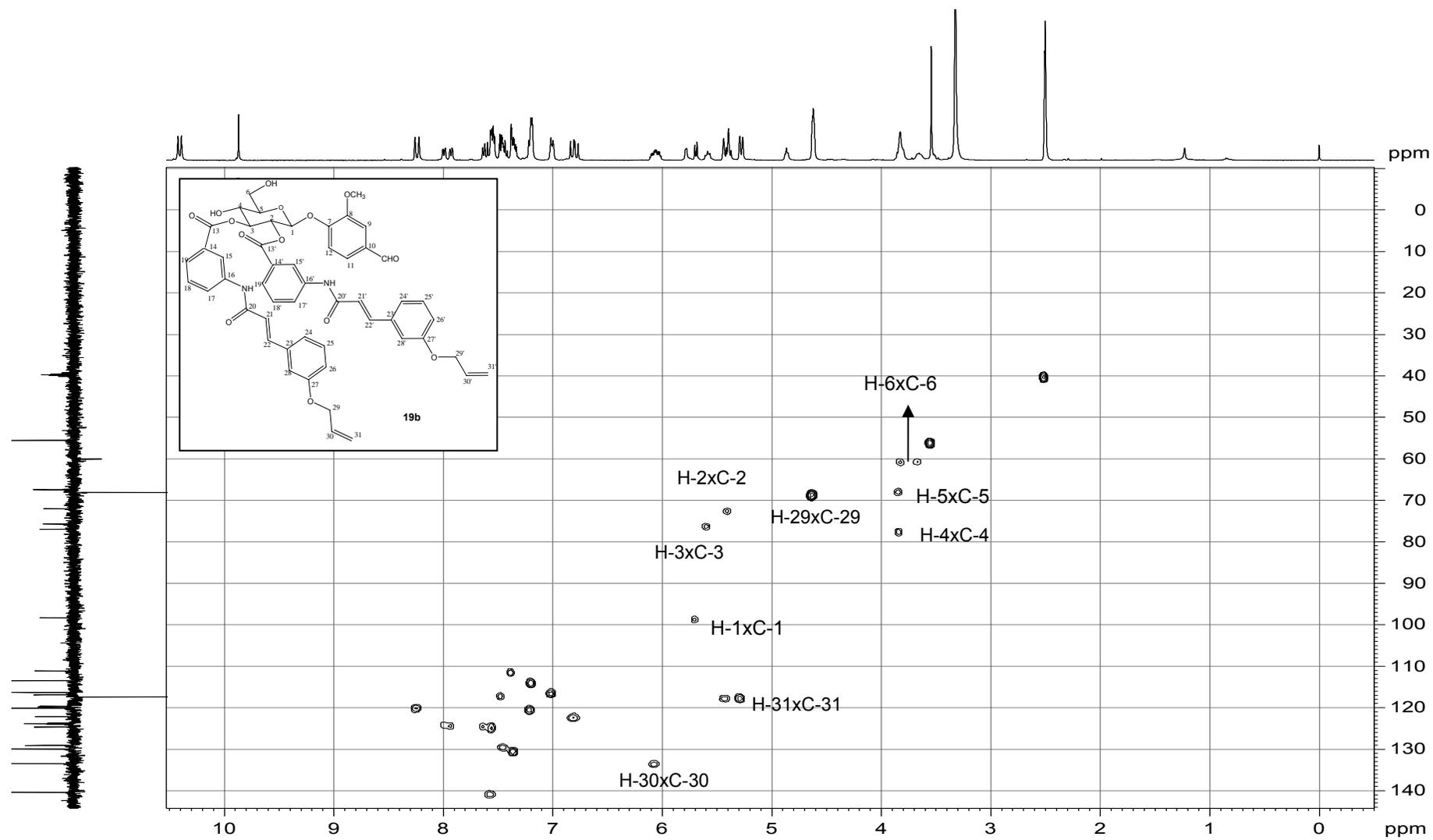


Figura A.110 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de **19b**

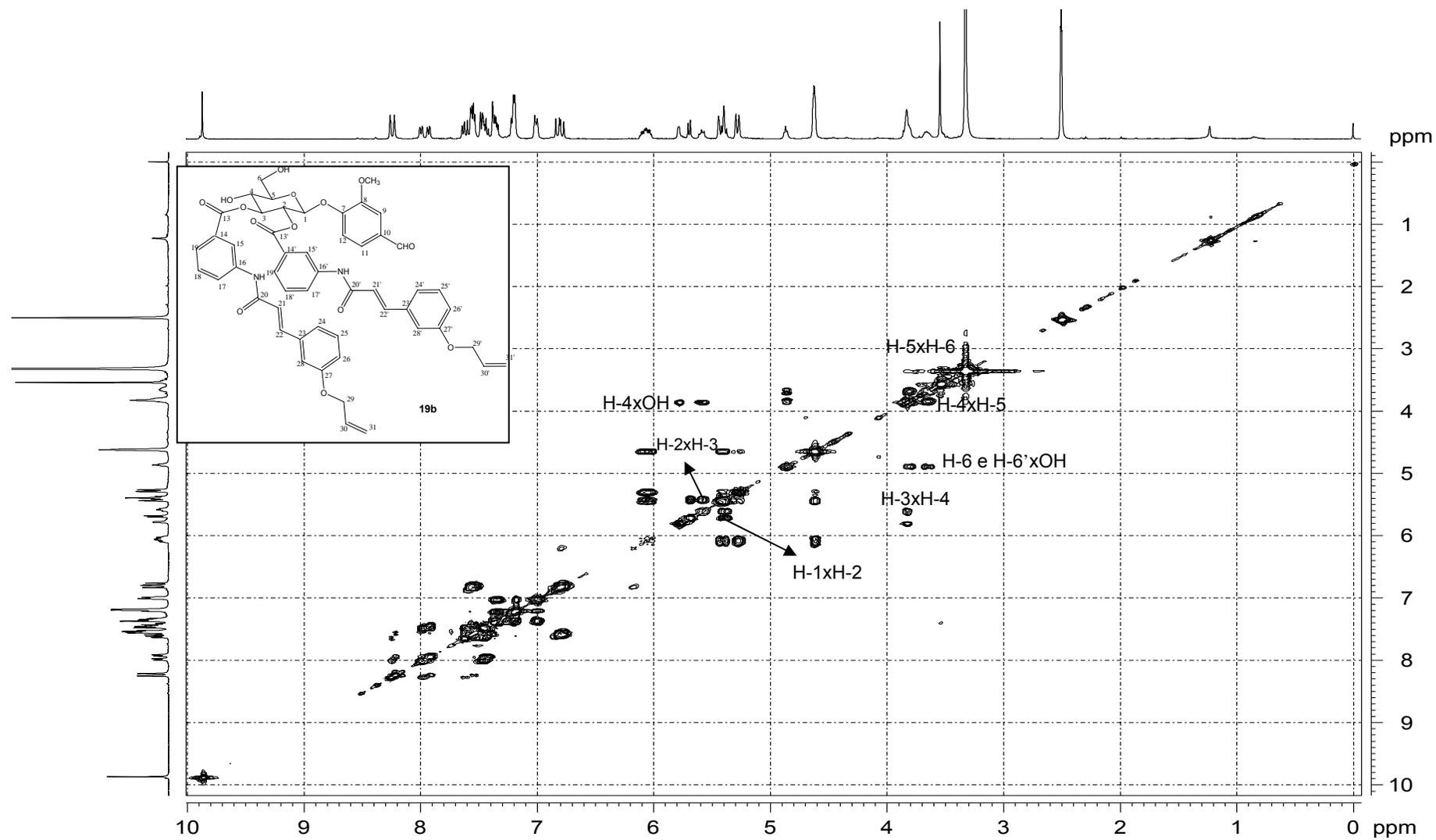


Figura A.111 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de **19b**

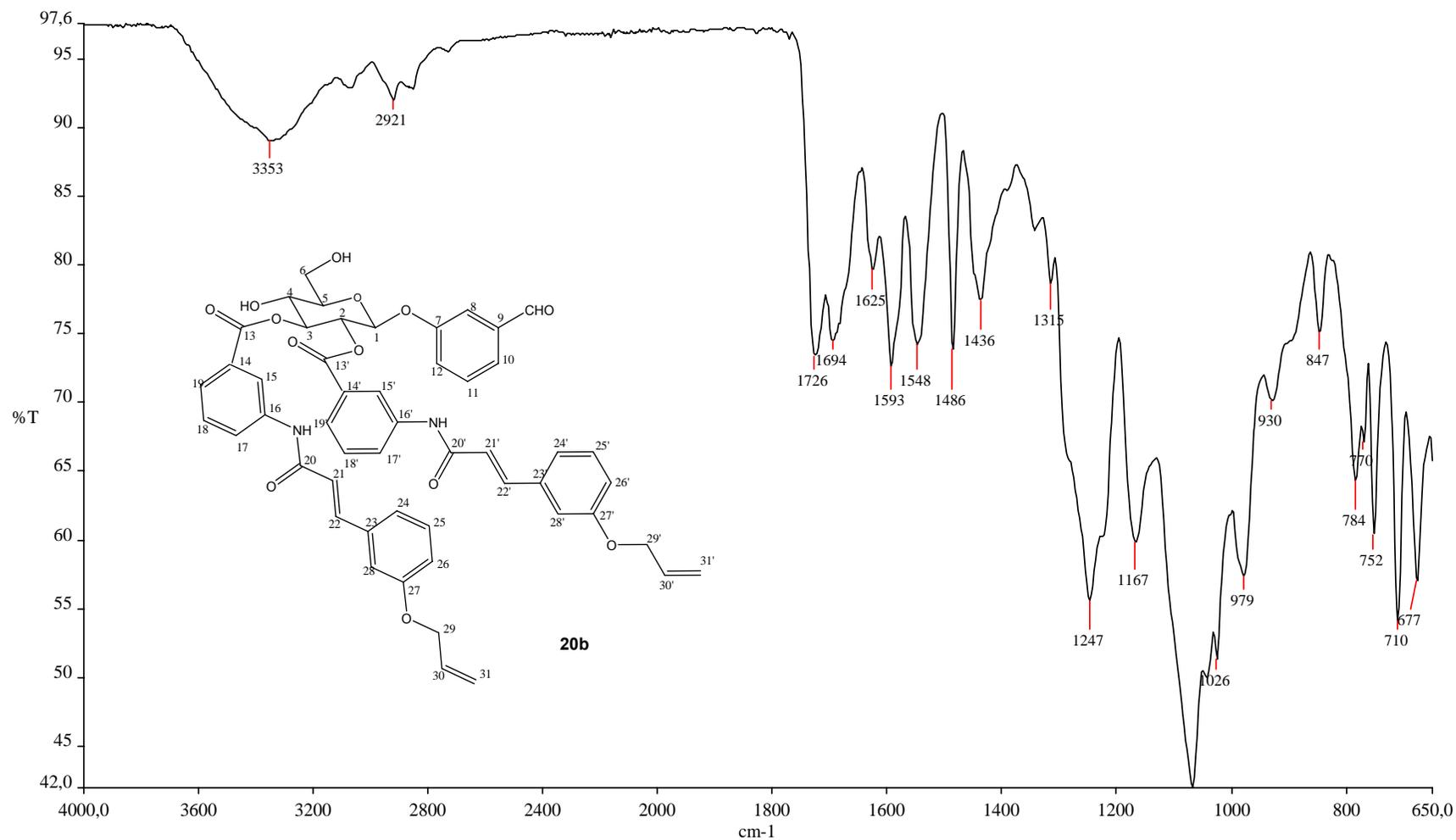


Figura A.112 - Espectro no infravermelho de **20b**

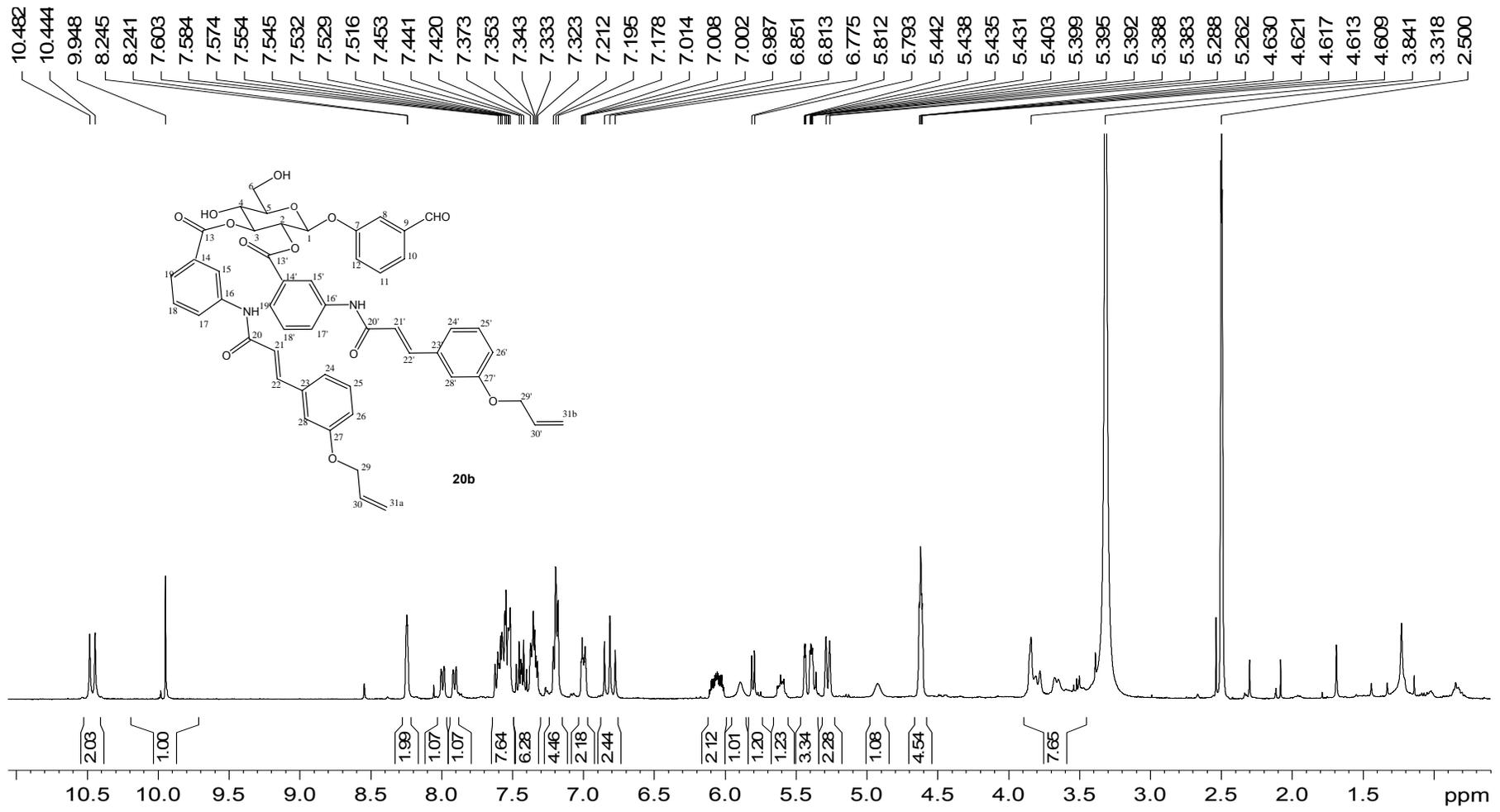


Figura A.113 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de **20b**

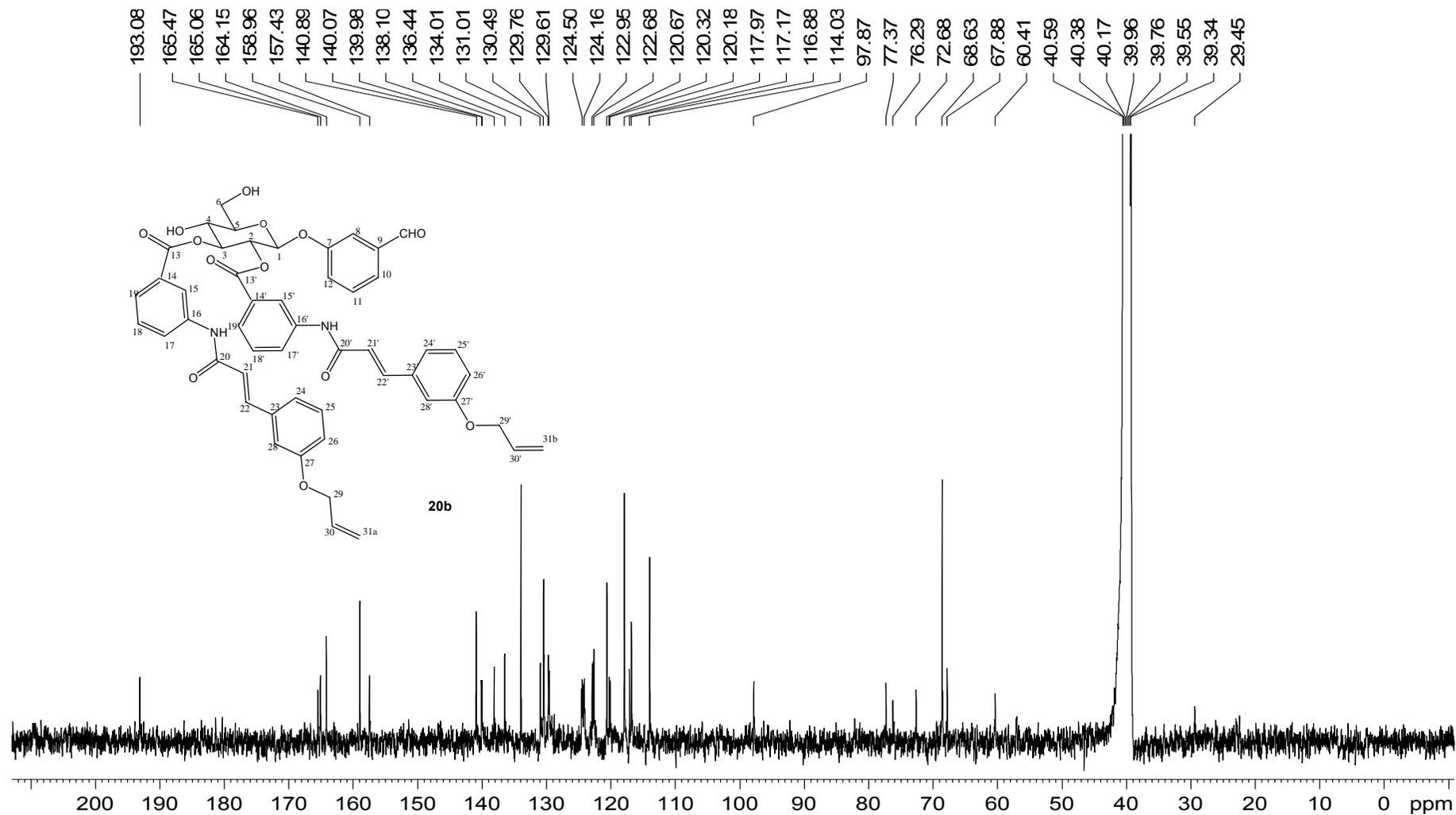


Figura A.114 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ) de **20b**

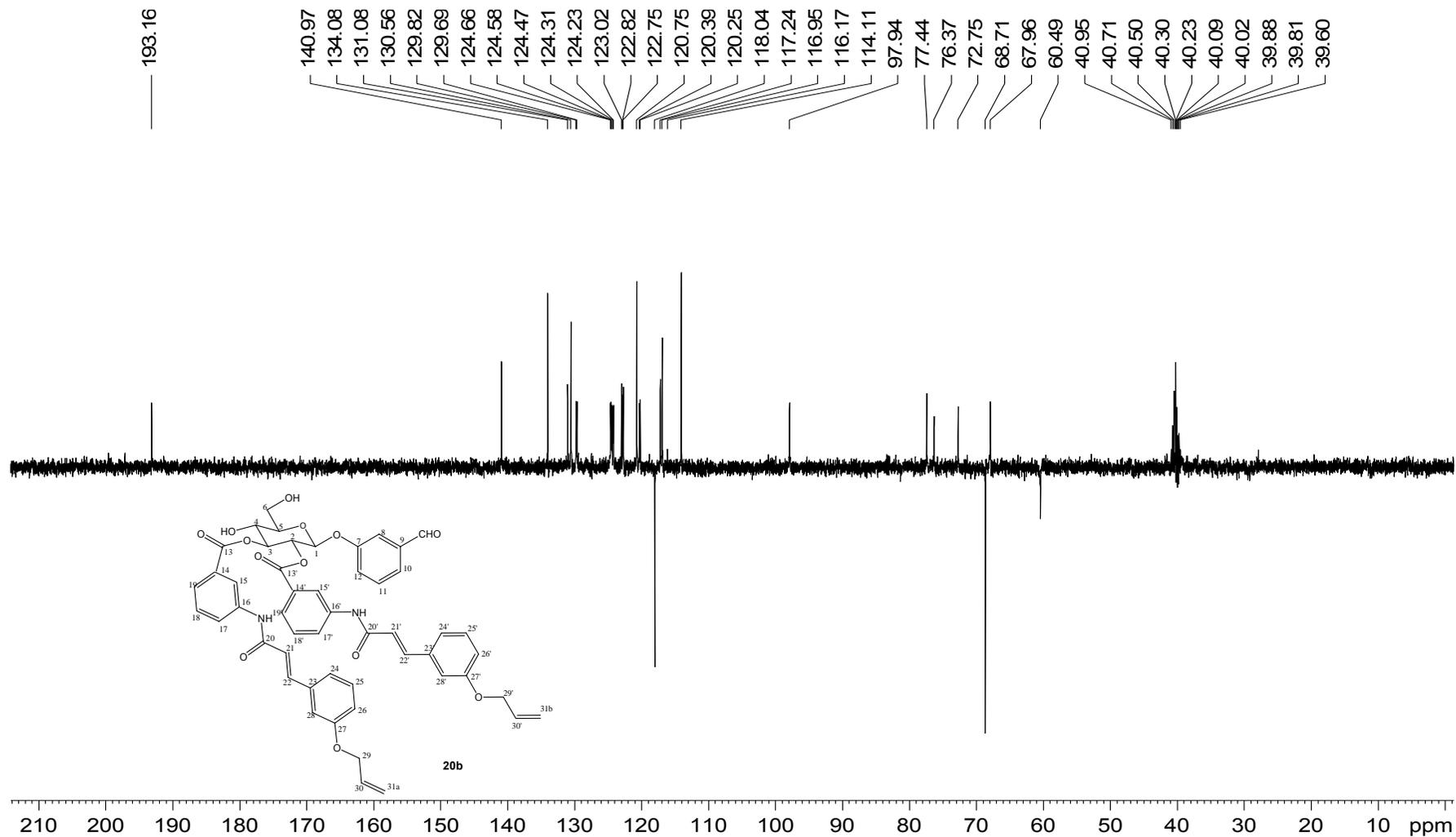


Figura A.115 Espectro DEPT 135 (100 MHz, DMSO-d₆, δ) de 20b

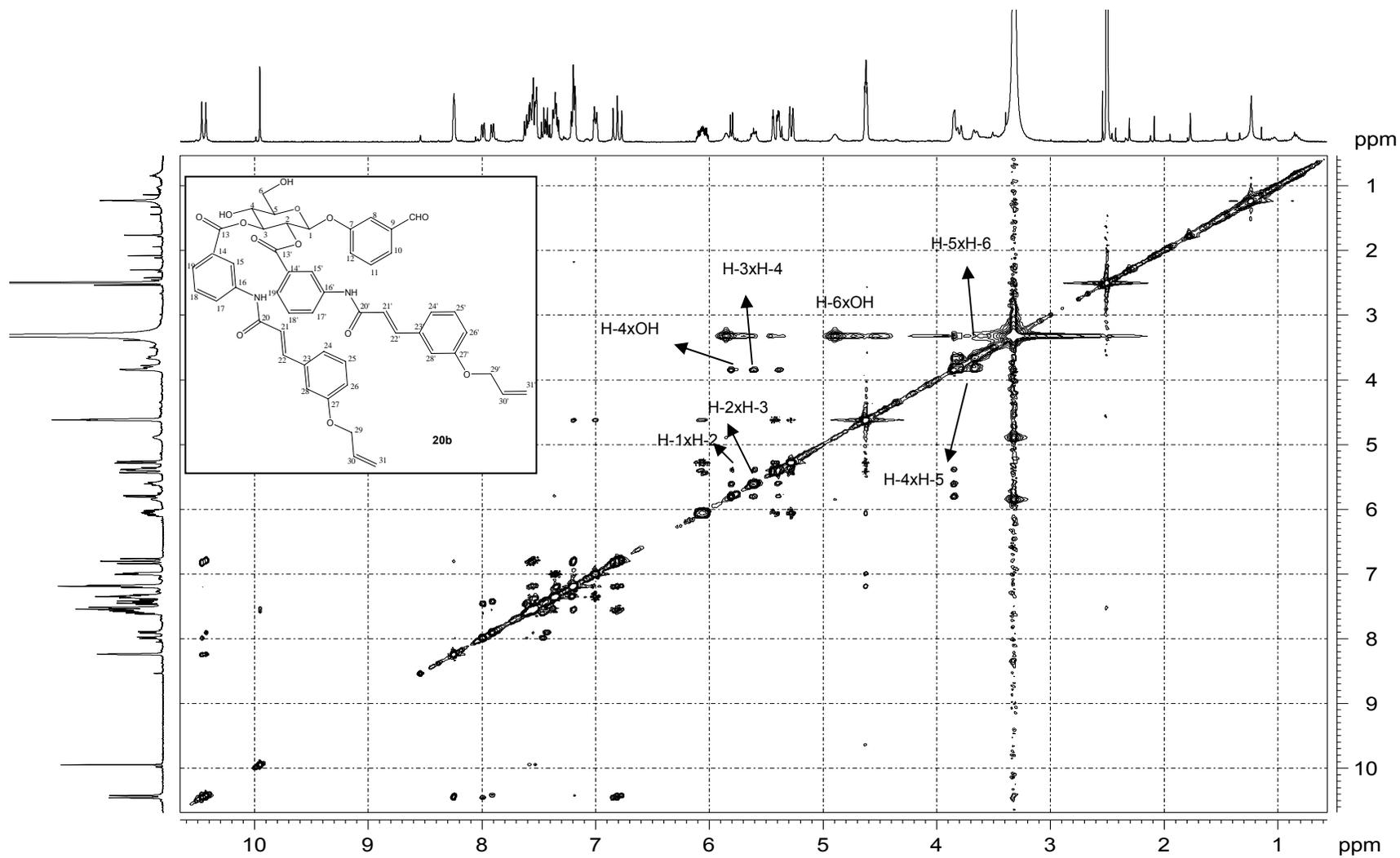


Figura A.116 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-d₆, δ) de **20b**