

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Departamento de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

“Síntese e avaliação da atividade biológica de neolignanas e  
análogos”

Vanessa Almeida de Souza\*

Tese apresentada ao Departamento de  
Química, Universidade Federal de São  
Carlos, como parte dos requisitos para  
obtenção do título de Doutora em Ciências,  
área de concentração: Química Orgânica.

**Orientadora: Profa.Dra.: Arlene Gonçalves Corrêa**

**\*Bolsista: FAPESP**

**São Carlos - SP**

**2012**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

S729sa

Souza, Vanessa Almeida de.

Síntese e avaliação da atividade biológica de neolignanas e análogos / Vanessa Almeida de Souza. -- São Carlos : UFSCar, 2012.

185 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2012.

1. Síntese orgânica. 2. Neolignanas. 3. Atividade biológica. 4. Chagas, Doença de. 5. Leishmaniose. 6. Tuberculose. I. Título.

CDD: 547.2 (20<sup>a</sup>)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
*Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia*  
*Departamento de Química*  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**Curso de Doutorado**

---

*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de tese de doutorado da candidata **Vanessa Almeida de Souza**, realizada em 17 de abril de 2012:*




---

Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa



---

Prof. Dr. Celso Vataru Nakamura



---

Prof. Dr. Marcio Weber Paixão



---

Prof. Dr. João Batista Fernandes



---

Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

**Dedico este trabalho...**

***Ao Autor da Existência...***

*Aquele que permite que todas as coisas se concretizem, nosso  
único e verdadeiro Deus.*

***Aos meus pais...***

*Pelo amor incondicional, apoio e incentivo em todos os dias da  
minha vida.*

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus por esse momento... pelo final dessa etapa, assim como a sabedoria para chegar até aqui. Que Ele possa iluminar mais uma vez os meus caminhos nessa nova fase... que se inicia hoje...

Em segundo lugar agradeço a todas as pessoas que diretamente ou indiretamente, contribuíram para a construção dos meus valores: meus pais, os mestres do passado e todos os que compartilharam comigo um pouco de seus conhecimentos.

Obrigada mãe, pai pelo incentivo e apoio, a minhas irmãs Angélica e Jéssica pelo companheirismo e amor, quando minha presença não foi possível e quando minha preocupação e atenção pareciam voltar exclusivamente para este trabalho.

O meu agradecimento à direção, meus professores e aos funcionários do Departamento de Química da UFSCar, pelo acolhimento, atenção e pelas condições de trabalho ideais para transformar este trabalho em uma produção acadêmica.

À Dra. Arlene Gonçalves Corrêa, minha professora e orientadora, meus sinceros agradecimentos pela receptividade, confiança, orientação e pelos conselhos que permitiram que eu crescesse um pouco profissionalmente e como pessoa.

Recebi ajudas preciosas de diversos amigos de laboratório, sem os quais não teria sido capaz de distribuir e recolher os inquéritos que realizei. Obrigada pela disponibilidade, empenho, dedicação e amizade.

Aos professores e alunos que realizaram os ensaios biológicos: Drs. Celso Nakamura, Adriano Andricopulo, Rafael V. C. Guido, Diógenes A. Garcia Cortez, Dras. Eliana Varanda e Rosilene Fressatti.

Aos técnicos Valdir Vaz, Paulo Roberto Lambertucci e Luciana Vizotto (DQ-UFSCar).

As minhas amigas Carol, Glenda e Paula por estarem presentes em todos os momentos... Seja pra rir ou pra chorar...

Ao meu noivo Bruno, pela presteza, disposição, paciência, dedicação e pelo amor que sempre soube demonstrar...

Finalmente agradeço também à FAPESP pelo apoio financeiro.

A todos vocês, o meu MUITO OBRIGADA!

## Resumo

Síntese e avaliação da atividade biológica de neolignanas e análogos: Os compostos benzofuranos substituídos e neolignanas apresentam considerável potencial farmacológico. Neste trabalho foram reportados alguns métodos sintéticos para a construção destes anéis, assim como a obtenção de derivados. Através das reações de acoplamento oxidativo entre isoeugenol obteve-se uma neolignana que foi derivatizada. Empregando o acoplamento cruzado de McMurry e de Sonogashira, a olefinação de Wittig-Horner ou a condensação de 2-hidroxiacetofenonas substituídas com bromoacetofenona levou a formação de compostos benzofurânicos.

Os compostos obtidos tiveram suas atividades biológicas avaliadas frente aos micro-organismos causadores da doença de Chagas, leishmaniose e tuberculose, e também frente à enzima gGAPDH do *Trypanosoma cruzi*. As neolignanas foram as que apresentaram melhores atividades frente às formas epimastigotas do *T. cruzi*, sendo que um dos compostos apresentou atividade muito próxima ao padrão benzonidazol empregado no ensaio. As neolignanas também apresentaram bons resultados frente às formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, com valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 26 µM; e atividade frente à *Mycobacterium tuberculosis* com CIM de 31,25 µM para os compostos **66**, **70** e **73**.

Os benzofuranos obtidos foram, em geral, mais ativos frente à *L. amazonensis* do que ao *T. cruzi*. Os compostos benzofuranos também apresentaram interessante atividade frente à *M. tuberculosis*, como o composto **97** que apresentou CIM de 15,12 µM.

Todos os compostos testados não apresentaram atividade frente à enzima gGAPDH do *T. cruzi*.

## Abstract

Synthesis and evaluation of biological activity of neolignans and analogs: Substituted benzofurans and neolignans have considerable pharmacological potential. In this work, we report some synthetic methods for the construction of these rings, as well as their derivatives. Through the oxidative coupling reaction between isoeugenol, some neolignans were obtained. Employing the McMurry and Sonogashira cross coupling, Wittig-Horner olefination or condensation of 2-hydroxyacetophenones with bomoacetophenones led to the formation of different benzofurans.

The biological activities of the obtained compounds were evaluated against the microorganisms of Chagas' disease, leishmaniasis and tuberculosis, and also against the *Trypanosoma cruzi* gGAPDH enzyme. The neolignans showed better activity against epimastigote forms of *T. cruzi*, and one of the compounds showed a very close activity when compared to the standard benznidazole. The neolignans also showed good results against promastigote forms of *Leishmania amazonensis*, with IC<sub>50</sub> values below 26 μM; and activity against *Mycobacterium tuberculosis* with MIC of 31.25 μM for compounds **66**, **70** and **73**.

The benzofurans were, in general, more active against the *L. amazonensis* than *T. cruzi*. The benzofurans also showed interesting activity against the *M. tuberculosis*, with MIC of 15.12 μM for compound **97**.

All compounds tested showed no activity against the gGAPDH enzyme.



## Lista de Figuras

Figura 1 – A) o inseto vetor “barbeiro” e B) <i>T. cruzi</i> (na forma tripomastigota) (www.fiocruz.br/chagas) .....	1
Figura 2 - Benzonidazol <b>1</b> e nifurtimox <b>2</b> .....	2
Figura 3 - Estrutura de alguns fármacos testados frente ao <i>T.cruzi</i> . .....	4
Figura 4 – Estrutura de algumas lignanas e neolignanas.....	6
Figura 5 - Lignanas ariltetralínicas e dihidrofuranos que apresentam atividades biológicas importantes.....	8
Figura 6 - Lignanas com atividade antichagásica.....	9
Figura 7 - Lignanas isoladas e testadas frente à forma epimastigota de <i>T. cruzi</i> .....	10
Figura 8 - Derivados semi-sintéticos da (-)-cubebina .....	11
Figura 9 - Estilbenos semi-sintéticos e sintéticos .....	12
Figura 10 - Neolignanas testadas frente às formas epimastigota de <i>T. cruzi</i> .....	13
Figura 11 - Estrutura de algumas lignóides inseridas na dieta de <i>Rhodnius prolixus</i> .....	15
Figura 12 - Neolignanas <b>57</b> e <b>58</b> inativas e lignanas <b>59</b> e <b>60</b> ativas frente ao <i>T. cruzi</i> .....	15
Figura 13 - O inseto <i>Lutzomyia</i> , vetor da leishmaniose (Foto: Genilton Vieira/IOC/Fiocruz) .....	17
Figura 14 – Ciclo de vida do parasita no hospedeiro e vetor.....	18
Figura 15 – Neolignanas <b>61</b> e <b>62</b> e alguns derivados sintéticos <b>63-66</b> com atividade antileishmania.....	19

Figura 16 – Compostos ativos frente à <i>Leishmania amazonensis</i> e <i>Leishmania donovani</i> .....	20
Figura 17 – Composto <b>69</b> com alta atividade frente a <i>L. donovani</i> .....	21
Figura 18 – Neolignanas com atividade frente a tuberculose e seus derivados .....	23
Figura 19 - Representação do tetrâmero da enzima gGAPDH de <i>T. cruzi</i> (DELANO, 2002) .....	25
Figura 21 - Neolignanas e análogos empregados no estudo deste trabalho.....	25
Figura 21 - O Tr para os isômeros da esquerda para a direita é: ( <b>93</b> =5,7 min), ( <b>94Z</b> =6,4 min) e ( <b>94E</b> =7,0 min).....	28
Figura 22 - Esqueleto benzofurano do tipo B .....	38
Figura 24 – Fenilacetileno ( <b>116</b> ) gerado pela reação de Sonogashira .....	45
Figura 25 - Pureza do isômero <b>140Z</b> determinada por CG.....	55
Figura 26 – Composto <b>140E</b> contendo impureza .....	55
Figura 27 – Determinação da configuração <i>Z</i> do composto <b>140Z</b> .....	56

## Lista de Esquemas

Esquema 1 - Secoisolariciresinol ( <b>10</b> ) e matairesinol ( <b>12</b> ) e sua conversão no organismo humano.....	7
Esquema 2 - Compostos análogos a lignanas .....	10
Esquema 3 - a) Pd/C, 4 atm, H <sub>2</sub> , EtOH, HClO <sub>4</sub> , 60 h, t.a.; b) THF, Ac <sub>2</sub> O, Et <sub>3</sub> N, DMAP, 2 h, t.a.; c) DBU, DCM, 5h, t.a.; d) H <sub>2</sub> , 4 atm, Pd/C, EtOH, t.a., 4 h.....	12
Esquema 4 - Neolignanas sintetizadas .....	13
Esquema 5 – Síntese de nelignanas .....	26
Esquema 6 – Síntese de neolignanas .....	27
Esquema 7: a) Pd/C, AcOEt, 24 h, H <sub>2</sub> ; b) AlCl <sub>3</sub> , DCM, 0 °C, CH <sub>3</sub> COCl, N <sub>2</sub> , refluxo, 4 h; c) Zn-Hg, HCl, 24h; d) cloreto de benzoíla substituído, t.a., 36 h; e) NBS, CCl <sub>4</sub> , refluxo, 0,5 h; f) (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P, CH <sub>3</sub> CN, N <sub>2</sub> , refluxo, 36 h, tolueno, Et <sub>3</sub> N, refluxo 20 h.....	27
Esquema 8 – Síntese de neolignanas benzofuranas .....	28
Esquema 9: a) PMBOC(CCl <sub>3</sub> )=NH, Sc(OTf) <sub>3</sub> , tolueno; b) LiAlH <sub>4</sub> , THF; c) (COCl) <sub>2</sub> , DMSO, DCM, -80 °C, Et <sub>3</sub> N; d) 5-bromo-1,2,3-trimetoxibenzeno ou 4-bromo-1,2-dimetoxibenzeno, <i>t</i> -BuLi, THF, -85 °C; e) Ac <sub>2</sub> O, Et <sub>3</sub> N, DMAP, MeCN; f) DDQ, DCM; g) MsCl, Et <sub>3</sub> N, tolueno; h) cat. PdCl <sub>2</sub> , MeOH; i) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 18-coroa-6, DMF, M.O. (200 W, 2 bar, 120 °C, 10 min); j) NaOMe, MeOH.....	29
Esquema 10: a) MsCl, Et <sub>3</sub> N, tolueno; b) Fenol, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 18-coroa-6, DMF, sonicação; c) LiAlH <sub>4</sub> , THF; d) (COCl) <sub>2</sub> , DMSO, DCM, -80 °C, Et <sub>3</sub> N; e) <i>t</i> -BuLi, Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>3</sub> Cl, THF, -85 °C.....	29
Esquema 11 – Síntese de neolignanas pelo acoplamento oxidativo com IDA.....	29
Esquema 12 – a) Cloreto de pivaloil, DMAP, piridina, ▲, 79%; b) DMA, ▲, 91%; c) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , acetona, 74, 61 e 82% rendimento <b>81</b> , <b>82</b> e <b>83</b> respectivamente; d) O <sub>3</sub> , NaOH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MeOH, piridina, -78°C, 09, 61 e 74% de rendimento para <b>84</b> , <b>85</b> e <b>86</b>	

respectivamente; e) p-ABSA, DBU, CH <sub>3</sub> CN de 0°C a t.a., com rendimento de 27, 30 e 29 °C para <b>87</b> , <b>88</b> e <b>89</b> respectivamente; f) Rh <sub>2</sub> [(S)-DOSP] <sub>4</sub> , tolueno, 0°C, quantitativo. ....	30
Esquema 13 – Síntese de compostos benzofuranos .....	31
Esquema 14 – Síntese de compostos alquilisobenzofuranos .....	31
Esquema 15 – Preparação do ácido 2-formil-5,6-metilenodioxibenzóico .....	32
Esquema 16 - Análise retrossintética para a obtenção de compostos com esqueletos do tipo A .....	26
Esquema 17 – Reação de isomerização do eugenol a isoeugenol .....	26
Esquema 18 – Obtenção do composto <b>95</b> .....	29
Esquema 19- Mecanismo proposto para a formação do composto <b>95</b> .....	30
Esquema 20 - O-alkilação do composto <b>95</b> .....	32
Esquema 21 – Reações de oxidação do composto <b>95</b> .....	36
Esquema 22 – Reação de hidrogenação do composto <b>95</b> .....	37
Esquema 23 – Reação de McMurry .....	39
Esquema 24 – Mecanismo proposto para as reações de McMurry .....	40
Esquema 25 – Retrossíntese do esqueleto B empregando reações de McMurry ....	40
Esquema 26 – Acoplamento de McMurry .....	41
Esquema 27 – Ciclização dos compostos <b>108</b> e <b>109</b> .....	42
Esquema 28 – Acoplamento de Sonogashira.....	43
Esquema 29 – Mecanismo de acoplamento cruzado de Sonogashira .....	44

Esquema 30 – Retrossíntese do acoplamento de Sonogashira .....	44
Esquema 31 – Reação de acoplamento de Sonogashira Tabela 5 – Condições reacionais do acoplamento de Sonogashira empregando Pd <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub> e CuI.....	45
Esquema 32 – Reações de iodação.....	46
Esquema 33 – Acoplamento de Sonogashira.....	48
Esquema 34 – Ciclização com TBAF .....	51
Esquema 35 – Retrossíntese da reação de Wittig-Horner .....	52
Esquema 36 - Preparação do fosfonato <b>139</b> .....	53
Esquema 37 – Mecanismo proposto para a obtenção do fosfonato.....	53
Esquema 38 – Obtenção de compostos contendo o esqueleto C.....	54
Esquema 39 – Retrossíntese da obtenção do esqueleto D.....	58
Esquema 40 – Obtenção dos compostos benzo[ <i>b</i> ]furanos .....	58

## Lista de tabelas

Tabela 1 - Metodologias empregadas na isomerização do eugenol.....	28
Tabela 2 – Dados obtidos por RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>95</b> .....	31
Tabela 3 - Alquilações da neolignana <b>95</b> .....	32
Tabela 4. Alquilação com KOH em tolueno e DMF .....	33
Esquema 31 – Reação de acoplamento de Sonogashira Tabela 5 – Condições reacionais do acoplamento de Sonogashira empregando Pd <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub> e CuI.....	45
Tabela 6 – Iodofenóis obtidos.....	46
Tabela 7 – Produtos do acoplamento cruzado de Sonogashira .....	48
Tabela 8 – Obtenção de compostos contendo anel lactônico .....	54
Tabela 9 – Condições reacionais dos compostos benzofuranos obtidos por condensação .....	59
Tabela 10 – Atividade das neolignanas frente às formas epimastigotas e tripomastigotas de <i>T. cruzi</i> .....	61
Tabela 11 - Atividade das neolignanas frente às formas promastigota de <i>L. amazonensis</i> . .....	62
Tabela 12 - Atividade dos compostos benzofuranos testados frente às formas epimastigotas e tripomastigota de <i>T. cruzi</i> e promastigotas de <i>L. amazonensis</i> . ....	63
Tabela 13 – Atividade das neolignanas frente à <i>M. tuberculosis</i> .....	65
Tabela 14 - Ensaio dos compostos benzofuranos frente à <i>M. tuberculosis</i> .....	66

## Lista de abreviaturas

- CC<sub>50</sub>: Concentração citotóxica em 50%
- CG: Cromatografia em fase gasosa
- CG-EM: Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa
- d: Duplete
- DCM: Diclorometano
- dd: Duplo duplete
- DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
- dl: Duplete largo
- DMF: Dimetilformamida
- DMSO: Dimetilsulfóxido
- EDTA: Ácido etilenodiamino tetra-acético
- EM: Espectrometria de massas
- ETB: brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolila
- gGAPDH: Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase glicossomal
- HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência
- HRP: Horseradish peroxidase
- IC<sub>50</sub>: Concentração para inibição de 50%
- IV: Infravermelho
- J*: Constante de acoplamento
- KO<sup>t</sup>Bu: *t*-Butóxido de potássio
- m: Multiplete
- m/z*: Massa/Carga
- NOE: Efeito nuclear Overhauser
- OMS: Organização Mundial de Saúde
- Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0)
- ppm: Parte por milhão
- REMA: Ensaio de microplaca com resazurina
- RMN: Ressonância Magnética Nuclear
- s: Simpleto
- SFB: Soro fetal bovino
- sl: Simpleto largo

t. a.: Temperatura ambiente

t: Tripleto

TBAF: Fluoreto de tetrabutil amônio

THF: Tetraidrofurano

TR: Tempo de retenção

$\delta$ : Deslocamento químico



## Sumário

1. Introdução .....	1
1.1 Doenças infecciosas .....	1
1.1.1 Doença de Chagas .....	1
1.1.2 Leishmania .....	16
1.1.3 Tuberculose .....	21
1.2 Planejamento racional de fármacos antichagásicos .....	23
1.3 Síntese de neolignanas.....	26
1.4 Síntese de compostos benzofuranos .....	31
2. Objetivos .....	25
3. Resultados e Discussão.....	26
3.1 Obtenção de neolignanas do tipo A e seus derivados .....	26
3.1.1 Isomerização do eugenol (93) a isoeugenol (94).....	26
3.1.2 Síntese da neolignana 95 pelo acoplamento oxidativo do isoeugenol (94)	29
3.1.3 Obtenção de alguns derivados da neolignana do tipo A.....	32
3.1.4 Oxidação alílica da neolignana 95 com DDQ .....	36
3.1.5 Redução da cadeia alquílica da neolignana 95 .....	37
3.2 Obtenção de anéis benzofuranos com esqueleto do tipo B.....	38
3.2.1 Reações de acoplamento de McMurry .....	38
3.2.2 Reação de acoplamento de Sonogashira.....	42
3.3 Obtenção de anéis benzofuranos com esqueleto do tipo C.....	52
3.4 Obtenção de compostos benzo[b]furanos do tipo D e seus derivados .....	58
3.5 Ensaio biológicos .....	60
3.5.1 Atividade frente às formas epimastigotas de cepas Y do <i>Trypanosoma cruzi</i> e promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> .....	60
3.5.2 Ensaio bioquímico com a enzima gGAPDH do <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	64
3.5.3 Atividade frente à tuberculose .....	65
4. Considerações Finais.....	66
5. Procedimentos Experimentais.....	67
5.1 Materiais e equipamentos utilizados .....	67
5.2 Isomerização do eugenol (93) a isoeugenol (94) .....	68

5.3 Síntese da neolignana (+)-3,5'-dimetoxi-4-hidroxi-4',7-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno (95) .....	68
5.3.1 Obtenção dos derivados da neolignana (+)-3,5'-dimetoxi-4-hidroxi-4',7-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno (95).....	69
5.3.2 Obtenção da neolignana 3,5'-dimetoxi-4-hidroxi-4',7-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno-9'-al (102) .....	74
5.3.3 Obtenção da neolignana 3,5'-dimetoxi-4-hidroxi-8,3'-neolignana (105).....	74
5.4 Reação de acoplamento cruzado de McMurry.....	75
5.5 Reação de ciclização dos compostos 108 e 109 .....	77
5.6 Reações de iodação .....	78
5.7 Reações de acoplamento cruzado de Sonogashira com iodetos .....	80
5.7.1 Preparação do 5,7-Dimetil-2-fenilbenzofurano (127) .....	84
5.7.2 Preparação do Dimetil 1,3-dihidro-3-oxoisobenzofurano-1-il-1-fosfonato (139) .....	85
5.7.3 Preparação das lactonas 140 - 145.....	86
5.8 Obtenção de compostos benzofuranos por condensação entre acetofenonas .....	90
5.9 Ensaio biológicos .....	92
5.9.1 Atividade tripanocida e citotóxica de alguns compostos contra formas epimastigota de <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	92
5.9.2 Atividade <i>in vitro</i> contra as formas promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> .....	93
5.9.3 Ensaio bioquímico com a enzima GAPDH do <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	94
5.9.4 Atividade antimicobacteriana frente à cepa <i>M. tuberculosis</i> H37Rv, empregando a técnica “ <i>resazurin microtiter assay plate</i> ” (REMA).....	95
6. Bibliografia .....	97
7. Anexos .....	107

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Doenças infecciosas

#### 1.1.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, que é transmitido ao hospedeiro humano, principalmente pelo vetor hematófago conhecido como “barbeiro” (*Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus*, entre outras) (Figura 1). Esta doença afeta cerca de 10 milhões de pessoas do sul dos Estados Unidos até a Patagônia, causando 10.000 mortes por ano, sendo que outros 25 milhões de indivíduos vivem em áreas de risco de contaminação (WHO, 2010).

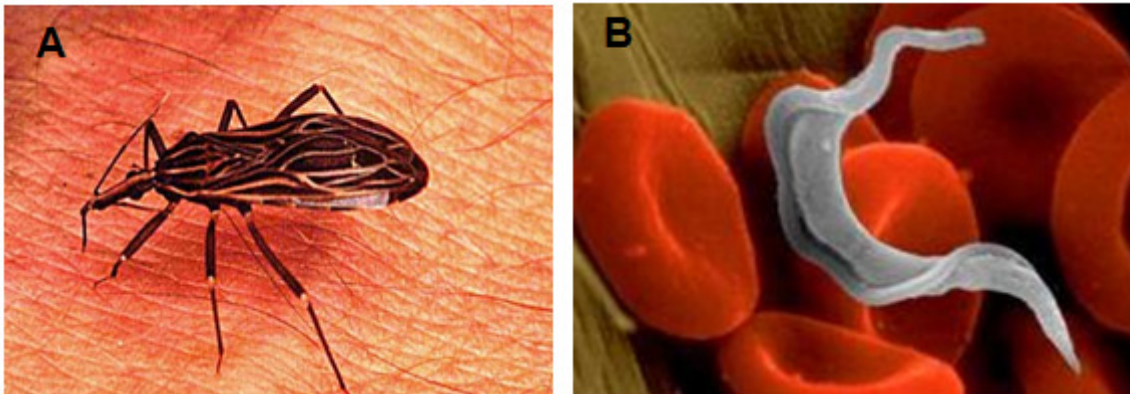


Figura 1 – A) o inseto vetor “barbeiro” e B) *T. cruzi* (na forma tripomastigota)  
([www.fiocruz.br/chagas](http://www.fiocruz.br/chagas))

A doença de Chagas foi descoberta pelo médico brasileiro Carlos Chagas em 1909. Embora todo o ciclo da doença tenha sido descrito entre 1909 a 1935, não há ainda uma estratégia quimioterapêutica efetiva para o seu tratamento, que vem sendo realizado de forma muito mais sintomática que etiológica. Os tratamentos clínicos empregados na década de 60-70 foram o benznidazol (**1**) (Rochagan, Roche) e nifurtimox (**2**) (Lampit, Bayer), porém eles apresentam vários efeitos colaterais, como: anorexia, náuseas, vômitos, alergia cutânea e neuropatia periférica. O composto **1** é o único fármaco disponível para o tratamento da doença e apresenta índice de cura de 70 -80% na fase aguda, e 10-20% na fase crônica, o

nifurtimox apresenta o mesmo índice de cura que o benzonidazol, no entanto apresenta efeitos citotóxicos mais pronunciados e não se encontra disponível comercialmente no Brasil (Figura 2) (COURA, 2002; COURA & DIAS, 2009).

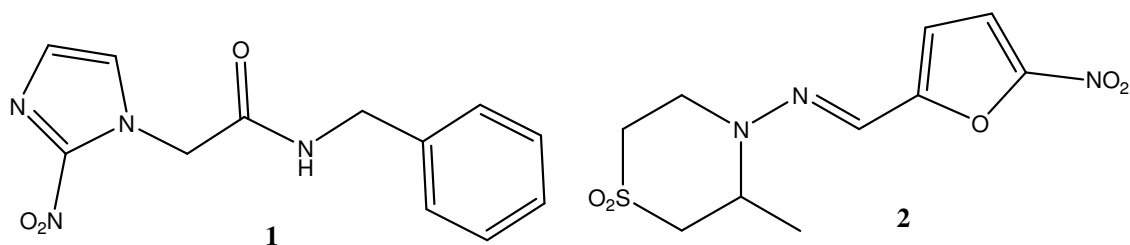


Figura 2 - Benzonidazol **1** e nifurtimox **2**

Apesar do número de mortes causadas por doenças infecciosas ter caído de 50% para 5% ao longo dos últimos oitenta anos, elas continuam sendo um problema de saúde pública no Brasil. Esta doença apresenta duas fases características, uma aguda, que corresponde à infecção e disseminação do protozoário no organismo, geralmente assintomática; e uma crônica, que se manifesta como miocardiopatia, megaesôfago ou megacólon. A miocardiopatia é muito grave, com uma alta taxa de letalidade que pode alcançar até 80% em um período de cinco anos após o primeiro internamento, atingindo principalmente homens entre 30 e 40 anos de idade (BARRETO *et al.*, 2011).

Em 2006 o Ministério da Saúde do Brasil recebeu a certificação internacional de eliminação da transmissão da doença de Chagas conferida pela Organização Pan-Americana da Saúde e concedida pela OPS/OMS (YADÓN *et al.*, 2006). Apesar dos grandes esforços realizados para erradicar o vetor da doença, ela ainda representa um sério desafio, em razão do longo período de latência da doença. Tem sido verificada uma queda no número de óbitos de 5,91%, sendo que 3,5 milhões de indivíduos ainda têm a infecção crônica da doença (SANTO, 2009). A grande dificuldade de eliminação do parasita se deve as diversas vias alternativas de transmissão (transfusões de sangue, transmissão mãe-bebê e mais recentemente por alimentos frescos contaminados), também pelo grande número de vetores e reservatórios ainda existentes. Segundo dados do Ministério da Saúde, entre 2005 a 2008 foram registrados 453 novos casos em 11 Estados brasileiros. De lá para cá

esse número só aumentou, em 2010 foram registrados 300 novos casos na região Norte. A contaminação direta pelo barbeiro caiu, mas aumentou a contaminação por ingestão oral, como o consumo de açaí e caldo de cana com as fezes do inseto, é a chamada “Doença de Chagas Aguda”.

O desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da doença de Chagas não são do interesse de indústrias farmacêuticas, devido ao alto custo dos investimentos e a falta de um mercado potencial e seguro, pois a doença afeta principalmente setores menos favorecidos das sociedades nos países em desenvolvimento, desassistidos e negligenciados pelo poder público por razões econômicas. Dos 1393 fármacos introduzidos no mercado farmacêutico entre 1975 e 1999, menos de 1,1% foram dirigidas para doenças tropicais e tuberculose (COURA & DIAS, 2009). Por isso há uma grande necessidade de pesquisas envolvendo o desenvolvimento de novos fármacos no combate à doença de Chagas.

Dos fármacos já aprovados para o tratamento de outras doenças, uma vez que elas já foram submetidas a ensaios clínicos muito dispendiosos, algumas foram testadas frente ao *T. cruzi*, entre os quais se encontram:

- Violeta de Genciana (3): anti-séptico empregado como agente profilático em bancos de sangue;

- Alopurinol (4): usado para o tratamento de gota. Demonstrou-se ineficaz na fase aguda, mas apresentou índice de cura de 44% em pacientes na fase crônica em pacientes tratados por 60 dias com 8,5 mg/Kg/dia (APT *et al.*, 1998);

- Cetoconazol (5): antifúngico. Apresenta atividade *in vitro* contra a forma epimastigota de *T. cruzi*, mas *in vivo* não apresentou atividade tripanocida (APT *et al.*, 1998);

- Itraconazol (6): antifúngico que apresentou índice de cura de 53% em pacientes tratados por 120 dias com 6 mg/Kg/dia (APT *et al.*, 1998);

- Fluconazol (7): antifúngico, apresenta índice de cura de 36,5% em pacientes na fase crônica (CASTRO, 1993);

- Megazol (CL 64`855) (**8**): antibacteriano de amplo espectro apresentou alto índice de cura frente ao *T. cruzi*, no entanto foi retirado do mercado devido ao seu potencial mutagênico (FILARD & BRENER, 1982);

- Ofloxacina (**9**): usado para o tratamento de infecções bacterianas, em testes realizados contra *T. cruzi*, bloqueou a diferenciação e proliferação das formas amastigota nas culturas celulares *in vitro*, no entanto quando testado *in vivo* não houve cura parasitológica (Figura 3) (GONZALES-PERDONO *et al.*, 1990).

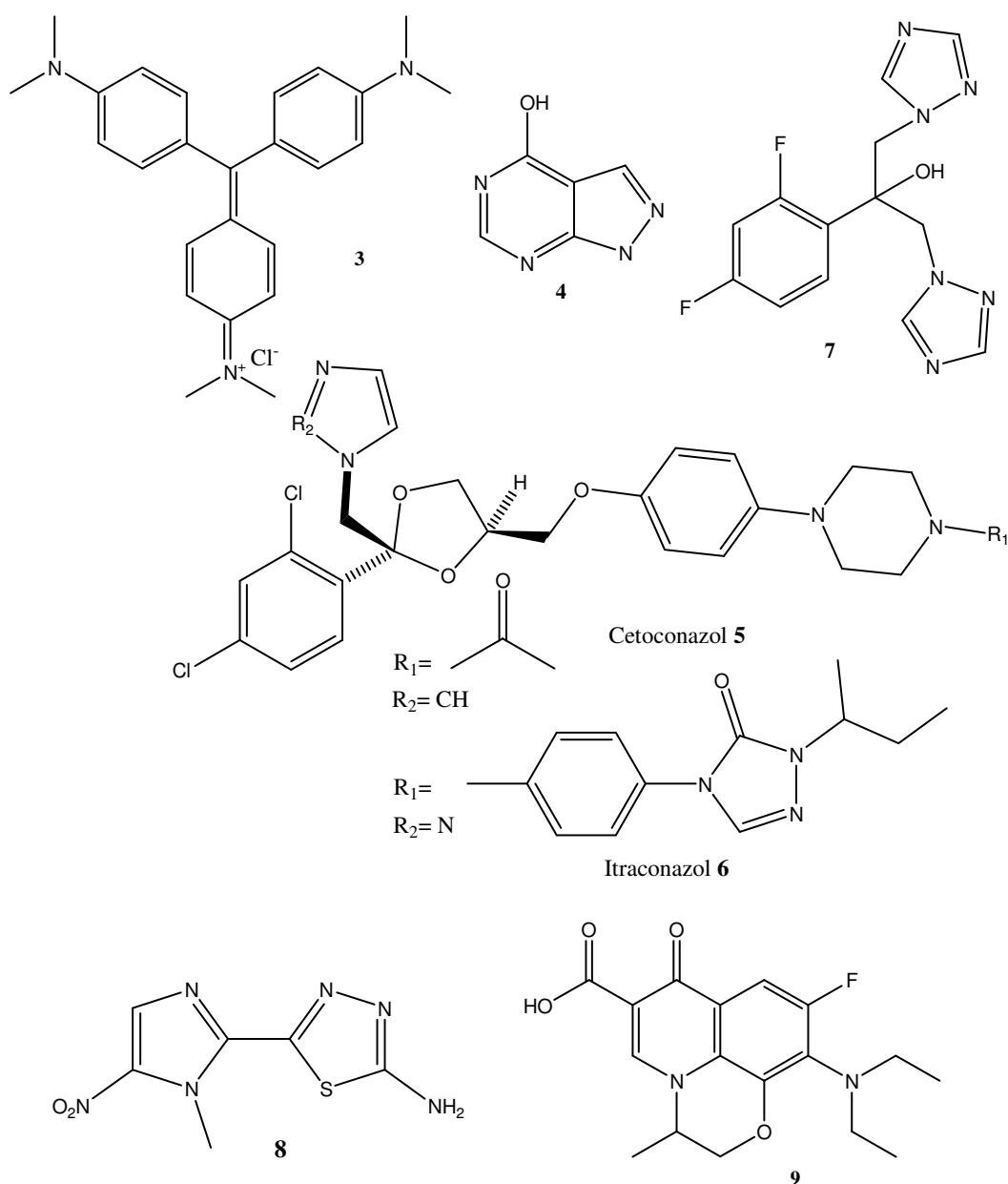


Figura 3 - Estrutura de alguns fármacos testados frente ao *T.cruzi*.

Um dos grandes problemas enfrentados na busca de um fármaco eficiente para o tratamento da doença de Chagas é o fato do parasita possuir um complexo ciclo biológico, o qual envolve três formas distintas: (i) epimastigota, forma presente no vetor e em cultura axênica; (ii) tripomastigota, forma sanguínea circulante e infectante; e (iii) amastigota, forma de replicação intracelular. Outro problema na identificação do protótipo está relacionado com as cepas testadas, pois algumas são mais resistentes aos fármacos comumente usados, e estas diferenças devem ser analisadas com cautela, porque podem resultar em diferentes mecanismos de ação e defesa (BOAINAIN, 1979; HOARE *et al.*, 1996). Alguns grupos têm utilizado mais de uma única estirpe, e essa comparação pode ser importante para melhorar a avaliação dos efeitos, e poucos grupos de estudos têm usado mais que uma cepa para avaliar o efeito de novos compostos, o uso de cepas diferentes podem nos levar a informações importantes sobre a atividade dos novos fármacos.

### 1.1.1.1 Atividade antitripanossoma de lignanas, neolignanas e análogos

As lignanas e neolignanas compreendem uma classe de produtos naturais com uma grande diversidade de estruturas químicas e atividades farmacológicas, sendo formadas pelo acoplamento de duas unidades fenilpropanóides (exemplo: eugenol, álcool coniferílico, isoeugenol, etc.). A forma em que estas unidades são ligadas entre si determinam sua classificação: as lignanas ligam-se pela posição 8 e 8' da cadeia alifática, enquanto que as neolignanas são geradas pela ligação de qualquer outra posição da unidade fenilpropanóide que não seja 8 e 8' (MOSS, 2000) (Figura 4). As oxineolignanas (geradas das ligações C-O-C') apresentam uma variedade de atividades biológicas, como antifúngica, anti-leishmania, antioxidante, anti-esquistossoma, etc (ALVES *et al.*, 1998; BARATA *et al.*, 2000; KÓNYA *et al.*, 2001 ZACCHINO *et al.*, 1997).

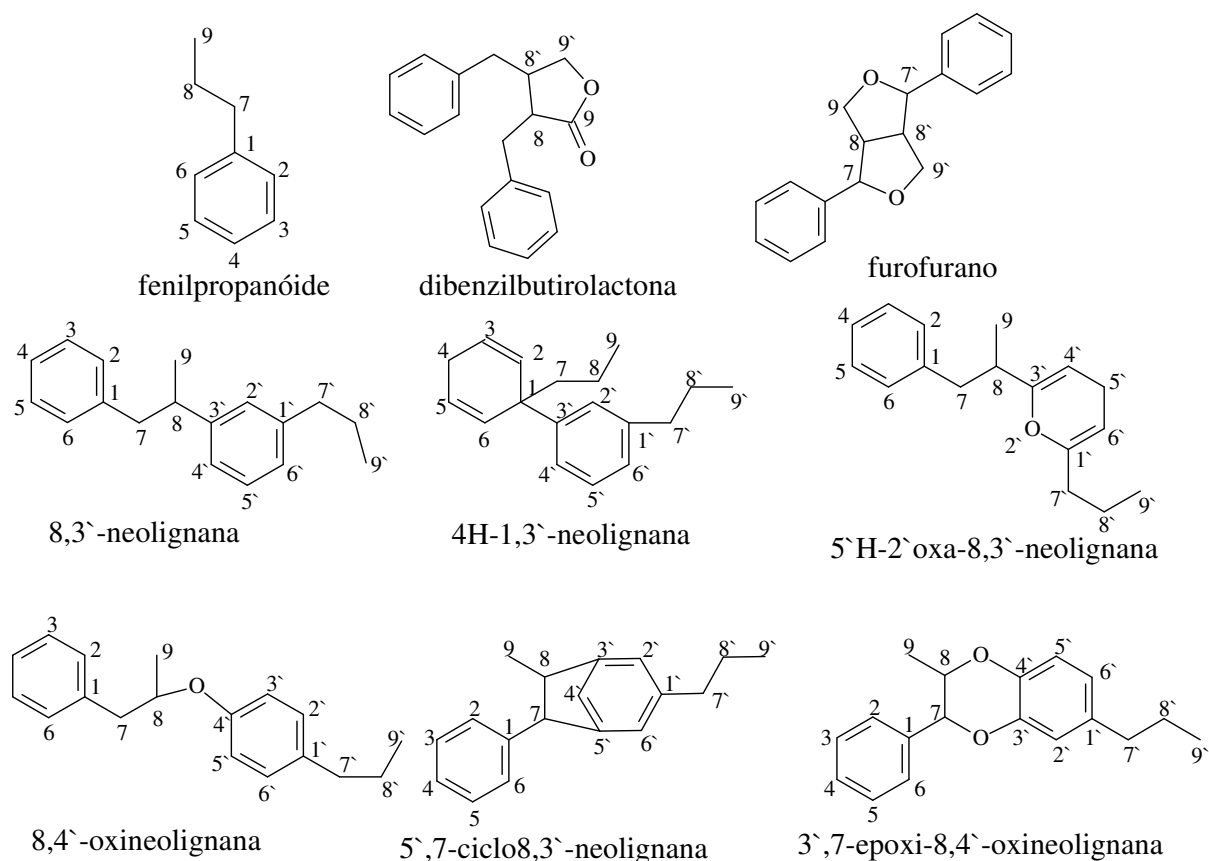
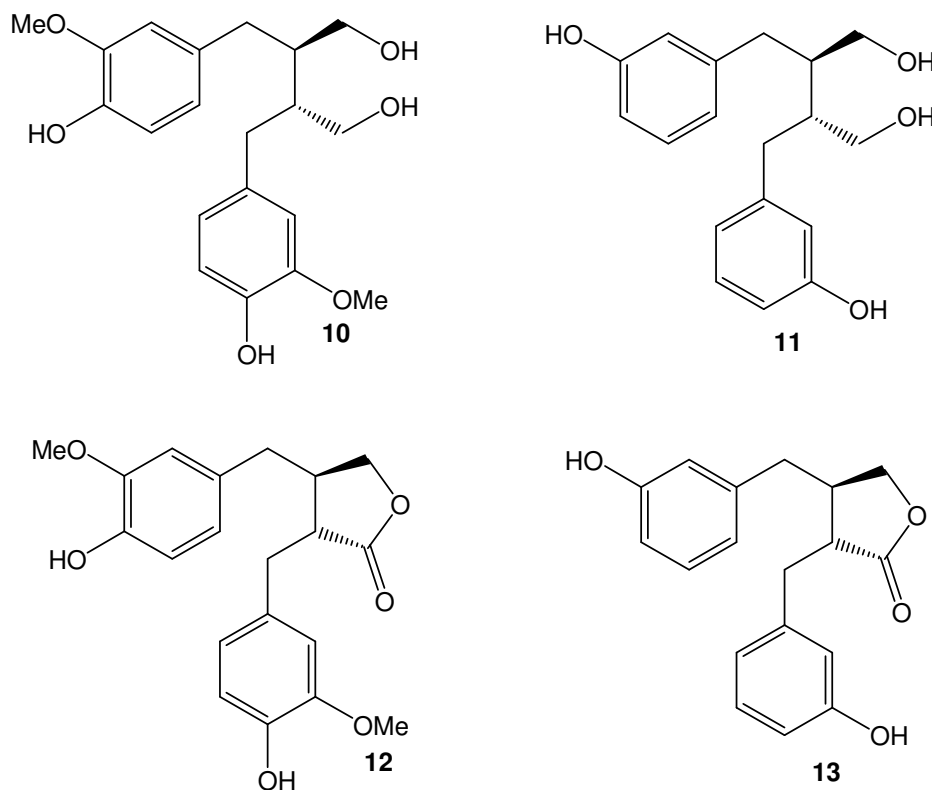


Figura 4 – Estrutura de algumas lignanas e neolignanas

O saudoso Prof. Otto Gottlieb se dedicou extensivamente no estudo destas classes de compostos, que são conhecidas a longa data. No entanto, suas propriedades biológicas começaram a ser reconhecidas a partir de seus trabalhos. A classe das lignanas, constituída de lignóides, arilpropanóides oligômeros entre outros, apresentam importantes atividade aleloquímica nas plantas e ação farmacológica no homem, sendo acumuladas em madeira como resposta a ferimentos mecânicos ou a invasão de fungos ou bactérias (GOTTLIEB, 1981). As lignanas apresentam funções importantes, como o secoisolariciresinol e matairesinol, que estão presentes em várias plantas, incluindo *Forsythia intermedia*, em certos vegetais e grãos, como feijão e centeio. Sua ingestão apresenta funções benéficas no organismo do homem, elas se acumulam nas mucosas do sistema digestivo, e durante a digestão, as bactérias intestinais convertem o secoisolariciresinol (**10**) em enterodiol (**11**) e o matairesinol (**12**) na enterolactona (**13**), respectivamente (Esquema 1). Estas lignanas sofrem circulação entero-hepática, na qual são

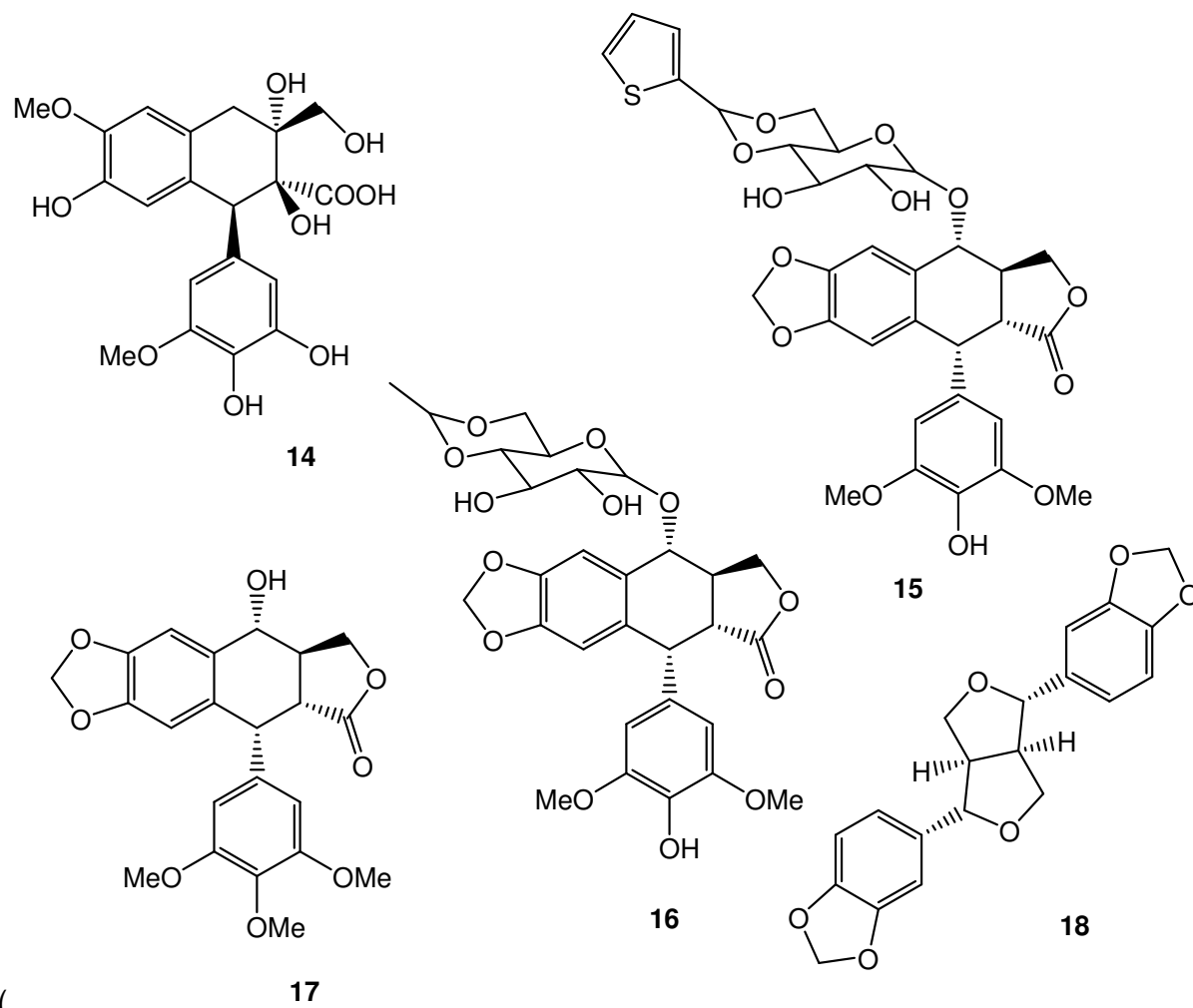


conjugadas no fígado e excretadas na bile, desconjugadas no intestino por enzimas bacterianas, absorvidas através da mucosa intestinal e retornam ao fígado pela circulação. Acredita-se que o secoisolariciresinol (**10**) e matairesinol (**12**) são responsáveis por reduzir a taxa de incidência de câncer de próstata e de mama, através de uma alimentação rica em grãos e vegetais que contém altas concentrações de **10** e **12** (CROTEAU *et al.*, 2000).



Esquema 1 - Secoisolariciresinol (**10**) e matairesinol (**12**) e sua conversão no organismo humano.

Outro exemplo importante desta classe de compostos é o (-)-ácido plicático (**14**), um dos principais constituintes do cedro vermelho, que contribui substancialmente para sua cor, qualidade e durabilidade, permitindo que a espécie sobreviva por mais de 3000 anos. O teniposídeo (**15**) e etoposídeo (**16**), derivados semi-sintéticos da (-)-podofilotoxina (**17**), são usados para o tratamento de certos tipos de câncer, e a (+)-sesamina (**18**), encontrada em sementes de gergelim, apresenta propriedades antioxidantes *in vitro* (CROTEAU *et al.*, 2000)



(  
Figura 5).

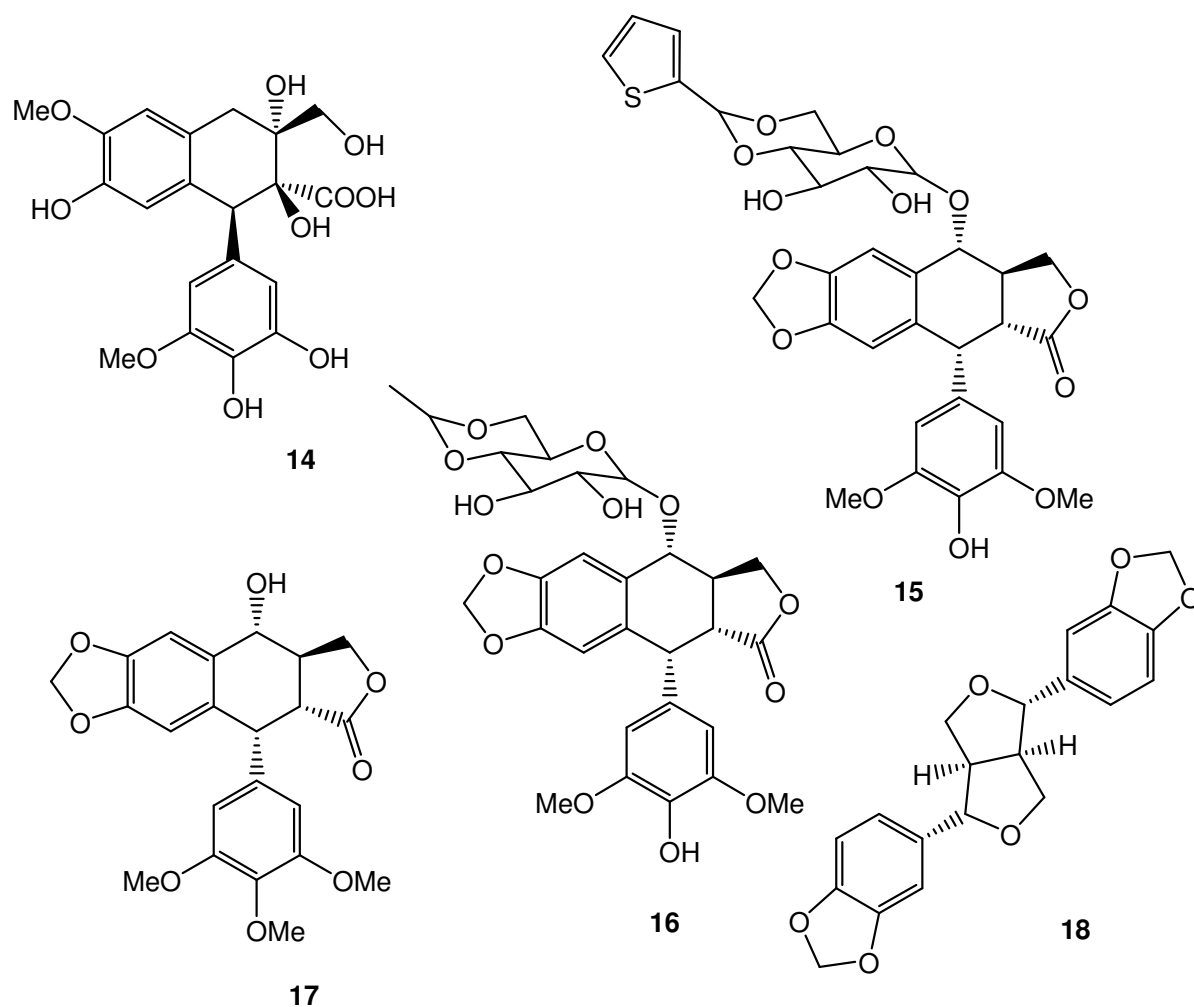


Figura 5 - Lignanas ariltetralínicas e dihidrofuranos que apresentam atividades biológicas importantes.

Os produtos naturais são uma crescente fonte de novos fármacos, que podem no futuro substituir muitos medicamentos atuais que apresentam baixa eficácia e efeitos colaterais. Recentemente, Izumi e col. (2011) fizeram uma revisão, onde relatam 18 espécies de plantas que já tiveram suas frações hexânicas ou metanólicas testadas contra diferentes fases da vida do *T. cruzi*. Algumas apresentaram excelentes atividades biológicas, no entanto apenas 10% das plantas ativas tiveram seus princípios ativos isolados e caracterizados. Os autores também apresentaram uma relação de 136 compostos isolados de plantas testados nas últimas décadas frente às formas infectantes do *T. cruzi* e fizeram uma relação de estrutura-atividade dos compostos. Dentre os compostos isolados, 13 são lignanas, e a maioria apresentou atividades interessantes contra o *T. cruzi*, destacando-se as lignanas **19**, **20** e **21** com  $IC_{50} = 2,2; 4,4 \mu M$  e  $3,47 \mu g/mL$  respectivamente, após 24 h

de incubação frente à forma tripomastigota. As lignanas **22** - **28** apresentaram  $IC_{50}$  na faixa de 7,0 a 24,5  $\mu\text{g/mL}$ , após 96 h de incubação frente à forma epimastigota e o composto **22** um  $IC_{50} = 5 \mu\text{g/mL}$  após 48 h de incubação frente à forma amastigota do *T. cruzi* (Figura 6). Este composto **22** apresentou baixo efeito citotóxico e foi significativamente mais ativo que o benzonidazol **1**. Sua ação tripanocida pode estar associada com a disfunção mitocondrial e dano oxidativo, que pode desencadear efeitos destrutivos sobre as moléculas biológicas do *T. cruzi*, levando a morte (BERNARDES *et al.*, 2006; IZUMI *et al.*, 2011; LUIZE *et al.*, 2006; PELIZZARO-ROCHA *et al.*, 2011).

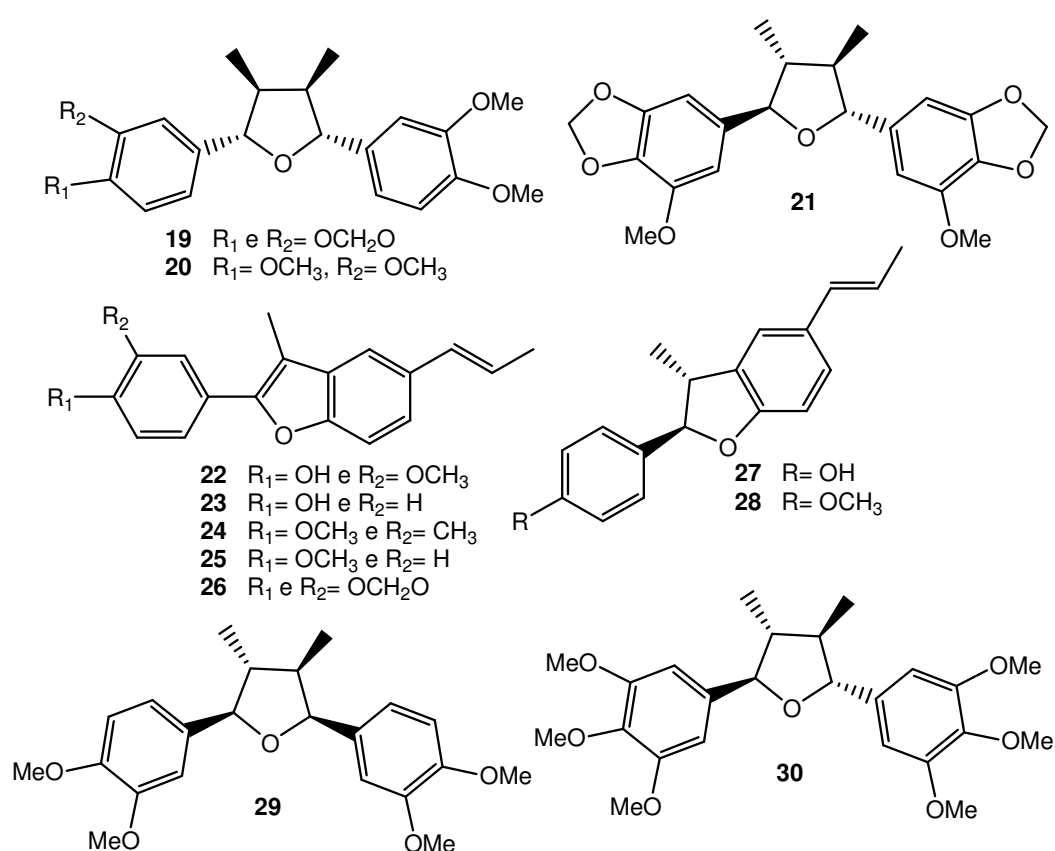


Figura 6 - Lignanas com atividade antichagásica

Felippe *et al.* relataram a atividade tripanocida de 5 lignanas isoladas de *Peperomia blanda*, todos os compostos isolados foram caracterizados e avaliados frente as formas epimastigota de *T. cruzi*, incubados por um período de 72 h. Os compostos **31** – **35** apresentaram  $IC_{50}$  entre 9,6 a 25,4  $\mu\text{g/mL}$ , sendo a lignana **33** a mais ativa (FELIPPE *et al.*, 2008) (Figura 7).

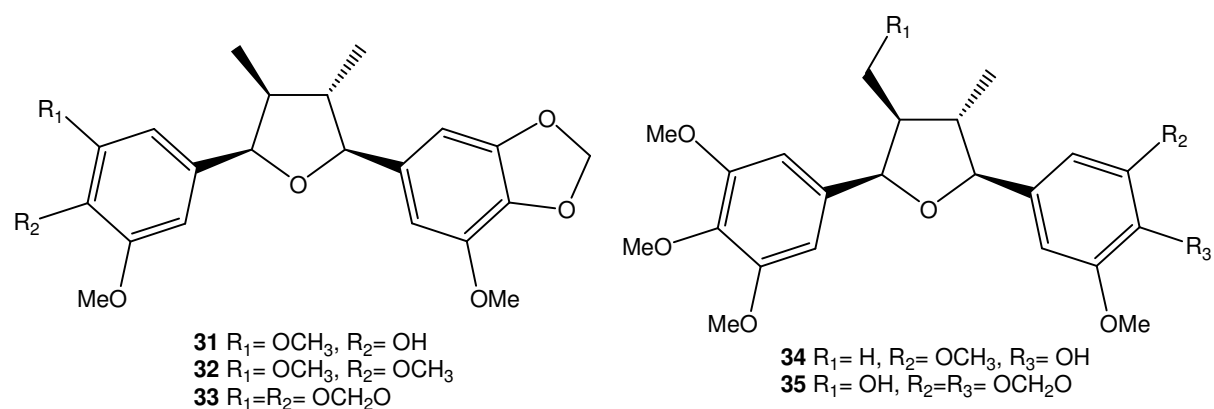
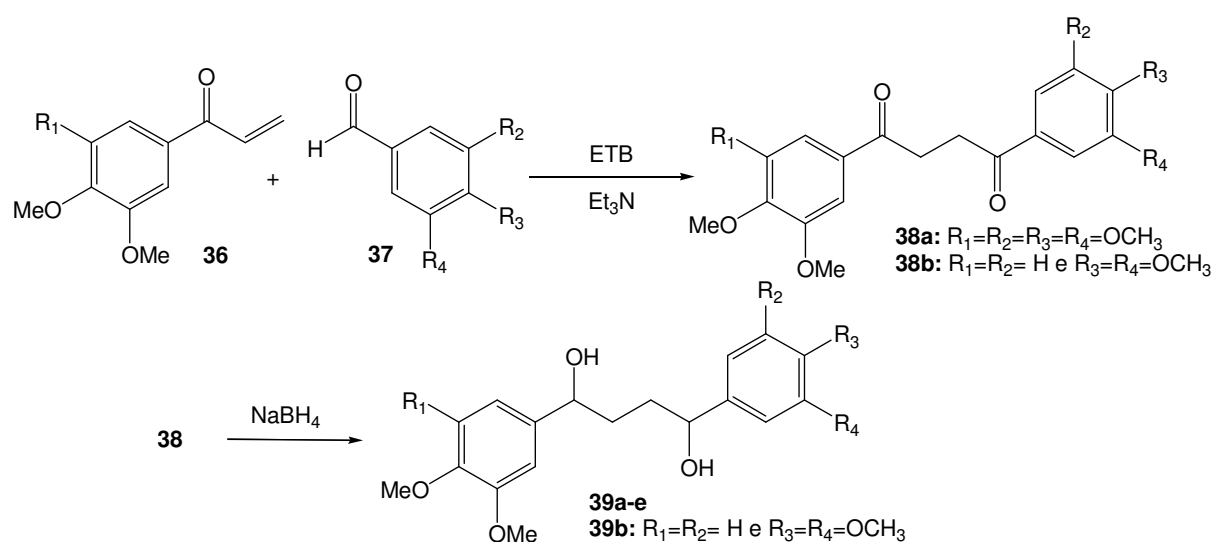


Figura 7 - Lignanas isoladas e testadas frente à forma epimastigota de *T. cruzi*

Bernardes *et al.* (2006) relataram a síntese de análogos dos produtos naturais veraguensina (**29**) e grandisina (**30**), que apresentam potente atividade *in vitro* frente à forma tripomastigota, com  $\text{IC}_{50} = 2,3$  e  $3,7 \mu\text{M}$  respectivamente. A partir de arilcetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **36** e o benzaldeído **37**, através da reação de adição conjugada de Michael, obtiveram os compostos **38a** e **38b** entre outros com diferentes substituintes, que foi reduzido com  $\text{NaBH}_4$  formando os compostos **39a-e** (Esquema 2). Todos os compostos foram testados frente às formas tripomastigotas, sendo os mais ativos o **38a** e **38b** com  $\text{IC}_{50} = 100$  e  $105 \mu\text{M}$  respectivamente frente as Cepa Y e o composto **39b** com  $\text{IC}_{50} = 10 \mu\text{M}$  (cepa Y) e  $\text{IC}_{50} = 200 \mu\text{M}$  (cepa Bolívia).



Esquema 2 - Compostos análogos a lignanas

Souza *et al.* (2005) relataram a atividade tripanocida de alguns compostos derivados da (-)-cubebina, produto natural extraído de uma espécie de pimenta indiana, *Piper cubeba*. Os derivados semi-sintéticos mais ativos contra as formas amastigota do *T. cruzi* foram a (-)-hinoquinina (**40**), (-)-O-benzil cubebina (**41**) e (-)-(*N,N*-dimetilaminoetil)cubebina (**42**), com  $IC_{50} = 0,7$ ; 5,7 e 4,7  $\mu M$  respectivamente, após 24 h de incubação. O composto **40** foi submetido a ensaios *in vitro*, e apresentou um  $IC_{50} = 0,67 \mu M$  frente às formas epimastigotas do *T. cruzi*. Estudos posteriores demonstraram também que a (-)-hinoquinina além de não ser genotóxica, é eficaz na redução de danos cromossômicos induzidos por dexorubicina, apresentando efeito antioxidante na mitocôndria do parasita (SOUZA *et al.*, 2005; MEDOLA *et al.*, 2007; SARAIVA *et al.*, 2007) (Figura 8).

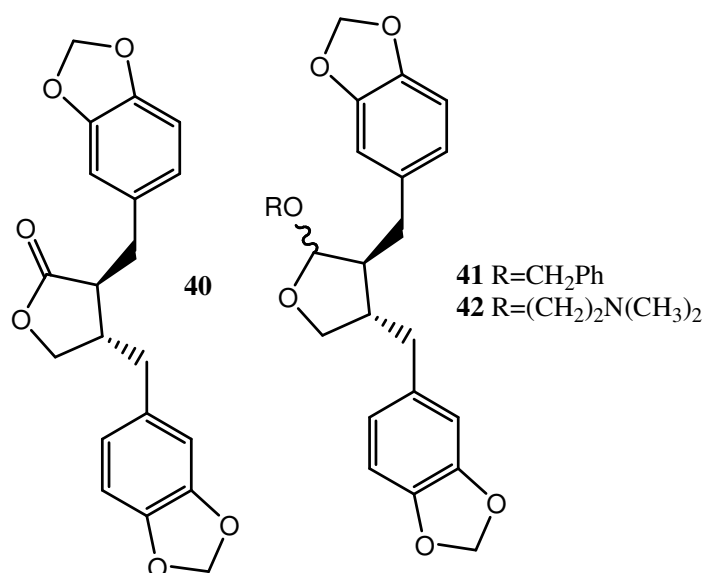
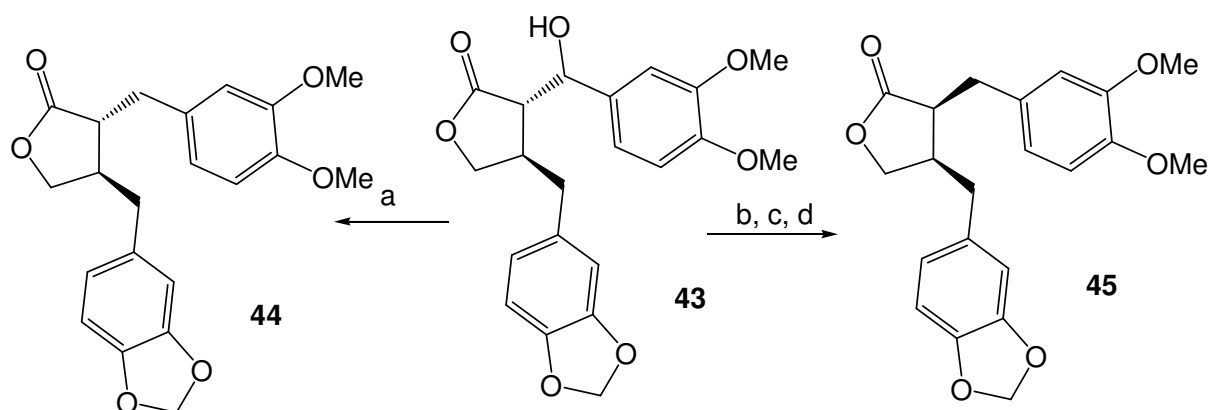


Figura 8 - Derivados semi-sintéticos da (-)-cubebina

Silva *et al.* relataram a síntese do metilpluviatolido, a partir do intermediário **43** obtido de acordo com as metodologias descritas por Landais e Charlton (LANDAIS *et al.*, 1991; CHARLTON & CHEE, 1991). O enantiômero (-)-**44** foi obtido através de uma hidrogenólise de **43**, e o enantiômero (+)-**45** foi obtido em três etapas reacionais a partir de **43**, por uma reação de acetilação, seguida de uma eliminação com DBU e hidrogenação. Os compostos obtidos, tanto a mistura racêmica, como os enantiômeros (-)-**44** e (+)-**45** puros foram ensaiados frente às formas tripomastigotas do *T. cruzi*. A mistura racêmica resultou em um  $IC_{50} = 89,3 \mu M$ , e apenas o

enantiômero (-)-**44** foi ativo, apresentando  $IC_{50} = 18,7 \mu M$ . Foi testada a atividade frente à enzima gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase glicosomal (gGAPDH) do parasita, no entanto o composto não se demonstrou ativo, nem impediu a produção de NO e peróxido nas concentrações testadas (SILVA *et al.*, 2008) (Esquema 3).



Esquema 3 - a) Pd/C, 4 atm, H<sub>2</sub>, EtOH, HClO<sub>4</sub>, 60 h, t.a.; b) THF, Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, 2 h, t.a.; c) DBU, DCM, 5h, t.a.; d) H<sub>2</sub>, 4 atm, Pd/C, EtOH, t.a., 4 h.

Del Omo *et al.* relataram a atividade anti-chagásica de uma série de estilbenos naturais e sintéticos, frente as formas epimastigota e tripomastigota de *T. cruzi*. Alguns compostos demonstraram ser tão potentes quanto o **1**, sendo os compostos mais ativos o **46** e **47**, que apresentaram  $IC_{50} = 12$  e  $2,3 \mu g/mL$  frente às formas tripomastigota quando incubados por um período de 24 h. Os compostos **47** e **48** apresentaram  $IC_{50} = 10$  e  $20 \mu g/mL$ , respectivamente, frente às formas epimastigota quando incubados por um período de 72 h (DEL OMO *et al.*, 2001) (Figura 9).

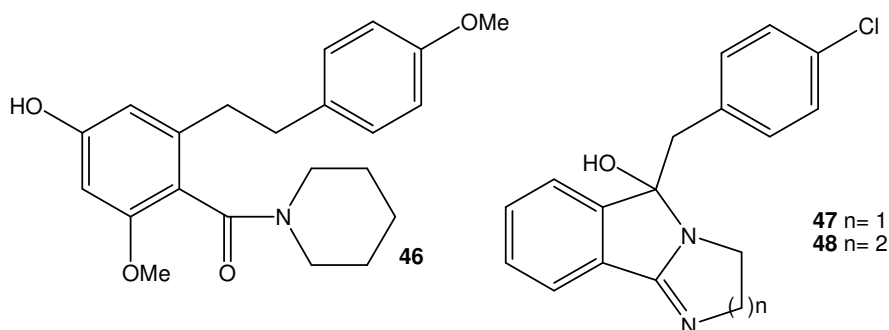


Figura 9 - Estilbenos semi-sintéticos e sintéticos

Cabral *et al.* (2010) isolaram duas neolignananas, **49** de *Nectandra glabrescens* Benth e **50** de *Ocotea cymbarum* Kunth, conhecida como burchellin. Estas duas neolignananas tiveram sua atividade tripanocida avaliada frente às formas tripomastigotas (incubadas por 24 h, utilizando-se cepa Y do parasita) com  $IC_{50} = 960$  e  $520 \mu\text{M}$  para os compostos **49** e **50** respectivamente, e frente às formas epimastigota (incubadas por 96 h, utilizando-se cepa Dm 28 do parasita) com  $IC_{50} = 462$  e  $756 \mu\text{M}$ , respectivamente (Figura 10).

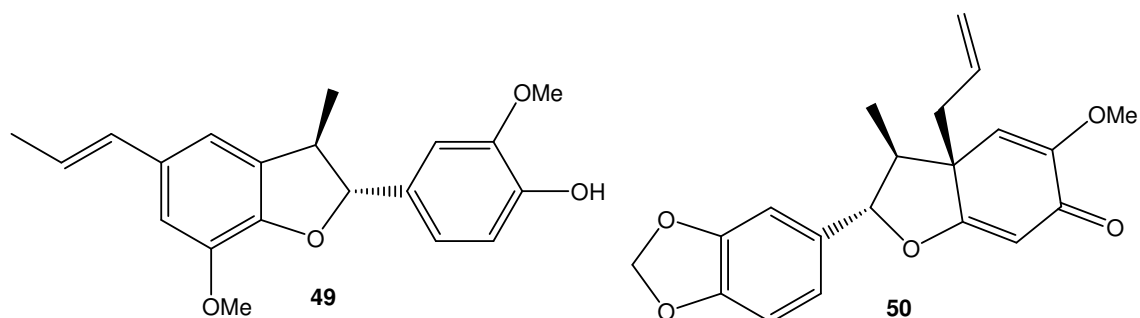
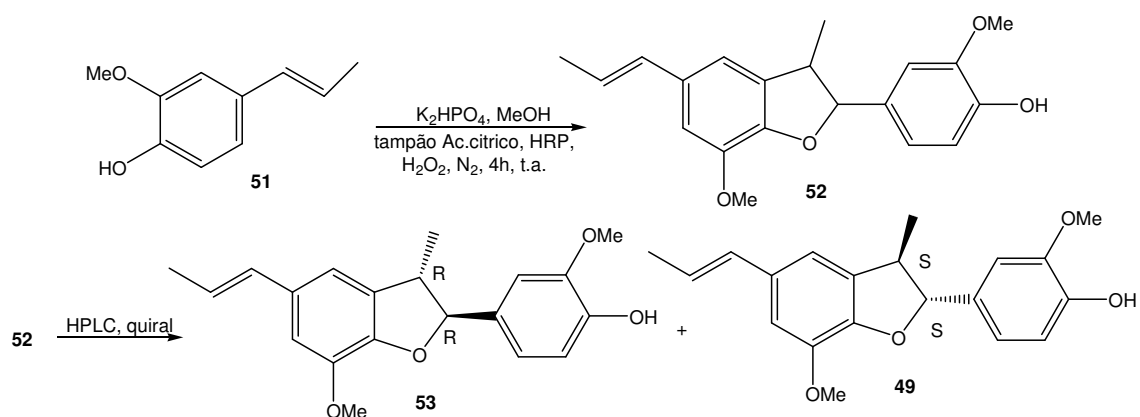


Figura 10 - Neolignananas testadas frente às formas epimastigota de *T. cruzi*

Pereira *et al.* (2011) prepararam a neolignana conhecida como licarina A, através do acoplamento oxidativo do isoeugenol (**51**) (Esquema 4). O composto **52** obtido como uma mistura enantiomérica foi ensaiado frente às formas tripomastigota de *T. cruzi* incubadas por 24 h, apresentando  $IC_{50} = 127,17 \mu\text{M}$ . Seus enantiômeros foram separados por HPLC quiral e testados, sendo que o enantiômero (-)-**53** apresentou  $IC_{50} = 23,5 \mu\text{M}$  e o enantiômero (+)-**49** um  $IC_{50} = 87,7 \mu\text{M}$ .



Esquema 4 - Neolignananas sintetizadas



Os compostos isolados e sintetizados são na maioria das vezes ensaiados frente à forma epimastigota do *T. cruzi*, pois as formas tripomastigota e amastigota requerem mais recursos para manter modelos animais ou culturas celulares infectadas. A comparação dos resultados do ensaio biológico pode ser um pouco complicada, pois podem ocorrer algumas mudanças na metodologia empregada, isto se deve as diferentes condições necessárias do meio de cultura para cada estágio do parasita e diferentes meios de cultura de células do hospedeiro. Além da precisão dos dados, o tempo de incubação pode variar de 24, 48, 72, 96 h e às vezes até 168 h em alguns estudos, assim como os tipos de cepas empregados no ensaio (IZUMI *et al.*, 2011).

Cabral *et al.* (2010) e Pereira *et al.* (2011) ensaiaram o mesmo composto **49** empregando o mesmo tempo de incubação e a mesma cepa Y, no entanto os valores obtidos nos ensaios foram diferentes. Esta diferença se deve as condições empregadas na realização do ensaio, na metodologia de Cabral, ele utiliza acetona para solubilizar o composto, enquanto que Pereira emprega DMSO. Há também uma variação na preparação dos meios empregados nos dois artigos, o que favorece esta diferença de resultados entre os dois ensaios, onde Cabral relata  $IC_{50} = 960 \mu M$ , e Pereira relata um  $IC_{50} = 87,7 \mu M$  para o mesmo composto **49**. Devido a estes fatores há uma grande necessidade de se padronizar as condições empregadas nos ensaios biológicos em geral.

Garcia & Azambuja (2004) avaliaram os efeitos de algumas lignanas e neolignanas adicionados na dieta de *Rhodnius prolixus*, um dos principais vetores causadores da doença de Chagas. Os compostos burchellina (**50**), podofilotoxina (**17**), pinosresinol (**54**), sesamina (**55**), licarina A (**49**) e o ácido nordiidroguaiarético (NDGA) (**56**) foram testados separadamente e em associação. A associação de **54** com **56** inibiu significativamente a quantidade do parasita, apresentando um  $ED_{50} < 20 \mu g/mL$ , **50** com **17** diminuiu a excreção do *T. cruzi* em  $100 \mu g/mL$ . O melhor resultado foi pela associação de **50** com **56** que diminuiu drasticamente a quantidade de parasita no trato digestivo para  $10 \mu g/mL$  (

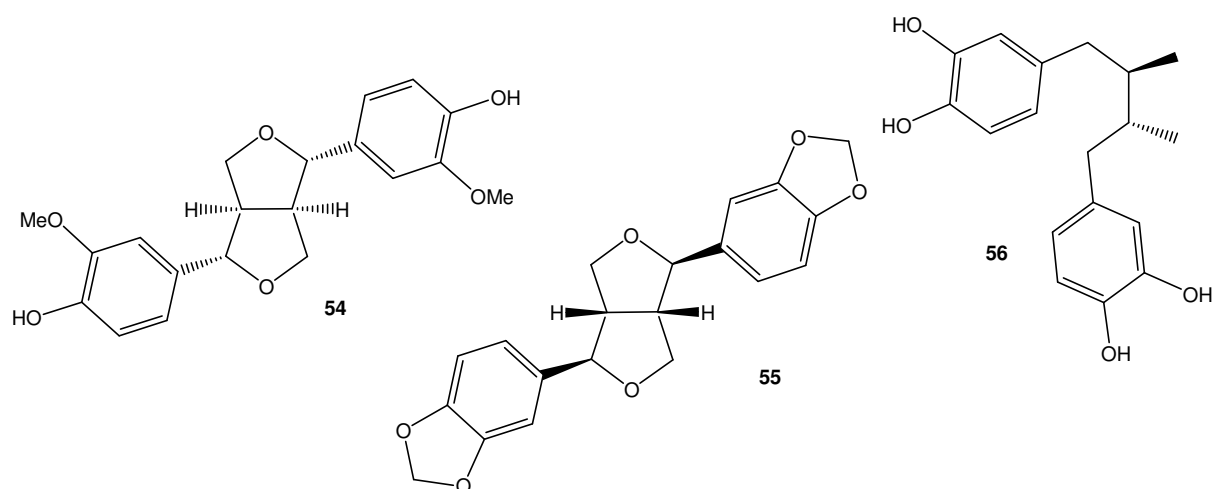


Figura 11). Estes resultados fazem desta classe de compostos um interessante candidato a obtenção de parasiticidas que possam ser utilizados no combate a transmissão dessa doença.

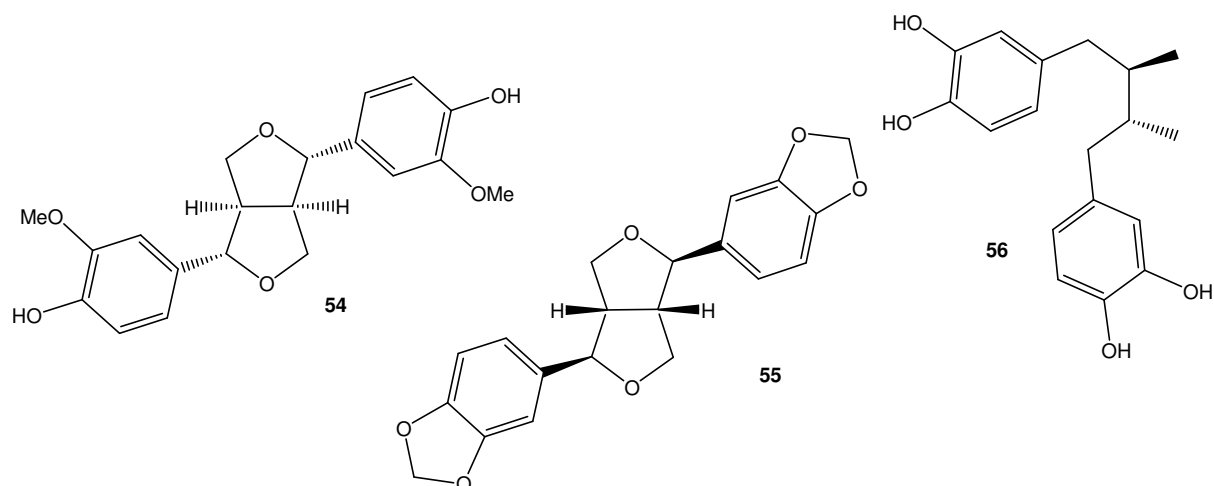


Figura 11 - Estrutura de algumas lignóides inseridas na dieta de *Rhodnius prolixus*

Abe *et al.* (2002) testaram 43 tipos de extratos orgânicos de 39 plantas frente ao *T. cruzi*, dentre eles o melhor resultado foi com as raízes de *Aristolochia taliscana*, conhecida como guaco. O extrato matou as formas epimastigota do *T. cruzi* em concentração de 0,5 mg/mL em 48 h. Com o intuito de identificar os principais compostos ativos da planta, foram feitos o biomonitoramento, encontrando-se 4 neolignanas, eupomatenóide-7 (22), licarina A (49), eupomatenóide-1 (57) e licarina B (58), e duas lignanas, austrobailignan-7 (59) e fragransin E<sub>1</sub> (60) (Figura 12). Todos os compostos tiveram sua concentração mínima para matar 100 % dos parasitas (MC<sub>100</sub>) calculadas, para as formas epimastigota incubados por um período

de 48 h. Os compostos **57** e **58** foram inativos, no entanto todos os outros compostos **22**, **49**, **59** e **60** foram ativos, com  $MC_{100} = 25$ ; 40; 75 e 50  $\mu\text{g/mL}$  respectivamente.

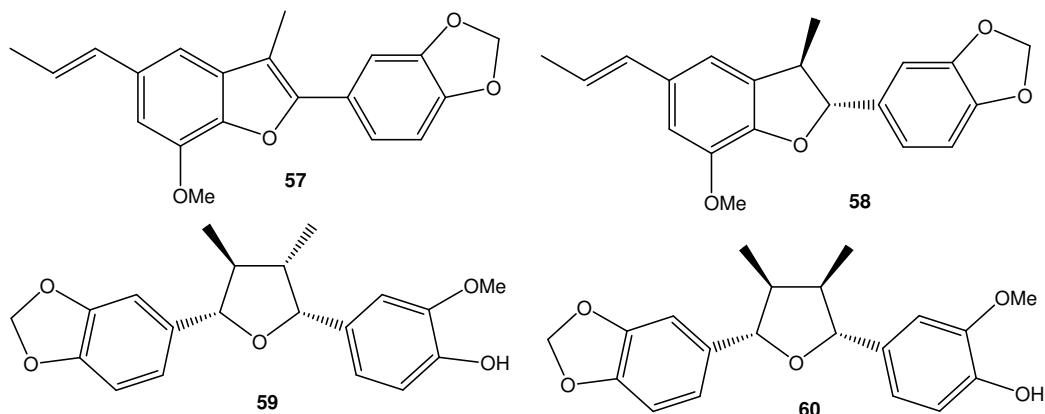


Figura 12 - Neolignanas **57** e **58** inativas e lignanas **59** e **60** ativas frente ao *T. cruzi*

Embora todo o ciclo da doença de Chagas tenha sido descrito há mais de 100 anos, não há ainda uma estratégia quimioterapêutica efetiva para o seu tratamento, que vem sendo realizado de forma muito mais sintomática que etiológica. Em vista da necessidade de novas substâncias com atividade biológica sobre *T. cruzi*, o interesse pela pesquisa vem crescendo com o intuito de se obter compostos capazes de atuarem sobre o parasita, desprovidos de graves efeitos colaterais. Estudos desenvolvidos envolvendo lignanas e neolignanas têm demonstrado a importante atividade destes compostos sobre diferentes formas do parasita. A continuidade destes estudos pode contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da doença de Chagas.

### 1.1.2 Leishmania

As leishmanioses são um conjunto de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e da família *Trypanosomatidae*. De modo geral, essas enfermidades se dividem em leishmanioses tegumentares, que atacam a pele e as mucosas, e leishmanioses viscerais (ou calazar), que atacam os órgãos internos. O protozoário é transmitido ao homem e também a outras espécies de mamíferos

vertebrados através da picada de mosquito (vetor da doença), conhecidos como flebotomíneos. Somente as fêmeas estão adaptadas com o respectivo aparelho bucal para picar a pele de vertebrados e sugar o sangue. Os flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* são conhecidos vulgarmente como: “mosquito-palha”, “mosquitos-pólvora”, “cangalhinha”, “birigui” entre outros (Figura 13).



Figura 13 - O inseto *Lutzomyia*, vetor da leishmaniose (Foto: Genilton Vieira/IOC/Fiocruz)

A Leishmaniose cutânea (LC) é uma infecção endêmica em 88 países, e 90% da LC ocorre no Afeganistão, Argélia, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria (VENDRAMETTO *et al.*, 2010).

O parasita apresenta duas formas distintas, a forma amastigota, que ocorre em hospedeiros vertebrados, e a forma promastigota, que é a forma contaminante presente no vetor, que são injetadas na pele do hospedeiro vertebrado durante a alimentação do inseto infectado. As formas promastigotas injetadas se transformam em amastigotas e se multiplicam espalhando pôr todo o corpo (ETTINGER & FELDMAN, 1997) (Figura 14).

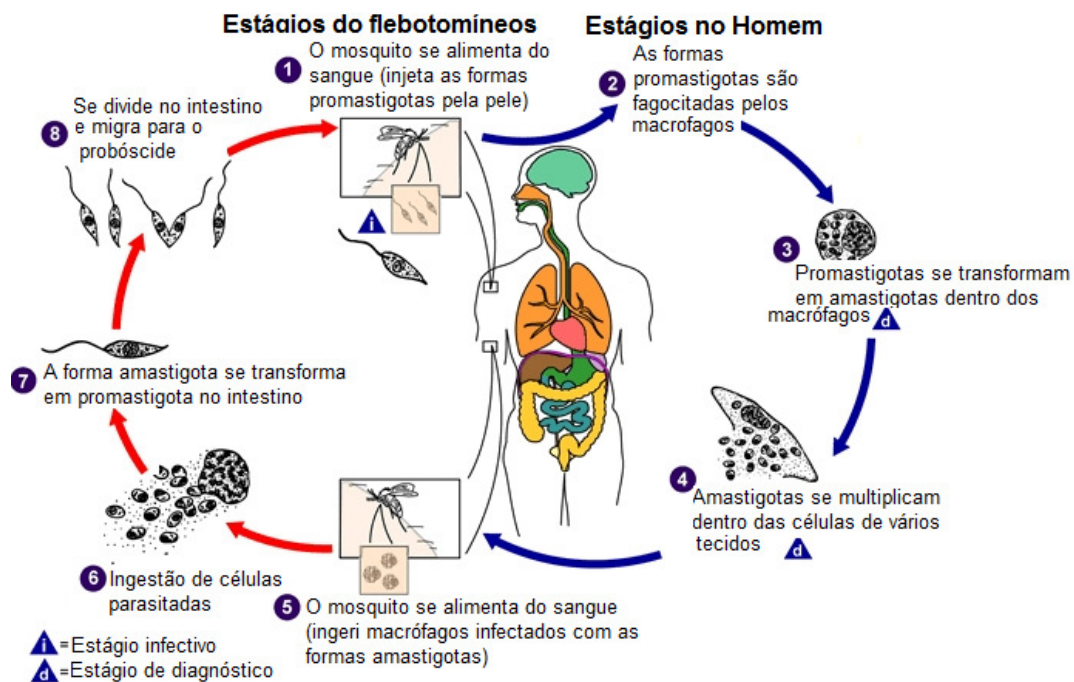


Figura 14 – Ciclo de vida do parasita no hospedeiro e vetor

A diversidade de espécies de *Leishmania*, associada à capacidade de resposta imune de cada indivíduo à infecção, está relacionada com as várias formas de manifestação da leishmaniose. As tegumentares são em geral menos graves, visto que seus efeitos restringem-se à pele e às mucosas. Já a leishmaniose visceral, como o próprio nome indica, afeta as vísceras (ou órgãos internos), sobretudo o fígado, o baço, os gânglios linfáticos e a medula óssea, podendo levar à morte quando não tratada. Até o momento, não se sabe bem por que algumas espécies de *Leishmania* (denominadas dermatrópicas) permanecem na pele e mucosas enquanto outras estão adaptadas ao parasitismo das vísceras. É possível que este fato esteja relacionado a diferentes graus de sensibilidade ao calor.

Ainda não existe uma vacina contra as leishmanioses, assim como ainda não há para quaisquer doenças parasitárias humanas. Portanto, as medidas mais utilizadas para o combate da enfermidade se baseiam no controle de vetores e dos reservatórios.

Os fármacos de primeira escolha para o tratamento da doença é o antimônio pentavalente (ou seja, antimoníato de meglumina - Glucantime® - ou, menos

comumente, estibogluconato de sódio - Pentostam®) recomendados de 20-28 doses de 20 mg/kg/dia (OLLIARO E BRYCESON, 1993; BERMAN, 1997). Caso os pacientes não respondam ao tratamento antimonial, são administrados de 20-40 doses de 1mg/kg/dia de anfotericina B (Fungizone®), que é o fármaco de segunda linha de escolha que tem que ser administrado em hospitais. Estes fármacos devem ser administrados por via parentérica, por três ou quatro semanas, são tóxicos e, por vezes, é necessária a hospitalização do paciente (REY, 1991).

### 1.1.2.1 Atividade antileishmania de lignanas, neolignanas e análogos

Alguns grupos de pesquisa tem se empenhado na busca por compostos ativos antileishmania, BARATA *et al.*, 2000 relatou a atividade de uma neolignana isolada de *Virola pavanis* e 25 análogos sintéticos. As substâncias testadas apresentavam um heteroátomo no correspondente C-8 como: éter, enxofre e nitrogênio. O composto mais ativo frente *L. donovani* foi o composto que apresenta a ligação de enxofre (Figura 15).

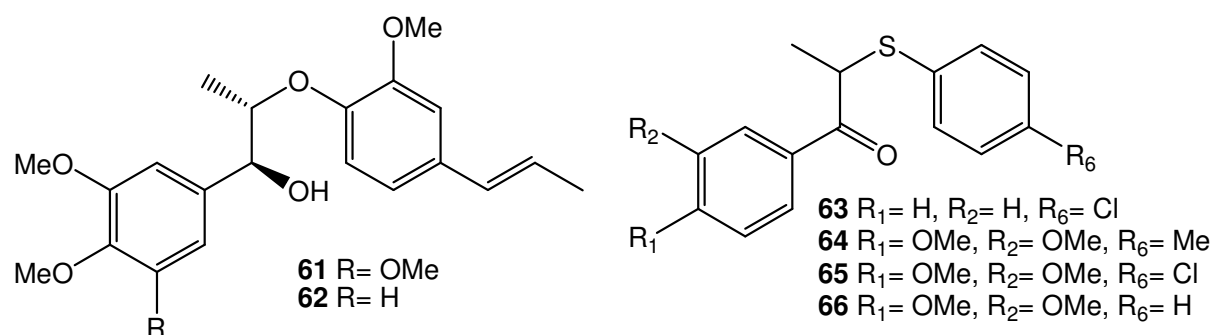


Figura 15 – Neolignanas **61** e **62** e alguns derivados sintéticos **63-66** com atividade antileishmania

AVENIENTE (*et al.*, 2007) relatou a relação estrutura-atividade de 22 análogos de neolignanas testadas *in vitro* frente as formas amastigotas de *L. amazonensis* e *L. donovani*, no qual foi encontrado melhor atividade os compostos que apresentavam ligação de enxofre, assim como relatado por BARATA (*et al.*, 2000). Dos 22 compostos sintetizados o **67** e **68** foram os mais ativos frente à

leishmania inibindo o crescimento de ambos os parasitas de 94,1 – 100 % em 80 µg/mL (Figura 16).

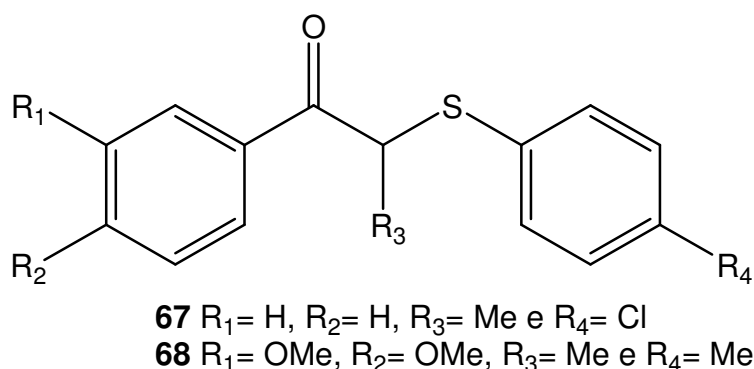


Figura 16 – Compostos ativos frente à *L. amazonensis* e *L. donovani*

O eupomatenóide-5, uma neolignana isolado a partir de folhas de *Piper regnellii* var. *pallescens*, apresenta atividade frente à *L. amazonensis*, apresentando uma dose-dependência durante 72 horas de tratamento, com IC<sub>50</sub> = 9,0 µg/mL e 13,0 µg/mL para as formas promastigotas e amastigotas axênicas, respectivamente, e IC<sub>50</sub> = 5,0 µg/mL para as formas amastigotas intracelular, não apresentando efeito citotóxico, o que demonstra um interessante composto para o tratamento da doença (VENDRAMETTO *et al.*, 2010).

Uma série de neolignanas e lignanas foram testadas frente à *L. donovani*. Dentre os 19 compostos testados, 15 apresentaram atividade muito interessantes, destacando-se o composto **69** que apresentou IC<sub>50</sub> = 0,12 µg/mL frente a culturas axênica amastigota, que foi confirmada em um ensaio com macrófagos infectados com IC<sub>50</sub> = 0,19 µg/mL (MIERT *et al.*, 2005; PIETERS, *et al.*, 1999; PIETERS, *et al.*, 1993) (Figura 17).

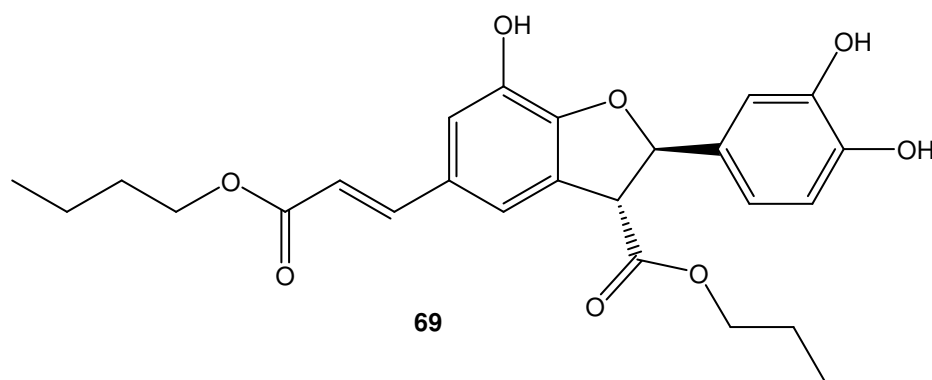


Figura 17 – Composto **69** com alta atividade frente a *L. donovani*

Devido às opções limitadas de tratamento para a infecção, alto custo de tratamento eficaz, dispersão de tratamento competentes em muitos países endêmicos e a falta de uma vacina contra a infecção, a Leishmaniose é considerada uma doença tropical negligenciada (WHO, 2010). Medicamentos eficazes para o tratamento são na maior parte associados com risco/ ou efeitos secundários graves, limitando o seu uso e disponibilidade para a população, além da baixa especificidade dos fármacos quimioterapêuticos atuais, que são prejudiciais as células dos mamíferos (CHAPPUIS *et al.*, 2007), há uma grande necessidade de busca por novos fármacos para o tratamento da doença.

### 1.1.3 Tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa que afeta principalmente os pulmões podendo se estender a outros órgãos e tecidos do corpo como ossos, rins e meningens. Apesar de seu principal agente causador, *Mycobacterium tuberculosis*, ter sido descoberto em 1882, a TB ainda hoje é um grave problema de saúde pública mundial, especialmente em países em desenvolvimento (WHO, 2011).

De acordo com os últimos dados reportados pela OMS sobre a tuberculose (2011); 8,8 milhões de novos casos foram registrados em 2010, o que levou a aproximadamente 1,4 milhões de mortes/ano, incluindo 350.000 pessoas com HIV. O Brasil é o décimo sétimo entre os 22 países que respondem por 80% dos casos



estimados de tuberculose no mundo, e relataram 81.946 novos casos em 2011 (WHO, 2011).

Rifampicina e isoniazida são os fármacos mais potentes utilizados no tratamento da TB, podendo eliminar mais de 99% dos bacilos nos dois primeiros meses de tratamento. A rifampicina foi descoberta a mais de 50 anos, é o mais recente dos medicamentos introduzidos no tratamento de primeira linha da tuberculose, juntamente com a isoniazida, etambutol e pirazinamida. Porém, a resistência a esses fármacos tem aumentado significativamente no mundo, devido à intervenção inadequada na mutação espontânea do *M. tuberculosis*. Embora essas mutações sejam eventos quantitativamente raros, quando ocorrem em numerosas populações de micobactérias e sobre pressão seletiva pelo uso de um único fármaco ou abandono do tratamento, o que podem favorecer ou induzir a seleção de população de bacilos resistentes (BARRERA, 1994).

### 1.1.3.1 Atividade antituberculose de lignanas, neolignanas e análogos

Investigações fitoquímicas realizadas em espécies *Piper*, revelaram a presença de várias classes de diferentes compostos, incluindo alcalóides, amidas, pironas, propenilfenóis, lignanas, neolignanas, terpenos, esteróides, kavapironas, piperolidos, chalconas e dihidrocalcones, flavonas e flavanonas (PARMAR *et al.*, 1997). Quatro dihidrobenzofurano neolignanas identificados como eupomatenóide-3 (**70**), eupomatenóide-5 (**71**), eupomatenóide-6 e conocarpano (**72**) foram descritos (PESSINI *et al.*, 2003; CHAURET *et al.*, 1996) e estudos de sua atividade biológica (antibacteriano, antileishmania, antitripanossoma e antifúngicos) (LUIZE *et al.*, 2006a; LUIZE *et al.*, 2006b; PESSINI *et al.*, 2003; KOROISHI *et al.*, 2008; VENDRAMETTO *et al.*, 2010). Recentemente, SCODRO *et al.* (2012) relataram interessantes resultados da atividade anti-micobacteriana de neolignanas isoladas da espécie *Piper regnellii* como **70**, **71** e **72**, e de seus derivados: eupomatenóide-5 metilado (**73**), eupomatenóide-5 hidrogenado (**74**), conocarpano metilado (**75**), conocarpano hidrogenado (**76**) e eupomatenóide-3 hidrogenado (**77**), bem como as suas citotoxicidades (Figura 18).

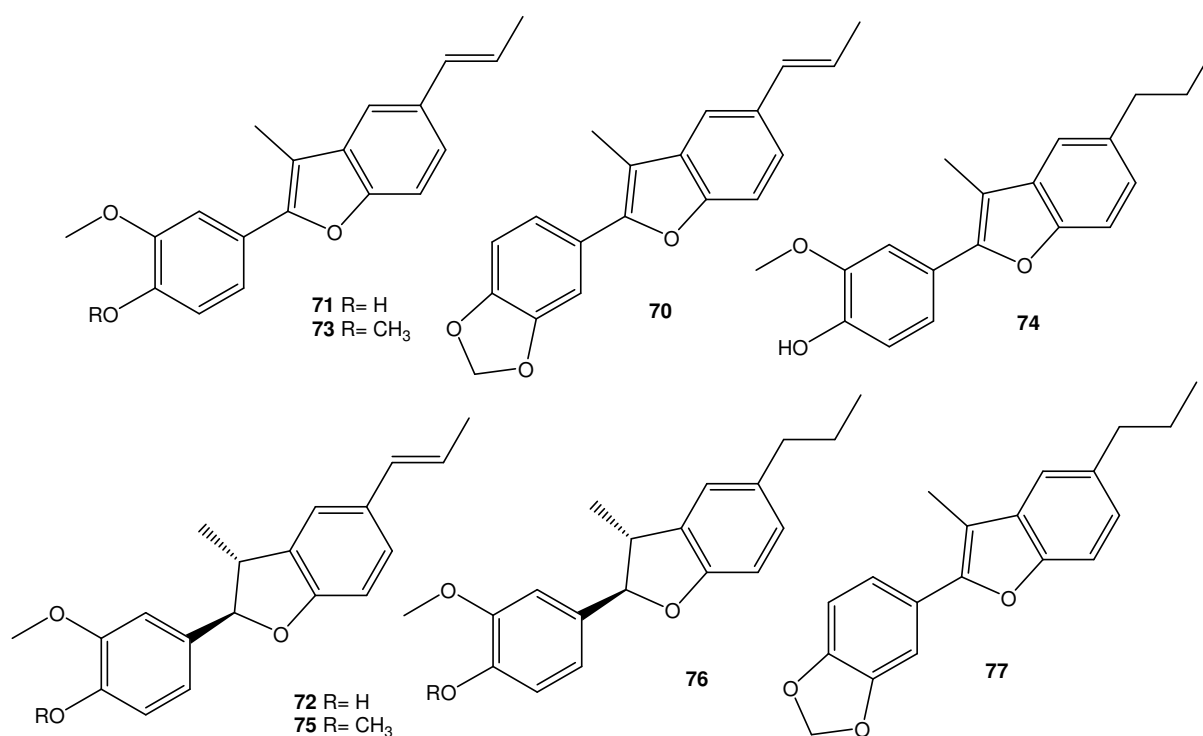


Figura 18 – Neolignanas com atividade frente a tuberculose e seus derivados

Um dos fatores preocupantes no tratamento da TB é a prevalência de cepas resistentes e, portanto, há uma necessidade urgente de se desenvolver novos fármacos antituberculose.

## 1.2 Planejamento racional de fármacos antichagásicos

Estratégias modernas de planejamento de fármacos se fundamentam no conhecimento da fisiopatologia das doenças, no estudo de vias bioquímicas e na seleção de alvos moleculares. As ferramentas biotecnológicas modernas têm fornecido informações valiosas para a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos. A química medicinal possui papel central em vários processos que visam à identificação de substâncias bioativas e ao desenvolvimento de compostos-líderes com propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas otimizadas.

A identificação da glicólise como uma via metabólica, alvo para inibição, baseia-se no fato de que o parasita é bastante dependente da mesma, apresentando inclusive uma organela, o glicosomo, para a compartimentação de

todas as enzimas envolvidas. Experimentalmente foi observado que a inibição da glicólise resulta no desaparecimento dos tripanossomos da corrente sanguínea do hospedeiro mamífero. No parasita *Trypanosoma brucei*, agente causador da Tripanosomíase africana (também conhecida como doença do sono), a via glicolítica é extremamente eficiente, metabolizando a glicose numa taxa 50 vezes mais rápida que a humana (OPPERDOES & BORST, 1977).

A elucidação estrutural da enzima gGAPDH de *T. cruzi* permitiu que esta enzima pudesse também ser tratada como alvo para o desenho racional de fármacos antichagásicos (SOUZA *et al.*, 1998). A gGAPDH é uma das nove enzimas envolvidas nas reações da via glicolítica do protozoário, catalisando a conversão do gliceraldeído-3-fosfato em 1,3-difosfoglicerato, na presença do cofator NAD<sup>+</sup> (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e fosfato inorgânico (CLARKSON & BROHN, 1976). A escolha de gGAPDH dentre as enzimas envolvidas na via glicolítica do parasita deve-se, principalmente, ao fato dessa proteína se encontrar expressa em uma cepa de *Escherichia coli*, o que facilitou a sua obtenção em quantidades suficientes para cristalização e posterior estudo por difração de raios-X.

Convenientemente, como observado anteriormente para a enzima gGAPDH de *T. brucei*, após a elucidação estrutural da gGAPDH de *T. cruzi* (Figura 19), foi possível observar diferenças estruturais significativas desta quando comparada à enzima humana, principalmente na região de ligação da porção adenosina do cofator NAD<sup>+</sup>.

O fato de o hospedeiro humano possuir uma proteína homóloga à do parasita torna mais delicado o trabalho de desenho de um inibidor, pois nesse caso a molécula deve não somente ter uma alta afinidade pela proteína-alvo, como também ser extremamente seletiva, de forma a inibir apenas a enzima do parasita e permitir que a homóloga humana permaneça inalterada. Neste sentido, a observação recente de que a inibição da isoenzima gGAPDH não resulta em nenhum efeito clínico em humanos, atenua consideravelmente a preocupação acerca da especificidade de um eventual inibidor.

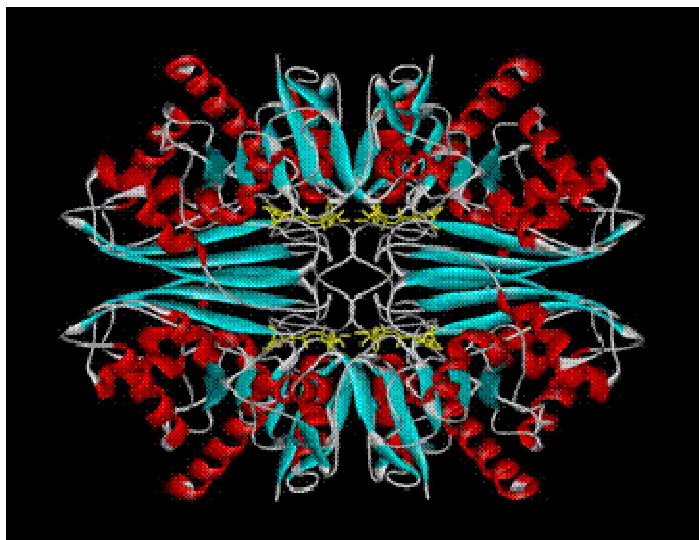


Figura 19 - Representação do tetrâmero da enzima gGAPDH de *T. cruzi* (DELANO, 2002)

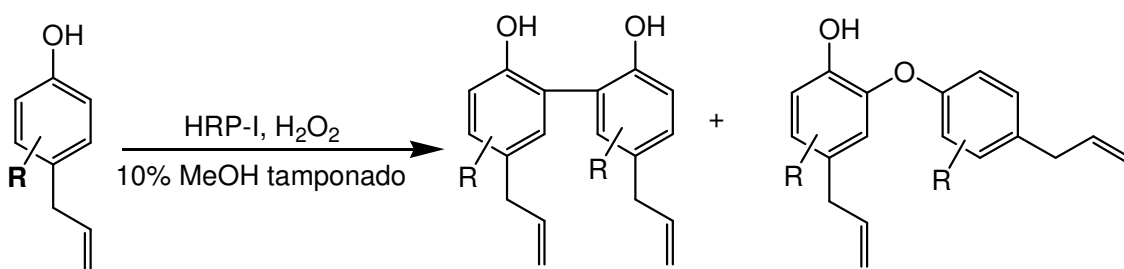
Na busca por possíveis inibidores da enzima gGAPDH de *T. cruzi*, duas estratégias distintas foram utilizadas. Inicialmente foi realizada uma busca computacional numa coleção virtual de cerca de 100.000 compostos, buscando-se identificar aqueles que interagissem com maior afinidade com a enzima na região do sítio de ligação do cofator NAD<sup>+</sup>, ocupando então o chamado “canal de seletividade”. Com esta estratégia buscou-se explorar ao máximo as diferenças estruturais das duas enzimas nessa região (PAVÃO, 1997).

Paralelamente ao *screening* virtual de inibidores da gGAPDH, diversos extratos de plantas e produtos naturais isolados foram avaliados quanto a atividade inibitória desta enzima. Dentre as várias substâncias que apresentaram alguma atividade inibitória, destacam-se as seguintes classes de produtos naturais: cumarinas (VIEIRA *et al.*, 2001; PAVÃO *et al.*, 2001; ALVIM *et al.*, 2005), flavonoides (TOMAZELA *et al.*, 2000) e ácidos anacárdicos (PEREIRA *et al.*, 2008).

### 1.3 Síntese de neolignanas

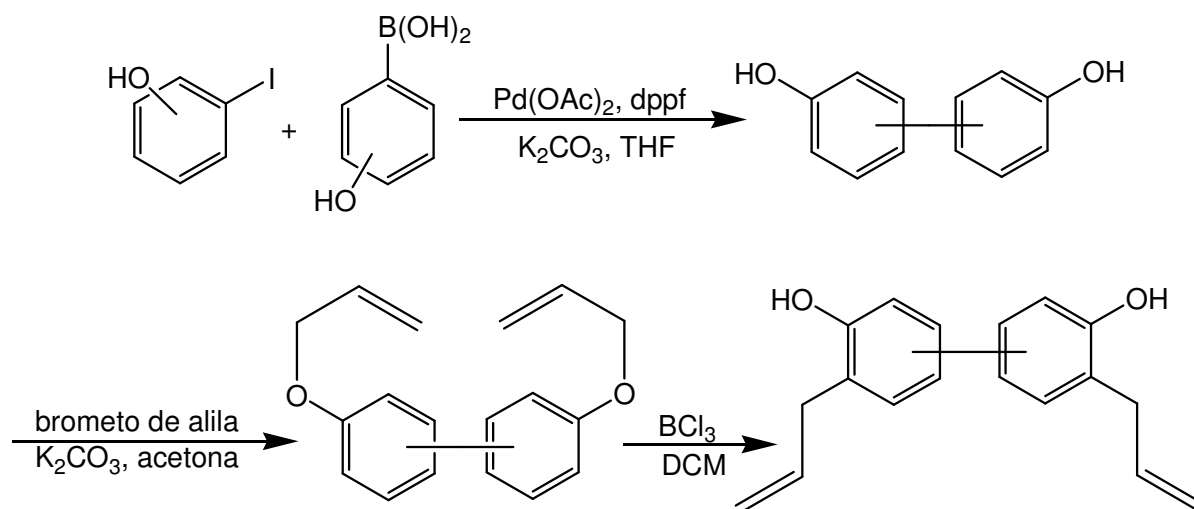
As neolignanas têm apresentado um amplo espectro de atividade biológica, dessa forma pesquisadores vêm buscando diversas estratégias sintéticas para a obtenção de neolignanas e análogos contendo grupos benzofurano.

Um exemplo é o acoplamento oxidativo de alilfenóis catalisada pela enzima horseradish peroxidase (HRP) na presença de  $H_2O_2$  descrita por KONG *et al.*, (2005) (Esquema 5).



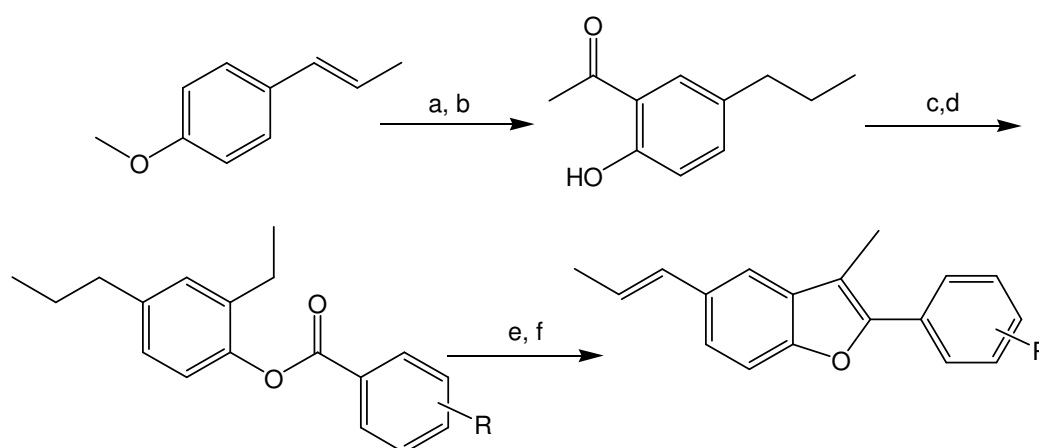
Esquema 5 – Síntese de neolignanas

AMBLARD *et al.* (2007) relataram a síntese de uma série de novos bisfenóis, obtidos pelo acoplamento de Suzuki catalisada por Pd a partir de iodofenóis com ácidos borônicos na presença de  $K_2CO_3$ . Em seguida a reação com brometo de alila na presença de  $K_2CO_3$  forneceu intermediários bis(alil-oxi)-bifenóis, que na presença de tricloreto de boro sofreu rearranjo de Claisen e gerou algumas neolignanas (Esquema 6).



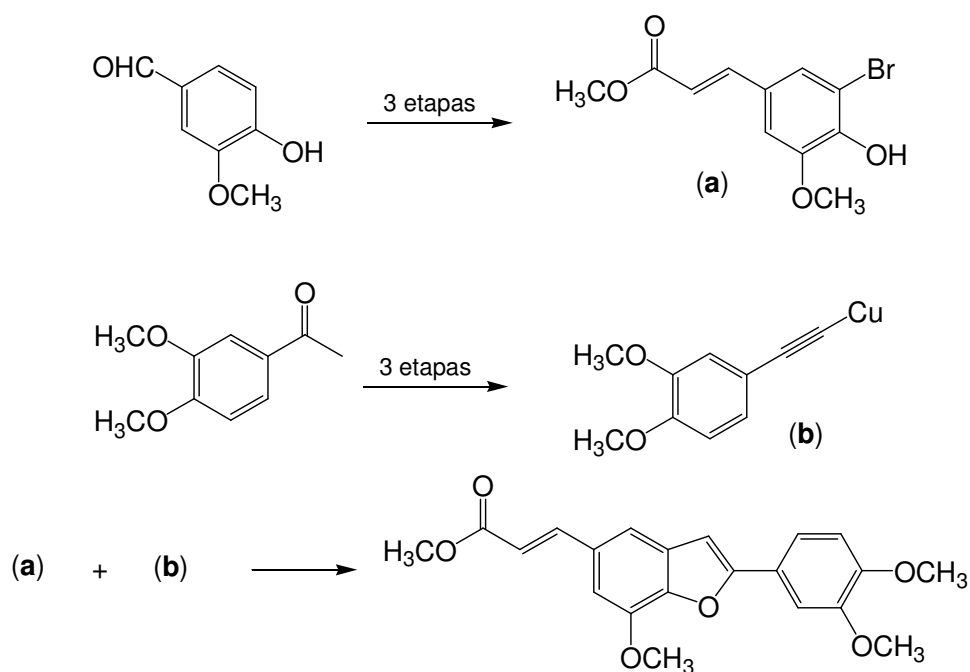
Esquema 6 – Síntese de neolignan

Muitas metodologias empregadas envolvem uma série de etapas sintéticas. Por exemplo, alguns eupomatenóides foram obtidos através da reação do anetol, que sofre hidrogenação catalítica seguida de uma acilação gerando o intermediário 2-hidroxi-5-propilacetofenona, que ao ser tratado com trifenilfosfina, seguida do tratamento com base leva a formação do eupomatenóide de interesse (MCKITTRICK & STEVENSON, 1983) (Esquema 7).



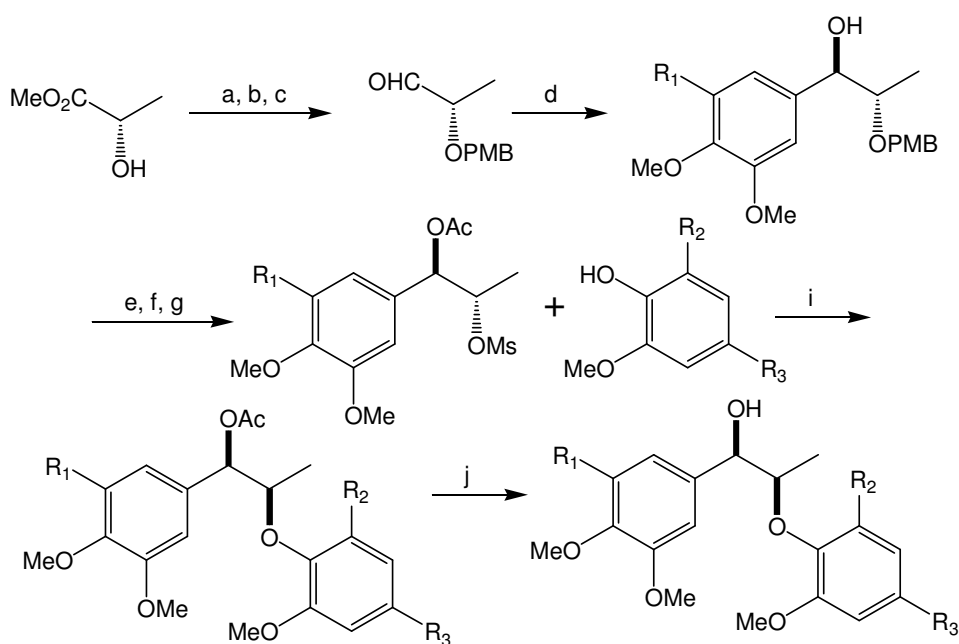
Esquema 7: a) Pd/C, AcOEt, 24 h, H<sub>2</sub>; b) AlCl<sub>3</sub>, DCM, 0 °C, CH<sub>3</sub>COCl, N<sub>2</sub>, refluxo, 4 h; c) Zn-Hg, HCl, 24h; d) cloreto de benzoíla substituído, t.a., 36 h; e) NBS, CCl<sub>4</sub>, refluxo, 0,5 h; f) (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P, CH<sub>3</sub>CN, N<sub>2</sub>, refluxo, 36 h, tolueno, Et<sub>3</sub>N, refluxo 20 h.

Diversas estratégias sintéticas vêm sendo desenvolvidas para se obter neolignanas benzofuranas. YANG *et al.* (2007) descreveu a síntese de novas neolignanas através de 7 etapas reacionais, onde se preparou os dois intermediários **a** e **b** em 3 etapas reacionais cada, e em seguida através da reação entre os dois, obteve-se a neolignana de interesse e seus derivados (Esquema 8).

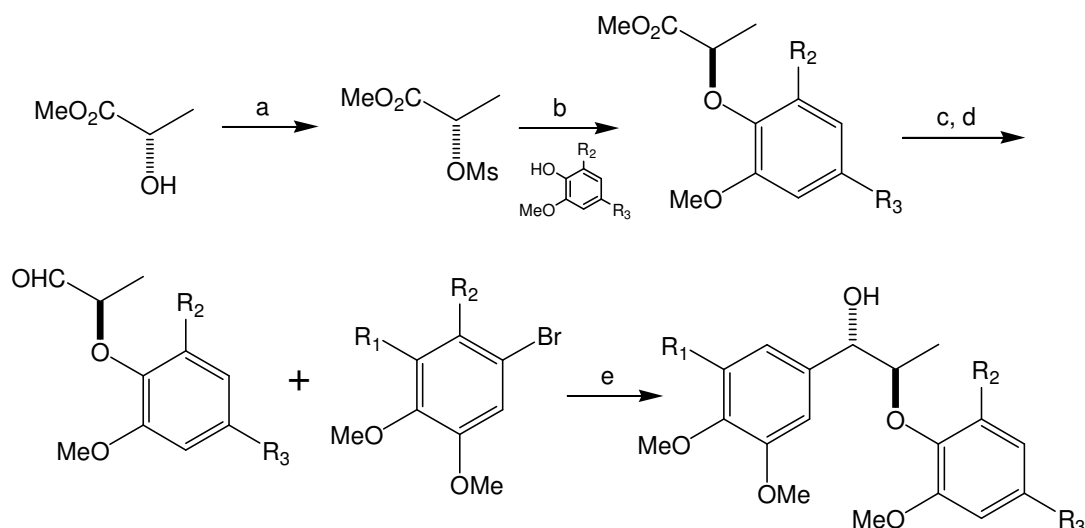


Esquema 8 – Síntese de neolignanas benzofuranas

CURTI *et al.* (2006) sintetizou algumas neolignanas através da síntese assimétrica, que levou a formação da 8,4'-oxineolignana, empregando (*S*)- ou (*R*)-lactato de metila como fonte quiral. A orientação *sin*- ou *anti*- foi designada em duas rotas, abrangendo 9 e 5 etapas e levando a formação de compostos enantioméricamente puros (Esquema 9 e Esquema 10).

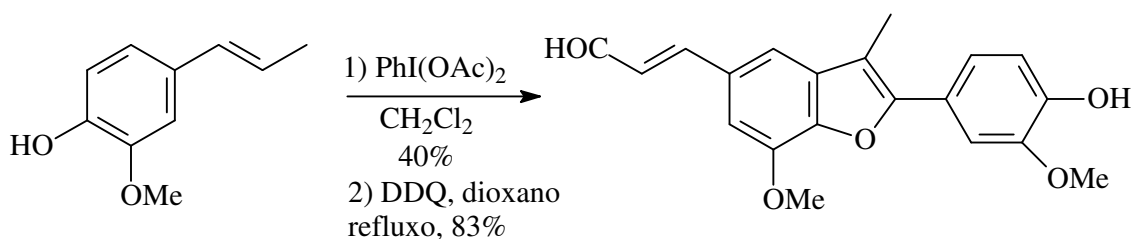


Esquema 9: a) PMBOC(CCl<sub>3</sub>)=NH, Sc(OTf)<sub>3</sub>, tolueno; b) LiAlH<sub>4</sub>, THF; c) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, DCM, -80 °C, Et<sub>3</sub>N; d) 5-bromo-1,2,3-trimetoxibenzeno ou 4-bromo-1,2-dimetoxibenzeno, *t*-BuLi, THF, -85 °C; e) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, MeCN; f) DDQ, DCM; g) MsCl, Et<sub>3</sub>N, tolueno; h) cat. PdCl<sub>2</sub>, MeOH; i) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 18-coroa-6, DMF, M.O. (200 W, 2 bar, 120 °C, 10 min); j) NaOMe, MeOH.



Esquema 10: a) MsCl, Et<sub>3</sub>N, tolueno; b) Fenol, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 18-coroa-6, DMF, sonicação; c) LiAlH<sub>4</sub>, THF; d) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, DCM, -80 °C, Et<sub>3</sub>N; e) *t*-BuLi, Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>3</sub>Cl, THF, -85 °C.

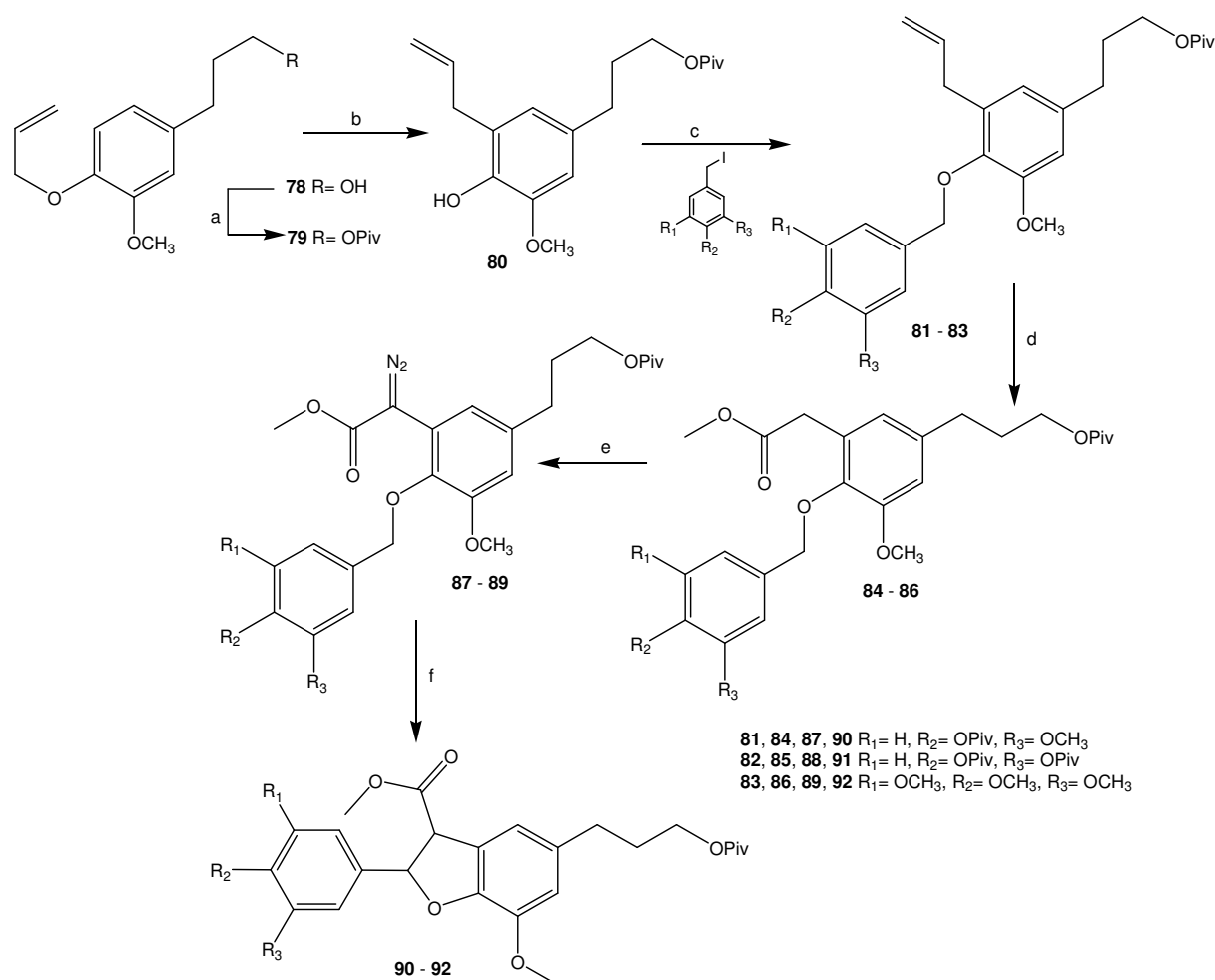
WANG *et al.* (2006) descreveram a preparação de neolignanas pelo acoplamento oxidativo do isoeugenol empregando reagente de iodo hipervalente (Esquema 11).



Esquema 11 – Síntese de neolignanas pelo acoplamento oxidativo com IDA



GARCÍA-MUNÓZ *et al.* (2006) relataram a síntese enantiosseletiva do álcool diidrodeidrodiconiferil empregando uma reação de ciclização intramolecular catalisada por Rh(II) (Esquema 12).

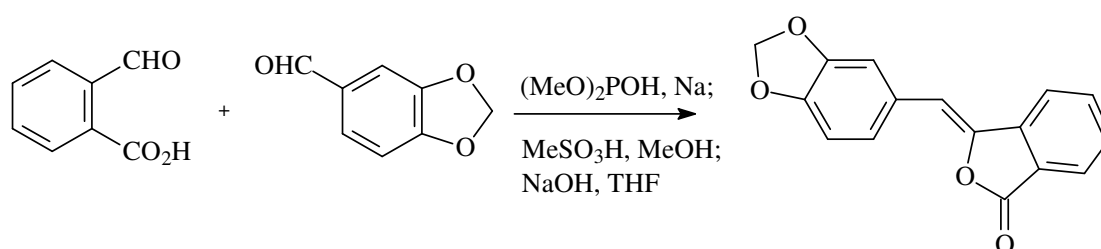


Esquema 12 – a) Cloreto de pivaloil, DMAP, piridina, ▲, 79%; b) DMA, ▲, 91%; c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, 74, 61 e 82% rendimento **81**, **82** e **83** respectivamente; d) O<sub>3</sub>, NaOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, piridina, -78°C, 09, 61 e 74% de rendimento para **84**, **85** e **86** respectivamente; e) p-ABSA, DBU, CH<sub>3</sub>CN de 0°C a t.a., com rendimento de 27, 30 e 29 °C para **87**, **88** e **89** respectivamente; f) Rh<sub>2</sub>[(S)-DOSP]<sub>4</sub>, tolueno, 0°C, quantitativo.

## 1.4 Síntese de compostos benzofuranos

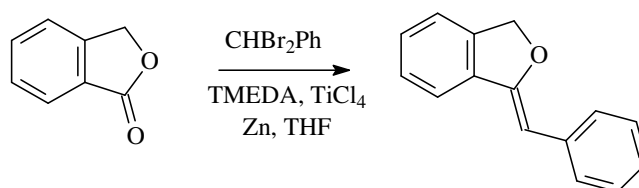
Os compostos benzofuranos vem sendo alvo de estudo por diversos pesquisadores, por apresentar um amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas, sendo encontradas diversas abordagens sintéticas para a construção de núcleos benzofuranos.

Uma das metodologias para a síntese de análogos de neolignanas foi descrita por NAPOLITANO *et al.* (1995). Compostos com este tipo de esqueleto já foram avaliados frente a *T. cruzi* (DEL-OMO *et al.*, 2001) ( Esquema 13).



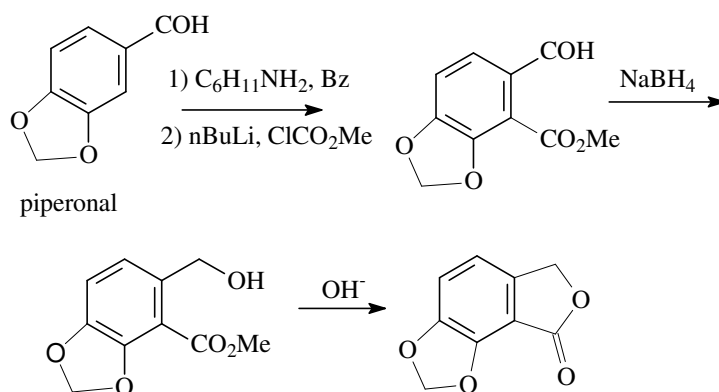
Esquema 13 – Síntese de compostos benzofuranos

MEEGALLA & RODRIGO (1989) prepararam alquilisobenzofuranos a partir de ftalatos empregando em uma das etapas chave uma reação de olefinação de uma benzofuranona (Esquema 14).



Esquema 14 – Síntese de compostos alquilisobenzofuranos

ZIEGLER & FOWLER (1976) prepararam o éster do ácido 2-formil-5,6-metilenodioxi-benzóico através da litação de uma imina derivada do piperonal seguido de carboximetilação. Este por sua vez sofre ciclização para a formação da benzofuranona (Esquema 15).



Esquema 15 – Preparação do ácido 2-formil-5,6-metilenodioxibenzóico

A preparação de anéis benzofuranos pela aplicação de reagentes organometálicos vem sendo muito empregado também, como às reações de acoplamento cruzado de Sonogashira, McMurry, Suzuki entre outros. Estes tipos de reações permitem a formação de compostos benzofuranos em poucas etapas reacionais (CHENG *et al.*, 2010; COY B. *et al.*, 2010; DELL'ACQUA *et al.*, 2011; DUAN *et al.*, 2011).

## 2. OBJETIVOS

Os objetivos desse trabalho foram:

- Sintetizar neolignan e análogos contendo grupos benzofuranos com diferentes substituintes:

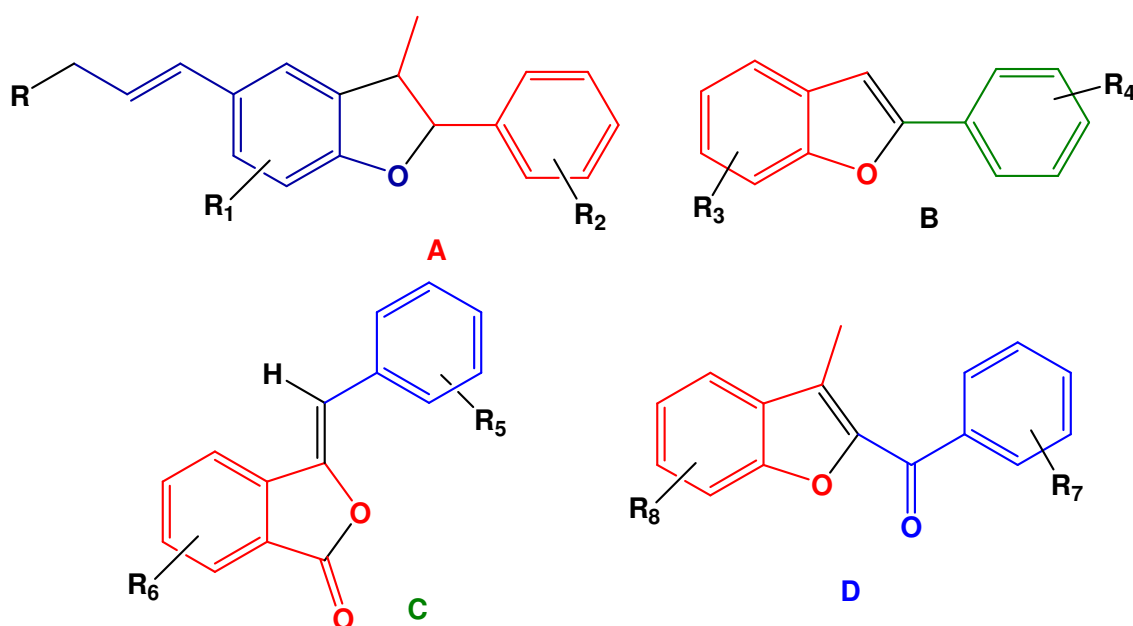


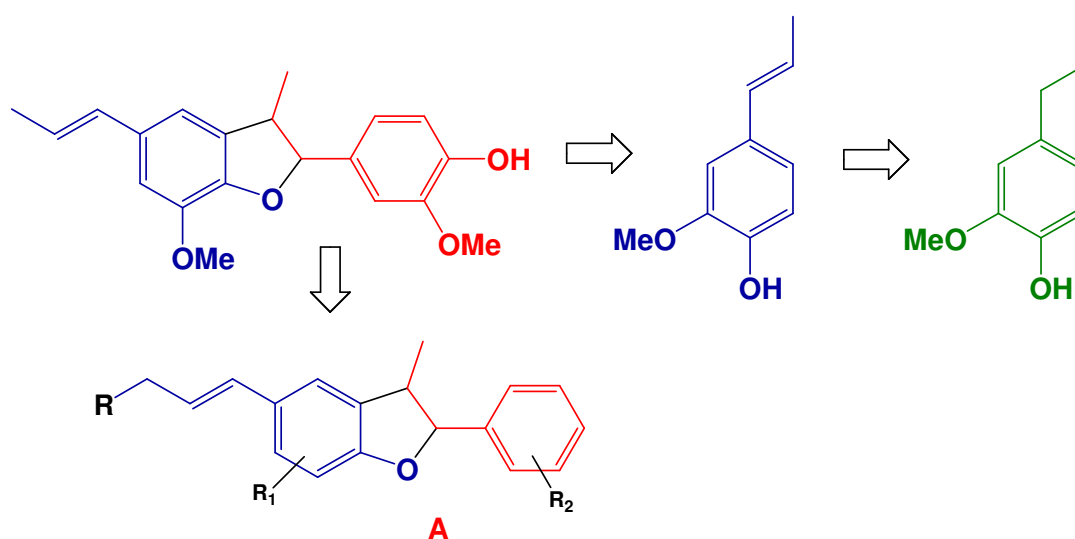
Figura 20 - Neolignanas e análogos empregados no estudo deste trabalho

- Avaliar os compostos sintetizados com relação à atividade inibitória da enzima gGAPDH de *Trypanosoma cruzi*.
- Avaliar a atividade *in vitro* dos compostos frente a doenças tropicais, como doença de Chagas e leishmaniasis;
- Avaliar a atividade dos compostos frente ao bacilo de Koch, bactéria causadora da tuberculose.
- Fornecer subsídios para o estudo da relação estrutura-atividade destes compostos e o desenho racional de possíveis fármacos para o tratamento da doença de Chagas.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

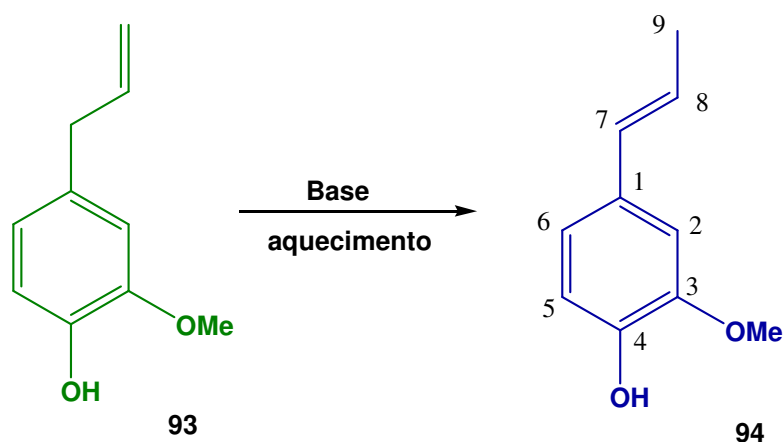
#### 3.1 Obtenção de neolignanas do tipo A e seus derivados

A primeira abordagem feita para obter algumas neolignanas benzo[*b*]furanas foi através do acoplamento oxidativo de duas unidades fenilpropanóides (Esquema 16). Para tal, foi necessário preparar o material de partida (isoeugenol), pois não havia no momento em nosso laboratório.



Esquema 16 - Análise retrossintética para a obtenção de compostos com esqueletos do tipo A

##### 3.1.1 Isomerização do eugenol (93) a isoeugenol (94)



Esquema 17 – Reação de isomerização do eugenol a isoeugenol

Partindo-se do eugenol (**93**), realizaram-se várias tentativas de isomerização a isoeugenol (**94**) para posterior obtenção de algumas neolignanas. A isomerização de substratos alílicos como o eugenol ocorre normalmente através de um rearranjo catalisado por uma base sob aquecimento. Desta forma foram realizados alguns testes de isomerização descritos na literatura, com o intuito de obter o isômero de posição (**94**) com o maior rendimento possível (THACH *et al.*, 1993; LOUPY & THACH, 1993; BARREIRA & QUEIROZ, 1995; CERVENY *et al.*, 1987) (Esquema 17).

O eugenol foi submetido a um aquecimento de 80 °C por 1,5 h com KOH e 5% de Aliquat 336 (THACH *et al.*, 1993). Esta reação foi realizada sem solvente e analisada por CG, porém não se observou a formação do isômero desejado. Uma metodologia alternativa adotada para a isomerização foi a utilização do micro-ondas. O eugenol (**93**) na presença KO<sup>t</sup>Bu e 5% do catalisador Aliquat 336 foi irradiado no micro-ondas (M.O.) com uma potência de 45 W durante 18 min a 192 °C, não ocorrendo também a isomerização (LOUPY & THACH, 1993). Optou-se assim por utilizar metodologias que empregassem solventes. Assim, o eugenol (**93**) foi submetido à reação com KOH em etanol seco, sob refluxo durante 10h (BARREIRA & QUEIROZ, 1995). O produto foi analisado por CG, onde observou a isomerização parcial sendo a proporção dos constituintes **93** = 76,2% : **94 Z** (*cis*) = 15%: **94 E** (*trans*) = 8,8%. Testaram-se vários solventes e gradientes de polaridade para a separação de seus isômeros por métodos convencionais como cromatografia em coluna, no entanto não foi possível separá-los, pois apresentam tempos de retenção muito próximos. Empregando outras condições reacionais, o eugenol (**93**) foi submetido a um aquecimento de 170 °C durante 10 horas na presença de 4,4 equivalentes de KOH em 1-pentanol, obteve-se o isoeugenol (**94Z + 94E**) na proporção de 1: 2 respectivamente, como um óleo amarelo com 98 % de rendimento (CERVENY *et al.*, 1987). O resumo dos resultados e condições reacionais testadas na isomerização encontram-se dispostos na Tabela 1:

Tabela 1 - Metodologias empregadas na isomerização do eugenol

Meio básico/solvente	Condições Reacionais		Rendimento (%) <sup>a</sup>
	Temperatura (°C)	Tempo (h)	
KOH-Aliquat (5%)	80	1,5	Não reagiu
KO <sup>t</sup> Bu-Aliquat (5%)	MO (45 W) 192	0,3	Não reagiu
KOH/Etanol seco	70	10	23
KOH/1-pentanol	170	10	98

<sup>a</sup>Rendimentos após a purificação

A proporção dos isômeros foi determinada por CG, onde a razão da concentração final sobre a concentração inicial foi calculada pela divisão da área do eugenol no CG pela soma das áreas de cada pico. A ordem cronológica do tempo de retenção de cada isômero utilizando-se uma coluna DB-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm) e uma rampa de temperatura (100°C/1min/7 °C/250 °C/5min) foi eugenol (**93**), *cis*-isoeugenol (**94Z**) e *trans*-isoeugenol (**94E**) (LOUPY & THACH, 1993). O cromatograma com seus respectivos tempo de retenção (TR) encontra-se na Figura 21.

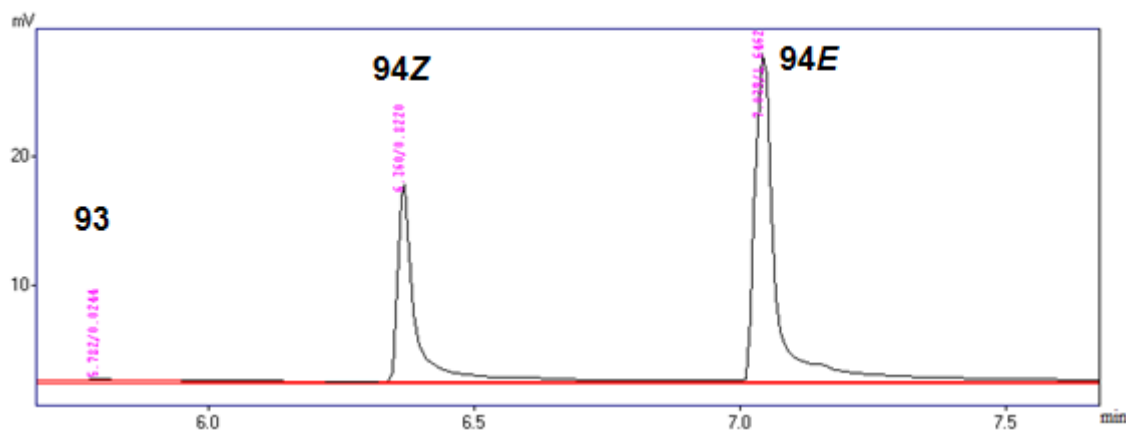


Figura 21 - O Tr para os isômeros da esquerda para a direita é: (**93**=5,7 min), (**94Z**=6,4 min) e (**94E**=7,0 min).

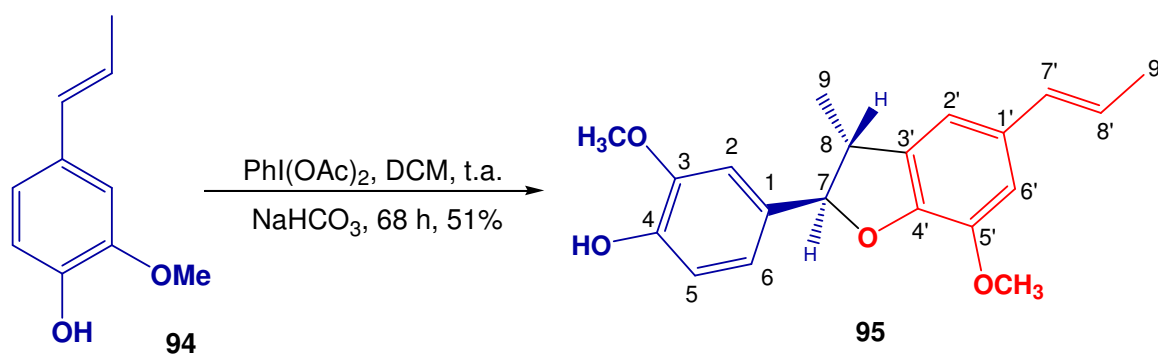
Utilizou-se a numeração sugerida pela IUPAC para facilitar o reconhecimento de cada unidade envolvida nas reações e atribuições dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono (GOTTLIEB, 1972).

Pode-se confirmar a isomerização e formação do composto **94** através da análise de RMN de  $^1\text{H}$  pelo aparecimento da metila em uma região com frequência mais baixa com  $\delta = 1,86$  ppm (dd,  $J = 8\text{Hz}$  e  $J = 2\text{Hz}$ , 3H) referente a metila na posição H-9, e o sinal referente ao H-7 com  $\delta = 6,31$  ppm (m, 1H) pois esta menos blindado devido a insaturação. Enquanto que no espectro do composto **93** o H-9 por ser um C  $\text{sp}^2$  encontra-se mais deslocado aparecendo com  $\delta = 5,06$  ppm (m, 2H) e o H-7 aparece com  $\delta = 3,3$  ppm (d,  $J = 6\text{Hz}$ ; 2H).

Os EM dos dois isômeros são muito semelhantes, mas com os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e pelo tempo de retenção mostrado pelo cromatograma pode-se concluir que a isomerização havia ocorrido.

### 3.1.2 Síntese da neolignana **95** pelo acoplamento oxidativo do isoeugenol (**94**)

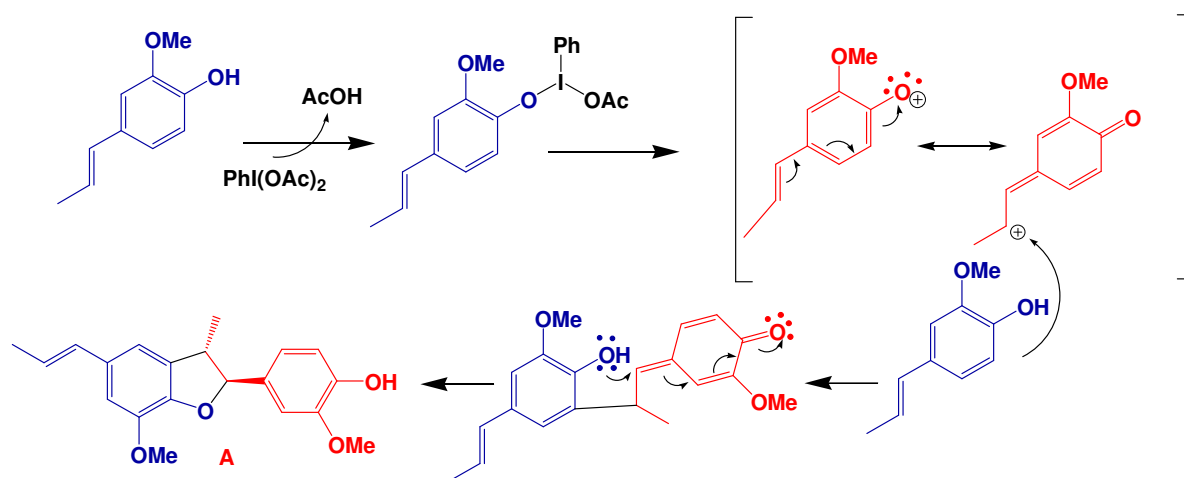
Para obter o composto **95** reagiu-se o isoeugenol na forma de mistura *E/Z* com iodobenzenodiacetato (IDA) em diclorometano a temperatura ambiente por 54 horas, seguida da adição de bicarbonato de sódio reagindo por mais 3 horas, obteve-se o produto como um sólido branco com 51% de rendimento. O produto foi obtido com um acréscimo de 16% no rendimento com o aumento de 8 horas reacionais em relação à metodologia descrita na literatura (JUHÁSZ *et al.*, 2000) (Esquema 18).



Esquema 18 – Obtenção do composto **95**



O acoplamento oxidativo do isoeugenol ocorre na presença de IDA, composto contendo iodo hipervalente, que promove a oxidação de fenóis orto e para substituídos, através da retirada do hidreto do isoeugenol, via a formação do íon fenoxênio (**94b**) como intermediário, que é estabilizado em sua quinona. Na ausência de um solvente nucleofílico o intermediário gerado reage lentamente com o isoeugenol **94** ainda presente no meio reacional, devido ao seu alto caráter eletrofílico para formar ligação C-C, seguida da adição do seu grupo hidroxil a quinona, levando ao produto **95** (Esquema 19).



Esquema 19- Mecanismo proposto para a formação do composto **95**

O composto **95** obtido foi analisado por CG-EM, onde se observou a  $m/z = 326$  ( $M^+$ : 100) calculado para  $C_{20}H_{22}O_4$ , com  $Tr = 31,17$  min. Os dados de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  permitiram a elucidação do composto. A designação *cis* e *trans* entre os H-7 ( $\delta = 5,1$  ppm) e H-8 ( $\delta = 3,45$  ppm) foi atribuída com base na constante de acoplamento entre os dois, apresentando  $J_{7,8} = 10,0$  Hz, de acordo com os dados publicados por JUHÁSZ (*et al.*, 2000) o H-7 e H-8 apresentou os mesmos deslocamentos químicos  $\delta = 5,10$  e  $\delta = 3,10$  respectivamente, com a constante de acoplamento com valor muito próximo ao encontrado,  $J_{7,8} = 9,45$  Hz, sugerindo que o acoplamento se dá em *trans*. As constantes de acoplamento entre os H-9 e H-8 foi  $J_{8,9} = 8,0$  Hz, a constante de acoplamento entre os dois hidrogênio descritos por JUHÁSZ (*et al.*, 2000) foi  $J = 6,76$  Hz, um pouco diferente do valor obtido. Os dados obtidos pelos espectros de  $^{13}C$  também foram comparados com os da literatura (JUHÁSZ *et al.*, 2000),

conforme apresentado na Tabela 2 – Dados obtidos por RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **95**. abaixo:

Tabela 2 – Dados obtidos por RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **95**.

Dados de RMN de $^{13}\text{C}$	Literatura (JUHÁSZ <i>et al.</i> , 2000) $\delta = \text{ppm}$	Experimental $\delta = \text{ppm}$
C-1	132,10	132,17
C-2	108,93	108,97
C-3	146,66	146,71
C-4	146,59	146,65
C-5	113,31	113,36
C-6	119,92	119,98
C-7	93,74	93,79
C-8	45,59	45,64
C-9	17,56	17,63
OMe	55,95	56,02
C-1'	133,27	133,32
C-2'	114,07	114,11
C-3'	132,19	132,24
C-4'	144,14	144,19
C-5'	146,78	145,83
C-6'	109,33	109,41
C-7'	130,93	130,97
C-8'	123,43	123,48
C-9'	18,31	18,34

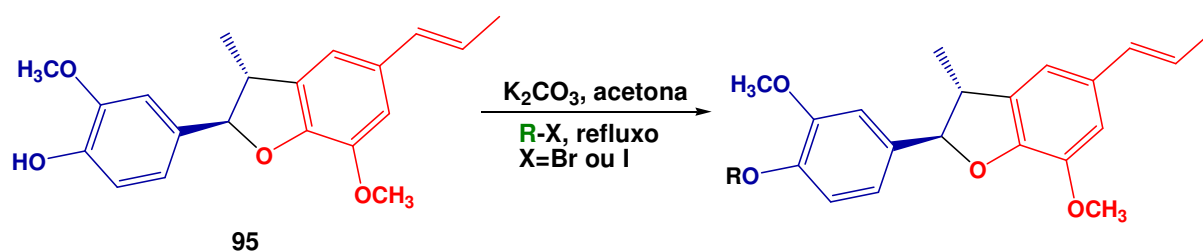
O espectro de IV (KBr) mostrou bandas de deformação em  $3445\text{ cm}^{-1}$  correspondendo a deformação axial de O-H da hidroxila ligada ao anel na posição 4' e  $2932\text{ cm}^{-1}$  correspondente a estiramentos C-H do grupo CH do anel furano, a banda em  $2845\text{ cm}^{-1}$  é correspondente a metoxila. A banda  $1676\text{ cm}^{-1}$  corresponde

ao C=C da cadeia alifática, as bandas em 1598 e 1513  $\text{cm}^{-1}$  correspondem aos aromáticos e em 1269  $\text{cm}^{-1}$  é referente ao éter do anel de cinco membros.

### 3.1.3 Obtenção de alguns derivados da neolignana do tipo A

Na busca por compostos biologicamente ativos, preparou-se alguns derivados da neolignana **95** através de reações de eterificação com o intuito de determinar quais os tipos de substituintes poderiam aumentar a atividade tripanocida desta classe de compostos.

Os compostos foram obtidos pela O-alkilação do composto **95** com 2 equivalentes de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 1,5 equivalentes dos haletos em acetona. A reação foi mantida sob refluxo, obtendo-se os produtos com 0 a 77% de rendimento (LEE *et al.*, 2005) (Tabela 3).



Esquema 20 - O-alkilação do composto **95**

Tabela 3 - Alquilações da neolignana **95**

Composto	R-X	Tempo (h)	Rendimento (%)
<b>96</b>	Br- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	12	64
<b>97</b>	Br- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	26	26
<b>98</b>	Br- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$	6	77
<b>99</b>	I- $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	24	22
<b>100</b>	Br- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	12	25
<b>101</b>	Br- $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$	24	não ocorreu

Repetiu-se as reações de eterificação do composto **95** empregando uma metodologia de alquilação descrita por VASCONCELOS *et al.* (2008), trocando-se a base  $K_2CO_3$  por KOH e o solvente (acetona) por tolueno e DMF na proporção de 1:1, obtendo-se os produtos com menor tempo de reação e maior rendimento. Os resultados encontram-se dispostos na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4. Alquilação com KOH em tolueno e DMF

<b>Composto</b>	<b>Tempo (h)</b>	<b>Rendimento (%)</b>
<b>97</b>	3	30
<b>98</b>	2,5	99
<b>99</b>	1,5	99
<b>100</b>	2	85
<b>101</b>	2	0

As estruturas dos compostos alquilados são muito semelhantes a da neolignana **95**, ocorrendo mudança apenas na cadeia lateral pela substituição do hidrogênio da hidroxila pela cadeia alquílica, por isto foram discutidos apenas os sinais referentes a esta mudança na cadeia.

A formação do composto **96** foi confirmada por RMN de  $^1H$ , pelo aparecimento de três sinais com  $\delta$  1,03; 1,85 e 3,97 ppm referentes aos H-12, H-11 e H-10 respectivamente. O H-12 (t,  $J= 8,0$  Hz; 3H) aparece como um tripleto por ser vizinho ao  $CH_2$  que se encontra na posição H-11. O H-11 apresenta deslocamento muito próximo ao H-9', aparecendo na mesma região, sendo confirmada por sua integral que foi igual a 5, referente aos 3H da metila do H-9' e 2H do H-11. Já o H-10 apareceu como um tripleto próximo da região da metoxila por ter um átomo de oxigênio e um  $CH_2$  como vizinho. Outra informação que confirmou a formação do produto foi a ausência do sinal da hidroxila que no espectro do composto **95** aparecia com  $\delta = 5,62$  ppm.

As principais mudanças encontradas no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  foram o aparecimento dos sinais com  $\delta = 10,39$ ;  $22,44$  e  $70,55$  ppm relacionados aos C-12; C-11 e C-10 respectivamente. No espectro de IV, o composto **96** mostra bandas intensas na região de  $2962\text{ cm}^{-1}$  referente ao grupo metil (C-12) da cadeia alifática, os estiramentos do O-CH<sub>2</sub>- (C-10) aparecem na região de  $2933\text{ cm}^{-1}$  e o -CH<sub>2</sub>- (C-11) em  $2874\text{ cm}^{-1}$ . Foi observado por análise de CG-EM o mesmo pico base que o material de partida (**95**)  $m/z = 326$  ( $M^+$ : 100), no entanto o Tr foi diferente, Tr= 33,46 min. Para todos os compostos alquilados o pico base foi o mesmo, variando-se apenas o tempo de retenção no qual foi empregada sempre a mesma rampa de temperatura ( $100\text{ }^\circ\text{C}/5\text{ min}/7\text{ }^\circ\text{C}/280\text{ }^\circ\text{C}/10\text{ min}$ ).

O composto **97** apresentou Tr= 34,4 min. e pico base  $m/z = 326$  referente ao fragmento do material de partida, analisado por CG-EM. A análise do espectro RMN de  $^1\text{H}$  mostra o aparecimento de 3 sinais a mais quando comparado com o espectro de seu material de partida **95**, com o aparecimento dos sinais com  $\delta = 1,73$  e  $1,77$  ppm (H-13 e H-14), que se referem as duas metilas que apresentam o mesmo ambiente químico. O  $\delta = 4,58$  ppm referente ao H-10 aparece como um dubleto largo com  $J_{10,11} = 8\text{ Hz}$  tendo um oxigênio e CH como vizinhança e  $\delta = 5,51$  ppm referente ao H-11 que aparece como um tripleto largo, vizinho a um CH<sub>2</sub>, apresenta uma frequência mais baixa por estar ligado a um carbono  $\text{sp}^2$ . No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  as metilas C-13 e C-14 apareceram em  $18,37$  e  $25,82$  ppm, o C-10 esta ligado a um átomo de oxigênio, aparecendo em  $65,78$  ppm, os C-11 e C-12 por serem carbonos  $\text{sp}^2$  aparecem mais deslocados, com  $\delta = 119,93$  e  $137,58$  ppm respectivamente.

No espectro do composto **98** o sinal do H-13 apareceu junto ao sinal H-9', pois ambos são metilas terminais apresentando  $\delta = 1,79$  ppm. O H-12 está em um carbono terminal  $\text{sp}^2$  apresentando  $\delta = 4,59$  ppm. O sinal referente ao H-10 e H-11 apareceram na região com  $\delta = 5,95$  ppm junto com o H-8 pois apresentam deslocamentos muito próximos. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  confirmou a formação do produto pelo aparecimento do pico com  $\delta = 17,8$  ppm referente ao C-13, uma metila terminal, o C-10 que está ligada a um átomo de oxigênio apresentou  $\delta = 69,7$  ppm e os C-11 e C-12 se tratam de carbonos  $\text{sp}^2$  apareceram na região de  $\delta = 133,6$  e

113,3 respectivamente. O composto apresentou  $T_r = 33,8$  min. por análise no CG-EM com pico base  $m/z = 191$ , diferente da massa do produto.

Análise por CG-EM do composto **99** forneceu um  $T_r = 42,7$  min. e pico base de 326 ( $M^+$ : 100), sendo igual ao do material de partida (**95**), no entanto se diferencia pelo  $T_r$ , cujo  $T_r = 18,28$  min. aplicando as mesmas condições de rampa de temperatura.

Avaliando-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  pode-se observar o aparecimento de um sinal com  $\delta = 0,88$  ppm referente ao H-17 como um tripleto acoplando-se com um  $J_{17,16} = 8,0$  Hz, os H-12 a H-16 da cadeia alquílica apareceram na região de 1,25-1,46 ppm, o H-11 em  $\delta = 1,8$ -1,94 ppm. O sinal de H-10, que tem como vizinhança um átomo de oxigênio, apareceu na região da metoxila com  $\delta = 3,99$ -4,03 ppm como um multipletto. Os dados obtidos por RMN de  $^{13}\text{C}$  confirmaram a formação do produto pelo aparecimento dos picos da cadeia alquílica do C-10 ao C-17 na região entre 14,07 a 69,05 ppm.

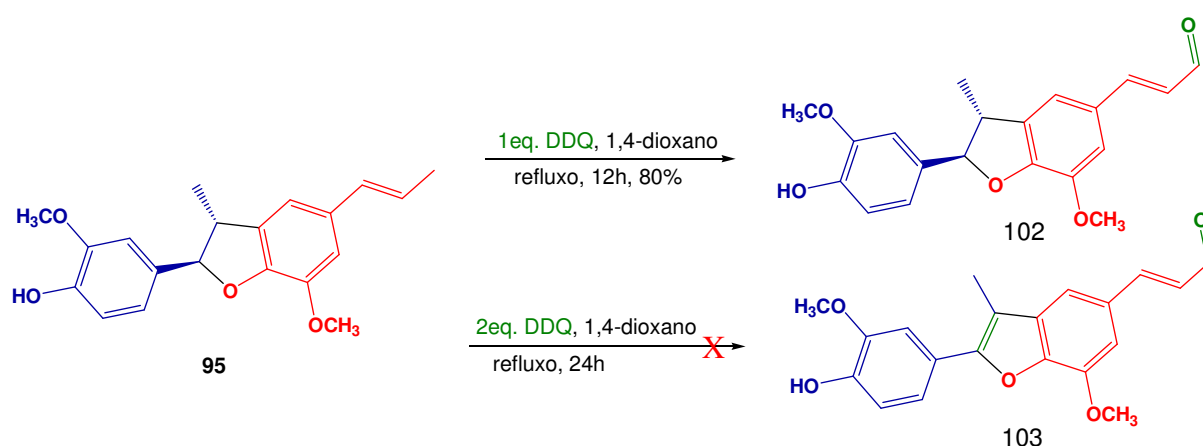
O composto **100** teve sua estrutura confirmada por análises espectroscópicas, apresentando  $T_r = 35$  min. e pico base de 326 ( $M^+$ : 100). No espectro de  $^1\text{H}$ , os hidrogênios da cadeia alquílica saturada apareceram na região de  $\delta = 0,97$  ppm (t, 3H, H-13), 1,48 ppm (dq, H-11) e 1,82 ppm (sto, H-12) respectivamente. Apenas o H-10 apareceu mais deslocado, devido a presença de um átomo de oxigênio como vizinho, com  $\delta = 4,01$  ppm (t, 2H). No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observou-se os C-11, C-12 e C-13 na região de  $\delta = 31,16$ ; 19,16 e 13,85 ppm respectivamente, sendo que o C-10 apareceu mais deslocado com  $\delta = 68,71$  ppm.

Não foi possível obter o composto **101** pela alquilação com brometo de benzila,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e acetona, nem com o emprego de uma base mais forte e um aquecimento mais brando. Acredita-se que como o grupo benzil é volumoso, há efeito estérico deste grupo com a metoxila ligada ao carbono vizinho à hidroxila.

Foram observadas algumas evidências de formação dos compostos **96 – 100** através da análise de IV (KBr), uma das principais características observadas foram a ausência da banda intensa e larga que antes aparecia na região  $3445\text{ cm}^{-1}$  para o

composto **95** referente a hidroxila. As bandas entre 2849-2874  $\text{cm}^{-1}$  deve corresponder a metoxila do grupo O-CH<sub>3</sub>. As bandas em torno 1683  $\text{cm}^{-1}$  corresponde ao C=C da cadeia alifática, em 1598 e 1520  $\text{cm}^{-1}$  correspondem aos aromáticos e próximos a 1264  $\text{cm}^{-1}$  é referente ao éter do anel de cinco membros. O composto **96** apresentou banda intensa na região de 2962  $\text{cm}^{-1}$  referente ao grupo metil (C-12) da cadeia alifática, os estiramentos do OCH<sub>2</sub>- (C-10) aparece na região de 2933  $\text{cm}^{-1}$  e o -CH<sub>2</sub>- (C-11) em 2874  $\text{cm}^{-1}$ . Os estiramentos do C=C do grupo prenil presente no composto **97** apareceu na região de 1606  $\text{cm}^{-1}$  e as duas metilas (C-13 e C-14) aparece na região de 1365  $\text{cm}^{-1}$ . Os carbonos -CH<sub>2</sub>- da cadeia alifática do grupo octil do composto **99** aparece na região de 719  $\text{cm}^{-1}$ , o composto **100** apresenta absorção na região de 2927  $\text{cm}^{-1}$  referente à metila.

### 3.1.4 Oxidação alílica da neolignana **95** com DDQ

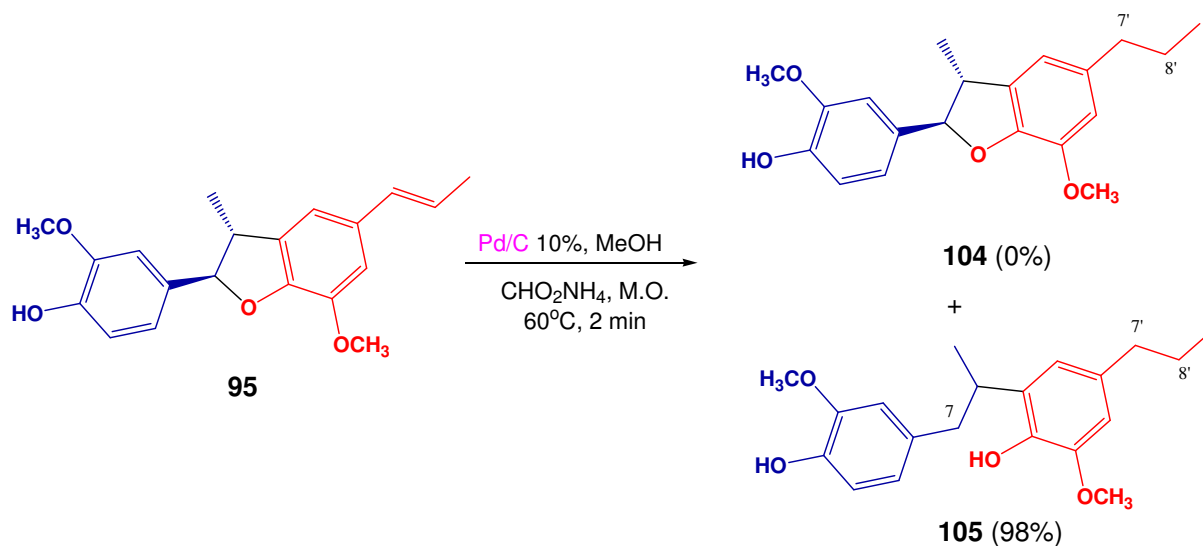


Esquema 21 – Reações de oxidação do composto **95**

Fez-se uma oxidação alílica no composto **95** com 1 eq. de DDQ em 1,4-dioxano sob refluxo durante 12 horas, obtendo-se o composto **102** com 80% de rendimento (WANG & WEIN, 2006) (Esquema 21). A utilização de um excesso de 2 eq. de DDQ e tempo reacional de 24 h sob refluxo não promoveu a formação do composto **103** esperado, como descrito na literatura (JUHÁSZ *et al.*, 2000). Houve a formação apenas do composto **102**, que foi obtido com um rendimento de 89 %, cuja estrutura foi confirmada pela análise espectroscópica de RMN de <sup>1</sup>H pelo

aparecimento de um dubleto referente ao H-9' na região de aldeídos com  $\delta = 9,66$  ppm e  $J_{9',8} = 8,0$  Hz. Dados de CG-EM forneceram um Tr= 35,96 min, diferente do material de partida, a  $m/z = 340$  ( $M^+$ : 100) calculado para  $C_{20}H_{20}O_5$ .

### 3.1.5 Redução da cadeia alquílica da neolignana **95**



Esquema 22 – Reação de hidrogenação do composto **95**

Reagiu-se o composto **95** com 10 eq. de formiato de amônio e 0,1 eq. de Pd/C em micro-ondas, com o intuito de obter o composto **104** pela redução da dupla ligação na cadeia alifática. Através das análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, pode-se concluir que o produto formado foi o **105** e não o esperado, a hidrogenação ocorreu tanto na cadeia lateral como no anel de 5 membros, promovendo a ruptura e formação do composto **105** com 98% de rendimento (SILVA *et al.*, 2011).

Os dados de RMN de <sup>1</sup>H levou a confirmação da formação do composto **105** pelo aparecimento dos sinais do H-8', H-7' e H-7 em uma região de baixa frequência com  $\delta = 1,58$ ; 2,47-2,51 e 2,61-2,97 ppm respectivamente. Com a abertura do anel a estrutura apresenta uma hidroxila livre a mais, apresentando assim dois sinais de hidroxila em  $\delta = 5,44$  e 5,57 ppm. No RMN de <sup>13</sup>C o desaparecimento do sinal com  $\delta = 93,79$  ppm do C-7', como no do composto **95**, levou-nos a deduzir que havia



ocorrido a ruptura do anel. Os C-7'; C-8 e C-7 ppm apareceram em uma região de baixa frequência com  $\delta = 42,78$ ; 24,95 e 38,03 ppm respectivamente. No CG-EM o Tr= 29,18 min com pico base  $m/z= 193$  ( $M^+ : 100$ ), e o sinal referente a massa do composto apareceu com intensidade menor 330 (14%), calculado para calculado para  $C_{20}H_{26}O_4$ .

### 3.2 Obtenção de anéis benzofuranos com esqueleto do tipo B

Para obter compostos benzofuranos com uma insaturação no anel de 5 membros foram empregadas duas metodologias diferentes, o acoplamento cruzado de McMurry e o acoplamento cruzado de Sonogashira.

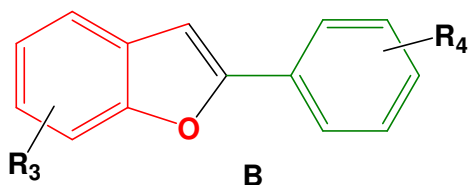
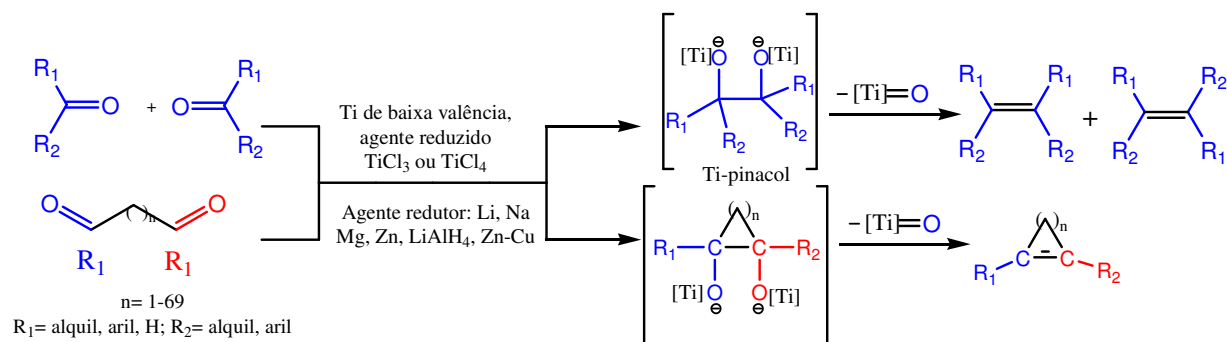


Figura 22 - Esqueleto benzofurano do tipo B

#### 3.2.1 Reações de acoplamento de McMurry

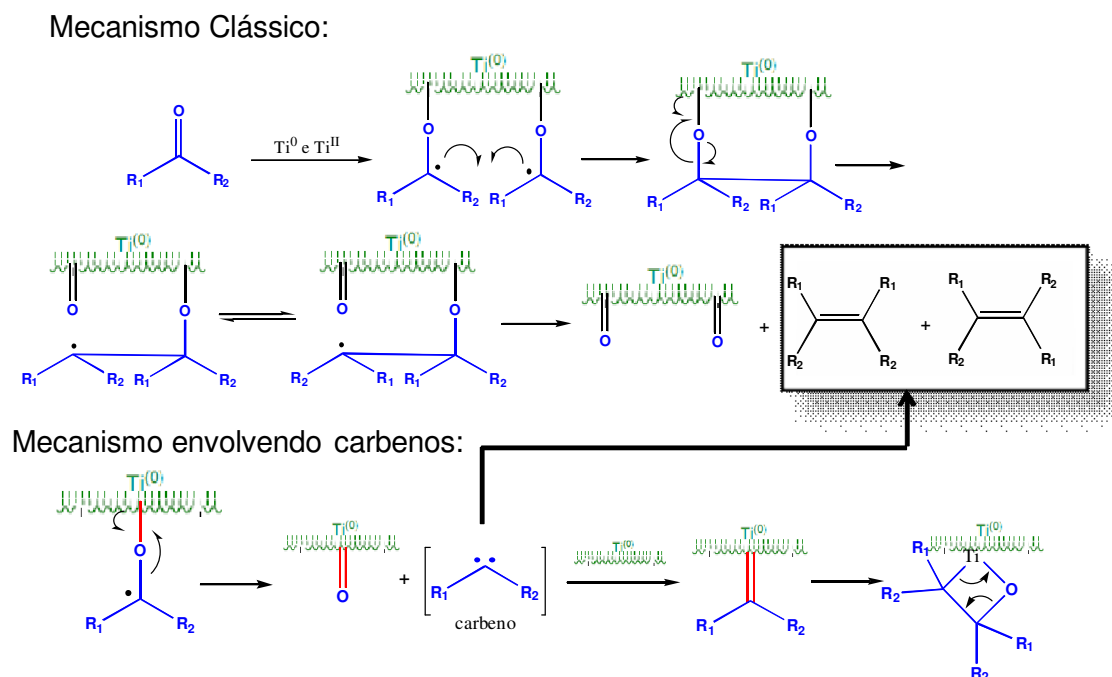
As reações de McMurry são realizadas para gerar alcenos através do homoacoplamento de aldeídos e cetonas. O acoplamento misto é viável quando se utiliza um dos reagentes em excesso e podem ser preparadas olefinas estericamente impedidas ou com tensão de anel com bons rendimentos. As reações intramoleculares são mais rápidas para formar anéis de 5 e 6 membros, do que anéis de 8 ou mais e as condições reacionais não toleram a presença de grupos funcionais facilmente redutíveis. Os aldeídos reagem mais rápido do que cetonas, tanto que o acoplamento de dois aldeídos na presença de uma cetona pode ser quimiosseletivo. Os alcenos normalmente são formados com pobre estereoseletividade, embora haja uma ligeira preferência de alcenos *E* (KURTI & ANTUS, 2001).

As reações se processam na presença do Ti de baixa valência, isto é uma mistura de  $Ti^0$  e  $Ti^{II}$  e a razão destas espécies depende do seu modo de preparo (solvente, temperatura, agente redutor, etc.) (Esquema 23).



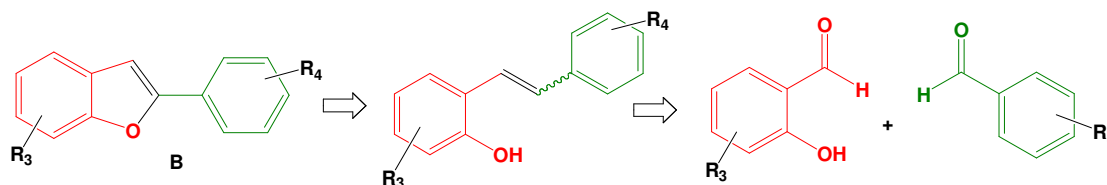
Esquema 23 – Reação de McMurry

O mecanismo deste tipo de reação não é muito claro, mas sabe-se que é composto de duas etapas distintas, primeiro pela formação do pinacol, seguido pela desoxigenação para formar o alceno. Recentes descobertas sugerem que a reação envolve a formação de um carbeno ou um metal carbenóide, passando pela formação oxititanociclobutano (KURTI & ANTUS, 2001). A natureza dos intermediários é fortemente dependente da estrutura da carbonila do substrato e condições reacionais, razão pela qual a reação é complicada e os rendimentos são difíceis de serem reproduzidos (Esquema 24).



Esquema 24 – Mecanismo proposto para as reações de McMurry

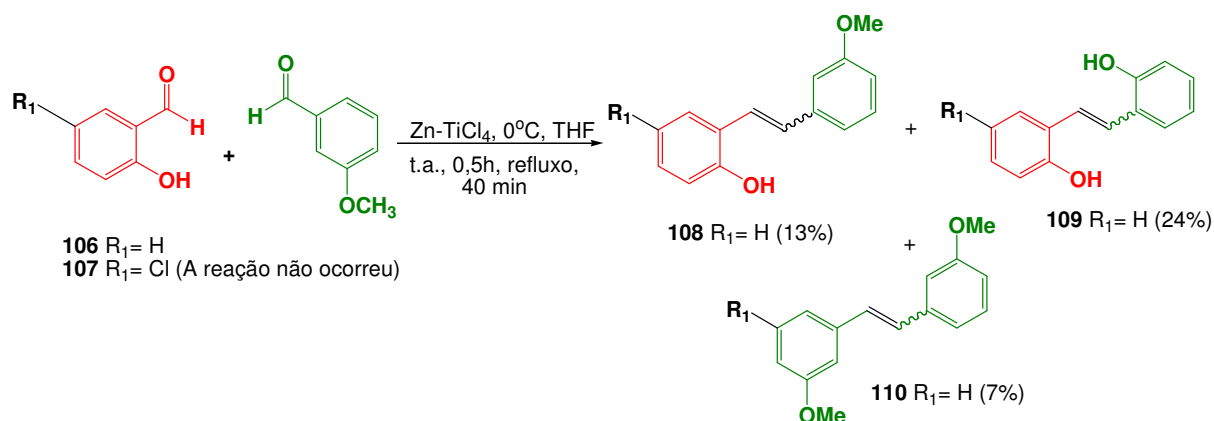
Foram feitas várias tentativas de se obter compostos através desta metodologia, através do acoplamento entre dois aldeídos diferentes, utilizando-se um deles com um pequeno excesso (Esquema 25).



Esquema 25 – Retrossíntese do esqueleto B empregando reações de McMurry

Sabe-se que vários fatores afetam a reação, como: solvente, temperatura, agente redutor e pureza dos reagentes. Os reagentes foram previamente purificados, o  $Zn^0$  foi lavado com uma solução de HCl 0,1 M, em seguida com água destilada e éter, secou-se sob aquecimento e a vácuo. O  $TiCl_4$  foi destilado, assim como o salicilaldeído e o anisalaldeído, o sistema reacional foi seco e flambado (DUAN *et al.*, 2006; DUAN *et al.*, 2007). A reação foi repetida várias vezes com diferentes tempos reacionais de 3 h, 2 h, 1h e 0,5h. Em todas as reações observou-se a degradação do material de partida, obtendo-se o melhor rendimento quando o tempo empregado

foi igual a 0,5 h (Esquema 26). Testou a reação com o composto **107**, com as mesmas condições reacionais, no entanto a reação não foi bem sucedida (Esquema 26).



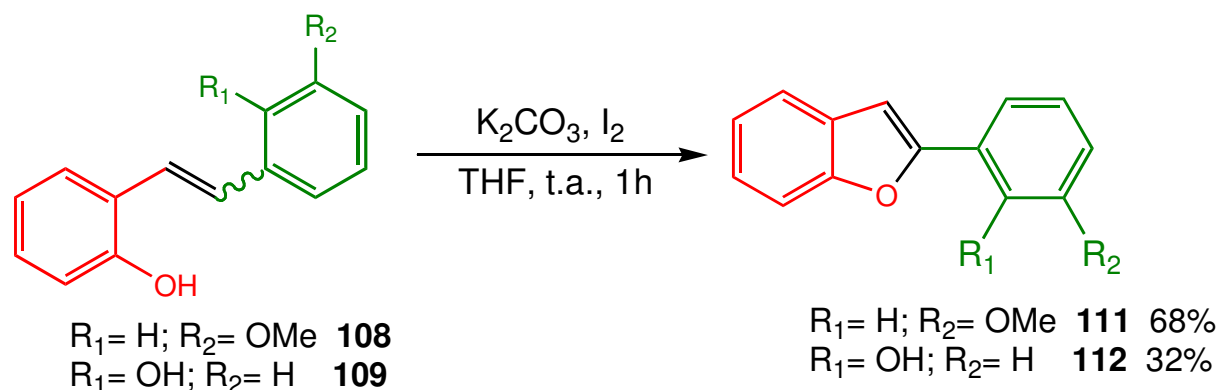
Esquema 26 – Acoplamento de McMurry

A metodologia empregada para o acoplamento de McMurry foi repetida várias vezes, no entanto não foi possível obter o produto de interesse com bons rendimentos. Observou-se também que o tempo reacional é crucial na obtenção do produto, pois com o aumento do tempo ocorre a formação de vários subprodutos. Os produtos foram obtidos a partir do reagente **106**. Não foi observada a formação do composto empregando o reagente **107**. Os compostos **108** - **110** tiveram suas estruturas analisadas por CG-EM, apresentando tempos de retenção e massas diferentes: Tr= 18,7 min e pico base 226 (M<sup>+</sup>; 100); Tr= 19,8 min e pico base de 212 (M<sup>+</sup>; 100), Tr= 21,8 min e pico base de 240 (M<sup>+</sup>; 100) respectivamente.

Análise de RMN de <sup>1</sup>H confirmou a simetria do composto **110**, formado pelo homoacoplamento de duas unidades do anisalaldeído, onde as duas metoxilas apareceram como um singlete com  $\delta$  de 3,85 ppm referente aos 6 hidrogênios. Os H-4 e H-4' apareceram como um multiplete com  $\delta$  de 6,85 ppm, os H-2, H-2', H-6, H-6', H-7 e H-7' com  $\delta$  entre 7,04-7,13 ppm, os H-5 e H-5' também apareceram como multiplete entre 7,2-7,3 ppm, confirmando assim a obtenção do composto **110**. Os dados de RMN de <sup>1</sup>H também forneceram evidências da formação do composto **108**, principalmente pelo  $\delta$  3,88 referente a 3H da metoxila, e  $\delta$  5,05 referente a 1H da

hidroxila ligada ao anel. O composto **109** teve sua estrutura confirmada apenas por CG-EM.

Os compostos **108** e **109** que apresentam hidroxilas livres foram ciclizados através da reação com  $K_2CO_3$  e  $I_2$  em THF fornecendo os compostos benzofuranos **111** e **112** com rendimentos de 68 e 32 % respectivamente (DUAN *et al.*, 2007) (Esquema 27).



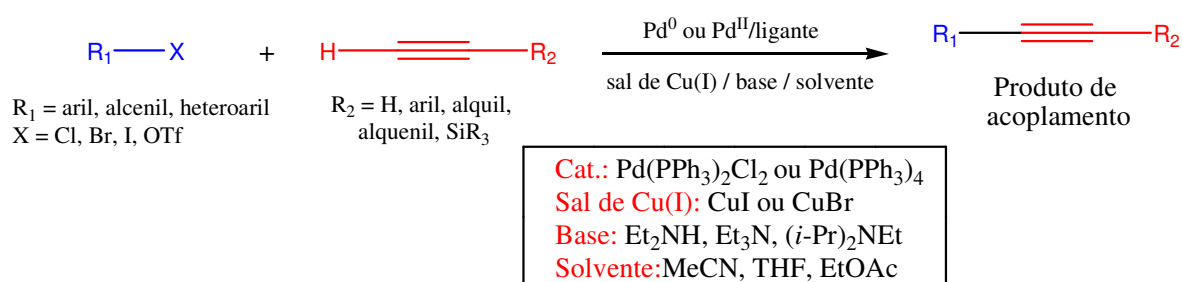
Esquema 27 – Ciclização dos composto **108** e **109**

A ciclização foi confirmada por CG-EM, o composto **111** apresentou  $Tr = 20,1$  min e pico base 224 ( $M^+100$ ), referente ao peso molecular do composto, que apresenta dois hidrogênios a menos que o material de partida. Comparando-se o espectro RMN de  $^1H$  do produto com o material de partida, observa-se o desaparecimento do sinal em 5,24 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila e pelo desaparecimento do H-7' devido a ciclização. O composto **112** teve sua estrutura confirmada apenas por CG-MS, apresentando  $Tr = 17,6$  min e pico base de 210 ( $M^+$ ; 100).

### 3.2.2 Reação de acoplamento de Sonogashira

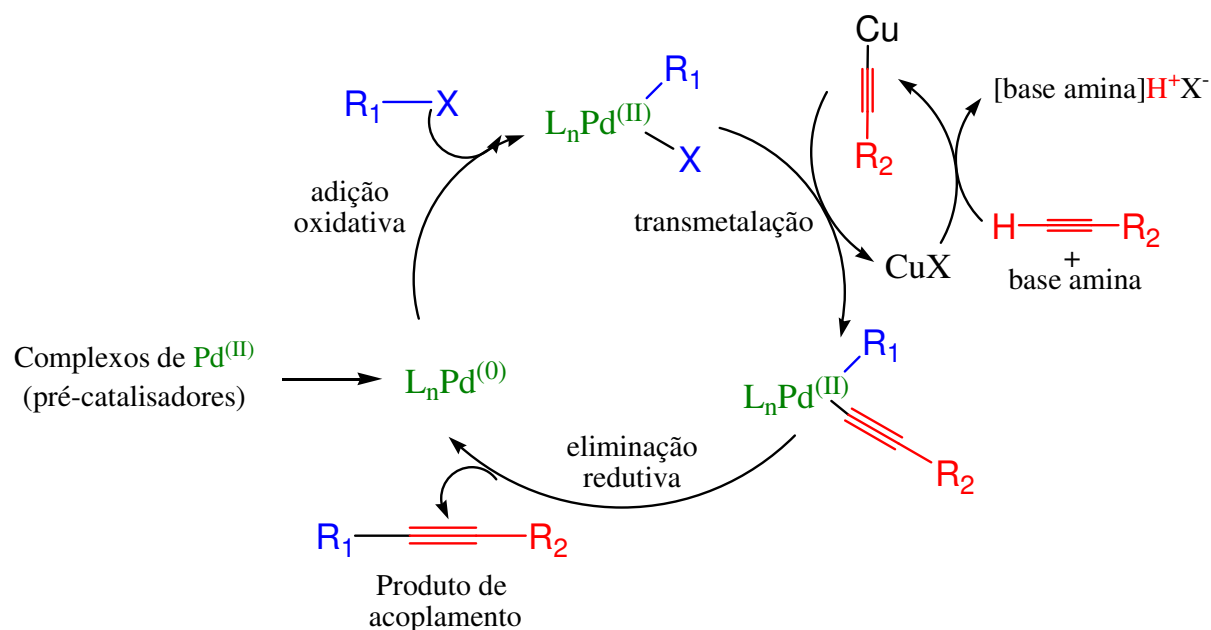
A reação de Sonogashira consiste no acoplamento cruzado entre haletos de vinila ou arila com acetilenos terminal catalisado por complexos de paládio e co-catalisado por sais de cobre (I). Esta reação é uma potente ferramenta sintética para a formação direta de ligações  $Csp^2-Csp$ , dando origem a compostos acetilênicos

(Esquema 28). O acoplamento é estereoespecífico e as informações estereoquímicas dos substratos são preservadas nos produtos. A ordem de reatividade para os haletos de arila e vinila é  $I \approx OTf > Br >> Cl$ . A diferença entre as taxas de reação de iodetos e brometos permite o acoplamento seletivo com os iodetos na presença de brometos. Quase todos os grupos funcionais são tolerados nos substratos aromáticos e haletos de vinila. No entanto, alcinos conjugados com grupos retiradores de elétrons ( $R_2 = CO_2Me$ ) fornecem produtos de adição de Michael e substratos propargílicos.



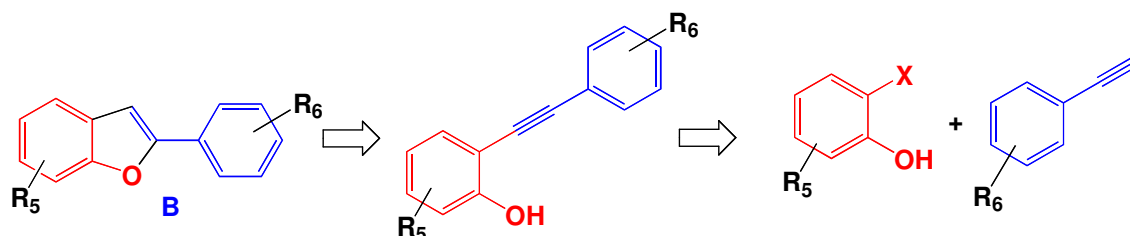
Esquema 28 – Acoplamento de Sonogashira

O mecanismo de acoplamento cruzado de Sonogashira é seguido pela geração de uma espécie de  $Pd^0$  coordenativamente insaturado a partir da redução do complexo de  $Pd^{II}$  com o substrato alcino ou com adição de um ligante fosfina. O  $Pd^0$  sofre adição oxidativa com o haleto de arila ou vinila, seguido de uma transmetalção pelo cobre (I)-acetileno. Uma eliminação redutiva leva ao produto de acoplamento e regeneração do catalisador retornando ao o ciclo catalítico (Esquema 29).



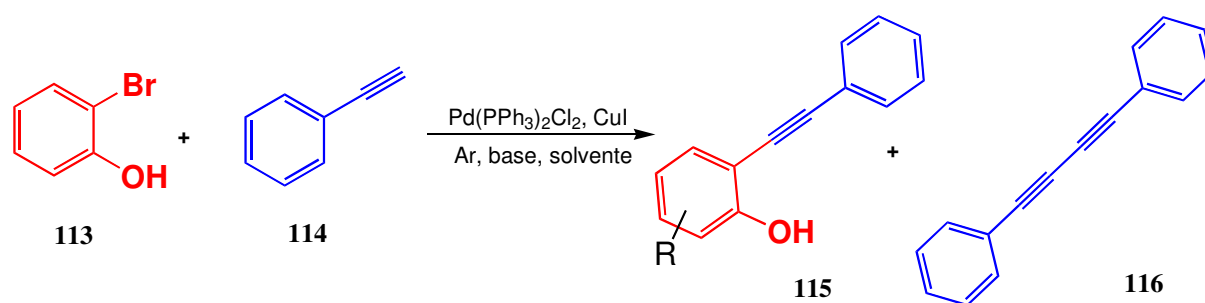
Esquema 29 – Mecanismo de acoplamento cruzado de Sonogashira

Para a síntese de derivados benzofuranos empregando a reação de Sonogashira planejou-se o acoplamento de fenilacetilenos com  $\alpha$ -halofenóis (Esquema 30).



Esquema 30 – Retrossíntese do acoplamento de Sonogashira

Os iodofenóis são mais reativos que os bromofenóis, no entanto haviam vários bromofenóis disponíveis no laboratório, por isso foram feitas tentativas de acoplamento entre bromofenóis e o acetileno, empregando-se diferentes condições (AHMED & MORI, 2004; HU *et al.*, 2004; KORADIN *et al.*, 2003) (Esquema 31, Tabela 5).



Esquema 31 – Reação de acoplamento de Sonogashira

Tabela 5 – Condições reacionais do acoplamento de Sonogashira empregando Pd<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> e CuI.

Entrada	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	Base	116, Rend.(%)
1	--	78 °C	2	N-BuNH <sub>2</sub>	31
2	THF	t.a.	2	Et <sub>3</sub> N	47
3	THF	t.a.	4	Et <sub>3</sub> N	55
4	THF	t.a.	6	Et <sub>3</sub> N	50
5*	MeCN	t.a.	24	Et <sub>3</sub> N	52

\*Catalisador: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>

O composto obtido não foi o de interesse, mas o produto de homoacoplamento do fenilacetileno. De acordo com os dados de RMN de <sup>1</sup>H e massa, pode-se confirmar a formação do composto **116** (Figura 23).

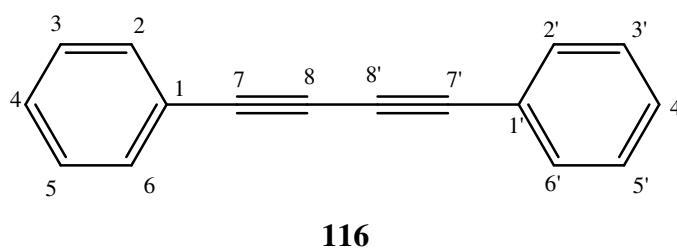


Figura 23 – Fenilacetileno (**116**) gerado pela reação de Sonogashira

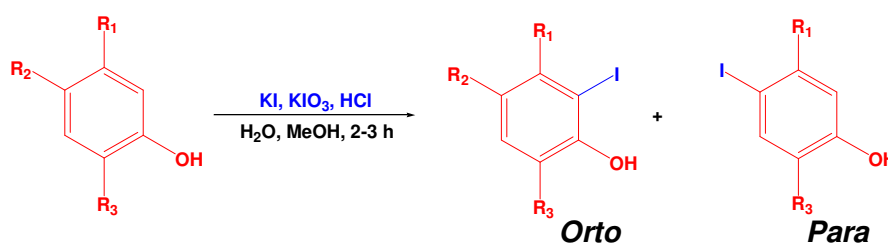
O espectro de CG-EM calculada para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub> apresentou Tr = 26 min e m/z = 202 (M<sup>+</sup>: 100). A ausência do sinal em torno de 5,45 ppm referente a hidroxila, no



espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e o aparecimento de sinais apenas na região dos aromáticos com  $\delta = 7,30 - 7,55$  ppm, levou a conclusão de que se tratava da formação do composto **116**.

### 3.2.2.1 Preparação dos iodetos

Devido ao insucesso com os bromofenóis, foi necessária a preparação dos iodetos de arila para posterior realização do acoplamento cruzado de Sonogashira. Fez-se a iodação utilizando-se alguns fenóis com diferentes substituintes na presença de iodeto de potássio, iodato de potássio em metanol e água, adicionou-se lentamente  $\text{HCl(aq)}$ , fornecendo os iodetos (ADIMURTHY, 2003) (Esquema 32, Tabela 6).



Esquema 32 – Reações de iodação

Tabela 6 – Iodofenóis obtidos

Iodetos	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	$\text{R}_3$	$\text{R}_4$	Rendimento (%)	
					orto (a)	para (b)
<b>117</b>	$\text{CH}_3$	H	H	$\text{CH}_3$	37	61
<b>118</b>	H	$\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_3$	15	--
<b>119</b>	H	H	H	$\text{NO}_2$	44	22
<b>120</b>	H	Br	H	OMe	24	--
<b>121</b>	H	$\text{CH}_3$	H	$\text{NO}_2$	93	--
<b>122</b>	H	Cl	H	$\text{NO}_2$	65	--

Todos os compostos foram caracterizados por análise de CG-EM e alguns por RMN de  $^1\text{H}$ . O composto **117** apresenta a posição *orto* e *para* livre, podendo assim ocorrer a iodação nas duas posições, o que levou a formação dos compostos **117a** e **117b** com tempo de retenção diferente,  $\text{Tr} = 12,3$  min e  $14,7$  min respectivamente, com pico base com  $m/z = 248$  ( $\text{M}^+100$ ). Análise de RMN de  $^1\text{H}$  confirmou a iodação do composto **117** em *orto* a hidroxila, pois apresentou dois hidrogênios aromáticos vizinhos, gerando dois dubletos, um referente ao H-4 com  $\delta$  de  $6,73$  ppm e  $J_{4,5} = 8$  Hz e outro dubleto para o H-5 com  $\delta$  de  $6,96$  ppm e  $J_{5,4} = 8$  Hz. Não há registro na literatura do iodeto **117**. O composto **117b** não apresenta hidrogênios vizinhos no anel, assim os H-2 e H-5 apareceram apenas como singletos com  $\delta$  de  $6,69$  e  $\delta$  de  $7,52$  ppm respectivamente.

A iodação do composto **118** forneceu apenas o produto **118a**, apresentando  $\text{Tr} = 12$  min e pico base com  $m/z = 248$  ( $\text{M}^+100$ ), análise de RMN de  $^1\text{H}$  confirmou a iodação apresentando apenas dois hidrogênios aromáticos, referente ao H-3 ( $\delta = 6,88$  ppm, sl) e H-5 ( $\delta = 7,29$  ppm, sl). Recuperou-se 47% do material de partida que não reagiu devido ao fato do reagente ser pouco solúvel no solvente utilizado.

Os compostos **119a** e **119b**, formados pela iodação em *orto* e em *para* respectivamente, apresentaram  $\text{Tr} = 14,3$  min e  $\text{Tr} = 13,6$  min e pico base  $m/z = 265$  ( $\text{M}^+100$ ). Foi possível recuperar 13% do material de partida.

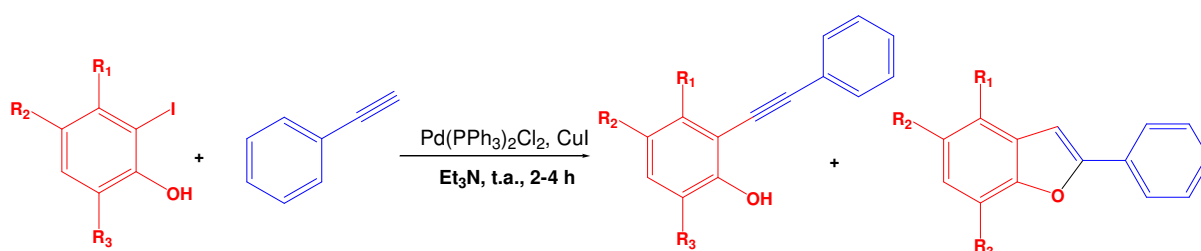
O composto **120a** foi caracterizado apenas por CG-EM apresentando  $\text{Tr} = 17,6$  min e pico base com  $m/z = 328$  ( $\text{M}^+100$ ), sendo seu peso molecular igual a  $329$  g/mol, referente ao pico com intensidade de 91%. Recuperou-se 49% do material de partida que permaneceu sem reagir.

Análise por CG-EM do composto **121a** forneceu  $\text{Tr} = 15,7$  min e pico base de  $279$  ( $\text{M}^+; 100$ ), referente a massa do produto, os dois hidrogênios aromáticos apareceram com o mesmo deslocamento químico, pois apresentam ambientes químicos muito semelhantes, aparecendo apenas um singleto largo na região dos aromáticos com  $\delta 7,91$  ppm referente aos H-3 e H-5.

O composto **122a** apresentou pico base referente a massa do produto, com  $m/z= 299$  ( $M^+100$ ) e  $Tr= 15,8$  min. Análise de RMN de  $^1H$  confirmou sua formação pelo aparecimento de apenas um sinal na região dos aromáticos referentes aos H-3 e H-5 que aparecem como um si em 7,91 ppm.

### 3.2.2.2 Reações de acoplamento

O acoplamento de Sonogashira foi aplicado aos iodofenóis substituídos obtidos contendo a hidroxila em *orto* em relação ao iodo. Os iodofenóis foram reagidos na presença de fenilacetileno, empregando como catalisador 5 mol% de  $PdCl_2(PPh_3)_2$  e 5 mol% de  $CuI$  em THF e  $Et_3N$  (HU *et al.*, 2003) (Esquema 33, Tabela 7).



Esquema 33 – Acoplamento de Sonogashira

Tabela 7 – Produtos do acoplamento cruzado de Sonogashira

Composto	$R_1$	$R_2$	$R_3$	Rendimento (%)	
				Acoplam.	Ciclizado
<b>117a</b>	$CH_3$	H	$CH_3$	<b>124</b> (42)	<b>125</b> (43)
<b>118a</b>	H	$CH_3$	$CH_3$	<b>126</b> (99)	<b>127</b> (0)
<b>119a</b>	H	H	$NO_2$	<b>128</b> (0)	<b>129</b> (66)
<b>120a</b>	H	Br	OMe	<b>130</b> (0)	<b>131</b> (12)
<b>121a</b>	H	$CH_3$	$NO_2$	<b>132</b> (0)	<b>133</b> (53)
<b>122a</b>	H	Cl	$NO_2$	<b>134</b> (0)	<b>135</b> (11)
<b>123</b>	H	H	H	<b>136</b> (0)	<b>137</b> (49)

Os produtos foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , CG-EM e IV. As análises confirmaram a formação de alguns intermediários de interesse, ocorrendo a ciclização direta para a maioria dos compostos, devido ao emprego de um excesso de 2,5 equivalentes de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Uma das hipóteses para justificar a formação direta do produto de interesse é que na primeira etapa o papel da base é promover o acoplamento de Sonogashira abstraindo um hidrogênio do alcino terminal, e em uma segunda etapa o papel da base é ativar o nucleófilo, levando a formação no anel furano (DELL'ACQUA *et al.*, 2011).

A reação de acoplamento do iodofenol **117a** forneceu o produto **124** apresentando  $T_r = 19,3$  min com pico base de 222 ( $M^+$ ; 100), referente à massa do composto. Na análise de RMN de  $^1\text{H}$  as duas metilas apareceram como um singleto cada, com  $\delta$  2,24 e 2,44 ppm, os H-4 (*d*) e H-5 (*d*) apareceram acoplando entre si com  $J = 7,4$  Hz cada. Os H-3', H-4' e H-5' apresentam um sinal em  $\delta$  7,36-7,4 ppm, assim como os H-2' e H-6' que apareceram com  $\delta$  7,53-7,55 ppm. Os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  confirmaram a formação do composto **124** pelo aparecimento de sinais com  $\delta = 82,51$  e  $99,81$  ppm referentes aos carbonos  $\text{sp}^2$  C-7 e C-7' respectivamente. O aparecimento de apenas um sinal na região de 154,62 ppm referente ao C-1, único carbono ligado a hidroxila, confirmou a formação do produto **124**, intermediário para a obtenção do composto benzofurano.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **125** observou-se a ausência dos sinais dos carbonos  $\text{sp}^2$ , que deveriam aparecer na região de 80 a 100 ppm, e também o aparecimento de dois sinais na região de 150 ppm referentes ao carbono  $\text{sp}^2$  ligado ao oxigênio para o C-1 em  $\delta = 152,52$  ppm e C-7' com  $\delta = 155,71$  ppm, confirmando assim a formação do composto **125** ciclizado.

No acoplamento do composto **118a** com o fenilacetileno não ocorreu a ciclização direta, formou apenas o intermediário **126**, que apresentou  $T_r = 19,6$  min e pico base de 222 ( $M^+$ ; 100). Análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  confirmou a formação do produto pelo aparecimento dos picos na região de 80 a 100 ppm referente aos carbonos  $\text{sp}^2$ , com  $\delta = 83,69$  ppm para o C-7 e  $\delta = 95,66$  ppm para o C-7'. O

aparecimento de apenas um pico com  $\delta$  152 ppm (região C-O) referente ao C-1 também foi um indicativo da formação do intermediário **126**.

Não foi observada a formação do composto **127**. A reação de acoplamento dos iodetos **119a** - **122a** e **123** forneceram apenas os produtos de ciclização direta sem a formação do intermediário.

O produto ciclizado **129** foi obtido com rendimento de 66%, sendo recuperado todo o material de partida que não reagiu. Análise de CG-MS forneceu o Tr= 22,4 min e pico base de 239 ( $M^+$ ; 100). A estrutura do composto foi confirmada por RMN de  $^{13}C$ , onde o C-7 do anel benzofurano apareceu com  $\delta$  100,75 ppm e os dois carbonos ligados ao oxigênio apareceram com  $\delta$  146,8 ppm (C-1) e  $\delta$  158,53 ppm (C-7').

O composto benzofurano **131** foi obtido com rendimento baixo de 12%, o restante do iodeto permaneceu sem reagir, sendo possível assim, sua recuperação. A reação de Sonogashira tolera uma variedade de grupos reacionais, por isto o baixo rendimento não deveria estar relacionado com a presença de um grupo doador de elétrons, como a metoxila, o que de fato ocorreu. O composto **131** apresentou Tr=23 min e pico base de 152 ( $M^+$ ; 100), o pico referente a massa do composto com a perda de um hidrogênio (302) apareceu com uma intensidade relativa de 77%. Os principais dados de RMN de  $^{13}C$  que confirmou a formação da benzofurana foi a ausência de sinais de C sp na região de 70 – 95 ppm e pelo aparecimento de dois sinais na região de C-O com  $\delta$  143,03 e 157,06 ppm referente aos C-1 e C-7' respectivamente.

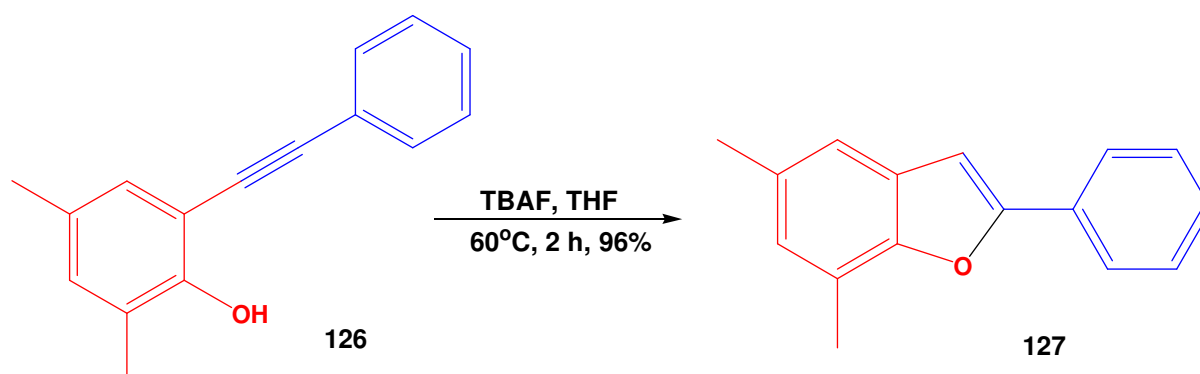
O Tr do composto **133** foi de 23,3 min e pico base 253 ( $M^+$ ; 100), referente ao peso molecular do composto. Análise de RMN de  $^1H$  não forneceu dados suficientes para diferenciar se havia ocorrido a formação do intermediário **132** ou do produto de interesse **133**. Análise de RMN de  $^{13}C$  confirmou a formação do composto **133** pela ausência de sinais de C sp na região de 70 – 95 ppm, e pelo aparecimento dos sinais com  $\delta$  145,36 ppm (C-1) e 158,59 ppm (C-7'), indicando a formação do produto ciclizado.

A reação de Sonogashira do composto **122a** promoveu a ciclização direta, fornecendo o produto **135** de interesse com 11% de rendimento. O composto apresentou Tr de 24,2 min e pico base de 273 ( $M^+$ ; 100), correspondendo ao peso molecular do composto. No RMN de  $^{13}C$  a ausência de sinais na região de carbonos sp e presença de dois sinais na região de C-O com  $\delta$  145,45 e 160,08 ppm referentes aos carbonos C-1 e C-7' respectivamente confirmou a formação do composto **135**.

Como o iodo fenol **123**, já era disponível em nosso laboratório, foi feito o acoplamento de Sonogashira, fornecendo apenas a benzofurana **137** como produto, no qual apresentou  $m/z=194$  ( $M^+$ : 100) calculado para  $C_{14}H_{10}O$  e Tr = 17,3 min. Na análise de RMN de  $^1H$  o H-7 do anel benzofurano apareceu como um dubleto pequeno referente ao acoplamento meta com o H-3 com  $\delta$  7,03 e J= 0,78 Hz. Os dados de RMN de  $^{13}C$  confirmaram a formação do produto ciclizado (**137**), pela ausência de carbonos sp e pelo aparecimento de dois picos em 154,92 ppm (C-1) e 155,95 ppm (C-7').

Os compostos **124 – 127**, **129**, **131** e **133** são compostos inéditos, não há nenhum relato na literatura sobre a obtenção destas estruturas.

O composto **126** foi o único que não sofreu ciclização direta através das condições reacionais empregadas, assim, através da reação com TBAF o composto foi ciclizado fornecendo o produto **127** com rendimento de 96% (FIANDANESE *et al.*, 2011) (Esquema 34).

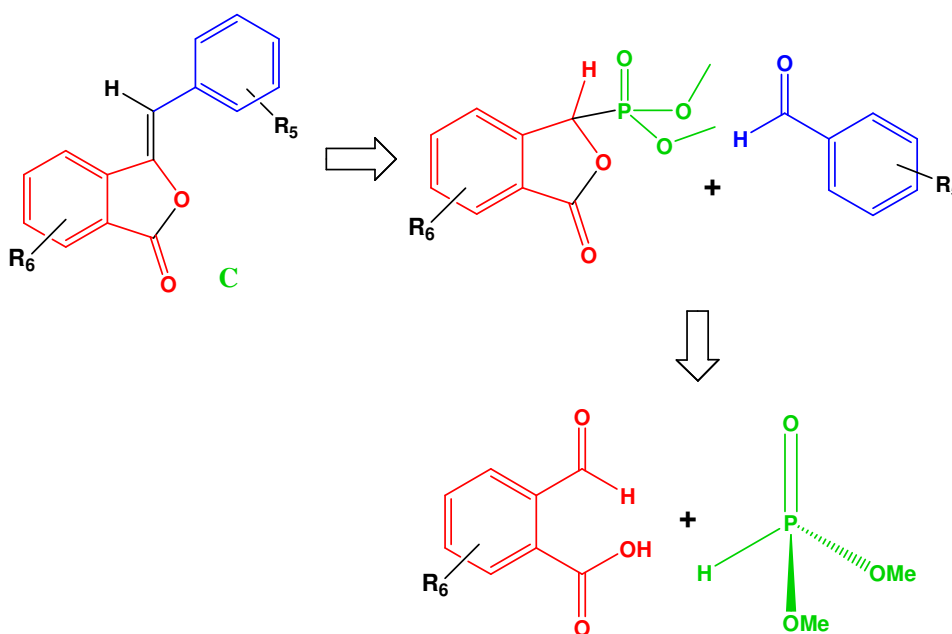


Esquema 34 – Ciclização com TBAF

Uma das evidências observadas para a formação do composto **127** por RMN de  $^1\text{H}$  foi o desaparecimento do sinal com  $\delta = 5,8$  ppm referente ao hidrogênio da hidroxila. A ciclização do composto foi confirmado por RMN de  $^{13}\text{C}$  pela ausência de sinais na região de carbonos  $\text{sp}$  e pelo aparecimento de dois sinais referentes a ligação C-O dos C-1 e C-7' aparecendo com  $\delta = 152,36$  e  $155,6$  respectivamente. Outra evidência da formação do composto **127** foi pela análise de CG-EM, onde o composto apresentou Tr maior que o material de partida (**126**), apresentando Tr= 22,4 min e pico base igual ao íon molecular de 222 ( $\text{M}^+$ ; 100).

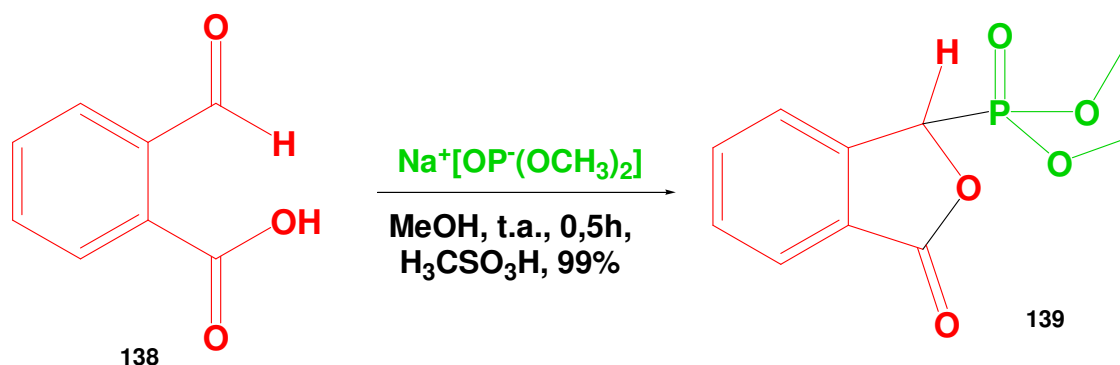
### 3.3 Obtenção de anéis benzofuranos com esqueleto do tipo C

Foram obtidos alguns compostos benzofuranos contendo anel lactônico pela reação de Wittig-Horner. Primeiramente foi necessário preparar o reagente fosfonato, pela reação do 2-carboxibenzaldeído com dimetilfosfito, seguida pela reação do fosfonato gerado, com alguns benzaldeídos substituídos, que através da reação de Wittig-Horner leva aos produtos de interesse (NAPOLITANO *et al.*, 1985) (Esquema 35).



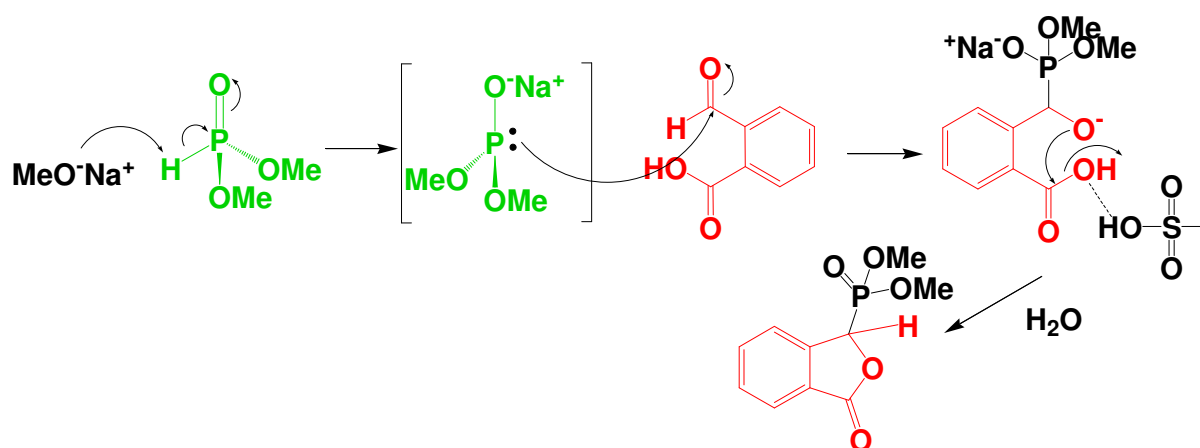
Esquema 35 – Retrossíntese da reação de Wittig-Horner

A preparação do fosfonato foi feita pela reação 2-carboxibenzaldeído (**138**) e dimetilfosfito na presença do metóxido de sódio, seguida pela adição do ácido metanossulfônico, levando a formação do fosfonato com rendimento de 99% (Esquema 36) (NAPOLITANO *et al.*, 1985).



Esquema 36 - Preparação do fosfonato **139**

A proposta mecanística encontra-se no Esquema 37. O dimetilfosfito na presença de metóxido de sódio gera a fosforana, intermediário muito reativo e instável, que ataca a carbonila do aldeído formando o intermediário que sofre ciclização na presença do ácido metano sulfônico.



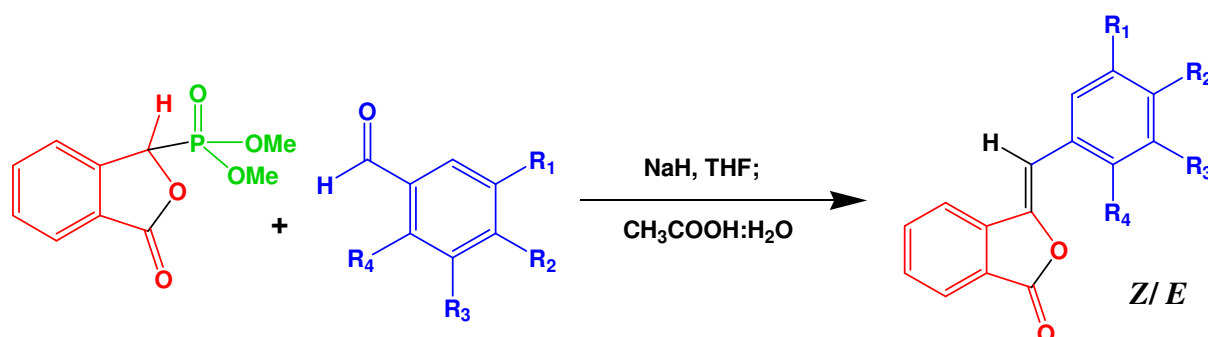
Esquema 37 – Mecanismo proposto para a obtenção do fosfonato

O Tr da mistura dos isômeros do composto **139** foi de 5,9 e 6,12 min com pico base 133 ( $M^+$ ; 100), o pico é referente ao fragmento  $C_8H_5O_2$ . Foi feita análise de RMN de  $^1H$  confirmando a formação do fosfonato **139**, os sinais apareceram todos



dobrados por causa da presença do fosforo. Assim as duas metoxila apareceram com  $\delta = 3,60$  e  $3,93$  ppm aparecendo como um dubleto com  $J = 12$  Hz, o H-7 do anel de 5 membros também apareceu com seu sinal duplicado por causa do fosforo, com  $\delta = 5,71-5,74$  ppm (d,  $J = 12$  Hz). Os quatro hidrogênios do anel aromático apareceram na região de  $7,59-7,97$  ppm.

Após a obtenção do composto **139** preparou-se alguns benzofuranos contendo um anel lactônico pela reação do fosfonato **139** com alguns benzaldeídos substituídos na presença de NaH, obtendo-se os produtos de interesse com rendimento de 67-99% (NAPOLITANO *et al.*, 1985) (Esquema 38, Tabela 8).



Esquema 38 – Obtenção de compostos contendo o esqueleto C

Tabela 8 – Obtenção de compostos contendo anel lactônico

Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Tempo (h)	Rendimento (%)		
						Z	E	Global*
<b>140</b>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H	H	93	76	20	96
<b>141</b>	H	H	OMe	H	20	98	1	99
<b>142</b>	OMe	OMe	H	OMe	3	54	37	97
<b>143</b>	H	F	Br	H	4	98	1	99
<b>144</b>	H	F	H	H	4	69	--	69
<b>145</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	26	35	32	67

\* Rendimentos isolados

O isômero **140Z** foi separado por cromatografia em coluna e sua pureza foi determinada por CG com  $T_r = 30,6$  min e rampa de 100/5/7/280/6 (Figura 24).

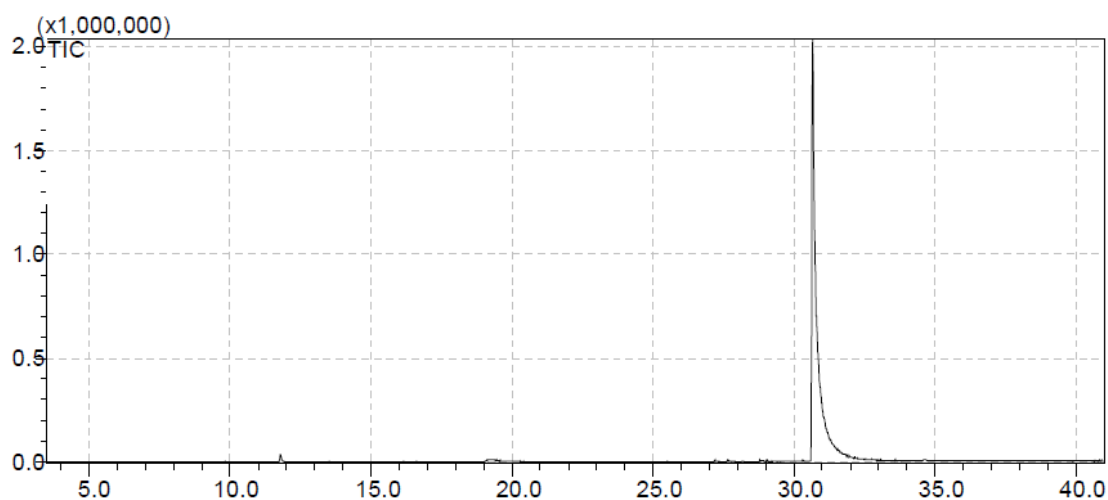


Figura 24 - Pureza do isômero **140Z** determinada por CG.

O isômero **140E** foi obtido contendo uma impureza que não foi possível separar por cromatografia em coluna, pois apresentava o mesmo  $R_F$  do produto. No entanto verificou-se no CG-EM que esta impureza não se tratava do isômero **140Z**, pois apresentou pico base com  $m/z = 163$  com  $T_r = 26,8$  min e o produto **140E** apresentou  $T_r = 28,1$  min com  $m/z = 266$  referente ao íon molecular do composto (Figura 25).

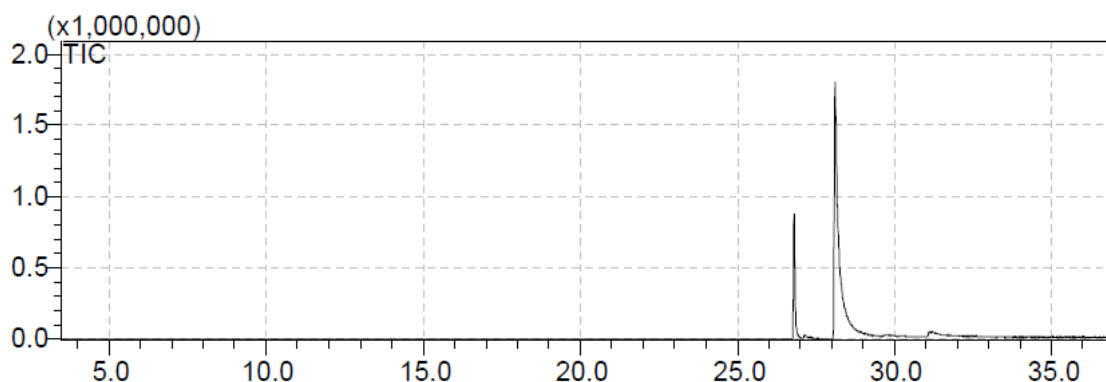


Figura 25 – Composto **140E** contendo impureza

Os compostos foram analisados por RMN de  $^1\text{H}$  e alguns por RMN de  $^{13}\text{C}$ . Todos tiveram sua pureza determinada por CG. A estereoquímica do isômero obtido

com maior rendimento foi determinada por NOE através da irradiação do hidrogênio vinílico H-7' com  $\delta = 6,35$  ppm, verificando assim a interação espacial deste hidrogênio com os hidrogênios vizinhos. Foram observados os sinais referentes aos H-2', H-6' e H-5 com  $\delta = 7,21-7,23$ ;  $7,50-7,54$  e  $7,68-7,94$  ppm, confirmando assim a configuração *Z* do isômero obtido com maior rendimento (**140Z**) (Figura 26).

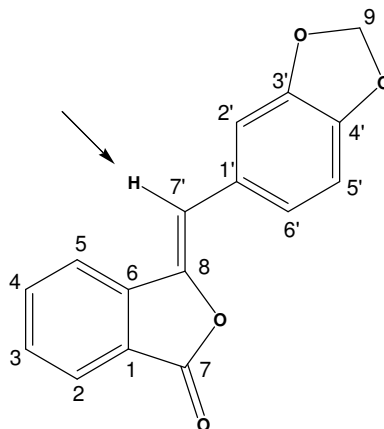


Figura 26 – Determinação da configuração *Z* do composto **140Z**

O composto **141** apresentou  $T_r = 28,43$  min e pico base referente ao íon molecular do composto  $C_{16}H_{12}O_3$  com  $m/z = 252$ . A estereoquímica do composto também foi determinada por NOE através da irradiação do H-7', observando-se assim a correlação do H-7' com os H-2', H-6' e H-5 que apresentam  $\delta = 7,41-7,43$  e  $7,93-7,95$  ppm respectivamente, levando a informação de que a estereoquímica do composto obtido com maior rendimento, de 98% é a *Z* também (**141Z**).

O composto **142** foi obtido na forma de mistura dos isômeros *Z* e *E*, tentou-se separar várias vezes por purificação em coluna empregando diferentes gradientes de solvente, mas não foi possível. A mistura dos isômeros do composto **142** apresentou  $T_r = 31,13$  e  $33,7$  min, sendo o pico base o íon molecular, com  $m/z = 312$  para  $C_{18}H_{16}O_5$ . O espectro de RMN de  $^1H$  apresentou vários sinais na região da metoxila, cuja integral correspondeu aos 9 hidrogênios dos 3 grupos OMe ligados ao anel aromático com  $\delta = 3,81 - 3,97$  ppm, os H-7' e H-5' apareceram com  $\delta = 6,54-6,61$  e  $6,87-7,02$  ppm e os 5 hidrogênios aromáticos restantes apareceram com  $\delta = 7,48-7,93$  ppm. Como não se separou os isômeros *Z* e *E*, eles apareceram no espectro de RMN de  $^{13}C$  com sinais dobrados, mas deslocamentos muito próximos,

ao invés de aparecer 3 picos na região da metoxila apareceram 6 e assim se prosseguiu para os demais sinais da molécula, coincidindo apenas o C-2', C-7' e o C-7 com  $\delta = 100,76$ ;  $109,35$  e  $167,22$  ppm respectivamente.

Os isômeros **143Z** e **143E** foram separados por cromatografia em coluna, apresentando  $T_r = 29,53$  e  $27,3$  min respectivamente. No espectro de massa o pico base apresentou  $m/z = 183$  ( $M^+$ ; 100), o íon molecular apresentou intensidade um pouco menor que o pico base. No espectro de RMN de  $^1H$  o H-7 ligado a um carbono  $sp^2$  apareceu como um singleto com  $\delta = 6,31$  ppm, os outros sinais saíram na região dos aromáticos. No espectro de RMN de  $^{13}C$ , o sinal do carbono ligado ao flúor apareceu duplicado, referente ao C-4' com  $\delta = 157,42$  e  $159,91$  ppm, o C-5' ligado ao bromo apareceu com  $\delta = 104,31$  ppm e o C-7 ligado diretamente a carbonila apareceu com  $\delta = 166,6$  ppm.

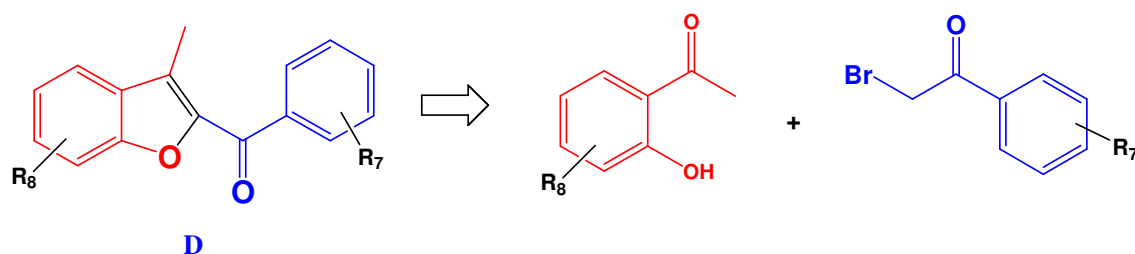
A purificação do composto **144** forneceu dois produtos puros, acreditava-se que se tratava dos isômeros *Z/E*. Através da análise por CG-EM observou-se  $T_r = 25$  min e pico base com  $m/z = 240$ , referente ao íon molecular. O outro composto apresentou  $T_r = 29,3$  min e  $m/z = 318$ , maior do que a massa do composto **144**, confirmando a formação de apenas um dos isômeros. Sua estrutura foi confirmada por RMN de  $^1H$ , o H-7' apresentou  $\delta = 6,40$  ppm e os H-3' e H-5' vizinhos ao carbono ligado ao flúor apareceram com mesmos  $\delta = 7,09-7,13$  ppm. No espectro de RMN de  $^{13}C$  o C-7' apresentou  $\delta = 105,82$  ppm, os carbonos vizinhos ao carbono ligado ao flúor C-3' e C-5' apresentaram  $\delta = 115,71$  e  $115,94$  ppm respectivamente, o C-4' ligado ao flúor apareceu duplicado com  $\delta = 161,25$  e  $166,94$  ppm.

Não foi possível separar os isômeros do composto **145**, sendo observada a proporção dos isômeros de 1 : 1,1 por CG-EM. Acredita-se que o isômero em maior quantidade seja o **145Z**, assim como para todos os outros compostos, pois o isômero *Z* encontra-se menos impedido estericamente do que o isômero *E*. O composto **145** apresentou  $T_r = 29,3$  e  $31,39$  min, sendo este último mais intenso referente ao  $T_r = 31,39$ . O EM confirmou a formação do composto pelo aparecimento de um dos fragmentos do composto  $C_{15}H_9O_4N$  com  $m/z = 267$ . Tentou-se solubilizar o composto em vários solventes para fazer o espectro de RMN de  $^1H$ , mas o

composto não foi solúvel em nenhum dos solventes deuterados disponíveis no laboratório, como metanol-D<sub>4</sub>, clorofórmio-D<sub>1</sub>, acetona-D<sub>6</sub>, DMSO-D<sub>6</sub> e acetonitrila-D<sub>3</sub>.

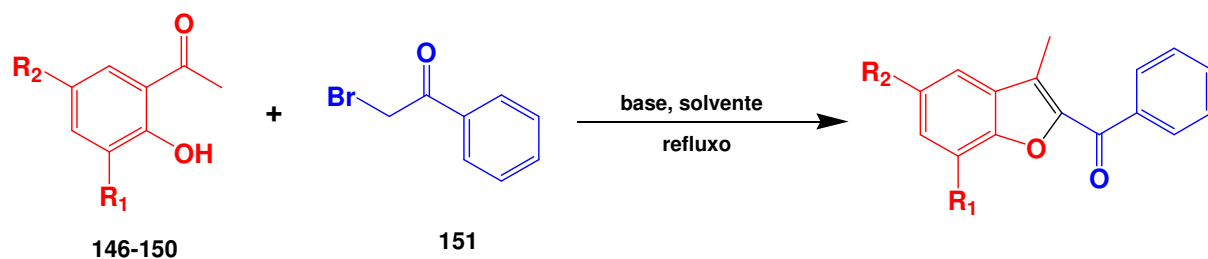
### 3.4 Obtenção de compostos benzo[*b*]furanos do tipo D e seus derivados

Os compostos benzo[*b*]furanos do tipo D foram obtidos em uma etapa reacional, através da condensação entre 2-hidroxiacetofenona substituídas com bromoacetofenona, na presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou KOH (ROMAGNOLI *et al.*, 2009) (Esquema 39).



Esquema 39 – Retrossíntese da obtenção do esqueleto D

Foram empregados duas condições reacionais, na primeira foi empregado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em acetona sob refluxo para a obtenção dos compostos **152** – **154**. Para os compostos **155** e **156** foram empregados KOH em DMF/Tolueno na proporção de 1:1, fornecendo os produtos com um menor tempo reacional (Esquema 40, Tabela 9).



Esquema 40 – Obtenção dos compostos benzo[*b*]furanos

Tabela 9 – Condições reacionais dos compostos benzofuranos obtidos por condensação

Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Tempo (h)	Rendimento (%)
<b>152</b>	H	H	24	31
<b>153</b>	H	OMe	9	16
<b>154</b>	NO <sub>2</sub>	Me	16	95
<b>155</b>	H	F	0,5	83
<b>156</b>	NO <sub>2</sub>	Cl	0,5	46

Os compostos **152** e **153** apresentaram Tr= 23,57 e 27,37 min, para o composto **152** o íon molecular apareceu com  $m/z= 236$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. O composto **153** apresentou o pico base com  $m/z= 265$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>.

Análise de RMN de <sup>1</sup>H do composto **154** apresentou dois singletos com  $\delta = 2,58$  e  $2,69$  ppm referentes as duas metilas da posição H-8 e H-9, todos os outros sinais e integrais corresponderam ao esperado. Nos dados obtidos da análise de RMN de <sup>13</sup>C, as metilas se encontram em  $\delta = 9,9$  e  $21,14$  ppm, referentes aos C-8 e C-9 respectivamente, o C-3 ligado ao grupo nitro apresentou  $\delta = 133,01$  ppm, já os carbonos ligados ao átomo de oxigênio apareceram em um campo de  $\delta = 144,49$ ;  $150,18$  e  $184,58$  ppm referente aos C-8', C-2 e C-7' respectivamente, o que nos levou a elucidação do composto **154**, não sendo possível obter seu EM.

Os compostos **155** e **156** apresentaram no espectro de CG-EM Tr= 23,34 e 30,4 min respectivamente. O composto **155** apresentou pico base com  $m/z = 253$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>F, o pico do íon molecular do composto **156** com  $m/z = 315$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>NCl apareceu com intensidade baixa. A estrutura do composto **155** foi confirmado pela análise do espectro de RMN de <sup>13</sup>C, a metila C-8 apareceu com  $\delta = 9,9$  ppm, os carbonos C-8'; C-2 e C-7' ligados ao átomo de oxigênio apareceram com  $\delta = 149,13$ ;  $154,19$  e  $185,32$  ppm respectivamente, a

presença do átomo de flúor ligado ao C-5 teve seu sinal duplicado com  $\delta = 161,93$  e  $164,40$  ppm.

A estrutura do composto **156** foi confirmada pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , a metila H-8 apareceu com  $\delta = 2,7$  ppm, os H-3', H-4' e H-5' apareceram como um multipeto com  $\delta = 7,56-7,66$  ppm, o H-6 com  $\delta = 7,97-8,0$  ppm e os H-2', H-6' e H-4 com  $\delta = 8,29-8,32$  ppm.

### **3.5 Ensaio biológicos**

#### **3.5.1 Atividade frente às formas epimastigotas de cepas Y do *Trypanosoma cruzi* e promastigotas de *Leishmania amazonensis***

Alguns dos compostos benzofurânicos sintetizados foram enviados para testes de atividade antiparasitária frente às formas epimastigotas e tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* e promastigotas de *L. amazonensis*. A leishmaniose é uma doença crônica, de manifestação cutânea ou visceral, transmitido ao homem pela picada de mosquitos flebotomíneos do gênero *Leishmania*, pertencente a uma das 30 espécies do gênero *Phlebotomus* e *Lutzomya*. A leishmania ainda não apresenta tratamento adequado, por isso o interesse em pesquisar compostos ativos.

Alguns dos compostos testados mostraram atividade promissora (Tabela 10). Os resultados foram expressos como porcentagem de inibição em relação ao controle. A concentração inibitória de 50% ( $\text{IC}_{50}$ ) foi determinada por regressão logarítmica dos dados obtidos (REX *et al.*, 2008).

Tabela 10 – Atividade das neolignanas frente às formas epimastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi*.

Compostos	Epimastigota	CC <sub>50</sub> (µM)	Tripomastigota
	IC <sub>50</sub> (µM)		EC <sub>50</sub> (µM)
<b>95</b>	39,5 ± 4,3	850	--
<b>96</b>	55 ± 3,1	--	>271
<b>98</b>	24,5 ± 5,5	740	--
<b>99</b>	> 228,2	--	--
<b>102</b>	32,5 ± 8,5	69	--
<b>Benzonidazol</b>	24,3	--	--

(--) não foi testado

Dentre as cinco neolignanas testadas (**95**, **96**, **98**, **99** e **102**) frente às formas epimastigota do *T. cruzi*, a neolignana **98** demonstrou ser a mais ativa, com atividade muito próxima ao padrão utilizado. A inserção da função aldeído na cadeia alifática do composto **95** contribui na melhora da atividade do composto **102**. No entanto a substituição da hidroxila livre do composto **95** com um grupo buteno, como em **98**, foi o composto mais ativo, sugerindo que as modificações realizadas nestas duas posições do composto **95**, pode contribuir significativamente para a melhoria da atividade tripanocida. Os compostos apresentaram baixa citotoxicidade sobre as células LLCMK<sub>2</sub> e foram inativos frente as formas tripomastigotas de *T. cruzi*.



Tabela 11 - Atividade das neolignanas frente às formas promastigota de *L. amazonensis*.

Compostos	Promastigota
	IC <sub>50</sub> (μM)
<b>95</b>	25,6 ± 4,9
<b>96</b>	8,68 ± 0,5
<b>98</b>	15,0 ± 1,5
<b>99</b>	20,3 ± 5,5
<b>102</b>	14,1 ± 3,3

Todos os compostos testados apresentaram boa atividade frente a forma promastigota da *L. amazonensis*. Os compostos mais ativos foram **96**, **98** e **102**, todos derivados do composto **95**, as modificações estruturais contribuíram com o aumento da atividade leishmanicida para todos os compostos testados. A inserção de uma cadeia alquílica saturada contendo 3 carbonos foi o grupo mais eficiente no aumento da atividade com um IC<sub>50</sub> = 8,68 μM para o composto **96**. Uma das relações observadas é que conforme foi aumentando o tamanho da cadeia alifática diminui a atividade antileishmania, como o composto **98** contendo 4 carbonos na cadeia lateral com IC<sub>50</sub> = 15,0 μM e o composto **99** contendo 8 carbonos na cadeia lateral com IC<sub>50</sub> = 20,3 μM. A oxidação do composto **95** contribui também com o aumento da atividade, sendo o composto **102** mais ativo do que o composto alquilado contendo 4 carbonos, só não foi mais ativo do que o composto **96**, obtido pela inserção de 3 carbonos na cadeia lateral, alterando a função álcool para éter.

Tabela 12 - Atividade dos compostos benzofuranos testados frente às formas epimastigotas e tripomastigota de *T. cruzi* e promastigotas de *L. amazonensis*.

Compostos	Epimastigota	Tripomastigota	Promastigota
	IC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)
<b>111</b>	100 ± 1,4	393 ± 12,8	44 ± 4,7
<b>112</b>	180 ± 1,3	inativo	143 ± 4,6
<b>127</b>	96 ± 0,3	278 ± 0,4	80 ± 0,5
<b>129</b>	72 ± 1,2	>418	10 ± 0,2
<b>131</b>	>320	inativo	59 ± 3,7
<b>133</b>	190 ± 0,8	inativo	30,7 ± 0,2
<b>135</b>	>360	inativo	--
<b>137</b>	>514	>514	72 ± 2,7
<b>140Z</b>	>370	--	311 ± 1,4
<b>140E</b>	210 ± 4,3	--	25 ± 3,1
<b>141Z</b>	50 ± 3,3	>396	47,9 ± 7,9
<b>142</b>	230 ± 2,6	inativo	--
<b>143Z</b>	>313	inativo	--
<b>144Z</b>	>416	inativo	--
<b>145</b>	>374	inativo	--
<b>154</b>	>338	inativo	--

(--) não foi testado

Os compostos benzofuranos testados apresentaram menor atividade tripanocida que as neolignanas. Dos compostos testados frente à forma epimastigota de *T. cruzi*, contendo o esqueleto B (**111** - **137**), o mais ativo foi o

composto **129** contendo um grupo nitro. Dos compostos testados contendo o esqueleto C (**140 - 145**), o mais ativo foi o composto **141** contendo apenas uma metoxila na estrutura, quando se aumentou o número de substituintes contendo metoxila o composto perdeu atividade tripanocida frente as formas epimastigota de *T. cruzi*. Apenas um composto (**154**) contendo o esqueleto D foi testado, no entanto ele foi inativo. Dentre todos os esqueletos benzofuranos, o mais ativo frente à forma epimastigota de *T. cruzi* foi o composto **141**. Frente às formas tripomastigotas todos os compostos testados apresentaram  $IC_{50} > 100 \mu M$  ou foram inativos.

Já em relação à atividade leishmanicida contra as formas promastigotas, alguns compostos benzofuranos apresentaram interessantes atividades. Os compostos mais ativos em ordem decrescente de atividade foram **129**, **140E**, **133**, e **111**, com  $IC_{50} = 10$ ;  $25$ ;  $30,7$  e  $44 \mu M$  respectivamente. Dentre os compostos contendo o esqueleto B, o mais ativo foi o composto **129**, contendo apenas um substituinte nitro em *orto* em relação ao átomo de oxigênio. Quando se acrescentou substituintes em *para* em relação ao átomo de oxigênio, como em **133** pela inserção de uma metila a atividade diminui. Quando o substituinte em *para* foi um átomo de cloro (**135**), o composto perdeu atividade.

Os compostos contendo o esqueleto C também apresentaram interessantes atividades frente as formas promastigotas de *L. amazonensis*. Dentre eles o composto **140E** com  $IC_{50} = 25 \mu M$  foi o mais ativo, contendo o grupo metilenodioxí como substituinte, seu isômero **140Z** foi bem menos ativo, com  $IC_{50} = 311 \mu M$ . O segundo composto mais ativo contendo esqueleto C, foi o **141** com uma metoxila como substituinte ( $IC_{50} = 47 \mu M$ ), a adição de outras metoxilas fez com que o composto perdesse a atividade.

### **3.5.2 Ensaio bioquímico com a enzima gGAPDH do *Trypanosoma cruzi***

Os compostos **95-96**, **98-99**, **102**, **111-112**, **129**, **131**, **133**, **135** e **137** foram testados frente à enzima gGAPDH do *T. cruzi*, no entanto nenhum dos compostos apresentou atividade. Como alguns compostos apresentaram boa atividade

tripanocida *in vitro*, mecanismo de ação não se passa pela inibição desta enzima do parasita.

### 3.5.3 Atividade frente à tuberculose

A fim de se obter mais informações sobre a atividade biológica dos compostos sintetizados, os mesmos foram submetidos ao ensaio frente ao bacilo de Koch, *Mycobacterium tuberculosis*.

Tabela 13 – Atividade das neolignanas frente à *M. tuberculosis*

<b>Compostos</b>	<b>CIM (µg/mL)</b>
<b>95</b>	>250
<b>96</b>	125
<b>98</b>	31,25
<b>99</b>	--
<b>102</b>	31,25
<b>105</b>	31,25
<b>Isoniazida</b>	0,02

(--) não foi testado

Os compostos são considerados ativos, quando a CIM  $\leq$  64 µg/mL (HIGUCHI *et al*, 2008). Das cinco neolignanas testadas, a **98**, **102** e **105** apresentaram atividade frente à tuberculose. Com relação aos substituintes da cadeia lateral ligado ao átomo de oxigênio, o composto contendo uma insaturação foi o mais ativo, com CIM = 31,25 µg/mL, os compostos oxidado (**102**) e hidrogenado com uma ruptura no anel de 5 membros (**105**) também foram ativos.

Tabela 14 - Ensaio dos compostos benzofuranos frente à *M. tuberculosis*

<b>Compostos</b>	<b>CIM (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>
<b>111</b>	31,25
<b>112</b>	125
<b>125</b>	--
<b>127</b>	31,25
<b>129</b>	15,12
<b>131</b>	--
<b>133</b>	>250
<b>135</b>	>250
<b>137</b>	125
<b>Isoniazida</b>	0,02

(--) não foi testado

Dos compostos benzofuranos testados, apenas os compostos com o esqueleto B foram ativos frente à tuberculose. Os compostos testados com esqueleto C e D foram inativos (**140Z**, **141 – 145** e **154**), com CIM= >250  $\mu\text{g/mL}$ . Dos quinze compostos benzofurânicos testados, três apresentaram atividade frente à *M. tuberculosis*. O composto **129** contendo um grupo nitro no anel aromático foi o mais ativo, com CIM = 15,12  $\mu\text{g/mL}$ . O composto **111** contendo uma metoxila no anel aromático, e o composto **127** com duas metilas no anel aromático apresentaram CIM = 31,25  $\mu\text{g/mL}$ .

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foram obtidos oito neolignanas, sendo 5 inéditas, obtidas por reações de alquilação, oxidação e redução do composto **95**. Foram obtidos 2 compostos benzofuranos pelo acoplamento de McMurry e 7 compostos, sendo 5 inéditos pelo acoplamento de Sonogashira. As reações de acoplamento de Sonogashira foram mais eficientes na obtenção de anéis benzofurânicos, além do seu preparo ser mais simples, necessita apenas de agitação a temperatura ambiente. O cuidado que se preza e determina a eficiência do catalisador é a atmosfera inerte, enquanto que nas reações de McMurry há vários fatores que diminuem a eficiência da reação, todos os reagentes devem estar extremamente puros e secos, é realizada a baixa temperatura, seguida de aquecimento sob atmosfera inerte.

Os 6 compostos benzofuranos contendo anel lactônico, sendo um composto inédito, foram preparados pela reação de Wittig-Horner. Foram obtidos mais 5 compostos benzofuranos, sendo 3 inéditos, pela condensação de 2-hidroxiacetofenona substituídas com bromoacetofenona.

Alguns dos compostos sintetizados mostraram inibição da proliferação de formas infectantes do *T. cruzi*. A neolignana **98** foi o composto mais ativo frente às formas epimastigotas e apresentou baixa citotoxicidade sobre as células LLCMK<sub>2</sub>. Nenhum dos compostos testados apresentou atividade frente às formas tripomastigotas do *T. cruzi* e frente à enzima gGAPDH do *T. cruzi*. Alguns compostos, como o **96** e **129**, apresentaram boa atividade frente às formas promastigotas de *L. amazonensis*, e o composto **129** o mais ativo frente à *M. tuberculosis*.

Com base nos dados obtidos em geral as neolignanas demonstraram ser mais ativas do que seus análogos contendo os esqueletos B, C ou D. um grupo benzofurano. Dos compostos contendo o esqueleto B o que mais se destacou com interessantes atividades frente a maioria dos ensaios também foi o composto **129** contendo apenas um grupo nitro como substituinte.

## 5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 5.1 Materiais e equipamentos utilizados

As análises de RMN de  $^1\text{H}$  a 200 e 400 MHz e RMN de  $^{13}\text{C}$  a 50 e 100 MHz foram registradas em um espectrômetro Bruker AC-200 e Bruker Avance DRX 400 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos foram expressos em  $\delta$  (ppm) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz).

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram registrados em espectrofotômetro Bomem modelo M102 com transformada de Fourier e calibração interna. As amostras foram maceradas em KBr e prensadas de forma a gerar as pastilhas utilizadas na obtenção dos espectros de absorção. A quantidade utilizada de composto foi de 1% em relação à massa da pastilha. As absorções foram expressas em número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Os espectros de massas (EM) foram registrados em um cromatógrafo em fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas modelo EM QP5000 da Shimadzu.

As colunas cromatográficas *flash* foram feitas utilizando sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck.

As análises cromatográficas em camada delgada foram efetuadas empregando-se as placas comerciais Riedel-de Haën (60 F 254) da Aldrich, as quais foram reveladas em luz ultravioleta (254 nm) e solução de vanilina em ácido sulfúrico e etanol (vanilina 6% m/v, 4% de ácido sulfúrico e 10% de água, v/v em etanol).

As reações empregando o forno micro-ondas foram realizadas no aparelho Discovery<sup>®</sup> - CEM.

O banho de ultrassom utilizado foi um Branson modelo 1510.

## 5.2 Isomerização do eugenol (93) a isoeugenol (94)

Em um balão de duas bocas adaptado a um sistema de refluxo adicionou-se 1-pentanol (2,2 mL) e KOH (0,751 g; 13,42 mmol), deixou-se agitando sob aquecimento até atingir 170 °C, esta temperatura foi mantida e adicionou-se o eugenol (0,500 g; 3,05 mmol). Após 10 horas de reação resfriou-se o sistema reacional a temperatura ambiente para posterior neutralização com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> diluído, fez-se 3 partições com acetato de etila (100 mL), secou com MgSO<sub>4</sub>, filtrou e evaporou o solvente sob pressão reduzida. O material orgânico foi analisado por CG e RMN de <sup>1</sup>H. O composto **94** foi obtido com 98% de rendimento (0,490 g; 3 mmol) na forma de mistura dos isômeros **Z:E**, na proporção de 1:2 respectivamente.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,85 (dd, *J*= 8 Hz e *J*= 2 Hz; 3H, H-9 ); 3,86 (s, 3H, OMe); 5,13 (sl, 1H, OH); 6,06 (qto, *J*= 16 Hz; 1H, H-8); 6,31 (dd, *J*= 8 Hz e *J*= 2 Hz; 1H, H-7); 6,82-6,91 (m, 3H, H-Ar).

**EM, *m/z* (%):** **94Z** (Tr= 6,4 min) e **94E** (Tr= 7,0 min); 164 (M<sup>+</sup>; 100), 149 (39), 131 (27), 121 (19), 103 (34), 91 (30), 77 (42), 55 (44), 51 (18).

## 5.3 Síntese da neolignana (**±**)-3,5'-dimetoxi-4-hidroxi-4',7-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno (95)

Em uma solução do composto **94** (0,500 g; 3,04 mmol) em diclorometano (10 mL), foi gotejada uma solução de IDA (0,303 g; 0,94 mmol) em diclorometano (12 mL) durante 3h a temperatura ambiente sob agitação, a reação foi mantida por 48 h. Em seguida adicionou-se novamente IDA (0,303 g; 0,94 mmol), gotejando-se durante 3h e manteve-se por mais 14h, após este período adicionou-se bicarbonato de sódio (0,373 g; 4,45 mmol) e a agitação foi continuada por 3 h. Após este período o NaHCO<sub>3</sub> foi filtrado e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Fez-se a purificação por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica flash e eluente hexano e acetato de etila (6:1). Obteve-se o composto **95** como um sólido branco com 51% de rendimento (0,255 g; 0,78 mmol).



**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,37 (d, 3H,  $J_{9,8} = 8,0$  Hz; H-9 ); 1,87 (dd, 3H,  $J_{9,8} = 6,0$  Hz;  $J_{9,7} = 2,0$  Hz; H-9'); 3,45 (dq,  $J = 4,0$  Hz;  $J = 16,0$  Hz; 1H, H-8); 3,88 (s, 3H, OMe); 3,89 (s, 3H, OMe); 5,1 (d, 1H,  $J_{7,8} = 10,0$  Hz; H-7); 5,62 (s, 1H, OH); 6,1 (dq,  $J = 16,0$  Hz;  $J = 4,0$  Hz; 1H, H-8'); 6,34 (dq,  $J = 16,0$  Hz;  $J = 4,0$  Hz; 1H, H-7'); 6,76-6,97 (m, 5H, Ar-H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  17,63 (C-9); 18,34 (C-9'); 45,64 (C-8); 56,02 (2 OMe); 93,79 (C-7); 108,97 (C-2); 109,41 (C-6'); 113,36 (C-5); 114,11 (C-2'); 119,98 (C-6); 123,48 (C-8'); 130,97 (C-7'); 132,17 (C-1); 132,24 (C-3'); 133,32 (C-1'); 144,19 (C-4'); 145,83 (C-5'); 146,65 (C-4); 146,71 (C-3).

**CG-EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 31,17 min); 326 ( $M^+$ : 100), 311 (17), 151 (13), 137 (13), 202 (9), 91 (8), 283 (7), 77 (6), 115 (6), 131 (6), 174 (5), 189 (5), 309 (5), 55 (4), 269 (3), 235 (2), 223 (1).

**IV (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3445, 2932, 2845, 1676, 1598, 1513, 1269, 1033, 820.

### 5.3.1 Obtenção dos derivados da neolignana ( $\pm$ )-3,5'-dimetoxi-4-hidroxi-4',7'-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno (**95**)

#### 1) Alquilação com $\text{K}_2\text{CO}_3$ em acetona

Em um balão de duas bocas contendo uma solução de um equivalente do composto **95** (0,05 g; 0,153 mmol) em acetona (5 mL), foi adicionado o haleto de alquila (1,3 equivalente) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 equivalentes). Deixou-se o sistema sob refluxo acompanhando a reação por cromatografia, até o consumo total do material de partida (vide Tabela 3). O produto foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano e acetato de etila (9:1) (Tabela 3).

#### 2) Alquilação com KOH em DMF/Tolueno (1:1)

Em um balão de duas bocas adaptado a um sistema de refluxo adicionou-se o composto **95** (0,050 g; 0,153 mmol) em DMF e tolueno (1:1) (10 mL) e KOH (1,1 eq.),

após 20 min. de reação a 50 °C adicionou-se o haleto de alquila (1,1 eq.). Deixou-se o sistema sob refluxo acompanhando a reação por cromatografia, até o consumo total do material de partida. O produto foi concentrado, particionou-se com uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), extraiu com acetato de etila (3 x 20 mL) e uma vez com água destilada (30 mL), purificou-se por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano e acetato de etila (9:1) (Tabela 4).

**3,5'-dimetoxi-4-propoxi-4',7-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno (96):** 64% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,03 (t, *J* = 8,0 Hz; 3H, H-12); 1,38 (d, 3H, *J*<sub>9,8</sub> = 8,0 Hz; H-9); 1,87 (dd, *J* = 4,0 Hz e *J* = 8,0 Hz; 3H, H-9'); 1,85 (sex, *J* = 8,0 Hz; 2H, H-11); 3,46 (dq, *J* = 8,0 Hz; 1H; H-8); 3,85 (s, 3H, OMe); 3,89 (s, 3H, OMe); 3,97 (t, *J* = 8,0 Hz; 2H; H-10); 5,11 (d, 1H, *J*<sub>7,8</sub> = 8,0 Hz; H-7); 6,1 (dq, *J* = 8,0 Hz e *J* = 16,0 Hz; 1H, H-8'); 6,36 (dd, *J* = 16,0 Hz; 1H; H-7'); 6,76-6,98 (m, 5H, Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 10,39 (C-12); 17,62 (C-9); 18,35 (C-9'); 22,44 (C-11); 45,53 (C-8); 55,94 (OMe); 56,06 (OMe); 70,55 (C-10); 93,7 (C-7); 109,28 (C-2); 110,1 (C-2'); 112,6 (C-5); 113,32 (C-6'); 119,23 (C-6); 123,44 (C-8'); 130,93 (C-7'); 132,16 (C-1); 132,59 (C-1'); 133,3 (C-3'); 144,15 (C-5'); 146,62 (C-4'); 148,7 (C-4); 149,55 (C-3).

**CG-EM, *m/z* (%):** (Tr = 33,46 min); 326 (M<sup>+</sup> : 100), 137 (63), 311 (53), 151 (46), 202 (45), 163 (40), 91 (36), 115 (30), 77 (30), 189 (26), 293 (22), 327 (21), 283 (20), 265 (18), 55 (18), 233 (14), 251 (13).

**IV (KBr,  $\bar{\nu}$  max/cm<sup>-1</sup>):** 2962, 2933, 2874, 2361, 1683, 1598, 1520, 1464, 1421, 1377, 1327, 1264, 1221, 1139, 1035, 976, 853, 806, 746, 645.

**Anal. Elem. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> :** Calculado: C 74,97%, H 7,66%; Encontrado : C 74,25%, H 7,09%.

**3,5'-dimetoxi-4-(metil propoxi-2-eno)-4',7-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno (97)** : (0,045 mmol) 30%.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  1,38 (d,  $J_{9,8}$  = 4,0 Hz; 3H; H-9); 1,73 (s, 3H; H-13); 1,77 (s, 3H; H-14); 1,87 (dd,  $J_{9,8}$  = 8,0 Hz; 3H, H-9'); 3,4-3,5 (m, 1H; H-8); 3,85 (s, 3H, OMe); 3,89 (s, 3H, OMe); 4,58 (dl, 2H,  $J_{10,11}$  = 8,0 Hz; H-10); 5,11 (d, 1H,  $J_{7,8}$  = 8,0 Hz; H-7); 5,5-5,53 (tl,  $J_{11,10}$  = 8,0 Hz; 1H, H-11); 6,10 (dq,  $J$  = 8,0 Hz;  $J$  = 12,0 Hz; 1H; H-8'); 6,36 (dd,  $J$  = 12,0 Hz; 1H; H-7'); 6,77-6,98 (m, 5H, Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  17,6 (C-9); 18,22 (C-9'); 18,37 (C-14); 25,82 (13); 45,53 (C-8); 55,93 (2 OMe); 65,78 (C-10); 93,72 (C-7); 109,22 (C-2); 109,71 (C-2'); 112,66 (C-5); 113,31 (C-6'); 119,1 (C-6); 119,93 (C-11); 123,47 (C-8'); 130,92 (C-7'); 132,16 (C-1'); 132,62 (C-3'); 133,28 (C-1); 137,58 (C-12); 144,15 (C-5'); 146,6 (C-4'); 148,35 (C-4); 149,57 (C-3).

**CG-EM, m/z (%)**: (Tr = 34,4 min); 203 (M<sup>+</sup> : 100), 191 (70), 91 (53), 115 (47), 171 (46), 161 (46), 128 (43), 217 (35), 145 (32), 69 (27), 77 (27), 55 (20), 326 (20), 347 (14), 293 (12), 309 (9).

**IV (KBr,  $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ )**: 2964, 2852, 2362, 2336, 1737, 1606, 1511, 1464, 1365, 1315, 1247, 1168, 1098, 1015, 963, 821, 721, 668, 583, 514.

**Anal. Elem. Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>** : Calculado: C 76,11%, H 7,66%; Encontrado : C 76,01%, H 7,09%.

**3,5'-dimetoxi-4-(butil-3-en-2-metil-1-oxi)-4',7-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno (98)**: Rendimento (0,1484 mmol), 99%.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  1,38 (d,  $J_{9,8}$  = 8,0 Hz; 3H, H-9); 1,80 (dd,  $J$  = 12,0 Hz; 6H; H-13 e H-9'); 3,39-3,54 (m, 1H, H-8); 3,85 (s, 3H, OMe); 3,89 (s, 3H, OMe); 4,5-4,68 (m, 2H; H-12); 5,08-5,13 (m, 1H; H-7); 5,63-6,19 (m, 3H, H-8'; H-10 e H-11); 6,32-6,41 (m, 1H; H-7'); 6,77-7,98 (m, 5H, Ar-H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  17,7 (C-9); 17,8 (C-13); 18,3 (C-9'); 45,5 (C-8); 55,9 (2 OMe); 69,7 (C-10); 93,6 (C-7); 109,4 (C-2); 109,9 (C-2'); 112,9 (C-6'); 113,3 (C-12); 119,1 (C-6); 123,4 (C-5); 126,1 (C-8'); 130,6 (C-7'); 130,9 (C-1'); 132,2 (C-3'); 133,2 (C-1); 133,6 (C-11); 144,1 (C-5'); 146,6 (C-4'); 148,3 (C-4); 149,6 (C-3).

**CG-EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 33,86 min); 191 ( $M^+$  : 100), 189 (71), 115 (62), 161 (61), 91 (60), 137 (53), 190 (53), 55 (47), 77 (33), 337 (32), 293 (25), 325 (22), 349 (22), 216 (17), 53 (17), 277 (11), 233 (9), 249 (8).

**IV (KBr,  $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3022, 2960, 2362, 1735, 1680, 1592, 1513, 1464, 1421, 1382, 1338, 1264, 1223, 1141, 1076, 1033, 1000, 957, 852, 811, 739, 638, 586, 462.

**Anal. Elem. Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$  :** Calculado: C 75,76%, H 7,42%;  
Encontrado : C 75,56%, H 6,97%.

**3,5'-dimetoxi-4-octiloxi-4',7-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno (99):** Rendimento de 99% (0,152 mmol).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,88 (tl, 3H;  $J_{17,16} = 8,0$  Hz; H-17); 1,25-1,46 (m, 13H; H-12 a 16 e H-9); 1,8-1,94 (m, 5H; H-11 e H-9'); 3,42-3,5 (m, 1H, H-8); 3,85 (s, 3H, OMe); 3,89 (s, 3H, OMe); 4,00 (t,  $J = 8,0$  Hz; 2H; H-10); 5,11 (dl, 1H;  $J_{7,8} = 8,0$  Hz; H-7); 6,04-6,15 (m, 1H, H-8'); 6,36 (dd,  $J = 16,0$  Hz; 1H; H-7'); 6,74-6,99 (m, 5H, Ar-H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,07 (C-17); 17,59 (C-9); 18,35 (C-9'); 22,63 (C-16); 25,92 (C-12); 29,11 (C-14); 29,19 (C-13); 29,34 (C-11); 31,78 (C-15); 45,51 (C-8); 55,91 (OMe); 56,02 (OMe); 69,05 (C-10); 93,7 (C-7); 109,19 (C-2); 109,98 (C-2'); 112,47 (C-5); 113,28 (C-6'); 119,22 (C-6); 123,45 (C-8'); 130,9 (C-7'); 132,15 (C-1'); 132,49 (C-3'); 133,27 (C-1); 144,12 (C-5'); 146,57 (C-4); 148,68 (C-4'); 149,49 (C-3).

**CG-EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 42,7 min); 326 ( $M^+$  : 100), 327 (21), 137 (19), 202 (19), 57 (16), 151 (16), 309 (8), 77 (8), 91 (8), 189 (8), 131 (8), 283 (7), 174 (7), 115 (6), 265 (5), 233 (3), 219 (2), 53 (2).

**IV (KBr,  $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3448, 2915, 2849, 1594, 1515, 1466, 1421, 1389, 1339, 1268, 1224, 1145, 1069, 1033, 959, 853, 813, 791, 763, 719, 643, 566.

**Anal. Elem. Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4$  :** Calculado C 76,68%, H 8,73%;  
Encontrado : C 76,01%, H 8,73%.

**3,5'-dimetoxi-4-butoxi-4',7-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno (100):** Rendimento de 85% (0,129 mmol).

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,97 (t, 3H,  $J_{13,12} = 8,0$  Hz; H-13); 1,38 (d, 3H,  $J_{9,8} = 8,0$  Hz; H-9); 1,48 (dq,  $J = 8,0$  Hz; 2H; H-11); 1,82 (sex,  $J = 4,0$  Hz; 2H, H-12); 1,87 (dd,  $J = 8,0$  Hz; 3H, H-9'); 3,46 (q, 1H; H-8); 3,85 (s, 3H, OMe); 3,89 (s, 3H, OMe); 4,01 (t,  $J = 8,0$  Hz; 2H; H-10); 5,11 (d, 1H,  $J_{7,8} = 8,0$  Hz; H-7); 6,1 (dqto,  $J = 8,0$  Hz; 1H, H-8'); 6,36 (dd,  $J = 8,0$  Hz; 1H; H-7'); 6,77-6,98 (m, 5H, Ar-H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  13,85 (C-13); 17,57 (C-9); 18,34 (C-9'); 19,16 (C-12); 31,16 (C-11); 45,5 (C-8); 55,9 (OMe); 56,02 (OMe); 68,71 (C-10); 93,69 (C-7); 109,19 (C-2); 110,0 (C-2'); 112,45 (C-6'); 113,28 (C-5); 119,22 (C-6); 123,42 (C-8'); 130,89 (C-7'); 132,13 (C-1'); 132,49 (C-3'); 133,25 (C-1); 144,1 (C-5'); 146,57 (C-4); 148,68 (C-4'); 149,49 (C-3).

**CG-EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 35,0 min); 326 ( $M^+$  : 100), 311 (39), 137 (34), 202 (27), 151 (27), 163 (21), 91 (17), 77 (16), 115 (15), 131 (14), 189 (14), 309 (13), 283 (12), 174 (12), 55 (11), 265 (9), 233 (6), 219 (4).

**IV (KBr,  $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 2963, 2927, 2872, 1735, 1595, 1514, 1495, 1465, 1421, 1378, 1339, 1266, 1222, 1143, 1073, 1032, 961, 895, 857, 809, 760, 742, 637, 583, 565, 459.

**Anal. Elem. Calc. para  $C_{24}H_{30}O_4$**  : Calculado: C 75,36%, H 7,91%;  
Encontrado : C 74,90%, H 8,35%.

### 5.3.2 Obtenção da neolignana 3,5'-dimetoxi-4-hidroxi-4',7-epoxi-8,3'-neolignana-7'-eno-9'-al (102)

Em um balão adaptado a um sistema de refluxo sob agitação adicionou-se o composto **95** (0,101 g; 0,31 mmol) em dioxano (4 mL) e DDQ (0,070 g; 0,31 mmol). A reação foi mantida por 24 h, em seguida o meio reacional foi filtrado em florisil, com diclorometano (50 mL). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente hexano e acetato de etila (7:3). Obteve-se o composto **102** com rendimento de 80% (0,085 g; 0,25 mmol).

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  1,41 (d, 3H,  $J_{8,9} = 4,0$  Hz; H-9 ); 3,52 (qto,  $J = 8,0$  Hz; 1H; H-8); 3,89 (s, 3H, OMe); 3,93 (s, 3H, OMe); 5,2 (d, 1H,  $J_{7,8} = 12,0$  Hz; H-7); 6,6 - 6,65 (dd, 1H,  $J = 16,0$  Hz;  $J = 8,0$  Hz; H-9'); 6,91 – 7,04 (m, 5H, H-Ar); 7,43 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz; H-8'); 9,66 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz; H-7').

**CG-EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 35,96 min); 340 ( $M^+$  : 100), 137 (40), 151 (18), 55 (14), 77 (14), 203 (14), 177 (13), 115 (12), 91 (11), 325 (7), 189 (5), 279 (5), 307 (5), 265 (5), 247 (4), 237 (3), 215 (3).

### 5.3.3 Obtenção da neolignana 3,5'-dimetoxi-4-hidroxi-8,3'-neolignana (105)

Em um tubo vedado contendo o composto **95** (0,050 g; 0,15 mmol) e  $CHO_2NH_4$  (0,095 g; 1,5 mmol) e 10% Pd/C (0,0016 g; 0,015 mmol) irradiou-se em um forno de micro-ondas por 2 min a 40 watts de potência. A mistura foi filtrada a vácuo em um funil de placa sinterizada contendo celite, empregando como eluente DCM (50 mL) para retirar o excesso do formiato de amônia e o catalisador, evaporou-se o DCM à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia

em coluna usando hexano e acetato de etila (7:3) como solvente. Obtendo-se o produto com rendimento de 98% (0,048 g; 0,147 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  0,91 (t,  $J_{9,8}$  = 4,0 Hz; 3H, H-9' ); 1,19 (d, 3H,  $J_{9,8}$  = 8,0 Hz; H-9); 1,58 (qto,  $J$  = 8,0 Hz; 2H, H-8'); 2,49 (t,  $J_{7,8}$  = 8,0 Hz; 2H, H-7'); 2,79 (dd,  $J_{7,9}$  = 8,0 Hz; 2H, H-7); 3,33-3,42 (m, 1H, H-8); 3,8 (s, 3H, OMe); 3,86 (s, 3H, OMe); 5,44 (s, 1H, OH); 5,57 (s, 1H, OH); 6,54-6,67 (m, 4H, H-2, H-6, H-2' e H-6'); 6,78 (d,  $J_{5,6}$  = 8,0 Hz; 1H, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  13,80 (C-9'); 19,35 (C-9); 24,95 (C-8'); 34,62 (C-8); 38,03 (C-7'); 42,78 (C-7); 55,76 (OMe); 55,94 (OMe); 108,38 (C-2); 111,7 (C-6'); 113,78 (C-5); 119,16 (C-2'); 121,88 (C-6); 132,07 (C-1); 133,27 (C-1'); 133,64 (C-3'); 140,81 (C-4'); 143,52 (C-4); 145,97 (C-5'); 146,03 (C-3).

**CG-EM, m/z (%):** (Tr= 29,18 min); 193 (M<sup>+</sup> : 100), 137 (24), 330 (14), 91 (7), 163 (5), 178 (5), 119 (5), 77 (4), 105 (4), 55 (2).

#### 5.4 Reação de acoplamento cruzado de McMurry

Em um balão de duas bocas adaptado a um sistema de refluxo sob agitação, flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se uma solução de Zn em pó (2,640 g; 40,4 mmol) em THF (25 mL). Resfriou-se abaixo de 0 °C e adicionou-se lentamente TiCl<sub>4</sub> (2,22 mL; 20,2 mmol). Deixou-se reagir por 0,5 h à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, em seguida refluxou-se por 2,5 horas. Em seguida resfriou-se o sistema novamente abaixo de 0 °C para adicionar lentamente uma solução dos aldeídos (na proporção de 1:1,1 mmol) em THF (5 mL), reagiu-se por 40 minutos a 69 °C até observar o consumo de todo material de partida. A reação foi acompanhada por CCD, após o término da reação, adicionou-se uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 10% (2 mL) e extraiu-se a fase orgânica com DCM (3 x 20 mL), secou com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou e concentrou sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente

hexano e acetato de etila na proporção de 8:2 respectivamente, obtendo-se os produtos **108** - **110**.

**2-(3-Metoxiestiril)-fenol (108)**: Rendimento de 13% (103,8 mg; 0,46 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  3,88 (s, 3H; OMe); 5,05 (sl, 1H; OH); 6,81-7,43 (m, 10H, H-Ar).

**EM, m/z (%)**: (Tr= 18,7 min); 226 (M<sup>+</sup>; 100), 165 (41%), 195 (25%), 225 (22%), 211 (21%), 194 (19%), 152 (18%), 77 (11%), 166 (11%), 181 (10%), 115 (10%), 89 (9%), 63 (9%), 51(8%).

**2-(2-Hidroxiestiril)-fenol (109)**: Rendimento de 24% (188 mg; 0,88 mmol).

**EM, m/z (%)**: (Tr= 19,8 min); 212 (M<sup>+</sup>; 100), 195 (32%), 165 (30%), 211 (20%), 77 (16%), 183 (16%), 82 (14%), 118 (14%), 51 (13%), 91 (13%), 63 (9%), 152 (9%), 106 (6%), 131 (5%), 141 (5%), 177 (3%), 91 (2%).

**1,2-Bis(3-metoxifenil)-eteno (110)**: Rendimento de 7% (61,5 mg; 0,25 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  3,84 (s, 6H; (OMe)<sub>2</sub>); 6,8-6,83 (m, 2H; H-4 e H-4'); 7,04-7,12 (m, 6H, Ar-H); 7,25-7,29 (m, 2H; H-5 e H-5').

**EM, m/z (%)**: (Tr= 21,8 min); 240 (M<sup>+</sup>; 100), 165 (45%), 209 (39%), 194 (22%), 153 (22%), 239 (19%), 152 (19%), 241 (17%), 225 (17%), 166 (14%), 224 (14%), 210 (13%), 112 (13%) 182 (11%), 76 (9%).



## 5.5 Reação de ciclização dos compostos 108 e 109

Em um balão de duas bocas adicionou-se o fenol **108** ou **109** (0,41 mmol) em THF (5 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,316 g; 2,29 mmol). Após 10 minutos sob agitação a temperatura ambiente, adicionou-se o I<sub>2</sub> (0,581 g; 2,29 mmol). A reação foi acompanhada por TLC, após 1 hora de reação adicionou-se uma solução saturada NaHCO<sub>3(aq)</sub> (15 mL) em seguida tratou o meio reacional com uma solução saturada de NaHSO<sub>3(aq)</sub> (15 mL) para remover o I<sub>2</sub>, extraiu o produto com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, concentrada e purificada por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente.

**2-(3-Metoxifenil)-benzofurano (111):** Rendimento de 68% (64,0 mg; 0,28 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,79 (s, 3H, OMe); 6,79-6,82 (m, 1H; H-2'); 6,92 (sl, 1H; H-7); 7,12-7,50 (m, 7H; Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 55,02 (OMe); 101,29 (C-7); 109,79 (C-2'); 110,84 (C-3); 114,11 (C-4'); 117,17 (C-6'); 120,59 (C-6); 122,60 (C-5); 123,98 (C-4); 128,82 (C-1); 129,50 (C-5'); 131,41 (C-1'); 154,50 (C-7'); 155,39 (C-2); 159,59 (C-3').

**EM, m/z (%):** (Tr= 20,1 min); 224 (M<sup>+</sup>; 100), 181 (32%), 152 (20%), 225 (17%), 165 (10%), 112 (10%), 82 (6%), 194 (6%), 63 (5%).

**2-(Benzofurano-2-il)-fenol (112):** Rendimento de 32% (54,0 mg; 0,25 mmol).

**EM, m/z (%):** (Tr= 17,6 min); 210 (M<sup>+</sup>; 100), 181 (82%), 152 (26%), 76 (21%), 153 (18%), 105 (12%), 51 (11%), 63 (11%), 76 (7%), 89 (5%), 127 (5%), 62 (3%), 115 (2%), 165 (2%).

## 5.6 Reações de iodação

Em um balão de fundo redondo foi adicionado uma solução do fenol (4,1 mmol) em metanol (2,5 mL) e água (15 mL), em seguida adicionou-se KI (0,340 g; 2,05 mmol), KIO<sub>3</sub> (0,291 g; 1,36 mmol). A mistura foi tratada com uma adição lenta de HCl (0,1 mL; 1,32 mmol) durante 45 min. com auxílio de um funil de adição. Após a adição do ácido manteve-se a mistura reacional a temperatura ambiente sob agitação por 2-3 horas. Extraíu-se o produto com acetato de etila (3 x 20 mL) e lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de tiosulfato de sódio (2 x 15 mL), água (2 x 15 mL) e solução saturada de NaCl (2x 15 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna empregando hexano e acetato de etila como eluente.

**2-Iodo-3,6-dimetilfenol (117a):** Rendimento de 37% (372 mg; 1,5 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,28 (s, 3H, Me); 2,4 (s, 3H, Me); 5,46 (s, 1H, OH); 6,73 (d, 1H; J<sub>4,5</sub>= 8 Hz; H-4); 6,96 (d, 1H; J<sub>5,4</sub>= 8 Hz; H-5).

**EM, m/z (%):** (Tr= 12,3 min); 248 (M<sup>+</sup>; 100), 91 (60%), 121 (54%), 77 (42%), 65 (18%), 103 (13%), 233 (7%), 119 (5%), 89 (3%), 105 (3%).

**4-Iodo-3,6-dimetilfenol (117b):** Rendimento de 61% (620 mg; 2,5 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,17 (s, 3H, Me); 2,33 (s, 3H, Me); 6,69 (s, 1H; H-2); 7,52 (s, 1H; H-5).

**EM, m/z (%):** (Tr= 14,7 min); 248 (M<sup>+</sup>; 100), 121 (51%), 91 (47%), 77 (47%), 51 (13%), 65 (12%), 249 (9%), 103 (9%), 78 (7%), 122 (4%).

**2-Iodo-4,6-dimetilfenol (118a):** Rendimento de 15% (152 mg; 0,61 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,20 (s, 3H, Me); 2,26 (s, 3H, Me); 5,12 (s, 1H; OH), 6,88 (sl, 1H, H-3), 7,29 (sl, 1H, H-5).

**EM, m/z (%):** (Tr= 12,0 min); 248 (M<sup>+</sup>; 100), 121 (59%), 91 (49%), 77 (42%), 65 (17%), 51 (13%), 233 (8%), 103 (5%), 119 (4%), 89 (2%).

**2-Iodo-6-nitrofenol (119a):** Rendimento de 44% (420 mg; 1,58 mmol).

**EM, m/z (%):** (Tr= 13,6 min); 265 (M<sup>+</sup>; 100), 63 (48%), 92 (22%), 219 (13%), 207 (10%), 191 (6%), 77 (5%), 248 (4%), 235 (4%), 127 (3%), 132 (2%), 108 (2%), 165 (1%).

**4-Iodo-2-nitrofenol (119b):** Rendimento de 22% (210 mg; 0,79 mmol).

**EM, m/z (%):** (Tr= 14,3 min); 265 (M<sup>+</sup>; 100), 63 (42%), 92 (38%), 235 (11%), 53 (11%), 121 (11%), 93 (7%), 207 (6%), 248 (5%), 218 (4%), 107 (4%), 132 (3%), 77 (3%), 190 (2%), 179 (2%).

**4-Bromo-2-iodo-6-metoxifenol (120a):** Rendimento de 24% (189 mg; 0,57 mmol).

**EM, m/z (%):** (Tr= 17,6 min); 328 (M<sup>+</sup>; 100), 329 (91%), 50 (45%), 79 (42%), 312 (41%), 62 (21%), 287 (18%), 77 (11%), 186 (10%), 94 (8%), 157 (7%), 107 (5%), 143 (5%), 257 (3%), 172 (3%), 205 (2%).

**2-Iodo-4-metil-6-nitrofenol (121a):** Rendimento de 93% (1,65 g; 6,06 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,32 (s, 3H, Me); 7,91 (sl, 2H, H-3 e H-5).

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 15,7 min); 279 ( $M^+$ ; 100), 77 (39%), 51 (35%), 106 (21%), 135 (13%), 280 (8%), 94 (7%), 65 (7%), 221 (6%), 249 (5%), 232 (5%), 139 (3%), 262 (2%), 121 (2%), 152 (2%).

**4-Cloro-2-iodo-6-nitrofenol (122a):** Rendimento de 65% (1,12 g; 3,73 mmol).

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 15,8 min); 299 ( $M^+$ ; 100), 126 (38%), 63 (37%), 97 (32%), 241 (17%), 155 (12%), 86 (6%), 50 (5%), 252 (5%), 224 (5%), 149 (4%), 73 (4%), 189 (3%).

## 5.7 Reações de acoplamento cruzado de Sonogashira com iodetos

### 1) Reação de Sonogashira com iodofenóis

Em um balão de duas bocas flambado e sob atmosfera de  $N_2$  adicionou-se CuI (5 mol%; 0,005 g),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (5 mol%; 0,021 mmol), iodofenol substituído **120** (0,200 g; 0,61 mmol) em THF (5 mL). Em seguida adicionou-se  $Et_3N$  (0,184 g; 1,82 mmol) e fenilacetileno (0,66 mmol), deixou-se agitando por 2h a temperatura ambiente. Após o período reacional adicionou-se uma solução aquosa saturada de  $NH_4Cl$  (15 mL) e particionou-se com AcOEt (3 x 20 mL), concentrou e purificou-se por cromatografia em coluna empregando como eluente hexano e acetato de etila (85:15) (Tabela 7).

**3,6-Dimetil-2-(2-feniletinil)-fenol (124):** Rendimento de 42% (99,9 mg; 0,45 mmol).

**RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  2,24 (s, 3H, Me); 2,44 (s, 3H, Me); 6,7 (d, 1H, H-4,  $J_{4-5} = 7,4$  Hz); 7,0 (d, 1H, H-5,  $J_{5-4} = 7,4$  Hz); 7,36-7,4 (m, 3H; H-3', H-4' e H-5'), 7,53-7,55 (m, 2H, H-2' e H-6').

**RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  15,66 (Me ligado ao C-3); 20,51 (Me ligado ao C-6); 82,51 (C-7); 99,81 (C-7'); 109,22 (C-2); 120,76 (C-6); 120,86 (C-4); 122,7 (C-

1'); 128,49 (C-4'), 128,86 (C-3' e C-5'); 130,95 (C-2' e C-6'); 131,47 (C-5); 138,07 (C-3); 154,62 (C-1).

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 19,3 min); 222 ( $M^+$ ; 100), 207 (56%), 221 (53%), 178 (39%), 115 (14%), 152 (10%), 165 (9%), 76 (8%), 193 (6%), 103 (6%), 63 (5%), 51 (5%), 139 (4%), 116 (3%), 205 (2%).

**IV (KBr,  $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3471, 3078, 3053, 2920, 2854, 2356, 2333, 2206, 1595, 1488, 1461, 1411, 1323, 1226, 1170, 1116, 1068, 1026, 912, 887, 804, 754, 688, 619, 584, 530, 468.

**4,7-Dimetil-2-fenilbenzofurano (125):** Rendimento de 43% (103 mg; 0,46 mmol).

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,26 (s, 3H, Me); 2,40 (s, 3H, Me); 6,74-6,75 (m, 2H, H-4 e H-5); 7,01 (sl, 1H, H-7); 7,15-7,19 (m, 1H; H-4'); 7,25-7,29 (m, 2H; H-3' e H-5'), 7,69-7,72 (m, 2H, H-2' e H-6').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  15,16 (Me ligado ao C-6); 21,44 (Me ligado ao C-3); 101,52 (C-7); 118,31 (C-6); 120,91 (C-4); 124,92 (C-5); 126,79 (C-2' e C-6'); 128,4 (C-2); 128,83 (C-3' e C-5'); 128,93 (C-3); 130,97 (C-4'); 132,44 (C-1'); 152,52 (C-1), 155,71 (C-7').

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 19,3 min); 222 ( $M^+$ ; 100), 207 (57%), 221 (55%), 178 (38%), 115 (14%), 89 (12%), 152 (10%), 165 (9%), 76 (8%), 103 (6%), 63 (5%), 51 (5%), 116 (3%), 128 (2%).

**2,4-Dimetil-6-(2-feniletinil)-fenol (126):** Rendimento de 99% (294 mg; 1,32 mmol).

**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,26 (s, 3H, Me); 2,28 (s, 3H, Me); 5,8 (s, 1H, OH); 6,96 (sl, 1H, H-3); 7,1 (sl, 1H; H-5); 7,37-7,38 (m, 3H; H-3', H-4' e H-5'); 7,53-7,56 (m, 2H; H-2' e H-6').

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  15,87 (Me ligado ao C-6); 20,28 (Me ligado ao C-4); 83,69 (C-7); 95,66 (C-7'); 108,50 (C-2); 122,55 (C-1'); 123,65 (C-6); 128,42 (C-4'); 128,58 (C-3' e C-5'); 129,03 (C-2', C-6' e C-3); 131,49 (C-4); 132,70 (C-5); 152,57 (C-1).

**EM, m/z (%):** (Tr= 19,6 min); 222 (M<sup>+</sup>; 100), 207 (50%), 178 (32%), 89 (11%), 111 (9%), 152 (8%), 115 (8%), 76 (7%), 165 (6%), 51(4%), 63 (4%).

**7-Nitro-2-fenilbenzofurano (129):** Rendimento de 66% (224 mg; 0,94 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,0 (s, 1H, H-7); 7,17-7,41 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-4,); 7,7 (dd, 1H, J<sub>3-4</sub>= 7,7, J<sub>3-5</sub>= 1,1; H-3); 7,83-7,85 (m, 2H, H-2' e H-6'); 8,0 (dd, 1H; J<sub>5-4</sub>= 8,1, J<sub>5-3</sub>= 1,2; H-5).

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  100,75 (C-7); 120,35 (C-4); 122,82 (C-2'e C-6'); 125,35 (C-5 e C-2); 127,43 (C-3); 128,93 (C-3'e C-5'); 129,59 (C-4'); 131,56 (C-6); 133,19 (C-1'); 146,8 (C-1); 158,53 (C-7').

**EM, m/z (%):** (Tr= 22,4 min); 239 (M<sup>+</sup>; 100), 165 (81%), 193 (31%), 240 (16%), 166 (12%), 82 (11%), 69 (10%), 115 (9%), 63 (8%), 152 (6%), 51 (5%), 181 (4%), 89 (4%), 209 (2%), 102 (1%).

**IV (KBr,  $\bar{\nu}$  max/cm<sup>-1</sup>):** 3415, 3122, 3099, 2923, 2848, 1622, 1585, 1515, 1471, 1448, 1373, 1338, 1284, 1232, 1172, 1159, 1064, 1020, 995, 910, 864, 815, 804, 761, 727, 688, 653, 634, 540, 497.

**5-Bromo-7-metoxi-2-fenilbenzofurano (131):** Rendimento de 12 % (23 mg; 0,07 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,95 (s, OMe ligado na posição C-6); 6,79-6,89 (m, 2H, H-7 e H-3); 7,18-7,41 (m, 5H, H-2'a H-6'); 7,71 (d, 1H, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  56,36 (OMe ligado ao C-6); 100,93 (C-7); 110,24 (C-5); 111,27 (C-4); 115,91 (C-3); 125,13 (C-2'); 126,16 (C-6'); 128,78 (C-2); 128,94 (C-3'); 129,80 (C-5'); 131,56 (C-4'); 132,07 (C-1'); 143,03 (C-1); 145,58 (C-6); 157,06 (C-7').

**EM, m/z (%):** (Tr= 23 min); 152 (M<sup>+</sup>; 100), 302 (77%), 304 (71%), 76 (28%), 151 (26%), 194 (25%), 102 (18%), 259 (16%).

**5-Metil-7-nitro-2-fenilbenzofurano (133):** Rendimento de 53 % (85 mg; 0,16 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,45 (s, metila ligado na posição C-4); 6,97 (s, 1H, H-7); 7,32-7,44 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5'); 7,59 (sl, 1H, H-5); 7,86-7,88 (m, 3H; H-2', H-6' e H-3).

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  21,06 (Me ligado ao C-4); 100,55 (C-7); 121,15 (C-5); 125,35 (C-2' e C-6'); 127,6 (C-2); 128,94 (C-3); 129,15 (C-4); 129,51 (C-3', C-4' e C-5'); 133,03 (C-6); 133,25 (C-1'); 145,36 (C-1); 158,59 (C-7').

**EM, m/z (%):** (Tr= 23,3 min); 253 (M<sup>+</sup>; 100), 179 (59%), 207 (27%), 152 (22%), 76 (15%), 89 (15%), 51 (11%), 126 (7%), 63 (6%), 139 (6%), 223 (6%), 165 (5%), 105 (4%), 115 (3%).

**5-Cloro-7-nitro-2-fenilbenzofurano (135):** Rendimento de 11% (180 mg; 0,66 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,08 (s, 1H, H-7); 7,43-7,53 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5'); 7,84 (sl, 1H, H-5); 7,94-7,96 (m, 2H, H-2' e H-6'); 8,09-8,1 (m, 1H; H-3).

**RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  100,31 (C-7); 120,29 (C-5); 125,64 (C-2' e C-6'); 126,55 (C-4); 126,79 (C-2); 128,42 (C-3); 129,11 (C-3' e C-5'); 130,17 (C-4'); 131,7 (C-1'); 134,43 (C-6); 145,45 (C-1); 160,08 (C-7').

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 24,2 min); 273 ( $M^+$ ; 100), 199 (66%), 163 (49%), 275 (34%), 227 (27%), 201 (21%), 152 (14%), 96 (8%), 77 (7%), 63 (7%), 51 (7%), 113 (5%), 165 (4%), 137 (4%), 202 (3%), 82 (2%), 126 (2%).

**2-Fenilbenzofurano (137):** Rendimento de 49% (605 mg; 3,12 mmol).

**RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7,03 (sl, 1H, H-7); 7,21-7,60 (m, 7H; H-3-6 e H3'-5'); 7,86-7,89 (m, 2H, H-2' e H-6').

**RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  101,33 (C-7); 111,21 (C-6); 120,94 (C-3); 122,97 (C-4); 124,29 (C-2'); 124,98 (C-6'); 128,48 (C-5); 128,58 (C-2); 128,82 (C-3'); 129,26 (C-5'); 130,53 (C-4'); 132,55 (C-1'); 154,92 (C-1); 155,95 (C-7').

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 17,3 min); 194 ( $M^+$ ; 100), 165 (60%), 82 (18%), 195 (15%), 97 (13%), 164 (8%), 63 (5%), 69 (4%), 51 (4%), 115 (3%), 126 (1%).

### 5.7.1 Preparação do 5,7-Dimetil-2-fenilbenzofurano (127)

Em um balão de duas bocas adaptado a um sistema de refluxo e sob agitação, adicionou-se o composto **126** (0,263 g; 1,18 mmol), TBAF (1,5 mL; 5,42 mmol) em THF (7 mL). Aqueceu a 60 °C por 2 h, em seguida suspendeu a reação pela adição de  $NH_4Cl(aq.)$  (20 mL) e particionou-se com AcOEt (3 x 20 mL). O produto foi concentrado e purificado com hexano e AcOEt (9:1). Obtendo-se um rendimento de 96% (194 mg; 0,87 mmol).

**RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  2,40 (s, 3H, Me ligado ao H-4); 2,54 (s, 3H, Me ligado ao H-6); 6,9 (sl, 1H, H-5); 6,93 (s, 1H, H-7); 7,18 (sl, 1H, H-3); 7,30-7,35 (m, 1H, H-4'); 7,41-7,45 (m, 2H; H-3' e H-5'); 7,85-7,87 (m, 2H; H-2' e H-6').

**RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  14,99 (Me ligado ao C-6); 21,27 (Me ligado ao C-4); 101,33 (C-7); 118,11 (C-6); 120,79 (C-3); 124,78 (C-2'e C-6'); 126,62 (C-5);



128,26 (C-2); 128,69 (C-4, C-3' e C-5'); 130,83 (C-4'); 132,31 (C-1'); 152,36 (C-1); 155,60 (C-7').

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 22,4 min); 222 ( $M^+$ ; 100), 207 (29%), 178 (20%), 111 (11%), 89 (7%), 103 (7%), 77 (7%), 152 (6%), 51 (4%), 193 (2%).

### **5.7.2 Preparação do Dimetil 1,3-dihidro-3-oxoisobenzofurano-1-il-1-fosfonato (139)**

Em um balão de duas bocas flambado e sob atmosfera de  $N_2$  adicionou-se o 2-carboxibenzaldeído (0,964 g; 6,43 mmol) e o dimetil fosfito (0,83 mL; 9 mmol), deixou-se reservado enquanto preparou-se o MeONa em um outro balão pela adição de metanol (8 mL) e  $Na^{\circ}$  (0,207 g; 9 mmol), em seguida resfriou-se a 0 °C e adicionou-se a mistura do 2-carboxibenzaldeído com o dimetil fosfito. Deixou-se reagindo por 0,5 h a temperatura ambiente, em seguida adicionou-se lentamente o ácido metanosulfônico (0,73 mL; 10,1 mmol), ocorrendo imediatamente a precipitação de um sólido branco. A mistura reacional foi concentrada, adicionou-se DCM (20 mL) e  $H_2O$  gelada (20 mL), particionou-se com AcOEt (2 x 20 mL) e lavou-se com água (20 mL). O produto foi seco com  $NaSO_4$ , concentrado e purificado por cristalização em DCM. Obteve-se o composto **139** com rendimento de 99% (194 mg; 6,36 mmol).

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  3,60 (d,  $J=$  12 Hz; 3H, OMe ligado ao P); 3,93 (d,  $J=$  12 Hz; 3H, OMe ligado ao P); 5,72 (d,  $J=$  12 Hz; 1H, H-7); 7,59-7,63 (m, 1H, H-4); 7,75-7,79 (m, 2H, H-5 e H-6); 7,95-7,97 (m, 1H, H-3).

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 5,9 min) e (Tr= 6,12 min); 133 ( $M^+$ ; 100), 77 (18%), 242 (17%), 105 (17%), 51 (10%), 134 (9%), 213 (6%), 199 (5%), 93 (3%), 79 (3%).

### 5.7.3 Preparação das lactonas 140 - 145

Em um balão de duas bocas flambado e sob atmosfera de N<sub>2</sub> adicionou-se o fosfonato **139** (0,341 g; 1,4 mmol) e o benzaldeído substituído (1,68 mmol) em THF (2 mL). Em seguida adicionou-se uma solução de NaH (0,051 g; 2,15 mmol) em THF (14 mL). Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente até o consumo do material de partida, as reações foram acompanhadas por TLC. A reação foi finalizada pela adição de uma solução de ácido acético (1 mL) em água (30 mL) para decompor o excesso de NaH e dissolver o material inorgânico. A fase orgânica foi concentrada e extraída com DCM (20 mL) e água (2 x 20 mL). A fase aquosa foi extraída novamente com DCM (20 mL) e a fase orgânica foi seco com NaSO<sub>4</sub> e concentrada. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna empregando como eluente hexano e acetato de etila (Tabela 8).

**Composto 140:** Rendimento global de 96% (446 mg; 1,68 mmol).

**7(Z)-3-((benzo[1,3]dioxol-5-il)metileno)isobenzofurano-1 (3H)-ona (140Z):**  
Rendimento 76%

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6,01 (s, 2H, H-9); 6,35 (s, 1H, H-7'); 6,84 (d, *J*= 8 Hz; 1H, H-5'); 7,21-7,23 (m, 1H, H-2'); 7,50-7,54 (m, 2H, H-3 e H-6'); 7,68-7,74 (m, 2H, H-4 e H-5); 7,92-7,94 (m, 1H, H-2).

**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 101,38 (OMeO, C-9); 107,05 (C-2'); 108,53 (C-5'); 109,82 (C-3); 119,53 (C-7'); 123,15 (C-6'); 125,04 (C-1); 125,58 (C-2); 127,40 (C-6); 143,25 (C-8); 147,95 (C-4'); 148,20 (C-3'); 167,04 (C-7).

**EM, *m/z* (%):** (Tr= 30,6 min); 266 (M<sup>+</sup>; 100), 152 (40%), 76 (30%), 180 (17%), 104 (14%), 118 (14), 50 (8).

**7(E)-3-((benzo[1,3]dioxol-5-il)metileno)isobenzofurano-1(3H)-ona 140E:**  
Rendimento 20%

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 28,1 min); 266 ( $M^+$ ; 100), 152 (62%), 76 (46%), 180 (25%), 50 (17%), 104 (16%), 63 (8%).

**Composto 109:** Rendimento global de 99%.

**(Z)-3-(3-metoxibenzilideno)isobenzofurano-1(3H)-ona (141Z):** Rendimento 98%

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  3,87 (s, 3H, OMe H-9); 6,4 (s, 1H, H-7'); 6,87-6,9 (m, 1H, H-4'); 7,30-7,34 (m, 1H, H-5'); 7,41-7,43 (m, 2H, H-2' e H-6'); 7,53-7,57 (m, 1H, H-3); 7,70-7,78 (m, 2H, H-4 e H-5); 7,93-7,95 (m, 1H, H-2).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  55,93 (OMe); 106,93 (C-2'); 114,50 (C-4'); 115,03 (C-3); 119,81 (C-7'); 122,82 (C-6'); 123,45 (C-1); 125,59 (C-2); 129,68 (C-5); 129,80 (C-5'); 134,33 (C-1'); 134,45 (C-4); 140,57 (C-6); 144,73 (C-8); 159,79 (C-3'); 166,91 (C-7).

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 28,43 min); 252 ( $M^+$ ; 100), 152 (22%), 181 (21%), 76 (19%), 165 (14%), 51 (7%), 126 (7%), 209 (6%), 237 (5%), 104 (5%), 91 (4%), 63 (4%).

**(E)-3-(3-metoxibenzilideno)isobenzofurano-1(3H)-ona (141E):** Rendimento 1%

**EM,  $m/z$  (%):** (Tr= 26,75 min); 252 ( $M^+$ ; 100), 152 (32%), 76 (28%), 181 (27%), 165 (19%), 51 (13%), 91 (7%), 104 (7%), 237 (7%).

**3-(2,4,5-trimetoxibenzilideno)-isobenzofurano-1(3H)-ona (142):** Rendimento de 97%.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,81-3,97 (m, 9H, OMe ligado aos H-9, H-10 e H-11); 6,54-6,61 (m, 1H, H-7'); 6,87-7,02 (m, 1H, H-5'); 7,48-7,93 (m, 5H, H-Ar).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 55,99; 56,11; 56,35; 56,54; 56,57 e 56,63 (OMe); 96,60 e 97,28 (C-5'); 100,76 (C-2'); 109,35 (C-7'); 112,68 e 113,66 (C-1'); 113,83 e 119,70 (C-3); 122,79 e 122,87 (C-1); 125,35 e 125,40 (C-2); 126,01 e 128,99 (C-5); 129,92 e 133,79 (C-4); 134,18 e 137,91 (C-6); 141,12 e 142,82 (C-8); 143,38 e 145,85 (C-3'); 150,42 e 150,51 (C-4'); 152,42 e 152,53 (C-6'); 167,22 (C-7).

**EM, m/z (%):** (Tr= 31,13 min e 33,07 min); 312 (M<sup>+</sup>; 100), 269 (64%), 69 (30%), 297 (21%), 139 (21%), 127 (20%), 241 (19%), 254 (17%), 183 (14%), 63 (13%), 152 (13%), 226 (12%), 50 (12), 104 (11%).

**Composto 143:** Rendimento de 99%.

**Z-3-(3-bromo-4-fluorobenzilideno)isobenzofurano-1(3H)-ona (143Z):**  
Rendimento 98%.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6,31 (s, 1H; H-7'); 7,16 (t,  $J_{3'-2'}$  = 8,0 Hz, 1H; H-3'); 7,56-7,61 (m, 1H, H-3); 7,72-7,81 (m, 3H; H-2', H-6' e H-4), 7,94-7,96 (m, 1H, H-2); 8,01-8,04 (m, 1H; H-5).

**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 104,31 (C-5'); 109,59 (C-3'); 116,64 (C-7'); 116,87 (C-3); 119,86 (C-1'); 123,41 (C-1); 125,73 (C-2); 130,19 (C-2'); 130,57 (C-5); 130,65 (C-6'); 134,70 (C-4); 140,17 (C-4); 145,08 (C-8); 157,42 e 159,91 (C-4'); 166,6 (C-7).

**EM, m/z (%):** (Tr= 29,53 min); 183 (M<sup>+</sup>; 100), 320 (78%), 76 (68%), 107 (52%), 211 (39%), 91 (35%), 50 (28%), 119 (22%), 57 (18%), 239 (15%), 163 (13%).

**E-3-(3-bromo-4-fluorobenzilideno)isobenzofurano-1(3H)-ona (143E):**  
Rendimento 1%.

**EM,  $m/z$  (%):** (TR= 27,3 min); 183 ( $M^+$ ; 100), 57 (91%), 318 (72%), 76 (70%), 107 (61%), 83 (48%), 211 (37%), 239 (17%), 163 (17%), 137 (14%), 239 (15%), 163 (13%).

**Composto 144:** Rendimento de 69%.

**Z-3-(4-fluorobenzilideno)isobenzofurano-1(3H)-ona (144Z):** Rendimento 69%.

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  6,40 (s, 1H; H-7'); 7,09-7,13 (m, 2H; H-3' e H-5'); 7,54-7,58 (m, 1H, H-3); 7,71-7,86 (m, 4H; H-2', H-6', H-4 e H-5), 7,94-7,96 (m, 1H, H-2).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  105,82 (C-7'); 115,71 (C-3'); 115,94 (C-5'); 119,71 (C-3); 123,29 (C-1); 125,61 (C-2); 129,30 (C-2'); 129,33 (C-6'); 129,8 (C-5); 131,92 (C-1'); 134,51 (C-4); 140,47 (C-6); 144,21 (C-8); 161,25 e 163,74 (C-4'); 166,94 (C-7).

**EM,  $m/z$  (%):** (TR= 25,00 min); 240 ( $M^+$ ; 100), 183 (65%), 76 (23%), 107 (13%), 212 (8%), 50 (8%), 120 (6%), 91 (6%), 82 (5%), 163 (4%), 57 (3%).

**3-(3-Nitrobenzilideno)-isobenzofurano-1(3H)-ona (145):** Rendimento de 67%. Não se conseguiu separar os isômeros por cromatografia em coluna, sendo obtido os isômeros **145E** e **145Z** na proporção de 1:1,1 respectivamente.

**EM,  $m/z$  (%):** (TR= 29,37 e 31,39 min); 165 ( $M^+$ ; 100), 267 (71%), 76 (38%), 63 (20%), 50 (17%), 89 (14%), 221 (14%), 104 (12%), 139 (11%), 193 (11%), 115 (10%), 152 (8%).

## 5.8 Obtenção de compostos benzofuranos por condensação entre acetofenonas

a) Em um balão de duas bocas adaptado a um sistema de refluxo, foi adicionado o 2-hidroxiacetofenona substituída (0,6 mmol),  $K_2CO_3$  (1,2 mmol; 0,166 g) em acetona (10 mL) sob agitação, deixando-se aquecer a 40 °C durante 15 min, em seguida adicionou-se o  $\alpha$ -bromoacetofenona (**151**) (0,72 mmol; 0,143 g) e manteve em refluxo até o consumo de todo material de partida. A mistura reacional foi resfriada, concentrada e diluída em uma mistura de DCM (15 mL) e água (15 mL), a fase orgânica foi lavada com uma salmoura (20 mL), seca com  $NaSO_4$  e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, empregando hexano e acetato de etila como eluente (Tabela 9).

**(3-Metilbenzofurano-2-il)(fenil)metanona (152):** Rendimento de 31%, com um tempo reacional de 24 h.

**EM,  $m/z$  (%):** (TR= 23,57 min); 77 ( $M^+$ ; 100), 105 (58%), 235 (49%), 236 (37%), 51 (34%), 103 (15%), 207 (15%), 159 (8%), 178 (7%), 219 (5%).

**(5-Metoxi-3-metilbenzofurano-2-il)(fenil)metanona (153):** Rendimento de 16%, com um tempo reacional de 9 h.

**EM,  $m/z$  (%):** (TR= 27,37 min); 265 ( $M^+$ ; 100), 77 (92%), 266 (80%), 105 (36%), 51 (21%), 237 (18%), 89 (14%), 133 (13%), 63 (10%), 250 (10%), 165 (9%).

**(3,5-Dimetil-7-nitrobenzofurano-2-il)(fenil)metanona (154):** Rendimento de 95%, com um tempo reacional de 16 h.

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  2,58 (s, 3H; H-8); 2,69 (s, 3H; H-9); 7,55-7,66 (m, 3H; H-3', H-4' e H-5'); 7,80 (sl, 1H, H-6); 8,15 (sl, 1H; H-4), 8,32-8,34 (m, 2H, H-2' e H-6').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9,9 (C-8); 21,14 (C-9); 125,07 (C-4); 125,86 (C-6); 128,06 (C-7); 128,51 (C-1, C-2' e C-6'); 130,16 (C-3', C-5' e C-5); 133,01 (C-3); 130,58 (C-4'); 136,79 (C-1'); 144,49 (C-8'); 150,18 (C-2); 184,58 (C-7').

**b)** Em um balão de duas bocas adaptado a um sistema de refluxo, foi adicionado a 2-hidroxiacetofenona substituída (2,3 mmol), KOH (2,53 mmol; 0,142 g) em DMF e tolueno na proporção de 1:1 (10 mL). Aqueceu a 50 °C por 20 min e adicionou-se α-bromoacetofenona **151** (2,53 mmol; 0,503 g) e manteve sob refluxo até o consumo de todo material de partida, acompanhada por TLC. A mistura reacional foi filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em éter (20 mL) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), extraído com éter (3 X 20 mL), seco e concentrado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando hexano e acetato de etila como eluente.

**(5-Fluoro-3-metilbenzofurano-2-il)(fenil)metanona (155):** Rendimento de 83%, com um tempo reacional de 0,5 h.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,60 (s, 3H; H-8); 7,05-7,10 (m, 1H; H-4); 7,19-7,22 (m, 1H; H-6); 7,48-7,52 (m, 2H, H-3' e H-5'); 7,56-7,62 (m, 2H; H-4' e H-3), 8,04-8,06 (m, 2H, H-2' e H-6').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9,91 (C-8); 99,37 (C-6); 99,64 (C-3); 112,15 (C-4); 112,41 (C-7); 122,09 (C-1); 126,68 (C-2'); 128,24 (C-6'); 129,56 (C-3' e C-5'); 132,55 (C-4'); 137,61 (C-1'); 149,13 (C-8'); 154,19 (C-2); 161,93 e 164,40 (C-5); 185,32 (C-7').

**EM, m/z (%):** (TR= 23,34 min); 253 (M<sup>+</sup>; 100), 77 (81%), 225 (29%), 105 (27%), 51 (26%), 177 (17%), 121 (12%), 255 (12%), 237 (10%), 197 (7%), 95 (6%).

**(5-Cloro-3-metil-7-nitrobenzofurano-2-il)(fenil)-metanona (156):**  
Rendimento de 46%, com um tempo reacional de 0,5 h.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,70 (s, 3H; H-8); 7,56-7,66 (m, 3H; H-3', H-4' e H-5'); 7,97-8,00 (m, 1H; H-6); 8,29-8,32 (m, 3H, H-2', H-6' e H-4).

**EM, m/z (%):** (TR= 30,4 min); 77 (M<sup>+</sup>; 100), 314 (67%), 105 (61%), 268 (38%), 51 (19%), 298 (10%), 205 (7%), 89 (5%).

## **5.9 Ensaios biológicos**

### **5.9.1 Atividade tripanocida e citotóxica de alguns compostos contra formas epimastigota de *Trypanosoma cruzi***

Os ensaios biológicos foram realizados no Departamento de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, em colaboração do professor Celso Nakamura e seu grupo.

#### **5.9.1.1 Parasitos e cultura de células**

Formas epimastigotas de *T. cruzi* cepa Y foram cultivadas a 28 °C em meio LIT (Liver Infusion Triptose) suplementado com 10% SFB.

As células de linhagem LLCMK<sub>2</sub> utilizadas foram cultivadas em meio DMEM (Dulbecco's modified Eagle's) suplementado com 10% SFB e antibiótico gentamicina e mantidas a 37 °C em atmosfera umedecida contendo 5% de CO<sub>2</sub>.

#### **5.9.1.2 Atividade antiproliferativa**

Formas epimastigotas (1x10<sup>6</sup> cels/mL) foram cultivadas em meio LIT suplementado com 10% SFB e tratadas com diferentes concentrações dos compostos (1 – 100 μM). Os parasitos foram incubados a 28 °C por 96 h em placas de 24 poços.



A atividade tripanocida foi determinada pela contagem direta das células em câmara de Neubauer. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição em relação ao controle de células cultivadas somente em meio. O IC<sub>50</sub> (concentração que inibiu 50% dos parasitos) foi avaliado graficamente através da concentração *versus* porcentagem de inibição de crescimento (REX *et al.*, 2008).

### **5.9.1.3 Ensaio de citotoxicidade**

Em microplacas de 96 poços, células LLC-MK<sub>2</sub> (2,5x10<sup>5</sup> cels/poço) foram cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% SFB e mantidas a 37 °C com 5% CO<sub>2</sub> por 24 h. As células foram tratadas com diferentes concentrações dos compostos (10 – 1000 µM) por 96 h nas mesmas condições acima. Posteriormente, foi realizado o ensaio colorimétrico Sulforodamina B e a absorbância foi lida em leitor de Elisa a 530 nm. O CC<sub>50</sub> (concentração citotóxica em 50% células) foi determinado através da análise de regressão linear.

### **5.9.2 Atividade *in vitro* contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis***

A atividade leishmanicida *in vitro* foi avaliada em microplaca de 24 poços. As formas promastigotas foram cultivadas a 25 °C em meio de Warren, suplementado com 10% de SBF e os parasitas de uma cultura de fase logarítmica de 48 h foram suspensas a 1x10<sup>6</sup> parasitas/mL e tratadas com concentrações crescentes do composto. O controle contendo apenas parasitas também foi incluído. As placas foram incubadas a 25 °C por 72 h. A atividade leishmanicida foi determinado pela contagem direta das células em câmara de Neubauer e a concentração de inibição de 50% (IC<sub>50</sub>) do composto foi obtido (REX *et al.*, 2008).

O ensaio foi realizado em colaboração com a Prof. Dr. Celso V. Nakamura e seu grupo de pesquisa da Universidade estadual de Maringá (UEM, PR).

### **5.9.3 Ensaio bioquímico com a enzima GAPDH do *Trypanosoma cruzi***

Os ensaios foram realizados em colaboração dos professores Adriano D. Andricopulo e Rafael V. C. Guido, do Instituto de Física da Universidade de São Paulo (IFSC-USP).

A atividade enzimática foi monitorada através de ensaio espectrofotométrico de ultravioleta (UV), com base na reação bioquímica catalisada pela enzima GAPDH (Figura 1.12B). O meio reacional foi constituído de GAPDH de *T. cruzi* (10-20 nM), solução-tampão trietanolamina (100 mM), arseniato de sódio (30 mM), NAD<sup>+</sup> (0,4 mM), β-mercaptoetanol (1 mM), G3P (0,6 mM) e EDTA (1 mM). As reações foram realizadas a 25 °C em pH 7,4. Todos os reagentes comerciais utilizados foram de grau analítico (Sigma-Aldrich). Para a avaliação da atividade inibitória, os compostos em estudo foram adicionados ao meio reacional em concentrações crescentes. A reação enzimática foi iniciada com a adição da GAPDH ao meio reacional. O ensaio espectrofotométrico foi realizado monitorando-se a formação de NADH no comprimento de onda de 340 nm.

Alguns cuidados devem ser tomados antes da realização de triagens bioquímicas, para a validação das substâncias a serem consideradas no ensaio enzimático. A primeira etapa no pré-processo de triagem de inibidores consistiu na aquisição de um espectro de varredura da amostra a ser avaliada (candidato a inibidor), na faixa entre 200 e 400 nm. Esta etapa é importante na identificação de possível interferência dos candidatos a inibidor na região do espectro de absorção em que se realizam as leituras do ensaio cinético. Na etapa seguinte, o composto em estudo foi adicionado ao tampão na presença de NAD<sup>+</sup> e uma análise a 340 nm foi realizada. Este procedimento é de fundamental importância para avaliar se o composto por si é capaz de reduzir o NAD<sup>+</sup> a NADH, causando erros de leitura e interpretações equivocadas sobre a atuação dos candidatos a inibidores. Finalizados estes testes preliminares, que foram conduzidos rigorosamente para todas as amostras estudadas, os compostos puderam ser selecionados para os ensaios de inibição enzimática. Os inibidores são dissolvidos e adicionados à mistura reacional na concentração final de 10% DMSO. Nessa concentração, o solvente orgânico não

afeta significativamente a atividade da enzima, como observado em nossos experimentos cinéticos.

No processo de triagem de substâncias químicas, um teste de inibição de concentração dos compostos puros foi empregado na avaliação inicial. Compostos puros que apresentam inibição maior do que 30% podem ser selecionados para novas avaliações e encaminhados para ensaios de determinação de potência. Em nossos estudos, a concentração única de 200  $\mu\text{M}$  foi empregada nas triagens iniciais, sendo selecionados os compostos que apresentaram inibição substancial (> 30%). Para a determinação da potência através de valores de  $\text{IC}_{50}$ , que se referem à concentração de inibidor necessária para reduzir em 50% a atividade enzimática, foram utilizadas cinco ou seis concentrações de inibidor, capazes de reduzir a atividade enzimática entre 15-85%. Todas as medidas foram realizadas em triplicata. Em todos os testes de inibição, utilizou-se como controle negativo a mistura reacional acrescida de 10% de DMSO, e como controle positivo uma solução 200  $\mu\text{M}$  de uma amostra denominada de inibidor padrão (ácido iodoacético com valor de  $\text{IC}_{50} = 170 \mu\text{M}$ ). Os dados experimentais coletados foram analisados graficamente com o módulo de cinética enzimática disponível no programa SigmaPlot versão 11 e os valores de  $\text{IC}_{50}$  determinados através de análise de regressão não-linear de melhor ajuste.

#### **5.9.4 Atividade antimicobacteriana frente à cepa *M. tuberculosis* H37Rv, empregando a técnica “*resazurin microtiter assay plate*” (REMA)**

Os ensaios foram realizados pelo grupo do Prof. Dr. Diógenes A. Garcia Cortez e Dra. Rosilene Fressatti Cardoso da Universidade Estadual de Maringá (UEM, PR).

Os compostos foram solubilizados em DMSO e submetidos ao ensaio *in vitro* para determinação da CIM em *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (ATCC 27294). Para tal, foi empregada a metodologia REMA preconizada por PALOMINO *et al.* (2002) e MARTIN *et al.* (2003) com a introdução de modificações de acordo com SALTO

(2003). Em uma microplaca estéril de 96 orifícios (Falcon 3072, BECTON DICKINSON), foram depositados 200 µL de água destilada estéril em todos os orifícios mais externos da placa para evitar a evaporação durante a incubação a 37 °C. Os compostos foram dissolvidos em DMSO (AMRESCO®). Foram adicionados na microplaca as substâncias puras com Middlebrook 7H9 broth (Difco Laboratories, Detroit, MI, USA), suplementado com ácido oléico, albumina, dextrose e catalase (OADC enriquecido; BBL/Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) e 0,2 % de Glicerina (BIOTEC) obtendo-se concentrações finais no intervalo entre 250 a 1,9 µg/mL para substâncias puras. A isoniazida (SIGMA) foi usada como fármaco padrão sendo esta diluída em água deionizada estéril, seguida de diluições em Middlebrook 7H9 adicionados de OADC obtendo-se concentrações finais na microplaca entre 0,0078 a 1 µg/mL. A cepa de *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv foi previamente cultivada em Middlebrook 7H9 com OADC a 37 °C e a turvação padronizada até atingir a escala nº 1 McFarland e em seguida diluída 20 vezes e adicionados 100 µL em cada cavidade exceto nos controles de esterilidade das substâncias testadas, do meio de cultivo com e sem DMSO que foram usados como controle negativo. As microplacas foram incubadas a 37 °C por sete dias. Após este período, foram adicionados 30 µL de solução de Resazurina (ACROS ORGANICS) (0,01% wt/vol) preparada recentemente. As placas foram re-incubadas por 24 h a 37 °C. A CIM foi definida como a menor concentração da droga capaz de impedir a mudança de cor de azul para róseo, ou seja, presença de crescimento bacteriano. As microplacas foram re-incubadas por mais 24 h e os orifícios que permaneceram com a cor violeta foram considerados como negativos.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- ABE, F.; NAGAFUJI, S.; YAMAUCHI, T.; OKABE, H.; MAKI, J.; HIGO, H.; AKAHANE, H.; AGUILAR, A.; JIMÉNEZ-ESTRADA, M.; REYES-CHILPA, R. "Trypanocidal Constituents in Plants 1. Evaluation of Some Mexican Plants for Their Trypanocidal Activity and Active Constituents in Guaco, Roots of *Aristolochia taliscana*" *Biol. Pharm. Bull.* **25**: 1188, 2002.
- ADIMURTHY, S.; RAMACHANDRAIAH, G.; GHOSH, P. K.; BEDEKAR, A. V. "A new, environment friendly protocol for iodination of electron-rich aromatic compounds", *Tetrah. Lett.*, **44**: 5099, 2003.
- AHMED, M. S. M.; MORI, A. "Sonogashira coupling with aqueous ammonia directed to the synthesis of azotolane derivatives" *Tetrahedron*, **60**: 9977, 2004.
- ALVES, C. N.; BARROSO, L. P.; SANTOS, L. S.; JARDIM, I. N. "Structure-Activity relationship of compounds which are anti-Schistosomiasis active", *J. Braz. Chem. Soc.*, **9**: 577, 1998.
- ALVIM JR., J.; DIAS, R. L. A.; CASTILHO, M. S.; OLIVA, G.; CORRÊA, A. G. "Preparation and Evaluation of a Coumarin Library towards the Inhibitory Activity of the Enzyme gGAPDH from *Trypanosoma cruzi*", *J. Braz. Chem. Soc.* **16**: 763, 2005.
- AMBLARD, F.; GOVINDARAJAN, B.; LEFKOVE, B.; RAPP, K. L.; DETORIO, M.; ARBISER, J. L.; SCHINAZI, R. F. "Synthesis, cytotoxicity, and antiviral activities of new neolignans related to honokiol and magnolol", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17**: 4428, 2007.
- Apt, W.; Aguilera, X.; Arribada, A.; Pe'Rez, C.; Miranda, C.; As'nchez, G.; Zulantay, I.; Corte's, P.; Rodriguez, J.; Juri, D. "Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol" *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **59**: 133, 1998.
- AVENIENTE, M.; PINTO, E. FILHO; SANTOS, L. S.; Rossi-Bergmann, B.; BARATA, L. E. S. "Structure-activity relationship of antileishmanials neolignana analogues", *Bioorg. Med. Chem.*, **15**: 7337, 2007.

- BARATA, L. E. S.; SANTOS, L. S.; FERRI, P. H.; PHILLIPSON, J. D.; PAINE, A.; CROFT, S. L. "Anti-leishmanial activity of neolignans from *Virola* species and synthetic analogues", *Phytochemistry*, **55**: 589, 2000.
- BARRERA, L. "Acerca de la resistencia de las micobacterias a los antibióticos, um enfoque microbiológico", *Infect. Microbiol. Clin.* **6**: 192, 1994.
- BARREIRA, E. S.; QUEIROZ MONTE, F. J. "Obtenção de dímero tipo arilindano em meio básico. Atribuição inequívoca dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono", *Quim. Nova* **18**: 245, 1995.
- BARRETO, L. M.; TEXEIRA, M. G.; BASTOS, I. F.; XIMENES, R. A. A.; BARATA, R. B.; RODRIGUES, L. C. "Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa", *Saúde no Brasil (Séries)* **3**: 47, 2011.
- BERNARDES, L. S. C.; KATO, M. J.; ALBUQUERQUE, S.; CARVALHO, I. "Synthesis and trypanocidal activity of 1,4-bis-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,4-butanediol and 1,4-bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4-butanediol", *Bioorg. Med. Chem.* **14**: 7075, 2006.
- BOAINAIN, E.; RASSI, A. "Terapêutica etiológica da doença de Chagas" *Arq. Bras. Cardiol.* **32**: 395, 1979.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. "Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar.texto.cfm?dtxt=28056>", 2008A.
- CABRAL, M. M.; BARBOSA-FILHO, J. M.; MAIA, G. L.; CHAVES, M. C.; BRAGA, M. V.; SOUZA, W.; SOARES, R. O. "Neolignans from plants in northeastern Brazil (Lauraceae) with activity against *Trypanosoma cruzi*", *Exp. Parasitol.* **124**: 319, 2010.
- CASTRO, S. L. "The challenge of Chagas' disease chemotherapy: an update of drugs assayed against *Trypanosoma cruzi*", *Acta Trop.* **53**: 83, 1993.
- CERVENY, L.; KREJCIKOVÁ, A.; MARHOUL, A.; RUZICKA, V. "Isomerization of eugenol to isoeugenol", *React. Kinet. Catal. Lett.* **33**: 471, 1987.

- CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W.; ALVAR, J.; BOELAERT, M., "Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?", *Nat. Rev. Microbiol.* **5**: 873, 2007.
- CHAURET, D.; BERNARD, C. B.; Arnason, J. T.; DURST, T. "Insecticidal Neolignans from *Piper decurrens*", *J. Nat. Prod.* **59**: 152, 1996.
- CHARLTON, J. L.; CHEE, G. L. "Asymmetric synthesis of lignans using oxazolidinones as chiral auxiliaries", *Can. J. Chem.* **75**: 1083, 1997.
- CHENG, Y.; ONO, M.; KIMURA, H.; KAGAWA, S.; NISHII, R.; SAJI, H. "A novel F-labeled pyridyl benzofurano derivative for imaging of *b*-amyloid plaques in Alzheimer's brains", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**: 6141, 2010.
- CLARKSON, A.B.; BROHN, F.H. "Trypanosomiasis: an approach by chemotherapy by the inhibition of carbohydrate catabolism", *Science* **194**: 204, 1976.
- COURA, J.R.; CASTRO, S. L. "A critical review on Chagas disease chemotherapy", *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **97**: 1, 2002.
- COURA, J. R.; DIAS, J. C. P. "Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease – 100 years after its Discovery", *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **104**: 31(suppl.1), 2009.
- COW, C.; LEUNG, C.; CHARLTON, J. L. "Antiviral Activity of Arylnaphthalene and Aryldihydronaphthalene Lignans", *Can. J. Chem.* **78**: 553, 2000.
- COY, B. E. D.; JOVANOVIĆ, L.; SEFKOW, M. "One-Pot, Pd-catalyzed synthesis of *trans*-dihydrobenzofurans from *o*-aminophenols", *Org. Lett.* **12**: 1976, 2010.
- CROTEAU, R.; KUTCHAN, T. M.; LEWIS, N. G.; BUCHANAN, B.; GRUISSEM, W.; JONES, R. "Biochemistry & Molecular Biology of Plants", *Am. Soc. Plant Physiol.*, Eds. 8, **24**: 1250, 2000.

- CURTI, C.; ZANARDI, F.; BATTISTINI, L.; SARTORI, A.; RASSU, G.; PINNA, L.; CASIRAGHI, G. "Streamlined asymmetric synthesis of 8,4'-oxyneolignans", *J. Org. Chem.*, **71**: 8552, 2006.
- DELL'ACQUA, M.; FACOETTI, D.; ABBIATI, G.; ROSSI, E. "From domino to multicomponent: synthesis of dihydroisobenzofurans", *Tetrahedron*, **67**: 1552, 2011.
- DEL OMO, E.; ARMAS, M. G.; LOPEZ-PEREZ, J. L.; RUIZ, G.; VARGAS, F.; GIMENES, A.; DEHARO, E.; FELICIANO, A. S. "Anti-trypanosoma activity of some natural stilbenoids and synthetic related heterocyclic compounds", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**: 2755, 2001.
- DELANO, W. L. "The PyMol Molecular Graphics System", DeLano Scientific, Palo Alto, CA, USA.
- DIAS, L.C.; DESSOY, M. A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A.D. "Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos", *Quim. Nova* **32**: 2444, 2009.
- DUAN, X. F.; ZENG, J.; LU, J. W.; ZHANG, Z. B. "Insights into the general and efficient cross McMurry reactions between ketones", *J. Org. Chem.* **71**: 9873, 2006.
- DUAN, X. F.; ZENG, J.; ZHANG, Z. B.; ZI, G. F. "A facile two-step synthesis of 2-arylbenzofurans based on the selective cross McMurry couplings", *J. Org. Chem.* **72**: 10283, 2007.
- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. "Tratado de medicina veterinária", 4<sup>o</sup> Ed., São Paulo: Manole, **1**: 565, 1997.
- FELIPPE, L. G.; BALDOQUI, D. C.; KATO, M. J.; BOLZANI, V. S.; GUIMARÃES, E. F.; CICARELLI, R. M. B.; FURLAN, M. "Trypanocidal tetrahydrofuran lignans from *Peperomia blanda*", *Phytochemistry* **69**: 445, 2008.



- FIANDANESE, V.; BOTTALICO, D.; MARCHESE, G.; PUNZI, A. "A straightforward synthesis of indole and benzofurano derivatives", *Tetrahedron* **64**: 53, 2011.
- FILARD, L. S.; BRENER, Z. "A nitroimidazole-thiadiazole derivative with curative action in experimental *Trypanosoma cruzi* infections", *Ann. Trop. Med. Parasitol* **76**: 293, 1982.
- GARCIA, E. S.; AZAMBUJA, P. "Lignoids in insects: chemical probes for the study of ecdysis, excretion and *Trypanosoma cruzi*-triatomine interactions", *Toxicon* **44**: 431, 2004.
- GARCIA-MUNOZ, S.; ALVAREZ-CORRAL, M.; JIMENEZ-GONZALEZ, L.; LOPEZ-SANCHEZ, C.; ROSALES, A.; MUNOZ-DORADO M.; RODRIGUEZ-GARCIA, I. "Synthesis of dihydrodehydrodiconiferyl alcohol and derivatives through intramolecular C–H insertion", *Tetrahedron* **62**: 12182, 2006.
- GONZALES-PERDONO, M.; DECASTRO, S. L.; MEIRELLES, M. N. S. L.; GOLDBERGER, S. "Trypanosoma cruzi proliferation and differentiation are blocked by topoisomerase II inhibitors" *Antimicrob. Agents Chemother* **34**: 1707, 1990.
- GOTTLIEB, O. R. "Isomerization of eugenol to isoeugenol", *Phytochemistry* **11**: 1537, 1972.
- GOOTTLIEB, O. R. "Lignóides de plantas amazônicas: Investigações biológicas e químicas", *Supl. Acta Amazonica*, **18**: 333, 1981.
- HIGUCHI, C. T.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. "Triterpenes and antitubercular activity of *Byrsonima crassa*", *Quim. Nova*, **31**: 1719, 2008.
- HOARE, C. A.; WALLACE, F. G. "Developmental stages of trypanosomatid flagellates: a new terminology", *Nature* **212**: 1385, 1996.
- HU, Y.; NAWOSCHIK, K. J.; LIAO, Y.; MA, J.; FATHI, R.; YANG, Z. "Synthesis of conformationally restricted 2,3-diarylbenzo[b]furan by the Pd-catalyzed annulations of *o*-alkynylphenols: Exploring a combinatorial approach", *J. Org. Chem.* **69**: 2235, 2004.

- IZUMI, E.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B. P.; VEIGA JUNIOR, V. F.; NAKAMURA, C. V. "Natural products and Chagas' disease: a review of plant compounds studied for activity against *Trypanosoma cruzi*", *Nat. Prod. Rep.* **28**: 809, 2011.
- JUHÁSZ, L.; KUTI, L.; ANTUS, S. "Simple synthesis of benzofuranoid neolignans from *Myristica fragrans*", *J. Nat. Prod.* **63**: 866, 2000.
- KONG, Z.; TZENG, S.; LIU, Y. "Cytotoxic neolignans: an SAR study" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**: 163, 2005.
- KÓNYA, K.; VARGA, ZS.; ANTUS, S. "Anti-oxidante properties of 8,O,4'-neolignans", *Phytomedicine*, **8**: 454, 2001.
- KORADIN, C.; DOHLE, W.; RODRIGUEZ, A. L.; SCHMID, B.; KNOCHEL, P. "Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases", *Tetrahedron*, **59**: 1571, 2003.
- KOROISHI, A. M.; FOSS, S. R.; CORTEZ, D. A. G.; UEDA-NAKAMURA, T.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P. "*In vitro* activity of extracts and neolignans from *Piper regnellii* against dermatophytes", *J. Ethnopharmacol.*, **117**: 270, 2008.
- KURTI, L.; CZAKÓ, B. "Strategic applications of named reactions in organic synthesis", *Elsevier Academic Press*, 276, 2005.
- LANDAIS, Y.; ROBIN, J. P.; LEBRUN, A. "Ruthenium dioxide in fluoro acid medium: I. A new agent in the biaryl oxidative coupling. Application to the synthesis of non phenolic bisbenzocyclooctadiene lignin lactones", *Tetrahedron*, **47**: 3787, 1991.
- REY, L. "In: S.A. Guanabara Koogan (Ed.)", *Parasitologia – 2*, RJ, Rio de Janeiro, **19**, 1991.
- LEE, M. J.; LEE, K. Y.; PARK, D. Y.; KIM, J. N. "Baylis-Hillman reaction and chemical transformations of Baylis-Hillman adducts", *Bull. Korean Chem. Soc.*, **26**: 1481, 2005.

- LOUPY, A.; THACH, L. N. "Base-catalyzed isomerization of eugenol: solvent-free conditions and microwave activation", *Synth. Commun.*, **23**: 2571, 1993.
- LUIZE, P. S.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B. P.; CORTEZ, D. A. G.; NAKAMURA, C. V. "Activity of neolignans isolated from *Piper regnellii* (MIQ.) C. DC. var. *pallescens* (C. DC.) Yunck against *Trypanosoma cruzi*", *Biol. Pharm. Bull.*, **29**: 2126, 2006.
- LUIZE, P. S.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B. P.; CORTEZ, D. A.; MORGADO-DÍAZ, J. A.; DE SOUZA, W.; NAKAMURA, C. V. "Ultrastructural alterations induced by the neolignan dihydrobenzofuranic eupomatenoid-5 on epimastigote and amastigote forms of *Trypanosoma cruzi*", *Parasitol Res.*, **100**: 31, 2006.
- MARTIN, A.; CAMACHO, M.; PORTAELS, F. *et al.* "Resazurin Microtiter Assay Plate Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Susceptibilities to Second-Line Drugs: Rapid, Simple, and Inexpensive Method", *Antimicrob. Agents Chem.*, **47**: 3616, 2003.
- MEEGALLA, S. K.; RODRIGO, R. "Alkyl isobenzofurans from phthalides; inter and intramolecular Diels-Alder reactions", *Synthesis*, 942, 1989.
- MCKITTRICK, B. A.; STEVENSON, R. "Natural benzofurans. Synthesis of eupomatenoids-1, -3, -4, -5, -6, -7 and -13", *J. Chem. Soc.. Perkin Trans. 1*, 475, 1983.
- MEDOLA, J. F.; CINTRA, V. P.; SILVA, E. P. P.; ROYO, V. A.; SILVA, R.; SARAIVA, J.; ALBUQUERQUE, S.; BASTOS, J. K.; SILVA, M. L. A.; TAVARES, D. C. "(-)-Hinokinin causes antigenotoxicity but not genotoxicity in peripheral blood of Wistar rats", *Food Chem. Toxicol.*, **45**: 638, 2007.
- MIERT, S. V.; DYCK, S. V.; SCHMIDT, T. J.; BRUN, R.; VLIETINCK, A.; LEMIE'REB, G.; PIETERSA, L. "Antileishmanial activity, cytotoxicity and QSAR analysis of synthetic dihydrobenzofuran lignans and related benzofurans", *Bioorg. Med. Chem.*, **13**: 661, 2005.
- Moss, G. P. "Nomenclature of lignans and neolignans", *Pure Appl. Chem.*, **72**: 1493, 2000.

- NAPOLITANO, E.; SPINELLI, G.; FIASCHI, R.; MARSILI, A. "Synthesis of dimethyl phthalide-3-phosphonates and their use in the regiospecific synthesis of 3-ylidenephthalides." *Synthesis*, **38**, 1985.
- OLLIARO, P. L.; BRYCESON, A. D. M. "Practical progress and new drugs for changing patterns of leishmaniasis", *Parasit. Today*, **9**: 323, 1993.
- OPPERDOES, F.R.; BORST, P. "Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*", *Antimicrob Agents Chemother.*, **46**: 2720, 2002.
- PALOMINO, J.C.; MARTIN, A. "Localization of nine glycolytic enzymes in a microbodylike organelle in *Trypanosoma brucei*: The glycosome", *FEBS Lett.*, **80**: 360, 1977.
- PARMAR, V. S.; JAIN, S. C.; BISHT, K. S.; JAIN, R.; TANEJA, P.; JHA, A.; TYAGI, OM D.; PRASAD, A. K.; WENGEL, J.; OLSEN, C. E.; BOLL, PER M. "Phytochemistry of the genus *Piper*", *Phytochemistry*, **46**: 597, 1997.
- PAVÃO, F.; CASTILHO, M.S.; PUPO, M. T.; DIAS, R.L. A.; CORRÊA, a. G.; FERNANDES, J. B.; SILVA, M. F. G. F.; MARFEZOLI, J.; VIEIRA, P. C.; OLIVA, G. "Structure of *Trypanosoma cruzi* Glycosomal Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase complexed with a natural product inhibitor at 1.95Å resolution", *FEBS Lett.*, **520**: 13, 2002.
- PELLIZARO-ROCHA, K. J.; VEIGA-SANTOS, P.; LAZARIN-BIDÓIA, D.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B. P.; XIMENES, V. F.; SILVA, S. O.; NAKAMURA, C. V. "Trypanocidal action of eupomatenoide-5 is related to mitochondrion dysfunction and oxidative damage in *Trypanosoma cruzi*", *Microb. Infect.*, **13**: 1018, 2011.
- PEREIRA, A. C.; MAGALHÃES, L. G.; GONÇALVES, U. O.; LUZ, P. P.; MORAES, A. C. G.; RODRIGUES, V.; GUEDES, P. M. M.; SILVA FILHO, A. A.; CUNHA, W. R.; BASTOS, J. K.; NANAYAKKARA, N. P. D.; SILVA, M. L. A. "Schistosomicidal and trypanocidal structure-activity relationships for (±)-licarin A and its (-)- and (+)- enantiomers", *Phytochemistry*, **72**: 1424, 2011.

- PEREIRA, J. M.; SEVERINO, R. P.; VIEIRA, P. C.; FERNANDES, J. B.; SILVA, M. F. G. F.; ZOTTIS, A.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G.; CORRÊA, A. G. "Anacardic Acid Derivatives as Inhibitors of Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*", *Bioorg. Med. Chem.*, **16**: 8889, 2008.
- PESSINI, G. L.; DIAS FILHO, B. P.; NAKAMURA, C. V. "Antibacterial Activity of Extracts and Neolignans from *Piper regnellii* (Miq.) C. DC. var. *pallescens* (C. DC.) Yunck", *Mem I Oswaldo Cruz*, **98**: 1115, 2003.
- PIETERS, L.; VAN DYCK, S.; GAO, M.; BAI, R.; HAMEL, E.; VLIETINCK, A.; LEMIE'RE, G. J. "Synthesis and biological evaluation of dihydrobenzofuran lignans and related compounds as potential antitumor agents that inhibit tubulin polymerization", *J. Med. Chem.*, **26**: 5475, 1999.
- PIETERS, L.; CALOMME, M.; DE BRUYNE, T.; CLAEYS, M.; VANDEN BERGHE, D.; VLIETINCK, A. "Isolation of a dihydrobenzofuran lignin from south american dragon's blood (croton SPP.) as an inhibitor of cell proliferation", *J. Nat. Prod.*, **56**: 899, 1993.
- REX, J. H.; ALEXANDER, B. D.; ANDES, D.; ARTHINGTON-SKAGGS, B.; BROWN, S. D.; CHATURVEDI, V.; GHANNOUM, M. A.; ESPINEL-INGROFF, A.; KNAPP, C. C.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; PFALLER, M. A.; SHEEHAN, D. J.; WALSH, T. J. "Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard – Third Edition M27-A3", *Clin. Labor. Stand. Inst.e (NCCLS)*, **28**: 2008.
- ROMAGNOLI, R.; BARALDI, P. G.; CARRION, M. D.; CARA, C. L.; CRUZ-LOPEZ, O.; TOLOMEO, M.; GRIMAUDO, S.; DI CRISTINA, A.; PIPITONE, M. R.; BALZARINI, J.; ZONTA, N.; BRANCALE, A.; HAMEL, E. "Design synthesis and structure-activity relationship of 2-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-benzo[b]furan derivatives as a novel class of inhibitors of tubulin polymerization", *Bioorg. Med. Chem.* **17**: 6862, 2009.
- SCODRO, R. B. L.; PIRES, C. T. A.; CARRARA, V. S.; LEMOS, C. O. T.; CARDOZO-FILHO, L.; SOUZA, V. A.; CORRÊA, A. G.; SIQUEIRA, V. L. D.; LONARDONI, M. V. C.; CARDOSO, R. F.; CORTEZ, D. A. G. "High anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of neolignans from *Piper regnellii*", *J. Antimicrob. Chemother.*.. submetido. !

- SALTO, D. N. "Avaliação rápida do perfil de sensibilidade do agente da tuberculose às drogas sintéticas ou extratos vegetais empregando *Mycobacterium tuberculosis* contendo o gene luciferase. 76 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Instituto de Química, UNESP, Araraquara, 2003.
- SANTO, A. H. "Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte", *Ver. Panam. Salud Publica*, **26**: 299, 2009.
- SARAIVA, J.; VEJA, C.; ROLON, M.; SILVA, R.; SILVA, M. L. A.; DONATE, P. M.; BASTOS, J. K.; GOMEZ-BAIRRO, A.; ALBUQUERQUE, S. "In vitro and in vivo activity of lignan lactones derivatives against *Trypanosoma cruzi*", *Parasitol. Res.*, **100**: 791, 2007.
- SILVA FILHO, A. A.; COSTA, E. S.; CUNHA, W. R.; SILVA, M. L. A.; NANAYAKKARA, N. P.D.; BASTOS, J. K. "In vitro Antileishmanial and Antimalarial Activities of Tetrahydrofuran Lignans isolated from *Nectandra megapotamica* (Lauraceae)", *Phytother. Res.* **22**: 1307, 2008.
- SILVA, R.; SARAIVA, J.; ALBUQUERQUE, S.; CURTI, C.; DONATE, P. M.; BIANCO, T. N. C.; BASTOS, J. K.; SILVA, M. L. A. "Tripanocidal structure-activity relationship for *cis*- and *trans*-methylpluviatolide", *Phytochemistry*, **69**: 1890, 2008.
- SILVA, R.; SOUZA, G. H. B.; SILVA, A. A.; SOUZA, V. A.; PEREIRA, A. C.; ROYO, V. A.; SILVA, M. L. A.; DONATE, P. M.; ARAÚJO, A. L. S. M.; CARVALHO, J. C. T.; BASTOS, J. K. "Synthesis and biological activity evaluation of lignin lactones derived from (-)-cubebin", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**: 1033, 2005.
- SILVA, W. A.; MELO, L. R.; PEDREIRA, J. G. B. "Microwave assisted reduction of chalcones: A versatile method", *14<sup>th</sup> BMOS, R0352-1*, 2011.
- SOUZA, D.H.F.; GARRAT, R.C.; ARAÚJO, A.P.U.; GUIMARÃES, B.G.; JESUS, W.D.P.; MICHELS, P.A.M.; HANNAERT, V.; OLIVA, G. "Trypanosoma cruzi glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: structure, catalytic mechanism and targeted inhibitor design", *FEBS Lett.*, **424**, 131, 1998.

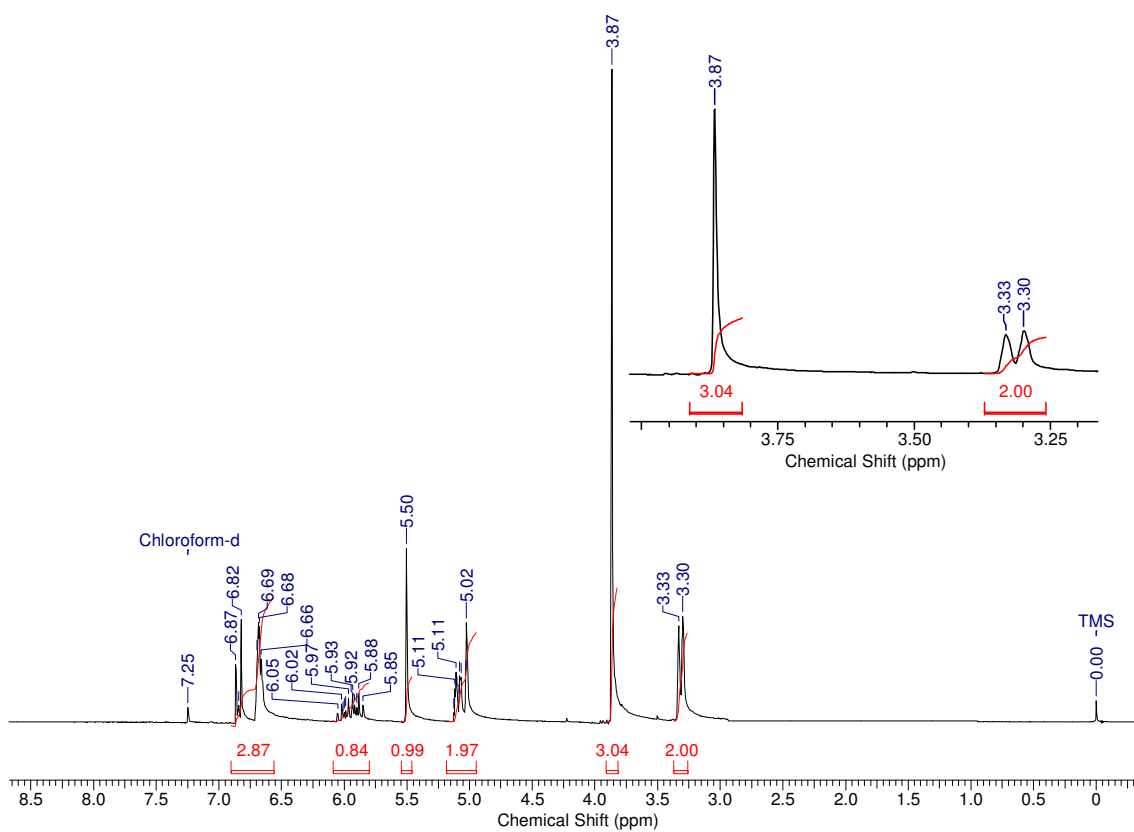
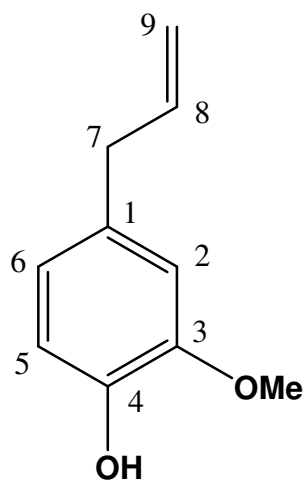
- SOUZA, V. A.; SILVA, R.; PEREIRA, A. C.; ROYO, V. A.; SARAIVA, J.; MONTANHEIRO, M.; SOUZA, G. H. B.; SILVA FILHO, A. A.; GRANDO, M. D.; DONATEE, P. M.; BASTOS, J. K.; ALBUQUERQUE, S.; SILVA, M. L. A. "Trypanocidal activity of (-)-cubebin derivatives against free amastigote forms of *Trypanosoma cruzi*", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**: 303, 2005.
- TANABE, Y.; SEKO, S.; NISHII, Y.; YOSHIDA, T.; UTSUMI, N.; SUZUKAMO, G. "Novel method for the synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -halogenonaphthalenes by regioselective benzannulation of aryl(*gem*-dihalogenocyclopropyl)methanols: application to the total synthesis of the lignin lactones, Justicidin E and Taiwanin C", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*: 2157, 1996.
- THACH, L. N.; HANH, D. L.; HIEP, N. Ba; RADHAKRISHNA, A. S.; SINGH, B. B.; LOUPY, A. "Further improvements in isomerization of olefins in solvent-free conditions", *Synth. Commun.*, **23**: 1379, 1993.
- TOMAZELA, D.M.; PUPO, M.T.; PASSADOR, E.A.P.; *et al.* "Pyranochalcones and a flavone from *Neoraputia magnifica* and their *Trypanosoma cruzi* glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-inhibitory activities", *Phytochemistry*, **55**: 643, 2000.
- URBINA, J.M.; CORTES, J.C.G.; PALMA, A.; LOPEZ, S. N.; ZACCHINO, S.A.; ENRIZ, R.D.; RIBAS, J.C.; KOUZNETSOV, V.V. "Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamino-1-butenes and related compounds with inhibitory activities of (1-3)  $\beta$  glucan and chitin synthases", *Bioorg. Med. Chem.* **8**:591, 2000.
- VASCONCELOS, U. B.; SCHRADER, A.; VILELA, G. D.; BORGES, A. C. A.; MERLO, A. A. "Buchwald protocol applied to the synthesis of *N*-heterotolan liquid crystals", *Tetrahedron*, **64**: 4619, 2008.
- VENDRAMETTO, M. C.; SANTOS, A. O.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P.; CORTEZ, D. A.; UEDA-NAKAMURA, T. "Evaluation of antileishmanial activity of eupomatenoïd-5, a compound isolated from leaves of *Piper regnellii* var. *pallescens*", *Parasitol Int.*, **59**: 154, 2010.

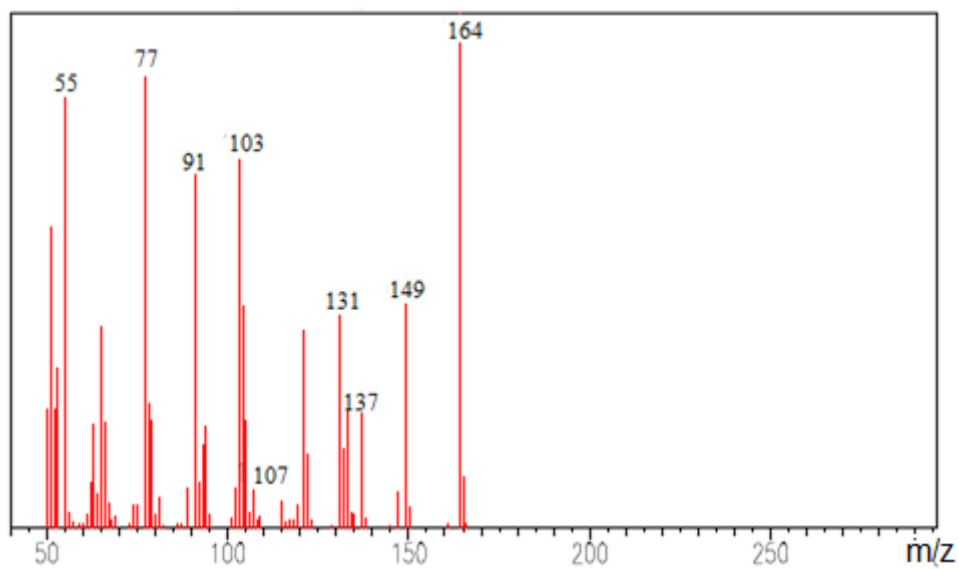
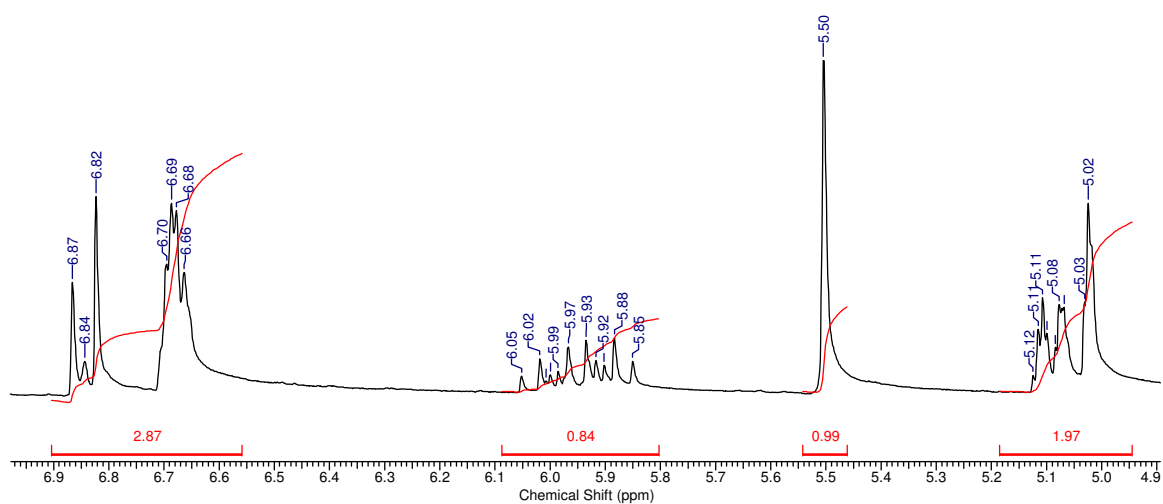
- VIEIRA, P. C.; MAFEZOLI, J.; *et al.* "Strategies for the isolation and identification of trypanocidal compounds from the Rutales", *Pure Appl. Chem.*, **73**: 617, 2001.
- WANG, E.C.; WEIN, Y.S.; KUO, Y. H. "A concise and efficient synthesis of salvinal from isoeugenol via a phenoxenium ion intermediate", *Tetrahedron Lett.*, **47**: 9195, 2006.
- WHO, Neglected Tropical Diseases 2010: Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva: WHO Report 2010
- WHO, Global Tuberculosis Control 2011: Epidemiology, Strategy, Financing. Geneva: WHO Report 2011.
- YADÓN, Z. E.; GURTLER, R. E.; TOBAR, F.; MEDICI, A. C. "Descentralização e gestão do controle das enfermidades transmissíveis na América Latina", *Buenos Aires, OPS*, 2006.
- YANG, X. F.; KONG, L. Y. "Synthesis of 2-aryl-5-alkyl-7-methoxybenzo[b]furan derivatives", *Chin. Chem. Lett.*, **18**: 380, 2007.
- ZACCHINO, S.; RODRÍGUEZ, G.; PEZZENATI, G.; ORELLANA, G. "In vitro evaluation of antifungal properties of 8,O,4'-neolignans", *J. Nat. Prod.*, **60**: 659, 1997.



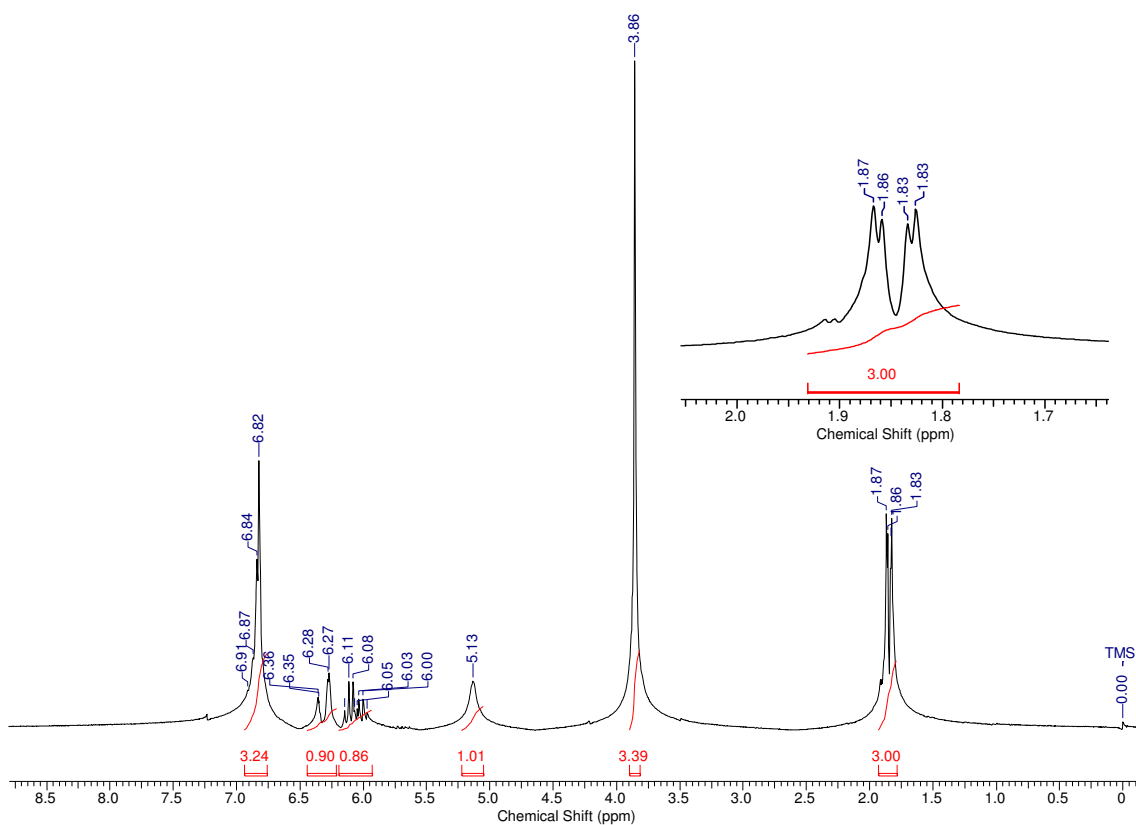
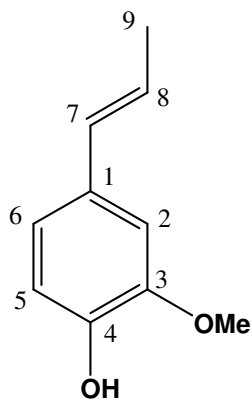
## 7. ANEXOS

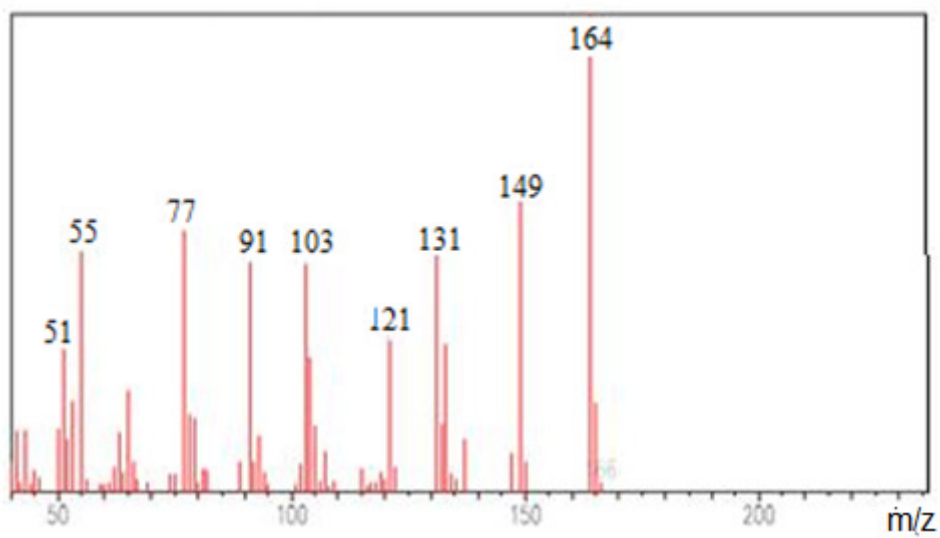
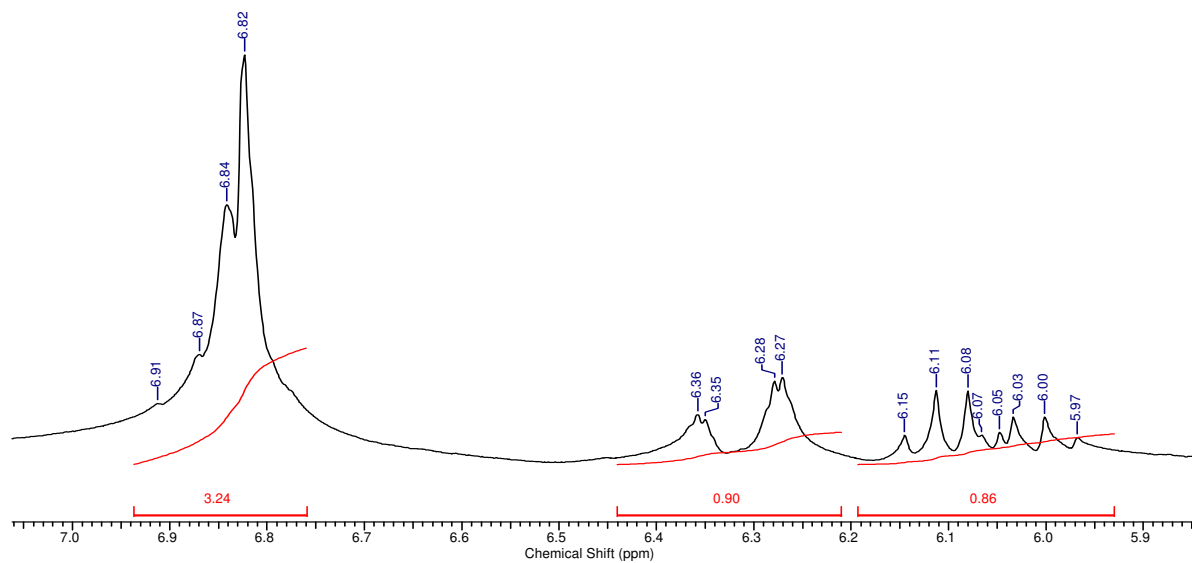
- Eugenol (93)



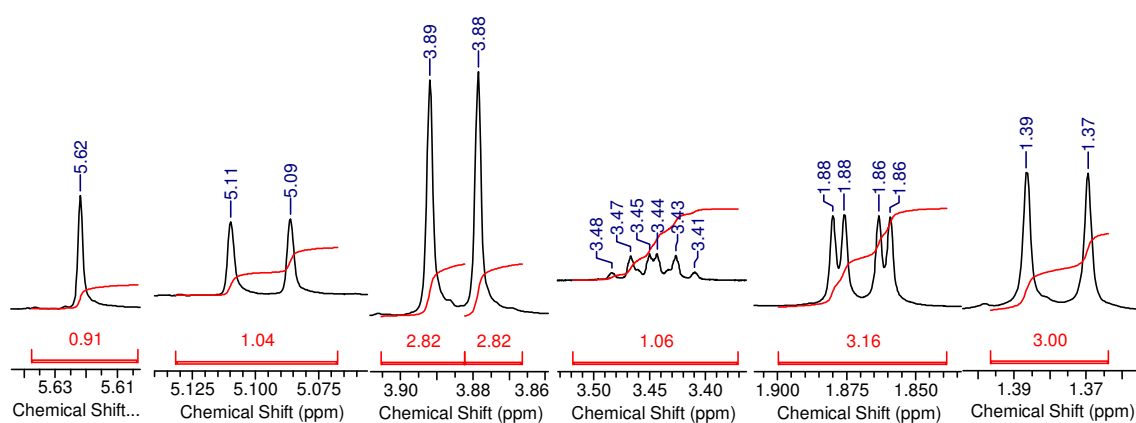
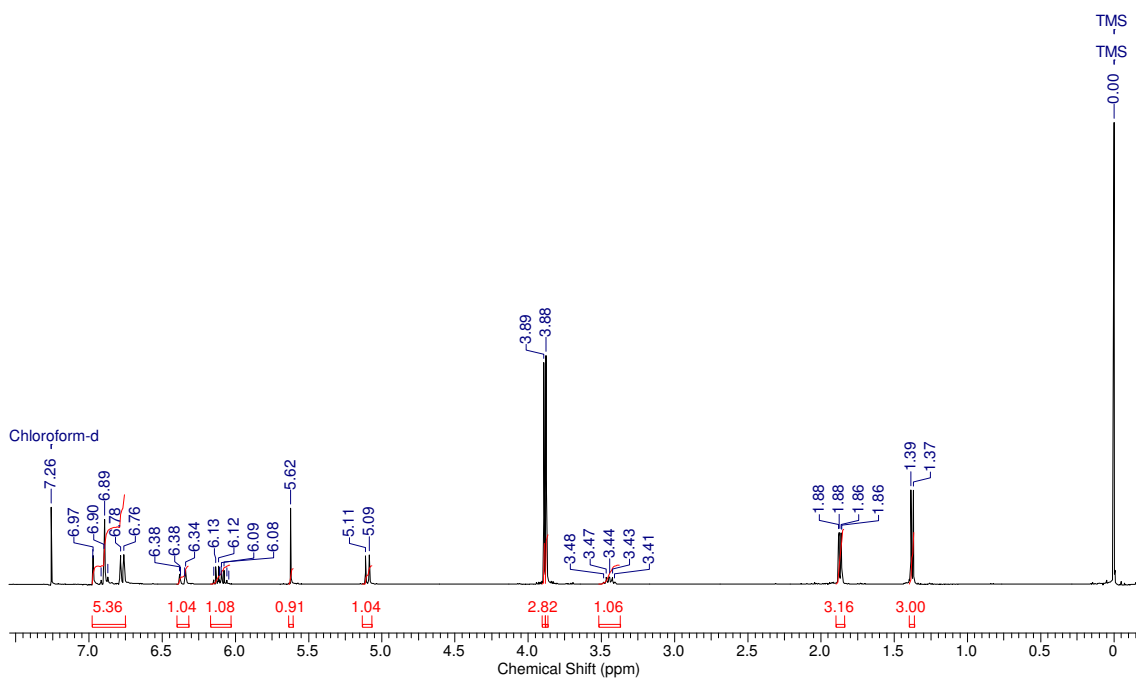
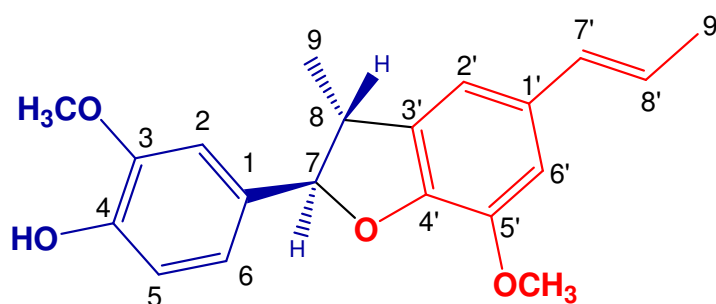


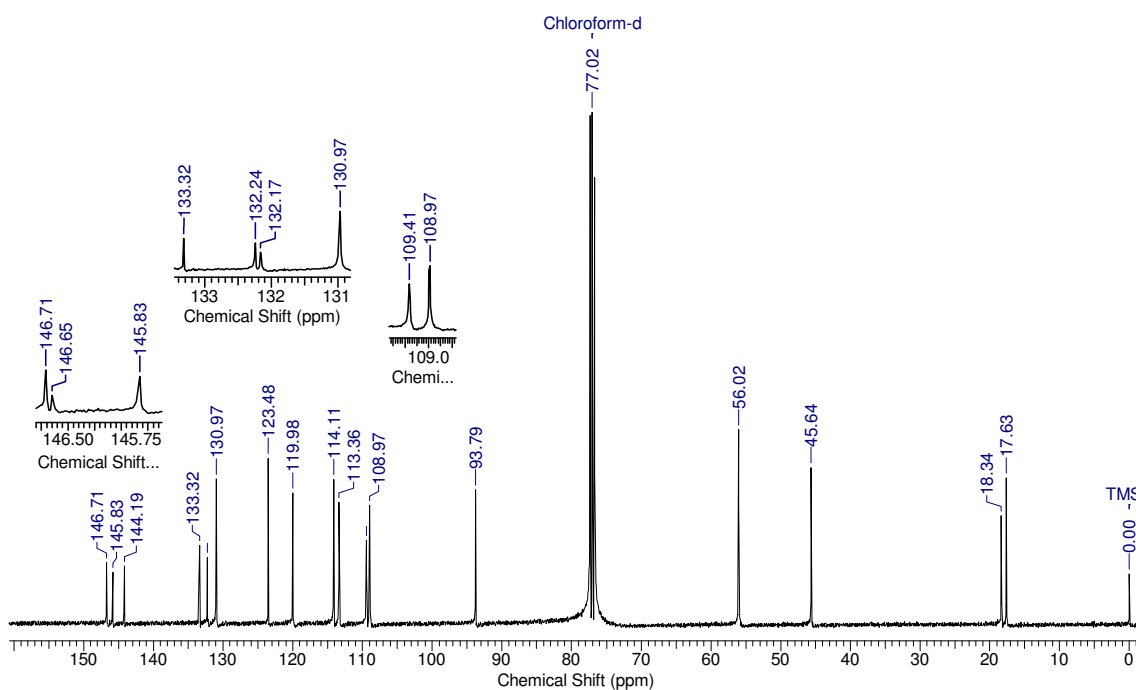
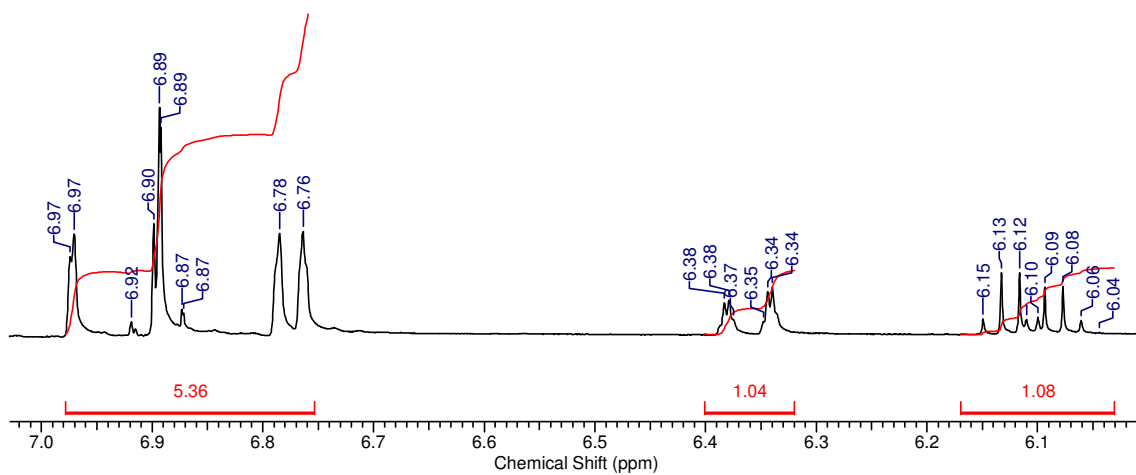
• Isoeugenol (94)

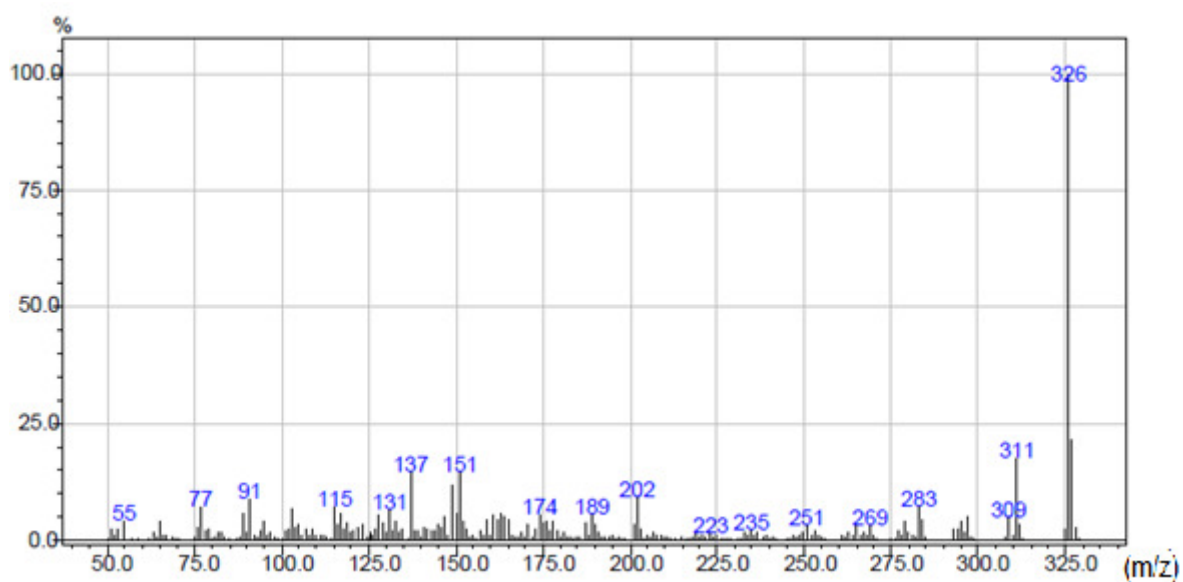
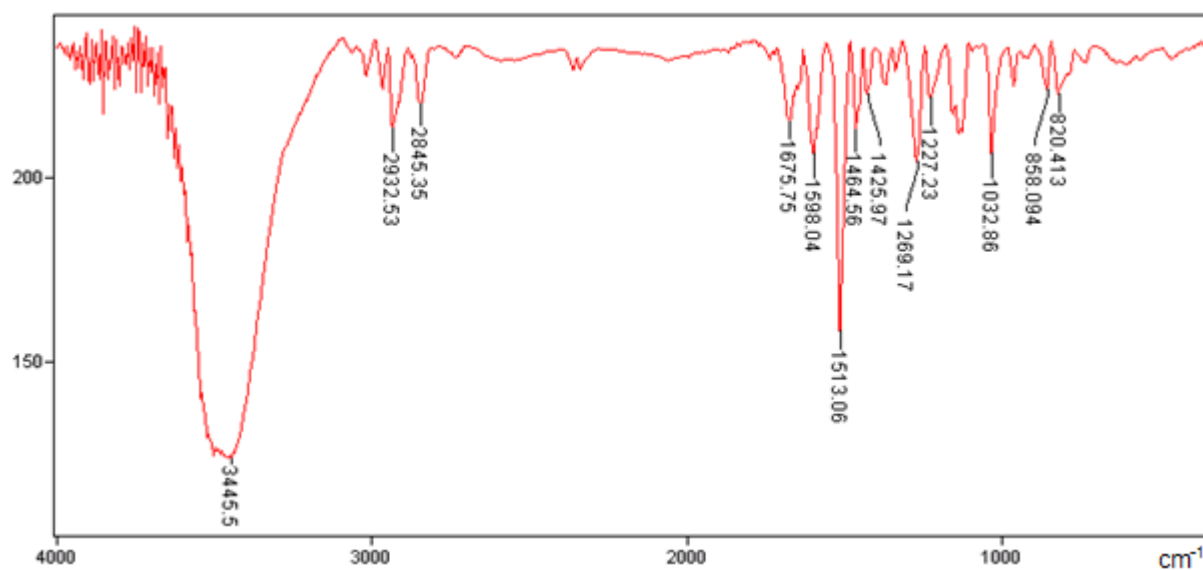




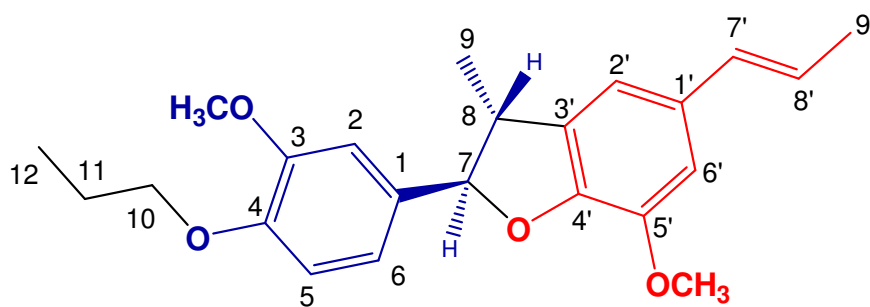
• Neolignana (95)

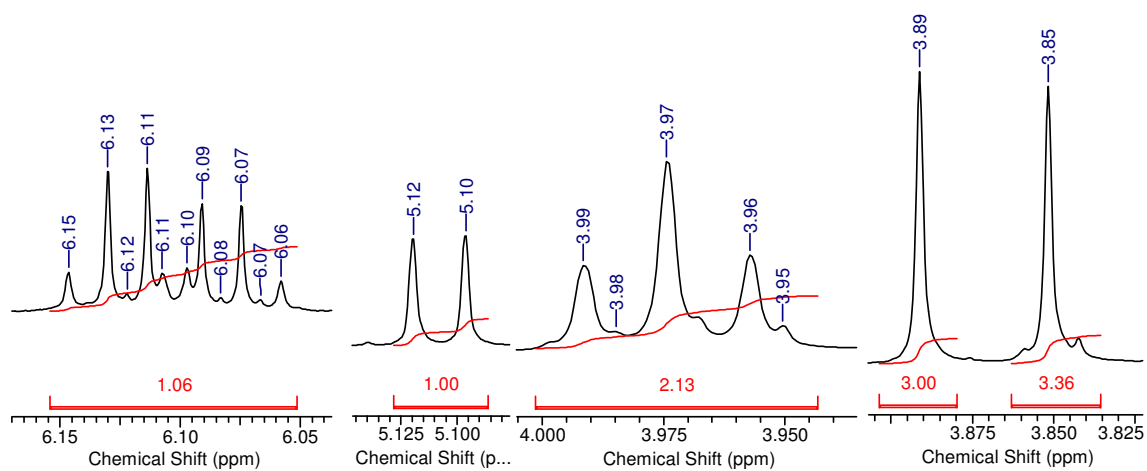
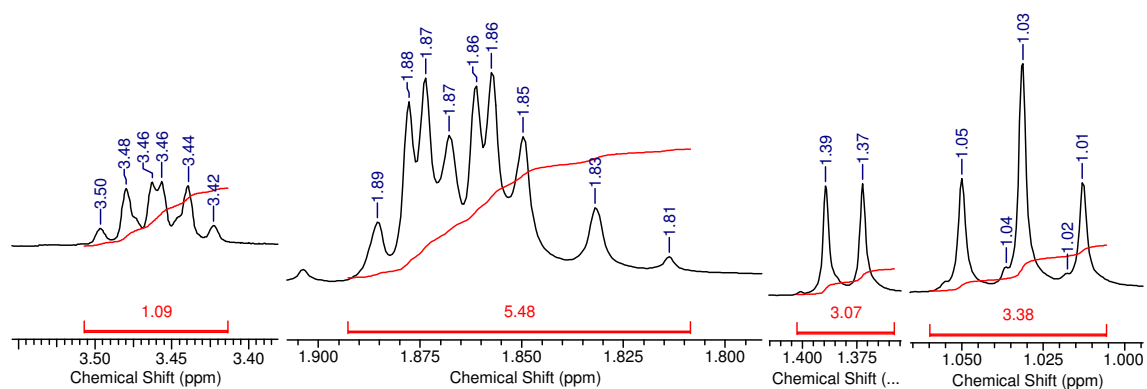
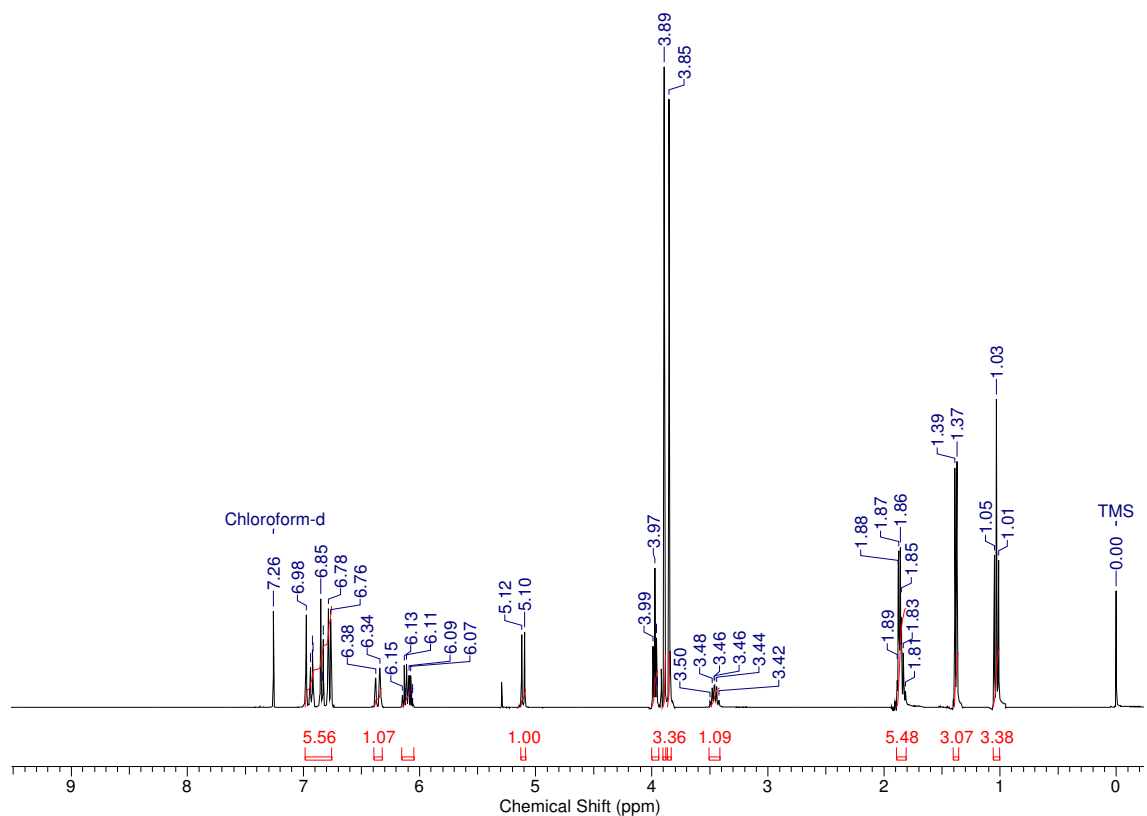




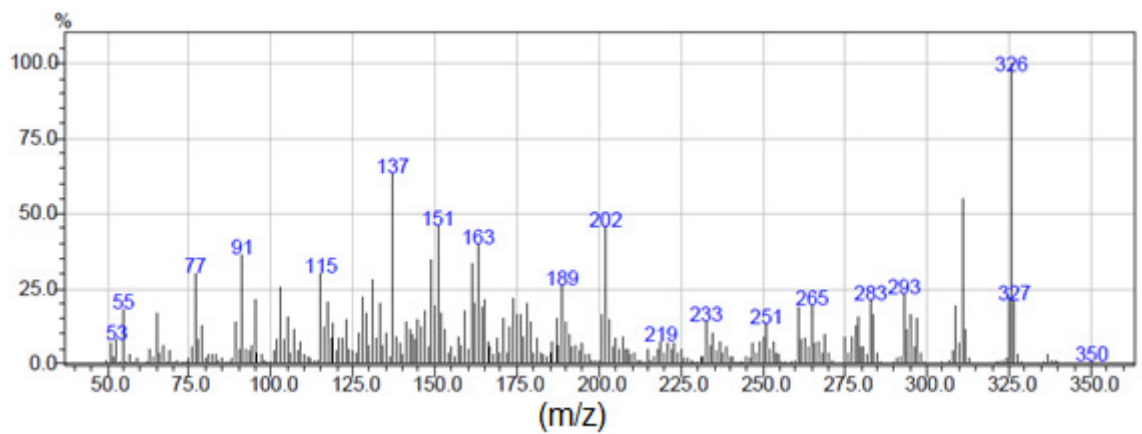
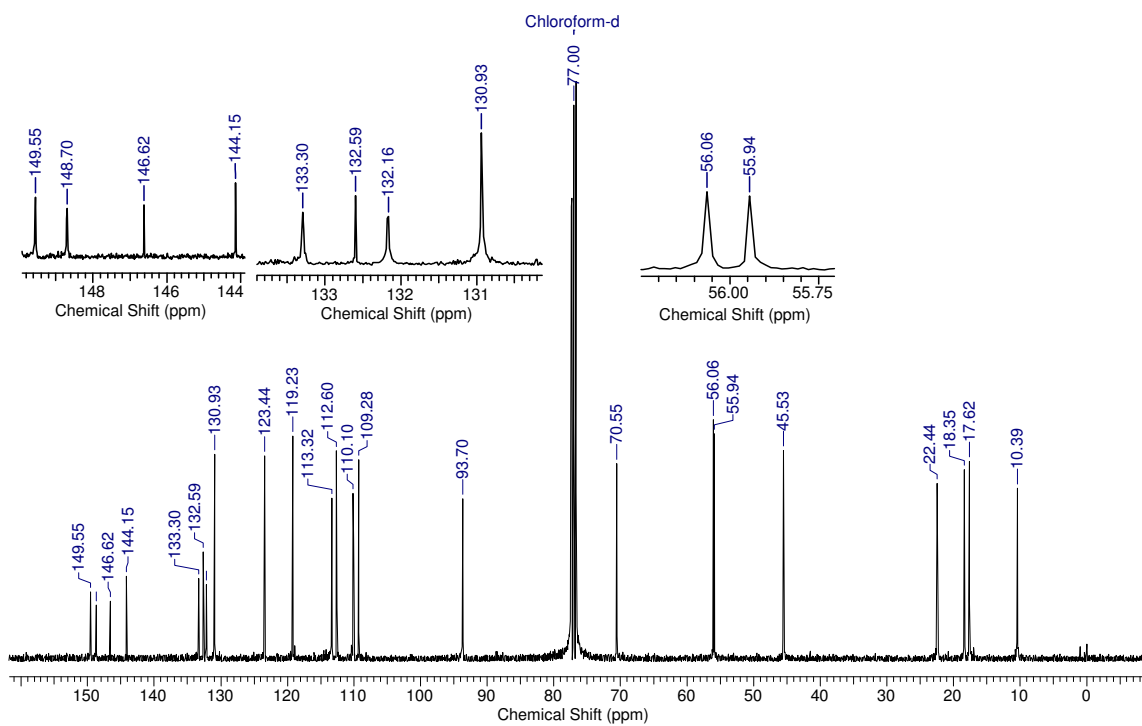
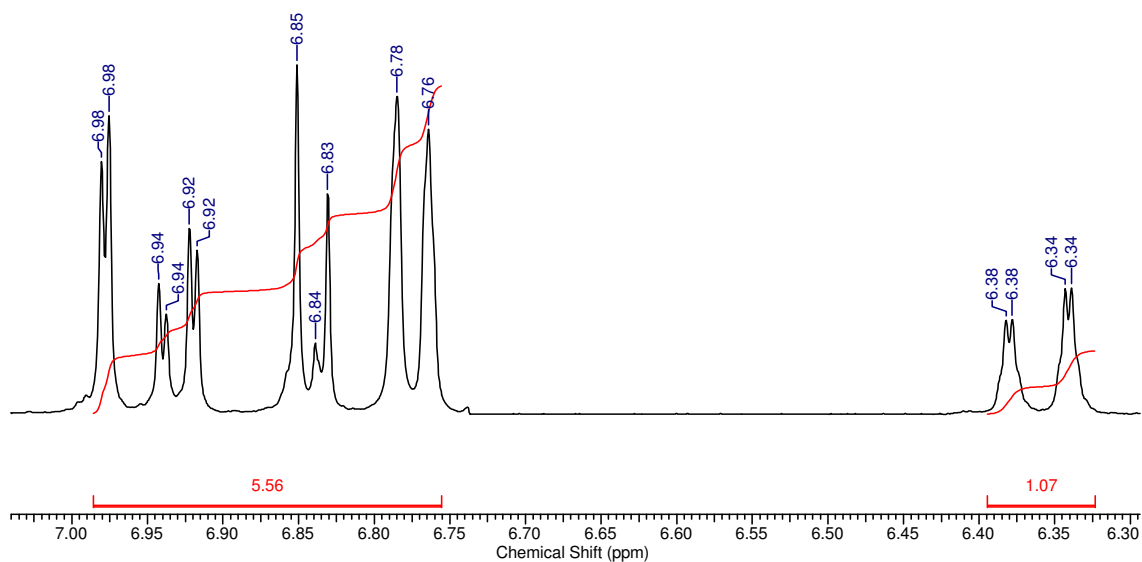


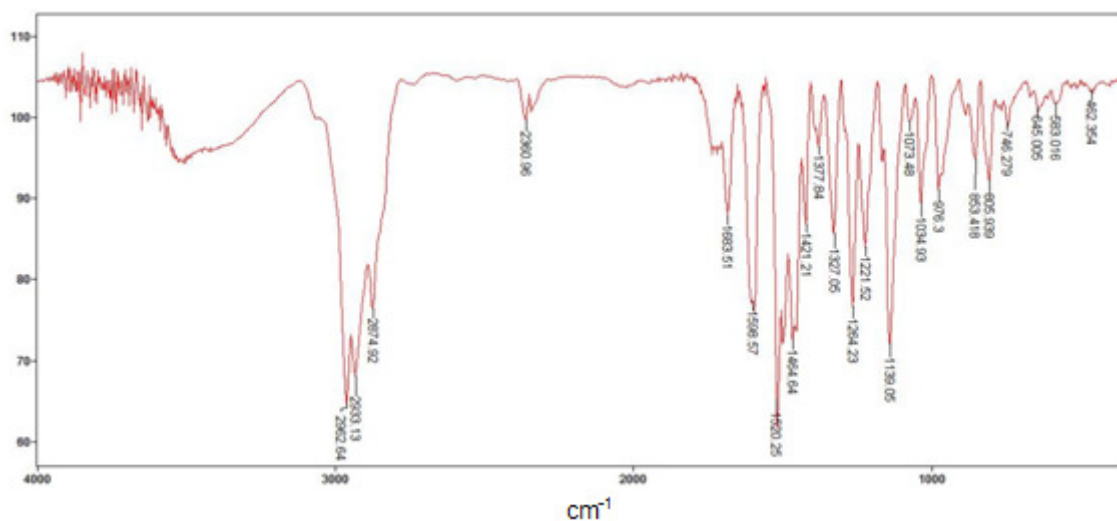
- Neolignana (96)



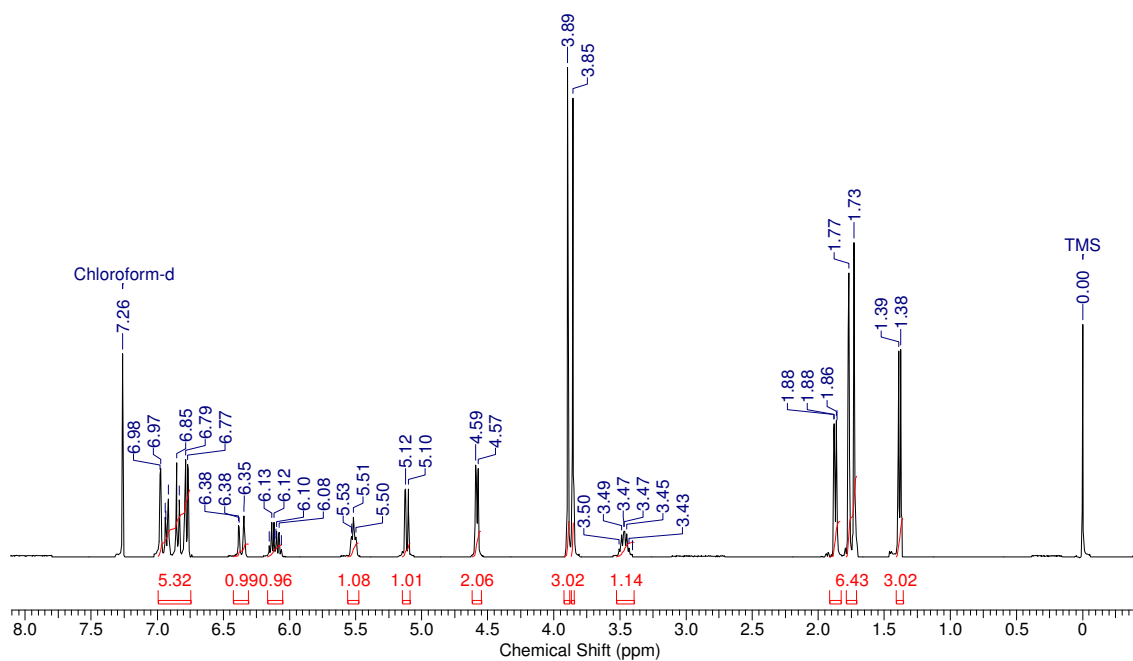
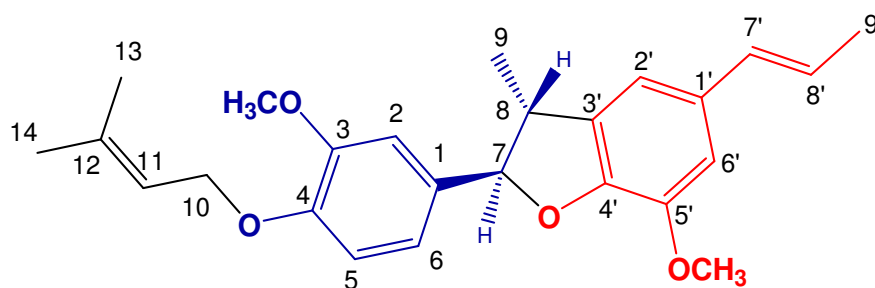


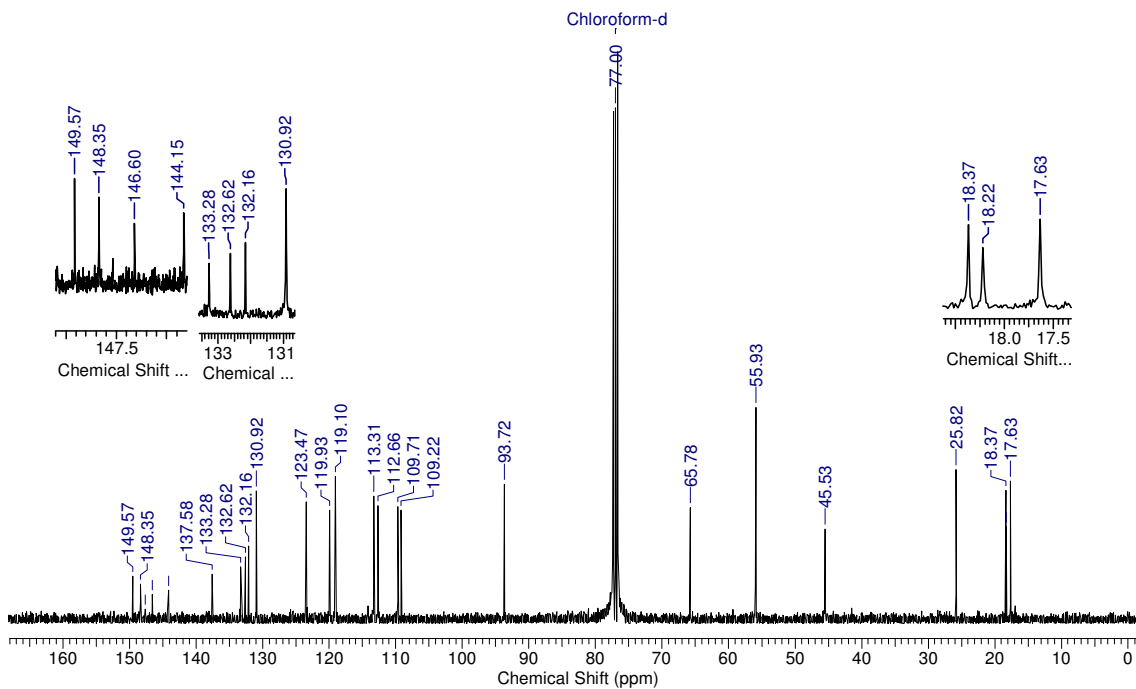
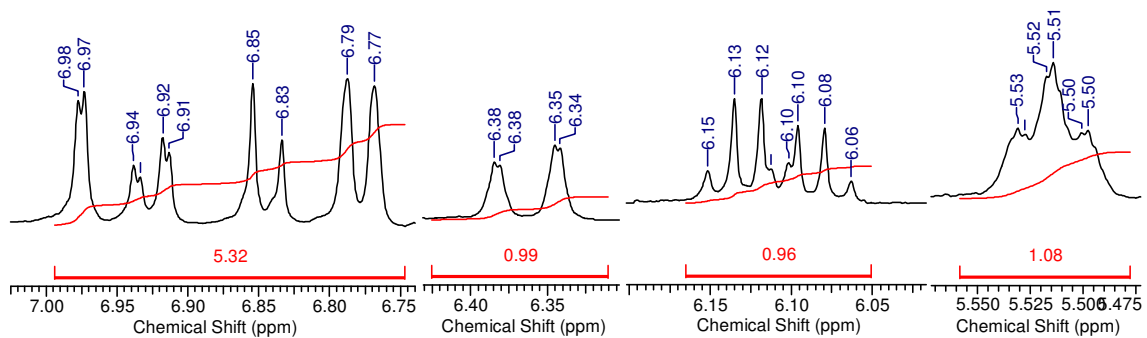
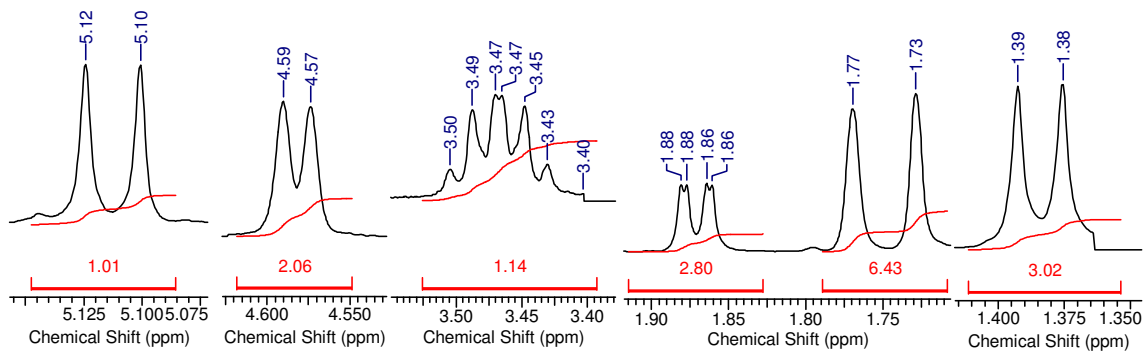


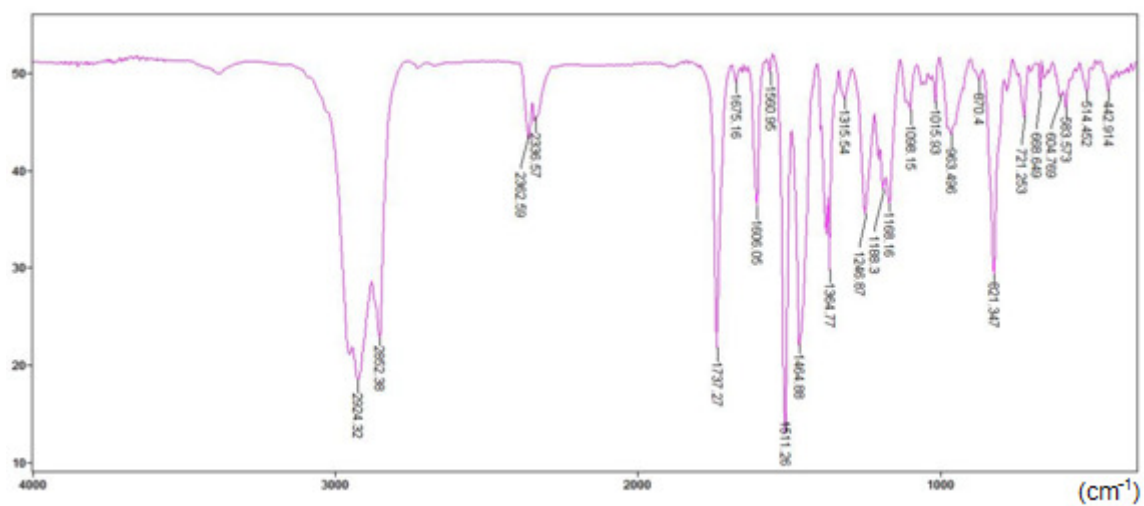
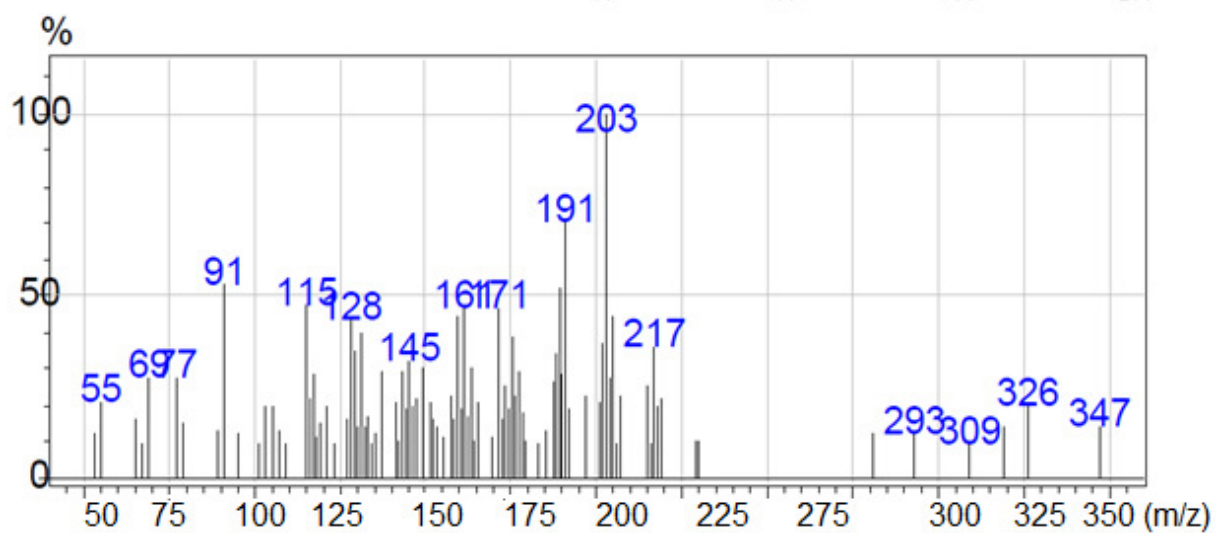




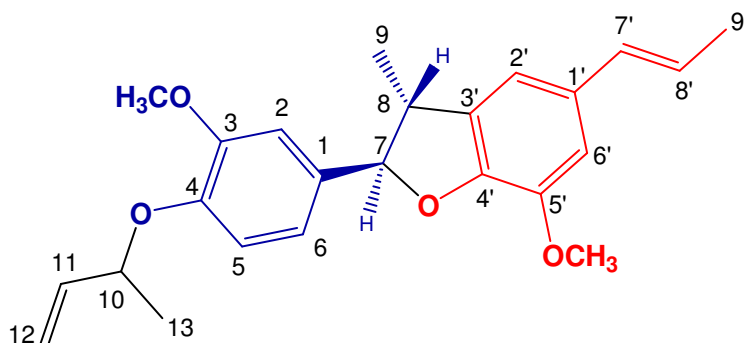
• Neolignana (97)

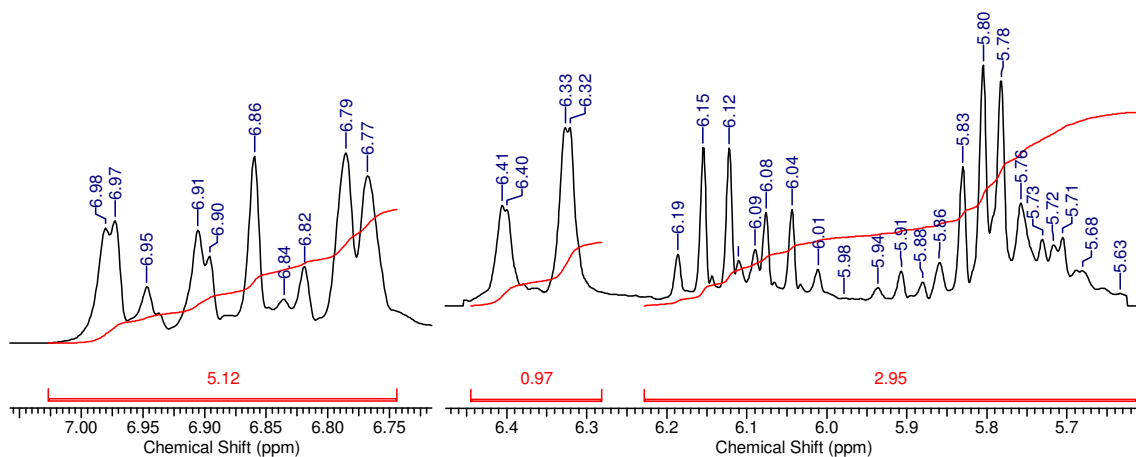
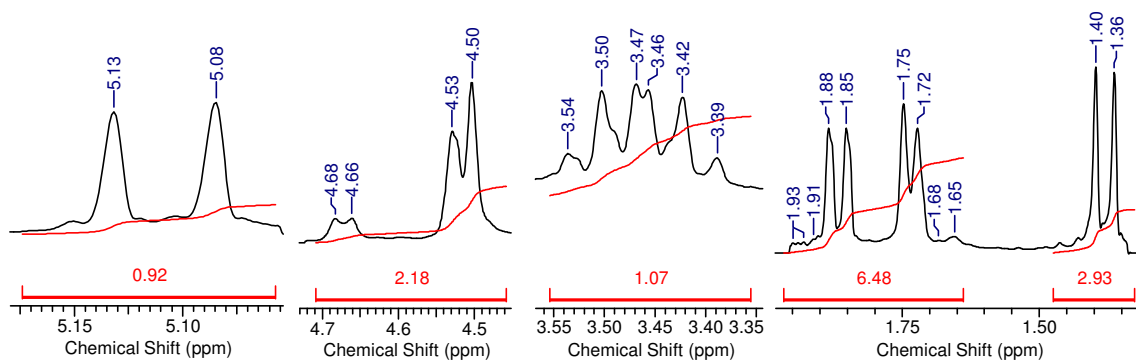
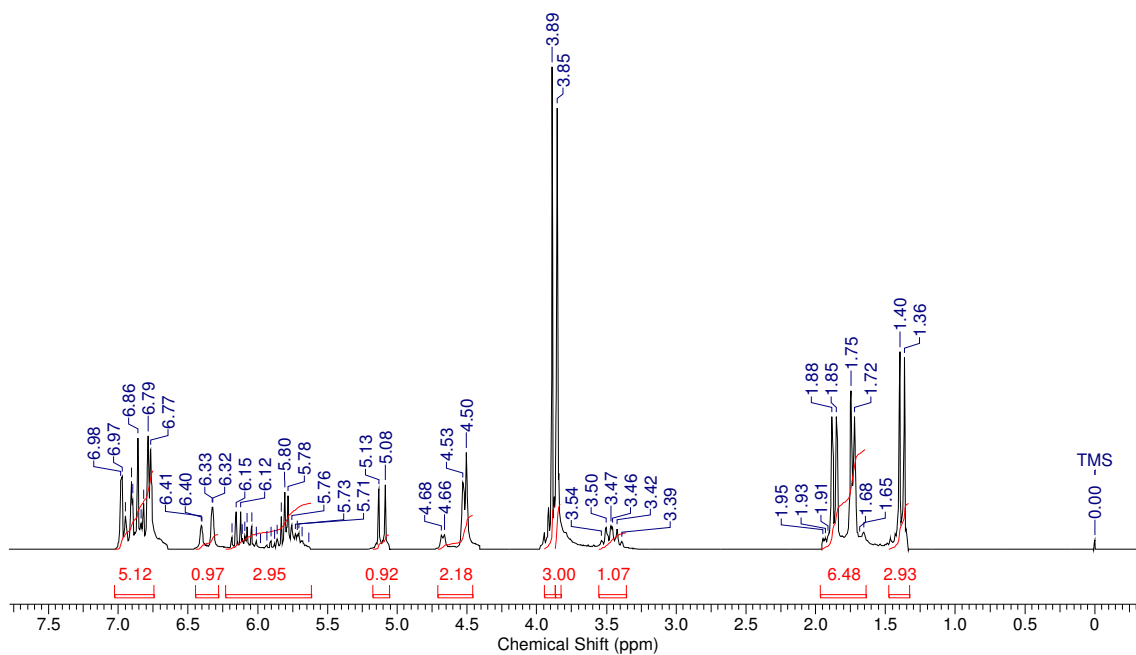


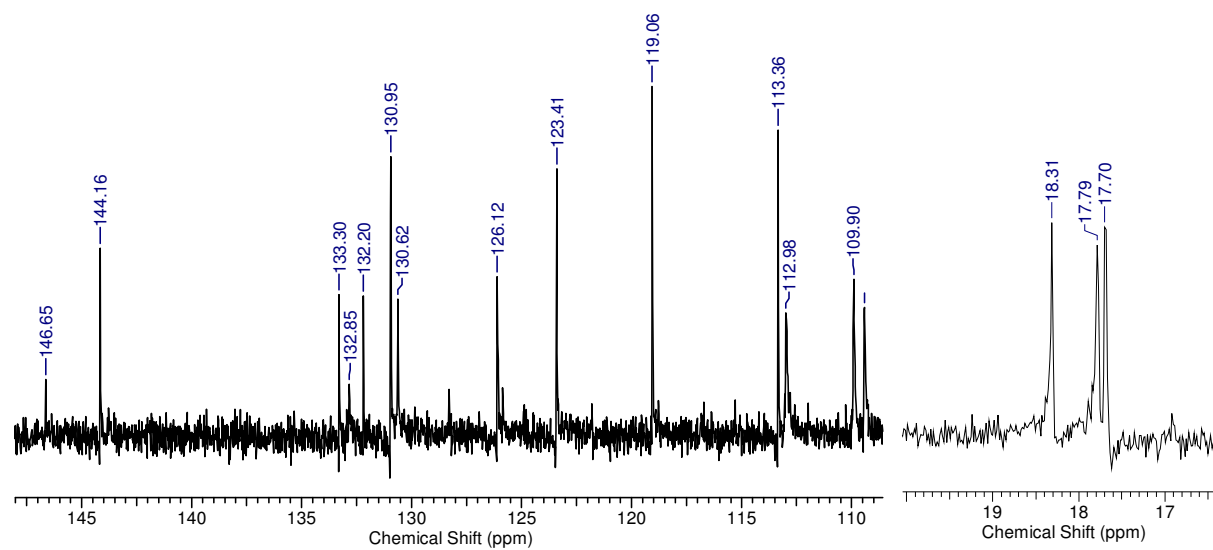
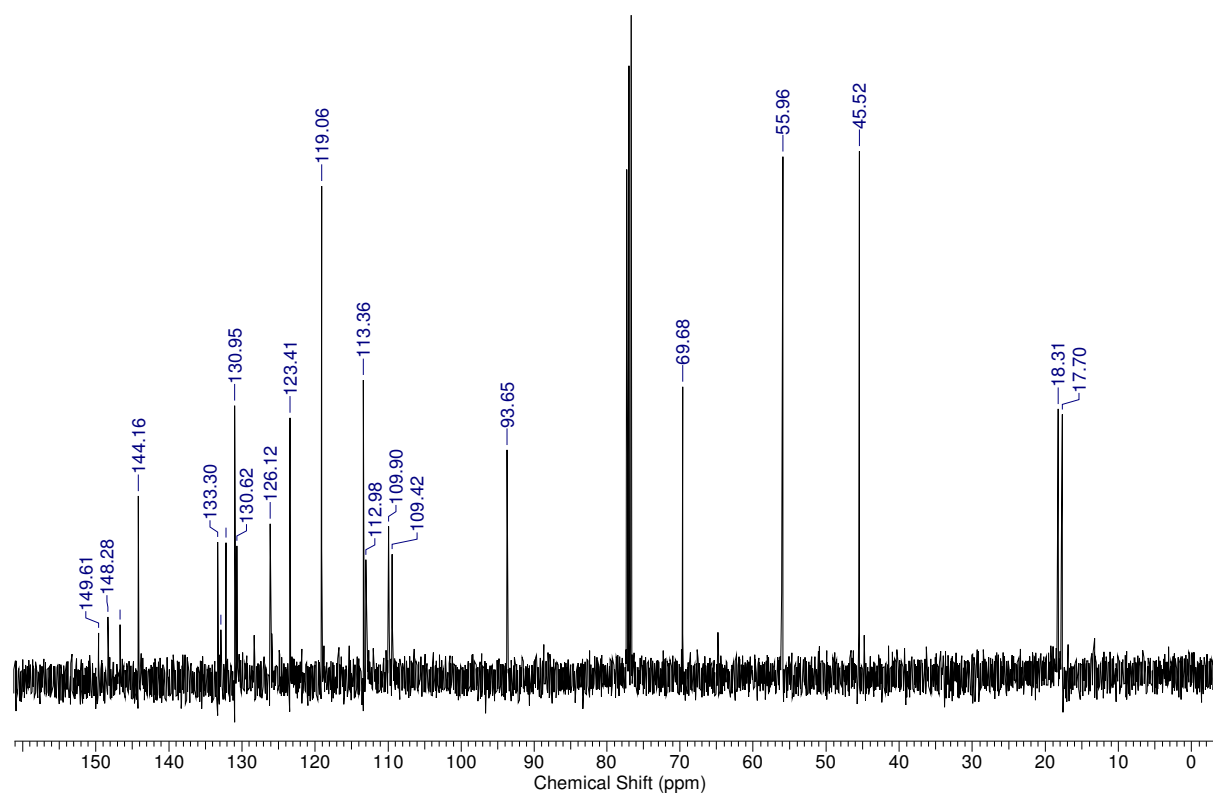


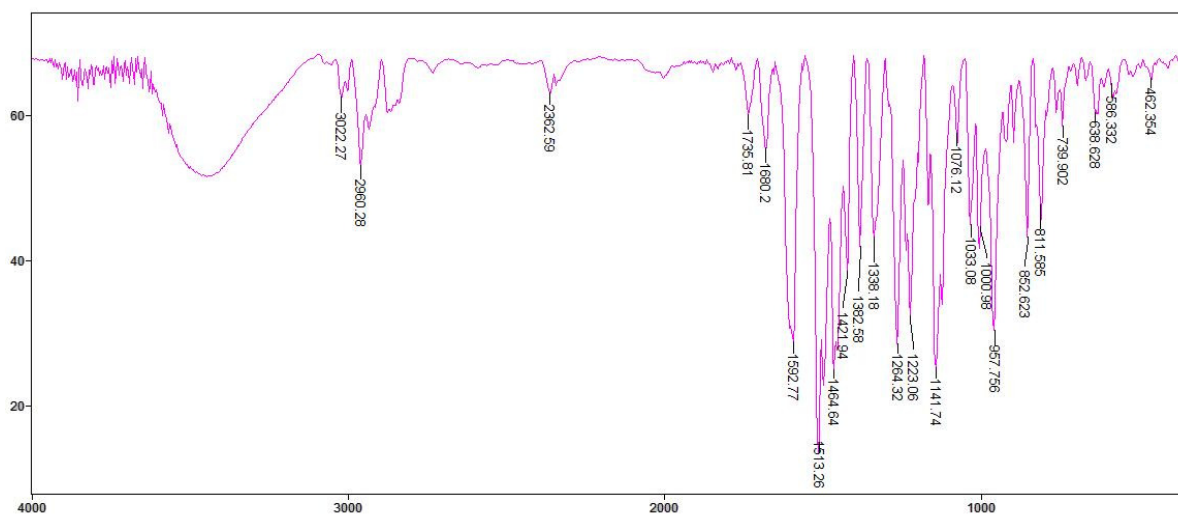
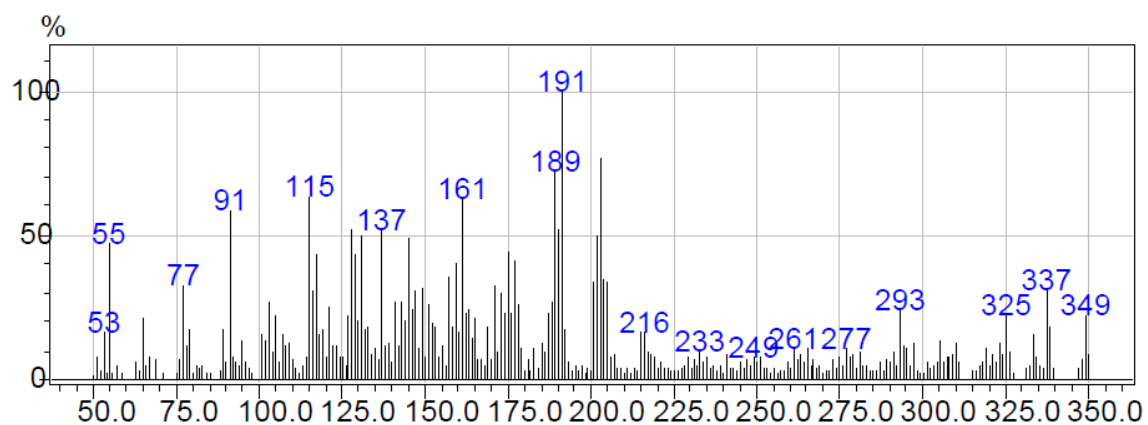


- Neolignana (98)

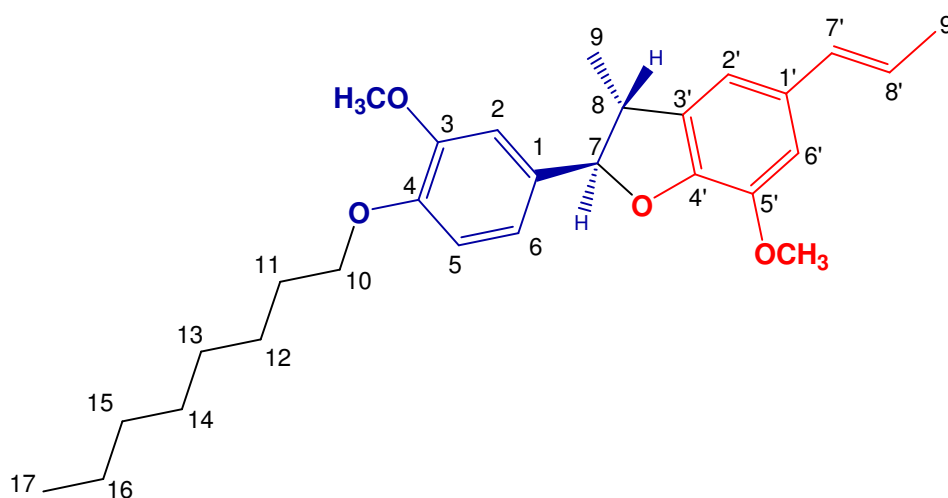


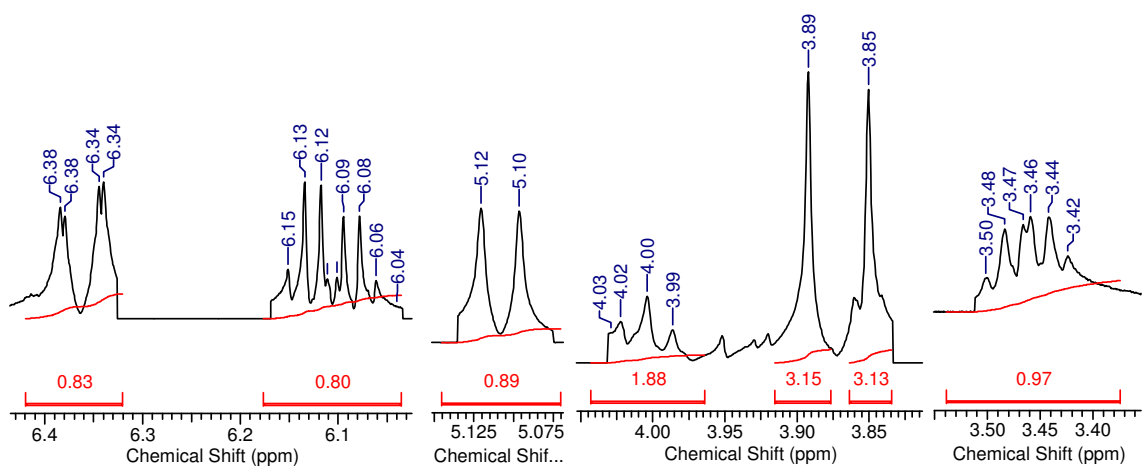
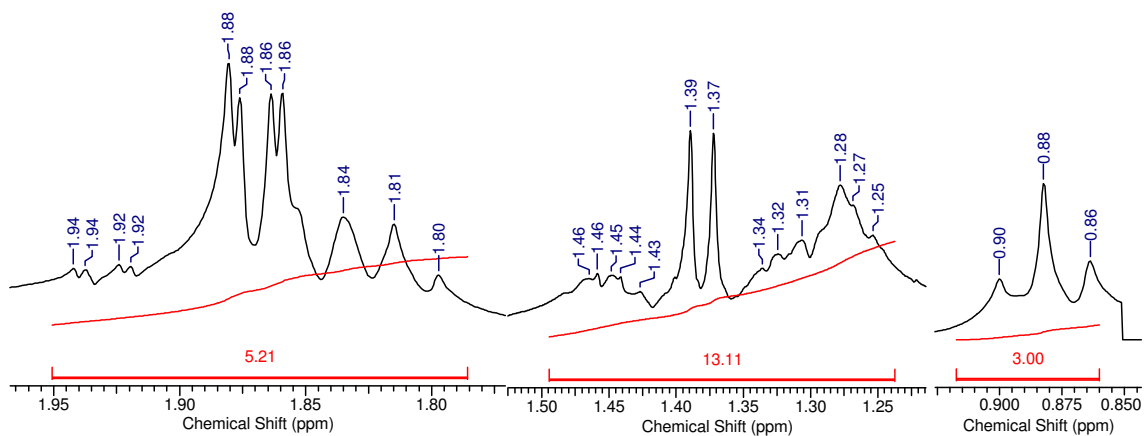
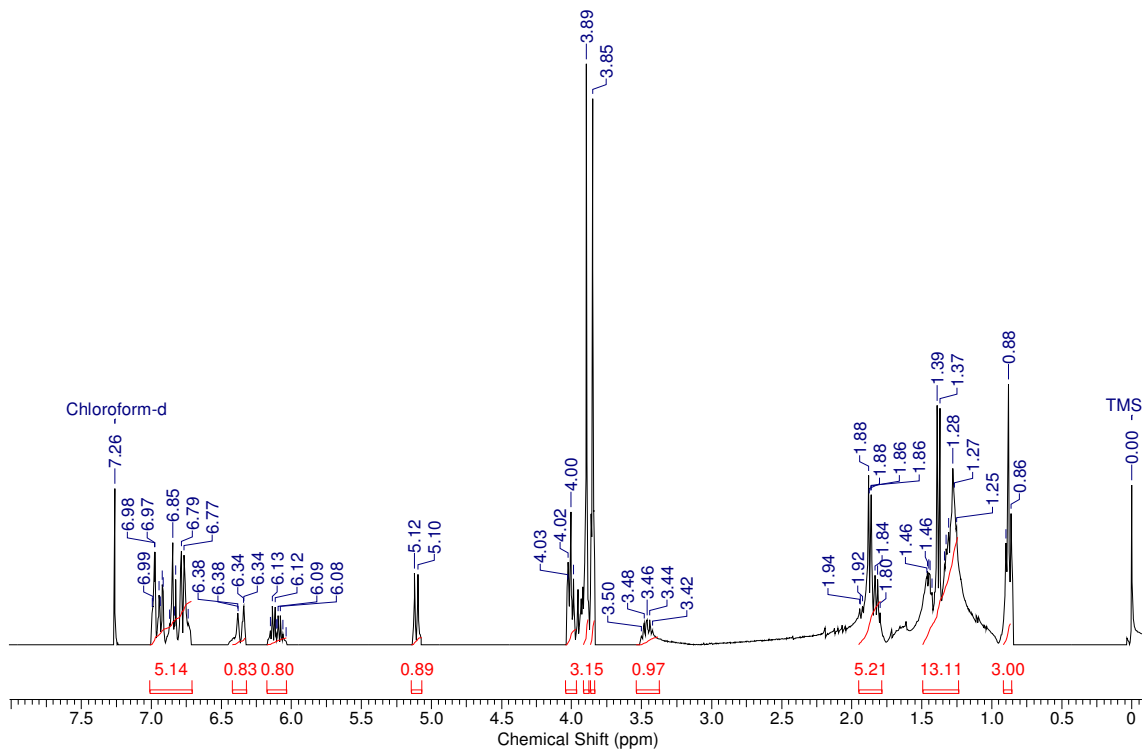




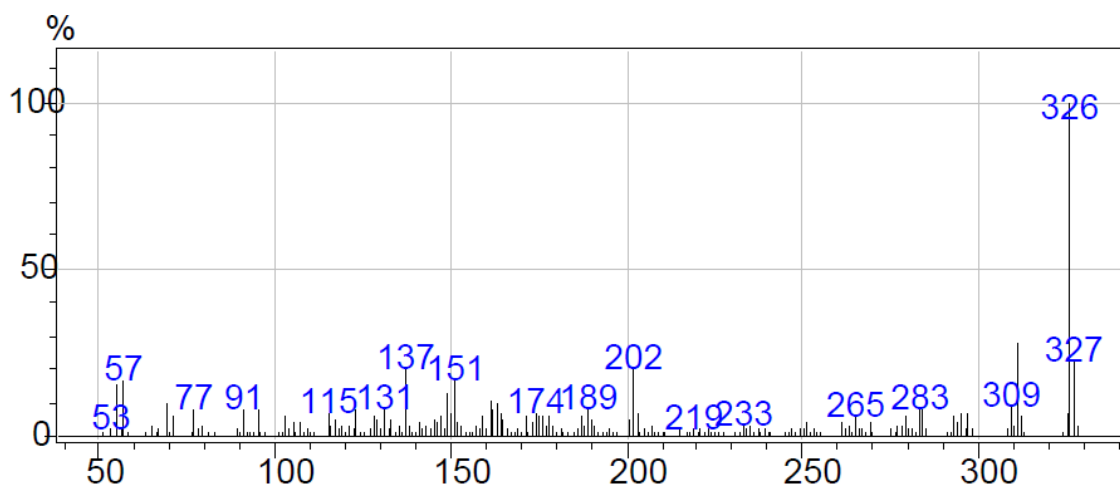
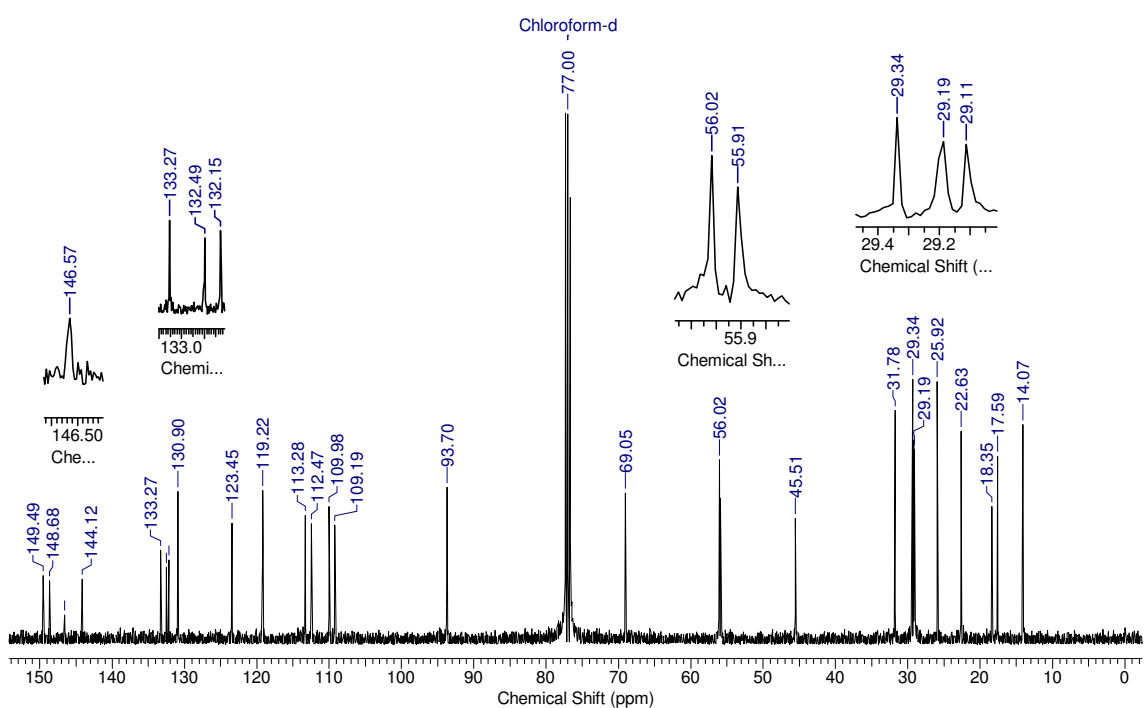
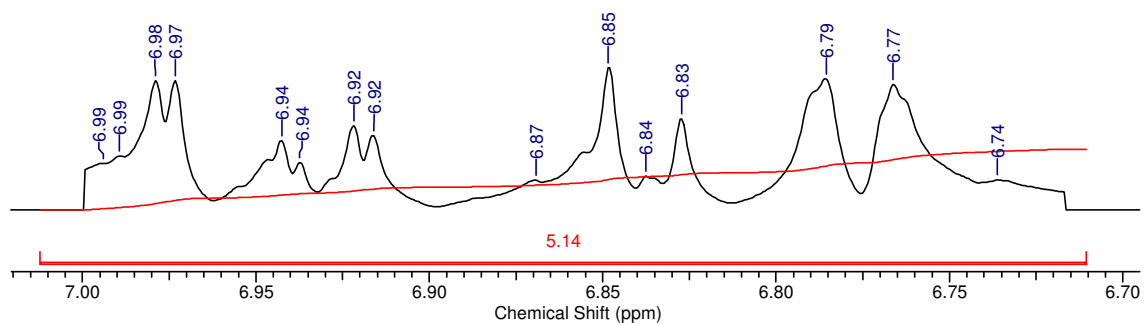


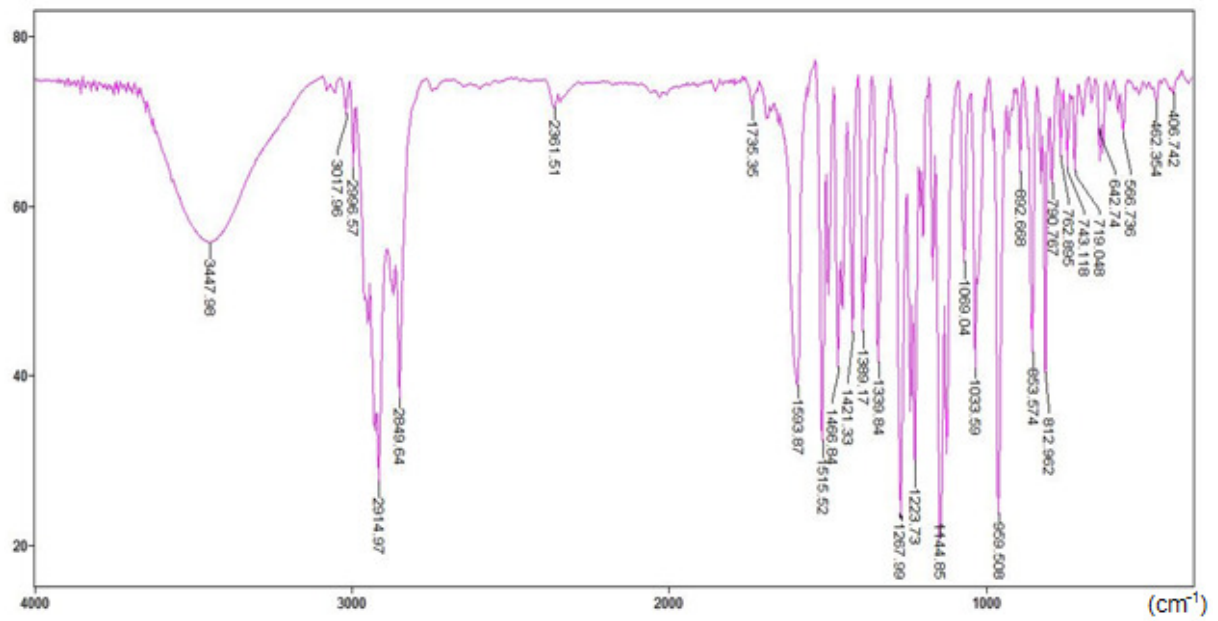
- Neolignana (99)



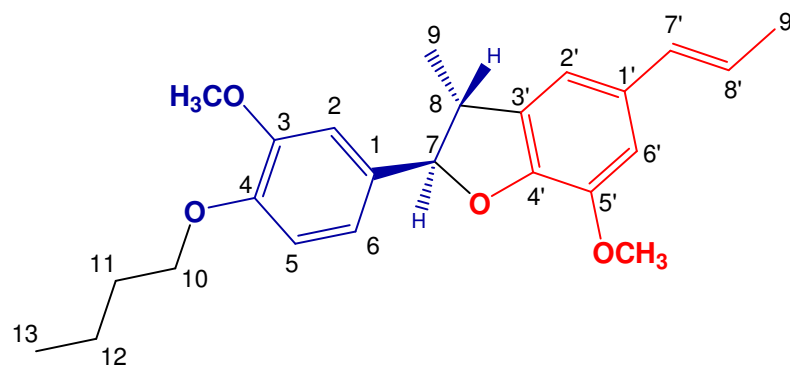


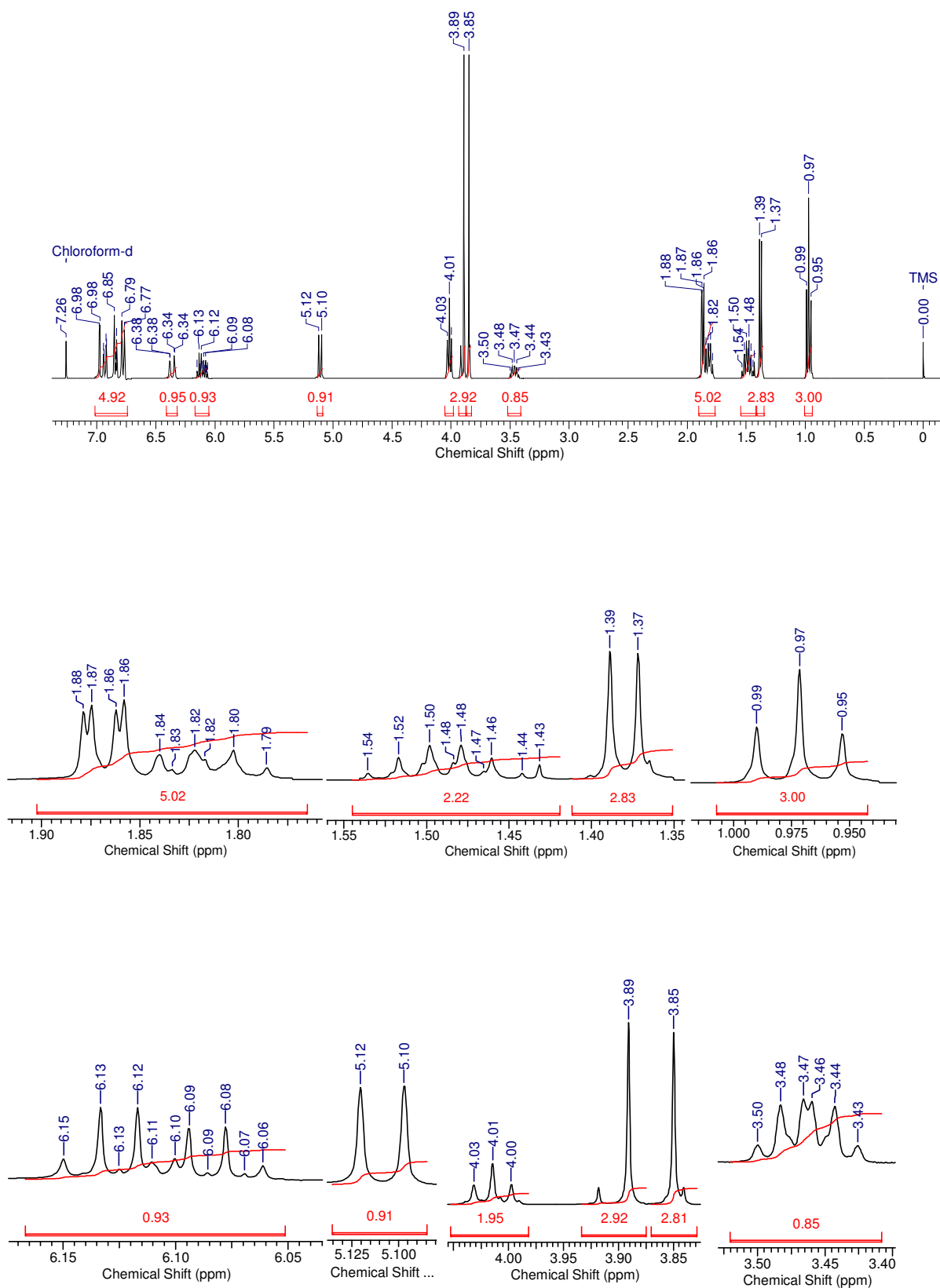


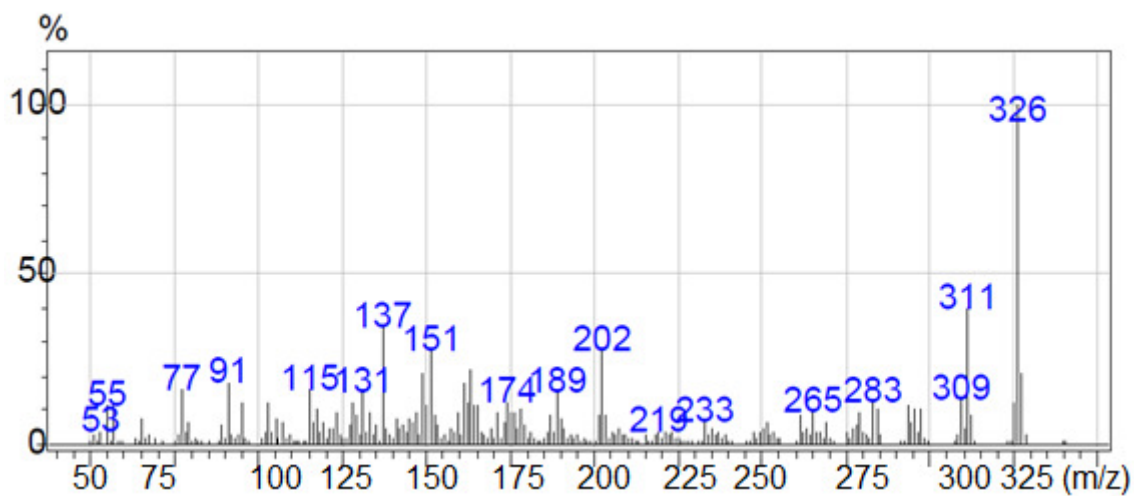
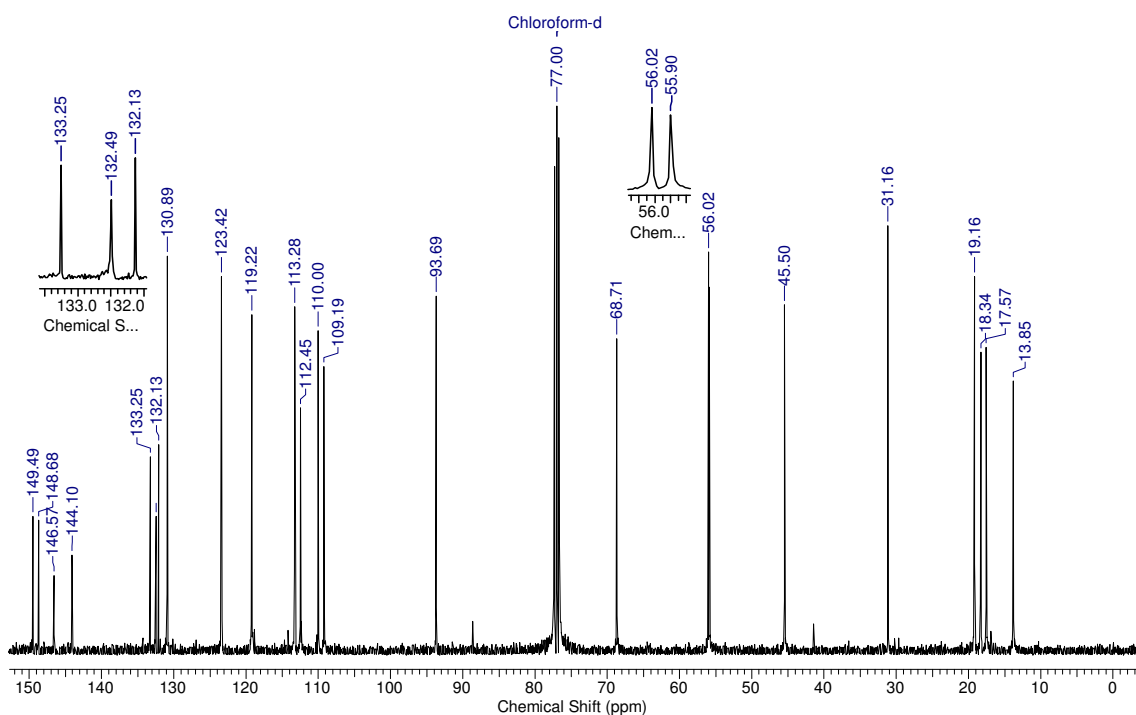
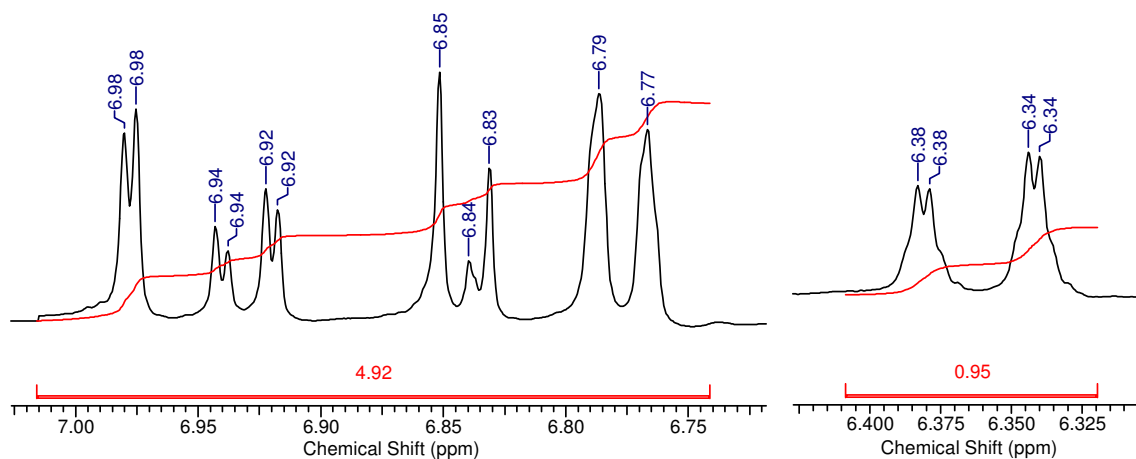


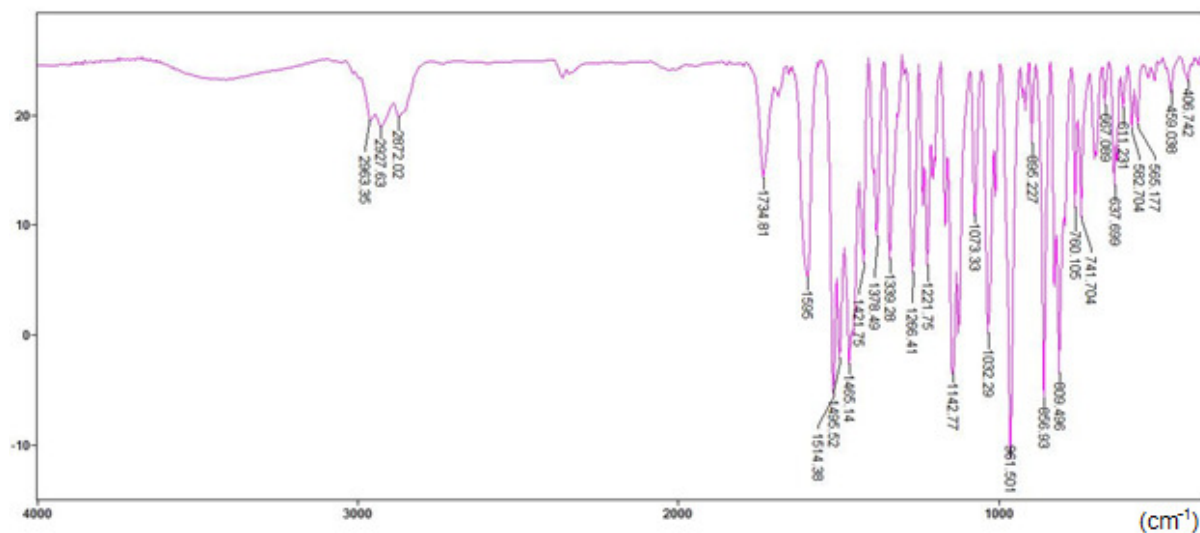


- Neolignana (100)

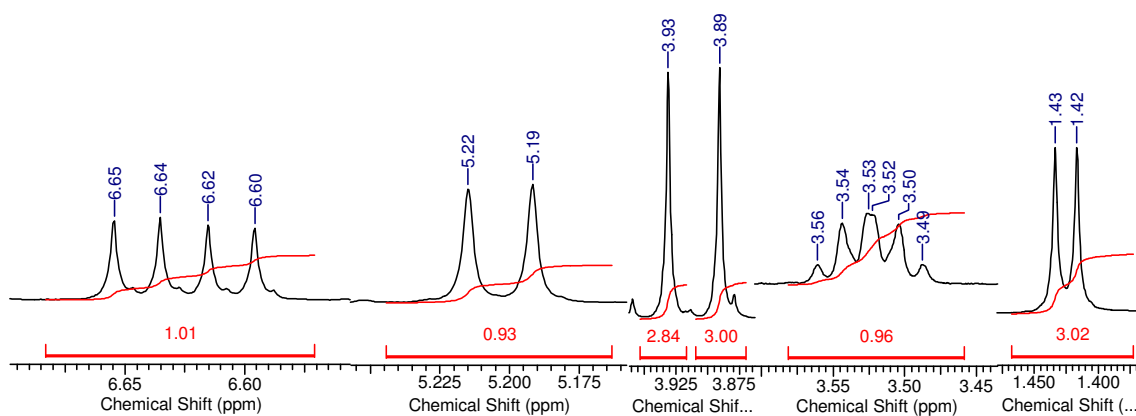
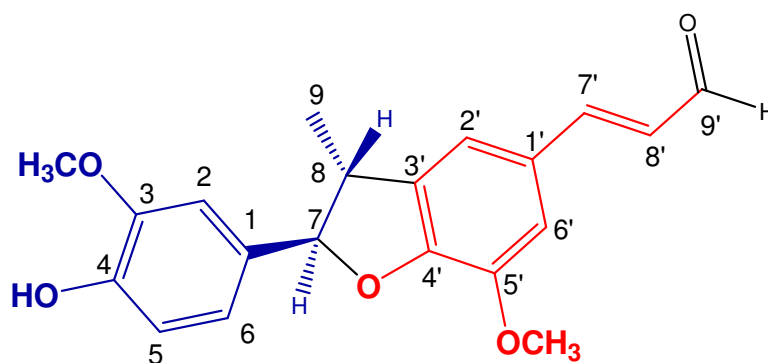


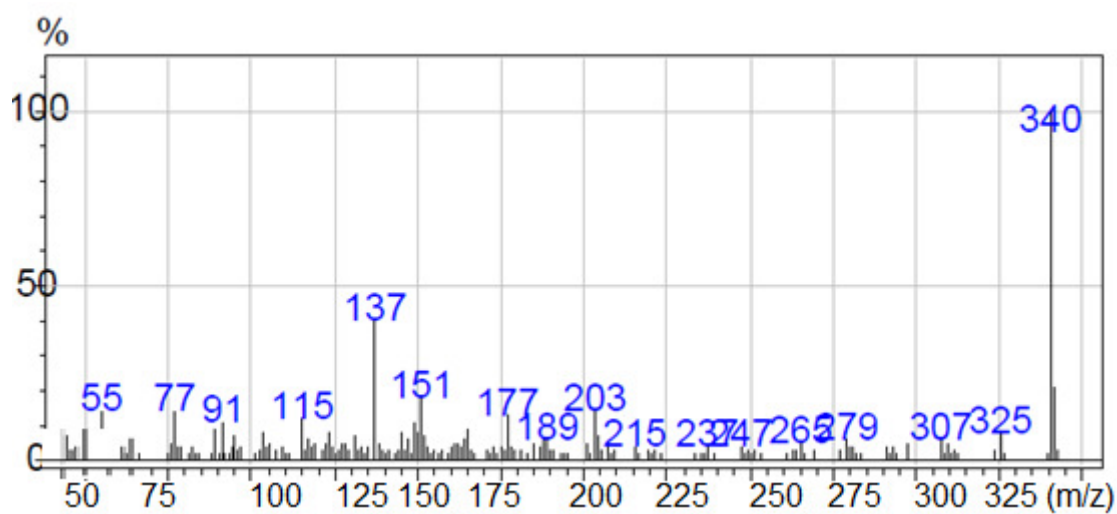
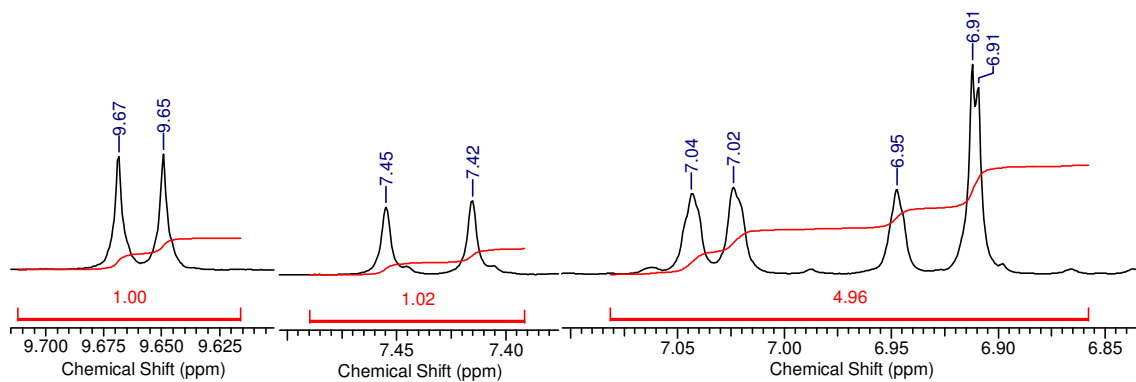




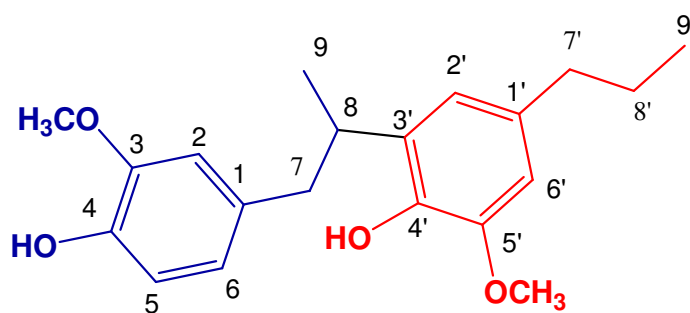


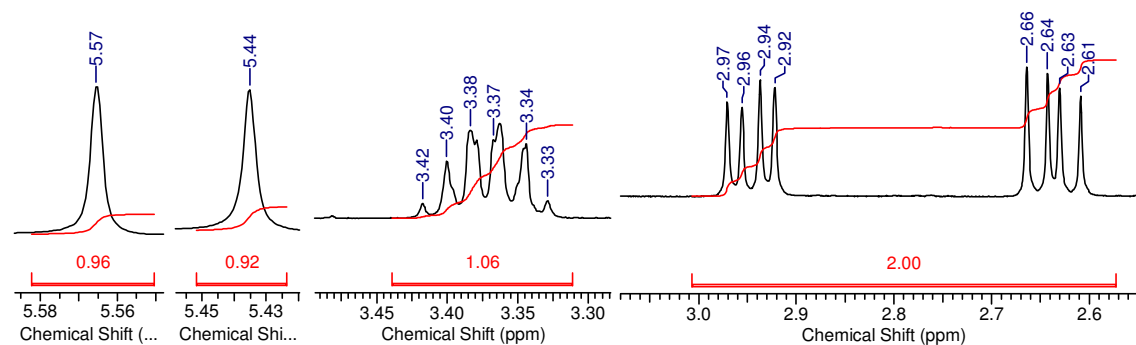
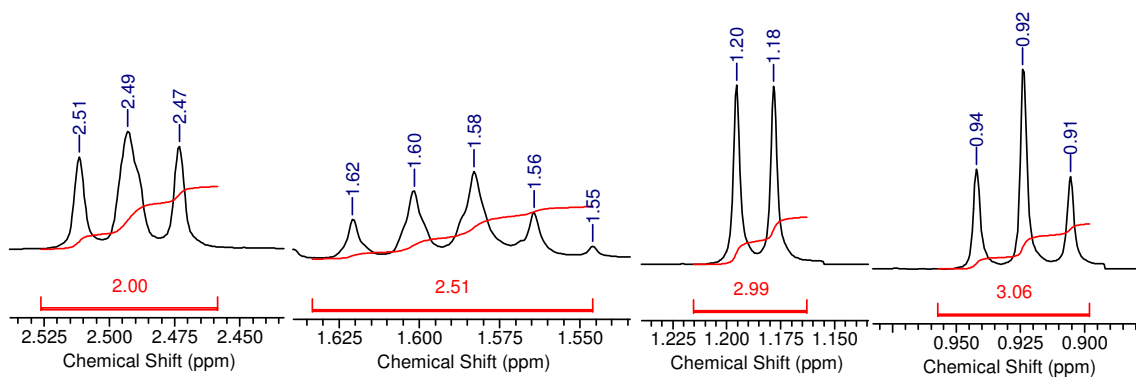
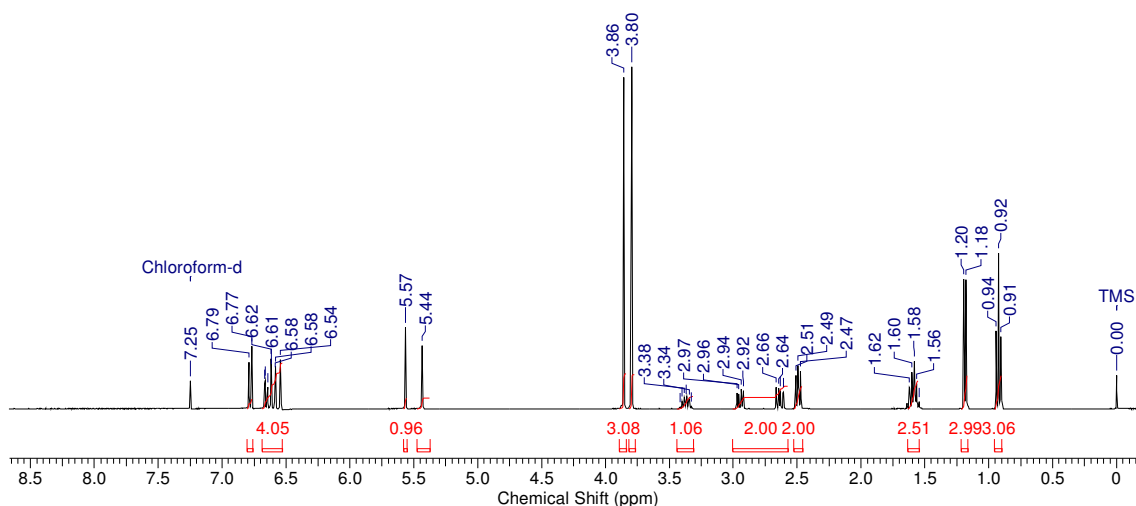
• Neolignana (102)

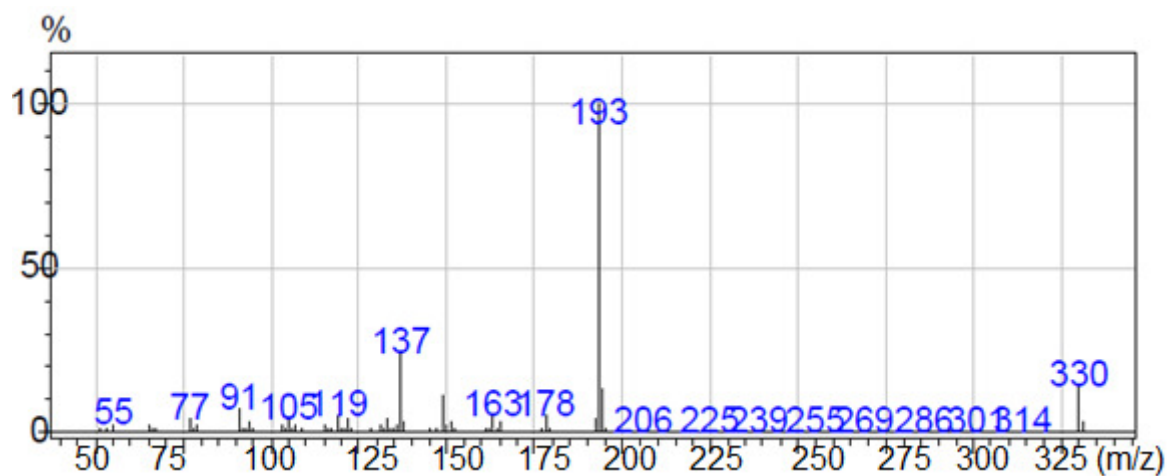
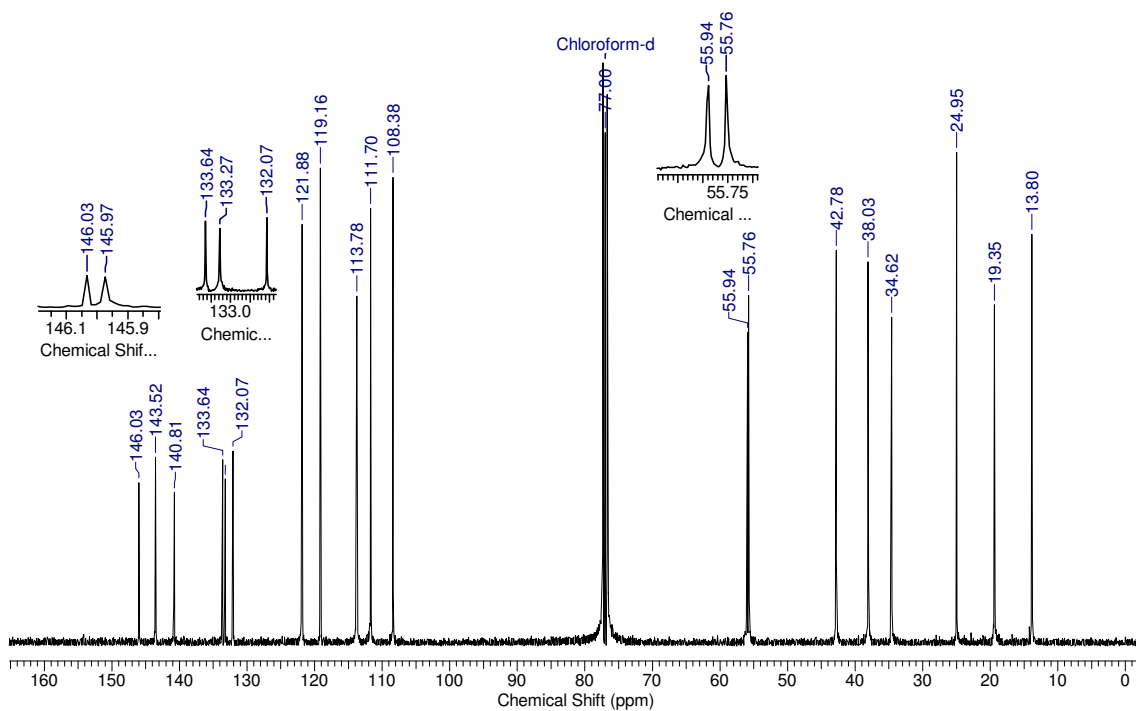
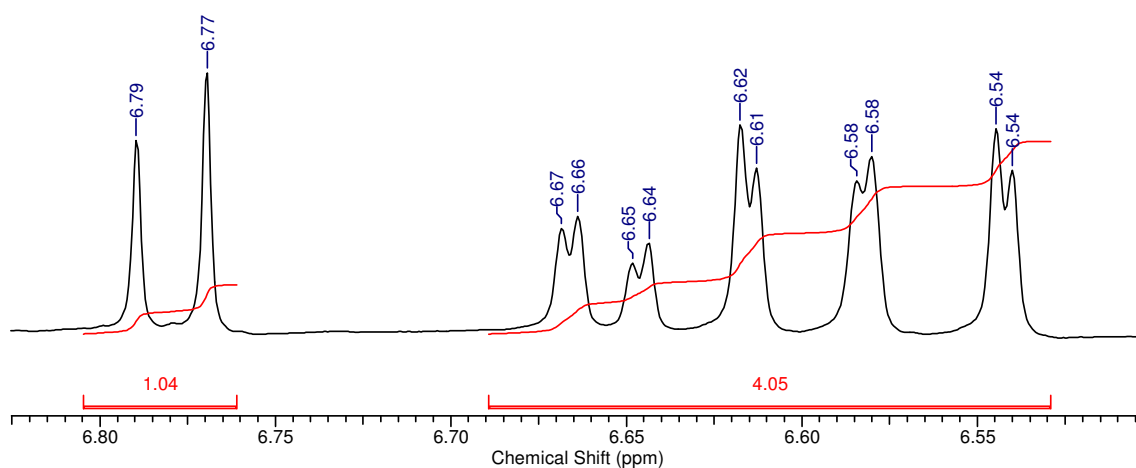




- Neolignana (105)

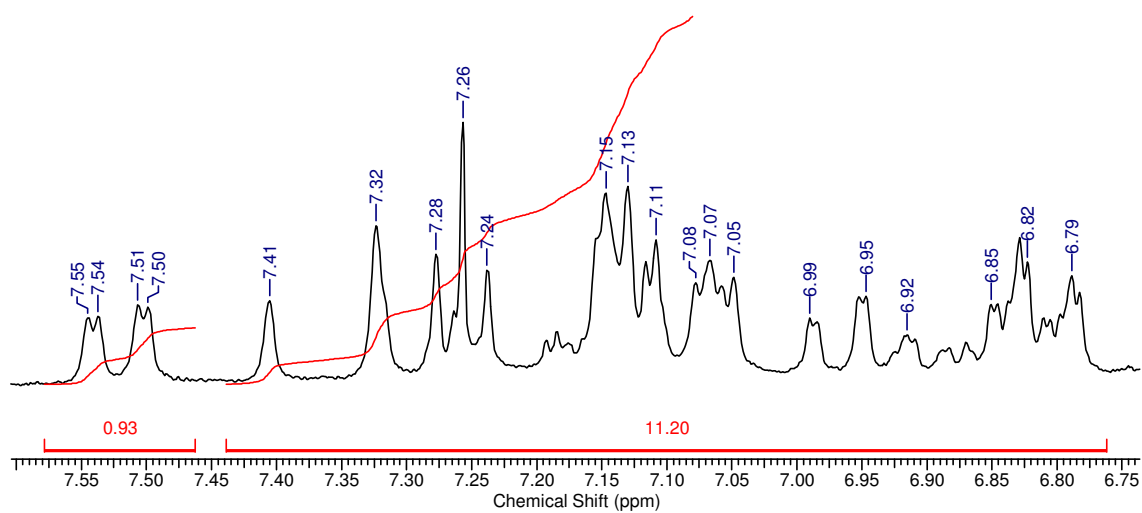
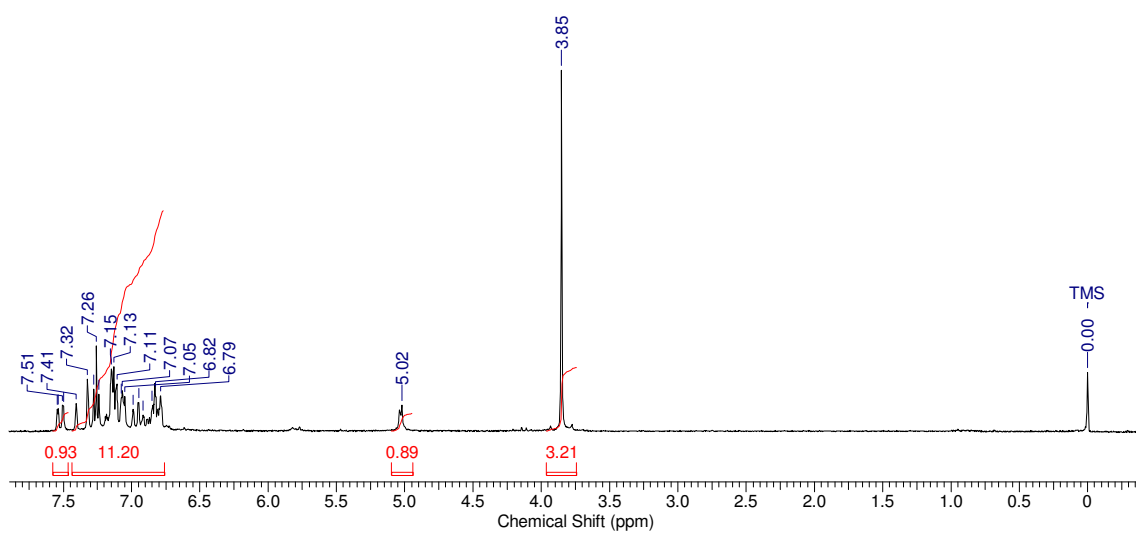
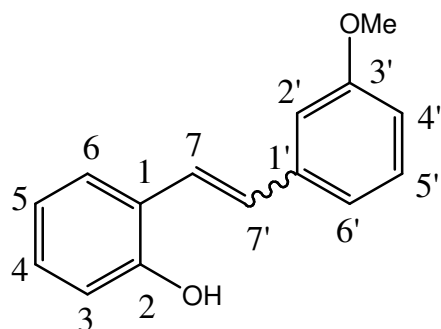


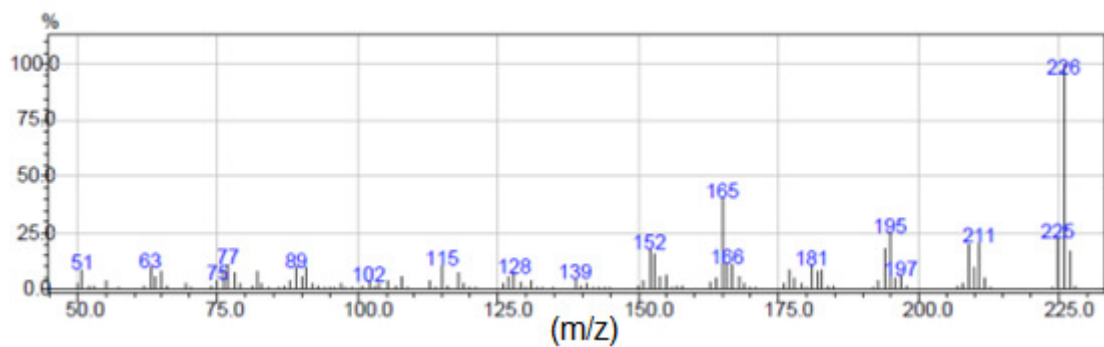




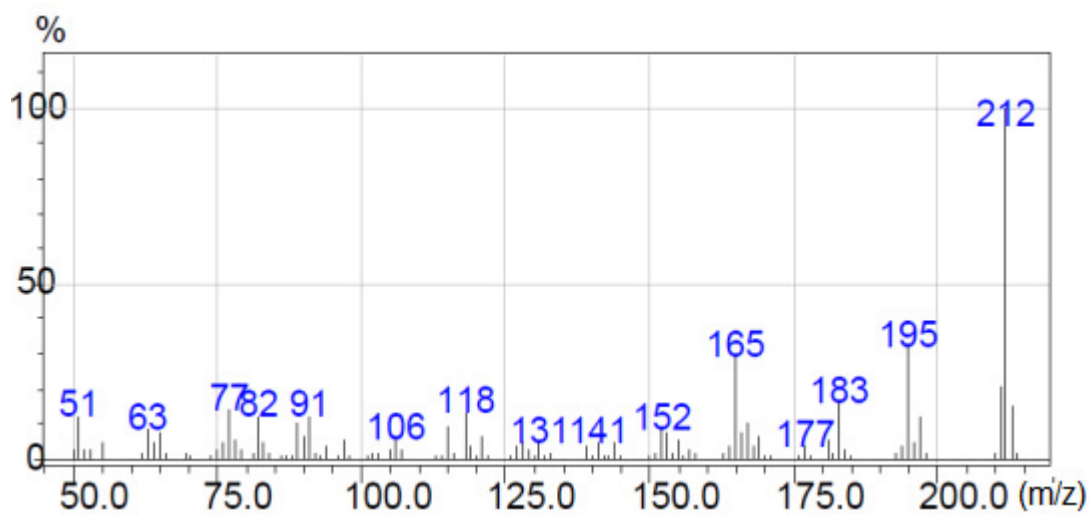
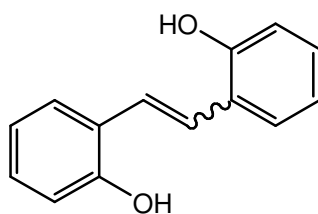


• Composto (108)

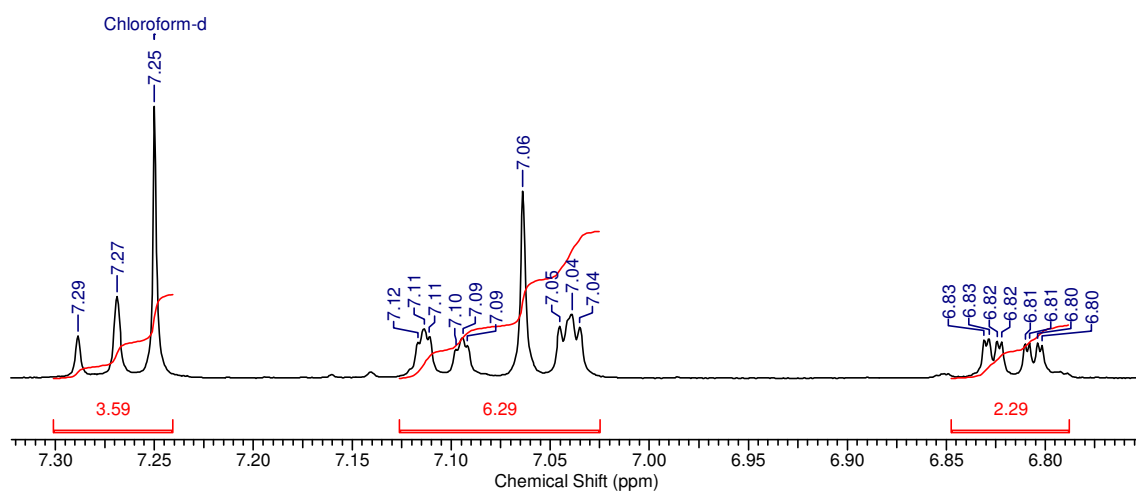
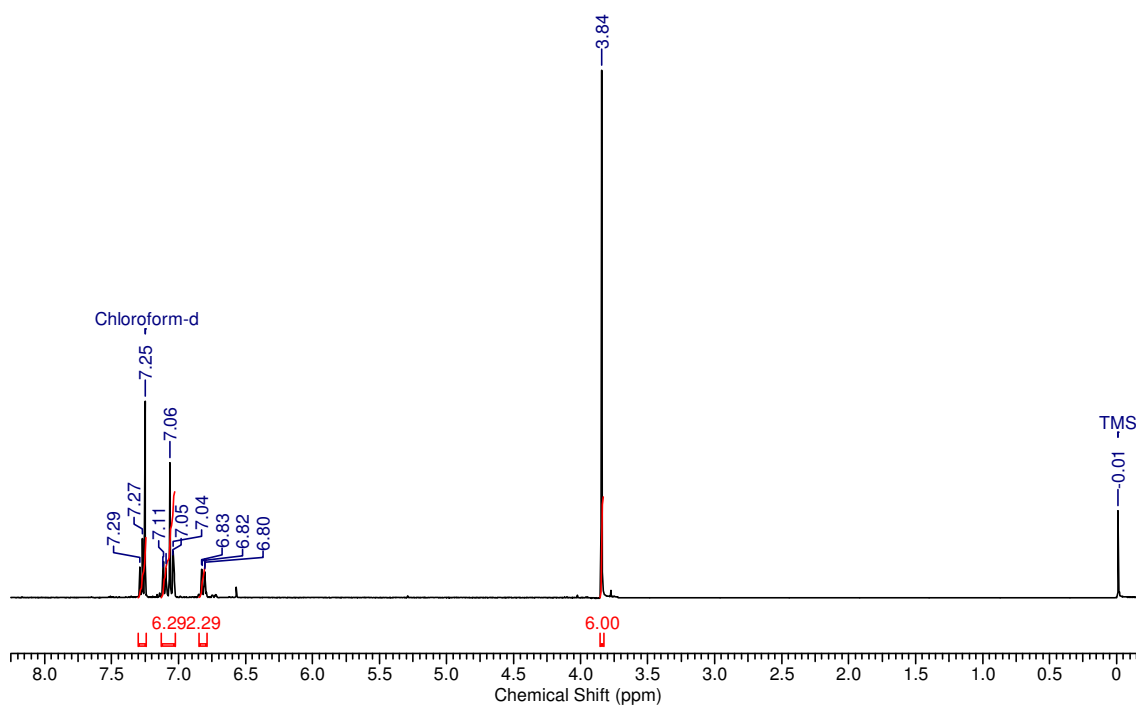
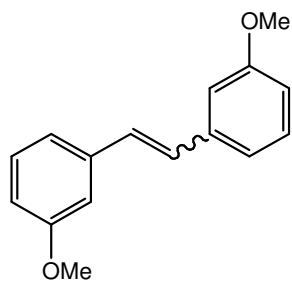


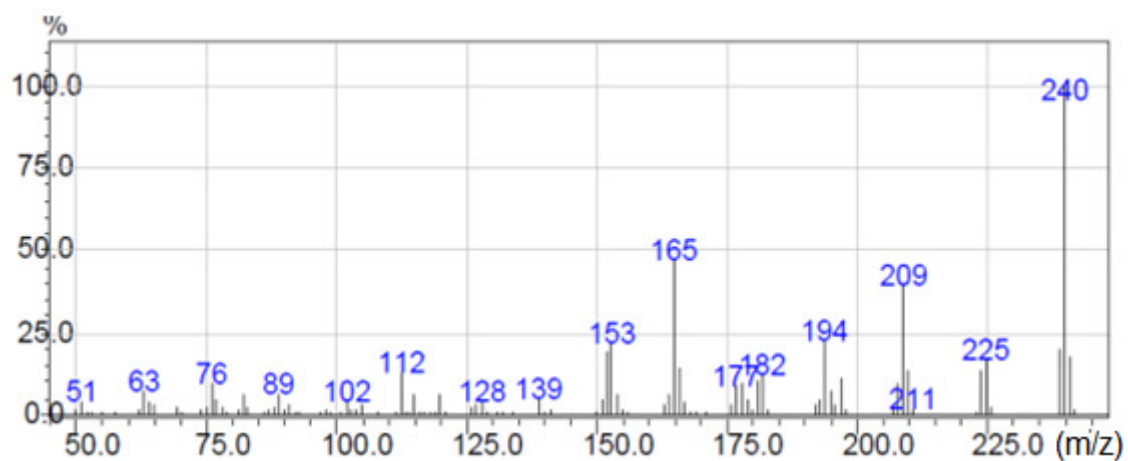


- **Composto (109)**

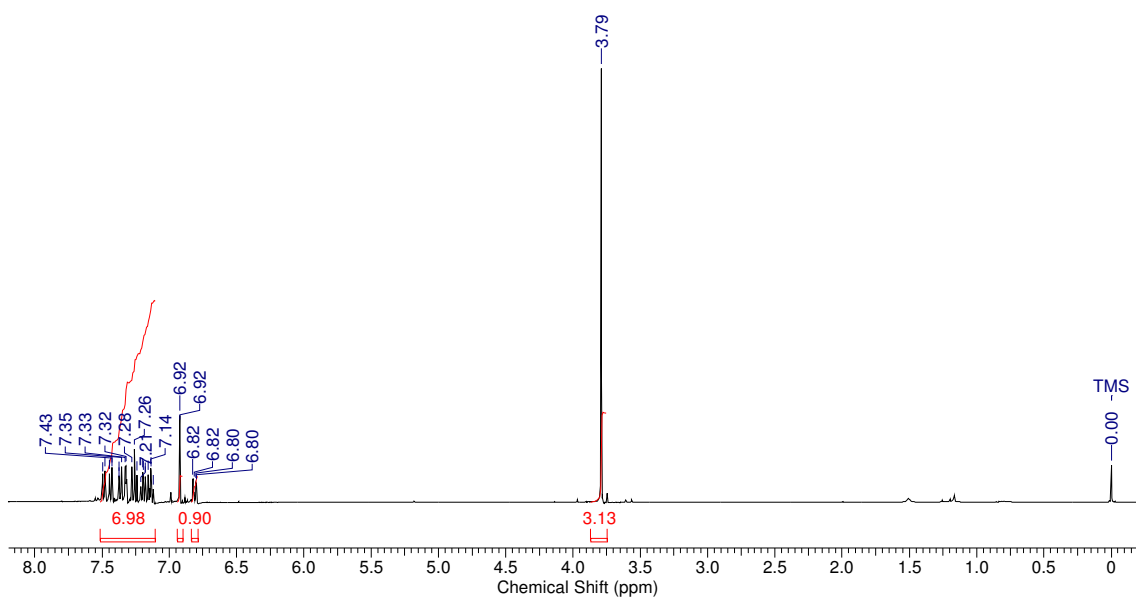
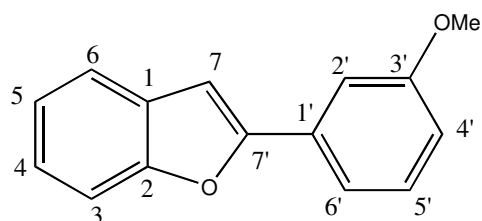


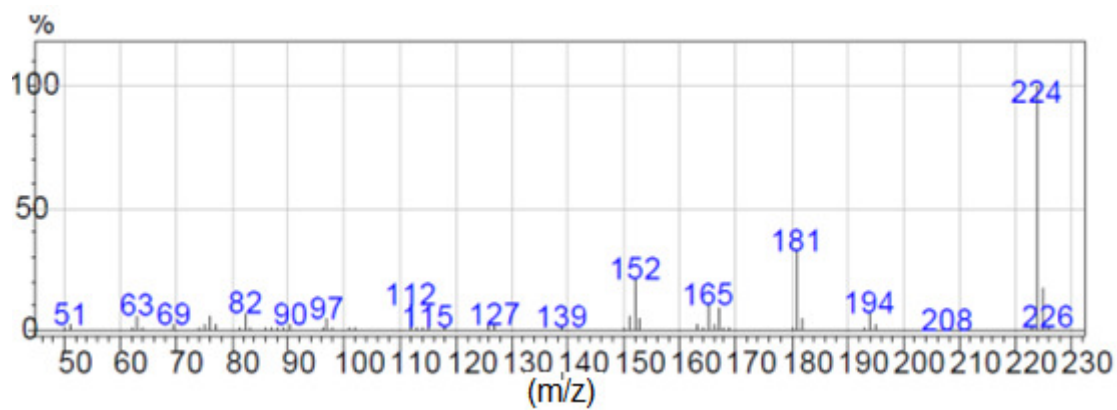
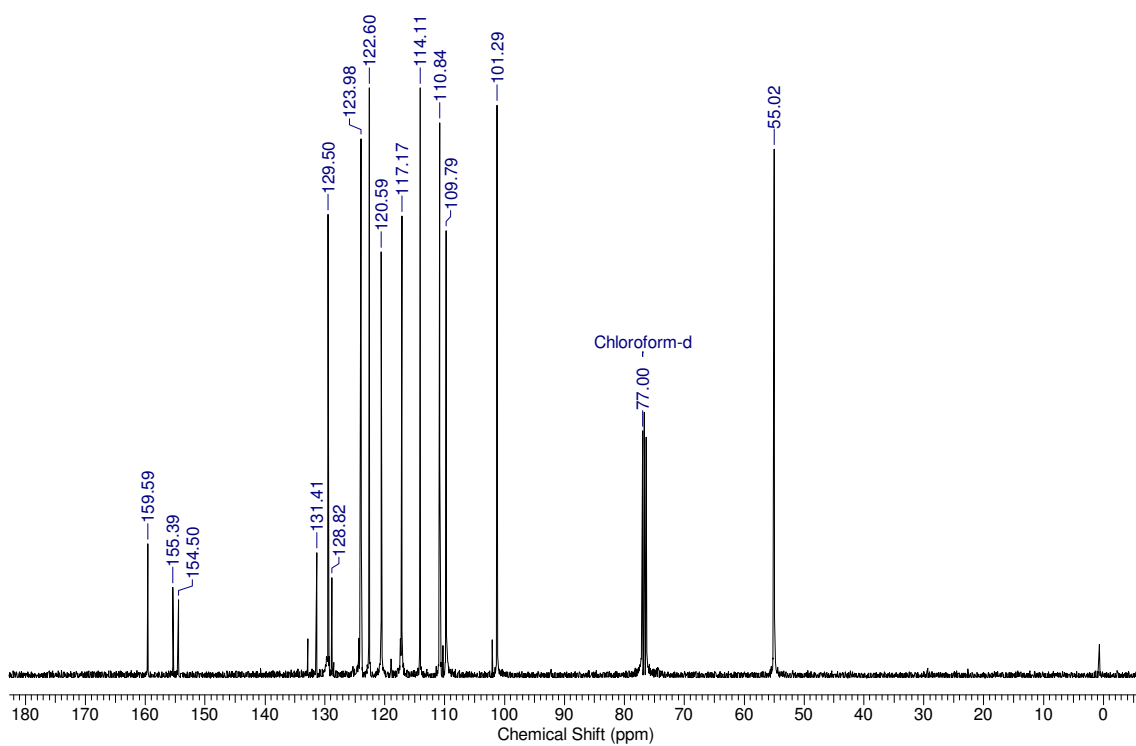
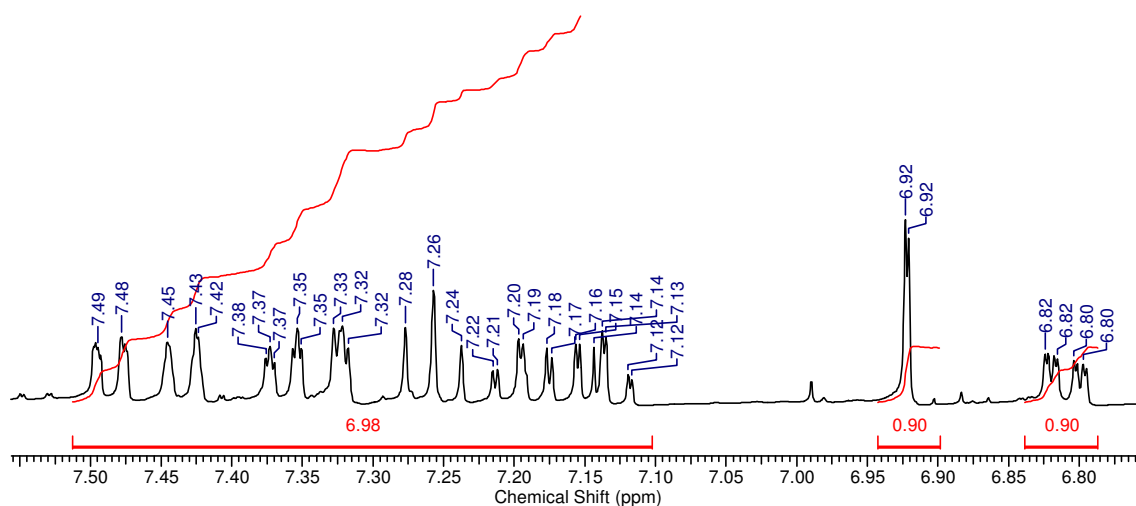
• Composto (110)



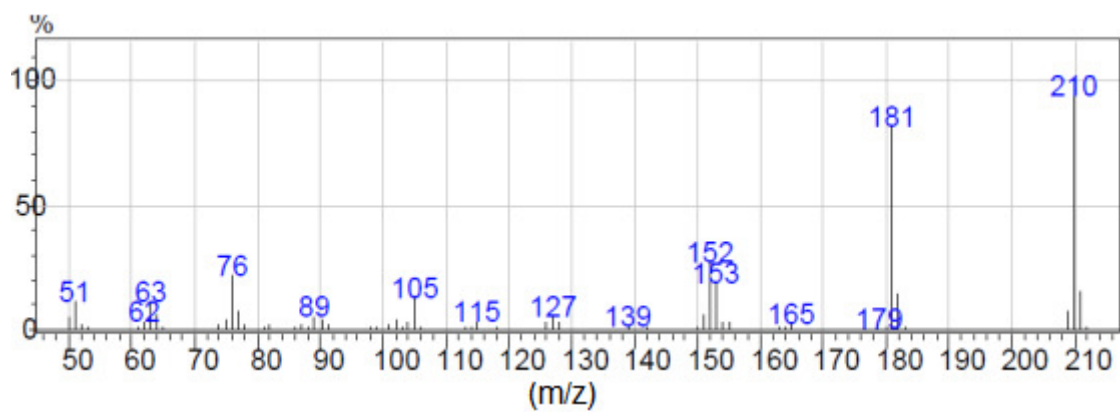
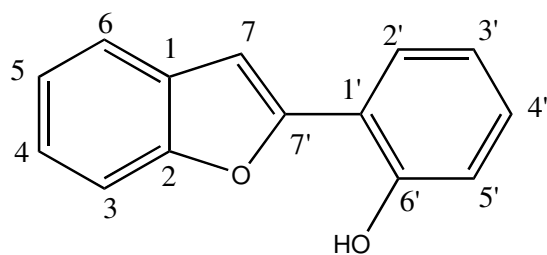


• Composto (111)

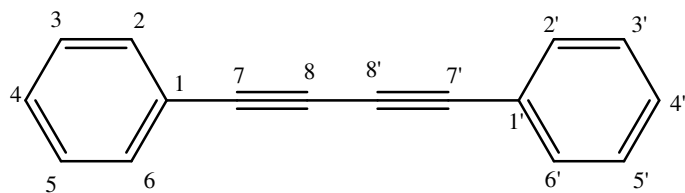


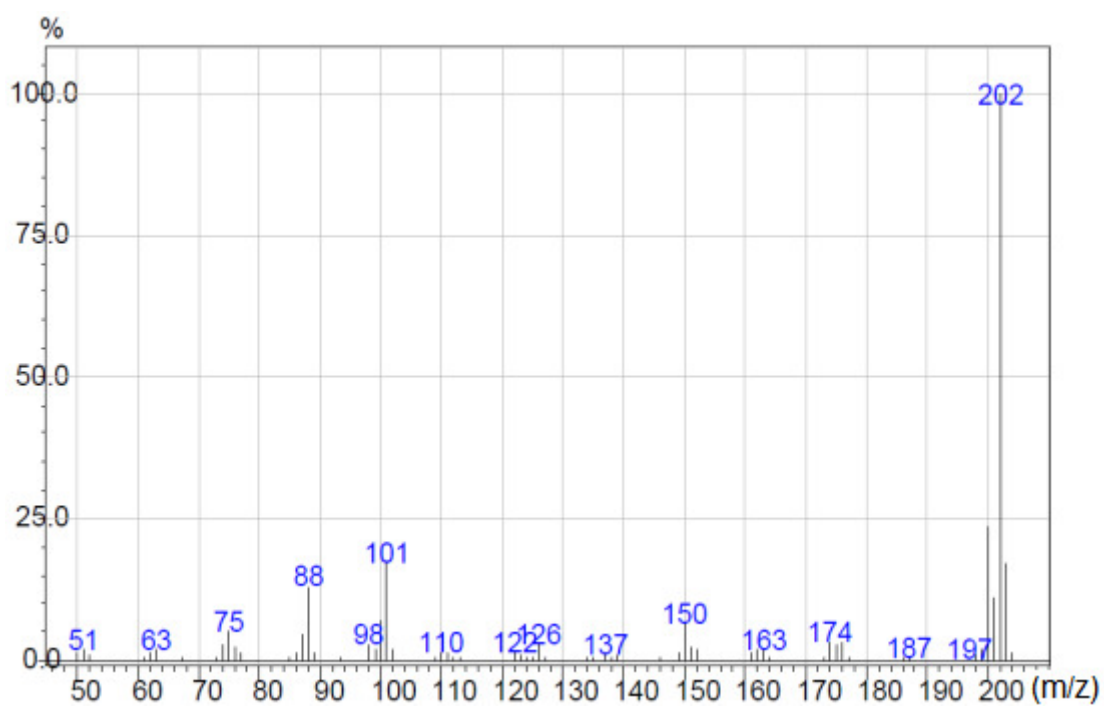
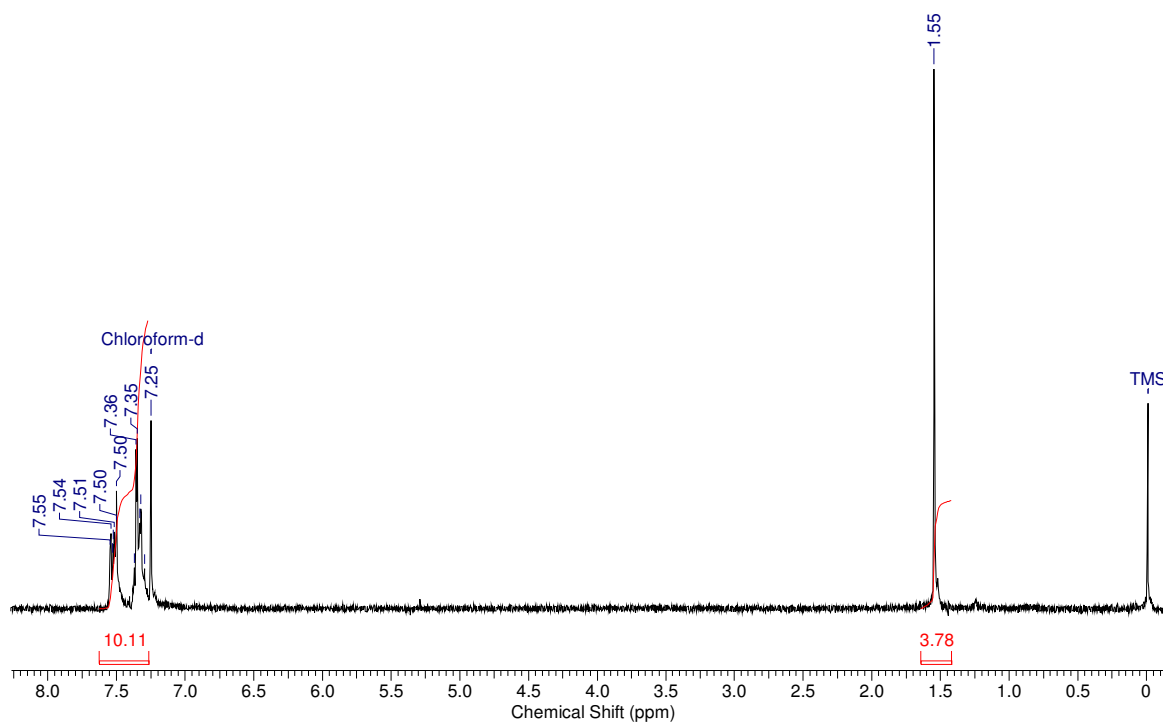


• Composto (112)

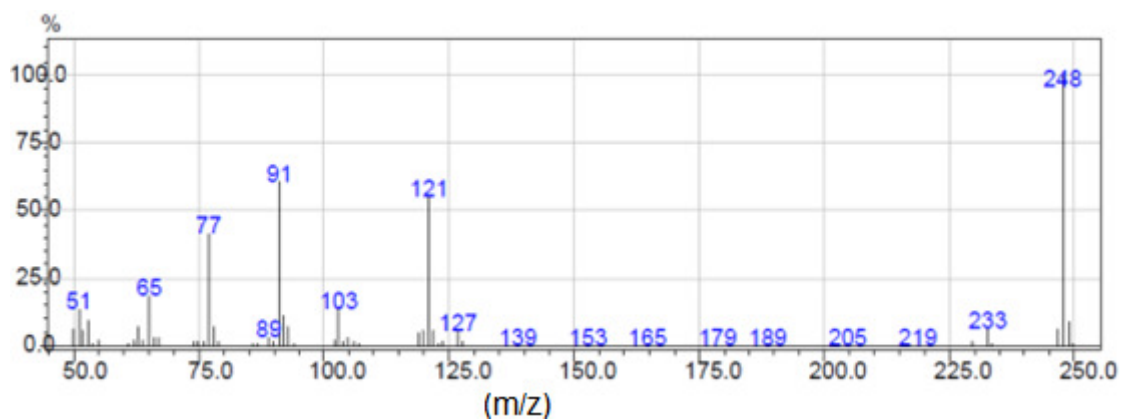
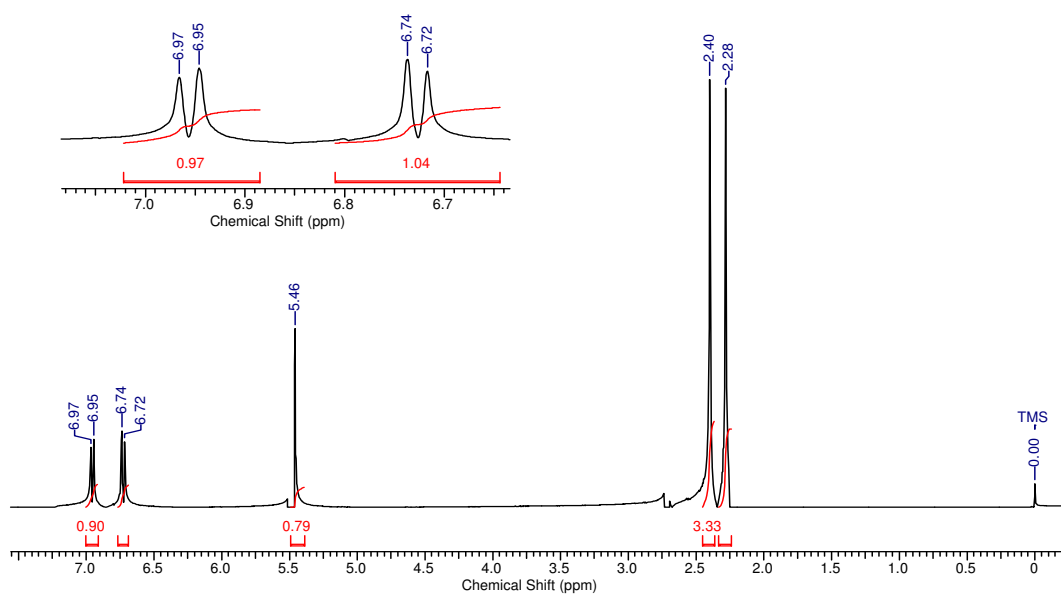
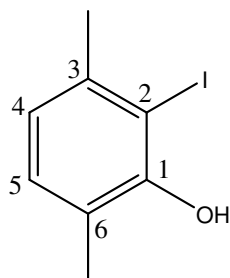


• Composto (116)



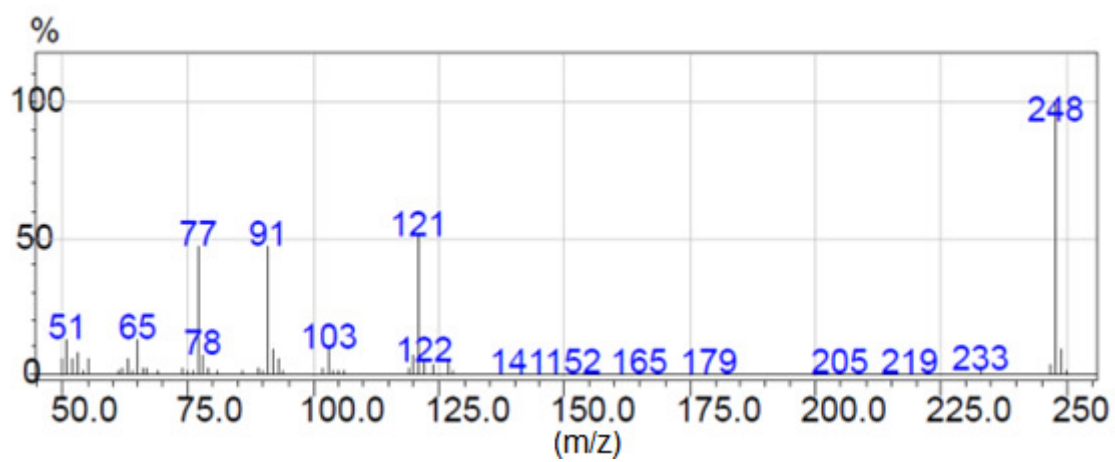
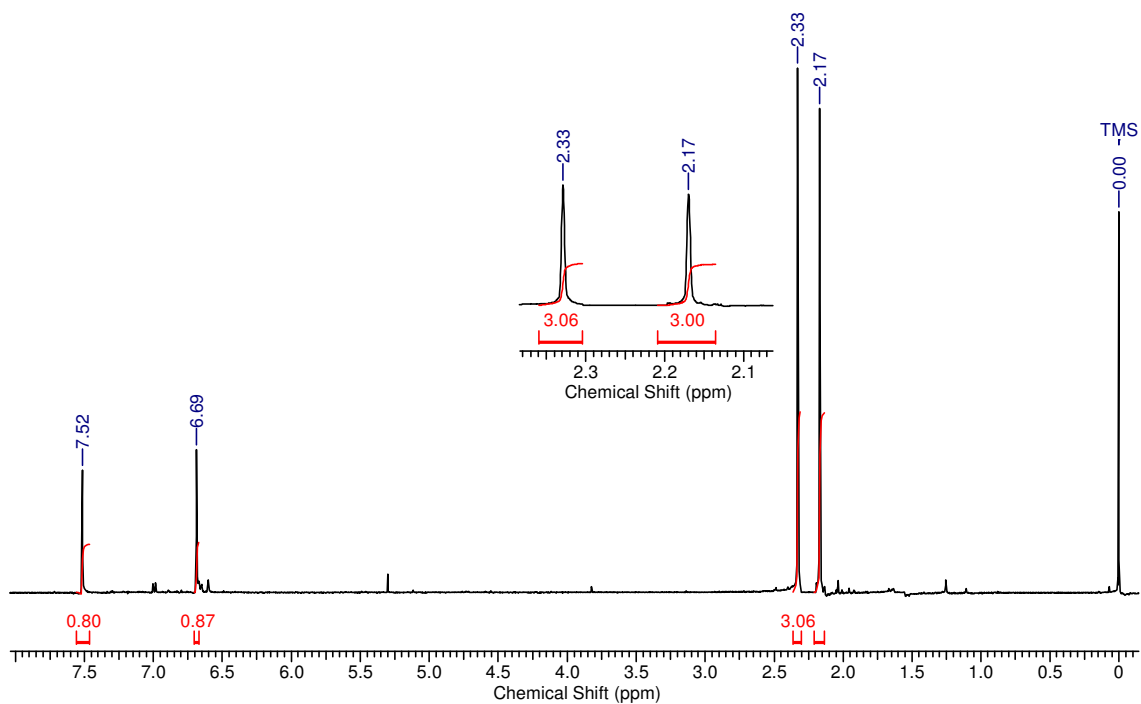
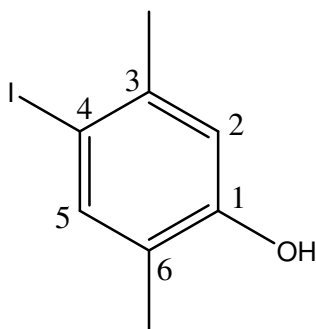


• Composto (117a)

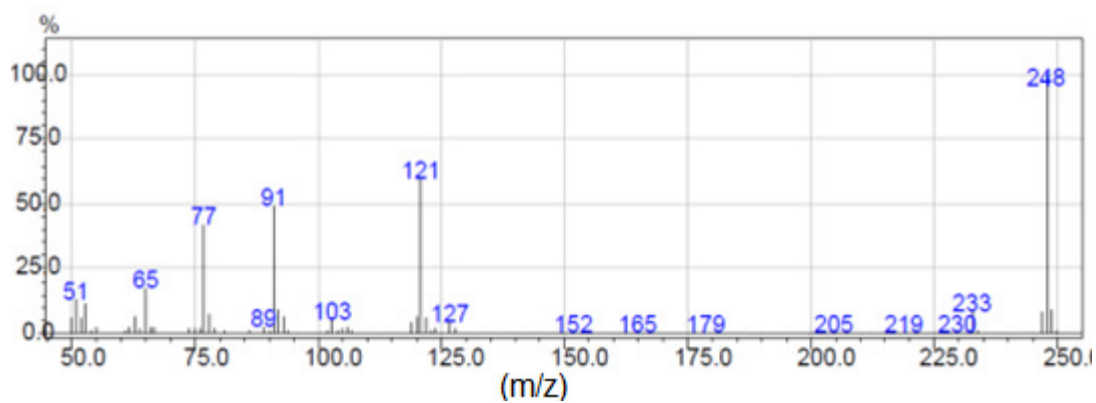
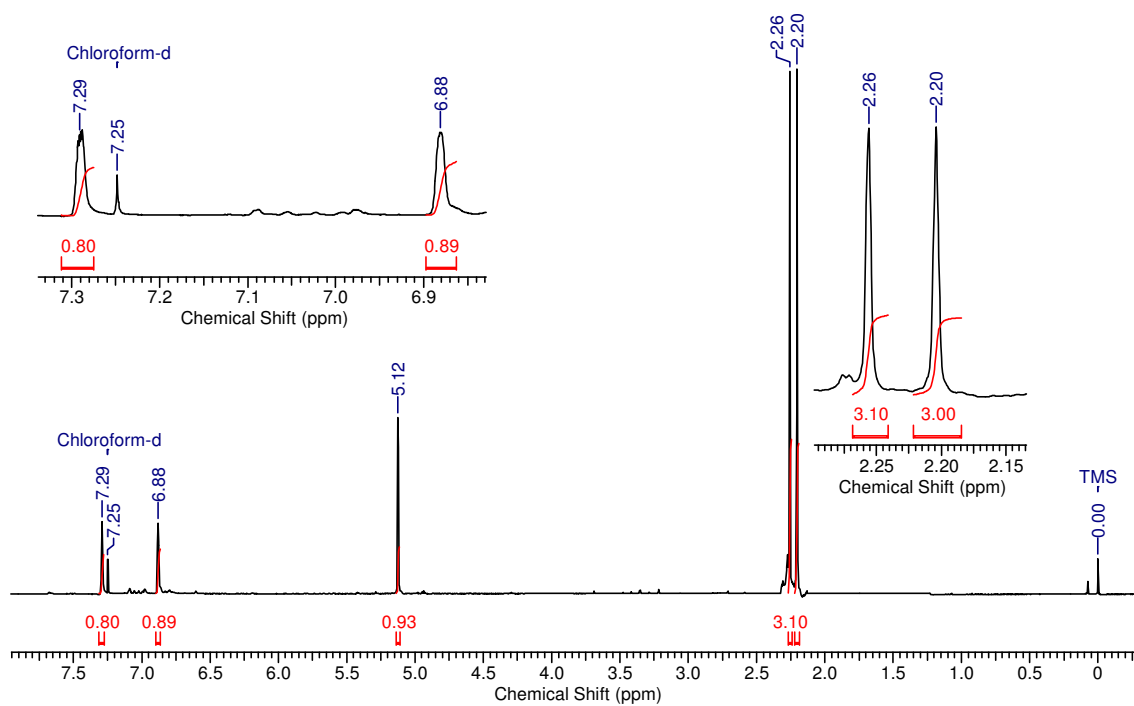
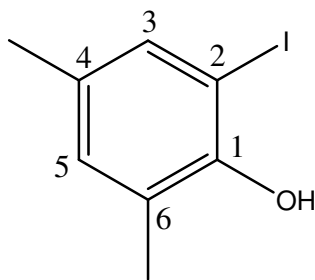




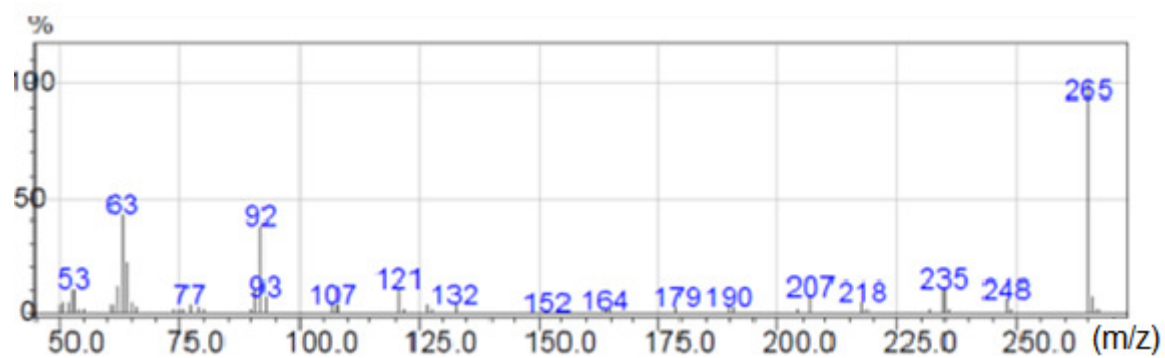
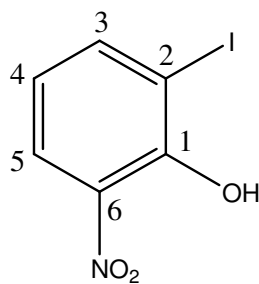
• Composto (117b)



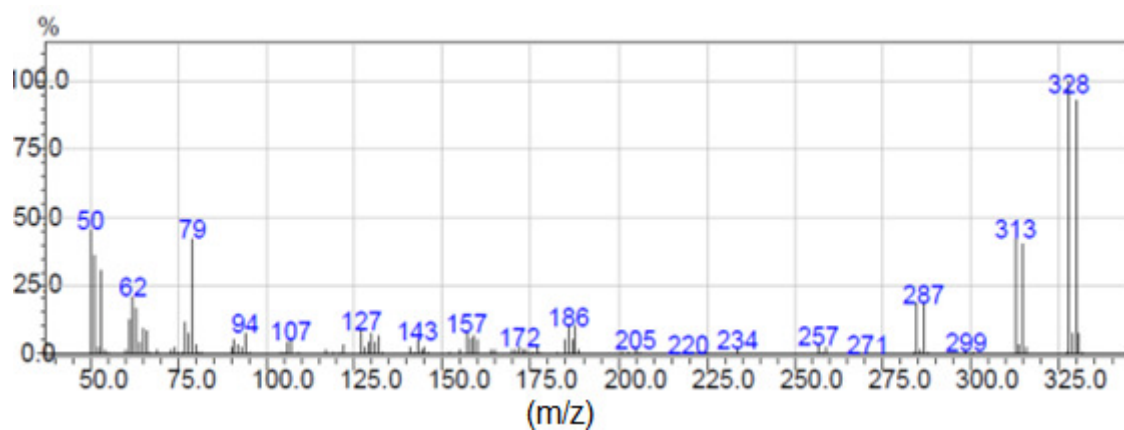
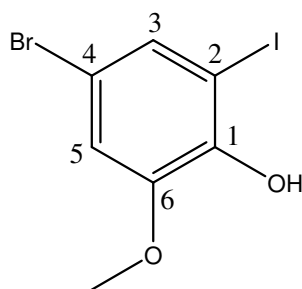
## • Composto (118a)



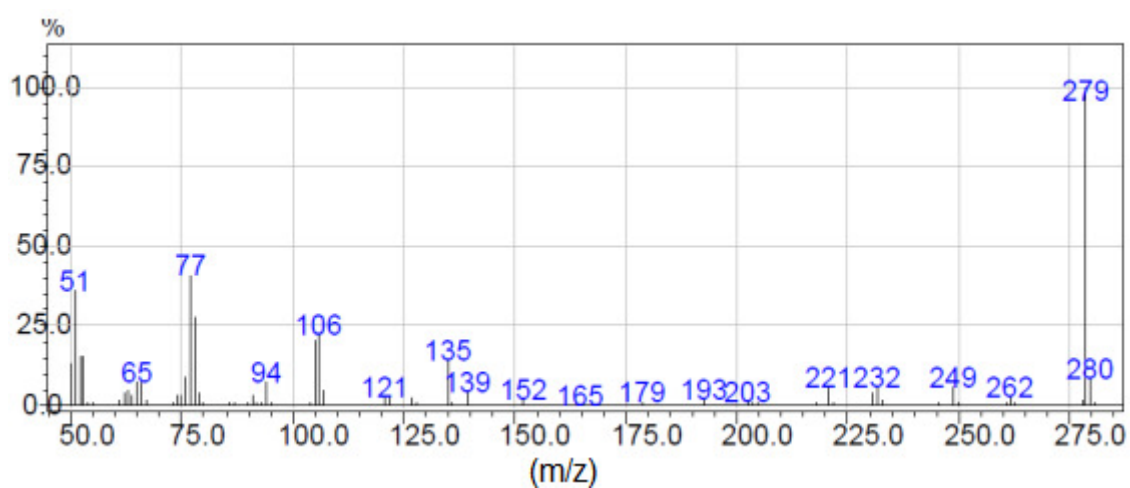
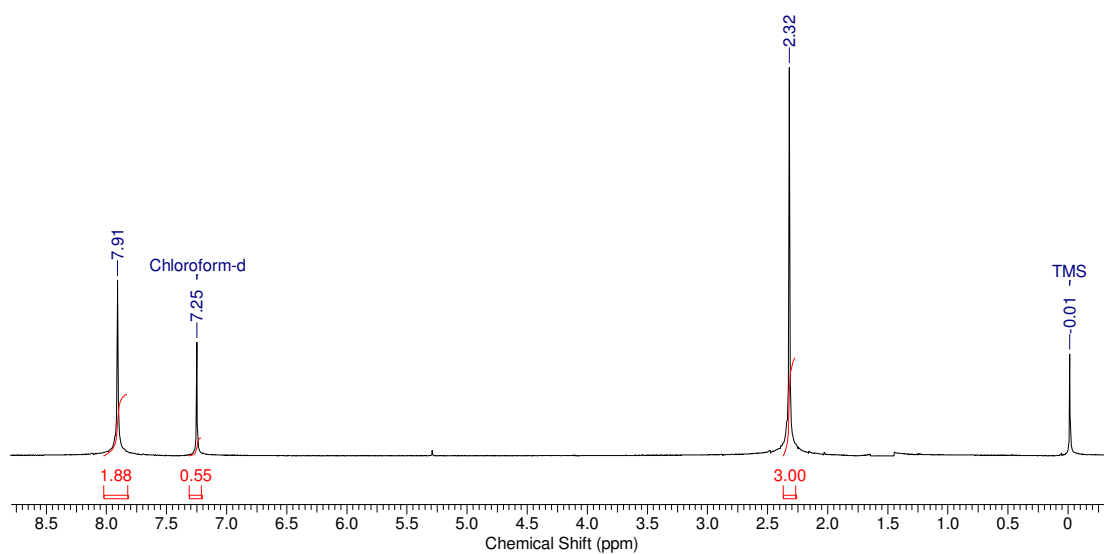
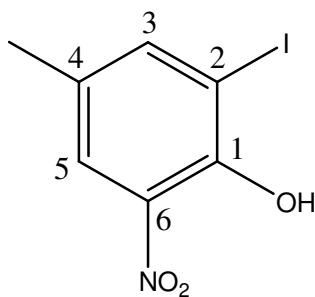
• Composto (119a)



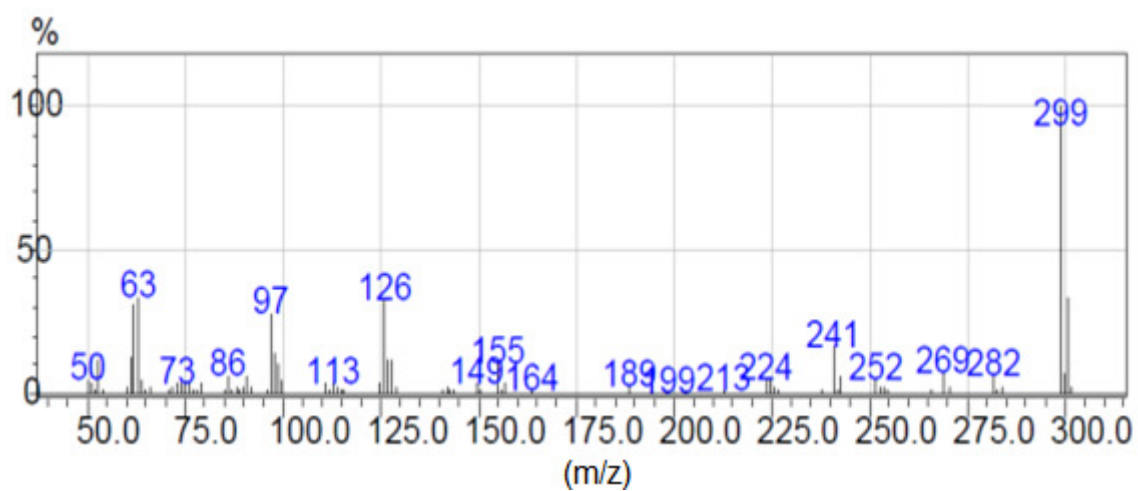
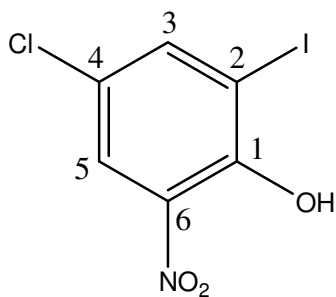
• Composto (120a)



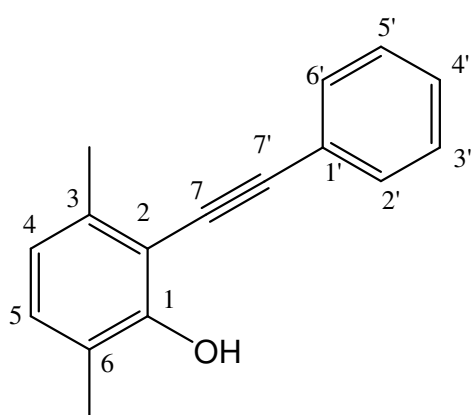
## • Composto (121a)

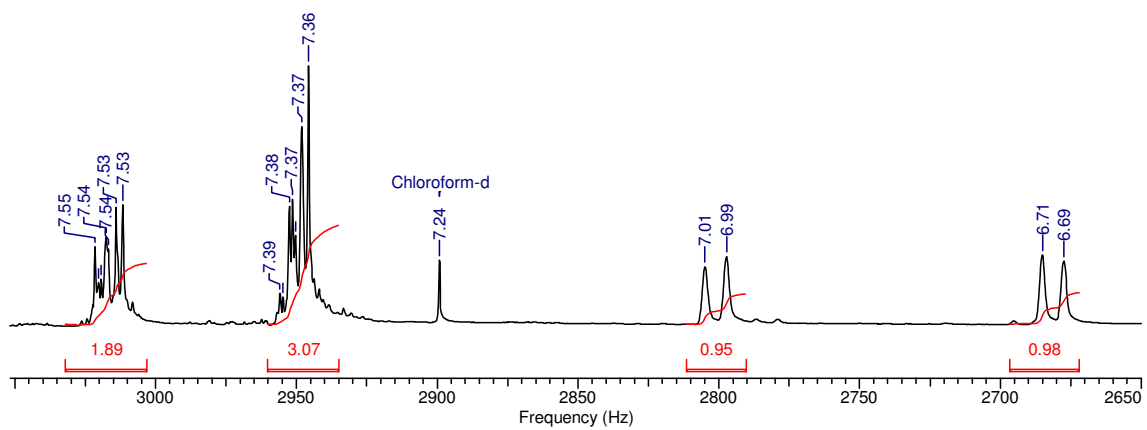
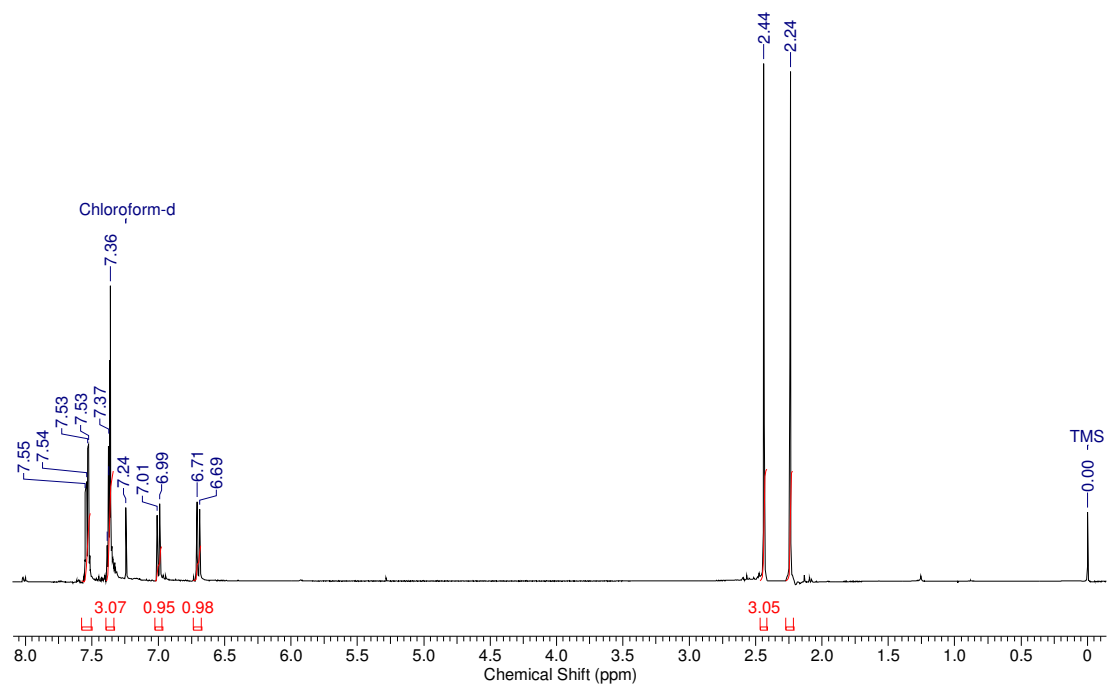


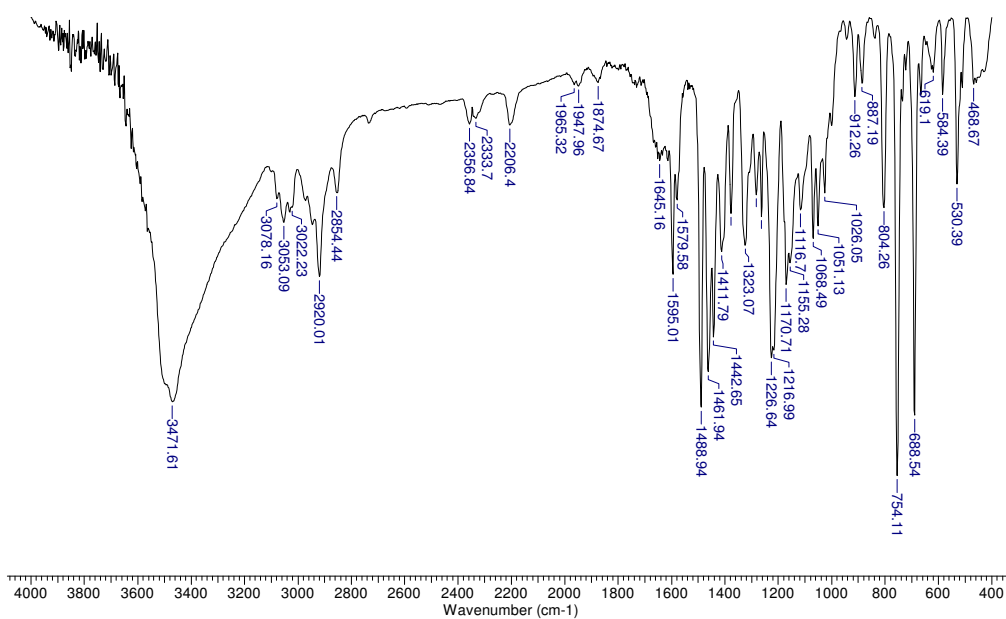
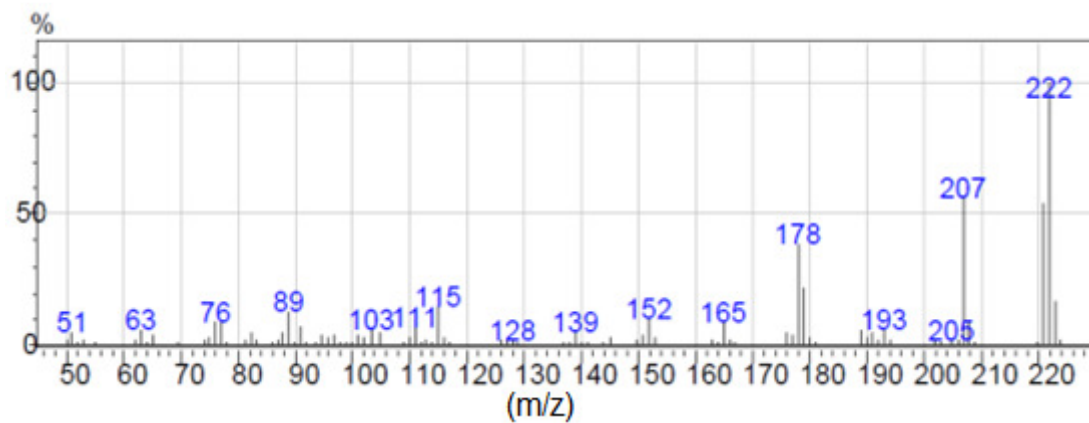
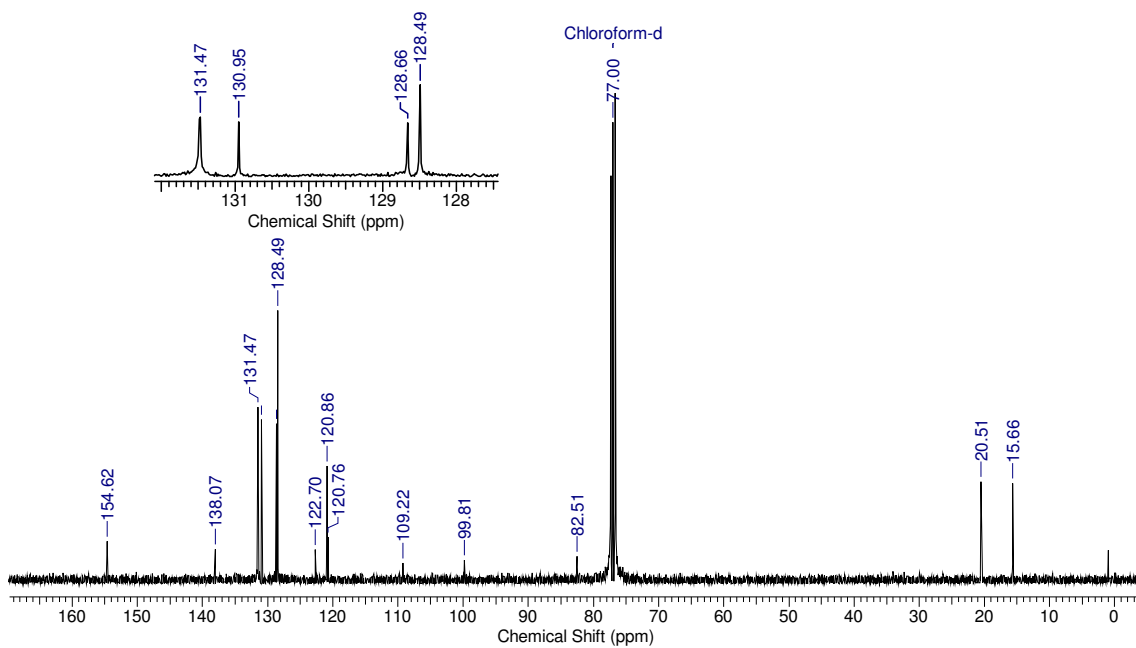
- Composto (122a)



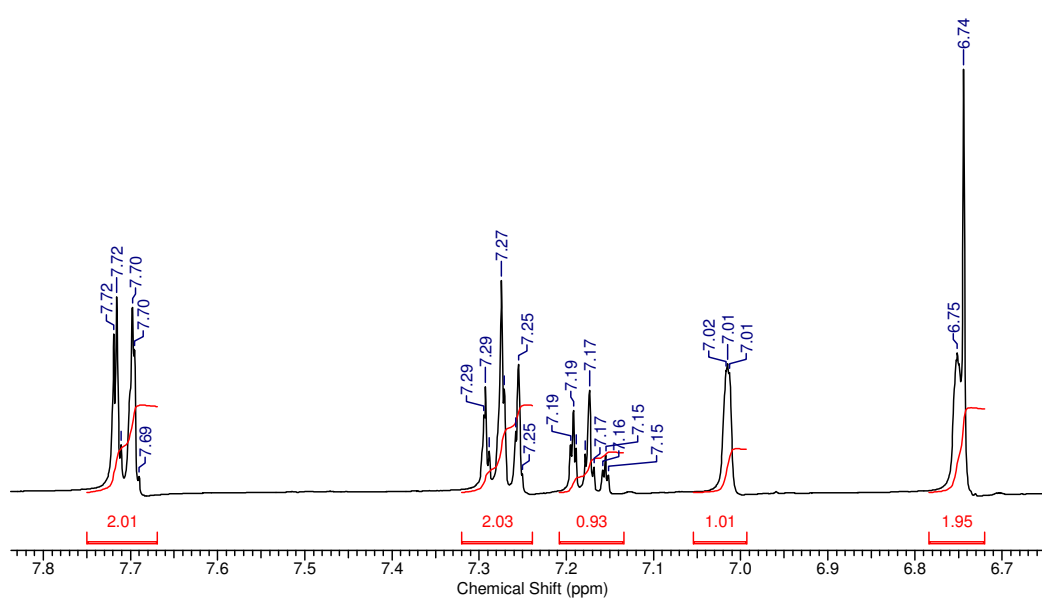
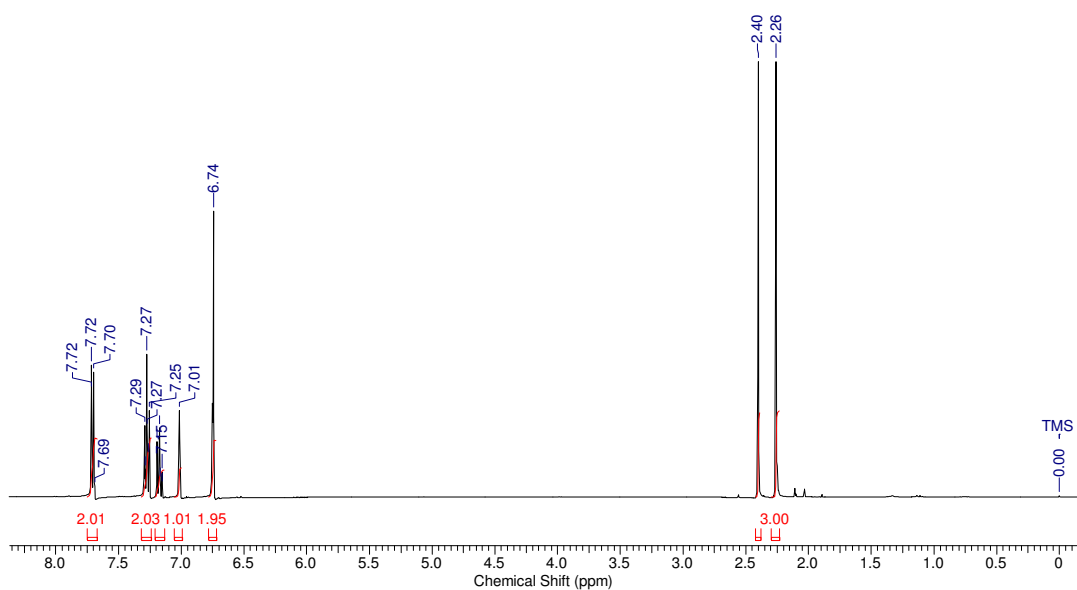
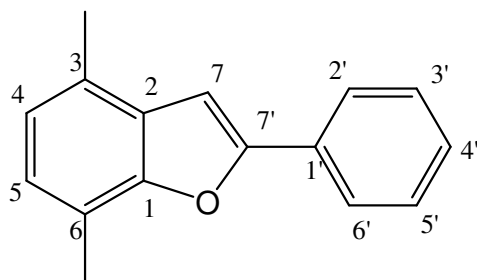
- Composto (124)



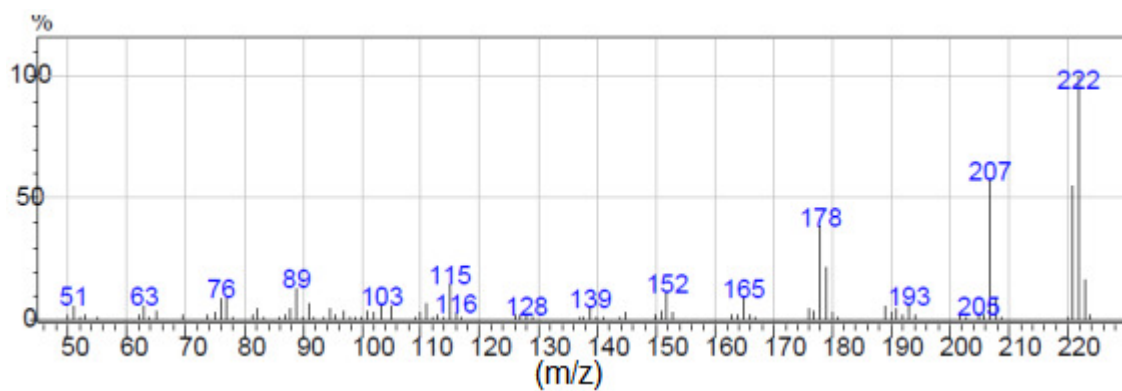
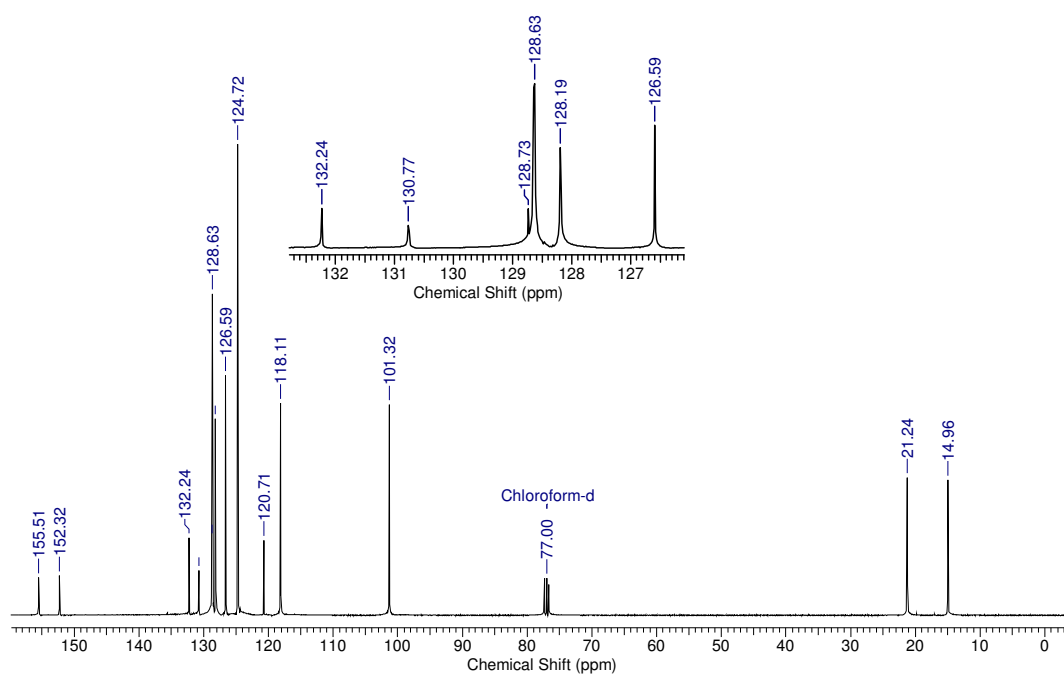




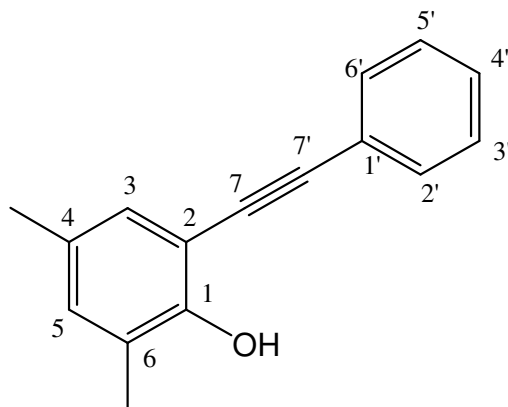
• Composto (125)

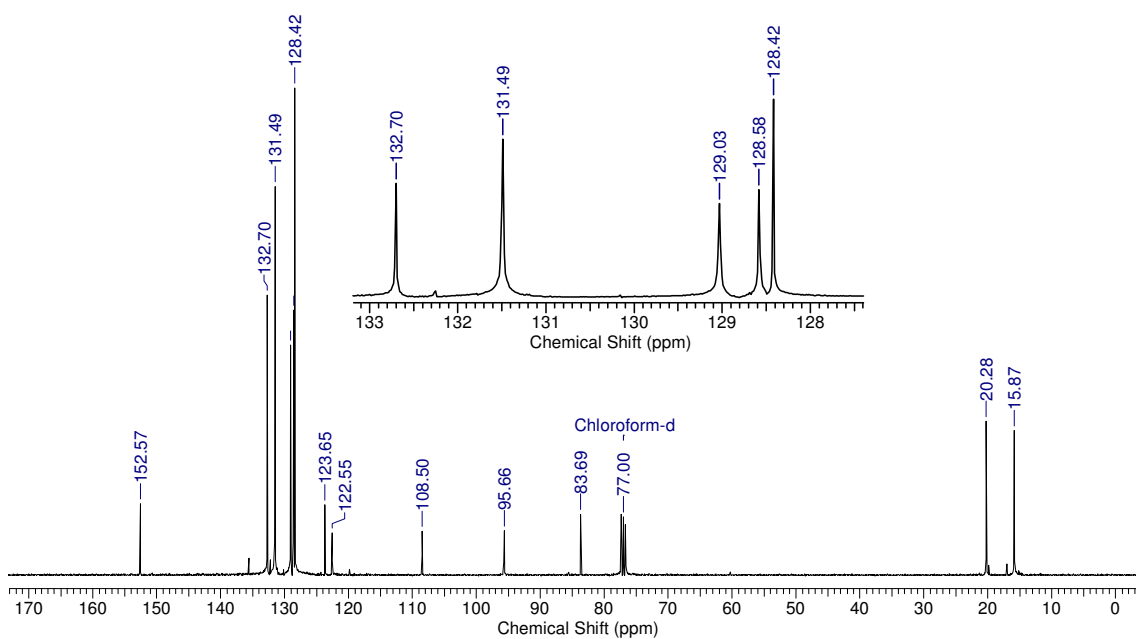
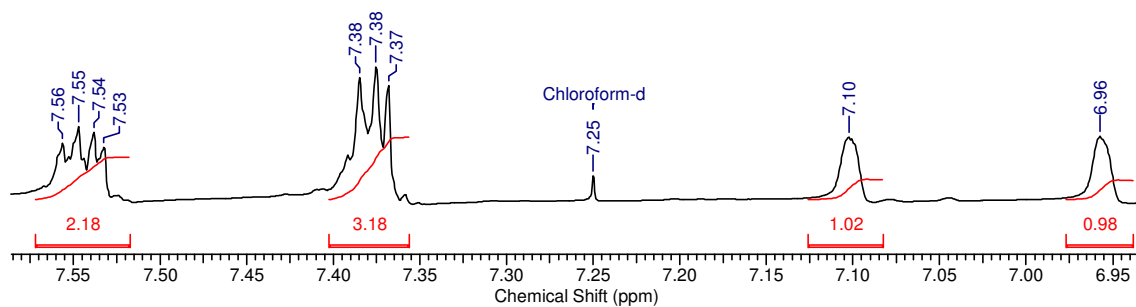
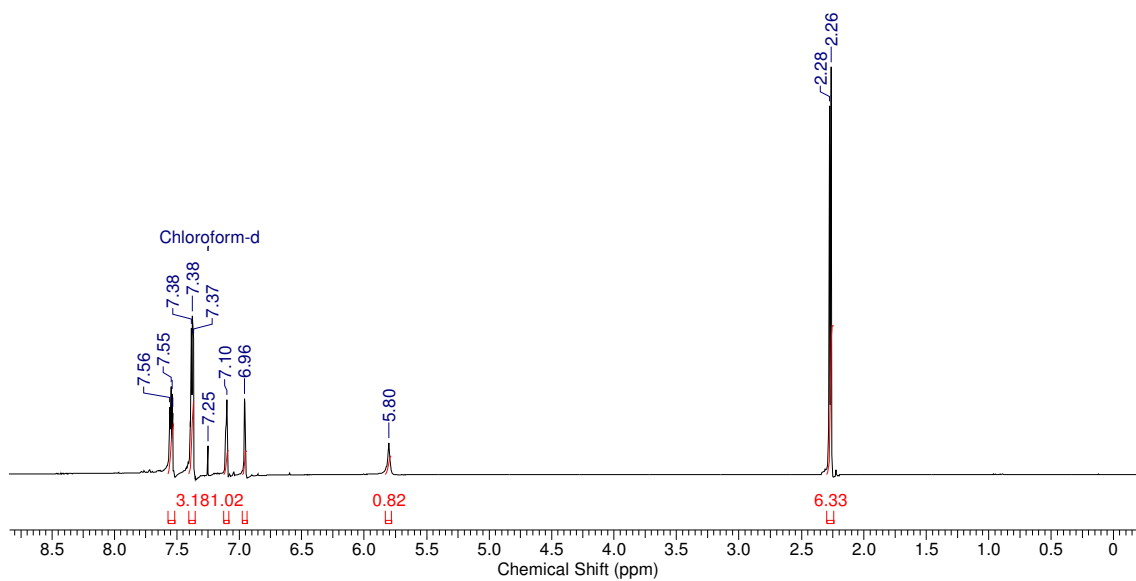


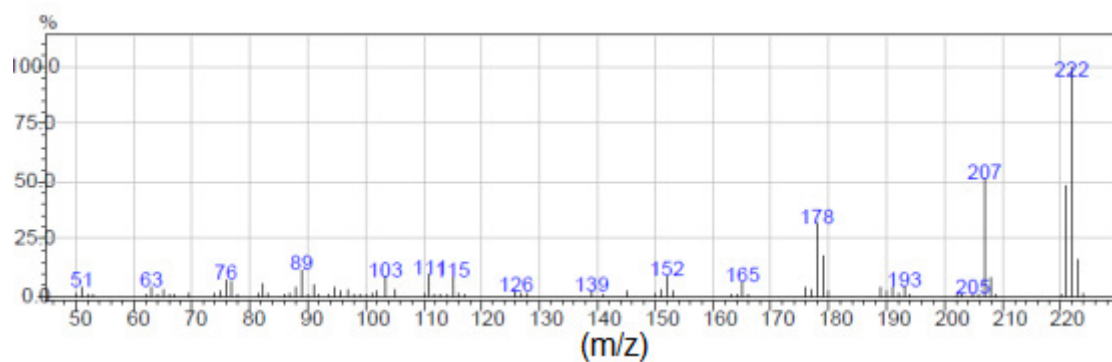




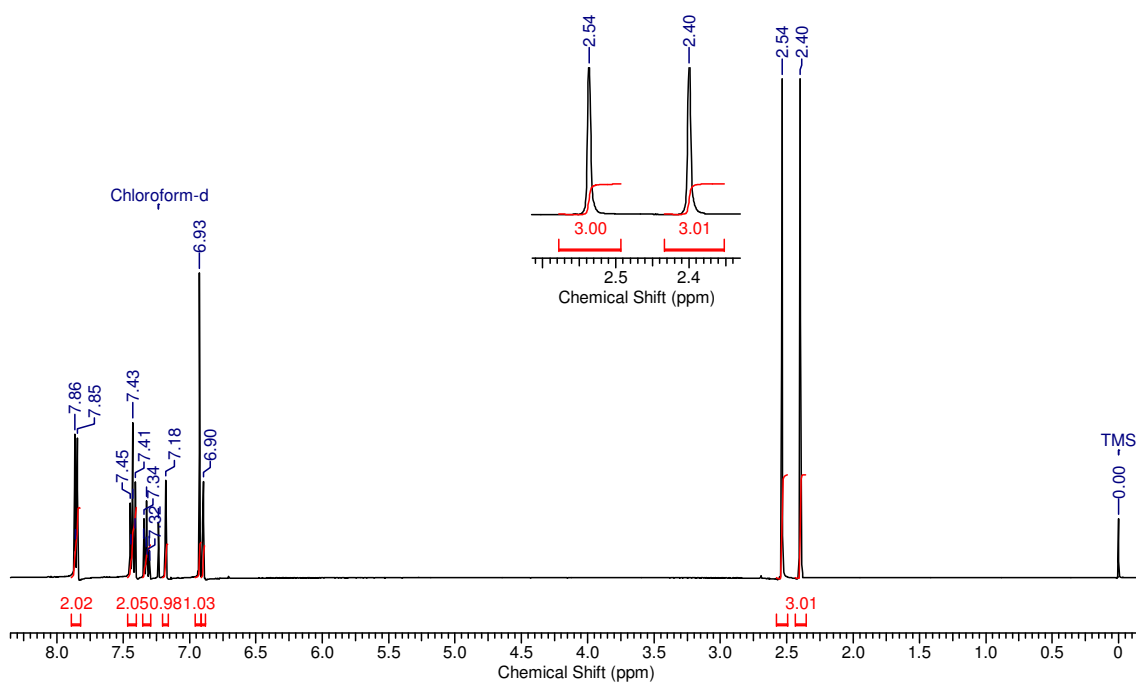
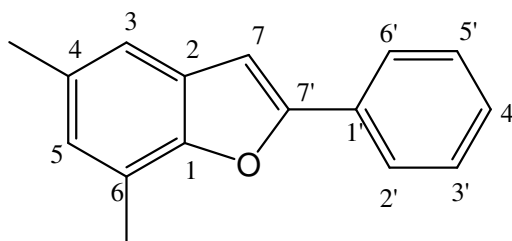
• **Composto (126)**

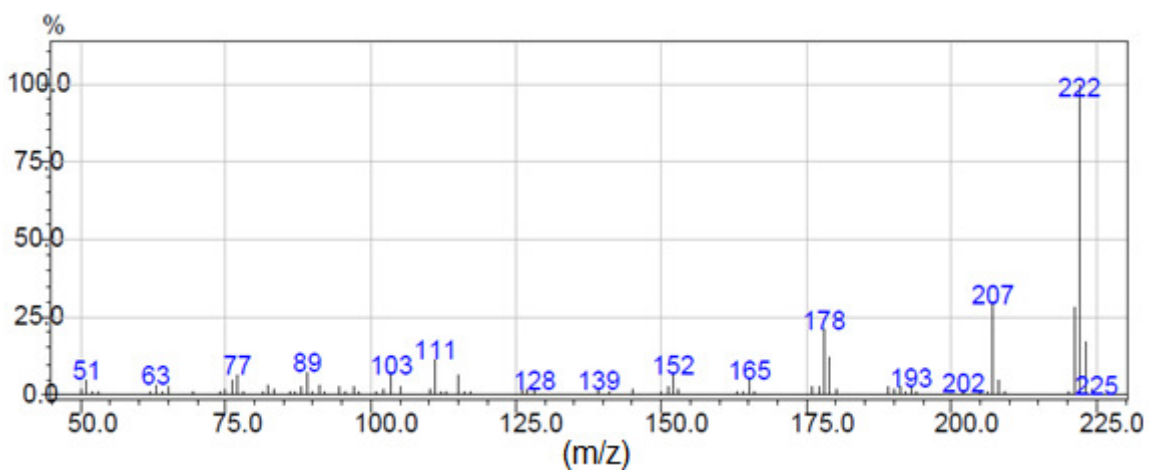
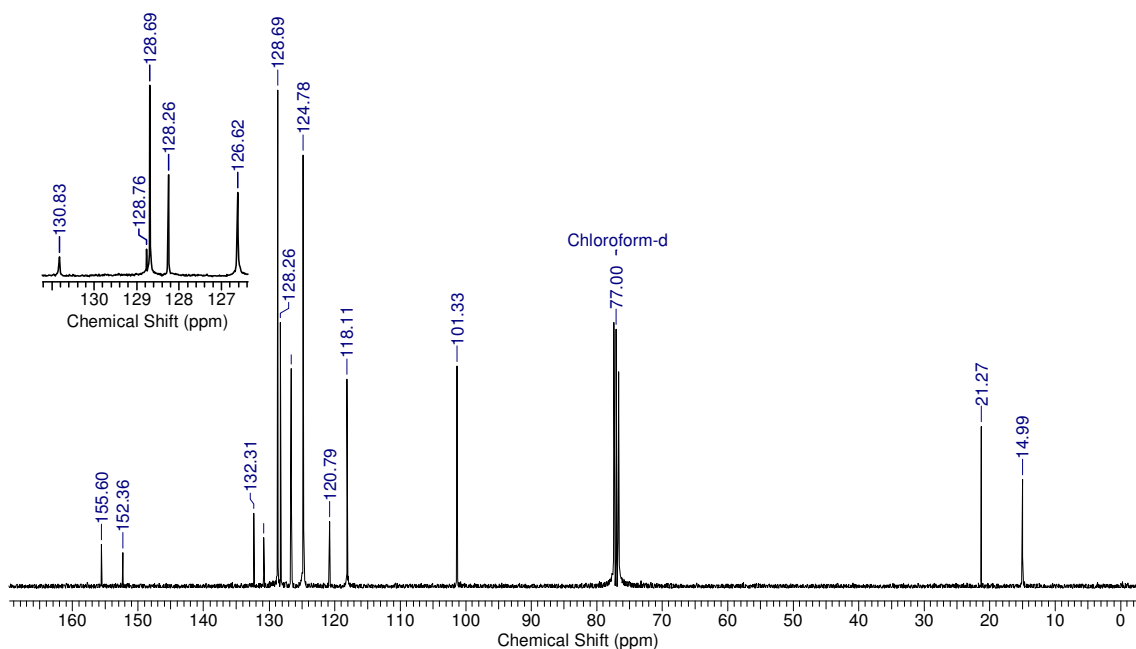
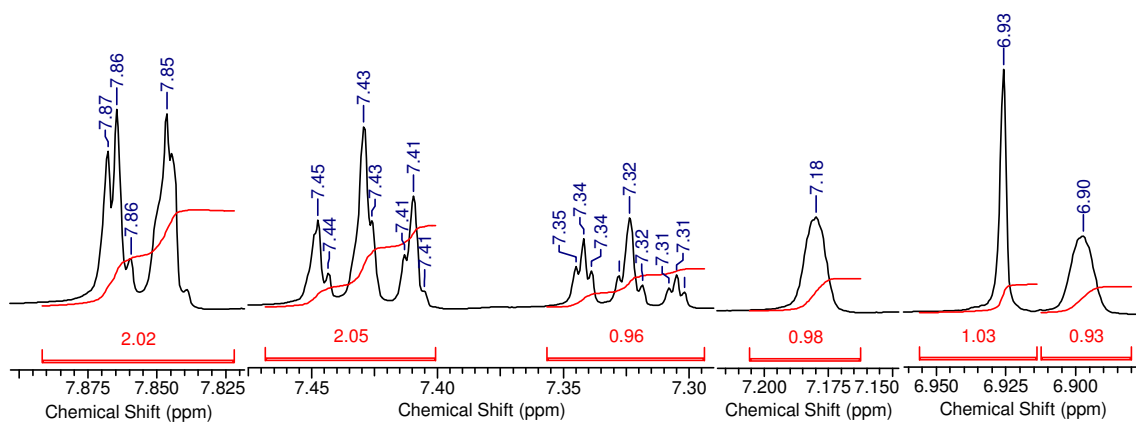




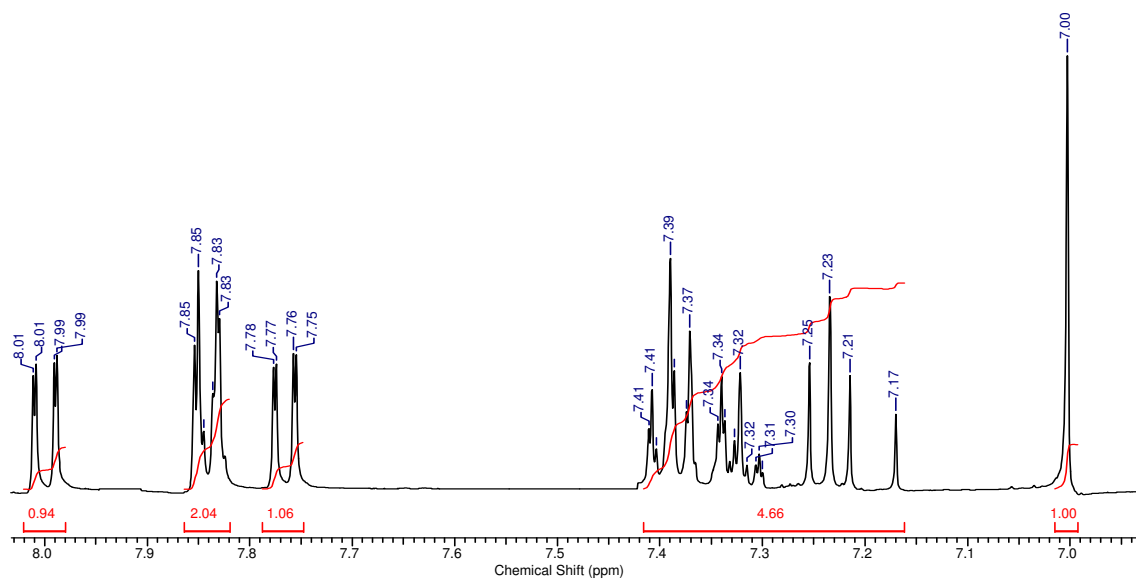
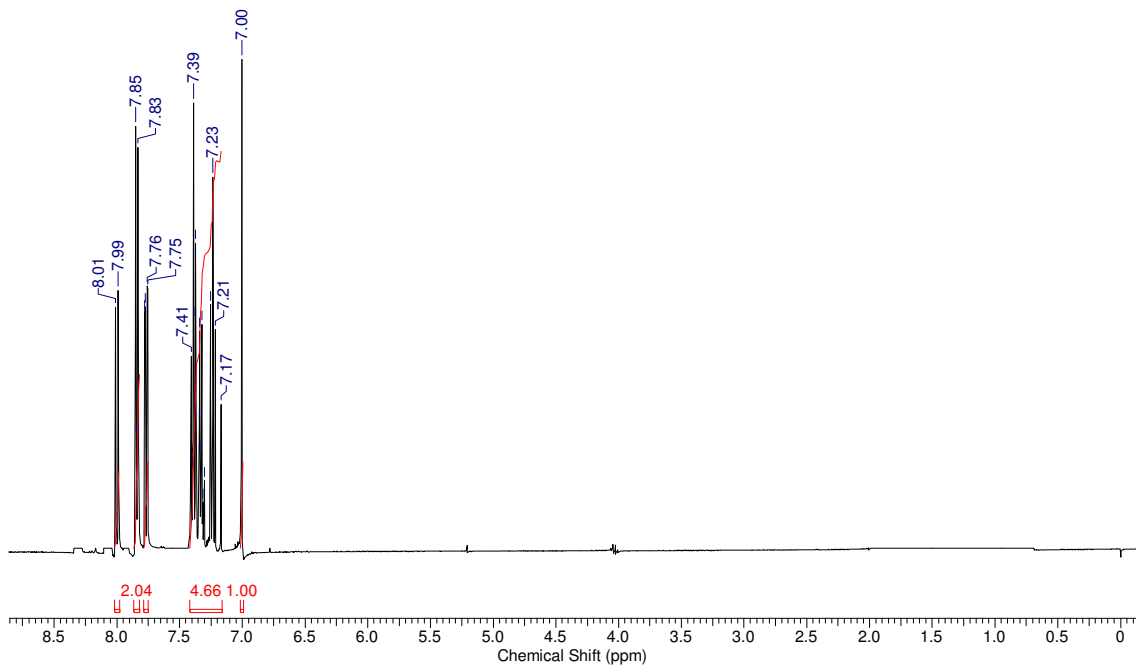
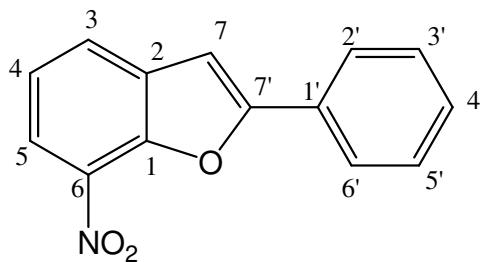


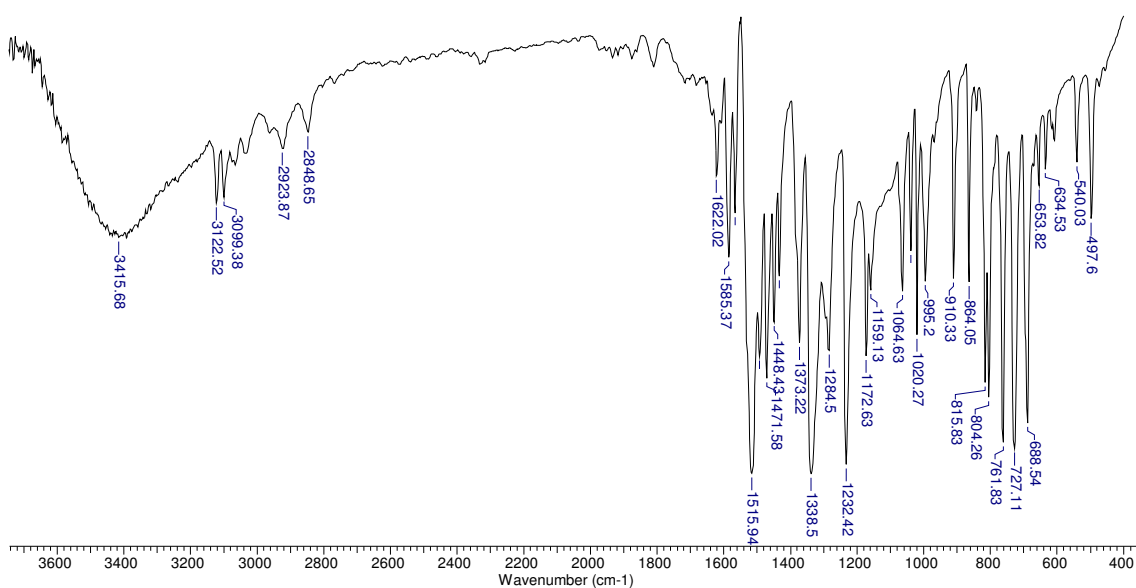
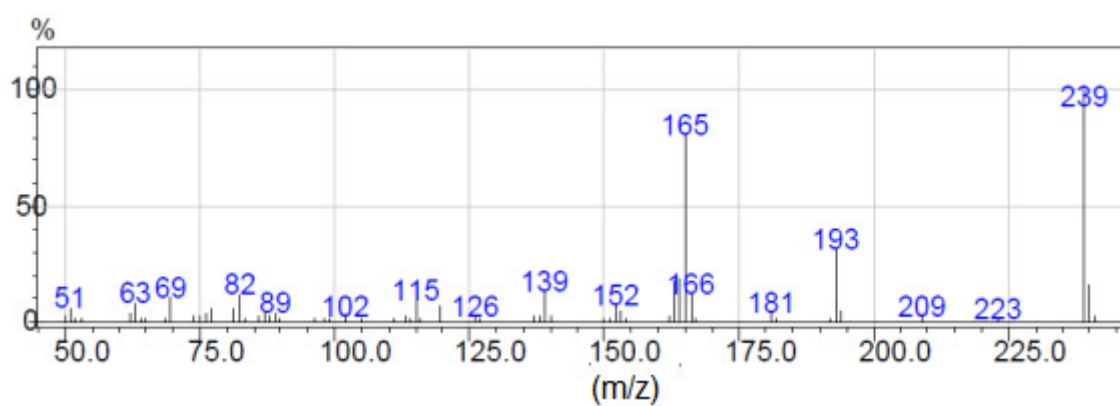
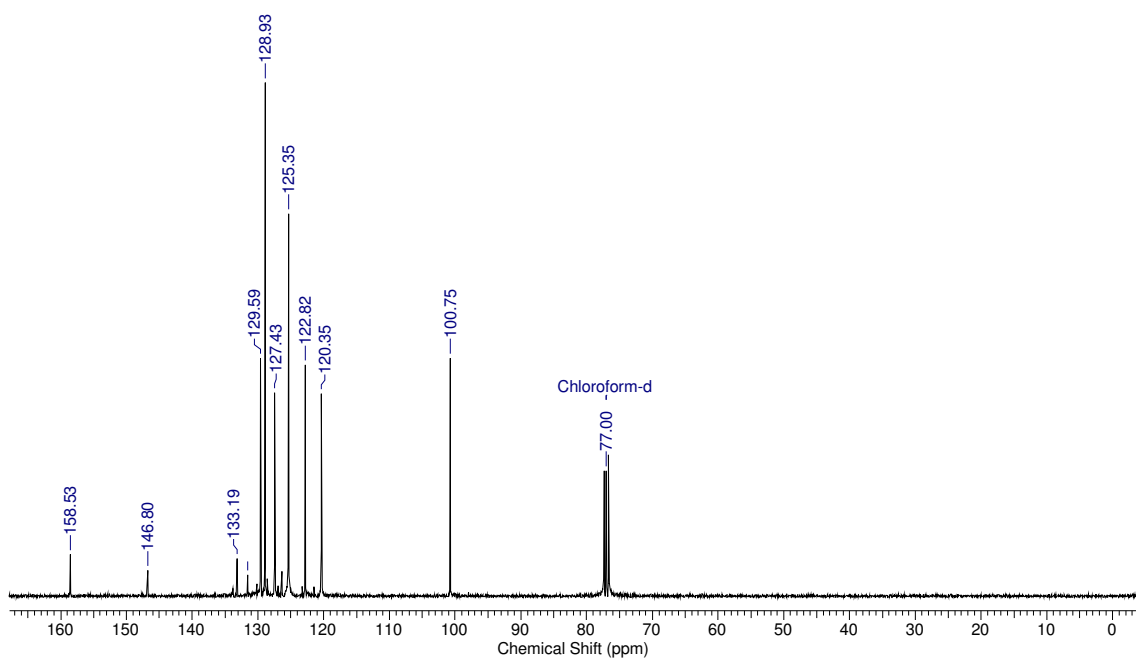
• Composto (127)



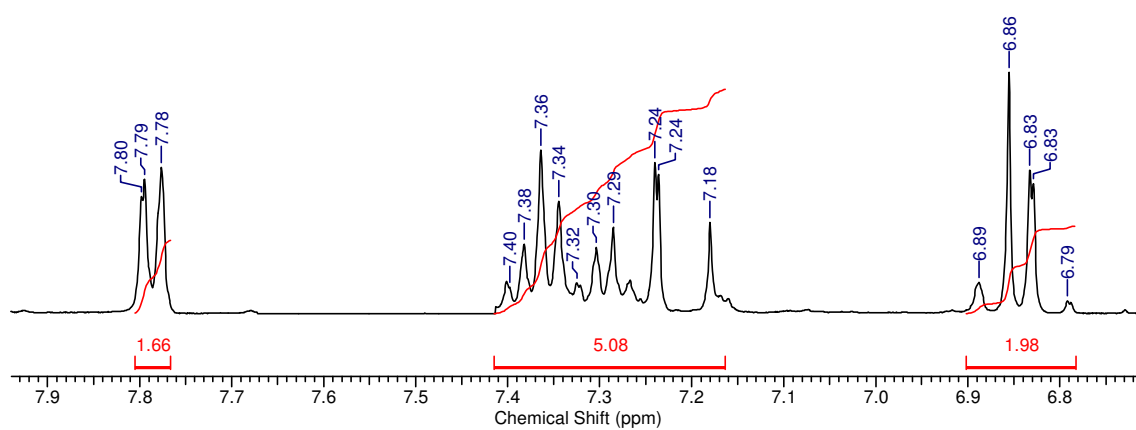
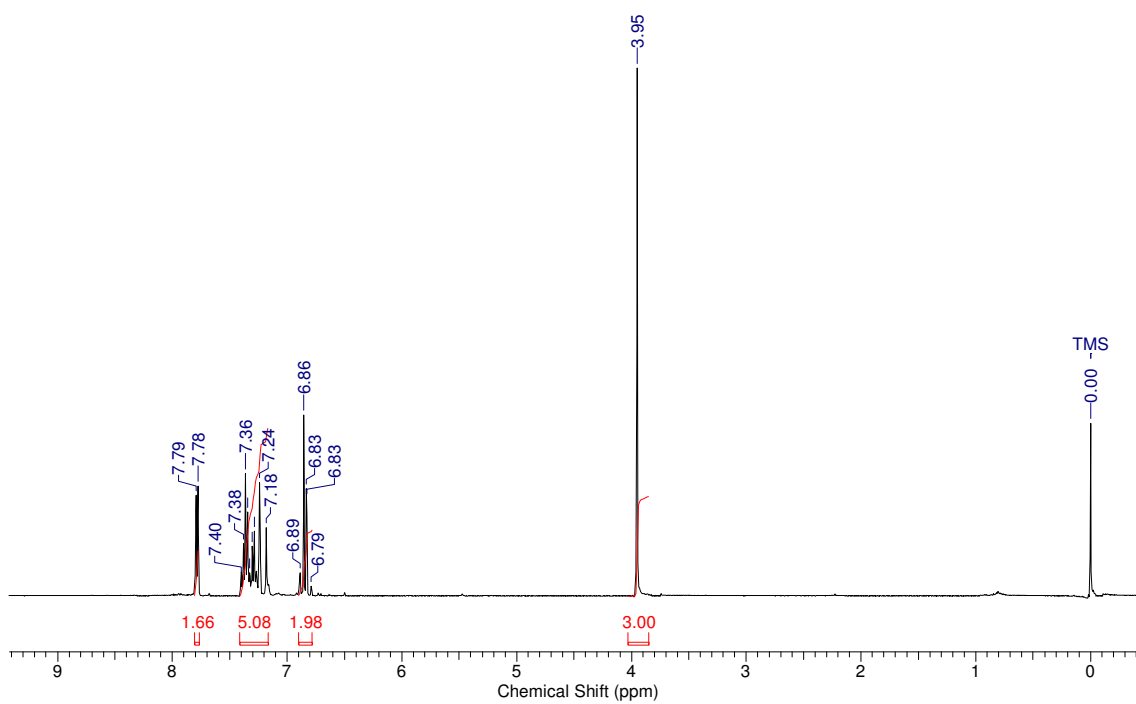
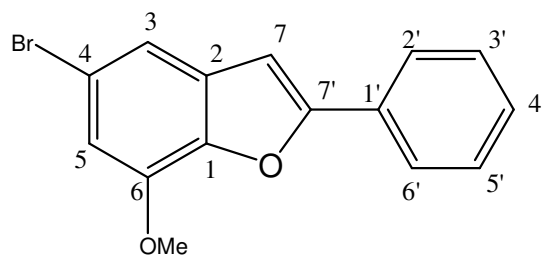


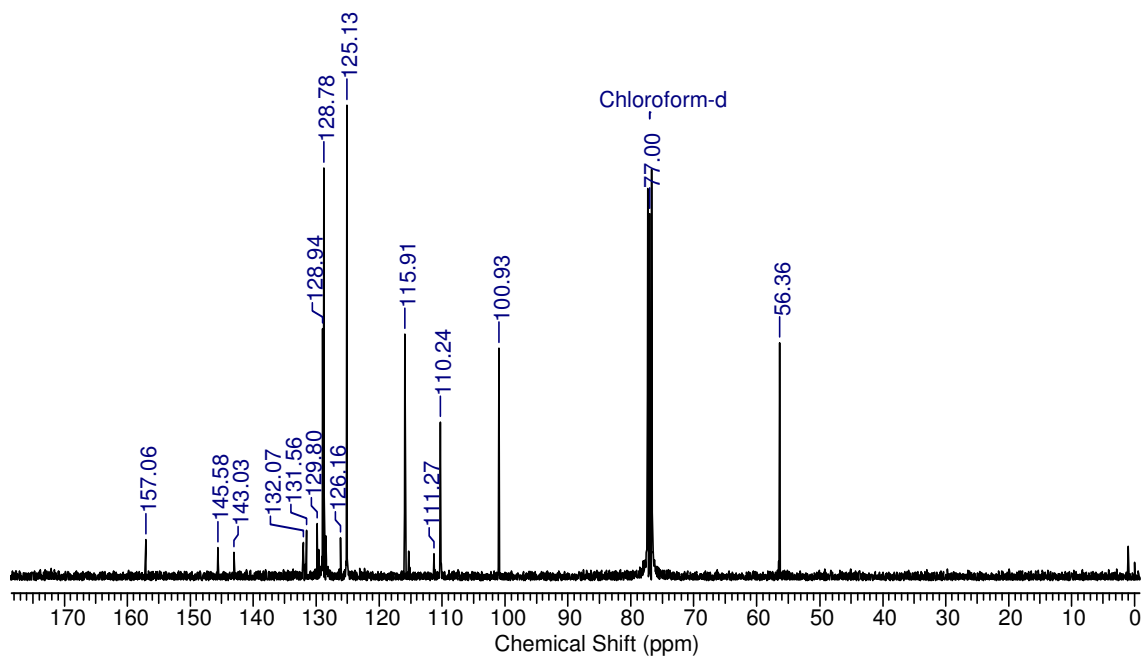
• Composto (129)



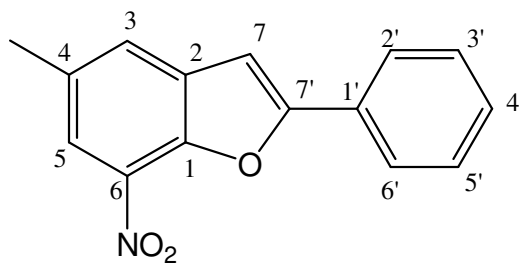


• Composto (131)

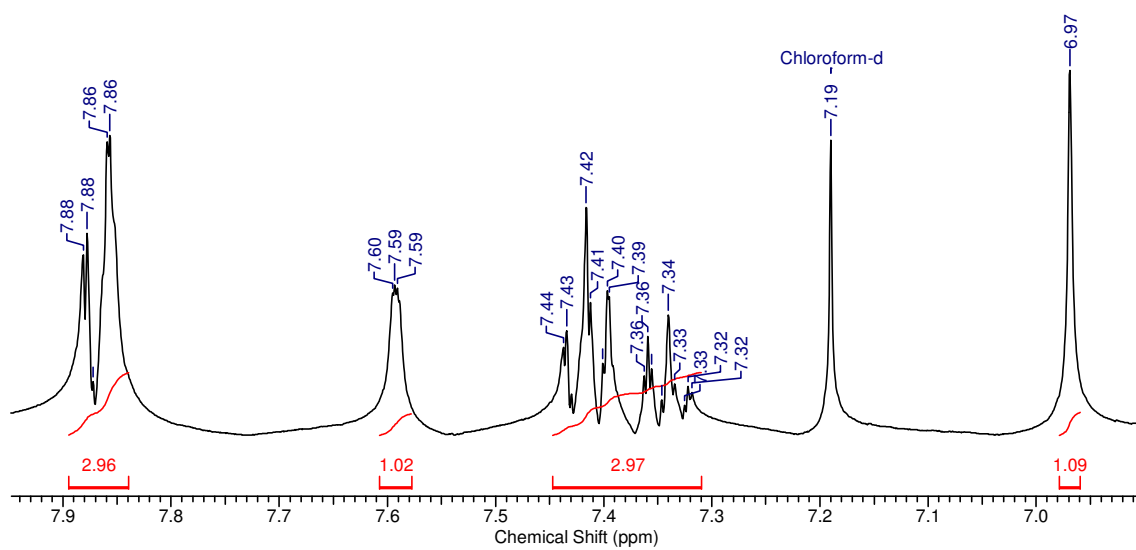
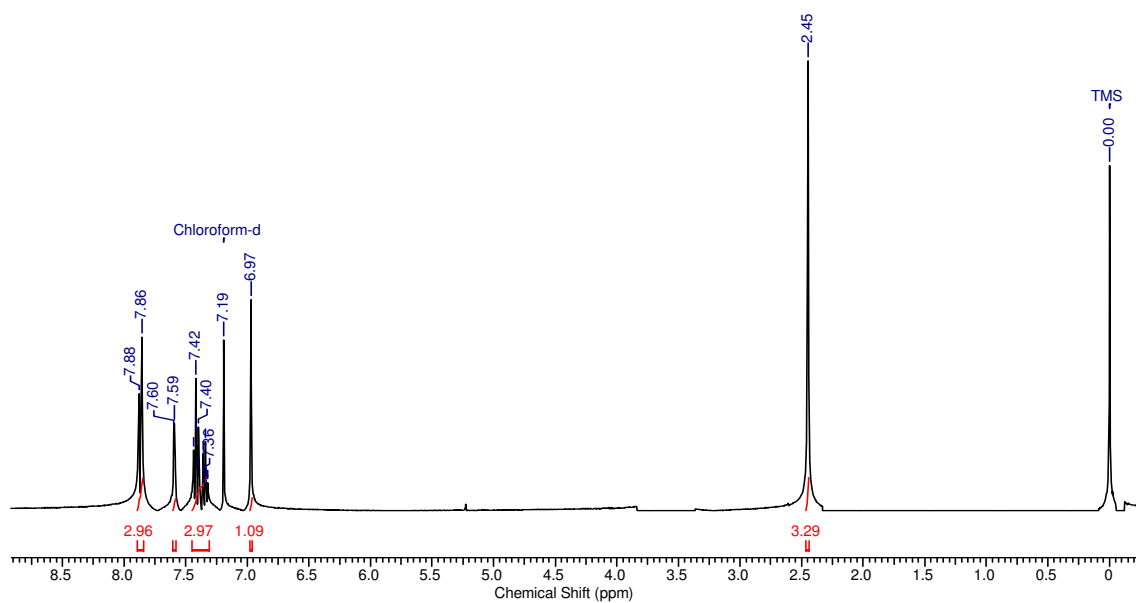


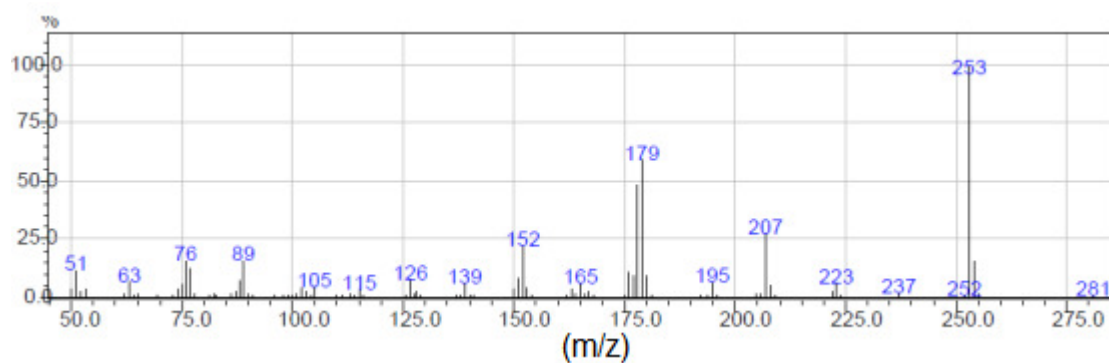
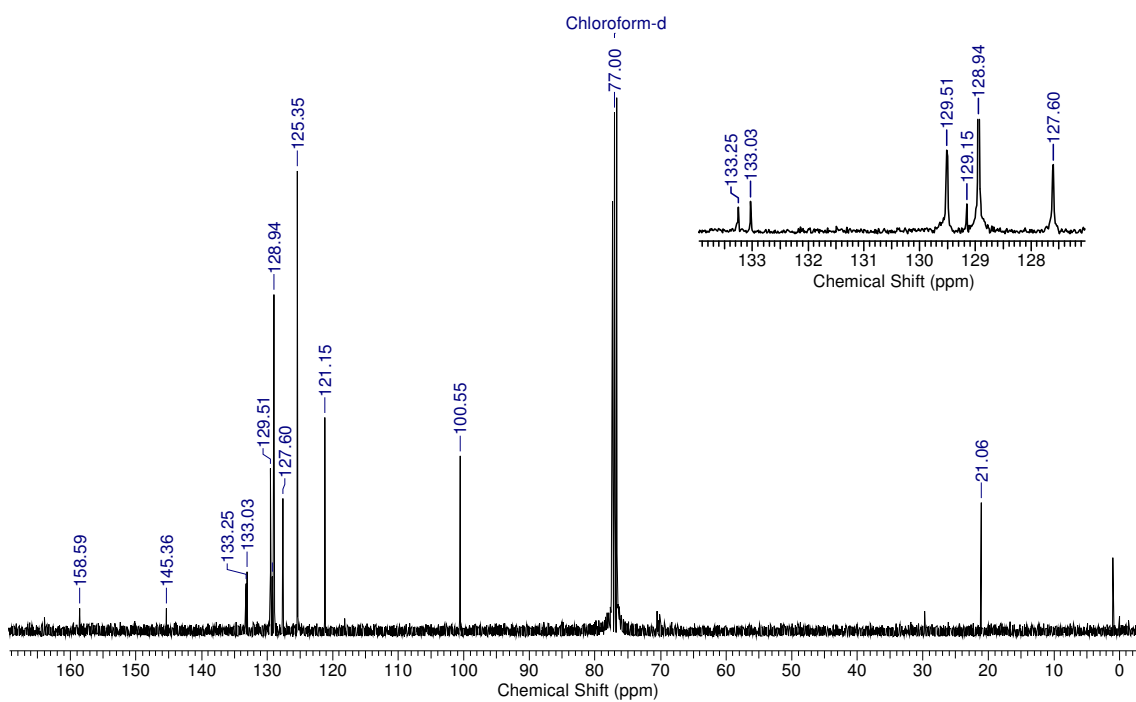


- **Composto (133)**

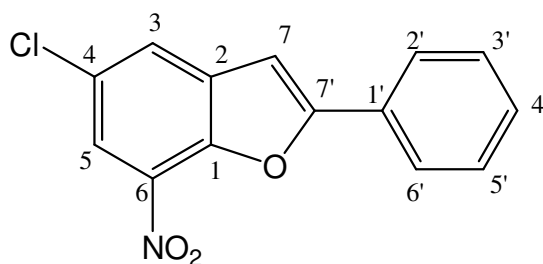


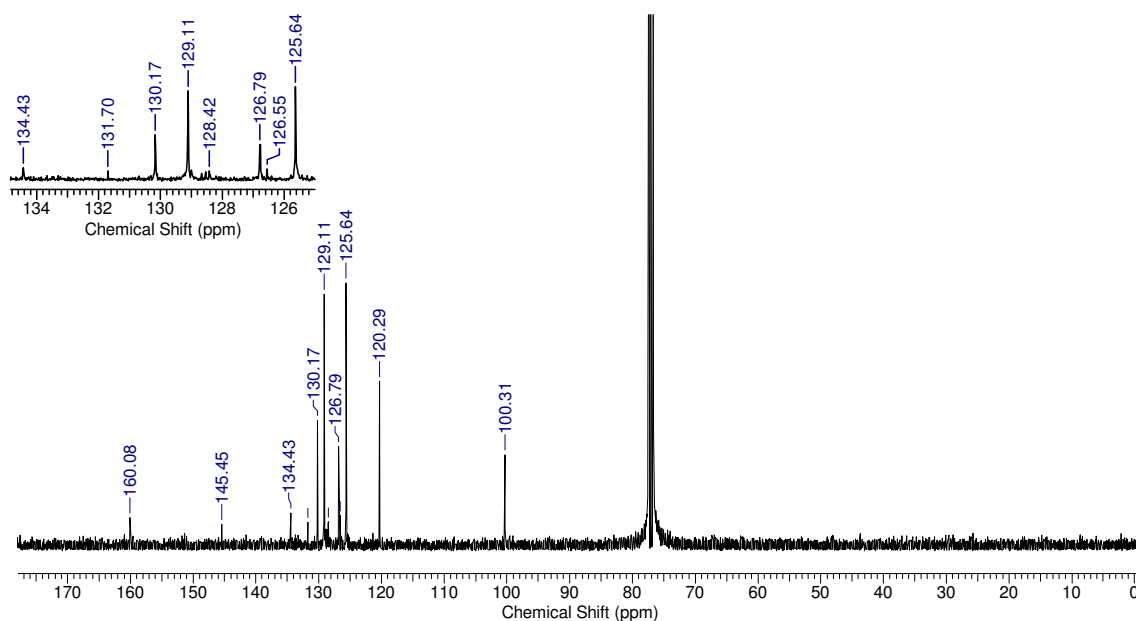
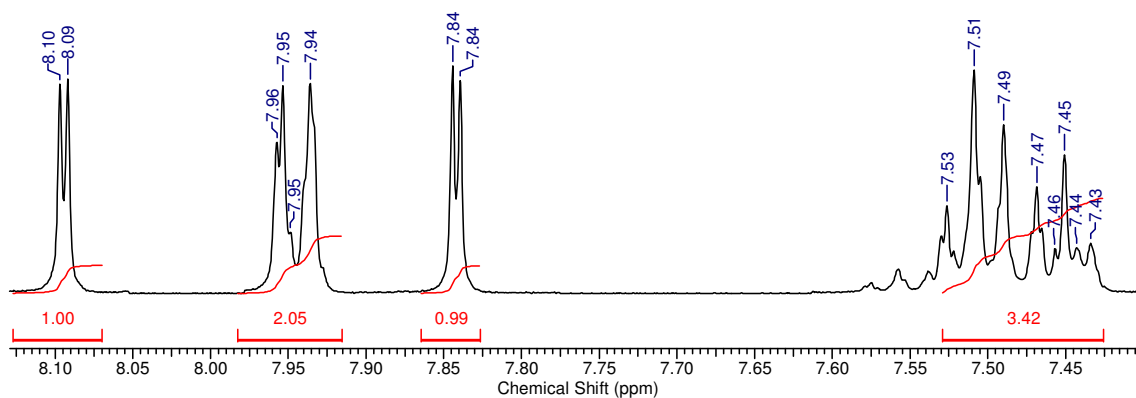
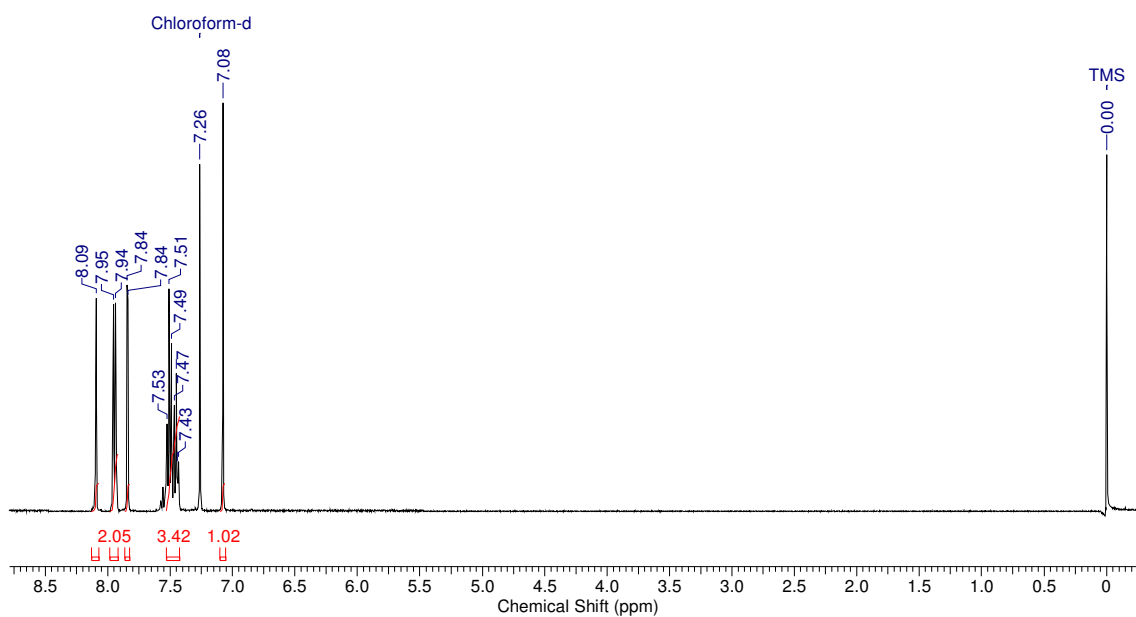


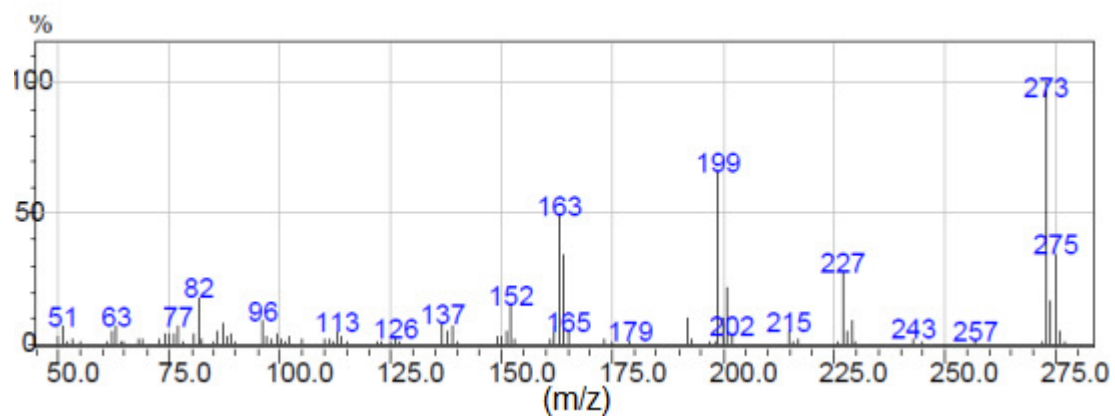




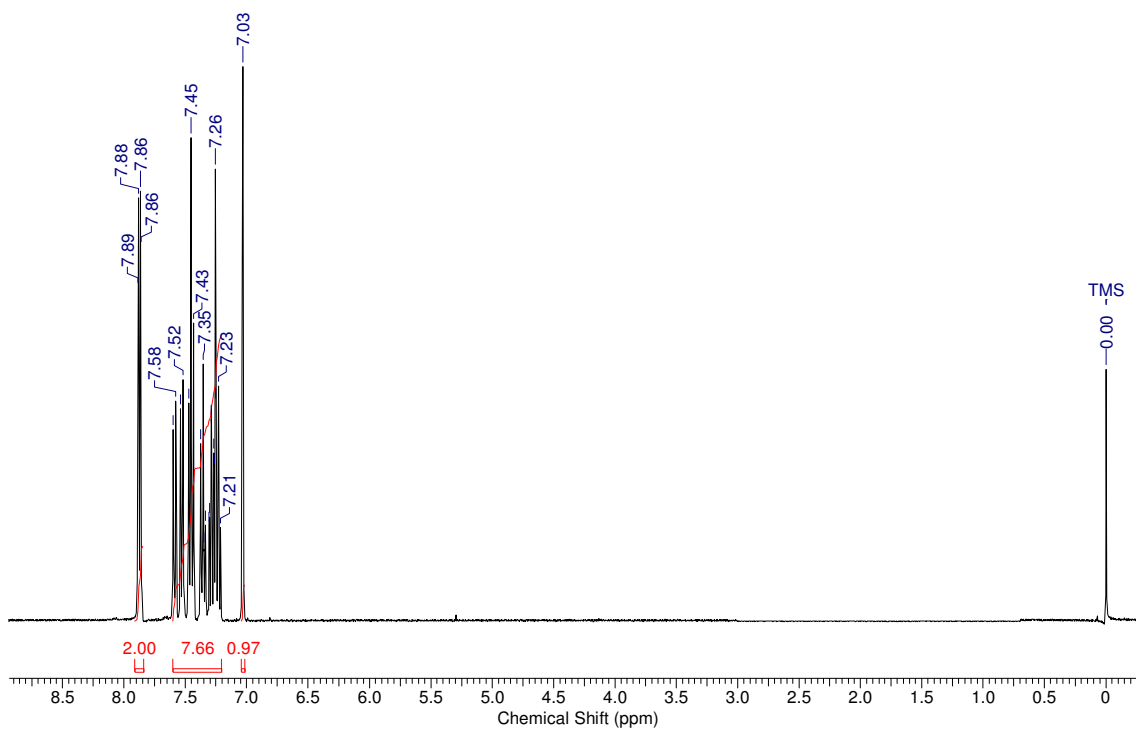
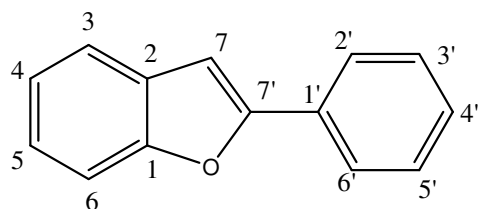
• **Composto (135)**

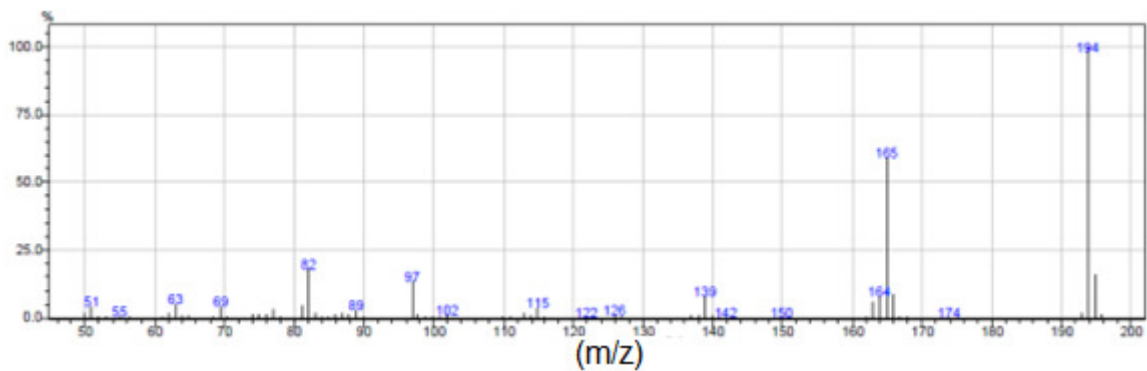
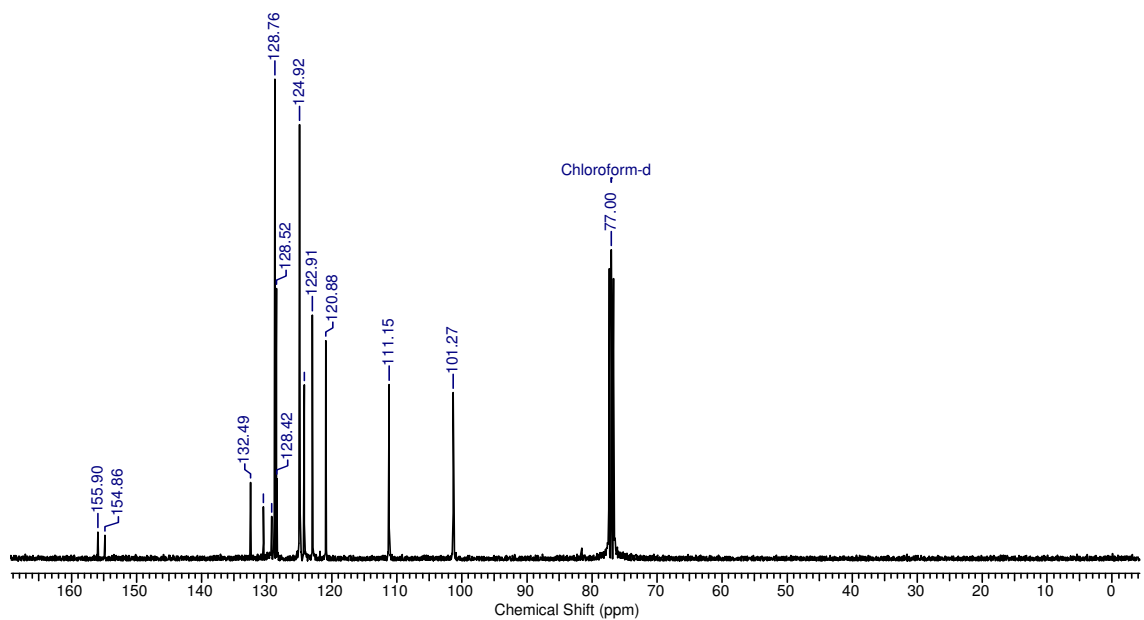
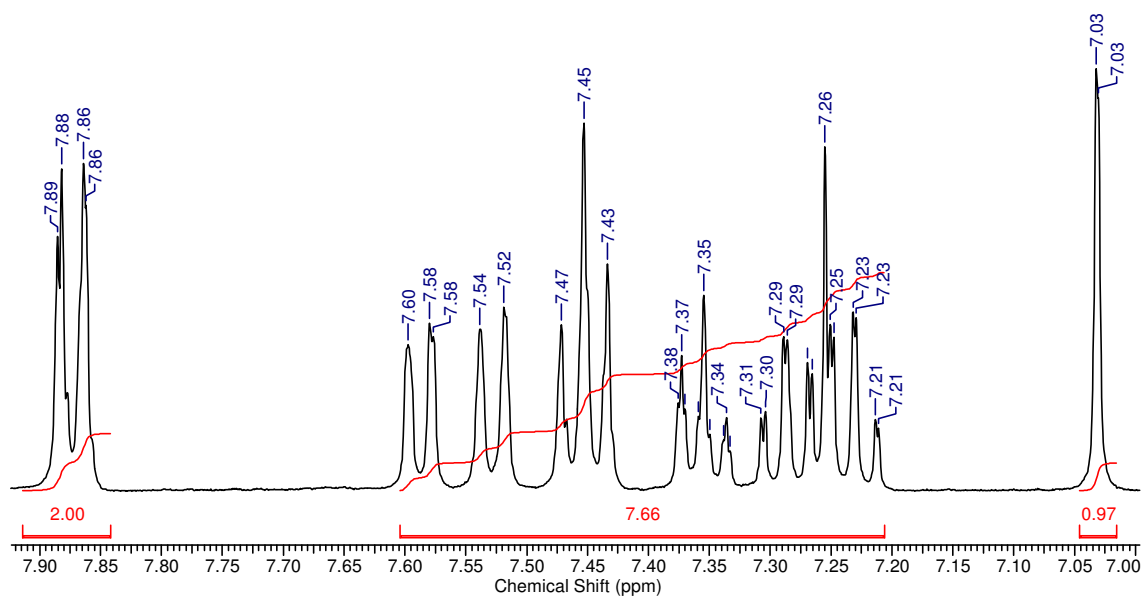


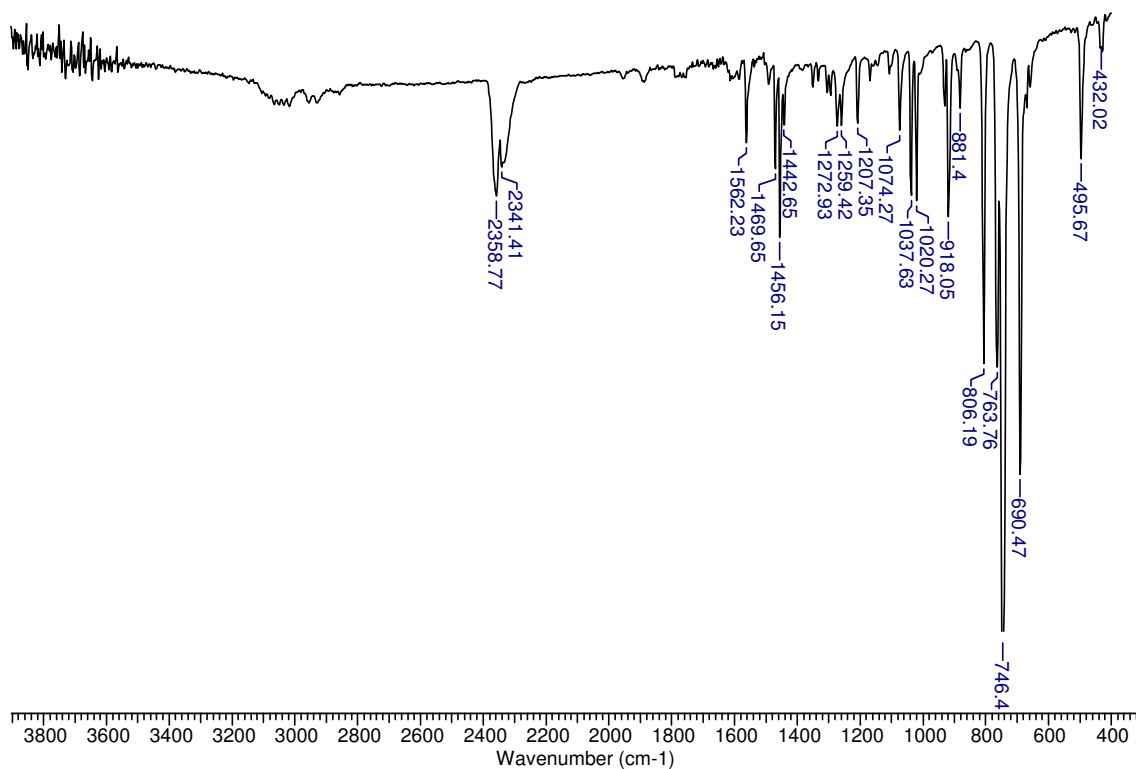




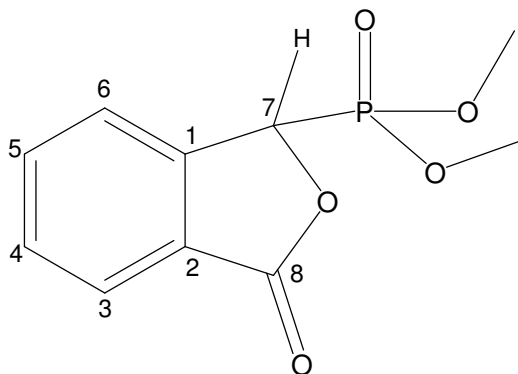
• Composto (137)

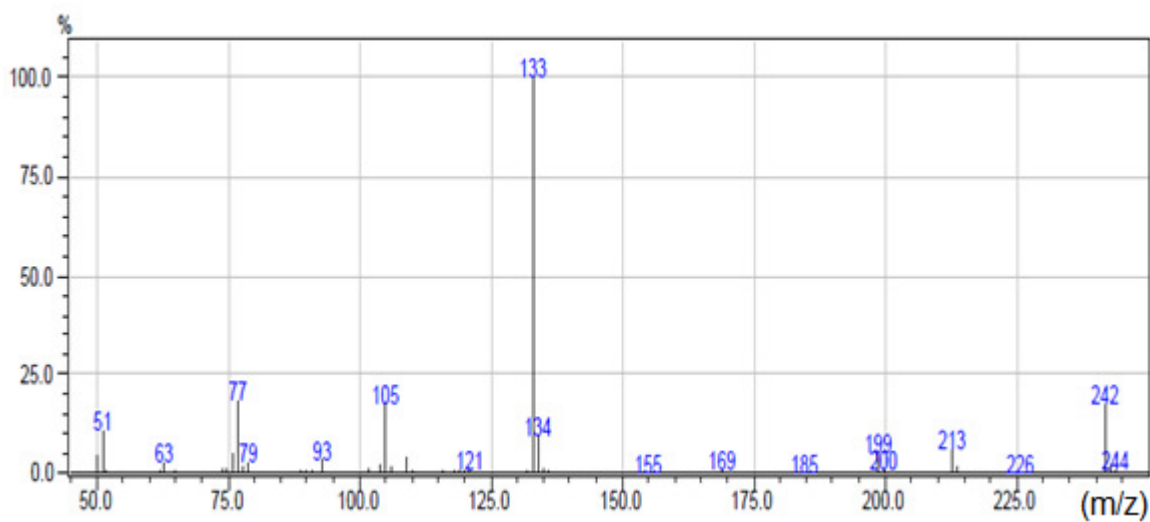
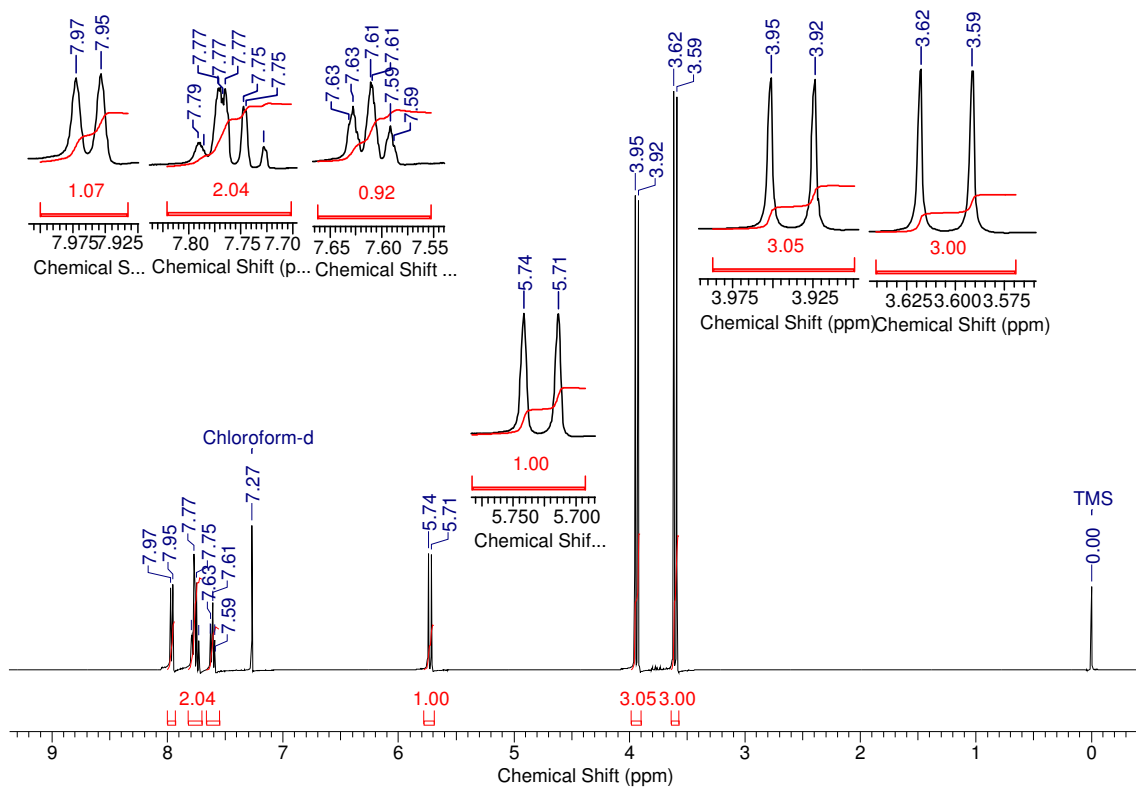




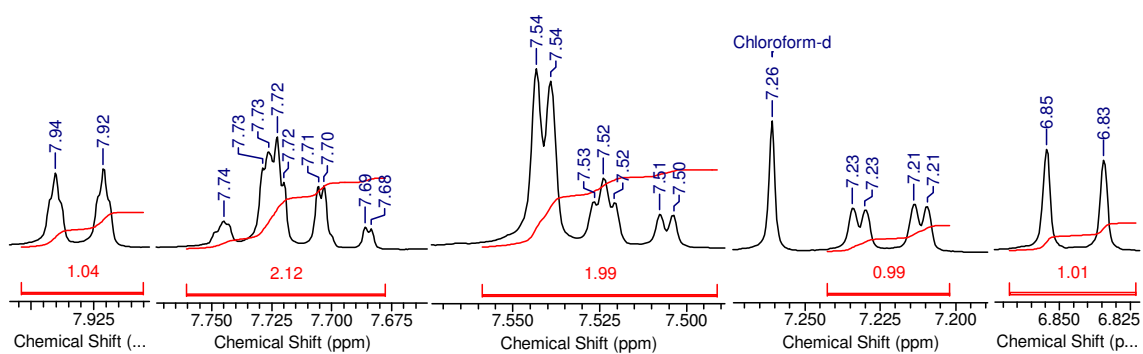
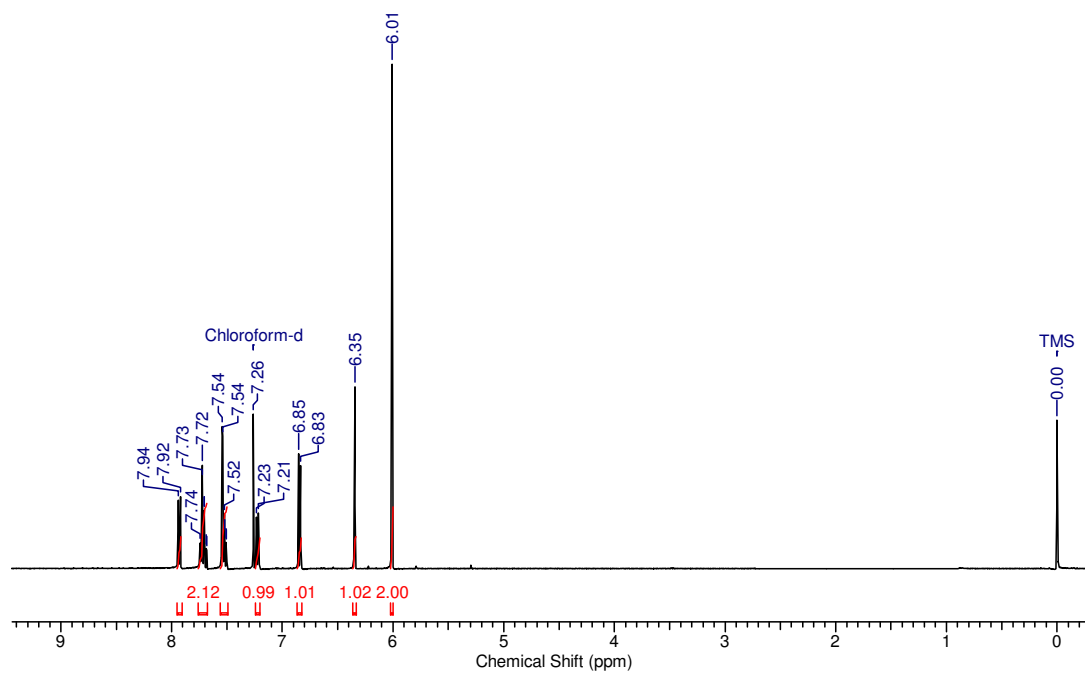
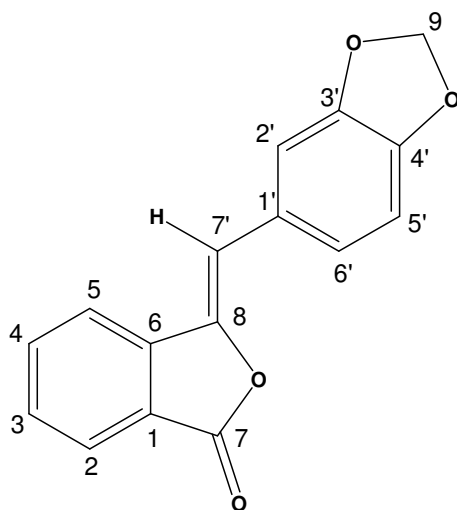


- **Composto (139)**

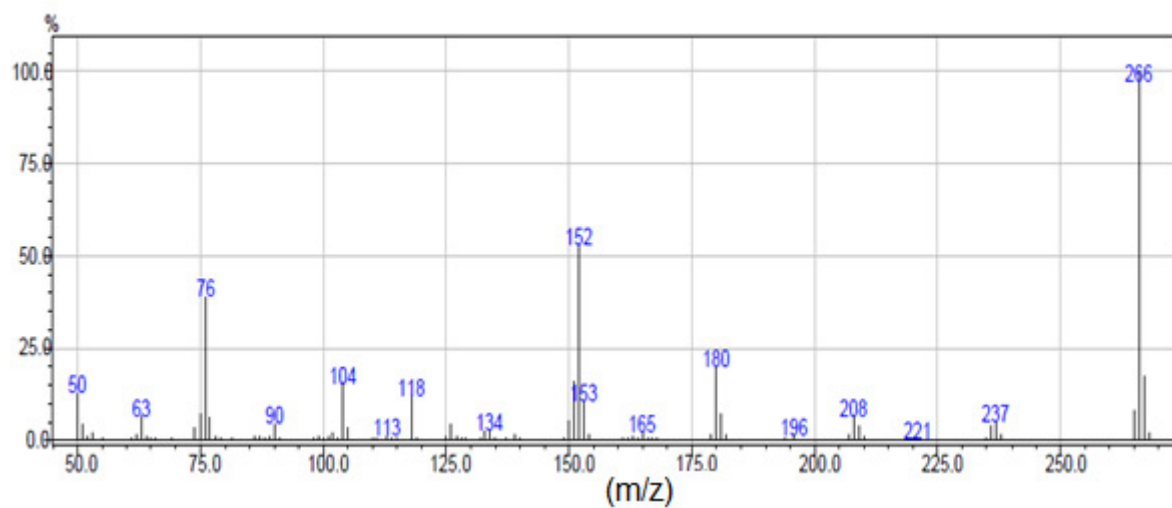
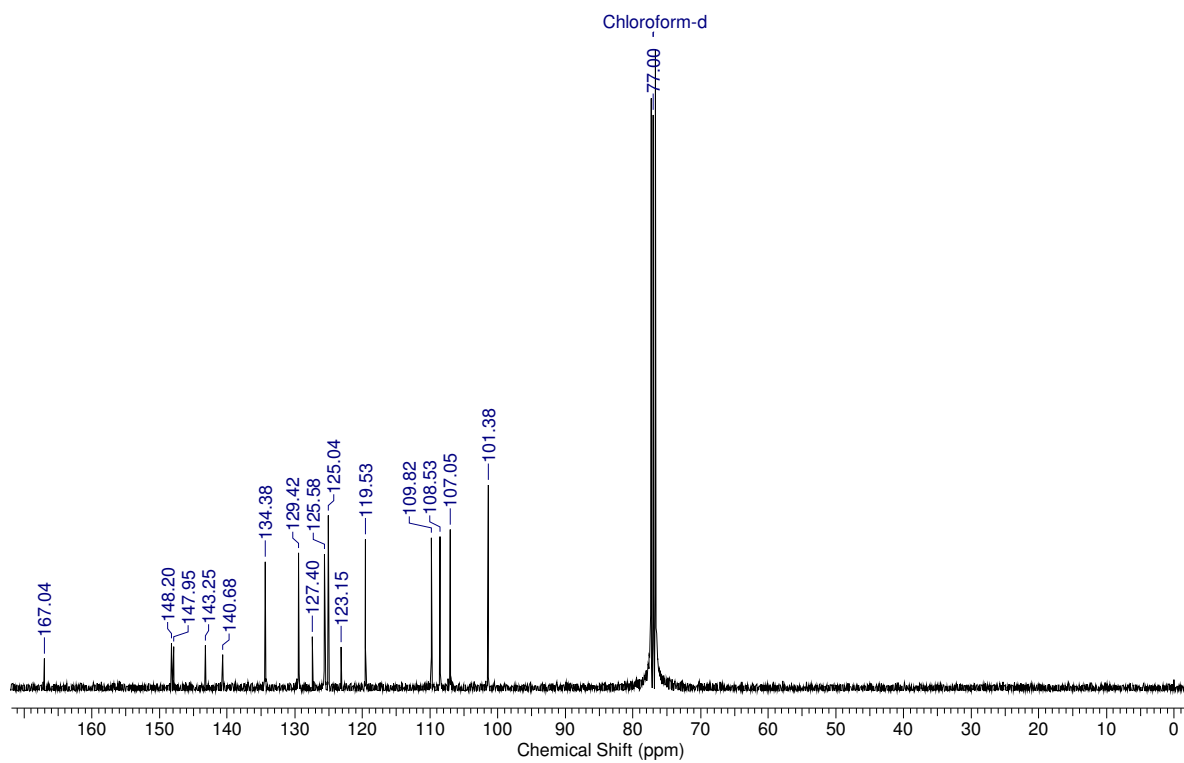


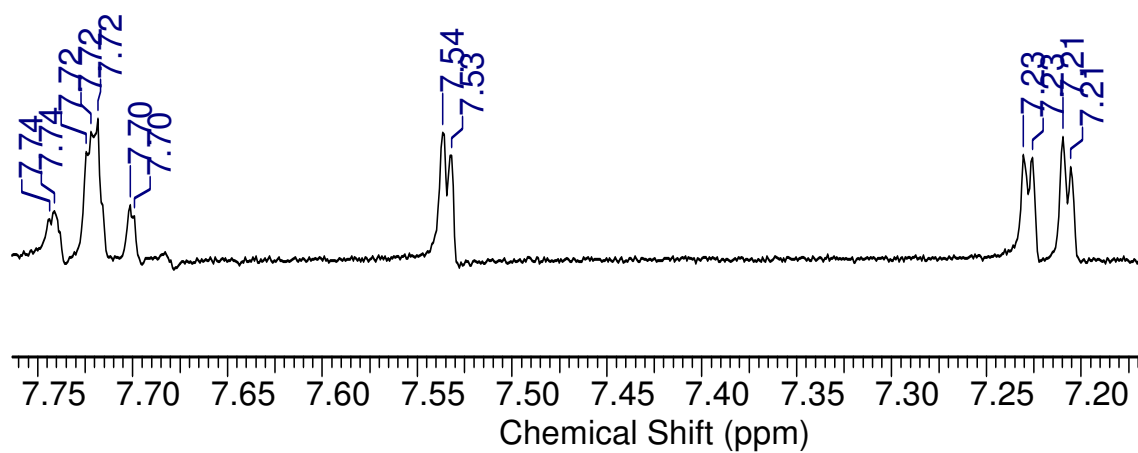
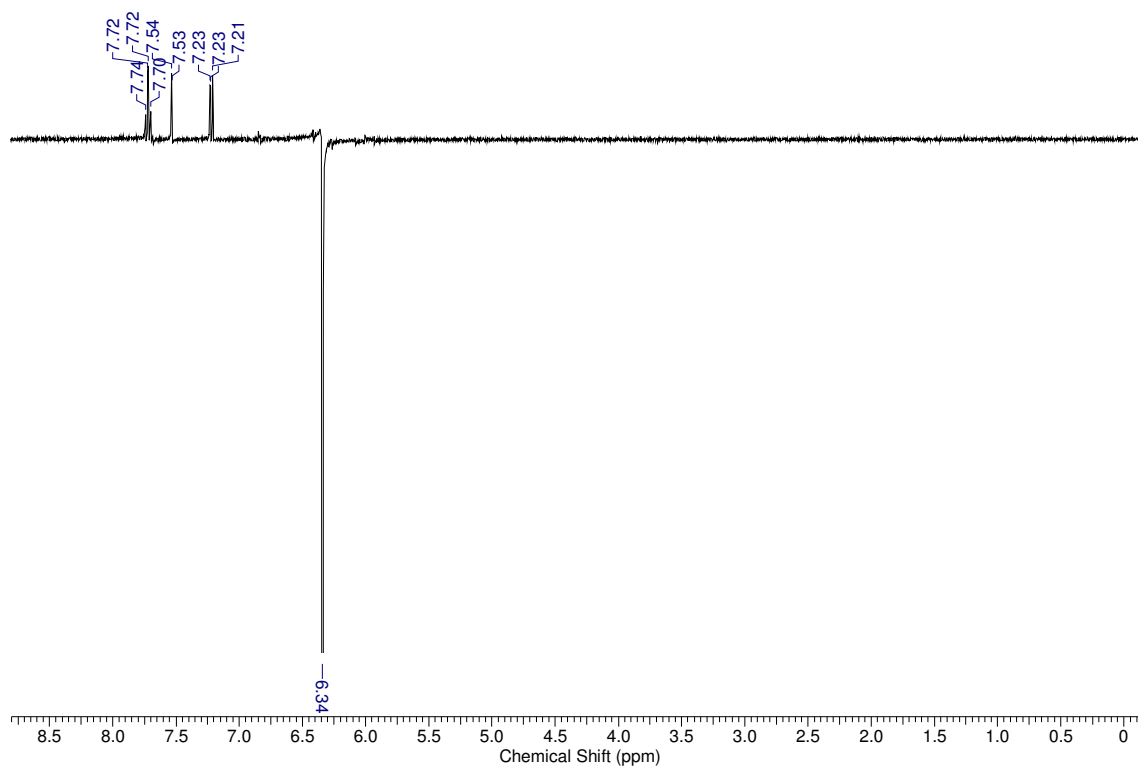


• Composto (140Z)

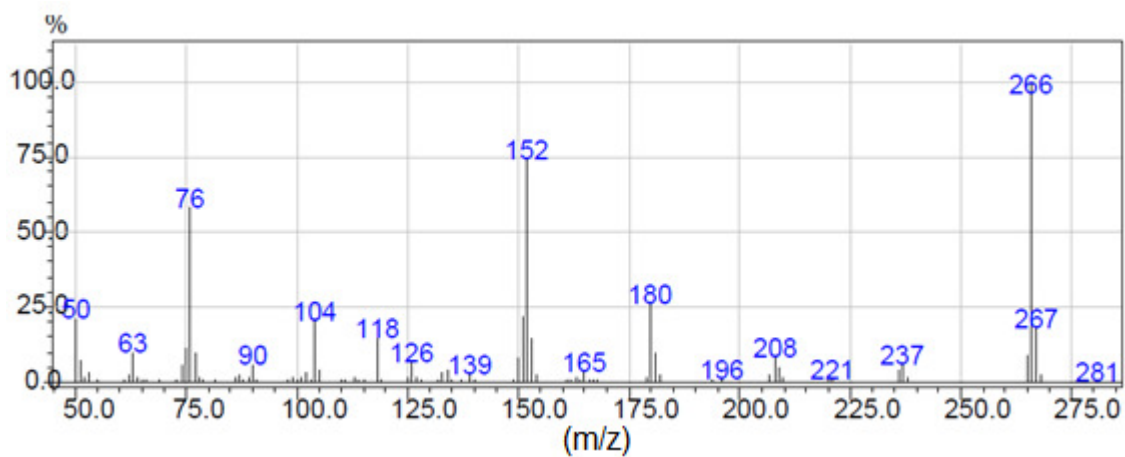
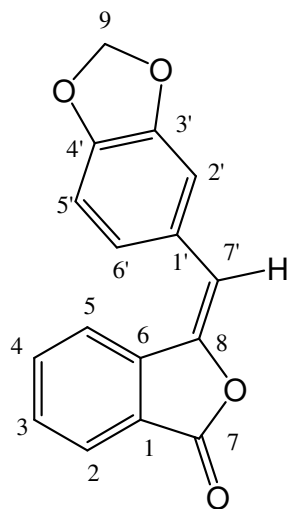




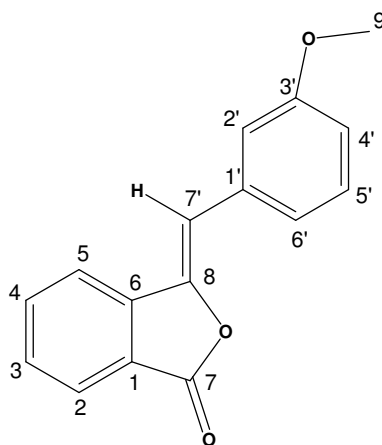


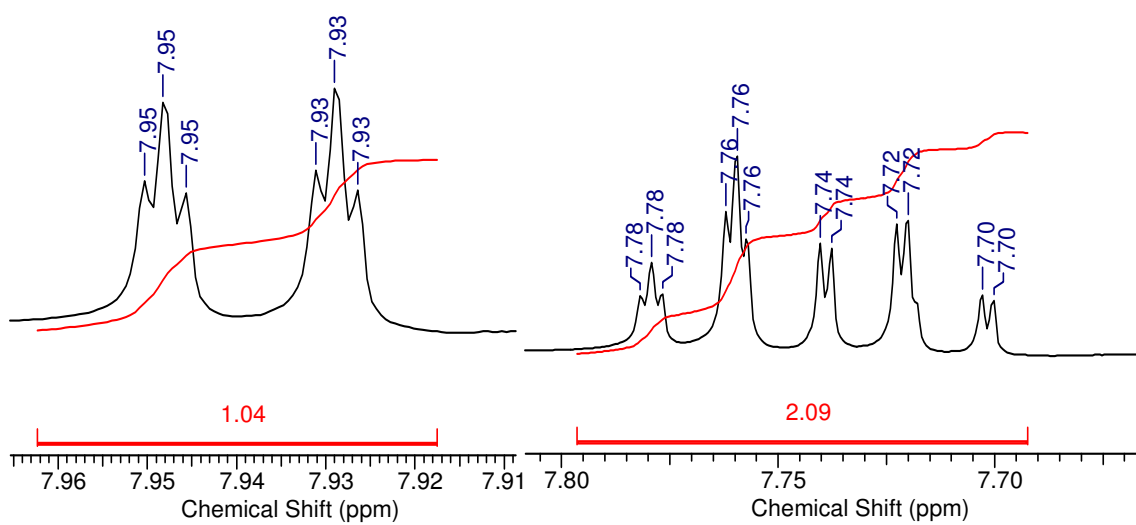
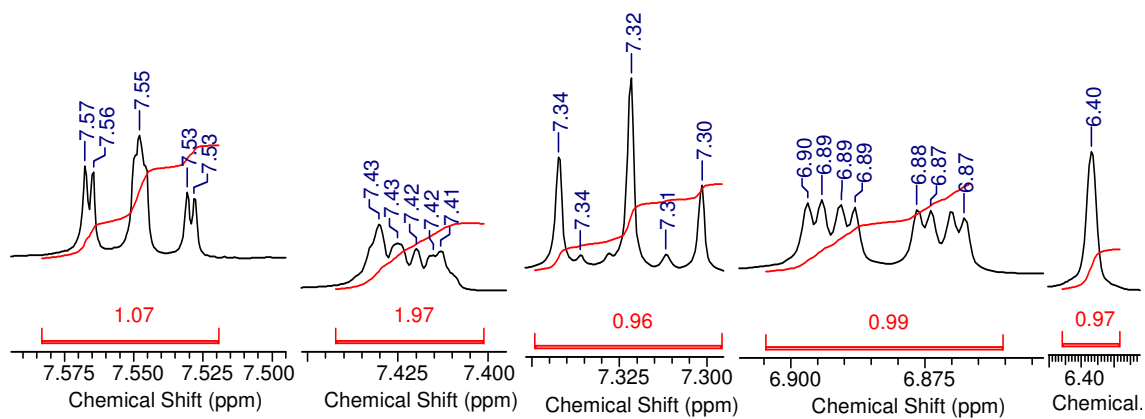
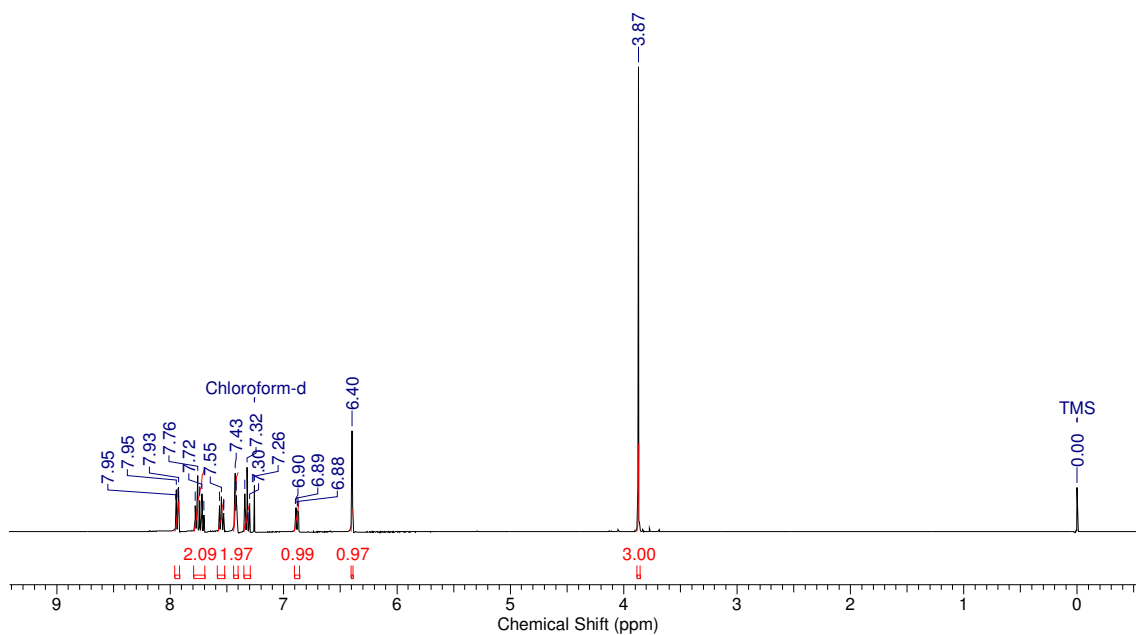


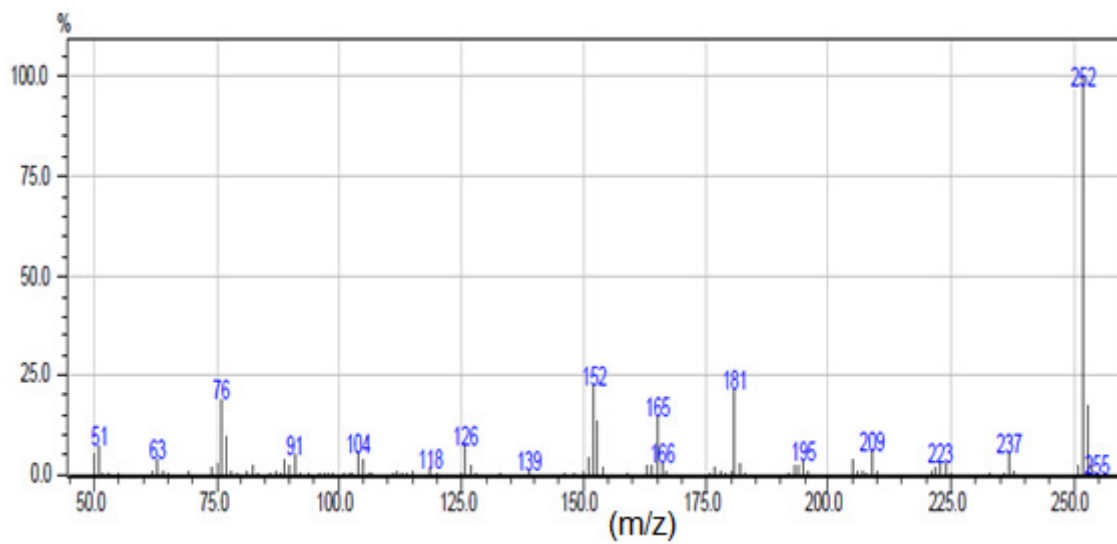
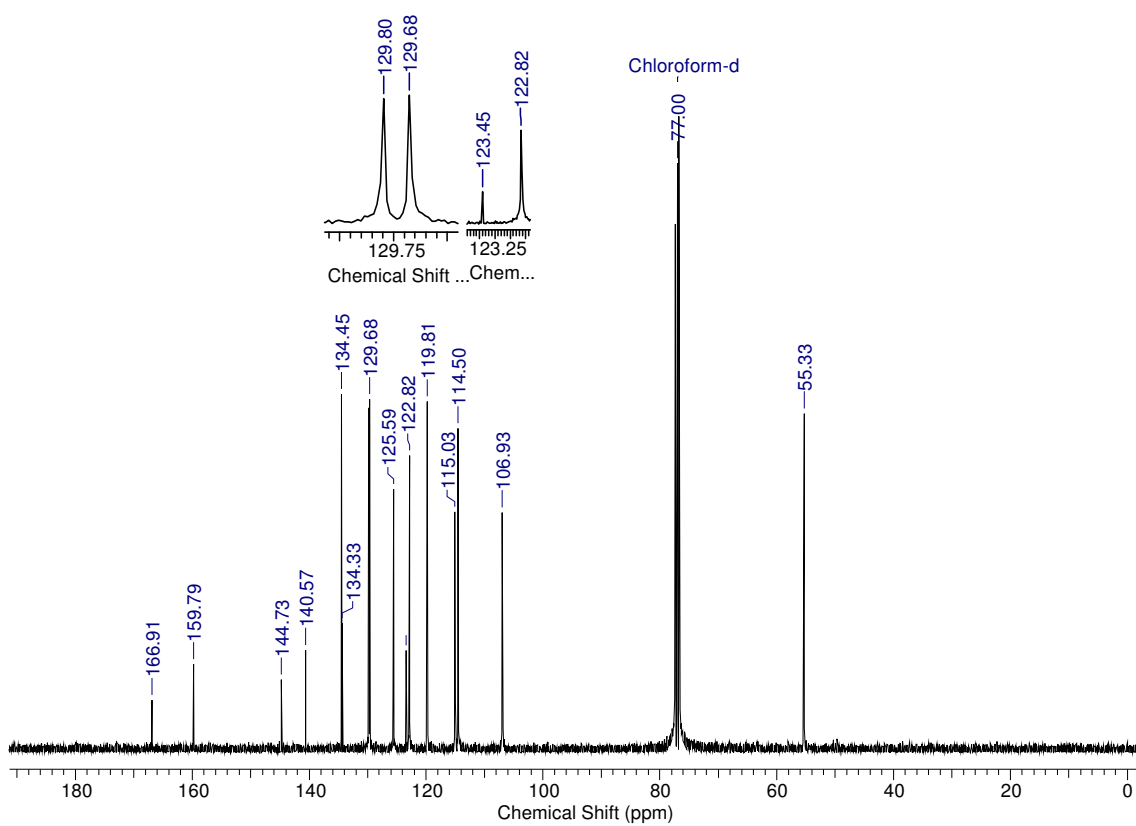
- Composto (140E)

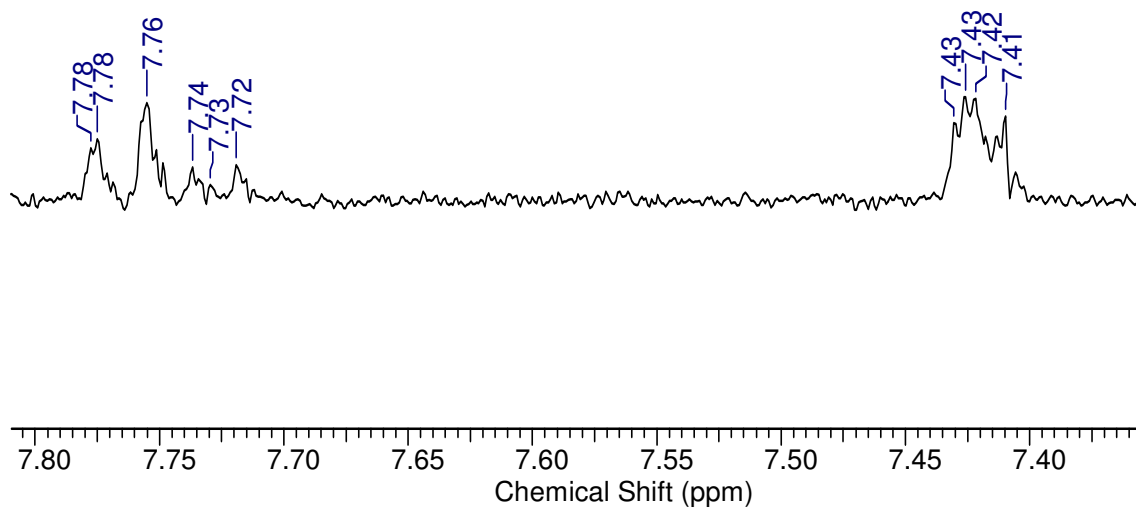
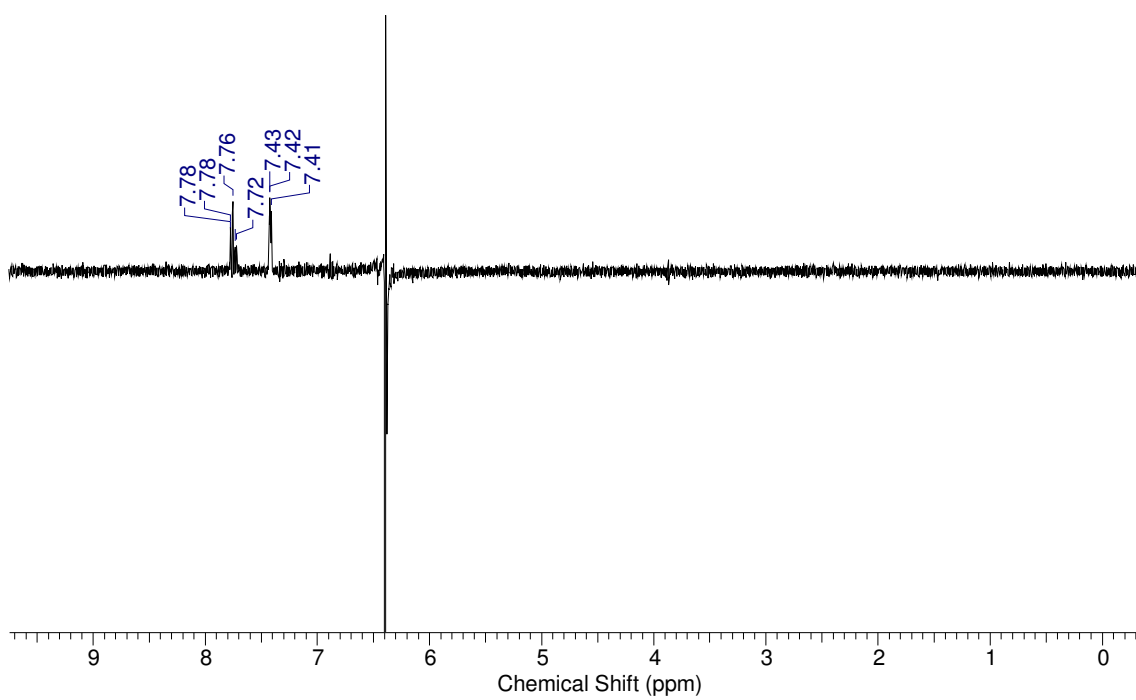


- Composto (141Z)

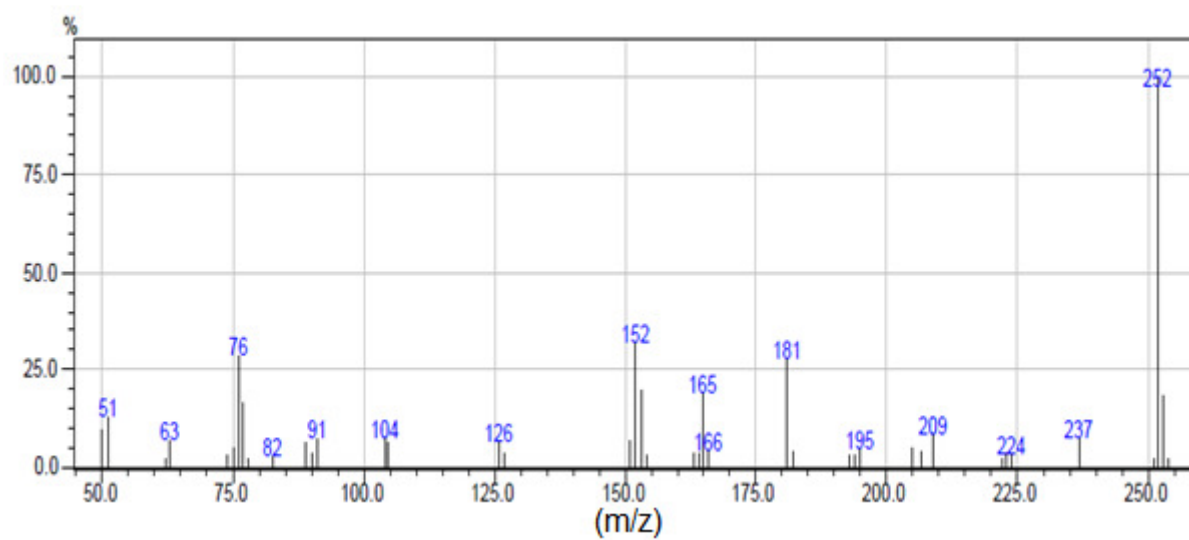
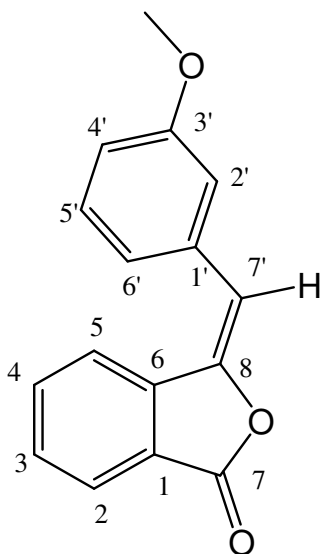




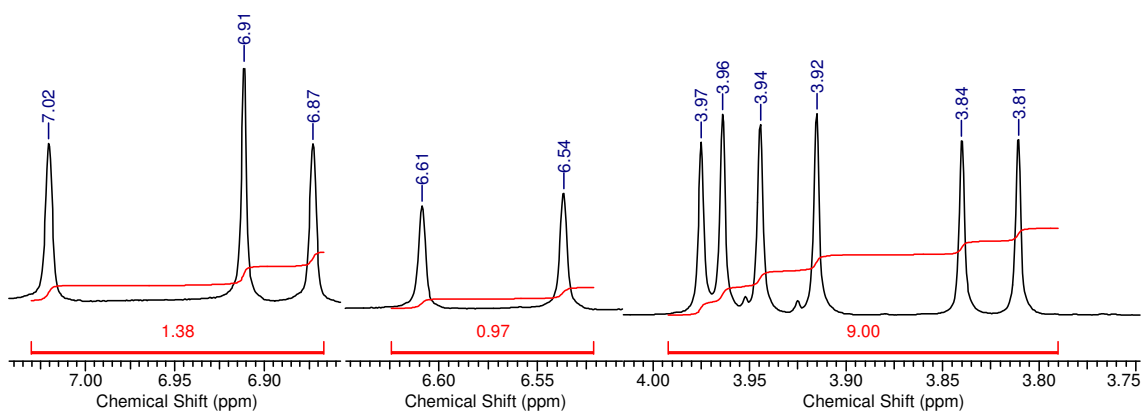
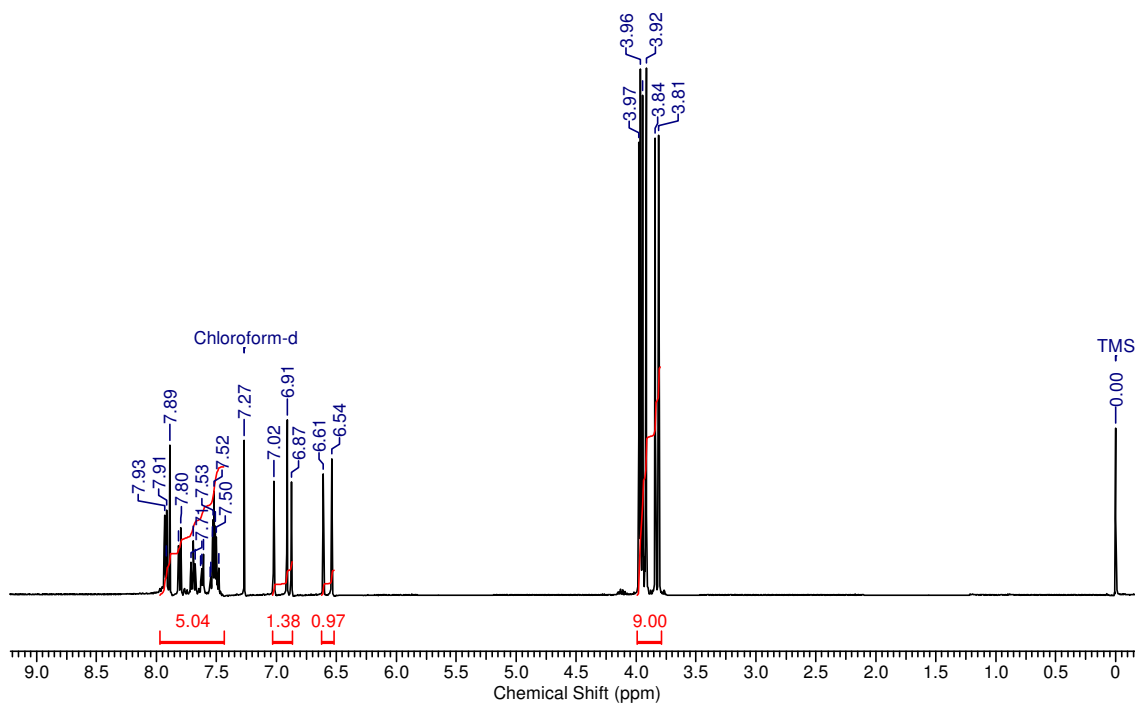
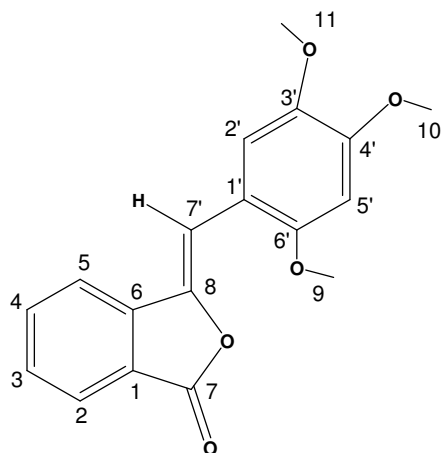




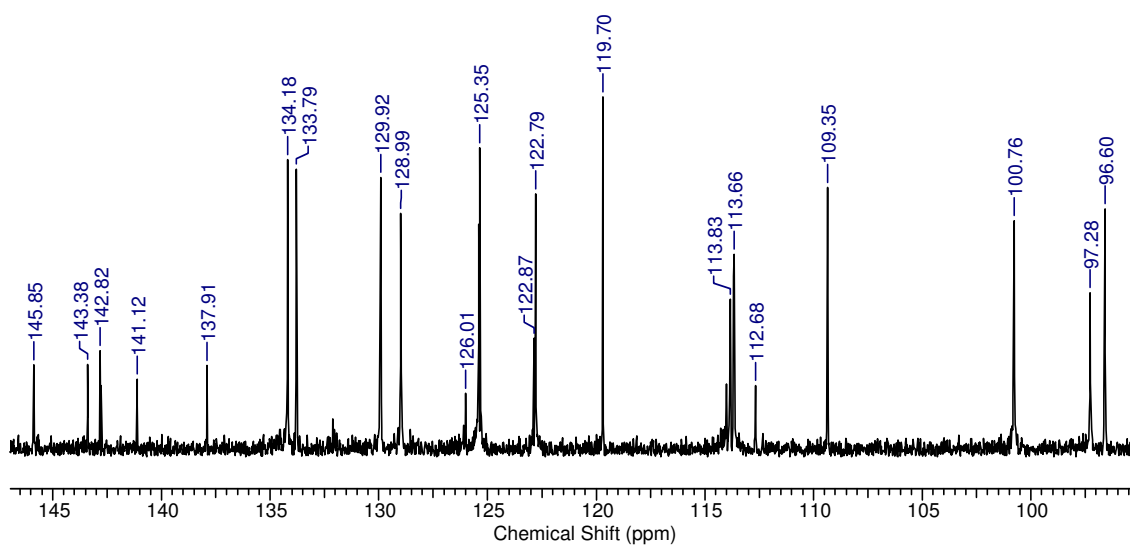
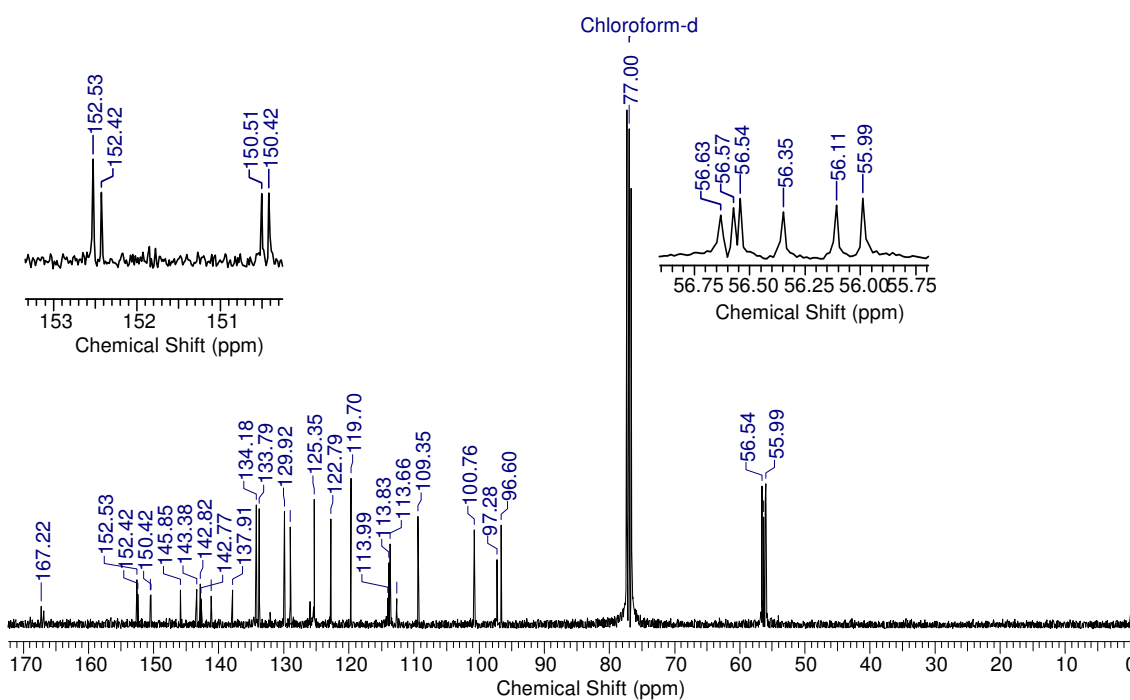
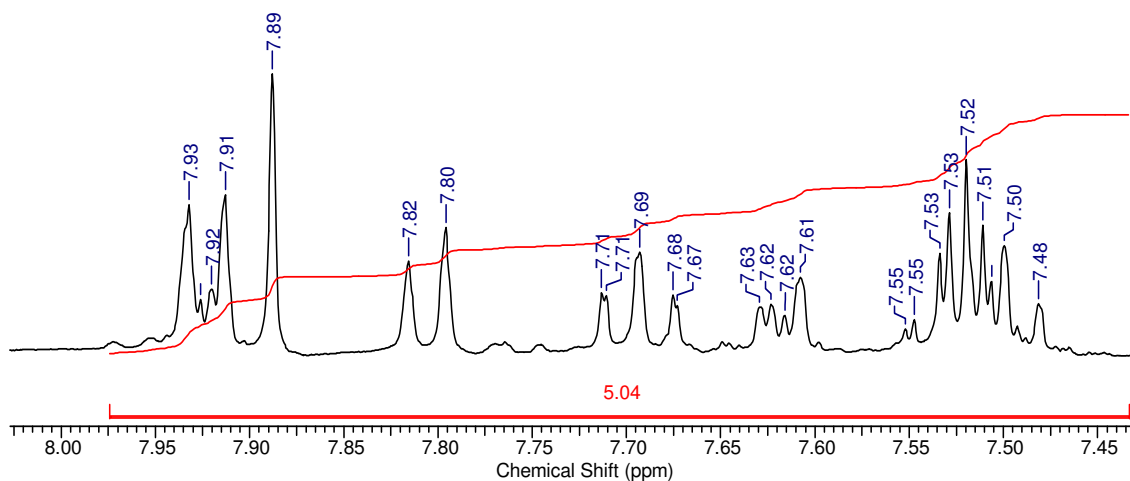
- Composto (141E)

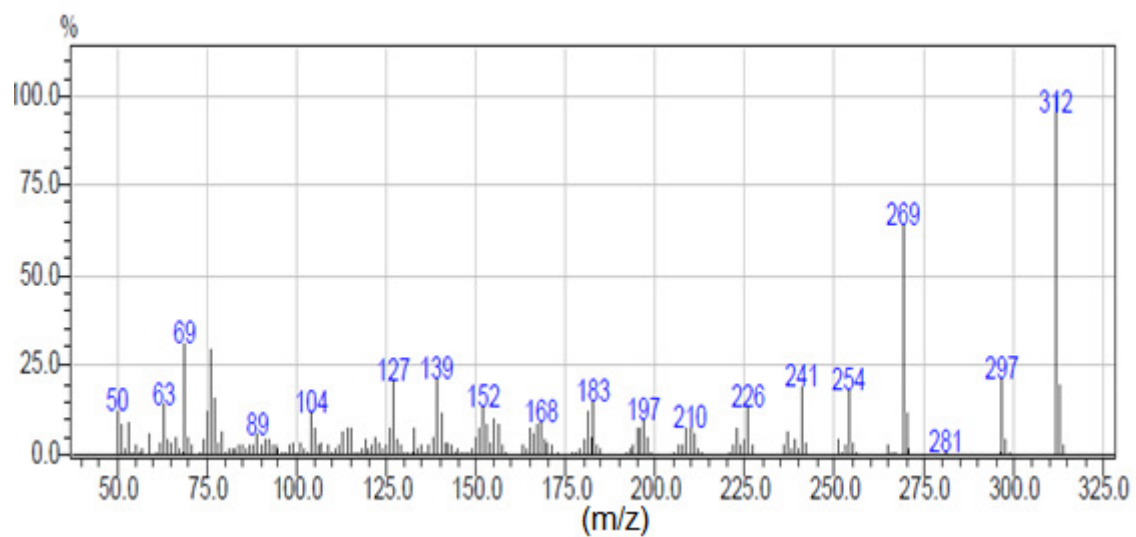


• Composto (142)

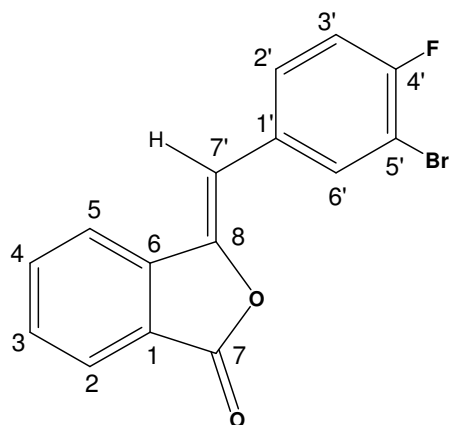


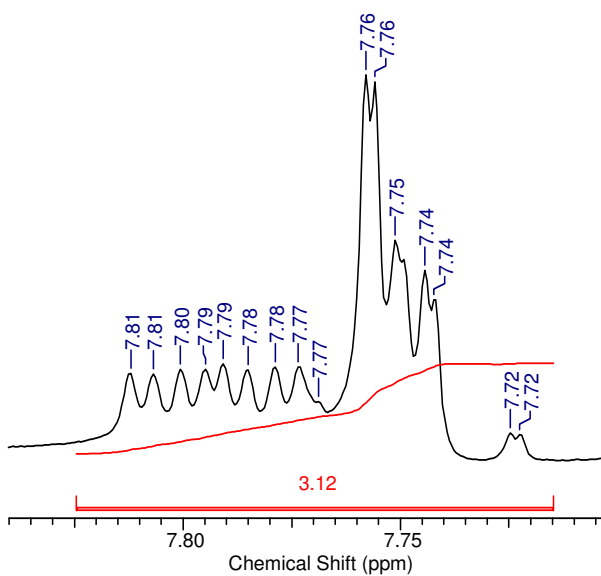
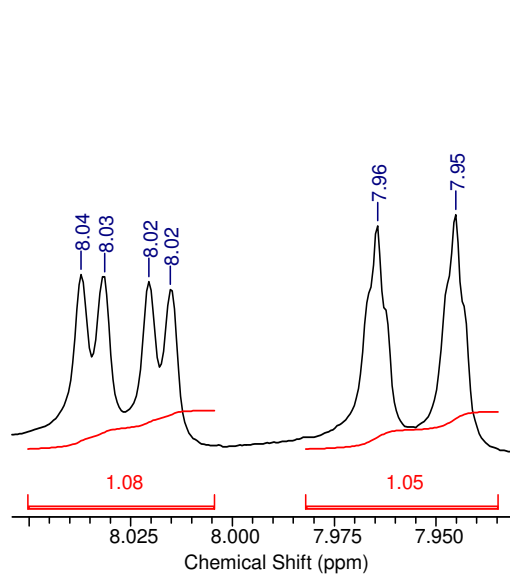
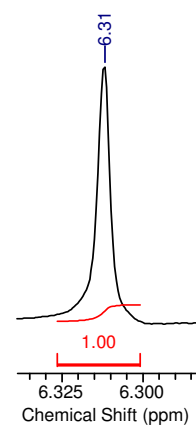
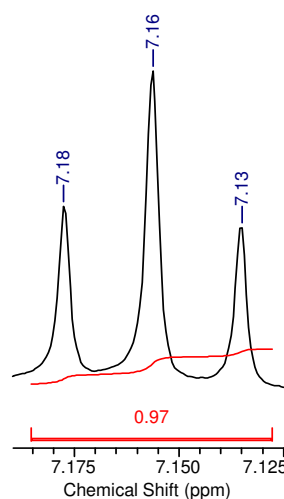
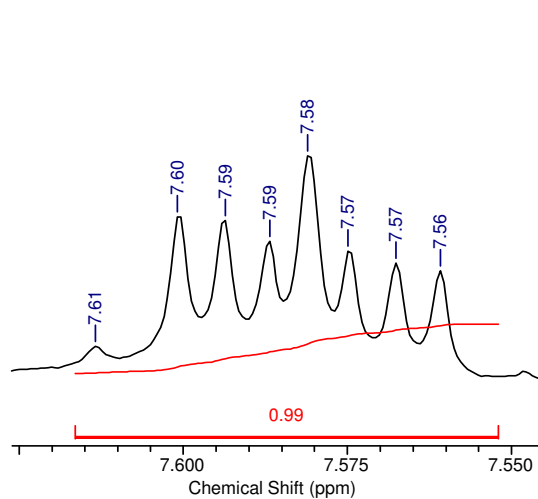
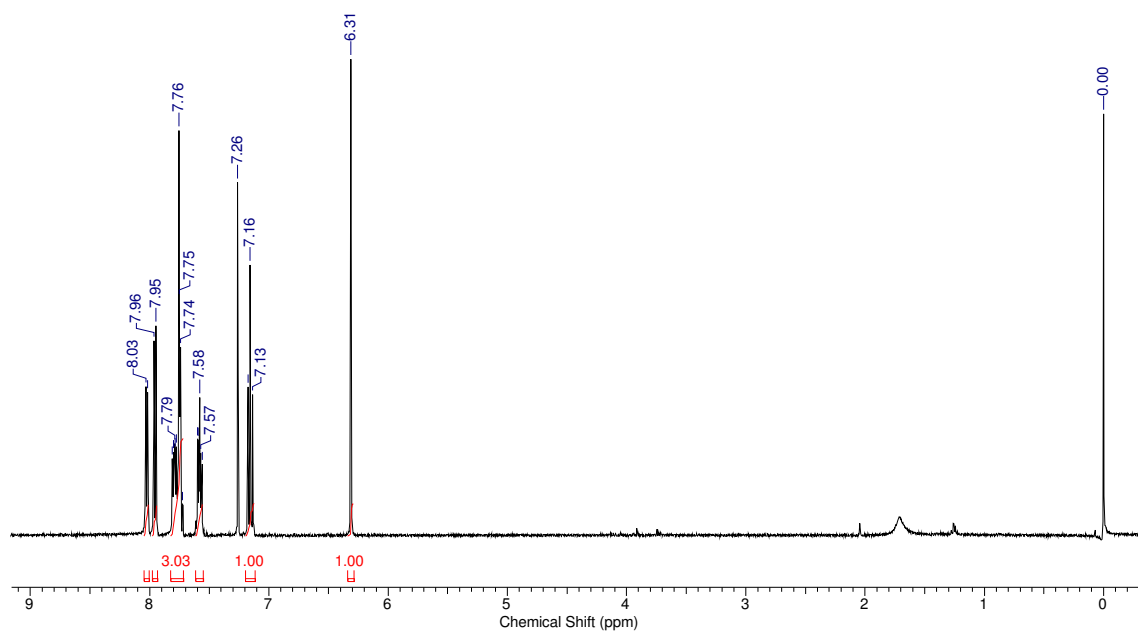


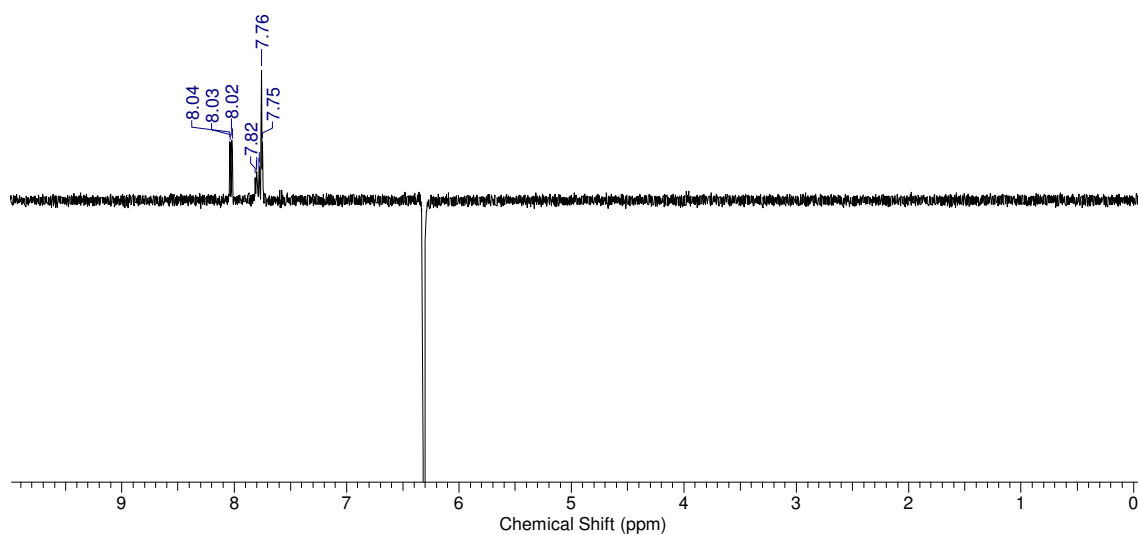
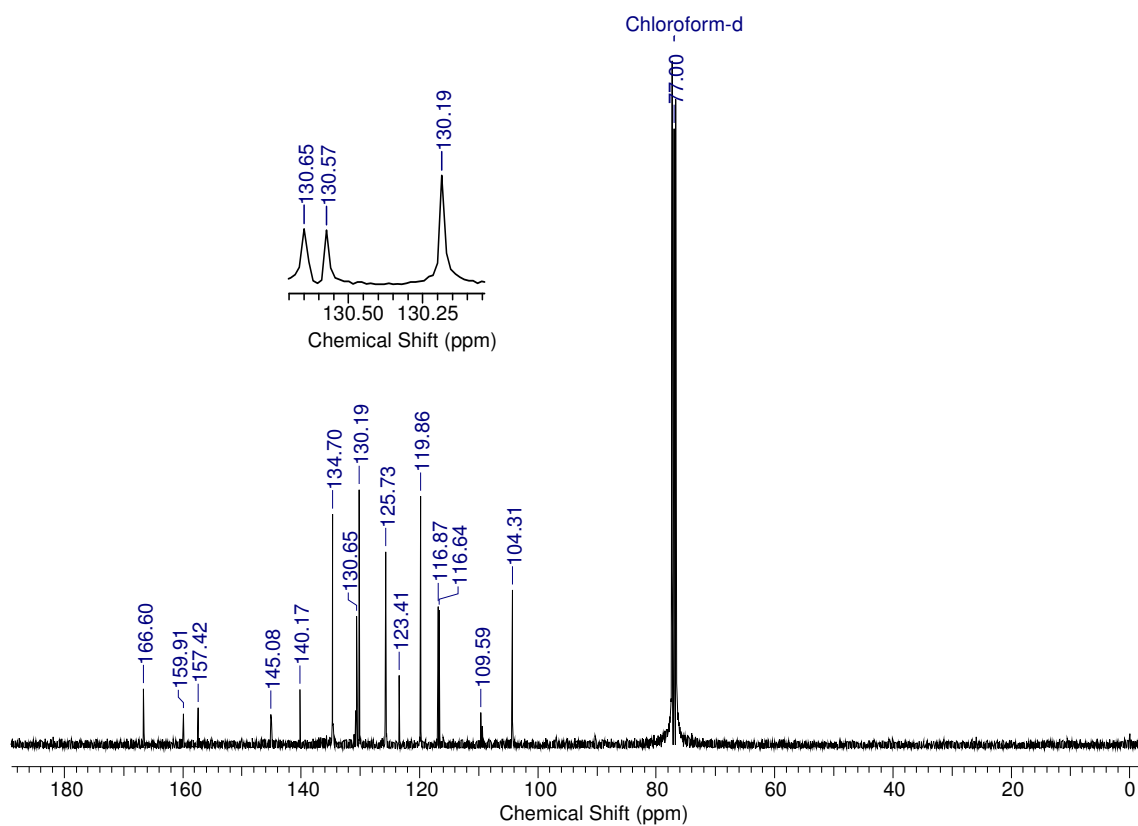


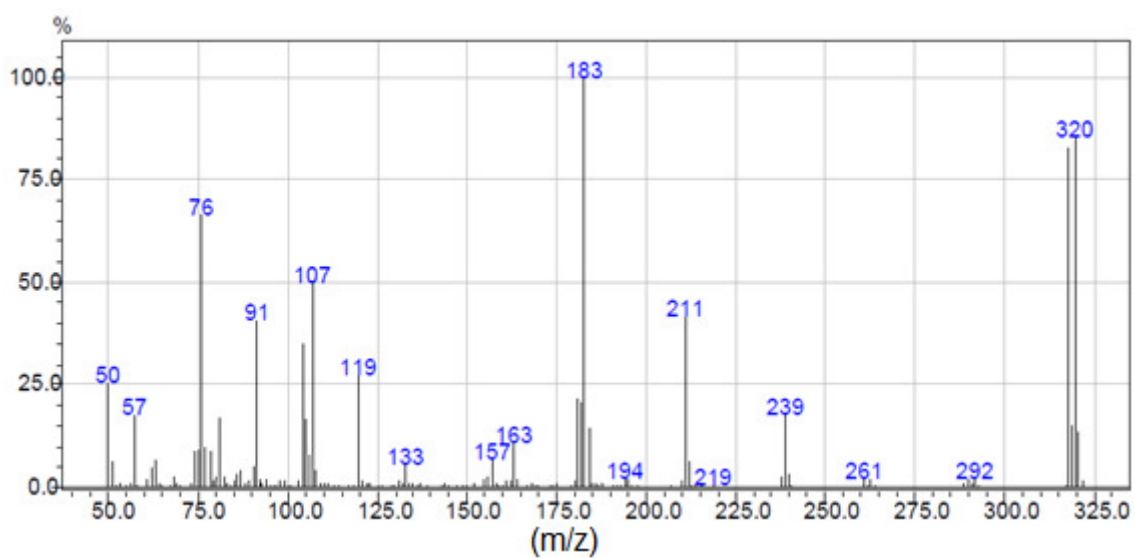
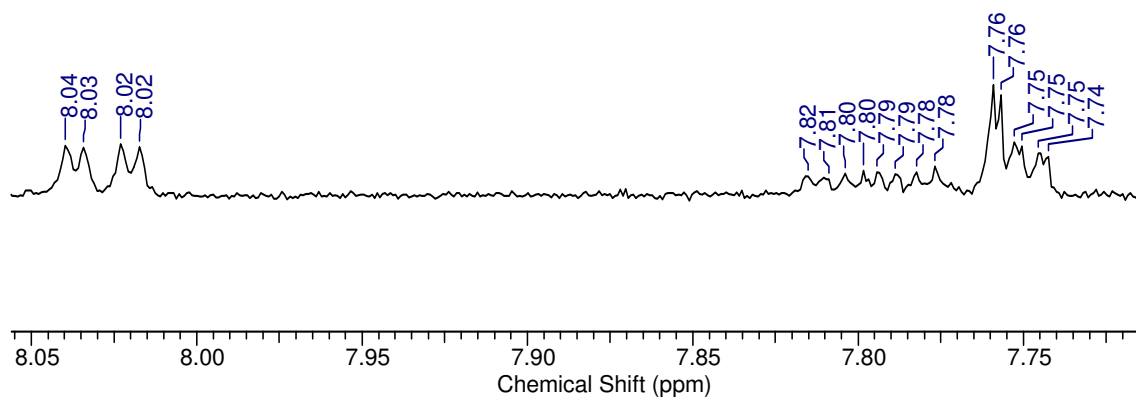


- **Composto (143Z)**

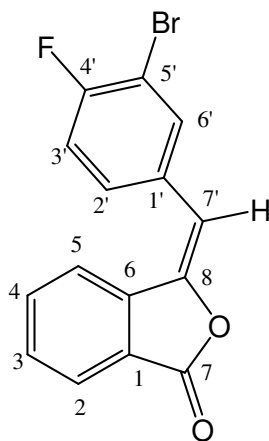


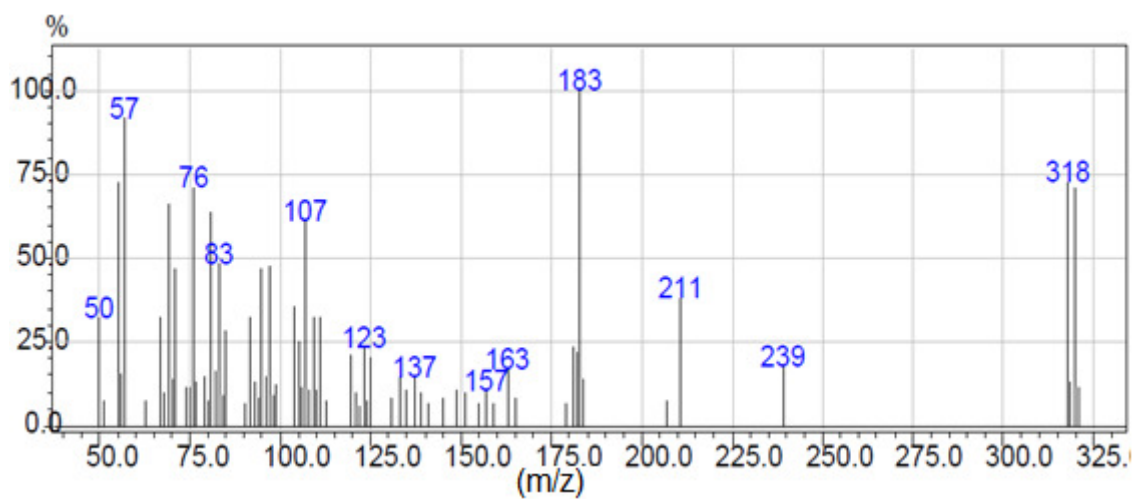




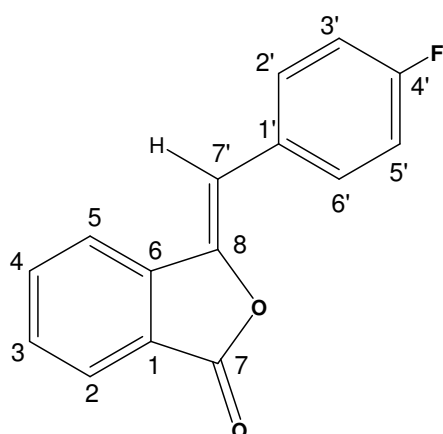


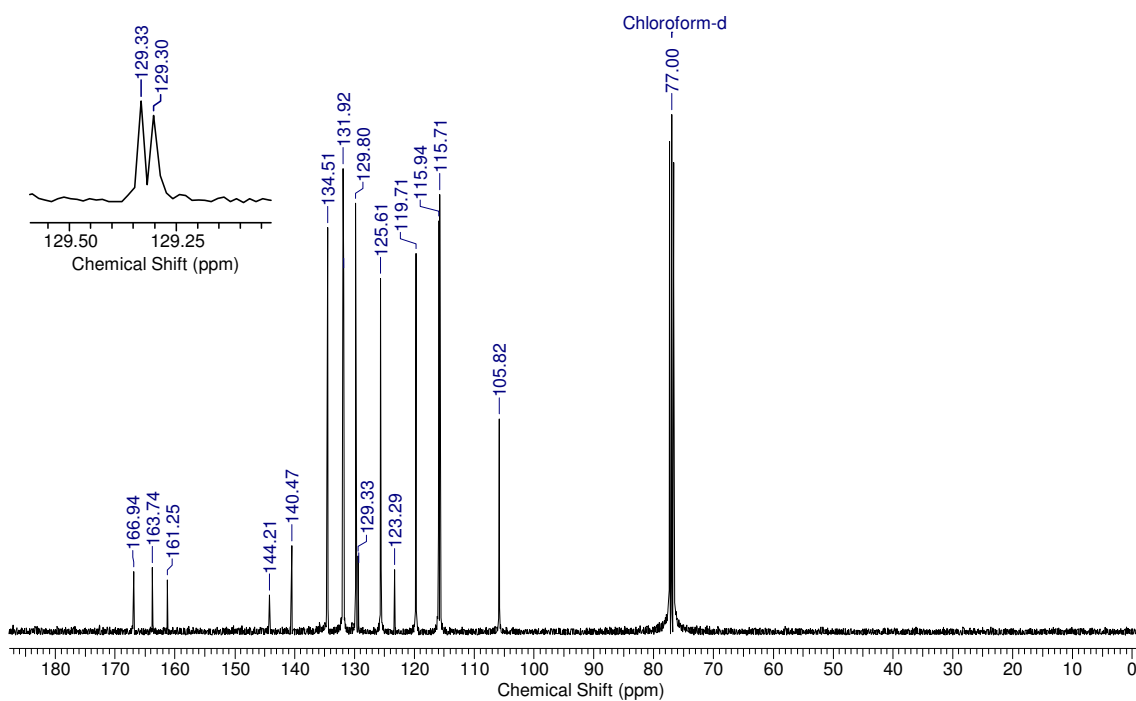
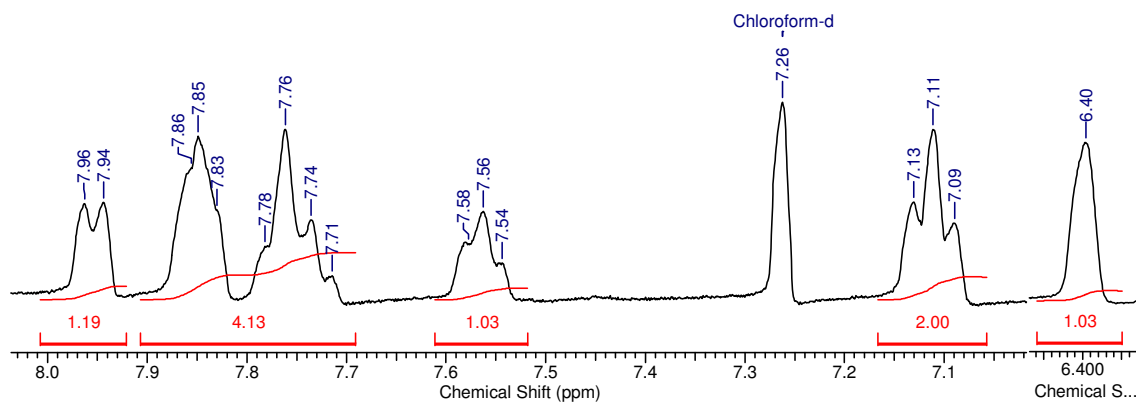
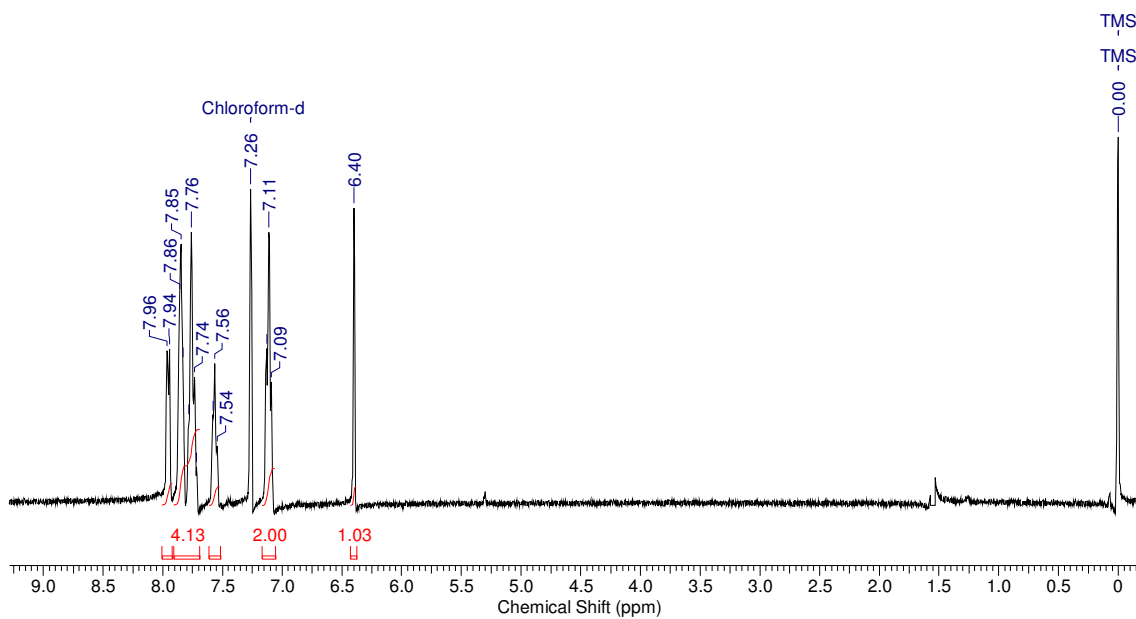
- **Composto (143E)**

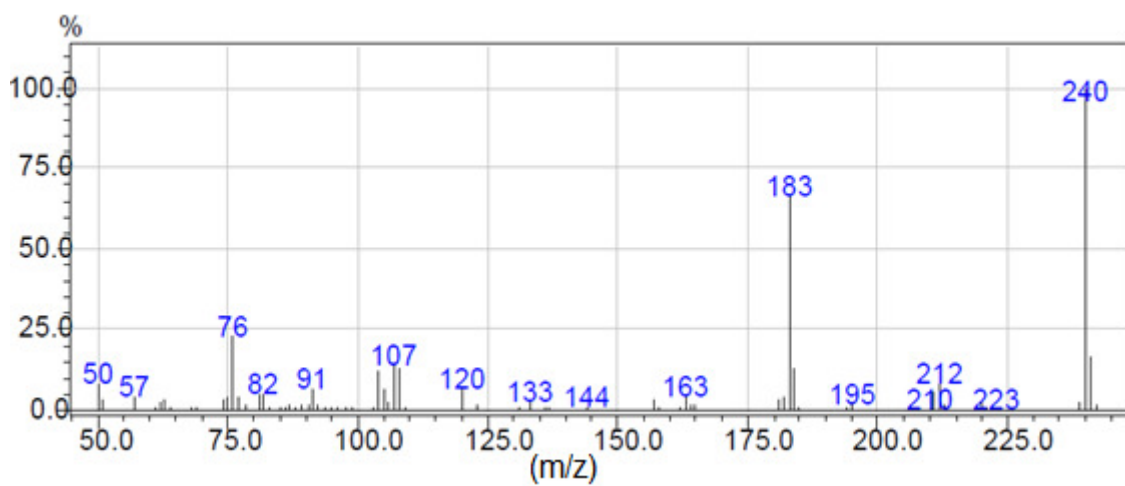




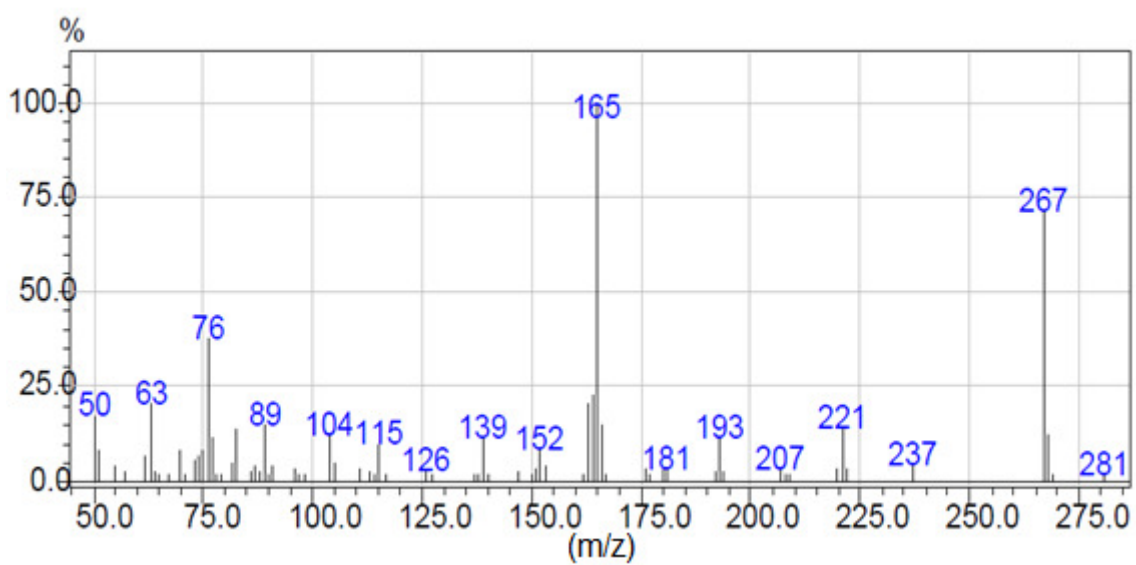
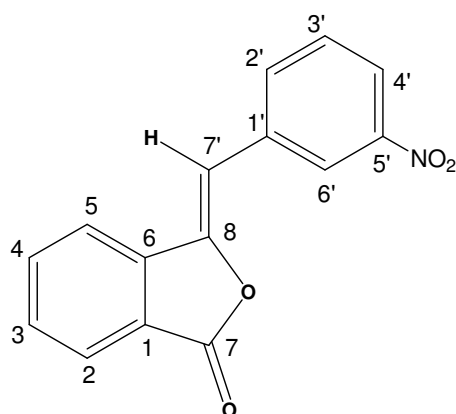
- **Composto (144)**





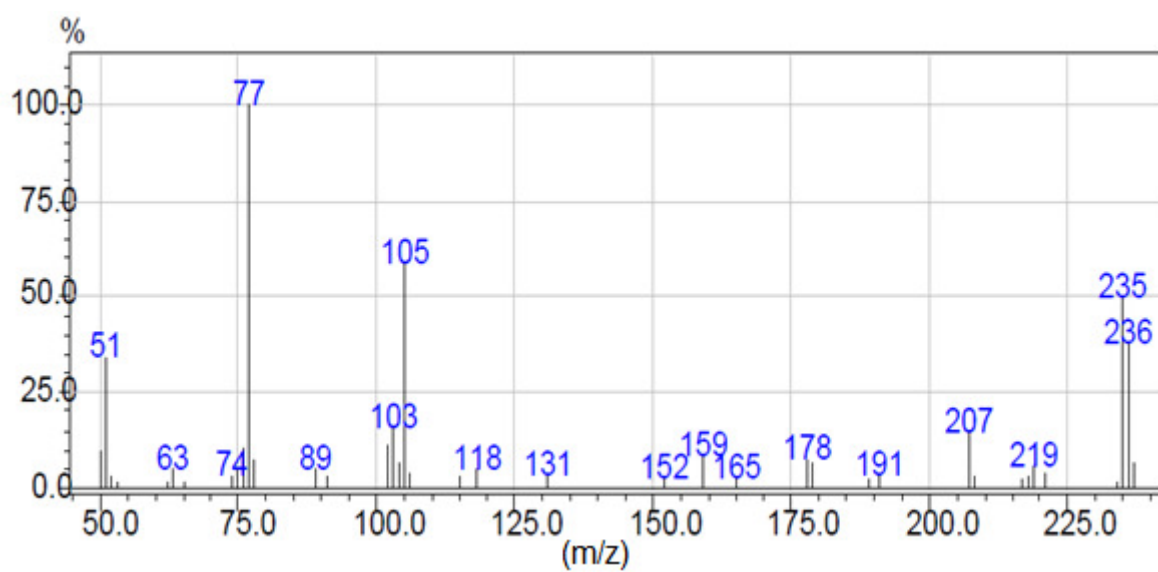
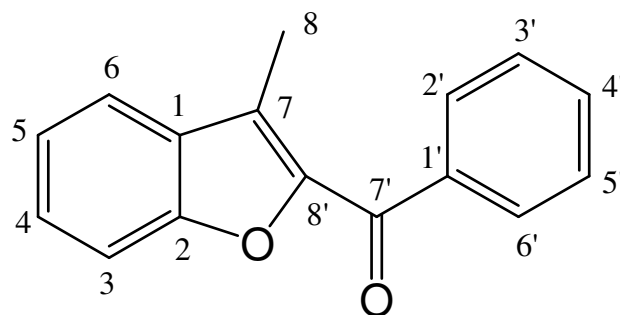


- **Composto (145)**

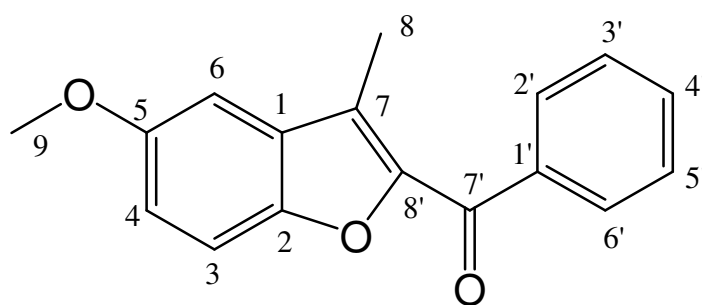


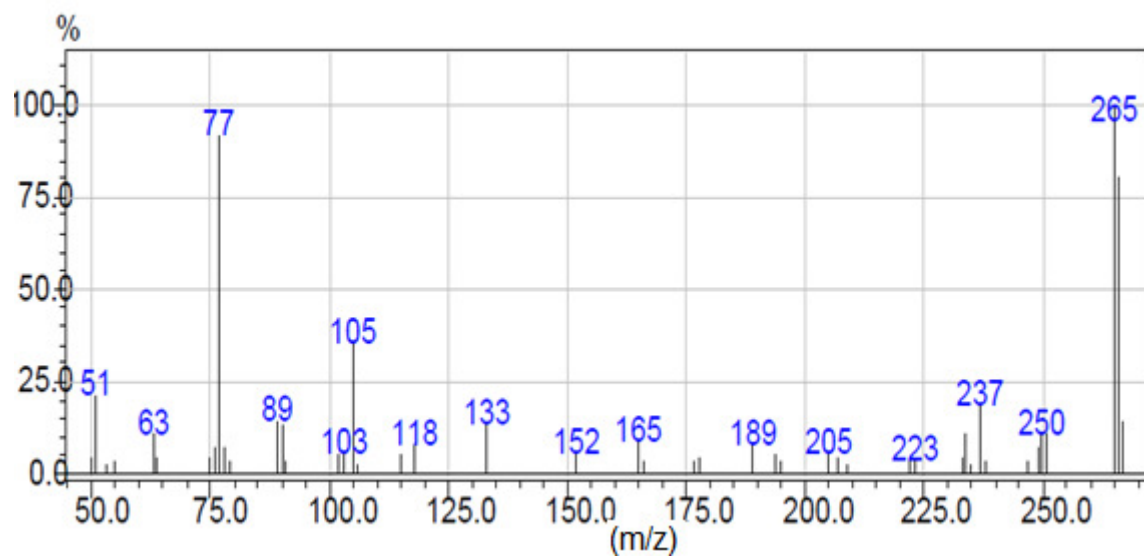


• Composto (152)

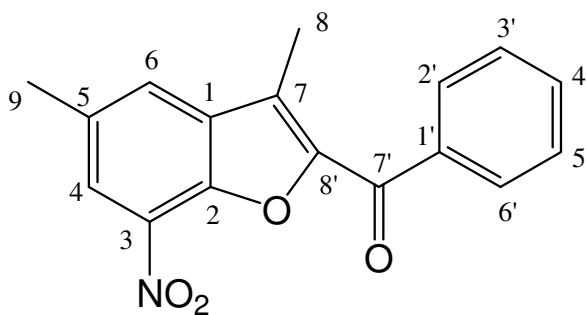


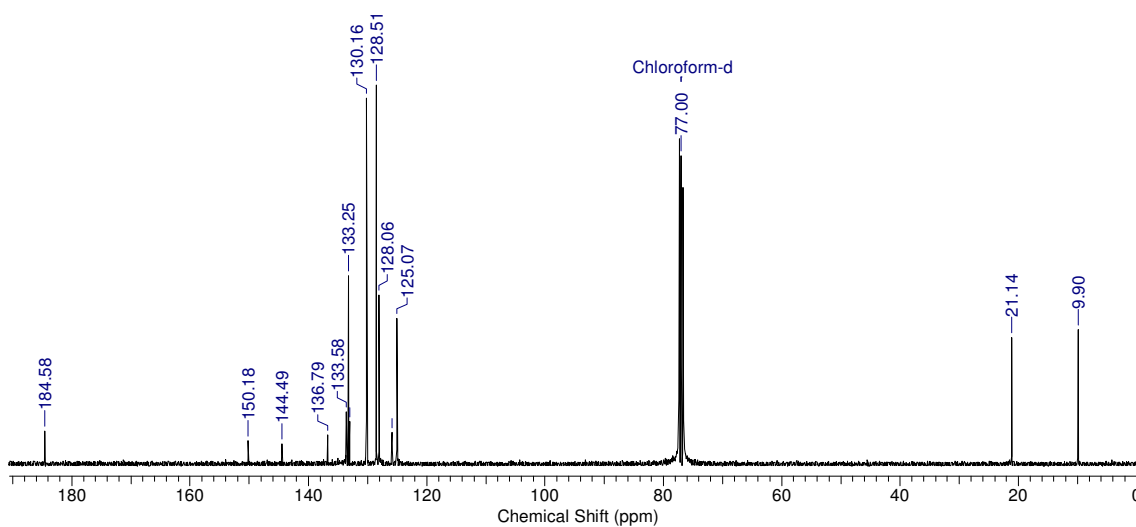
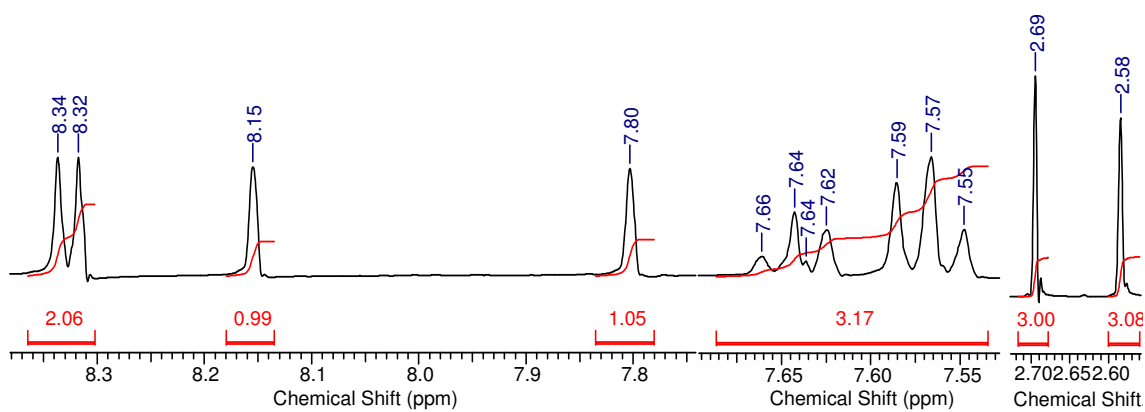
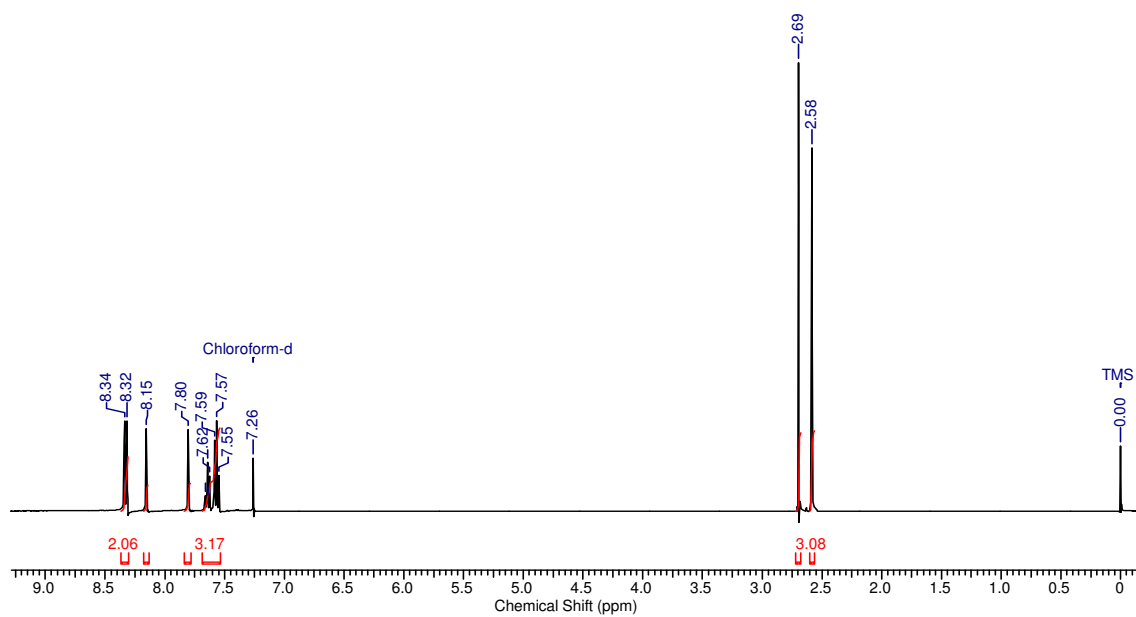
• Composto (153)

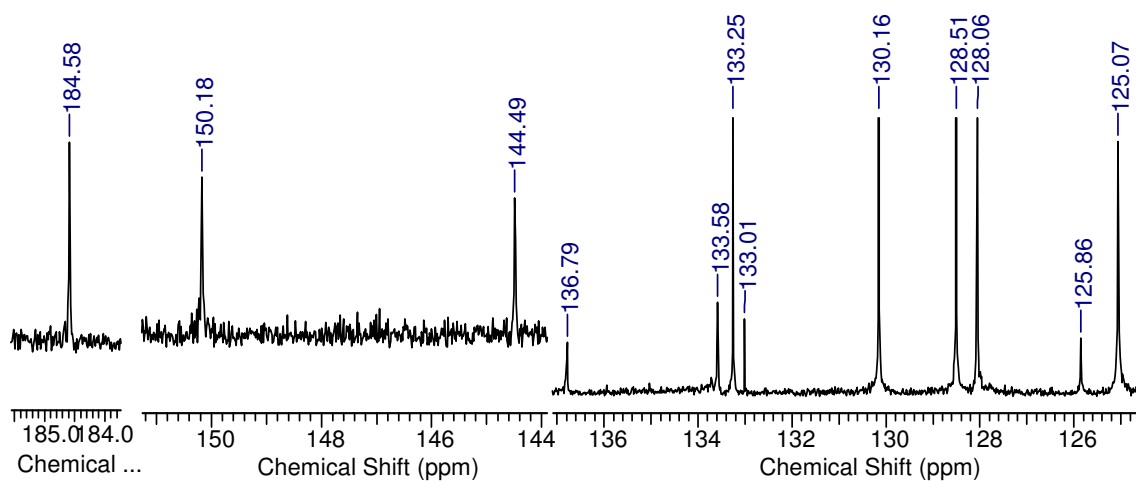




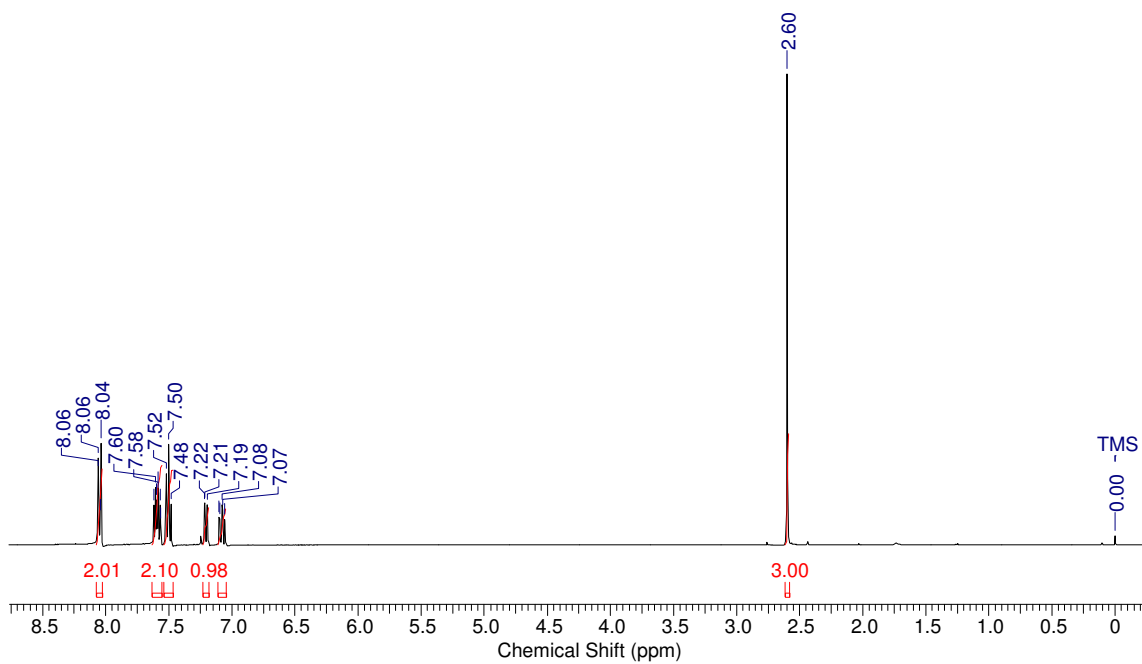
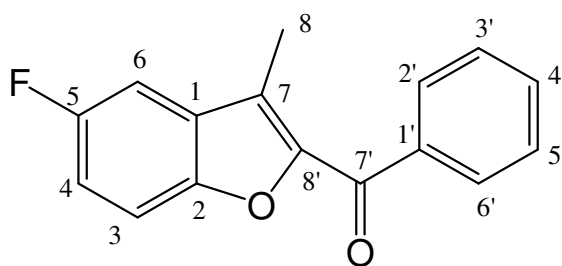
- **Composto (154)**

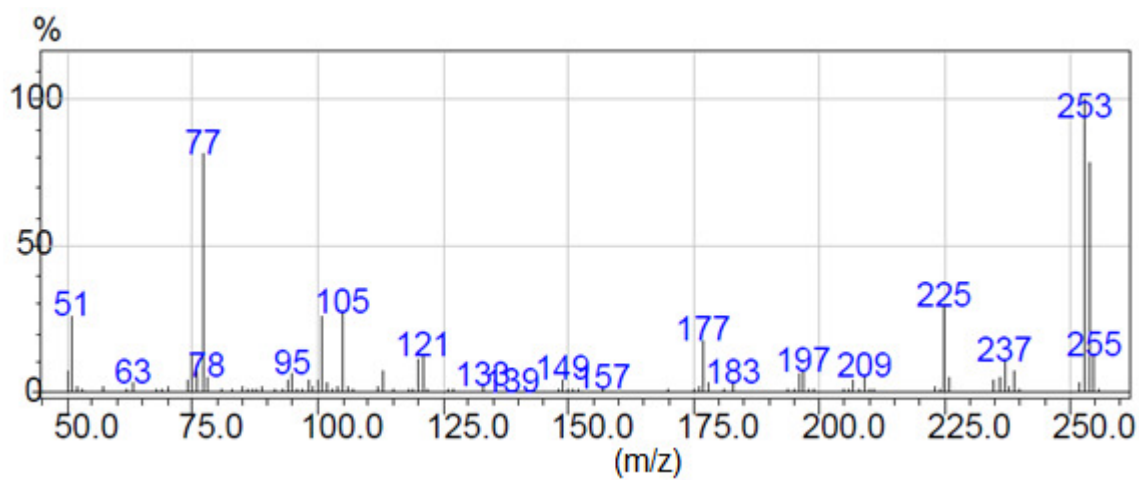
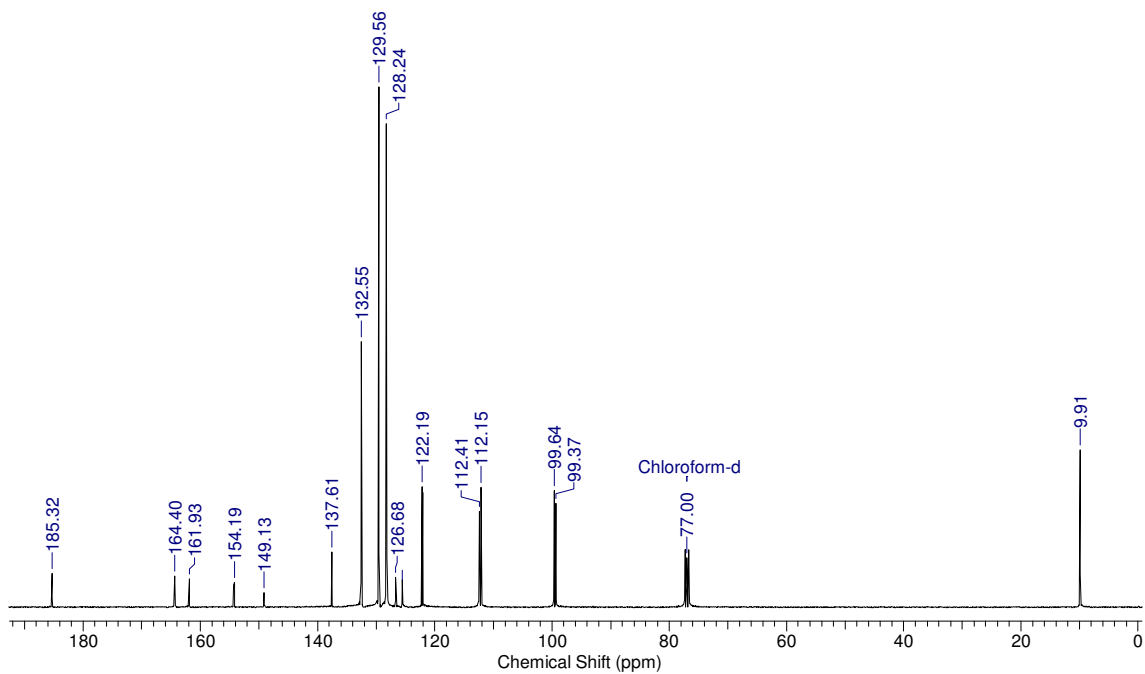
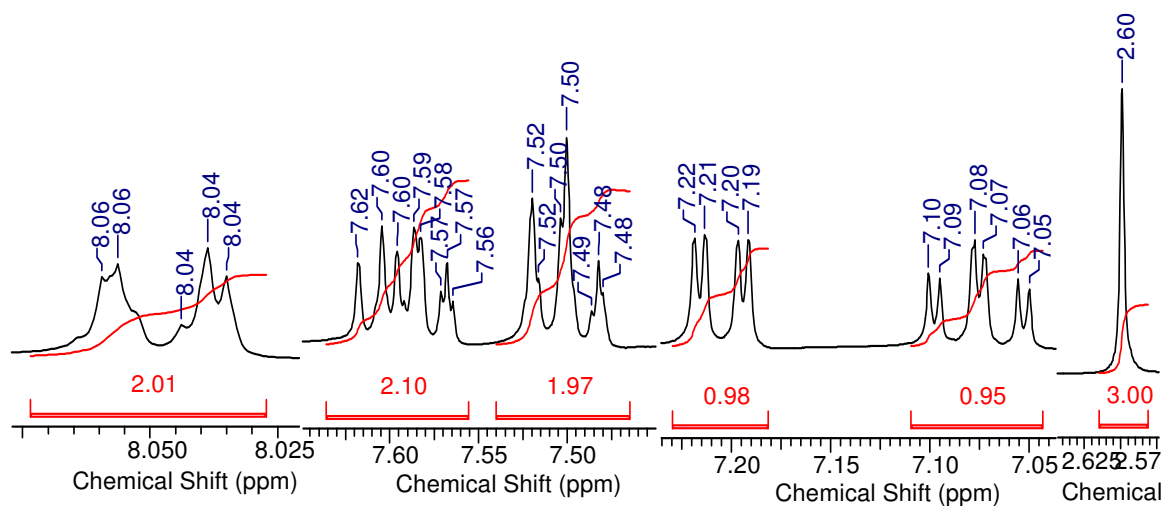






• **Composto (155)**





• Composto (156)

