



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MOLECULARES

MARCOS PEREIRA MARTINS

**ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS ENÓIS
ÉTERES VIA REAÇÕES DE α -SULFENILAÇÃO**

Dissertação de Mestrado

Orientadora: Profa. Dra. Máisa Borges Costa

Anápolis, fevereiro de 2013.



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MOLECULARES

MARCOS PEREIRA MARTINS

**ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS ENÓIS
ÉTERES VIA REAÇÕES DE α -SULFENILAÇÃO**

Dissertação apresentada a
Universidade Estadual de Goiás
como requisito para a obtenção
do Título de Mestre em Química
Orgânica.

Orientadora: Profa. Dra. Maísa Borges Costa

Anápolis, fevereiro de 2013.

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho aos meus
pais Américo e Glória, pelo constante incentivo.
À minha orientadora Profa. Máisa e à Profa. Luciana.
E a todos que contribuíram direta e indiretamente
para a realização deste trabalho.*

*"Há certos marcos em nossas vidas, que nos dá oportunidade para refletir sobre onde
estivemos e ver para onde estamos indo." (Everwood)*

AGRADECIMENTOS

Diante do imensurável aprendizado pessoal e profissional e da inesquecível convivência com diversas pessoas que com o tempo, se tornaram grandes amigos, colegas, conselheiros, mestres e excelentes exemplos de profissionais, eu não poderia deixar de prestar meus mais sinceros agradecimentos.

Primeiramente, agradeço a Deus por ter abençoado as escolhas que fiz.

Agradeço a meus pais, Américo e Glória, pelo incalculável amor, incentivo e força, renovados a cada dia e aos meus irmãos Rodrigo e Gabriela.

A todos os meus familiares, pela preocupação e incentivo constante.

À minha orientadora Profa. Dra. Máisa Borges Costa, pela confiança, paciência (muita não é...?!), dedicação, carinho, amizade, momentos engraçados (que não foram poucos...), experiência profissional e competente orientação, meu muito obrigado!

À Profa. Dra. Luciana Machado, pelos conselhos, amizade e pela constante “troca” de reagentes.

À Profa. Dra. Waléria e ao Prof. Dr. Gilberto, por terem aceitado participar da banca tão prontamente, muito obrigado!

A todos os Professores durante toda trajetória no mestrado, pela imensa contribuição científica.

A todos os meus eternos e inesquecíveis amigos do balcão da Química, em especial, Tia Valéria, Paula, Dayane, Seu Fernando, Adrielly, Vanessa, Miriã, Guilherme, Cida, Carminha e Chris, pela paciência, risadas, consideração, momentos de descontração, conselhos e o mais importante a amizade verdadeira.

Aos meus amigos do dia a dia, que fazem parte da minha história, Weslany, Xicão, Jois, Ciro, Helifas, Andreza, Wanderson, Danilo, Andreia, Wellington, Lorena, Túlio, Junio, Érica, Gabriel (Foguinho), Caio, Cleiber, Milka e Taynara, o meu muito obrigado!

Ao pessoal do Lab. Orgânica, sem os quais também este momento não seria possível, Samuel, Eva, Thamirys, Regina, Elisa, Rebeca, Poliana, Marconi, Paulo, Carlos, Priscila, Felipe, Gabriela, cuja convivência foi muito importante para mim durante todo esse tempo.

E se por acaso esqueci algum nome, a todos as pessoas que conviveram comigo durante esta etapa acadêmica.

À CAPES pelo concedimento da bolsa.

ÍNDICE GERAL

1.0 INTRODUÇÃO	1
2.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1 SÍNTESE DE FÁRMACOS	4
2.2 ANTIBIÓTICOS	7
2.3 MACROLÍDEOS	10
2.4 ENOL ÉTER: UM IMPORTANTE INTERMEDIÁRIO REACIONAL	14
2.5 OXIDAÇÃO COM IBX	17
2.6 SULFENILAÇÃO DE CETONAS	21
2.7 ENSAIOS BIOLÓGICOS	24
2.7.1 Atividade Biológica de Enóis Éteres	24
2.7.2 Escherichia coli – micro-organismo utilizado na análise da atividade biológica	24
2.7.3 Staphylococcus spp.	26
2.7.4 Fungos	27
2.7.5 Antibiogramas	28
3.0 OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4.0 METODOLOGIA	31
5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1 SÍNTESE DO COMPOSTO DIOL 27	32
5.2 SÍNTESE DO COMPOSTO DICETONA 28	33
5.3 REAÇÕES DE α -SULFENILAÇÃO DA DICETONA 28	35
5.4 REAÇÕES DE α -HALOGENAÇÃO DA DICETONA 28	37
5.4.1 Síntese do composto dicetona α -halogenada 56	37
5.5 BIOENSAIOS	44
6.0 PARTE EXPERIMENTAL	46
6.1 REAGENTES, SOLVENTES E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS	46
6.2 PROCEDIMENTOS GERAIS	47
6.2.1 Síntese do composto 9-oxabicyclo [3.3.1]-nonano-2,6-diol (26).	47
6.2.2 Síntese do composto 2,6-dioxo-9-oxabicyclo [3.3.1]-nonano (27)	48

6.2.3 Reações de α -sulfenilação da dicetona 28.....	48
6.2.4 Reações de α -halogenação da dicetona 28.....	52
6.2.5 Bioensaios.....	55
7.0 CONCLUSÕES/PERSPECTIVAS.....	59
8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
9.0 ANEXOS.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt	acetato de etila
AcOH	ácido acético
AMH	Ágar Müller-Hinton
CCD	cromatografia em camada delgada
CG	cromatografia gasosa
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EM	espectrômetro de massas
EtOH	etanol
FIA	injeção em fluxo
HMPA	hexametilfosforamida
IBX	ácido-2-iodóxibenzóico
IV	infravermelho
LDA	diisopropilamida de lítio
MeCOOH	ácido etanóico
MeSSMe	dissulfeto de dimetila
MeSSO ₂ Me	metilmetanotiosulfato
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorossuccinimida
p.f.	ponto de fusão
PhSCI	cloreto de fenilssulfenila

PhSH	tiofenol
PhSSPh	dissulfeto de difenila
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
RMN	ressonância magnética nuclear
S _N 2	substituição nucleofílica bimolecular
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
THF	tetrahidrofurano
TsCl	cloreto de tosila

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese do ácido acetilsalicílico.	6
Esquema 2 - Síntese de enóis éteres.	16
Esquema 3 - Metodologia para síntese de enol éter via olefinação de Julia.	16
Esquema 4 - Metodologia sintética para o enol éter 32.	17
Esquema 5 - Síntese do IBX.	19
Esquema 6 - Preparação do Dess-Martin periodinano.	19
Esquema 7 - Oxidação de alcoóis primários e secundários a compostos carbonílicos por IBX.	20
Esquema 8 - Oxidação por IBX e por seus análogos.	21
Esquema 9 - α -Sulfenilação de compostos α -halocarbonílicos.	22
Esquema 10 - Sulfenilação da ciclohexanona.	23
Esquema 11 - a) Sulfenilação da ciclopentanona; b) Sulfenilação com derivados de sulfenamidas.	23
Esquema 12 - Proposta de rota sintética de formação do enoléter 32 via reação de halogenação e sulfenilação.	31
Esquema 13 - Síntese do composto diol 27.	32
Esquema 14 - Mecanismo reacional de formação do diol 27.	33
Esquema 15 - Reação de síntese da dicetona 28.	34
Esquema 16 - Mecanismo reacional de formação da dicetona 28.	34
Esquema 17 - α -Halogenação da dicetona 28 seguida por α -sulfenilação da dicetona 56.	37
Esquema 18 - Mecanismo reacional de formação da dicetona 57.	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Morfina.....	4
Figura 2 - Estrutura da cafeína (a), salicina (b), atropina (c) e curare(d).....	5
Figura 3 - Primeiro fármaco de origem sintética. ²⁵	8
Figura 4 - Estrutura da penicilina ou benzilpenicilina. ²⁶	8
Figura 5 - Estrutura da sulfonamida (a) e do corante prontosil rubrum (b). ²⁴	9
Figura 6 - Primeiro macrolídeo, a picromicina.	10
Figura 7 - Exemplos de outros macrolídeos, a carbomicina A 10, pirenoforina 11 e anfotericina B 12. ³⁰	11
Figura 8 - Primeiro macrolídeo disponível no mercado, a eritromicina.	12
Figura 9 - Exemplos de macrolídeos biologicamente ativos.	13
Figura 10 - Enol éter 19.	14
Figura 11 - Produto natural Mitragynine isolado da cultura de <i>Mitragyna speciosa</i> . ⁵²	14
Figura 12 - Estrutura do composto Dess-Martin periodinano.....	18
Figura 13 - Estrutura do ácido-2-iodoxibenzóico (IBX).	18
Figura 14 - Microfotografia de <i>E. coli</i> (www.dbio.uevora.pt – Acesso em 16/05/2009)	25
Figura 15 - Cultura de <i>Staphylococcus aureus</i> (Adaptado da referência 92).....	26
Figura 16 - Cultura de <i>Candida albicans</i>	27
Figura 17 - Espectro de infravermelho do composto dissulfeto de difenila.....	36
Figura 18 - Espectro de Infravermelho da reação de sulfenilação a partir da dicetona 56.	38
Figura 19 - Espectro de massa da reação de α -sulfenilação a partir da dicetona 56.	39
Figura 20 - Espectros de infravermelho das reações de α -halogenação da dicetona 28 pertencentes às sínteses com a) NBS/H ₂ SO ₄ e b) H ₂ O ₂ / HBr, respectivamente. 43	43
Figura 21 - Infravermelho referente a reação utilizando a metodologia proposta por Pravst e colaboradores.....	44
Figura 22 - Análise visual da inibição da dicetona 28, 25ppm, frente a <i>C. albicans</i> e <i>S.aureus</i>	45
Figura 23 - Estriamento do ágar no fluxo laminar (Fonte: arquivo pessoal).....	58

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Condições e resultados para as reações de α -sulfenilação da dicetona 28.	35
Tabela 2 - Espectro de Infravermelho do dissulfeto de difenila (KBr).	36
Tabela 3 - Espectro de Infravermelho da amostra de dicetona 57 (KBr).....	39
Tabela 4 - Espectro de massas da dicetona 57 monosulfenilada.	40
Tabela 5 - Condições e resultados para as reações de halogenação da dicetona 28.	42
Tabela 6 - Análise da leitura de halo inibição da dicetona 28 frente aos micro- organismos.....	45

RESUMO

Os intermediários reacionais, enóis éteres, utilizados em diversas rotas sintéticas, podem ser obtidos da natureza ou sintetizados em laboratório. Esses compostos apresentam potencialidades para inúmeras aplicações farmacológicas, tais como, antibacterianas, antifúngicas, citotóxica, fitotóxica, entre outras. O foco deste trabalho foi desenvolver uma rota sintética alternativa para o enol éter **32** via reações de α -sulfenilação. Os compostos organosulfurados são largamente aplicados em sínteses de substâncias biologicamente ativas, dessa forma, as reações de α -sulfenilação surgiram como uma alternativa no preparo de novos intermediários reacionais. No âmbito deste trabalho, foi realizada a síntese do composto 2,6-dioxo-9-oxabicyclo[3.3.1]-nonano (**28**), a partir do 9-oxabicyclo [3.3.1]-nonano-2,6-diol (**27**), através de uma reação de oxidação com IBX. A dicetona **28** foi submetida a reações de α -halogenação e α -sulfenilação na tentativa de produzir a 3,7-bis-feniltio-9-oxabicyclo[3.3.1]-nonano-2,6-diona (**57**). Com relação à dicetona **28**, houve somente a formação de uma monossulfenilação. As estruturas dos compostos, diol **27** e dicetona **28**, obtidos foram confirmadas por espectros de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H). Os bioensaios realizados com a dicetona **28**, *in vitro*, para avaliação do potencial biológico frente a *E.coli*, *S. aureus* e *C. albicans*, verificaram que a amostra não demonstrou atividade antibacteriana e antifúngica.

Palavras-chave: enol éter, macrolídeos, α -sulfenilação, bioensaios.

ABSTRACT

The reactive intermediates, enols ethers, are used in several synthetic routes, they can be obtained of the nature or synthesized in the laboratory. These compounds present potentialities for numerous pharmacological applications such as antibacterial, antifungal, cytotoxic, phytotoxic, among others. The focus of this work was to develop an alternative synthetic route to enol ether **32** by way of reaction of α -sulfenylation. The organosulfur compounds are fairly applied in syntheses of biologically active substances, of this form, the reactions of α -sulfenylation arose an alternative in the preparation of new reactive intermediates. In the ambit of this work, realized the synthesis of the compound 2,6-dioxo-9-oxabicyclo [3.3.1]-nonane (**28**) starting from the 9-oxabicyclo [3.3.1]-nonane-2,6-diol (**27**) through an oxidation with IBX. The diketone **28** was subjected to reactions of α -halogenation and α -sulfenylation in the attempt to produce the 3,7-bis-phenylthio-9-oxa-bicyclo [3.3.1] nonane-2,6-dione (**57**). With relationship the diketone **28**, there was only the sulfenylation on one side. The structures of the compounds, diol **27** and diketone **28** obtained were analyzed and confirmed by infrared spectra (IR) and nuclear magnetic resonance of hydrogen (^1H NMR). The bioassay carried with the diketone **28**, in vitro, for evaluation of the biological potential front *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans*, which was verified that the sample didn't demonstrate antibacterial and antifungal activity.

Keywords: enol ether, macrolides, α -sulfenylation, bioassays.

1.0 INTRODUÇÃO

A história da química orgânica é permeada por inúmeras conquistas sintéticas em que diversos compostos foram descobertos, tal fato é atribuído ao progresso da tecnologia moderna e ao avanço da biologia molecular, que permitiu por meio da síntese orgânica, construir moléculas inovadoras em seus diversos níveis de complexidade.^{1,2}

A diversidade estrutural de muitos compostos orgânicos direcionou muitos pesquisadores na busca de substâncias inovadoras, com o intuito de verificar sua aplicação como fármacos. Conseqüentemente, esta procura estimulou a colaboração entre pesquisadores de diversas áreas (química orgânica, farmacologia, química medicinal, entre outras) com a finalidade de obter compostos-protótipos e a otimização/desenvolvimento dos já existentes, a fim de desenvolver fármacos seguros, com custos reduzidos e eficientes para o tratamento de diversas doenças.³

Atualmente, o percentual de substâncias sintéticas utilizadas como fármacos atinge cerca de 73% do total dos medicamentos utilizados no mercado atual. A síntese orgânica, que engloba também a síntese de fármacos, representa a vertente da química orgânica capaz de construir moléculas, independente do seu grau de complexidade estrutural, explorando conceitos fundamentais que regem o comportamento químico dos diferentes grupos funcionais.⁴

Dentre a grande variedade de moléculas orgânicas destacam-se os macrolídeos, enóis éteres, guanidinas, isoxazóis, benzodiazepínicos entre outros. Os macrolídeos, compostos utilizados no tratamento de doenças infecciosas, agem no organismo como antibacterianos, antifúngicos, imunossuppressores, antiparasitários, antitumorais, citotóxicos, inseticidas e anticancerígenos⁵. Esses compostos são tidos como interessantes alvos sintéticos, por apresentarem nas estruturas centros estereogênicos que lhes conferem configurações peculiares,

¹ Quan, J., *et al.*, *Enzyme and Microbial Technology*, **2007**, 41, 756.

² Motta, L. F. Estudo teórico das relações estrutura-atividadebiológica de uma série de derivados de chalconas, (1,3-difenil-2-propen-1-ona) como agentes anti-plasmodium falciparum (agentes antimaláricos), **2004**. Dissertação (mestrado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

³ Dias, A.; Corrêa, A. G., *Química Nova*, **2001**, 24, 236.

⁴ Newman, D. J.; Cragg, G. M., *J. Nat. Prod.*, **2007**, 70, 461.

⁵ Nakata, T.; *Macrolide Antibiotics*, Academic Press, USA, **2002**, 181.

possivelmente associadas à sua bioatividade. Os macrolídeos antibióticos podem ser sintetizados por bactérias, fungos, plantas entre outros organismos⁶, bem como, por inúmeras metodologias sintéticas como métodos de lactonização e ciclização intramolecular.⁷

Uma nova metodologia proposta por Costa e colaboradores,⁸ baseada na aplicação de enóis éteres, como intermediários, foi desenvolvida para a síntese de macrolídeos antibióticos. Essa metodologia fornece uma rota sintética curta, economicamente viável, com fácil manipulação dos reagentes e, principalmente a síntese de um intermediário enol éter inédito.

Os enóis éteres podem ser aplicados como intermediários sintéticos na obtenção de novas substâncias, ou são utilizados como fármacos, apresentando atividades biológicas relacionadas a uma atuação antibacteriana,⁹ antitumoral,^{10,11} entre outras. No caso, o intermediário enol éter **32**, sintetizado por Costa e colaboradores, ainda não foi estudado para verificar seu potencial biológico, o que torna os estudos químicos e biológicos viáveis para avaliar sua bioatividade.

No intuito de produzir o composto **32** por uma via reacional alternativa, este trabalho, realizou um estudo empregando reações de sulfenilação, pois, a química dos organossulfurados é delineada por sua enorme versatilidade sintética, e em particular pela capacidade de gerar novas metodologias que direcionem para a produção de compostos orgânicos.¹²

As reações de α -sulfenilação são um dos aspectos mais estudados e importantes na química orgânica sintética, devido especialmente a sua importância tecnológica, industrial,¹³ e a sua ampla capacidade de produzir compostos biologicamente ativos.¹⁴

⁶ Ikeda, H.; Omura, S.; "Macrolide Antibiotics", Academic Press, USA, **2002**, 285.

⁷ Matsuda, F.; Tomiyoshi, N.; Yanagiya, M.; Matsumoto, T.; Tetrahedron, **1990**, 46, 3469.

⁸ Costa, M. B.; Resck, I. S.; "Síntese racêmica de macrolídeos de 16 membros – precursores da (\pm) – Pirenoforina – por nitrosação hidrolítica de enol éter bicíclico." Brasília: UnB, **2006**.

⁹ Denis, A; Bretin, F.; Fromentin, C.; Bonnet, A.; Piltan, G.; Bonnefoy, A.; Agouridas, C.; Bioorgan. & Med. Chem., **2000**, 10, 2019.

¹⁰ Nakamura, Y.; Ohto, Y.; Murakami, A.; Jiwajinda, S.; Ohigashi, H.; J. Agric. Food Chem., **1998**, 46, 5031.

¹¹ Kolczewski, S.; Adam, G.; Stadler, H.; Mutel, V.; Wichmann, J.; Woltering, T.; Bioorgan. & Med. Chem., **1999**, 9, 2173.

¹² Trost, B. M. Chem. Review, **1978**, 78, 363-382.

¹³ Monson, R. S. "Advancer Organic Synthesis: methods and techniques", Academic Press, USA, **1971**, 3-16.

¹⁴ Matsugi, M., *et al*, Tetrahedron Letters, **2001**, 42, 1078.

Portanto, com a finalidade de sintetizar o intermediário enol éter **32** e avaliar seu potencial biológico, as reações de α -sulfenilação, foram exploradas neste trabalho, já que é uma interessante alternativa metodológica para o preparo novos intermediários sintéticos.

2.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 SÍNTESE DE FÁRMACOS

O tratamento de doenças que acometem o homem tem sido uma preocupação constante da humanidade desde o início da civilização, sendo que os recursos terapêuticos usados eram provenientes da natureza (plantas, animais e minerais).¹⁵ De maneira geral, a natureza é responsável pela produção de grande parte das substâncias orgânicas conhecidas, na qual, a diversidade de compostos químicos é oriunda do Reino Vegetal.¹⁶

No entanto, somente a partir do século XIX que se iniciou a procura por compostos com potencial biológico presente em plantas medicinais e conseqüentemente a produção dos primeiros medicamentos. Em 1806, Friedrich Serturmer em seu trabalho pioneiro, isolou a morfina **1** (**Figura 1**), alcalóide obtida da papoula. Este fato deu início a uma intensa procura por outros compostos com princípios ativos isolados de plantas.^{15,17}

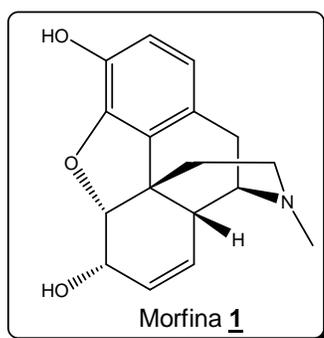


Figura 1 - Morfina.

Dentre os diversos exemplos importantes de fármacos obtidos de plantas destacam-se a cafeína (**Figura 2a**) obtida por Runge em 1820 da *Coffea arábica*, a salicina (**Figura 2b**), analgésico e antitérmico, obtida a partir da planta *Salix alba* por Rafaele Piria em 1829, a atropina (**Figura 2c**), antagonista muscarínico, isolada da

¹⁵ Calixto, J. B.; Jr, J. M. S., *Gazeta Médica da Bahia*, **2008**, 78, 98.

¹⁶ Montanari, C. A.; Bolzani, V. S. *Química Nova*, **2001**, 24, 105-111.

¹⁷ Jr, V. C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J. *Química Nova*, **2006**, 29, 326.

Atropa beladonna por Mein em 1831 e o curare (**Figura 2d**), relaxante muscular, isolado em 1931 da *Chondrodendron tomentosum* por Winstersteiner e Dutcher.¹⁵

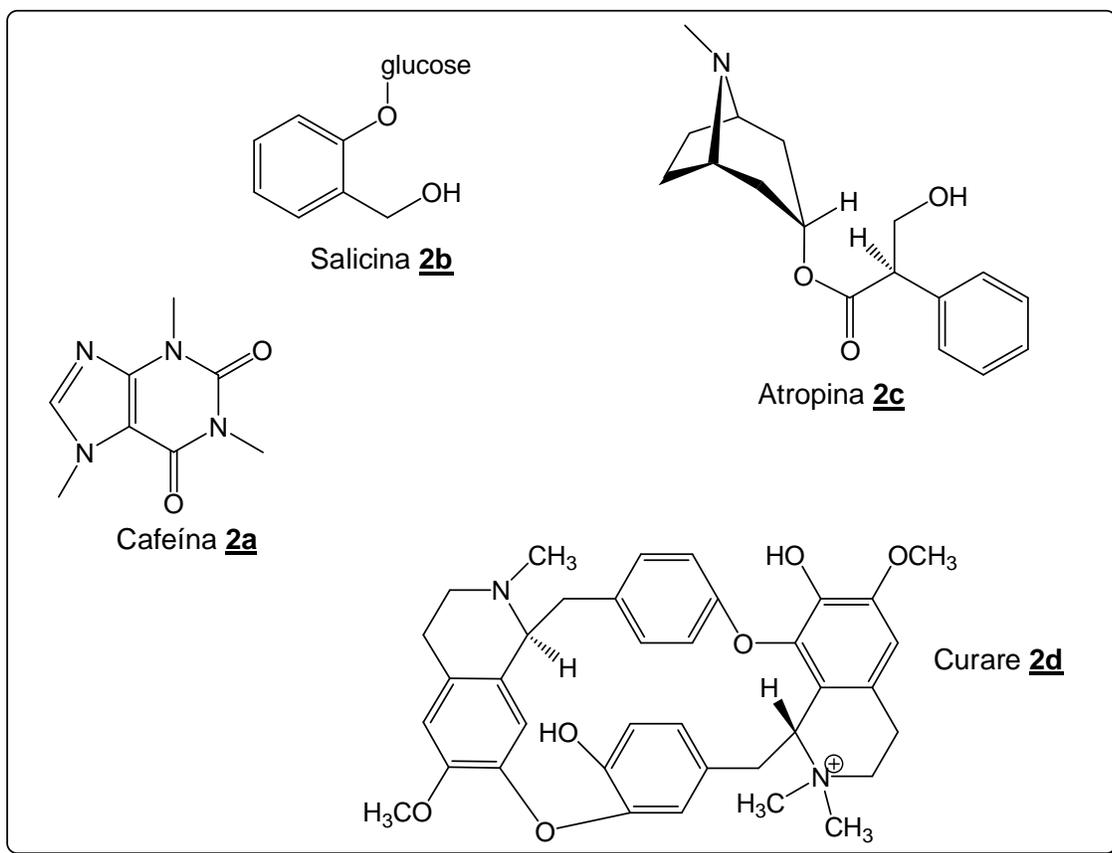
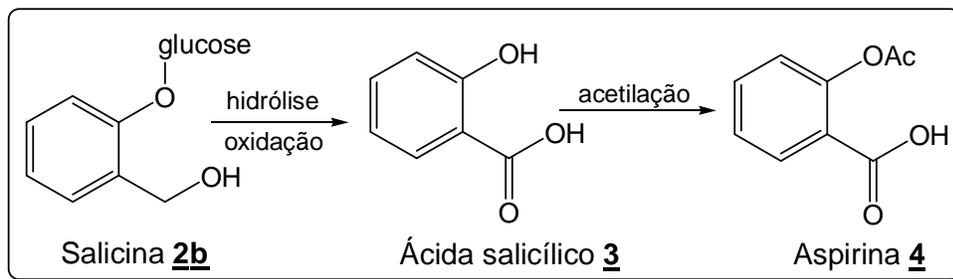


Figura 2 - Estrutura da cafeína (a), salicina (b), atropina (c) e curare(d).

A descoberta da salicina foi um marco histórico no processo de desenvolvimento da indústria farmacêutica mundial, visto que permitiu a primeira modificação estrutural, realizada em 1839, com a produção do ácido salicílico, fármaco bastante empregado no tratamento da artrite reumatóide, proveniente da salicina. Devido às possibilidades trazidas pelas modificações em compostos orgânicos, em 1897, Felix Hoffman utilizou o ácido salicílico **3** para produzir um dos fármacos mais conhecidos, a aspirina, ácido acetilsalicílico **4** (**Esquema 1**).^{15,17}



Esquema 1 - Síntese do ácido acetilsalicílico.

Dessa forma, a síntese de fármacos é considerada como um desdobramento da síntese orgânica por permitir o acesso a inúmeros compostos com finalidade profilática, curativa, paliativa e para diagnóstico médico, bem como, auxiliar na construção de moléculas, independente da complexidade estrutural, com elevado grau de pureza e propriedades farmacológicas específicas. De forma geral, a síntese de fármacos envolve uma sequência planejada de reações orgânicas aplicadas sobre um composto de partida.¹⁸

A descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos tem sido um desafio para químicos orgânicos e farmacêuticos, pois, caracterizam-se por uma multiplicidade de fatores envolvendo planejamento molecular na busca de novas substâncias que apresentem efeitos farmacológicos desejados.¹⁹

O processo de desenvolvimento de novos fármacos baseia-se no estudo de compostos com atividade biológica. A descoberta de um composto com atividade terapêutica consiste na primeira etapa deste processo. A segunda etapa refere-se aos estudos pré-clínicos, com testes *in vitro* visando a avaliação das propriedades biológicas dos compostos obtidos e bioensaios *in vivo* com a investigação da farmacocinética e farmacodinâmica em animais. Os estudos clínicos em humanos são realizados numa terceira e última etapa do processo, dividida em várias fases até a comercialização do medicamento.²⁰

No início do século XIX, a maioria dos fármacos era de origem natural e sua estrutura química e natureza eram desconhecidas.^{21,22} A síntese orgânica envolve a

¹⁸ Barreiro, E. J., Química Nova, **1991**, 14, 179-188.

¹⁹ Barreiro, E. J., Química Nova, **2002**, 25, 1172.

²⁰ Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G. Revista Estudos Avançados, **2010**, 70, 81-83.

²¹ Lipinski, C. A. J Pharmacol Toxicol Meth, **2000**, 44, 235.

conversão de uma substância estruturalmente elucidada em compostos com a estrutura desejada. Assim, os químicos podem criar moléculas que de alguma forma podem ser testadas na medicina²³, e ou, utilizadas na produção comercial de reagentes.

As metodologias utilizadas na produção de substâncias que concorrem a fármacos devem ser capazes de produzir compostos com menor custo, grau de pureza elevado e maior rendimento possível. Sendo assim, pode-se considerar que a produção de novas drogas apresenta relevante papel no que se refere à Saúde populacional. Entre as principais classes de fármacos sintéticos merecem destaque os antibióticos, cuja produção tem movimentado grandes indústrias do mercado farmacêutico.¹⁹

2.2 ANTIBIÓTICOS

Na segunda metade do século XIX, cientistas como Robert Koch, em seus estudos identificaram micro-organismos causadores de doenças, tais como, febre tifóide, cólera e tuberculose. Ao mesmo tempo em que diversas pesquisas visavam à descoberta de compostos químicos com atividade antibiótica.²⁴

Durante o século XX, o aumento da expectativa de vida da população em diversas partes do mundo foi atribuído, em sua maioria, ao surgimento de fármacos para o tratamento de doenças infecciosas, conhecidos como *antibióticos*, *agentes anti-infecciosos* ou *drogas antimicrobianas*^{24,25}. Os antibióticos são compostos capazes de inibir ou anular o crescimento de fungos e bactérias. Geralmente são definidos como bactericidas, quando promovem a morte de bactérias, ou bacteriostáticos ao inibirem o crescimento microbiano.²⁶

Os antibióticos essencialmente naturais são produzidos por micro-organismos, sendo estes capazes de inibir o desenvolvimento de agentes microbianos, bacterianos ou o mais simples micro-organismo. Já, os antibióticos semi-sintéticos são isolados de fontes naturais e alterados quimicamente de forma

²² Melo, D. O., Ribeiro, E., Storpitis, S., Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, **2006**, 42, 475.

²³ Morgan, S., *et al*, Health Policy, **2011**, 100, 5.

²⁴ Lednicer, D., "New drugs discovery and development", John Wiley & Sons, Inc., **2007**, 1.

²⁵ Vardanyan, R. S., Hruby, V. J.. "Synthesis of Essential Drugs", Elsevier, **2006**, 425.

²⁶ Guimarães, D. O., Momesso, L. S., Pupo, M. T. Química Nova, **2010**, 33, 667.

parcial.^{24,25}

O primeiro antibiótico de origem sintética, salvarsan **5** (**Figura 3**), foi desenvolvido por Ehrlich em 1910, e utilizado no tratamento da sífilis. A partir deste marco o interesse pelos antibióticos proliferou e incontáveis progressos surgiram nos 20 anos seguintes.^{25,27}

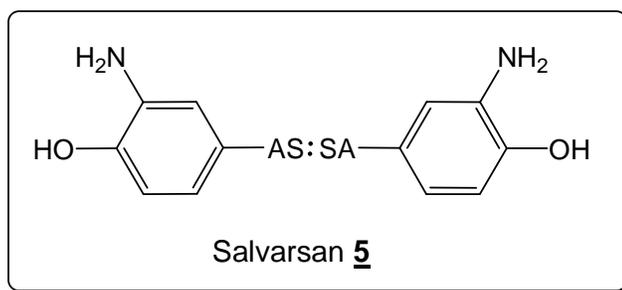


Figura 3 - Primeiro fármaco de origem sintética.²⁵

A penicilina **6** (**Figura 4**) descoberta por Alexander Fleming em 1928, demonstrou superioridade em relação à atividade das sulfas, tornando possível o fato de fungos produzirem substâncias capazes de inibir a proliferação de bactérias e apontou um novo rumo para as pesquisas na procura de novos antibióticos com a prospecção em culturas de micro-organismos (fungos e actinobactérias).²⁶⁻²⁸

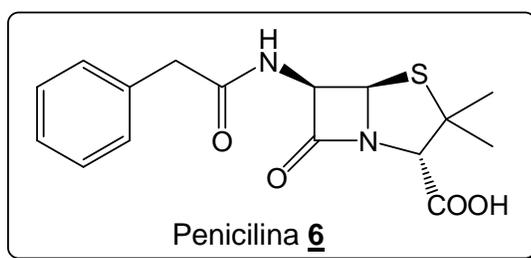


Figura 4 - Estrutura da penicilina ou benzilpenicilina.²⁶

A descoberta da sulfonamida **7** (**Figura 5a**) por Gerhard Domagk, em 1935 na Alemanha, foi um marco para a quimioterapia antibacteriana, envolvendo o uso do corante vermelho Prontosil rubrum **8** (**Figura 5b**), que apresentou atividade *in vivo* constatando a eficácia contra infecções provocadas por espécies de

²⁷ Saga, T., Yamaguchi, K., JMAJ, **2009**, 52, 105.

²⁸ Wright, G. D., Advanced Drug Delivery Reviews, **2005**, 57, 1451.

Streptococcus.^{24,26,29}

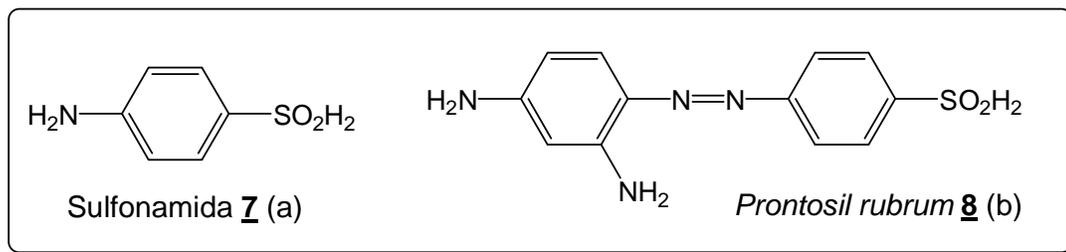


Figura 5 - Estrutura da sulfonamida (a) e do corante prontosil rubrum (b).²⁴

O prontosil é um composto que promoveu o surgimento de uma nova classe de antibióticos sintéticos, as sulfas ou sulfonamidas, agentes efetivos contra infecções sistêmicas produzidos em 1940. Os estudos com as sulfonamidas marcaram o início de novas pesquisas com a síntese e isolamento de diversos compostos.^{24, 26,29}

Entre as décadas de 40 e 60 vários antibióticos com atividade no tratamento de bactérias Gram positivo foram descobertos, através da prospecção de culturas de micro-organismos: β -lactâmicos (cefalosporinas), aminoglicosídeos (estreptomicina), tetraciclina (clortetraciclina), peptídeos (vancomicina), macrolídeos (eritromicina), entre outros.²⁶

Posteriormente, entre os anos de 1960 e 1980, novas classes de agentes antimicrobianos semi-sintéticos foram desenvolvidas e introduzidas no mercado, sendo a maior parte delas provenientes de protótipos naturais microbianos, ou seja, análogos e derivados dos antibióticos já descobertos como os macrolídeos.^{26,29}

Em 2004, os macrolídeos, representavam 18% do total de vendas mundial de antibióticos. Considerados como agentes bacteriostáticos, os macrolídeos são prescritos para o tratamento de infecções respiratórias. Ao longo do tempo tem-se observado sua eficácia na terapêutica e vários estudos tem sido realizados para se obter novos compostos macrolídeos.²⁶

²⁹ Borges, A. D. L., *et al*, Química Nova, **2005**, 28, 727.

2.3 MACROLÍDEOS

Os macrolídeos fazem parte de uma classe de compostos denominados policetídeos provenientes de produtos naturais, apresentam atividade antibiótica e freqüentemente são utilizados no tratamento de doenças infecciosas. O termo macrolídeo (derivado das palavras “macro” = grande e “olídeo” = lactona), foi proposto por R. B. Woodward, em 1957, devido às macrolactonas glicosídicas antibióticas, importante classe de produtos naturais.^{30,31,32,}

Em 1950, Brockmann e Henkel, descreveram o primeiro macrolídeo, a Picromicina **9** (Figura 6), composto isolado de Actinomicetos, bactérias Gram positivo.^{32,33,34,35}

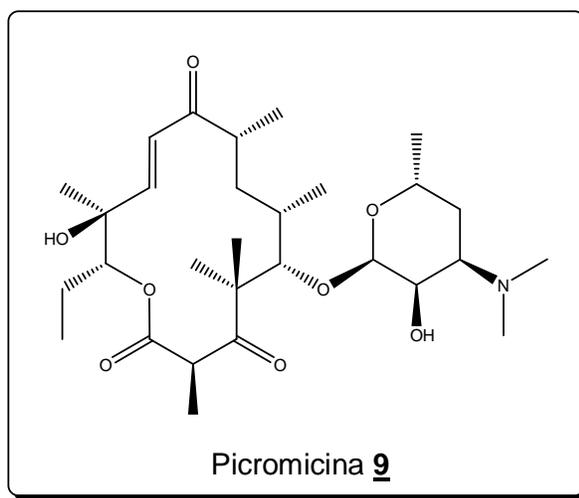


Figura 6 - Primeiro macrolídeo, a picromicina.

Diversos macrolídeos foram isolados de outros organismos de origem vegetal, marinha e animal com a descoberta da Picromicina.³² Dentre esses podemos citar a Carbomicina A **10**, Pirenoforina **11** e Anfotericina B **12** (Figura 7).

³⁰ Menezes, E. A., Soares, K. P., Nascimento, K. M., Amorim, L. N., Lima Neto, J. G., Cunha, F. A., NewsLab, **2007**, 85,116.

³¹ Pal, S., Tetrahedron, **2006**, 62, 3171.

³² Woodward, R. B. Angew. Chem., **1957**, 69, 50.

³³ Monciardini, P., et al, FEMS Microbiol Ecology, **2002**, 11.

³⁴ Bourboulis, E. J. G., International Journal of Antimicrobial Agents, **2008**, 31, 12.

³⁵ Gaynor, M., Mankin, A. S., Current Topics in Medicinal Chemistry, **2003**, 3, 949.

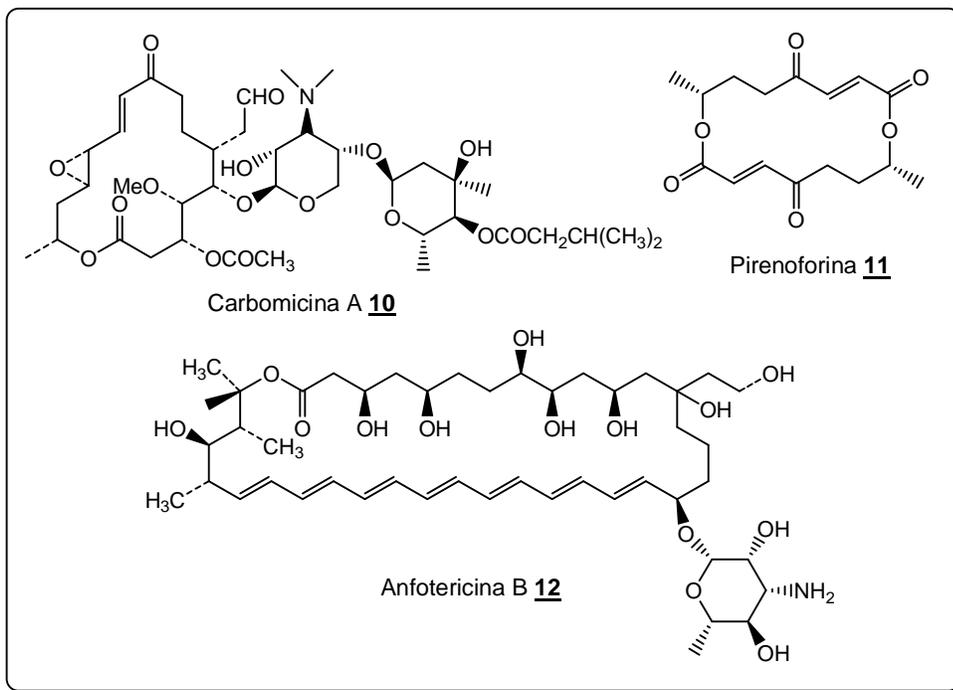


Figura 7 - Exemplos de outros macrolídeos, a carbomicina A **10**, pirenoforina **11** e anfotericina B **12**.³⁰

Durante mais de quarenta anos os macrolídeos foram empregados no tratamento de diversas condições infecciosas, tais como infecções pneumocócicas, estreptococos e micoplasmas^{33,36}, principalmente em pacientes alérgicos às penicilinas.

Uma das drogas mais bem sucedidas comercialmente, a eritromicina **13** (**Figura 8**) foi o primeiro macrolídeo disponível no mercado, isolado da cepa do fungo *Streptomyces erythreus* por McGuire em 1952, é caracterizado por um anel de lactona com 14 membros.^{31,34,35,37}

³⁶ Retsema, J., Fu, W., International Journal of Antimicrobial Agents, **2001**, 18, 3.

³⁷ Zuckerman, J. M., Infect Disease Clinics of North America, **2004**, 18, 621.

que contêm vários grupos funcionais (lactamas, aminas, amidas, oxazóis ou tiazóis).^{40,41}

Os macrolídeos, tidos como interessantes alvos sintéticos apresentam nas estruturas centros estereogênicos que lhes conferem configurações peculiares, possivelmente associadas à sua bioatividade.⁴² Tais propriedades biológicas, antibacterianas, antifúngicas, imunossupressoras, antiparasitárias, antitumorais, citotóxicas, inseticidas e anticancerígenas os tornaram úteis às diversas áreas da pesquisa (medicina, agronomia, medicina veterinária, química e bioquímica) (**Figura 9**).^{43,44,45,46,47,48,49}

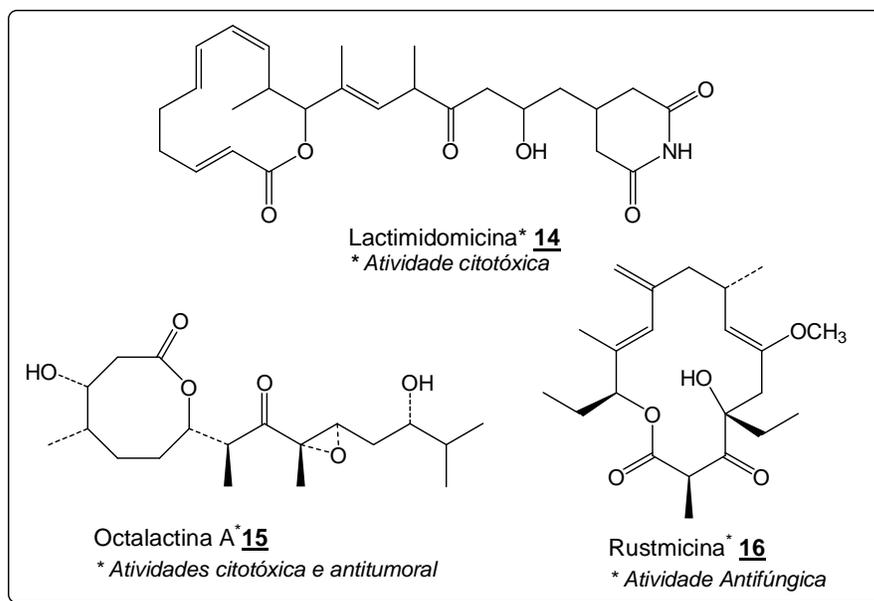


Figura 9 - Exemplos de macrolídeos biologicamente ativos.

⁴² Nakata, T.; Macrolide Antibiotics, Academic Press, USA, **2002**, 181.

⁴³ Omura, S.; Macrolide Antibiotics, Academic Press, USA, **1984**, 20

⁴⁴ Nicolaou, K. C.; Tetrahedron, **1977**, 33, 683.

⁴⁵ Back, T. G.; Tetrahedron, **1977**, 33, 3041.

⁴⁶ Paterson, I.; Mansuri, M. M.; Tetrahedron, **1985**, 41, 3569.

⁴⁷ Roxburg, C. J.; Tetrahedron, **1993**, 49, 10749.

⁴⁸ Roxburg, C. J.; Tetrahedron, **1995**, 51, 9767.

⁴⁹ Sunazuka, T.; Omura, S.; Iwasaki, S.; Omura, S.; Macrolide Antibiotics, Academic Press, USA, **2002**, 99.

2.4 ENOL ÉTER: UM IMPORTANTE INTERMEDIÁRIO REACIONAL

Os enóis éteres (**Figura 10**), também denominados como vinil éteres, são importantes intermediários reacionais comumente empregados para designar formas enolizadas de compostos carbonílicos, derivados de aldeídos e cetonas.^{50,51}

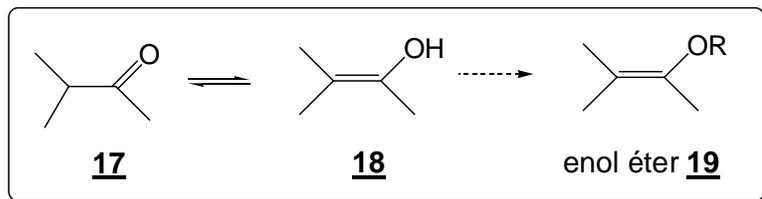


Figura 10 - Enol éter **19**.

Estes compostos são moléculas orgânicas que apresentam o átomo de oxigênio conjugado a uma ligação dupla (**Figura 11**), tornando a insaturação mais reativa, e quando a insaturação é ativada na posição β com um ou mais grupos retiradores de elétrons forma-se o “enol éter ativado”.⁵²

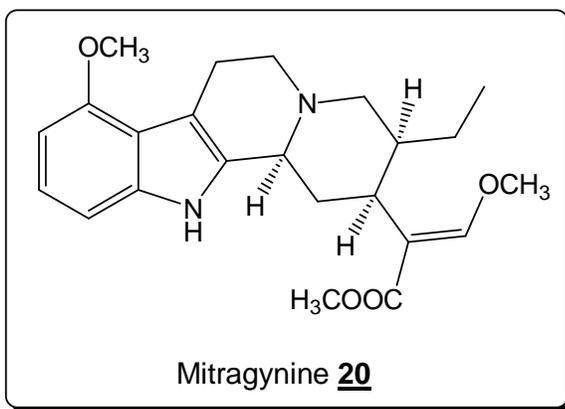


Figura 11 - Produto natural Mitragynine isolado da cultura de *Mitragyna speciosa*.⁵²

O enol éter pode ser encontrado na natureza ou mesmo sintetizado em laboratório, apresentam diversos tipos de atividades biológicas, tais como, antibacteriana, antifúngica, citotóxica, fitotóxica, antipirética, anticonvulsivante,

⁵⁰ Fisher, P. "Enol ethers-structure, synthesis and reactions", John Wiley & Sons. Ltd, **1980**, 763.

⁵¹ Stork, G.; Danheiser, R. L. J. Org. Chem. **1973**, 38, 1775.

⁵² Milata, V., Acta Chimica Slovaca, **2008**, 1, 221-237.

antiviral, entre outras. Além disso, os compostos naturais estão intimamente ligados aos sintéticos por apresentarem propriedades biológicas semelhantes.⁵²

Além do potencial biológico, os enóis éteres têm sido empregados como intermediários sintéticos em diversas reações orgânicas, tais como, lactonizações, reações de cicloadição [2+2] e rearranjo de Claisen, devido à sua regioseletividade.⁵³ Visto que, desde a década de 70, as lactonas de tamanho médio e macrocíclico são alvo de síntese, através da clivagem oxidativa de éteres enólicos bicíclicos e a alcoólise intramolecular (originalmente denominada reação Retro-Dieckmann).^{54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72}

A reatividade elevada e especialmente a capacidade de gerar cicloadições faz dos éteres enólicos de cetonas reagentes úteis em sínteses de sistemas heterocíclicos e ao serem gerados *in situ* promovem a diminuição de etapas reacionais e a incidência de reações laterais.⁷³ Este fato, tem atraído progressivamente a atenção de pesquisadores, no entanto, há escassos estudos e a existência de poucas metodologias sintéticas a respeito destas substâncias.

De acordo com Park e colaboradores⁵³, os (*Z*)-enóis éteres são obtidos facilmente via reação de adição *sin* entre alcóóxidos e alcinos, hidrogenação *sin* de álcooxi-alcinos ou alquilação direta com 1,1-dibromoalcano, enquanto que a síntese de (*E*)-enol éter não resulta em boa regioseletividade. Em virtude deste fato, desenvolveram uma nova metodologia de síntese de (*E*)-enóis éteres combinando

⁵³ Park, H., *et al*, Tetrahedron Letters, **2000**, 41, 4579.

⁵⁴ Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., **1972**, 1078.

⁵⁵ Mahajan, J. R.; Ferreira; Araújo, H. C.; Synthesis, **1973**, 313.

⁵⁶ Araújo, H. C.; Ferreira, G. A. L.; Mahajan, J. R.; J. Chem. Soc., Perkin, **1974**, 2257.

⁵⁷ Mahajan, J. R.; Ferreira; Araújo, H. C.; Nunes, B.; Tetrahedron Letters, **1974**, 3025.

⁵⁸ Mahajan, J. R.; Ferreira; Araújo, H. C.; Nunes, B.; Synthesis, **1976**, 112.

⁵⁹ Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; Synthesis, **1976**, 111.

⁶⁰ Mahajan, J. R.; Synthesis, **1976**, 110.

⁶¹ Mahajan, J. R.; Monteiro, M. B.; Bull. Chem. Soc. Japan, **1978**, 51, 1207.

⁶² Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; Synthesis, **1978**, 228.

⁶³ Mahajan, J. R.; Carvalho, H.; Synthesis, **1979**, 518.

⁶⁴ Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; Ciên. Cult., **1980**, 32, 893.

⁶⁵ Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; Synthesis, **1980**, 64.

⁶⁶ Mahajan, J. R.; Resck, I. S.; Synthesis, **1980**, 998.

⁶⁷ Mahajan, J. R.; Monteiro, M. B.; J. Chem. Research (S), **1980**, 264.

⁶⁸ Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; Synthesis, **1981**, 49.

⁶⁹ Mahajan, J. R.; Araújo, H. C. PI 8108358 (1981); Chem. Abstr., **1984**, 100, 138981 k

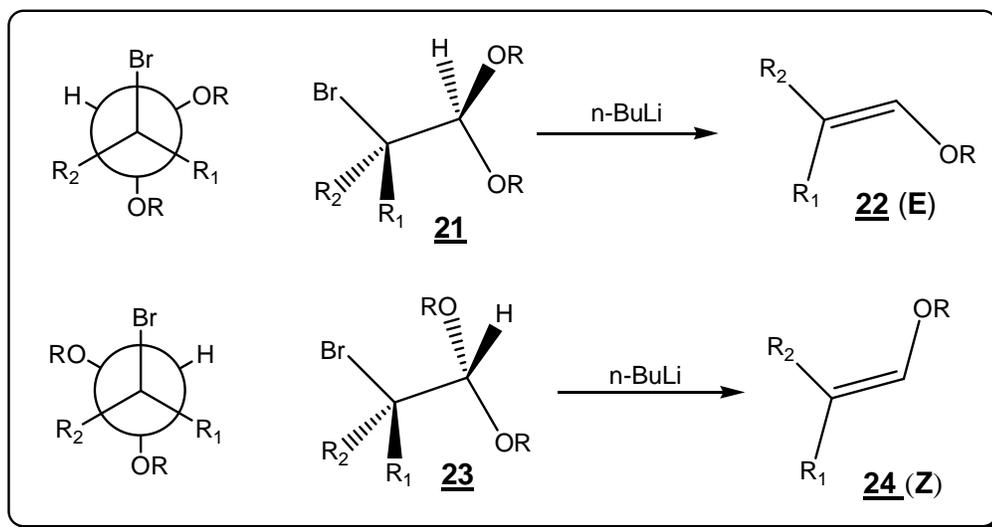
⁷⁰ Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; Resck, I. S.; J. Braz. Chem. Soc., **1990**, 3, 119.

⁷¹ Mahajan, J. R.; Botelho, J. R.; Resck, I. S.; J. Braz. Chem. Soc., **1990**, 1, 13.

⁷² Mahajan, J. R.; Silva, C. R.; J. Braz. Chem. Soc., **1990**, 1, 3.

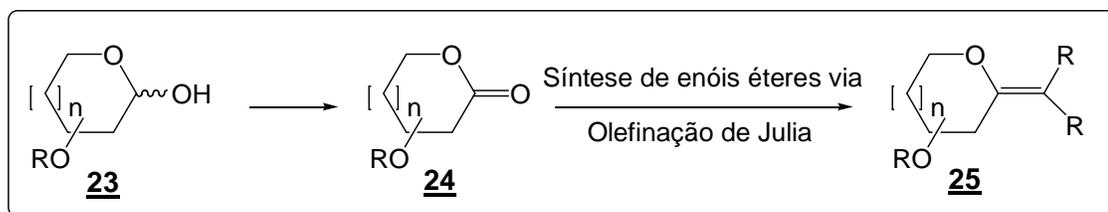
⁷³ Martins, M. A. P., *et al*, Química Nova, **1994**, 17, 24.

as estratégias sintéticas citadas, resultando em alta regioseletividade e relativa estabilidade conformacional (**Esquema 2**).



Esquema 2 - Síntese de enóis éteres.

Gueyrard et al⁷⁴, por meio de reações de olefinação de Julia (**Esquema 3**), sintetizaram enóis éteres que foram empregados como intermediários no preparo de derivados lactônicos.

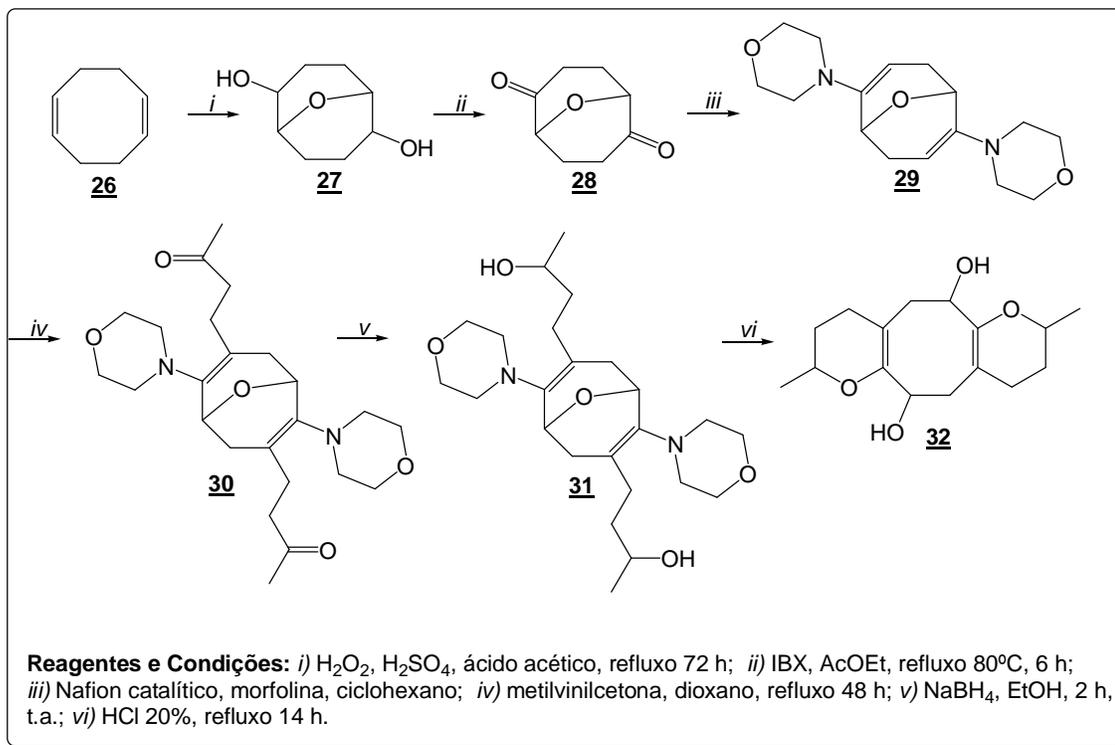


Esquema 3 - Metodologia para síntese de enol éter via olefinação de Julia.

Costa e colaboradores⁸ promoveram a síntese do inédito enol éter [2,8-dimetil-3,4,6,8,9,10,11,12-octahidro-2*H*,5*H*,1,7-dioxa-dibenzo[*a*,*e*]ciclo-octeno-6,12-diol] **32**, obtido por meio da oxidação do 1,5-ciclo-octadieno **26** e por recristalização do diol **27** em acetato de etila, sendo oxidado via a utilização de IBX (ácido 2-iodoxibenzóico) para produzir a dicetona **28**, cuja enamina correspondente **29** foi

⁷⁴ Benjamin, B.; Matthieu, C.; Patrice, F.; Peter, G. G., David, G. *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 747.

submetida às sucessivas reações (alquilação, redução e hidrólise) feitas *in situ* para formar o intermediário-chave, o enol éter **32** (Esquema 4).



Esquema 4 - Metodologia sintética para o enol éter **32**.

2.5 OXIDAÇÃO COM IBX

A química do iodo hipervalente teve um crescimento gradual sem precedentes na década passada. Os compostos de iodo, devido à valência elevada, comportam-se como forte oxidantes e são empregados na oxidação de alcoóis. Com largo tamanho atômico e baixo potencial de ionização quando comparado com outros halogênios, o iodo é considerado um candidato adequado para a formação de compostos policoordenados.⁷⁵

Uma ampla diversidade de reagentes de iodo hipervalente tem sido produzida, sendo extensivamente utilizados em síntese orgânica, como alternativa mais segura e econômica em relação aos reagentes oxidantes com metais pesados

⁷⁵ Satam, V., *et al*, Tetrahedron, **2010**, 66, 7659.

como o cromo (VI), chumbo (IV) e o mercúrio (II).⁷⁵

Em 1983 Dess e Martin publicaram um artigo que revolucionou o uso de compostos de iodo na oxidação de alcoóis, no qual o iodo hipervalente denominado Dess-Martin periodinano ou 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-ona, (**Figura 12**) é capaz de oxidar alcoóis a aldeídos e cetonas. Ao contrário de outros compostos de iodo hipervalente, o Dess-Martin periodinano é um composto estável e solúvel em diversos solventes orgânicos.^{75,76}

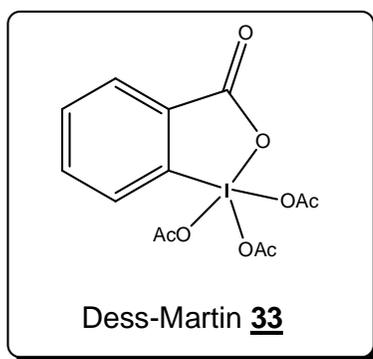


Figura 12 - Estrutura do composto Dess-Martin periodinano.

Diversos estudos posteriores demonstraram que o precursor do composto Dess-Martin periodinano, o ácido-2-iodóxibenzóico (**Figura 13**), também era bastante eficiente na oxidação de alcoóis em solução de DMSO. O ácido-2-iodóxibenzóico ficou conhecido comumente por IBX, também é um reagente de iodo hipervalente e atua como um oxidante altamente eficiente que pode ser usado para a oxidação seletiva de alcoóis primários e secundários.^{75,76}

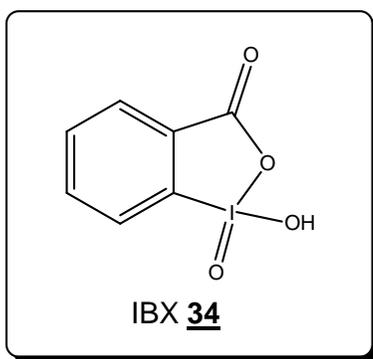
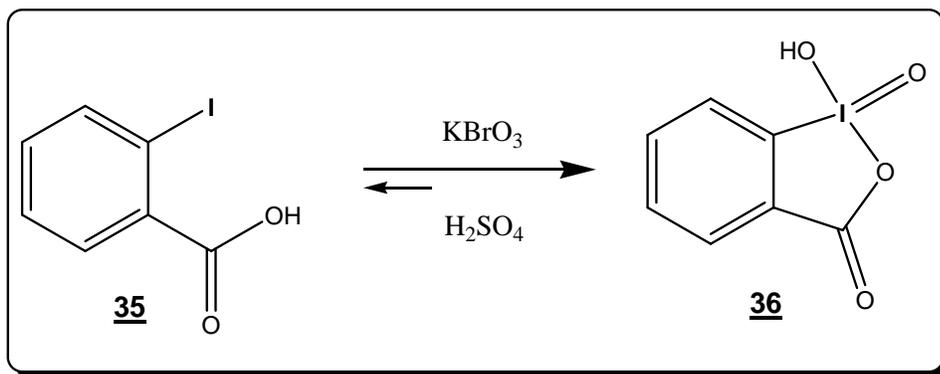


Figura 13 - Estrutura do ácido-2-iodóxibenzóico (IBX).

O IBX foi descoberto em 1893 por Hartmann e Meyer, no entanto, não foi

⁷⁶ Tojo, G.; Fernández, M. "Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones". Springer, 2006, 46-54.

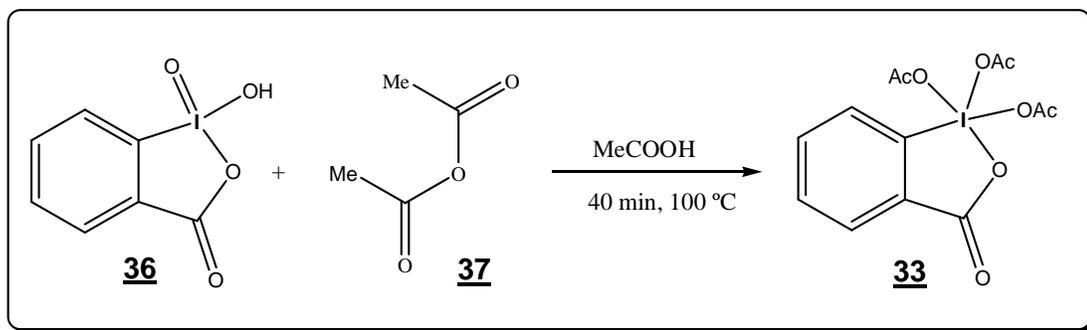
muito utilizado na época devido a sua insolubilidade em água e na maioria dos compostos orgânicos, bem como, seu potencial de natureza explosiva. Hartmann e Meyer sintetizaram o IBX através da reação de oxidação do ácido-2-iodobenzóico com KBrO_3 em ácido sulfúrico (**Esquema 5**).⁷⁶



Esquema 5 - Síntese do IBX.

Por um longo período o composto deixou de ser explorado, em síntese orgânica, devido a baixa solubilidade em solventes comuns. Somente na década de 80, quando inúmeros grupos de pesquisa tentavam aprimorar estruturalmente o IBX, na qual houve a preparação do Dess-Martin periodinano (**Esquema 6**) e a partir destes trabalhos, o ácido-2-iodóxibenzóico atraiu a atenção dos químicos orgânicos.

^{75,76}



Esquema 6 - Preparação do Dess-Martin periodinano.

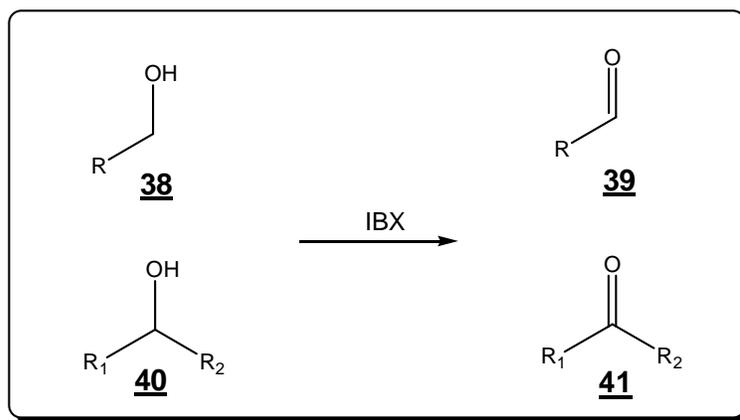
Santagostino e colaboradores⁷⁶ descobriram, em 1994, que o IBX seria capaz de se solubilizar em DMSO e esta solução de IBX tinha a capacidade de oxidar alcoóis de maneira eficiente e seletiva, além disso, Santagostino provou que o IBX tinha a capacidade de realizar oxidações complexas como, oxidação de 1,2-dióis

para compostos carbonílicos sem a quebra de ligações C-C e a oxidação de 1,4-dióis para a formação de lactóis.

De acordo com Santagostino, o IBX é dissolvido em DMSO para a oxidação de alcoóis a temperatura ambiente. A adição de outros solventes ocasiona a precipitação do IBX, fator que torna a reação lenta, mas não compromete a eficiência da oxidação, se fazendo necessário o aquecimento.⁷⁶

A oxidação de um grupo alcoólico a um grupo carbonílico é uma das principais reações da química orgânica. Diversos métodos estão disponíveis para esta transformação com uma variedade de condições experimentais. Contudo, devido ao papel essencial desta reação na química orgânica sintética, há estudos que objetivam descobrir novas substâncias oxidantes com características diferenciadas.⁷⁶

Os reagentes de iodo hipervalente são bastante relatados na literatura, e dentre eles, o IBX tem é o mais explorado como um reagente quimiosseletivo na oxidação de alcoóis. Apesar da diversidade de processos reacionais oxidativos envolvendo o IBX, a oxidação seletiva de alcoóis primários e secundários aos seus correspondentes carbonílicos (**Esquema 7**) é ainda sem dúvida a propriedade mais importante deste reagente.^{76,77}

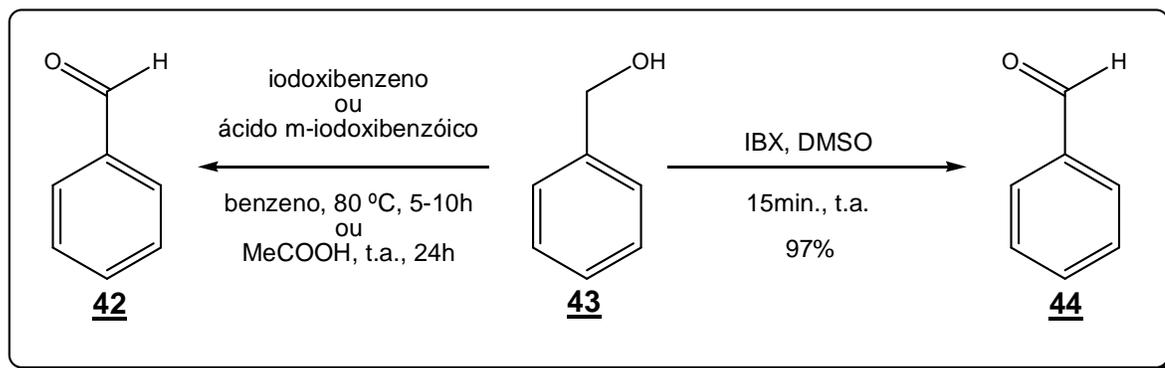


Esquema 7 - Oxidação de alcoóis primários e secundários a compostos carbonílicos por IBX.

Os álcoois primários podem ser oxidados por IBX em dimetilsulfóxido (DMSO) com tempo reacional de 15 minutos à temperatura ambiente e rendimentos altos enquanto, seus análogos, iodóxibenzeno e ácido-*m*-iodoxibenzóico, oxidam

⁷⁷ Duschek, A., Kirsch, S.F., Angew. Chem. Int., **2011**, 50, 1525.

alcoóis primários a alta temperatura e com maior tempo reacional (**Esquema 8**).⁷⁶



Esquema 8 - Oxidação por IBX e por seus análogos.

2.6 SULFENILAÇÃO DE CETONAS

Durante a década passada, os compostos orgânicos sulfurados tornaram-se cada vez mais importantes em síntese orgânica. A versatilidade do enxofre, devido à existência dos seus vários estados de valência, aliado a habilidade de estabilizar cargas positivas e negativas em carbonos adjacentes tem orientado novos estudos científicos para a produção de caminhos sintéticos seletivos a fim de efetuar reações de oxidação, desidratação e formação de ligações carbono-carbono.^{78,79,80}

Um dos temas mais importantes da química orgânica sintética contemporânea é o desenvolvimento de novas reações que possam produzir matérias-primas simples, versáteis e prontamente disponíveis.^{81,82} Com esse intuito, compostos carbonílicos α -sulfenilados são intermediários sintéticos particularmente atrativos, devido a possibilidade de existência de um centro estereogênico no átomo de enxofre e serem aplicados na preparação de compostos biologicamente ativos.^{78,83}

A α -sulfenilação de compostos carbonílicos é bastante utilizada em síntese

⁷⁸ Trost, B.M., *Chemical Reviews*, **1978**, 78, 363-382.

⁷⁹ Solladié, G., Carreño, M. C., "Organosulfur Chemistry: Optically active β -keto sulfoxides and analogues in asymmetric synthesis", Academic Press, USA, **1995**, 1.

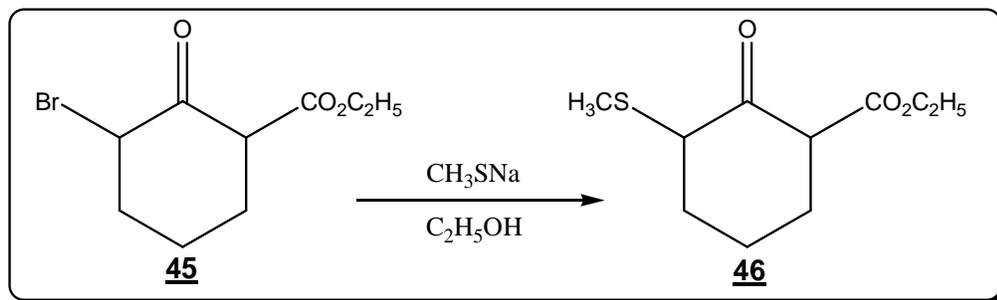
⁸⁰ Kita, Y., *et al*, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 1077.

⁸¹ Wang, W., *et al*, *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 8229.

⁸² Huang, C., *et al*, *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 3911.

⁸³ Concellón, C., *et al*, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 6438.

orgânica e os compostos preparados por essa metodologia envolve reações de substituição nucleofílica do tipo S_N2 (**Esquema 9**) de compostos carbonílicos α-halogenados.^{78,79}

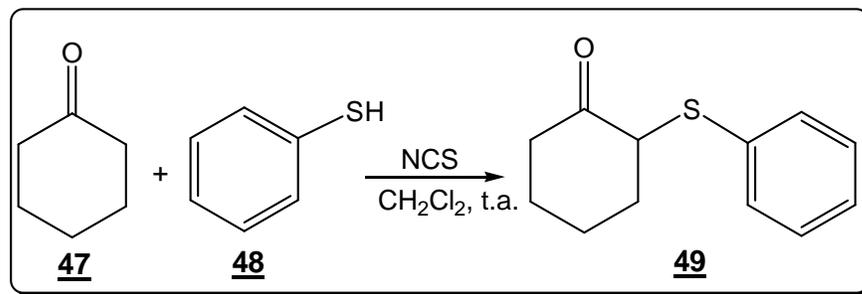


Esquema 9 - α-Sulfenilação de compostos α-halocarbonílicos.

As cetonas α-sulfeniladas são intermediários importantes em reações sintéticas. Um exemplo clássico são as reações de alquilações de cetonas para produzir mono ou dialquilação de cetonas. O método mais comum para a α-sulfenilação de cetonas envolve reações com enolatos (em geral, usando LDA em THF a -78 °C), com diversos agentes sulfenilantes, tais como, PhSSPh (dissulfeto de difenila), MeSSMe (dissulfeto de dimetila), MeSSO₂Me (metilmetanotiossulfato), PhSCI (cloro de fenilssulfenila), *N*-feniltioftalimida, ou *N*-feniltiocaprolactamas.⁸⁴

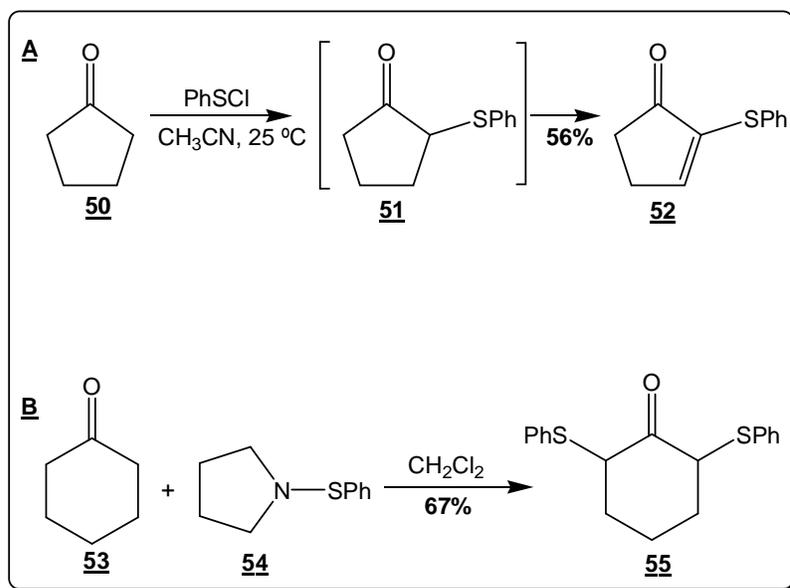
Geralmente, as reações de sulfenilação formam enolatos ou enaminas em uma seqüência de etapas, nas quais, há a formação do substrato tiol em meio anidro e fortemente básico. Yadav e colaboradores (2008)⁸⁴ descreveram um método simples, eficiente e direto para a preparação de α-cetotioéteres a partir de cetonas e tiois aromáticos. Inicialmente, houve a sulfenilação da ciclohexanona **47** com tiofenol **48** usando uma quantidade estequiométrica de *N*-clorossuccinimida. A reação foi completada com 50 minutos a temperatura ambiente e o produto, 2-(feniltio) ciclohexanona **49** foi obtido com rendimento de 80% (**Esquema 10**).

⁸⁴ a) Yadav, J. S., *et al*, Tetrahedron Letters, 2008, 49, 3015-3018. b) Piovan, L., "Biotransformação de Compostos Funcionalizados por fungos basidiomicetos e desmetilação/desalquilação de amins terciárias por fungos *Aspergillus terreus*", Dissertação de Mestrado (Instituto de Química – USP), 2007, 88-89.



Esquema 10 - Sulfenilação da ciclohexanona.

Trost e colaboradores⁷⁸ sintetizaram a 2-feniltiociclopentenona **52** empregando reações de α -sulfenilação (**Esquema 11a**). Eles mostraram também a possibilidade de se empregar derivados de sulfenamidas para sulfenilar cetonas com bons rendimentos (**Esquema 11b**).



Esquema 11 - a) Sulfenilação da ciclopentanona; b) Sulfenilação com derivados de sulfenamidas.

A importância da utilização do enxofre se apóia na construção de moléculas-alvo diferentes, portanto, a sulfenilação direta tem sido um assunto bastante abordado nas linhas de pesquisa em síntese orgânica. Muitos métodos de sulfenilação foram estudados com o passar dos anos, com a finalidade de gerar substâncias biologicamente ativas, como medicamentos e agrotóxicos. De fato,

compostos carbonílicos α -sulfenilados são considerados materiais de partida simples e sua utilização se torna intensa em uma variedade de transformações.⁸⁵

2.7 ENSAIOS BIOLÓGICOS

2.7.1 Atividade Biológica de Enóis Éteres

O estudo isolado das propriedades biológicas dos intermediários enóis éteres ainda é extremamente escasso. Camilo e Costa⁸⁶ realizaram a avaliação dos potenciais citotóxicos e antimicrobianos do enol éter **32**.

A análise antibacteriana foi realizada por injeção em fluxo (FIA) através de turbidimetria, no qual se utilizou soluções aquosas do enol éter **32** nas concentrações de 10, 25, 50 e 70 ppm, frente a bactéria *Escherichia coli*. Porém, verificou-se que não houve controle do crescimento da bactéria.

No teste citotóxico frente à *Artemia salina* a citotoxicidade mostrou inativa por apresentar DL₅₀ maiores que 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ nas concentrações estudadas. A partir dos testes aplicados, verificou-se que o enol éter não apresenta potencial farmacológico.

2.7.2 *Escherichia coli* – micro-organismo utilizado na análise da atividade biológica

O ensaio com bactérias freqüentemente tem sido utilizado na avaliação do potencial tóxico de novos compostos e monitoramento de substâncias químicas em efluentes, dando respostas plausíveis e tempos curtos, sendo avaliados pelo

⁸⁵ Enders, D. *et al.* *Synthesis*, **2011**, 2, 281.

⁸⁶ Silva, K.C., "Estudo das Atividades Antimicrobiana, Genotóxica e Citotóxica de Enóis Éteres – Um Importante Intermediário na Síntese de Macrolídeos", 54f. Monografia – Universidade Estadual de Goiás, **2009**.

monitoramento do ciclo bioquímico vital do organismo, como por exemplo, a respiração, a atividade enzimática.⁸⁷

Para estimar a concentração ou atividade biológica de substâncias como antibióticos, denominados de agentes estressantes, são utilizados os bioensaios sempre comparando os resultados com um padrão.⁸⁷

A bactéria *Escherichia coli* (*E.coli*) (**Figura 14**) é bastante útil nos estudos microbiológicos patogênicos, por apresentar rápida proliferação, além de possuir diferentes espectros de resistência a agentes químicos, sendo de fácil manutenção, devido esses motivos é considerado bactéria modelo, principalmente no estudo de resistência bacteriana e antimicrobiana.⁸⁸

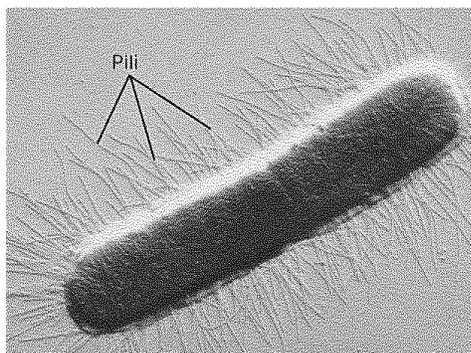


Figura 14 - Microfotografia de *E. coli* (www.dbio.uevora.pt – Acesso em 16/05/2009)

A *E. coli* pertence ao grupo coliforme da família das enterobacteriaceas, está relacionada com a maior causa de infecções do trato urinário, é habitante típico do trato intestinal do homem.⁸⁹ *Escherichia coli* são bacilos retos móveis ou imóveis, Gram negativos, algumas cepas são dotadas de bastante termorresistência por fermentação de lactose, produzem gás, água e ácidos.⁹⁰ A temperatura para seu crescimento é de 37 °C, nesse processo os organismos são expostos a um agente estressante por certo tempo, a fim de determinar a concentração letal (CL50), ou

⁸⁷ Farah, C. R. T., "Teste de Toxicidade Aguda: Monitoração da Respiração da Bactéria *Klebsiella oxytoca* usando um Sistema FIA/Condutimétrico." Dissertação de MSc., Universidade Estadual de Campinas, Campinas, **2001**.

⁸⁸ Pileggi, M., Carvalho, M. P., Amorim, C. A., Oliveira, S. C., Endler, A. L., "Teste de eficiência da própolis no combate a bactérias patogênicas das vias respiratórias." UEPG Ci. Bio. Saúde, Ponta grossa, **2003**, 20.

⁸⁹ Gimenez, S. M. N., "Ensaio de Toxicidade Aguda usando *E. coli* como Organismo Teste." Tese de DSc., Universidade Estadual de Campinas, Campinas, **1994**.

⁹⁰ Riley, S. P., Woodman, M. E., Stevenson, B. John Wiley & Sons. Ltd, **2008**, 309.

seja, a qual concentração do composto em estudo causa a morte de 50% dos organismos.⁸⁸

2.7.3 *Staphylococcus* spp.

Staphylococcus aureus (**Figura 15**) são cocos gram-positivos de 0.5 - 1.0 μ m de diâmetro,⁹¹ e é um importante patógeno devido à sua virulência, resistência aos antimicrobianos e associação a várias doenças, incluindo enfermidades sistêmicas potencialmente fatais e infecções cutâneas.^{91,92}



Figura 15 - Cultura de *Staphylococcus aureus* (Adaptado da referência 92).

A temperatura ótima de crescimento de *S. aureus* é de 35 - 40°C. A produção de toxinas ocorre numa faixa mais limitada de temperatura. Os limites de pH para crescimento estão entre 4,2 e 9,3 e a atividade de água mínima é de 0,85 (quantidade mínima de água para a proliferação do microrganismo). Sob esse aspecto, é uma bactéria atípica entre os patógenos de origem alimentar, que normalmente não crescem em atividade de água menor do que 0,92.^{91,92,93}

Além dessas infecções, a *Staphylococcus* pode causar outros vários tipos de infecções e intoxicações como: síndrome da pele escalada (doença de Ritter), impetigo bolhoso, intoxicação alimentar e síndrome do choque tóxico.⁹¹

⁹¹ Baron, S. Medical Microbiology. 4th edition. Disponível in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8448/#A749> acessado em fevereiro de 2012.

⁹² Gest, H. A.S.M News, 2004, 70, 269.

⁹³ Madigan, M. T.; Martinko, J. M.; Dunlap, P. V.; Clark, D. P. Microbiologia de Brock, Artmed, 12° Ed., 2010.

2.7.4 Fungos

Os fungos são seres eucariotos, possuem núcleo delimitado por uma membrana nuclear, uma parede celular rígida, retículo endoplasmático, e as mitocôndrias como os de células vegetais e animais. Estas estruturas diferem substancialmente das bactérias.⁹⁴ Em todos os ecossistemas, os fungos representam um grupo de organismos extremamente importante, visto que, atuam na clivagem de diferentes nutrientes a partir da ação saprófita e na decomposição de resíduos, principalmente de origem vegetal.⁹⁵

2.7.4.1 *Candida* spp.

Dentro do grupo das leveduras patogênicas, *Candida* sp (**Figura 16**) é o gênero predominante na microbiota humana e a espécie *Candida albicans* é a mais frequente. Esses micro-organismos são classificados no Reino Fungi, como membros do grupo *Eumycota*. A *Candida albicans* faz parte da flora normal, estando presente do trato respiratório, gastrointestinal e genital feminino.^{94,95}



Figura 16 - Cultura de *Candida albicans*.

Espécies de *Candida* vivem como comensais, apresentam formas circulares, lisas, brancas com odor a levedura e está associada ecologicamente aos seres vivos. A temperatura ótima de crescimento deste micro-organismo é de 37 °C.

⁹⁴ Pelczar Jr, M. J.; Chan, E. C. S.; Krieg, N. R. Microbiologia: Conceitos e Aplicações, vol 1. Ed. Makron, **1996**.

⁹⁵ Peterson, R.L.; Massicotte, H.B.; Melville, L.H. Mycorrhizas: anatomy and cell biology. CABI: NRC Research Press, **2004**.

Podem se tornar patogênicas e causar doenças, como candidíases, distúrbios físicos, químicos e imunológicos do hospedeiro associado a virulência da cepa.^{94,95}

A *Candida albicans* não sobrevive muito tempo em ambientes secos e sua expectativa de vida aumenta quando há umidade no meio, sua virulência se deve a um conjunto de atributos relacionados à habilidade de invadir os mecanismos de defesa do hospedeiro e de resistir ao tratamento antifúngico.^{94,95}

2.7.5 Antibiogramas

A utilização de ensaios sem alvo específico é útil para detectar compostos que inibem o crescimento ou matam o fungo, mas não fornecem informações a respeito do modo de ação.⁹⁶

Existem vários métodos para avaliar atividade antibacteriana e antifúngica dos extratos vegetais. Os mais conhecidos incluem método de difusão em ágar, método de microdiluição e microdiluição.⁹⁷

O método de difusão em disco, uma metodologia modificada e padronizada por Bauer e colaboradores é um dos métodos mais empregados para bioensaios microbianos, pela sua simplicidade na manipulação e também por ser reconhecida pela *Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI*.⁹⁸

O método se baseia nos princípios de difusão inibitória de agentes antimicrobianos em um meio de cultura apropriado contendo o patógeno a avaliar.⁹⁶

Porém, erros como, o preparo incorreto do meio, composição do meio de cultura, densidade do inóculo incorreta, uso de swab com excesso de caldo para inoculação das placas, temperatura e tempo de incubação inadequada, interações entre o antimicrobiano e o meio de cultura, leitura prematura podem ocorrer.^{99,100}

⁹⁶ Yunes, R. A.; Pedrosa, R. C.; Cechinel Filho, V., Química Nova, **2001**, 24,147.

⁹⁷ Freitas, B. R.; Ostrosky, E. A.; Mizumoto, M. K.; Lima, M. E. L.; Kanero, T. M.; Nishikawa, S. O. Rev. Bras. de Farmacognosia, **2008**,18, 301-307.

⁹⁸ Bauer, A. W.; Kirby, W. M. M.; Sherris, J. C.; Turk, M. Am. J. Clin.Pathol., **1966**, 45, 493.

⁹⁹ Alves, E. G.; Vinholis, A. H. C.; Casemiro, L. A.; Jacometti, N. A.; Furtado, C.; Silva, M. L. A.; Cunha, W. R.; Martins, C. H. G. Química Nova, **2008**, 31, 1224.

¹⁰⁰ Rios, J. L.; Recio, M. C.; Villar, A.; J. Ethnopharmacol, **1988**, 23, 127.

O teste de difusão em disco consiste na aplicação de 10 μL da solução de do extrato da planta ou composto a testar em discos de papel de filtro de 6 mm de diâmetro, em diferentes concentrações variando de 31,25 a 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$. A metodologia consiste em colocar os discos sobre o meio de cultura sólido previamente inoculado em placas de Petri com diferentes cargas microbianas. A disposição dos discos deve ser 15 mm da lateral e de modo que evite a sobreposição das zonas de inibição.⁹⁸

Após um determinado tempo de incubação mede-se o halo (raio) de inibição em volta do disco. As informações obtidas são de caráter qualitativo e o método não é indicado para substâncias que não difundem no meio.¹⁰⁰

3.0 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

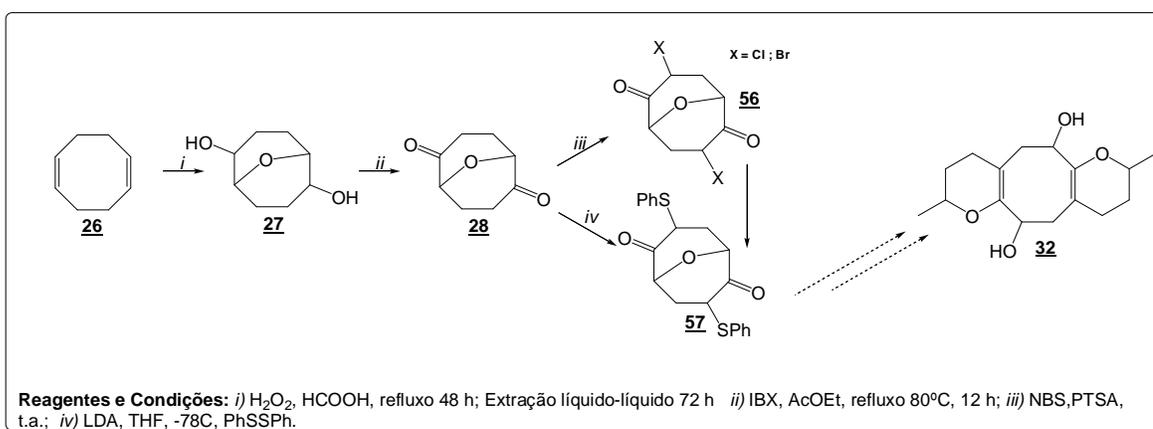
- Desenvolver uma rota sintética alternativa para o enol éter **32** e seus derivados sintéticos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver metodologia sintética inovadora via reações de halogenação/sulfenilação, com o intuito de gerar o enol éter **32** a partir de reagentes mais acessíveis.
- Testar biologicamente alguns intermediários produzidos a partir desta metodologia.

4.0 METODOLOGIA

A metodologia utilizada baseia-se inicialmente na síntese da dicetona **28** proposta por Costa e colaboradores⁸. O diol **27** foi inicialmente, obtido por meio da oxidação do 1,5-ciclo-octadieno **26** e por recristalização em acetato de etila. Em seguida, o mesmo foi oxidado via a utilização de IBX (ácido 2-iodoxibenzóico) para produzir a dicetona **28**. Posteriormente, a dicetona **28** foi submetida a reações de halogenação e sulfenilação (**Esquema 12**).

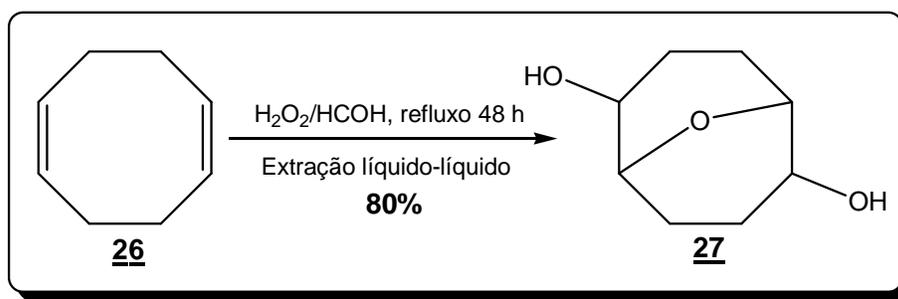


Esquema 12 - Proposta de rota sintética de formação do enoléter **32** via reação de halogenação e sulfenilação.

5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DO COMPOSTO DIOL 27

O composto 9-oxabicyclo-[3.3.1]-2,6-nonadiol (diol **27**) foi obtido e separado de uma mistura de isômeros proveniente da reação de oxidação do ciclo-octadieno **26** (**Esquema 13**). Esta reação permitiu a obtenção do diol **27** com rendimento de 80% que foi caracterizado pela determinação do ponto de fusão e análise espectroscópica de acordo com dados já descritos na literatura.^{8,101,102,103}



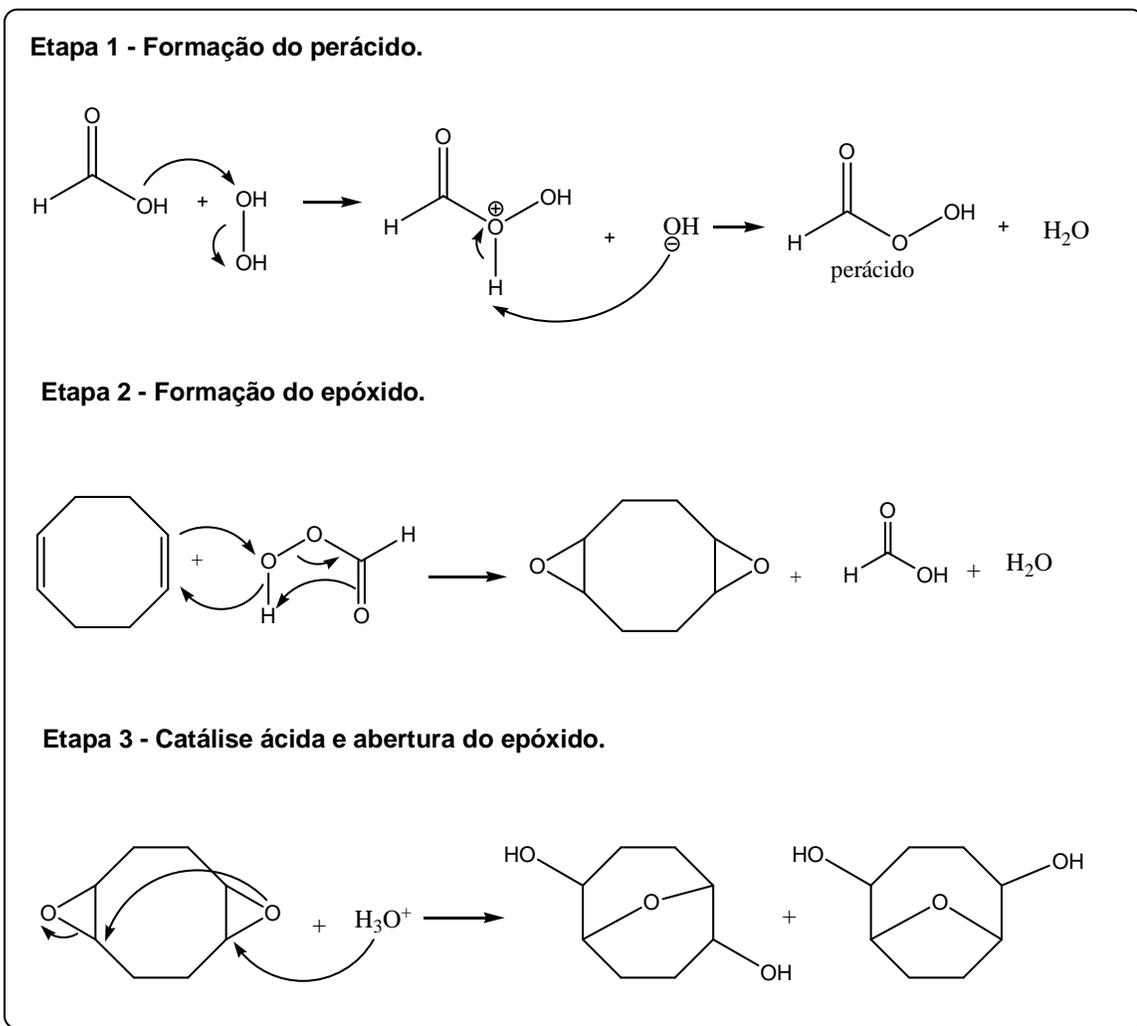
Esquema 13 - Síntese do composto diol **27**.

O mecanismo reacional (**Esquema 14**) proposto evidencia a formação do diol **27** em decorrência de uma epoxidação, com a transferência de um átomo de oxigênio para o alceno em mecanismo cíclico, seguida por uma catálise ácida que auxilia na abertura do epóxido e formação da mistura isomérica.

¹⁰¹ Hegemann, K.; Fröhlich, R.; Haufe, G. Eur. J. Org. Chem., **2004**, 2181.

¹⁰² Lafont, P.; Vivant, G. C.A. **Patente 1964**, 60, 2803c.

¹⁰³ Frazer, A. H. C. A. **Patente 1968**, 68, 2819b.

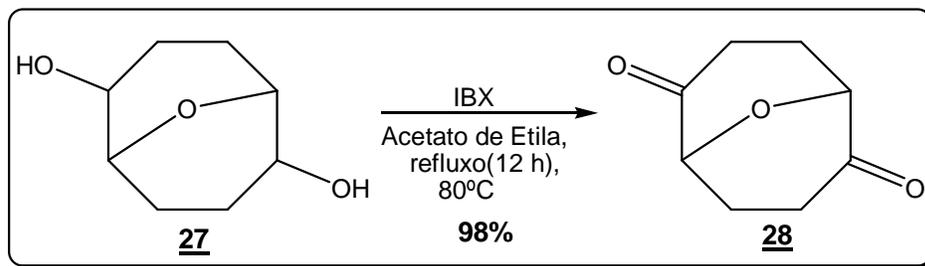


Esquema 14 - Mecanismo reacional de formação do diol **27**.

5.2 SÍNTESE DO COMPOSTO DICETONA **28**

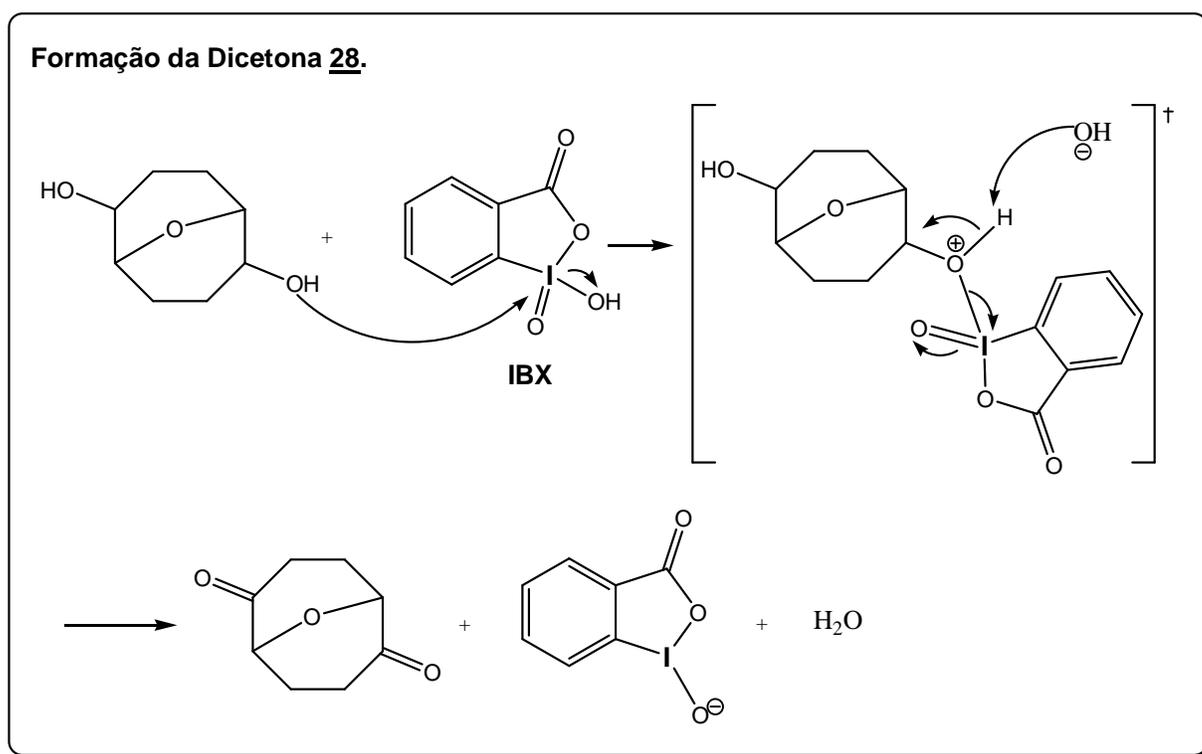
A oxidação do diol **27** para a produção da dicetona **28** (**Esquema 15**) ocorreu de acordo com a metodologia proposta por Costa e colaboradores e foi obtido um sólido amarelo com 98% de rendimento, que foi caracterizada pela determinação do ponto de fusão e análise espectroscópica de acordo com dados já descritos na literatura.^{8,104}

¹⁰⁴ Duthaler, R. O.; Wicker, K.; Ackermann, P.; Ganter, C.; *Helv. Chim. Acta*, **1972**, 55, 1809.



Esquema 15 - Reação de síntese da dicetona **28**.

Mecanicamente pode-se observar a formação da dicetona **28** através da reação de oxidação com IBX a partir do diol **27** (**Esquema 16**).



Esquema 16 - Mecanismo reacional de formação da dicetona **28**.

Após a obtenção da dicetona **28**, a mesma foi submetida aos estudos sintéticos para a obtenção da dicetona α -halogenada **56** e α -sulfenilada **57** de acordo com as metodologias descritas na literatura.

5.3 REAÇÕES DE α -SULFENILAÇÃO DA DICETONA **28**

A α -sulfenilação de cetonas pode ser realizada por um amplo espectro de metodologias. Para este trabalho foram testadas algumas metodologias para a α -sulfenilação da dicetona **28** (Tabela 1). Porém, todas as rotas sintéticas utilizadas não obtiveram sucesso.

Tabela 1 - Condições e resultados para as reações de α -sulfenilação da dicetona **28**.

Metodologia	Matéria-prima	Condições	Reagente sulfenilado	Resultados/Rendimentos
Yadav ^{84a}	Dicetona 28	NBS	Tiofenol	Formação de dissulfeto de difenila/14%
Trost ^{73a}	Dicetona 28	DMF	Dissulfeto de difenila	-
Trost ^{73b}	Dicetona 28	LDA	Dissulfeto de difenila	Formação de dissulfeto de difenila/ 39%
Piovan ^{84b}	Dicetona 28	K ₂ CO ₃	Tiofenol	Formação de dissulfeto de difenila/ 34%

Todas as metodologias de α -sulfenilação descritas na Tabela 1 desta seção não mostraram eficácia para α -sulfenilar a dicetona **28**. Praticamente, em todos os casos houve a formação de um sólido (com variação de coloração do amarelo ao marrom), posteriormente, caracterizado como dissulfeto de difenila (PhSSPh) pela determinação do ponto de fusão (p.f.: 57,4 – 58,2°C) e através de análise do espectro de infravermelho (Figura 17 e Tabela 2).

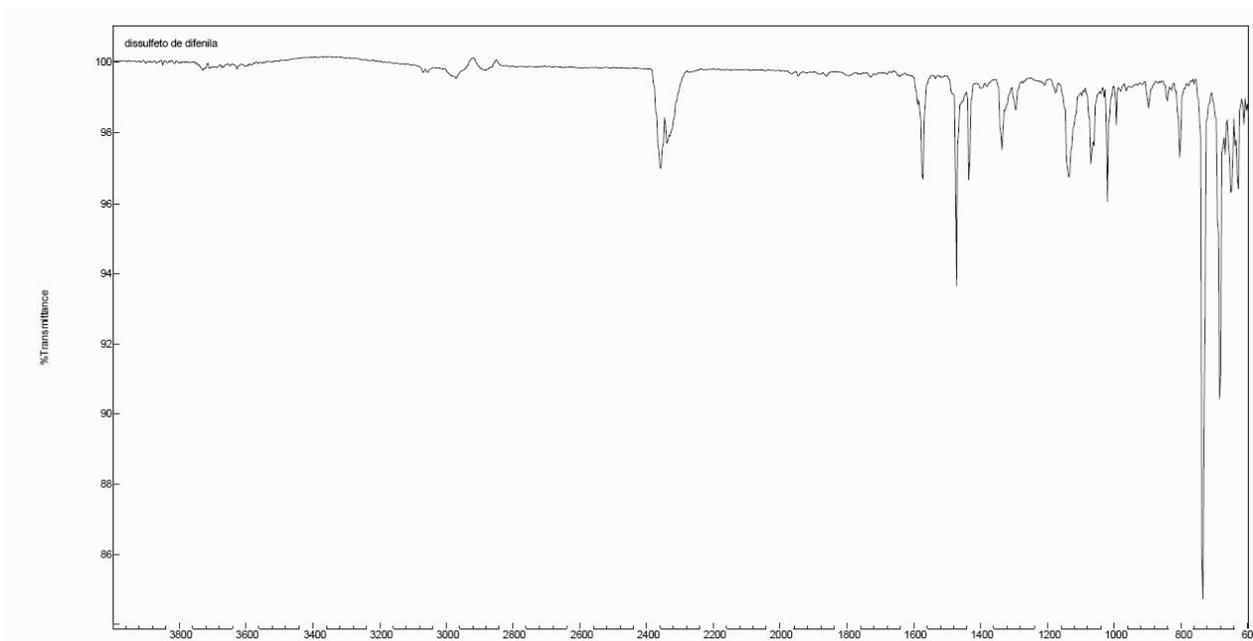


Figura 17 - Espectro de infravermelho do composto dissulfeto de difenila.

Tabela 2 - Espectro de Infravermelho do dissulfeto de difenila (KBr).

Frequência (cm ⁻¹)	Grupos
ν 3050	C-H (sp^2)
ν 2980	C-H (sp^3)
ν 2398	SH
δ 1590-1400	C=C (aromático)
δ 790-650	monosubstituição

A análise do IV (**Figura 17**) confirmou a formação do dissulfeto de difenila pelos os estiramentos em 3050 cm⁻¹ para grupos CH com hibridização sp^2 , que foram confirmados de anel aromático pelas deformações em 1560-1490 cm⁻¹. Além do estiramento em 2398 cm⁻¹ característico de grupos SH, possivelmente

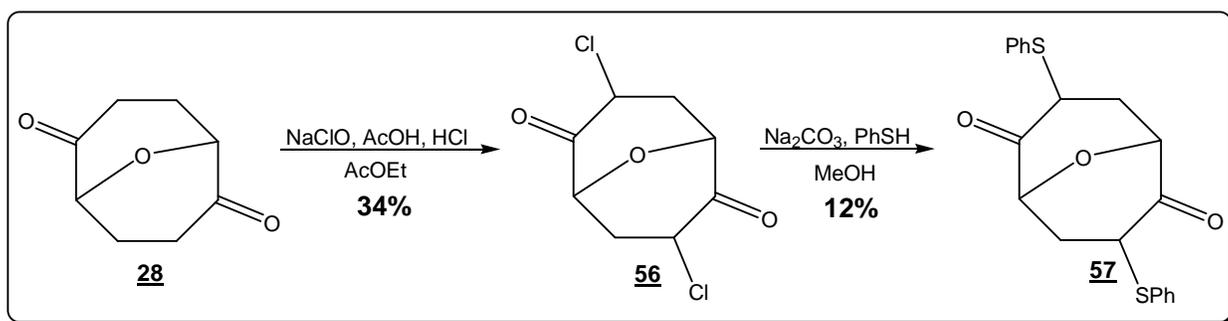
proveniente do tiofenol, pois grupos R-S-R de tiofenóis são pouco observados em espectros de IV.

5.4 REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO DA DICETONA 28

No intuito de alterar a estratégia sintética em relação às reações de α -sulfenilação, realizou-se o desenvolvimento da α -halogenação do composto **28**, visto que, compostos α -halocarbonílicos são intermediários sintéticos extremamente úteis. Além de deixar o hidrogênio α -carbonílico mais ácido e favorecer a reação com o reagente sulfenilado.

5.4.1 Síntese do composto dicetona α -halogenada 56.

A primeira tentativa de α -halogenação do composto dicetona **28** ocorreu de acordo com a proposta metodológica de Araújo e colaboradores⁶⁸, em que o composto **28** foi tratado inicialmente com NaClO 5% e, em seguida, com AcOH 10% e HCl 1,2 M (**Esquema 17**). A reação apresentou baixo rendimento tanto para a dicetona α -halogenada **56** como para a dicetona α -sulfenilada **57**.



Esquema 17 - α -Halogenação da dicetona **28** seguida por α -sulfenilação da dicetona **56**.

O rendimento insatisfatório da cloração ocorreu devido à possível clivagem do epóxido presente na dicetona **28**. Em geral, compostos que apresentam epóxidos

em meio ácido/aquoso sofrem clivagem ácida para gerar dióis. Portanto, a explicação mais plausível para o baixo rendimento da reação anterior, e a perda de massa de dicetona para a fase aquosa é a clivagem do epóxido. Conseqüentemente, houve a formação de dióis e uma rápida interação com o meio aquoso, diminuindo assim a massa de dicetona não clorada.

Tanto a reação de cloração quanto a sulfenilação da dicetona clorada **51** ocorreram com rendimento insatisfatório. Apesar disso, dicetona sulfenilada **52** foi confirmada a partir do espectro de infravermelho (**Figura 18** e **Tabela 3**).

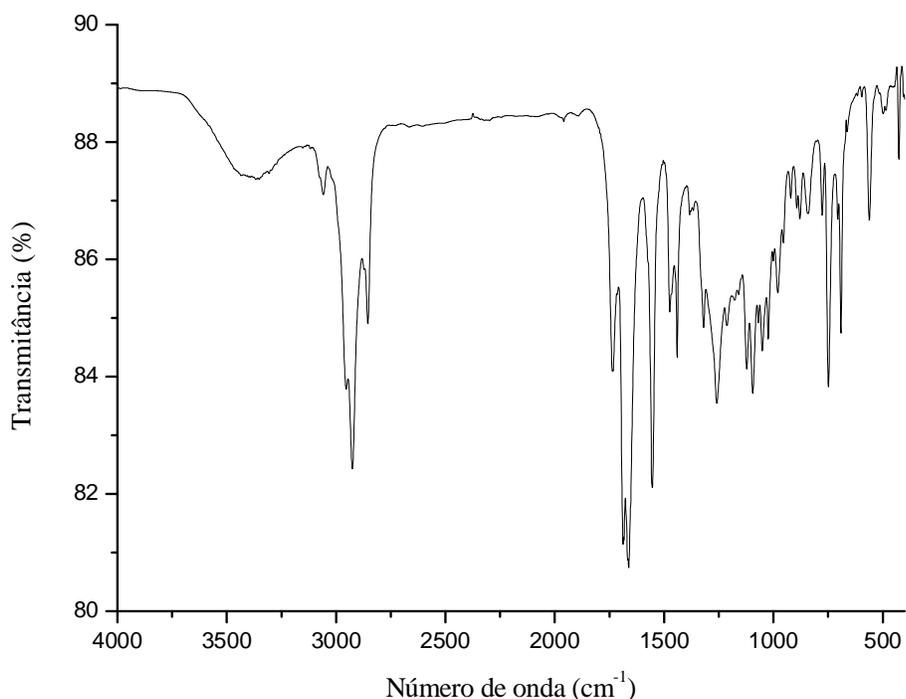


Figura 18 - Espectro de Infravermelho da reação de sulfenilação a partir da dicetona **56**.

Tabela 3 - Espectro de Infravermelho da amostra de dicetona **57** (KBr).

Frequência (cm ⁻¹)	Grupos
v3400	OH
v3040	C-H (<i>sp</i> ²) (aromáticos)
v1725-1735	C=O (cetonas)
δ1600-1485	C-H (<i>sp</i> ²) (aromáticos)
δ790-650	monosubstituição

A análise do IV (**Figura 18**) confirmou a presença de cetonas sulfeniladas e possivelmente dióis (devido ao estiramento em 3400 cm⁻¹ característico de grupos OH). Com relação às cetonas sulfeniladas, estiramento em 3040 cm⁻¹ e deformações em 1600-1485 cm⁻¹ confirmam a presença de CH (*sp*²) para compostos aromáticos, além da deformação fora do plano em 790-650 cm⁻¹ para a monosubstituição do anel aromático. Em 1725 e 1735 cm⁻¹ estiramentos característicos de grupos carbonilas de cetonas. Já os grupos R-S-R não são facilmente evidenciados em IV.

A análise no espectrômetro de massas (CG/EM) confirmou somente uma monosulfenilação da dicetona α-halogenada **57** como pode ser observado no espectro de massas (**Figura 19 e Tabela 4**).

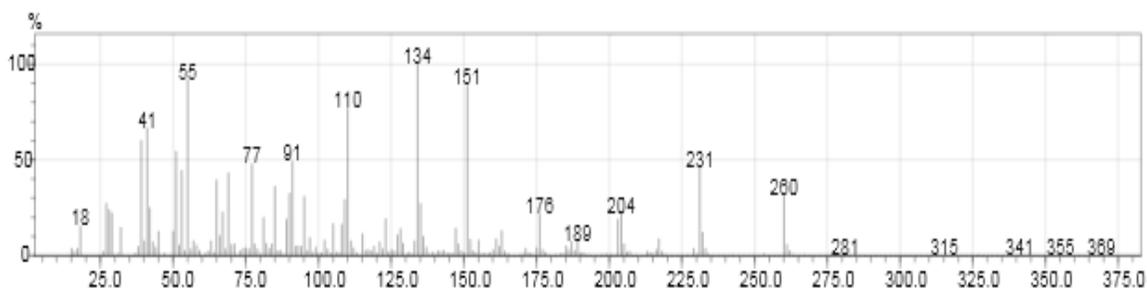


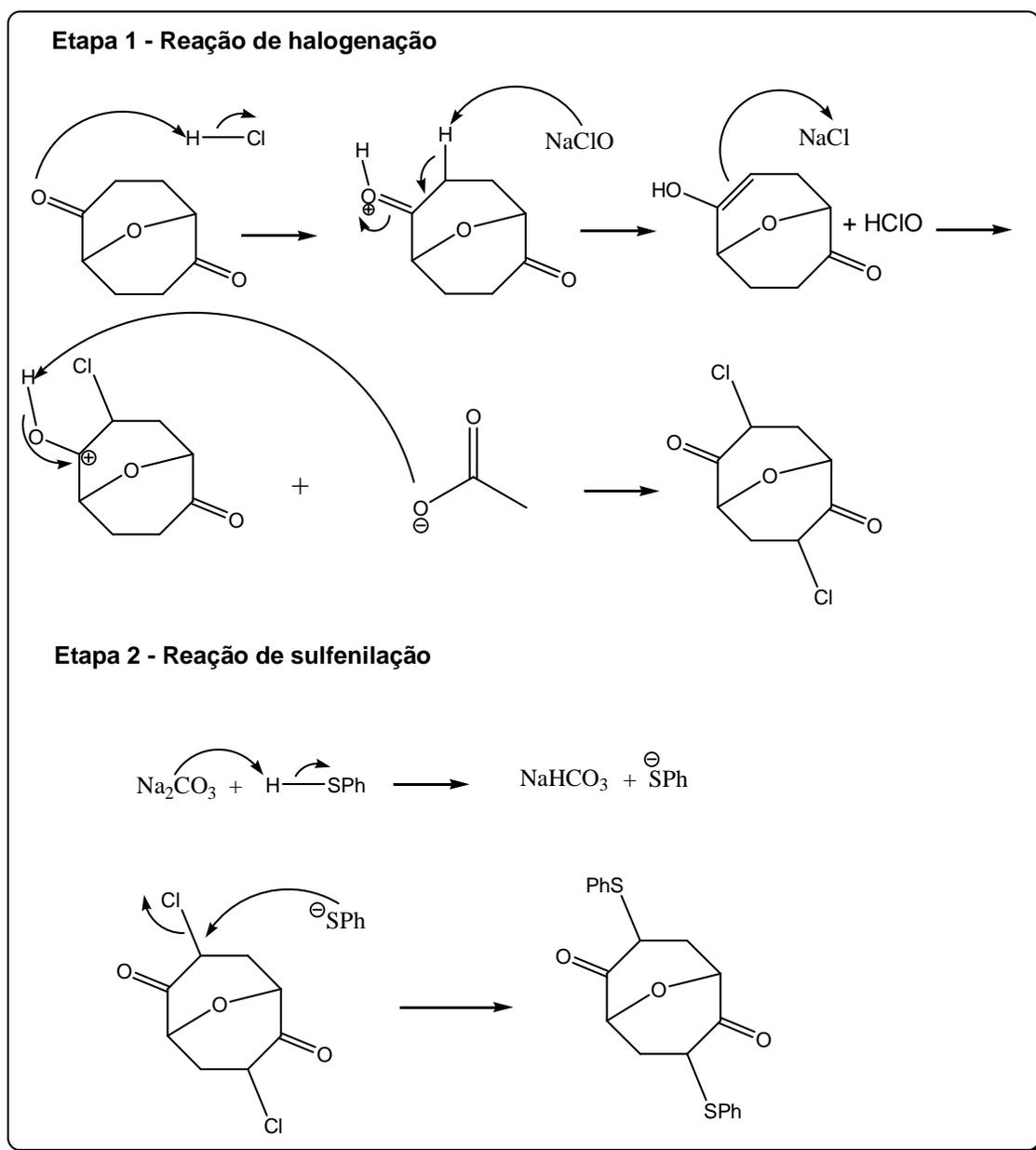
Figura 19 - Espectro de massa da reação de α-sulfenilação a partir da dicetona **56**.

Tabela 4 - Espectro de massas da dicetona **57** monosulfenilada.

m/z	Grupos
134 (pico base)	[C-CH-SPh] ⁺
151	[SPh] ⁺
231	[C=O] ⁺

A partir da análise do espectro de massas obtido com m/z 261 pôde-se concluir que houve apenas a halogenação de um dos carbonos com átomos de hidrogênio α à carbonila. Os fragmentos em (m/z 231) e (m/z 151) correspondem respectivamente aos grupos [C=O]⁺ e [SPh]⁺. Já o fragmento em (m/z 134 – o pico base) refere-se ao grupo [C-CH-SPh]⁺.

Logo, conclui-se que a reação possivelmente poderá dissulfenilar a dicetona **28**, de acordo com o mecanismo reacional demonstrado no **Esquema 18**, caso a estequiometria e o tempo reacional seja modificado.



Esquema 18 - Mecanismo reacional de formação da dicetona **57**.

Posteriormente, outras metodologias de α -halogenação (**Tabela 5**) foram empregadas no intuito de produzir o composto halogenado **56**.

Tabela 5 - Condições e resultados para as reações de halogenação da dicetona **28**.

Metodologia	Matéria-prima	Condições	Resultados/Rendimentos
-	Dicetona 28	NBS-H ₂ SO ₄ 40% em água	Formação de líquido marrom/ 64%
Podgorsek ¹⁰⁵	Dicetona 28	H ₂ O ₂ -HBr em água	Formação de sólido branco/34%
John ¹⁰⁶	Dicetona 28	NBS/NaOH	-
Kiyoshi ¹⁰⁷	Dicetona 28	NBS/NH ₄ OAc	-
Pravst ¹⁰⁸	Dicetona 28	NBS e ácido <i>p</i> -toluenosulfônico (PTSA)	Formação de sólido amarelado/ 84%

A análise de infravermelho (**Figura 20**) dos produtos das reações com H₂SO₄ e HBr mostra claramente que a presença de ácido promove uma clivagem do epóxido e a formação de dióis. Pode-se inferir essa clivagem ácida pela presença dos estiramentos em 3420 cm⁻¹, característicos de grupos OH em ambas as reações.

¹⁰⁵ Podgorsek, A., *et al*, Green Chemistry, **2007**, 9, 1216.

¹⁰⁶ John, H., John, N. B., Canadian Journal of Chemistry, **1972**, 50, 2390.

¹⁰⁷ Kiyoshi, T., *et al*, Chem. Commun, **2004**, 470.

¹⁰⁸ Pravst, I., Zupan, M., Stavber, S., Tetrahedron, **2008**, 64, 5196.

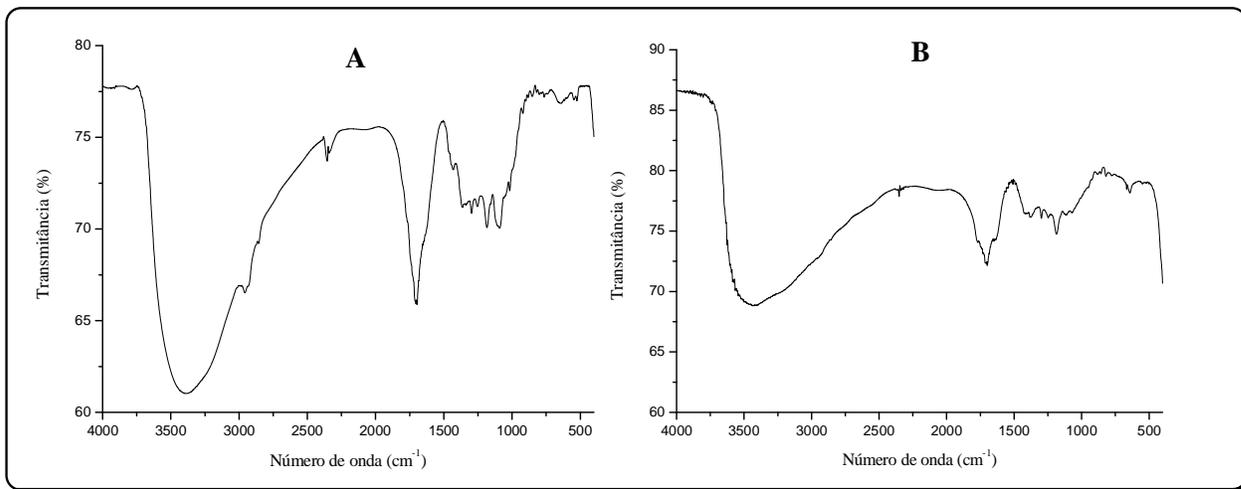


Figura 20 - Espectros de infravermelho das reações de α -halogenação da dicetona **28** pertencentes às sínteses com a) NBS/H₂SO₄ e b) H₂O₂/ HBr, respectivamente.

Com relação às rotas sintéticas baseadas na metodologia de John¹⁰⁶ e Kiyoshi e colaboradores¹⁰⁷, respectivamente, as reações não foram efetivas para a formação da dicetona **56**, possivelmente, devido ao carreamento da matéria-prima e do possível composto halogenado para a fase aquosa em decorrência da não obtenção de massa após o processo de isolamento. A síntese fundamentada na metodologia de Pravst e colaboradores¹⁰⁸ também apresentou a formação de dióis gerada pela abertura do epóxido, com estiramento em 3490 cm⁻¹, correspondente a grupos OH, como pode ser observado no espectro de infravermelho (**Figura 21**).

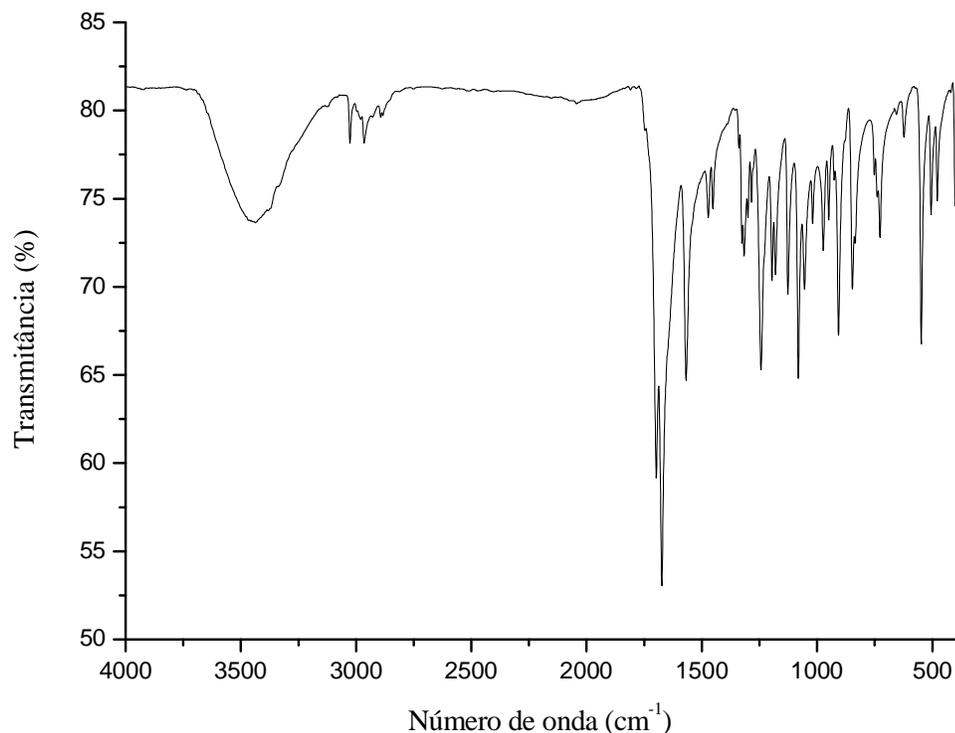


Figura 21 - Infravermelho referente a reação utilizando a metodologia proposta por Pravst e colaboradores.

5.5 BIOENSAIOS

O composto **28** foi submetido ao bioensaio, *in vitro*, para avaliação do potencial biológico frente aos micro-organismos *E.coli*, *S. aureus* e *C. albicans*, por 48 horas de incubação a 35 °C, nas concentrações de 10, 25, 50 e 150 ppm.

A análise pela leitura de halo inibição (mm) evidenciou que as amostras não possuem poder antibacteriano e antifúngico, uma vez que não houve inibição no crescimento dos micro-organismos citados (**Tabela 6**).

Tabela 6 - Análise da leitura de halo inibição da dicetona **28** frente aos micro-organismos.

Dicetona 28	<i>E. coli</i> (mm)	<i>S. aureus</i> (mm)	<i>C. albicans</i> (mm)
10 ppm	sem halo inibição	sem halo inibição	sem halo inibição
25 ppm	sem halo inibição	sem halo inibição	sem halo inibição
50 ppm	sem halo inibição	sem halo inibição	sem halo inibição
150 ppm	sem halo inibição	sem halo inibição	sem halo inibição

Qualitativamente, a não formação de halo de inibição pode ser observada nas amostras de 25 ppm para *C. albicans* e *S. aureus* (**Figura 22**). Como proposta para trabalhos futuros, os bioensaios com a dicetona **28** serão repetidos para se obter uma melhor análise das soluções com concentrações mais elevadas. Os bioensaios para as amostras α -halogenadas e α -sulfeniladas serão realizados posteriormente.



Figura 22 - Análise visual da inibição da dicetona **28**, 25ppm, frente a *C. albicans* e *S.aureus*.

O uso de técnicas mais avançadas, como por exemplo, o de ELISA para o estudo da atividade biológica dos intermediários sintetizados poderá ser realizada em trabalhos futuros, com o intuito de comparar com os resultados já obtidos.

6.0 PARTE EXPERIMENTAL

6.1 REAGENTES, SOLVENTES E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

Os reagentes e solventes P. A. (E. Merck, Aldrich Chemical Co., Fluka, Grupo Química, Vetec, Ecibra e Quimex), foram utilizados sem purificação prévia, exceto quando as reações os requeriam purificados. Nos experimentos que exigiam condições anidras, os solventes foram tratados conforme a literatura.¹⁰⁹

Os produtos reacionais foram secos sobre sulfato de sódio anidro, sendo os solventes removidos no evaporador rotatório. Os produtos foram purificados por cromatografia rápida em coluna seca (dry-column flash chromatography),¹¹⁰ com sílica gel (230-400 mesh, 60 Å).

A purificação por cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel 60 Macherey-Nagel (70-230 mesh ASTM) e Vetec (230-400 mesh). A Cromatografia em Camada Delgada (CCD) foi realizada utilizando-se placa de alumínio com 0,20 mm de sílica gel 60 com indicador de fluorescência UV₂₅₄ (Macherey-Nagel).

Os compostos foram concentrados em evaporador rotatório QUIMIS. Os pontos de fusão foram determinados no aparelho digital de ponto de fusão MQAPF-301 e estão registrados sem correção.

Os espectros de massa (EM) foram obtidos em um aparelho de CGMS-QP2010 Ultra (SHIMADZU).

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados no espectrômetro SPECTRUM FRONTIER (Perkin Elmer).

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C (uni e bidimensionais) foram obtidos no espectrômetro Varian Mercury plus (300 MHz, 7,05T). As sondas utilizadas (ATB e SW), 5 mm de diâmetro interno, à temperatura ambiente e com pulso de 45° para hidrogênio e carbono. Os deslocamentos químicos (δ) no RMN ¹H, com solventes deuterados (CDCl₃ e DMSO-d₆), foram referenciados com TMS e com o resíduo de

¹⁰⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Purification of Laboratory Chemicals, 3ª ed., Pergamon Press, New York, 1988.

¹¹⁰ Harwood, L. M.; Aldrichimica Acta, 1985, 18, 25.

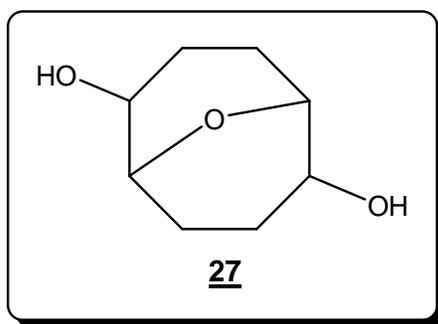
DMSO (δ 2,49), respectivamente. No RMN ^{13}C , foram referenciados com δ 77,0 (CDCl_3) e δ 39,7 (DMSO-d_6).

As multiplicidades definidas de modo usual, s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete), t (tripleto), q (quadruplete), m (multiplete).

Para a análise de atividade biológica, cepas de *Candida albicans* (ATCC 10231), *Escherichia Coli*, (ATCC 8739), *Staphylococcus aureus*, (ATCC 6538) e *Serratia* spp. (sem ATCC, pois ainda não foi identificada).

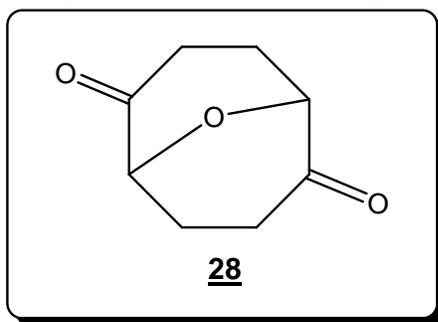
6.2 PROCEDIMENTOS GERAIS

6.2.1 Síntese do composto 9-oxabicyclo [3.3.1]-nonano-2,6-diol (**27**).



O diol **27** foi obtido a partir da metodologia proposta por Costa e colaboradores, na qual, foi realizada uma solução de 1,5-ciclo-octadieno (244 mL; 1,18 mol) em ácido fórmico (40 mL; 1,06 mol) sob agitação magnética constante e em banho de gelo. A esta solução foi adicionada H_2O_2 30% (300 mL; 9,20 mol), gota a gota, mantendo a mistura em refluxo a temperatura de 55 °C por 24 horas. Ao término da reação, a solução foi filtrada em celite e submetida à extração líquido-líquido por 72 horas para a separação da fase orgânica. O diol **27** por sua vez foi purificado e isolado da mistura isomérica presente na fase orgânica, com recristalizações sucessivas até a obtenção do composto **27**, com solubilização da mistura em acetato de etila a quente e cristalização espontânea à temperatura ambiente. Obteve-se um sólido branco (p.f. 124,8-126,8 °C; 80% de rendimento).

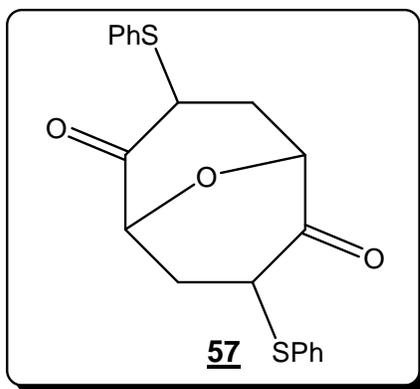
6.2.2 Síntese do composto 2,6-dioxo-9-oxabicyclo [3.3.1]-nonano (**28**).



A uma solução de diol **27** (1,58 g; 10,0 mmol) em acetato de etila (60 mL) foi adicionado ácido-2-iodóxibenzóico (IBX) (8,40 g; 30,0 mmol), a mistura foi mantida sob agitação magnética constante à temperatura de 80 °C. A reação foi acompanhada por CCD e após 12 horas a suspensão foi filtrada em celite (60-100 mesh), lavada com acetato de etila (2 x 30 mL) e concentrado em evaporador rotativo, com a obtenção de um sólido amarelado (p.f. 50,6-52,0 °C; 1,52g; 9,8 mmol; 98% de rendimento).

6.2.3 Reações de α -sulfenilação da dicetona **28**

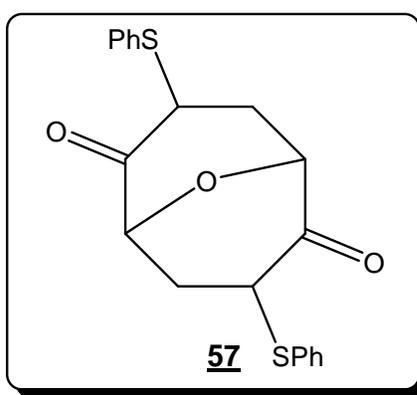
6.2.3.1 Reação de α -sulfenilação da dicetona **28** com tiofenol.



A uma solução de dicetona **28** (1,54 g; 10,0 mmol), tiofenol **48** (1,4 mL; 14 mmol) em 20 mL de CH₂Cl₂, foi adicionado NBS (2,492 g; 14 mmol), sob agitação e à temperatura de 0 °C. Em seguida, mistura reacional foi deixada sob agitação a

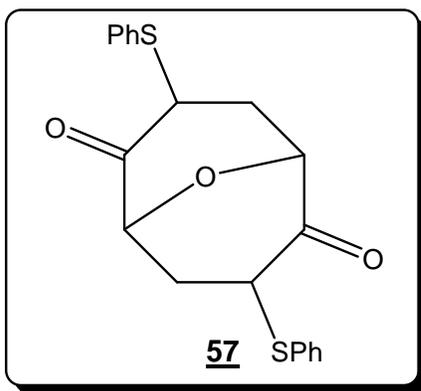
temperatura ambiente por 5 horas, sendo o processo reacional acompanhado por CCD. A reação foi cessada com a adição de água destilada (25 mL) e o material isolado com diclorometano (3 x 10 mL), obtendo um sólido amarelo (p.f. 57,7-58,5 °C; 3,863 g; 10 mmol). Purificou-se o material em coluna Dry-Flash com sílica gel 60 (70-230 mesh) com hexano / acetato de etila 10%. Um sólido amarelado com 0,216 g foi obtido, o qual foi confirmado como dissulfeto de difenila por análise em IV.

6.2.3.2 Reação de α -sulfenilação da dicetona **28** com dissulfeto de difenila.



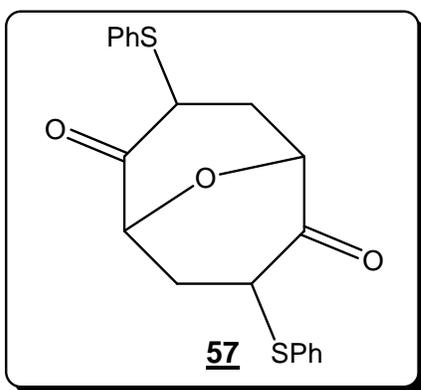
A uma solução de dicetona **28** (0,100 g; 0,649 mmol) e dissulfeto de difenila (PhSSPh) (0,1980 g; 0,9086 mmol) em 15 mL de THF foi adicionada dimetilformamida (DMF) (0,0703 mL; 0,9086 mmol), á temperatura de 0 °C por 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas, sendo o processo reacional acompanhado por CCD. A reação foi cessada com a adição de 15mL de água destilada e o produto reacional isolado com acetato de etila (3 x 10 mL) e evaporado, não houve a obtenção de massa.

6.2.3.3 Reação de α -sulfenilação da dicetona **28** com LDA.



A uma suspensão de diisoprilamida de lítio (LDA) (2,15 mL; 2,0 mmol) em THF (2 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionada a dicetona **28** (0,0607g; 0,4 mmol) previamente solubilizada em THF (2 mL), sendo deixada sob agitação por 50 minutos. Em seguida, adicionou-se gota a gota o PhSSPh (0,3458 g; 1,6 mmol) previamente solubilizado em THF (3 mL). A reação foi acompanhada por CCD por 3 horas. Cessou-se a reação com a adição de solução saturada de NH_4Cl (15 mL) e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 15 mL). Um sólido amarronzado foi obtido (p.f. $57,9\text{-}58,2\text{ }^{\circ}\text{C}$; 0,3414 g, 0,922 mmol).

6.2.3.4 Reação de α -sulfenilação da dicetona **28** com NaClO e tiofenol.



A uma solução de dicetona **28** (1,54 g; 10,0 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foram adicionados hipoclorito de sódio (NaClO) (80 mL; 5%), ácido acético (AcOH) (10mL; 10%) e ácido clorídrico (HCl) (10 mL; 10%). Após 1 hora, a reação foi finalizada com a adição de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) sólido, sendo filtrada e isolada com

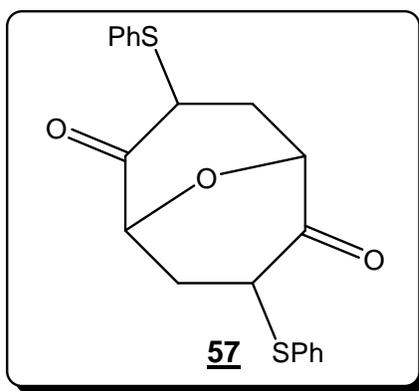
CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) e seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado, obtendo-se um líquido amarelo (0,7752g).

A uma solução de metanol (17,21 mL), carbonato de sódio (Na₂CO₃) (0,440 g) e tiofenol (PhSH) (0,423 mL), sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente, verteu-se dicetona **56** (0,7742 g) solubilizada em metanol (10 mL) e mantida a agitação por 24 horas. Ao término da reação a mistura foi diluída com salina (50 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL) e seca com sulfato de sódio anidro, obtendo um líquido amarelo (0,7708 g). Purificou-se o material em coluna Dry-Flash com sílica gel 60 (70-230 mesh) utilizando hexano / acetato de etila 10%, da qual obteve um líquido amarelo (0,0430g). O líquido foi caracterizado por IV, EM (Vide anexo, pág.: 66).

IV (KBr): 3400; 3040; 1725-1735; 1600-1785; 790-650 cm⁻¹.

EM (m/z): 134; 151; 231; 216.

6.2.3.4 Reação de α -sulfenilação da dicetona **28** com LDA e tiofenol.

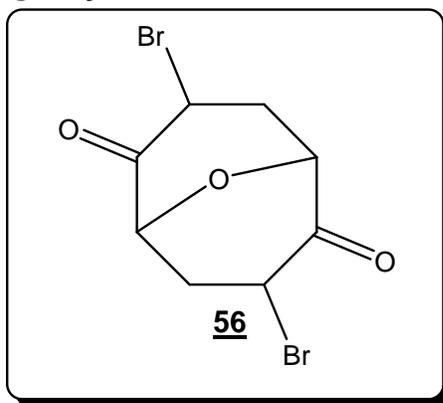


A uma suspensão de LDA (4,53 mL) em THF (5 mL), sob agitação e à temperatura de -20 °C, adicionou-se a dicetona **28** (0,308 g; 2,0 mmol) e o cloreto de tosila (TsCl) (0,7626 g; 4,0 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por 10 minutos e, em seguida, foi deixada à temperatura ambiente por 5 horas. O material foi isolado com acetato de etila (3 x 15 mL) e evaporado.

A uma suspensão de carbonato de potássio (K_2CO_3) (1,2172 g; 8,82 mmol) em THF (50 mL) adicionou-se PhSH (0,604 mL; 5,88 mmol). A mistura permaneceu sob forte agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se a dicetona **56** e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 24 horas. A mistura foi lavada com salina (2 x 5 mL) e as fase orgânicas combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e evaporada, obtendo um sólido amarelado (1,087 g). O material foi submetido à coluna Dry-Flash com sílica gel 60 (70-230 mesh) usando hexano / acetato de etila.

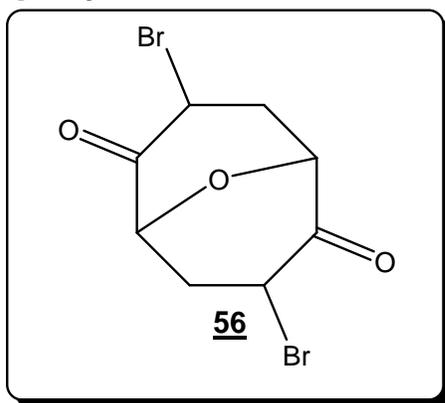
6.2.4 Reações de α -halogenação da dicetona 28.

6.2.4.1 Reação de α -halogenação da dicetona 28 com NBS/ H_2SO_4 .



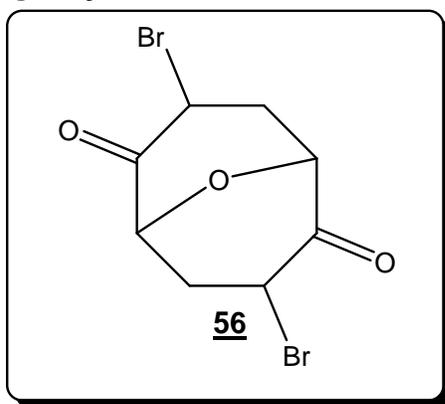
A uma suspensão de dicetona **28** (0,154 g; 1,0 mmol) em água (10 mL), foi adicionado *N*-bromossuccinimida (0,356 g; 2,0 mmol), a mistura reacional aquecida a 60 °C sob agitação constante. Em seguida, adicionou-se H_2SO_4 (40%; 2,0 mmol) e deixado sob agitação contínua por 5 horas. A fase orgânica foi isolada da mistura reacional com acetato de etila (3 x 10 mL), $NaHCO_3$ (2 x 10 mL), seca com Na_2SO_4 , obtendo um líquido escuro (0,200 g; 0,0641 mmol; 64% de rendimento). O material isolado foi analisado em IV (Vide anexo, pág.: 66).

6.2.4.2 Reação de α -halogenação da dicetona **28** com HBr/H₂O₂ em água.



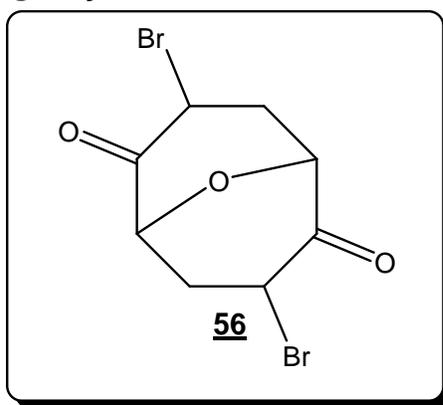
A uma suspensão de dicetona **28** (0,154 g; 1,0 mmol) em água (3,0 mL), a temperatura ambiente e sob agitação constante, foi adicionada uma solução aquosa de HBr 48% (0,0272 mL; 0,5 eq). Após 5 minutos, adicionou-se a solução de H₂O₂ 30% (0,0115 mL; 0,5 eq). O procedimento de adição dos reagentes foi repetido num intervalo de 3 horas e o processo reacional foi acompanhado por CCD. Após 24 horas de reação, adicionou-se à mistura reacional 10 mL da solução de hexano/acetato de etila (20:1). Em seguida, NaHSO₃ foi adicionado para reduzir o Br₂ e o H₂O₂ não reagidos e a solução foi seca com Na₂SO₄ anidro. O material insolúvel foi filtrado e o solvente orgânico concentrado em evaporador rotativo, que gerou um sólido branco (p.f. 250 °C; 0,1061 g; 0,3403 mmol). O sólido branco foi analisado em (Vide anexo, pág.: 66).

6.2.4.3 Reação de α -halogenação da dicetona **28** com NBS/NaOH.



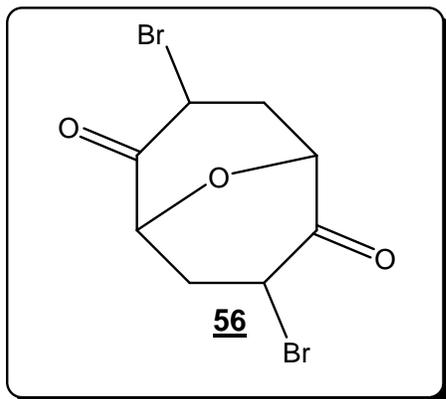
A uma solução de NaOH (0,0324 g; 0,8117 mmol) em *tert*-butanol (20 mL) foi adicionada lentamente a dicetona **28** (0,0500 g; 0,3247 mmol) e solubilizada em 10 mL *tert*-butanol. Em seguida, adicionou-se o NBS (0,0578 g; 0,3247 mmol) e o sistema permaneceu em refluxo por 5 horas. O material foi isolado com acetato de etila (3 x 15 mL) e diclorometano (CH₂Cl₂) (2 x 10 mL), e o solvente foi concentrado em evaporador rotativo, não houve a obtenção de massa.

6.2.4.4 Reação de α -halogenação da dicetona **28** com NBS/NH₄OAc.



A uma solução de dicetona **28** (0,050 g; 0,3247 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado NBS (0,1156 g; 0,6497 mmol) e acetato de amônio (NH₄OAc) (2,5028g; 0,03247 mmol) e a mistura resultante permaneceu sob agitação por 3 horas. O material foi isolado com acetato de etila (15 mL), água destilada (3 x 5 mL), salina (3 x 10 mL) e posteriormente foi seco com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentrado em evaporador rotativo, não houve a obtenção de massa.

6.2.4.5 Reação de α -halogenação da dicetona **28** com NBS/PTSA.



Em uma cápsula de porcelana triturou-se simultaneamente, a dicetona **28** (0,100 g; 0,65 mmol), NBS (0,3468 g; 1,95 mmol) e PTSA (0,0247 g; 0,65 mmol) por 10 min a temperatura ambiente até a fusão. Em seguida, a mistura foi aquecida a 80 °C por 40 minutos. Terminada a reação foi adicionada 5 mL de água destilada e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) sendo a fase orgânica seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado, obtendo um sólido amarelado (p.f. 120,1-121,5 °C; 0,0840 g; 0,2694 mmol). IV (Vide anexo, pág.: 66).

IV (KBr): 3490 cm⁻¹.

6.2.5 Bioensaios

Os bioensaios foram realizados, inicialmente, com a dicetona **28**, para avaliar o potencial biológico desta amostra frente a *E. coli*, *Serratia sp.*, *S. aureus* e *C. Albicans*, em bioensaios *in vitro*, pelo método de difusão em Ágar Mueller Hinton e Sabourad.

A metodologia utilizada foi baseada nos protocolos usuais de técnicas de difusão de disco¹¹¹ dados da literatura e na CLSI (CLSI, 2003). Todos os ensaios foram realizados em triplicata usando cepas ATCC (*American Type Culture Collection*).

¹¹¹ Okura, M. H.; Rende, J. C. Microbiologia: Roteiros de aulas práticas. Tecmed editora, São Paulo, 2008.

6.2.5.1 Preparo do Ágar Mueller-Hinton (AMH)

Foram dissolvidos 38 g de AMH (HIMEDIA®) em 1000 mL de água destilada, autoclavado em 121 °C em 15 lbs.

No preparo do ágar Mueller-Hinton despejou-se o meio recém-preparado e resfriado em placas de Petri de fundo chato, numa superfície horizontal, para garantir uma profundidade uniforme de aproximadamente 4 mm.

6.2.5.2 Preparo do Ágar Sabouraud dextrosado

Dissolveu-se 65 g de Ágar Sabouraud dextrosado (Prodimol biotecnologia S/A) em 1L de água. O meio foi autoclavado a 121°C e derramado em placas de petri estéreis.

6.2.5.3 Preparo dos Micro-organismos

O Preparo do meio bacteriano foi realizado com tempo para crescimento de 18 a 24 horas em ágar e para fungos com tempo para crescimento de 72 horas.

O método do crescimento foi realizado do seguinte modo:

- Selecionou-se 3 a 5 colônias, bem isoladas, do mesmo tipo morfológico da placa de ágar.
- A superfície de cada colônia foi tocada com uma alça de platina flambada e fria, e transferida para um tubo contendo 4-5 mL com o meio de cultura apropriado.
- Incubou-se a cultura em caldo, a 35°C, até alcançar a turbidez de uma solução padrão de McFarland 0,5.

6.2.5.4 Preparo do Inóculo

A quantidade de inóculo a ser utilizada foi padronizada para assegurar a reprodutibilidade do teste, uma vez que a densidade influencia nos resultados obtidos.

A turbidez do meio de cultura foi ajustada de acordo com a solução padrão de McFarland a 0,5, ou seja, a solução salina estéril 0,9 % foi preparada de modo a se obter uma turbidez comparável à da solução padrão de McFarland, o que resultou em uma suspensão contendo aproximadamente de 1 a 2×10^8 UFC/mL.

6.2.5.5 Estriamento

Inicialmente esterilizou as placas de Petri (150X15mm), a partir da limpeza com de solução de hipoclorito de sódio (1%), em seguida lavadas com água e sabão. Posteriormente, borrifou-se álcool sobre as placas e as colocou em presença de luz UV por 20 minutos.

Após a esterilização colocou-se o meio de interesse, ágar Mueller Hinton (AMH) (*Escherenchia coli* e *Staphylococcus aureus*) e ágar Sabouraud (ASD) (*Candida albicans*), com a formação de um filme uniforme sobre a placa. Mantiveram-se as placas invertidas em estufa com temperatura variando de 36-37°C por 24 horas.

As placas foram preparadas seguindo a padronização do CLSI. O swab estéril foi mergulhado no tubo do inóculo e depois retirado o excesso. O estriamento com swab foi realizado em toda superfície do ágar em 3 direções (**Figura 23**), girando a placa aproximadamente 60° cada vez, a fim de assegurar a distribuição uniforme do inóculo.

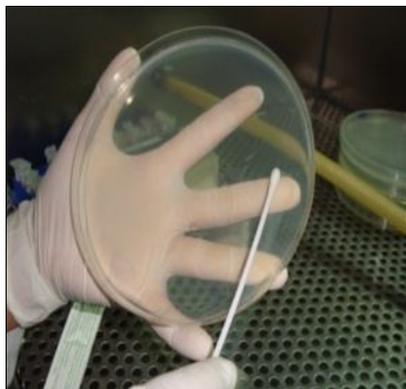


Figura 23 - Estriamento do ágar no fluxo laminar (Fonte: arquivo pessoal)

O solvente DMSO foi usado como controle negativo e não apresentou nenhuma atividade antimicrobiana frente a qualquer microrganismo testado. Para controle positivo antibiótico foram empregados: gentamicina (contra a *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*), e fluconazol (*Candida albicans*).

Prepararam-se soluções estoques de todas as amostras e depois foram realizadas micro diluições de 10, 25, 50 e 150ppm.

Os discos foram umedecidos com as soluções das amostras, sendo os testes feitos em triplicata. As placas com os discos foram incubados em estufa bacteriológica por 24 horas com temperatura de 35 °C. Posteriormente, os diâmetros dos halos de inibição total foram medidos. O halo de inibição foi considerado a área sem crescimento e detectável a olho nu.

7.0 CONCLUSÕES/PERSPECTIVAS

O presente trabalho nos mostrou que reações de sulfenilação são amplamente usadas em inúmeras reações de síntese orgânica. Muitas foram empregadas para sulfenilar dicetonas. No entanto, ao promover a sulfenilação da dicetona **28** em questão pode-se observar que por ser um sistema bicíclico e com uma ponte de epóxido, vários foram problemas encontrados.

Na tentativa de solucionar estas questões, as reações de halogenação foram empregadas por mostrarem alta eficácia em sistemas cetônicos, mas não apresentaram resultados satisfatórios para a nossa molécula.

Os melhores resultados de halogenação e a de sulfenilação (Araújo e colaboradores) poderão ser otimizados na tentativa de aperfeiçoar a metodologia para a síntese dos compostos **56** e **57** e também aumentar o rendimento de cada produto formado.

As reações de sulfenilação com o ânion feniltiolato (PhS^- - espécie altamente nucleofílica) e halogenação serão testadas em condições de micro-ondas.

Os bioensaios realizados com a dicetona **28** verificaram que o composto não apresenta atividade antibacteriana e antifúngica por não haver a formação de halo de inibição em nenhuma das amostras de micro-organismo.

8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Quan, J., *et al.*, Enzyme and Microbial Technology, **2007**, 41, 756.
- 2) Motta, L. F. Estudo teórico das relações estrutura-atividade biológica de uma série de derivados de chalconas, (1,3-difenil-2-propen-1-ona) como agentes anti-plasmodium falciparum (agentes antimaláricos), **2004**. Dissertação (mestrado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- 3) Dias, A.; Corrêa, A. G., Química Nova, **2001**, 24, 236.
- 4) Newman, D. J.; Cragg, G. M., J. Nat. Prod., **2007**, 70, 461.
- 5) Nakata, T.; Macrolide Antibiotics, Academic Press, USA, **2002**, 181.
- 6) Ikeda, H.; Omura, S.; “Macrolide Antibiotics”, Academic Press, USA, **2002**, 285.
- 7) Matsuda, F.; Tomiyoshi, N.; Yanagiya, M.; Matsumoto, T.; Tetrahedron, **1990**, 46, 3469.
- 8) Costa, M. B.; Resck, I. S.; “Síntese racêmica de macrolídeos de 16 membros – precursores da (±) – Pirenoforina – por nitroação hidrolítica de enol éter bicíclico.” Brasília: UnB, **2006**.
- 9) Denis, A, Bretin, F., Fromentin, C., Bonnet, A., Piltan, G., Bonnefoy, A., Agouridas, C., Bioorgan. & Med. Chem., **2000**, 10, 2019.
- 10) Nakamura, Y., Ohto, Y., Murakami, A., Jiwajinda, S., Ohigashi, H., J. Agric. Food Chem., **1998**, 46, 5031.
- 11) Kolczewski, S., Adam, G., Stadler, H., Mutel, V., Wichmann, J., Woltering, T., Bioorgan. & Med. Chem., **1999**, 9, 2173.
- 12) Trost, B. M. Chem. Review, **1978**, 78, 363-382.
- 13) Monson, R. S. “Advancer Organic Synthesis: methods and techniques”, Academic Press, USA, **1971**, 3-16.
- 14) Matsugi, M., *et al*, Tetrahedron Letters, **2001**, 42, 1078.
- 15) Calixto, J. B.; Jr, J. M. S., Gazeta Médica da Bahia, **2008**, 78, 98.
- 16) Montanari, C. A.; Bolzani, V. S., Química Nova, **2001**, 24, 105-111.
- 17) Jr, V. C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J. Química Nova, **2006**, 29, 326.
- 18) Barreiro, E. J., Química Nova, **1991**, 14, 179-188.
- 19) Barreiro, E. J., Química Nova, **2002**, 25, 1172.
- 20) Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G. Revista Estudos Avançados,

2010, 70, 81-83.

- 21) Lipinski, C. A. J Pharmacol Toxicol Meth, **2000**, 44, 235.
- 22) Melo, D. O., Ribeiro, E., Storpitis, S., Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas”, **2006**, 42, 475.
- 23) Morgan, S., *et al*, Health Policy, **2011**, 100, 5.
- 24) Lednicer, D., “New drugs discovery and development”, John Wiley & Sons, Inc., **2007**, 1.
- 25) Vardanyan, R. S., Hruby, V. J..”Synthesis of Essential Drugs”, Elsevier, **2006**, 425.
- 26) Guimarães, D. O., Momesso, L. S., Pupo, M. T., Química Nova, **2010**, 33, 667.
- 27) Saga, T., Yamaguchi, K., JMAJ, **2009**, 52, 105.
- 28) Wright, G. D., Advanced Drug Delivery Reviews, **2005**, 57, 1451
- 29) Borges, A. D. L., *et al*, Química Nova, **2005**, 28, 727.
- 30) Menezes, E. A., Soares, K. P., Nascimento, K. M., Amorim, L. N., Lima Neto, J. G., Cunha, F. A., NewsLab, **2007**, 85,116.
- 31) Pal, S., Tethraedron, **2006**, 62, 3171.
- 32) Woodward, R. B. Angew. Chem., **1957**, 69, 50.
- 33) Monciardini, P., *et al*, FEMS Microbioly Ecology, **2002**, 11.
- 34) Bourboulis, E. J. G., International Journal of Antimicrobial Agents, **2008**, 31, 12.
- 35) Gaynor, M., Mankin, A. S., Current Topics in Medicinal Chemistry, **2003**, 3, 949.
- 36) Retsema, J., Fu, W., International Journal of Antimicrobial Agents, **2001**, 18, 3.
- 37) Zuckerman, J. M., Infect Disease Clinics of North America, **2004**, 18, 621.
- 38) Ball, P. Jornal of Hospital Infection, **1991**, 19, 47.
- 39) Amsden, G. W. Antimicrobial Agents, **2001**, 18, 11.
- 40) Shiomi, K.; Omura, S.; Macrolide Antibiotics, Academic Press, USA, **2002**, 1.
- 41) Katz, L.; Ashley, G. W.; Chem. Rev. **2005**, 105, 499.
- 42) Nakata, T.; Macrolide Antibiotics, Academic Press, USA, **2002**, 181.
- 43) Omura, S.; Macrolide Antibiotics, Academic Press, USA, **1984**, 20
- 44) Nicolaou, K. C. Tetrahedron, **1977**, 33, 683.

- 45) Back, T. G. *Tetrahedron*, **1977**, 33, 3041.
- 46) Paterson, I.; Mansuri, M. M. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3569.
- 47) Roxburg, C. J. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 10749.
- 48) Roxburg, C. J. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 9767.
- 49) Sunazuka, T.; Omura, S.; Iwasaki, S.; Omura, S.; *Macrolide Antibiotics*, Academic Press, USA, **2002**, 99.
- 50) Fisher, P. "Enol ethers-structure, synthesis and reactions", John Wiley & Sons. Ltd, **1980**, 763.
- 51) Stork, G.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1775.
- 52) Milata, V., *Acta Chimica Slovaca*, **2008**, 1, 221-237.
- 53) Park, H., *et al*, *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 4579.
- 54) Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 1078.
- 55) Mahajan, J. R.; Ferreira, G. A. L.; Araújo, H. C.; *Synthesis*, **1973**, 313.
- 56) Araújo, H. C.; Ferreira, G. A. L.; Mahajan, J. R.; *J. Chem. Soc., Perkin*, **1974**, 2257.
- 57) Mahajan, J. R.; Ferreira, G. A. L.; Araújo, H. C.; Nunes, B.; *Tetrahedron Letters*, **1974**, 3025.
- 58) Mahajan, J. R.; Ferreira, G. A. L.; Araújo, H. C.; Nunes, B.; *Synthesis*, **1976**, 112.
- 59) Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; *Synthesis*, **1976**, 111.
- 60) Mahajan, J. R.; *Synthesis*, **1976**, 110.
- 61) Mahajan, J. R.; Monteiro, M. B.; *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1978**, 51, 1207.
- 62) Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; *Synthesis*, **1978**, 228.
- 63) Mahajan, J. R.; Carvalho, H.; *Synthesis*, **1979**, 518.
- 64) Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; *Ciênc. Cult.*, **1980**, 32, 893.
- 65) Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; *Synthesis*, **1980**, 64.
- 66) Mahajan, J. R.; Resck, I. S.; *Synthesis*, **1980**, 998.
- 67) Mahajan, J. R.; Monteiro, M. B.; *J. Chem. Research (S)*, **1980**, 264.
- 68) Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; *Synthesis*, **1981**, 49.
- 69) Mahajan, J. R.; Araújo, H. C. PI 8108358 (1981); *Chem. Abstr.*, **1984**, 100, 138981k
- 70) Mahajan, J. R.; Araújo, H. C.; Resck, I. S.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **1990**, 3, 119.
- 71) Mahajan, J. R.; Botelho, J. R.; Resck, I. S.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **1990**, 1, 13.
- 72) Mahajan, J. R.; Silva, C. R.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **1990**, 1, 3.

- 73) Martins, M. A. P., *et al*, Química Nova, **1994**, 17, 24.
- 74) Benjamin, B.; Matthieu, C.; Patrice, F.; Peter, G. G., David, G. Tetrahedron Letters, **2008**, 49, 747.
- 75) Satam, V., *et al*, Tetrahedron, **2010**, 66, 7659.
- 76) Tojo, G.; Fernández, M. "Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones". Springer, **2006**, 46-54.
- 77) Duschek, A., Kirsch, S.F., Angew. Chem. Int., **2011**, 50, 1525.
- 78) Trost, B.M., Chemical Reviews, **1978**, 78, 363-382.
- 79) Solladié, G., Carreño, M. C., "Organosulfur Chemistry: Optically active β -keto sulfoxides and analogues in asymmetric synthesis", Academic Press, USA, **1995**, 1.
- 80) Kita, Y., *et al*, Tetrahedron Letters, **2001**, 42, 1077.
- 81) Wang, W., *et al*, Tetrahedron Letters, **2004**, 45, 8229.
- 82) Huang, C., *et al*, Tetrahedron Letters, **2000**, 41, 3911.
- 83) Concellón, C., *et al*, Tetrahedron, **2012**, 68, 6438.
- 84) a) Yadav, J. S., *et al*, Tetrahedron Letters, 2008, 49, 3015-3018. b) Piovan, L., "Biotransformação de Compostos Funcionalizados por fungos basidiomicetos e desmetilação/desalquilação de aminas terciárias por fungos *Aspergillus terreus*", Dissertação de Mestrado (Instituto de Química – USP), **2007**, 88-89.
- 85) Enders, D. *et al*. Synthesis, **2011**, 2, 281.
- 86) Silva, K.C., "Estudo das Atividades Antimicrobiana, Genotóxica e Citotóxica de Enóis Éteres – Um Importante Intermediário na Síntese de Macrolídeos", 54f. Monografia – Universidade Estadual de Goiás, **2009**.
- 87) Farah, C. R. T., "Teste de Toxicidade Aguda: Monitoração da Respiração da Bactéria *Klebsiella oxytoca* usando um Sistema FIA/Conduítmétrico." Dissertação de MSc., Universidade Estadual de Campinas, Campinas, **2001**.
- 88) Pileggi, M., Carvalho, M. P., Amorim, C. A., Oliveira, S. C., Endler, A. L., "Teste de eficiência da própolis no combate a bactérias patogênicas das vias respiratórias." UEPG Ci. Bio. Saúde, Ponta grossa, **2003**, 20.
- 89) Gimenez, S. M. N., "Ensaio de Toxicidade Aguda usando *E. coli* como Organismo Teste." Tese de DSc., Universidade Estadual de Campinas, Campinas, **1994**.
- 90) Riley, S. P., Woodman, M. E., Stevenson, B. John Wiley & Sons. Ltd, **2008**, 309.

- 91) Baron, S. Medical Microbiology. 4th edition. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8448/#A749> acessado em fevereiro de 2012.
- 92) Gest, H. *A.S.M News*, **2004**, 70, 269.
- 93) Madigan, M. T.; Martinko, J. M.; Dunlap, P. V.; Clark, D. P. Microbiologia de Brock, Artmed, 12º Ed., **2010**.
- 94) Pelczar Jr, M. J.; Chan, E. C. S.; Krieg, N. R. Microbiologia: Conceitos e Aplicações, vol 1. Ed. Makron, **1996**.
- 95) Peterson, R.L.; Massicotte, H.B.; Melville, L.H. Mycorrhizas: anatomy and cell biology. CABI: NRC Research Press, **2004**.
- 96) Yunes, R. A.; Pedrosa, R. C.; Cechinel Filho, V., *Química Nova*, **2001**, 24, 147.
- 97) Freitas, B. R.; Ostrosky, E. A.; Mizumoto, M. K.; Lima, M. E. L.; Kanero, T. M.; Nishikawa, S. O. *Rev. Bras. de Farmacognosia*, **2008**, 18, 301-307.
- 98) Bauer, A. W.; Kirby, W. M. M.; Sherris, J. C.; Turk, M. *Am. J. Clin.Pathol.*, **1966**, 45, 493.
- 99) Alves, E. G.; Vinholis, A. H. C.; Casemiro, L. A.; Jacometti, N. A.; Furtado, C.; Silva, M. L. A.; Cunha, W. R.; Martins, C. H. G. *Química Nova*, **2008**, 31, 1224.
- 100) Rios, J. L.; Recio, M. C.; Villar, A.; *J. Ethnopharmacol*, **1988**, 23, 127.
- 101) Hegemann, K.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2181.
- 102) Lafont, P.; Vivant, G. C.A. **Patente 1964**, 60, 2803c.
- 103) Frazer, A. H. C. A. **Patente 1968**, 68, 2819b.
- 104) Duthaler, R. O.; Wicker, K.; Ackermann, P.; Ganter, C.; *Helv. Chim. Acta*, **1972**, 55, 1809.
- 105) Podgorsek, A., *et al*, *Green Chemistry*, **2007**, 9, 1216.
- 106) John, H., John, N. B., *Canadian Journal of Chemistry*, **1972**, 50, 2390.
- 107) Kiyoshi, T., *et al*, *Chem. Commun*, **2004**, 470.
- 108) Pravst, I., Zupan, M., Stavber, S., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 5196.
- 109) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3º ed., Pergamon Press, New York, **1988**.
- 110) Harwood, L. M.; *Aldrichimica Acta*, **1985**, 18, 25.
- 111) Okura, M. H.; Rende, J. C. *Microbiologia: Roteiros de aulas práticas*. Tecmed editora, São Paulo, **2008**.

ANEXOS

9.0 ANEXOS

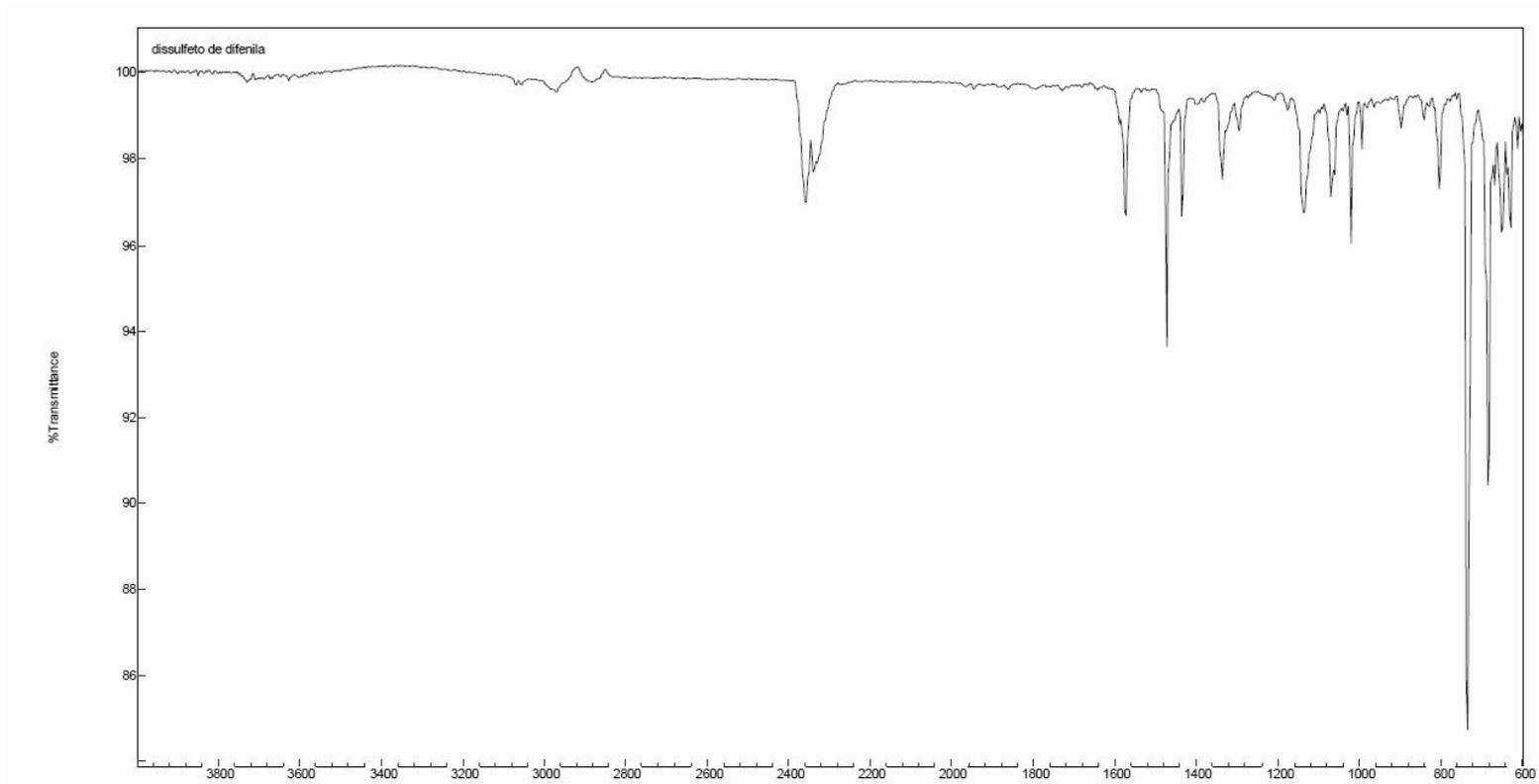


Figura 17 – Espectro de infravermelho do composto dissulfeto de difenila.

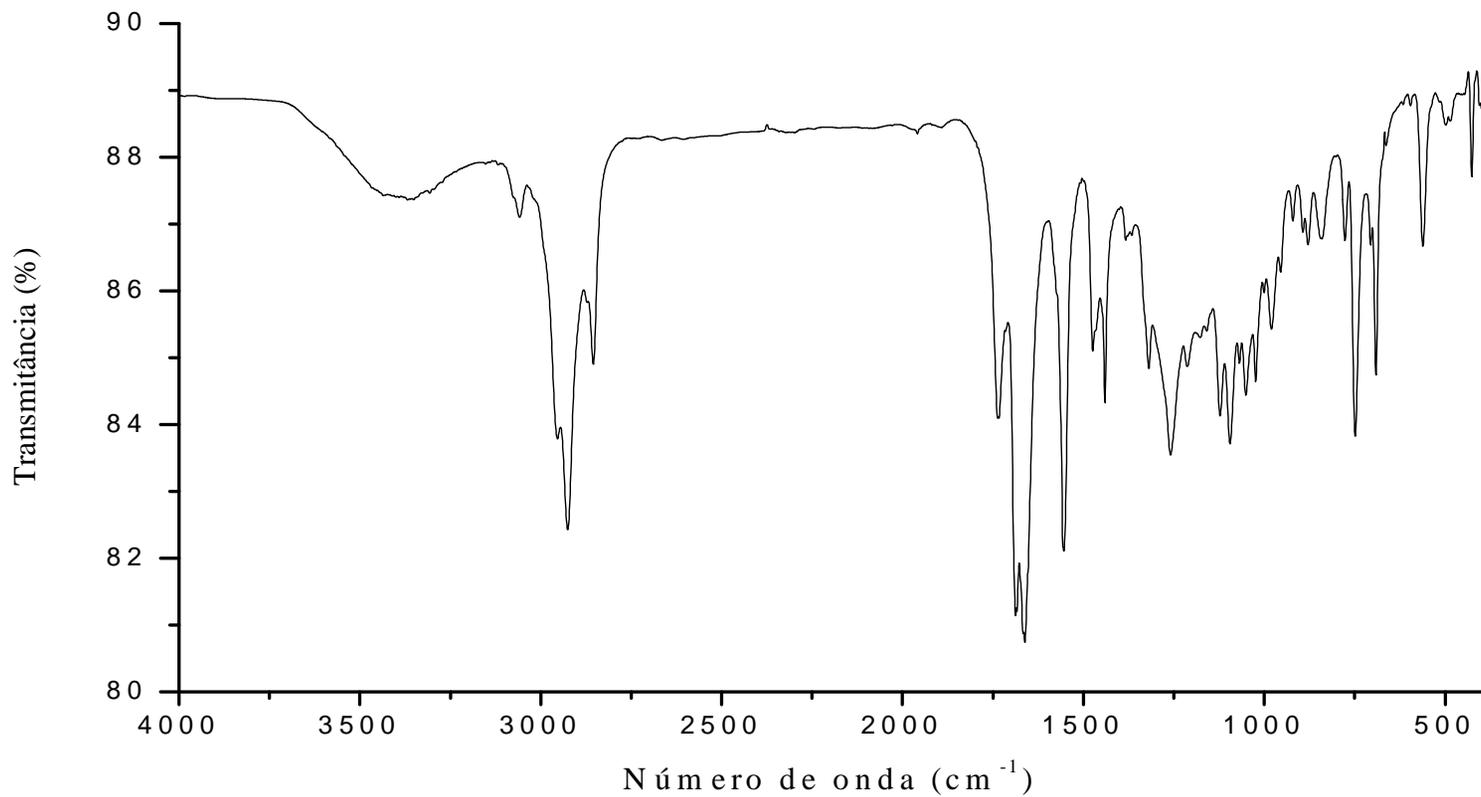


Figura 18 – Espectro de Infravermelho da reação de sulfenilação a partir da dicetona **56**.

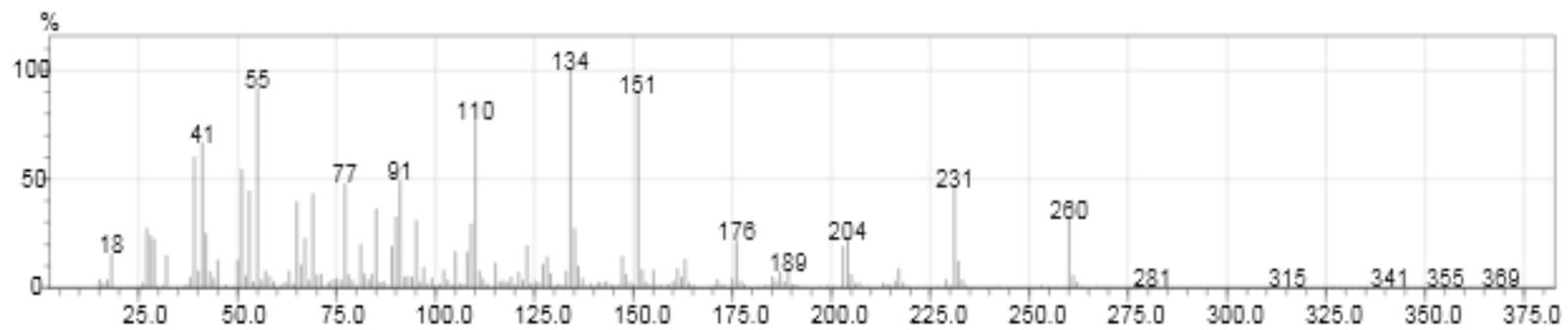


Figura 19 – Espectro de massa da reação de α -sulfenilação a partir da dicetona **56**.

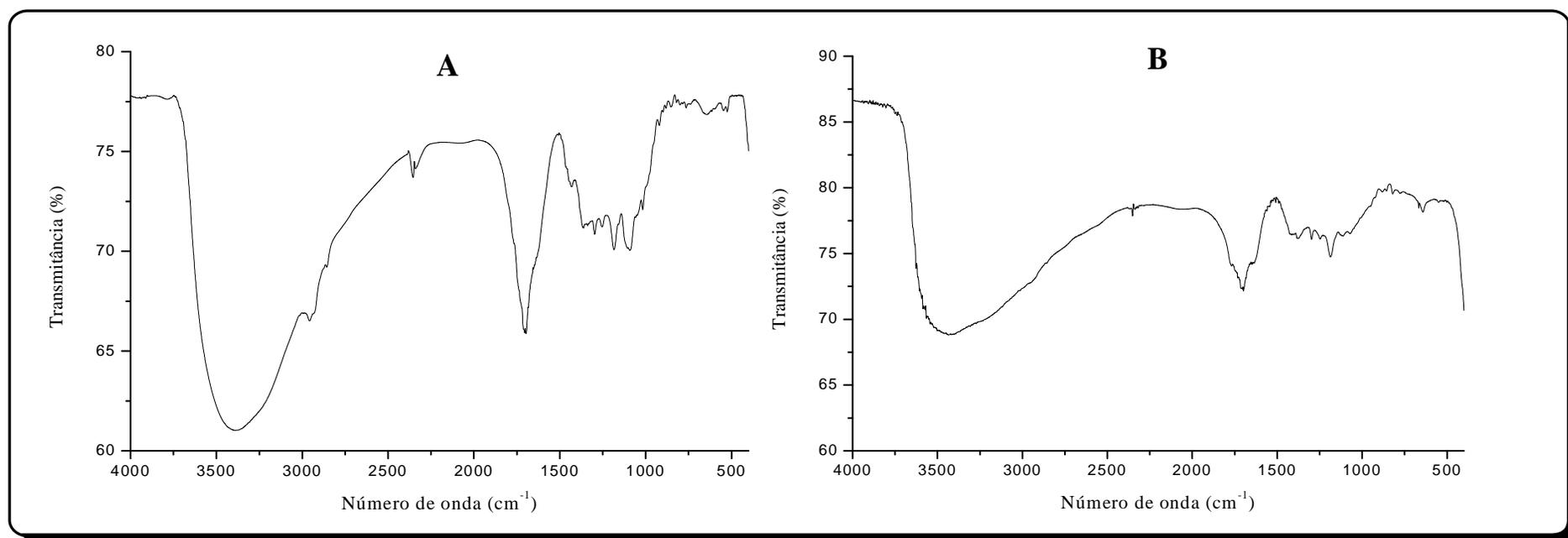


Figura 20 – Espectros de infravermelho das reações de α -halogenação da dicetona **28** pertencentes às sínteses com a) NBS/H₂SO₄ e b) H₂O₂/HBr, respectivamente.

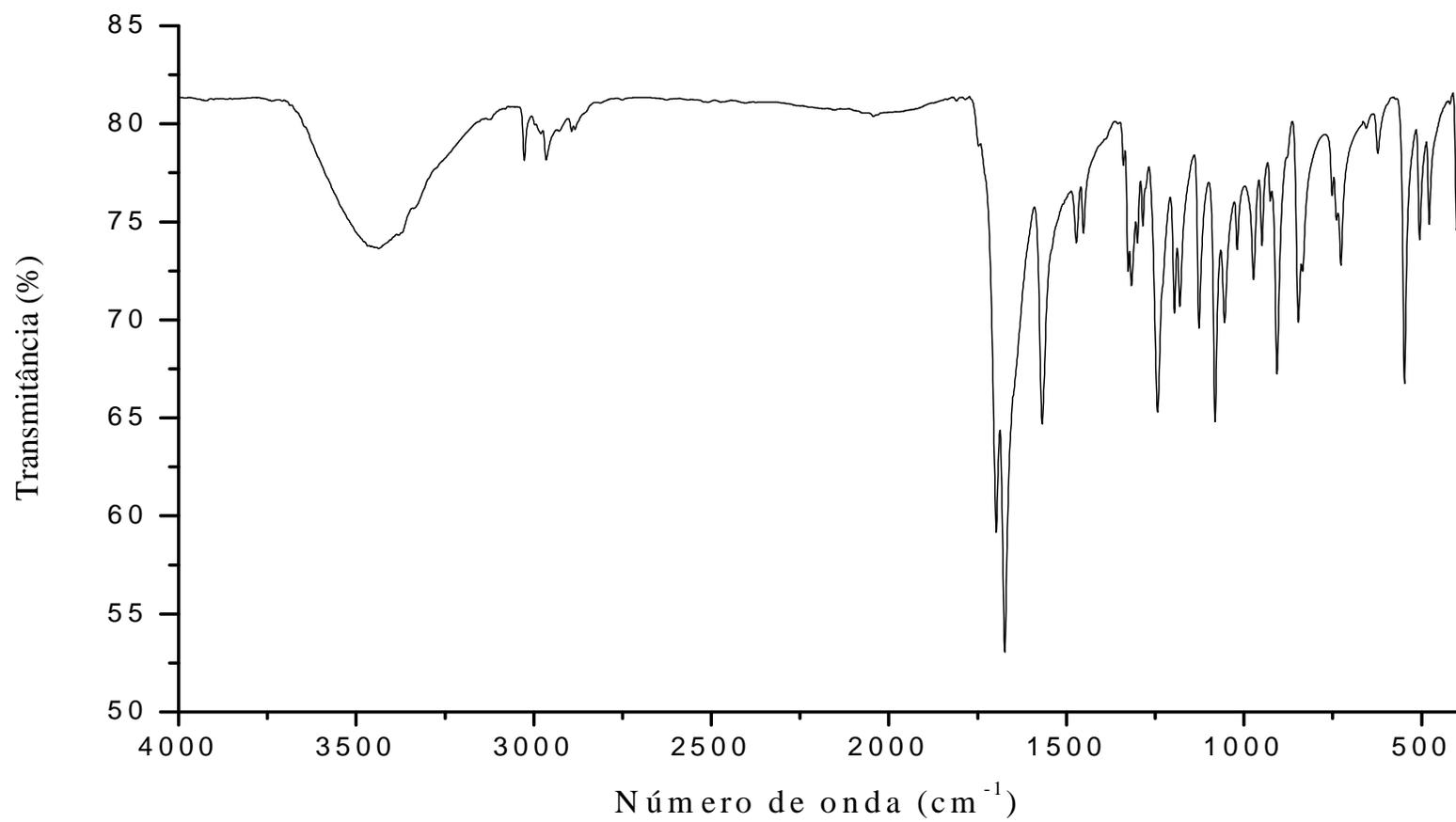


Figura 21 - Infravermelho referente a reação utilizando a metodologia proposta por Pravst e colaboradores.