

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Pós-Graduação em Química

Celso de Oliveira Rezende Júnior

**SÍNTESE DE CANDIDATOS A NOVOS  
INIBIDORES DA ENZIMA *HIV-INTEGRASE***

**Juiz de Fora  
2010**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Celso de Oliveira Rezende Júnior

# SÍNTESE DE CANDIDATOS A NOVOS INIBIDORES DA ENZIMA *HIV-INTEGRASE*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

**Juiz de Fora**

**2010**

*Dedico esse trabalho à minha querida mãe (in memoriam) pelos poucos momentos de convívio que se tornaram inesquecíveis para mim. Pelo carinho, dedicação e amor que me fez, faz e sempre fará sentir protegido.*

## AGRADECIMENTOS

*Ao meu pai e meus avôs Arlindo e Nadir, que juntos sempre batalharam para o meu melhor.*

*À minha avó Firmina pelo exemplo de sabedoria, alegria e carinho.*

*Aos meus tios, que contribuíram no meu desenvolvimento e criação.*

*À minha namorada Tallita que contribui muito na minha estabilidade e me proporciona momentos de muitas felicidades e à seus familiares pelo carinho, confiança e apoio, me fazendo sentir como parte da família.*

*Ao Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida pela orientação, ensinamentos, dedicação e estímulo no desenvolvimento da minha carreira científica.*

*Ao meu irmão Guto pela companhia sempre presente, e que juntamente com o William contribuíram diretamente na parte prática dessa dissertação.*

*À Prof. Dra. Mara Rubia Costa Couri pelos ensinamentos, disponibilidade e contribuições diretas na realização dessa dissertação.*

*À Profa. Dra. Mirreile Le Hyaric pela disponibilidade de seu laboratório para realização de parte desse trabalho.*

*Ao Maurício pela realização de alguns espectros de RMN, na França.*

*Aos meus amigos e companheiros de longa data Diego pinta e Mezenga.*

*Aos meus amigos, conquistados na faculdade, Vitão, Clarinha, Fábio, Camila, João, Lucas e Tatiane, que me proporcionaram momentos de muitas alegrias.*

*Aos demais colegas do Nupeq: Cris, Marcelão, Marculino, Roberta, Patricia, Raquel, Bianca, Luana, Joana, Gustavo, Zão, Mafrão, Juliana, Arturene, Elgte, Sherek,*

*Betinho, Douglas, Elaine, Taís, Guilherme, Samira, Angelina, Rafaela, Bob entre outros que passaram pela UFJF.*

*Aos professores e funcionários do Instituto de Química.*

*Ao CNPq pela bolsa concedida.*

*“O prazer do trabalho aperfeiçoa a obra”*

*Aristóteles*

## RESUMO

Este trabalho trata da síntese de cicloexanopolióis derivados do ácido quínico, esterificados com os ácidos cafeico e gálico. Esses compostos são candidatos a novos agentes antivirais, principalmente como inibidores da enzima HIV-integrase, devido à semelhança estrutural com os derivados dicafeoil-cicloexanodiolis e ácidos dicafeoil-quínicos, potentes inibidores dessa enzima. A partir de reações de esterificação, proteção e desproteção de compostos fenólicos e cicloexanopolióis foram sintetizados 41 compostos, sendo 26 inéditos. As reações de proteção e desproteção seletivas das hidroxilas foram realizadas com sucesso. Na benzilação dos compostos (1R,2S,3R,5S)-1,2-O-cicloexilideno-1,2,3,5-tetraidroxícicloexano e (1R,2S,3R,5R)-1,2-O-cicloexilideno-1,2,3,5-tetraidroxícicloexano a metodologia por transferência de fase se mostrou mais eficiente do que a metodologia convencional. Na tentativa de clivagem seletiva dos grupos benzila dos compostos (1R,2S,3R,5S)-1,2-di-O-(3',4'-di-O-acetil)-cafeoil-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxícicloexano e (1R,2S,3R,5R)-1,2-di-O-(3',4'-di-O-acetil)-cafeoil-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxícicloexano foram utilizadas quatro metodologias diferentes obtendo-se, para cada uma, a clivagem de grupos protetores diferentes. As estruturas dos compostos obtidos foram elucidadas por espectroscopia na região do infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , além da caracterização por ponto de fusão e poder rotatório específico. Alguns compostos finais foram encaminhados para testes anti-herpes (HSV-1 e HSV-2) e para avaliação das propriedades antioxidantes e antiparasitárias e serão encaminhados para testes anti- HIV-integrase.

Palavras-chave: HIV-integrase. Ácidos cafeoil-quínicos. Cicloexanopolióis. Ácido cafeico. Ácido gálico.

## ABSTRACT

This work describes the synthesis of cyclohexanepoliols derived from quinic acid, esterified with caffeic and gallic acids. These compounds are candidates as new antiviral agents, particularly as inhibitors of HIV integrase, due to their structural similarity to dicaffeoyl cyclohexanediols and dicaffeoyl quinic acid derivatives, potent inhibitors of this enzyme. We synthesized 41 compounds using reactions of esterification, protection and deprotection of phenolic and cyclohexanepoliol derivatives. The reactions of protection and selective deprotection of the hydroxyl groups were performed successfully. In the benzylation of compounds (1R, 2S, 3R, 5S)-1,2-O-cyclohexylidene-1,2,3,5-tetrahydroxycyclohexane and (1R, 2S, 3R, 5R)-1,2-O-cyclohexylidene-1,2,3,5-tetrahydroxycyclohexane the methodology employing phase transfer was more efficient than the conventional method. In an attempt to cleave selectively the benzyl groups of compounds (1R, 2S, 3R, 5S)-1,2-di-O-(3',4'-di-O-acetyl)-caffeoyl-3,5-di-O-benzyl-1,2,3,5-tetrahydroxycyclohexane and (1R, 2S, 3R, 5R)-1,2-di-O-(3',4'-di-O-acetyl)-caffeoyl-3,5-di-O-benzyl-1,2,3,5-tetrahydroxycyclohexane four different methodologies were used. Each procedure led to cleavage of different protecting groups. The structures of the compounds were characterized by infrared spectroscopy,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, melting point and specific optical rotation. Final compounds were sent for testing against herpes (HSV-1 and HSV-2) and biological evaluation of their antiparasitic and antioxidant properties and will be referred for testing against HIV integrase.

Keywords: HIV-integrase. Caffeoyl quinic acid. Cyclohexanepoliols. Caffeic acid. Gallic acid.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- AIDS = Acquired immunodeficiency syndrome
- CCD = Cromatografia em camada delgada
- CCDS = Cromatografia em camada delgada de sílica
- CDI = Carbonildiimidazol
- COSY = COrelated SpectroscopY
- DAHP = 3-desoxi-arabinoheptulonato-7-fosfato
- DCC = Dicicloexilcarbonildiimina
- DMAP = Dimetilaminopiridina
- DMF = Dimetil-formamida
- DNA = Deoxyribonucleic acid (ácido desoxiribonucleico)
- FM = Fórmula molecular
- HAART = Highly active antiretroviral therapy (Terapia antiretroviral de potente ação)
- HIV = Human immunodeficiency virus (vírus da imunodeficiência humana)
- ICSN/CNRS = Institut de chimie des substances naturelles/Centre national de la recherche scientifique
- IV = Infravermelho
- M = mol/L
- MM = Massa molar
- pi = Piridina
- PF = Ponto de fusão
- RMN de  $^1\text{H}$  = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- RMN de  $^{13}\text{C}$  = Ressonância magnética nuclear de carbono 13
- RNA = Ribonucleic acid (ácido ribonucleico)
- t.a. = Temperatura ambiente
- THF = Tetraidrofurano
- TMS = Tetrametilsilano
- d = Duplete
- dd = Duplete duplo
- $J$  = Constante de acoplamento
- m = Multiplete
- s = Simpleto
- sl = Sinal largo

t = Tripleto

td = Dupleto triplo

$\delta$  = Deslocamento químico

## SUMÁRIO

<b>Capítulo 1 Introdução</b> .....	12
1.1 Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA, do inglês, AIDS).....	12
1.2 Vírus da imunodeficiência humana (VIH, do inglês, HIV).....	13
1.3 Tratamento.....	16
1.4 HIV integrase e catecois.....	18
1.5 Ácidos cafeoilquínicos.....	20
1.6 Ácido quínico.....	22
<b>Capítulo 2 Objetivos e plano de síntese</b> .....	23
<b>Capítulo 3 Resultados e discussão</b> .....	28
3.1 Preparação dos cloretos de ácido.....	28
3.1.1 Síntese e caracterização de <b>29</b> e <b>31</b> .....	29
3.1.2 Síntese e caracterização de <b>30</b> e <b>32</b> .....	33
3.1.3 Síntese e caracterização de <b>33</b> .....	34
3.1.4 Síntese e caracterização de <b>34</b> .....	37
3.1.5 Síntese e caracterização de <b>35</b> .....	39
3.2 Separação dos compostos de <b>36</b> e <b>41</b> .....	40
3.3 Síntese e caracterização de <b>37</b> , <b>38</b> , <b>42</b> e <b>43</b> .....	44
3.4 Síntese e caracterização de <b>39</b> , <b>40</b> , <b>44</b> e <b>45</b> .....	51
3.5 Síntese e caracterização de <b>46</b> e <b>52</b> .....	54
3.6 Síntese e caracterização de <b>47</b> e <b>53</b> .....	59
3.7 Síntese e caracterização de <b>48</b> , <b>49</b> , <b>54</b> e <b>55</b> .....	65
3.8 Síntese e caracterização de <b>51</b> e <b>57</b> .....	70
3.9 Síntese e caracterização de <b>50</b> e <b>56</b> .....	73
3.10 Síntese e caracterização de <b>81</b> e <b>82</b> .....	82
3.11 Síntese e caracterização de <b>58</b> .....	85
3.12 Síntese e caracterização de <b>59</b> .....	91
3.13 Síntese e caracterização de <b>60</b> e <b>61</b> .....	94
3.14 Síntese e caracterização de <b>62</b> e <b>63</b> .....	97

<b>Capítulo 4 Conclusões.....</b>	<b>101</b>
<b>Capítulo 5 Parte experimental.....</b>	<b>104</b>
5.1 Materiais e métodos.....	104
5.2 Purificação de solventes.....	104
5.3 Síntese e caracterização.....	105
5.3.1 Obtenção de <b>29</b> e <b>31</b> .....	105
5.3.2 Obtenção de <b>33</b> .....	108
5.3.3 Obtenção de <b>34</b> .....	109
5.3.4 Obtenção de <b>30</b> , <b>32</b> e <b>35</b> .....	110
5.3.5 Obtenção de <b>36</b> e <b>41</b> .....	112
5.3.6 Obtenção de <b>37</b> , <b>38</b> , <b>42</b> e <b>43</b> .....	114
5.3.7 Obtenção de <b>39</b> , <b>40</b> , <b>44</b> e <b>45</b> .....	120
5.3.8 Obtenção de <b>46</b> e <b>52</b> .....	125
5.3.9 Obtenção de <b>47</b> e <b>53</b> .....	128
5.3.10 Obtenção de <b>48</b> , <b>49</b> , <b>54</b> e <b>55</b> .....	131
5.3.11 Obtenção de <b>51</b> e <b>57</b> .....	136
5.3.12 Obtenção de <b>50</b> e <b>56</b> .....	139
5.3.13 Obtenção de <b>58</b> .....	141
5.3.14 Obtenção de <b>59</b> .....	143
5.3.15 Obtenção de <b>60</b> e <b>61</b> .....	145
5.3.16 Obtenção de <b>62</b> e <b>63</b> .....	148
5.3.17 Obtenção de <b>70</b> .....	151
5.3.18 Obtenção de <b>77</b> e <b>78</b> .....	153
5.3.19 Obtenção de <b>81</b> e <b>82</b> .....	155
5.3.20 Obtenção de <b>83</b> .....	159
<b>Capítulo 6 Referências bibliográficas.....</b>	<b>161</b>

## 1. Introdução

### 1.1. Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA, do inglês, AIDS)

A Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA ou, do inglês, AIDS) consiste em um conjunto de sintomas e infecções em seres humanos resultantes do dano específico do sistema imunológico ocasionado pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH ou, do inglês HIV). O HIV é um retrovírus, ou seja, um vírus com genoma de RNA, que infecta as células e, através da sua enzima transcriptase reversa, produz uma cópia do seu genoma em DNA que pode integrar-se ao genoma do hospedeiro.<sup>1,2</sup>

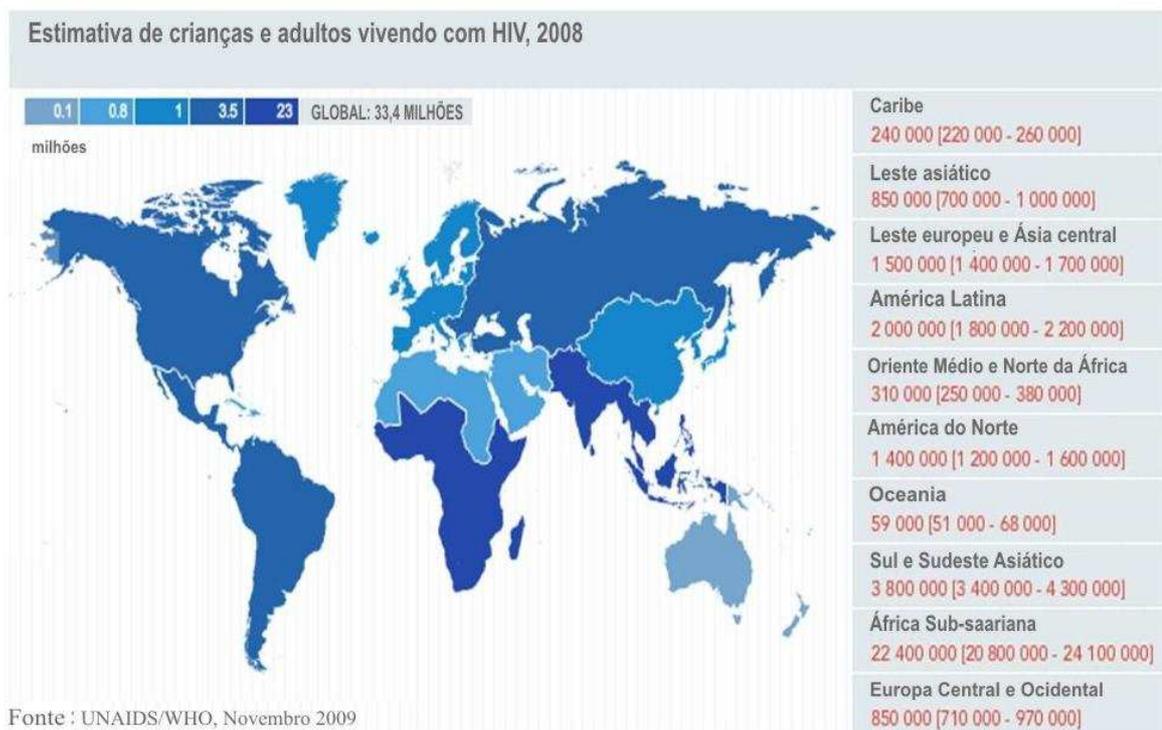
O alvo principal são os linfócitos TCD4, células responsáveis pelas defesas do organismo.<sup>1,3</sup> Assim que o número destes linfócitos diminui abaixo de certo nível, é possível o colapso do sistema imune, tornando o indivíduo cada vez mais susceptível a tipos raros de cânceres como sarcoma de Kaposi e linfoma cerebral e às doenças oportunistas, dessas, a pneumonia provocada pelo protozoário *Pneumocystis carinii* é a mais comum, detectada em cerca de 57% dos casos. Tuberculose, toxoplasmose, criptococose e as afecções provocadas por citomegalovírus são outras infecções freqüentemente encontradas nos indivíduos imunodeprimidos.<sup>4</sup> A infecção pelo HIV ocorre anos antes do paciente apresentar os sintomas dessas doenças oportunistas.<sup>5</sup>

As primeiras infecções do indivíduo contaminado com o HIV podem ser associadas com doenças clínicas, caracterizadas por sintomas como, febre, dor de cabeça, emagrecimento, diarreia, dentre outros, que persistem de 3 a 14 dias. A viremia logo alcança um estágio constante que pode persistir por meses ou anos. O vírus mesmo nesse estágio é muito ativo, replicando e infectando novos linfócitos. Finalmente, o número de linfócitos diminui e a carga viral aumenta para um nível crítico, estabelecendo-se assim a AIDS.<sup>5</sup>

A AIDS foi diagnosticada pela primeira vez em 1981, nos EUA, quando um aumento da incidência de raras infecções oportunistas, tais como, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi foram reportados em pacientes imunodeprimidos.<sup>3,4,5</sup> Em 1983 o vírus responsável por essa doença foi isolado na França, a partir de pacientes infectados. Como doença nova, de transmissão,

sobretudo sexual e por sangue contaminado, essa virose gerou uma pandemia, que se propagou pelo mundo (Figura 1).<sup>6</sup>

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 33 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus HIV em todo o mundo, sendo que a África Subsaariana possui 22 milhões de infectados e a Ásia, cerca de 4 milhões de casos.<sup>7</sup> A AIDS não tem cura e já matou cerca de 20 milhões de pessoas desde o início da epidemia. Apesar de recentes avanços no desenvolvimento de drogas e no acesso aos medicamentos anti-retrovirais, a AIDS matou, em 2008, cerca de 2 milhões de pessoas, e 2,7 milhões foram infectadas pelo vírus HIV.<sup>6</sup> No Brasil, de 1980 a junho de 2009 foram registrados 545 mil casos de AIDS, durante esse período 217 mil mortes ocorreram em decorrência da doença.<sup>8</sup>



**Figura 1** Estimativa da incidência de pessoas contaminadas com o HIV em 2008<sup>6</sup>

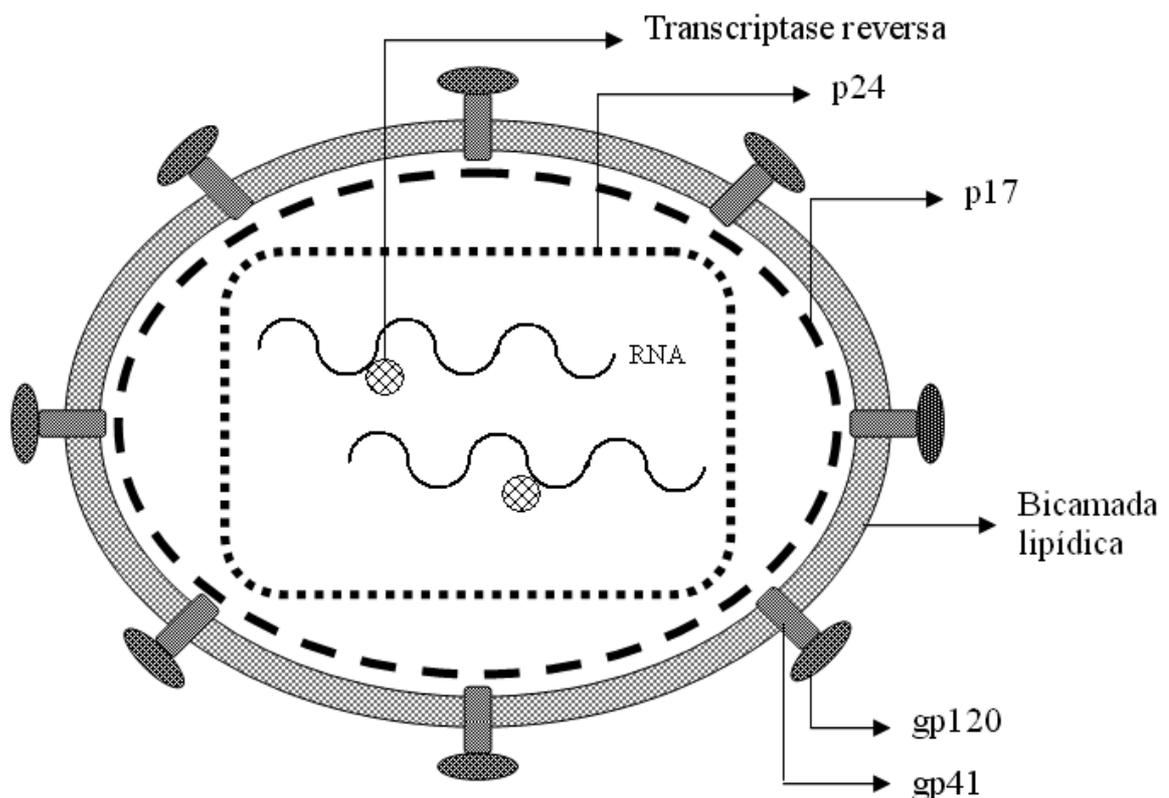
## 1.2 Vírus da imunodeficiência humana (VIH, do inglês, HIV)

O HIV é um retrovírus com genoma RNA, da Família *Retroviridae* (retrovírus) e subfamília *Lentivirinae* que se apresenta sob duas formas, HIV-1 e HIV-2, com características semelhantes.<sup>9</sup>

Supõe-se que o HIV-1 e o HIV-2 tenham origem Africana devido a presença, na região, de numerosos retrovírus de primatas não-humanos que apresentam grande similaridade com o HIV.<sup>9</sup>

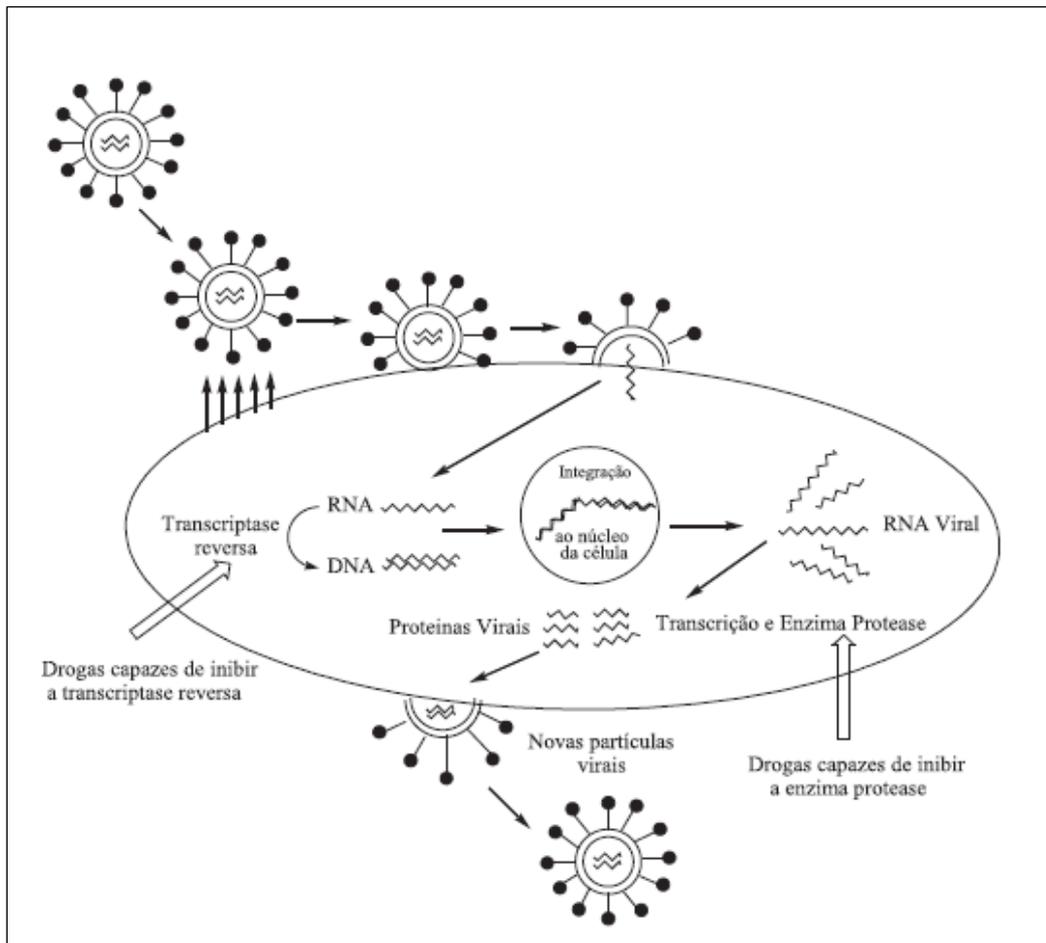
As estruturas morfológicas dos vírus tipo 1 e 2 incluem proteínas estruturais e funcionais e um genoma de RNA protegidos pelo envelope viral. O envelope é constituído por uma bicamada lipídica e contém uma proteína complexa, conhecida como *env*. Esta proteína é constituída pelas glicoproteínas gp41, transmembranar e gp120, exposta à camada externa do envelope (Figura 2).<sup>1</sup>

Na camada interior o HIV possui a proteína viral denominada p17 (matriz) e, envolvido por esta proteína, está o capsídeo composto pela p24. Na parte mais interna encontram-se os elementos mais importantes: dois filamentos simples de RNA, a proteína p7 (nucleocapsídeo) e três enzimas essenciais, p51 (transcriptase reversa), p11 (protease) e p31 (integrase) (Figura 2).<sup>1</sup>



**Figura 2** Morfologia do vírus HIV<sup>1</sup>

As enzimas transcriptase reversa, integrase e protease desempenham papéis fundamentais na replicação do vírus dentro da célula infectada (Figura 3).



**Figura 3** Ciclo de replicação do vírus HIV<sup>8</sup>

O primeiro passo para o início da infecção é a ligação da partícula viral a receptores específicos na superfície da célula alvo. No caso de retrovíruses e outros vírus com envelope, a interação com o receptor celular é mediada por uma glicoproteína do envelope. A proteína responsável pelo reconhecimento do HIV por suas células alvo é a gp120. O principal correceptor para HIV-1 é o CD4, uma proteína expressa na superfície de células T e macrófagos primários. A proteína gp120 liga-se ao receptor CD4 com alta afinidade (Figura 3).<sup>10</sup>

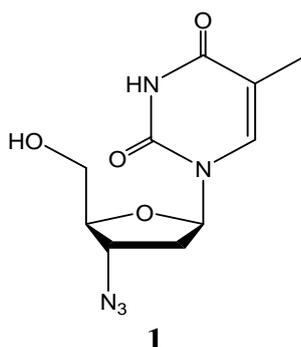
Após a ligação à membrana celular, a proteína gp120 dissocia-se da proteína gp41, que passa por modificações conformacionais que promovem a fusão vírus-célula, permitindo a entrada do capsídeo na célula. Um resíduo peptídico N-terminal hidrofóbico, rico em glicina, presente na gp41 parece iniciar a fusão, enquanto a região transmembranar é importante tanto para a fusão quanto para a ancoragem da proteína *env* na membrana viral (Figura 3).<sup>10</sup>

Após a fusão, o capsídeo do vírion é então desencapado em um processo que consiste na liberação no citoplasma do conteúdo do capsídeo, o RNA genômico e enzimas virais, o que se faz necessário para a etapa posterior, a transcrição reversa. A transcriptase reversa (RT) promove a síntese de uma cópia de DNA de fita dupla. Seguindo-se a transcrição reversa, a ação de uma terceira enzima viral, a integrase (IN), resulta na integração estável do DNA viral no DNA cromossômico em um processo de duas etapas. A primeira etapa, chamada de processamento 3', que consiste na remoção de dois nucleotídeos das terminações 3' do DNA viral. No passo seguinte, chamado de transferência de fita de DNA, duas transesterificações integram as terminações do DNA viral no cromossomo hospedeiro, estabelecendo um pró-vírus e completando assim a fase pré-integrativa (Figura 3).<sup>10</sup> Em seguida, após a transcrição e tradução dos genes virais, a enzima protease atua na fase final da montagem de um novo vírus, fundamental para a clivagem das cadeias protéicas produzidas pela célula infectada em proteínas virais estruturais e enzimas que formarão cada partícula do HIV (Figura 3).<sup>11</sup>

### 1.3 Tratamento

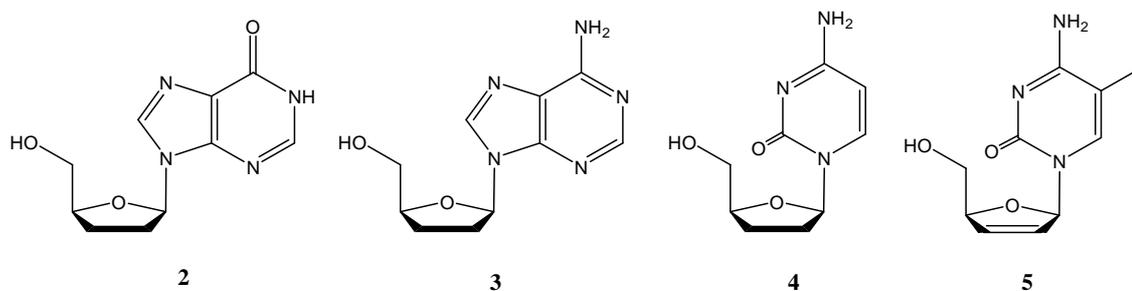
O tratamento no combate ao vírus HIV é baseado na inibição das enzimas necessárias a sua replicação nas células infectadas.<sup>3</sup>

Em 1964, o AZT (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina) **1**, também conhecido por azidotimidina, zidovudina ou retrovir (Figura 4), foi sintetizado pela primeira vez por Horwitz, da Fundação contra o Câncer de Michigan, apresentando atividade anticancerígena. No início da década de 70 sua atividade antiviral foi descrita pela primeira vez sendo, em 1985, o primeiro composto a apresentar atividade anti-HIV.<sup>2</sup>



**Figura 4** AZT **1**, primeiro fármaco a apresentar atividade anti-HIV

Após a descoberta do AZT **1** (Figura 4) como anti-HIV, inúmeros análogos foram sintetizados com o objetivo de se obter fármacos mais eficazes. Em 1991, foram descobertos novos compostos análogos de nucleosídeos anti-HIV merecendo destaque os compostos de **2 a 5** (Figura 5).<sup>2</sup>



**Figura 5** Análogos de nucleosídeo que apresentam atividade anti-HIV

Atualmente, há vários medicamentos aprovados pela agência norte-americana responsável pela regulamentação sanitária (Federal Drug Administration – FDA) para o tratamento de infecção pelo HIV. No Brasil, a Lei 9113/96 garantiu a todos os indivíduos o acesso, livre de custos, ao tratamento anti-retroviral de alta eficácia (do inglês, HAART), conhecido como coquetel de drogas.<sup>1</sup> Introduzido em 1996, este é uma combinação de fármacos capazes de inibir duas etapas da replicação viral, podendo diminuir em até 100 vezes o ritmo de produção do vírus em comparação com as monoterapias utilizadas até então.<sup>1,2</sup> Dependendo do estado e da idade do paciente, o coquetel pode ser composto por dois ou mais medicamentos diferentes das seguintes classes:

- (i) inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo-nucleotídeo (ITRN);
- (ii) inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeo (ITRNN);
- (iii) inibidores de protease (IP);
- (iv) inibidores da fusão (IF),<sup>1,2,8</sup> sendo que um medicamento dessa classe foi liberado para venda em 2003 na Europa e EUA.

Mesmo com o surgimento desta terapia, que diminui as partículas virais a níveis indetectáveis, o vírus persiste em reservatórios no organismo, como linfócitos T adormecidos. O surgimento e a velocidade de aparecimento de cepas resistentes a diferentes combinações de fármacos disponíveis no mercado também é um fator limitante.<sup>1,2</sup> Porém, um dos fatores que torna ainda mais difícil a terapia anti-HIV é a alta incidência de efeitos colaterais causados pelos fármacos atualmente

disponíveis. Cerca de 20% das causas de falha na aderência à terapia anti-retroviral são referentes aos efeitos colaterais, caracterizando-se principalmente por vômitos, diarreias, náuseas e dores abdominais, além de dores de cabeça e alteração da coloração da pele.<sup>1</sup>

Tudo isto fomenta uma grande necessidade de descoberta e/ou desenvolvimento de novos e eficientes fármacos que atuem sobre a transcriptase reversa (TR), sobre a protease (PR) e em outros pontos do ciclo de replicação viral.<sup>1,2,3,11</sup> Todas as etapas de replicação viral são importantes para o desenvolvimento de fármacos anti-HIV. No entanto, o grande desafio é descobrir possíveis alvos que efetivamente interrompam o ciclo do vírus, sem causar dano à célula normal.

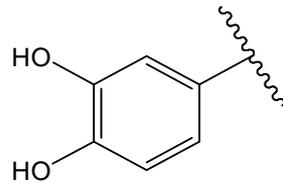
Um dos possíveis novos alvos terapêuticos que têm sido estudados é a enzima HIV-integrase (IN), uma das três enzimas virais necessárias para replicação do vírus HIV (Figura 3), e que recebeu pouca atenção até o momento, em comparação com a transcriptase reversa e a protease.<sup>1</sup>

#### **1.4 HIV integrase e catecois**

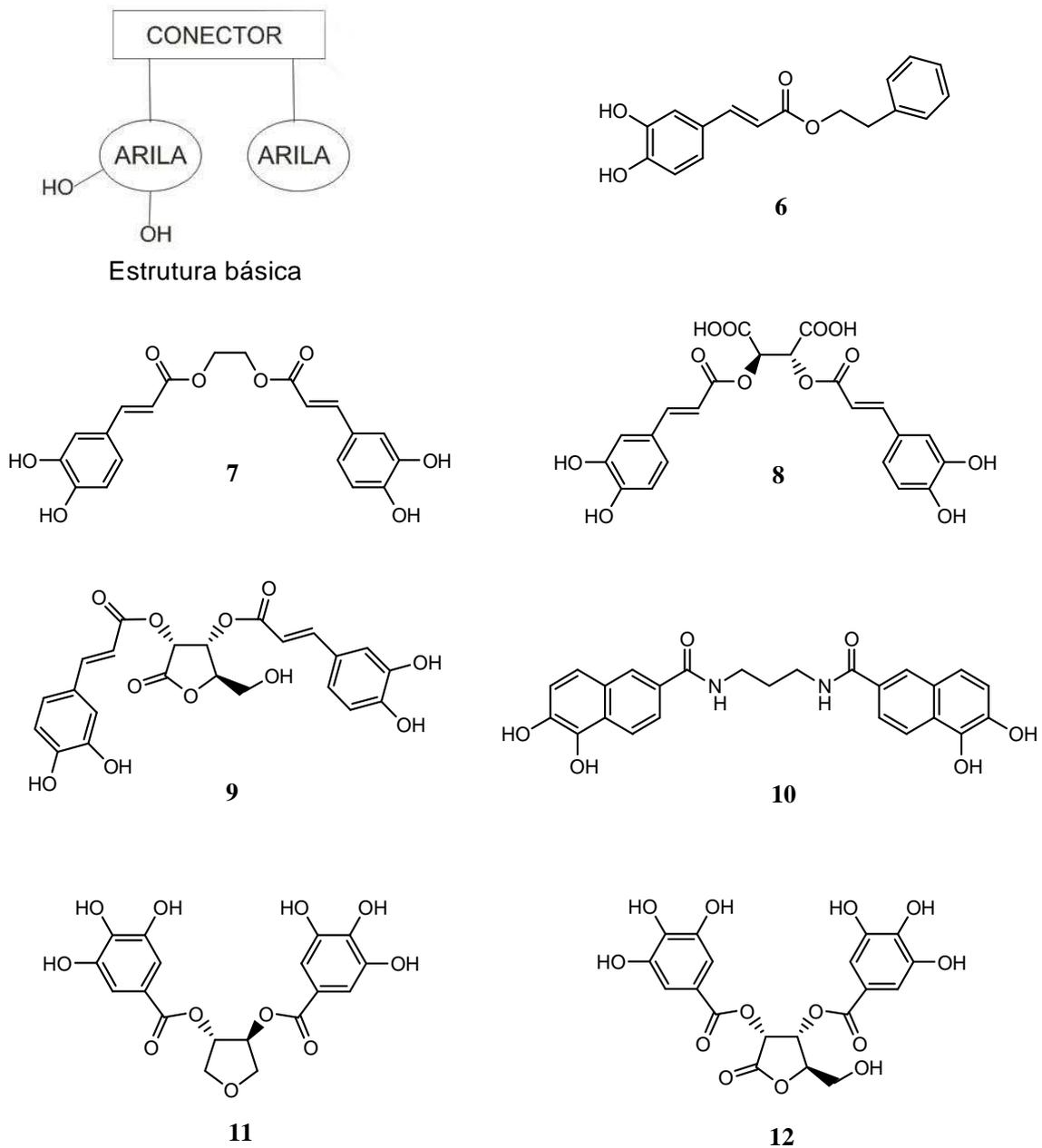
A enzima HIV integrase (HIV IN) é uma proteína de 32 kDa, composta por 228 aminoácidos e que desempenha um papel fundamental no ciclo de vida do HIV, sendo responsável pela integração do DNA viral ao cromossoma da célula hospedeira. Retrovíroses dependem do processo de integração para uma replicação eficiente e manutenção de um padrão estável de infecção.<sup>12</sup> Esta enzima não apresenta nenhuma similaridade com estruturas celulares de mamíferos, o que auxiliaria no desenvolvimento de drogas mais seletivas e com menor índice de efeitos colaterais.<sup>13</sup>

Vários foram os compostos estudados como possíveis inibidores da HIV IN.<sup>13-17</sup> A maioria foi eficaz na inibição da HIV IN em testes bioquímicos, porém ineficientes na prevenção da replicação viral em cultura de células, possivelmente devido a pouca penetração celular ou à elevada citotoxicidade.<sup>18-21</sup>

Catecol é uma classe de compostos que apresentam em sua estrutura pelo menos um grupo arila di-substituído com duas hidroxilas em orto (Figura 6).



**Figura 6** Estrutura básica do catecol

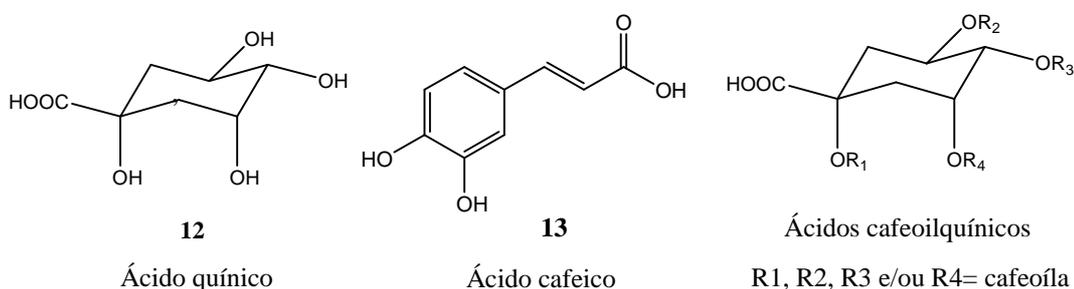


**Figura 7** Derivados do catecol com potente atividade anti-HIV integrase

Derivados do catecol contendo porções bis-arila são componentes estruturais de vários inibidores potentes da HIV integrase. Esses compostos apresentam duas unidades arila, na qual pelo menos uma contem o substituinte 1,2-di-hidroxi, separados por um conector (Figura 7).<sup>13,17,22-25</sup> A quelação com metais divalentes Mg (II) e Mn (II) no sítio catalítico da integrase é o provável modo de ligação desses derivados.<sup>10</sup>

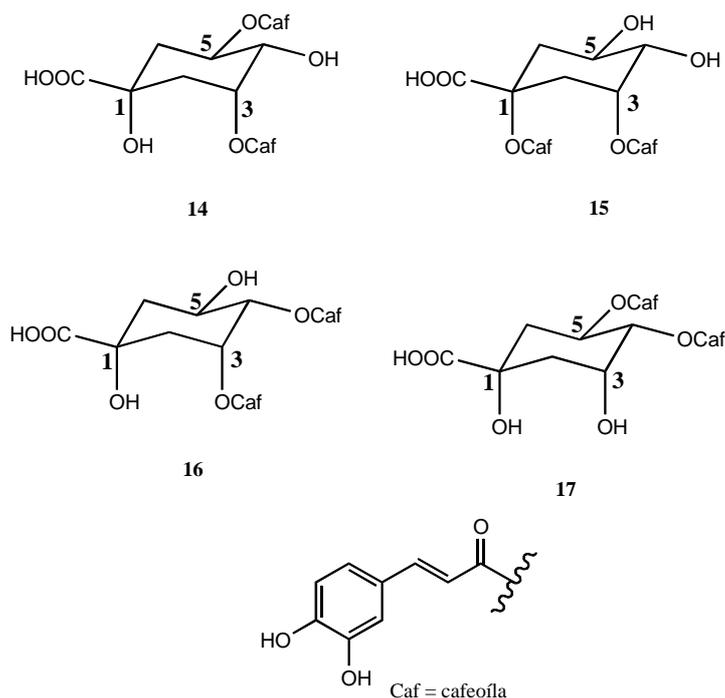
### 1.5 Ácidos cafeoil-quínicos

Os ácidos cafeoil-quínicos (Figura 8) são compostos fenólicos que apresentam em suas estruturas a porção catecol. Esses são metabólitos secundários de uma variedade de plantas, sendo encontrados principalmente em café, batatas, frutas e vegetais.<sup>1,15-21,26-32</sup> Michael Sefkow e colaboradores descreveram a síntese de alguns desses derivados a partir da esterificação do ácido quínico **12** com o ácido cafeico **13** (Figura 8).<sup>26,33</sup>



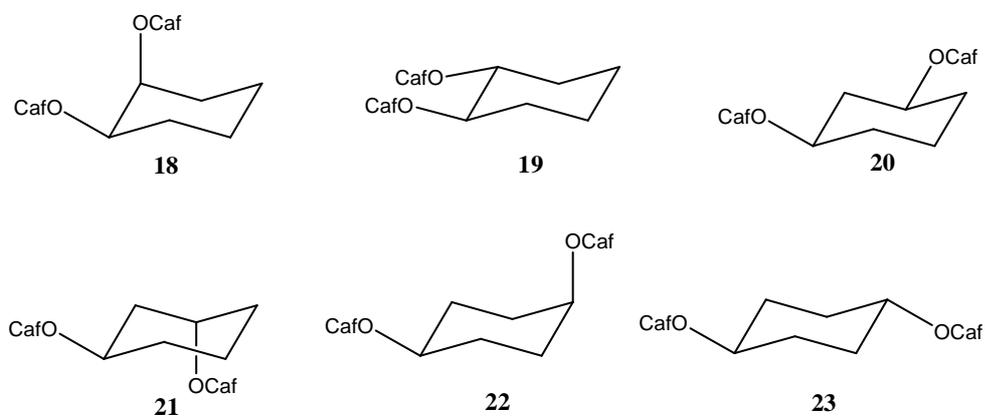
**Figura 8** Estruturas dos ácidos quínico **12**, cafeico **13** e cafeoil-quínicos

Os ácidos cafeoil-quínicos (Figura 8) possuem diversas propriedades biológicas, dentre elas, antibacteriana, antimutagênica, antitumoral, antioxidante e antiviral.<sup>33,34</sup> Uma das principais propriedades desses compostos é a inibição *in vitro* da enzima HIV integrase.<sup>16</sup> Robinson e colaboradores<sup>14</sup> verificaram que os derivados com dois grupos cafeoíla na estrutura apresentaram melhores atividades, destacando-se os derivados ácidos 3,5-dicafeoil-quínico **14**, 1,5-dicafeoil-quínico **15**, 4,5-dicafeoil-quínico **16** e 3,4-dicafeoil-quínico **17**, como sendo os mais promissores (Figura 9).



**Figura 9** Estruturas dos ácidos 3,5; 1,5; 4,5 e 3,4 dicafeoil-quinicos, potentes inibidores *in vitro* da HIV integrase

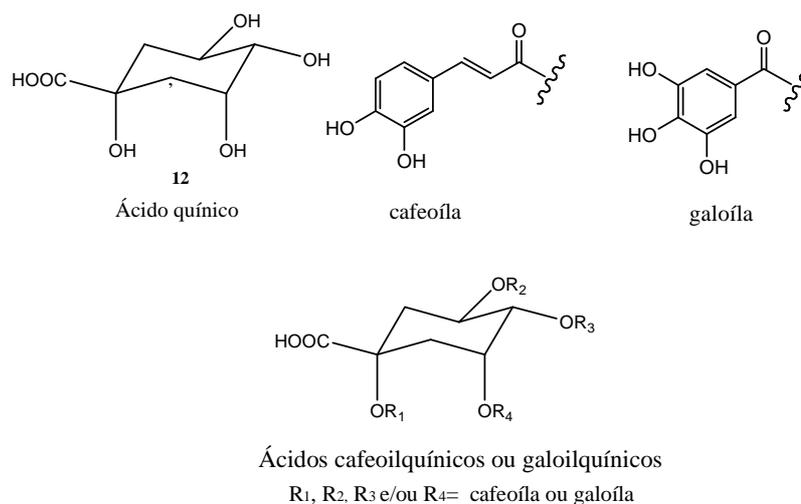
Para determinar a importância do grupo carboxila na bioatividade, Robinson e colaboradores descreveram a síntese de uma série de diois cicloexâmicos diesterificados com o ácido cafeico **18-23** e avaliaram suas ações na inibição da enzima HIV integrase, obtendo-se valores de  $IC_{50}$  semelhantes ou inferiores que aqueles dos ácidos dicafeoilquinicos **14-17** (Figura 10).<sup>22</sup>



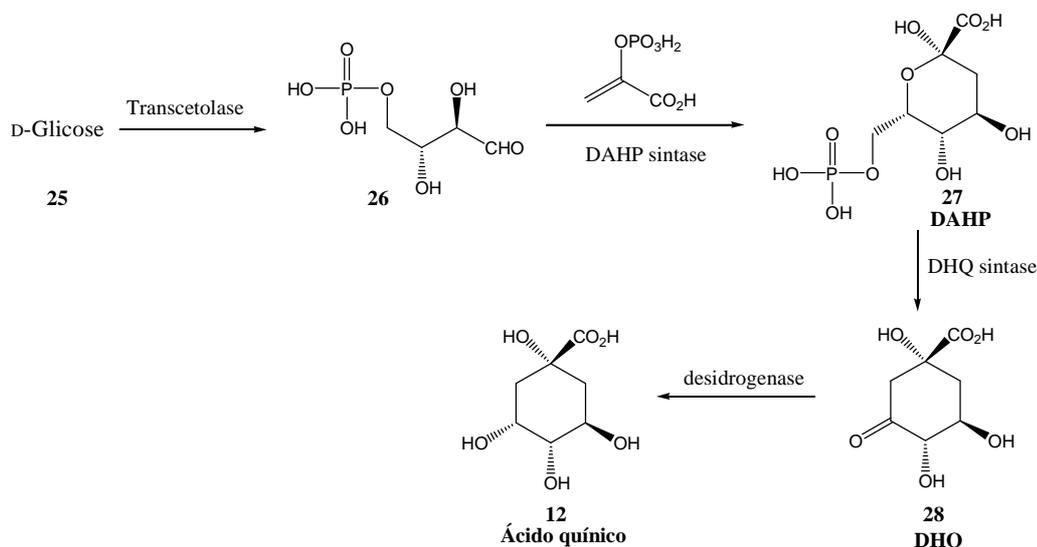
**Figura 10** Cicloexanodios diesterificados com o ácido cafeico, potentes inibidores *in vitro* da HIV integrase

## 1.6 Ácido quínico

O D-(-)-ácido quínico **12** é um ciclitol carboxilado que está amplamente distribuído no reino vegetal sob a forma livre ou esterificado com os ácidos cafeico **13** ou gálico **24** (Figura 11).<sup>1,26-37</sup> Ele é obtido na natureza como metabólito primário da D-glicose, formado pela ação de algumas enzimas sobre esse açúcar (Figura 12).<sup>35</sup>



**Figura 11** Esteres do ácido quínico encontrados na natureza

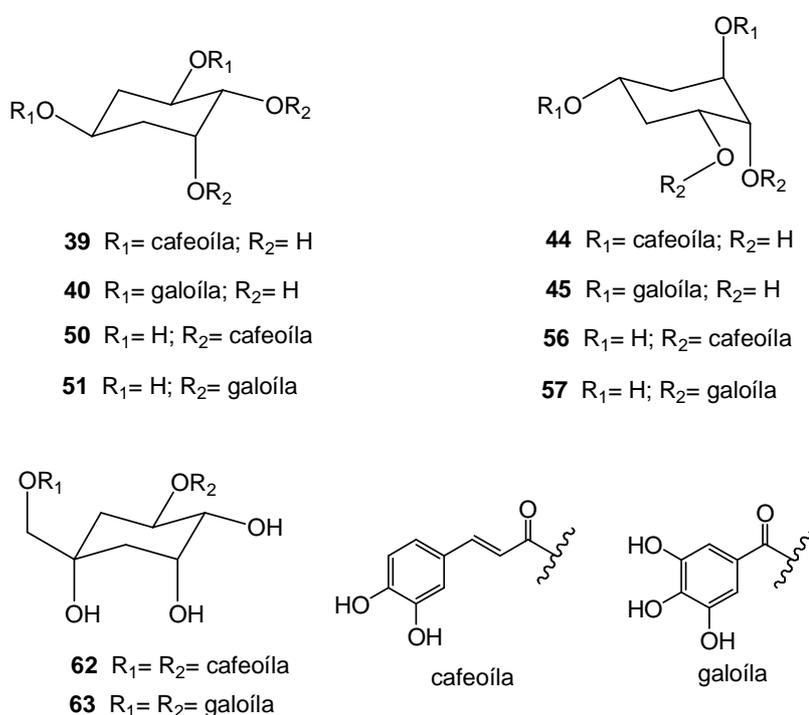


**Figura 12** Transformação da D-glicose em ácido quínico

Devido a sua estrutura, o ácido quínico é largamente empregado como precursor em síntese orgânica, devido a possibilidade de transformações químicas em todos os átomos de carbono.<sup>35</sup>

## 2 Objetivos e plano de síntese

Baseado nas propriedades de inibição da enzima HIV integrase pelos compostos que apresentam em suas estruturas pelo menos uma porção catecol (Figura 7), especificamente os derivados ácidos dicafeoil-quínicos **14-17** (Figura 9) e cicloexanodíois diesterificados com o ácido cafeico **18-23** (Figura 10), planejou-se nesse trabalho a síntese e a avaliação biológica de cicloexanopolióis (ciclitois) derivados do ácido quínico **12** diesterificados com o ácido cafeico **13** ou com o ácido gálico **24** (Figura 13).

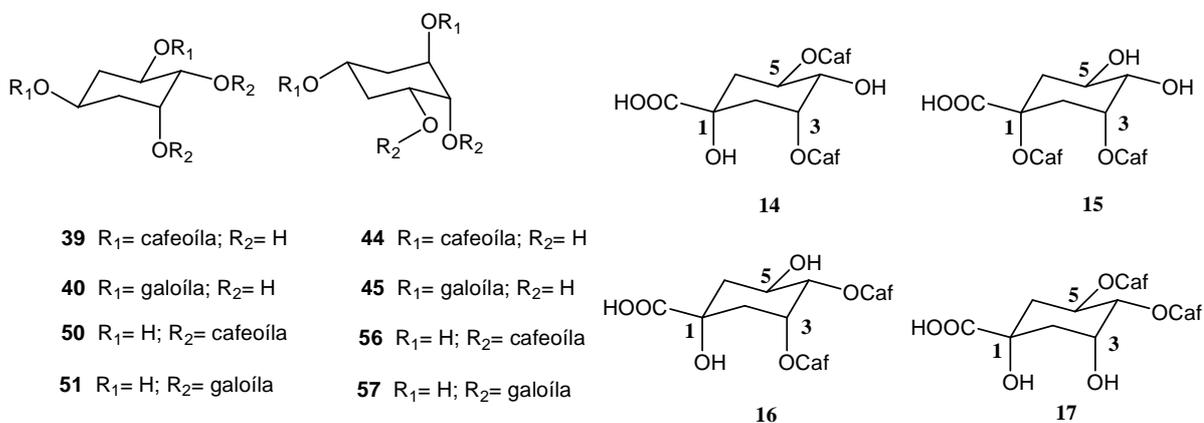


**Figura 13** Estrutura dos compostos almeçados nesse trabalho

Os ciclitois **39**, **44**, **50** e **56** são análogos dos ácidos dicafeoil-quínicos **14-17** pela presença de duas porções cafeoíla, além de duas hidroxilas diretamente ligadas ao anel cicloexânico (Figura 14). Os ciclitois **40**, **45**, **51** e **57** são semelhantes aos compostos **14-17**, contendo ésteres galoíla ao invés de cafeoíla, o que pode potencializar a atividade anti-HIV integrase. Entretanto, todos esses diferem dos ácidos dicafeoil-quínicos **14-17** pela ausência do grupo carboxila (Figura 14).

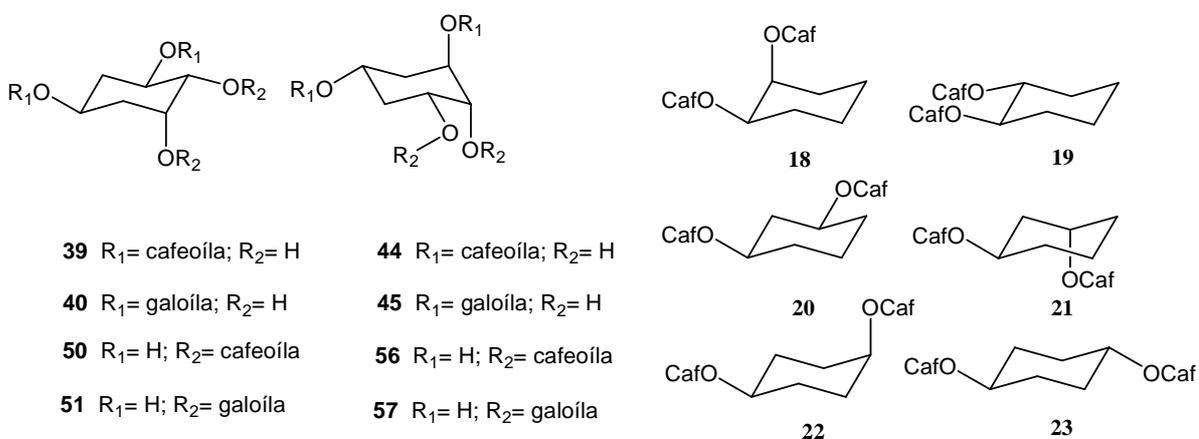
A potência de uma droga anti-retroviral não depende apenas de sua habilidade para inibir a enzima alvo, mas, sobretudo, de sua concentração no meio intracelular, diretamente relacionada com a permeabilidade através da membrana

citoplasmática. Sendo assim, a ausência da carboxila pode vir a aumentar a lipofilicidade facilitando a penetração do composto dentro da célula e potencializando a sua atividade anti-HIV integrase.



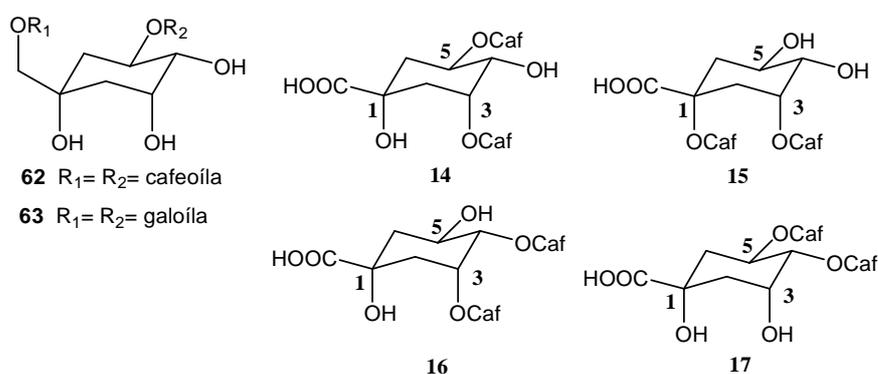
**Figura 14** Comparação entre os compostos **39, 40, 44, 45, 50, 51, 56** e **57** com os ácidos dicafeoilquínicos **14-17**

Em relação aos diois cicloexânicos diesterificados com o ácido cafeico, preparados por Robinson e colaboradores (Figura 10),<sup>22</sup> os compostos **39, 40, 44, 45, 50, 51, 56** e **57** se assemelham pela presença de dois grupos cafeoíla ou galoíla e se diferem pela presença de duas hidroxilas diretamente ligadas ao anel cicloexânico (Figura 15).



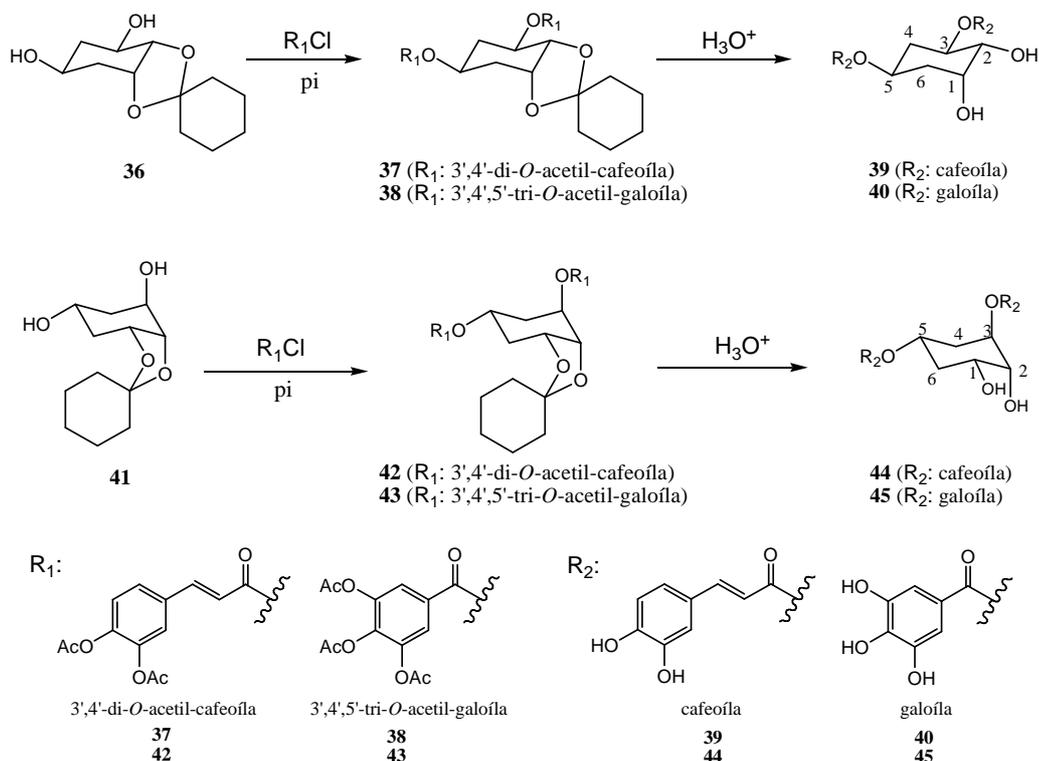
**Figura 15** Comparação entre os compostos **39, 40, 44, 45, 50, 51, 56** e **57** com os diésteres **18-23**

Os compostos **62** e **63** são análogos aos ácidos dicafeoil-quínicos pela presença de dois grupos cafeoíla ou galoíla e diferenciam-se pela substituição do grupo carboxila por um grupo hidroximetila (Figura 16). Nesses dois casos a hidroxila primária, obtida pela redução do grupo carboxila, foi esterificada (Figura 16).

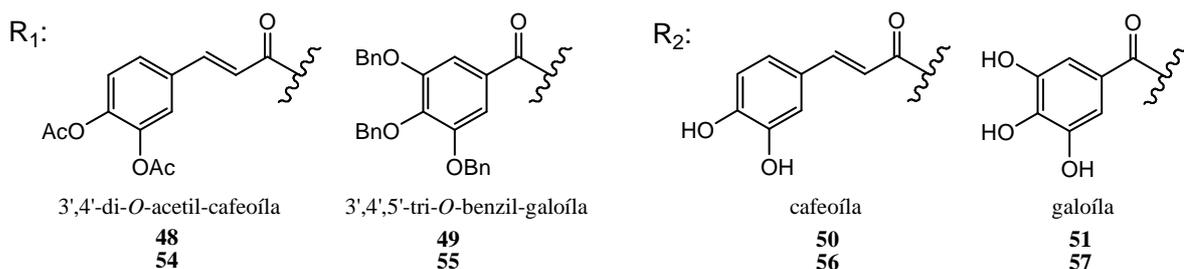
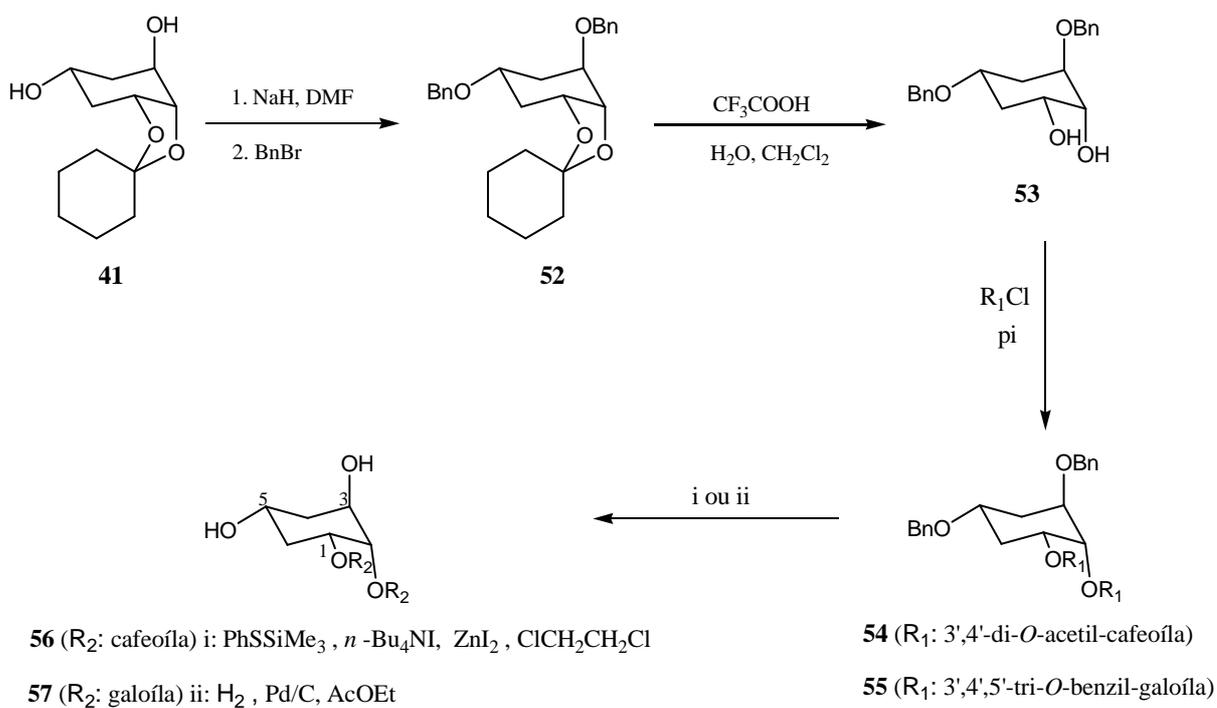
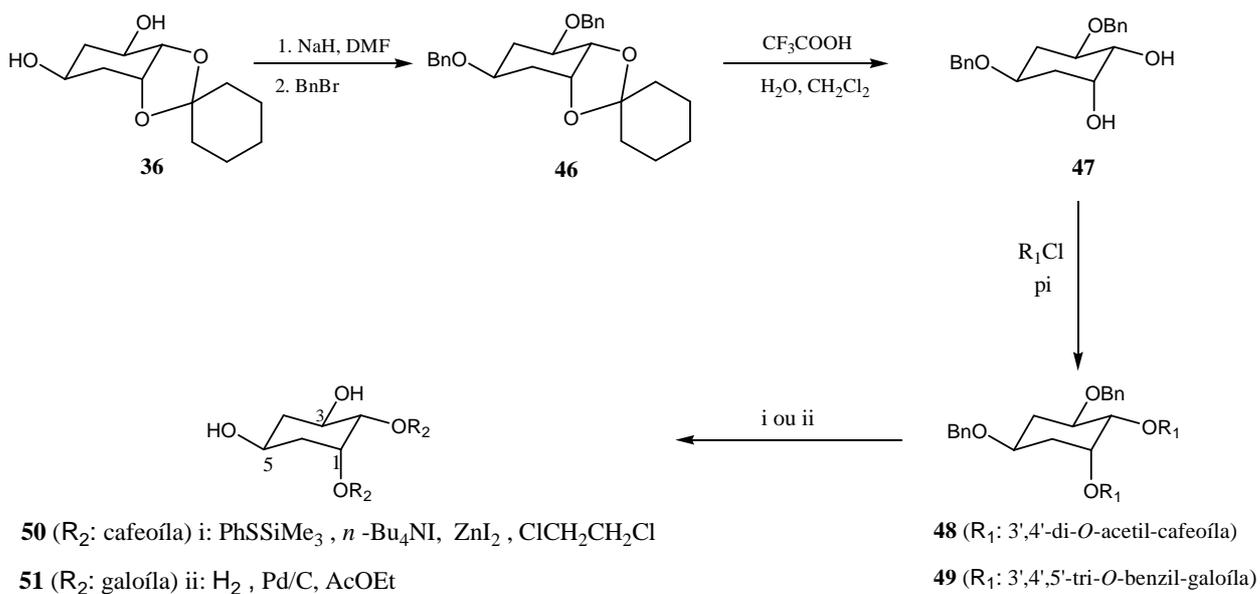


**Figura 16** Comparação entre os compostos **62** e **63** com os ácidos dicafeoilquínicos **14-17**

Para a síntese dos diésteres **39**, **40**, **44** e **45** foi planejada a condensação dos dióis **36** e **41** com os cloretos de 3,4-di-*O*-acetil-cafeoíla ou 3,4,5-tri-*O*-acetil-galoíla, seguida de hidrólise ácida dos grupos acetila e cicloexilideno (Esquema 1).



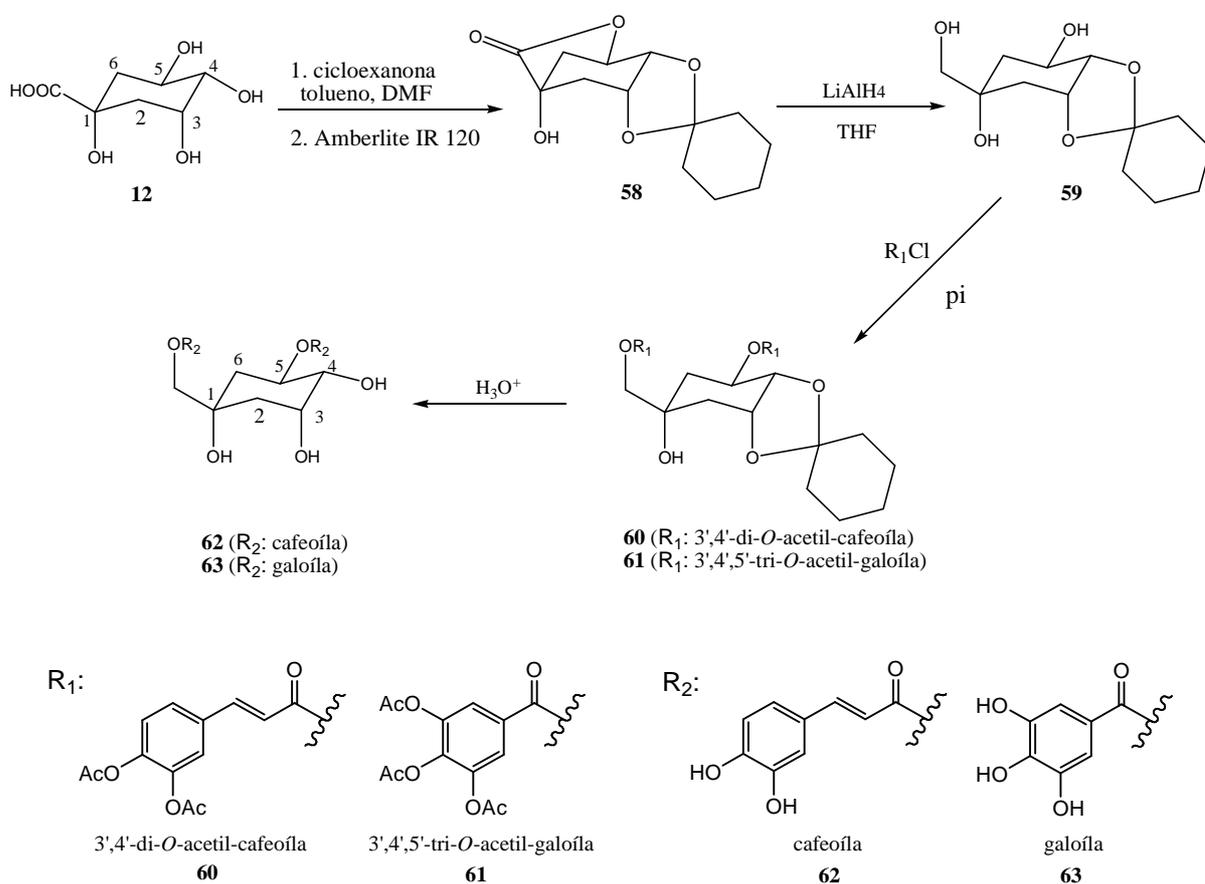
**Esquema 1** Rota sintética para obtenção dos compostos **39**, **40**, **44** e **45**



**Esquema 2** Rota sintética para obtenção dos compostos **50**, **51**, **56** e **57**

Para obtenção dos diésteres **50**, **51**, **56** e **57** foi planejada uma rota sintética de quatro etapas a partir dos dióis **36** e **41** (Esquema 2) envolvendo proteção das hidroxilas nas posições C1 e C5, clivagem do grupo cicloexilideno, esterificação com os cloretos de 3,4-di-*O*-acetil-cafeóila ou 3,4,5-tri-*O*-benzil-galoíla e posterior corte dos grupos protetores.

Para a preparação dos compostos **62** e **63** foi planejada a seguinte rota sintética partindo do ácido quínico **12**: proteção das hidroxilas nas posições C3 e C4 e lactonização do ácido quínico **12**, seguida de redução da lactona, esterificação com os respectivos cloretos de acila e posterior corte dos grupos protetores (Esquema 3).



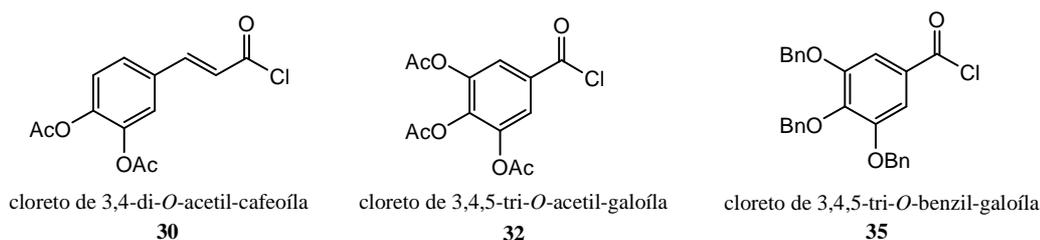
**Esquema 3** Rota sintética para obtenção dos compostos **62** e **63**

### 3. Resultados e discussão

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados pela análise dos espectros de infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , por ponto de fusão, quando sólido, e pelo poder rotatório específico, quando possuía centro estereogênico. Porém, devido à semelhança estrutural entre alguns compostos, será discutida em cada etapa apenas os espectros de um dos compostos.

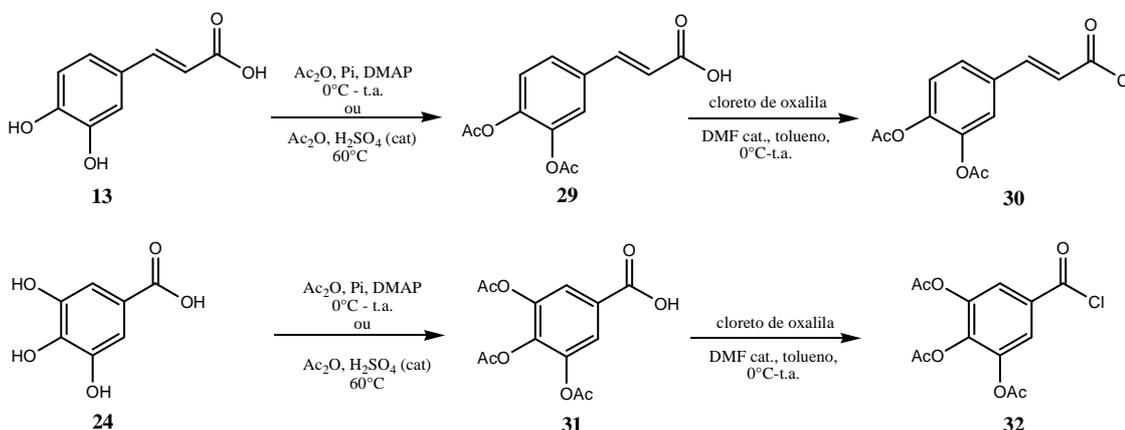
#### 3.1 Preparação dos cloretos de ácido

Os cloretos de ácido **30**, **32** e **35** (Figura 17) foram preparados para posterior reação de esterificação com os ciclitois derivados do ácido quínico. Em todas as reações de esterificação os cloretos foram preparados e imediatamente submetidos à reação com o álcool de interesse, devido à instabilidade desses haletos.



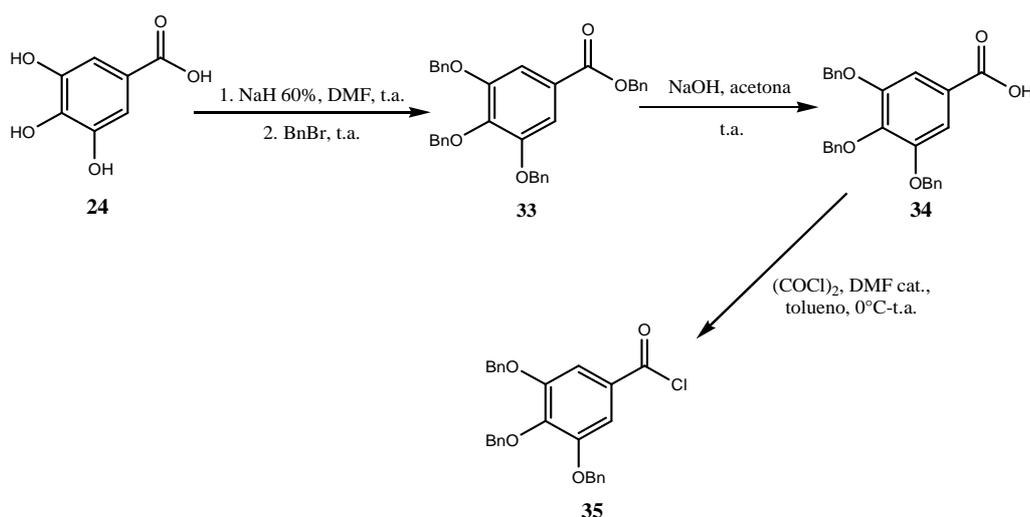
**Figura 17** Estruturas dos cloretos de ácido **30**, **32** e **35**

Os compostos **30** e **32** foram obtidos em duas etapas a partir dos ácidos cafeico **13** e gálico **24**, respectivamente. Inicialmente foi realizada a acetilação das hidroxilas fenólicas, seguida da reação de formação do cloreto de ácido (Esquema 4).



**Esquema 4** Preparação dos cloretos de ácido **30** e **32**

As proteções de grupos hidroxila com os grupos acetila e benzila são largamente utilizadas em síntese orgânica devido à facilidade de formação, além da diferença de condições de clivagem entre eles. O grupo acetila é um protetor mais lábil que o benzila, podendo ser clivado tanto em condições ácidas quanto em condições básicas, enquanto que o benzila é resistente a essas condições, sendo facilmente clivado por hidrogenólise. Devido a essa labilidade dos grupos acetila é possível que ocorra clivagem ou transacetilação em um substrato que tenha esses grupos e grupamentos nucleófilos, como hidroxilas livres. Durante as primeiras reações de esterificação usando os cloretos de acila **30** e **32** observou-se a formação de subprodutos, possivelmente devido à labilidade dos grupos acetila ao meio reacional. Com o intuito de melhorar os rendimentos, além da possibilidade de futuras clivagens dos grupos protetores em apenas uma etapa, o cloreto de 3,4,5-tri-O-benzil-galoíla **35** foi também preparado a partir do ácido gálico **24** em uma síntese de três etapas (Esquema 5).



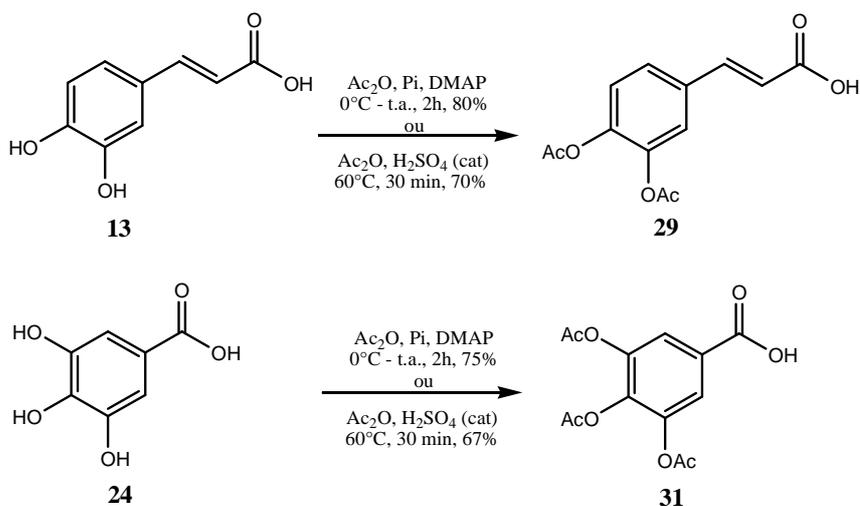
**Esquema 5** Preparação do cloreto de ácido **35**

### 3.1.1 Síntese e caracterização dos ácidos 3,4-di-O-acetil-cafeico **29** e 3,4,5-tri-O-acetil-gálico **31**

As acetilações das hidroxilas fenólicas dos ácidos cafeico **13** e gálico **24** foram realizadas por duas metodologias distintas, uma em condição ácida e outra em condição básica. Em condição ácida, o ácido cafeico **13** ou gálico **24** foram tratados com anidrido acético em presença de ácido sulfúrico concentrado, durante 30

minutos a 60°C.<sup>38</sup> Após o término da reação a solução foi resfriada em banho de gelo, obtendo-se um sólido branco, que foi filtrado e lavado com água destilada até pH~7, seguido de recristalização em acetato de etila e hexano (7:3 v/v). Os compostos **29** e **31** foram obtidos com rendimentos de 70 e 67%, respectivamente (Esquema 6).

Em condições básicas, os ácidos cafeico **13** ou gálico **24** foram tratados com anidrido acético, piridina e dimetilaminopiridina (DMAP), como catalisador, a 0°C.<sup>26</sup> A reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 2 horas (Esquema 6). Após o término da reação a solução foi acidificada com solução de ácido clorídrico (4M) até pH~2 e extraída com acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi evaporada e o sólido formado foi recristalizado em acetato de etila e hexano (7:3 v/v), obtendo-se os compostos **29** e **31** como sólidos brancos em 80 e 75% de rendimento, respectivamente. Todos os compostos foram caracterizados por ponto de fusão (Tabela 1) e análise de seus espectros de infravermelho e RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.



**Esquema 6** Preparação dos compostos **29** e **31**

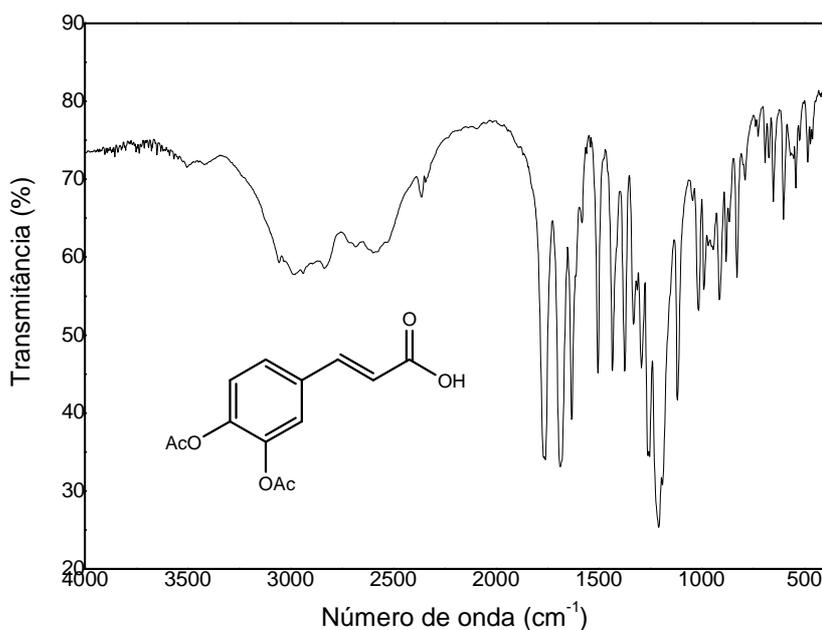
**Tabela 1** Ponto de fusão dos compostos **29** e **31**

Composto	Ponto de fusão (°C)
<b>29</b>	181
<b>31</b>	145

Devido à semelhança estrutural será discutida apenas a caracterização do composto **29**. No espectro de infravermelho de **29** (Figura 18) observam-se bandas

de absorção entre 3051 e 2513  $\text{cm}^{-1}$  correspondentes aos estiramentos das ligações O-H de carboxila, C-H aromático e C-H alifático, além de bandas entre 1759 e 1632  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos das ligações C=O. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **29** (Figura 19) observam-se um sinal em  $\delta$  2,32 referente aos hidrogênios metílicos, dois dupletos ( $J= 16$  Hz) em  $\delta$  6,4 e 7,7 correspondentes aos hidrogênios olefínicos e sinais entre  $\delta$  7,2 e 7,5 referentes aos hidrogênios aromáticos.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **29** (Figura 20) observam-se dois sinais próximos de  $\delta$  20,6 correspondentes aos carbonos metílicos, sinais entre  $\delta$  118,3 e 145,0 referentes aos carbonos olefínicos e aromáticos, além de três sinais entre  $\delta$  167,9 e 171,4 correspondentes aos carbonos carbonílicos.



**Figura 18** Espectro de infravermelho do composto **29**

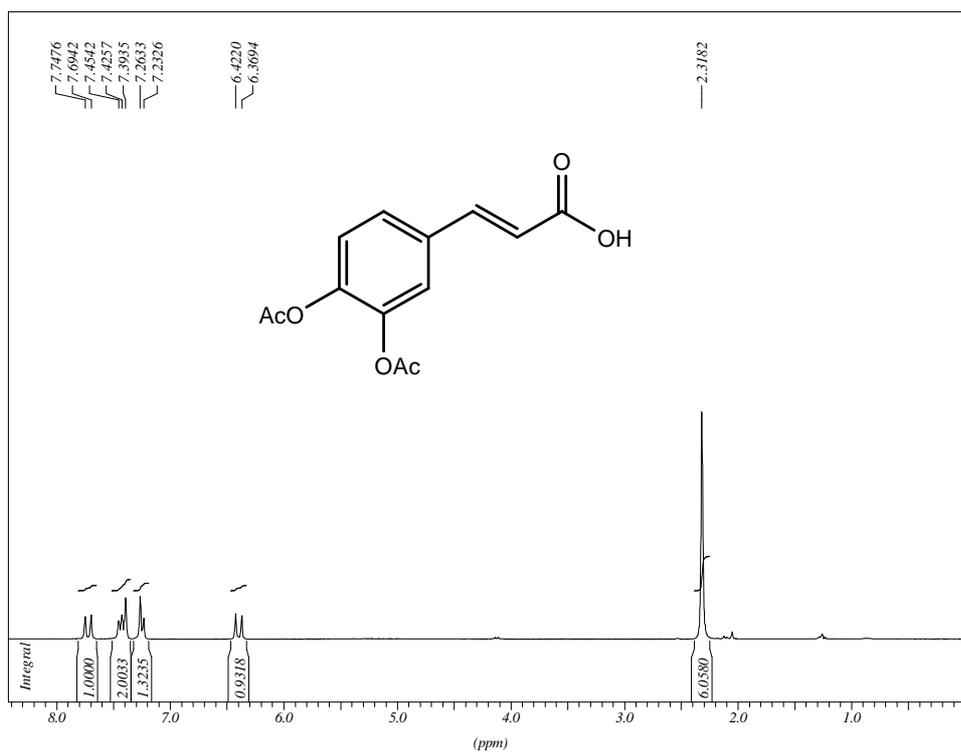


Figura 19 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 29 (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

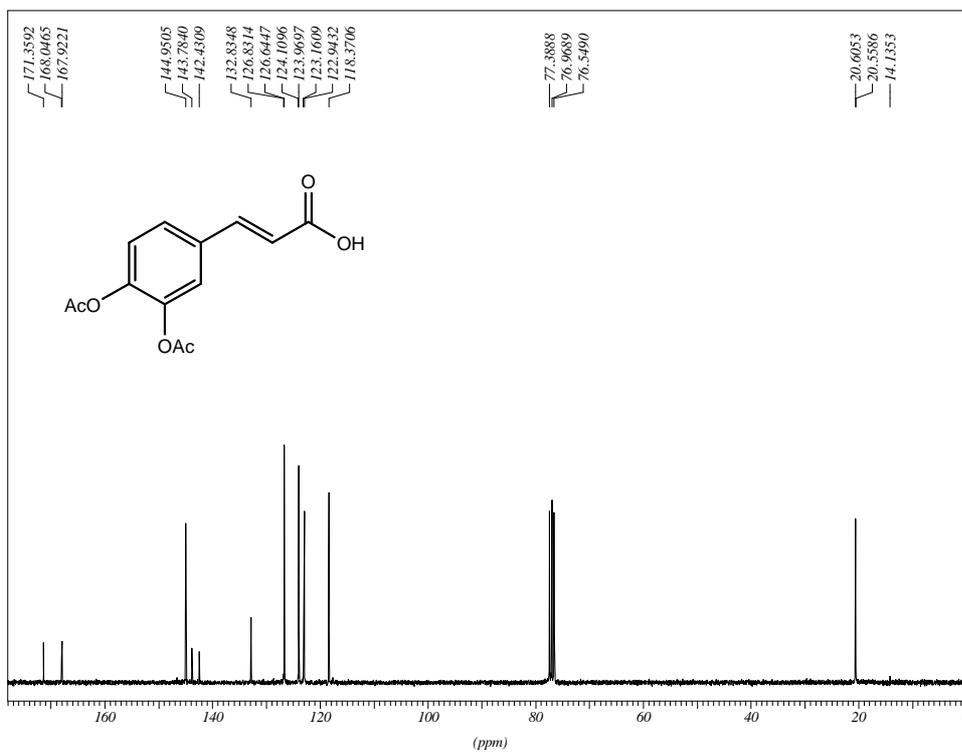
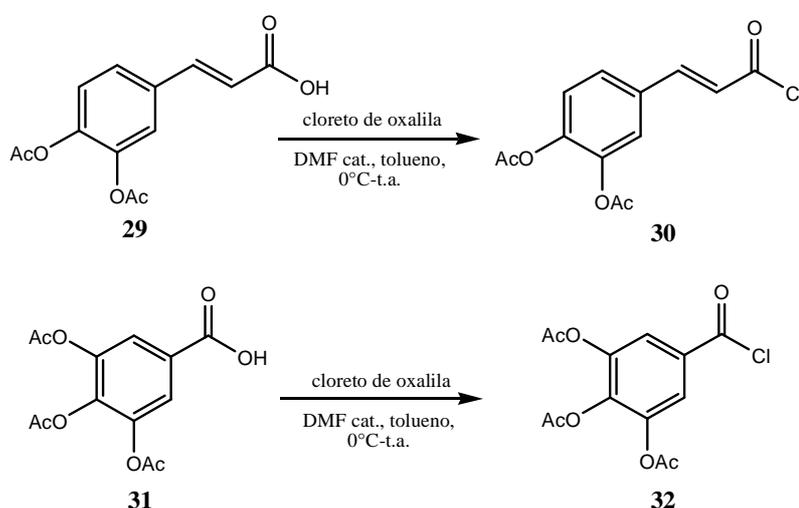


Figura 20 Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 29 (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)

### 3.1.2 Síntese e caracterização dos cloretos de 3,4-di-O-acetil-cafeóila **30** e 3,4,5-tri-O-acetil-galoíla **32**

Os cloretos de ácido **30** e **32** foram preparados pelo tratamento dos ácidos carboxílicos **29** e **31**, respectivamente, com cloreto de oxalila e dimetilformamida (DMF) catalítica, em tolueno a 0°C (Esquema 7).<sup>26</sup> A reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida até a total secura, gerando, em rendimento quantitativo, um sólido amarelo que foi caracterizado por ponto de fusão (Tabela 2) e análise de seu espectro de infravermelho.

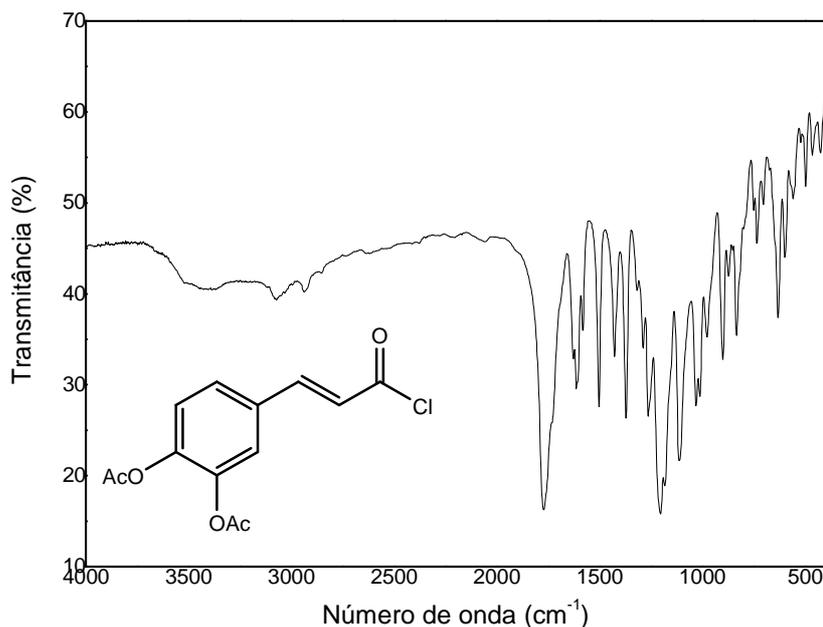


**Esquema 7** Preparação dos compostos **30** e **32**

**Tabela 2** Ponto de fusão dos compostos **30** e **32**

Composto	Ponto de fusão (°C)
<b>30</b>	140
<b>32</b>	102

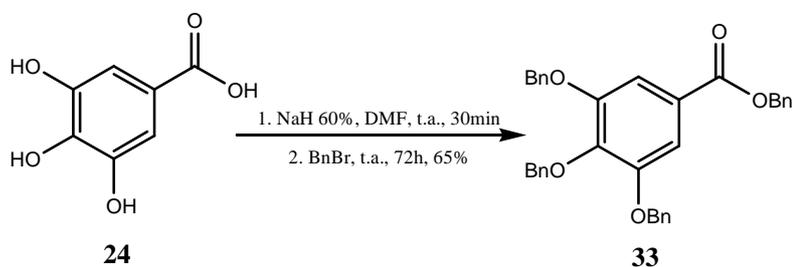
Devido à semelhança estrutural será discutida apenas a caracterização do composto **30**. No seu espectro no infravermelho (Figura 21) observa-se a presença de uma banda intensa em  $1764\text{ cm}^{-1}$  correspondente aos estiramentos das ligações C=O. A ausência de uma banda intensa e larga entre  $3300$  e  $2500\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento O-H de carboxila, evidenciou a formação do cloreto de ácido.



**Figura 21** Espectro de infravermelho do composto **30**

### 3.1.3 Síntese e caracterização de **33**

O ácido gálico **24** foi submetido à reação com seis equivalentes de hidreto de sódio (60% m/m) em dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido da adição de seis equivalentes de brometo de benzila. A reação permaneceu sob agitação magnética por 72 horas nessa mesma temperatura (Esquema 8), gerando uma mistura de compostos na qual o composto tetrabenzilado **33** foi formado em maior quantidade.



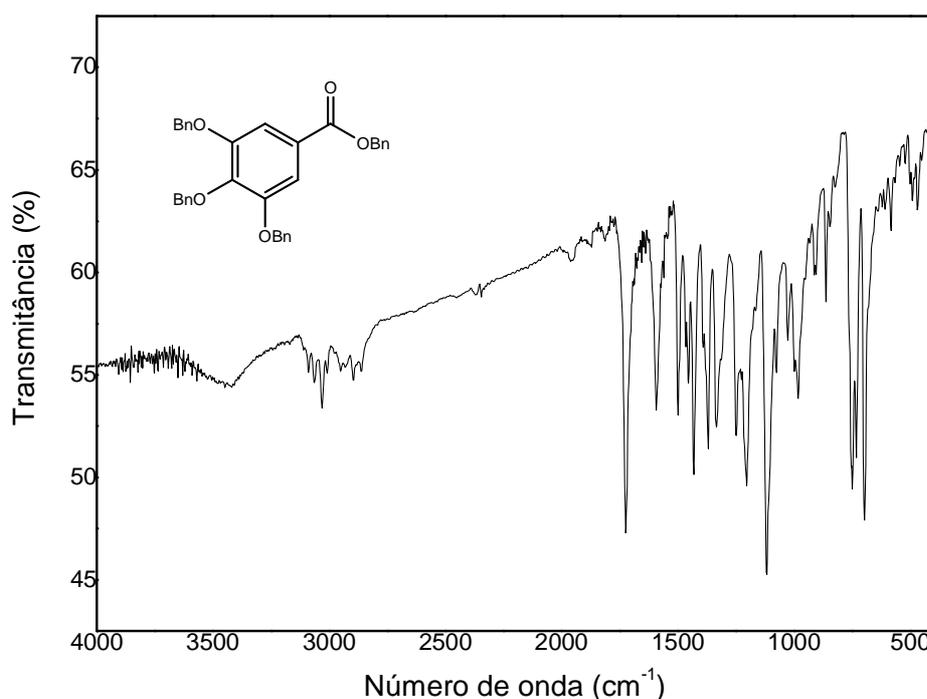
**Esquema 8** Preparação do composto **33**

Após o término da reação foi realizada uma extração líquido-líquido em éter etílico e água destilada. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o

resíduo purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano e acetato de etila), obtendo-se o composto **33** como um sólido branco em 65% de rendimento. Esse derivado foi caracterizado por ponto de fusão (76°C ; ref.<sup>39</sup>: 94°C) e análise de seus espectros de infravermelho e RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, que foram comparados com aqueles descritos na literatura.<sup>39</sup>

No espectro de infravermelho de **33** (Figura 22) observam-se a presença de bandas de absorção em 3030 e 2860-2895 cm<sup>-1</sup> correspondentes aos estiramentos C-H aromático e alifático, respectivamente, além de uma banda intensa em 1724 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento C=O. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **33** (Figura 23) observam-se dois simpletos em δ 5,2 (6H) e 5,4 (2H) correspondentes aos hidrogênios metilênicos ligados à hidroxila fenólica e à hidroxila carboxílica, respectivamente, e sinais entre δ 7,3 e 7,5 (22H) referentes aos hidrogênios aromáticos.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **33** (Figura 24) observam-se três sinais entre δ 66,9 e 75,3 correspondentes aos carbonos metilênicos, sinais entre δ 109,4 e δ 152,7 correspondentes aos carbonos aromáticos e um sinal em δ 166,2 referente ao carbono carbonílico.



**Figura 22** Espectro de infravermelho do composto **33**

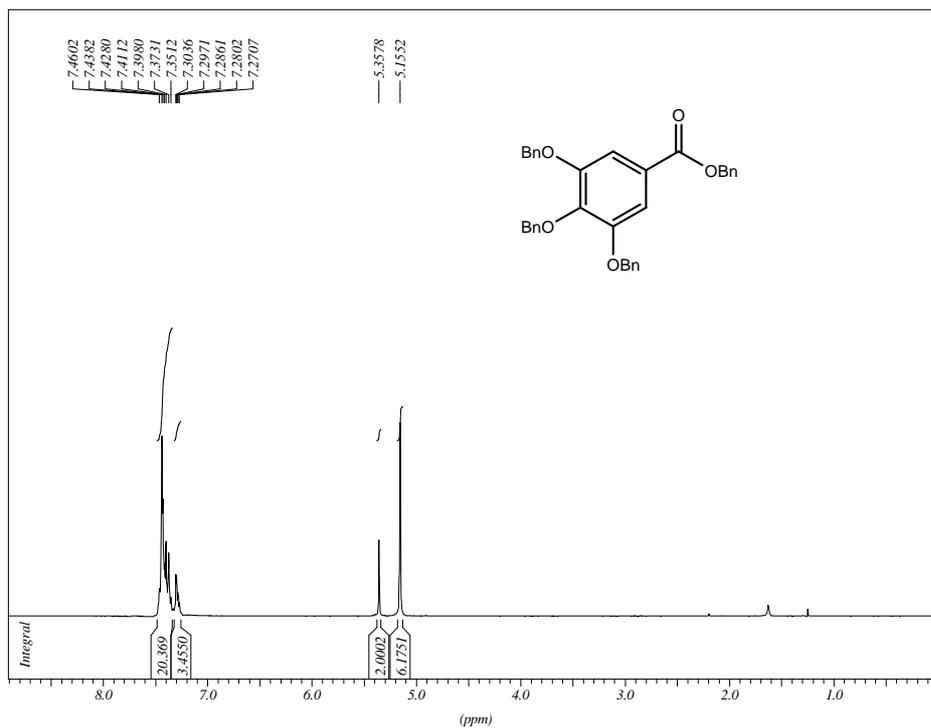


Figura 23 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **33** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

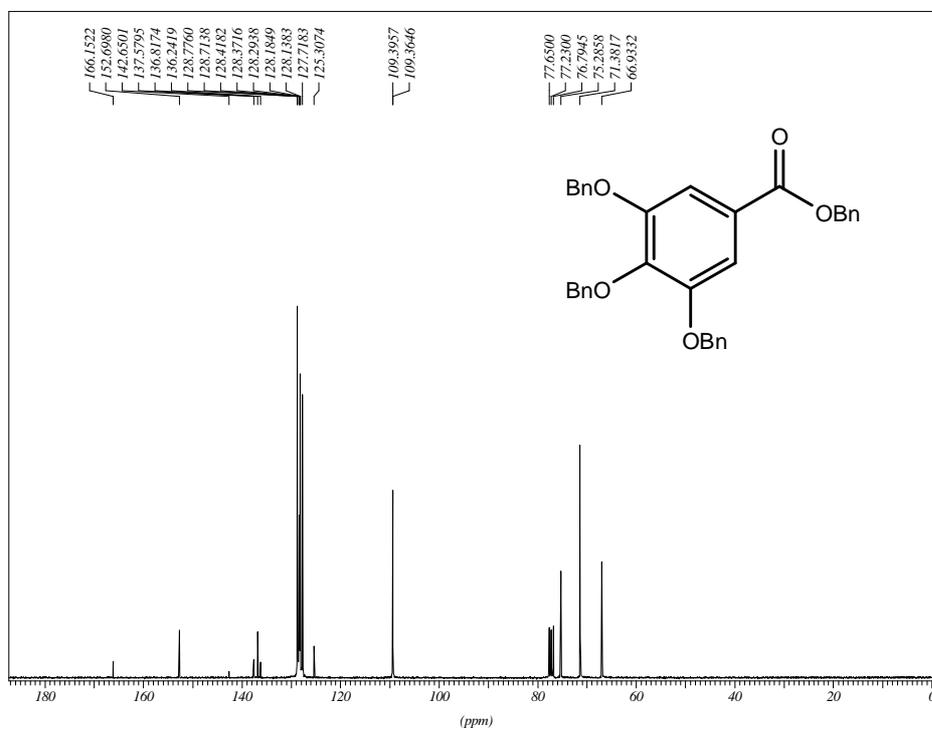
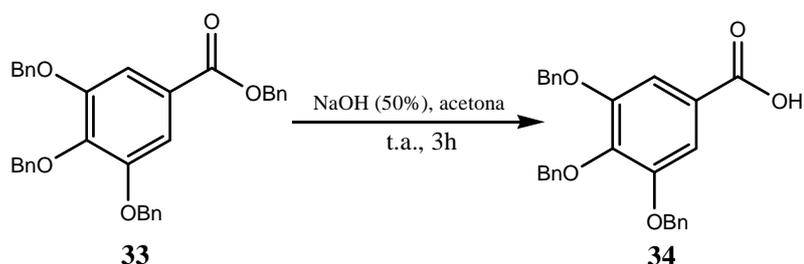


Figura 24 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **33** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)

### 3.1.4 Síntese e caracterização do ácido 3,4,5-tri-*O*-benzil-gálico **34**

O ácido carboxílico **34** foi obtido a partir da hidrólise do éster **33** em solução de hidróxido de sódio em acetona (pH~12) a temperatura ambiente durante 3 horas (Esquema 9). Em seguida o meio reacional foi acidificado até pH~2 com solução 4M de ácido clorídrico formando-se um sólido branco que foi filtrado e lavado com água destilada até pH~7. O composto **34** foi obtido em rendimento quantitativo e foi caracterizado por ponto de fusão (185°C; ref<sup>39</sup>: 193°C) e análise de seus espectros de infravermelho e RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, que foram comparados com aqueles descritos na literatura.<sup>39</sup>



**Esquema 9** Preparação do composto **34**

No espectro de infravermelho de **34** (Figura 25) observa-se uma banda larga em 2866-3065  $\text{cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento da ligação O-H da carboxila, evidenciando a hidrólise do éster benzílico. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 26) observa-se um simpleto em  $\delta$  5,14 (6H) referente aos hidrogênios metilênicos, além de sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **34** (Figura 27) observa-se a desblindagem do sinal correspondente ao carbono carbonílico de  $\delta$  166,2 para  $\delta$  171,4, comparado com o éster **33**, devido a troca do grupo -OBn pelo grupo -OH. A ausência de um sinal em  $\delta$  66,9 referente ao carbono metilênico  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OC}=\text{O}$  também evidencia a hidrólise do éster.

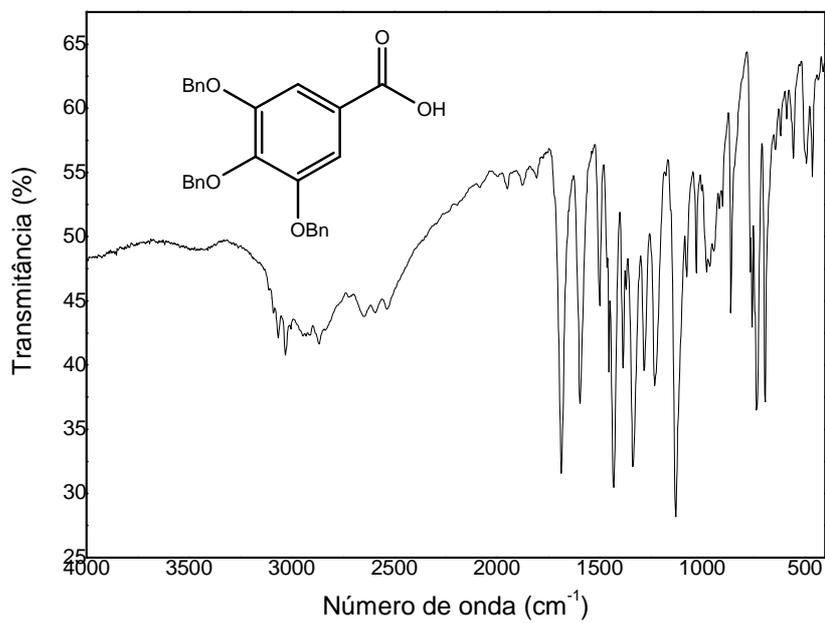


Figura 25 Espectro de infravermelho do composto 34

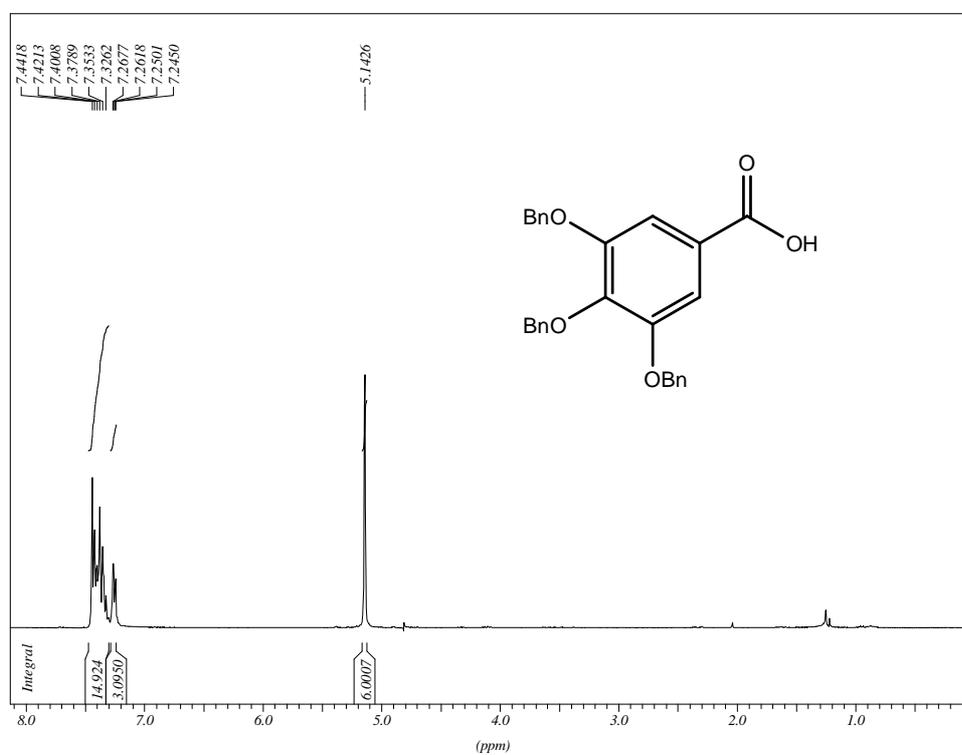
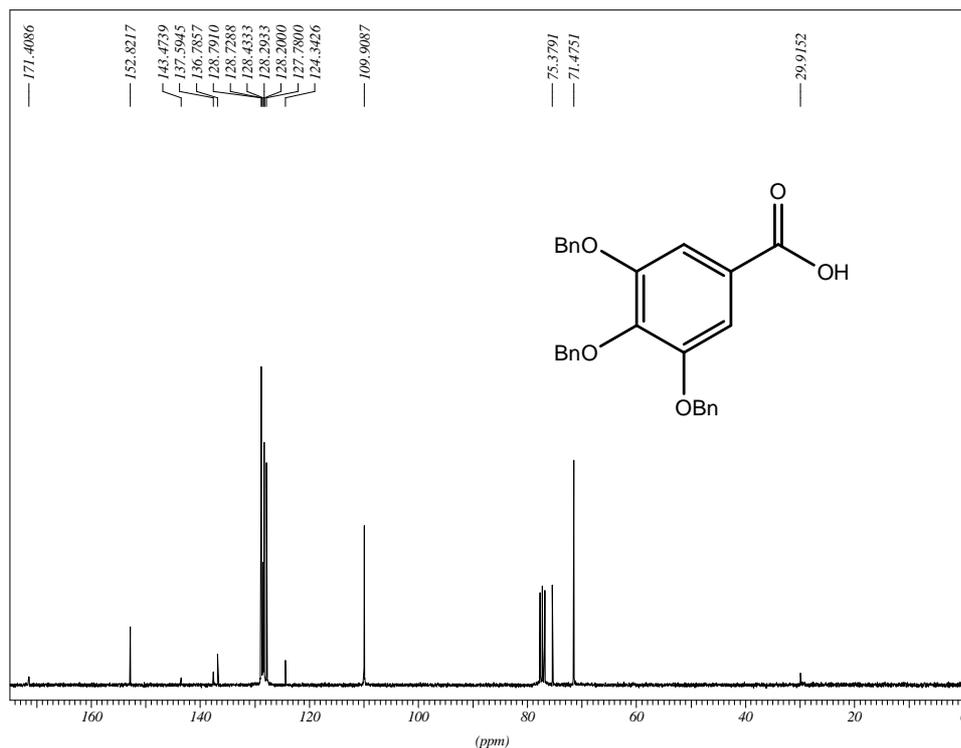


Figura 26 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 34 (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

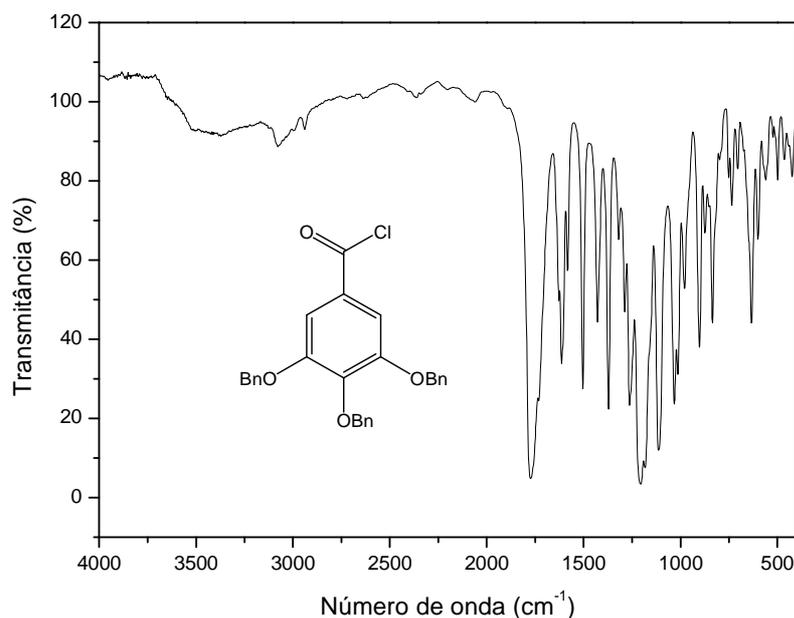


**Figura 27** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **34** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

### 3.1.5 Síntese e caracterização do cloreto de 3,4,5-tri-O-benzil-galoíla **35**

O cloreto de ácido **35** foi obtido a partir da reação do ácido carboxílico **34** com cloreto de oxalila e dimetilformamida (DMF) catalítico em tolueno a  $0^\circ\text{C}$  (Esquema 10).<sup>26</sup> A reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 6 horas. Após o término da reação a solução foi evaporada sob pressão reduzida, gerando um sólido amarelo com rendimento quantitativo e ponto de fusão de  $130^\circ\text{C}$ , que também foi caracterizado pela análise do seu espectro de infravermelho.

No espectro na região do infravermelho de **35** (Figura 28) observam-se bandas de absorção em  $3092$  e  $2868\text{ cm}^{-1}$  correspondentes aos estiramentos C-H aromáticos e alifáticos, respectivamente, além de uma banda intensa em  $1749\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=O da carbonila. A ausência de uma banda larga em  $3300\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento O-H de carboxila, evidencia a formação do cloreto de ácido.

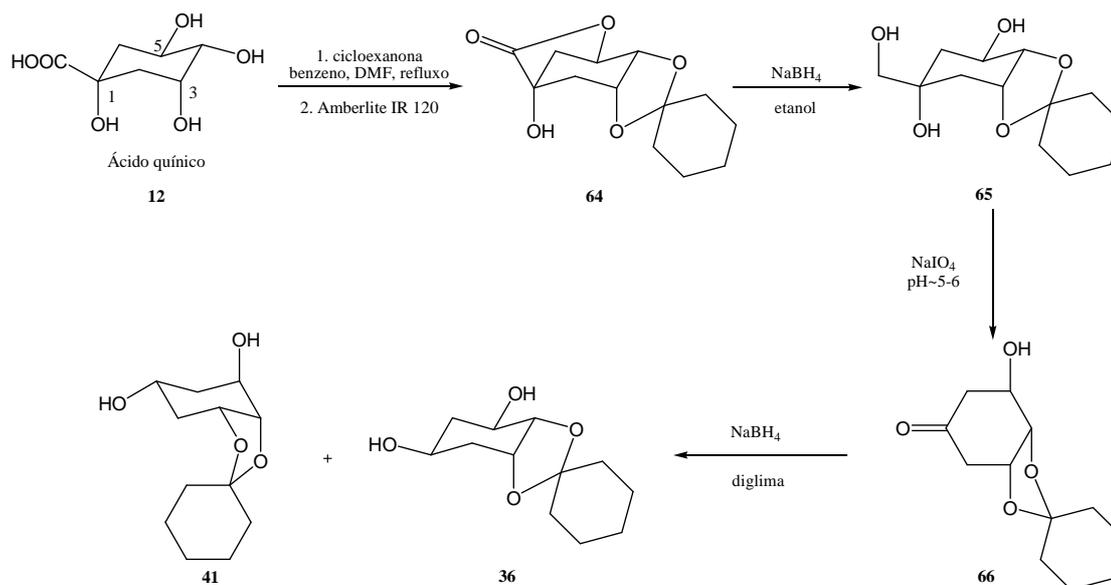


**Figura 28** Espectro de infravermelho do composto **35**

### 3.2 Separação dos diastereoisômeros (1R,2S,3R,5S)-1,2-O-cicloexilideno-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **36** e (1R,2S,3R,5R)-1,2-O-cicloexilideno-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **41**

Uma mistura dos diastereoisômeros **36** e **41** nos foi gentilmente cedido pela Dra. Jeannine Cleophax (ICSN/CNRS- França).<sup>40</sup> Os quais foram preparados por essa pesquisadora a partir do ácido quínico **12** em uma síntese de cinco etapas (Esquema 11). Inicialmente foi realizada a proteção das hidroxilas de C3 e C4 do ácido quínico com o grupo cicloexilideno concomitantemente com a lactonização da carboxila com a hidroxila em C5. Posteriormente foi realizada a redução da lactona, oxidação do triol **65** e redução da cetona **66**, gerando a mistura de epímeros **36** e **41** (Esquema 11).<sup>40</sup>

A separação da mistura dos diastereoisômeros **36** e **41** foi feita em nossos laboratórios por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano e metanol) gerando dois sólidos brancos que foram caracterizados por ponto de fusão, poder rotatório específico (Tabela 3) e análise dos seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.



**Esquema 11** Rota sintética adotada por Jeannine Cleophas e colaboradores<sup>40</sup> para obtenção dos compostos **36** e **41**

**Tabela 3** Ponto de fusão e  $[\alpha]_D$  dos compostos **36** e **41**

Composto	P. F. encontrado / P.F. literatura (°C)	$[\alpha]_D$ encontrado / $[\alpha]_D$ literatura (c, solvente)
<b>36</b>	136 / 131 <sup>40</sup>	+7 / +6 <sup>40</sup> (1,2; metanol)
<b>41</b>	117 / 119 <sup>40</sup>	-77 / -71 <sup>40</sup> (1,3; metanol)

Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos diois **36** e **41** (Figuras 29 e 30, respectivamente) observam-se a presença de sinais entre  $\delta$  1,30 e 2,40 correspondentes aos hidrogênios metilênicos. Observam-se também a presença de quatro sinais entre  $\delta$  3,70 e 4,40 referentes aos hidrogênios H1, H2, H3 e H5, além de um simpleto próximo de  $\delta$  2,80 referente aos hidrogênios das hidroxilas. Nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C dos diois **36** e **41** (Figuras 31 e 32, respectivamente) observam-se a presença de sete sinais na região próxima ao TMS correspondentes aos carbonos metilênicos, quatro sinais entre  $\delta$  65,0 e 80,0 correspondentes aos carbonos C1, C2, C3 e C5, além de um sinal próximo de  $\delta$  110,0 referente ao carbono cetálico.

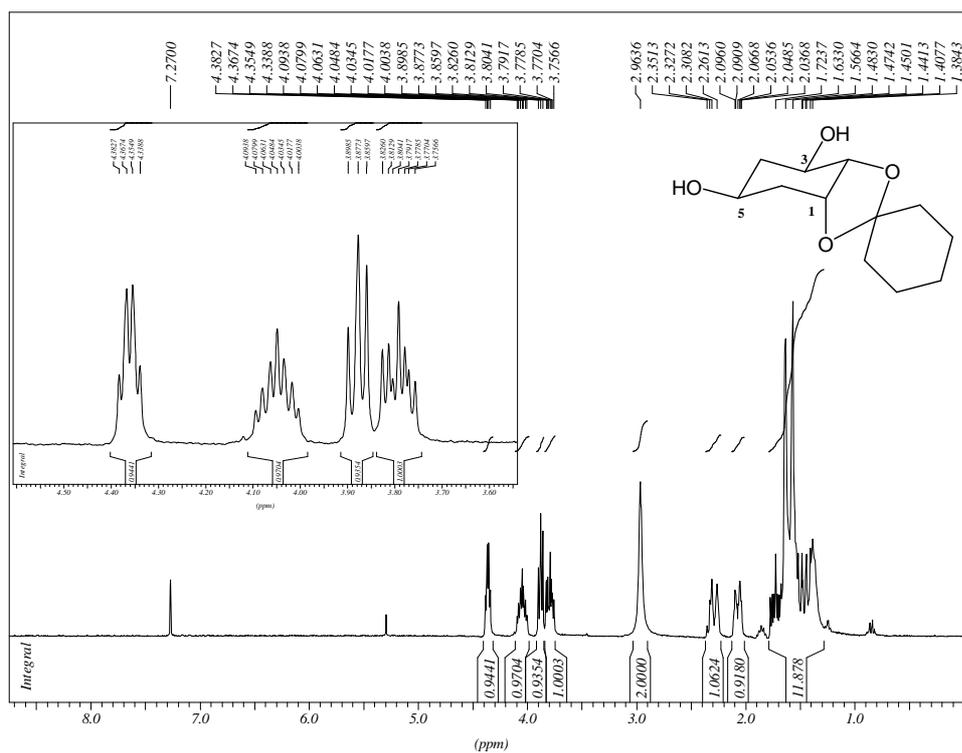


Figura 29 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **36** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

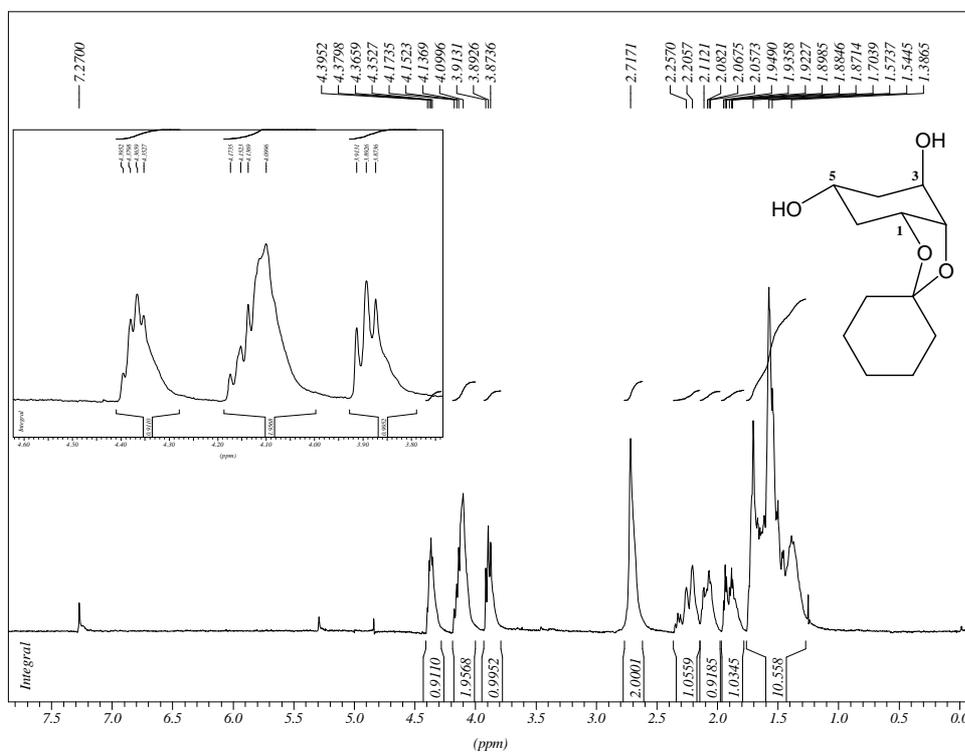


Figura 30 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **41** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

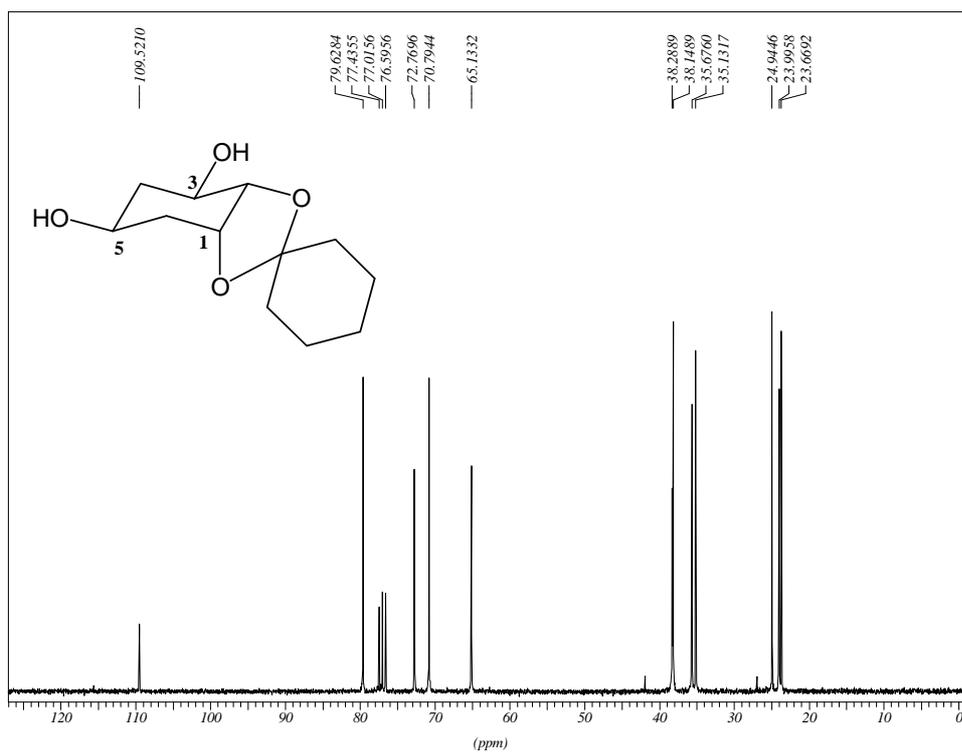


Figura 31 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **36** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

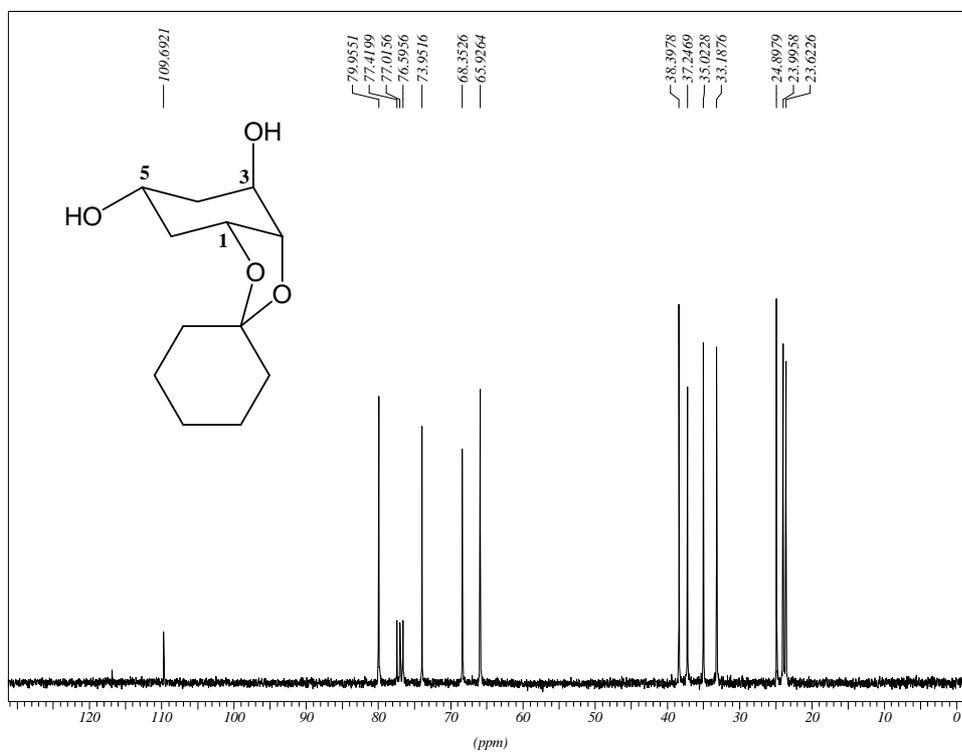
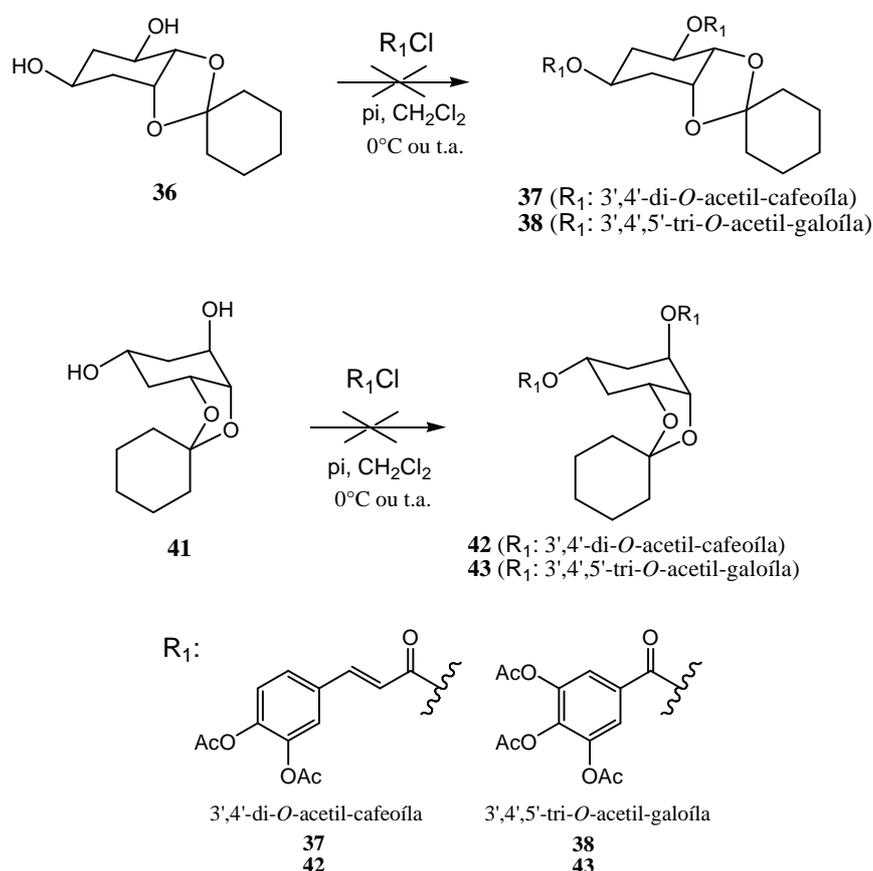


Figura 32 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **41** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)

**3.3 Síntese e caracterização de (1R,2S,3R,5S ou 5R)-1,2-O-cicloexilideno-3,5-di-O-(3',4'-di-O-acetil)-cafeoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 37 ou 42 e (1R,2S,3R,5S ou 5R)-1,2-O-cicloexilideno-3,5-di-O-(3',4',5'-tri-O-acetil)-galoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 38 ou 43**

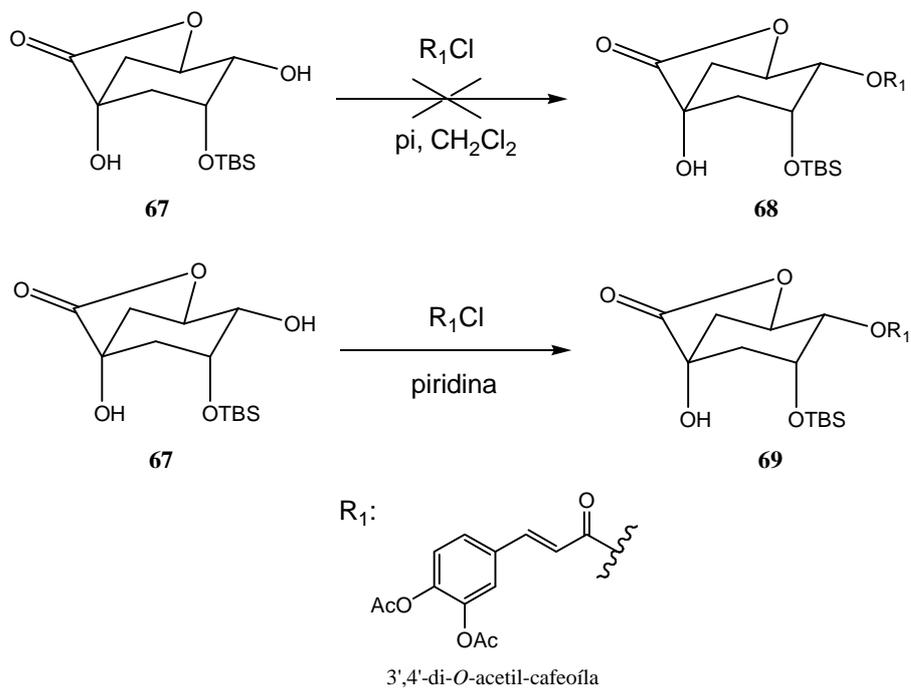
Houve várias tentativas de condensação entre os ácidos di-O-acetil-cafeico **29** e o tri-O-acetil-gálico **31** com os diois **36** e **41**, dentre elas, a adição de uma solução dos cloretos de acila **30** ou **32** em diclorometano, a uma solução do diol **36** ou **41** previamente solubilizado em piridina. Essa tentativa foi feita tanto a 0°C, quanto a temperatura ambiente, e não foi observada a formação de nenhum produto (Esquema 12).



**Esquema 12** Tentativa de obtenção dos ésteres **37**, **38**, **42** e **43**

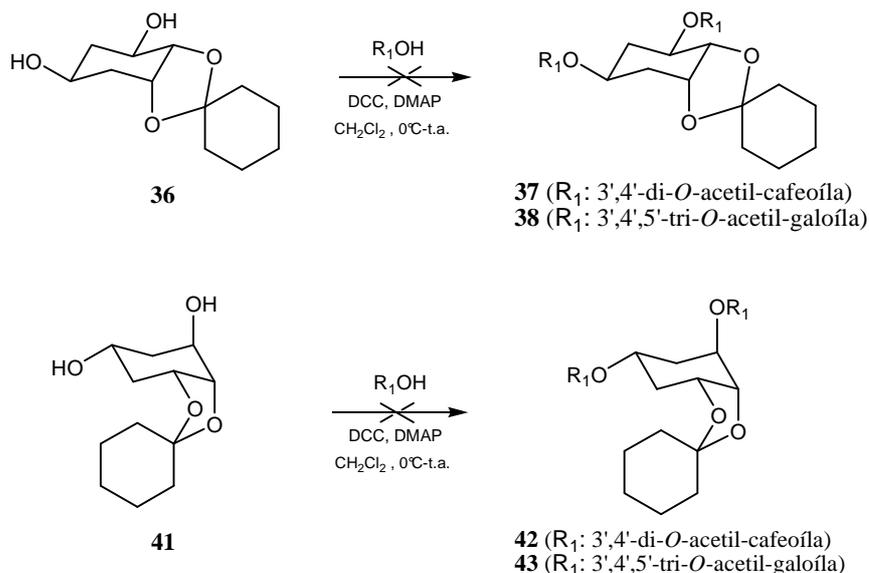
Caso semelhante foi verificado por Michael Sefkow e colaboradores<sup>33</sup> que, nas mesmas condições citadas acima, não observaram a esterificação entre um derivado do ácido quínico com o cloreto de di-O-acetil-cafeoil **30**. Porém essa

reação foi efetuada com sucesso tendo apenas a piridina como solvente (Esquema 13).



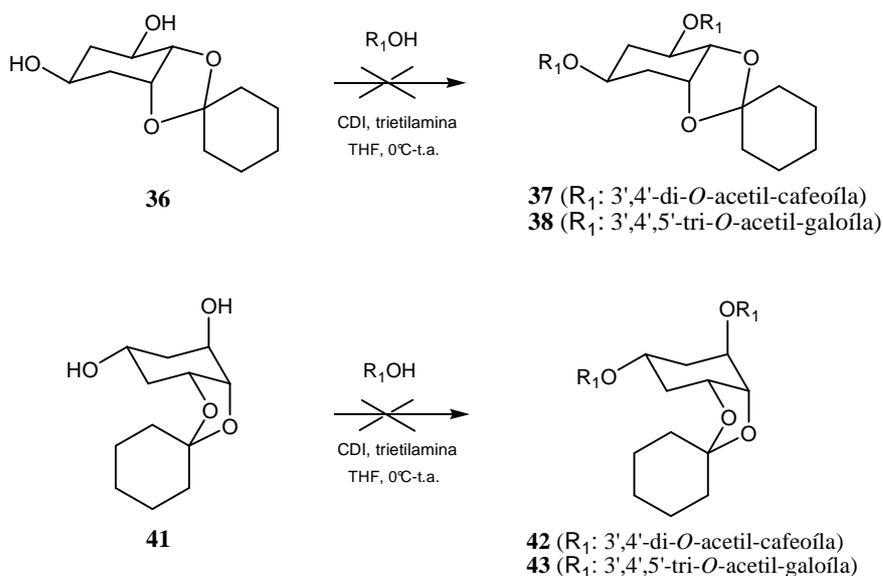
**Esquema 13** Tentativas de esterificação realizada por Michael Sefkow e colaboradores<sup>33</sup>

Outra tentativa foi a esterificação entre os ácidos di-O-acetil-cafeico **29** ou tri-O-acetil-gálico **31** com o diol **36** ou **41**, na presença do agente de condensação N,N'-dicicloexilcarbodiimida (DCC) e dimetilaminopiridina catalítica (DMAP) em diclorometano a 0°C (Esquema 14). A reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 48h. Com essa metodologia verificou-se por RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C a formação dos produtos esperados, mas devido à formação de alguns derivados da DCC, a purificação se tornou inviável.



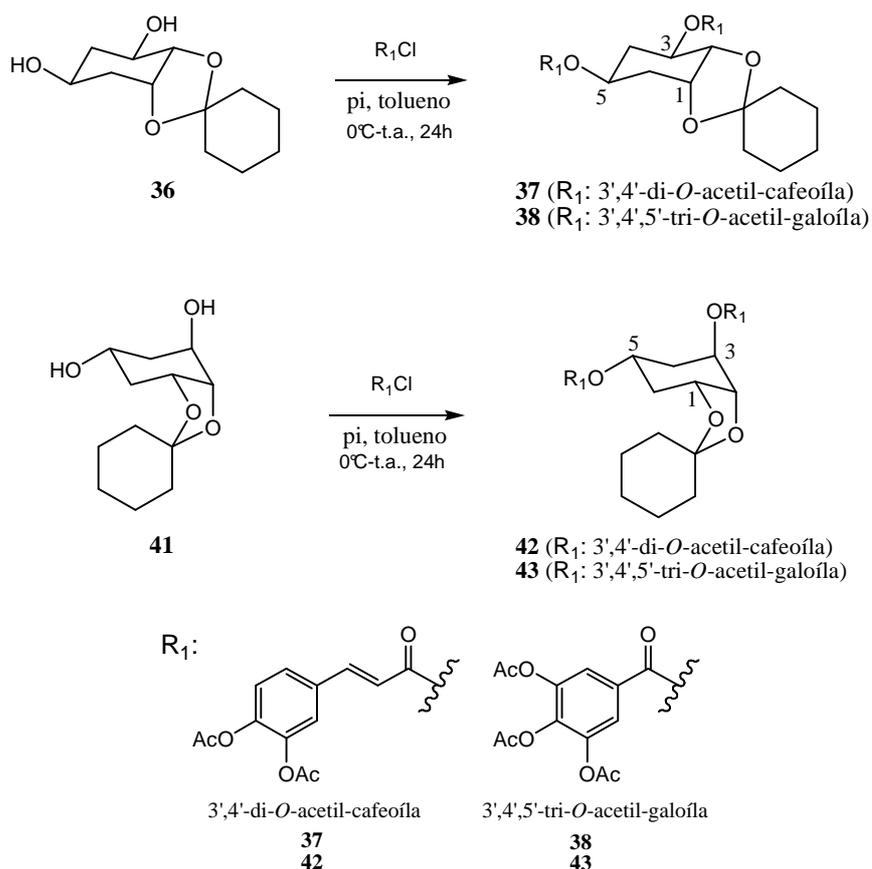
**Esquema 14** Tentativa de preparação dos ésteres **37**, **38**, **42** e **43** utilizando DCC e DMAP

Visando uma metodologia semelhante à de esterificação com DCC e DMAP, mas que gerasse menos subprodutos, foi realizada a tentativa de esterificação dos ácidos carboxílicos **29** e **31** com os referidos dióis, na presença de *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) e trietilamina em tetraidrofurano (THF) a 0°C (Esquema 15). A reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 48 horas e, novamente, não foi observada a formação de nenhum produto esperado.



**Esquema 15** Tentativa de preparação dos ésteres **37**, **38**, **42** e **43** utilizando CDI

No entanto, a esterificação foi bem sucedida na reação dos cloretos de acila **30** ou **32** com os dióis **36** ou **41**, em piridina e tolueno a 0°C (Esquema 16).<sup>26</sup> Para a preparação dos compostos **37**, **38**, **42** e **43**, o diol **36** ou **41** foi solubilizado em piridina e a essa solução foi adicionado quatro equivalentes de uma solução do cloreto de acila **30** ou **32** em tolueno a 0°C. A reação permaneceu sob agitação magnética por 24 horas a temperatura ambiente (Esquema 16), quando foi adicionada uma solução de HCl (4M) até pH~2, seguida de uma extração com acetato de etila. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano). Todos os compostos foram obtidos como sólidos brancos em rendimentos de 45 a 57% e caracterizados por ponto de fusão, poder rotatório específico (Tabela 4) e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.

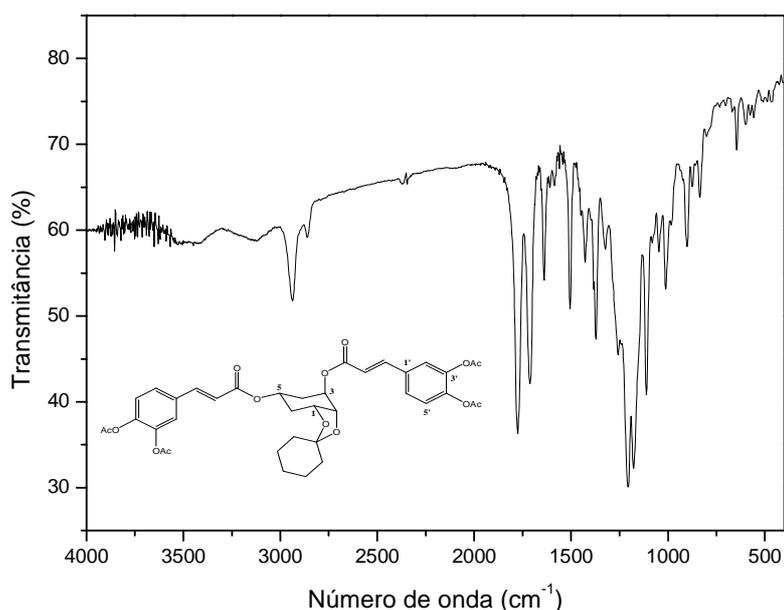


**Esquema 16** Preparação dos ésteres **37**, **38**, **42** e **43**

**Tabela 4** Rendimento, ponto de fusão e  $[\alpha]_D$  dos compostos **37**, **38**, **42** e **43**

Composto	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)	$[\alpha]_D$ (c, solvente)
<b>37</b>	57	88	-40 (0,2; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
<b>38</b>	56	80	+30 (0,2; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
<b>42</b>	50	90	-40 (0,2; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
<b>43</b>	45	77	-10 (0,2; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

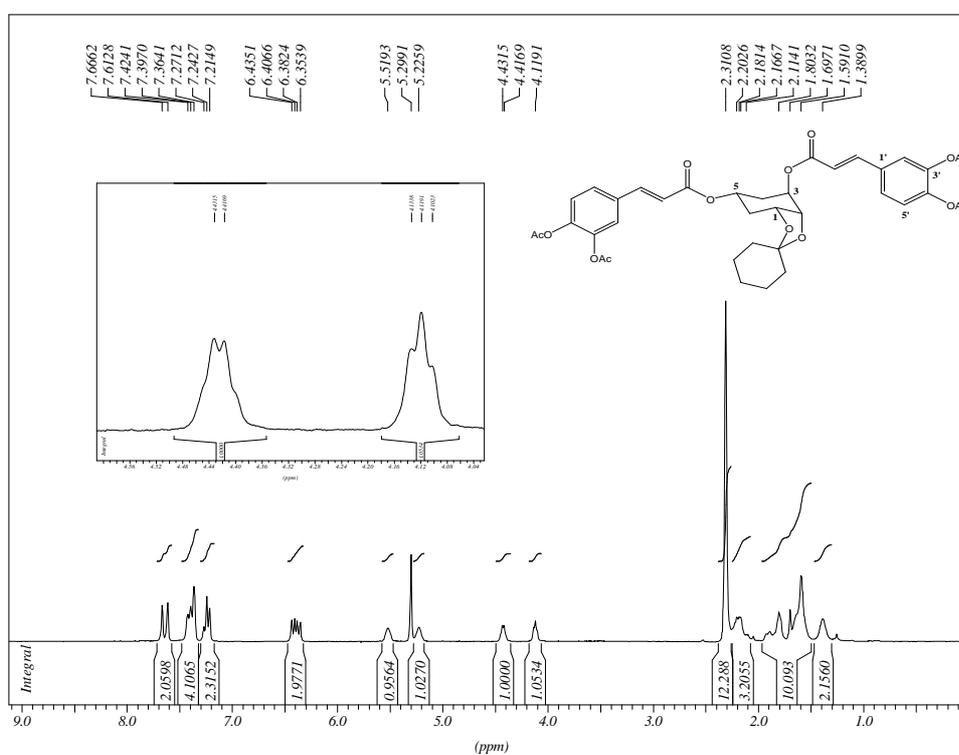
Devido à semelhança estrutural entre esses compostos será discutida apenas a caracterização do composto **42**. No espectro vibracional no infravermelho de **42** (Figura 33) podem-se observar a presença de bandas de absorção em 3049 e 2937-2862 cm<sup>-1</sup> correspondentes aos estiramentos C-H aromático e alifático, respectivamente, e duas bandas de absorção em 1774 cm<sup>-1</sup> e 1713 cm<sup>-1</sup> correspondentes aos estiramentos C=O, evidenciando a reação de esterificação.

**Figura 33** Espectro de infravermelho do composto **42**

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **42** (Figura 34) observa-se um simpleto em  $\delta$  2,2 referente aos doze hidrogênios dos grupos acetila e sinais entre  $\delta$  6,2 e 7,7 referentes a quatro hidrogênios olefínicos e seis hidrogênios aromáticos, evidenciando que houve esterificação nas duas hidroxilas. Observam-se também a

desblindagem de H5 e H3 de  $\delta$  3,9-4,4, no material de partida, para  $\delta$  5,1 e 5,4, respectivamente. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 35) observam-se sinais referentes aos carbonos do anel ciclitol, além de sinais entre  $\delta$  119,2 e 143,7 referentes aos carbonos olefínicos e aromáticos. Observam-se também dois sinais em  $\delta$  165,8 e  $\delta$  166,9 correspondentes às carbonilas dos grupos acetila e dois sinais em  $\delta$  168,17 e  $\delta$  168,23 referentes às carbonilas conjugadas com as duplas olefínicas.

A análise do mapa de contornos COSY (Figura 36) permitiu atribuir os sinais correspondentes aos hidrogênios H1, H2, H3 e H5.



**Figura 34** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **42** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

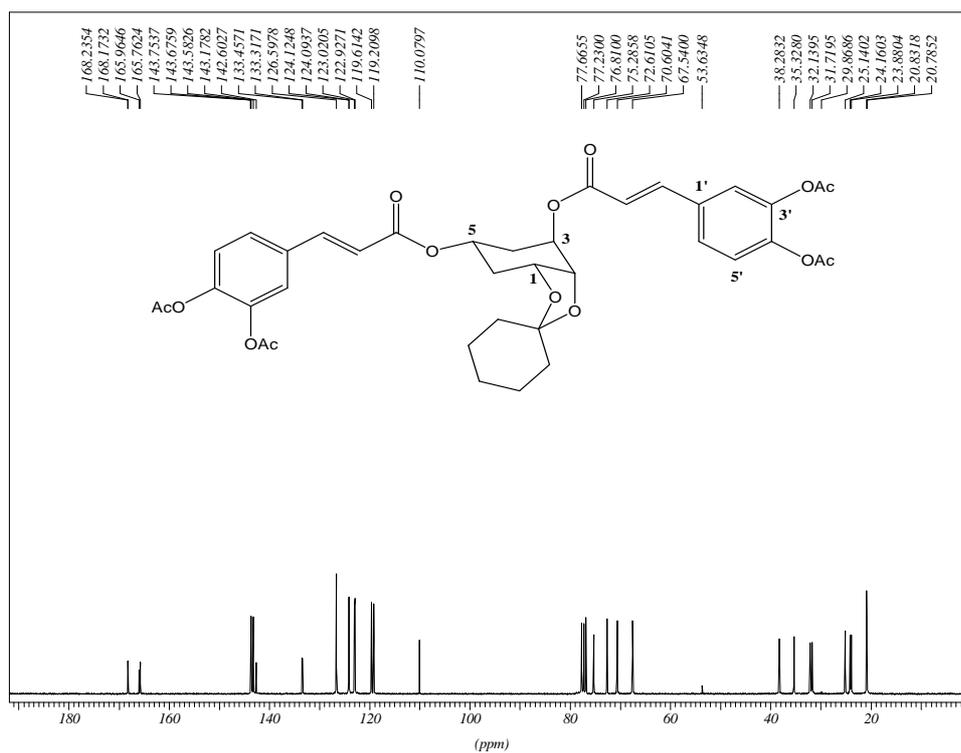


Figura 35 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **42** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

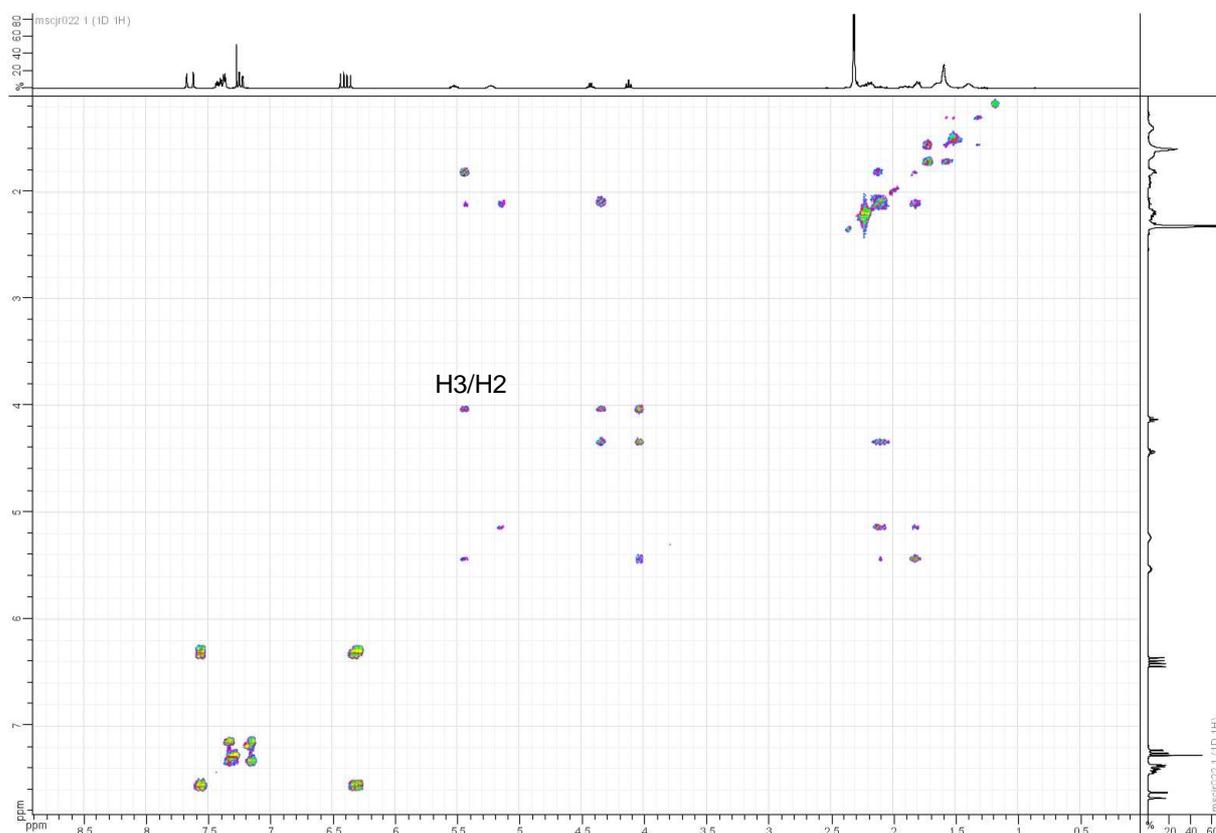
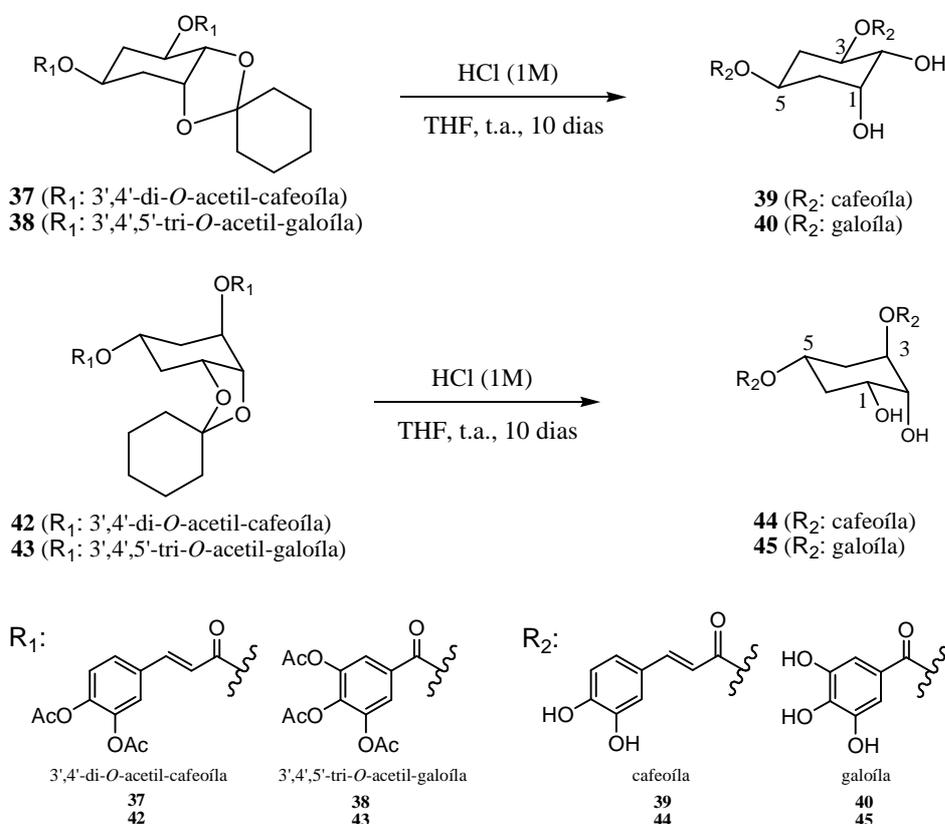


Figura 36 Mapa de contornos COSY do composto **42** ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)

### 3.4 Síntese e caracterização de (1R,2S,3R,5S ou 5R)-3,5-di-O-cafeoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **39** ou **44** e (1R,2S,3R,5S ou 5R)-3,5-di-O-galoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **40** ou **45**

Os compostos **39**, **40**, **44** e **45** foram preparados a partir da hidrólise ácida dos compostos **37**, **38**, **42** e **43**, respectivamente, em solução de ácido clorídrico (HCl) (1M) e tetraidrofurano (THF) nas proporções de 1:3,5, respectivamente, a temperatura ambiente durante 10 dias (Esquema 17).<sup>26</sup> Nessas condições observa-se apenas a clivagem dos grupos acetila e cicloexilideno.



**Esquema 17** Preparação dos compostos **39**, **40**, **44** e **45**

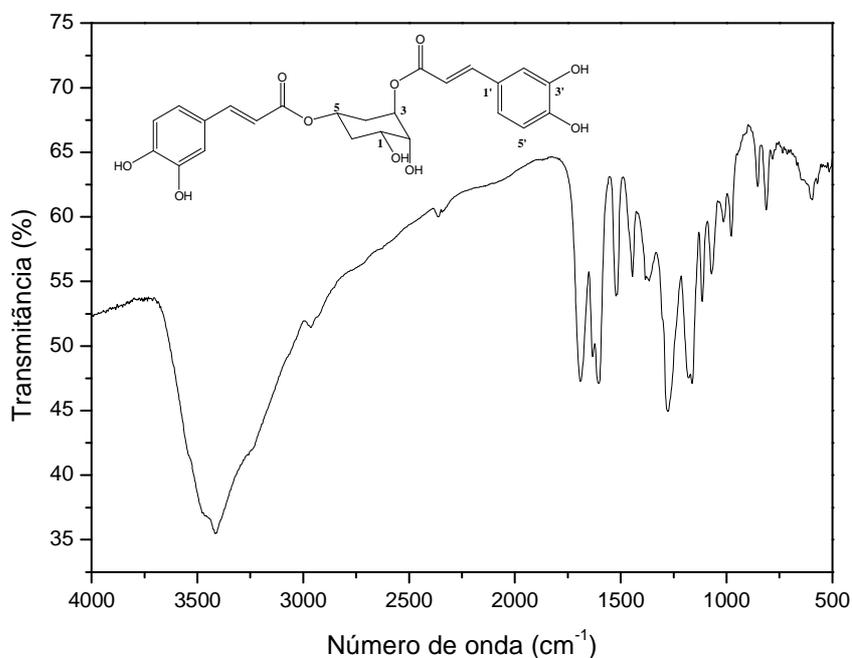
A reação foi acompanhada por CCDS, verificando-se no decorrer da reação a formação de vários intermediários. Após o término da reação a solução reacional foi saturada com cloreto de sódio e foi realizada uma extração líquido-líquido em acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo formado foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano e metanol). Todos os compostos foram caracterizados pelo poder

rotatório específico e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Para os compostos que se apresentaram como sólidos também foram medidos os pontos de fusão (Tabela 5).

**Tabela 5** Rendimento, ponto de fusão e  $[\alpha]_D$  dos compostos **39**, **40**, **44** e **45**

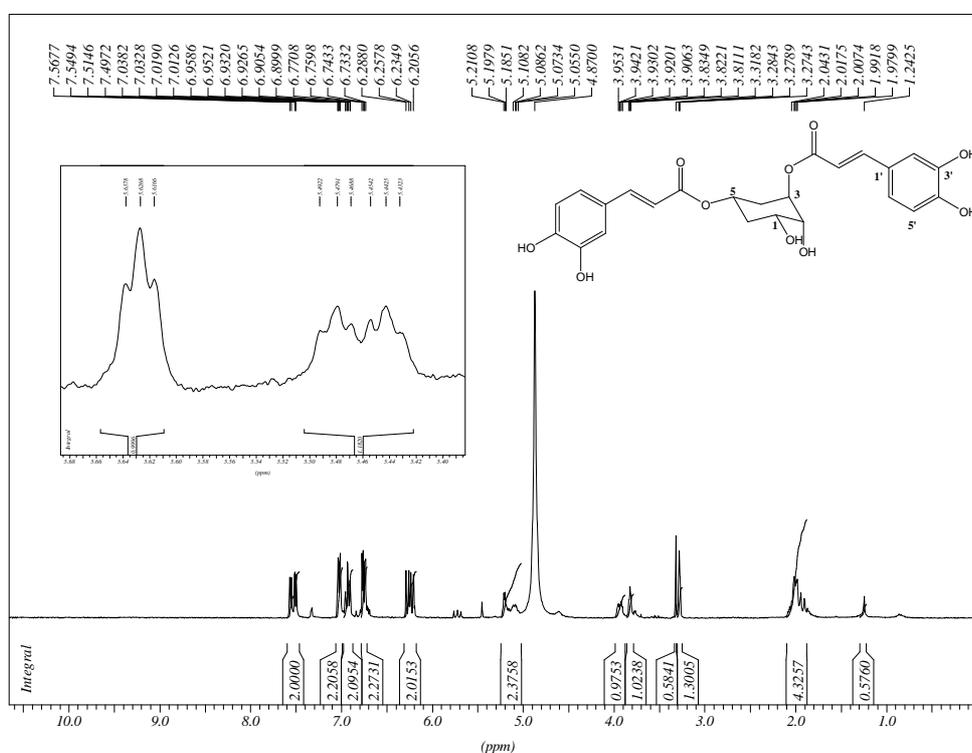
Composto	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)	$[\alpha]_D$ (c, solvente)
<b>39</b>	70%	118	-10 (0,2; CH <sub>3</sub> OH)
<b>40</b>	55%	149	-10 (0,2; CH <sub>3</sub> OH)
<b>44</b>	45%	-	+266,7 (0,24; CH <sub>3</sub> OH)
<b>45</b>	50%	-	-72,7 (0,11; CH <sub>3</sub> OH)

Devido à semelhança estrutural dos compostos **39**, **40**, **44** e **45** será discutida apenas a caracterização do composto **44**. No seu espectro vibracional de infravermelho (Figura 37) observa-se a presença de uma banda de absorção larga e intensa em  $3300\text{ cm}^{-1}$  referente aos estiramentos das ligações O-H e duas bandas em  $1691$  e  $1605\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos das ligações C=O.



**Figura 37** Espectro de infravermelho do composto **44**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **44** (Figura 38) a ausência de sinais entre  $\delta$  1,5 e 1,8 e de um simpleto em torno de  $\delta$  2,2, correspondentes aos hidrogênios dos grupos cicloexilideno e acetila, evidenciaram a hidrólise dos grupos protetores. Observam-se também os sinais correspondentes às porções ciclitol e cafeoíla. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **44** (Figura 39) a ausência de sinais entre  $\delta$  20 e 30 referentes aos carbonos metílicos dos grupos acetila e aos carbonos metilênicos do grupamento cicloexilideno, além da ausência de dois sinais em torno de  $\delta$  165 referentes às carbonilas dos grupos acetila evidenciaram a clivagem dos mesmos. Todos os sinais esperados referentes às porções ciclitol e cafeoíla encontram-se presentes nesse espectro.



**Figura 38** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **44** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)

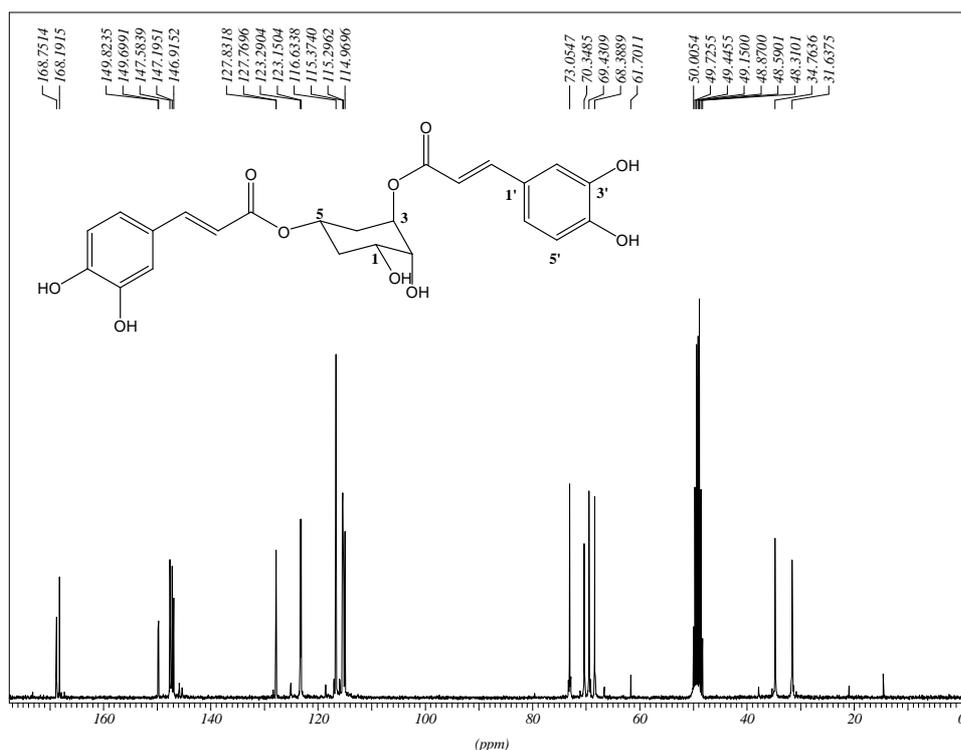
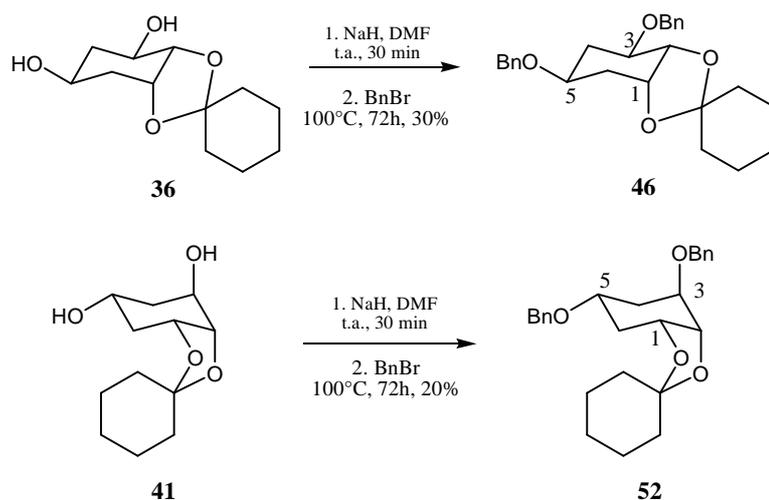


Figura 39 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **44** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75MHz)

### 3.5 Síntese e caracterização de (1R,2S,3R,5S)-1,2-O-cicloexilideno-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **46** e (1R,2S,3R,5R)-1,2-O-cicloexilideno-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **52**

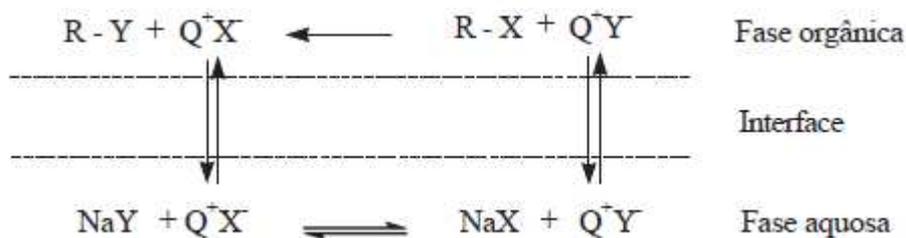
Com o objetivo de se preparar os isômeros diesterificados nas hidroxilas dos carbonos C1 e C2 **50**, **51**, **56** e **57** (Esquema 2, p. 26), os compostos benzilados **46** e **52** foram sintetizados, através de duas metodologias. Primeiramente a benzilação foi realizada pelo método clássico, onde os diois **36** ou **41** foram submetidos, separadamente, à reação com quatro equivalentes de hidreto de sódio (60% m/m) em DMF a temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida foram adicionados quatro equivalentes de brometo de benzila. A reação permaneceu sob agitação magnética a 100°C por 72 horas (Esquema 18).

Após o término da reação foi efetuada uma extração líquido-líquido com éter etílico e água destilada. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo gerado foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano e acetato de etila), obtendo-se um óleo incolor com rendimento de 30% para **46** e 20% para **52**. Devido aos baixos rendimentos obtidos, foi usada outra metodologia de benzilação por transferência de fase.



**Esquema 18** Preparação dos compostos **46** e **52**

A catálise de transferência de fase (CTF) é um método utilizado para provocar ou acelerar a reação entre substâncias que estão dissolvidas em fases diferentes ou que constituem fases diferentes, pela atuação de um agente transferidor. Este agente ou catalisador forma um par iônico com a espécie química da fase aquosa ou sólida, que dessa forma é extraída para a fase orgânica, reagindo com o substrato ali presente. A primeira proposta mecanística para o processo de transferência de fase envolve a distribuição do catalisador entre as fases aquosa e orgânica, em que a extração de um reagente  $Y^-$  para fase orgânica e a reação subsequente ocorrem devido à formação de um par iônico deste com o cátion do agente transferidor ( $Q^+$ ) (Figura 40).<sup>41</sup> Existem vários tipos de catalisadores de transferência de fase, dentre eles, os sais de tetralquilamônio são os mais utilizados.<sup>41</sup>

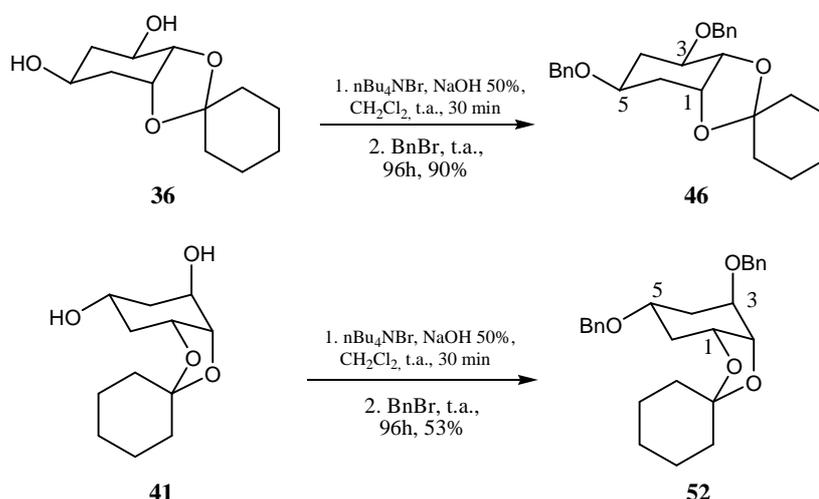


**Figura 40** Mecanismo de troca iônica das reações de transferência de fase

Do ponto de vista preparativo, essas reações apresentam várias vantagens sobre os métodos clássicos, tais como a utilização de solventes sem a necessidade de tratamentos prévios para torná-los anidros, aumento da velocidade de reações,

utilização de temperaturas menores, utilização de hidróxidos e carbonatos alcalinos em lugar de reagentes como hidretos, amidetos e alcóxidos, além da simplicidade operacional.<sup>41</sup>

Para a obtenção dos compostos dibenzilados **46** e **52**, os diois **36** e **41** foram submetidos, separadamente, à reação com brometo de tetrabutilamônio, solução de hidróxido de sódio 50% p/v e diclorometano a temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida foram adicionados quatro equivalentes de brometo de benzila e a reação permaneceu sob agitação magnética vigorosa por 96 horas a temperatura ambiente (Esquema 19).<sup>42</sup>



**Esquema 19** Preparação dos compostos **46** e **52** por transferência de fase

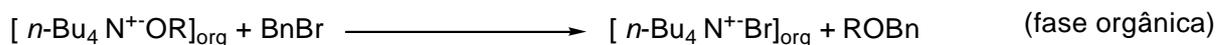
Esta reação envolve primeiramente os seguintes equilíbrios:<sup>41</sup>



Adicionalmente, os equilíbrios seguintes também são importantes:



Finalmente, a formação do éter ocorre irreversivelmente:



Após o término da reação efetuou-se uma extração líquido-líquido com diclorometano e água destilada. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo gerado foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano e acetato de etila), gerando um óleo incolor. Os compostos **46** e **52** foram obtidos com 90% e 53% de rendimento, respectivamente, e caracterizados pelo poder rotatório específico (Tabela 6) e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

**Tabela 6** Rendimento e  $[\alpha]_{\text{D}}$  dos compostos **46** e **52**

Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_{\text{D}}$ (c, solvente)
<b>46</b>	90	+50 (0,16; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
<b>52</b>	53	+29,2 (0,48; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Devido à semelhança estrutural entre esses dois compostos será discutida apenas a caracterização do composto **52**. No espectro vibracional na região do infravermelho (Figura 41) observam-se bandas de absorção em 3063-3030 e 2934-2858  $\text{cm}^{-1}$  correspondentes aos estiramentos C-H aromático e alifático, respectivamente. A ausência de uma banda intensa próxima de 3500  $\text{cm}^{-1}$  correspondente aos estiramentos O-H evidenciou a benzilação desses grupos.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **52** (Figura 42) observam-se, dentre outros sinais, um multiplete entre  $\delta$  4,4 e 4,7 referentes aos quatro hidrogênios metilênicos dos grupos benzila, além de um sinal largo em  $\delta$  7,3 correspondente aos dez hidrogênios aromáticos. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 43) observam-se, dentre outros sinais, seis picos entre  $\delta$  70,1 e 77,1 referentes aos seis carbonos diretamente ligados a oxigênio, além de sinais entre  $\delta$  127,5 e 138,8 correspondentes aos carbonos aromáticos dos grupos benzila.

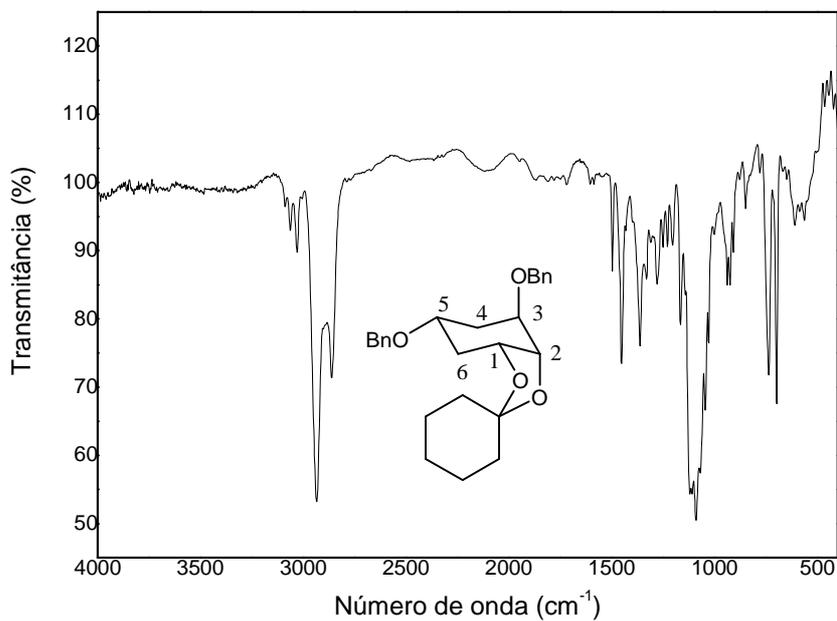


Figura 41 Espectro de infravermelho do composto 52

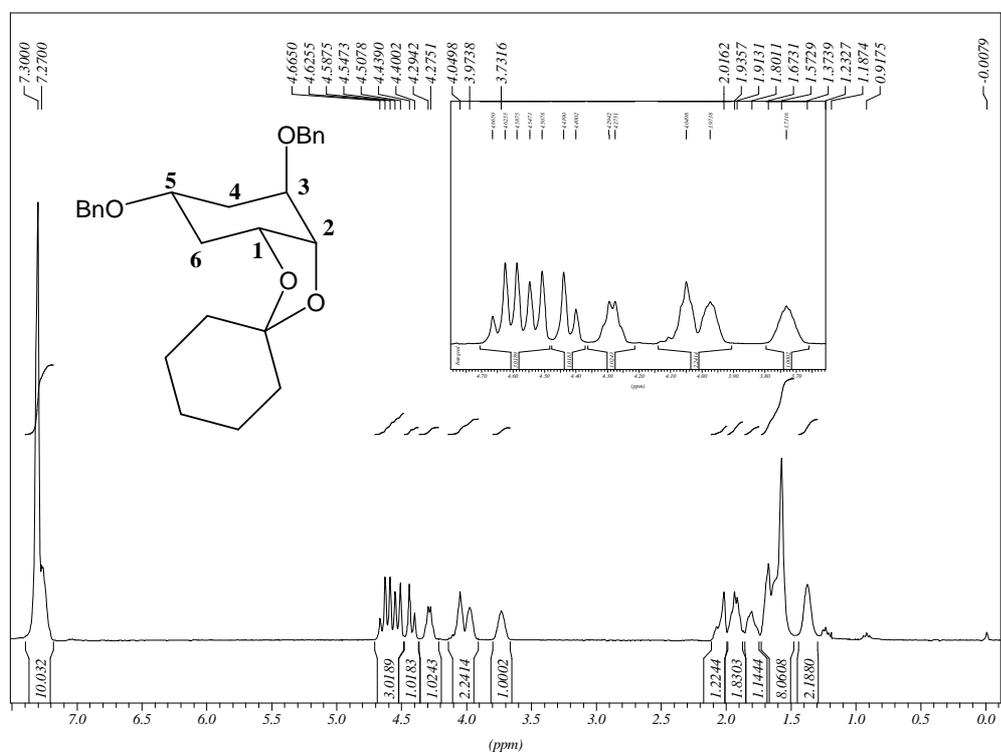


Figura 42 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 52 (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

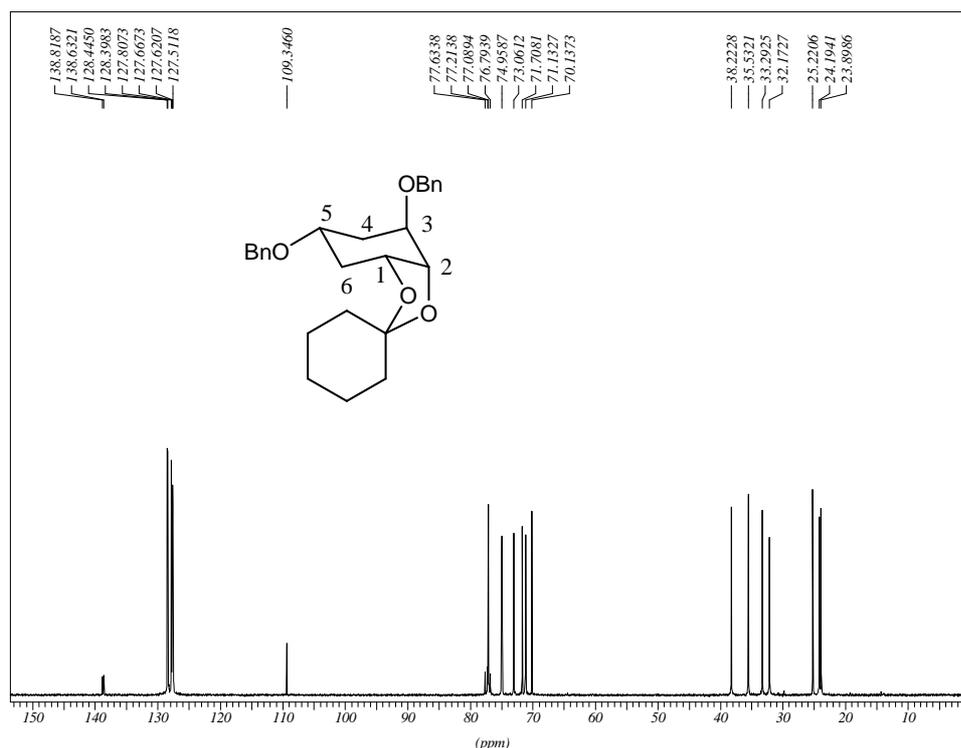
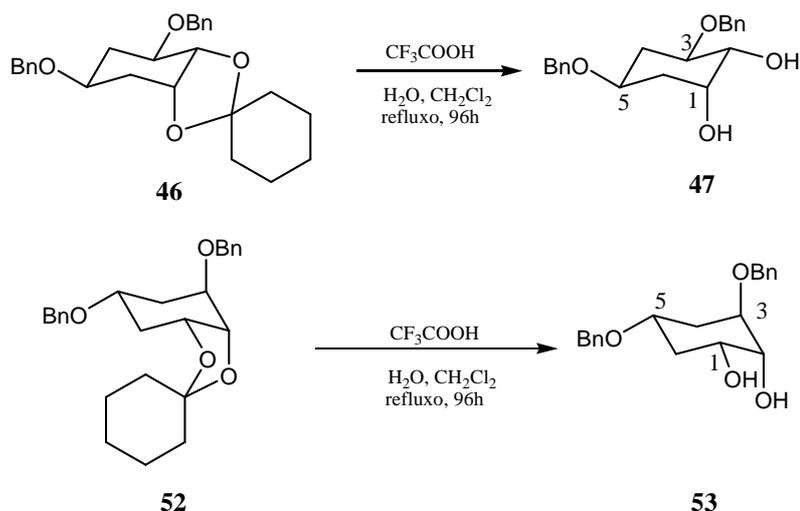


Figura 43 Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **52** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)

### 3.6 Síntese e caracterização de (1R,2S,3R,5S)-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **47** e (1R,2S,3R,5R)-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **53**

Os dióis **47** e **53** foram preparados a partir da hidrólise ácida dos compostos **46** e **52**, respectivamente, em uma mistura de ácido trifluoroacético, água destilada e diclorometano, durante 96 horas sob refluxo (Esquema 20).<sup>43</sup> Após o término da reação efetuou-se uma extração líquido-líquido com diclorometano e água destilada. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano e acetato de etila). Os compostos **47** e **53** foram obtidos sob a forma de um óleo incolor em 72 e 79% de rendimento, respectivamente, e caracterizados pelo poder rotatório específico (Tabela 7) e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.



**Esquema 20** Preparação dos compostos **47** e **53**

**Tabela 7** Rendimento e  $[\alpha]_D$  dos compostos **47** e **53**

Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D$ (c, solvente)
<b>47</b>	72	+140 (0,1; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
<b>53</b>	79	+77,8 (0,18; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

Devido à semelhança estrutural entre esses dois compostos será discutida apenas a caracterização do diol **47**. No espectro vibracional no infravermelho (Figura 44) observa-se a presença de bandas de absorção em  $3063\text{-}3030\text{ cm}^{-1}$  e em  $2930\text{-}2870\text{ cm}^{-1}$  correspondentes aos estiramentos C-H aromáticos e alifáticos, respectivamente, a presença de uma banda intensa em  $3407\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação O-H, evidencia a hidrólise do grupo cicloexilideno. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **47** (Figura 45) observam-se a presença de multipletos entre  $\delta$  1,2 e 1,5 correspondentes aos hidrogênios H<sub>4a</sub> e H<sub>6a</sub>, sinais entre  $\delta$  2,3 e 2,9 referentes aos hidrogênios O-H, H<sub>4e</sub> e H<sub>6e</sub>. Observam-se também a presença dos sinais correspondentes aos outros hidrogênios do anel ciclitol e dos hidrogênios dos grupos benzila.

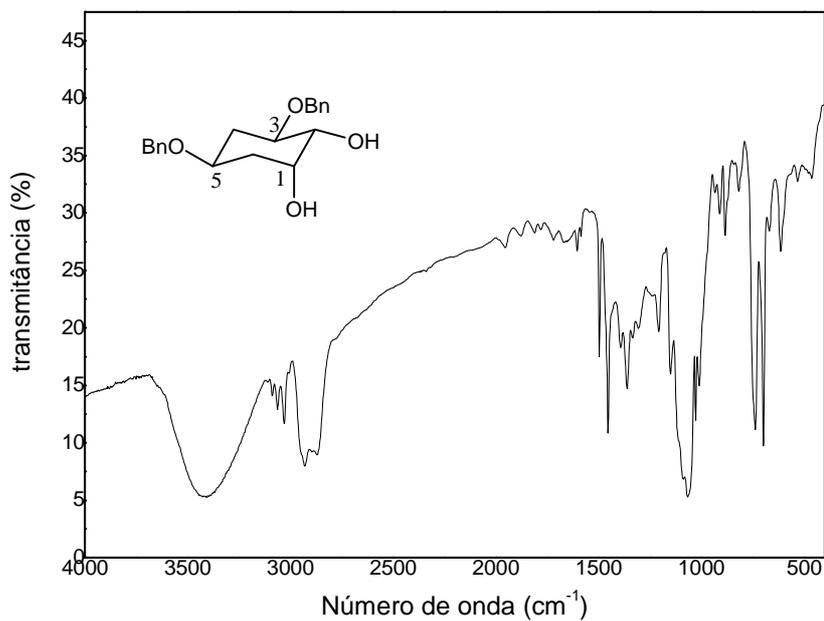


Figura 44 Espectro de infravermelho do composto **47**

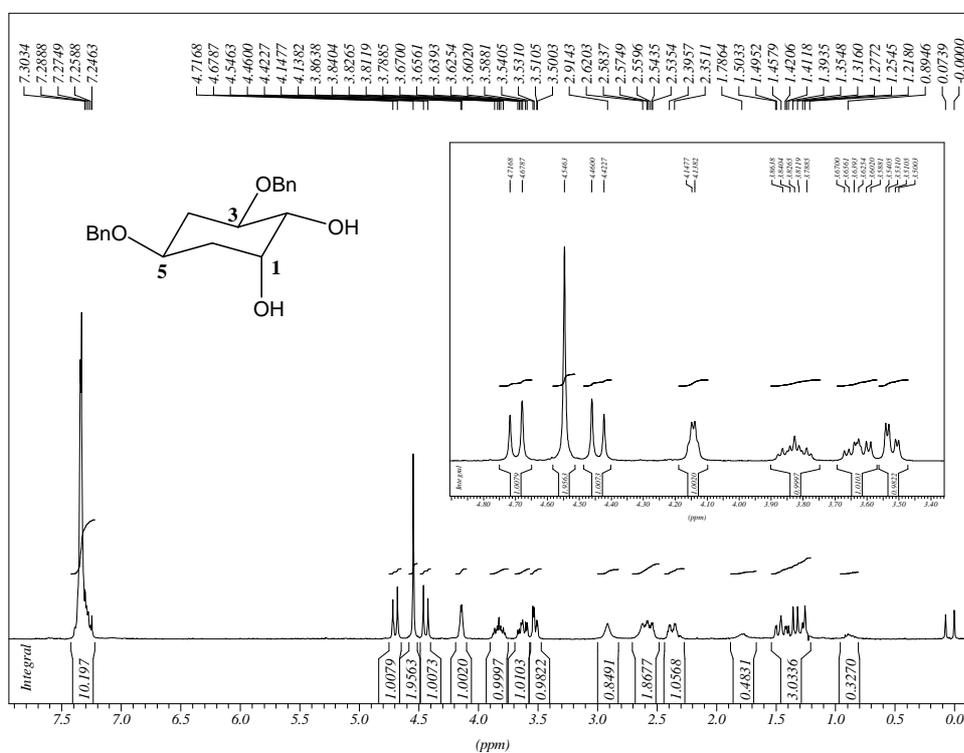
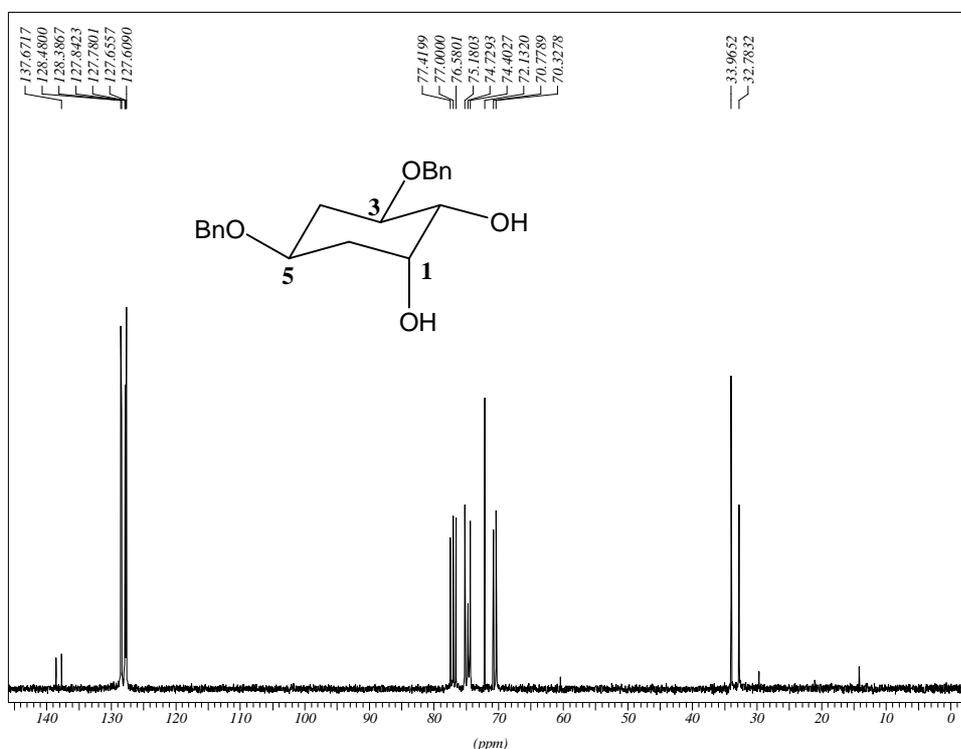


Figura 45 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **47** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

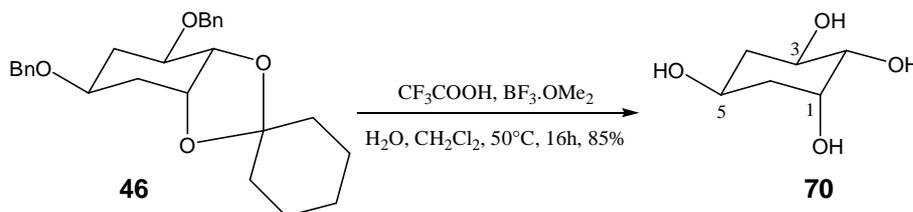
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **47** (Figura 46) observam-se, dentre outros sinais, seis picos entre  $\delta$  70,3 e 76,2 correspondentes aos seis carbonos ligados

diretamente ao oxigênio, além de sinais em  $\delta$  32,8 e 34,0 correspondentes aos carbonos C4 e C6 e entre  $\delta$  127,6 e 137,7 referentes aos carbonos aromáticos. Os sinais referentes à porção cicloexilideno não foram, conforme esperado, observados.



**Figura 46** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **47** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

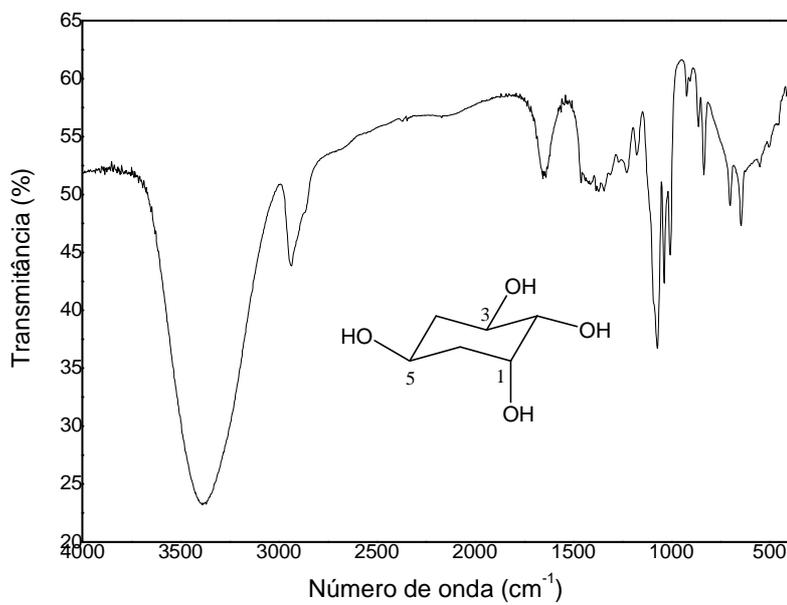
Na tentativa de obtenção do composto **47** a partir da hidrólise do composto **46** em ácido trifluoroacético, água destilada,  $\text{BF}_3$  meterato e diclorometano a  $50^\circ\text{C}$  durante 16 horas (Esquema 21) ocorreram às clivagens dos grupos cicloexilideno e benzila conduzindo ao tetrol **70**. Este composto foi purificado por coluna cromatográfica (Eluente: diclorometano e metanol) e obtido sob a forma de um óleo incolor em 85% de rendimento e foi caracterizado pelo poder rotatório específico e análise dos seus espectros de infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .



**Esquema 21** Obtenção do tetrol **70**

Composto **70**:  $[\alpha]_D = +15^\circ$  (c, 0,52; metanol).

No espectro de infravermelho de **70** (Figura 47) observa-se uma banda intensa em  $3381\text{ cm}^{-1}$  referente aos estiramentos das ligações O-H, além de uma banda em  $2935\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento das ligações C-H alifáticas.



**Figura 47** Espectro de infravermelho do composto **70**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **70** (Figura 48) a ausência de sinais na região de aromáticos e de alguns sinais entre  $\delta$  1,1 e 1,7 evidenciaram a hidrólise dos grupos protetores. Observam-se somente os sinais correspondentes à porção ciclitol. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **70** (Figura 49) observam-se dois sinais em  $\delta$  38,5 e 40,5 correspondentes aos carbonos metilênicos e quatro sinais entre  $\delta$  64,0 e 75,4 correspondentes aos carbonos ligados diretamente ao oxigênio (COH).

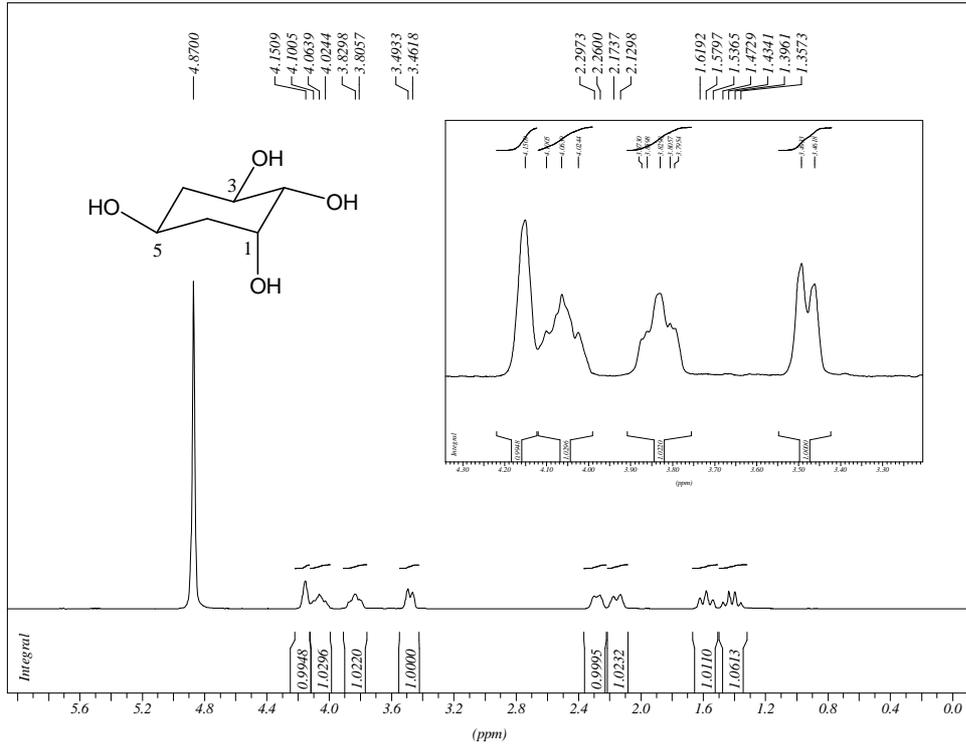


Figura 48 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **70** (D<sub>2</sub>O, 300MHz)

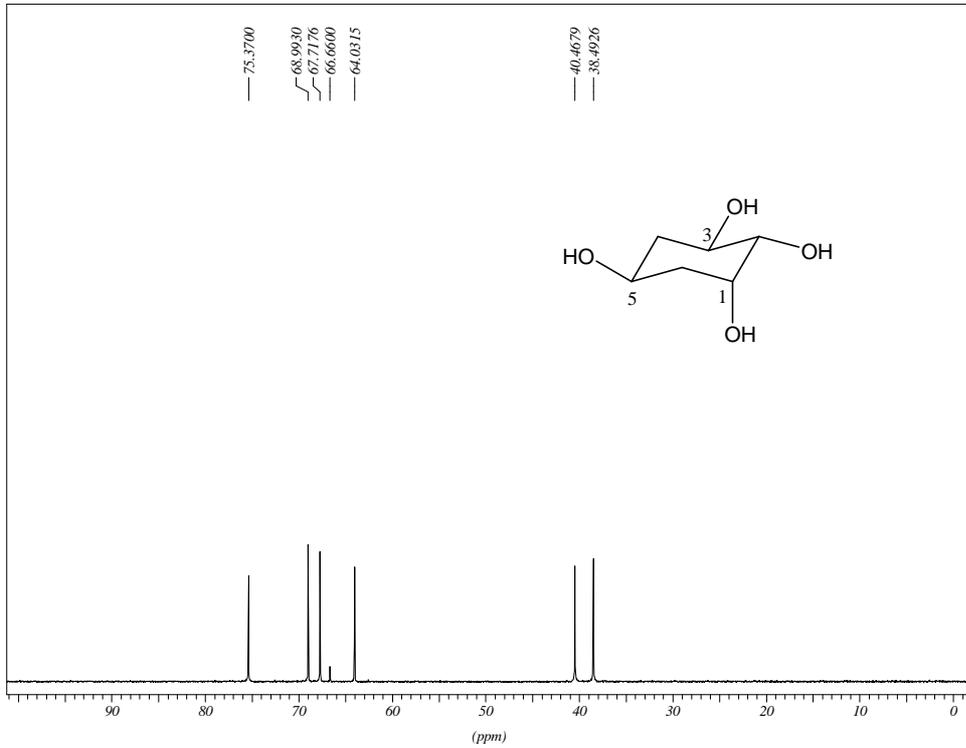
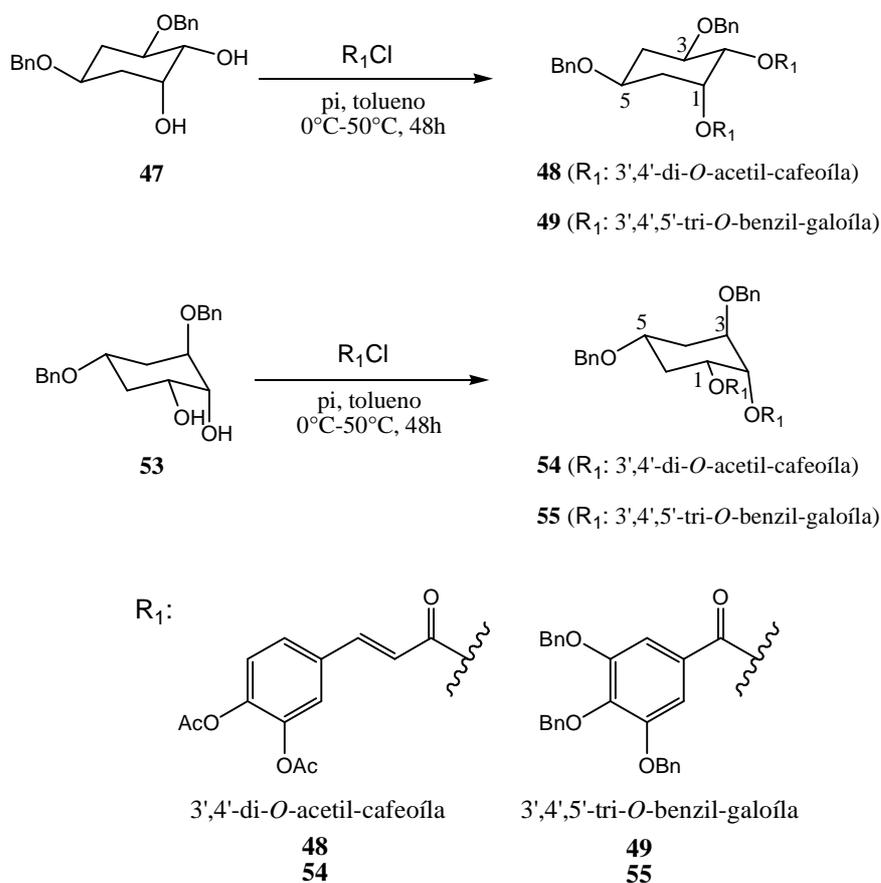


Figura 49 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **70** (D<sub>2</sub>O + dioxano, 75MHz)

**3.7 Síntese e caracterização de (1R,2S,3R,5S ou 5R)-1,2-di-O-(3',4'-di-O-acetil)-cafeoil-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 48 ou 54 e (1R,2S,3R,5S ou 5R)-1,2-di-O-(3',4',5'-tri-O-benzil)-galoil-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 49 ou 55**

Os compostos **48**, **49**, **54** e **55** foram preparados a partir da reação do diol **47** ou **52** com quatro mol/equivalentes do cloreto de 3,4-di-O-acetil-cafeoil ou 3,4,5-tri-O-benzil-galoil em piridina e tolueno a 0°C.<sup>26</sup> A reação permaneceu sob agitação magnética a 50°C durante 48h (Esquema 22).



**Esquema 22** Preparação dos compostos **48**, **49**, **54** e **55**

Após o término da reação foi adicionada uma solução de HCl (4M) até pH~2, seguida de extração com acetato de etila. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano). Os compostos **48** e **54** foram obtidos como sólidos brancos com rendimentos de 71 e 75%, respectivamente, e os compostos **49** e **55** foram obtidos como óleos incolores com rendimentos de 70 e 65%, respectivamente. Todos os

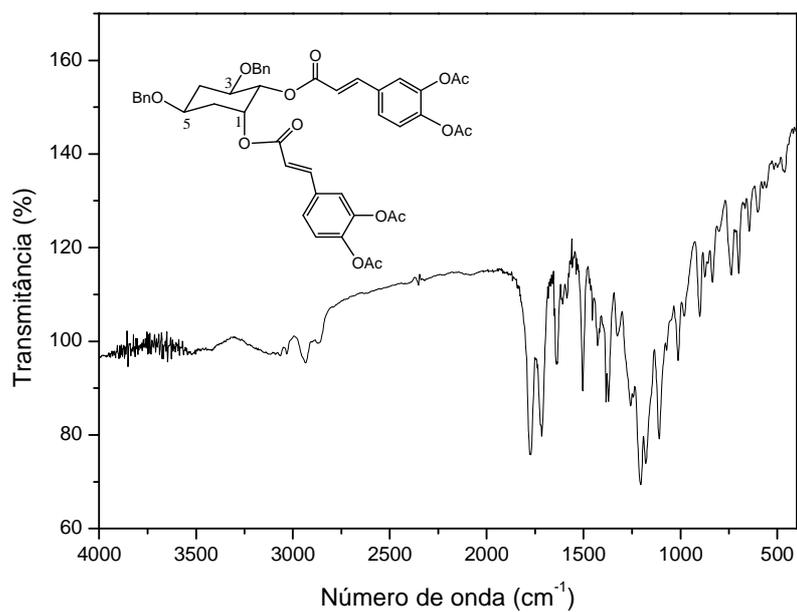
compostos foram caracterizados pelo poder rotatório específicos (Tabela 9) e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Os compostos que se apresentaram sólidos foram também caracterizados por ponto de fusão (Tabela 8).

**Tabela 8** Rendimento, ponto de fusão e  $[\alpha]_D$  dos compostos **48**, **49**, **54** e **55**

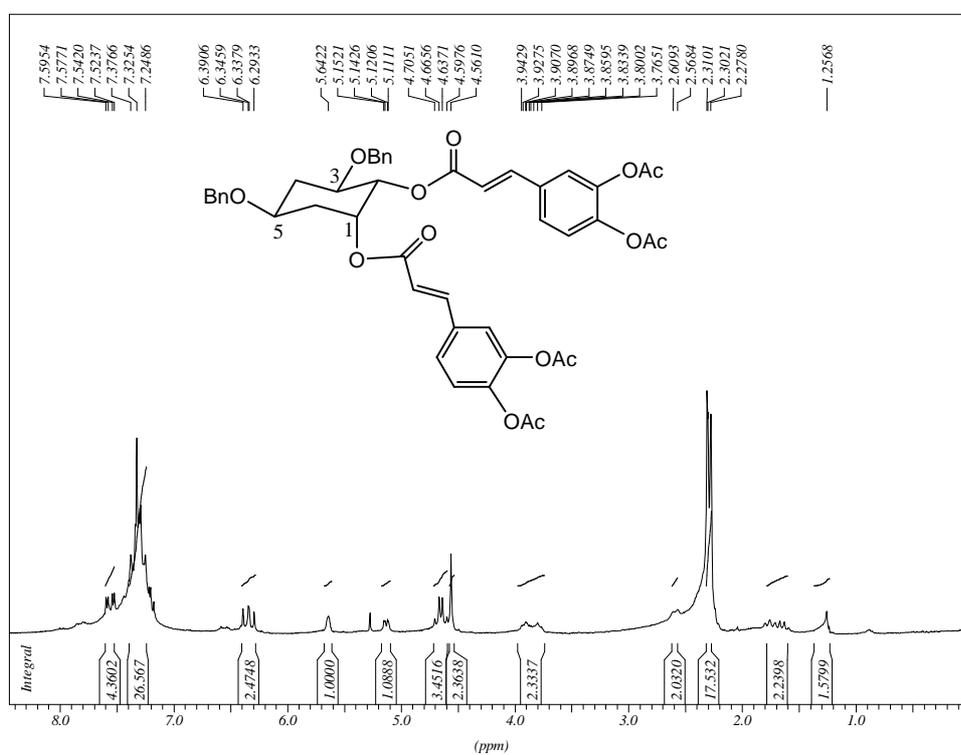
Composto	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)	$[\alpha]_D$ (c, solvente)
<b>48</b>	71	73	-206 (0,32; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
<b>49</b>	70	-	-200 (0,16; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
<b>54</b>	75	66	+82,4 (0,17; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
<b>55</b>	65	-	-30,8 (0,13; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Devido à semelhança estrutural entre esses compostos, será discutida apenas a caracterização de **48** e **49**. No espectro de infravermelho do composto **48** (Figura 50) observam-se bandas de absorção em 3099 e 2935- 2872  $\text{cm}^{-1}$  correspondentes aos estiramentos das ligações C-H aromático e alifático, respectivamente. Observam-se também duas bandas intensas em 1772 e 1717  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos das ligações C=O. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **48** (Figura 51) observam-se sinais entre  $\delta$  2,2 e 2,5 correspondentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila, H4 e H6. Observam-se ainda sinais entre  $\delta$  6,2 e 7,7 correspondentes aos hidrogênios olefínicos e aromáticos, além da desblindagem dos sinais correspondentes aos hidrogênios H1 e H2 de  $\delta$  3,5-4,2 para  $\delta$  5,0-5,7, quando comparado com o diol de partida **47**.

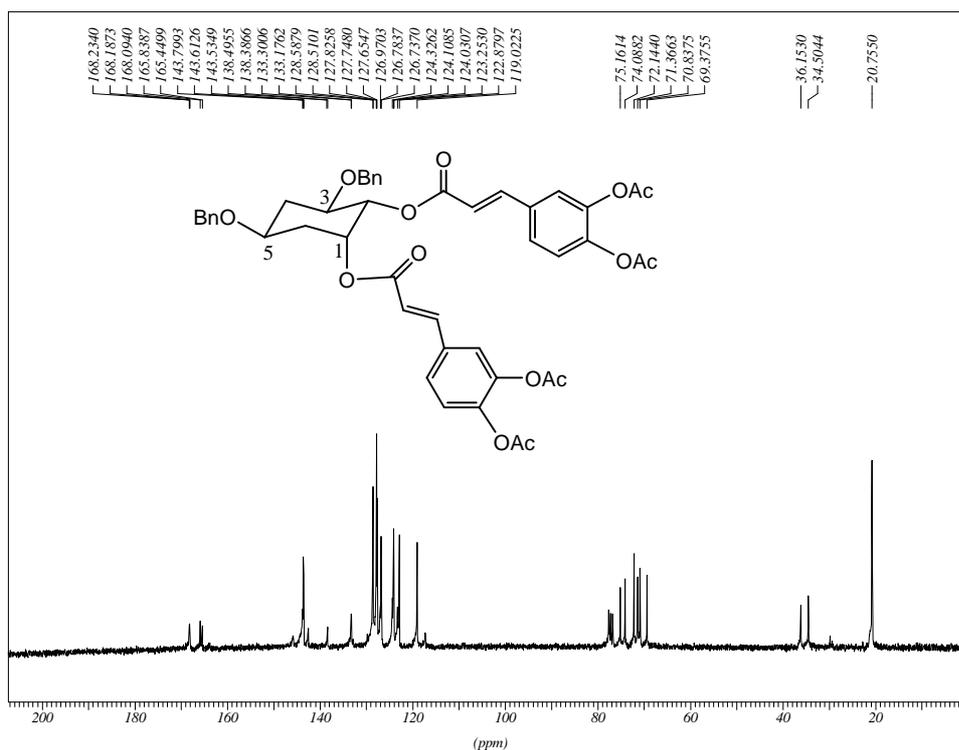
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **48** (Figura 52) observam-se, dentre outros, um sinal em  $\delta$  20,8 correspondente aos carbonos metílicos dos grupos acetila, sinais entre  $\delta$  119,0 e 143,8 referentes aos carbonos aromáticos e olefínicos, além de quatro sinais entre  $\delta$  165,4 e 168,2 correspondentes aos carbonos carbonílicos.



**Figura 50** Espectro de infravermelho do composto **48**



**Figura 51** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **48** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)



**Figura 52** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **48** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

No espectro de infravermelho do composto **49** (Figura 53) observam-se bandas de absorção nas regiões de  $3111\text{-}3030\text{ cm}^{-1}$  e  $2928\text{-}2872\text{ cm}^{-1}$  correspondentes aos estiramentos das ligações C-H aromático e alifático, respectivamente. Verifica-se também a presença de bandas em  $1760$  e  $1715\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos das ligações C=O. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 54) observam-se multipletos entre  $\delta$  4,4 e 5,1 referentes aos 16 hidrogênios metilênicos dos grupos benzila, além de sinais entre  $\delta$  7,2 e 7,4 correspondentes aos 44 hidrogênios aromáticos. Todos os hidrogênios da porção ciclitol se encontram no espectro.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **49** (Figura 55) verifica-se, dentre outros, sinais entre  $\delta$  69,8 e 75,3 referentes aos carbonos diretamente ligados ao oxigênio, além de sinais entre  $\delta$  109,3 e 152,8 correspondentes aos carbonos aromáticos e dois sinais em  $\delta$  164,9 e 165,3 referentes aos carbonos carbonílicos.

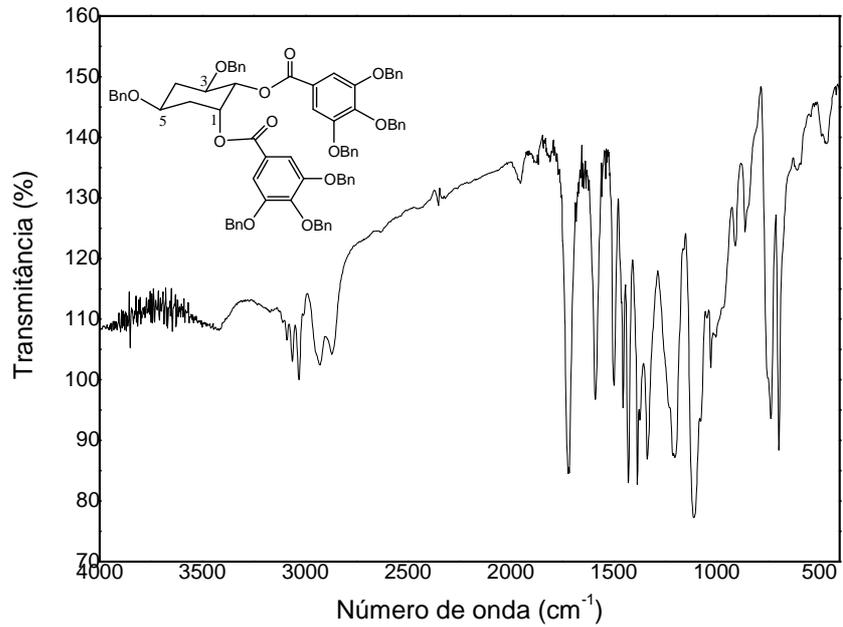


Figura 53 Espectro de infravermelho do composto **49**

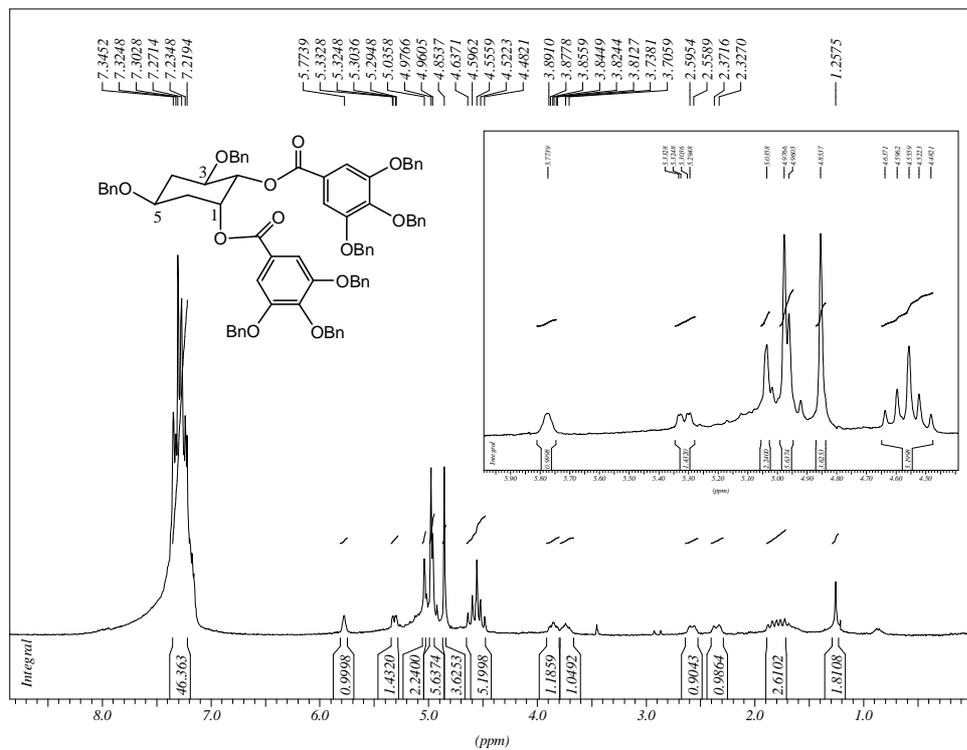
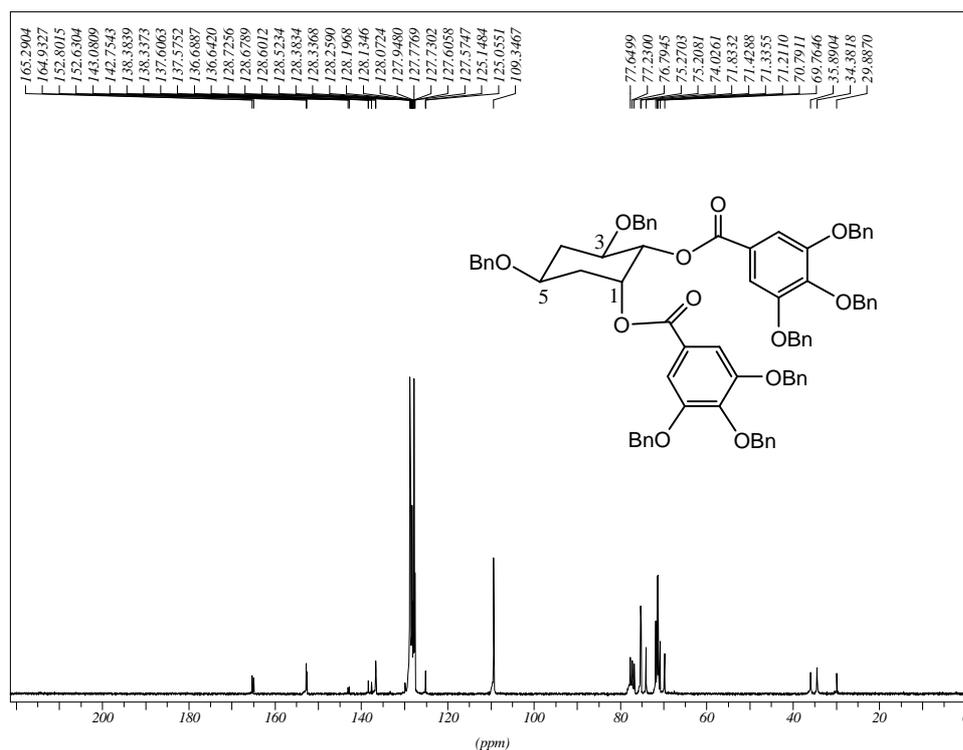


Figura 54 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **49** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

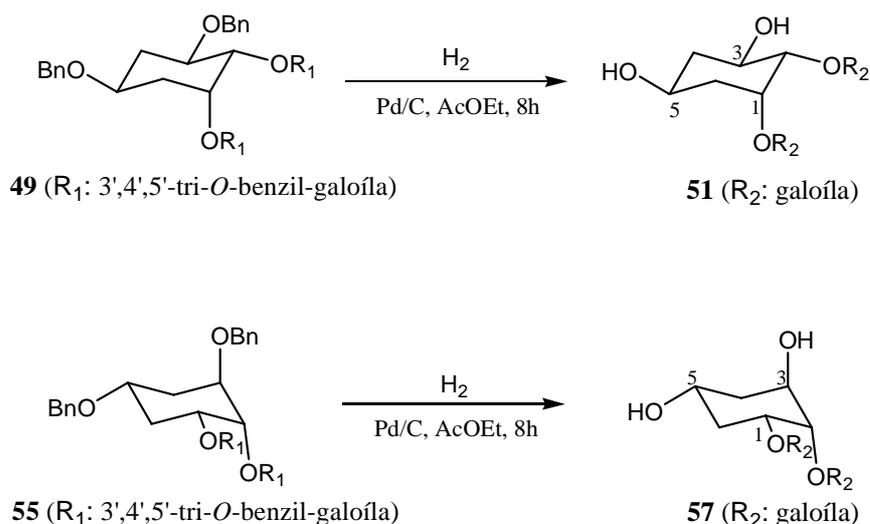


**Figura 55** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **49** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

### 3.8 Síntese e caracterização de (1R,2S,3R,5S ou 5R)-1,2-di-O-galoil-1,2,3,5-tetraidroxícicloexano **51** ou **57**

Os compostos **51** e **57** foram preparados a partir da hidrogenólise dos compostos benzilados **49** e **55**, respectivamente, com a utilização do aparelho de Parr. Os compostos **49** e **55**, previamente solubilizados em acetato de etila, foram tratados com hidrogênio gasoso (4 bar) e paládio (0) 10% incorporado em carvão ativo sob agitação mecânica durante 8 horas a temperatura ambiente (Esquema 23).

Após o término da reação o paládio foi filtrado e a água mãe foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se os compostos **51** e **57** como sólidos brancos com rendimento de 93 e 95%, respectivamente. Esses compostos foram caracterizados pelo poder rotatório específicos, ponto de fusão (Tabela 9) e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Devido à semelhança estrutural entre esses compostos será discutida apenas a caracterização de **51**.



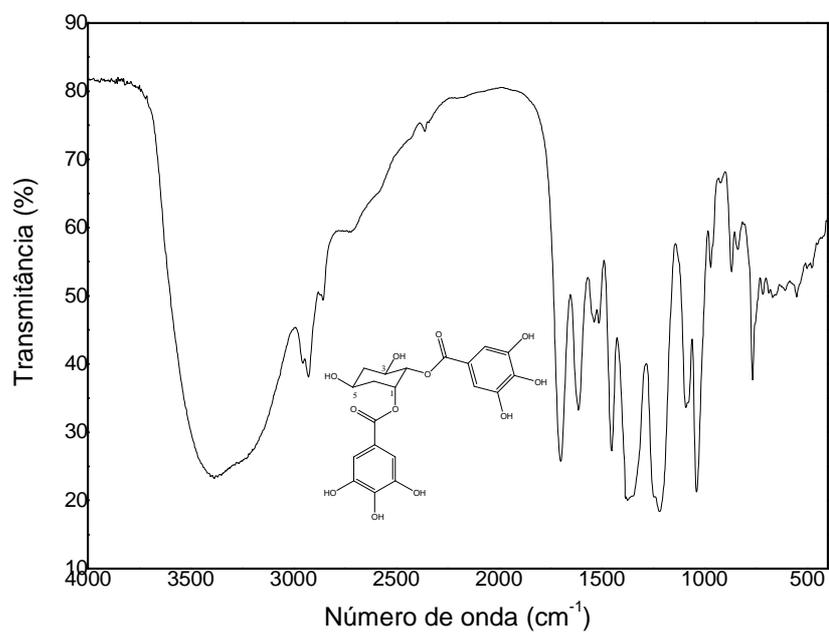
**Esquema 23** Preparação dos compostos **51** e **57**

**Tabela 9** Rendimento, ponto de fusão e  $[\alpha]_D$  dos compostos **51** e **57**

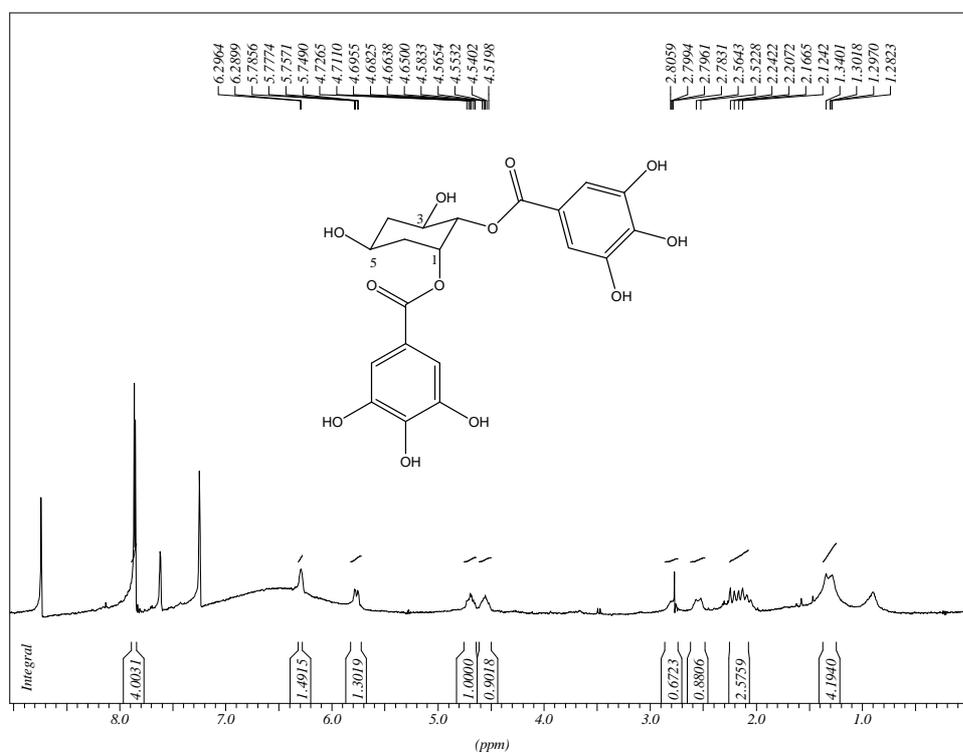
Composto	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)	$[\alpha]_D$ (c, solvente)
<b>51</b>	93	180	-270,6 (0,23; CH <sub>3</sub> OH)
<b>57</b>	95	175	+136,4 (0,15; CH <sub>3</sub> OH)

No espectro de infravermelho de **51** (Figura 56) observa-se uma banda de absorção larga e intensa em 3385 cm<sup>-1</sup> correspondente aos estiramentos das ligações O-H, bandas em 2955-2928 cm<sup>-1</sup> referentes aos estiramentos das ligações C-H alifáticos e uma banda intensa em 1699 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C=O. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 57) a ausência de sinais entre δ 4,0 e 5,0 referentes aos hidrogênios metilênicos, bem como a diminuição na proporção dos hidrogênios aromáticos evidencia a clivagem dos grupos benzila. Todos os sinais referentes aos hidrogênios da porção ciclitol e galoíla se encontram nesse espectro.

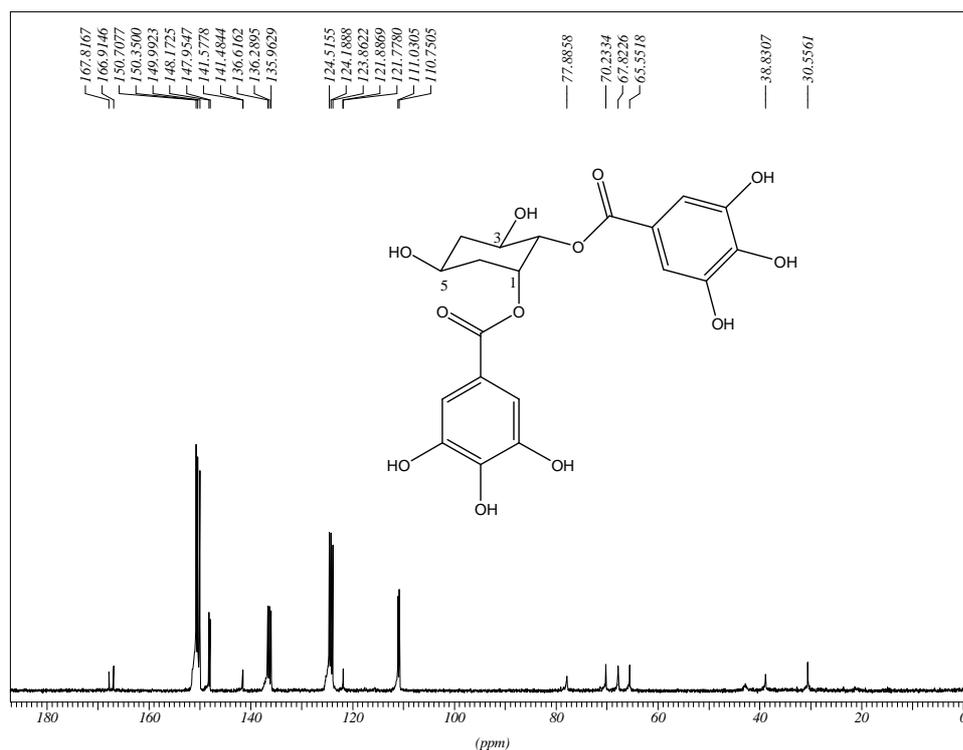
No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **51** (Figura 58) verifica-se a presença de dois sinais em δ 30,6 e 38,8 referentes aos carbonos metilênicos, quatro sinais entre δ 65,5 e 77,9 correspondentes aos carbonos C1, C2 C3 e C5, sinais entre δ 110,7 e 148,1 referentes aos carbonos aromáticos e dois sinais em δ 166,9 e 167,8 correspondentes aos carbonos carbonílicos.



**Figura 56** Espectro de infravermelho do composto **51**



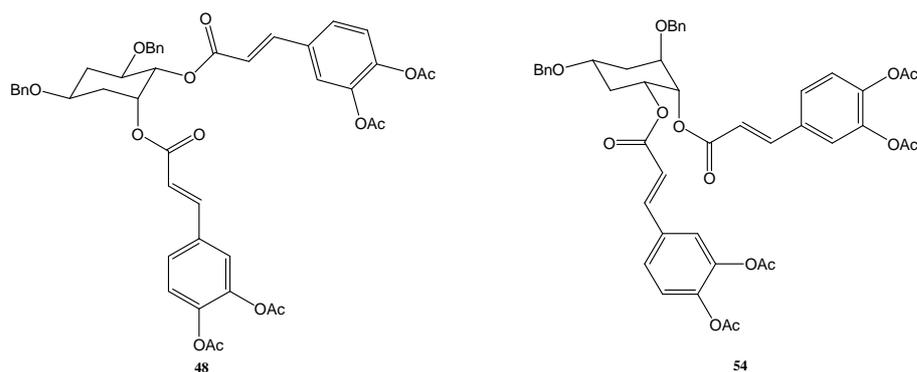
**Figura 57** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **51** (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 300MHz)



**Figura 58** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **51** ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 75MHz)

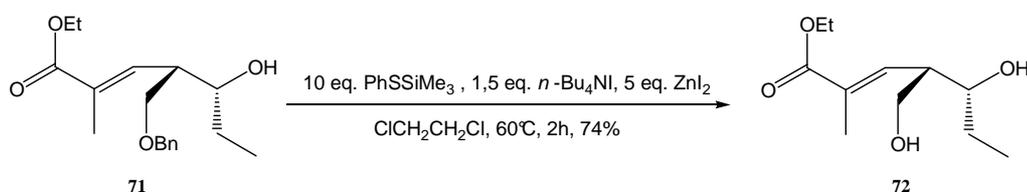
### 3.9 Síntese e caracterização de (1R,2S,3R,5S ou 5R)-1,2-di-O-cafeoil-1,2,3,5-tetraidroxícicloexano **50** ou **56**

Como mostrado no esquema 23, os grupos benzila podem ser facilmente clivados por hidrogenólise. No entanto, a utilização dessa metodologia para clivagem de grupos benzila é limitada devido à existência de outros grupos que também são sensíveis a essa condição. Os compostos **48** e **54** (Figura 59) apresentam em suas estruturas grupamentos benzila e olefina, sendo que ambos são sensíveis à reação com hidrogênio gasoso catalisada com paládio. Devido a esses fatores tal metodologia não poderia ser utilizada para clivagem dos grupos benzila, pois haveria concomitantemente a hidrogenação das olefinas.



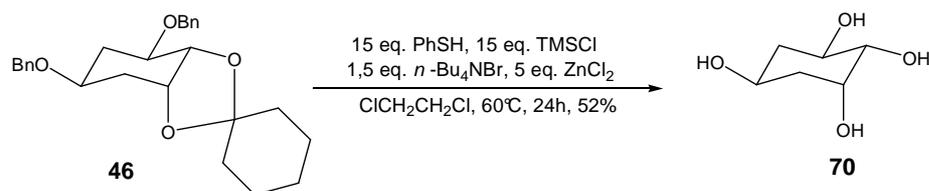
**Figura 59** Estrutura dos compostos **48** e **54**

Nicolau e colaboradores<sup>44</sup> descreveram a clivagem seletiva do grupo benzila segundo um método descrito por Hanessian, em um substrato que apresentava além do grupo benzila, uma olefina e um éster (Esquema 24).



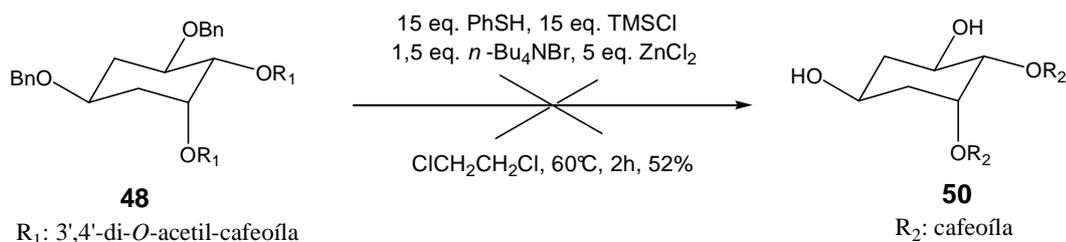
**Esquema 24** Clivagem seletiva do grupo benzila pelo método de Hanessian

Para validação de uma metodologia adaptativa ao método de Hanessian foi realizada uma reação teste com o composto benzilado **46**, em que esse foi submetido a reação com 15 equivalentes de tiofenol, 15 equivalentes de cloreto de trimetilsilila, 1,5 equivalentes de brometo de tetrabutilamônio e 5 equivalentes de cloreto de zinco em dicloroetano a 60°C durante 24h (Esquema 25). Após o término da reação foi realizada uma extração líquido-líquido em diclorometano e água destilada, a fase aquosa foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (diclorometano e metanol) obtendo-se o tetrol **70** em 52% de rendimento (a caracterização do composto **70** é discutida nas páginas 63 e 64).



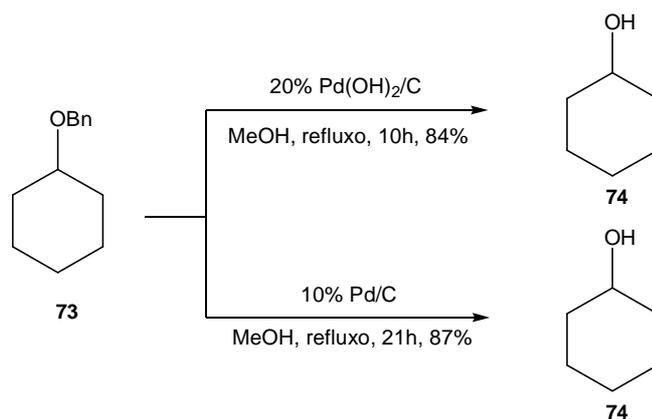
**Esquema 25** Tentativa com composto modelo para clivagem dos grupos benzila empregando uma metodologia adaptada do método de Hanessian

Por ter sido eficiente na clivagem dos grupos benzila, essa metodologia foi testada também para o composto **48**, nas mesmas condições citadas acima, para a clivagem do grupo benzila, além da possível clivagem dos grupos acetila (Esquema 26). A reação foi acompanhada por CCDS e após 48h sob aquecimento verificou-se a formação de vários produtos, tornando a purificação inviável.

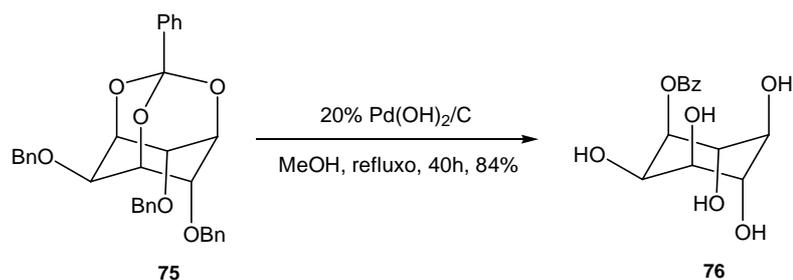


**Esquema 26** Tentativa de clivagem dos grupos benzila do composto **48**

Chebrolu Murali e colaboradores<sup>45</sup> descreveram a clivagem do grupo benzila sem a utilização de hidrogênio gasoso, utilizando apenas hidróxido de paládio (20%) ou paládio (0) (10%) incorporado em carvão ativo. A partir de vários testes tendo como substrato o 1-*O*-benzil-cicloexanol **73**, esses autores verificaram que as reações ocorriam com maior velocidade em metanol e que 1 mmol de Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20% foi capaz de clivar 2 mmol de **73** (Esquema 27).<sup>45</sup> Observaram-se também que grupamentos acetais e ortoésteres também foram clivados, sendo que grupos ésteres foram estáveis sob essas condições (Esquema 28).<sup>45</sup>

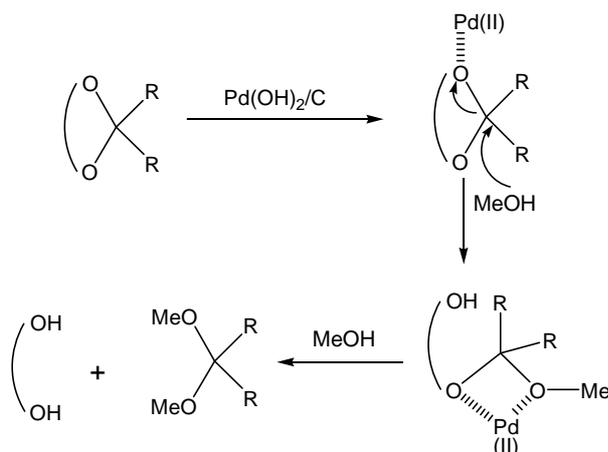


**Esquema 27** Clivagem do grupo benzila utilizando Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20% ou Pd/C 10%



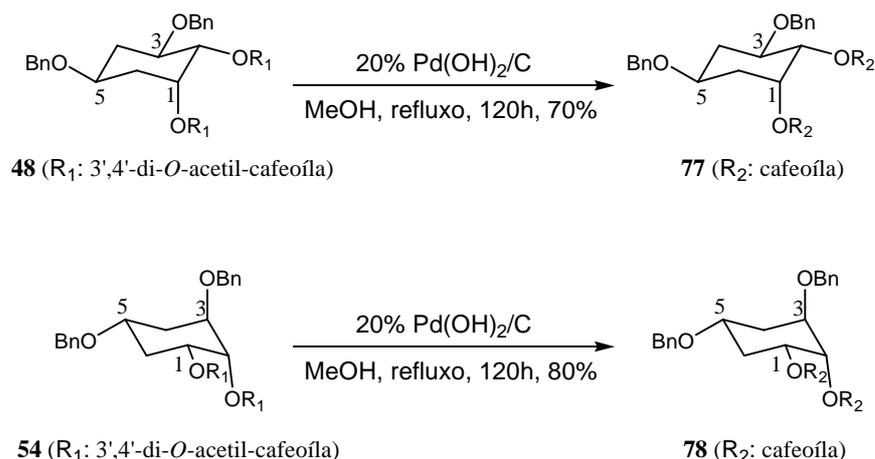
**Esquema 28** Clivagem dos grupos benzila e ortoéster benzila utilizando  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$  20%

Um mecanismo plausível de clivagem dos acetais é ilustrado no esquema 29, onde a complexação com o paládio (II) e a presença de um nucleófilo são fundamentais para que ocorra a reação. Os autores estimam que o mecanismo de clivagem do grupo benzila ocorra por oxidação, devido à presença de benzaldeído e benzoato de metila no bruto da reação, os quais foram detectados por RMN de  $^1\text{H}$  para a reação mostrada no esquema 28.<sup>45</sup>



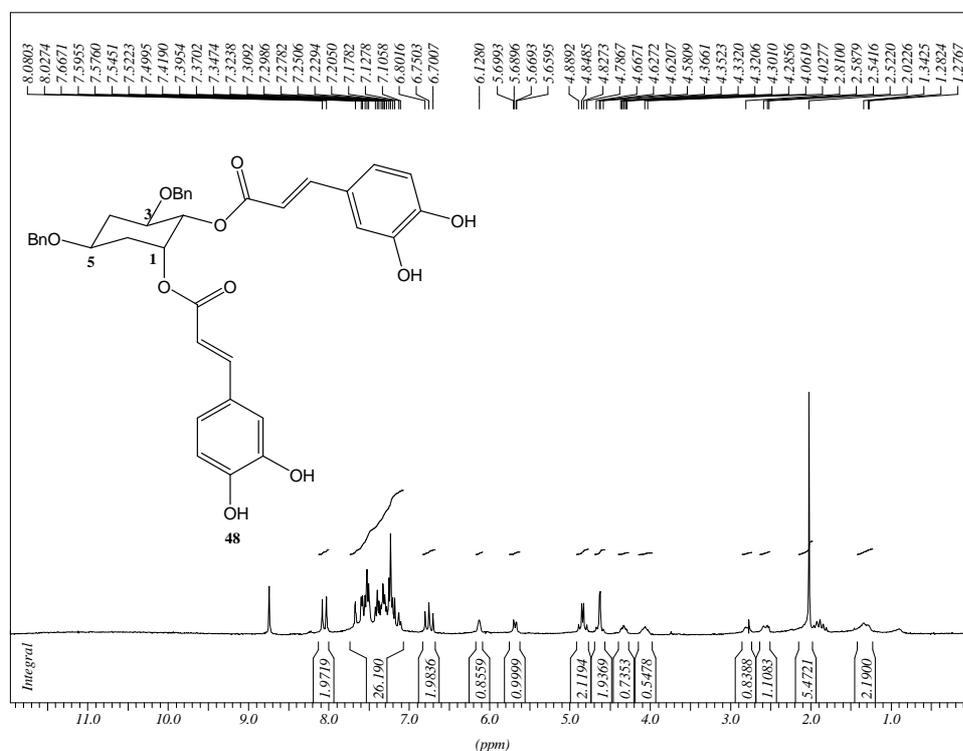
**Esquema 29** Mecanismo proposto para clivagem de acetais por  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ <sup>45</sup>

Com o intuito de verificar a validade desse método, os compostos **48** ou **54** foram tratados com hidróxido de paládio/carvão ativo (20%) em metanol sob refluxo durante 120 horas (Esquema 30).<sup>45</sup> Em seguida a solução reacional foi filtrada e o filtrado evaporado, gerando um resíduo que foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano e metanol). Verificou-se por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  que houve apenas a clivagem dos grupos acetila, conduzindo aos compostos **77** e **78**.



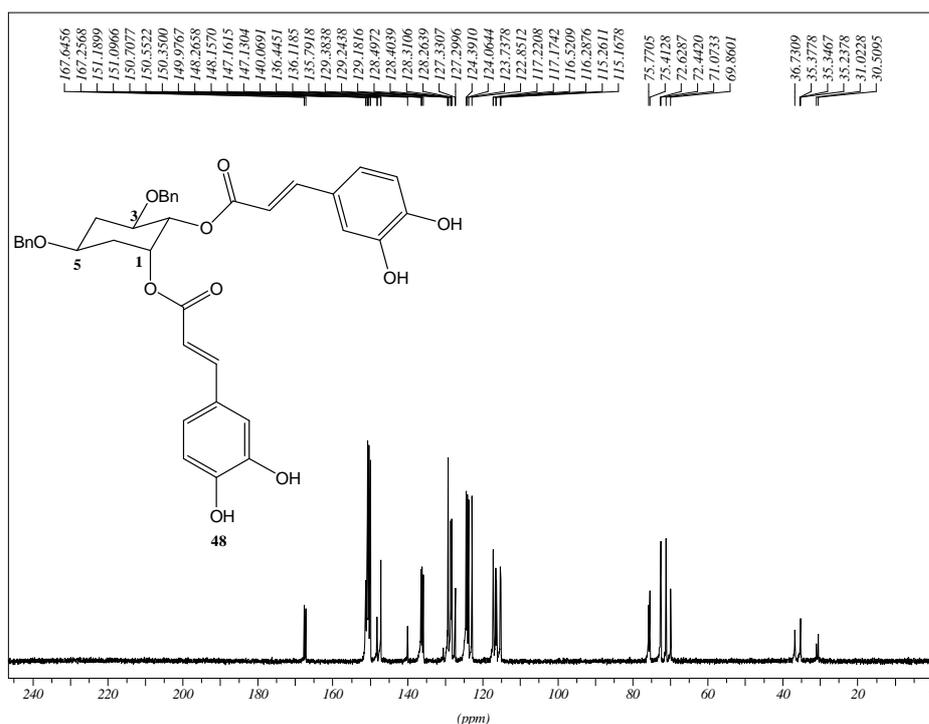
**Esquema 30** Tentativa de clivagem dos grupos benzila dos compostos **48** e **54** utilizando Pd(OH)<sub>2</sub>

Devido à semelhança estrutural entre esses dois compostos, será discutida apenas a caracterização de **77**. No seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 60) observa-se, dentre outros, a presença de sinais entre δ 4,5 e 4,9 correspondentes aos hidrogênios metilênicos dos grupos benzila, além de sinais entre δ 7,0 e 7,7 referentes a 16 hidrogênios aromáticos.



**Figura 60** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **77** (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 300MHz)

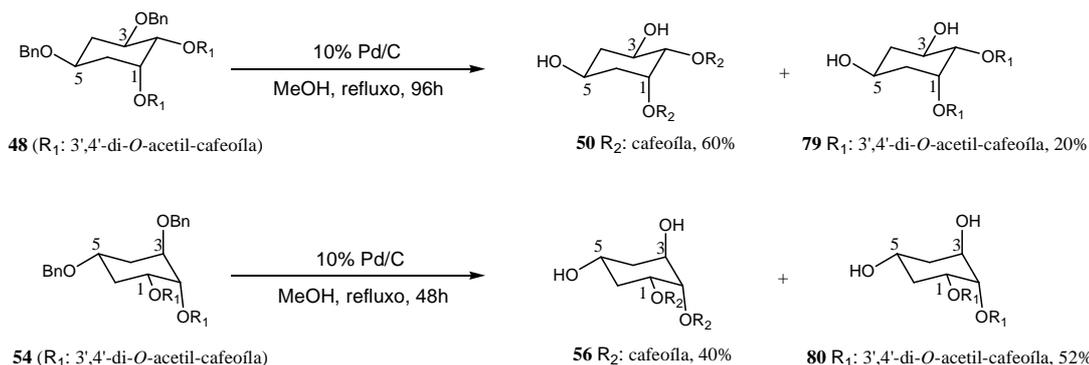
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **77** (Figura 61) verificou-se, dentre outros, a presença de seis sinais entre  $\delta$  69,0 e 76,0 correspondentes aos carbonos C1, C2, C3, C5 e  $\text{CH}_2$  benzílicos. A ausência de um sinal intenso próximo de  $\delta$  20,0 e de dois sinais próximos de  $\delta$  165,0 referentes aos carbonos dos grupos acetila evidenciou a clivagem dos mesmos.



**Figura 61** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **77** ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 75MHz)

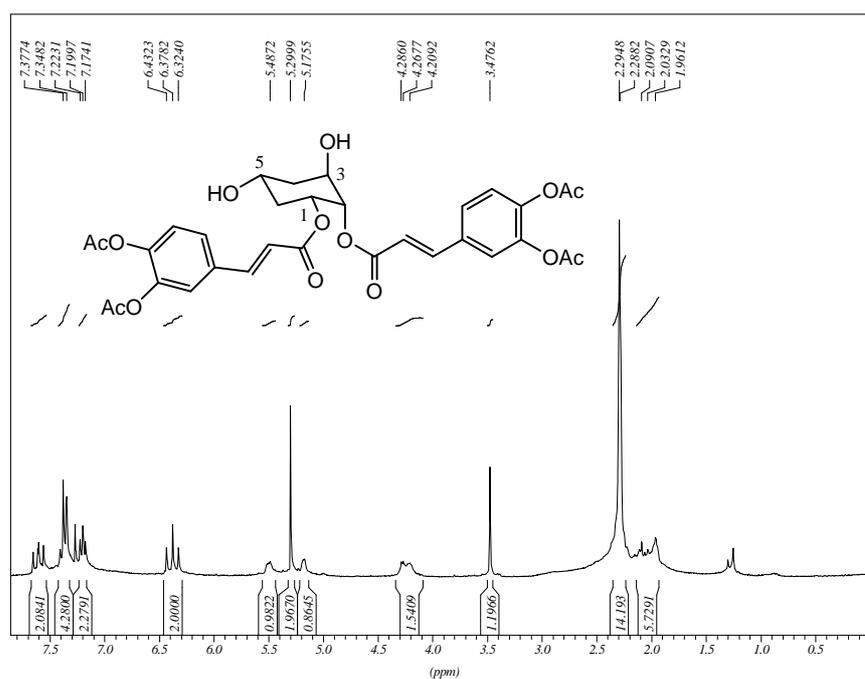
Os compostos **48** ou **54** foram tratados também com paládio/carvão ativo (10%) em metanol sob refluxo (Esquema 31). Após 96 horas de reação nessas condições o composto **48** forneceu dois compostos majoritários, que foram purificados por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano e metanol) gerando os dióis **50** e **79** em 60 e 20% de rendimento, respectivamente (Esquema 31).

O composto **54** foi tratado nas mesmas condições por 48 horas, verificando-se por CCDS a formação de dois compostos majoritários. A mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano e metanol) gerando os dióis **56** e **80** em 40 e 52% de rendimento, respectivamente (Esquema 31).



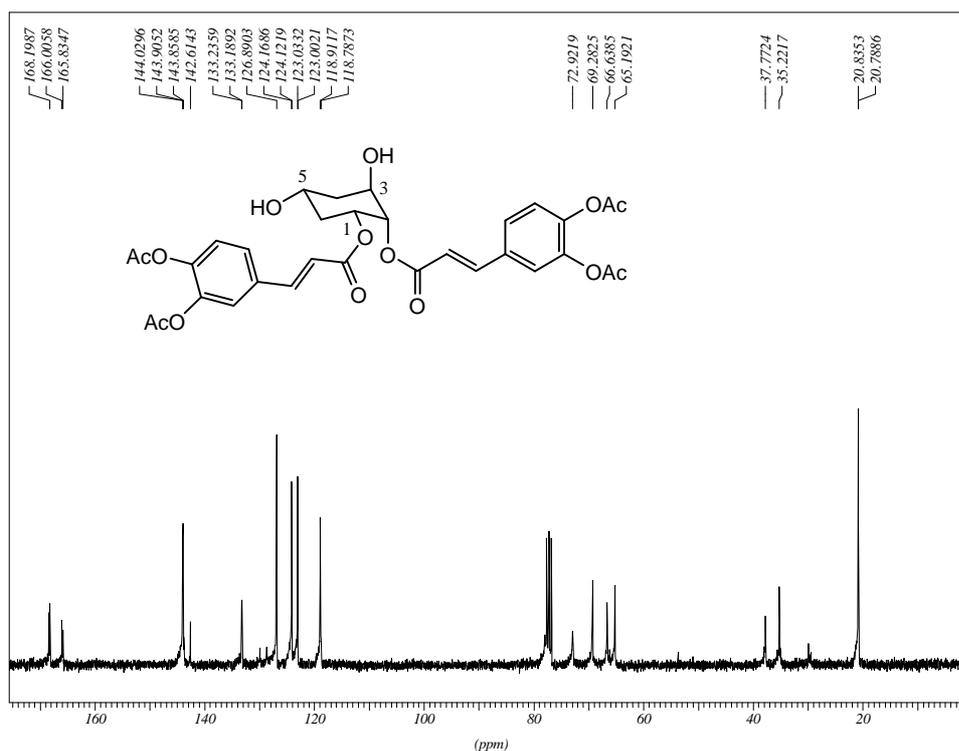
**Esquema 31** Clivagem dos grupos protetores dos compostos **48** e **54** utilizando Pd/C (10%) em metanol sob refluxo

Todos os compostos foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Devido à semelhança estrutural será discutida apenas a caracterização dos compostos **56** e **80**. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **80** (Figura 62) a clivagem dos grupos benzila foi evidenciada pela ausência de alguns sinais entre  $\delta$  4,0 e 5,0 referentes aos hidrogênios metilênicos ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), além da diminuição de sinais na região mais desblindada correspondentes aos hidrogênios aromáticos desses grupos. Observa-se nesse espectro um simpleto em  $\delta$  2,3 correspondentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila, além dos outros sinais correspondentes às porções cafeóila e ciclitol.



**Figura 62** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **80** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **80** (Figura 63) observam-se, dentre outros, sinais entre  $\delta$  65,2 e 72,9 referentes aos carbonos C1, C2, C3 e C5, um sinal em  $\delta$  20,8 correspondente aos carbonos metílicos, além de sinais entre  $\delta$  165,8 e 168,2 referentes aos carbonos carbonílicos. Todos os outros sinais referentes aos carbonos das porções cafeoíla e ciclitol podem ser observados nesse espectro.



**Figura 63** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **80** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **56** (Figura 64) a clivagem dos grupos benzila foi evidenciada pela ausência de alguns sinais entre  $\delta$  4,0 e 5,0 referentes aos hidrogênios metilênicos ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), além da diminuição de sinais na região mais desblindada referentes aos hidrogênios aromáticos desse grupo. Observa-se nesse espectro todos sinais correspondentes às porções cafeoíla e ciclitol. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **56** (Figura 65) a clivagem dos grupos acetila foi evidenciada pela ausência de sinais próximos de  $\delta$  20,0 e  $\delta$  165,9 correspondentes aos carbonos metílicos e carbonílicos desses grupos. Todos os sinais referentes aos carbonos das porções cafeoíla e ciclitol podem ser observados nesse espectro.

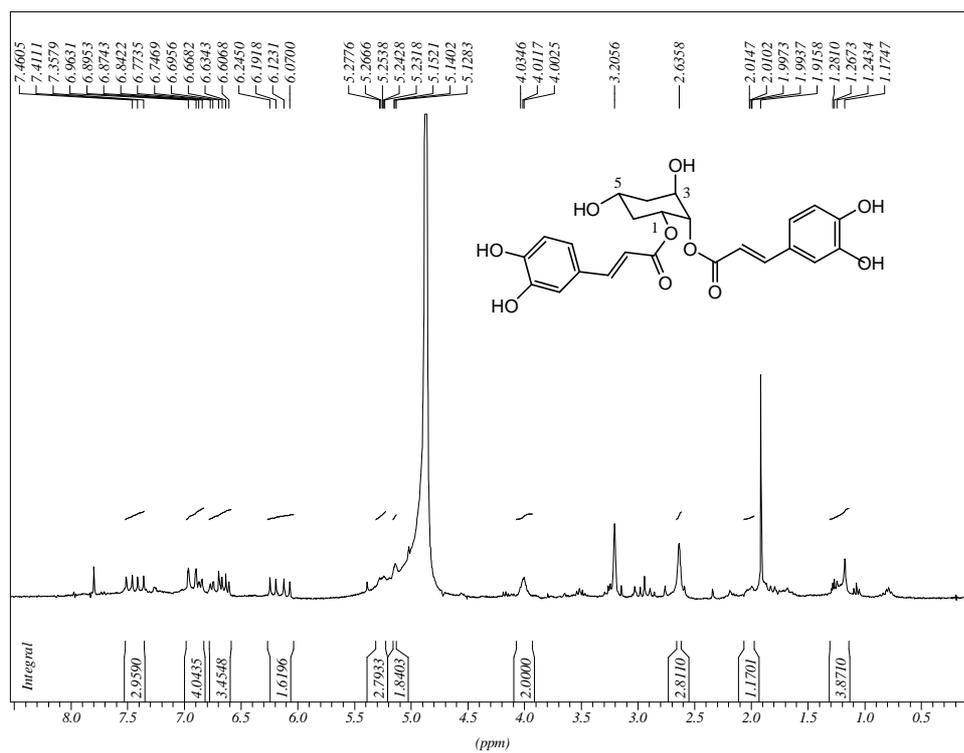


Figura 64 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **56** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)

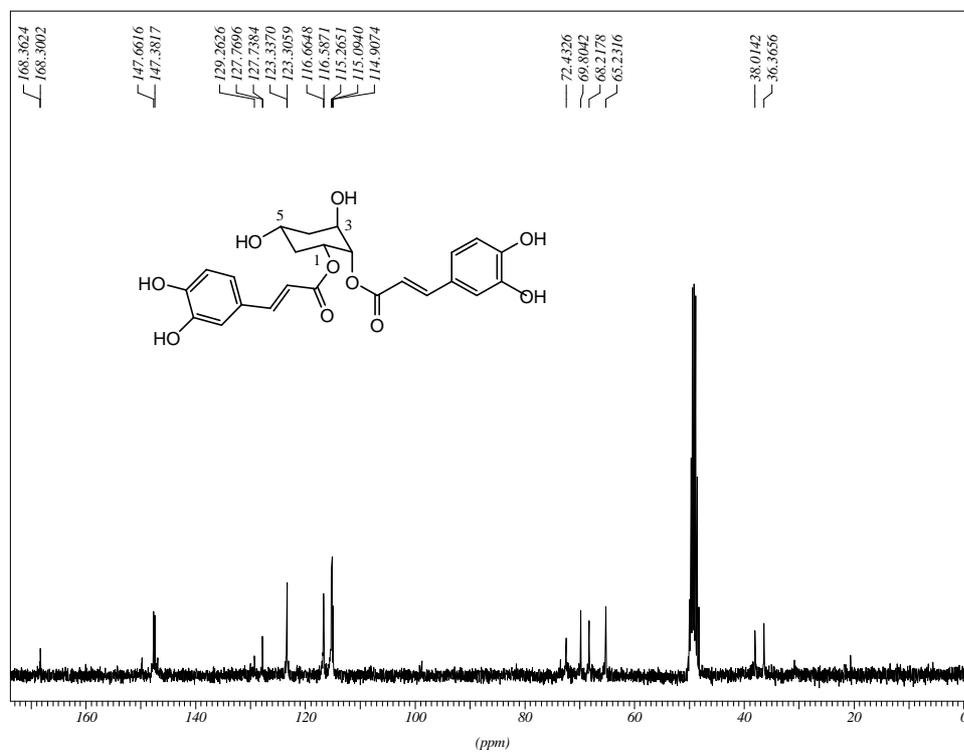
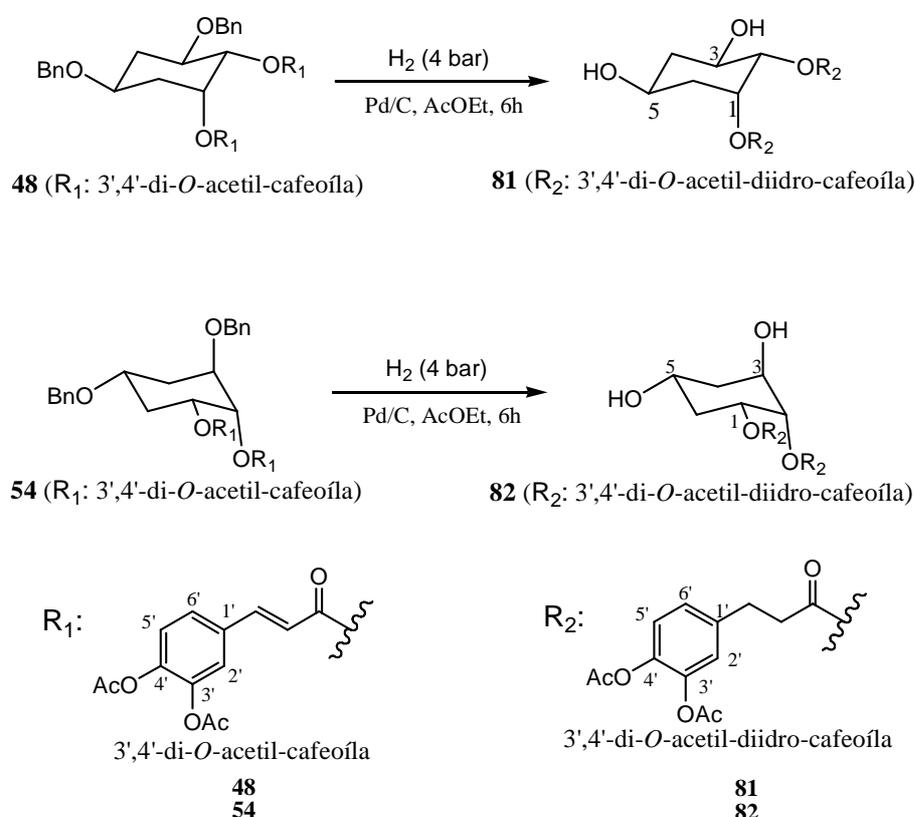


Figura 65 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **56** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75MHz)

### 3.10 Síntese e caracterização de (1R,2S,3R,5S ou 5R)-1,2-di-O-(di-hidro-3',4'-di-O-acetil-cafeóil)-1,2,3,5-tetraidroxiciclohexano **81** ou **82**

Os compostos **81** e **82** foram preparados para futura comparação dos resultados biológicos com os compostos **50** e **56** (p. 79), respectivamente, e verificação da influência da dupla olefínica na atividade biológica. Esses foram obtidos a partir da reação dos compostos **48** e **54** com hidrogênio gasoso e paládio (0)/C em acetato de etila com a utilização do aparelho de Parr (Esquema 32). Sob a pressão de 4 bar a reação permaneceu sob agitação mecânica a temperatura ambiente durante 6 horas. Após o término da mesma o paládio foi filtrado e a água-mãe evaporada sob pressão reduzida, gerando os compostos **81** e **82** como sólidos brancos em 90 e 91% de rendimento, respectivamente. Esses compostos foram caracterizados pelo poder rotatório específico, ponto de fusão (Tabela 10) e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Devido à semelhança estrutural entre os mesmos será discutida apenas a caracterização do composto **81**.

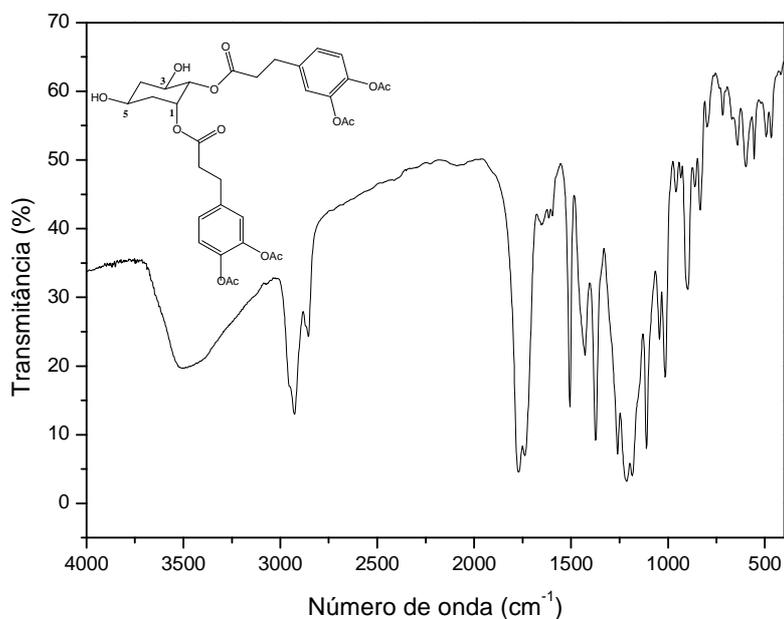


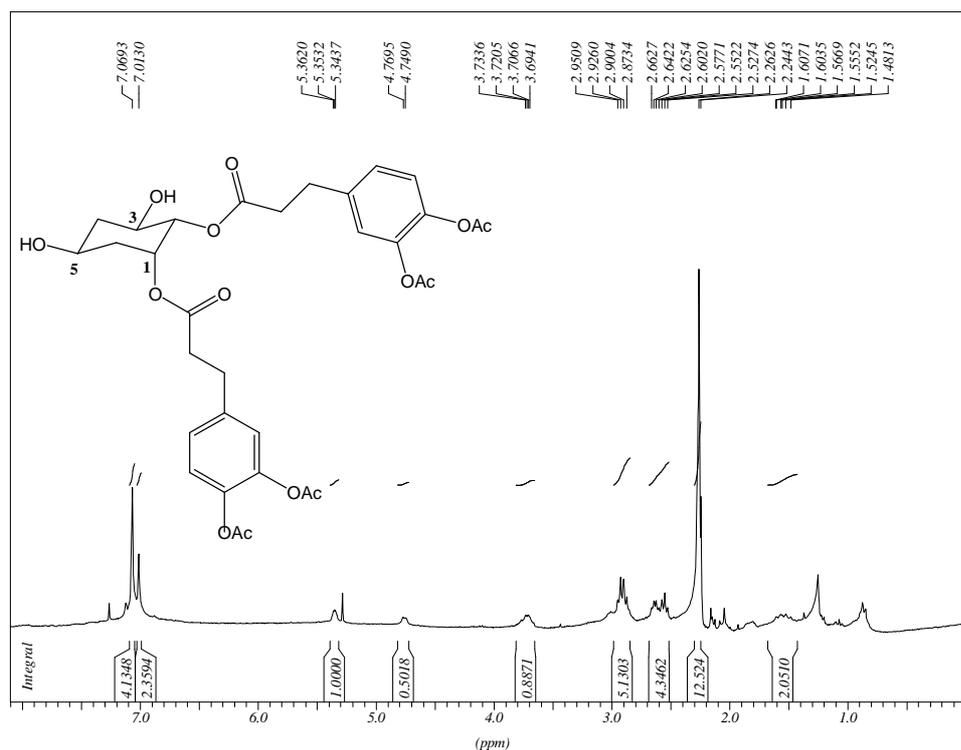
**Esquema 32** Preparação dos compostos **81** e **82**

**Tabela 10** Rendimento, ponto de fusão e  $[\alpha]_D$  dos compostos **81** e **82**

Composto	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)	$[\alpha]_D$ (c, solvente)
<b>81</b>	90	70	-13,8 (0,29; CH <sub>3</sub> OH)
<b>82</b>	91	62	-54,5 (0,11; CH <sub>3</sub> OH)

No espectro de infravermelho do composto **81** (Figura 66) verifica-se a presença de uma banda larga em  $3493\text{ cm}^{-1}$  correspondente aos estiramentos das ligações O-H, além de bandas entre  $2928$  e  $2856\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos das ligações C-H alifático. Observa-se também a presença de duas bandas em  $1770$  e  $1738\text{ cm}^{-1}$  correspondentes aos estiramentos das ligações C=O.

**Figura 66** Espectro de infravermelho do composto **81**



**Figura 67** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **81** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **81** (Figura 67) a hidrogenação da dupla olefínica foi evidenciada pela presença de dois multipletos em  $\delta$  2,6 e 2,9 correspondentes aos hidrogênios  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$  e  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ . A clivagem dos grupos benzila foi evidenciada pela ausência de alguns sinais na região mais distante do TMS correspondentes aos hidrogênios aromáticos, além da ausência de sinais entre  $\delta$  4,0 e 5,0 referente aos hidrogênios metilênicos ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ). Todos os outros sinais referentes aos hidrogênios das porções cafeóila e ciclitol podem ser observados nesse espectro. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (Figura 68) observa-se, dentre outros, sinais entre  $\delta$  30,2 e 35,4 correspondentes aos carbonos metilênicos e quatro sinais entre  $\delta$  65,1 e 75,2 referentes aos carbonos C1, C2, C3 e C5.

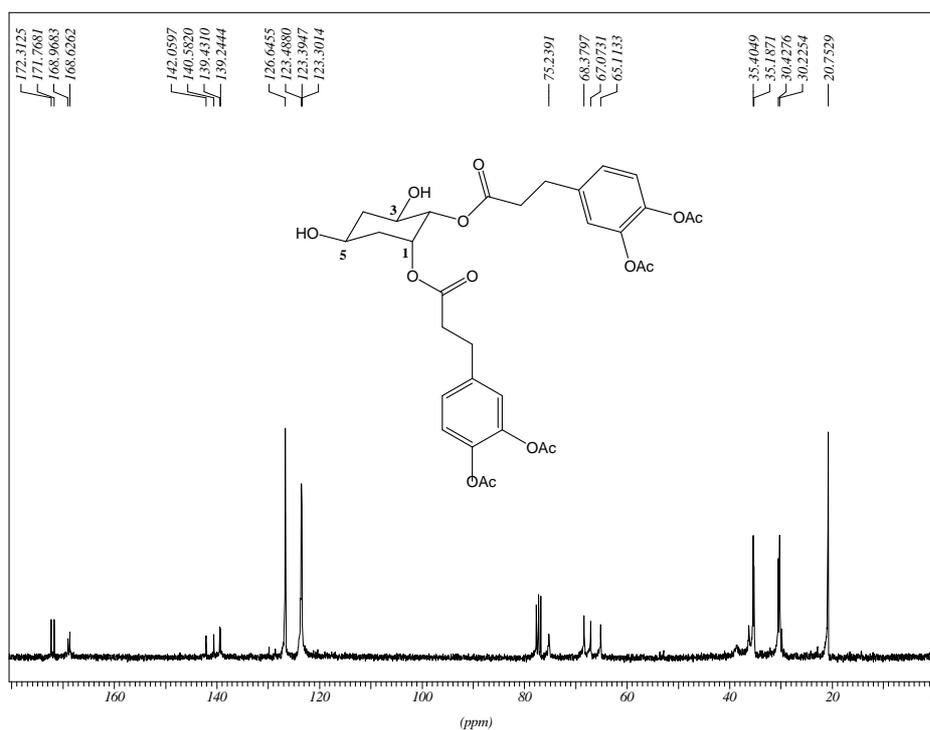
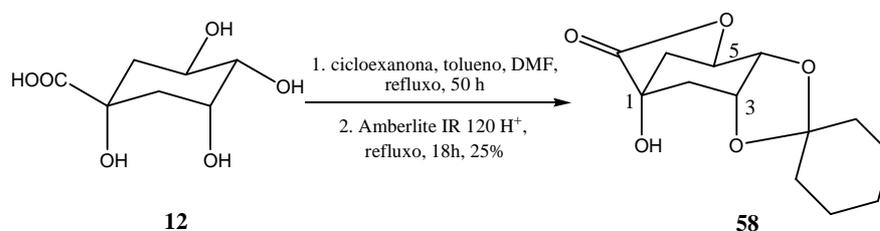


Figura 68 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **81** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

### 3.11 Síntese e caracterização de (1R,3R,4R,5R)-3,4-O-cicloexilideno-1,3,4,5-tetrahidrocicloexano-1,5-carbolactona **58**

A lactona **58** foi preparada a partir da reação do ácido (-)-quínico **12** com cicloexanona em tolueno e dimetilformamida (DMF) sob refluxo durante 50 horas, utilizando-se da vidraria Dean-Stark para retirada da água formada. Em seguida foi adicionada resina amberlite IR-120( $\text{H}^+$ ) permanecendo o refluxo por 18 horas adicionais (Esquema 32).<sup>46</sup>



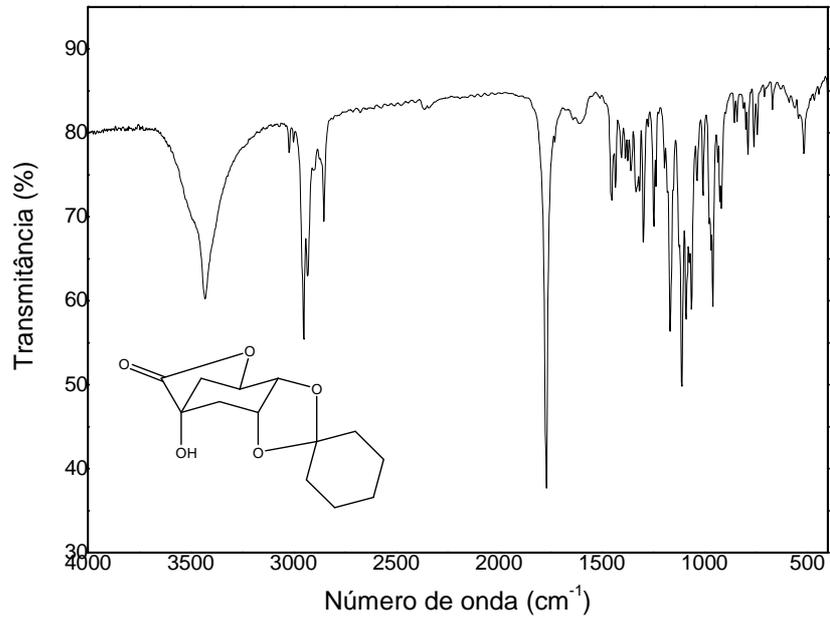
Esquema 33 Preparação do composto **58**

Após o término da reação a resina foi filtrada e ao filtrado adicionou-se solução aquosa de bicarbonato de sódio até pH~8 e fez-se extração com éter etílico. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano e acetato de etila), gerando a lactona **58** em 25% de rendimento. O produto apresentou-se como um sólido com ponto de fusão de 142°C (literatura 140°C) <sup>46</sup> e foi caracterizada também pelo poder rotatório específico e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.

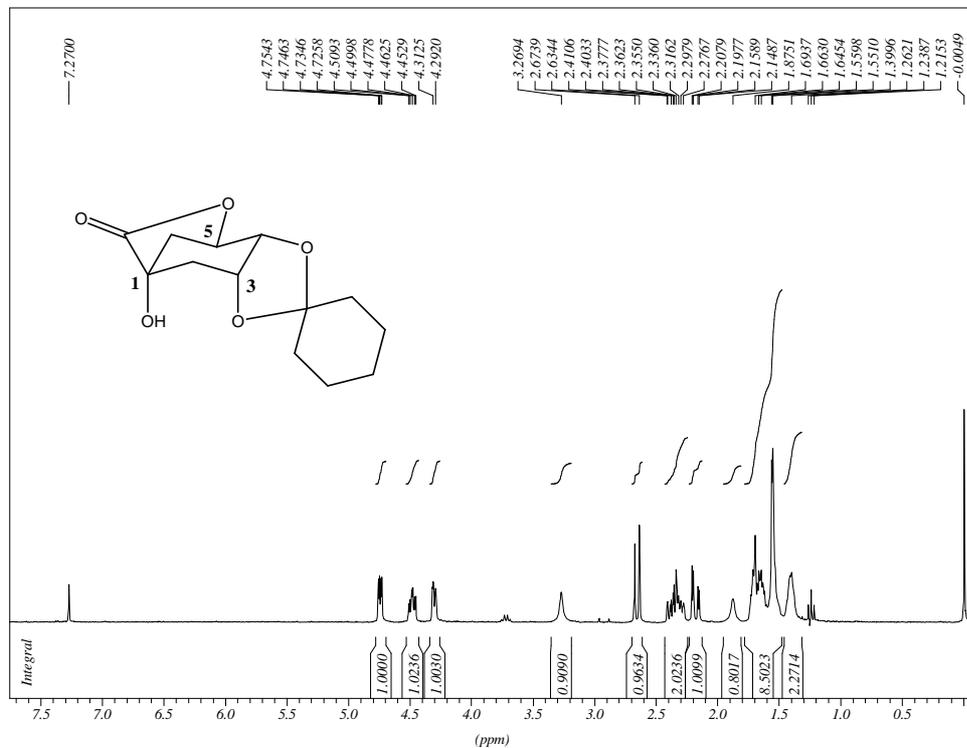
Composto **58**:  $[\alpha]_D = -35,2$  (c, 1,18; CHCl<sub>3</sub>); literatura:  $[\alpha]_D = -33,0$  (c, 1,05; CHCl<sub>3</sub>).<sup>46</sup>

No espectro na região de infravermelho do composto **58** (Figura 69) observa-se uma banda larga em 3425 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação O-H, além de bandas entre 2980 e 2950-2849 cm<sup>-1</sup> referentes aos estiramentos das ligações C-H alifáticas e uma banda intensa em 1774 cm<sup>-1</sup> correspondente ao estiramento da ligação C=O. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 70) podem-se observar, dentre outros, sinais entre  $\delta$  1,2 e 1,7 correspondentes aos hidrogênios do grupo cicloexilideno, além de um sinal largo (1H) em  $\delta$  3,4 referente ao hidrogênio da hidroxila.

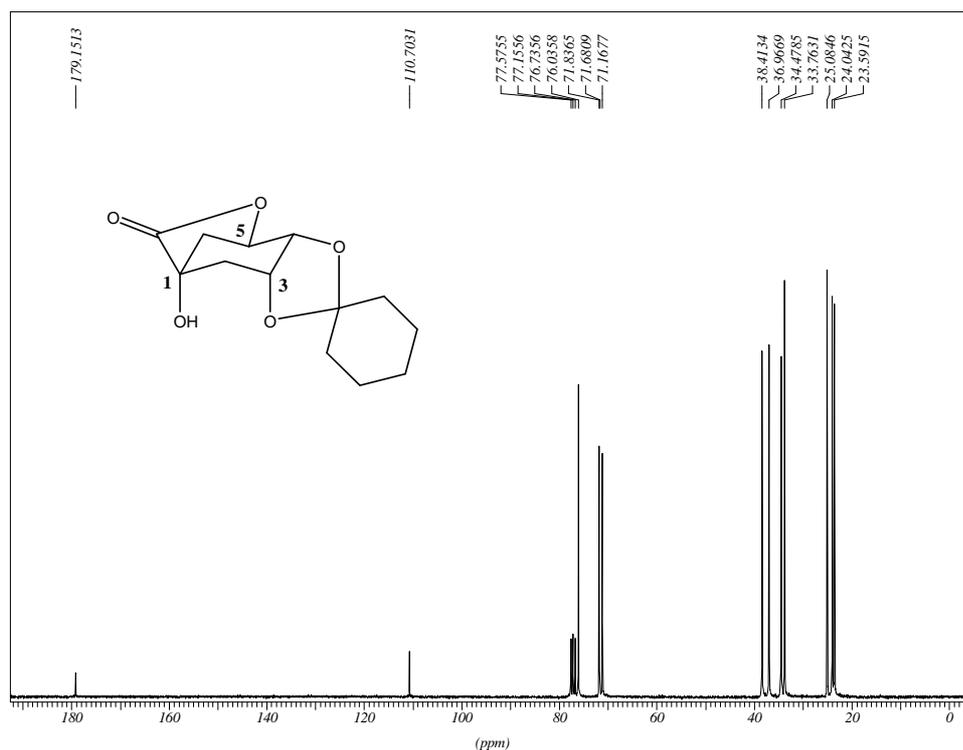
No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **58** (Figura 71) observa-se um sinal em  $\delta$  110,8 referente ao carbono cetálico e o deslocamento, em relação ao material de partida, do carbono carbonílico de  $\delta$  190 para  $\delta$  180, sugerindo a lactonização desejada.



**Figura 69** Espectro de infravermelho do compsto **58**



**Figura 70** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **58** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

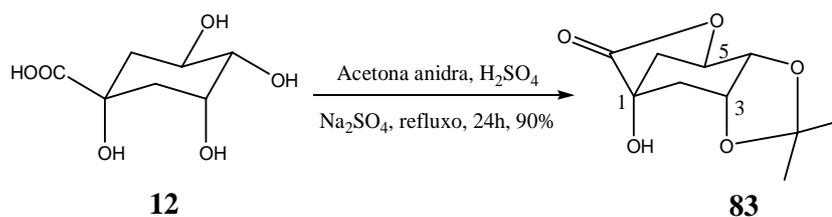


**Figura 71** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **58** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

Devido ao baixo rendimento obtido com a metodologia adotada na síntese da lactona **58**,<sup>46</sup> outra tentativa de lactonização e proteção das hidroxilas de C3 e C4 foi realizada, fornecendo a lactona **83** em excelente rendimento (90%) (Esquema 33).<sup>36</sup>

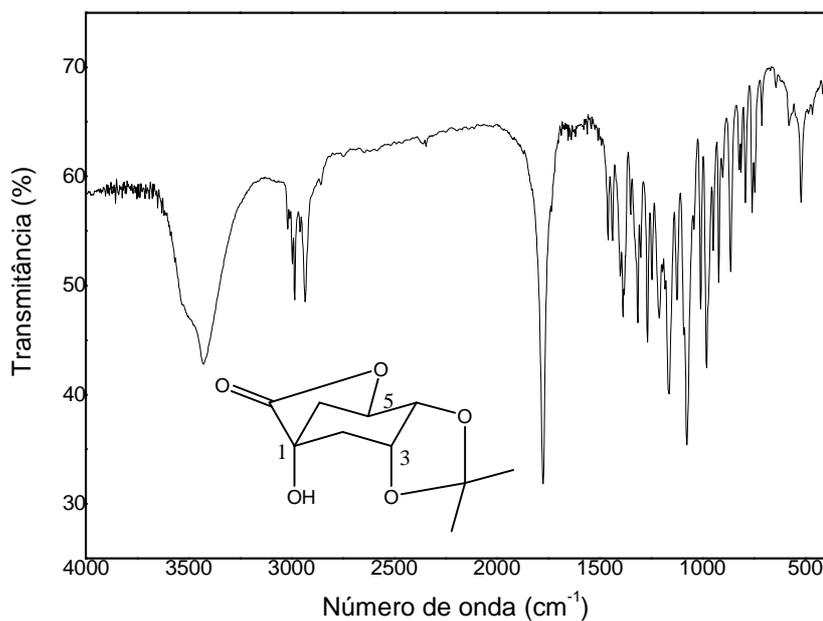
A lactona **83** foi preparada a partir da reação do ácido quínico **12** com acetona anidra e ácido sulfúrico catalítico em presença de sulfato de sódio anidro, sob refluxo durante 24 horas (Esquema 33).<sup>36</sup> Após o término da reação o sulfato de sódio foi filtrado e a água mãe extraída com água destilada e acetato de etila. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo obtido recristalizado em hexano, gerando o composto **83** como um sólido branco em 90% de rendimento e ponto de fusão de  $130^\circ\text{C}$  (literatura<sup>36</sup>  $140^\circ\text{C}$ ). Tal composto foi também caracterizado pelo poder rotatório específico e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , comparando esses dados com aqueles da literatura.<sup>36</sup>

Composto **83**:  $[\alpha]_{\text{D}} = -30,0$  (c, 1,08;  $\text{CHCl}_3$ ) / lit.:  $-38,0$  (c, 1,18;  $\text{CHCl}_3$ )<sup>36</sup>



### Esquema 34 Preparação do composto **83**

O espectro na região do infravermelho de **83** (Figura 72) apresentou uma banda em  $3427\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação O-H. Verificou-se também bandas entre  $2984$  e  $3018\text{ cm}^{-1}$  correspondente aos estiramentos das ligações C-H alifática e uma banda intensa em  $1775\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O.



**Figura 72** Espectro de infravermelho do composto **83**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **83** (Figura 73) observam-se dois simpletos (6H) em  $\delta$  1,38 e 1,55 correspondentes aos hidrogênios metílicos, além de sinais entre  $\delta$  2,0 e 4,9 referentes aos hidrogênios da porção ciclitol.

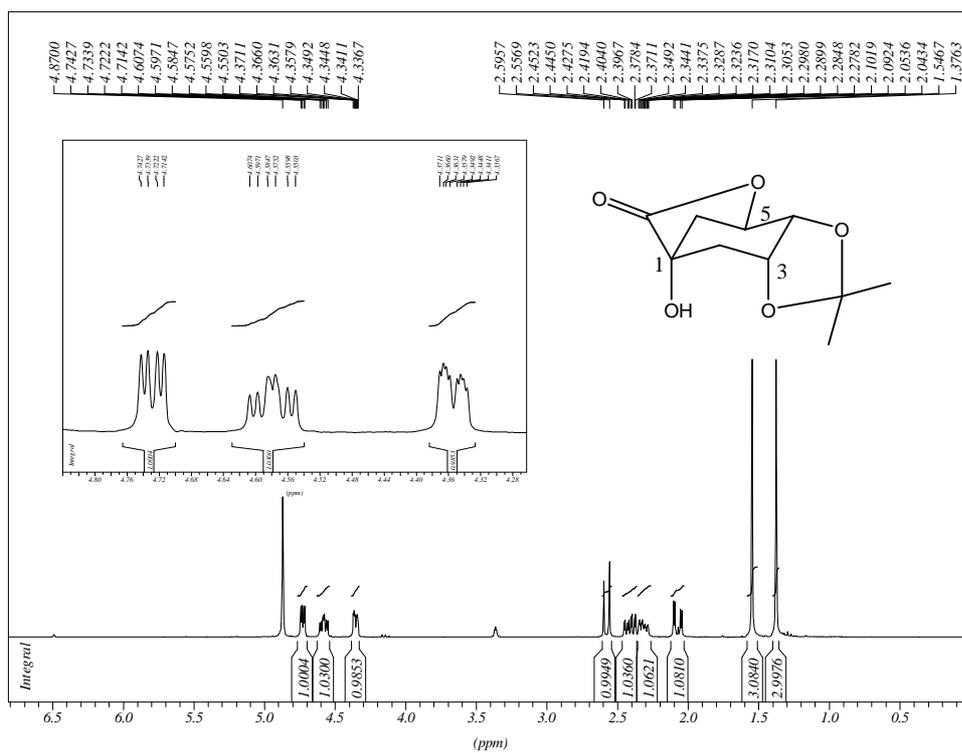


Figura 73 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **83** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)

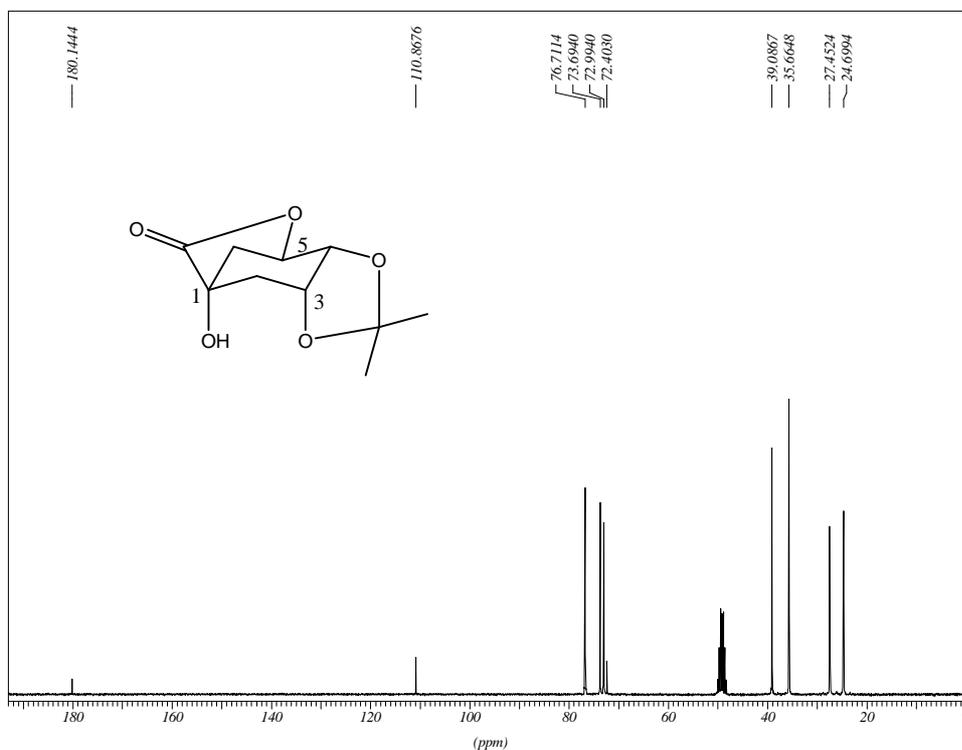
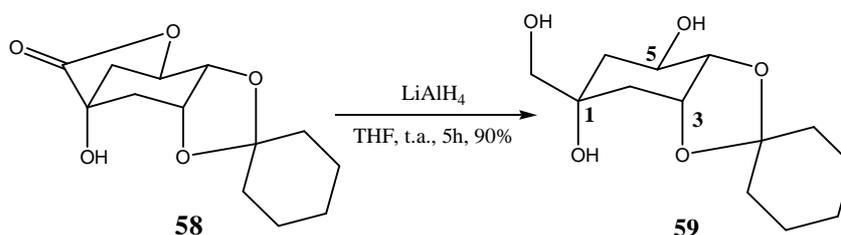


Figura 74 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **83** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75MHz)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **83** (Figura 74) observa-se um sinal em  $\delta$  110,9 referente ao carbono cetálico, dois sinais em  $\delta$  24,7 e 27,5 correspondentes aos carbonos metílicos e o deslocamento, em relação ao material de partida, do carbono carbonílico de  $\delta$  190 para  $\delta$  180,1, sugerindo a lactonização almejada.

### 3.12 Síntese e caracterização de (1R,3R,4R,5R)-3,4-O-cicloexilideno-1-hidroxi-1,3,4,5-tetraidroxicicloexano **59**

Visando a obtenção do triol **59**, foi feita a tentativa de redução da lactona **58** com boroidreto de sódio em etanol a temperatura ambiente, não observando a formação de produto e recuperando o material de partida. No entanto, o triol **59** foi preparado em 90% de rendimento pela redução da lactona **58** com hidreto de lítio-alumínio em tetraidrofurano (THF) a temperatura ambiente durante 5 horas (Esquema 34). Cabe salientar que até então a lactona **83** não havia sido preparada.

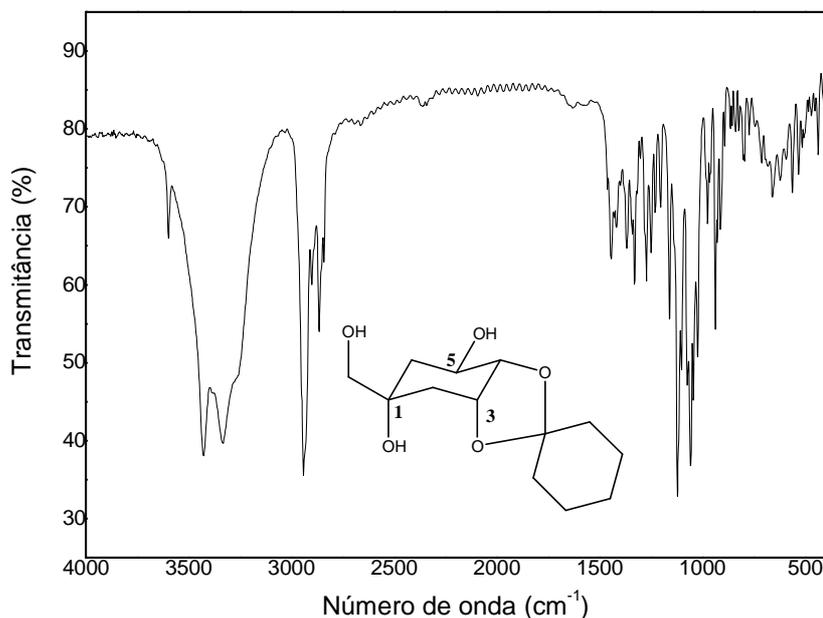


**Esquema 35** Preparação do composto **59**

Após o término da reação o excesso de hidreto foi destruído com acetato de etila e o sólido formado foi filtrado. Com a água-mãe foi feita extração líquido-líquido com acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida obtendo-se o triol **59** com ponto de fusão de  $92^\circ\text{C}$  (literatura  $91^\circ\text{C}$ )<sup>46</sup> que foi também caracterizado pelo poder rotatório específico e análise dos espectros de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

Composto **59**:  $[\alpha]_{\text{D}} = -68,3$  (c, 1,3;  $\text{CHCl}_3$ );  $[\alpha]_{\text{D}} = -64,0$  (c, 1,6;  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>46</sup>

No espectro de absorção na região do infravermelho de **59** (Figura 75) observam-se a sobreposição de bandas largas entre  $3333$  e  $3427\text{ cm}^{-1}$  correspondentes aos estiramentos O-H e bandas em  $2864$ - $2941\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos C-H alifáticos.



**Figura 75** Espectro de infravermelho do composto **59**

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **59** (Figura 76) observam-se dois dupletos ( $J=11\text{Hz}$ ) em  $\delta$  3,44 e 3,39 referentes aos hidrogênios metilênicos CH<sub>2</sub>OH, além de outros sinais correspondentes aos hidrogênios do anel ciclitol e do grupo cicloexilideno. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 77) observam-se cinco sinais entre  $\delta$  69,3 e 79,9 referentes aos carbonos diretamente ligados aos oxigênios e sinais entre  $\delta$  23,7 e 38,4 correspondentes aos carbonos metilênicos do anel ciclitol e do cicloexilideno, além de um sinal em  $\delta$  110,0 referente ao carbono cetálico. Conforme esperado, não foi observado nesse espectro o sinal referente ao carbono carbonílico.

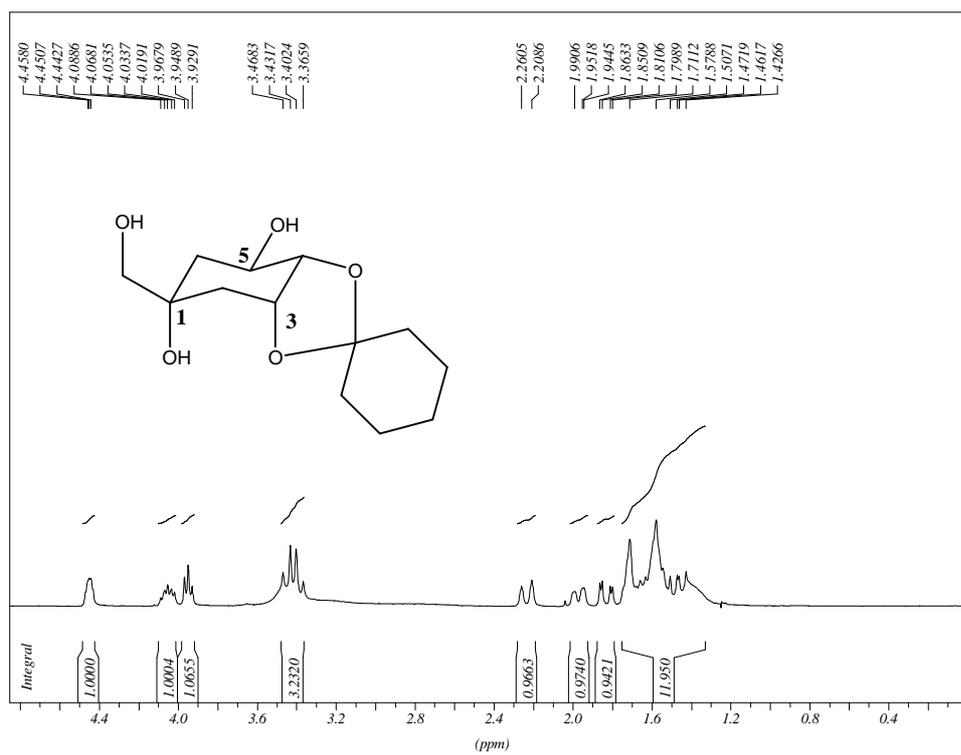


Figura 76 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **59** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

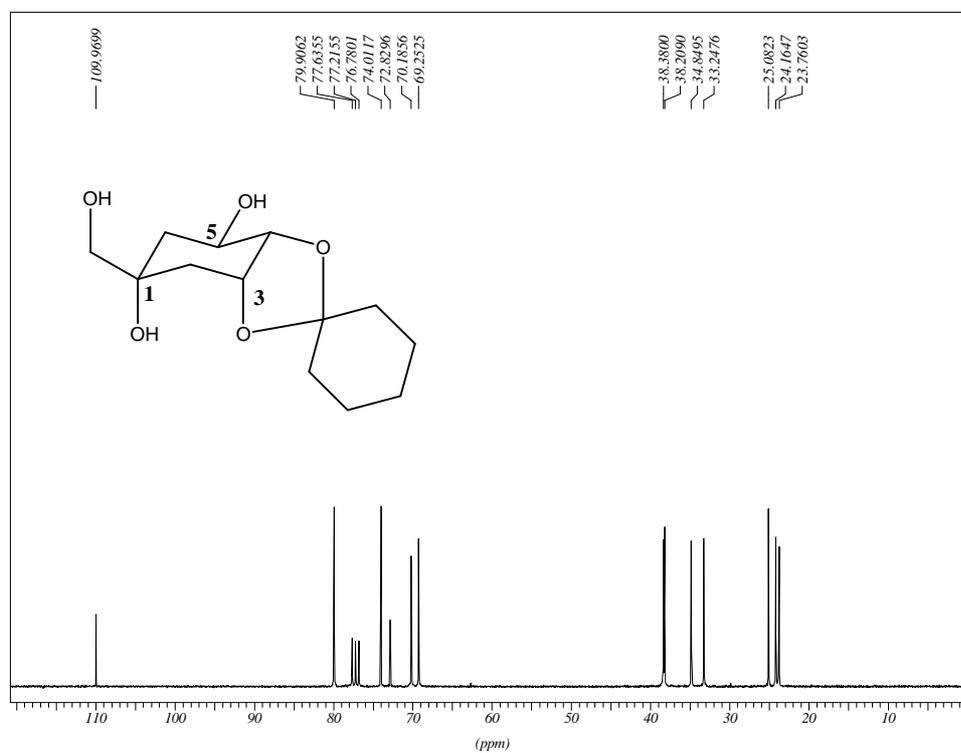
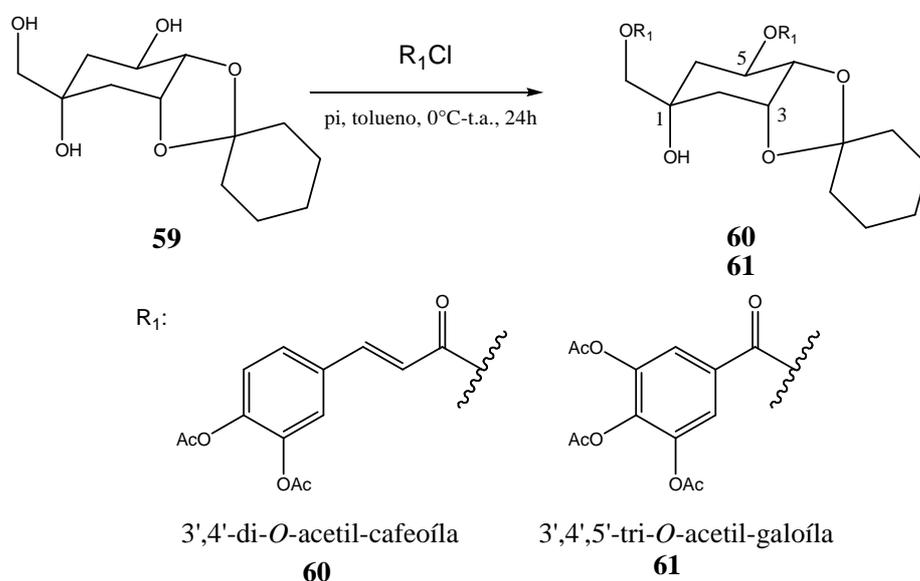


Figura 77 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **59** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

**3.13 Síntese e caracterização de (1R,3R,4R,5R)-3,4-O-cicloexilideno- 5-O-(3',4'-di-O-acetil)-cafeoil-1-(3',4'-di-O-acetil)-cafeoiloximetil-1,3,4,5-tetraidroxicicloexano **60** e (1R,3R,4R,5R)-3,4-O-cicloexilideno-5-O-(3',4',5'-tri-O-acetil)-galoíl-1-(3',4',5'-tri-O-acetil)-galoiloximetil-1,3,4,5-tetraidroxicicloexano **61****

Os diésteres **60** e **61** foram preparados a partir da esterificação do triol **59** com quatro equivalentes dos cloretos de 3,4-di-O-acetil-cafeoila e 3,4,5-tri-O-acetil-galoila, respectivamente, em piridina e tolueno a 0°C.<sup>26</sup> A reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas (Esquema 35). Após o término da reação foi adicionado ao meio reacional uma solução de HCl (4M) até pH~2, seguido de uma extração líquido-líquido com acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo gerado foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano), obtendo-se os produtos como sólidos brancos, que foram caracterizados por ponto de fusão, poder rotatório específico (Tabela 11) e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.

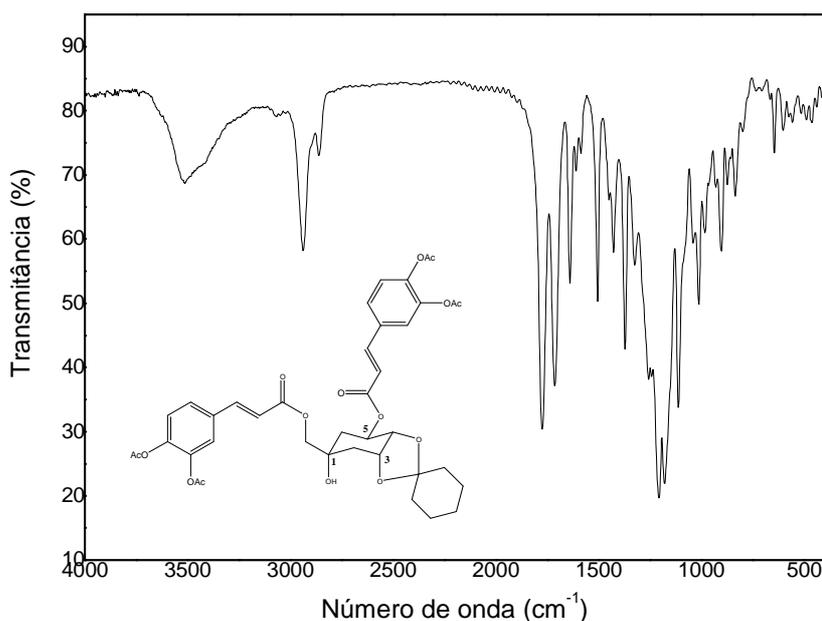


**Esquema 36** Preparação dos compostos **60** e **61**

**Tabela 11** Rendimento, ponto de fusão e  $[\alpha]_D$  dos compostos **60** e **61**

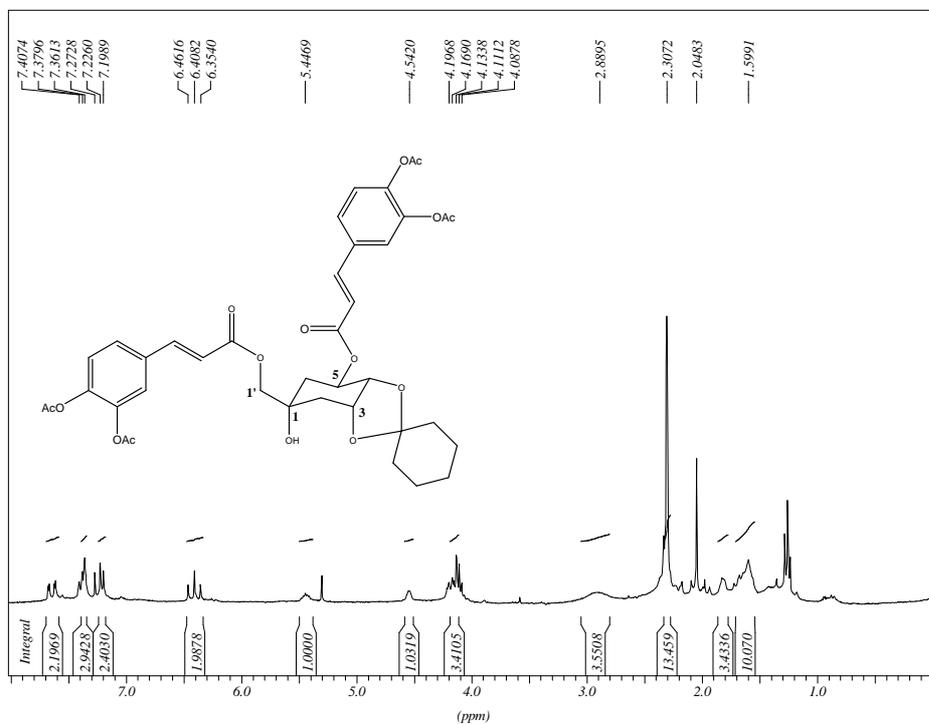
Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D$ (c, solvente)	Ponto de fusão (°C)
<b>60</b>	70%	+26 (0,31; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	70
<b>61</b>	50%	+22,2 (0,18; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	74

Devido à semelhança estrutural entre esses compostos será discutida apenas a caracterização de **60**. No espectro de absorção na região de infravermelho do composto **60** (Figura 78) observa-se uma banda larga de absorção em  $3506\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento da ligação O-H, bandas de absorção em  $3049$  e  $2937\text{-}2862\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos das ligações C-H aromáticos e alifáticos, respectivamente, além de duas bandas intensas em  $1774$  e  $1715\text{ cm}^{-1}$  correspondentes aos estiramentos das ligações C=O.

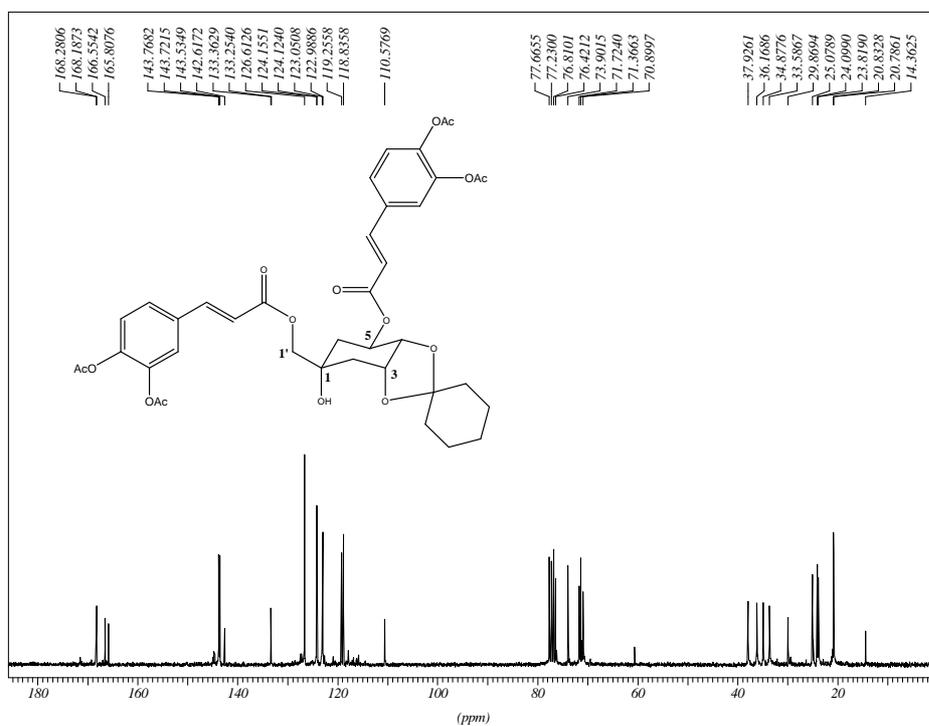
**Figura 78** Espectro de infravermelho do composto **60**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **60** (Figura 79) observam-se, dentre outros, sinais entre  $\delta$  4,1 e 4,5 (4H) correspondentes aos hidrogênios H1', H3 e H4, um multiplete em  $\delta$  5,4 referente ao hidrogênio H5 e sinais entre  $\delta$  6,3 e 7,7 correspondentes aos hidrogênios aromáticos e olefínicos. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 80) observam-se, dentre outros, sinais entre  $\delta$  118,8 e 143,8

correspondentes aos carbonos aromáticos e olefínicos e quatro sinais entre  $\delta$  165,8 e 168,3 referentes aos carbonos carbonílicos.



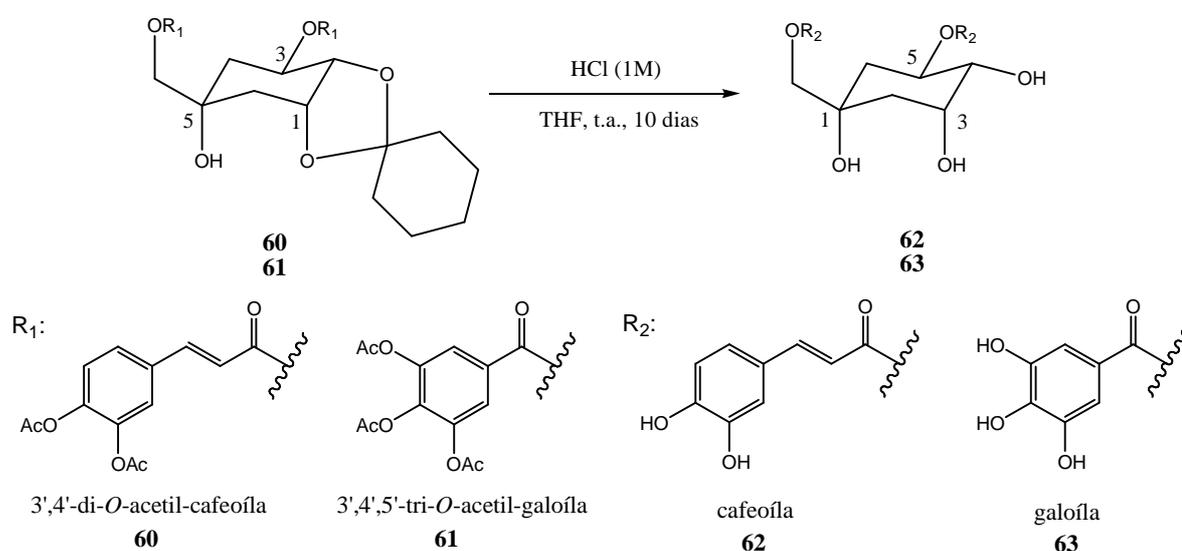
**Figura 79** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **60** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)



**Figura 80** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **60** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)

### 3.14 Síntese e caracterização de (1R,3R,4R,5R)-1-cafeoiloximetil-5-O-cafeoil-1,3,4,5-tetraidroxicicloexano **62** e (1R,3R,4R,5R)-1-galoiloximetil-5-O-galoil-1,3,4,5-tetraidroxicicloexano **63**

Os compostos **62** e **63** foram preparados a partir da hidrólise ácida dos compostos **60** e **61**, respectivamente, em solução de ácido clorídrico (HCl) (1M) e tetraidrofurano (THF) a temperatura ambiente durante 10 dias (Esquema 36).<sup>26</sup> Nessas condições observou-se apenas a clivagem dos grupos acetila e cicloexilideno.



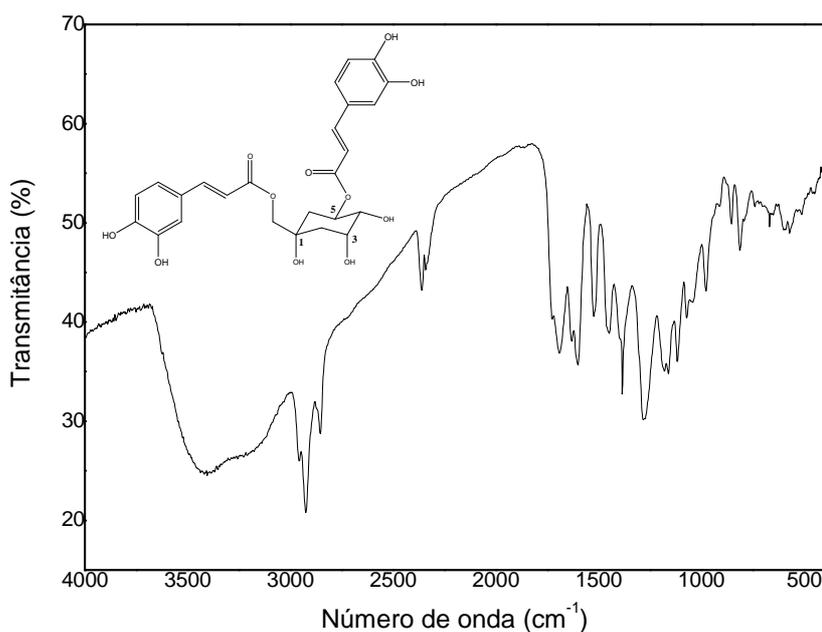
**Esquema 37** Preparação dos compostos **62** e **63**

Após o término da reação foi adicionado cloreto de sódio até a saturação da solução reacional, seguido de extração líquido-líquido com acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano e metanol), fornecendo os compostos **62** e **63** como sólidos em 58 e 54% de rendimento, respectivamente. Todos os compostos foram caracterizados por ponto de fusão, poder rotatório específico (Tabela 12) e análise dos seus espectros de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

**Tabela 12** Rendimento, ponto de fusão e  $[\alpha]_D$  dos compostos **60** e **61**

Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D$ (c, solvente)	Ponto de fusão (°C)
<b>62</b>	58	-38,5 (0,10; MeOH)	121
<b>63</b>	54	-19,0 (0,21; MeOH)	152

Devido a semelhança estrutural entre esses compostos será discutida apenas a caracterização de **62**. No espectro de infravermelho do composto **62** (Figura 81) observam-se bandas em 3414 e 3200  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos das ligações O-H, bandas entre 2959 e 2854  $\text{cm}^{-1}$  correspondentes aos estiramentos das ligações C-H alifático e duas bandas intensas em 1726 e 1691  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos das ligações C=O.



**Figura 81** Espectro de infravermelho do composto **62**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **62** (Figura 82) verifica-se a clivagem do grupo cicloexilideno pela ausência de sinais entre  $\delta$  1,0 e 2,0 correspondentes aos hidrogênios metilênicos do mesmo. Todos os sinais correspondentes às porções cafeoíla e ciclitol se encontram no espectro.

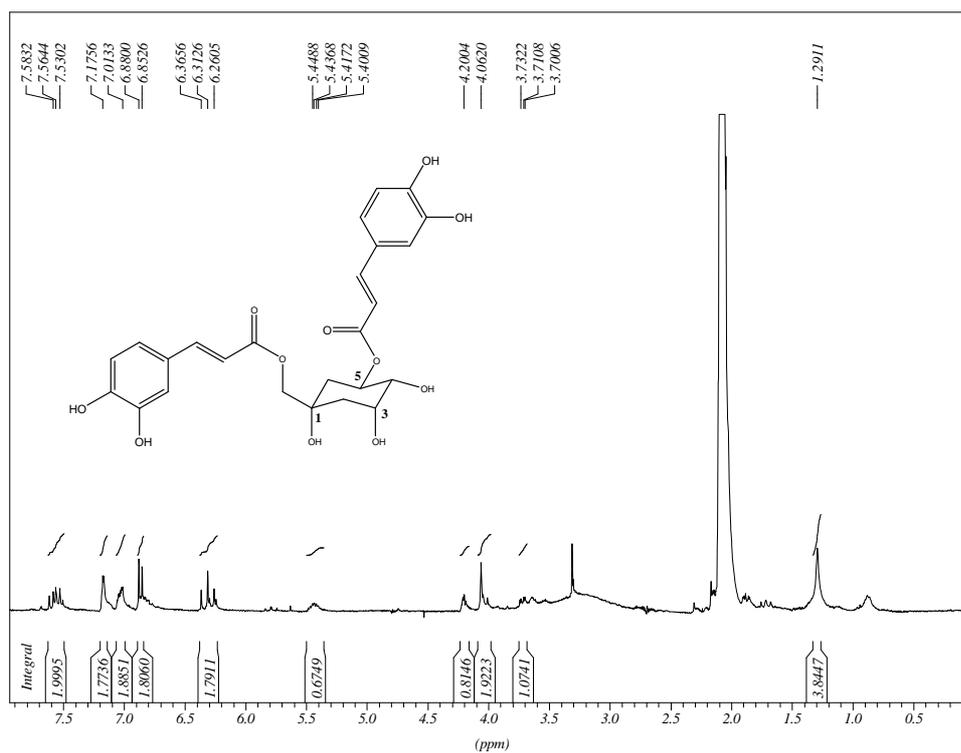


Figura 82 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **62** ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ , 300MHz)

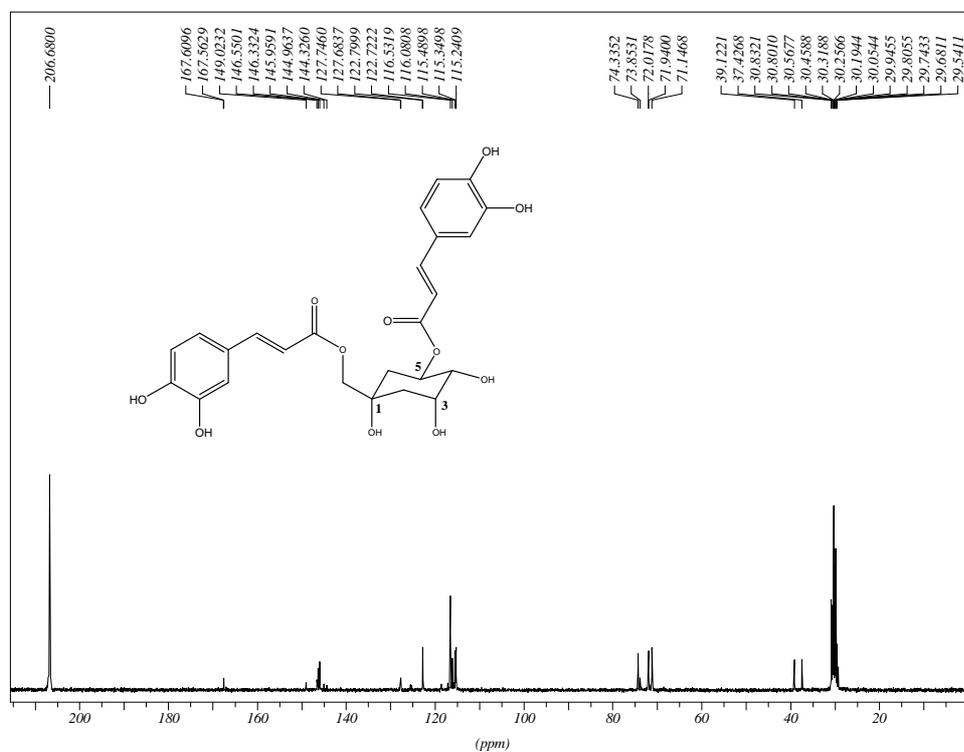
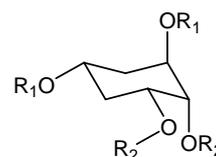
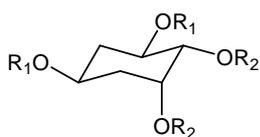


Figura 83 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **62** ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ , 75MHz)

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **62** (Figura 83) evidencia a clivagem do grupo cicloexilideno pela diminuição do número sinais entre  $\delta$  20,0 e 40,0 correspondentes aos carbonos metilênicos do referido grupo e ausência de um sinal em  $\delta$  110,0 referente ao carbono cetálico do mesmo. A clivagem dos grupos acetila foi evidenciada pela ausência de sinais próximo de  $\delta$  20,0 referentes aos carbonos metílicos e ausência de dois sinais próximos de  $\delta$  165,0 correspondentes aos carbonos carbonílicos.

## 4 Conclusões

Nesta dissertação descrevemos a síntese de 41 substâncias, sendo 26 inéditas (Figura 84). Dentre esses novos compostos, 16 são derivados do ácido cafeico e 10 são derivados do ácido gálico. Todos os compostos foram sintetizados através de reações de esterificação, proteção e desproteção de compostos fenólicos e cicloexanopolióis e foram caracterizados por infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , ponto de fusão e poder rotatório específico.



**37**  $R_1 = 3',4'$ -di -O-acetil-cafeóila;  $R_2 =$  cicloexilideno

**38**  $R_1 = 3',4',5'$ -tri -O-acetil-galoíla;  $R_2 =$  cicloexilideno

**39**  $R_1 =$  cafeóila;  $R_2 = \text{H}$

**40**  $R_1 =$  galoíla;  $R_2 = \text{H}$

**48**  $R_1 =$  benzil;  $R_2 = 3',4'$ -di -O-acetil-cafeóila

**49**  $R_1 =$  benzil;  $R_2 = 3',4',5'$ -tri -O-benzil-galoíla

**50**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 =$  cafeóila

**51**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 =$  galoíla

**77**  $R_1 =$  benzil;  $R_2 =$  cafeóila

**79**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = 3',4'$ -di -O-acetil-cafeóila

**81**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = 3',4'$ -di -O-acetil-diidrocafeóila

**42**  $R_1 = 3',4'$ -di -O-acetil-cafeóila;  $R_2 =$  cicloexilideno

**43**  $R_1 = 3',4',5'$ -tri -O-acetil-galoíla;  $R_2 =$  cicloexilideno

**44**  $R_1 =$  cafeóila;  $R_2 = \text{H}$

**45**  $R_1 =$  galoíla;  $R_2 = \text{H}$

**54**  $R_1 =$  benzil;  $R_2 = 3',4'$ -di -O-acetil-cafeóila

**55**  $R_1 =$  benzil;  $R_2 = 3',4',5'$ -tri -O-benzil-galoíla

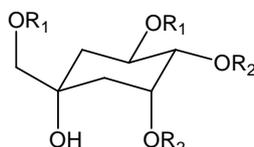
**56**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 =$  cafeóila

**57**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 =$  galoíla

**78**  $R_1 =$  benzil;  $R_2 =$  cafeóila

**80**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = 3',4'$ -di -O-acetil-cafeóila

**82**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = 3',4'$ -di -O-acetil-diidrocafeóila



**60**  $R_1 = 3',4'$ -di -O-acetil-cafeóila;  $R_2 =$  cicloexilideno

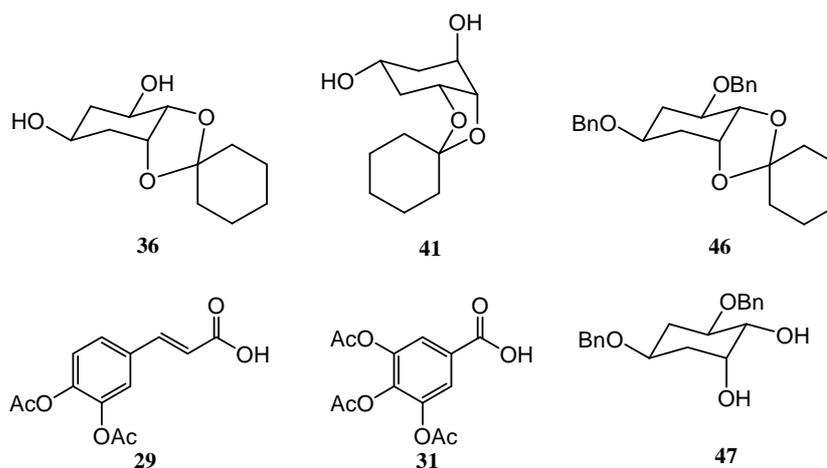
**61**  $R_1 = 3',4',5'$ -tri -O-acetil-galoíla;  $R_2 =$  cicloexilideno

**62**  $R_1 =$  cafeóil;  $R_2 = \text{H}$

**63**  $R_1 =$  galoíla;  $R_2 = \text{H}$

**Figura 84** Estrutura dos compostos inéditos obtidos nesse trabalho

Na tentativa de condensação entre os ácidos di-O-acetil-cafeico **29** e tri-O-acetil-gálico **31** com os diois **36** e **41** (Figura 85), utilizou-se quatro metodologias diferentes, sendo que a única que se mostrou eficiente foi de esterificação a partir dos cloretos de acila **30** e **32** em piridina e tolueno.



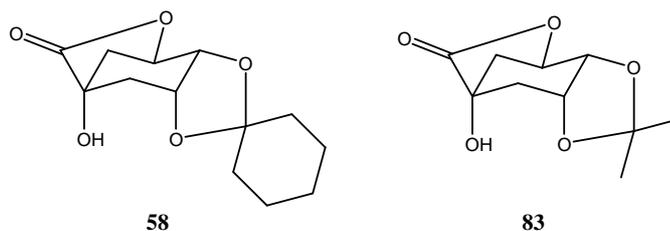
**Figura 85** Estrutura dos compostos **29**, **31**, **36**, **41**, **46** e **47**

Na benzilação dos compostos **36** e **41** (Figura 85) a metodologia por transferência de fase se mostrou mais eficiente do que a metodologia clássica, sendo que a benzilação do composto **36** foi obtida com maior facilidade e melhor rendimento, devido possivelmente à existência de duas hidroxilas em equatorial enquanto que o composto **41** apresenta uma hidroxila em axial e outra em equatorial.

Na tentativa de obtenção de **47** a partir do tratamento de **46** (Figura 85) com ácido trifluoroacético, água destilada,  $\text{BF}_3$  meterato e diclorometano a  $50^\circ\text{C}$ , verificou-se tanto a clivagem do grupo cicloexilideno quanto a clivagem dos grupos benzila, desenvolvendo-se uma nova condição de reação de clivagem simultânea dos grupos cicloexilideno e benzila.

Na tentativa de clivagem seletiva dos grupos benzila dos compostos **48** e **54** (Figura 84) foram utilizadas quatro metodologias diferentes obtendo-se, para cada uma, a clivagem de grupos protetores diferentes. A reação com Pd/C (10%) em metanol sob refluxo foi eficiente na clivagem dos grupos benzila e acetila, sendo os grupos acetila mais resistentes a essa condição devido a presença nas reações dos intermediários **79** e **80** (Figura 84).

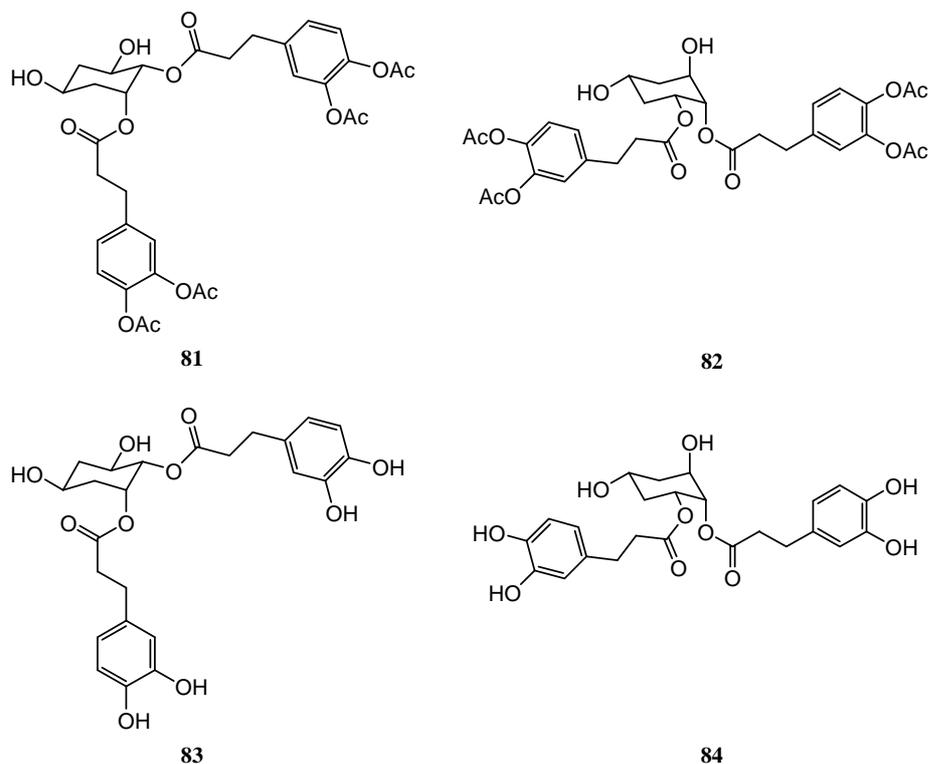
A lactona **58** foi obtida em menor rendimento quando comparada com a lactona **83** (Figura 86). Essa última será, portanto, utilizada como intermediário na preparação de novos derivados do ácido quínico.



**Figura 86** Estrutura das lactonas **58** e **83**

Todos os compostos finais almejados inicialmente nesse trabalho foram devidamente preparados e caracterizados, a saber: **39**, **40**, **44**, **45**, **50**, **51**, **56**, **57**, **62** e **63** (Figura 84). Pretende-se realizar também a hidrólise ácida dos grupos acetil dos compostos **81** e **82**, a fim de se obter os compostos **83** e **84** (Figura 87). Esses serão submetidos aos testes biológicos com a intenção de verificar a influência da insaturação na atividade biológica, quando comparados com os compostos **50** e **56** (Figura 84).

Os compostos finais preparados foram encaminhados para testes anti-herpes (HSV-1 e HSV-2) e para avaliação das propriedades antioxidantes e antiparasitárias e serão encaminhados para testes anti-HIV-integrase.



**Figura 87** Estrutura dos compostos **81**, **82**, **83** e **84**

## 5 Parte experimental

### 5.1 Materiais e métodos

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram registrados nos espectrômetros BRUKER AVANCE DRX/300 no departamento de química da UFJF e no BRUKER AC500 do ICSN-CNRS em Gif-sur-yvette-França. Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano.

Os espectros de infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB-120 no departamento de química da UFJF.

Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho digital MQAPF-Microquímica no departamento de química da UFJF.

As leituras de rotações ópticas foram realizadas em polarímetro Bellingham + Stanley ADP 410 no departamento de química da UFJF.

As reações de hidrogenação e hidrogenólise foram realizadas no aparelho de Parr A16CA 4L no departamento de química da UFJF.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200 (70-230 mesh ASTM) e para cromatografia em camada delgada utilizou-se sílica gel 60G em lâminas de vidro.

### 5.2 Purificação de solventes

Acetona: Refluxo em presença de sulfato de sódio anidro, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular de 4 Å.

Diclorometano: Refluxo em presença de hidreto de cálcio, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular de 4 Å.

Piridina: Refluxo em presença de hidróxido de potássio, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular de 4 Å.

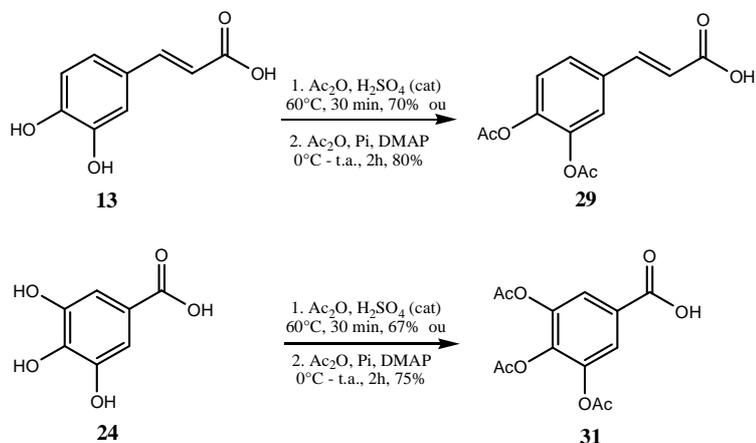
Tetraidrofurano: Refluxo em presença de sódio metálico, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular de 4 Å.

Tolueno: Refluxo em presença de cloreto de cálcio, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular de 4 Å.

Nos procedimentos de purificação por extração, recristalização ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A.

### 5.3 Síntese e caracterização

#### 5.3.1 Métodos gerais para obtenção dos compostos acetilados **29** e **31**



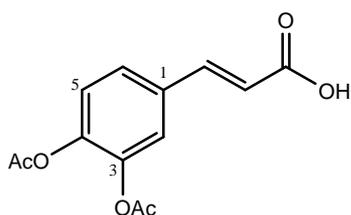
#### Método 1

Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 20 mmol do ácido cafeico **13** ou gálico **24** em 15 mL de anidrido acético e foi adicionado 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e deixou-se sob agitação magnética a 60°C. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: Hexano/AcOEt 3:7 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação, o balão foi resfriado em um banho de gelo, gerando um sólido branco que foi filtrado e lavado com água destilada até pH~7. O sólido filtrado foi recristalizado (Hexano/AcOEt 1:2 v/v) conduzindo aos compostos **29** e **31**.

#### Método 2

Em um balão de fundo redondo contendo 100 mmol do ácido cafeico **13** ou gálico **24** em 50 mL de piridina, foram adicionados, sob banho de gelo, 2 mmol de DMAP e 40 mL de anidrido acético. A mistura foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: Hexano/AcOEt 3:7 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação a mistura reacional foi acidificada até pH~2 com uma solução de ácido clorídrico (4 mol/L). Procedeu-se a extração com três porções de 100 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi recristalizado (Hexano/AcOEt 1:2 v/v) conduzindo aos compostos **29** e **31**.

### Ácido 3,4-di-O-acetil-cafeico 29



**Tempo de reação:** método 1= 20 minutos

método 2= 3 horas

**Rendimento:** método 1= 70% (3,7 g; 14 mmol)

método 2= 80% (21,1 g; 80 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 181°C

**FM:** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>

**MM:** 264,06

**Tabela 12** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **29**

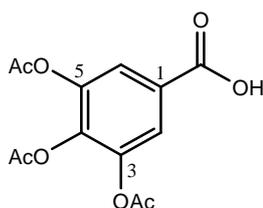
Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
O-H (est.)	3051-2513
C=O (est.)	1759-1632

**Tabela 13** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **29**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	J(Hz)	Integral
CH <sub>3</sub>	2,32	s		6H
CHCOOH	6,41	d	16	1H
CHPh	7,72	d	16	1H
H5	7,24	d	9,2( <i>J</i> <sub>5,6</sub> )	1H
H6	7,41	d	9,2( <i>J</i> <sub>6,5</sub> )	1H
H2	7,45	s		1H

**Tabela 14** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **29**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$	Tipo de carbono	$\delta/\text{PPM}$
$\underline{\text{C}}\text{H}_3$	20,6	C4	142,4
$\underline{\text{C}}\text{HCOOH}$	118,4	C3	143,8
C2	122,9	$\underline{\text{C}}\text{HPh}$	144,9
C5	124,0	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$	167,9
			168,0
C6	126,6	$\underline{\text{C}}\text{OOH}$	171,4
C1	132,8		

**Ácido 3,4,5-tri-O-acetil-gálico 31****Tempo de reação:** método 1= 20 minutos

método 2= 3 horas

**Rendimento:** método 1= 70% (4,1 g; 14 mmol)

método 2= 75% (22,1 g; 75 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco**PF:** 145°C**FM:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_8$ **MM:** 295,05**Tabela 15** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **31**

Ligações químicas	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
O-H (est.)	3136-2507
C=O (est.)	1794-1699

**Tabela 16** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **31**

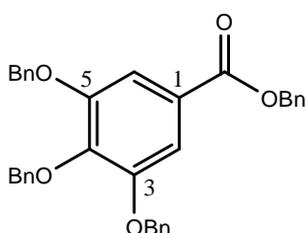
Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	Integral
$\underline{\text{C}}\text{H}_3$	2,37	s	9H
H2 e H6	7,93	s	2H

**Tabela 17** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **31**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$	Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\underline{\text{C}}\text{H}_3$	20,0	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$	166,3
	20,4		167,5
C2 e C6	122,6	C3 e C5	143,3
C4	127,2	$\underline{\text{C}}\text{OOH}$	169,5
C1	139,2		

### 5.3.2 Preparação do derivado perbenzilado **33**

Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 20 mmol (3,40 g) do ácido gálico **24** em 60 mL de DMF. Adicionou-se a mistura reacional 120 mmol (4,80 g) de hidreto de sódio (60% m/m) e manteve-se a reação sob agitação magnética a temperatura ambiente. Após 30 minutos foi adicionado 120 mmol (14,40 mL) de brometo de benzila e a reação permaneceu por 72 horas nessa mesma temperatura. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: Hexano/AcOEt 7:3 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%, seguido de aquecimento) e verificou-se a formação de uma mistura de compostos. Após o término da reação procedeu-se uma extração com éter etílico e água destilada. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida, gerando um resíduo que foi purificado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila em gradiente de polaridade), conduzindo ao composto tetrabenzilado **33**.



**Rendimento:** 65% (6,9 g; 13 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 76°C (ref. <sup>39</sup>: 94°C)

**FM:**  $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{O}_5$

**MM:** 530,21

**Tabela 18** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **33**

Ligações químicas	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
C-H arom. (est.)	3030
C-H alif. (est.)	2860-2895
C=O	1724

**Tabela 19** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **33**

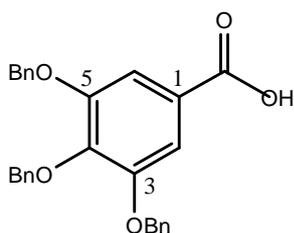
Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	Integral
$\text{CH}_2\text{OPh}$	5,16	s	6H
$\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$	5,36	s	2H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,27-7,46	m	22H

**Tabela 20** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **33**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$	66,9
$\text{CH}_2\text{OPh}$	75,3 e 71,4
C2 e C6	109,4
C1	125,3
C4	136,8
C3 e C5	152,7
$\text{C}_{\text{arom.}}$	127,0-129,0
$\text{C}=\text{O}$	166,1

### 5.3.3 Preparação do ácido 3,4,5-tri-O-benzil-gálico **34**

Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 12 mmol (6,36 g) do éster **33** em 200 mL de uma solução de hidróxido de sódio em acetona (pH~12). A reação foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente durante 3 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: Hexano/AcOEt 7:3 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação o meio reacional foi acidificado com solução de ácido clorídrico 4 mol/L até pH~2 formando um sólido branco, que foi filtrado e lavado com água destilada até pH~7, gerando o composto **34**.



**Rendimento:** quantitativo (5,3 g; 12 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 185°C (ref<sup>39</sup>: 193°C)

**FM:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_5$

**MM:** 440,16

**Tabela 21** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **34**

Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
O-H (est.)	3070-2521
C=O (est.)	1686

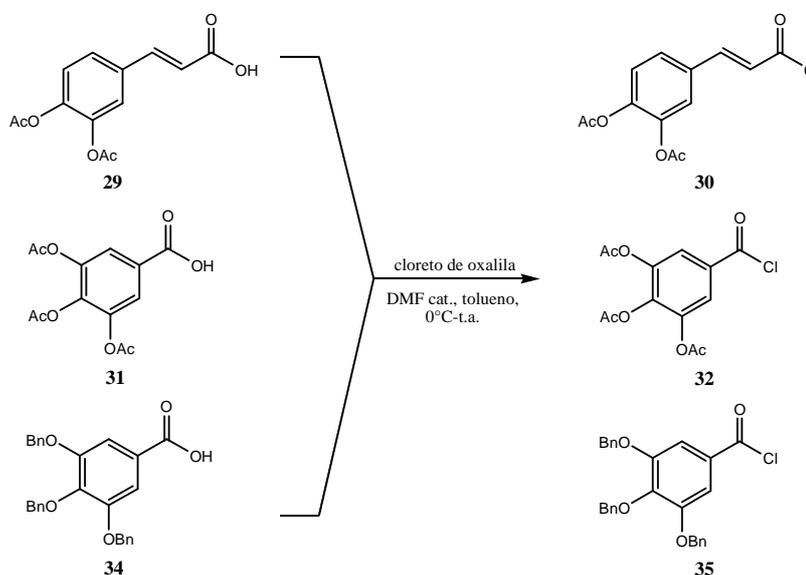
**Tabela 22** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **34**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	Integral
CH <sub>2</sub> OPh	5,14	s	6H
H <sub>arom.</sub>	7,25-7,44	m	17H

**Tabela 23** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **34**

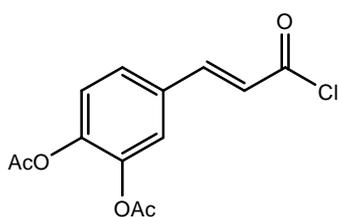
Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
CH <sub>2</sub> OPh	71,5 e 75,4
C2 e C6	109,9
C1	124,3
C4	136,8
C3 e C5	152,8
C <sub>arom.</sub>	127,0-129,0
C=O	171,4

### 5.3.4 Método geral para obtenção dos cloretos de acila **30**, **32** e **35**



Em um balão de fundo redondo contendo uma suspensão de 20 mmol do composto **29**, **31** ou **34** em 100 mL de tolueno anidro, foi adicionado 68,7 mmol (6 mL) de cloreto de oxalila e três gotas de DMF, a temperatura de 0°C. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente até a total solubilização e formação de uma solução amarelada. Após o fim da reação, a mistura foi evaporada sob pressão reduzida, até a total secura, conduzindo aos compostos **30**, **32** e **35**.

### Cloreto de 3,4-di-O-acetil-cafeoíla **30**



**Tempo de reação:** 6 horas

**Rendimento:** quantitativo (5,6 g; 20 mmol)

**Aspecto físico:** sólido marrom

**PF:** 140°C

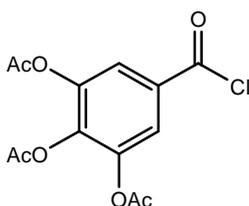
**FM:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>5</sub>

**MM:** 282,03

**Tabela 24** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **30**

Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
C-H arom. (est.)	3070
C-H alif. (est.)	2922
C=O (est.)	1764

### Cloreto de 3,4,5-tri-O-acetil-galoíla **32**



**Tempo de reação:** 6 horas

**Rendimento:** quantitativo (6,3 g; 20 mmol)

**Aspecto físico:** sólido marrom

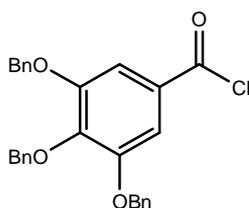
**PF:** 102°C

**FM:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>7</sub>

**MM:** 314,02

**Tabela 25** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **32**

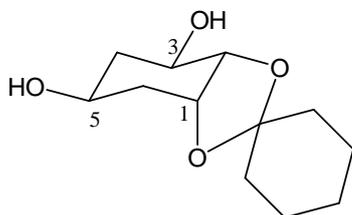
Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
C-H arom. (est.)	3111-3072
C-H alif. (est.)	2939
C=O (est.)	1780

**Cloreto de 3,4,5-tri-O-benzil-galoíla 35****Tempo de reação:** 6 horas**Rendimento:** quantitativo (9,2 g; 20 mmol)**Aspecto físico:** sólido marrom**PF:** 130°C**FM:** C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>4</sub>**MM:** 458,13**Tabela 26** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **35**

Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
C-H arom. (est.)	3092
C-H alif. (est.)	2868
C=O (est.)	1749

**5.3.5 Separação e caracterização dos diois 36 e 41**

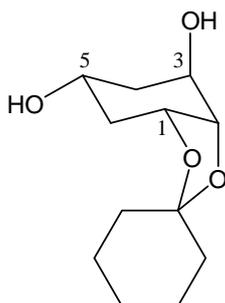
A mistura dos epímeros **36** e **41** foi purificada por coluna cromatográfica utilizando diclorometano e metanol como fase móvel em gradiente de polaridade, conduzindo aos compostos **36** e **41**.

**(1R,2S,3R,5S)-1,2-O-cicloexilideno-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 36****Aspecto físico:** sólido branco**PF:** 136°C (ref<sup>40</sup>.: 131°C)**FM:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>**MM:** 228,14[α]<sub>D</sub>: +7,0 (c, 1,2; metanol)Ref.<sup>40</sup>: +6,0 (c, 1,2; metanol)**Tabela 27** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **36**

Atribuição	δ/ppm	M	J(Hz)	Integral
<u>CH</u> <sub>2</sub>	1,38-2,31	m		14H
OH	2,96	s		2H
H1, H2, H3 e H5	3,88	t	5,2	1H
	3,76-3,83	m		1H
	4,05	m		1H
	4,36	dd	5,2 e 8,6	1H

**Tabela 28** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **36**

Tipo de carbono	δ/ppm
<u>CH</u> <sub>2</sub>	23,7-38,3
C1, C2, C3 e C5	65,1-79,6
C cetálico	109,5

**(1R,2S,3R,5R)-1,2-O-cicloexilideno-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 41****Aspecto físico:** sólido branco**PF:** 117°C (ref<sup>40</sup>.: 119°C)**FM:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>**MM:** 228,14[α]<sub>D</sub>: -77 (c, 1,3; metanol)Ref.<sup>40</sup>: -71 (c, 1,3; metanol)

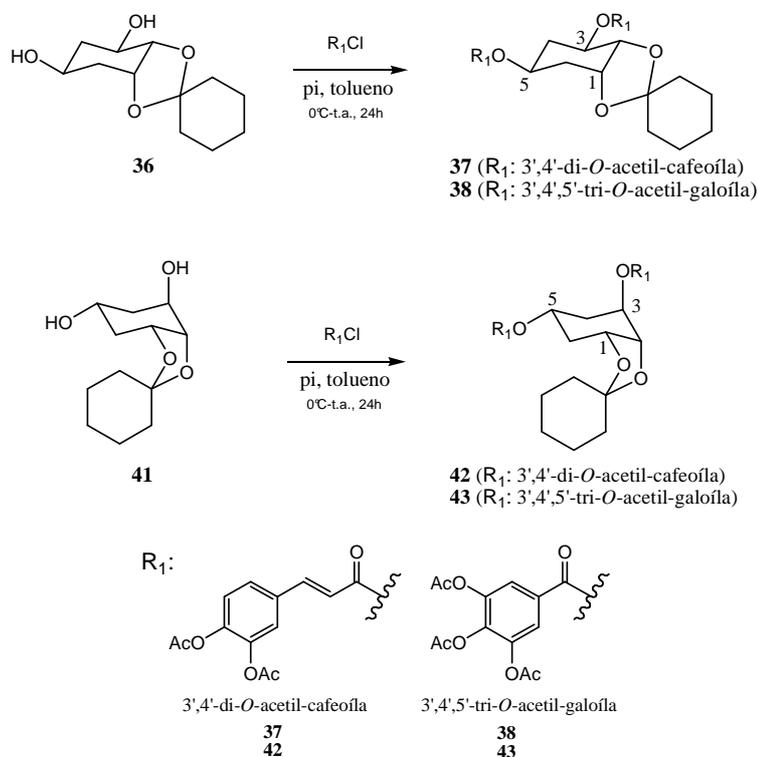
**Tabela 29** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **41**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
$\text{CH}_2$	1,39-2,26	m		14H
OH	2,71	s		2H
H1, H2, H3 e H5	4,10-4,17	m		2H
	4,35-4,39	m		1H
	3,89	t	5,7	1H

**Tabela 30** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **41**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\text{CH}_2$	23,6-38,4
C1, C2, C3 e C5	65,9-79,9
C cetálico	109,7

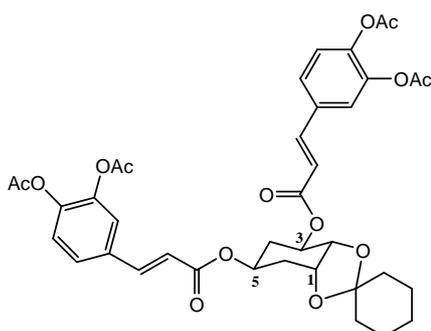
### 5.3.6 Método geral para obtenção dos ésteres **37**, **38**, **42** e **43**



Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 5 mmol (1,14 g) do diol **36** ou **41** em 10 mL de piridina anidra. Adicionou-se à mistura reacional, sob banho de gelo,

uma solução de 20 mmol do cloreto de acila **30** ou **32** em 40 mL de tolueno anidro. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 24 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9,8:0,2 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação a mistura reacional foi acidificada com solução de ácido clorídrico 4 mol/L até pH~3. Procedeu-se a extração com três porções de 100 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,8:0,2 v/v) conduzindo aos compostos **37**, **38**, **42** e **43**.

**(1R,2S,3R,5S)-1,2-O-cicloexilideno-3,5-di-O-(3',4'-di-O-acetil)-cafeoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 37**



**Rendimento:** 57% (2,1 g; 2,9 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 88°C

**FM:** C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>O<sub>14</sub>

**MM:** 720,24

[α]<sub>D</sub>: -40 (c, 0,2; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Tabela 31** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **37**

Ligações químicas	v (cm <sup>-1</sup> )
C-H arom. (est.)	3100
C-H alif. (est.)	2940-2860
C=O (est.)	1770-1715

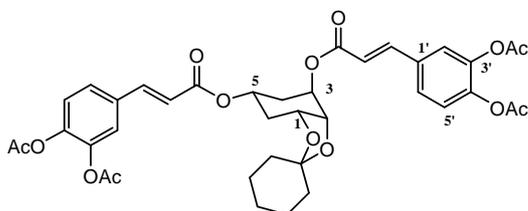
**Tabela 32** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **37**

Tipo de carbono	δ/ppm	Tipo de carbono	δ/ppm
CH <sub>3</sub>	20,5-20,6	<u>C</u> HCOOR	119,1
CH <sub>2</sub> cicloexilideno	23,7-32,8	C arom.	122,6-143,2
C4 e C6	34,7 e 37,5	<u>C</u> HPh	143,5
C1, C2, C3 e C5	66,7-75,8	<u>C</u> OCH <sub>3</sub>	165,5
C cetálico	110,0	<u>C</u> OR	167,9-168,0

**Tabela 33** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **37**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
$\text{CH}_3$	2,31	s		12H
$\text{CH}_2$	1,20-1,80	m		12H
	2,40-2,60	m		2H
H2	4,16	t	5,94 ( $J_{2,3} = J_{2,1}$ )	1H
H1	4,49	sl		1H
H3 e H5	5,17	m		1H
	5,31	m		1H
$\text{CHC}=\text{O}$	6,28	t	16	2H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,20-7,40	m		6H
$\text{CHPh}$	7,61	d	16	1H
	7,65	d	16	1H

**(1R,2S,3R,5R)-1,2-O-cicloexilideno-3,5-di-O-(3',4'-di-O-acetil)-cafeoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **42****



**Rendimento:** 56% (2,0 g; 2,8 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 80°C

**FM:**  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_{14}$

**MM:** 720,24

$[\alpha]_{\text{D}}$ : +30 (c, 0,2;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Tabela 34** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **42**

Ligações químicas	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
C-H arom. (est.)	3049
C-H alif. (est.)	2937-2862
C=O (est.)	1774-1713

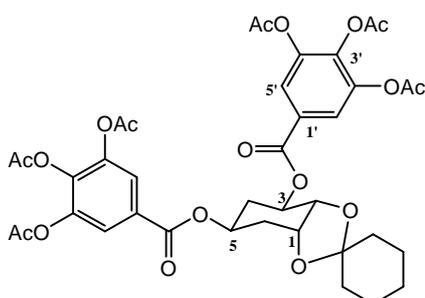
**Tabela 35** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **42**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
$\text{CH}_3$	2,31	s		12H
$\text{CH}_2$	1,39-1,80	m		12H
	2,11-2,20	m		2H
H2	4,12	t	5,04 ( $J_{2,3} = J_{2,1}$ )	1H
H1	4,42	m		1H
H5	5,23	sl		1H
H3	5,52	sl		1H
$\text{CHC}=\text{O}$	6,38	d	15,8	1H
	6,41	d	15,8	1H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,20-7,45	m		6H
$\text{CHPh}$	7,64	d	15,8	2H

**Tabela 36** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **42**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$	Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\text{CH}_3$	20,8-20,9	$\text{CHCOOR}$	119,2-119,6
$\text{CH}_2$ cicloexilideno	23,9-32,1	$\text{C}_{\text{arom.}}$	122,9-143,7
C4 e C6	35,3 e 38,3	$\text{CHPh}$	143,8
C1, C2, C3 e C5	67,5-75,3	$\text{COCH}_3$	165,8-166,0
$\text{C}_{\text{cetálico}}$	110,1	$\text{COR}$	168,2-168,3

**(1R,2S,3R,5S)-1,2-O-cicloexilideno-3,5-di-O-(3',4',5'-tri-O-acetil)-galoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **38****



**Rendimento:** 50% (2,0 g; 2,5 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 90°C

**FM:**  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_{18}$

**MM:** 784,22

$[\alpha]_{\text{D}}$ : -40 (c, 0,2;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Tabela 37** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **38**

Ligações químicas	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
C-H arom. (est.)	3076
C-H alif. (est.)	2939-2854
C=O (est.)	1782-1724

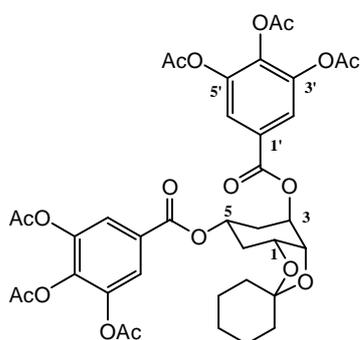
**Tabela 38** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **38**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	$J(\text{Hz})$	Integral
$\text{CH}_3$	2,29	s		18H
$\text{CH}_2$	1,50-1,75	m		10H
	1,8-2,66	m		4H
H2	4,19	t	5,28 ( $J_{2,3} = J_{2,1}$ )	1H
H1	4,49	sl		1H
H5	5,29	sl		1H
H3	5,42	sl		1H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,75	s		2H
	7,81	s		2H

**Tabela 39** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **38**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\text{CH}_3$	20,3-20,7
$\text{CH}_2$ cicloexilideno	23,8-33,1
C4 e C6	34,9 e 37,7
C1, C2, C3 e C5	68,1-75,9
C cetálico	110,4
C arom.	122,3-143,6
$\text{COCH}_3$	163,4-166,5
$\text{COR}$	167,8

**(1R,2S,3R,5R)-1,2-O-cicloexilideno-3,5-di-O-(3',4',5'-tri-O-acetil)-galoil-1,2,3,5-tetraidroxocicloexano 43**



**Rendimento:** 45% (1,8 g; 2,3 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 77°C

**FM:** C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>O<sub>18</sub>

**MM:** 784,22

[α]<sub>D</sub>: -10 (c, 0,2; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Tabela 40** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **43**

Ligações químicas	v (cm <sup>-1</sup> )
C-H arom. (est.)	3070
C-H alif. (est.)	2935-2850
C=O (est.)	1784-1724

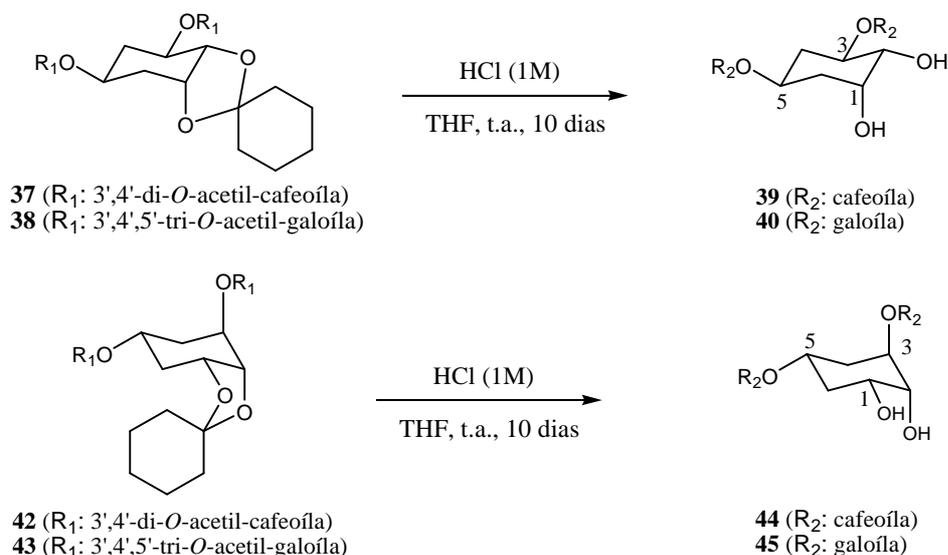
**Tabela 41** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **43**

Atribuição	δ/ppm	M	J(Hz)	Integral
CH <sub>3</sub>	2,29	s		18H
CH <sub>2</sub>	1,50-1,77	m		10H
	2,21-2,23	sl		4H
H <sub>2</sub>	4,17	t	5,49 (J <sub>2,3</sub> = J <sub>2,1</sub> )	1H
H <sub>1</sub>	4,42	m		1H
H <sub>5</sub>	5,37	sl		1H
H <sub>3</sub>	5,54	m		1H
H <sub>arom.</sub>	7,77-7,81	m		4H

**Tabela 42** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **43**

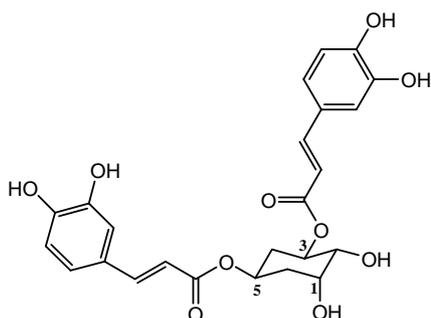
Tipo de carbono	δ/ppm	Tipo de carbono	δ/ppm
CH <sub>3</sub>	20,3-20,8	C cetálico	110,2
CH <sub>2</sub> cicloexilideno	23,9-35,2	C arom.	122,5-143,7
C4 e C6	38,3-38,4	COCH <sub>3</sub>	163,6-166,5
C1, C2, C3 e C5	68,6-75,4	COR	167,7-167,8

### 5.3.7 Método geral para obtenção dos compostos 39, 40, 44 e 45



Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 2,5 mmol do diéster **37**, **38**, **42** ou **43** em 25 mL de THF. Adicionou-se a mistura reacional 90 mL de solução de ácido clorídrico 1 mol/L e manteve-se a reação sob agitação magnética vigorosa a temperatura ambiente durante 10 dias. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 8:2 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de  $H_2SO_4$  20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação saturou-se a mistura reacional com cloreto de sódio e procedeu-se a extração com cinco porções de 100 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v) conduzindo aos compostos **39**, **40**, **44** e **45**.

#### (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3,5-di-*O*-caffeoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **39**



**Rendimento:** 70% (0,8 g; 1,8 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 118°C

**FM:**  $C_{24}H_{24}O_{10}$

**MM:** 472,14

$[\alpha]_D$ : -10 (c, 0,2;  $CH_3OH$ )

**Tabela 43** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **39**

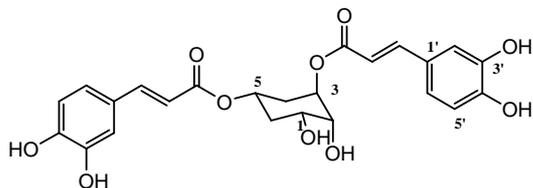
Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
O-H (est.)	3412
C-H alif. (est.)	2953
C=O (est.)	1695-1603

**Tabela 44** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **39**

Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
C4 e C6	35,0-36,4
C1, C2, C3 e C5	68,1-73,7
C <sub>arom.</sub> e olefínico	115,3-148,8
<u>C</u> OR	166,8-167,3

**Tabela 45** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **39**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H4 e H6	1,64-1,75	m		2H
	2,20-2,40	m		2H
H2	4,63	dd	8,97 (J <sub>2,3</sub> ) e 2,82 (J <sub>2,1</sub> )	1H
H1	5,04	sl		1H
H3 e H5	6,05	m		1H
	6,15	m		1H
<u>CH</u> C=O	6,25	d	15,9	1H
	6,27	d	15,9	1H
H <sub>arom.</sub>	6,82-7,16	m		6H
<u>CH</u> Ph	7,54	d	15,9	1H
	7,57	d	15,9	1H

**(1R,2S,3R,5R)-3,5-di-O-cafeoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 44****Rendimento:** 55% (0,7 g; 1,4 mmol)**Aspecto físico:** sólido branco**PF:** 149°C**FM:** C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>**MM:** 472,14 $[\alpha]_D$ : -10 (c, 0,2; CH<sub>3</sub>OH)**Tabela 46** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **44**

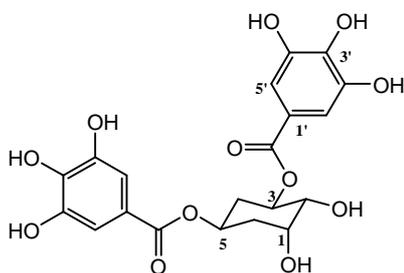
Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
O-H (est.)	3300
C-H alif. (est.)	2960
C=O (est.)	1691-1605

**Tabela 47** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **44**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H4 e H6	1,9-2,04	m		4H
H1 e H2	3,82	m		1H
	3,94	m		1H
H3 e H5	5,06	m		1H
	5,20	m		1H
CHC=O	6,22	d	15,7	1H
	6,26	d	15,9	1H
H <sub>arom.</sub>	6,73-7,04	m		6H
CHPh	7,52	d	15,7	1H
	7,54	d	15,9	1H

**Tabela 48** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **44**

Tipo de carbono	$\delta$ /ppm	Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
C4 e C6	31,6-34,8	C <sub>arom.</sub> e olefínico	115,0-149,8
C1, C2, C3 e C5	68,4-73,1	C=O	168,2-168,8

**(1R,2S,3R,5S)-3,5-di-O-galoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 40****Rendimento:** 45% (0,5 g; 1,1 mmol)**Aspecto físico:** óleo incolor**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub>**MM:** 452,1[α]<sub>D</sub>: +266,7 (c, 0,24; CH<sub>3</sub>OH)**Tabela 49** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **40**

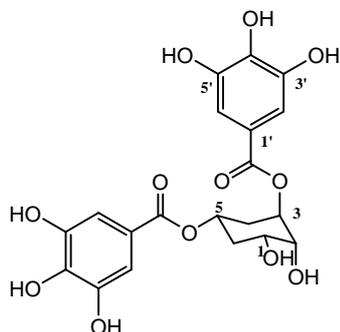
Ligações químicas	v (cm <sup>-1</sup> )
O-H (est.)	3412
C-H alif. (est.)	2935
C=O (est.)	1697-1616

**Tabela 50** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **40**

Atribuição	δ/ppm	M	J(Hz)	Integral
H4 e H6	1,20-1,40	m	9,06 (J <sub>2,3</sub> ) e 2,73 (J <sub>2,1</sub> )	2H
	1,29-2,48	m		2H
H2	3,77	dd		1H
H1	4,18	sl		1H
H5 e H3	5,27-5,36	m		2H
H <sub>arom.</sub>	7,03	s		2H
	7,09	s	2H	

**Tabela 51** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **40**

Tipo de carbono	δ/ppm
C4 e C6	35,8-36,8
C1, C2, C3 e C5	68,3-74,1
C <sub>arom.</sub>	109,9-146,1
C=O	166,2-166,7

**(1R,2S,3R,5R)-3,5-di-O-galoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 45****Rendimento:** 50% (0,6 g; 1,3 mmol)**Aspecto físico:** óleo incolor**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub>**MM:** 452,1[α]<sub>D</sub>: -72,7 (c, 0,11; CH<sub>3</sub>OH)**Tabela 52** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **45**

Ligações químicas	v (cm <sup>-1</sup> )
O-H (est.)	3407
C-H alif. (est.)	2940
C=O (est.)	1690-1603

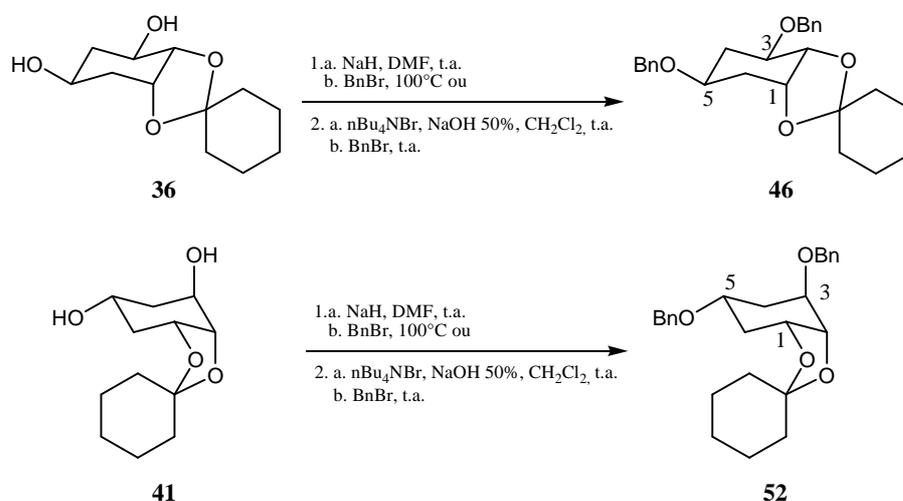
**Tabela 53** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **45**

Atribuição	δ/ppm	M	Integral
H4 e H6	1,26	sl	2H
	1,89	sl	2H
H2 e H1	3,89-3,97	m	2H
H5 e H3	5,22-5,30	m	2H
H <sub>arom.</sub>	7,01-7,06	m	4H

**Tabela 54** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **45**

Tipo de carbono	δ/ppm
C4 e C6	35,2-38,0
C1, C2, C3 e C5	64,5-74,0
C <sub>arom.</sub>	110,2-146,7
C=O	167,3-168,0

### 5.3.8 Métodos gerais para obtenção dos compostos **46** e **52**



#### Método 1

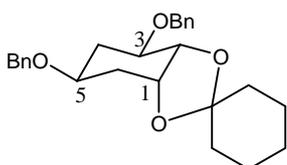
Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 1 mmol (0,228 g) do composto **36** ou **41** em 5 mL de DMF. Adicionou-se à mistura reacional 4 mmol (0,098 g) de hidreto de sódio 60% m/m e manteve-se a reação sob agitação magnética e a temperatura ambiente. Após 30 minutos, 4 mmol (0,684 g) de brometo de benzila foi adicionado, o balão foi acoplado a um condensador de refluxo e deixou-se sob agitação magnética e a temperatura de 100°C. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: Hexano/AcOEt 7:3 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após 72 horas de reação verificou-se o consumo completo do material de partida, porém grande concentração dos compostos monobenzyloxy. A reação foi interrompida e procedeu-se a extração com 50 ml de água destilada e três porções de 60 mL de éter etílico. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: Hexano/AcOEt, em gradiente de polaridade) conduzindo aos compostos **46** e **52**.

#### Método 2

Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 10 mmol (2,283 g) do diol **36** ou **41** em 40 mL de diclorometano. Adicionou-se à mistura reacional 2 mmol (0,65 g) de brometo de tetrabutylamônio e 19 mL de solução de hidróxido de sódio 50% v/v. Manteve-se a reação sob agitação magnética e a temperatura ambiente. Após 30 minutos, 40 mmol (4,79 mL) de brometo de benzila foi adicionado, mantendo a

reação sob vigorosa agitação magnética e a temperatura ambiente. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: Hexano/AcOEt 7:3 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após 96 horas, a reação foi interrompida e extraída com duas porções de 100 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: Hexano/AcOEt, em gradiente de polaridade) conduzindo aos compostos **46** e **52**.

**(1R,2S,3R,5S)-1,2-O-cicloexilideno-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano**  
**46**



**Rendimento:** método 1= 30% (0,1 g; 0,3 mmol)  
método 2= 90% (3,7 g; 9,0 mmol)

**Aspecto físico:** óleo incolor

**FM:** C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>

**MM:** 408,23

[α]<sub>D</sub>: +50 (c, 0,16; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Tabela 55** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **46**

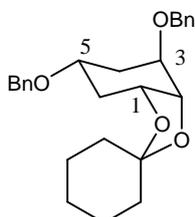
Ligações químicas	ν (cm <sup>-1</sup> )
C-H arom. (est.)	3060-3032
C-H alif. (est.)	2940-2857

**Tabela 56** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **46**

Tipo de carbono	δ/ppm
<u>CH</u> <sub>2</sub> cicloexilideno	23,9-34,9
C4 e C6	35,4-38,1
C1, C2, C3, C5 e CH <sub>2</sub> O	70,8-79,8
C cetálico	109,3
C arom.	127,7-138,8

**Tabela 57** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **46**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
$\text{CH}_2$ cicloexilideno , H4a e H6a	0,80-1,70	m		12H
H4e e H6e	2,3-2,5	m		2H
H3 e H5	3,50	sl		1H
	3,72	sl		1H
H2	4,02	t	6,6 ( $J_{2,3} = J_{2,1}$ )	1H
H1	4,38	sl		1H
$\text{CH}_2$ benzila	4,66	s		2H
	4,68	d	12,3 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
	4,76	d	12,3 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,29-7,33	sl		10H

**(1R,2S,3R,5R)-1,2-O-cicloexilideno-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano****52****Rendimento:** método 1= 20% (0,08 g; 0,2 mmol)

método 2= 53% (2,2 g; 5,3 mmol)

**Aspecto físico:** óleo incolor**FM:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4$ **MM:** 408,23 $[\alpha]_{\text{D}}$ : +29,2 (c, 0,48;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )**Tabela 58** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **52**

Ligações químicas	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
C-H arom. (est.)	3063-3030
C-H alif (est.)	2934-2858

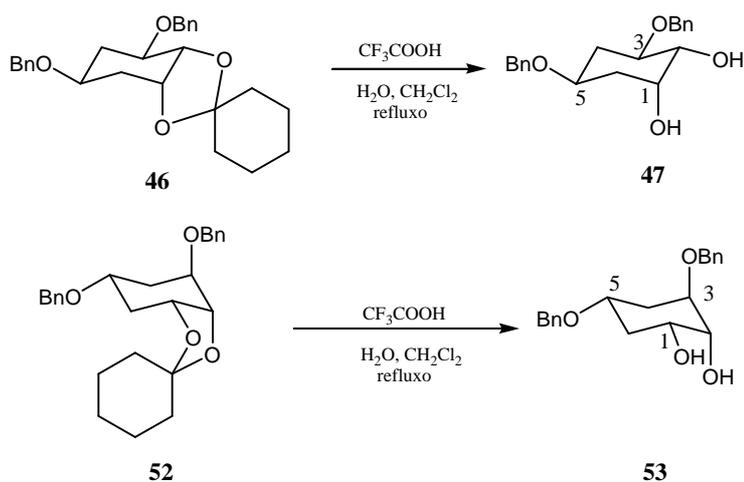
**Tabela 59** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **52**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	Integral
$\text{CH}_2$ cicloexilideno, H4 e H6	1,19-2,01	m	14H
H1, H2, H3 e H5	3,73	sl	1H
	3,97	sl	1H
	4,05	sl	1H
	4,28	sl	1H
$\text{CH}_2$ benzila	4,40-4,67	m	4H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,30	sl	10H

**Tabela 60** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **52**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\text{CH}_2$ cicloexilideno	23,9-33,3
C4 e C6	35,5-38,2
C1, C2, C3, C5 e $\text{CH}_2\text{O}$	70,1-77,1
C cetálico	109,3
C arom.	127,5-138,8

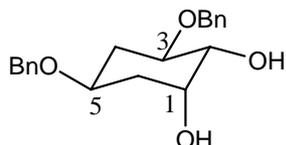
### 5.3.9 Método geral para obtenção dos diois **47** e **53**



Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 5 mmol (2,05 g) do composto **46** ou **52** em 20 mL de diclorometano. Adicionou-se à mistura reacional 2,5 mL de ácido trifluoroacético e 2 mL de água destilada. O balão foi acoplado a um condensador de

refluxo e deixou-se sob agitação magnética e refluxo. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: Hexano/AcOEt 7:3 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após 96 horas a reação foi interrompida e procedeu-se a extração com 60 mL de água destilada e duas porções de 100 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: Hexano/AcOEt, em gradiente de polaridade) conduzindo aos compostos **47** e **53**.

**(1R,2S,3R,5S)-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 47**



**Rendimento:** 72% (1,2 g; 3,6 mmol)

**Aspecto físico:** óleo incolor

**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

**MM:** 328,17

$[\alpha]_D$ : +140 (c, 0,1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Tabela 61** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **47**

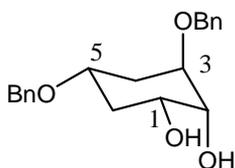
Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
O-H (est.)	3407
C-H arom. (est.)	3063-3030
C-H alif. (est.)	2930-2870

**Tabela 62** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **47**

Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
C4 e C6	35,2 e 36,1
C1, C2, C3, C5 e <u>C</u> H <sub>2</sub> O	68,5-76,4
C <sub>arom.</sub>	127,8-138,7

**Tabela 63** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **47**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
H4a e H6a	1,21-1,42	m		2H
H4e e H6e	2,33-2,41	m		1H
	2,54-2,60	m		1H
OH	2,62	s		1H
	2,91	s		1H
H2	3,52	dd	3,06 ( $J_{2,1}$ ) e 9,21 ( $J_{2,3}$ )	1H
H1, H3 e H5	3,59-3,67	m		1H
	3,79-3,86	m		1H
CH <sub>2</sub> benzila	4,14	sl		1H
	4,44	d	11,2 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
	4,55	s		2H
	4,70	d	11,2 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
H <sub>arom.</sub>	7,25-7,30	sl		10H

**(1R,2S,3R,5R)-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxícicloexano 53****Rendimento:** 79% (1,3 g; 4,0 mmol)**Aspecto físico:** óleo incolor**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>**MM:** 328,17 $[\alpha]_{\text{D}}$ : +77,8 (c, 0,18; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)**Tabela 64** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **53**

Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
O-H (est.)	3410
C-H arom. (est.)	3058-3030
C-H alif. (est.)	2930-2874

**Tabela 65** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **53**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
H4a e H6a	1,48-1,57	m		1H
	1,69-1,75	m		1H
H4e e H6e	2,15-2,29	m		2H
H5 e H1	3,60	dd	3,06 e 9,21	1H
	3,81	td	3,96 e 9,45	1H
H2 e H3	3,88	sl		1H
	4,04	sl		1H
CH <sub>2</sub> benzila	4,47	s		2H
	4,62	d	11,9 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
	4,68	d	11,9 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
H <sub>arom.</sub>	7,26-7,35	m		10H

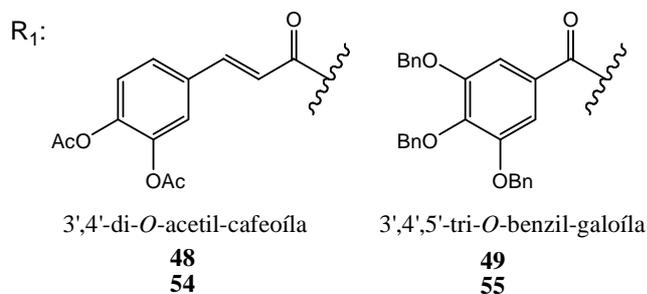
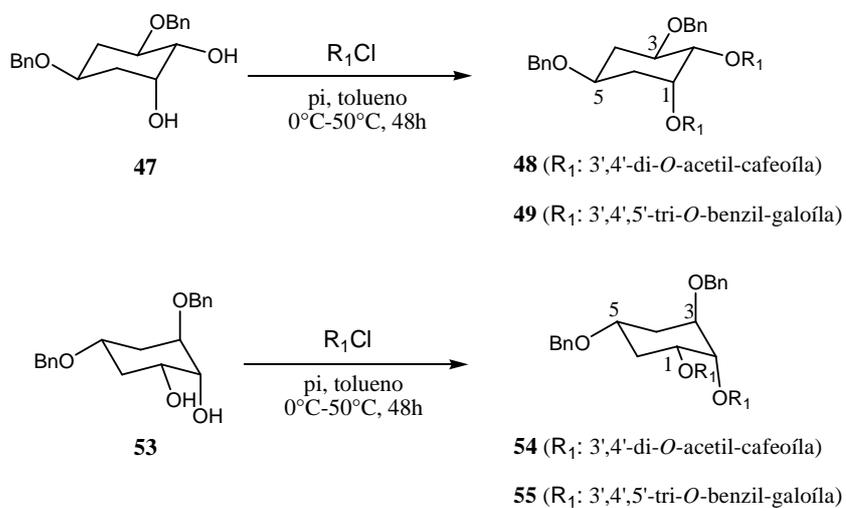
**Tabela 66** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **53**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
C4 e C6	32,8 e 34,0
C1, C2, C3, C5 e $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$	70,3-75,2
C <sub>arom.</sub>	127,6-137,7

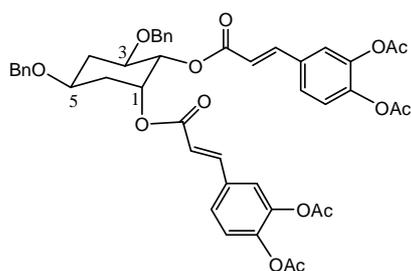
### 5.3.10 Método geral para obtenção dos ésteres **48**, **49**, **54** e **55**

Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 2,5 mmol (0,82 g) do diol **47** ou **53** em 7 mL de piridina anidra. Adicionou-se à mistura reacional, sob banho de gelo, uma solução de 10 mmol do cloreto de acila **30** ou **53** em 30 mL de tolueno anidro. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura de 50°C durante 48 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9,8:0,2 v/v; reveladores: U.V., lodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação a mistura reacional foi acidificada com solução de ácido clorídrico 4 mol/L até pH~3. Procedeu-se a extração com três porções de 100 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,8:0,2 v/v)

conduzindo aos compostos **48**, **49**, **54** e **55**.



**(1R,2S,3R,5S)-1,2-di-*O*-(3',4'-di-*O*-acetil)-cafeoil-3,5-di-*O*-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **48****



**Rendimento:** 71% (1,5 g; 1,8 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**FM:**  $\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{O}_{14}$

**MM:** 820,27

**P.F.:** 73°C

$[\alpha]_{\text{D}}$ : -206 (c, 0,32;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Tabela 67** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **48**

Ligações químicas	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
C-H arom. (est.)	3099
C-H alif. (est.)	2935-2872
C=O (est.)	1772-1717

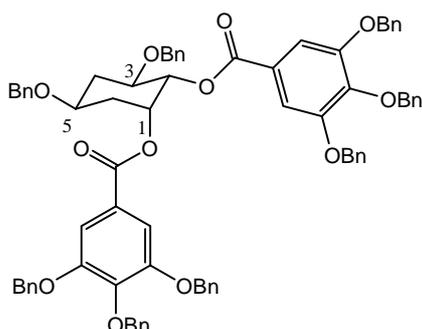
**Tabela 68** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **48**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\text{CH}_3$	20,8
C4 e C6	34,5 e 36,2
C1, C2, C3, C5 e $\text{CH}_2\text{O}$	69,4-75,2
$\text{C}_{\text{arom. e olefínico}}$	119,0-143,8
$\text{C}=\text{O}$	165,4-168,2

**Tabela 69** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **48**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	$J(\text{Hz})$	Integral
H4a e H6a	1,10-1,85	m		2H
$\text{CH}_3$	2,28-2,31	sl		12H
H4e e H6e	2,57	sl		2H
H3 e H5	3,76-3,94	m		2H
$\text{CH}_2$ benz.	4,56-4,71	m		4H
H2	5,13	dd	2,8 ( $J_{2,1}$ ) e 9,4 ( $J_{2,3}$ )	1H
H1	5,64	sl		1H
$\text{CHCOOR}$	6,34	d	16 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
	6,37	d	16 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,25-7,38	sl		16H
$\text{CHPh}$	7,54	d	16 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
	7,56	d	16 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H

**(1R,2S,3R,5S)-1,2-di-O-(3',4',5'-tri-O-benzil)-galoil-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **49****



**Rendimento:** 70% (2,1 g; 1,8 mmol)

**Aspecto físico:** óleo incolor

**FM:**  $\text{C}_{76}\text{H}_{68}\text{O}_{12}$

**MM:** 1172,47

$[\alpha]_{\text{D}}$ : -200 (c, 0,16;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Tabela 70** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **49**

Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
C-H arom. (est.)	3111-3030
C-H alif. (est.)	2928-2872
C=O (est.)	1760-1715

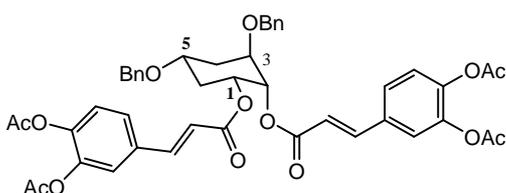
**Tabela 71** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **49**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H4a e H6a	1,60-1,90	m		2H
H4e e H6e	2,33-2,60	m		2H
H3 e H5	3,70	m		1H
	3,74	m		1H
CH <sub>2</sub> benz.	4,48-5,04	m		16H
H2	5,31	dd	2,6 ( $J_{2,1}$ ) e 9,0 ( $J_{2,3}$ )	1H
H1	5,77	sl		1H
H <sub>arom.</sub>	7,22-7,35	m		44H

**Tabela 72** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **49**

Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
C4 e C6	34,4 e 35,9
C-OR	69,8-75,3
C <sub>arom.</sub>	109,3-152,8
C=O	164,9 e 165,3

**(1R,2S,3R,5R)-1,2-di-O-(3',4'-di-O-acetil)-cafeoil-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidrocicloexano 54**



**Rendimento:** 75% (1,5 g; 1,9 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**FM:** C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>O<sub>14</sub>

**MM:** 820,27

**P.F.:** 66°C

$[\alpha]_D$ : +82,4 (c, 0,17; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Tabela 73** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **54**

Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
C-H arom. (est.)	3087-3100
C-H alif. (est.)	2933-2869
C=O (est.)	1770-1718

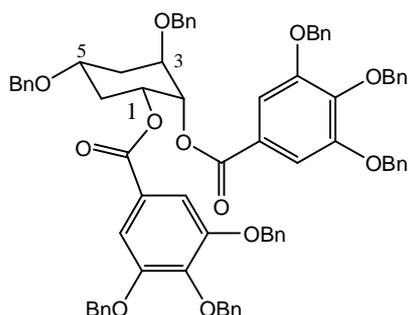
**Tabela 74** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **54**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H4, H6 e CH <sub>3</sub>	2,29	sl		16H
H3 e H5	3,88-3,95	m		2H
CH <sub>2</sub> benz.	4,50-4,71	m		4H
H1	5,30-5,42	dt	2,8( $J_{1,2} = J_{1,6e}$ ) e 11,0( $J_{1,6a}$ )	1H
H2	5,50	t	2,8( $J_{2,1}$ )	1H
CHCOOR	6,32	d	16,0	1H
	6,42	d	16,0	1H
H <sub>arom.</sub>	7,34	sl		16H
CHPh	7,61	t	16,0	2H

**Tabela 75** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **54**

Tipo de carbono	$\delta$ /ppm	Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
CH <sub>3</sub>	20,8	C <sub>arom.</sub> e olefínico	119,0-143,9
C4 e C6	32,2 e 32,6	COCH <sub>3</sub>	165,6-165,8
C-OR	68,9-74,2	COR	168,1-168,2

**(1R,2S,3R,5R)-1,2-di-O-(3',4',5'-tri-O-benzil)-galoil-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidrocicloexano **55****



**Rendimento:** 65% (1,9 g; 1,6 mmol)

**Aspecto físico:** óleo incolor

**FM:** C<sub>76</sub>H<sub>68</sub>O<sub>12</sub>

**MM:** 1172,47

$[\alpha]_D$ : -30,8 (c, 0,13; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Tabela 76** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **55**

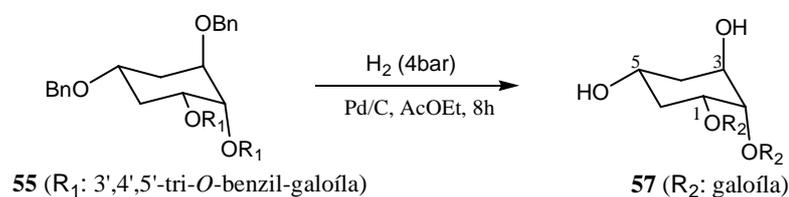
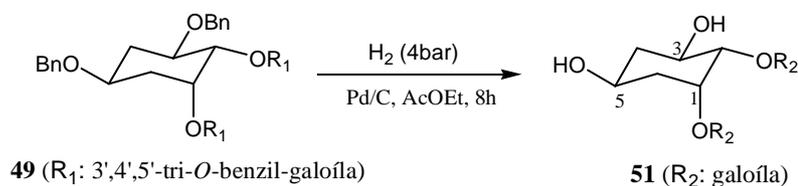
Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
C-H arom. (est.)	3109-3029
C-H alif. (est.)	2925-2877
C=O (est.)	1768-1717

**Tabela 77** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **55**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H4a e H6a	1,61	sl		2H
H4e e H6e	2,26-2,52	m		2H
H3 e H5	3,95-3,99	m		1H
<u>CH</u> <sub>2</sub> benz.	4,56-5,13	m		16H
H1	5,46	dt	3,1 ( $J_{1,2} = J_{1,6e}$ ) e 10,9 ( $J_{1,6a}$ )	1H
H2	5,63	t	3,1 ( $J_{2,1}$ )	1H
H <sub>arom.</sub>	7,21-7,31	m		44H

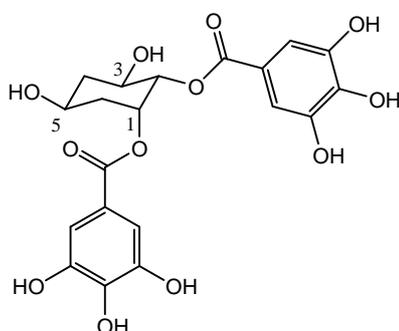
**Tabela 78** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **55**

Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
C4 e C6	29,9 e 32,7
C1, C2, C3, C5 e <u>CH</u> <sub>2</sub> O	69,7-75,2
C <sub>arom.</sub>	109,1-152,8
<u>C</u> =O	165,3

**5.3.11 Método geral para obtenção dos compostos 51 e 57**

Em um frasco do aparelho de Parr dissolveu-se 1,5 mmol (1,76 g) do composto **49** ou **55** em 20 mL de acetato de etila. Adicionou-se 0,30 gramas 10%Pd/C e hidrogênio gasoso a pressão de 4 bar. A mistura foi mantida sob agitação mecânica e a temperatura ambiente por 6 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 8,0:2,0 v/v; reveladores: U.V., lodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação a solução foi filtrada e o sólido lavado com 100 mL de metanol. A água mãe foi evaporada sob pressão reduzida conduzindo aos compostos **51** e **57**.

**(1R,2S,3R,5S)-1,2-di-O-galoil-1,2,3,5-tetraidroxícicloexano 51**



**Rendimento:** 93% (0,6 g; 1,4 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub>

**PF:** 180°C

**MM:** 452,10

$[\alpha]_D$ : -270,6 (c, 0,23; CH<sub>3</sub>OH)

**Tabela 79** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **51**

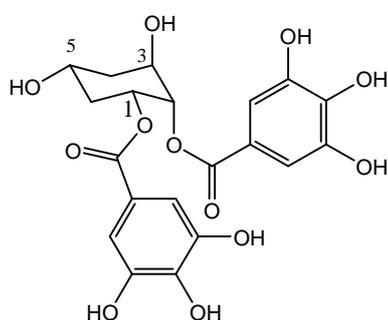
Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
OH (est.)	3385
C-H alif. (est.)	2995-2928
C=O (est.)	1699

**Tabela 80** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **51**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H4a e H6a	2,12-2,14	m		2H
H4e e H6e	2,52-2,81	m		2H
H3 e H5	4,55	m		1H
	4,70	m		1H
H2	5,77	dd	2,4 ( $J_{2,1}$ ) e 8,5 ( $J_{2,3}$ )	1H
H1	6,29	sl		1H
H <sub>arom.</sub>	7,90	s		4H

**Tabela 81** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **51**

Tipo de carbono	$\delta/\text{PPM}$
C4 e C6	30,6 e 38,8
C1, C2, C3 e C5	65,5-77,9
C <sub>arom.</sub>	110,7-150,7
<u>C</u> =O	166,9 e 167,8

**(1R,2S,3R,5R)-1,2-di-O-galoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 57****Rendimento:** 95% (0,6 g; 1,4 mmol)**Aspecto físico:** sólido branco**FM:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$ **PF:** 175°C**MM:** 452,10 $[\alpha]_{\text{D}}$ : +136,4 (c, 0,15;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )**Tabela 82** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **57**

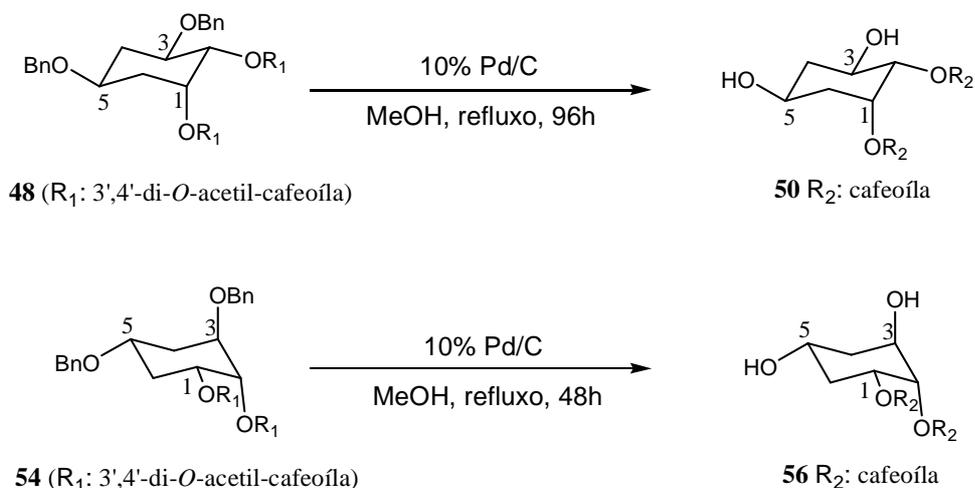
Ligações químicas	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
OH (est.)	3414
C-H alif. (est.)	2955-2853
C=O (est.)	1705

**Tabela 83** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **57**

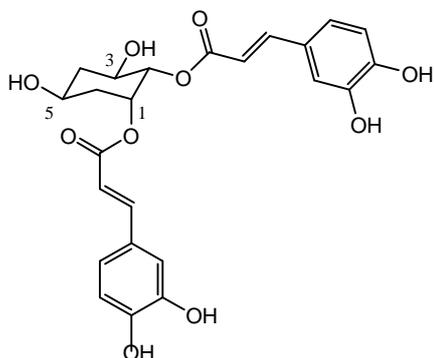
Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	Integral
H4 e H6	2,28-2,70	m	4H
H3 e H5	4,68	sl	1H
	4,86	sl	1H
H1 e H2	6,15	sl	1H
	6,24	m	1H
H <sub>arom.</sub>	7,87	s	2H
	7,94	s	2H

**Tabela 84** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **57**

Tipo de carbono	$\delta/\text{PPM}$
C4 e C6	37,7 e 39,2
C1, C2, C3 e C5	64,8-72,9
C <sub>arom.</sub>	110,7-148,2
<u>C</u> =O	167,0 e 167,2

**5.3.12 Método geral para obtenção dos compostos 50 e 56**

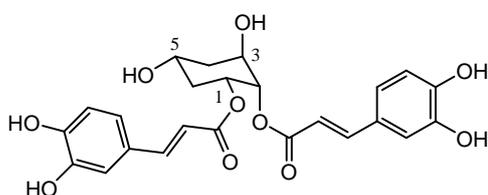
Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 0,15 mmol (0,13 g) do composto **48** ou **54** em 10 mL de metanol. Adicionou-se a mistura reacional 150 mg de Pd/C (10%). O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo. Acompanhou-se o desenvolvimento da mesma por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%, seguido de aquecimento). Após 96 horas, para o composto **48**, e 48 horas, para o composto **54**, interrompeu-se a reação e a solução foi filtrada e lavada com 100 mL de metanol. A água mãe foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v) conduzindo aos compostos **50** e **56**, respectivamente.

**(1R,2S,3R,5S)-1,2-di-O-cafeoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 50****Rendimento:** 60% (0,09 mmol; 43,0 mg)**Aspecto físico:** Sólido branco**FM:** C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>**MM:** 472,14**Tabela 85** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **50**

Atribuição	δ/PPM	M	J(Hz)	Integral
H4 e H6	0,88-1,69	m		4H
H3 e H5	4,06	sl		2H
H1 e H2	4,59	sl		1H
	5,58	sl		1H
CHCOOR	6,72	t	15,9	2H
H <sub>arom.</sub>	6,76-7,00	m		6H
CHPh	7,47	t	15,9	2H

**Tabela 86** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **50**

Tipo de carbono	δ/PPM
C4 e C6	38,3 e 42,5
C1, C2, C3 e C5	65,4-70,6
C <sub>arom.</sub> e olefínico	114,9-127,8
	145,1 e 147,4
C=O	

**(1R,2S,3R,5R)-1,2-O-cafeoil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 56****Rendimento:** 40% (0,06 mmol, 28,7 mg)**Aspecto físico:** Sólido branco**FM:** C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>**MM:** 472,14

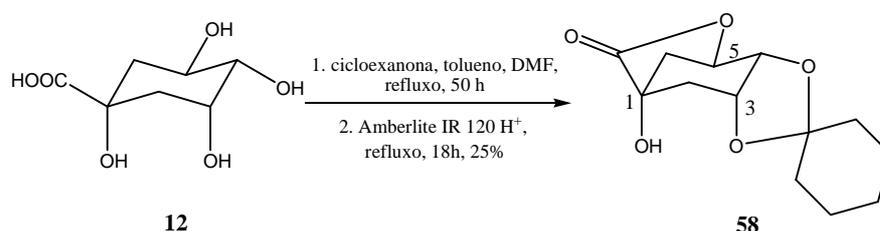
**Tabela 87** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **56**

Atribuição	$\delta/\text{PPM}$	M	J(Hz)	Integral
H4 e H6	1,17-2,01	m		4H
OH	2,64	s		2H
H3 e H5	4,03	m		2H
H1 e H2	5,13-5,28	m		2H
$\text{CHCOOR}$	6,10	d	15,9	1H
	6,22	d	16,0	1H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	6,61-6,96	m		6H
$\text{CHPh}$	7,37	d	15,9	1H
	7,48	d	16,0	1H

**Tabela 88** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **56**

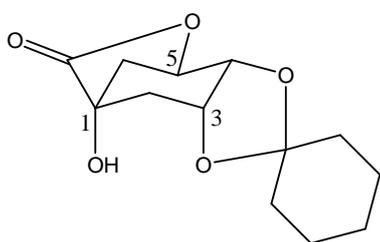
Tipo de carbono	$\delta/\text{PPM}$
C4 e C6	36,4 e 38,0
C1, C2, C3 e C5	65,2-72,4
$\text{C}_{\text{arom. e olefínico}}$	114,9-147,7
C=O	168,3 e 168,4

### 5.3.13 (1R,3R,4R,5R)-3,4-O-cicloexilideno-1,3,4,5-tetraidroxicicloexano-1,5-carbolactona **58**



Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 56,8 mmol (10,91 g) do ácido quínico **12** em 40 mL de tolueno anidro e 40 mL de DMF anidro. Adicionou-se à mistura reacional 237,0 mmol (36 mL) de cicloexanona. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a um sistema Dean-stark e a reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v; reveladores: Iodo e solução etanólica

de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após 50 horas sob refluxo, 14 g de resina amberlite IR-120(H<sup>+</sup>) foram adicionadas ao meio reacional, permanecendo o refluxo por 18 horas adicionais. Após o término da reação a resina foi filtrada e ao filtrado adicionou-se solução aquosa de bicarbonato de sódio (5% m/v) até pH~8. A solução reacional foi extraída com três porções de 200 mL de éter etílico. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: hexano/AcOEt em gradiente de polaridade) conduzindo ao composto **58**.



**Rendimento:** 25% (3,6 g; 14,2 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**FM:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

**PF:** 142°C (ref. <sup>46</sup>: 140°C)

**MM:** 254,12

[α]<sub>D</sub>: = -35,2 (c, 1,18; CHCl<sub>3</sub>)

Ref. <sup>46</sup>: -33,0 (c, 1,05; CHCl<sub>3</sub>)

**Tabela 89** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **58**

Ligações químicas	v (cm <sup>-1</sup> )
OH (est.)	3425
C-H alif. (est.)	2980-2849
C=O (est.)	1774

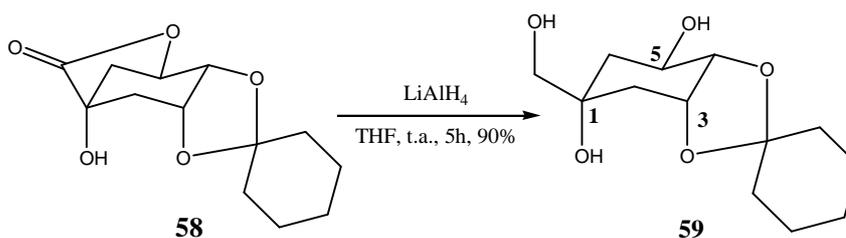
**Tabela 90** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **58**

Tipo de carbono	δ/ppm
<u>C</u> H <sub>2</sub>	23,6-38,4
C1, C3, C4 e C5	71,2-76,0
C <sub>acetálico</sub>	110,7
<u>C</u> =O	179,2

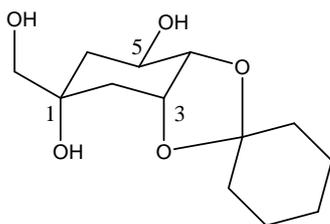
**Tabela 91** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **58**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
$\text{CH}_2$ cicloexilideno	1,21-1,90	m		10H
H2 e H6	2,18	dd	3,1 e 14,7	1H
	2,28-2,41	m		2H
	2,65	d	11,9	1H
OH	3,27	s		1H
H3	4,28-4,32	m		1H
H5	4,48	dt	2,9 ( $J_{5,6e}$ ) e 6,15 ( $J_{5,6a}=J_{5,4}$ )	1H
H4	4,74	dd	2,6 ( $J_{4,3}$ ) e 6,15 ( $J_{4,5}$ )	1H

### 5.3.14 (1R,3R,4R,5R)-3,4-O-cicloexilideno-1-hidroxi-1,3,4,5-tetrahidrocicloexano **59**



Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 10,0 mmol (2,28 g) da lactona **58** em 50 mL de THF anidro. Adicionou-se à mistura reacional 20,0 mmol (0,76 g) de hidreto de lítio-alumínio. A reação foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v; reveladores: iodo e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%, seguido de aquecimento). Após 5 horas interrompeu-se a reação e o excesso de hidreto foi destruído com acetato de etila. A solução foi filtrada e a água mãe extraída com acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida, conduzindo ao composto **59**.



**Rendimento:** 90% (2,3 g; 9,0 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**FM:** C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>

**PF:** 92°C (ref. <sup>46</sup>: 91°C)

**MM:** 258,15

[α]<sub>D</sub>= -68,3 (c, 1,3; CHCl<sub>3</sub>)

Ref. <sup>46</sup>: -64,0 (c, 1,6; CHCl<sub>3</sub>)

**Tabela 92** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **59**

Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
OH (est.)	3333-3427
C-H alif. (est.)	2864-2941

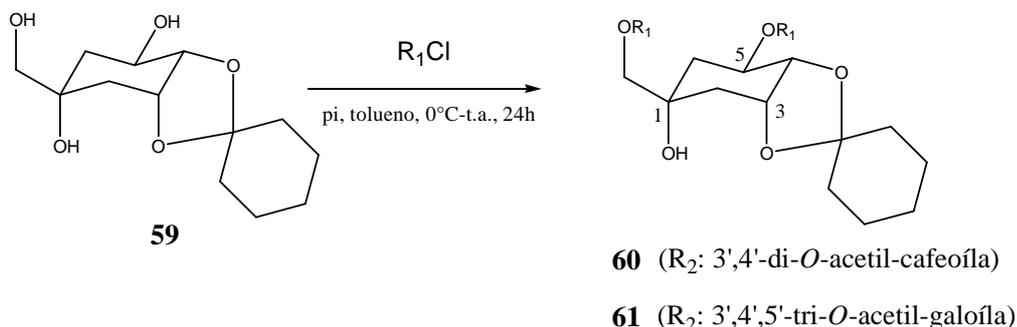
**Tabela 93** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **59**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H2, H6 e H <sub>cicloexilideno</sub>	1,43-2,26	m		14H
<u>CH</u> <sub>2</sub> OH	3,43	d	19,7 ( <i>J</i> <sub>geminal</sub> )	1H
	3,45	d	19,7 ( <i>J</i> <sub>geminal</sub> )	1H
H4 e H5	3,95	t	5,9	1H
	4,02-4,09	m		1H
H3	4,45	sl		1H

**Tabela 94** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **59**

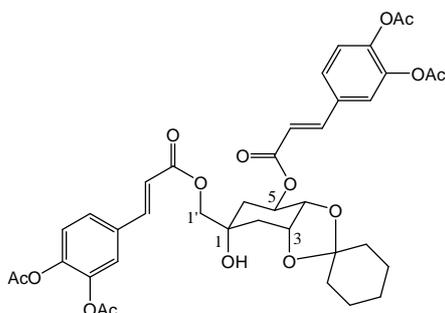
Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
C2 e C6 e CH <sub>2</sub> cicloexilideno	23,8-38,4
<u>CH</u> <sub>2</sub> OH, C1, C3, C4 e C5	69,3-79,9
C <sub>cetálico</sub>	110,0

### 5.3.15 Método geral para obtenção dos composto 60 e 61



Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 2 mmol (0,52 g) do triol **59** em 5 mL de piridina anidra. Adicionou-se à mistura reacional, sob banho de gelo, uma solução de 6 mmol do cloreto de acila **30** ou **32** em 30 mL de tolueno anidro. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 24 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9,8:0,2 v/v; reveladores: U.V., lodo e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação a mistura reacional foi acidificada com solução de ácido clorídrico 4 mol/L até pH~3. Procedeu-se a extração com três porções de 100 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,8:0,2 v/v) conduzindo aos compostos **60** e **61**.

#### (1R,3R,4R,5R)-3,4-*O*-cicloexilideno-5-*O*-(3',4'-di-*O*-acetil)-cafeoil-1-(3',4'-di-*O*-acetil)-cafeoiloximetil-1,3,4,5-tetraidroxicicloexano **60**



**Rendimento:** 70% (1,1 g; 1,4 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**FM:**  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_{15}$

**PF:** 70°C

**MM:** 750,25

$[\alpha]_{\text{D}} = +26$  (c, 0,31;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Tabela 95** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **60**

Ligações químicas	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
OH (est.)	3506
C-H arom. (est.)	3049
C-H alif. (est.)	2937-2862
C=O (est.)	1774-1715

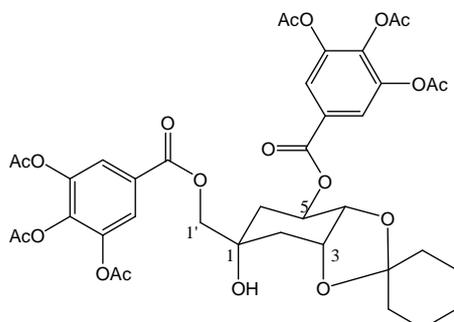
**Tabela 96** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **60**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
H2, H6 e $\text{CH}_2$ cicloexilideno	1,60-1,80	m		12H
$\text{CH}_3$	2,31	s		12H
H1', H3 e H4	4,09-4,20	m		3H
	4,54	sl		1H
H5	5,45	sl		1H
$\text{CHC=O}$	6,41	t	16,3	2H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,20-7,41	m		6H
$\text{CHPh}$	7,64	d	16,3	1H
	7,65	d	16,3	1H

**Tabela 97** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **60**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\text{CH}_3$	20,8
C2, C6 e $\text{CH}_2$ cicloexilideno	23,8-37,9
C1, C3, C4, C5 e C1'	70,9-76,4
C cetálico	110,6
C arom. e olefínico	118,8-143,8
$\text{COCH}_3$	165,8-166,6
$\text{COR}$	168,2-168,3

**(1R,3R,4R,5R)-3,4-O-cicloexilideno-5-O-(3',4',5'-tri-O-acetil)-galoil-1-(3',4',5'-tri-O-acetil)-galoiloximetil-1,3,4,5-tetraidroxicicloexano 61**



**Rendimento:** 50% (0,8 g; 1,0 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**FM:** C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>O<sub>19</sub>

**PF:** 74°C

**MM:** 814,23

$[\alpha]_D = +22.2$  (c, 0,18; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Tabela 98** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **61**

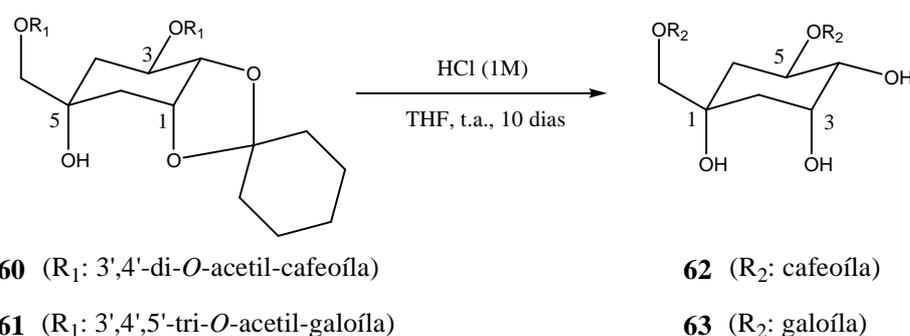
Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
OH (est.)	3468
C-H arom. (est.)	3070
C-H alif. (est.)	2930-2853
C=O (est.)	1782-1720

**Tabela 99** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **61**

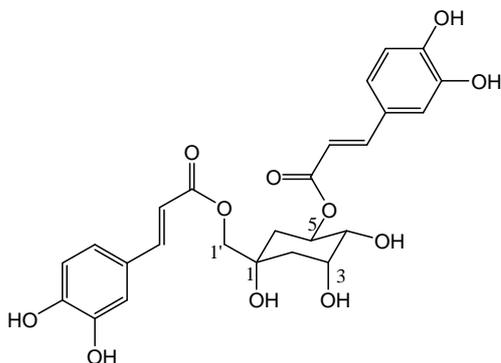
Atribuição	$\delta$ /ppm	M	Integral
H2, H6 e CH <sub>2</sub> cicloexilideno	1,23-2,10	m	14H
CH <sub>3</sub>	2,27-2,29	sl	18H
H1', H3 e H4	3,50	m	1H
	4,19-4,31	m	3H
OH	4,51	sl	1H
H5	5,54	m	1H
H <sub>arom.</sub>	7,80	s	2H
	7,81	s	2H

**Tabela 100** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **61**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\underline{\text{C}}\text{H}_3$	20,4-20,8
C2, C6 e $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ cicloexilideno	23,8-37,9
C1, C3, C4, C5 e C1'	64,6-76,4
C cetálico	110,7
C arom.	122,6-143,7
$\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	163,6 e 164,4
$\underline{\text{C}}\text{OR}$	166,6 e 166,9

**5.3.16 Método geral para obtenção dos composto **62** e **63****

Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 1,0 mmol do diéster **61** ou **62** em 10 mL de THF. Adicionou-se a mistura reacional 35 mL de solução de ácido clorídrico 1 mol/L e manteve-se a reação sob agitação magnética vigorosa a temperatura ambiente durante 10 dias. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 8:2 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação saturou-se a mistura reacional com cloreto de sódio e procedeu-se a extração com cinco porções de 100 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca usando-se sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v) conduzindo aos compostos **62** e **63**.

**(1R,3R,4R,5R)-1-cafeoiloximetil-5-O-cafeoil-1,3,4,5-tetraidroxicicloexano 62****Rendimento:** 58% (0,3 g; 0,6 mmol)**Aspecto físico:** sólido branco**FM:** C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>11</sub>**PF:** 121°C**MM:** 502,15 $[\alpha]_D = -38,5$  (c, 0,10; MeOH)**Tabela 101** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **62**

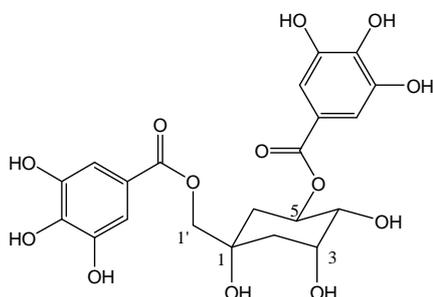
Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
OH (est.)	3414-3200
C-H alif. (est.)	2959-2854
C=O (est.)	1726-1691

**Tabela 102** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **62**

Tipo de carbono	$\delta$ /PPM	Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
C2 e C6	37,4 e 39,1	C aromático e olefínico	115,2-149,0
C1, C3, C4, C5 e C1'	71,1-74,3	C=O	167,6

**Tabela 103** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **62**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H2 e H6	1,29	sl		4H
H3 e H4	3,70	m		1H
	4,20	m		1H
H1'	4,06	s		2H
H5	5,43	m		1H
CHC=O	6,31	t	15,6	2H
H <sub>arom.</sub>	6,85-7,18	m		6H
CHPh	7,54	d	15,6	1H
	7,57	d	15,6	1H

**(1R,3R,4R,5R)-1-galoiloximetil-5-O-galoil-1,3,4,5-tetraidroxicicloexano 63****Rendimento:** 54% (0,3 g; 0,5 mmol)**Aspecto físico:** sólido branco**FM:** C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>13</sub>**PF:** 152°C**MM:** 482,11 $[\alpha]_D = -19,0$  (c, 0,21; MeOH)**Tabela 104** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **63**

Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
OH (est.)	3409-3210
C-H alif. (est.)	2965-2850
C=O (est.)	1733-1680

**Tabela 105** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **63**

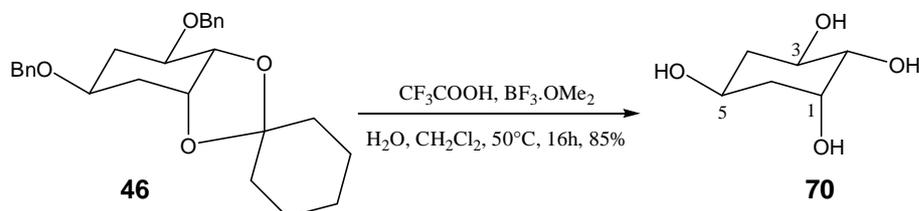
Tipo de carbono	$\delta$ /ppm	Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
C2 e C6	38,2 e 40,1	C aromático	110,7-148,2
C1, C3, C4, C5 e C1'	71,7-74,9	C=O	167,6

**Tabela 106** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **63**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	Integral
H2 e H6	2,2-2,6	m	4H
H3 e H4	4,67	sl	1H
	4,85	sl	1H
H1'	6,13	s	2H
H5	6,20	sl	1H
H <sub>arom.</sub>	7,86	s	2H
	7,92	s	2H

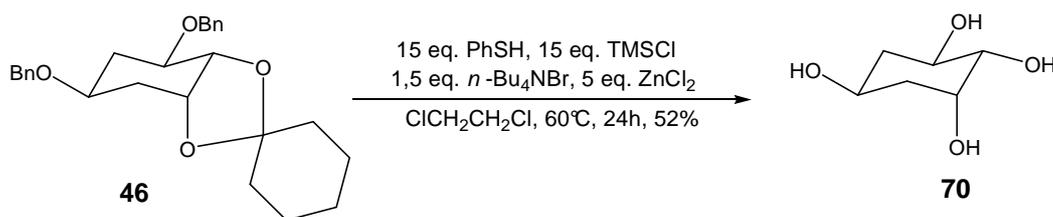
### 5.3.17 Preparação do (1R,2S,3R,5S)-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **70**

#### Método 1



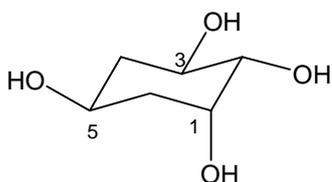
Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 0,5 mmol (0,20 g) do composto **46** em 6 mL de diclorometano. Adicionou-se a mistura reacional 15 gotas de ácido trifluoroacético, 8 gotas de água destilada e 2 gotas de  $\text{BF}_3$  meterato. A reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente. Acompanhou-se o desenvolvimento da mesma por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%, seguido de aquecimento). Após 16 horas, procedeu-se a extração com água destilada e diclorometano. A fase aquosa foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v) conduzindo ao composto **70**.

#### Método 2



Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 0,05 mmol (0,02 g) do composto **46** em 6 mL de dicloroetano. Adicionou-se a mistura reacional 0,075 mmol (0,02 g) de brometo de tetrabutilamônio, 0,25 mmol (0,03 g) de cloreto de zinco, 0,75 mmol (0,1 mL) de cloreto de trimetilsilila e 0,75 mmol (0,08 mL) de tiofenol. A reação foi mantida sob agitação magnética a  $60^\circ\text{C}$ . Acompanhou-se o desenvolvimento da mesma por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5 v/v; reveladores: U.V., Iodo e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%, seguido de aquecimento). Após 24 horas,

procedeu-se a extração com água destilada e diclorometano. A fase aquosa foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v) conduzindo ao composto **70**.



**Rendimento:** Método 1= 85% (0,06 g; 0,43 mmol)

Método 2= 52% (0,004 g; 0,03 mmol)

**Aspecto físico:** óleo incolor

**FM:** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>

**MM:** 148,07

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>= +15° (c, 0,52; metanol)

**Tabela 107** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **70**

Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
OH (est.)	3381
C-H alif. (est.)	2935

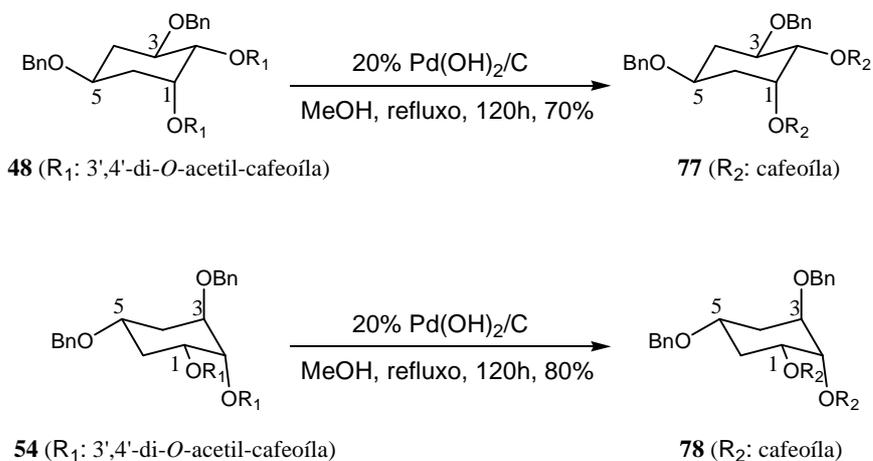
**Tabela 108** Dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **70**

Atribuição	$\delta$ /ppm	M	J(Hz)	Integral
H4 e H6	1,36-1,62	m		2H
	1,13-2,30	m		2H
H2	3,45-3,48	d	9,5 ( $J_{2,1}$ )	1H
H3 e H5	3,38-3,87	m		1H
	4,02-4,10	m		1H
H1	4,15	sl		1H

**Tabela 109** Dados do espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **70**

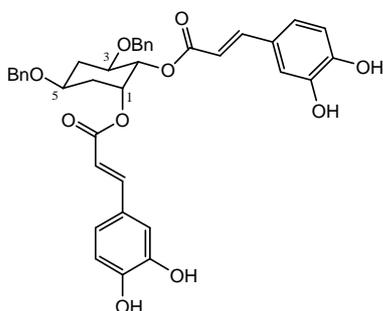
Tipo de carbono	$\delta$ /ppm
C4 e C6	38,5 e 40,5
C1, C2, C3 e C5	64,0-75,4

### 5.3.18 Método geral para obtenção dos compostos 77 e 78



Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 0,12 mmol do composto **48** ou **54** em 5 mL de metanol. Adicionou-se a mistura reacional 90 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20%. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo. Acompanhou-se o desenvolvimento da mesma por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v; reveladores: U.V., lodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após 120 horas, interrompeu-se a reação e a solução foi filtrada e lavada com 100 mL de metanol. A água mãe foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v) conduzindo aos compostos **77** e **78**.

#### (1R,2S,3R,5S)-1,2-di-*O*-cafeoil-3,5-di-*O*-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **77**



**Rendimento:** 70% (0,05 g; 0,08 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**FM:** C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>O<sub>10</sub>

**MM:** 652,23

**Tabela 110** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **77**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
H4, H6	1,26-1,28	sl		2H
	2,52-2,81	m		2H
H3 e H5	4,02-4,06	m		1H
	4,29-4,37	m		1H
$\text{CH}_2$ benz.	4,63	s		2H
	4,82	d	18,5 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
	4,86	d	18,5 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
H2	5,68	dd	2,9 ( $J_{2,1}$ ) e 9,0 ( $J_{2,3}$ )	1H
H1	6,13	sl		1H
$\text{CHCOOR}$	6,75	t	14,9	2H
H <sub>arom.</sub>	7,11-7,67	m		16H
$\text{CHPh}$	8,05	d	14,9	2H

**Tabela 111** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **77**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
C4 e C6	35,4 e 36,7
$\text{CH}_2$ benzílico, C1, C2, C3 e C5	69,9-75,8
C <sub>arom.</sub> e olefínico	115,2-150,0
C=O	167,3 e 167,7

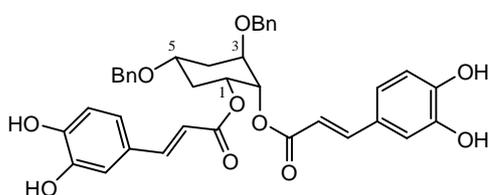
**(1R,2S,3R,5R)-1,2-di-O-cafeoil-3,5-di-O-benzil-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano 78****Rendimento:** 80% (0,06 g; 0,1 mmol)**Aspecto físico:** sólido branco**FM:**  $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$ **MM:** 652,23

Tabela 112 Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **78**

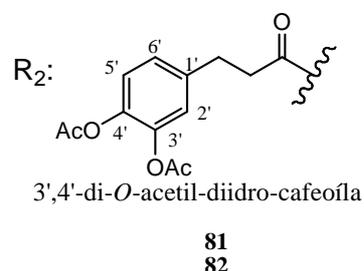
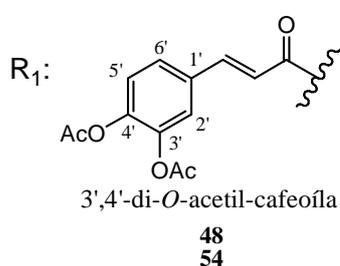
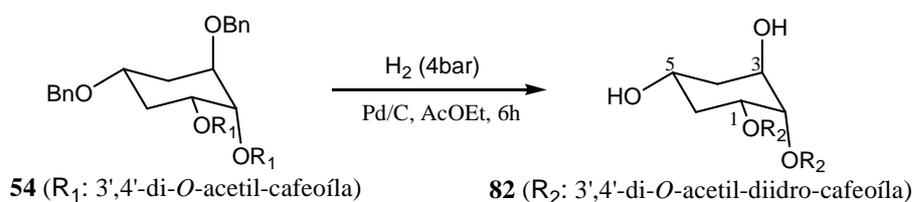
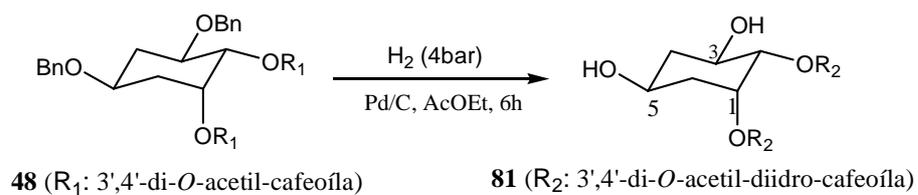
Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
H4 e H6	1,22-1,28	m		2H
	2,56-2,90	m		2H
H3 e H5	3,98-4,10	m		1H
	4,40-4,46	m		1H
$\text{CH}_2$ benzílico	4,55	s		2H
	4,77	d	18,0 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
	4,86	d	18,0 ( $J_{\text{geminal}}$ )	1H
H1 e H2	5,68	sl		1H
	5,92-6,13	m		1H
$\text{CHCOOR}$	6,72	d	15,3	1H
	6,74	d	15,3	1H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,01-7,73	m		16H
$\text{CHPh}$	7,92-8,02	d	15,3	2H

Tabela 113 Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **78**

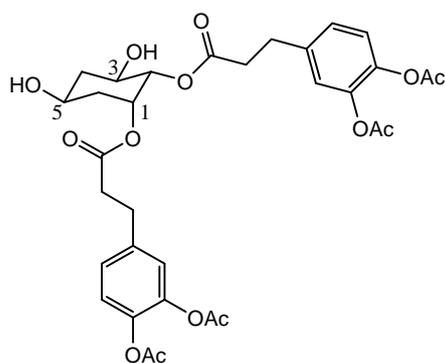
Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
C4 e C6	35,1 e 36,9
$\text{CH}_2$ benzílico, C1, C2, C3 e C5	68,9-74,2
$\text{C}_{\text{arom. e olefínico}}$	114,9-143,4
C=O	167,4 e 167,5

### 5.3.19 Método geral para obtenção dos compostos **81** e **82**

Em um frasco do aparelho de Parr dissolveu-se 0,4 mmol (0,3 g) do composto **48** ou **54** em 10 mL de acetato de etila. Adicionou-se 0,10 gramas de Pd/C 10% e hidrogênio gasoso a pressão de 4 bar. A mistura foi mantida sob agitação mecânica e a temperatura ambiente por 6 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9,0:1,0 v/v; reveladores: U.V., lodo e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação a solução foi filtrada e o sólido lavado com 100 mL de metanol. A água-mãe foi evaporada sob pressão reduzida conduzindo aos compostos **81** e **82**.



**(1R,2S,3R,5S)-1,2-di-*O*-(di-hidro-3',4'-di-*O*-acetil-cafeoil)-1,2,3,5-tetraidroxicicloexano **81****



**Rendimento:** 90% (0,2 g; 0,4 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 70°C

**FM:** C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>O<sub>14</sub>

**MM:** 644,21

$[\alpha]_D = -13,8$  (0,29; CH<sub>3</sub>OH)

**Tabela 114** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **81**

Ligações químicas	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
OH (est.)	3493
C-H alif. (est.)	2928-2856
C=O (est.)	1770-1738

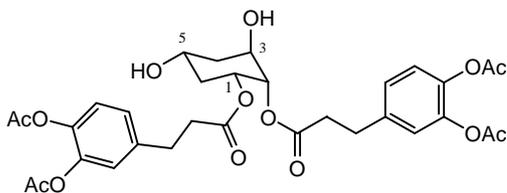
**Tabela 115** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **81**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	J(Hz)	Integral
H4 e H6	1,48-2,20	m		4H
$\text{CH}_3$	2,24-2,26	sl		12H
$\text{CH}_2\text{COOR}$	2,53-2,66	m		4H
$\text{CH}_2\text{Ph}$	2,87-2,95	m		4H
H3 e H5	3,00	sl		1H
	3,69-3,73	m		1H
H2	4,76	d	6,2( $J_{2,3}$ )	1H
H1	5,34-5,36	m		1H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,01-7,07	m		6H

**Tabela 116** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **81**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\text{CH}_3$	20,8
$\text{CH}_2$	30,2-35,4
C1,C2,C3 e C5	65,1-75,2
$\text{C}_{\text{arom.}}$	123,3-142,1
$\text{CO-CH}_3$	168,8 e 169,0
$\text{CO-R}$	171,8 e 172,3

**(1R,2S,3R,5R)-1,2-di-O-(di-hidro-3',4'-di-O-acetil-cafeoil)-1,2,3,5-tetraidrocicloexano 82**



**Rendimento:** 91% (0,2 g; 0,4 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 62°C

**FM:**  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_{14}$

**MM:** 644,21

$[\alpha]_{\text{D}} = -54,5$  (c, 0,11;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

**Tabela 117** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **82**

Ligações químicas	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
OH (est.)	3460
C-H alif. (est.)	2922-2853
C=O (est.)	1774-1734

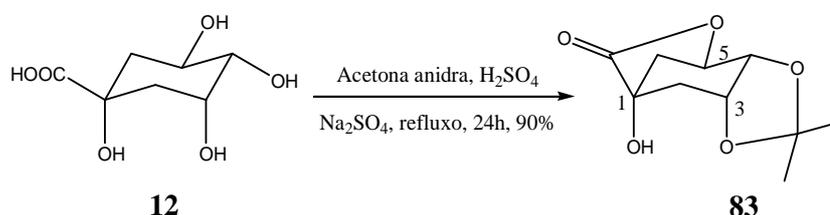
**Tabela 118** Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **82**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	Integral
H4 e H6	1,74-1,88	m	4H
$\text{CH}_3$	2,26	s	12H
$\text{CH}_2\text{COOR}$	2,59-2,62	m	4H
$\text{CH}_2\text{Ph}$	2,90-2,92	m	4H
H3 e H5	3,86-3,92	m	1H
	3,99-4,05	m	1H
H1 e H2	4,87-4,89	m	1H
	5,21-5,24	m	1H
$\text{H}_{\text{arom.}}$	7,03-7,08	m	6H

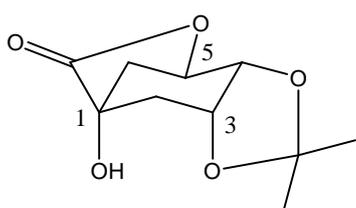
**Tabela 119** Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **82**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\text{CH}_3$	20,8
$\text{CH}_2$	30,2-35,8
C1,C2,C3 e C5	64,9-71,9
$\text{C}_{\text{arom.}}$	123,5-142,1
$\text{CO-CH}_3$	168,7 e 168,9
$\text{CO-R}$	171,9 e 172,1

### 5.3.20 Preparação do composto (1R,3R,4R,5R)-3,4-O-isopropilideno-1,3,4,5-tetrahidrocicloexano-1,5-carbolactona **83**



Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 26,6 mmol (5,12 g) do ácido quínico **12** em 200 mL de acetona anidra. Adicionou-se a mistura reacional 20 g de sulfato de sódio anidro e 0,2 mL de ácido sulfúrico concentrado. O balão foi conectado a um condensador de refluxo e a reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v; reveladores: U.V., lodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, seguido de aquecimento). Após 24 horas, o sulfato de sódio foi filtrado e com a água-mãe foi realizada uma extração com água destilada e acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi recristalizado em hexano, conduzindo ao composto **83**.



**Rendimento:** 90% (5,1 g; 23,9 mmol)

**Aspecto físico:** sólido branco

**PF:** 130°C (ref. <sup>36</sup>: 140°C)

**FM:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>

**MM:** 214,08

[α]<sub>D</sub> = -30,0 (c, 1,08; CHCl<sub>3</sub>)

Ref. <sup>36</sup>: -38 (c, 1,18; CHCl<sub>3</sub>)

**Tabela 120** Dados do espectro de IV (KBr) do composto **83**

Ligações químicas	v (cm <sup>-1</sup> )
OH (est.)	3430
C-H alif. (est.)	2980-2839
C=O (est.)	1778

Tabela 121 Dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **83**

Atribuição	$\delta/\text{ppm}$	M	$J(\text{Hz})$	Integral
$\text{CH}_3$	1,38	s		3H
	1,55	s		3H
H2 e H6	2,04-2,60	m		4H
H3	4,34-4,37	m		1H
H5	4,58	td	2,8( $J_{5,6e}$ ) e 6,0( $J_{5,6a}=J_{5,4}$ )	1H
H4	4,73	dd	2,8( $J_{4,3}$ ) e 6,0( $J_{4,5}$ )	1H

Tabela 122 Dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **83**

Tipo de carbono	$\delta/\text{ppm}$
$\text{CH}_3$	24,7 e 27,5
C2 e C6	35,7 e 39,1
C1, C3, C4 e C5	72,4-76,7
$\text{C}_{\text{cetálico}}$	110,9
$\text{C}=\text{O}$	180,1

## 6. Referências bibliográficas

1. De Melo, E. B.; Bruni, A. T.; Ferreira, M. M. C.; *Quím. Nova* **2006**, 29, 555.
2. De Souza, M. V. N.; De Almeida, M. V.; *Quím. Nova* **2003**, 26, 366.
3. De Souza, M. V. N.; *Acta. Farm. Bonaerense* **2005** 24, 291.
4. <http://w3.ufsm.br/mundogeo/geopolitica/more/aids.htm>, acessada em maio de 2007.
5. Anna, A.; *Digital comprehensive summaries of uppsala dissertations from the faculty of pharmacy* **2005**, 11.
6. [www.unaids.org](http://www.unaids.org), acessada em dezembro de 2009.
7. Souza, M. V. N.; Gonçalves, R. S. B.; Barreto, M. B.; Gomes, C. R. B.; *Revista Fitos* **2009**, 4, 87.
8. [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br), boletim epidemiológico 2009 acessado em dezembro de 2009.
9. [www.aids.gov.br/assistencia-diagnostico](http://www.aids.gov.br/assistencia-diagnostico), acessado em maio de 2010.
10. Peçanha, E. P.; Antunes, O. A. C.; Tamuri, A.; *Quím. Nova* **2002**, 25, No. 6b, 1108.
11. De Souza, M. V. N.; *Rev. Bras. Farm.* **2005**, 86, 112.
12. Robinson, W. E.; Reincke, M. G.; Abdem-Malek, S.; Jia, Q.; Chow, S. A.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 6326.
13. Dubey, S.; Satyanarayana, Y. D.; Lavania, H.; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 1159.
14. Robinson, W. E.; Cordeiro, M.; Mitchell, W. M.; Reincke, M. G.; Abdem-Malek, S.; Jia, Q.; Chow, S. A.; *Mol. Pharmacol.* **1996**, 50, 846.
15. Pommier, Y.; Marchand, C.; Neamati, N.; *Antiv. Res.* **2000**, 47, 139.
16. Kim, S. N.; Lee, J. Y.; Kim, H. J.; Shin, C.; Park, H.; Lee, Y. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1879.
17. Hwang, D. J.; Kim, S. N.; Choi, J. H.; Lee, Y. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1429.
18. Pluymers, W.; Neamati, N.; Pannecouque, C.; Fikkert, V.; Marchand, C.; Burke Jr, T. R.; Pommier, Y.; Schols, D.; De Clercq, E.; Debyser, Z.; Witvrouw, M.; *Mol. Pharmacol.* **2000**, 58, 641.
19. Lee, J. Y.; Yonn, K. J.; Lee, Y. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 4331.
20. Costi, R.; DiSanto, R.; Artico, M.; Roux, A.; Ragno, R.; Massa, S.; Tramontani, E.; La Colla, M.; Loddo, R.; Marongui, M. E.; Pani, A.; La Colla, P.; *Bioorg. Med. Chem.*

*Lett.* **2004**, *14*, 1745.

21. Xu, Y. W.; Zhao, G. S.; Shin, C. G.; Zang, H. C.; Lee, C. K.; Lee, Y. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3589.
22. King, P. J.; Ma, G.; Miao, W.; Jia, Q.; McDougall, B. R.; Reinecke, M. G.; Cornell, C.; Kuan, J.; Kim, T. R.; Robinson Jr, W. E.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 497.
23. Lin, Z.; Neamati, N.; Zhao, H.; Kiryu, Y.; Turpin, J. A.; Aberham, C.; Strebel, K.; Kohn, K.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; Debyser, Z.; Clercq, E. D.; Rice, W. G.; Pommier, Y.; Burke Jr, T. R.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1401.
24. Maurin, C.; Bailly, F.; Mbemba, G.; Mouscadet, G. F.; Cotelle, P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2978.
25. Charvat, T. T.; Lee, D. J.; Robinson, W. E.; Chamberlin, A. R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4552.
26. Sefkow, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1137.
27. Sotrifer, C. A.; Ni, H.; McCommon, J. A.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4109.
28. King, P. J.; Lee, D. J.; Reinke, R. A.; Victoria, J. G.; Beale, K.; Robinson Jr, W. E.; *Virology* **2003**, *306*, 147.
29. Lee, D. J.; Robinson Jr.; W. E.; *J. Virology.* **2004**, *78*, 5835.
30. Carnat, A.; Heitz, A.; Fraisse, D.; Carnat, A. P.; Lamaïsson, J. P. *Fitoterapia* **2000**, *71*, 587.
31. Maria, C. A. B.; Trugo, L. C.; Miranda, L. S. M.; *J. Food Composit. Anal.* **1999**, *12*, 289.
32. Li, Y.; But, P. P. H.; Ooi, V. E. C.; *Antiv. Res.* **2005**, *68*, 1.
33. Sefkow, M.; Kelling, A.; Schilde, U.; *Eur. J. Chem.* **2001**, 2735.
34. Huynh-Ba, T.; *Patente* **1995**, No. 5401858.
35. Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Marchetti, P.; Pollini, G. P.; Zarinato, V.; *Tetrahedron: Asym.* **1997**, *8*, 3515.
36. Baptistella, L. H. B.; Cerchiaro, G.; *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 665.
37. Ishiwwa, M.; Magishig, T.; Dutschman, I. E.; Parker, W. B.; Bodner, A. J.; Kilkuskie, R. E.; Cheng, Y.; Lee, K.; *J. Nat. Prod.* **1989**, *52(4)*, 762.
38. Shin, K.; Kim, I.; Park, Y.; , Ha, J.; Choi, J.; Park, H.; Lee, Y. S.; Lee, K.; *Biochem. Pharm.* **2004**, *68*, 2327.
39. Belin, F.; Barthélémy, P.; Ruiz, K.; Lacombe, J. M.; Pucci, B.; *Helvetica Chimica Acta* **2003**, *86*, 247.
40. Castellanos, L.; Cléophax, J.; Colas, C.; Gero, D. S.; Leboul J.; Mercier, D.;

Olesker, A.; Rolland, A.; Quiclet-Sire, B.; Sepulchre, A. M.; *Carbohydr. Res.* **1980**, 82, 283.

41. Lucchese, A. M.; Marzorati, L.; *Quím. nova* **2000**, 23(5), 641.

42. Couri, M.; R.; C. *Tese de doutorado*, UFMG, **2007**.

43. Shing, T. K. M.; Tai, V. W. F.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2017.

44. Nicolaou, K. C.; Pavia, M. R.; Seitz S. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104(7), 2027.

45. Murali, C.; Shashidhar, M. S.; Gopinath, C. S.; *Tetrah.* **2007**, 63, 4149.

46. Mercier, D.; Leboul, J.; Cléophax, J.; Gero, S. D.; *Carbohydr. Res.* **1971**, 20, 299.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)