

Câmpus
Anápolis de Ciências
Exatas e Tecnológicas
Henrique Santillo



Universidade
Estadual de Goiás



ESTADO
DE GOIÁS

Universidade Estadual de Goiás
Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo
Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde

EDUARDO LOPES DE PAULA

ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DA δ -DECALACTONA

ANÁPOLIS – GO

2017

EDUARDO LOPES DE PAULA

ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DA δ -
DECALACTONA

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientadora: Profa. Dra. Máisa Borges Costa

ANÁPOLIS – GO
2017

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

LES82 e Lopes de Paula, Eduardo
ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DA #-DECALACTONA /
Eduardo Lopes de Paula; orientador Maisa Borges Costa. -- Anápolis,
2017.
64 p.


Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado
Acadêmico em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde) --
Câmpus-Anápolis CET, Universidade Estadual de Goiás, 2017.

1. Síntese Orgânica. 2. Psicofarmacologia. 3. *Aeollanthus suaveolens*
. I. Borges Costa, Maisa, orient. II. Título.

Eduardo Lopes de Paula

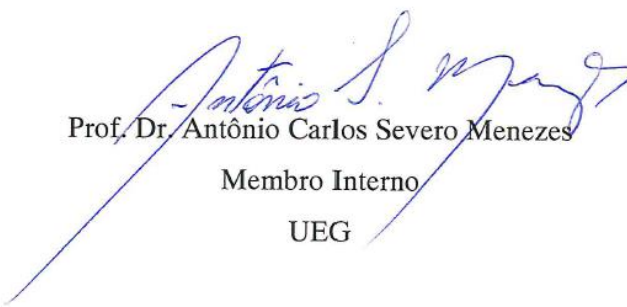
“Estudo visando a síntese da δ -decalactona”

Dissertação defendida no Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Estadual de Goiás, para a obtenção do título de Mestre, aprovada em 30 de junho de 2017, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:


Prof. Dra. Maísa Borges Costa
Presidente da Banca
UEG/CCET


Prof. Dr. William Pires Macedo

Membro Externo
UEG


Prof. Dr. Antônio Carlos Severo Menezes
Membro Interno
UEG

Dedico este trabalho a Deus por ter me guiado me dado força, paciência, sabedoria
e perseverança.

A minha esposa Laís que sempre esteve ao meu lado me apoiado.
Minha mãe e meu pai de ter me auxiliado da melhor forma possível para eu ter
chegado onde cheguei.

AGRADECIMENTOS

A Deus por estar sempre ao meu lado me apoiando nos momentos difíceis.

À minha esposa Laís Christine pelo apoio, confiança e estímulo que precisei para chegar até o final.

À minha mãe Alice Lopes e meu pai José Divino em especial por sempre acreditar em mim. À minha Família, porto seguro onde encontro segurança e motivação para prosseguir, agradeço pela compreensão e créditos irrestritos.

À orientadora Prof^a Dra. Máisa Borges Costa, que me deu a oportunidade e acreditou na minha capacidade de realizar esse trabalho, me dando motivação e me acalmando nas minhas angústias. Aos meus colegas de mestrados Patricia Tannús, Caio César e Kelvin Picro que me apoiaram e me ajudaram quando precisei.

À indústria Geolab pelo apoio e disponibilidade de tempo e equipamento para a realização desse trabalho.

À UEG pela oportunidade.

À FAPEG pelo apoio financeiro.

A todas as pessoas que se alegram comigo por esta vitória.

“A diferença entre o possível e o impossível está na vontade humana”.

Louis Paster.

RESUMO

A grande preocupação da humanidade é a cura das diversas doenças. Hoje com sínteses complexas, com descobrimento de moléculas ativas através de equipamentos modernos e tecnologia avançada para se encontrar substâncias com atividade farmacológica, que antes não era possível. Muitas moléculas são provenientes da natureza, porém se faz necessário a síntese dos mesmos, uma vez que o seu isolamento de produtos naturais gera o risco do esgotamento da espécie de origem em questão. Conseqüentemente, a síntese orgânica é essencial para a produção de novos fármacos. Uma das doenças do século se trata de males psicológicos, sendo assim faz se necessário à busca por moléculas que possam curar tais enfermidades, diante do exposto foi encontro na Amazônia a espécie *Aeollanthus suaveolens* estudada por apresentar diversas atividades farmacológicas, dentre elas destacam-se os efeitos sedativos, ansiolítico, analgésico e também anticonvulsivante. Sabe-se que em seu óleo essencial encontra-se a δ -decanolactona em concentrações baixas (0,37 a 3,02 %), a qual tem um grande potencial farmacológico, porém pouco estudada. Havendo a necessidade de estudo e síntese da mesma, foi realizado neste trabalho uma rota sintética para obtenção de forma viável da δ -decalactona. Com o emprego do ácido 4-acetilbutírico e o butiraldeído, com a necessidade de proteção do ácido com cloreto de tosila, do qual não obtivemos a proteção do mesmo e sim o aparecimento de outras lactonas. A continuação da reação por condensação aldólica e purificação por cromatografia em camada delgada preparativa, produziu oito produtos, dos quais dois mostraram nosso produto de interesse. Porém, ao realizar a elucidação estrutural via espectro de infravermelho e ressonância magnética nuclear em ^1H , notou-se que o produto estava ciclizado, e havia formado, três lactonas tetrahydro-6-hidroxi-3-(1-hidroxibutil)-6-metilpiran-2-ona (**23**), tetrahydro-6-hidroxi-6-metilpiran-2-ona (**24**) e tetrahydro-6-(1-hidroxibutoxi)-tetrahidropiran-2-one (**25**), as quais tem-se um grande interesse para estudos posteriores de toxicidade. Todo o estudo neste trabalho se torna necessário para o estudo de potencial farmacológico das lactonas **23**, **24** e **25**, obtidas, bem como a necessidade de nova rota sintática para a obtenção do produto de interesse a δ -decalactona.

Palavras Chaves: δ -decalactona, Síntese Orgânica, Psicofarmacologia.

ABSTRACT

The great concern of humanity is the cure of the various diseases. Today with complex syntheses, with discovery of active molecules through modern equipment and advanced technology to find substances with pharmacological activity, which previously was not possible. Many molecules come from nature, but it is necessary to synthesize them, since their isolation of natural products creates the risk of depletion of the species of origin in question. Accordingly, organic synthesis is essential for the production of new drugs. One of the diseases of the century is a matter of psychological ills, so it is necessary to search for molecules that can cure such diseases. In view of the above, the *Aeollanthus suaveolens* species studied in the Amazon because it presents several pharmacological activities. Sedative, anxiolytic, analgesic and anticonvulsant effects. It is known that δ -decanolactone in its essential oil is low in concentrations (0.37 to 3.02%), which has a great pharmacological potential, but little studied. If there is a need to study and synthesize the same, a synthetic route to obtain a viable form of δ -decalactone carried out in this work. With the use of 4-acetylbutyric acid and butyraldehyde, with the need to protect the acid with tosyl chloride, from which we did not obtain the protection of the same, but the appearance of other lactones. Continuation of the reaction by aldol condensation and purification by preparative thin layer chromatography yielded eight products, two of which showed our product of interest. However, in carrying out structural elucidation via infrared spectrum and nuclear magnetic resonance in ^1H , the product was found to be cyclized, and had formed, three tetrahydro-6-hydroxy-3-(1-hydroxybutyl)-6-methylpyran lactones -2-one (23), tetrahydro-6-hydroxy-6-methylpyran-2-one (24) and tetrahydro-6-(1-hydroxybutoxy)-tetrahydropyran-2-one (25), which interest in further toxicity studies. The entire study in this work becomes necessary for the study of the pharmacological potential of the lactones 23, 24 and 25 obtained, as well as the need for a new syntactic route to obtain the product of interest at δ -decalactone.

Key words: δ -decalactone, Organic Synthesis, Psychopharmacology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação Estrutural das moléculas com efeito psicofarmacológico encontradas na espécie <i>A. suaveolens</i> .	12
Figura 2 – Representação das estruturas moleculares das moléculas sintéticas dos principais fármacos antiepiléticos.	17
Figura 3 - Imagem da planta <i>Aeollanthus suaveolens</i> Mart. Ex Spreng.	18
Figura 4 – Representação Estrutural das moléculas com efeito psicofarmacológico encontradas na espécie <i>A. suaveolens</i> .	19
Figura 5 - Cromatogramas em DAD da amostra após proteção.	32
Figura 6 - Cromatograma em DAD do Cloreto de Tosila.	32
Figura 7 - Cromatograma em DAD do Ácido 4-Acetilbutírico.	33
Figura 8 - Cromatograma em DAD da 4-dimetilaminopiridina.	33
Figura 9 – Representação do espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do ácido protegido 18 (cm^{-1} ; filme).	34
Figura 10 – Representação do espectro de RMN ^1H do produto 18 obtido após a reação de proteção (500 MHz, CDCl_3).	35
Figura 11 – Representação do espectro de RMN ^1H do produto 18 obtido após a reação de proteção.	36
Figura 12 - Aparato para ambiente atmosférico inerte e temperatura reacional a -78°C .	38
Figura 13 - Meio reacional após a adição do Cloreto de Amônio.	39
Figura 14 - Cromatograma em DAD do produto da reação de condensação aldólica.	39
Figura 15 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho da Reação de Condensação Aldólica.	40
Figura 16 - Cromatograma em DAD do produto 1.	41
Figura 17 - Cromatograma em DAD do produto 2.	42
Figura 18 - Cromatograma em DAD do produto 3.	42
Figura 19 - Cromatograma em DAD do produto 4.	43
Figura 20 - Cromatograma em DAD do produto 5.	43
Figura 21 - Cromatograma em DAD do produto 6.	44
Figura 22 - Cromatograma em DAD do produto 7.	44
Figura 23 - Cromatograma em DAD do produto 8.	45
Figura 24 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 1.	45
Figura 25 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 2.	46
Figura 26 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 3.	46
Figura 27 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 4.	47
Figura 28 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 5.	47
Figura 29 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 6.	48
Figura 30 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 7.	48
Figura 31 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 8.	49
Figura 32 - Representação do espectro de RMN ^1H do produto 6, 7 e 8 (500 MHz, CDCl_3).	50
Figura 33 - Representação do espectro de RMN ^1H do produto obtido na reação de condensação aldólica (500 MHz, CDCl_3).	53
Figura 34 - Representação do espectro de RMN ^{13}C do produto obtido na reação de condensação aldólica (500 MHz, CDCl_3).	54
Figura 35 – Lactonas obtidas com a síntese proposta.	56

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Representação Estrutural da biotransformação do ácido ricinoleico (14) para a produção da γ -Decalactona (3).	21
Esquema 2 – Representação Estrutural da biotransformação do decano-1,4-diol (15) para a produção da γ -Decalactona (3).	22
Esquema 3 – Representação Estrutural da biotransformação do decano-1,4-diol (15) para a produção da δ -Decalactona (1).	22
Esquema 4 – Representação Estrutural da Reação de Baeyer-Villiger para obtenção da δ -decalactona (1).	23
Esquema 5 – Representação Estrutural da Reação de oxidação com peróxido de hidrogênio da ciclopentanona para obtenção da δ -decalactona (1).	24
Esquema 6 - Metodologia para a síntese da δ -decalactona e seus derivados sintéticos.	27
Esquema 7 - Metodologia para a proteção do ácido4-acetilbutírico.	27
Esquema 8 - Metodologia para a obtenção do (E)-ácido-5-oxo-7-decenoico.	28
Esquema 9 - Metodologia para a proteção do ácido4-acetilbutírico.	31
Esquema 10 : Mecanismo de Reação ocorrido durante a proteção do Ácido.	37
Esquema 11 - Metodologia para a obtenção do (E)-ácido-5-oxo-7-decenoico.	38
Esquema 12 – Mecanismos de para a obtenção da lactona Tetrahydro-6-hidroxi-6-metilpiran-2-ona.	55
Esquema 13 – Mecanismos de para a obtenção da lactona 6-(1-hidroxibutoxi)-tetrahidropiran-2-one.	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CC - Cromatografia em Coluna

CCD - Cromatografia por camada delgada

CCDP - Cromatografia em camada delgada preparativa

CCET - Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo

CLAE - Cromatografia líquida de alta eficiência

d - duplete

DAD - Detector de Arranjo Diodo.

DAE - Drogas Antiepiléticas

DAIA - Distrito Agroindustrial de Anápolis

dd - duplo duplete

DMAP - Dimetilaminopiridina

FDA - Food and drug administrator

LDA - Diisopropilamida de Lítio

m - multiplete

P&D - Pesquisa e desenvolvimento

PTZ - Pentilenitetrazol

q - quarteto

RMN - Ressonância Magnética nuclear

s - simpleto

SNC - Sistema nervoso central

t - tripleto

THF - Tetrahidrofurano

TMS - Trimetilsilano

UV - Ultra Violeta

Sumário

1.0 - INTRODUÇÃO	11
2.0 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1 – Síntese de Novos Fármacos	14
2.2 – Atividade Anticonvulsivante	16
2.3 - γ e δ -Decalactona – Isolamento e Atividade Biológica.....	20
2.4 - Obtenção da γ -Decalactona 3.....	21
2.5 - Síntese da δ -decalactona (1)	23
3.0 – OBJETIVOS	25
3.1 – OBJETIVO GERAL	25
4.0 – MATERIAS E MÉTODOS	25
4.1 - METODOLOGIA.....	26
4.1.1 - Reação de Proteção do ácido 4-Acetilbutírico.....	27
4.1.2 - Reação de obtenção do (<i>E</i>)-ácido-5-oxo-7-decenoico protegido	28
5.0 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5.1 – Reação de proteção do ácido 4-Acetilbutírico	31
5.2 - Síntese do (<i>E</i>)-ácido-5-oxo-7-decenoico (20) - Reação de Condensação aldólica	38
6.0 – CONCLUSÃO	57
7.0 – PERSPECTIVAS FUTURAS	58
8.0 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1.0 - INTRODUÇÃO

O tratamento de doenças que acometem o homem tem sido uma preocupação constante da humanidade desde o início da civilização. Inicialmente, os recursos terapêuticos usados eram provenientes da natureza (plantas, animais e minerais) (CALIXTO, 2008) e devido a isto, a busca por novas substâncias, com potencial atividade farmacológica, as chamadas moléculas bioativas, tem sido um dos grandes desafios enfrentados pela ciência (VIEGAS et al., 2006) principalmente em relação ao crescimento da resistência á vários microrganismos (LIESEN et al., 2008).

Conseqüentemente, um dos grandes desafios enfrentados pela ciência é desenvolver fármacos eficazes e não tóxicos ao ser humano, principalmente, relacionado ao aumento da resistência de enfermidades a antibióticos e antifúngicos (VIEGAS, 2006; LIESEN, 2008). Por esta razão, os avanços tecnológicos, a partir da utilização de equipamentos modernos, bem como aos avanços biológicos, vem auxiliando cada vez mais os estudos na obtenção de novas substâncias potencialmente ativas (MOTTA, 2004).

De maneira geral, a natureza é responsável pela produção de grande parte das substâncias orgânicas conhecidas, na qual, a diversidade de compostos químicos é oriunda do Reino Vegetal (MONTANARI; BOLZANI, 2001). No início do século dezenove, a maioria dos fármacos era de origem natural e sua estrutura química e natureza eram desconhecidas (LIPINSKI, 2000; MELO et al., 2006).

A síntese de fármacos é considerada como um desdobramento da síntese orgânica por permitir o acesso a inúmeros compostos com finalidade profilática, curativa, paliativa e para diagnóstico médico, bem como, auxiliar na construção de moléculas, independente da complexidade estrutural, com elevado grau de pureza e propriedades farmacológicas específicas. De forma geral, envolve uma sequência planejada de reações orgânicas aplicadas sobre um composto de partida para a produção de novas moléculas (BARREIRO, 1991).

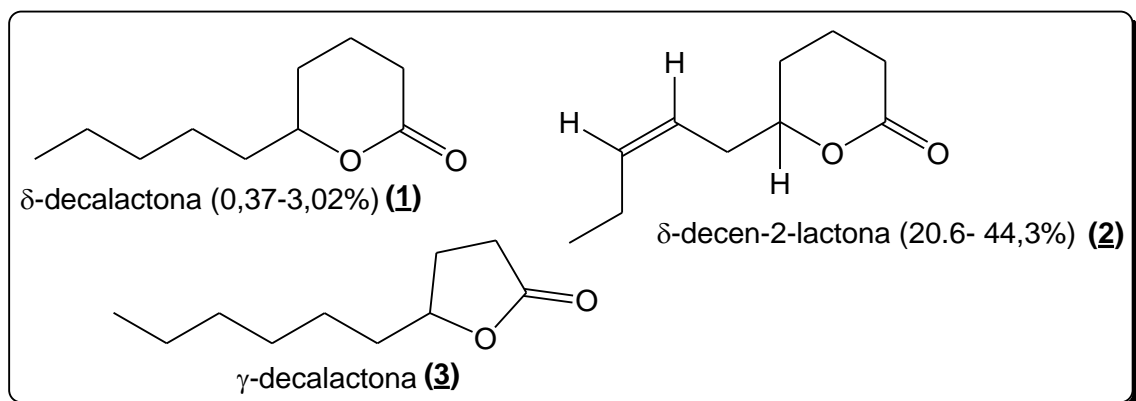
De fato, dentre os principais alvos escolhidos pelos químicos orgânicos sintéticos ao longo dos anos, encontram-se produtos, cuja complexidade estrutural e diversificadas atividades biológicas, despertaram enorme interesse científico e medicinal, como por exemplo, fármacos com ação antibiótica, anti-inflamatória e anticâncer, entre outros (THOMPSON,1996).

Dos vários fármacos sintetizados ou isolados de produtos naturais, estão os relacionados à psicofarmacologia, com importância atribuída ao valor terapêutico no qual resulta em efeitos fisiológicos e psicológicos específicos que possibilitam aos seus usuários terem uma vida relativamente normal (FREITAS, 2011).

O emprego de produtos naturais, pelas comunidades, como medicamentos para a cura de doenças, torna necessário um estudo etnofarmacológico para a busca de fármacos em potencial, sendo a etnofarmacologia um segmento que relaciona o conhecimento popular e o conhecimento científico na investigação experimental das atividades biológicas de substâncias ativas de origem vegetal e animal da medicina tradicional, além de permitir a elucidação e comprovação de tais atividades (ELISABETSKY, 2007).

A espécie *Aeollanthus suaveolens* é uma das plantas medicinais mais conhecidas e estudadas na Amazônia, por apresentar diversas atividades farmacológicas, dentre elas destacam-se os efeitos sedativos, ansiolítico, analgésico e também anticonvulsivante (ELISABETSKY, 2007; OLIVEIRA et al., 2004). Seu óleo essencial é constituído, principalmente por lactonas (Figura 1) que foram identificados por análise cromatográfica acoplada ao espectrômetro de massas (CG/EM) (TUCKER; MACIARELLO; ALKIRE, 1995).

Figura 1 – Representação Estrutural das moléculas com efeito psicofarmacológico encontradas na espécie *A. suaveolens*.



Fonte: Adaptado de ELISABETSKY, 2007.

Ensaio farmacológico com a lactona **1** foram realizados e monitorados em ratos com a indução de convulsões com o pentilenotetrazol (PTZ) (ELISABETSKY;

MARSCHNER; SOUZA, 1995; COELHO et al., 1997). Entretanto, os resultados evidenciaram que a lactona 1 não apresentou potencial anticonvulsivante.

Pesquisas sobre o potencial organolético da lactona δ -(1) são amplos. Porém, poucos são os estudos relacionados a outras atividades biológicas (BORATYNSKI et al., 2016) e os já existentes evidenciam um amplo espectro de atividades, como por exemplo, o poder antifúngico frente a fungos filamentosos (*Aspergillus niger*), contra leveduras (*Candida albicans*) e bactérias (*Staphylococcus aureus*) (BORATYNSKI et al., 2016).

Em suma, a finalidade deste trabalho baseou-se na síntese da δ -decalactona 1 e seus derivados, uma vez que os poucos estudos descritos na literatura mostraram que essa molécula tem origem vegetal e que apresenta um vasto potencial farmacológico.

2.0 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 – Síntese de Novos Fármacos

No início do século dezanove, os fármacos eram em sua maioria de origem natural, e sua estrutura eram desconhecidas (LIPINSKI, 2000; MELO et al., 2006). Assim, a síntese orgânica envolve a conversão de uma substância estruturalmente elucidada em novas substâncias com a estrutura desejada. Os químicos através de estudos mais aprofundados criam moléculas que de alguma forma podem ser testadas na medicina, e ou, utilizadas na produção comercial de reagentes, podendo ter um grande potencial para química ou para química medicinal (LIPINSKI, 2000).

O Planejamento e o desenvolvimento de novos fármacos é uma área da Química Farmacêutica Medicinal, ciência esta que engloba a inovação, a descoberta e a síntese ou modificação molecular, extração, isolamento, identificação de substâncias bioativas, bem como suas respectivas relações entre estrutura química e atividade biológica (PANCOTE, 2009).

A química medicinal tem caráter multidisciplinar, o que abrange a química orgânica, bioquímica, farmacologia, informática, biologia molecular, estrutural dentre outras. Em particular, os processos químico e bioinformática são amplamente empregados na descoberta de novos fármacos (RUSSO, 2002). O processo de desenvolvimento de novos fármacos é longo, complexo e envolve altos investimentos, desde a pesquisa ao produto final, leva de nove a dezesseis anos em P&D, com investimentos na ordem de US\$ 500-940 milhões (LAMATINA, 2009).

Devido ao alto custo para se desenvolver um novo fármaco, a indústria farmacêutica passou a investir pesadamente em novos métodos de pesquisa para se obter moléculas com efetiva potência terapêutica (VIEGAS, 2006).

A indústria farmacêutica sofre transformações importantes, causadas por avanços científicos e tecnológicos, fundamentados em novos fármacos de diversas classes terapêuticas melhorando assim a qualidade de vida humana (MUNOS, 2009).

A biologia molecular e as novas técnicas genéticas permitiram o isolamento e a purificação de muitas enzimas, receptores diretamente associados a processos patológicos, representando autênticos alvos-moleculares para novos fármacos. Estes

progressos permitiram a adoção de sistemas de testes em batelada, possibilitando que milhares de novas substâncias, obtidas, geralmente, por química combinatória, pudessem ser avaliados *in vitro* (VIEGAS, 2006).

Logo, de forma direta para obtenção de um fármaco ativo, a natureza, de um modo geral, é a responsável pela produção da maioria das substâncias orgânicas conhecidas, entretanto, o reino vegetal é responsável pela maior parcela da diversidade química conhecida e registrada na literatura. A variedade e a complexidade das micromoléculas que constituem os metabólitos secundários de plantas ainda são inalcançáveis por métodos laboratoriais, o qual já se elucida a molécula ativa, proporcionando um estudo direto para desenvolvimento da molécula sinteticamente (VIEGAS, 2006).

O emprego de produtos naturais, pelas comunidades, como medicamentos para a cura de doenças, torna necessário um estudo etnofarmacológico para a busca de fármacos em potencial (ELISABETSKY, 2007).

A etnofarmacologia é uma divisão da etnobiologia que relaciona o conhecimento popular e o conhecimento científico na investigação experimental das atividades biológicas de substâncias ativas de origem vegetal e animal, além de permitir a elucidação e comprovação de tais atividades (ELISABETSKY, 2007). Define-se Etnofarmacologia como "a exploração científica interdisciplinar dos agentes biologicamente ativos, tradicionalmente empregados ou observados pelo homem" (ELISABETSKY, 2007).

Dentre as diversas espécies empregadas como medicamento pela comunidade destaca-se a *Aeollanthus suaveolens* (Lamiaceae) cujos estudos etnofarmacológicos evidenciaram resultados importantes sobre esta planta e seus efeitos psicofarmacológicos, principalmente em busca de uma substância anticonvulsivante de origem natural (ELISABETSKY; 2007).

2.2 – Atividade Anticonvulsivante

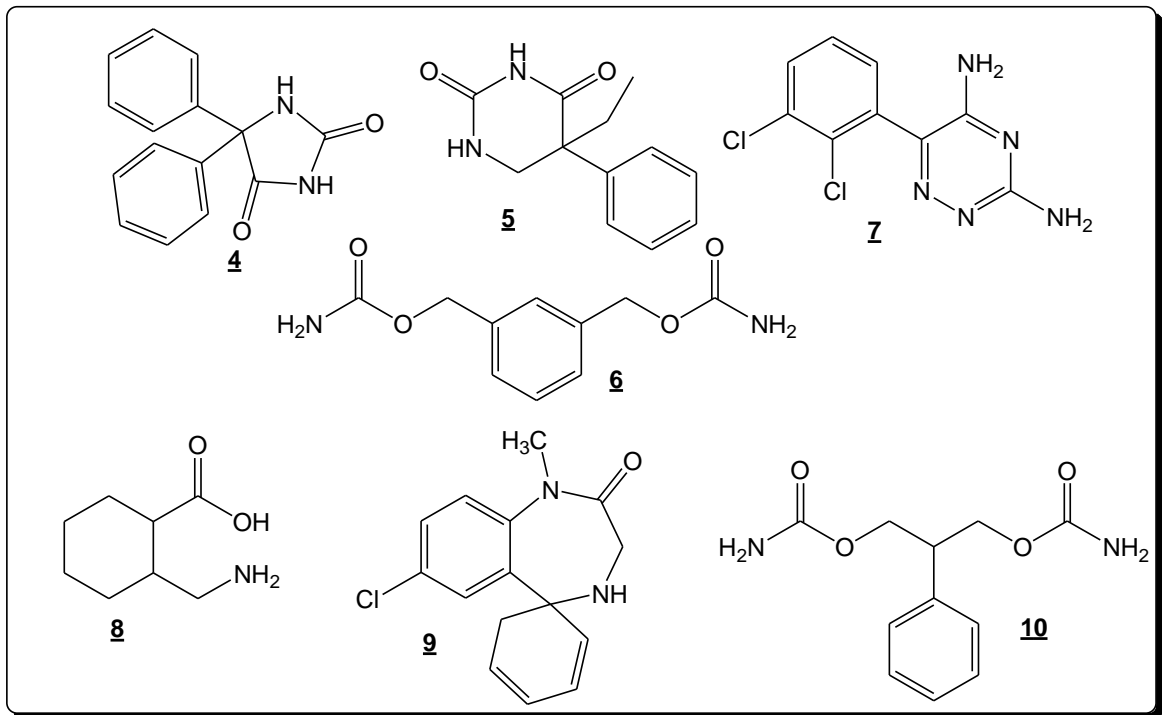
Dentre as diversas classes de fármacos destacam-se como uma das mais importantes, a dos psicofármacos. Esta grande importância, atribuída aos componentes desta classe, está associada ao seu valor terapêutico, no qual promovem efeitos fisiológicos e psicológicos específicos possibilitando assim uma vida relativamente normal as pessoas sob este tipo de tratamento (FREITAS, 2011). Em relação à epilepsia, há estimativas, que 50 milhões de pessoas no mundo em torno de 1% da população mundial e somente 25 a 45% estão completamente livres de crises após o tratamento (FREITAS, 2011).

A definição de epilepsia se dá ao grupo de desordens caracterizado por crises espontâneas e recorrentes cujo resultado é um processo complexo envolvendo vários sistemas neurotransmissores, tais como os glutamatérgicos, colinérgicos, e sistema gabaérgicos gerando a ocorrência de convulsões (QUINTANS, 2002; SHIHA et al., 2015; WANG et al., 2015).

O tratamento com Drogas Antiepilépticas (DAE's) ou anticonvulsivantes tradicionais é importante para o controle das crises convulsivas. O tratamento é sintomático e atua como um possível neuroprotetor (ROGAWSKI et al., 2016), no qual o fármaco deverá agir diretamente em algumas moléculas do cérebro como neurotransmissores, seja no neurotransmissor GABA ou no neurotransmissor glutamato (PFLÜGER et al., 2016).

Os principais fármacos antiepilépticos disponíveis atualmente são moléculas sintéticas. Como exemplo, podemos destacar a fenitoína **(4)**, fenobarbital **(5)**, felbamato **(6)**, lamotrigina **(7)**, gabapentina **(8)**, os benzodiazepínicos **(9)** e o felbamato **(10)** (Figura 2) (QUINTANS, 2002; ALMEIDA, 2003).

Figura 2 – Representação das estruturas moleculares das moléculas sintéticas dos principais fármacos antiepiléticos.



Fonte: Adaptado de QUINTANS, 2002; ALMEIDA, 2003.

O uso contínuo das DAE's pode evidenciar efeitos satisfatórios no controle das crises convulsivas, bem como efeitos colaterais (QUINTANS, 2002; KAMINSKI et al., 2014; HABIBI et al., 2016; PFLÜGER et al., 2016). Como exemplos podemos citar os fármacos que atuam no neurotransmissor GABA (como por exemplo, os barbitúricos **5** e **9**) e podem causar ganho de peso, fadiga e diminuição cognitiva, além dos que atuam no neurotransmissor glutamato (como por exemplo, o felbamato **10**) e podem causar perda de peso (KAMINSKI et al., 2014; HABIBI et al., 2016; PFLÜGER et al., 2016).

Na tentativa de se obter resultados mais promissores com a aplicação das DAE's, algumas pesquisas foram e ainda estão sendo desenvolvidas com o intuito de se chegar a fármacos mais eficazes (QUINTANS, 2002).

Algumas espécies de plantas aromáticas, constituídas por óleos essenciais, têm sido o alvo científico de grupos de pesquisa, por apresentarem um largo espectro de atividades farmacológicas, incluindo a ação antiepilética e direcionando assim ao desenvolvimento de novos compostos com potencial anticonvulsivantes, e com vantagens sobre as DAE's atuais (ALMEIDA, 2003).

Dentre as diversas espécies aromáticas destaca-se a *Aeollanthus suaveolens* (Mart. ex Spreng), uma Lamiaceae conhecida como medicinal e que foi estudada por apresentar efeitos psicofarmacológicos (TUCKER; MACIARELLO; ALKIRE, 1995; ELISABETSKY, 2007). Estudos mostraram que os componentes presentes no óleo essencial das folhas e flores desta espécie apresentaram efeitos psicofarmacológicos (ELISABETSKY, 2007).

2.3 - *Aeollanthus suaveolens*

Aeollanthus suaveolens (Lamiaceae) Mart. Ex Spreng. (Figura 3), uma espécie aromática de origem africana, conhecida no Brasil, mais comumente nos estados do Pará, Acre e Amazonas, como “macaca” ou “catinga-de-mulata”, e é utilizada popularmente para afecções da pele e olhos, sedativa, ansiolítica, analgésica e também como anticonvulsivante (ELISABETSKY, 2007; OLIVEIRA et al., 2004).

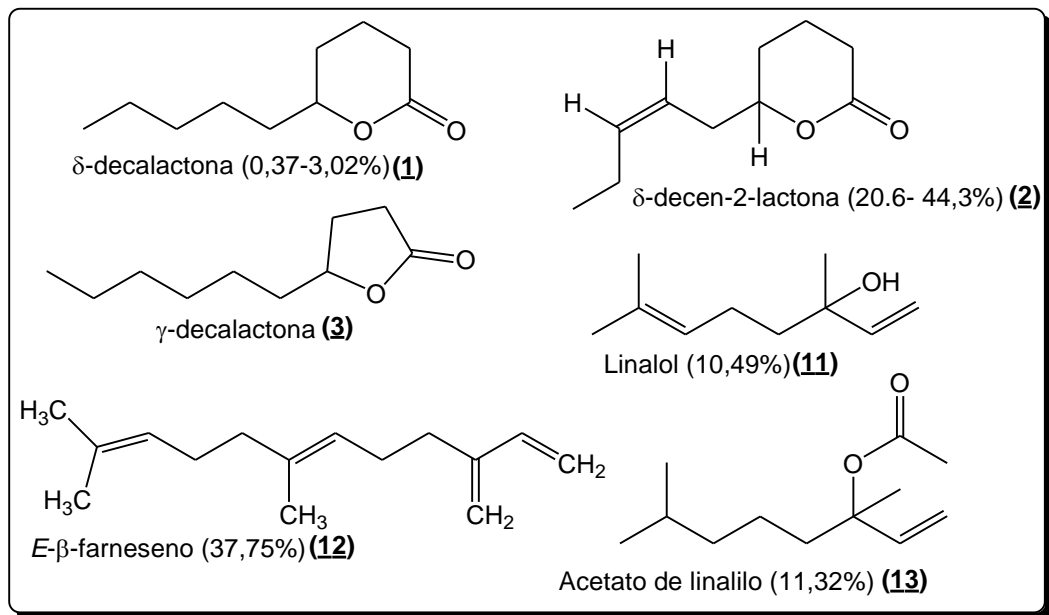
Figura 3 - Imagem da planta *Aeollanthus suaveolens* Mart. Ex Spreng.



Fonte: Disponível em <https://viveirosabordefazenda.wordpress.com/2016/03/03/o-perfumado-macassa/>

O perfil cromatográfico do óleo essencial obtido da *A. suaveolens* evidenciou vários componentes químicos, no qual destacam-se o linalol **11** e o *trans*- β -farneseno **12** como componente majoritários, além de lactonas e outras substâncias (Figura 4) (ELISABETSKY, 2007).

Figura 4 – Representação Estrutural das moléculas com efeito psicofarmacológico encontradas na espécie *A. suaveolens*.



Fonte: Adaptado de ELISABETSKY, 2007.

Lactonas são moléculas que apresentam em sua grande maioria bioatividades, no qual se destacam as atividades inseticidas, herbicidas, antimicrobianas e citotóxicas (COELHO et al., 1997). Além do potencial neuroativo, anestésico, anti-inflamatório, antipirético, miorelaxante e propriedades sedativas (COELHO et al., 1997).

Ensaio farmacológico com as lactonas **1**, **2** e **3**, presentes no óleo essencial da *A. suaveolens*, foram realizados e monitorados em ratos com a indução de convulsões com o pentilenotetrazol (PTZ) (ELISABETSKY; MARSCHNER; SOUZA, 1995; COELHO et al., 1997). Os resultados evidenciaram que as lactonas **1** e **3** não apresentaram potencial anticonvulsivante. Entretanto a γ -decalactona (**3**) apresentou efeito dose-dependente no sistema nervoso central (SNC), incluindo hipnótico, atividades anticonvulsivantes e hipotermia. A administração de uma única dose de γ -decalactona (**3**) foi eficaz contra convulsões induzidas (ELISABETSKY; MARSCHNER; SOUZA, 1995; COELHO et al., 1997), além de apresentar atividade antigenotóxica, por reparar o dano no DNA induzido por PTZ (OLIVEIRA et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2008).

2.3 - γ e δ -Decalactona – Isolamento e Atividade Biológica

As lactonas **1**, **2** e **3**, monoterpênicos com fórmula molecular $C_{10}H_{18}O_2$, são encontradas em diversas espécies de plantas (ELISABETSKY; MARSCHNER; SOUZA, 1995; COELHO et al., 1997) e usadas principalmente como um agente aromatizante nas indústrias alimentícias, cosméticas e farmacêuticas (GOPINATH, 2008).

Na indústria alimentícia são empregadas como aromatizante e espessantes em bebidas como sucos de frutas, vinho, aguardente e refrigerantes, para melhorar o odor, sabor e potabilidade (GOPINATH, 2008).

Em relação à área cosmética, as lactonas são empregadas como ingredientes de perfumaria em preparações para o cabelo, cremes, desodorantes, perfumes, colônias, loções e protetor solar. Além de estarem presentes na composição produtos para cuidados de animais e para a higiene corporal, tais como pasta de dentes, gel dental, cremes dentais (GOPINATH, 2008).

A grande demanda na indústria farmacêutica está associada à aplicação de fragrância, em comprimidos solúveis ou para os mastigáveis, para garganta ou tosse, pastilhas, pós ou grânulos farmacêuticos (LOYAUX, 1981).

Pesquisas sobre o potencial aromático das lactonas δ -**(1)** e γ -Decalactona (**3**) são amplos. Entretanto, poucos são os estudos relacionados a outras atividades biológicas (BORATYNSKI et al., 2016), e os já existentes evidenciam um amplo espectro de atividades, como por exemplo, o poder antifúngico frente a fungos filamentosos (*Aspergillus niger*), contra leveduras (*Candida albicans*) e bactérias (*Staphylococcus aureus*) (BORATYNSKI et al., 2016).

δ -Decalactona (**1**) foi detectada na produção do veneno glandular de formigas *Pachycondyla apicalis* e o seu enantiômero (*R*)-(+), como componente de alguns animais. Já o enantiômero (*R*)-(+), da γ -Decalactona é utilizado pelo besouro *Elater ferrugineus* como um caimônio para o besouro *Osmoderma eremita* (BORATYNSKI et al., 2016).

Devido à importância biológica destas lactonas, várias são as vias metabólicas e metodologias sintéticas para a produção (GOPINATH et al., 2008). Entretanto, com

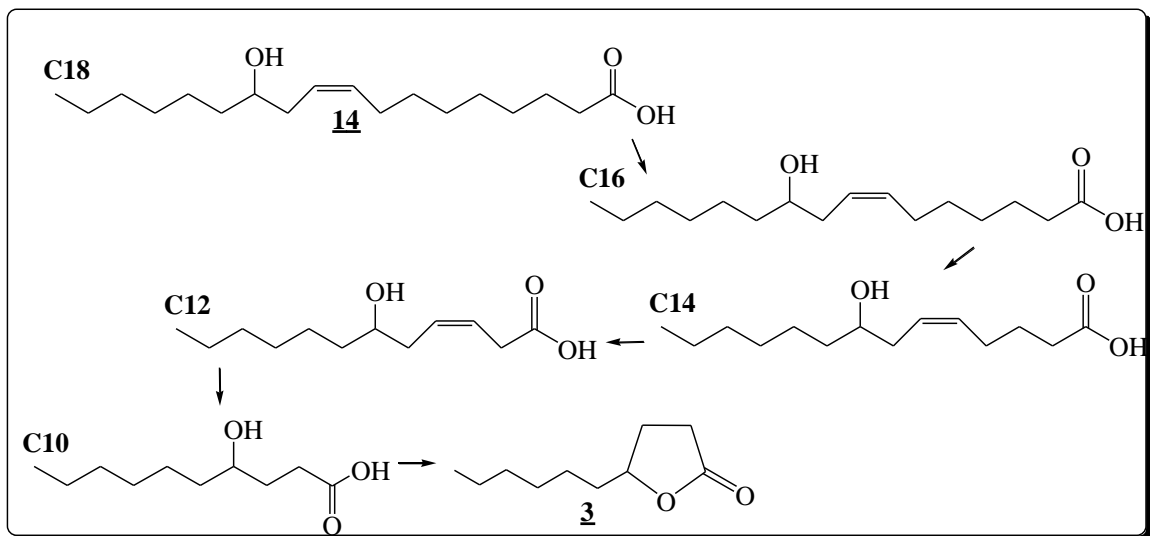
relação à γ -Decalactona (**3**) é observado que artigos relacionados à sua biossíntese, com diversos microrganismos são mais comuns (GOPINATH et al., 2008).

2.4 - Obtenção da γ -Decalactona **3**

A γ -Decalactona (**3**) vem sendo estudada há mais de 70 anos e consequentemente inúmeras são as pesquisas científicas relacionadas com esta lactona, e seus diferentes mecanismos de obtenção por reações de biotransformação, biocatálise ou biossíntese (GOPINATH et al., 2008; KRZYCZKOWSKA, 2012; BORATYNSKI et al., 2016).

Como exemplo de biotransformação desenvolvida para a produção de γ -Decalactona (**3**) destaca-se a do ácido ricinoleico (**14**) catalisada por leveduras envolvendo 4 etapas de β -oxidação para a formação da γ -Decalactona (**3**) (Esquema 1) (GOPINATH et al., 2008; KRZYCZKOWSKA, 2012; BORATYNSKI et al., 2016).

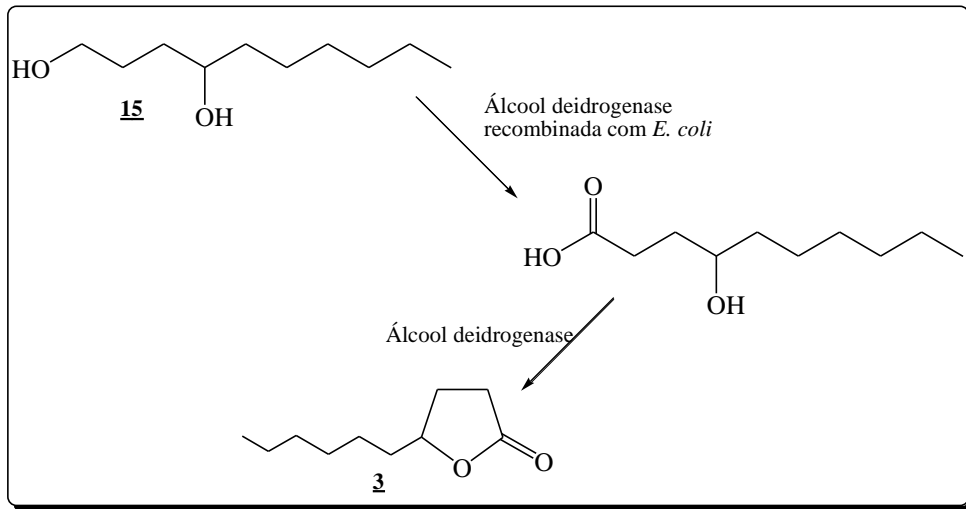
Esquema 1 – Representação Estrutural da biotransformação do ácido ricinoleico (14) para a produção da γ -Decalactona (3).



Fonte: GOPINATH et al., 2008; KRZYCZKOWSKA, 2012

Outra vertente empregada para a obtenção da lactona **3** ocorre a partir da aplicação de biocatálise com a enzima álcool desidrogenase obtida do fígado do cavalo e recombinada com *Escherichia coli* que promove a oxidação do decano-1,4-diol (**15**) para produzir a mistura enantiomérica (-)-(S) e (+)-(R) da γ -Decalactona (**3**) (Esquema 2) (BORATYNSKI et al., 2016).

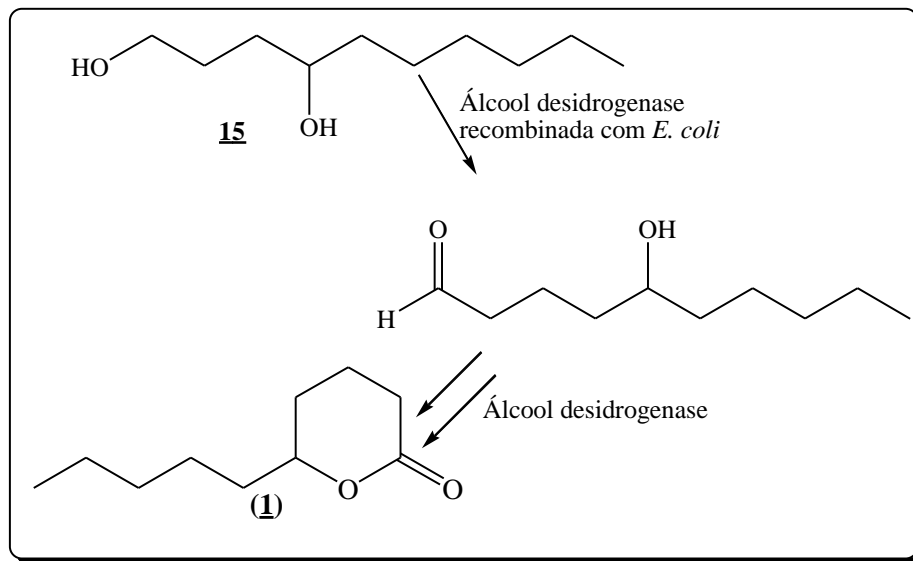
Esquema 2 – Representação Estrutural da biotransformação do decano-1,4-diol (**15**) para a produção da γ -Decalactona (**3**).



Fonte: BORATYNSKI et al., 2016

A metodologia por biocatálise com o emprego da enzima álcool desidrogenase recombinada com *E.coli*, também foi aplicada para a obtenção da lactona δ -decalactona (**1**) (Esquema 3). Entretanto, diferente da lactona **3**, neste caso a produção teve um excesso enantiomérico de 30-50% do enantiômero (+)-(*R*)- δ -decalactona (**1**) (BORATYNSKI et al., 2016).

Esquema 3 – Representação Estrutural da biotransformação do decano-1,4-diol (**15**) para a produção da δ -Decalactona (**1**).



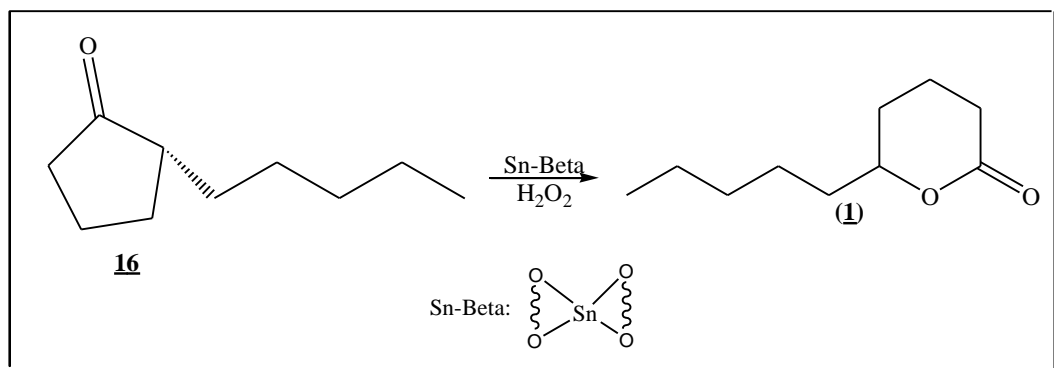
Fonte: BORATYNSKI et al., 2016

Destaca-se na literatura outras rotas sintéticas para a obtenção da lactona **1**, no qual estas não estão relacionadas com reações de biotransformação, biossíntese ou biocatálise. Podemos observar que as reações que envolvem biotransformação estão diretamente relacionadas à química verde, pois tentam promover a síntese de novos compostos com ausência de solventes ou o mínimo possível de solventes e/ou reagentes tóxicos.

2.5 - Síntese da δ -decalactona (**1**)

Para a síntese da δ -decalactona (**1**) algumas metodologias sintéticas convencionais são descritas na literatura (CORMA et al., 2004). Dentre elas podemos destacar a oxidação de Baeyer-Villiger, no qual a reação entre a cetona cíclica (**16**) e o agente oxidante peróxido de hidrogênio, juntamente com o catalisador Sn-Beta favorecem a formação da δ -decalactona (**1**) (Esquema 4) (CORMA et al., 2004).

Esquema 4 – Representação Estrutural da Reação de Baeyer-Villiger para obtenção da δ -decalactona (**1**).



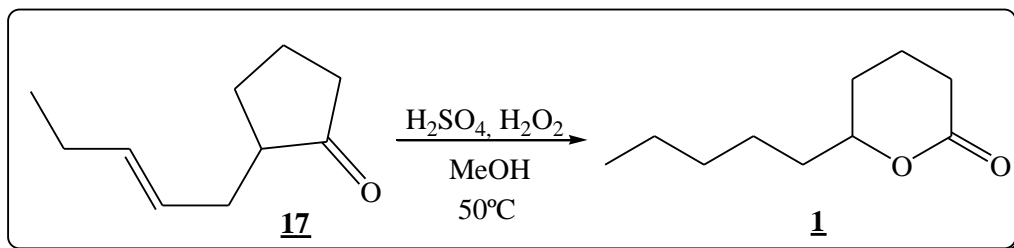
Fonte: CORMA et al., 2004.

Nesta metodologia, Corma e colaboradores (2004) desenvolveram a síntese da lactona **1**, no qual o sistema catalítico como Sn-Beta/peróxido de hidrogênio direciona para a migração da assimetria do centro do carbono com retenção de configuração, além de desenvolver a reação na ausência de qualquer solvente orgânico, o que seria de total importância industrial (CORMA et al., 2004).

Li colaboradores (2013) sintetizaram a δ -decalactona (**1**) a partir da reação de oxidação, acompanhada por ciclização do anel, da 2-pentenil ciclopentanona (**17**)

(Esquema 5). A vantagem desta metodologia em comparação as oxidações de Baeyer-Villiger é a produção do anel lactônico sem expansão do seu anel.

Esquema 5 – Representação Estrutural da Reação de oxidação com peróxido de hidrogênio da ciclopentanona para obtenção da δ -decalactona (**1**).



Fonte: LI et al., 2013.

A busca por novas substâncias biologicamente ativas tem sido um dos grandes desafios enfrentados pela ciência, principalmente devido ao aumento da resistência de enfermidades a antibióticos e antifúngicos. Neste contexto, esta dissertação vislumbrou uma nova metodologia sintética para a obtenção desta δ -decalactona (**1**), e possíveis derivados lactônicos, para sequencialmente submeter as substâncias a ensaios biológicos.

3.0 – OBJETIVOS

3.1 – OBJETIVO GERAL

Sintetizar a δ -Decalactona e seus derivados sintéticos

3.1.1 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar e caracterizar a δ -Decalactona;
- Realizar a caracterização dos compostos sintetizados por Infravermelho e por Ressonância Magnética (^1H , ^{13}C uni e bidimensional).

4.0 – MATERIAS E MÉTODOS

A parte experimental foi executada na Universidade Estadual de Goiás, no Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo (CCET).

Os reagentes e solventes P. A. (E. Merck, Aldrich Chemical Co., Fluka, Grupo Química, Vetec, Ecibra e Quimex) foram utilizados sem purificação prévia.

A Cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando-se placa de alumínio com 0,20 mm de sílica gel 60 com indicador de fluorescência UV₂₅₄ (Macherey-Nagel). As purificações foram realizadas a partir de técnicas cromatográficas - Cromatografia em coluna (CC), em sílica gel 60 Macherey-Nagel (70-230 mesh ASTM) e Vetec (230-400 mesh).

A Cromatografia líquida por equipamento de alta eficiência (HPLC), foi realizada, no instituto de pesquisa e desenvolvimento a indústria Geolab indústria farmacêutica, localizada em Anápolis –DAIA. Sendo o equipamento da marca Agilent Technologies, modelo 1260 quartenário. Utilizando uma coluna LUNA C18 de 250 x 4,6 mm de 5 μm .

As fases orgânicas foram concentradas em evaporador rotativo QUIMIS. Liofilizadas em liofilizador L101 LIOTOP.

Os espectros vibracionais de absorção na região de infravermelho (IV) foram registrados no espectrômetro SPECTRUM FRONTIER (PerkinElmer), no campus CCET/UEG.

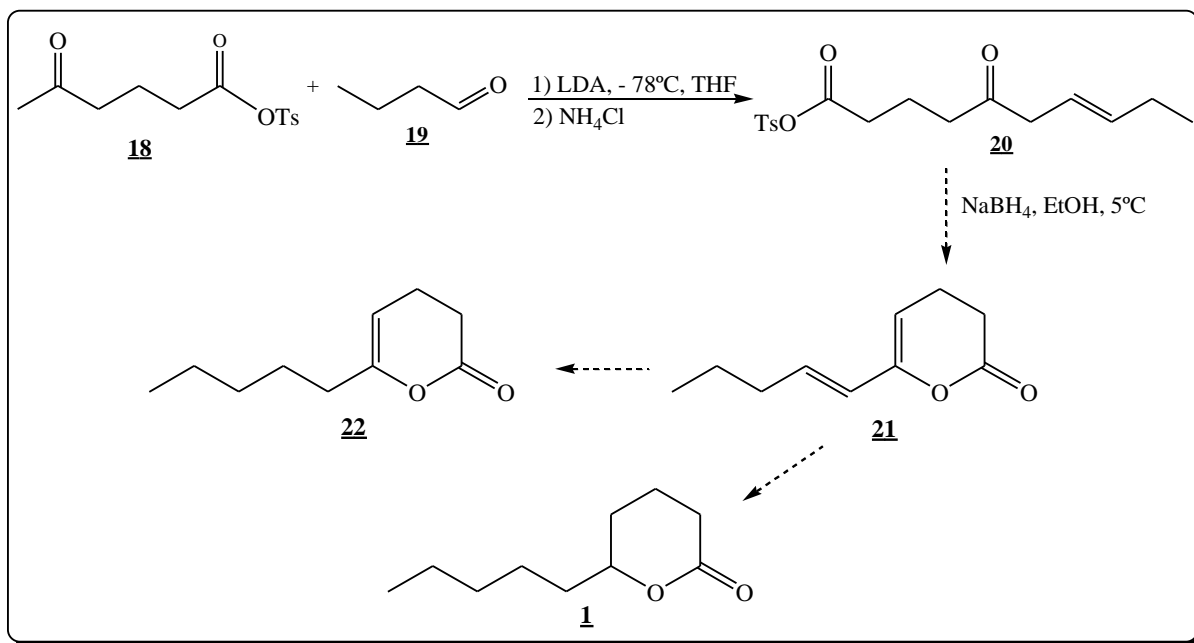
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio ^1H e Carbono ^{13}C (uni e bidimensionais) foram obtidos no Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (IQ/UFG), em um espectrômetro Bruker Avance III (500 MHz para RMN ^1H , 11,7T), com sondas utilizadas (ATB e SW), 5 mm de diâmetro interno, à temperatura ambiente e com pulso de 45° para hidrogênio e carbono. Os deslocamentos químicos (δ) no RMN ^1H e de ^{13}C , com CDCl_3 deuterado (CDCl_3), foram referenciados com tetrametilsilano (TMS) e com o resíduo de CHCl_3 (δ 7,26), respectivamente.

As multiplicidades foram definidas de modo usual, s (simpleto), d (dupleto), dd (duplo dupleto), t (tripleto), q (quadrupeto), m (multipeto).

4.1 - METODOLOGIA

A metodologia sintética proposta estará baseada na síntese do (*E*)-ácido-5-oxo-7-decenoico protegido (**20**), por reações de condensação aldólica entre o butiraldeído (**19**) e o ácido 4-acetilbutírico protegido (**18**) com cloreto de tosilato e o em meio básico com diisopropilamida de lítio (LDA) e como solvente o tetrahidrofurano, sob uma temperatura de -78°C . Em sequência, reações de ciclização de Michael serão promovidas com este ácido para a obtenção do 3,4-diidro-6-((*E*)-pent-1-enil)-piran-2-ona (**20**), uma lactona inicialmente insaturada. Esta piranona será, posteriormente, a reações de redução com NaBH_4 para gerar o derivado 3,4-diidro-6-pentil-piran-2-ona (**21**) e a δ -decanolactona (**1**) as quais passaram por ensaios biológicos. Demonstrado no Esquema 6.

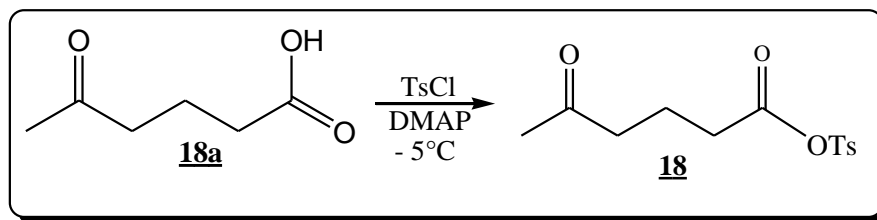
Esquema 6 - Metodologia para a síntese da δ -decalactona e seus derivados sintéticos.



4.1.1 - Reação de Proteção do ácido 4-Acetilbutírico

Para se obter o produto de interesse o (*E*)-ácido-5-oxo-7-decenoico (**20**), se faz necessário a proteção do grupo funcional do ácido 4-acetilbutírico (**18a**), com o emprego de cloreto de toсила como grupo protetor e 4-dimetilaminopiridina como catalisador da reação (Esquema 7).

Esquema 7 - Metodologia para a proteção do ácido 4-acetilbutírico.



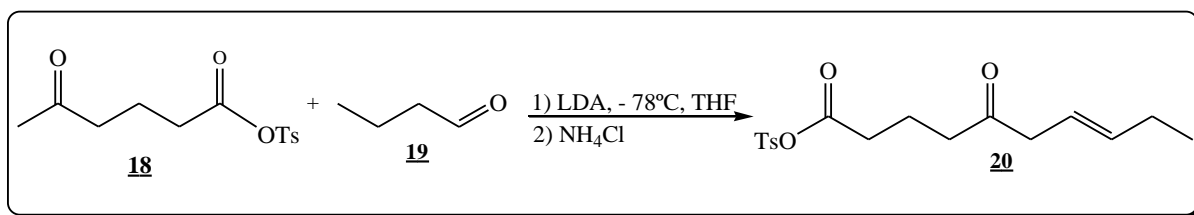
Em um balão de fundo redondo monotubulado com capacidade para 25 mL, adiciona-se 30 mmol de 4-dimetilaminopiridina, solubilizando com 10 mL de acetonitrila. Esta solução deve ser resfriada a - 5°C em banho de gelo e reservada. Em outro balão de fundo redondo montubulado e com capacidade para 25 mL

acrescente 12 mmol de cloreto de Tosila, solubilizando com 10 mL de acetonitrila e reservado. A solução resfriada de DMAP adiciona o a ácido 4-acetilbutirico (10 mmol) e logo após acrescenta a solução de cloreto de tosila. Esta mistura reacional permanece sob agitação a uma temperatura de -5°C por 2 horas. O processo reacional deve ser acompanhado via CCD com eluição de Hexano/acetato de etila 50%. Após o término da reação, a mistura reacional é submetida ao processo de extração descontínua, no qual, inicialmente a fase orgânica extraída com éter etílico (2 X 15 mL). As fases orgânicas devem ser reunidas e lavadas com água destilada (3 X 15 mL) e solução aquosa salina (3 X 15 mL). Posteriormente, a fase orgânica deve ser seca com Na_2SO_4 e evaporada em evaporador rotativo.

4.1.2 - Reação de obtenção do (*E*)-ácido-5-oxo-7-decenoico protegido

Com o produto obtido da reação de proteção do ácido 4-acetilbutirico, a próxima etapa, que se trata de uma reação do tipo condensação aldólica, foi desenvolvida conforme esquema 8.

Esquema 8- Metodologia para a obtenção do (*E*)-ácido-5-oxo-7-decenoico.



Em um balão de fundo redondo bitubulado e com capacidade para 50 mL, adiciona-se 10 mmol do ácido protegido **18**, solubilizado com 20 mL de tetrahydrofurano. A solução deve ser mantida em atmosfera inerte com nitrogênio gasoso. Com o auxílio de uma caixa de isopor e nitrogênio líquido, misturado com solventes orgânicos, controla-se a temperatura reacional até que a mesma atinge -78°C , ao estabilizar o meio reacional, acrescentar ao meio reacional 5 mmol de LDA. A mistura reacional permanece sob agitação a -78°C por 2 horas. A reação deve ser acompanhada via CCD com eluição com hexano/acetato de etila 20%. Após 2 horas de reacional adiciona-se ao meio reacional, 10 mmol de butiraldeído (**19**). Em seguida, a mistura reacional permanece sob agitação até atingir a temperatura ambiente. Ao término da reação, adiciona 30 mL de solução aquosa de cloreto de amônio saturado e deixando a reação sob agitação por mais 30 minutos. Após o término da reação, a

mistura reacional é submetida ao processo de extração descontínua, no qual, inicialmente a fase orgânica é extraída com éter etílico (2 X 15 mL). As fases orgânicas devem ser reunidas e lavadas com solução aquosa de HCl 1 % (3 X 15 mL) e, posteriormente neutralizadas com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 X 15 mL) e solução salina (2 X 20 mL). Após, a fase orgânica deve ser seca sob Na₂SO₄. O produto bruto é concentrado em evaporador rotativo para a total retirada do solvente e submetido á análise em CCD e HPLC, para posterior purificação por cromatografia em camada delgada preparativa.

Para verificar se ocorreu à formação do produto **18** de interesse submete-se à amostra a análise por CLAE. O método utilizado para identificação na CLAE se trata de um método de identificação e não de quantificação. Sendo utilizado uma coluna da marca LUNA C18 de 250 mm x 4,6 mm 5 µm, e como fase móvel a utilização de água e acetonitrila na proporção de (65:35), em um equipamento da marca Agilent Technologies de modelo 1260, com detector um DAD (Detector de Arranjo fotodiodo).

Para a realização da purificação por Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP), utiliza-se como fase estacionária uma placa sílica gel 60 de vidro com dimensão de 20x20 cm, aplica-se na placa a amostra solubilizada com acetato de etila, de forma homogênea. Como fase móvel para eluição da amostra sobre a placa utiliza-se, Acetato de Etila e Hexano na proporção de 30:70.

A eluição da fase móvel até atingir 15 cm na placa, após toda a elucidação, seque a temperatura ambiente, e submete-se a mesma a uma câmara reveladora de UV, no qual pode-se marcar as manchas, formadas durante a eluição da mesma.

5.0 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese de novas substâncias bioativas vem crescendo cada vez mais devido há a grande quantidade de micro-organismos resistentes à ação dos fármacos já existentes no mercado (LIESEN et al.; 2008). Inúmeros são os grupos de pesquisa que estudam e desenvolvem a produção de novos candidatos a fármacos que possuam alto potencial farmacológico contra esses micro-organismos resistentes.

Neste contexto, este trabalho vislumbrou a síntese da δ -decanolactona (**1**), uma lactona isolada da *Aeollanthus suaveolens* Mart. Ex Spreng (Lamiaceae), que ainda possui poucos estudos relacionados à sua síntese, e principalmente, ao seu potencial biológico. Para tanto, a reação de condensação aldólica foi empregada com a metodologia chave para a produção desta lactona **1**.

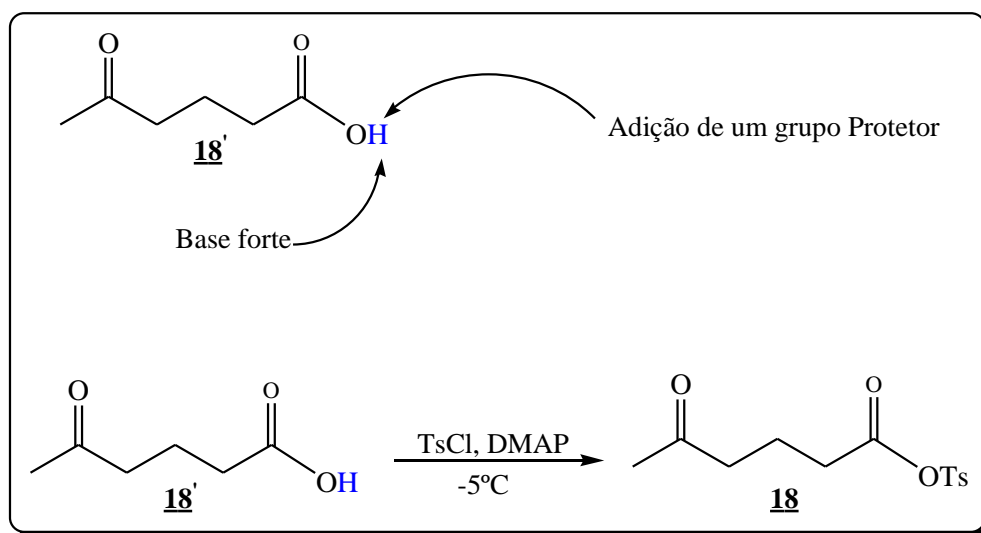
A reação aldólica é uma das ferramentas mais utilizadas na síntese orgânica para se obter ligações C-C. Esta ligação é formada entre uma substância carbonílica enolizável que age como nucleófilo e outra substância carbonílica que age como eletrófilo. Como resultado dessa reação, obtém-se um produto β -hidróxi-carbonilado que se denomina aldol. A catálise básica fundamenta-se na acidez acentuada apresentada pelos hidrogênios α à carbonila, devido à formação de uma espécie enolato estabilizada por ressonância e gerada pela abstração do átomo de hidrogênio por uma base apropriada. A adição nucleofílica do enolato à carbonila de outra molécula fornece um alcóxido denominado aldolato que, posteriormente, sofre protonação gerando o β -hidróxi-aldeído, para que ocorra a estereoquímica necessária se faz necessário à utilização de temperatura mais baixa (MARTINS, 2009).

5.1 – Reação de proteção do ácido 4-Acetilbutírico

Para a proteção do ácido-4-acetilbutírico com cloreto de tosila foi escolhida e realizada, pelo fato do grupo *p*-toluenossulfônico ser um excelente grupo de saída, além dos derivados tosilados serem úteis como intermediários para posteriores modificações reacionais (KABALKA, 1986).

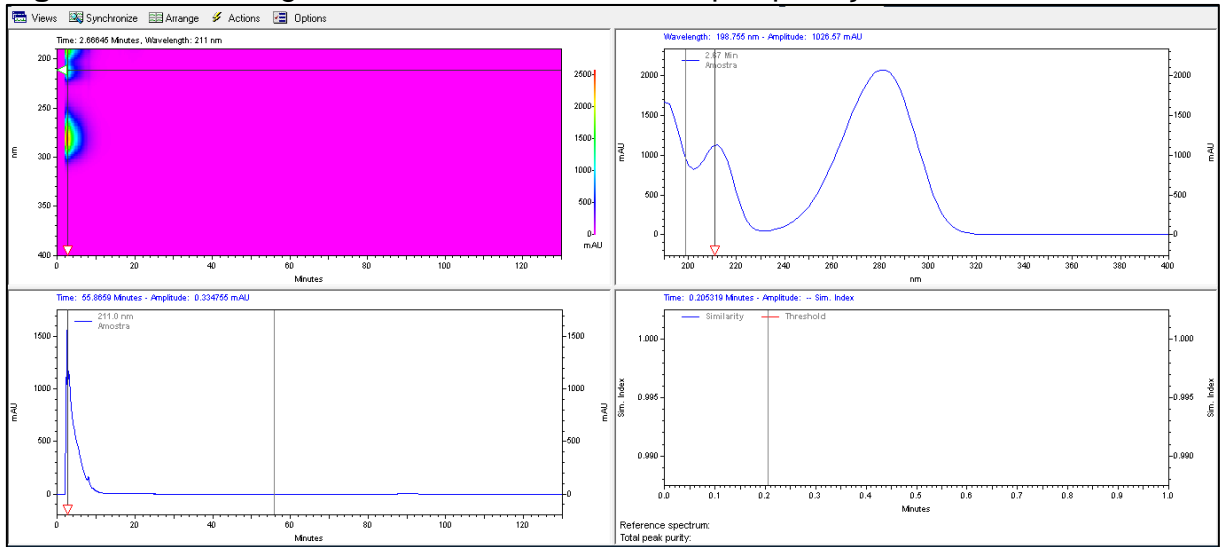
Em nossa metodologia, a condensação aldólica seria realizada entre o ácido-4-acetilbutírico (**18'**) e o butiraldeído (**19**) (Esquema 9). Entretanto, devido a presença de átomo de hidrogênio ácido da substância **18'**, foi necessário a proteção deste grupo hidroxílico (Esquema 8), pois este hidrogênio ácido reagiria com a base empregada gerando assim um produto não desejado.

Esquema 9- Metodologia para a proteção do ácido4-acetilbutírico.



Nesta análise, injetou-se o ácido acetil butírico, cloreto de tosila, o DMAP e o produto da reação, com um equipamento cujo detector é de arranjo fotodiodo (DAD), o que favorece a observação dos compostos em um intervalo de comprimento de onda, o qual facilita a visualização de impurezas contidas no produto de interesse, além de confirmar se a reação ocorreu por completo (Figura 5).

Figura 5 - Cromatogramas em DAD da amostra após proteção.



Pode-se observar que o cromatograma apresentou somente uma mancha, e seu espectro nos mostrou máximos em 280 nm e 210 nm. Onde o grupamento cetona absorve melhor em 280 e grupamentos ligados a enxofre em 210, benzeno *para* substituído absorve também em 210 nm.

Observa-se que todos os iniciadores da reação foram consumidos (Figuras 6-8c).

Figura 6 - Cromatograma em DAD do Cloreto de Tosila.

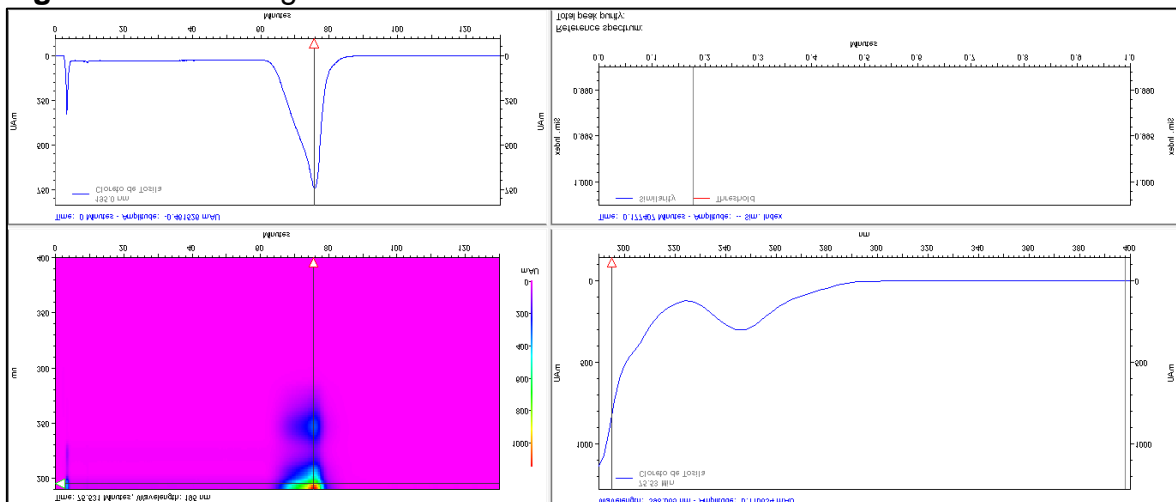


Figura 7- Cromatograma em DAD do Ácido 4-Acetilbutirico.

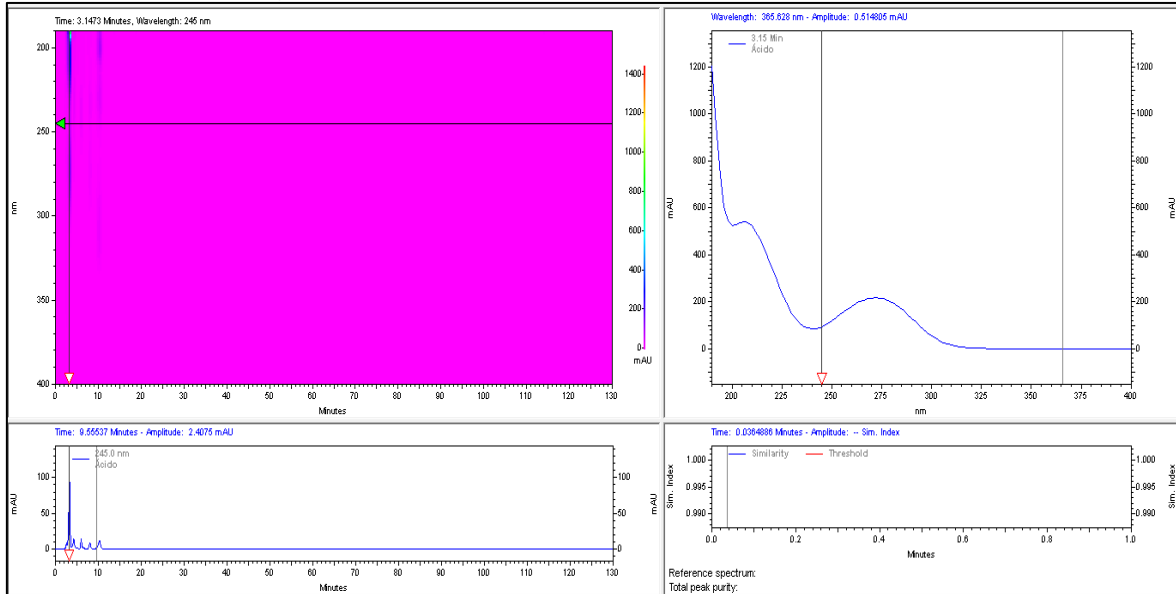
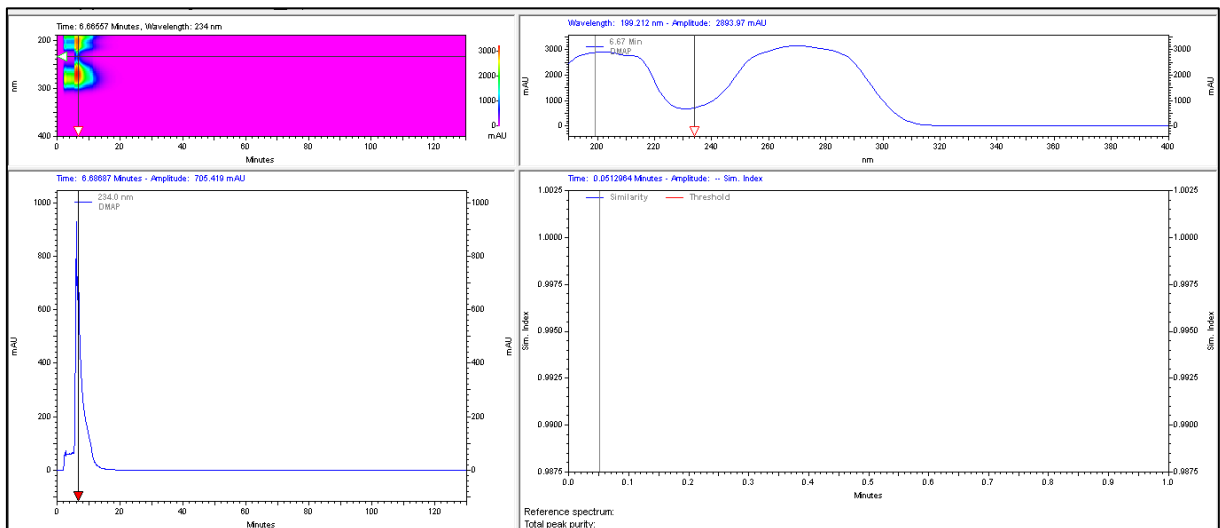


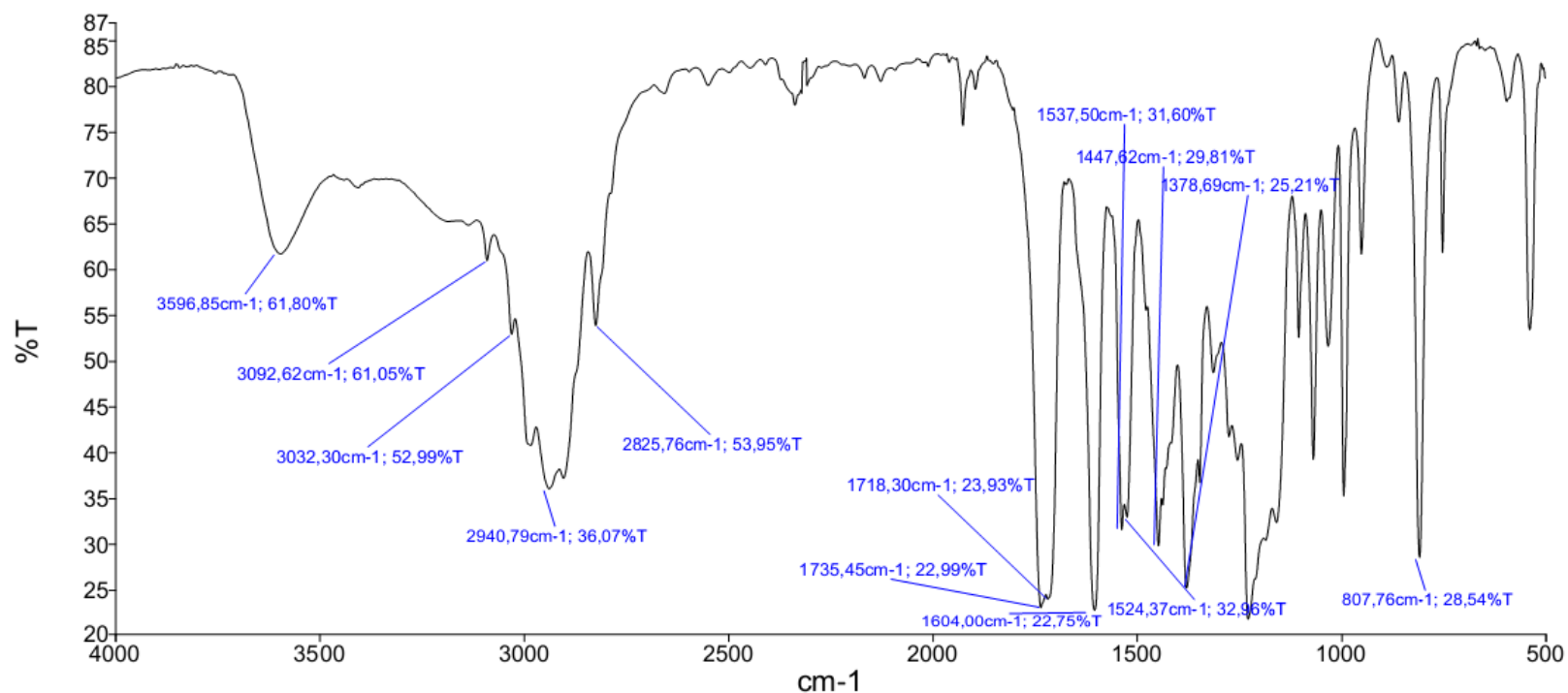
Figura 8 - Cromatograma em DAD da 4-dimetilaminopiridina.



A análise por CLAE indicou que os produtos iniciadores para a reação de proteção foram todos consumidos e que obteve produto, e que no produto ainda havia vestígios de 4-Dimetilaminopiridina. Para uma análise mais aprofundada sobre o produto obtido, fez-se uma análise em espectro de infravermelho e ressonância magnética em ^1H .

A análise estrutural por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (Figura 9).

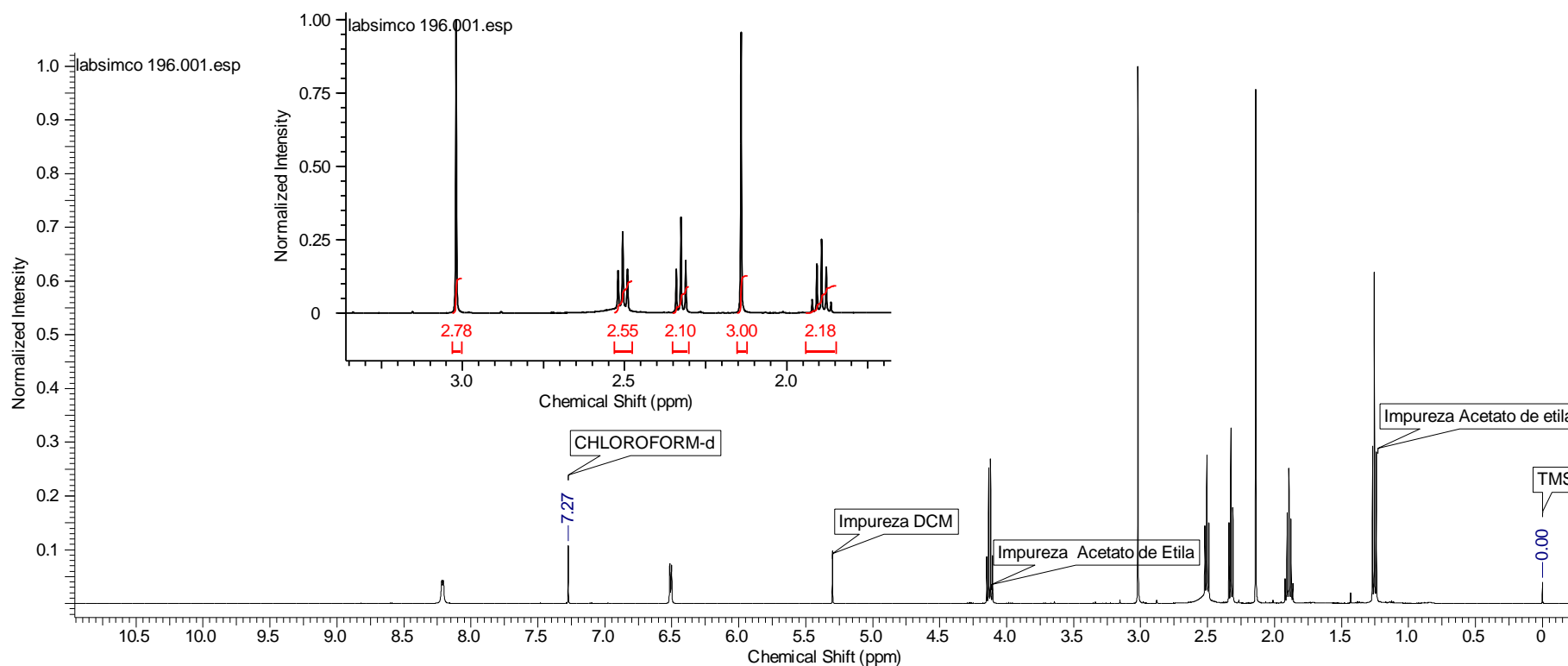
Figura 9 – Representação do espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do ácido protegido **18** (cm^{-1} ; filme).



A análise do espectro de absorção na região do infravermelho evidenciaram bandas características do produto protegido **18**. Pode-se verificar a presença de $\text{CH } sp^2$ e $\text{CH } sp^3$ em 3032 cm^{-1} e 2940 cm^{-1} , respectivamente. As bandas em 1524, 1447 e 1378 cm^{-1} referente a anel aromático. Bandas do grupo carbonílico de cetonas e ésteres foram observadas em 1718 cm^{-1} e 1735 cm^{-1} respectivamente. Com esse espectro podemos notar ter uma noção do produto formado, e com os resultados obtidos pode-se dizer que a reação ocorreu e formou o produto de interesse. A elucidação estrutural final veio a partir da análise por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (Figura 10).

Figura 10 – Representação do espectro de RMN ^1H do produto **18** obtido após a reação de proteção (500 MHz, CDCl_3).

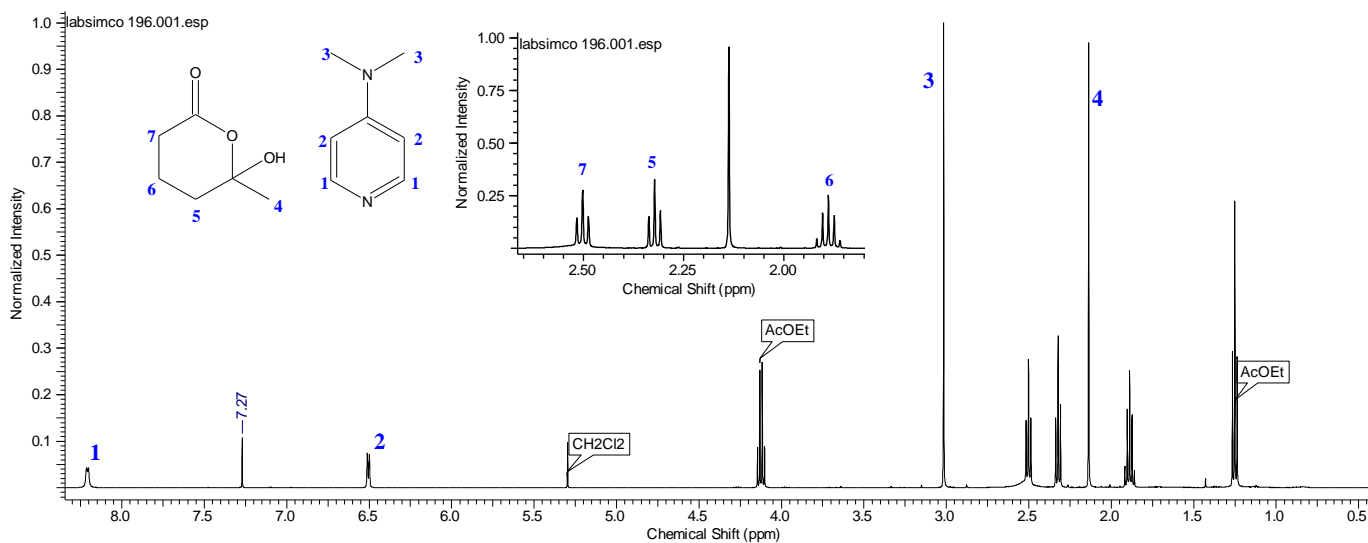
Acquisition Time (sec)	3.2768	Comment	PROTON CDCl_3 {C:\Bruker\TopSpin3.2\data\ueg-maisa\nmr} rmn 14		
Date	13 Jun 2017 09:58:40	Date Stamp	13 Jun 2017 09:58:40		
File Name	H:\UEG\Projetos de Pesquisa - TC-IC-Mestrado\Mestrado - Farmácia - CAPS\Mestrado-Eduardo\Dados Espectroscópicos - RMN -IQ-UFG\Fids RMN UFG\labsimco 196\1\fid				
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	^1H	Number of Transients	16
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	Lab
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	144.00
SW(cyclical) (Hz)	10000.00	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	3084.5645
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	9999.70	Temperature (degree C)	25.160



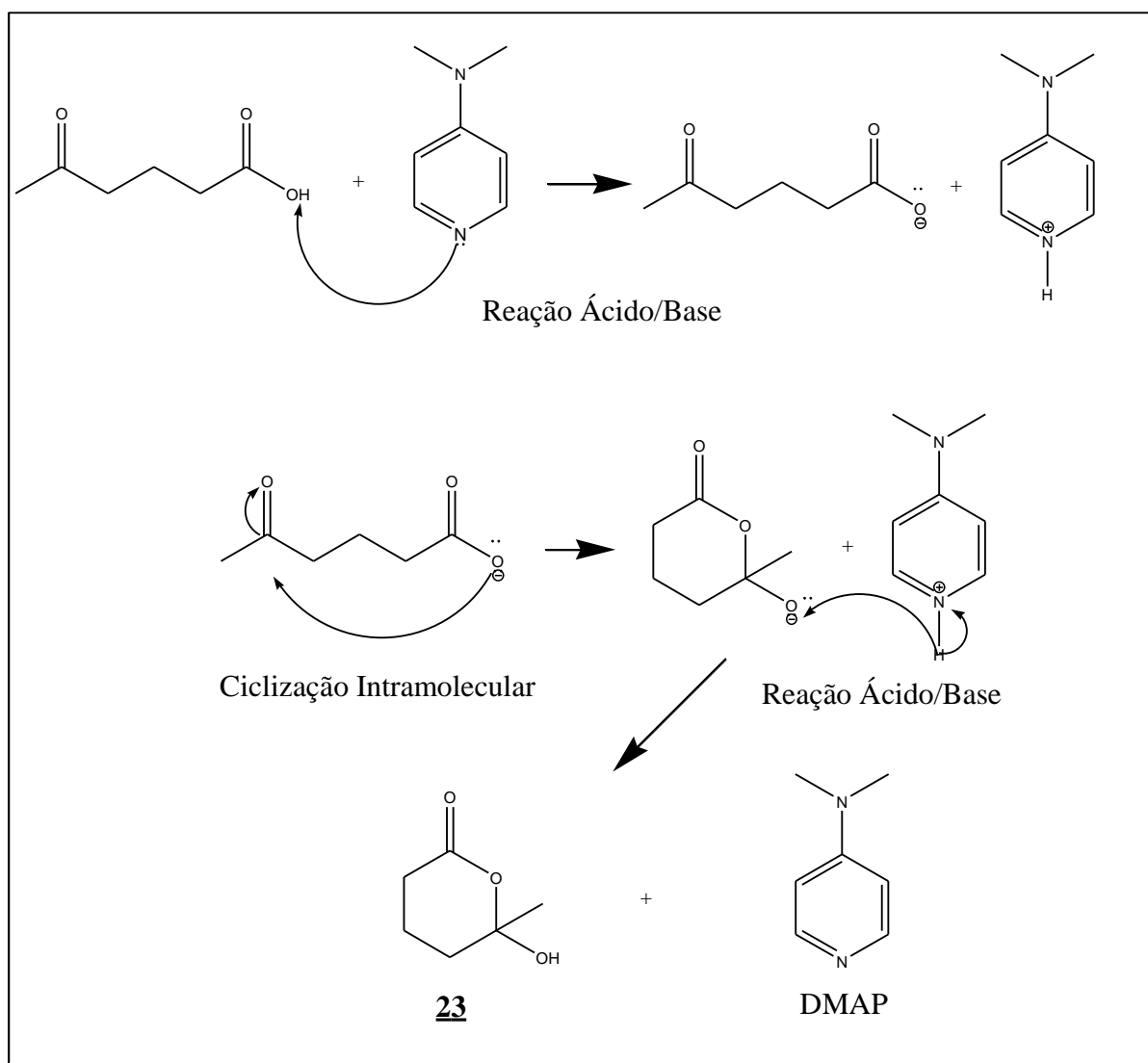
A análise do espectro de RMN ^1H evidenciou principalmente a ausência de átomo de hidrogênio do grupo de ácido carboxílico, que deveria possuir deslocamento químico igual a 11 ppm. Pode se observar hidrogênios aromáticos referente ao catalizador DMAP em 8,4 e 6,5 ppm, além de se observar as metilas do catalisador em 3,0 ppm.

Porém ao elucidar o espectro de ressonância magnética nuclear ^1H (Figura 11), notou-se que houve a formação de uma lactona, devido à reação ácido-base entre o ácido 4-acetilbutírico e o catalizador Dimetilaminopiridina, posterior uma reação intramolecular nucleofílica ocorrendo a ciclização, ocorrendo a formação da lactona (**23**) conforme esquema 9.

Figura 11 – Representação do espectro de RMN ^1H do produto 18 obtido após a reação de proteção.



Esquema 10: Mecanismo de Reação ocorrido durante a proteção do Ácido.

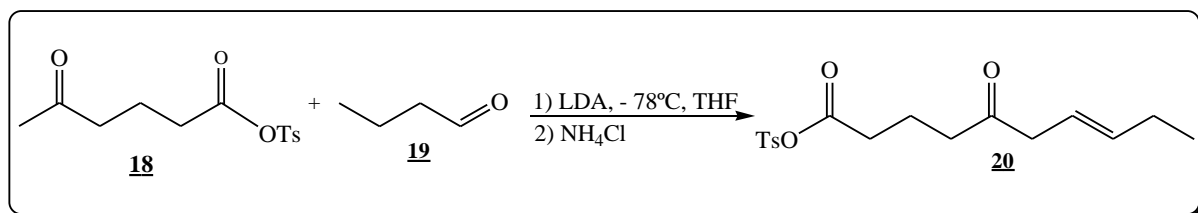


Apesar da proteção não ocorrer, prosseguiu a síntese com o próximo passo a reação de condensação aldólica, não sabíamos que havia ocorrido a ciclização e formação da lactona, com tínhamos somente os resultados do infravermelho e do CLAE, fizemos a escolha de prosseguir com a reação.

5.2 - Síntese do (*E*)-ácido-5-oxo-7-decenoico (**20**) - Reação de Condensação aldólica

A partir do produto obtido na reação anterior teoricamente o ácido 4-Acetilbutírico protegido, para a obtenção do (*E*)-ácido-5-oxo-7-decenoico (Esquema 11).

Esquema 11 - Metodologia para a obtenção do (*E*)-ácido-5-oxo-7-decenoico.



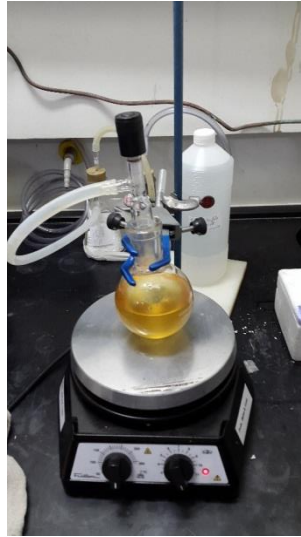
Para o bom êxito desta reação foi necessário o controle do ambiente e temperatura reacional. A reação foi desenvolvida em meio inerte (atmosfera de nitrogênio) e temperatura de -78°C, o que melhorou consideravelmente o rendimento reacional (Figura 12)

Figura 12 - Aparato para ambiente atmosférico inerte e temperatura reacional a -78°C.



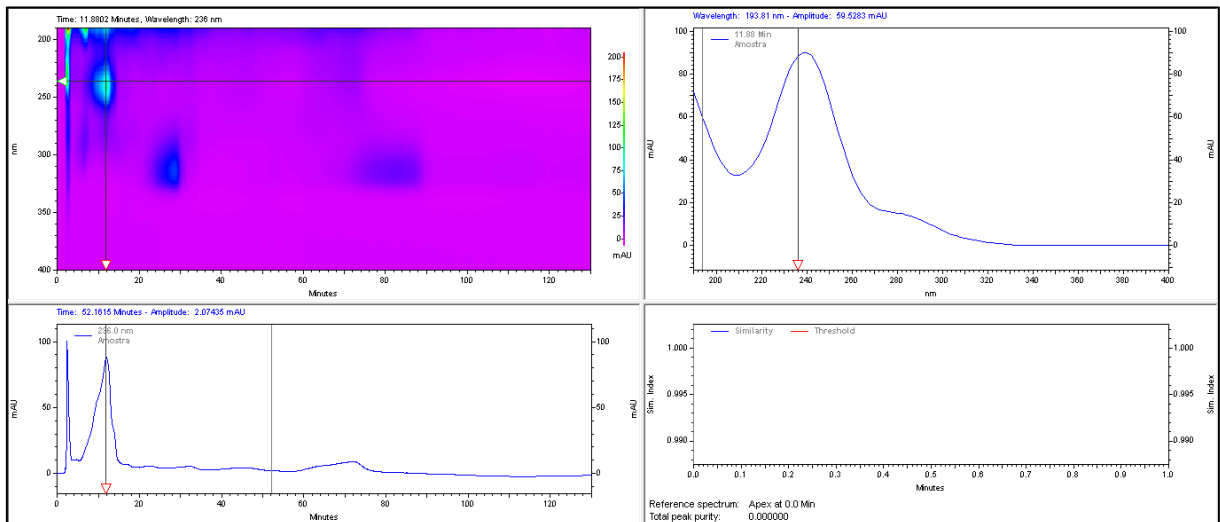
Durante o processo reacional, a reação foi acompanhada por CCD e após o término da reação foi adicionado solução de NH₄Cl (Figura 13) para a finalização da reação. Após a adição e agitação por 30 minutos temperatura ambiente, o produto reacional foi isolado e submetido a análise por CLAE e IV para discutirmos a formação do produto desejado.

Figura 13 - Meio reacional após a adição do Cloreto de Amônio.



A análise por CLAE evidenciou que o houve a formação do produto, porém com impureza destacada pelo cromatograma em DAD (Figura 14).

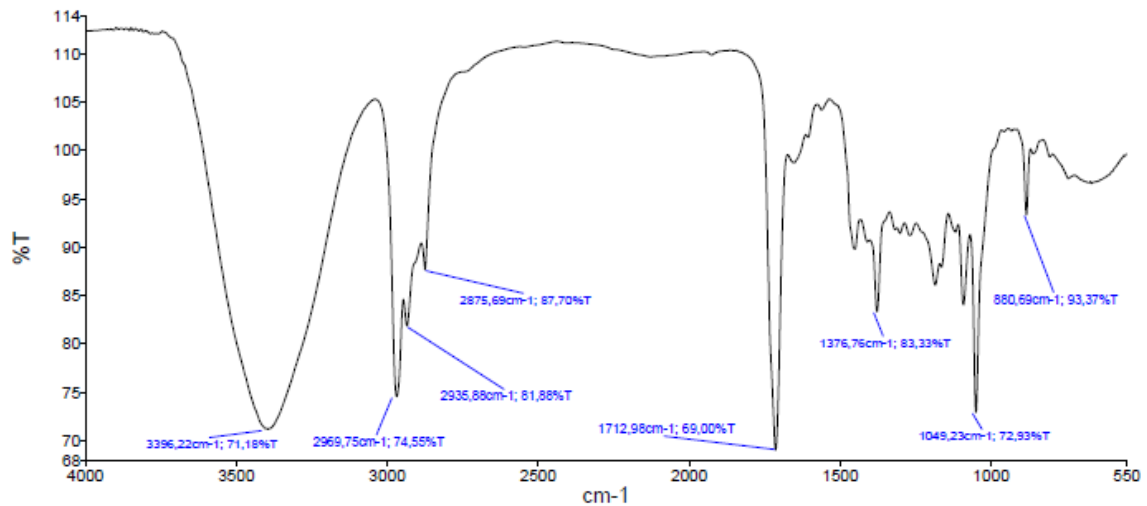
Figura 14 - Cromatograma em DAD do produto da reação de condensação aldólica.



Como analisado no cromatograma, a amostra contém impurezas estas confirmadas pelas várias manchas no cromatograma. Nota-se que a região que apresenta mancha mais intensa, foi com tempo de retenção de 11 minutos e com máximo de absorção em 240 nm referente ao grupo funcional C=O.

A análise na região de absorção do infravermelho (Figura 15) também evidencia a presença de impurezas (Figura 15).

Figura 15 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho da Reação de Condensação Aldólica.



O espectro de absorção na região do infravermelho evidenciou as seguintes bandas de absorção para chegarmos a possível estrutura:

- Banda larga em 3500 cm^{-1} referente à banda de hidroxila (OH);
- Banda em 2940 cm^{-1} carbono sp^3 ;
- Banda bem definida em 1712 cm^{-1} referente à carbonila (C=O).

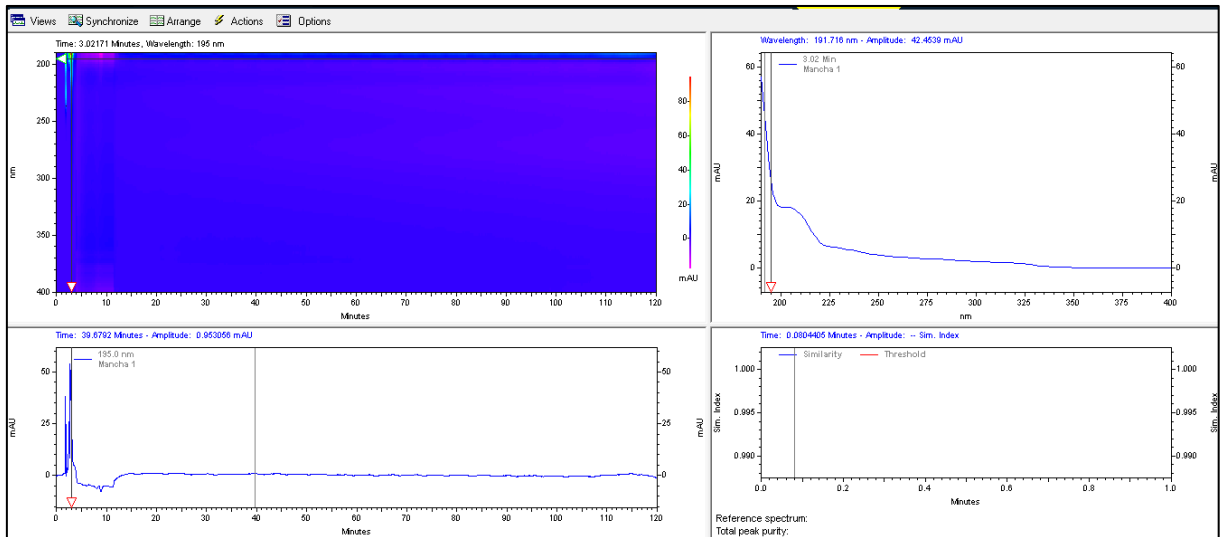
Nota-se também que as bandas referentes ao grupo protetor não estão presentes nesse espectro. (3032 cm^{-1} carbono sp^2 e em 2940 cm^{-1} . As bandas em 1524 , 1447 e 1378 cm^{-1} referente a anel aromático).

Conseqüentemente, após estas análises, para a purificação da amostra, realizou-se uma cromatografia em camada delgada preparativa com eluição em hexano/acetato de etila 30%. Sendo que após a eluição foram notadas o aparecimento de 8 produtos, as quais foram extraídas da placa com acetato de etila, secas e submetidas a análise no CLAE, e elucidação estrutural por IV e RMN ^1H .

Após essa purificação o material passou novamente por análise em cromatografia líquida acoplada a detector de DAD, para novamente visualizar se as frações retiradas de Rfs diferentes da placa estavam puras.

Os produtos obtidos foram numeradas do topo da placa para a aplicação sendo assim produto 1 (Figura 15) foi o que obteve maior R_f , ou seja, a que eluiu mais e a produto 8 (Figura 16) foi o ponto de aplicação da amostra.

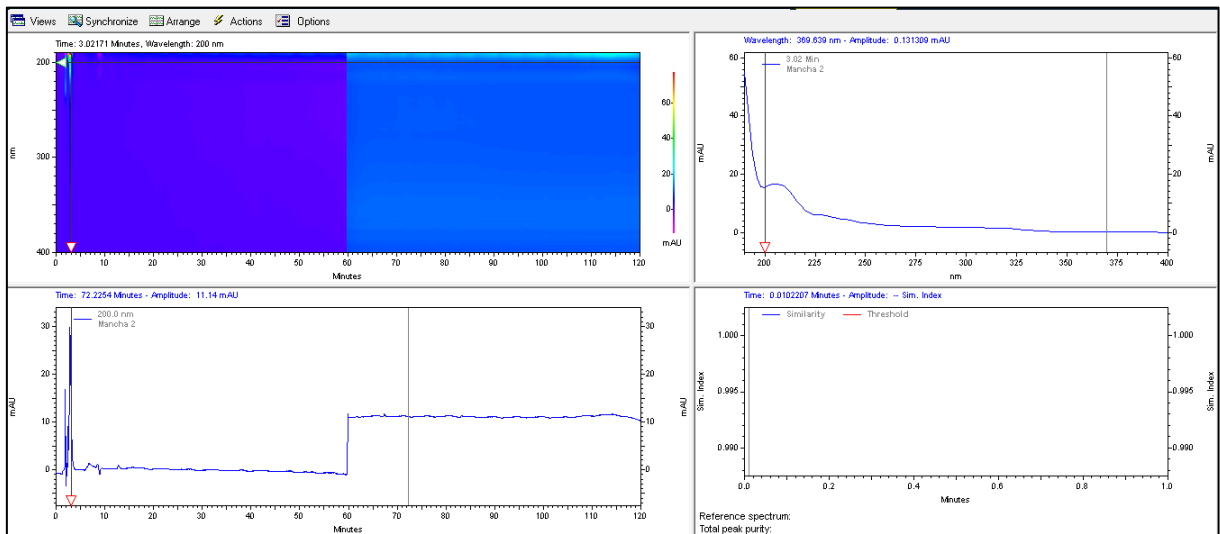
Figura 16 - Cromatograma em DAD do produto 1.



No cromatograma do produto 1, nota-se que a única mancha que saiu foi com um tempo de retenção de aproximadamente de 3 minutos, porém se nota que seu comprimento de onda é baixo com máximo de absorção abaixo de 200 nm, provavelmente referente a solvente.

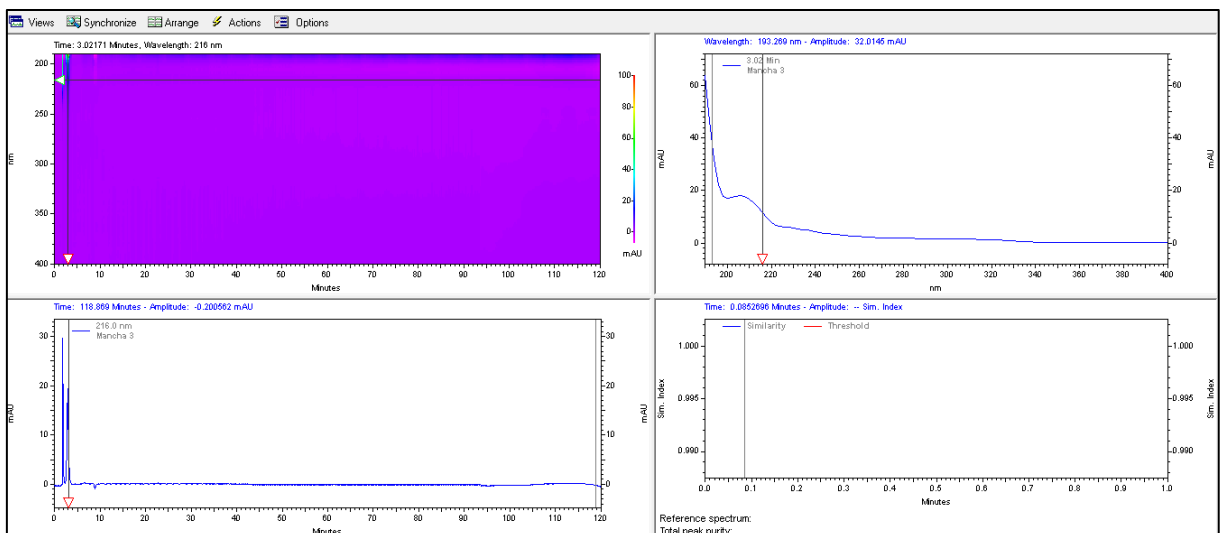
O mesmo acontece com o produto 2 (Figura 17), tem o comprimento de onda baixo abaixo de 200 nm, além do seu espectro de absorção apresentar o mesmo da mancha, como o máximo de absorção da mancha principal foi menor que 200 nm logo temos que possivelmente se trata de um solvente utilizado durante a síntese o qual não foi totalmente seco.

Figura 17 - Cromatograma em DAD do produto 2.



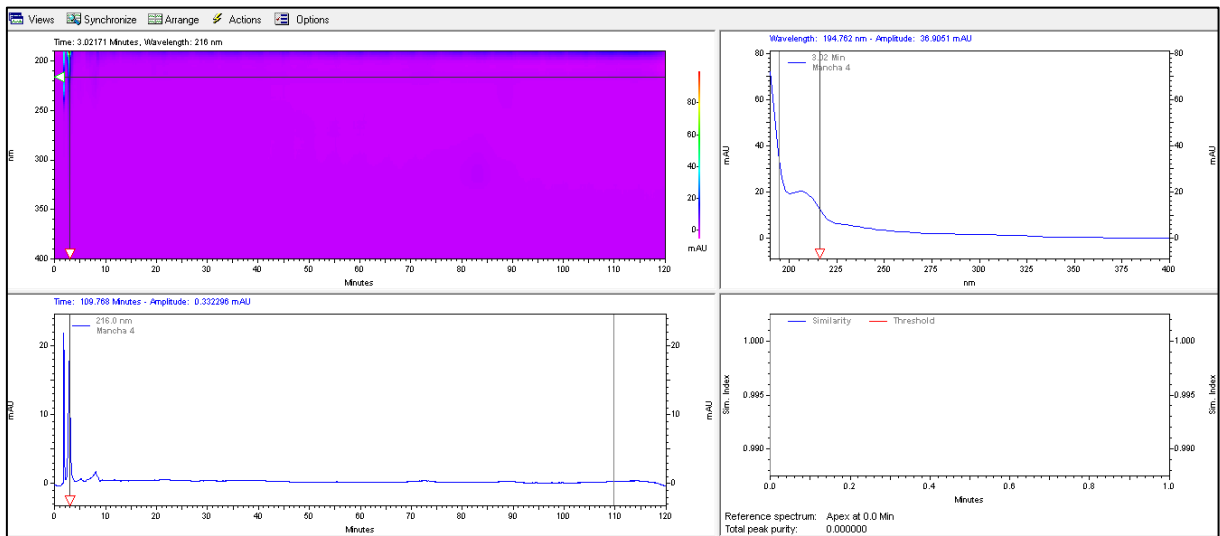
O produto 3 (Figura 18) apresenta em seu espectro de absorção um máximo em aproximadamente 200 nm, que poderá ser elucidado, com técnicas de elucidação.

Figura 18 - Cromatograma em DAD do produto 3.



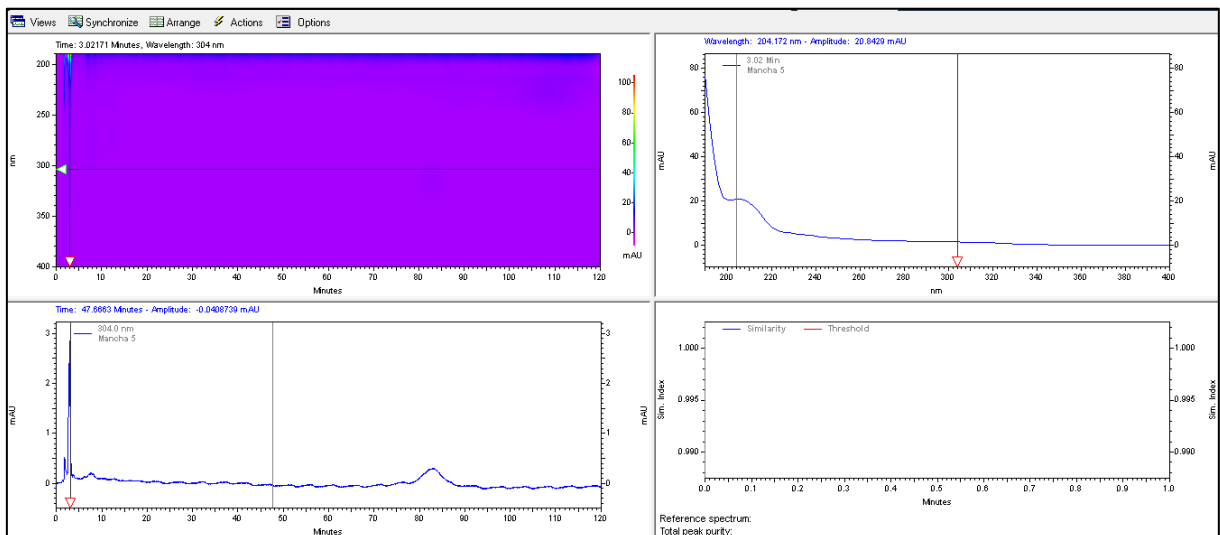
O produto 4 (Figura 19) aparentemente apresentou o mesmo comportamento com relação ao produto 3, com máximo de absorção em 210 nm.

Figura 19 - Cromatograma em DAD do produto 4.



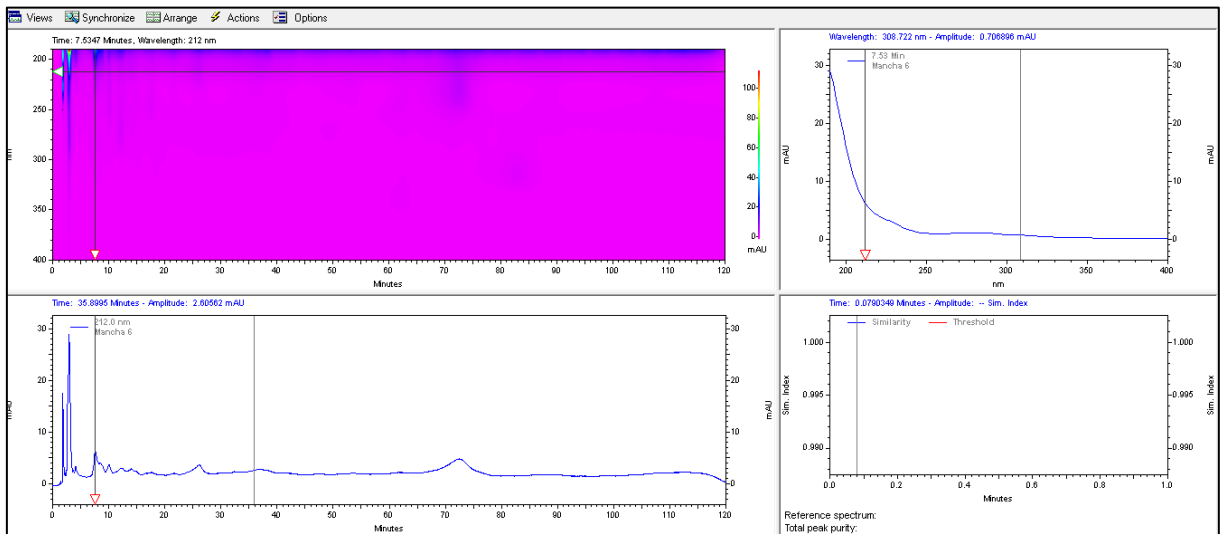
O produto 5 (Figura 19) apresenta um pico adjacente em aproximadamente em 80 minutos, o qual em cromatograma da figura 6, trata-se do cloreto de toсила, o qual deve ser provável vestígio do material iniciador da síntese.

Figura 20 - Cromatograma em DAD do produto 5.



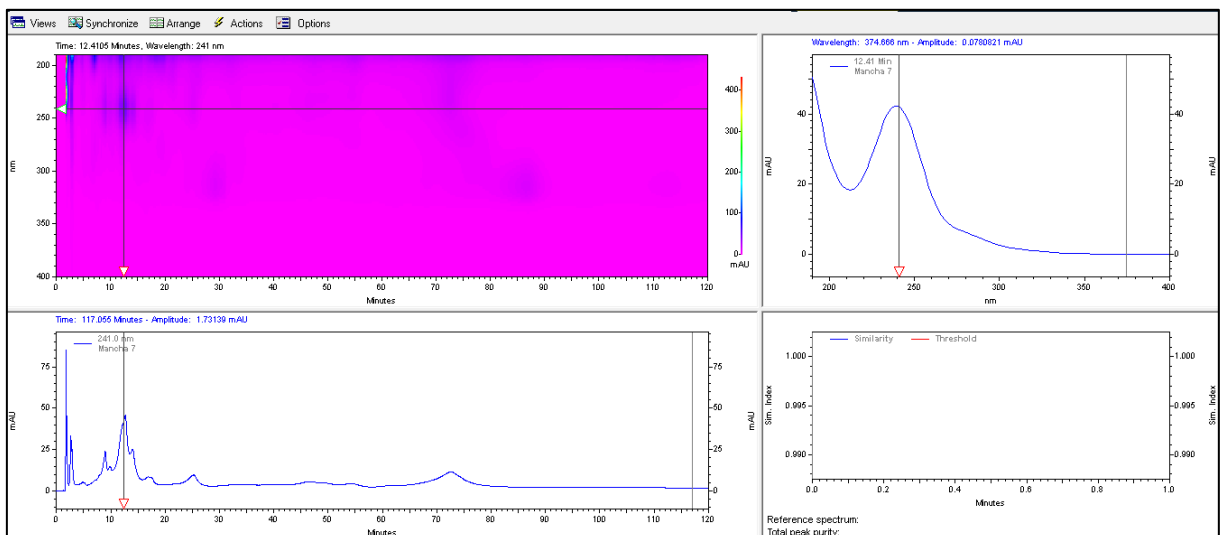
No cromatograma do produto 6 (Figura 21) apresenta mais impurezas, porém não se observa nenhuma que sobressai com maior intensidade.

Figura 21 - Cromatograma em DAD do produto 6.



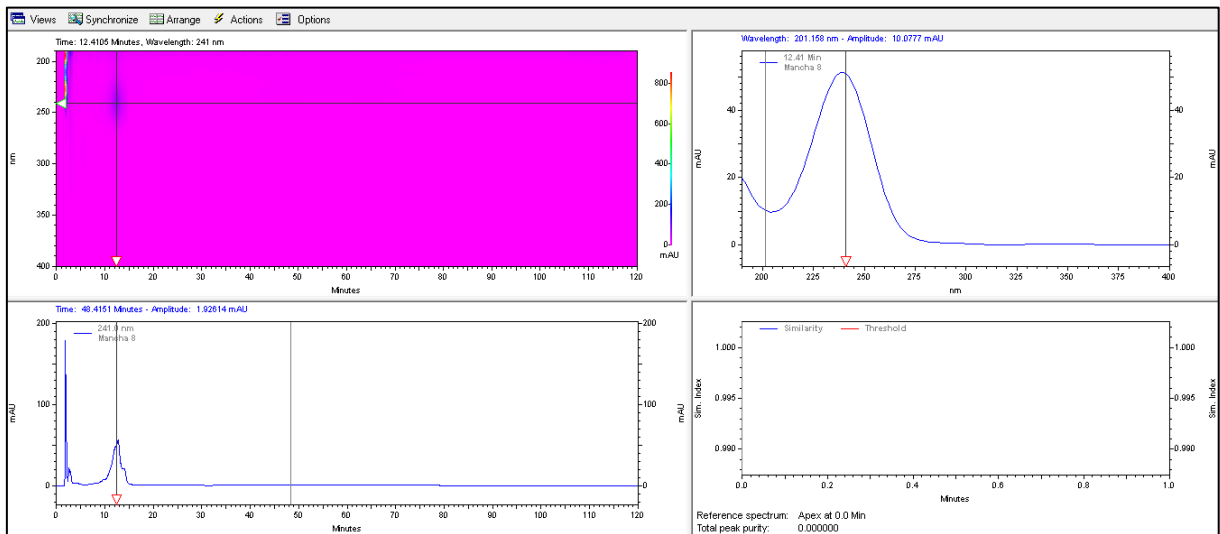
No cromatograma do produto 7 (Figura 22), nota-se também várias manchas porém se destaca a mancha com tempo de retenção de 12 minutos com máximo de absorção em 240 nm, comprimento de onda esse que se trata do grupamento cromóforo mais provável o C=O.

Figura 22 - Cromatograma em DAD do produto 7.



O produto 8 (Figura 23) apresenta mais nitidamente, e com menos impurezas o produto com tempo de retenção de 12 minutos e com máximo de absorção em 240 nm. Do provável grupo funcional e cromóforo C=O.

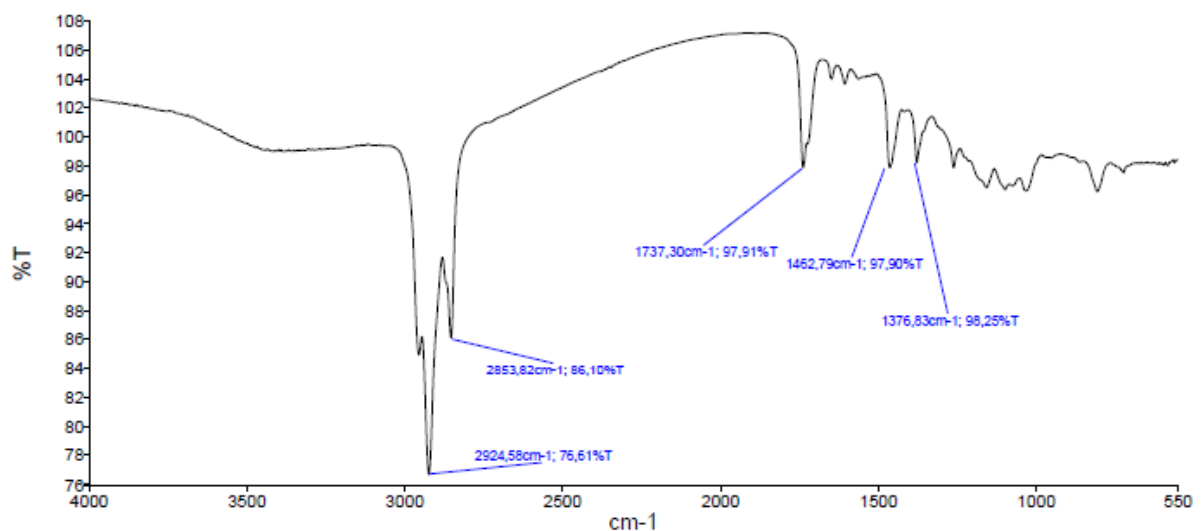
Figura 23 - Cromatograma em DAD do produto 8.



Todas as amostras obtidas da preparativa foi também analisada no espectrofotômetro de infravermelho. Para melhor identificação de que cada produto. Sendo assim obteve-se 8 espectros de cada amostra referente a cada cromatograma.

O espectro de absorção na região do infravermelho para o produto 1 (Figura 24) evidenciou bandas referentes a carbono sp^3 2924 cm^{-1} , banda referente a 2853 cm^{-1} , e banda referente a C=O de baixa intensidade em 1737 cm^{-1} .

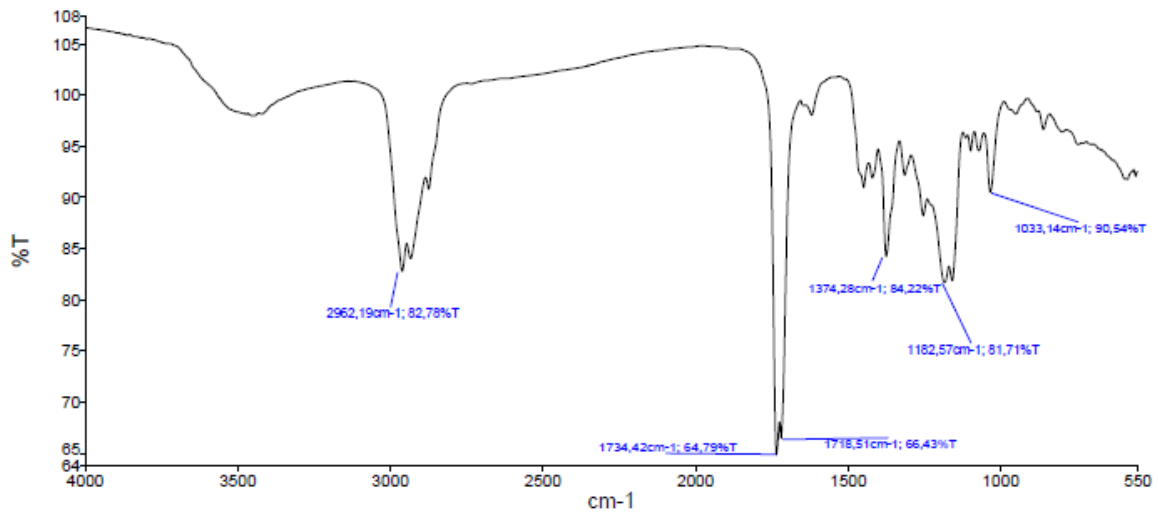
Figura 24 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 1.



Para o espectro de absorção na região do infravermelho para produto 2 (Figura 25) foram observadas bandas referentes a carbono sp^3 2962 cm^{-1} , banda referente a

C=O de baixa intensidade em 1734 cm^{-1} e de 1718 cm^{-1} , provável surgimento de duas carbonilas em posições diferentes.

Figura 25 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 2.



Para o espectro de absorção na região do infravermelho para o produto 3 (Figura 26), produto 4 (Figura 27) e produto 5 (Figura 28) observou-se o surgimento de bandas de baixa intensidade, o qual pode se dizer que não houve formação de produtos desejados.

Figura 26 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 3.

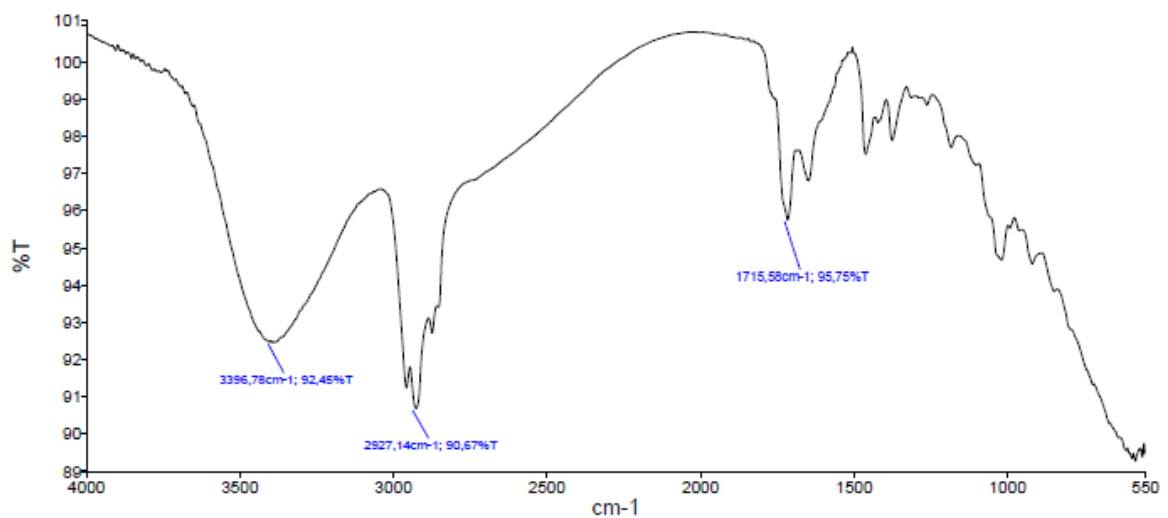


Figura 27 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 4.

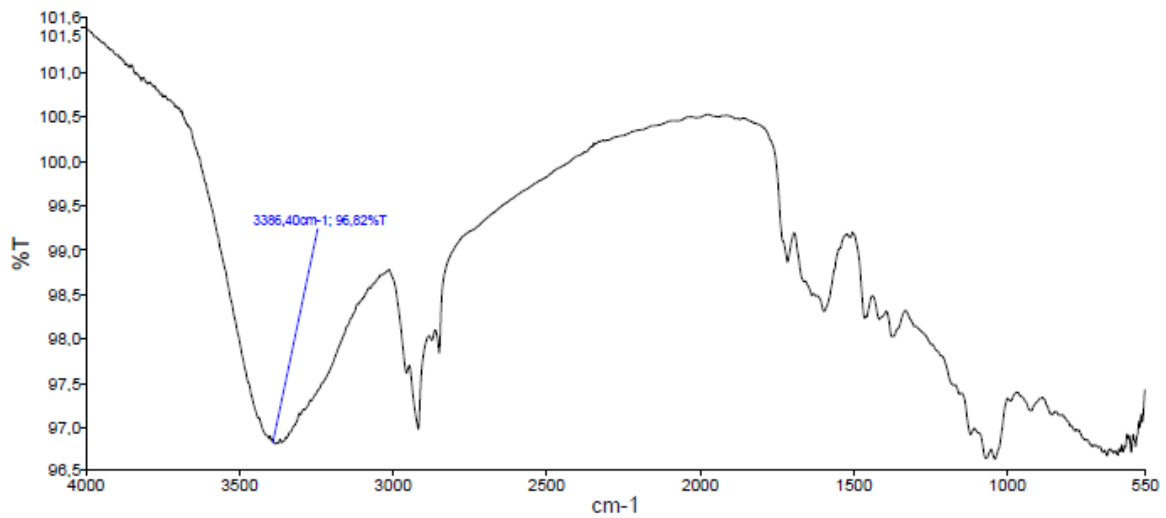
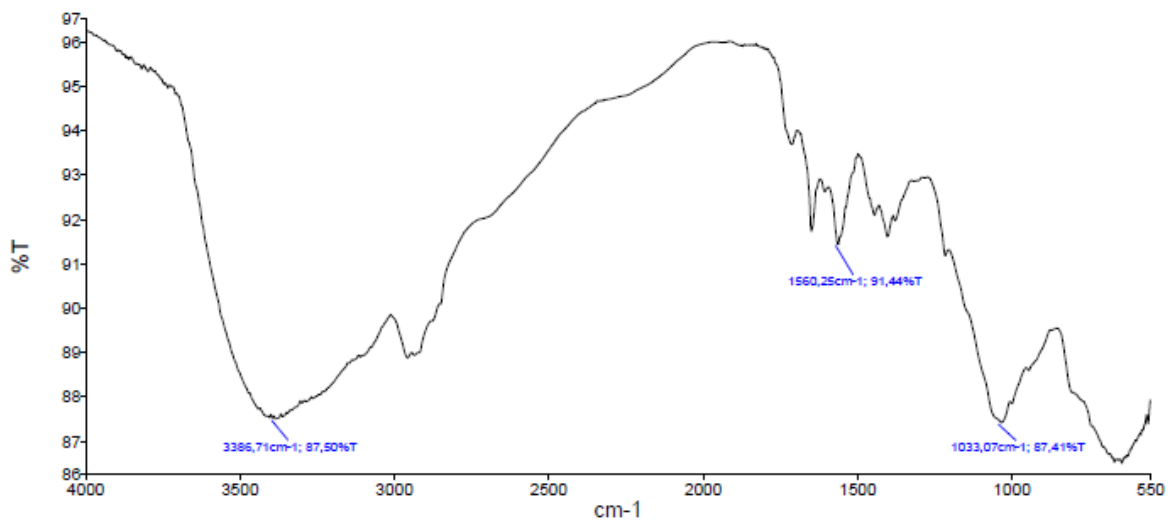
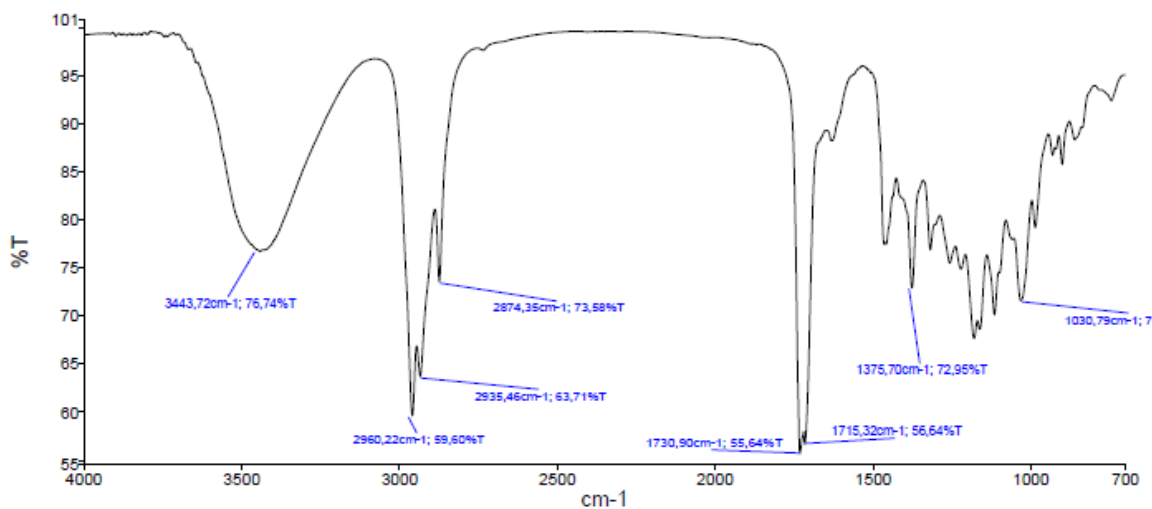


Figura 28 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 5.



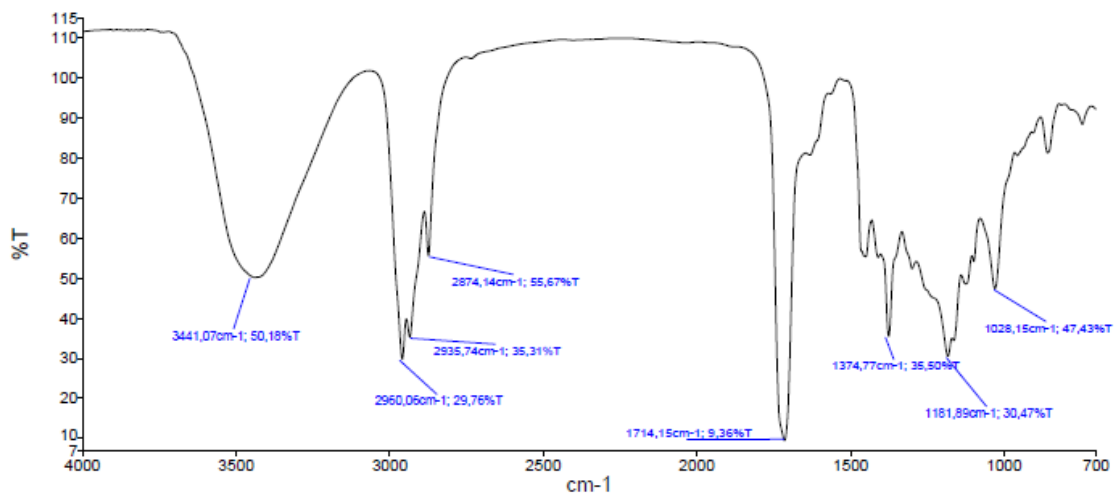
Já na análise para o produto 6 (Figura 29), este espectro evidencia a formação do produto, no qual se pode observar uma banda larga em $3443,72\text{ cm}^{-1}$ referente ao grupo hidroxila, banda em 2960 e 2935 cm^{-1} de carbono sp^3 , duas bandas bem próximas de 1730 e 1715 cm^{-1} referente ao grupamento carboxila, duas bandas próximas de prováveis grupos de carboxila em regiões diferentes da molécula.

Figura 29 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 6



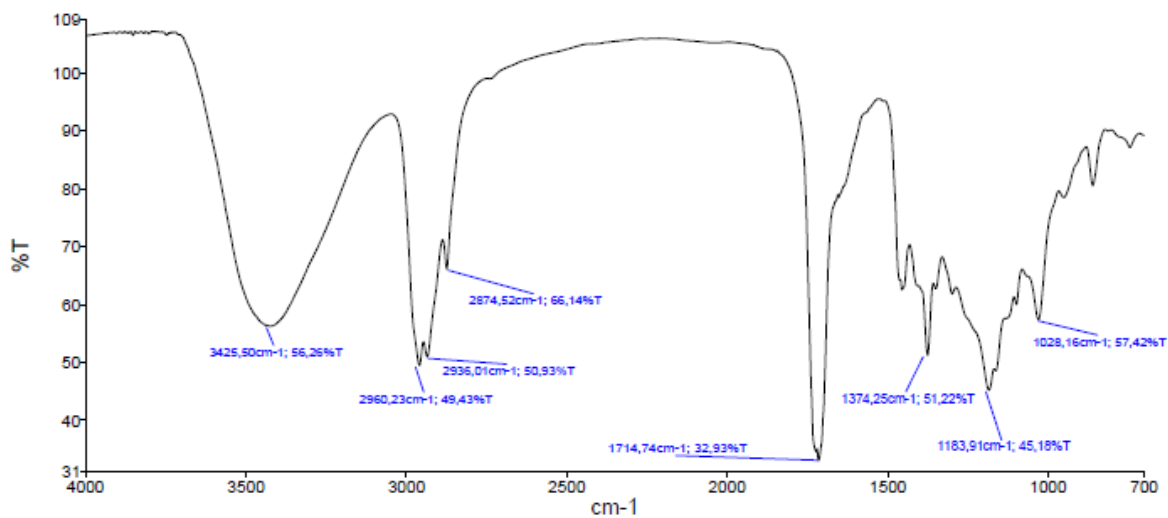
O espectro do produto 7 (Figura 30) é bem próximo ao espectro do produto 6, no qual nota-se uma banda larga em 3441 cm⁻¹ referente ao grupo hidroxila, banda em 2960 e 2935 cm⁻¹ de carbono *sp*³, uma banda mais larga na região de 1714 cm⁻¹ referente ao grupamento carboxila.

Figura 30 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 7.



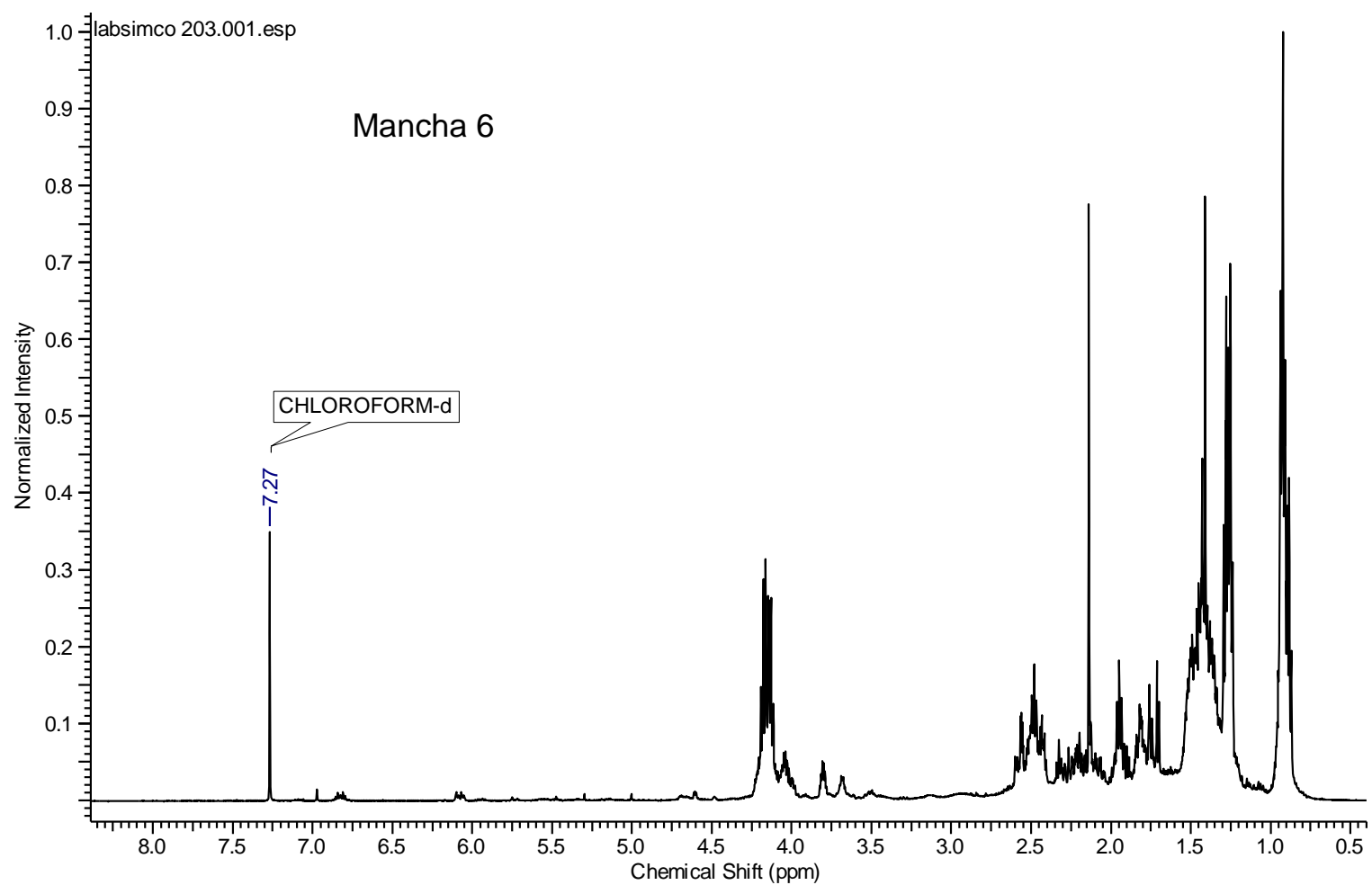
O espectro da produto 8 (Figura 31) também é semelhante aos espectros de IV das manchas 6 e 7. Neste espectro (Figura 31) é possível notar bandas de maior intensidade são as mesmas encontradas no espectro do produto 7. Provavelmente se trata da mesma substância.

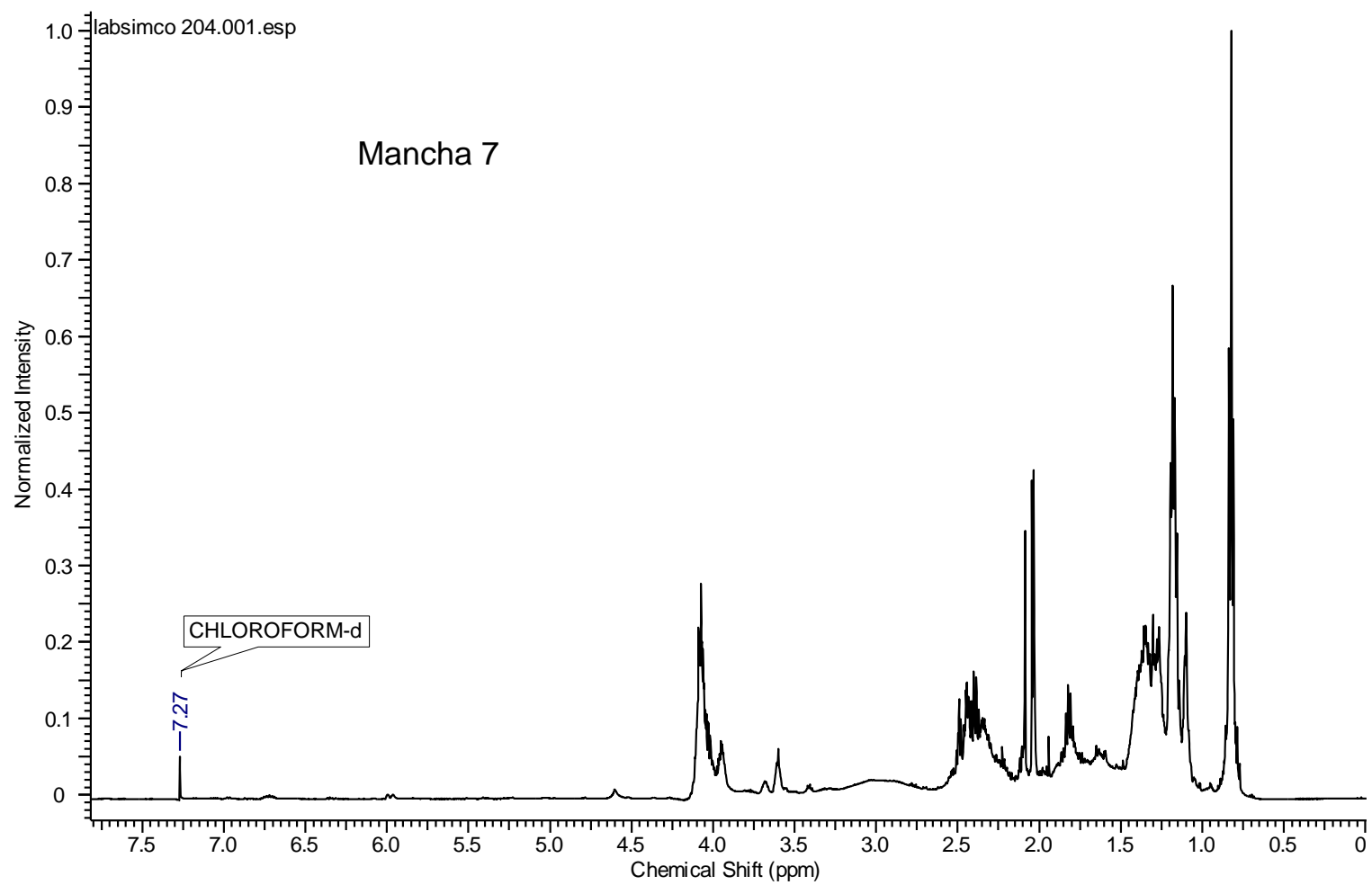
Figura 31 - Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do produto 8.

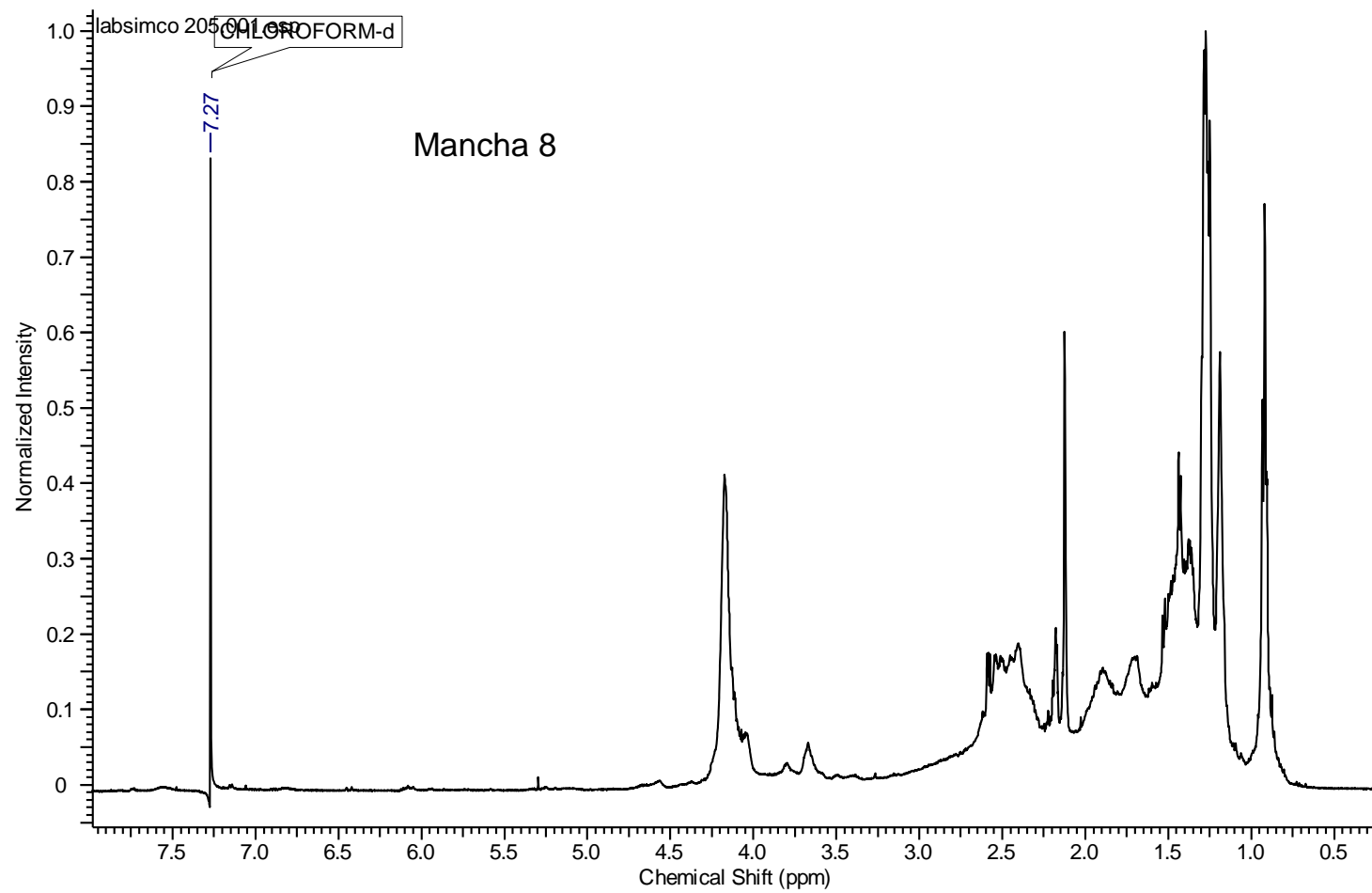


Como falado anteriormente e para melhor esclarecimento de que se chegou à molécula de interesse submetemos à amostra a análise em RMN de ^1H (Figura 32).

Figura 32 - Representação do espectro de RMN ^1H do produto 6, 7 e 8 (500 MHz, CDCl_3).

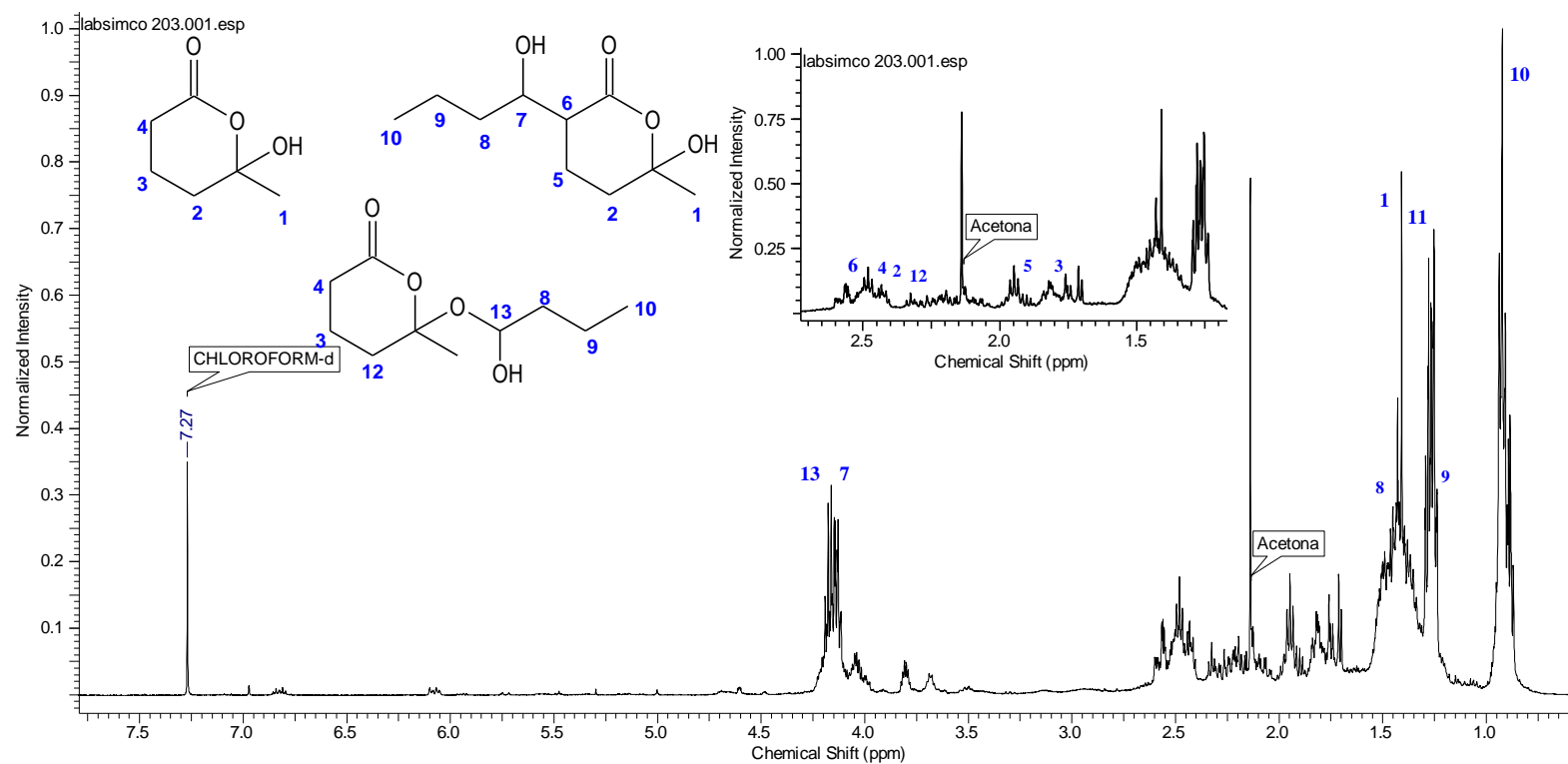






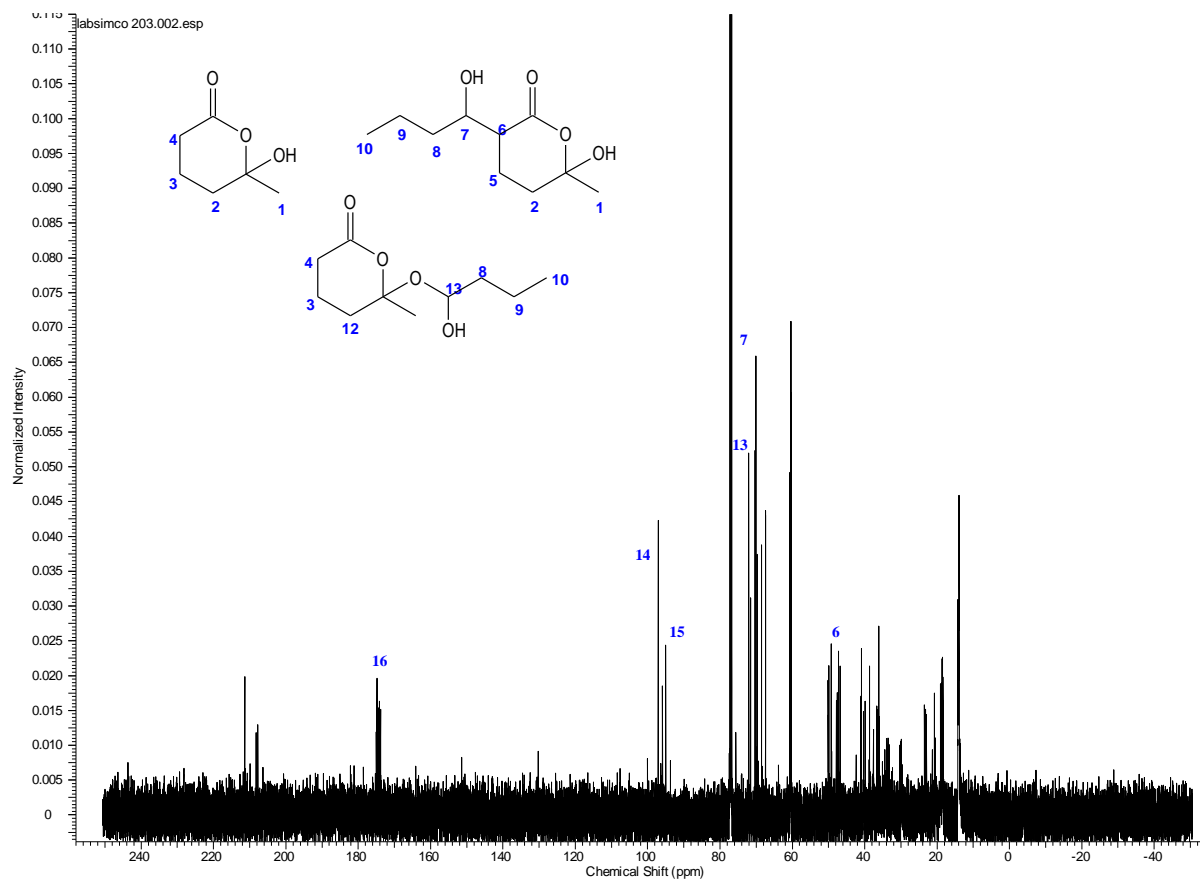
Após a realização das análises nos espectros de RMN ^1H , observamos a ausência dos hidrogênios do grupo de Ácido Carboxílico (região de 10 a 12 ppm). E na região de grupos metilênicos uma característica forte indicativa de presença de néis lactônicos (Figura 33). Esta observação induz que ao invés de sintetizarmos o produto **20**, como o esperado uma vez que o ácido 4-acetilbutírico não ter sido protegido e ocorrendo ciclização obtendo a lactona (**23**), mas ao interpretar o espectro descobrimos que ocorreu a formação de mais duas lactonas. A Tetrahydro-6-hidroxi-6-metilpiran-2-ona (**24**) e a lactona 6-(1-hidroxibutoxi)-tetrahidropiran-2-ona (**25**).

Figura 33 - Representação do espectro de RMN ^1H do produto obtido na reação de condensação aldólica (500 MHz, CDCl_3).

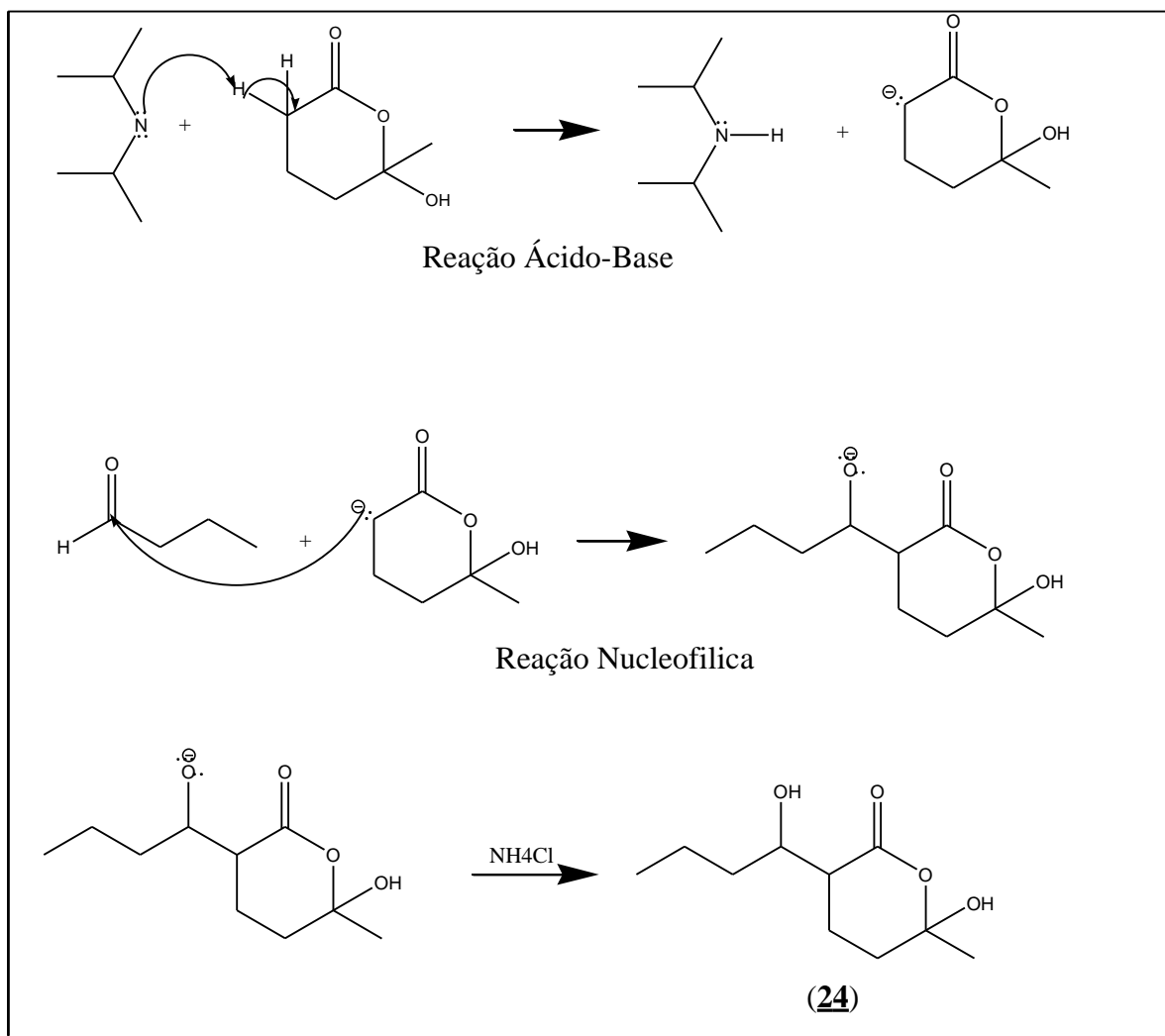


Para melhor elucidação das moléculas encontradas realizou a espectroscopia por ressonância magnética de ^{13}C . Conforme mostrado na figura 34.

Figura 34 - Representação do espectro de RMN ^{13}C do produto obtido na reação de condensação aldólica (500 MHz, CDCl_3).

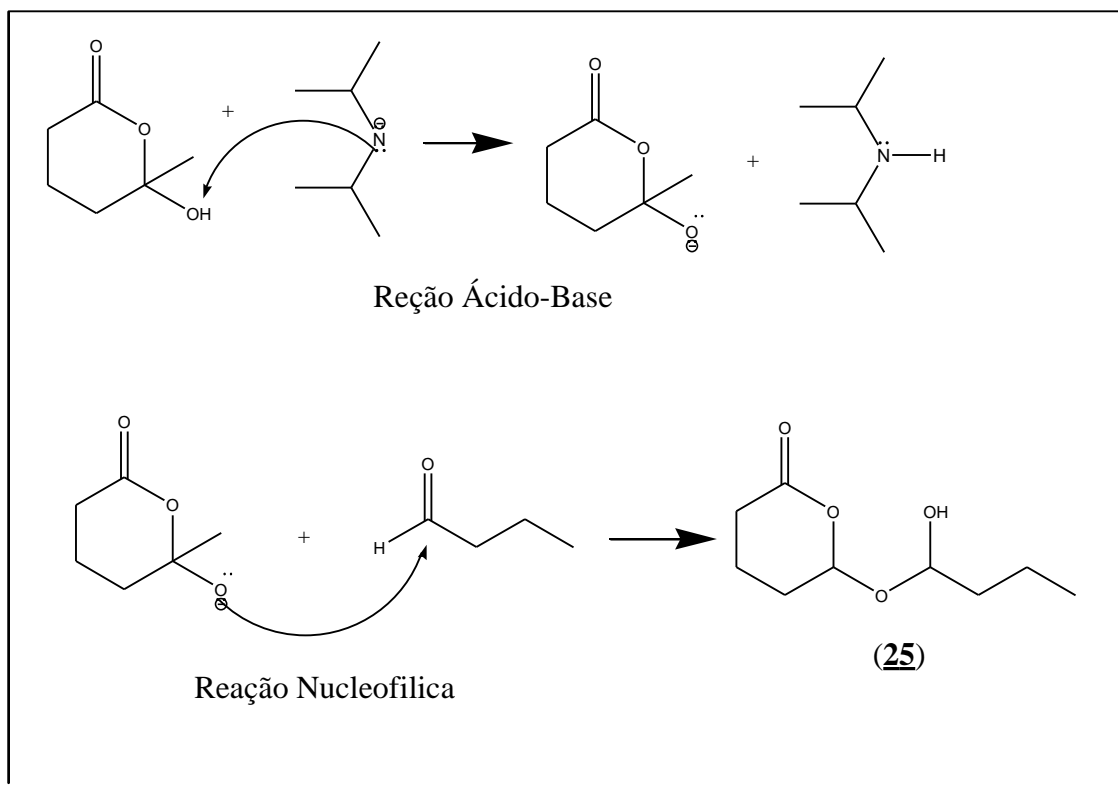


Esquema 12 – Mecanismos de para a obtenção da lactona Tetrahydro-6-hidroxi-6-metilpiran-2-ona.



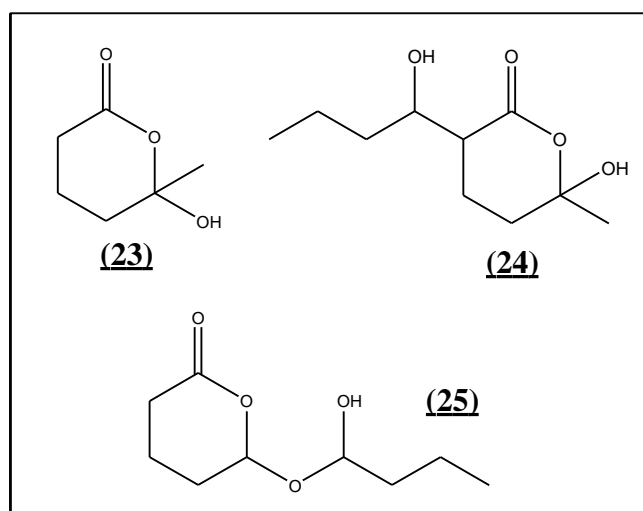
Como no meio reacional tínhamos a lactona (**23**), essa reagiu com a LDA, uma base forte, então ocorrendo uma reação ácido-base, que após a adição do butiraldeído ocorreu uma reação nucleofílica reagindo com o hidrogênio β da lactona, obtendo então a segunda lactona.

Esquema 13 – Mecanismos de para a obtenção da lactona 6-(1-hidroxi-butoxi)-tetrahidropiran-2-one.



Como no meio reacional tínhamos a lactona **(23)** essa reagiu com a LDA, uma base forte, então ocorrendo uma reação ácido-base, que após a adição do butiraldeído ocorreu uma reação nucleofílica reagindo com a hidroxila da lactona, obtendo então a terceira lactona.

Figura 35 – Lactonas obtidas com a síntese proposta.



6.0– CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos neste trabalho, conclui-se que não obtivemos o produto de interesse através da reação por condensação aldólica, sendo este o (E)-ácido-5-oxo-7-decenoico; Porém ao realizar análise de elucidação do material obtido após a reação de condensação aldólica obtivemos o resultado com 3 lactonas diferentes, porém com mistura entre elas.

-Tetrahydro-6-hidroxi-3-(1-hidroxibutil)-6-metilpiran-2-ona (**23**)

-Tetrahydro-6-hidroxi-6-metilpiran-2-ona (**24**)

- Tetrahydro-6-(1-hidroxibutoxi)-tetrahidropiran-2-one (**25**)

Através da reação de proteção do Ácido 4-Acetilbutírico, com o grupo protetor cloridrato de tosila e como catalisador a 4-Dimetilaminopiridina, obtivemos a lactona (**23**), de forma acidental, através de uma reação ácido-base, houve uma ciclização intramolecular, formando então a primeira lactona.

Como não sabíamos se havia formado a lactona (**23**), prosseguimos a proposta da síntese, realizamos a reação de condensação aldólica, porém essa reação também não ocorreu, porém como tínhamos uma lactona no meio reacional, ocorreu um reação ácido-base entre a base LDA, e logo após uma reação nucleofílica com o Aldeído (Butilaldeído), obtendo então as lactonas (**24**) e (**25**).

As lactonas obtidas apesar de não ser o produto de interesse, as mesma são de grande interesse, para avaliação quanto toxicidade e atividades farmacológicas.

7.0 – PERSPECTIVAS FUTURAS

Isolar as lactonas obtidas;

Realizar os ensaios biológicos, através do teste preliminar para toxicidade com testes com *Artemia salina*; e de concentração mínima inibitória;

Alterar a rota de proteção do Ácido 4-Acetilbutírico, utilizando como protetor Silício; e testar a proteção com Cloreto de Tosila, utilizando como catalizador Piridina;

E dar prosseguimento a rota de síntese para a obtenção do produto de interesse a δ -decanolactona. E realizar os ensaios biológicos necessários.

8.0 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, R. N.; MOTTA, S. C.; LEITE, J. R. Óleos essenciais com propriedades anticonvulsantes. **Caribe plantas Medicinal Aromatics** v. 2, p.3-6, 2003.

ALMEIDA, R.N.; AGRA, M.F.; MAIOR, F.N.S.; SOUSA, D.P. Essential oils and their constituents: Anticonvulsant Activity, UFPB, **Molecules** ISSN 1420-3049, v. 16, p. 2726-2742, 2011.

APRATO, R.M.S., SOUZA, G.P.C., ELISABETSKY, E; Propriedades Sedativas de Gama-Decanolactona. Porto Alegre, **RS UFRGS**, 1994.

BARBOSA, L.C.A.; Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de lactonas derivadas do 2,4-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-en-3-ona; Viçosa, MG UFV; **Química Nova**; Vol. 25, No. 2; 203-208; 2002.

BARREIRO, E. J.; A importância da síntese de fármacos na produção de medicamentos. **Química Nova**, v. 14, n. 3, p. 179-188, 1991.

BORATYNSKI, F.; DANCEWICZ, K.; PAPROCHA, M.; GABRY, B. Chemo-Enzymatic Synthesis of Optically Active γ - and δ -Decalactones and Their Effect on Aphid Probing, Feeding and Settling Behavior. **Plos One**, v. 07, p.1-18, 2016.

BU, J.; LI, G.; ZHAO, M.; LI, J.; JIANG, F.; ZHAN, H.; CHU, Y. Synthesis of δ -decalactone. **Asian Journal of Chemistry**, v.25, p.4520-4522, 2013.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA Jr, J. M.; Desafios e Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil. **Gazeta médica**. n.8 (Suplemento 1), p.98-106, 2008.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J.; Química Orgânica; Sétima edição; Universidade da Virgínia; **Bookman**, v. 2, p. 839-841, 2011.

CAVALCANTE, M. F., OLIVEIRA, M. C. C., VELANDIA, J. R., ECHEVARRIA, A.; Síntese de 1,3,5- Triazinas substituídas e avaliação da toxicidade frente a *Artemia salina* Leach; Seropédica, RJ UFRRJ; **Química nova**; v. 23; p. 20-22; 2000.

COELHO, G.P.S.; ELISABETSKY, E.; NUNES, D.S.; RABELO, S.K.L.; NASCIMENTO, M.S. Anticonvulsant properties of gamma-decanolactone in mice, **Journal of Ethnopharmacology**, v. 58, p.175–181, 1997.

CORMA, A.; IBONA, S.; MIFSUD, M.; RENZ, M.; SUSARTE, M. A New Environmentally Benign Catalytic Process for the Asymmetric Synthesis of Lactones: Synthesis of the Flavouring δ -Decalactone Molecule. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 346, p.257-262, 2004.

DIAS, L.A.; CORRÊA, A.G. Aplicações da química combinatória no desenvolvimento de fármacos. Departamento de química, Universidade federal de São Carlos, São Carlos SP. **Química Nova**, v. 24, No 2, 236-242, 2001.

DOLABELLA, M. F. Triagem *in vitro* para atividade antitumoral e anti-Tripanossoma cruzi de extratos vegetais, produtos naturais e substâncias sintéticas. UFMG, **Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte**, 2009.

DÜSMAN, L. T.; Síntese, estudos conformacionais e avaliação da atividade biológica frente trypanosoma cruzi e artemia salina de tetraidro- β -carbonilas-3-carbometóxi e 3-amido-1- benzossustituídas; **Universidade Estadual de Maringá Centro de Ciências Exatas Departamento de Química Programa de Pós - graduação em Química**; [S.N.]; 2005.

ELISABESTSKY, E. Phytotherapy and new paradigma of drugs mode of action. **Science Et techina**, v.12, p.459-464, 2007

ELISABETSKY, E.; MARCHNER, J.; SOUZA, D. O. Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex, **Neurochemical Research**, v.20, p.461–465, 1995.

FINNEY, D. J., **University Press, Cambridge**; p. 55-80; 1974.

FREITAS, R. M. Neurotransmitter Systems Involved in Epilepsy Model: A Literature Review. **Revista de Neurociências**, v. 19, p.128-138, 2011.

GOLAN, David E. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOPINATH, M.; VIJAYAKUMAR, L.; DHANASKAR, R.; VIRUTHAGHI, T. Microbial Biosynthesis of γ -Decanolactone and Applications – A review. **Global Journal of Biotechnology e Biochemistry**, v.3, p.60-68, 2008.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G.; Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: Aplicações em doenças infecciosas. **Revista Estudos Avançados**, v. 70,n. 24, p. 81-83, 2010.

HABIBI, M.; HART, F.; BAINBRIDGE, J. The Impact of Psychoactive Drugs on Seizures and Antiepileptic Drugs. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 16, p.71, 2016

KABALKA, G.W; VARMA, M.;VARMA,R. Tosylation of Alcohols. **Nuclear medicine group, health and safety Reseach division**. 1986.

KAMINSKI, R. M.; ROGAWSKI, M. A.; KLITGAARD, H. The Potential of Antiseizure Drugs and Agents that Act on Novel Molecular Targets as Antiepileptogenic Treatments. **Neurotherapeutics**, v. 11, p.385-400, 2014

KRZYCZKOWSKA, J. The Use o f Castor oil in the Production of γ -decalactone by *Yarrowia lipolytica* KKP 379. **Cheminê Technologia**, v.61, p.58-61, 2012

LIESEN, A.P; AQUINO, T. M. DE; GÓES, A. J. S.; LIMA, J. G. DE; FARIA, A. R. DE; ALVES, A. J. Métodos de Obtenção, Reatividade e Importância Biológica de 4-tiazolidinonas, **Química Nova**, v. 31, p. 369-376, 2008.

LIPINSKI, C. A.; Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. **Journal Pharmacology Toxicology**, v.44, p.235, 2000.

LOYAUX, D.; ROGER, S.; ADDA, J. MORGAN, S.;GROOTENDORST, P.; LEXCHIN, J.; CUNNINGHAM, C.; GREYSON, D. The evolution of champagne volatiles during aging. **Journal of the Science of Food and Agriculture**. v.32, p.1254-1256, 1981.

MANN, J., DAVIDSON,R. S., HOBBS, J.B, BANTHORPE, D. V., HARBORNE, J. B.; “Natural Products: their chemistry and biological significance”; 1° Ed.; [S.L.]; **Addison Wesley Longman Limited**; ISBN 0-582-06009-5; 1996.

MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPITIS, S.; A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, p.475, 2006.

MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E., et. al.; "Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents";[S.L.]; **Planta Medica**, v. 45, p. 31-34; 1982.

MONTANARI, C. A.; BOLZANI, V. S.; Planejamentos racional de fármacos baseado em produtos naturais. **Química Nova**, v. 24, n.1, p. 105-111, 2001.

MONTANHER, A. B. P., PIZZOLATTI, M. G., BRIGHENTE, I. M. C.; "Monitoramento dos Extratos Brutos de Espécies de Polygala (Polygalaceae) utilizando Artemia salina". **Revista Brasileira Farmacognosia**, p. 66; 2003.

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

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. **Jornal Natural Produtos**, v. 70, p. 461, 2007.

OLIVEIRA, A. S. C.; COSTA, L. M. L.; ZOGHBI, M. G. B.; CONCEIÇÃO, C. C. C.; MOTA, M. G. C. Rendimentos dos principais componentes químicos do óleo essencial de *Aeollanthus suaveolens* (Mart ex K. Spreng) em diferentes partes vegetativas. In: **XVIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, p.513, 16 a 19 de novembro, Manaus - AM, 2004.

OLIVEIRA, P. A.; LINO, F. L.; CAPPELARI, S. E.; DA SILVA, B. L. F.; PICADA, J. N.; PEREIRA, P. Effects of gamma-decanolactone on seizures induced by PTZ-kindling in mice. **Experimental Brain Research**, v.187, p.161-166, 2008

PEREIRA, P., ELISABETSKY, E., SOUZA, D.O.; Effect of gamma-decanolactone on glutamate binding in the rat cerebral cortex; Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; **Neurochem Research**.V. 22(12), p. 1507-1510. 1997.

PFLÜGER, P.; VIAU, C. M.; COELHO, V. R.; BERWIG, N. A.; STAUB, R. B.; PEREIRA, P.; SAFFI, J. Gamma-decanolactone inhibits iNOS and TNF-alpha

production by lipopolysaccharide-activated micrógliã in N9 cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 780, p.38-45, 2016

QUINTANS, J. L. J.; ALMEIDA, R. N.; FALCÃO, A. C. G. M.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. N.; BARBOSA, F. J. M. Avaliação da atividade anticonvulsante de plantas do nordeste brasileiro. **Acta Farmacéutica Bonarense**, v. 21, p.179-184, 2002.

ROGAWSKI, M. A.; L. W.; RHO, J. M. Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.2, p. 1-29, 2016

SHIHA, A. A.; CRISTÓBALA, J.; DELGADOA, M.; DE LA ROSA, R. F.; BASCUÑANAA, P.; POZOA, M. A.; GARCÍA-GARCÍA, L. Subacute administration of fluoxetine prevents short-term brain hypometabolism and reduces brain damage markers induced by the lithium-pilocarpine model of epilepsy in rats. **Brain Research Bulletin**, v.111, p. 36-47, 2015

STEFANELLO, M. E., SALVADOR, M. J., ITO, I. Y., MACARI, P. A. T.; Avaliação da atividade antimicrobiana e citotóxica de extratos de *Gochnatia polymorpha* ssp floccosa; Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Centro Politécnico, Curitiba, PR, Brasil; **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, n. 4, p. 525-530, 2006.

THOMPSON, L. A., ELLMAN, J. A.; Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries; Department of Chemistry, University of California, Berkeley, Chemical Reviews (ACS Publications) - **American Chemical Society**, v. 96, p. 555-600, 1996.

TUCKER, A. O.; MACIARELLO, M. J.; ALKIRE, B. H. Essential Oil of *Aeollanthus suaveolens* Mart, ex Spreng. (Lamiaceae). **Journal of Essential Oil Research**, v. 13, p.198-199, 2001.

VANDERSHAFT, F. Microbial production of natural delta- dodecanolactona from Mausoi bark oil. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 36, p. 712-716, 1992.

VIEGAS JR. C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. "Os produtos naturais e a química medicinal moderna". **Química Nova**, v.29, p.326-337, 2006.

VIEGAS JUNIOR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. "Os produtos naturais e a química medicinal moderna". **Química Nova**, v.29, p. 326-337; 2006.

WANG, N.; MI, X.; GAO, B.; GU, J.; WANG, W.; ZHANG, Y.; WANG, X. Minocycline inhibits brain inflammation and attenuates spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. **Neuroscience**, v. 287, p.144–156, 2015