



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DA 8-iodo- e 6-iodo-
3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina paládio-
catalisada com 2-metil-3-buten-2-ol e 2-metil-3-
buten-2-ol**

Ingrid Trajano de Lima Ramos

Recife
Julho/2017

Ingrid Trajano de Lima Ramos

**REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DA 8-iodo- e 6-iodo-
3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina paládio-
catalisada com 2-metil-3-buten-2-ol e 2-metil-3-
buten-2-ol**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Química como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Orientador: Prof. Dr. Celso de Amorim Camara

*Bolsista CAPES

Recife
Julho/2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Nome da Biblioteca, Recife-PE, Brasil

R175r Ramos, Ingrid Trajano de Lima
Reações de acoplamento da 8-iodo e 6-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-
quercetina paládio-catalisada com 2-metil-3-butin-2-ol e 2-metil-3-buten-2-ol /
Ingrid Trajano de Lima Ramos. – 2017.
126 f. : il.

Orientador: Celso de Amorim Camara.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Programa de Pós-Graduação em Química, Recife, BR-PE, 2017.
Inclui referências e anexo(s).

1. Retusin 2. Iodação 3. Regiosseletividade 4. Acoplamento I. Camara, Celso de
Amorim, orient. II. Título

CDD 540

Ingrid Trajano de Lima Ramos

**REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DA 8-iodo- e 6-iodo-
3,7,3',4'-TETRAMETOXI-QUERCETINA PALÁDIO-
CATALISADA COM 2-METIL-3-BUTIN-2-OL E 2-METIL-3-
BUTEN-2-OL**

DISSERTAÇÃO AVALIADA E APROVADA PELA BANCA EM:

____/____/____

Prof. Dr. Celso de Amorim Camara (Departamento de Química-
Universidade Federal Rural de Pernambuco) **Orientador**

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira (Departamento de
Química- Universidade Federal Rural de Pernambuco) **1º
Examinador**

Prof. Dr. Kristerson Reinaldo de Luna Freire (Centro de
Biotecnologia - Universidade Federal da Paraíba) **2º Examinador**

Dr. Antônio Cláudio da Silva Lins (Universidade Federal Rural de
Pernambuco) **Suplente**

Dedico este trabalho de dissertação à Deus e a toda minha família, em especial a minha mãe Maria Madalena Trajano.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal Rural de Pernambuco, mais especificamente ao Programa de Pós-graduação em Química e o Laboratório de Síntese de Compostos Bioativos pela oportunidade de desenvolver o meu conhecimento em química e o trabalho que contempla o mestrado.

Agradeço ao meu orientador Celso de Amorim Camara pela confiança, pela disponibilidade de me ensinar e me dar conselhos que contribuíram diretamente no trabalho desenvolvido; pela dedicação, como professor, contemplando parte do conhecimento na área de concentração que eu tive interesse de me especializar.

Agradeço ao Laboratório de Bioprospecção Fitoquímica por contribuir diretamente no trabalho, em especial a Dr. Telma Maria Guedes da Silva e a professora Dr. Tania Maria Sarmiento da Silva. Também às demais instituições, Central Analítica do Departamento de Química Fundamental (UFPE), CENAPESQ (UFRPE), que contribuíram com as análises do trabalho.

Agradeço aos professores, Valberes Nascimento, Severino Carlos Oliveira, Mônica Belian, Wagner Eduardo, Clécio Ramos e Juliana Angeiras.

Agradeço a todos que de forma indireta me ajudaram durante todo o período do mestrado, em especial a minha mãe Maria Madalena Trajano, e demais parentes que contempla a minha família. Aos meus amigos e colegas de trabalho, Hellen, Sabrina, Carol, Polly, Wanessa, Nathalya Martins, Iara, Priscila, Bruno Ayron, Idimar Finco, Bruna Martins, Filipe Torres, Deivson Aguiar, Vinicius Luna, Mauro Gomes, Valentina Nascimento, Willyenne Dantas, Alana Calou e Iasmim Lucas, quanto ao apoio emocional e psicológico, que fizeram dos ambientes dentro e fora da UFRPE um momento de fraternidade e grande amizade para que eu cursasse o mestrado com mais tranquilidade.

Por fim agradeço à CAPES pela bolsa concedida.

RESUMO

O trabalho descreve um estudo de regioseletividade da iodação com a 3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (retusin) (**7**), para a obtenção dos possíveis isômeros que podem ser formados nessa reação. Esses produtos foram utilizados como eletrófilos da reação de acoplamento de Heck e Sonogashira. O estudo de regioseletividade contempla 21 reações diferentes. As reações com solvente polar prótico em meio básico e ácido favorecem o isômero 8-iodo-retusin (**9**), destacando-se nas condições de I₂, LiOH, MeOH com 54% de rendimento só do composto **9**. As reações com solvente polar aprótico ou na ausência de solvente favorecem o isômero 6-iodo-retusin (**8**), destacando-se nas condições de I₂, K₂CO₃, sem solvente com 60% de rendimento só do composto **8**. Dentro dessas 21 reações, 5 foram para obtenção do 6,8-di-iodo-retusin (**52**), sendo 3 a partir do retusin e 2 utilizando como reagente limitante os isômeros iodados. A melhor condição foi a reação com retusin, NIS, sem solvente com 68% de rendimento só do composto **52**. As reações de acoplamento de Sonogashira foram inconclusivas devido à dificuldade na purificação das reações, que ainda apresenta uma grande quantidade de subprodutos. No acoplamento de Heck foram realizadas as reações com o acrilato de butila e os isômeros, obtendo dois produtos inéditos com 66% de rendimento (compostos **59** e **60**) e a reação do 2-metil-3-buten-2-ol com o 6-iodo-retusin (**8**) que formou dois produtos, **61** e **62**, com rendimentos de 67% e 35%, respectivamente. Ainda foram realizadas a acetilação dos isômeros iodados, dando mais dois produtos inéditos a 5-acetil-6-iodo (**63**) e 5-acetil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**64**), e a benzilação do retusin (**7**) e do 8-iodo-retusin (**9**), formando a 5-benzil (**65**) e 5-benzil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**66**). Todos os produtos foram caracterizados por espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C e espectrometria de massa.

Palavras-chave: retusin, iodação, regioseletividade, acoplamento.

ABSTRACT

This work describes a regioselectivity study of iodination by 3,7,3',4'-tetramethoxy-quercetin (retusin) (**7**) to obtain the possible isomers that can be formed in this reaction. These products were used as electrophiles of the coupling reaction of Heck and Sonogashira. Regioselectivity study contemplates 21 different reactions. Reactions by protic polar solvent select the 8-iodine-retusin (**9**), standing out under the conditions of I₂, LiOH, MeOH in 54% yield. The reactions by polar aprotic solvent or neat reaction select the 6-iodine-retusin (**8**), standing out under the conditions of I₂, K₂CO₃, without solvent with 60% yield. Within these 21 reactions, 5 were to obtain 6,8-diiodine-retusin (**52**), 3 being by retusin and 2 using as a limiting reagent the iodinated isomers. The best condition was the reaction by retusin, NIS, without solvent with 68% yield. Sonogashira coupling reactions were inconclusive because of the difficulty in the purification of the reactions, which still presents much different products. Heck coupling reactions by the butyl acrylate and the isomers were performed, obtaining two unpublished products in 66% yield (compounds **59** and **60**) and the reaction of 2-methyl-3-buten-2-ol with 6-iodine-retusin (**8**) which formed two products, **61** and **62**, in yields of 67% and 35%, respectively. There is acetylation by isomers, obtain 5-acetyl-6-iodine (**63**) and 5-acetyl-8-iodine-3,7,3',4'-tetramethoxy-quercetin (**64**). And benzylation by retusin (**7**) and 8-iodo-retusin (**9**), obtain 5-benzyl (**65**) and 5-benzyl-8-iodine-3,7,3',4'-tetramethoxy-quercetin (**66**). All products were characterized by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Key words: retusin, iodination, regioselectivity, coupling.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	11
LISTA DE TABELAS.....	13
LISTA DE ESQUEMAS.....	14
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	15
1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Flavonoides.....	16
1.2 Derivados halogenados da quercetina (2).....	21
1.3 Reações de Acoplamentos.....	22
2. OBJETIVOS.....	35
2.1 Geral.....	35
2.2 Específicos e esquemas gráficos.....	35
3. METODOLOGIA.....	37
3.1 Reagentes e solventes.....	37
3.2 Equipamentos e condições cromatográficas.....	37
3.3 Purificação dos produtos.....	37
3.4 Quantificação no HPLC.....	38
3.5 Caracterização dos produtos.....	38
3.6 Procedimentos reacionais.....	39
3.6.1 Síntese do retusin (7) [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-hidroxi-3,7-dimetoxi-cromen-4-ona]	39
3.6.2 Reação de iodação do retusin (7).....	39
3.6.3 Acoplamento de Sonogashira.....	45
3.6.4 Acoplamento de Heck.....	46
3.6.5 Síntese da 5-acetil-6-iodo- (63) e 5-acetil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (64).....	48
3.6.6 Benzilação do 3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (7) e do 8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi- quercetina (9).....	49
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	51
4.1 Síntese do retusin (7)[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-hidroxi-3,7-dimetoxi-cromen-4- ona].....	51
4.2 Estudo da regioselectividade da iodação.....	54
4.2.1 Metodologia A.....	59
4.2.2 Metodologia B.....	67
4.2.3 Metodologia C.....	69

4.2.4 Metodologia D.....	73
4.2.5 Metodologia para obtenção do 6,8-di-iodo-retusin (52).....	75
4.3 Análise cromatográfica por HPLC- DAD.....	76
4.4 Acoplamento de Sonogashira.....	79
4.5 Acoplamento de Heck	82
4.6 Síntese da 5-acetil-6-iodo- (63) e 5-acetil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (64)	86
4.7 Benzilação do 3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (7) e do 8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (9)	91
5. CONCLUSÃO	94
6. PERSPECTIVAS	96
7. APÊNDICES.....	97
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	124

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esqueleto básico dos flavonóides.....	17
Figura 2: Estrutura da quercetina (2).	20
Figura 3:Ação quelante em metais.....	20
Figura 4: Estabilidade do radical flavonil com a quercetina (2).	20
Figura 5: Ciclo catalítico geral da reação de acoplamento catalisada por paládio.	25
Figura 6: Gráfico de artigos (a) e citações (b) publicados por ano com as palavras-chave “Heck coupling”. (disponível em: http://apps-webofknowledge.ez19.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=Q1RuEfpfp2VTOJ5WJ&preferencesSaved= acesso em: junho de 2017).....	28
Figura 7: Ciclo catalítico para a reação de acoplamento de Heck. Adaptado de (Brocksom et al, 2010).....	29
Figura 8: Gráfico de artigos (a) e citações (b) publicados por ano com as palavras-chave “Sonogashira coupling”. (disponível em: http://apps-webofknowledge.ez19.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=Q1RuEfpfp2VTOJ5WJ&preferencesSaved= acesso em: junho de 2017).....	31
Figura 9: Ciclo catalítico para a reação de acoplamento de Sonogashira.....	32
Figura 10: Interação intermolecular do ayanin (50), retusin (7), permetoxilado (51) e representação da placa ccd.....	53
Figura 11: RMN ¹ H do composto 9	56
Figura 12: RMN ¹³ C do composto 9	57
Figura 13: Cromatogramas das reações A1-A3 e A6.....	63
Figura 14: Cromatogramas das reações A4, A5 e A7.....	66
Figura 15: Cromatogramas das reações B1 e B2.....	69
Figura 16: Cromatogramas das reações C1-C5.	73
Figura 17: Cromatogramas das reações D1-D3.	75
Figura 18: Cromatogramas dos padrões 7 , 8 , 9 e 52 nas concentrações 6,25 e 100 µg/mL.	77
Figura 19: Espectro do retusin (7).	81
Figura 20: Espectro de RMN ¹ H do composto 59	84
Figura 21: Espectros de EM-ES do composto 59	84
Figura 22: RMN ¹ H do composto 64	87
Figura 23: Espectros de EM-ES do composto 64	88
Figura 24: RMN ¹ H do composto 66	92
Figura 25: Espectro de RMN ¹ H do composto 8 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	97
Figura 26: Espectro de RMN ¹³ C do composto 8 (CDCl ₃ , 75 MHz).	98
Figura 27: Espectro de RMN ¹ H do composto 9 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	99
Figura 28: Espectro de RMN ¹³ C do composto 9 (CDCl ₃ , 75 MHz).	100
Figura 29:Espectro de RMN ¹ H do composto 52 (CDCl ₃ , 300 MHz).	101
Figura 30:Espectro de RMN ¹³ C do composto 52 (CDCl ₃ , 75 MHz).	102
Figura 31: Espectro de RMN ¹ H do composto 59 (CDCl ₃ , 400 MHz).	103
Figura 32: Espectro de RMN ¹³ C do composto 59 (CDCl ₃ , 100 MHz).	104
Figura 33: Espectro de RMN ¹ H do composto 60 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	105
Figura 34: Espectro de RMN ¹³ C do composto 60 (CDCl ₃ , 100 MHz).	106

Figura 35: Espectro de RMN ^1H do composto 61 (CDCl_3 , 400 MHz).	107
Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C do composto 61 (CDCl_3 , 100 MHz).	108
Figura 37: Espectro de RMN ^1H do composto 62 (CDCl_3 , 400 MHz).	109
Figura 38: Espectro de RMN ^{13}C do composto 62 (CDCl_3 , 100 MHz).	110
Figura 39: Espectro de RMN ^1H do composto 63 (CDCl_3 , 400 MHz).	111
Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C do composto 63 (CDCl_3 , 100 MHz).	112
Figura 41: Espectro de RMN ^1H do composto 64 (CDCl_3 , 300 MHz).	113
Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C do composto 64 (CDCl_3 , 75 MHz).	114
Figura 43: Espectro de RMN ^1H do composto 65 (CDCl_3 , 400 MHz).	115
Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C do composto 65 (CDCl_3 , 100 MHz).	116
Figura 45: Espectro de RMN ^1H do composto 66 (CDCl_3 , 400 MHz).	117
Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C do composto 66 (CDCl_3 , 100 MHz).	118
Figura 47: Espectros de EM-ES do composto 7	119
Figura 48: Espectros de EM-ES do composto 8	119
Figura 49: Espectros de EM-ES do composto 9	119
Figura 50: Espectros de EM-ES do composto 52	119
Figura 51: Espectros de EM-ES do composto 59	120
Figura 52: Espectros de EM-ES do composto 60	120
Figura 53: Espectros de EM-ES do composto 61	120
Figura 54: Espectros de EM-ES do composto 62	120
Figura 55: Espectros de EM-ES do composto 63	121
Figura 56: Espectros de EM-ES do composto 64	121
Figura 57: Espectros de EM-ES do composto 65	121
Figura 58: Espectro de IV (KBr) de 6-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (8).	122
Figura 59: Espectro de IV (KBr) de 8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (9).	122
Figura 60: Espectro de IV (KBr) de 6,8-di-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (52).	123
Figura 61: Espectro de IV (ATR) de 5-acetil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (64).	123

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Subclasses dos flavonóides.....	18
Tabela 2: Tipo de reações de acoplamento.....	23
Tabela 3: Rf's dos compostos 7,8,9 e 52 em diferentes sistemas de eluentes.....	54
Tabela 4: Condições das metodologias utilizadas para a iodação.	54
Tabela 6: Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H dos compostos 8, 9 e 52 (CDCl ₃ , 300MHz).	55
Tabela 7: Dados espectroscópicos de RMN de ¹³ C dos compostos 8, 9 e 52 (CDCl ₃ , 75MHz).....	55
Tabela 8: Reações da metodologia A com diferentes solventes.....	62
Tabela 9: Reações da metodologia A com diferentes bases.	64
Tabela 10: Reações da metodologia B.....	68
Tabela 11: Condições da metodologia C.	71
Tabela 12: Condições da metodologia D.	74
Tabela 13: Condições para obtenção do 6,8-di-iodo-retusin (52).	75
Tabela 14: Dados da curva de calibração.....	76
Tabela 15: Quantificação dos padrões nas reações.	77
Tabela 16: Área percentual.	78
Tabela 17: Condições reacionais para o acoplamento de Sonogashira no método convencional.	80
Tabela 18: Condições reacionais para o acoplamento de Sonogashira sob irradiações micro-ondas.....	81
Tabela 19: Condições reacionais para o acoplamento de Heck.	83

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese do 6-iodo (8) e 8-iodo-retusin (9)(Carvalho et al., 2009).....	21
Esquema 2: Síntese do 6-iodo-retusin (8) (Lu et al., 2013).....	21
Esquema 3: Síntese do 8-bromo (10) e 6,8-dibromo-quercetina (11)(Foti e Rocco, 2014).	22
Esquema 4: Síntese do 6-bromo (12), 8-bromo (13) e 6,8-dibromo-retusin (14)(Pan et al., 2015).	22
Esquema 5: Síntese de análogos da 8-(6"-umbeliferil)-apigenina. Adaptado de (Pan et al., 2016).	26
Esquema 6: Acoplamento de Suzuki com a 8-iodo-3,5,7,3',4'-peta-metoxi-quercetina. Adaptado de (Kimura et al., 2017).	27
Esquema 7: Acoplamento de Heck com derivados halogenados do cromeno. Adaptado de (Scaffolds et al., 2006).	30
Esquema 8: Acoplamento de Heck com a 7-bromo-flavona e um derivado da 1-alil-b-d-ribofuranose. Adaptado de (Fuentes e Vogel, 2016).	30
Esquema 9: Acoplamento de Sonogashira em uma das etapas da síntese total da Houttuynoid B. Adaptado de (Kerl et al., 2016).	33
Esquema 10: Acoplamento de Sonogashira em uma das etapas da síntese total da ridiculoflavona A. Adaptado de (Lu et al., 2017).	34
Esquema 11: Síntese do retusin (7).	51
Esquema 12: Mecanismo proposto para a síntese do retusin (7).	52
Esquema 13: Iodação do retusin (7).	59
Esquema 14: Mecanismo da síntese do 6-iodo (8), 8-iodo (9) e 6,8-di-iodo-retusin (52).	61
Esquema 15: Iodação com NIS.	67
Esquema 16: Mecanismo da síntese do 6-iodo-retusin (8) com NIS (Lu et al., 2013)..	67
Esquema 17: Iodação com KICl ₂	69
Esquema 18: Mecanismo de substituição eletrofílica aromática em meio ácido.	70
Esquema 19: Iodação com DIH.	73
Esquema 20: Mecanismo proposto para a fragmentação do composto 59	85
Esquema 21: Acoplamento de Heck do 6-iodo-retusin (8) com o 2-metil-3-buten-2-ol.86	
Esquema 22: Sequência reacional I para obter o composto 64	87
Esquema 23: Fragmentação do composto 64	88
Esquema 24: Sequência reacional II para obter o composto 64	88
Esquema 25: Mecanismo da acetilação do 8-iodo-retusin (9).	90
Esquema 26: Sequência reacional I para obter o composto 66	91
Esquema 27: Sequência reacional II para obter o composto 66	92
Esquema 28: Mecanismo da benzilação do retusin (7).	93

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ATR	Attenuated Total Reflectance
CCD	Cromatografia em camada delgada
CC	Coluna cromatográfica
DIH	1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína
EPLC	Equal Performance Liquid Chromatography
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
NBS	<i>N</i> -bromo-succinimida
NIS	<i>N</i> -iodo-succinimida
NP	Ácido-2-aminoetoxi-difenil borónico/metanol
R _f	Fator de Retenção

1. INTRODUÇÃO

Um dos temas que vem sendo abordado em diversas indústrias é a conscientização dos impactos ambientais oriundos das reações envolvidas no processo de fabricação do material desejado (Tucker, John L e Faul, 2016). E isso está permitindo o desenvolvimento de estratégias como cooperações entre pesquisadores na tentativa de obter sucesso nesse tema. Diante desse cenário, planejar novas rotas sintéticas torna-se um trabalho cotidiano de um químico nessa área, que busca seguir os parâmetros da química verde (Tucker, John L e Faul, 2016).

O conceito da química verde tem sido aplicado já a cerca de 30 anos e traz consigo doze princípios que auxiliam um químico sintético a alcançar o objetivo intencional de sustentabilidade a nível molecular. Esses princípios foram introduzidos pelos pesquisadores Paul Anastas e John Warner em 1998, abordando desde a escolha de matérias-primas e reagentes bem como cuidados operacionais de prevenção ao operador (Anastas e Eghbali, 2010).

Dentre esses princípios, neste trabalho, foram destacados o cuidado com a utilização de solventes, que, sempre que possível, foi utilizado com a mínima quantidade, contemplando reações que não necessitaram da utilização destes; a busca para a eficiência energética, que permitiu a maioria das reações em temperatura e pressão ambiente; e a utilização dos catalisadores e das radiações micro-ondas que proporciona uma diminuição no tempo reacional e redução do consumo de energia (Beletskaya e Kustov, 2010; Sheldon, 2012).

1.1 Flavonoides

Dentre os produtos naturais, mais precisamente na classe de polifenóis, destacam-se os flavonoides, que são considerados metabólitos secundários devido à sua funcionalidade não se encontrarem diretamente envolvidos nos processos de crescimento, desenvolvimento e reprodução dos organismos (Ahmad, Kaleem, Ahmed, e Shafiq, 2015). Apesar disso, é considerado um

dos grupos mais prevalentes encontrados em variados vegetais e animais, frutas, flores, nozes, sementes, chás, mel e própolis (Ahmad *et al.*, 2015).

O primeiro flavonoide foi isolado no início da década de 1930, onde uma substância proveniente da laranja foi considerada como uma vitamina, a vitamina P, que posteriormente foi confirmada como sendo outro produto natural, o flavonoide hesperidina (Novza, Y.A.; Popova, 2016). Cerca de 10000 compostos já foram registrados nessa classe e esse número cresce a cada dia (Ahmad *et al.*, 2015; W. Wang, Cao, Wu, Wang, e Xiao, 2016).

São considerados polifenóis por apresentar em sua estrutura dois núcleos aromáticos contendo substituintes hidroxilados (anel A e B). Além desses dois anéis, o esqueleto dos flavonoides ainda apresenta um anel pirano (anel C) (Shashank e Abhay, 2013).

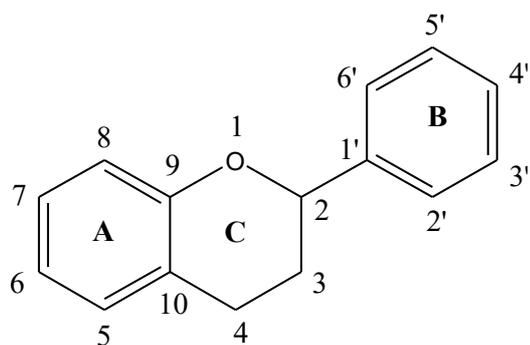
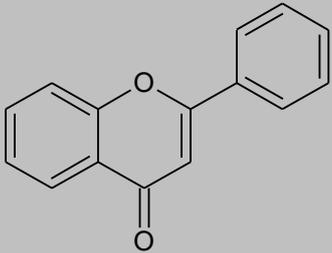
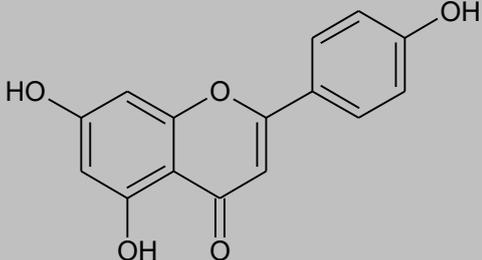
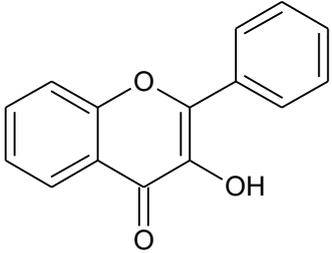
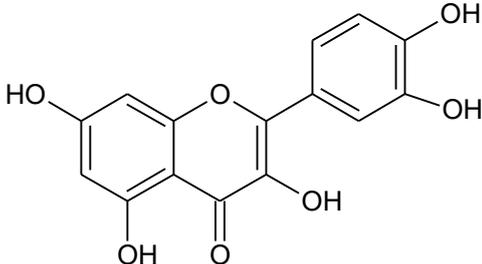
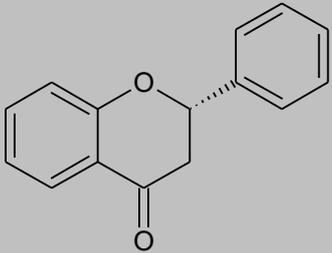
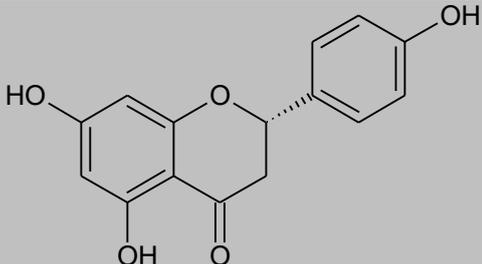
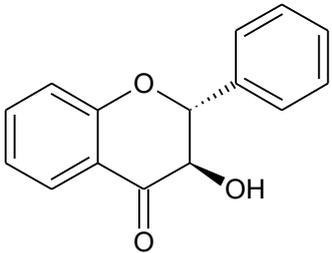
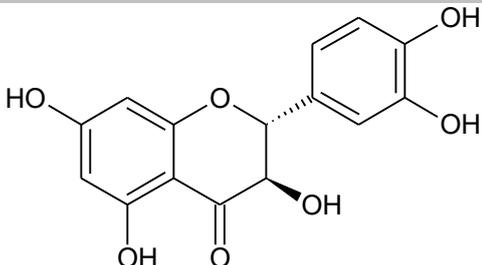
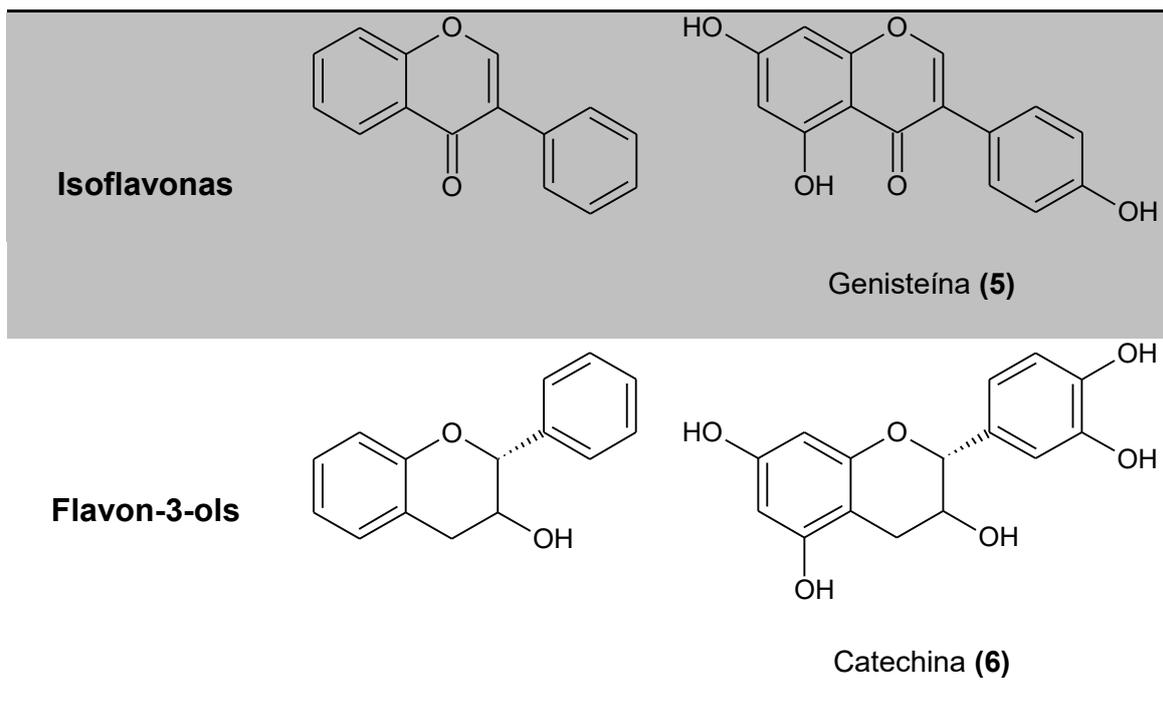


Figura 1: Esqueleto básico dos flavonóides.

Para uma melhor compreensão e pela modificação no anel central dessas substâncias, os flavonoides são divididos em seis principais subclasses, conforme mostra a tabela 1 (Shashank e Abhay, 2013).

Tabela 1: Subclasses dos flavonóides.

Subclasse	Esqueleto básico	Exemplos
Flavonas		 Apigenina (1)
Flavonóis		 Quercetina (2)
Flavononas		 Naringenina (3)
Flavononóis		 Taxifolina (4)



Conforme mostrado alguns exemplos, os flavonoides são comumente hidroxilados nas posições 3,5,7,3' e/ou 4' e são encontrados na natureza com grupos éteres metílicos e ésteres do tipo acetila, devido à sua origem biossintética (Novza, Y.A.; Popova, 2016; Shashank e Abhay, 2013). Quando há formação de glicosídeos, estas ligações estão geralmente nas posições 3 ou 7, variando o carboidrato (Novza, Y.A.; Popova, 2016).

Acompanhado dessa gama de variedades de estruturas estão também as diversas atividades biológicas que os flavonoides apresentam, no qual pode-se destacar as atividades anticâncer, anti-inflamatória, antioxidante, cardiovascular, antidiabética, entre outras (Silva, S. S.; Miranda, M. M.; Costa, I. N.; Watanabe, M.A.E.; Pavanelli, W. R.; Felipe I.; Sforcin, J. M.; Costa, 2015; W. Wang *et al.*, 2016; Zhang e Tsao, 2016).

A quercetina [2-(3,4-dihidroxifenil)-3,5,7-trihidroxicromen-4-ona] (**2**) é um flavonoide abundante no reino vegetal e possui muitas dessas atividades biológicas, o que a torna um alvo de muitos estudos (Weiyong Wang *et al.*, 2016). É encontrada na cebola, tomate, couve-flor, alface, amêndoas, pimentão, uvas, entre outros; geralmente nas suas formas glicosídicas, como a

quercetina-3-rutinosida (rutina) (D'Andrea, 2015; de Oliveira *et al.*, 2016; Weiyou Wang *et al.*, 2016)

Muitas das atividades biológicas da quercetina (**2**) são explicadas a partir de sua estrutura (figura 2), como por exemplo, seu poder antioxidante, que se deve a:

- Presença do grupo catecol (1,2-dihidroxi-fenol) no anel B, pois permite a estabilização dos elétrons e quelação de metais (figura 3);
- Presença da insaturação no anel C do flavonoide entre os C-2 e C-3 em conjugação com a função cetona no anel C, no qual estabiliza um possível radical formado (Figura 4);
- A presença das hidroxilas com capacidade quelante na posição 3 e 5 dos anéis A e C (W. Wang *et al.*, 2016).

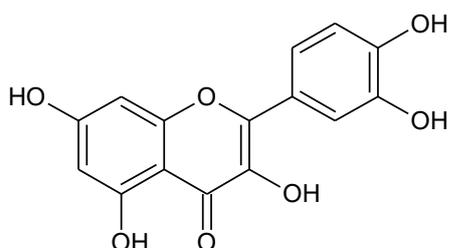


Figura 2: Estrutura da quercetina (**2**).

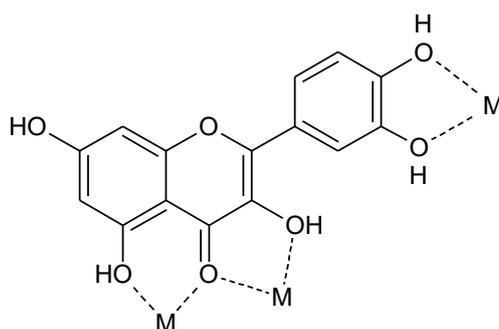


Figura 3: Ação quelante em metais.

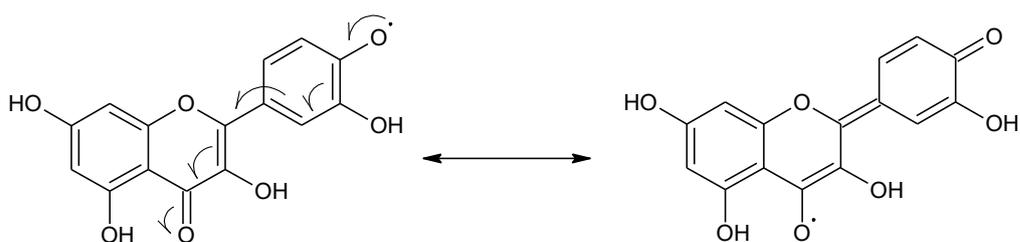
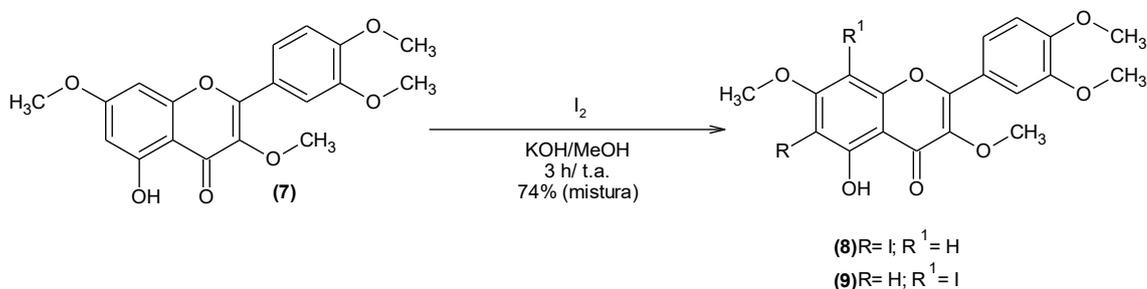


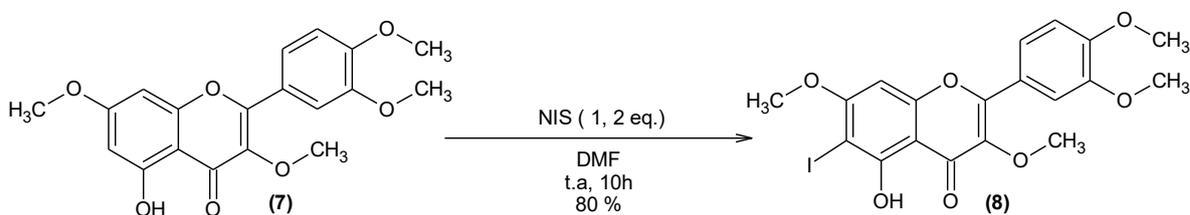
Figura 4: Estabilidade do radical flavonil com a quercetina (**2**).

1.2 Derivados halogenados da quercetina (2)

Dentro dos estudos sintéticos com a quercetina (2) e seus derivados metilados [p.ex. a 3,7,3',4'-tetrametoxiquercetina, ou retusin (7)] destacamos os seus derivados halogenados que são relativamente raros na literatura, em especial com o iodo. Estudos mostram que a utilidade sintética dos mesmos está relacionada ao aumento da reatividade que este halogênio em particular proporciona no composto (Carvalho, Silva, e Silva, 2009). Esses intermediários são importantes para uma variedade de reações, como a formação de biflavonóides e reações de acoplamento (Pan *et al.*, 2015; Selepe e Van Heerden, 2013). Na estrutura da quercetina (2) e do retusin (7) geralmente resulta em derivados iodados nas posições C-6 ou C-8, pois são os dois sítios propícios à substituição eletrofílica nessa estrutura (Carvalho, Silva, e Silva, 2009). A literatura fornece dois métodos de obtenção para a formação dos isômeros iodados e derivados do retusin (7) (esquema 1 e 2) (Carvalho, Silva, e Silva, 2009; Lu *et al.*, 2013). As condições da primeira metodologia favorece a posição C-8, enquanto que a segunda metodologia consiste numa regioseletividade para a posição C-6.

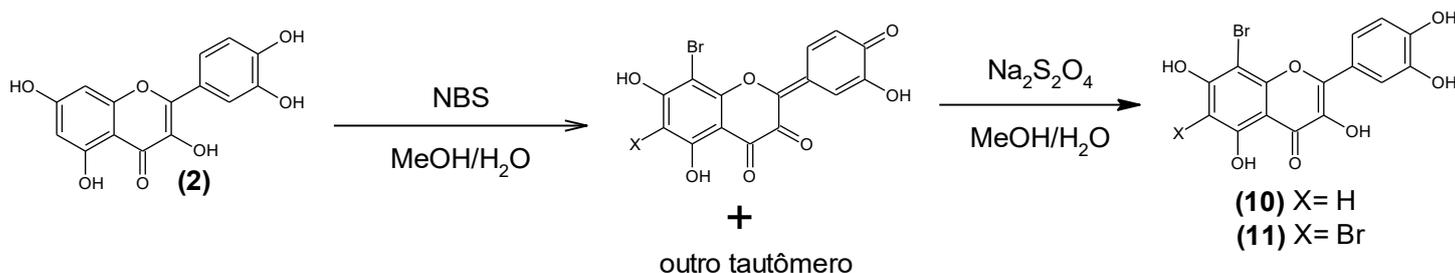


Esquema 1: Síntese do 6-iodo (8) e 8-iodo-retusin (9) (Carvalho *et al.*, 2009).

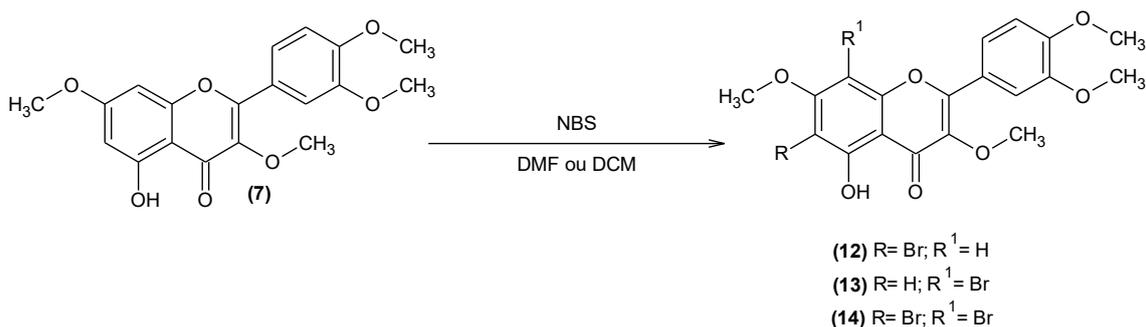


Esquema 2: Síntese do 6-iodo-retusin (8) (Lu *et al.*, 2013).

Além do iodo, o bromo também é utilizado como um derivado halogenado, proporcionando uma alternativa de tornar a reação mais branda, devido à diminuição de reatividade que tem em comparação ao iodo. A literatura apresenta alternativas de obtenção de derivados bromados da quercetina (**2**) e do retusin (**7**) (esquemas 3 e 4) (Foti e Rocco, 2014; Pan *et al.*, 2015).



Esquema 3: Síntese do 8-bromo (**10**) e 6,8-dibromo-quercetina (**11**) (Foti e Rocco, 2014).



Esquema 4: Síntese do 6-bromo (**12**), 8-bromo (**13**) e 6,8-dibromo-retusin (**14**) (Pan *et al.*, 2015).

1.3 Reações de Acoplamentos

As reações de acoplamento cruzado consistem num tipo de reação que possui interesse para síntese orgânica, pois a mesma proporciona a formação de uma nova ligação C-C e apresenta resultados expressivos com rendimentos elevados, regio- e enantiosseletividades, podendo ser de várias etapas ou *one-pot* e ainda em condições suaves e com variação de temperatura (Xie, Fan, Lei, e Fang, 2016).

A importância dessas reações foi reconhecida pela The Royal Swedish Academy of Science que concedeu o Prêmio Nobel de Química em 2010

consagrando três dos diversos pesquisadores que se dedicam a química dessas reações. São eles: Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki. Seus estudos foram relatados a partir do final da década de 60 e desde então vem contribuindo para a academia e a indústria farmacêutica (Brocksom, Timothy J.; Alves, Leandro de C.; Wulf, Glaudeston D.; Deciderá, A.L. e O. 2010).

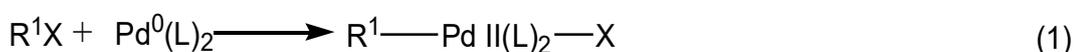
Esse tipo de reação ocorre entre um nucleófilo, que pode ser um reagente organometálico, alceno ou alcino, e um eletrófilo, que é um haleto de arila ou alquila (Xie *et al.*, 2016).

Dependendo do nucleófilo que será utilizado pode-se observar a variedades de reações de acoplamento já conhecidas, conforme mostra a tabela a seguir (Brocksom, Timothy J.; Alves, Leandro de C.; Wulf, Glaudeston D.; Deciderá, A.L. e O. 2010; Xie *et al.*, 2016). Vale ressaltar, que a maioria das reações é catalisada por paládio.

Tabela 2: Tipo de reações de acoplamento.

Reação de Acoplamento	Nucleófilo	Eletrófilo	Catalisador
Heck	alceno	R-X	Pd ⁰
Kumada	R-MgX ou R-Li	R-X	Pd ⁰ ou Ni(II)
Sonogashira	alcino	R-X	Pd ⁰ ou Pd(II) e Cu(I)
Negishi	R-Zn-X	R-X	Pd ⁰ ou Ni(II)
Stille	R-SnR ₃	R-X	Pd ⁰
Suzuki	R-B(OR) ₂ R-BR ₂	R-X	Pd ⁰
Hiyama	R-SiR ₃	R-X	Pd ⁰

Os diversos precursores catalíticos e ligantes utilizados nas reações de acoplamento C-C são fundamentais para a etapa de formação das espécies cataliticamente ativas e sua consequente estabilização. O mecanismo dessas reações de acoplamento catalisadas por paládio, em geral, começa com a formação *in situ* do complexo metálico reativo de 14é e nox zero. A partir deste, o ciclo catalítico segue por mais três processos básicos: a) adição oxidativa, que consiste na adição do haleto de arila ao paládio que por sua vez oxida de zero para +2 gerando um complexo de 16é, conforme mostra a equação 1. Essa etapa é considerada a determinante da reação.



b) a transmetalção, como o próprio nome sugere, é a etapa em que um grupo orgânico é transferido de um centro metálico para outro metal, conforme mostra a equação 2. Nessa etapa o complexo mantém os 16é e também é considerada importante para adição do nucleófilo no centro do paládio.



e c) a eliminação redutiva, última etapa do mecanismo, que consiste na reação rápida do grupo retirador de elétrons com o paládio, que reduz de +2 para zero (16 para 14 elétrons) (equação 3). A consequência dessa etapa leva a formação de uma molécula orgânica contendo a ligação C-C recém-formada e à regeneração da espécie catalítica com 14é (figura 5) (Xie *et al.*, 2016).



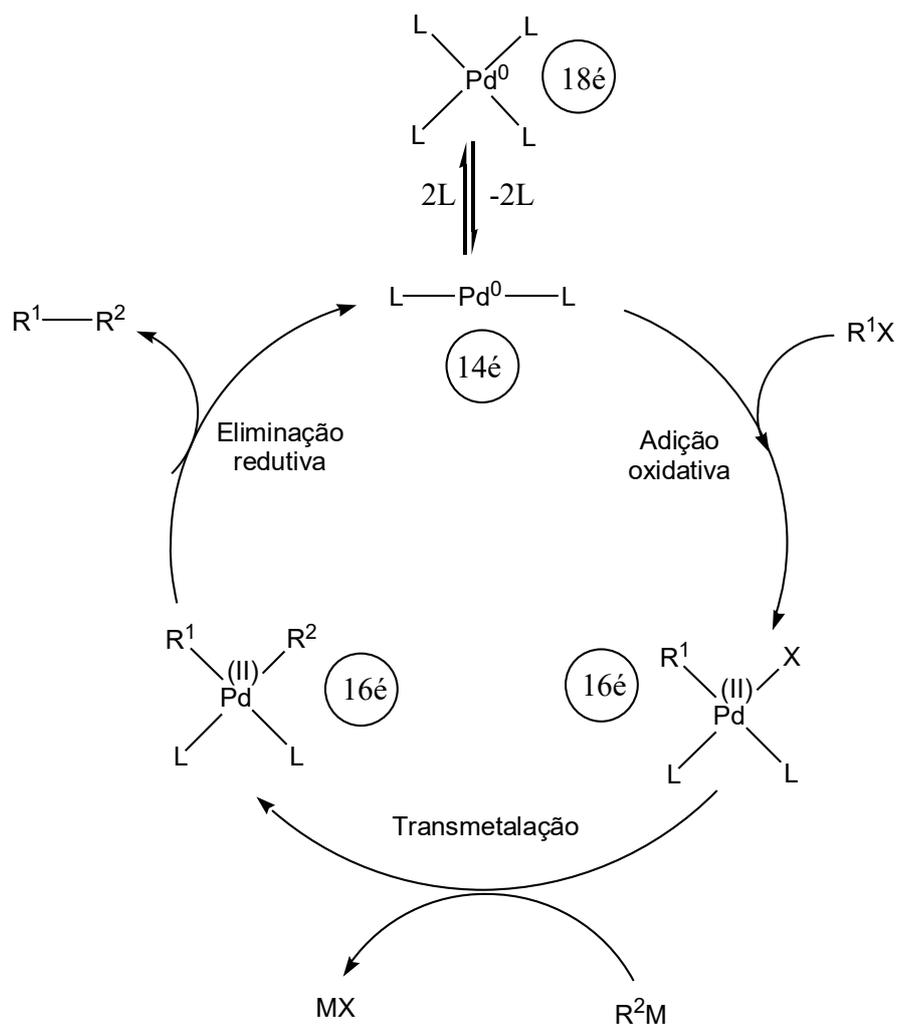
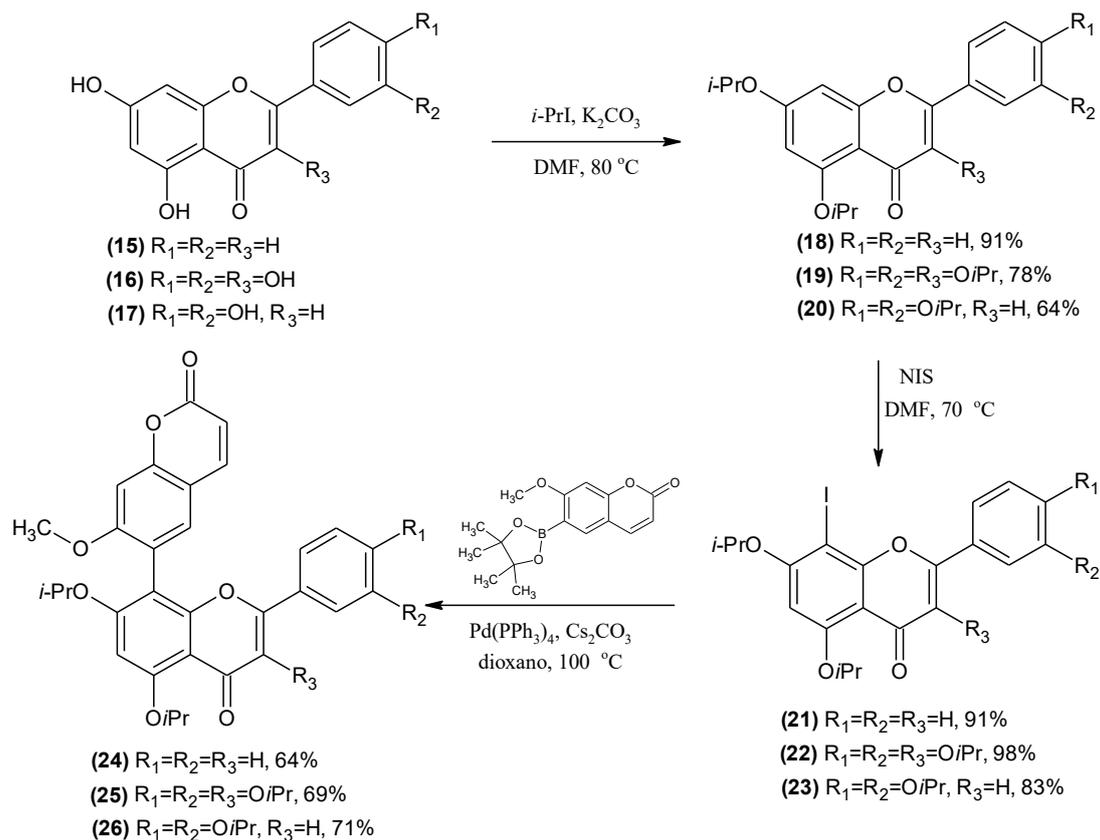


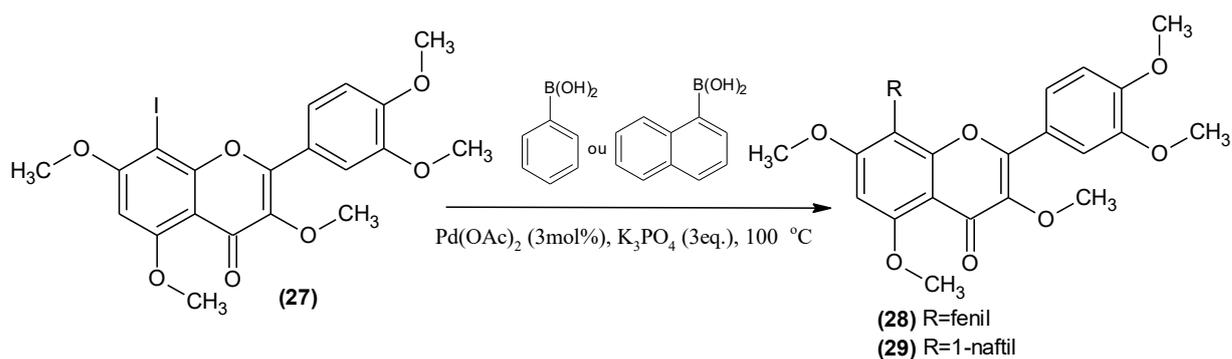
Figura 5: Ciclo catalítico geral da reação de acoplamento catalisada por paládio.

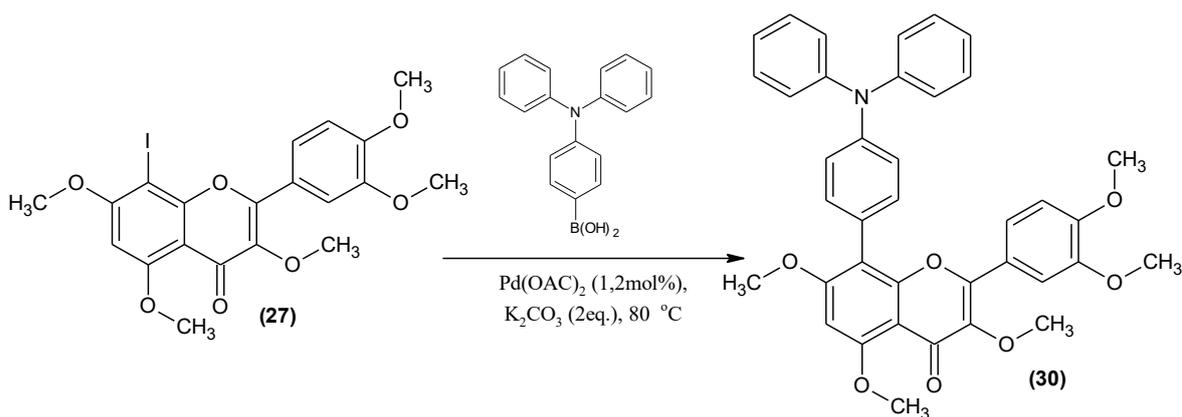
A literatura já relata algumas reações de acoplamento com flavonoides, como exemplo, Pan *et al*, 2016 sintetizou três séries de compostos análogos da apigenina com outros flavonoides alterando a proteção padrão da 7-hidroxi na porção da cumarina utilizando reação de acoplamento de Suzuki, como mostra no esquema abaixo (Pan *et al.*, 2016).



Esquema 5: Síntese de análogos da 8-(6''-umbeliferil)-apigenina. Adaptado de (Pan *et al.*, 2016).

Outra aplicação da reação de acoplamento de Suzuki foi relatado por Kimura *et al*, 2017 utilizando a 8-iodo-3,7,5,4',5'-penta-metoxi-quercetina com três ácidos borônicos diferentes (Kimura, Oyama, Kondo, e Yoshida, 2017).





Esquema 6: Acoplamento de Suzuki com a 8-iodo-3,5,7,3',4'-penta-metoxi-querçetina. Adaptado de (Kimura *et al.*, 2017).

Apesar da estrutura básica de mecanismo (figura 5), à medida que se vai especificando os tipos de reações de acoplamento mais etapas extras podem ser acrescentadas ao ciclo catalítico, tornando o mecanismo bem mais complexo (Li e Gribble, 2006). Como exemplo disso, podemos citar as reações de acoplamento de Heck e Sonogashira (Chinchilla e Nájera, 2007; Jutand, Anny e Lefèvre, 2016).

A reação de Mizoroki-Heck é uma reação entre um haleto de arila e um alceno, sendo esta catalisada por paládio e na presença de uma base em que pode gerar um produto que terá uma nova ligação C-C, sendo os dois carbonos na hibridização sp^2 (Jutand, Anny e Lefèvre, 2016).

Essa reação é estudada desde de 1968 quando Heck reportou pela primeira vez utilizando $ArPd^{II}Cl$ que foi gerado de uma reação *in situ* com o $ArHgCl$ e Li_2PdCl_4 e um alceno. Posteriormente Mizoroki relatou em 1971 uma reação entre PhI e alceno na presença catalítica do cloreto de paládio. A partir daí houve muitos estudos e relatos de acréscimo de compostos a fim de melhorar as condições da reação como a utilização do acetato de paládio $Pd(OAc)_2$ acompanhado de trifenilfosfina (PPh_3) ou tri-*o*-toluilfosfina $P(o-tol)_3$, entre outros (Jutand, Anny e Lefèvre, 2016).

É considerada uma das reações de acoplamento mais estudadas, tendo mais de 450 artigos publicados no último ano (2016) e com mais de 10500 citações nesse primeiro semestre de 2017, conforme mostra o gráfico a seguir (figura 6).

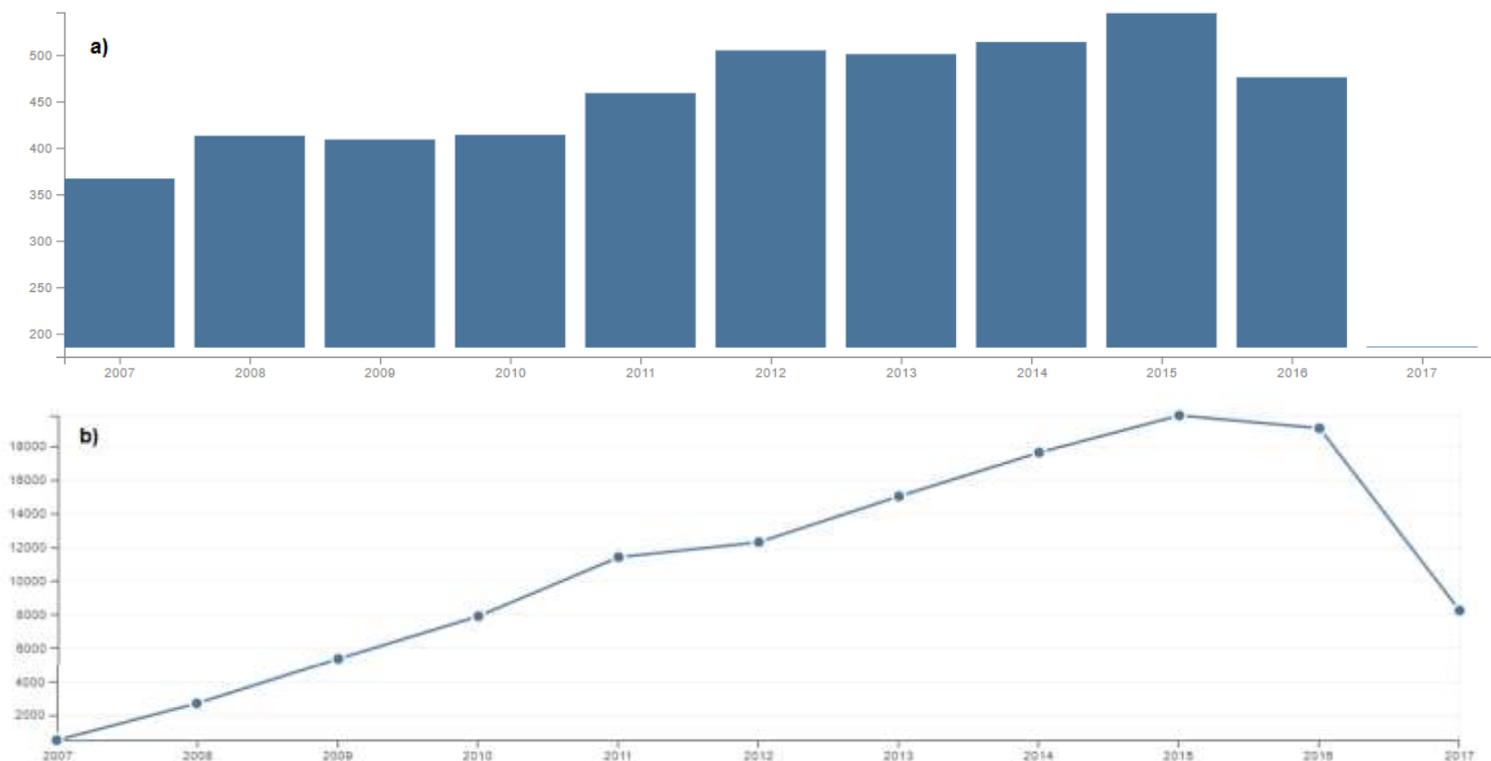


Figura 6: Gráfico de artigos **(a)** e citações **(b)** publicados por ano com as palavras-chave “Heck coupling”. (disponível em: http://apps-webofknowledge.ez19.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=Q1RuEfplfpp2VTOJ5WJ&preferencesSaved= acesso em: junho de 2017).

A principal diferença do mecanismo de Heck em relação ao geral é que não ocorre a transmetalração. De um modo geral, essa reação apresenta cinco etapas (figura 7) (Jutand, Anny e Lefèvre, 2016): a primeira etapa consiste na adição oxidativa do haleto com o paládio com o nox zero gerado *in situ*, a qual aumenta o nox de zero para +2; na segunda etapa há uma reação de carbopaladação entre o complexo e a olefina, uma adição *syn*, que forma um complexo π e que se rearranja, etapa 3, formando uma espécie contendo R e a olefina; na etapa 4, há uma β - eliminação através da eliminação 1,2 de hidrogênio; e por último tem a eliminação redutiva, tendo a formação de HX, regeneração do complexo e também gerando um novo composto com as ligações C-C sp^2 (figura 7) (Brocksom *et al*, 2010; Jutand, Anny e Lefèvre, 2016; Kunfi, Mastalir, Bucsi, e London, 2016).

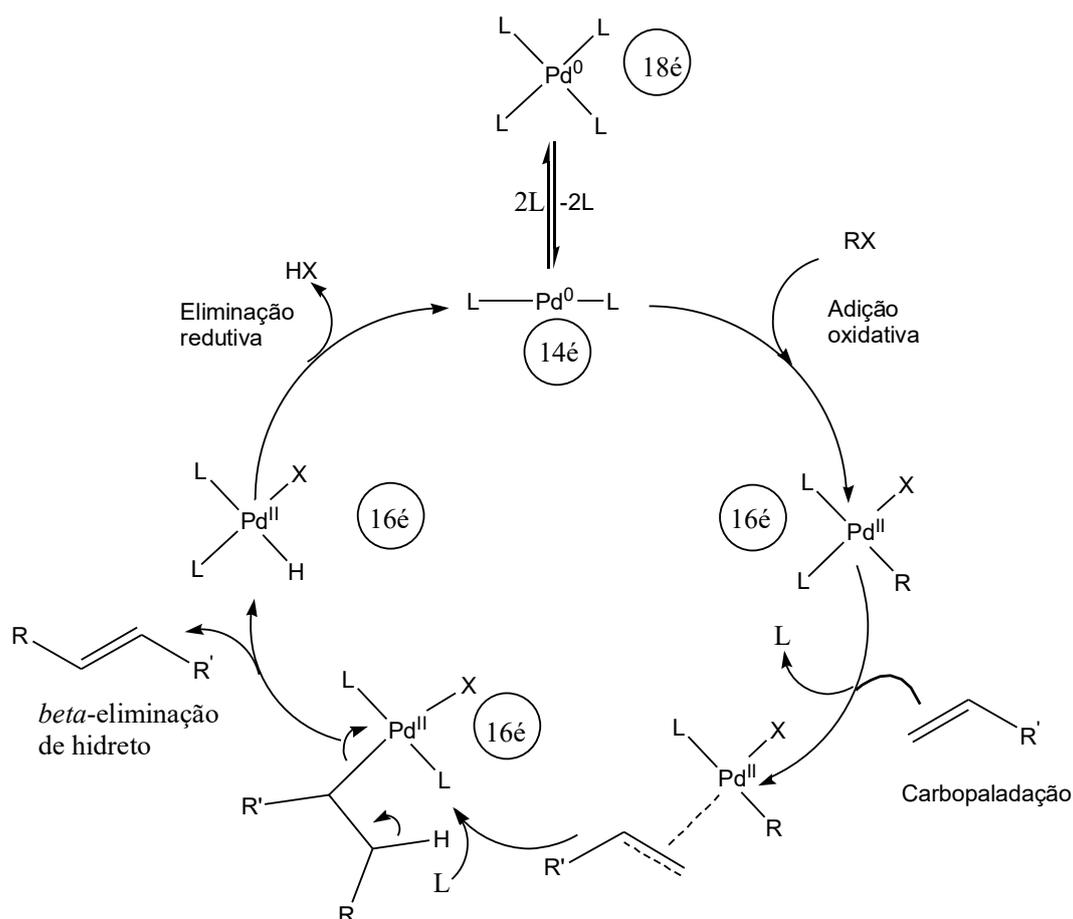
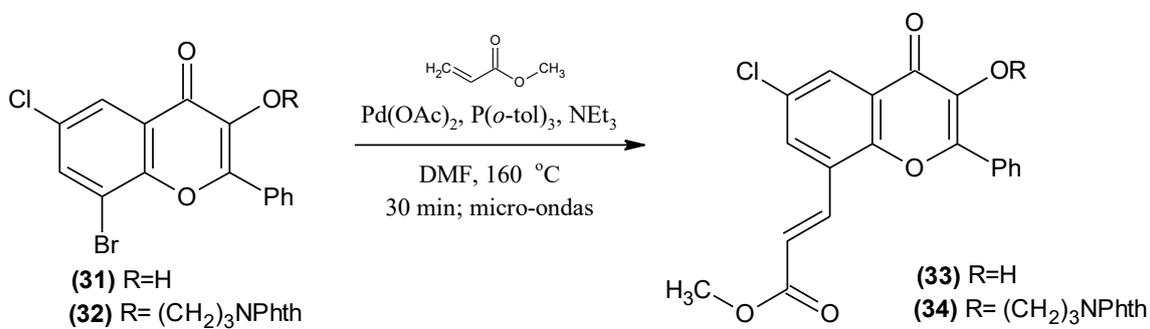
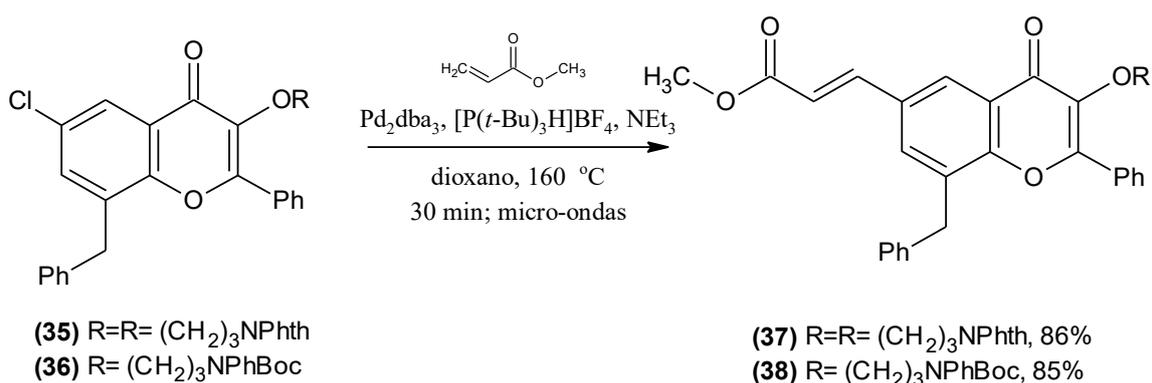


Figura 7: Ciclo catalítico para a reação de acoplamento de Heck. Adaptado de (Brocksom *et al*, 2010)

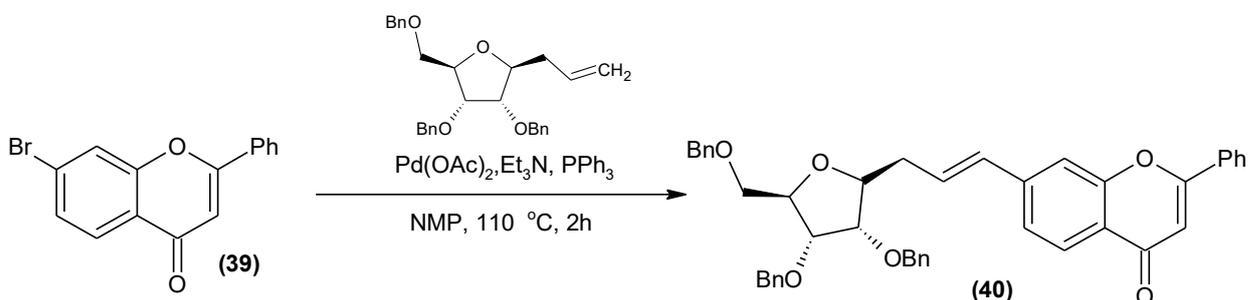
Dahlén *et al*, 2006 relata a reação de acoplamento de Heck com flavonoides, que utiliza halogêneos nas posições 6 e 8, sob irradiação de micro-ondas (Scaffolds, Dahle, Walle, Grøtli, e Luthman, 2006).





Esquema 7: Acoplamento de Heck com derivados halogenados do cromeno. Adaptado de (Scaffolds *et al.*, 2006).

Mais recentemente Kondor *et al.*, 2016 relatou reações semelhantes às do esquema 7, utilizando um método sem radiações micro-ondas. A reação de Heck permitiu a adição de uma unidade de carboidrato na flavona, o que possivelmente pode potencializar as atividades biológicas desse composto (Fuentes e Vogel, 2016).



Esquema 8: Acoplamento de Heck com a 7-bromo-flavona e um derivado da 1-álil-b-d-ribofuranose. Adaptado de (Fuentes e Vogel, 2016).

A reação de acoplamento de Sonogashira é um método para a formação da ligação C-C nas hibridizações sp^2 e sp respectivamente. Nesse caso, há utilização do haleto de arila ou vinila com um alcino terminal na catálise do paládio e cobre (Karak, Barbosa, e Hargaden, 2014; Lin, Huang, Wu, Mou, e Tsai, 2010). Assim, a principal diferença no mecanismo dessa reação é o acréscimo do ciclo catalítico do cobre na etapa da transmetalização.

Essa reação foi relatada pela primeira vez em 1975 por Sonogashira, Tohda e Hagihara quando utilizaram uma fonte de paládio como catalisador

como o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, combinado com uma pequena porção de um co-catalisador de cobre em uma amina como solvente (Chinchilla e Najera, 2011).

Também é uma reação muito estudada com mais 350 publicações no último ano (2016) e mais de 4500 citações neste primeiro semestre de 2017 (figura 8).

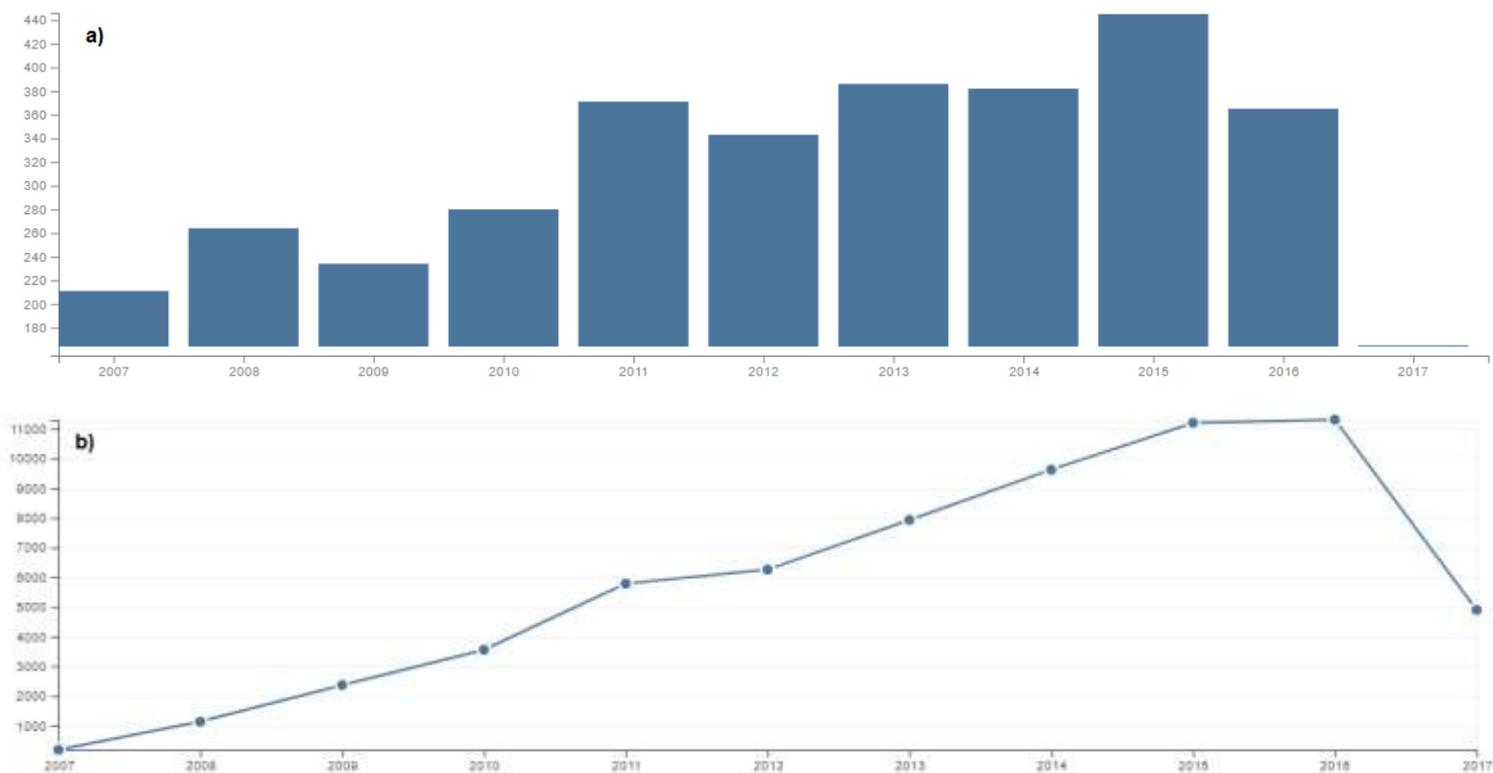


Figura 8: Gráfico de artigos (a) e citações (b) publicados por ano com as palavras-chave "Sonogashira coupling". (disponível em: http://apps-webofknowledge.ez19.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=Q1RuEfpfp2VTOJ5WJ&preferencesSaved= acesso em: junho de 2017).

Seu mecanismo não é bem compreendido, principalmente pela dificuldade de analisar a ação combinada dos dois ciclos presentes, cobre e paládio (figura 9) (Chinchilla, R.; Nájera, 2011). Apesar disso, já há uma proposta aceita em que os ciclos acontecem independentes, mas que se encontram na etapa da transmetalização. Inicialmente haverá a adição oxidativa no ciclo do paládio em que há a variação de nox , posterior transmetalização que adicionará o alcino ao complexo de paládio. Este alcino é o resultado do ciclo catalítico do cobre, que se encontra na forma de um complexo de cobre, tendo assim, a transferência do alcino de um metal a outro (cobre- paládio); o ciclo do

paládio é finalizado com a eliminação redutiva com a formação do produto e a regeneração do paládio (figura 9) (Chinchilla e Najera, 2011).

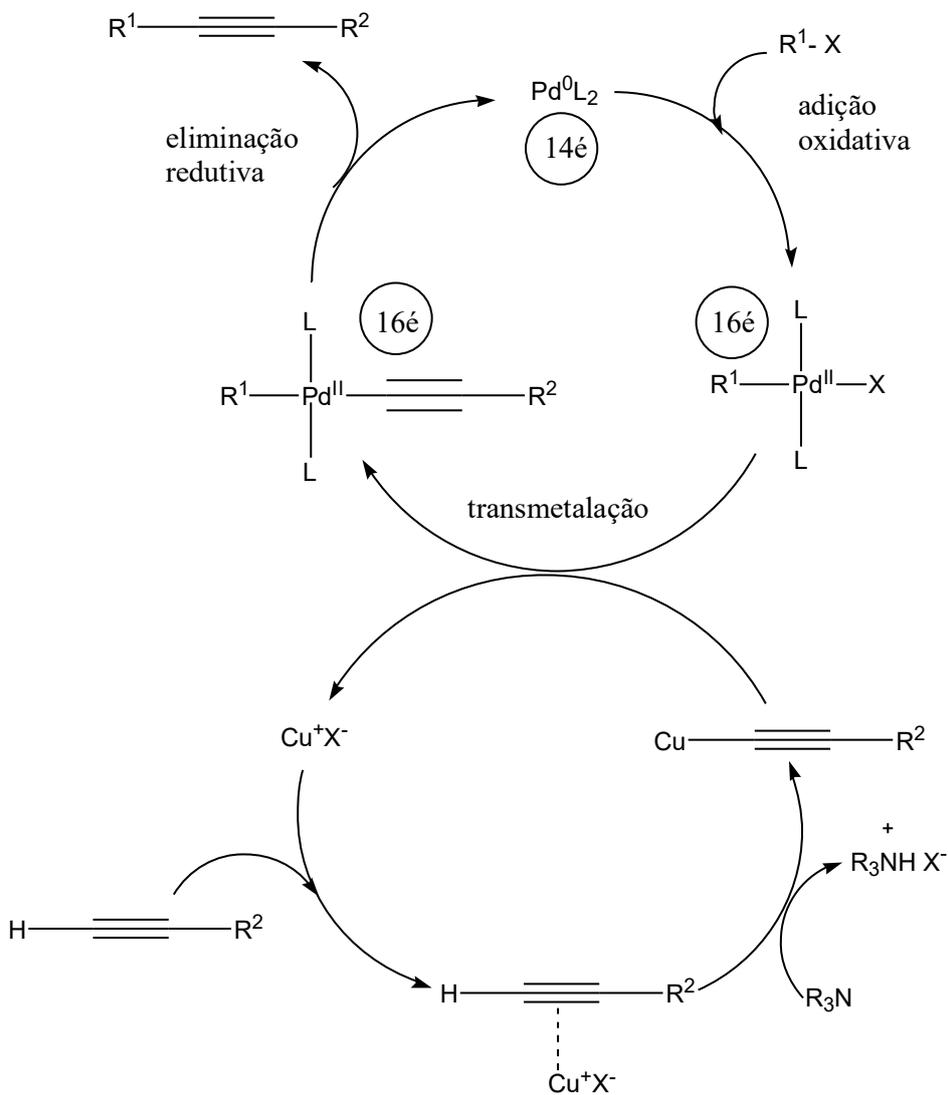
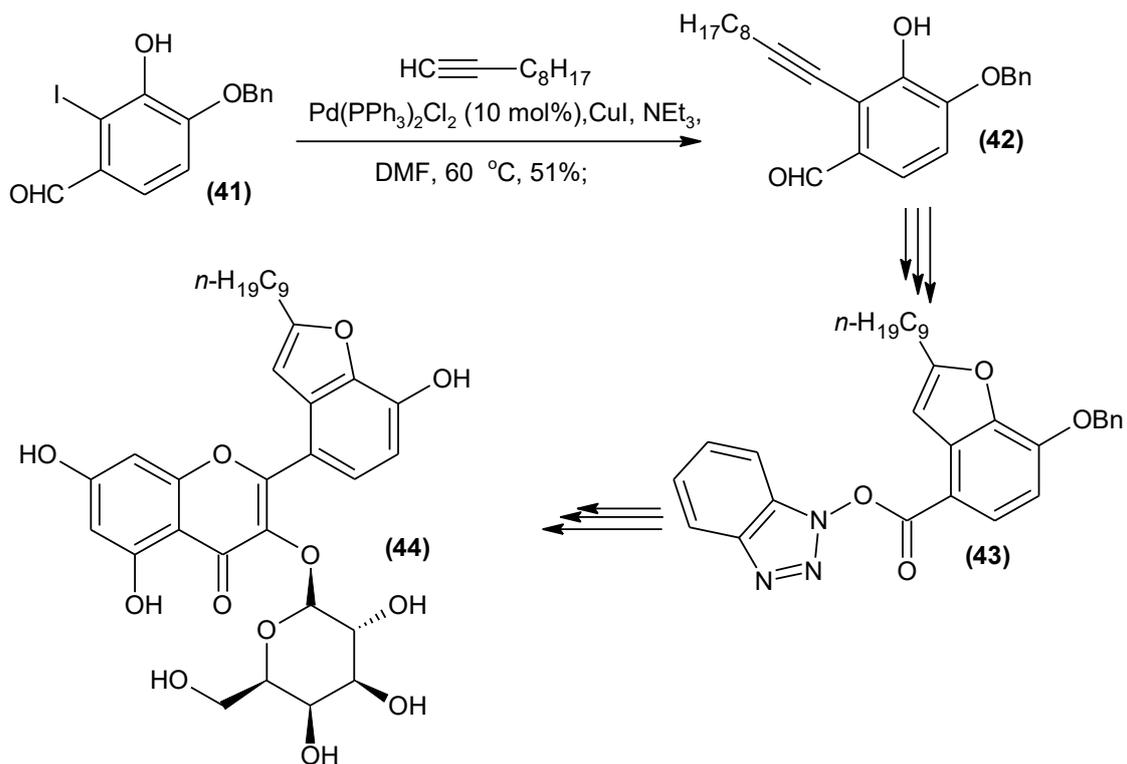


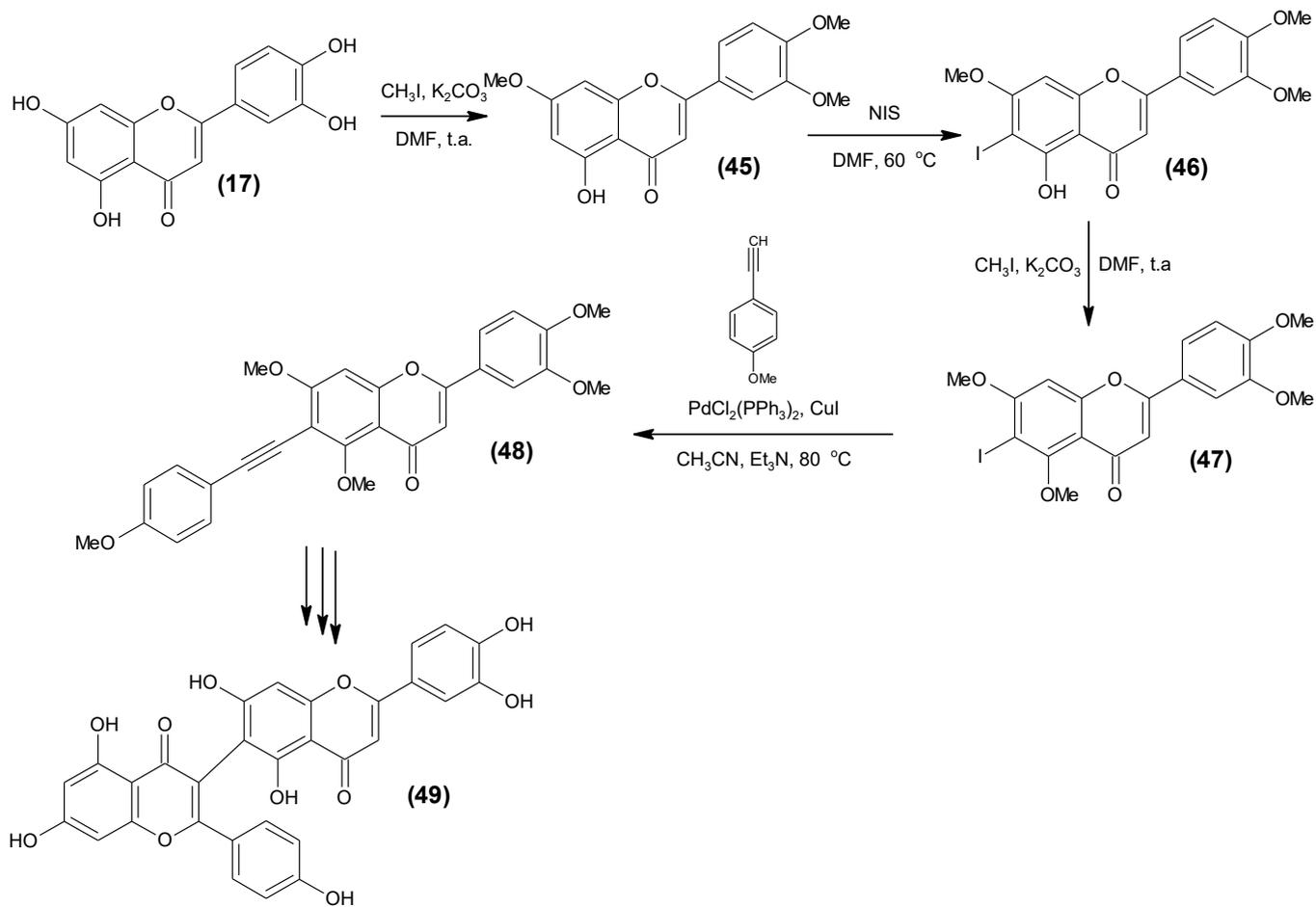
Figura 9: Ciclo catalítico para a reação de acoplamento de Sonogashira.

O relato da literatura da aplicação dessa reação com flavonoide pode ser exemplificado por Kerl *et al*, 2016 que mostra a síntese total da Houttuynoid B e uma das etapas utiliza o acoplamento de Sonogashira (Kerl, Berger, e Schmalz, 2016).



Esquema 9: Acoplamento de Sonogashira em uma das etapas da síntese total da Houttuynoid B. Adaptado de (Kerl et al., 2016).

Lu *et al.*, 2017 também utiliza a reação de acoplamento de Sonogashira a fim de obter um dos intermediários para a obtenção ridiculoflavona A, como mostra o esquema a seguir (Lu *et al.*, 2017).



Esquema 10: Acoplamento de Sonogashira em uma das etapas da síntese total da ricoluflavona A. Adaptado de (Lu *et al.*, 2017).

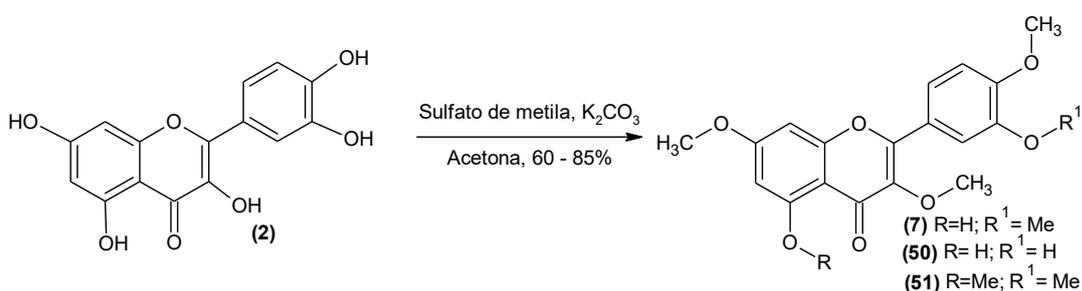
2. OBJETIVOS

2.1 Geral

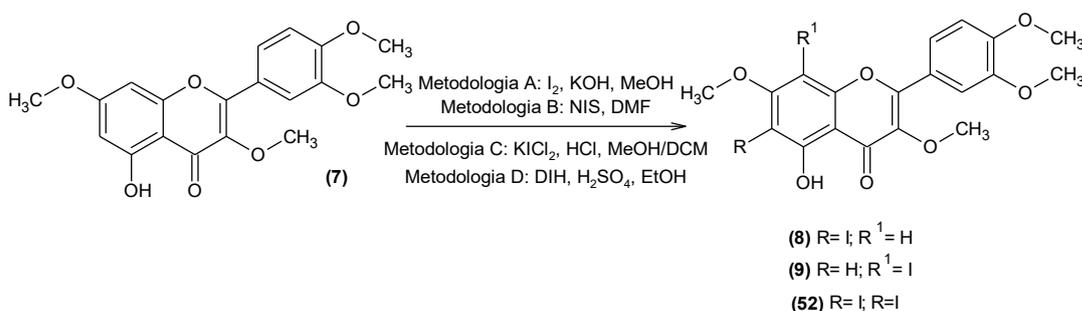
Estudar a regioseletividade da reação de iodação, obtendo os produtos derivados da quercetina e posterior estudo das reações de acoplamento de Sonogashira e Heck. Estes produtos inéditos serão obtidos em quantidade suficiente para testes farmacológicos e quiçá, clínicos, e submetidos à proteção intelectual especialmente para atividade antiparasitária (leishmanicida) e citotóxica (anticancer).

2.2 Específicos e esquemas gráficos

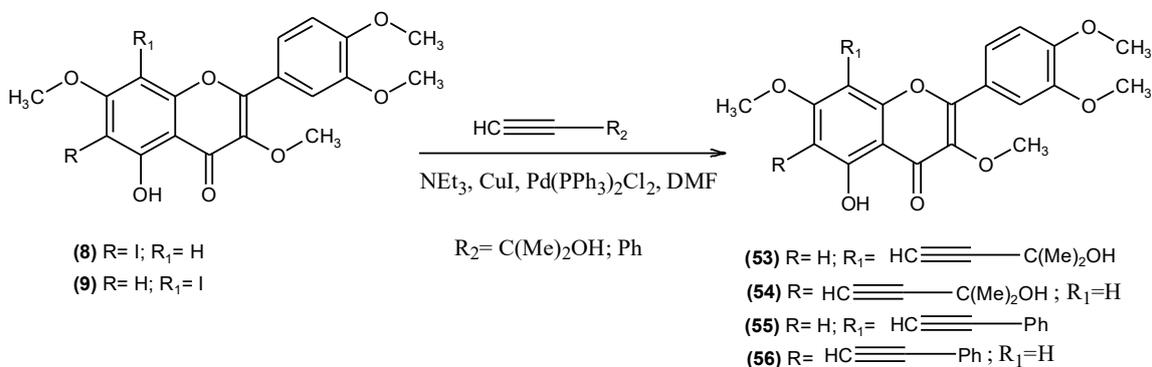
2.2.1 Realizar a metilação da quercetina (**2**) a fim de obter o retusin (**7**) que é o resultado da metilação de quatro das cinco hidroxilas presente no composto **2**.



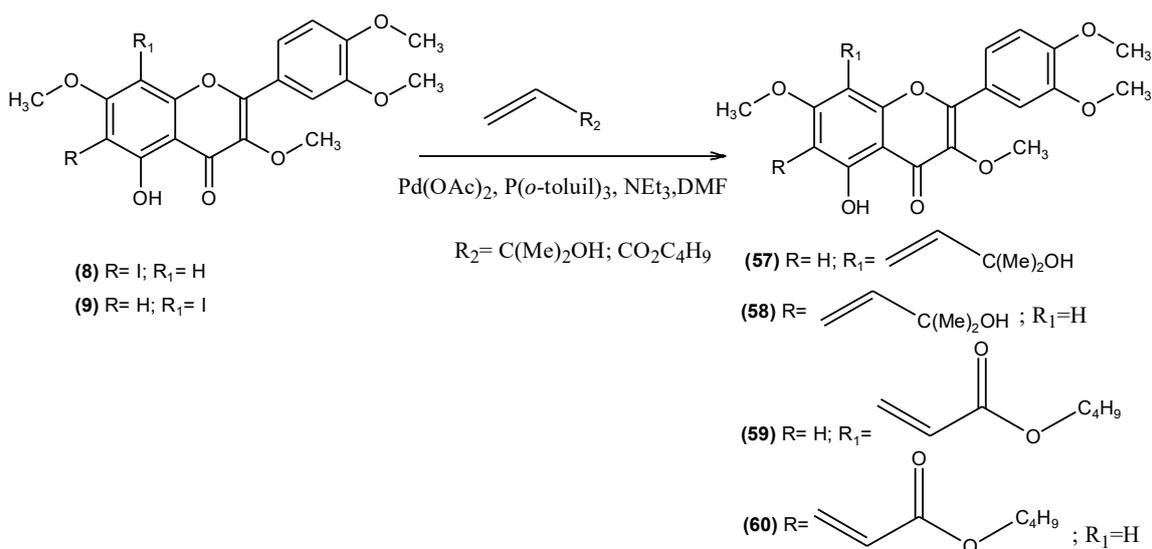
2.2.2 A partir do retusin (**7**) realizar um estudo da regioseletividade da reação de iodação para melhorar a obtenção das 6-iodo (**8**) e 8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**9**), visto que também pode haver a obtenção do 6,8-di-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**52**).



2.2.3 Desenvolver uma nova metodologia na reação de acoplamento de Sonogashira a partir dos 6-iodo (**8**) e 8-iodo (**9**), obtendo alcinos derivados desses haletos.



2.2.4 Estudar uma melhor obtenção de alcenos a partir do desenvolvimento da reação de acoplamento de Heck.



2.2.5 Por fim, testar esses produtos em colaboração com a pesquisadora Dra. Tania Maria Sarmiento da Silva (DQ-UFRPE) para a atividade inibidora da enzima topoiomerase II e leishmanicida com a professora Magna Suzana Alexandre Moreira da UFAL.

3. METODOLOGIA

3.1 Reagentes e solventes

Para as reações realizadas neste trabalho foram utilizadas os seguintes reagentes e solventes: hexano (Hex), acetato de etila (AcOEt), diclorometano (DCM), acetona, acetonitrila, metanol (MeOH), ácido acético (HOAc), sulfato de metila, carbonato de potássio, quercetina, hidróxido de amônio, solução 10% de ácido clorídrico, solução 5% de tiosulfato de sódio, solução 5% de bicarbonato de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, carbonato de céσιο, iodo, anidrido acético, piridina, *N*-iodosuccinimida (NIS), dimetilformamida (DMF), solução 2 N de dicloriodato de potássio, ácido fórmico. Os solventes e reagentes foram da marca Dinâmica, NEON, Vetec, Proquímios, Qhemis, Biosolve, Sigma- Aldrich, Cinética, Cromato Produtos Químicos, Alfa Aesar e Química Moderna.

3.2 Equipamentos e condições cromatográficas

As determinações de pontos de fusão foram realizadas no equipamento BIO SAM-PFM II. As reações irradiadas sob micro-ondas foram realizadas no equipamento da marca CEM Discover (2445 MHz ,0-300W).

As reações foram acompanhadas por CCD de 4,0 cm de comprimento por 2,5 cm de largura de sílica gel (F₂₅₄-Merck) e utilizamos como fase móvel diversas proporções com os solventes diclorometano, hexano, acetato de etila, metanol e ácido acético. As placas CCD foram reveladas usando lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ nm ou $\lambda = 365$ nm), cloreto férrico ou solução de 10% de NP (ácido 2-aminoetoxi-difenil borônico/ metanol).

3.3 Purificação dos produtos

Em geral os compostos foram purificados via cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel 60 (Merck, 230-400 Mesh- Mesh)

podendo ser suspensão de hexano e a fase móvel um sistema com misturas gradientes dos solventes citados acima.

O 6-iodo-retusin (**8**) foi purificado via cromatografia em coluna de média pressão (EPLC Yamazen AI-580S) utilizando sílica de fase reversa C18 e a fase móvel, um sistema isocrático de ACN: H₂O (60:40). A água utilizada foi acidificada com ácido fórmico (1%).

3.4 Quantificação no HPLC

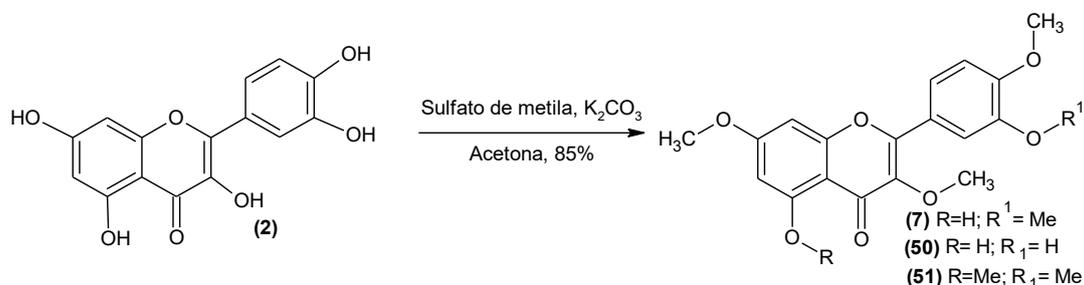
A análise cromatográfica foi realizada utilizando um cromatografo líquido de alta eficiência da Thermo Scientific Accela com detector de arranjo de diodo (DAD). A separação cromatográfica foi feita com uma coluna Luna C-18 (150 mm x 4,6 mm x 5 µm, Phenomenex). Foi utilizado como fase móvel ácido fórmico 1% (Solvente A) e acetonitrila (Solvente B), com sistema de eluição isocrático: 80% de B por 10 minutos. Fluxo de 1000,0 µL/minuto, temperatura de 40°C e para monitoramento foi utilizado o comprimento de onda de 360 nm. Para a filtração das amostras foram utilizados filtros de nylon (Whatman) 0,45 µm. Na quantificação, foi utilizado padrões de retusin (IT1), 6-iodo-retusin (IT2), 8-iodo-retusin (IT3) e 6,8-diiodo-retusin (IT4). A curva de calibração utilizando padrão externo, foi realizada nas concentrações variando de 6,25 µg/mL a 100 µg/mL, em triplicata. Das reações foram injetadas 5µL nas concentrações de 50 µg/mL cada e em triplicata.

3.5 Caracterização dos produtos

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram realizados em espectrômetros do tipo Varian Mercury, a 400 e 300 MHz de frequência, e como referencial interno foi utilizado o tetrametilsilano (TMS). O solvente utilizado na dissolução das substâncias foi o CDCl₃. Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro FT-IR BOMEM MB-Series 100, utilizando pastilhas de brometo de potássio.

3.6 Procedimentos reacionais

3.6.1 Síntese do retusin (7) [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-hidroxi-3,7-dimetoxi-cromen-4-ona]

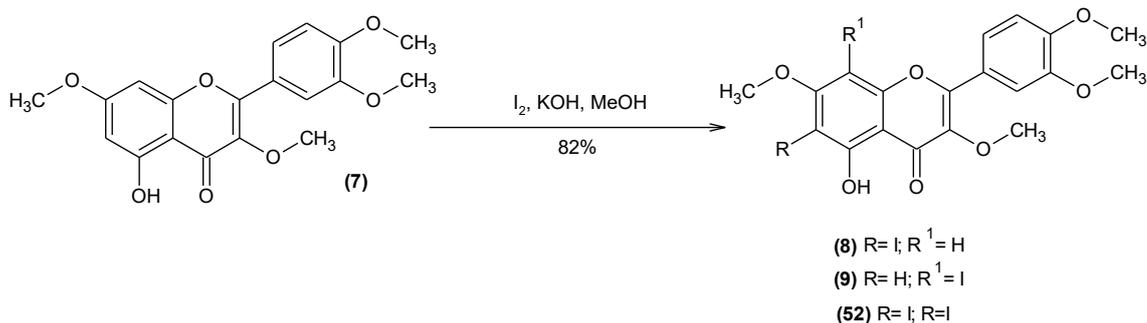


Numa solução da quecetina (10 mmol, 3,02 g) em acetona, adicionou-se o carbonato de potássio (50 mmol, 6,9 g) seguido do sulfato de metila (50 mmol, 6,3 g). Após o fim da reação (em média 18 horas), adicionou-se 5 ml de hidróxido de amônio e deixou-se reagir por 5 min. sob agitação magnética. Em seguida, uma neutralização com HCl 10% e posterior filtração à vácuo para obter o extrato orgânico. A purificação por coluna cromatográfica em sílica gel utilizou como fase móvel um sistema com misturas gradientes de DCM e AcOET. O retusin (7) é um produto cristalino de coloração amarela com rendimento de 85 %. O produto possui R_f de 0,9 e ponto de fusão na faixa de 158 – 160 °C, bastante próximo do relatado na literatura que é na faixa de 159-160 °C (Gupta, S.R; Seshadri, 1954).

3.6.2 Reação de iodação do retusin (7)

Essa reação foi baseada em quatro metodologias diferentes. Inicialmente foram realizados os procedimentos de acordo com o que cada literatura sugere e depois modificou-se as metodologias a partir de parâmetros como influência do solvente, o tamanho do contra-íon e basicidade na reação.

3.6.2.1 Metodologia A



A metodologia A foi baseada em Carvalho *et al.*, 2009.

Em uma solução de KOH (0,187 g, 3,3516 mmol) em 0,5 mL de MeOH foi adicionado o retusin (0,100 g, 0,2793 mmol). Após adição, foi acrescentado aos poucos uma solução de I₂ (0,078 g, 0,3072 mmol) em 2,0 mL de MeOH (**A1**). Ao término (3 hs), a reação foi neutralizada com uma solução de HCl 10%. Em seguida, adicionou-se gelo para provocar a precipitação e foi realizado uma filtração à vácuo para obter o bruto reacional. O sólido ainda foi solubilizado em CH₂Cl₂ e lavado com Na₂S₂O₃ (2 x 10 mL) para tirar o excesso de iodo na reação. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi removido em rotaevaporador (Carvalho *et al.*, 2009).

As modificações dessa metodologia foram baseadas nos parâmetros da influencia do solvente e do tamanho do contra-íon. O procedimento reacional para este último parâmetro foi o mesmo descrito acima, com a mudança apenas na base utilizada, de KOH (**A1**) para LiOH (**A4**) ou Cs₂CO₃ (**A5**) ou ainda triton B (**A7**). O tempo reacional foi 120, 90, 30 min. respectivamente.

Sobre a influência do solvente, ao invés de utilizar o MeOH (solvente polar prótico), foi realizado uma reação com DMF (**A2**) (solvente polar aprótico) e duas reações sem solvente.

O procedimento reacional para reação com o DMF (**A2**) consistiu em adicionar o retusin (0,050 g, 0,1396 mmol) em uma solução de KOH (0,093 g, 0,1675 mmol) em 0,5 mL MeOH para a formação do sal e em seguida foi removido o solvente em rotaevaporador. Com o sólido foi adicionado aos poucos uma solução de I₂ (0,085 g, 0,3350 mmol) em 0,5 mL DMF. O tempo

reacional foi de 5 min. e o tratamento da reação seguiu o mesmo raciocínio do procedimento reacional da literatura.

O procedimento reacional para a reação sem solvente (**A6**) consistiu em adicionar 0,5 mL de CH_2Cl_2 em um balão pequeno com o retusin (0,050 g, 0,1396 mmol) e o I_2 (0,0531 g, 0,2094 mmol). Em seguida, foi removido o solvente em rotaevaporador. Adicionou-se KOH (0,231 g, 1,8752 mmol) ao sólido e misturou-se por 5 min. O tratamento da reação seguiu o mesmo raciocínio do procedimento reacional da literatura. A diferença para a segunda reação sem solvente foi apenas na utilização K_2CO_3 (**A3**) ao invés de KOH (**A6**). O tempo reacional foi o mesmo da primeira reação.

Para a obtenção do produto di-iodado (**52**) foi realizado o mesmo procedimento da reação **A1**, trocando o retusin (**7**) pelo 6-iodo-retusin (**8**) (0,0484 g, 0,1 mmol) e adicionando mais I_2 (0,0762 g, 0,3 mmol) (**A8**). A reação durou 2 hs.

8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**9**) consiste em um sólido amarelo; *R_f* 0,63 [Hex (64 %): DCM (21 %): AcOET (15 %): MeOH (4 gotas): HOAc (3 gotas)]; ponto de fusão: 193 – 194 °C; IV v_{max} (KBr): 3085, 2996, 1646, 466;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 12,90 (s, 1H); 8,05 (dd, 1H, $J = 9,0; 3,0$ Hz); 7,96 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 7,01 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 6,40 (s, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 3,91 (s, 3H);

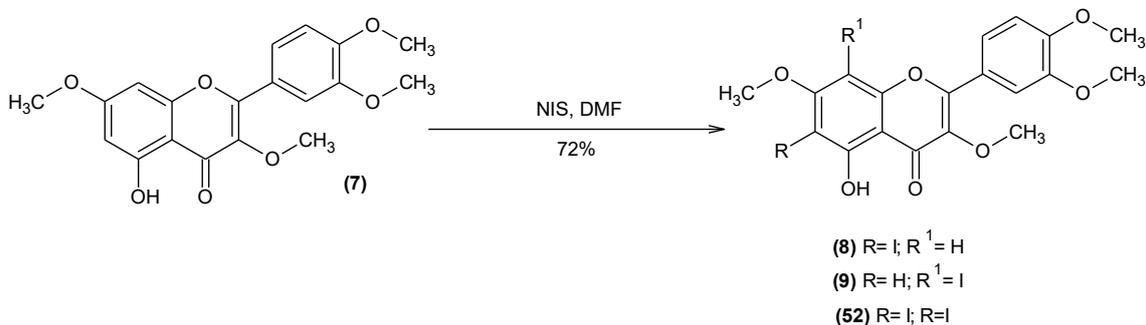
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 178,4; 163,7; 163,1; 155,9; 154,8; 151,5; 148,8; 138,7; 123,0; 122,7; 111,4; 110,9; 106,3; 95,2; 60,7; 60,0; 56,9; 56,1; 56,0.

6,8-di-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**52**) consiste em um sólido amarelo; *R_f* 0,74 [Hex (64 %): DCM (21 %): AcOET (15 %): MeOH (4 gotas): HOAc (3 gotas)]; ponto de fusão: 212-213 °C; IV v_{max} (KBr): 3091; 2994; 1630; 463;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 13,85 (s, 1H); 8,05 (dd, 1H, $J = 9,0; 3,0$ Hz); 7,94 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 7,01 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 4,00 (s, 3H); 3,99 (1s, 3H); 3,96 (s, 3H); 3,91 (s, 3H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 177,8; 164,4; 161,9; 156,7; 154,9; 151,9; 148,9; 138,8; 123,2; 122,2; 111,4; 111,0; 108,3; 74,9; 67,2; 61,2; 60,0; 56,1; 56,0.

3.6.2.2 Metodologia B



A metodologia B foi baseada em Lu *et al.*, 2013.

Foi solubilizado o retusin (0,358 g, 1 mmol) em 4 mL de DMF e em seguida, adicionou-se NIS (0,270 g, 1,2 mmol) pouco a pouco (**B1**). Ao término da reação (10 hs) adicionou-se 20 mL de CH₂Cl₂ a fim de diluir o meio reacional. Ainda foi adicionado 10 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ e a reação foi lavada com H₂O destilada. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi removido por rotaevaporador (Lu *et al.*, 2013).

Com base nessa metodologia e ainda no parâmetro da influência do solvente, foi realizada uma reação que consistiu na adição do NIS (0,027 g, 0,12 mmol) pouco a pouco ao retusin (0,035 g, 0,1 mmol) (**B2**), e posterior homogeneização dos dois sólidos. O tempo reacional foi de 5 min.

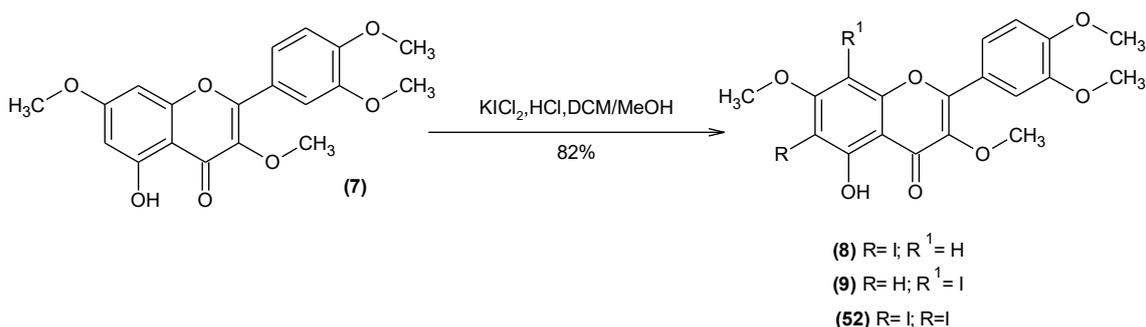
Para a obtenção do produto di-iodado (**52**) foi realizado o mesmo procedimento da reação **B2**, adicionando mais NIS (0,0540 g, 0,24 mmol) (**B3**). Além da reação **B4**, que trocou o retusin (**7**) por 8-iodo-retusin (**9**) (0,0484 g, 0,1 mmol) e NIS (0,045 g, 0,2 mmol) com o mesmo procedimento de **B2**. O tempo reacional de ambas as reações foram de 5 min.

6-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**8**) consiste em um sólido amarelo; *R_f* 0,55 [Hex (64 %): DCM (21 %): AcOET (15 %): MeOH (4 gotas): HOAc (3 gotas)]; ponto de fusão: 183 – 184 °C; IV *v*_{max} (KBr): 3086, 2924, 1643, 496;

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 13,58 (s, 1H); 7,67 (dd, 1H, *J*= 9,0; 3,0 Hz); 7,62 (d, 1H, *J*= 3,0 Hz); 6,93 (d, 1H, *J*= 9,0 Hz); 6,43 (s, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 3,80 (s, 3H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 177,8; 163,2; 160,9; 157,0; 156,5; 151,5; 148,8; 138,9; 122,6; 122,2; 111,3; 110,8; 106,1; 90,2; 69,4; 60,2; 56,9; 56,1; 56,0.

3.6.2.3 Metodologia C



A metodologia C foi baseada em Garden *et al.*; 2001.

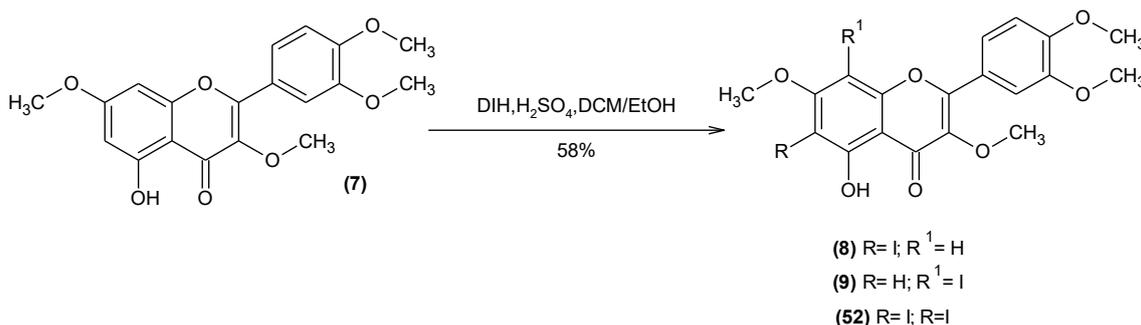
Solubilizou-se o retusin (0,050 g, 0,1396 mmol) em 1 mL de MeOH e acrescentou mais 0,5 mL de CH₂Cl₂. Adicionou-se aos poucos 1 mL da solução de KICl₂ 2N/HCl 6N (**C1**). Ao término da reação (5 min.), foi realizada uma filtração à vácuo e o precipitado foi lavado com H₂O destilada (Garden *et al.*, 2001).

Dentro dessa metodologia foram abordados os parâmetros de basicidade e influência do solvente na reação. Ao invés de utilizar um reagente iodante ácido (KICl₂/HCl) foi utilizado um sal, o dicloriodato de benziltriethylamônio, deixando o meio neutro. Com esse sal foram realizados três reações com solventes diferentes (**C2-C4**). O procedimento reacional da reação **C2** seguiu o procedimento da literatura diferenciando apenas na adição do sal (0,097 g, 0,2792 mmol). A duração da reação foi de 5min. Na reação **C3** o retusin foi solubilizado em DMF e seguiu o mesmo procedimento da reação **C2**. Já a reação **C4** foi uma reação sem solvente que teve o mesmo procedimento reacional da reação **B2**. O tempo reacional desta última foi de 5 min.

Ainda foi realizada uma reação em meio básico com triton B e o dicloriodato de benziltrimetilamônio (**C5**) que teve o mesmo procedimento da reação **A1**. A reação durou 30 min.

Para a obtenção do produto di-iodado (**52**) foi realizado o mesmo procedimento da reação **C1**, adicionando mais $KICl_2$ (2 mL) (**C6**).

3.6.2.4 Metodologia D

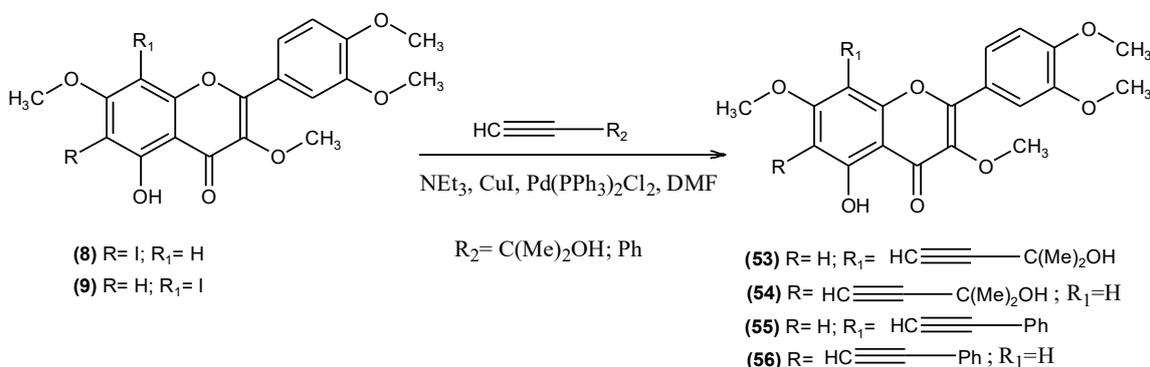


A metodologia D foi baseada em Chaikovskii et al; 2007.

Solubilizou-se o retusin (0,050 g, 0,1396 mmol) em 1,5 mL de EtOH e 0,5 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 1 gota de H_2SO_4 , seguida da adição aos poucos de DIH (0,0318 g, 0,0837 mmol). Ao término da reação (30 min.) (**D1**), adicionou-se 10 mL de CH_2Cl_2 e a reação foi lavada com uma solução de $Na_2S_2O_3$ (2 x 10 mL) para tirar o excesso de iodo na reação. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido em rotaevaporador (Chaikovskii, Filimonov, Funk, Skorokhodov, e Ogorodnikov, 2007).

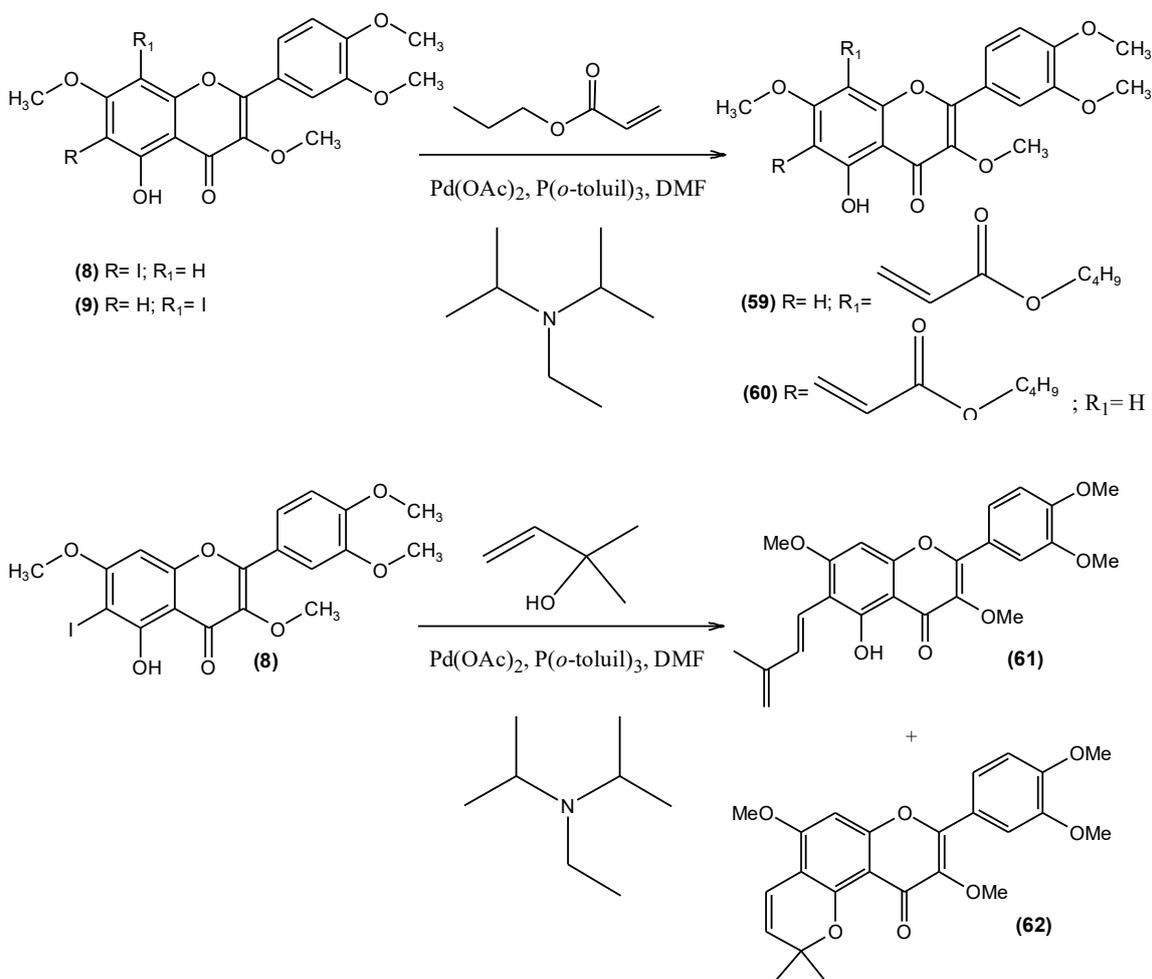
Ainda com essa metodologia foram realizadas mais duas reações, sendo a **D2**, uma reação sem solvente que teve o mesmo procedimento da reação **B2**. E a **D3**, uma reação com excesso de DIH (0,0636 g, 0,1675 mmol) e sem solvente, que segue o mesmo procedimento da **B2**. O tempo reacional das reações **D2** e **D3** foram de 5 min.

3.6.3 Acoplamento de Sonogashira



Adicionou-se nessa ordem: iodo-retusin (0,200 g, 0,4132 mmol), Bis(trifenilfosfina)cloreto de paládio II (0,0181 g, 0,0413 mmol), *N,N*-di-isopropil-etilamina (0,533 g, 4,1322 mmol), 2-metil-3-butin-2-ol. (0,084 g, 0,8264 mmol) em 3 mL de DMF, por fim iodeto de cobre (0,007 g, 0,0413 mmol) e reagiu sob radiações micro-ondas por 120 min. com temperatura de 80 °C e potência a 150 W. Após término de reação o produto bruto foi filtrado sob celite em DCM, depois extraído com DCM (4x 10mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, lavada com água e secada com Na₂SO₄ anidro. A fase orgânica foi removida em rotoevaporador e purificada por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como fase móvel Hex (70%): AcOET(10%):DCM(20%):MeOH(4 gotas):HOAc (3 gotas).

3.6.4 Acoplamento de Heck



Adicionou-se nessa ordem: 6-iodo-retusin (0,100 g, 0,2066 mmol), acetato de paládio II (0,0046 g, 0,0206 mmol), tri-*o*-toluol fosfina (0,0125 g, 0,0413 mmol), *N,N*-di-isopropil-etilamina (0,106 g, 0,8264 mmol), 2-metil-3-buten-2-ol. (0,0711g, 0,8264 mmol) em 1 mL de DMF e reagiu sob radiações micro-ondas por 90 min. com temperatura de 100 °C e potência de 150 w. Após término de reação o produto bruto foi filtrado sob celite em DCM, depois acidificado com HCl 10% e extraído com DCM (2x 10mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, extraída com água e secada com Na₂SO₄ anidro. A fase orgânica foi removida em rotaevaporador e purificada por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como fase móvel Hex (70%): AcOET(10%):DCM(20%):MeOH(4 gotas):HOAc (3 gotas).

O composto **59** consiste num sólido amarelo obtido com um rendimento de 66%; Rf 0,63 [Hex (50 %): DCM (30 %): AcOET (20 %): MeOH (4 gotas)]; ponto de fusão: 174-176 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 13,29 (s, 1H); 8,18 (d, 1H, J= 16,24 Hz); 7,84 (dd, 1H, J= 8,8; 2,2 Hz); 7,71 (d, 1H, J= 2,2 Hz); 7,02 (d, 1H, J= 8,8 Hz); 6,83 (d, 1H, J= 16,24 Hz); 6,42 (s, 1H); 4,20 (t, 2H, J= 6,6 Hz); 4,01 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 1,69 (qui, 2H, J= 6,6 Hz); 1,44 (sex, 2H, J= 7,44 Hz); 0,96 (t, 3H, J= 7,44 Hz);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 178,8; 168,1; 164,7; 163,8; 156,3; 154,6; 151,5; 149,0; 138,9; 132,9; 122,6; 122,5; 119,5; 110,9; 110,8; 105,6; 103,2; 95,1; 64,1; 60,1; 56,3; 56,0; 30,8; 29,6; 19,1; 13,7.

O composto **60** consiste num sólido amarelo com um rendimento de 66%; Rf 0,57 [Hex (50%): DCM (30 %): AcOET (20 %): MeOH (4 gotas)]; ponto de fusão: 175-177 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 13,79 (s, 1H); 8,04(d, 1H, J= 16,16 Hz); 7,73 (dd, 1H, J= 8,32; 1,96 Hz); 7,68 (d, 1H, J= 1,96 Hz); 6,98 (d, 1H, J= 8,32 Hz); 6,97 (d, 1H, J= 16,16 Hz); 6,42 (s, 1H); 4,18 (t, 2H, J= 6,84 Hz); 3,97 (s, 9H); 3,87 (s, 3H); 1,68 (qui, 2H, J= 6,84 Hz); 1,43 (sex, 2H, J= 7,32 Hz); 0,96 (t, 3H, J= 7,32 Hz);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 178,7; 168,4; 164,0; 161,8; 157,0; 155,8; 151,5; 148,8; 139,1; 133,3; 122,5; 122,2; 120,7; 111,2; 110,8; 107,7; 105,6; 89,6; 64,1; 60,1; 56,2; 56,0; 55,9; 30,8; 19,2; 13,7.

O composto **61** consiste num sólido amarelo, obtido com um rendimento de 67%; Rf 0,64 [Hex (50 %): DCM (30 %): AcOET (20 %): MeOH (4 gotas)]; ponto de fusão: 163-164 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 13,45 (s, 1H); 7,73 (dd, 1H, J= 8,8; 2,2 Hz); 7,69 (d, 1H, J= 2,2 Hz); 7,45(d, 1H, J= 16,68 Hz); 6,99 (d, 1H, J= 8,76 Hz); 6,80 (d, 1H, J= 16,68 Hz); 6,46 (s, 1H); 5,12 (s, 1H); 5,06 (s, 1H); 3,97 (s, 9H); 3,86 (s, 3H); 2,00 (s, 3H);

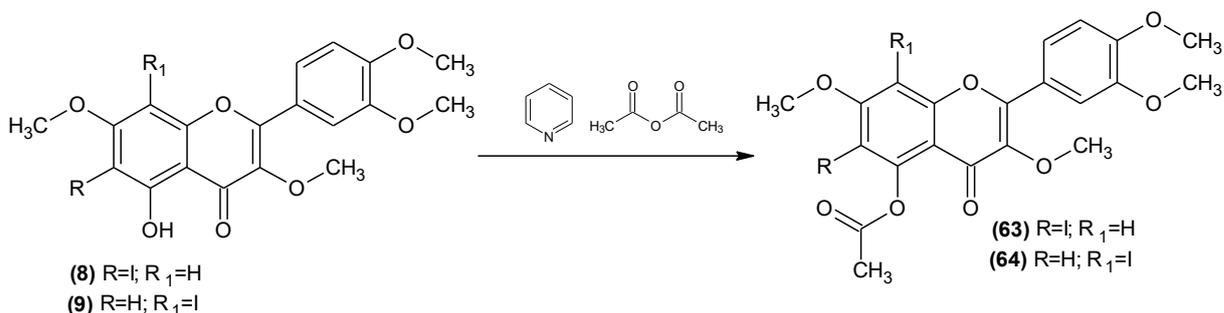
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 178,8; 163,0; 159,2; 155,5; 155,3; 151,3; 148,8; 143,3; 139,0; 135,5; 122,8; 122,1; 117,9; 116,8; 111,2; 110,8; 109,5; 105,8; 89,5; 60,2; 56,0; 55,9; 18,2.

O composto **62** consiste num sólido amarelo, obtido com um rendimento de 35%; R_f 0,29 [Hex (50 %): DCM (30 %): AcOET (20 %): MeOH (4 gotas)]; ponto de fusão: 183-185 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,68 (dd, 1H, J= 9,0; 1,9 Hz); 7,66 (d, 1H, J= 1,9 Hz); 6,96 (d, 1H, J= 9,0 Hz); 6,60 (d, 1H, J= 10,2 Hz); 6,41 (s, 1H); 5,57 (d, 1H, J= 10,2 Hz); 3,95 (s, 6H); 3,90 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 1,54 (s, 6H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 173,6; 158,5; 157,5; 154,1; 152,5; 150,6; 148,6; 140,9; 128,1; 123,5; 121,5; 115,8; 111,2; 110,7; 109,5; 107,7; 91,0; 60,0; 56,0; 55,9; 55,8; 27,6.

3.6.5 Síntese da 5-acetil-6-iodo- (**63**) e 5-acetil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxiquercetina (**64**)



Em um balão de 100 mL contendo 0,2080 mmol (0,100 g) 8-iodo-derivado (**9**) adicionou-se 1 mL piridina e em seguida 1 mL anidrido acético. Após término da reação (3 horas) adicionou-se gelo a fim de provocar a precipitação, seguida de filtração á vácuo. O sólido é então purificado por coluna cromatografia em camada delgada no sistema Hex (62%): AcOET(14%):DCM(20%):MeOH(4 gotas). A reação foi acompanhada com placas de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando como eluente o mesmo apresentado da coluna.

5-acetil-6-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**63**) consiste num sólido branco, obtido com um rendimento de 60%; *R_f* 0,39 [Hex (50%): AcOET(20%):DCM(30%):MeOH(4 gotas)]; ponto de fusão: 217- 218°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (dd, 1H, *J*= 8,6; 1,96 Hz); 7,66 (d, 1H, *J*= 1,96 Hz); 6,98 (d, 1H, *J*= 8,6 Hz); 6,81 (s, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,96 (1s, 6H); 3,79 (s, 3H); 2,53 (s, 3H);

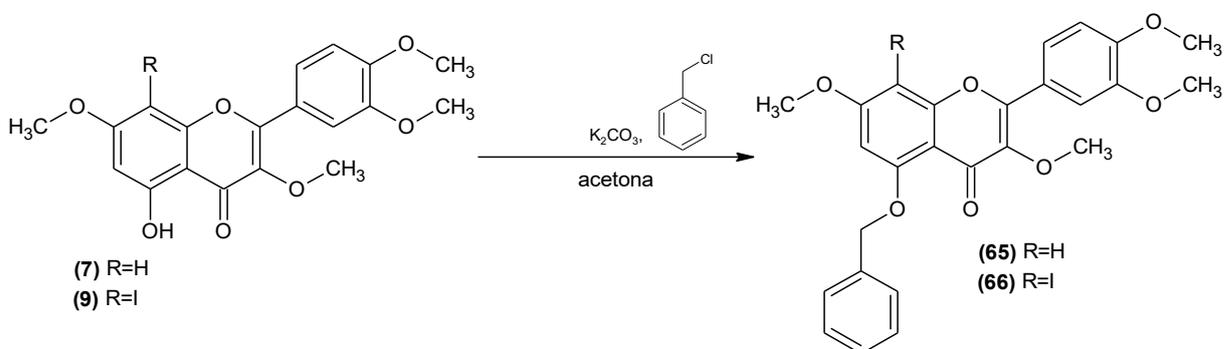
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 172,1; 168,3; 161,6; 157,8; 154,2; 151,2; 151,0; 148,7; 140,8; 122,8; 121,9; 112,3; 111,2; 110,8; 97,0; 60,0; 57,0; 56,0; 55,9; 21,3.

5-acetil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**64**) consiste num sólido branco, obtido com um rendimento de 75%; *R_f* 0,29 [Hex (50%): AcOET(20%):DCM(30%):MeOH(4 gotas):HOAc(3 gotas)]; ponto de fusão: 199-200°C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (dd, 1H, *J*= 9,0; 2,4 Hz); 7,89 (d, 1H, *J*= 2,4 Hz); 6,94 (d, 1H, *J*= 9,0 Hz); 6,54 (s, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,93 (1s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 2,41 (s, 3H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 172,8; 169,4; 162,2; 155,8; 154,4; 151,5; 151,2; 148,8; 140,5; 122,9; 122,8; 111,7; 111,4; 111,0; 103,3; 72,0; 59,8; 57,1; 56,1; 55,9; 21,1.

3.6.6 Benzilação do 3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**7**) e do 8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**9**)



Em uma solução do retusin (1,39 mmol, 0,5 g) em 12,5 mL de acetona adicionou-se carbonato de potássio (11, 17 mmol, 1,541 g) seguido do cloreto

de benzila (2,79 mmol, 0,353 g, 0,5 mL). Após 5 min acrescentou 20 mg do catalisador iodeto de potássio. Ao término da reação (24 horas), filtrou à vácuo o produto bruto, separou a fase líquida e com o sólido neutralizou-se com HCl 10% e lavou com água. A purificação foi realizada por uma coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como fase móvel Hex (70%): AcOET(10%):DCM(20%):MeOH(4 gotas).

5-benzil-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**65**) consiste num sólido branco, obtido com um rendimento de 81%; R_f 0,41 [Hex (50%): AcOET(20%):DCM(30%):MeOH(4 gotas):HOAc(3 gotas)]; ponto de fusão: 148-150°C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (dd, 1H, $J= 5,88; 1,96$ Hz); 7,70 (d, 1H, $J= 1,96$ Hz); 7,64 (d, 2H, $J= 7,08$ Hz); 7,40 (t, 2H, $J= 7,44$ Hz); 7,29 (t, 1H, $J= 7,04$ Hz); 6,97 (d, 1H, $J= 5,88$ Hz); 6,50 (d, 1H, $J= 2,36$ Hz); 6,38 (d, 1H, $J= 1,96$ Hz); 5,24 (s, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,95 (1s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,86 (s, 3H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 173,7; 163,6; 159,6; 158,7; 152,6; 150,7; 148,6; 141,2; 136,3; 128,5; 127,5; 126,5; 123,3; 121,6; 111,2; 110,7; 109,8; 97,4; 92,8; 70,7; 59,9; 56,0; 55,9; 55,6.

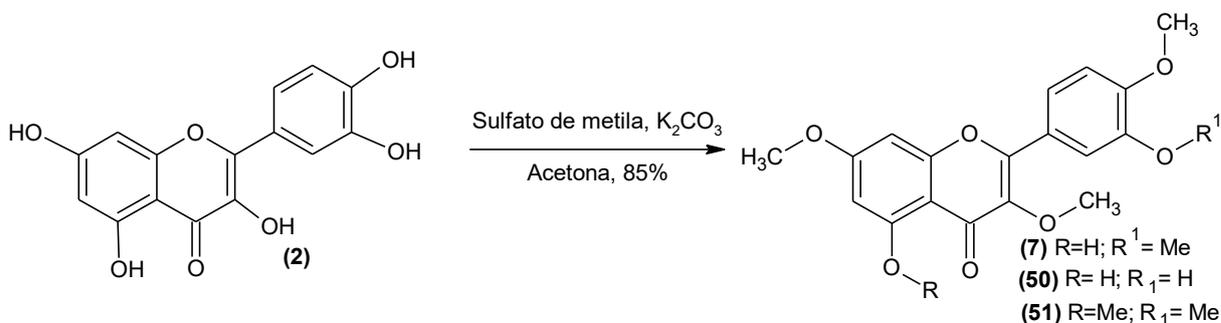
5-benzil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**66**): consiste num sólido branco, obtido com um rendimento de 55%; R_f 0,43 [Hex (50%): AcOET(20%):DCM(30%):MeOH(4 gotas):HOAc(3 gotas)]; ponto de fusão: 247-248°C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (dd, 1H, $J= 8,32; 1,76$ Hz); 8,00 (d, 1H, $J= 1,76$ Hz); 7,62 (d, 2H, $J= 7,00$ Hz); 7,40 (t, 2H, $J= 7,48$ Hz); 7,32 (t, 1H, $J= 7,48$ Hz); 7,01 (d, 1H, $J= 8,32$ Hz); 6,42 (s, 1H); 5,34 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,97 (1s, 3H); 3,92 (s, 3H); 3,92 (s, 3H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 162,2; 160,7; 158,3; 156,4; 152,9; 150,9; 148,7; 140,9; 136,0; 128,7; 127,9; 126,7; 123,2; 122,5; 111,4; 110,9; 110,5; 93,9; 71,4; 59,8; 56,7; 56,1; 55,9.

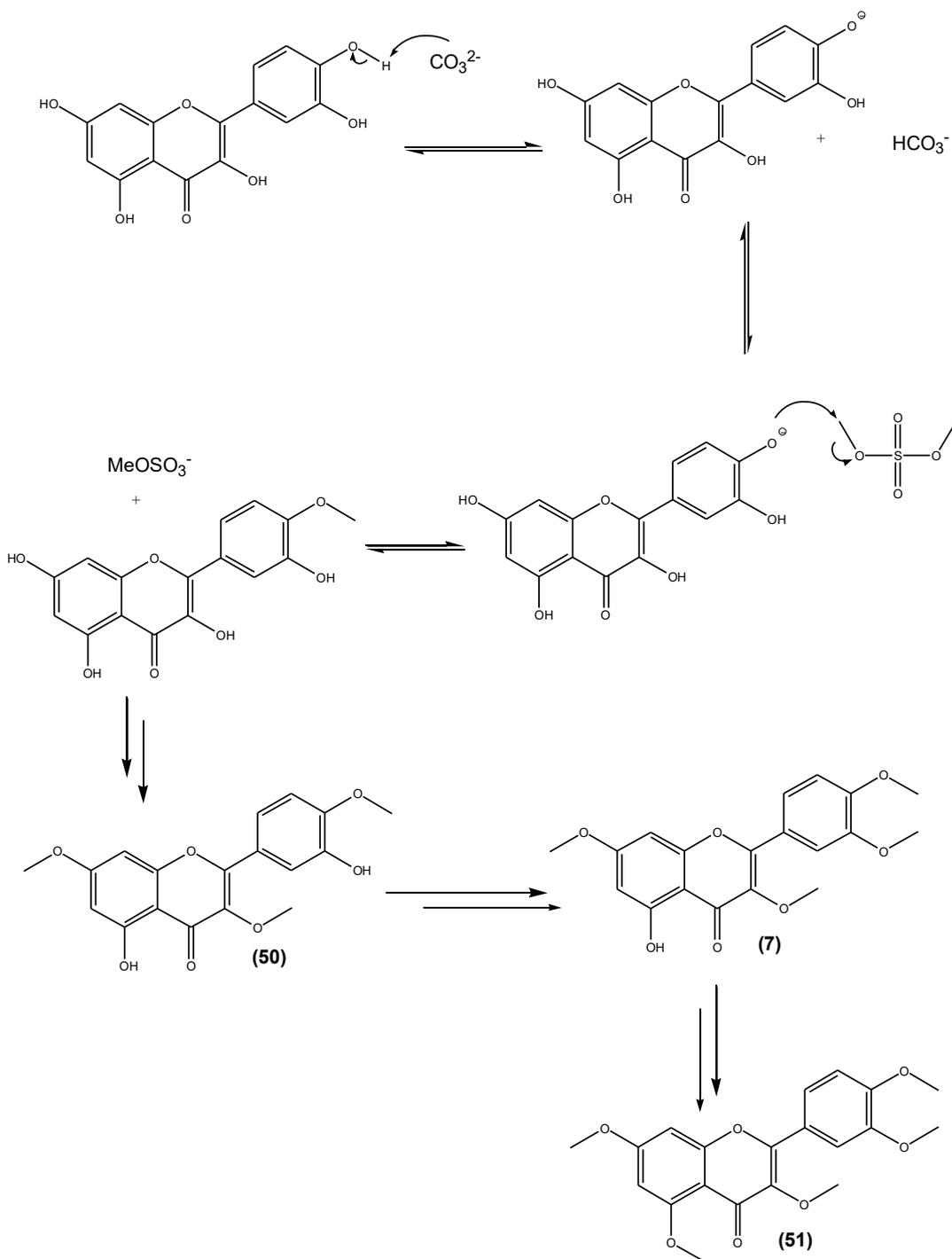
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese do retusin (**7**)[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-hidroxi-3,7-dimetoxi-cromen-4-ona]



Esquema 11: Síntese do retusin (**7**).

Nas condições estabelecidas para essa metilação há a possibilidade de obter-se três produtos, o ayanin (**50**), o retusin (**7**) e o permetoxilado (**51**) (esquema 11). Eles diferenciam entre si pela quantidade de metoxilas. De acordo com o mecanismo, mostrado no esquema 12, pode-se perceber que consiste numa substituição nucleofílica bimolecular S_N2, em que o processo de metilação ocorre de forma concertada a partir da desprotonação de cada hidroxila, sendo capturada por uma base. O oxigênio desprotonado possui elétrons desemparelhados que, para se estabilizar, ataca o carbono do sulfato de metila, formando assim, um grupo metoxila. Com a repetição dessas duas etapas da reação, consegue-se observar a obtenção dos compostos **50**, **7** e **16**. Como essa reação já foi estudada pelo nosso grupo de pesquisa, sabe-se que para um melhor rendimento referente à obtenção do composto desejado, o retusin (**7**), faz-se necessário deixar a reação por 18 horas, situação em que já houve conversão total do ayanin (**50**) para o retusin (**7**) e já há o aparecimento do permetoxilado (**51**). Nessa situação o produto majoritário é o composto **7** com um rendimento de 85%.



Esquema 12: Mecanismo proposto para a síntese do retusin (7).

Vale ressaltar que, apesar de ao término da reação se observar dois produtos, a purificação é simples e rápida. A diferença de metoxilas influencia bastante na polaridade dos compostos; tanto o ayanin (51) como o retusin (7) são polares devido às hidroxilas presentes nas estruturas, o que se esperaria uma maior interação com a sílica apresentado os R_f 's mais baixos; mas na placa CCD o inverso acontece, tendo assim, R_f 's equivalentes a 0,8 e 0,9

(DCM/AcOET 90:10) respectivamente aos produtos **50** e **7**. Isso ocorre porque esses compostos apresentam no C-5 uma hidroxila (5-OH) que interage com a carbonila presente no C-4, formando ligações de hidrogênio, diminuindo sua polaridade para o meio externo e a sua interação com a sílica. Já o permetoxilado (**51**), que não apresenta nenhuma hidroxila, interage muito mais com a sílica, apresentando R_f de 0,2 em DCM/ AcOET (90:10), mesmo sendo a mais apolar dentre as três.

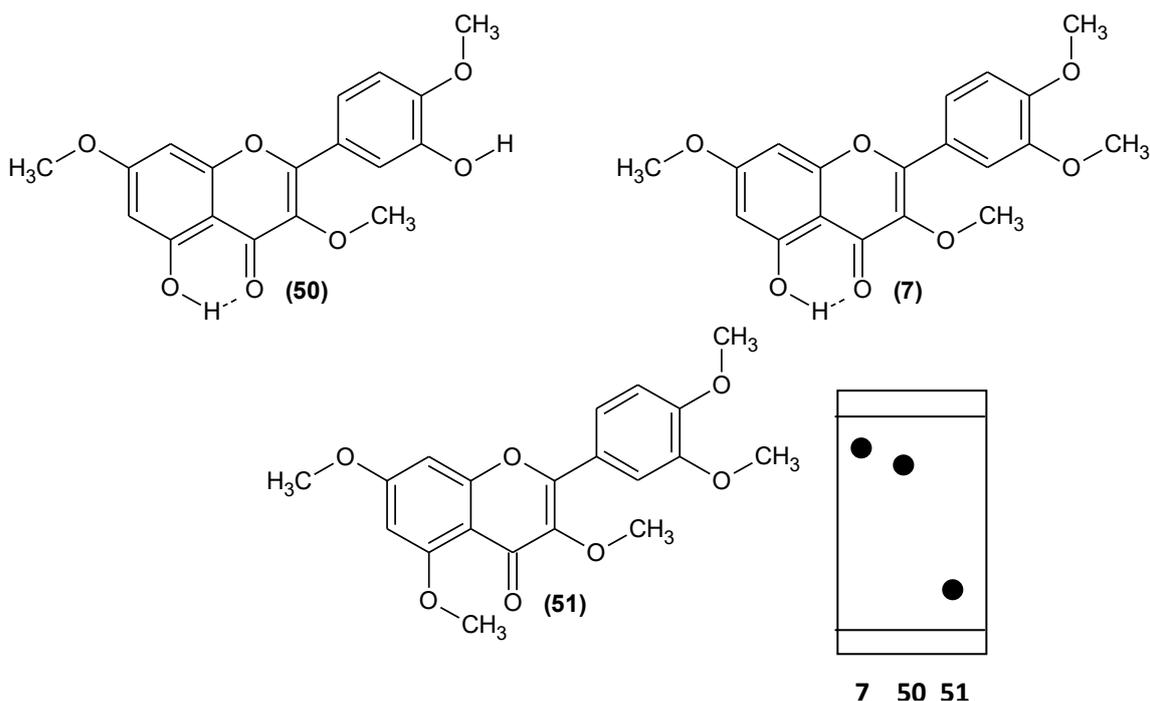


Figura 10: Interação intermolecular do ayanin (**50**), retusin (**7**), permetoxilado (**51**) e representação da placa ccd

A confirmação do retusin (**7**) foi baseado pela comparação do R_f já estabelecido pelo grupo de pesquisa em trabalhos anteriores (Silva, 2015). A obtenção desse produto já é realizada em grande escala pelo grupo de pesquisa, com ampliação para até 3 gramas em uma única reação (Silva, 2015).

4.2 Estudo da regiosseletividade da iodação

Todas as reações desse estudo foram acompanhadas por placa CCDA utilizando como fase móvel um sistema de Hex (64 %): DCM (21 %): AcOET (15 %): MeOH (4 gotas): HOAc (3 gotas). Esse sistema foi definido depois de algumas tentativas da mistura desses solventes a qual não conseguia a visualização de todos os produtos envolvidos nessa reação, conforme mostra a tabela a seguir.

Tabela 3: Rf's dos compostos **7,8,9** e **52** em diferentes sistemas de eluentes.

Sistema	Eluentes	Proporção (%)	Rf's			
			retusin	6-iodo-retusin	8-iodo-retusin	6,8-di-iodo-retusin
1	DCM	100	0,36	0,50	0,50	0,66
2*	DCM:Hex	90:10	0,46	0,60	0,60	0,71
3*	Hex: AcOEt	70:30	0,42	0,33	0,53	0,53
4*	Hex:DCM:AcOET	64:21:15	0,68	0,55	0,63	0,74

*Ainda tem a adição de 4 gotas de MeOH e 3 gotas de HOAc.

O estudo se desenvolveu baseado em quatro metodologias diferentes que estão atrelados aos diferentes tipos de reagentes iodante que pode ser utilizados nessa reação, conforme mostra a tabela 4.

Tabela 4: Condições das metodologias utilizadas para a iodação.

Metodologia	Condições	Referências
A	I ₂ , KOH, MeOH	Carvalho et al; 2009
B	NIS, DMF	Lu et al; 2013
C	KICl ₂ , HCl, MeOH/DCM	Garden et al; 2001
D	DIH, H ₂ SO ₄ , EtOH	Chaikovskii et al; 2007

A confirmação dos produtos da iodação, 6-iodo-retusin (**8**), 8-iodo-retusin (**9**) e 6,8-di-iodo-retusin (**52**), foram por RMN ¹H, ¹³C e espectrometria de massa. Os dados do composto **8** foram comparadas com a literatura (Lu et al., 2013). As tabelas das análises RMN de ¹H e de ¹³C foram divididas por tipo de espectro (RMN ¹H e RMN ¹³C) e estão respectivamente demonstradas na tabela 6 e 7.

Tabela 5: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H dos compostos 8, 9 e 52 (CDCl_3 , 300MHz).

RMN DE ^1H (δ , ppm)	6-iodo-retusin	8-iodo-retusin	6,8-di-iodo-retusin	6-iodo-retusin (Lu et al., 2013)
OH-5	13,58 (s, 1H)	12,90 (s, 1H)	13,85 (s, 1H)	13,66 (s, 1H)
H-6'	7,67 (dd, 1H, $J=9,0$; 3,0 Hz)	8,05 (dd, 1H, $J=9,0$; 3,0 Hz)	8,05 (dd, 1H, $J=9,0$; 3,0 Hz)	7,74 (dd, 1H, $J=8,6$; 1,8 Hz)
H-2'	7,62 (d, 1H, $J=3,0$ Hz)	7,96 (d, 1H, $J=3,0$ Hz)	7,94 (d, 1H, $J=3,0$ Hz)	7,69 (d, 1H, $J=1,6$ Hz)
H-5'	6,93 (d, 1H, $J=9,0$ Hz)	7,01 (d, 1H, $J=9,0$ Hz)	7,01 (d, 1H, $J=9,0$ Hz)	6,99 (d, 1H, $J=8,6$ Hz)
H-6	-	6,40 (s, 1H)	-	-
H-8	6,43 (s, 1H)	-	-	6,49 (s, 1H)
OMe-7	3,93 (s, 3H)	4,00 (s, 3H)	4,00 (s, 3H)	3,99 (s, 3H)
OMe-3	3,92 (s,3H)	3,98 (s, 3H)	3,99 (s, 3H)	3,98 (s,3H)
OMe-4'	3,91 (s,3H)	3,96 (s, 3H)	3,96 (s, 3H)	3,98 (s,3H)
OMe-3'	3,80 (s, 3H)	3,91 (s, 3H)	3,91 (s, 3H)	3,87 (s, 3H)

Tabela 6: Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C dos compostos 8, 9 e 52 (CDCl_3 , 75MHz).

RMN DE ^{13}C (δ , ppm)	6-iodo-retusin	8-iodo-retusin	6,8-di-iodo-retuism	6-iodo-retusin (Lu et al., 2013)
C4	177,8	178,4	177,8	177,9
C7	163,2	163,7	164,4	163,2
C5	160,9	163,1	161,9	160,9
C9	157,0	155,9	156,7	157,1
C2	156,5	154,8	154,9	156,1
C4'	151,5	151,5	151,9	151,6
C3'	148,8	148,8	148,9	148,8
C3	138,9	138,7	138,8	139,0
C6'	122,6	123,0	123,2	122,6
C1'	122,2	122,7	122,2	122,3
C2'	111,3	111,4	111,4	111,3
C5'	110,8	110,9	111,0	110,9
C10	106,1	106,3	108,3	106,1
C6	69,4	95,2	74,9	69,5
C8	90,2	60,7	67,2	90,2

OMe-3	60,2	60,0	61,2	60,2
OMe-7	56,9	56,9	60,0	56,9
OMe-3'	56,1	56,1	56,1	56,1
OMe-4'	56,0	56,0	56,0	56,0

Segue os espectros RMN ^1H e ^{13}C do composto **9** (figura 11 e 12), a discussão destes, foi separado por anel. Assim a cada anel apresentará o dados de hidrogênio e carbono.

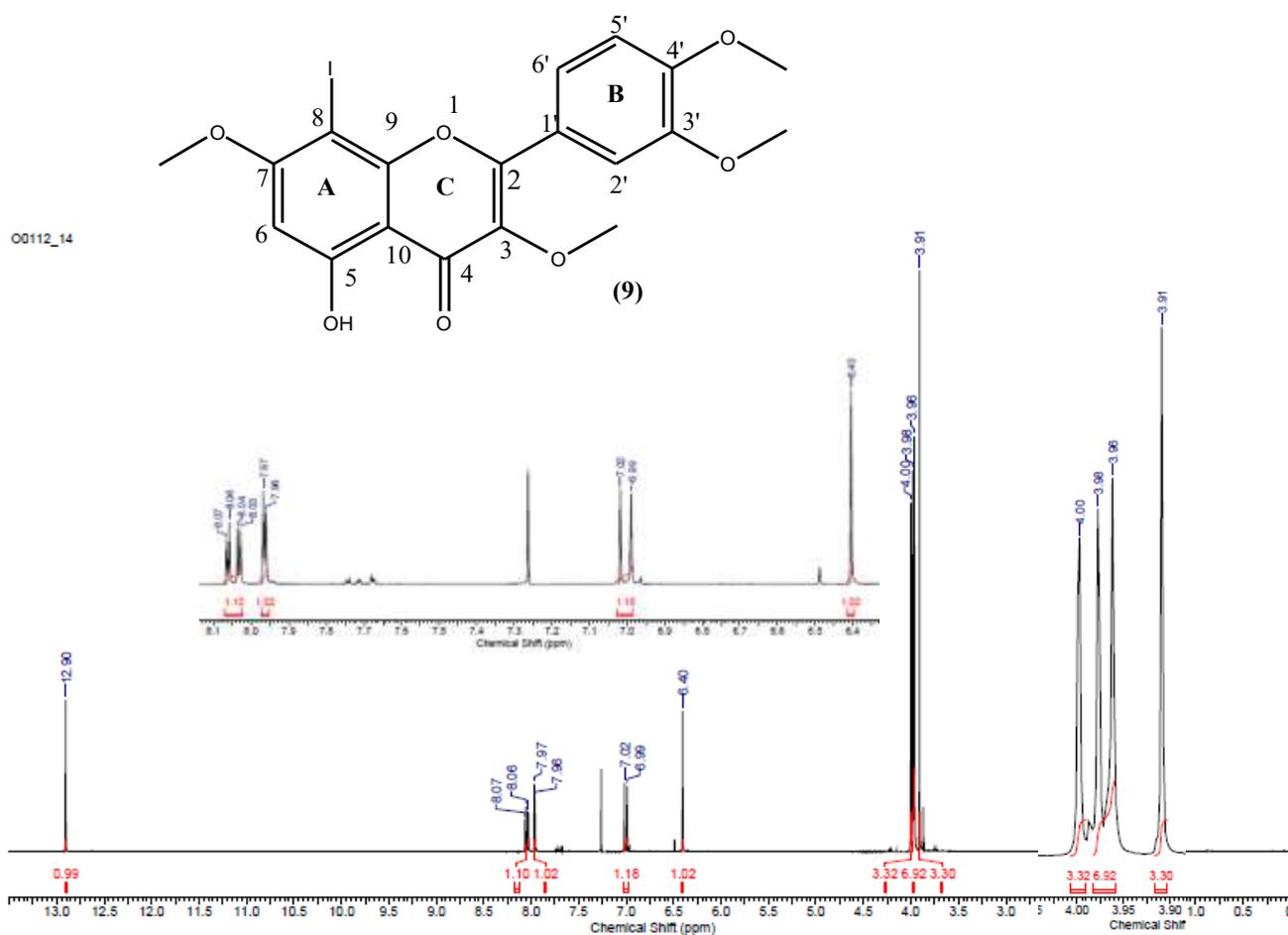


Figura 11: RMN ^1H do composto **9**.

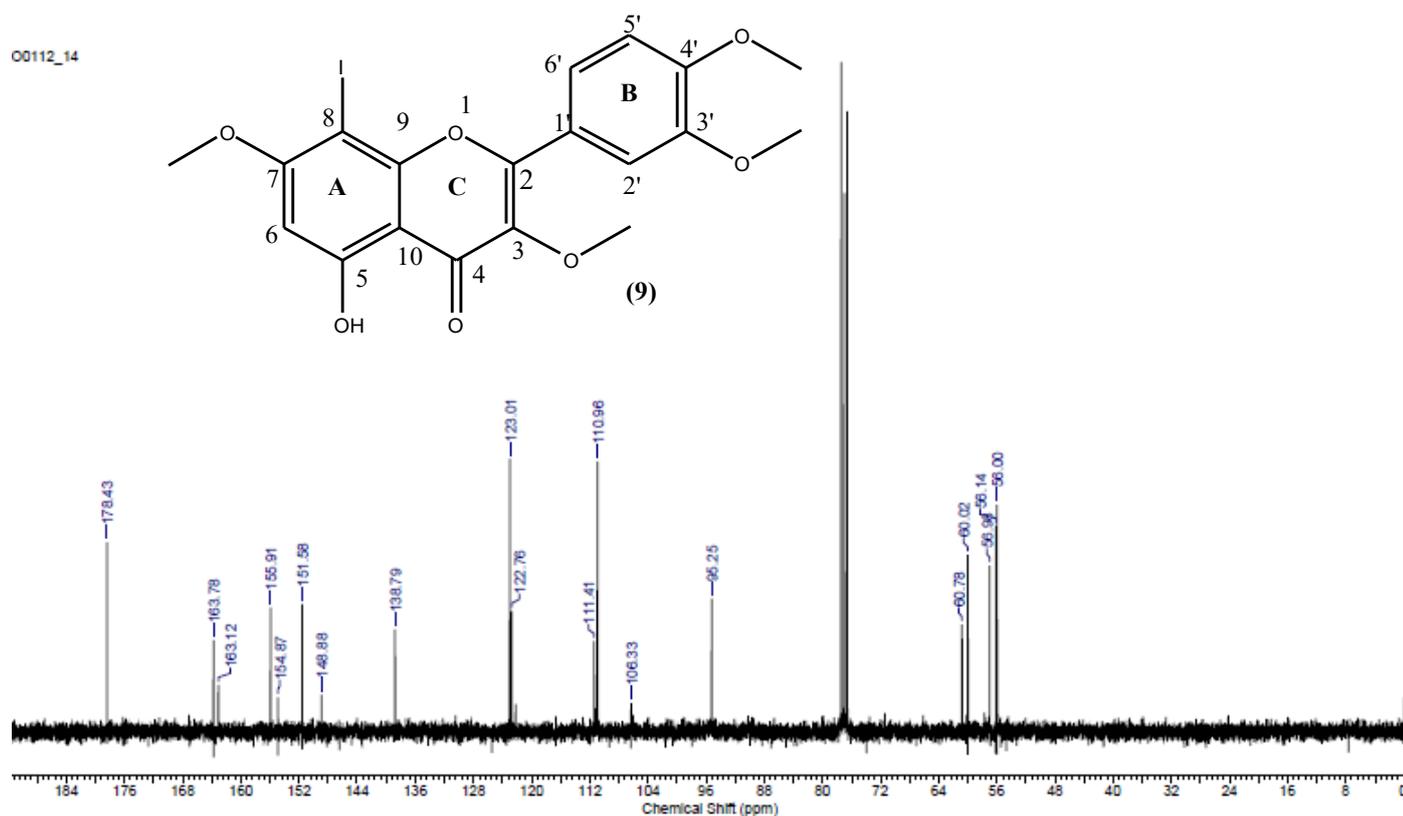


Figura 12: RMN ^{13}C do composto **9**.

Anel A

O espectro de RMN de ^1H do composto **9** (figura 11) apresentou um simpleto em $\delta_{\text{H}} = 6,40$ com integração para um hidrogênio aromático atribuído ao H-6 localizado no anel A, indicando a presença de três substituintes, sendo dois oxigenados e o outro a presença do iodo. Também apresentou um simpleto em $\delta_{\text{H}} = 12,90$, característico da presença de uma hidroxila quelatogênica em C-5.

Quanto ao espectro de RMN de ^{13}C (figura 12) desse anel, houve a presença do sinal C-10 (não oxigenado) apareceu em $\delta_{\text{C}} = 106,3$ e pode ser mais facilmente identificado quando comparado com os sinais dos outros carbonos não hidrogenados ou oxigenados e os carbonos metínicos (SILVA, 2002).

O sinal observado em $\delta_{\text{C}} = 60,7$ ppm foi atribuído a C-8. Já o deslocamento químico em $\delta_{\text{C}} = 95,2$ ppm foi atribuído ao C-6. Esses dados espectroscópicos indicam que o produto se tratava do iodo substituído no

carbono 8, dado o fato do sinal correspondente a este carbono está em campo mais alto que o sinal atribuído ao C-6.

A metoxila desse anel foi atribuída ao sinal em $\delta_c = 60,0$ ppm, região do espectro de RMN de ^{13}C em que é característico o surgimento de sinais atribuídos a esse grupo.

Anel B

No anel B, o espectro de RMN de ^1H apresentou três sinais correspondentes aos três hidrogênios localizados em ambientes químicos diferentes. Um duplo-duplete em $\delta_H = 8,05$ ppm (H-6'; $J = 3,0$ e $9,0$ Hz), e dois dupletos em $\delta_H = 7,96$ (H-2'; $J = 3,0$ Hz) e em $7,01$ ppm (H-5'; $J = 9,0$ Hz). Os valores dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento ($J = 3,0$ Hz; $J = 9,0$ Hz) destes átomos de hidrogênios permitiram a proposta de que H-6' está acoplado com H-2' em posição *meta* e com H-5' em posição *orto*, respectivamente, definindo assim o padrão de substituição do anel B. Verificou-se também que H-2' e H-5' que não acoplam entre si.

Os valores dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento observados nos espectros de RMN de ^1H dos produtos permitiram propor a localização das funções oxigenadas nas posições 3' e 4'

Já no espectro RMN de ^{13}C , a localização das funções oxigenadas em carbonos adjacentes tornou-se relativamente facilitada pelos valores dos deslocamentos químicos em $\delta_c = 148,8$ (C3') e $151,5$ (C4'- posição conjugada com grupo carbonila e conseqüentemente maior deslocamento químico, devido ao efeito mesomérico retirador de elétrons da carbonila).

O efeito de metilação da hidroxila do C-3' foi refletido no carbono em posição *para*, C-6', que apresentou deslocamento de $\delta_c = 123,0$, e *orto*, C-2', $\delta_c = 111,4$ (SILVA, 2002).

Há outros dois sinais em $\delta_c = 56,1$ e $\delta_c = 56,0$ que se referem às duas metoxilas encontradas nesse anel em C-3' e C-4', respectivamente.

Anel C

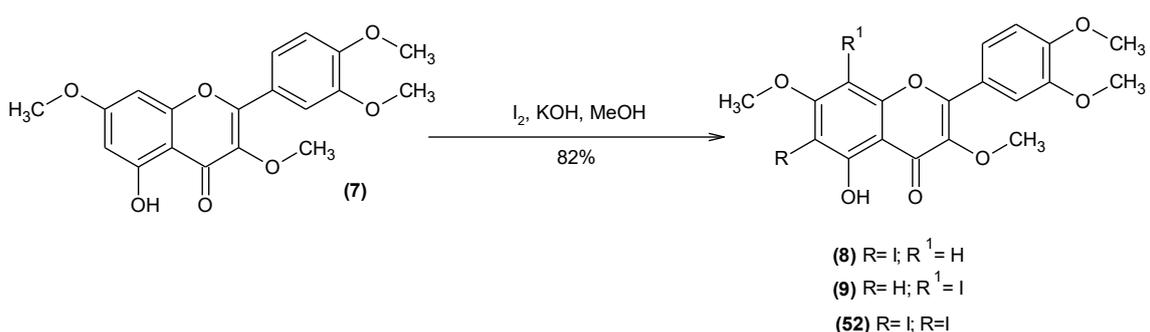
O espectro de RMN de ^1H não apresentou sinal algum conforme o previsto, indicando que esse anel é completamente substituído.

No espectro de RMN de ^{13}C , o deslocamento químico em $\delta_{\text{C}} = 138,7$ foi atribuído ao C-3, carbono ligado a metoxila. Já o sinal que aparece em $\delta_{\text{C}} = 154,8$ foi atribuído a C-2, aquele que está ligado ao anel B. O deslocamento químico do sinal da carbonila foi influenciado pela interação da ligação intramolecular com o hidrogênio do grupo 5-OH causando-lhe uma desblindagem.

O sinal em $\delta \text{CH}_3 = 60,7$ foi referente à 3-OMe devido a este deslocamento tratar-se de um metoxila localizada em sistema aromático envolvida em impedimento estérico.

Com a finalidade de obter o controle desta regioselectividade, além da realização das quatro metodologias acima, foram observadas as suas condições como a utilização de base ou ácido, solventes diferentes, além do reagente iodante e assim adquirir um padrão nesse estudo. A seguir são mostrados os resultados obtidos de acordo com cada metodologia.

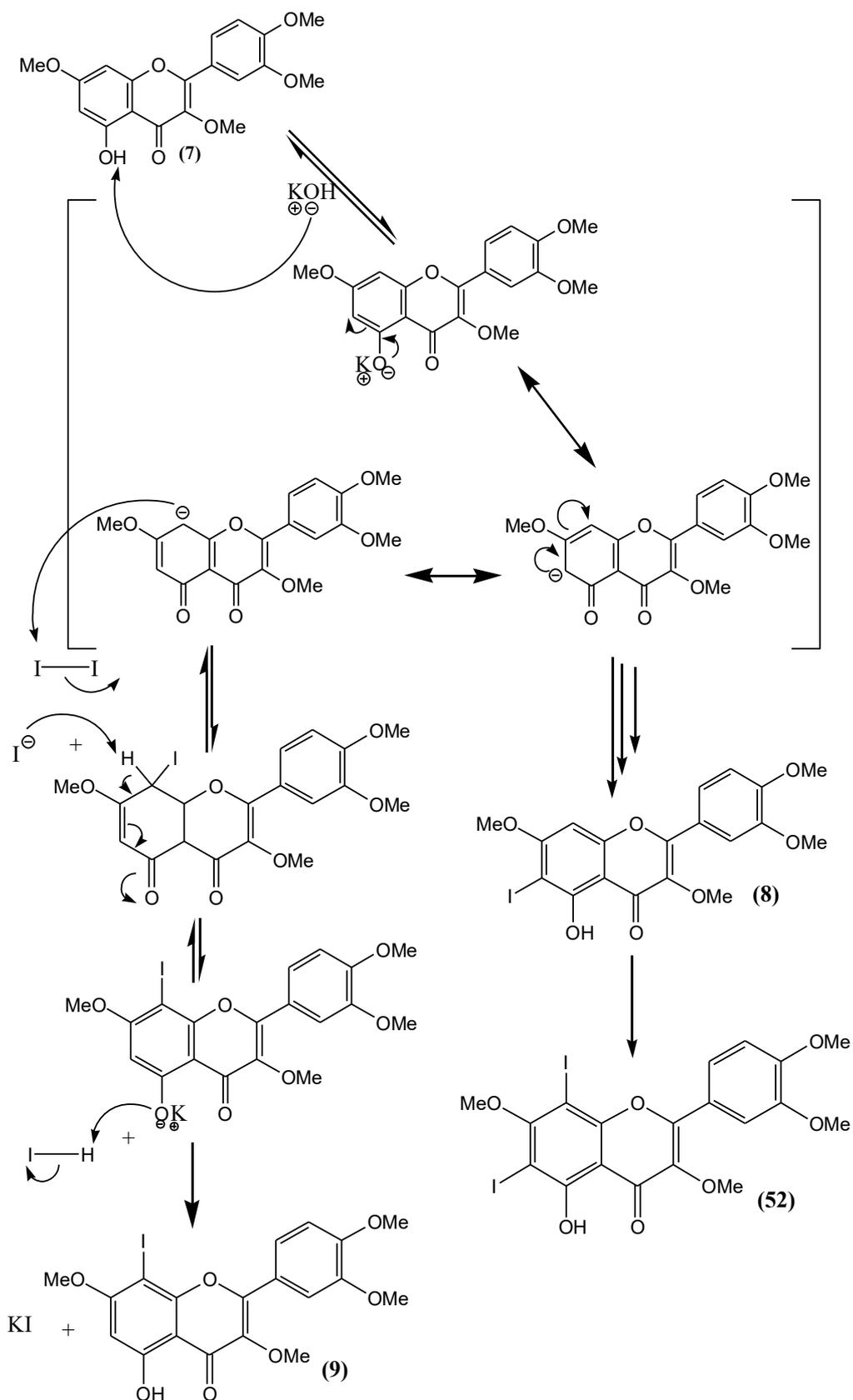
4.2.1 Metodologia A



Esquema 13: Iodação do retusin (7).

Essa reação foi baseada na literatura (Carvalho et al., 2009). Como já é uma metodologia de conhecimento do grupo de pesquisa (Ramos, 2015), a reação já foi feita com até 1 g do material de partida com rendimentos que variaram de 75- 85%.

O mecanismo é uma substituição eletrofílica aromática ou reação de halogenação de fenóis, em que a base forte desprotona o fenol, formando um intermediário fenolato, que possui densidade eletrônica aumentada em C6 e C8, que agem como nucleófilos sobre o eletrófilo iodo (esquema 14).



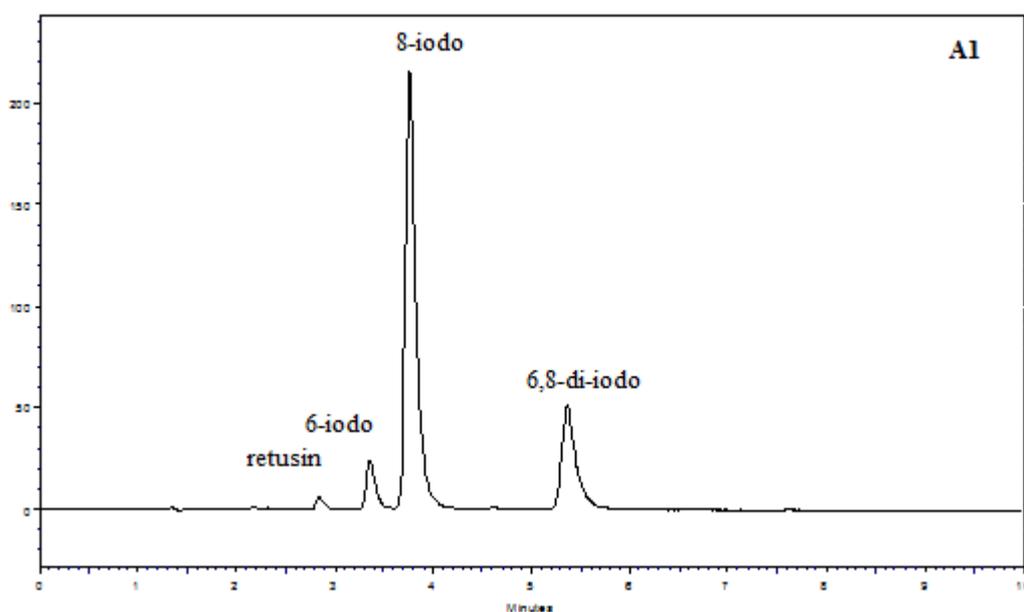
Esquema 14: Mecanismo da síntese do 6-iodo (8), 8-iodo (9) e 6,8-di-iodo-retusin (52).

Na metodologia A foram avaliados três parâmetros: o solvente, o tamanho do contra-íon e a ordem de adição dos reagentes. Na variação do solvente, devido a metodologia A utilizar um solvente polar prótico, buscou-se utilizar um solvente polar aprótico, DMF, e fazer a reação na ausência de solvente. Assim como as demais, todas as reações foram quantificadas no HPLC. A tabela 8 mostra as condições de cada reação com as áreas percentuais obtidas a partir dos cromatogramas. Esses valores se repetirão em todas as tabelas seguintes. Seus cromatogramas estão mostrados a seguir na figura 13.

Tabela 7: Reações da metodologia A com diferentes solventes.

Metodologia	Condições	Retusin	6-iodo-retusin	8-iodo-retusin	6,8-di-iodo-retusin	Rendimento reacional
A1	I ₂ , KOH, MeOH	1,39 ±0,01	6,54 ±0,04	69,20 ±0,03	22,85 ±0,03	82% ^a
A2	I ₂ , KOH, DMF	14,24 ±0,06	57,87 ±0,39	13,54 ±0,08	14,37 ±0,17	52% ^a
A3	I ₂ , K ₂ CO ₃ , sem solvente	10,34 ±0,03	66,77 ±0,14	21,13 ±0,03	1,76 ±0,03	60% ^b
A6	I ₂ , KOH, sem solvente	16,54 ±0,05	56,72 ±0,04	19,03 ±0,03	7,25 ±0,00	44% ^b

^aRendimento da mistura dos isômeros obtidos por CC; ^b rendimento só do 6-iodo-retusin isolado por CC.



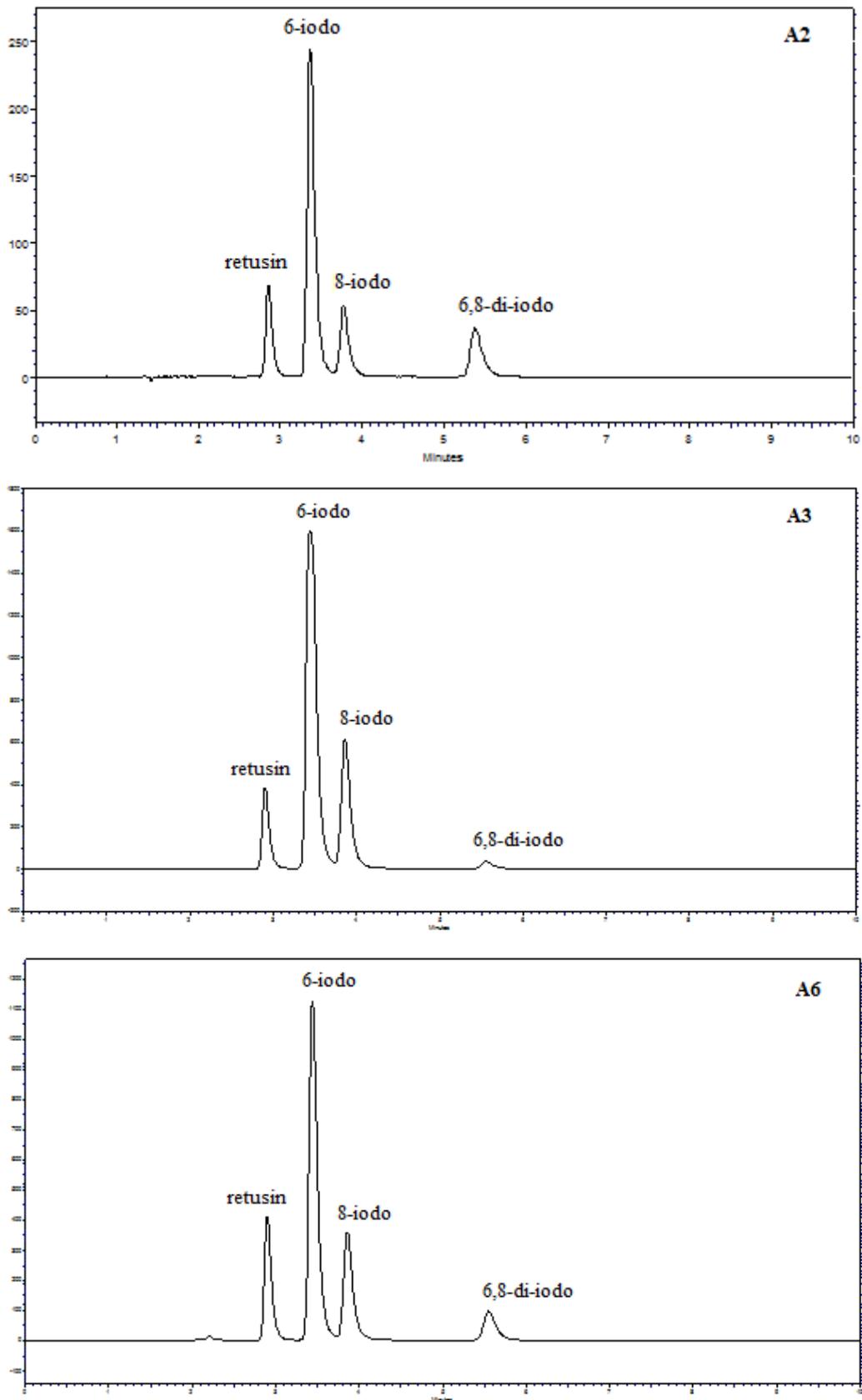


Figura 13: Cromatogramas das reações A1-A3 e A6.

Conforme mostram os cromatogramas, a reação com o solvente polar prótico (**A1**) houve uma seletividade para 8-iodo-retusin (**9**), enquanto que as reações com o solvente polar aprótico (**A2**) e sem solvente (**A3** e **A6**) houve uma seletividade para o 6-iodo-retusin (**8**). Isso pode ser explicado pela influência do solvente. Na reação **A1** utilizou o metanol, que é um solvente polar prótico, e por isso tem capacidade de fazer ligações de hidrogênio com o íon fenolato. Apesar disso, o meio rico em solvente prótico permite a aproximação do cátion (contra-íon da base) ao íon fenolato (ânion), bloqueando a posição 6, favorecendo assim o 8-iodo-retusin (**9**). A reação **A2** utiliza o DMF, um solvente polar aprótico, que tem a capacidade de formar um complexo com o cátion, afastando-o do íon fenolato. Essa separação deixa a posição 6 mais livre, e conseqüentemente, a reação passa a favorecer o 6-iodo-retusin (**8**). Nas reações **A3** e **A6** por adicionar o iodo antes da base, diferente das reações **A1** e **A2**, o retusin estará previamente em contato com reagente iodante e isso faz com que, ao adicionar a base, não tenha tempo suficiente para a formação em grande quantidade do 8-iodo-retusin (**9**).

Quando se tratou do tamanho do contra-íon foram feitas outras três reações envolvendo as bases LiOH, Cs₂CO₃ e o hidróxido de benziltrimetilamônio (triton B), com as condições descritas na Tabela 6.

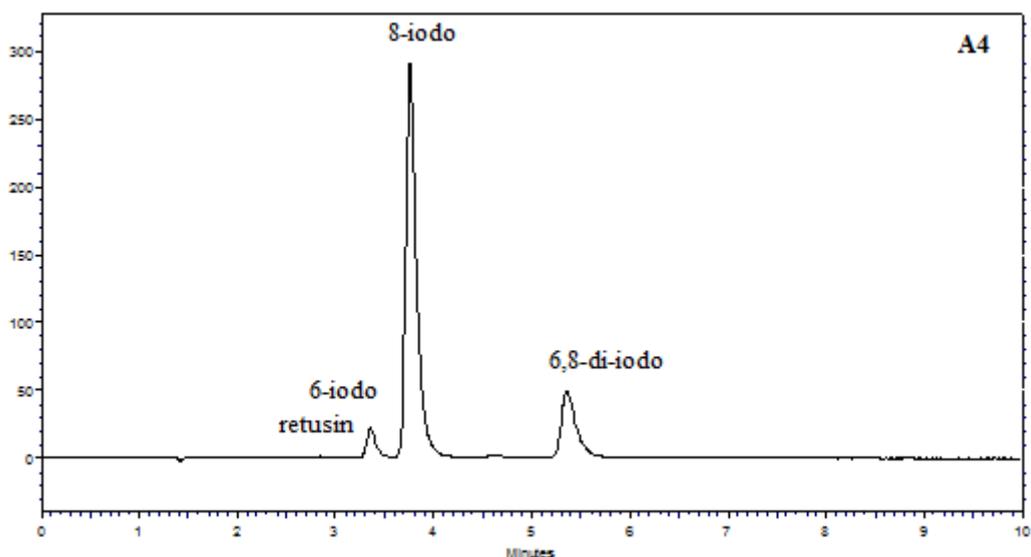
Um terceiro parâmetro foi estudado, que foi observar a importância do tamanho do contra-íon metálico, conforme mostra a tabela 9.

Tabela 8: Reações da metodologia A com diferentes bases.

Metodologia	Condições	Retusin	6-iodo-retusin	8-iodo-retusin	6,8-di-iodo-retusin	Rendimento reacional
A1	I ₂ , KOH, MeOH	1,39 ±0,01	6,54 ±0,04	69,20 ±0,03	22,85 ±0,03	82% ^a
A4	I ₂ , LiOH, MeOH	ND	4,68 ±0,12	76,82 ±0,15	18,49 ±0,08	54% ^b
A5	I ₂ , Cs ₂ CO ₃ , MeOH	2,08 ±0,01	4,29 ±0,06	56,36 ±0,05	37,27 ±0,04	52% ^b
A7	I ₂ , triton B, MeOH	ND	1,65 ±0,02	63,38 ±0,07	34,97 ±0,05	45% ^b

^aRendimento da mistura dos isômeros obtidos por CC; ^b rendimento só do 8-iodo-retusin isolado por CC.

Nessa estratégia estão envolvidos os conceitos de raio iônico dos metais (Li, K e Cs) e do caráter covalente da ligação deles com o oxigênio. Quando a reação é feita com o LiOH (**A4**), o íon de lítio possui o raio iônico menor dentre os três íons estudados, e a ligação com o oxigênio terá um caráter covalente maior do que os demais. Este caráter covalente permitirá a formação de um par iônico íntimo (Li^+ e ArO^-), proporcionando uma maior regioseletividade da reação em C-8. Como esse caráter covalente decresce à medida que aumenta o raio iônico, é esperado que a reação com o Cs_2CO_3 seja menos regioseletiva. Ambas as reações aconteceram como o esperado, ver Figura 14, onde podemos observar nos cromatogramas o aumento do pico para o composto 8-iodo-retusin, enquanto que o pico do composto 6,8-diiodo-retusin diminui à medida que aumenta o caráter covalente do metal com o oxigênio. A reação **A7**, que utiliza um contra-íon tão grande quanto da reação **A5**, também mostrou menos regioseletividade do que as reações **A1** e **A4**. Apesar desse efeito todas as reações em meio básico e com solvente prótico houve regioseletividade para o 8-iodo-retusin (**9**).



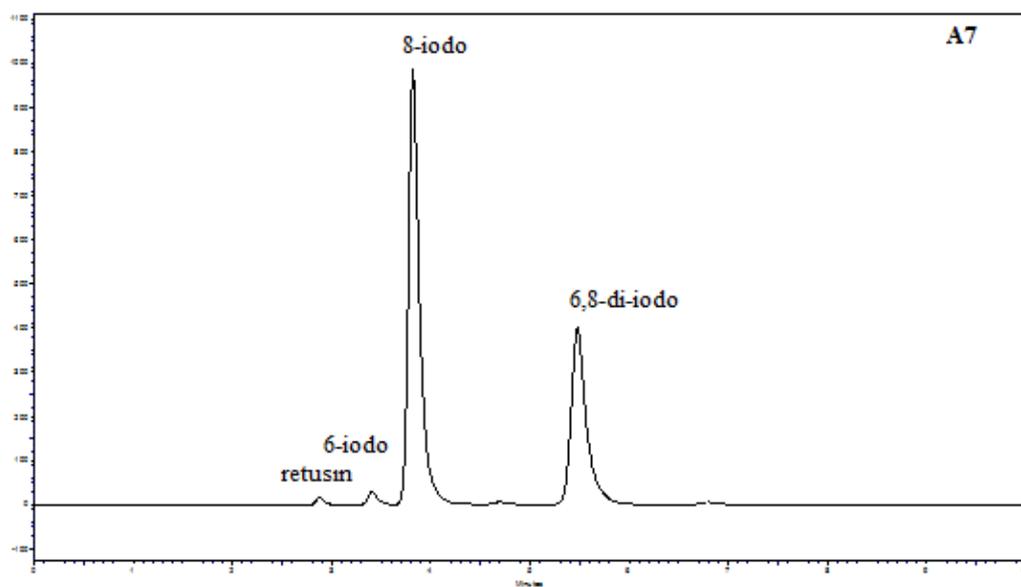
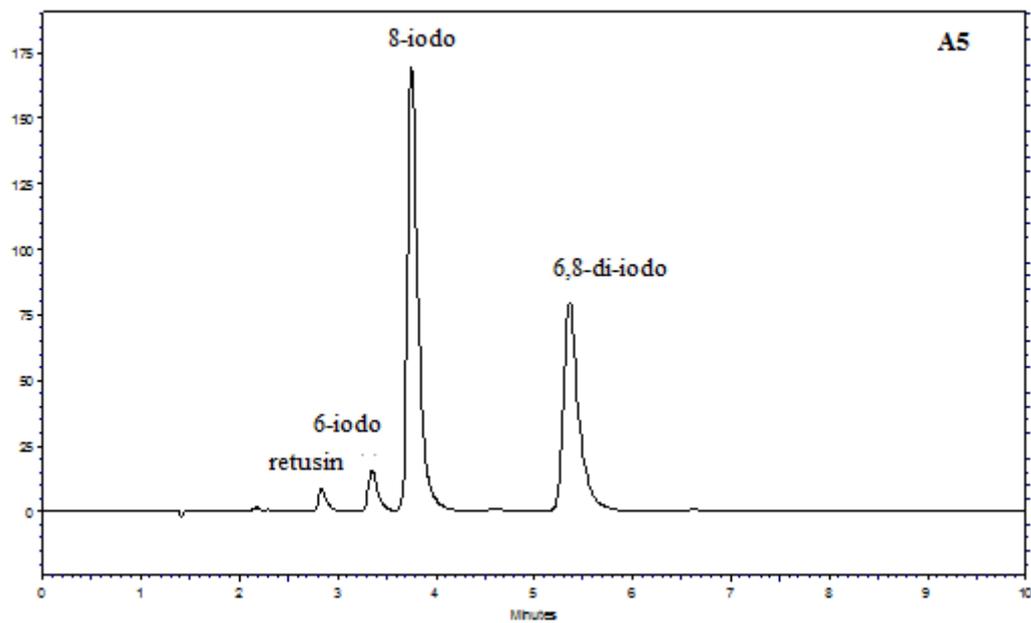
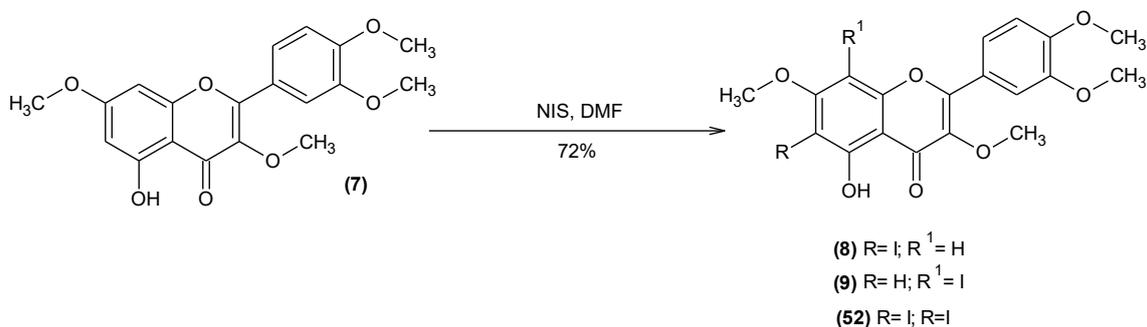


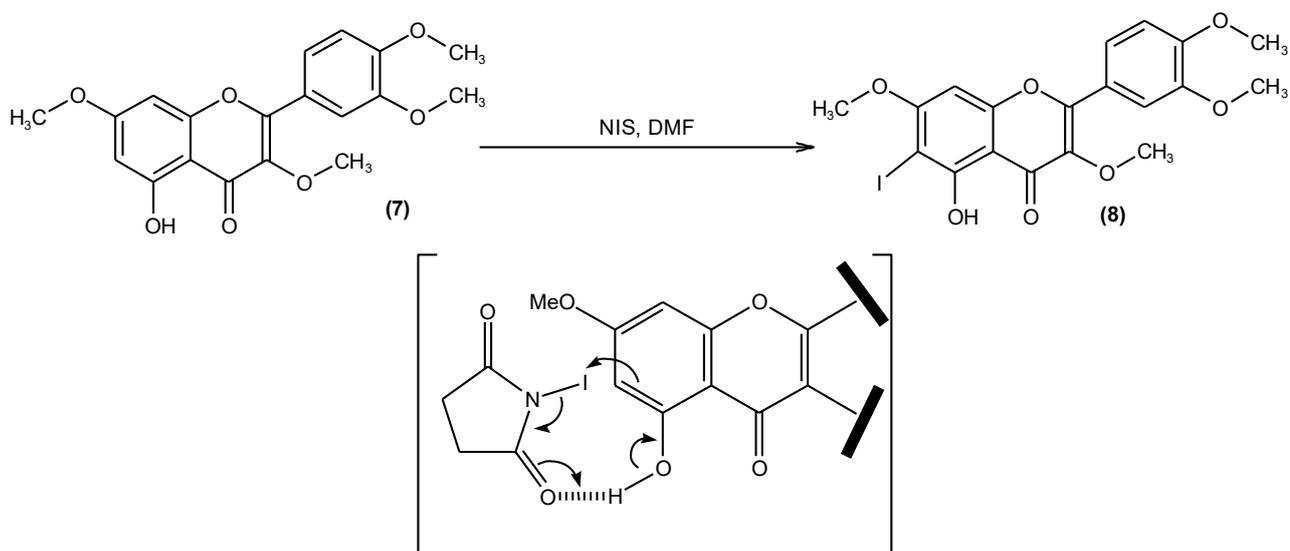
Figura 14: Cromatogramas das reações A4, A5 e A7.

4.2.2 Metodologia B



Esquema 15: Iodação com NIS.

Essa metodologia foi baseada na literatura (Lu et al., 2013), *N*-iodo-succinimida em DMF. É importante ressaltar que essa reação (**B1**), ao contrário da anterior, favorece a posição C6, e isso se deve a uma provável ligação de hidrogênio entre a hidroxila do retusin (**7**) localizada no C5 com o NIS, permitindo assim, uma iodação eletrofílica nessa posição (esquema 16) (Lu et al., 2013).



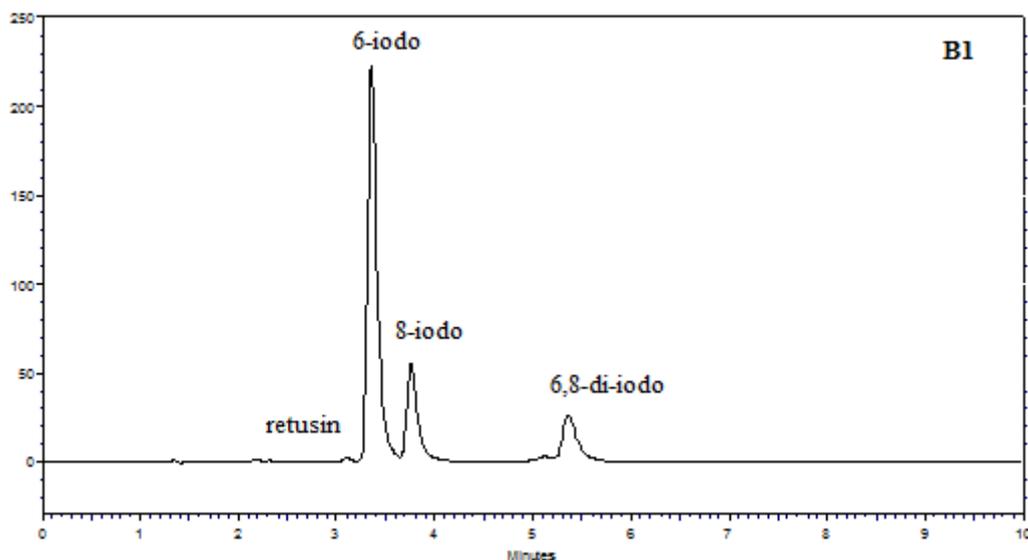
Esquema 16: Mecanismo da síntese do 6-iodo-retusin (**8**) com NIS (Lu et al., 2013).

Foram feitas duas modificações em relação à literatura. A primeira foi a temperatura, que foi preferível fazer em banho de gelo ao invés de temperatura ambiente. E a segunda foi realizar a reação numa atmosfera inerte.

Na metodologia B foi observando a influência do solvente, fazendo a reação no solvente polar aprótico e sem solvente. As condições estão descritas na tabela 10. Nessas reações percebemos que ambas favorecem a formação do 6-iodo-retusin (**8**), mas a reação sem solvente mostrou-se mais eficiente devido a diminuição da formação do 6,8-diiodo-retusin (**52**), mostrado nos cromatogramas na figura 15, e a diminuição no tempo reacional. A reação em DMF tem uma duração de 10 horas enquanto que a reação sem solvente termina em 5 minutos.

Tabela 9: Reações da metodologia B.

Metodologia	Condições	Retusin	6-iodo-retusin	8-iodo-retusin	6,8-di-iodo-retusin	Rendimento reacional
B1	NIS, DMF	ND	69,67±0,24	18,64±0,17	11,89±0,04	72%
B2	NIS, sem solvente	ND	71,89±0,22	26,08±0,19	2,03±0,01	90%



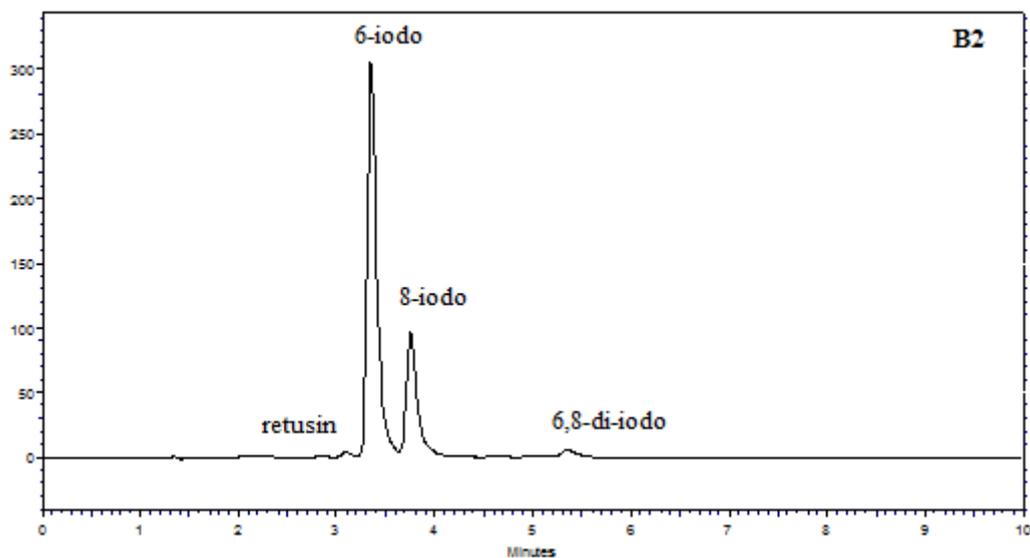
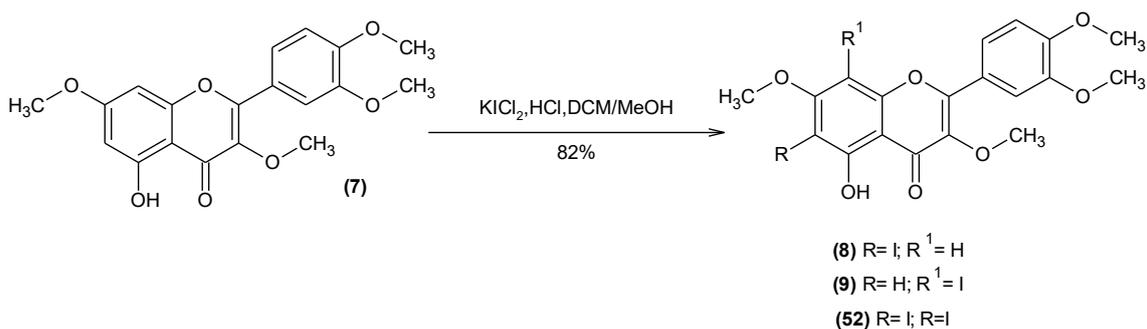


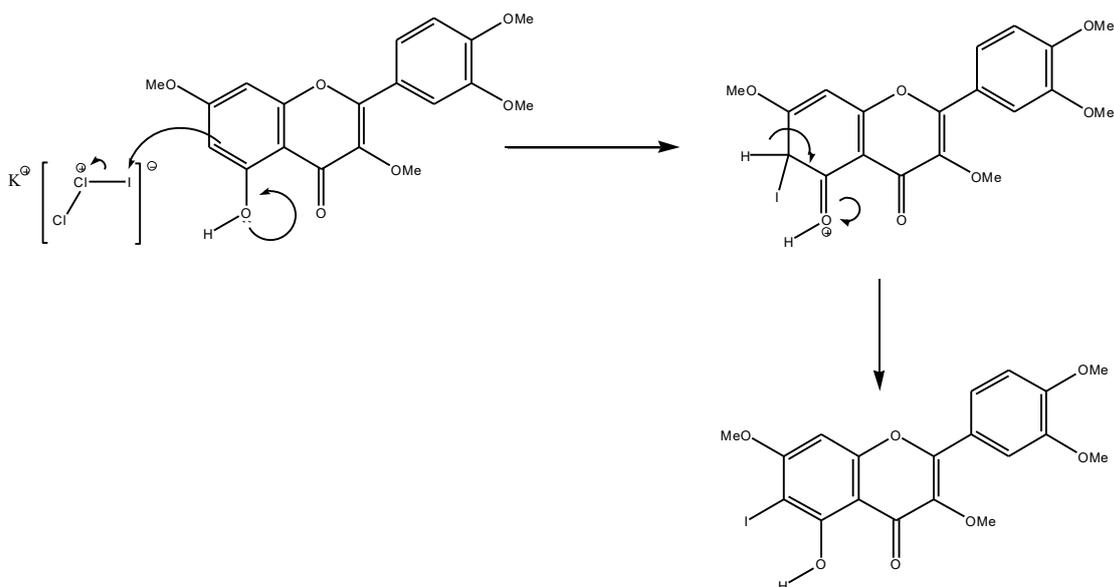
Figura 15: Cromatogramas das reações B1 e B2.

4.2.3 Metodologia C



Esquema 17: Iodação com KICl_2 .

Essa metodologia é baseada nas condições experimentais adaptadas de (Garden et al., 2001). O objetivo é contrastar com as condições fortemente básicas utilizadas em A, usando um reagente de iodação em meio ácido, o dicloriodato de potássio (KICl_2 2N). Nestas condições, o nucleófilo não é mais a base conjugada fenóxido, mas o fenol, do anel A, que por ser menos nucleofílico, e assim menos reativo, deverá possuir um comportamento diferente da iodação em meio básico (Esquema 18).



Esquema 18: Mecanismo de substituição eletrofílica aromática em meio ácido.

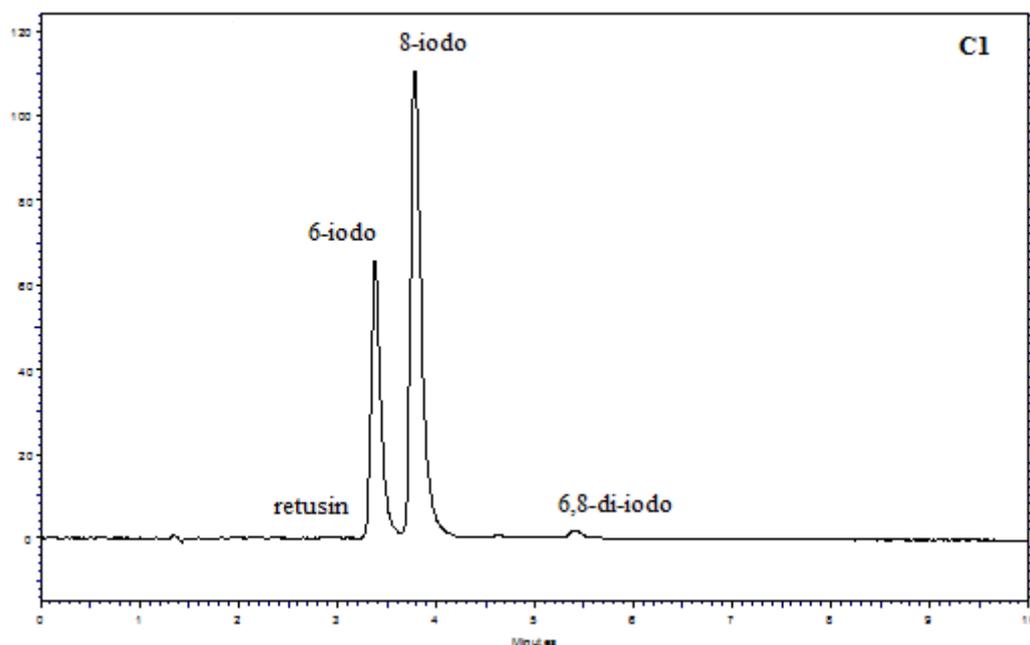
Essa reação é uma das proporções mais equilibrada na obtenção dos isômeros, comprovada pela análise no HPLC entre os dois regioisômeros como mostra o cromatograma na figura 16. Enquanto que na metodologia A, a reação acontece em meio básico, onde a base captura o próton do grupo fenol, formando o íon fenóxido, que é mais eficiente em doar densidade eletrônica ao anel, percebendo-se inclusive que visualmente o fenóxido é muito mais amarelo, devido à deslocalização da carga (efeito hiperacrômico), e tendo maior densidade eletrônica, resulta em uma maior proporção do produto substituído em C8, e ainda permitindo uma reação excessiva, pois forma-se uma quantidade apreciável do produto di-iodado (**52**) nas posições 6 e 8; provavelmente a iodação em 6 ocorre por excesso de iodo (eletrófilo) após a iodação em C8 ter terminado. Provavelmente, o cátion potássio permanece como um par iônico, próximo ao oxigênio no fenóxido, o que, somando às camadas de solvatação desses íons, dificulta a aproximação do eletrófilo iodo à posição C6. Isto explica por que, nas condições básicas, observa-se principalmente o monoiodado em C8, e não em C6.

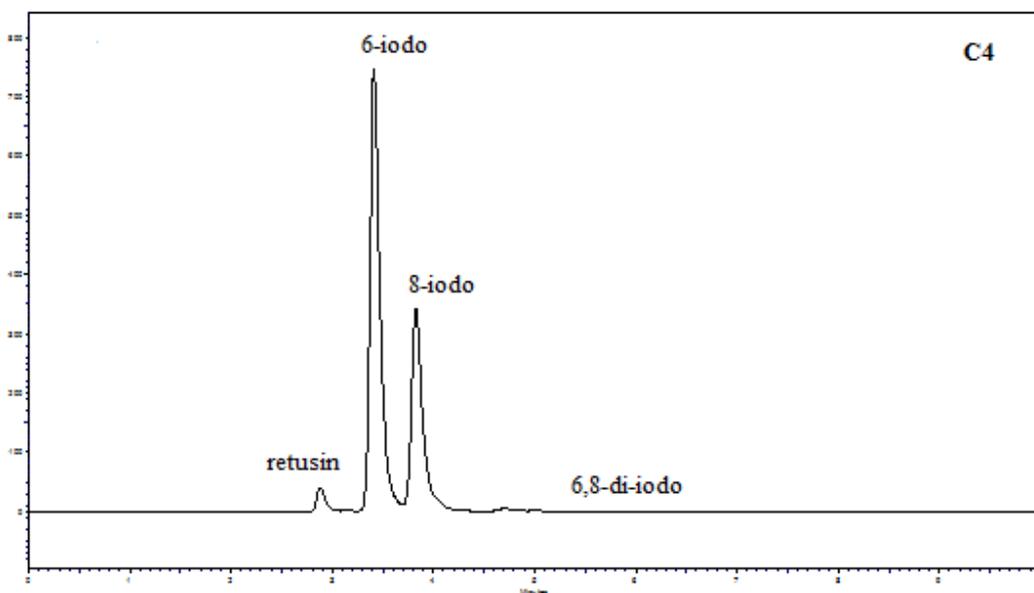
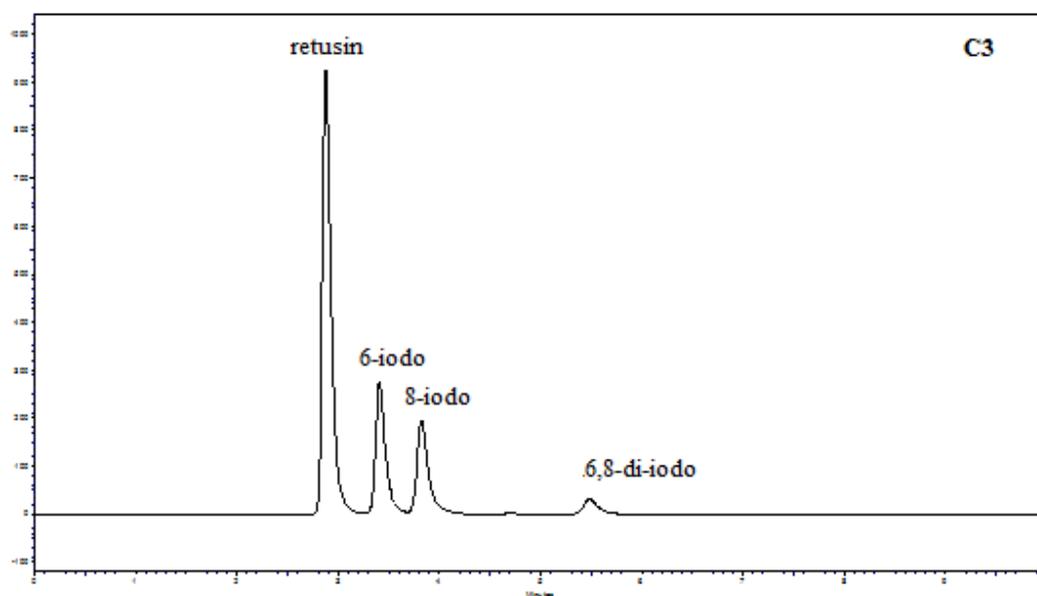
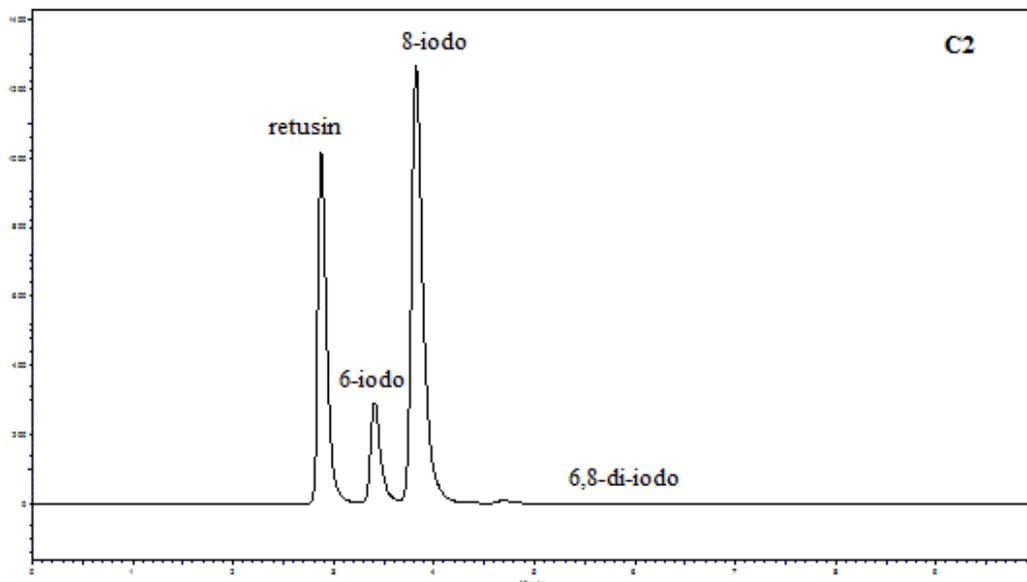
Nessa metodologia ainda foi explorado a regioseletividade em termos de basicidade, fazendo outras quatro reações, três delas em meio neutro com o dicloriodato de benziltrimetilamônio em diferentes solventes, além de uma outra com uma base diferente, o triton B; que estão descritas na tabela 11. Os cromatogramas dessas reações também se encontra na figura 16.

Tabela 10: Condições da metodologia C.

Metodologia	Condições	Retusin	6-iodo-retusin	8-iodo-retusin	6,8-di-iodo-retusin	Rendimento reacional
C1	KICl ₂ , HCl, MeOH/DCM	ND	34,50 ±0,09	65,50 ±0,09	ND	82% ^a
C2	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, MeOH/DCM	32,43 ±0,07	11,35 ±0,07	56,21 ±0,13	ND	Não houve consumo total do retusin
C3	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, DMF	59,14 ±0,02	20,36 ±0,04	16,80 ±0,02	3,69 ±0,00	Não houve consumo total do retusin
C4	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, sem solvente	2,88 ±0,01	64,23 ±0,11	32,89 ±0,10	ND	97% ^a
C5	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, triton B, MeOH	ND	ND	76,94 ±0,09	23,09 ±0,13	51% ^b

^aRendimento da mistura dos isômeros obtidos por CC; ^b rendimento só do 8-iodo-retusin isolado por CC.





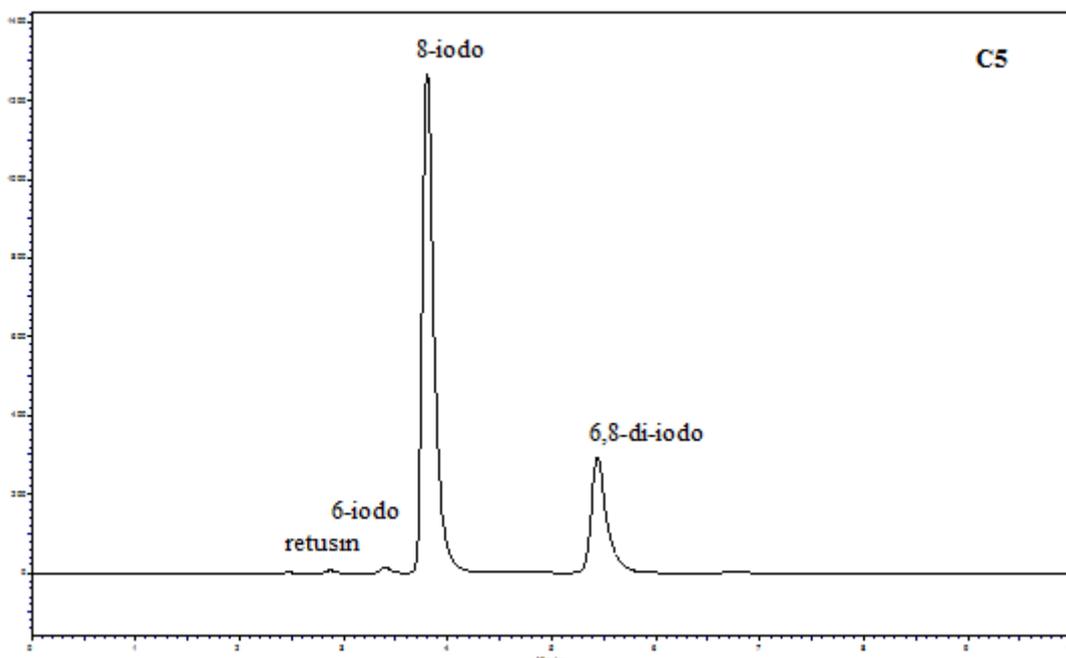
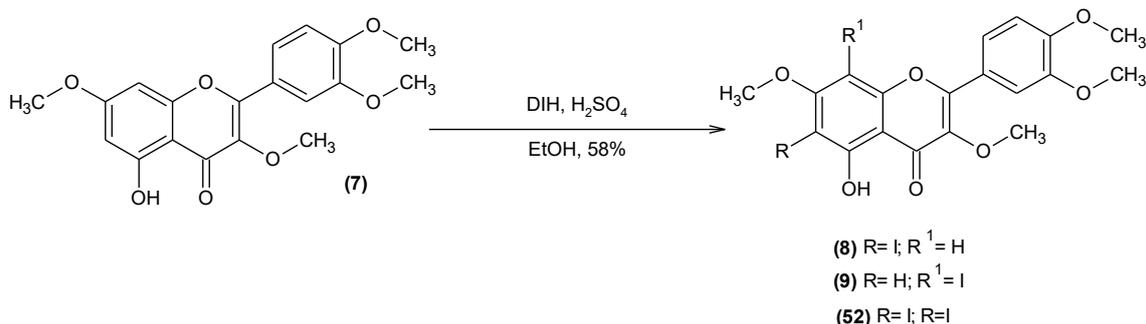


Figura 16: Cromatogramas das reações C1-C5.

4.2.4 Metodologia D



Esquema 19: Iodação com DIH.

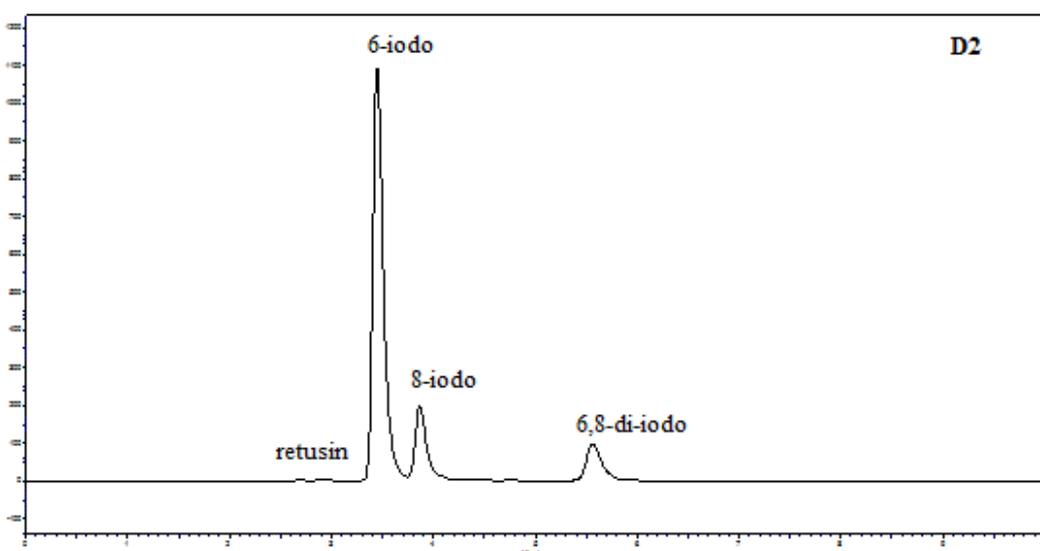
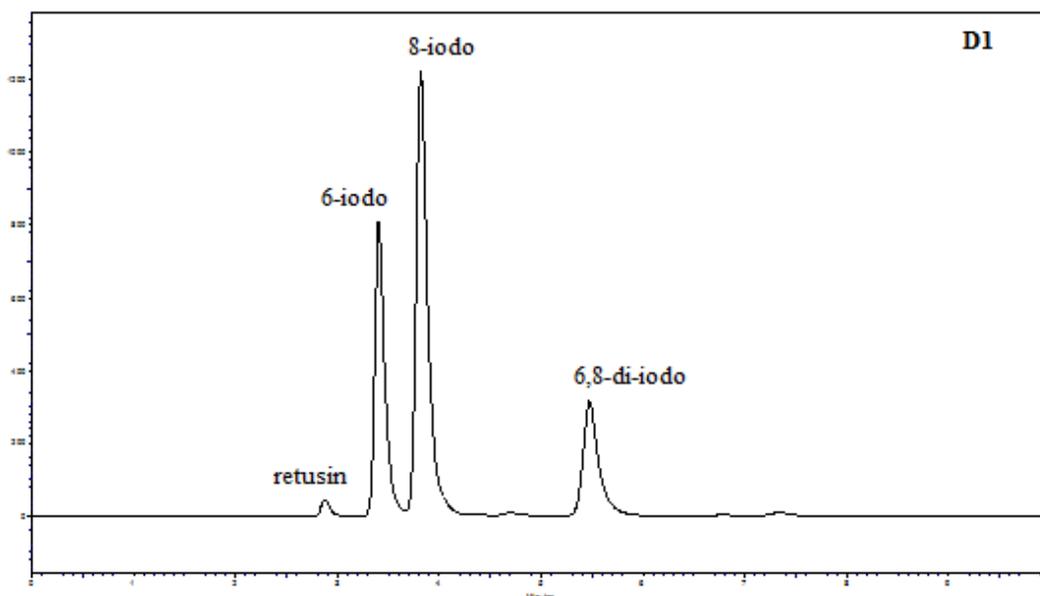
Baseada em (Chaikovskii et al, 2007), na metodologia D utiliza como reagente iodante o 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína (DIH), que permite a diminuição da quantidade de equivalentes desse reagente, que apresenta duas ligações N-I. Segundo relatos da literatura, o DIH tem a mesma seletividade do NIS e igual ou melhor habilidade halogenante (Ricco, 2013). Dentro essa metodologia ainda foi explorada a reação sem solvente para comprovar que este tipo reação há uma regioseletividade para a posição C-6, além de utilizar a mesma quantidade de equivalente do NIS para avaliar o efeito do excesso de reagente iodante. Esta última mostrou uma regioseletividade para a obtenção do 6,8-diiodo-retusin, comprovando que o excesso não favorece nenhum do

isômeros. Todas as condições estão descritas na tabela 12 e os cromatogramas na figura 17.

Tabela 11: Condições da metodologia D.

Metodologia	Condições	Retusin	6-iodo-retusin	8-iodo-retusin	6,8-di-iodo-retusin	Rendimento reacional
D1	DIH, H ₂ SO ₄ , EtOH	1,37 ±0,00	29,14 ±0,02	51,61 ±0,02	17,87 ±0,01	58% ^a
D2	DIH, sem solvente	ND	76,06 ±0,06	13,80 ±0,05	10,14 ±0,01	47% ^b
D3	DIH excesso, sem solvente	ND	ND	12,16 ±0,03	87,84 ±0,03	48% ^c

^aRendimento da mistura dos isômeros obtidos por CC; ^b rendimento só do 6-iodo-retusin isolado por CC; ^crendimento só do 6,8-di-iodo-retusin isolado por CC.



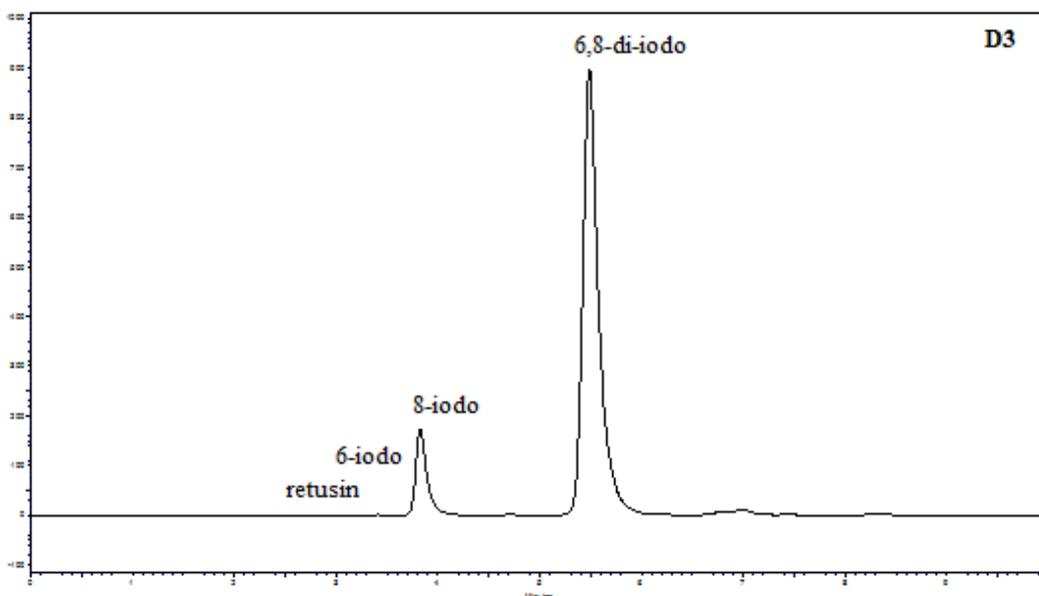


Figura 17: Cromatogramas das reações D1-D3.

4.2.5 Metodologia para obtenção do 6,8-di-iodo-retusin (**52**)

Com a finalidade de apresentar alternativas também para a formação do 6,8-di-iodo-retusin (**52**) foram realizadas cinco reações diferentes adicionando mais equivalente dos reagentes iodantes de cada metodologia, conforme mostra a tabela a seguir.

Tabela 12: Condições para obtenção do 6,8-di-iodo-retusin (**52**).

Código	Reagente limitante	Condições	Rendimentos (apenas 6,8-di-iodo-retusin)
A8	6-iodo-retusin	I ₂ (3 eq), KOH, MeOH	56% ^a
B3	Retusin	NIS (2,4 eq), sem solvente	68% ^a
B4	8-iodo-retusin	NIS (2 eq), sem solvente	63% ^a
C6	Retusin	KICl ₂ (4 eq), HCl, MeOH/DCM	45% ^a
D3	Retusin	DIH (1,2 eq), sem solvente	48% ^a

^a Produto isolado por CC.

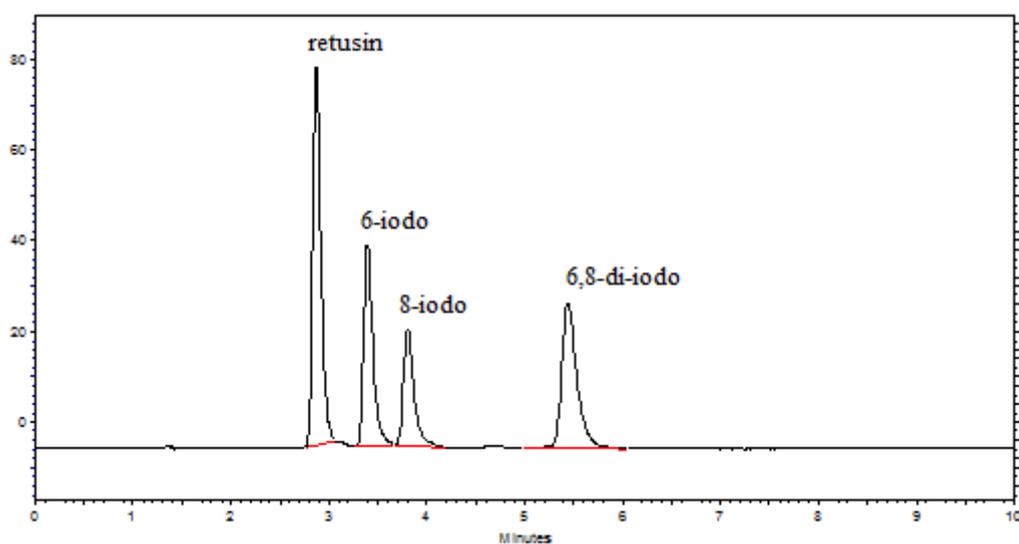
É importante ressaltar que houve alternativas que utilizaram os isômeros como reagente limitante, essa proposta surgiu a partir da dificuldade de obter o di-iodado apenas com adição de excesso de reagente iodante na metodologia A. E por esse mesmo motivo não foi descrito uma alternativa de obtenção do composto **52** a partir dessa metodologia.

4.3 Análise cromatográfica por HPLC- DAD

Na análise no HPLC o objetivo foi a identificação e quantificação de cada iodo-derivado (compostos **8**, **9** e **52** obtidos de acordo com as metodologias A,B,C e D além das modificações realizadas para melhorar a regioseletividade da iodação. Para isso, foram utilizados padrões de retusin (**7**), 6-iodo-retusin (**8**), 8-iodo-retusin (**9**) e 6,8-di-iodo-retusin (**52**). A curva de calibração utilizando padrão externo foi realizada nas concentrações variando de 6,25 µg/mL a 100 µg/mL, em triplicata. As equações da reta, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ) e coeficiente de correlação r^2 estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 13: Dados da curva de calibração.

Padrões	T.R. (min)	UV (nm)	LD	LQ	Equação da reta	r^2
Retusin	2,882	254/351	0,076	0,255	$y = 60769,7x + 64242,5$	0,9996
6-iodo-retusin	3,412	259/349	0,143	0,478	$y = 41360,4x - 1733,5$	0,9999
8-iodo-retusin	3,823	258/272/364	0,252	0,840	$y = 27191,9x - 11035,5$	0,9999
6,8-di-iodo-retusin	5,475	265/278/362	0,495	1,649	$y = 45751,2x - 700,2$	0,9999



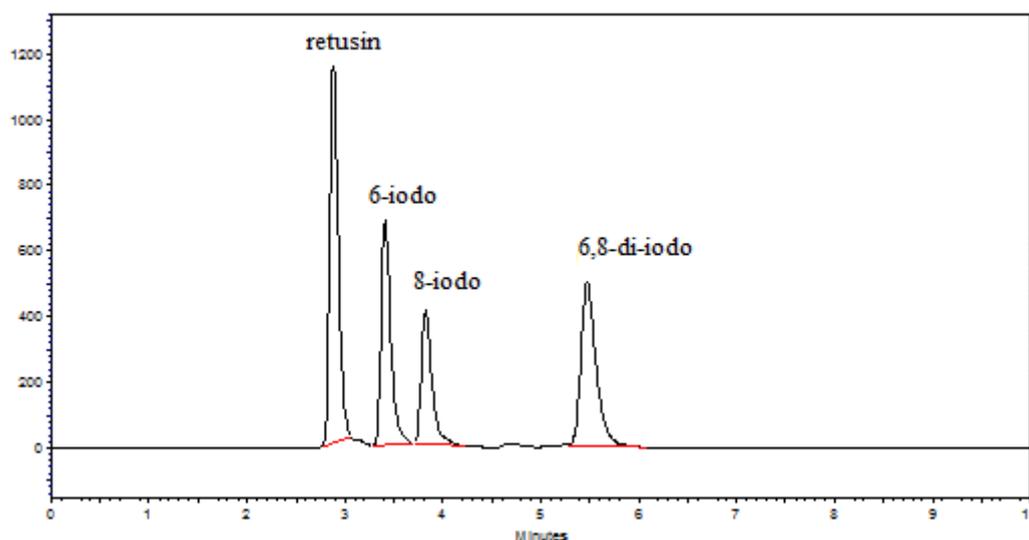


Figura 18: Cromatogramas dos padrões **7**, **8**, **9** e **52** nas concentrações 6,25 e 100 µg/mL.

Das reações, que foram codificadas em **A1-A7**, **B1-B2**, **C1-C5**, **D1-D3** foram injetadas 5µL nas concentrações de 50µg/mL cada e em triplicata.

Os valores da quantificação (µg/mL) e área percentual (%) estão nas tabelas 15 e 16 respectivamente. Os cromatogramas já foram descritos durante a discussão das metodologias individualmente.

Tabela 14: Quantificação dos padrões nas reações.

Amostra	Condições	Concentração (µg/mL) ± DP			
		Retusin	6-iodo-retusin	8-iodo-retusin	6,8-di-iodo-retusin
A1	I ₂ , KOH, MeOH	ND	3,79±0,05	60,69±0,55	11,85±0,12
A2	I ₂ , KOH, DMF	5,27±0,01	37,86±0,59	13,87±0,11	8,50±0,04
A3	I ₂ , K ₂ CO ₃ , sem solvente	34,76±0,03	337,56±0,42	162,87±0,77	8,05±0,17
A4	I ₂ , LiOH, MeOH	ND	3,28±0,10	81,04±0,24	11,55±0,04
A5	I ₂ , Cs ₂ CO ₃ , MeOH	ND	2,40±0,03	47,46±0,12	18,51±0,01
A6	I ₂ , KOH, sem solvente	37,27±0,15	193,15±0,12	98,94±0,19	22,35±0,02
A7	I ₂ , triton B, MeOH	ND	4,90±0,05	284,90±1,59	93,32±0,45
B1	NIS, DMF	ND	34,89±0,27	14,52±0,02	5,33±0,09
B2	NIS, sem solvente	ND	45,69±0,57	25,58±0,05	1,34±0,06
C1	KICl ₂ , HCl, MeOH/DCM	ND	10,51±0,24	30,64±0,59	ND
C2	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, MeOH/DCM	94,88±0,19	49,39±0,28	372,13±1,00	ND
C3	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, DMF	85,75±0,36	43,97±0,14	55,50±0,25	7,22±0,03

C4	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, sem solvente	2,69±0,03	122,50±0,30	95,79±0,69	ND
C5	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, triton B, MeOH	ND	ND	372,49±1,17	66,30±0,56
D1	DIH, H ₂ SO ₄ , EtOH	3,18±0,01	131,60±0,08	354,76±0,44	72,95±0,07
D2	DIH, sem solvente	ND	188,21±0,99	52,35±0,50	22,69±0,13
D3	DIH excesso, sem solvente	ND	ND	48,79±0,83	205,80±0,03

ND = não detectado

Tabela 15: Área percentual.

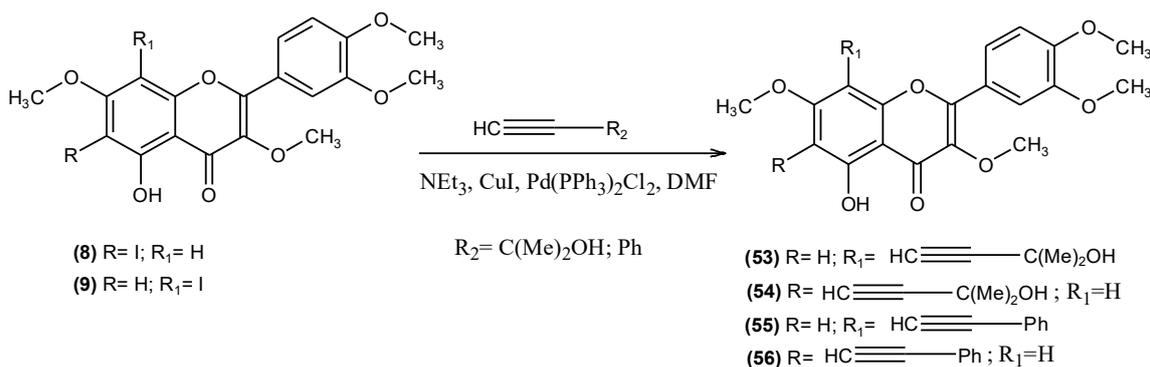
ÁREA PERCENTUAL (%) ± DP					
Amostra	Condições	Retusin	6-iodo- retusin	8-iodo- retusin	6,8-di-iodo- retusin
A1	I ₂ , KOH, MeOH	1,39±0,01	6,54±0,04	69,20±0,03	22,85±0,03
A2	I ₂ , KOH, DMF	14,24±0,06	57,87±0,39	13,54±0,08	14,37±0,17
A3	I ₂ , K ₂ CO ₃ , sem solvente	10,34±0,03	66,77±0,14	21,13±0,03	1,76±0,03
A4	I ₂ , LiOH, MeOH	ND	4,68±0,12	76,82±0,15	18,49±0,08
A5	I ₂ , Cs ₂ CO ₃ , MeOH	2,08±0,01	4,29±0,06	56,36±0,05	37,27±0,04
A6	I ₂ , KOH, sem solvente	16,54±0,05	56,72±0,04	19,03±0,03	7,25±0,00
A7	I ₂ , triton B, MeOH	ND	1,65±0,02	63,38±0,07	34,97±0,05
B1	NIS, DMF	ND	69,67±0,24	18,64±0,17	11,89±0,04
B2	NIS, sem solvente	ND	71,89±0,22	26,08±0,19	2,03±0,01
C1	KICl ₂ , HCl, MeOH/DCM	ND	34,50±0,09	65,50±0,09	ND
C2	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, MeOH/DCM	32,43±0,07	11,35±0,07	56,21±0,13	ND
C3	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, DMF	59,14±0,02	20,36±0,04	16,80±0,02	3,69±0,00
C4	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, sem solvente	2,88±0,01	64,23±0,11	32,89±0,10	ND
C5	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ IN, triton B, MeOH	ND	ND	76,94±0,09	23,09±0,13
D1	DIH, H ₂ SO ₄ , EtOH	1,37±0,00	29,14±0,02	51,61±0,02	17,87±0,01
D2	DIH, sem solvente	ND	76,06±0,06	13,80±0,05	10,14±0,01
D3	DIH excesso, sem solvente	ND	ND	12,16±0,03	87,84±0,03

ND = não detectado

Na tabela 16 foram marcados os valores percentuais indicando a regioselectividade de cada reação quantificada no HPLC. Dentre as 17 reações analisadas podem-se destacar as **A4**, **B2**, **C5** e **D2**; pois possuem valores

acima de 70 % para um dos isômeros e para as reações **A7**, **C1** e **C5** que além da alta regioseletiva, possuem praticamente dois produtos, facilitando a purificação por coluna cromatográfica em sílica gel.

4.4 Acoplamento de Sonogashira



Para chegar a metodologia estabelecida para a reação de acoplamento de Sonogashira foram necessários diversos testes com modificações em cada natureza de reagente presente nessa reação.

Numa reação de Sonogashira, em geral, são necessários um catalisador de paládio, uma base, um alcino, um solvente e um catalisador de cobre. A literatura proporciona várias alternativas para essa reação, inclusive a possibilidade de utilizar radiações micro-onda (Chinchilla & Na, 2014; Scaffolds et al., 2006). A tabela 14 mostra as reações que foram realizadas no método convencional (Chinchilla, R.; Nájera, 2011). E a tabela 17 mostra as reações em micro-ondas (Scaffolds et al., 2006).

É importante ressaltar que devido à dificuldade inicial da purificação dos isômeros proveniente da iodação, foi necessário utilizar em algumas tentativas, como reagente limitante, a mistura dos 6-iodo-retusin (**8**) e 8-iodo-retusin (**9**). Em termos de catalisadores, em todas as reações foram utilizados o Pd(PPh₃)₂Cl₂ e o CuI.

Tabela 16: Condições reacionais para o acoplamento de Sonogashira no método convencional.

Reação	Reagente limitante	Alcino	Base	Solvente	Temperatura	Duração	Bruto reacional
1	8-iodo-retusin	Fenilacetileno	NEt ₃	ACN	T.A.	Mais de 24hs	21%
2	8-iodo-retusin	Fenilacetileno	NEt ₃	DMF	T.A.	Mais de 24hs	32%
3	6-iodo+8-iodo	2-metil-3-butin-2-ol	DIEA	DMF	80 °C	Mais de 24hs	40%

Em todas as reações no método convencional não houve o consumo total do reagente limitante, mesmo sendo observada por mais de 24 horas. Em todas as três reações só foram observadas a formação dos dímeros, mesmo com o aumento da temperatura. Apesar das três reações não serem conclusivas, foi perceptível que o DMF proporcionou uma melhor homogeneização na mistura reacional do que a acetoneitrila, preferindo assim manter esse solvente nas demais reações.

Nas reações no micro-ondas inicialmente só foi modificado o tempo reacional, seguido da temperatura. Essa modificação foi necessária para poder evitar degradações. A partir da reação **7**, foi definido mais um reagente importante da reação que foi a base. Foi observado que as reações com *N,N*-di-isopropiletilamina (DIEA) apresentava menos subprodutos na reação do que com a trietilamina. Também foi nessa reação que se obteve a primeira análise de um dos possíveis produtos, mas conforme mostra o espectro abaixo (figura 19), trata-se do retusin. O que provavelmente pode ter vindo oriundo de uma possível desalogenação.

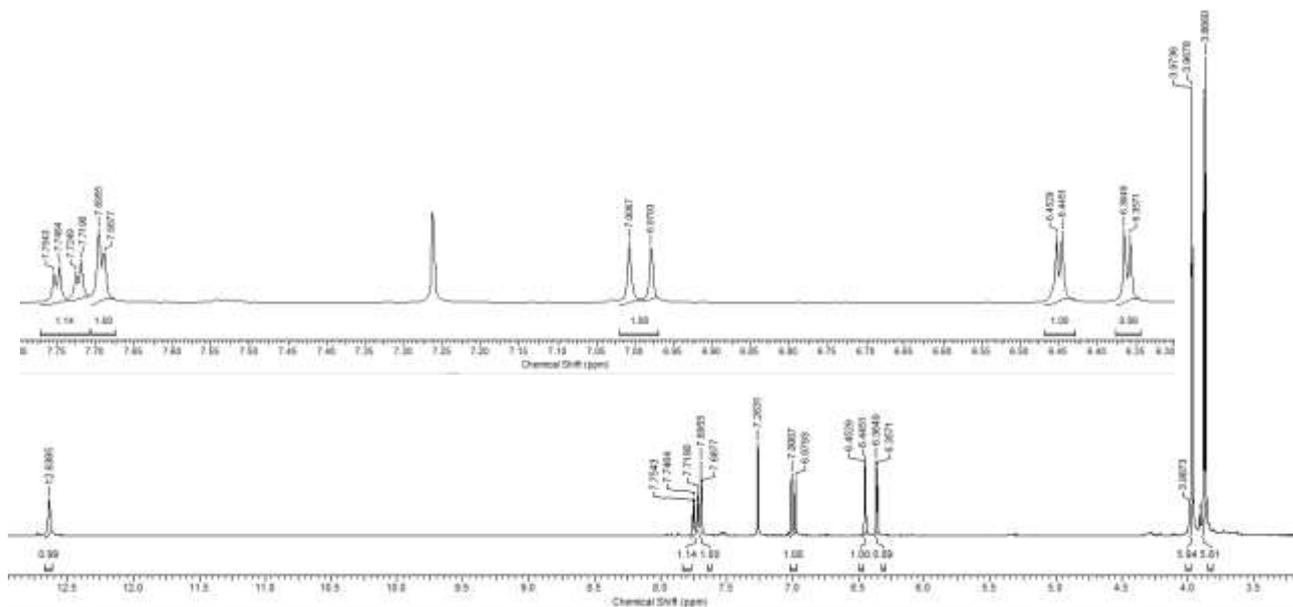
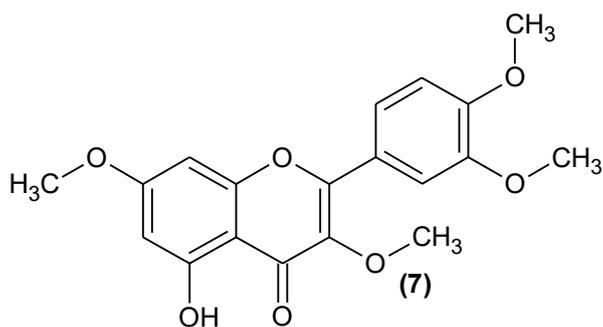


Figura 19: Espectro do retusin (7).

Partindo desse princípio foram feitas novas tentativas utilizando o 6,8-di-iodo-retusin (52) e a mistura dos acetilados. Todas as reações estão descritas na tabela a seguir.

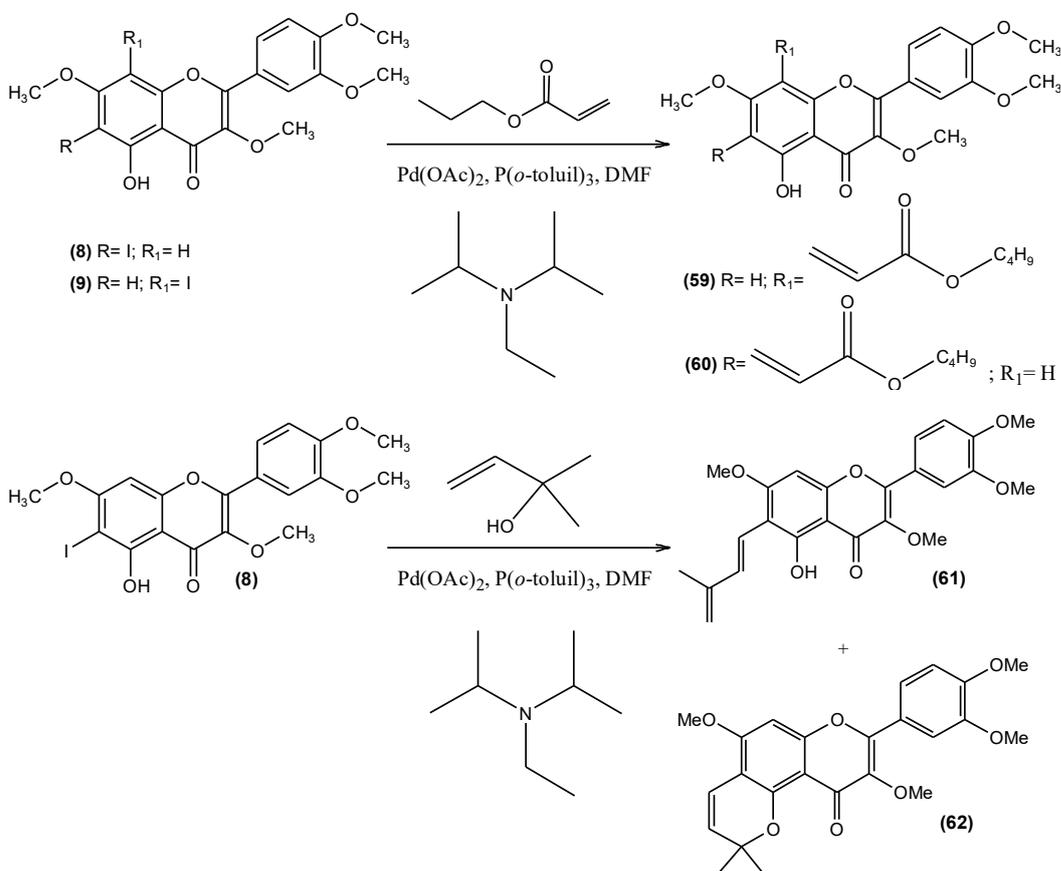
Tabela 17: Condições reacionais para o acoplamento de Sonogashira sob irradiações micro-ondas.

Reação	Reagente limitante	Alcino	Base	Solvente	Temperatura	Duração	Bruto reacional
4	6-iodo+8-iodo	2-metil-3-butin-2-ol	NEt ₃	DMF	120 °C	30 min.	91%
5	6-iodo+8-iodo	2-metil-3-butin-2-ol	NEt ₃	DMF	120 °C	40 min.	86%
6	6-iodo+8-iodo	2-metil-3-butin-2-ol	NEt ₃	DMF	120 °C	60 min.	75%
7	6-iodo+8-iodo	2-metil-3-butin-2-ol	DIEA	DMF	80 °C	60 min.	43,5%
8	6,8-di-iodo-retusin	2-metil-3-butin-2-ol	DIEA	DMF	80 °C	90 min.	40%

9	6,8-di-iodo-retusin	Fenilacetileno	DIEA	DMF	80 °C	180 min.	36%%
10	Acetilados	Fenilacetileno	DIEA	DMF	80 °C	60 min.	37%
11	Acetilados	Fenilacetileno	DIEA	DMF	120 °C	60 min.	64,5%
12	8-iodo-retusin	2-metil-3-butin-2-ol	DIEA	DMF	80 °C	70 min.	70%
13	8-iodo-retusin	fenilacetileno	DIEA	DMF	80 °C	120 min.	62,5%%
14	8-iodo-retusin	2-metil-3-butin-2-ol	DIEA	DMF	80 °C	70 min.	96%
15	6-iodo-retusin	2-metil-3-butin-2-ol	DIEA	DMF	80 °C	70 min.	97%

As reações mais eficientes foram as reações **14** e **15**, momento que foi acertado o tempo reacional e utilizado os isômeros 6-iodo-retusin (**8**) e 8-iodo-retusin (**9**) separadamente. Mesmo apresentando rendimentos reacionais altos, ainda há formação de muitos subprodutos na reação, dificultando assim a purificação.

4.5 Acoplamento de Heck



Assim como no acoplamento de Sonogashira, foram realizadas diversas tentativas para se chegar à metodologia da reação de Heck. Apenas uma reação foi realizada no método convencional (reação **2**), pois mesmo aquecendo a reação não houve o consumo do reagente limitante. Assim, as demais reações foram realizadas com radiações micro-ondas baseada na literatura (Scaffolds et al., 2006). Todas as reações estão descritas na tabela que segue. Foi na reação **5** que houve as principais modificações, quando houve a mudança da base, a modificação no tratamento da reação e o acerto na quantidade de equivalente de base e alceno.

Tabela 18: Condições reacionais para o acoplamento de Heck.

Reação	Reagente limitante	Alceno	Base	Solvente	Temperatura	Duração	Rendimento reacional
1	6-iodo+8-iodo	2-metil-3-buten-2-ol	NEt ₃	DMF	160 °C	30 min.	31,5%
2	Acetilados	Acrilato de butila	NEt ₃	DMF	100 °C	40 min.	81%
3	Acetilados	Acrilato de butila	NEt ₃	DMF	100 °C	105 min.	81%
4	8-iodo	Acrilato de butila	NEt ₃	DMF	100 °C	120 min.	59%
5	5-acetil-8-iodo	Acrilato de butila	DIEA	DMF	100 °C	100 min.	66% ^a
6	6-iodo	2-metil-3-buten-2-ol	DIEA	DMF	100 °C	90 min.	67% ^b
7	8-iodo	2-metil-3-buten-2-ol	DIEA	DMF	100 °C	90 min.	93%
8	6-iodo	Acrilato de butila	DIEA	DMF	100 °C	90 min.	66% ^c

^aRendimento do produto **59**. ^bRendimento do produto **61**. ^cRendimento do produto **60**. Todos isolados por CC.

Os produtos **59** e **60** foram obtidos das reações **5** e **8**, que são as duas utilizando como alceno o acrilato de butila. É importante ressaltar que elas mostram que a obtenção do produto desejado independente da utilização dos derivados halogenados do retusin estarem com a hidroxila na posição C5 ou com o grupo acetil nessa posição. A explicação está atrelada à alta temperatura e irradiações micro-ondas que permitiu a hidrólise durante a reação. Os produtos **59** e **60** foram caracterizados por RMN ¹H e ¹³C, além da espectrometria de massas por elétron spray EM-ES. A figura 20 mostra o RMN

^1H do composto **59**, que mostrou os sinais δ 13,29 (s, 1H) referente ao hidrogênio da hidroxila, além dos sinais característicos dos hidrogênios da cadeia alquílica do grupo acrilato, em campo mais alto [δ 1,69 (qui, 2H, $J = 6,6$ Hz); 1,44 (sex, 2H, $J = 7,44$ Hz); 0,96 (t, 3H, $J = 7,44$ Hz)].

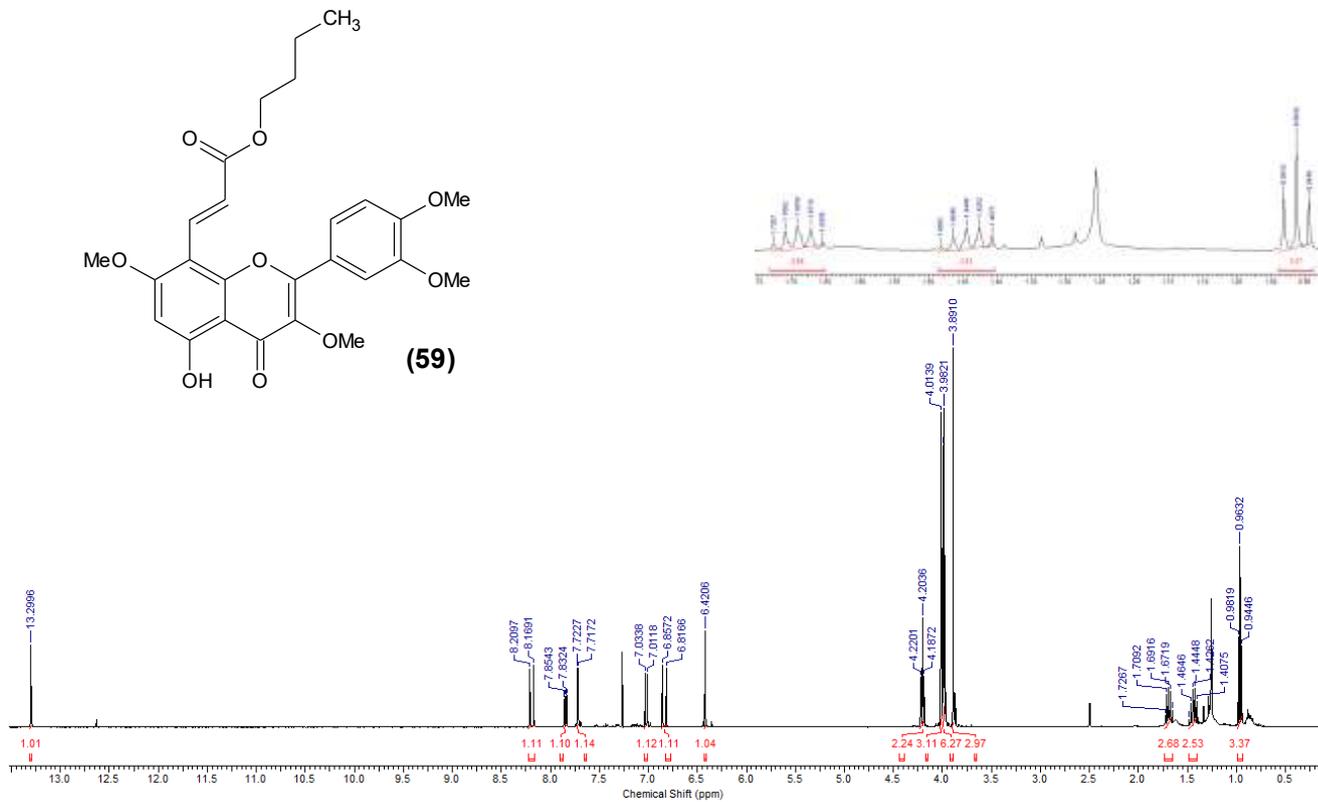


Figura 20: Espectro de RMN ^1H do composto **59**.

A figura 21 mostra o comportamento do composto **59** no espectro de massa MS.

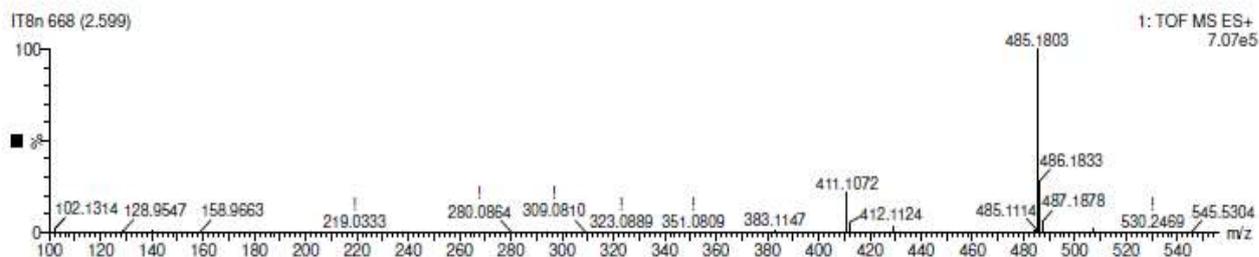
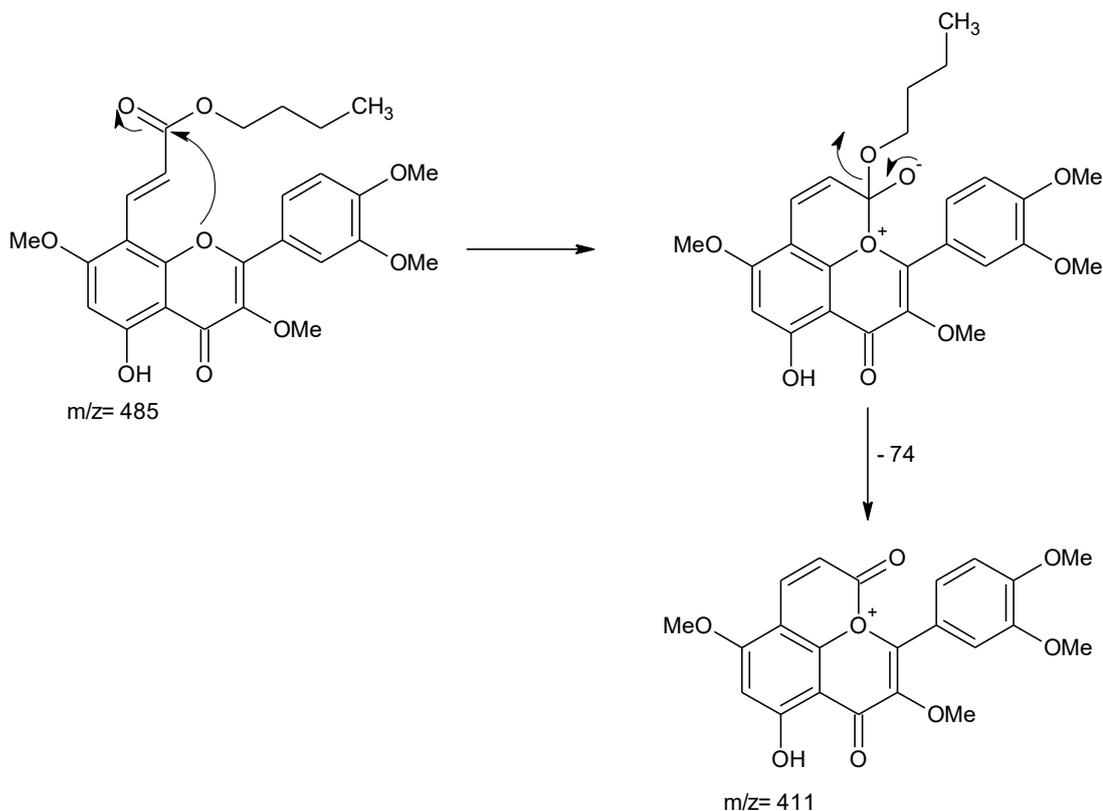


Figura 21: Espectros de EM-ES do composto **59**.

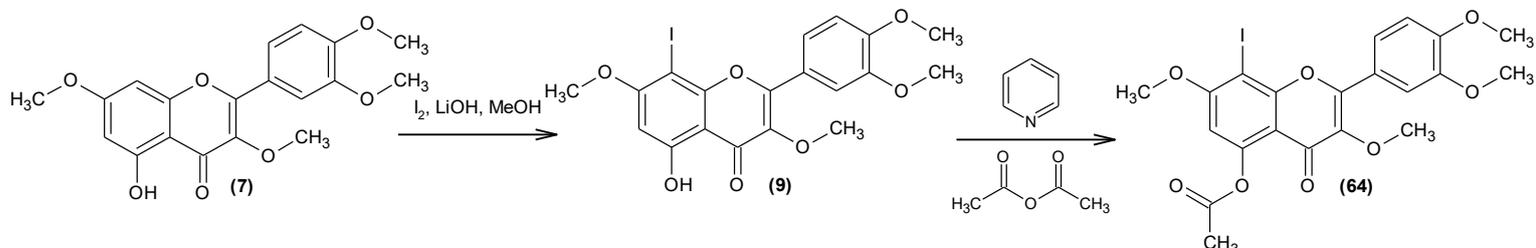
O íon molecular $[M+H]^+$ com m/z 485 após fragmentação forneceu o íon m/z 411. Essa fragmentação é proveniente de uma possível ciclização conforme mostra o mecanismo a seguir (esquema 20).



Esquema 20: Mecanismo proposto para a fragmentação do composto **59**.

Os produtos **61** e **62** são produtos da reação de acoplamento do 6-iodoretusin (**8**) com o alceno 2-metil-3-buten-2-ol. A escolha deste alceno estava atrelada a obtenção de um álcool terciário (**58**), um importante intermediário que permitiria a possibilidade de ter a porção prenila na estrutura do retusin. A literatura relata que flavonóides que possui esta porção tem um alto potencial biológico (Talhi e Silva, 2013). Mas devido às condições reacionais, como alta temperatura e irradiações micro-ondas, houve a desidratação do álcool terciário, e os produtos observados na reação são um dieno (**61**) e um ciclizado (**62**) (esquema 21).

Essa reação foi explorada quanto a sequência reacional. Inicialmente a ordem foi partir do retusin (**7**) para fazer uma iodação e posterior uma acetilação (esquema 22). Essa sequência proporcionou inicialmente a obtenção do composto **64**, que foi submetido à análise de RMN de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massa para confirmação da estrutura.



Esquema 22: Sequência reacional I para obter o composto **64**.

A figura 22 mostra o RMN ^1H do composto **64**, onde pode-se observar principalmente a ausência de um sinal de hidrogênio em δ 12,9, característico do H-5 no anel A, indicando a substituição nessa posição; e o surgimento do sinal característico dos hidrogênios metílicos do grupo acetila [δ 2,40 (s, 3H)].

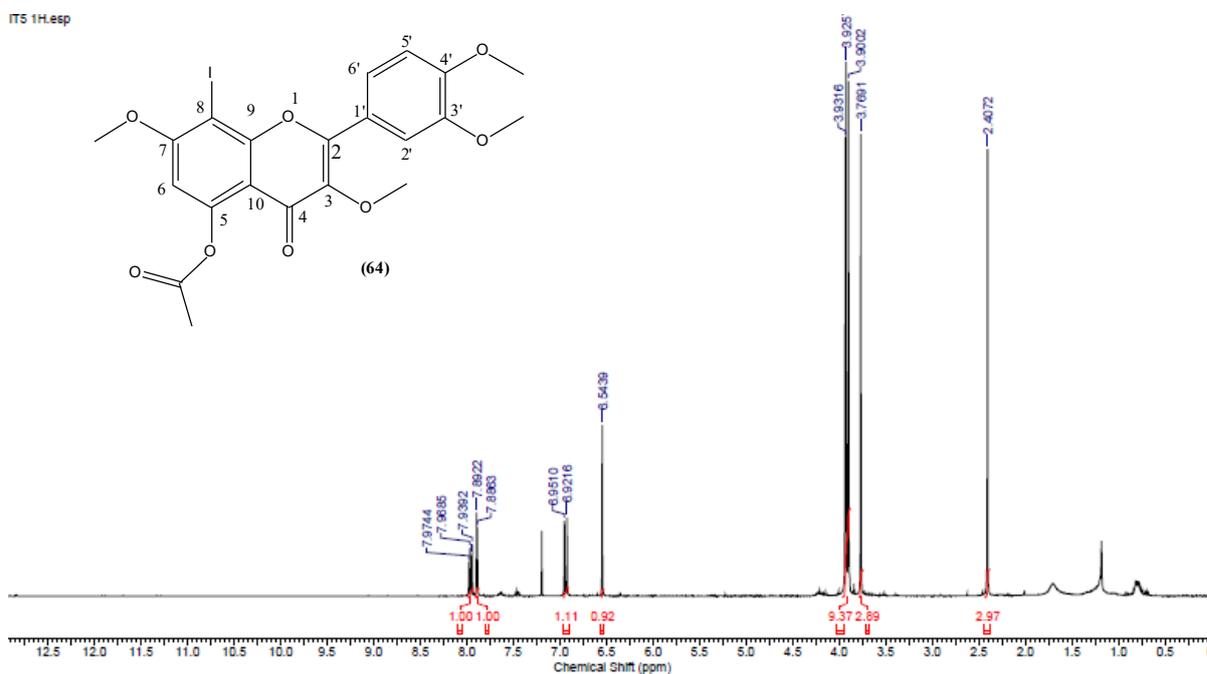


Figura 22: RMN ^1H do composto **64**.

A figura 23 mostra o comportamento do composto **64** no espectro de massa MS.

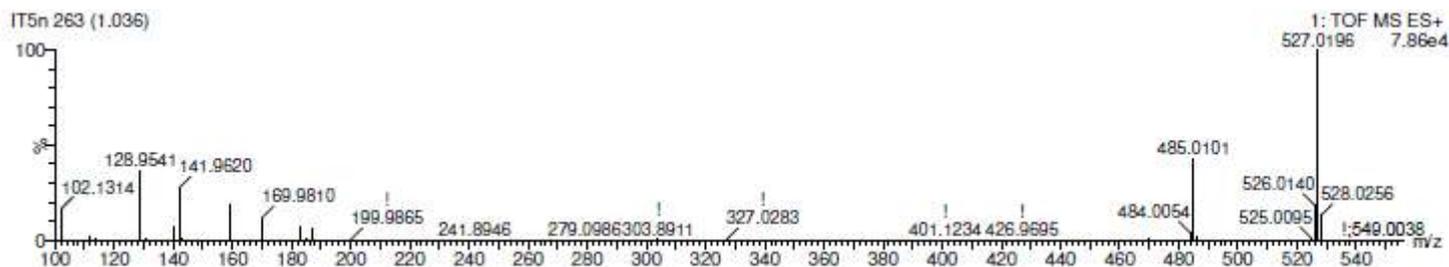
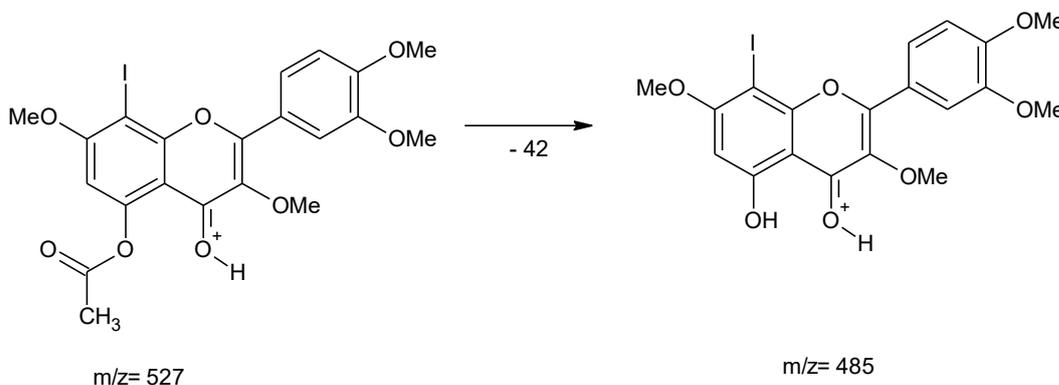


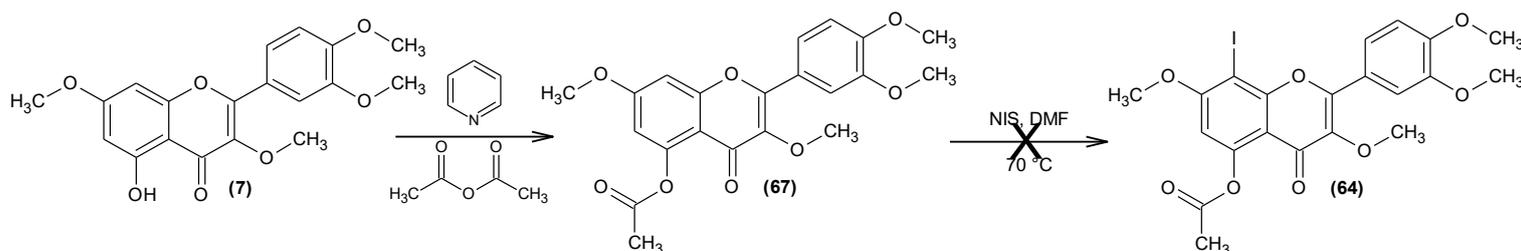
Figura 23: Espectros de EM-ES do composto **64**.

O íon molecular $[M+H]^+$ com m/z 527 após fragmentação forneceu o íon m/z 485. Essa fragmentação é proveniente da perda do grupo acetil na estrutura (esquema 23).



Esquema 23: Fragmentação do composto **64**.

Com a confirmação da estrutura do produto, foi proposto inverter a ordem das reações com o objetivo de melhorar a regioseletividade na posição C8 (esquema 24). Isso implica partir do retusin (**7**) fazer a acetilação e depois uma iodação com o retusin acetilado.

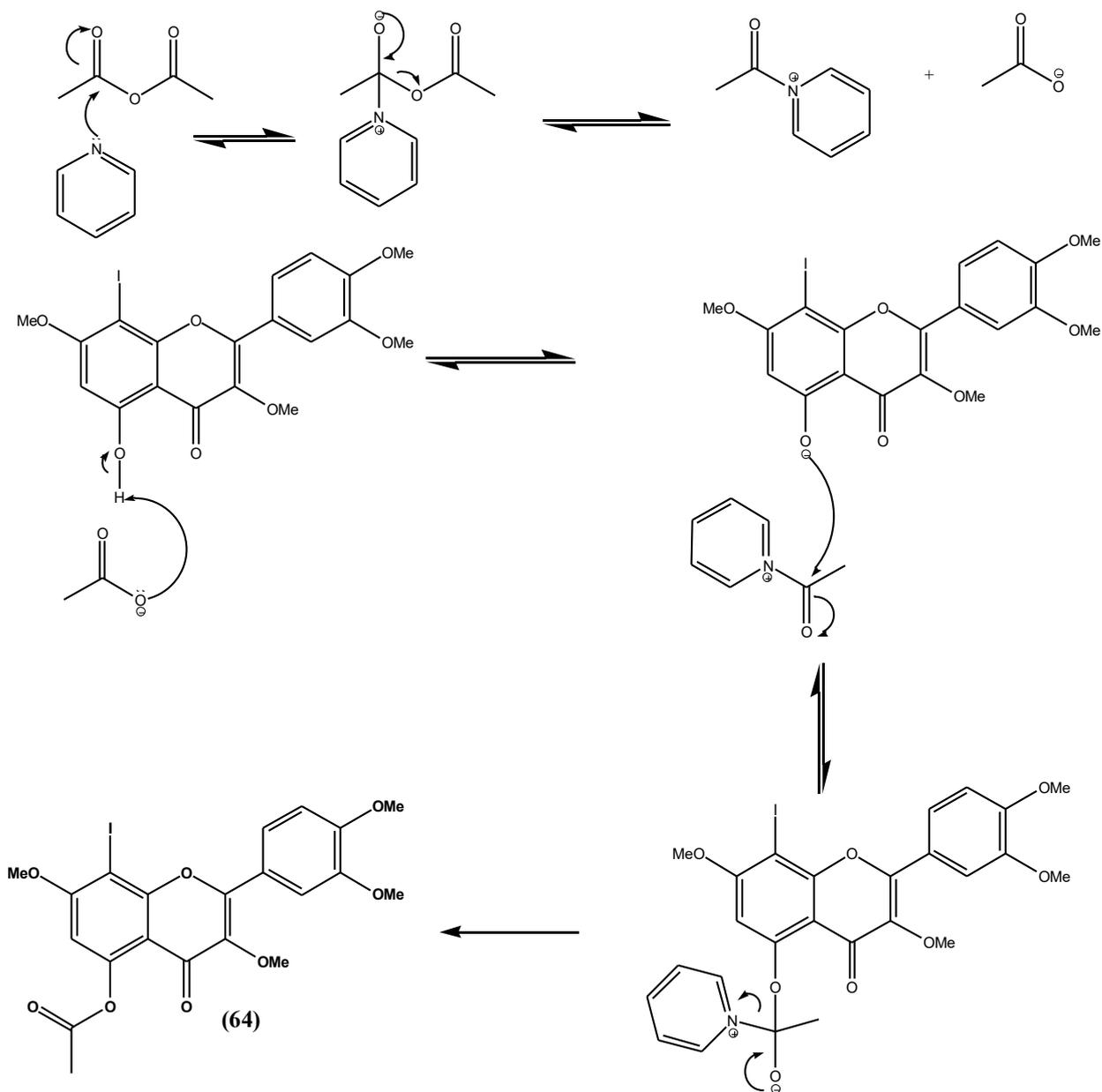


Esquema 24: Sequência reacional II para obter o composto **64**.

A primeira reação obteve-se sucesso, o retusin acetilado (**64**) foi obtido com um rendimento de 95% e consiste num sólido branco. Em contrapartida a reação seguinte não houve o consumo total do reagente de partida, e inclusive houve a desacetilação e consequente formação do 6-iodo- retusin (**8**) e 8-iodo- retusin (**9**). Ainda foi tentado fazer na nova abordagem de iodação, que é utilizar o retusin acetilado (**64**) com NIS sem solvente, mas não se obteve o produto desejado. Esse insucesso pode ser explicado pela natureza do grupo acetil, que consiste num éster e por causa da presença da carbonila, é considerado um grupo retirador de elétrons, tornado um substrato não reativo para iodação eletrofílica (Lu et al., 2013).

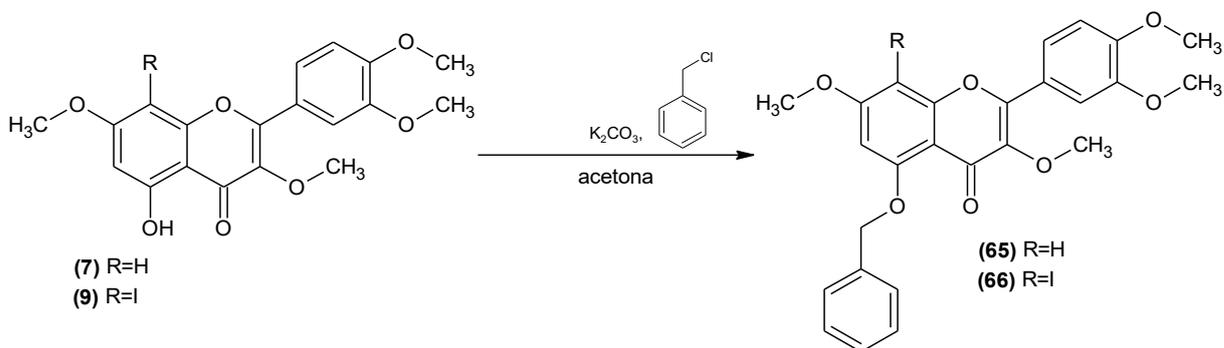
Definido a ordem reacional ainda foi realizado a acetilação com o 6-iodo- retusin (**8**), obtendo mais um produto inédito, a 5-acetil-6-iodo-3,7,3',4'- tetrametoxi-quercetina (**63**) com rendimento de 60%, que foi analisado por RMN ^1H e ^{13}C , além da espectrometria de massa. Todos os espectro estão no anexo desse trabalho.

O mecanismo reacional da acetilação se procede como descrito no esquema 25, iniciando com a ativação do anidrido acético pelo nucleófilo (piridina), posterior captura de próton e ataque do fenolato ao produto gerado da ativação.



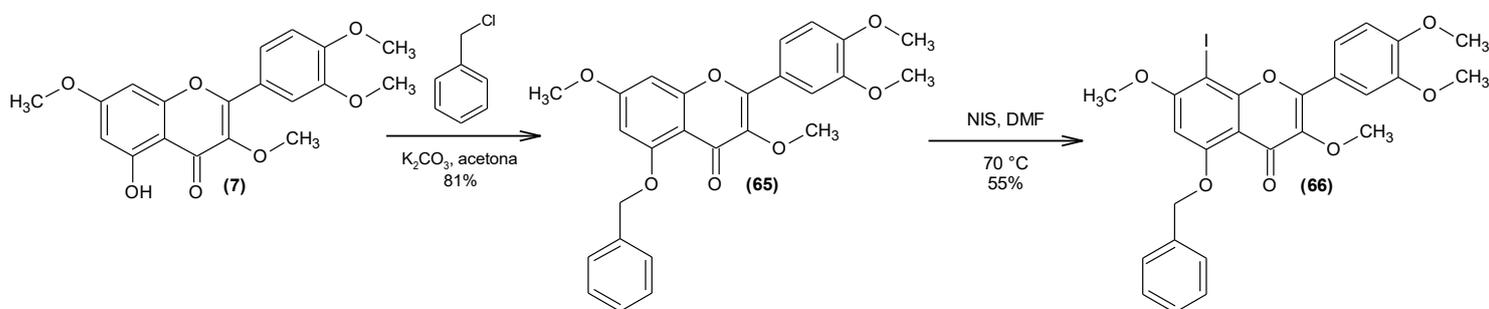
Esquema 25: Mecanismo da acetilação do 8-iodo-retusin (**9**).

4.7 Benzilação do 3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**7**) e do 8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (**9**)



Com o mesmo objetivo da acetilação, a benzilação foi mais uma derivação do 8-iodo-retusin (**9**) que pode ser utilizado nas reações de acoplamento.

Essa reação também foi explorada quanto a sequência reacional. Inicialmente a ordem foi partir do retusin (**7**) para fazer uma benzilação e posterior uma iodação com o retusin-benzilado (**65**) (esquema 26). Essa sequência proporcionou o produto desejado, que foi submetido à análise de RMN de ^1H e ^{13}C para confirmação da estrutura.



Esquema 26: Sequência reacional I para obter o composto **66**.

A figura 24 mostra o RMN ^1H do composto **66**, onde pode-se observar principalmente a ausência de um sinal de hidrogênio em δ 12,9, característico do H-5 no anel A, indicando a substituição nessa posição; e o surgimento dos sinais característicos dos hidrogênios do anel benzil na região dos aromáticos [δ 7,40 (t, 2H, J = 7,48 Hz); 7,32 (t, 1H, J = 7,48 Hz) 7,01 (d, 1H, J = 8,32 Hz)].

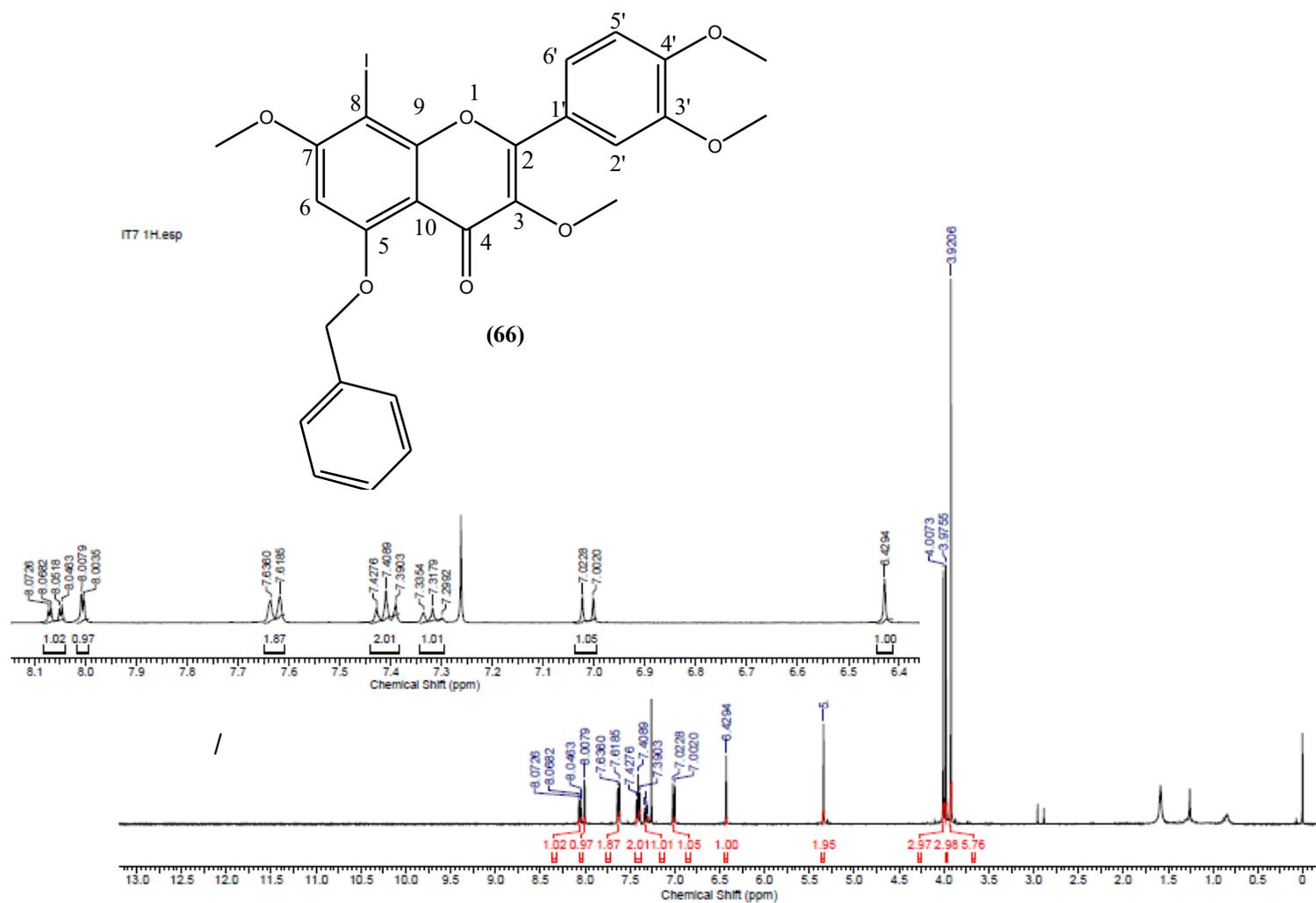
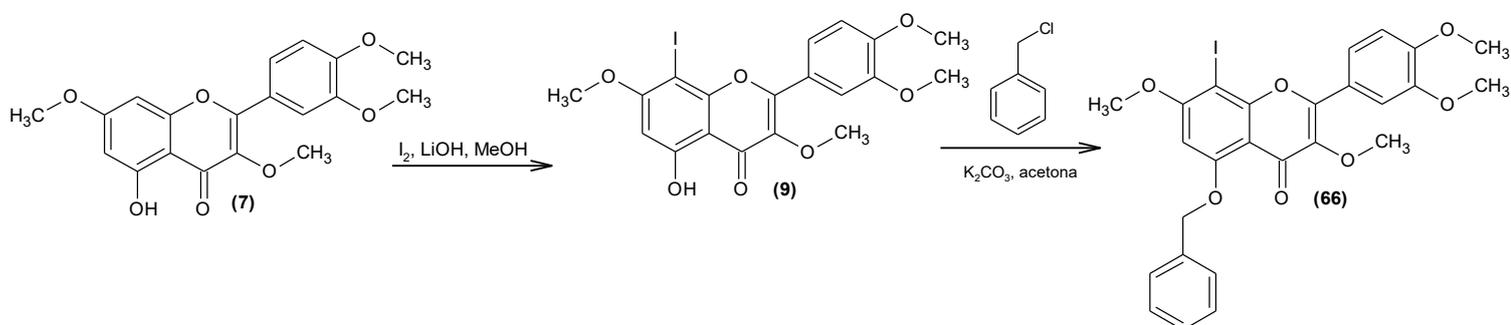


Figura 24: RMN ^1H do composto **66**.

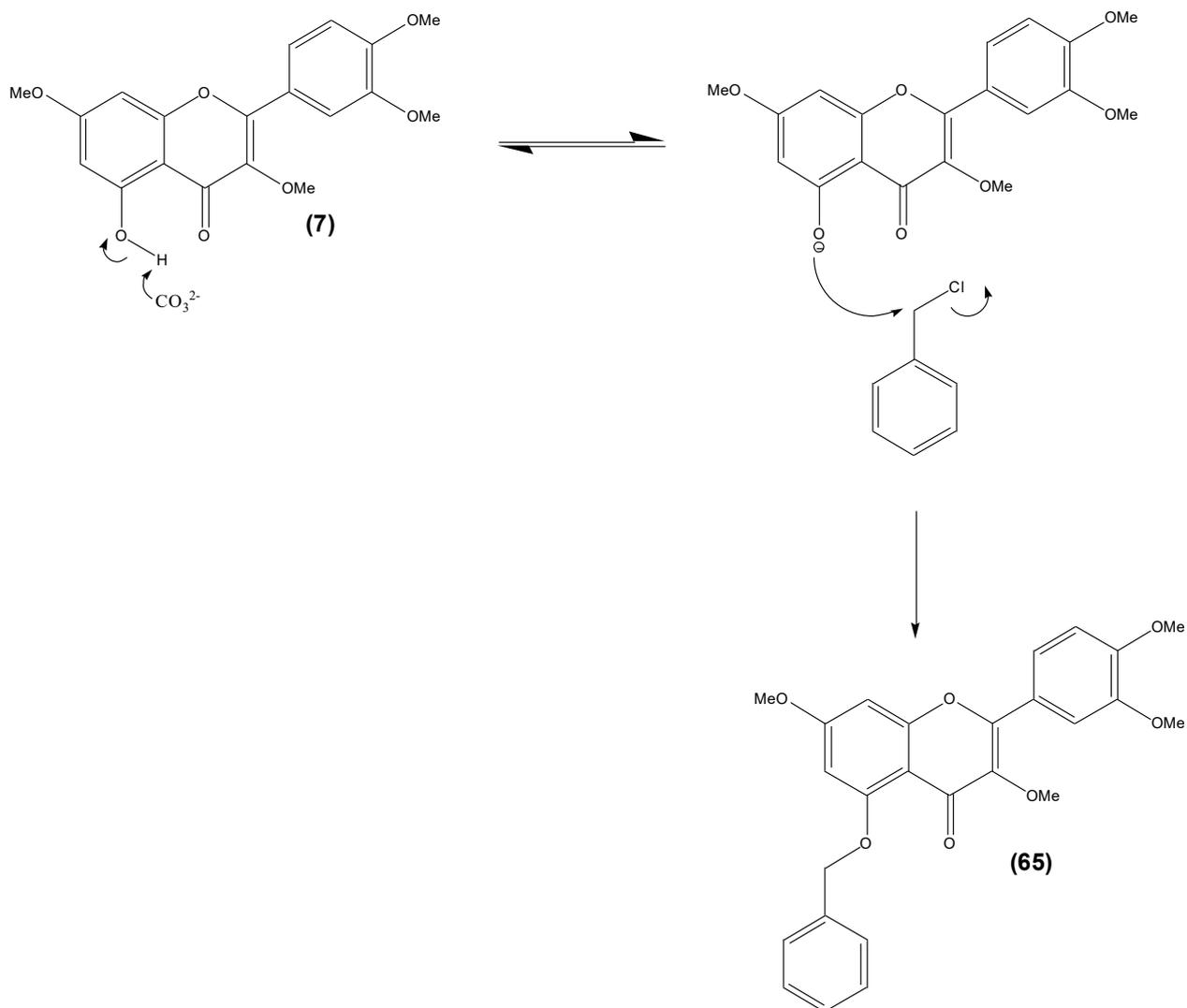
Com a confirmação da estrutura do produto foi proposto inverter a ordem das reações, assim como na acetilação (esquema 27). Isso implica partir do retusin (**7**) fazer a iodação e depois uma benzilação com o 8-iodo-retusin (**9**).



Esquema 27: Sequência reacional II para obter o composto **66**.

Em ambas as seqüências reacionais obteve-se o produto desejado, mas a primeira seqüência foi considerada melhor, pois há uma melhor seletividade em ambas as reações. O retusin possui apenas uma hidroxila, sendo a única possibilidade de ocorrer a benzilação, e a iodação do retusin-benzilado (**65**) possui uma regioseletividade para a posição C-8 (Lu et al., 2013). Foi nessa seqüência que se obteve melhores rendimentos.

O mecanismo reacional da benzilação se procede como descrito no esquema 28, iniciando com a desprotonação da base no retusin (**7**), seguida de substituição nucleofílica bimolecular S_N2.

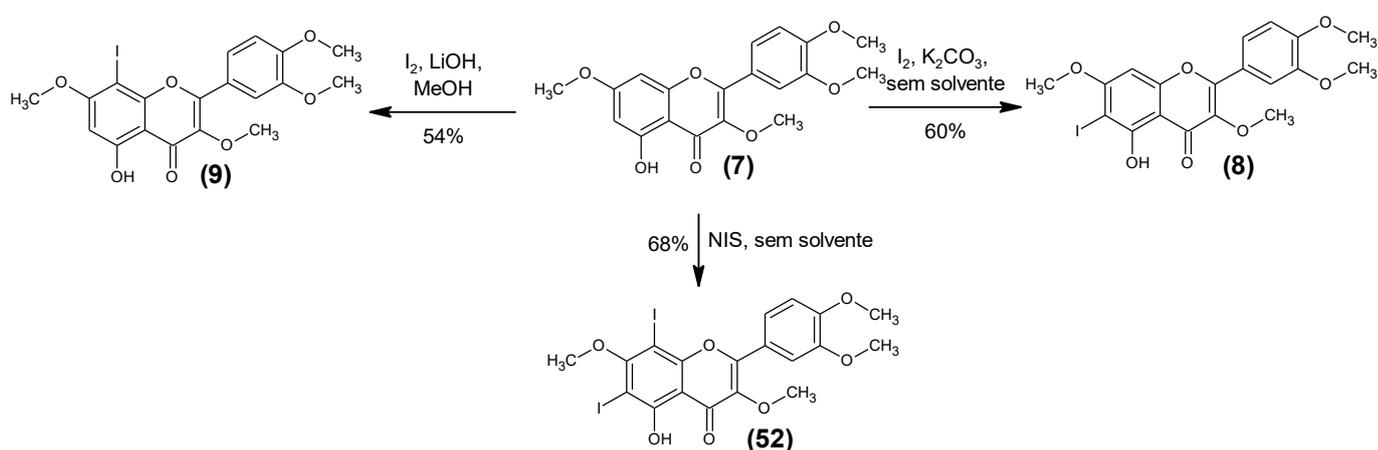


Esquema 28: Mecanismo da benzilação do retusin (**7**).

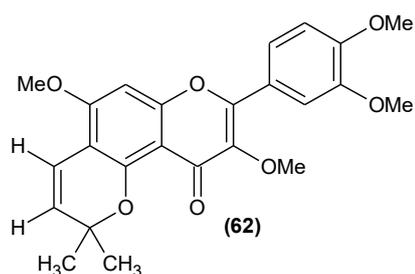
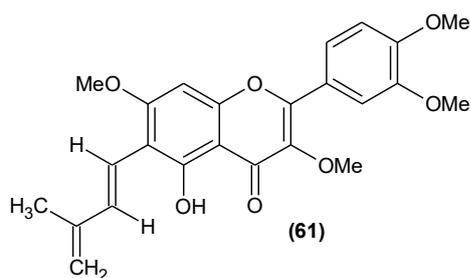
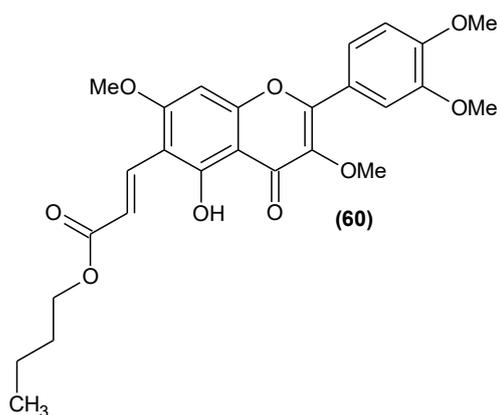
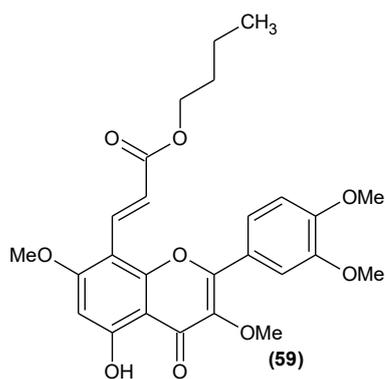
5. CONCLUSÃO

O estudo da regioseletividade contemplou ao total 21 reações diferentes podendo ser observado:

- As reações com solvente polar prótico em meio básico e ácido favorecem o isômero 8-iodo-retusin (**9**), destacando-se nas condições de I_2 , LiOH, MeOH com 54% de rendimento só do composto **9**.
- As reações com solvente polar aprótico ou na ausência de solvente favorecem o isômero 6-iodo-retusin (**8**), destacando-se nas condições de I_2 , K_2CO_3 , sem solvente com 60% de rendimento só do composto **8**.
- Dentro dessas 21 reações, 5 foram para obtenção do 6,8-di-iodo-retusin (**52**), sendo 3 a partir do retusin e 2 utilizando como reagente limitante os isômeros iodados. A melhor condição foi a reação com retusin, NIS, sem solvente com 68% de rendimento só do composto **52**.

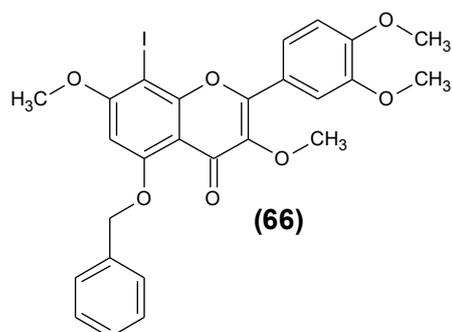
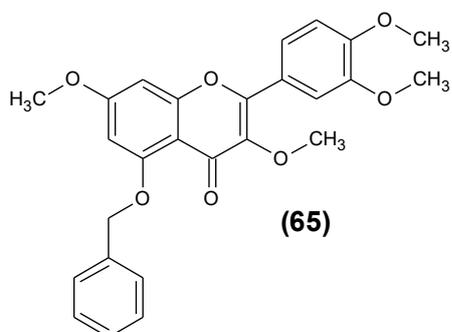
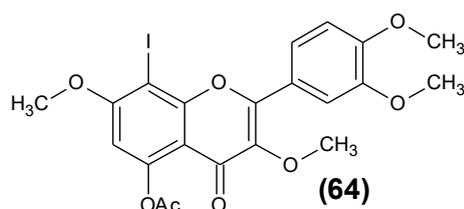
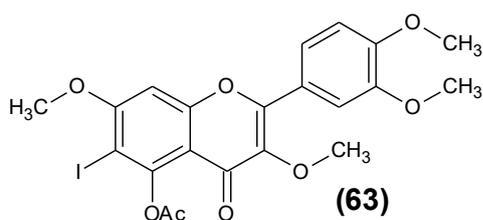


No estudo da reação de acoplamento de Heck foi conseguido desenvolver uma metodologia, tendo quatro produtos inéditos (compostos **59**, **60**, **61** e **62**) provenientes dos alcenos acrilato de butila e 2-metil-3-buten-2-ol. Os rendimentos variaram de 35% a 67%.



Na reação de Sonogashira ainda não houve a obtenção dos produtos desejados, pois ainda apresentou formação de muitos subprodutos.

Foram obtidos ainda mais quatro produtos inéditos a 5-acetil-6-iodo (63) e 5-acetil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (64), além da 5-benzil (65) e 5-benzil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (66) com rendimentos que variaram de 55% a 81%.



6. PERSPECTIVAS

Obter quantidade suficiente dos produtos inéditos afim de submeter à atividades biológicas.

7. APÊNDICES

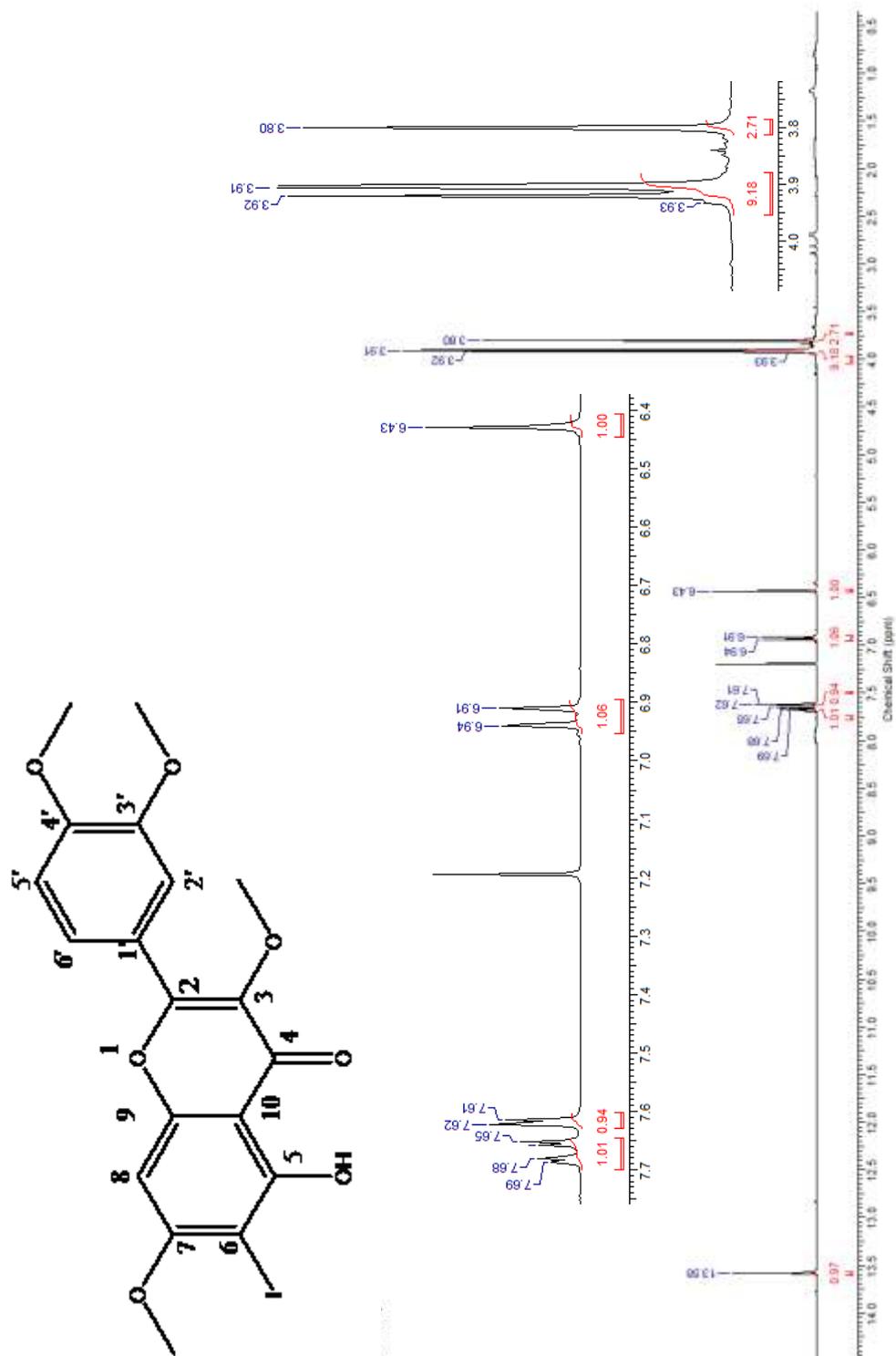


Figura 25: Espectro de RMN ^1H do composto **8** (CDCl_3 , 300 MHz).

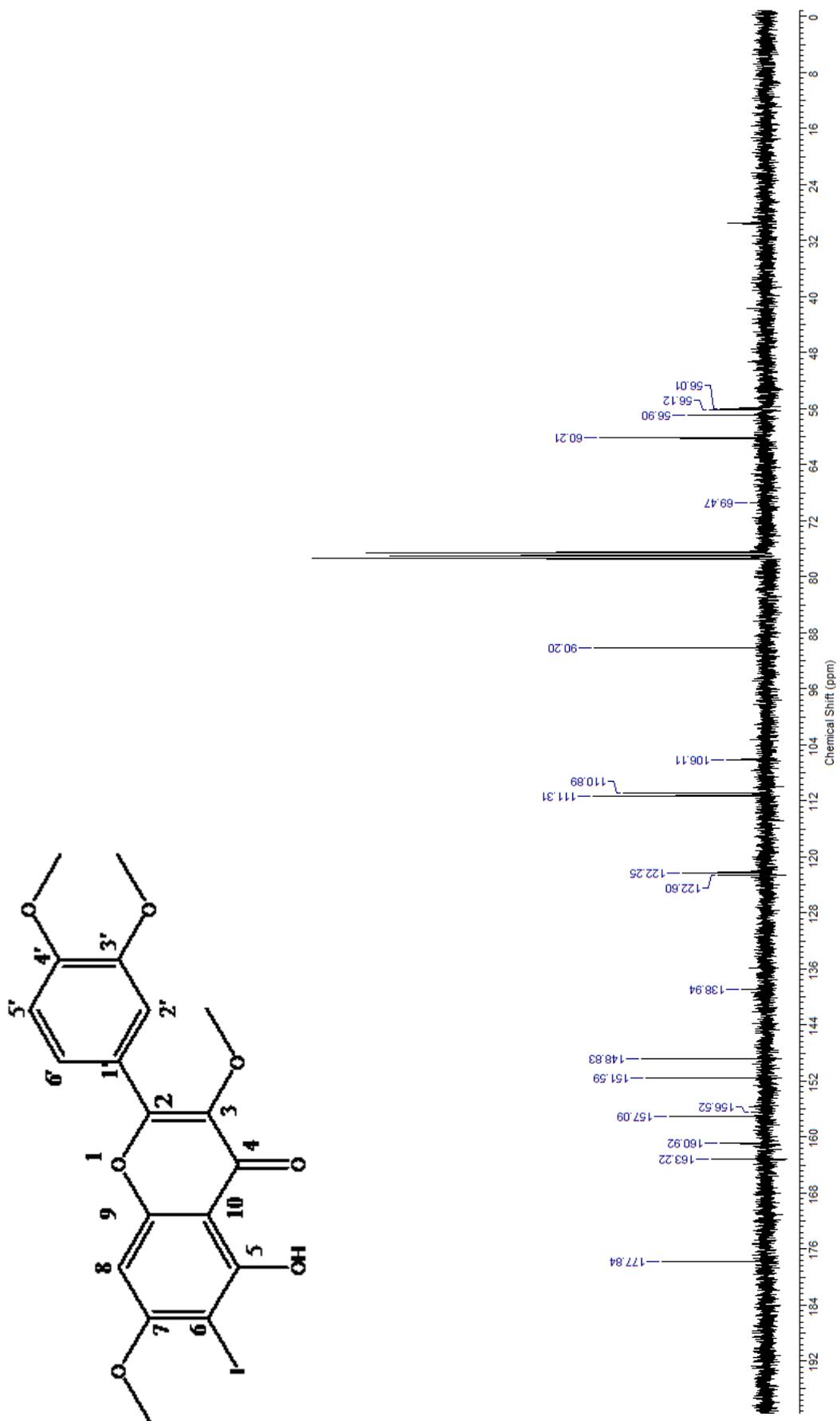


Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C do composto **8** (CDCl_3 , 75 MHz).

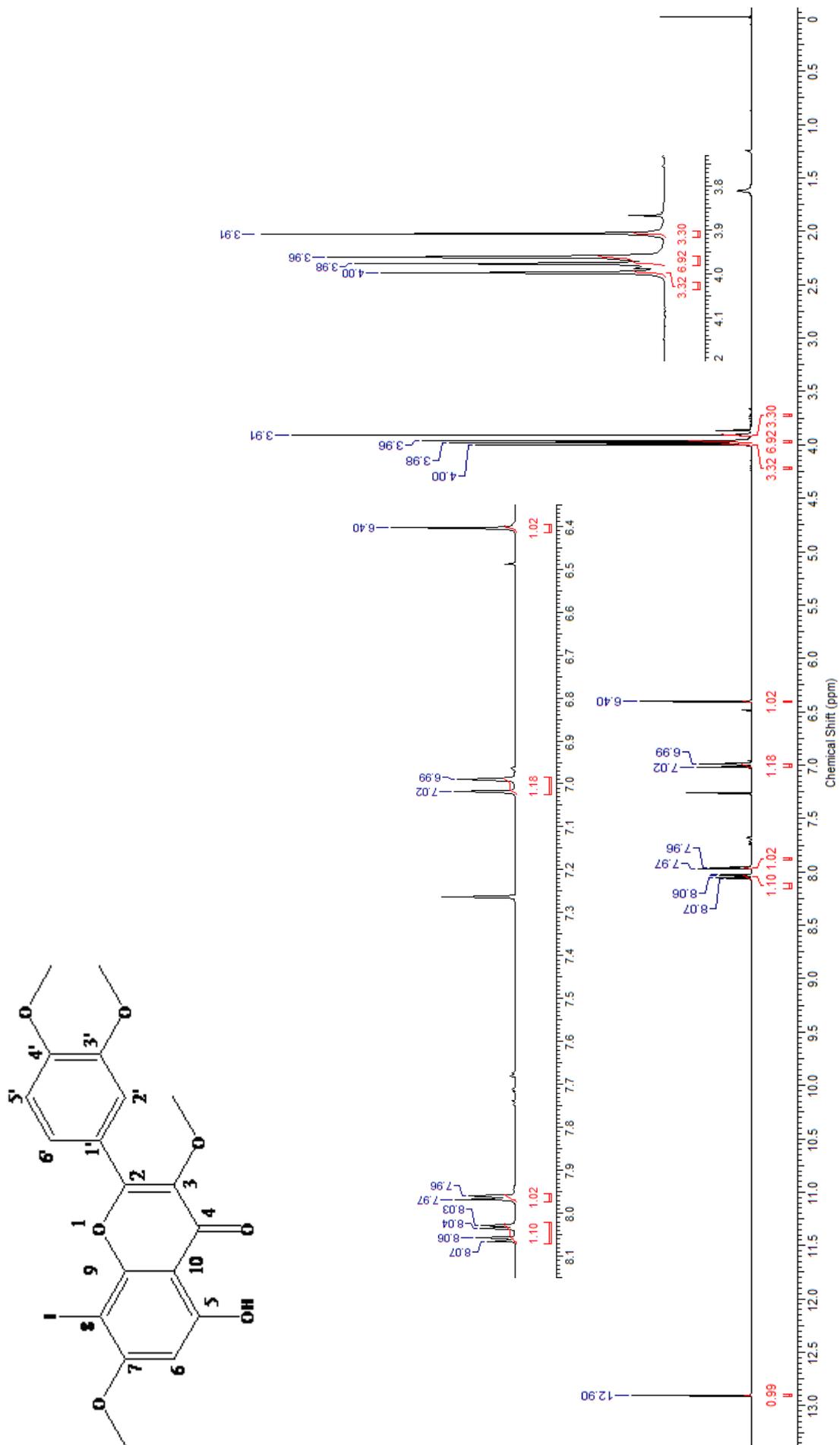


Figura 27: Espectro de RMN ^1H do composto **9** (CDCl_3 , 300 MHz).

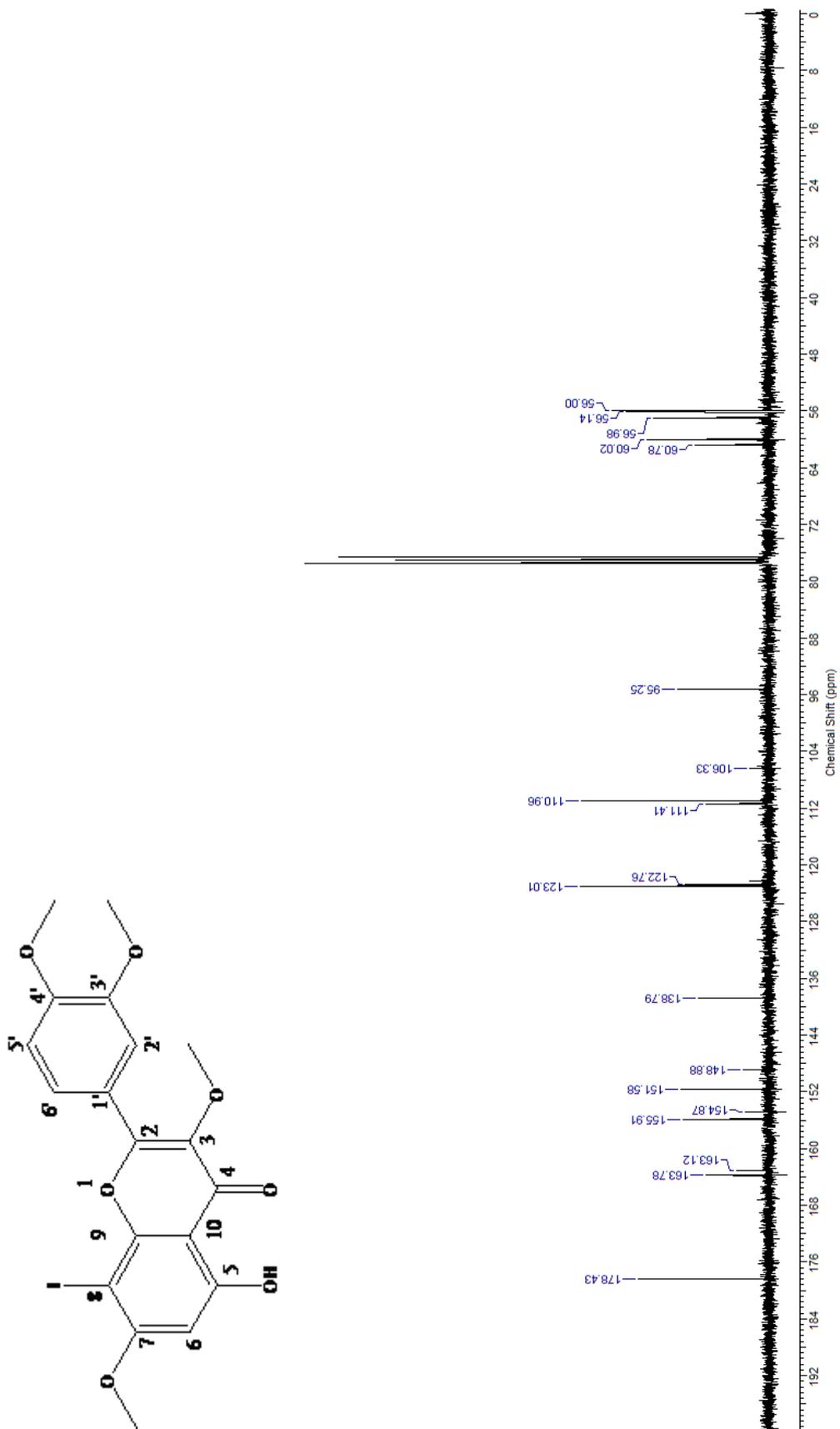


Figura 28: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9** (CDCl_3 , 75 MHz).

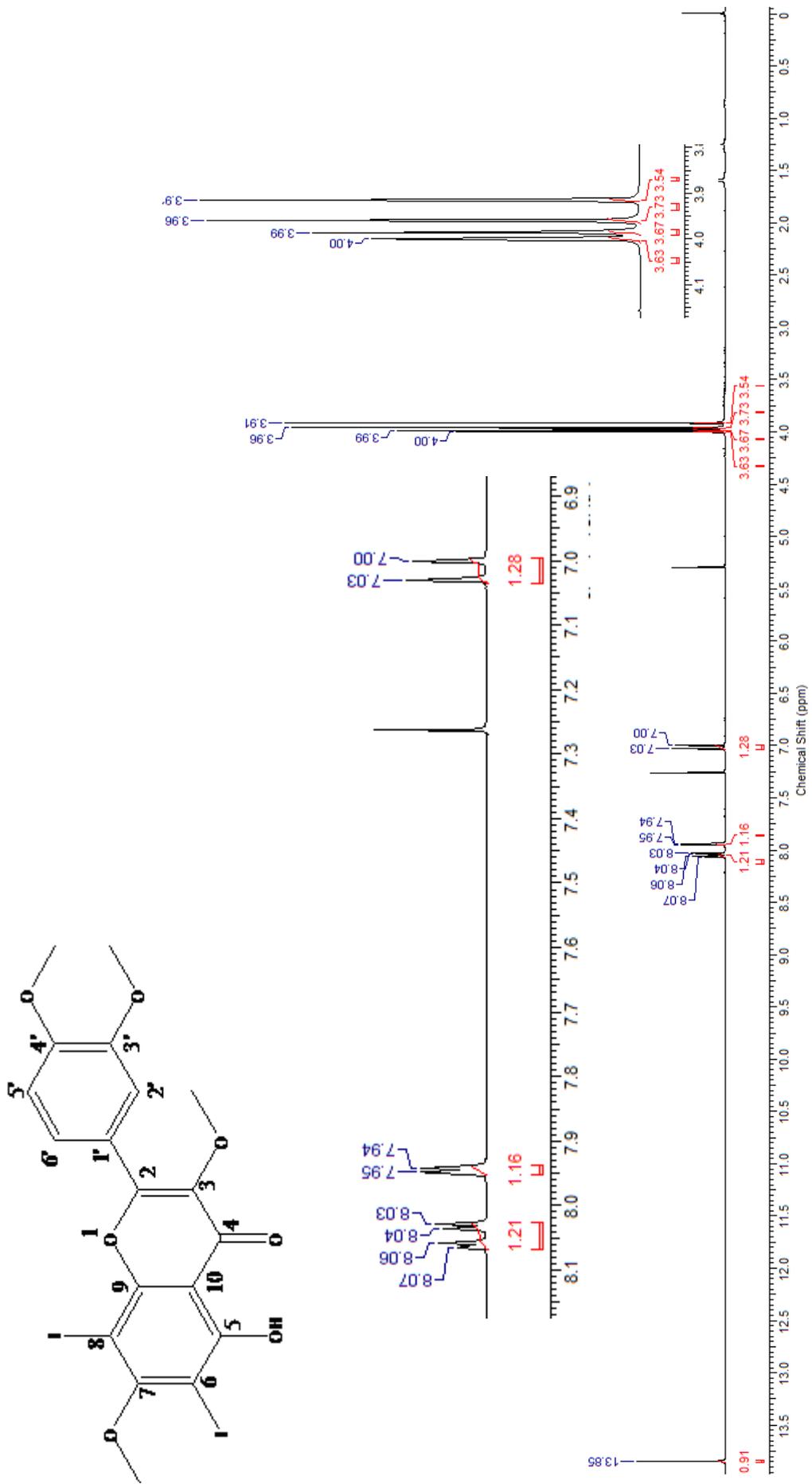


Figura 29: Espectro de RMN ^1H do composto **52** (CDCl_3 , 300 MHz).

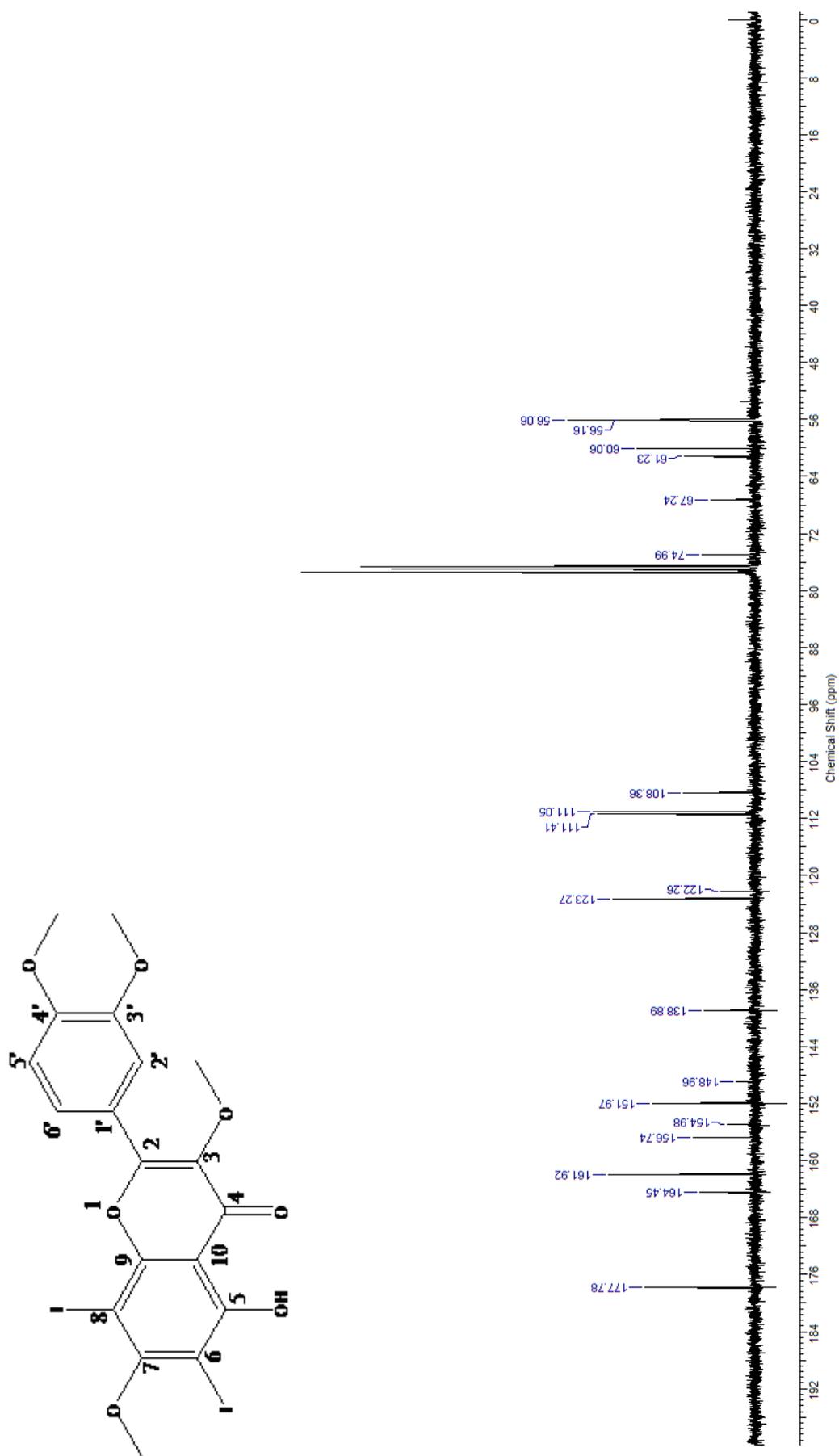


Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C do composto **52** (CDCl_3 , 75 MHz).

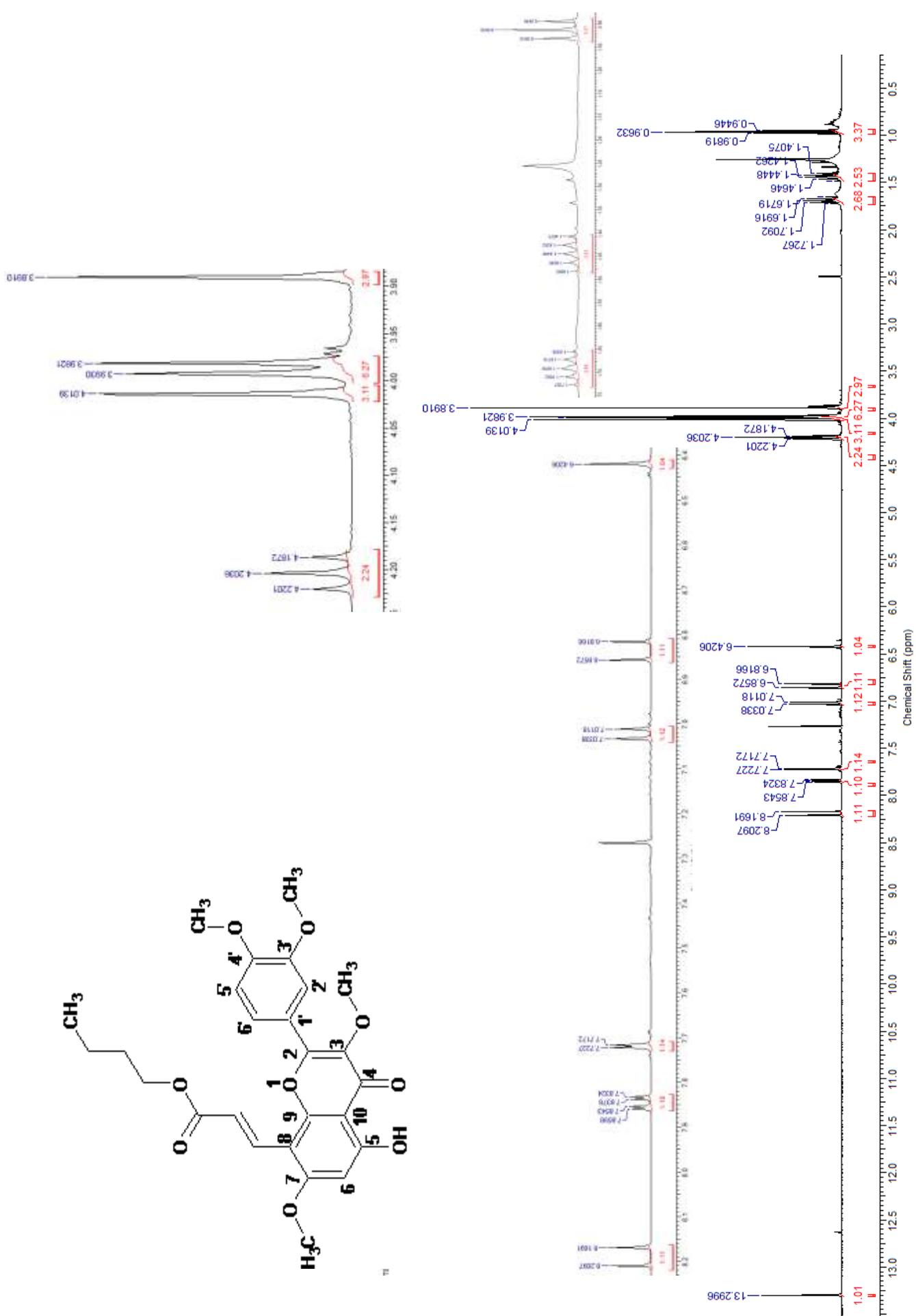


Figura 31: Espectro de RMN ¹H do composto **59** (CDCl₃, 400 MHz).

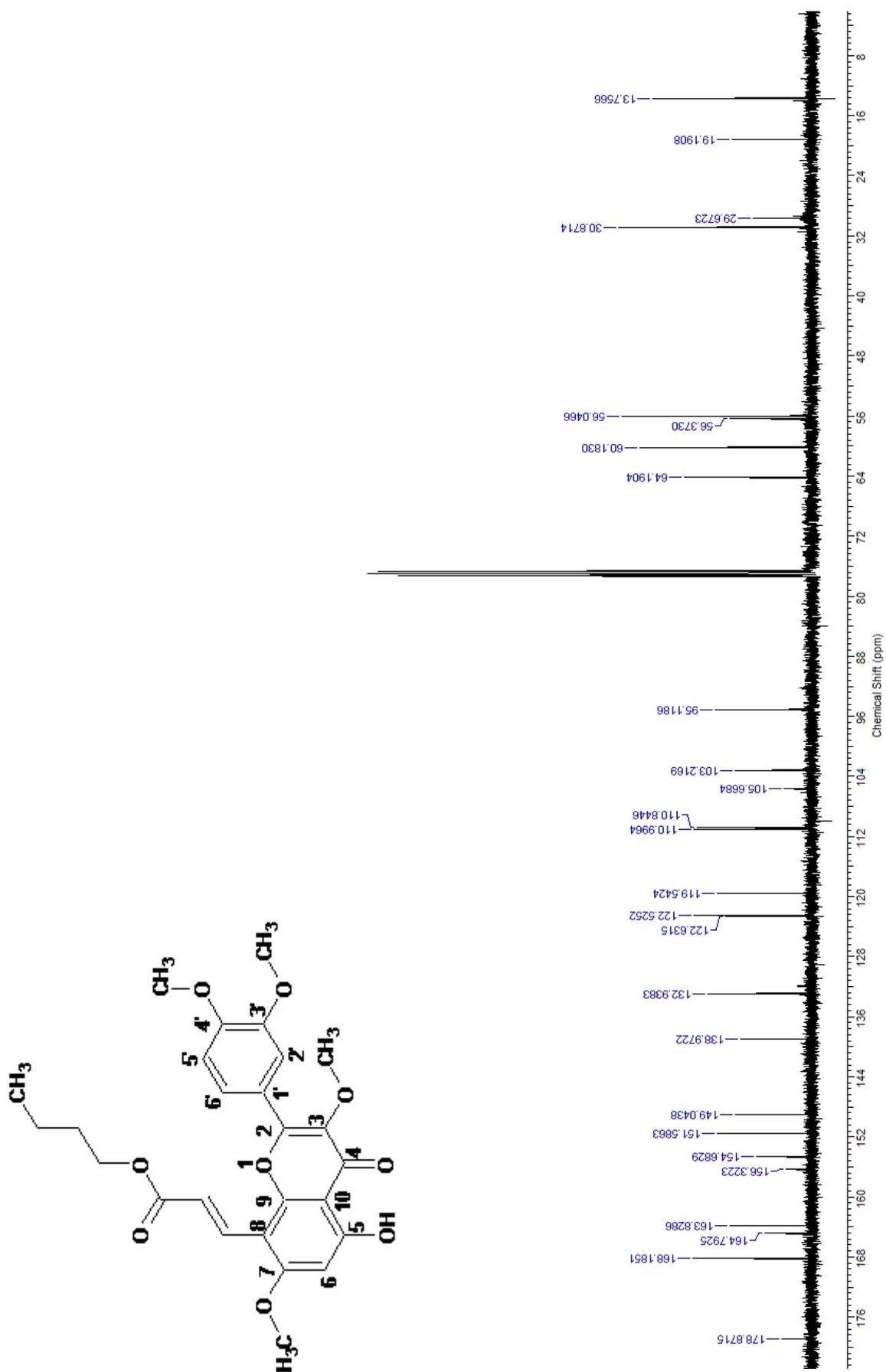


Figura 32: Espectro de RMN ¹³C do composto **59** (CDCl₃, 100 MHz).

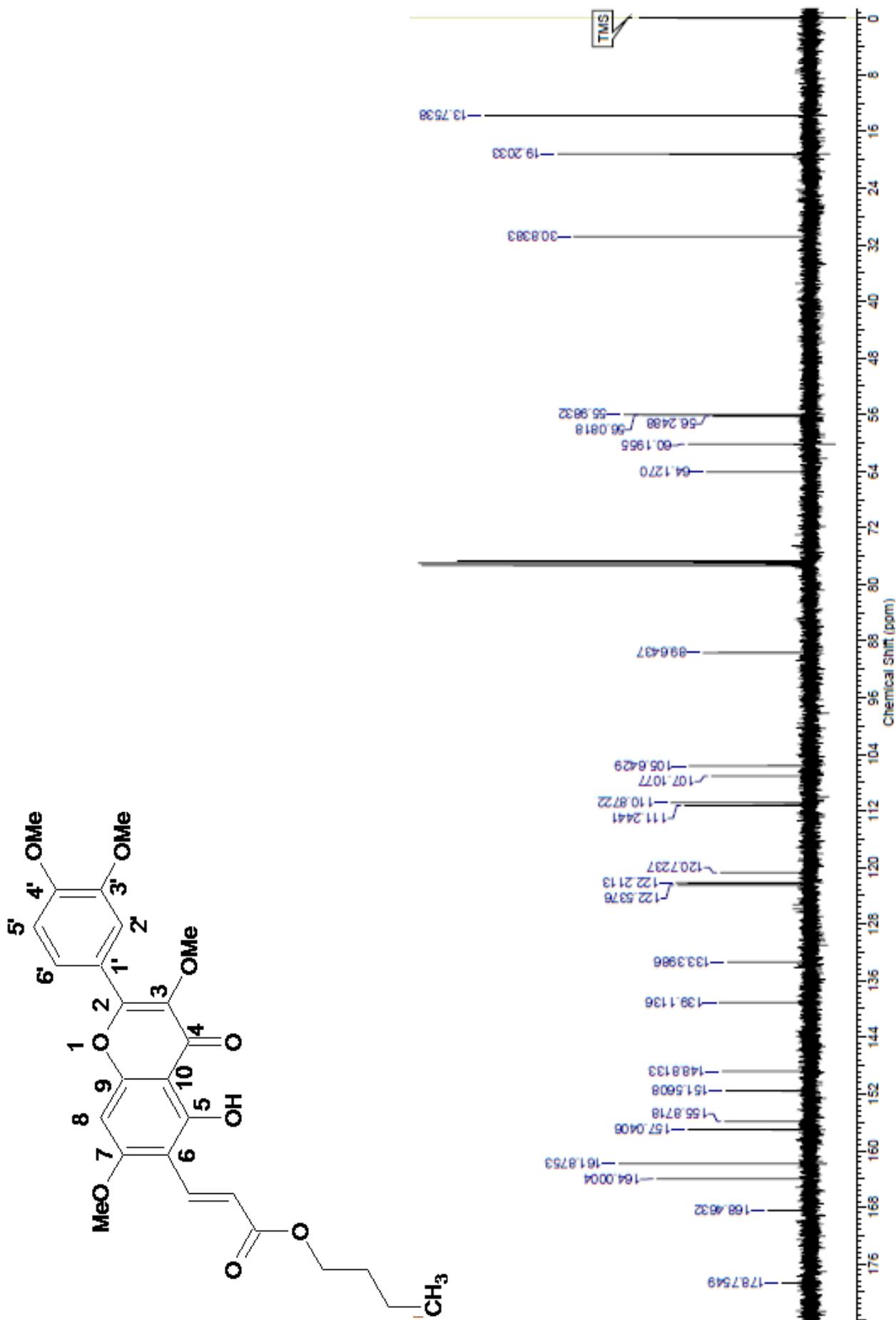


Figura 34: Espectro de RMN ¹³C do composto **60** (CDCl₃, 100 MHz).

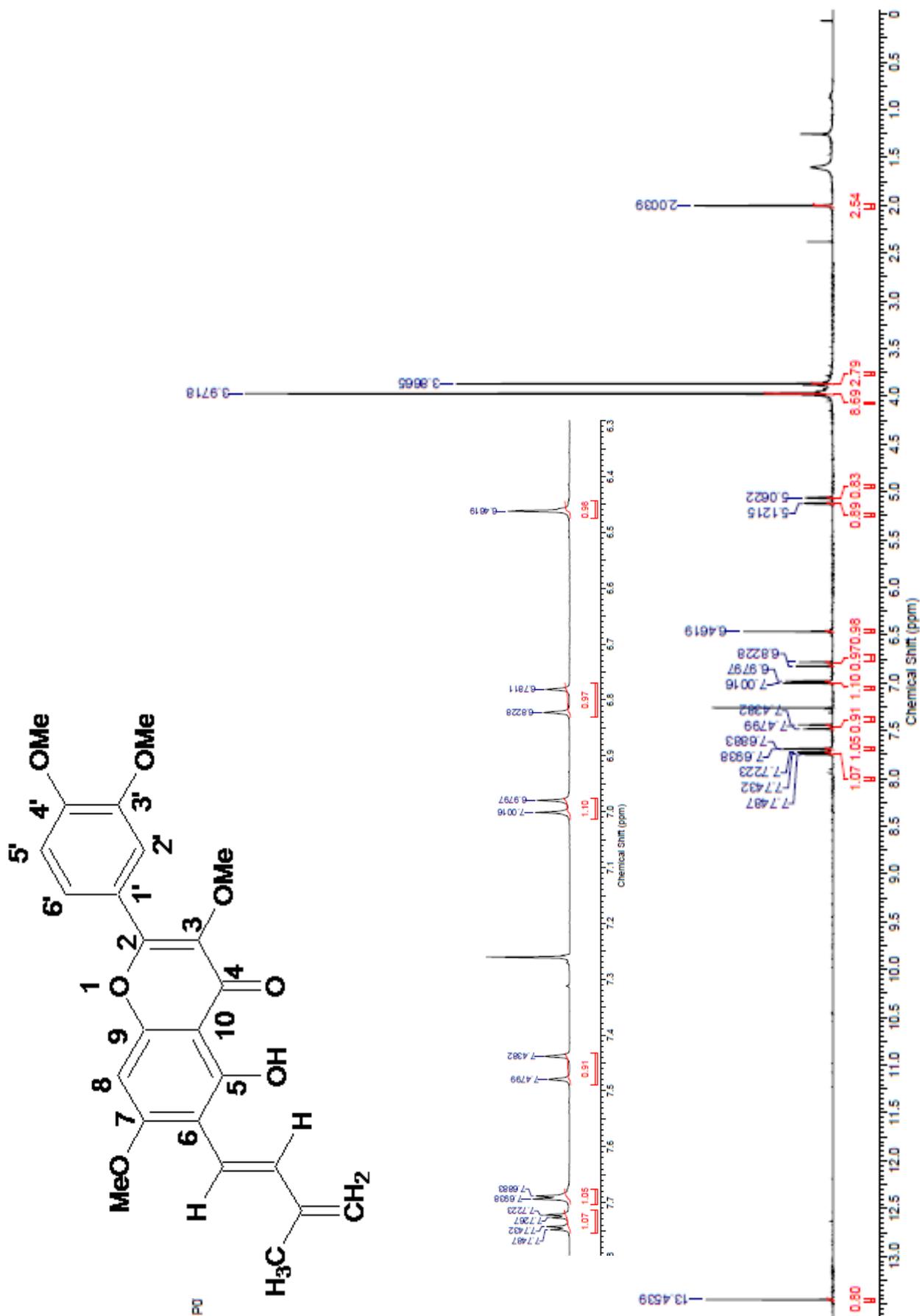


Figura 35: Espectro de RMN ¹H do composto **61** (CDCl₃, 400 MHz).

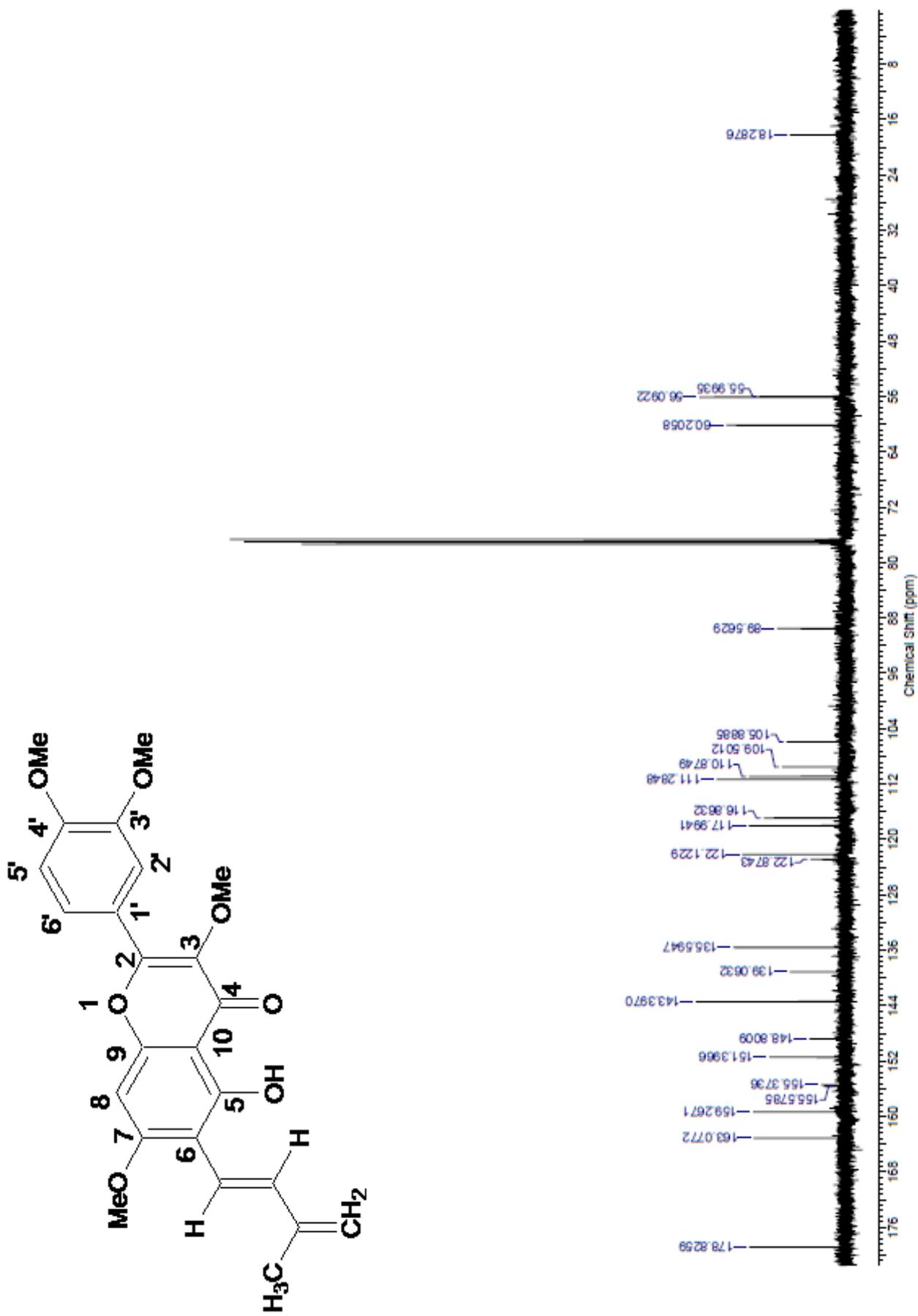


Figura 36: Espectro de RMN ¹³C do composto **61** (CDCl₃, 100 MHz).

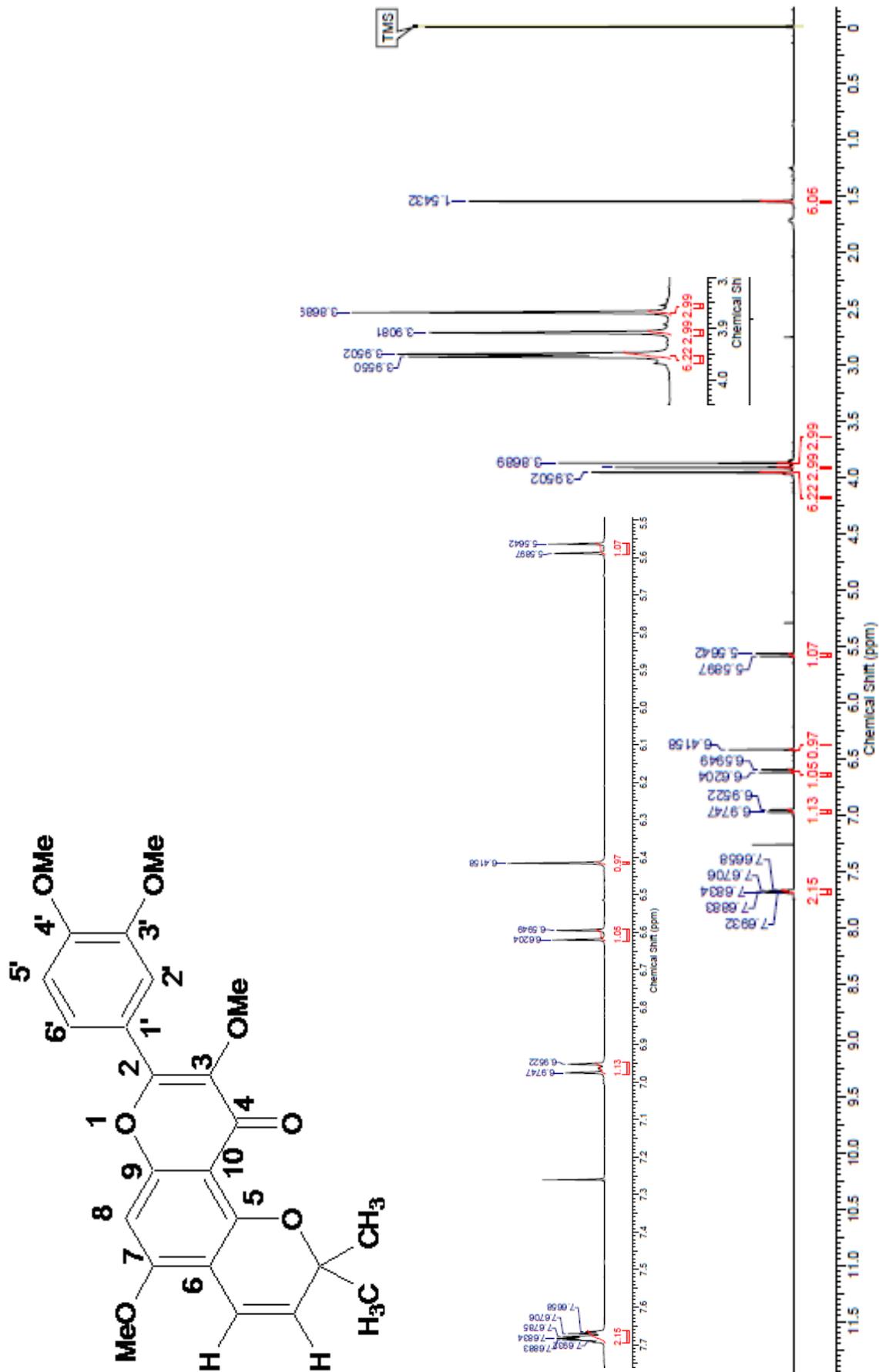


Figura 37: Espectro de RMN ^1H do composto **62** (CDCl_3 , 400 MHz).

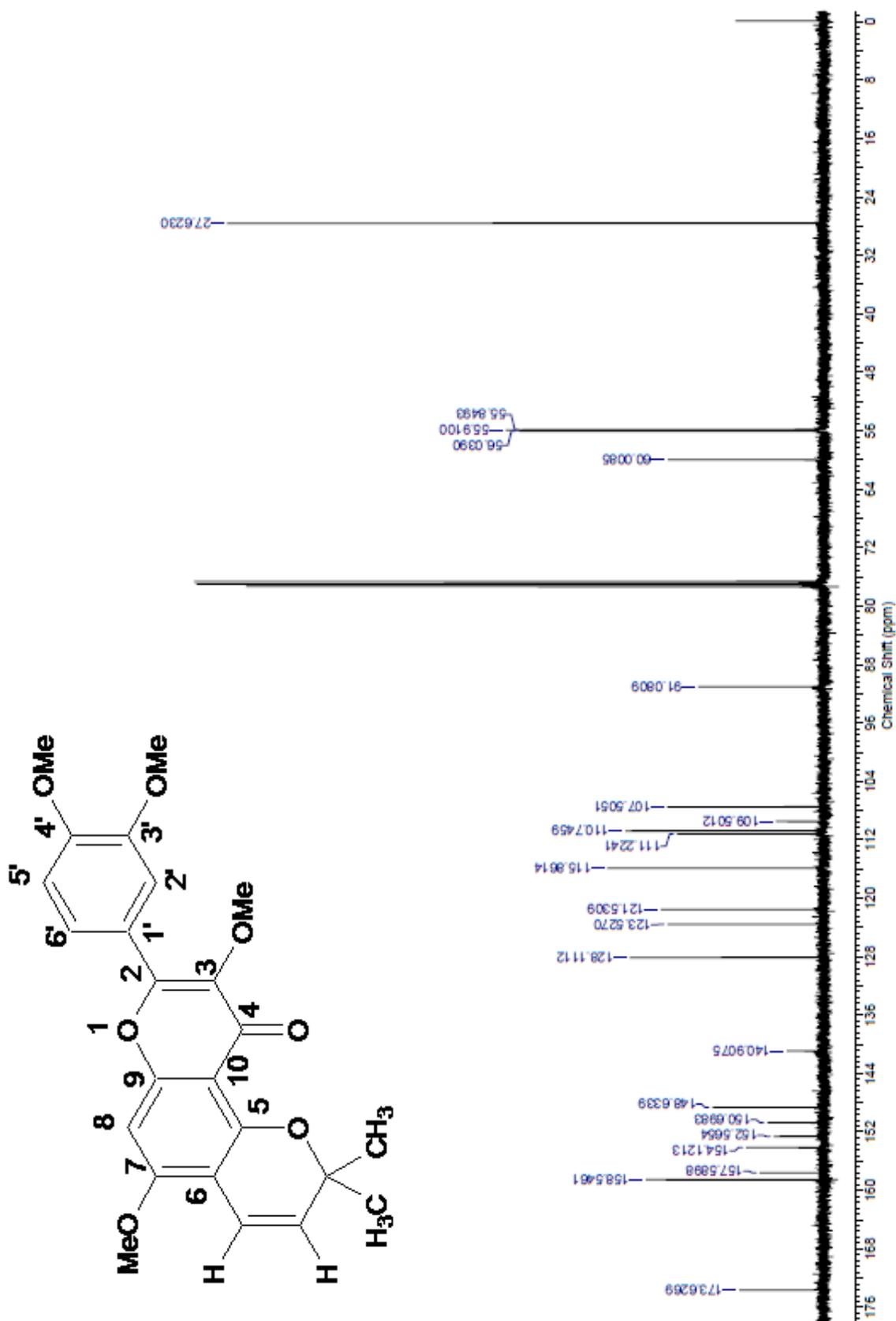


Figura 38: Espectro de RMN ¹³C do composto **62** (CDCl₃, 100 MHz).

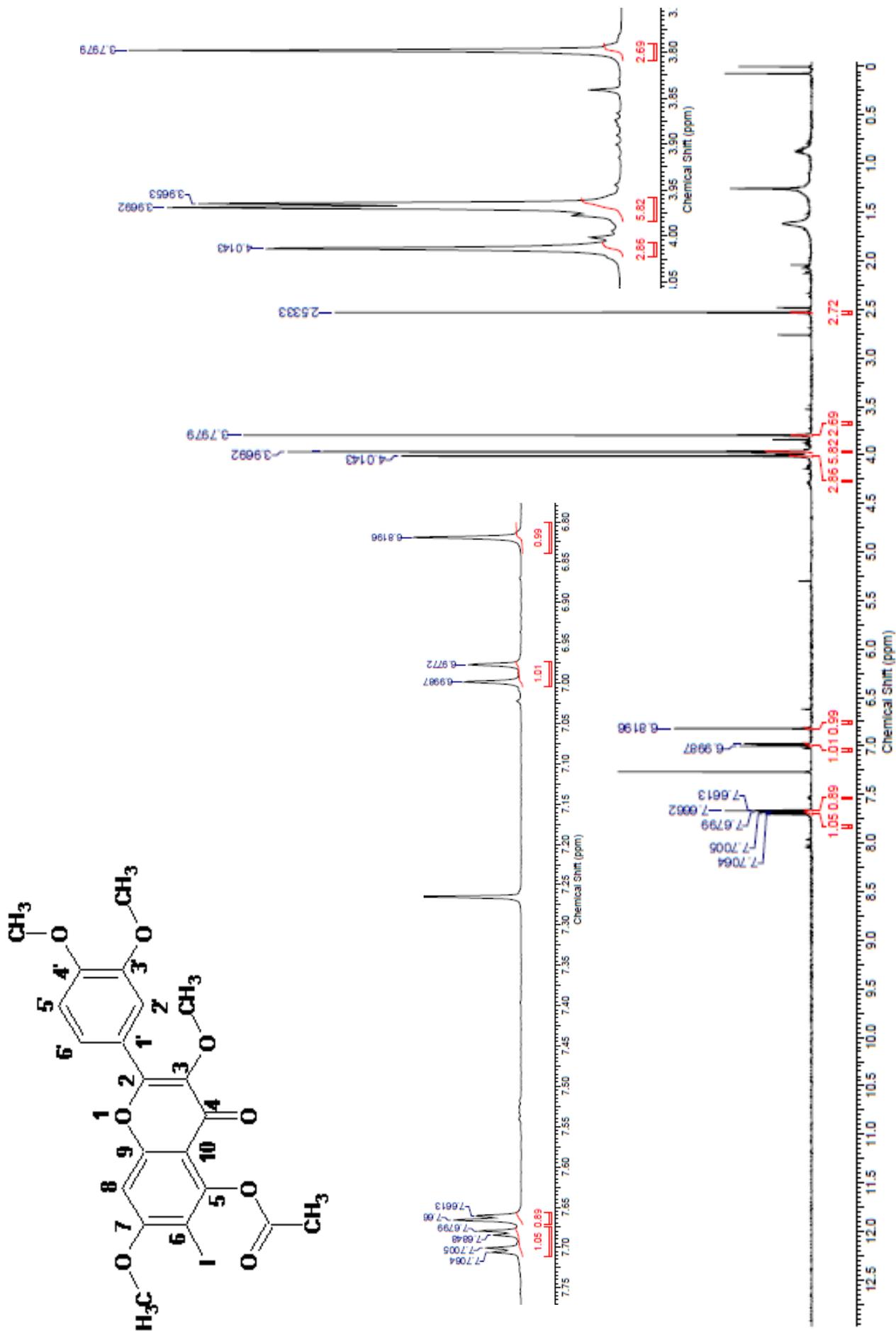


Figura 39: Espectro de RMN ^1H do composto **63** (CDCl_3 , 400 MHz).

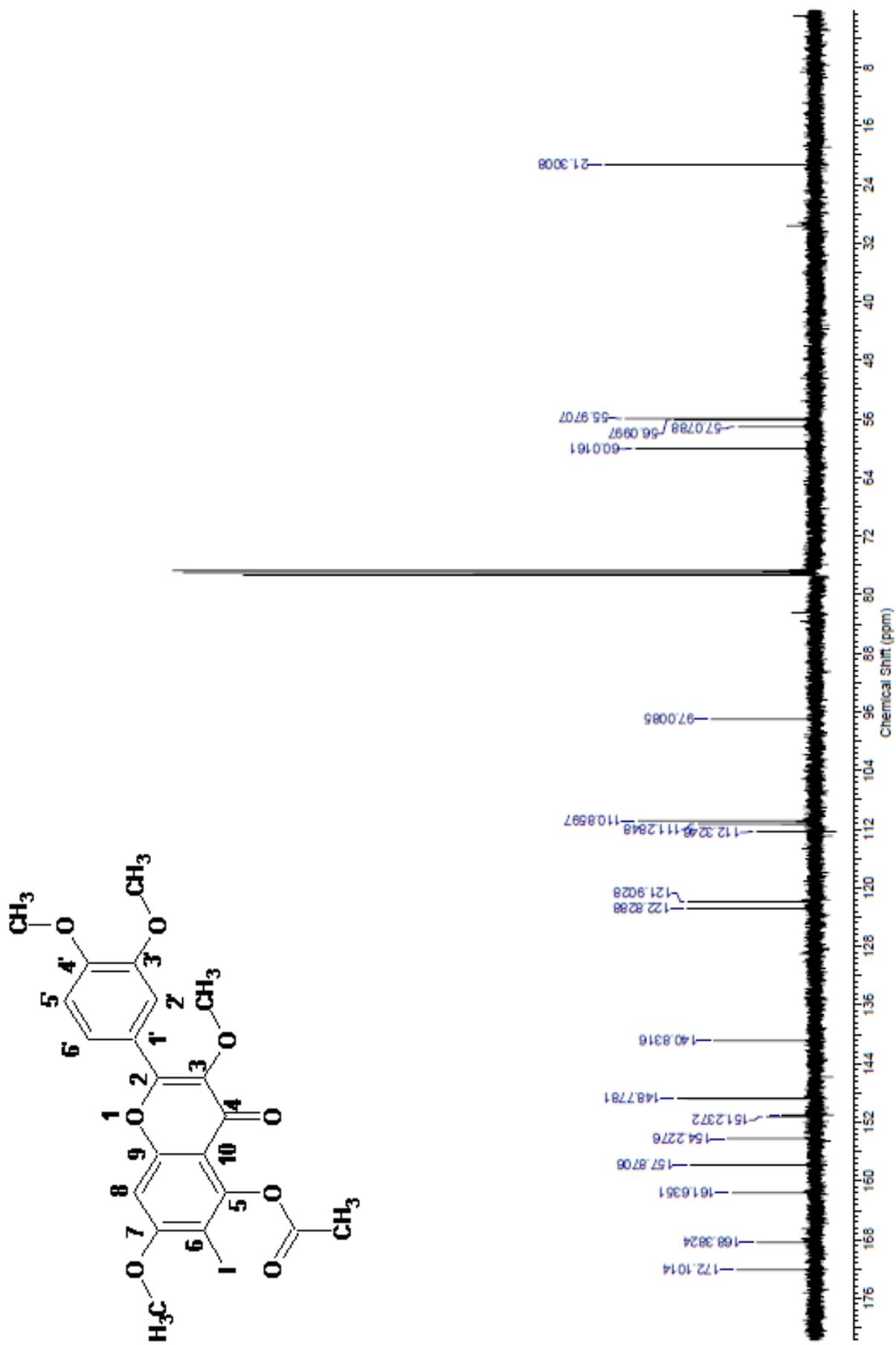


Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C do composto **63** (CDCl_3 , 100 MHz).

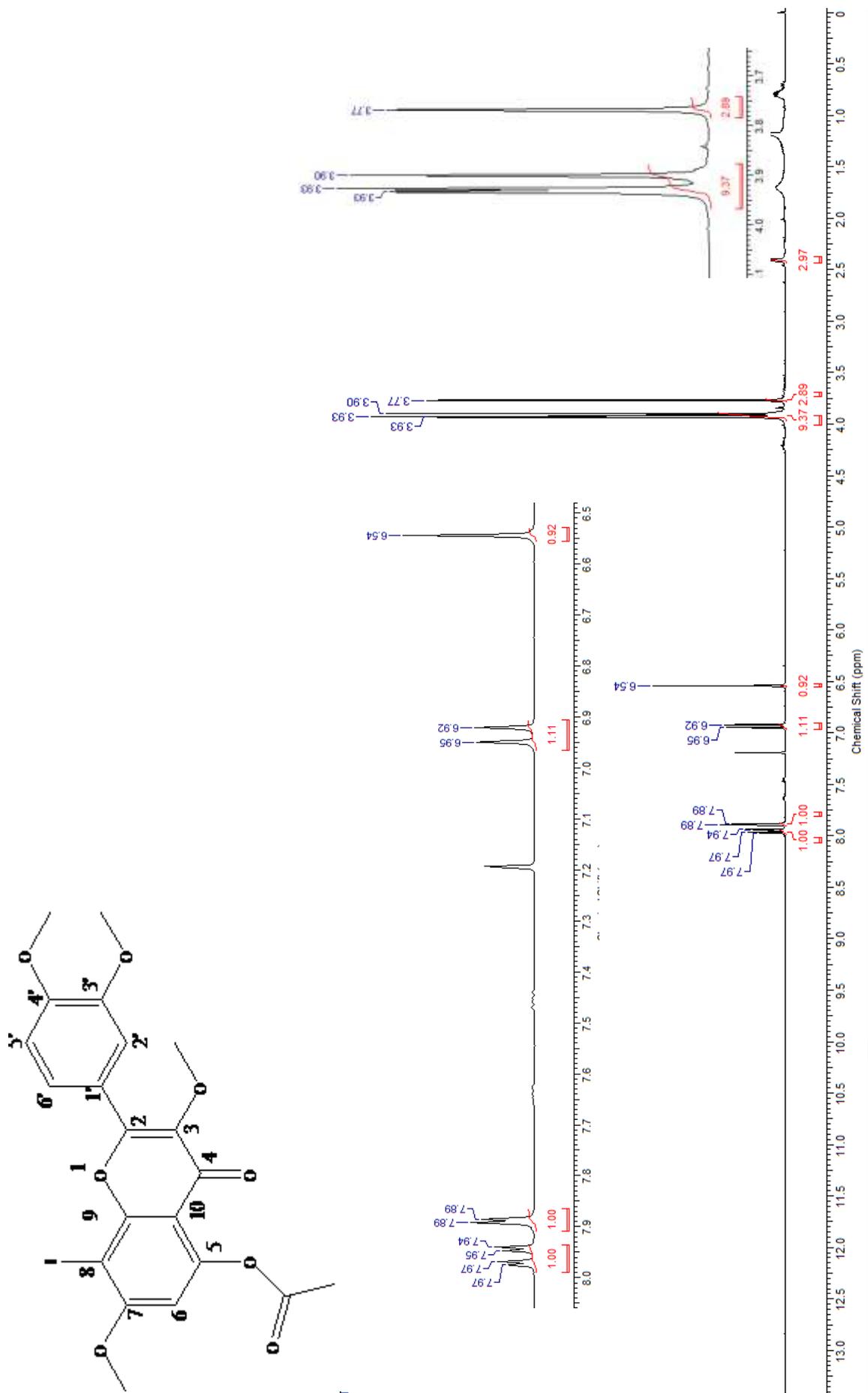


Figura 41: Espectro de RMN ^1H do composto **64** (CDCl_3 , 300 MHz).

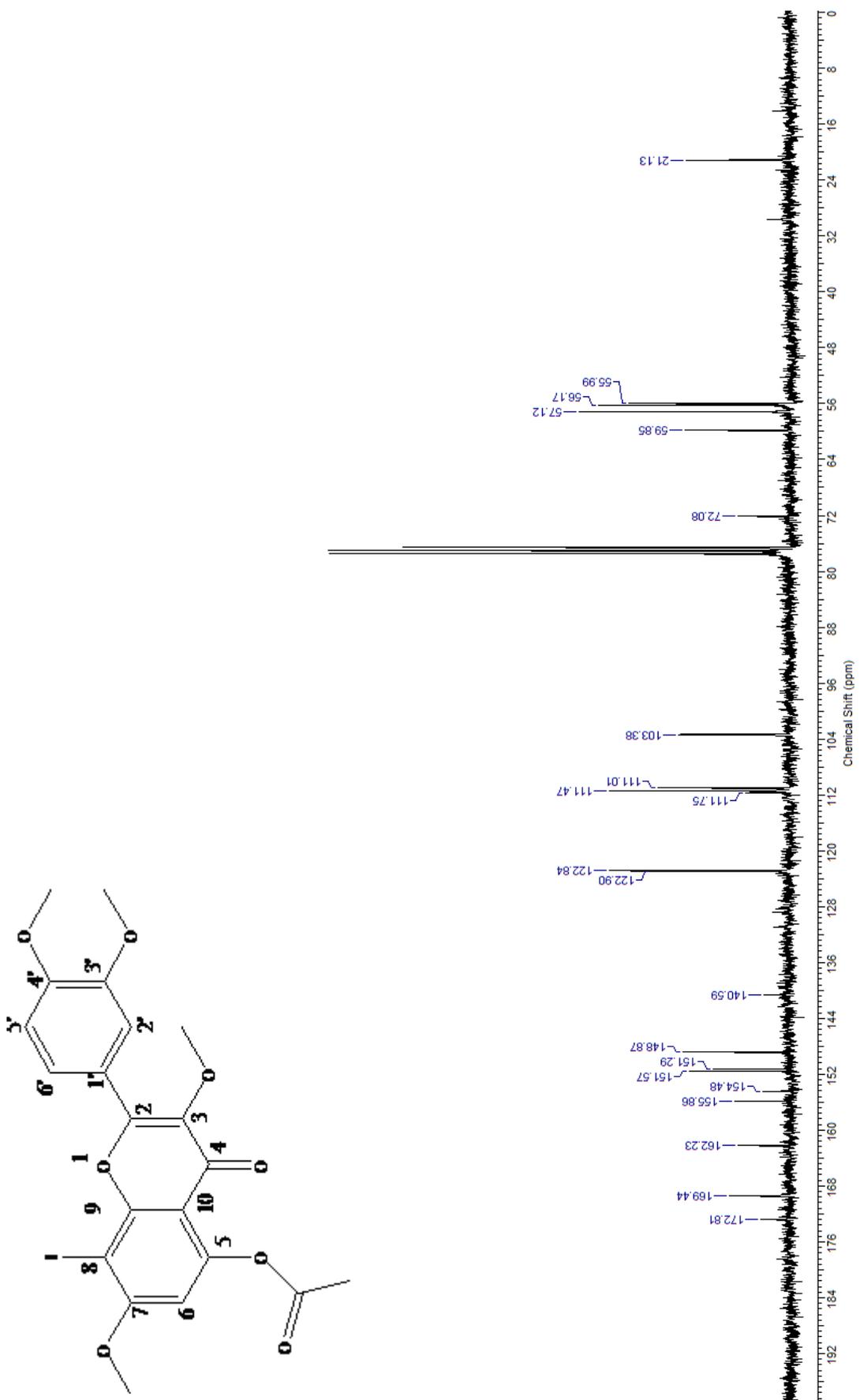


Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C do composto **64** (CDCl_3 , 75 MHz).

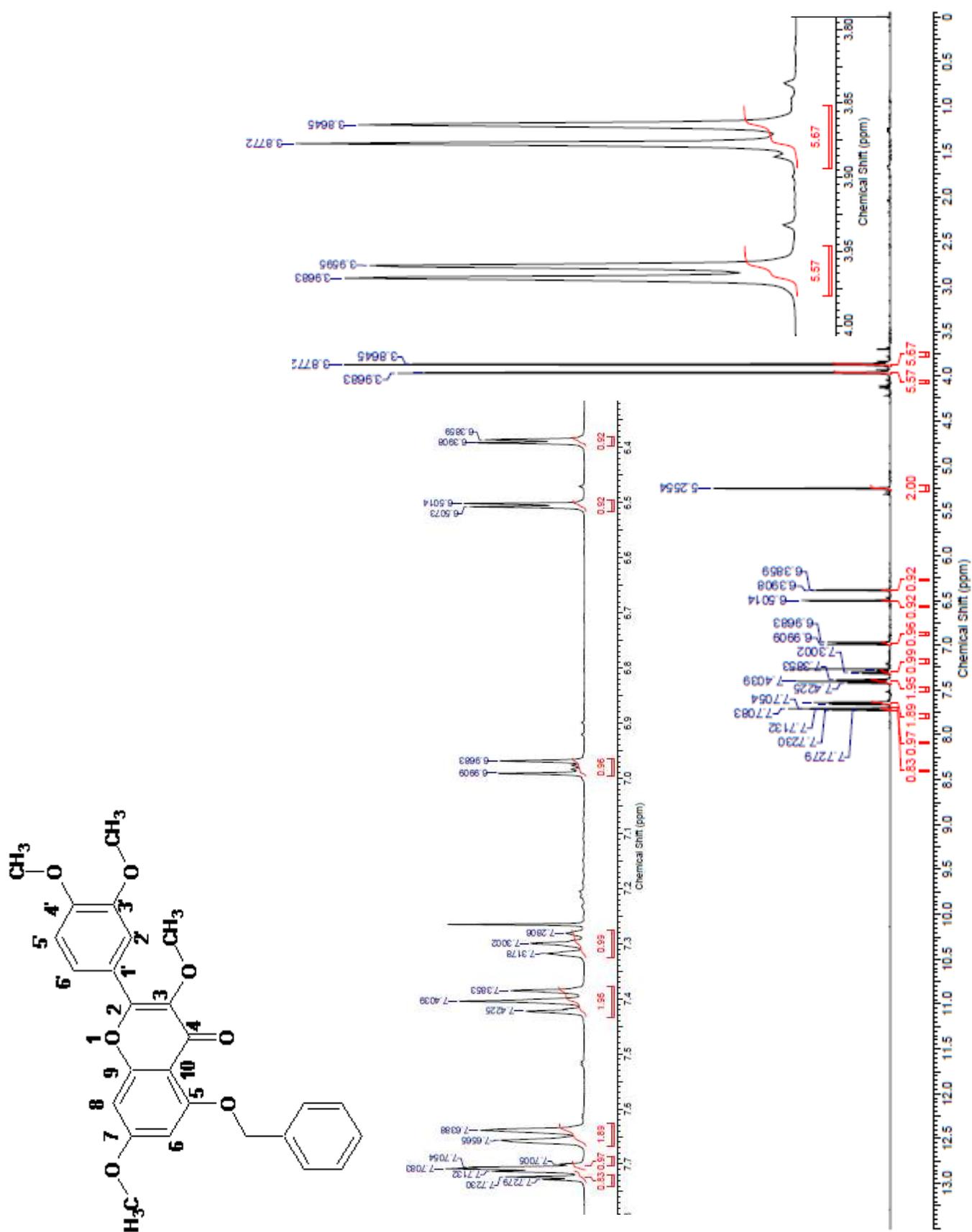


Figura 43: Espectro de RMN ^1H do composto **65** (CDCl_3 , 400 MHz).

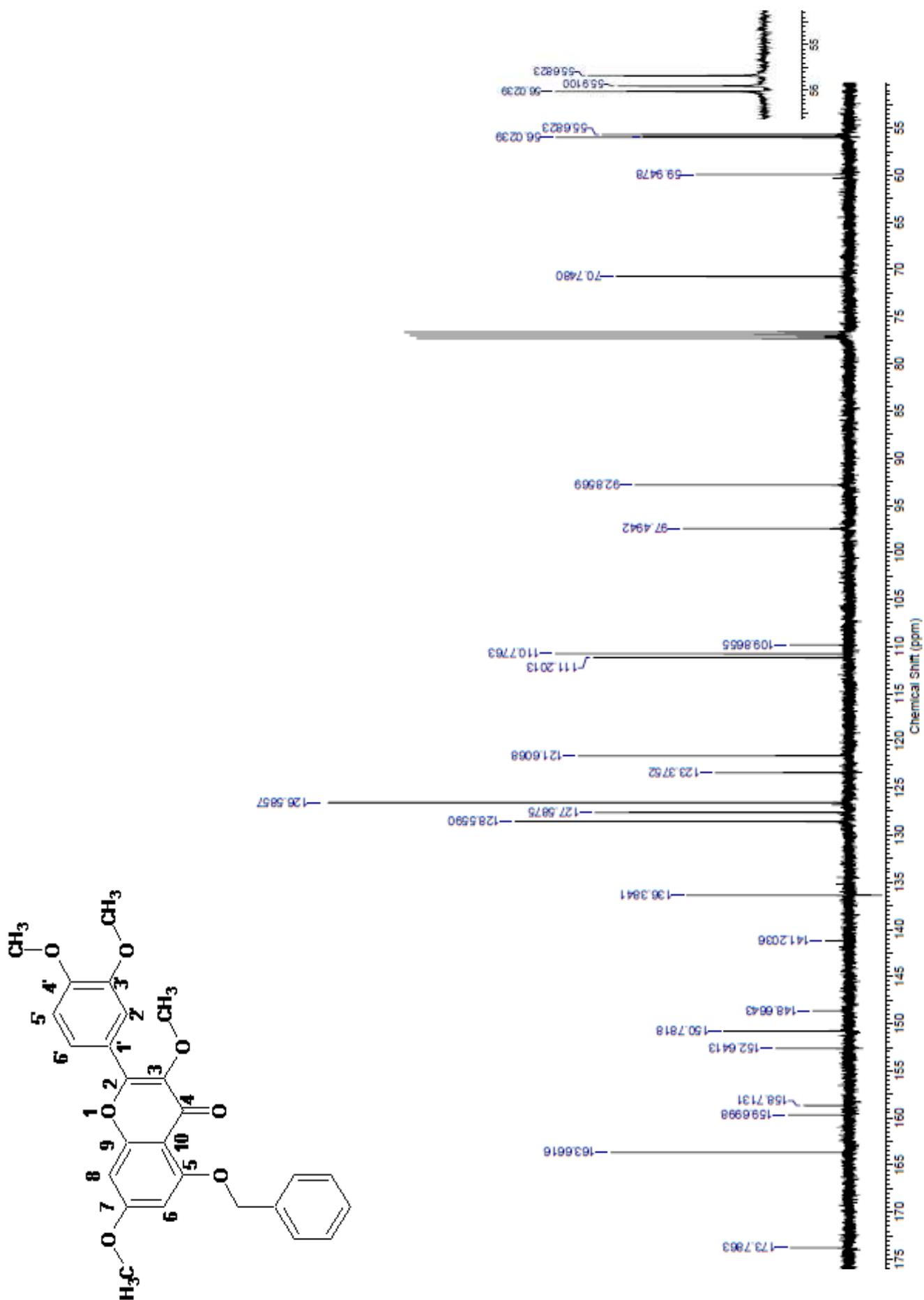


Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C do composto **65** (CDCl₃, 100 MHz).

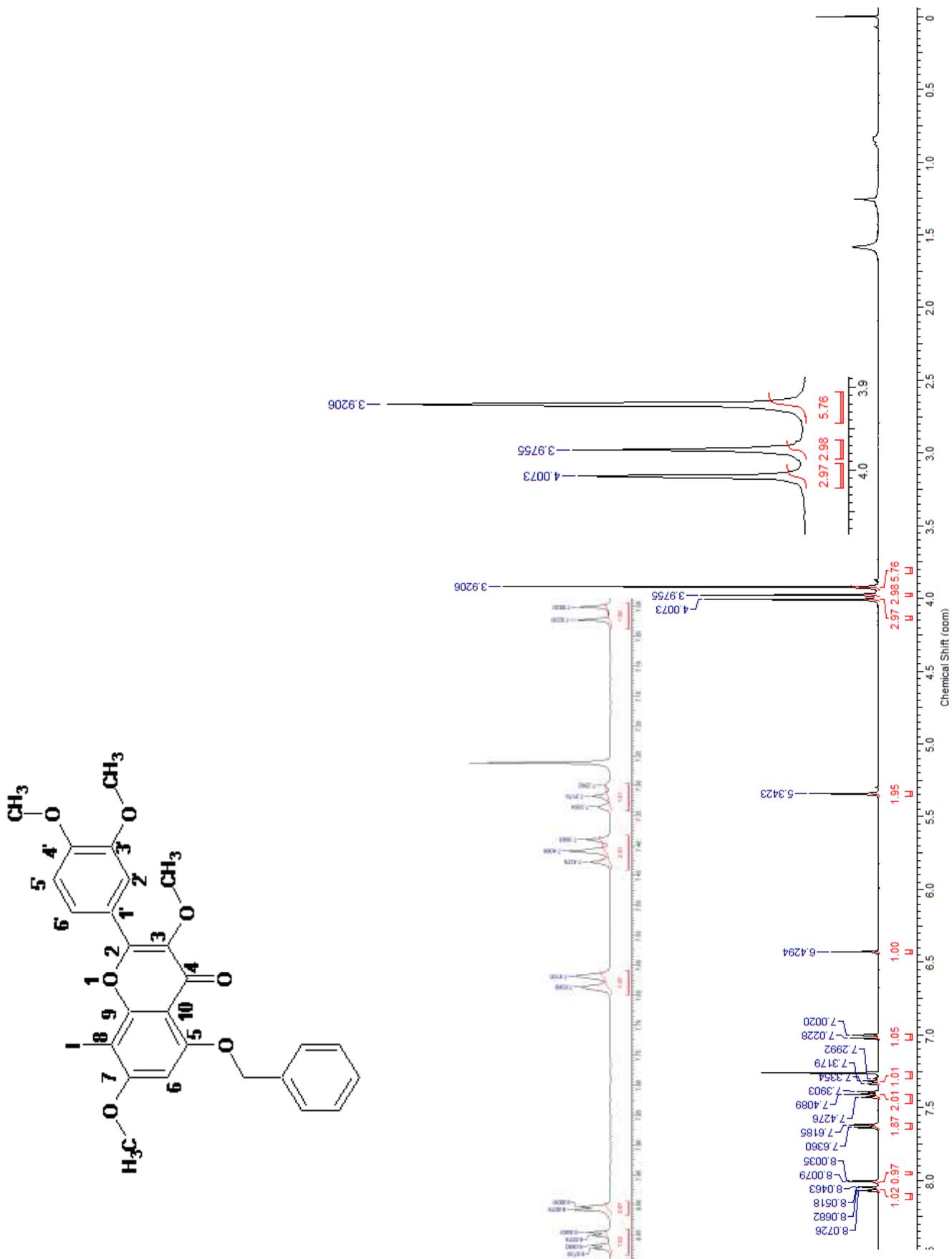


Figura 45: Espectro de RMN ^1H do composto **66** (CDCl₃, 400 MHz).

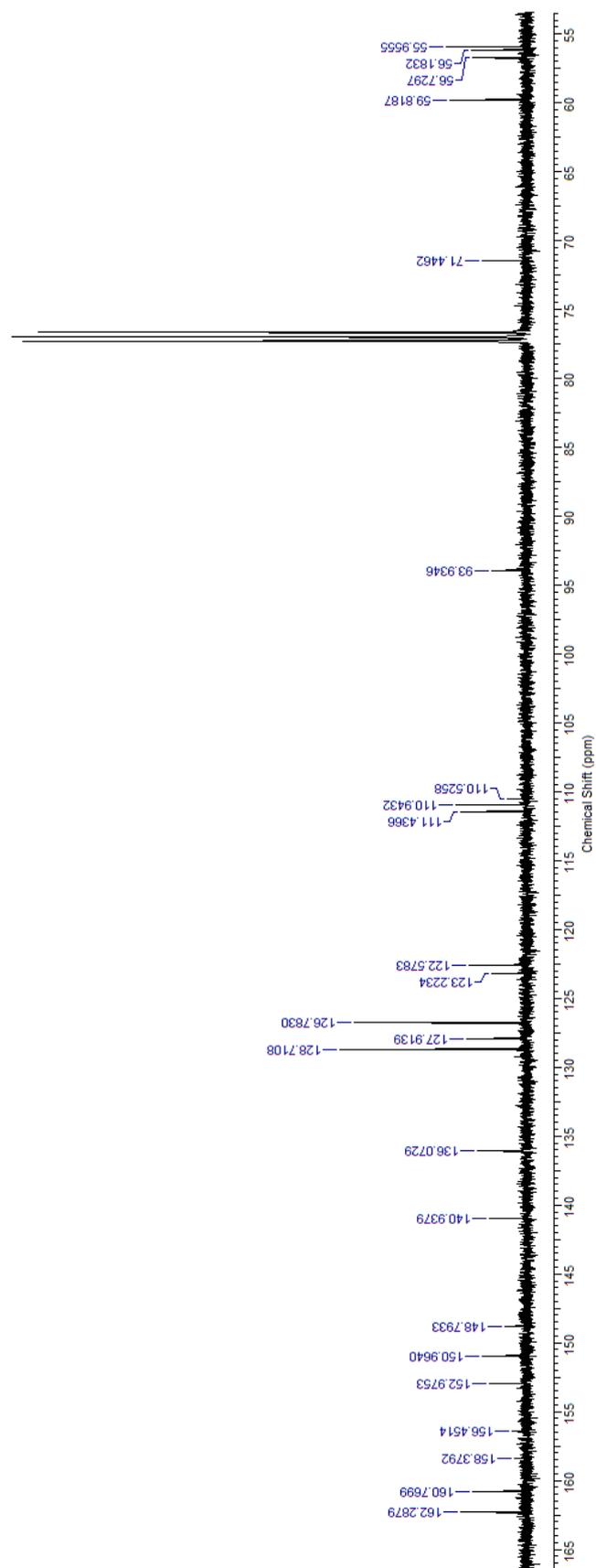
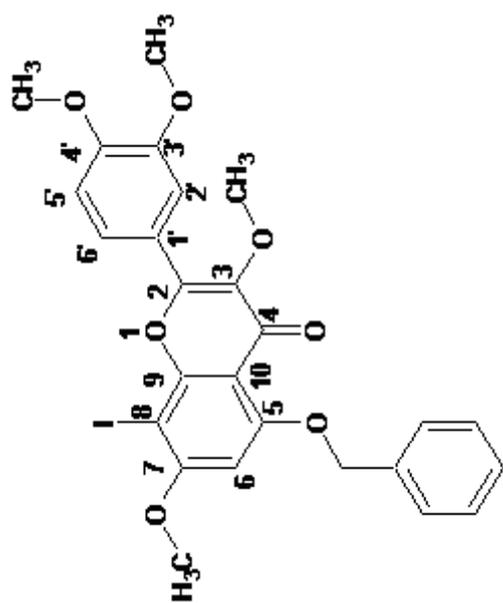


Figura 46: Espectro de RMN ¹³C do composto **66** (CDCl₃, 100 MHz).

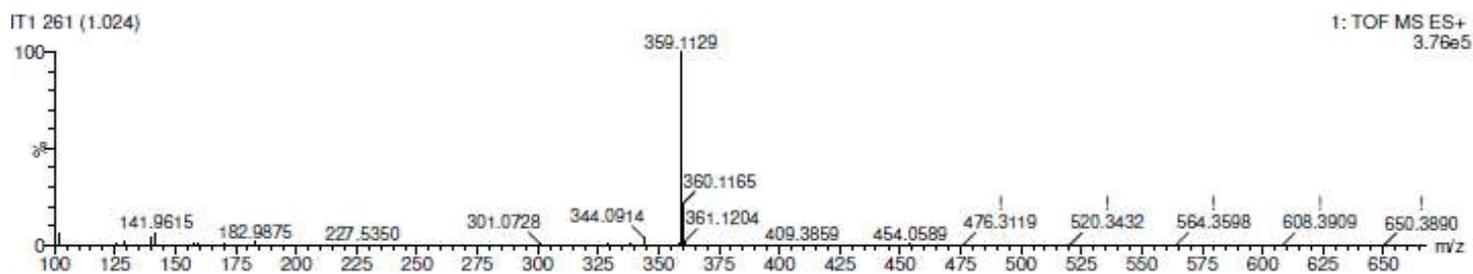


Figura 47: Espectros de EM-ES do composto **7**.

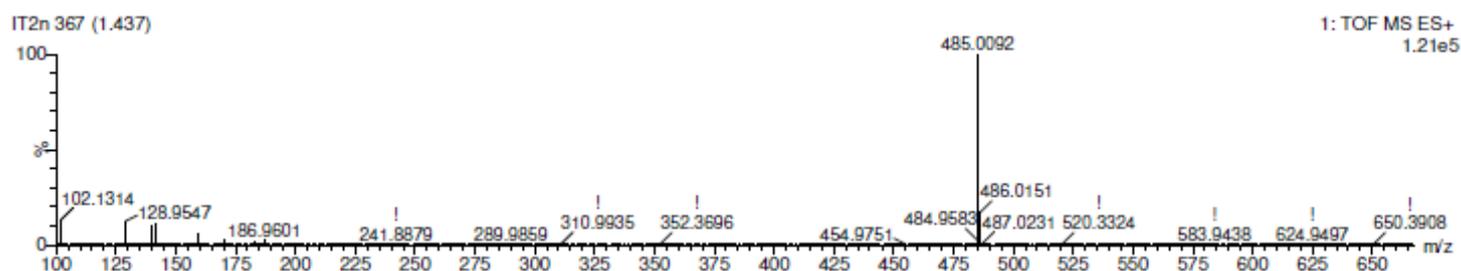


Figura 48: Espectros de EM-ES do composto **8**.

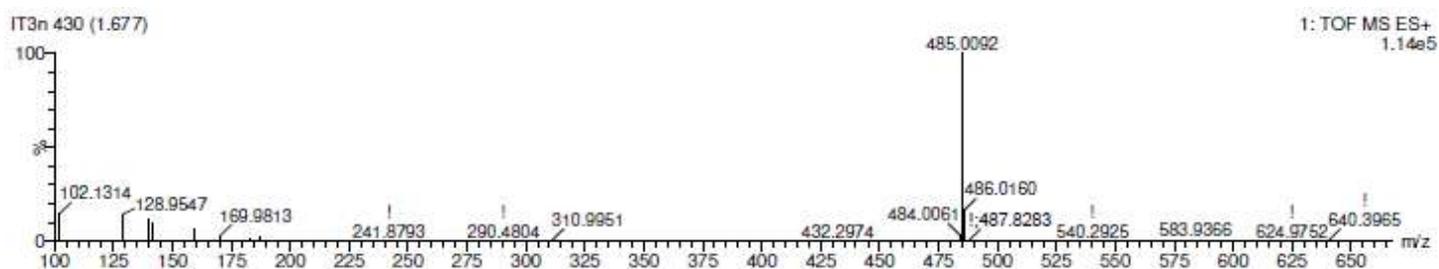


Figura 49: Espectros de EM-ES do composto **9**.

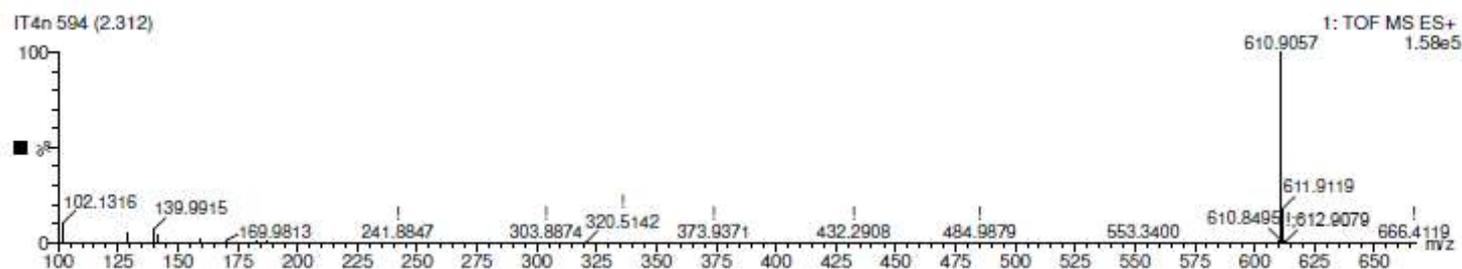


Figura 50: Espectros de EM-ES do composto **52**.

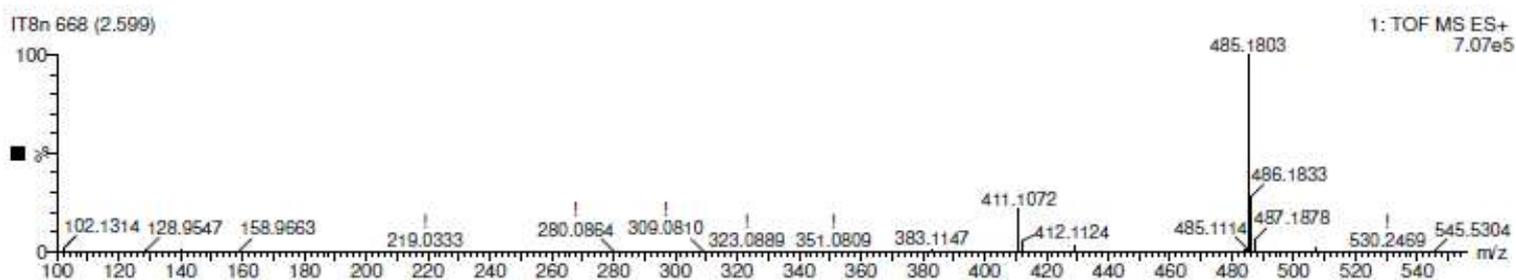


Figura 51: Espectros de EM-ES do composto **59**.

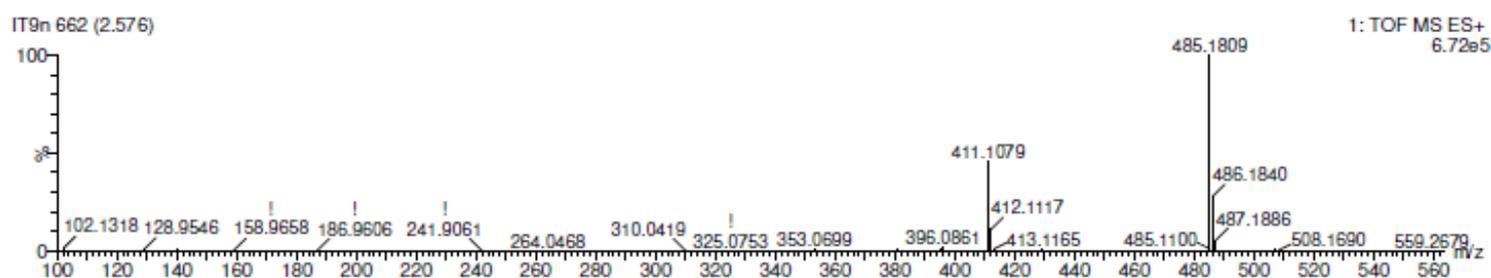


Figura 52: Espectros de EM-ES do composto **60**.

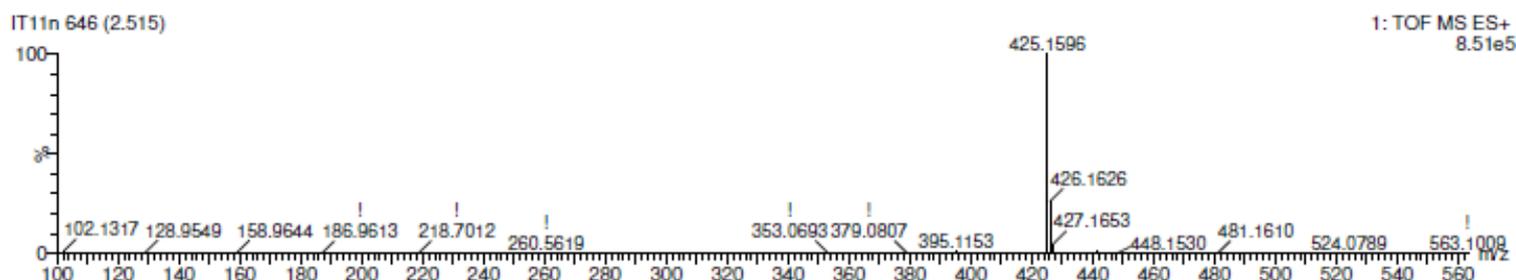


Figura 53: Espectros de EM-ES do composto **61**.

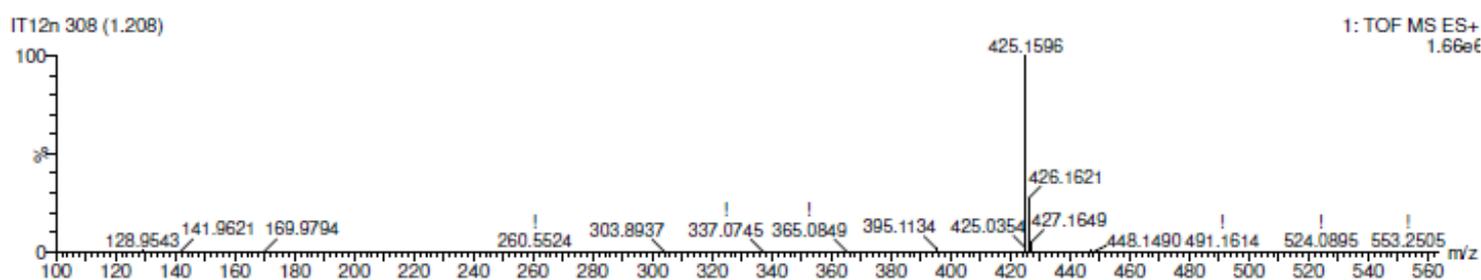


Figura 54: Espectros de EM-ES do composto **62**.

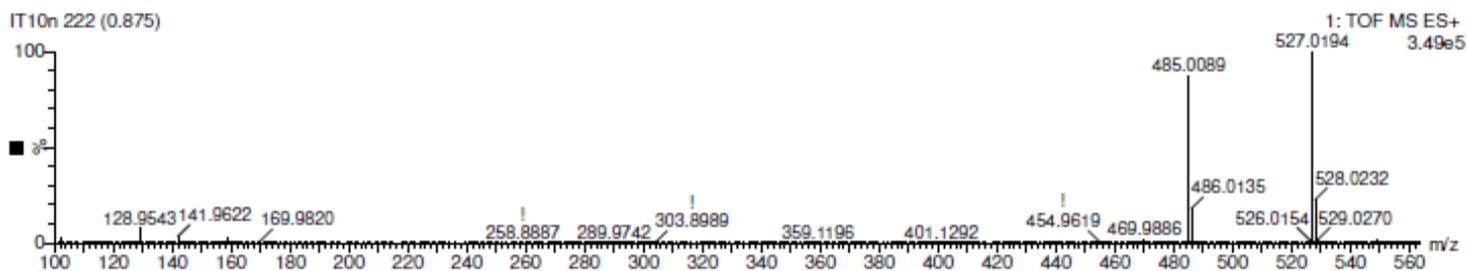


Figura 55: Espectros de EM-ES do composto **63**.

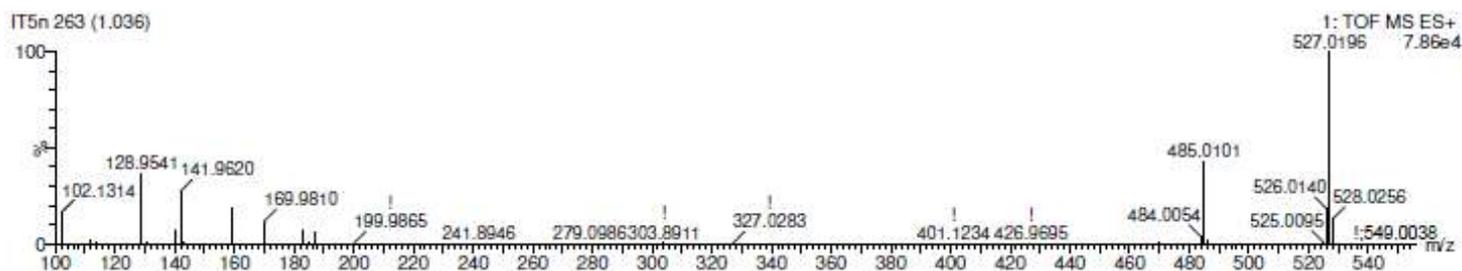


Figura 56: Espectros de EM-ES do composto **64**.

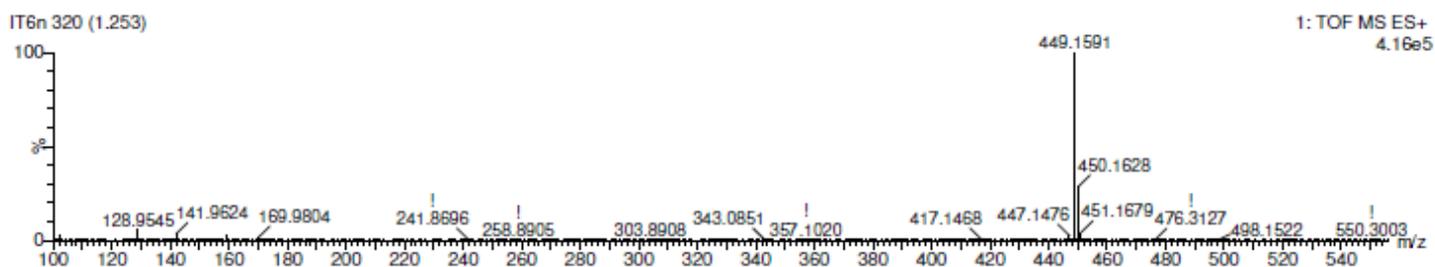


Figura 57: Espectros de EM-ES do composto **65**.

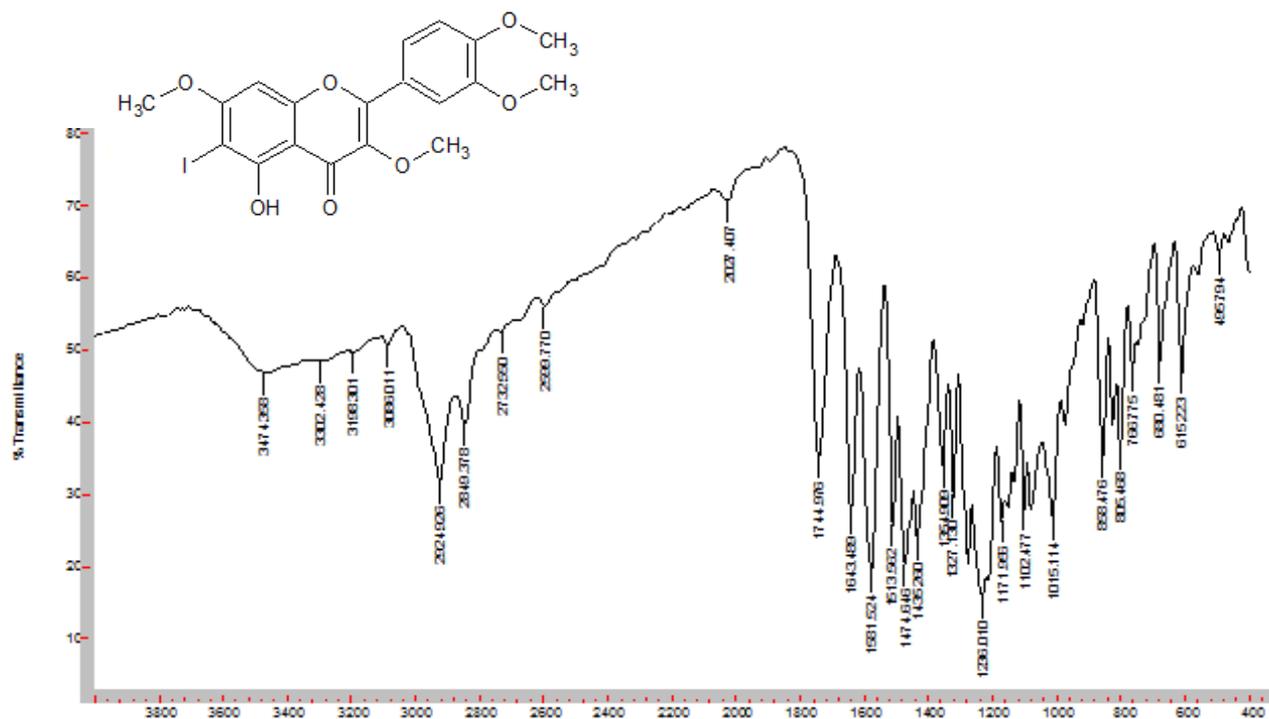


Figura 58: Espectro de IV (KBr) de 6-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (8).

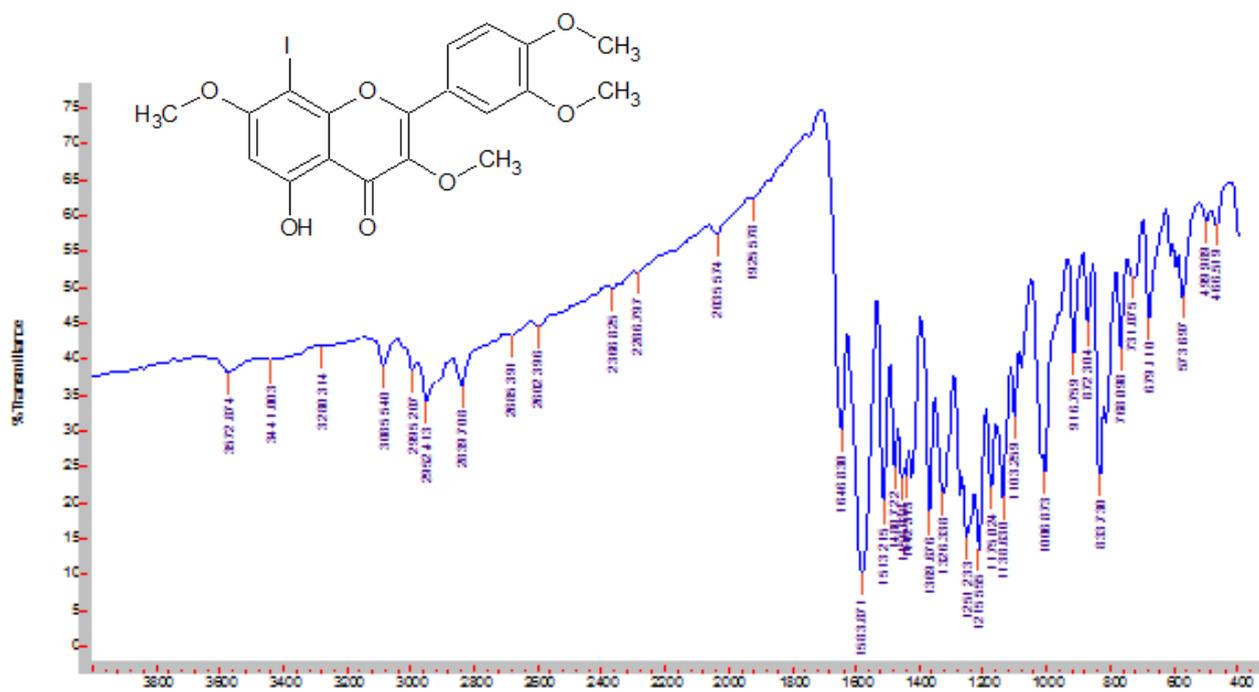


Figura 59: Espectro de IV (KBr) de 8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-quercetina (9).

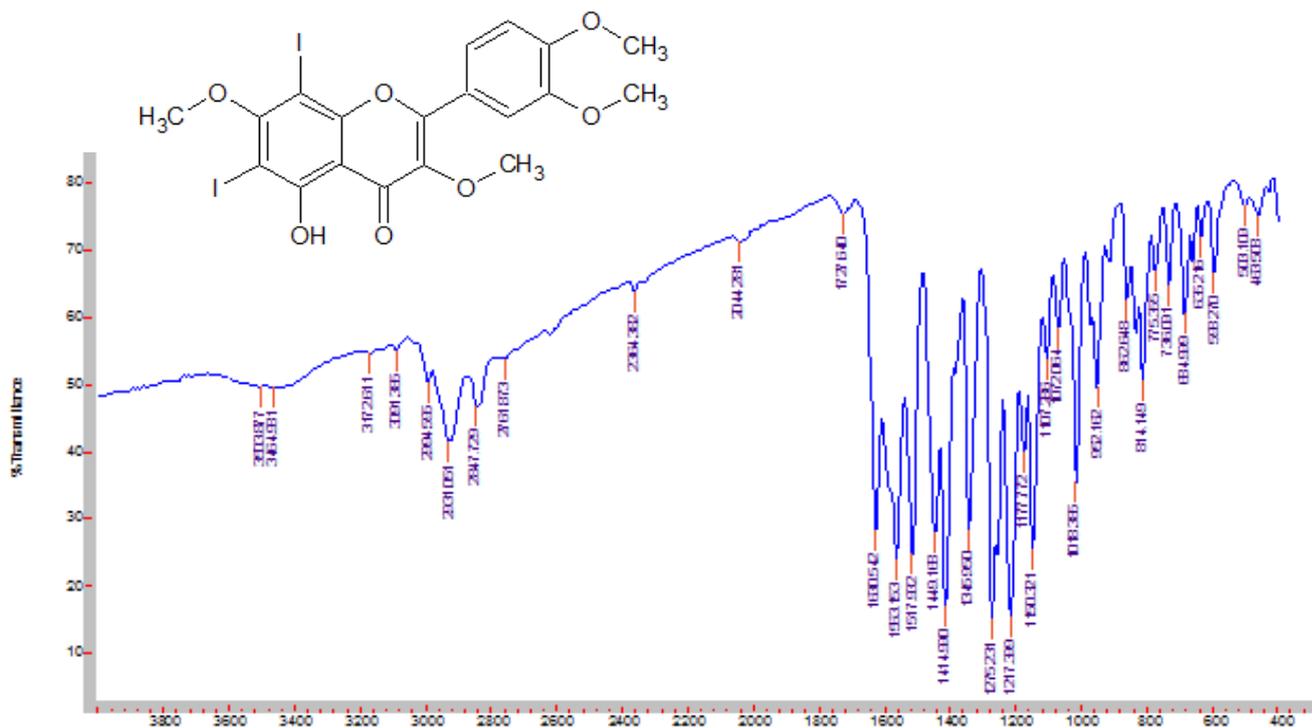


Figura 60: Espectro de IV (KBr) de 6,8-di-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-queretina (52).

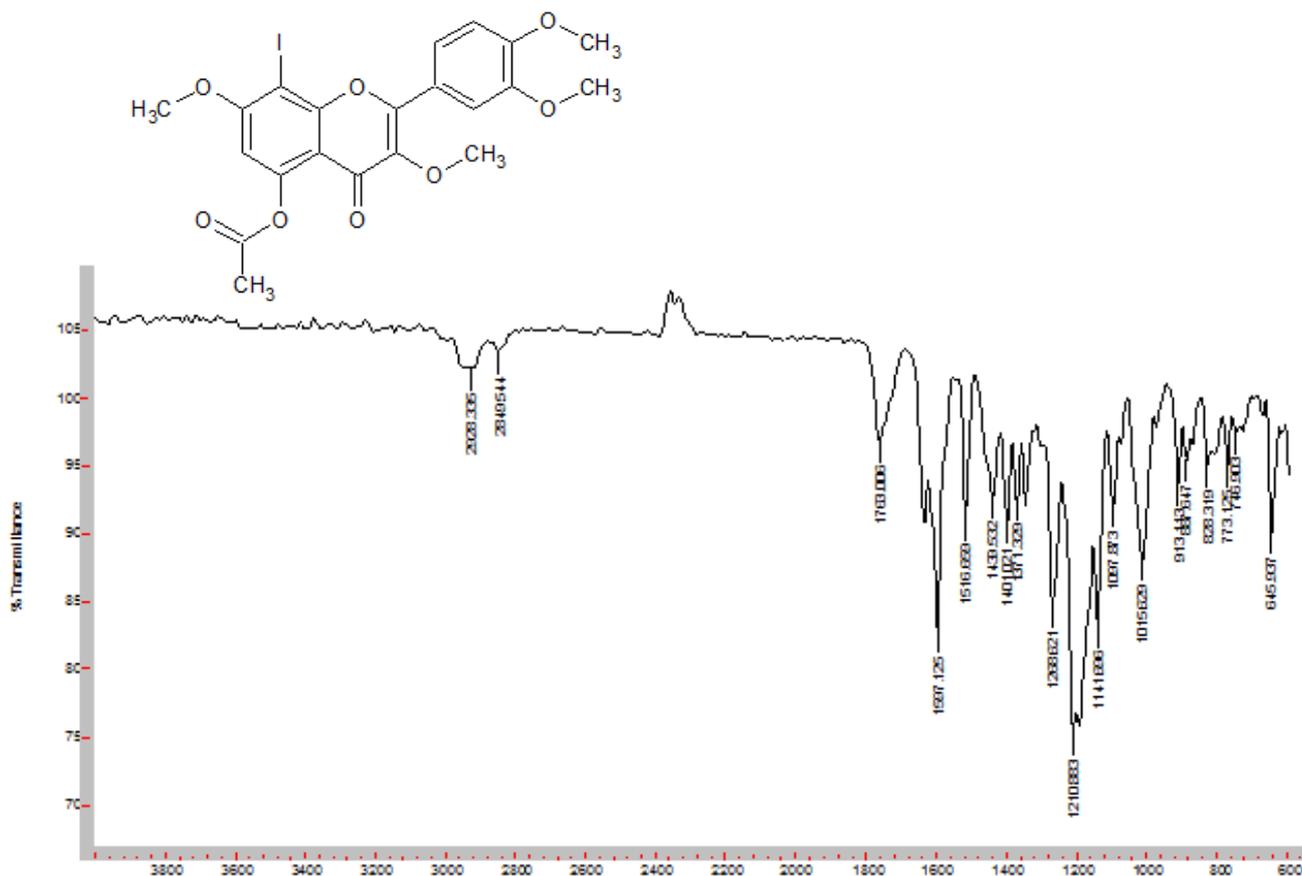


Figura 61: Espectro de IV (ATR) de 5-acetil-8-iodo-3,7,3',4'-tetrametoxi-queretina (64).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahmad, A., Kaleem, M., Ahmed, Z., & Shafiq, H. (2015). Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism of action against microbial and viral infections-A review. *Food Research International*, 77, 221–235.
2. Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*, 39(1), 301–312.
3. Beletskaya, I. P., & Kustov, L. M. (2010). Catalysis as an important tool of green chemistry. *Russian Chemical Reviews*, 79(6), 441–461.
4. Brocksom, Timothy J.; Alves, Leandro de C.; Wulf, Glaudeston D.; Deciderá, A. L. e O. (2010). O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos sp² e sp. *Química Nova Na Escola*, 32, 233–239.
5. Carvalho, M. G. D. E., Silva, V. C. D. A., & Silva, T. M. S. D. A. (2009). New iodine derivatives of flavonol and isoflavone. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 81(1), 21–28.
6. Chaikovskii, V. K., Filimonov, V. D., Funk, A. A., Skorokhodov, V. I., & Ogorodnikov, V. D. (2007). 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin—An Efficient Reagent for Iodination of Aromatic Compounds. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 43(9), 1291–1296.
7. Chinchilla, R.; Nájera, C. (2011). Recent advances in Sonogashira reactions. *Chemical Society Reviews*, 40(10), 5084–5121.
8. Chinchilla, R., & Na, C. (2014). Chemicals from Alkynes with Palladium Catalysts. *Chemical Reviews*, 114, 1783–1826.
9. Chinchilla, R., & Najera, C. (2011). Recent advances in Sonogashira reactions. *Chemical Society Reviews*, 40(10), 5084–5121.
10. Chinchilla, R., & Nájera, C. (2007). The Sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chemical Reviews*, 107(3), 874–922.
11. D'Andrea, G. (2015). Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*, 106, 256–271.
12. de Oliveira, M. R., Nabavi, S. M., Braidý, N., Setzer, W. N., Ahmed, T., & Nabavi, S. F. (2016). Quercetin and the mitochondria: A mechanistic view. *Biotechnology Advances*, 34(5), 532–549.

13. Foti, M. C., & Rocco, C. (2014). Unveiling the chemistry behind bromination of quercetin: The “violet chromogen.” *Tetrahedron Letters*, 55(9), 1602–1607.
14. Fuentes, D. P., & Vogel, C. (2016). Synthesis of Flavonoid / Chromonoid – β - D -Ribofuranose Derivatives by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Synlett*, 27, 888–892.
15. Garden, S. J., Torres, C., Melo, S. C. D. S., Lima, A. S., Pinto, A. C., & Lima, E. L. S. (2001). Aromatic iodination in aqueous solution . A new lease of life for aqueous potassium dichloroiodate. *Tetrahedron Letters*, 42, 2089–2092.
16. Gupta, S.R; Seshadri, T. R. (1954). Survey of Anthoxanthins. *Journal of Scientific & Industrial Research*, 13, 3063–3065.
17. Jutand, Anny and Lefèvre, G. (2016). Transition Metal-Catalyzed Carbon-Carbon Cross-Coupling. In J. Mortier (Ed.), *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds* (1^a, pp. 513–545).
18. Karak, M., Barbosa, L. C. A., & Hargaden, G. C. (2014). Recent mechanistic developments and next generation catalysts for the Sonogashira coupling reaction. *RSC Advances*, 4(96), 53442–53466.
19. Kerl, T., Berger, F., & Schmalz, H. (2016). Total Synthesis of the Antiviral Natural Product Houttuynoid B. *Chemistry - A European Journal*, 22, 2935–2938. <https://doi.org/10.1002/chem.201505118>
20. Kimura, Y., Oyama, K., Kondo, T., & Yoshida, K. (2017). Synthesis of 8-aryl-3,5,7,30,40-penta-O-methylcyanidins from the corresponding quercetin derivatives by reduction with LiAlH₄. *Tetrahedron Letters*, 58(10), 919–922.
21. Kunfi, A., Mastalir, Á., Bucsi, I., & London, G. (2016). Heck arylation of alkenes with aryl bromides by using supported Pd catalysts: a comparative study. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, 119(1), 165–178.
22. Lenardão, E. J., Dabdoub, M. J., & Batista, C. F. (2003). “GREEN CHEMISTRY” – OS 12 PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE E SUA INSERÇÃO NAS ATIVIDADES DE ENSINO E PESQUISA. *Química*

- Nova*, 26(1), 123–129.
23. Li, J. J., & Gribble, G. W. (2006). Palladium in heterocyclic chemistry : a guide for the synthetic chemist.
 24. Lin, B. N., Huang, S. H., Wu, W. Y., Mou, C. Y., & Tsai, F. Y. (2010). Sonogashira reaction of aryl and heteroaryl halides with terminal alkynes catalyzed by a highly efficient and recyclable nanosized MCM-41 anchored palladium bipyridyl complex. *Molecules*, 15(12), 9157–9173.
 25. Lu, K., Chu, J., Wang, H., Fu, X., Quan, D., Ding, H., ... Yu, P. (2013). Regioselective iodination of flavonoids by N-iodosuccinimide under neutral conditions. *Tetrahedron Letters*, 54(47), 6345–6348.
 26. Lu, K., Yang, K., Jia, X., Gao, X., Zhao, X., Pan, G., ... Yu, P. (2017). Total synthesis of 13,118-biapigenin and ridiculoflavone A. *Organic Chemistry Frontiers*, 4, 578–586.
 27. Novza, Y.A.; Popova, E. M. (2016). Flavonoids: Chemistry and Biological Activities. *Problems of Environmental Biotechnology*, 1–10.
 28. Pan, G., Yang, K., Ma, Y., Zhao, X., Lu, K., & Yu, P. (2015). Synthesis of 6- or 8-Bromo Flavonoids by Regioselective Mono-Bromination and Deprotection Protocol from Flavonoid Alkyl Ethers. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 36(5), 1460–1466.
 29. Pan, G., Zhao, L., Xiao, N., Yang, K., Ma, Y., & Zhao, X. (2016). Total synthesis of 8-(6"umbelliferyl)apigenin and its analogs as anti-diabetic reagents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 122, 674–683.
 30. Ramos, I. T. L. (2015). Obtenção em escala multigramada da 6-iodo e 8-iodo-3-7-3'-4'-tetrametoxi-quercetina; monografia.
 31. Ricco, C. (2013). 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin. *Synlett*, 24(2), 2173–2174.
 32. Scaffolds, C., Dahle, K., Walle, E. A. A., Grøtli, M., & Luthman, K. (2006). Synthesis of 2,3,6,8-Tetrasubstituted Chromone Scaffolds. *Journal of Organic Chemistry*, 71(1), 6863–6871.
 33. Selepe, M. A., & Van Heerden, F. R. (2013). Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids. *Molecules*, 18(4), 4739–4765.
 34. Shashank, K., & Abhay, K. (2013). Review Article Chemistry and

- Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World J*, 4(2), 32–48.
35. Sheldon, R. a. (2012). Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chemical Society Reviews*, 41(4), 1437.
36. Silva, S. S.; Miranda, M. M.; Costa, I. N.; Watanabe, M.A.E.; Pavanelli, W. R.; Felipe I.; Sforcin, J. M.; Costa, I. C. (2015). Leishmanicidal activity of brazilian propolis hydroalcoholic extract in *Leishmania amazonensis*. *Semina: Ciências Biológicas E Da Saúde*, 36, 45–56.
37. Silva, R. J. M. (2015). Síntese e modificação de produtos naturais visando a atividade Leishmanicida; monografia.
38. Talhi, O., & Silva, A. M. S. (2013). Organic Synthesis of C -Prenylated Phenolic Compounds. *Current Organic Chemistry*, 17, 1067–1102.
39. Tucker, John L and Faul, M. M. (2016). Drug Companies Must Adopt Green Chemistry. *Nature*, 534, 27–29.
40. Wang, W., Cao, J., Wu, Y., Wang, Q., & Xiao, J. (2016). Flavonoids, Antioxidant Potential, and Acetylcholinesterase Inhibition Activity of the Extracts from the Gametophyte and Archegoniophore of *Marchantia polymorpha* L. *Molecules*, 21(3), 1–13.
41. Wang, W., Sun, C., Mao, L., Ma, P., Liu, F., Yang, J., & Gao, Y. (2016). The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 56, 21–38.
42. Xie, H., Fan, T., Lei, Q., & Fang, W. (2016). New progress in theoretical studies on palladium-catalyzed C–C bond-forming reaction mechanisms. *Science China Chemistry*, 1–16.
43. Zhang, H., & Tsao, R. (2016). Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, 8, 33–42.