



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS HALOGENADOS DA BERGENINA
PARA O ESTUDO DE REAÇÕES VIA ACOPLAMENTO MEDIADO POR
PALÁDIO

EDERSON COSTA DE MELO
MESTRADO

Manaus/AM
Março/2025

EDERSON COSTA DE MELO

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS HALOGENADOS DA BERGENINA
PARA O ESTUDO DE REAÇÕES VIA ACOPLAMENTO MEDIADO POR
PALÁDIO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Amazonas exigida para o título de mestre em Química, com ênfase na Linha de Pesquisa de Transformações de Moléculas Orgânicas.

ALISSON MEZA NOVAIS
Orientador

Manaus/AM
Março/2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

M528s Melo, Ederson Costa de
 Síntese de novos derivados halogenados da bergenina para o estudo de reações via acoplamento mediado por paládio / Ederson Costa de Melo. - 2025.
 88 f. : il., color. ; 31 cm.

 Orientador(a): Alisson Meza Novais.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-Graduação em Química, Manaus, 2025.

 1. Bergenina. 2. Acoplamento de Heck. 3. Acoplamento de Sonogashira. 4. Acoplamento de Negishi. I. Novais, Alisson Meza. II. Universidade Federal do Amazonas. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título

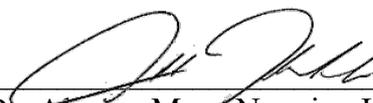
EDERSON COSTA DE MELO

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS HALOGENADOS DA BERGENINA
PARA O ESTUDO DE REAÇÕES VIA ACOPLAMENTO MEDIADO POR
PALÁDIO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Amazonas exigida para o título de mestre em Química, com ênfase na Linha de Pesquisa de Transformações de Moléculas Orgânicas.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 28 de abril de 2025

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Alisson Meza Novais - UFAM
Orientador



Prof. Dr. Adrian Martin Pohlit - INPA
Avaliador



Prof. Dr. Márcio Marçal Lobo - UFAM
Avaliador

RESUMO

A bergenina é um C-glicosídeo de ácido 4-O-metilgálico isolada de diversas espécies vegetais ao redor do mundo, com destaque para as da família Humiriaceae. Na região amazônica, destaca-se a *Endopleura uchi*, de onde a substância pode ser isolada das cascas do caule. Devido à efetividade biológica apresentada pela bergenina, surge a oportunidade de realizar modificações estruturais a partir de sua estrutura básica, visando a produção de derivados que possuam o mesmo, ou melhor desempenho nas atividades biológicas. Essa abordagem pode ser aplicada através da semissíntese. Buscando produzir estruturas anfifílicas inéditas derivadas da bergenina para realizar estudos biológicos, o presente estudo objetivou inserir grupos hidrofóbicos no anel aromático da bergenina, especificamente via acoplamentos mediados por paládio como principal estratégia para formação de ligação C–C. Para alcançar este objetivo, o planejamento sintético consistiu na halogenação do anel aromático da bergenina, seguida de uma etapa de proteção das hidroxilas da estrutura para posterior realização das reações de acoplamento. As reações de cloração e bromação foram realizadas com sucesso, assim como a acetilação destes produtos ocorreu com bons rendimentos, produzindo-se três moléculas inéditas. Foram tentadas reações de acoplamento de Heck entre os produtos halogenados e os alcenos isobutileno e citronelal, do acoplamento cruzado de Sonogashira entre os mesmos produtos e o álcool propargílico, e também o acoplamento de Negishi utilizando bromoexano, não se obtendo êxito em nenhuma das três abordagens. Além desses resultados, os produtos halogenados com e sem as hidroxilas livres foram avaliados com relação à atividade citotóxica sobre linhagens de células de leucemia, tendo apresentado resultados moderados de atividade citotóxica. Concluímos que a rota sintética se mostrou promissora para realizar halogenações da bergenina, porém os acoplamentos planejados não foram satisfatórios, podendo necessitar de ajustes, como a utilização de complexos de paládio e substratos de acoplamento alternativos aos utilizados neste trabalho.

Palavras-chave: bergenina, acoplamento de Heck, acoplamento de Sonogashira

ABSTRACT

Bergenin is a C-glycoside of 4-O-methylgallic acid isolated from several plant species around the world, especially those of the Humiriaceae family. In the Amazon region, *Endopleura uchi* stands out, from which the substance can be isolated from the bark of the stem. Due to the biological effectiveness of bergenin, an opportunity arises to make structural modifications based on its basic structure, aiming at the production of derivatives that have equal or better performance in biological activities. This approach can be achieved through semisynthesis. Seeking to produce novel amphiphilic structures derived from bergenin to perform biological studies, the present study aimed to insert hydrophobic groups into the aromatic ring of bergenin, specifically via palladium-mediated couplings as the main strategy for C–C bond formation. To achieve this goal, the synthetic route consisted of halogenation of the aromatic ring of bergenin, followed by a step of protection of the hydroxyls of the structure for subsequent carry out the coupling reactions. The chlorination and bromination reactions were successfully performed, as well as the acetylation of these products occurred with good yields, producing three new molecules. Heck coupling reactions were attempted between the halogenated products and the alkenes isobutylene and citronellal, Sonogashira cross-coupling between the same products and propargyl alcohol, and also Negishi coupling using bromohexane, but all three couplings were unsuccessful. In addition to these results, the halogenated products with and without free hydroxyls were evaluated for their cytotoxic potential on leukemia cell lines, having presented moderate results of cytotoxic activity. We conclude that the synthetic route tested in this work is promising in providing halogenated derivatives of bergenin, however the coupling reactions require adjustments, such as the use of alternative palladium complexes and coupling substrates to those used in this work.

Keywords: bergenin, Heck coupling, Sonogashira coupling

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ESQUEMAS

Esquema 1 – Modificação no carbono 4 da bergenina por Jain <i>et al.</i> (2014).	26
Esquema 2 - Modificação no carbono 4 da bergenina por Kumar <i>et al.</i> (2019).	27
Esquema 3 - Modificação no carbono 4 da bergenina por Rao <i>et al.</i> (2022).	28
Esquema 4 - Fases no desenvolvimento de catalisadores a base de metais.	29
Esquema 5 - Representação da etapa de adição oxidativa.	31
Esquema 6 - Representação da etapa de eliminação redutiva.	32
Esquema 7 - Representação da etapa de inserção migratória.	32
Esquema 8 - Equação geral de acoplamento de cruzado.	33
Esquema 9 - Ciclo geral do acoplamento cruzado.	34
Esquema 10 - Exemplo de inserção migratória (carbopaladação).	35
Esquema 11 - Exemplo de Eliminação β -hidreto.	35
Esquema 12 - Ciclo catalítico do acoplamento de Heck.	36
Esquema 13 - Regiosseletividade da reação de Heck com grupo doador de elétrons.	37
Esquema 14 - Ciclos catalíticos do paládio e do cobre no acoplamento cruzado de Sonogashira.	38
Esquema 15 - Exemplo de rendimento no acoplamento de Negishi utilizando complexo de Pd.	39
Esquema 16 - Ciclo catalítico do paládio no acoplamento cruzado de Negishi.	39
Esquema 17 - Planejamento sintético inicial do projeto.	52
Esquema 18 - Proposta de mecanismo da reação de halogenação da bergenina, exemplificada pela bromação com NBS.	56
Esquema 19 - Reação de Heck planejada entre a penta- <i>O</i> -acetilbromobergenina e o (\pm)-citronelal.	66
Esquema 21 - Reação de Sonogashira planejada entre a bromobergenina e o álcool propargílico.	72

FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de flores da família Humiriaceae.....	16
Figura 2 - Árvore de <i>E. uchi</i> , destacando o tronco e a copa.....	17
Figura 3 - Frutos de <i>E. uchi</i> , destacando a casca e a polpa.	18
Figura 4 - Distribuição geográfica da espécie <i>E. uchi</i> no Brasil.	18
Figura 5 - Exemplos de substâncias isoladas da <i>E. uchi</i>	19
Figura 6 - Estrutura química da bergenina.	20
Figura 7 - biodisponibilidade em função do LogP.....	23
Figura 8 - relação de grupos funcionais e absorção no corpo humano.	23
Figura 9 - grupos inseridos com destaque em ensaios biológicos.....	24
Figura 10 - Exemplos de derivados da bergenina publicados.....	26
Figura 11 - Exemplo de complexo de paládio com 4 ligantes que doam 2 elétrons cada...30	
Figura 12 - Propostas mecanicistas para adição oxidativa.....	31
Figura 13 - Ligantes e influência no rendimento dos acoplamentos cruzados de Negishi. 40	
Figura 14 - Espectro de RMN de ¹ H (acetona- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) da bergenina	54
Figura 15 - Espectro de RMN de ¹³ C (DMSO- <i>d</i> ₆ , 125 MHz) da bergenina.	55
Figura 16 - Placa de CCD reação de bromação da bergenina após 8,5 h de reação, revelada pela luz UV (254 nm). H = padrão bergenina, R = reação.....	56
Figura 17 - Espectro de RMN de ¹ H (acetona- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) da clorobergenina, com ampliações.....	58
Figura 18 - Espectro de RMN de ¹³ C (acetona- <i>d</i> ₆ , 125 MHz) da clorobergenina.....	59
Figura 19 - Espectro de RMN de ¹ H (acetona- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) da bromobergenina	60
Figura 20 - Espectro de RMN de ¹³ C (acetona- <i>d</i> ₆ , 125 MHz) da bromobergenina.....	61
Figura 21 - Espectros de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) da penta- <i>O</i> -acetilclorobergenina (acima) e penta- <i>O</i> -acetilbromobergenina (abaixo).	63
Figura 22 - Ampliação dos espectros de RMN ¹ H da bergenina (acima), penta- <i>O</i> - acetilclorobergenina (meio) e penta- <i>O</i> -acetilbromobergenina (abaixo).	64
Figura 23 - Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) da penta- <i>O</i> -acetilclorobergenina...65	
Figura 24 - Acoplamento de Heck. P: padrão (material de partida); H: reação de Heck....67	
Figura 25 - Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, acetona- <i>d</i> ₆) de uma das frações oriundas da reação de acoplamento de Heck.	67

Figura 26 - Expansões do espectro de RMN ¹ H (500 MHz, acetona- <i>d</i> ₆) de uma das frações oriundas da reação de acoplamento de Heck.	68
Figura 27 - Acoplamento de Heck. P: padrão, L-reação com (R)-(+)-limoneno, Pi- reação com α -pineno.	69
Figura 28 - Espectro de RMN ¹ H (MeOD, 500 MHz) de uma das frações da reação de Sonogashira entre a bromobergenina e o álcool propargílico.	70
Figura 29 - Espectro de RMN ¹³ C (acetona- <i>d</i> ₆ , 125 MHz) de uma das frações da reação de Sonogashira entre a bromobergenina e o álcool propargílico.	71
Figura 30 - Placas de CCD das reações de Sonogashira pelo método 2 variando-se os solventes da reação. A = CCD com 1 hora de reação; B = CCD com 72 horas de reação.	73
Figura 31 - Espectro de RMN ¹ H (acetona- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) de uma das frações da reação de Sonogashira entre a penta- <i>O</i> -acetilbromobergenina e o álcool propargílico em AcOEt.	73
Figura 32 - Expansões dos espectros de RMN ¹ H da bergenina, bromobergenina, penta- <i>O</i> -acetilbromobergenina e produto da reação de Sonogashira em acetato de etila.	74
Figura 45 - Espectro de RMN de ¹ H (acetona- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) da fração da reação de acoplamento cruzado de Negishi.	76

GRÁFICOS

Gráfico 1- Resultado preliminar do ensaio de viabilidade celular (%) das células K562 após 24h de tratamento com as bergeninas.	77
Gráfico 2 - Citotoxicidade das bergeninas na concentração de 100 μ M após 24h de tratamento sobre células K562.	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 . Algumas famílias que produzem a bergenia, suas espécies e o órgão da planta onde a substância é encontrada.	20
Tabela 2 - Quantidades estequiométricas das reações de halogenação da bergenia.	43
Tabela 3 - Quantidades estequiométricas das reações de acetilação das halobergeninas.	Erro! Indicador não definido.
Tabela 4 - Quantidades estequiométricas da reação de Heck entre o (\pm)-citronelal e a penta- <i>O</i> -acetilbromobergenina.	46
Tabela 5 - Quantidades estequiométricas da reação de Heck entre limoneno/pineno e a penta- <i>O</i> -acetilbromobergenina.	47
Tabela 6 - Quantidades estequiométricas do método 1 do acoplamento de Sonogashira entre a bromobergenina ou a penta- <i>O</i> -acetilbromobergenina e o álcool propargílico.	48
Tabela 7 - Quantidades estequiométricas do método 2 do acoplamento de Sonogashira entre a penta- <i>O</i> -acetilbromobergenina e o álcool propargílico.	49
Tabela 8 - Quantidades estequiométricas das reações de acoplamento cruzado de Negishi.	50

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt - Acetato de etila

ACN - Acetonitrila

CCD - Cromatografia em camada delgada

CCDP - Cromatografia em camada delgada preparativa

CTF - Catálise de transferência de fase

DMF - Dimetilformamida

MP - Material de partida.

NBS - *N*-bromossuccinimida

NCS - *N*-clorossuccinimida

NIS - *N*-iodossuccinimida

RMN - Ressonância magnética nuclear

Hex - Hexano

LAEQ - Laboratório de Abertura de Amostras e Ensaio Químicos

[M] - Metal

Met - Metanol

SET - transferência única de elétrons

TBAB - Brometo de tetrabutilamônio

TFA - Ácido trifluoroacético

TMS - Tetrametilsilano

UV - Ultravioleta

X - Halogênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 A FAMÍLIA HUMIRIACEAE	16
3.1.1 <i>Endopleura uchi</i>: características	17
3.2 BERGENINA: ESTRUTURA E PROPRIEDADES BIOLÓGICAS.....	20
3.3 BERGENINA: MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIIS	22
3.4 ACOPLAMENTOS MEDIADOS POR METAIS: CARACTERÍSTICAS GERAIS...28	
3.4.1 O metal de transição paládio em reações de acoplamento	34
3.4.2 Acoplamento de Heck	35
3.4.3 Acoplamento Cruzado de Sonogashira	37
4 MATERIAL E MÉTODOS	41
4.1 GERAL	41
4.1.1 Cromatografia	41
4.1.2 Equipamentos	41
4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	42
4.2.1 Reações de halogenação da bergenina	42
4.2.2 Acetilação das halobergeninas	44
4.2.3 Reações de Acoplamento de Heck	46
4.2.4 Acoplamento cruzado de Sonogashira	47
4.2.5. Acoplamento Cruzado de Negishi	50
4.2.5 Ensaio preliminar de citotoxicidade	50
5 RESULTADOS PARCIAIS E DISCUSSÃO	52
5.1 PLANEJAMENTO SINTÉTICO.....	52
5.2 PERFIL ESPECTROSCÓPICO DA BERGENINA POR ESPECTROSCOPIA DE RMN.....	54
5.3 REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO DA BERGENINA.....	55
5.4 ACETILAÇÃO DA CLORO E BROMO-BERGENINA	62

5.5 ACOPLAMENTO DE HECK	66
5.6 ACOPLAMENTO CRUZADO DE SONOGASHIRA	70
5.7 ACOPLAMENTO CRUZADO DE NEGISHI	70
5.8 RESULTADOS PRELIMINARES DE CITOTOXICIDADE	70
6 CONCLUSÕES	79
7 REFERÊNCIAS	80

1 INTRODUÇÃO

O século XX presenciou um avanço sem precedentes no desenvolvimento da síntese orgânica. Ao longo desse século, destacaram-se nomes como o de Sir R. Robinson, R. B. Woodward e E. J. Corey (WOODWARD *et al.*, 1954; GALLIER *et al.*, 2017; WANG; KISHI, 1999), que se imortalizaram graças às suas notáveis contribuições, seja na síntese total de produtos naturais de alta complexidade, seja no desenvolvimento de métodos, reações e abordagens poderosas para essa finalidade. Uma das mais importantes contribuições de E. J. Corey, responsável pela síntese de compostos complexos como as prostaglandinas (COREY *et al.*, 1969) e a ecteinascidina (COREY *et al.*, 1996), não é outro senão o desenvolvimento da análise retrossintética (COREY, 1991), cuja abordagem lhe rendeu o prêmio Nobel da Química em 1990.

Um dos objetivos da síntese total é o de dirimir problemas ambientais oriundos da deterioração de fauna ou flora para a extração de quantidades ínfimas de produtos naturais de interesse (MAGALHÃES, 2018; HENKES; LEBID, 2015). Entretanto, quando há disponibilidade de quantidades apreciáveis e prontamente disponíveis de produtos naturais isoláveis, estudos de síntese orgânica podem focar em modificações químicas de metabólitos secundários visando à obtenção de novos compostos com propriedades melhoradas ou mesmo inéditas. Neste contexto, há relatos da semissíntese de diversas classes de produtos naturais, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) a partir da ergolina (RINNER; HUDLICKY, 2012; TUCK *et al.*, 2023; CHEN; BARAN, 2009).

Dentre as famílias que produzem substâncias de interesse farmacêutico, destaca-se a família Humiriaceae, que possui por volta de 50 espécies distribuídas em diversas partes do mundo, onde no Brasil ocorre o gênero *Endopleura*, encontrado na região amazônica, principalmente nos estados do Pará e Amazonas. Alguns dos órgãos das plantas da família podem ser utilizados na medicina tradicional, como o chá das cascas e das folhas, sendo relatados efeitos anti-inflamatório e antimicrobiano (BRASIL, 2022). Cumpre destacar que, em países em desenvolvimento como o Brasil, parte da população pode não ter fácil acesso a medicamentos devido a diversas dificuldades, como a falta de recursos financeiros e logísticos. Neste caso, as populações vulneráveis dependem grandemente de plantas medicinais, bem como do conhecimento perpetuado ao longo de gerações em comunidades rurais (OLIVEIRA, 2017).

Estudos de fitoquímica com uma importante espécie da família abundante na região amazônica, *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrecasas, demonstraram que o fruto possui compostos como vitamina E e A, e compostos bioativos com atividade antioxidante, antidiabética, anti-inflamatória, antimicrobiana (OLIVEIRA *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2009). Nunomura e colaboradores (2009) destacaram que entre esses metabólitos, a bergenina, um C-glicosídeo de ácido 4- *O*-metilgálico, é o

principal produto extraído da casca da árvore dessa espécie e é responsável pela maior parte dos efeitos biológicos relatados.

Alguns relatos de síntese de derivados de bergenina já foram publicados na literatura (AKBAR *et al.*, 2010; RAO *et al.*, 2023; LIANG *et al.*, 2017; IMRAN *et al.*, 2016), gerados, por exemplo, por meio de reações de substituição e esterificação. A síntese de derivados pode aumentar a efetividade biológica dos produtos naturais. Como exemplo, determinadas modificações nas hidroxilas do resíduo de açúcar da bergenina levaram a produtos com atividades antioxidante (TAKAHASHI *et al.*, 2003) e anti-inflamatória (SHAH *et al.*, 2012) melhoradas.

Embora seja de conhecimento a ocorrência de alguns derivados da bergenina na literatura científica, há poucos relatos de modificações químicas que tenham produzido derivados anfífilos, os quais podem apresentar propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas aprimoradas. Devido a essas características, bem como a estudos estruturais da molécula de bergenina (MUNIZ, 2013), planeja-se neste estudo sintetizar novos compostos anfífilos derivados da bergenina, especialmente produzidos via formação de novas ligações carbono-carbono entre a bergenina e substâncias naturais lipofílicas diversas por meio de acoplamentos mediados por paládio como etapa-chave da síntese.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar derivados anfífilos da bergenina por meio da formação de novas ligações carbono-carbono entre o anel aromático e cadeias lipofílicas diversas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar reações de halogenação no anel aromático da bergenina via substituição eletrofílica aromática;
- Promover o acoplamento de Heck e acoplamento cruzado de Sonogashira entre os derivados halogenados da bergenina e substâncias lipofílicas insaturadas;
- Avaliar o potencial antitumoral dos derivados de bergenina produzidos neste trabalho por meio de ensaios de citotoxicidade.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A FAMÍLIA HUMIRIACEAE

A diversidade de espécies vegetais em florestas tropicais as torna um local atrativo para diversos estudos científicos, devido às possibilidades de descoberta de novos princípios ativos e potencialidades que podem ser utilizados para muitas finalidades, como o tratamento de doenças. Ao chegarem à América, os europeus catalogaram várias espécies, sendo que as primeiras descrições de espécies da família Humiriaceae datam do século XVIII, como as espécies *Houmiri balsamifera* e *Vantanea Guianensis*. Porém, o termo “Humiriaceae” surgiu somente no século XIX, onde até o fim do mesmo século, diversas espécies já haviam sido catalogadas (CUATRECASAS, 1961).

A família Humiriaceae é caracterizada por plantas lenhosas e perenes, com porte grande ou no nível de arbustos, possuindo por volta de 50 espécies além de 10 subsespécies, com predominância nas Américas Central e Sul, bem como uma espécie catalogada na África. Existem ao todo 8 gêneros catalogados, os quais *Vantanea*, *Humiria*, *Duckesia*, *Hylocarpa*, *Endopleura*, *Humirastrum*, *Sacoglottis* e *Schistostemon* (HERRERA *et al.*, 2014). Segundo Wurdack e Zartman (2019), a família possui flores nas colorações brancas até creme-esverdeadas (Figura 1), sendo raramente caracterizadas como vermelhas ou rosadas.

Figura 1 - Exemplos de flores da família Humiriaceae.



Sacoglottis guianensis

Humiria balsamifera

Schistostemon macrophyllum

Fonte: HOLANDA, 2013.

3.1.1 *Endopleura uchi*: características

Fazendo parte da família Humiriaceae, a espécie *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrecasas possui ampla distribuição na Amazônia Ocidental, possuindo alguns nomes populares como “uchi”, “uxi”, “uchi-pucu” e “uxi-amarelo”. *E. uchi* é uma planta angiosperma, sendo representada por árvores de grande porte (Figura 2), podendo alcançar de 20 a 30 metros, 45 a 60 cm de diâmetro de seu tronco, com casca espessa, bem como densas copas de até 20 metros (BASTOS, 2020). Suas folhas podem possuir de 10 até 30 mm de comprimento com coloração verde escura quando maduras. Suas flores são hermafroditas e possuem entre 20 até 22 estames e pistilos com o mesmo comprimento do ovário de coloração branco-esverdeada (WURDACK; ZARTMAN, 2019).

Figura 2- Árvore de *E. uchi*, destacando o tronco e a copa.



Fonte: BRASIL, 2022.

Segundo Bastos (2020), a planta possui frutos carnosos (Figura 3), de cor verde-amarelada, sendo uma das formas de disseminação das sementes a zoocoria através de roedores, pássaros e morcegos. Seu epicarpo ou casca do fruto é de coloração verde durante a maturação e amarelo pardo quando maduros. Possui mesocarpo carnoso, comestível, de cor amarelada. Pode-se destacar que o endocarpo ou caroço é duro, liso, semelhante ao formato do fruto. As sementes encontram-se dentro deste último, com variação em número de 2 até 5 (BRASIL, 2022).

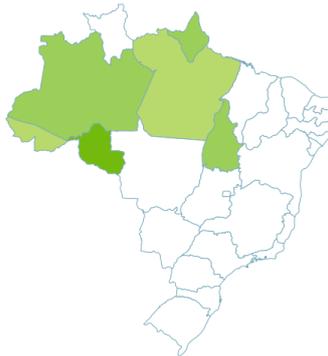
Figura 3 - Frutos de *E. uchi*, destacando a casca e a polpa.



Fonte: BRASIL, 2022.

O uxi-amarelo pode ser encontrado em diversas partes da Amazônia Brasileira (Figura 4), tendo maior abundância nos estados do Pará e Amazonas. Também é encontrado no exterior, na região fronteira com a Venezuela. A planta desenvolve-se em solos de terra firme, com acidez elevada e fertilidade baixa, climas quentes e úmidos (BRASIL, 2022).

Figura 4 - Distribuição geográfica da espécie *E. uchi* no Brasil.



Fonte: BRASIL, 2022.

Dentre as áreas de exploração econômica da planta, a madeira é utilizada em diversos ramos, como na construção civil, abrangendo marcenaria. Já os frutos são vitais para subsistência de comunidades interioranas ou rurais. A polpa dos frutos pode ser utilizada para a fabricação de sorvete, havendo possibilidade de consumo do fruto diretamente após ser colhido, estando maduro, ou através do beneficiamento por meio da produção de cremes, pudins e picolés. Por fim, destaca-se o artesanato, onde são produzidos colares e objetos decorativos a partir das sementes da planta (BASTOS, 2020; BRASIL, 2022; MAGALHÃES *et al.*, 2007).

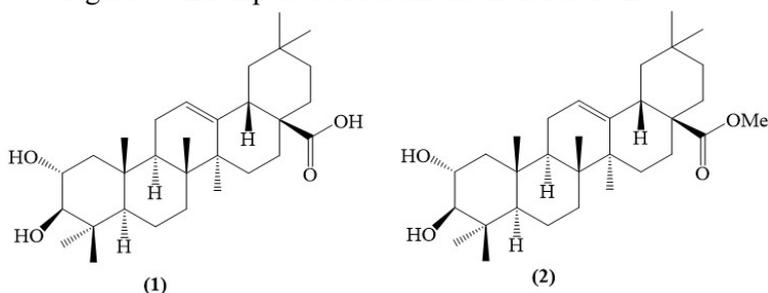
Em se tratando da utilização da *E. uchi* e nos termos da Lei nº. 13.123, onde em seu Art. 2º, inciso IV, define uma comunidade tradicional como um grupo culturalmente

diferenciado, que deve possuir organização social própria e utiliza recursos naturais, como dentre outras condições, para reprodução cultural ou econômica, onde tais conhecimentos e práticas são transmitidas pela tradição (BRASIL, 2015), as comunidades tradicionais utilizam o chá das cascas de *E. uchi* para o tratamento de diversas enfermidades, através de seus efeitos anti-inflamatório, antimicrobiano, antitumoral, antidiabético, antioxidante bem como o tratamento de infecções uterinas (SILVA *et al.*, 2009), além de uso para indução de aborto, regulação menstrual, contracepção, tratamento de gastralgia, disenteria e hemorroidas (BASTOS, 2020).

Politi (2009) destaca que a partir de extratos etanólicos das cascas de *E. uchi*, após o fracionamento e purificação, obtiveram-se cumarinas, como a bergenina, além de triterpenoides e taninos. Já nos frutos, foi detectada a presença de ácidos graxos, como o ácido oleico, esteroides e as vitaminas C e E. Estudos científicos voltados para descrição das propriedades nutricionais do fruto são diminutos (OLIVEIRA *et al.*, 2023), o que pode dificultar uma melhor utilização e direcionamento para o consumo e produção de bens comerciais.

Magalhães *et al.* (2007) relataram carotenoides nos extratos de frutos maduros da *E. uchi*. Muniz (2013) destaca que a partir do extrato bruto em etanol da casca da *E. uchi*, isolaram-se compostos como os triterpenoides ácido maslínico (**1**) e éster masilinato de metila (**2**) (Figura 5), bem como purinas.

Figura 5 - Exemplos de substâncias isoladas da *E. uchi*.

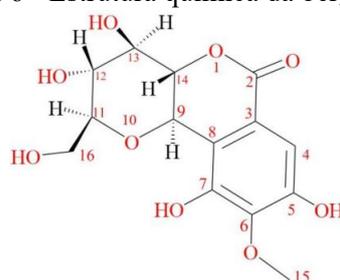


Fonte: Muniz (2013).

3.2 BERGENINA: ESTRUTURA E PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

A bergenina (Figura 6) é um metabólito secundário isolado de diversas espécies vegetais pertencentes a várias famílias, como a Saxifragaceae, Euphorbiaceae, Myrsinaceae, Dipterocarpaceae e Humiriaceae (MUNIZ, 2013). Algumas espécies das quais a bergenina foi isolada (Tabela 1) são *Astilbe chinensis*, *Bergenia ligulata*, *Mallotus japonicus*, *Saxifraga stolonifera* (VASCONCELOS, 2015).

Figura 6 - Estrutura química da bergenina.



Fonte: Nunomura *et al.*, 2009.

Tabela 1. Algumas famílias que produzem a bergenina, suas espécies e o órgão da planta onde a substância foi extraída.

Espécie	Família	Parte encontrada	Autores
<i>Endopluera uchi</i>	Humiriaceae	casca do caule	Muniz, 2013.
<i>Endopluera uchi</i>	Humiriaceae	poupa da fruta	Patel <i>et al.</i> , 2012.
<i>Mallotus phillipensis</i>	Euphorbiaceae	fruto	Rao <i>et al.</i> , 2023.
<i>Drybalanops aromatica</i>	Dipterocarpaceae	casca do caule	Patel <i>et al.</i> , 2012.
<i>Tridax procumbens</i>	Asteraceae	partes aéreas	Patel <i>et al.</i> , 2012.
<i>Humiria balsamifera</i>	Humiriaceae	caule e folha	Salimo <i>et al.</i> , 2023.
<i>M. erythrophylla</i>	Rubiaceae	Parte aérea	Salimo <i>et al.</i> , 2023

<i>Saxifraga crassifolia</i> L.	Saxifragaceae	rizoma	Salimo <i>et al.</i> , 2023
<i>A. rivularis</i>	Areaceae	rizoma	Salimo <i>et al.</i> , 2023
<i>Saxifraga melanocentra</i>	Saxifragaceae	partes aéreas	Zuo <i>et al.</i> , 2005.
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	Ericaceae	raiz	Olennikov e Chekhirova, 2013.

Fonte: Adaptado de Bajracharya (2015).

De acordo com Muniz (2013) e Patel *et al.* (2012), a bergenina é um C-glicosídeo de ácido 4-*O*-metilgálico, possuindo em sua estrutura 3 anéis de 6 membros, havendo um anel aromático 2-*O*-metilpirogaloil, uma δ -lactona com conformação de meia-cadeira e um anel de resíduo de açúcar do tipo D-glicopirranose.

Patel e colaboradores (2012) relataram que a bergenina é um tanino hidrolisável e um derivado de isocumarina, destacando os três grupos hidroxila no resíduo de açúcar e dois no anel aromático. Também é conhecida como ácido ardísico B, bergenitol, cuscutina, peltoforina e vaquerina.

Na Índia, a *Mallotus philipensis* é utilizada na medicina tradicional, de onde a bergenina foi isolada, podendo ser utilizada como um dos princípios ativos em diversas drogas ou formulações fitoterápicas, onde foi observada grande atividade biológica, destacando-se a anticancerígena (RAO *et al.*, 2023).

Para Vasconcelos (2015), polifenóis possuem aplicações como intermediários industriais e aplicações farmacológicas, onde a bergenina se destaca, possuindo baixa toxicidade e efeitos colaterais, em contrapartida de diversas atividades biológicas, como anticoagulante, anticancerígena, antioxidante, neuroprotetora, anti-HIV, anti-inflamatória, antifúngica, antimicrobiana, antitumoral, antidiabética.

Segundo Patel *et al.* (2012), a bergenina pode ser isolada do extrato metanólico da *Phyllanthus wightianus* e do extrato de acetona da casca da espécie *Drybalanops aromatica*. Essas plantas são utilizadas na medicina tradicional de diversas partes da Ásia, possuindo atividade anti-HIV, neuroprotetora, anti-inflamatória, antifúngica e antiulcerativa. Quando isolada da espécie *Sciurocheirus gabonensis*, destaca-se a propriedade antioxidante

da bergenina. Outra atividade a se destacar é a antimicrobiana sobre espécies de bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, inibindo também o crescimento de leveduras como *Candida albicans*. A bergenina apresentou, porém, baixa atividade contra fungos filamentosos, como *Aspergillus flavus*. Além disso, a bergenina também apresenta atividade antiviral significativa, como por exemplo sobre o vírus causador do herpes simples (SALIMO *et al.*, 2023).

Salimo *et al.* (2023) destacaram a atividade antimalárica a partir de extratos etanólicos de caules e folhas da *Humiria balsamifera*, atuando sobre o protozoário *Plasmodium falciparum*, porém o mecanismo de inibição do crescimento do plasmódio ainda é desconhecido. A atividade antileishmania a partir de extratos de partes aéreas da *M. erythrophylla* contendo bergenina demonstrou um efeito contra *Leishmania donovani*. Com relação à atividade antiviral, o extrato metanólico da *A. rivularis* foi efetivo contra herpes e o extrato etanólico de partes aéreas da *S. melanocentra* foi eficiente contra o vírus da hepatite C. Destaca-se também a atividade antifúngica da fração acetato de etila da *E. uchi* contra *Candida albicans*, onde houve a inibição do crescimento dessa levedura.

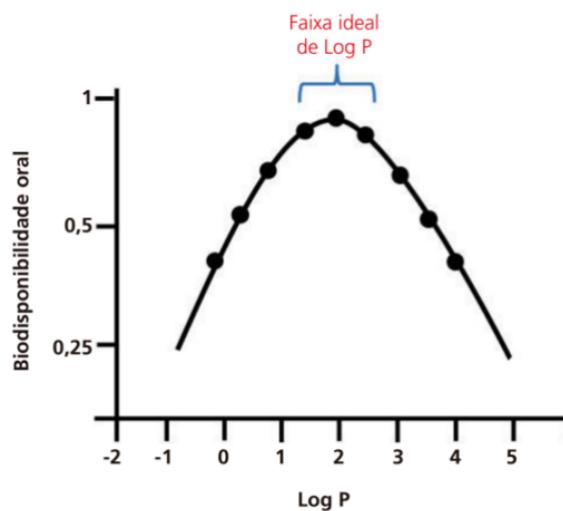
No caso da espécie amazônica *Endopleura uchi*, estudos apontam que a bergenina é o principal metabólito secundário isolado das cascas da árvore, e são atribuídas a este produto natural as atividades medicinais relatadas à utilização popular da espécie, como atividade antioxidante e anti-inflamatória (BASTOS, 2020; NUNOMURA *et al.*, 2009).

3.3 BERGENINA: MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS

No âmbito das modificações estruturais de compostos orgânicos voltados à aplicação farmacêutica, diversas finalidades podem ser objetivadas, como melhorias nas respostas biológicas, diminuição da toxicidade e aumento da solubilidade em água (RAO *et al.*, 2023), onde o aumento da lipofilicidade torna-se aspecto importante, sendo definida pelo coeficiente de partição nas fases aquosa e orgânica, ou seja, a concentração da substância na fase aquosa e fase orgânica, sob condições de equilíbrio (BARREIRO; FRAGA, 2015) podendo indicar a distribuição nos compartimentos humanos, com preferência a órgãos mais com composição majoritariamente lipofílica como o fígado e cérebro (SILVA, 2008).

O aumento nesse valor representa uma melhor efetividade do fármaco pela fase orgânica, apresentando maior permeabilidade pelas biomembranas hidrofóbicas, o que aumenta seus efeitos farmacológicos. O LogP é um parâmetro físico-químico que é associado à biodisponibilidade de um fármaco por via oral em modelo parabólico, sendo os valores de 1 até 3 considerados ótimos (Figura 7) (BARREIRO; FRAGA, 2015; SILVA; SALAZAR; BRITO, 2021).

Figura 7 - biodisponibilidade em função do LogP.



Fonte: BARREIRO; FRAGA, 2015.

A digitoxina e digoxina, fármacos cardiotônicos, ilustram bem essa relação, onde a introdução de grupos funcionais polares como OH altera o coeficiente de partição, diminuindo a absorção no trato gastrointestinal (Figura 8) (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Figura 8 - Relação de grupos funcionais e absorção no corpo humano.

FÁRMACO	COEFICIENTE DE PARTIÇÃO P [CHCl ₃ / MEOH:H ₂ O (16:84)]	ABSORÇÃO GASTRINTESTINAL	MEIA-VIDA (h)
Digitoxina (1.45)	96,5	100	144
Digoxina (1.46)	81,5	70-85	38

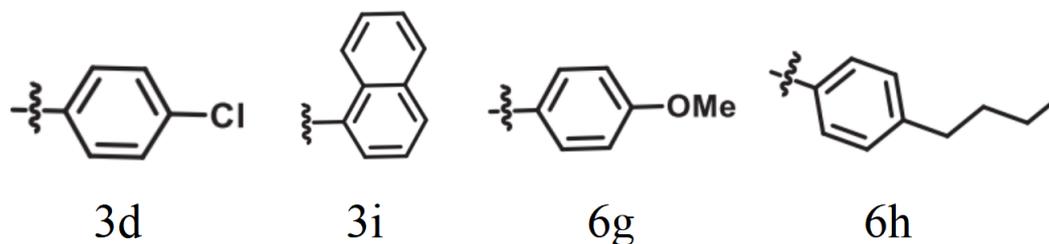
Fonte: BARREIRO; FRAGA, 2015.

A Relação Estrutura-Atividade (SAR) relaciona-se ao estudo dos efeitos de como a estrutura de um composto químico interage e afeta o receptor biológico, onde a partir disso, modificações podem ser efetivadas para produção de um fármaco (BARREIRO; FRAGA, 2015; LOPES; SANGI; YONEDA, 2023).

Em estudos iniciais relacionados ao SAR, era necessário a síntese de diversos análogos, estruturalmente relacionados ao composto original, onde com o tempo, generalizações puderam ser feitas, como o tipo de cadeia carbônica, natureza e grau de substituição. Atualmente programas computacionais podem suprir tal necessidade, através da modelagem molecular (CARVALHO, 2003). Neste contexto, alguns trabalhos têm buscado desenvolver metodologias sintéticas que viabilizem a utilização da bergenina como substrato para o desenvolvimento de novos compostos potencialmente bioativos.

Devido ao número total de cinco hidroxilas, a bergenina é bastante reativa e hidrossolúvel. As principais modificações têm sido focadas nestes grupos hidroxil, como, por exemplo, os trabalhos Akbar *et al.* (2010), de Liang *et al.* (2017) e o de Rao *et al.* (2023). Estes últimos inseriram grupos nas hidroxilas do resíduo de açúcar, tendo sido testadas as propriedades anticancerígenas dos produtos. Os grupos inseridos (Figura 9) provocaram inibição do crescimento das células cancerígenas, como HeLA (cervical), A549 (pulmão), MCF7 (mama), HEK293T (rim embrionário), com destaque para os derivados inseridos “3d” e “3i”, com efetividade geral, e “6g” e “6h” efetivos em relação à linhagem Hela. Porém, em contrapartida, nenhum derivado teve melhoria efetiva contra células cancerígenas do pâncreas.

Figura 9 - Grupos inseridos com destaque em ensaios biológicos.



Fonte: Rao *et al.* (2023)

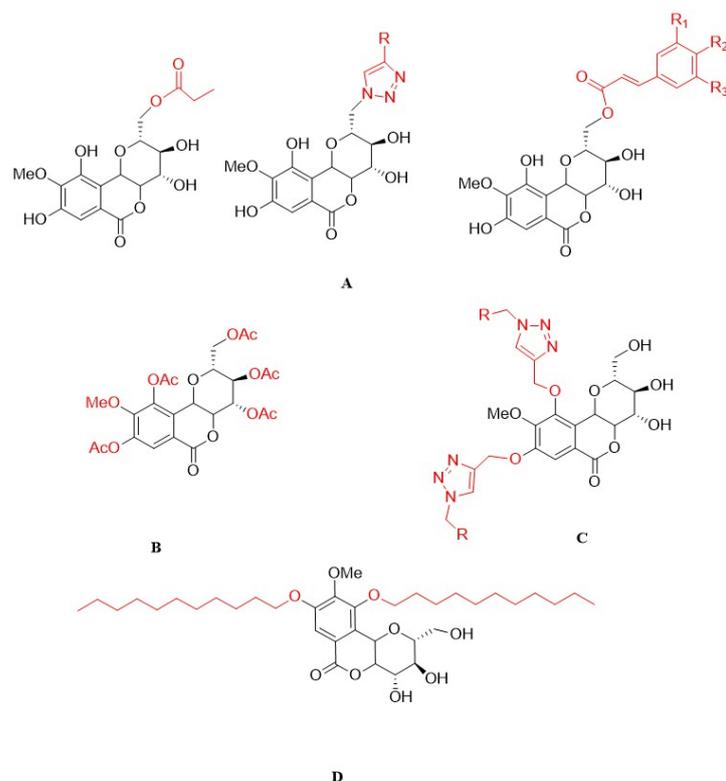
Singh e colaboradores (2017) realizaram a acetilação das hidroxilas, ocorrendo melhorias na estabilidade da molécula peracetilada em relação a variações de pH, posto que ocorre a degradação da bergenina em condições neutras ou básicas em meios biorrelevantes, como plasma de rato e enzima esterase de fígado suíno, bem como soluções tampão de pH SGF (pH 1,2), PBS (pH 6,8 e 7,4) e SIF (pH 6,8). A bergenina se mostrou instável em PBS pH 6,8, tendo havido mais de 50% de degradação, e PBS pH 7,4, com 70% de degradação.

Imran *et al.* (2016) inseriram longas cadeias de hidrocarbonetos nas hidroxilas do anel aromático com objetivo de sintetizar um novo agente surfactante, nomeado como BRM-BG. Foi feita a avaliação da citotoxicidade *in vitro* em células NIH/3T3 e hemólise de células do sangue. Neste, o surfactante causou $5.49 \pm 1.62\%$ de hemólise, sendo considerado seguro em dose de até 2.000 mg/kg.

Por fim, Yang e colaboradores (2015) inseriram grupos triazol nas mesmas hidroxilas com foco também nas atividades antitumorais, onde as atividades inibitórias *in vitro* contra três linhagens de células tumorais humana (EC9706 - carcinoma esofágico, MGC803 - câncer gástrico e B16 – melanoma) demonstraram uma atividade antiproliferativa melhorada em relação a MGC803. Como evidenciado, há uma diversidade muito grande de possibilidades de produção de derivados, dado que os substituintes inseridos na molécula podem ter diversas estruturas (Figura 10).

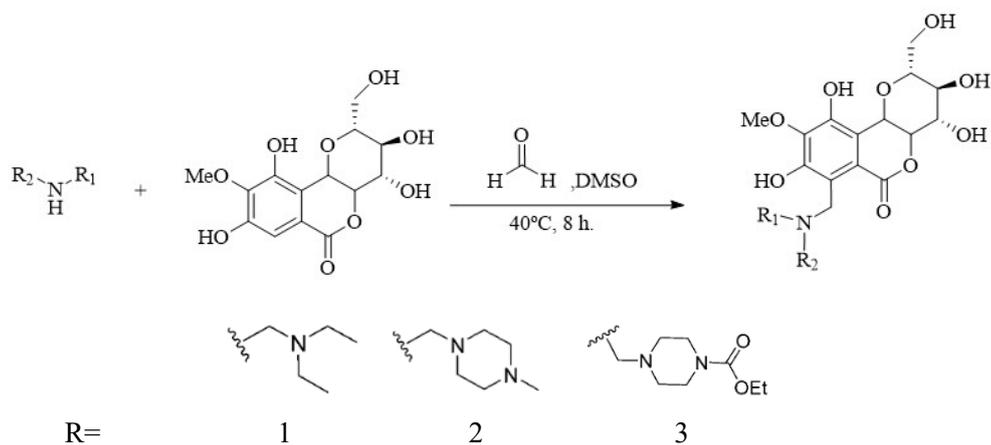
Com relação a modificações estruturais no carbono 4 da estrutura da bergenina, isto é, o carbono metínico do anel aromático (Figura 6, página 17), foram realizados alguns estudos, como o desenvolvido por Jain *et al.* (2014), onde buscou-se sintetizar derivados da bergenina com propriedades anti-inflamatórias e analgésicas para o tratamento de artrite reumatoide. A modificação ocorreu no carbono 4 da molécula, através da reação de Mannich, tendo sido o primeiro relato do uso com sucesso dessa reação na bergenina. Os autores utilizaram diversas aminas com cadeias diferentes (Esquema 1). Os melhores resultados biológicos foram observados nos derivados representados no Esquema 1, os quais foram capazes de inibir a proliferação de linfócitos, sendo que os derivados 1 e 2 apresentaram a melhor efetividade nos testes.

Figura 10 - Exemplos de derivados da bergenia publicados.



Fonte: (A) Akbar *et al.* (2010), Liang *et al.* (2017), Rao *et al.* (2023); (B) Singh *et al.* (2017); (C) Yang *et al.* (2015); (D) Imran *et al.* (2016).

Esquema 1 – Modificações no carbono 4 da bergenia por Jain *et al.* (2014).



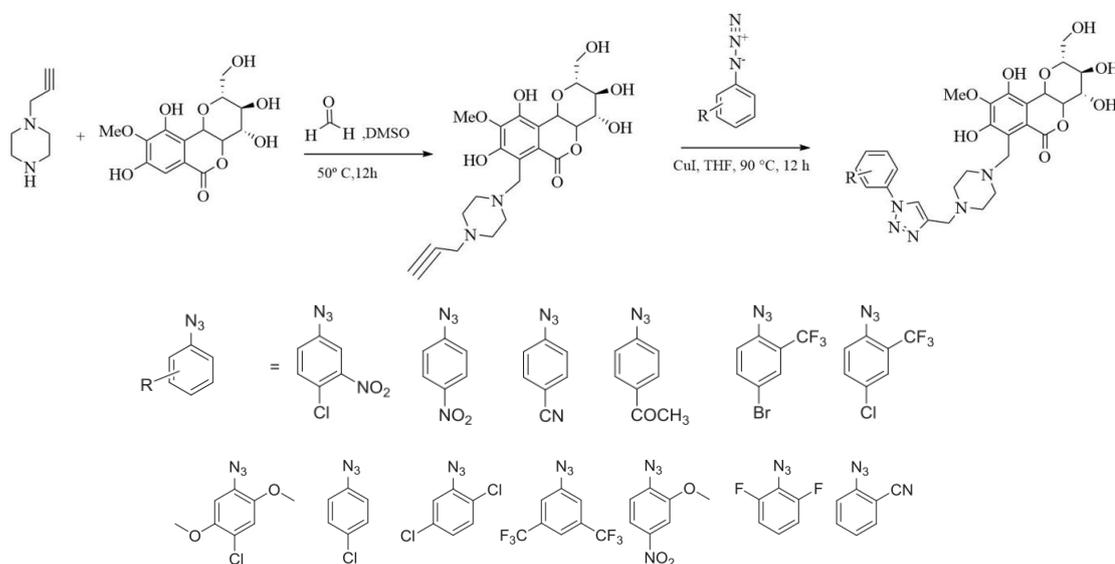
Fonte: Jain *et al.* (2014).

A partir do sucesso da reação de Mannich com a bergenia, outros trabalhos foram desenvolvidos utilizando o mesmo método de modificação. Kumar *et al.* (2019)

incorporaram anéis piperazínicos *N*-substituídos (Esquema 2) na bergenina, avaliando as propriedades anticancerígenas dos produtos. Os autores mantiveram as hidroxilas livres, dadas às suas propriedades de doar e receber ligações de hidrogênio. Como uma boa parte de compostos biologicamente ativos possuem anéis do tipo triazol, os autores utilizaram a cicloadição [3+2] do tipo CuAAC para formar triazóis contendo diferentes grupos ligados. Nos testes biológicos quanto à citotoxicidade, alguns dos produtos apresentaram em alguns casos melhores resultados que a própria bergenina.

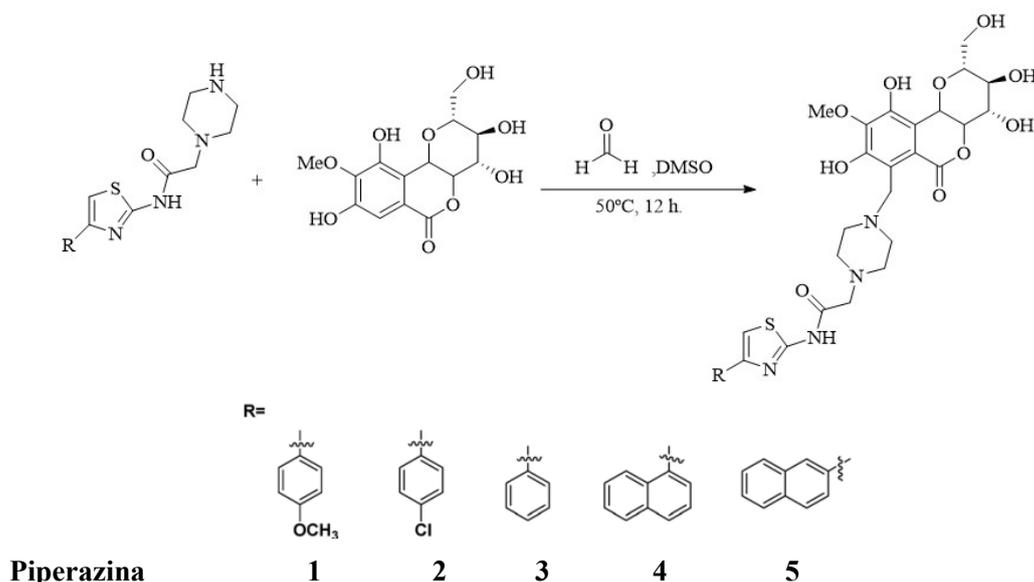
Empregando o mesmo método, Rao *et al.* (2022) buscaram modificar a bergenina também via reação de Mannich utilizando diversos tipos de piperazinas, com o intuito de estudar as propriedades citotóxicas dos derivados sintetizados (Esquema 3). Como resultado, foi comprovada a efetividade de diversos derivados, sendo que alguns apresentaram citotoxicidade específica sobre linhagens cancerígenas da língua. Os compostos com radicais 2 e 5 apresentaram atividade moderada contra células de câncer de pulmão e mama.

Esquema 2 - Modificação no carbono 4 da bergenina por Kumar *et al.* (2019).



Fonte: Kumar *et al.* (2019).

Esquema 3 - Modificação no carbono 4 da bergenina por Rao *et al.* (2022).



Fonte: Rao *et al.* (2022).

Em todos os exemplos abordados acima, os radicais (R) variaram, levando a uma variedade de moléculas sintetizadas com diversas características.

3.4 ACOPLAMENTOS MEDIADOS POR METAIS: CARACTERÍSTICAS GERAIS

Com o desenvolvimento da síntese orgânica, principalmente a partir da segunda metade do século XX, foram destacando-se diversas metodologias para a formação da ligação carbono-carbono para a construção das moléculas alvos, onde dentre elas destaca-se o desenvolvimento de reagentes organometálicos a partir de metais de transição, como o paládio (VITOR & SILVA, 2016), que atuam como catalisadores em reações de acoplamento (LIMA *et al.*, 2018).

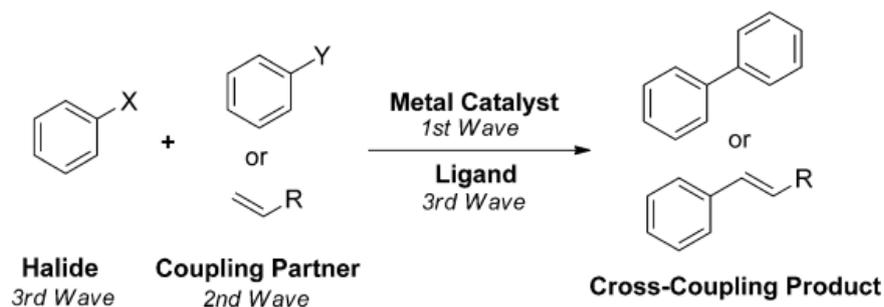
Em reações de acoplamento entre reagentes organometálicos e haletos orgânicos, o reagente organometálico pode ser considerado um nucleófilo e o haleto orgânico um eletrófilo (XIA; QIU; WANG, 2017). As reações ocorrem para formação de ligações principalmente de C–C, como nos acoplamentos de Heck, Sonogashira e Suzuki, ou C–N como no acoplamento de Buchwald–Hartwig, mediadas por um catalisador metálico (SEECHURN *et al.*, 2010).

Seechurn e colaboradores (2010) destacam que reações de acoplamento mediadas por metais possuem seus primórdios no final do século XIX e início do século XX, por meio de trabalho de cientistas como Fritz Ullmann, a quem se atribui a reação ou acoplamento de Ullmann, que utilizava o cobre como catalisador, um metal barato e abundante.

Reações utilizando sódio e potássio também foram desenvolvidas, porém, apresentavam riscos devido à reatividade desses metais. Nessa época, as reações envolviam a formação de dímeros, até o desenvolvimento da reação de Grignard, onde houve possibilidade da reação com moléculas diferentes. Complexos do grupo 10 da tabela periódica tornaram-se foco de estudos como catalisadores para inserção de alcenos ou alcinos para formação da ligação metal-carbono (CAVELL, 1996). A partir da década de 1970, a química do paládio foi sendo desenvolvida graças principalmente aos trabalhos de Richard Heck, quem utilizava o Pd(OAc)₂ como seu principal complexo.

A expansão do desenvolvimento e amadurecimento das metodologias de acoplamento mediado por metais pode ser descrita em 3 fases (Esquema 4): 1 - investigação dos possíveis catalisadores metálicos que podem promover acoplamentos; 2- expansão dos parceiros organometálicos e 3 - melhorias de cada reação através da variação do ligante com acomodação de substratos mais amplos e variados (SEECHURN *et al.*, 2010).

Esquema 4 - Fases no desenvolvimento de catalisadores a base de metais.

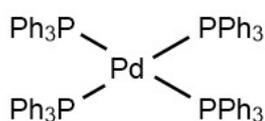


Fonte: Seechurn *et al.* (2010).

A reatividade do catalisador metálico pode ser verificada pela regra dos 18 elétrons, por meio da qual se verifica se a camada de valência do átomo metálico atinge o máximo de 18 elétrons (Figura 11), sendo esta quantidade possível graças à adição de 5 orbitais de subníveis “d” aos subníveis “s” e “p”, na camada de valência. Assim como acontece com os átomos de elementos que se estabilizam ao completar o octeto, perdendo ou

ganhando elétrons, a reatividade dos metais de transição pode ser verificada pela variação no número de elétrons que possuem, sendo inertes quando neutros (com 18 elétrons), porém reativos quando oxidados e com menos do que 18 elétrons (SEECHURN *et al.*, 2010). Souza (2016) destaca que para a formação do composto, a simetria também é importante e não só os 18 elétrons, sendo este equivalente ao número atômico efetivo, onde se conta os elétrons da camada de valência.

Figura 11 - Exemplo de complexo de paládio com 4 ligantes que doam 2 elétrons cada.



Fonte: Clayden *et al.* (2012).

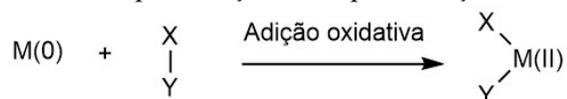
Os ligantes no complexo têm muita importância, pois é a partir deles que são doados os elétrons que faltam para completar os 18 elétrons (SEECHURN *et al.*, 2010; SOUZA, 2016; LIMA *et al.*, 2018). Como exemplos de ligantes do paládio, cita-se a trifenilfosfina (PPh₃), que pode doar 2 elétrons (Figura 11), e os haletos. Nas ligações destes últimos com o metal, há uma separação de cargas e o halogênio pode ser entendido como tendo uma carga -1 e o metal carga +1, de forma semelhante à atribuição de números de oxidação (N_{ox}) (CLAYDEN *et al.*, 2012).

No tocante ao paládio, o elemento ainda pode ser estável mesmo com 16 elétrons, pois possui um orbital vazio antiligante de alta energia. Nesse caso, o complexo assume uma geometria de quadrado planar (CLAYDEN *et al.*, 2012; SOUZA, 2016). No complexo Cl₂PdL₂ (onde L representa grupos que doam pares de elétrons ao paládio sem atribuir números de oxidação, como PPh₃), o paládio está oxidado como Pd(II), o que indica 16 elétrons na camada de valência do metal, já que cada átomo de cloro atribui oxidação +1 ao paládio.

O complexo é estável, porém reativo. Tratando do caso específico de reações com alcenos, ocorre interação entre os orbitais π vinílicos com orbital d vazio do metal, e de forma concomitante, dos orbitais d preenchidos do metal com os orbitais π^* vazio do ligante, formando o complexo π , que é perpendicular ao plano do alceno (CLAYDEN *et al.*, 2012).

A partir do descrito acima, algumas etapas ocorrem dentro de uma reação de acoplamento. O primeiro passo normalmente é a adição oxidativa (Esquema 5), onde o complexo metálico (M) insere-se em uma ligação covalente, e sendo oxidativa, há perda formal de 2 elétrons, sendo uma das etapas rápidas do ciclo (ESTEVES, 2021).

Esquema 5 - Representação da etapa de adição oxidativa.

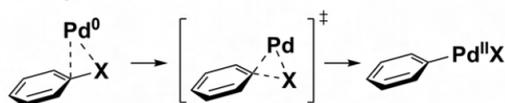


Fonte: Clayden *et al.* (2012).

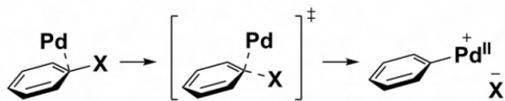
Há três mecanismos possíveis na etapa de inserção oxidativa (Figura 12), podendo ser: 1- inserção concertada (CLAYDEN *et al.*, 2012), onde a partir da inserção ocorre simultaneamente formação e quebra de ligações, ou seja, formação da ligação carbono-metal/metal-halogênio e quebra da ligação carbono-halogênio; 2- substituição nucleofílica *ipso*, onde o complexo metálico ataca o carbono, com a formação da ligação carbono-metal e quebra da ligação carbono-halogênio, onde há a formação de uma espécie de sal; 3- através da transferência de elétrons, formando radicais, porém sendo baixa essa possibilidade.

Figura 12 - Propostas mecanicistas para adição oxidativa.

I. *Inserção concertada*



II. *Substituição nucleofílica ipso*



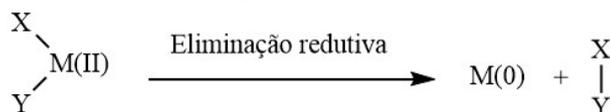
III. *Transferência de elétron*



Fonte: Esteves (2021).

O inverso da adição oxidativa é a eliminação redutiva (Esquema 6), que forma ligações simples entre grupos previamente ligados ao metal de forma concomitante ao desligamento do metal (VRECH, 2023).

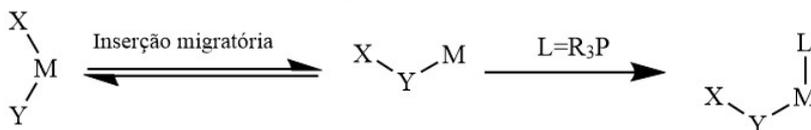
Esquema 6 - Representação da etapa de eliminação redutiva.



Fonte: Clayden *et al.* (2012).

O mecanismo de inserção migratória (Esquema 7) promove uma reação onde o metal permanece formando o complexo, e um dos ligantes migra do metal para outro ligante, como no caso de olefinas em uma ligação carbono-metal (CONSIGLIO, 2001). Como há um déficit de elétrons no metal, tal etapa pode ser favorecida pelo aumento da concentração de um terceiro ligante no sistema reacional, o qual substituirá o que migrou, como a trifenilfosfina. Para que ocorra, a geometria ao redor do metal no complexo também deve ser *cis*. Essa etapa, assim como as outras, é reversível.

Esquema 7 - Representação da etapa de inserção migratória.



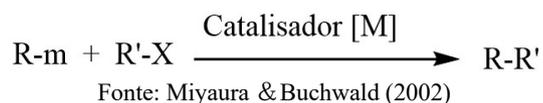
Fonte: Clayden *et al.* (2012).

Segundo Belestskaya e Cheprakov (2004), uma modalidade especial de acoplamento são os chamados acoplamentos cruzados, termo usado genericamente que diz respeito a uma reação de metátese que emprega um nucleófilo e um eletrófilo, tendo por equivalência uma substituição nucleofílica, que ocorre somente na presença de um catalisador.

De acordo com Miyaura & Buchwald (2002), reações de acoplamento cruzado consistem na dupla-troca entre um composto organometálico e um eletrófilo orgânico (Esquema 8), onde no meio reacional é inserido um catalisador metálico que consiste em diversas possibilidades, principalmente níquel e paládio, os quais formam complexos cujos mecanismos formam ligações C-C, C-H, C-N, C-O, C-S, C-P ou C-M (M = metal) durante

a reação. Tal mecanismo mostra-se como uma importante fonte de formação de ligações assimétricas.

Esquema 8 - Equação geral de acoplamento de cruzado.



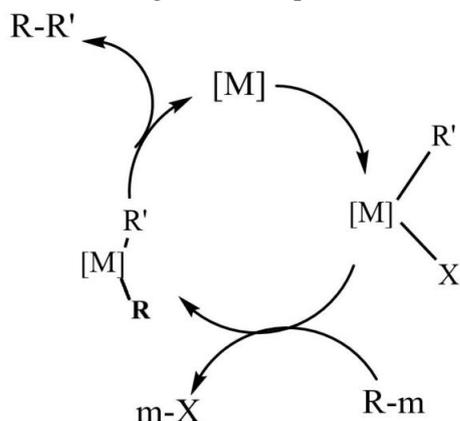
As reações de acoplamento cruzado possuem similaridades com as de acoplamentos simples, como a utilização de um reagente organometálico. A utilização de um metal de transição como catalisador é essencial, onde sem os mesmos, o rendimento é normalmente muito baixo (CLAYDEN *et al.*, 2012).

Inicialmente, utilizava-se o cobre, que foi um antecessor do paládio. Entretanto, com a eficiência na utilização deste último, o cobre foi sendo substituído. Como desvantagem, entretanto, pode-se destacar o alto custo dos reagentes baseados em paládio. Com relação ao cobre, destaca-se seu estado de oxidação ímpar, onde há possibilidade de mecanismos baseado em radicais (BELESTSKAYA; CHEPRAKOV, 2004).

Nas reações de acoplamento cruzado, o material de partida organometálico pode ser formado *in situ* através de duas opções, ou hidrometalacão de um alceno ou alcino, ou transmetalacão entre Mg e outro metal. A utilização do Mg é limitada pelos seus intermediários. Porém, metais que podem ter uma variação de 2+ de oxidação podem participar do ciclo (MIYAURA; BUCHWALD, 2002).

A transmetalacão (Esquema 9) seria a novidade nos acoplamentos cruzados, onde basicamente a cadeia orgânica do reagente organometálico é transferida para o paládio, e o metal deste reagente forma uma ligação com o halogênio do outro material de partida. Em ambos os casos, há formação de um complexo *sigma* com o paládio. Cada metal utilizado irá definir a ligação C-Pd, ou seja, como Pd(0) ou Pd(II) (CLAYDEN *et al.*, 2012). Além disso, a combinação entre um catalisador a base de paládio com um composto organometálico menos reativo demonstrou ser a melhor combinação, ao contrário da utilização de metais como o níquel, que é mais reativo (MIYAURA; BUCHWALD, 2002).

Esquema 9 - Ciclo geral do acoplamento cruzado.



$[M]=Fe,Cu,Pd.$

$m=Li,Mg,Al,Zn,Cu$

Fonte: Miyaura & Buchwald (2002).

3.4.1 O metal de transição paládio em reações de acoplamento

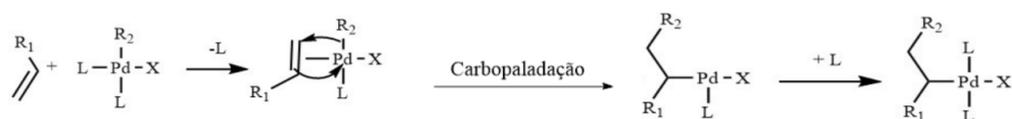
Os mecanismos descritos anteriormente podem ser aplicados, de maneira geral, para todos os metais de transição. O paládio(II) com configuração eletrônica d^8 possui geometria quadrado planar, sendo versátil para diversas reações de acoplamento, com formação de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo, como com halogênios (POWERS; RITTER, 2011).

Em relação ao paládio, este pode se unir a ligantes e formar complexos, como a trifenilfosfina (PPh_3), cloro (Cl) e íon cianeto (CN). Cada ligante pode oxidar ou reduzir o paládio, conforme retire ou doe elétrons para o metal de transição. O paládio possui dois estados de oxidação principais, (0) e (II). Em (0), o paládio pode ter, por exemplo, 4 ligantes de fosfina, que doam 2 elétrons cada.

De acordo com Clayden *et al.* (2012), a adição oxidativa pode ocorrer a partir do estado de coordenação insaturado de 14 elétrons, que se forma com a perda de 2 ligantes do metal em solução. Após essa perda, a adição oxidativa ocorre, onde havendo um halogênio no ligante, como bromo ou iodo, seu estado de oxidação passa a (II). A utilização de um alceno ou alcino, bastante reativos, leva à formação de um complexo π , via inserção migratória que pode ocorrer em ambas as extremidades da ligação π . Tal processo possui o

nome de carbopaladação (Esquema 10). Nesse caso, os ligantes podem se dissociar para formar o produto estável, com Pd(II).

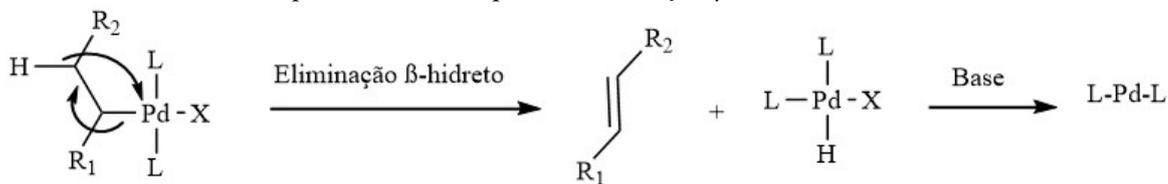
Esquema 10 - Exemplo de inserção migratória (carbopaladação).



Fonte: Clayden *et al.* (2012).

Para evitar a repetição da etapa de carbopaladação com outro haleto orgânico, o que poderia gerar polímeros, ocorre a eliminação β -hidreto (Esquema 11), responsável por formar o produto de acoplamento, bem como um complexo Pd(II), que restaura a ligação π no alceno. Para regenerar o complexo Pd(0), uma base pode ser usada para facilitar a eliminação redutiva do halogênio e do hidrogênio, formando um haleto de hidrogênio que é neutralizado pela base.

Esquema 11 - Exemplo de Eliminação β -hidreto.



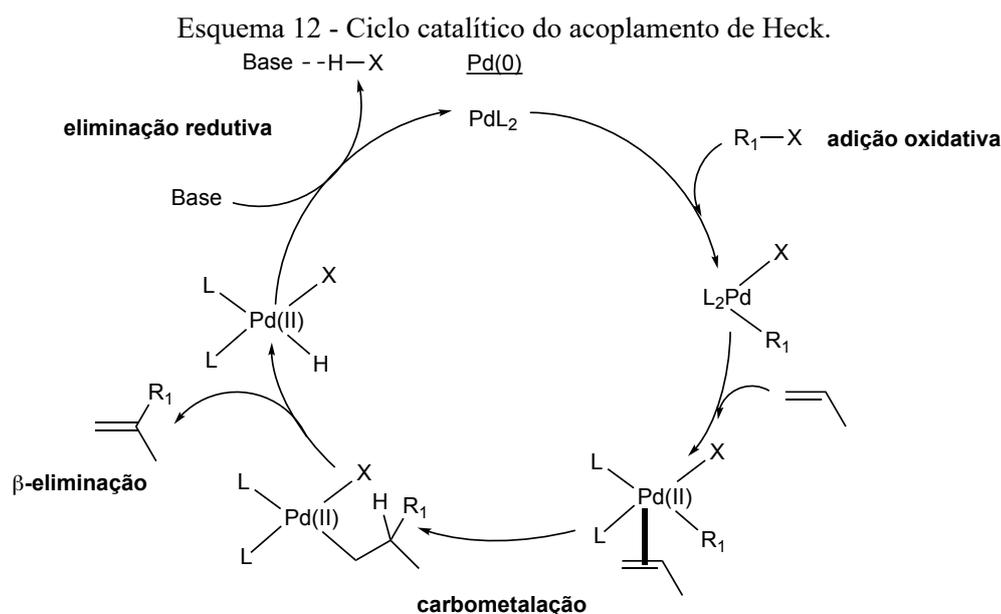
Fonte: Clayden *et al.* (2012).

3.4.2 Acoplamento de Heck

A reação de acoplamento de Heck constitui uma substituição de um hidrogênio de em um alceno inativo, utilizando-se metais de transição como o paládio (Pd) que age como catalisador, demonstrando a importância da química organometálica no ramo da síntese orgânica (CLAYDEN *et al.*, 2012). Tal mecanismo envolve um mecanismo de adição-eliminação, ao contrário do acoplamento cruzado que envolve uma espécie de substituição (BELESTSKAYA; CHEPRAKOV, 2004).

Dentre as características almejadas nesse acoplamento, para o aumento na taxa de sucesso, não pode haver um carbono sp^3 no haleto que possua hidrogênios na posição β , dado que há possibilidade de uma eliminação β em local indesejado. Grupos como aril, vinil não possuindo hidrogênios β em carbono sp^3 podem ser utilizados. Com relação à outra parte, o alceno pode ser mono ou dissustituído, preferencialmente. Olefinas trissustituídas formam produtos de acoplamento com rendimentos menores. Bases fracas como trietilamina (Et_3N), acetato de sódio ($NaOAc$) e carbonato de sódio (Na_2CO_3) podem ser utilizadas.

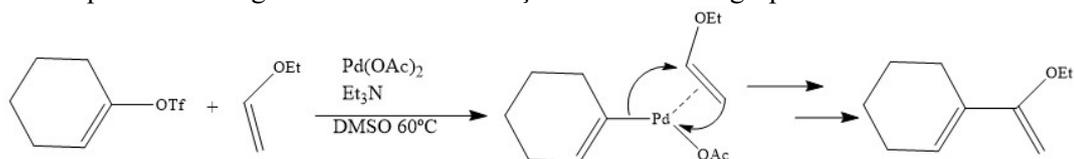
O acoplamento (Esquema 12) ocorre em etapas. De maneira geral, iniciando com a adição oxidativa do haleto orgânico, forma-se do complexo π com o alceno, inserção migratória do alceno (carbometalação) e ao fim a eliminação β , originando o produto, sendo o complexo metálico restaurado posteriormente pela base.



Fonte: Clayden *et al.* (2012).

A regioseletividade (Esquema 13) pode depender da presença de grupos retiradores e doadores de elétrons. Quando o alceno possui grupos retiradores de elétrons, a nova ligação C–C formada na olefina será majoritariamente na extremidade oposta a este grupo. Por outro lado, havendo um grupo doador de elétrons, como a função éter, a formação da ligação C–C no alceno ocorrerá preferencialmente no carbono vinílico ligado a esse grupo doador.

Esquema 13 - Regiosseletividade da reação de Heck com grupo doador de elétrons.



Fonte: Clayden *et al.* (2012).

A utilização de catalisadores de transferência de fase (CTF), como o brometo de tetrabutilamônio (TBAB), em reações constituídas por sistemas bifásicos pode ser empregada nas reações de acoplamento tipo Heck. Como principais características, destaca-se que o catalisador de transferência de fase é um sal, podendo ser dissolvido em água, sendo que um dos íons é anfifílico e posiciona-se na interface dos líquidos, ficando solúvel em solvente orgânico e podendo transferir para a fase orgânica uma substância da fase inorgânica e vice-versa (WANG *et al.*, 2013).

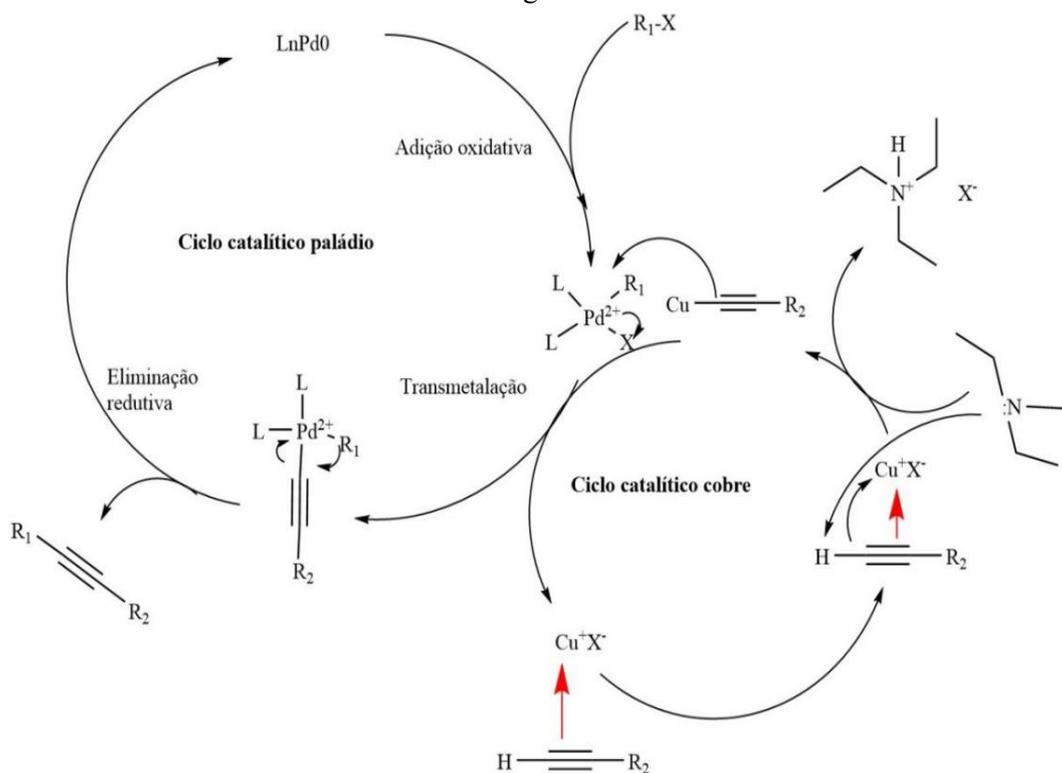
3.4.3 Acoplamento Cruzado de Sonogashira

Reações do tipo acoplamento cruzado de Sonogashira (Esquema 14) foram relatadas pela primeira vez por volta de 1975, sendo caracterizadas como acoplamento entre alcinos terminais e haletos, como de arila ou vinila. O metal característico do reagente organometálico dessa reação é o cobre, empregado na reação via CuI, considerado um cocatalisador. O metal nesse caso não ativa o alcino, que já é reativo. A reação pode ser feita em temperatura ambiente e sob condições brandas (MIYAURA; BUCHWALD, 2002).

Destaca-se que caso se utilizem iodetos de arila, o processo catalítico pode ocorrer somente com cobre, destacando-se a economia, porém em condições mais severas. As etapas seguem as mesmas de Heck, porém, antes da transmetalção, forma-se o reagente organometálico (alquinil cobre). Todavia, se o cobre é regenerado no estado de oxidação com um parceiro diferente, pode ocorrer sua inatividade (BELESTSKAYA; CHEPRAKOV, 2004).

O ciclo catalítico no mecanismo também utiliza o complexo com Pd(II), assim como no caso do acoplamento de Heck. Os catalisadores de Pd(II) usualmente são solúveis, como o dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II). A utilização de trifenilfosfina ocasiona a redução do Pd(II) a Pd(0) em solução.

Esquema 14 - Ciclos catalíticos do paládio e do cobre no acoplamento cruzado de Sonogashira.



Fonte: Clayden *et al.* (2012).

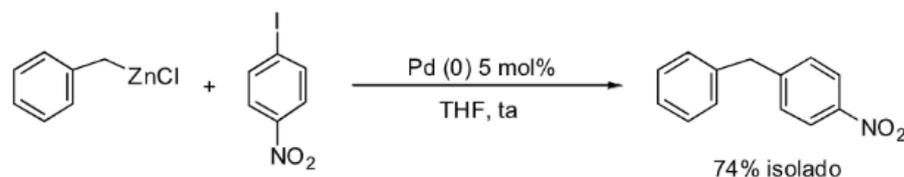
3.4.4 Acoplamento Cruzado de Negishi

Ei-ichi Negishi está incluído na história da primeira geração dos acoplamentos cruzados (NEGISHI, 2002), onde desenvolveu acoplamentos com haletos de arila e alquênica com derivados de organozinco ou organoalumínio, dos quais se destacam a alta reatividade, bons grupos funcionais, além da acessibilidade (BÖCK *et al.*, 2015). A utilização de complexos de $\text{Pd}(0)$, obtiveram-se maiores rendimentos comparados ao uso do $\text{Ni}(0)$ (esquema 15). Os acoplamentos utilizando tais reagentes podem ocorrer em temperatura ambiente ou mais baixas, com bons rendimentos (CORREIA, 2011; LEAL, 2012).

O acoplamento de Negishi segue os mesmos moldes do acoplamento de Sonogashira, envolvendo três etapas principais (Esquema 16), sendo a adição oxidativa, com inserção do haleto de arila no complexo, seguida pela transmetalacão, utilizando o organozinco ativado, e uma última etapa de eliminação redutiva originando a nova ligação

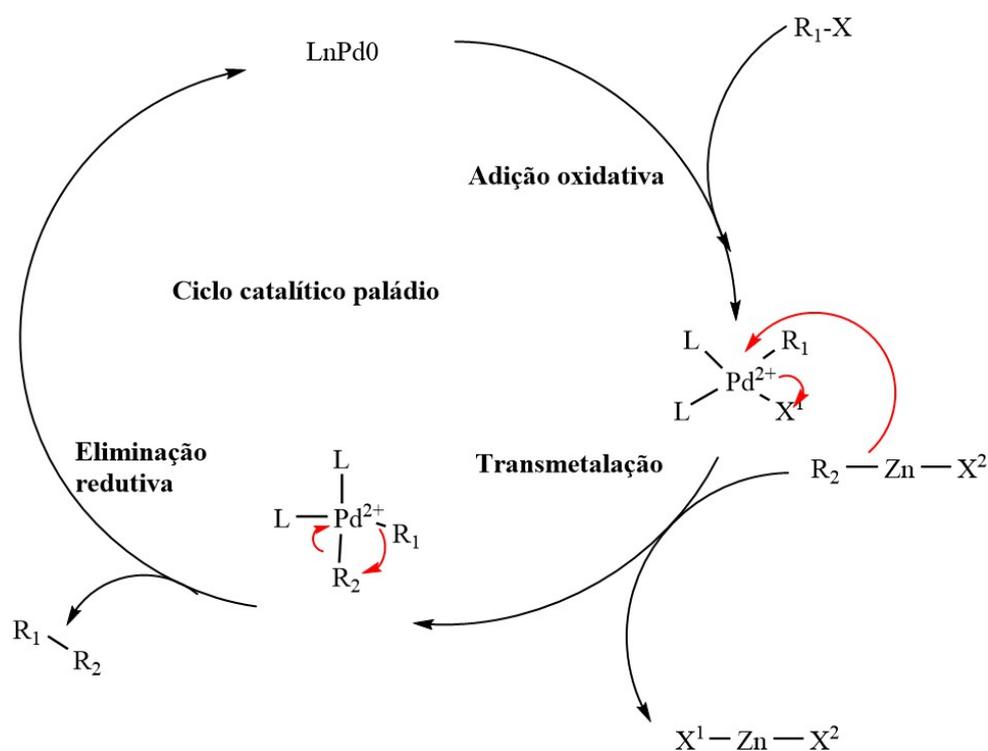
carbono-carbono, bem como restaurando o complexo catalisador Pd(0) (BÖCK *et al.*, 2015; PHAPALE; CARDENAS, 2009).

Esquema 15 - Exemplo de rendimento no acoplamento de Negishi utilizando complexo de Pd.



Fonte: Correia (2011).

Esquema 16 - Ciclo catalítico do paládio no acoplamento cruzado de Negishi.



Fonte: Clayden *et al.* (2012).

O ligante no complexo é importante para efetividade do acoplamento. Zhou e Fu, 2003 destacam que arilfosfinas como PPh_3 afetam o rendimento, levando a rendimento praticamente nulo, onde se destacam alquifosfinas com rendimento de até 70% (Figura 13). Outra característica a se observar é em relação ao organozinco e os sais formados a

partir dele, podendo ocasionar mudanças drásticas na reação na qual observa a tendência de espécies “RZnX”, adicionar ânions X⁻, formando zincatos ([RZnX₂]⁻), onde se formam os halogenetos de zinco (ZnX₂) como subprodutos dando prosseguimento ao ciclo.

Figura 13 - Ligantes e sua influência no rendimento dos acoplamentos cruzados de Negishi.

entry	ligand	yield (%) ^a
1	PCyp ₃	70
2	PCy ₃	65
3	P(<i>i</i> -Pr) ₃	59
4	P(<i>t</i> -Bu) ₂ Me	55
5	P(<i>t</i> -Bu) ₃	3
6	P(<i>n</i> -Bu) ₃	9
7	PPh ₃	5
8	P(<i>o</i> -tol) ₃	1
9	P(2,4,6-trimethoxyphenyl) ₃	0
10	P(2-furyl) ₃	2
11	Cy ₂ P(CH ₂) ₂ PCy ₂	0 ^b
12	1,3-bis(mesityl)-4,5-dihydroimidazolium tetrafluoroborate	4
13	P(OPh) ₃	0

Fonte: Zhou e Fu (2003).

Böck *et al.* (2015) destacam que em reações utilizando alquilzincos, a inserção de ZnBr₂ diminui o rendimento, pois ocorre a formação de ZnBr₃⁻ ao invés do alquizincato, porém utilizando-se arilzincos há um aumento no rendimento da reação. Assim, para um alto rendimento, observa-se que se deve utilizar complexos de ligantes alquil com organozincos de arila, posto que, o primeiro age como eletrófilo e o segundo age como nucleófilo, e deve possuir maior densidade eletrônica. Assim, estes autores destacam que além desses fatores complexos, não se pode saber qual a etapa limitante da reação, pois isso depende além dos fatores narrados, do meio reacional e do tipo de catalisador.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 GERAL

O procedimento experimental foi conduzindo no Laboratório de Abertura de Amostras e Ensaio Químicos (LAEQ), localizado na Central Analítica do Centro de Apoio Multidisciplinar (CAM), Setor Norte da UFAM. Os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos comercialmente das marcas Sigma-Aldrich, Hexis, Merck, Neon, Synth, Qhemis e Honeywell.

Para os experimentos de RMN, foram utilizados solventes deuterados da marca Merck (Sigma-Aldrich). Para aquisição dos espectros de massas, empregaram-se solventes de grau HPLC da marca Honeywell.

4.1.1 Cromatografia

Para monitoramento das reações e purificações, utilizaram-se análises por cromatografia em camada delgada (CCD), feitas em cromatofolhas de sílica gel 60, marca Macherey-Nagel, com um indicador de fluorescência F₂₅₄, base de alumínio de 0,2 mm de espessura. Para revelação, utilizou-se luz ultravioleta (UV) com comprimento de onda em 254 nm, ou revelação química via solução de vanilina sulfúrica (0,6 g de vanilina, 27 mL de água destilada, 27 mL de álcool metílico e 6 mL de ácido sulfúrico concentrado).

Para cromatografia líquida em coluna aberta, utilizou-se sílica gel 60 com granulometria de 40 e 63 Å (400 mesh) da marca Sulpeco como fase estacionária. A escolha do diâmetro e comprimento das colunas baseou-se na quantidade de massa do analito, e a quantidade de sílica gel da fase estacionária variou de 20 a 30 vezes a quantidade de massa do material bruto.

4.1.2 Equipamentos

Para o desenvolvimento do projeto, foram utilizados um evaporador rotativo em conjunto com um banho maria de temperatura controlada (Fisatom Brasil), uma estufa incubadora (Quimis), um banho de ultrassom (Unique), uma bomba de vácuo (marca

Vaccum Brand), uma balança analítica (Adventure O’Haus), uma câmara de luz ultravioleta com lâmpadas de comprimentos de onda em 254 nm e 356 nm (Boitton) e agitadores magnéticos com aquecimento (marcas IKA e Capp).

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram registrados em espectrômetro Bruker Avance III 500, com operação em 14,1 tesla (500 MHz para experimentos de ^1H e 125 MHz para o de ^{13}C), sendo as amostras solubilizadas em solventes deuterados (CDCl_3 , MeOD, acetona-*d*6 e DMSO-*d*6). Nos espectros, o deslocamento químico foi expresso em ppm (δ), as constantes de acoplamento (J) em Hz, sendo as multiplicidades dos sinais referidas como *s* (simpleto), *d* (duplete), *dd* (duplo-duplete), *ddd* (duplo-duplo-duplete), *t* (tripleto), *dt* (duplo-tripleto) e *m* (multiplete). O padrão interno de referência foi o tetrametilsilano (TMS) em δ 0,00 ppm. Para tratamento dos espectros, utilizou-se o software Top Spin 4.4.0.

Os experimentos de espectrometria de massas foram realizados no Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas (LABCEM), também localizado na Central Analítica (CAM). O equipamento utilizado foi o espectrômetro de massas da marca LCQ *Fleet* (ThermoScientific), com analisador tipo *ion-trap*, com fonte de ionização química a pressão atmosférica (APCI) via inserção direta, nos modos positivo e negativo. A análise dos espectros foi feita através do programa Xcalibur.

4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.2.1 Reações de halogenação da bergenina

4.2.1.1. Método 1

Foram inseridos (Tabela 2) em um balão de reação de 50 mL, na seguinte ordem, 0,5000 g de bergenina (1,523 mmol), *N*-halosuccinimida (1,523 mmol) e 6,0 mL de acetonitrila. Com a solução sob agitação magnética, 35 μL de ácido trifluoroacético (TFA) foram adicionados. A reação foi mantida em refluxo, e a partir de 5 horas de reação, adicionou-se mais 0,1523 mmol de *N*-halosuccinimida.

As reações foram mantidas por aproximadamente 8,5 h, sendo acompanhadas por CCD (eluente AcOEt/metanol, 9/1, v/v). O *work-up* consistiu em evaporação do solvente em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia líquida em coluna,

utilizando como eluente AcOEt/metanol, 9/1 (v/v). O produto de interesse ainda foi lavado com acetato de etila gelado, visto ser muito pouco solúvel neste solvente.

Tabela 2 - Quantidades estequiométricas das reações de halogenação da bergenina.

Halogênio	Reagentes	Massa (g)	mmol	Equivalência	Volume
Br	M.P	0,5	1,523	1	-
	NBS	0,271	1,523	1	-
	TFA	0,052	1,523	1	34,9 µL
	ACN		-	-	6 mL
Cl	M.P	0,5	1,523	1	-
	NCS	0,203	1,523	1	-
	TFA	0,052	1,523	1	34,9 µL
	ACN		-	-	6 mL
I	M.P	0,5	1,523	1	-
	NIS	0,342	1,523	1	-
	TFA	0,052	1,523	1	34,9 µL
	ACN ou TMF		-	-	6 mL

Fonte: autoria própria.

7-cloro-3,4,8,10-tetra-hidróxi-2-(hidroximetil)-9-metóxi-3,4,4a,10b-tetra-hidropirano[3,2-*c*]-isocromen-6(2*H*)-ona (**clorobergenina**), C₁₄H₁₅O₉Cl: obtido como um sólido castanho claro. Massa: 0,2576 g (0,7101 mmol), rendimento: 46,63%.

RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆), δ (ppm): 3,51 (*dd*, *J* = 9,7, 8,7 Hz, 1H); 3,71 (*dd*, *J* = 11,8, 7,6 Hz, 1H); 3,82 (*ddd*, *J* = 9,8, 7,6, 2,4 Hz, 1H); 3,87 (*t*, *J* = 8,9 Hz, 1H); 3,94 (*s*, 3H), 4,09 (*dd*, *J* = 10,3, 9,3 Hz), 4,13 (*dd*, *J* = 11,8, 2,3 Hz), 5,04 (*d*, *J* = 10,3 Hz), 6,17 (*sl*, 1H, OH), 6,83 (*s*, 1H, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, acetona-*d*₆), δ (ppm): 60,1 (CH₃), 61,7 (CH₂), 70,9 (CH), 73,0 (CH), 74,6 (CH), 79,0 (CH), 82,9 (CH), 114,3 (C), 116,2 (C), 117,2 (C), 140,1 (C), 146,5 (C), 148,2 (C), 159,5 (C).

7-bromo-3,4,8,10-tetra-hidróxi-2-(hidroximetil)-9-metóxi-3,4,4a,10b-tetra-hidropirano-[3,2-*c*]-isocromen-6(2*H*)-ona (**bromobergenina**), C₁₄H₁₅O₉Br: Obtido como um sólido branco. Massa: 0,5159 g (1,267 mmol), rendimento: 83,19%.

RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆), δ (ppm): 3,52 (*t*, *J* = 9,0 Hz, 1H); 3,72 (*dd*, *J* = 11,8, 7,6 Hz, 1H); 3,83 (*ddd*, *J* = 9,8, 7,6, 2,3 Hz, 1H); 3,89 (*t*, *J* = 8,6 Hz, 1H); 3,94 (*s*, 3H), 4,09 (*t*, *J* = 9,8 Hz), 4,13 (*dd*, *J* = 10,2, 2,2 Hz), 5,05 (*d*, *J* = 10,3 Hz), 8,80 (*s*, 1H, OH), 8,85 (*s*, 1H, OH), 9,94 (*sl*, 1H, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, acetona-*d*₆): δ (ppm): 60,1 (CH₃), 61,7 (CH₂), 70,9 (CH), 73,0 (CH), 74,5 (CH), 78,9 (CH), 81,9 (CH), 102,5 (C), 117,7 (C), 118,0 (C), 139,7 (C), 147,0 (C), 149,3 (C), 160,0 (C).

4.2.1.2. Método 2

Além do método 1 para iodação (Tabela 2) da bergenina com *N*-iodosuccinimida (NIS), foi tentado um segundo método variando-se o solvente de acetonitrila para DMF. O método seguiu as mesmas quantidades e protocolo descrito no método 1, com aquecimento de 150 °C. Para *work-up*, adicionou-se 10 mL de água destilada e 10 mL de acetato de etila ao sistema. Os produtos orgânicos foram extraídos da fase água/DMF com lavagens sucessivas de 10 mL de AcOEt, sendo o processo acompanhado por CCD. A fase orgânica de acetato de etila foi reunida, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em rotaevaporador.

4.2.2 Acetilação das halobergeninas

4.2.2.1. Método 1

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram inseridos 0,1721 mmol do material de partida (bromobergenina ou clorobergenina), 2,0 mL (21,1 mmol) de anidrido acético e 0,05 mL de ácido sulfúrico concentrado (Tabela 3). A solução foi mantida sob agitação magnética e aquecimento em banho de óleo a 75 °C, sendo a reação monitorada por CCD (eluente hexano/AcOEt 1/1, v/v). Após 3 horas, foram adicionados 2,0 mL de água destilada gelada gota a gota ao balão. Após precipitação, o produto foi filtrado e o resíduo lavado com água gelada.

Tabela 3 - Quantidades estequiométricas das reações de acetilação das halobergeninas.

Halogênio	Reagentes	Massa (g)	mmol	Equivalência	Volume (mL)
Br	M.P	0,070	0,1721	1	-
	Ac ₂ O	2,155	21,1	5,8	2,0
	H ₂ SO ₄ ou piridina	-	-	-	0,05
Cl	M.P	0,070	0,1721	1	-
	Ac ₂ O	2,155	21,1	5,8	2,0
	H ₂ SO ₄ ou piridina	-	-	-	0,05

Fonte: autoria própria.

Penta-acetato de 2-(acetoximetil)-7-cloro-9-metóxi-6-oxo-2,3,4,4a,6,10b-hexa-hidropirano-[3,2-*c*]isocromeno-3,4,8,10-tetraila (**penta-*O*-acetilclorobergenina**), C₂₄H₂₅O₁₄Cl: Obtido como um sólido branco. Massa: 0,0407 g (0,071 mmol), rendimento: 41,28%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,06 (*s*, 3H), 2,09 (*s*, 3H), 2,10 (*s*, 3H), 2,33 (*s*, 3H), 2,41 (*s*, 3H), 3,81–3,83 (*m*, 1H), 3,92 (*s*, 3H), 4,14 (*dd*, *J* = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 4,29–4,33 (*m*, 2H), 4,75 (*d*, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,10 (*t*, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,45 (*t*, *J* = 9,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 20,3 (CH₃), 20,5 (CH₃), 20,6 (CH₃), 20,7 (2 × CH₃), 61,7 (CH₂), 61,7 (CH₃), 68,0 (CH), 72,1 (CH), 72,9 (CH), 75,8 (CH), 76,5 (CH), 116,8 (C), 129,7 (C), 131,1 (C), 139,4 (C), 142,7 (C), 150,2 (C), 158,5 (C), 167,4 (C), 167,4 (C), 169,6 (C), 169,9 (C), 170,5(C).

Penta-acetato de 2-(acetoximetil)-7-bromo-9-metóxi-6-oxo-2,3,4,4a,6,10b-hexa-hidropirano-[3,2-*c*]isocromeno-3,4,8,10-tetraila (**penta-*O*-acetilbromobergenina**), C₂₄H₂₅O₁₄Br: Obtido como um sólido branco. Massa: 0,0522 g (0,085 mmol), rendimento: 49,13%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,09 (*s*, 3H), 2,12 (*s*, 3H), 2,13 (*s*, 3H), 2,36 (*s*, 3H), 2,44 (*s*, 3H), 3,83–3,84 (*m*, 1H), 3,94 (*s*, 3H), 4,17 (*dd*, *J* = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 4,32–4,36 (*m*, 2H), 4,76 (*d*, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,13 (*t*, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,48 (*t*, *J* = 9,4 Hz, 1H).

4.2.2.2. Método 2

Um segundo método de reação de acetilação da bromo-bergenina foi tentado nos mesmos moldes como descrito no item 4.2.2.1, tendo sido alterado o catalisador ácido sulfúrico por piridina (0,05 mL). A reação foi realizada da mesma forma, e com as mesmas quantidades de reagentes (Tabela 3). Após precipitação do produto, o mesmo foi clarificado com carvão ativado.

4.2.3 Reações de Acoplamento de Heck

4.2.3.1. Reação de acoplamento entre a penta-*O*-acetilbromobergenina e o (±)-citronelal.

Em um balão de fundo redondo de 50 mL mantido com atmosfera de nitrogênio foram inseridos, nessa ordem, 0,1000 g de penta-*O*-acetilbromobergenina, 0,136 g de NaHCO₃, 0,188 g de brometo de tetrabutilamônio (TBAB), 0,0282 g de (PPh₃)₂PdCl₂, e 4 mL de DMF (Tabela 4). Com a solução em agitação, adicionaram-se 44,4 μL de (±)-citronelal, posto que este era a única olefina terminal disponível no laboratório. A reação foi mantida sob agitação magnética e temperatura que variou de 78 a 150 °C por 8 horas, sendo monitorada por CCD (eluente hexano/AcOEt 1/1, v/v).

Para o *work-up*, adicionaram-se 4 mL de água destilada ao balão, sendo a mistura transferida para um funil de separação. O produto bruto foi extraído com acetato de etila. As fases de acetato de etila foram reunidas, sendo a fase orgânica resultante seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi fracionado por cromatografia líquida em coluna, e como fase móvel foi utilizada uma mistura de hexano e acetato de etila em gradiente polar crescente, inicialmente de 1/1 até 1/2 (v/v).

Tabela 3 – Quantidades estequiométricas da reação de Heck entre o (±)-citronelal e a penta-*O*-acetilbromobergenina.

Reagentes	Massa (g)	mmol	Equivalência	Volume (mL ou μL)
M.P	0,100	0,16	1	-
NaHCO ₃	0,136	1,61	10	-
TBAB	0,188	0,48	3	-
(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	0,028	0,04	0,25	-
Citronelal	0,038	0,24	1,5	44,4 μL
DMF	-	-	-	4 mL

Fonte: autoria própria.

4.2.3.2. Reação de acoplamento entre a penta-*O*-acetilbromobergenina e o (*R*)-(+)-limoneno e α-pineno.

Em um tubo de ensaio, inseriram-se 90 mg de penta-*O*-acetilbromobergenina (0,156 mmol), 0,1752 mmol de (*R*)-(+)-limoneno ou de α-pineno, 122,3 mg de NaHCO₃ (1,46 mmol), 170 mg de TBAB (0,438 mmol), 25,62 mg de (PPh₃)₂PdCl₂ (0,0365 mmol) e 2 mL de DMF (Tabela 5), além da barra magnética. A reação foi mantida em agitação magnética e aquecimento, onde o aquecimento foi aumentado progressivamente a cada hora,

tendo iniciado em 65 °C e terminando em 130 °C, com monitoramento por CCD, eluente acetato de etila/metanol (1/1, v/v). A reação permaneceu em *overnight*. A purificação fez-se através de partição líquido-líquido, utilizando 4 mL de água destilada e 4 mL de acetato de etila (3×). Em seguida, fez-se um fracionamento por CCDP da fase orgânica, utilizando-se eluente hexano/acetato de etila (4/1, v/v). Por fim, realizou-se também uma cromatografia em coluna, com eluente hexano/AcOEt (1/1, v/v).

Tabela 4 - Quantidades estequiométricas da reação de Heck entre (*R*)-(+)-limoneno/ α -pineno e a penta-*O*-acetilbromobergenina.

Alceno	Reagentes	Massa (mg)	mmol	Equivalência	Volume (mL ou μ L)
Limoneno	M.P	90	0,156	1	-
	NaHCO ₃	122,3	1,46	10	-
	TBAB	170	0,438	3	-
	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	25,62	0,0365	0,25	-
	limoneno	22,86	0,1752	1,2	26,9 μ L
	DMF	-	-	-	2 mL
Pineno	M.P	90	0,156	1	-
	NaHCO ₃	122,3	1,46	10	-
	TBAB	170	0,438	3	-
	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	25,62	0,0365	0,25	-
	Pineno	26,70	0,1752	1,2	26,7 μ L
	DMF	-	-	-	2 mL

Fonte: autoria própria.

4.2.4 Acoplamento Cruzado de Sonogashira

4.2.4.1. Método 1

Foram utilizadas como material de partida a bromobergenina e penta-*O*-acetilbromobergenina. Em um balão de fundo redondo de 50 mL, inseriram-se, nessa ordem, 0,243 mmol de bromobergenina ou de penta-*O*-acetilbromobergenina, 0,56 mg de CuI, 1,60 mg de PPh₃ e 8,53 mg de (PPh₃)₂PdCl₂ (Tabela 6). O balão foi fechado e purgado com nitrogênio, sendo mantido com atmosfera de N₂ durante todo o processo. A reação foi mantida em agitação magnética em temperatura ambiente ou aquecimento (até 80 °C). Após 24 horas de reação, a mistura reacional foi filtrada, e o filtrado foi lavado com acetona e

concentrado. O produto bruto foi fracionado por cromatografia líquida em coluna, eluente constituído por hexano e acetato de etila (1/1, v/v).

Tabela 5 – Quantidades estequiométricas do método 1 do acoplamento de Sonogashira entre a bromobergenina ou a penta-*O*-acetilbromobergenina e o álcool propargílico.

M.P.	Reagentes	Massa (mg)	mmol	Equivalência	Volume (mL ou µL)
Bromo-bergenina	M.P.	100	0,243	1	-
	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	8,53	0,012	0,05	-
	CuI	0,56	2,92x10 ⁻³	0,012	-
	PPh ₃	1,60	6,075x10 ⁻³	0,025	-
	Álcool propargílico	20,43	0,365	1,5	21,17 µL
	Trietilamina	36,9	0,365	1,5	50,9 µL
	THF	-	-	-	4 mL
penta-<i>O</i>-acetilbromobergenina	M.P.	150	0,243	1	-
	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	8,53	0,012	0,05	-
	CuI	0,56	2,92x10 ⁻³	0,012	-
	PPh ₃	1,60	6,075x10 ⁻³	0,025	-
	Álcool propargílico	20,43	0,365	1,5	21,17 µL
	Trietilamina	36,9	0,365	1,5	50,9 µL
	THF	-	-	-	4 mL

Fonte: autoria própria.

4.2.4.2. Método 2

Em quatro tubos de ensaio, foram colocados 50 mg de penta-*O*-acetilbromobergenina, 0,2 mg de CuI, 0,53 mg de PPh₃ e 2,84 mg (PPh₃)₂PdCl₂ (Tabela 7). A seguir, 4 mL dos solventes descritos na Tabela 7 foram adicionados nos tubos, juntamente com 50,9 µL de trietilamina e 21,7 µL de álcool propargílico. A reação foi mantida em agitação magnética e temperatura ambiente ou aquecimento (até 80 °C). Após 24 horas de reação, as misturas reacionais foram filtradas, e os filtrados foram lavados com acetona e concentrados. Os produtos brutos foram fracionados, quando foi o caso, por cromatografia líquida em coluna, eluente constituído por hexano e acetato de etila (1/1, v/v).

Tabela 6 - Quantidades estequiométricas do método 2 do acoplamento de Sonogashira entre a penta-*O*-acetilbromobergenina e o álcool propargílico.

Tubo	Reagentes	Massa (mg)	mmol	Equivalente	Volume
1	M.P.	50	0,081	1	-
	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	2,84	4,05x10 ⁻³	0,05	-
	CuI	0,2	9,72x10 ⁻⁴	0,012	-
	PPh ₃	0,53	2,05x10 ⁻³	0,025	-
	Álcool propargílico	6,8	0,121	1,5	7,07 µL
	Trietilamina	12,3	0,121	1,5	17 µL
	ACN	-	-	-	2 mL
2	M.P.	50	0,081	1	-
	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	2,84	4,05x10 ⁻³	0,05	-
	CuI	0,2	9,72x10 ⁻⁴	0,012	-
	PPh ₃	0,53	2,05x10 ⁻³	0,025	-
	Álcool propargílico	6,8	0,121	1,5	7,07 µL
	Trietilamina	12,3	0,121	1,5	17 µL
	AcOEt	-	-	-	2 mL
3	M.P.	50	0,081	1	-
	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	2,84	4,05x10 ⁻³	0,05	-
	CuI	0,2	9,72x10 ⁻⁴	0,012	-
	PPh ₃	0,53	2,05x10 ⁻³	0,025	-
	Álcool propargílico	6,8	0,121	1,5	7,07 µL
	Trietilamina	12,3	0,121	1,5	17 µL
	THF	-	-	-	2 mL
4	M.P.	50	0,081	1	-
	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	2,84	4,05x10 ⁻³	0,05	-
	CuI	0,2	9,72x10 ⁻⁴	0,012	-
	PPh ₃	0,53	2,05x10 ⁻³	0,025	-
	Álcool propargílico	6,8	0,121	1,5	7,07 µL
	Trietilamina	12,3	0,121	1,5	17 µL
	DMF	-	-	-	2 mL

Fonte: autoria própria.

4.2.5 Acoplamento Cruzado de Negishi

Foram realizadas duas reações de acoplamento cruzado de Negishi, onde variou-se o material de partida, bromobergenina e penta-*O*-acetilbromobergenina. As quantidades estão discriminadas na Tabela 8. Inseriu-se pó zinco e uma barra magnética em um balão, que foi purgado e mantido em atmosfera de argônio. Após, adicionou-se iodo solubilizado em 1 mL de THF ao sistema, que foi mantido sob agitação magnética em temperatura ambiente até a cor amarelo-castanha da solução se tornar translúcida.

A seguir, foi adicionado bromoexano juntamente com 1 mL de THF ao balão, sendo o sistema mantido em aquecimento 60 °C e agitação magnética por 3 horas para ativação do reagente de zinco. Na sequência, resfriou-se o sistema até a temperatura ambiente, e adicionaram-se o material de partida e o catalisador (PPh₃)₂PdCl₂, ambos solubilizados em 0,5 mL de THF. Após 3 horas, aqueceu-se a reação até 60 °C *overnight*. Como procedimento de purificação, utilizou-se a partição líquido-líquido, com acetato de etila para fase orgânica. A fase aquosa foi liofilizada.

Tabela 7 - Quantidades estequiométricas das reações de acoplamento cruzado de Negishi.

M.P	Reagentes	Massa	mmol	Equivalência
Bromobergenina	Zn	26,2 mg	0,648	2
	I ₂	3,4 mg	0,0133	0,05
	Bromoexano	37,5 mg	0,2675	1,25
	M.P.	87 mg	0,214	1
	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	3 mg	4,28x10 ⁻³	0,02
Penta-<i>O</i>-acetilbromobergenina	Zn	43 mg	0,401	2
	I ₂	4,12 mg	0,0162	0,05
	Bromoexano	44,1 mg	0,405	1,25
	M.P.	200 mg	0,324	1
	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	4,55 mg	6,48x10 ⁻³	0,02

Fonte: autoria própria.

4.2.6 Ensaio preliminar de citotoxicidade

Um ensaio preliminar de citotoxicidade, que visou analisar o perfil geral de citotoxicidade dos compostos sintetizados neste trabalho sobre uma linhagem de células de leucemia em concentração de 100 µM, foi conduzido pelo pesquisador Edwin José Torres de Oliveira com supervisão do prof. Dr. Edgar Julian Paredes-Gamero, líder do grupo de

pesquisa em Imunologia e Hematologia Molecular Aplicada, no Laboratório de Biologia Molecular e Cultura de Células, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

Utilizou-se a linhagem de células de leucemia K562 (ATCC CCL-243), que foi cultivada em meio RPMI suplementado com 10% de soro bovino fetal, penicilina (100 U/mL), estreptomicina (100 µg/mL), em uma atmosfera umidificada com 5% de CO₂ a 37 °C. Após estabilização e cerca de três passagens, as células foram utilizadas no ensaio de citotoxicidade.

A avaliação da citotoxicidade foi realizada por meio do ensaio colorimétrico com alamar blue (resazurina). A resazurina é um reagente que funciona como um indicador de viabilidade celular ao identificar células vivas capazes de metabolizarem a resazurina em resorufina, um composto altamente fluorescente de cor rosa.

As células foram semeadas em quantidade igual a 1×10^5 células/poço em placas de 96 poços, mantidas por 24 horas para estabilização em incubadora (5% de CO₂ e 37 °C). Em seguida, as células receberam tratamento com o composto teste em concentração de 100 µM.

A citotoxicidade foi avaliada após 24 horas, com o acréscimo de resazurina a 10% nos poços. Após 4 h de incubação, a fluorescência foi medida (excitação λ530 nm, emissão λ590 nm) em um leitor de microplacas e o cálculo de viabilidade celular foi realizado conforme equação abaixo:

$$\text{Viabilidade celular (\%)} = [(MFA - MFB)/(MFC - MFB)] \times 100$$

Onde

MFA = média da fluorescência da amostra tratada

MFB = média da fluorescência do branco

MFC = média da fluorescência do controle negativo

Por outro lado, a escolha de se modificar a estrutura por meio da introdução de novas ligações carbono-carbono é justificada pela natureza robusta das ligações carbono-carbono, responsáveis não apenas por levar ao aumento molecular, mas também por gerar produtos bastante estáveis e menos reativos em sistemas biológicos, quando comparados com aqueles formados por ligações carbono-heteroátomo de alguns grupos funcionais.

Como estratégia para a formação de novas ligações carbono-carbono, os acoplamentos mediados por paládio apresentam-se como ferramentas sintéticas poderosas, versáteis, seletivas e também bastante elegantes, capazes de estabelecer ligações carbono-carbono que em determinadas situações seriam desafiadoras de outra maneira. É graças a essas vantagens que estes acoplamentos se tornaram amplamente populares, culminando na outorga do prêmio Nobel da Química em 2010 a alguns dos cientistas que contribuíram grandemente para o estabelecimento e desenvolvimento dessa importante ferramenta sintética, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki (BROCKSOM *et al.*, 2010).

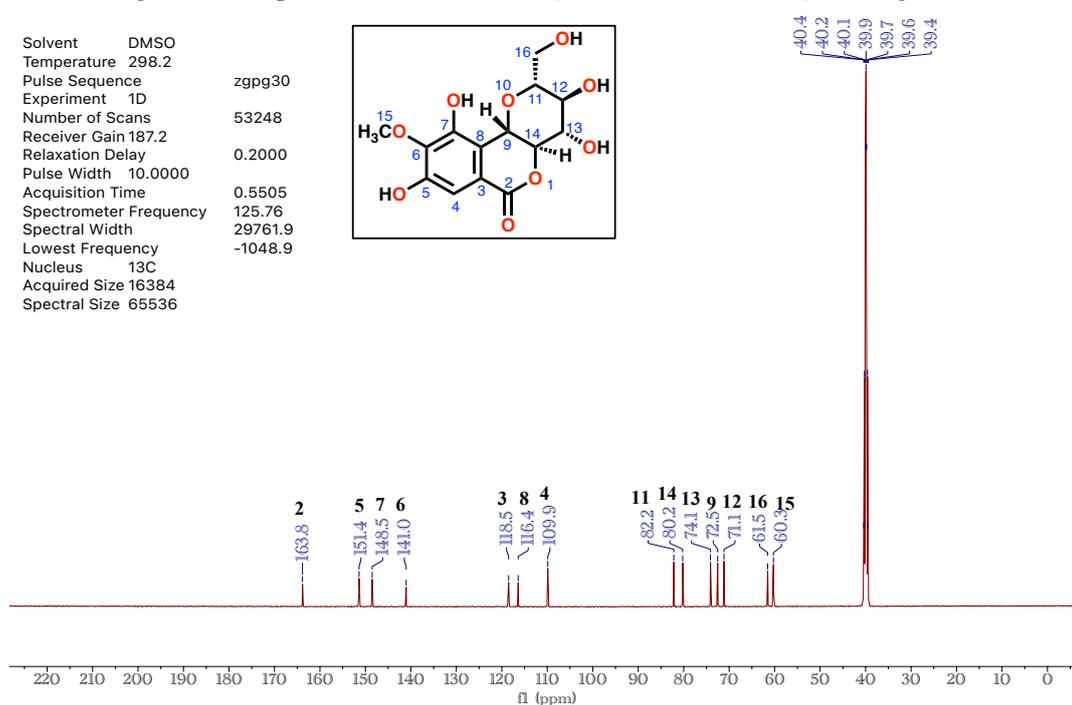
Para atingir esses objetivos, planejou-se primeiramente ativar o átomo de carbono 4 do anel aromático da bergenina para que este pudesse reagir posteriormente nas reações de acoplamento mediadas por paládio. Para tal, foram propostas reações de halogenação via substituição eletrofílica aromática (S_EAr), dado que só há possibilidade de halogenação aromática neste único átomo de carbono. Cada diferente átomo de halogênio, com suas características particulares, poderia levar a diferentes formas de obtenção dos resultados, tendo em mente a seguinte ordem de reatividade dos haletos de arila em reações de acoplamento: $I > Br > Cl$.

O planejamento da segunda etapa consistiu em mitigar eventuais problemas de quimiosseletividade envolvendo os grupos hidroxila livres na estrutura dos produtos durante as reações de acoplamento. Para tanto, optou-se por realizar a proteção das hidroxilas via acetilação, tendo em vista a facilidade de introdução e remoção destes protetores.

Por fim, a terceira etapa planejada focou especificamente nas reações de acoplamento propriamente ditas. Inicialmente, planejou-se utilizar o acoplamento de Heck com alcenos diversos e o acoplamento cruzado de Sonogashira com alcinos terminais. Nessa etapa, diversas condições podem influenciar no resultado, como a temperatura, onde em alguns casos a temperatura próxima da temperatura ambiente é o suficiente para o sucesso do método, porém em outros, temperaturas mais altas são necessárias (WANG *et al.*, 2013).

Com relação ao espectro de RMN ^{13}C (Figura 15), registrado em $\text{DMSO-}d_6$, verificam-se o sinal da carbonila da lactona em δ 163,8 ppm, o conjunto de sinais dos carbonos do resíduo de açúcar entre δ 60,3 e 82,2 ppm e o sinais dos carbonos do anel aromático entre δ 109,9 e 151,4 ppm, com destaque para o carbono em C4 como o mais blindado dos seis em δ 109,9 ppm. O conjunto de sinais foi compatível com o disponível na literatura (MUNIZ, 2013).

Figura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz) da bergenina.



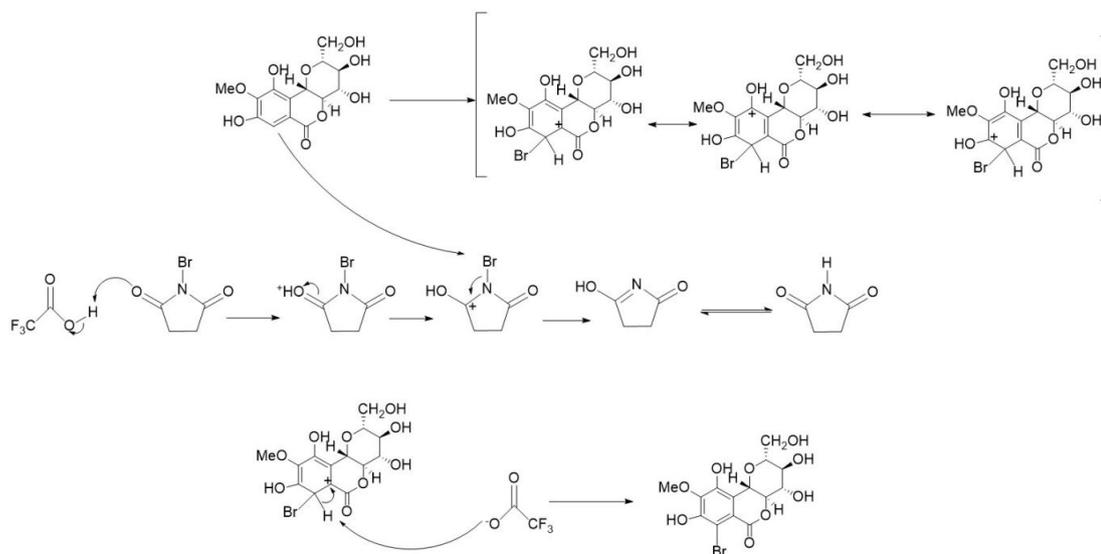
Fonte: autoria própria.

5.3 REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO DA BERGENINA

Para realizar a halogenação da bergenia, empregaram-se *N*-halossucinimidas como reagentes doadores de halogênios, que na presença de ácido trifluoroacético usado como catalisador, geram espécies ricas em halogênio eletrofílico. Uma proposta de mecanismo é apresentada no Esquema 16. As reações foram conduzidas com NCS, NBS ou NIS em acetonitrila como solvente polar aprótico, sob refluxo, pelo período inicial de 8,5 h, acompanhadas por CCD. Como exemplo, a Figura 16 apresenta a placa de CCD da reação

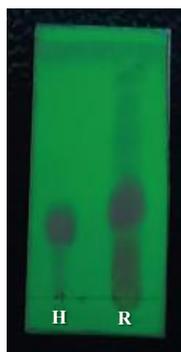
de bromação com NBS após o tempo de 8,5 h, que mostra a formação de um produto com valor de RF levemente superior ao da bergenia usada como padrão.

Esquema 18 - Proposta de mecanismo da reação de halogenação da bergenia, exemplificada pela bromação com NBS.



Fonte: autoria própria.

Figura 16 - Placa de CCD da reação de bromação da bergenia após 8,5 h de reação, revelada pela luz UV (254 nm). H = padrão bergenia, R = reação.



Fonte: autoria própria.

Tanto o produto bruto da reação de cloração, como o de bromação, puderam ser purificados por cromatografia líquida em coluna aberta com sucesso, tendo sido utilizado

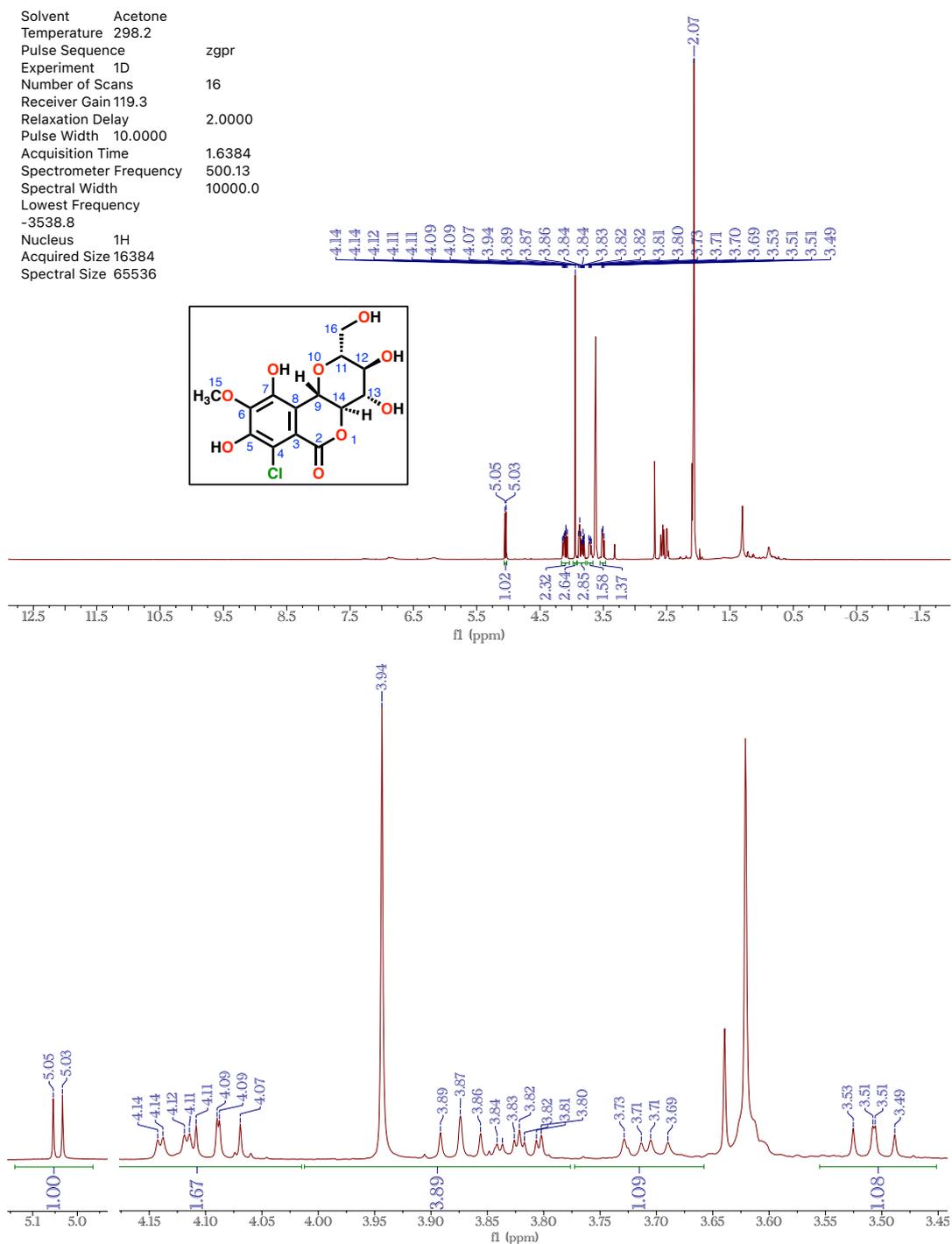
acetato de etila como o eluente inicial, acrescido de porções crescentes de metanol até o gradiente de AcOEt/metanol (9/1, v/v) ao término da coluna.

Além dos processos cromatográficos, percebeu-se que o produto da reação de bromação, a bromobergenina, pode ser purificado por lavagens sucessivas com solventes de polaridade crescente. Desta maneira, a lavagem com hexano, clorofórmio e acetato de etila gelado, nessa ordem, foi responsável por garantir um bom grau de pureza do produto, tendo em vista que a bromobergenina é pouco solúvel nos três solventes. O material de partida bergenina, por outro lado, tende a solubilizar-se bem em acetato de etila. Essa constatação facilitou o processo de purificação deste produto, especificamente, e estamos no momento estudando uma forma de purificá-lo sem o uso de cromatografia. Curiosamente, a tentativa de recristalização por solubilização em acetato de etila a quente seguido de resfriamento não levou à formação de cristais, nem mesmo quando empregou-se uma mistura com volume crescente de hexano. Nessas tentativas, formou-se apenas uma solução bastante turva, sem precipitados.

Os produtos de bromação e de cloração tiveram a sua estrutura confirmada por espectroscopia de RMN, e ambos se apresentaram como sólidos, sendo a bromobergenina um sólido branco, e o produto de cloração, a clorobergenina, um sólido levemente castanho. A reação teve um rendimento de 82% para a formação do produto bromado e 47% para o produto clorado.

Através da análise do espectro de RMN ^1H do produto clorobergenina (Figura 17), verificou-se que o sinal em δ 7,02 do espectro de RMN ^1H da bergenina, referente ao hidrogênio H4 ligado ao anel aromático, ainda se encontrava presente, porém, integrado para bem menos do que 1 hidrogênio em relação ao sinal referente a H9, o duplete em δ 5,07. Assim, foi determinado que o produto clorobergenina não foi completamente separado de seu material de partida ao término do processo de purificação. Os demais sinais esperados para a estrutura proposta puderam ser verificados no espectro, como o simpleto da metoxila H15 em δ 3,91 e o tripleto referente a H14 em δ 4,07.

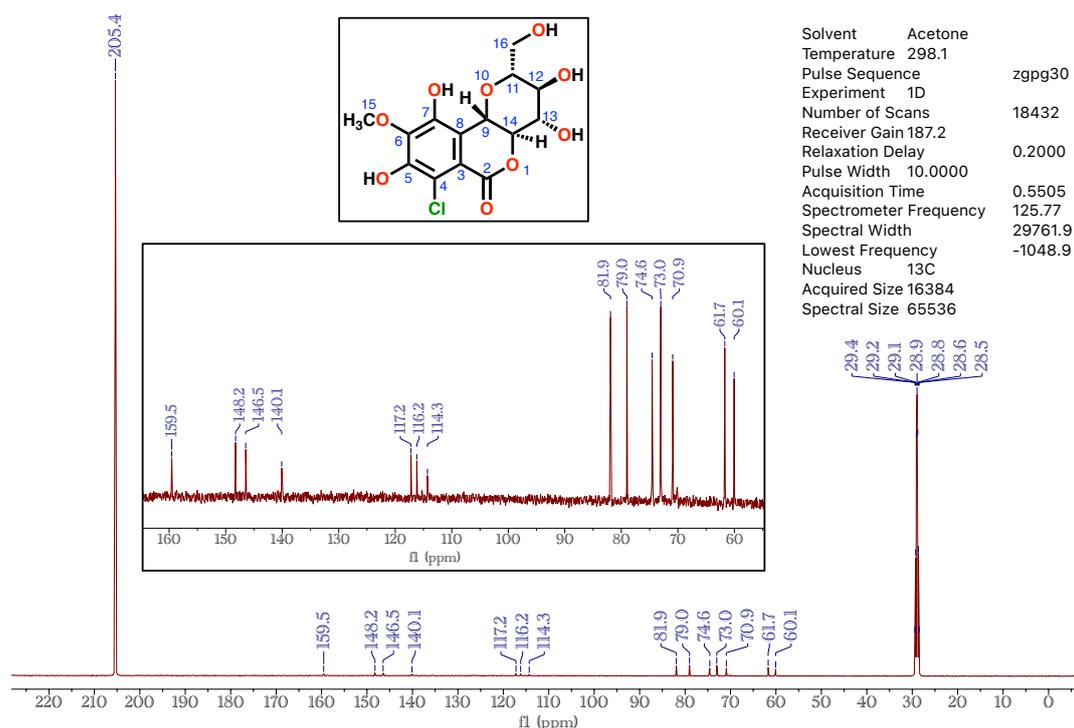
Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz) da clorobergenina, com ampliações.



Fonte: autoria própria.

O espectro de RMN ^{13}C foi confirmatório (Figura 18). O sinal de C4, que aparece em δ 109,9 ppm quando hidrogenado na bergenina, apareceu em δ 114,7 ppm no espectro da clorobergenina, mais desblindado por encontrar-se ligado ao átomo de cloro, mais eletronegativo. Os demais sinais são compatíveis com a estrutura esperada para o produto clorobergenina.

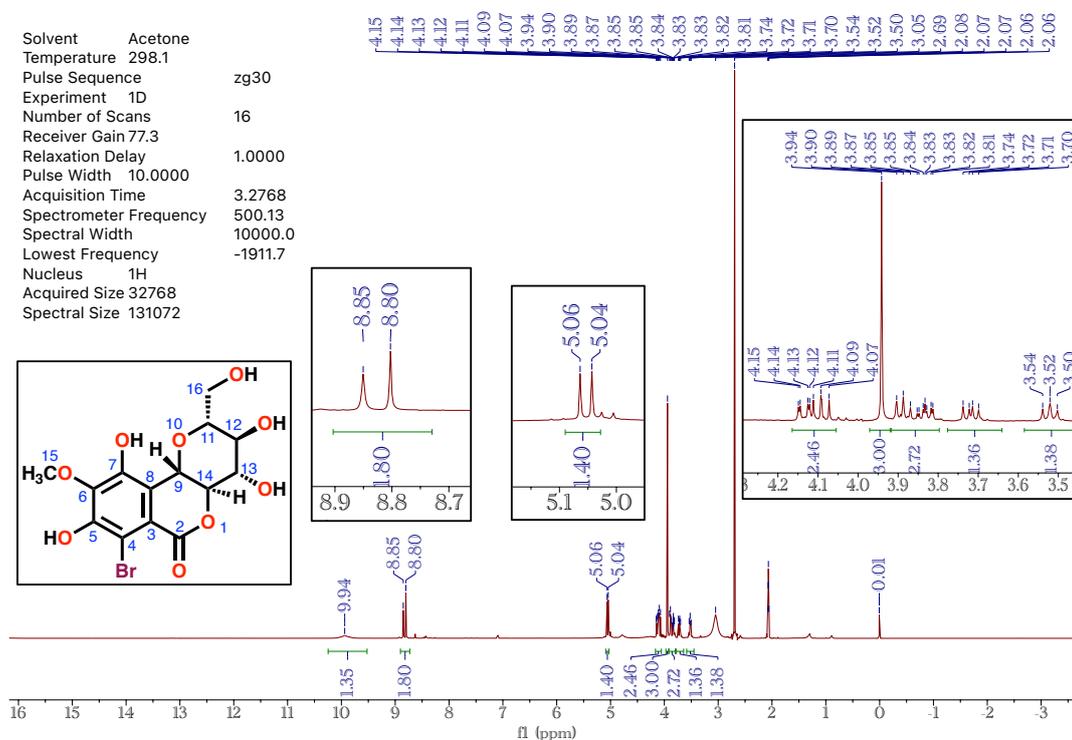
Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (acetona- d_6 , 125 MHz) da clorobergenina.



Fonte: autoria própria.

Com relação ao produto bromobergenina, o espectro de RMN ^1H (Figura 19) careceu do simpleto em δ 7,09 ppm, relativo ao H4 do material de partida, comprovando o sucesso da reação. Destacam-se também o duplete em δ 5,05 ppm, relativo ao hidrogênio anomérico H9, o simpleto em δ 3,94 ppm, referente aos hidrogênios da metoxila, e os demais multipletos relativos aos hidrogênios do resíduo do açúcar. Tendo sido o espectro registrado em acetona- d_6 , os sinais relativos aos hidrogênios das hidroxilas fenólicas em δ 8,80 e 8,85 também se apresentaram como simpletos bastante finos, de forma semelhante ao que aconteceu com o espectro de RMN ^1H da bergenina (Figura 13).

Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz) da bromobergenina.



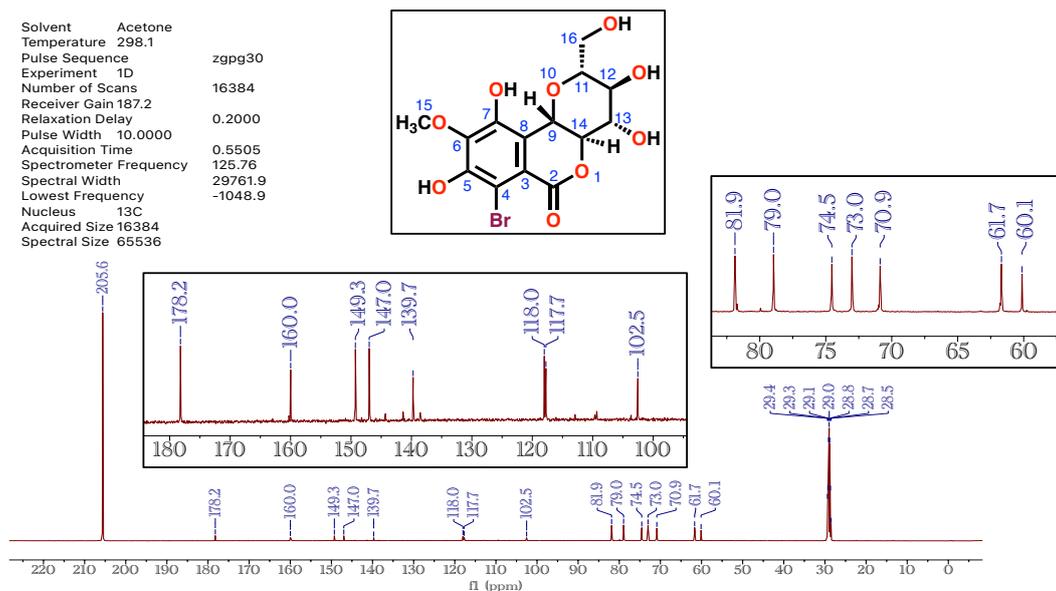
Fonte: autoria própria.

Com relação ao espectro de RMN ^{13}C (Figura 20), é marcante a mudança do deslocamento químico do sinal relativo ao C4, que aparece em δ 102,5 ppm, muito mais blindado que o mesmo carbono da bergenina, que cai em δ 109,9 ppm. De forma diferente de como acontece com o cloro, o átomo de bromo é menos eletronegativo e muito mais volumoso, de forma de que dispõe de uma nuvem eletrônica muito maior e muito mais polarizável, capaz de blindar mais eficientemente o átomo de carbono ao qual está ligado. Os campos magnéticos gerados pelos elétrons desta nuvem polarizável se contrapõem e atenuam o campo magnético externo aplicado, reduzindo a intensidade do campo magnético efetivo sentido pelo carbono em C4.

Os demais sinais de carbono são compatíveis com a estrutura do produto esperado, caindo o sinal do carbono da metoxila C15 em δ 60,1 ppm, além dos seis sinais de carbonos do resíduo de açúcar entre δ 61,7 e 81,9 ppm, cinco sinais referentes aos átomos de carbono C3, C5, C6, C7 e C8 do anel aromático entre δ 117,7 e 149,3 ppm, e o carbono da lactona C2 em δ 160,0 ppm. O sinal extra em δ 178,2 ppm provavelmente diz respeito a

grupo carbonila atribuído a resíduo de ácido acético utilizado durante a manipulação do produto, pois além deste sinal, foi detectado um outro sinal em δ 29,4, que cai próximo do multipeto referente ao sinal do solvente deuterado.

Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (acetona- d_6 , 125 MHz) da bromobergenina.



Fonte: autoria própria.

Infelizmente, as tentativas de reação de iodação pelo mesmo protocolo empregado com êxito para a cloração e para a bromação não tiveram sucesso, tendo sido o material de partida recuperado em todas as tentativas. Adicionalmente, empregou-se um método extra com a troca do solvente para DMF, pois este pode atingir temperaturas superiores ao alcançado pelo refluxo da acetonitrila.

A reação foi feita em 150 °C, e mesmo durando um período superior a 10h (*overnight*), não apresentou sucesso em promover a substituição eletrofílica do hidrogênio por iodo. Especulamos que o grande volume do átomo de iodo foi impeditivo para o sucesso da reação, uma vez que o átomo de carbono 4 da bergenia pode ter as suas proximidades congestionadas para a acomodação de um átomo bastante volumoso como o iodo.

5.4 ACETILAÇÃO DA CLORO E BROMO-BERGENINA

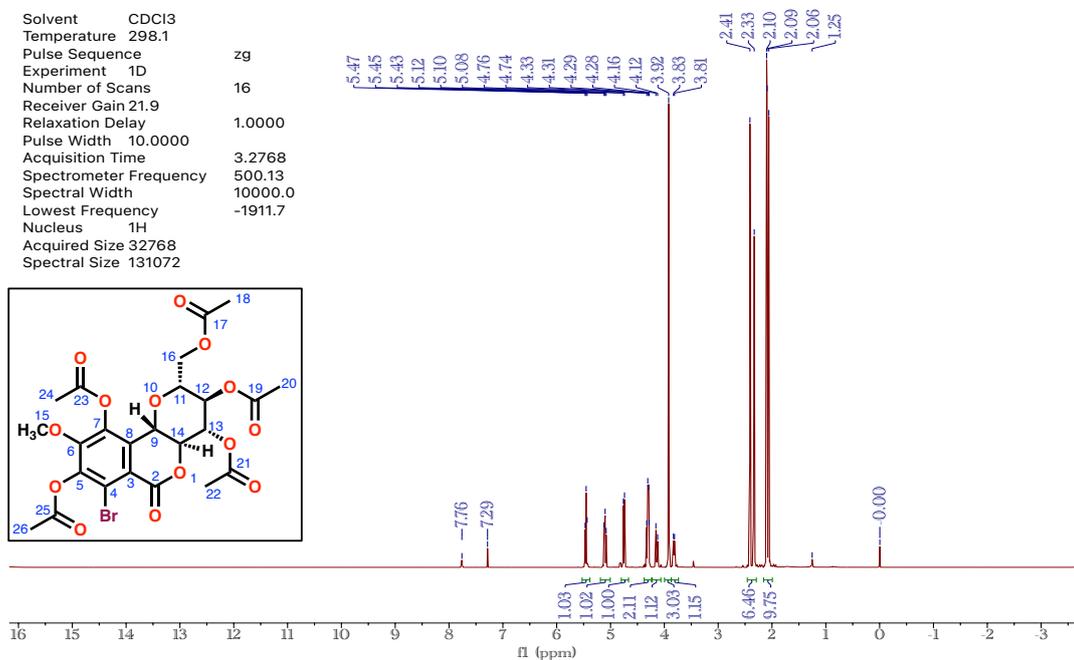
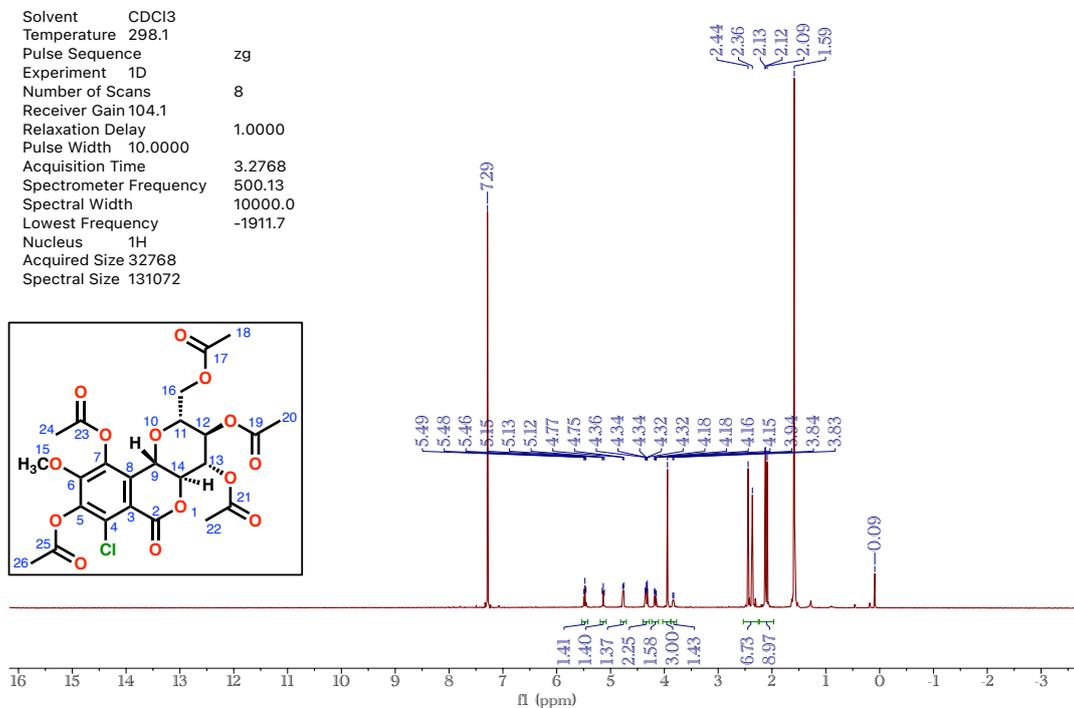
O primeiro método desta etapa utilizou como material de partida os produtos halogenados, cloro- e bromobergenina, cada um a sua vez, em reações com anidrido acético como agente acetilante e quantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado. As reações foram mantidas sob aquecimento em 75 °C e agitação magnética por 3 horas. Após este período, foi adicionada água destilada, e os produtos contendo as cinco hidroxilas acetiladas – clorobergenina e bromobergenina peracetiladas – precipitaram como sólidos brancos.

Após completa precipitação, os produtos foram filtrados e lavados com água gelada, resultando nas substâncias com bom grau de pureza, sem a necessidade de etapas adicionais de purificação por processos cromatográficos. Isso se deve ao fato de que os produtos deixam de ser doadores de ligação de hidrogênio, já que as hidroxilas foram protegidas como ésteres acetil, e essa modificação reduz drasticamente a polaridade dos produtos, os quais tornam-se bastante insolúveis em água, diferente dos materiais de partida.

Cabe destacar que um método adicional de acetilação da bromobergenina foi investigado, no qual o ácido sulfúrico foi substituído pela piridina como catalisador. A penta-*O*-acetilbromobergenina foi detectada através de análise por CCD, entretanto, o produto bruto apresentou-se como um sólido bastante enegrecido, sendo a cor preta muito persistente, mesmo após solubilização do produto em diferentes solventes. A coloração escura só foi atenuada após processo de clarificação do produto bruto com carvão ativo. Uma vez que o método de obtenção dos produtos peracetilados foi realizado de forma mais fácil quando executado com ácido sulfúrico concentrado, abandonamos a metodologia com a piridina.

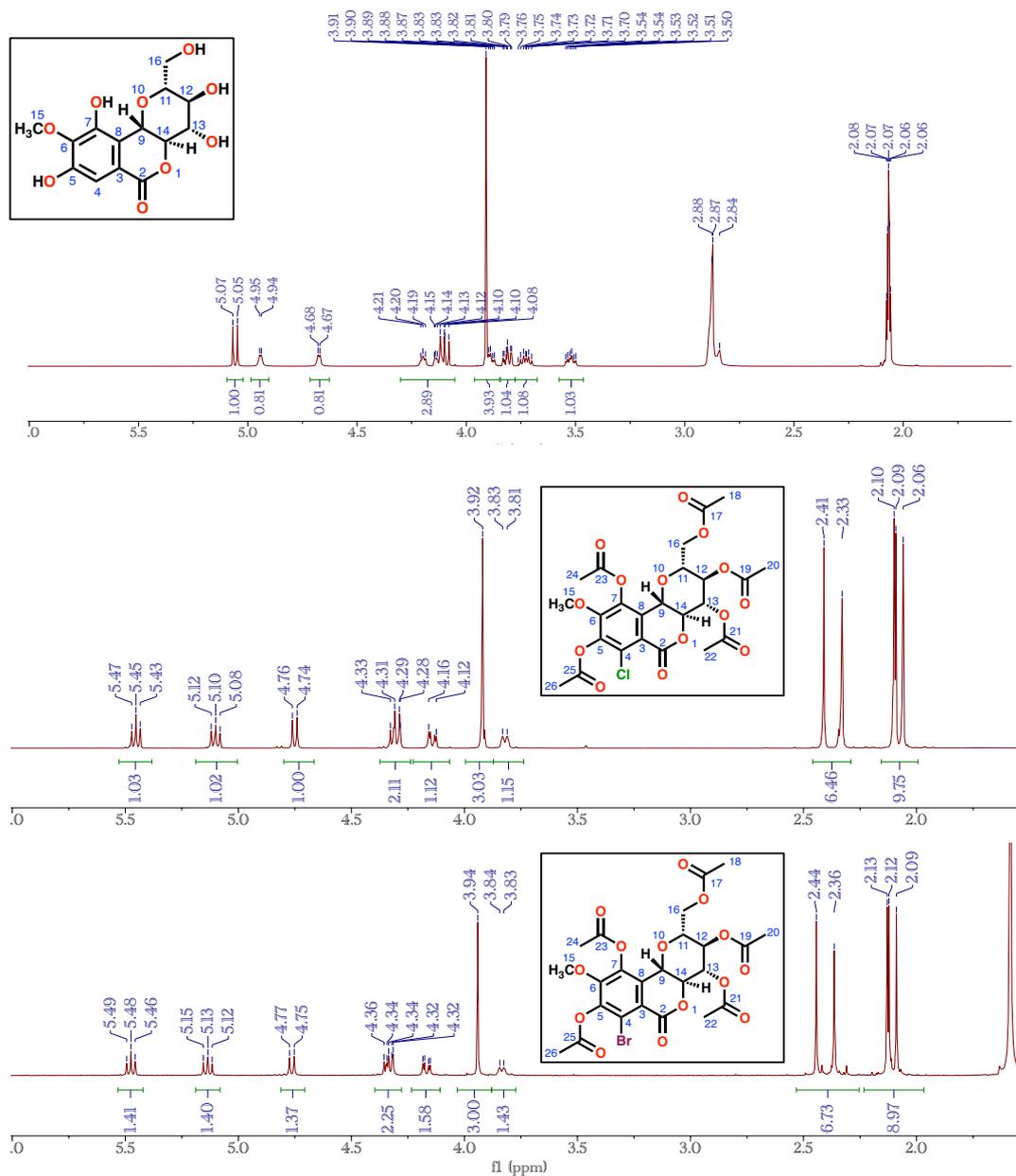
A Figura 21 apresenta os espectros de RMN ¹H inteiros dos produtos peracetilados, registrados em CDCl₃, ao passo que a Figura 22 apresenta uma comparação dos mesmos espectros com aquele obtido para a bergenina, com ampliação na faixa entre δ 1,50 e 6,00. Podem ser observados três simpletos entre δ 2,06 e 2,13, integrados para nove hidrogênios, e dois simpletos entre δ 2,33 e 2,44 integrados para seis em ambos os espectros dos produtos peracetilados. Os primeiros dizem respeito às metilas dos grupos acetil ligados aos átomos de oxigênio do resíduo de açúcar, ao passo que os outros dois simpletos mais desblindados referem-se às metilas dos grupos acetil ligados às hidroxilas fenólicas, confirmando o sucesso do processo de acetilação das halobergeninas.

Figura 21 - Espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da penta-*O*-acetilclorobergenina (acima) e penta-*O*-acetilbromobergenina (abaixo).



Fonte: autoria própria.

Figura 22 - Ampliação dos espectros de RMN ^1H da bergenina (acima), penta-*O*-acetilclorobergenina (meio) e penta-*O*-acetilbromobergenina (abaixo).



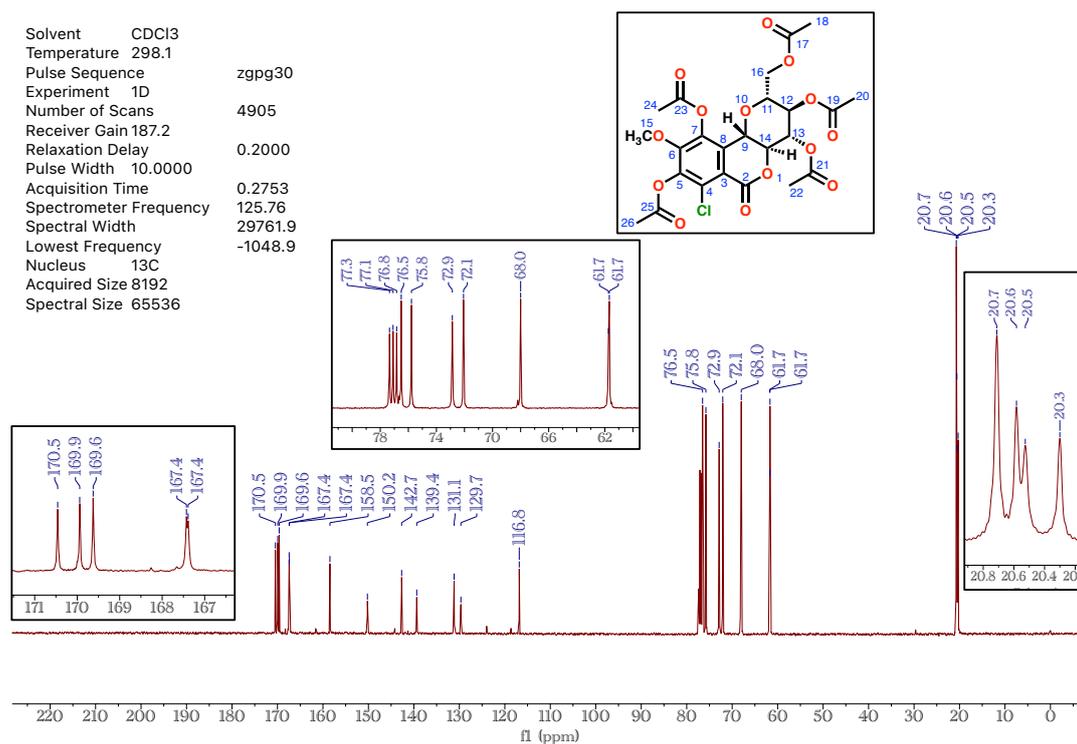
Fonte: autoria própria.

Além dos simples entre δ 2,00 e 2,50 ppm, pode-se notar uma alteração significativa no padrão de deslocamento químico dos sinais referentes aos hidrogênios ligados ao resíduo de glicose nos produtos acetilados. Como consequência da deslocalização eletrônica entre os átomos de oxigênio e os grupos carbonilas, os átomos de hidrogênio e

carbono tendem a sofrer com maior desblindagem provocada pelo efeito indutivo potencializado pelas carbonilas, tendendo a produzir sinais em valores maiores de deslocamento químico, com algumas exceções. O duplete referente ao hidrogênio carbinólico H9, que na bergenina aparecia em δ 5,06 ppm, aparece em aproximadamente δ 4,75 ppm nos produtos acetilados, entretanto, dois tripletos aparecem com valores superiores, em aproximadamente δ 5,12 e 5,45 ppm. Dessa forma, os espectros de RMN ^1H dos produtos peracetilados tornaram-se mais abertos, com menos sinais coalescendo.

Através do espectro de RMN ^{13}C da penta-*O*-acetilclorobergenina (Figura 23), verificam-se quatro ou cinco sinais entre δ 20,3 e 20,7, relativos às metilas do grupo acetil (algumas podem cair juntas), além de cinco sinais entre δ 167,4 e 170,5, característicos das cinco carbonilas de éster de acetil introduzidas na molécula, confirmando a estrutura dos produtos.

Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da penta-*O*-acetilclorobergenina.

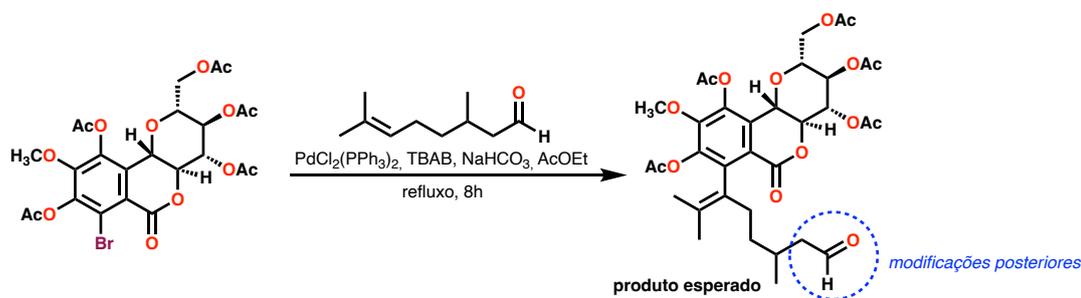


Fonte: autoria própria.

5.5 ACOPLAMENTO DE HECK

Como primeira reação desta etapa, utilizou-se como materiais de partida a penta-*O*-acetilbromobergenina e o (\pm)-citronelal, juntamente com o transferidor de fase brometo de tetrabutilamônio (TBAB), NaHCO_3 , e o dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) como catalisador de paládio. O solvente empregado foi o acetato de etila. O Esquema 19 mostra a reação realizada e o produto almejado nesta etapa.

Esquema 19 - Reação de Heck planejada entre a penta-*O*-acetilbromobergenina e o (\pm)-citronelal.



Fonte: autoria própria.

Para os acoplamentos de Heck, temos planejado utilizar produtos naturais baratos e acessíveis contendo insaturações, como os terpenos, já que estes produtos conferem apelo ambiental por serem fontes renováveis. Especificamente, o (\pm)-citronelal possui apenas uma única insaturação em sua estrutura, o que reduz problemas de quimiosseletividade, e somado a isso, possui um grupo aldeído na outra extremidade da cadeia. A função aldeído abre possibilidades interessantes de novas funcionalizações do eventual produto de acoplamento, bem como nos leva a propor a formação de macrociclos posteriores como resultado de reações intramoleculares com outras funções da própria estrutura advinda da bergenina.

A reação foi realizada pelo tempo total de 8 horas em refluxo, tendo sido monitorada por CCD. A Figura 24 mostra o perfil cromatográfico após o tempo de 8 horas de reação, a partir do qual imaginamos que todo o material de partida havia sido consumido. Após elaboração da reação, o produto bruto foi fracionado por cromatografia líquida em coluna aberta, tendo sido utilizada uma mistura de 50% de hexano e 50% de acetato de etila como eluente.

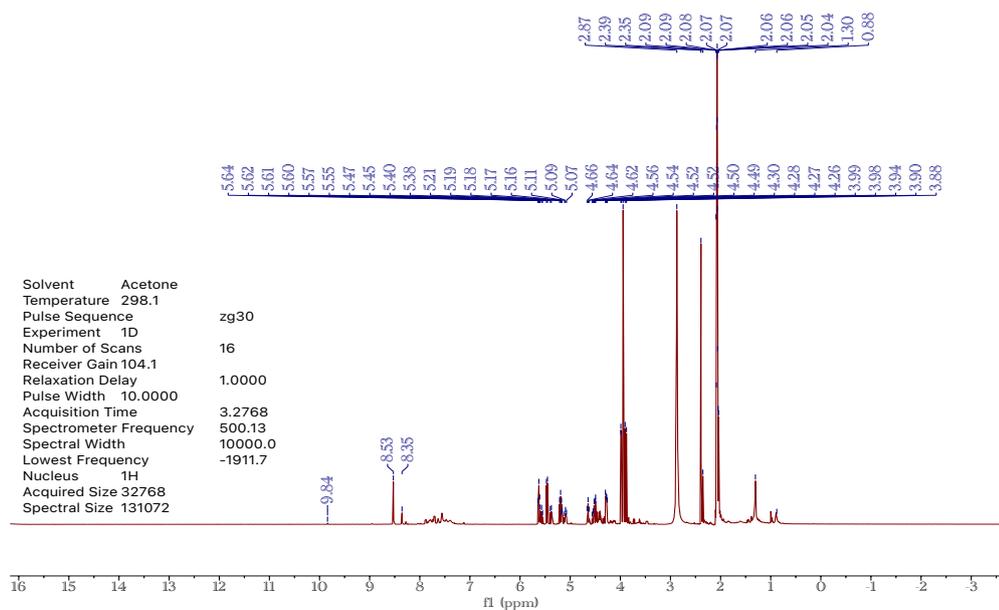
Figura 24 - Acoplamento de Heck. P: padrão (material de partida); H: reação de Heck.



Fonte: autoria própria.

O espectro de RMN ^1H da fração que continha sinais compatíveis com a estrutura padrão de bergenina encontra-se na Figura 25. A primeira constatação é de que não há presença de sinais esperados para a molécula de citronelal no espectro. Com exceção do simpleto muito pouco intenso em δ 9,84 ppm, o que poderia indicar a possível função aldeído, não pudemos detectar sinais característicos do citronelal, como por exemplo os dois simpletos relativos às metilas alílicas acima de δ 1,50 ppm, o duplete relativo ao terceiro grupo metil β à carbonila em mais ou menos δ 0,90 ppm e o conjunto de sinais relativos aos grupos metilenos entre δ 1,50 e 2,00 ppm, incluindo aqueles diastereotópicos α à carbonila, acima de δ 2,00 ppm. Concluímos que essa fração não conteve produtos de acoplamento.

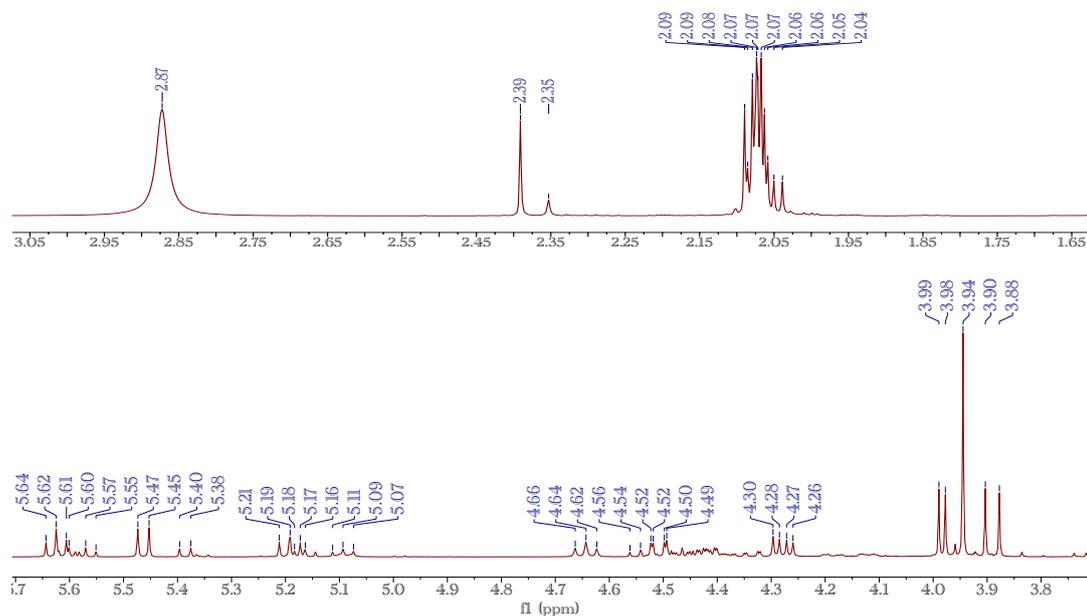
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6) de uma das frações oriundas da reação de acoplamento de Heck.



Fonte: autoria própria.

Como podem ser verificadas pelas expansões de algumas regiões do espectro de RMN ^1H (Figura 26), verificamos que a fração se trata de uma mistura de produtos com o esqueleto básico da bergenina. Entre δ 2,04 e 2,09 ppm, há diversos sinais que lembram os simpletos característicos das metilas dos grupos acetil do material de partida, caindo sobrepostos. Entre δ 3,88 e 3,99 ppm, podem ser contados cinco simpletos típicos de grupo metoxila, sendo um mais intenso, além de diversos multipletos acima de δ 4,00 ppm, característicos dos hidrogênios ligados ao resíduo de açúcar, sendo alguns claramente replicados, como o duplete relativo ao H9 anomérico aparecendo em δ 5,20, 5,39 e 5,46 ppm. Concluimos, portanto, que o protocolo foi responsável por gerar uma mistura de produtos de acetilação (mono-, di-, tri-, tetra- e/ou penta-acetilados), incluindo isômeros, por desacetilação, mas não foi capaz de provocar o acoplamento entre o (\pm)-citronelal e a penta-*O*-acetil-bromobergenina.

Figura 26 - Expansões do espectro de RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6) de uma das frações oriundas da reação de acoplamento de Heck.



Fonte: autoria própria.

É sabido que alcenos trissubstituídos reagem com mais dificuldade via acoplamento de Heck (CLAYDEN *et al.*, 2009), sendo que os rendimentos dessas reações são normalmente baixos. Somado a isso, o anel congestionado do material de partida pode

ter dificultado a aproximação efetiva da ligação dupla carbono-carbono do citrônalo ao C4 da bergenina, já no complexo ligado ao paládio, durante a eliminação β de hidreto (Esquema 18, página 57), impedindo o acoplamento.

Pudemos notar que a reação realizada em temperatura mais baixa, 78 °C, não apresentou modificações visuais significativas, mas a mistura tornou-se enegrecida em temperatura próxima a 150 °C, o que é um indicativo de possível formação de complexos com o material de partida, já que é sabido que essas reações se tornam escuras conforme o seu progresso.

O segundo método de reação de acoplamento de Heck foi realizado entre a penta-*O*-acetilbromobergenina e o (*R*)-(+)-limoneno e o α -pineno em tubos de ensaio, mantendo-se inicialmente a temperatura próxima de 50 °C. O material de partida, bem como os outros reagentes, foram inseridos na ordem da Tabela 5 (página 48), com o tubo vedado com um septo. O acompanhamento por CCD (Figura 27) indicou que não havia manchas com RF igual ao do material de partida nas duas reações (M.P. em P, ponto à esquerda da placa) após 3 horas de reação, sugerindo possível alteração do padrão de reação. A reação a partir disso, permaneceu em *overnight*, sendo encerrada no dia seguinte.

Figura 27 - Acoplamento de Heck. P: padrão; L-reação com (*R*)-(+)-limoneno; Pi- reação com α -pineno.



Fonte: autoria própria.

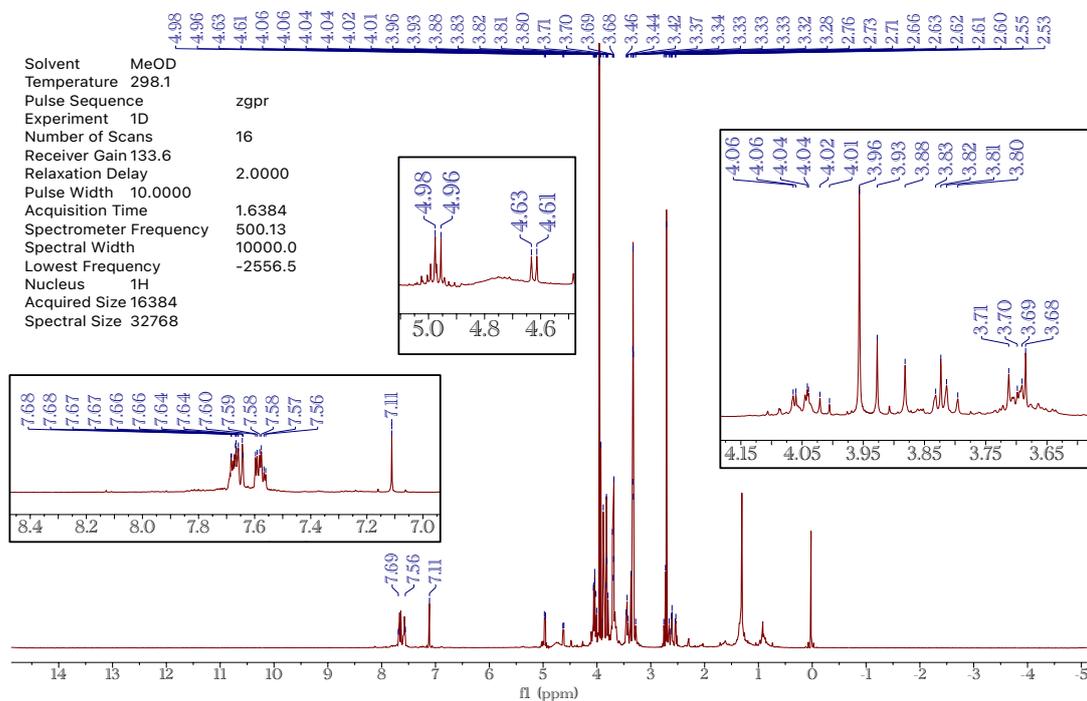
As purificações foram tentadas por CCDF e por cromatografia líquida em coluna (para o caso da reação com o limoneno), com eluente hexano/acetato de etila (1/1, v/v), tendo sido obtidas duas frações sendo na “Fr-13-25” e “Fr- 2-30”. A análise por RMN de ^1H , entretanto, não mostrou sinais compatíveis com a o padrão molecular da bergenina, contendo apenas sinais referentes à trifenilfosfina e a possíveis impurezas.

5.6 ACOPLAMENTO CRUZADO DE SONOGASHIRA

O método empregado para o acoplamento de Sonogashira consistiu na mistura do material de partida com o catalisador $(PPh_3)_2Pd(Cl)_2$, o álcool propargílico como o alcino terminal, além de CuI, PPh_3 , trietilamina como base e THF anidro como solvente. Os sistemas reacionais foram previamente purgados com gás N_2 , sendo as reações mantidas em atmosfera anidra durante os protocolos.

O primeiro método testado empregou a bromobergenina como material de partida, sendo que a reação durou aproximadamente 24 horas em temperatura ambiente. O produto bruto foi fracionado por cromatografia líquida em coluna, e as frações foram analisadas por espectroscopia de RMN. O espectro de RMN 1H da fração que apresentou sinais compatíveis com a estrutura da bergenina está apresentado na Figura 28, e o correspondente espectro de RMN ^{13}C está na Figura 29.

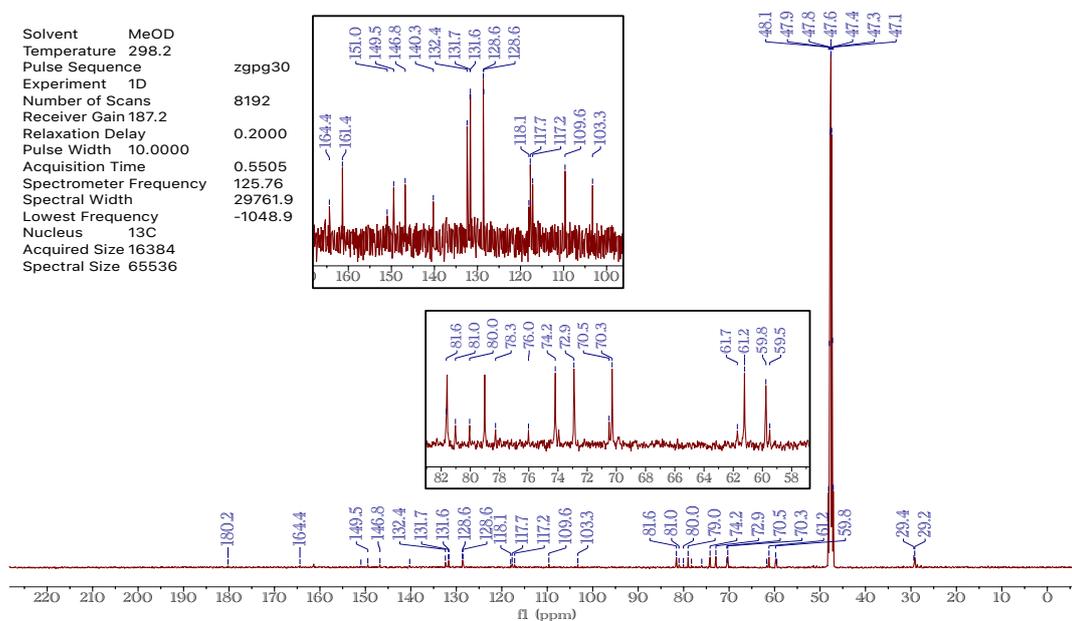
Figura 27 - Espectro de RMN 1H (MeOD, 500 MHz) de uma das frações da reação de Sonogashira entre a bromobergenina e o álcool propargílico.



Fonte: autoria própria.

Como pode ser observado pelo espectro de RMN ^1H , a fração encontra-se impura, sendo possível detectar sinais compatíveis com a estrutura da trifenilfosfina entre δ 7,56 e 7,60 ppm. Além disso, pode ser verificado um simpleto em δ 7,11 ppm, além de dois dupletos em δ 4,62 e 4,97 ppm, ambos com J de aproximadamente 10 Hz, compatíveis com o hidrogênio anomérico H9, o que sugere que a fração contém duas substâncias com o esqueleto típico da bergenina, possivelmente uma delas sendo a própria bergenina. O sinal esperado para o hidrogênio carbinólico do álcool propargílico em mais ou menos δ 4,50 não foi detectado no espectro.

Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C (acetona- d_6 , 125 MHz) de uma das frações da reação de Sonogashira entre a bromobergenina e o álcool propargílico.

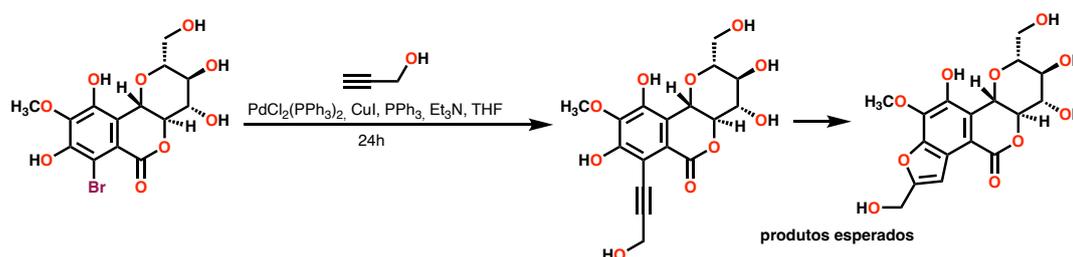


Fonte: autoria própria.

Observando o espectro de RMN ^{13}C , puderam ser constatados os sinais em δ 128,6, 128,7, 131,6, 131,7 e 132,4 ppm, característicos da trifenilfosfina, e os sinais característicos do padrão de bergenina, sendo aqueles do resíduo do açúcar e a metoxila entre δ 59,5 e 81,6 ppm, e aqueles do anel aromático e carbonila entre δ 103,4 e 164,4 ppm. Os sinais apareceram claramente duplicados, sendo que o sinal de C4 pode ser verificado tanto em δ 103,4, como em δ 109,7, o que sugeriu fortemente tratar-se de uma mistura, entre outras

coisas, de bromobergenina e bergenia. A ausência de sinais por volta de δ 90-100 nos fez descartar a hipótese de presença de triplas ligações carbono-carbono. Entretanto, consideramos a hipótese de ciclização do produto de acoplamento com concomitante formação de um heterociclo furano unido ao anel aromático da bergenia (Esquema 20), entretanto, os sinais presentes nos espectros não foram compatíveis com esta estrutura.

Esquema 20 - Reação de Sonogashira planejada entre a bromobergenina e o álcool propargílico.



Fonte: autoria própria.

Foi realizada uma segunda tentativa de reação de acoplamento de Sonogashira, dessa vez entre a penta-*O*-acetilbromobergenina e o álcool propargílico em diferentes solventes - acetonitrila (1), acetato de etila (2), THF (3) e DMF (4) (Tabela 7, página 50). As reações foram conduzidas ao mesmo tempo, em tubos de ensaio, em temperatura ambiente inicialmente, e depois, em aquecimento de 50 °C, com incremento de 10 °C a cada 1 hora. As reações foram monitoradas por CCD antes de cada aumento da temperatura, tendo durado o total de 72 horas em temperatura de 80 °C. A Figura 30 mostra as placas de CCD realizadas no tempo de 1 hora (em temperatura ambiente) e após 72 horas. Os primeiros pontos dizem respeito ao padrão, material de partida, ao passo que os demais pontos de aplicação dizem respeito aos tubos de experimentação. Podemos notar que os tubos 1 e 2 passaram a apresentar uma mancha alaranjada já na primeira hora de reação, sendo que a mesma mancha apareceu posteriormente nos tubos 3 e 4 (no tubo 4, o solvente DMF não evapora da superfície da placa, e provoca a deformação observada na placa de CCD em B).

O produto bruto do tubo 1 (reação em acetonitrila) foi fracionado por CCDP, porém, as análises por RMN das frações não revelaram a presença de sinais típicos da estrutura da bergenia. Acreditamos que o processo de extração dos produtos de interesse da sílica com solvente não teve êxito, e o produto pode ter sido perdido no processo de

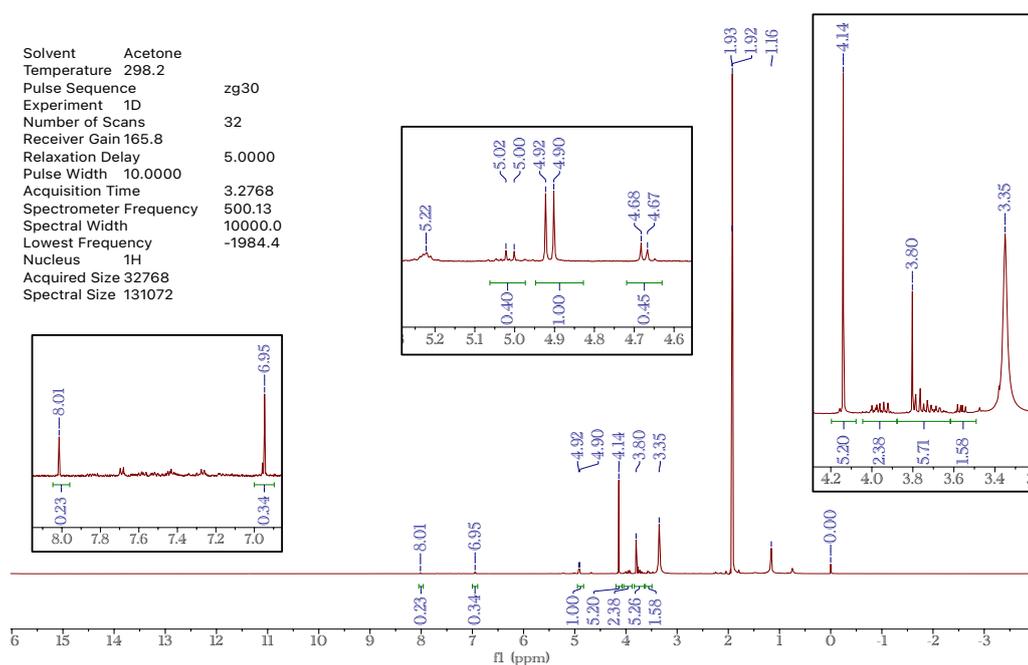
filtração. Por outro lado, o produto do tubo 2 (reação com AcOEt) foi fracionado por cromatografia líquida em coluna, e a fração contendo a mancha laranja foi analisada por RMN ^1H (Figura 31). A Figura 32 apresenta um comparativo entre os espectros de RMN ^1H da bergenina, bromobergenina, penta-*O*-acetilbromobergenina e esta fração de análise.

Figura 29 – Placas de CCD das reações de Sonogashira pelo método 2 variando-se os solventes da reação. **A** = CCD com 1 hora de reação; **B** = CCD com 72 horas de reação.



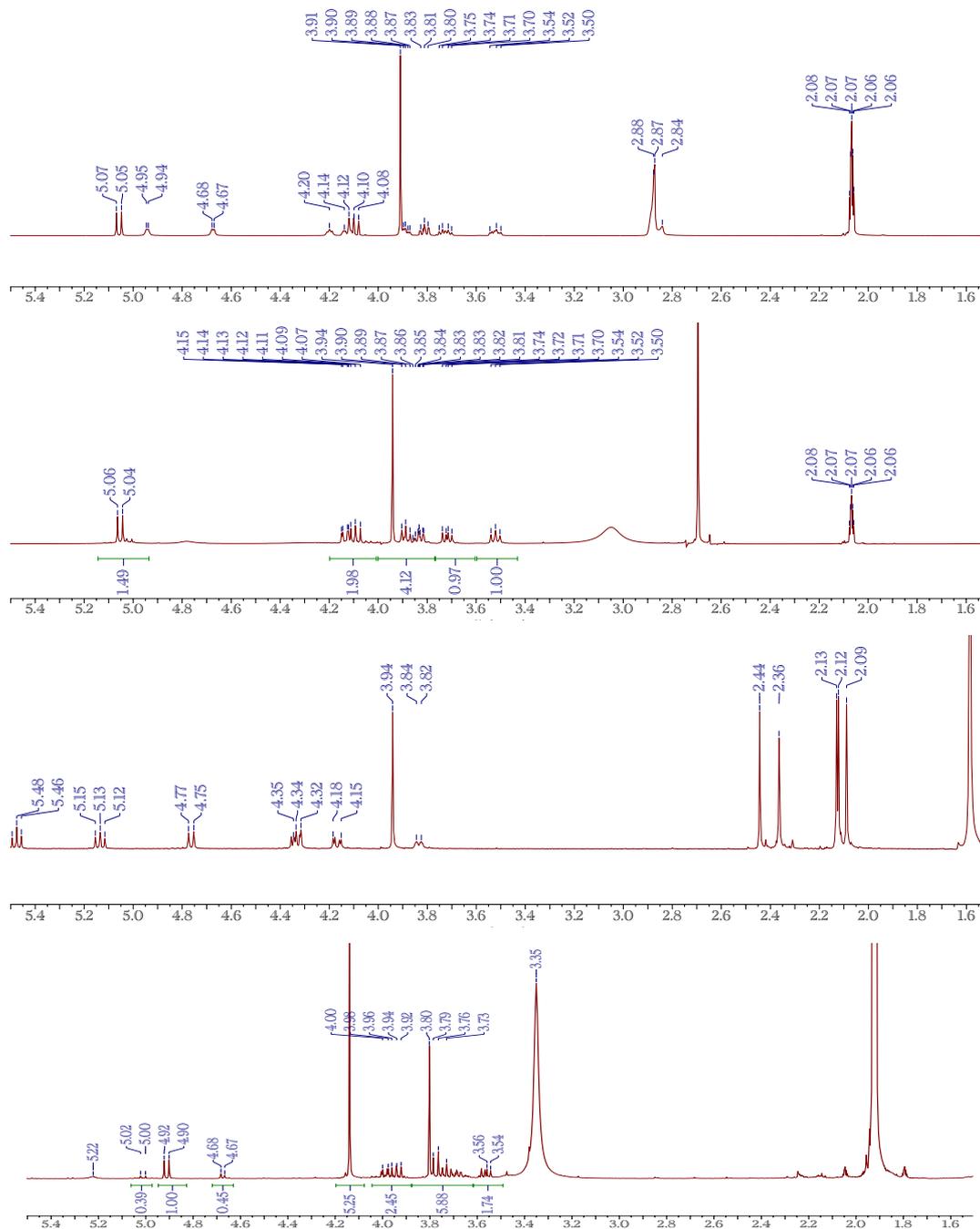
Fonte: autoria própria.

Figura 30 - Espectro de RMN ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz) de uma das frações da reação de Sonogashira entre a penta-*O*-acetilbromobergenina e o álcool propargílico em AcOEt.



Fonte: autoria própria.

Figura 31 - Expansões dos espectros de RMN ¹H da bergenina, bromobergenina, penta-*O*-acetilbromobergenina e produto da reação de Sonogashira em acetato de etila.



Fonte: autoria própria.

Podemos verificar, ao analisar o espectro de RMN ^1H , a presença do duplete em δ 4,91 ppm, compatível com H9, com J característico de 10 Hz, além dos demais multipletos relativos aos hidrogênios ligados ao resíduo de glicose. Também é possível verificar um simpleto em δ 3,80 ppm, típico de H15 do grupo metoxila. Há ainda a presença de um simpleto adicional em δ 4,14 ppm, região esperada para o sinal relativo ao hidrogênio propargílico, entretanto, este sinal apareceu integrado para um número muito maior de hidrogênios em relação aos demais sinais atribuídos à estrutura da bergenina.

O que mais chama a atenção no espectro de RMN ^1H deste produto é a ausência dos simpletos relativos aos grupos acetil, entre δ 2,09 e 2,44 ppm, já que nesta reação, utilizou-se a penta-*O*-acetilbromobergenina como material de partida. Além disso, o produto foi isolado como a primeira fração eluída da coluna, onde foi utilizado eluente hexano/AcOEt em proporção de 1/1 (v/v), cuja polaridade não é capaz de eluir satisfatoriamente a bergenina desprotegida de forma rápida, como aconteceu neste experimento. Soma-se a isto o fato de que pode ser verificado que o RF da mancha principal desta fração (mancha laranja na Figura 30, página 74) acompanha o do material de partida utilizado como padrão na placa, ou seja a penta-*O*-acetilbromobergenina, muito mais apolar que a bergenina, que no eluente empregado, fica retida próxima à base. Uma suposição seria de que os simpletos dos grupos acetil possam ter ficado sobrepostos ao sinal do solvente utilizado, a acetona, em δ 1,92 ppm.

Finalmente, nota-se uma variação nos sinais relativos aos sinais dos multipletos referentes aos hidrogênios do resíduo de açúcar, e ausência de sinal de hidrogênio em aproximadamente δ 7,00 com integração compatível com a presença do hidrogênio H4 no espectro.

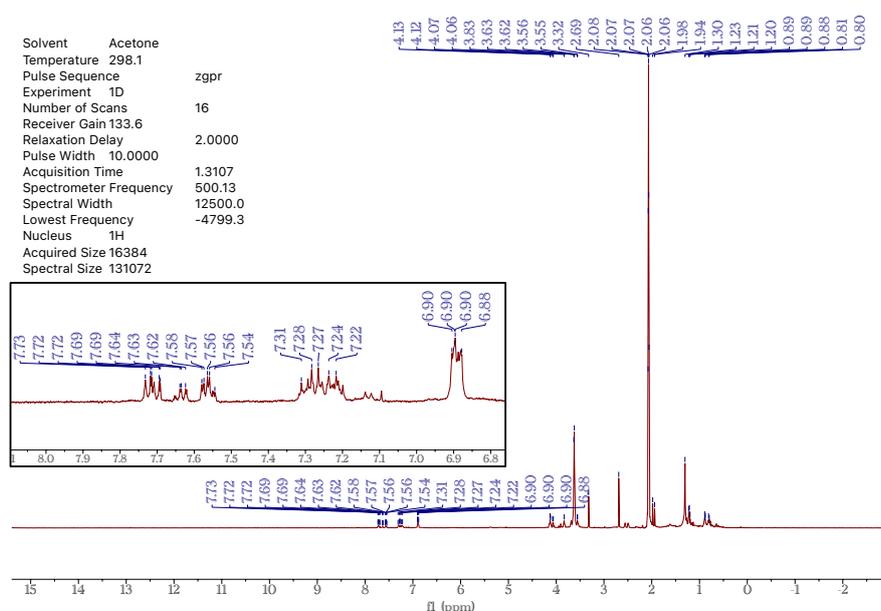
5.7 ACOPLAMENTO CRUZADO DE NEGISHI

O procedimento foi desenvolvido por etapas, onde previamente à purga com N_2 ou argônio do sistema, adicionaram-se o zinco e a barra magnética. A seguir, foi inserido iodo molecular dissolvido em 1 mL de THF, onde ocorre a formação do ZnI_2 . Este possui coloração branca, o que foi detectada no balão, pois houve desaparecimento da coloração amarelo-castanha do iodo para branco no fundo do balão.

Com a inserção do *n*-bromoexano à reação, pretendeu-se produzir o intermediário $\text{CH}_3(\text{CH})_5\text{ZnBr}$, ativado para transmetalção. Por fim, inseriu-se no balão o material de partida brometo de arila, que entra no ciclo catalítico de acoplamento cruzado, nos mesmos moldes do acoplamento de Sonogashira. Enfatiza-se que havia somente um complexo de paládio disponível no laboratório, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, logo todas as tentativas foram realizadas somente com ele. Através do acompanhamento macroscópico, notou-se mudanças na cor da reação, onde ao final uma coloração cinza escura foi observada. Os outros acoplamentos tenderam a uma coloração marrom escura ao fim da reação. A mistura foi fracionada por cromatografia, e a única fração isolada foi analisada por RMN.

A análise por RMN ^1H indicou que a fração isolada se tratava basicamente da trifenilfosfina do complexo de paládio (Figura 33), o que indica que o mesmo foi ativado no meio, pois era a única fonte de trifenilfosfina, que possui deslocamento δ entre 7,17 a 7,80 ppm, de acordo com Vidigal, 2013. No espectro registrado, os sinais estavam com deslocamento entre δ 7,54 e 7,73 ppm. os outros sinais presentes no espectro não indicaram a presença de bergenia, com seus sinais característicos, sendo possivelmente atribuídos a impurezas.

Figura 33. Espectro de RMN ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz) da fração da reação de acoplamento cruzado de Negishi.



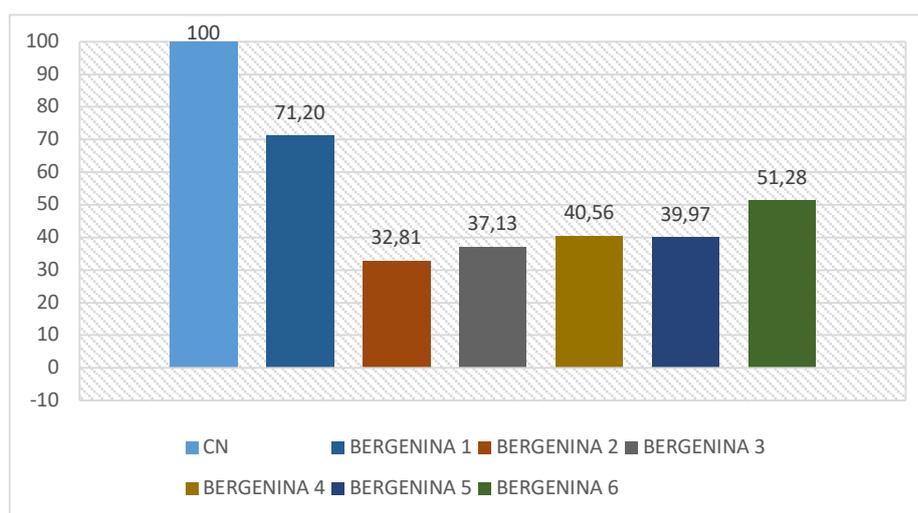
Fonte: autoria própria.

A segunda reação realizada, onde foi utilizada a penta-*O*-acetilbromobergenina como material de partida, também não se mostrou promissora, onde constatou-se por meio de CCD que o material de partida não reagiu, não tendo sido detectada nenhuma mancha com RF diferente daquela registrada para o padrão. Assim, não se deu prosseguimento à purificação e posteriores análises do produto.

5.8 RESULTADOS PRELIMINARES DE CITOTOXICIDADE

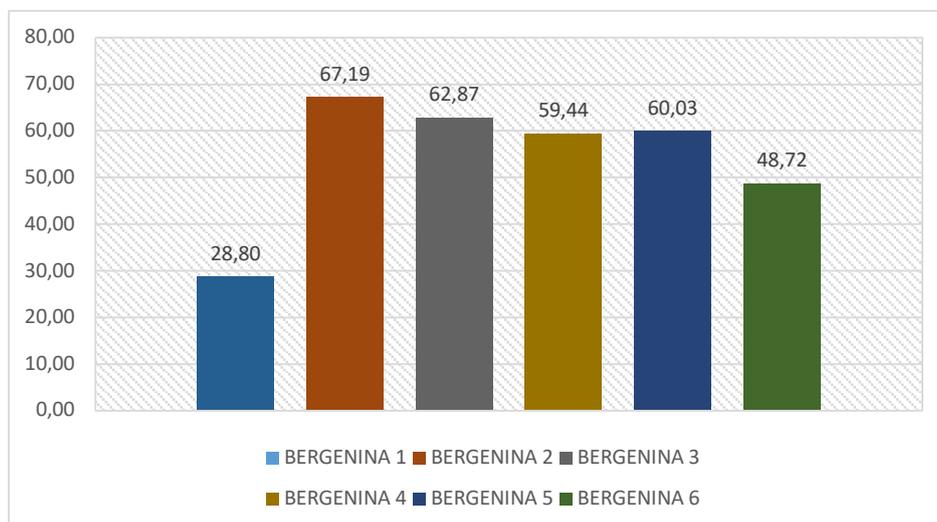
Após 24 horas de tratamento, foi possível observar a emissão de fluorescência das células incubadas com resazurina. Foi possível observar que o controle negativo teve emissão muito maior que o grupo tratado, sendo a média do ruído calculada em 116, a do controle negativo 227. Isso corrobora que as células não tratadas (controle negativo) não sofreram com citotoxicidade, demonstrando que o ensaio foi realizado de forma adequada. O resultado do ensaio de inibição celular encontra-se nos Gráficos 1 e 2. O código dos compostos no quadro são o seguinte: **bergenina 1** = bergenina comercial; **bergenina 2** = penta-*O*-acetilbromobergenina; **bergenina 3** e **bergenina 4** = bromobergenina; **bergenina 5** = clorobergenina; **bergenina 6** = penta-*O*-acetilclorobergenina.

Gráfico 1- Resultado preliminar do ensaio de viabilidade celular (%) das células K562 após 24h de tratamento com as bergeninas.



Fonte: Edwin José Torres de Oliveira e Edgard Julian Paredes-Gamero (UFMS)

Gráfico 2 - Citotoxicidade das bergeninas na concentração de 100 μ M após 24h de tratamento sobre células K562.



Fonte: Edwin José Torres de Oliveira e Edgard Julian Paredes-Gamero (UFMS).

A partir do resultado do ensaio preliminar, verificamos que todas as bergeninas halogenadas apresentaram maior nível de toxicidade quando comparadas à bergenina não modificada sobre as células leucêmicas da linhagem K562, apresentando um resultado moderado de atividade. A bergenina mais ativa foi a penta-*O*-acetilbromobergenina, com 67% de inibição das células na concentração de 100 μ M, entretanto, a diferença no perfil de inibição das outras halobergeninas foi muito pequena, o que pode ser atribuído a pequenas variações intrínsecas da própria técnica. É importante ressaltar que neste teste preliminar, o grupo colaborador pretendeu conhecer inicialmente o perfil de citotoxicidade dos compostos sintetizados até o momento, entretanto, investigações posteriores serão conduzidas pelo grupo, especificamente a busca pela IC₅₀ dos compostos, bem como a avaliação do perfil de citotoxicidade sobre outras linhagens celulares.

6 CONCLUSÕES

Com exceção das reações de iodação, as reações de halogenação e acetilação realizadas mostraram-se bastante eficientes, demonstrando que há possibilidades de inserção de substituintes no carbono 4 do anel aromático da bergenina. Neste contexto, três compostos halogenados inéditos derivados da bergenina foram sintetizados. A purificação dos produtos halogenados apresentou bons resultados utilizando-se técnicas cromatográficas, como cromatografia líquida em coluna aberta e CCDP. Por outro lado, os produtos de acetilação foram eficientemente purificados por simples precipitação e filtração, o que tornou a rota sintética eficiente.

Com relação às reações de acoplamento realizadas, não tivemos sucesso na reação de acoplamento de Heck com o citronelal, e acreditamos que o catalisador de paládio empregado, ou a própria natureza da olefina presente neste material de partida, ou uma combinação de ambos, prejudicaram o sucesso dessa reação. Com relação à reação de Sonogashira, obtivemos um resultado ainda inconclusivo a respeito da reação de acoplamento em diferentes solventes. Os produtos dessas reações poderão ser analisados posteriormente pelo grupo de pesquisa. Por outro lado, a reação de Negishi não apresentou a formação de produtos de acoplamento, e possivelmente os mesmos motivos apresentados para os insucessos nos acoplamentos de Heck se apliquem para este método.

A atividade de inibição das halobergeninas sobre células de leucemia foi moderada, entretanto, superior ao da bergenina não modificada. Ensaio posteriores estão sendo realizados pelo grupo de pesquisa parceiro neste momento, sendo que eventuais produtos de acoplamento também serão estudados com relação ao seu potencial citotóxico, visando a publicação dos resultados destes estudos.

Finalmente, concluímos que o projeto apresentou grandes dificuldades e desafios, entretanto, as possibilidades de modificação da bergenina são amplas, e merecem destaque por gerar interessantes oportunidades sintéticas a partir de uma substância produzida em grandes quantidades pelo uxi-amarelo, abundante na região amazônica.

7 REFERÊNCIAS

AKBAR, Umar et al. Two-step enzymatic modification of solid-supported bergenin in aqueous and organic media. *Tetrahedron Letters*, v. 51, n. 8, p. 1220-1225, 2010. DOI: <doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.12.119>. Disponível em: <[sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403909024137](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403909024137)>. Acesso em: 10/01/2024.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal:- As bases moleculares da ação dos fármacos**. Artmed Editora, 2015.

BASTOS, Lílian Macedo. **Contribuição ao conhecimento da composição fenólica e avaliação do potencial antioxidante das cascas de *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec.** 2020. 122 f. Tese (Doutorado em Inovação Farmacêutica) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2020. Disponível em: <tede.ufam.edu.br/handle/tede/7745>. Acesso em: 23/02/2024.

BAJRACHARYA, Gan B. Diversity, pharmacology and synthesis of bergenin and its derivatives: Potential materials for therapeutic usages. *Fitoterapia*, v. 101, p. 133-152, 2015. DOI:<doi.org/10.1016/j.fitote.2015.01.001>. Disponível em:<[sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X15000039](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X15000039)>. Acesso em 15/01/2024.

BELETSKAYA, Irina Petrovna.; CHEPRAKOV, Andrei V. Copper in cross-coupling reactions: The post-Ullmann chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 248, n. 21-24, p. 2337-2364, 2004. DOI:<doi.org/10.1016/j.ccr.2004.09.014>. Disponível em: <[sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854504002383](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854504002383)>. Acesso em: 18/02/2024.

BÖCK, Katharina et al. Catalyst activation, deactivation, and degradation in palladium-mediated Negishi cross-coupling reactions. *Chemistry—A European Journal*, v. 21, n. 14, p. 5548-5560, 2015. DOI:<doi.org/10.1002/chem.201406408>. Disponível em: <chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/chem.201406408>. Acesso em: 29/01/2025.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Secretaria de Biodiversidade. **Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: plantas para o futuro: região norte** / editores: Lidio Coradin, Julcéia Camillo e Ima Célia Guimarães Vieira. – Brasília, DF: MMA, 2022. 1452 p. : il. ; color (Série Biodiversidade; n. 53). Disponível em:<gov.br/mma/pt-br/livro-especies-nativas-da-flora-brasileira-de-valor-economico-atual-ou-potencial-2013-plantas-para-o-futuro-2013-regiao-norte.pdf>. Acesso em 04/04/2024.

BRASIL, **Lei nº 13.123 de 20 de maio de 2015**. Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição Federal, o Artigo 1, a alínea j do Artigo 8, a alínea c do Artigo 10, o Artigo 15 e os §§ 3º e 4º do Artigo 16 da Convenção sobre Diversidade Biológica, promulgada pelo Decreto nº 2.519, de 16 de março de 1998; dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade; revoga a Medida Provisória nº 2.186-16, de 23 de agosto de 2001; e dá outras providências.

Brasil, Presidência da República (2015) Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/lei/113123.htm>. Acesso em: 22/04/2024.

BROCKSOM, Timothy John et al. A reação de Diels-Alder no início do século vinte um. **Química Nova**, v. 33, p. 2211-2218, 2010. DOI:<doi.org/10.1590/S0100-40422010001000034>. Disponível em: <scielo.br/j/qn/a/gB9JFMJDfQDxZS6vKxgP4BF/>. Acesso em: 30/01/2025.

CARVALHO, Ivone et al. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**, v. 26, p. 428-438, 2003. DOI:<doi.org/10.1590/S0100-40422003000300023>. Disponível em:<scielo.br/j/qn/a/ZWJ5vM5x7MmfKR3MGL9py5k/>. Acesso em: 25/01/2025.

CAVELL, Kingsley J. Recent fundamental studies on migratory insertion into metal-carbon bonds. **Coordination chemistry reviews**, v. 155, p. 209-243, 1996. DOI:<[doi.org/10.1016/S0010-8545\(96\)90182-4](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(96)90182-4)>. Disponível em: <sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010854596901824>. Acesso em: 25/01/2025.

CHEN, Ke; BARAN, Phil S. Total synthesis of eudesmane terpenes by site-selective C–H oxidations. **Nature**, v. 459, n. 7248, p. 824-828, 2009. Disponível em:<nature.com/articles/nature08043>. Acesso em: 12/08/2024.

CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart. **Organic chemistry**. 2. ed. USA, Oxford University Press, 2012.

CONSIGLIO, Giambattista. Transition Metal Catalysis on Olefins: Some Considerations Relative to Migratory Insertion. **Chimia**, v. 55, n. 10, p. 809-809, 2001. DOI:<doi.org/10.2533/chimia.2001.809> Disponível em: <chimia.ch/chimia/article/view/2001_809>. Acesso em: 29/01/2025.

COREY, Elias J. et al. Stereo-controlled synthesis of dl-prostaglandins F2. alpha. and E2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 91, n. 20, p. 5675-5677, 1969. Disponível em: <pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01048a062>. Acesso em: 06/09/2024.

COREY, Elias James. **The logic of chemical synthesis**. Рипол Классик, 1991.

COREY, Elias J.; GIN, David Y.; KANIA, Robert S. Enantioselective total synthesis of ecteinascidin 743. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 38, p. 9202-9203, 1996. DOI: doi.org/10.1021/ja962480t. Acesso em: 06/09/2024.

CORREIA, Carlos RD. O Prêmio Nobel de Química de 2010, Acoplamentos Cruzados e o BMOS-14. **Revista Processos Químicos**, v. 5, n. 9, p. 79-87, 2011. DOI:<dx.doi.org/10.19142/rpq.v5i9.135>. Disponível em: <researchgate.net/publication/333408081_O_Premio_Nobel_de_Quimica_de_2010_Acplamentos_Cruzados_e_o_BMOS_-_14>. Acesso em: 25/01/2025.

CUATRECASAS, José. **A taxonomic revision of the Humiriaceae**. Systematic Plant Studies, 1961. Disponível

em: <repository.si.edu/bitstream/handle/10088/27098/usnh_0035.02.pdf>. Acesso em: 06/04/2024.

ESTEVES, Henrique. **Estudo dos mecanismos da adição oxidativa de paládio (0) em cátions arildiazônio e da oxirredução transmitida nas reações de Heck-Matsuda em éteres insaturados**. 2021. Tese de Doutorado. [sn]. Disponível em: <repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/1166356>. Acesso em: 25/01/2025.

GALLIER, Florian; MARTEL, Arnaud; DUJARDIN, Gilles. Enantioselective access to Robinson annulation products and Michael adducts as precursors. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 41, p. 12424-12458, 2017. DOI: <doi.org/10.1002/anie.201701401>. Disponível

em: <onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/anie.201701401>. Acesso em 06/09/2024.

HENKES, Jairo Afonso; LEBID, Taras. Óleo de dendê na produção de biodiesel: Um estudo de caso das vantagens e desvantagens econômica, ecológica e social da cultura desta oleaginosa para a produção de biodiesel. **Revista Gestão & Sustentabilidade Ambiental**, v.4, n.1, p.416-447, 2015. DOI: <doi.org/10.19177/rgsa.v4e12015416-447>. Disponível em: <portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/gestao_ambiental/article/view/2936>. Acesso em 06/09/2024.

HERRERA, Fabiany et al. Phytogeographic history of the Humiriaceae (Part 2). **International Journal of Plant Sciences**, v.175, n.7, p.828-840, 2014. DOI: <doi.org/10.1086/676818>. Disponível

em: <journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/676818>. Acesso em: 27/04/2024.

HOLANDA, Ana Sofia Sousa de. **Estudo taxonômico de Humiriaceae no Parque Nacional do Viruá e biologia reprodutiva de duas variedades de Humiria balsamifera aubl.** 2013. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Vegetal da Amazônia, Reprodução e Crescimento de Vegetais) - Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (INPA), Manaus, 2013. Disponível em: <repositorio.inpa.gov.br/handle/1/12383>. Acesso em: 22/07/2024.

IMRAN, Muhammad et al. Glycoside-based niosomal nanocarrier for enhanced in-vivo performance of Cefixime. **International Journal of Pharmaceutics**, v.505, n.1-2, p.122-132, 2016. DOI: <doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.042>. Disponível

em: <sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517316302514>. Acesso em: 22/05/2024.

JAIN, Shreyans Kumar et al. Pyrano-isochromanones as IL-6 inhibitors: synthesis, in vitro and in vivo antiarthritic activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 16, p. 7085-7097, 2014. DOI: <dx.doi.org/10.1021/jm500901e>. Disponível

em: <pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/jm500901e>. Acesso em: 27/04/2024.

KAIHO, Tatsuo. Physical properties of iodine. **Iodine Chemistry and Applications**, p. 7-14, 2014.

KOLVARI, Eskandar. et al. Application of N-halo reagents in organic synthesis. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v.4, p.126-174, 2007. DOI:<doi.org/10.1007/BF03245963>. Disponível em:<link.springer.com/article/10.1007/BF03245963#citeas>. Acesso em: 28/01/2024.

KUMAR, Pavuluri. Pavan et al. Synthesis and biological evaluation of bergenin-1, 2, 3-triazole hybrids as novel class of anti-mitotic agents. **Bioorganic Chemistry**, v. 91, p. 103161, 2019. DOI:<doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103161>. Disponível em:<sciencedirect.com/getaccess/pii/S0045206819306431/purchase>. Acesso em: 02/05/2024.

LEAL, Daiana Martins. **Síntese de 4-organocalcogenoil-1H-1, 2, 3-triazol: funcionalização da unidade triazólica via acoplamento de Negishi catalisado por níquel**. 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em:<teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9138/tde-10092012-112502/en.php>. Acesso em: 26/01/2025.

LIANG, Chengyuan et al. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* antitumour activity study of 11-hydroxyl esterified bergenin/cinnamic acid hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 133, p. 319-328, 2017. DOI: <doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.053>. Disponível em: <sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523417302209> . Acesso em: 02/05/2024.

LOPES, Fernanda Landim; SANGI, Diego Pereira; YONEDA, Julliane. Estudo de SAR para quinoxalinas ativas frente ao Trypanosoma brucei. **Revista Brasileira de Iniciação Científica**, p. e023021-e023021, 2023. Disponível em:<periodicoscientificos.itp.ifsp.edu.br/index.php/rbic/article/view/787>. Acesso em 25/01/2025.

LU, Kui et al. Regioselective iodination of flavonoids by N-iodosuccinimide under neutral conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 47, p. 6345-6348, 2013. DOI: <doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.09.051>. Disponível em:<sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403913016055>. Acesso em: 04/02/2024.

MAGALHÃES, Anna Luiza de Castro Carvalho. **Extração e caracterização do óleo da amêndoa de sapucaia (*Lecythis pisonis*)**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia de Alimentos). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <pantheon.ufrj.br/bitstream/11422/20709/1/ALCCMagalh%c3%a3es.pdf>. Acesso em: 06/09/2024.

MAGALHÃES, Lyege Amazonas M. et al. **Identificação de bergenina e carotenóides no fruto de uchi (*Endopleura uchi*, Humiriaceae)**. **Acta Amazonica**, v. 37, p. 447-450, 2007. Disponível em: <scielo.br/j/aa/a/VdbbWnSGZ83SfFvpS7FxFRj>. Acesso em: 08/06/2024.

MIYAURA, Norio. BUCHWALD, Stephen L. (Ed.). **Cross-coupling reactions: a practical guide**. Berlin: Springer,, p. 11- 59, 2002.DIO: <doi.org/10.1007/3-540-45313-X_2>. Disponível em: <link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-45313-X>. Acesso em: 22/03/2024.

MUNIZ, Magno Perêa. **Estudo fitoquímico e da atividade biológica de *Endopleura uchi* Huber Cuatrecasas**. 2013. 110 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2013. Disponível em: <tede.ufam.edu.br/handle/tede/3314>. Acesso em: 26/12/2023.

NEGISHI, Ei-ichi. A genealogy of Pd-catalyzed cross-coupling. **Journal of organometallic chemistry**, v. 653, n. 1-2, p. 34-40, 2002. DOI:<[doi.org/10.1016/S0022-328X\(02\)01273-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(02)01273-1)>. Disponível em:<sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022328X02012731>. Acesso em: 28/01/2025.

NUNOMURA, Rita et al. Characterization of bergenin in *Endopleura uchi* bark and its anti-inflammatory activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, p. 1060-1064, 2009. DOI:<doi.org/10.1590/S0103-50532009000600009>. Disponível em:<scielo.br/j/jbchs/a/kxBNsnf9tpzH9KhSDdKZd4B>. Acesso em: 25/03/2024.

OLENNIKOV, D. N.; CHEKHIROVA, G. V. 6 "-Galloylpicein and other phenolic compounds from *Arctostaphylos uva-ursi*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 49, p. 1-7, 2013. DOI:<doi.org/10.1007/s10600-013-0491-6>. Disponível em: <link.springer.com/article/10.1007/s10600-013-0491-6>.

OLIVEIRA, Régis Tribuzy de et al. Nutritional characterization, antioxidant activity and bergenin content of the pulp of *Endopleura uchi*. **Acta Amazonica**, v. 53, n. 3, p. 254-263, 2023. DOI:<doi.org/10.1590/1809-4392202202462>. Disponível em:<scielo.br/j/aa/a/mMs45KBxQVPfq55jhdF3BHC>. Acesso em: 26/03/2024.

OLIVEIRA, Cristiane Metzker Santana de. **Potencial farmacológico da bergenia para o controle da dor inflamatória: Um estudo Pré-Clínico**. 2017. Disponível em: <repositorio.ufba.br/handle/ri/22567>. Acesso em: 26/01/2025.

OLIVEIRA, Regis Tribuzy et al. *Endopleura uchi*—A review about its nutritional compounds, biological activities and production market. **Food Research International**, v. 139, p. 109884, 2021. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109884>>. Disponível em: <sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0963996920309091>

PATEL, D. K. *et al.* Pharmacological and analytical aspects of bergenin: a concise report. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 2, n. 2, p. 163-167, 2012. DOI: <[doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60037-1](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60037-1)>. Disponível em: <sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2222180812600371>. Acesso em: 01/06/2024.

PHAPALE, Vilas B.; CÁRDENAS, Diego J. Nickel-catalysed Negishi cross-coupling reactions: scope and mechanisms. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 6, p. 1598-1607, 2009. DOI: <doi.org/10.1039/B805648J>. Disponível em: <pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2009/cs/b805648j/unauth>. Acesso em: 27/01/2025.

POLITI, Flávio Augusto Sanches. **Estudos farmacognósticos e avaliação de atividades biológicas de extratos obtidos das cascas pulverizadas de *Endopleura uchi* (Huber)**

cuatrec. (Humiriaceae). 2009. 124 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2009. Disponível em <repositorio.unesp.br/items/444a4adb-9b1c-4791-bedb-4736707e4d80>. Acesso em: 22/02/2024.

POWERS, David C.; RITTER, Tobias. Palladium(III) in Synthesis and Catalysis. In: Canty, A. (eds) Higher Oxidation State Organopalladium and Platinum Chemistry. **Topics in Organometallic Chemistry**, vol 35.p. 129-156. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI:<doi.org/10.1007/978-3-642-17429-2_6>. Disponível em: <link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-17429-2_6#citeas>. Acesso em: 30/01/2025.

RAO, Banoth Venkateswara et al. Piperazine tethered bergenin heterocyclic hybrids: design, synthesis, anticancer activity, and molecular docking studies. **RSC Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 978-985, 2022. DOI:<doi.org/10.1039/D2MD00116K>. Disponível em: <pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2022/md/d2md00116k/unauth>. Acesso em: 13/01/2024.

RAO, Banoth Venkateswara et al. Novel heterocyclic analogues of bergenin as anti-mitotic agents: Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking study. **Journal of Molecular Structure**, v. 1280, p. 135048, 2023. DOI: <doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135048>. Disponível em:<sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286023001497>. Acesso em: 22/02/2024.

RINNER, Uwe; HUDLICKY, Tomas. Synthesis of morphine alkaloids and derivatives. **Alkaloid synthesis**, p. 33-66, 2012. DOI:<doi.org/10.1007/128_2011_133>. Disponível em:<link.springer.com/chapter/10.1007/128_2011_133#citeas>. Acesso em: 12/08/2024.

SALIMO, Zeca Manuel. et al. Chemistry and pharmacology of bergenin or its derivatives: A promising molecule. **Biomolecules**, v. 13, n. 3, p. 403, 2023. DOI:<doi.org/10.3390/biom13030403>. Disponível em:<mdpi.com/2218-273X/13/3/403>. Acesso em: 22/01/2024.

SEECHURN J., Carin CC et al. Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 21, p. 5062-5085, 2012. DOI:<doi.org/10.1002/anie.201107017>. Disponível em: <onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201107017>. Acesso em: 22/01/25.

SHAH, Muhammad Raza et al. Synthesis of new bergenin derivatives as potent inhibitors of inflammatory mediators NO and TNF- α . **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 8, p. 2744-2747, 2012. DOI: <doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.096>. Disponível em: <sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960894X12002983>. Acesso em: 12/08/2024.

SILVA, Célio Batista. Ferramenta Computacional para Obtenção de Coeficientes de Partição de Fármacos. **Revista de Estudos Universitários-REU**, v. 34, 2008. Disponível em: <periodicos.uniso.br/reu/article/download/387/388>. Acesso em: 28/01/2025.

SILVA Miranda, Camila Cristina; SALAZAR, Victor Alexandre Cardoso; BRITO, Maria dos Remédios Mendes. Avaliação in silico da atividade antifúngica de compostos sulfurados

presentes na *Petiveria alliacea* L. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e25546-e25546, 2021. Disponível em: < periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/25546>. Acesso em: 30/01/2025.

SILVA, Saulo Luis. da et al. Antimicrobial activity of bergenin from *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec. **Acta Amazônica**, v. 39, p. 187-191, 2009. DOI:<doi.org/10.1590/S0044-59672009000100019>. Disponível em: <scielo.br/j/aa/a/dCpZCnLqXGJQ6zrjY5tdsBD/>. Acesso em: 14/05/2024.

SINGH, Rohit et al. Synthesis, pH dependent, plasma and enzymatic stability of bergenin prodrugs for potential use against rheumatoid arthritis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** v. 25, n. 20, p. 5513-5521, 2017. DOI: <doi.org/10.1016/j.bmc.2017.08.011>. Disponível em: <sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089617313305> . Acesso em: 14/05/2024.

SOUZA, Anne. **Compostos Organometálicos – Parte I**. Disponível em: <cesad.ufs.br/ORBI/public/uploadCatalogo/14271907062016Quimica_de_Coordenacao_Aula_14.pdf> Acesso em: 29/01/2025.

TAKAHASHI, Hironobu et al. Synthesis and neuroprotective activity of bergenin derivatives with antioxidant activity. **Bioorganic & Medicinal chemistry**, v. 11, n.8, p.1781-1788, 2003. DOI: <[doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00666-1](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00666-1)>. Disponível em: <sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089602006661>. Acesso em: 12/08/24.

TUCK, Jeremy R.; DUNLAP, Lee E.; OLSON, David E. Synthetic Strategies toward Lysergic Acid Diethylamide: Ergoline Synthesis via α -Arylation, Borrowing Hydrogen Alkylation, and C–H Insertion. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 88, n. 19, p. 13712-13719, 2023. DOI:<doi.org/10.1021/acs.joc.3c01363>. Disponível em: <pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/acs.joc.3c01363?ref=article_openPDF>. Acesso em: 06/09/2024.

VASCONCELOS, Camila Calado de. **Investigação da ativação redox e de interações supramoleculares : o caso da bergenina e de nitroaromáticos substituídos**. 2015. 162 f. Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) – Instituto de Química e Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2015. Disponível em: <repositorio.ufal.br/handle/riufal/2527>. Acesso em 20/03/2024.

VIDIGAL, Antonio Eustáquio Carneiro. **Novel nickel(II) complexes with phosphines and N-alkylsulfonyldithiocarbimates: Synthesis, characterization and antifungal activity against Botrytis cinerea and Colletotrichum acutatum**. 2013. 173 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica analítica; Agroquímica inorgânica e Físico-química; Agroquímica orgânica) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2013. Disponível em: <locus.ufv.br/handle/123456789/2146>. Acesso em: 29/01/2025.

VICTOR, Mauricio M.; DA SILVA, Gálber SB. Sínteses totais no Brasil empregando acoplamentos cruzados mediados por paládio. **Química Nova**, v. 39, p. 859-875, 2016. LIMA, J. A. C. L. et al. Avanços Recentes na Química de C-Glicosídeos: Aplicação, Síntese e Reações. *Rev. Virt. Quim*, v. 10, p. 900-39, 2018. DOI: <doi.org/10.5935/0100-

4042.20160085>.Disponível em: <scielo.br/j/qn/a/QJwbDhhf5SFpG3pB3KcbKbQ/>.Acesso em : 28/01/2025.

VRECH, Natália Lussari. **Estudos mecanísticos computacionais da reação Heck-Matsuda empregando-se complexos de níquel.** 2023. Disponível em: <teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46136/tde-15102024-175923/>. Acesso em: 29/01/2025.

WANG, Wengui; KISHI, Yoshito. Synthesis and structure of tolyporphin AO, O- diacetate. **Organic Letters**, v.1, n. 7, p. 1129-1132, 1999. DOI: <doi.org/10.1021/ol9902374>. Disponível em:<pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/ol9902374?ref=article_openPDF>. Acesso em: 06/09/2024.

WANG, Yufang et al. CuI/TBAB as a novel efficient catalytic system for Heck reaction in water. **RSC Advances**, v. 3, n. 44,p.21251-21255, 2013.DOI:<10.1039/c3ra44819c>. Disponível em:<<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/ra/c3ra44819c/unauth>>. Acesso em: 22/05/2024.

WOODWARD, Robert B. et al. The total synthesis of strychnine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 76, n. 18, p. 4749-4751, 1954.

WURDACK, Kenneth ; ZARTMAN, Charles E. Insights on the systematics and morphology of Humiriaceae (Malpighiales): androecial and extrafloral nectary variation, two new combinations, and a new Sacoglottis from Guyana. **PhytoKeys**, v. 124, p. 87, 2019. DOI: <10.3897/phytokeys.124.34679>. Disponível em:<ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598937/>. Acesso em: 13/02/2024.

YANG Yanxia, et al. “Synthesis and Anti-Tumour Activity Evaluation of Bergenin Derivatives.” **Journal of Chemical Research**, vol. 39, no. 10, 1 Oct. 2015, pp. 590–593, <doi.org/10.3184/174751915X14419910149674>.Disponível em:<journals.sagepub.com/doi/10.3184/174751915X14419910149674>.Acesso em 22/12/2023.

XIA, Ying; QIU, Di; WANG, Jianbo. Transition-metal-catalyzed cross-couplings through carbene migratory insertion. **Chemical reviews**, v. 117, n. 23, p. 13810-13889, 2017. DOI: <doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00382>.Disponível em:<pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.7b00382>. Acesso em: 31/01/2025.

ZHOU, Jianrong; FU, Gregory C. Palladium-catalyzed Negishi cross-coupling reactions of unactivated alkyl iodides, bromides, chlorides, and tosylates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 41, p. 12527-12530, 2003.DOI: <<https://doi.org/10.1021/ja0363258>>. Disponível em:<<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja0363258>>. Acesso em: 28/01/2025.

ZUO, G.Y.; Li, Z.Q.; CHEN, L.R.; Xu, X.J. In vitro anti-HCV activities of Saxifraga melanocentra and its related polyphenolic compounds **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**. 2005, 16, 393–398.DOI: <doi.org/10.1177/095632020501600606>.

Disponível em: <journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/095632020501600606> . Acesso em: 25/01/2025.