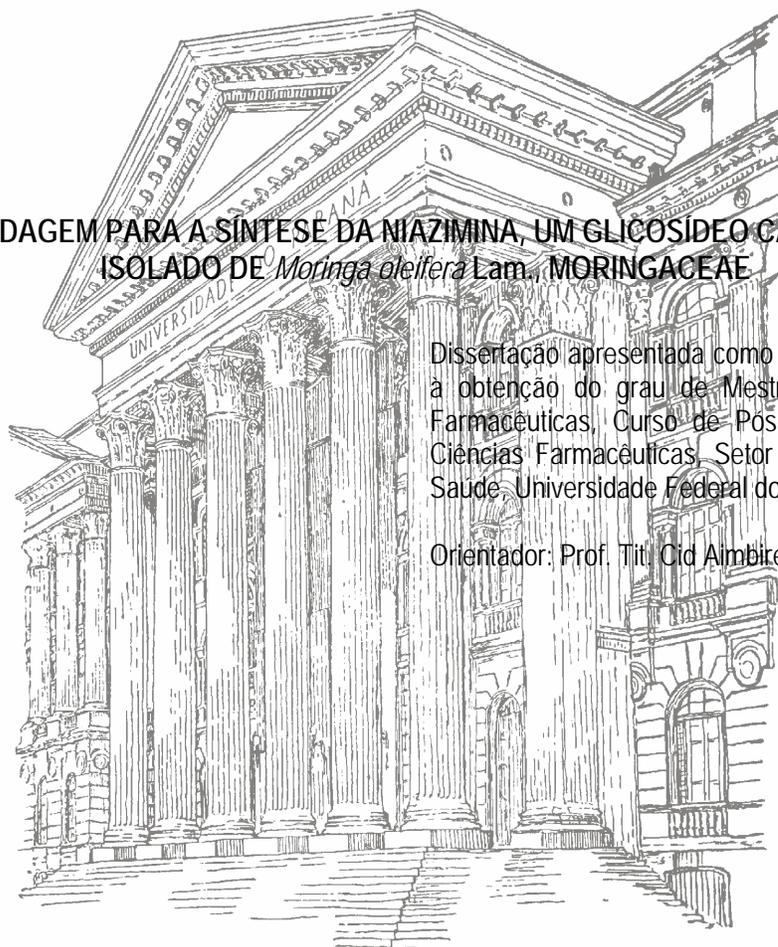


PATRICIA RIGLOSKI MENEZES

ABORDAGEM PARA A SÍNTESE DA NIAZIMINA, UM GLICOSÍDEO CARBAMATO
ISOLADO DE *Moringa oleifera* Lam., MORINGACEAE

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas, Curso de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Tit. Cid Ambré M. Santos



CURITIBA
2006

PATRICIA RIGLOSKI MENEZES

**ABORDAGEM PARA A SÍNTESE DA NIAZIMINA, UM GLICOSÍDEO CARBAMATO
ISOLADO DE *Moringa oleifera* Lam., MORINGACEAE**

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas, Curso de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Tit. Cid Aimbiré M. Santos

CURITIBA
2006

Aos meus pais,
Ana Lúcia e Olavo

NOTA BIOGRÁFICA

A autora graduou-se em Farmácia Industrial em 2003 pela Universidade Federal do Paraná. Durante a graduação foi bolsista de Iniciação Científica CNPq/PIBIC no Laboratório de Farmacognosia da UFPR desenvolvendo o projeto "Determinação da atividade antioxidante de plantas medicinais e aromáticas", cujos resultados conferiram à autora, por duas vezes, o primeiro lugar no VIII e X Eventos de Iniciação Científica. Esses resultados foram em parte publicados em *Fitoterapia* **2004**, 75, 398-400. Em 2003, atuou como Analista Técnica do Setor de Desenvolvimento Farmacotécnico - Laboratório Neoquímica, Anápolis - GO, durante sete meses e, em 2004, ingressou no mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas dessa mesma Universidade, onde desenvolveu o trabalho aqui apresentado. Os resultados parciais até então alcançados foram apresentados no V Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas, Ribeirão Preto, SP.

AGRADECIMENTOS

A toda a minha família que sempre me incentivou mesmo sem entender muito bem o que eu estava fazendo, em especial a minha irmãzinha Franciele.

A CAPES pela concessão da bolsa de mestrado que possibilitou a realização deste trabalho.

Ao Professor Cid Aimbiré de Moraes Santos por ter me acolhido em seu laboratório e ter sido meu um orientador durante todos estes anos.

Ao Professor Richard Brown, Universidade de Manchester, por ter fornecido os reagentes utilizados neste trabalho e pela realização de alguns dos espectros de ressonância magnética nuclear.

Ao Professor Alfredo Ricardo Marques de Oliveira por ter me ensinado mecanismos de reações orgânicas e pela imensa ajuda durante a realização deste trabalho.

Ao Professor Guilherme Sasaki, Departamento de Bioquímica - UFPR, e ao Dr. Anderson Barrison, Departamento de Química – UFPR, pela realização dos espectros de ressonância magnética nuclear.

A Maria do Rocio Baldon, minha querida Dona Maria, por toda a ajuda, carinho e amizade.

A Professora Mayumi Elisa Otsuka Sato pelo apoio, incentivo e amizade.

Ao meu amor, Plínio Cabrera Casarotto, por ter dividido comigo todas as alegrias e frustrações deste último ano, por ter me ajudado na bancada mesmo sem nunca ter feito uma coluna cromatográfica e, principalmente, por ter me apoiado sempre.

A Jane Manfron Budel por ter me apoiado, incentivado e especialmente, por ser minha amiga.

Aos grandes amigos que eu fiz no Laboratório de Farmacognosia: Wesley, Stella, Kely, Cátia, Larissa, Ingrid, Fabrício, Maria Cecília e Érica.

Aos meus amigos Rafael Soldi e Rogério Gariani por serem minha turma de mestrado.

A todas as pessoas que de alguma forma me ajudaram na realização deste trabalho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Prevalência de hipertensão sistólica isolada por idade e sexo observada em estudo realizado por Kannel e colaboradores.....	6
Figura 2:	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do 4-metoxifenilcarbamato de etila (69).....	28
Figura 3:	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do 4-metoxifenilcarbamato de etila (69).....	29
Figura 4:	(a) Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) e (b) espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do 4-hidroxifenilcarbamato de etila (70).....	31
Figura 5:	Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 4-metoxibenzilcarbamato de etila (72).....	33
Figura 6:	Espectro de correlação homonuclear (300 MHz, CDCl ₃) do 4-metoxibenzilcarbamato de etila (72).....	34
Figura 7:	Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do 4-metoxibenzilcarbamato de etila (72).....	35
Figura 8:	(a) Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) e (b) espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do 4-hidroxibenzilcarbamato de etila (73).....	36
Figura 9:	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do tri- <i>O</i> -2,3,4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (75).....	41
Figura 10:	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do tri- <i>O</i> -2,3,4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (75).....	42
Figura 11:	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-4- <i>O</i> -acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (76).....	45
Figura 12:	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-4- <i>O</i> -acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (76).....	46
Figura 13:	Espectro RMN acoplado ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-4- <i>O</i> -acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (76).....	47
Figura 14:	Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do α -L-ramnopiranosídeo de metila (82).....	53
Figura 15:	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-4- <i>O</i> -acetil- α -L-ramnopiranosídeo de metila (83).....	56
Figura 16:	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-4- <i>O</i> -acetil- α -L-ramnopiranosídeo de metila (83).....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Valores limite da pressão arterial.....	6
Tabela 2:	Otimização da reação de hidrogenólise do éter benzílico de 76 . Em todas as reações foi utilizado Pd/C 10% como catalisador.....	53
Tabela 3:	Reações testadas com o intuito de substituir o éter metílico e o isopropilideno do açúcar 83 por grupos éster cloroacetato.....	58
Tabela 4:	Dados de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) de 4-metoxifenilcarbamato de etila (69).....	62
Tabela 5:	Dados de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100MHz) de 4-metoxifenilcarbamato de etila (69).....	62
Tabela 6:	Dados de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) de 4-hidroxifenilcarbamato de etila (70).....	63
Tabela 7:	Dados de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100MHz) de 4-hidroxifenilcarbamato de etila (70).....	63
Tabela 8:	Dados de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) de 4-metoxibenzilcarbamato de etila (72).....	64
Tabela 9:	Dados de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75MHz) de 4-metoxibenzilcarbamato de etila (72).....	64
Tabela 10:	Dados de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) de 4-hidroxibenzilcarbamato de etila (73).....	65
Tabela 11:	Dados de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75MHz) de 4-metoxibenzilcarbamato de etila (73).....	65
Tabela 12:	Dados de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) de tetracetato de L-ramnose (47).....	66
Tabela 13:	Dados de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100MHz) de tetracetato de L-ramnose (47).....	66
Tabela 14:	Dados de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) de tri- <i>O</i> -2,3,4-acetil-L-ramnopiranosídeo de benzila (75).....	67
Tabela 15:	Dados de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100MHz) de tri- <i>O</i> -2,3,4-acetil-L-ramnopiranosídeo de benzila (75).....	68
Tabela 16:	Dados de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 100MHz) de 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-4- <i>O</i> -acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (76).....	69
Tabela 17:	Dados de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 400MHz) de 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-4- <i>O</i> -acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (76).....	69
Tabela 18:	Dados de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 400MHz) de α -L-ramnopiranosídeo de metila (82).....	70
Tabela 19:	Dados de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) de 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-4- <i>O</i> -acetil- α -L-ramnopiranosídeo de metila (83).....	71
Tabela 20:	Dados de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100MHz) de 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-4- <i>O</i> -acetil- α -L-ramnopiranosídeo de metila (83).....	71

LISTA DE QUADROS

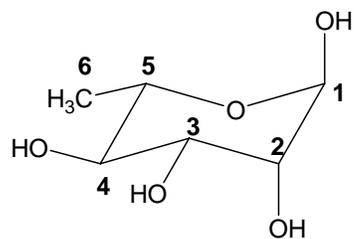
Quadro 1:	Principais classes de medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão, seus mecanismos de ação e principais representantes....	10
-----------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

[CH ₃ CO] ⁺	Íon acetílico
°C	graus Celsius
¹³ C	Isótopo 13 do carbono
¹ H	Hidrogênio
2K-1C	"Two kidney-one clip"
Ac	Acetila
AcCl	Cloroacetila
Ar	Aromático
Asp	Aspartato
Bn	Benzila
Bomba Na/H	Bomba de sódio/próton
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CGL	Cromatografia gás-líquido
CIC(O)OR	Cloroformato
COCH ₃	Acetila
COSY	"Correlation Spectroscopy"
<i>d</i>	Dupleto
Da	Dalton
DBU	1,8-diazobicyclo[5.4.0]unde-7-ene
DCM	Diclorometano
<i>dd</i>	Duplo dupleto
ECA	Enzima conversora de angiotensina
eq	Equivalente
Et	Etila
Gly	Glicina
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Multipleto
Me	Metila
MHz	Megahertz
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
OCH ₃	Metoxila
OH	Hidroxila
OMS	Organização Mundial da Saúde
p/p	Peso por peso
Pd/C	Paládio-carbono
Phe	Fenilalanina
<i>q</i>	Quarteto
quant	Quantitativo
R ₁ OC(S)SCH ₂ CO ₂ Na	<i>O</i> -alquil- <i>S</i> -carboximetil ditiocarbonato de sódio
RNH-COR	Grupo carbamato
RNH-CSR	Grupo tiocarbamato
RMN	Ressonância magnética nuclear
<i>s</i>	Singleto
Ser	Serina

<i>s</i> /	Singleto largo
<i>t</i>	Tripleto
TA	Temperatura ambiente
TfOH	Ácido trifluorometanossulfônico
Tyr	Tirosina
v/v	Volume por volume
δ	Deslocamento químico

SISTEMA DE NUMERAÇÃO



L-ramnose

RESUMO

Substâncias contendo grupos acila têm sido freqüentemente isoladas a partir de plantas, sendo que muitas delas apresentam atividades biológicas de interesse para a indústria farmacêutica. A niazimina A é um glicosídeo carbamato isolado das folhas de *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) capaz de reduzir a pressão arterial em cerca de 35 a 40% quando administrada por via endovenosa (3mg/kg). Uma rota sintética simples para a obtenção da niazimina A é apresentada. A porção aglicona (4-Hidroxibenzilcarbamato de etila) foi obtida a partir da 4-metoxibenzilamina em dois passos. A porção glicona (4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo) apresenta apenas um grupo acetila em C-4 e sua obtenção, através de reações de proteção e desproteção dos grupos hidroxilas da L-ramnose não pôde ser alcançada, após várias tentativas. Após a obtenção das porções glicona e aglicona, a glicosilação será alcançada por uma reação de acoplamento catalisada por trifluoreto de boro. A abordagem apresentada deve resultar em uma síntese eficiente para a niazimina A e pode ser também útil na síntese de estruturas análogas.

Palavras-chave: *Moringa oleifera*, Moringaceae, niazimina A, L-ramnose, pressão arterial, derivados acila

ABSTRACT

Substances with acyl groups have frequently been isolated from plants and many present biological activities of interest to the pharmaceutical industry. Niazimin A is a carbamate glycoside isolated from leaves of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) that reduces the arterial blood pressure about 35 to 40% on intravenous administration (3mg/kg). A simple proposal of a synthetic route for obtaining niazimin A is presented. The aglycone moiety (4-hydroxybenzylcarbamate) was obtained from 4-methoxybenzylamine in two steps. The glycone moiety (4-acetyl- α -L-rhamnopyranoside) has one acetyl group at C-4 and it was not successful, after several attempts through selective protection and deprotection reactions of the hydroxyl groups of L-rhamnose. However, the intermediate could not be obtained. After having the glycone and aglycone moieties, the glycosylation will be achieved by a coupling reaction catalysed by boron trifluoride. The approach presented should afford an efficient synthesis of niazimin A, and also be useful for obtaining analogous structures.

Keywords: *Moringa oleifera*, Moringaceae, niazimin A, L-rhamnose, blood pressure, acyl derivatives

INTRODUÇÃO

As plantas como fonte de novos medicamentos

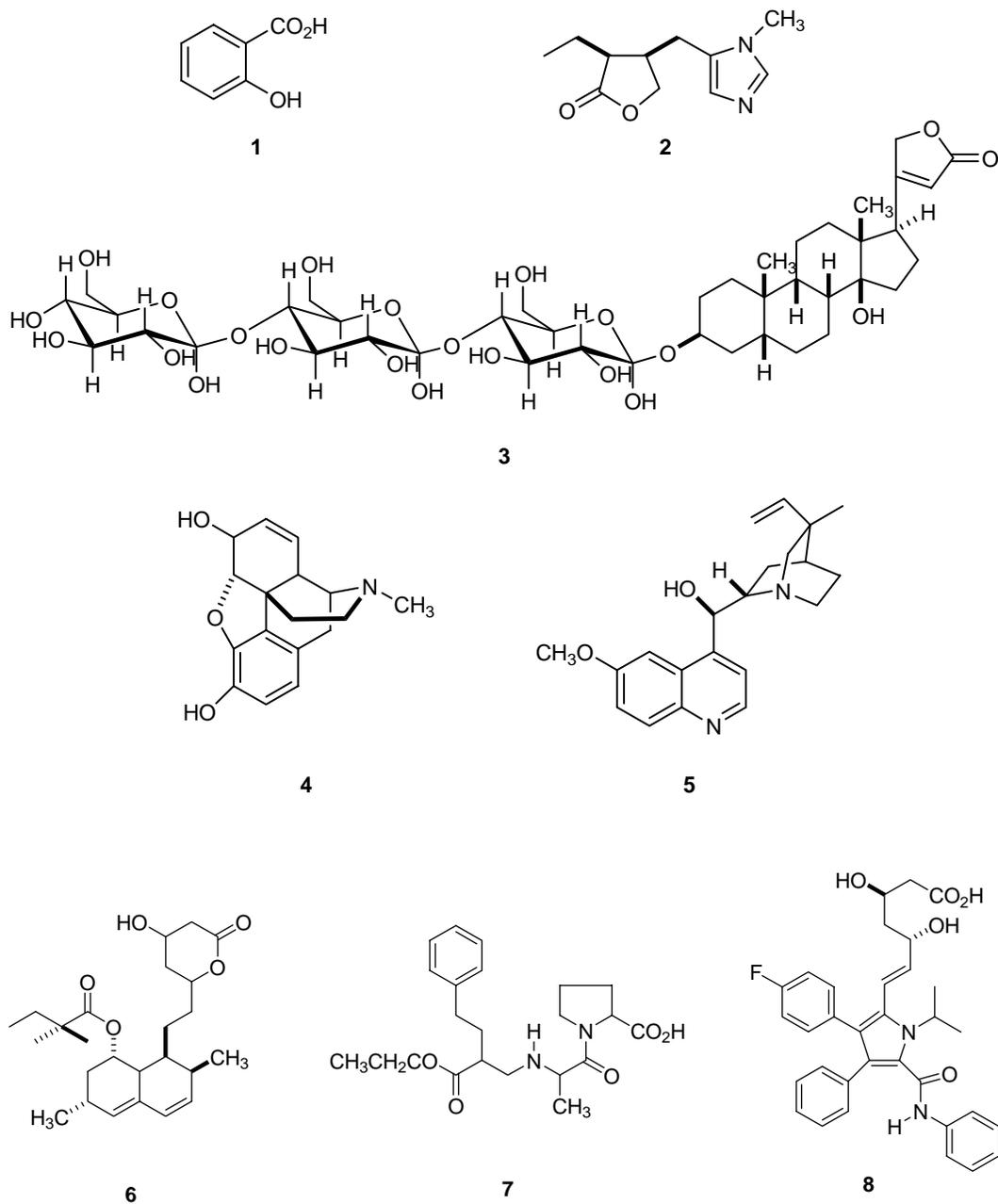
Durante eras, os seres humanos dependeram da natureza para suprir suas necessidades básicas, tais como alimentação, abrigo, vestuário, meio de transporte, fertilizantes, flavorizantes, fragrâncias e remédios.¹

As plantas formam a base de sofisticados sistemas de medicina tradicional existentes há milhares de anos. Ainda hoje, estes sistemas desempenham papel essencial no cuidado à saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, aproximadamente, 80% da população mundial depende, principalmente, dos medicamentos tradicionais para os cuidados primários à saúde.¹

Estudos químicos, farmacológicos e clínicos realizados a partir destes medicamentos tradicionais, os quais derivam predominantemente de plantas, foram a base para a descoberta de medicamentos, tais como o ácido salicílico (1), a pilocarpina (2), a digitoxina (3), a morfina (4) e a quinina (5).

Estima-se que, hoje em dia, cerca de 25% de todas os fármacos prescritos pelo mundo derivam de plantas. Dos 252 medicamentos considerados como básicos e essenciais pela OMS, 11% são originados, exclusivamente, de plantas e um número significativo são fármacos sintéticos obtidos a partir de precursores naturais.² Dos 520 novos fármacos aprovados entre os anos de 1983 e 1994, 39% eram produtos naturais ou derivados, sendo que 60 a 80% dos fármacos antibacterianos ou antitumorais derivavam de produtos naturais.³ Em 1999, dos vinte fármacos não-protéicas mais vendidos, nove eram derivados ou desenvolvidos a partir de resultados obtidos por produtos naturais – sinvastatina (6), lovastatina, enalapril (7), pravastatina, atorvastatina (8), augmentina, ciprofloxacina, claritromicina e ciclosporina – com vendas anuais combinadas superiores a U\$ 16 bilhões. Portanto, o uso de produtos naturais tem sido uma estratégia de sucesso na descoberta de novos medicamentos. Um fator importante a ser considerado é a singularidade química associada aos produtos naturais que é maior que em qualquer outra fonte: 40% dos produtos naturais publicados na base de dados *Dictionary of Natural Products* não apresentam uma síntese química descrita.⁴ Além disso, muitos produtos naturais são, relativamente, de baixa dimensão molecular (< 1000Da) e possuem propriedades semelhantes aos medicamentos, ou seja, podem ser absorvidos e metabolizados.^{4, 5} Frequentemente, as substâncias naturais bioativas

ocorrem como parte de uma família de moléculas relacionadas podendo-se isolar estruturas homólogas e obter informações sobre estrutura-atividade.⁵



Contudo, o uso do potencial de plantas superiores como fonte de novos fármacos é, ainda, pouco explorado.² Avalia-se que apenas 5 a 15% das aproximadamente

250.000 espécies de vegetais superiores tenham sido investigados com relação a presença de substâncias bioativas.⁶

A descoberta de novos fármacos é um processo complexo e interdisciplinar que envolve áreas da química, farmacologia e medicina.³ Neste processo três diferentes abordagens são utilizadas: a tradicional, a empírica e a molecular.⁵ O caminho a ser escolhido depende dos objetivos de cada projeto sendo que estratégias diferentes podem resultar em um medicamento fitoterápico ou em um componente ativo isolado.²

A abordagem tradicional faz uso do material encontrado por tentativa e erro através dos anos por diferentes culturas e sistemas de medicina.⁵ Informações sobre como a planta é usada por um grupo étnico são muito importantes. Assim como, o preparo pode indicar qual o melhor método de extração, a formulação utilizada resulta em informações sobre a atividade farmacológica, administração oral *versus* não-oral e indica doses a serem testadas.²

A abordagem empírica é construída pela compreensão dos processos fisiológicos e, freqüentemente, desenvolve-se um agente terapêutico a partir de uma molécula modelo de ocorrência natural.⁵

A abordagem molecular, por sua vez, é baseada na disponibilidade ou compreensão do alvo molecular relacionado ao agente medicinal. Com o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular e avanços na genômica, a grande parte das novas fármacos são baseadas neste tipo de abordagem.⁵

Entretanto, uma abordagem multidisciplinar abrangendo a geração de diversidade molecular a partir de fontes naturais, associada a metodologias sintéticas combinatórias ou totais, incluindo a manipulação das rotas biossintéticas, resulta em uma melhor estratégia para o desenvolvimento e descoberta de fármacos.⁷

Substâncias naturais podem, também, ser utilizadas como moléculas modelo, permitindo o desenho e planejamento racional de novos fármacos (a maioria das classes de fármacos disponíveis, atualmente, ou contem produtos naturais ou tem os mesmos como modelo), assim como o desenvolvimento de sínteses biomiméticas e a descoberta de novas propriedades terapêuticas que não foram ainda, atribuídas a substâncias conhecidas.^{2,8}

Síntese de produtos naturais

A síntese de produtos naturais teve seu início quando, em 1828, Friedrich Wöhler sintetizou a uréia a partir do cianato de amônio. Hoje em dia, a síntese de produtos

naturais, tanto total quanto parcial (semi-síntese), é um importante campo de investigação, pois compreende a geração de novos conhecimentos científicos e a aplicação prática de metodologias já existentes.

O campo da síntese de produtos naturais tem sido reconhecido com o Prêmio Nobel de Química com certa periodicidade ao longo da existência deste prêmio. Entre estes prêmios podemos citar aqueles dados a:

- E. Fischer, em 1902, pelo trabalho na síntese de açúcares e purinas;
- H. Fischer, em 1930, por sua pesquisa sobre a constituição da haemina e clorofila, especialmente, por sua síntese da haemina;
- R. Robinson, em 1947, por suas investigações sobre produtos naturais de importâncias biológica, especialmente os alcalóides;
- R. B. Woodward, em 1965, por suas realizações em síntese orgânica; e
- E. J. Corey, em 1990, pelo desenvolvimento de teoria e metodologia na área de síntese orgânica.⁹

A síntese de produtos naturais tem propiciado grande oportunidade para a obtenção de moléculas, pequenas e simples, biologicamente ativas. Moléculas altamente funcionalizadas de isolamento difícil ou que são produzidas na planta em pequenas quantidades, podem ser obtidas em quantidades suficientes através de síntese para a realização de estudos farmacológicos posteriores.¹⁰ Além disso, a síntese de um produto natural fornece prova irrefutável para a confirmação da estrutura proposta de substâncias isoladas.⁹

As indústrias farmacêuticas apresentam grande interesse pelo estudo da síntese de produtos naturais. Neste contexto, o desenvolvimento destas sínteses está voltado para a obtenção de rotas eficientes, com reduzido número de passos e usando matérias primas de baixo custo, incluindo a preparação de análogos simples e produtos naturais modificados quimicamente para serem comparados com seus originais naturais.¹⁰

Com o intuito de otimizar as rotas sintéticas propostas para a obtenção de produtos naturais, reações que ocorrem naturalmente têm sido imitadas *in vitro* utilizando-se microrganismos, enzimas, cultura de tecidos e técnicas de biologia molecular.¹⁰ Abordagens biomiméticas também têm sido utilizadas na síntese de diversas substâncias onde o número de passos é reduzido e o rendimento da síntese é maior.¹¹

Hipertensão arterial

A pressão arterial é a força ou tensão que o sangue exerce contra as paredes de seus vasos. Esta força é gerada pelo coração em sua função de bombeamento e pode ser modificada produzindo um aumento na tensão. A hipertensão é, na verdade, a manifestação de um processo multifatorial, em cuja patologia estão implicados numerosos fatores genéticos (isto é, uma série de defeitos genéticos diferentes onde cada um tem a elevação da pressão arterial como uma das expressões fenotípicas) e ambientais (ingestão de sal, obesidade, profissão e ingestão de álcool) que determinam mudanças estruturais do sistema cardiovascular, produzindo o estímulo hipertensivo e iniciando o dano cardiovascular.^{12, 13}

Quando se diz que uma pessoa tem hipertensão (ou “pressão alta”), significa que sua pressão arterial média é maior que o limite superior da faixa aceita da normalidade.¹⁴ Uma classificação comumente utilizada para qualificar a pressão arterial em adultos maiores de dezoito anos e idosos é aquela apresentada na Tabela 1.¹⁵

Inquéritos, de base populacional, realizados em algumas cidades brasileiras apontam uma alta prevalência de hipertensão arterial. Utilizando-se como critério de diagnóstico de hipertensão arterial valores iguais ou superiores a 140/90mmHg, as taxas de prevalência na população urbana adulta brasileira em estudos selecionados variam de 22,3% a 43,9%,¹⁶ sendo que esta prevalência aumenta com a idade (Figura 1).^{15, 17} Os indivíduos negros são afetados pela hipertensão cerca de duas vezes mais do que os brancos e parecem ser mais vulneráveis às suas complicações.¹⁵ Em mulheres a prevalência está intimamente relacionada à idade ocorrendo um aumento substancial após cinquenta anos de idade (Figura 1), presumivelmente relacionado com as mudanças hormonais da menopausa, embora o mecanismo não seja claro.¹³

Tabela 1: Valores limite da pressão arterial.

Categoria	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Normal	< 130	< 85
Normal-alta	130 – 139	85 - 89
Hipertensão		

Estágio 1 (leve)	140 – 159	90 – 99
Estágio 2 (moderada)	160 – 179	100 – 109
Estágio 3 (grave)	180 – 209	110 – 119
Estágio 4 (muito grave)	> 210	> 120

Fonte: 5º Relatório da *Joint National Comitee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*.

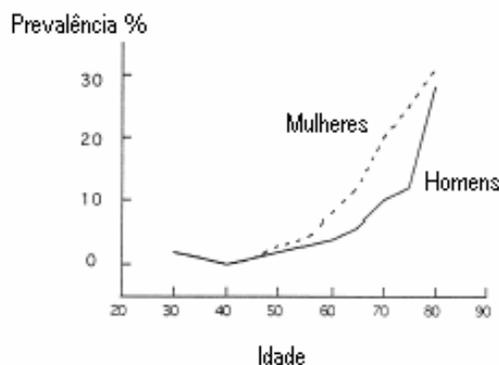


Figura 1: Prevalência de hipertensão sistólica isolada por idade e sexo observada em estudo realizado por Kannel e colaboradores.¹⁷

Aproximadamente 90 a 95% de todas as pessoas hipertensas apresentam “hipertensão essencial”. Esta expressão significa simplesmente que a pressão é de origem desconhecida.^{14, 18} Dos 5 a 10% restantes, a maior parte é secundária à doença renal ou, com menor frequência, à estenose da artéria renal, geralmente por uma placa ateromatosa (placa focal elevada no interior da íntima do vaso com centro lipídico e uma cápsula fibrosa).¹⁵

Pode-se considerar a existência de três fatores determinantes para o desenvolvimento da hipertensão arterial:

1. A predisposição hereditária;
2. Fatores ambientais, psicossociais, fatores nutritivos (consumo de cloreto de sódio, cálcio, potássio e magnésio, excessiva ingestão calórica e alcoólica), cuja importância vai depender da sensibilidade genética de cada indivíduo;
3. Adaptação da estrutura cardiovascular em resposta a elevação da tensão durante o desenvolvimento da enfermidade.¹²

A hipertensão arterial é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, explicando 40% das mortes por acidente vascular encefálico e 25% daquelas doenças causadas por doença arterial coronariana.¹⁶

O tratamento da hipertensão

As diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde/Sociedade Internacional de Hipertensão e pelo Comitê Nacional Norte-Americano concordam que a hipertensão é um problema de saúde pública, devendo a mesma ser tratada incondicionalmente sendo que o tratamento deve iniciar o mais cedo possível e continuar por toda a vida do indivíduo.¹⁹

Um dos componentes principais do tratamento de um paciente com hipertensão é a decisão de qual fármaco a ser utilizado. Esta decisão deve ser tomada tendo como base a melhor evidência disponível de eficácia, isto é, a capacidade que o fármaco possui de prevenir efeitos adversos que são importantes para o paciente.²⁰ Porém, como a maioria absoluta dos hipertensos apresenta hipertensão essencial – ou seja, a sua causa é desconhecida – o tratamento é apenas sintomático.¹⁸

A estratégia básica para o tratamento da hipertensão consiste, inicialmente, de mudanças no estilo de vida seguido por monoterapia e, então, na maioria dos casos, por tratamento combinado (Esquema 1). A manutenção do tratamento com o fármaco escolhido, a substituição por outro fármaco ou a mudança para um tratamento combinado deve ser determinada pela estratégia “espere-e-veja” baseado no freqüente registro da pressão arterial e do monitoramento cuidadoso do paciente.¹⁹

Cinco classes de medicamentos possuem sua eficácia anti-hipertensiva, segurança e tolerância bem descritas. Estes fármacos são os diuréticos tiazídicos, β -bloqueadores, inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), bloqueadores de canais de cálcio e α_1 -bloqueadores (Quadro 1).¹⁹

O uso de plantas medicinais no tratamento da hipertensão arterial

A partir de uma perspectiva histórica, a produção de medicamentos e o tratamento farmacológico de doenças começaram com o uso de plantas medicinais. Até 1800, quando a medicina entrou na era científica, a medicina tradicional que se utilizava das plantas era considerada inquestionável para todos os livros de farmacologia. Só com o advento da chamada “ciência médica” é que a fitoterapia foi considerada uma modalidade alternativa.²¹

A hipertensão não é considerada indicação primária para fitoterapia. Todavia, algumas medicações vegetais são adequadas como terapia de apoio em pacientes com pressão sanguínea alta.²¹ Assim, as plantas medicinais com indicação anti-hipertensiva são recomendadas nos casos de hipertensão leve a moderada e seus mecanismos de ação concentram-se em seu potencial vasodilatador.

Passo 1

Abordagem não-farmacológica – restrição de sódio, restrição de álcool, controle de peso, controle de outros fatores de risco cardiovascular



Passo 2

Diurético ou β -bloqueador ou bloqueador de canal de cálcio ou inibidor da ECA



Esquema 1: Tratamento passo a passo da hipertensão sugerido pelas diretrizes do Comitê Nacional Norte-Americano (1988). Pode-se considerar a terapia de passos anteriores. Abordagens não-farmacológicas devem ser contínuas.¹⁹

Quadro 1: Principais classes de medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão, seus mecanismos de ação e principais representantes.

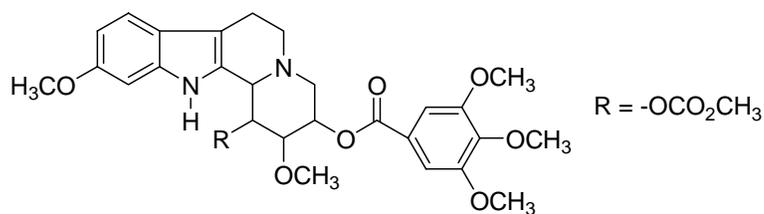
Classe do medicamento	Mecanismo de ação	Fármaco
Diuréticos tiazídicos	Vasodilatadores diretos.	Hidroclorotiazida
β -bloqueadores	Reduzem o débito cardíaco, reduzem o volume sistólico, reduzem a frequência	Atenolol Metoprolol

	cardíaca, inibem a secreção de renina, possuem efeito simpatomimético central, estimulam a produção de cininas, estimulam a liberação do peptídeo natriurético atrial.	
Inibidores da ECA	Inibem a produção da Angiotensina II, um potente vasoconstritor. Inibem o sistema de degradação das bradicininas, estimulando a biodisponibilidade de prostaciclina e óxido nítrico (NO) que conferem propriedades vasodilatadoras periféricas.	Captopril Enalapril Lisinopril Ramipril
Bloqueadores de canais de cálcio	Diminuem a contratilidade miocárdica e o tônus da musculatura lisa, induzindo vasodilatação e um certo efeito depressor da ação cardíaca.	Nifedipina Amlodipina Nicardipina
α_1 -bloqueadores	Bloqueiam a ligação das catecolaminas aos receptores α_1 pós-sinápticos inibindo a vasoconstrição mediada por estes e induzindo vasodilatação	Prazosina Terazosina Doxazosina

Algumas drogas vegetais utilizadas no tratamento anti-hipertensivo atuam sobre o sistema nervoso central, produzindo excitação dos centros vasodilatadores bulbares. Essas drogas são de difícil manejo terapêutico e nem sempre estão isentas de risco. Outras drogas atuam a nível periférico sendo o seu uso terapêutico mais seguro. Elas atuam sobre as células ganglionares ou sobre as terminações nervosas dos vasos, gerando um efeito espasmolítico e miolítico sobre as fibras musculares lisas, os quais

conduzem a uma diminuição da resistência vascular periférica. Algumas drogas vegetaisb utilizadas no tratamento da hipertensão são:

- *Rauvolfia serpentina* (L.) Benth. Ex Kurz, Apocynaceae: O extrato total feito a partir de suas raízes secas tem sido utilizado como fitoterápico no tratamento da hipertensão. O extrato contém mais de cinquenta alcalóides diferentes, dentre os quais destaca-se a reserpina (9). A reserpina não é apenas um dos mais antigos agentes anti-hipertensivos, como também, é um dos mais econômicos.²¹ Este alcalóide provoca uma diminuição dos neurotransmissores noradrenalina, dopamina e 5-hidroxitriptamina. Devido a sua associação com efeitos colaterais desagradáveis, como depressão, fadiga, impotência e entupimento nasal,²¹ o uso clínico da reserpina é obsoleto.²²



9

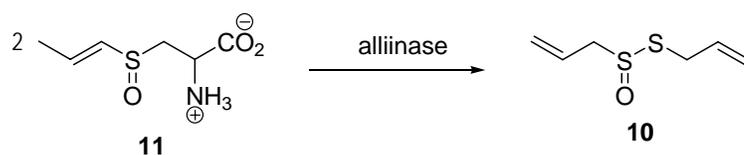
- *Viscum album* L., Viscaceae: As propriedades curativas desta droga são conhecidas na medicina tradicional desde os tempos antigos, tendo sido utilizada no tratamento de várias doenças tais como aterosclerose e hipertensão.²³ Estudo realizado com extrato aquoso das folhas de *V. album* demonstra a atividade vasodilatadora do mesmo. Supõe-se que esta ação resulte do aumento do óxido nítrico (NO).²⁴
- *Veratrum album* L., Liliaceae: Suas raízes apresentam alcalóides protoveratrinas A e B e germitetrina B, que demonstraram atividade hipotensiva, sendo que a protoveratrina B mostrou-se menos ativa que os outros dois.²⁵
- *Allium sativum* L., Liliaceae: O alho tem sido utilizado na medicina popular por mais de 4.000 anos.²⁶ Dentre os vários usos preconizados para esta droga pode-se enfatizar o efeito anti-hipertensivo.

Estudos *in vivo* demonstraram que a administração de sete peptídeos isolados do alho (Ser-Tyr, Gly-Tyr, Phe-Tyr, Asp-Tyr, Ser-Phe, Gly-Phe, Asp-Phe) reduzem a pressão arterial de maneira similar ao captopril. A presença destes peptídeos sugerem que estas moléculas simples podem ser responsáveis, ao menos em parte, pelos efeitos anti-hipertensivos da droga.²⁷

Al-Qattan e seus colaboradores²⁸ estudaram o efeito anti-hipertensivo do alho em ratos no modelo de hipertensão Goldblatt dois rins-um clip (2K-1C). Os dados mostram um efeito anti-hipertensivo e uma diminuição do aumento da pressão arterial que é típica da condição na qual realizou-se o ensaio. Observou-se, pela aferição da pressão arterial no tratamento dos animais com múltiplas doses (50mg/kg doses diárias por duas semanas), uma apreciável habilidade de diminuir a da pressão arterial sistólica.

Estudos conduzidos com ratos alimentados com uma dieta rica em colesterol revelam que os extratos aquosos de alho produzidos a partir de uma preparação de alho padronizada (contendo 1,3% de alliina equivalente a 0,6% de allicina) são capazes de reduzir a pressão arterial induzida por esta dieta a níveis inferiores ao do grupo controle (dieta controle).²⁹

A allicina (**10**) é uma substância sulfurada derivada da ação da enzima alliinase sob seu substrato, a alliina (**11**) (Esquema 2).³⁰



Esquema 2

Elkayam e colaboradores³¹ observaram que a administração de allicina em animais é capaz de reduzir a pressão arterial induzida pela dieta rica em frutose.

No ano de 2003, Al-Qattan e colaboradores³² realizaram novo estudo sobre o efeito de extratos de alho na hipertensão induzida pelo modelo 2K-1C em ratos. Os resultados demonstram uma redução significativa na pressão arterial

dos animais. Os demais achados sugerem que esta ação anti-hipertensiva do alho neste modelo pode ser mediada, parcialmente, pela supressão da bomba Na/H isoforma-1.

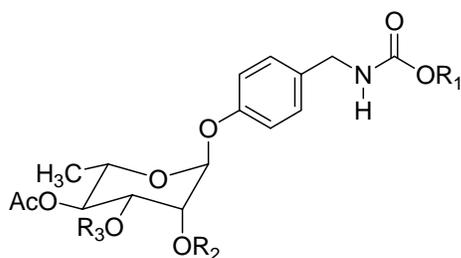
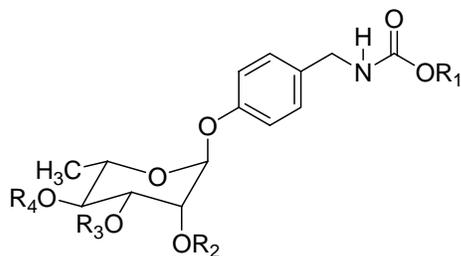
- *Crataegus oxycantha* L., Rosaceae: Possui ação inotrópica e vasodilatadora. Seus constituintes ativos são os flavonóides e as protocianidinas oligoméricas.³³
- *Olea europea* L., Oleaceae: Estudos etnofarmacológicos realizados no Marrocos Oriental e no sudeste do Marrocos relatam o uso popular desta droga no tratamento da hipertensão.^{34, 35}

Carbamatos e tiocarbamatos isolados de *Moringa oleifera*

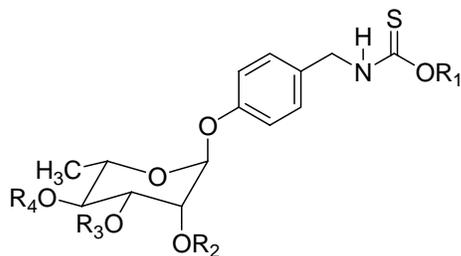
A *Moringa oleifera* Lam. (sinonímia *Moringa pterygosperma* Gaertn.) pertence à família monogénica Moringaceae.³⁶ É uma árvore ornamental pequena de rápido crescimento, distribuída pelas regiões tropicais da Ásia e África.

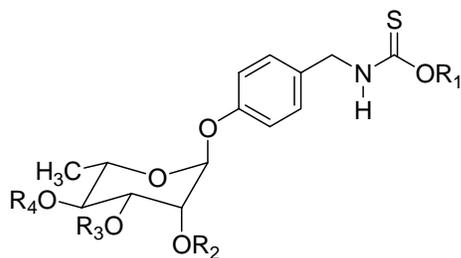
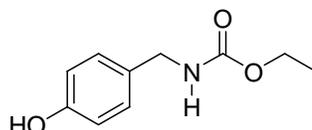
Todas as partes dessa árvore são utilizadas na medicina tradicional no tratamento de doenças humanas.³⁷ Estudos biológicos feitos com os extratos de suas várias partes demonstraram que a planta possui atividade hipotensiva, antimicrobiana, antifertilidade, antiespasmódica, antiinflamatória, diurética,³⁸ anti-diarréica,³⁹ anti-úlceras,⁴⁰ hipocolesterolêmica, atividade hipolipidêmica e efeito anti-aterosclerótico associado a perda de peso.⁴¹

Dentre as muitas substâncias presentes nos extratos das folhas de *Moringa oleifera*, foram isolados os carbamatos niazimina A (**12**); niazimina B (**13**);³⁸ (*E*) *O*-metil-4-[(2',3',4'-tri-*O*-acetil- α -L-ramnosiloxi)benzil] carbamato (**14**); (*Z*) *O*-metil-4-[(2',3',4'-tri-*O*-acetil- α -L-ramnosiloxi)benzil] carbamato (**15**); (*E*) *O*-etil-4-[2',3',4'-tri-*O*-acetil- α -L-ramnosiloxi)benzil] carbamato (**16**); (*E*) *O*-metil-4-[4'-*O*-acetil- α -L-ramnosiloxi)benzil] carbamato (**17**),⁴² sendo que os glicosídeos **12** e **13** são os primeiros exemplos de produtos naturais glicosilados com a função carbamato. Desde que estes glicosídeos foram detectados no extrato etanólico fresco das folhas, eles podem ser considerados produtos naturais genuínos.³⁸ Sugere-se que a biogênese dos carbamatos possa ocorrer através da hidrólise dos tiocarbamatos.⁴²

12: R₁= Et; R₂, R₃= H15: R₁= Me; R₂, R₃=Ac13: R₁= Et; R₂, R₃= H; R₄=Ac14: R₁= Me; R₂, R₃, R₄=Ac16: R₁= Et; R₂, R₃, R₄=Ac17: R₁= Me; R₂, R₃= H, R₄=Ac

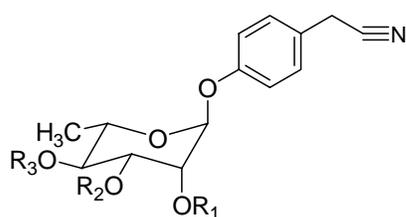
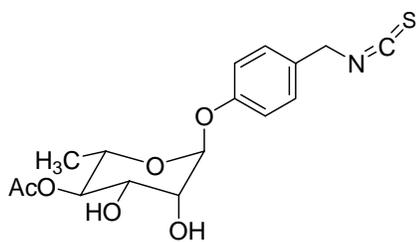
Também dos extratos das folhas foram isolados os tiocarbamatos niazicina A (18); niazicina B (19);³⁸ niazinina A (20); niazinina B (21); niazimicina (22); niaziminina A (23); niaziminina B (24);⁴³ *O*-etil-*p*-hidroxibenzeno carbamato (25);³⁶ (*E*) *O*-metil-4-[(2',3',4'-tri-*O*-acetil- α -L-ramnosiloxi)benzil] tiocarbamato (26); (*Z*) *O*-metil-4-[(2',3',4'-tri-*O*-acetil- α -L-ramnosiloxi)benzil] tiocarbamato (27); (*Z*) *O*-etil-4-[(2',3',4'-tri-*O*-acetil- α -L-ramnosiloxi)benzil] tiocarbamato (28); (*Z*) *O*-etil-4-[(α -L-ramnosiloxi)benzil] tiocarbamato (29)⁴² e a niazidina (30).³⁶ As substâncias 27 e 28 já haviam sido obtidas, anteriormente, através da acetilação da niazinina e niazimicina, respectivamente. Acredita-se que os glicosídeos tiocarbamatos possam ser sintetizados na planta pela adição de metanol ou etanol ao isotiocianato presente na mesma.⁴²

18: R₁= Me; R₂, R₃= H; R₄= Ac20: R₁= Me; R₂, R₃, R₄= H22: R₁= Et; R₂, R₃, R₄= H23: R₁= Et; R₂, R₃= H, R₄=Ac26: R₁= Me; R₂, R₃, R₄= Ac30: R₁= CN; R₂, R₃, R₄= H

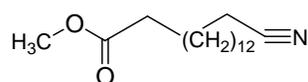
19: R₁ = Me; R₂, R₃ = H; R₄ = Ac21: R₁ = Me; R₂, R₃, R₄ = H24: R₁ = Et; R₂, R₃, R₄ = Ac27: R₁ = Me; R₂, R₃, R₄ = Ac28: R₁ = Et; R₂, R₃, R₄ = Ac29: R₁ = Et; R₂, R₃, R₄ = H

25

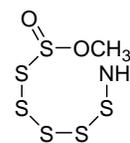
Foram, ainda, encontradas nos extratos das folhas as nitrilas niazirina (31); niazirinina (32)³⁹ e 4-etil[(2',3',4'-tri-*O*-acetil- α -L-ramnosiloxi)benzil] nitrila (33);⁴² o 4-[(4'-*O*-acetil- α -L-ramnosiloxi)benzil] isotiocianato (34);³⁹ metil-15-cianopentadecanoato (35) e o metil-1-aminopentassulfeto-5-sulfinato (36).³⁶ Supõe-se que a origem dos glicosídeos nitrila é a degradação de glucosinolatos, os quais são versáteis progenitores dos cianetos e isotiocianatos orgânicos. A substância 33 fora obtida, anteriormente, pela acetilação da niazirina (31).⁴²

31: R₁, R₂, R₃ = H32: R₁, R₂ = H; R₃ = Ac33: R₁, R₂, R₃ = Ac

34



35



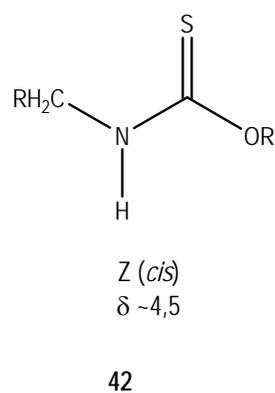
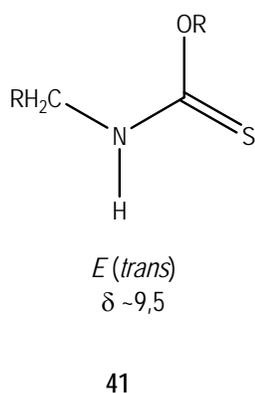
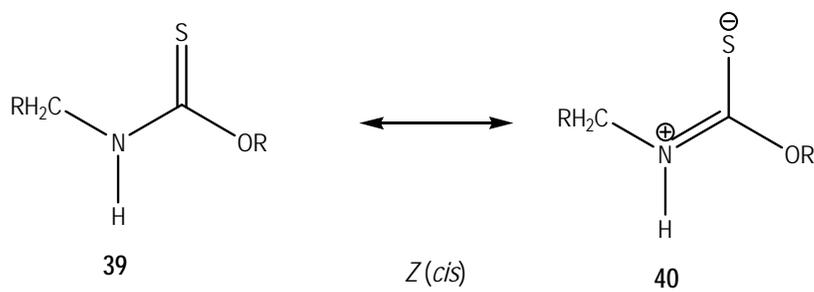
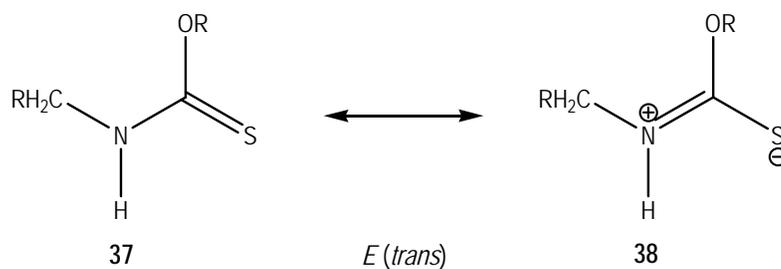
36

Estudos biológicos demonstraram que a administração intravenosa das substâncias niazimina A (12), niazimina B (13), niazicina A (18) e niazicina B (19) levou a uma diminuição, dose dependente, da pressão arterial sistólica, diastólica e média. Estas substâncias produziram uma redução de 15 a 20% na pressão arterial média quando comparadas ao controle quando administradas em uma dose de 1mg/kg e uma redução de 35 a 40% foi observada na dose de 3mg/kg. Os resultados revelaram que tanto os carbamatos (12 e 13) quanto os tiocarbamatos (18 e 19) são igualmente potentes como agentes hipotensores, mostrando que tanto o grupo amida quanto o tioamida presentes nestas moléculas são responsáveis pela atividade.³⁸

Resultados biológicos indicaram que, também, os tiocarbamatos niazinina A (20), niazinina B (21) e niazimicina (22) são potentes agentes hipotensores. O efeito hipotensor foi similar para estas substâncias. A uma dose de 1mg/kg, elas produziram uma diminuição de 14 a 22% na pressão arterial quando comparado ao controle e uma diminuição de 40 a 65% quando administrada uma dose de 3mg/kg.⁴³

Estudos realizados por Faizi e colaboradores demonstraram que os tiocarbamatos niaziminina A (23) e B (24) e o isotiocianato (34) também demonstraram a capacidade de diminuir a pressão arterial, enquanto as nitrilas niazirina (31) e niazirinina (32), não apresentaram esta atividade mesmo em doses superiores a 5mg/kg.³⁹

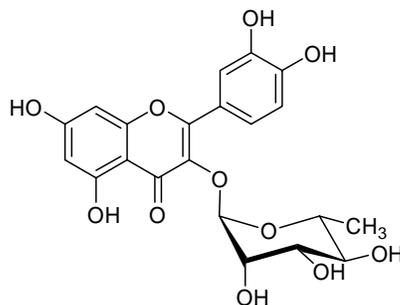
O isomerismo observado nos carbamatos e tiocarbamatos, isolados de *Moringa oleifera*, é raro. Observa-se uma diminuição na rotação da ligação simples (grupos RNH-COR ou RNH-CSR) por um efeito mesomérico, a ligação simples N-C adquire certo caráter de dupla ligação.⁴⁴ A diminuição da rotação livre da ligação N-C pode ser observada pelas estruturas de ressonância do tiocarbamato 37 e 38, para os isômeros *trans* – e 39 e 40 para os isômeros *cis*. A diferença de estereoquímica nestas substâncias é confirmada pela diferença nos deslocamentos químicos dos hidrogênios do grupo NH quando realizam-se as análises de RMN, em dimetil sulfóxido deuterado. O hidrogênio do isômero *trans* (41) apresenta um δ de 9,5ppm, enquanto o hidrogênio do isômero *cis* (42) possui um δ de, aproximadamente, 4,5ppm.³⁷



Glicosídeos com grupos acila

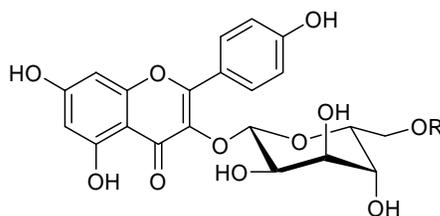
Diversos glicosídeos ocorrem na natureza com grupos acila, um grupo relativamente raro de substâncias naturais, cujo principal representante entre seus membros são os derivados do canferol 3-ramnosídeo, conhecidos como afzelinas (**43**). Essas substâncias têm sido isoladas com maior frequência nos últimos anos e, na sua maioria, mostram atividades biológicas de interesse para a indústria farmacêutica. Além do grupamento açúcar prover maior solubilidade em água para as substâncias, o grupo acila deixa a substância mais lipofílica e por isso, acredita-se, que elas possam permear

com mais facilidade a membrana celular. Em seguida, ocorreria uma quebra enzimática, revelando uma forma de substância biologicamente ativa.



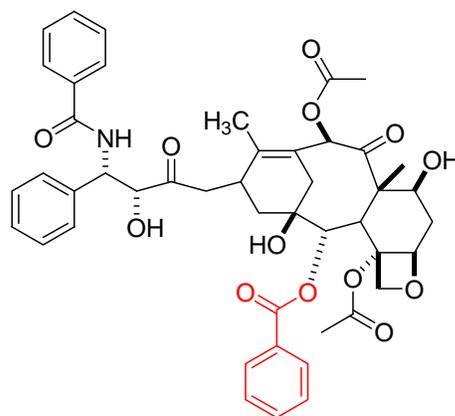
43

Provavelmente, a substância com grupos acila de maior abundância na natureza seja o tilirosídeo (44), um flavonóide primeiramente isolado em 1959 e o primeiro membro deste grupo a ser sintetizado.⁴⁵



44 R = *p*-cumaroila
R = glu-glu-*p*-cumaroila

Outro exemplo importante, onde a acilação parcial é crucial para a atividade farmacológica, é o taxol (45) que contém um grupo benzoila cuja remoção resulta em redução da sua atividade.



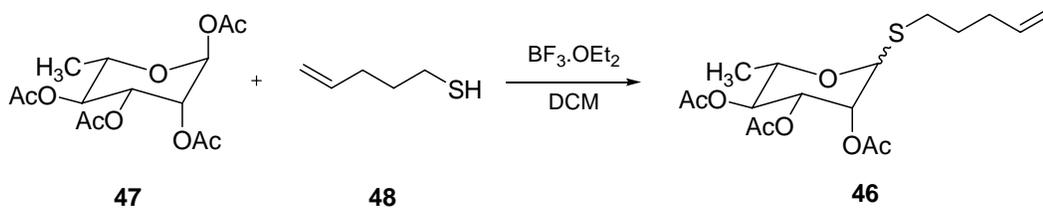
45

Síntese dos constituintes ativos de *Moringa oleifera*

Em 1998, os pesquisadores alemães Leuck e Kunz³⁷ propuseram uma síntese para os constituintes ativos, já identificados, do extrato das folhas de *M. oleifera* que apresentam as funções nitrila, aldeído, carbamato e tiocarbamato. A síntese apresentada está dividida em duas rotas distintas:

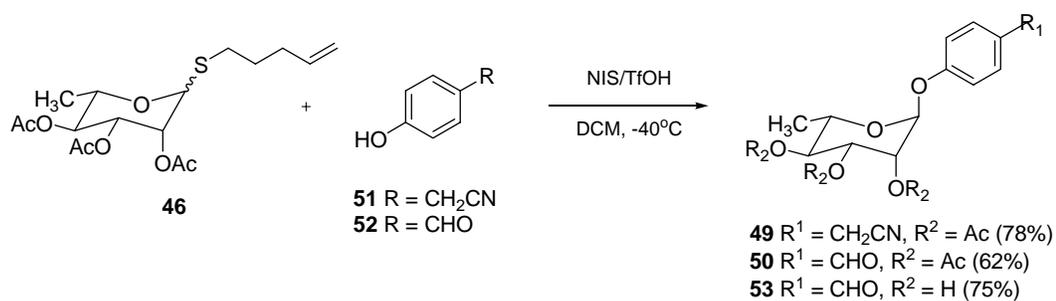
- Rota A: as substâncias foram obtidas a partir da glicosilação do ramnopiranosídeo com a hidroxila fenólica da porção aglicona
- Rota B: a glicosilação foi obtida pela reação do ramnopiranosídeo e da 4-hidroxibenzilamina protegida. Após deproteção, a amina resultante é convertida no grupo funcional desejado.

Iniciou-se a síntese destes constituintes ativos pela formação de tioramnosídeo *S*-pent-4-enila **46**, intermediário para a glicosilação, correspondente a porção glicona da molécula alvo. Desta maneira, reagindo-se a tetra-*O*-acetil-L-ramnopiranosídeo (**47**) com o 4-penteno-1-tiol (**48**), na presença de trifluoreto de boro, obteve-se **46** (Esquema 3).



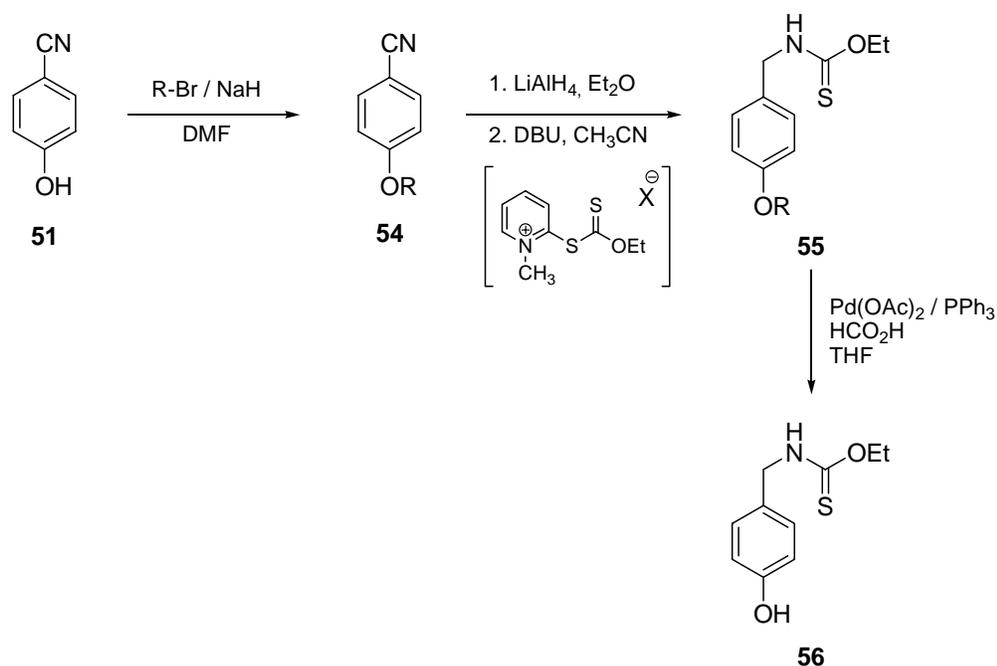
Esquema 3

Seguindo a rota A, a síntese das substâncias com funções nitrila (**49**) ou aldeído (**50**) foi alcançada pela reação do ramnopiranosídeo **46** com 4-hidroxibenzonitrila (**51**) ou anisaldeído (**52**), respectivamente, na presença de *N*-iodossuccinimida/ácido trifluorometanossulfônico (Esquema 4). A remoção dos grupos acetila de **52** pela transesterificação de Zemplen levou a formação do 4-(α -L-ramnosiloxi)-benzaldeído (**53**).

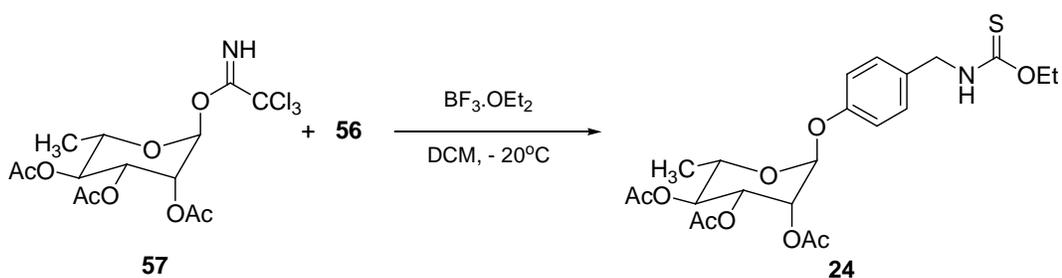


Esquema 4

Para a síntese dos derivados tiocarbamatos, a porção aglicona tiocarbamato deve ser construída primeiro (Esquema 5). Como material de partida foi utilizada a 4-hidroxibenzonitrila (**51**). Sua hidroxila fenólica foi protegida como um éter alílico. Em dois passos, a nitrila (**54**) foi reduzida resultando na amina (**55**), correspondente, a qual foi tioacetilada. A remoção catalítica [Pd (0)] do éter alílico resultando na aglicona **56**.

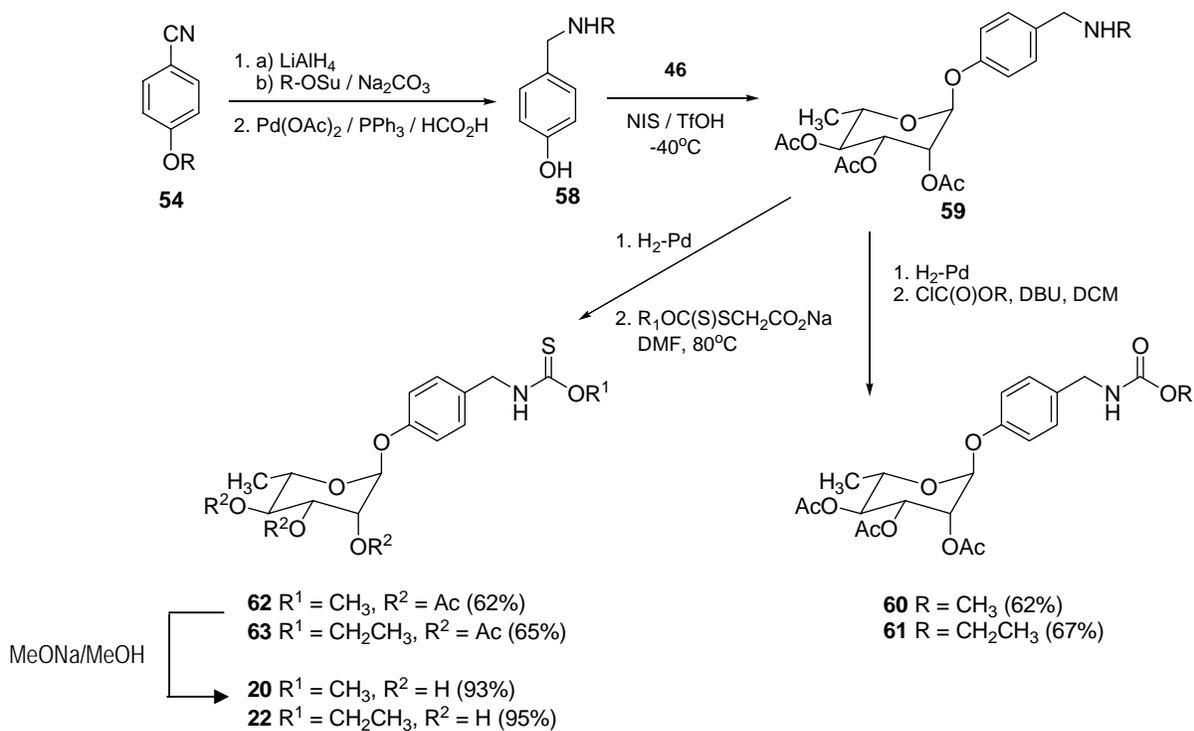


Com o intuito de evitar reações secundárias no grupo tiocarbonila durante a glicosilação contendo um grupo ativador eletrofílico, a glicosilação de **56** foi realizada com o tricloroacetimidato de ramnose (**57**) e quantidades catalíticas de trifluoreto de boro (Esquema 6). Contudo, relatou-se que a formação do produto final, com todas as hidroxilas do açúcar acetiladas **24** foi acompanhada pela formação de produtos secundários não descritos.



Tendo por objetivo evitar a formação dos produtos secundários citados acima, a síntese dos ativos pela rota B iniciou-se pela obtenção da 4-benzilamina protegida (**58**) a

partir da redução da nitrila **54** e subsequente introdução do grupo benziloxicarbonila e remoção do grupo alila (Esquema 7). A glicosilação de **58** foi obtida utilizando-se *N*-iodossuccinimida/ácido trifluorometanossulfônico resultando na ramnosiloxi-benzilamina protegida **59**. A acilação da amina desprotegida, obtida pela hidrogenólise do grupo benziloxicarbonila, foi conseguida utilizando-se metil e etilclorofornato na presença de 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ene resultando no *O*-metilcarbamato **60** ou *O*-etilcarbamato **61**, respectivamente. A reação da amina desprotegida com o sal sódico correspondente de *O*-alquil-*S*-carboximetil ditiocarbonato a temperaturas elevadas levou a formação do *O*-metil tiocarbamato **62** e *O*-etil tiocarbamato **63**. Quando submetidos a transesterificação de Zemplen, os princípios ativos **62** e **63** resultaram na formação dos produtos naturais niazinina (**20**) e niazimicina (**22**).

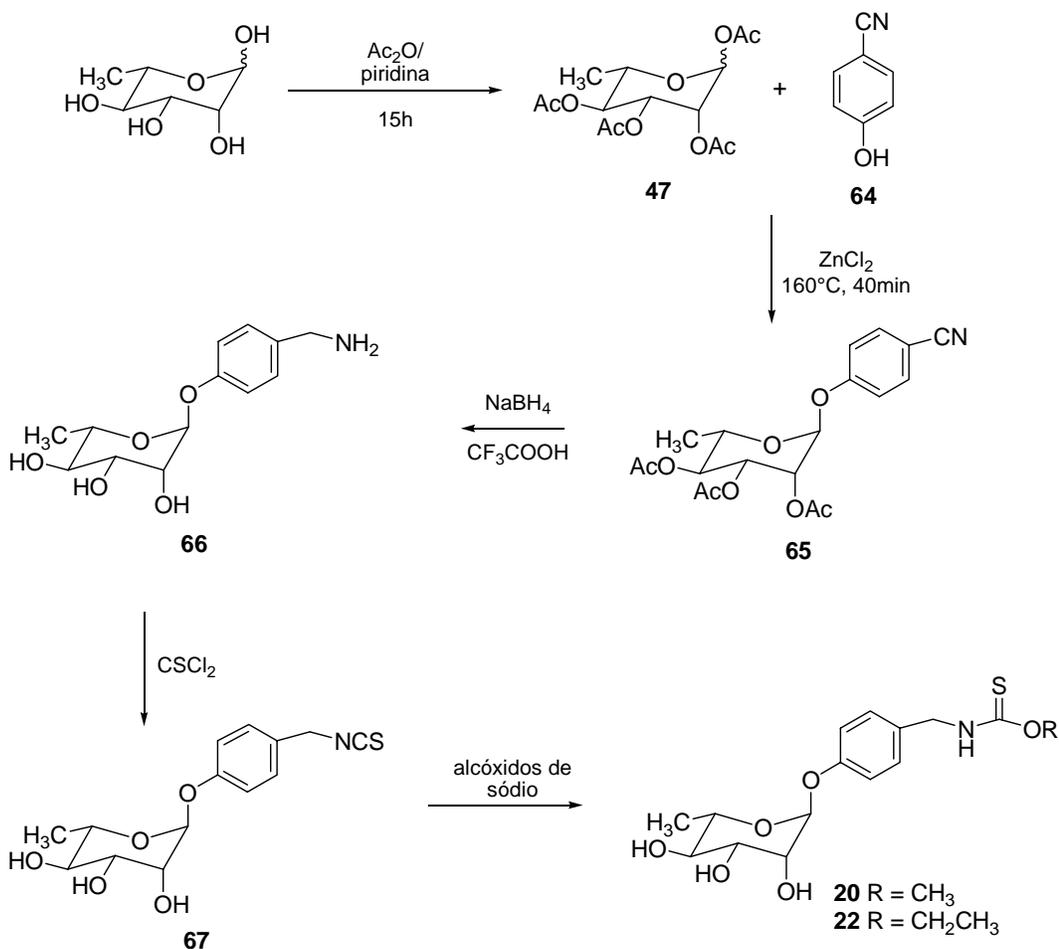


Esquema 7

Os pesquisadores americanos Saleem e Meinwald, em 2000, propuseram uma rota sintética para os tiocarbamatos niazinina A (**21**) e niazimicina(**22**)⁴⁶ sendo que o primeiro passo envolveu a condensação da porção açúcar com a *p*-hidroxibenzonitrila

(64) resultando no glicosídeo 65 (Esquema 8). Em seguida, a nitrila foi reduzida a benzilamina 66, a qual é convertida no isotiocianato 67. Finalmente, alcoolise de 67 resultou nos glicosídeos tiocarbamatos esperados 20 e 22.

A síntese idealizada por Leuck e Kunz³⁷ para os carbamatos isolados de *M. oleifera* não levou em consideração as substituições encontradas na porção glicona destas moléculas. Ao final da rota proposta obteve-se um análogo estrutural da niazimina A (12), pois o resíduo de açúcar encontra-se acetilado nas posições 2, 3 e 4 ao invés de apresentar apenas um grupo acetato. Saleem e Meinwald⁴⁶ concentraram seus esforços na síntese de moléculas (niazinina 20 e niazimicina 22) que não apresentam substituintes na porção glicona. Portanto, propõe-se estudar uma alternativa para a síntese do glicosídeo carbamato niazimina A (12) tendo como principal desafio obter a porção glicona com apenas um grupo acetato ligado a C-4.

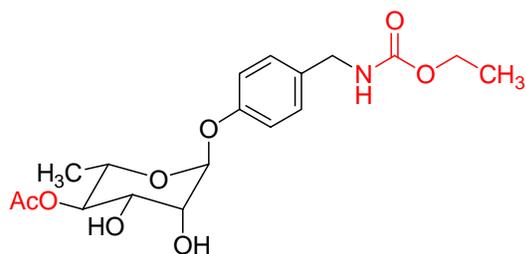


Esquema 8

OBJETIVOS

Objetivo geral

Propor uma rota sintética para a substância hipotensora niazimina A (12).



12

Objetivos específicos

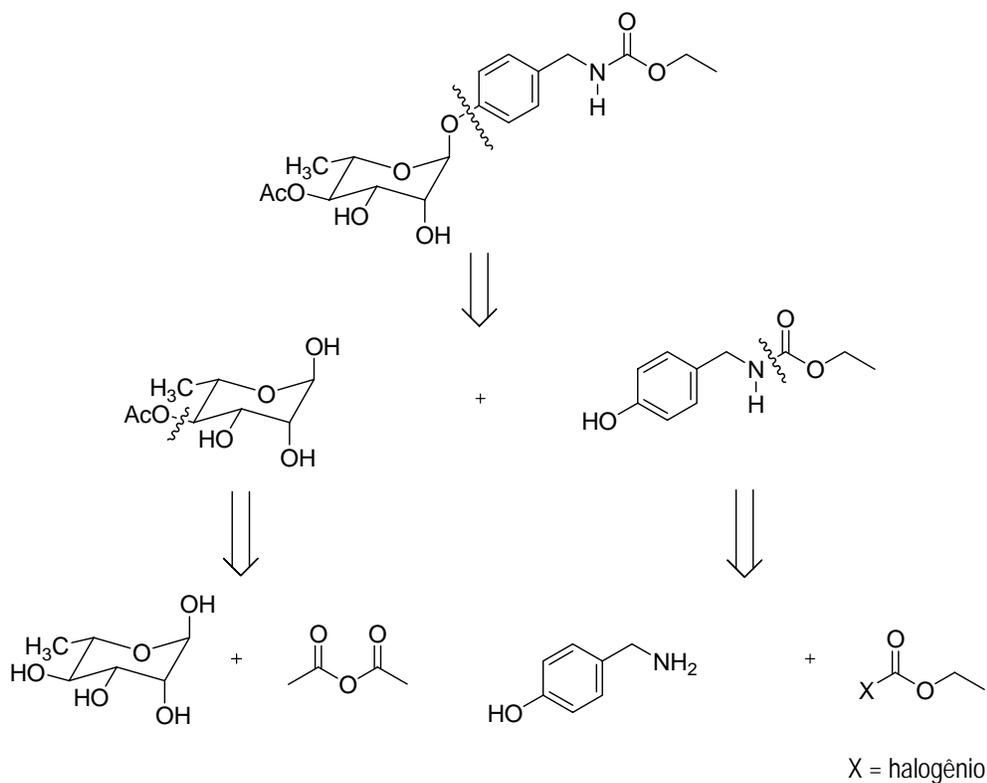
Sintetizar a porção aglicona ou genina a partir da 4-metoxibenzilamina (71).

Sintetizar a porção glicona a partir da L-ramnose (74).

Condensar as porções aglicona e glicona, através de glicosilação, para obtenção da niazimina A (12).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A proposta de uma síntese orgânica começa com a análise da molécula alvo. Os grupos funcionais presentes na mesma são a chave para o problema. Sabe-se que para a maioria dos grupos funcionais existem uma ou mais desconexões – um processo imaginário, o reverso da reação química real, no qual uma ligação na molécula alvo é quebrada resultando na estrutura de uma nova substância a partir do qual esta pode ser feita.⁴⁷ Deste modo, analisando-se a estrutura da niazimina (12), propõe-se a retró síntese da mesma de acordo com o Esquema 9. Por ser um glicosídeo, a niazimina poderia ser dividida em duas partes: a porção glicona e aglicona. A porção glicona corresponderia a uma molécula de ramnose acetilada em C-4 que poderia ser sintetizada a partir da acilação da L-ramnose. A porção aglicona seria um carbamato que por sua vez poderia ser feito pela reação de uma amina aromática e um haloformato de etila. Desta maneira, pode-se dividir a síntese da niazimina em três etapas: síntese da porção glicona, síntese da porção aglicona e reação de glicosilação.

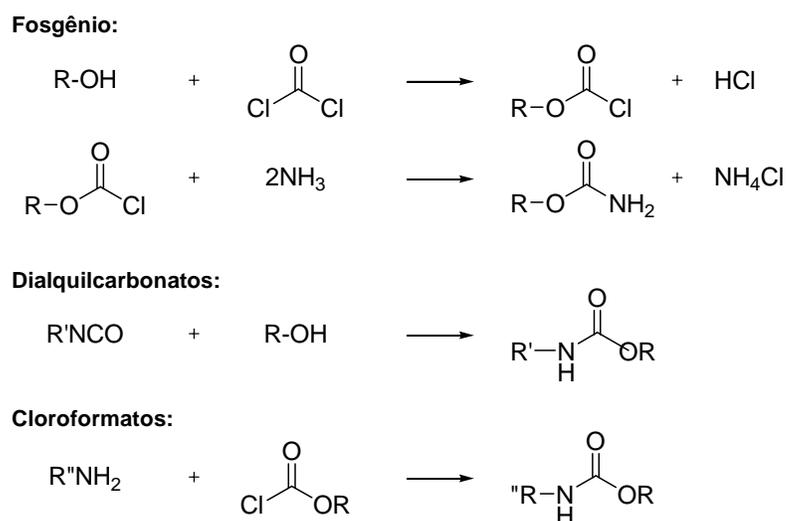


Esquema 9

Síntese da porção aglicona

A porção aglicona da niazimina (12) corresponde a um carbamato. Os carbamatos são substâncias de grande interesse por sua importante aplicação como intermediários para a síntese de pesticidas, fungicidas, herbicidas, fármacos, polímeros baseados em poliuretano e como grupos protetores da função amina,⁴⁸⁻⁵⁰ especialmente na química de peptídeos.⁵¹ Além disso, os carbamatos desempenham um papel fundamental no desenho de fármacos como ésteres resistentes a hidrólise ou substitutos de grupos fosfatos.⁵²

Inicialmente, estas substâncias eram preparadas a partir da reação de aminas com fosgênio (Esquema 10) e seus derivados,^{48, 53} porém este método deve ser evitado pois agride a natureza, devido ao uso de reagentes tóxicos e resulta na formação de produtos secundários. Atualmente, existem várias técnicas que utilizam reagentes não tóxicos para a síntese destas substâncias.^{48, 53} O uso de dialquilcarbonatos ou cloroformatos (Esquema 10) representam uma boa alternativa sendo a formação de produtos secundários restrita.^{48, 49}



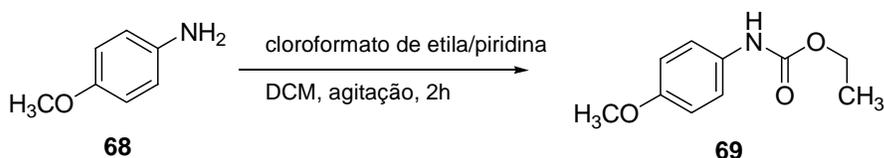
Esquema 10

Sabe-se que a reação de aminas e cloroformatos é muito rápida e completa-se dentro de minutos. Observou-se que a presença de grupos retiradores de elétrons na amina suprime a reação. Já a reação com um substrato contendo grupos doadores e retiradores de elétrons tem a velocidade diminuída imensamente.⁵¹

Seguindo a análise retrossintética da molécula alvo (esquema 9), a 4-metoxibenzilamina corresponde ao material de partida para a síntese da porção aglicona. Devido a semelhança estrutural, disponibilidade e ao preço mais acessível resolveu-se

utilizar a *p*-anisidina (**68**) como um modelo de estudo da formação de intermediário referente a porção aglicona da molécula alvo.

Por ser a formação do grupo carbamato o primeiro passo na síntese da porção aglicona, reagiu-se a *p*-anisidina (**68**) com o clorofornato de etila em presença de piridina (Esquema 11) resultando no 4-metoxifenilcarbamato de etila (**69**), com rendimento de 75%.



Esquema 11

A estrutura de **69** pode ser confirmada pela análise dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C (Figuras 2 e 3; Tabelas 4 e 5, p. 63).

No espectro de RMN ^1H (Figura 2) observou-se a presença de um tripleto ($J = 7,11\text{Hz}$) em 1,28ppm e um quarteto em 4,19ppm ($J = 7,10\text{Hz}$), referentes aos hidrogênios dos grupos CH_3 e CH_2 do carbamato, respectivamente. Estes mesmos grupos apresentam sinais correspondentes no espectro de RMN ^{13}C (Figura 3) em 14,46ppm (CH_3) e 60,95ppm (CH_2). Ainda no espectro de RMN ^{13}C (Figura 3), observou-se um sinal em 155,75ppm referente à carbonila do grupo carbamato.

O multiplete em 6,82ppm no espectro de RMN ^1H (Figura 2) e os sinais em 114,09ppm; 120,67ppm; 131,06ppm e 154,08ppm presentes no espectro de RMN ^{13}C (Figura 3) foram atribuídos ao anel aromático de **69**. O singleto em 3,76ppm e o sinal em 55,36ppm presentes nos espectros de RMN ^1H (Figura 2) e RMN ^{13}C (Figura 3), respectivamente, foram atribuídos ao grupo metoxila.

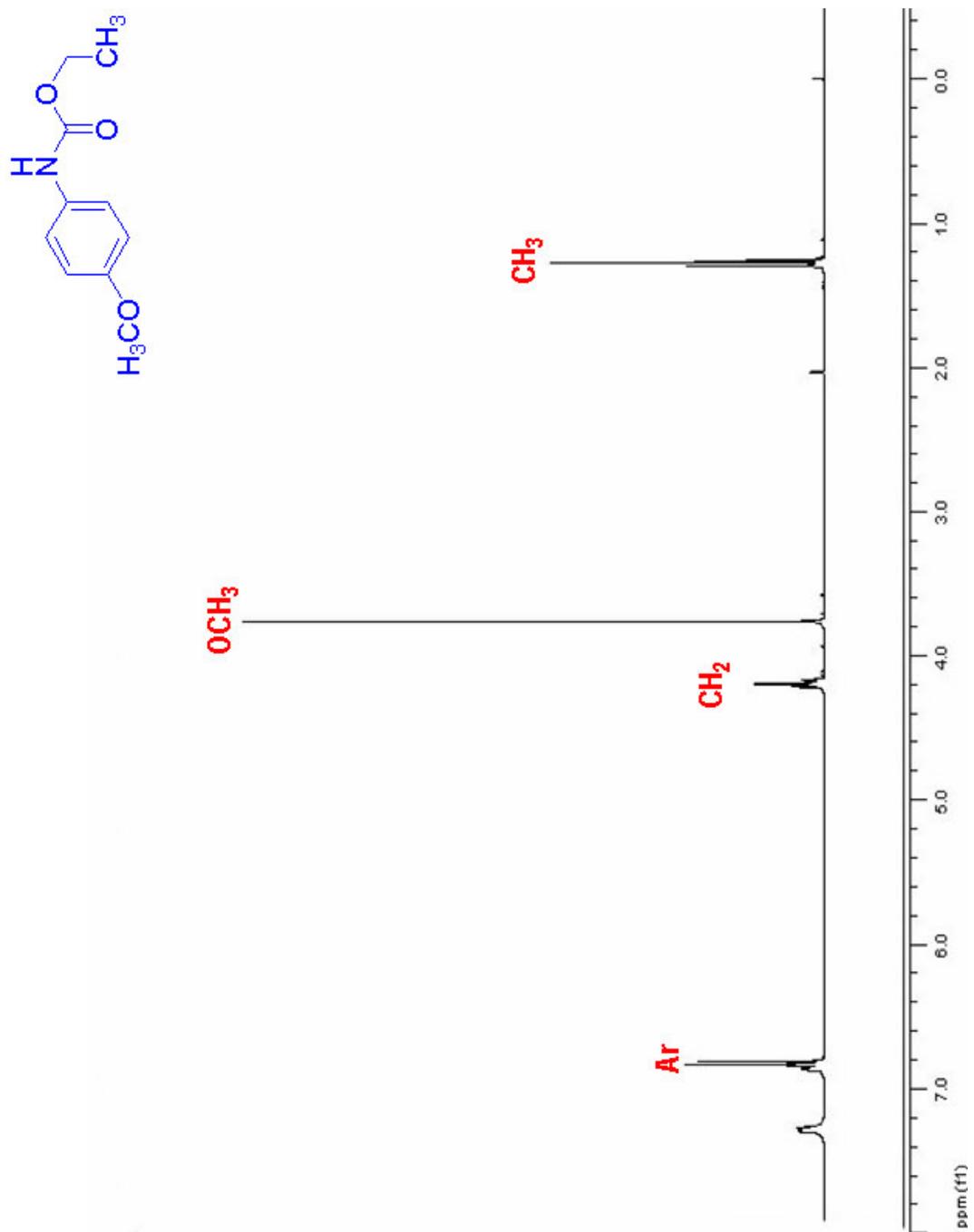


Figura 2: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4-metoxifenilcarbamato de etila (69).

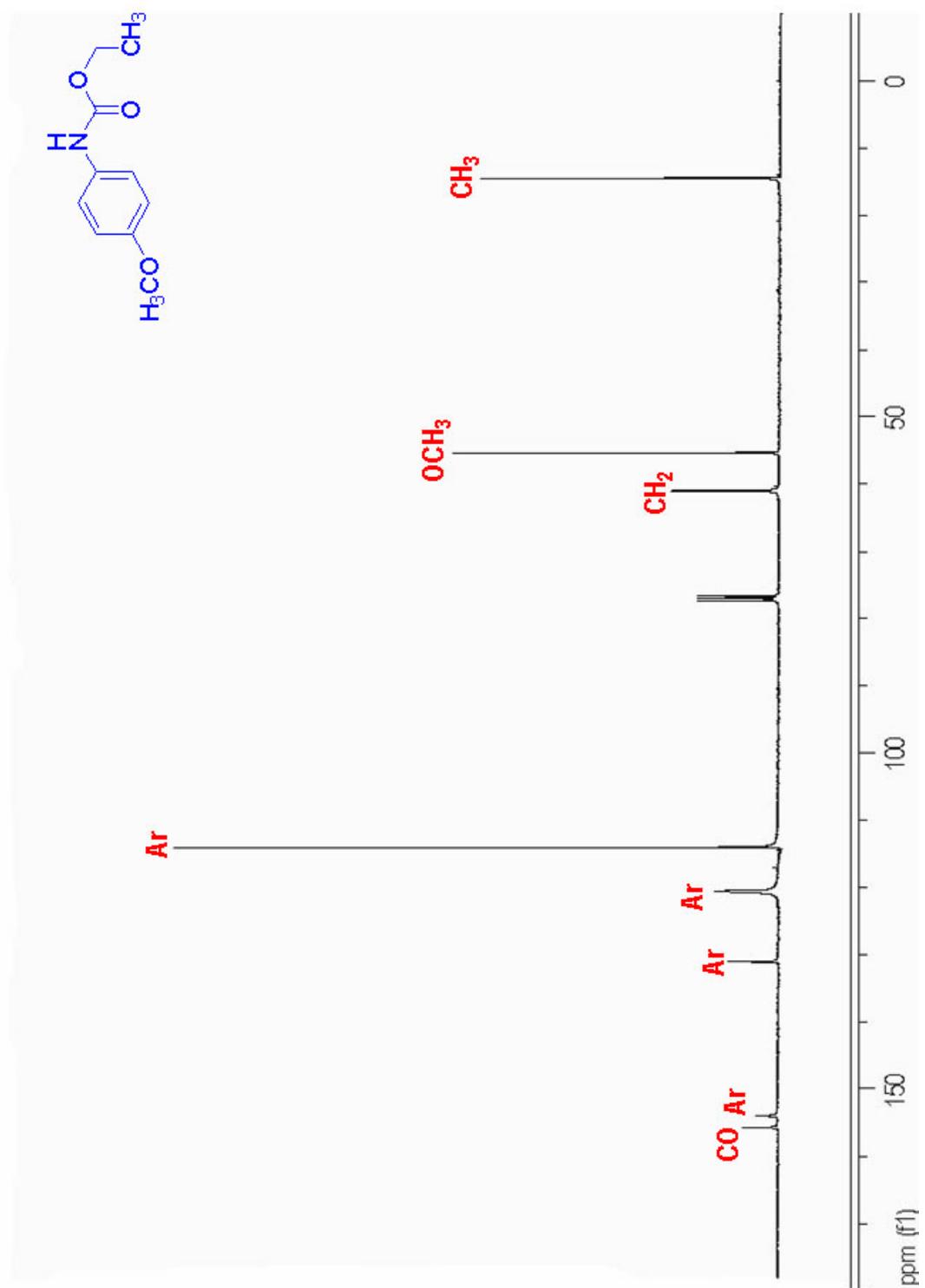


Figura 3: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4-metoxifenilcarbamato de etila (69).

Para que o acoplamento entre as porções glicona e aglicona possa ser realizado é necessário que o grupo hidroxila em **69** esteja livre. Uma possibilidade para a hidrólise do grupo metoxila seria a reação com tribrometo de boro. O tribrometo de boro é conhecido por ser um reagente efetivo na quebra de éteres metílicos aromáticos^{54, 55} a temperatura ambiente ou inferior.⁵⁴ A reação é realizada sob condições brandas sendo que o uso de condições fortemente ácidas ou básicas ou condições redutoras podem ser evitadas. Outra característica importante é a capacidade que o tribrometo de boro apresenta de clivar éteres sem afetar grupos ésteres ou duplas ligações.⁵⁶

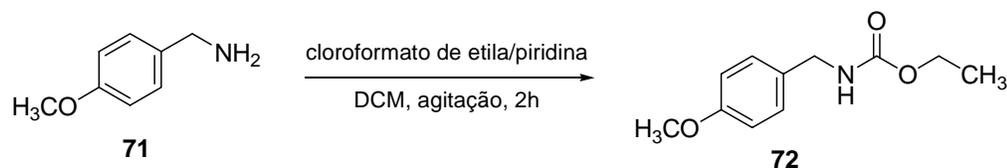
Assim, reagindo-se **69** com BBr_3 (Esquema 12), utilizando diclorometano anidro como solvente, obteve-se o produto 4-hidroxifenilcarbamato de etila (**70**) com um rendimento de 54%.



Esquema 12

A ausência de sinais nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C (Figura 4; Tabela 6 e 7, p. 64 e 65) referentes ao grupo metoxila confirmaram a estrutura de **70**.

Estabelecidos os passos para a obtenção do carbamato **70**, reagiu-se a 4-metoxibenzilamina (**71**) com o cloroformato de etila (Esquema 13), resultando no 4-metoxibenzilcarbamato de etila (**72**) com um rendimento de 79%.



Esquema 13

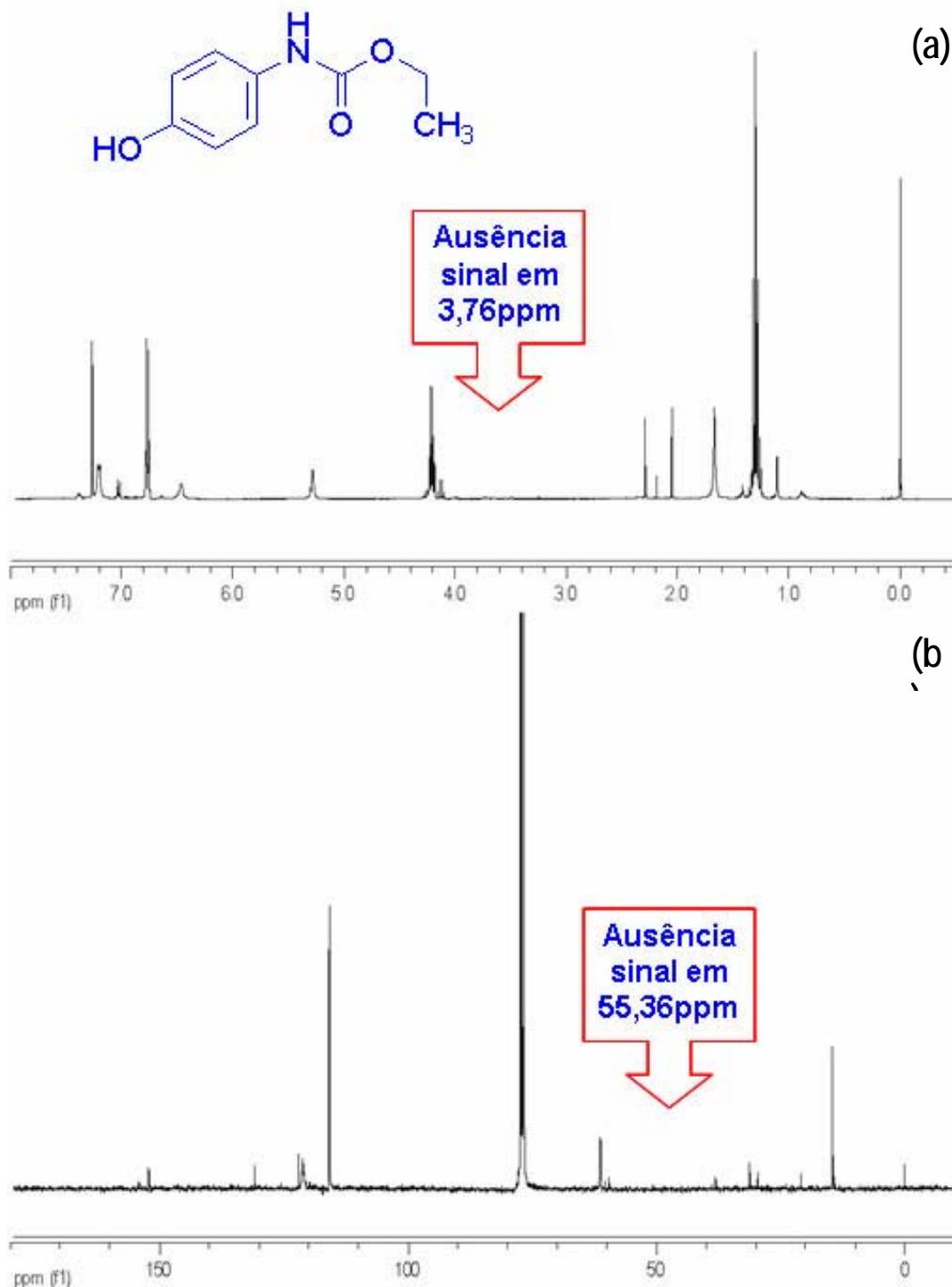


Figura 4: (a) Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) e (b) espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4-hidroxifenilcarbamato de etila (70).

Pela análise do espectro de RMN ^1H de 72 (Figura 5) pôde-se observar um tripleto em 1,25ppm, um quarteto em 4,13ppm referentes aos grupos CH_3 e CH_2 do

carbamato, respectivamente. Observou-se, também, a presença de dois dupletos – 6,87ppm e 7,22ppm – indicativos do anel aromático, um singlete em 3,79ppm referente ao grupo metoxila e um duplete em 4,28ppm atribuído ao CH₂ ligado ao nitrogênio. Pelo espectro de correlação homonuclear (Figura 6) observa-se a correlação entre o tripleto (1,25ppm) e o quarteto (4,13ppm) referentes ao grupo etila ligado ao grupo carbamato. Notou-se também a correlação entre os hidrogênios do CH₂ benzílico (duplete em 4,28ppm) e o hidrogênio do grupo NH (singlete largo em 5,24ppm). Observou-se também o acoplamento entre os hidrogênios aromáticos, sinais em 6,87ppm e 7,22ppm.

Os sinais em 14,56ppm; 60,79ppm e 158,9ppm presentes no espectro de RMN ¹³C (Figura 7) foram atribuídos aos carbonos dos grupos CH₃, CH₂ e carbonila do grupo carbamato de **72**. Os sinais em 113,94ppm; 128,77ppm; 130,68ppm e 156,54ppm foram atribuídos aos carbonos do anel aromático de **72** e os sinais em 44,40ppm e 55,19ppm foram atribuídos aos grupos CH₂ e OCH₃ ligados a este anel, respectivamente.

Com o intuito de desproteger o grupo OH de **72** reagiu-se o mesmo com BBr₃ (Esquema 14) resultando na formação do 4-hidroxibenzilcarbamato de etila **73** com um rendimento de 65%.



Esquema 14

A clivagem do grupo metoxila pôde ser confirmada pela ausência dos sinais correspondentes nos espectros de RMN ¹H e ¹³C RMN (Figura 8) anteriormente observados nos espectros de RMN de **72** em 3,79ppm e 55,19ppm, respectivamente.

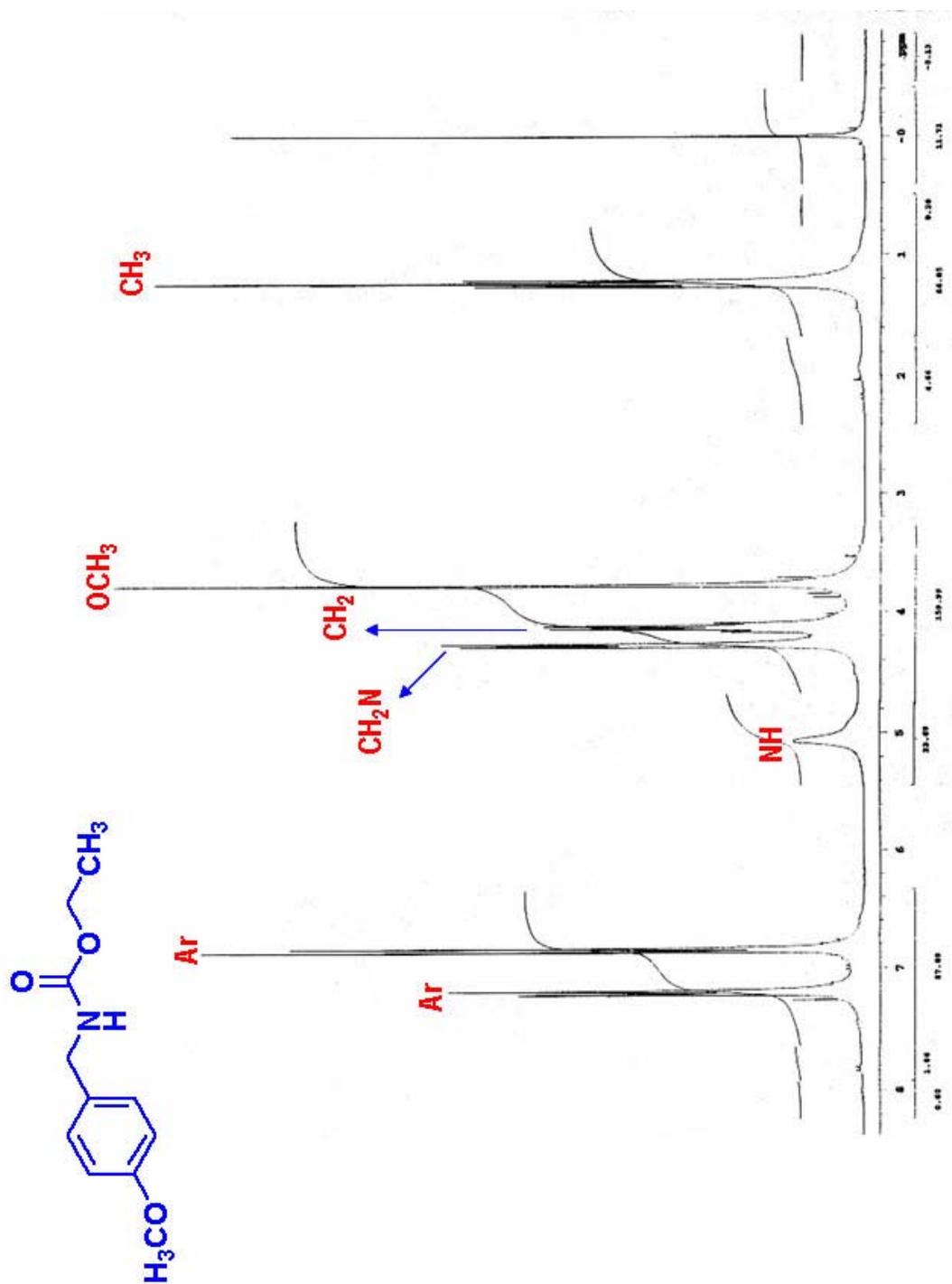


Figura 5: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 4-metoxibenzilcarbamato de etila (72).

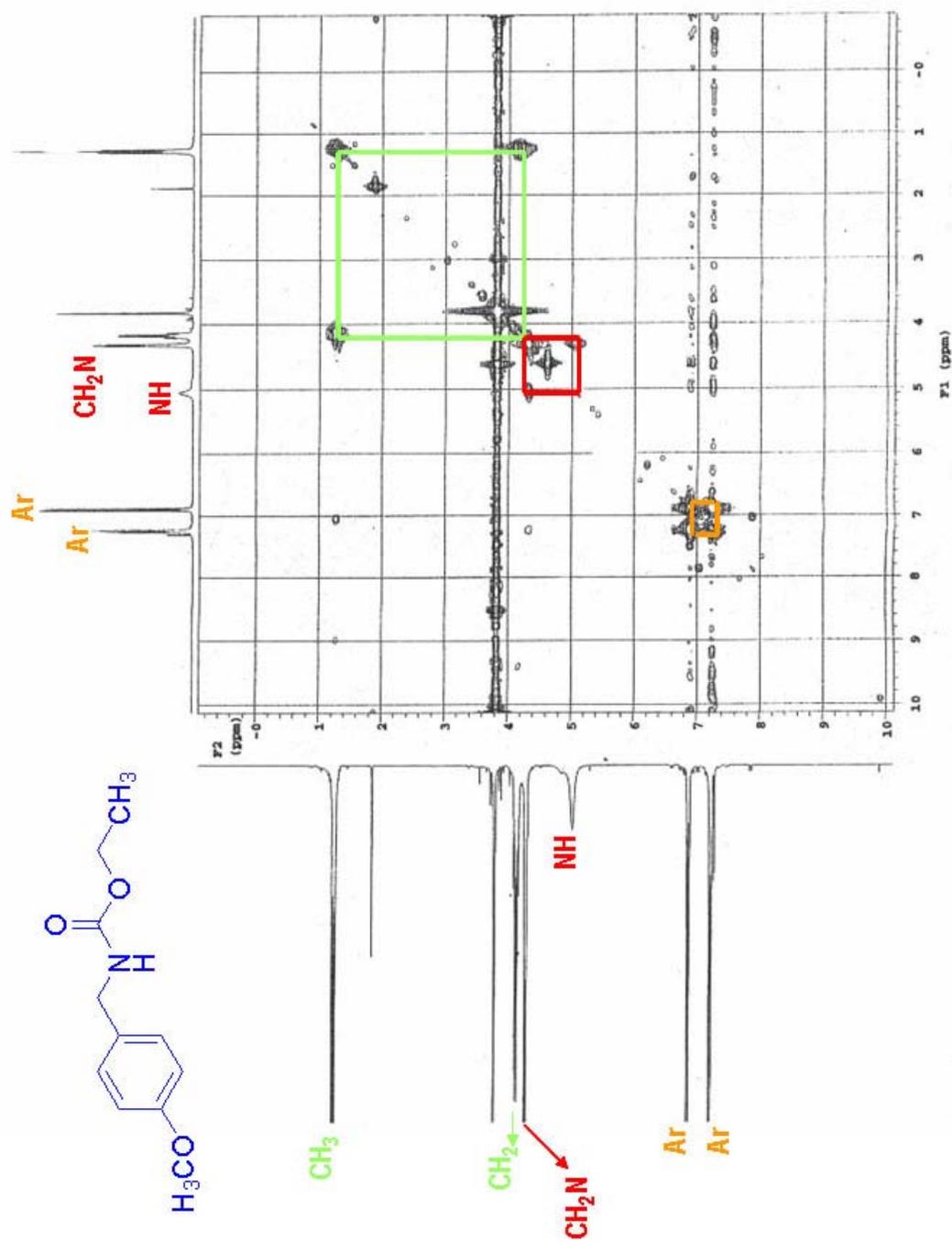


Figura 6: Espectro de correlação homonuclear (300 MHz, CDCl_3) do 4-metoxibenzilcarbomato de etila (72).

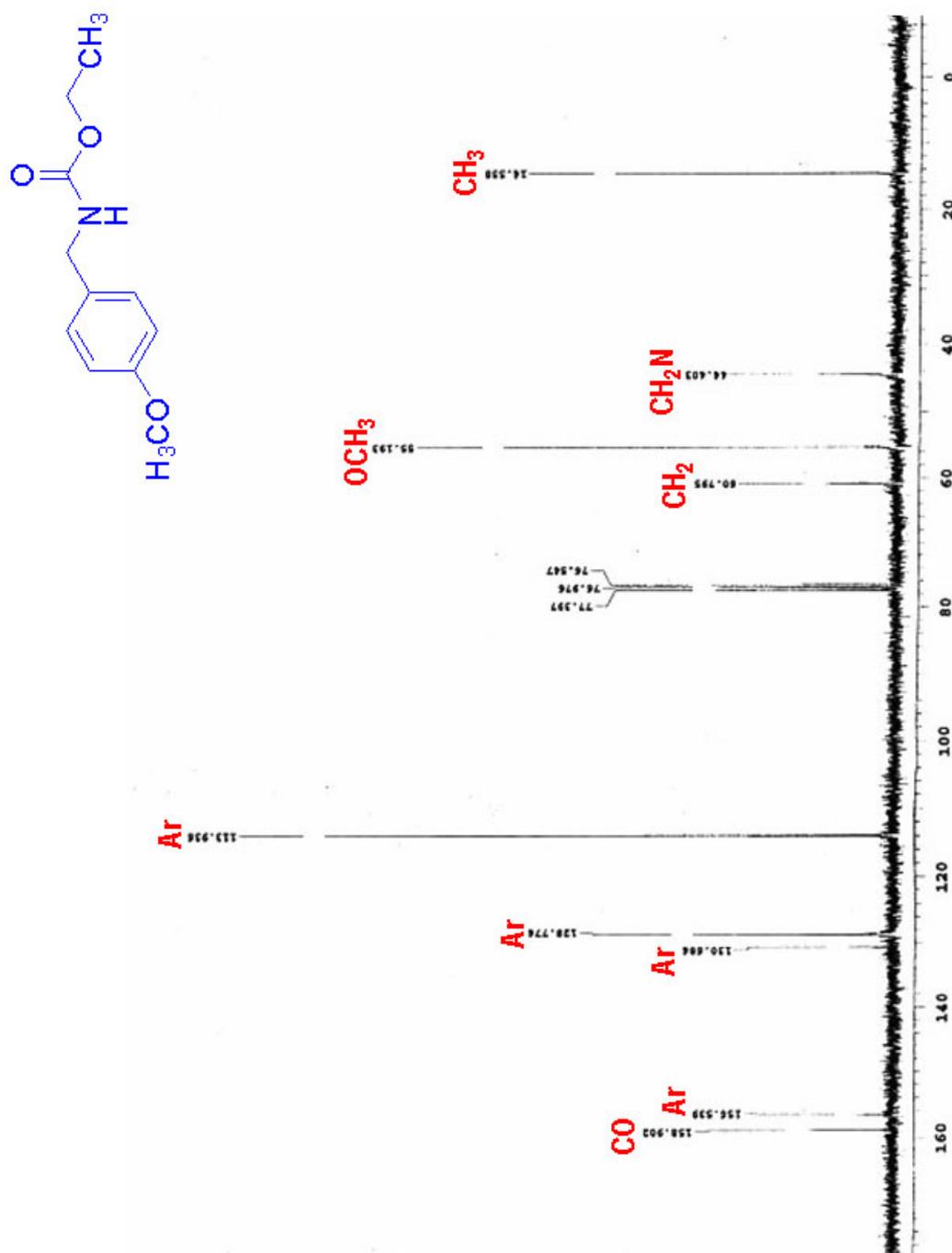
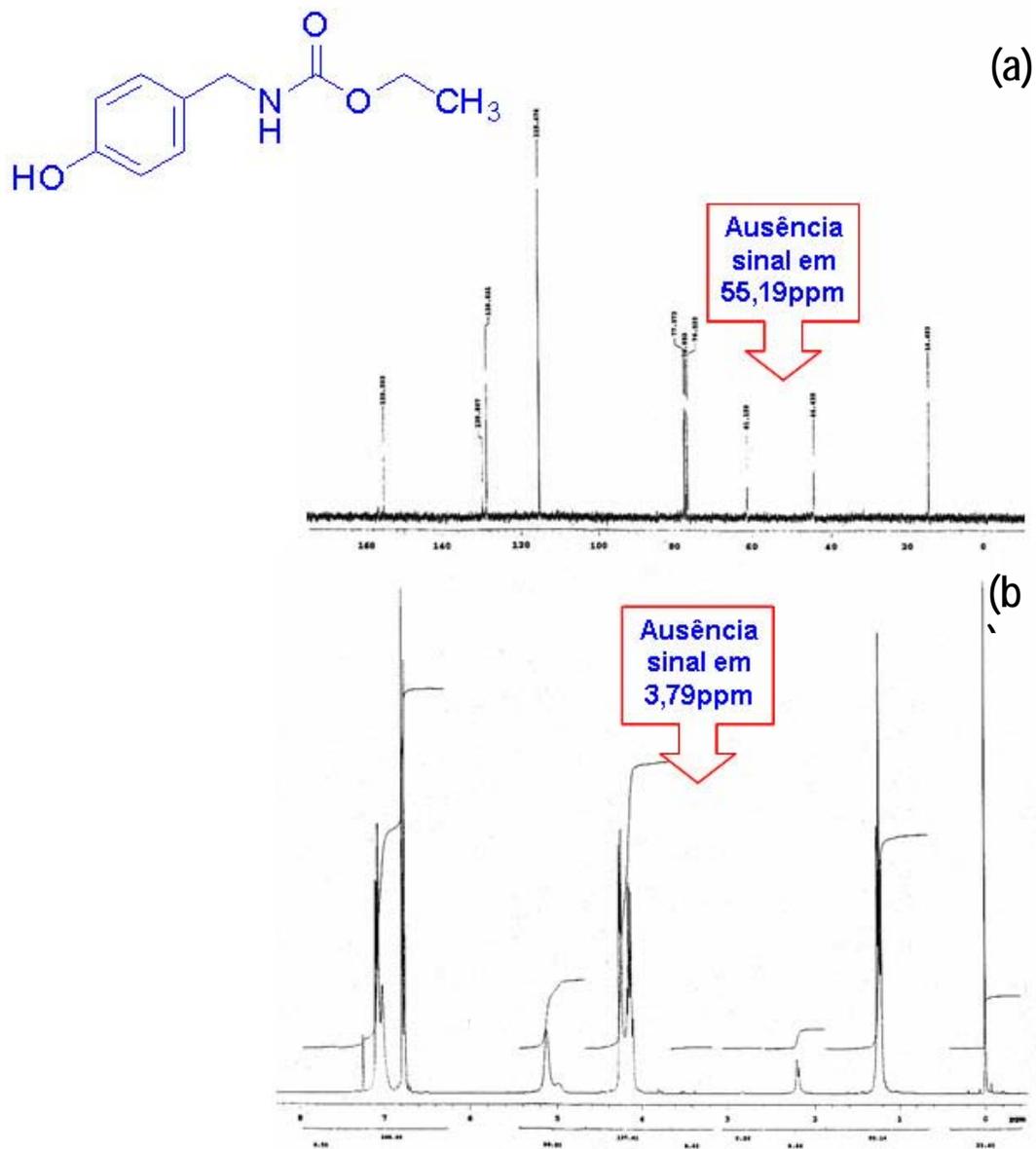


Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 4-metoxibenzilcarbamato de etila (73).



Um fator valioso a ser considerado é o deslocamento químico observado para o hidrogênio do grupo NH, pois é esta a característica que diferencia os isômeros *cis* e *trans* do grupo carbamato. Nos espectros de ^1H RMN de **72** (Figura 5) e **73** (Figura 8)

observa-se um singlete largo em 5,24ppm e 5,51ppm, respectivamente, correspondente a este hidrogênio. Estes deslocamentos são característicos do isômero *cis* (*Z*), pois como descrito por Leuck e Kunz³⁷ o hidrogênio do isômero *cis* apresenta um δ de 4,5ppm enquanto o hidrogênio *trans* apresenta um δ de 9,5ppm, aproximadamente.

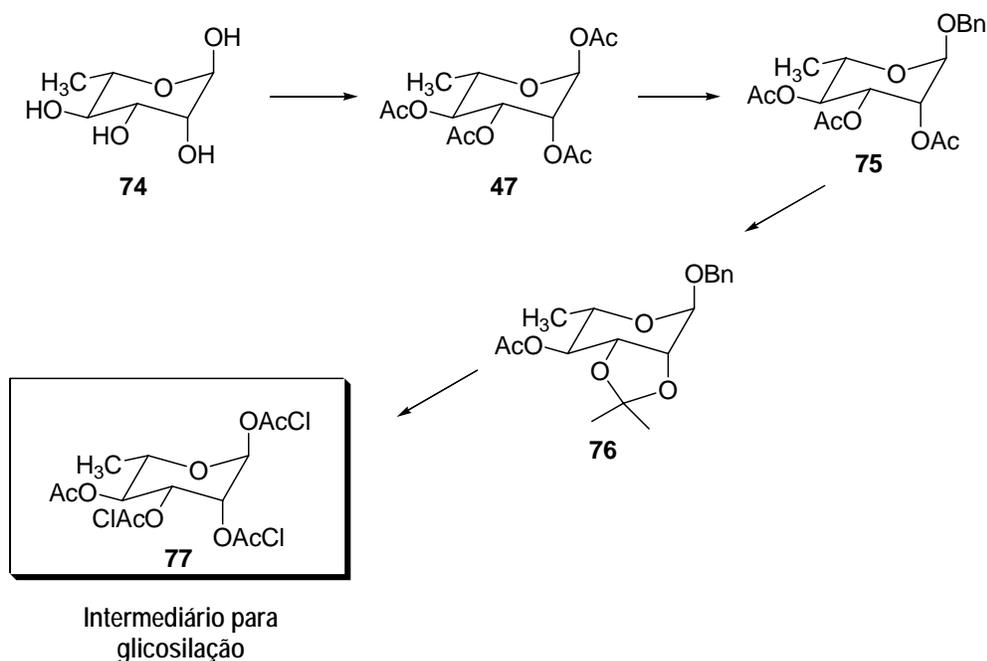
Desta maneira, a metodologia proposta mostrou-se eficiente para a síntese correspondente a porção aglicona da molécula alvo.

Síntese da porção glicona

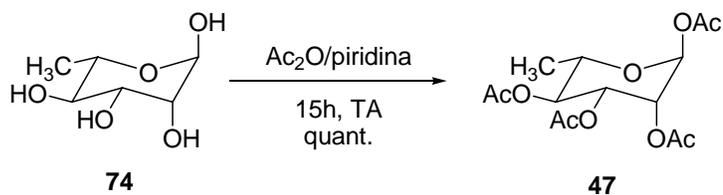
A porção glicona da substância niazimina A (**12**) apresenta apenas um grupo acetato em C-4. Assim, faz-se necessário estabelecer reações de proteção e deproteção das hidroxilas da L-ramnose (**74**) de modo a obter um intermediário que resulte nesta configuração particular, fato não observado na síntese proposta anteriormente para a molécula em questão.³⁷ Esta estratégia de proteção/desproteção é, geralmente, utilizada no decorrer das várias transformações de uma seqüência sintética, especialmente na construção de moléculas polifuncionais tais como carboidratos e produtos naturais.⁵⁷

A primeira alternativa para a síntese do intermediário glicona seria a obtenção de uma substância que apresenta um grupo acetato em C-4 enquanto as hidroxilas de C-1, C-2 e C-3 estariam protegidas na forma de cloroacetato menos estável e que pode ser removido em condições que preservam o grupo acetato, como demonstrado através do Esquema 15.

Para atingir esse alvo, o primeiro passo na síntese da porção açúcar da molécula foi a acetilação da L-ramnose (**74**) (Esquema 16) com anidrido acético/piridina resultando na formação do tetracetato de L-ramnose (**47**).



Esquema 15

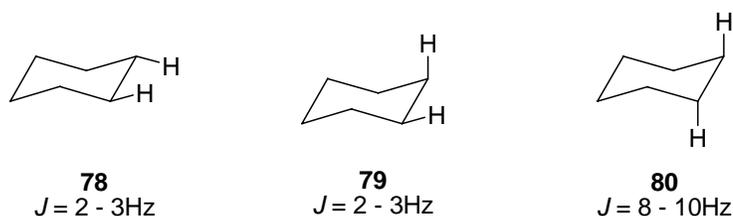


Esquema 16

Dados de RMN confirmaram a estrutura de **47**. O espectro de RMN ^1H (Tabela 12, p. 67) mostrou um duplete em 1,17ppm ($J = 6,22\text{Hz}$) referente a H-6. Em 3,89ppm observou-se um multiplete correspondente a H-5. O sinal do hidrogênio 4 apresentou-se na forma de um tripleto em 5,05ppm com uma constante de acoplamento igual a 10,01Hz. Dois dupletos duplos em 5,18ppm e 5,23ppm foram atribuídos a H-2 e H-3, respectivamente. O sinal do hidrogênio do carbono anomérico aparece como um duplete em 5,94ppm. Os grupos metilas, presentes nos grupos acetato foram representados por quatro singletos em 1,93ppm; 2,00ppm; 2,09ppm e 2,10ppm. No espectro de RMN ^{13}C (Tabela 13, p. 67) foram observados sinais em 17,28ppm; 68,34ppm; 68,58ppm; 68,89ppm e 70,62ppm referentes a C-6, C-5, C-3, C-2 e C-4 do açúcar, respectivamente. O carbono anomérico foi relacionado ao sinal em 90,57ppm. Os grupos acetato

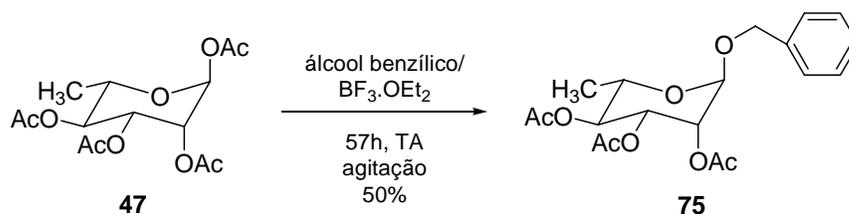
apresentaram-se como quatro sinais (20,43ppm; 20,53ppm; 20,61ppm e 20,76ppm) referentes aos grupos metila e quatro sinais (169,66ppm; 169,70ppm; 169,91ppm e 170,12ppm) correspondentes às carbonilas.

As constantes de acoplamento dos hidrogênios do açúcar confirmaram a estereoquímica da molécula: H-1 e H-2 são hidrogênios equatoriais tendo um J igual a 1,96Hz; H-3 e H-4 são hidrogênios axiais com um J de 10,01Hz sendo que H-5, também, é um hidrogênio axial, pois acopla com H-4 com uma constante igual a 9,79Hz. Estas inferências foram feitas com base em dados teóricos que indicam que hidrogênios equatorial-equatorial (**78**) e hidrogênios axial-equatorial (**79**) acoplam com um J típico entre 2 e 3Hz, e que hidrogênios axial-axial (**80**) possuem constantes de acoplamento típicas entre 8 e 10Hz.^{58, 59}



A reação seguinte constituiu-se na substituição do éster (grupo acetila) ligado ao carbono anomérico por um éter (éter benzílico). Os éteres benzílicos são comumente empregados como grupos protetores temporários em carboidratos⁶⁰⁻⁶² devido a sua estabilidade frente a condições ácidas e básicas e ao fato de serem quebrados sob condições brandas.⁶³ É um grupo de natureza relativamente inerte podendo ser utilizado para proteger um grupo hidroxila durante uma série de reações com posterior deproteção sem ocorrerem migrações ou inversão de configuração. De interesse particular para a química de carboidratos é a possibilidade de remoção deste éter benzílico sem a redução do açúcar.⁶⁴

O açúcar tetracetilado **47** foi deixado reagir com álcool benzílico na presença de trifluoreto de boro eterato (Esquema 17), de modo a produzir o tri-*O*-2,3,4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (**75**). O produto final de reação apresentou-se na forma de um líquido viscoso claro que após repouso a temperatura ambiente resultou em um sólido branco amorfo, com um rendimento de 50%.



Esquema 17

A estrutura da substância **75** foi confirmada por análises de RMN. A presença de três sinais no espectro de RMN ^1H (Figura 9) em 1,99ppm; 2,05ppm e 2,14ppm e no espectro de RMN ^{13}C (Figura 10) em 20,84ppm; 20,75ppm e 20,67ppm, referentes aos grupos acetila indicam a substituição de um dos grupos acetila de **47**. Observa-se no espectro RMN ^1H (Figura 9) um multiplete, integrando para 5H, em 7,37ppm referente aos hidrogênios aromáticos e dois dupletos em 4,72ppm e 4,57ppm referentes aos hidrogênios metilênicos do grupamento benzila. A formação do éter benzílico na molécula pôde ser confirmada, também, pela presença dos sinais de carbonos aromáticos (136,65ppm; 128,5ppm e 127,99ppm) e carbono metilênico (66,56ppm) no espectro de RMN ^{13}C (Figura 10). A substituição do éster pelo éter só foi possível devido à configuração assumida pelos substituintes dos C1 e C2 (*trans*-di axial) e pela maior densidade de carga positiva apresentada por este carbono facilitando o ataque nucleofílico.

Para manter somente um grupo acetila na posição 4 do açúcar foi necessária a substituição dos grupos acetila das posições 2 e 3. O grupo escolhido para tal finalidade foi o cetala, pois sabe-se que dentre as numerosas reações químicas envolvendo a função álcool, a reação de cetalação é, no caso dos açúcares, amplamente empregada para fins de proteção em sínteses multipasso.⁶⁵

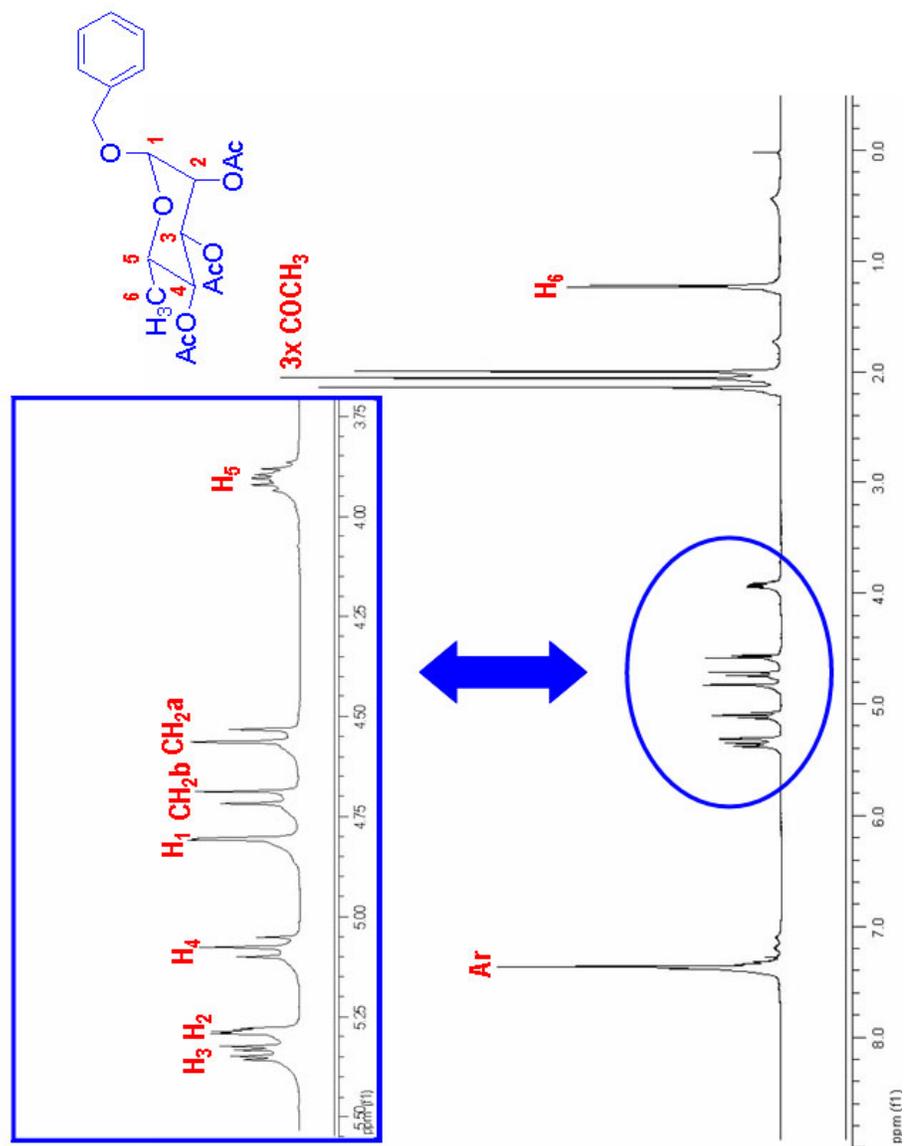


Figura 9: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do tri-*O*-2,3,4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (75).

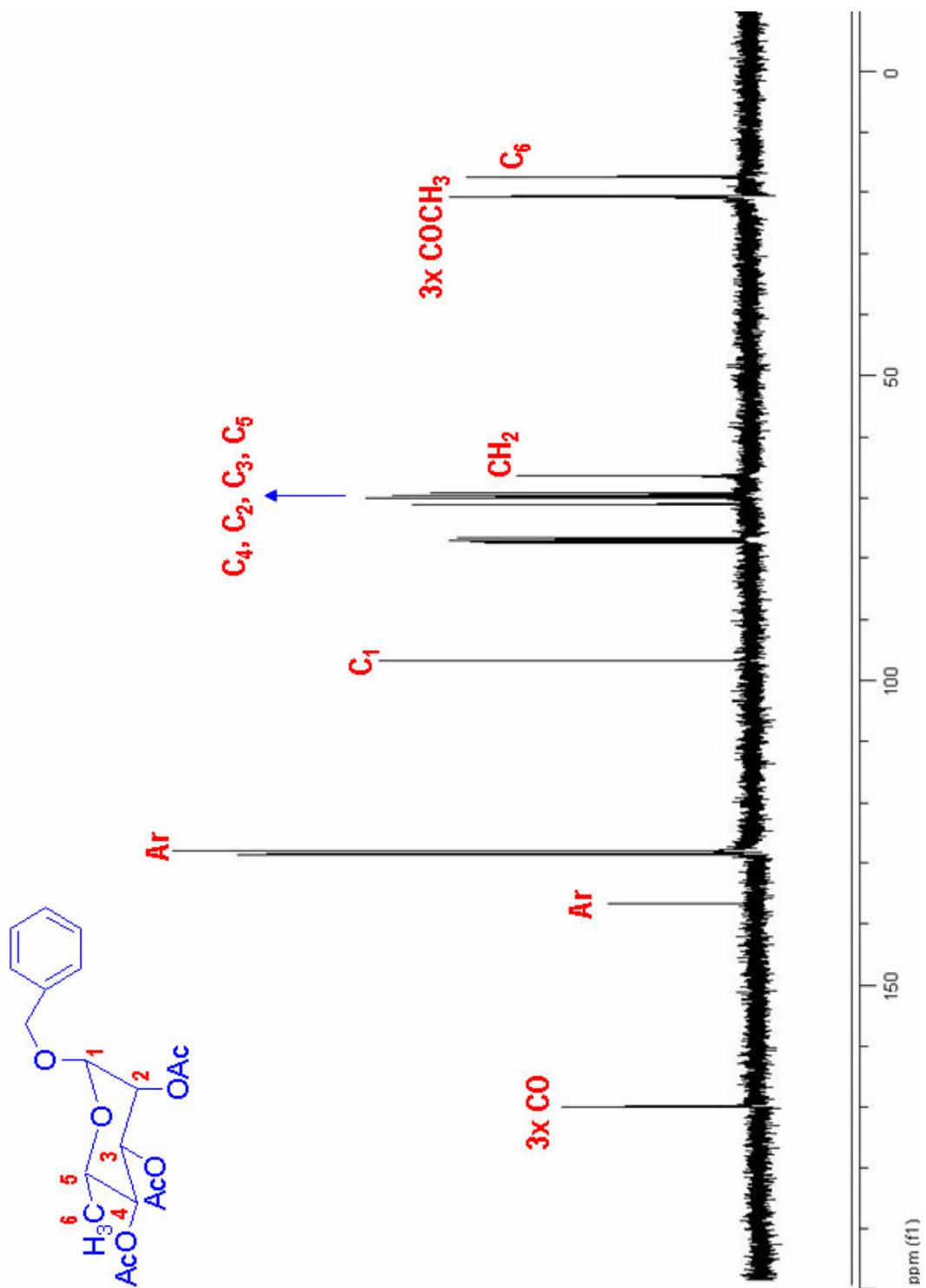


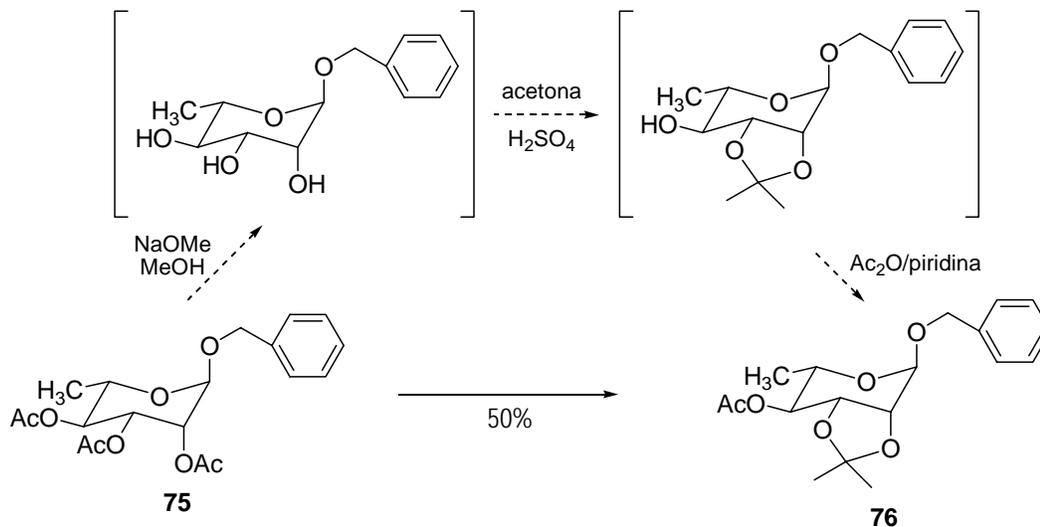
Figura 10: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do tri-*O*-2,3,4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (75).

A reação de cetalação cíclica tradicional é realizada pelo tratamento do substrato com um excesso de substâncias carbonílicas como acetona, acetaldeído, benzaldeído ou por uma reação de “troca de cetal” com acetais como o 2,2-dimetoxipropano.⁶⁶ A cetalação é, geralmente, conduzida na presença de catalisadores ácidos⁶⁷ sendo que os ácidos minerais (ácido sulfúrico), a associação ácido sulfúrico/sulfato de cobre anidro (agente desidratante) e ácidos de Lewis (cloreto de zinco) são os catalisadores de escolha.⁶⁸ Normalmente, o procedimento de “troca de cetal” requer quantidades menores de catalisadores ácidos⁶⁹ assim como possui um controle cinético enquanto a cetalação direta (utilizando aldeídos e cetonas) tem controle termodinâmico.^{69, 70} Eventualmente, um equilíbrio pode ser atingido sendo que a composição da mistura de produtos é determinada pelas energias relativas associadas aos vários acetais cíclicos que podem ser formados. Preferencialmente, formam-se anéis dioxolano de cinco membros, pois são estabilizados por um pequeno efeito *gem*-dimetil que permite uma melhor conformação do anel, diminuído a tensão torsional. Cetais cíclicos de seis membros são, raramente formados, pois há uma grande interação associada aos grupos alquila axiais em C-2 de um anel 1,3-dioxano.⁶⁷

Baseado-se nos resultados em que Santos⁷¹ obteve a formação de um cetal nas hidroxilas 2 e 3 da ramnose quando esta apresentava proteção na hidroxila 1, que Evans e Parrish⁷² obtiveram como produto majoritário da reação de cetalação do metil- α -D-manopiranosídeo a formação do 2,3-*O*-isopropilideno- α -D-manopiranosídeo de metila, e que Piskorz⁷³ e colaboradores conseguiram a desacetilação de um dissacarídeo sem a perda do grupamento benzila, a substância **75** foi submetida à reação de Zemplen (NaOMe/MeOH). O objetivo desta reação foi a retirada dos grupos acetila presentes nos carbonos 2, 3 e 4 do ramnopiranosídeo formando o α -L-ramnopiranosídeo de benzila, o qual não foi isolado. Este produto foi, então, deixado reagir com acetona/H₂SO₄ e, em seguida, o grupo hidroxila livre de C-4 foi acetilado com anidrido acético/piridina (Esquema 18). Este procedimento resultou na formação do 2,3-*O*-isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (**76**) em um rendimento total de 50%.

Um fator importante a ser considerado para explicar o rendimento desta reação é a neutralização do meio ao final da cetalação. Moravcová e colaboradores⁶⁸ relataram que todas as tentativas de neutralizar o ácido sulfúrico utilizado como catalisador na reação de cetalação, antes de realizar a reação de acetilação, resultaram na diminuição

da concentração da 1,2:3,5-di-*O*-isopropilideno- α -D-xilofuranose. Análises de CGL demonstraram que a neutralização com carbonato de sódio sólido anidro resultou em apenas 82,7% do xilofuranosídeo comparado aos 91% presentes originalmente na mistura, sendo que os resultados com amônia aquosa e carbonato de bário foram menos satisfatórios. Foi comprovado que mesmo quantidades ínfimas de água na mistura de neutralização resultaram em um decréscimo no rendimento do xilofuranosídeo.



Esquema 18

O espectro de RMN ¹H de **76** (Figura 11; Tabela 16, p. 70) apresentou dois singletos em 1,33ppm e 1,56ppm referentes aos grupos metila do cetal e um singlete em 2,09ppm correspondente ao grupo metila do acetato.

O espectro de RMN ¹³C (Figura 12; Tabela 17, p. 70) mostrou apenas um sinal (170,28ppm) referente ao carbono carbonílico do grupo acetila. A presença do grupo cetal pode ser confirmado pelo sinal em 109,96ppm correspondente ao carbono quaternário do cetal e pelos sinais em 27,78ppm e 26,62ppm referentes aos grupos metila do isopropilideno.

A formação do isopropilideno ocorre, preferencialmente, nas posições 2 e 3 do açúcar por ser esse um processo favorecido termodinamicamente.^{74, 75} A formação de cetais nas posições 3 e 4 do açúcar é um procedimento que requer a utilização de 1,2-dicetonas.

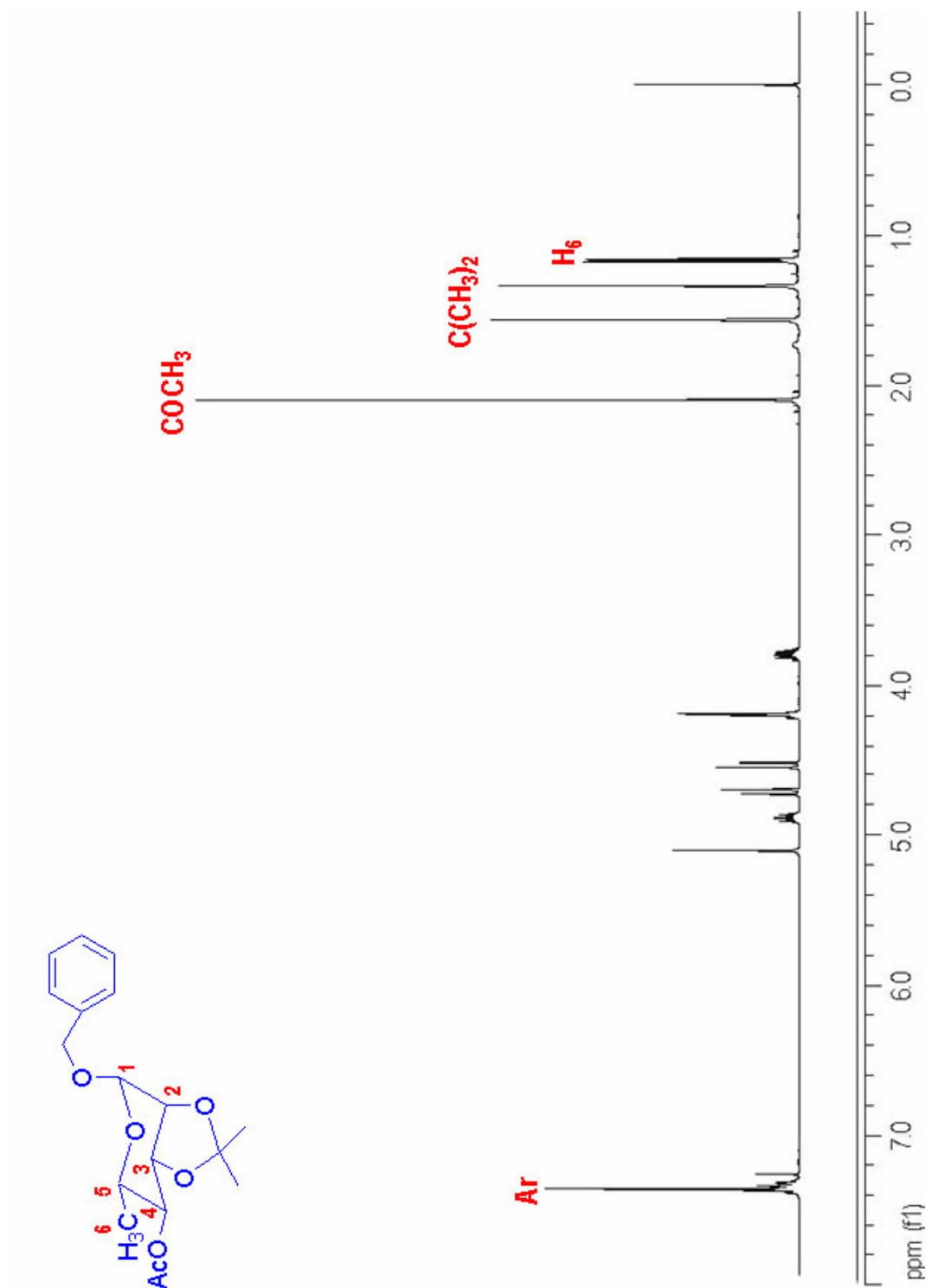


Figura 11: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 2,3-*O*-isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosideo de benzila (76).

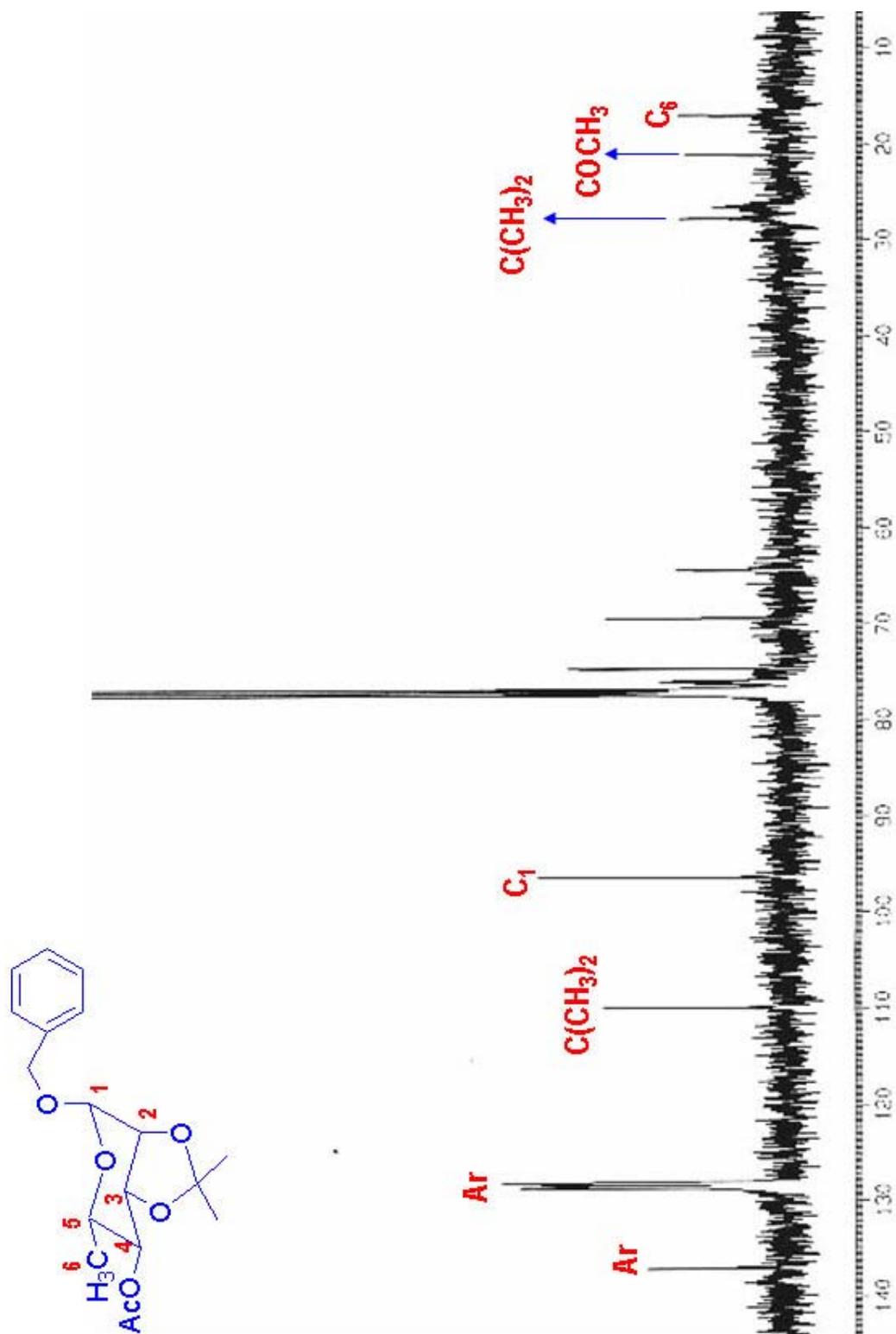


Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2,3-*O*-isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (76).

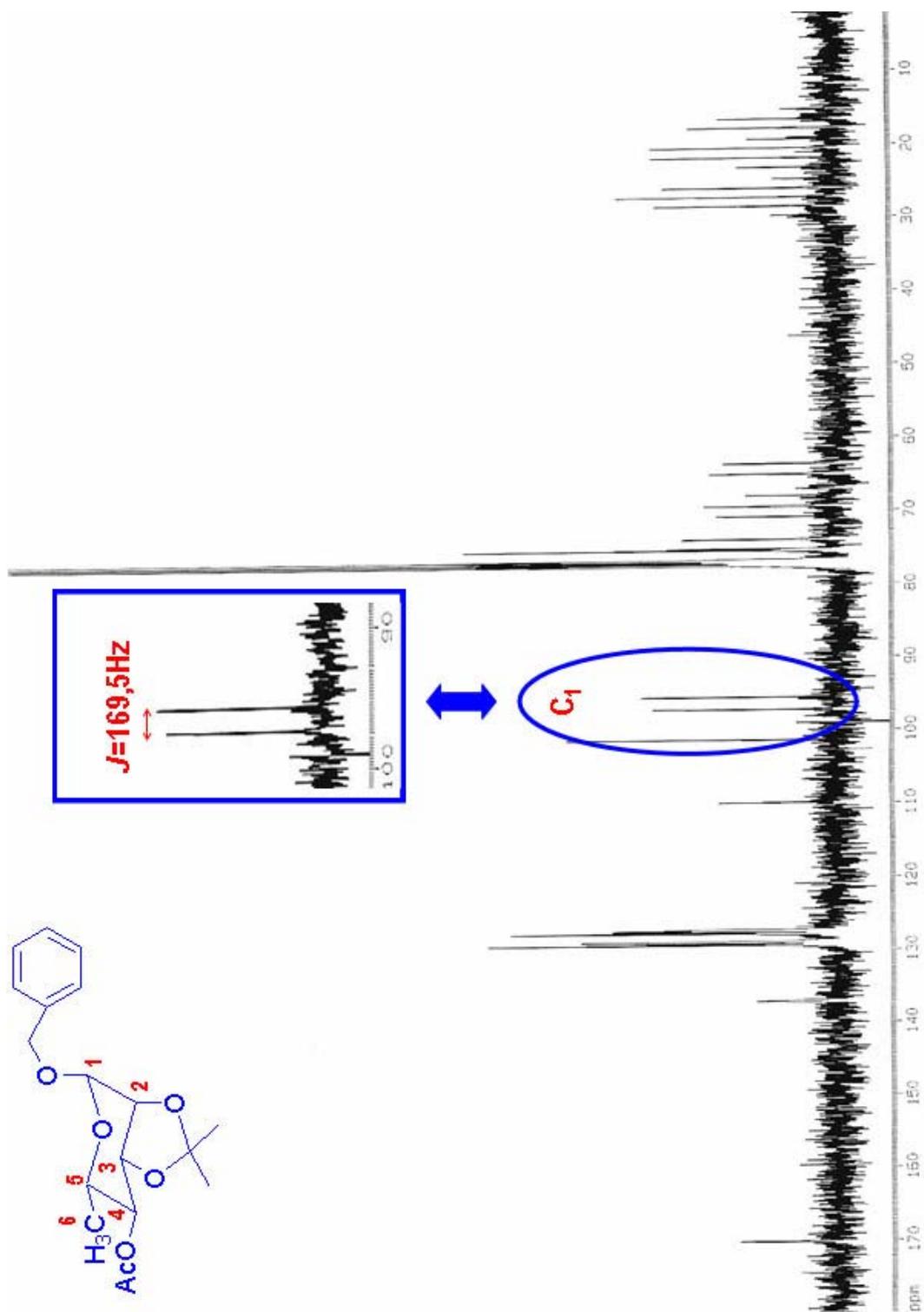


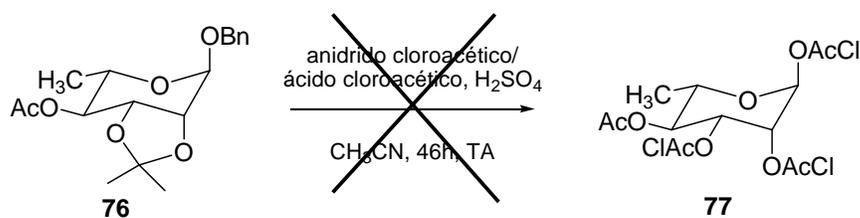
Figura 13: Espectro RMN ^{13}C acoplado (100 MHz, CDCl_3) do 2,3-*O*-isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (**76**).

Analisando-se o espectro de RMN ^{13}C acoplado (Figura 13), observa-se um duplete referente ao carbono anomérico sendo que a constante de acoplamento (J) igual a 169,5Hz confirma a estereoquímica α . Carbonos anoméricos que estão na

configuração β apresentam deslocamentos químicos próximos de 82-83ppm e uma constante de acoplamento $J_{C-1-H-1}$ de 158-160Hz.⁷⁶

O último passo para a obtenção do intermediário de glicosilação corresponderia a substituição do éter benzílico em C-1 e do 2,3-*O*-isopropilideno pelo éster cloroacetato (Esquema 15) restando um grupo acetato apenas em C-4. Duas abordagens diferentes podem ser utilizadas para este fim. A primeira corresponde a reação de formação direta do éster nas posições em questão. A segunda consiste na quebra dos grupos éter e cetal para posterior formação do éster.

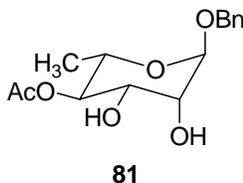
A quebra de uma ligação O-R com concomitante formação de uma ligação éster é alcançada por uma reação conhecida por acetólise. O sistema mais utilizado é o anidrido acético/ácido sulfúrico, sendo que os sistemas anidrido acético/ácido perclórico, anidrido acético/cloreto de zinco ou anidrido trifluoroacético/ácido acético são utilizados com menor frequência. Todas estas espécies resultam na formação do íon acetílio $[CH_3CO]^+$, o qual é a espécie reativa de todas as reações.⁷⁷ Esta metodologia torna-se válida para o problema em questão a partir do conhecimento que os grupos isopropilideno são removidos completamente quando anidrido acético/ácido sulfúrico são utilizados⁷⁷ e que os éteres benzílicos são quebrados por anidrido acético na presença de ácido sulfúrico,⁷⁷⁻⁷⁹ ácido perclórico⁷⁷ ou cloreto de zinco.⁸⁰ No entanto, o anidrido acético não pode ser utilizado pois levaria a formação de acetatos ao invés de cloroacetatos nas posições 1, 2 e 3 do açúcar, então substituiu-se o anidrido acético pelo anidrido cloroacético (Esquema 19). Porém, mesmo após várias tentativas e um período de até 46h não foi observado consumo do material de partida.



Esquema 19

A segunda abordagem seria através da quebra do éter benzílico e do 2,3-*O*-isopropilideno, para a liberação das hidroxilas e posterior formação do éster cloroacetato, envolvendo duas metodologias distintas: uma capaz de realizar a quebra do éter e outra para o rompimento do cetal.

Grupos cetais e acetais são suscetíveis à quebra em condições ácidas aquosas.⁵⁶ O tratamento de **76** com solução aquosa de ácido acético 80% (v/v)⁸¹ a 60°C por 3h resultou na formação de 4-O-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (**81**).

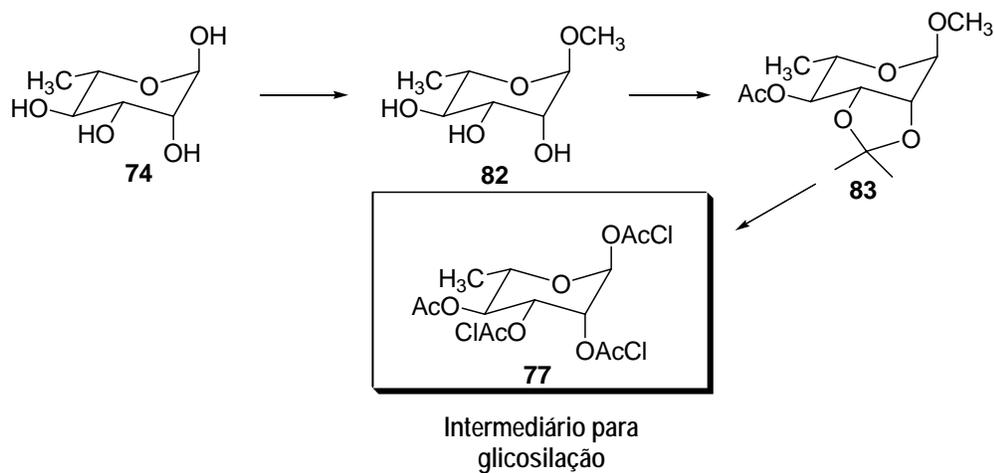


A hidrogenólise catalítica foi a metodologia escolhida para a quebra do éter benzílico. A hidrogenólise de éteres benzílicos é uma reação branda e o rendimento dos produtos é, geralmente, bom.^{64, 82} Reações secundárias são mínimas e não interferem com a maioria dos derivados de açúcar.⁶⁴ O paládio é o catalisador de escolha, embora o Níquel de Raney possa ser utilizado com resultados satisfatórios.^{64, 82, 83} A platina deve ser evitada pois há uma redução no rendimento pela competição entre as reações de hidrogenação do anel aromático e a quebra da ligação éter. O paládio tem sido utilizado em muitas formas, porém o “paládio black”, o óxido de paládio e o paládio-carbono são as formas mais empregadas na química de carboidratos.⁶⁴ Gás hidrogênio (H₂),⁸⁴ ácido fórmico,^{63, 85} e formiato de amônio^{63, 86} podem ser utilizados como fonte de hidrogênio nas reações de hidrogenólise; contudo, quando o ácido fórmico é o doador de hidrogênio uma grande quantidade de paládio deve ser usada (1g de Pd/C 10% para cada 0,2mmol do substrato).⁶³ Vários solventes tem sido utilizados com catalisadores de paládio. Ácido acético glacial, metanol, etanol, acetato de etila, tetraidrofurano e éter etílico podem ser utilizados com sucesso.⁶⁴ Estudo realizado por Hawker e colaboradores⁸³ demonstraram que o hexanol e o tetraidrofurano são os melhores solventes para éteres benzílicos proporcionando altas velocidades de reação (25ml H₂/min/0,1g de catalisador e 40ml H₂/min/0,1g de catalisador, respectivamente). O metanol, o qual é normalmente um bom solvente para reações de hidrogenólise, mostrou baixa velocidade de reação (5ml H₂/min/0,1g de catalisador). A velocidade de hidrogenólise aumenta com o aumento da temperatura,⁸³ entretanto éteres benzílicos sofrem hidrogenólise a temperaturas mais baixas que outros éteres.⁸⁴ Para os sistemas *O*-benzílicos velocidades ideais podem ser alcançadas a temperatura de 25°C ou inferior. Evidências mostram que altas pressões

tendem a diminuir a seletividade da hidrogenólise por aumentar a velocidade de reações secundárias tal como a hidrogenação.⁸³

Utilizando-se formiato de amônio como fonte de hidrogênio e **76** como material de partida não se observou consumo do material de partida quando a reação foi realizada a temperatura ambiente (Tabela 2, entrada 1) ou sob refluxo (Tabela 2, entrada 2). Quando se substituiu o formiato de amônio pelo gás hidrogênio, o material de partida (**76**) foi consumido (Tabela 2, entrada 3) levando a formação do 4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (**81**). Modificando-se o solvente da reação (metanol para tetraidrofurano) e o material de partida (**76** para **81**) (Tabela 2, entrada 4) não houve consumo do material de partida.

A segunda abordagem proposta para a síntese do intermediário glicona (Esquema 20) tem como principal característica a troca do grupo protetor éter benzílico pelo éter metílico.



Esquema 20

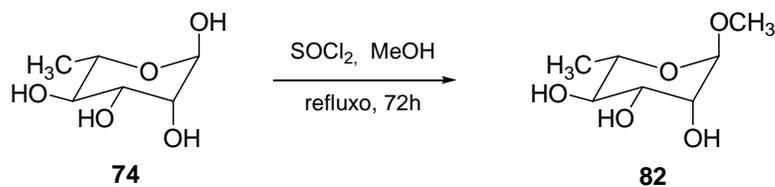
Tabela 2: Otimização da reação de hidrogenólise do éter benzílico de **76**. Em todas as reações foi utilizado Pd/C 10% como catalisador.

Entrada	Material de partida	Fonte de hidrogênio	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	Produto final
1	Benzil-2,3-isopropilideno-4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo (0,16mmol)	Formiato de amônio	Metanol	TA	24	-
2	Benzil-2,3-isopropilideno-4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo (0,3mmol)	Formiato de amônio	Metanol	Refluxo	4	-
3	Benzil-2,3-isopropilideno-4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo (0,1mmol)	Gás hidrogênio*	Metanol	TA	48	Benzil-4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo
4	Benzil-4-acetil- α -L-ramnopiranosídeo (0,1mmol)	Gás hidrogênio**	Tetraidrofurano	TA	24	-

* Pressão = 60psi

** Pressão = 21psi

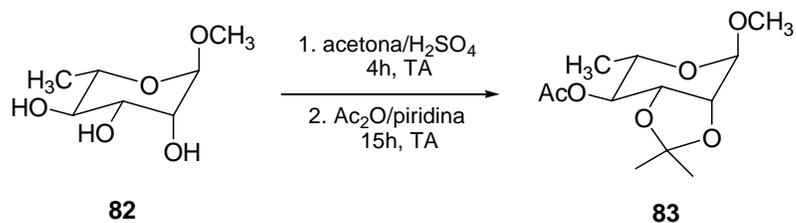
O primeiro passo compreendeu a formação do éter metílico no C-1 da L-ramnose resultando no α -L-ramnopiranosídeo de metila (**82**) (Esquema 21). Esta reação ocorre, preferencialmente, em C-1 devido a configuração assumida pelos substituintes em C-1 e C-2 (*trans*-diaxial) e pela maior densidade de carga positiva observada no mesmo, como citado anteriormente.



Esquema 21

A estrutura de **82** pôde ser confirmada pela análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 14; Tabela 18, p. 71). Observou-se um sinal em 17,46ppm correspondente a C-6 do açúcar sendo que os sinais presentes em 68,07ppm; 70,72ppm; 71,40ppm e 72,60ppm referem-se a C-5, C-3, C-2 e C-4, respectivamente. O carbono anomérico apresentou um sinal em 100,92ppm. A presença do grupo metoxila na molécula pôde ser comprovada pelo sinal em 54,78ppm.

Em seguida, reagiu-se **82** com acetona/ H_2SO_4 e anidrido acético/piridina (Esquema 22) resultando no 2,3-*O*-isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de metila (**83**) com rendimento de 50%.



Esquema 22

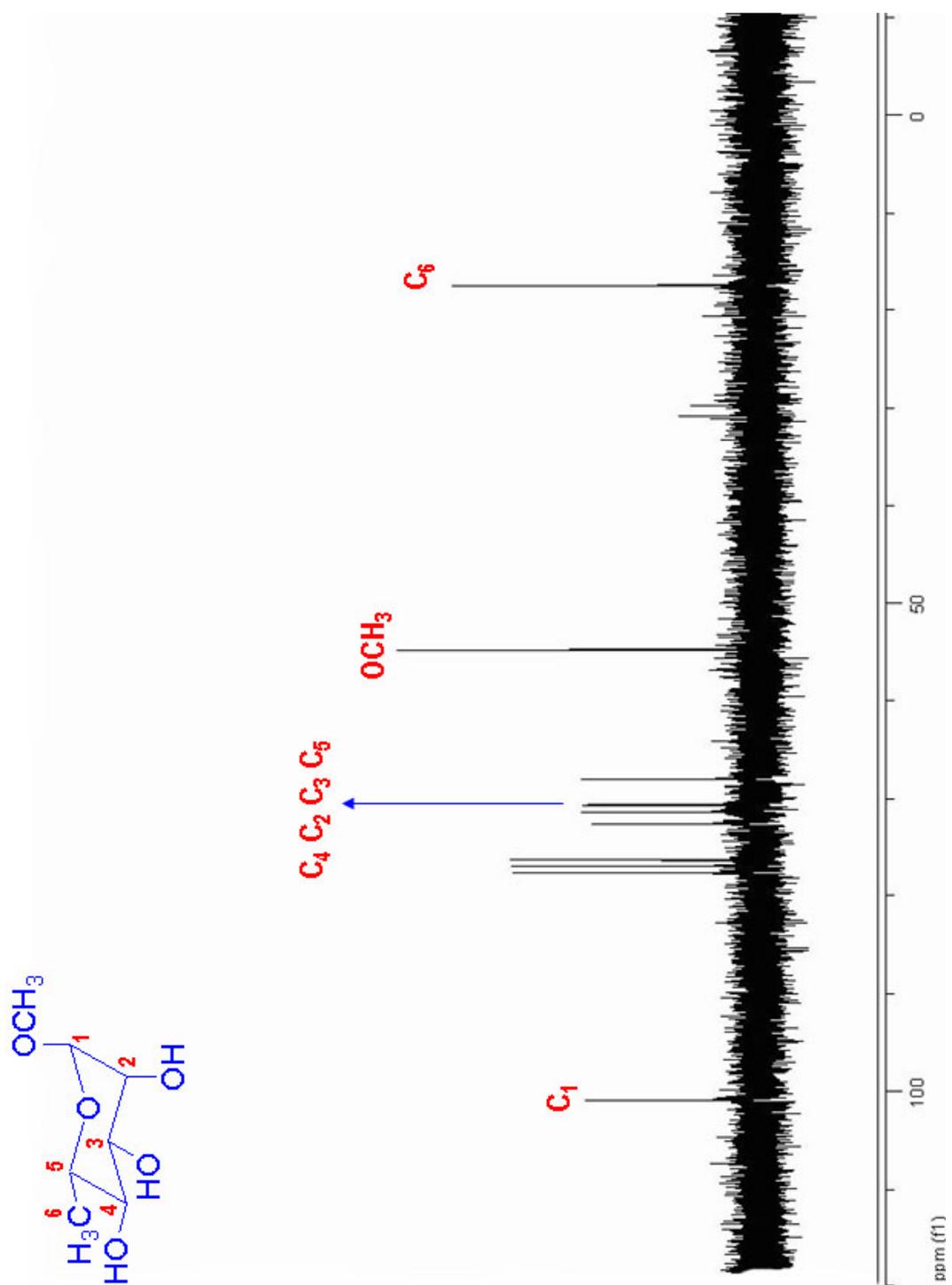
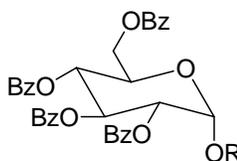


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do α -L-ramnopiranosídeo de metila (82).

Pela análise dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C pôde-se confirmar a estrutura do glicosídeo **82**. No espectro de RMN ^1H (Figura 15) observou-se um singlete em 3,39ppm referente aos hidrogênios do grupo metoxila de C-1. A presença do isopropilideno foi verificada pelos dois singletos (1,25ppm e 1,35ppm) no espectro de RMN ^1H (Figura 15) e pelos sinais em 26,43ppm; 27,71ppm e 109,80ppm no espectro de RMN ^{13}C (Figura 16) referentes às duas metilas e ao carbono quaternário do isopropilideno, respectivamente. Os sinais em 21,08 ppm e 170,17ppm no espectro de RMN ^{13}C (Figura 16) e o sinal em 2,10ppm no espectro de RMN ^1H (Figura 15) evidenciam a presença do grupo acetila em C-4.

O passo final na obtenção do intermediário para glicosilação corresponderia a substituição do grupo metoxila e do 2,3-*O*-isopropilideno pelo grupo cloroacetila (Esquema 20).

Combinações de ácidos de Lewis e cloretos de ácidos carboxílicos ou anidridos são capazes de converter éteres em ésteres.^{87, 88} Benedetti e colaboradores demonstraram a conversão de um açúcar metilado (**84**) em seu respectivo acetato (**85**), com retenção de configuração, utilizando o sistema iodeto de zinco/anidrido acético.⁸⁷



84 R = CH₃
85 R = Ac

A primeira reação foi realizada com **85** e anidrido cloroacético na presença de ZnCl₂ (Tabela 3, entrada 1). Porém, as condições empregadas não foram as ideais, uma vez que o ZnCl₂ não apresentou boa solubilidade em diclorometano. Deste modo, trocou-se o diclorometano por acetonitrila (Tabela 3, entrada 2), o ZnCl₂ apresentou-se completamente solúvel, tendo a solução adquirido aspecto límpido. Entretanto, após 72h encontrava-se material de partida no meio reacional indicando que a reação é muito lenta nestas condições. Na tentativa de acelerar a reação aumentou-se a temperatura do meio (Tabela 3, entrada 3). Depois de 28h observou-se o consumo total do material de partida caracterizando um significativo incremento na velocidade de reação.

Substituiu-se o catalisador, ZnCl_2 , pelo FeCl_3 (Tabela 3, entrada 4). A reação apresentou-se muito mais rápida, pois nas mesmas condições de temperatura houve uma diminuição significativa no tempo de reação.

Testou-se, também, a reação com cloreto de cloroacetila catalisada por ZnCl_2 (Tabela 3, entrada 7). Após 23h, encontrava-se material de partida no meio reacional.

Reação semelhante à acetólise, utilizando anidrido cloroacético/ácido cloroacético/ H_2SO_4 (Tabela 3, entradas 5 e 6) foi testada. Contudo, depois de 21h o material de partida não havia sido consumido por completo.

Todas as reações acima citadas levaram a formação dos mesmos produtos majoritários em baixo rendimento (cerca de 30% produto final bruto). Sendo que os mesmos não foram passíveis de separação por CCD preparativa, conseqüentemente, não puderam ser identificados.

O sistema anidrido acético/ FeCl_3 parece ser a metodologia mais promissora para a substituição dos grupos metoxila e isopropilideno pelo cloroacetato, porém alguns ajustes devem ser realizados com o intuito de reduzir a formação de produtos secundários e aumentar o rendimento bruto da reação. A substituição do FeCl_3 pelo ZnI^{87} pode ser um fator a ser testado para melhorar a performance da reação em questão. Sistemas como $\text{HCl/surfactantes}^{89}$ e $\text{BF}_3.\text{OEt}_2/\text{NaI}^{90, 91}$ podem ser utilizados na substituição dos grupos éter/cetal por hidroxilas, devendo o cloroacetato ser formado posteriormente.

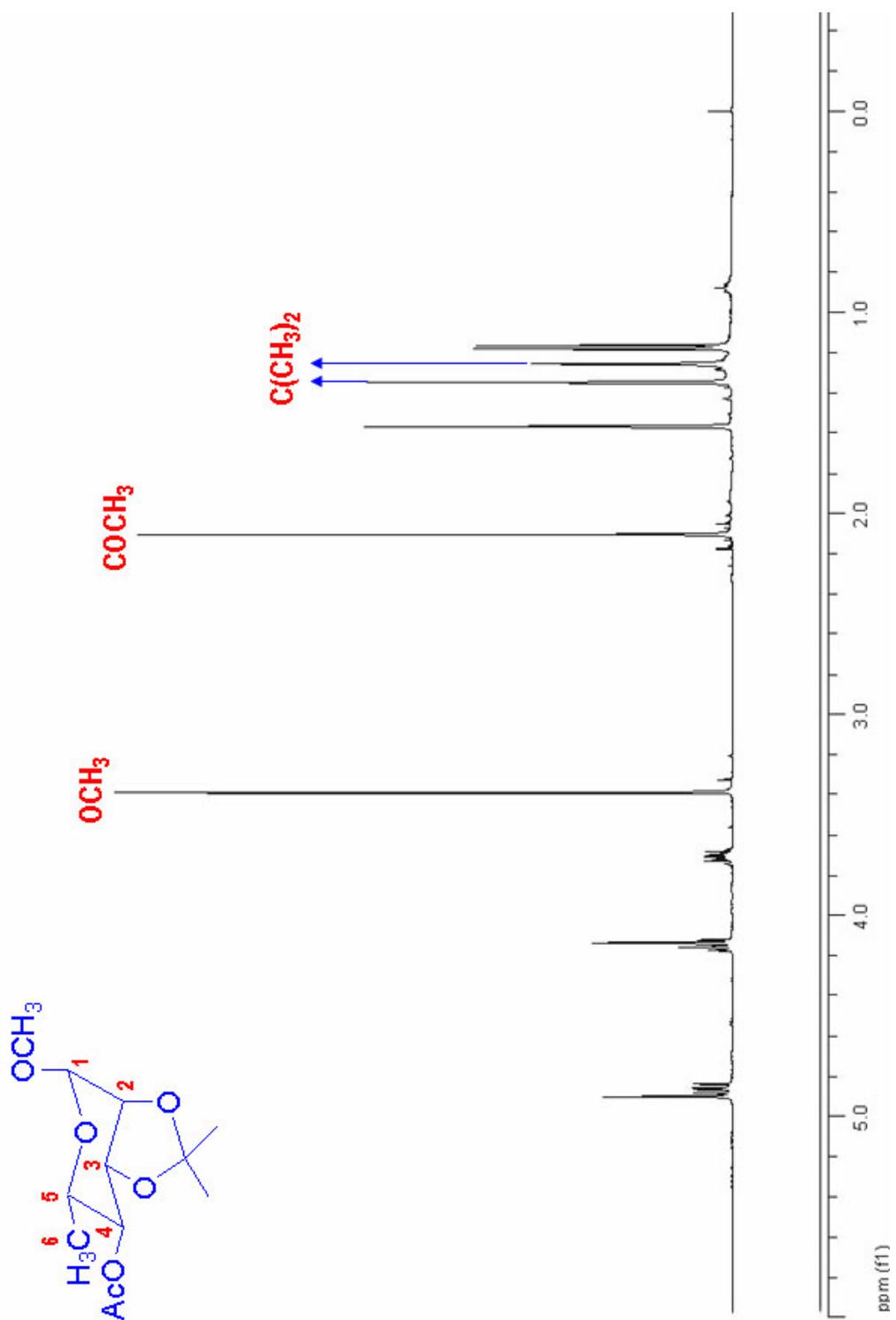


Figura 15: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2,3-*O*-isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ranopiranosideo de metila (83).

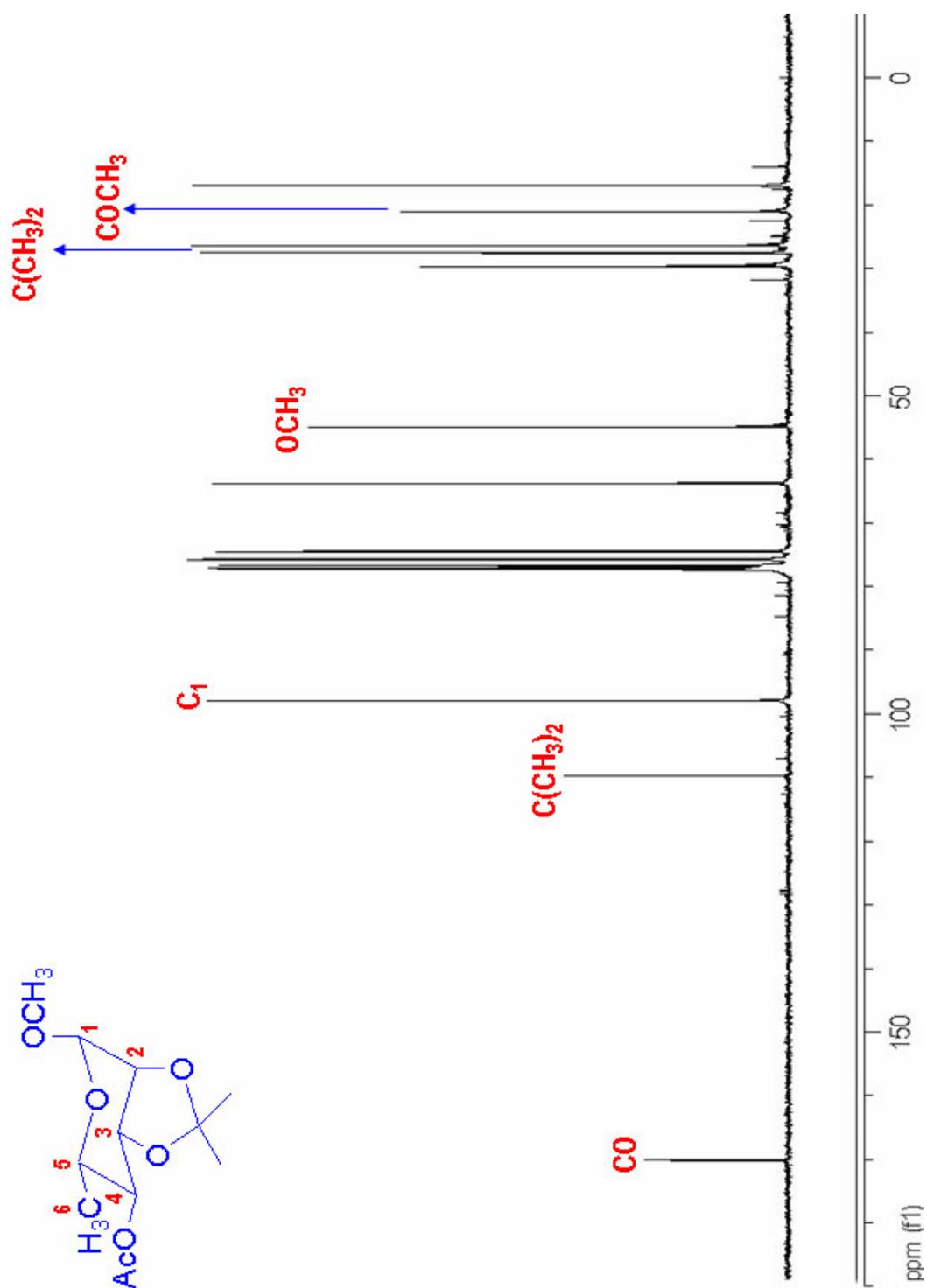


Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2,3-*O*-isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de metila (83).

Tabela 3: Reações testadas com o intuito de substituir o éter metílico e o isopropilideno do açúcar **83** por grupos éster cloroacetato.

Entrada	MP (mmol)	Reagentes	Catalisador	Solvente	Temperatura	Tempo (h)
1	0,38	Anidrido cloroacético (1,33mmol)	ZnCl ₂ (1,05mmol)	DCM	TA	23
2	0,38	Anidrido cloroacético (1,33mmol)	ZnCl ₂ (1,05mmol)	CH ₃ CN	TA	72
3	0,38	Anidrido cloroacético (1,33mmol)	ZnCl ₂ (1,05mmol)	CH ₃ CN	60°C	28
4	0,38	Anidrido cloroacético (1,33mmol)	FeCl ₃ (0,19mmol)	CH ₃ CN	55°C	3
5	0,69	Anidrido cloroacético/ácido cloroacético 1:1 (p/p)	H ₂ SO ₄	CH ₃ CN	TA	21
6	0,93	Anidrido cloroacético/ácido cloroacético 2:1 (p/p)	H ₂ SO ₄	CH ₃ CN	TA	21
7	0,38	Cloro de cloroacetila (1,33mmol)	ZnCl ₂ (0,07mmol)	DCM	TA	23

CONCLUSÃO

Uma rota para a obtenção da niazimina A (**12**), através de dois intermediários, seguido de glicosilação foi proposta.

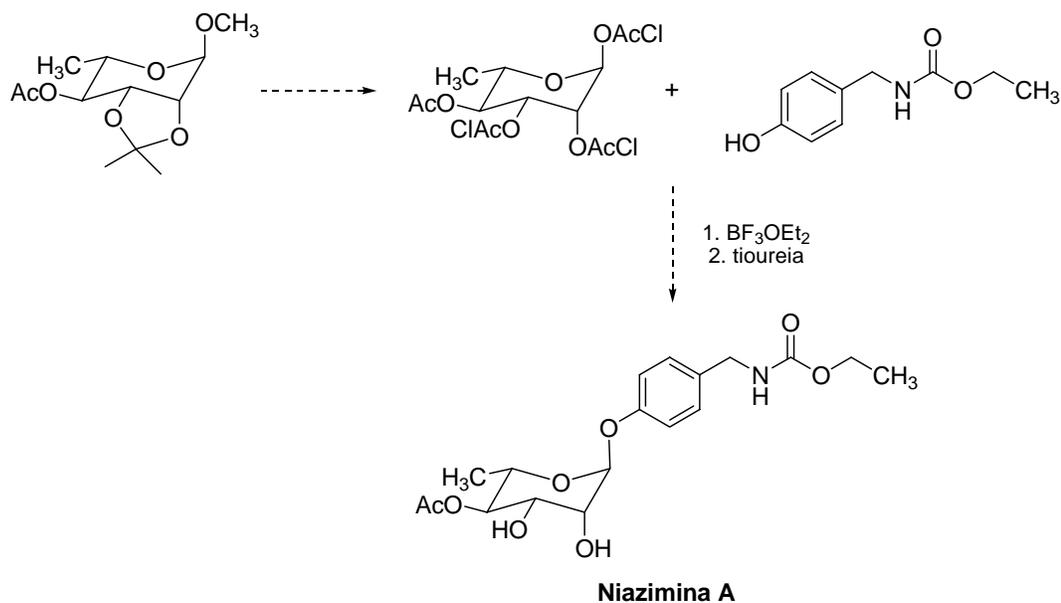
A porção aglicona da molécula alvo (4-hidroxibenzilcarmato de etila **73**) foi sintetizada a partir da 4-metoxibenzilamina em duas reações. A primeira compreendeu a formação do grupo carbamato utilizando-se o cloroformato de etila e a segunda reação foi realizada em presença de BBr_3 com o intuito de obter a hidroxila em C-4, para realizar a glicosilação.

PERSPECTIVAS FUTURAS

O intermediário 1,2,3-*O*-cloroacetil-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosose, referente a porção glicona, não foi obtido após várias tentativas. Uma outra possibilidade para

alcançar esta substância poderia ser através de reações do 2,3-*O*-isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de metila com anidrido cloroacético/ZnI⁸⁷ ou sistemas como HCl/surfactantes⁸⁹ e BF₃.OEt₂/NaI^{90, 91} que poderiam ser utilizados na substituição dos grupos éter/cetal por hidroxilas seguido da formação dos grupos cloroacetato nas posições 1, 2 e 3 do açúcar.

Obtidos os intermediários, a reação de glicosilação poderá ser realizada através de reação catalisada por BF₃.OEt₂ (esquema 23) conforme demonstrado por Santos⁷¹ que obteve o 4-*O*-cloroacetil-2,3-*O*-diacetil- α -L-ramnopiranosídeo de fenila, com um rendimento de 91%, a partir de fenol e 1,2,3-*O*-triacetil-4-cloroacetil- α -L-ramnopiranosídeo.



EXPERIMENTAL

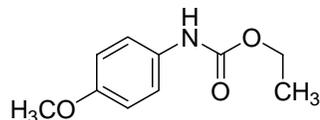
As cromatografias em camada delgada foram realizadas em placas de sílica Merck com Kieselgel 60 (F₂₅₄), pré-ativadas. A visualização foi feita pela aspersão de solução de ácido fosfomolibdico 10%, seguida de aquecimento a 100°C. Utilizou-se Kieselgel 60 (230 - 400 mesh) da Merck para a realização das cromatografias em coluna.

Solventes e reagentes foram purificados quando necessário usando métodos padrões.⁹²

Unidades e símbolos foram baseados no Sistema Internacional de Unidades (SI). A nomenclatura dos açúcares foi feita de acordo com as Regras para Nomenclatura de Carboidratos.⁹³

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram realizados em espectrômetro Bruker a 400MHz/200MHz dos Departamentos de Química e Bioquímica da Universidade Federal do Paraná e no espectrômetro Varian INOVA-300 de 300MHz da Universidade de Manchester. A posição da linha e o centro dos multipletos são dados em escala de deslocamento químico tendo como referência o tetrametilsilano (TMS) para os espectros de RMN ¹H e o clorofórmio deuterado para os espectros de RMN ¹³C. As multiplicidades, os tipos de hidrogênios e as constantes de acoplamento estão indicadas no texto.

4-Metoxifenilcarbamato de etila (69)



F.M.: C₁₀H₁₃NO₃

M.M.: 195,16g

A uma solução de *p*-anisidina **68** (24,36mmol) em diclorometano (10ml) e piridina (6ml) adicionou-se clorofornato de etila (48,72mmol) gota-a-gota. Esta solução permaneceu sob agitação, a temperatura ambiente, por duas horas e depois foi tratada com excesso de solução de carbonato de sódio a 5% (p/v). A fase orgânica foi separada e lavada com solução de ácido clorídrico 5% (v/v), água deionizada e, então, secada com sulfato de sódio anidro. Destilação sob pressão reduzida do solvente resultou no produto final. Rendimento: 75%.

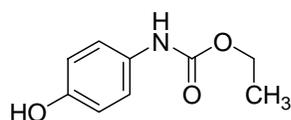
Tabela 4: Dados de RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) de 4-metoxifenilcarbamato de etila (**69**)

Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
CH ₃	1,28	<i>t</i>	7,10
CH ₂	4,19	<i>q</i>	7,10
Aromáticos	6,82	<i>m</i>	-
OCH ₃	3,76	<i>s</i>	-
NH	7,1-7,2	<i>m</i>	-

Tabela 5: Dados de RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) de 4-metoxifenilcarbamato de etila (**69**)

Carbono	δ (ppm)
CH ₃	14,46
CH ₂	60,95
CO	155,75
Aromáticos	154,07/131,05/ 120,67/114,09
OCH ₃	55,36

4-Hidroxifenilcarbamato de etila (70)



F.M.: C₉H₁₁NO₃

M.M.: 181,16g

A uma solução de 4-metoxifeniluretano (36,9mmol) em diclorometano (100ml), em banho de gelo a -78°C, adicionou-se tribrometo de boro (62,7mmol) gota a gota. A mistura permaneceu sob agitação a esta temperatura por 30min. Em seguida, foi deixado reagir por 24h à temperatura ambiente. Adicionou-se, gota a gota, excesso de solução saturada de bicarbonato de sódio. Após a separação das fases, a fase orgânica foi lavada com água, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente destilado até a secura sob pressão reduzida obtendo-se, assim, o derivado **70**. Rendimento: 54%.

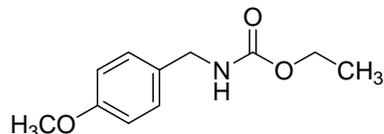
Tabela 6: Dados de RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) de 4-hidroxifenilcarbamato de etila (**70**)

Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
CH ₃	1,30	<i>t</i>	7,11
CH ₂	4,21	<i>q</i>	7,11
Aromáticos	6,76	<i>m</i>	-

Tabela 7: Dados de RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) de 4-hidroxifenilcarbamato de etila (**70**)

Carbono	δ (ppm)
CH ₃	14,57
CH ₂	61,22
CO	152,12
Aromáticos	115,73/121,24/ 122,03/130,31

4-Metoxibenzilcarbamato (72)

F.M.: C₁₁H₁₅NO₃

M.M.: 209,16g

Em uma solução de 4-metoxibenzilamina (71) (8,21mmol) em diclorometano (2ml) e piridina (2ml) foi adicionado gota-a-gota cloroformato de etila (2,2eq). A mistura foi deixada em agitação por duas horas à TA e depois tratada com excesso de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi separada e lavada com ácido clorídrico diluído 5% (v/v), secada e o solvente destilado em rotavapor, obtendo-se 72. Rendimento: 79%

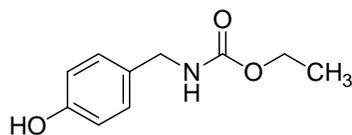
Tabela 8: Dados de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) de 4-metoxibenzilcarbamato de etila (72).

Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
ArH	7,22	<i>d</i>	8,0
ArH	6,87	<i>d</i>	8,0
NH	5,24	<i>s</i>	-
CH ₂ N	4,28	<i>d</i>	6,0
CH ₂	4,13	<i>q</i>	7,0
OCH ₃	3,79	<i>s</i>	-
CH ₃	1,25	<i>t</i>	7,0

Tabela 9: Dados de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) de 4-metoxibenzilcarbamato de etila (72)

Carbono	δ (ppm)
CH ₃	14,56
CH ₂ N	44,40
OCH ₃	55,19
CH ₂	60,79
Aromáticos	113,94/128,77/ 130,68/156,54
Carbonila	158,90

4-Hidroxibenzilcarbamato de etila (73)



F.M.: C₁₀H₁₁NO₃

M.M.: 195,16g

Em uma solução de **72** em diclorometano anidro a -78°C (banho de gelo seco em acetona) foi adicionado gota-a-gota tribrometo de boro (1,6eq) na forma de solução 1mol/l em DCM. A mistura foi agitada por 30min a -78°C e então deixada aquecer até TA e depois permaneceu sob agitação por 24h. Após este período foi adicionado excesso de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi separada e lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em rotavapor obtendo-se, assim, **73**. Rendimento: 65%.

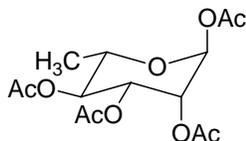
Tabela 10: Dados de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) de 4-hidroxibenzilcarbamato de etila (**73**).

Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
ArH	7,77	<i>d</i>	8,0
ArH	6,82	<i>d</i>	8,0
NH	5,51	<i>s/</i>	-
CH ₂ N	4,26	<i>d</i>	6,0
CH ₂	4,14	<i>q</i>	7,0
CH ₃	1,24	<i>t</i>	7,0
OH	8,02	<i>s/</i>	-

Tabela 11: Dados de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) de 4-metoxibenzilcarbamato de etila (**73**)

Carbono	δ (ppm)
CH ₃	14,49
CH ₂ N	44,43
CH ₂	61,16
Aromáticos	115,47/128,83/129,87
Carbonila	155,50

Tetracetato de L-ramnose (47)

F.M.: C₁₄H₂₀O₉

M.M.: 332,30g

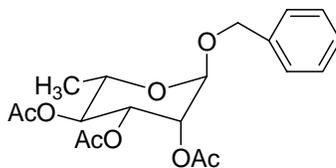
A L-ramnose (**74**) foi tratada com anidrido acético (10ml/g) e piridina (5ml/g) por 15h. Após destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi solubilizado em clorofórmio. A solução foi lavada com solução de ácido clorídrico 5% (v/v), seguida de lavagem com água deionizada, secagem com sulfato de sódio anidro e filtração através de coluna de alumina desativada. O produto tetracetilado **47** foi obtido após remoção do solvente sob pressão reduzida. Rendimento: quantitativo.

Tabela 12: Dados de ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) de tetracetato de L-ramnose (**47**).

Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplidade	<i>J</i> (Hz)
1	5,94	<i>d</i>	1,96
2	5,18	<i>dd</i>	1,96/3,2
3	5,23	<i>dd</i>	3,2/10,01
4	5,05	<i>t</i>	10,01
5	3,89	<i>m</i>	-
6	1,17	<i>d</i>	6,22
4x COCH ₃	1,93/2,00/ 2,09/2,10	<i>s</i>	-

Tabela 13: Dados de RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) de tetracetato de L-ramnose (**47**)

Carbono	δ (ppm)
1	90,57
2	68,89
3	68,58
4	70,62
5	68,34
6	17,28
CH ₃ dos acetatos	20,43/20,53/ 20,61/20,76
CO dos acetatos	169,66/169,70/ 169,91/170,12

Tri-*O*-2,3,4-acetil-L-ramnopiranosídeo de benzila (75)F.M.: C₁₉H₂₄O₈

M.M.: 380,39g

O açúcar **47** (27,6mmol) foi solubilizado em diclorometano anidro. Em seguida, foram acrescentados o trifluoreto de boro eterato (55,2mmol) e álcool benzílico (35,88mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação constante ao abrigo da luz por um período de 57h. A solução foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e água deionizada. Após a lavagem, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e solvente removido sob pressão reduzida resultando no produto **75**. Rendimento: 50%.

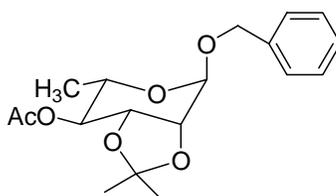
Tabela 14: Dados de RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) de tri-*O*-2,3,4-acetil-L-ramnopiranosídeo de benzila (**75**)

Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
1	4,83	<i>d</i>	1,58
2	5,31	<i>dd</i>	1,58 / 3,49
3	5,36	<i>dd</i>	3,49 / 9,90
4	5,1	<i>t</i>	9,90
5	3,92	<i>dq</i>	6,25 / 9,90
6	1,22	<i>d</i>	6,25
7a	4,72	<i>d</i>	11,97
7b	4,57	<i>d</i>	11,97
Aromáticos	7,37	<i>m</i>	-
COCH ₃	1,99 / 2,05 / 2,14	<i>s</i>	-

Tabela 15: Dados de RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) de tri-*O*-2,3,4-acetil-L-ramnopiranosídeo de benzila (**75**)

Carbono	δ (ppm)
1	96,71
2	69,94
3	69,52
4	71,19
5	69,23
6	17,368
7	66,56
Aromáticos	136,65 / 128,5 / 127,99
Carbonilas	170,03 / 169,95 / 169,90
Metilas das acetilas	20,84 / 20,75 / 20,67

2,3-*O*-Isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (76)



F.M.: $C_{18}H_{24}O_6$

M.M.: 337g

O açúcar **75** (5,26mmol) foi dissolvido em uma solução de metóxido de sódio (0,1mol/l) em metanol e deixado à TA por duas horas. Em seguida, dióxido de carbono em excesso foi adicionado à mistura e a solução destilada até a secura sob pressão reduzida.

Adicionou-se ao resíduo acetona (50ml) e ácido sulfúrico concentrado (1mmol). A mistura reacional foi agitada por quatro horas à TA. O meio foi, então, neutralizado com hidróxido de amônio concentrado. O precipitado formado foi separado por filtração a vácuo. O filtrado foi secado com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida.

Ao resíduo presente no balão foi adicionado piridina (10ml) e anidrido acético (1,3ml). A mistura permaneceu em repouso por um período de 12h. Após a destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi solubilizado em clorofórmio. A solução foi lavada com solução de ácido clorídrico 5% (v/v), seguida de lavagem com água deionizada, secagem com sulfato de sódio anidro e filtração através de coluna de alumina desativada. O produto acetilado foi obtido por destilação sob pressão reduzida. Rendimento: 50%.

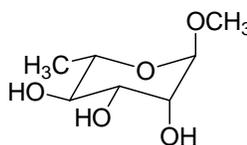
Tabela 16: Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) de 2,3-*O*-Isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (**76**)

Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
5	3,80	<i>dg</i>	6,32 / 10,13
6	1,16	<i>d</i>	6,32
7a	4,53	<i>d</i>	11,77
7b	4,71	<i>d</i>	11,77
Aromáticos	7,37	<i>m</i>	-
COCH ₃	2,09	<i>s</i>	-
CH ₃ (cetal)	1,33 / 1,56	<i>s</i>	-

Tabela 17: Dados de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) de 2,3-*O*-Isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de benzila (**76**)

Carbono	δ (ppm)
1	96,39
2	75,92
3	76,15
4	64,28
5	69,47
6	17,03
7	74,69
C aromáticos	137,22/128,26/128,71
C cetal	109,96
Metilas do cetal	27,78/26,62
C carbonílico	170,28
Metila da acetila	21,15

α -L-Ramnpiranosídeo de metila (**82**)



F.M.: C₇H₁₄O₅

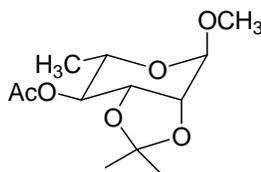
M.M.: 178g

A uma solução de L-ramnose (**74**) (61 mmol) em metanol (100ml) adicionou-se cloreto de tionila (183 mmol). A mistura permaneceu sob refluxo por 72h. Após resfriamento, a solução foi neutralizada com bicarbonato de sódio e o solvente destilado até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em uma mistura metanol/acetato de etila 1:1 e filtrado em sílica. O solvente foi, então, removido até a secura resultando no produto. Rendimento: 50%.

Tabela 18: Dados de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) de α -L-ramnopiranosídeo de metila (**82**)

Carbono	δ (ppm)
1	100,92
2	71,40
3	70,72
4	72,60
5	68,07
6	17,46
OCH ₃	54,78

2,3-*O*-Isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de metila (**83**)



F.M.: $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_6$

M.M.: 260,15g

Ao açúcar **82** (28,1mmol) adicionou-se acetona (40ml) e ácido sulfúrico concentrado (0,7mmol). A mistura permaneceu sob agitação por um período de 4h à TA. Em seguida, o meio foi basificado com hidróxido de amônio concentrado. O precipitado formado foi separado por filtração a vácuo. O filtrado foi, então, secado com sulfato de sódio anidro e destilado até a secura sob pressão reduzida.

Piridina (10ml) e anidrido acético (4,5ml) foram adicionados ao líquido viscoso resultante. A solução permaneceu em repouso por 15h. Após remoção do solvente em rotavapor, o resíduo foi solubilizado em clorofórmio. A nova solução foi lavada com solução de ácido clorídrico 5% (v/v), água deionizada e secada com sulfato e sódio

anidro. Após filtração por coluna de alumina desativada, destilou-se o solvente sob pressão reduzida obtendo-se o material acetilado. Rendimento: 57%.

Tabela 19: Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) de 2,3-*O*-isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de metila (**83**)

Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
2	4,15	<i>dd</i>	-
3	4,86	<i>dd</i>	7,24/10,16
5	3,71	<i>dq</i>	6,32/10,16
6	1,17	<i>d</i>	6,32
OCH ₃	3,39	<i>s</i>	-
C(CH ₃) ₂	1,25/1,35	<i>s</i>	-
COCH ₃	2,10	<i>s</i>	-

Tabela 20: Dados de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) de 2,3-*O*-isopropilideno-4-*O*-acetil- α -L-ramnopiranosídeo de metila (**83**)

Carbono	δ (ppm)
1	98,04
2	75,76
3	74,49
4	75,88
5	63,86
6	17,00
OCH ₃	55,00
C cetál	109,80
Metilas cetál	26,43/27,71
C carbonílico	170,17
Metila acetato	21,08

REFERÊNCIAS

1. Newman, D., Cragg, G. & Snader, K. The influence of natural products upon drug discovery. *Natural Products Report* 17, 215-234 (2000).
2. Rates, S. Plants as source of drugs. *Toxicon* 39, 603-613 (2001).
3. Butler, M. The role of natural product chemistry in drug discovery. *Journal of Natural Products* 67, 2141-2153 (2004).
4. Harvey, A. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. *Drug Discovery Today* 5, 294-300 (2000).
5. Harvey, A. Medicines from nature: are natural products still relevant to drug discovery? *Trends in Pharmacological Sciences* 20, 196-198 (1999).
6. Cragg, G., Newman, D. & Snader, K. Natural products in drug discovery and development. *Journal of Natural Products* 60, 52-60 (1997).
7. Newman, D., Cragg, G. & Snader, K. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *Journal of Natural Products* 66, 1022-1037 (2003).
8. Tulp, M. & Bohlin, L. Functional versus chemical diversity: is biodiversity important for drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences* 23, 225-231 (2002).
9. Nicolaou, K. The art and science of constructing the molecules of nature. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101, 11928 (2004).
10. 154, C. F. S. in *Bioactive Compounds from Plants* 242 (Wiley, Chichester, 1990).
11. Santos, C. A. M. 146 (University of Manchester, Manchester, 1991).
12. Machuca, M. & Parras, M. 1-61 (Espai Gràfic Anagrafic, Granada, 2002).
13. Williams, G. H. in *Harrison Medicina Interna* (eds. Braunwald, E. et al.) 1495-1511 (McGraw Hill, Rio de Janeiro, 2002).
14. Guyton, A. C. & Hall, J. E. *Fisiologia humana e mecanismos das doenças*. (Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1998).
15. Schoen, F. J. & Cotran, R. S. in *Patologia estrutural e funcional* (eds. Cotran, R. S., Kumar, V. & Collins, T.) 441 - 485 (Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000).
16. Arterial, S. B. d. H. 1-31 (Campos do Jordão, 2002).
17. Smulyan, H. & Safar, M. E. Systolic blood pressure revisited. *Journal of the American College of Cardiology* 29, 1407-1413 (1997).

18. Pang, P. K. T., Benishin, C., Lewanczuk, R. & Shan, J. Problems in the use of herbal and natural substances, with a specific example concerning the cardiovascular system. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 29, 731-734 (2002).
19. Mancía, G., Mangoni, A. A., Failla, M. & Rivolta, M. R. Guidelines for the treatment of hypertension: a commentary. *Current Therapeutic Research* 57, 3-15 (1996).
20. Wright, J. M., Lee, C. H. & Chambers, G. K. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug? *Canadian Journal Association Journal* 161, 25-32 (1999).
21. Schulz, V., Hansel, R. & Tyler, V. E. *Fitoterapia Racional - Um guia de fitoterapia para as ciências da saúde* (Editora Manole, Barueri, 2002).
22. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M. & Moore, P. K. *Farmacologia* (Elsevier Editora, Rio de Janeiro, 2003).
23. Deliorman, D. et al. Studies on the vascular effects of the fractions and phenolic compounds isolated from *Viscum album ssp. album*. *Journal of Ethnopharmacology* 72, 323-329 (2000).
24. Tenorio, F., del Valle, L., González, A. & Pastelin, G. Vasodilator activity of the aqueous extract of *Viscum album*. *Fitoterapia* 76, 204-209 (2005).
25. Nash, H. & Brooker, R. Hypotensive alkaloids from *Veratrum album* protoveratrine A, protoveratrine B and gemitetrine B. *Journal of the American Chemical Society* 75, 1942-1948 (1953).
26. Ali, M., Thomson, M. & Afzal, M. Garlic and onions: their effect on eicosanoid metabolism and its clinical relevance. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 62, 55-73 (2000).
27. Suetsuna, K. Isolation and characterization of angiotensin I-converting enzyme of inhibitor dipeptides derived from *Allium sativum* L (garlic). *Journal of Nutrition and Biochemistry* 9, 415-419 (1998).
28. Al-Qattan, K., Alnaqeeb, M. & Ali, M. The antihypertensive effect of garlic (*Allium sativum*) in the rat two-kidney - one-clip Goldblatt model. *Journal of Ethnopharmacology* 66, 217-222 (1999).
29. Ali, M., Al-Qattan, K., Al-Enezi, F., Khanafer, R. & Mustafa, T. Effect of allicin from garlic powder on serum lipids and blood pressure in rats fed with a high cholesterol diet. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 62, 253-259 (2000).
30. Pantoja, C., Martin, N., Norris, B. & Contreras, C. Purification and bioassays of a diuretic and natriuretic fraction from garlic (*Allium sativum*). *Journal of Ethnopharmacology* 70, 35-40 (2000).

31. Elkayam, A. et al. The effects of allicin and enalapril in fructose-induced hyperinsulinemic hyperlipidemic hypertensive rats. *American Journal of Hypertension* 14, 377-381 (2001).
32. Al-Qattan, K., Khan, I., Alnaqeeb, M. & Ali, M. Mechanism of garlic (*Allium sativum*) induced reduction of hypertension in 2K-1C rats: a possible mediation of Na/H exchanger isoform-1. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 69, 217-222 (2003).
33. Valli, G. & Giardina, E.-G. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *Journal of the American College of Cardiology* 39, 1083-1095 (2002).
34. Eddouks, M., Maghrani, M., Lemhadri, A., Ouahidi, M.-L. & Jouad, H. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *Journal of Ethnopharmacology* 82, 97-103 (2002).
35. Ziyat, A. et al. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology* 58, 45-54 (1997).
36. Faizi, S., Siddiqui, B. S., Saleem, R., Noor, F. & Husnain, S. Isolation and structure elucidation of a novel glycoside niazidin from the pods of *Moringa oleifera*. *Journal of Natural Products* 60, 1317-1321 (1997).
37. Leuck, M. & Kunz, H. Synthesis of active principles from the leaves of *Moringa oleifera* using S-pent-4-enyl thioglycosides. *Carbohydrate Research* 312, 33-44 (1998).
38. Faizi, S. et al. Novel hypotensive agents, niazimin A, niazimin B, niazicin A and niazicin B from *Moringa oleifera*: isolation of first naturally occurring carbamates. *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*, 3035-3040 (1994).
39. Faizi, S., Siddiqui, B. S., Saleem, R., Siddiqui, S. & Aftab, K. Isolation and structure elucidation of new nitrile and mustard oil glycosides from *Moringa oleifera* and their effect on blood pressure. *Journal of Natural Products* 57, 1256-1261 (1994).
40. Siddhuraju, P. & Becker, K. Antioxidant properties of various solvent extracts of total phenolic constituents from three agroclimatic origins of drumstick tree (*Moringa oleifera* Lam.) leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51, 2144-2155 (2003).
41. Mehta, L. K., Balaraman, R., Amin, A. H., Bafna, P. A. & Gulati, O. D. Effect of fruits of *Moringa oleifera* on the lipid profile of normal and hypercholesterolaemic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology* 86, 191-195 (2003).
42. Faizi, S. et al. Fully acetylated carbamate and hypotensive thiocarbamate glycosides from *Moringa oleifera*. *Phytochemistry* 38, 957-963 (1995).

43. Faizi, S. et al. Isolation and structure elucidation of novel hypotensive agents, niazinin A, niazinin B, niazimicin and niaziminin A + B from *Moringa oleifera*: the first naturally occurring thiocarbamates. *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*, 3237-3241 (1992).
44. Smith, M. B. & March, J. *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure*. (John Wiley & Sons, New York, 2001).
45. Vermes, B., Chari, V. M. & Wagner, H. Structure elucidation and synthesis of flavonol acylglycosides. The synthesis of tiliroside. *Helvetica Chimica Acta* 64, 1964-1967 (1981).
46. Saleem, R. & Meinwald, J. Synthesis of novel hypotensive aromatic thiocarbamate glycosides. *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*, 391-394 (2000).
47. Warren, S. *Designing Organic Syntheses* (John Wiley & Sons, Chichester, 1978).
48. Curini, M., Epifano, F., Maltese, F. & Rosati, O. Carbamate synthesis from amines and dimethyl carbonate under ytterbium triflate catalysis. *Tetrahedron Letters* 43, 4895-4897 (2002).
49. Knölker, H. J. & Braxmeier, T. Synthesis of carbamates by DMAP-catalysed reaction of amines with di-tert-butylidicarbonate and alcohols. *Tetrahedron Letters* 37, 5861-5864 (1996).
50. Srivastava, R., Manju, M. D., Srinivas, D. & Ratnasamy, P. Phosgene-free synthesis of carbamates over zeolite-based catalysts. *Catalysis Letters* 97, 41-47 (2004).
51. Yadav, J. S., Reddy, G. S., Reddy, M. M. & Meshram, H. M. Zinc promoted simple and convenient synthesis of carbamates: an easy access for amino group protection. *Tetrahedron Letters* 39, 3259-3262 (1998).
52. Mormeneo, D., Llebaria, A. & Delgado, A. A practical synthesis of carbamates using an 'in-situ' generated polymer-supported chloroformate. *Tetrahedron Letters* 45, 6831-6834 (2004).
53. Vauthey, I., Valot, F., Gozzi, C., Fache, F. & Lemaire, M. An environmentally benign access to carbamates and ureas. *Tetrahedron Letters* 41, 6347-6350 (2000).
54. McOmie, J. F. W., Watts, M. L. & West, D. E. Demethylation of aryl methyl ethers by boron tribromide. *Tetrahedron Letters* 24, 2289-2292 (1968).
55. Press, J. B. Deethylation of aryl ethyl ethers by boron tribromide. *Synthetic Communications* 9, 407-410 (1979).
56. Bhatt, M. V. & Kulkarni. Cleavage of ethers. *Synthesis*, 249-282 (1983).

57. Mohammadpoor-Baltork, I., Aliyan, H. & Khosropour, A. R. Bismuth(III) salts as convenient and efficient catalysts for the selective acetylation and benzylation of alcohols and phenols. *Tetrahedron* 57, 5851-5854 (2001).
58. Silverstein, R. M. & Webster, F. X. *Identificação Espectroscópica de Compostos Orgânicos* (Livros Técnicos e Científicos Editora, Rio de Janeiro, 2000).
59. Williams, D. H. & Fleming, I. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry* (McGraw-Hill, Berkshire, 1995).
60. Caddick, S., McCarroll, A. J. & Sandham, D. A. A convenient and practical method for the selective benzylation of primary hydroxyl groups using microwave heating. *Tetrahedron* 57, 6305-6310 (2001).
61. Chen, F. E. et al. A novel and efficient method for the oxidative removal of O-benzyl protective groups of carbohydrates by tetrabutylammonium peroxydisulfate. *Synlett* 5, 627-628 (2000).
62. Polat, T. & Linhardt, R. J. Zinc triflate-benzoyl bromide: a versatile reagent for the conversion of ether into benzoate protecting groups and ether glycosides into glycosyl bromides. *Carbohydrate Research* 338, 447-449 (2003).
63. Bieg, T. & Szeja, W. Removal of O-benzyl protective groups by catalytic transfer hydrogenation. *Synthesis*, 76-77 (1985).
64. McCloskey, C. M. Benzyl ethers of sugars. *Advanced Carbohydrate Chemistry* 12, 137-153 (1957).
65. Porwanski, S. et al. Regioselectivity in acid- or base-catalysed acetalation of sucrose: selection of [OH-2, OH-3] or [OH-4, OH-6] diols. *Topics in Catalysis* 13, 335-338 (2000).
66. Araki, Y., Hijioka, Y., Ishido, Y. & Sato, T. Acetalation of some sugar derivatives by enol acetates with catalysis by boron trifluoride-red mercuric oxide. *Carbohydrate Research* 64, 309-314 (1978).
67. Chittenden, G. J. F. Some aspects of the reaction of glycerol with 2,2-dimethoxypropane. *Carbohydrate Research* 121, 316-323 (1983).
68. Moravcová, J., Capková, J. & Stanek, J. One-pot synthesis of 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose. *Carbohydrate Research* 263, 61-66 (1994).
69. Cortes-Garcia, R., Hough, L. & Richardson, A. C. Acetalation of sucrose by acetal exchange with concomitant fission of the glycosidic bond. Some new acetals of D-glucose and methyl- α -D-fructofuranoside. *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1* 1, 3176-3181 (1981).
70. Chittenden, G. J. F. Isopropylideneation of D-mannitol under neutral conditions. *Carbohydrate Research* 87, 219-226 (1980).

71. Santos, C. A. M. in Departamento de Farmácia 76 (Universidade do Paraná, Curitiba, 1998).
72. Evans, M. E. & Parrish, F. W. Monomolar acetalations of methyl α -D-mannosides - Synthesis of methyl α -D-talopyranoside. *Carbohydrate Research* 54, 105-114 (1977).
73. Piskorz, C. F., Abbas, S. A. & Matta, K. L. Synthetic mucin fragments: benzyl-2-acetamido-6-O-(2-acetamido-2-deoxy-b-D-glucopyranosyl)-2-deoxy-3-O-b-D-galactopyranosyl-a-D-galactopyranoside and benzyl-2-acetamido-6-O-(2-acetamido-2-deoxy-b-D-glucopyranosyl)-3-O-[6-O-(2-acetamido-2-deoxy-b-D-glucopyranosyl)-b-D-galactopyranosyl]-2-deoxy-a-D-galactopyranoside. *Carbohydrate Research* 126, 115-124 (1984).
74. Chittenden, G. J. F. Some aspects of the isopropylideneation of D-glucitol under neutral conditions. *Carbohydrate Research* 108, 81-87 (1982).
75. Kuzsmann, J. & Sohár, P. Acetalations of D-glucitol: 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-D-glucitol. *Carbohydrate Research* 74, 187-197 (1979).
76. Prata, C., Mora, N., Lacombe, J. M., Maurizis, J. C. & Pucci, B. Synthesis and surface-active properties of glycosyl carbamates and thioureas. *Carbohydrate Research* 321, 4-14 (1999).
77. Guthrie, R. D. & McCarthy, J. F. Acetolysis. *Advanced Carbohydrate Chemistry* 22, 11-23 (1967).
78. Allerton, R. & Fletcher Jr, H. The acetolysis of some carbohydrate benzyl ethers. *Journal of the American Chemical Society* 76, 1757-1760 (1954).
79. Sakai, J. I., Takeda, T. & Ogihara, Y. Selective acetolysis of benzyl ethers of methyl D-glucopyranosides. *Carbohydrate Research* 95, 125-131 (1981).
80. Yang, G., Ding, X. & Kong, F. Selective 6-O-debenzylation of mono- and disaccharide derivatives using $\text{ZnCl}_2\text{-Ac}_2\text{O-HOAc}$. *Tetrahedron Letters* 38, 6725-6728 (1997).
81. Matta, K. L., Rana, S. S. & Abbas, S. A. Synthesis of 2-acetamido-2-deoxy-6-O-b-D-galactopyranosyl-D-galactopyranose and o-nitrophenyl 2-acetamido-2-deoxy-6-O-b-D-galactopyranosyl-a-D-galactopyranoside. *Carbohydrate Research* 131, 265-272 (1984).
82. Hartung, W. H. & Simonoff, R. Hydrogenolysis of benzyl groups attached to oxygen, nitrogen, or sulfur. *Organic Reactions* 7, 263-273 (1953).
83. Hawker, S., Bhatti, M. A. & Griffin, K. G. The removal of protecting groups by catalytic hydrogenation. *Chimica Oggi* 10, 49-51 (1992).

84. Van Duzee, E. M. & Adkins, H. Hydrogenation and hydrogenolysis of ethers. *Journal of the American Chemical Society* 57, 147-151 (1935).
85. ElAmin, B., Anantharamaiah, G. M., Royer, G. P. & Means, G. E. Removal of benzyl-type protecting groups from peptides by catalytic transfer hydrogenation with formic acid. *Journal of Organic Chemistry* 44, 3442-3444 (1979).
86. Bieg, T. & Szeja, W. Regioselective hydrogenolysis of benzyl glycosides. *Carbohydrate Research* 205, c10-c11 (1990).
87. Benedetti, M. O. V., Monteagudo, E. S. & Burton, G. Improved procedure for the cleavage of alkyl and benzyl ethers with zinc iodide. *Journal of Chemical Research (Synopses)*, 248-249 (1990).
88. Ganem, B. & Small Jr, V. R. Ferric chloride in acetic anhydride. A mild and versatile reagent for the cleavage of ethers. *Journal of Organic Chemistry* 39, 3728-3730 (1974).
89. Jursic, B. Cleavage of ethers with aqueous hydrochloric acid in presence of surfactants. *Journal of Chemical Research (Synopses)*, 284-285 (1989).
90. Mandal, A. K., Soni, N. R. & Ratnam, K. R. Boron trifluoride etherate/iodide ion as a mild, convenient and regioselective ether cleaving reagent. *Synthesis*, 274-275 (1985).
91. Vankar, Y. D. & Rao, C. T. Selective cleavage of benzyl ethers using the boron trifluoride-ether and sodium iodide reagent system. *Journal of Chemical Research (Synopses)*, 232-233 (1985).
92. Armarego, W. L. F. & Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals* (Butterworth-Heinemann, Oxford, 2000).
93. Rules of carbohydrate nomenclature. *Journal of Organic Chemistry* 28, 281-291 (1963).