

ATROPOISOMERISMO: O EFEITO DA QUIRALIDADE AXIAL EM SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

Anderson Rouge dos Santos, Alessandra Campbell Pinheiro, Ana Carolina Rennó Soderó, Andréa Sousa da Cunha, Monica Costa Padilha, Priscila Mesquita de Sousa e Silvia Paredes Fontes

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-972 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

Márcia Paranho Veloso

Universidade Federal de Alfenas, 37130-000 Alfenas – MG, Brasil

Carlos Alberto Manssour Fraga*

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68023, 21944-270 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

Recebido em 26/9/05; aceito em 30/3/06; publicado na web em 26/9/06

ATROPOISOMERISM: THE EFFECT OF THE AXIAL CHIRALITY IN BIOACTIVE COMPOUNDS. Atropisomerism is a special kind of stereoisomeric relationship that arises from the freezing of a certain conformation of an organic molecule, associated with a high rotational barrier about a single covalent bond. Atropisomerism has been originally described in *ortho*-functionalized biphenyl derivatives, but a lot of other organic functionalities can present this structural phenomenon, characterized by the presence of chiral properties in compounds that don't present classical stereogenic centers. Atropisomeric compounds, intermediates and catalysts have well-know importance in organic synthesis, but the influence of the axial chirality in substances able to modulate biological systems is still not very exploited in drug design and development. In this context, the present account describes the importance of this structural property in the medicinal chemistry of different classes of bioactive compounds or therapeutic agents, emphasizing how atropisomerism could affect the molecular recognition of a ligand or a prototype by the target bioreceptor.

Keywords: atropisomerism; atropisomerism of drugs; stereoselective molecular recognition.

INTRODUÇÃO

O fenômeno conhecido como atropisomerismo, denominação oriunda da palavra grega *atropos* (*i.e.* sem rotação), é atribuído a um tipo de estereoisomerismo característico de sistemas onde a rotação livre em torno de uma ligação simples é impedida, produzindo uma barreira energética suficientemente elevada, de modo a permitir o isolamento ou simplesmente a detecção dos diferentes rotâmeros, chamados atropoisômeros^{1,2}. Este tipo de isomeria axial é caracterizada pela atividade ótica promovida por um eixo de ligação, não necessitando que a substância apresente carbono estereogênico como elemento de quiralidade. O fenômeno foi observado pela primeira vez por Christie e Kenner³, após a resolução dos atropoisômeros do ácido 6,6'-dinitro-2,2'-difênico **1**, os quais não se mostraram interconversíveis à temperatura ambiente (Figura 1).

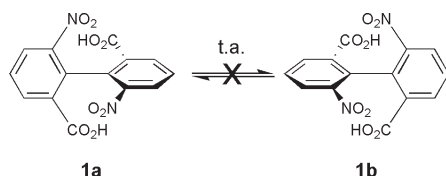


Figura 1. Equilíbrio atropoisomérico do ácido 6,6'-dinitro-2,2'-difênico **1**

A nomenclatura de substâncias que apresentam quiralidade axial pode ser atribuída como *R* ou *S* pela aplicação das regras de prioridade de Cahn-Ingold-Prelog^{4,5}, conforme exemplificado na Figura 2. A partir da projeção da estrutura vista na direção do eixo de ligação do

sistema bifenílico, deve-se definir a ordem de prioridade dos grupos funcionais, iniciando por aqueles mais próximos ao observador e, em seguida, atribuir a configuração absoluta *R* ou *S* com base no sentido da rotação produzida quando se caminha do substituinte de maior prioridade para o de menor prioridade. Apesar de ser opcional, a descrição da configuração absoluta de estereoisômeros atropoisoméricos deve ser acompanhada pela introdução do prefixo *a*, *i.e.* *aR* ou *aS*, visando distingui-los de outros tipos de compostos oticamente ativos. De maneira alternativa, os compostos atropoisoméricos podem ser vistos como hélices e suas configurações descritas como *P* (“Plus”), referente à rotação no sentido horário, ou *M* (“Minus”), referente à rotação no sentido anti-horário. Desta forma, as descrições *aR* e *M* ou *aS* e *P* são correspondentes^{1,2,4,5}.

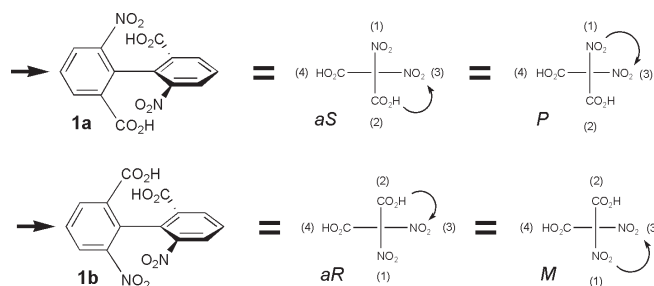


Figura 2. Nomenclatura de compostos atropoisoméricos

A estabilidade dos diferentes atropoisômeros está diretamente ligada ao grau de bloqueio estérico promovido pelos grupos em torno do eixo quiral^{1,2}. Na síntese de um fragmento atropoisomérico do antibiótico vancomicina⁶, Bringmann e colaboradores obtiveram o intermediário **2** com elevada estereosseletividade para o isômero *P*, a partir da redução quiral de uma lactona intermediária (Figura 3). Entretanto, o composto **2**

*Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), e-mail: cmfraga@pharma.ufrj.br

apresentou um baixo tempo de meia-vida ($t_{1/2}$), sofrendo rápida racemização. O problema só foi resolvido com a adição do átomo de cloro em posição *orto* do anel B da vancomicina, gerando o intermediário **3** e desfavorecendo a interconversão dos atropoisômeros à temperatura ambiente. Outro exemplo relacionado à vancomicina foi observado no estudo térmico dos anéis CD e DE, na síntese do fragmento CDE⁷. Observou-se que o sistema CD é mais estável que o DE, e que a estabilidade térmica é dependente dos grupos presentes em torno do eixo quiral, como observado nos compostos **4-7** (Figura 3).

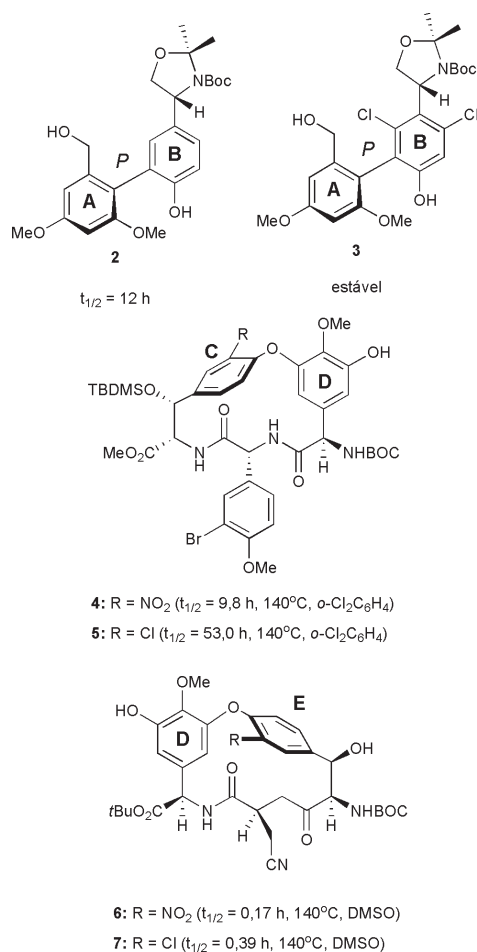


Figura 3. Estabilidade relativa dos intermediários atropoisoméricos **2-7**, empregados na síntese estereosseletiva de vancomicina

TIPOS DE ATROPOISOMERISMO

O fenômeno de atropoisomerismo é comumente encontrado em sistemas onde o eixo de quiralidade é formado por sistemas sp^2-sp^2 , principalmente em sistemas do tipo biarila com substituições nas posições *orto*^{1,2}. A síntese destes atropoisômeros biarílicos explora, principalmente, os acoplamentos de diferentes subunidades aromáticas funcionalizadas como etapa-chave para sua construção³. Embora métodos de síntese de biarilas assimétricas sejam conhecidos há décadas, apenas recentemente, com o advento das reações de acoplamento com Pd(0), procedimentos versáteis para sua formação, sob condições mais brandas, tornaram-se disponíveis⁸. Compostos de Pd(0) podem ser aplicados em uma variedade de circunstâncias para síntese de biarilas e outros produtos, e são tolerados por uma maior variedade de estruturas e grupos funcionais que outras alternativas sintéticas. Dentre os métodos utilizados, o acoplamento de Suzuki merece grande destaque por ser o mais amplamente usado, empre-

gando reações de ácidos arilborônicos e seus derivados, como o ácido 2,4,6-trimetil-fenilborônico **8**, com haletos de arila, como o 2-cloro-iodobenzeno **9** (Figura 4). Este método é bastante difundido, devido a sua tolerância à presença de vários tipos de grupos funcionais presentes nos substratos. Além disso, a síntese relativamente simples dos ácidos arilborônicos e seus derivados, juntamente com a razoável estabilidade dos reagentes empregados em meio aquoso e sob atmosfera oxidante, tornam esta metodologia mais eficiente^{5,7}.

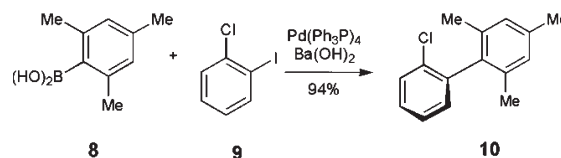


Figura 4. Acoplamento de Suzuki como estratégia de síntese de atropoisômeros biarílicos

Entretanto, o fenômeno de atropoisomerismo não se limita aos sistemas do tipo biarila, podendo ser observado em sistemas sp^2-sp^2 não-biarila, em sistemas sp^2-sp^3 , ou mesmo em sistemas sp^3-sp^3 ^{1,2,9}. Neste contexto, durante a síntese de novos ligantes quirais não biarílicos, Jabin e colaboradores sintetizaram as enamidas cíclicas **11** e **12** com elevada estereosseletividade (Figura 5), utilizando um auxiliar quiral ligado ao átomo de nitrogênio¹⁰. O processo apresentou-se bastante eficiente e os produtos obtidos mostraram grande estabilidade mesmo a elevadas temperaturas.

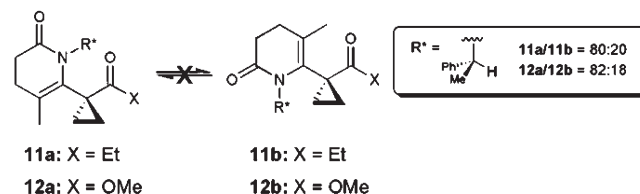


Figura 5. Ocorrência de atropoisomerismo sp^2-sp^3 nas enamidas cíclicas **11** e **12**

Um outro exemplo de sistema atropoisomérico em sistemas sp^2-sp^3 foi descrito por Lomas e Dubois¹¹, em reações de adição nucleofílica de 2-metilfenillítio **13** sobre o carbonilo da *tert*butil-cetona (Figura 6). Os diferentes atropoisômeros do álcool **14** foram separados por cromatografia em alumina, apresentando diferentes espectros de RMN, além de elevada diferença na reatividade observada, sendo o atropoisômero menos estável capaz de se desidratar 10.000 vezes mais rápido que seu antípoda ótico.

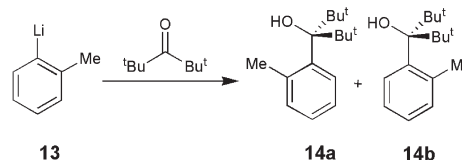


Figura 6. Ocorrência de atropoisomerismo sp^2-sp^3 em álcoois benzílicos substituídos **14a** e **14b**

Adicionalmente, trabalhando com naftalenos 1,8-dissubstituídos, Clayden e colaboradores estudaram o efeito do atropoisomerismo no controle da configuração relativa dos produtos de adição nucleofílica¹² aos aldeídos **15** e **16** (Figura 7). Os autores observaram que a estabilidade do estado de transição **17**, influenciada principalmente por efeitos estéricos, determinava a configuração relativa *sin* para os produtos

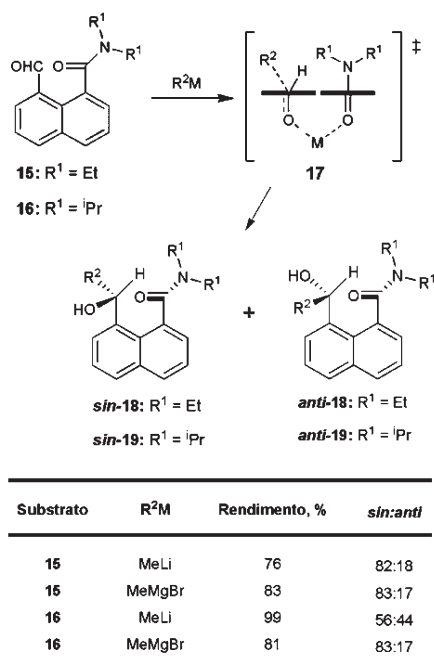


Figura 7. Ocorrência de atropoisomerismo em derivados naftalênicos 1,8-dissubstituídos

reacionais, *i.e.* os álcoois benzílicos **18** e **19**. A baixa estabilidade dos isômeros do álcool benzílico **18** não permitiu caracterizar se a razão diastereoisomérica observada entre *syn-18* e *anti-18* era decorrente de processo cinético ou de origem termodinâmica. Com o aumento do volume do ligante no átomo de nitrogênio do grupo amida, *i.e.*, etila em **15** para isopropila em **16**, houve um aumento no $t_{1/2}$ de interconversão dos isômeros *syn-19* e *anti-19*, permitindo caracterizar que a despeito de sua diferente formação cinética, em função do organometálico empregado, os diastereoisômeros atropoisoméricos se equilibravam termodinamicamente, após algumas horas, resultando em uma mistura na proporção de 89:11, respectivamente.

MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO E RESOLUÇÃO DE ATROPOISÔMEROS

A resolução de misturas atropoisoméricas pode ser comumente realizada através da derivatização da mistura enantiomérica em mistura diastereoisomérica, através da reação com um derivado com quiralidade definida, geralmente favorecendo a separação por processos simples de cromatografia em coluna^{13,14}. Entretanto, a separação do par enantiomérico de misturas atropoisoméricas nem sempre é viável, principalmente devido à baixa energia necessária para a interconversão dos rotâmeros. Nestes casos, algumas vezes são necessários outros métodos de análise de espécies atropoisoméricas, capazes de indicar o excesso de um ou outro atropoisômero, destacando-se a cromatografia líquida de alta eficiência¹⁵⁻¹⁷.

Alternativamente, a ressonância magnética nuclear (RMN) pode ser também empregada na caracterização de uma relação atropoisomérica em compostos diastereoisoméricos, que já apresentam um centro estereogênico ou mais que um eixo de quiralidade¹⁸⁻²². Pode-se observar, em estudos de dinâmica molecular de derivados de 1,8-bispiridil-naftalenos descritos por Wolf e Ghebremariam¹⁶, que sinais referentes aos grupos metila do derivado **20** apresentavam diferenciação entre os atropoisômeros diastereoisoméricos *sin* e *anti*, à medida que a temperatura de análise era reduzida (Figura 8). Neste caso, cabe ressaltar que a despeito do derivado *anti-20* existir com

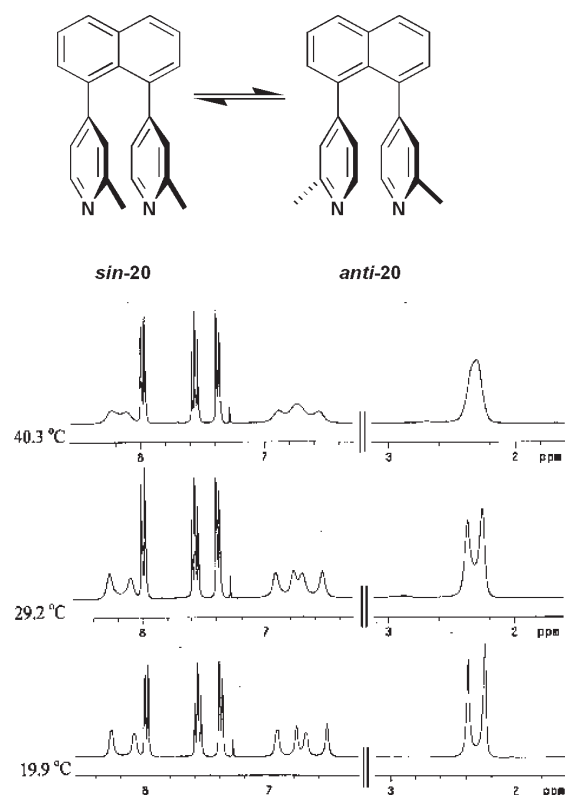


Figura 8. Diferenciação dos sinais dos grupos metila dos atropoisômeros *sin-20* e *anti-20* no espectro de RMN ¹H em função da temperatura

um par enantiomérico, devido à ausência de elementos de simetria, o diastereoisômero correspondente *sin-20* apresenta características de um composto *meso*, devido à presença de um plano de simetria cortando perpendicularmente o plano do anel naftaleno nos pontos de junção das unidades fenila.

Misturas racêmicas atropoisoméricas que não são passíveis de resolução também podem ser analisadas por RMN. Nestes casos, é comum o emprego de reagentes de deslocamento quiral, que são complexos metálicos assimétricos capazes de complexar com os componentes da mistura analisada, favorecendo a formação de um par de diastereoisômeros, passíveis de diferenciação por RMN. Como exemplo, pode ser citado o caso do derivado 2-benzilmetaqualona **21** (Figura 9), que apresentou um par de sinais referentes ao grupo metila ligado ao anel aromático, na presença de um sal de lantanídeo quiral^{23,24}.

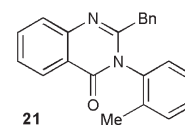


Figura 9. Derivado 2-benzil metaqualona **21**

A técnica de dicroísmo circular (DC) é um método espectroscópico baseado na absorção diferencial dos raios de luz circularmente polarizados²⁵. Em geral, este fenômeno é exibido nas bandas de absorção de qualquer molécula opticamente ativa contendo cromóforos. Desta forma, o DC pode ser utilizado, por ex., para estudar mudanças na estrutura secundária de proteínas em função da temperatura ou da concentração dos agentes desnaturantes^{26,27}. Além disso, este método pode revelar importantes informações termodinâmicas sobre biomacromoléculas ou micromoléculas, as quais não podem ser facilmente obtidas por outros meios.

A técnica de DC também pode ser utilizada em alguns casos para se determinar excesso enantio- ou diastereoisomérico de misturas atropoisoméricas^{28,29}. Em estudos de indução de desracemização de derivados 2'-alquilóxi-2-carboxi-6-nitrofenilas **22** e **23** através da formação de agregados em presença de surfactantes quirais³⁰ (Figura 10), Mancini e colaboradores utilizaram a técnica de DC para determinação do excesso enantiomérico formado após a quebra da emulsão. Apesar de baixos excessos enantioméricos terem sido evidenciados, indicando que os atropoisômeros sofrem rápida interconversão, a técnica mostrou ser bastante útil na caracterização de reduzidos valores de *e.e.*, que dificilmente seriam determinados por HPLC ou RMN.

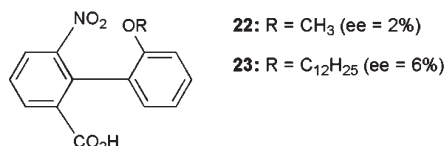


Figura 10. Bifenilas atropoisoméricas **22** e **23** utilizadas em estudos de caracterização de desracemização empregando dicroísmo circular

APLICAÇÕES DE ATROPOISÔMEROS ENANTIOMERICAMENTE PUROS

Uso do atropoisomerismo em reações assimétricas

Os atropoisômeros enantiomericamente puros são amplamente utilizados em sínteses assimétricas catalisadas por metais³¹⁻³⁴, promovendo a formação de complexos organometálicos quirais, através da indução de quiralidade por diferenciação termodinâmica do sítio reativo dos substratos durante a catálise³⁵⁻³⁷. Os principais atropoisômeros comercializados com esta finalidade são apresentados na Figura 11, com destaque para os enantiômeros do bifenilnaftol (BINOL)³² e da bifenilfosfina (BINAP)^{33,34}, que estão entre os ligantes quirais mais utilizados em síntese assimétrica.

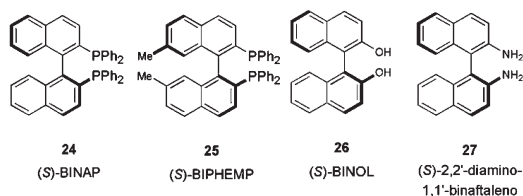


Figura 11. Principais ligantes quirais atropoisoméricos utilizados em síntese assimétrica

Além disso, o atropoisomerismo tem sido usado, em menor proporção, como auxiliar quiral em reações assimétricas³⁸⁻⁴⁰. Dentre os exemplos disponíveis podemos destacar os compostos atropoisoméricos apresentando grupos amida, onde o eixo de quiralidade geralmente se forma em torno de uma ligação C-N, favorecendo a remoção do grupo indutor de quiralidade ao final do processo sintético, devido à relativa labilidade química da ligação peptídica. Como exemplo, pode-se destacar o trabalho de Simpkins e colaboradores³⁵, onde foi possível notar o efeito do atropoisomerismo na estereosseletividade de adição nucleofílica a intermediários do tipo acilímínio **29** (Figura 12). Observou-se que apesar da rápida interconversão do intermediário atropoisomérico **30**, o uso de substratos enantiomericamente puros, como o intermediário **28**, garante a obtenção do produto final em excessos enantioméricos maiores que 99% após remoção do anel arila *orto*-funcionalizado.

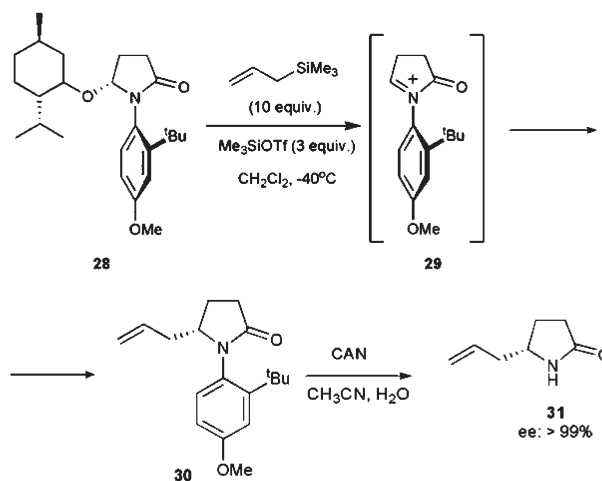


Figura 12. Uso de atropoisomerismo como auxiliar quiral em reações de substituição nucleofílica

Efeito do atropoisomerismo em moléculas bioativas

O fenômeno de atropoisomerismo é observado em muitos compostos naturais e sintéticos que apresentam atividade farmacológica, sendo importante em diferentes campos da Química Medicinal. Um exemplo de atropoisomerismo de produtos naturais está relacionado ao padrão estrutural das kadsulignanas⁴¹ isoladas da *Kadsura coccinea*, muito conhecidas na etnomedicina chinesa para tratamento de desordens gastroentéricas e artrite reumatóide. No trabalho de Liu e Li⁴¹ foram descritos o isolamento e a elucidação estrutural dos compostos **32** e **33**, incluindo a determinação das configurações absolutas e de aspectos relacionados à sua atropoisomerização (Figura 13). Neste contexto, o derivado dibenzociclooctadieno lignana **32** exibiu significante atividade *in vitro* contra o vírus HIV (IC₅₀ 1,19 x 10⁻⁴M, EC₅₀ 6,03 x 10⁻⁶M).

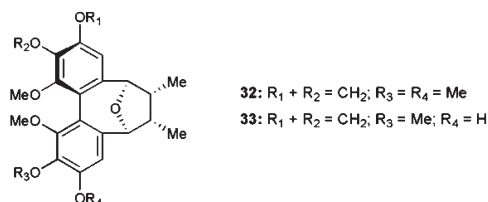


Figura 13. Estrutura dos atropoisômeros das kadsulignanas naturais **32** e **33**

Um outro exemplo de atropoisomerismo foi observado com a vimblastina **34**, um anticancerígeno natural que atua como inibidor da polimerização de tubulina em células tumorais⁴². Kuehne e colaboradores desenvolveram uma estratégia simples para síntese da vimblastina **34**, que viabilizou posteriormente a preparação enantiosseletiva de seu atropoisômero **35**, no qual o anel piperídico se apresenta em uma conformação cadeira invertida em relação àquela encontrada na vimblastina natural (Figura 14). Neste trabalho, o atropoisômero obtido **35** que não apresentou citotoxicidade, também não exibiu atividade inibitória da polimerização de tubulina. A interconversão destes atropoisômeros ocorre a 100 °C, permitindo que o atropoisômero **35** possa ser convertido na vimblastina **34** através de aquecimento. Sendo assim, o isômero **35** poderia ser considerado um pró-fármaco da vimblastina **34**, não fosse a elevada barreira energética que impede o processo de interconversão *in vivo*. Kuehne *et al.*⁴³ continuaram seus estudos com o objetivo de sintetizar análogos da vimblastina e seus atropoisômeros, ativos contra o câncer e sem citotoxicidade. Neste contexto, os autores

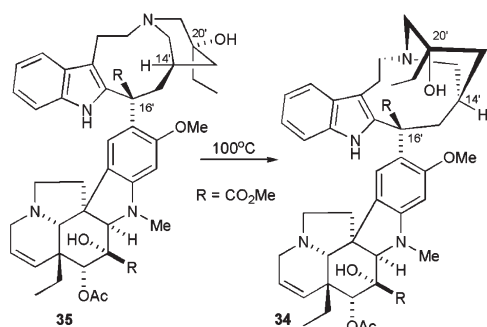


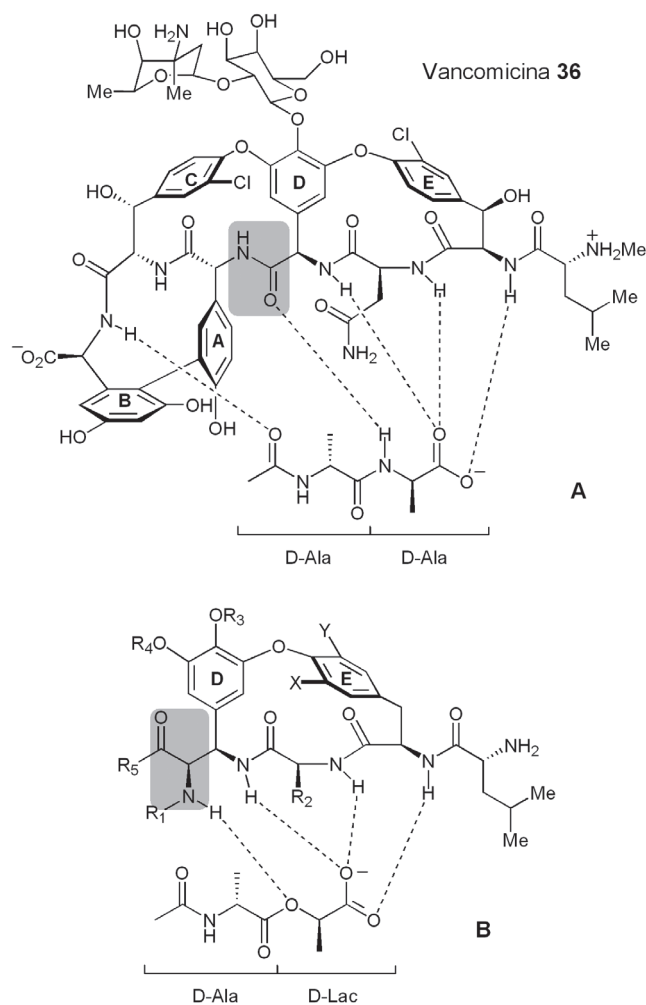
Figura 14. Estrutura da vimblastina **34** e seu atropisômero **35**

foram capazes de obter atropisômeros com menores barreiras energéticas de interconversão que a encontrada para a vimblastina **34**, visando a otimização do índice terapêutico dos derivados obtidos e viabilização de sua aplicação no tratamento do câncer.

A vancomicina **36**, antibiótico atropoisomérico de origem natural obtido como produto de fermentação de cepas da bactéria filamentosa *Streptomyces orientalis*, era até o final da década de 80 o último recurso terapêutico para tratamento de certas infecções provocadas por bactérias resistentes à penicilina e seus derivados⁴⁴. O mecanismo de ação deste antibiótico envolve sua complexação, através de ligações de hidrogênio, com o peptídeo D-Ala-D-Ala precursor da parede celular, impedindo sua formação e provocando a conseqüente morte bacteriana^{5,45} (Figura 15A). Entretanto, o mecanismo de resistência bacteriana surgiu com a substituição do peptídeo D-Ala-D-Ala por D-Ala-D-Lac, o que contribuiu para redução da afinidade do fármaco pelo peptídeo precursor da parede (Figura 15B). Neste contexto, Ma e colaboradores⁴⁵ propuseram modificações na estrutura desse antibiótico atropoisomérico para resgatar a ligação hidrogênio perdida e, também, a afinidade do fármaco pelo fragmento dipeptídico alvo. O análogo da vancomicina estruturalmente simplificado **37** proposto, explorando a inversão da conformação do grupo amida como principal modificação estrutural (Figuras 15A vs 15B), apresentou grande eficácia contra cepas de *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), com perfil de ação equipotente ao Synercid® (formulação dos antibióticos quinupristina e dalfopristina) clinicamente usado contra VRE. Por outro lado, seu atropisômero **38** apresentou marcante redução de eficácia no combate a diferentes cepas de *Enterococcus* resistentes à vancomicina **36** (Figura 15).

Um outro composto natural atropoisomérico importante é o gossipol **39** (Figura 16), um dialdeído polifenólico isolado das sementes, troncos e raízes do algodão (*Gossypium sp.*), e que tem sido muito estudado desde a descoberta de sua atividade contraceptiva, no final dos anos 1960⁴⁶. Mais recentemente, foi demonstrado que, além das propriedades contraceptivas, o gossipol **39** também exibe atividades antiviral e antiparasitária *in vitro* em concentrações da ordem de micromolar, além de pronunciada atividade antitumoral⁴⁷. O gossipol **39** apresenta atropoisomerismo como resultado da restrição rotacional ao redor da ligação C-C do sistema binaftila, resultando em duas formas opticamente ativas. Em geral, o enantiômero (aR)-(-)-gossipol **39** é aquele que apresenta perfil mais pronunciado de bioatividade, quando comparado ao antípoda ótico (aS)-(+)-gossipol **39** e ao racemato correspondente. Neste âmbito, Shelley e colaboradores⁴⁸ demonstraram que o isômero *l* de **39** é significativamente mais potente como antitumoral que o isômero *d*. Adicionalmente, os resultados sugerem que o enantiômero levorotatório de **39** é capaz de afetar as células tumorais de forma estereoespecífica em baixas concentrações, enquanto que interações não-específicas são encontradas quando se emprega o *d*-gossipol ou altas concentrações de *l*-gossipol⁴⁷.

O extrato de *Hypericum perforatum* L. é largamente utilizado



37: R₁ = COC₁₁H₂₃, R₂ = Bn, R₃ = Me, R₄ = H, R₅ = OH, X = NO₂, Y = H

38: R₁ = COC₁₁H₂₃, R₂ = Bn, R₃ = Me, R₄ = H, R₅ = OH, X = H, Y = NO₂

Figura 15. (A) Vancomicina **36** ligada ao D-Ala-D-Ala; (B) interação esperada entre os análogos estruturais **37** e **38** da vancomicina e o precursor D-Ala-D-Lac, responsável por sua resistência

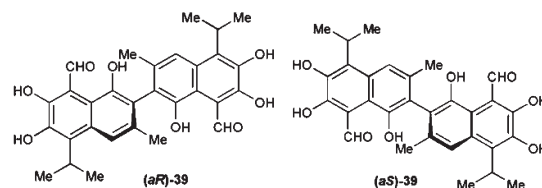


Figura 16. Estrutura química dos atropisômeros do gossipol **39**

no tratamento de depressão leve a moderada. A atividade farmacológica desses extratos tem sido verificada em muitos estudos clínicos, mas pairam dúvidas sobre os princípios ativos envolvidos na ação terapêutica deste produto natural e seus correspondentes mecanismos de ação⁴⁹. Na busca da caracterização dos compostos potencialmente ativos, os novos glicosídeos de bisntraquinonas **40** e **41** foram isolados a partir do extrato seco das partes aéreas do *Hypericum perforatum* L. (Figura 17). Em seguida, o emprego da técnica de dicroísmo circular permitiu a caracterização de sua estereoquímica axial e revelou que **40** e **41** mantinham relação atropoisomérica entre si. Wirz e colaboradores demonstraram que **40** e **41** inibem a ligação de [¹²⁵I]-sativagine aos

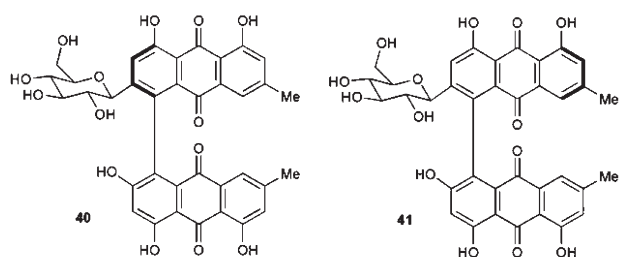


Figura 17. Estrutura química dos glicosídeos de bisantraquinonas atropoisoméricas **40** e **41**

receptores do hormônio liberador de corticotropina (CRH-1)⁵⁰, com valores de IC_{50} de 1 e 4 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente, indicando uma possível ação antidepressiva dependente do eixo adrenal-hipotálamo-hipófise. Contudo, o fato de estarem presentes em pequenas quantidades na planta seca indica que estes glicosídeos de bisantraquinona não devem ser os principais responsáveis pelo efeito antidepressivo dos extratos de *Hypericum perforatum*.

A (7*S*)-colchicina natural **42** foi isolada e identificada como o princípio bioativo da planta *Colchicum autumnale*, em 1820, pelos químicos franceses Pelletier e Caventon. Entretanto, apenas em 1955 Corrodi e Hardegger⁵¹ determinaram a configuração absoluta de **42** (Figura 18). A colchicina é um alcalóide tricíclico constituído pela subunidade trimetoxifenila (**A**), pelo anel de 7 membros contendo o grupo acetamida (**B**) e pelo sistema tropolônico (**C**). A colchicina natural **42** apresenta apenas um centro esterogênico em C7 com configuração absoluta *S*. Além disso, esta molécula também apresenta quiralidade axial, devido à restrição rotacional da ligação simples entre os anéis **A** e **C**, similar àquele que ocorre nas bifenilas substituídas, apresentando barreira de interconversão entre os dois atropoisômeros *aR* e *aS* de aproximadamente 23 kcal/mol⁵².

Estudando as propriedades farmacológicas de atropoisômeros das colchicinas, Chrzanowska e colaboradores mostraram que a configuração *aS* é responsável pela interação com a tubulina, principal subunidade protéica dos microtúbulos. Neste trabalho foram realizados estudos de dicroísmo circular da (7*S*)-colchicina natural **42**, juntamente com o antípoda (7*R*)-colchicina **43** e o derivado desacetilado **44** (Figura 18). Observou-se a existência do equilíbrio atropoisomérico entre as configurações *aS* e *aR*, e que a configuração *S* em nível do C-7 da colchicina **42** favorece a prevalência populacional do atropoisômero **42a**, enquanto que na (7*R*)-colchicina **43** o atropoisômero predominante é **43b**. Através da análise de DC de soluções contendo misturas dos enantiômeros puros da colchicina com tubulina observou-se que somente **42a** interage com a proteína-alvo.

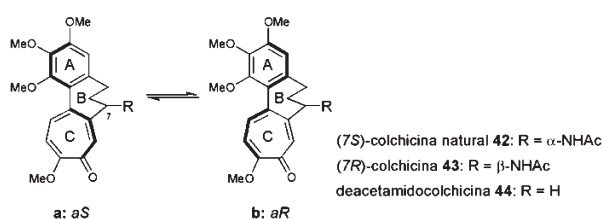


Figura 18. Estrutura química da colchicina **42** e seus estereoisômeros **43** e **44**

Estudando a esponja marinha *Didiscus aceratus*, empregando espectrometria de massa de ionização por eletrospray, Cichewicz *et al.*⁵⁴ foram capazes de caracterizar os derivados do metabólito bioativo (S)-(+)-curcufenol **45** (Figura 19), atraente derivado fenólico natural que apresenta pronunciada atividade biológica. Dentre os derivados isolados do organismo marinho, foram identificados qua-

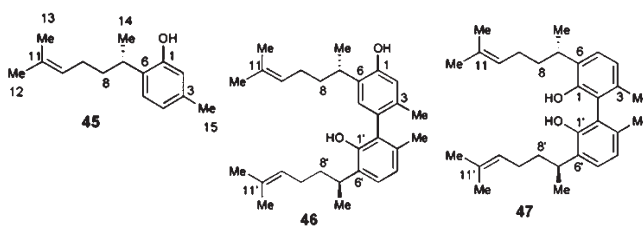


Figura 19. Estruturas químicas do (S)-(+)-curcufenol **45** e de seus metabólitos atropoisoméricos **46** e **47**

tro substâncias atropoisoméricas, referentes aos dois pares diastereoisoméricos dos metabólitos **46** e **47**. A análise de CD vibracional, pela primeira vez aplicada na determinação da configuração absoluta de produtos naturais marinhos, foi a técnica utilizada para definir a quiralidade dos atropoisômeros de **46** e **47**. Entretanto, a despeito de sua similaridade estrutural com o protótipo natural (S)-(+)-curcufenol **45**, todos os metabólitos isolados, incluindo os derivados atropoisoméricos **46** e **47**, não apresentaram efeito citotóxico ou atividade inibidora da enzima lipoxigenase humana, um importante alvo terapêutico para desenvolvimento de novos fármacos para tratamento de câncer e arteriosclerose.

Gammill *et al.*⁵⁵ exploraram o fenômeno do atropoisomerismo no desenvolvimento dos derivados pirazínônicos **48** e **49**, os quais apresentaram elevada afinidade como ligantes de receptores gabaérgicos (Figura 20). Neste contexto, as piridazinonas bioativas **48** e **49**, caracterizadas por um sistema heteroarila-arila, apresentam certas vantagens sobre os atropoisômeros bifenílicos clássicos, *e.g.* o ganho de interações eletrônicas e geométricas inexistentes em um sistema bifenílico tradicional.

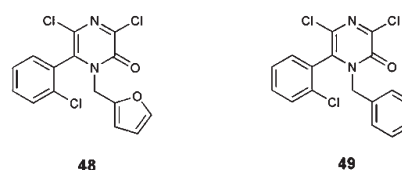


Figura 20. Estrutura química das pirazínonas atropoisoméricas **48** e **49**

Bringmann e colaboradores descobriram recentemente uma nova classe de alcalóides apresentando o núcleo naftilisoquinolínico com potente atividade tripanossomíca, dentre os quais merecem destaque os compostos atropoisoméricos dioncofilina A **50** e ancistrolanzanina B **51** (Figura 21), que apresentaram IC_{50} contra *T. cruzi* de 0,70 e 1,5 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

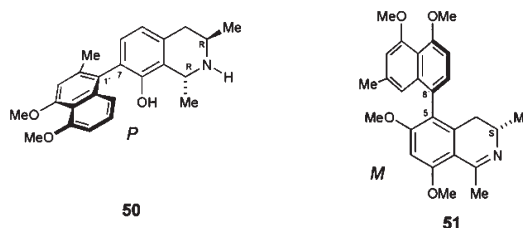


Figura 21. Naftilisoquinolinas atropoisoméricas naturais **50** e **51**

Esses resultados levaram Bringmann *et al.*⁵⁷ a sintetizar uma variedade de compostos biarílicos análogos aos produtos naturais **50** e **51**, utilizando como estratégia a abertura estereosseletiva de intermediários lactonas em presença de amina quirais obtendo, assim, compostos atropoisoméricos com elevados excessos diastereoisoméricos. Desta forma, foram realizadas as sínteses este-

reossetivas dos 4 isômeros do composto **54** [(*M,R*)-, (*M,S*)-, (*P,R*)- e (*P,S*)-**54**], a partir da abertura da lactona **52** na presença dos enantiômeros da 2-feniletilamina **53**, para investigar a influência dos dois elementos de quiralidade presentes nestes derivados com atividade tripanossomicida. Os testes farmacológicos indicaram a elevada atividade tripanossomicida dos triflatos correspondentes ao derivado fenólico **54** (Figura 22), sendo os melhores resultados obtidos para o estereoisômero (*M,S*)-**55** (IC_{50} = 1,6 μ g/mL), que apresentou ainda um baixo nível de citotoxicidade ($IC_{50}/MIC > 90$ μ g/mL).

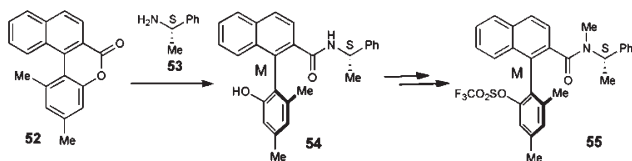


Figura 22. Estratégia de síntese estereosseletiva do análogo atropoisomérico (*M,S*)-*O*-triflato **55**

As endotelinas são peptídeos endógenos com 21 aminoácidos que induzem forte vasoconstrição e estão envolvidos em várias patologias associadas ao sistema cardiovascular⁵⁸. Neste contexto, estudando a correlação estrutura-atividade de uma classe de ligantes de receptores de endotelina A (ET_A), Ishizuka *et al.*⁵⁹ identificaram que o derivado cromênico **56** apresentou propriedades antagonistas potentes e seletivas (Figura 23). Posteriormente, novos estudos de relação estrutura-atividade⁶⁰ demonstraram a importância do fenômeno de atropoisomerismo do grupo R em relação ao anel B para a afinidade com o receptor ET_A , uma vez que os melhores resultados indicam que a conformação bioativa deve apresentar uma relação ortogonal entre os grupos arila R/B, também chamada de efeito *L*. Esta observação baseou-se no fato dos compostos **59** e **60**, apresentando a ligação C_3-C_4 saturada, não apresentarem atropoisomerismo e valores de IC_{50} maiores que seus respectivos análogos insaturados **56** e **58**. Por outro lado, os valores de IC_{50} do composto **57** confirmaram a importância do efeito *L* para a ligação com o receptor, uma vez que o composto *anti*-**57** mostrou ser o composto mais ativo da série (IC_{50} 0,20 nM). Entretanto, apesar de também possuir a conformação em *L*, o composto *sin*-**57** apresentou atividade antagonistas de receptores ET_A cinco vezes menor que o rotâmero correspondente *anti*-**57**, demonstrando o papel do atropoisomerismo no processo de estereosseleção pelo bioreceptor alvo⁶⁰.

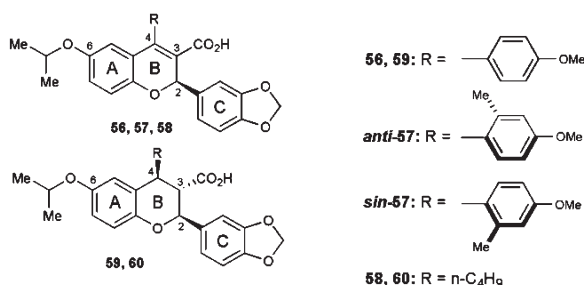


Figura 23. Estruturas químicas de antagonistas de receptor de endotelina A **56-60**

Sob a ótica do setor produtivo farmacêutico, a caracterização e a determinação das taxas de interconversão *in vivo* de eventuais atropoisômeros de determinados protótipos ou fármacos tem se tornado um passo crucial, no que diz respeito ao processo de desenvolvimento de novos medicamentos eficazes e seguros. Neste âmbito, Murugesan *et al.*⁶¹ revelaram que a bifênilsulfonamida atropoisomérica **61** (Figura 24) apresentava ação potente e seletiva anta-

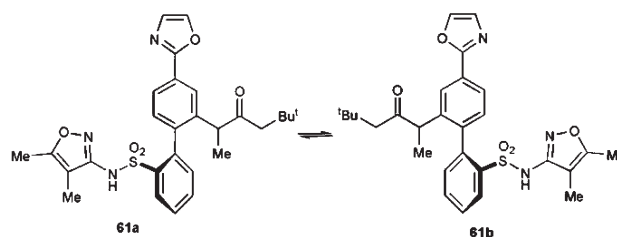


Figura 24. Equilíbrio atropoisomérico do antagonista ET_A bifênilsulfonamida **61**

gonista de receptores ET_A . Por sua vez, Shi *et al.*⁶² investigaram a estabilidade conformacional do composto **61** sob condições pseudofisiológicas, sendo que seus estudos cinéticos indicaram que a meia-vida de interconversão dos atropoisômeros é altamente afetada pela presença de proteínas plasmáticas e é reduzida de forma significativa à medida que a concentração do fármaco diminui.

O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), também conhecido como hormônio liberador do hormônio luteinizante (LH-RH), é um decapeptídeo amídico linear que exerce ação na hipófise, através da ativação de seu receptor na superfície celular, estimulando a secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH)⁶³. Estes dois hormônios atuam nos órgãos reprodutivos, agindo nos processos de gametogênese, ovulação e na regulação da produção de esteróides. Alguns quadros patológicos, tais como endometriose, fibrose uterina e câncer de próstata, podem ser tratados pela supressão do eixo hipófise-gonadal.

Compostos contendo o grupo 6-metil-uracila, como o derivado **62** (Figura 25), são potentes antagonistas de receptores de GnRH, ativos por via oral⁶⁴. A presença do grupamento metila em C-6 do anel pirimidina de **62** introduz uma relação ortogonal entre o substituinte arila em C-5 e o sistema heterocíclico uracila, que apresenta características farmacofóricas para a atividade antagonista observada. A lenta rotação deste grupo arila em C-5 pode ser evidenciada pelas análises de RMN e HPLC do derivado **62** e seus análogos. Estudos paralelos realizados por Guo *et al.*⁶⁵ resultaram na síntese do derivado uracila **63**, um análogo de **62** que não apresenta propriedades atropoisoméricas. A avaliação comparativa da atividade bloqueadora de receptores de GnRH demonstrou que o análogo demetilado **63** apresenta potência antagonista 10 vezes menor que **62**, confirmando a importância do atropoisomerismo na interação com o bioreceptor alvo.

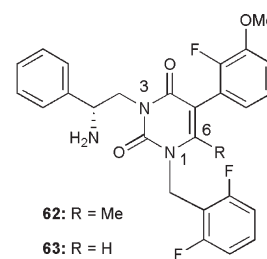


Figura 25. Estrutura das uracilas atropoisoméricas funcionalizadas **62** e **63**

Recentemente, tem-se observado um aumento no interesse pela esterase pancreática de colesterol devido a uma correlação entre a atividade enzimática *in vivo* e a adsorção de colesterol da dieta⁶⁶. Interessados em estudar a ação inibitória de compostos enantioméricos sobre a atividade catalítica de serina proteases, Lin *et al.*⁶⁷⁻⁶⁹ prepararam atropoisômeros dos compostos **64-66** e avaliaram seu perfil inibitório sobre a esterase pancreática de colesterol (Figura 26). Todos os inibidores atropoisoméricos foram caracterizados como inibidores irreversíveis sítio-dirigidos da esterase pancreática de

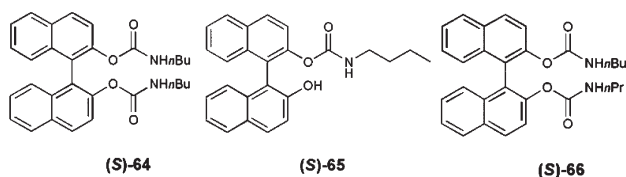


Figura 26. Inibidores atropoisoméricos da esterase pancreática de colesterol

colesterol, sendo observada maior atividade dos estereoisômeros *aS* dos carbamatos **64-66**.

O receptor de glutamato do subtipo AMPA está associado com a transmissão sináptica excitatória rápida no sistema nervoso central. Durante a evolução de condições neurodegenerativas, *e.g.* isquemia cerebral e epilepsia, a hiperativação dos receptores de glutamato, em particular dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e AMPA, tem sido proposta como um dos processos que contribuem para a morte neuronal⁷⁰. Baseado nessa hipótese, Welch *et al.*⁷¹ identificaram um novo padrão estrutural para antagonistas de receptores AMPA, *i.e.* o derivado 3-*aril*-2-(piridil-2-vinil)-quinazolin-4-ona **67** (piriquialona) (Figura 27), que apresentou IC_{50} de 0,50 μ M e foi eleito dentre vários análogos compostos ensaiados na caracterização das relações entre estrutura química e atividade farmacológica. Dentre os derivados preparados da série, o composto **68**, apresentando um átomo de cloro no anel **B**, apresentou-se como uma mistura enantiomérica de atropoisômeros que foram resolvidos e testados. O estereoisômero *aS*(+)-**68** apresentou o melhor perfil de inibição, com IC_{50} de 36 nM, enquanto seu antípoda (*aR*)-(-)-**68** apresentou valor de $IC_{50} > 300$ nM.

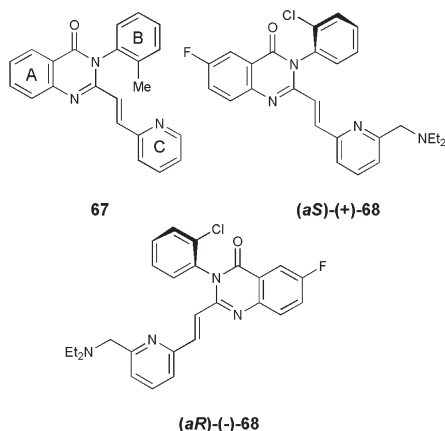


Figura 27. Estrutura da piriquialona **67** e de seus derivados atropoisoméricos (*aS*)(+)-**68** e (*aR*)-(-)-**68**

Outro exemplo de substância bioativa de natureza atropoisomérica diz respeito ao mais conhecido derivado aporfínico, *i.e.* apomorfina **69**, um protótipo de agonista de receptores dopaminérgicos D_2 que vem sendo comumente empregado no tratamento da disfunção erétil⁷² (Figura 28). Em contrapartida, a (*R*)-aporfina **70** mostrou ser muito menos potente que o derivado **69** como agonista dos receptores dopaminérgicos e exibe atividade central predominantemente decorrente da modulação de receptores serotoninérgicos. A introdução de um substituinte fenila em C-11 da (*R*)-aporfina **70**, produz o derivado atropoisomérico **71**, que apresenta elevada afinidade por receptores serotoninérgicos do subtipo 5-HT_{1A}⁷³.

A afinidade razoável do derivado **71** para receptores 5-HT₇, indicou a possibilidade de se gerar novos ligantes deste receptor, potentes e seletivos, através da modificação molecular da estrutura química do protótipo, variando-se o padrão de substituição no anel fenila

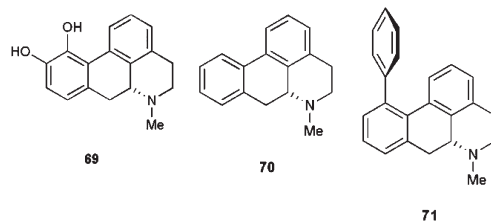


Figura 28. Estruturas químicas da (*R*)-apomorfina **69**, (*R*)-aporfina **70** e do derivado fenilado **71**

ligado em C-11⁷⁴. Trabalhos anteriores indicaram que a introdução de um grupo fenila em C-11 favorece a interação de (*R*)-aporfina funcionalizadas com ambos os receptores serotoninérgicos dos subtipos 5-HT_{1A} e 5-HT₇⁷⁵. O perfil destes derivados pode, entretanto, ser modificado pela introdução, simétrica ou não simétrica, de substituintes nas posições *orto* da fenila ligada em C-11 no esqueleto aporfínico. A afinidade dos derivados simetricamente substituídos pelos receptores D_{2A} , 5-HT_{1A} e 5-HT₇ foi diminuída com exceção do derivado dimetoxi **72a**, que mostrou ser o análogo mais seletivo e potente⁷⁴ para o receptor 5-HT₇ (Figura 29). Por outro lado, a presença não simétrica de substituintes nas posições *orto* produz compostos com maior seletividade para o receptor 5-HT₇, *e.g.* o atropoisômero **72b** (Figura 29), substituído com os grupos ciano e metila, que foi caracterizado com um ligante potente e seletivo de receptores 5-HT₇, apresentando K_i igual a 3,79 nM⁷⁴. Comparativamente, o antípoda atropoisomérico **72c** (Figura 29) apresentou a mesma seletividade para receptores 5-HT₇, mas cinco vezes menos potência que **72b**, que foi, por estas razões, caracterizado como o mais promissor antagonista de receptor 5-HT₇ da série investigada⁷⁴.

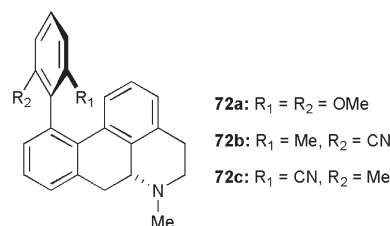
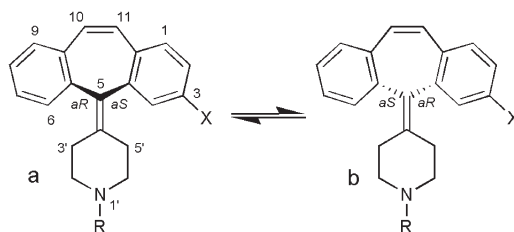


Figura 29. Compostos bioativos **72**, derivados da (*R*)-aporfina funcionalizada

Um outro tipo interessante de atropoisomerismo foi relatado por Randall *et al.*⁷⁶, durante o estudo da influência da configuração absoluta no reconhecimento molecular dos atropoisômeros dos derivados de ciproptadina **73-81** (Figura 30). Estes compostos têm atividade neuroléptica que envolve uma ação multireceptora, através da modulação de bioreceptores α -adrenérgico, dopaminérgico e



- | | |
|--|---|
| 73: R = Me, X = CN | 78: R = Me, X = I |
| 74: R = Me, X = SCF ₃ | 79: R = CH ₂ -e-C ₃ H ₇ , X = I |
| 75: R = CH ₂ -e-C ₃ H ₇ , X = SCF ₃ | 80: R = Me, X = SO ₂ CF ₃ |
| 76: R = Me, X = OMe | 81: R = Me, X = H |
| 77: R = Me, X = Br | |

Figura 30. Equilíbrio atropoisomérico dos derivados ciproptadínicos **73-81**

colinérgico centrais. Neste contexto, foi verificado que a ligação dos análogos da ciproptadina **73-81** com estes diferentes receptores é estereoespecífica. Os sítios de ligação dos receptores α -adrenérgicos e dopaminérgicos são estereoespecíficos para os derivados que apresentam a configuração absoluta *aRaS* (**b**), enquanto que a ligação dos antagonistas colinérgicos muscarínicos mostra uma preferência pela configuração absoluta oposta, i.e., *aSaR* (**a**)⁷⁶.

Os derivados 1,4-benzodiazepínicos pertencem a uma importante classe terapêutica de fármacos com atividade ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular⁷⁷. De maneira semelhante aos derivados ciproptadínicos, as 1,4-benzodiazepinas também apresentam atropoisomerismo, conforme relato de Gilman *et al.*⁷⁸, que descreveram as duas possíveis conformações do diazepam **82** e, por inferência, de outros análogos apresentado o mesmo esqueleto heterocíclico. Ensaios biológicos com os pares enantioméricos de derivados 1,4-benzodiazepínicos, *e.g.* diazepam **82**, indicaram que a configuração **82a** é aquela reconhecida molecularmente pelos receptores benzodiazepínicos (Figura 31). Esta observação foi confirmada após a separação dos atropoisômeros através do emprego de metodologia de resolução de compostos 1,4-benzodiazepínicos, desenvolvida também por Gilman *et al.*⁷⁹. Neste âmbito, com o intuito de restringir a conformação do anel heterocíclico de sete membros dos derivados 1,4-benzodiazepínicos, um grupamento *tert*-butila foi adicionado em N1, elevando a barreira de racemização evidenciada para o diazepam **82**, *i.e.* 17,6 kcal/mol, para 45 kcal/mol no derivado **83** e contribuindo para prevenir a inversão do grupo metileno (Figura 31). Nestas condições, após a síntese e resolução dos enantiômeros **83a** e **83b**, foi possível caracterizar a maior afinidade do derivado **83a** pelo receptor benzodiazepínico alvo⁷⁸.

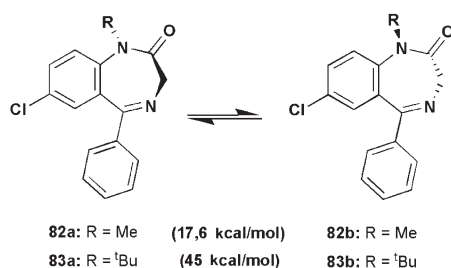


Figura 31. Interconversão de atropoisômeros 1,4-benzodiazepínicos **82** e **83**

Um exemplo muito interessante do uso de atropoisomerismo foi observado no desenvolvimento de inibidores enzimáticos através da estratégia de elaboração de estruturas miméticas do estado de transição, ou seja, estruturas análogas ao estado de transição de processos enzimáticos, onde as distribuições de carga bem como as relações geométricas dos grupos funcionais são fundamentais para o potencial inibitório⁸⁰. Aqui pode ser citado o trabalho de Reymond *et al.*⁸¹, onde foram desenvolvidas estruturas miméticas do estado de transição **84**, referente à transferência de hidreto de 1,4-diidroquinolinas à acetona (Figura 32). O estado de transição da reação foi mimetizado pelos N-óxidos **85-87**, sendo o atropoisomerismo utilizado para promover o ângulo diedro C2-C1-CH₂-N próximo de 90°, ideal para a interação com o sítio ativo da enzima álcool desidrogenase⁸¹.

Receptores do tipo NK (1, 2 ou 3) participam do reconhecimento de taquicinas endógenas, *e.g.* substância P, neurocinina A e neurocinina B, e estão envolvidos na gênese de diversas patologias, como asma, êmese, ansiedade, depressão e dor⁸². Em trabalho de Albert *et al.*^{83,84}, o fenômeno do atropoisomerismo foi explorado na construção de antagonistas seletivos de receptores NK₁ apresentando um novo padrão estrutural, *e.g.* o derivado naftilamida **88** (Figura 33). Em seguida, o arcabouço estrutural deste ligante de

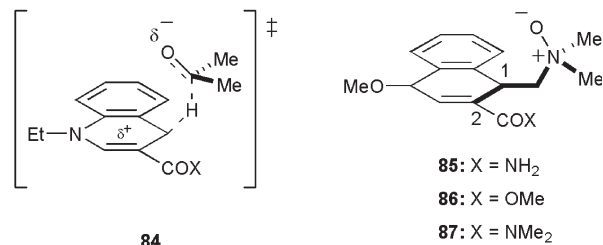


Figura 32. N-óxidos **85-87** análogos do estado de transição da transferência de hidreto de 1,4-diidroquinolinas à acetona **84**

receptores NK₁ foi usado no planejamento de análogos nafto[2,1-*b*][1,4]oxazocina conformacionalmente restritos **89-92**, desenhados molecularmente através da anelação do nitrogênio peptídico com a posição orto à carbonila ligada ao anel naftil⁸³ (Figura 33). Neste estudo, foi possível verificar que a distribuição atropoisomérica é influenciada pela adição de um grupo metila em diferentes posições do anel heterocíclico de 8 membros gerado, produzindo em consequência diferentes capacidades de antagonizar os bioreceptores alvo. Neste caso, o derivado mais potente em modelos *in vivo*, capaz de avaliar a ação central, foi a azocina **91**⁸³ (Figura 33). Posteriormente, a modulação da atividade dos compostos desta série pôde ser incrementada por alterações na cadeia lateral, que resultaram na identificação do composto **93** que, além de ser melhor antagonista de receptores NK₁, apresentou excelente potência e longa duração da ação em modelos *in vivo*⁸³.

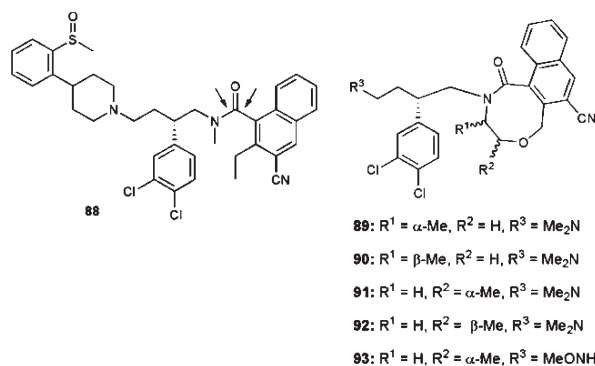


Figura 33. Padrão estrutural de antagonista seletivo para receptores NK₁ atropoisomérico **88** e seus análogos cíclicos **89-93**

Em outro trabalho relacionado com o desenvolvimento de antagonistas de receptores NK₁, Ishichi *et al.*⁸⁵ demonstraram que a atividade antagonista de derivados N-benzilcarboxamida **94** está relacionada com estereoquímica *aR* dos atropoisômeros estudados (Figura 34). Este perfil de bioatividade estereosseletiva é decorrente da importância das interações de empilhamento π entre os grupos fenila, produzindo o arranjo estrutural representado pela conformação **95**, a qual é importante para o reconhecimento molecular pelo receptor NK₁. Adicionalmente, a variação dos substituintes R¹ e R² ligados ao anel piridínico, gerando os derivados **96-101**, corroborou a evidência da importância da relação espacial entre os grupos arila, uma vez que os derivados **100** e **101**, que apresentam a geometria adequada devido às repulsões estereoeletrônicas entre a fenila e o grupamento metila em R₁ (Figura 34), apresentaram a maior afinidade como antagonistas de receptores NK₁⁸⁵.

CONCLUSÕES

O atropoisomerismo é um fenômeno estrutural comumente pre-

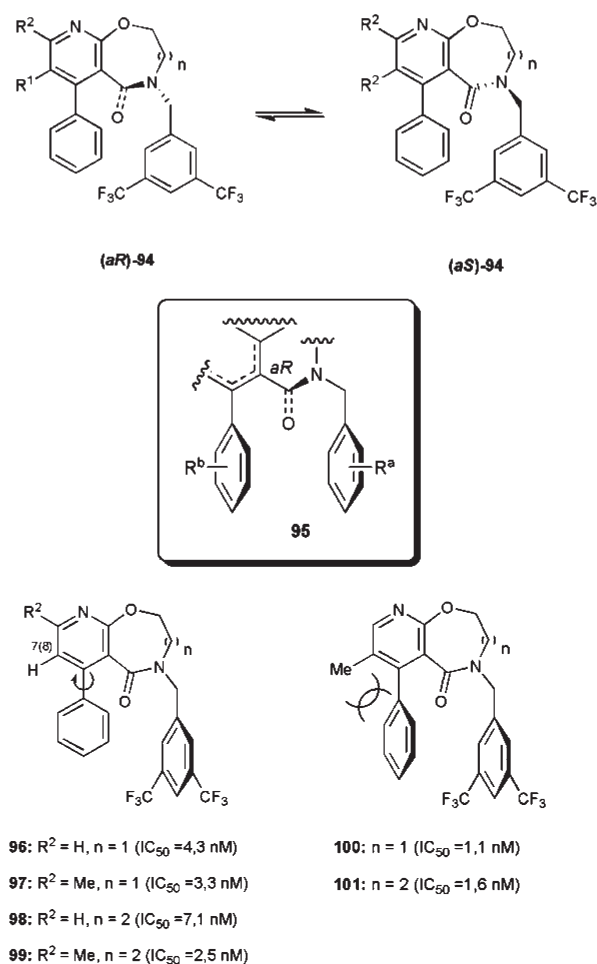


Figura 34. Geometria farmacofórica necessária para reconhecimento dos antagonistas 94-101 pelos receptores NK₁

sente nos mais diferentes padrões estruturais sintéticos ou naturais, capaz de influenciar o perfil de reconhecimento molecular de um determinado ligante pelo seu receptor-alvo, produzindo como consequência importantes diferenças no perfil de bioatividade de um protótipo ou fármaco. A bio-estereosseletividade, evidenciada para compostos apresentando esta propriedade estrutural, reforça a importância de se caracterizar a quiralidade axial em substâncias bioativas como uma etapa essencial à diferenciação dos perfis de enantiômeros individuais no que se refere aos parâmetros segurança, eficácia, absorção, distribuição, metabolismo e excreção, a qual tem sido fortemente recomendada em estudos clínicos com racematos de um candidato a fármaco. Outrossim, a possibilidade de manipulação da estabilidade dos atropisômeros pode ser utilizada como uma poderosa ferramenta na preparação de novos ligantes quirais eficazes e seletivos, empregando metodologias de menor custo e complexidade.

AGRADECIMENTOS

Ao PRONEX, FAPERJ, CAPES, CNPq e FUJB pelo apoio financeiro e bolsas concedidas.

REFERÊNCIAS

1. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons: New York, 1994, p. 1142.
2. Oki, M.; *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 1.

3. Christie, G. H.; Kenner, J. H.; *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614.
4. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N.; *Em ref. 1*, p. 1119.
5. Lloyd-Williams, P.; Giralt, E.; *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145.
6. Bringmann, G.; Menche, D.; Muhlbacher, J.; Reichert, M.; Saito, n.; Pfeiffer, S. S.; Lipshutz, B. H.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2833.
7. Boger, D. L.; Loiseleur, O.; Castle, S. L.; Beresis, R. T.; Wu, J. H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3199.
8. Stanforth, A. P.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
9. Clayden, J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 949.
10. Jabin, I.; Monnier-Benoit, N.; Le Gac, S.; Netchitaïlo, P.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 611.
11. Lomas, J. S.; Dubois, J.-E.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3033.
12. Clayden, J.; Westlund, N.; Frampton, C. S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1379.
13. Slany, M.; Stang, P. J.; *Synthesis* **1996**, 1019.
14. Clayden, J.; Kubinski, P. M.; Sammiceli, F.; Helliwell, M.; Diorazio, L.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4387.
15. Spasojevic, I.; Menzeleev, R.; White, P. S.; Fridovich, I.; *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 5874.
16. Boucekara, M.; Djaffri, A.; Vanthuyn, N.; Roussel, C.; *Arkivoc* **2002**, *10*, 72.
17. Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6832.
18. Meyer, W. L.; Meyer, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2170.
19. Wolf, C.; Gherbremariam, B. T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1153.
20. Laleu, B.; Herse, C.; Laursen, B. W.; Bernardinelli, G.; Lacour, J.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6304.
21. Monteiro, A. L.; Davis, W. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 83.
22. Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Díaz, J.; Jiménez, J. L.; López, I.; Palácios, J. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2805.
23. Colebrook, L. D.; Giles, H. G.; *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 3431.
24. Mannschreck, A.; Koller, H.; Stulher, G.; Davies, M. A.; Traber, J.; *Eur. J. Med. Chem.* **1984**, *19*, 381.
25. Crabbé, P.; *Actividad optica, dispersion rotatoria optica y dicroísmo circular en química organica*, The general secretariat of the Organization of American States: Washington, 1974.
26. Greenfield, N. J.; *Anal. Biochem.* **1996**, *235*, 1.
27. Greenfield, N. J.; *Trends Anal. Chem.* **1999**, *18*, 236.
28. Bracher, F.; Eisenreich, W. J.; Mühlbacher, J.; Dreyer, M.; Bringmann, G.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8602.
29. Cristau, P.; Martin, M.-T.; Dau, M.-E. T. H.; Vors, J.-P.; Zhu, J.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3183.
30. Ceccacci, F.; Diociaiuti, M.; Galantini, L.; Mancini, G.; Mencarelli, P.; Scipioni, A.; Villani, C.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1565.
31. Au-Yeung, T. T.-L.; Chan, A. S. C.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2151.
32. Brunel, J. M.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.
33. Park, H.; Kumareswaran, R.; RajanBabu, T. V.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6352.
34. Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801.
35. Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Gillet, J.-P.; Genêt, J.-P.; *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 128.
36. Temba, E. S. C.; Oliveira, I. M. F.; Donnici, C. L.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 112.
37. Correa Jr, I. R.; Pilli, R. A.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 531.
38. Godfrey, C. R. A.; Simpkins, N. S.; Walker, M. D.; *Synlett* **2000**, 388.
39. Arisawa, M.; Kaneko, H.; Nishida, A.; Yamaguchi, K.; Nakagawa, M.; *Synlett* **2000**, 841.
40. Arisawa, M.; Kaneko, H.; Nishida, A.; Nakagawa, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 959.
41. Liu, J.-S.; Li, L.; *Phytochemistry* **1995**, *38*, 241.
42. Kuehne, M. E.; Matson, P. A.; Bormann, W. G.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 513.
43. Kuehne, M. E.; Cowen, S. D.; Xu, F.; Borman, L. S.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5303.
44. Lessard, I. A. D.; Pratt, S. D.; McCafferty, D. G.; Bussiere, D. E.; Hutchins, C.; Wanner, B. L.; Katz, L.; Walsh, C. T.; *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 489.
45. Ma, N.; Jia, Y.; Liu, Z.; Gonzalez-Zamora, E.; Bois-Choussy, M.; Malabarba, A.; Brunati, C.; Zhu, J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 743.
46. Coutinho, E. M.; *Contraceptions* **2002**, *65*, 259.
47. Dodou, K.; Anderson, R. J.; Lough, W. J.; Small, D. A. P.; Shelley, M. D.; Groundwater, P. W.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4228.
48. Shelley, M. D.; Hartley, L.; Fish, R. G.; Groundwater, P.; Morgan, J. J. G.; Mort, D.; Mason, M.; Evans, A.; *Cancer Lett.* **1999**, *135*, 171.
49. Rodriguez-Landa, J. F.; Contreras, C. M.; *Phytomedicine* **2003**, *10*, 688.
50. Wirz, A.; Simmen, U.; Heilmann, J.; Çalis, I.; Meier, B.; Sticher, O.; *Phytochemistry* **2000**, *55*, 941.
51. <http://www.phc.vcu.edu/Feature/oldfeature/colchicine/colchicine.html>, acessada em Julho 2005.
52. Cavazza, M.; Zandomenighi, M.; Pietra, F.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9129.
53. Yeh, H. J. C.; Chrzanowska, M.; Bossi, A.; *FEBS Lett.* **1988**, *229*, 82.
54. Cichewicz, R. H.; Clifford, L. J.; Lassen, P. R.; Cao, X.; Freedman, T. B.; Nafie, L. A.; Deschamps, J. D.; Kenyon, V. A.; Flanary, J. R.; Holman, T. R.; Crews, P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5600.

55. Tulinsky, J.; Mizsak, S. A.; Watt, W.; Dolak, L. A.; Judge, T.; Gammill, R. B.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2017.
56. Bringmann, G.; Menche, D.; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615.
57. Bringmann, G.; Pfeiter, R.-M.; Schreiber, P.; Hartner, K.; Kocher, N.; Brun, R.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Breuning, M.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6335.
58. Yanagisawa, M.; Kurihara, H.; Kimura, S.; Tomobe, Y.; Kobayashi, M.; Mitsui, Y.; Yazaki, Y.; Goto, K.; Masaki, T.; *Nature* **1988**, *332*, 411.
59. Ishizuka, N.; Matsumura, K.-I.; Sakai, K.; Fujimoto, M.; Mihara, S.-I.; Yamamori, T.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2041.
60. Ishizuka, N.; Matsumura, K.-I.; Sakai, K.; Kikuchi, J.; Nakai, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3965.
61. Murugesan, N.; Gu, Z.; Spengel, S.; Young, M.; Chen, P.; Mathur, A.; Leith, L.; Hermsmeier, M.; Liu, E. C.-K.; Zhang, R.; Bird, E.; Waldron, T.; Marino, A.; Koplowitz, H. W. G.; Chong, S.; Morrison, R. A.; Webb, M. L.; Moreland, S.; Trippodo, N.; Barrish, J. C.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 125.
62. Shi, Y.; Huang, M.; Macor, J. E.; Hughes, D. E.; *J. Chromatogr. A* **2005**, *1078*, 67.
63. Millar, B. P.; Lu, Z.-J.; Pawson, A. J.; Flanagan, C. A.; Morgan, K.; Maudsley, S. R.; *Endocr. Rev.* **2004**, *25*, 235.
64. Tucci, F. C.; Zhu, Y.-F.; Struthers, R. S.; Guo, Z.; Gross, T. D.; Rowbottom, M. W.; Acevedo, O.; Gao, Y.; Saunders, J.; Xie, Q.; Reinhart, G. J.; Liu, X.-J.; Ling, N.; Bonneville, A. K. L.; Chen, T.; Bozigian, H.; Chen, C.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1169.
65. Guo, Z.; Chen, Y.; Huang, C. Q.; Gross, T. D.; Pontillo, J.; Rowbottom, M. W.; Saunders, J.; Struthers, S.; Tucci, F. C.; Xie, Q.; Wade, W.; Zhu, Y.; Wu, D.; Chen, C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2519.
66. Bhat, S. G.; Brockman, H. L.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, *109*, 486.
67. Lin, G.; Liu, S. H.; Chen, S. J.; Wu, F. C.; Sun, H. L.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6057.
68. Lin, G.; Chen, S. J.; Sun, H. L. J.; *Chin. Chem. Soc.* **1994**, *41*, 459.
69. Lin, G.; Liu, S. H.; Tsai, Y. C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 43.
70. Lees, G. J.; *CNS Drugs* **1996**, *5*, 51.
71. Welch, W. M.; Ewing, F. E.; Huang, J.; Menniti, F. S.; Pagnozzi, M. J.; Kelly, K.; Seymour, P. A.; Guanowsky, V.; Guhan, S.; Guinn, M. R.; Critchett, D.; Lazzaro, J.; Ganong, A. H.; De Vries, K. M.; Staigers, T. L.; Chenard, B. L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 177.
72. Neves, G.; Rates, S. M. K.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Quím. Nova* **2004**, *27*, 949.
73. Hedberg, M. H.; Linnanen, T.; Jansen, J. M.; Nordvall, G.; Hjorth, S.; Unelius, L.; Johansson, A. M.; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3503.
74. Linnanen, T.; Brisander, M.; Unelius, L.; Rosqvist, S.; Nordvall, G.; Hacksell, U.; Johansson, A. M.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1337.
75. Hedberg, M. H.; Linnanen, T.; Jansen, J. M.; Nordvall, G.; Hjorth, S.; Unelius, L.; Johansson, A. M.; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3503.
76. Randall, W. C.; Anderson, P. S.; Cresson, E. L.; Hunt, C. A.; Lyon, T. F.; Rittle, K. E.; Remy, D. C.; *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1222.
77. Sternbach, L. H.; *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1.
78. Gilman, N. W.; Rosen, P.; Earley, J. V.; Cook, C. M.; Todaro, L. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3969.
79. Gilman, N. W.; Rosen, P.; Earley, J. V.; Cook, C. M.; Blount, J. F.; Todaro, L. J.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3285.
80. Schramm, V. L.; *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 13.
81. Ritzeler, O.; Parel, S.; Therrien, B.; Bense, N.; Reymond, J.-L.; Schenk, K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1365.
82. Rizzo, C. A.; Anthes, J. C.; Corboz, M. R.; Chapman, R. W.; Shih, N. Y.; Reichard, G. A.; Ng, K. J.; Hey, J. A.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 1410.
83. Albert, J. S.; Ohnmacht, C.; Bernstein, P. R.; Rumsey, W. L.; Aharony, D.; Masek, B. B.; Dembofsky, B. T.; Koether, G. M.; Potts, W.; Evenden, J. L.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4337.
84. Ohnmacht, C. J.; Albert, J. S.; Bernstein, P. R.; Rumsey, W. L.; Masek, B. B.; Dembofsky, B. T.; Koether, G. M.; Andisik, D. W.; Aharony, D.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2653.
85. Ishichi, Y.; Ikeura, Y.; Natsugari, H.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4481.