

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Instituto de Ciências Exatas**  
**Departamento de Química**

Gabriele de Azevedo Cardoso

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE  
DERIVADOS TRIAZÓLICOS DE CANABINOIDES INDÓLICOS**

Belo Horizonte  
2023

UFMG/ICEX/DQ. 1.575

T.719

Gabriele de Azevedo Cardoso

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE DERIVADOS  
TRIAZÓLICOS DE CANABINOIDES INDÓLICOS**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química.

**Orientadora:** Rosemeire Brondi Alves

**Coorientadora:** Rossimiriam Pereira de Freitas

Belo Horizonte

2023

Ficha Catalográfica

C268s Cardoso, Gabriele de Azevedo.  
2023 Síntese e avaliação da atividade citotóxica de derivados triazólicos de canabinoides  
indólicos [manuscrito] / Gabriele de Azevedo Cardoso. 2023.  
T 286 f. : il., gráfs., tabs.

Orientadora: Rosemeire Brondi Alves.  
Coorientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.

Bibliografia: f. 139-153.  
Apêndices: f. 154-286.

1. Química orgânica – Teses. 2. Maconha – Teses. 3. Triazóis – Teses. 4. Agentes antineoplásicos – Teses. 5. Mamas – Câncer – Teses. 6. Produtos naturais – Teses. 7. Testes biológicos – Teses. 8. Farmacocinética – Teses. 9. Alquilação – Teses. 10. Ressonância magnética nuclear – Teses. I. Alves, Rosemeire Brondi, Orientadora. II. Freitas, Rossimiriam Pereira de, Coorientadora. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**"Síntese e Avaliação da Atividade Citotóxica de Derivados Triazólicos de Canabinoides Indólicos"****Gabriele de Azevedo Cardoso**

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Rosemeire Brondi Alves - Orientadora  
UFMGProf. Laurent Frédéric Gil  
UFOPProfa. Adriana Akemi Okuma  
CEFET-MGProfa. Amanda Silva de Miranda  
UFMGProf. Ângelo de Fátima  
UFMG

Belo Horizonte, 01 de novembro de 2023.

Documento assinado eletronicamente por **Amanda Silva de Miranda, Professora do Magistério Superior**, em 01/11/2023, às 17:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).Documento assinado eletronicamente por **Angelo de Fatima, Professor do Magistério Superior**, em 01/11/2023, às 17:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).Documento assinado eletronicamente por **LAURENT FREDERIC GIL, Usuário Externo**, em 01/11/2023, às 17:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).Documento assinado eletronicamente por **Rosemeire Brondi Alves, Professora do Magistério Superior**, em 01/11/2023, às 17:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).Documento assinado eletronicamente por **Adriana Akemi Okuma, Usuário Externo**, em 01/11/2023, às 20:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2761008** e o código CRC **056EEC60**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pelas bênçãos recebidas e pela realização desse trabalho. Aos meus pais Jovino e Geysa, que sempre me incentivaram a seguir com minha formação acadêmica e celebraram comigo cada uma das conquistas até aqui alcançadas, além de me darem apoio nos momentos de frustração. Me ensinaram a ter fé, caráter, ética, honestidade e princípios que carrego comigo todos os dias. À minha esposa Paula, por dividir comigo as alegrias e dificuldades ao longo desse caminho, sempre me incentivando, me ajudando a crescer e sendo meu porto seguro.

À minha família: Juninho, Biel, Tiago, Vó, Aninha, Rose, Larysse, Lúcia, Dani, Ricardo e Theo pelos momentos de descontração e alegria que me trouxeram energia positiva e ânimo sempre.

Às minhas orientadoras Profa. Dra. Rosemeire Brondi e Profa. Dra. Rossimiriam Pereira, pela orientação e os ensinamentos passados.

Aos amigos e colegas da Pós-graduação Fernanda, Ruth, Natália, Lucas, Talita, Wallace, Carol, Dionathas, Karen, Júnior e Ana Luiza pela companhia todos os dias, pelas dificuldades e superações enfrentadas juntas e pelas conversas científicas ou não, que foram sempre proveitosas.

À Professora Dra. Heveline Silva, pela orientação e realização do estudo citotóxico, com quem tive a oportunidade de aprender muito e explorar novos horizontes científicos.

À Profa. Dra. Adriana Akemi, amiga e colaboradora e ao perito criminal federal André Cavalcante, que participaram da elaboração desse projeto de pesquisa.

Aos professores do Departamento de Química da UFMG que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação acadêmica.

À CAPES, CNPq e FAPEMIG pelo apoio financeiro

## RESUMO

Os compostos canabinoides correspondem a um grupo de substâncias, naturais ou sintéticas, capazes de interagir com os receptores endógenos do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2) e desencadear uma resposta. As estruturas químicas desses compostos são bastante diversas, podendo ser derivados do dibenzopirano, indólicos e ésteres. O presente trabalho teve como objetivo explorar o potencial terapêutico dos compostos canabinoides para tratamento de câncer de mama. Nesse sentido foram sintetizados 22 novos derivados de canabinoides indólicos e núcleos 1,2,3-triazólicos, com rendimentos superiores a 69%. Para isso foi empregada a cicloadição 1,3-dipolar entre alcinos terminais ligados a um núcleo canabinomimético e azidas orgânicas. Esses compostos foram avaliados *in vitro* quanto à sua atividade antiproliferativa frente a células tumorais mamárias das linhagens MCF7 e MDA-MB-231, e frente à linhagem de células epiteliais de mama MCF10A, para avaliação da seletividade. Os compostos foram divididos em dois grupos principais, tendo o núcleo estrutural canabinomimético comum 1-alkil-3-(1-naftoil)indol ou 3-indoil-1-naftilmetanos. Dentro de cada grupo variaram-se as substituições do anel 1,2,3-triazólico na posição *N*-1 em: grupos benzílicos *p*-substituídos com grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica, e grupo propila. 12 compostos apresentaram atividade citotóxica ( $IC_{50} < 100 \mu M$ ). O derivado **69j** foi o composto mais ativo com  $IC_{50}$  de 2,8  $\mu M$  e 4,4  $\mu M$  contra as linhagens de células MCF7 e MDA-MB-231, respectivamente, e exibindo citotoxicidade 3 vezes menor em relação à linhagem celular MCF10A. O melhor resultado, que combinou atividade citotóxica e seletividade, foi observado para o derivado **69a**, que apresentou alta citotoxicidade contra linhagens de células tumorais (MCF7- $IC_{50} = 8,3 \pm 0,4 \mu M$ ; MDA-MB-231- $IC_{50} = 7,1 \pm 0,1 \mu M$ ) e foi inativo frente à linhagem celular não tumoral (MCF10A) testada. Os derivados **69a** e **69j** foram avaliados em ensaios *in silico* quanto às suas propriedades farmacocinéticas com o programa SwissADME. Os resultados mostraram que esses compostos apresentam boas propriedades segundo os parâmetros ADME previstos. Com isso, esses podem ser considerados promissores para o desenvolvimento de agentes antitumorais.

**Palavras-chave:** Canabinoides indólicos; 1,2,3-triazóis; atividade citotóxica; câncer de mama.

## ABSTRACT

Cannabinoid compounds correspond to a group of substances, natural or synthetic, capable of interacting with type 1 (CB1) and type 2 (CB2) endogenous receptors and triggering a response. The chemical structures of these compounds are quite diverse and can be derived from dibenzopyran, indoles and esters. The present work aimed to explore the therapeutic potential of cannabinoid compounds for the treatment of breast cancer. In this sense, twenty-two new derivatives of indole cannabinoids and 1,2,3-triazole ring were synthesized, with yields greater than 69%. For this purpose, 1,3-dipolar cycloaddition was used between terminal alkynes linked to a cannabinomimetic nucleus and organic azides. These compounds were evaluated *in vitro* for their antiproliferative activity against mammary tumor cells of the MCF7 and MDA-MB-231, and against the MCF10A breast epithelial cell, to evaluate selectivity. The compounds were divided into two main groups, with the common cannabinomimetic structural core being 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indole or 3-indoyl-1-naphthylmethanes. Within each group, the substitutions of the 1,2,3-triazole ring in the *N*-1 position were varied in *p*-substituted benzyl groups with different electronic properties, and propyl group. Twelve compounds showed cytotoxic activity ( $IC_{50} < 100 \mu M$ ). Derivative **69j** was the most active compound with  $IC_{50}$  of 2.8  $\mu M$  and 4.4  $\mu M$  against the MCF7 and MDA-MB-231 cell lines, respectively, and exhibited 3-fold lower cytotoxicity compared to the MCF10A cell line. The best result, which combined cytotoxic activity and selectivity, was observed for derivative **69a**, which showed high cytotoxicity against tumor cell lines (MCF7- $IC_{50} = 8.3 \pm 0.4 \mu M$ ; MDA-MB-231- $IC_{50} = 7.1 \pm 0.1 \mu M$ ) and was not active against the non-tumor cell MCF10A. Derivatives **69a** and **69j** were evaluated *in silico* for their pharmacokinetic properties with the SwissADME program. The results showed that these compounds present good properties according to the predicted ADME parameters, therefore, they can be considered promising for the development of antitumor agents.

**Keywords:** Indole cannabinoids; 1,2,3-triazoles; cytotoxic activity; breast cancer.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Foto da folha de <i>Cannabis sativa</i> . Fonte: <i>Unsplash</i> .....	28
Figura 2: Estruturas químicas dos fitocanabinoides CBD (1), $\Delta^9$ -THC (2) e do endocanabinoide anandamida (AEA) (3) .....	30
Figura 3: Estruturas químicas dos canabinoides comerciais nabilona (4) e pravadolina (5).....	31
Figura 4: Estruturas químicas dos canabinoides (2-AG) (6), HU-211 (7), JWH-015 (8) e $\Delta^9$ -THCP (9) .....	34
Figura 5: Estruturas químicas de alguns compostos canabinoides sintéticos .....	35
Figura 6: Estruturas químicas representativas dos canabinoides sintéticos CP-47,947 (15), HU-210 (16) e WIN-55,212-2 (17).....	37
Figura 7: Estruturas de canabinoides sintéticos da família JWH relatadas na literatura .....	38
Figura 8: Estruturas químicas dos canabinoides sintéticos JWH-133 (24) e WIN-55,212-3 (25).....	40
Figura 9: Estruturas químicas gerais dos anéis 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído (50) e 1,2,4-triazólico 1,3-dissubstituído (51).....	47
Figura 10: Estruturas químicas de compostos triazólicos com atividades biológicas relacionadas. <sup>78-82,86,87</sup> .....	49
Figura 11: Ciclo catalítico proposto por Himo e colaboradores (2005) para a CuAAC <sup>94</sup> .....	51
Figura 12: Ciclo catalítico proposto por Jin e colaboradores (2015) para a reação CuAAC <sup>95</sup> .....	52
Figura 13: Estruturas químicas gerais dos compostos planejados nesse trabalho ...	53
Figura 14: Azidas (71a-i) obtidas nesse trabalho com seus respectivos rendimentos.....	59
Figura 15: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 78a.....	60
Figura 16: Estruturas químicas dos compostos 78b e 78c.....	62
Figura 17: Estruturas químicas dos compostos 67a-c.....	64
Figura 18: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 67a.....	65
Figura 19: Espectro de massas de alta resolução do composto 67a .....	68

Figura 20: Estruturas químicas dos compostos 69a-k com respectivos rendimentos	71
Figura 21: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69b	73
Figura 22: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 69b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	74
Figura 23: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69b (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	75
Figura 24: Mapa de contornos HSQC do composto 69b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	75
Figura 25: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 69c (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	78
Figura 26: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 69d (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	79
Figura 27: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 69e (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	80
Figura 28: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69e (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	80
Figura 29: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69e (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	81
Figura 30: Valores de deslocamento químico do átomo de carbono C-15 para os compostos 69f, 69g, 69h e 69i	82
Figura 31: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 69j (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	83
Figura 32: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 69k (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	84
Figura 33: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 80	87
Figura 34: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 80 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	88
Figura 35: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 80 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	88
Figura 36: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 68a	89
Figura 37: Espectro de massas de alta resolução do composto 68a	93
Figura 38: Estruturas químicas dos compostos 68b e 68c	93
Figura 39: Estruturas químicas dos compostos 70a-k com respectivos rendimentos	96
Figura 40: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70e	97
Figura 41: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70e (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	98
Figura 42: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70e (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	99
Figura 43: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação do espectro DEPT-135 do composto 70e (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	100
Figura 44: Mapa de contornos HSQC do composto 70e (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	100

Figura 45: Figura representativa da distribuição da microplaca de cultura utilizada no teste .....	106
Figura 46: Exemplo de curvas dose-resposta obtidas nos testes de viabilidade celular da linhagem MDA-MB-231 expostas aos compostos por 72 horas.....	107
Figura 47: Resultado comparativo da avaliação de citotoxicidade observada para os compostos 49, 67a, 69a, 69j e CBD (1) .....	110
Figura 48: Diagrama hexagonal obtido com no estudo in sílico com o programa <i>SwissADME</i> para os compostos 69a e 69j.....	116
Figura 49: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 49.....	154
Figura 50: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 67a.....	154
Figura 51: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 67b.....	155
Figura 52: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 67c.....	155
Figura 53: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 68a.....	156
Figura 54: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 68b.....	156
Figura 55: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 68c.....	157
Figura 56: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69a.....	157
Figura 57: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69b.....	158
Figura 58: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69c.....	158
Figura 59: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69d.....	159
Figura 60: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69e.....	159
Figura 61: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69f.....	160
Figura 62: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69g.....	160
Figura 63: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69h.....	161
Figura 64: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69i.....	161
Figura 65: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69j.....	162
Figura 66: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69k.....	162
Figura 67: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70a.....	163
Figura 68: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70b.....	163
Figura 69: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70c.....	164
Figura 70: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70d.....	164
Figura 71: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70e.....	165
Figura 72: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70f.....	165
Figura 73: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70g.....	166

Figura 74: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70h.....	166
Figura 75: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70i.....	167
Figura 76: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70j.....	167
Figura 77: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70k.....	168
Figura 78: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 78a.....	168
Figura 79: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 78b.....	169
Figura 80: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 78c.....	169
Figura 81: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 80.....	170
Figura 82: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 26 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	208
Figura 83: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 26 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	208
Figura 84: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 49 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	209
Figura 85: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 49 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	209
Figura 86: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 49 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	210
Figura 87: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 67a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	210
Figura 88: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 67a (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	211
Figura 89: (a) Ampliação espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 67a (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	211
Figura 90: Mapa de contornos COSY do composto 67a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	212
Figura 91: Ampliação do mapa de contornos COSY do composto 67a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	212
Figura 92: Mapa de contornos HSQC do composto 67a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	213
Figura 93: Ampliação do mapa de contornos HSQC do composto 67a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	213
Figura 94: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 67b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	214
Figura 95: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 67b (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	214
Figura 96: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 67b (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	215
Figura 97: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 67c (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	215

Figura 98: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 67c (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	216
Figura 99: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 67c (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	216
Figura 100: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 68a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	217
Figura 101: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 68a (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	217
Figura 102: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 68a (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	218
Figura 103: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 68b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	218
Figura 104: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 68b (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	219
Figura 105: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 68b (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	219
Figura 106: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 68c (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	220
Figura 107: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 68c (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	220
Figura 108: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 68c (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	221
Figura 109: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 69a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	221
Figura 110: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69a (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	222
Figura 111: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69a (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	222
Figura 112: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 69b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	223
Figura 113: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69b (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	223
Figura 114: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69b (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	224
Figura 115: Mapa de contornos COSY do composto 69b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	224
Figura 116: Ampliação do mapa de contornos COSY do composto 69b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	225
Figura 117: Mapa de contornos HSQC do composto 69b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	225

Figura 118: Ampliação do mapa de contornos HSQC do composto 69b (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	226
Figura 119: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 69c (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	226
Figura 120: (a) Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69c (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	227
Figura 121: (a) Ampliação do espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69c (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	227
Figura 122: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 69d (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	228
Figura 123: (a) Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69d (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	228
Figura 124: (a) Ampliação do espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69d (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	229
Figura 125: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 69e (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	229
Figura 126: (a) Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69e (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	230
Figura 127: (a) Ampliação do espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69e (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	230
Figura 128: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 69f (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	231
Figura 129: (a) Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69f (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	231
Figura 130: (a) Ampliação do espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69f (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	232
Figura 131: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 69g (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	232
Figura 132: (a) Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69g (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	233
Figura 133: (a) Ampliação do espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69g (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	233
Figura 134: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 69h (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	234
Figura 135: (a) Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69h (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	234
Figura 136: (a) Ampliação do espectro de RMN de <sup>13</sup> C e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69h (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	235
Figura 137: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 69i (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	235

Figura 138: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69i (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	236
Figura 139: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69i (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	236
Figura 140: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 69j (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	237
Figura 141: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69j (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	237
Figura 142: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69j (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	238
Figura 143: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 69k (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	238
Figura 144: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 69k (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	239
Figura 145: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69k (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	239
Figura 146: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	240
Figura 147: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70a (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	240
Figura 148: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70a (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	241
Figura 149: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	241
Figura 150: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70b (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	242
Figura 151: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70b (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	242
Figura 152: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70c (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	243
Figura 153: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70c (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	243
Figura 154: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70c (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	244
Figura 155: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70d (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	244
Figura 156: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70d (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	245

Figura 157: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70d (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	245
Figura 158: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70e (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	246
Figura 159: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70e (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	246
Figura 160: Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70e (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	247
Figura 161: Mapa de contornos COSY do composto 70e (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	247
Figura 162: Ampliação do mapa de contornos COSY do composto 70e (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	248
Figura 163: Mapa de contornos HSQC do composto 70e (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	248
Figura 164: Ampliação do mapa de contornos HSQC do composto 70e (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	249
Figura 165: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70f (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	249
Figura 166: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70f (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	250
Figura 167: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70f (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	250
Figura 168: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70g (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	251
Figura 169: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70g (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	251
Figura 170: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70g (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	252
Figura 171: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70h (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	252
Figura 172: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70h (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	253
Figura 173: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70h (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	253
Figura 174: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70i (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	254
Figura 175: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70i (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	254
Figura 176: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70i (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	255

Figura 177: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70j (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	255
Figura 178: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70j (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	256
Figura 179: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70j (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	256
Figura 180: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 70k (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	257
Figura 181: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 70k (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	257
Figura 182: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 70k (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	258
Figura 183: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 77 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	258
Figura 184: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 77 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	259
Figura 185: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 77 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	259
Figura 186: Ampliação do mapa de contornos COSY do composto 77 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	260
Figura 187: Ampliação do mapa de contornos HSQC do composto 77 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	260
Figura 188: Ampliação do mapa de contornos HMBC do composto 77 (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	261
Figura 189: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 78a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	261
Figura 190: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 78a (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	262
Figura 191: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 78b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	262
Figura 192: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 78b (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	263
Figura 193: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 78c (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	263
Figura 194: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 78c (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	264
Figura 195: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 80 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	264
Figura 196: (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) subespectro DEPT-135 do composto 80 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	265

Figura 197: (a) Ampliação do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 80 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	265
Figura 198: Mapa de contornos COSY do composto 80 (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	266
Figura 199: Ampliação do mapa de contornos COSY do composto 80 (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	266
Figura 200: Ampliação do mapa de contornos HSQC do composto 80 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	267
Figura 201: Mapa de contornos HMBC do composto 80 (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	267
Figura 202: Ampliação do mapa de contornos HMBC do composto 80 (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	268
Figura 203: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 71a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	268
Figura 204: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 71b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	269
Figura 205: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 71c (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	269
Figura 206: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 71d (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	270
Figura 207: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 71e (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	270
Figura 208: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 71f (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	271
Figura 209: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 71g (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	271
Figura 210: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 71h (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	272
Figura 211: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 71i (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	272
Figura 212: Espectro de EMAR do composto 67a .....	273
Figura 213: Espectro de EMAR do composto 68a .....	273
Figura 214: Espectro de EMAR do composto 69a .....	274
Figura 215: Espectro de EMAR do composto 69b .....	274
Figura 216: Espectro de EMAR do composto 69c.....	275
Figura 217: Espectro de EMAR do composto 69d .....	275
Figura 218: Espectro de EMAR do composto 69e .....	276
Figura 219: Espectro de EMAR do composto 69f .....	276
Figura 220: Espectro de EMAR do composto 69g .....	277
Figura 221: Espectro de EMAR do composto 69h .....	277
Figura 222: Espectro de EMAR do composto 69i.....	278
Figura 223: Espectro de EMAR do composto 69j.....	278
Figura 224: Espectro de EMAR do composto 69k.....	279
Figura 225: Espectro de EMAR do composto 70a .....	279

Figura 226: Espectro de EMAR do composto 70b .....	280
Figura 227: Espectro de EMAR do composto 70c.....	280
Figura 228: Espectro de EMAR do composto 70d .....	281
Figura 229: Espectro de EMAR do composto 70e .....	281
Figura 230: Espectro de EMAR do composto 70f .....	282
Figura 231: Espectro de EMAR do composto 70g .....	282
Figura 232: Espectro de EMAR do composto 70h .....	283
Figura 233: Espectro de EMAR do composto 70i.....	283
Figura 234: Espectro de EMAR do composto 70j.....	284
Figura 235: Espectro de EMAR do composto 70k.....	284

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Rotas de síntese de aminoalquilindóis descrita por Bell e colaboradores (1991) <sup>62</sup> .....	42
Esquema 2: Rota de síntese para obtenção do WIN-55,212-2 (17). descrita por D'Ambra e colaboradores (1992) <sup>14</sup> .....	43
Esquema 3: 3-Acilação de indóis livres de solvente e alquilação, <i>one-pot</i> , proposta por Lai e colaboradores (2013) <sup>66</sup> .....	46
Esquema 4: Síntese do composto 49, descrita por Xing e colaboradores (2015) <sup>67</sup> ..	46
Esquema 5: Regioisômeros obtidos na cicloadição térmica 1,3 dipolar. ....	50
Esquema 6: Reação de cicloadição catalisada por Cu (CuAAC). ....	50
Esquema 7: Análise retrossintética para obtenção dos derivados de canabinoides sintéticos 1-alquil-3-(1-naftoil)indol e triazóis (69a-k) .....	57
Esquema 8: Rota geral de síntese proposta para obtenção das azidas benzílicas 71a-i .....	58
Esquema 9: Reação de <i>N</i> -alquilação do anel indólico <sup>103</sup> .....	60
Esquema 10: Reação de obtenção do cloreto de naftoila 36 .....	62
Esquema 11: Proposta inicial para a obtenção do composto 49 .....	63
Esquema 12: Reação de acilação de Friedel-Crafts <i>one-pot</i> a partir do ácido naftóico (77).....	64
Esquema 13: Reação utilizada para obtenção dos compostos 69a-i .....	69
Esquema 14: Rota utilizada para obtenção do derivado 69j .....	69
Esquema 15: Reação utilizada para obtenção do composto 69k.....	70
Esquema 16: Análise retrossintética para obtenção dos derivados de canabinoides sintéticos 3-indolil-1-naftilmetano e triazóis .....	85
Esquema 17: Rota utilizada para obtenção do composto 80 .....	86
Esquema 18: Reação para obtenção dos compostos 68a-c .....	89
Esquema 19: Reação utilizada para obtenção dos compostos 70a-i .....	94
Esquema 20: Reação utilizada para obtenção do derivado 70j .....	94
Esquema 21: Reação utilizada para obtenção do composto 70k.....	95
Esquema 22: Esquema representativo da reação de redução metabólica do MTT. <b>105</b>	

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições de reação descritas em de trabalhos publicados de 1994 a 2023 para a síntese de AAI .....	44
Tabela 2: Valores obtidos de $[M+H]^+$ para as substâncias 69a-j com seus erros relativos .....	72
Tabela 3: Valor obtido de $[M-H]^-$ para a substância 69k com seu erro relativo .....	72
Tabela 4: Valores obtidos de $[M+H]^+$ para as substâncias 70a-k com seus erros relativos .....	97
Tabela 5: Citotoxicidade expressa como $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) e índice de seletividade (IS) dos compostos 49, 67a-c e 69a-k obtidos pelo ensaio de MTT com as linhagens celulares MCF7, MDA-MB-231 e MCF10A após 72 h .....	109
Tabela 6: Citotoxicidade expressa como $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) e índice de seletividade (IS) dos compostos 68a-c, 70a-k e 80 obtidos pelo ensaio de MTT com as linhagens celulares MCF7, MDA-MB-231 e MCF10A após 72 h .....	112
Tabela 7: Parâmetros ADME obtidos para os compostos 69a e 69j .....	116
Tabela 8: Azidas sintetizadas neste trabalho .....	121
Tabela 9: Dados referentes aos compostos 78a-c .....	123
Tabela 10: Dados referentes aos compostos 68a-c .....	123
Tabela 11: Dados referentes aos compostos 67a-c e 49 .....	125
Tabela 12: Dados referentes aos compostos 69a-i .....	128
Tabela 13: Dados referentes aos compostos 70a-i .....	130
Tabela 14: Dados referentes aos compostos 69j e 70j .....	133
Tabela 15: Dados referentes aos compostos 69k e 70k .....	135

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ do composto 78a com aqueles relatados por Pretsch e colaboradores (2000) <sup>104</sup> para o indol 26 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	61
Quadro 2: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 78a, 77 e 67a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	66
Quadro 3: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ obtidos para os materiais de partida e o composto 69b (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	76
Quadro 4: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 80 e 68a (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	91
Quadro 5: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ obtidos para os materiais de partida e o composto 70e (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	101
Quadro 6: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 26 e 78a-c	171
Quadro 7: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 26 e 78a-c	172
Quadro 8: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 78a, 77, 67a e 69b	173
Quadro 9: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 78a, 77, 67a e 69b	174
Quadro 10: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 69a, 69c e 69d	176
Quadro 11: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 69a, 69c e 69d	177
Quadro 12: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 69e, 69f e 69g	179
Quadro 13: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 69e, 69f e 69g	180
Quadro 14: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 69h, 69i e 69j	182
Quadro 15: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 69h, 69i e 69j	183

Quadro 16: Dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para o composto 69k .....	185
Quadro 17: Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 69k .....	186
Quadro 18: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 67b, 67c e 49 .....	187
Quadro 19: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 67b, 67c e 49 .....	188
Quadro 20: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 49, 80, 68a e 70e .....	190
Quadro 21: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos ..	191
Quadro 22: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 70a, 70b e 70c.....	193
Quadro 23: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 70a, 70b e 70c.....	194
Quadro 24: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 70d, 70f e 70g .....	196
Quadro 25: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 70d, 70f e 70g .....	197
Quadro 26: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 70h, 70i e 70j.....	199
Quadro 27: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 70h, 70i e 70j.....	200
Quadro 28: Dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para o composto 70k .....	202
Quadro 29: Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para o composto 70k.....	203
Quadro 30: Comparação dos dados de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para os compostos 68b, 68c e 80 .....	205
Quadro 31: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para os compostos 68b, 68c e 80 .....	206

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E UNIDADES

2-AG	2-araquidonilglicerol
2D	Bidimensional
4T1	Linhagem de células de câncer de mama de camundongo
AAI	Aminoalquilindol
AC	Adenilato ciclase
AcOEt	Acetato de etila
ADME	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
AGI	Absorção gastrointestinal passiva
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AscNa	Ascorbato de sódio
ATR	Reflectância total atenuada, do inglês <i>attenuated Total Reflection</i>
cAMP	Adenosina monofosfato cíclica
CB1	Receptor canabinoide do tipo 1
CB2	Receptor canabinoide do tipo 2
CBD	Canabidiol
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDTN	Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear
COSY	Espectroscopia de correlação homonuclear, do inglês <i>homonuclear Correlation spectroscopy</i>
CS	Canabinoide sintético
CuAAC	cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre, do inglês <i>Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition</i>
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Dupleto duplo
DEPT-135	Intensificação sem distorção por transferência de polarização, do inglês <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer 135</i>
dl	Dupleto largo
DMF	<i>N, N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

DOXO	Doxorrubicina
EAE	Aracdonil-etanolamida também conhecida como anandamida
EDTA	ácido etilenodiamino tetra-acético, do inglês <i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
ESI	Ionização por <i>electrospray</i> , do inglês <i>electrospray ionization</i>
FBS	Soro fetal bovino, do inglês <i>fetal bovine serum</i>
FLEX	Flexibilidade
h	Hora
HBA	grupos aceptores de ligação de hidrogênio, do inglês <i>hidrogen bond acceptor</i>
HBD	Grupos doadores de ligação de hidrogênio, do inglês <i>hidrogen bond donnor</i>
HER2	Fator de crescimento epitelial 2, do inglês <i>human epidermal growth factor 2</i>
Hex	Hexano
HIV	Vírus da imunodeficiência humana, do inglês <i>human immunodeficiency virus</i>
HMQC	Correlação Heteronuclear Múltiplo-Quantum, do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>
HSQC	Coerência Heteronuclear de Símples-Quantum, do inglês <i>Heteronuclear Single-Quantum Coherence</i>
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitória, do inglês <i>inhibitory concentration</i>
INSATU	Insaturado
INSOLU	Insolúvel
IS	Índice de seletividade
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
JWH	John William Huffman
K <sub>p</sub>	Constante de permeabilidade da pele
LIPO	Lipofilia
Log P	Logaritmo da razão do coeficiente de partição n-octanol/água

Log S	Logaritmo decimal da solubilidade molar em água
m	Multiplete
M	multiplicidade
MCF10A	Linhagem de células epiteliais de mama
MCF7	Linhagem de células de câncer de mama estrógeno-dependente
MDA-MB-231	Linhagem de células de câncer de mama com fenótipo triplo negativo
MHz	Mega Hertz
min	Minutos
MM	Massa molar
mmol	Milimol
MO	Micro-ondas
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
n.a.	Não se aplica
°C	Graus Celsius
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Coeficiente de partição
PF	Polícia Federal
PI-3-quinase	fosfatidilinositol 3-quinases, do inglês <i>phosphatidylinositol 3-kinases</i>
PL	Projeto de Lei
POLAR	Polaridade
ppm	Partes por milhão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Receptor de estrogênio
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1
RP	Receptor de progesterona
RPMI	Meio de cultura <i>Roswell Park Memorial Institute</i>
s	Simpleto
SA	Acessibilidade sintética
SEC	Sistema endocanabinoides
SIB	<i>Swiss Institute of Bioinformatics</i>
SIZE	Tamanho, do inglês <i>size</i>

sl	Sinal largo
S <sub>N</sub> 1	Substituição nucleofílica unimolecular
S <sub>N</sub> 2	Substituição nucleofílica bimolecular
SRMG	Superintendência Regional de Minas Gerais
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBS	<i>tert</i> -butil-silila ou <i>tert</i> -butil-dimetil-silila
TFAA	Ácido trifluoroacético, do inglês <i>trifluoroacetic acid</i>
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSN <sub>3</sub>	Azida de trimetilsilila
TNBC	Câncer de mama fenótipo triplo negativo, do inglês <i>Triple-negative breast cancer</i>
TPSA	Área de superfície polar topológica, do inglês <i>topological polar surface area</i>
UFG	Universidade Federal de Goiás
Vio	Violações, do inglês <i>violations</i>
$\delta$	Deslocamento químico (ppm)
$\Delta^9$ -THC ou THC	Tetraidrocanabinol
$\Delta^9$ -THCP	$\Delta^9$ -tetraidrocanabiforol
$\nu$	Número de onda

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	28
1.1	CANABINOIDES .....	28
1.1.1	Aspectos gerais.....	28
1.1.2	Sistema endocanabinoide .....	31
1.1.3	Compostos canabinoides .....	32
1.1.4	Potencial antitumoral de compostos canabinoides .....	39
1.1.5	Síntese de canabinoides sintéticos aminoalquilindóis (AAI) .....	41
1.2	TRIAZÓIS.....	47
2	OBJETIVO .....	53
2.1	OBJETIVO GERAL .....	53
2.1.1	Objetivos específicos .....	54
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	56
3.1	ANÁLISE RETROSSINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS 69A-K .....	56
3.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS .....	58
3.2.1	Obtenção das azidas benzílicas 71a-i.....	58
3.2.2	Reação de <i>N</i> -alquilação do anel indólico (26).....	59
3.2.3	Obtenção dos derivados indólicos acilados 49 e 67a-c .....	62
3.2.4	Obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos 69a-k .....	68
3.3	ANÁLISE RETROSSINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS 70A-K .....	84
3.4	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS .....	86
3.4.1	Obtenção do composto 80 .....	86
3.4.2	Obtenção dos derivados 68a-c .....	89
3.4.3	Obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos 70a-k .....	94
3.5	ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA .....	103
3.6	PREDIÇÃO DOS PARÂMETROS FARMACOLÓGICOS ADME .....	113
4	PARTE EXPERIMENTAL .....	118
4.1	MATERIAIS E EQUIPAMENTOS.....	118
4.1.1	Purificação e secagem de solventes e reagentes .....	119

4.2	SÍNTESES .....	120
4.2.1	Síntese das azidas 71(a-i) <sup>100</sup> .....	120
4.2.2	Reação de <i>N</i> -alquilação <sup>102</sup> .....	122
4.2.3	Acilação de Friedel-Crafts para obtenção dos derivados 67(a-c) e 49 (adaptado de Sawada, 2001) <sup>63</sup> .....	124
4.2.4	Reação de redução <sup>36</sup> .....	125
4.2.5	Síntese dos compostos triazólicos 69a-i e 70a-i <sup>110</sup> .....	127
4.2.6	Síntese dos compostos triazólicos 69j e 70j <sup>111</sup> .....	132
4.2.7	Síntese dos compostos triazólicos 69k e 70k <sup>112</sup> .....	134
4.3	ESTUDO CITOTÓXICO E DETERMINAÇÃO DO IC <sub>50</sub> .....	135
4.4	ESTUDO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, FARMACOCINÉTICAS E PREVISÃO ADME .....	136
5	CONCLUSÕES.....	137
	REFERÊNCIAS.....	139
	APÊNDICES 1 – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO .....	154
	APÊNDICES 2 – QUADROS COMPARATIVOS RMN.....	171
	APÊNDICES 3 – ESPECTROS DE RMN .....	208
	APÊNDICES 4 – ESPECTROS DE MASSAS .....	273
	APÊNDICES 5 – PRODUÇÕES CIENTÍFICAS .....	285

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Canabinoides

### 1.1.1 Aspectos gerais

*Cannabis sativa* corresponde ao nome científico do arbusto da família *Moraceae*, de folhas recortadas em segmentos lineares bastante característicos (Figura 1). Nativa do sul da Ásia, essa planta e seus preparos também são conhecidos por nomes populares como *Cannabis*, haxixe, *marijuana* e maconha, como é conhecida no Brasil.<sup>1,2</sup> As plantas do gênero *Cannabis* são historicamente conhecidas tanto pelo seu uso medicinal como recreativo. Essas plantas vêm sendo consumidas há séculos pela humanidade, com os mais diversos fins, como ritualísticos, medicinais, alimentícios, elaboração de fibra têxtil entre outros.<sup>3,4</sup>

Figura 1:Foto da folha de *Cannabis sativa*. Fonte: *Unsplash*



O primeiro relato de uso medicinal de plantas do gênero *Cannabis* data de mais de 2000 anos, quando essas faziam parte do *Pen-Ts'ao Ching*, uma espécie de farmacopeia chinesa. As duas principais espécies utilizadas eram a *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*.<sup>2</sup> No contexto científico a *Cannabis sativa* ganhou destaque em

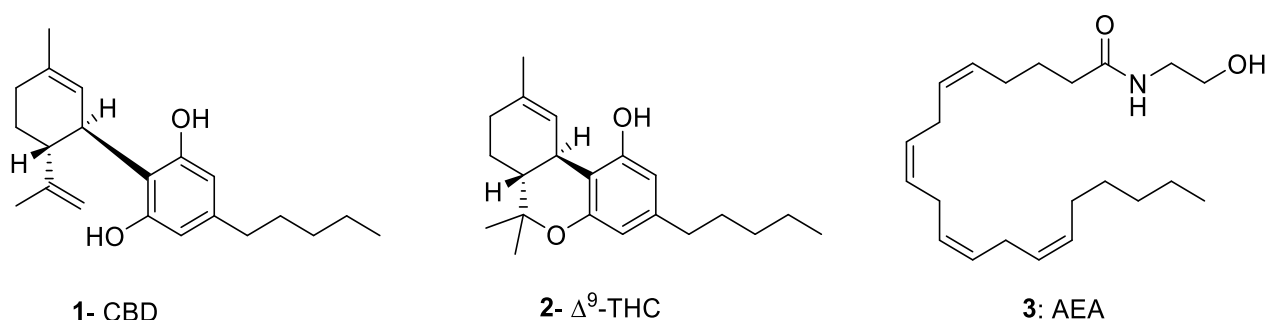
1848 quando foi incluída na farmacopeia britânica, que reconheceu seus efeitos psicotrópicos, mas também suas propriedades analgésica e antiespasmódica.<sup>3,5</sup> Em 1850 a farmacopeia estadunidense também registrou *Cannabis sativa* como planta medicinal, mas a removeu posteriormente, em 1944, por pressões políticas.<sup>6</sup> O Brasil seguiu as recomendações de risco definidas pelas Convenções do Ópio de 1925 e 1932 e determinou a proibição do uso, cultivo, colheita e beneficiamento, com a publicação, em 1938, do decreto-lei nº 891. Em 1976 a Lei Federal nº 6.368 determinou a detenção do indivíduo portador de qualquer quantidade de *Cannabis*. Em 2006 essa lei foi vetada pela lei 11.343 que concedeu certa tolerância em relação à punição legal, de acordo com a quantidade encontrada com o portador, cabendo ao juiz determinar se é considerado uso individual ou tráfico.

O uso medicinal da *Cannabis* para tratamento de pacientes soropositivos para HIV (Vírus da imunodeficiência humana, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*), epilepsia, convulsões, esclerose múltipla e até para alívio dos efeitos colaterais de tratamentos de câncer é permitido em alguns países como Holanda, Bélgica, e em alguns estados americanos.<sup>2,7</sup> No Brasil, o uso da *Cannabis sativa* como planta medicinal foi aprovado na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 156 de 2017, que autorizou o registro de medicamentos à base de canabinoides. Em 2019, com a RDC nº 327, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu autorização sanitária para comercialização, prescrição e fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais. Entretanto, o cultivo desses vegetais ainda não é permitido e a indústria farmacêutica importa a matéria prima. Atualmente são 18 produtos aprovados nessa categoria, sendo oito extratos da planta e 10 do fitofármaco canabidiol. Tramita no congresso nacional o projeto de lei PL 399/15 de 2015 que pretende viabilizar o cultivo de beneficiamento da *Cannabis* por associações, instituições sociais, pessoa jurídica ou empresa. Apesar de decisão favorável em 2021, a interposição de recursos deixou a discussão em aberto.

O termo canabinoides foi utilizado inicialmente para identificar os compostos extraídos de plantas do gênero *Cannabis*, que em geral correspondem a terpenofenóis de 21 átomos de carbono. O canabidiol (CBD) (**1**) e o  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC ou THC) (**2**) – Figura 2 p. 30 – correspondem aos dois principais fitocannabinoides isolados da *Cannabis sativa*. Os primeiros relatos de isolamento e caracterização desses compostos datam de 1963 e 1964, pelos

pesquisadores Mechoulam e Gaoni.<sup>8</sup> Esses fitocanabinoides são responsáveis pelas propriedades farmacológicas associadas à *Cannabis sativa*, sendo o  $\Delta^9$ -THC o composto que apresenta atividade psicoativa.<sup>9</sup> O mecanismo de ação desse composto não foi facilmente elucidado. A hipótese inicial era de não haver um sítio de interação específico para os compostos canabinoides e, sua ação estaria relacionada à interação com a membrana celular, interferindo na sua fluidez. Entretanto, essa proposta não explicava as propriedades farmacológicas desses componentes, o que sugeria a existência de receptores específicos.<sup>5</sup> Diversos estudos buscando compreender o mecanismo de ação dos canabinoides aconteceram ao longo dos anos seguintes e, em 1990, foi clonado um primeiro receptor canabinoide que foi denominado CB1. Posteriormente, um segundo receptor também foi identificado e, por ordem cronológica foi denominado CB2. A partir dessas descobertas, identificou-se a existência de um sistema endógeno associado aos compostos canabinoides: o sistema endocanabinoide (SEC).<sup>10,11</sup> Em 1992 foi identificado um agonista endógeno, a anandamida (AEA) (**3**) (Figura 2), composto produzido pelo organismo humano, capaz de interagir com esses receptores e desencadear uma resposta.<sup>12</sup> Desde então diversos outros compostos capazes de interagir com esses receptores começaram a ser estudados e sintetizados.

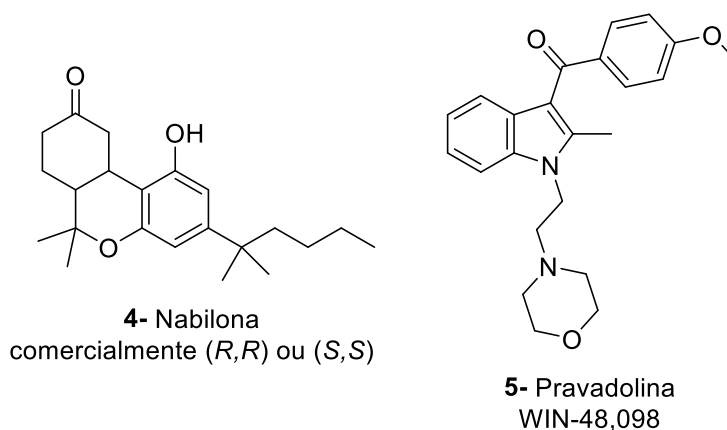
**Figura 2: Estruturas químicas dos fitocanabinoides CBD (1),  $\Delta^9$ -THC (2) e do endocanabinoide anandamida (AEA) (3)**



A aplicação terapêutica de compostos canabinoides ainda é bastante discutida, principalmente, em função dos efeitos psicotrópicos de algumas substâncias pertencentes à essa classe.<sup>2,13</sup> Entretanto, são conhecidas diversas propriedades biológicas associadas a esses compostos, como efeito paliativo para náuseas e vômitos, auxílio no tratamento de distúrbios alimentares, atividade

antitumoral e anti-inflamatória, propriedade neuroprotetora, atividade antioxidante e também analgésica.<sup>3,14,15</sup> Alguns exemplos de aplicações comerciais são a nabilona (**4**) (Figura 3), que corresponde a um composto desenvolvido em laboratório, utilizado desde os anos 80 em pacientes oncológicos para aliviar os sintomas provenientes da quimioterapia, e o dronabinol [(-)- $\Delta^9$ -THC], que corresponde a um medicamento desenvolvido em laboratório e utilizado para prevenir a perda de peso de pacientes soropositivos pra HIV. A pravadolina ou WIN-48,098 (**5**) (Figura 3) utilizada como anti-inflamatório não esteroideal desde os anos 80, teve sua atividade canabinomimética identificada nos anos 90.<sup>14,16-18</sup> Tendo em vista esse panorama, os compostos com atividade farmacológica semelhante à da *Cannabis*, também conhecidos como canabinomiméticos, tem despertado o interesse de pesquisadores para o desenvolvimento de novos compostos bioativos.

**Figura 3: Estruturas químicas dos canabinoides comerciais nabilona (4) e pravadolina (5)**



### 1.1.2 Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é um sistema neuromodulatório que participa de diversos processos biológicos e medeia diversas atividades fisiológicas dos seres humanos. Ele é constituído de dois receptores principais, CB1 e CB2, que fazem parte de um grupo de proteínas transmembranas do sistema G de proteínas.<sup>11</sup> A distribuição tecidual desses receptores indica que o CB1 é mais abundante no sistema nervoso central, mas também está presente no sistema nervoso periférico, enquanto o CB2

encontra-se em maior expressão em células do sistema imunológico.<sup>3,16</sup> Portanto, eles desempenham papéis diferentes no organismo humano. As pesquisas realizadas nas últimas décadas apontam para a definição do sistema endocanabinoide como uma rede de comunicação celular essencial para manutenção de diversas funções biológicas como memória, dor, reprodução, resposta do sistema imunológico, regulação do apetite e do sono, entre outros.<sup>19,20</sup>

Os primeiros indícios da existência de receptores específicos para interação dos compostos canabinoides ocorreu em 1986, com o trabalho de Howlett e colaboradores,<sup>21</sup> que demonstraram a inibição da adenilato ciclase pelo  $\Delta^9$ -THC com atuação de um complexo de proteínas-G.<sup>2</sup> Atualmente é reconhecido que o sistema endocanabinoide é responsável por controlar a homeostase celular.<sup>15</sup> Os receptores canabinoides estão acoplados às proteínas-G, na membrana celular, e são moduladores de adenilato ciclasas (AC) e proteínas quinases. Além disso, o receptor do tipo 1 está acoplado aos canais de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e potássio ( $\text{K}^+$ ) e associado à ativação de fosfolipases C e PI-3-quinases, enquanto os receptores do tipo 2 são responsáveis por desencadear ativação sustentada da biossíntese de ceramida.<sup>3,15</sup> Assim, ao interagir com os receptores endógenos, os compostos canabinoides desencadeiam uma série de reações que podem influenciar a comunicação celular, levando à inibição da enzima adenilato ciclase, e por consequência, à redução da produção de adenosina monofosfato cíclica (cAMP). Os canais de potássio são abertos e os de cálcio fechados, o que interfere diretamente na transmissão de sinais e liberação de neurotransmissores.<sup>2,22</sup> Essas características conferem aos receptores endocanabinoides tamanha importância e interesse científico, uma vez que eles estão relacionados a diversos processos do corpo humano, desde o sistema imune até aspectos neurológicos.

### 1.1.3 Compostos canabinoides

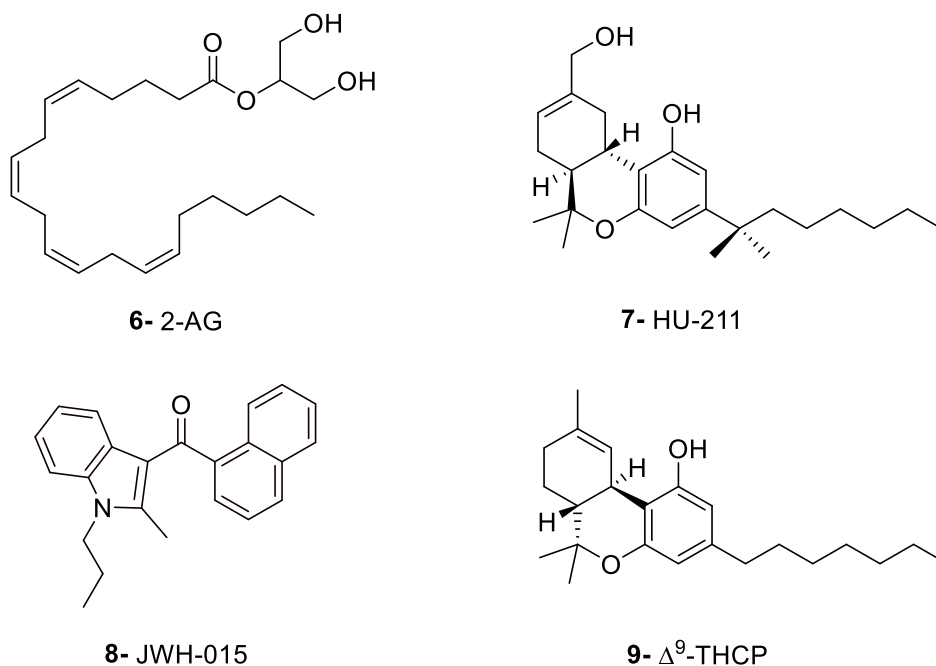
O termo canabinoides, que foi atribuído inicialmente ao grupo de mais de 60 compostos presentes na planta *Cannabis sativa*, atualmente é usado para identificar substâncias naturais ou sintéticas capazes de interagir com os receptores

endógenos CB1 e CB2 presentes no organismo humano, e modular as suas atividades.<sup>19,23</sup> Eles podem ser classificados segundo sua origem como compostos endógenos e exógenos. Os canabinoides endógenos são aqueles produzidos pelo organismo humano e tem como representantes a AEA (**3**) (Figura 2, p. 30) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) (**6**) (Figura 4, p. 34). Os canabinoides exógenos são subdivididos em fitocannabinoides – como é o caso do CBD (**1**) e do  $\Delta^9$ -THC (**2**) (Figura 2, p. 30) – e sintéticos – como é o caso do HU-211 (**7**) e do JWH-015 (**8**) (Figura 4, p. 34).<sup>20</sup>

Os compostos endógenos são ésteres, éteres e amidas derivados de ácidos graxos de cadeia longa e poliinsaturada, produzidos sob demanda, por fosfolipases específicas da membrana celular. A anandamida (**3**) (Figura 2, p. 30) e o 2-araquidonilglicerol (**6**) (Figura 4, p. 34) são os dois principais endocannabinoides conhecidos.<sup>3,15,24</sup>

Os fitocannabinoides são isolados de plantas do gênero *Cannabis* e, em geral, são terpenofenóis bicíclicos (Ex.: CBD (**1**) Figura 2, p.30) ou tricíclicos (Ex.:  $\Delta^9$ -THC (**2**) Figura 2, p.30).<sup>2</sup> A biossíntese desses compostos foi extensamente descrita.<sup>25</sup> Citti e colaboradores (2019)<sup>26</sup> descreveram o isolamento e caracterização do fitocanabinoide  $\Delta^9$ -tetraidrocanabiforol ( $\Delta^9$ -THCP – Figura 4, p. 34) (**9**), um análogo natural do  $\Delta^9$ -THC, também isolado da *Cannabis sativa*. Nos estudos de interação com os receptores CB1 e CB2, o  $\Delta^9$ -THCP apresentou maior valor de  $K_i$  até do que do próprio  $\Delta^9$ -THC, em relação ao receptor do tipo 1. Com isso esse fitocanabinoide passou a ser considerado o composto natural mais ativo.<sup>26</sup>

Figura 4: Estruturas químicas dos canabinoides (2-AG) (6), HU-211 (7), JWH-015 (8) e  $\Delta^9$ -THCP (9)



Os canabinoides sintéticos foram produzidos inicialmente com propósito científico visando potencializar as propriedades terapêuticas e reduzir os efeitos psicotrópicos dos fitocannabinoides. Eles apresentam estruturas diversas e complexas, podendo ser similares aos compostos naturais, como a nabilona (4) (Figura 3, p. 31), o HU-211 (7) (Figura 4) e o CP-55,940 (10) (Figura 5, p. 35), ou não similares como a pravadolina (5) (Figura 3, p. 31) e o JWH-015 (8) (Figura 4).<sup>27</sup>

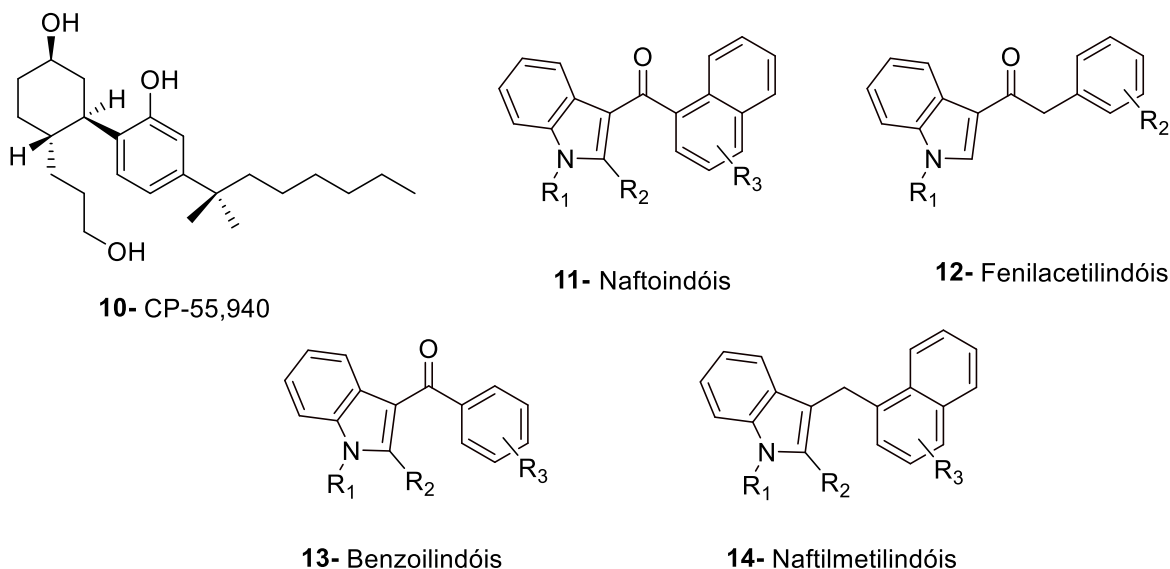
Uma outra forma de classificar os compostos canabinoides é a partir de suas estruturas químicas. Nesse contexto eles são divididos em quatro grupos principais:<sup>28,29</sup>

- canabinoides clássicos: que são os compostos naturais ou sintéticos derivados do dibenzopirano e são estruturalmente semelhantes ao  $\Delta^9$ -THC (2) (Figura 2, p. 30);
- ciclo-hexilfenóis: também podem ser naturais ou sintéticos e caracterizam-se pela presença de dois anéis em sua estrutura, como o CBD (1) (Figura 2, p.30) e o CP-55,940 (10) (Figura 5, p. 35);
- aminoalquilindóis (AAls): que correspondem a derivados indólicos que ainda podem ser subdivididos como naftoindóis (11), fenilacetilindóis (12), benzoilindóis (13), naftilmetilindóis (14) (Figura 5, p. 35);

- endocanabinoides: compostos naturais, em sua maioria derivados do ácido araquidônico, como 2-AG (**6**) (Figura 4, p. 34).

Alguns exemplos desses canabinoides estão representados na Figura 5.

**Figura 5: Estruturas químicas de alguns compostos canabinoides sintéticos**



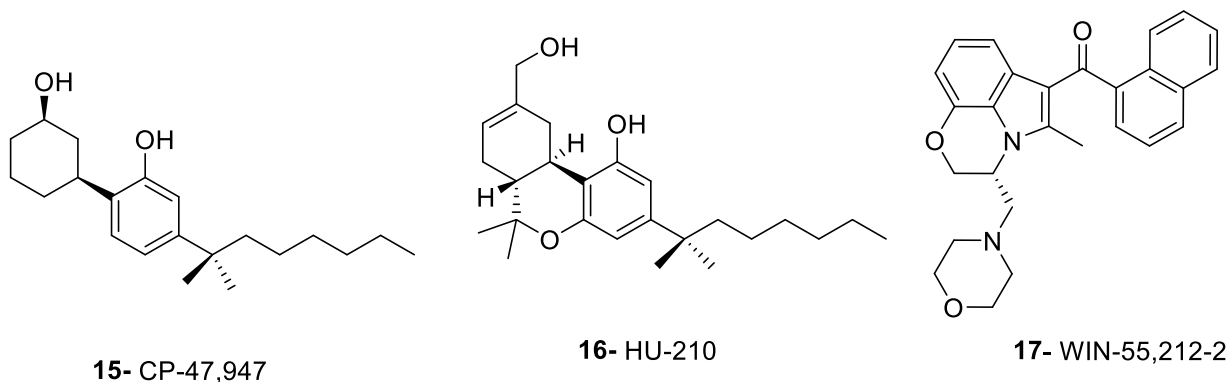
Um dos canabinoides clássicos mais conhecidos, o  $\Delta^9$ -THC (**2**) (Figura 2, p. 30), corresponde ao ingrediente psicoativo majoritário presente na planta *Cannabis sativa*. O potencial terapêutico da *Cannabis sativa* é bastante conhecido e vem sendo cada vez mais estudado. Entretanto, a presença de efeitos psicoativos resultou no consumo difundido da *Cannabis sativa* como droga de abuso para uso recreativo.<sup>2,30</sup> Em busca de minimizar esses efeitos psicotrópicos e potencializar a ação terapêutica, a partir de 1960 substâncias análogas ao  $\Delta^9$ -THC (**2**) (Figura 2, p.30) começaram a ser sintetizadas, geralmente associadas a alguma instituição de pesquisa ou empresa farmacêutica.<sup>27,30,31</sup> Entretanto, observou-se para muitos dos canabinoides sintéticos a permanência de efeitos psicotrópicos, na maioria das vezes mais potentes e prolongados, o que fez com que eles também se tornassem substâncias de abuso.<sup>28,29,31</sup>

O grupo farmacêutico Pfizer®, por exemplo, explorou nos anos 80 o desenvolvimento de analgésicos à base de canabinoides sintéticos (CS), que posteriormente deram origem à série de compostos ciclo-hexilfenóis conhecidos pela sigla CP. Essa sigla está relacionada a um dos fundadores da Pfizer, o Carl

Pfizer.<sup>3,27,30,32,33</sup> Em busca de sintetizar compostos análogos aos fitocanabinoides CBD (**1**) e  $\Delta^9$ -THC (**2**) (Figura 2, p. 30), foi produzida uma série de compostos homólogos ao CP-47,497 (**15**) (Figura 6, p. 37) com diferentes cadeias alquílicas exemplificada pela CP-55,940 (**10**) (Figura 5, p. 35). Esses canabinoides sintéticos apresentaram a atividade desejada com elevada afinidade em relação aos receptores endocanabinoides, sendo até 20 vezes mais potentes.<sup>34</sup>

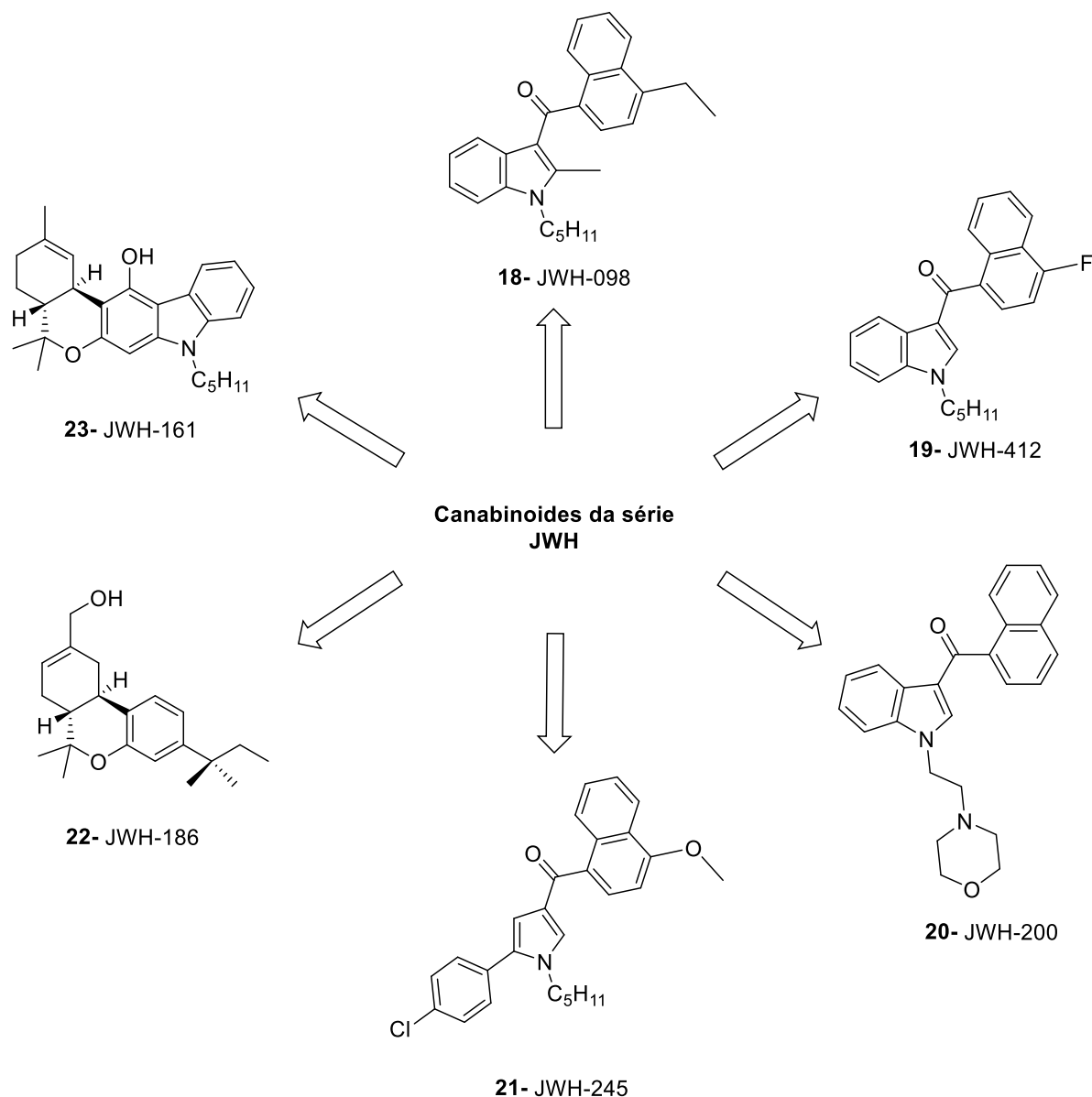
Nos anos seguintes, diversos outros compostos com e sem semelhança estrutural óbvia em relação aos canabinoides naturais também foram desenvolvidos e apresentaram comportamento canabinomimético. Nos anos 90, pesquisadores da Universidade Hebraica de Jerusalém propuseram a síntese de substâncias análogas ao  $\Delta^9$ -THC (**2**) (Figura 2, p. 30) que deram origem à série de canabinoides sintéticos HU, assim nomeados por causa das iniciais da instituição de origem (do inglês *Hebrew University*).<sup>3,27</sup> Um dos principais representantes dessa série é o HU-210 (**16**) (Figura 6, p. 37) que apresentou propriedade analgésica e alta afinidade pelo receptor CB1. Nessa mesma época descobriu-se, em estudos do sistema de receptores endocanabinoides, que derivados pirrólicos e indólicos são capazes de atuar como potentes agentes canabinomiméticos.<sup>28</sup> Estudos realizados pelo grupo farmacêutico *Sterling-winthrop* com análogos da pravadolina (**5**) (Figura 3, p. 31) levaram à obtenção dos compostos canabinomiméticos da série WIN. A pravadolina é um analgésico e anti-inflamatório não esteroideal conhecido, que contém o anel indólico em sua estrutura. Assim, derivados indólicos como o WIN-55,212-2 (**17**) (Figura 6, p. 37) foram produzidos buscando a mesma relação estrutura/atividade da pravadolina.<sup>3,27</sup> Conforme esperado, o WIN-55,212-2 (**17**) apresentou alta afinidade pelos receptores endógenos e é bastante explorado como sonda em estudos do sistema endocanabinoide.<sup>34</sup>

Figura 6: Estruturas químicas representativas dos canabinoides sintéticos CP-47,947 (15), HU-210 (16) e WIN-55,212-2 (17)



Em 1994, John William Huffman, pesquisador da Universidade de Clemson – Estados Unidos, sintetizou uma série de canabinoides indólicos que posteriormente ficaram conhecidos como canabinoides da família JWH, em sua homenagem.<sup>29,33</sup> Nos anos seguintes, esse grupo de pesquisa se firmou como referência na síntese e estudo de canabinoides sintéticos. A lista de compostos pertencentes à família JWH é bastante extensa, com mais de 450 representantes. Inicialmente derivados indólicos e pirrólicos foram modificados com a inserção de grupos alquilas nos anéis naftóicos, indólicos e/ou pirrólicos, ou inserção de halogênios e outros grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica (Exemplificados por: JWH-098 (**18**),<sup>35</sup> JWH-412 (**19**); JWH-200 (**20**),<sup>36</sup> JWH-245 (**21**)<sup>37</sup> – Figura 7, p. 38). Posteriormente também foram sintetizados derivados do dibenzopirano (JWH-186 – **22**)<sup>38</sup> e (JWH-161 – **23**)<sup>39</sup> exemplificados na Figura 7 (p. 38).

Figura 7: Estruturas de canabinoides sintéticos da família JWH relatadas na literatura



Canabinoides e seus derivados são utilizados há muitos anos medicina tradicional e fitoterapia. Desde a década de 70, em alguns países, canabinoides como o  $\Delta^9$ -THC (**2**) (Figura 2, p.30) e a nabilona (**4**) (Figura 3, p. 31) são utilizados em pacientes oncológicos como terapia paliativa para amenizar sintomas como dor, náusea e vômitos.<sup>13,40-42</sup> Existem relatos do uso de canabinoides e derivados no tratamento auxiliar de distúrbios alimentares,<sup>3,14</sup> além de atividades anti-inflamatória,<sup>43,44</sup> neuroprotetora,<sup>45</sup> antioxidante,<sup>15</sup> analgésica entre outras.

### 1.1.4 Potencial antitumoral de compostos canabinoides

Câncer é o termo utilizado para um conjunto de doenças provocadas pelo crescimento desordenado de células de um determinado tecido. Esse crescimento anormal leva à formação de tumores que podem causar danos em tecidos adjacentes ou distantes, quando ocorre metástase.<sup>46,47</sup>

A utilização frequente dos mesmos agentes quimioterápicos tem ocasionado resistência das células cancerígenas à indução da apoptose (quimioresistência).<sup>50,51</sup> Nesse sentido, uma nova abordagem quimioterápica e a busca por novos alvos terapêuticos para tratamentos mais eficientes e menos prejudiciais à saúde do paciente são necessários.<sup>50-52</sup> Diversas doenças apresentam alterações fisiológicas do sistema endocanabinoide incluindo o câncer, o que faz do SEC um potencial alvo para o desenvolvimento de novas terapias.<sup>19</sup> Dados da literatura apontam para atividade antitumoral associada a compostos canabinoides, relacionadas com interferência no crescimento celular, indução de morte celular, e inibição da angiogênese de tumores para diferentes tipos de cânceres.<sup>16,40,49</sup> Ao que tudo indica, não existe um único mecanismo de ação pelo qual os compostos canabinoides desempenham atividade antitumoral, mas existem indícios da participação dos receptores endógenos CB1 e CB2.<sup>48</sup>

Qamri e colaboradores (2009)<sup>52</sup> mostraram que os receptores endocanabinoides CB1 e CB2 são superexpressos em células de tumores de mama primários em comparação com tecido mamário normal. Os autores estudaram os agonistas sintéticos de CB1 e CB2 JWH-133 (**24**) (Figura 8, p. 40) e WIN-55,212-2 (**17**) (Figura 6, p. 37) quanto à sua atividade antiproliferativa frente a células de câncer de mama e de pulmão. Esses compostos foram capazes de inibir a proliferação e a migração celular *in vitro*. Os testes *in vivo* mostraram uma redução de 40 a 50% do crescimento do tumor, e redução de 65 a 80% da metástase pulmonar. Além disso, o JWH-133 (**24**) (Figura 8, p. 40) retardou o desenvolvimento tumoral na glândula mamária em modelo de camundongo transgênico.<sup>52</sup>

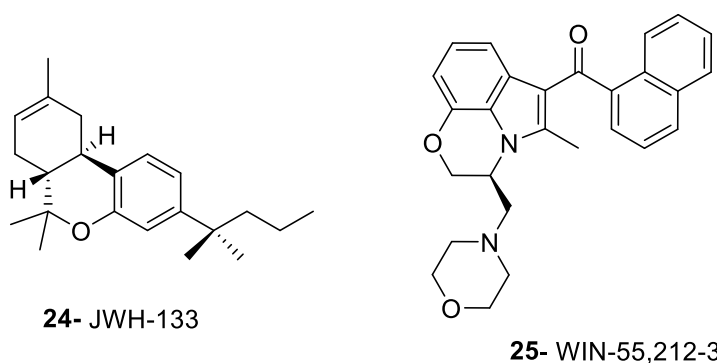
O primeiro relato de estudo antitumoral do  $\Delta^9$ -THC (**2**) (Figura 2, p. 30) data de 1975,<sup>53</sup> com indícios de efeito antineoplásico de muitos canabinoides contra células tumorais. A utilização conjunta dos fitocanabinoides  $\Delta^9$ -THC (**2**) e CBD (**1**) (Figura 2,

p. 30) promoveram a apoptose celular de células tumorais e interferiram na angiogênese e metástase.<sup>19</sup> O JWH-133 (**24**) (Figura 8, p. 40) apresentou atividade inibitória de crescimento de gliomas e de angiogênese em modelos *in vitro* e *in vivo*.<sup>54,55</sup>

Outros estudos com utilização dos canabinoides  $\Delta^9$ -THC (**2**) (Figura 2, p. 30) e WIN-55,212-2 (**17**) (Figura 6, p. 37) em gliomas (tumor cerebral maligno) e diferentes tipos de células tumorais apresentaram resultados promissores na redução do crescimento celular.<sup>40,56</sup>

Emery e colaboradores (2014)<sup>17</sup> avaliaram a atividade antiproliferativa de diversos canabinoides, entre os quais os aminoalquilindóis WIN-55,212-2 (**17**) (Figura 6, p. 37), WIN-55,212-3 (**25**) (Figura 8) e JWH-015(**8**) (Figura 4, p. 34) em conjunto com o tratamento convencional de radioterapia, frente às linhagens de câncer de mama MCF7, MDA-MB-231 e 4T1. Os resultados mostraram que a combinação do tratamento químico com os canabinoides indólicos e radioterapia foi mais efetiva do que o uso apenas da radiação. Já os canabinoides clássicos como o  $\Delta^9$ -THC (**2**) (Figura 2, p. 30) e a nabilona (**4**) (Figura 3, p. 31) não aumentaram a efetividade do tratamento com radiação.<sup>17</sup>

**Figura 8: Estruturas químicas dos canabinoides sintéticos JWH-133 (24) e WIN-55,212-3 (25)**



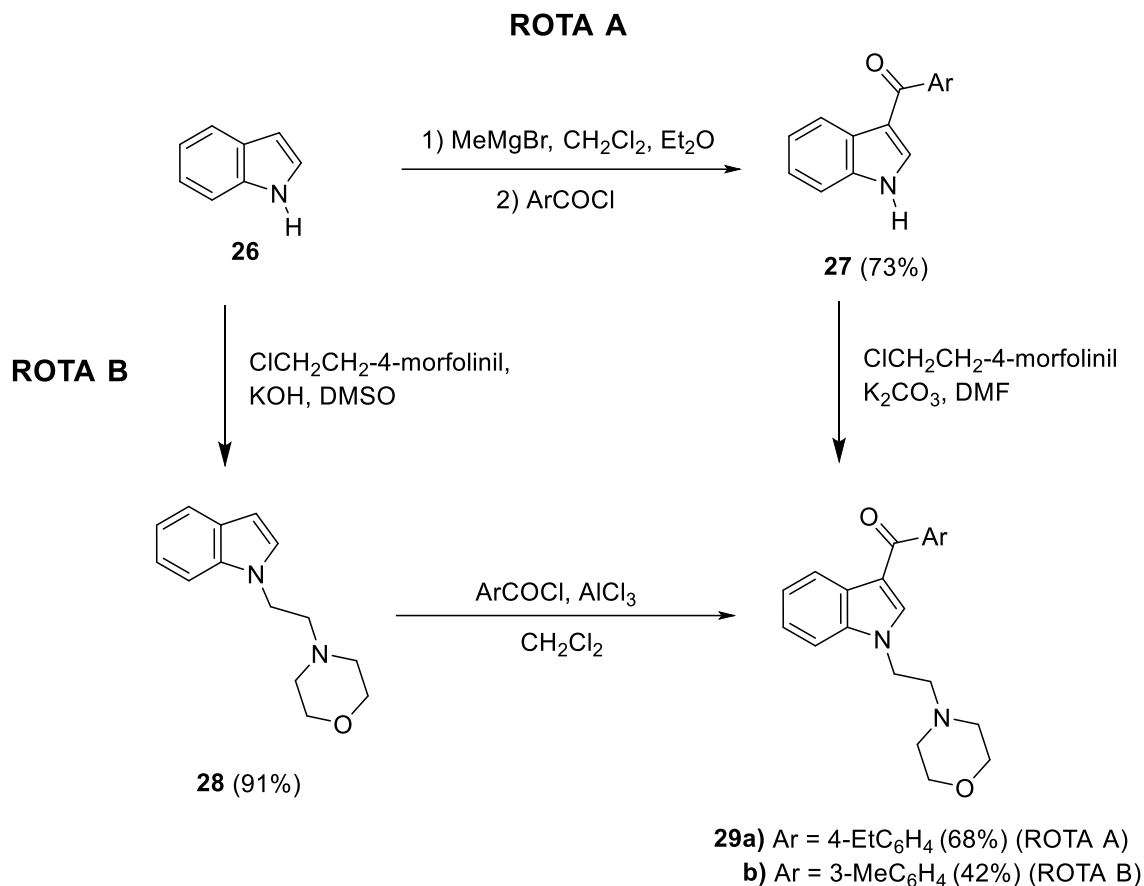
Halon e colaboradores (2016)<sup>57</sup> avaliaram a viabilidade de células de câncer de mama frente ao JWH-015 (**8**) (Figura 4, p. 34), um agonista de CB2. Os estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que esse canabinoide reduziu significativamente o tamanho do tumor bem como o efeito metastático do mesmo.<sup>57</sup>

Nota-se que dentre os compostos canabinoides e derivados, aqueles contendo heterociclos nitrogenados têm apresentado resultados bastante

promissores. O anel indólico está presente em produtos naturais (alcaloides, hormônios etc.) e sintéticos.<sup>58</sup> Esse *N*-heterociclo aromático está presente na estrutura de diversos compostos ativos contra várias doenças como inflamação, hipertensão, diabetes e tem sido muito explorado na síntese de compostos antitumorais.<sup>59–61</sup> Nesse sentido, os canabinoides sintéticos das classes de fenilacetilindóis e naftoindóis correspondem à uma classe bastante promissora para desenvolvimento de novos quimioterápicos.<sup>51</sup>

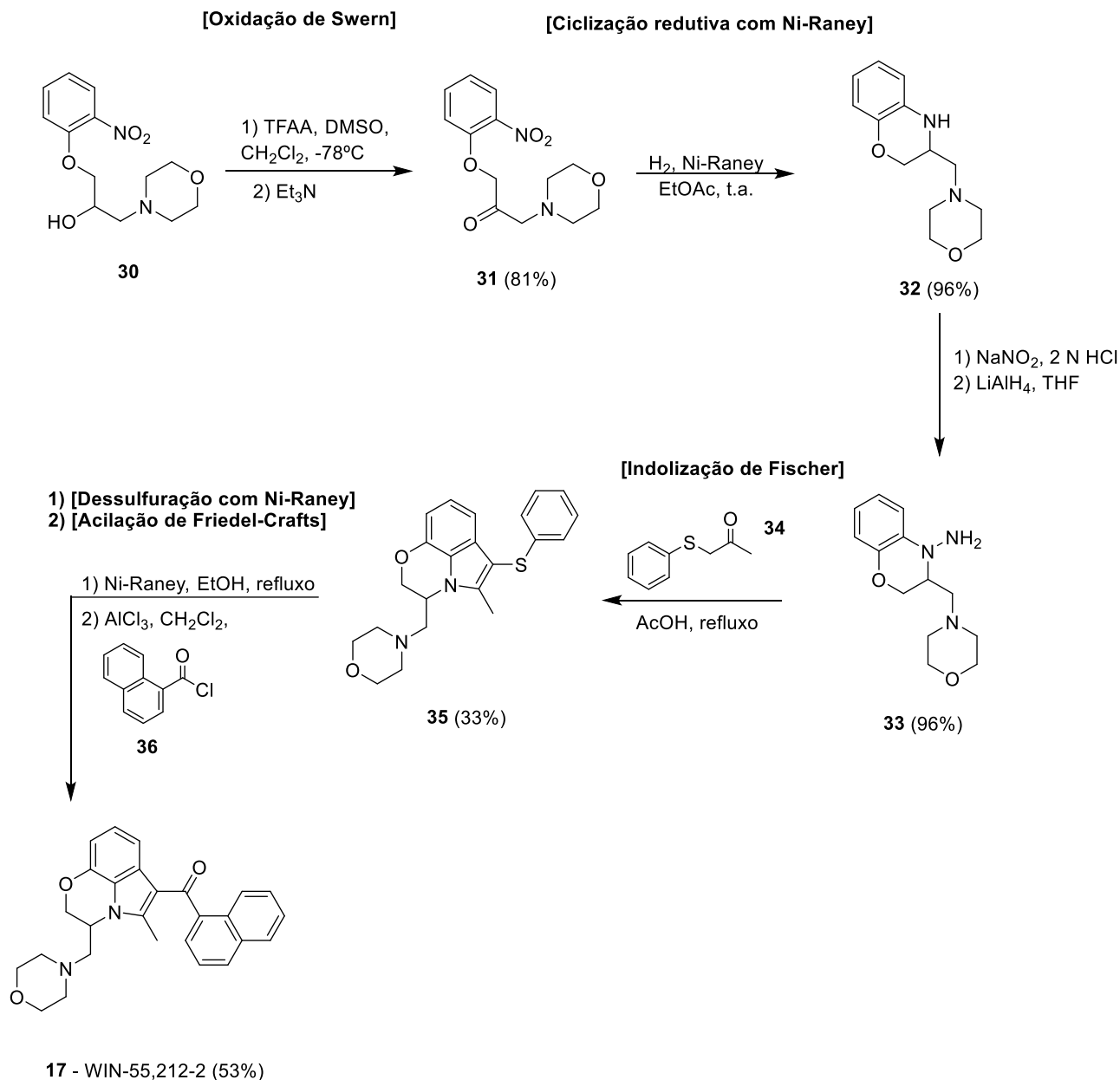
### 1.1.5 Síntese de canabinoides sintéticos aminoalquilindóis (AAI)

Em geral aminoalquilindóis (AAI) são obtidos a partir das reações de *N*-alquilação do anel indólico e 3-acilação desses derivados. A descoberta da atividade canabinomimética da pravadolina (**5**) (Figura 3, p. 31) levou à proposição de diversas estruturas de compostos AAI. Em 1991, logo após a descoberta do receptor CB1, o grupo de pesquisa farmacêutico *Sterling-winthrop* relatou a síntese de diversos derivados indólicos a partir de duas rotas, A e B (Esquema 1, p. 42).<sup>62</sup> Na rota A, a reação de 3-acilação do indol (**26**) ocorre em presença de MeMgBr, como base, seguida da adição do cloreto de acila para obtenção do composto **27**, que em seguida é *N*-alquilado, tendo carbonato de potássio como base e cloreto de alquila como agente alquilante. Na rota B a reação de *N*-alquilação do indol (**26**) é feita primeiro, utilizando hidróxido de potássio como base e cloreto de alquila, seguida da reação de 3-acilação do composto **28**, com cloreto de acila em presença de AlCl<sub>3</sub> para obtenção do composto **29**.<sup>62</sup>

Esquema 1: Rotas de síntese canabinoides indólicos descrita por Bell e colaboradores (1991)<sup>62</sup>

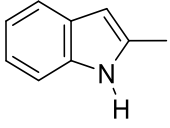
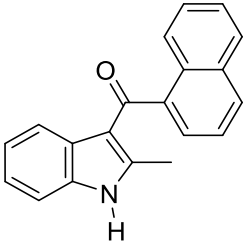
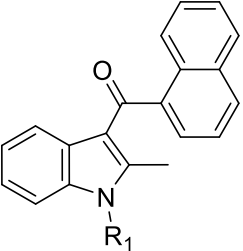
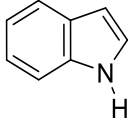
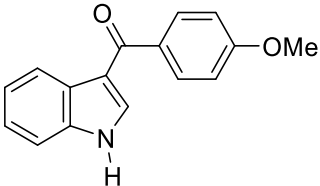
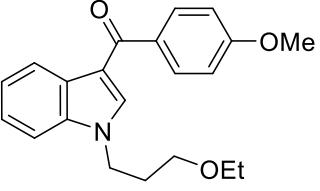
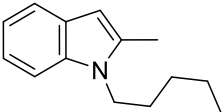
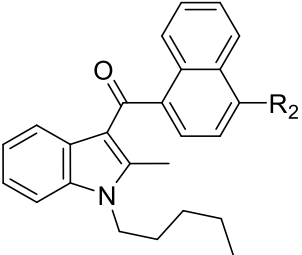
Em 1992, D'Ambra e colaboradores<sup>14</sup> descreveram a síntese do WIN-55,212-2 (**17**) e seus análogos. Partindo do álcool **30** (Esquema 2, p. 43) fez-se uma reação de oxidação de Swern, utilizando anidrido trifluoroacético (TFAA) à -78 °C na primeira etapa, seguida da adição de trietilamina para formação da cetona **31**. Após isso, o composto **31** passa por uma reação de ciclização redutiva com Níquel de Raney, para formação do anel oxazínico de seis membros do composto **32**. O composto **32** é então reagido com nitrito de sódio em meio ácido, para inserção de um grupo nitro na amina, que é reduzido com hidreto de lítio alumínio à hidrazina **33**. A etapa seguinte consiste numa reação de indolização de Fischer, onde a hidrazina (**33**) reage com feniltioacetona (**34**), sob refluxo, levando à formação do anel indólico, com substituinte sulfurado na posição 3 (**35**). Na etapa final, o composto **35** passa por uma reação de dessulfuração com Níquel de Raney, seguida de uma reação de acilação de Friedel-Crafts com cloreto de naftoíla para obtenção do composto WIN-55,212-2 (**17**).<sup>14</sup>

**Esquema 2: Rota de síntese para obtenção do WIN-55,212-2 (17) descrita por D'Ambra e colaboradores (1992)<sup>14</sup>**

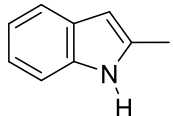
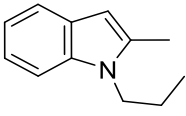
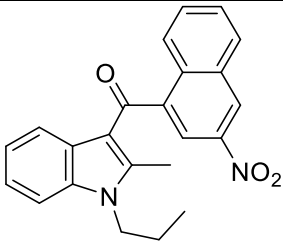
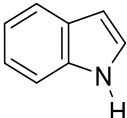
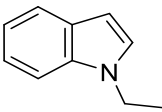
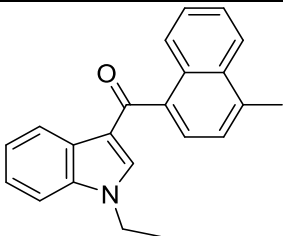


Metodologias semelhantes às duas rotas descritas por Bell e colaboradores (1991)<sup>62</sup> foram aplicadas em diversos trabalhos posteriores que possibilitaram a obtenção de derivados indólicos com rendimentos globais de 31-89%. Na tabela 1, (p. 44) são apresentados alguns exemplos de compostos obtidos em trabalhos publicados de 1994 a 2023 com as respectivas condições de reação e rendimentos

Tabela 1: Condições de reação descritas em trabalhos publicados de 1994 a 2023 para a síntese de AAI

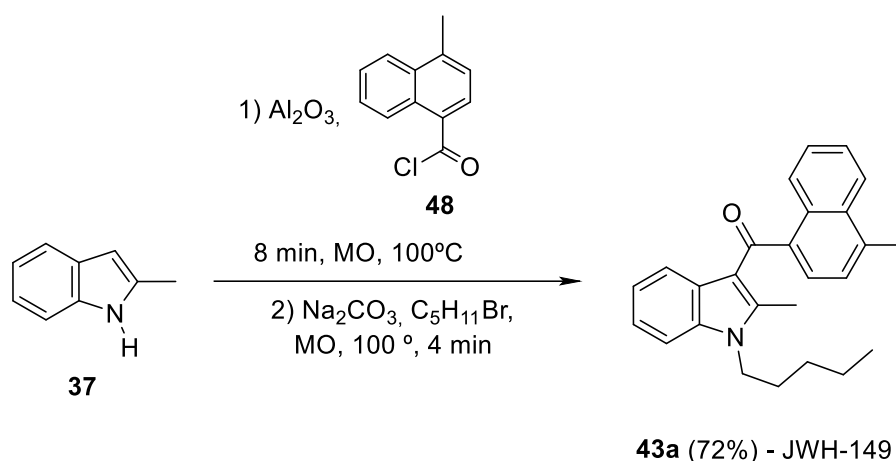
Substrato	1ª etapa	Produto (rendimento)	2ª Etapa	Produto (rendimento)	Ref.
 <p>37</p>	<b>Reação de Acilação:</b> AlCl <sub>3</sub> , Cloreto de Naftoíla (C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> ClO)	 <p>38</p>	<b>Reação de Alquilação:</b> KOH, DMSO, R <sub>1</sub> - Br a) R <sub>1</sub> =n-propil b) R <sub>1</sub> =n-butil c) R <sub>1</sub> =n-pentil d) R <sub>1</sub> =n-hexil	 <p>39a-d (38-54%)</p>	Huffman, <i>et. al.</i> 1994 <sup>33</sup>
 <p>26</p>	<b>Reação de Acilação:</b> AlCl <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Cloreto de 4-metoxibenzoíla (C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>2</sub> )	 <p>40 (78%)</p>	<b>Reação de Alquilação:</b> K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Et	 <p>41 (100%)</p>	Sawada, <i>et. al.</i> 2001 <sup>63</sup>
 <p>42</p>	<b>Reação de Acilação:</b> Et <sub>2</sub> AlCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , <b>(a)</b> Cloreto de 4-metil-1-naftoíla (C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClO) ou <b>(b)</b> Cloreto de 4-metoxi-1-naftoílabenzoíla (C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>2</sub> )	 <p>43a) R<sub>2</sub>= CH<sub>3</sub> (57%)            b) R<sub>2</sub>= OCH<sub>3</sub> (45%)</p>	-	-	Huffman, <i>et. al.</i> 2003 <sup>36</sup>

Continuação Tabela 1

 <p>37</p>	<p><b>Reação de Alquilação:</b> NaH, DMF, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></p>	 <p>44 (97%)</p>	<p><b>Reação de Acilação:</b> AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Cloreto de 3-nitro- 1-naftoíla (C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>3</sub>)</p>	 <p>45 (19%)</p>	<p>Yates, et. al.2005<sup>64</sup></p>
 <p>26</p>	<p><b>Reação de Alquilação:</b> KOH, DMSO, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I</p>	 <p>46 (43%)</p>	<p><b>Reação de Acilação:</b> Et<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Cloreto de 4-metil- 1-naftoíla (C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClO)</p>	 <p>47 (20%)</p>	<p>Kline, et. al. 2023<sup>65</sup></p>

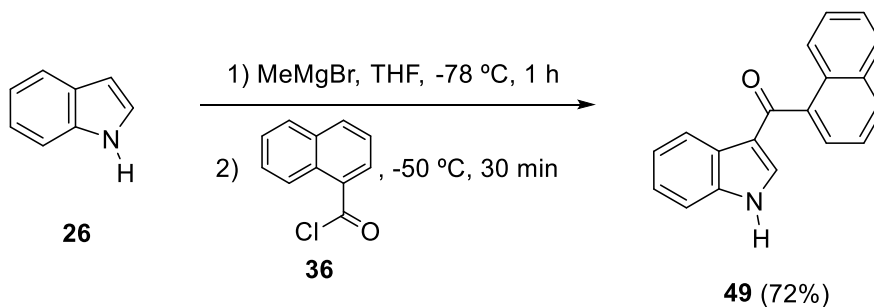
Seguindo a mesma lógica, mas visando uma metodologia com menor impacto ambiental, em 2013 Lai e colaboradores propuseram a reação de 3-acilação do 2-metil-indol (**37**) promovida por irradiação de micro-ondas, sem solvente. Para isso, esses pesquisadores sugeriram a utilização de catalisador heterogêneo (alumina neutra), com cloreto de 4-metil-naftoíla (**48**) como agente acilante, para promover a reação da acilação de Friedel-Crafts na ausência de solvente (Esquema 3).<sup>66</sup> A reação de *N*-alquilação foi realizada como segunda etapa, também sob irradiação de micro-ondas, em um procedimento do tipo *one-pot*, dando origem a derivados de AAI, como exemplificado pelo canabinoide JWH-149 (**11**).

**Esquema 3: 3-Acilação de indóis livres de solvente e alquilação, *one-pot*, proposta por Lai e colaboradores (2013)<sup>66</sup>**



Xing e colaboradores (2015) utilizaram brometo de metilmagnésio ( $\text{MeMgBr}$ ) como base para promover a 3-acilação do indol, em meio de tetraidrofurano (THF), à  $-78^\circ\text{C}$ , conduzindo ao composto **49** com rendimento 72% (Esquema 4).<sup>67</sup>

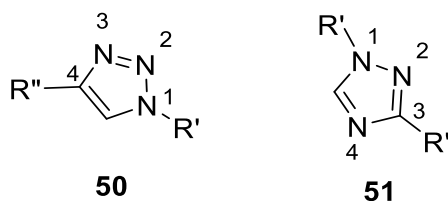
**Esquema 4: Síntese do composto 49, descrita por Xing e colaboradores (2015)<sup>67</sup>**



## 1.2 Triazóis

Compostos *N*-heterocíclicos estão presentes em diversas fontes naturais como vitaminas, hormônios e inclusive como componentes do material genético de seres vivos.<sup>68,69</sup> Suas propriedades os colocam em destaque também na síntese orgânica e na química medicinal, uma vez que esses compostos são propensos a atuar tanto como doadores quanto como aceptores de prótons, além de realizarem interações intermoleculares diversas: interações do tipo ligação de hidrogênio, dipolo-dipolo,  $\pi$ - $\pi$  *stacking* e interações de Van der Waals.<sup>70</sup> Os heterociclos nitrogenados de cinco membros conhecidos como azóis têm se destacado na última década, estando presentes em uma gama de compostos biologicamente ativos.<sup>71</sup> Nesse contexto, o triazol é um importante *N*-heterociclo aromático de cinco membros, com três átomos de nitrogênio que podem estar posicionados 1,2,3 (**50**) ou 1,2,4 (**51**) (Figura 9).<sup>72,73</sup> Os 1,2,3-triazóis são de origem exclusivamente sintética e podem atuar tanto como espaçador entre dois ou fragmentos moleculares na estratégia de produção de fármacos “*multi target*” conhecida como hibridação molecular, quanto no ancoramento de compostos ativos a estruturas de nanomateriais.<sup>68,71,74</sup>

**Figura 9:** Estruturas químicas gerais dos anéis 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído (**50**) e 1,2,4-triazólico 1,3-dissubstituído (**51**).

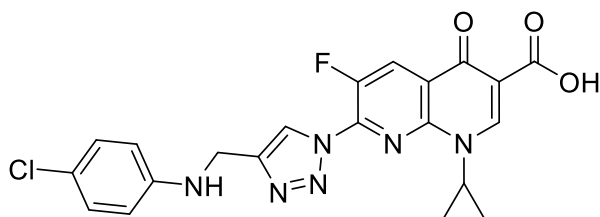


A hibridação molecular é uma estratégia muito utilizada em química medicinal para o desenvolvimento de novos ligantes ou protótipos, baseada na combinação de dois ou mais fragmentos moleculares com caráter farmacofóricos em uma nova estrutura química. A união desses fragmentos pode ser feita por “fusão direta” ou utilizando “espaçadores”. No primeiro caso os núcleos de interesse são ligados diretamente um no outro, enquanto no segundo utiliza-se uma estrutura intermediária, espaçador, ligando os núcleos escolhidos. Essa técnica de modificação

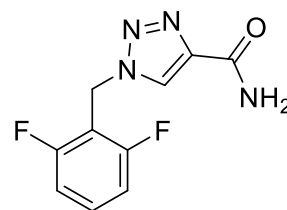
estrutural visa obter compostos mais ativos e seletivos, uma vez que são exploradas características tanto dos grupos com caráter farmacofóricos, quanto dos alvos de interesse.<sup>75-77</sup>

De 2020 a 2023 mais de 8000 artigos foram publicados tendo como palavra-chave “triazol” e mais de 2500 com o termo “1,2,3-triazol” em destaque (dados obtidos na plataforma *Web of Science*, em 27 de agosto 2023). Nas últimas décadas, compostos contendo anéis triazólicos apresentaram diversas atividades biológicas atuando em diferentes alvos. Dentre as atividades biológicas citadas na literatura para compostos triazólicos destacam-se: antimicrobiana (**52**),<sup>78</sup> antiepiléptica (rufinamida – **53**),<sup>79,80</sup> anti-HIV (**54**),<sup>81</sup> anticâncer (**55**),<sup>82</sup> antimalária,<sup>83</sup> canabinomimética, entre outras (Figura 10, p. 49).<sup>51,84</sup> Os anéis triazólicos são bioisómeros não clássicos de grupos amida e possuem elevada estabilidade à oxidação, redução e hidrólise, sendo essas características bastante importantes para aplicações biológicas.<sup>73,85</sup> Hernandez-Folgado e colaboradores (2016)<sup>86</sup> identificaram compostos 1,2,4-triazólicos antagonistas do receptor CB1, como é o caso do 3-álquil-1,5-diaril-1H-1,2,4-triazol (**56**) (Figura 10, p. 49).<sup>86</sup> Em trabalho publicado em 2022, Tarawneh e colaboradores investigaram derivados 1,2,3-triazólicos em busca de moduladores dos receptores endocanabinoides, o composto **57** (Figura 10, p. 49) apresentou afinidade seletiva para o receptor CB2, como agonista.<sup>87</sup>

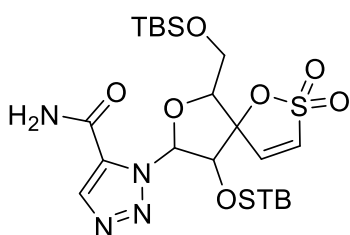
**Figura 10: Estruturas químicas de compostos triazólicos com atividades biológicas relacionadas.**<sup>78-82,86,87</sup>



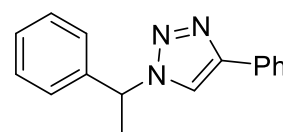
**52-** Antimicrobiana



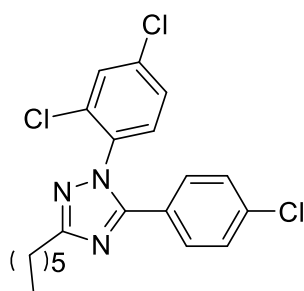
**53-** Antiepilética



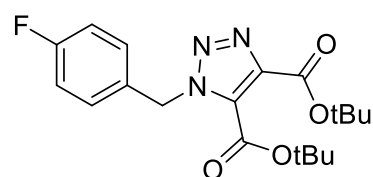
**54-** Anti-HIV



**55-** Anticâncer



**56-** Antagonista CB1



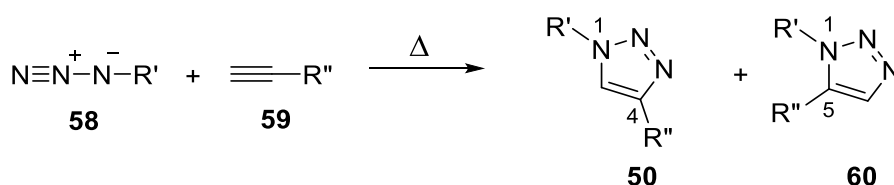
**57-** Agonista CB2

Em 2001, K. B. Sharpless propôs a introdução do conceito de química *click* em síntese orgânica, onde “blocos construtores” seriam conectados de forma seletiva.<sup>88</sup> Ele propôs a utilização de condições brandas e ambientalmente amigáveis em reações que gerariam produtos não tóxicos, facilmente removíveis do meio reagente, promovidas na ausência de solvente ou com solventes menos tóxicos e os produtos seriam obtidos com altos rendimentos. A reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (CuAAC) é um exemplo de reação que se insere nesse conceito.<sup>88,89</sup> A CuAAC é uma das principais metodologias aplicadas para obtenção de anéis 1,2,3-triazólicos 1,4-disubstituídos. Essa metodologia envolve a reação de um alcino terminal e uma azida orgânica, catalisada por cobre(I).<sup>79</sup> Cabe ressaltar nesse contexto o Prêmio Nobel de 2022, concedido aos pesquisadores Carolyn R.

Bertozzi, Morten Meldal e K. Barry Sharpless, que tem como ponto principal do seu trabalho a química bioortogonal, que se insere nesse mesmo conceito, mas está mais associada à reações em ambientes biológicos, enquanto o conceito da química *click* considera ambientes químicos/bioquímicos mais abrangentes.<sup>90</sup>

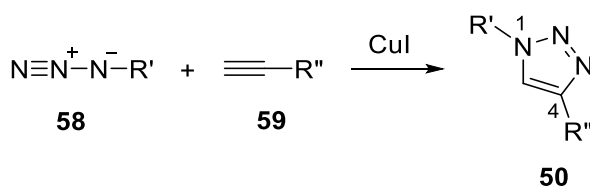
Inicialmente desenvolvida por Huisgen em 1963, a cicloadição térmica 1,3-dipolar de um alcino terminal ou interno e uma azida orgânica existia, mas apresentava baixos rendimentos, necessitava de altos tempos de reação, bem como altas temperaturas. Além disso, o método proposto por Huisgen culminava na obtenção de uma mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos (Esquema 5)<sup>91,92</sup>

**Esquema 5: Regioisômeros obtidos na cicloadição térmica 1,3 dipolar.**



Em 2002, Rostovtsev e colaboradores propuseram a utilização de cobre(I) como catalisador da reação de cicloadição 1,3-dipolar. Esses pesquisadores verificaram que a reação se processava de forma regioseletiva (formando apenas o isômero 1,4-dissubstituído), com altos rendimentos, em condições mais brandas e em menor tempo (Esquema 6).<sup>93</sup>

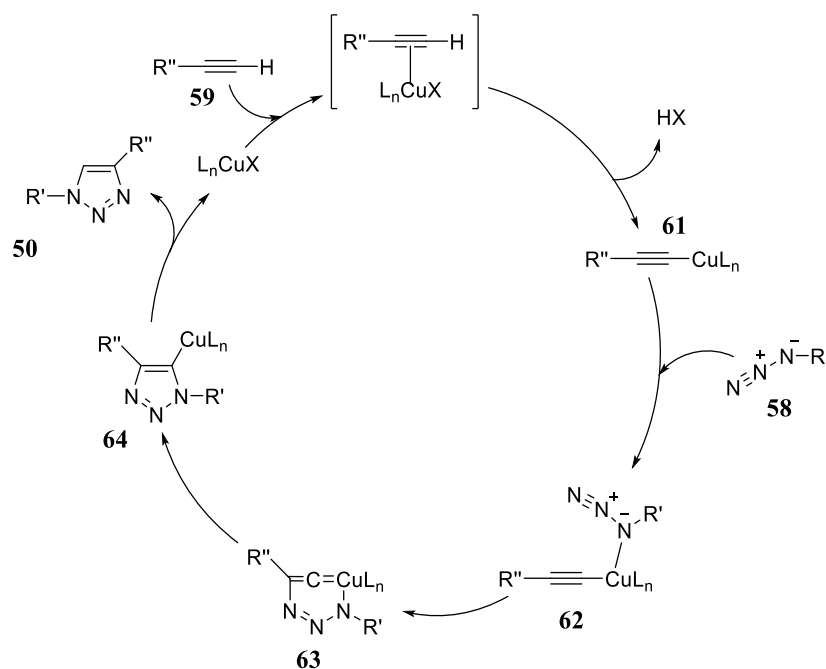
**Esquema 6: Reação de cicloadição catalisada por Cu (CuAAC).**



O mecanismo da reação catalisada por cobre vem sendo estudado nos últimos anos. Himo e colaboradores propuseram em 2005 um mecanismo para a reação catalisada por cobre(I) (Figura 11, p. 51). Inicialmente forma-se o acetileno de cobre (**61**) a partir da complexação do alcino (**59**) com o catalisador. Em seguida o átomo de cobre coordena-se à azida orgânica (**58**) formando o complexo azida-acetileno (**62**), que favorece o ataque nucleofílico do carbono  $\beta$ -vinilidênico ao

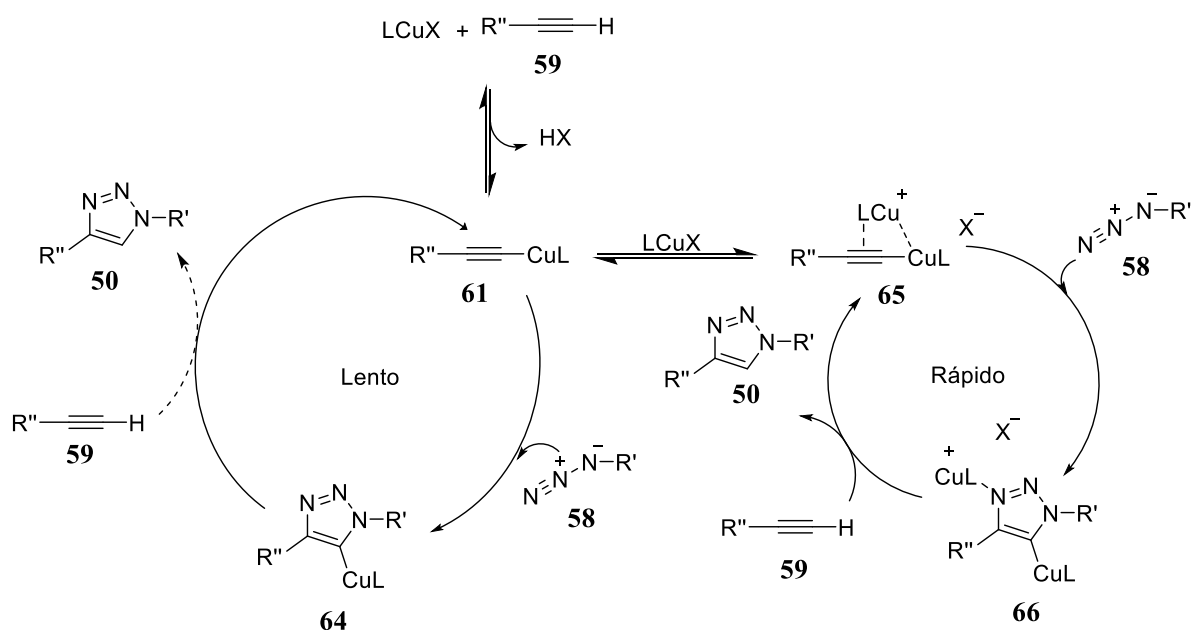
nitrogênio da azida, fechando assim um metalociclo de seis membros (**63**). Esse metalociclo passa por um rearranjo com contração do anel fornecendo a triazóila de cobre (**64**), que posteriormente sofre eliminação redutiva, regenerando o catalisador e formando o composto triazólico (**50**), conforme apresentado na Figura 11.<sup>74,94</sup>

Figura 11: Ciclo catalítico proposto por Himo e colaboradores (2005) para a CuAAC<sup>94</sup>



Entretanto, o mecanismo da reação continuou a ser estudado e, em 2013, foi introduzida a espécie catiônica (**66**) com dois átomos de cobre complexados com o acetileno (Figura 12, p. 52). Em 2015, Jin e colaboradores comprovaram a existência dessa espécie e propuseram que o mecanismo da reação envolvia dois ciclos reacionais, um lento e outro rápido (Figura 12, p. 52). Nessa nova proposta, o acetileno de cobre está diretamente envolvido no ciclo lento, enquanto a espécie catiônica binuclear de cobre (**66**) está envolvida no ciclo rápido.<sup>95</sup>

Figura 12: Ciclo catalítico proposto por Jin e colaboradores (2015) para a reação CuAAC<sup>95</sup>



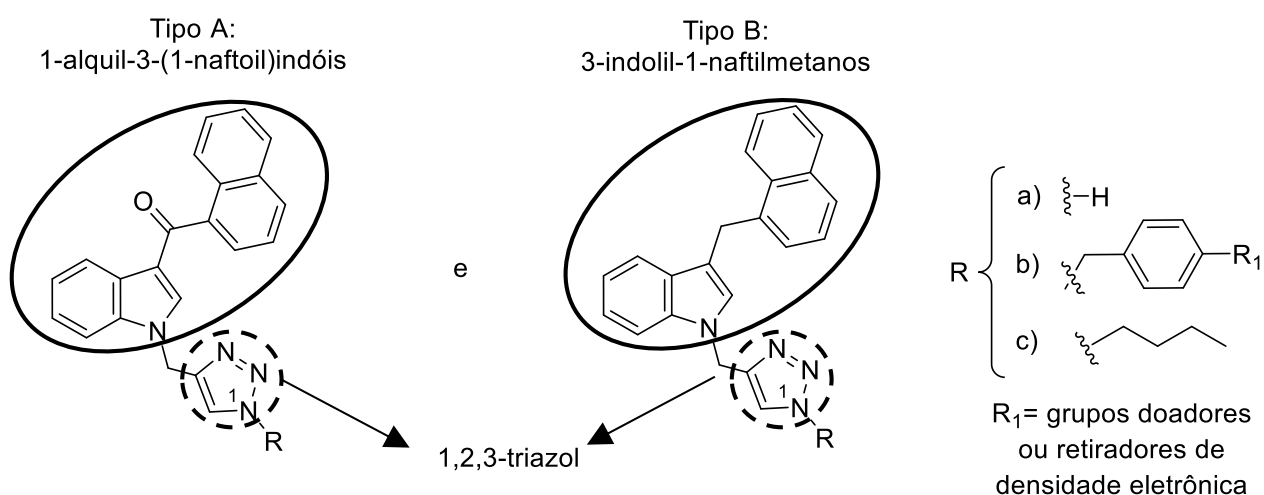
Tendo em vista as atividades antitumorais amplamente relatadas dos compostos canabinoides, neste trabalho pretende-se avaliar a atividade citotóxica de compostos derivados de canabinoides indólicos e 1,2,3-triazóis.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 Objetivo geral

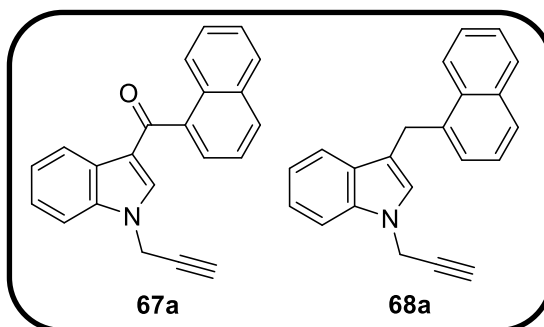
Tendo em vista a necessidade de desenvolvimento de fármacos mais eficientes e seletivos para tratamento de câncer de mama, e sabendo das atividades biológicas de compostos canabinoides e canabinomiméticos bem como de triazóis, o objetivo geral deste trabalho consiste na obtenção de novos compostos visando atividade antiproliferativa frente a células tumorais de mama. Para isso, propôs-se a obtenção de compostos derivados de canabinoides sintéticos indólicos e triazóis. Foram escolhidos dois núcleos estruturais indólicos (tipo A e tipo B – Figura 13) para comparação da atividade biológica. Já os substituintes do anel 1,2,3-triazólico foram: cadeia alquílica ou anel benzílico *p*-substituído com diferentes demandas eletrônicas a fim de se avaliar a influência desses grupos na atividade antitumoral. Além disso, pretende-se avaliar a atividade antiproliferativa de compostos canabinoides sintéticos indólicos já conhecidos, bem como os intermediários reacionais importantes na obtenção dos derivados triazólicos

**Figura 13: Estruturas químicas gerais dos compostos planejados nesse trabalho**

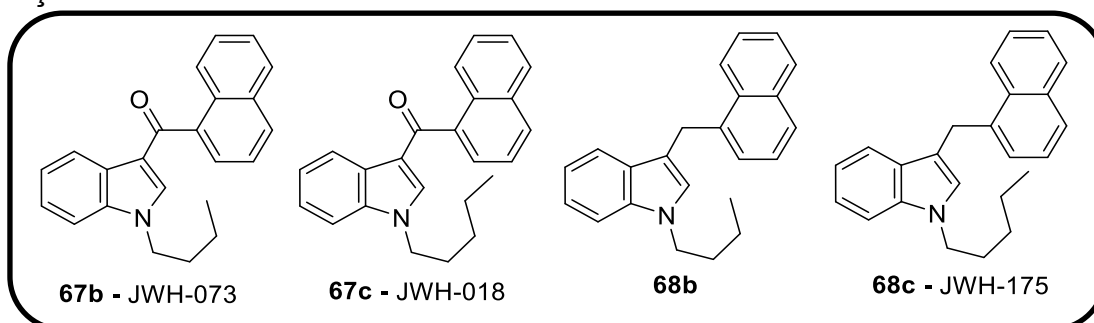


### 2.1.1 Objetivos específicos

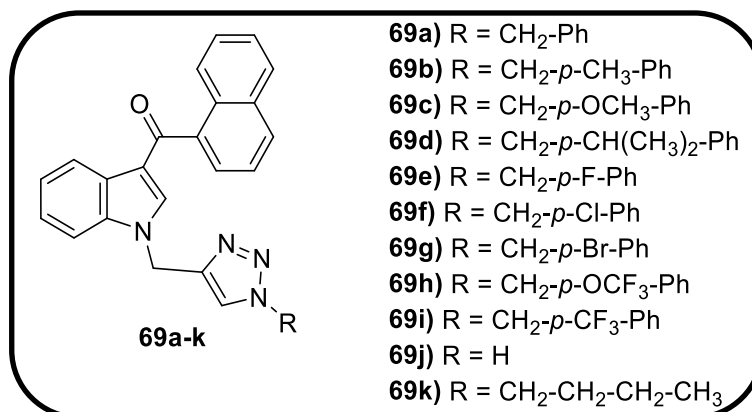
- Planejamento, síntese e caracterização dos alcinos terminais inéditos (**67a** e **68a**) para utilização em reações de cicloadição 1,3-dipolar e avaliação da citotoxicidade.



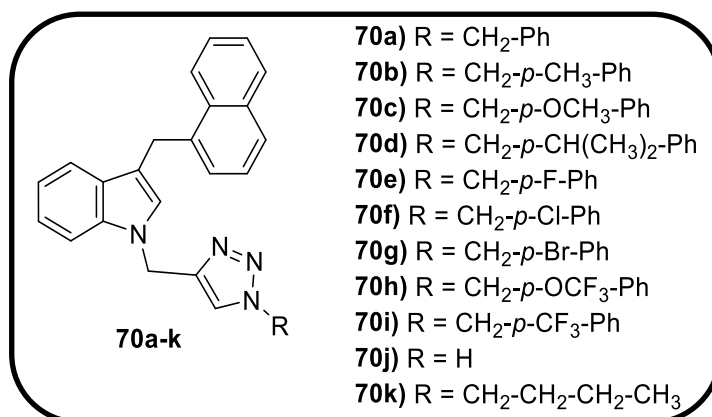
- Planejamento, obtenção e caracterização dos canabinoides sintéticos conhecidos JWH-073 (**67b**), JWH-018 (**67c**) e JWH-175 (**68c**) e do composto **68b** para avaliação da citotoxicidade.



- Planejamento, síntese e caracterização de derivados inéditos de núcleo estrutural do tipo A 1-alkil-3-(1-naftoil)indol com 1,2,3-triazóis (**69a-k**).



- Planejamento, síntese e caracterização de derivados inéditos de núcleo estrutural do tipo B 3-indolil-1-naftilmetano com 1,2,3-triazóis (**70a-k**).



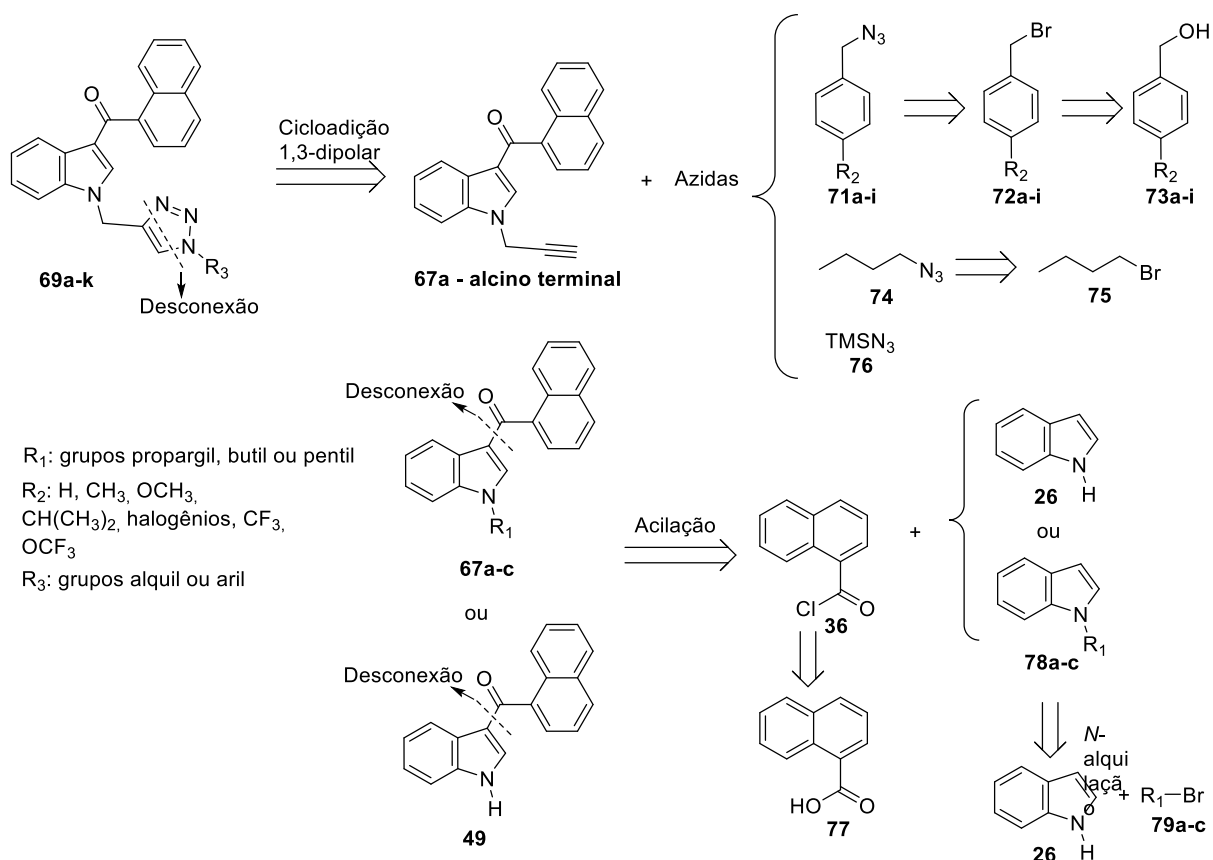
- Avaliação da atividade citotóxica dos novos compostos sintetizados, bem como dos canabinoides conhecidos, frente a células epiteliais de tumor mamário MCF7 e MDA-MB-231 e frente à linhagem de células epiteliais de mama não malignas MCF10A.
- Avaliação *in silico* das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolização e excreção – ADME) dos compostos mais ativos no estudo de citotoxicidade.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Análise retróssintética para obtenção dos compostos 69a-k

Os compostos **69a-k** foram planejados conforme a análise retróssintética representada no Esquema 7 (p. 57). O anel 1,2,3-triazólico seria obtido a partir da reação *click* entre o alcino terminal **67a** e uma azida orgânica, podendo essa ser azida benzílica do tipo **71a-i**, azidobutano (**74**) ou TMSN<sub>3</sub> (**76**). As azidas **71a-i** seriam obtidas a partir dos brometos benzílicos **72a-i**, que por sua vez seriam provenientes dos álcoois comerciais **73a-i**. O azidobutano (**74**) seria obtido a partir do bromobutano (**75**), e o TMSN<sub>3</sub> (**76**), obtido comercialmente. Os derivados indólicos acilados **49** e **67a-c** seriam obtidos a partir de uma reação de acilação de Friedel-Crafts entre os compostos **26** ou **78a-c** e o cloreto de naftoíla (**36**). O cloreto de ácido (**36**) seria obtido a partir do ácido naftóico (**77**). A síntese dos compostos **78a-c** foi sugerida a partir da *N*-alquilação do indol (**26**) com brometo de propargila (**79a**), bromobutano (**79b**) ou bromopentano (**79c**).

**Esquema 7: Análise retrossintética para obtenção dos derivados de canabinoides sintéticos 1-alkuil-3-(1-naftoil)indol e triazóis (69a-k)**



Dessa forma, a discussão da síntese dos compostos **69a-k** foi dividida em quatro partes:

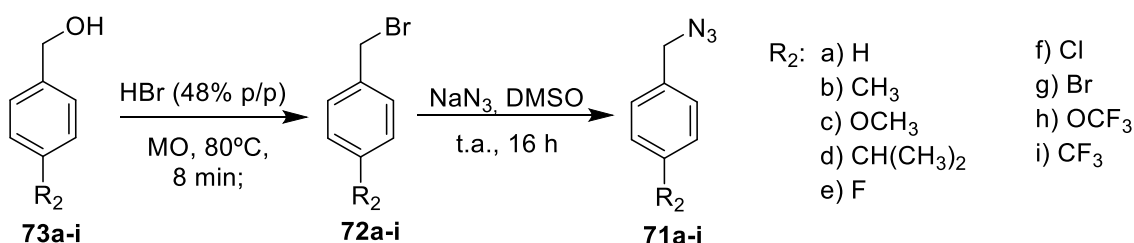
- 1- Obtenção das azidas benzílicas (**71a-i**);
- 2- Reação de *N*-alquilação do anel indólico (**26**);
- 3- Obtenção dos derivados indólicos acilados **49** e **67a-c**;
- 4- Obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos **69a-k**

## 3.2 Síntese e caracterização dos compostos

### 3.2.1 Obtenção das azidas benzílicas 71a-i

As azidas benzílicas *p*-substituídas foram obtidas a partir de álcoois benzílicos comerciais (**73a-i**), em duas etapas: uma reação de bromação, seguida de uma reação de substituição com azida de sódio (Esquema 8).

Esquema 8: Rota geral de síntese proposta para obtenção das azidas benzílicas 71a-i

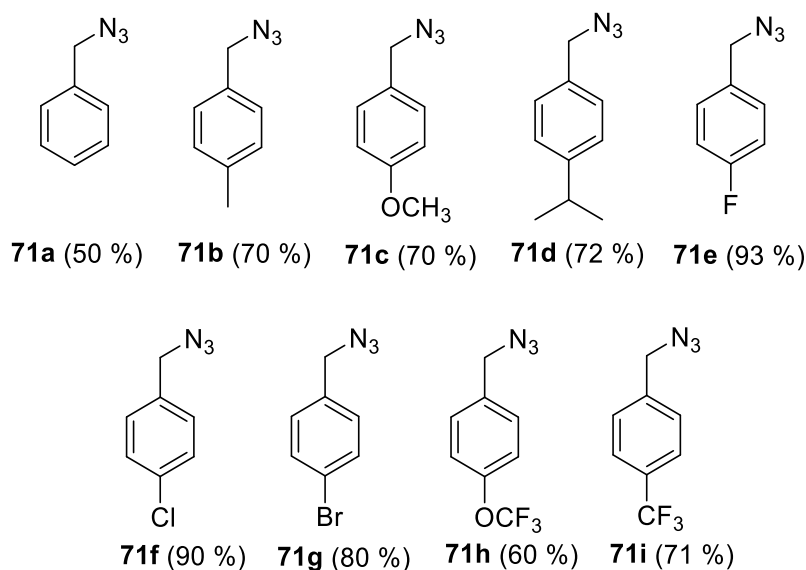


Noves álcoois benzílicos comerciais *p*-substituídos (**73a-i**), com diferentes demandas eletrônicas, foram utilizados como materiais de partida para conduzir às azidas **71a-i** (Esquema 8). A escolha destes álcoois baseou-se na expectativa de avaliação do efeito dos diferentes substituintes na atividade citotóxica.

Os álcoois, em geral, não reagem via reação de substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2), entretanto, o grupo hidroxila pode ser convertido em bom grupo abandonador por diferentes condições de reação<sup>98,99</sup>. Assim, os álcoois (**73a-i**) foram convertidos nos brometos (**72a-i**) utilizando-se ácido bromídrico (48% p/p) e irradiação de micro-ondas, para promover a substituição da hidroxila, segundo a metodologia descrita por Freitas e colaboradores (2014).<sup>100</sup> As condições de reação foram ajustadas, com monitoramento por CCD, em 8 minutos à 80 °C com 100 W de potência. Trata-se de uma reação de substituição nucleofílica de caráter unimolecular (S<sub>N</sub>1), na qual o meio ácido propicia a protonação do grupo hidroxila do composto **73a, b, c, d, e, f, g, h** ou **i**, com posterior eliminação de água. Os derivados bromados foram obtidos em rendimentos brutos de 85-98%. Observou-se que os mesmos são instáveis e, portanto, eles foram utilizados sem purificação prévia na próxima etapa.

Em seguida foi feita a reação de substituição nucleofílica de caráter bimolecular ( $S_N2$ ) do bromo pelo íon azida utilizando-se uma solução de azida de sódio em DMSO à  $0,5 \text{ molL}^{-1}$ , previamente preparada, com agitação vigorosa à temperatura ambiente, por 16 horas.<sup>100</sup> Desta forma, após duas etapas de reação foram obtidas as azidas benzílicas **71a-i** com rendimentos globais de 50-93 % (Figura 14).

Figura 14: Azidas (**71a-i**) obtidas nesse trabalho com seus respectivos rendimentos



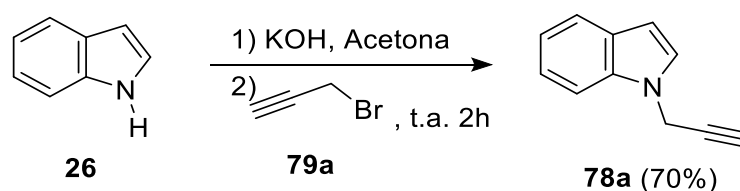
As azidas **71a-i** foram caracterizadas por RMN de  $^1\text{H}$  e comparadas com dados da literatura.<sup>98</sup> Os espectros desses compostos encontram-se no APÊNDICE 3 (p. 268-272).

### 3.2.2 Reação de *N*-alquilação do anel indólico (**26**)

Para obtenção dos indóis *N*-alquilados (**78a-c**, Esquema 9, p. 60) foram testadas diferentes metodologias descritas na literatura, nas quais variam-se a base utilizada, o solvente, a temperatura e o tempo de reação. Inicialmente fez-se a *N*-alquilação do indol (**26**) seguindo a metodologia proposta por Wang e colaboradores<sup>101</sup>, que utiliza hidreto de sódio (NaH) como base, *N,N*-dimetilformamida (DMF) como solvente e brometo de propargila como agente alquilante. Entretanto, ao

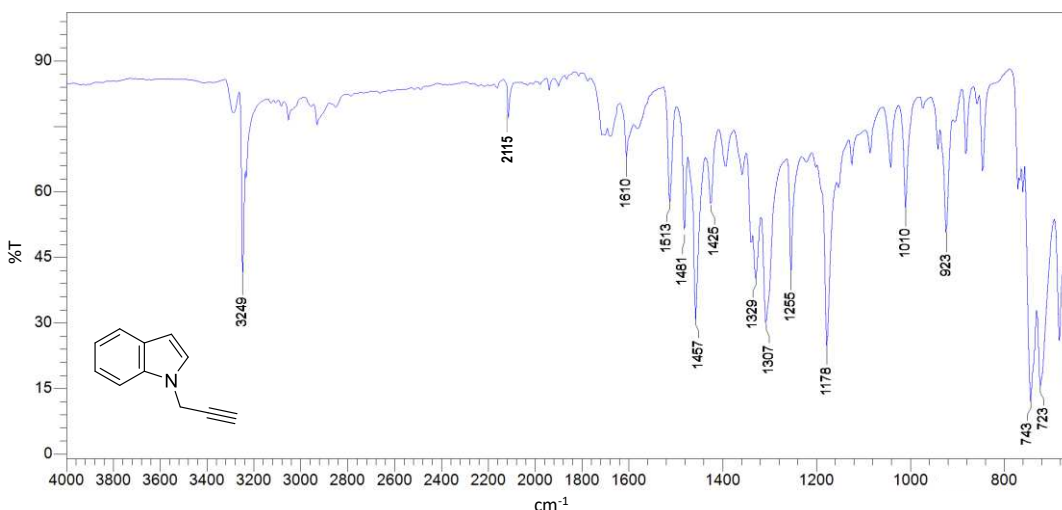
reproduzir a reação nessas condições, o rendimento máximo obtido foi de 39%, diferente do relatado pelos autores para diversos derivados indólicos (70-90%). Assim, foi utilizada a condição de reação proposta por Kikugawa, 1981<sup>102</sup>, na qual a base utilizada foi hidróxido de potássio (KOH) e o solvente acetona. Essa metodologia foi adaptada em sua elaboração para evitar o uso de tolueno e possibilitou a obtenção do alcino **78a** com 70% de rendimento (Esquema 9).

**Esquema 9: Reação de *N*-alquilação do anel indólico<sup>103</sup>**



O alcino indólico obtido **78a** foi caracterizado por IV, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e DEPT-135, todos os espectros encontram-se nos APÊNDICES 1 e 3, (p. 168, 261 e 262). No espectro de IV (Figura 15) foi possível observar a banda característica de estiramento da ligação C=C em 1457 cm<sup>-1</sup>. Observam-se também as bandas referentes ao estiramento da ligação C≡C em 2115 cm<sup>-1</sup> e estiramento da ligação –C≡C–H em 3249 cm<sup>-1</sup>, que confirmam a obtenção do composto **78a**.

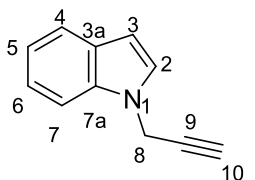
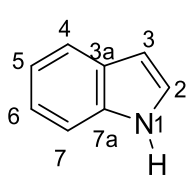
**Figura 15: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 78a**



No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 189, p. 261 APÊNDICE 3) é possível observar um duplete em 4,84 ppm (<sup>4</sup>J = 2,56 Hz) referente aos hidrogênios do CH<sub>2</sub> (H-8) que acoplam com o H-10. O sinal de H-10 aparece como um triplete em 2,37 ppm (<sup>4</sup>J = 2,56 Hz), confirmando a obtenção do composto **78a**. Para a atribuição

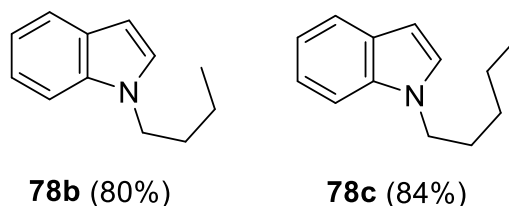
completa dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  fez-se uma comparação direta dos deslocamentos químicos de **78a** com aqueles descritos por Pretsch e colaboradores (2000)<sup>104</sup> para o indol (**26**), conforme apresentado na Quadro 1.

**Quadro 1: Comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 78a com aqueles relatados por Pretsch e colaboradores (2000)<sup>104</sup> para o indol 26 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

 <b>78a</b>				 <b>26</b>			
Nº	Hidrogênios			Carbonos	Hidrogênios		Carbonos
	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$	$\delta$	$\delta$	
1	-	-	-	-	10,10	-	
2	7,18	d	$J_{2,3}=3,20$	127,4	7,26	124,1	
3	6,52	dd	$J_{3,2}=3,20$ $J_{3,4}=0,64$	102,3	6,45	102,1	
3a	-	-	-	129,1	-	127,6	
4	7,63	d	$J_{4,5}=7,88$	121,3	7,55	120,5	
5	7,11-7,15	m	-	120,1	6,99	119,6	
6	7,21-7,26	m	-	122,1	7,09	121,7	
7	7,39	dd	$J_{7,6}=8,24$ $J_{7,5}=0,52$	109,5	7,40	111,0	
7a	-	-	-	136,0	-	135,5	
8	4,84	d	$J_{8,10}=2,56$	36,0	-	-	
9	-	-	-	77,9	-	-	
10	2,37	t	$J_{10,8}=2,56$	73,7	-	-	

Após a otimização das condições de reação de *N*-alquilação para **78a**, obtiveram-se mais dois derivados alquilados utilizando-se o bromobutano e bromopentano, o que conduziram aos produtos **78b** (80%) e **78c** (84%) (Figura 16, p. 62). Os compostos obtidos nesta etapa foram caracterizados por IV, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135. Os dados obtidos estão presentes nos APÊNDICES 1 e 3 (p. 169, 261-264). Nos Quadros 6 e 8, presentes no APÊNDICES 2 (p. 171 e 173), são apresentadas as comparações diretas dos deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e os valores das constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) dos produtos obtidos com seus materiais de partida.

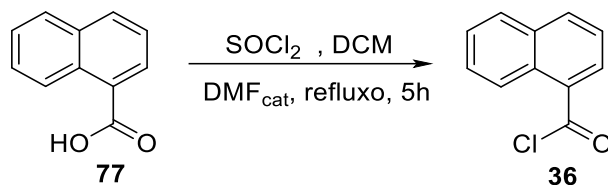
Figura 16: Estruturas químicas dos compostos 78b e 78c



### 3.2.3 Obtenção dos derivados indólicos acilados 49 e 67a-c

Como mostrado no Esquema 7 (p. 57), a obtenção do composto **49** seria feita a partir da acilação do indol (**26**) com cloreto de naftoíla (**36**). Assim, a primeira etapa para esta síntese correspondeu à obtenção do cloreto de naftoíla (**36**) a partir do ácido naftóico (**77**), utilizando cloreto de tionila, DMF catalítico em diclorometano previamente seco, sob refluxo (Esquema 10)<sup>105</sup>. O progresso da reação foi acompanhado por CCD e após 5 horas identificou-se o consumo do ácido naftóico.

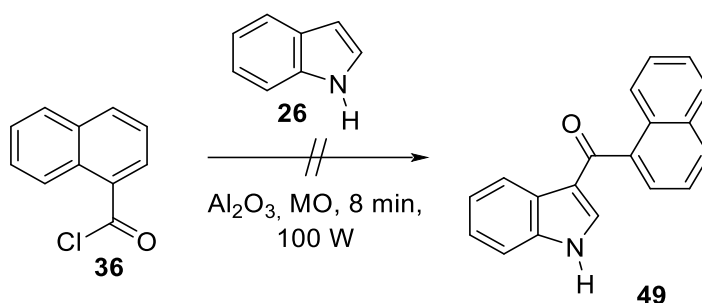
Esquema 10: Reação de obtenção do cloreto de naftoíla 36



A reação de 3-acilação do anel indólico e seus derivados têm despertado o interesse de pesquisadores como etapa importante para obtenção de diversos compostos bioativos.<sup>36,106,107</sup> Essa reação pode ser realizada por diferentes metodologias clássicas como acilação de Friedel-Crafts<sup>36,63,64</sup>, acilação de Vilsmeier-Haack<sup>108</sup>, entre outras. Existem também metodologias alternativas como a proposta por Lai e colaboradores (2013).<sup>66</sup> Esses autores propuseram a 3-acilação de indóis, livre de solvente, em tubo selado, utilizando irradiação de micro-ondas e óxido de alumínio neutro como catalisador heterogêneo. Optou-se inicialmente por testar a metodologia proposta por Lai e colaboradores<sup>66</sup> (Esquema 11, p. 63). Devido à indisponibilidade do acessório de tubo selado no reator de micro-ondas disponível no

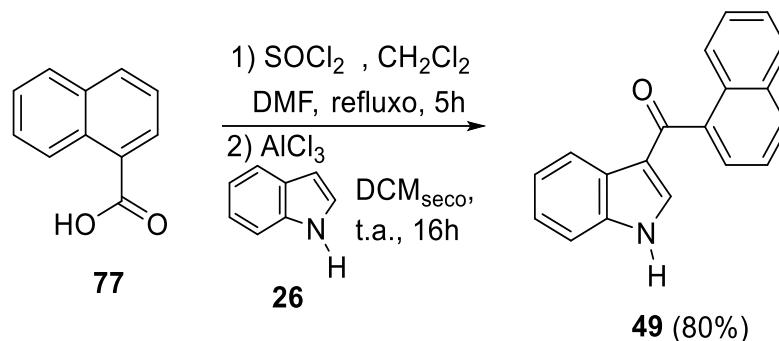
laboratório, a metodologia foi adaptada para sistema aberto de refluxo, no entanto, não se obteve o composto de interesse. Então, em parceria com o laboratório da professora Dra. Edésia Martins B. de Sousa no Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), fez-se a reação em tubo selado nas mesmas condições descritas por Lai e colaboradores (Esquema 11), mas também não se observou a formação do composto de interesse (**49**).

**Esquema 11: Proposta inicial para a obtenção do composto 49**



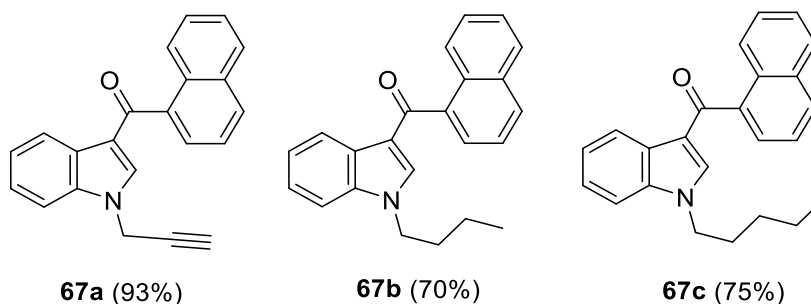
Optou-se então pela metodologia clássica de acilação de Friedel-Crafts, pois esta metodologia é descrita por vários autores como eficiente para reação de 3-acilação de indóis e derivados<sup>36,63</sup>. As condições propostas por Sawada e colaboradores (2001)<sup>63</sup> para 3-acilação do indol com cloreto de 4-metoxibenzoíla (na presença de  $\text{AlCl}_3$ , em DCM) foram adaptadas para reação com o cloreto de naftoíla visando a obtenção do composto **49**, em reação *one-pot*, isto é, a partir do ácido naftóico **77** (Esquema 12, p. 77). Para isso, obteve-se o cloreto de naftoíla com o mesmo procedimento descrito anteriormente. Em seguida fez-se a adição do cloreto de alumínio sob agitação magnética. Por fim gotejou-se uma solução do indol (**26**) em DCM ao balão de reação e o sistema foi deixado sob agitação por mais 16 horas, conforme representado no (Esquema 12, p. 64).

Esquema 12: Reação de acilação de Friedel-Crafts *one-pot* a partir do ácido naftóico (77)



O composto **49** foi obtido com 80% de rendimento e caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 (Figura 49, p. 154; Figuras 84-86, p. 209). Após a otimização da reação para obtenção de **49**, foram sintetizados os compostos **67a** (93%), **67b** (70%) e **67c** (75%) (Figura 17).

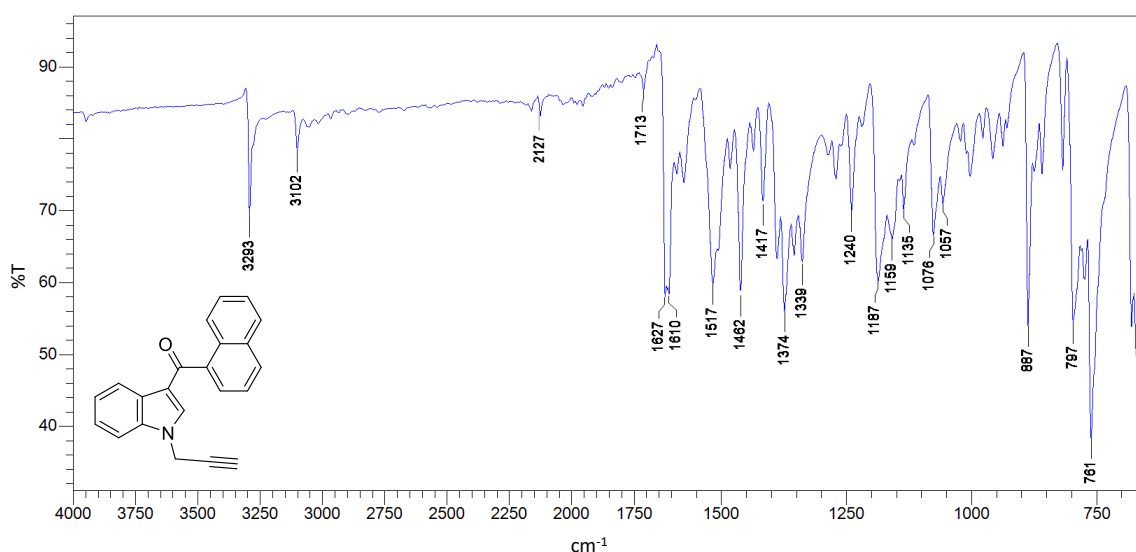
Figura 17: Estruturas químicas dos compostos **67a-c**



Os compostos **67a-c** também foram caracterizados por IV, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 e os espectros encontram-se nos APÊNDICES 1 e 3 (p. 154,155 e 210-216). Nos quadros 8 e 9, presentes no APÊNDICE 2 (p. 173 e 174), são apresentadas as comparações diretas dos deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e os valores das constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) dos produtos obtidos com seus materiais de partida. Uma vez que o composto **67a** corresponde ao intermediário-chave para a próxima etapa da rota sintética dos novos derivados de canabinoides e triazóis, a sua caracterização será detalhada a seguir, sendo que os demais (**49**, **67b** e **67c**) foram caracterizados de modo semelhante.

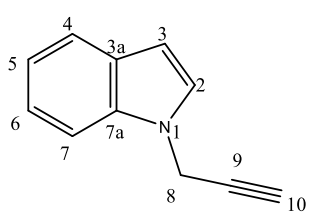
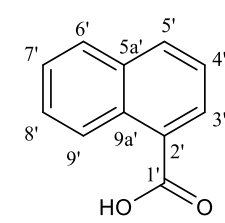
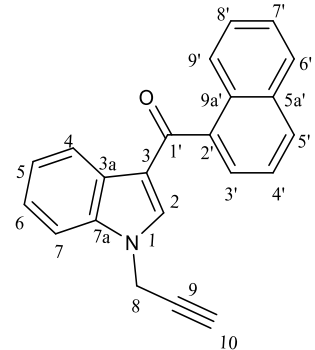
No espectro de IV do composto **67a** (Figura 18, p. 65) foi possível observar a banda característica de estiramento da ligação  $\text{--C}\equiv\text{C--H}$  em  $3293\text{ cm}^{-1}$  e  $\text{C}\equiv\text{C}$  em  $2127\text{ cm}^{-1}$ . Além disso, derivados do naftaleno apresentam duas bandas de estiramento da ligação  $\text{C}=\text{C}$  entre  $1620\text{--}1580\text{ cm}^{-1}$ , o que foi observado para o composto **67a** em  $1627$  e  $1610\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 18: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto **67a**



Na caracterização de **67a**, os dados obtidos por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 foram comparados com aqueles descritos na literatura para compostos de mesmo núcleo estrutural<sup>67</sup> e com a atribuição dos sinais feita para os materiais de partida (Quadro 2, p. 66). O ponto crucial para confirmação da obtenção de **67a** foi a ausência do sinal do H-3 presente no material de partida **78a**, que ocorre em 6,52 ppm. Além disso, observa-se variação do deslocamento químico do sinal relativo ao carbono carbonílico. No ácido naftóico (**77**) esse sinal aparecia em 173,3 ppm, enquanto para o composto **67a**, o sinal correspondente aparece em 192,3 ppm. A integração para os sinais presentes na região típica de hidrogênios aromáticos também é uma importante confirmação para a ocorrência da substituição eletrofílica aromática. A atribuição completa dos sinais foi feita com auxílio de experimentos bidimensionais HSQC, HMBC e COSY, tanto para o ácido naftóico (**77**) quanto para o alcino **67a**, os mapas de contorno estão apresentados no APÊNDICE 3 (p. 212-214, 260 e 261).

Quadro 2: Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos 78a, 77 e 67a (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

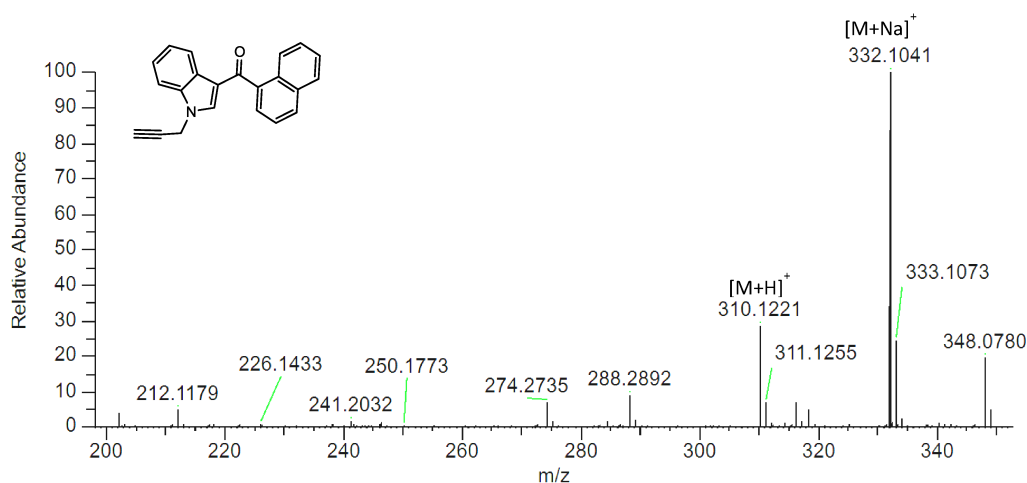
 78a				 77				 67a				
Hidrogênios		Carbonos		Hidrogênios		Carbonos		Hidrogênios		Carbonos		
Nº	$\delta$			$\delta$	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$
2	7,18	d	$J_{2,3}=3,20$	127,4	-	-	-	-	7,45-7,54	m	-	137,2
3	6,52	dd	$J_{3,2}=3,20$ $J_{3,4}=0,64$	102,3	-	-	-	-	-	-	-	118,3
3a	-	-	-	129,1	-	-	-	-	-	-	-	130,7
4	7,63	d	$J_{4,5}=7,88$	121,3	-	-	-	-	7,67	dd	$J_{4,5}=6,98$ $J_{4,6}=1,10$	125,9
5	7,11-7,15	m	-	120,1	-	-	-	-	7,37-7,42	m	-	123,3 ou 124,0
6	7,21-7,26	m	-	122,1	-	-	-	-	7,45-7,54	m	-	126,3 ou 126,9
7	7,39	dd	$J_{7,6}=8,24$ ; $J_{7,5}=0,52$	109,5	-	-	-	109,9				
7a	-	-	-	136,0	-	-	-	-	-	-	-	138,7
8	4,84	d	$J_{8,10}=2,56$	36,0	-	-	-	-	4,83	d	$J_{8,10}=2,56$	36,6
9	-	-	-	77,9	-	-	-	-	-	-	-	76,0
10	2,37	t	$J_{10,8}=2,56$	73,7	-	-	-	-	2,42	t	$J_{10,8}=2,54$	75,2
1'	-	-	-	-	-	-	-	173,6	-	-	-	192,3
2'	-	-	-	-	-	-	-	125,8	-	-	-	127,1

## Continuação da Quadro 2

<b>3'</b>	-	-	-	-	8,42	dd	$J_{3',4'}=7,16$ $J_{3',5'}=1,20$	132,1	8,19	d	$J_{3',4'}=8,16$	125,8
<b>4'</b>	-	-	-	-	7,53- 7,58	m	-	124,7	7,45-7,54	m	-	124,5
<b>5'</b>	-	-	-	-	8,09	d	$J_{5',4'}=8,16$	134,9	7,97	d	$J_{5',4'}=8,24$	130,2
<b>5a'</b>	-	-	-	-	-	-	-	134,1	-	-	-	136,7
<b>6'</b>	-	-	-	-	7,91	d	$J_{6',7'}=7,60$	128,9	7,90-7,92	m	-	128,2
<b>7'</b>	-	-	-	-	7,53- 7,58	m	-	128,3	7,45-7,54	m	-	126,9 ou 126,3
<b>8'</b>	-	-	-	-	7,64- 7,68	m	-	126,5	7,37-7,42	m	-	124,0 ou 123,3
<b>9'</b>	-	-	-	-	9,10	d	$J_{9',8'}=8,64$	125,8	-	m	-	123,1
<b>9a'</b>	-	-	-	-	-	-	-	131,8	-	-	-	133,7

O composto **67a** corresponde a um alcino inédito e, portanto, teve sua massa exata determinada em EMAR. O cálculo teórico da massa para o composto **67a** é de  $C_{22}H_{15}NO$   $[M+H]^+$ : 310,12264, a massa encontrada foi 310,12213 (Figura 19). Pode-se assim confirmar que o composto obtido corresponde ao proposto, visto que o erro se encontra abaixo de 5 ppm<sup>109</sup>.

Figura 19: Espectro de massas de alta resolução do composto **67a**



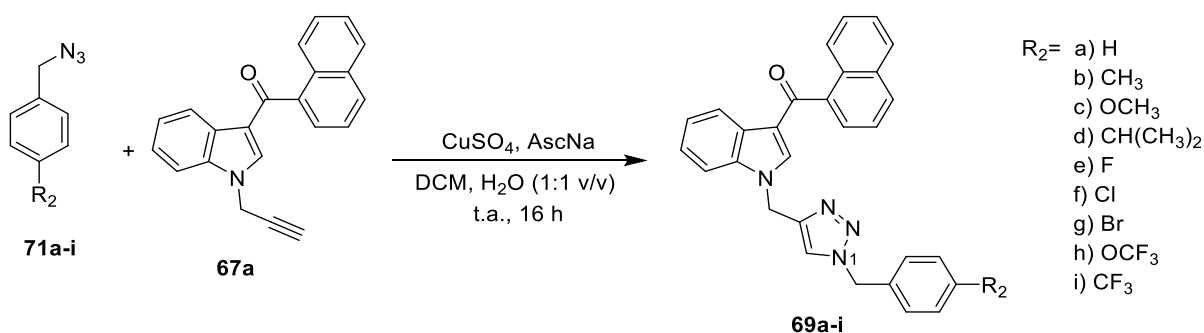
### 3.2.4 Obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos 69a-k

Uma vez obtido o alcino **67a** bem como as azidas **71a-i** foi realizada a etapa final da rota de síntese que consistiu na cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I), conhecida como reação *click*.<sup>88</sup> Como citado anteriormente, essa metodologia envolve a reação de alcinos terminais com azidas para obtenção de anéis 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos (Esquema 6, p. 50).

Nesse trabalho fez-se a reação *click* com as azidas benzílicas tendo como referência o procedimento adotado por Zacchi e colaboradores (2018),<sup>110</sup> que realizaram a reação dessas azidas com um alcino terminal tendo como fonte de cobre(II) o sulfato de cobre, que foi reduzido *in situ* com ascorbato de sódio à temperatura ambiente. Essa metodologia foi utilizada para a reação das azidas benzílicas **71a, b, c, d, e, f, g, h, ou i** e o alcino **67a** (Esquema 13, p. 69). A reação foi

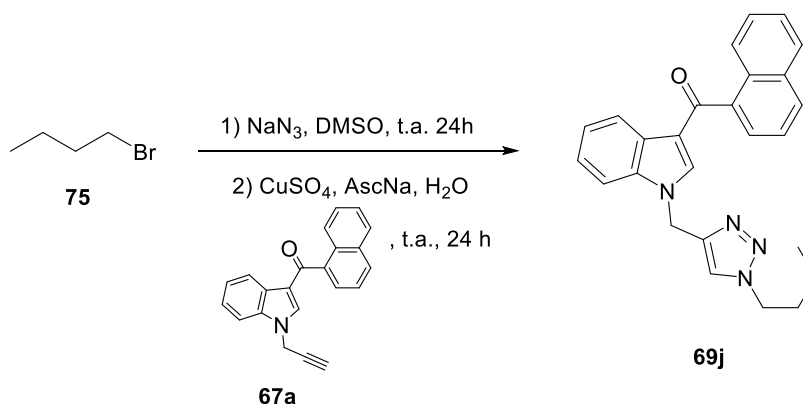
realizada em 16 h, tendo como solventes água destilada e diclorometano na proporção 1:1 levando à formação exclusiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos. Foram obtidos 9 derivados inéditos de canabinoides indólicos e triazóis (**69a-i**, Esquema 13) com rendimentos entre 69 e 99% para essa etapa (Figura 20, p. 71). As azidas benzílicas *p*-substituídas apresentam grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica, assim escolhidos para avaliar o efeito das diferentes propriedades eletrônicas do anel benzílico em relação à atividade citotóxica.

**Esquema 13: Reação utilizada para obtenção dos compostos 69a-i**



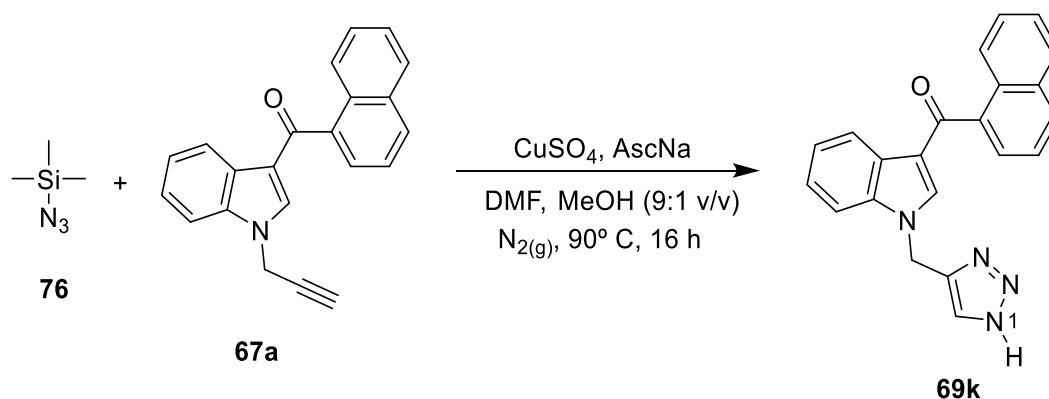
Essa metodologia não funcionou para os derivados **69j** e **69k**, assim, buscou-se na literatura metodologias mais adequadas a cada caso. O derivado com substituinte alquila **69j** foi sintetizado conforme a metodologia de Paulino, 2020.<sup>111</sup> Em uma reação *one-pot*, o alcino foi adicionado ao tubo selado e foram utilizados o sulfato de cobre e o ascorbato de sódio para promover a reação *click* (Esquema 14). O rendimento obtido para **69j** foi de 79%.

**Esquema 14: Reação one-pot utilizada para obtenção do derivado 69j**



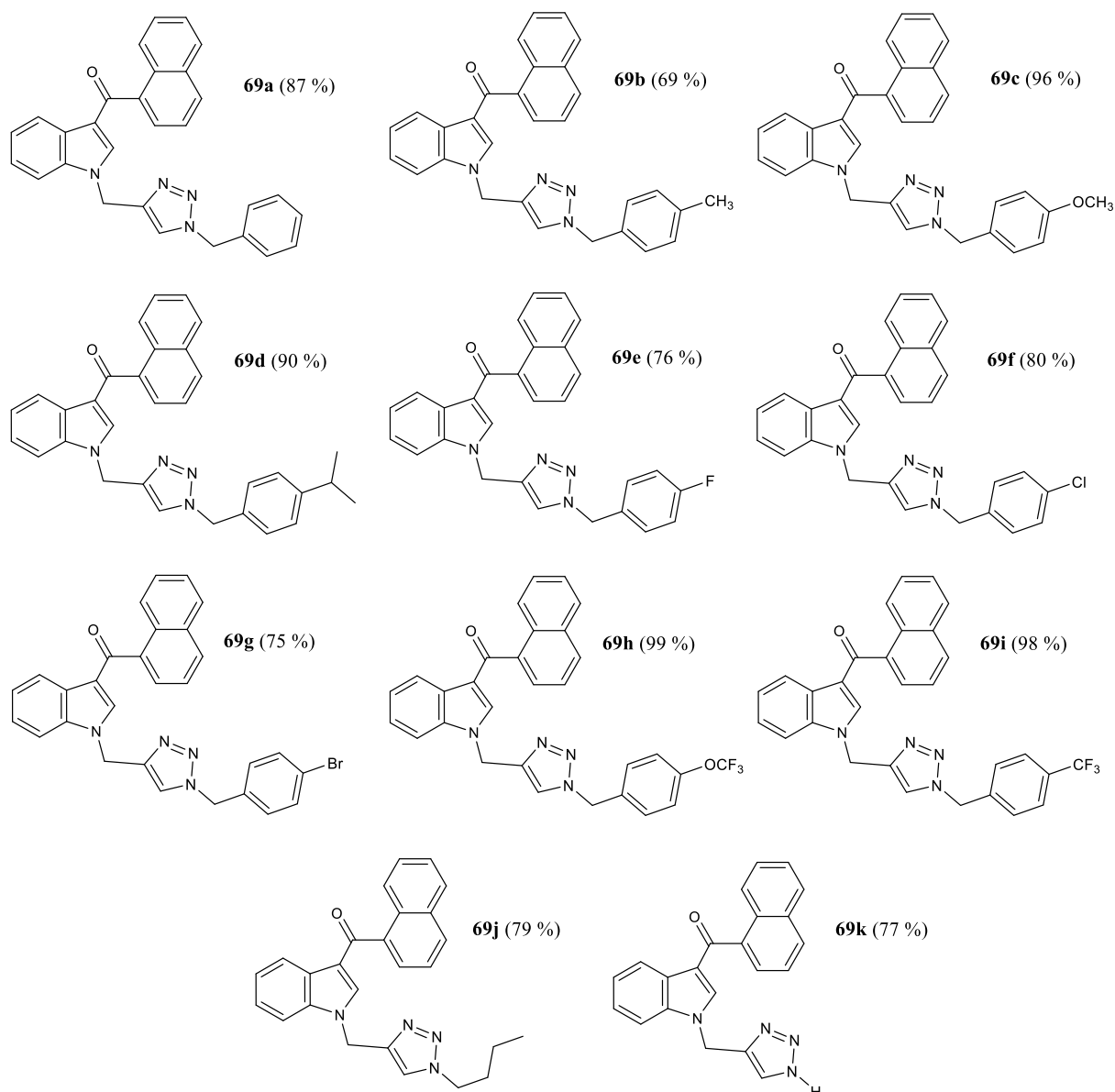
Também foi sintetizado o derivado triazólico monossustituído **69k** a fim de se avaliar o efeito dos substituintes da posição *N*-1 do anel triazólico, na atividade citotóxica. Essa reação de cicloadição foi realizada com base no procedimento de Wen e colaboradores (2019)<sup>112</sup> (Esquema 15). Desta forma o alcino, o sulfato de cobre e o ascorbato de sódio foram solubilizados em uma mistura de DMF/MeOH (9:1), em atmosfera inerte de N<sub>2</sub>. A azida de trimetilsilila (TMSN<sub>3</sub>) foi adicionada por último, e o sistema foi purgado novamente antes de ser aquecido à 90°C. Essa metodologia proporcionou a obtenção do derivado **69k** com rendimento de 77%.

**Esquema 15: Reação utilizada para obtenção do composto 69k**



Os 11 novos compostos sintetizados (**69a-k**) possuem um esqueleto estrutural comum, sendo a principal diferença entre eles os substituintes da posição *N*-1 do anel triazólico. Para interpretação dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram utilizados dados dos materiais de partida bem como informações complementares da literatura de compostos com núcleo estrutural similar e em relação aos efeitos de cada substituinte do anel benzílico.<sup>36,113</sup> Dessa forma, foi possível realizar uma interpretação análoga para a caracterização dos compostos dentro do mesmo grupo, uma vez que os ambientes químicos dos esqueletos estruturais comuns são parecidos. Na Figura 20 (p. 71) são apresentadas as estruturas químicas dos compostos triazólicos obtidos com seus respectivos rendimentos.

**Figura 20: Estruturas químicas dos compostos 69a-k com respectivos rendimentos**



Além disto, foram obtidos os espectros na região do IV (APÊNDICE 1, p. 167-162) e EMAR (APÊNDICE 4, p. 274-279) para os compostos finais. Em todos os espectros de massas de alta resolução foram identificados picos dos íons moleculares no modo positivo  $[M+H]^+$  ou negativo  $[M-H]^-$ . O maior erro relativo encontrado em relação à massa teórica foi de 3,6 ppm, sendo aceitáveis valores até 5,0 ppm.<sup>109</sup> Nas Tabela 2 e Tabela 3 (p. 72) estão resumidos os resultados obtidos.

Tabela 2: Valores obtidos de  $[M+H]^+$  para as substâncias 69a-j com seus erros relativos

Composto	$[M+H]^+$ teórico	$[M+H]^+$ experimental	Erro relativo* (ppm)
<b>69a</b>	443,18664	443,18642	0,5
<b>69b</b>	457,20229	457,20174	1,2
<b>69c</b>	473,19720	473,19723	0,1
<b>69d</b>	485,23359	485,23341	0,4
<b>69e</b>	461,17722	461,17840	2,6
<b>69f</b>	477,14767	477,14939	3,6
<b>69g</b>	521,09715	521,09903	3,6
<b>69h</b>	527,16894	527,17055	3,1
<b>69i</b>	511,17402	511,17578	3,4
<b>69j</b>	409,20229	409,20229	0,0

\*Erro (ppm) =  $[(m/z \text{ experimental} - m/z \text{ teórico})/m/z \text{ teórico}] \times 10^6$ .

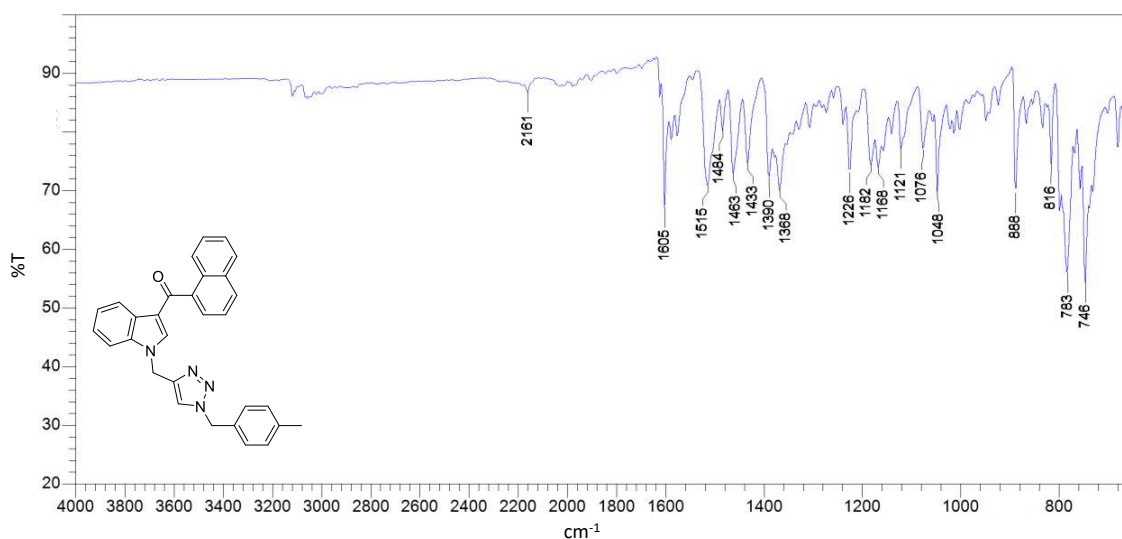
Tabela 3: Valor obtido de  $[M-H]^-$  para a substância 69k com seu erro relativo

Composto	$[M-H]^-$ teórico	$[M-H]^-$ experimental	Erro relativo* (ppm)
<b>69k</b>	351,12513	351,12455	1,7

\*Erro (ppm) =  $[(m/z \text{ experimental} - m/z \text{ teórico})/m/z \text{ teórico}] \times 10^6$ .

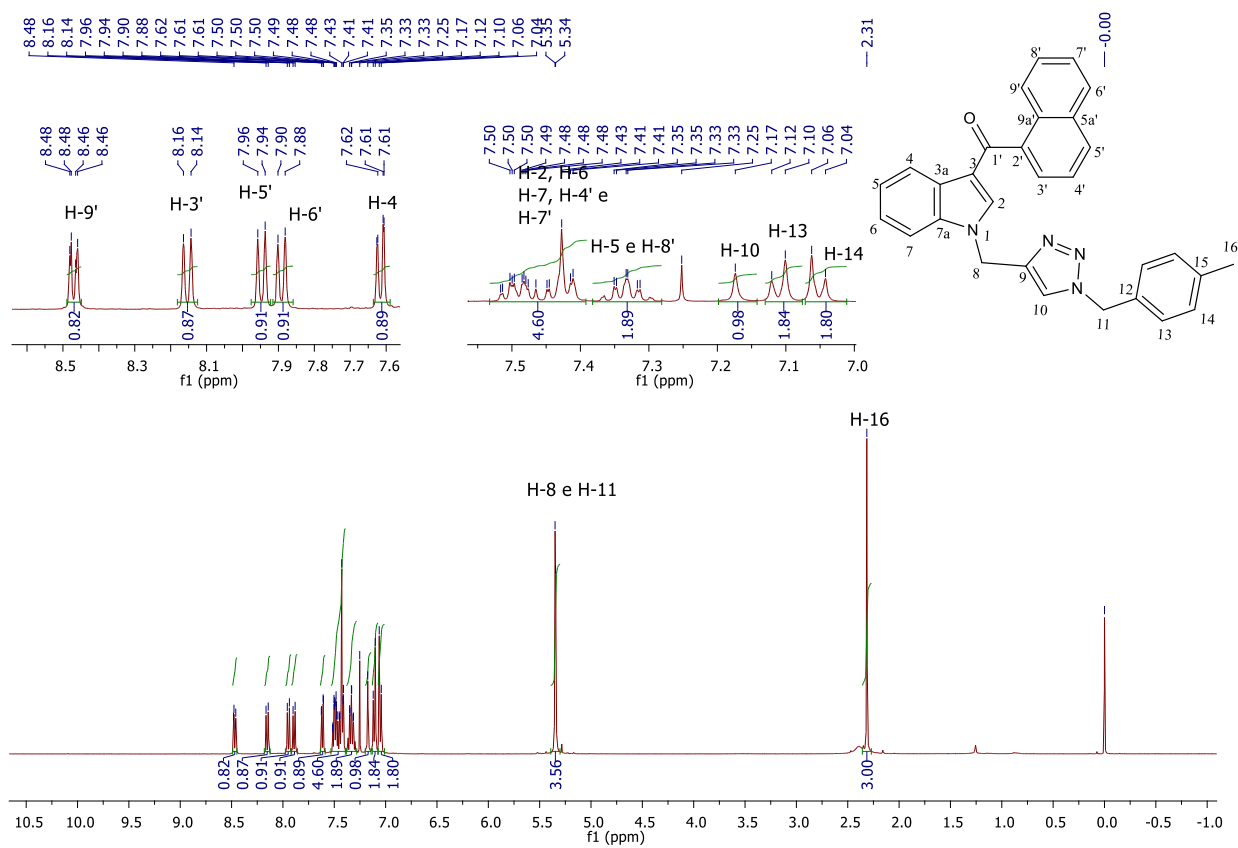
Uma vez que os novos compostos apresentam um esqueleto comum, a título de exemplo foi escolhido o composto **69b** para discutir detalhadamente a caracterização. No espectro na região do IV do composto **69b** (Figura 21, p. 73) observam-se as bandas características de estiramento da ligação C=C em  $1605 \text{ cm}^{-1}$  e  $1515 \text{ cm}^{-1}$  de deformação. Além disso, não são observadas as bandas de estiramento das ligações C≡C e C≡C-H, que ocorreram para o alcino de partida (**67a**) em  $2127 \text{ cm}^{-1}$  e  $3293 \text{ cm}^{-1}$  respectivamente (Figura 18, p. 65).

Figura 21: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69b



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 22, p. 74) observa-se um simpleto com deslocamento químico em 7,17 ppm, integrado para um hidrogênio, na região de hidrogênios aromáticos, atribuído ao hidrogênio do anel triazólico (H-10), o que permite confirmar o acoplamento do alcino **67a** com azida **71b**. Os sinais referentes aos grupos  $\text{CH}_2$  eram esperados como dois simpletos de integral igual a dois, entretanto esses sinais ficaram sobrepostos e, portanto, foram identificados dois simpletos em 5,34 e 5,35 ppm integrado para dois hidrogênios, cada sinal. Observa-se o sinal em 2,31 ppm, integrado para três hidrogênios que corresponde aos H-16 do grupo metila substituinte do anel benzílico. O substituinte metila na posição *para* do anel benzílico tem efeito indutivo doador de densidade eletrônica para o anel aromático, o que resulta em mudança do ambiente químico nos hidrogênios H-13 e H-14. Com isso, o sinal referente à H-13 aparece como duplete em 7,11 ppm ( $J_{13,14} = 8,00 \text{ Hz}$ ), e o sinal referente ao H-14 também é um duplete ( $J_{14,13} = 8,00 \text{ Hz}$ ), que ocorre em 7,05 ppm.

Figura 22: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **69b** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e subspectro DEPT-135 do composto **69b** (Figura 23, p. 75) observa-se o sinal referente ao carbono carbonílico C-1' em 192,2 ppm. Além disso, é possível identificar os sinais atribuídos aos carbonos  $\text{CH}_2$  em 42,7 e 54,3 ppm relativos à C-8 e C-11, e o sinal referente ao carbono C-16 do substituinte metila do anel benzílico em 21,3 ppm, confirmados no subspectro DEPT-135. A obtenção do anel 1,2,3-triazólico pode ser confirmada pelo sinal de carbono hidrogenado que aparece em 122,1 ppm, referente ao C-10, confirmado com o mapa de contornos HSQC (Figura 24, p. 75). Os demais sinais foram atribuídos em comparação com os materiais de partida. No Quadro 3 (p. 76) é exemplificada a caracterização de **69b** com atribuição completa em relação aos compostos precursores.

Figura 23: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

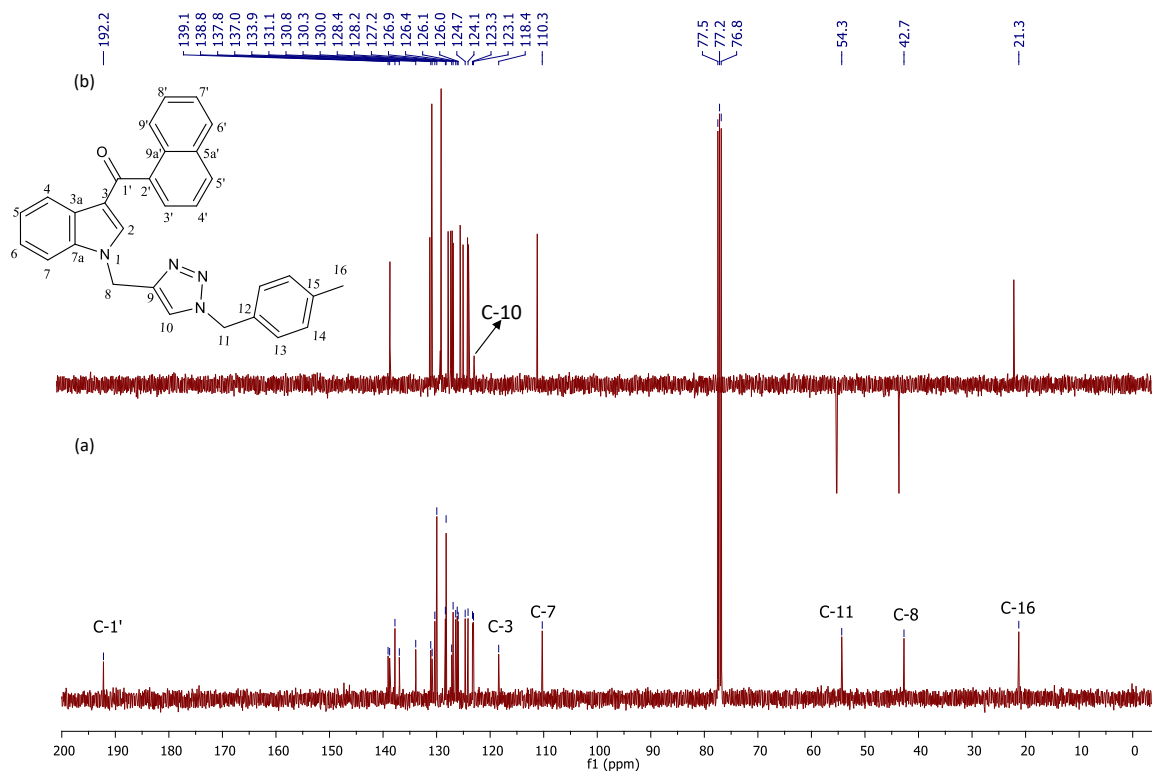
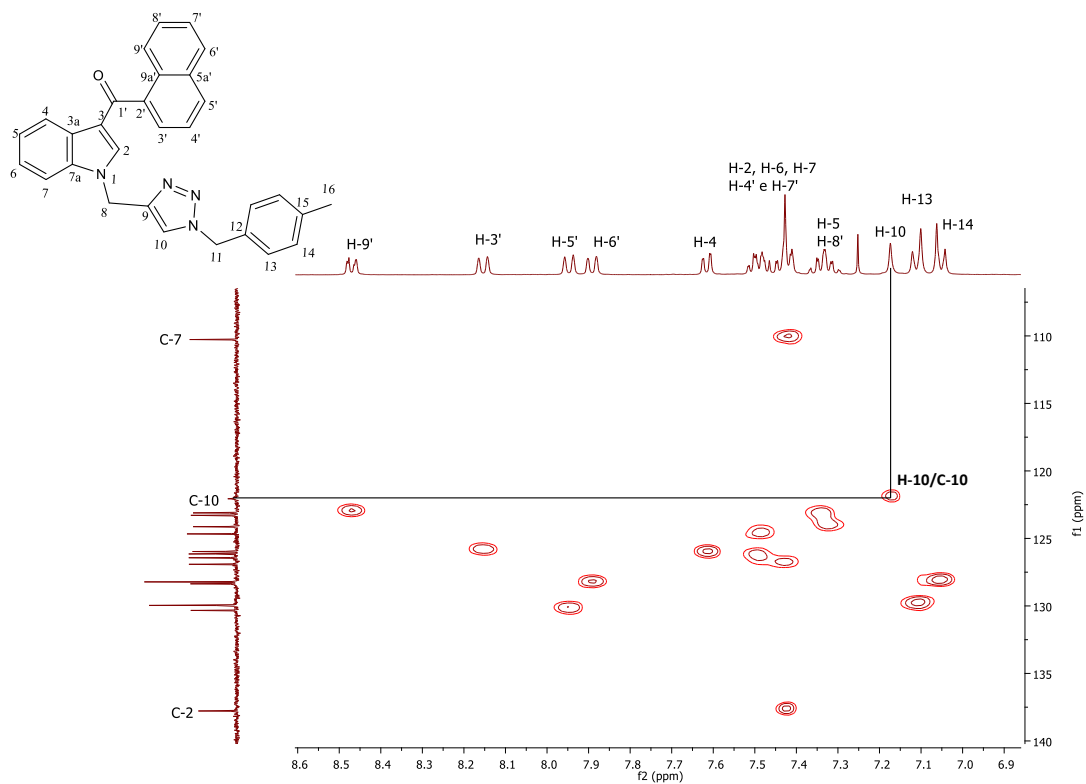
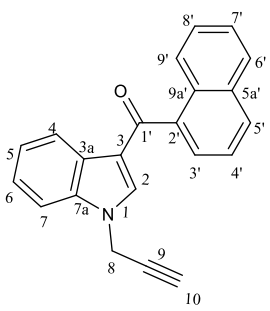
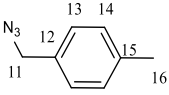
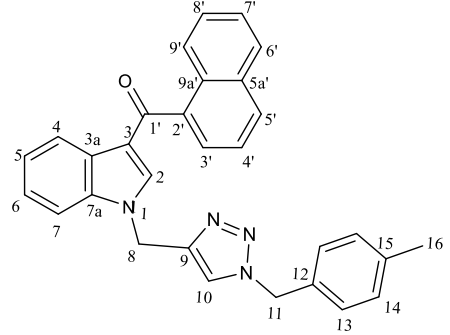


Figura 24: Mapa de contornos HSQC do composto 69b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



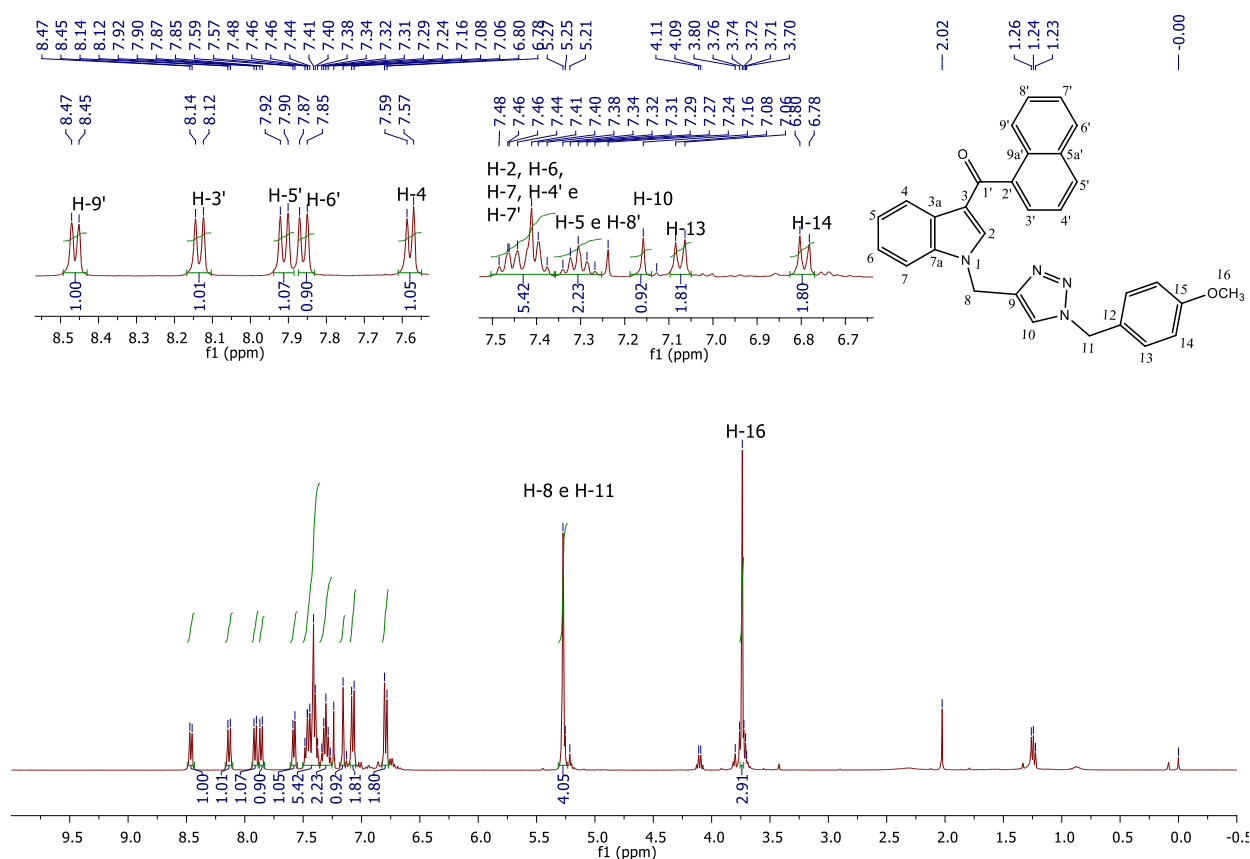
Quadro 3: Comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos para os materiais de partida e o composto 69b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

 <b>67a</b>				 <b>71b</b>				 <b>69b</b>				
Hidrogênios				Carbonos	Hidrogênios			Carbonos	Hidrogênios			Carbonos
Nº	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$	$\delta$	$\delta$	J(Hz)	$\delta$	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$
2	7,45-7,54	m	-	137,2	-	-	-	-	7,41-7,51	m	-	137,8
3	-	-	-	118,3	-	-	-	-	-	-	-	118,4
3a	-	-	-	130,7	-	-	-	-	-	-	-	130,8
4	7,67	dd	$J_{4,5}=7,00$ $J_{4,6}=1,10$	125,9	-	-	-	-	7,61	dd	$J_{4,5}=6,98$ $J_{4,6}=1,02$	126,1
5	7,37-7,42	m	-	123,3 ou 124,0	-	-	-	-	7,31-7,35	m	-	123,3 ou 124,1
6	7,45-7,54	m	-	126,3 ou 126,9	-	-	-	-	7,41-7,51	m	-	126,4 ou 126,9
7				109,9	-	-	-	110,3				
7a	-	-	-	138,7	-	-	-	-	-	-	-	138,7
8	4,83	d	$J_{8,10}=2,56$	36,6	-	-	-	-	5,33-5,35	m	-	42,7 ou 54,3
9	-	-	-	76,0	-	-	-	-	-	-	-	139,1
10	2,42	t	$J_{10,8}=2,56$	75,2	-	-	-	-	7,17	s	-	122,1
11	-	-	-	-	4,49	s	-	54,0	5,33-5,35	m	-	54,3 ou 42,7



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **69c** (Figura 25) é possível observar os sinais descritos anteriormente para **69b**, associados ao núcleo estrutural comum, além do sinal referente aos hidrogênios da metoxila (H-16), substituinte *para* do anel benzílico, em 3,74 ppm. Nota-se também mudança do deslocamento químico dos sinais referentes aos hidrogênios H-13 (7,07 ppm) e H-14 (6,79 ppm) do mesmo anel aromático, evidenciando a mudança do ambiente químico. O substituinte metoxila apresenta efeito doador de densidade eletrônica por ressonância dos pares de elétrons não compartilhados no oxigênio.

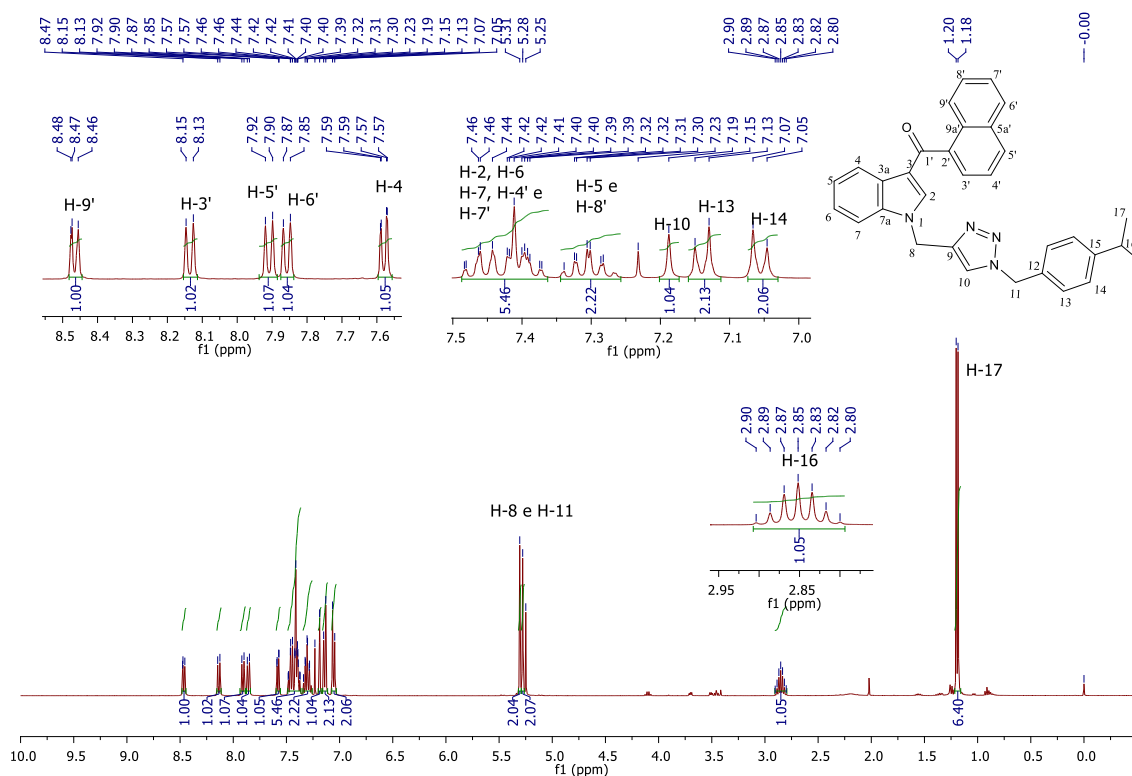
Figura 25: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **69c** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **69d** (Figura 26, p. 79) também é possível observar os sinais descritos anteriormente para **69b**, associados ao núcleo estrutural comum. Além disso, observam-se os sinais associados ao grupo isopropila substituinte do anel benzílico. O duplete em 2,19 ppm integrado para seis hidrogênios está associado aos dois grupos  $\text{CH}_3$  (H-17) do grupo isopropila, que acoplam com o

H-16 (C-H). Em 2,85 ppm observa-se um hepteto atribuído ao H-16, com desdobramento de sinal devido ao acoplamento com as duas metilas. O deslocamento químico dos sinais referentes aos hidrogênios H-13 e H-14 do anel benzílico ocorrem em 7,12 ppm e 7,06 ppm, respectivamente, como dupletos devido ao acoplamento entre eles.

Figura 26: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **69d** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **69e** (Figura 27, 28 e 29 p. 80 e 81) também é possível observar os sinais associados ao núcleo estrutural comum. No entanto, existe a particularidade do acoplamento do átomo de flúor com os átomos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  os sinais referentes aos hidrogênios H-13 e H-14 se apresentaram como multipletos nas faixas de 7,12-7,16 ppm e 6,96-7,01 ppm, respectivamente. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi possível identificar os acoplamentos do flúor com os carbonos C-13 (130,1 ppm;  $^3J_{\text{C-13,F}} = 8,0$  Hz), C-14 (116,4 ppm;  $^2J_{\text{C-14,F}} = 22,0$  Hz) e C-15 (162,8 ppm;  $^1J_{\text{C-15,F}} = 245,0$  Hz).

Figura 27: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69e (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

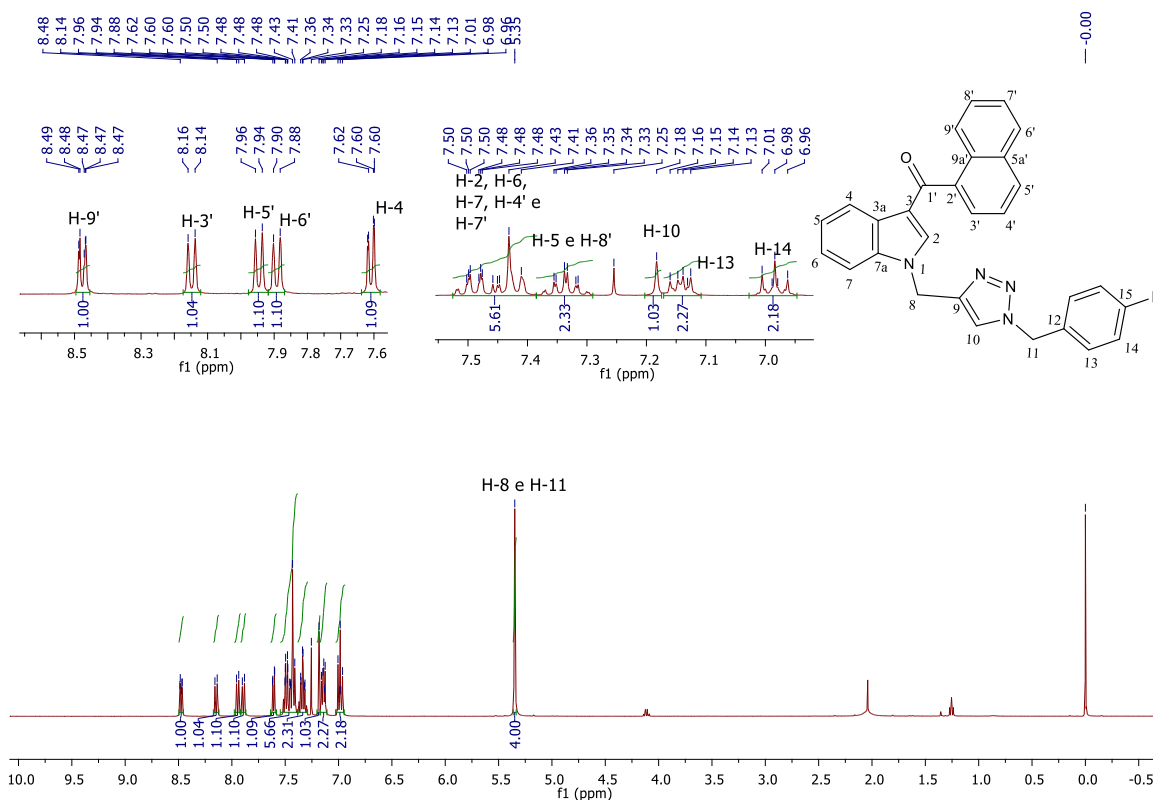
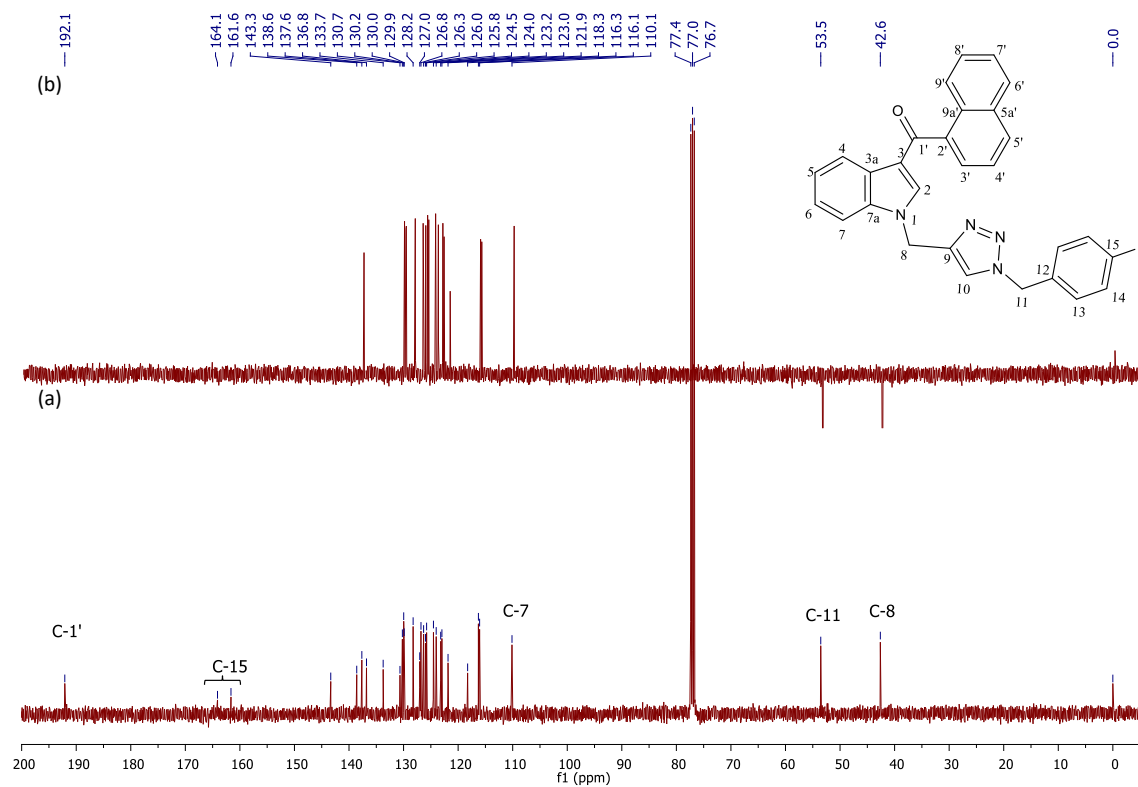
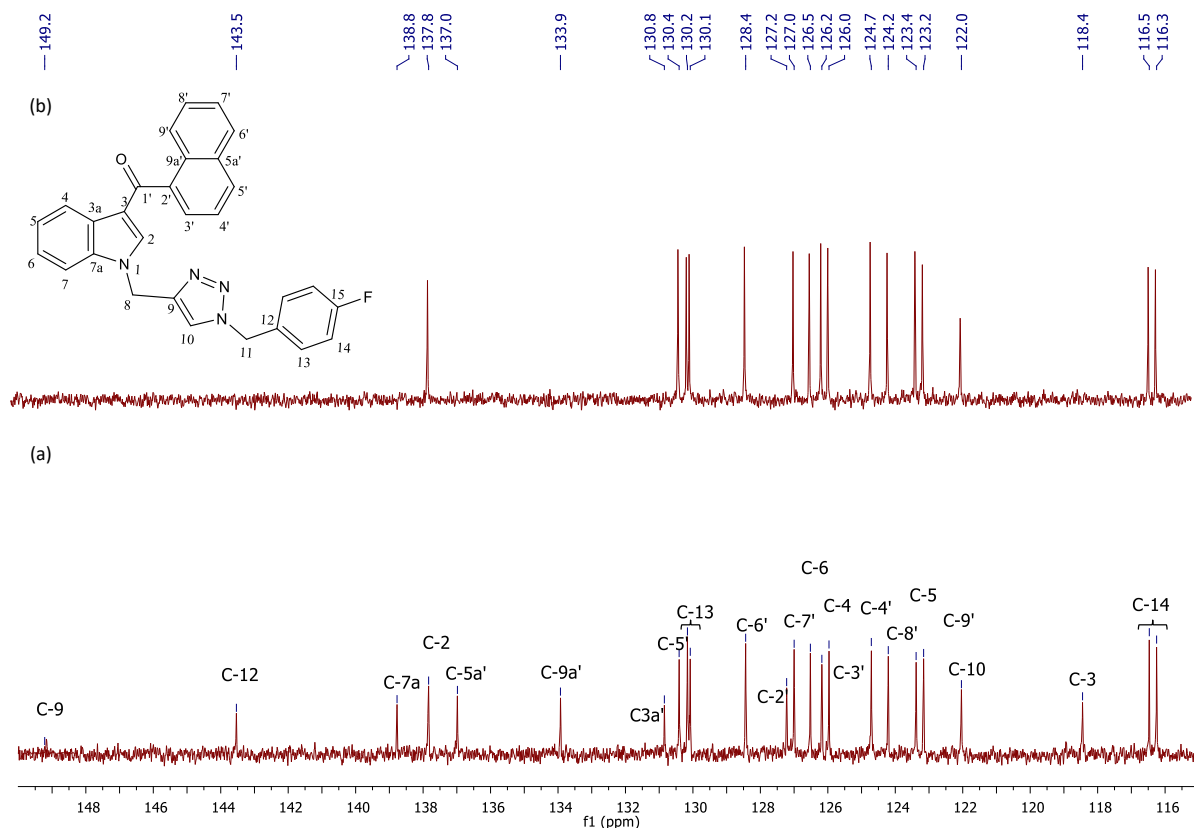


Figura 28: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69e (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

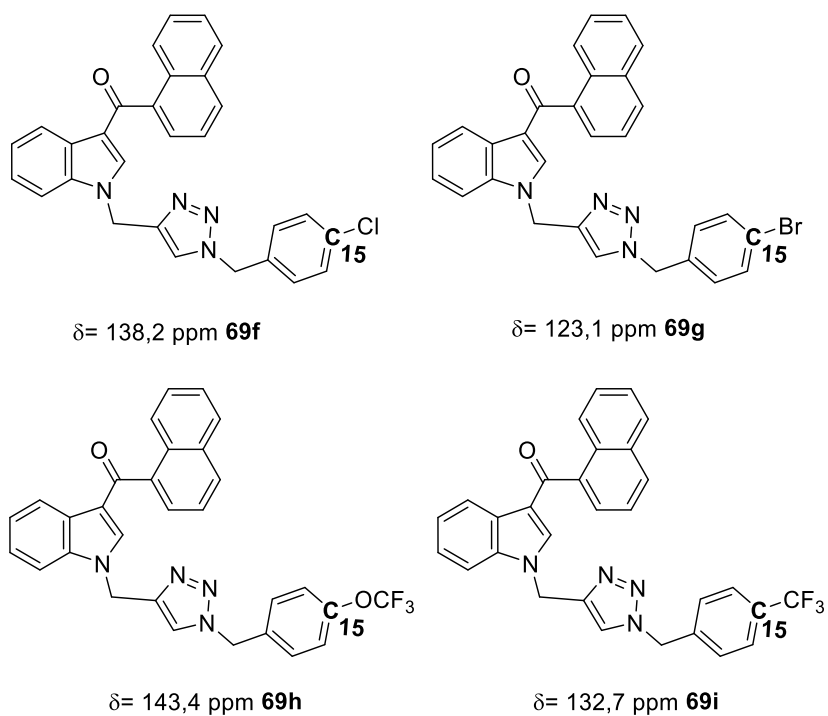


**Figura 29: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 69e (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



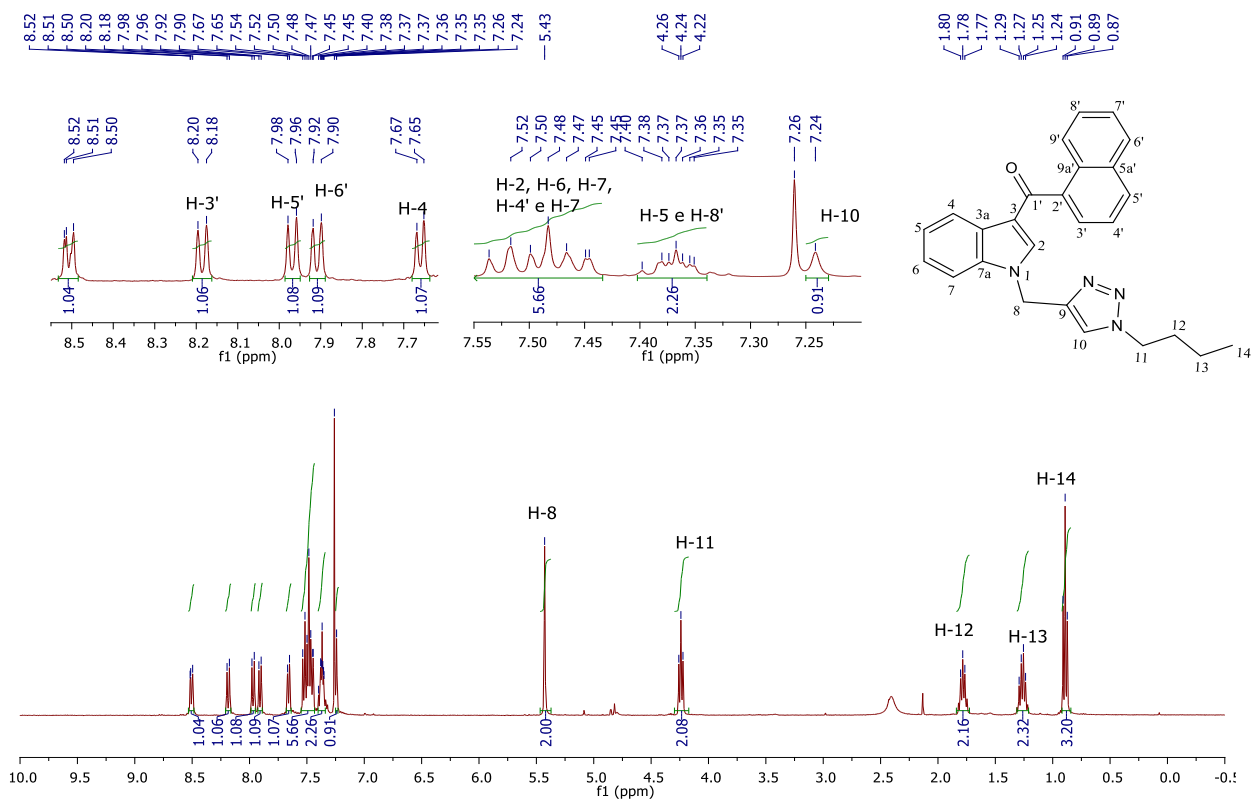
Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **69f** (*p*-Ph-Cl) e **69g** (*p*-Ph-Br) Figura 30 (p. 82), destacam-se além dos sinais associados ao núcleo estrutural comum, a mudança de deslocamento químico observado para o C-15 (Espectros apresentados no APÊNDICE 3, p. 231-233). Para o composto **69f** o sinal ocorre em 138,2 ppm e para o composto **69g** em 123,1 ppm, resultados coerentes com a mudança do ambiente químico. O cloro é mais eletronegativo e é menor que o átomo de bromo, por isso, o efeito de desblindagem do carbono diretamente ligado a ele é mais pronunciado. Os compostos **69h** (*p*-Ph-OCF<sub>3</sub>) e **69i** (*p*-Ph-CF<sub>3</sub>) apresentam mudança de deslocamento químico de C-15 em 143,4 ppm e 132,7 ppm, respectivamente (Figura 30, p. 82) – Espectros apresentados no APÊNDICE 3 (p. 234-236).<sup>113</sup>

Figura 30: Valores de deslocamento químico do átomo de carbono C-15 para os compostos 69f, 69g, 69h e 69i



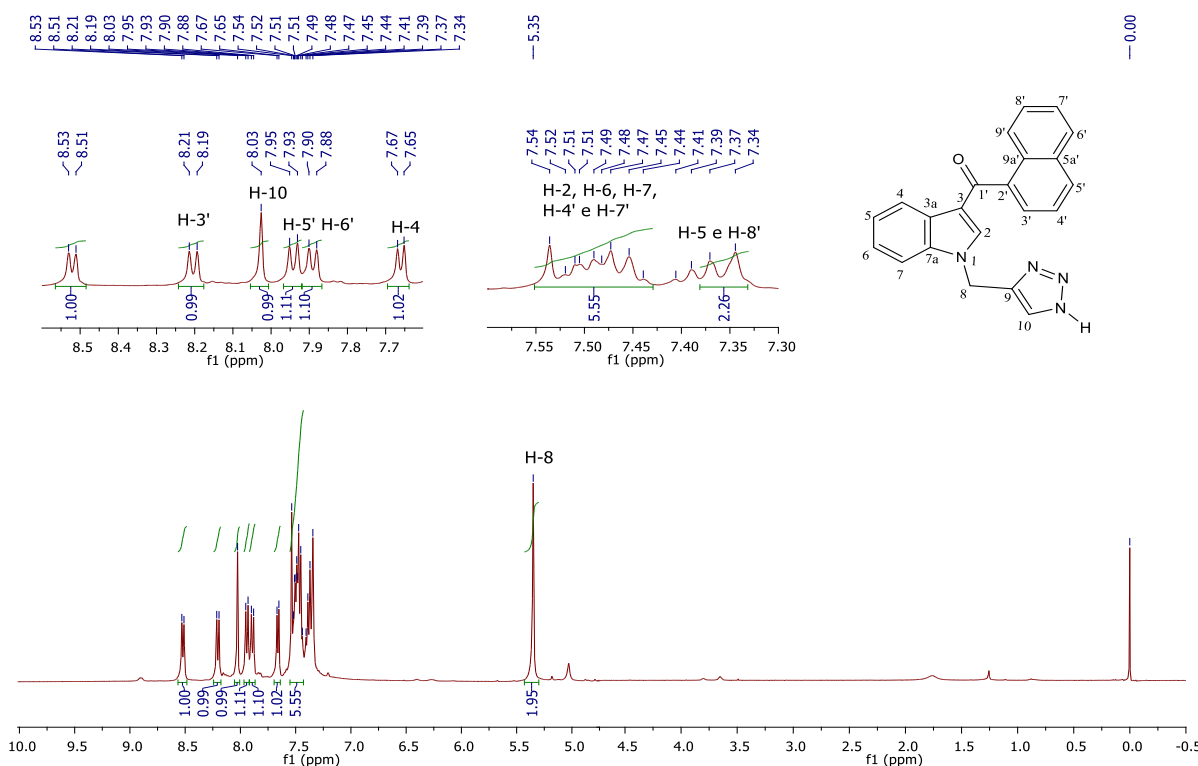
A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **69j** (Figura 31, p. 83) possibilitou a identificação dos sinais referentes à cadeia alquílica inserida como substituinte no anel triazólico. Foram observados 4 sinais na região de hidrogênios alifáticos: um tripleto em 0,89 ppm integrado para 3 hidrogênios correspondente ao grupo metila; dois multipletos nas faixas de 1,24-1,29 ppm e 1,75-1,82 ppm integrados para dois hidrogênios cada, correspondentes aos hidrogênios H-13 e H-12, respectivamente; e mais um tripleto em 4,24 ppm correspondente ao grupo CH<sub>2</sub> ligado diretamente ao anel triazólico.

Figura 31: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **69j** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **69k** (Figura 32, p. 84) possibilitou a identificação dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, além do sinal referente aos hidrogênios H-8 do grupo  $\text{CH}_2$  proveniente do alcino de partida em 5,35 ppm. Observou-se uma mudança do deslocamento químico do hidrogênio presente no anel triazólico H-10 que para esse composto ocorreu em 8,03 ppm, evidenciando a mudança do ambiente químico.

Figura 32: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69k (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



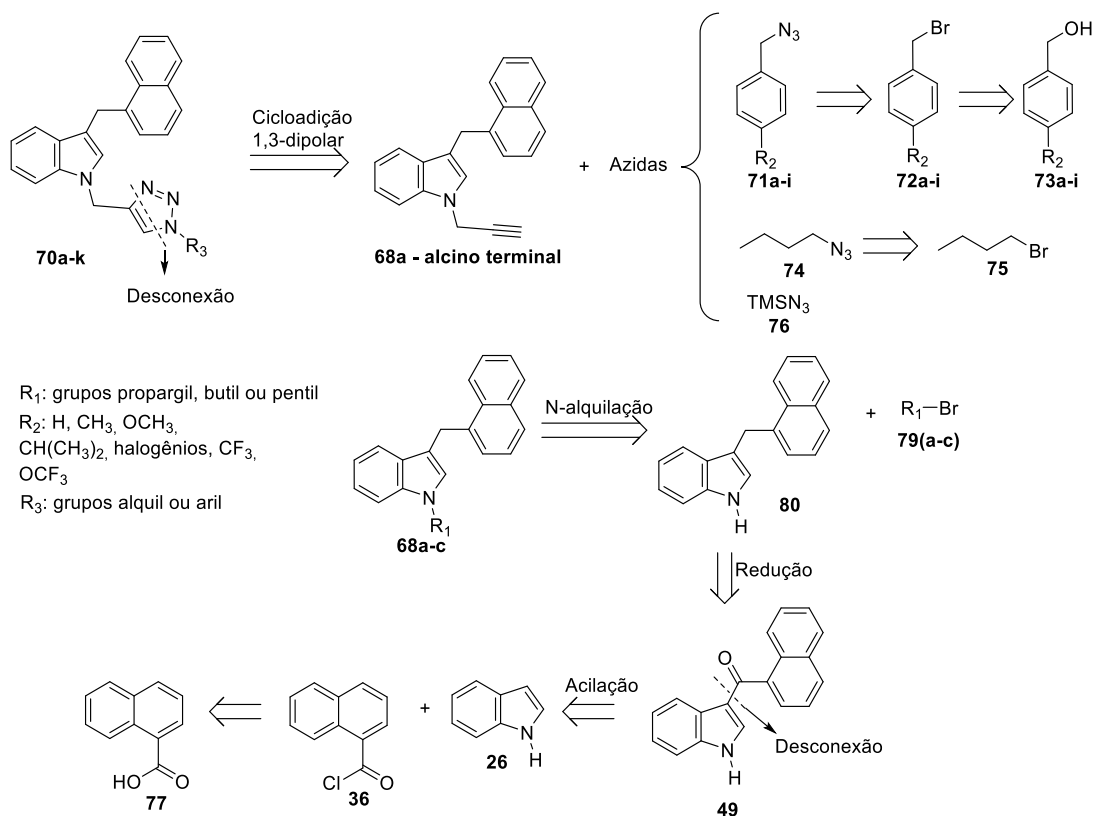
Nos APÊNDICES 1, 2 e 3 (p. 157-162, 176-186, 221-239) estão apresentadas as caracterizações completas dos compostos **69a-k** com quadros comparativos dos deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm), multiplicidades dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e os valores das constantes de acoplamento ( $J$ , Hz).

### 3.3 Análise retrossintética para obtenção dos compostos 70a-k

Os compostos **70a-k** foram planejados conforme a análise retrossintética representada a seguir (Esquema 16, p. 85). Esses compostos seriam obtidos a partir da reação *click* entre o alcino terminal **68a** e uma azida orgânica, podendo essa ser azida benzílica do tipo **71a-i**, azidobutano (**74**) ou  $\text{TMSN}_3$  (**76**), semelhante ao descrito na seção 3.2.4 (p. 68). As azidas utilizadas seriam as mesmas obtidas na série de compostos anterior (oxi) e a metodologia está descrita na seção 3.2.1 (p. 58). O alcino **68a** e os derivados **68b** e **68c** seriam obtidos a partir de uma reação de *N*-alquilação do composto **80** com brometo de propargila (**79a**), bromobutano (**79b**) ou

bromopentano (**79c**) com procedimento idêntico ao descrito na seção 3.2.2. (p. 59). O composto **80** seria obtido a partir da reação de redução do composto **49**, que por sua vez seria obtido pela mesma reação de acilação do anel indólico **26**, descrita na seção 3.2.3 (p. 62).

**Esquema 16: Análise retrossintética para obtenção dos derivados de canabinoides sintéticos 3-indolil-1-naftilmetano e triazóis**



Dessa forma, a discussão da síntese dos compostos **70a-k** foi dividida em três partes:

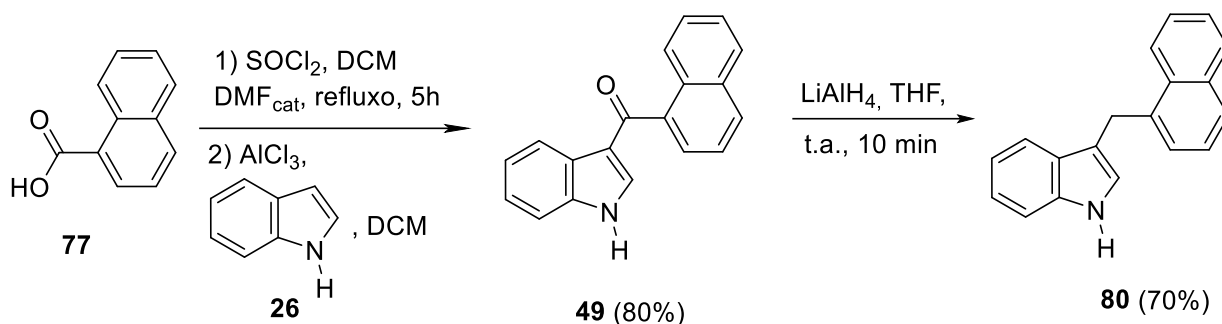
- 1- Obtenção do composto **80**;
- 2- Obtenção dos derivados alquilados **68a-c**;
- 3- Obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos **70a-k**, nas mesmas condições descritas na seção 3.2.4 (p. 68).

### 3.4 Síntese e caracterização dos compostos

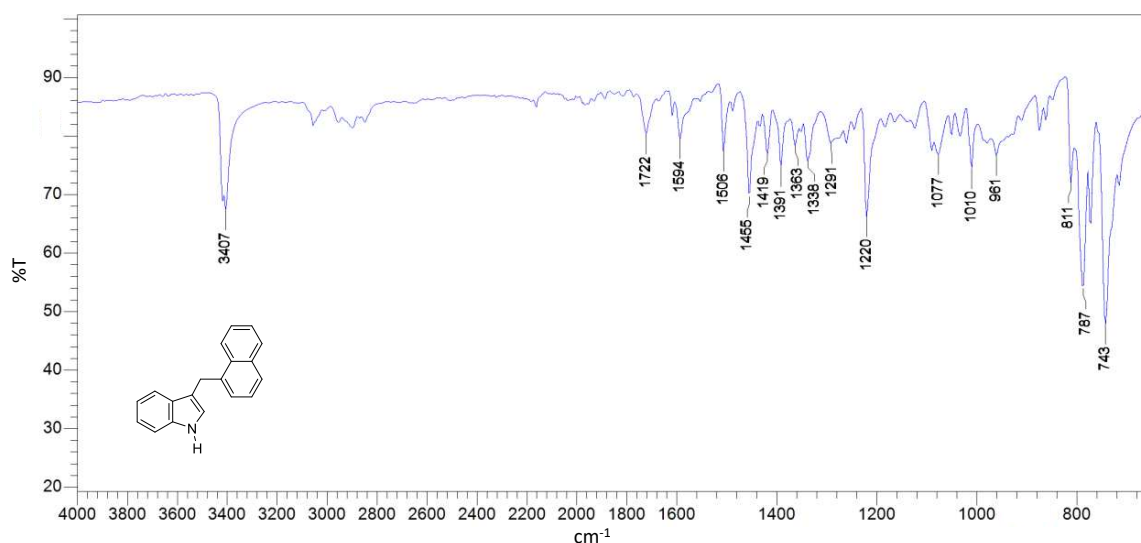
#### 3.4.1 Obtenção do composto 80

O composto **80**, contendo núcleo estrutural do tipo B (3-indolil-1-naftilmetano), foi obtido a partir da reação de acilação do anel indólico, seguida da redução da carbonila conforme apresentado no Esquema 17.

Esquema 17: Rota utilizada para obtenção do composto **80**



A primeira etapa consistiu na acilação de Friedel-Crafts do anel indólico (**26**) para obtenção do intermediário **49**, nas mesmas condições descritas anteriormente (3.2.3 – p. 64). Na segunda etapa, a carbonila do composto **49** foi reduzida, utilizando THF previamente seco como solvente e  $\text{LiAlH}_4$  como agente redutor, para formação de **80**. O composto **80** foi obtido com 70% de rendimento e caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 e os dados obtidos foram comparados com os dados análogos da literatura<sup>36</sup>. No espectro na região do infravermelho é possível observar as bandas características de estiramento das ligações N-H, que ocorre em  $3407\text{ cm}^{-1}$ , e de deformação em  $1594\text{ cm}^{-1}$  (Figura 33, p. 87). Observa-se a banda característica de estiramento da ligação C=C de aromático em  $1455\text{ cm}^{-1}$ .

**Figura 33: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 80**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 34, p. 88) observa-se um sinal de hidrogênio integrado para 2 H em 4,53 ppm, atribuído aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$  resultante da redução da carbonila. Além disso, no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e subespectro DEPT-135 (Figura 35, p. 88) é possível observar o sinal em 29,0 ppm referente a um carbono do tipo  $\text{CH}_2$  correspondendo, portanto, a C-1', e não foi observado o sinal em 192,8 ppm referente ao carbono carbonílico do material de partida **49**. Experimentos bidimensionais de HSQC, HMBC e COSY auxiliaram na atribuição completa do composto **80** e estão apresentados no APÊNDICE 3 (p. 266-268).

Figura 34: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 80 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

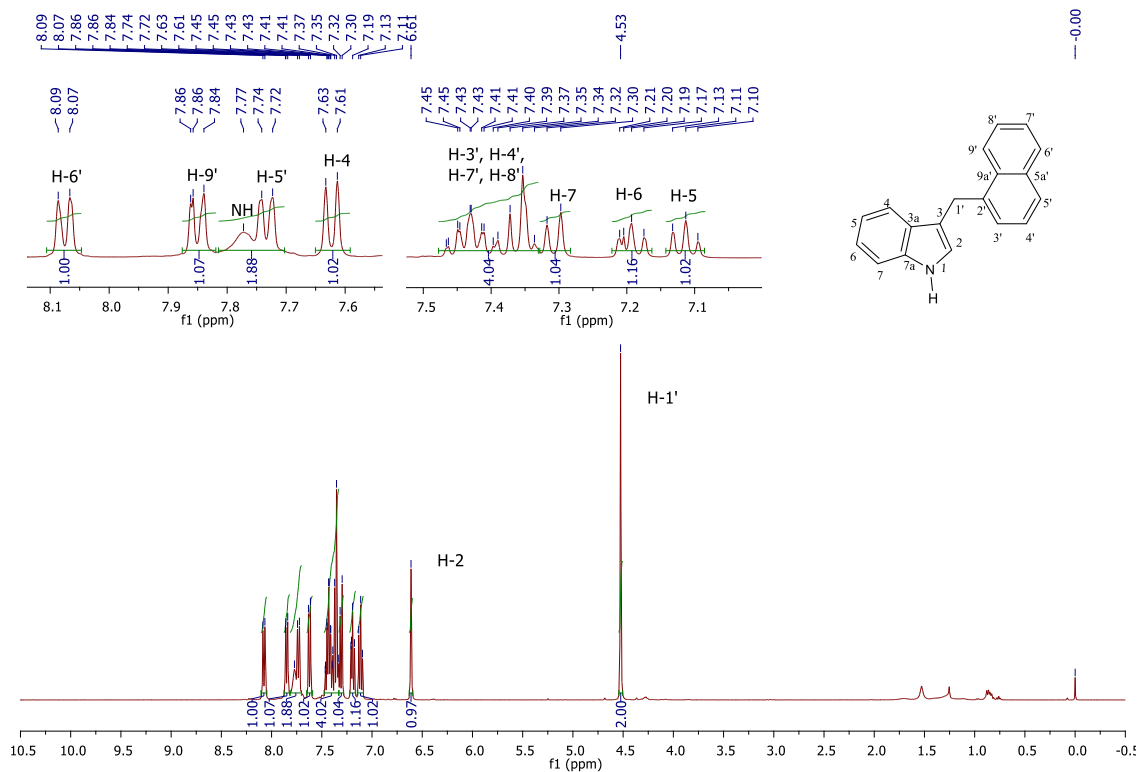
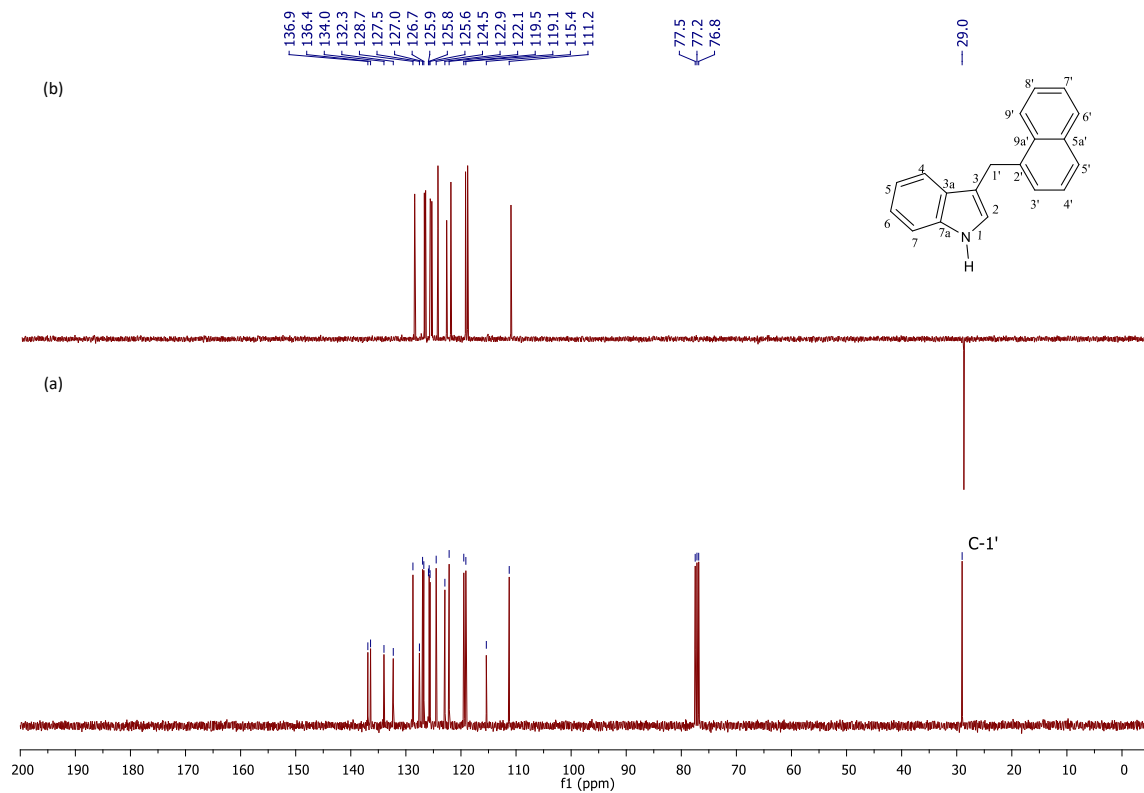


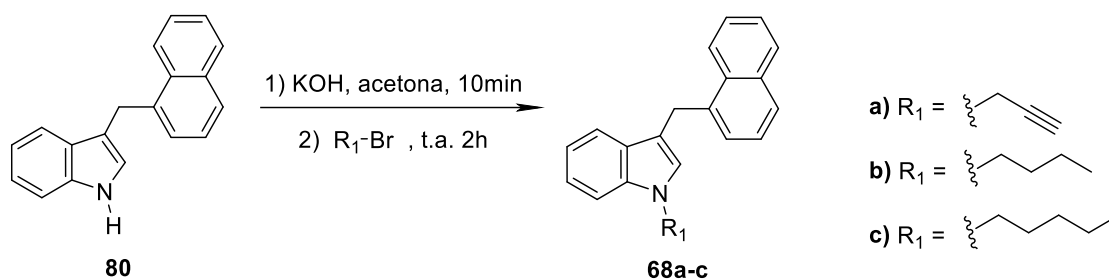
Figura 35: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 80 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



### 3.4.2 Obtenção dos derivados 68a-c

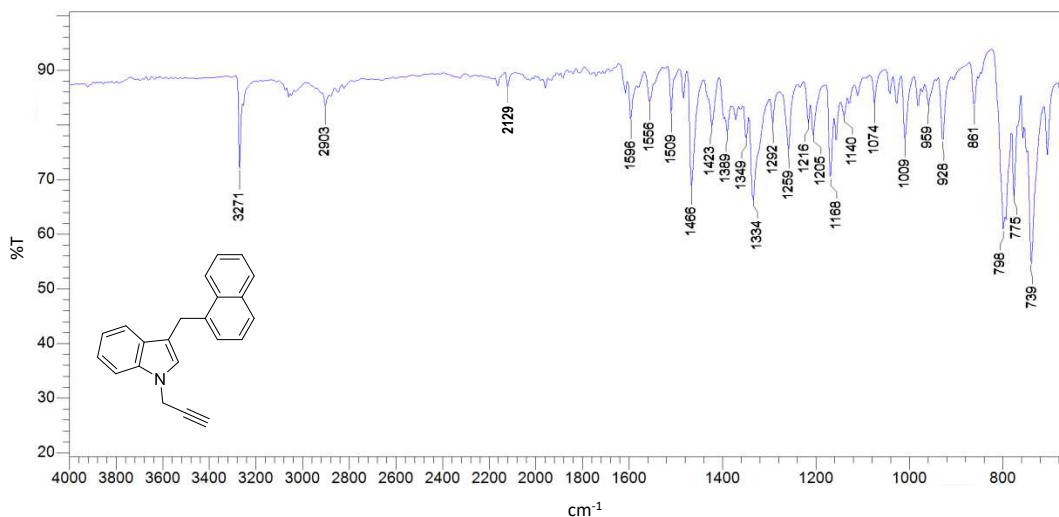
Para obtenção dos compostos **68a-c** foi realizada a reação de *N*-alquilação do composto **80** com brometo de propargila, bromobutano ou bromopentano, nas mesmas condições descritas na seção 3.2.2 (p. 59), conforme representado no Esquema 18.

Esquema 18: Reação utilizada para obtenção dos compostos 68a-c



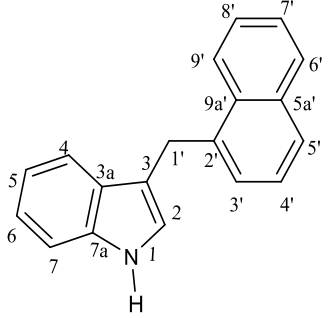
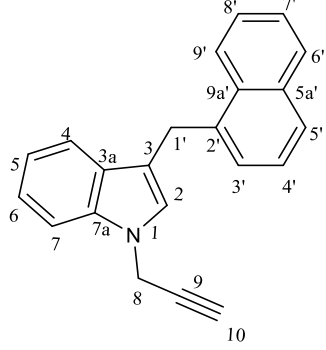
Tomando como exemplo a caracterização do alcino **68a** foi realizada análise por IV, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e DEPT-135 que possibilitou a confirmação da reação de *N*-alquilação. No espectro na região do IV (Figura 36) foi possível observar as bandas características de estiramento da ligação C=C de composto aromático em 1509 cm<sup>-1</sup> e estiramento da ligação –C≡C–H em 3271 cm<sup>-1</sup> que confirmam a obtenção do alcino terminal de interesse. Observa-se ainda uma banda de deformação CH<sub>2</sub> em 1466 cm<sup>-1</sup>.

Figura 36: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 68a



Nota-se no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 100, p. 217 APÊNDICE 3) um simpleto em 4,59 ppm com integral para 2H referente aos hidrogênios H-1' do grupo  $\text{CH}_2$ . Além disso, observa-se um duplete em 4,75 ppm ( $^4J = 2,50$  Hz), integrado para 2H, associado aos hidrogênios do novo grupo  $\text{CH}_2$  introduzido (H-8), que acoplam com o H-10. Observa-se um tripleto em 2,35 ppm ( $^4J = 2,50$  Hz) atribuído ao hidrogênio do alcino terminal H-10. Os demais sinais correspondem aos hidrogênios aromáticos presentes nos anéis indólico e naftílico. Os dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 de **68a** foram comparados com a atribuição dos sinais feita para o material de partida **80** (Quadro 4, p. 91).

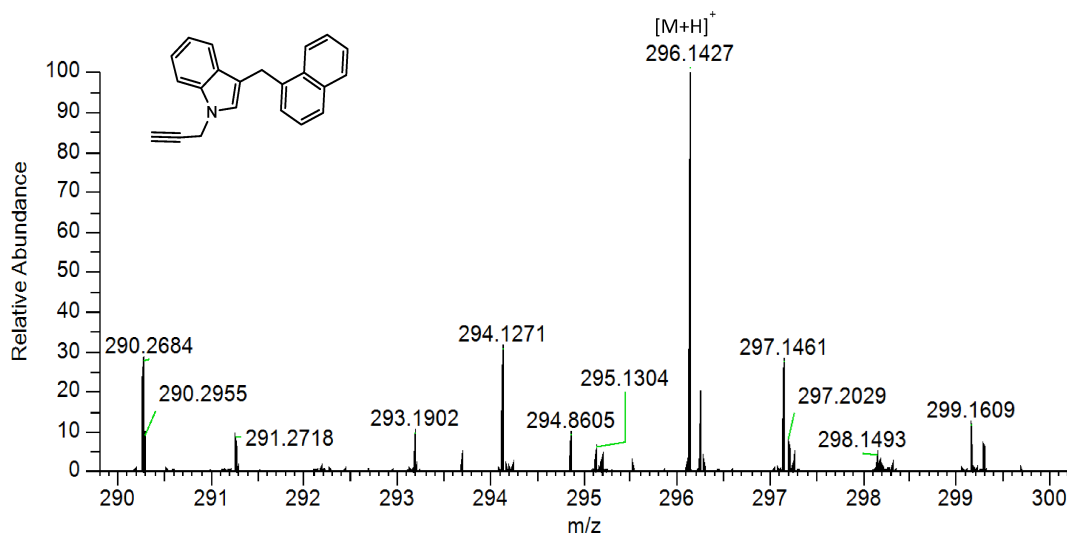
Quadro 4: Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos 80 e 68a (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

 <b>80</b>				 <b>68a</b>				
		Hidrogênios		Carbonos	Hidrogênios			Carbonos
Nº	$\delta$	M	$J(\text{Hz})$	$\delta$	$\delta$	M	$J(\text{Hz})$	$\delta$
2	6,51	s	-	122,9	6,72	s	-	126,1
3	-	-	-	115,4	-	-	-	115,1
3a	-	-	-	127,5	-	-	-	128,5
4	7,62	d	$J_{4,5}=7,84$	119,1	7,68	d	$J_{4,5}=7,92$	119,5
5	7,10-7,13	m	-	119,5	7,18-7,22	m	-	119,6
6	7,17-7,21	m	-	122,1	7,30-7,34	m	-	122,2
7	7,31	d	$J_{7,6}=8,12$	111,2	7,41-7,52	m	-	109,6
7a	-	-	-	136,4	-	-	-	136,4
8	-	-	-	-	4,75	d	$J_{8,10}=2,52$	35,7
9	-	-	-	-	-	-	-	78,1
10	-	-	-	-	2,35	t	$J_{10,8}=2,50$	73,3
1'	4,53	s	-	29,0	4,59	s	-	28,9
2'	-	-	-	136,9	-	-	-	136,8
3'	7,34-7,47	m	-	126,7	7,41-7,52	m	-	126,8
4'	7,34-7,47	m	-	125,9	7,41-7,52	m	-	126,0
5'	7,73	d	$J_{5',4'}=7,40$	127,0	7,80	d	$J_{5',4'}=7,44$	127,0

<b>Continuação Quadro 4</b>								
<b>5a'</b>	-	-	-	134,0	-	-	-	134,0
<b>6'</b>	8,08	d	$J_{6',7'}=7,88$	124,5	8,14-8,16	m	-	124,5
<b>7'</b>	7,34-7,47	m	-	125,8 ou 125,6	7,41-7,52	m	-	125,8 ou 125,6
<b>8'</b>	-	-	-	125,6 ou 125,8	7,41-7,52	m	-	125,6 ou 125,8
<b>9'</b>	7,84-7,86	m	-	128,7	7,91-7,93	m	-	128,7
<b>9a'</b>	-	-	-	132,3	-	-	-	132,3

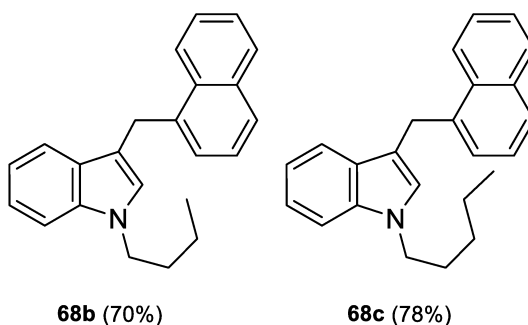
O composto **68a** também corresponde a um alcino inédito e, portanto, teve sua massa exata determinada em EMAR. O cálculo teórico da massa para o composto **68a** é de  $C_{22}H_{17}N$   $[M+H]^+$ : 296,14338 e a massa encontrada para o íon molecular foi 296,14271 (Figura 37). Confirmou-se assim que **68a** foi obtido (erro < 5 ppm).<sup>109</sup>

Figura 37: Espectro de massas de alta resolução do composto **68a**



Com a metodologia otimizada para obtenção de **68a** (92%), foi feita a reação de *N*-alquilação para obter os derivados **68b** (70%) e **68c** (78%) utilizando o bromobutano e bromopentano, respectivamente (Figura 38). Os compostos obtidos nesta etapa foram caracterizados por RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$  e DEPT-135. Os dados obtidos estão presentes nos APÊNDICE 3 (p. 217-221).

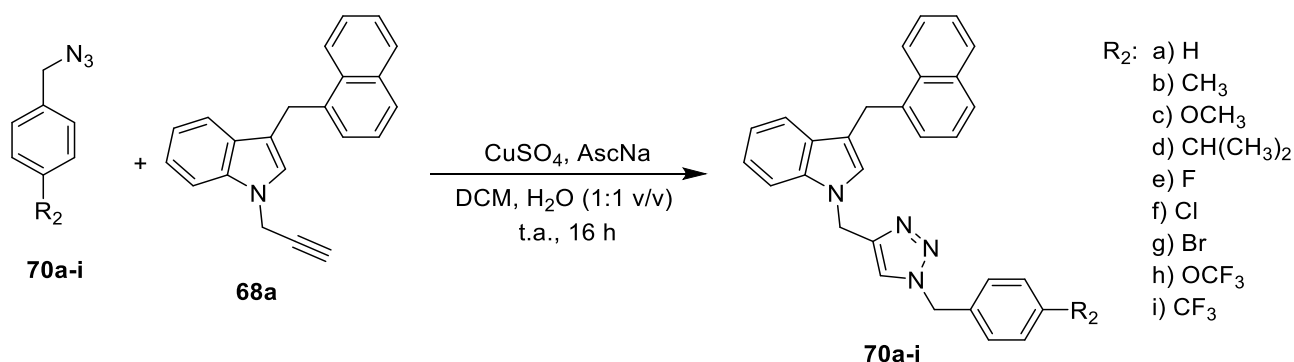
Figura 38: Estruturas químicas dos compostos **68b** e **68c**



### 3.4.3 Obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos 70a-k

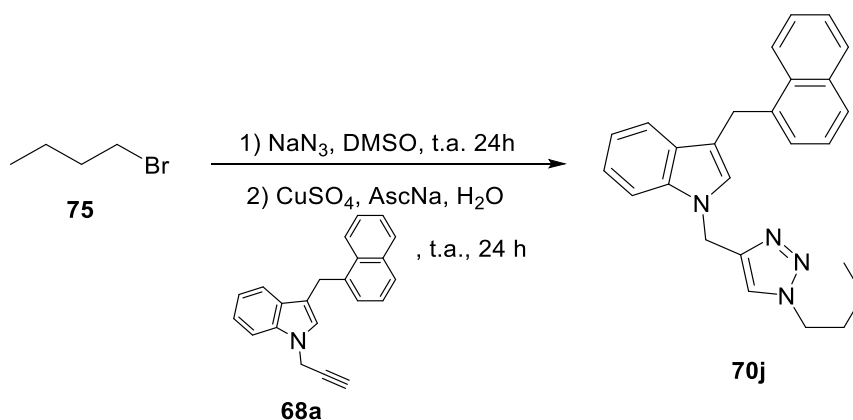
Tendo obtido o alcino **68a**, bem como as azidas **71a-i**, foi realizada a etapa final da rota de síntese que consistiu na cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I), nas mesmas condições descritas na seção 3.2.4 (p. 68), conforme apresentado no Esquema 19. Essa metodologia possibilitou a obtenção dos compostos **70a-i** com rendimentos de 70-85%.

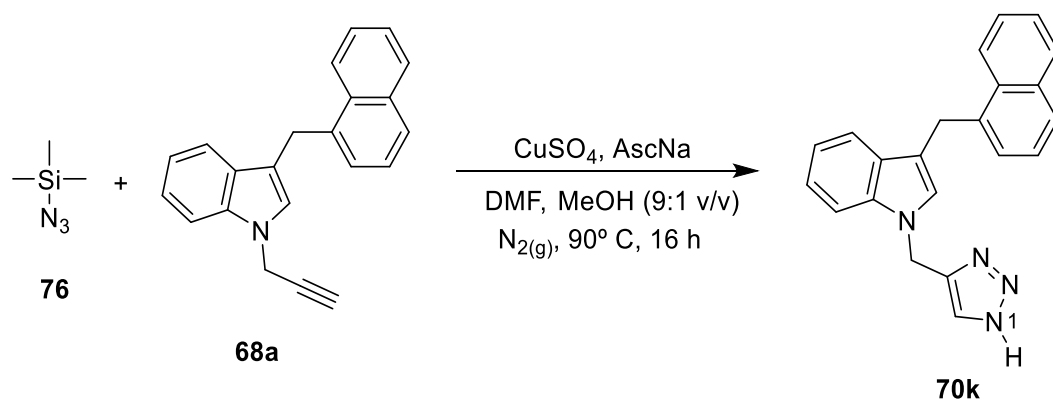
Esquema 19: Reação utilizada para obtenção dos compostos 70a-i



Além disso, também foram realizadas as reações *click* com o azidobutano para obtenção do composto **70j** (75%) e com a TMSN<sub>3</sub> para obtenção do composto **70k** (80%) conforme descrito anteriormente na mesma seção e representado nos Esquemas 20 e 21 (p. 95).

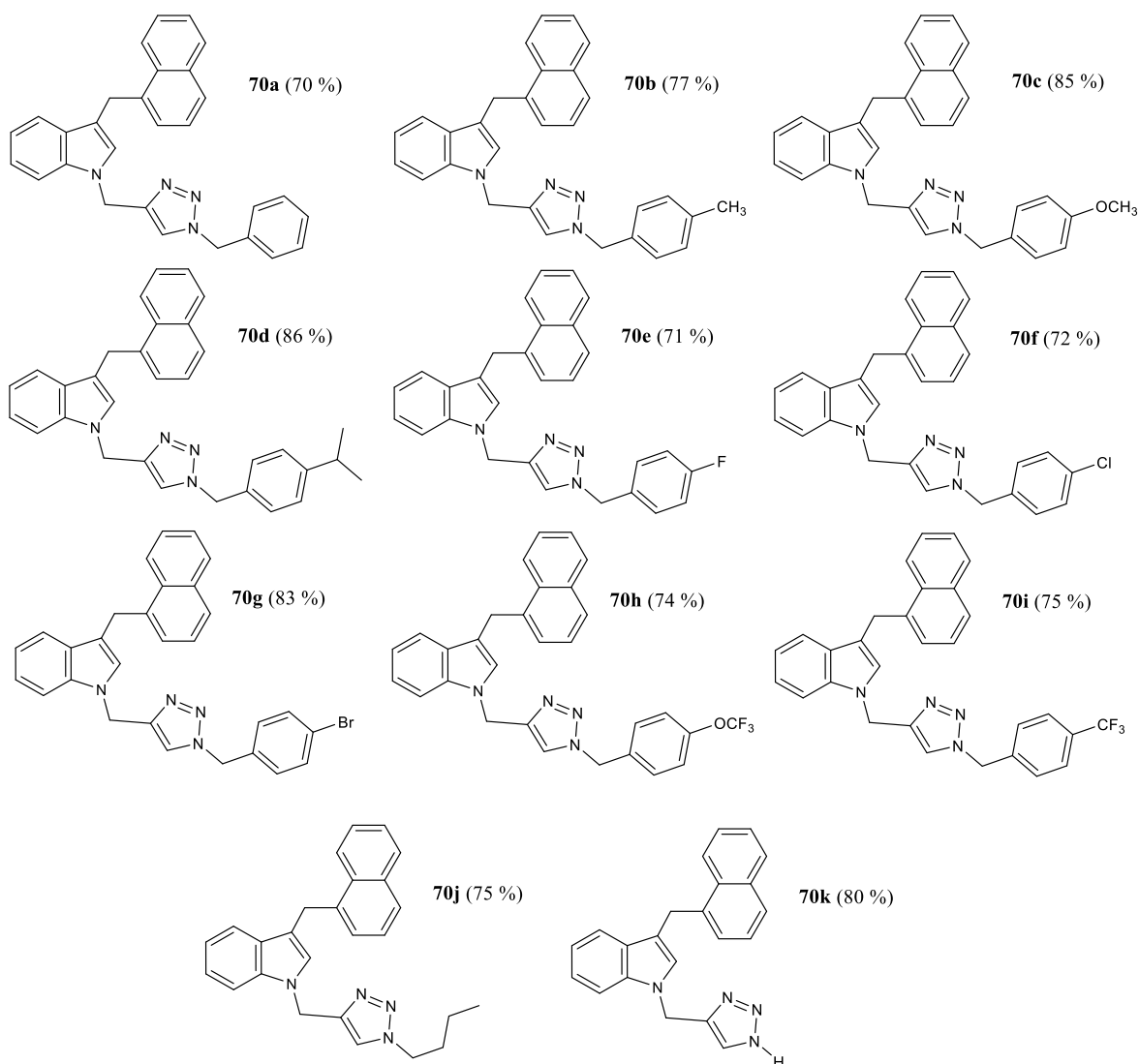
Esquema 20: Reação utilizada para obtenção do derivado 70j



**Esquema 21: Reação utilizada para obtenção do composto 70k**

Os 11 novos derivados sintetizados (**70a-k**) possuem um esqueleto estrutural comum, sendo a principal diferença entre eles os substituintes da posição *N*-1 do anel triazólico. Na Figura 39 (p. 96) são apresentadas as estruturas químicas dos compostos triazólicos obtidos com seus respectivos rendimentos.

**Figura 39: Estruturas químicas dos compostos 70a-k com respectivos rendimentos**



No que diz respeito à interpretação dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram utilizados dados dos materiais de partida bem como informações complementares da literatura de compostos com núcleo estrutural similar e em relação aos efeitos de cada substituinte do anel benzílico.<sup>36,113</sup>

Os novos derivados também foram caracterizados por IV (APÊNDICE 1, p. 163-168) e EMAR (APÊNDICE 4, p. 279-284). Em todos os espectros de massas, foram identificados picos dos íons moleculares no modo positivo  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . O maior erro relativo encontrado em relação à massa teórica foi de 3,6 ppm. Na Tabela 4 (p. 97) estão resumidos os resultados obtidos.

Tabela 4: Valores obtidos de  $[M+H]^+$  para as substâncias 70a-k com seus erros relativos

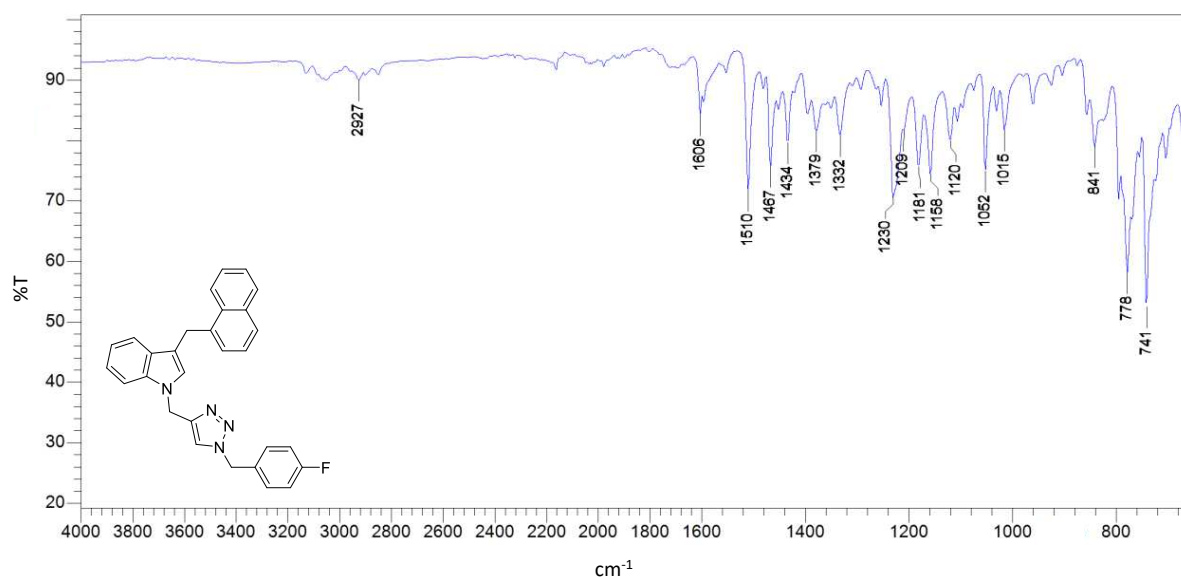
Composto	$[M+H]^+$ teórico	$[M+H]^+$ experimental	Erro relativo* (ppm)
70a	429,20737	429,20662	1,7
70b	443,22302	443,22213	2,0
70c	459,21794	459,21935	3,1
70d	471,25432	471,25556	2,6
70e	447,19795	447,19925	2,9
70f	463,16840	463,16932	2,0
70g	507,11789	507,11926	2,7
70h	513,18967	513,19146	3,5
70i	497,19476	497,19643	3,4
70j	395,22302	395,22432	3,3
70k	339,16042	339,16165	3,6

\*Erro (ppm) =  $[(m/z \text{ experimental} - m/z \text{ teórico})/m/z \text{ teórico}] \times 10^6$

Em relação à caracterização dos compostos da série do tipo B (3-indolil-1-naftilmetano) escolheu-se o composto **70e** para exemplificar a caracterização completa. Os demais foram analisados de forma análoga.

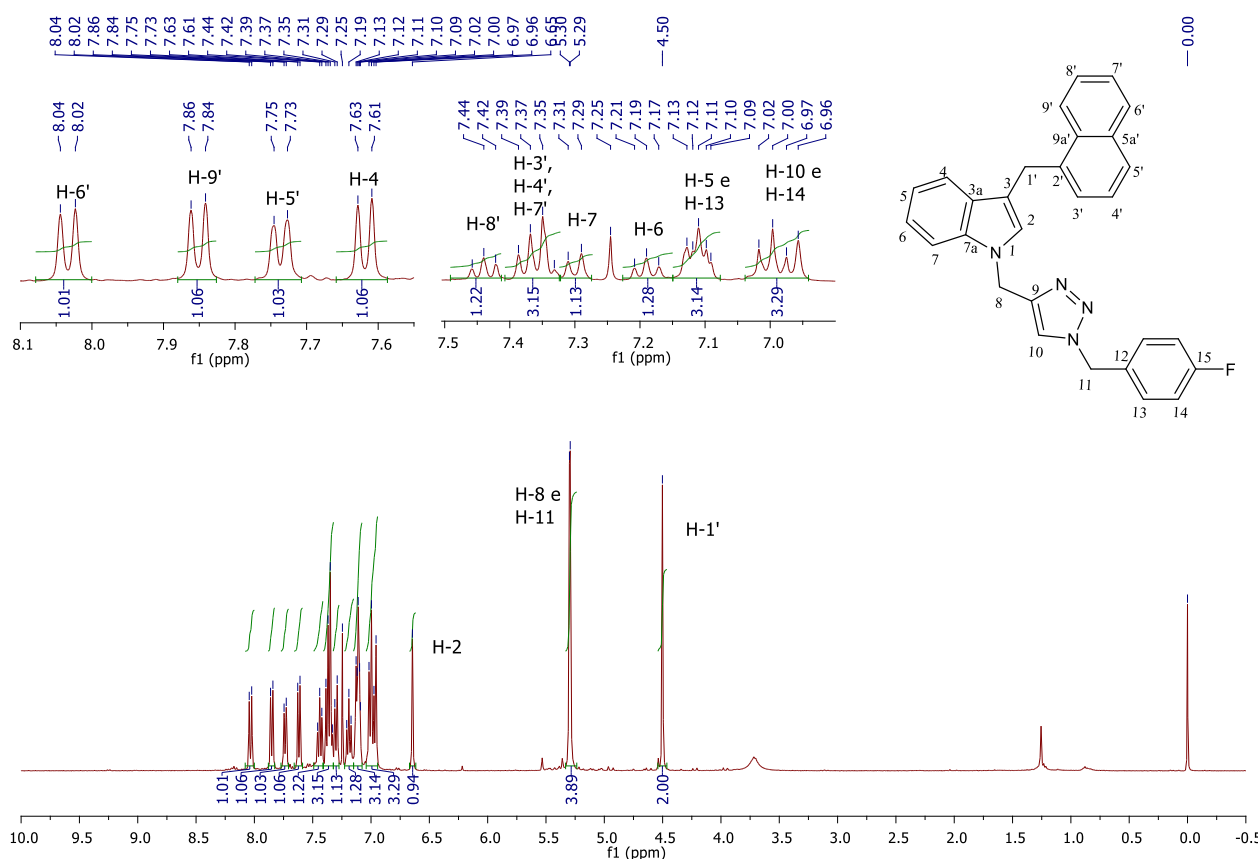
No espectro na região do IV do composto **70e** (Figura 40), por exemplo, é possível identificar as bandas características de estiramento C-F em  $1230 \text{ cm}^{-1}$  e estiramento de C=C em  $1510 \text{ cm}^{-1}$ . Além disso, não foi observada a banda de estiramento das ligações  $-C \equiv C-H$ , que ocorre para o alcino de partida em  $3271 \text{ cm}^{-1}$ .

Figura 40: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70e



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **70e** (Figura 41) é observado um simpleto integrado para dois hidrogênios em 4,50 ppm, associado aos hidrogênios do H-1'. Eram esperados mais dois simpletos em ambientes químicos parecidos, ou seja, deslocamentos químicos próximos, integrados para dois hidrogênios cada um, referentes aos hidrogênios H-8 e H-11. Entretanto, esses sinais ficaram sobrepostos na faixa 5,29-5,30 ppm e, portanto, foram identificados como um multipletto, integrado para quatro hidrogênios. O sinal referente ao H-10 do anel triazólico deveria ser um simpleto que ocorre na região de hidrogênios aromáticos. Porém, esse sinal também ficou sobreposto, neste caso, ao sinal dos hidrogênios do anel benzílico H-14, resultando em um multipletto na faixa de 6,96-7,02 ppm, integrado para três hidrogênios. Os hidrogênios H-13 apresentaram sinal sobreposto ao multipletto na faixa de 7,09-7,13 ppm.

**Figura 41: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 70e (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e subespectro DEPT-135 do composto **70e** (Figura 42 e 43, p. 99 e 100) observam-se os sinais referentes aos carbonos C-1' (29,1

ppm), C-8 (42,1 ppm) e C-11 (53,5 ppm). Além disso, foi possível identificar o sinal do carbono hidrogenado do anel triazólico C-10 em 121,6 ppm, região do espectro característica de carbonos aromáticos. Os acoplamentos do átomo de flúor substituinte do anel benzílico com os átomos de carbonos próximos também foram identificados, sendo C-12 em 130,4 ppm ( $^4J_{C12,F}=3,0$  Hz), C-13 em 130,0 ppm ( $^3J_{C13,F}=8,0$  Hz), C-14 em 116,2 ppm ( $^2J_{C14,F}=21,0$  Hz) e C-15 em 162,9 ppm ( $^1J_{C15,F}=245,0$  Hz). A atribuição dos sinais foi confirmada com o mapa de contornos HSQC (Figura 44, p. 100). Os demais sinais foram atribuídos em comparação com os materiais de partida conforme destacado no Quadro 5 (p. 101).

**Figura 42: (a) Espectro de RMN de  $^{13}C$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 70e (100 MHz,  $CDCl_3$ )**

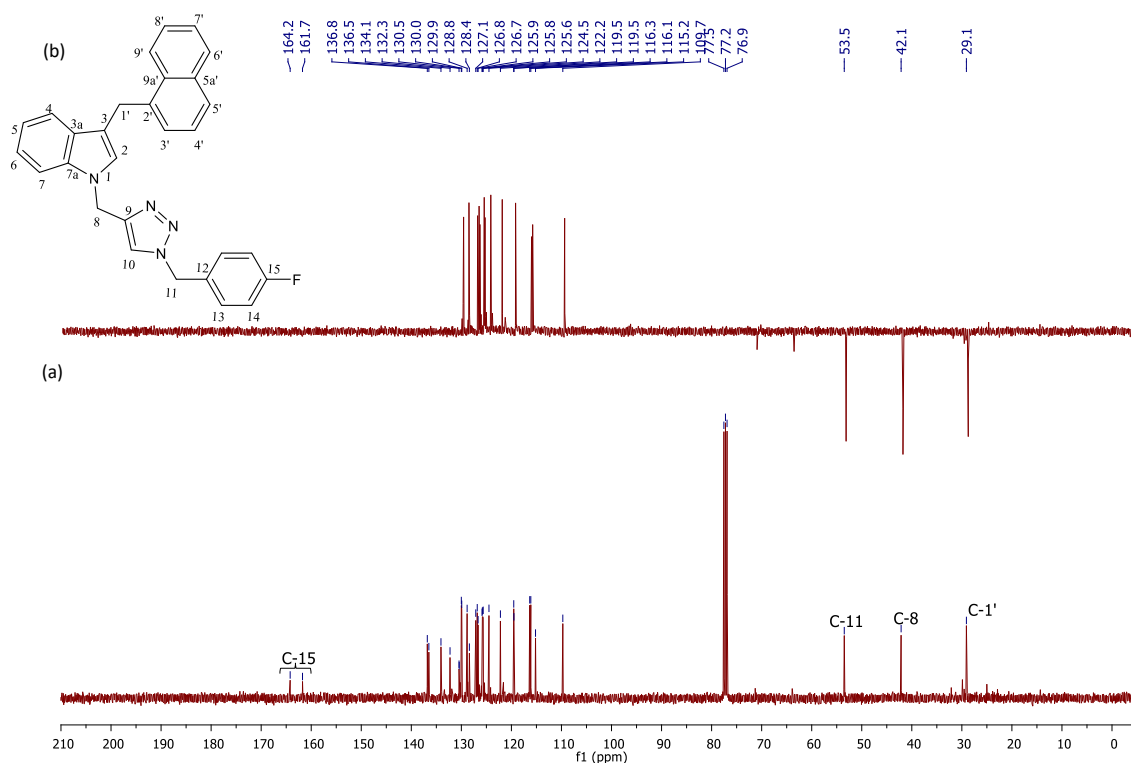


Figura 43: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação do espectro DEPT-135 do composto 70e (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

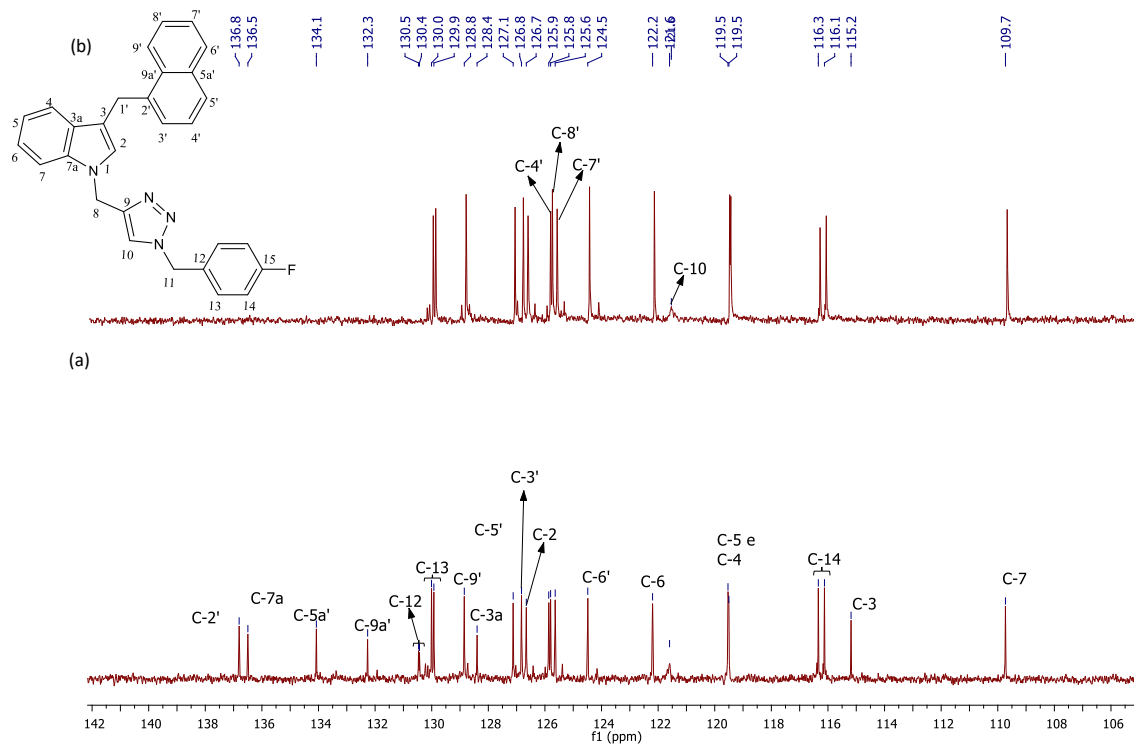
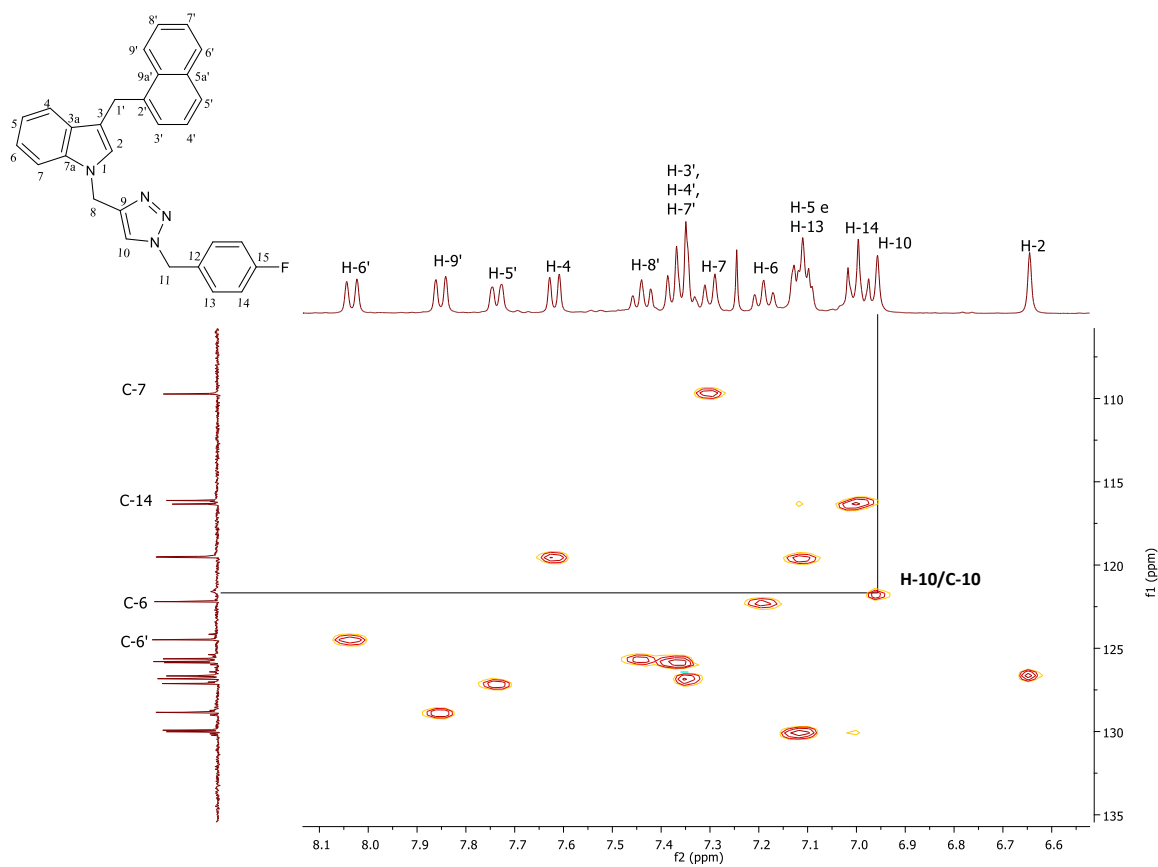
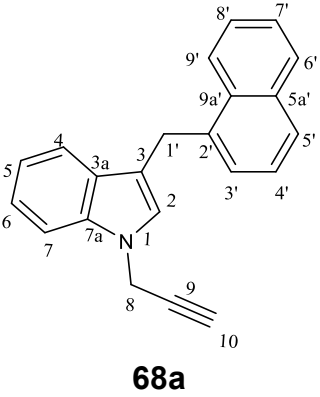
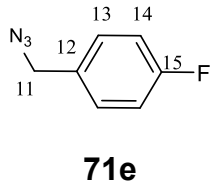
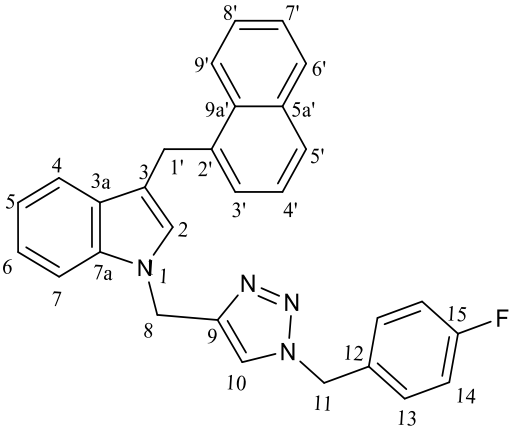


Figura 44: Mapa de contornos HSQC do composto 70e (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Quadro 5: Comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos para os materiais de partida e o composto 70e (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

 <p><b>68a</b></p>				 <p><b>71e</b></p>				 <p><b>70e</b></p>					
Hidrogênios				Carbonos	Hidrogênios			Carbonos	Hidrogênios			Carbonos	
Nº	$\delta$	M	$J(\text{Hz})$	$\delta$	$\delta$	$\delta$	$J(\text{Hz})$	$\delta$	$\delta$	M	$J(\text{Hz})$	$\delta$	
2	6,72	s	-	126,1	-	-	-	-	6,65	s	-	126,7	
3	-	-	-	115,1	-	-	-	-	-	-	-	115,2	
3a	-	-	-	128,5	-	-	-	-	-	-	-	128,4	
4	7,68	d	$J_{4,5}=7,92$	119,5	-	-	-	-	-	d	$J_{4,5}=7,80$	119,5	
5	7,18-7,22	m	-	119,6	-	-	-	-	7,09-7,13	m	-	119,5	
6	7,30-7,34	m	-	122,2	-	-	-	-	7,19	t	$J_{6,5}=7,36$ $J_{6,7}=7,48$	122,2	
7	7,41-7,52	m	-	109,6	-	-	-	-	7,30	d	$J_{7,6}=8,16$	109,7	
7a	-	-	-	136,4	-	-	-	-	-	-	-	136,5	
8	4,75	d	$J_{8,10}=2,52$	35,7	-	-	-	-	5,29-5,30	m	-	42,1	
9	-	-	-	78,1	-	-	-	-	-	-	-	145,3	
10	2,35	t	$J_{10,8}=2,50$	73,3	-	-	-	-	6,96-7,02	m	-	121,6	
11	-	-	-	-	4,31	s	-	53,9	5,29-5,30	m	-	53,5	



Como pôde ser visto, o uso de reações clássicas em química orgânica, com destaque para a robusta reação do tipo *click*, permitiu a obtenção de um importante número de substâncias novas, com bons rendimentos.

### 3.5 Atividade antiproliferativa

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam câncer, de modo geral, como uma das principais causas de morte no mundo, sendo os cânceres de mama, pulmão, colón, reto e próstata os tipos mais recorrentes.<sup>114</sup> Em 2020 o número de casos diagnosticados de câncer de mama correspondeu a 11,7% do total de casos, colocando esse tipo de câncer como o mais recorrente no mundo.<sup>115</sup>

O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer maligno diagnosticado no mundo, atingindo aproximadamente 23% dos casos em mulheres e o segundo mais letal nesse gênero.<sup>51,116</sup> A incidência entre mulheres com menos de 40 anos ou pré-menopausa aumentou em 2020, segundo o levantamento da OMS, trazendo assim um novo perfil de paciente. A doença que anteriormente era associada ao envelhecimento ganhou papel de destaque entre mulheres jovens. Além disso, observou-se um aumento de casos graves e pior prognóstico em pacientes com esse perfil, quando comparado a pacientes pós-menopausa.<sup>115</sup> Essa situação carrega, além de tudo, grande impacto do ponto de vista social, uma vez que mulheres nessa fase estão no auge de construção de carreira e planejamento familiar.

Apesar dessa alta taxa de incidência e da evolução dos tratamentos e do conhecimento dos fatores de risco, ainda não é claro o que leva ao desenvolvimento do câncer de mama. Sendo assim, não existe prevenção primária e o diagnóstico precoce é o que proporciona melhores resultados de tratamento.<sup>116,117</sup> Estudos mostram que essa doença está muitas vezes associada a fatores intrínsecos, como mutações genéticas (que promovem a replicação celular descontrolada) ou alterações do sistema imunológico. Existem também fatores externos associados, como exposição à fatores de risco (luz ultravioleta), tabagismo, contato com substâncias

carcinogênicas. Esses fatores podem aumentar a probabilidade de desenvolvimento de tumores.<sup>118</sup>

Ao longo dos anos as pesquisas envolvendo tratamento de câncer foram focadas em tratar o tumor sem dar ênfase ao bem-estar do portador. Muitas vezes os tratamentos quimioterápicos, radioterápicos e cirúrgicos se mostraram bastante agressivos ao paciente e ao sistema imunológico dele.<sup>119</sup> Nos anos 90 a mastectomia foi amplamente utilizada como tratamento para pacientes com câncer de mama, sendo uma intervenção cirúrgica radical com remoção da mama, e de grande impacto físico e emocional.<sup>119</sup> Atualmente, utilizam-se exames de imagem e biópsia do tumor para identificar se o nódulo é maligno ou não, e em caso afirmativo, é feita a remoção do mesmo, com intervenção mínima e o paciente é encaminhado para rádio e quimioterapia.<sup>116,117</sup> Apesar das evoluções, os efeitos colaterais imediatos associados aos tratamentos químicos acarretam principalmente prejuízos à saúde e bem-estar geral do paciente. São observados efeitos como a perda de cabelo, alteração na pele, medula óssea e sangue, enfraquecimento do sistema imunológico, além de desconforto gastrointestinal com náusea e vômitos frequentes. Em tratamentos prolongados os efeitos podem evoluir para mais graves afetando o funcionamento de órgãos vitais como coração, pulmões e cérebro.<sup>50,119</sup>

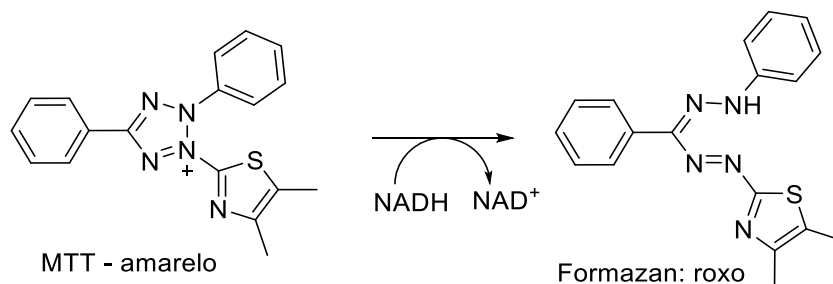
Apesar dos efeitos colaterais graves, a quimioterapia continua sendo uma das principais opções de tratamento para o câncer devido à fácil aplicação, maior adesão do paciente, e menor custo. Além de ser a técnica que tem apresentado resultados melhores no tratamento de pacientes em estágios avançados, quando combinada com os outros tratamentos.<sup>51,52</sup>

A fim de avaliar a aplicação biológica dos compostos triazólicos sintetizados foram realizados estudos de viabilidade celular em uma linhagem de célula de mama humana não maligna e duas linhagens de células tumorais. Esse estudo citotóxico foi realizado em parceria com o laboratório da professora Heveline Silva, (SiBLab – Laboratório de Síntese e Interações Bioinorgânicas) no Departamento de Química da UFMG, executado com auxílio da aluna de doutorado Ana Luisa Andrade Querino. A linhagem não maligna MCF10A corresponde a uma linhagem epitelial e foi selecionada para determinação da seletividade dos compostos frente às células tumorais. As linhagens celulares tumorais selecionadas correspondem a adenocarcinoma mamário, sendo a MCF7 estrógeno-dependente e a MDA-MB-231

uma linhagem altamente metastática que possui o fenótipo triplo negativo (TNBC). O fenótipo triplo negativo é assim denominado pois essa linhagem não expressa os marcadores comumente associados a tumores, o receptor de estrogênio (RE), o receptor de progesterona (RP) e o fator de crescimento epitelial (do inglês *human epidermal growth factor 2* – HER2).<sup>117,120,121</sup>

O ensaio de viabilidade celular com MTT consiste em um teste colorimétrico baseado na redução metabólica do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) à (1-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-3,5-difenilformazan) (formazan – Esquema 22). O primeiro possui coloração amarela e é solúvel em água, o segundo possui coloração violeta e é insolúvel em meio aquoso, mas solúvel em DMSO. Uma vez que o processo de redução do MTT é metabólico, a porcentagem de células ativas ou viáveis está diretamente relacionada com a quantidade de MTT convertido em formazan utilizando a absorbância do mesmo em 570 nm.

**Esquema 22:** Esquema representativo da reação de redução metabólica do MTT.



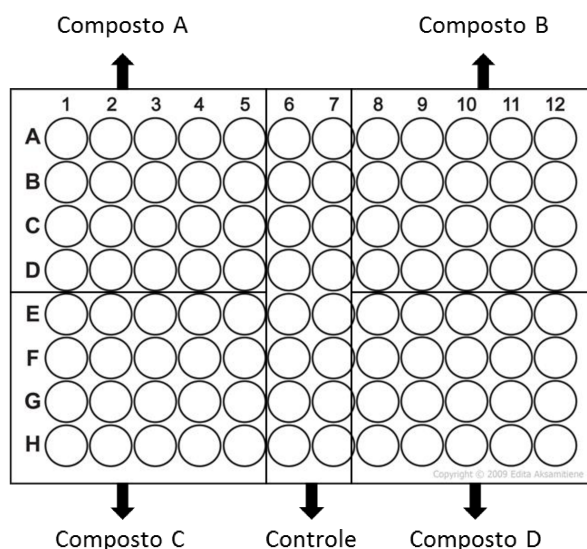
O IC<sub>50</sub> (do inglês *inhibitory concentration* – concentração inibitória) é o parâmetro que determina a concentração de composto necessária para inibir o crescimento celular em 50%. Assim, compostos com baixo valor de IC<sub>50</sub> são os mais eficazes. Esse parâmetro foi determinado a partir das curvas dose-resposta obtidos para cada uma das substâncias avaliadas. A doxorubicina (DOXO), que consiste em um fármaco utilizado no tratamento de câncer, foi aplicado como controle positivo. O CBD, por ser um canabinoide natural, foi utilizado como composto canabinoide referência, a fim de comparação com os novos compostos.

Neste trabalho foram testados trinta compostos, dos quais vinte e dois correspondem a novos compostos triazólicos **69a-k** e **70a-k**. Além desses, também foram avaliadas as atividades citotóxicas de seis compostos conhecidos **67b**, **67c**,

**68b**, **68c**, **49** e **80**, incluindo os canabinoides sintéticos JWH-073 (**67b**), JWH-018 (**67c**), e JWH-175 (**68c**) e os dois alcalinos terminais inéditos **67a** e **68a** utilizados nas reações *click*.

O experimento foi realizado em placas de 96 poços, tendo a distribuição idêntica à ilustração apresentada na Figura 45. Foram preparadas cinco concentrações de cada composto (100  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 5  $\mu$ M e 1  $\mu$ M). Essas soluções foram distribuídas em cinco colunas e replicadas em quatro poços. O controle negativo foi feito em 16 poços no centro da placa, onde apenas o meio de cultura foi aplicado. Cada linhagem celular foi avaliada em duplicata.

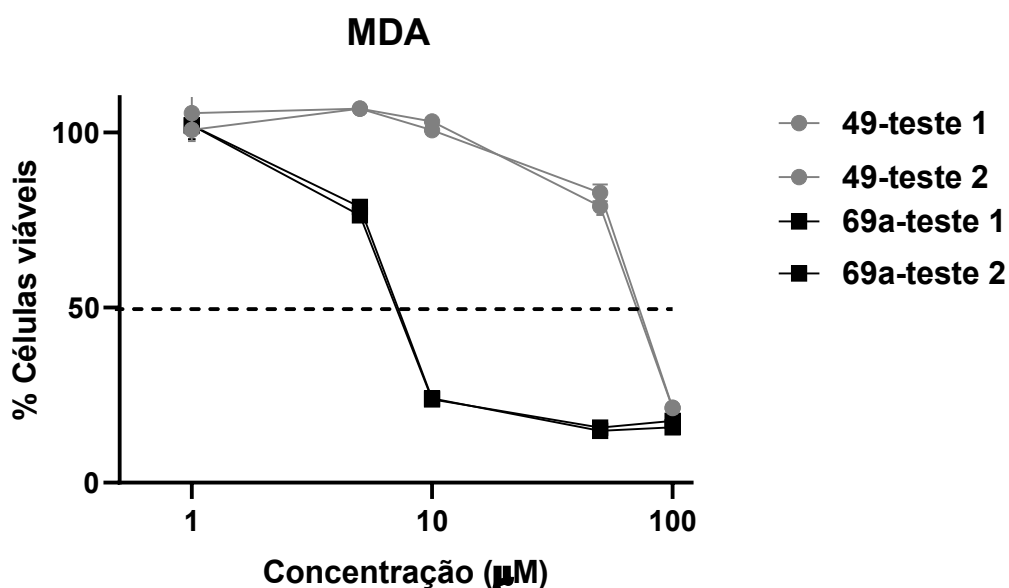
**Figura 45:** Figura representativa da distribuição da microplaca de cultura utilizada no teste



A primeira etapa do experimento consistiu na distribuição das células nas microplacas, para aderência. A densidade celular em cada poço foi determinada a partir da resposta de crescimento celular de cada linhagem, de modo que, ao final do experimento, as absorbâncias no controle negativo estivessem em faixas aceitáveis. Assim, as células foram plaqueadas em densidades entre  $0,6-1,2 \times 10^3$  células/poço e incubadas por 24 horas a 37 °C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> para completa aderência. Após esse tempo o meio de cultura foi aspirado para adição de 100  $\mu$ L das soluções contendo os compostos a serem testados. As células foram expostas aos compostos **67a-c**, **68a-c**, **49**, **80**, **69a-k** e **70a-k** por 72 h à 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub>. Após esse tempo foram adicionados 20  $\mu$ L de uma solução aquosa de MTT (5  $\mu$ g/poço). As

placas foram incubadas por mais quatro horas, ao abrigo da luz, para metabolização do mesmo e avaliação da viabilidade celular. O sobrenadante foi então aspirado para solubilização do resíduo metabólico do MTT (formazan) em 100  $\mu\text{L}$ /poço de DMSO. A solução resultante foi submetida à análise em espectrofotômetro leitor de microplacas no comprimento de onda de 570 nm. As absorbâncias determinadas foram utilizadas para a construção de curvas dose-resposta de onde foram obtidos os valores de concentração inibitória de 50% da viabilidade celular ( $\text{IC}_{50}$  –  $\mu\text{M}$ ), conforme exemplificado na Figura 46. O controle negativo foi utilizado para normalização dos dados de absorbância.

Figura 46: Exemplo de curvas dose-resposta obtidas nos testes de viabilidade celular da linhagem MDA-MB-231 expostas aos compostos por 72 horas



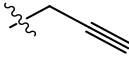
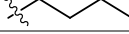
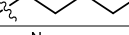
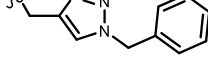
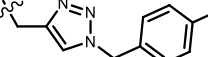
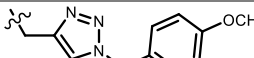
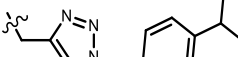
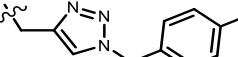
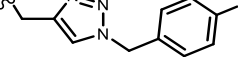
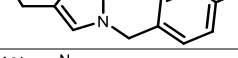
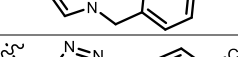
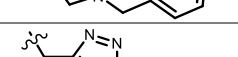
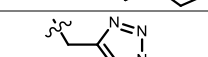
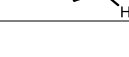
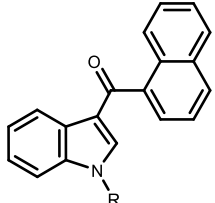
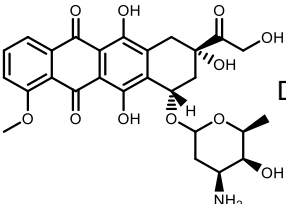
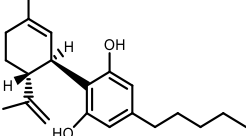
Conforme dito anteriormente, a avaliação comparativa dos resultados do estudo de citotoxicidade foi feita nos dois grupos de compostos (A e B), separadamente, a fim de facilitar a discussão dos mesmos.

A solubilidade dos compostos no meio de cultura é fundamental para a avaliação de citotoxicidade, sendo impossível avaliar de forma satisfatória quando os mesmos precipitam. Considerando os compostos de núcleo estrutural 1-alkil-3-(1-naftoil)indol (do tipo A – **67a-c**, **49**, **69a-k**), apenas o derivado bromado **69g** precipitou no meio de cultura. Na Tabela 5 (p. 109) são apresentados os valores de  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) e

os índices de seletividade (IS) obtidos para os compostos dessa série. O índice de seletividade corresponde à relação entre a citotoxicidade de uma determinada substância para a célula saudável em relação à célula tumoral.

Observou-se que sete compostos **67b**, **69b**, **69c**, **69d**, **69f**, **69i** e **69k** não foram ativos nas concentrações utilizadas em nenhuma das linhagens celulares. Os outros sete compostos **67a**, **67c**, **49**, **69a**, **69e**, **69h** e **69j** foram ativos em pelo menos uma das linhagens. As atividades variaram de 2,8 a 67,8  $\mu\text{M}$  para a linhagem MCF7, de 4,4 a 71,3  $\mu\text{M}$  para a MDA-MB-231 e 9,7 a 73,6  $\mu\text{M}$  para a MCF10A. O precursor de todos os compostos sintetizados, **49**, apresentou atividade citotóxica contra as três linhagens de forma não seletiva, com MCF7- $\text{IC}_{50}$  = 67,8 $\pm$ 4,0  $\mu\text{M}$ ; MDA-MB-231- $\text{IC}_{50}$  = 71,3 $\pm$ 1,0  $\mu\text{M}$ ; MCF10A- $\text{IC}_{50}$  = 73,6 $\pm$ 5,1  $\mu\text{M}$ . O canabinoide sintético JWH-018 (**67c**) apresentou citotoxicidade seletiva para a célula normal MCF10A (MCF10A- $\text{IC}_{50}$  = 39,5 $\pm$ 3,3  $\mu\text{M}$ ), um resultado não desejado. Observou-se que o alcino terminal **67a**, utilizado nas reações de cicloadição 1,3-dipolar, mostrou-se seletivo para as células MCF, sendo ativo de forma não seletiva contra as células MCF7 ( $\text{IC}_{50}$  = 56,1 $\pm$ 2,2  $\mu\text{M}$ ) e MCF10A ( $\text{IC}_{50}$  = 57,4 $\pm$ 5,2). Entre os novos derivados triazólicos, os compostos **69a**, **69e**, **69h** e **69j** foram os mais ativos no estudo de viabilidade celular, além de terem apresentado seletividade. O composto **69a**, destacado em negrito na tabela, que possui anel benzílico não substituído, apresentou elevada citotoxicidade frente às células tumorais (MCF7- $\text{IC}_{50}$  = 8,3 $\pm$ 0,4  $\mu\text{M}$ ; MDA-MB-231- $\text{IC}_{50}$  = 7,1 $\pm$ 0,1  $\mu\text{M}$ ), e os maiores índices de seletividade, sendo IS MCF7 igual a 12,05 e IS MDA-MB-231 igual a 14,08. Os derivados fluorados **69e** (*p*-F) e **69h** (*p*-OCF<sub>3</sub>) também não foram ativos na linhagem MCF10A. O composto **69e** que apresenta o flúor como substituinte na posição *para* do anel benzílico foi ativo contra a célula MCF7 ( $\text{IC}_{50}$  = 37,2 $\pm$ 0,8  $\mu\text{M}$ ). O composto **69h**, com substituinte OCF<sub>3</sub> no anel benzílico, apresentou atividade tanto contra a linhagem celular MCF7 ( $\text{IC}_{50}$  = 61,6 $\pm$ 1,3  $\mu\text{M}$ ) quanto a linhagem MDA-MB-231 ( $\text{IC}_{50}$  = 44,5 $\pm$ 0,4  $\mu\text{M}$ ). O composto **69j** foi o mais ativo de todos, com  $\text{IC}_{50}$  de 2,8 a 9,7  $\mu\text{M}$ , sendo menos ativo na linhagem de célula normal.

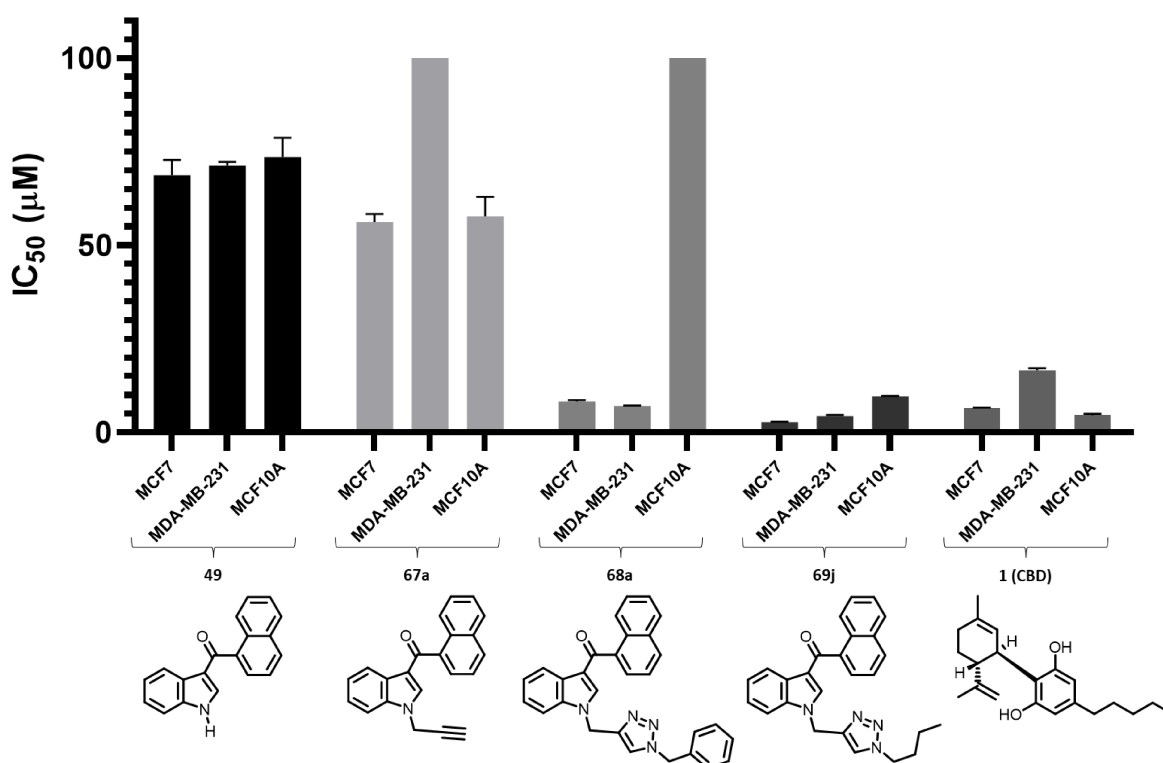
Tabela 5: Citotoxicidade expressa como IC<sub>50</sub> (μM) e índice de seletividade (IS) dos compostos 49, 67a-c e 69a-k obtidos pelo ensaio de MTT com as linhagens celulares MCF7, MDA-MB-231 e MCF10A após 72 h

Estrutura	Comp.	R	MCF7	IS <sup>a</sup>	MDA-MB-231	IS	MCF10A
	49	H	67,8±4,0	1,1	71,3±1,0	1,0	73,6±5,1
	67a		56,1±2,2	1,0	>100	0,6	57,4±5,2
	67b		>100	n.d.	>100	n.d.	>100
	67c		>100	0,4	>100	0,4	39,5±3,3
	<b>69a</b>		<b>8,3±0,4</b>	<b>&gt;12,1</b>	<b>7,1±0,1</b>	<b>&gt;14,1</b>	<b>&gt;100</b>
	69b		>100	n.d.	>100	n.d.	>100
	69c		>100	n.d.	>100	n.d.	>100
	69d		>100	n.d.	>100	n.d.	>100
	69e		37,2±0,8	2,7	>100	n.d.	>100
	69f		>100	n.d.	>100	n.d.	>100
	69g		*	n.d.	*	n.d.	*
	69h		61,6±1,3	>1,6	44,5±0,4	>2,3	>100
	69i		>100	n.d.	>100	n.d.	>100
	<b>69j</b>		<b>2,8±0,1</b>	<b>3,5</b>	<b>4,4±0,3</b>	<b>2,2</b>	<b>9,7±0,1</b>
	69k		>100	n.d.	>100	n.d.	>100
							
	DOXO (9)	-	0,7±0,1	0,9	0,9±0,1	0,7	0,6±0,2
	CBD (1)	-	6,5±0,1	0,7	16,6±0,6	0,3	4,6±0,4

n.d. = não determinado; <sup>a</sup> Índice de seletividade (IS) calculado por: IC<sub>50</sub> (célula normal, μM)/IC<sub>50</sub> (célula tumoral, μM); \*compostos insolúveis no meio de cultura.

Ao avaliar os dois compostos mais ativos, em relação aos precursores, é possível notar que as modificações estruturais propostas se mostraram eficientes para melhoria da atividade citotóxica desses compostos bem como para seletividade dos mesmos. Partindo do composto **49**, núcleo estrutural base para os demais, nota-se uma moderada e não seletiva atividade frente às três linhagens celulares. O alcino terminal **67a**, por sua vez, demonstrou-se um pouco mais ativo nas linhagens MCF7 e MCF10A em comparação com o material de partida. Os compostos triazólicos **69a** e **69j** apresentaram IC<sub>50</sub> bem abaixo dos anteriores, para as linhagens de célula tumoral MCF7 e MDA-MB-231, sendo o primeiro deles altamente seletivo para essas linhagens em detrimento da célula normal MCF10A. Os compostos inéditos **69a** e **69j** apresentaram IC<sub>50</sub> comparável ao CBD (MCF7-IC<sub>50</sub> = 6,5±0,1 μM; MDA-MB-231-IC<sub>50</sub> = 16,6±0,6 μM; MCF10A-IC<sub>50</sub> = 4,6±0,4 μM), entretanto, com maior IS conforme evidenciado na Figura 47.

Figura 47: Resultado comparativo da avaliação de citotoxicidade observada para os compostos **49**, **67a**, **69a**, **69j** e CBD (**1**)

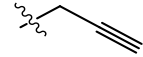
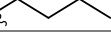
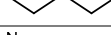
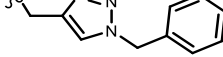
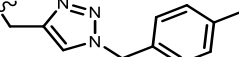

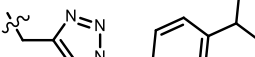
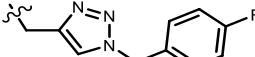
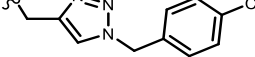
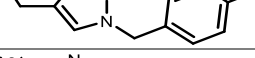
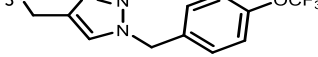
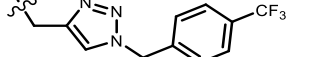
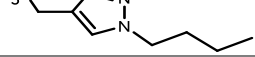
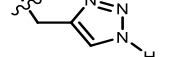
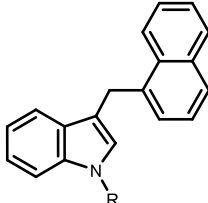
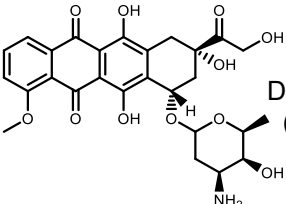
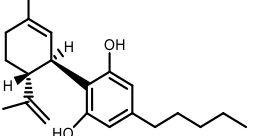


Em relação aos quinze compostos da série do tipo B, de núcleo estrutural 3-indolil-1-naftilmetano, **68a-c**, **80**, **70a-k**, sete deles (**68a**, **70b**, **70d**, **70e**, **70g**, **70h** e

**70j**) não puderam ter a atividade citotóxica avaliada, pois precipitaram no meio de cultura. Na Tabela 6 (p. 112) são apresentados os valores de  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) e os índices de seletividade obtidos para os compostos dessa série.

Foi possível avaliar a atividade citotóxica de oito compostos, dos quais três (**68c**, **70a**, **70i**) não foram ativos nas concentrações utilizadas e cinco (**68b**, **80**, **70c**, **70f**, **70k**) apresentaram atividade. O composto **80**, precursor dos compostos desoxi, apresentou citotoxicidade cinco vezes mais seletiva para célula tumoral MCF7 ( $IC_{50} = 12,4 \pm 2,4 \mu M$ ) em relação à célula normal MCF10A ( $IC_{50} = 64,4 \pm 1,9 \mu M$ ), e quase duas vezes mais seletivo quando avaliada a célula tumoral MDA-MB-231 ( $IC_{50} = 36,0 \pm 0,6 \mu M$ ). O composto **68b**, conhecido, foi seletivo para as linhagens de células MCF (MCF7- $IC_{50} = 54,4 \pm 2,5 \mu M$ ; MCF10A- $IC_{50} = 80,1 \pm 8,3 \mu M$ ), e não foi ativo frente à linhagem MDA-MB-231. Os compostos triazólicos **70c** (*p*-OCH<sub>3</sub>) e **70f** (*p*-Cl) apresentaram atividade contra a célula tumoral MCF7. O composto **70k**, que corresponde ao triazol monossustituído, apresentou-se mais citotóxico contra a célula normal, do que em relação as células tumorais, um resultado não desejado do ponto de vista de aplicação biológica.

Tabela 6: Citotoxicidade expressa como IC<sub>50</sub> (μM) e índice de seletividade (IS) dos compostos 68a-c, 70a-k e 80 obtidos pelo ensaio de MTT com as linhagens celulares MCF7, MDA-MB-231 e MCF10A após 72 h

Estrutura	Comp.	R	MCF7	IS <sup>a</sup>	MDA-MB-231	IS	MCF10A
	80	H	12,4±2,4	5,2	36,0±0,6	1,8	64,4±1,9
	68a		*	n.d.	*	n.d.	*
	68b		54,4±2,5	1,5	>100	<0,8	80,1±8,3
	68c		>100	n.d.	>100	n.d.	>100
	70a		>100	n.d.	>100	n.d.	>100
	70b		*	n.d.	*	n.d.	*
	70c		68,8±1,5	1,5	>100	n.d.	>100
	70d		*	n.d.	*	n.d.	*
	70e		*	n.d.	*	n.d.	*
	70f		78,8±3,5	>1,3	95,0±7,1	>1,1	>100
	70g		*	n.d.	*	n.d.	*
	70h		*	n.d.	*	n.d.	*
	70i		>100	n.d.	>100	n.d.	>100
	70j		*	n.d.	*	n.d.	*
	70k		66,5±6,1	0,6	>100	<0,4	38,3±0,1
							
	DOXO (81)	-	0,7±0,1	0,9	0,9±0,1	0,7	0,6±0,2
	CBD (1)	-	6,5±0,1	0,7	16,6±0,6	0,3	4,6±0,4

n.d. = não determinado; <sup>a</sup> Índice de seletividade calculado por: CI<sub>50</sub> (célula normal, μM)/CI<sub>50</sub> (célula tumoral, μM); \*compostos insolúveis no meio de cultura.

Esses resultados permitem concluir que os novos derivados de canabinoides indólicos e triazóis são promissores para o desenvolvimento de novos

compostos antitumorais. Destaca-se que a redução da carbonila (estruturas do tipo B) diminuiu a solubilidade dos compostos, e dificultou a avaliação das suas atividades. Para os compostos do tipo A observou-se que a presença de substituinte no anel benzílico (*p*-F ou *p*-OCF<sub>3</sub>) contribuiu para a seletividade, apesar de os valores de IC<sub>50</sub> não serem os mais baixos da série. Tanto na série de compostos oxi quanto desoxi, os compostos com substituinte *p*-CF<sub>3</sub> (**69i** e **70i**) foram inativos. Outro resultado comum observado nos dois tipos de estruturas A e B foi a insolubilidade observada para os derivados triazólicos com substituinte *p*-Br (**69g** e **70g**). Os compostos **69a** e **69j** foram os mais ativos dentre todos e apresentaram seletividade para as células tumorais, destacando-se o composto **69a** com a seletividade alta (IS>10), o que faz dele o mais promissor. Não foi possível estabelecer uma relação direta entre os substituintes do anel benzílico com os resultados obtidos, apesar das diferentes demandas eletrônicas.

### 3.6 Predição dos parâmetros farmacológicos ADME

A eficiência do uso de um composto como medicamento está diretamente relacionada à capacidade do mesmo de atingir o alvo no corpo humano em sua forma ativa, com baixa toxicidade. Existem diversas possíveis vias de administração de medicamentos, entre elas: intravenosa, transdérmica, retal, oftalmológica, nasal e oral. A via oral é preferencialmente utilizada, uma vez que tem maior adesão dos pacientes, é de fácil execução e em geral é mais acessível economicamente.<sup>122,123</sup> Levando em conta que substâncias administradas por essa via têm sua biodisponibilidade diretamente relacionada à capacidade de permear membranas celulares, e percorrer o sistema digestivo até ser absorvido na mucosa intestinal, é interessante avaliar propriedades físico-químicas e farmacológicas dos compostos a fim de compreender características estruturais que favorecem essa aplicação.<sup>123,124</sup> Nesse sentido, existem ferramentas e modelos computacionais capazes de avaliar algumas dessas propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), com base na estrutura química de potenciais fármacos. Um desses modelos é disponibilizado

como ferramenta online *SwissADME*, por meio do link <http://www.swissadme.ch>. de forma gratuita.<sup>123,125,126</sup>

O *SwissADME* permite uma avaliação completa das propriedades dos compostos baseados em um banco de dados de fármacos bem estabelecidos. São avaliadas propriedades como: lipofilia (LIPO), tamanho (SIZE), polaridade (POLAR), insolubilidade (INSOLU), insaturação (INSATU), e flexibilidade (FLEX), violações da regra de Lipinsk, acessibilidade sintética, entre outras. O resultado é apresentado na forma de um diagrama hexagonal, e organizado de acordo com o tipo de propriedade avaliada. A área de superfície polar topológica (TPSA – do inglês *topological polar surface area*) mostrou-se útil como descritor para avaliação de absorção e acesso ao cérebro.<sup>125</sup>

A lipofilia (Log P) é estimado a partir do coeficiente de partição (P) em *n*-octanol e água, usando cinco modelos preditivos disponíveis e livre acesso: o XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT e por fim o modelo iLOGP construído pelo mesmo grupo de pesquisa que desenvolveu o *SwissADME*. A média dos resultados de Log P é apresentada ao final, e foi utilizada para predição da lipofilia dos compostos neste trabalho. O coeficiente de partição é definido experimentalmente a partir da razão das concentrações do composto nas fases *n*-octanol e água, nas condições de equilíbrio, e pode ser associado a eficiência de absorção gastrointestinal, após administração oral.

Outro parâmetro importante de ser avaliado é a polaridade dos compostos e solubilidade em água, visto que o meio biológico é predominantemente aquoso, e as moléculas solúveis em água, em geral, apresentam maior facilidade de manuseio e administração. O *SwissADME* avalia a solubilidade dos compostos a partir de dois métodos topológicos: o ESOL36 e uma adaptação do método proposto por Ali e colaboradores.<sup>127</sup> Os valores são previstos a partir do logaritmo decimal da solubilidade molar em água (Log S) e são relacionados com a razão do coeficiente de partição *n*-octanol/água (Log P) e com superfície polar TPSA.

Entre os parâmetros farmacológicos é determinada a constante de permeabilidade da pele (Kp) e a previsão de absorção gastrointestinal passiva (AGI). O Kp apresenta correlação com o tamanho da molécula e a lipofilia. A AGI permite estimar a aplicabilidade da droga por administração oral.

A acessibilidade sintética (SA) avalia o grau de dificuldade para obtenção da substância proposta baseado nos fragmentos estruturais da mesma e no grau de complexidade da estrutura. Os pesquisadores construíram uma escala de 1 a 10 para avaliar esse nível de acessibilidade, onde 1 corresponde a um composto de obtenção muito fácil e 10 a um composto de obtenção muito difícil. Os valores tendem a subir quando ocorre a presença de macrociclos, centros quirais, heterociclos na estrutura química.

As violações de algumas regras farmacocinéticas também são avaliadas e, entre elas, a regra de Lipinski, que propõe a associação de características de substâncias químicas (solubilidade e permeabilidade) para administração oral de um possível fármaco. Baseada em características físico-químicas essa regra permite avaliar a estabilidade dos compostos no organismo e as condições relacionadas ao metabolismo e toxicidade.<sup>128</sup> Segundo a regra de Lipinski a molécula com boas propriedades deve:

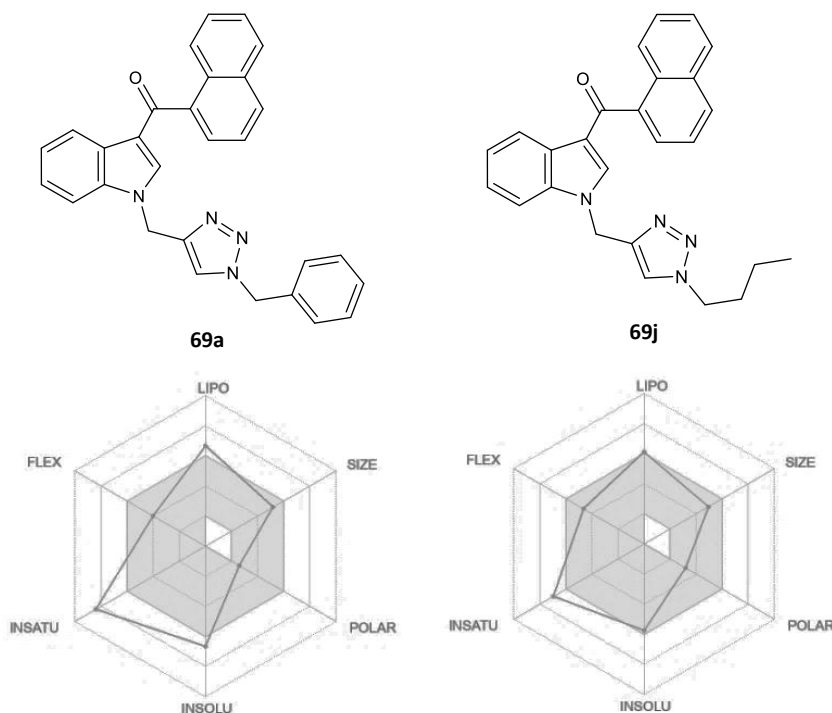
- 1- Apresentar massa molar (MM) inferior a 500 u;
- 2- Apresentar Log P inferior a 5;
- 3- Número de grupos doadores de ligação de hidrogênio (do inglês *hydrogen bond donor* – HBD) inferior a 5;
- 4- Número de grupos aceptores de ligação de hidrogênio (do inglês *hydrogen bond acceptor* – HBA) menor que 10.

Segundo Lipinski compostos com massa molar superiores a 500 u podem apresentar problemas relacionados à farmacocinética. A capacidade de ser doador ou aceptor de ligação de H interfere diretamente na solubilidade em água, entretanto, quanto maior o número de interações de hidrogênio que um composto pode fazer, mais difícil é o rompimento da barreira hidrofóbica da membrana celular.

Para realização do estudo *in silico* as estruturas dos dois compostos mais ativos no teste de citotoxicidade (**69a** e **69j**) foram desenhadas diretamente na ferramenta e os cálculos geraram resultados individuais. Um diagrama hexagonal com o resumo das características dos compostos em relação às seis propriedades LIPO, SIZE, POLAR, INSOLU, INSATU e FLEX é apresentado na Figura 48 (p. 116). Observa-se nesse diagrama que as propriedades almeçadas se encontram nos eixos do hexágono central (hachurado), e as propriedades dos compostos avaliados

encontram-se em destaque (linha preta). De modo geral pode-se dizer que os compostos **69a** e **69j** apresentaram boas propriedades para candidatos a fármacos.

**Figura 48:** Diagrama hexagonal obtido com no estudo *in silico* com o programa *SwissADME* para os compostos **69a** e **69j**



Essa avaliação dos compostos como bons candidatos é confirmada pelos parâmetros numéricos, obtidos no estudo *in silico*, e estão apresentados resumidamente na Tabela 7.

**Tabela 7:** Parâmetros ADME obtidos para os compostos **69a** e **69j**

Comp	Propriedades físico-químicas						Propriedades Farmacocinéticas		Fármaco		Química medicinal
	MM	HBA	HBD	TPSA	log P	Log <sub>S</sub>	AGI	Log Kp	Lipinski	Vio	AS
<b>69a</b>	442,51	3	0	52,71	4,77	-6,36	Alta	-5,03	Sim	0	3,42
<b>69j</b>	408,49	3	0	52,71	4,58	-5,75	Alta	-5,11	Sim	0	3,35

MM: Massa molar; HBA (do inglês *hidrogen bond acceptor* – HBA); HBD: (do inglês *hidrogen bond donor* – HBD); TPSA (do inglês *topological polar surface area*); AGI: absorção gastrointestinal; Vio: do inglês *violations*; AS: acessibilidade sintética.

A simulação ADME não apresentou violação da regra dos cinco de Lipinski, com número de centros aceptores de ligação de hidrogênio menor do que 10, número de doador de ligação de hidrogênio menor do que 5. A massa molar dos dois compostos é inferior a 500 Daltons e a razão do coeficiente de partição *n*-octanol/água (Log P) também apresentou valor inferior a 5. O cálculo de superfície polar (TPSA) foi inferior a 140 Å e a estimativa de absorção gastrointestinal (AGI) classificada como alta, o que sugere potencial uso por administração oral. A avaliação de acessibilidade sintética (AS) indicou que os compostos têm baixa dificuldade de obtenção. A estimativa de solubilidade foi determinada por meio de Log S, e ambos os compostos apresentaram valores indicativos de solubilidade moderada.

Os novos compostos apresentam boas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas com provável biodisponibilidade oral, sendo, portanto, resultado promissor para aplicação dos compostos como fármacos.

## 4 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 Materiais e Equipamentos

A determinação do ponto de fusão das substâncias sólidas foi realizada em equipamento Microquímica MQAPF-302.

Os espectros na região do Infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro *PerkinElmer Spectrum* com acessório *ATR Specac Golden Gate*, na janela de 4000 a 650  $\text{cm}^{-1}$ , com acumulação de 30 segundos (Departamento de Polícia Federal de Minas Gerais – DFP-SR-MG).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos no espectrômetro Bruker® *AVANCE DRX 400* (Departamento de Química, UFMG). O tetrametilsilano (TMS), quando presente nos solventes deuterados, foi utilizado como padrão de referência interna ( $\delta\text{H}$  e  $\delta\text{C}$  0 ppm). Os espectros estão representados em função do deslocamento químico ( $\delta$ ), expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento ( $J$ ) estão expressas em Hertz (Hz), sendo que as multiplicidades se encontram abreviadas: simpleto (s), duplete (d), duplete duplo (dd), tripleto (t), multiplete (m), sinal largo (sl) e duplete largo (dl).

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em espectrômetro de massas *Q-Exactive – ThermoScientific* com fonte H-ESI, operando em modo positivo ou negativo. Foram utilizadas infusões diretas de soluções metanólicas das amostras em concentração aproximada de 50 ppm. Foram empregados os seguintes parâmetros: modo *full scan*, *spray voltage* 4.0 kV, resolução 70000, fluxo de 20  $\mu\text{Lmin}^{-1}$ , gás de bainha 12, temperatura do capilar 300°C, temperatura do gás auxiliar 37°C, s-lens 55 (Centro Regional para o Desenvolvimento Tecnológico e Inovação, UFG).

A purificação dos produtos de reação foi realizada em coluna cromatográfica utilizando sílica gel 60 (70-230 *mesh*, E. Merck). A cromatografia em camada delgada (CCD) foi feita, em sua maioria, em placas de alumínio recobertas com sílica gel, e as demais em placa de vidro recobertas com sílica gel.

Algumas reações foram realizadas sob irradiação de micro-ondas em reator CEM *Discover*.

#### 4.1.1 Purificação e secagem de solventes e reagentes

**Hexano e acetato de etila:** os solventes hexano e acetato de etila foram destilados antes da utilização.

**Diclorometano anidro:** o diclorometano (300 mL) foi colocado em um balão de 500 mL e a ele foram adicionados 5,0 mL de ácido sulfúrico concentrado. Manteve-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente durante a noite. Nos casos em que a solução ácida ficou com coloração amarelada forte, fez-se a transferência do DCM para outro balão e adicionou-se mais ácido. No dia seguinte, o solvente foi transferido para outro balão, o resíduo ácido foi neutralizado para descarte. Adicionou-se então bicarbonato de sódio ao DCM para neutralização do ácido residual, e o sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida a solução foi filtrada e tratada com cloreto de cálcio anidro. O DCM foi então destilado e coletado em um frasco de vidro contendo peneira molecular do tipo A4, previamente ativada, em atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>).<sup>129</sup>

**Tetraidrofurano:** cerca de 500 mL de THF foram previamente tratados com 17 g de KOH em pó, mantido em agitação magnética branda por 16 horas. Em seguida, o solvente foi destilado e coletado em um balão de fundo redondo. Ao THF coletado foi então adicionado cerca de 3,0 g de fio de sódio metálico. O balão foi fechado com septo de borracha, purgado com N<sub>2</sub>(g) e mantido em agitação magnética por cerca de 24 horas. A superfície do metal foi exposta de tempos em tempos com o auxílio de um bastão de vidro. Decorrido esse tempo, adicionou-se cerca de 1,5g de sódio metálico, em fio novamente, seguido de 800 mg de benzofenona. Observou-se a mudança de cor para azul intenso, então o THF foi destilado em atmosfera inerte. O solvente seco coletado foi armazenado em frasco de vidro contendo peneira molecular do tipo A4, previamente ativada, e em atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>).<sup>130</sup>

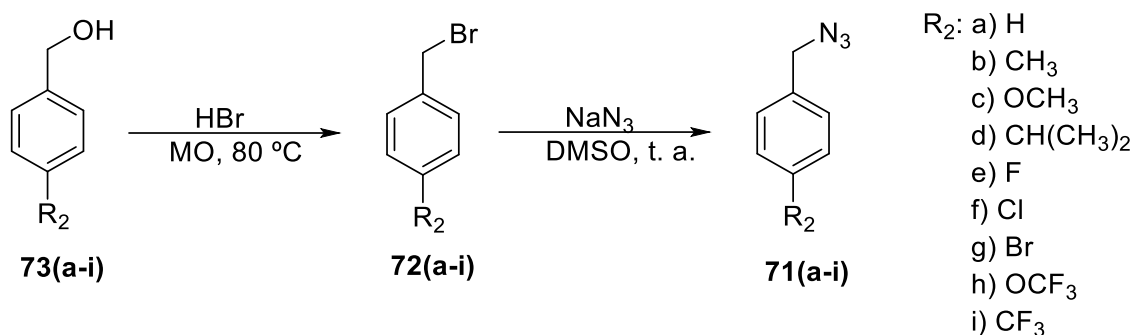
**Cloreto de tionila:** o cloreto de tionila foi destilado antes do uso, armazenado em frasco de vidro com atmosfera de N<sub>2</sub> e mantido em dessecador com CaCl<sub>2</sub>.

**Peneira molecular:** a peneira molecular A4 foi ativada em forno à 300 °C por 3 horas, posteriormente resfriada e mantida em dessecador com CaCl<sub>2</sub>.

## 4.2 Sínteses

A caracterização completa, por IV, EMAR, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135, dos compostos sintetizados nesse trabalho está presente nos APÊNDICES 1, 2, 3 e 4 (p.154-284).

### 4.2.1 Síntese das azidas **71(a-i)**<sup>100</sup>

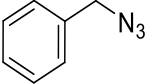
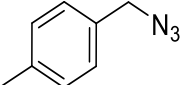
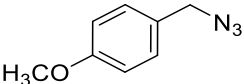
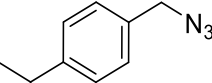
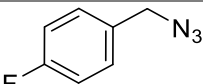
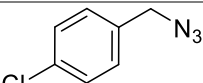
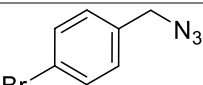
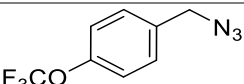
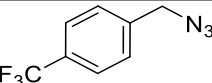


**Procedimento geral:** A um balão de fundo redondo foram adicionados 3,0 mmol do álcool de partida **73a, b, c, d, e, f, g, h** ou **i** e 4,0 mL de solução de ácido bromídrico (48% p/p). Colocou-se então uma barra magnética na solução resultante e o balão de reação foi colocado no reator de micro-ondas. Foi montado um sistema de refluxo e a mistura foi submetida à irradiação de micro-ondas à 80 °C, por 8 minutos, com 1 minuto de rampa, em uma potência de 100 W. A reação foi monitorada por CCD, e ao final da reação a mistura foi neutralizada com 15,0 mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e extraída com DCM (3 x 15,0 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e o solvente removido em evaporador rotatório, sem aquecimento. O óleo obtido foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e utilizado na etapa seguinte, sem purificação adicional.

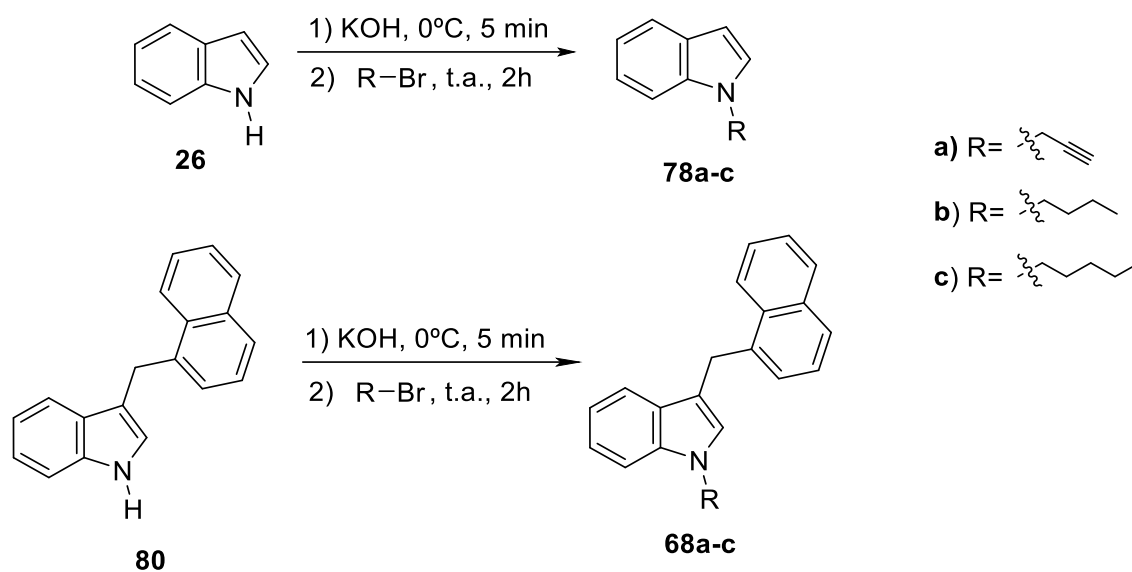
Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados os derivados bromados **72a, b, c, d, e, f, g, h** ou **i** juntamente com 1,3 eq. de azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ), em solução previamente preparada em dimetilsulfóxido ( $0,5\text{ molL}^{-1}$ ). A reação foi mantida, sob agitação magnética, à temperatura ambiente por 16 horas. Ao final da reação adicionaram-se 15,0 mL de água destilada, e fez-se a extração líquido-líquido com DCM (3 x 15,0 mL). A fase orgânica foi novamente lavada com água destilada (3

x 15,0 mL), em seguida foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido em evaporador rotatório sem aquecimento. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando a sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente. Todas as azidas sintetizadas neste trabalho apresentaram-se como óleos solúveis em diclorometano, acetonitrila e clorofórmio e se encontram na Tabela 8. A caracterização dos produtos **71a-i** foi feita com RMN de <sup>1</sup>H e os dados foram comparados com aqueles descritos na literatura.<sup>131</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H encontram-se no APÊNDICE 3 (p. 268-272).

**Tabela 8: Azidas sintetizadas neste trabalho**

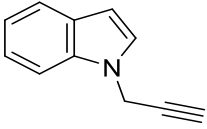
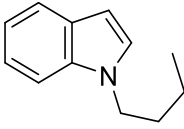
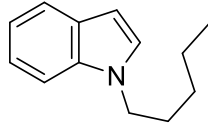
Composto	Fórmula molecular	Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	Aspecto	Rendimento global	RMN
	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub>	133,15	Óleo incolor	50%	APÊNDICE 3 p. 268
	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub>	147,08	Óleo incolor	70%	APÊNDICE 3 p. 269
	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	163,18	Óleo incolor	70%	APÊNDICE 3 p. 269
	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	175,24	Óleo incolor	72%	APÊNDICE 3 p. 270
	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> FN <sub>3</sub>	151,14	Óleo incolor	93%	APÊNDICE 3 p. 270
	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub>	167,60	Óleo incolor	90%	APÊNDICE 3 p. 271
	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub>	212,05	Óleo incolor	80%	APÊNDICE 3 p. 271
	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	217,15	Óleo incolor	60%	APÊNDICE 3 p. 272
	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	201,15	Óleo incolor	71%	APÊNDICE 3 p. 272

#### 4.2.2 Reação de *N*-alquilação<sup>102</sup>



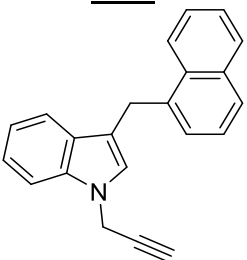
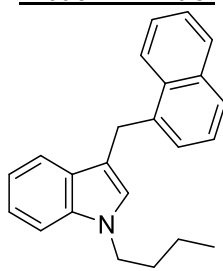
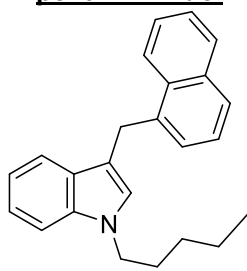
**Procedimento geral:** Em um balão de fundo redondo solubilizou-se o indol (**26**) ou 3-(naftalenil-1-metil)-1H-indol (**80**) (1,00 mmol) em 10,0 mL de acetona, sob agitação magnética, à temperatura ambiente. O sistema foi acondicionado em banho de gelo e foi adicionado de hidróxido de potássio (5,0 eq; 5,0 mmol). Após cerca de 10 minutos, sob agitação vigorosa, adicionaram-se 2,0 eq do agente alquilante, gota a gota. O sistema foi então mantido sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por duas horas. A reação foi acompanhada por CDD e ao final da reação foram adicionados 20,0 mL de clorofórmio. A mistura reacional foi filtrada, a fase orgânica foi lavada com 15,0 mL de solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e Hex/EtOAc (9:1) como eluente.

Tabela 9: Dados referentes aos compostos 78a-c

Composto	<u>1-propargil-indol</u>  <b>78a</b>	<u>1-butil-indol</u>  <b>78b</b>	<u>1-pentil-indol</u>  <b>78c</b>
Fórmula molecular	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N
Massa molar (g·mol <sup>-1</sup> )	155,20	173,26	187,29
Aspecto	Sólido marrom	Óleo amarelado	Óleo amarelado
Rendimento	70%	80%	84%
Faixa de Fusão	41,0-41,8 °C	n.a.	n.a.
IV (ν, cm <sup>-1</sup> )	3249 (ν C≡C-H), 2115 (ν C≡C), 1457 (ν C=C), 743 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	2955 (ν C-H), 1463 (ν C=C), 736 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	2958 (ν C-H), 1464 (ν C=C), 738 (γ C <sub>aromático</sub> -H)
RMN	APÊNDICE 3 p 261.	APÊNDICE 3 p. 262	APÊNDICE 3 p. 263

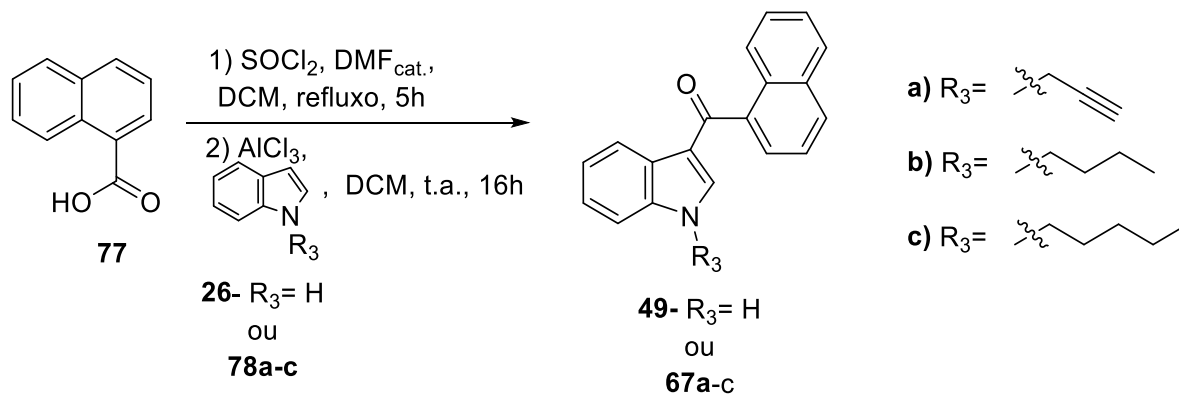
n.a. não se aplica.

Tabela 10: Dados referentes aos compostos 68a-c

Composto	<u>3-(naftalen-1-ilmetil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol</u>  <b>68a</b>	<u>3-(naftalen-1-ilmetil)-1-butil-1H-indol</u>  <b>68b</b>	<u>3-(naftalen-1-ilmetil)-1-pentil-1H-indol</u>  <b>68c</b>
Fórmula molecular	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N
Massa molar (g·mol <sup>-1</sup> )	295,39	313,44	327,47
Aspecto	Sólido branco	Óleo amarelado	Óleo amarelado
Rendimento	92%	70%	78%
Faixa de Fusão	93,1-94,2 °C	n.a.	n.a.
IV (ν, cm <sup>-1</sup> )	3271 (ν C≡C-H), 1466 (ν C=C), 739 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	2955 (ν C-H), 1464 (ν C=C), 738 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	2956 (ν C-H), 1467 (ν C=C), 740 (γ C <sub>aromático</sub> -H)
EMAR (ESI <sup>+</sup> ) m/z	[M+H] <sup>+</sup> : Calc. 296,14338; enc.: 296,14271.	n.a.	n.a.
RMN	APÊNDICE 3 p. 217	APÊNDICE 3 p. 218	APÊNDICE III p. 220

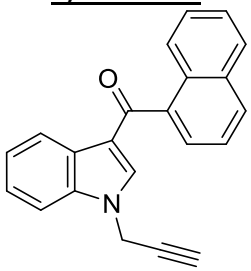
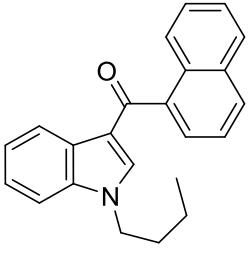
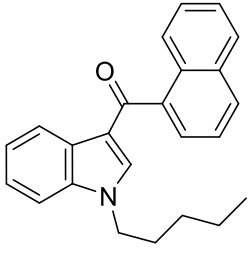
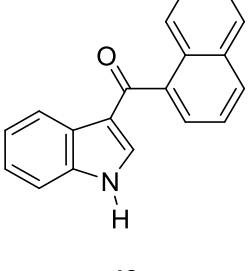
n.a. não se aplica.

### 4.2.3 Acilação de Friedel-Crafts para obtenção dos derivados 67(a-c) e 49 (adaptado de Sawada, 2001)<sup>63</sup>



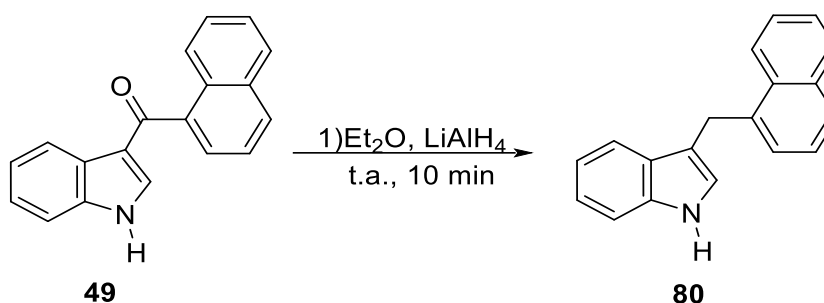
**Procedimento geral:** Em um balão de fundo redondo foram adicionados 380 mg (2,2 mmol) do ácido naftóico (**77**), 10,0 mL de DCM, previamente seco, e uma gota de *N,N*-dimetilformamida (DMF). O sistema foi colocado sob agitação magnética e acondicionado em banho de gelo para a adição do cloreto de tionila (2,9 mmol, 210  $\mu\text{L}$ ), gota a gota. Após a adição do cloreto de tionila, o sistema foi colocado sob refluxo e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após 5 horas verificou-se o consumo do ácido naftóico por completo. O sistema foi então resfriado à temperatura ambiente, para adição de 407 mg (2,9 mmol, 1,3 eq) de cloreto de alumínio. Após cerca de 10 minutos preparou-se uma solução de 1,5 mmol do indol (**26**) ou indol alquilado (**78a**, **78b** ou **78c**) em 5,0 mL de DCM seco. Essa solução foi então gotejada no balão de reação. A reação foi mantida sob agitação vigorosa à temperatura ambiente por 16 horas. Ao final adicionaram-se 10,0 mL de água destilada gelada ao sistema de reação, fez-se a extração líquido-líquido com 20,0 mL de DCM, seguida de 20,0 mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e 20,0 mL de solução saturada de  $\text{NaCl}$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado em coluna cromatográfica com sílica gel utilizando Hex/EtOAc (8:2).

Tabela 11: Dados referentes aos compostos 67a-c e 49

Composto	<u>naftalen-1-il(1-prop-2-ínil)(1H-indol-3-il)metanona</u>  <b>67a</b>	<u>naftalen-1-il(1-butil)(1H-indol-3-il)metanona</u>  <b>67b</b>	<u>naftalen-1-il(1-pentil)(1H-indol-3-il)metanona</u>  <b>67c</b>	<u>naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metanona</u>  <b>49</b>
Fórmula molecular	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> NO	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> NO	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> NO	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> NO
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	309,37	327,43	341,45	271,32
Aspecto	Sólido amarronzado	Sólido amarronzado	Sólido amarronzado	Sólido branco
Rendimento	93%	70%	75%	80%
Faixa de Fusão	80,2-81,0 °C	99,6-100 °C	57,1-57,8 °C	235,5-236,0°C
IV (ν, cm <sup>-1</sup> )	3293 (ν C≡C-H), (ν C≡C), 1627 e 1610 (ν C=C), 1517 (ν C=C), 761 (γ Caromático-H)	2929 (ν C-H), 1626 e 1609 (ν C=C), 1528 (ν C=C), 748 (γ Caromático-H)	2964 (ν C-H), 1611 (ν C=C ou C=N), 1518 (ν C=C), 751 (γ Caromático-H)	3177 (ν C-H), 1597 (ν C=C), 746 - γ Caromático-H)
EMAR (ESI <sup>+</sup> ) m/z	[M+H] <sup>+</sup> calc.: 310,12264; enc.: 310,12213	n.a.	n.a.	n.a.
RMN	APÊNDICE 3 p. 210	APÊNDICE 3 p. 214	APÊNDICE 3 p. 215	APÊNDICE 3 p. 209

n.a. não se aplica.

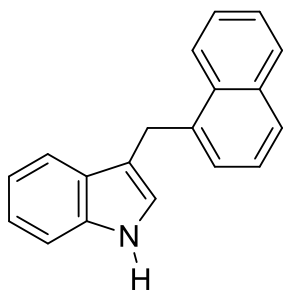
#### 4.2.4 Reação de redução<sup>36</sup>



Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo uma solução do composto **49** (0,29 mmol) em 2,0 mL de THF previamente seco, foram adicionados

4,0 eq (44,0 mg) de  $\text{LiAlH}_4$  em pequenas porções. O sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após 10,0 minutos, o material de partida já havia sido consumido, então a reação foi resfriada em banho de gelo para adição de 10,0 mL de água destilada para finalizar a reação. A mistura final foi acidificada com 15,0 mL de solução de  $\text{HCl}$  (1M), e o produto foi extraído com 15,0 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi lavada 15,0 mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , seguida de 20,0 mL de solução saturada de  $\text{NaCl}$ , e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi removido em evaporador rotatório, o produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e, uma mistura de hexano/acetato de etila (9,5:0,5) como eluente.

**3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol (80)**



**Fórmula molecular:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}$

**Massa molar:**  $257,34 \text{ g mol}^{-1}$

**Aspecto:** sólido branco.

**Rendimento:** 70%.

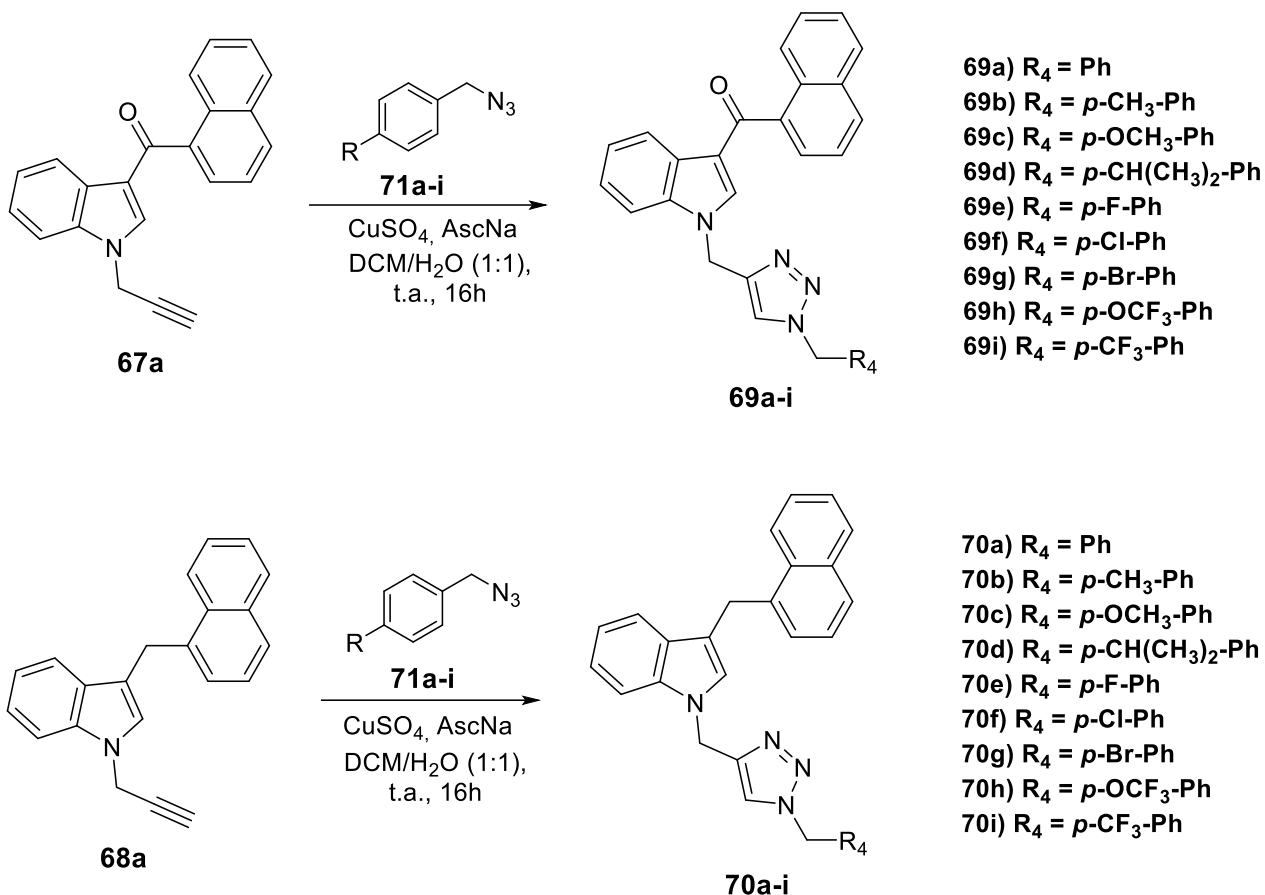
**Faixa de Fusão:**  $113,2\text{-}113,8 \text{ }^\circ\text{C}$ .

**IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3407 ( $\nu$  N-H), 1455 ( $\nu$  C=C),

743 ( $\gamma$   $\text{C}_{\text{aromático-H}}$ )

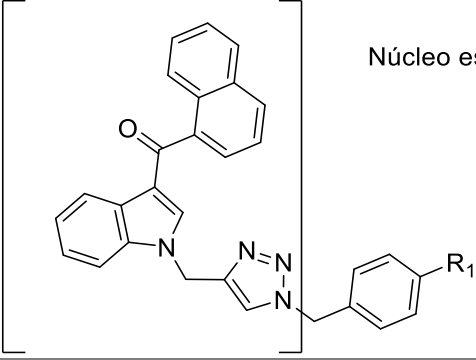
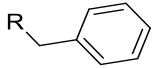
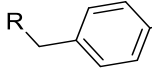
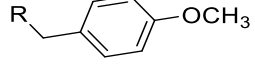
**RMN:** APÊNDICE 3 p. 264

#### 4.2.5 Síntese dos compostos triazólicos 69a-i e 70a-i<sup>110</sup>



**Procedimento geral:** Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,39 mmol de azida benzílica **71a, b, c, d, e, f, g, h ou i**, 0,3 mmol do alcino **67a** ou **68a**, 1,0 mL de DCM e 1,0 mL de água destilada. Após a solubilização dos compostos adicionaram-se 9,6 mg (0,02 mmol) do sulfato de cobre e 23,9 mg (0,4 mmol) de ascorbato de sódio (AscNa). O sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por 16 horas. Ao final da reação adicionaram-se 10,0 mL de água destilada e, o produto foi extraído por extração líquido-líquido com DCM (3 x 10,0 mL). A fase orgânica foi lavada com 15,0 mL de uma solução de EDTA 50% m/v em  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado, na proporção de 1:1, e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi removido em evaporador rotatório e, os produtos foram purificados em coluna cromatográfica com sílica gel, usando uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente de polaridade (10:0; 9:1; 8:2, 7:3; 6:4).

Tabela 12: Dados referentes aos compostos 69a-i

 <p>Núcleo estrutural comum R</p> <p>R<sub>1</sub> = grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica</p>			
<b>Composto</b>	<u>(1-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</u>  <b>69a</b>	<u>(1-((1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona</u>  <b>69b</b>	<u>(1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona</u>  <b>69c</b>
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>29</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
<b>Massa molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>	442,52	456,55	472,55
<b>Aspecto</b>	Sólido branco	Sólido branco	Sólido branco
<b>Rendimento</b>	87%.	69%.	96%.
<b>Faixa de Fusão</b>	165,7-166,0 °C	165,1-165,6 °C.	163,2-163,8 °C.
<b>IV (ν, cm<sup>-1</sup>)</b>	3059 (ν C-H), 1606 (ν C=C ou C=N), 1518 (ν C=C), 747 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	3059 (ν C-H), 1605 (ν C=C ou C=N), 1515 (ν C=C), 746 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	2928 (ν C-H), 1609 (ν C=C ou C=N), 1513 (ν C=C), 748 (γ C <sub>aromático</sub> -H)
<b>EMAR (ESI<sup>+</sup>) m/z</b>	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 443,18664, enc. 443,18642	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 457,20229, enc.: 457,20174.	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 473,19720, enc.: 473,19723.
<b>RMN</b>	APÊNDICE 3 p. 221	APÊNDICE 3 p. 223	APÊNDICE 3 p. 226

Continuação Tabela 12

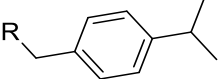
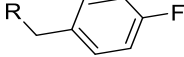
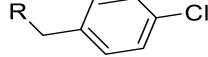
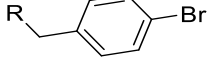
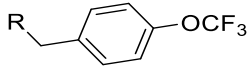
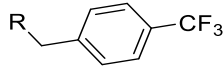
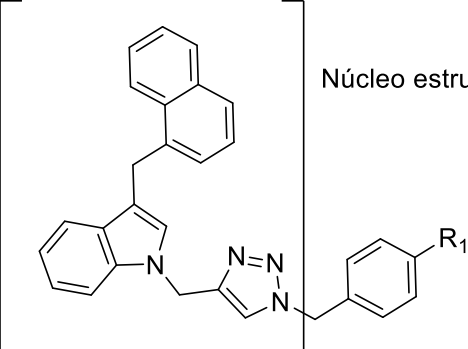
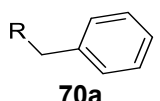
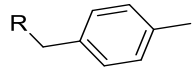
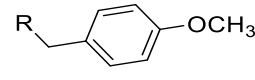
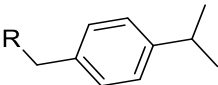
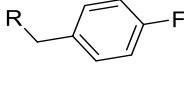
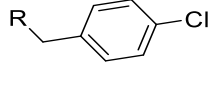
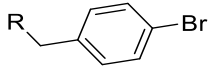
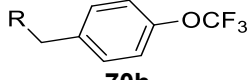
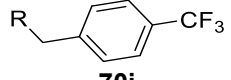
<b>Composto</b>	<u>(1-((1-(4-isopropilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona</u>  <b>69d</b>	<u>(1-((1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona</u>  <b>69e</b>	<u>(1-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona</u>  <b>69f</b>
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O	C <sub>29</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O	C <sub>29</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O
<b>Massa molar (gmol<sup>-1</sup>)</b>	484,60	460,51	476,96
<b>Aspecto</b>	Sólido branco	Sólido branco	Sólido branco
<b>Rendimento</b>	90%.	76%.	80%.
<b>Faixa de Fusão</b>	167,2-168,0 °C	182,0-182,3 °C.	164,8-165,2 °C
<b>IV (ν, cm<sup>-1</sup>)</b>	2958 (ν C-H), 1608 (ν C=C ou C=N), 1518 (ν C=C), 747 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	3057 (ν C-H), 1607 (ν C=C ou C=N), 1510 (ν C=C), 1225 (ν C-F), 747 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	3056 (ν C-H), 1606 (ν C=C ou C=N), 1519 (ν C=C), 783 (n C-Cl), 743 (γ C <sub>aromático</sub> -H)
<b>EMAR (ESI<sup>+</sup>) m/z</b>	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 485,23359, enc. 485,23341	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 461,17722, enc.: 461,17840.	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 477,14767, enc.: 477,14939.
<b>RMN</b>	APÊNDICE 3 p. 228	APÊNDICE 3 p. 229	APÊNDICE 3 p. 230
<b>Composto</b>	<u>(1-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona</u>  <b>69g</b>	<u>(1-((1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona</u>  <b>69h</b>	<u>(1-((1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona</u>  <b>69i</b>
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>29</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> O	C <sub>30</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O
<b>Massa molar (gmol<sup>-1</sup>)</b>	521,42	526,52	510,52
<b>Aspecto</b>	Sólido branco	Sólido branco	Sólido branco
<b>Rendimento</b>	75%.	99%.	98%.
<b>Faixa de Fusão</b>	158,7-159,3°C	162,8-163,2 °C.	169,1-170,0 °C
<b>IV (ν, cm<sup>-1</sup>)</b>	3054 (ν C-H), 1603 (ν C=C ou C=N), 1520 (n C=C), 732 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	3129 (ν C-H), 1604 (ν C=C ou C=N), 1510 (ν C=C), 1269 (n C-F), 752 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	3129 (ν C-H), 1604 (ν C=C ou C=N), 1520 (ν C=C), 1322 (ν C-F), 748 (γ C <sub>aromático</sub> -H)
<b>EMAR (ESI<sup>+</sup>) m/z</b>	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 521,09715, enc.: 521,09903	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 527,16894, enc.: 527,17055	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 511,17402, enc.: 511,17578.
<b>RMN</b>	APÊNDICE 3 p. 232	APÊNDICE 3 p. 233	APÊNDICE 3 p. 235

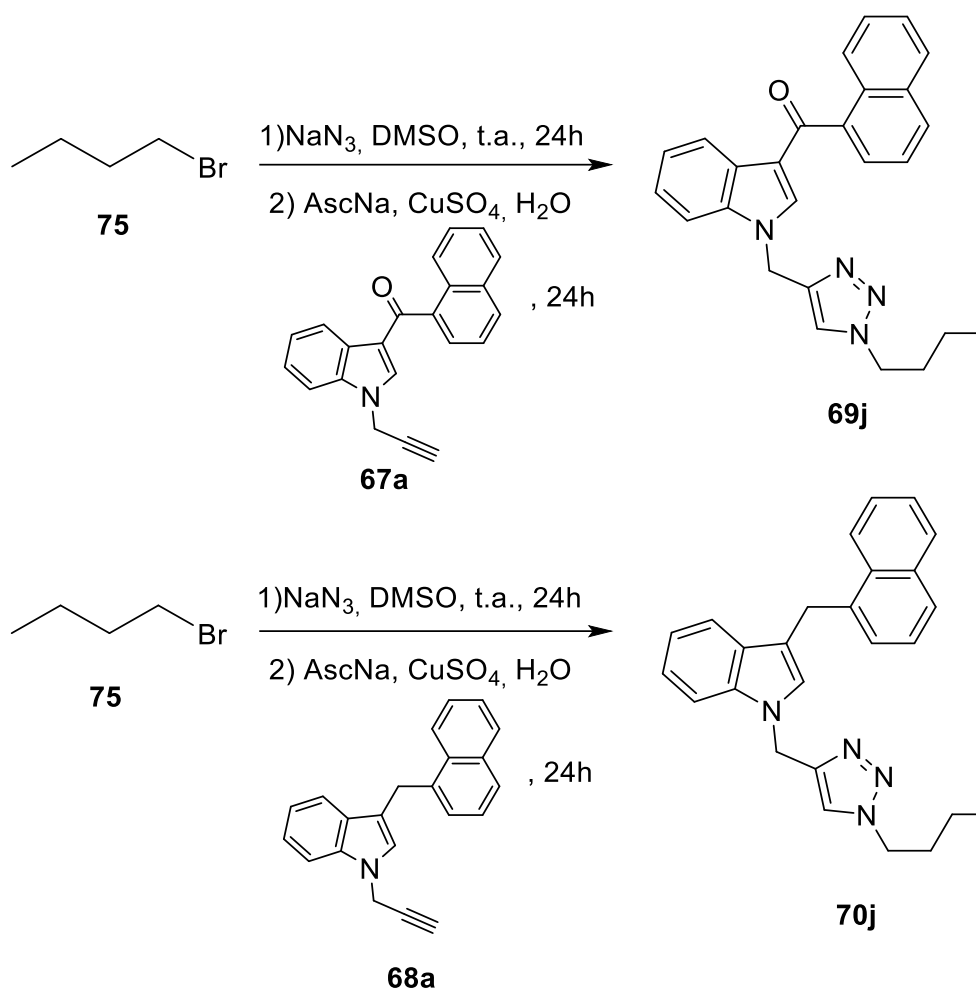
Tabela 13: Dados referentes aos compostos 70a-i

 <p>Núcleo estrutural comum R</p> <p>R<sub>1</sub>= grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica</p>			
<b>Composto</b>	<p><b><u>1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1H-indole</u></b></p>  <p><b>70a</b></p>	<p><b><u>1-((1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</u></b></p>  <p><b>70b</b></p>	<p><b><u>1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</u></b></p>  <p><b>70c</b></p>
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O
<b>Massa molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>	428,54	442,57	458,57
<b>Aspecto</b>	Sólido amarronzado	Sólido amarronzado	Sólido branco
<b>Rendimento</b>	70%.	77%.	85%.
<b>Faixa de Fusão</b>	145,0-145,3 °C	120,3-120,8 °C.	138,3-139,0 °C.
<b>IV (ν, cm<sup>-1</sup>)</b>	2918 (ν C-H), 1597 (ν C=C ou C=N), 740 (γ Caromático-H)	3056 (ν C-H), 1596 (ν C=C ou C=N), 1508 (ν C=C), 738 (γ Caromático-H)	2925 (ν C-H), 1611 (ν C=C ou C=N), 1513 (ν C=C), 733 (γ Caromático-H)
<b>EMAR (ESI<sup>+</sup>) m/z</b>	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 429,20737, enc.: 429,20662	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 443,22302, enc.: 443,22213.	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 459,21794, enc.: 459,21935
<b>RMN</b>	APÊNDICE 3 p. 240	APÊNDICE 3 p. 241	APÊNDICE 3 p. 243

Continuação Tabela 13

<b>Composto</b>	<b>1-((1-(4-isopropilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</b>  <b>70d</b>	<b>1-((1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</b>  <b>70e</b>	<b>1-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</b>  <b>70f</b>
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub>
<b>Massa molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>	470,62	446,53	462,98
<b>Aspecto</b>	Sólido branco	Sólido branco	Sólido amarelado
<b>Rendimento</b>	86%.	71%.	72%.
<b>Faixa de Fusão</b>	112,6-113,5°C	156,2-157,2 °C.	155,6-156,8 °C.
<b>IV (ν, cm<sup>-1</sup>)</b>	2958 (ν C-H), 1597 (ν C=C ou C=N), 1508 (ν C=C), 733 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	2927 (ν C-H), 1606 (ν C=C ou C=N), 1510 (ν C=C), 1230 (ν C-F), 741 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	3059 (ν C-H), 1596 (ν C=C ou C=N), 1490 (ν C=C), 775 (ν C-Cl), 738 (γ C <sub>aromático</sub> -H)
<b>EMAR (ESI<sup>+</sup>) m/z</b>	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 471,25432, enc.: 471,25556	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 447,19795, enc.: 447,19925.	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 463,16840, enc.: 463,16932
<b>RMN</b>	APÊNDICE 3 p. 244	APÊNDICE 3 p. 246	APÊNDICE 3 p. 249
<b>Composto</b>	<b>1-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</b>  <b>70g</b>	<b>1-((1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</b>  <b>70h</b>	<b>1-((1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</b>  <b>70i</b>
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O	C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>
<b>Massa molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>	507,44	512,54	496,54
<b>Aspecto</b>	Sólido amarelado	Sólido amarronzado	Sólido amarronzado
<b>Rendimento</b>	83%.	74%.	75%.
<b>Faixa de Fusão</b>	159,6-160,8 °C	134,3-135,5 °C.	119,7-121,3 °C.
<b>IV (ν, cm<sup>-1</sup>)</b>	3060 (ν C-H), 1593 (ν C=C ou C=N), 738 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	3060 (ν C-H), 1597 (ν C=C ou C=N), 1509 (ν C=C), 1251 (ν C-F), 741 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	3060 (ν C-H), 1509 (ν C=C), 1322 (ν C-F), 740 (γ C <sub>aromático</sub> -H)
<b>EMAR (ESI<sup>+</sup>) m/z</b>	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 507,11789, enc.: 507,11926	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 513,18967, enc.: 513,19146.	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 497,19476, enc.: 497,19643
<b>RMN</b>	APÊNDICE 3 p. 251	APÊNDICE 3 p. 252	APÊNDICE 3 p. 254

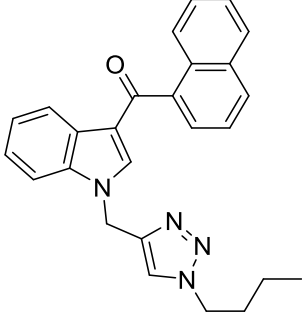
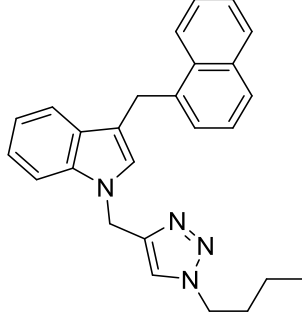
#### 4.2.6 Síntese dos compostos triazólicos 69j e 70j<sup>111</sup>



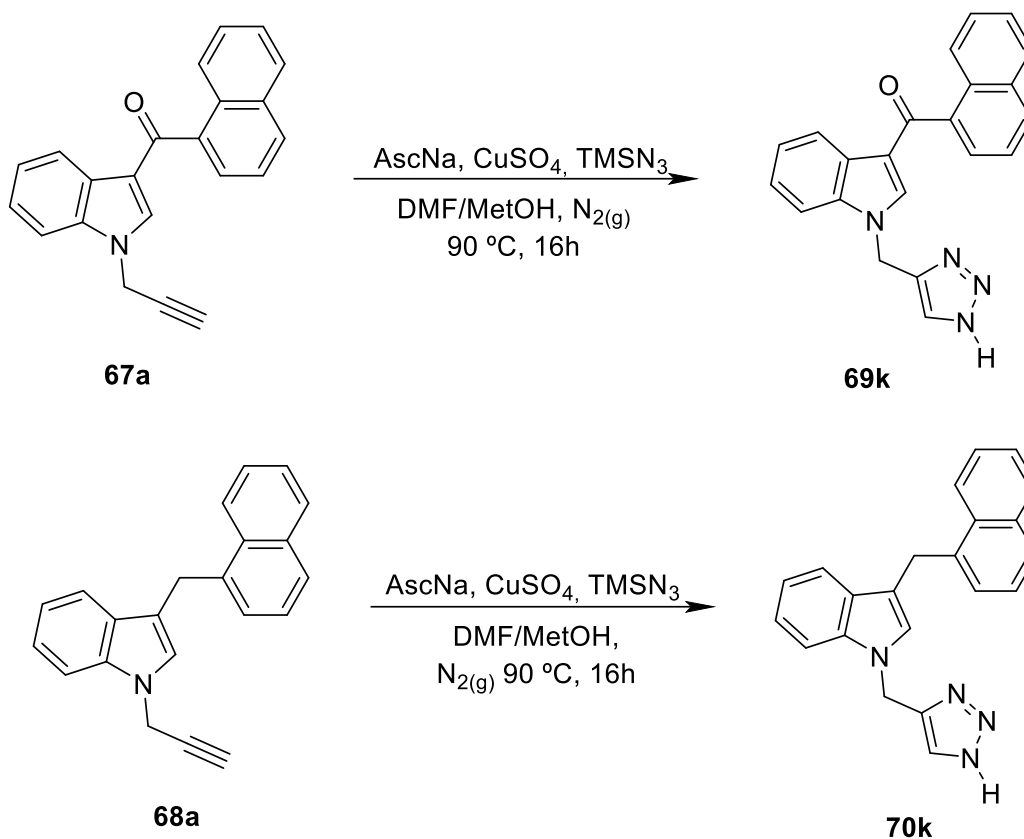
**Procedimento geral:** Em um tubo selado foram adicionados bromobutano (**75**) (28  $\mu\text{L}$ , 0,26 mmol) juntamente com 1,3 eq. de azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ), em solução previamente preparada em dimetilsulfóxido ( $0,5 \text{ molL}^{-1}$ ). O sistema foi fechado e mantido, sob agitação magnética, à temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, o sistema foi aberto para adição de 0,20 mmol do alcino (**67a** ou **68a**), 19,2 mg (0,04 mmol) do sulfato de cobre e 15,8 mg (0,08 mmol) de ascorbato de sódio (AscNa) e 1,0 mL de água destilada. O sistema foi fechado e a reação mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. Após esse tempo adicionaram-se 2,0 mL de uma solução de EDTA 50% m/v e  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado, na proporção de 1:1 e o sistema foi mantido em agitação magnética por 5 minutos. A mistura final foi extraída com acetato de etila (4 x 10,0 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido

em evaporador rotatório. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica com sílica gel, usando uma mistura de hexano/acetato de etila (2:3).

Tabela 14: Dados referentes aos compostos 69j e 70j

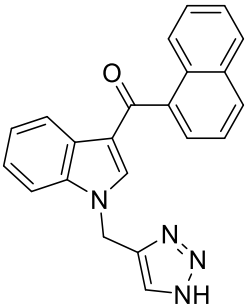
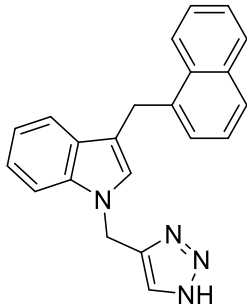
Composto	<p align="center"><u>(1-((1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona</u></p>  <p align="center"><b>69j</b></p>	<p align="center"><u>1-((1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</u></p>  <p align="center"><b>70j</b></p>
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub>
<b>Massa molar (gmol<sup>-1</sup>)</b>	408,51	394,52
<b>Aspecto</b>	Sólido amarronzado	Sólido amarronzado
<b>Rendimento</b>	79%	77%
<b>Faixa de Fusão</b>	140,8-141,5 °C	91,1-92,7 °C.
<b>IV (ν, cm<sup>-1</sup>)</b>	2959 (ν C–H), 1606 (ν C=C ou C=N), 747 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	2930 (ν C–H), 1597 (ν C=C ou C=N), 734 (γ C <sub>aromático</sub> -H)
<b>EMAR (ESI<sup>+</sup>) m/z</b>	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 409,20229, enc.: 409,20229	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 395,22302, enc.: 395,22432.
<b>RMN</b>	APÊNDICE 3 p. 237	APÊNDICE 3 p. 255

#### 4.2.7 Síntese dos compostos triazólicos 69k e 70k<sup>112</sup>



**Procedimento geral:** Em um tubo selado, foram adicionados 1,0 mL de uma solução DMF/MeOH (9:1), 0,2 mmol do alcino **67a** ou **68a**, juntamente com 9,6 mg de  $\text{CuSO}_4$  (0,02 mmol). O sistema foi colocado sob agitação magnética à temperatura ambiente, enquanto realizou-se a purga da atmosfera com  $\text{N}_2(\text{g})$  por 15 minutos. Em seguida foram adicionados 2,0 eq. de azidotrimetilsilano ( $\text{TMSN}_3$ ) (0,4 mmol) e 7,9 mg (0,04 mmol) de AscNa. A mistura final também foi purgada com atmosfera inerte por mais 5 minutos, e mantida em agitação magnética à  $90^\circ\text{C}$  por 16 horas. Ao final, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente para adição de 2,0 mL de uma solução de EDTA 50% m/v e  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado, na proporção de 1:1 e mantido em agitação magnética por 5 minutos. A mistura final foi extraída com acetato de etila (4 x 10,0 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido em evaporador rotatório. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica com sílica gel, usando uma mistura de hexano/acetato de etila (2:3).

Tabela 15: Dados referentes aos compostos 69k e 70k

Composto	<u>(1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona</u>  <b>69k</b>	<u>1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(naftalen-1-ilmetil)-1H-indol</u>  <b>70k</b>
Fórmula molecular	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	352,40	338,41
Aspecto	Sólido amarronzado	Sólido amarronzado
Rendimento	77%	80%
Faixa de Fusão	170,7-172,0 °C	165,7-166,0 °C.
IV (ν, cm <sup>-1</sup> )	3117 (ν C-H), 1606 (ν C=C ou C=N), 749 (γ C <sub>aromático</sub> -H)	2928 (ν C-H), 1609 (ν C=C ou C=N), 748 (γ C <sub>aromático</sub> -H)
EMAR (ESI <sup>+</sup> ) m/z	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 351,12513, enc.: 351,12455	[M+H] <sup>+</sup> Calc.: 339,16042, enc.: 339,16165.
RMN	APÊNDICE 3 p. 238	APÊNDICE 3 p. 257

### 4.3 Estudo citotóxico e determinação do IC<sub>50</sub>

Os estudos de viabilidade celular foram realizados utilizando as linhagens tumorais de adenocarcinoma de mama humano MCF7 e MDA-MB-231, e a linhagem MCF10A epitelial não maligna de mama, pelo método do MTT. Para isso, utilizou-se meio de cultura *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI 1640), suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS), e microplacas de 96 poços de fundo plano. As amostras foram preparadas em solução em DMSO e diluídas em meio de cultura, de modo a obter as concentrações 100 μM, 50 μM, 10 μM, 5 μM e 1 μM. A concentração máxima de DMSO em meio de cultura não excedeu 1% v/v.

Inicialmente, as células foram distribuídas nas microplacas com densidades entre 0,6-1,2 x 10<sup>3</sup> células/poço e incubadas por 24 horas a 37 °C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>, para total aderência. As células foram então expostas aos compostos por 72 horas e, ao final adicionou-se a solução aquosa de MTT na concentração 5 μg/poço. As placas foram mantidas na incubadora por mais 4 horas, ao abrigo da luz. Ao final,

o meio foi aspirado e o produto da reação com MTT foi solubilizado em 100  $\mu\text{L}$ /poço de DMSO. As absorbâncias das soluções resultantes foram determinadas em um leitor de microplacas em  $\lambda = 570 \text{ nm}$ .

A partir dos dados de absorbância obtidos foram construídas curvas dose-resposta para determinação do valor de concentração inibitória de 50% da viabilidade celular ( $\text{IC}_{50} \mu\text{M}$ ). A normalização dos dados foi feita a partir do controle negativo, que recebeu apenas meio de cultura com FBS. Os dados foram tratados utilizando o *software* GraphPad Prism 8.0.2.

#### **4.4 Estudo das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e previsão ADME**

A avaliação *in silico* das propriedades físico-químicas e farmacológicas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) foi realizada utilizando o programa online gratuito *SwissADME* disponibilizado pelo *Swiss Institute of Bioinformatics* (SIB) através da plataforma <http://www.swissadme.ch>.

Para isso, a estrutura química dos dois compostos mais ativos no teste de citotoxicidade (**69a** e **69j**) foram desenhadas no programa e convertidas em notações SMILES para submissão online no servidor e geração dos dados.

## 5 CONCLUSÕES

Levando em conta a necessidade do desenvolvimento de substâncias antitumorais mais eficientes e com menos efeitos colaterais, esse trabalho associou os núcleos estruturais de canabinoides indólicos e 1,2,3-triazóis, para avaliação citotóxica frente a células de câncer de mama. 22 novas moléculas foram sintetizadas neste trabalho: 11 compostos de núcleo estrutural oxi (1-alkuil-3(1-naftoil)indóis) – **69a-k**) e onze compostos análogos correspondentes desoxi (3-indolil-1-naftilmetanos – **70a-k**). Para isso, foi utilizada a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre alcinos terminais inéditos derivados de canabinoides indólicos (**67a** – 93%, **69a** – 92%), e azidas benzílicas *para*-substituídas com grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica, azidobutano ou azida trimetilsilila, com rendimentos de 69-99%. Os compostos oxi foram obtidos em quatro etapas de reação e os desoxi em cinco etapas. Também foram sintetizadas seis substâncias conhecidas: **49**, **80**, **67b** (JWH-073), **67c** (JWH-018), **68b**, **68c** (JWH-175), para avaliação citotóxica com rendimentos de 70-80%.

Os 30 compostos sintetizados foram avaliados quanto à citotoxicidade frente às linhagens de células de tumor mamário MCF7 e MDA-MB-231, e linhagem de células epiteliais MCF10A, para determinação do índice de seletividade. A doxorrubicina (**81**) foi utilizada como controle positivo, e o canabidiol (CBD – **1**) como referência de composto canabinoide ativo. De modo geral, os compostos oxi foram mais solúveis no meio de cultura e mais ativos do que os compostos desoxi. 12 compostos apresentaram atividade citotóxica com inibição de crescimento celular na faixa de concentrações avaliadas (1-100 $\mu$ M). Os derivados **69a** e **69j** foram os compostos mais ativos, com citotoxicidades maiores ou similares em relação aos compostos de referência. O composto **69j** foi o mais ativo (MCF7-IC<sub>50</sub> = 2,8 $\pm$ 0,1  $\mu$ M; MDA-MB-231-IC<sub>50</sub> = 4,4 $\pm$ 0,3  $\mu$ M; MCF10A-IC<sub>50</sub> = 9,7 $\pm$ 0,1  $\mu$ M) e exibiu citotoxicidade 3,0 vezes menor em relação à linhagem celular de células normal MCF10A. Entretanto, o melhor resultado foi observado para o composto **69a** que foi altamente citotóxico frente às células tumorais, (MCF7-IC<sub>50</sub> = 8,3 $\pm$ 0,4  $\mu$ M; MDA-MB-231-IC<sub>50</sub> = 7,1 $\pm$ 0,1  $\mu$ M), e inativo frente a células não tumorais.

Os derivados **69a** e **69j** apresentaram boas propriedades farmacológicas segundo os parâmetros ADME do programa de acesso aberto *SwissADME* e, portanto, podem ser considerados promissores para o desenvolvimento de agentes antitumorais.

## REFERÊNCIAS

- (1) Isaac, S.; Saini, B.; Chaar, B. B. The Role of Medicinal Cannabis in Clinical Therapy: Pharmacists' Perspectives. *PLoS One* **2016**, *11* (5), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155113>.
- (2) Honório, K. M.; Arroio, A.; Silva, A. B. F. da. Aspectos Terapêuticos de Compostos Da Planta Cannabis Sativa. *Quim. Nova* **2006**, *29* (2), 318–325. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000200024>.
- (3) Di Marzo, V.; De Petrocellis, L. Plant, Synthetic, and Endogenous Cannabinoids in Medicine. *Annu. Rev. Med.* **2006**, *57*, 553–574. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.57.011205.135648>.
- (4) Zuardi, A. W. History of Cannabis as a Medicine: A Review. *Rev. Bras. Psiquiatr.* **2006**, *28* (2), 153–157. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>.
- (5) Piomelli, D. The Molecular Logic of Endocannabinoid Signalling. *Nat. Rev. Neurosci.* **2003**, *4* (11), 873–884. <https://doi.org/10.1038/nrn1247>.
- (6) Walsh, D.; Nelson, K. A.; Mahmoud, F. A. Established and Potential Therapeutic Applications of Cannabinoids in Oncology. *Support. Care Cancer* **2003**, *11* (3), 137–143. <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0387-7>.
- (7) Abuhasira, R.; Shbiro, L.; Landschaft, Y. Medical Use of Cannabis and Cannabinoids Containing Products – Regulations in Europe and North America. *Eur. J. Intern. Med.* **2018**, *49* (December 2017), 2–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.001>.
- (8) Gaoni, Y.; Mechoulam, R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1646–1647. <https://doi.org/10.1021/ja01062a046>.
- (9) Lago-Fernandez, A.; Redondo, V.; Hernandez-Folgado, L.; Figuerola-Asencio, L.; Jagerovic, N. *New Methods for the Synthesis of Cannabidiol Derivatives*, 1st ed.; Elsevier Inc., 2017; Vol. 593. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2017.05.006>.
- (10) Matsuda, L. A.; Lolait, S. J.; Brownstein, M. J.; Young, A. C.; Bonner, T. I. Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned CDNA. *Nature* **1990**, *346*, 561–564. <https://doi.org/10.1038/346561a0>.
- (11) Devane, W. A.; Dysarz, F. A.; Johnson, M. R.; Melvin, L. S.; Howlett, A. C.

- Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in Rat Brain. *Mol. Pharmacol.* **1988**, *34* (5), 605–613.
- (12) Devane, W. A.; Hanuš, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A.; Mechoulam, R. Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor. *Science*. **1992**, *258* (5090), 1946–1949. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>.
- (13) Schussel, V.; Kenzo, L.; Santos, A.; Bueno, J.; Yoshimura, E.; de Oliveira Cruz Latorraca, C.; Pachito, D. V.; Riera, R. Cannabinoids for Nausea and Vomiting Related to Chemotherapy: Overview of Systematic Reviews. *Phyther. Res.* **2018**, *32* (4), 567–576. <https://doi.org/10.1002/ptr.5975>.
- (14) D’mbra, T. E.; Estep, K. G.; Bell, M. R.; Eissenstat, M. A.; Josef, K. A.; Ward, S. J.; Haycock, D. A.; Baizman, E. R.; Casiano, F. M.; Beglin, N. C.; et al. Conformationally Restrained Analogues of Pravadoline: Nanomolar Potent, Enantioselective, (Aminoalkyl)Indole Agonists of the Cannabinoid Receptor. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (1), 124–135. <https://doi.org/10.1021/jm00079a016>.
- (15) Atalay, S.; Jarocka-karpowicz, I.; Skrzydlewska, E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants* **2020**, *9* (1), 1–20. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>.
- (16) Pellerito, O.; Notaro, A.; Sabella, S.; De Blasio, A.; Vento, R.; Calvaruso, G.; Giuliano, M. WIN Induces Apoptotic Cell Death in Human Colon Cancer Cells through a Block of Autophagic Flux Dependent on PPAR $\gamma$  Down-Regulation. *Apoptosis* **2014**, *19* (6), 1029–1042. <https://doi.org/10.1007/s10495-014-0985-0>.
- (17) Emery, S. M.; Alotaibi, M. R.; Tao, Q.; Selley, D. E.; Lichtman, A. H.; Gewirtz, D. A. Combined Antiproliferative Effects of the Aminoalkylindole Win55,212-2 and Radiation in Breast Cancer Cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2014**, *348* (2), 293–302. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.205120>.
- (18) Raup-Konsavage, W. M.; Johnson, M.; Legare, C. A.; Yochum, G. S.; Morgan, D. J.; Vrana, K. E. Synthetic Cannabinoid Activity against Colorectal Cancer Cells. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2018**, *3* (1), 272–281. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0065>.
- (19) Andradas, C.; Truong, A.; Byrne, J.; Endersby, R. The Role of Cannabinoids as Anticancer Agents in Pediatric Oncology. *Cancers (Basel)*. **2021**, *13* (1), 1–14.

- <https://doi.org/10.3390/cancers13010157>.
- (20) Aizpurua-Olaizola, O.; Elezgarai, I.; Rico-Barrio, I.; Zarandona, I.; Etxebarria, N.; Usobiaga, A. Targeting the Endocannabinoid System: Future Therapeutic Strategies. *Drug Discov. Today* **2017**, *22* (1), 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.08.005>.
- (21) Howlett, A. C.; Qualy, J. M.; Khachatryan, L. L. Involvement of Gi in the Inhibition of Adenylate Cyclase by Cannabimimetic Drugs. *Mol. Pharmacol.* **1986**, *29*, 307–313.
- (22) Kevin, R. C.; Mirlohi, S.; Manning, J. J.; Boyd, R.; Cairns, E. A.; Ametovski, A.; Lai, F.; Luo, J. L.; Jorgensen, W.; Ellison, R.; et al. Putative Synthetic Cannabinoids MEPIRAPIM, 5F-BEPIRAPIM (NNL-2), and Their Analogues Are T-Type Calcium Channel (CaV3) Inhibitors. *ACS Chem. Neurosci.* **2022**, *13* (9), 1395–1409. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.1c00822>.
- (23) Jhawar, N.; Schoenberg, E.; Wang, J. V.; Saedi, N. The Growing Trend of Cannabidiol in Skincare Products. *Clin. Dermatol.* **2019**, *37* (3), 279–281. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.11.002>.
- (24) Costa, L.; Amaral, C.; Teixeira, N.; Correia-Da-Silva, G.; Fonseca, B. M. Cannabinoid-Induced Autophagy: Protective or Death Role? *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. Elsevier Inc. 2016, pp 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.12.006>.
- (25) Gagne, S. J.; Stout, J. M.; Liu, E.; Boubakir, Z.; Clark, S. M.; Page, J. E. Identification of Olivetolic Acid Cyclase from Cannabis Sativa Reveals a Unique Catalytic Route to Plant Polyketides. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109* (31), 12811–12816. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200330109>.
- (26) Citti, C.; Linciano, P.; Russo, F.; Luongo, L.; Iannotta, M.; Maione, S.; Laganà, A.; Capriotti, A. L.; Forni, F.; Vandelli, M. A.; et al. A Novel Phytocannabinoid Isolated from Cannabis Sativa L. with an in Vivo Cannabimimetic Activity Higher than  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol:  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabiphorol. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56785-1>.
- (27) Potts, A. J.; Cano, C.; Thomas, S. H. L.; Hill, S. L. Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists: Classification and Nomenclature. *Clin. Toxicol.* **2020**, *58* (2), 82–98. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1661425>.
- (28) Appendino, G.; Minassi, A.; Tagliatalata-Scafati, O. Recreational Drug Discovery:

- Natural Products as Lead Structures for the Synthesis of Smart Drugs. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31* (7), 880–904. <https://doi.org/10.1039/C4NP00010B>.
- (29) Aldigan, A. A.; Torrance, H. J. Bioanalytical Methods for the Determination of Synthetic Cannabinoids and Metabolites in Biological Specimens. *TrAC Trends Anal. Chem.* **2016**, *80*, 444–457. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.03.025>.
- (30) Alves, A. de O.; Spaniol, B.; Linden, R. Canabinoides Sintéticos: Drogas de Abuso Emergentes. *Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo)* **2012**, *39* (4), 142–148. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000400005>.
- (31) Giudice, G. H. Métodos analíticos de identificação de canabinoides sintéticos: uma revisão bibliográfica. *Acta Ciências e Saúde* **2017**, *2* (1), 1–17.
- (32) Uchiyama, N.; Kikura-Hanajiri, R.; Kawahara, N.; Haishima, Y.; Goda, Y. Identification of a Cannabinoid Analog as a New Type of Designer Drug in a Herbal Product. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57* (4), 439–441. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.439>.
- (33) Huffman, J. W.; Dai, D.; Martin, B. R.; Compton, D. R. Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4* (4), 563–566. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80155-4](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80155-4).
- (34) Shevyrin, V. A.; Morzherin, Y. Y. Cannabinoids: Structures, Effects, and Classification. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64* (6), 1249–1266. <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1008-1>.
- (35) Aung, M. M.; Griffin, G.; Huffman, J. W.; Wu, M. J.; Keel, C.; Yang, B.; Showalter, V. M.; Abood, M. E.; Martin, B. R. Influence of the N-1 Alkyl Chain Length of Cannabimimetic Indoles upon CB1 and CB2 Receptor Binding. *Drug Alcohol Depend.* **2000**, *60* (2), 133–140. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(99\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(99)00152-0).
- (36) Huffman, J. W.; Mabon, R.; Wu, M.-J.; Lu, J.; Hart, R.; Hurst, D. P.; Reggio, P. H.; Wiley, J. L.; Martin, B. R. 3-Indolyl-1-Naphthylmethanes: New Cannabimimetic Indoles Provide Evidence for Aromatic Stacking Interactions with the CB1 Cannabinoid Receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (4), 539–549. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00451-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00451-0).
- (37) Huffman, J. W.; Padgett, L. W.; Isherwood, M. L.; Wiley, J. L.; Martin, B. R. 1-Alkyl-2-Aryl-4-(1-Naphthoyl)Pyrroles: New High Affinity Ligands for the Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*

- (20), 5432–5435. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.07.051>.
- (38) Marriott, K.-S. C.; Huffman, J. W. Recent Advances in the Development of Selective Ligands for the Cannabinoid CB 2 Receptor. *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *8*, 187–204. <https://doi.org/10.2174/156802608783498014>
- (39) Huffman, J.; Padgett, L. Recent Developments in the Medicinal Chemistry of Cannabimimetic Indoles, Pyrroles and Indenes. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12* (12), 1395–1411. <https://doi.org/10.2174/0929867054020864>.
- (40) Blázquez, C.; Carracedo, A.; Salazar, M.; Lorente, M.; Egia, A.; González-Feria, L.; Haro, A.; Velasco, G.; Guzmán, M. Down-Regulation of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Gliomas: A New Marker of Cannabinoid Antitumoral Activity? *Neuropharmacology* **2008**, *54* (1), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.06.021>
- (41) Alexander, A.; Smith, P. F.; Rosengren, R. J. Cannabinoids in the Treatment of Cancer. *Cancer Lett.* **2009**, *285* (1), 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.04.005>.
- (42) Maida, V.; Daeninck, P. J. A User's Guide to Cannabinoid Therapies in Oncology. *Curr. Oncol.* **2016**, *23* (6), 398. <https://doi.org/10.3747/co.23.3487>
- (43) Scheau, C.; Badarau, I. A.; Mihai, L.; Scheau, A.; Costache, D. O.; Constantin, C.; Calina, D.; Caruntu, C.; Costache, R. S.; Caruntu, A. Cannabinoids in the Pathophysiology of Skin Inflammation. **2020**, *25*(3), 625. <https://doi.org/10.3390/molecules25030652>
- (44) Gallily, R.; Yekhtin, Z.; Hanuš, L. O. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacol. & Pharm.* **2015**, *06* (02), 75–85. <https://doi.org/10.4236/pp.2015.62010>.
- (45) Lax, P.; Esquiva, G.; Altavilla, C.; Cuenca, N. Neuroprotective Effects of the Cannabinoid Agonist HU210 on Retinal Degeneration. *Exp. Eye Res.* **2014**, *120*, 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.01.019>.
- (46) World Health Organization. Health Topics [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1).
- (47) O que é câncer <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer/o-que-e-cancer>.
- (48) Alsayed, S. S. R.; Suri, A.; Bailey, A. W.; Lane, S.; Werry, E. L.; Huang, C. C.;

- Yu, L. F.; Kassiou, M.; Sredni, S. T.; Gunosewoyo, H. Synthesis and Antitumour Evaluation of Indole-2-Carboxamides against Paediatric Brain Cancer Cells. *RSC Med. Chem.* **2021**, *12* (11), 1910–1925. <https://doi.org/10.1039/d1md00065a>.
- (49) Vara, D.; Morell, C.; Rodriguez-Henche, N.; Diaz-Laviada, I. Involvement of PPAR $\gamma$  in the Antitumoral Action of Cannabinoids on Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death Dis.* **2013**, *4* (5), e618. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.141>
- (50) Ashrafizadeh, M.; Zarrabi, A.; Hashemi, F.; Zabolian, A.; Saleki, H.; Bagherian, M.; Azami, N.; Bejandi, A. K.; Hushmandi, K.; Ang, H. L.; et al. *Polychemotherapy with Curcumin and Doxorubicin via Biological Nanoplatfroms: Enhancing Antitumor Activity*; 2020; Vol. 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111084>.
- (51) Narsimha, S.; Satheesh Kumar, N.; Kumara Swamy, B.; Vasudeva Reddy, N.; Althaf Hussain, S. K.; Srinivasa Rao, M. Indole-2-Carboxylic Acid Derived Mono and Bis 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles: Synthesis, Characterization and Evaluation of Anticancer, Antibacterial, and DNA-Cleavage Activities. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (6), 1639–1644. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.01.055>.
- (52) Qamri, Z.; Preet, A.; Nasser, M. W.; Bass, C. E.; Leone, G.; Barsky, S. H.; Ganju, R. K. Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists Inhibit Tumor Growth and Metastasis of Breast Cancer. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8* (11), 3117–3129. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0448>.
- (53) Munson, A. E.; Harris, L. S.; Friedman, M. A.; Dewey, W. L.; Carchman, R. A. Antineoplastic Activity of Cannabinoids<sup>2</sup>. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **1975**, *55* (3), 597–602. <https://doi.org/10.1093/jnci/55.3.597>.
- (54) Blázquez, C.; González-Feria, L.; Álvarez, L.; Haro, A.; Casanova, M. L.; Guzmán, M. Cannabinoids Inhibit the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Gliomas. *Cancer Res.* **2004**, *64* (16), 5617–5623. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3927>.
- (55) Hinz, B.; Ramer, R. Cannabinoids as Anticancer Drugs: Current Status of Preclinical Research. *Br. J. Cancer* **2022**, *127* (1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01727-4>.
- (56) Galve-Roperh, I.; Sánchez, C.; Cortés, M. L.; del Pulgar, T. G.; Izquierdo, M.;

- Guzmán, M. Anti-Tumoral Action of Cannabinoids: Involvement of Sustained Ceramide Accumulation and Extracellular Signal-Regulated Kinase Activation. *Nat. Med.* **2000**, *6* (3), 313–319. <https://doi.org/10.1038/73171>
- (57) Hanlon, K. E.; Lozano-Ondoua, A. N.; Umaretiya, P. J.; Symons-Liguori, A. M.; Chandramouli, A.; Moy, J. K.; Kwass, W. K.; Mantyh, P. W.; Nelson, M. A.; Vanderah, T. W. Modulation of Breast Cancer Cell Viability by a Cannabinoid Receptor 2 Agonist, JWH-015, Is Calcium Dependent. *Breast Cancer Targets Ther.* **2016**, *8*, 59–71. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S100393>.
- (58) Wan, Y.; Li, Y.; Yan, C.; Yan, M.; Tang, Z. Indole: A Privileged Scaffold for the Design of Anti-Cancer Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 111691. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111691>.
- (59) Singh, T. P.; Singh, O. M. Recent Progress in Biological Activities of Indole and Indole Alkaloids. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2017**, *18* (1). <https://doi.org/10.2174/1389557517666170807123201>.
- (60) Dadashpour, S.; Emami, S. Indole in the Target-Based Design of Anticancer Agents: A Versatile Scaffold with Diverse Mechanisms. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 9–29. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.065>.
- (61) Li, Y. Y.; Wu, H. S.; Tang, L.; Feng, C. R.; Yu, J. H.; Li, Y.; Yang, Y. S.; Yang, B.; He, Q. J. The Potential Insulin Sensitizing and Glucose Lowering Effects of a Novel Indole Derivative in Vitro and in Vivo. *Pharmacol. Res.* **2007**, *56* (4), 335–343. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.08.002>.
- (62) Bell, M. R.; D'Ambra, T. E.; Kumar, V.; Eissenstat, M. A.; Herrmann, J. L. J.; Wetzel, J. R.; Rosi, D.; Phillion, R. E.; Daum, S. J.; Hlasta, D. J.; et al. Antinociceptive (Aminoalkyl)Indoles. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (2), 1099–1110. <https://doi.org/10.1021/jm00107a034>.
- (63) Sawada, K.; Okada, S.; Kuroda, A.; Watanabe, S.; Sawada, Y.; Tanaka, H. 4-(Benzoylindoliziny) Butyric Acids; Novel Nonsteroidal Inhibitors of Steroid 5 $\alpha$ -Reductase. III. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49* (7), 799–813. <https://doi.org/10.1248/cpb.49.799>
- (64) Yates, A. S.; Doughty, S. W.; Kendall, D. A.; Kellam, B. Chemical Modification of the Naphthoyl 3-Position of JWH-015: In Search of a Fluorescent Probe to the Cannabinoid CB2 Receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (16), 3758–3762. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.049>

- (65) Kline, T.; Xu, C.; Kreitzer, F. R.; Hurst, D. P.; Eldeeb, K. M.; Wager-Miller, J.; Olivas, K.; Hepburn, S. A.; Huffman, J. W.; Mackie, K.; et al. Design, Synthesis, and Evaluation of Substituted Alkylindoles That Activate G Protein-Coupled Receptors Distinct from the Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *249* (January). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115123>.
- (66) Lai, Q. Y.; Liao, R. S.; Wu, S. Y.; Zhang, J. X.; Duan, X. H. A Novel Microwave-Irradiated Solvent-Free 3-Acylation of Indoles on Alumina. *New J. Chem.* **2013**, *37* (12), 4069–4076. <https://doi.org/10.1039/C3NJ00854A>.
- (67) Xing, Y.; Xu, X.; Liu, X.; Xu, B.; Ma, Q.; Lei, H. Study on the Mass Fragmentation Pathway of the Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073. *Int. J. Mass Spectrom.* **2015**, *379*, 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2015.01.007>
- (68) Kapadiya, K.; Jadeja, Y.; Khunt, R. Synthesis of Purine-based Triazoles by Copper (I)-catalyzed Huisgen Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55* (1), 199–208. <https://doi.org/10.1002/jhet.3025>.
- (69) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. Prescribed Drugs Containing Nitrogen Heterocycles: An Overview. *RSC Adv.* **2020**, *10* (72), 44247–44311. <https://doi.org/10.1039/d0ra09198g>.
- (70) Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications. *Molecules* **2020**, *25* (8). <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>.
- (71) Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A. 1,2,3-Triazole-Containing Hybrids as Leads in Medicinal Chemistry: A Recent Overview. *Bioorganic Med. Chem.* **2019**, *27* (16), 3511–3531. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005>.
- (72) Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1, 2, 3-Triazólicos: Histórico, Métodos de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas. *Quim. Nova* **2006**, *29* (3), 569–579. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000300028>.
- (73) Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. Medicinal Attributes of 1,2,3-Triazoles: Current Developments. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30–54. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>.
- (74) Freitas, L. B. de O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. de; Santos, L. J. dos. A Reação "Click" Na Síntese de 1, 2, 3-Triazóis: Aspectos

- Químicos e Aplicações. *Quim. Nova* **2011**, *34* (10), 1791–1804. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011001000012>.
- (75) Morphy, R.; Rankovic, Z. Designed Multiple Ligands. An Emerging Drug Discovery Paradigm. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (21), 6523–6543. <https://doi.org/10.1021/jm058225d>.
- (76) Claudio Viegas-Junior; Eliezer J. Barreiro; Carlos Alberto Manssour Fraga. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14* (17), 1829–1852. <https://doi.org/10.2174/092986707781058805>.
- (77) Ivasiv, V.; Albertini, C.; Gonçalves, A. E.; Rossi, M.; Bolognesi, M. L. Molecular Hybridization as a Tool for Designing Multitarget Drug Candidates for Complex Diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* **2019**, *19* (19), 1694–1711. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190619115735>.
- (78) Zhang, B. Comprehensive Review on the Anti-Bacterial Activity of 1,2,3-Triazole Hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *168*, 357–372. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.055>.
- (79) Bonacorso, H. G.; Magalhães, H. T.; Dal Forno, G. M.; Libero, F. M.; Hoerner, M.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. Streamlined Synthesis of 6-((1H-1,2,3-Triazol-4-yl)methyl)-1H-Pyrrolo [3,4-d]Pyridazin-1-One System via Sequential N-Alkylation, CuAAC, and [4 + 2] Cyclization Reactions. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30* (6), 1189–1202. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190013>.
- (80) Lai, M. C.; Wu, S. N.; Huang, C. W. Rufinamide, a Triazole-Derived Antiepileptic Drug, Stimulates Ca<sup>2+</sup>-Activated K<sup>+</sup> Currents While Inhibiting Voltage-Gated Na<sup>+</sup> Currents. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (22). <https://doi.org/10.3390/ijms232213677>.
- (81) Kumar, A.; Rohila, Y.; Kumar, V.; Lal, K. A Mini Review on Pharmacological Significance of Isatin-1,2,3-Triazole Hybrids. *Curr. Top. Med. Chem.* **2023**, *23*, 833–847. <https://doi.org/10.2174/1568026623666230202160925>.
- (82) Lal, K.; Yadav, P. Recent Advancements in 1, 4-Disubstituted 1H-1, 2, 3-Triazoles as Potential Anticancer Agents. *Anti-Cancer Agents Med. Chem. (Formerly Curr. Med. Chem. Agents)* **2018**, *18* (1), 21–37. <https://doi.org/10.2174/1871520616666160811113531>

- (83) da Silva Santos, L.; de Carvalho, M. F. L.; de Souza Pinto, A. C.; da Fonseca, A. L.; Dias Lopes, J. C.; de Pilla Varotti, F.; de Freitas, R. P.; Alves, R. B. Synthesis of Novel 1,2,3-Triazole Derivatives of Isocoumarins and 3,4-Dihydroisocoumarin with Potential Antiplasmodial Activity In Vitro. *Med. Chem. (Los. Angeles)*. **2021**, *17* (8), 820–833. <https://doi.org/10.2174/1573406416666200602161047>.
- (84) Laamari, Y.; Oubella, A.; Bimoussa, A.; El Mansouri, A. E.; Ketatni, E. M.; Mentre, O.; Ait Itto, M. Y.; Morjani, H.; Khouili, M.; Auhmani, A. Design, Hemisynthesis, Crystal Structure and Anticancer Activity of 1, 2, 3-Triazoles Derivatives of Totarol. *Bioorg. Chem.* **2021**, *115* (April). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105165>.
- (85) Junior, E. F. C.; Guimarães, C. F. R. C.; Franco, L. L.; Alves, R. J.; Kato, K. C.; Martins, H. R.; de Souza Filho, J. D.; Bemquerer, M. P.; Munhoz, V. H. O.; Resende, J. M. Glycotriazole-Peptides Derived from the Peptide HSP1: Synergistic Effect of Triazole and Saccharide Rings on the Antifungal Activity. *Amino Acids* **2017**, *49* (8), 1389–1400. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2441-2>.
- (86) Hernandez-Folgado, L.; Decara, J.; Rodriguez de Fonseca, F.; Goya, P.; Jagerovic, N. Benzyl-1, 2, 4-Triazoles as CB1 Cannabinoid Receptor Ligands: Preparation and In Vitro Pharmacological Evaluation. *Int. J. Med. Chem.* **2016**. <https://doi.org/10.1155/2016/1257098>.
- (87) Tarawneh, A. H.; Pandey, P.; Al-Momani, L. A.; Gadetskaya, A. V.; Abu-Orabi, S. T.; Doerksen, R. J.; Cutler, S. J. 1,2,3-Triazole Derivatives as Highly Selective Cannabinoid Receptor Type 2 (CB2) Agonists. *Arab. J. Chem.* **2022**, *15* (1), 103545. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103545>.
- (88) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- (89) Xiong, X.; Cai, L. Application of Magnetic Nanoparticle-Supported CuBr: A Highly Efficient and Reusable Catalyst for the One-Pot and Scale-up Synthesis of 1, 2, 3-Triazoles under Microwave-Assisted Conditions. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3* (5), 1301–1307. <https://doi.org/10.1039/C3CY20680G>.

- (90) Scinto, S. L.; Bilodeau, D. A.; Hincapie, R.; Lee, W.; Nguyen, S. S.; Xu, M.; am Ende, C. W.; Finn, M. G.; Lang, K.; Lin, Q.; et al. Bioorthogonal Chemistry. *Nat. Rev. Methods Prim.* **2021**, *1* (1), 30. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00028-z>.
- (91) Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik Der Additionen Organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. *Chem. Ber.* **1967**, *100* (8), 2494–2507. <https://doi.org/10.1002/cber.19671000806>.
- (92) Breugst, M.; Reissig, H. U. The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Angewandte Chemie - International Edition*. July 20, 2020, pp 12293–12307. <https://doi.org/10.1002/anie.202003115>.
- (93) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper (I)-catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596–2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)
- (94) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper (I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 210–216. <https://doi.org/10.1021/ja0471525>
- (95) Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Isolation of Bis (Copper) Key Intermediates in Cu-Catalyzed Azide-Alkyne “Click Reaction.” *Sci. Adv.* **2015**, *1* (5), e1500304. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1500304>.
- (96) Oesch, S.; Walter, D.; Wachtel, M.; Pretre, K.; Salazar, M.; Guzmán, M.; Velasco, G.; Schäfer, B. W. Cannabinoid Receptor 1 Is a Potential Drug Target for Treatment of Translocation-Positive Rhabdomyosarcoma. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8* (7), 1838–1845. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-1147>.
- (97) Greish, K.; Mathur, A.; Al Zahrani, R.; Elkaissi, S.; Al Jishi, M.; Nazzal, O.; Taha, S.; Pittalà, V.; Taurin, S. Synthetic Cannabinoids Nano-Micelles for the Management of Triple Negative Breast Cancer. *J. Control. Release* **2018**, *291* (May), 184–195. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.10.030>.
- (98) Borgati, T. F. Síntese e Avaliação Da Atividade Herbicida de Triazóis. **2013**. Tese Doutorado em Ciências - Química. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

- (99) Lin, S.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. *Molecules* **2001**, *6* (12), 1064–1065.
- (100) De O Freitas, L. B.; Borgati, T. F.; De Freitas, R. P.; Ruiz, A. L. T. G.; Marchetti, G. M.; De Carvalho, J. E.; Da Cunha, E. F. F.; Ramalho, T. C.; Alves, R. B. Synthesis and Antiproliferative Activity of 8-Hydroxyquinoline Derivatives Containing a 1,2,3-Triazole Moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 595–604. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.061>.
- (101) Wang, J.; Zhu, H.-T.; Chen, S.; Xia, Y.; Jin, D.-P.; Qiu, Y.-F.; Li, Y.-X.; Liang, Y.-M. Electrophilic Cyclization of Aryl Propargylic Alcohols: Synthesis of Dihalogenated 6, 9-Dihydropyrido [1, 2-a] Indoles via a Cascade Iodocyclization. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (22), 10975–10986. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02013>
- (102) Yasuo Kikugawa; Yuko Miyake. A Simple Synthesis of N-Alkylindoles. *Synthesis (Stuttg)*. **1981**, No. 6, 461–462. <https://doi.org/10.1055/s-1981-29484>
- (103) Black, R. M. A Simple Synthesis of 1-Azaadamantan-4-One. *Synth.* **1981**, *1981* (10), 829–830. <https://doi.org/10.1055/s-1981-29617>.
- (104) Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C. *Structure Determination of Organic Compounds*; Springer, 2000.
- (105) Zhang, T.-Y.; Lin, J.-B.; Li, Q.-Z.; Kang, J.-C.; Pan, J.-L.; Hou, S.-H.; Chen, C.; Zhang, S.-Y. Copper-Catalyzed Selective Ortho-C–H/N–H Annulation of Benzamides with Arynes: Synthesis of Phenanthridinone Alkaloids. *Org. Lett.* **2017**, *19* (7), 1764–1767. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00442>.
- (106) Nakajima, J.; Nakae, D.; Yasukawa, K. Structure-dependent Inhibitory Effects of Synthetic Cannabinoids against 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced Inflammation and Skin Tumour Promotion in Mice. *J. Pharm. Pharmacol.* **2013**, *65* (8), 1223–1230. <https://doi.org/10.1111/jphp.12082>
- (107) Blaazer, A. R.; Lange, J. H. M.; van der Neut, M. A. W.; Mulder, A.; den Boon, F. S.; Werkman, T. R.; Kruse, C. G.; Wadman, W. J. Novel Indole and Azaindole (Pyrrolopyridine) Cannabinoid (CB) Receptor Agonists: Design, Synthesis, Structure–Activity Relationships, Physicochemical Properties and Biological Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (10), 5086–5098. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.021>
- (108) Anthony, W. Novel Synthesis of Heterocyclic Ketones. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*

- (11), 2049–2053. <https://doi.org/10.1021/jo01081a615>.
- (109) Arrebola-Liébanas, F. J.; Romero-González, R.; Garrido Frenich, A. HRMS. In *Applications in High Resolution Mass Spectrometry*; Elsevier, 2017; pp 1–14. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809464-8.00001-4>.
- (110) Zacchi, C. H. C.; Federighi, S. S. M.; Gadelha, F. R.; Martins, F. T.; Alves, R. B.; de Fátima, Â. Synthesis of Potential Anti-Trypanosoma Cruzi Azole-Naftifine Analogues by Azide–Alkyne Click Reaction. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28* (2), 195–197. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.03.029>.
- (111) Paulino, R. P. Síntese de Novos Análogos Triazólicos Do Fentanil. 2020. Dissertação de Mestrado em Ciências - Química. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.
- (112) Wen, Z.; Tuttle, P. R.; Howlader, A. H.; Vasilyeva, A.; Gonzalez, L.; Tangar, A.; Lei, R.; Laverde, E. E.; Liu, Y.; Miksovská, J.; et al. Fluorescent 5-Pyrimidine and 8-Purine Nucleosides Modified with an N-Unsubstituted 1,2,3-Triazol-4-Yl Moiety. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (6), 3624–3631. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b03135>.
- (113) Silverstein, R. M.; Bassler, G. C. Spectrometric Identification of Organic Compounds. *J. Chem. Educ.* **1962**, *39* (11), 546.
- (114) Cancer [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1).
- (115) Kumar, R.; Abreu, C.; Toi, M.; Saini, S.; Casimiro, S.; Arora, A.; Paul, A. M.; Velaga, R.; Rameshwar, P.; Lipton, A.; et al. Oncobiology and Treatment of Breast Cancer in Young Women. *Cancer Metastasis Rev.* **2022**, No. 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10034-6>.
- (116) Nardin, S.; Mora, E.; Varughese, F. M.; D'Avanzo, F.; Vachanaram, A. R.; Rossi, V.; Saggia, C.; Rubinelli, S.; Gennari, A. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front. Oncol.* **2020**, *10* (June), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00864>.
- (117) Wopereis, S.; Walter, L. O.; Vieira, D. S. C.; Ribeiro, A. A. B.; Fernandes, B. L.; Wilkens, R. S.; Santos-Silva, M. C. Evaluation of ER, PR and HER2 Markers by Flow Cytometry for Breast Cancer Diagnosis and Prognosis. *Clin. Chim. Acta* **2021**, *523* (November), 504–512. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.11.005>.
- (118) Sarkar, S.; Horn, G.; Moulton, K.; Oza, A.; Byler, S.; Kokolus, S.; Longacre, M. Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview. *Int.*

- J. Mol. Sci.* **2013**, *14* (10), 21087–21113. <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>.
- (119) Schirmmayer, V. From Chemotherapy to Biological Therapy: A Review of Novel Concepts to Reduce the Side Effects of Systemic Cancer Treatment (Review). *Int. J. Oncol.* **2019**, *54* (2), 407–419. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>.
- (120) Holliday, D. L.; Speirs, V. Choosing Correct Breast Cancer Cell Line for Breast Cancer Research. *Breast cancer Res.* **2011**, *13* (4), 1–7. <https://doi.org/10.1186/bcr2889>.
- (121) ATCC. ATCC: The Global Bioresource Center. Bacterial Products. 2020.
- (122) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal-: As Bases Moleculares Da Ação Dos Fármacos*, 3<sup>a</sup>.; Editora, A., Ed.; Porto Alegre, 2015.
- (123) dos Santos Rodrigues, G.; Avelino, J. A.; Siqueira, A. L. N.; Ramos, L. F. P.; dos Santos, G. B. The Use of Free Softwares in Practical Class about the Molecular Filters of Oral Bioavailability of Drugs. *Quim. Nova* **2021**, *44* (8), 1036–1044. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170739>.
- (124) Gilman, A. G.; Goodman, A. S. *Em Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas Da Terapêutica*, 8<sup>a</sup>.; Koogan, G., Ed.; Rio de Janeiro, 1991.
- (125) Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (March), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
- (126) Bakchi, B.; Krishna, A. D.; Sreecharan, E.; Ganesh, V. B. J.; Niharika, M.; Maharshi, S.; Puttagunta, S. B.; Sigalapalli, D. K.; Bhandare, R. R.; Shaik, A. B. An Overview on Applications of SwissADME Web Tool in the Design and Development of Anticancer, Antitubercular and Antimicrobial Agents: A Medicinal Chemist's Perspective. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1259*, 132712. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132712>.
- (127) Ali, Jogoth; Camilleri, P.; Brown, M. B.; Hutt, A. J.; Kirton, S. B. Revisiting the general solubility equation: in silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *Journal of chemical information and modeling.* **2012**, v. 52, n.2, 420-428. <https://doi.org/10.1021/ci200387c>.
- (128) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64* (SUPPL.),

- 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>.
- (129) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. LF & Perrin, DR (1980) Purification of Laboratory Chemicals. Pergamon Press, Oxford.
- (130) Simas, A. B. C.; Pereira, V. L. P.; Barreto, C. B.; De Sales, D. L.; De Carvalho, L. L. An Expeditious and Consistent Procedure for Tetrahydrofuran (THF) Drying and Deoxygenation by the Still Apparatus. *Quim. Nova* **2009**, *32* (9), 2473–2475. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000900042>.
- (131) Borgati, T. F.; Alves, R. B.; Teixeira, R. R.; Freitas, R. P. de; Perdigão, T. G.; Silva, S. F. da; Santos, A. A. dos; Bastidas, A. de J. O. Synthesis and Phytotoxic Activity of 1, 2, 3-Triazole Derivatives. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24* (6), 953–961. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20130121>

## APÊNDICES 1 – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

Figura 49: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 49

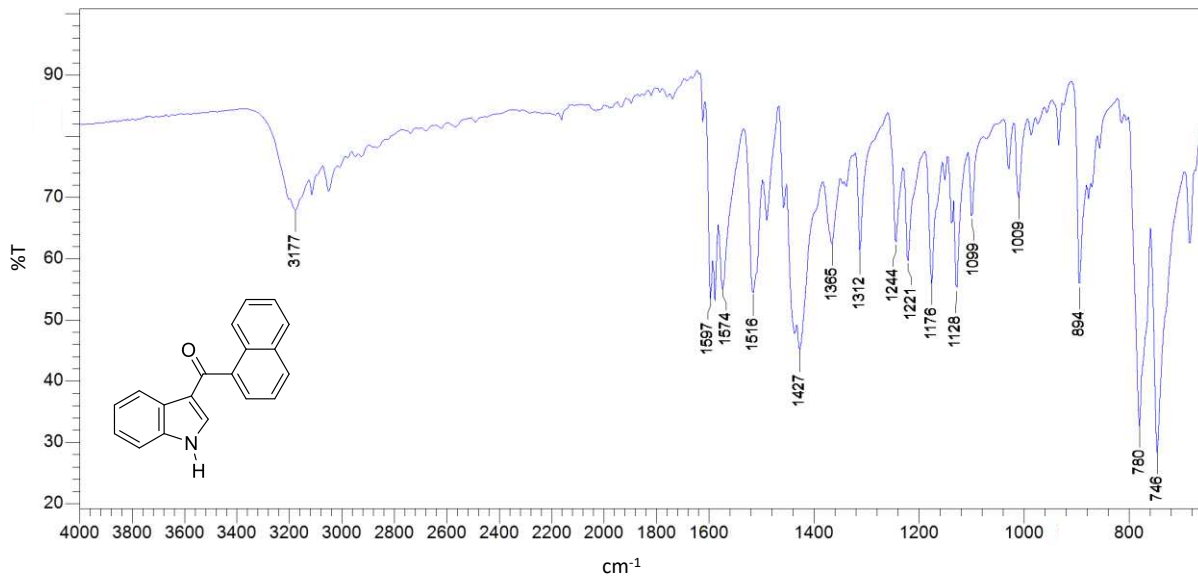


Figura 50: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 67a

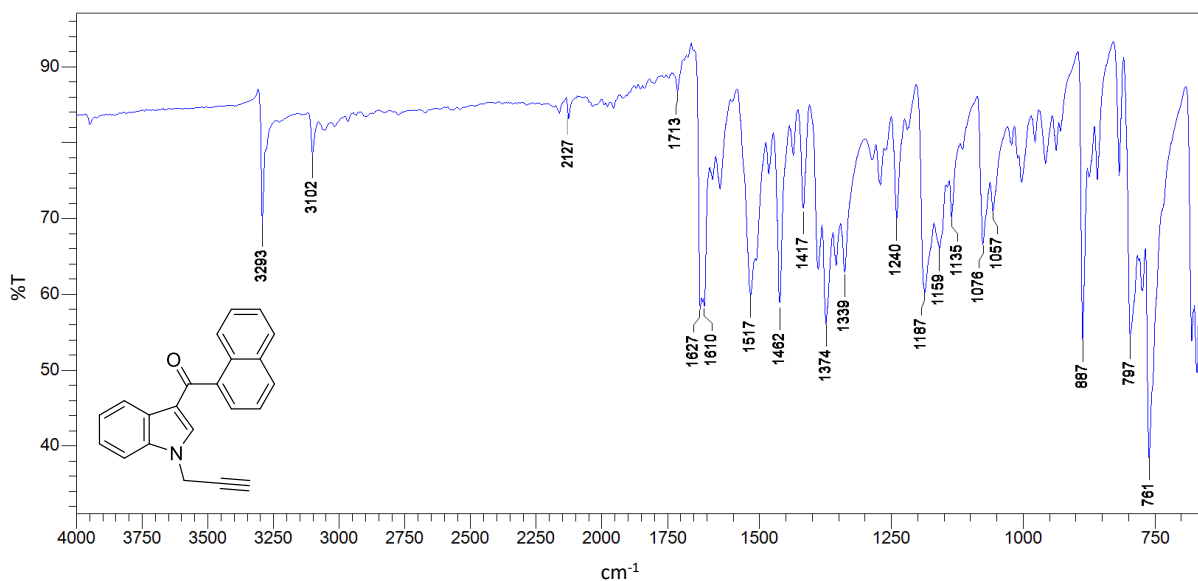


Figura 51: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 67b

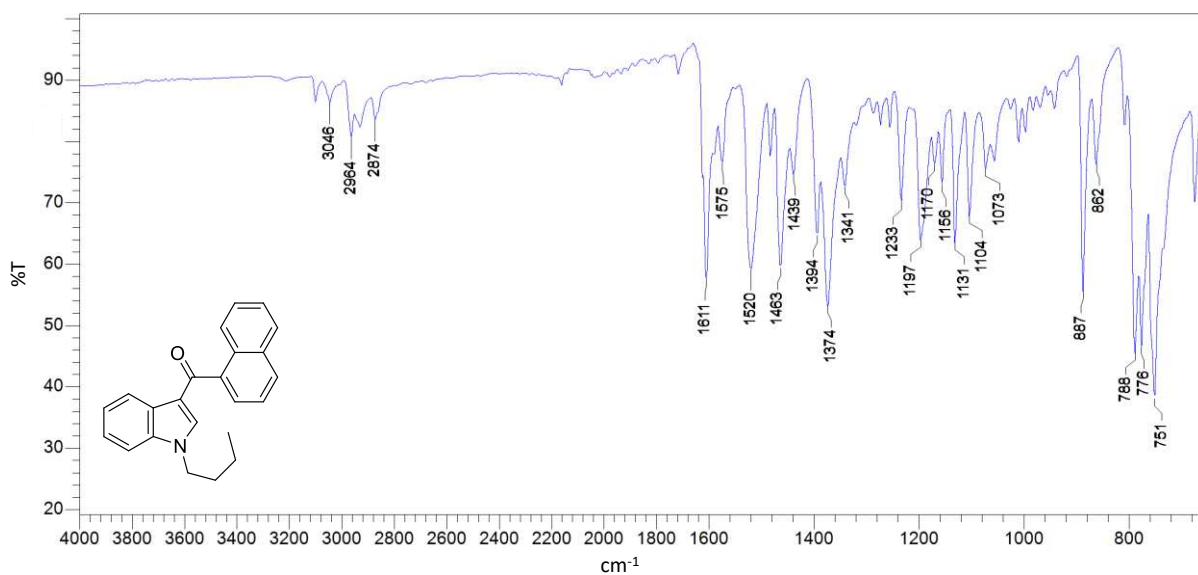


Figura 52: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 67c

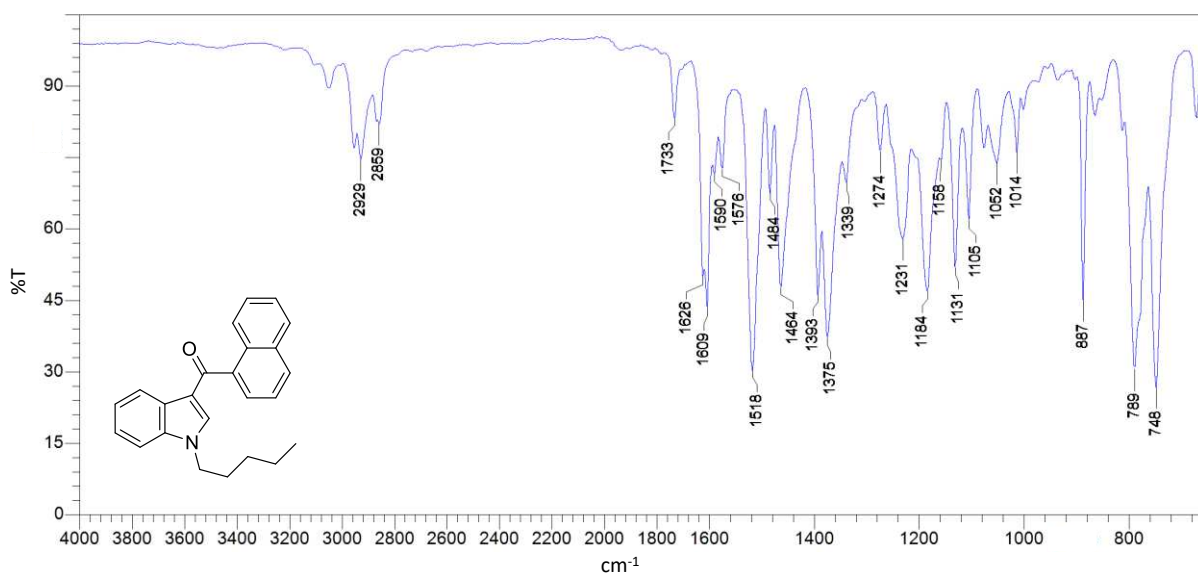


Figura 53: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 68a

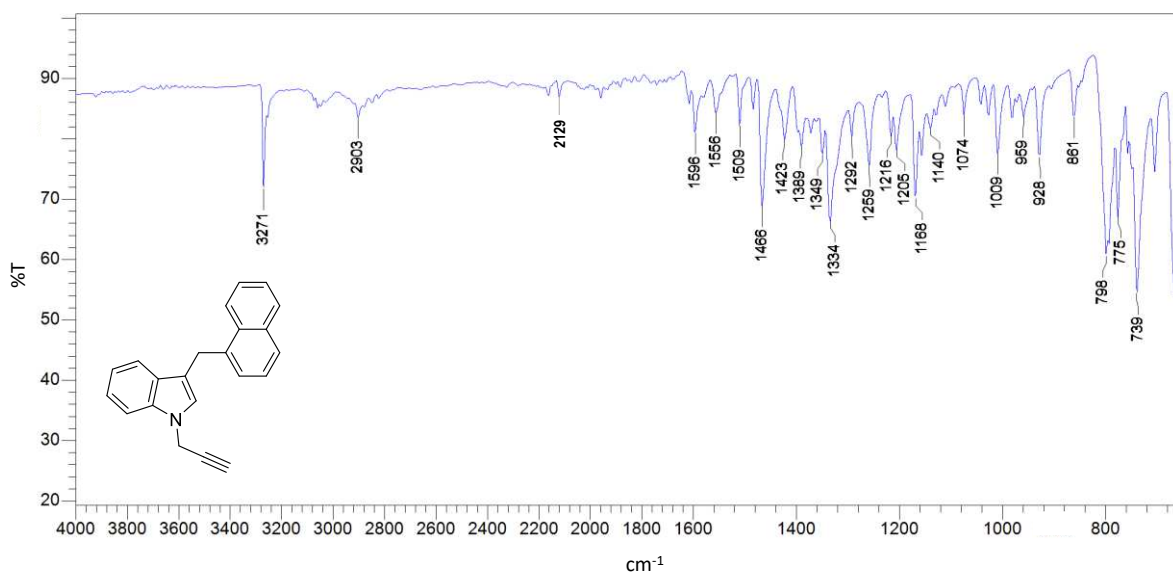


Figura 54: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 68b

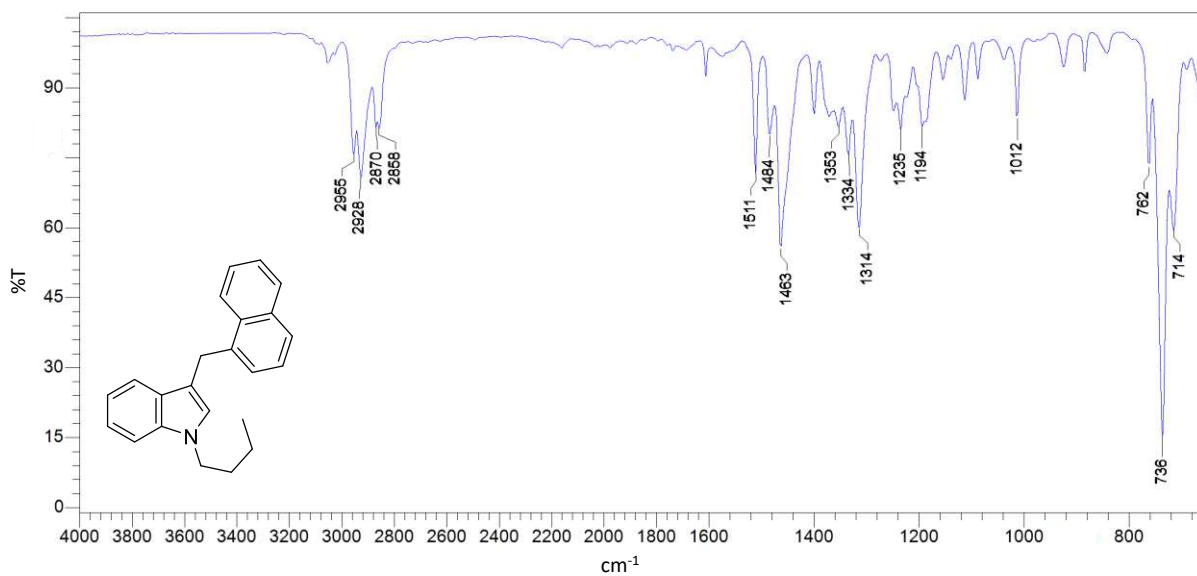


Figura 55: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 68c

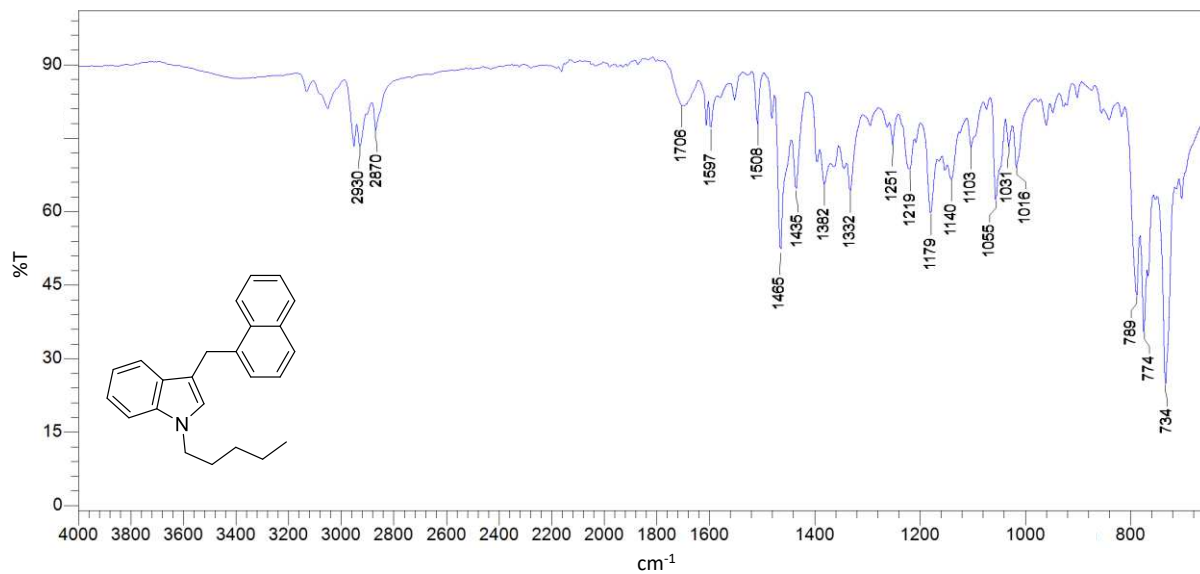


Figura 56: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69a

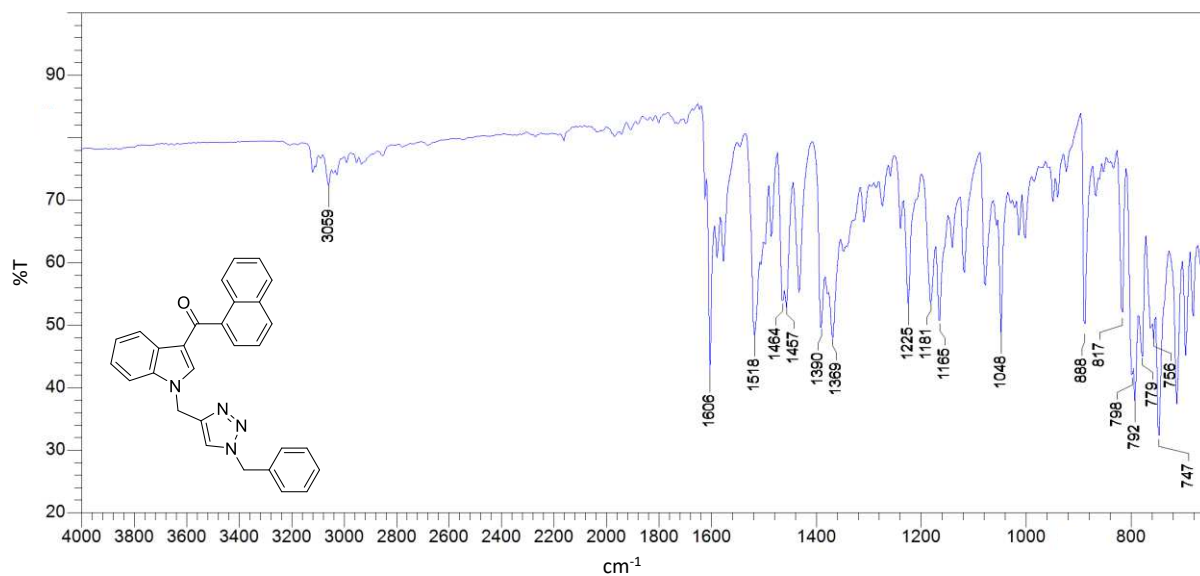


Figura 57: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69b

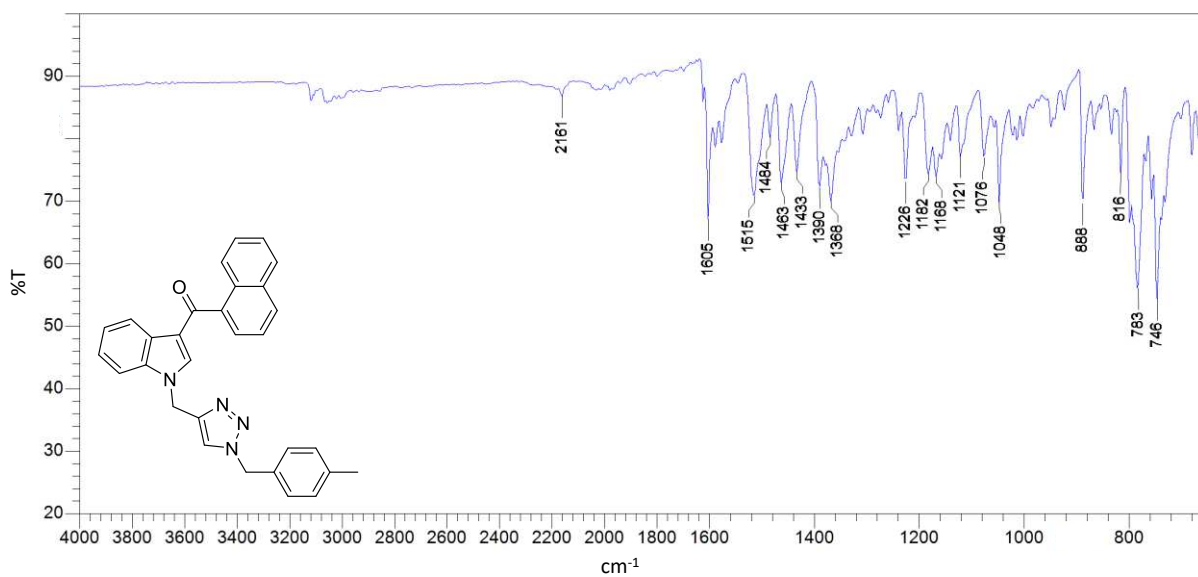


Figura 58: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69c

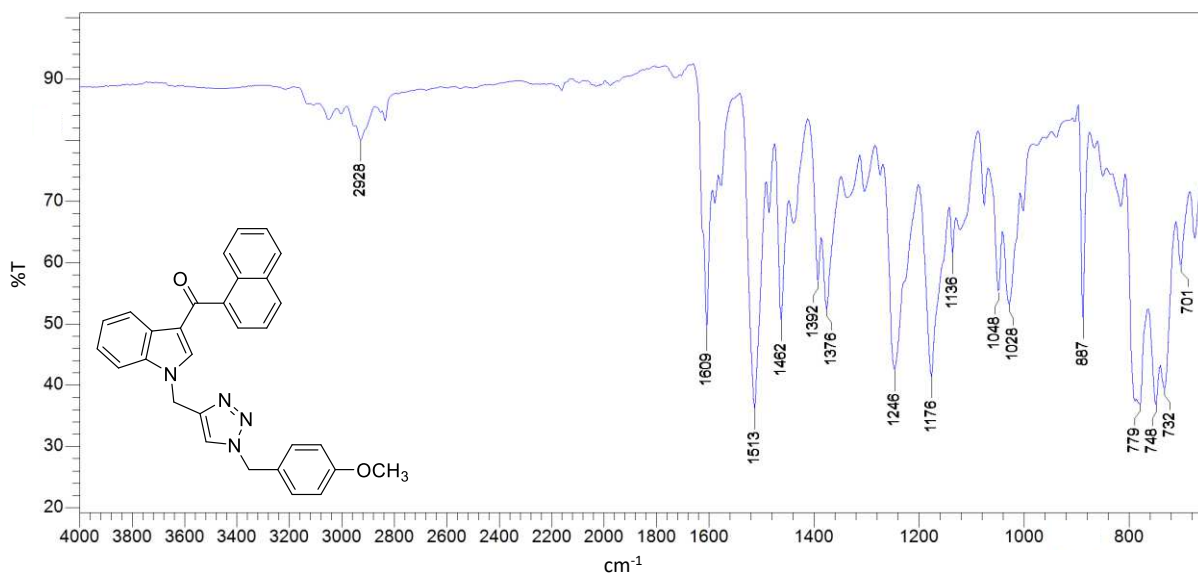


Figura 59: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69d

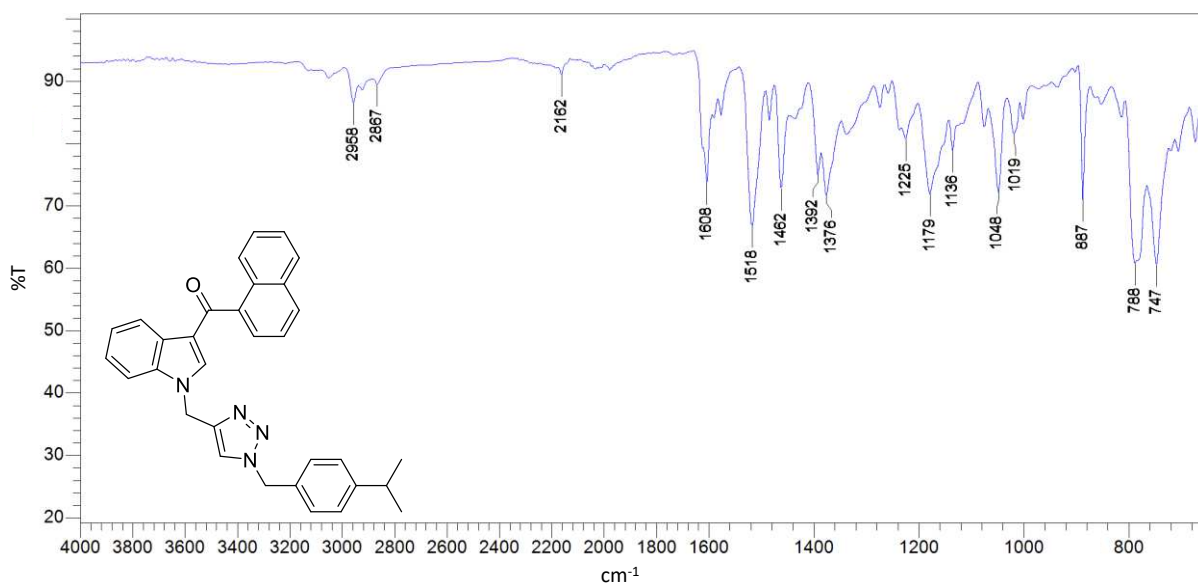


Figura 60: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69e

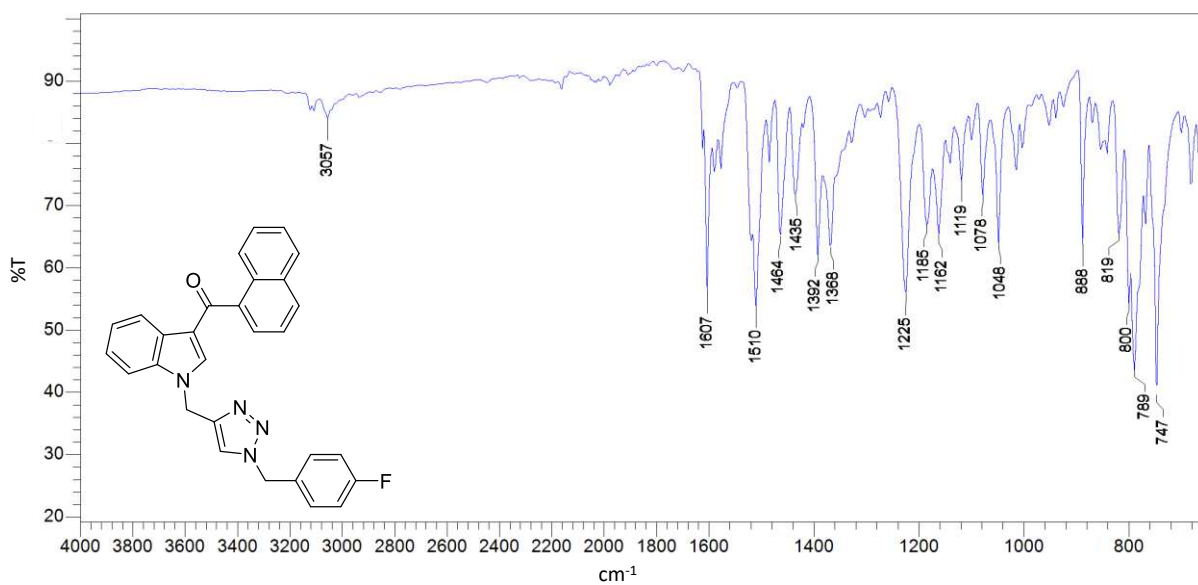


Figura 61: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69f

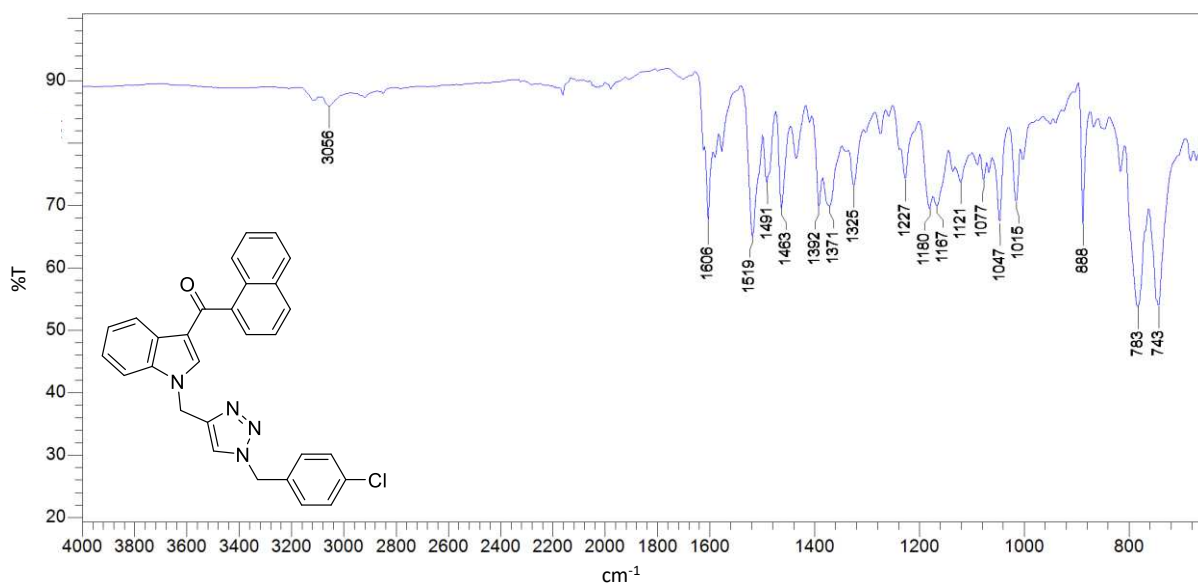


Figura 62: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69g

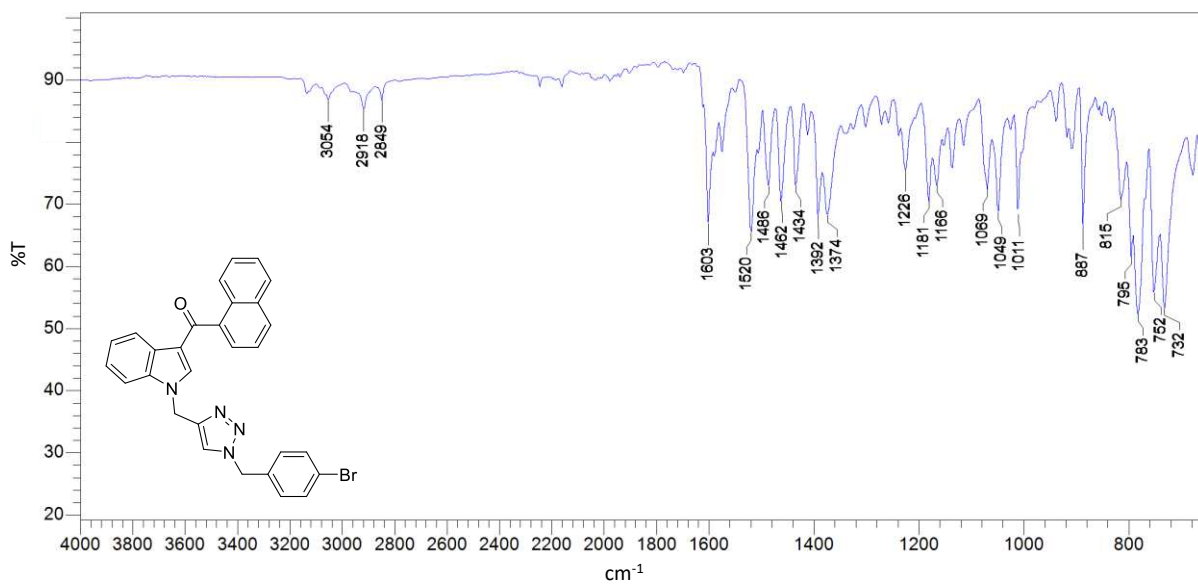


Figura 63: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69h

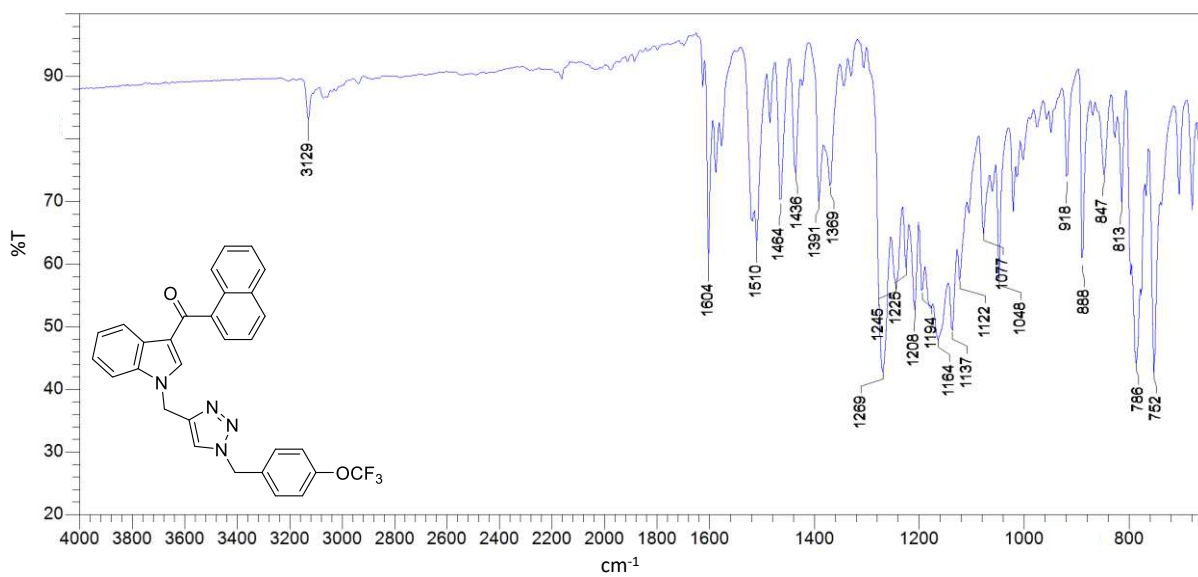


Figura 64: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69i

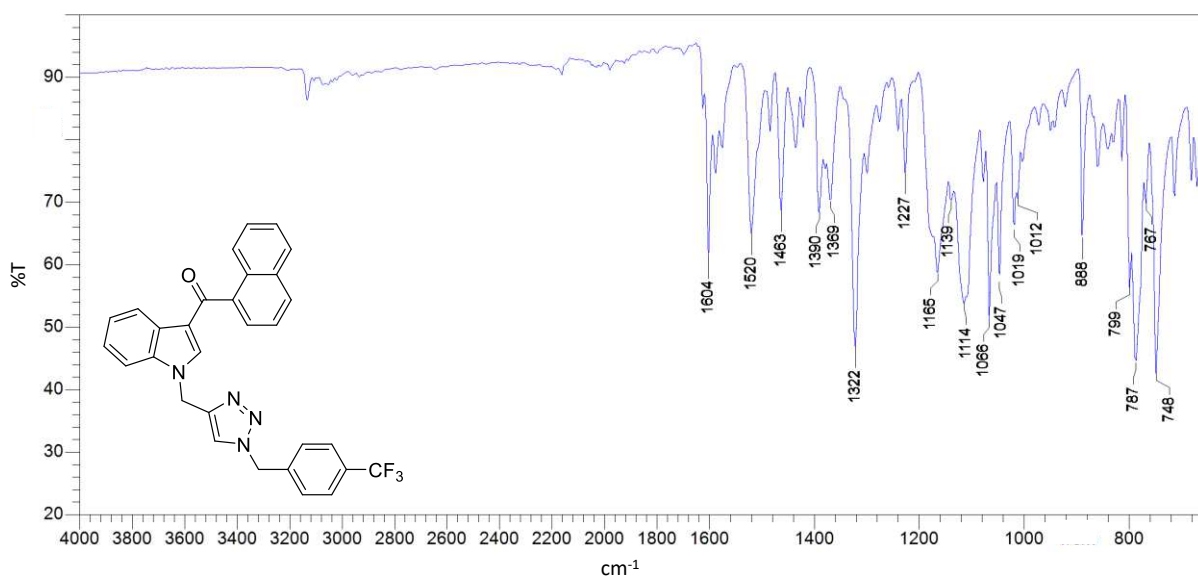


Figura 65: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69j

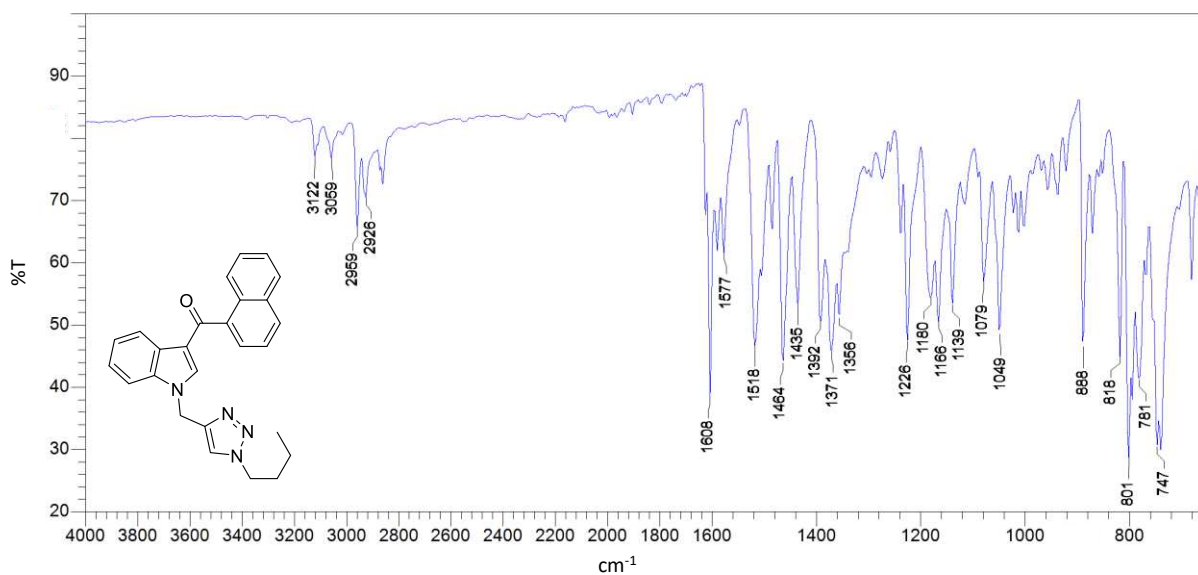


Figura 66: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 69k

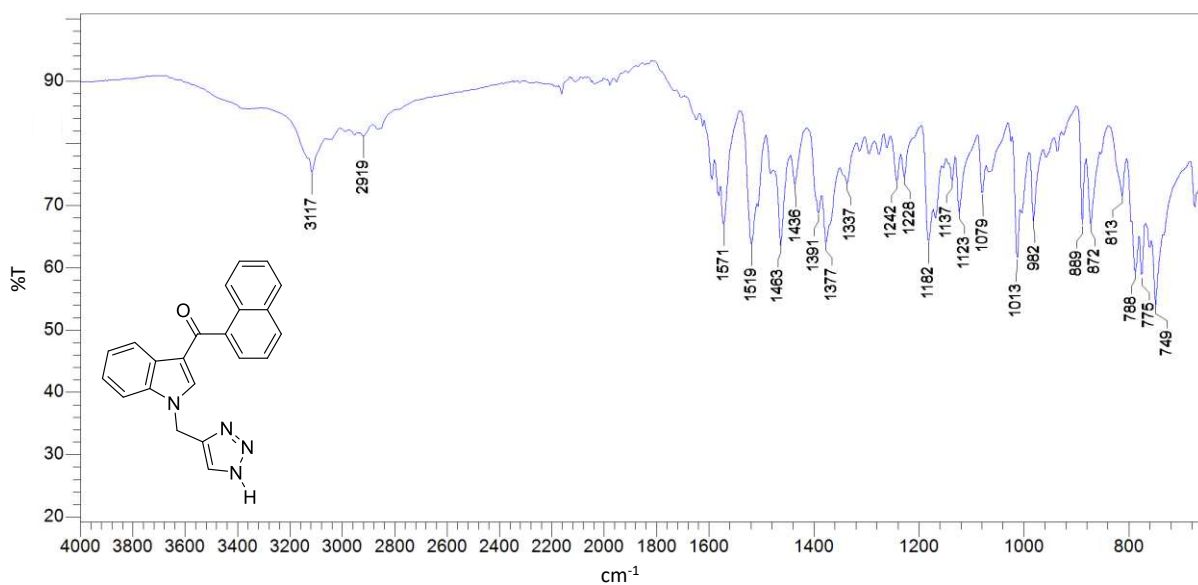


Figura 67: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70a

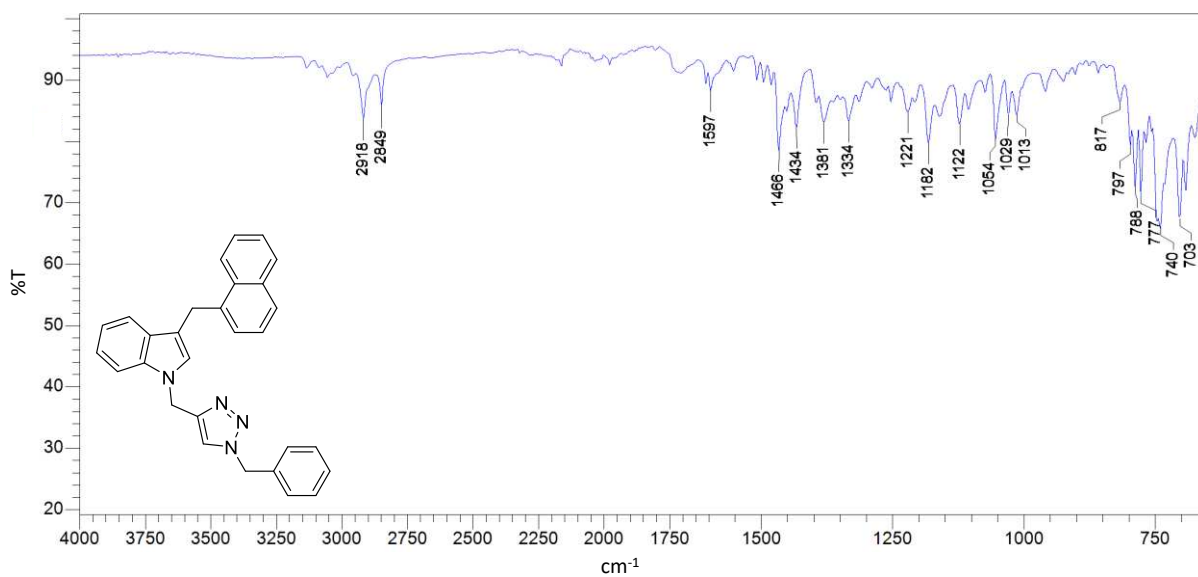


Figura 68: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70b

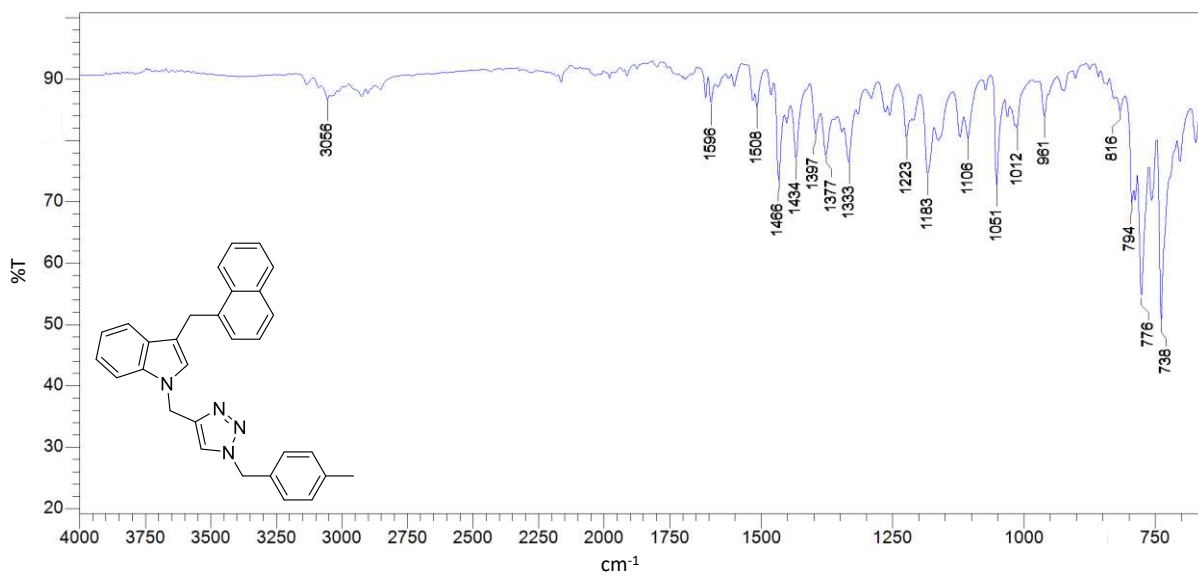


Figura 69: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70c

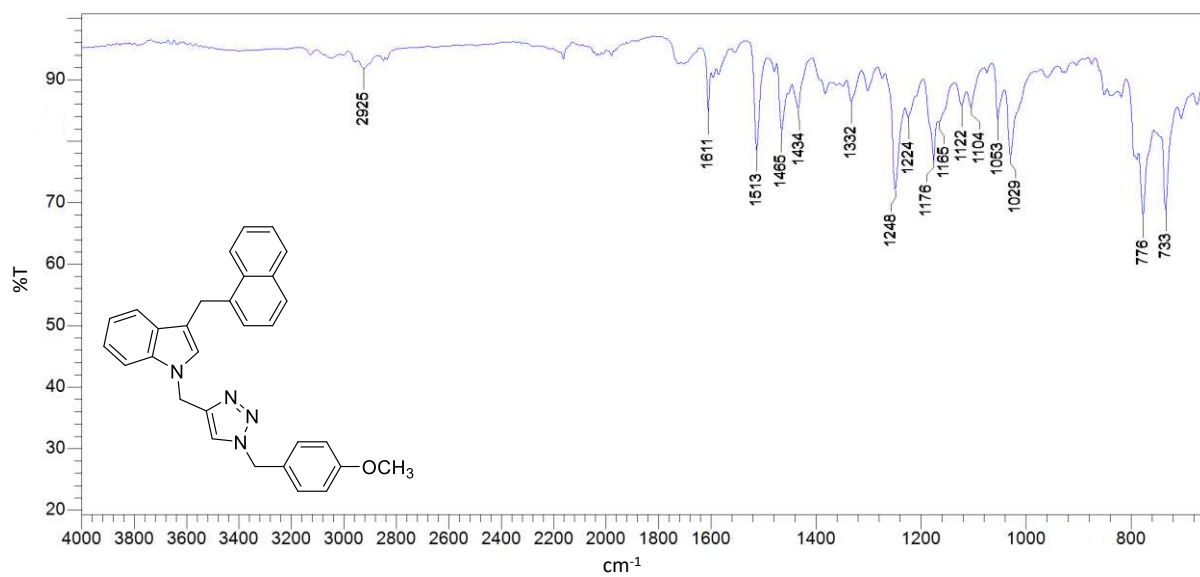


Figura 70: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70d

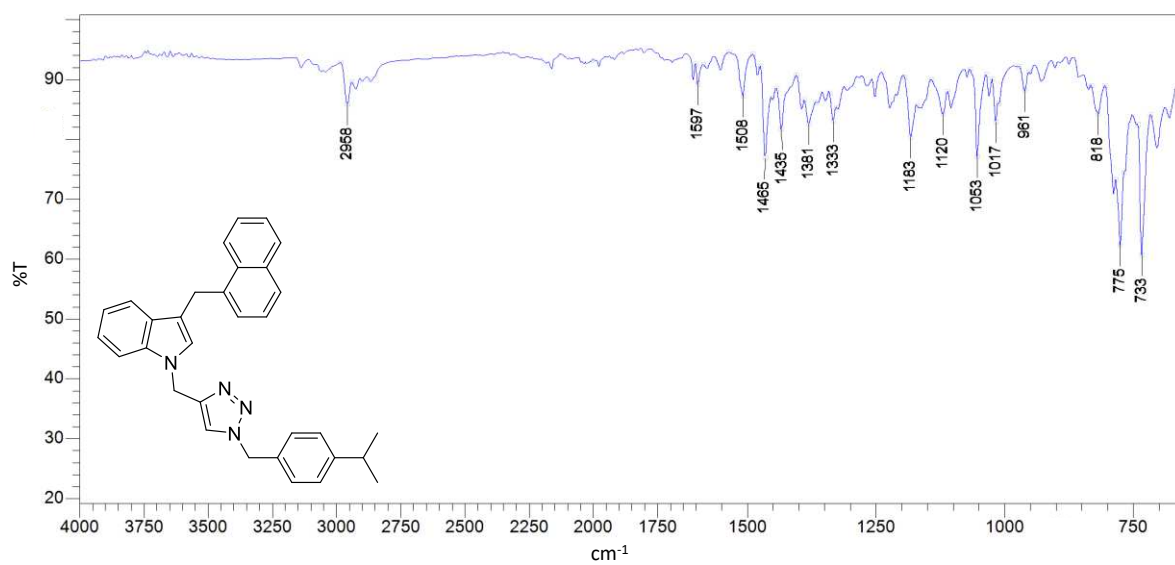


Figura 71: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70e

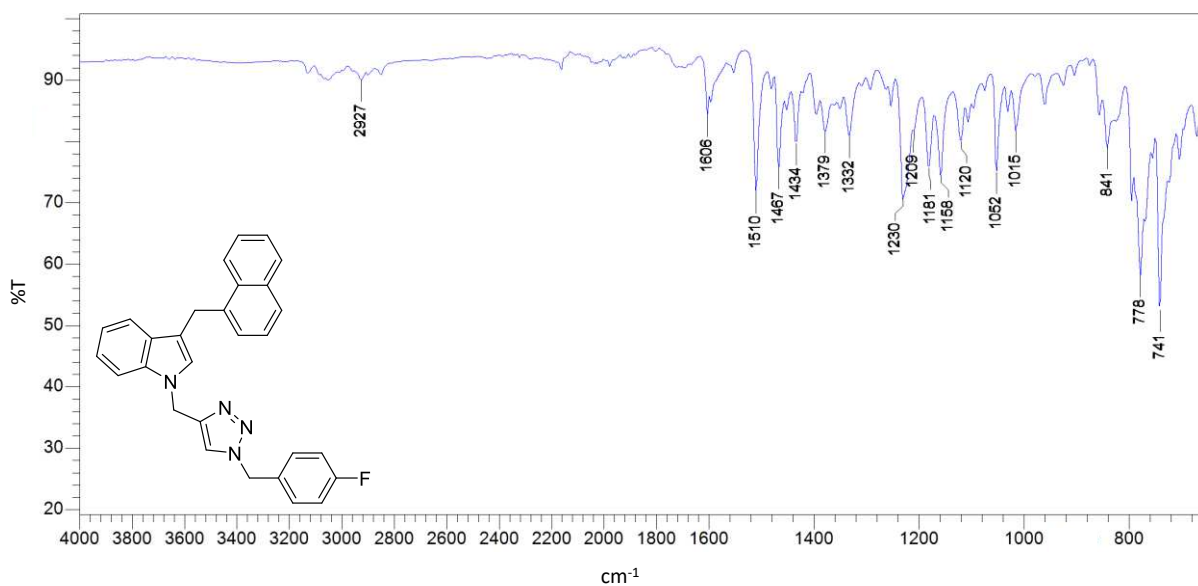


Figura 72: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70f

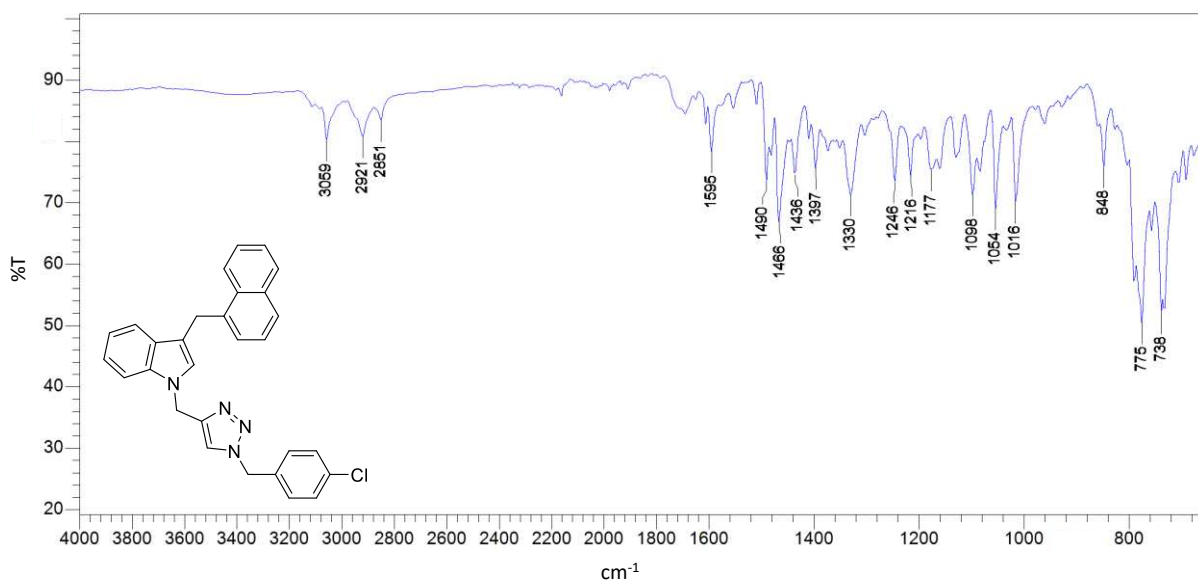


Figura 73: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70g

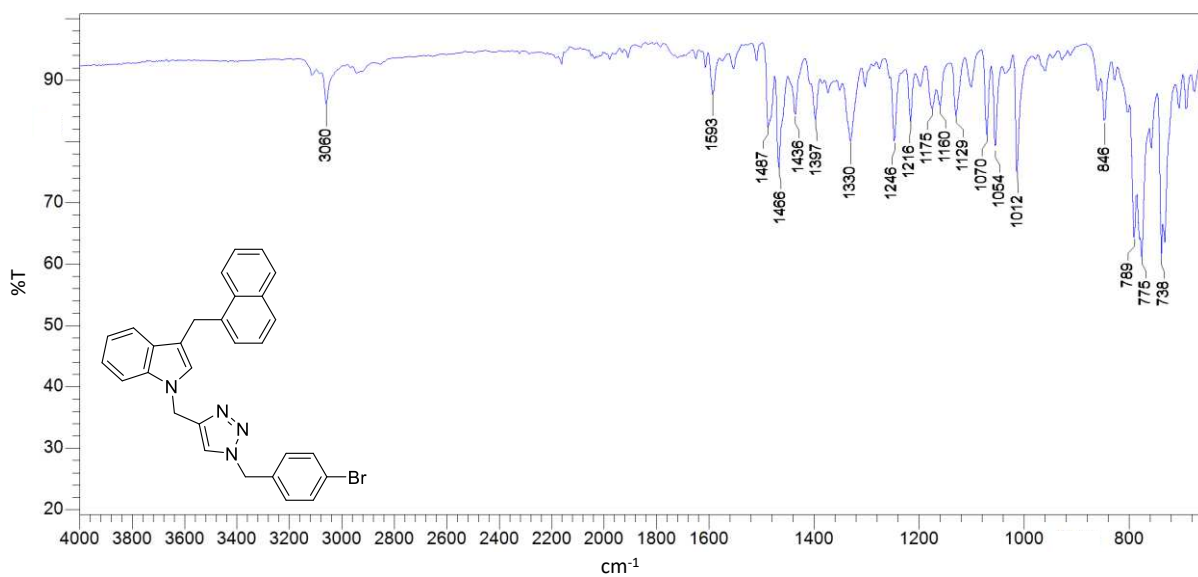


Figura 74: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70h

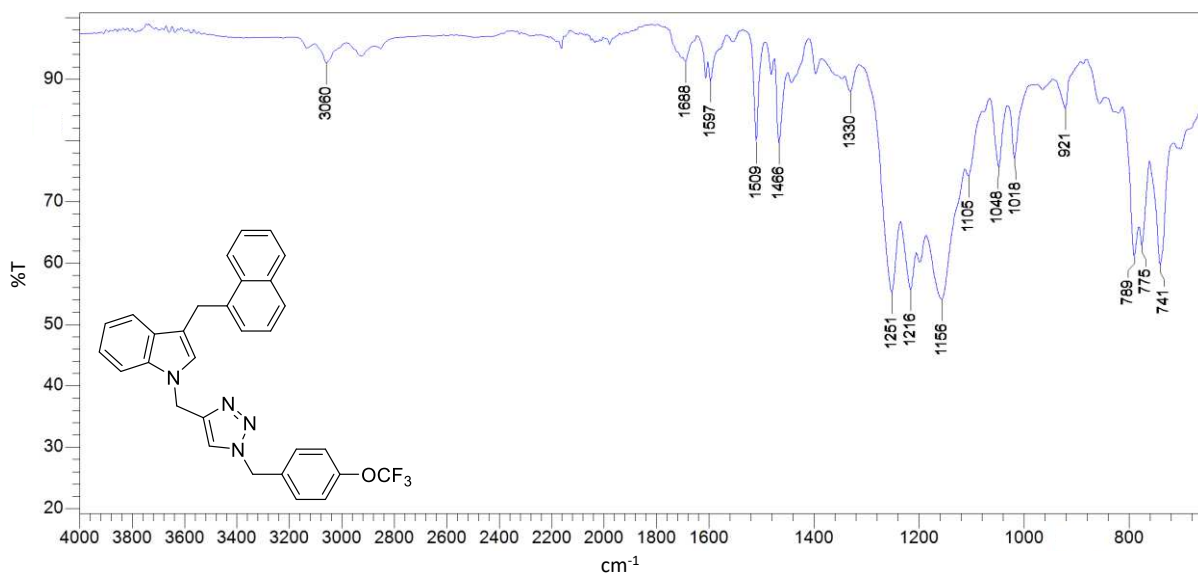


Figura 75: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70i

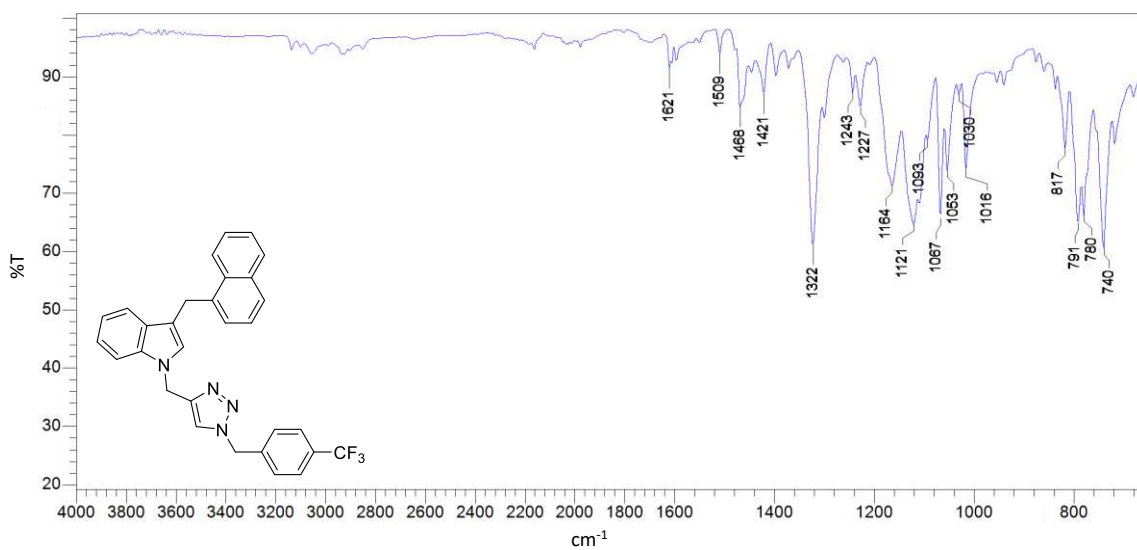


Figura 76: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70j

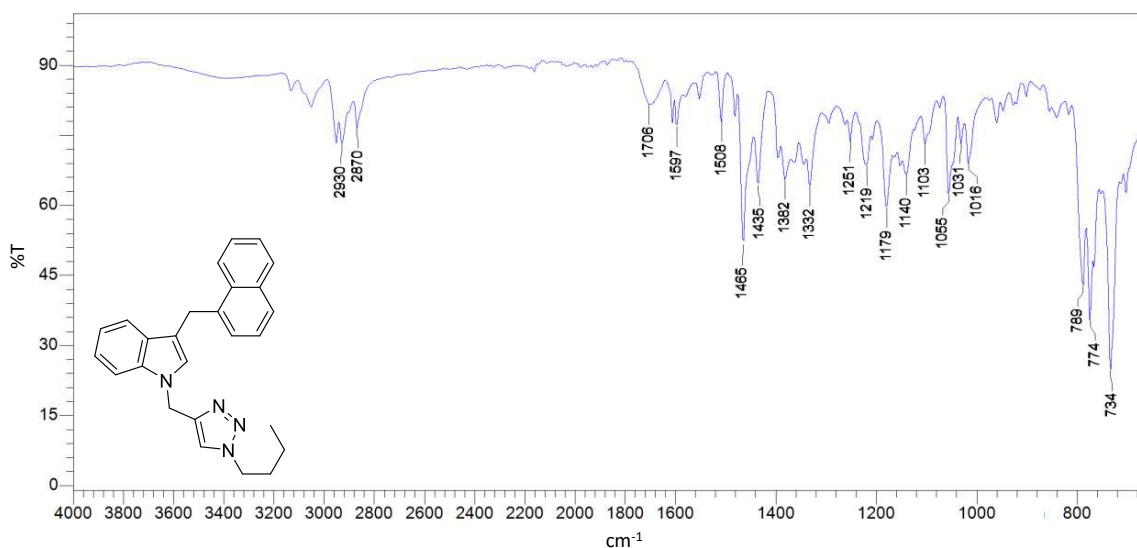


Figura 77: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 70k

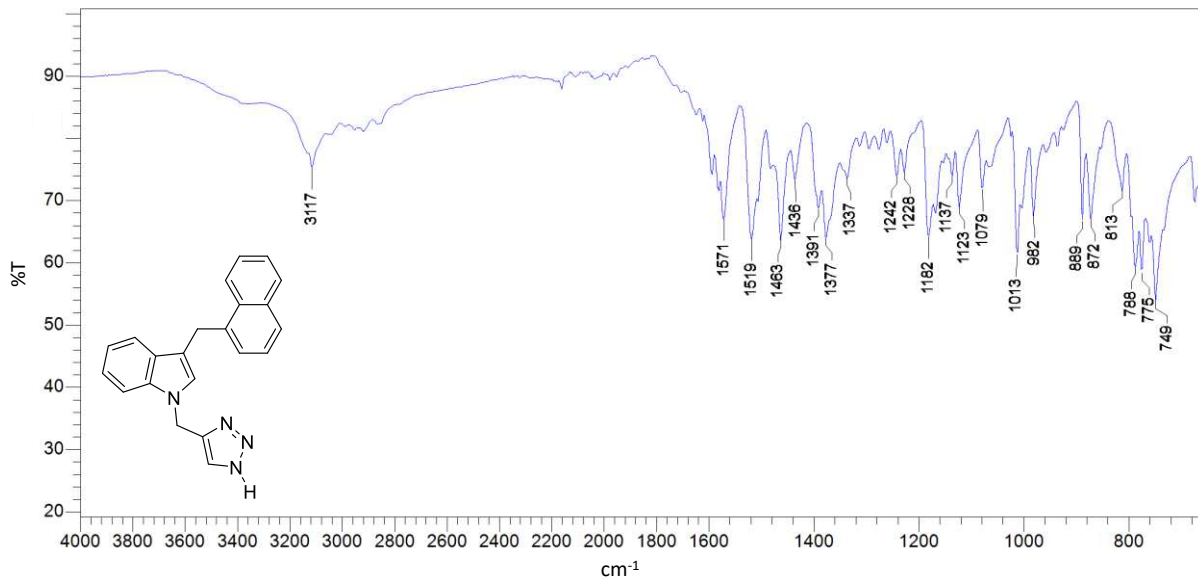
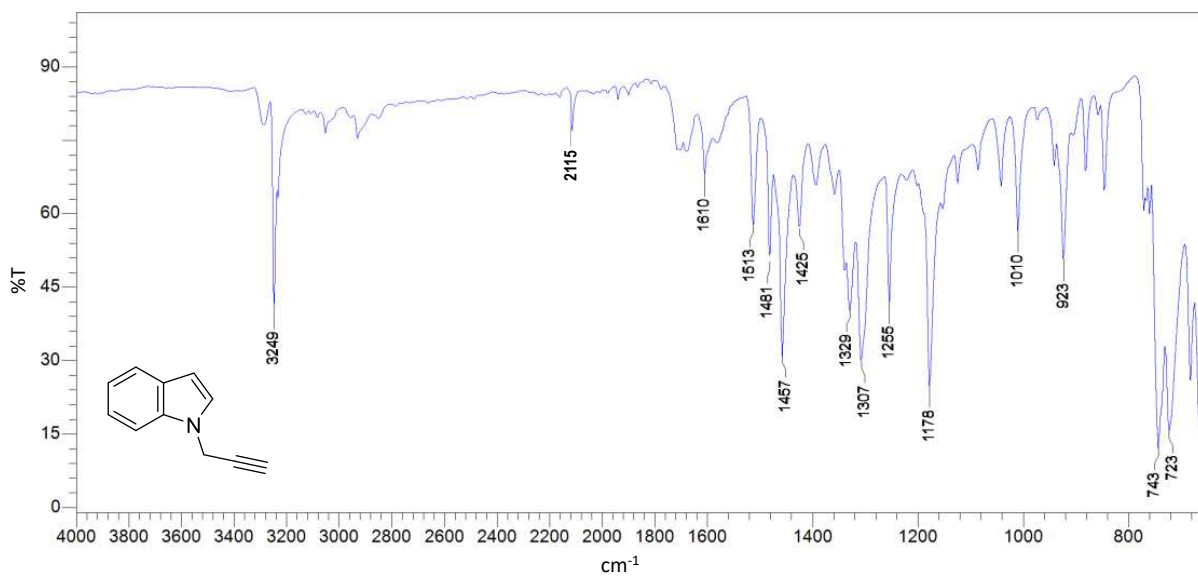


Figura 78: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 78a



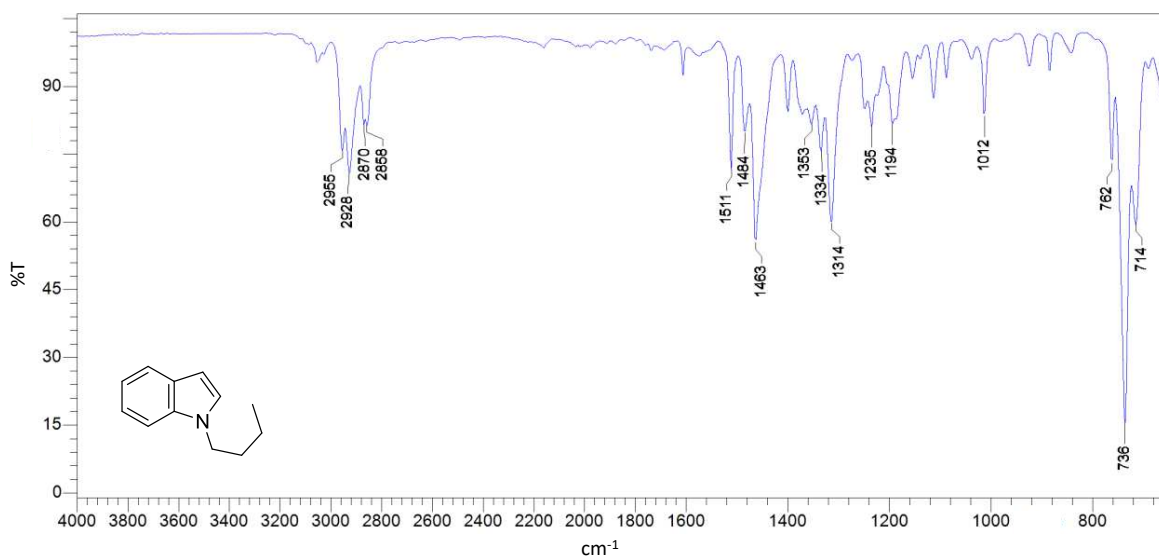
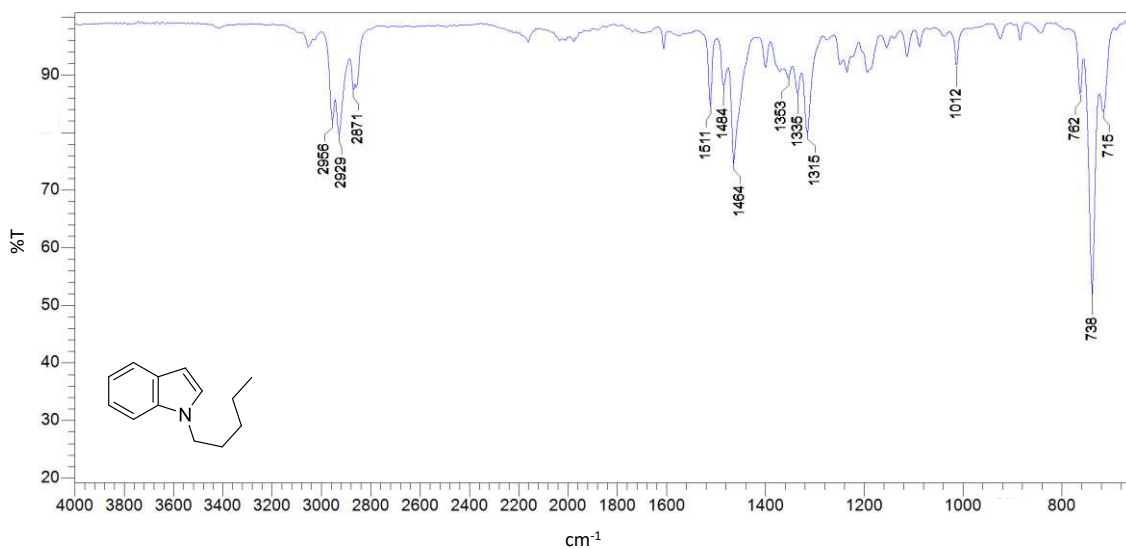
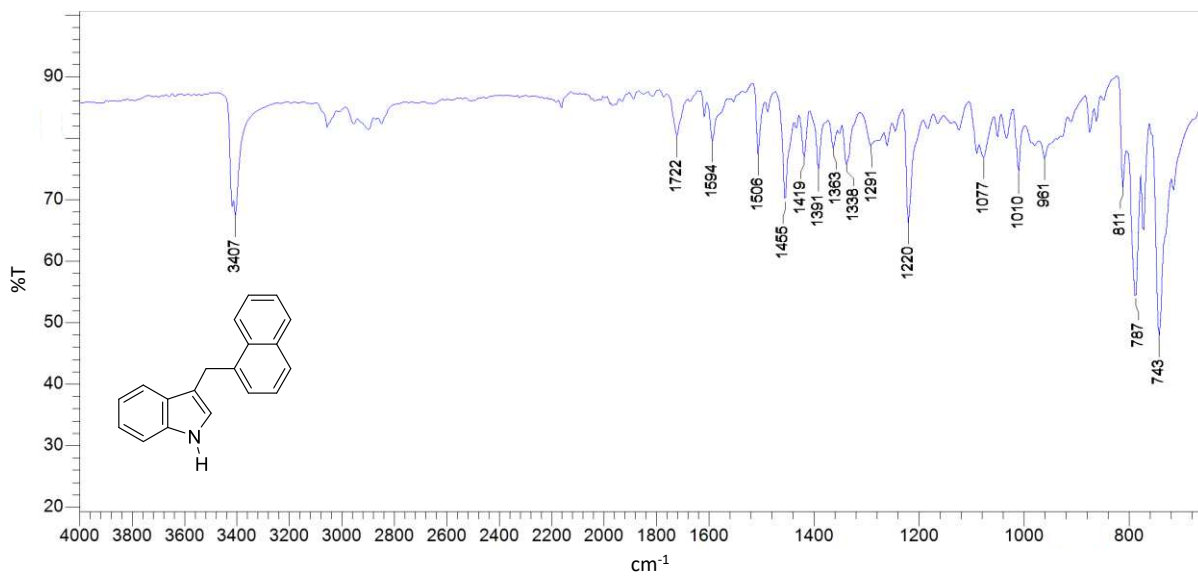
**Figura 79: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 78b****Figura 80: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 78c**

Figura 81: Espectro na região de infravermelho (ATR) do composto 80



## APÊNDICES 2 – QUADROS COMPARATIVOS RMN

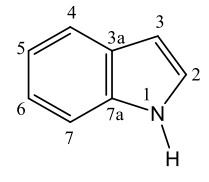
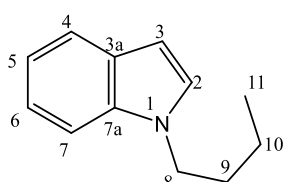
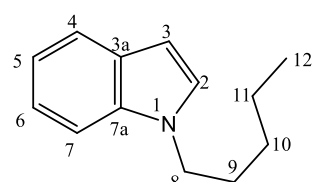
Espectros obtidos em espectrômetro de 400 MHz com CDCl<sub>3</sub> como solvente

Quadro 6: Comparação dos dados de RMN de <sup>1</sup>H obtidos para os compostos 26 e 78a-c

26*			78b			78c			
Hidrogênios			Hidrogênios			Hidrogênios			
Nº	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
1	7,92	s	-	-	-	-	-	-	-
2	7,09-7,13	m	-	7,06-7,10	m	-	7,07-7,10	m	-
3	6,53	sl	-	6,47	d	J <sub>3,2</sub> =2,28	6,48	sl	-
4	7,64	d	J <sub>4,5</sub> =7,80	7,62	d	J <sub>4,5</sub> =7,80	7,62	d	J <sub>4,5</sub> =7,84
5	7,09-7,13	m	-	7,06-7,10	m	-	7,07-7,10	m	-
6	7,18	t	J <sub>6,7</sub> =7,54	7,17-7,21	m	-	7,17-7,21	m	-
7	7,31	d	J <sub>7,6</sub> =8,00	7,33	d	J <sub>7,6</sub> =8,24	7,33	d	J <sub>7,6</sub> =8,20
8	-	-	-	4,08	t	J <sub>8,9</sub> =7,10	4,08	t	J <sub>8,9</sub> =7,14
9	-	-	-	1,75-1,83	m	-	1,78-1,85	m	-
10	-	-	-	1,26-1,36	m	-	1,26-1,36	m	-
11	-	-	-	0,92	t	J <sub>11,10</sub> =7,40	1,26-1,36	m	-
12	-	-	-	-	-	-	0,87	t	J <sub>12,11</sub> =6,94

\*Atribuído segundo Pretsch, 2000.<sup>102</sup>

Quadro 7: Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos 26 e 78a-c

							
		<b>26*</b>		<b>78b</b>		<b>78c</b>	
		<b>Carbonos</b>		<b>Carbonos</b>		<b>Carbonos</b>	
<b>Nº</b>	<b><math>\delta</math></b>	<b>Tipo</b>	<b><math>\delta</math></b>	<b>Tipo</b>	<b><math>\delta</math></b>	<b>Tipo</b>	
<b>2</b>	124,3	CH	128,0	CH	128,0	CH	
<b>3</b>	102,7	CH	101,0	CH	101,0	CH	
<b>3a</b>	128,0	C	128,7	C	128,7	C	
<b>4</b>	120,9	CH	121,1	CH	121,1	CH	
<b>5</b>	119,9	CH	119,3	CH	119,3	CH	
<b>6</b>	122,1	CH	121,5	CH	121,5	CH	
<b>7</b>	111,1	CH	109,6	CH	109,6	CH	
<b>7a</b>	135,9	C	136,1	C	136,1	C	
<b>8</b>	-	-	46,3	CH <sub>2</sub>	46,6	CH <sub>2</sub>	
<b>9</b>	-	-	32,5	CH <sub>2</sub>	30,1	CH <sub>2</sub>	
<b>10</b>	-	-	20,4	CH <sub>2</sub>	29,3	CH <sub>2</sub>	
<b>11</b>	-	-	13,9	CH <sub>3</sub>	22,5	CH <sub>2</sub>	
<b>12</b>	-	-	-	-	14,2	CH <sub>3</sub>	

\*Atribuído segundo Pretsch, 2000.<sup>102</sup>

Quadro 8: Comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos para os compostos 78a, 77, 67a e 69b

78a				77**			67a			69b		
Hidrogênios				Hidrogênios			Hidrogênios			Hidrogênios		
Nº	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$	M	J(Hz)
2	7,18	d	$J_{2,3}=3,20$	-	-	-	7,45-7,54	m	-	7,41-7,51	m	-
3	6,52	dd	$J_{3,2}=3,20$ $J_{3,4}=0,64$	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	7,63	d	$J_{4,5}=7,88$	-	-	-	7,67	dd	$J_{4,5}=6,98$ $J_{4,6}=1,10$	7,61	dd	$J_{4,5}=6,98$ $J_{4,6}=1,02$
5	7,11-7,15	m	-	-	-	-	7,37-7,42	m	-	7,31-7,35	m	-
6	7,21-7,26	m	-	-	-	-	7,45-7,54	m	-	7,41-7,51	m	-
7	7,39	dd	$J_{7,6}=8,24$ ; $J_{7,5}=0,52$	-	-	-						
8	4,84	d	$J_{8,10}=2,56$	-	-	-	4,83	d	$J_{8,10}=2,56$	5,34-5,35	m	-
10	2,37	t	$J_{10,8}=2,56$	-	-	-	2,42	t	$J_{10,8}=2,54$	7,17	s	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,34-5,35	m	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,11**	d	$J_{13,14}=7,92$
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,05**	d	$J_{14,13}=8,04$
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,31	s	-

Continuação Quadro 8												
3'	-	-	-	8,42	dd	$J_{3',4'}=7,28$ $J_{3',5'}=1,16$	8,19	d	$J_{3',4'}=8,16$	8,15	d	$J_{3',4'}=8,44$
4'	-	-	-	7,53-7,58	m	-	7,45-7,54	m	-	7,41-7,51	m	-
5'	-	-	-	8,09	d	$J_{5',4'}=8,20$	7,97	d	$J_{5',4'}=8,24$	7,95	d	$J_{5',4'}=8,24$
6'	-	-	-	7,91	d	$J_{6',7'}=8,12$	7,90-7,92	m	-	7,89	d	$J_{6',7'}=8,04$
7'	-	-	-	7,53-7,58	m	-	7,45-7,54	m	-	7,41-7,51	m	-
8'	-	-	-	7,64-7,68	m	-	7,37-7,42	m	-	7,31-7,35	m	-
9'	-	-	-	9,10	d	$J_{9',8'}=8,52$	8,50-8,52	m	-	8,47	dd	$J_{9',8'}=6,76$ $J_{9',7'}=1,92$

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962,<sup>111</sup> confirmado com HSQC-<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H.

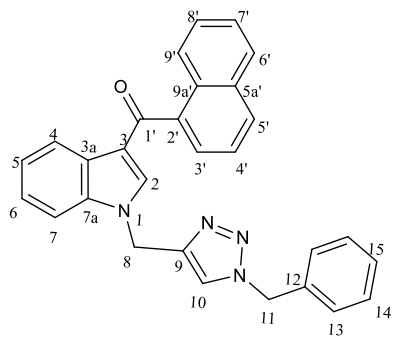
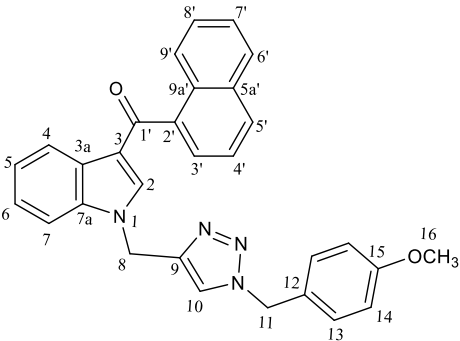
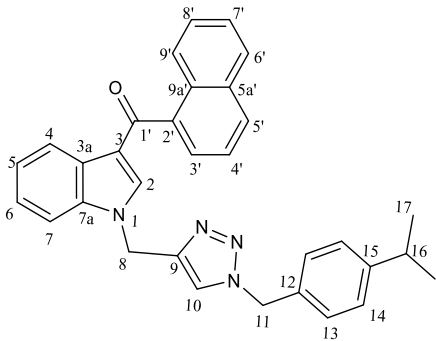
Quadro 9: Comparação dos dados de RMN de <sup>13</sup>C obtidos para os compostos 78a, 77, 67a e 69b

Nº	78a		77**		67a		69b	
	δ	Tipo	δ	Tipo	δ	Tipo	δ	Tipo
2	127,4	CH	-	-	137,4	CH	137,8	CH
3	102,3	CH	-	-	118,4	C	118,4	C

Continuação Quadro 9								
<b>3a</b>	129,1	C	-	-	130,9	C	130,8	C
<b>4</b>	121,3	CH	-	-	126,1	CH	126,1	CH
<b>5</b>	122,1	CH	-	-	123,5 ou 124,2	CH	123,3 ou 124,1	CH
<b>6</b>	120,1	CH	-	-	126,5 ou 127,1	CH	126,4 ou 126,9	CH
<b>7</b>	109,5	CH	-	-	110,1	CH	110,3	CH
<b>7a</b>	136,0	C	-	-	138,9	C	138,7	C
<b>8</b>	36,0	CH <sub>2</sub>	-	-	36,8	CH <sub>2</sub>	42,7 ou 54,3	CH <sub>2</sub>
<b>9</b>	77,9	C	-	-	76,2	C	139,1	C
<b>10</b>	73,7	CH	-	-	75,3	CH	122,1	CH
<b>11</b>	-	-	-	-	-	-	54,3 ou 42,7	CH <sub>2</sub>
<b>12</b>	-	-	-	-	-	-	131,1**	C
<b>13</b>	-	-	-	-	-	-	130,0**	CH
<b>14</b>	-	-	-	-	-	-	128,2**	CH
<b>15</b>	-	-	-	-	-	-	127,3 ou 127,2**	C
<b>16</b>	-	-	-	-	-	-	21,3	CH <sub>3</sub>
<b>1'</b>	-	-	173,6	CO	192,3	CO	192,2	CO
<b>2'</b>	-	-	125,8	C	127,3	C	127,2 ou 127,3	C
<b>3'</b>	-	-	132,1	CH	126,0	CH	126,0	CH
<b>4'</b>	-	-	124,7	CH	124,7	CH	124,7	CH
<b>5'</b>	-	-	134,9	CH	130,3	CH	130,3	CH
<b>5a'</b>	-	-	134,1	C	136,8	C	137,0	C
<b>6'</b>	-	-	128,9	CH	128,4	CH	128,4	CH
<b>7'</b>	-	-	128,3	CH	127,1 ou 126,5	CH	126,9 ou 126,4	CH
<b>8'</b>	-	-	126,5	CH	124,2 ou 123,5	CH	124,1 ou 123,3	CH
<b>9'</b>	-	-	125,8	CH	123,2	CH	123,1	CH
<b>9a'</b>	-	-	131,8	C	133,9	C	133,9	C

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962,<sup>111</sup> confirmado com HSQC-<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H.

Quadro 10: Comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos para os compostos 69a, 69c e 69d

 69a				 69c				 69d			
Hidrogênios				Hidrogênios				Hidrogênios			
Nº	$\delta$	M	$J(\text{Hz})$	$\delta$	M	$J(\text{Hz})$	$\delta$	M	$J(\text{Hz})$		
2	7,40-7,50	m	-	7,37-7,48	m	-	7,37-7,48	m	-		
4	7,60	dd	$J_{4,5}=6,92$ $J_{4,6}=0,94$	7,58	d	$J_{4,5}=6,96$	7,58	dd	$J_{4,5}=6,92$ $J_{4,6}=0,88$		
5	7,28-7,36	m	-	7,27-7,34	m	-	7,27-7,34	m	-		
6 e 7	7,40-7,50	m	-	7,37-7,48	m	-	7,37-7,48	m	-		
8	5,33	s	-	5,27-5,30	m	-	5,28-5,31	m	-		
10	7,19	s	-	7,16	s	-	7,19	s	-		
11**	5,38	s	-	5,25-5,30	m	-	5,28-5,31	m	-		
13**	7,14	m	-	7,07	d	$J_{13,14}=8,52$	7,14 <sup>c</sup>	d	$J_{13,14}=8,10$		
14**	7,28-7,36	m	-	6,79	d	$J_{14,13}=8,52$	7,05	d	$J_{14,13}=8,10$		
15**				-	-	-	2,80-2,90	m	-		
16	-	-	-	3,74	s	-	1,19	d	$J_{17,16}=8,12$		
3'	8,14	d	$J_{3',4'}=8,40$	8,13	d	$J_{3',4'}=8,40$	8,14	d	$J_{3',4'}=8,32$		
4'	7,40-7,50	m	-	7,37-7,48	m	-	7,37-7,48	m	-		
5'	7,93	d	$J_{5',4'}=8,20$	7,91	d	$J_{5',4'}=8,16$	7,91	d	$J_{5',4'}=8,24$		

Continuação Quadro 10									
6'	7,88	d	$J_{6',7'}=8,00$	7,86	d	$J_{6',7'}=8,12$	7,86	d	$J_{6',7'}=8,04$
7'	7,40-7,50	m	-	7,37-7,48	m	-	7,37-7,48	m	-
8'	7,28-7,36	m	-	7,27-7,34	m	-	7,27-7,34	m	-
9'	8,47	dd	$J_{9',8'}=6,94$ $J_{9',7'}=1,66$	8,46	d	$J_{9',8'}=7,80$	8,46-8,48	m	-

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

Quadro 11: Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos 69a, 69c e 69d

Nº	69a			69c			69d		
	$\delta$	Tipo	Carbonos	$\delta$	Tipo	Carbonos	$\delta$	Tipo	Carbonos
2	137,9	CH		136,8	CH		137,9	CH	
3	118,4	C		117,2	C		118,1	C	
3a	130,9	C		129,8	C		130,8	C	
4	126,2	CH		125,1	CH		126,1	CH	
5	123,3 ou 124,2	CH		122,2 ou 123,1	CH		123,2 ou 124,1	CH	
6	126,5 ou 127,0	CH		125,4 ou 125,9	CH		124,6 ou 126,9	CH	
7	110,3	CH		109,3	CH		110,3	CH	
7a	138,8	C		137,7	C		138,7	C	

<b>Continuação Quadro 11</b>						
<b>8</b>	42,8 ou 54,5	CH <sub>2</sub>	41,7 ou 52,9	CH <sub>2</sub>	42,7 ou 54,1	CH <sub>2</sub>
<b>9</b>	139,9	C	150,1	C	149,8	C
<b>10</b>	122,3	CH	120,9	CH	122,1	CH
<b>11</b>	54,5 ou 42,8	CH <sub>2</sub>	52,9 ou 41,7	CH <sub>2</sub>	54,1 ou 42,7	CH <sub>2</sub>
<b>12**</b>	134,3	C	125,1	C	131,6	C
<b>13**</b>	129,3	CH	128,7	CH	128,2	CH
<b>14**</b>	128,2	CH	113,6	CH	127,3	CH
<b>15**</b>	129,1	CH	142,1	C	142,9	C
<b>16</b>	-	-	54,4	CH <sub>3</sub>	33,9	CH
<b>17</b>	-	-	-	-	24,0	CH <sub>3</sub>
<b>1'</b>	192,3	CO	191,2	CO	192,2	CO
<b>2'</b>	127,2	C	126,1	C	127,1	C
<b>3'</b>	126,0	CH	124,9	CH	125,9	CH
<b>4'</b>	124,7	CH	123,6	CH	124,6	CH
<b>5'</b>	130,4	CH	129,3	CH	130,3	CH
<b>5a'</b>	137,0	C	135,9	C	137,0	C
<b>6'</b>	128,4	CH	127,3	CH	128,3	CH
<b>7'</b>	127,0 ou 126,5	CH	125,9 ou 125,4	CH	126,9 ou 124,6	CH
<b>8'</b>	124,2 ou 123,3	CH	123,1 ou 122,2	CH	124,1 ou 123,2	CH
<b>9'</b>	123,1	CH	122,0	CH	123,0	CH
<b>9a'</b>	133,9	C	132,8	C	133,8	C

\*\*Atribuído segundo Silverstein., 1962.<sup>111</sup>

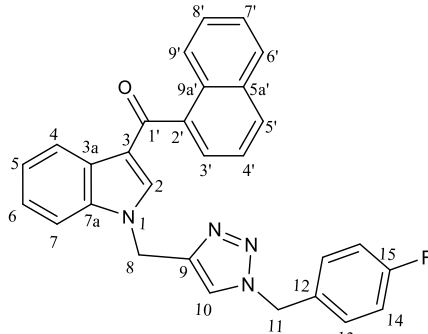
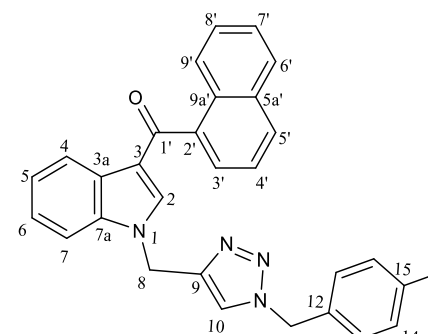
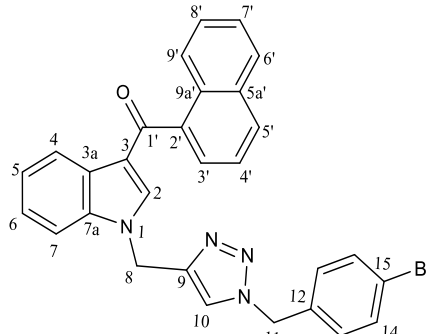
Quadro 12: Comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos para os compostos 69e, 69f e 69g

69e				69f				69g			
Hidrogênios				Hidrogênios				Hidrogênios			
Nº	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$	M	J(Hz)		
2	7,43-7,50	m	-	7,40-7,51	m	-	7,40-7,52	m	-		
4	7,61	dd	$J_{4,5}=6,96$ $J_{4,6}=1,14$	7,61	d	$J_{4,5}=6,20$	7,62	dd	$J_{4,5}=6,96$ $J_{4,6}=1,04$		
5	7,31-7,36	m	-	7,32-7,36	m	-	7,32-7,37	m	-		
6 e 7	7,43-7,50	m	-	7,40-7,51	m	-	7,40-7,52	m	-		
8	5,33-5,35	m	-	5,37-5,44	m	-	5,34 ou 5,36	s	-		
10	7,18	s	-	7,26	s	-	7,18	s	-		
11	5,33-5,35	m	-	5,37-5,44	m	-	5,36 ou 5,34	s	-		
13**	7,12-7,16	m	-	7,23	d	$J_{13,14}=8,08$	7,02	d	$J_{14,13}=8,44$		
14**	6,96-7,01	m	-	7,56	d	$J_{14,13}=8,08$	7,40-7,52	m	-		
3'	8,15	d	$J_{3',4'}=8,48$	8,15	d	$J_{3',4'}=8,40$	8,15	d	$J_{3',4'}=8,44$		
4'	7,43-7,50	m	-	7,40-7,51	m	-	7,40-7,52	m	-		
5'	7,95	d	$J_{5',4'}=8,24$	7,95	d	$J_{5',4'}=8,20$	7,95	d	$J_{5',4'}=8,20$		
6'	7,89	d	$J_{6',7'}=8,00$	7,89	d	$J_{6',7'}=8,00$	7,90	d	$J_{6',7'}=8,04$		
7'	7,43-7,50	m	-	7,40-7,51	m	-	7,40-7,52	m	-		

Continuação Quadro 12									
8'	7,31-7,36	m	-	7,32-7,36	m	-	7,32-7,37	m	-
9'	8,47-8,49	m	-	8,48	dd	$J_{9',8'}=6,88$ $J_{9',7'}=1,68$	8,48	dd	$J_{9',8'}=6,78$ $J_{9',7'}=1,78$

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

Quadro 13: Comparação dos dados de RMN de <sup>13</sup>C obtidos para os compostos 69e, 69f e 69g

 69e				 69f				 69g			
Carbonos				Carbonos				Carbonos			
Nº	δ	J(Hz)	Tipo	δ	Tipo	δ	Tipo	δ	Tipo		
2	137,8	-	CH	137,8	CH	137,6	CH				
3	118,4	-	C	118,5	C	118,3	C				
3a	130,8	-	C	130,8	C	130,7	C				
4	126,2	-	CH	126,2	CH	126,0	CH				
5	123,4 ou 124,2	-	CH	123,4 ou 124,3	CH	123,2 ou 124,1	CH				
6	126,5 ou 127,0	-	CH	126,5 ou 127,0	CH	126,4 ou 126,8	CH				
7	110,1	-	CH	110,3	CH	110,1	CH				
7a	138,8	-	C	138,8	C	138,6	C				
8	42,6 ou 53,5	-	CH <sub>2</sub>	42,8 ou 53,8	CH <sub>2</sub>	42,6 ou 53,6	CH <sub>2</sub>				

Continuação Quadro 13							
<b>9</b>	149,2	-	C	149,4	C	148,8	C
<b>10</b>	122,0	-	CH	122,3	CH	121,9	CH
<b>11</b>	53,5 ou 42,6	-	CH <sub>2</sub>	53,8 ou 42,8	CH <sub>2</sub>	53,6 ou 42,6	CH <sub>2</sub>
<b>12**</b>	143,5	-	C	143,8	C	133,1	C
<b>13**</b>	130,1	<sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =8,0	CH	128,4	CH	129,6	CH
<b>14**</b>	116,4	<sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =22,0	CH	126,3	CH	132,4	CH
<b>15**</b>	162,8	<sup>1</sup> J <sub>C,F</sub> =245,0	CF	138,2	CCI	123,1	CBr
<b>1'</b>	192,1	-	CO	192,3	CO	192,1	CO
<b>2'</b>	127,2	-	C	127,2	C	127,1	C
<b>3'</b>	126,0	-	CH	126,0	CH	125,8	CH
<b>4'</b>	124,7	-	CH	124,7	CH	124,5	CH
<b>5'</b>	130,8	-	CH	130,4	CH	130,2	CH
<b>5a'</b>	137,0	-	C	137,0	C	136,8	C
<b>6'</b>	128,4	-	CH	128,5	CH	128,3	CH
<b>7'</b>	127,0 ou 126,5	-	CH	127,0 ou 126,5	CH	126,8 ou 126,4	CH
<b>8'</b>	124,1 ou 123,2	-	CH	124,3 ou 123,4	CH	124,1 ou 123,2	CH
<b>9'</b>	123,2	-	CH	123,2	CH	123,0	CH
<b>9a'</b>	133,9	-	C	133,9	C	133,8	C

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>



Continuação Quadro 14									
6'	7,87	d	$J_{6',7'}=7,96$	7,87	d	$J_{6',7'}=8,04$	7,91	d	$J_{6',7'}=7,84$
7'	7,40-7,50	m	-	7,38-7,50	m	-	7,45-7,54	m	-
8'	7,29-7,36	m	-	7,30-7,35	m	-	7,35-7,40	m	-
9'	8,46-8,48	m	-	8,47	dd	$J_{9',8'}=6,86$ $J_{9',7'}=1,62$	8,51	dd	$J_{9',8'}=6,56$ $J_{9',7'}=1,96$

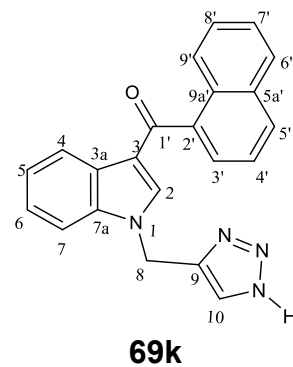
\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

Quadro 15: Comparação dos dados de RMN de <sup>13</sup>C obtidos para os compostos 69h, 69i e 69j

69h			69i			69j		
Carbonos			Carbonos			Carbonos		
Nº	δ	Tipo	δ	Tipo	δ	Tipo		
2	137,7	CH	137,8	CH	137,9	CH		
3	118,2	C	118,4	C	118,4	C		
3a	130,6	C	130,8	C	130,9	C		
4	126,0	CH	126,1	CH	126,2 ou 126,5	CH		
5	123,2 ou 124,0	CH	123,4 ou 124,5	CH	123,3 ou 124,2	CH		
6	126,3 ou 126,8	CH	126,5 ou 127,0	CH	126,5 ou 126,2	CH		
7	110,2	CH	110,3	CH	110,3	CH		

<b>Continuação Quadro 15</b>						
<b>7a</b>	138,6	C	138,7	C	138,8	C
<b>8</b>	42,6 ou 53,3	CH <sub>2</sub>	42,7 ou 53,7	CH <sub>2</sub>	42,9	CH <sub>2</sub>
<b>9</b>	149,4	C	148,8	C	142,9	C
<b>10</b>	122,1	CH	122,2	CH	122,1	CH
<b>11</b>	53,3 ou 42,6	CH <sub>2</sub>	53,7 ou 42,7	CH <sub>2</sub>	50,5	CH <sub>2</sub>
<b>12**</b>	132,8	C	143,5	C	32,2	CH <sub>2</sub>
<b>13**</b>	129,5	CH	129,5	CH	19,8	CH <sub>2</sub>
<b>14**</b>	121,5	CH	129,5	CH	13,5	CH <sub>3</sub>
<b>15**</b>	143,4	CO	132,7	C	-	-
<b>16</b>	119,0	CF <sub>3</sub>	135,1	CF <sub>3</sub>	-	-
<b>1'</b>	192,1	CO	192,3	CO	192,3	CO
<b>2'</b>	127,0	C	127,2	C	127,2	C
<b>3'</b>	125,8	CH	125,9	CH	126,0	CH
<b>4'</b>	124,5	CH	123,4	CH	124,7	CH
<b>5'</b>	130,2	CH	130,4	C	130,4	C
<b>5a'</b>	136,8	C	136,5	CH	137,0	CH
<b>6'</b>	128,3	CH	128,4	CH	128,3	CH
<b>7'</b>	126,8 ou 126,3	CH	127,0 ou 126,5	CH	127,0	CH
<b>8'</b>	124,0 ou 123,2	CH	124,2 ou 123,4	CH	124,2 ou 123,3	CH
<b>9'</b>	122,9	CH	123,1	CH	123,2	CH
<b>9a'</b>	133,7	C	133,8	C	133,9	C

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

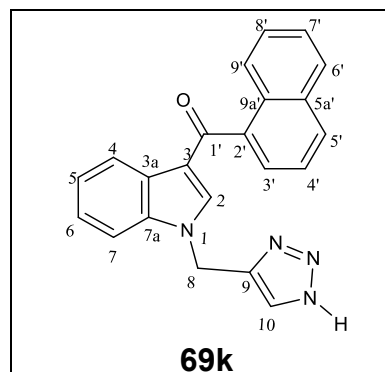
Quadro 16: Dados de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos para o composto 69k

**Hidrogênios**

Nº	$\delta$	M	J(Hz)
<b>2</b>	7,44-7,54	m	-
<b>4</b>	7,66	d	$J_{4,5}=6,80$
<b>5</b>	7,34-7,39	m	-
<b>6 e 7</b>	7,44-7,54	m	-
<b>8</b>	5,35	S	-
<b>10</b>	8,03	s	-
<b>11</b>	-	-	-
<b>12</b>	-	-	-
<b>13</b>	-	-	-
<b>14</b>	-	-	-
<b>3'</b>	8,20	d	$J_{3',4'}=8,24$
<b>4'</b>	7,44-7,54	m	-
<b>5'</b>	7,94	d	$J_{5',4'}=8,24$
<b>6'</b>	7,89	d	$J_{6',7'}=8,12$
<b>7'</b>	7,44-7,54	m	-
<b>8'</b>	7,34-7,39	m	-

Continuação Quadro 16			
9'	8,52	d	$J_{9',8'}=7,76$

Quadro 17: Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos 69k



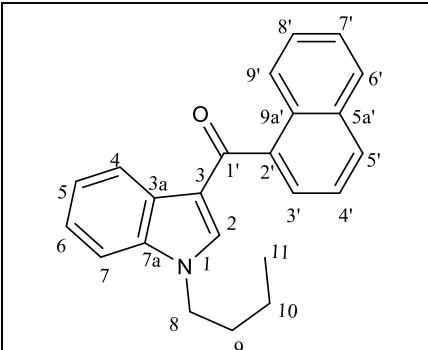
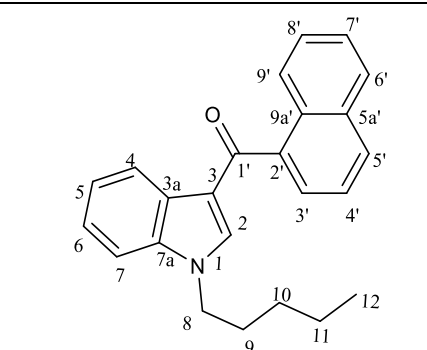
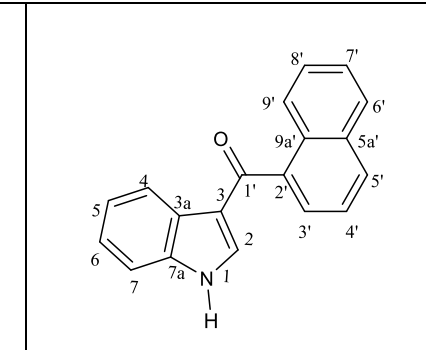
**69k**

**Carbonos**

Nº	$\delta$	Tipo
2	138,3	CH
3	118,1	C
3a	130,6	C
4	126,1	CH
5	123,2 ou 124,0	CH
6	126,4 ou 126,9	CH
7	110,4	CH
7a	138,5	C
8	42,2	CH <sub>2</sub>
9	141,7	C
10	163,0	CH
1'	192,6	CO
2'	127,0	C
3'	125,7	CH

Continuação Quadro 17		
<b>4'</b>	124,6	CH
<b>5'</b>	130,3	CH
<b>5a'</b>	137,0	C
<b>6'</b>	128,3	CH
<b>7'</b>	126,9 ou 126,4	CH
<b>8'</b>	124,0 ou 123,2	CH
<b>9'</b>	122,8	CH
<b>9a'</b>	133,7	C

Quadro 18: Comparação dos dados de RMN de <sup>1</sup>H obtidos para os compostos 67b, 67c e 49

 <b>67b</b>				 <b>67c</b>				 <b>49</b>			
Hidrogênios				Hidrogênios				Hidrogênios			
Nº	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)		
<b>2</b>	7,47-7,56	m	-	7,46-7,55	m	-	7,40-7,51	m	-		
<b>4</b>	7,68	dd	$J_{4,5}=8;$ $J_{4,6}=1$	7,67	dd	$J_{4,5}=7,00$ $J_{4,6}=1,10$	7,62	d	$J_{4,5}=6,92$		
<b>5</b>	7,39-7,44	m	-	7,39-7,45	m	-	7,31-7,37	m	-		
<b>6 e 7</b>	7,47-7,56	m	-	7,46-7,55	m	-	7,40-7,51	m	-		
<b>8</b>	4,08	t	$J_{8,9}=8$	4,09	t	$J_{8,9}=7,20$	-	-	-		

Continuação Quadro 18									
9	1,75-1,83	m	-	1,82	q	$J_{9,8}=7,30$	-	-	-
10	1,29-1,33	m	-	1,30-1,33	m	-	-	-	-
11	0,92	t	$J_{11,10}=8$				-	-	-
12	-	-	-	0,84	t	$J_{12,11}=7,00$	-	-	-
3'	8,21	d	$J_{3',4'}=8$	8,20	d	$J_{3',4'}=8,16$	8,15	d	$J_{3',4'}=8,24$
4'	7,47-7,56	m	-	7,46-7,55	m	-	7,40-7,51	m	-
5'	7,99	d	$J_{5',4'}=8$	7,98	d	$J_{5',4'}=8,24$	7,93	d	$J_{5',4'}=8,24$
6'	7,92-7,94	m	-	7,92	d	$J_{6',7'}=7,64$	7,87	d	$J_{6',7'}=7,88$
7'	7,47-7,56	m	-	7,46-7,55	m	-	7,40-7,51	m	-
8'	7,39-7,44	m	-	7,39-7,45	m	-	7,31-7,37	m	-
9'	8.52-8.54	m	-	8,51-8,52	m	-	8,49	d	$J_{9',8'}=7,00$

Quadro 19: Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos 67b, 67c e 49

Nº	67b		67c		49	
	Carbonos		Carbonos		Carbonos	
	$\delta$	Tipo	$\delta$	Tipo	$\delta$	Tipo
2	137,2	CH	137,0	CH	135,1	CH
3	118,3	C	118,1	C	119,1	C

<b>Continuação Quadro 19</b>						
<b>3a</b>	130,7	C	130,5	C	130,7	C
<b>4</b>	125,9	CH	125,8	CH	125,9	CH
<b>5</b>	123,3 ou 124,0	CH	123,1 ou 123,8	CH	123,0 ou 124,1	CH
<b>6</b>	126,3 ou 126,9	CH	126,2 ou 126,7	CH	126,3 ou 126,8	CH
<b>7</b>	109,9	CH	109,8	CH	111,5	CH
<b>7a</b>	138,7	C	138,5	C	138,7	C
<b>8</b>	46,3	CH <sub>2</sub>	46,6	CH <sub>2</sub>	-	-
<b>9</b>	32,5	CH <sub>2</sub>	30,1	CH <sub>2</sub>	-	-
<b>10</b>	20,4	CH <sub>2</sub>	29,3	CH <sub>2</sub>	-	-
<b>11</b>	13,9	CH <sub>3</sub>	22,5	CH <sub>2</sub>	-	-
<b>12</b>	-	-	14,2	CH <sub>3</sub>	-	-
<b>1'</b>	192,1	CO	192,0	CO	192,8	CO
<b>2'</b>	127,1	C	126,9	C	126,0	C
<b>3'</b>	125,8	CH	125,7	CH	128,8	CH
<b>4'</b>	124,5	CH	124,3	CH	124,5	CH
<b>5'</b>	130,2	CH	130,0	CH	130,1	CH
<b>5a'</b>	136,7	C	136,5	C	136,6	C
<b>6'</b>	128,2	CH	128,0	CH	128,2	CH
<b>7'</b>	126,9 ou 126,3	CH	126,7 ou 126,2	CH	126,8 ou 126,3	CH
<b>8'</b>	124,0 ou 123,3	CH	123,8 ou 123,1	CH	124,1 ou 123,0	CH
<b>9'</b>	123,1	CH	122,9	CH	122,6	CH
<b>9a'</b>	133,7	C	133,6	C	133,7	C

Quadro 20: Comparação dos dados de RMN de <sup>1</sup>H obtidos para os compostos 49, 80, 68a e 70e

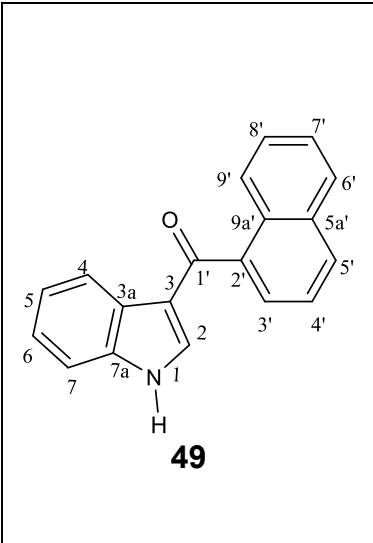
49				80				68a				70e			
Hidrogênios				Hidrogênios				Hidrogênios				Hidrogênios			
Nº	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
2	7,40-7,51	m	-	6,51	s	-	6,72	s	-	6,65	s	-	6,65	s	-
4	7,62	d	$J_{4,5}=6,92$	7,62	d	$J_{4,5}=7,84$	7,68	d	$J_{4,5}=7,92$	7,62	d	$J_{4,5}=7,80$	7,62	d	$J_{4,5}=7,80$
5	7,31-7,37	m	-	7,10-7,13	m	-	7,18-7,22	m	-	7,09-7,13	m	-	7,09-7,13	m	-
6	7,40-7,51	m		7,17-7,21	m	-	7,30-7,34	m	-	7,19	t	$J_{6,5}=7,36$ $J_{6,7}=7,48$	7,19	t	$J_{6,5}=7,36$ $J_{6,7}=7,48$
7				7,31	d	$J_{7,6\downarrow}=8,12$	7,41-7,52	m	-	7,30	d	$J_{7,6}=8,16$			
8	-	-	-	-	-	-	4,75	d	$J_{8,10}=2,52$	5,29-5,30	m	-	5,29-5,30	m	-
10	-	-	-	-	-	-	2,35	t	$J_{10,8}=2,50$	6,96-7,02*	m	-	6,96-7,02*	m	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,29-5,30*	m	-	5,29-5,30*	m	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,09-7,13*	m	-	7,09-7,13*	m	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,96-7,02*	m	-	6,96-7,02*	m	-
1'	-	-	-	4,53	s	-	4,59	s	-	4,50	s	-	4,50	s	-

Continuação Quadro 20												
3'	8,15	d	$J_{3',4'}=8,24$	7,34-7,47	m	-	7,41-7,52	m	-	7,33-7,39	m	-
4'	7,40-7,51	m	-			-						
5'	7,93	d	$J_{5',4'}=8,24$	7,73	d	$J_{5',4'}=7,40$	7,80	d	$J_{5',4'}=7,44$	7,74	d	$J_{5',4'}=7,52$
6'	7,62	d	$J_{6',7'}=7,88$	8,08	d	$J_{6',7'}=7,88$	8,14-8,16	m	-	8,03	d	$J_{6',7'}=8,40$
7'	7,40-7,51	m	-	7,34-7,47	m	-	7,41-7,52	m	-	7,33-7,39	m	-
8'	7,31-7,37	m	-							7,44	t	$J_{8',7'}=7,12$ $J_{8',9'}=7,24$
9'	8,49	d	$J_{9',8'}=7,00$	7,84-7,86	m	-	7,91-7,93	m	-	7,85	d	$J_{9',8'}=8,08$

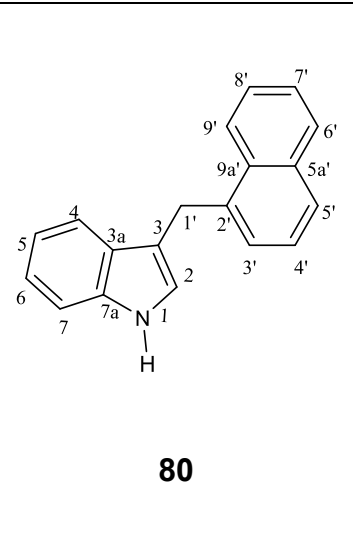
\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

Quadro 21: Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos

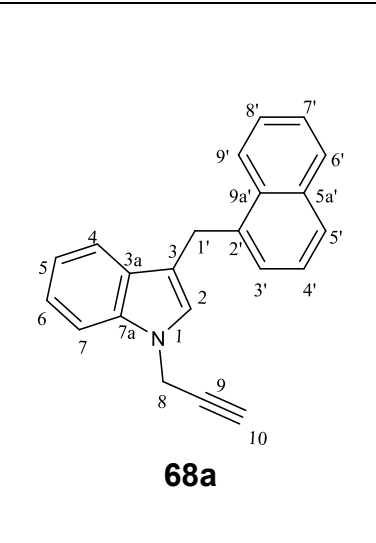
Nº	Carbonos			Carbonos			Carbonos			Carbonos		
	$\delta$	Tipo		$\delta$	Tipo		$\delta$	Tipo		$\delta$	$J(\text{Hz})$	Tipo
2	135,1	CH		122,9	CH		126,1	CH		126,7	-	CH



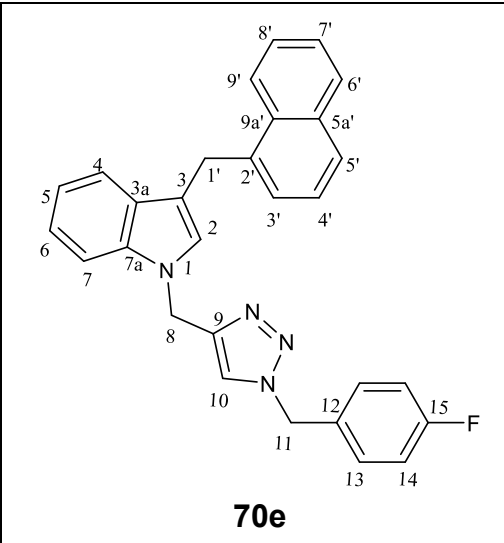
**49**



**80**



**68a**



**70e**

Continuação Quadro 21									
<b>3</b>	119,1	C	115,4	C	115,1	C	115,2	-	C
<b>3a</b>	130,7	C	127,5	C	128,5	C	128,4	-	C
<b>4</b>	125,9	CH	119,1	CH	119,5	CH	119,5	-	CH
<b>5</b>	123,0 ou 124,1	CH	119,5	CH	119,6	CH	119,5	-	CH
<b>6</b>	126,3 ou 126,8	CH	122,1	CH	122,2	CH	122,2	-	CH
<b>7</b>	111,5	CH	111,2	CH	109,6	CH	109,7	-	CH
<b>7a</b>	138,7	C	136,4	C	136,4	C	136,5	-	C
<b>8</b>	-	-	-	-	35,7	CH <sub>2</sub>	42,1	-	CH <sub>2</sub>
<b>9</b>	-	-	-	-	78,1	C	145,3	-	C
<b>10</b>	-	-	-	-	73,3	CH	121,6	-	CH
<b>11</b>	-	-	-	-	-	-	53,5	-	CH <sub>2</sub>
<b>12</b>	-	-	-	-	-	-	130,4	<sup>4</sup> J <sub>C,F</sub> =3,0**	C
<b>13</b>	-	-	-	-	-	-	130,0	<sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =8,0**	CH
<b>14</b>	-	-	-	-	-	-	116,2	<sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =21,0**	CH
<b>15</b>	-	-	-	-	-	-	162,9	<sup>1</sup> J <sub>C,F</sub> =245,0**	CF
<b>1'</b>	192,8	CO	29,0	CH <sub>2</sub>	28,9	CH <sub>2</sub>	29,1	-	CH <sub>2</sub>
<b>2'</b>	126,3	C	136,9	C	136,8	C	136,8	-	C
<b>3'</b>	125,8	CH	126,7	CH	126,8	CH	126,8	-	CH
<b>4'</b>	124,5	CH	125,9	CH	126,0	CH	125,9	-	CH
<b>5'</b>	130,1	CH	127,0	CH	127,0	C	127,1	-	C
<b>5a'</b>	136,6	C	134,0	C	134,0	CH	134,1	-	CH
<b>6'</b>	128,2	CH	124,5	CH	124,5	CH	124,5	-	CH
<b>7'</b>	126,8 ou 126,3	CH	125,8 ou 125,6	CH	125,8 ou 125,6	CH	125,8	-	CH
<b>8'</b>	124,1 ou 124,5	CH	125,6 ou 125,8	CH	125,6 ou 125,8	CH	125,6	-	CH
<b>9'</b>	122,6	CH	128,7	CH	128,7	CH	128,8	-	CH
<b>9a'</b>	133,7	C	132,3	C	132,3	C	132,3	-	C

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

Quadro 22: Comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos para os compostos 70a, 70b e 70c

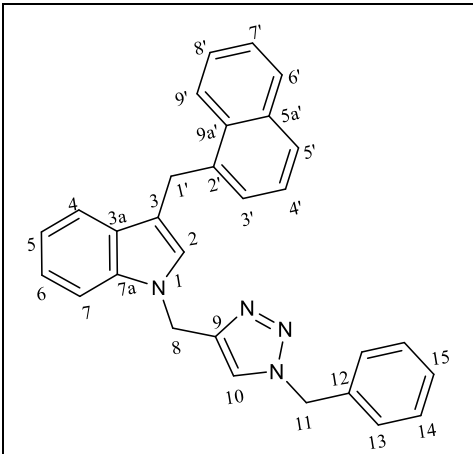
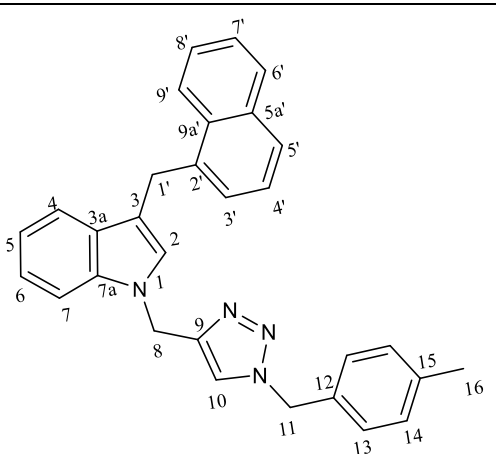
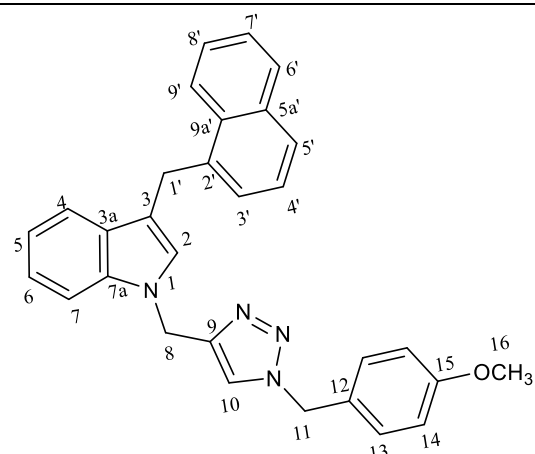
70a				70b				70c			
Hidrogênios				Hidrogênios				Hidrogênios			
Nº	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$	M	J(Hz)	$\delta$	M	J(Hz)		
2	6,64	s	-	6,65	s	-	6,65	s	-		
4	7,61	d	$J_{4,5}=7,84$	7,61	d	$J_{4,5}=7,76$	7,61	d	$J_{4,5}=7,84$		
5	7,10-7,14	m	-	7,11-7,13	m	-	7,09-7,13	m	-		
6	7,17-7,21	m	-	7,19	m	-	7,19	m	-		
7	7,29-7,38	m	-	7,30-7,40	m	-	7,30-7,40	m	-		
8	5,28	s	-	5,27	s	-	5,28-5,29	m	-		
10	6,97	s	-	6,97	s	-	6,96	s	-		
11	5,34	s	-	5,31	s	-	5,28-5,29	m	-		
13**	7,10-7,14	m	-	7,11-7,13	m	-	7,09-7,13	m	-		
14**	7,29-7,38	m	-	7,04	d	$J_{14,13}=8,00$	6,84	d	$J_{14,13}=8,64$		
15**				-	-	-	-	-			
16**	-	-	-	2,33	s	-	3,79	s	-		
1'	4,50	s	-	4,51	s	-	4,51	s	-		

**Continuação Quadro 22**

<b>3'</b>	7,29-7,38	m	-	7,30-7,40	m	-	7,30-7,40	m	-
<b>4'</b>									
<b>5'</b>	7,73	d	$J_{5',4'}=7,56$	7,74	d	$J_{5',4'}=7,60$	7,74	d	$J_{5',4'}=7,72$
<b>6'</b>	8,04	d	$J_{6',7'}=8,36$	8,04	d	$J_{6',7'}=8,40$	8,04	d	$J_{6',7'}=8,32$
<b>7'</b>	7,29-7,38	m	-	7,30-7,40	m	-	7,30-7,40	m	-
<b>8'</b>	7,41-7,44	m	-	7,43-7,47	m	-	7,43-7,45	m	-
<b>9'</b>	7,85	d	$J_{9',8'}=7,88$	7,86	d	$J_{9',8'}=7,92$	7,86	d	$J_{9',8'}=7,88$

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

**Quadro 23: Comparação dos dados de RMN de <sup>13</sup>C obtidos para os compostos 70a, 70b e 70c**

 <p style="text-align: center;"><b>70a</b></p>			 <p style="text-align: center;"><b>70b</b></p>			 <p style="text-align: center;"><b>70c</b></p>		
<b>Carbonos</b>			<b>Carbonos</b>			<b>Carbonos</b>		
<b>Nº</b>	<b>δ</b>	<b>Tipo</b>	<b>δ</b>	<b>Tipo</b>	<b>δ</b>	<b>Tipo</b>		
<b>2</b>	126,7	CH	126,7	CH	126,7	CH		
<b>3</b>	115,2	C	115,1	C	115,2	C		
<b>3a</b>	128,5	C	128,4	C	128,4	C		

<b>Continuação Quadro 23</b>						
<b>4</b>	119,5	CH	119,5	CH	119,5	CH
<b>5</b>	119,5	CH	119,5	CH	119,5	CH
<b>6</b>	122,2	CH	122,2	CH	122,2	CH
<b>7</b>	109,7	CH	109,7	CH	109,7	CH
<b>7a</b>	136,5	C	136,5	C	136,5	C
<b>8</b>	42,1	CH <sub>2</sub>	42,1	CH <sub>2</sub>	42,1	CH <sub>2</sub>
<b>9</b>	145,4	C	145,4	C	145,3	C
<b>10</b>	121,8	CH	121,7	CH	121,6	CH
<b>11</b>	54,4	CH <sub>2</sub>	54,2	CH <sub>2</sub>	54,0	CH <sub>2</sub>
<b>12**</b>	134,1	C	131,5	C	126,4	C
<b>13**</b>	129,3	CH	128,2	CH	129,8	CH
<b>14**</b>	128,4	CH	129,9	CH	114,6	CH
<b>15</b>	129,0 ou 128,9	CH	138,9	C	160,1	CO
<b>16</b>	-	-	21,4	CH <sub>3</sub>	55,5	CH <sub>3</sub>
<b>1'</b>	29,1	CH <sub>2</sub>	29,1	CH <sub>2</sub>	29,1	CH <sub>2</sub>
<b>2'</b>	136,8	C	136,8	C	136,8	C
<b>3'</b>	126,8	CH	126,8	CH	126,8	CH
<b>4'</b>	125,9	CH	125,9	CH	125,9	CH
<b>5'</b>	127,1	CH	127,1	CH	127,1	CH
<b>5a'</b>	134,5	C	134,1	C	134,1	C
<b>6'</b>	124,5	CH	124,5	CH	124,5	CH
<b>7'</b>	125,8	CH	125,8	CH	125,8	CH
<b>8'</b>	125,7	CH	125,6	CH	125,7	CH
<b>9'</b>	128,9 ou 129,0	CH	128,8	CH	128,9	CH
<b>9a'</b>	132,3	C	132,3	C	132,3	C

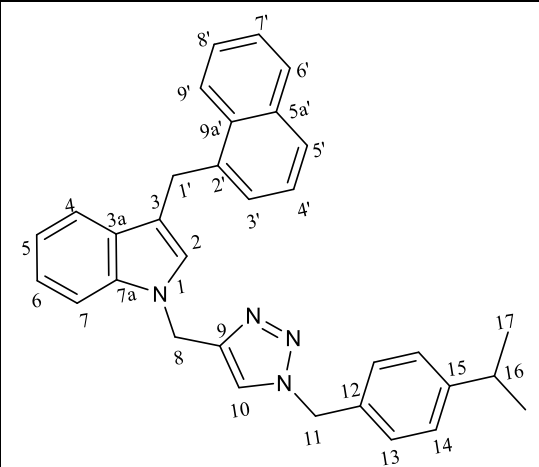
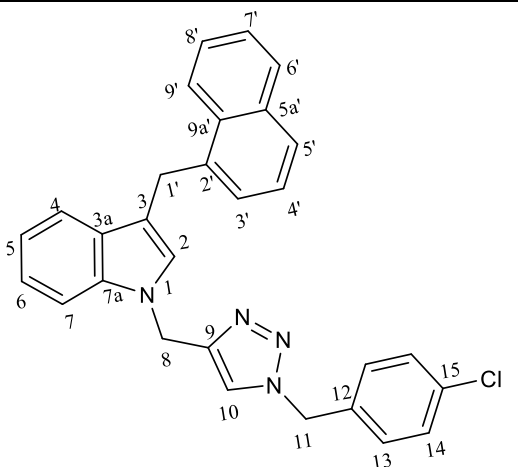
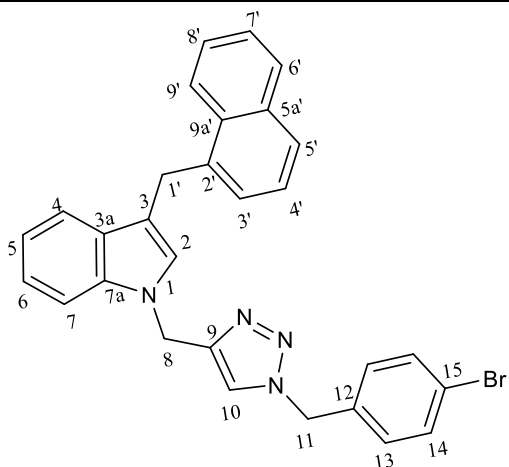
\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>



Continuação Quadro 24									
3'	7,30-7,40	m	-	7,34-7,39	m	-	7,33-7,39	m	-
4'	7,30-7,40	m	-	7,34-7,39	m	-	7,33-7,39	m	-
5'	7,73	d	$J_{5',4'}=7,56$	7,74	d	$J_{5',4'}=7,56$	7,74	d	$J_{5',4'}=7,52$
6'	8,04	d	$J_{6',7'}=8,36$	8,03	d	$J_{6',7'}=8,40$	8,03	d	$J_{6',7'}=8,32$
7'	7,30-7,40	m	-	7,34-7,39	m	-	7,33-7,39	m	-
8'	7,42-7,46	m	-	7,42-7,46	m	-	7,42-7,46	m	-
9'	7,85	d	$J_{9',8'}=7,84$	7,86	d	$J_{9',8'}=8,04$	7,85	d	$J_{9',8'}=8,00$

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

Quadro 25: Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos 70d, 70f e 70g

 <p style="text-align: center;"><b>70d</b></p>			 <p style="text-align: center;"><b>70f</b></p>			 <p style="text-align: center;"><b>70g</b></p>		
<b>Carbonos</b>			<b>Carbonos</b>			<b>Carbonos</b>		
Nº	$\delta$	Tipo	$\delta$	Tipo	$\delta$	Tipo	$\delta$	Tipo
2	126,7	CH	126,6	CH	126,8	CH	126,8	CH
3	115,2	C	115,3	C	115,3	C	115,3	C
3a	128,4	C	128,4	C	128,4	C	128,4	C

<b>Continuação Quadro 25</b>						
<b>4</b>	119,5	CH	119,5	CH	119,5	CH
<b>5</b>	119,5	CH	119,5	CH	119,5	CH
<b>6</b>	122,2	CH	122,2	CH	122,2	CH
<b>7</b>	109,8	CH	109,7	CH	109,7	CH
<b>7a</b>	136,5	C	136,5	C	136,5	C
<b>8</b>	42,2	CH <sub>2</sub>	42,1	CH <sub>2</sub>	42,1	CH <sub>2</sub>
<b>9</b>	145,4	C	145,7	C	145,7	C
<b>10</b>	121,8	CH	121,6	CH	121,6	CH
<b>11</b>	54,2	CH <sub>2</sub>	53,5	CH <sub>2</sub>	53,6	CH <sub>2</sub>
<b>12**</b>	131,9	C	133,0	C	135,5	C
<b>13**</b>	128,2	CH	129,5	CH	129,7	CH
<b>14**</b>	127,4	CH	129,4	CH	132,4	CH
<b>15**</b>	149,8	C	135,0	CCl	123,1	CBr
<b>16</b>	34,1	CH	-	-	-	-
<b>17</b>	24,1	CH <sub>3</sub>	-	-	-	-
<b>1'</b>	29,1	CH <sub>2</sub>	29,1	CH <sub>2</sub>	29,1	CH <sub>2</sub>
<b>2'</b>	136,8	C	136,8	C	136,8	C
<b>3'</b>	126,9	CH	126,8	CH	126,8	CH
<b>4'</b>	125,9	CH	125,8	CH	125,8	CH
<b>5'</b>	127,1	CH	127,1	CH	127,1	CH
<b>5a'</b>	134,1	C	134,1	C	134,1	C
<b>6'</b>	124,5	CH	124,5	CH	124,5	CH
<b>7'</b>	125,8	CH	125,8	CH	125,8	CH
<b>8'</b>	125,7	CH	125,6	CH	125,6	CH
<b>9'</b>	128,9	CH	128,8	CH	128,8	CH
<b>9a'</b>	132,3	C	132,2	C	132,2	C

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

Quadro 26: Comparação dos dados de RMN de <sup>1</sup>H obtidos para os compostos 70h, 70i e 70j

70h				70i				70j			
Hidrogênios				Hidrogênios				Hidrogênios			
Nº	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)		
2	6,65	s	-	6,63	s	-	6,66	s	-		
4	7,63	d	$J_{4,5}=7,84$	7,62	d	$J_{4,5}=7,80$	7,63	d	$J_{4,5}=7,84$		
5	7,10-7,22	m	-	7,11	t	$J_{5,4}=7,72$ $J_{5,6}=7,16$	7,11	t	$J_{5,4}=7,12$ $J_{5,6}=7,08$		
6				7,17-7,21	m	-	7,20	t	$J_{6,5}=7,16$ $J_{6,7}=7,20$		
7	7,31	d	$J_{7,6}=8,16$	7,29-7,38	m	-	7,31-7,46	m	-		
8	5,30	s	-	5,27	s	-	5,28	s	-		
10	6,97	s	-	6,95	s	-	6,94	s	-		
11	5,35	s	-	5,36	s	-	4,13	t	$J_{11,12}=7,32$		
12	-	-	-	-	-	-	1,68-1,75	m	-		
13**	7,10-7,22	m	-	7,17-7,21	m	-	1,21-1,28	m	-		
14**				7,56	d	$J_{14,13}=8,08$	0,88	t	$J_{14,13}=7,32$		

Continuação Quadro 26									
1'	4,51	s	-	4,50	s	-	4,52	s	-
3'	7,34-7,39	m	-	7,29-7,38	m	-	7,31-7,46	m	-
4'									
5'	7,74	d	$J_{5',4'}=7,44$	7,73	d	$J_{5',4'}=7,12$	7,72-7,74	m	-
6'	8,04	d	$J_{6',7'}=8,36$	8,03	d	$J_{6',7'}=8,40$	8,04	d	$J_{6',7'}=8,04$
7'	7,34-7,39	m	-	7,29-7,38	m	-	7,31-7,46	m	-
8'	7,42-7,46	m	-	7,42	t	$J_{8',7'}=6,96$ $J_{8',9'}=7,92$			
9'	7,86	d	$J_{9',8'}=7,76$	7,84	d	$J_{9',8'}=8,08$	7,85	d	$J_{9',8'}=7,64$

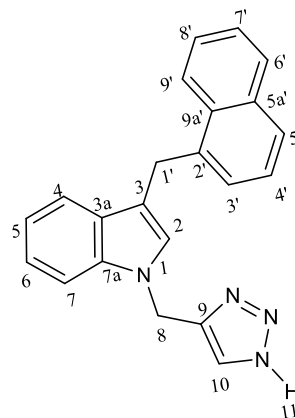
\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

Quadro 27: Comparação dos dados de RMN de <sup>13</sup>C obtidos para os compostos 70h, 70i e 70j

70h				70i			70j		
Carbonos				Carbonos			Carbonos		
Nº	δ	J(Hz)	Tipo	δ	J(Hz)	Tipo	δ	Tipo	
2	126,7	-	CH	126,6	-	CH	126,7	CH	

Continuação Quadro 27								
<b>3</b>	115,3	-	C	115,3	-	C	115,1	C
<b>3a</b>	128,4	-	C	128,4	-	C	128,4	C
<b>4</b>	119,6 ou 119,5	-	CH	119,6 ou 119,5	-	CH	119,6 ou 119,5	CH
<b>5</b>	119,5 ou 119,6	-	CH	119,5 ou 119,6	-	CH	119,5 ou 119,6	CH
<b>6</b>	122,2	-	CH	122,2	-	CH	122,2	CH
<b>7</b>	109,7	-	CH	109,7	-	CH	109,7	CH
<b>7a</b>	136,5	-	C	136,5	-	C	136,5	C
<b>8</b>	42,2	-	CH <sub>2</sub>	42,1	-	CH <sub>2</sub>	42,1	CH <sub>2</sub>
<b>9</b>	145,8	-	C	145,9	-	C	144,9	C
<b>10</b>	121,7 ou 121,6	-	CH	121,8	-	CH	121,5	CH
<b>11</b>	53,4	-	CH <sub>2</sub>	53,6	-	CH <sub>2</sub>	50,3	CH <sub>2</sub>
<b>12**</b>	133,2	-	C	138,5	-	C	32,2	CH <sub>2</sub>
<b>13**</b>	129,5	-	CH	128,2	-	CH	19,8	CH <sub>2</sub>
<b>14**</b>	121,7 ou 121,6	-	CH	126,2	<sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =4,0	CH	13,5	CH <sub>3</sub>
<b>15**</b>	149,5	-	C	131,2	<sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =32,0	C	-	-
<b>16**</b>	120,5	<sup>1</sup> J <sub>C,F</sub> =260,0	CF <sub>3</sub>	123,9	<sup>1</sup> J <sub>C,F</sub> =271,0	CF <sub>3</sub>	-	-
<b>1'</b>	29,1	-	CH <sub>2</sub>	29,1	-	CH <sub>2</sub>	29,1	CH <sub>2</sub>
<b>2'</b>	136,8	-	C	136,8	-	C	136,8	C
<b>3'</b>	126,8	-	CH	126,8	-	CH	126,8	CH
<b>4'</b>	125,8	-	CH	125,8	-	CH	125,8	CH
<b>5'</b>	127,1	-	CH	127,1	-	CH	127,1	CH
<b>5a'</b>	134,1	-	C	134,1	-	C	134,1	C
<b>6'</b>	124,5	-	CH	124,5	-	CH	124,5	CH
<b>7'</b>	125,8	-	CH	125,8	-	CH	125,8	CH
<b>8'</b>	125,6	-	CH	125,6	-	CH	125,6	CH
<b>9'</b>	128,8	-	CH	128,9	-	CH	128,8	CH
<b>9a'</b>	132,2	-	C	132,2	-	C	132,2	C

\*\*Atribuído segundo Silverstein, 1962.<sup>111</sup>

Quadro 28: Dados de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos para o composto 70k

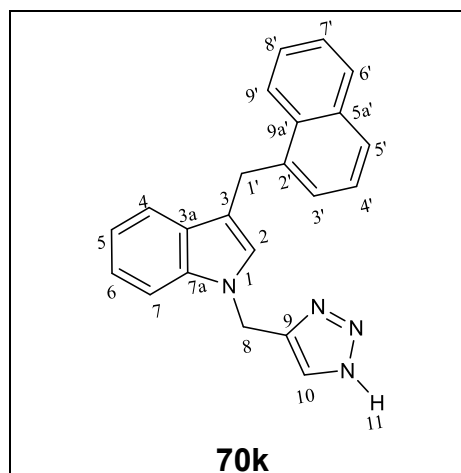
70k

## Hidrogênios

Nº	$\delta$	M	J(Hz)
2	6,64	s	-
4	7,60	d	$J_{4,5}=7,84$
5	7,11	t	$J_{5,4}=7,08$ ; $J_{5,6}=7,08$
6	7,18	t	$J_{6,5}=7,08$ ; $J_{6,7}=7,28$
7	7,29	d	$J_{7,6}=8,20$
8	5,25	s	-
10	7,32-7,46	m	-
11	-	-	-
12	-	-	-
1'	4,50	s	-
3'	7,32-7,46	m	-
4'			

Continuação Quadro 28			
<b>5'</b>	7,73	d	$J_{5',4'}=7,64$
<b>6'</b>	8,05	d	$J_{6',7'}=7,72$
<b>7'</b>	7,32-7,46	m	-
<b>8'</b>			
<b>9'</b>	7,83-7,85	m	-

Quadro 29: Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para o composto 70k



**Carbonos**

Nº	$\delta$	Tipo
<b>2</b>	126,6	CH
<b>3</b>	115,4	C
<b>3a</b>	128,5	C
<b>4</b>	119,6	CH
<b>5</b>	119,6	CH
<b>6</b>	122,3	CH
<b>7</b>	109,6	CH

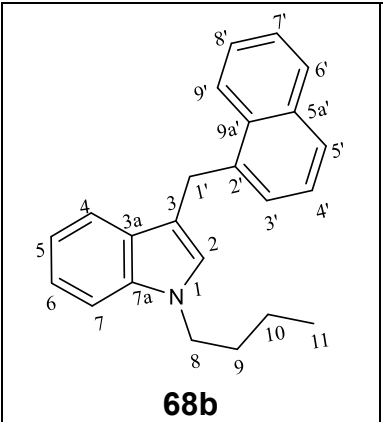
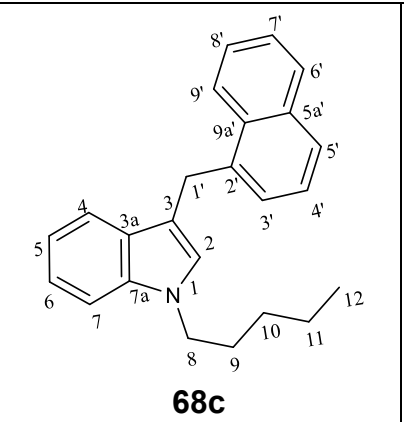
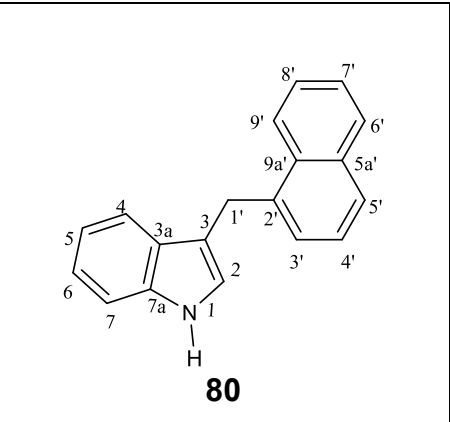
<b>7a</b>	136,6	C
<b>8</b>	41,5	CH <sub>2</sub>
<b>9</b>	144,4	C
<b>10</b>	130,2	CH
<b>1'</b>	29,1	CH <sub>2</sub>
<b>2'</b>	136,8	C
<b>3'</b>	126,8	CH
<b>4'</b>	126,0	CH
<b>5'</b>	127,1	CH
<b>5a'</b>	134,0	C
<b>6'</b>	124,5	CH
<b>7'</b>	125,8	CH
<b>8'</b>	125,7	CH
<b>9'</b>	128,8	CH
<b>9a'</b>	132,3	C

Quadro 30: Comparação dos dados de RMN de <sup>1</sup>H obtidos para os compostos 68b, 68c e 80

68b				68c				80			
Hidrogênios				Hidrogênios				Hidrogênios			
Nº	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)		
2	6,58	s	-	6,60	s	-	6,51	s	-		
4	7,61	d	$J_{4,5}=7,88$	7,62	d	$J_{4,5}=7,88$	7,62	d	$J_{4,5}=7,84$		
5	7,09-7,11	m	-	7,07-7,11	m	-	7,10-7,13	m	-		
6	7,19-7,22	m	-	7,19-7,21	m	-	7,17-7,21	m	-		
7	7,31	d	$J_{7,6}=8,24$	7,31	d	$J_{7,6}=8,20$	7,31	d	8,12		
8	3,96	t	$J_{8,9}=7,12$	3,98	t	$J_{8,9}=7,14$	-	-	-		
9	1,66-1,73	m	-	1,69-1,76	m	-	-	-	-		
10	1,27-1,37	m	-	1,18-1,30	m	-	-	-	-		
11	0,92	t	$J_{11,10}=7,36$				-	-	-		
12	-	-	-	0,82	t	$J_{12,11}=7,1$ 2	-	-	-		
1'	4,53	s	-	4,54	s	-	4,53	s	-		
3'	7,34-7,50	m	-	7,35-7,48	m	-	7,34-7,47	m	-		
4'											
5'	7,74	d	$J_{5',4'}=8,02$	7,75	d	$J_{5',4'}=7,44$	7,73	d	$J_{5',4'}=7,40$		

Continuação Quadro 30									
6'	8,09-8,11	m	-	8,09-8,11	m	-	8,08	d	$J_{6',7'}=7,88$
7'	7,34-7,50	m	-	7,35-7,48	m	-	7,34-7,47	m	-
8'									
9'	7,84-7,86	m	-	7,85-8,87	m	-	7,84-7,86	m	

Quadro 31: Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos 68b, 68c e 80

 68b			 68c			 80		
Carbonos			Carbonos			Carbonos		
Nº	$\delta$	Tipo	$\delta$	Tipo	$\delta$	Tipo	$\delta$	Tipo
2	126,7	CH	126,8	CH	122,9	CH		
3	113,7	C	113,7	C	115,4	C		
3a	128,1	C	128,1	C	127,5	C		
4	118,9	CH	118,9	CH	119,1	CH		
5	119,4	CH	119,4	CH	119,5	CH		
6	121,6	CH	121,6	CH	122,1	CH		
7	109,6	CH	109,6	CH	111,2	CH		
7a	136,6	C	136,6	C	136,4	C		
8	46,1	CH <sub>2</sub>	46,4	CH <sub>2</sub>	-	-		

<b>Continuação Quadro 31</b>						
<b>9</b>	32,5	CH <sub>2</sub>	30,1 ou 29,3	CH <sub>2</sub>	-	-
<b>10</b>	20,3	CH <sub>2</sub>	29,3 ou 30,1	CH <sub>2</sub>	-	-
<b>11</b>	13,8	CH <sub>3</sub>	22,5	CH <sub>2</sub>	-	-
<b>12</b>	-	-	14,1	CH <sub>3</sub>	-	-
<b>1'</b>	29,1	CH <sub>2</sub>	29,1	CH <sub>2</sub>	29,0	CH <sub>2</sub>
<b>2'</b>	137,2	C	137,2	C	136,9	C
<b>3'</b>	126,8	CH	126,8	CH	126,7	CH
<b>4'</b>	125,9	CH	125,9	CH	125,9	CH
<b>5'</b>	126,9	CH	126,9	CH	127,0	CH
<b>5a'</b>	134,0	C	134,0	C	134,0	C
<b>6'</b>	124,6	CH	124,6	CH	124,5	CH
<b>7'</b>	125,8 ou 125,6	CH	125,8 ou 125,6	CH	125,8 ou 125,6	CH
<b>8'</b>	125,6 ou 125,8	CH	125,6 ou 125,8	CH	125,6 ou 125,8	CH
<b>9'</b>	128,7	CH	128,7	CH	128,7	CH
<b>9a'</b>	132,4	C	132,4	C	132,3	C

## APÊNDICES 3 – ESPECTROS DE RMN

Figura 82: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 26 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

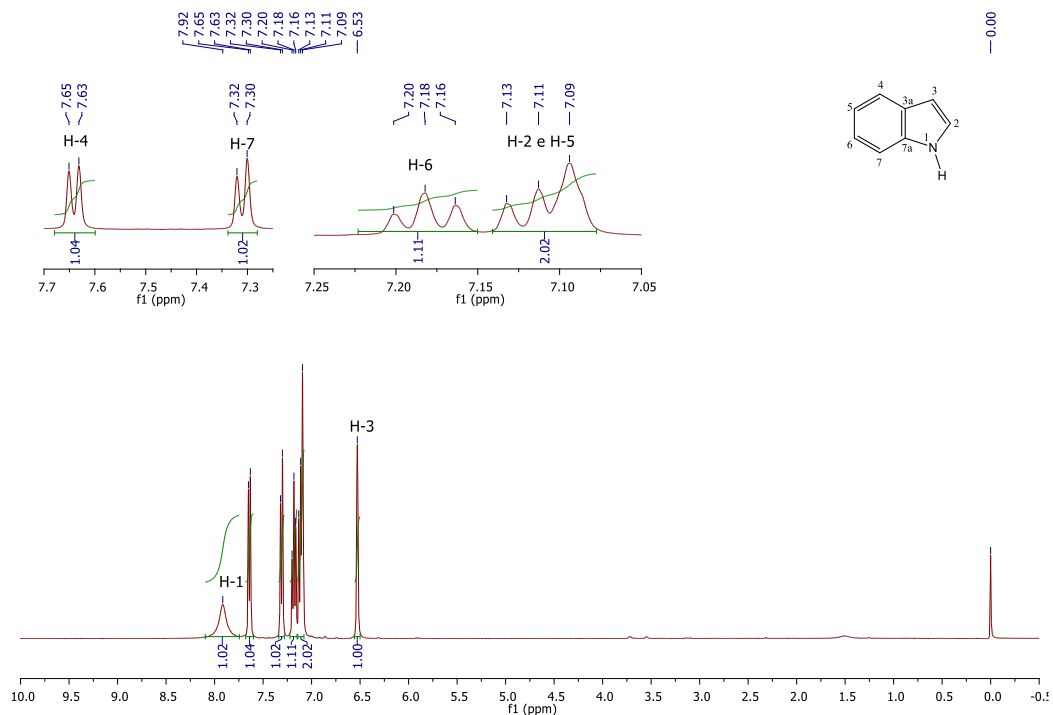


Figura 83: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 26 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

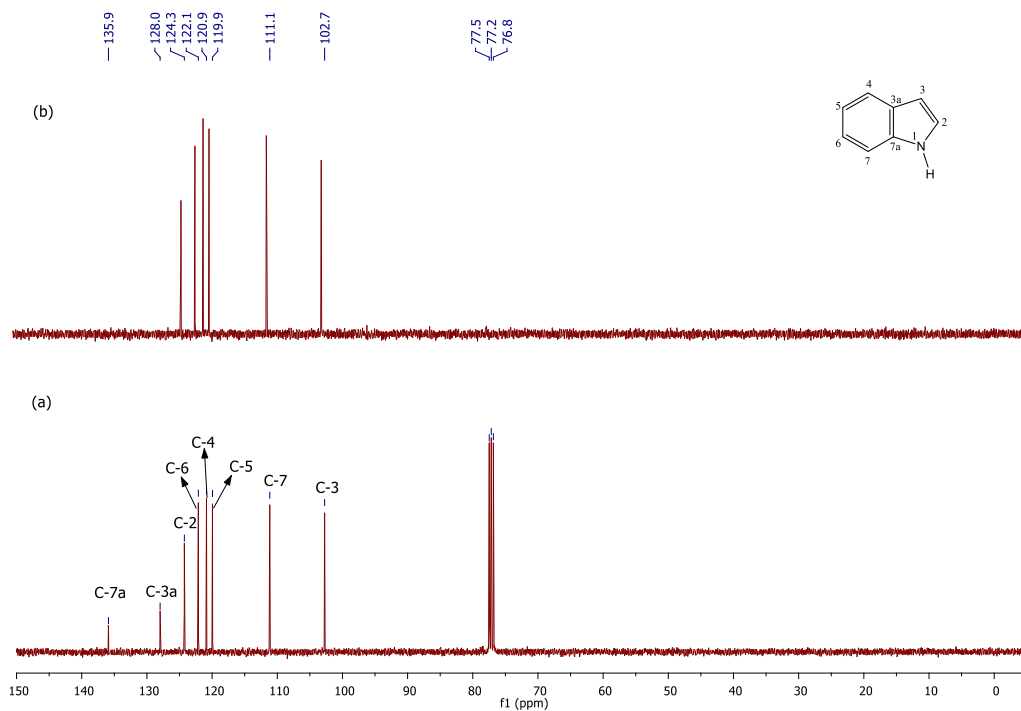




Figura 86: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 49 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

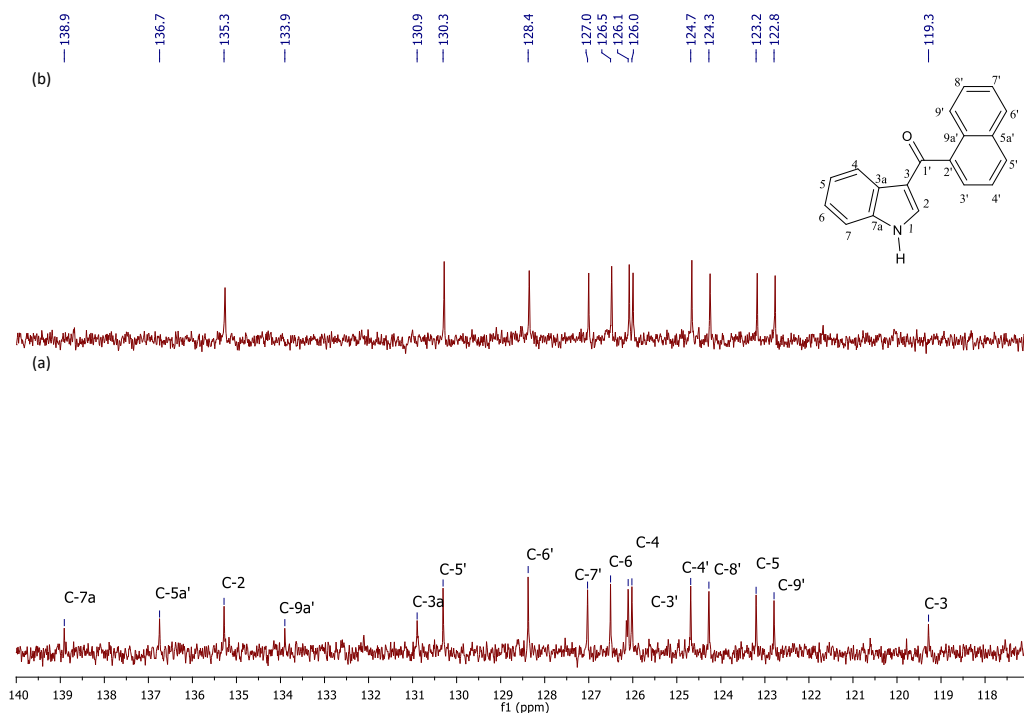


Figura 87: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 67a (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

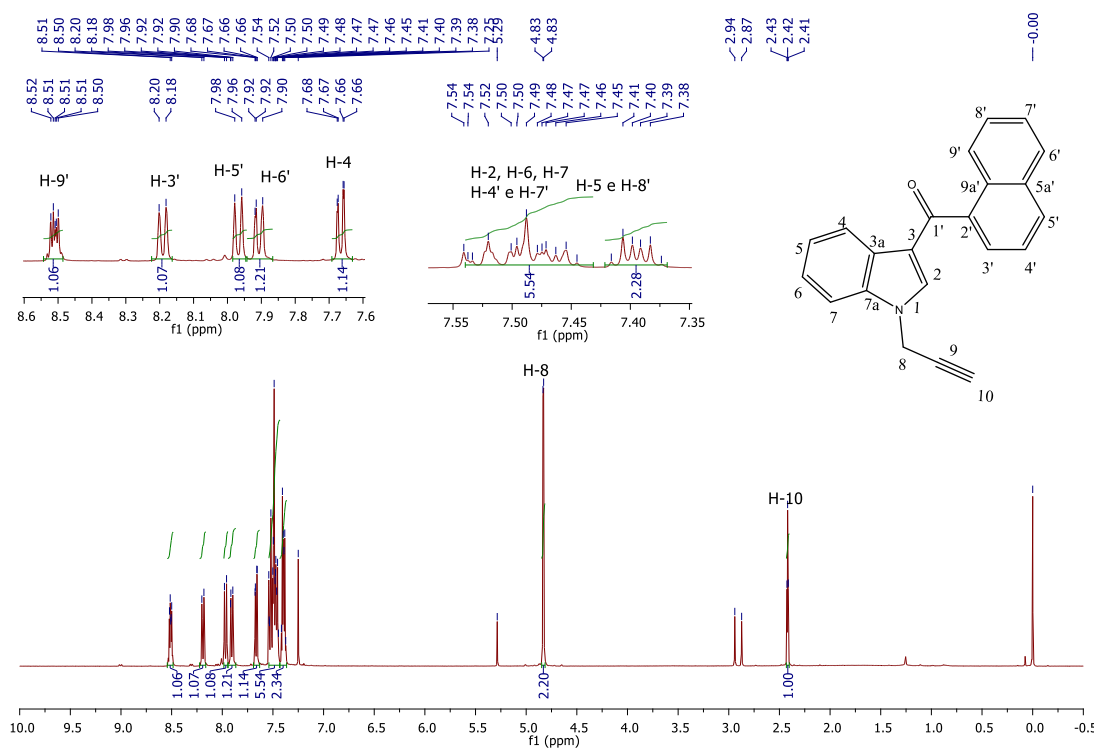


Figura 88: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 67a (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

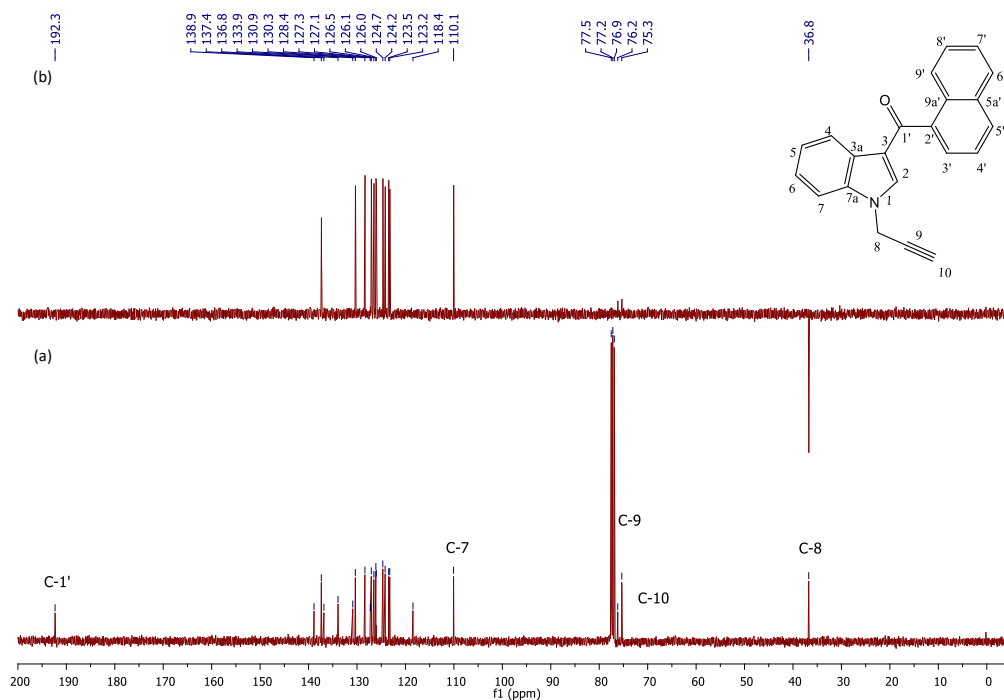


Figura 89: (a) Ampliação espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 67a (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

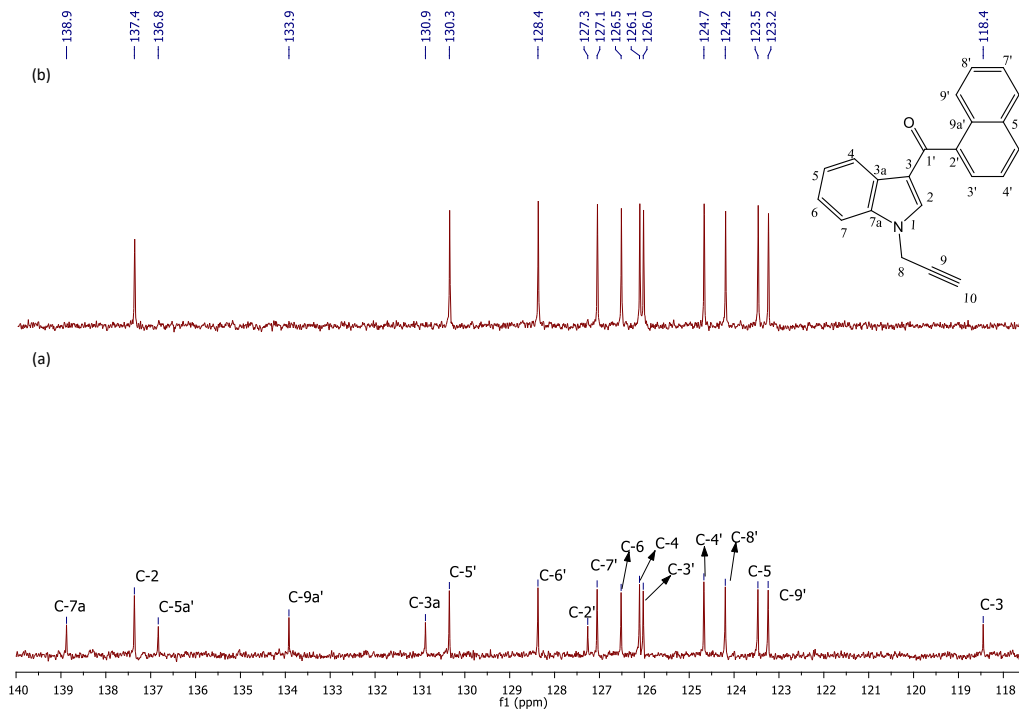


Figura 90: Mapa de contornos COSY do composto 67a (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

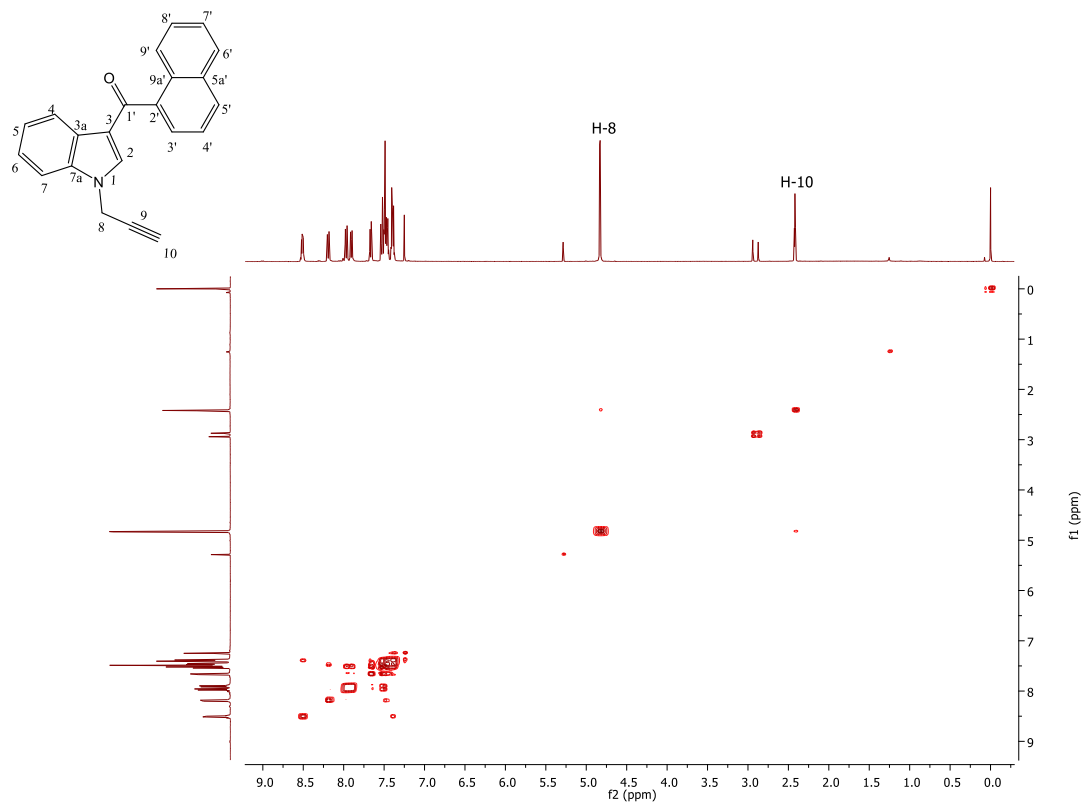


Figura 91: Ampliação do mapa de contornos COSY do composto 67a (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

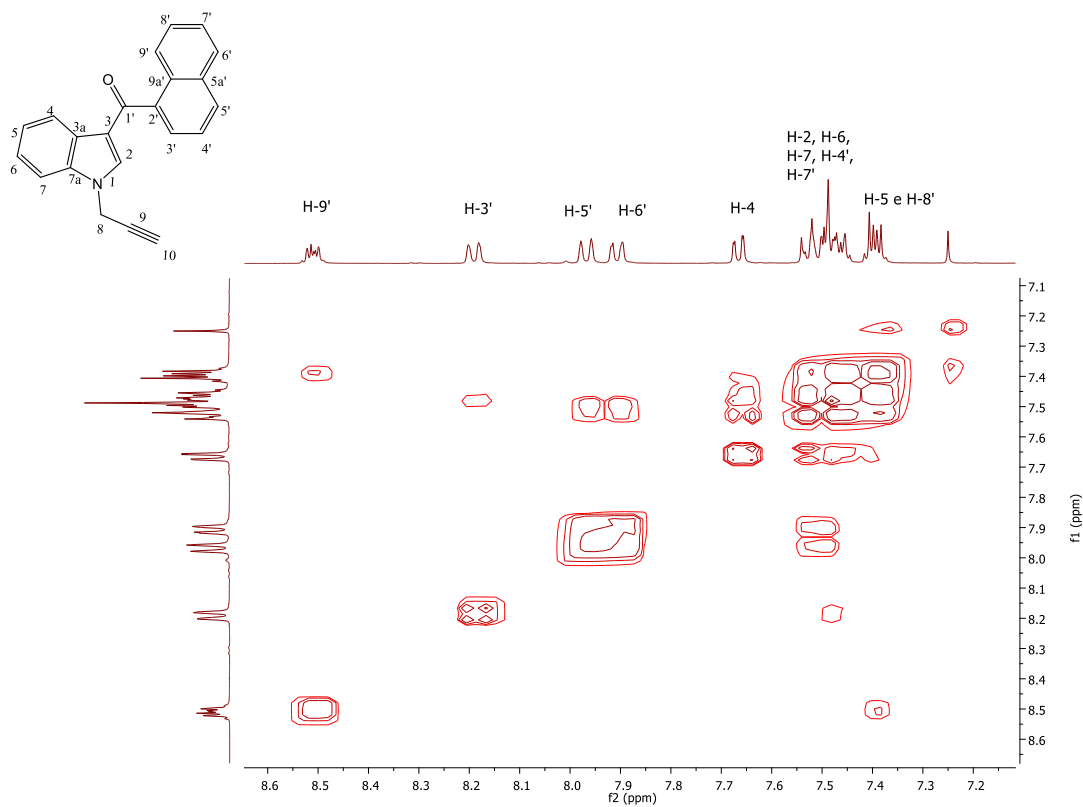


Figura 92: Mapa de contornos HSQC do composto 67a (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

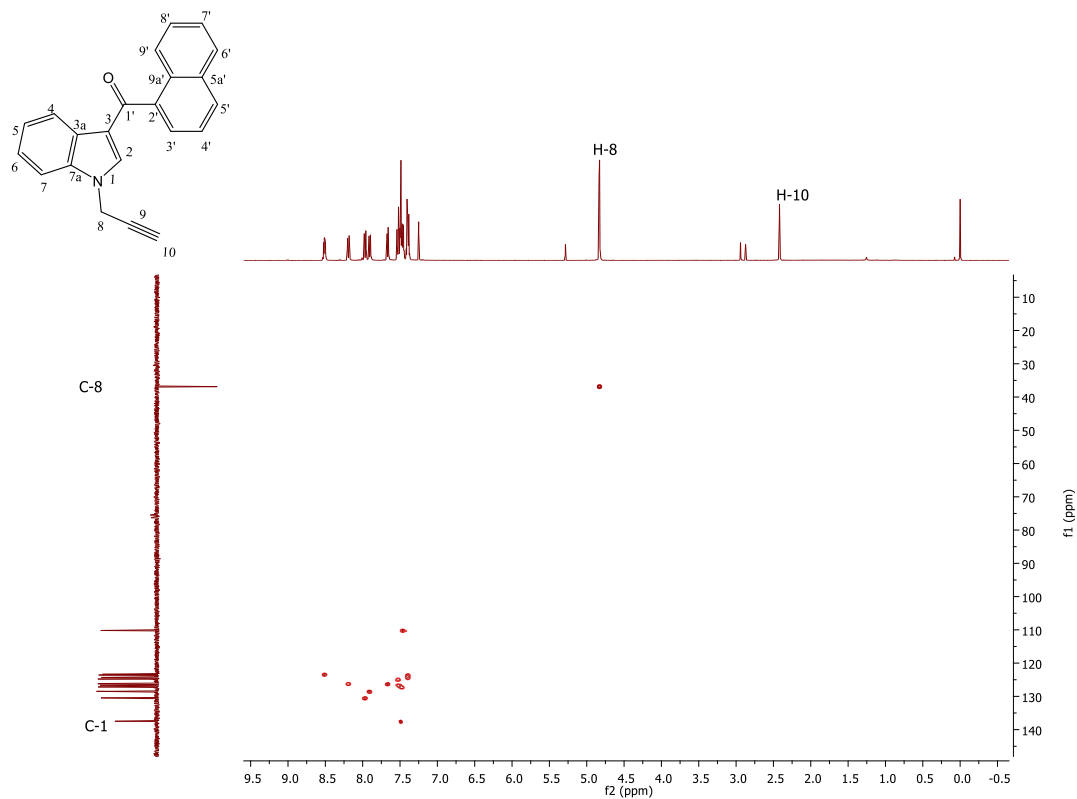


Figura 93: Ampliação do mapa de contornos HSQC do composto 67a (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

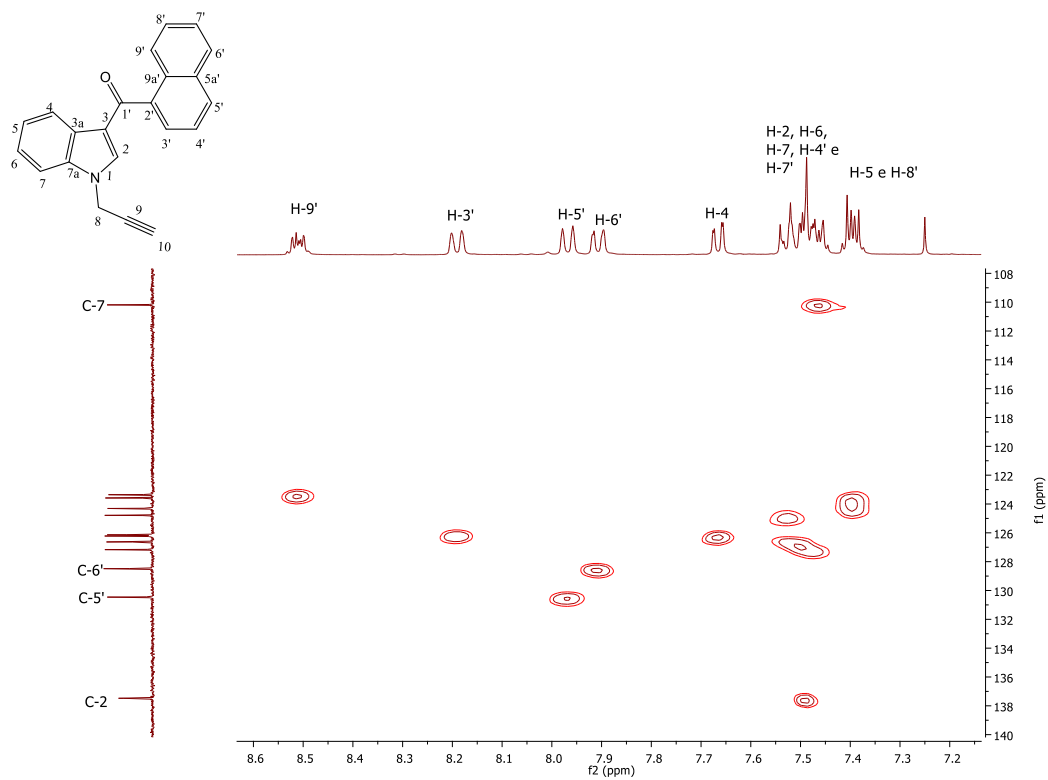


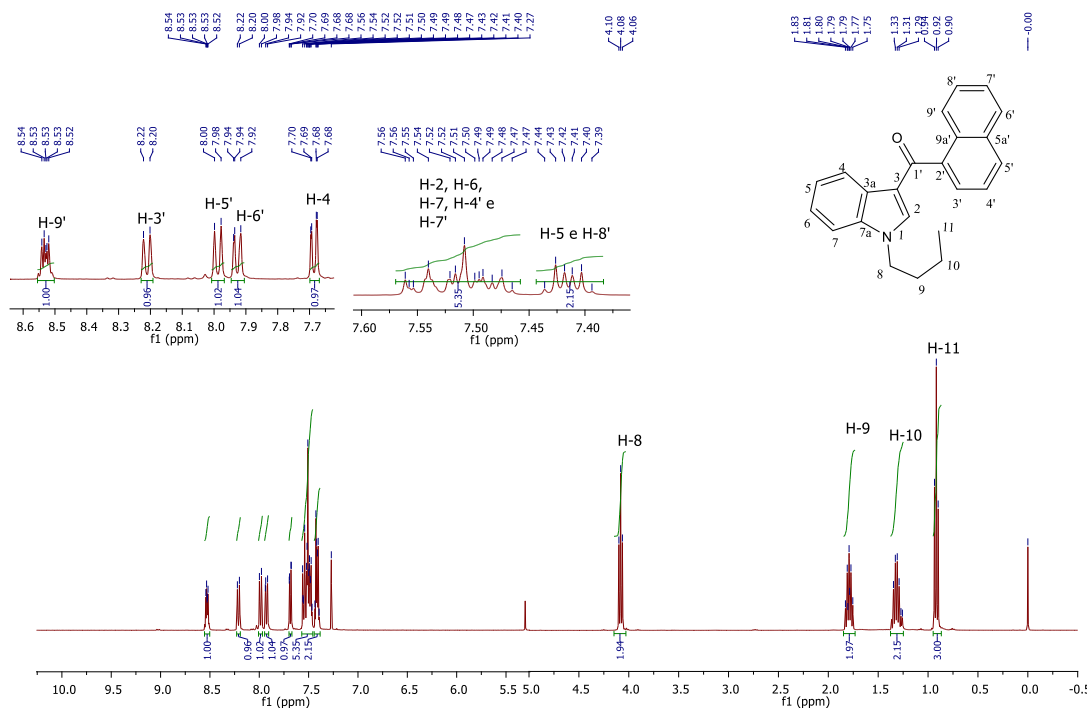
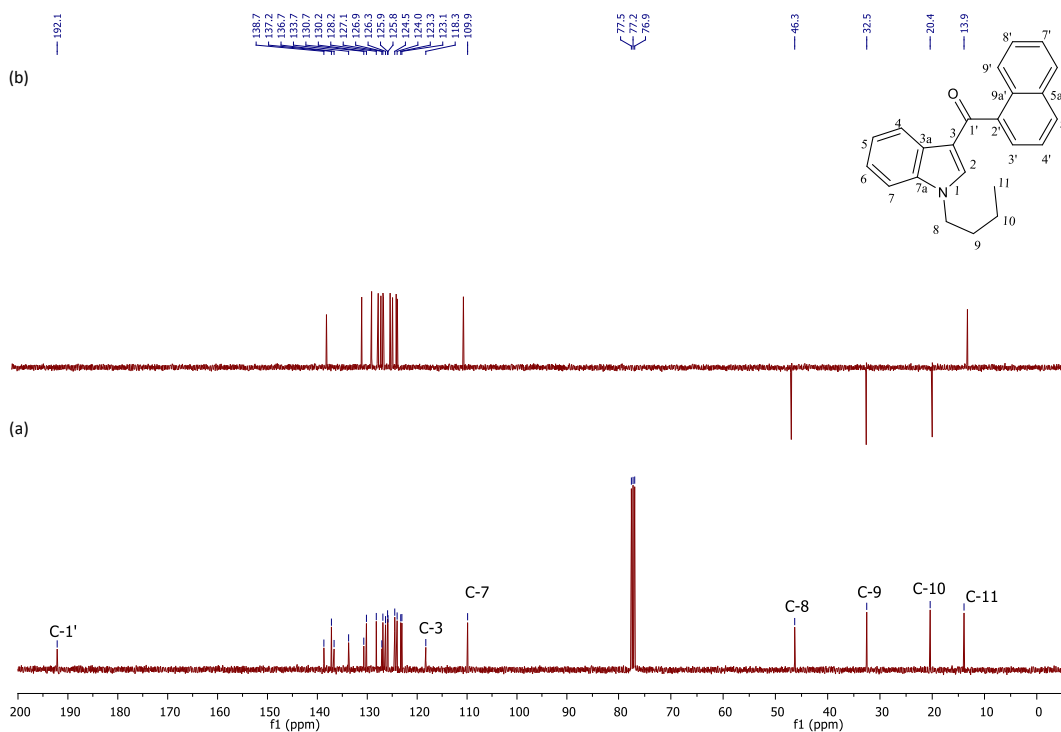
Figura 94: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 67b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Figura 95: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 67b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Figura 96: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 67b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

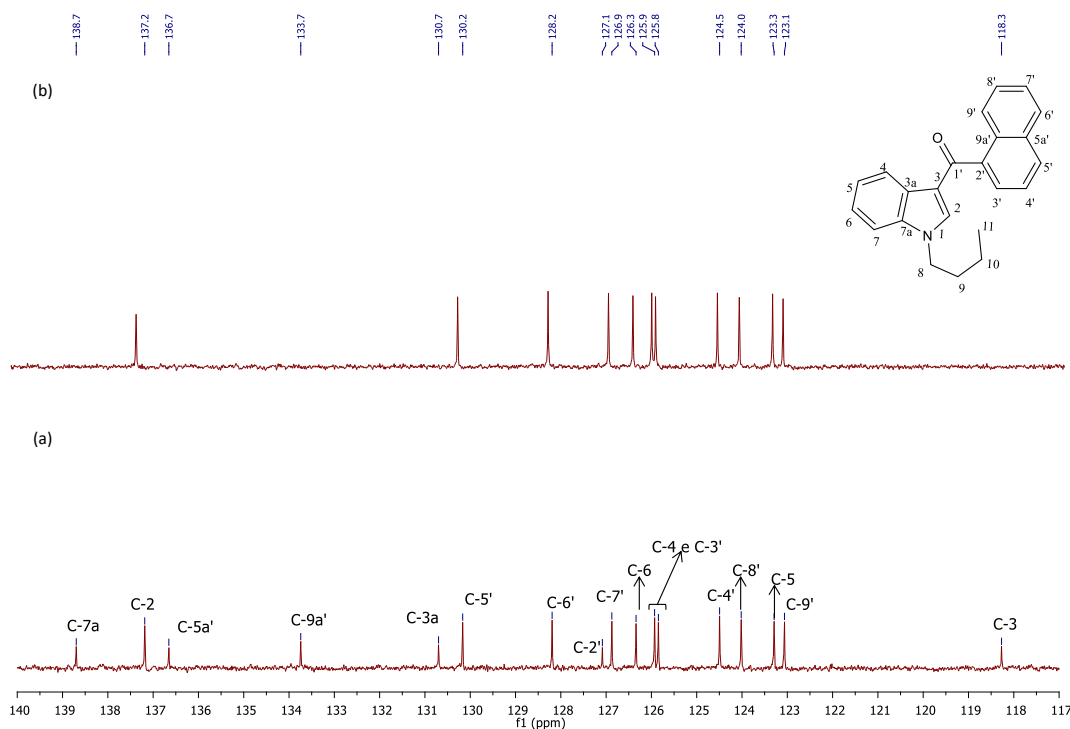


Figura 97: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 67c (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

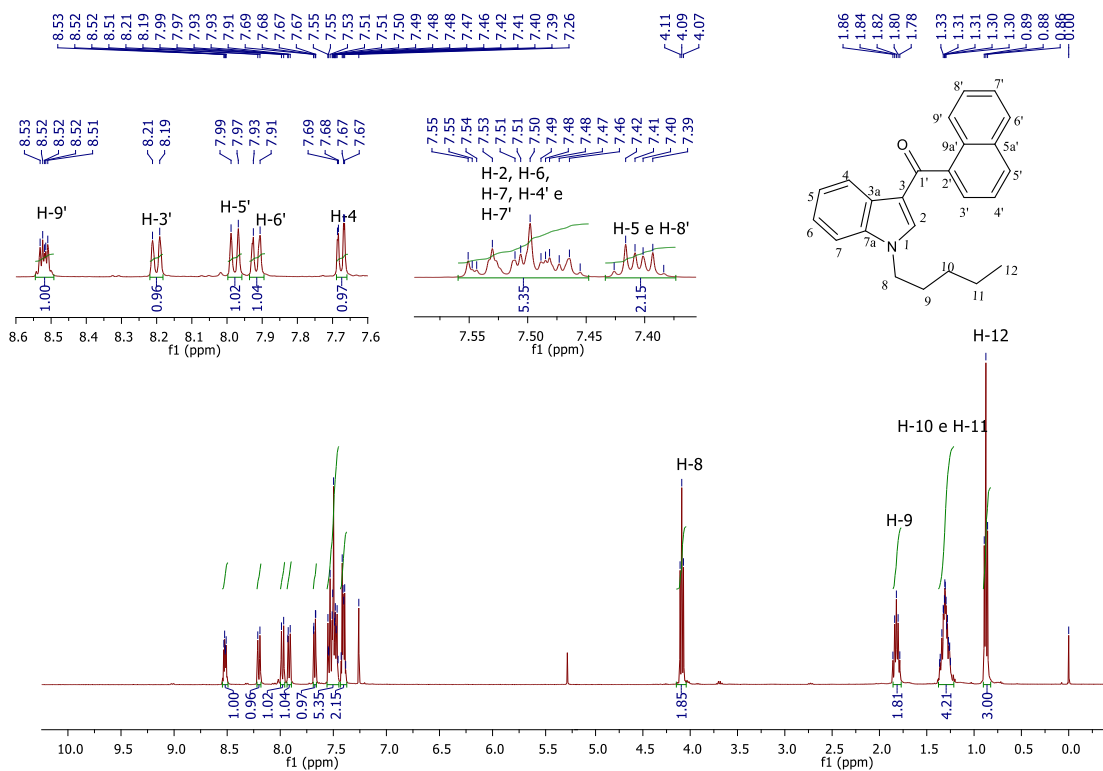


Figura 98: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 67c (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

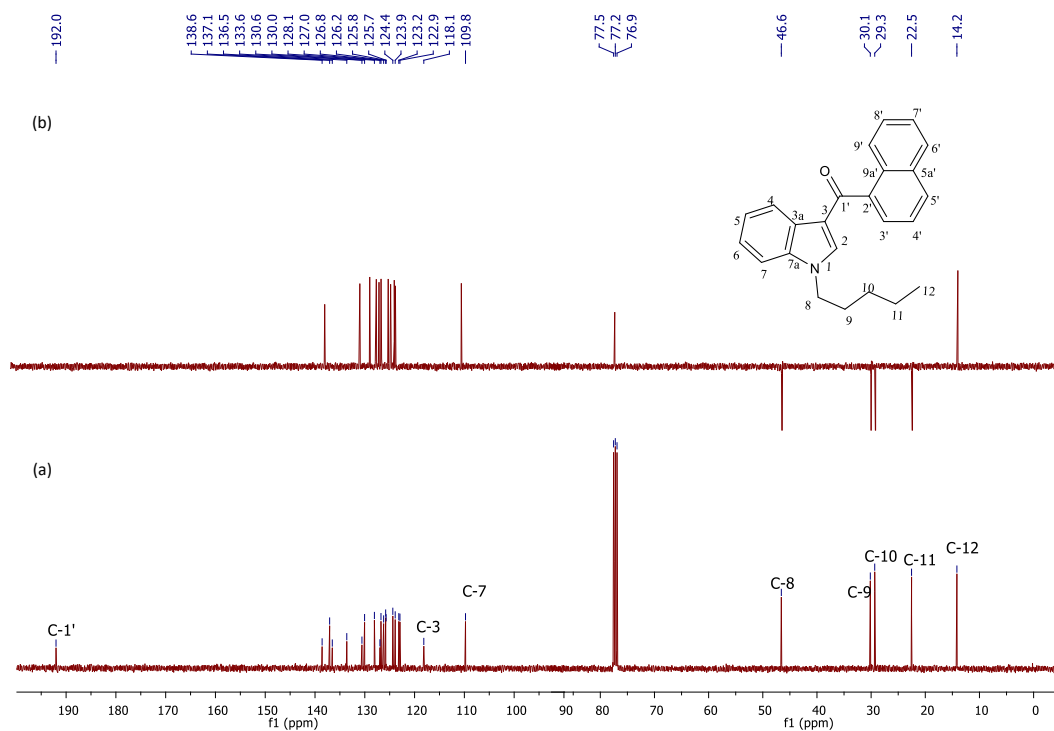


Figura 99: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 67c (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

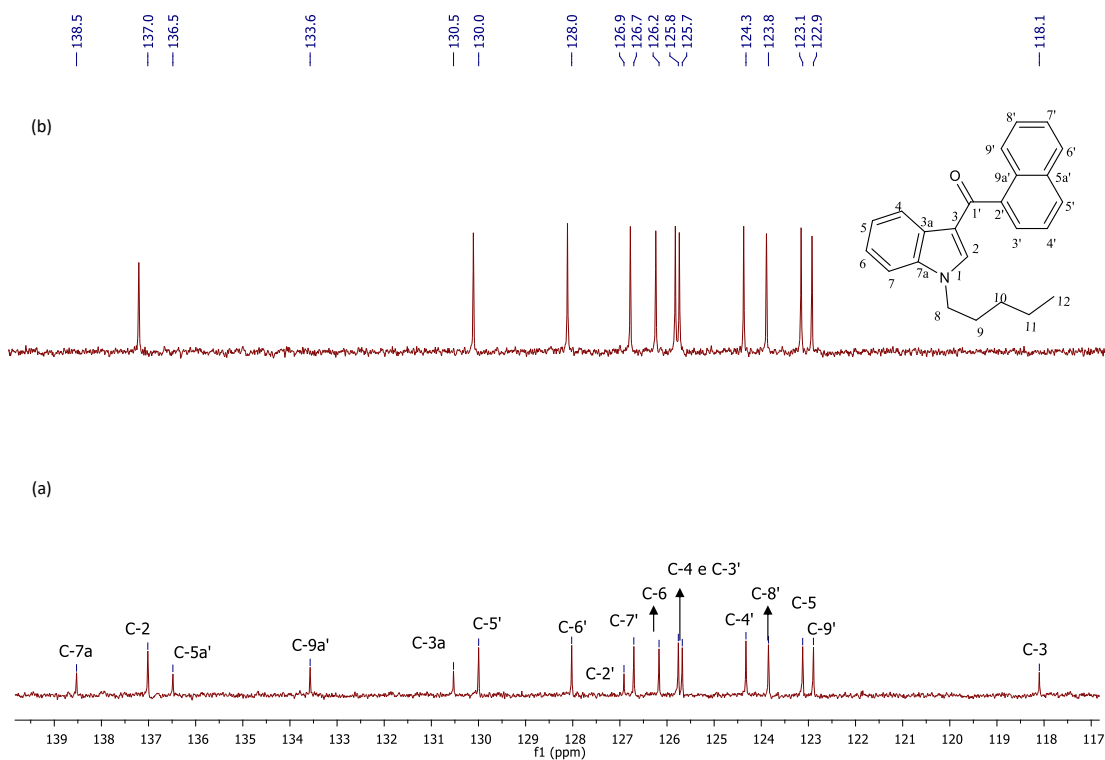


Figura 100: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 68a (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

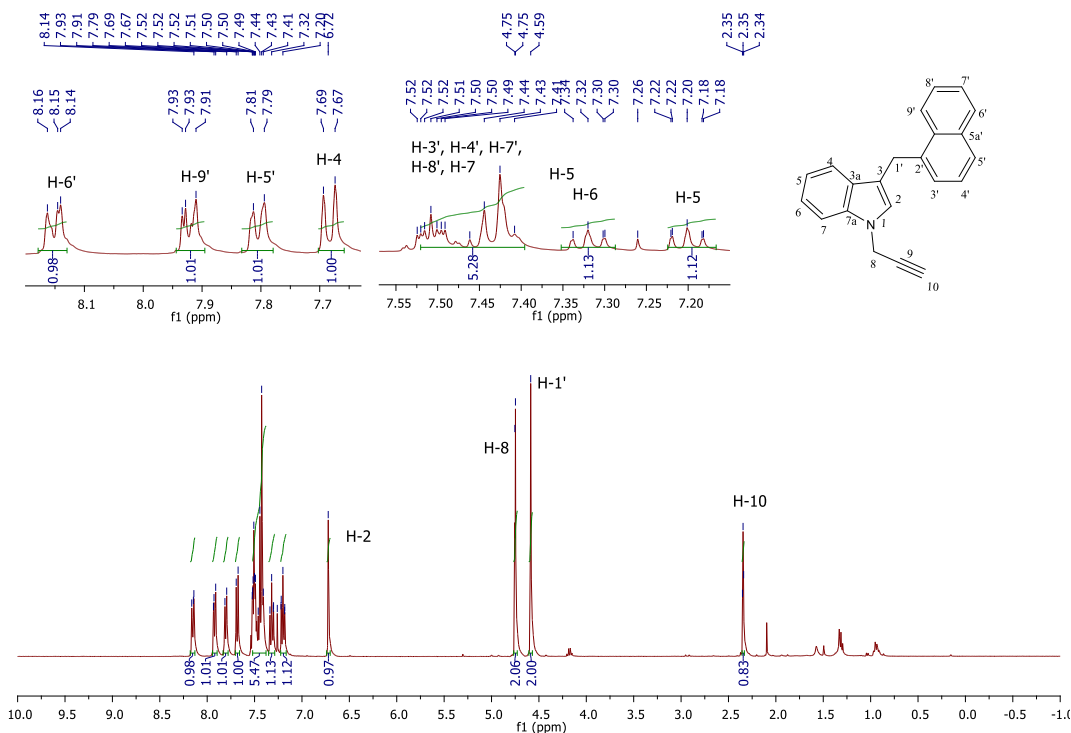


Figura 101: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 68a (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

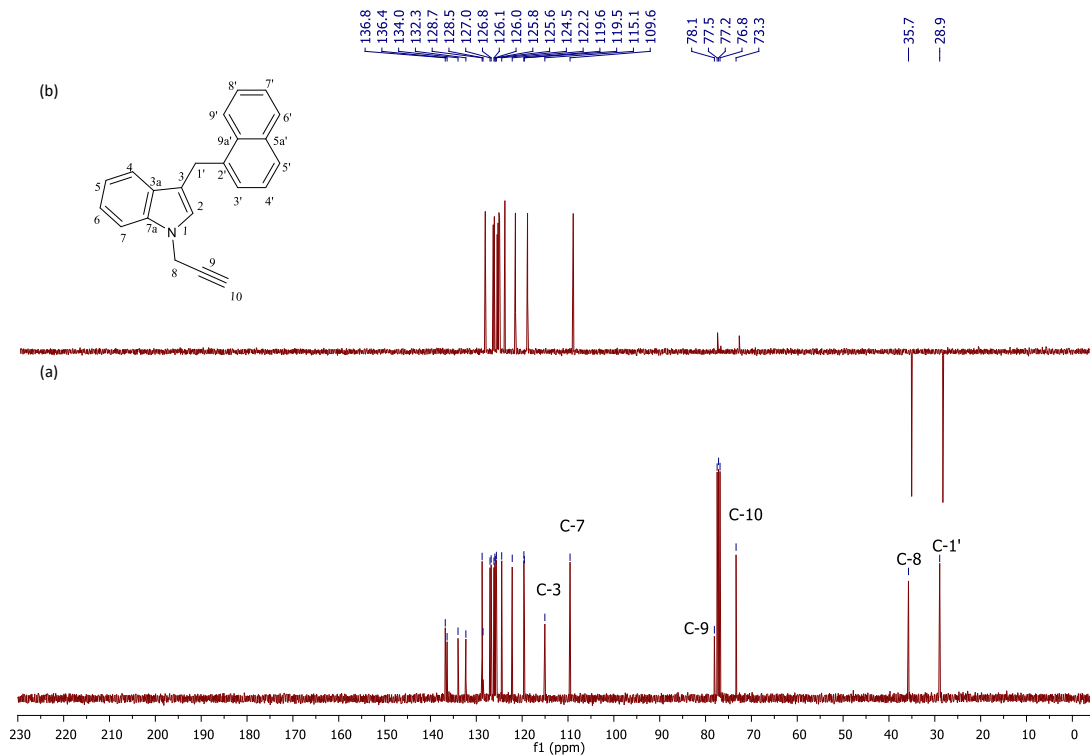


Figura 102: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 68a (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

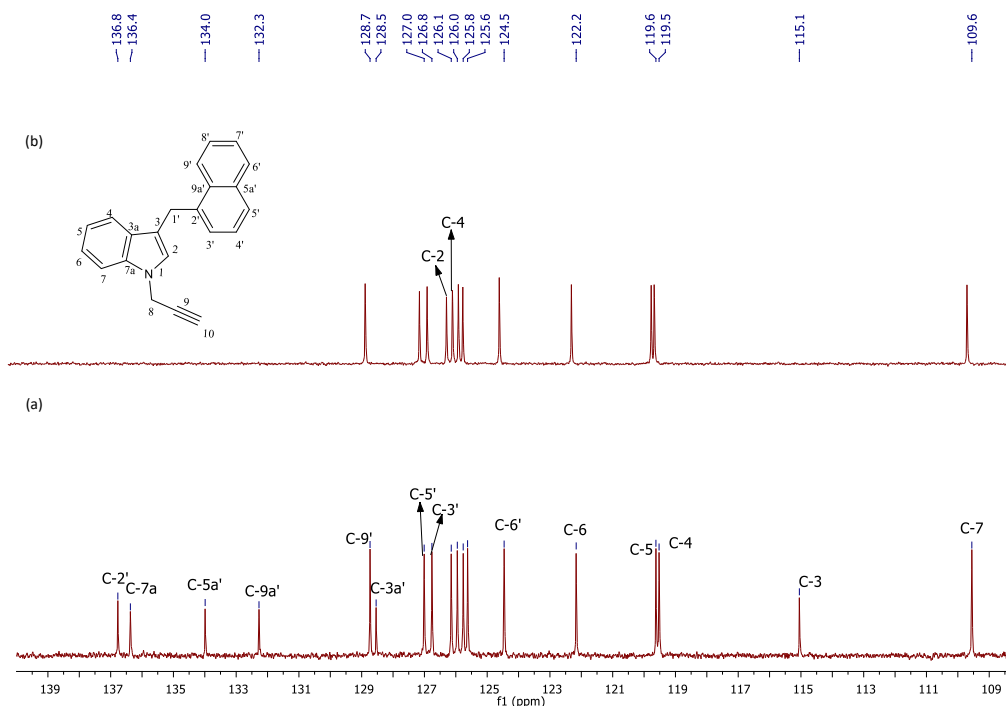


Figura 103: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 68b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

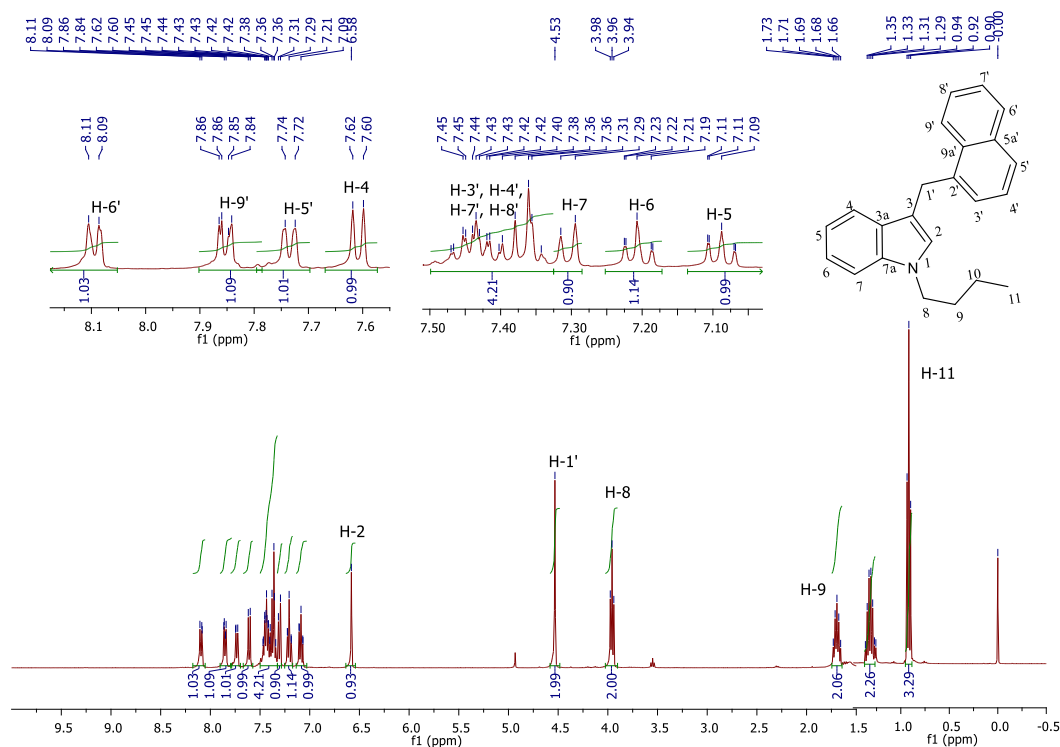


Figura 104: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 68b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

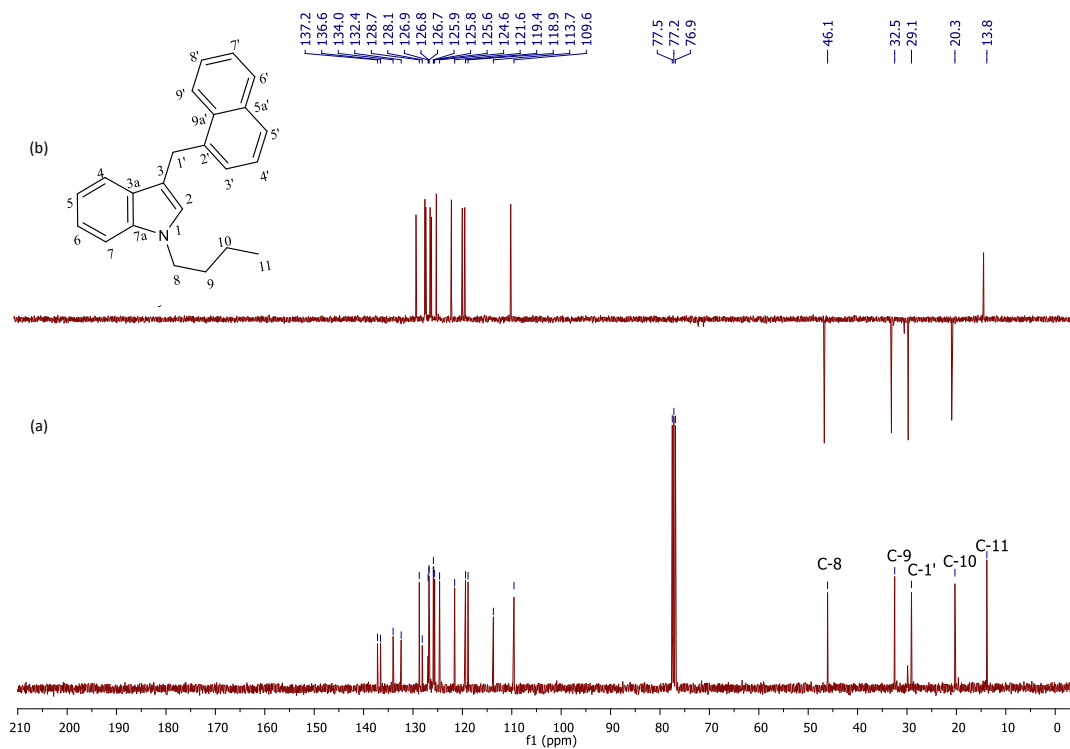


Figura 105: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 68b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

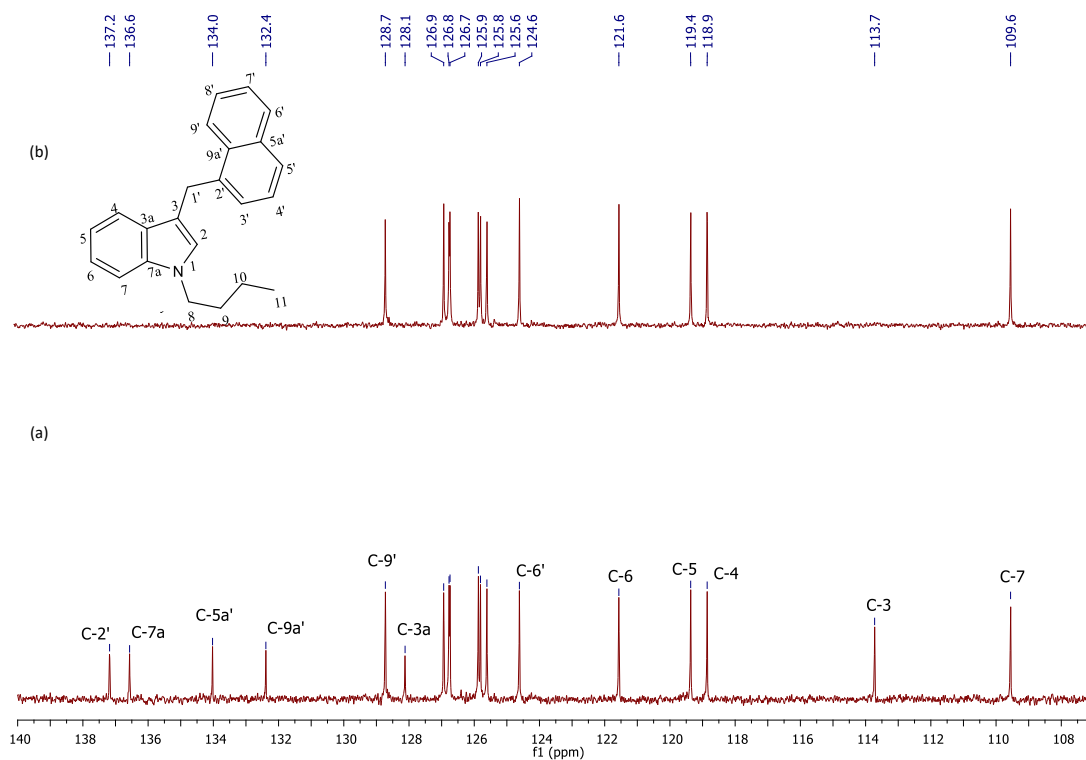






Figura 110: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69a (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

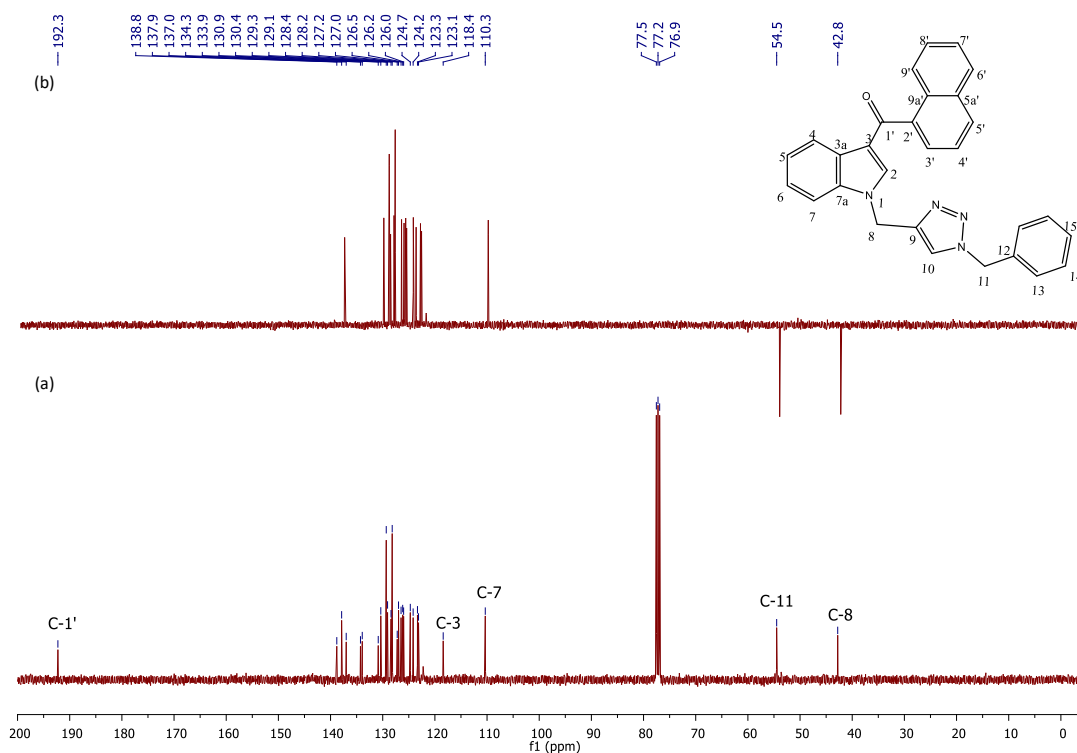


Figura 111: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 69a (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

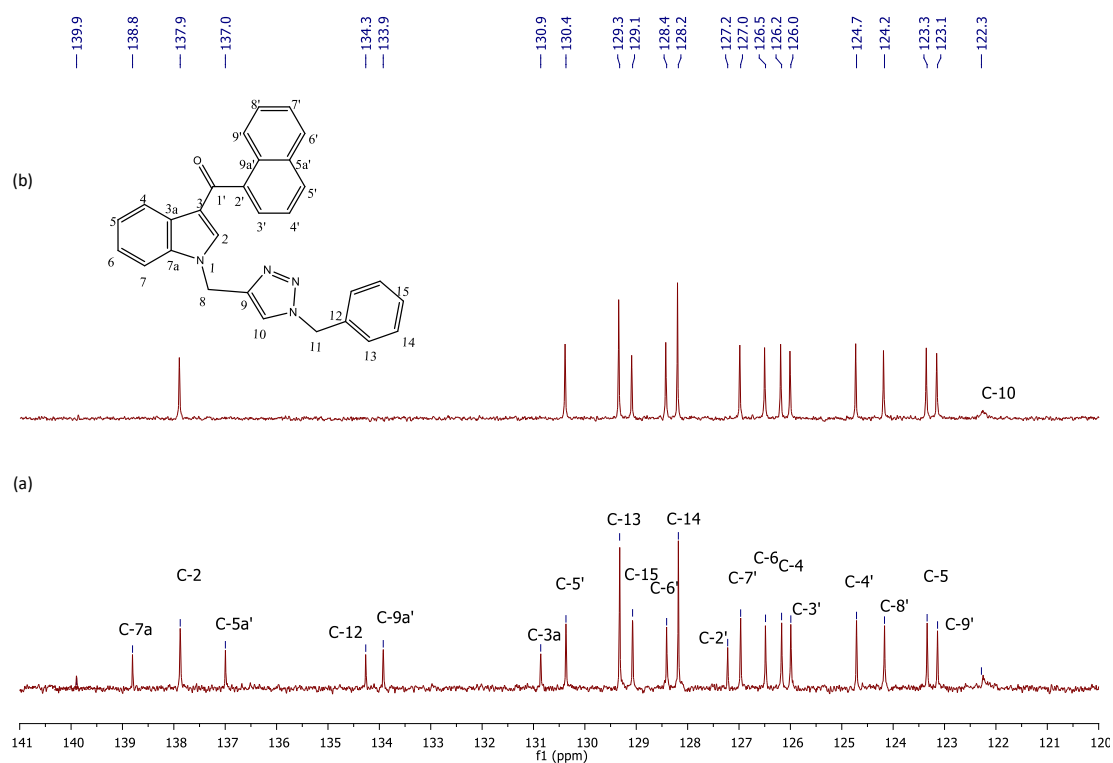


Figura 112: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

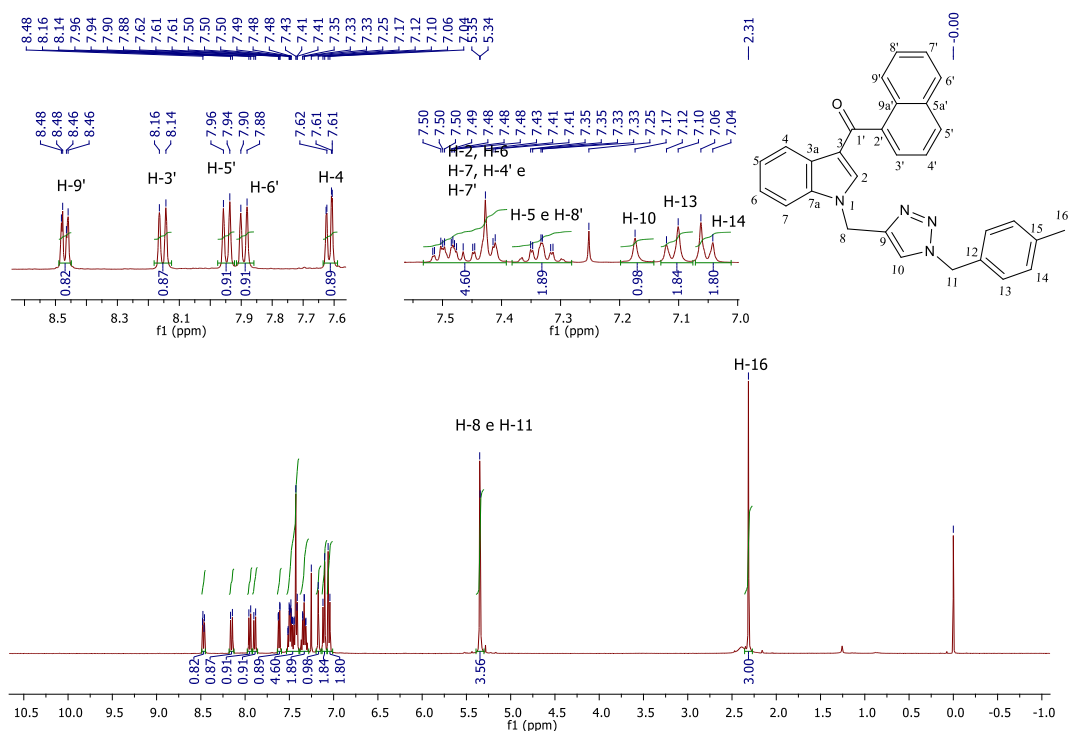


Figura 113: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

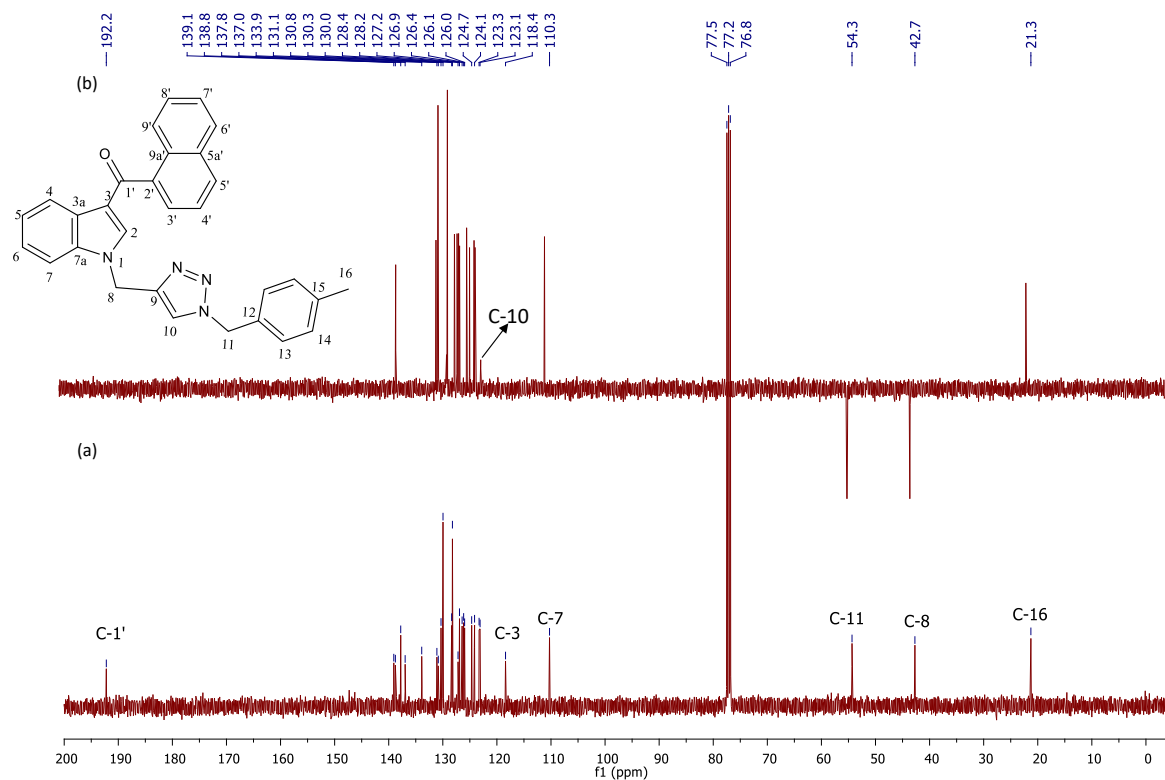


Figura 114: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 69b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

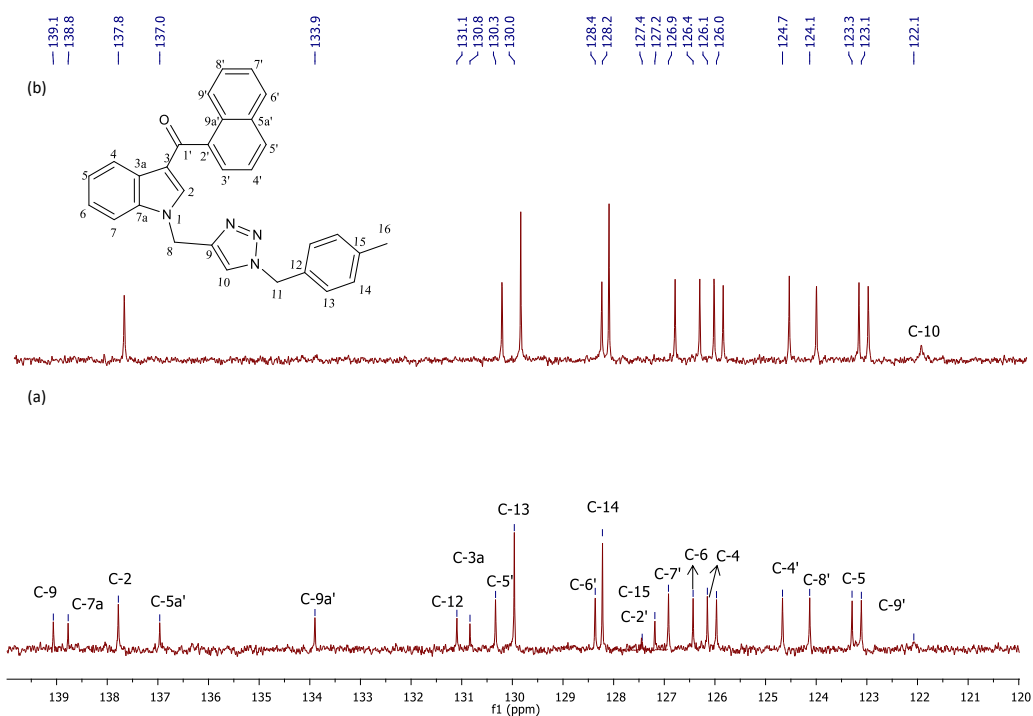


Figura 115: Mapa de contornos COSY do composto 69b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

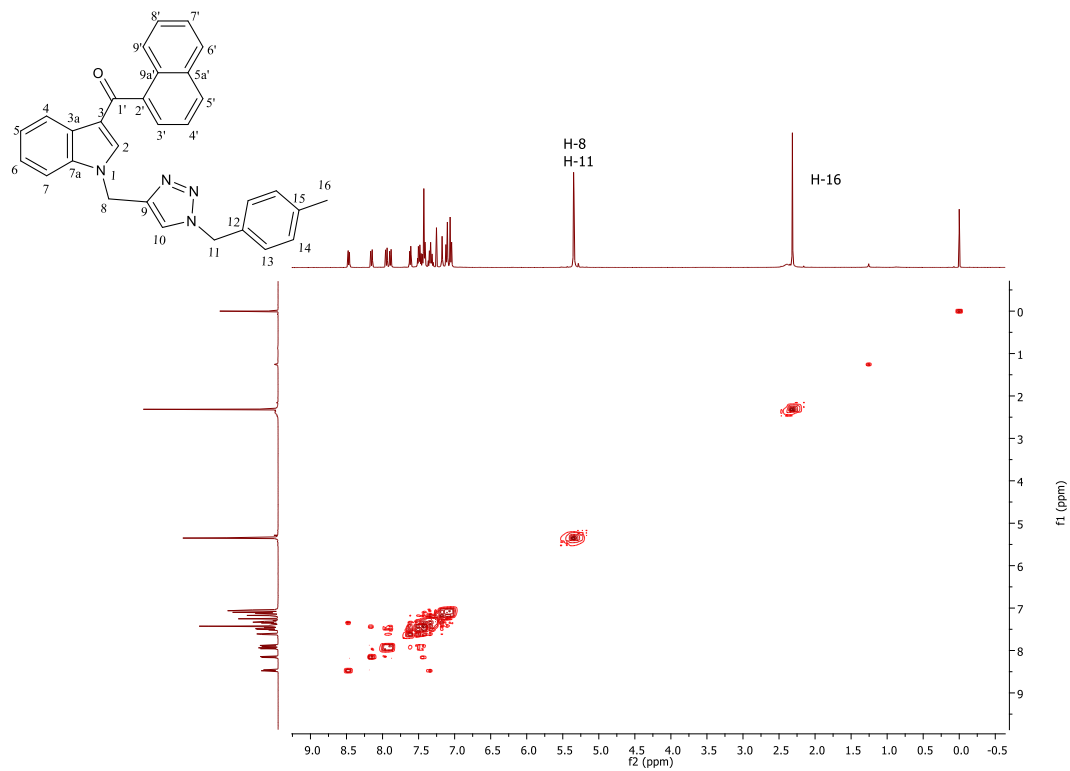


Figura 116: Ampliação do mapa de contornos COSY do composto 69b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

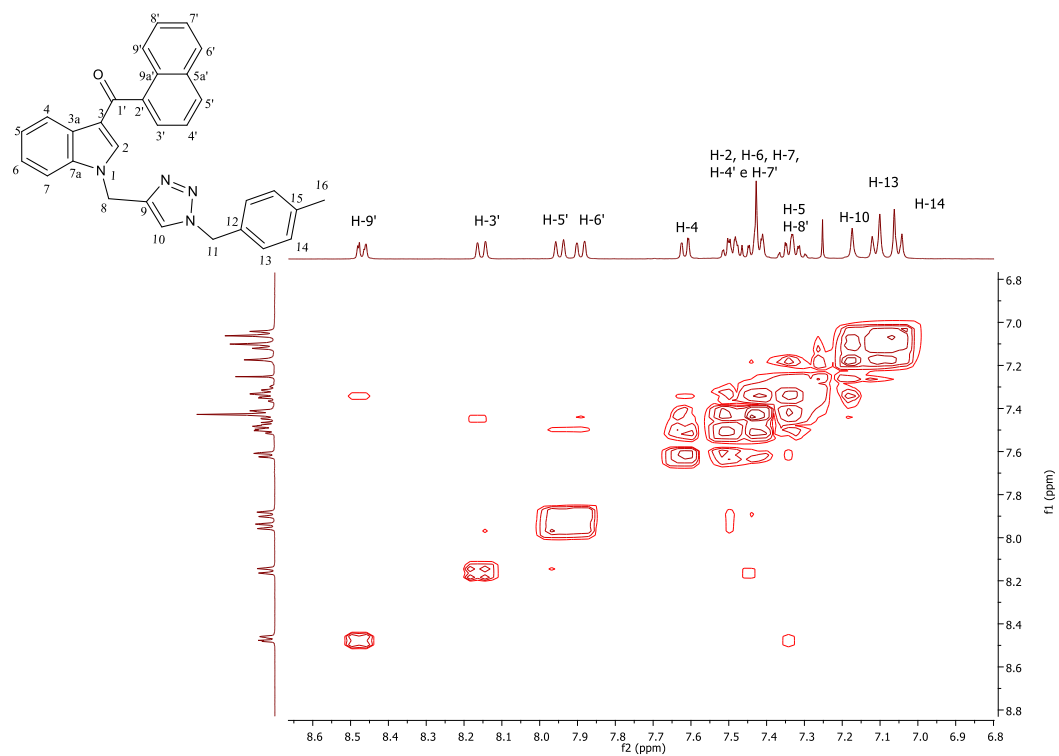


Figura 117: Mapa de contornos HSQC do composto 69b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

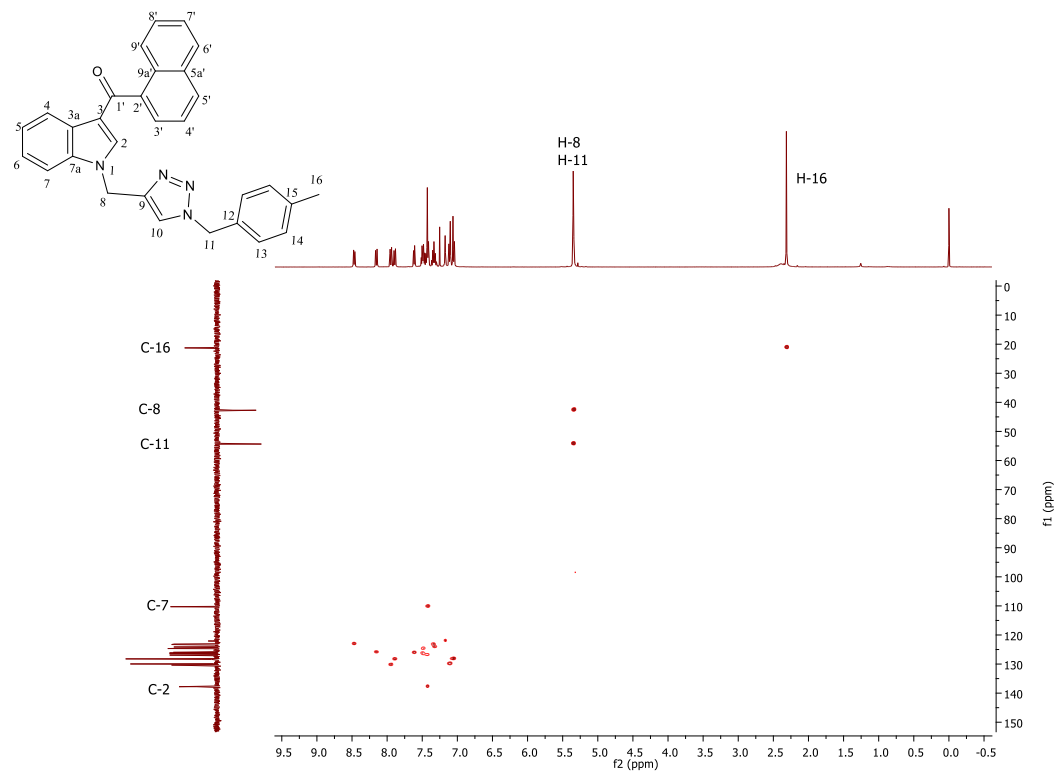


Figura 118: Ampliação do mapa de contornos HSQC do composto 69b (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

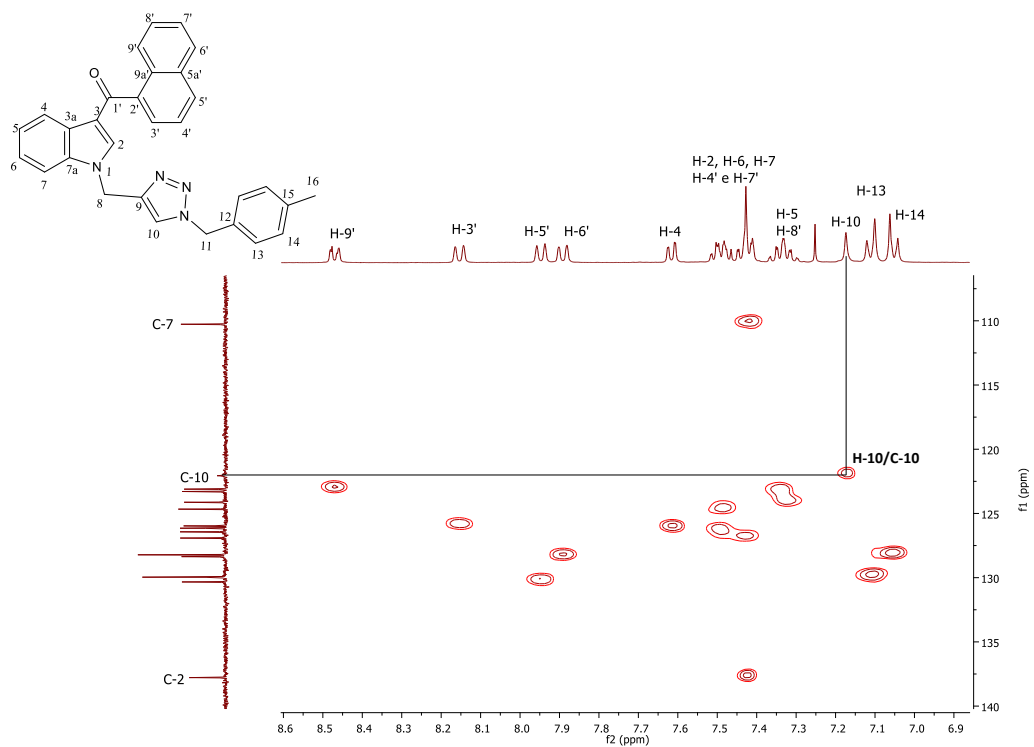


Figura 119: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 69c (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

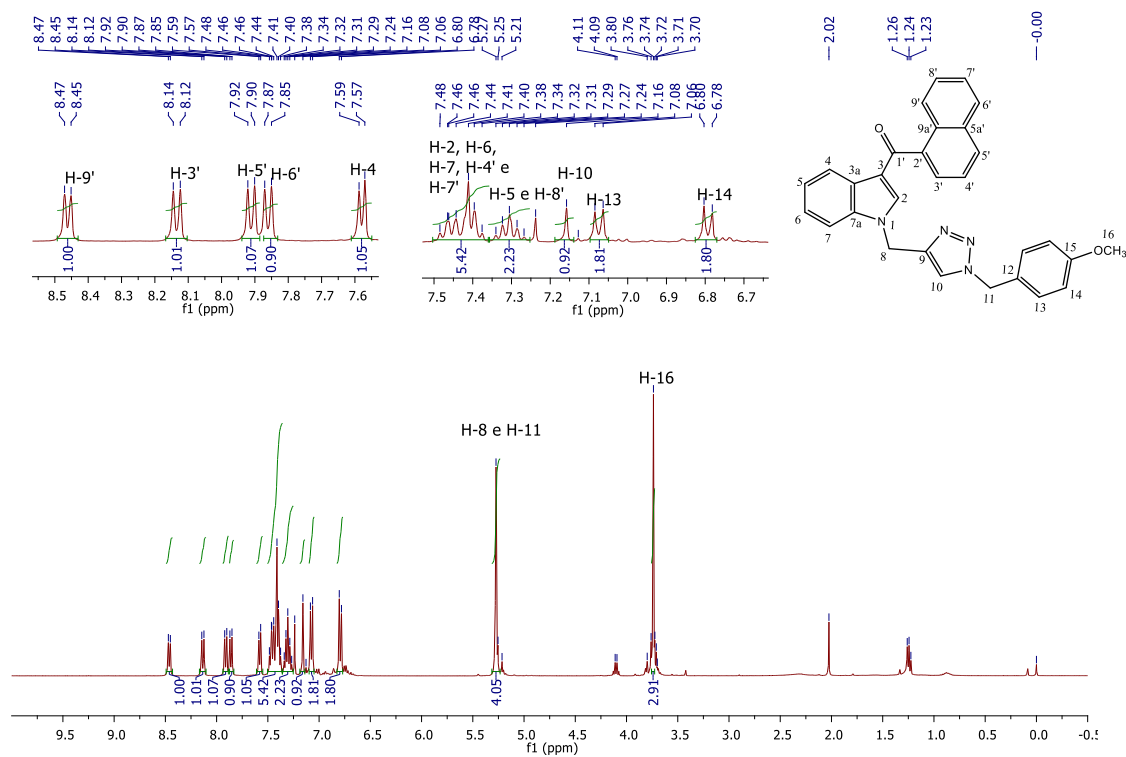


Figura 120: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69c (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

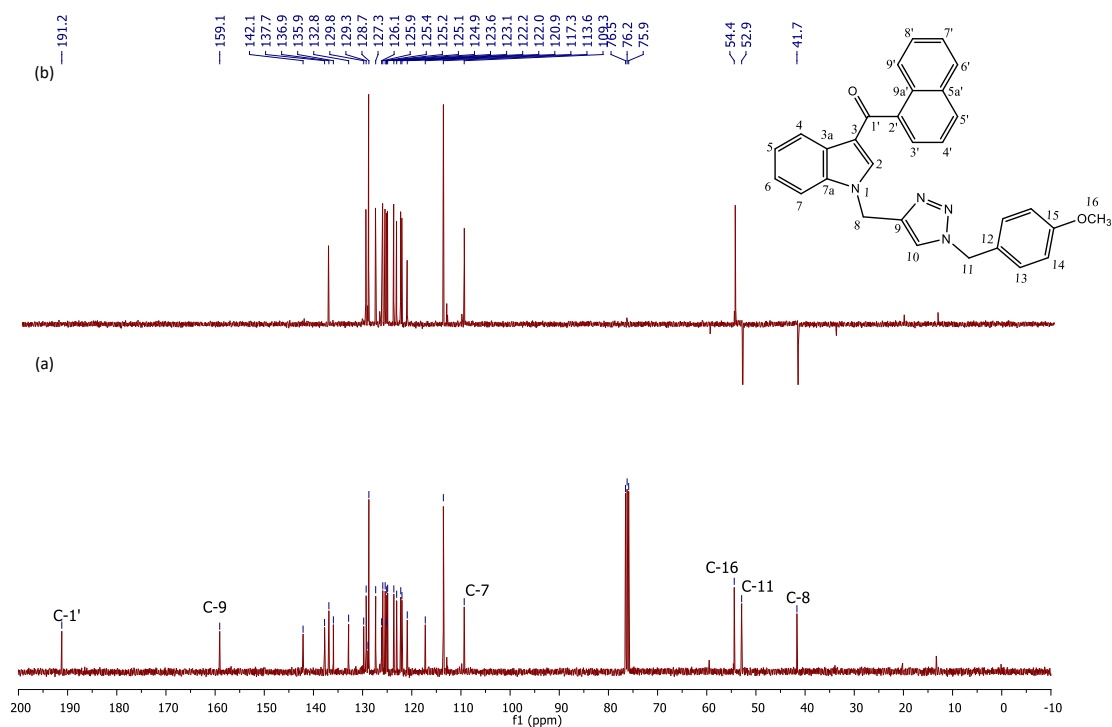


Figura 121: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 69c (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

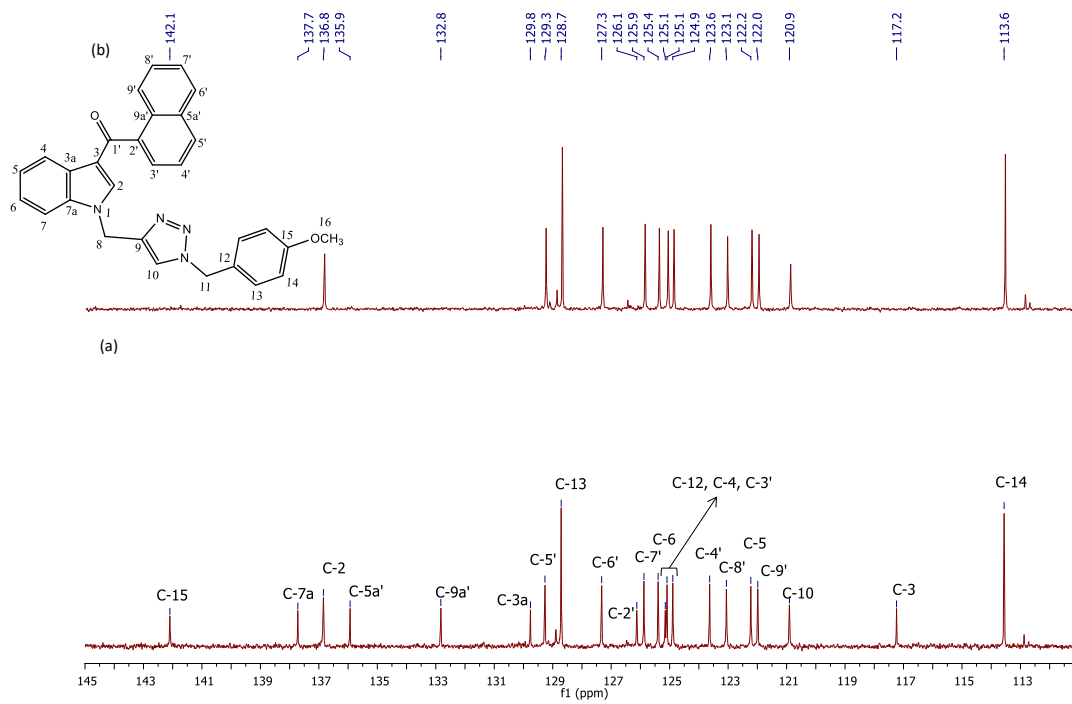


Figura 122: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69d (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

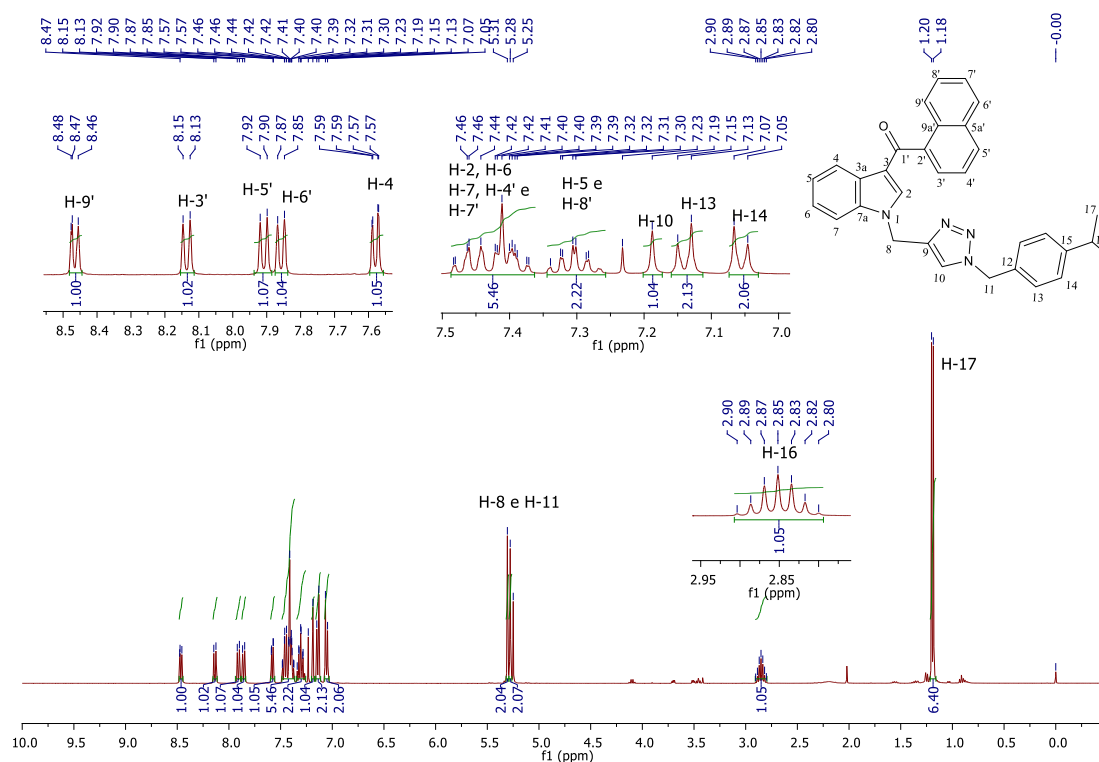


Figura 123: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69d (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

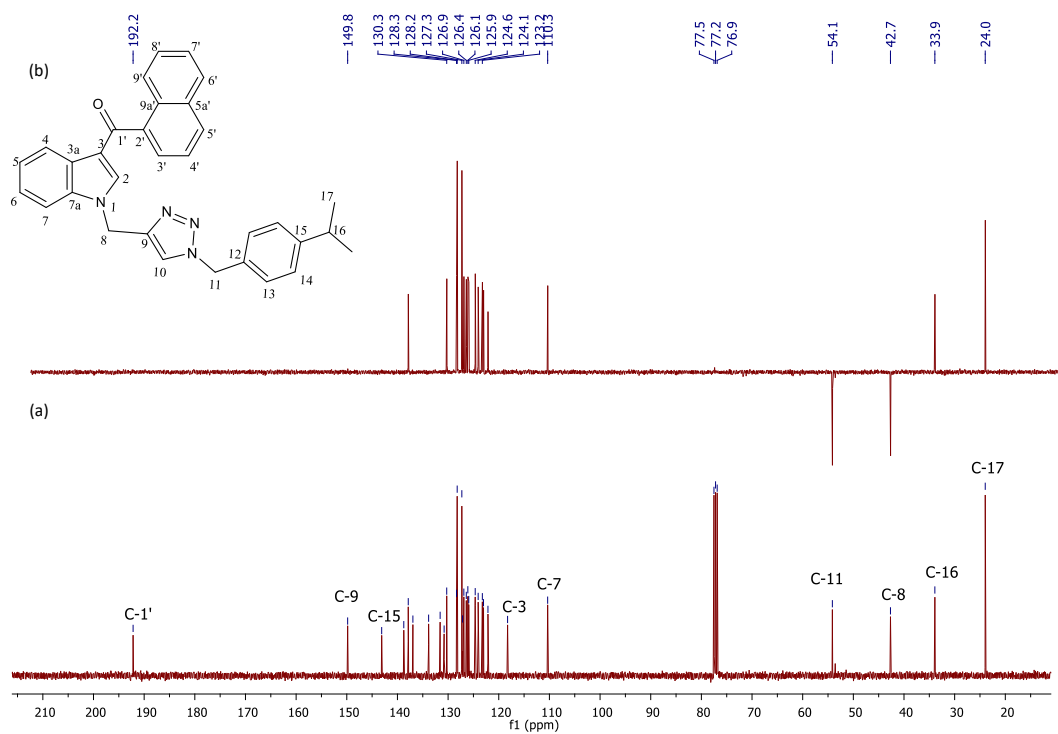


Figura 124: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 69d (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

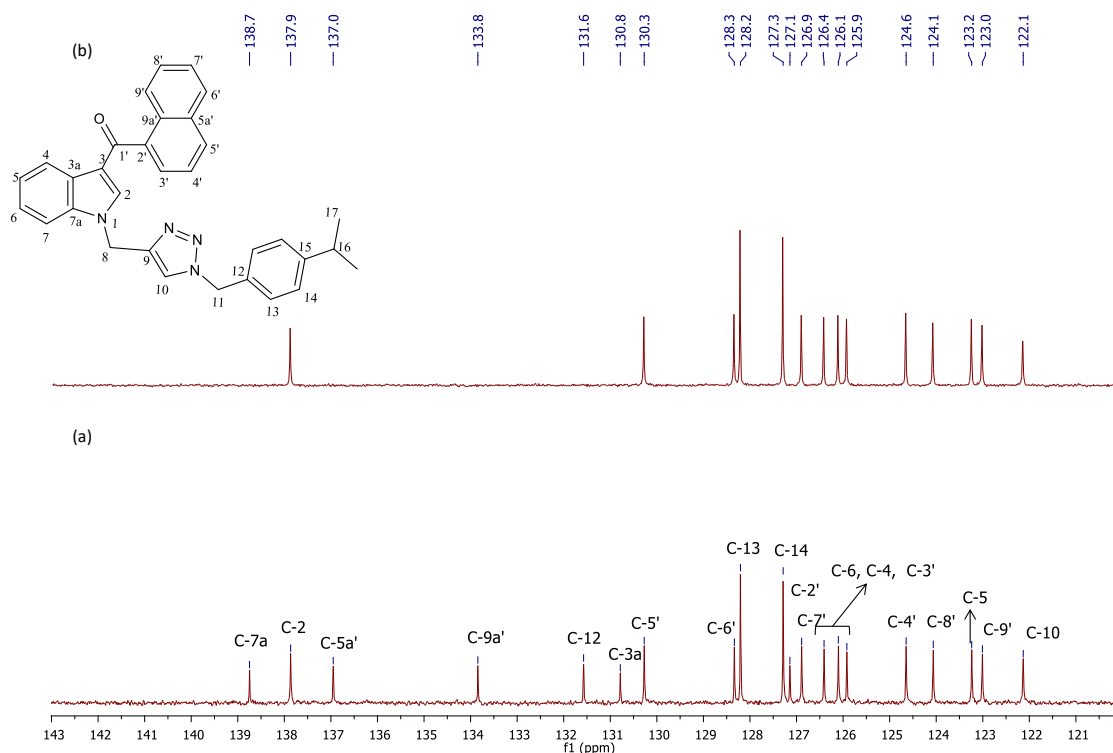


Figura 125: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69e (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

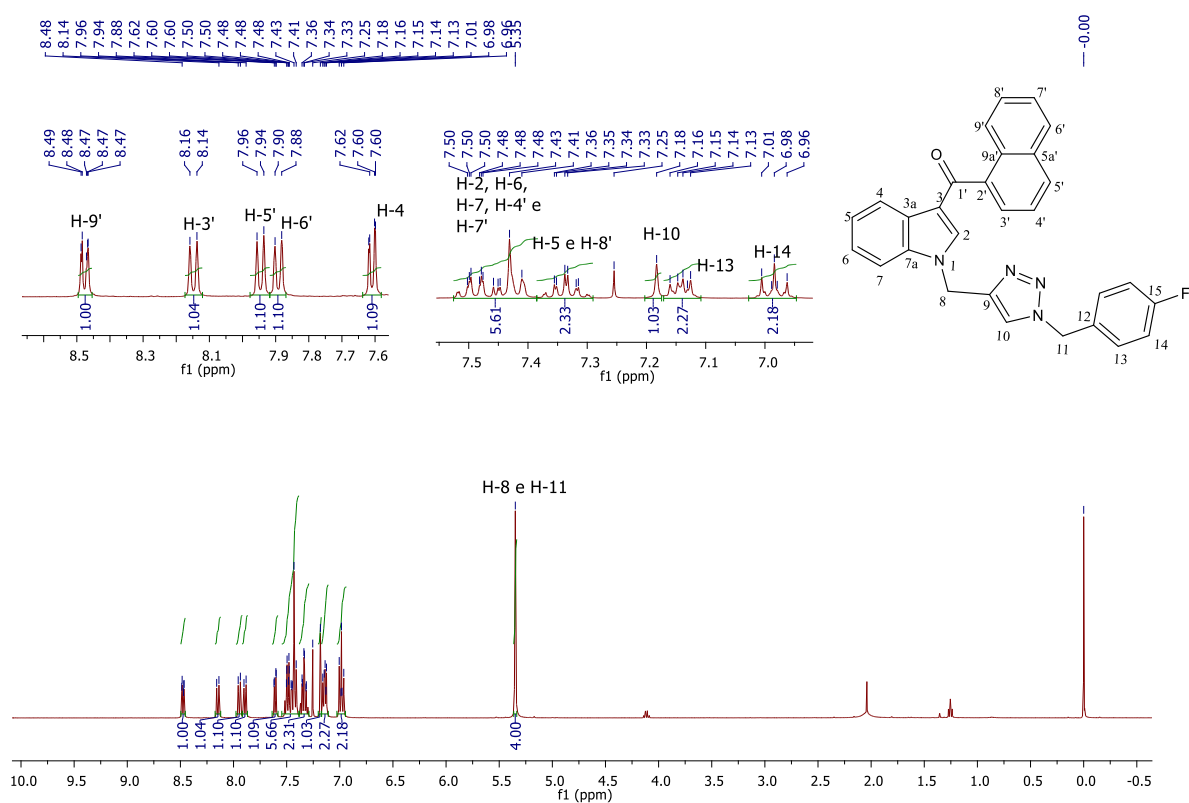


Figura 126: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69e (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

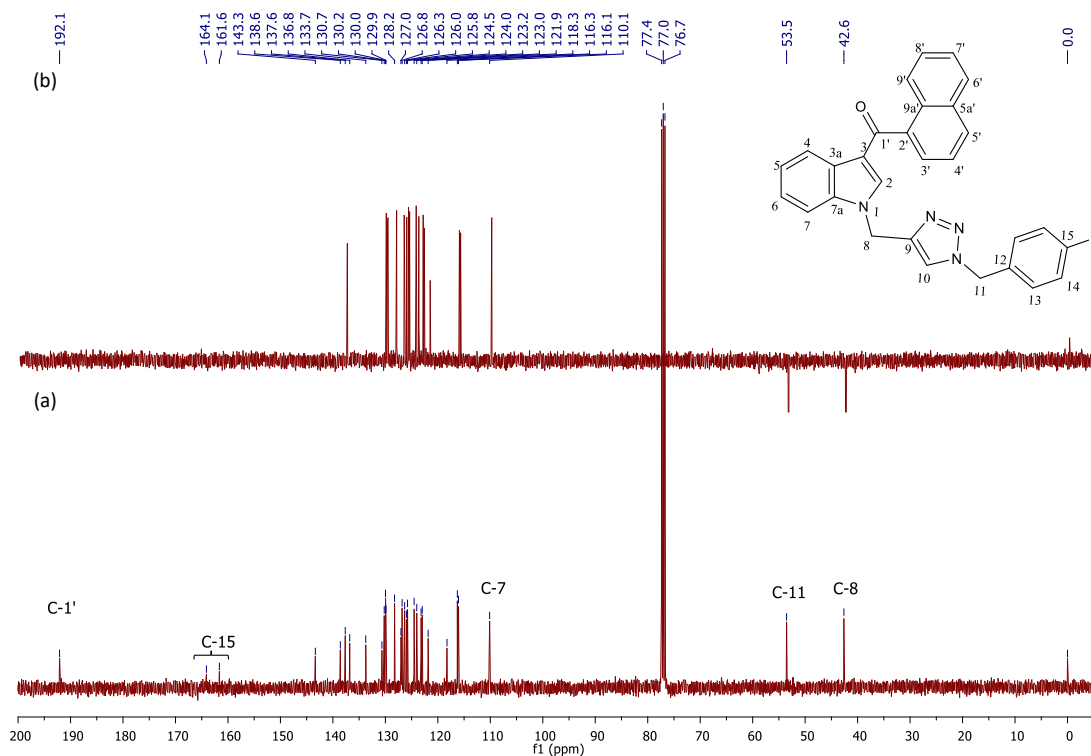


Figura 127: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 69e (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

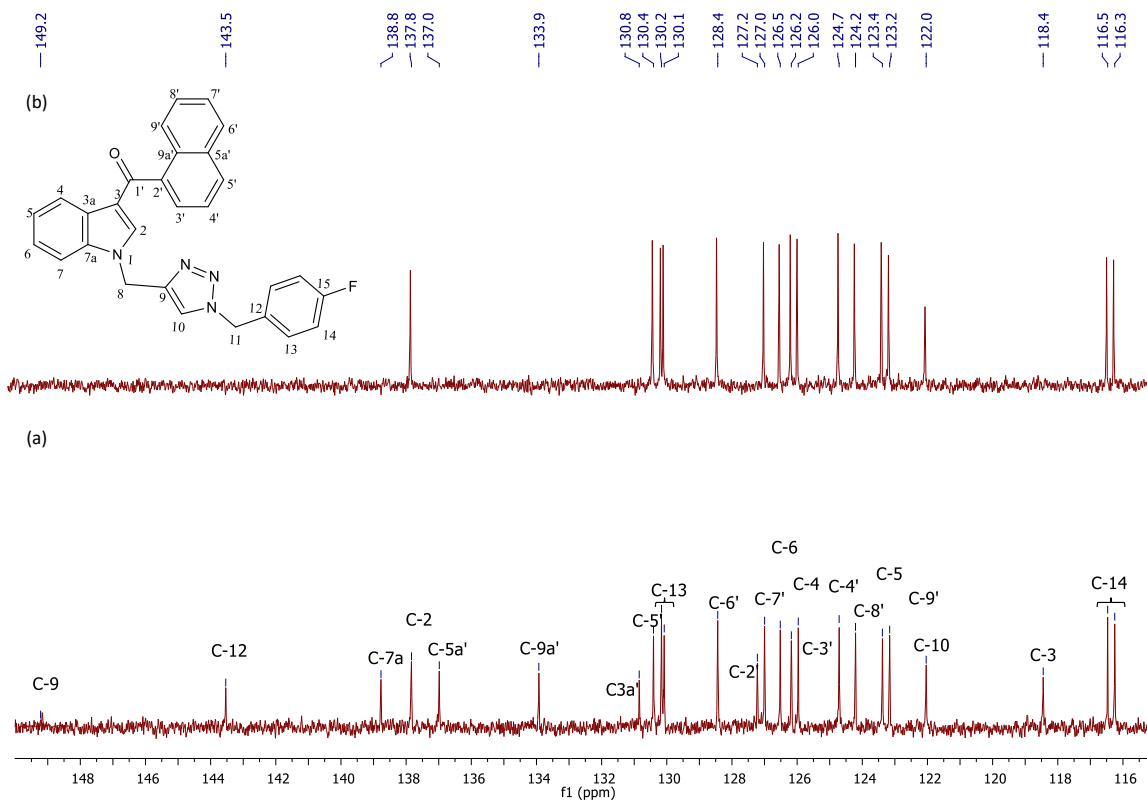


Figura 128: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69f (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

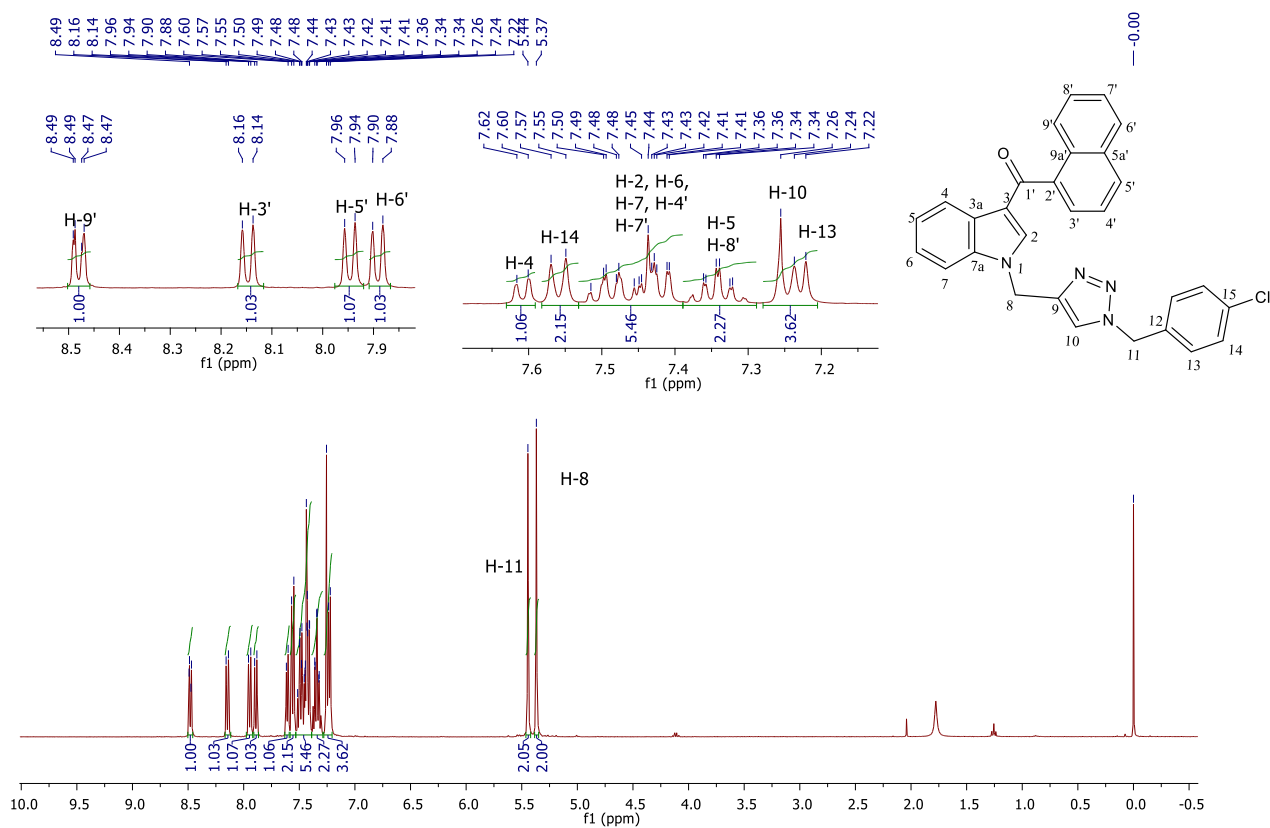


Figura 129: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69f (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

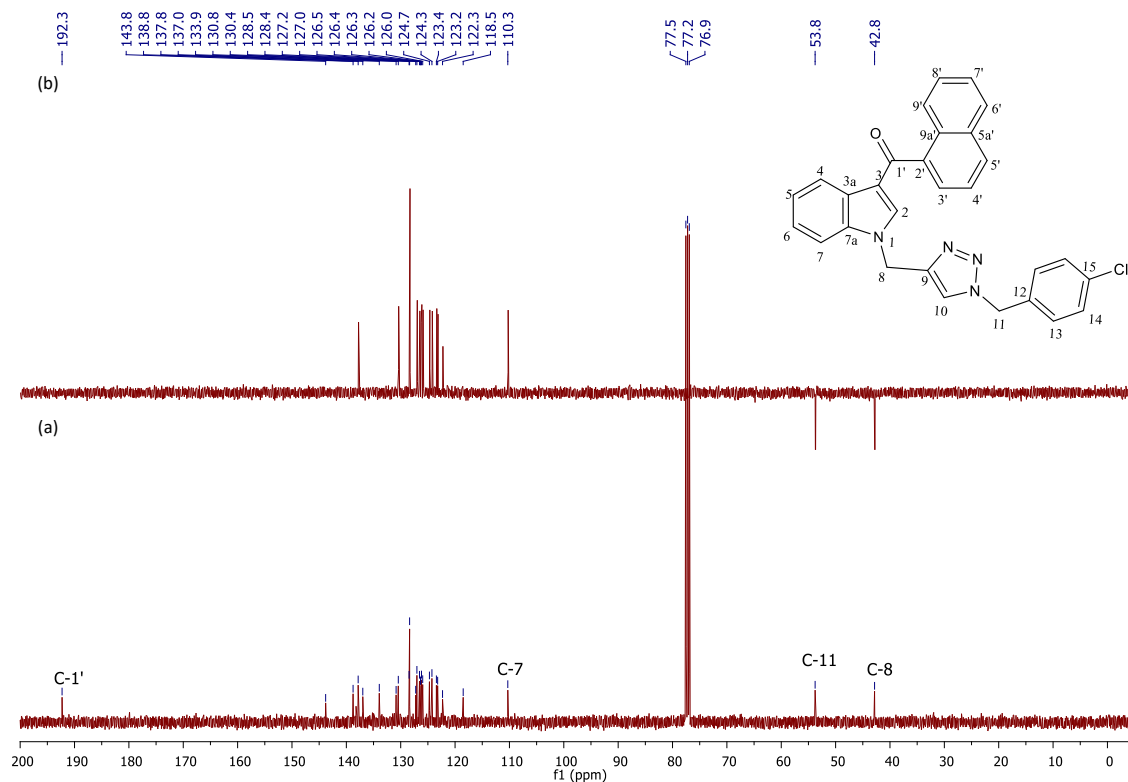


Figura 130: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 69f (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

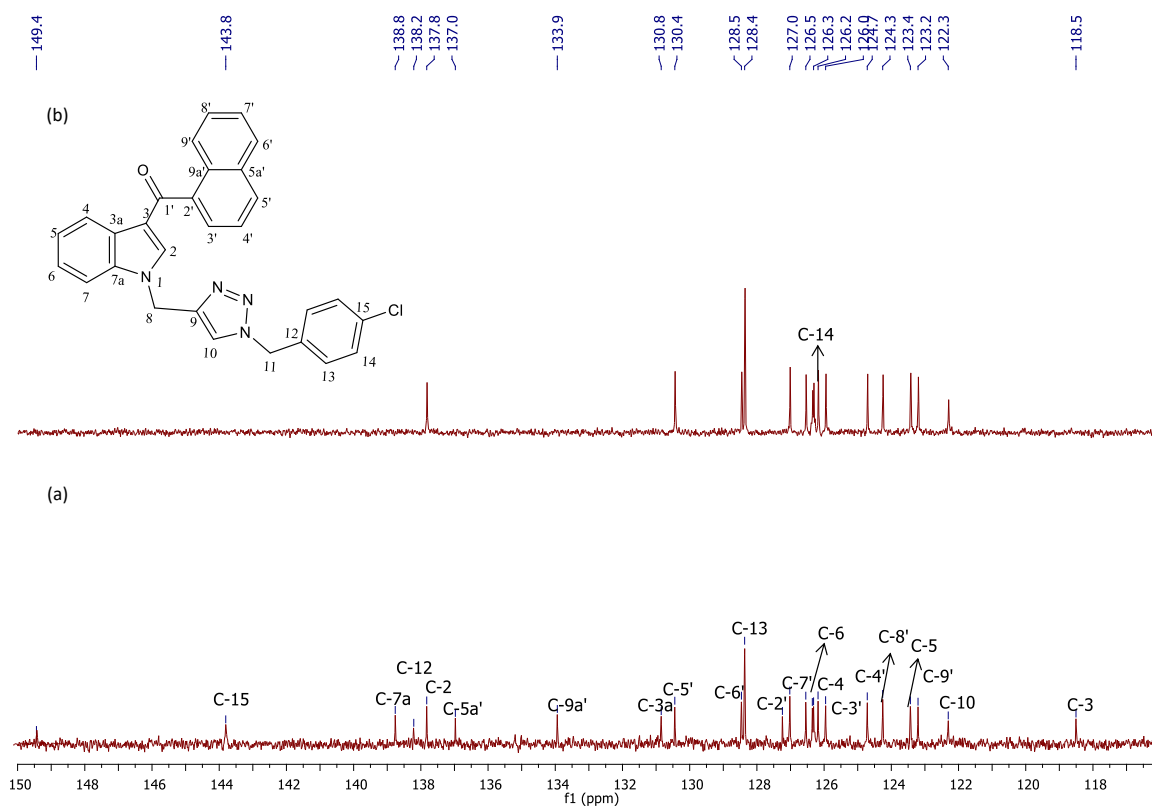


Figura 131: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69g (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

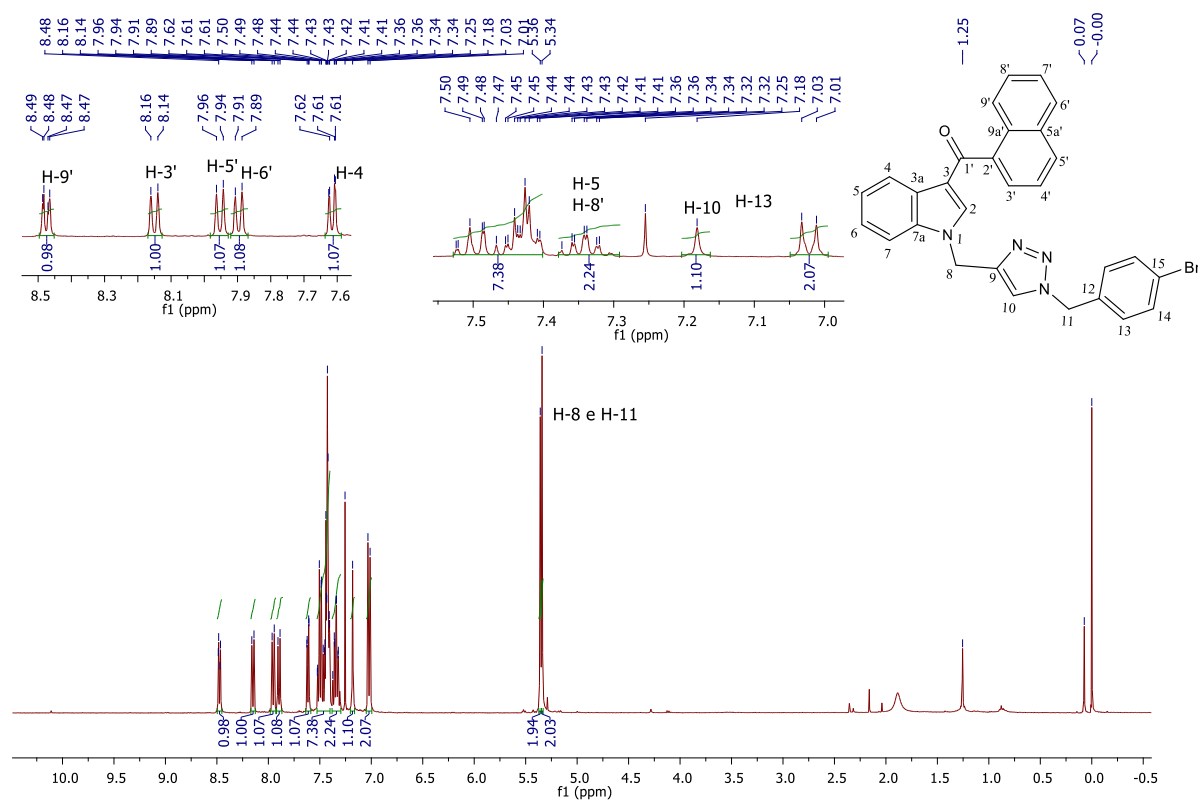


Figura 132: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69g (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

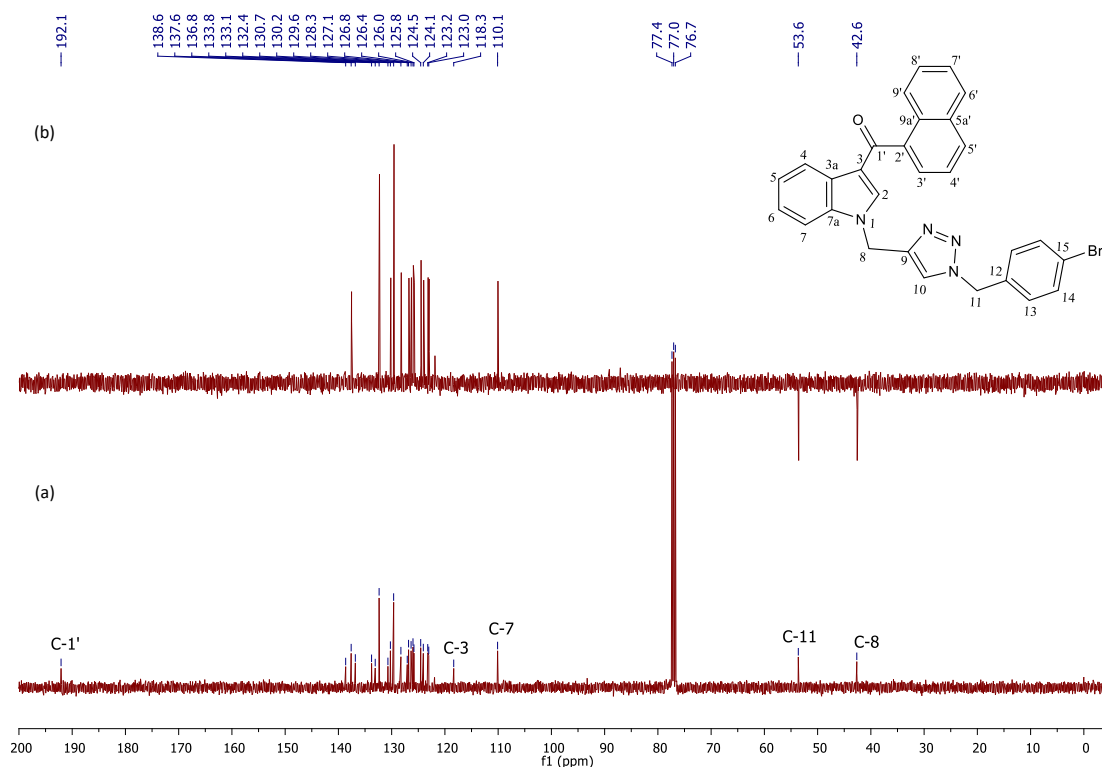


Figura 133: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 69g (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

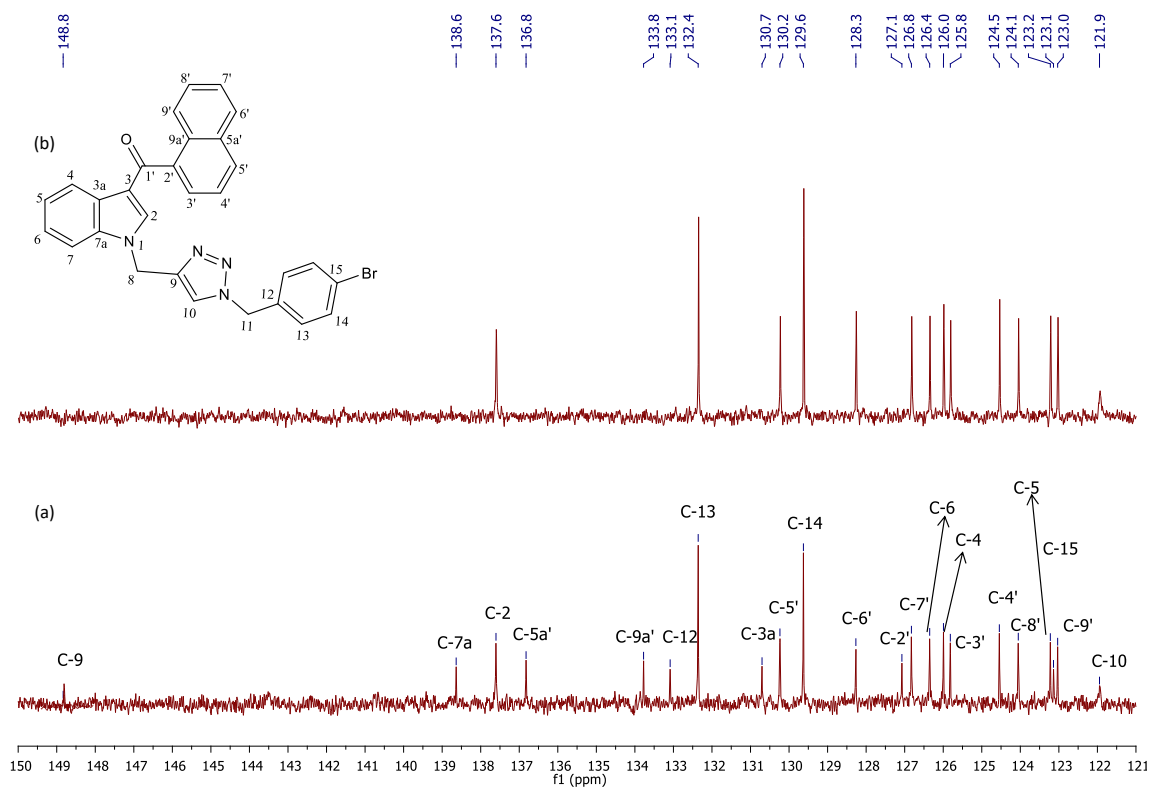


Figura 134: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69h (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

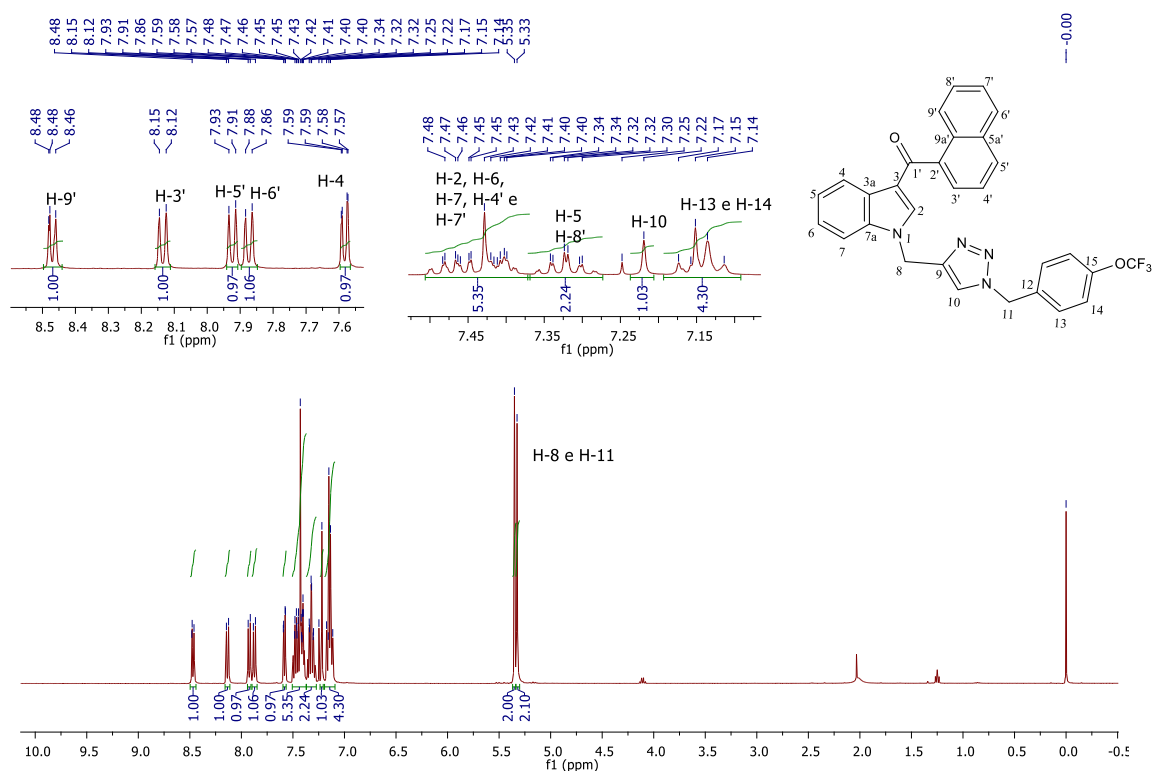


Figura 135: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69h (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

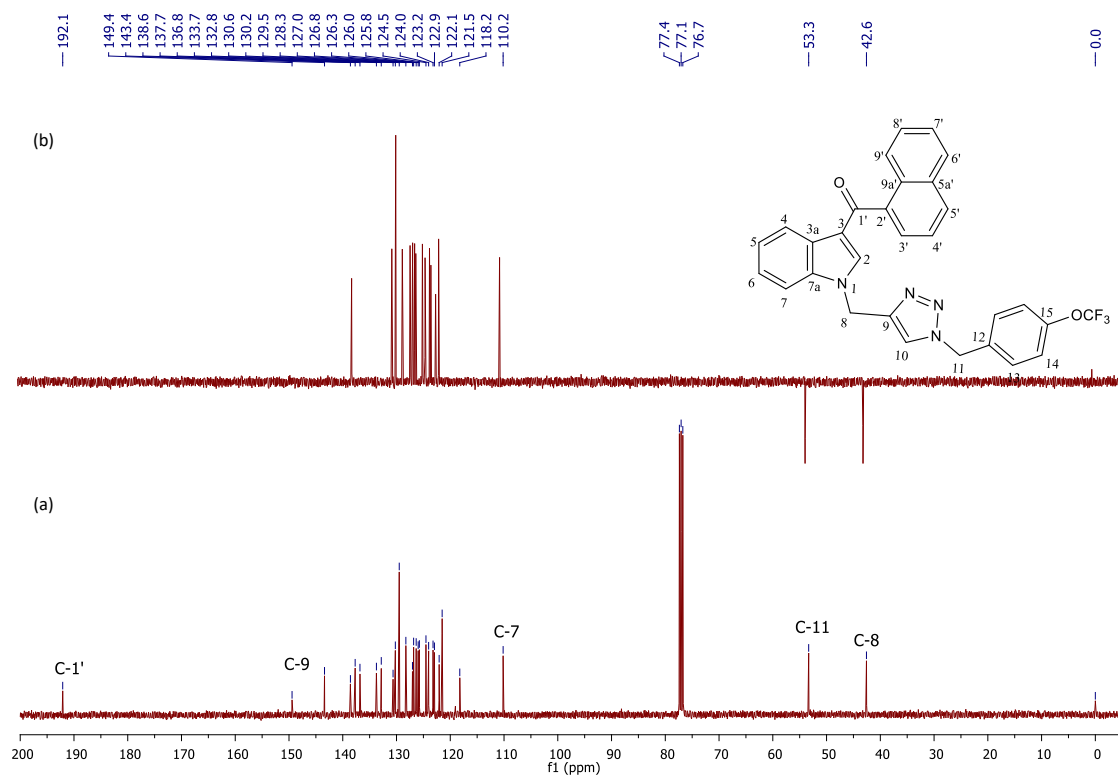




Figura 138: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69i (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

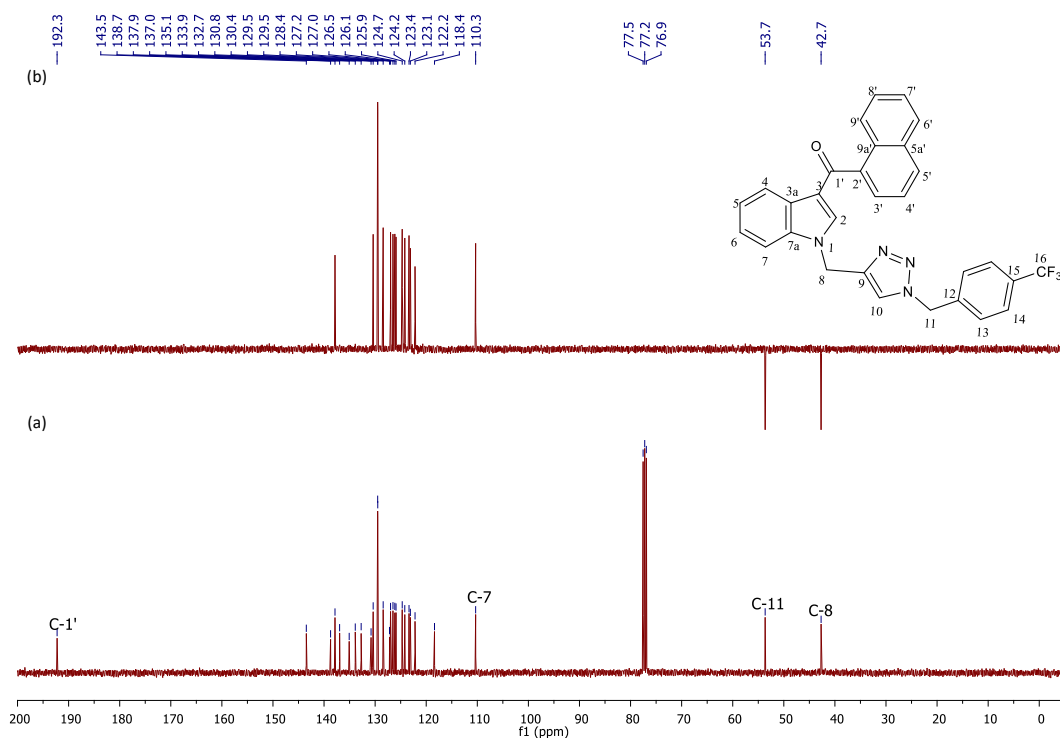


Figura 139: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 69i (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

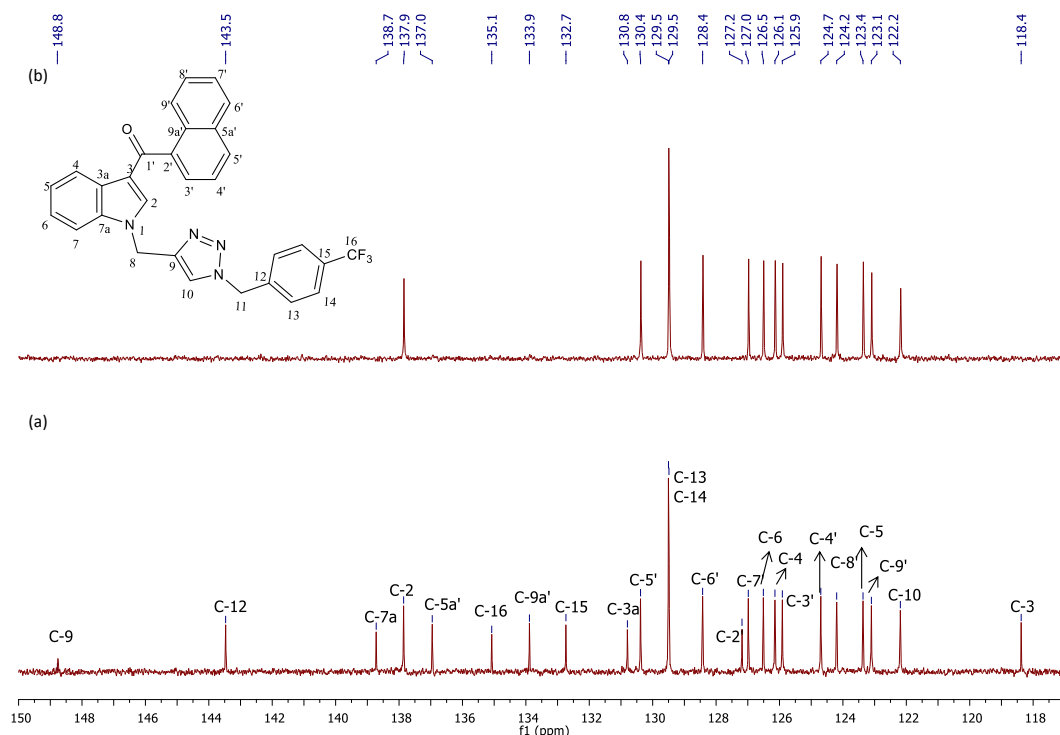


Figura 140: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69j (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

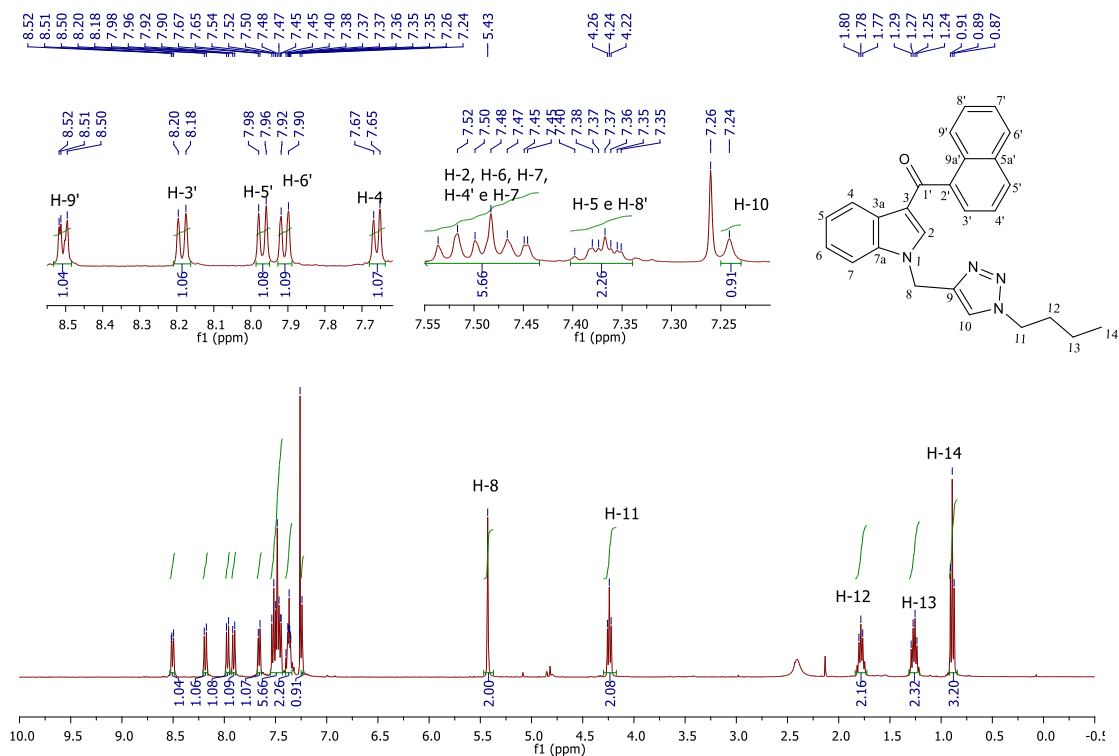


Figura 141: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69j (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

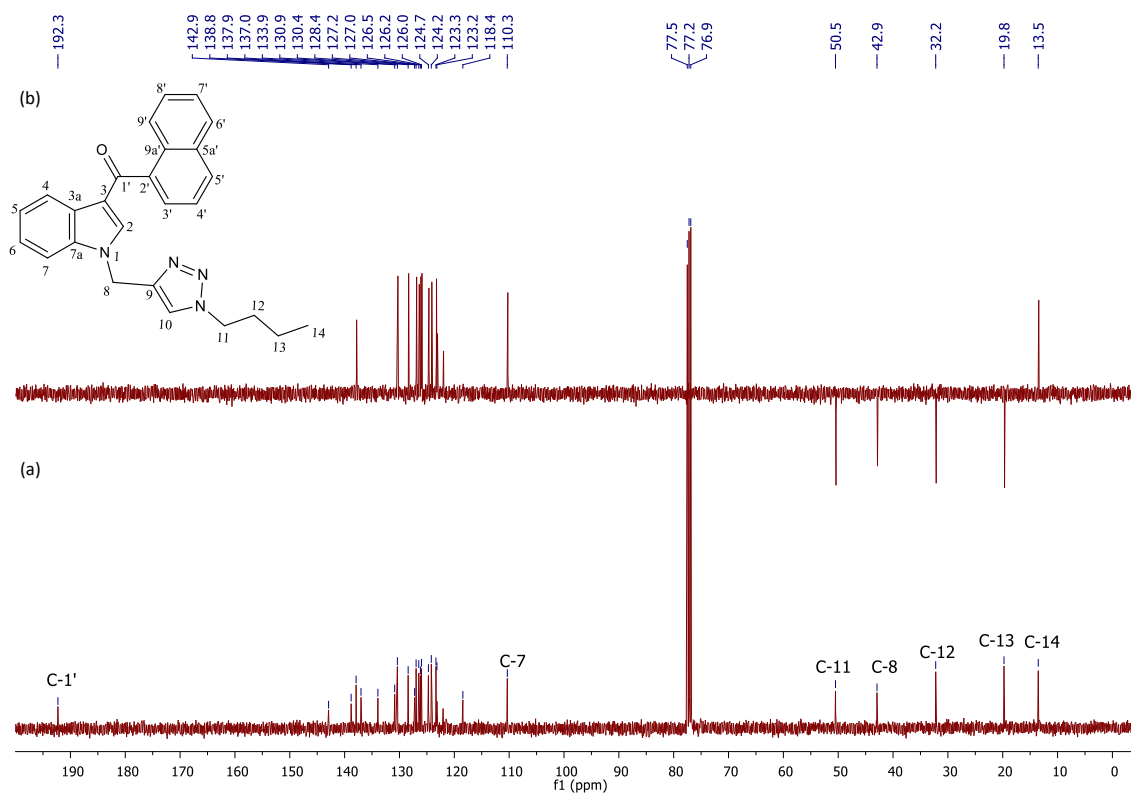


Figura 142: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 69j (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

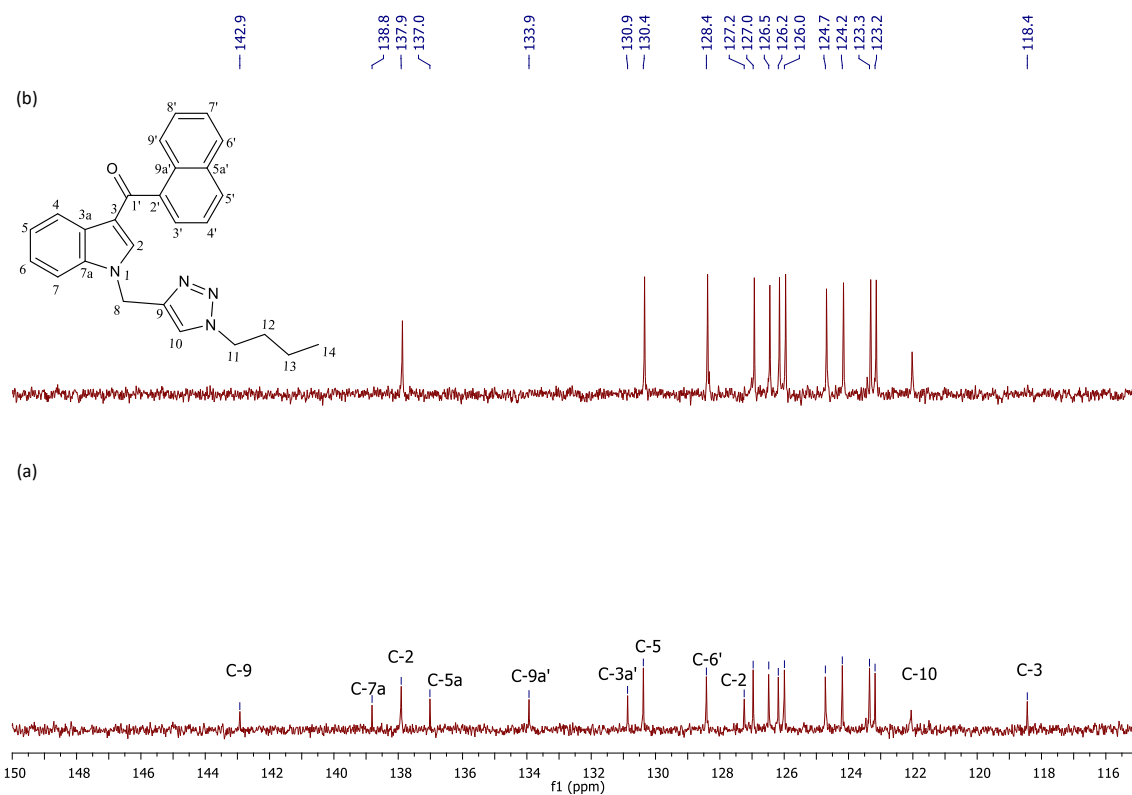


Figura 143: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 69k (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

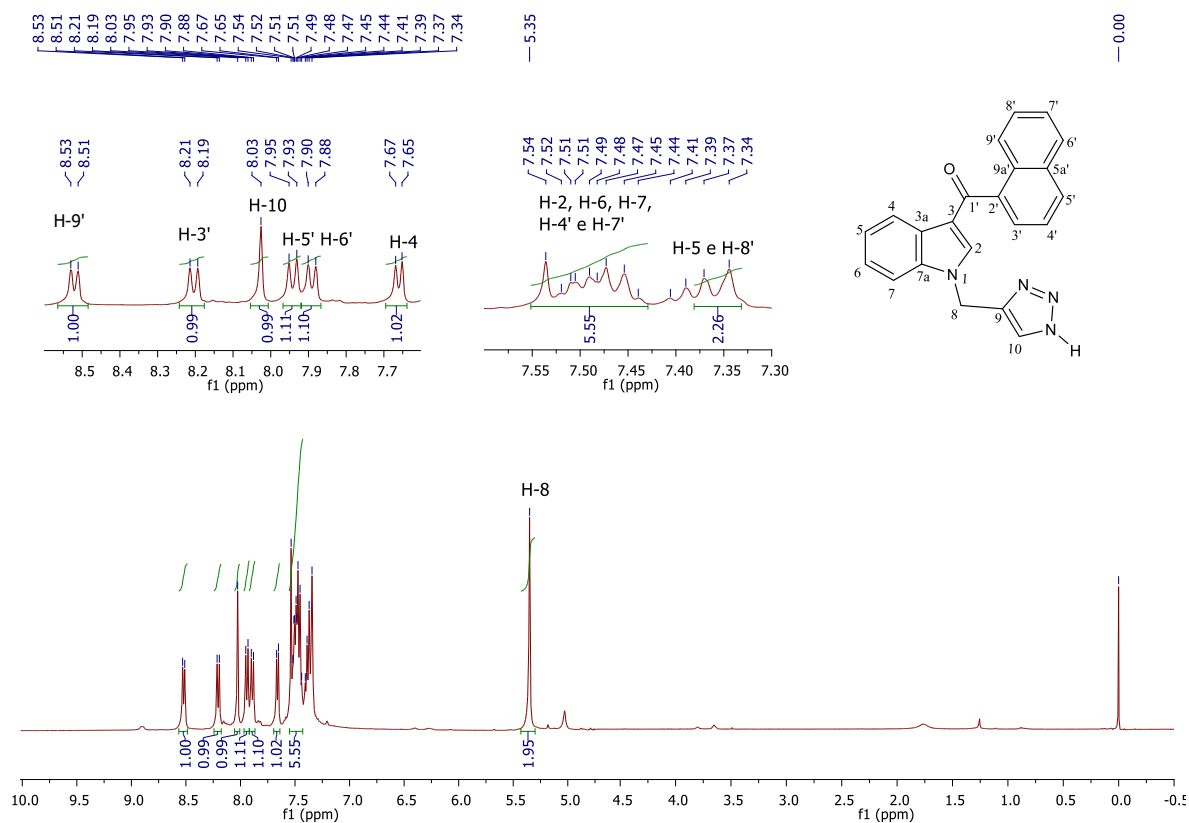


Figura 144: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 69k (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

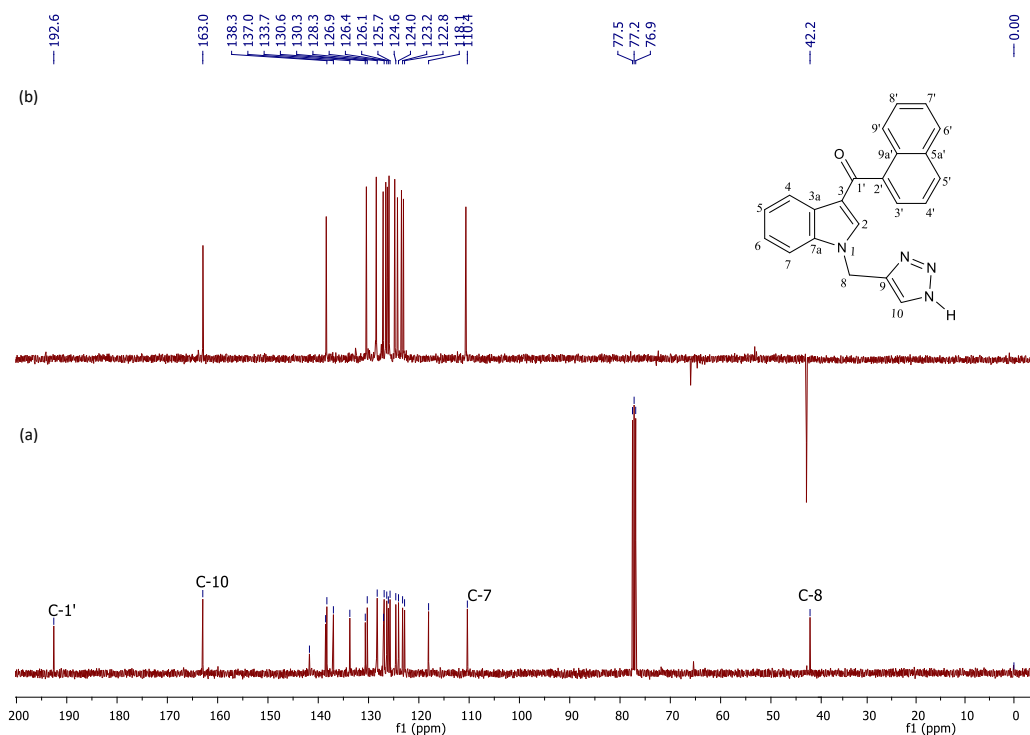


Figura 145: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 69k (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

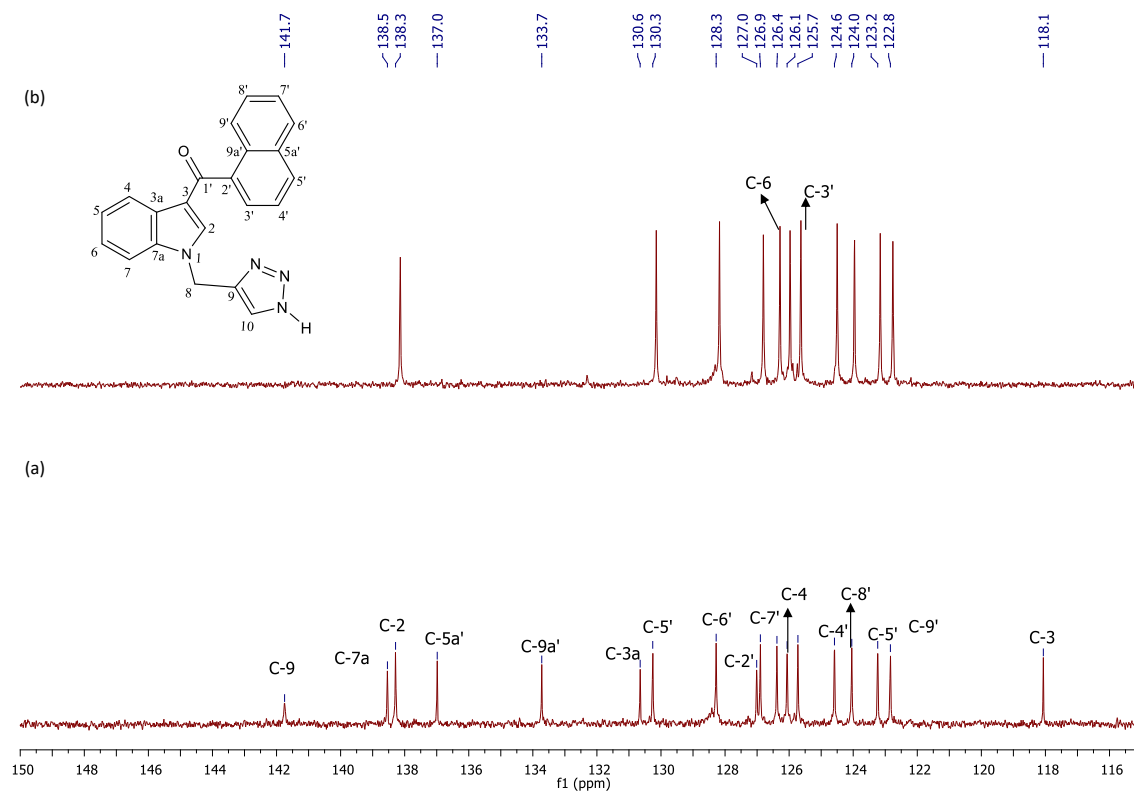


Figura 146: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 70a (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

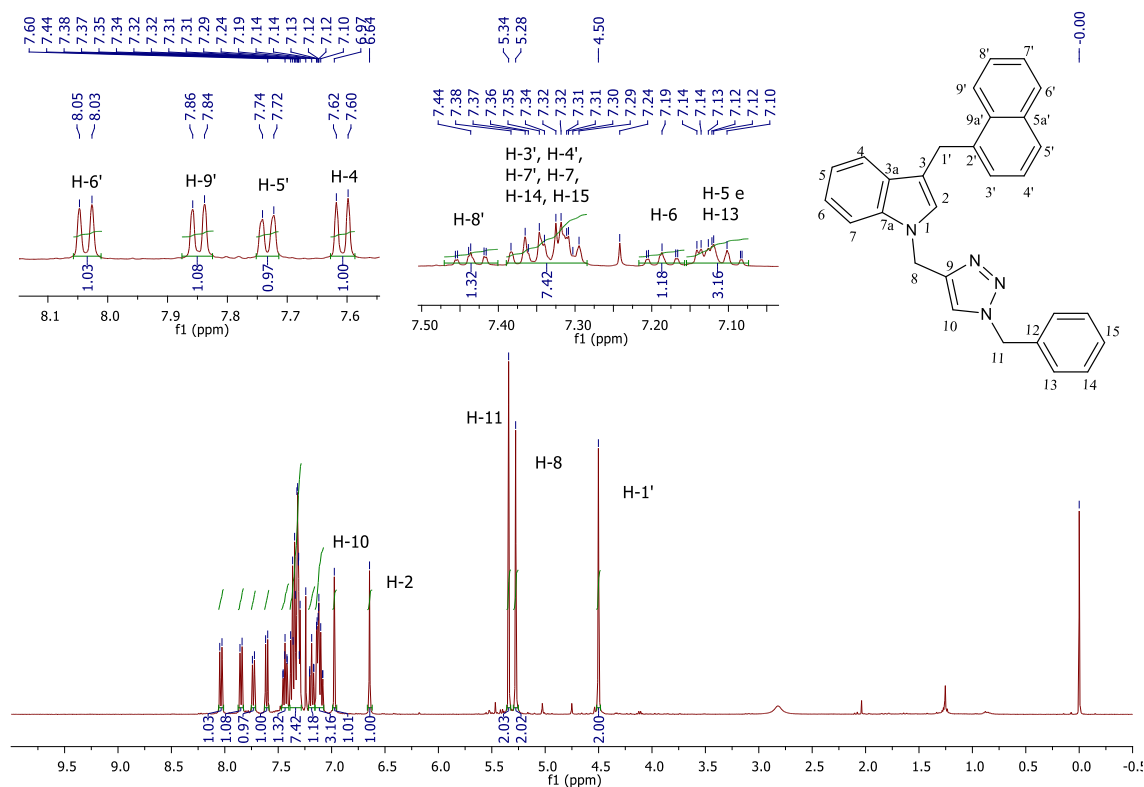


Figura 147: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 70a (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

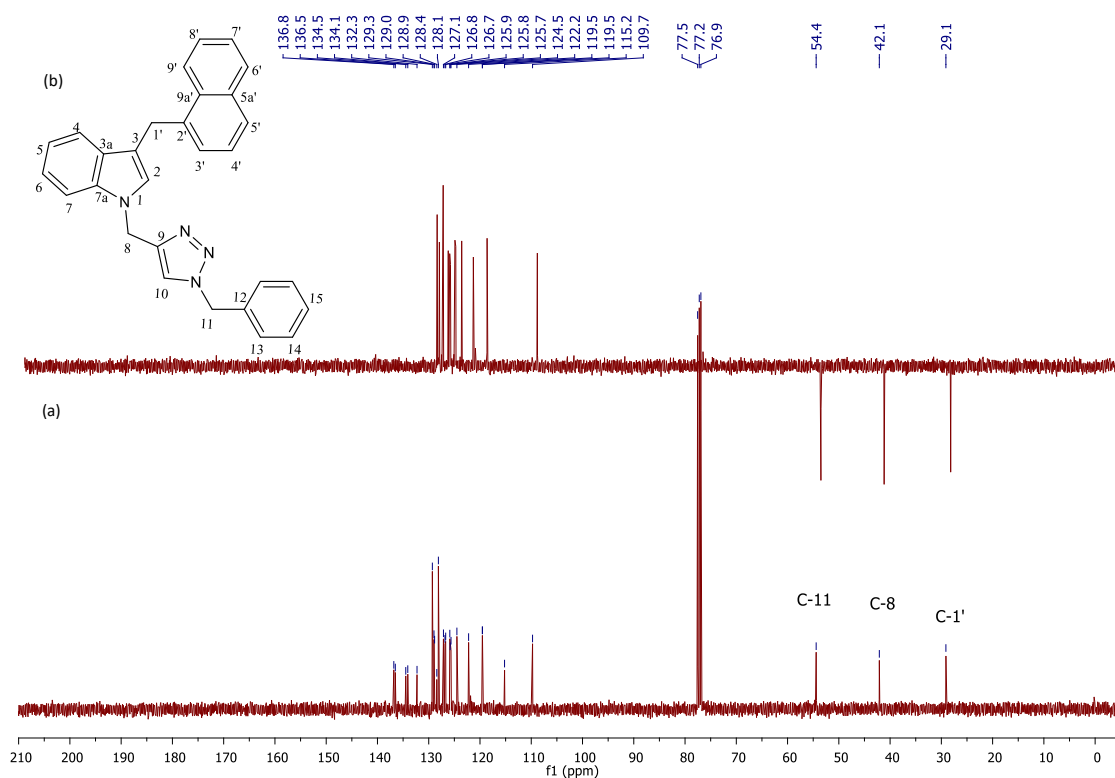


Figura 148: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70a (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

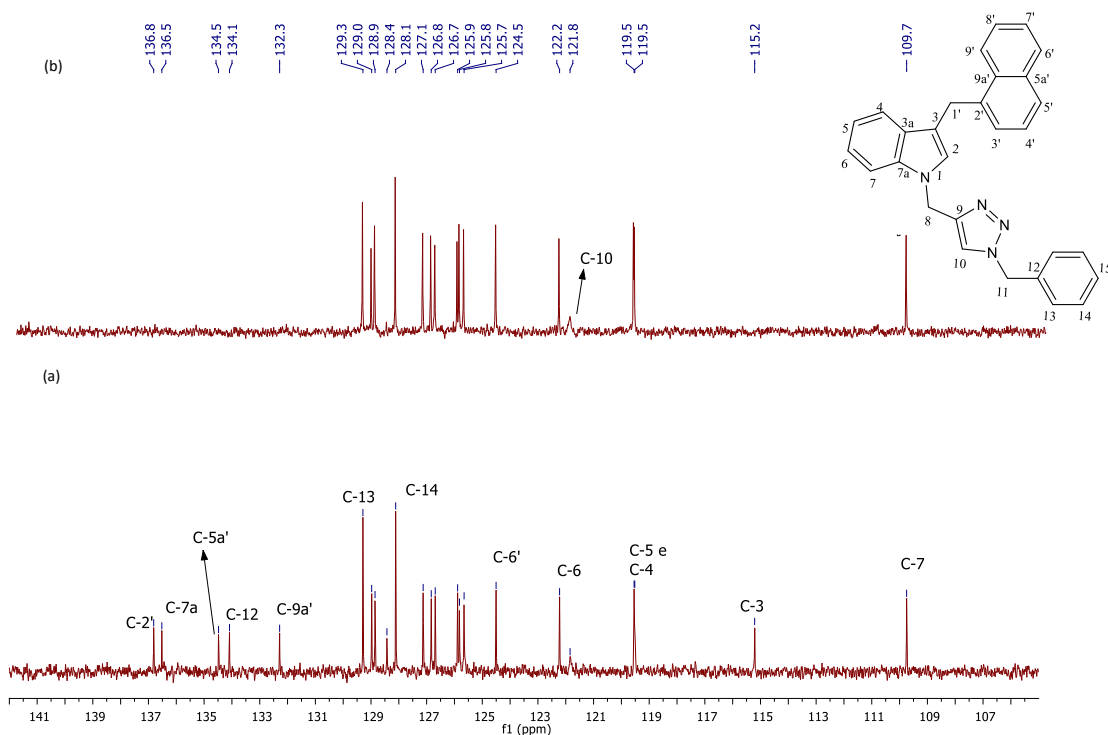


Figura 149: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 70b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

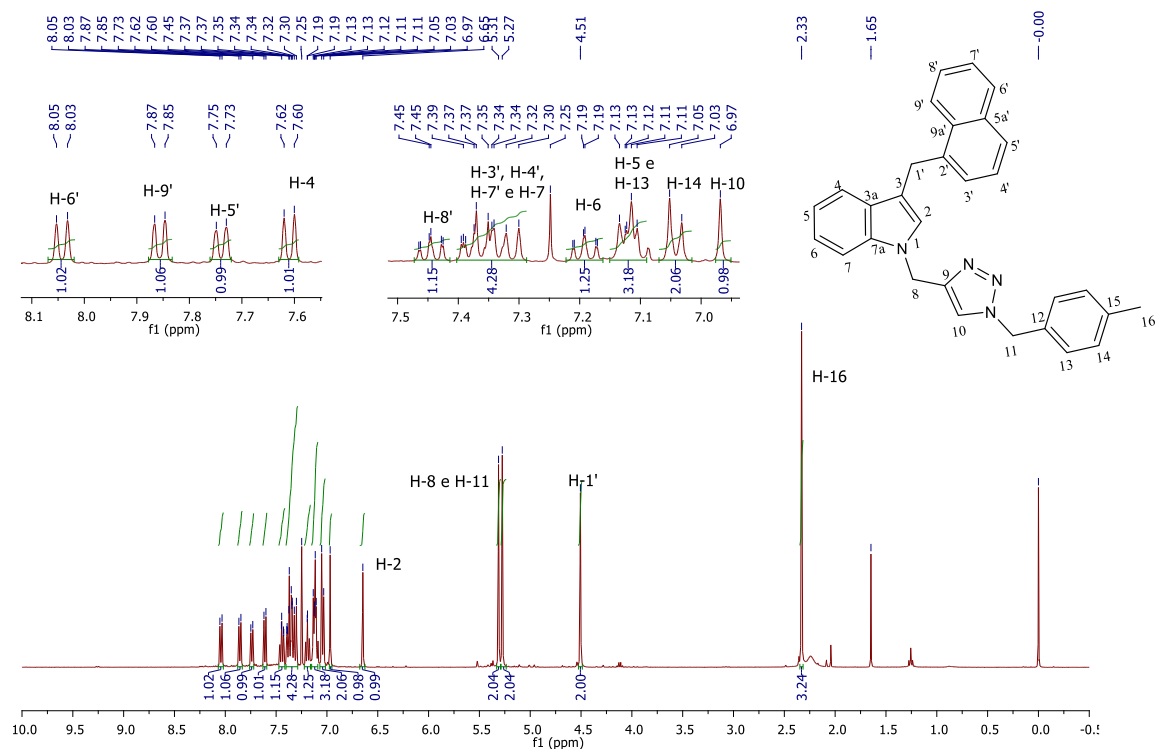


Figura 150: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 70b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

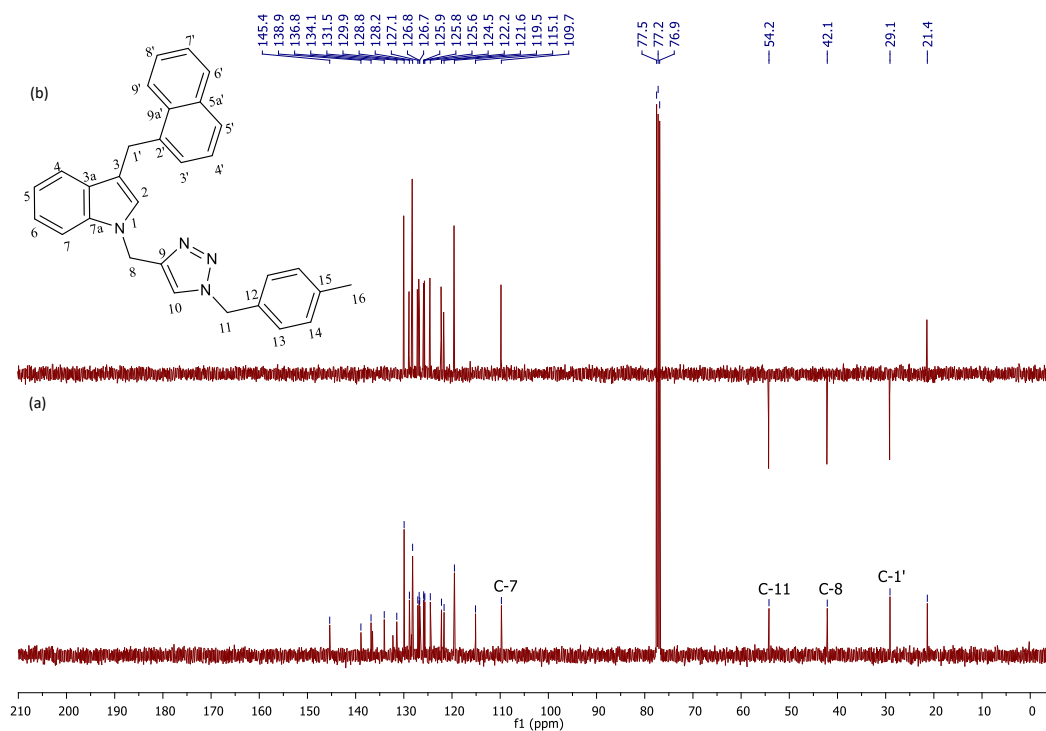


Figura 151: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

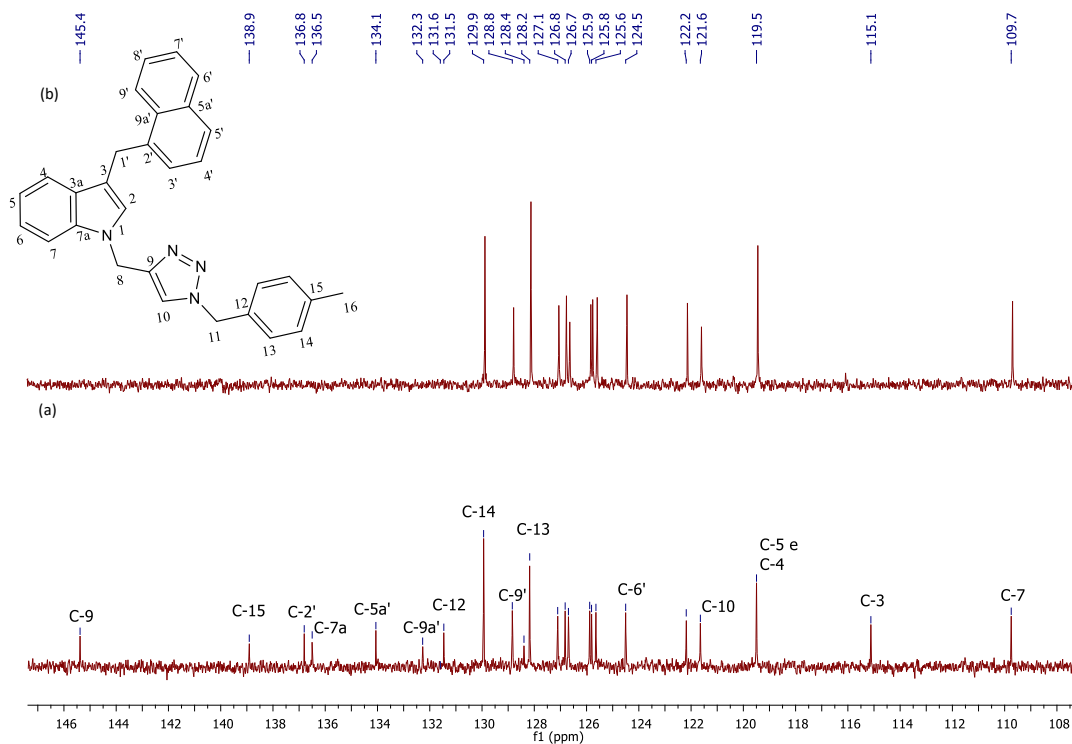


Figura 152: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 70c (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

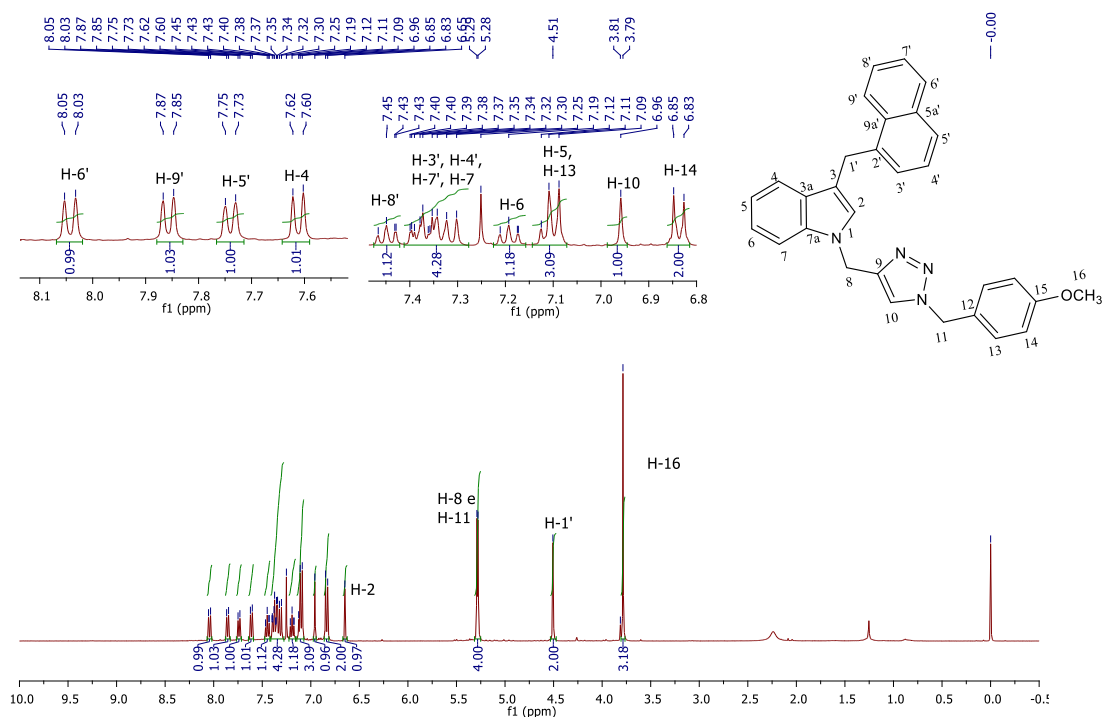


Figura 153: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 70c (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

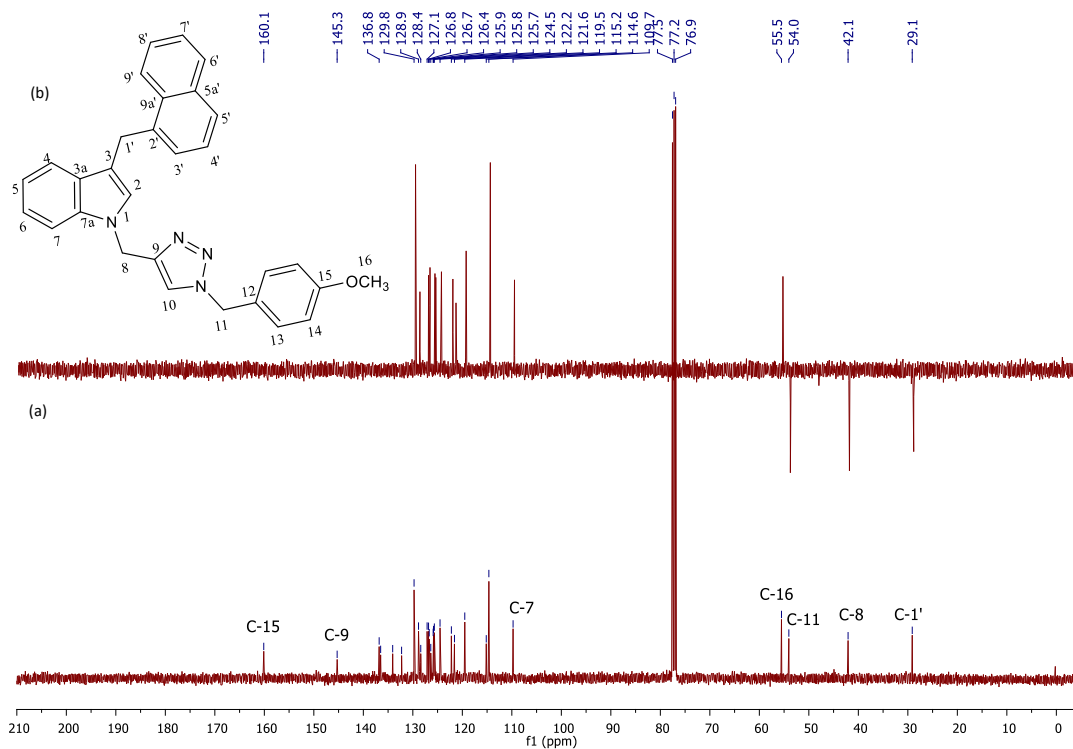


Figura 154: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70c (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

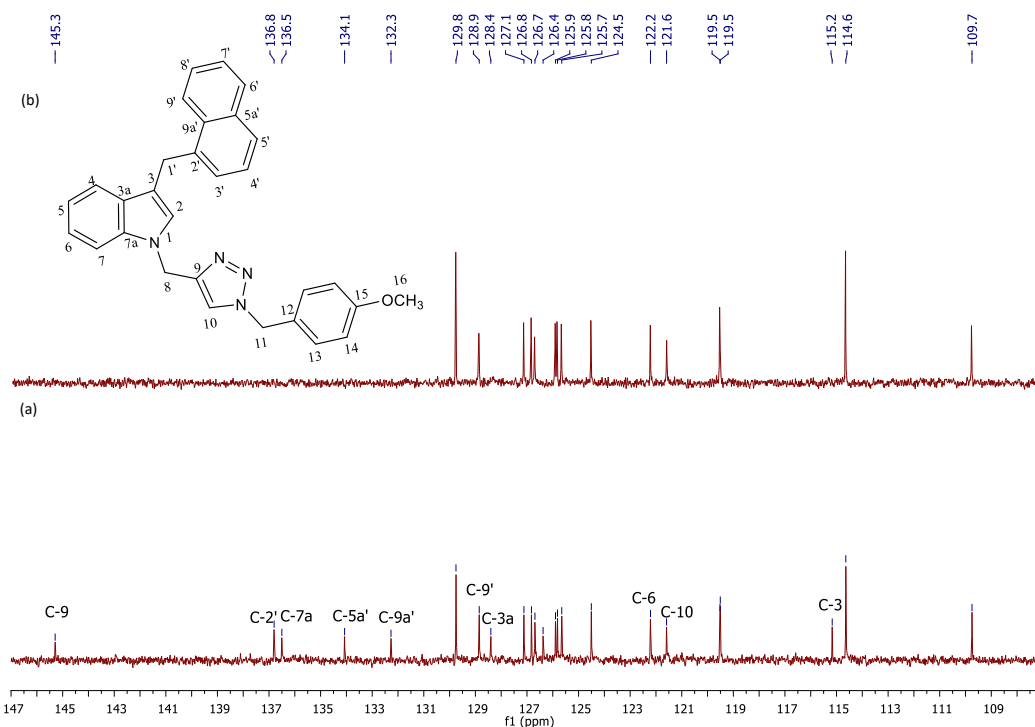


Figura 155: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 70d (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

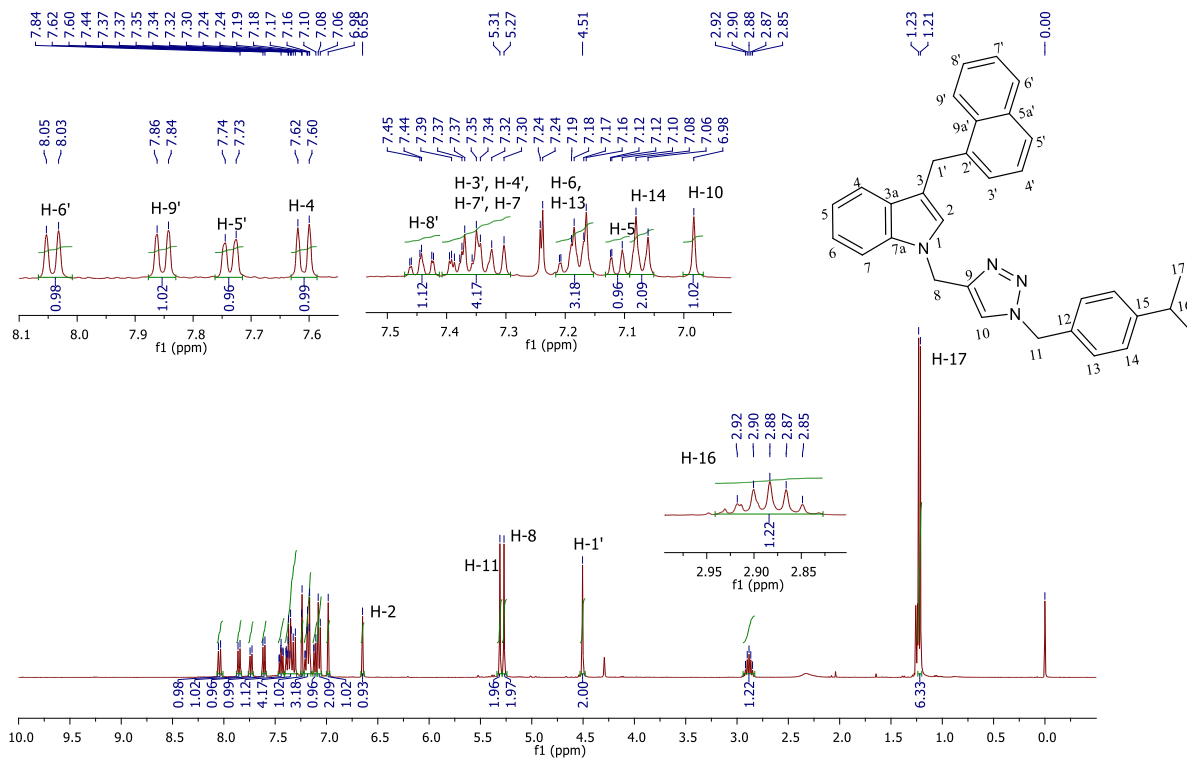


Figura 156: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 70d (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

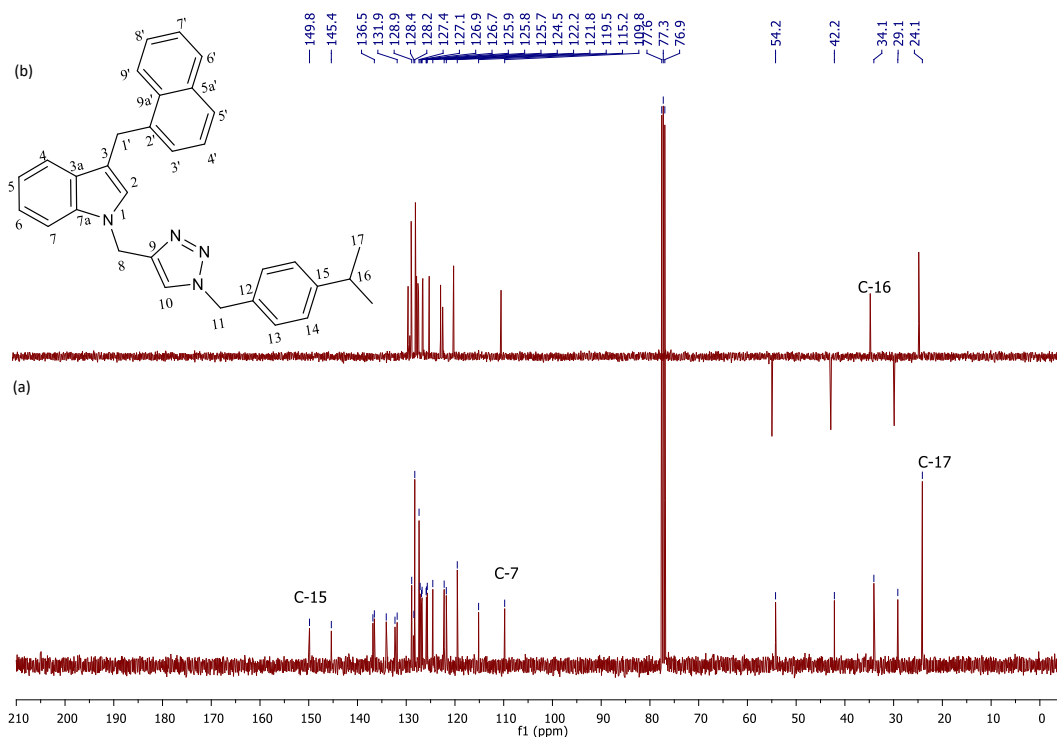


Figura 157: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70d (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

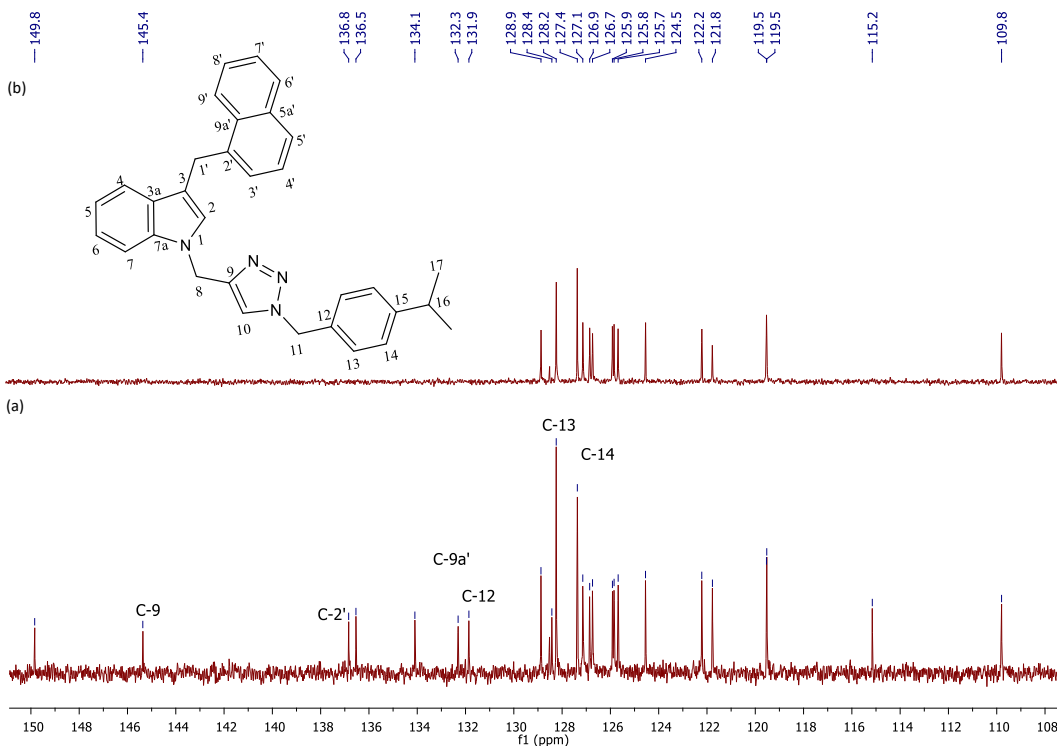


Figura 158: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 70e (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

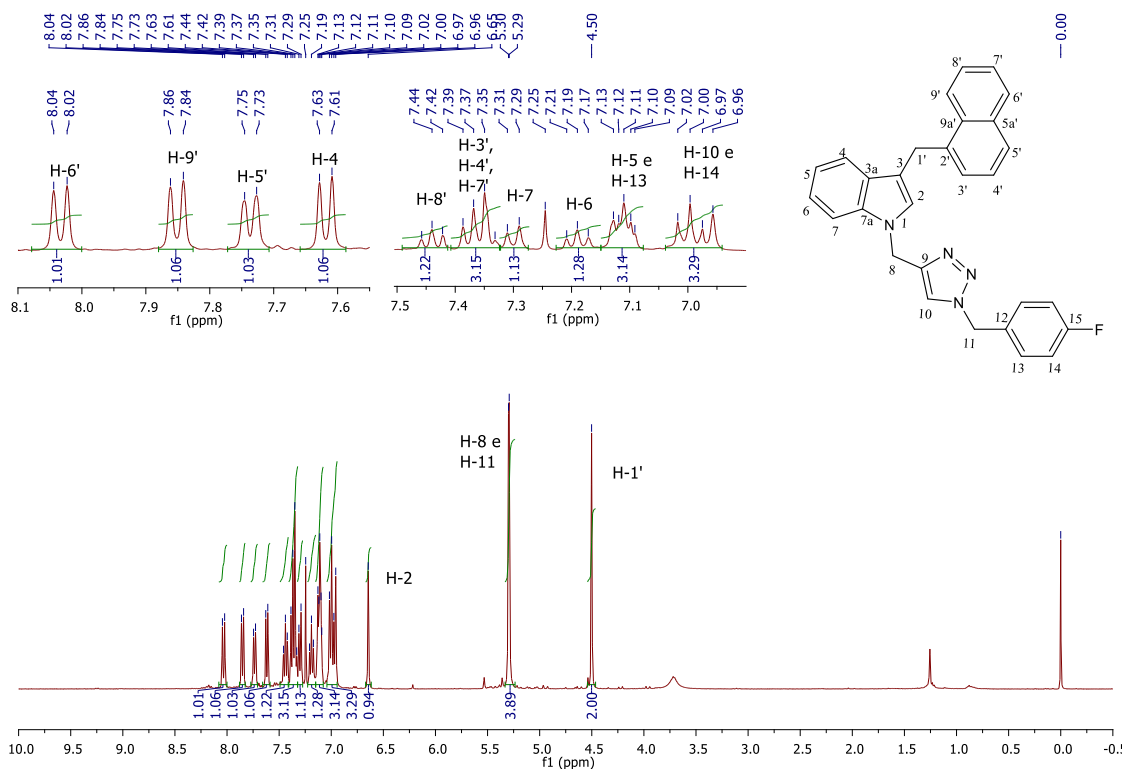


Figura 159: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 70e (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

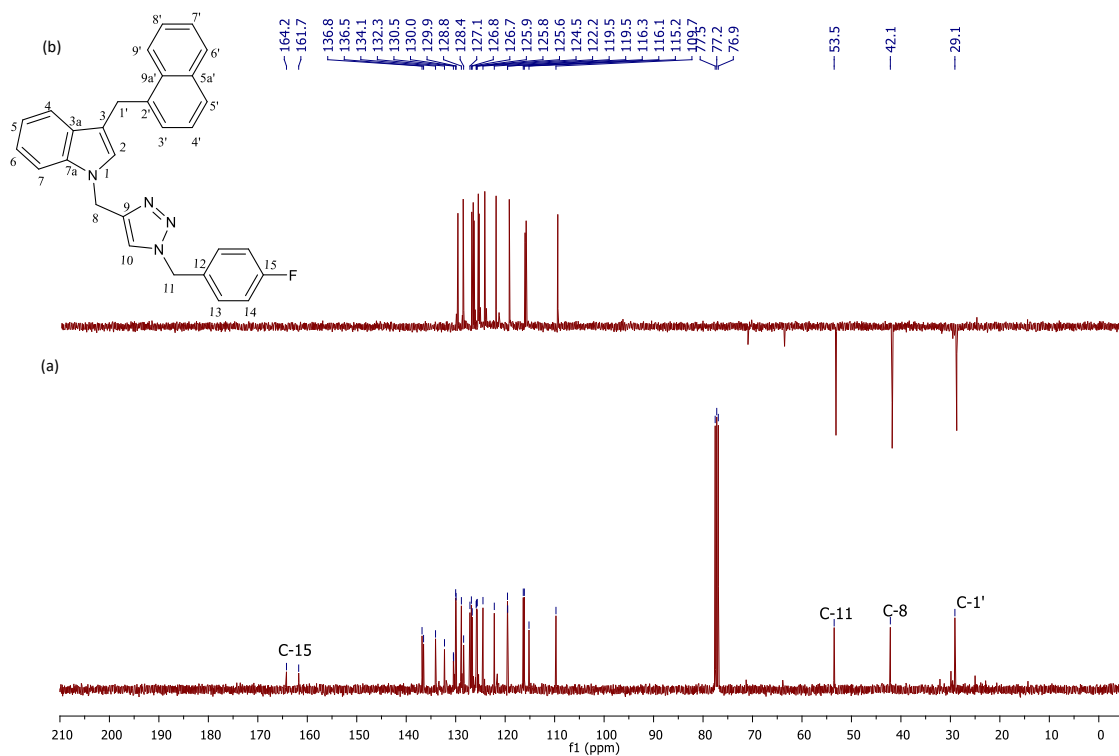


Figura 160: Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70e (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

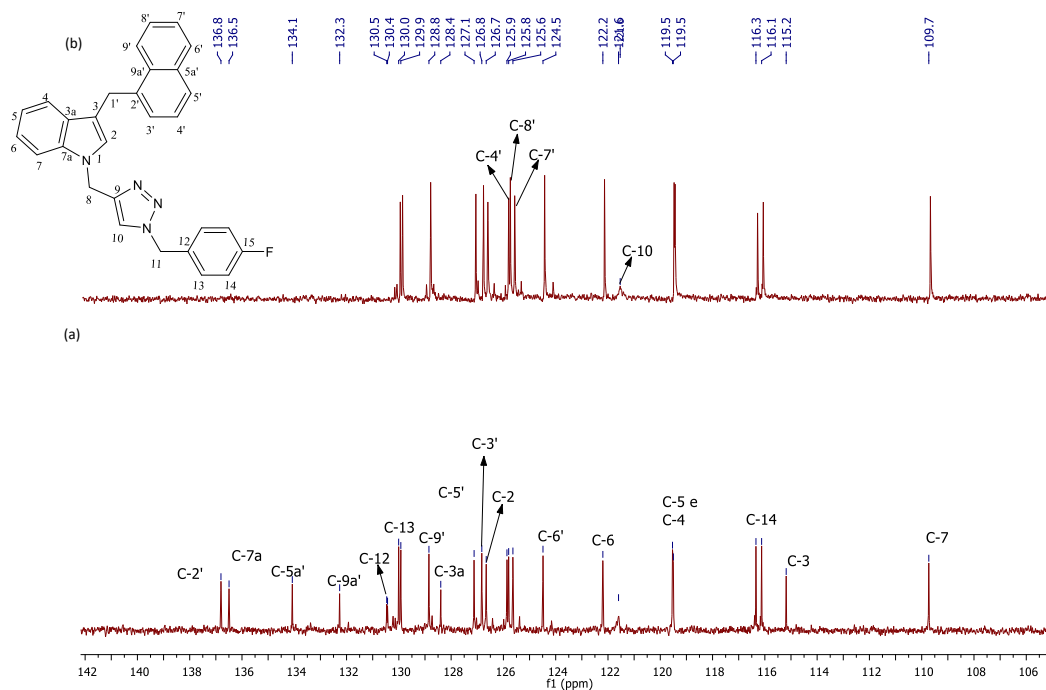


Figura 161: Mapa de contornos COSY do composto 70e (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

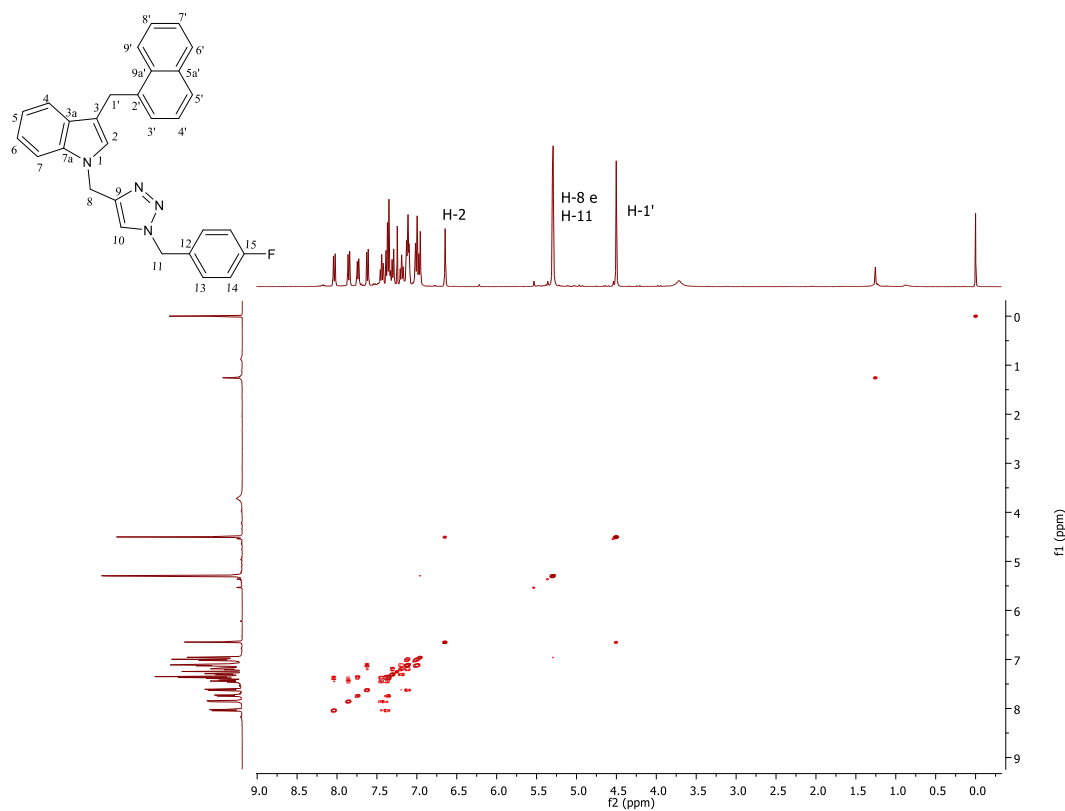


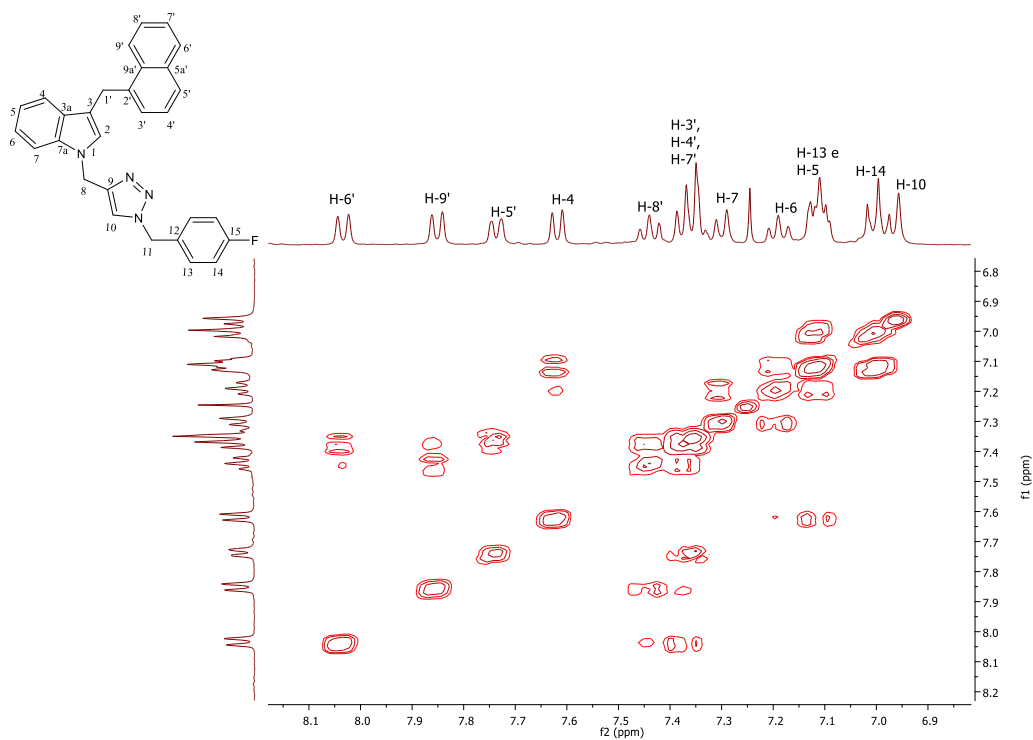
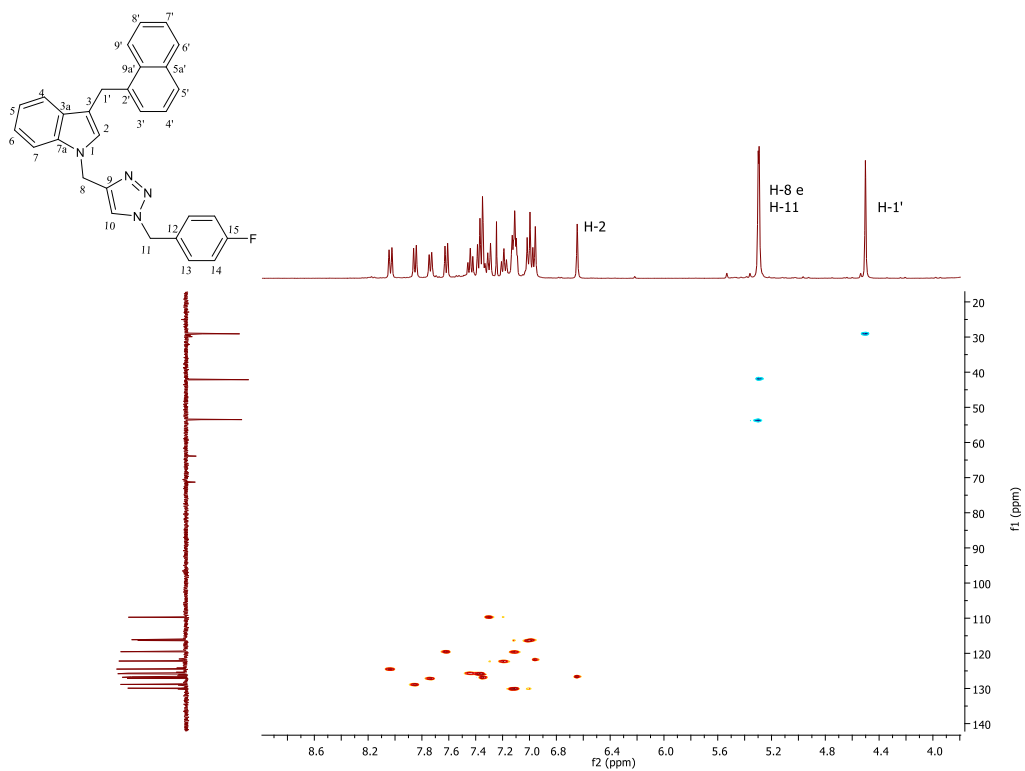
Figura 162: Ampliação do mapa de contornos COSY do composto 70e (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Figura 163: Mapa de contornos HSQC do composto 70e (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

Figura 164: Ampliação do mapa de contornos HSQC do composto 70e (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

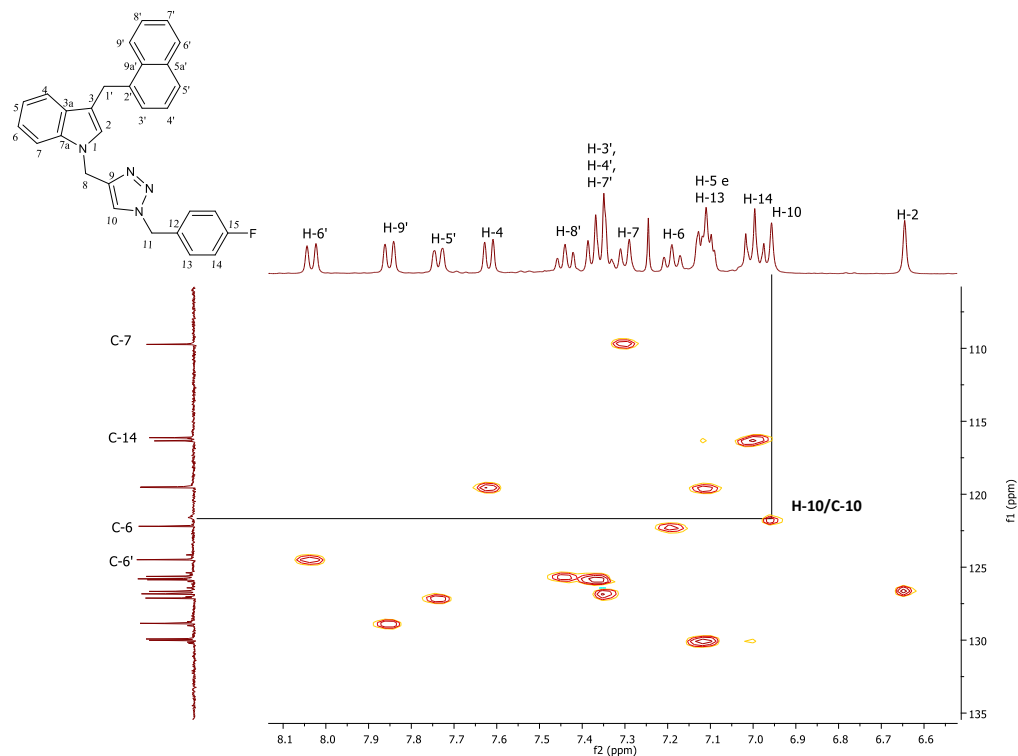


Figura 165: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 70f (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

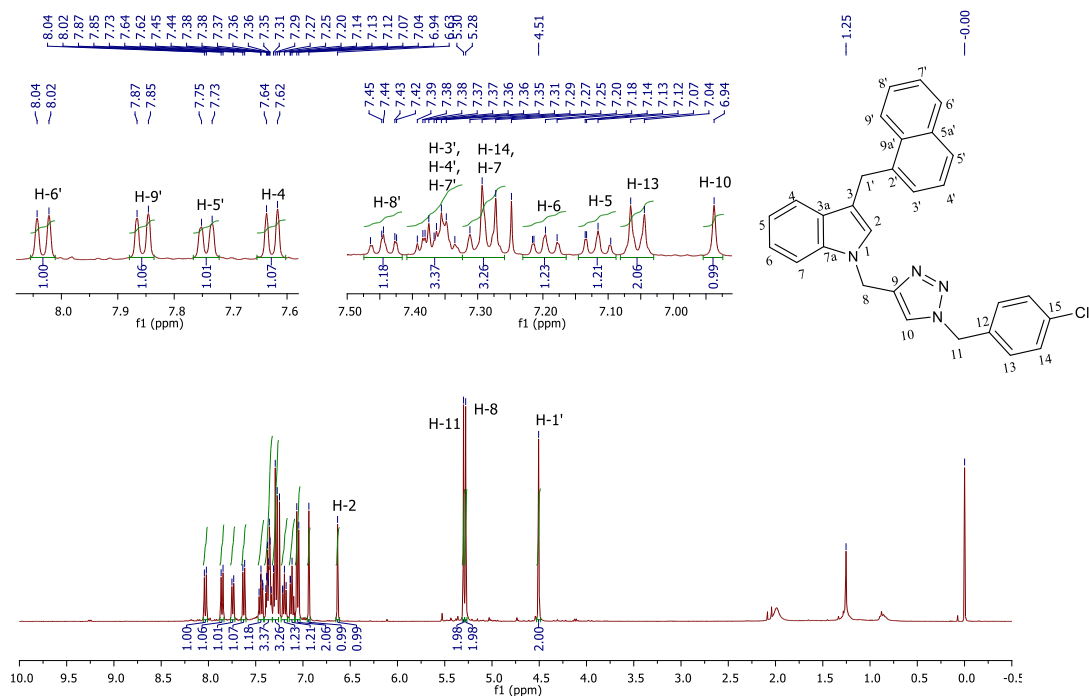


Figura 166: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 70f (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

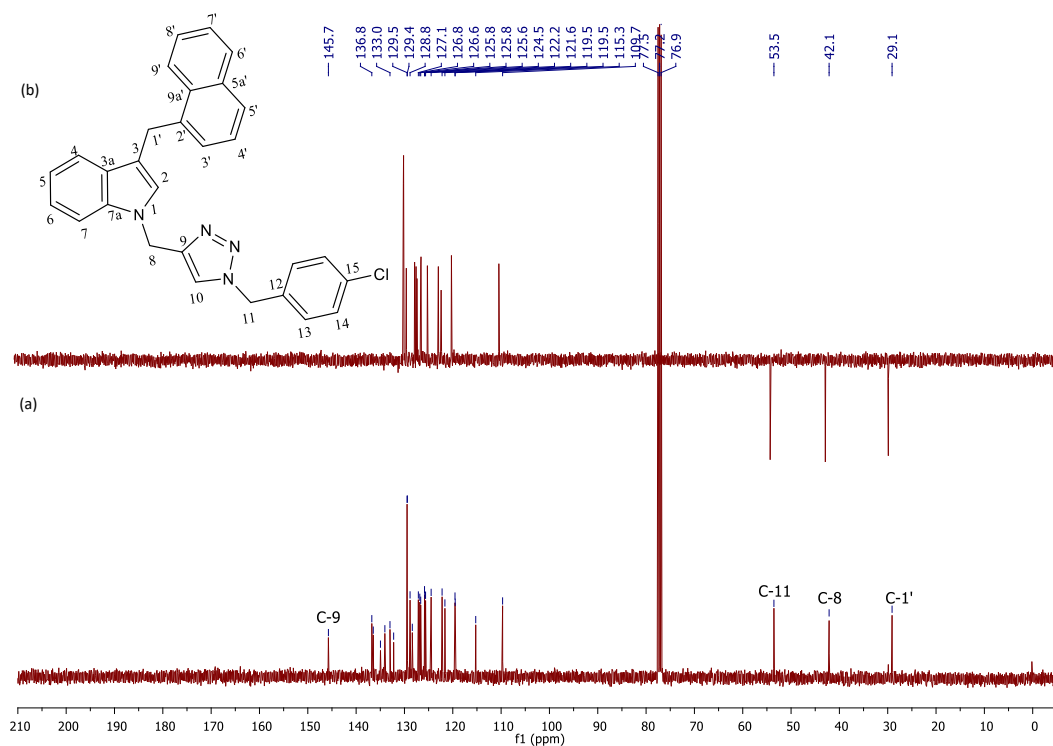


Figura 167: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70f (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

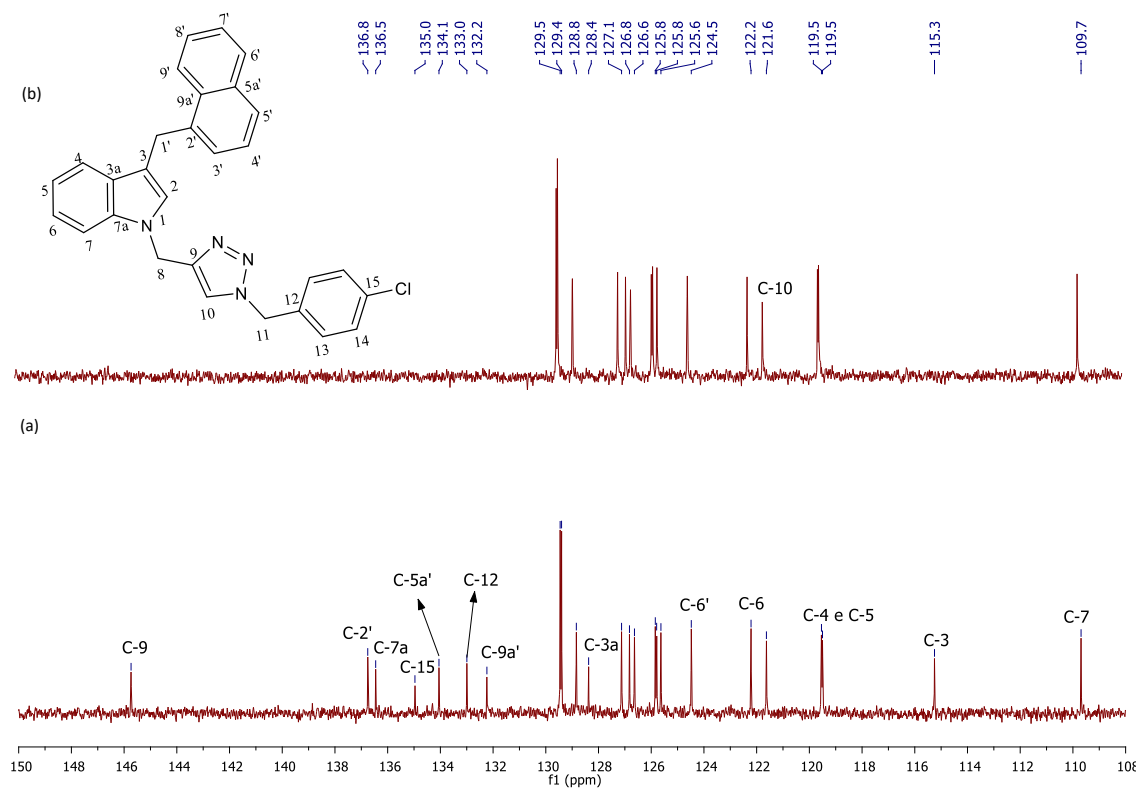
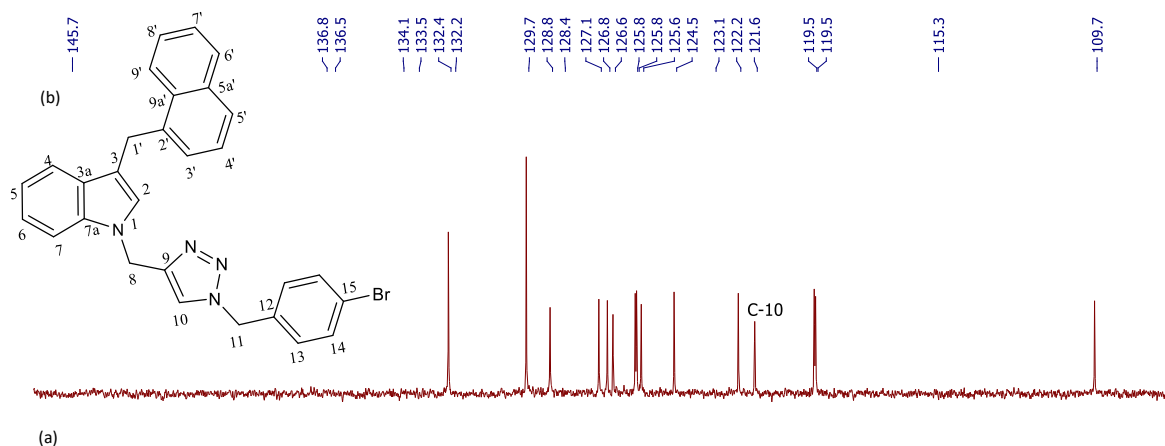




Figura 170: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70g (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



(a)

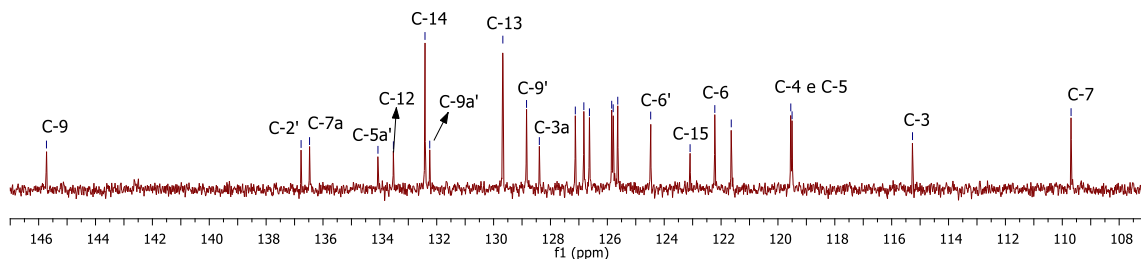


Figura 171: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 70h (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

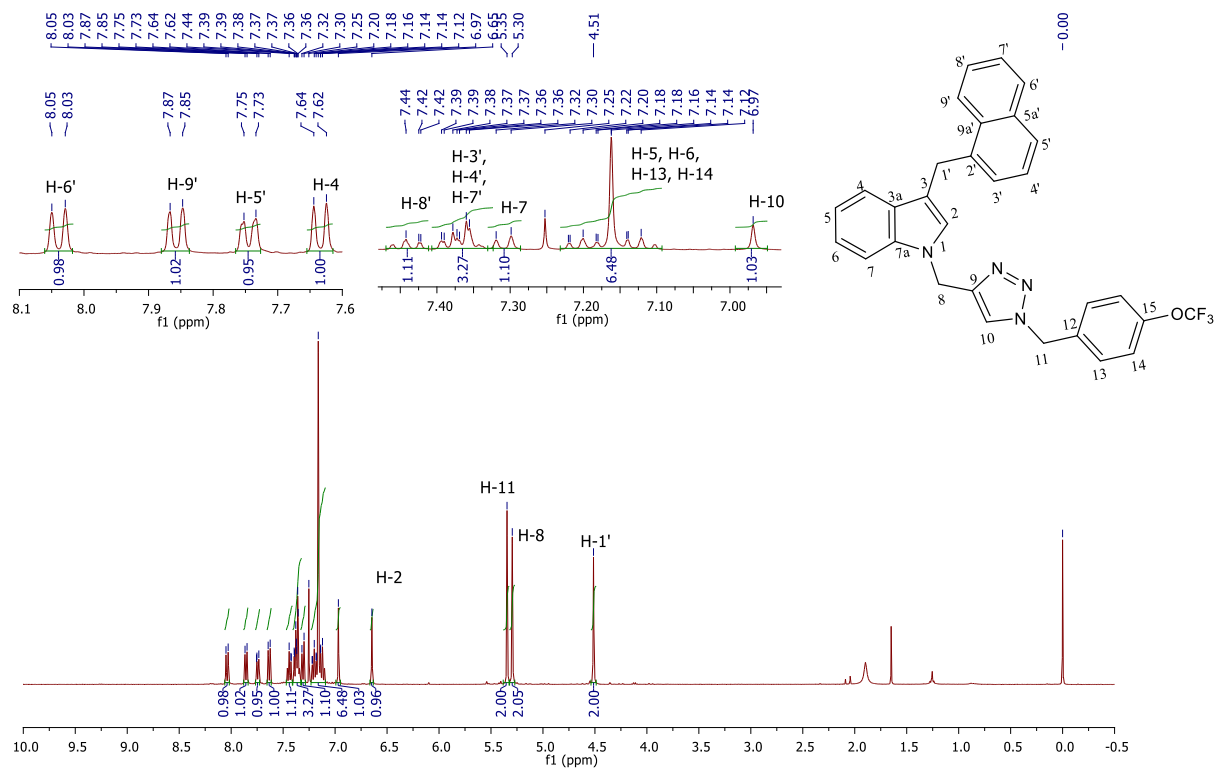


Figura 172: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 70h (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

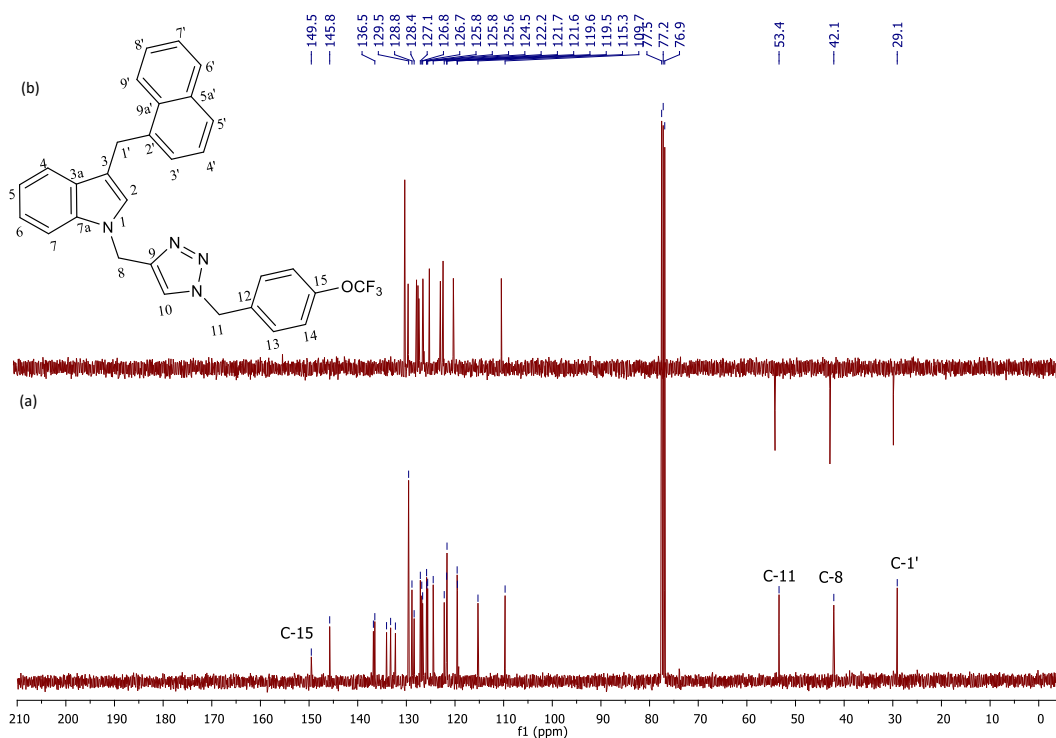


Figura 173: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70h (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

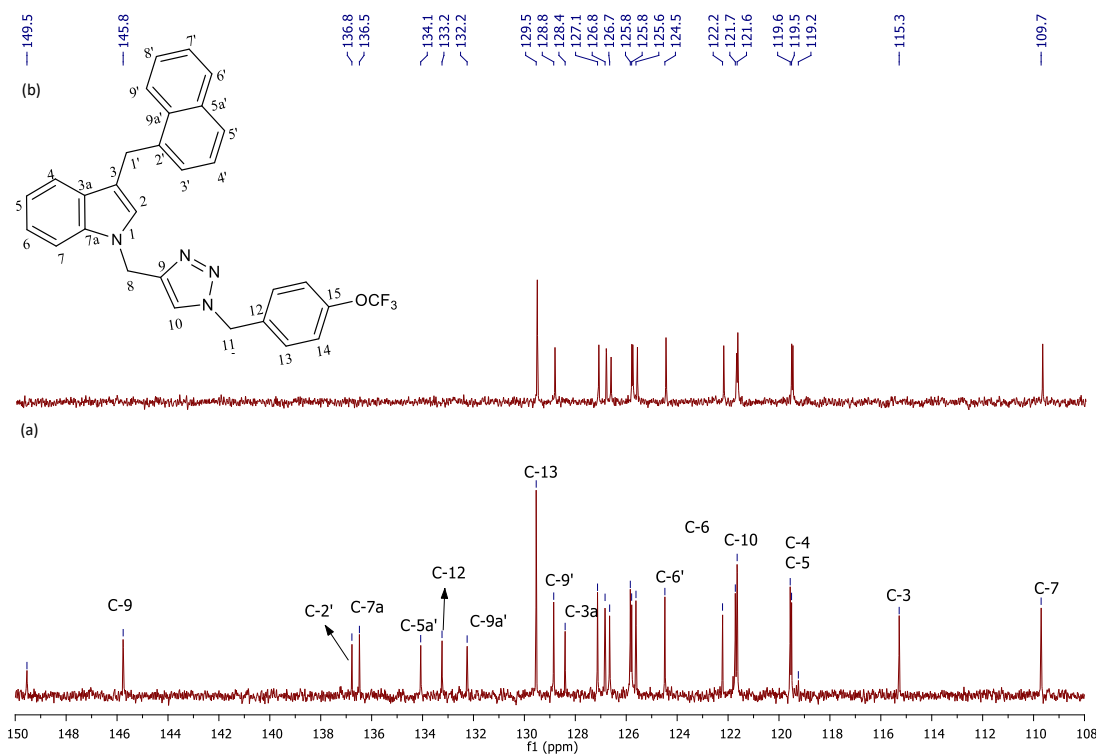




Figura 176: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70i (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

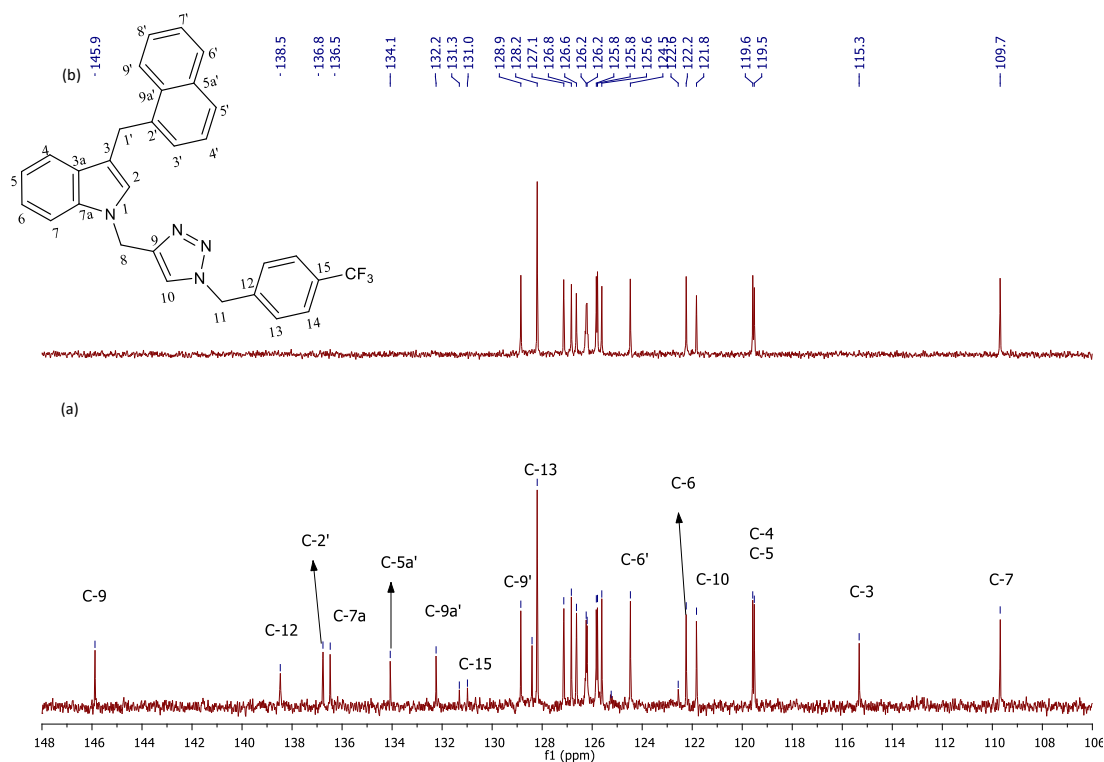


Figura 177: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 70j (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

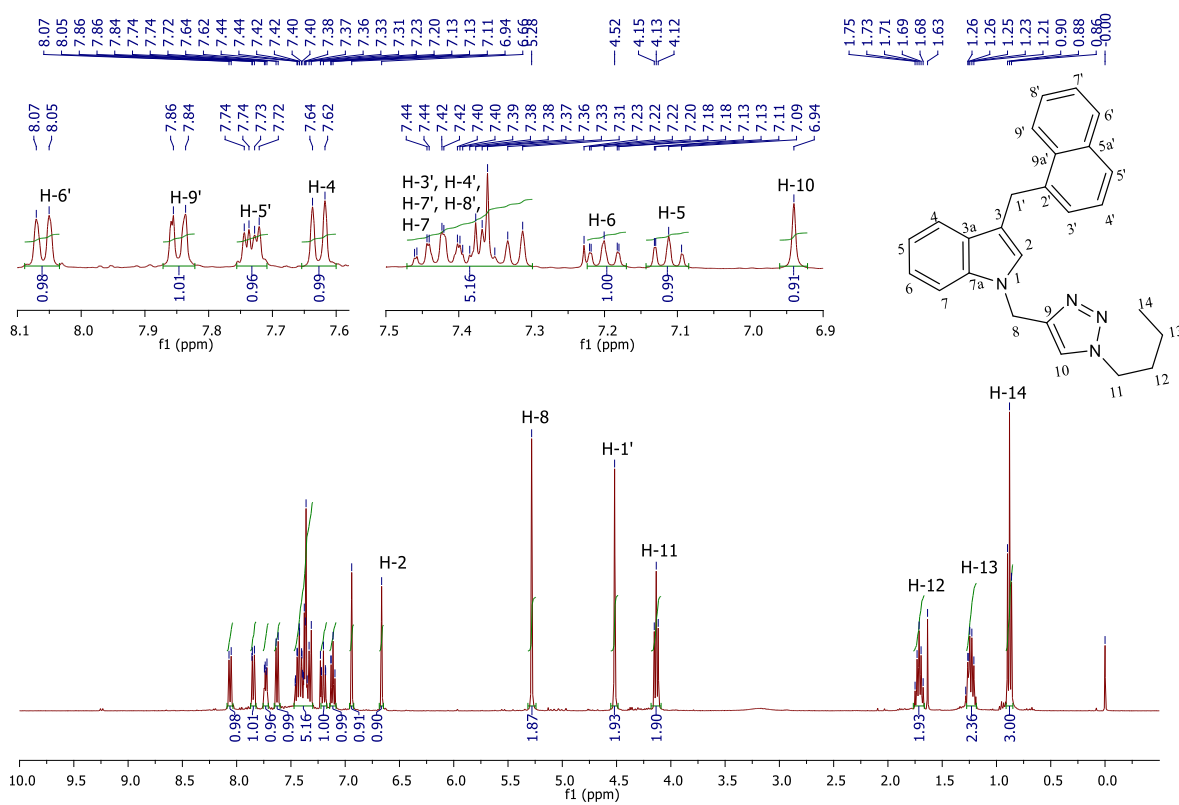


Figura 178: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 70j (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

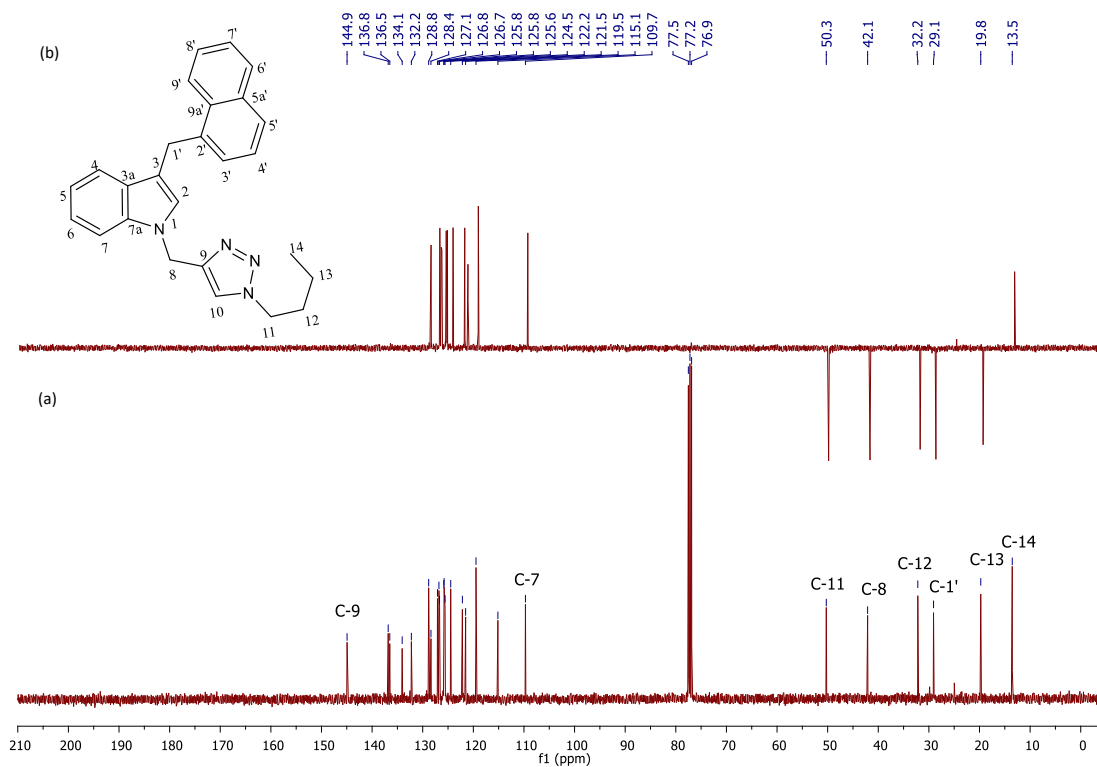


Figura 179: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70j (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

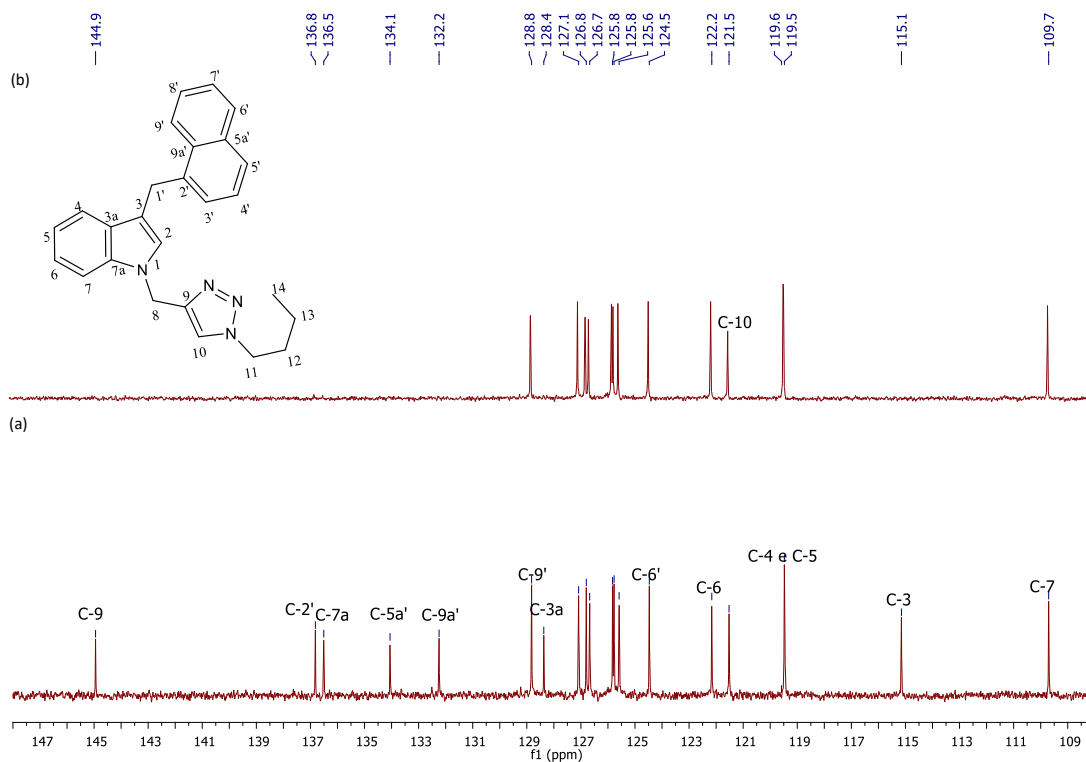


Figura 180: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 70k (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

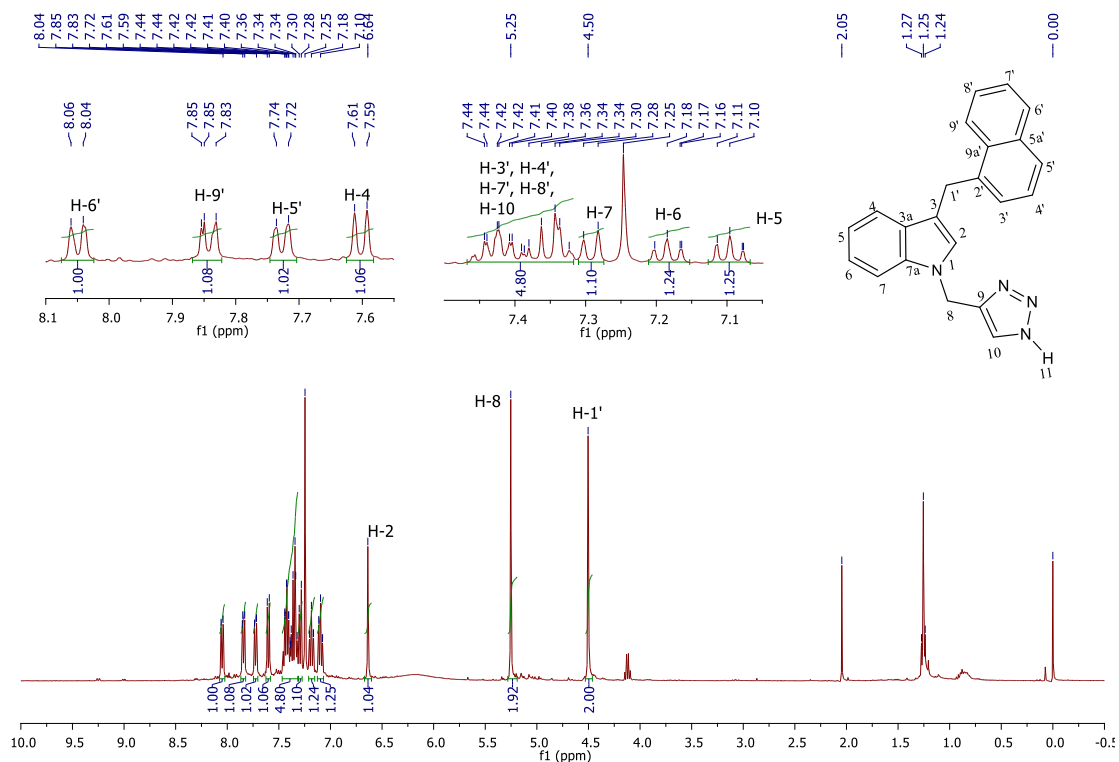


Figura 181: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 70k (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

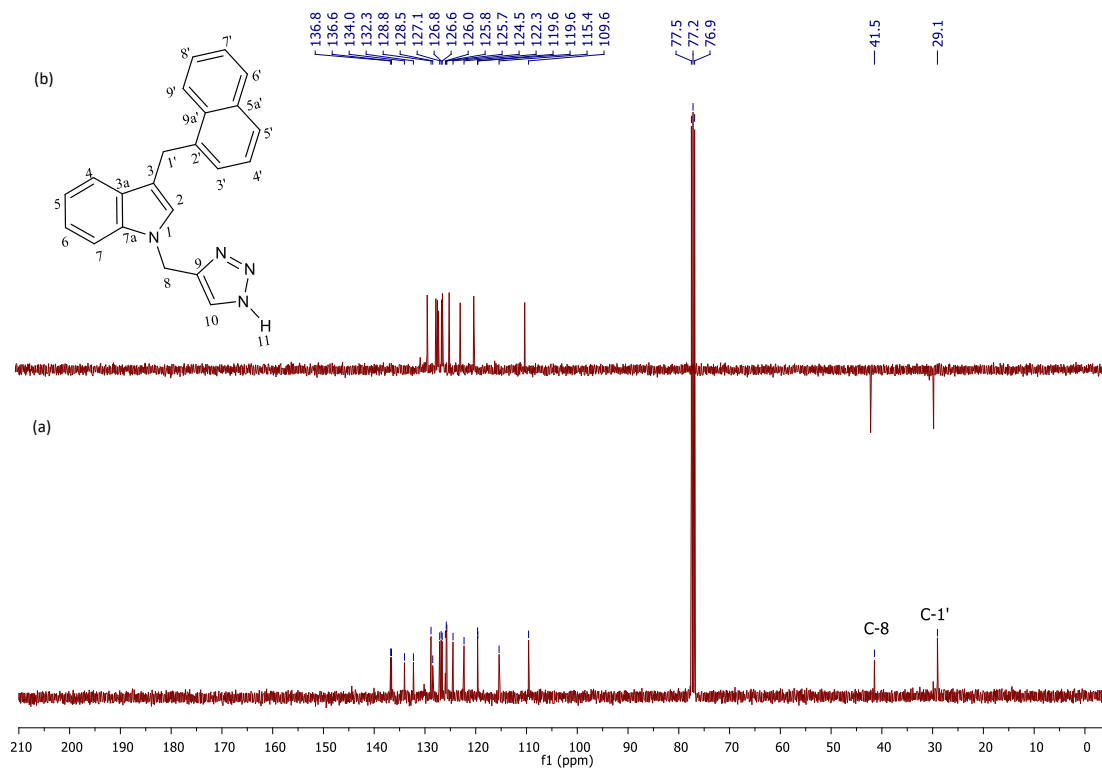


Figura 182: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 70k (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

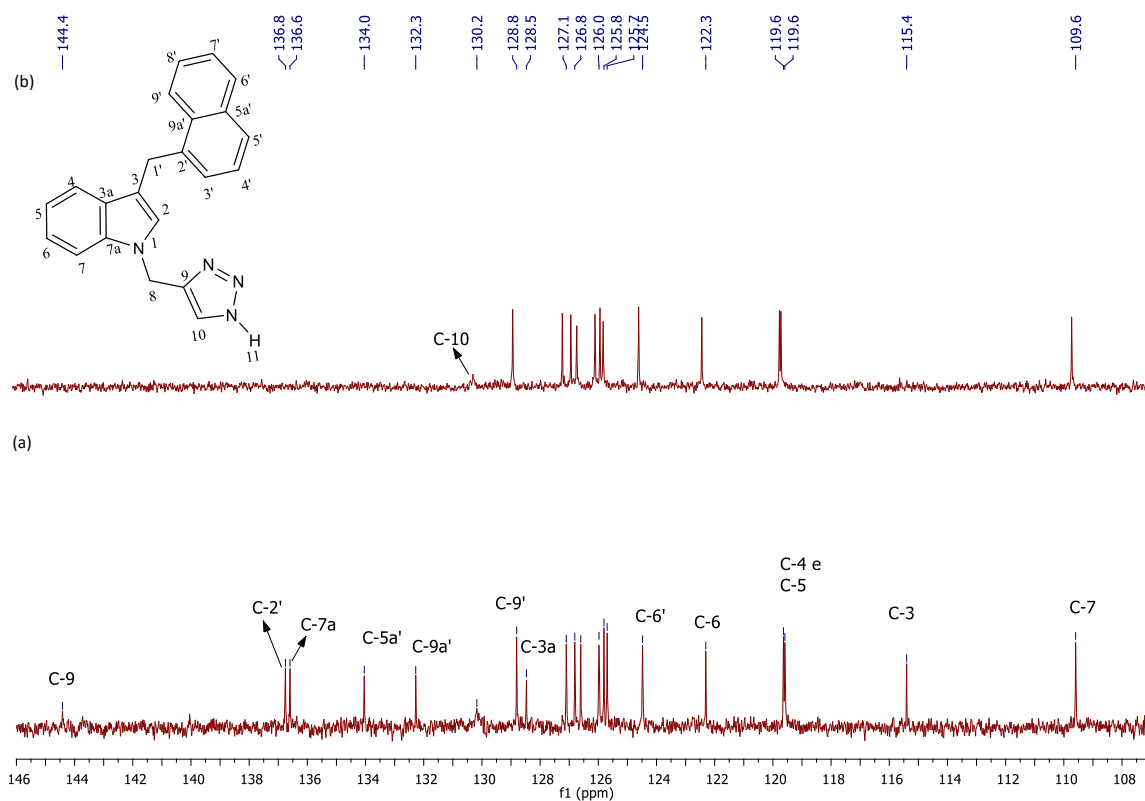


Figura 183: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 77 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

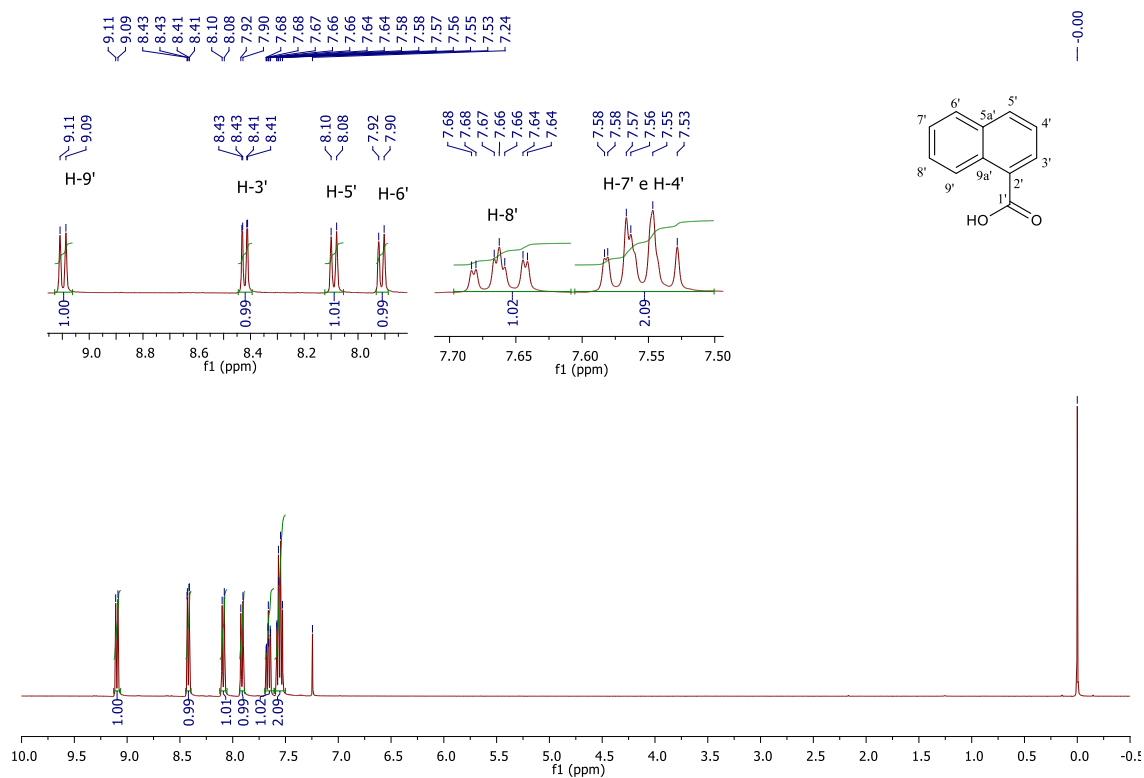


Figura 184: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 77 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

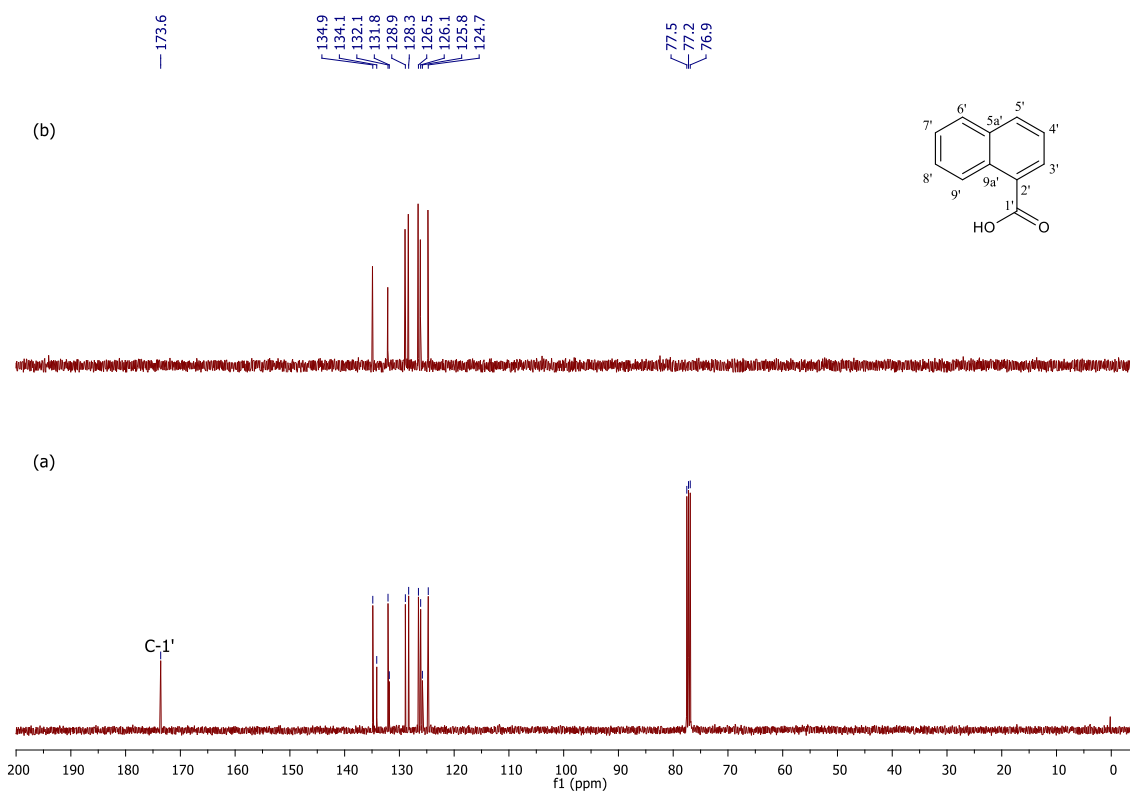


Figura 185: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subspectro DEPT-135 do composto 77 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

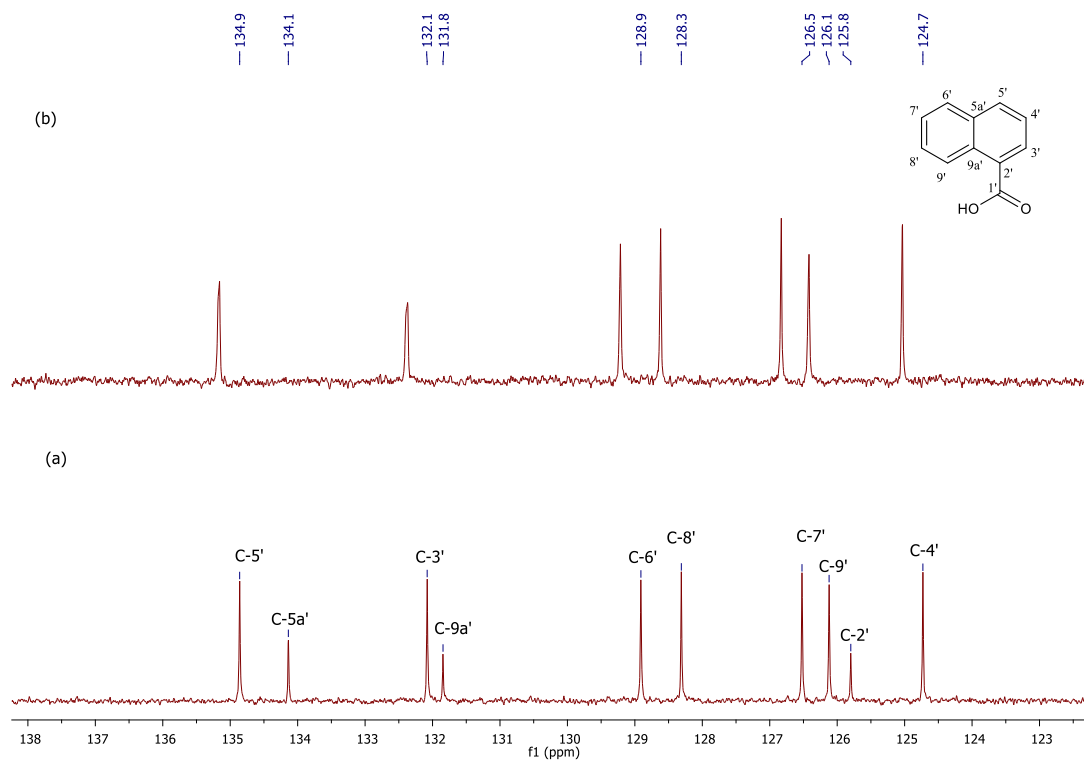


Figura 186: Ampliação do mapa de contornos COSY do composto 77 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

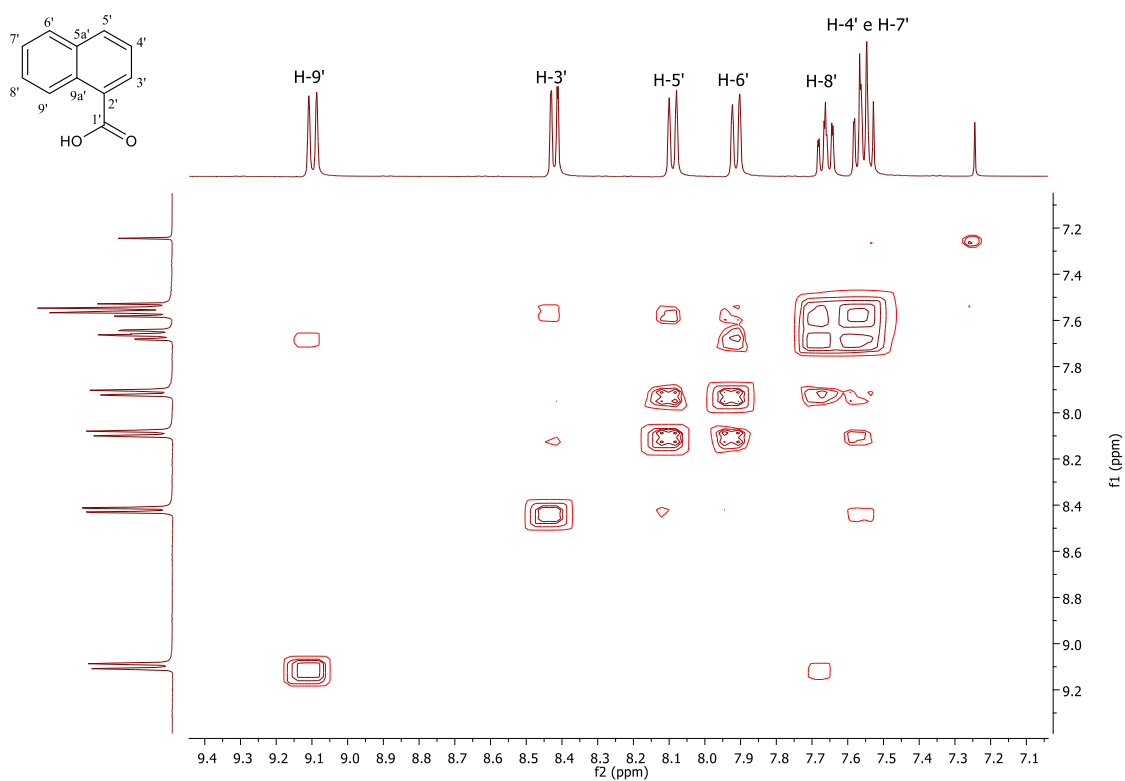


Figura 187: Ampliação do mapa de contornos HSQC do composto 77 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

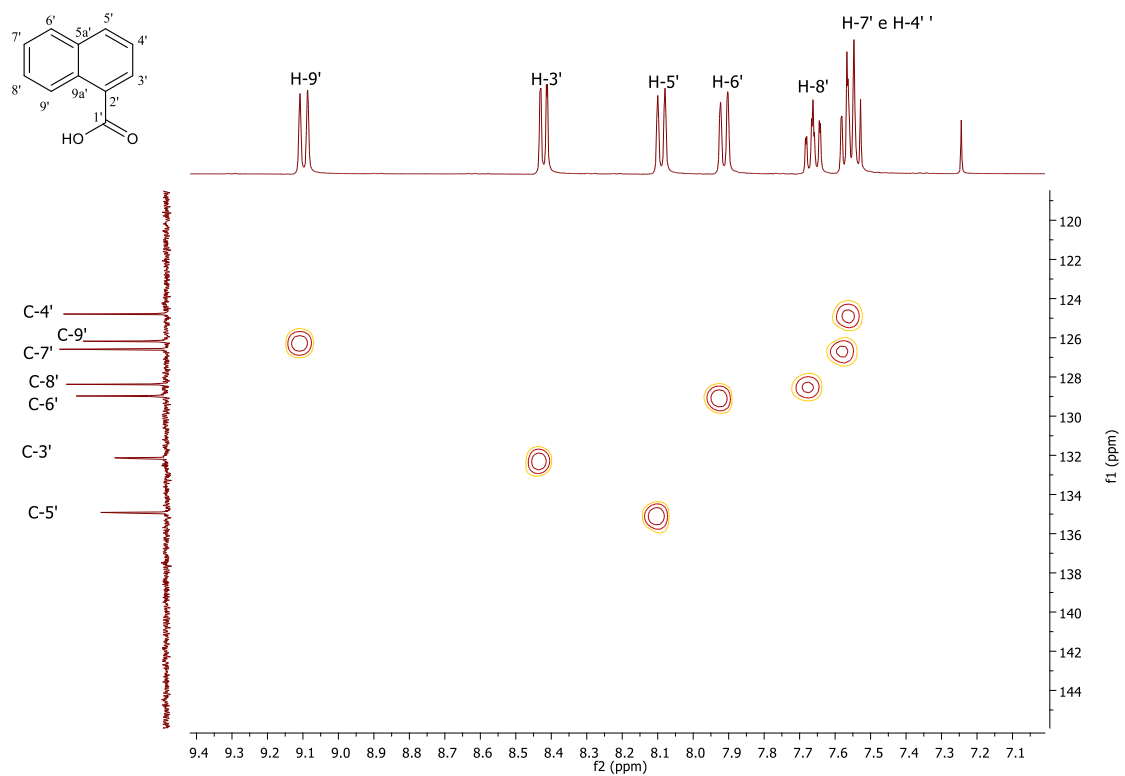


Figura 188: Ampliação do mapa de contornos HMBC do composto 77 (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

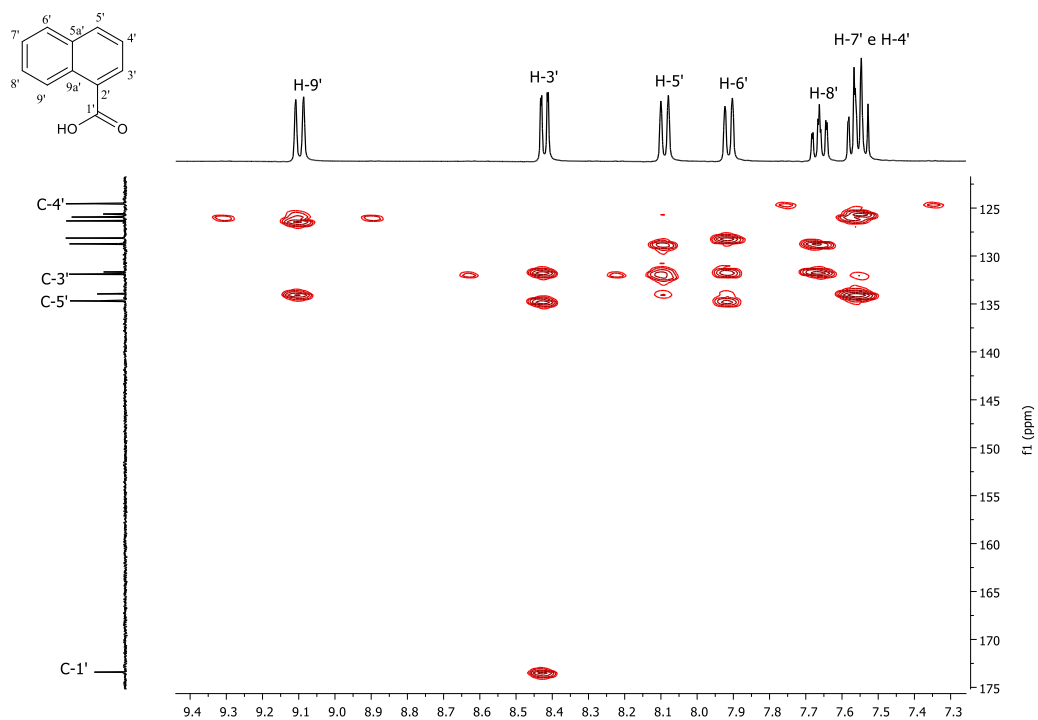


Figura 189: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 78a (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

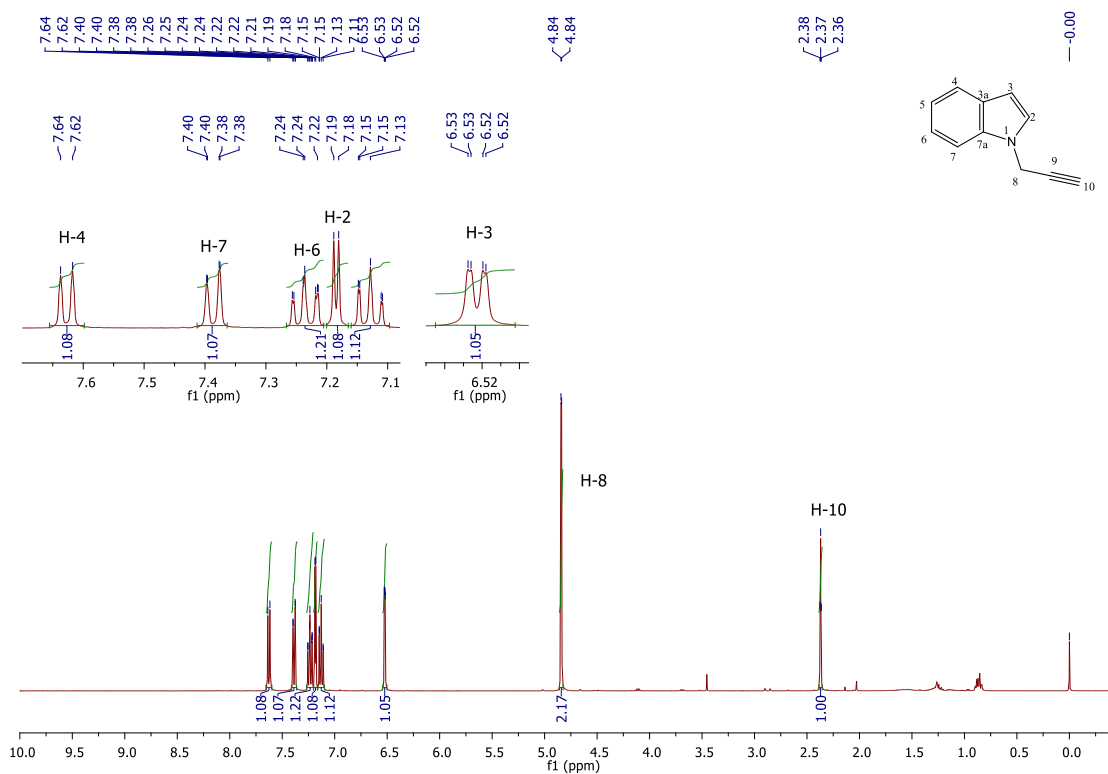


Figura 190: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 78a (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

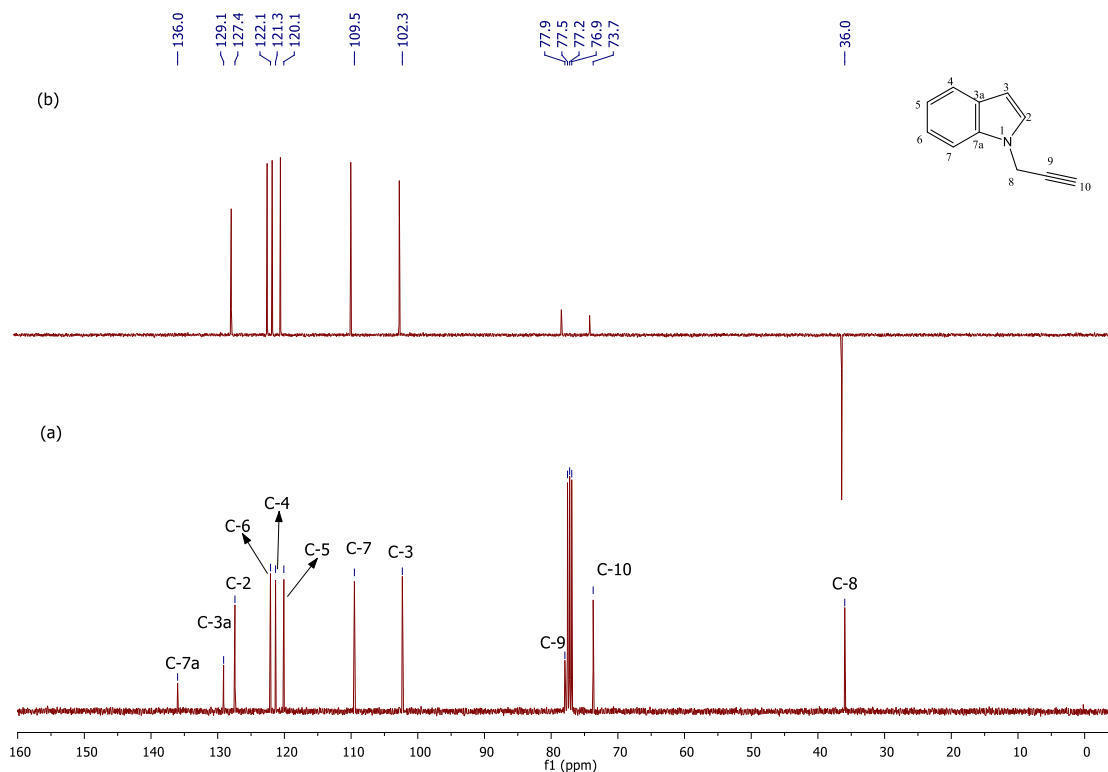


Figura 191: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 78b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

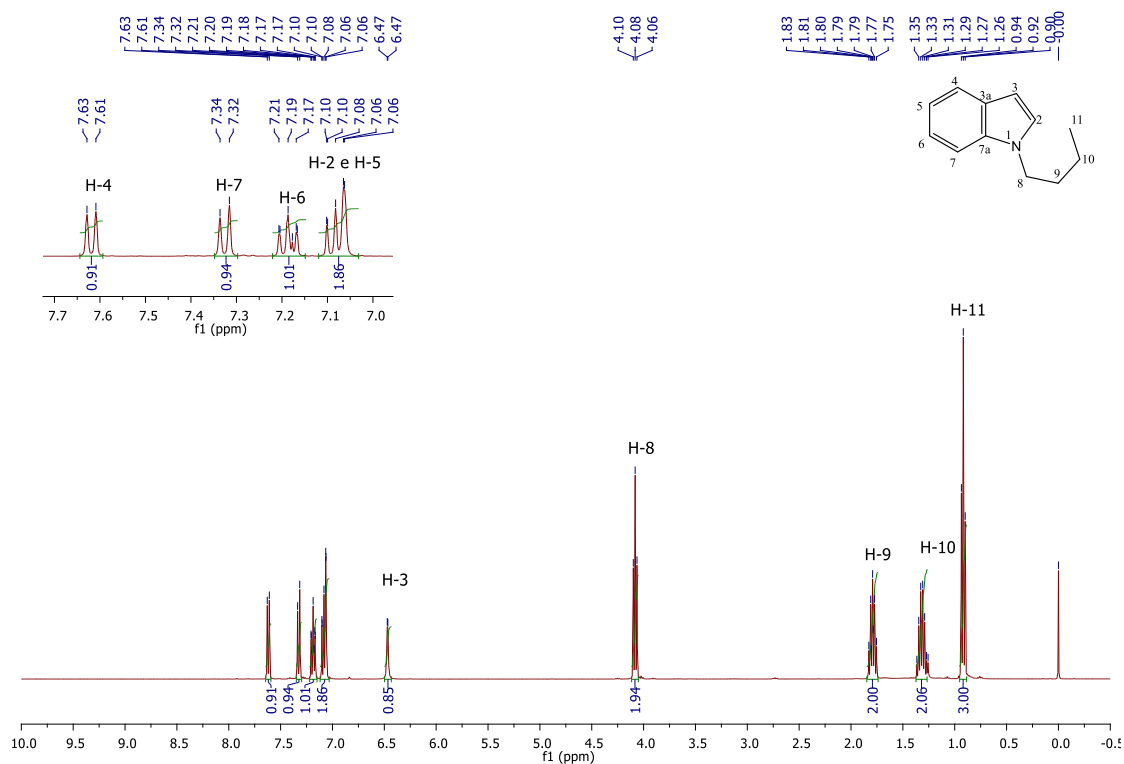


Figura 192: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 78b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

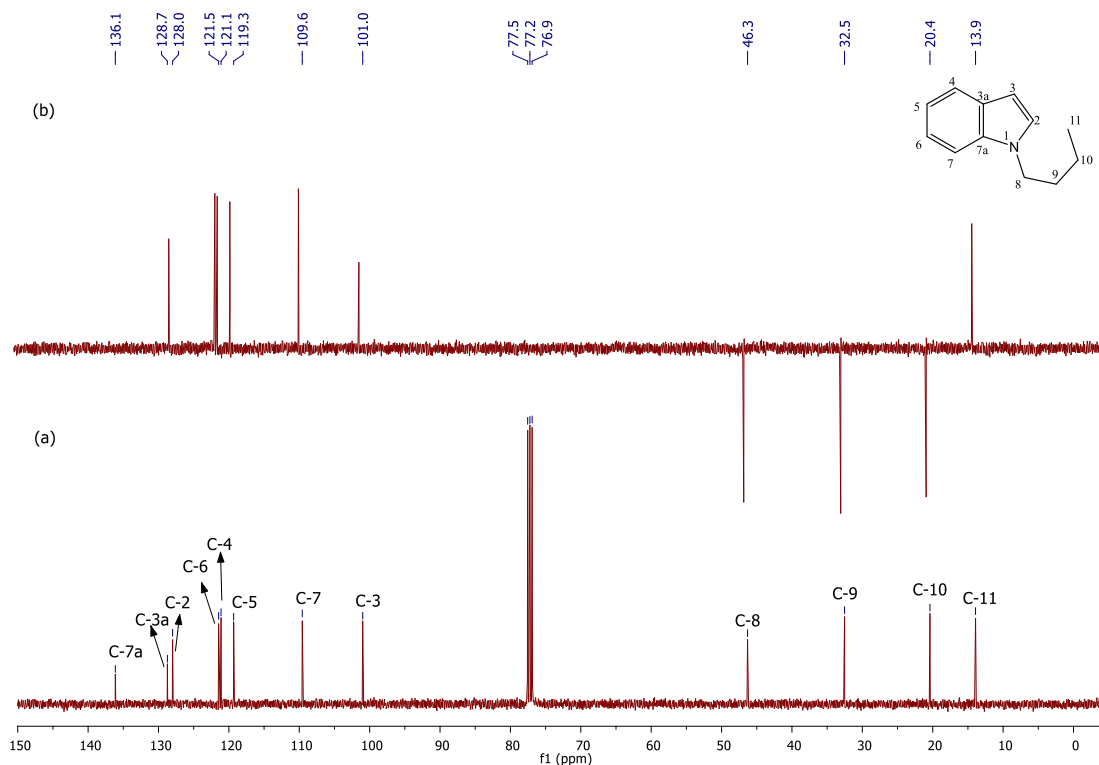


Figura 193: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 78c (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

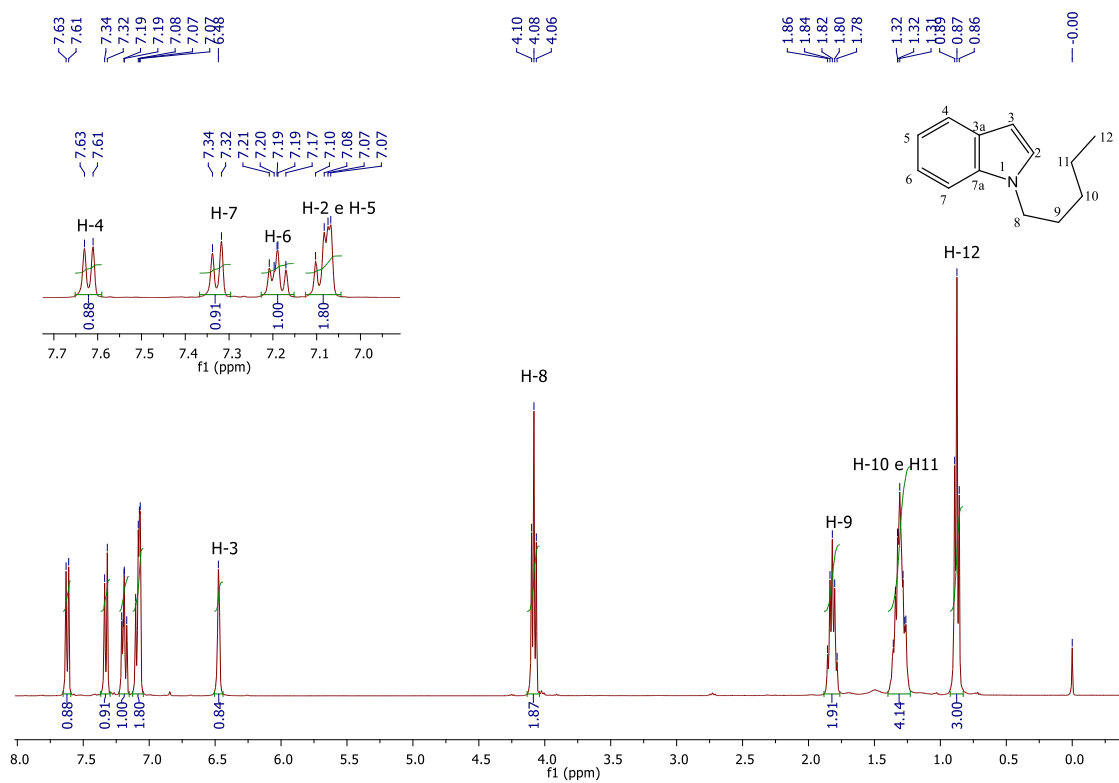


Figura 194: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subspectro DEPT-135 do composto 78c (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

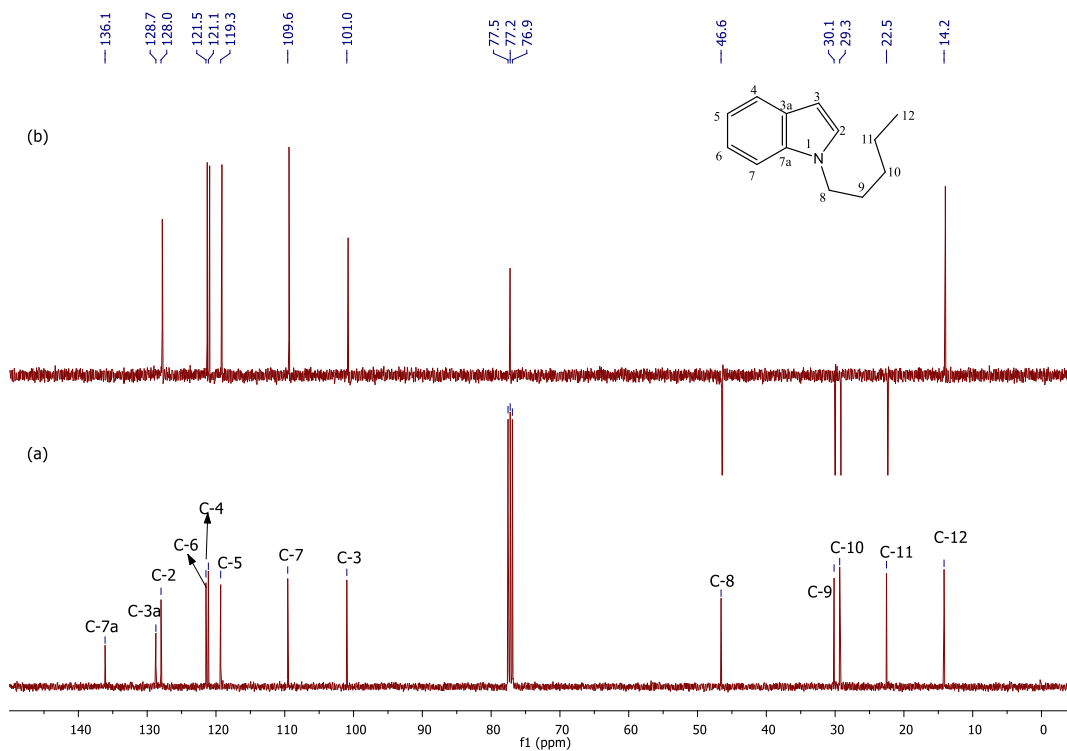


Figura 195: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 80 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

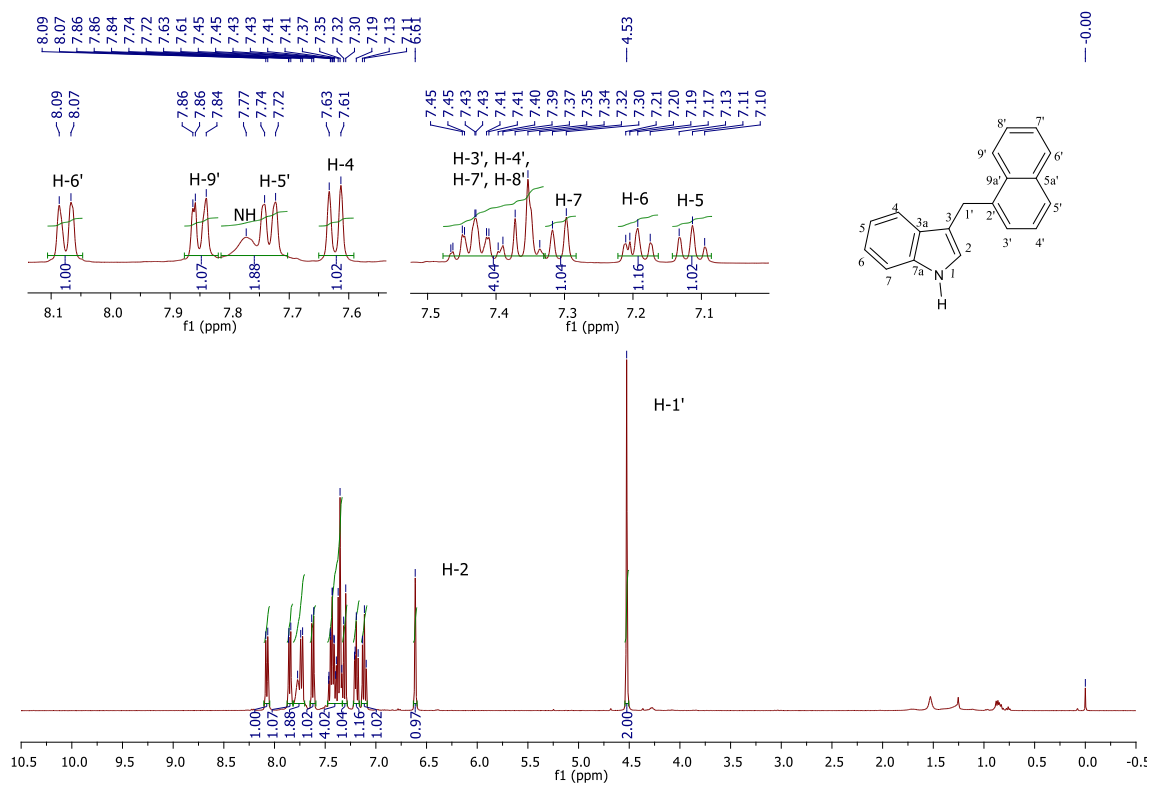


Figura 196: (a) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) subespectro DEPT-135 do composto 80 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

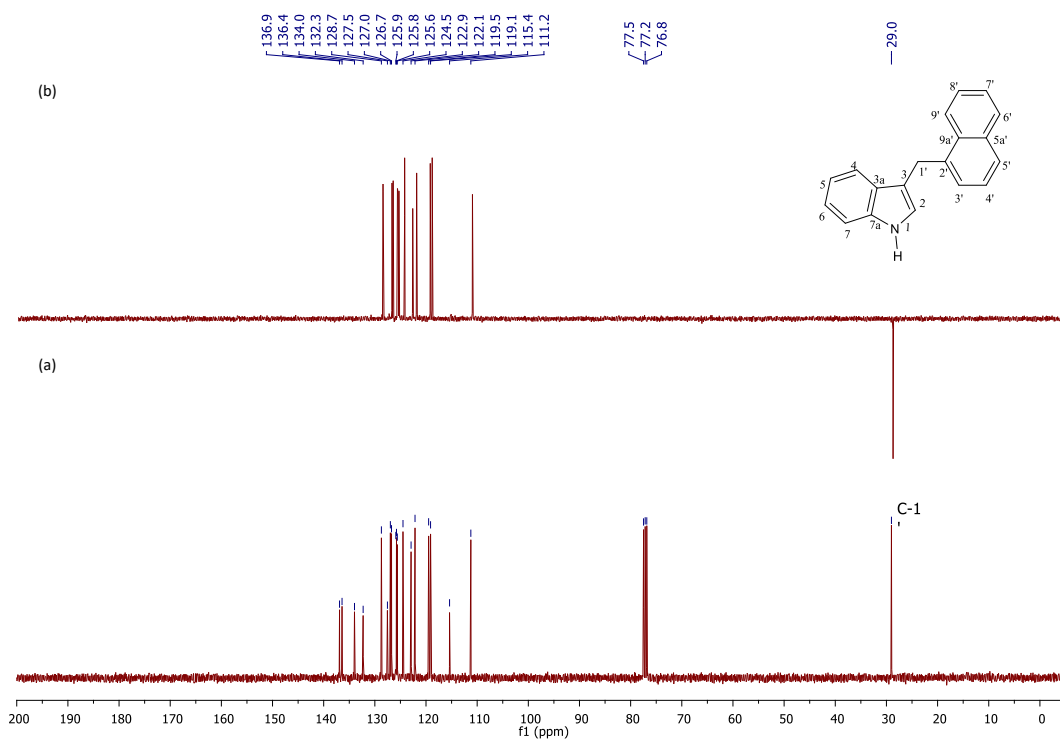


Figura 197: (a) Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e (b) ampliação subespectro DEPT-135 do composto 80 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

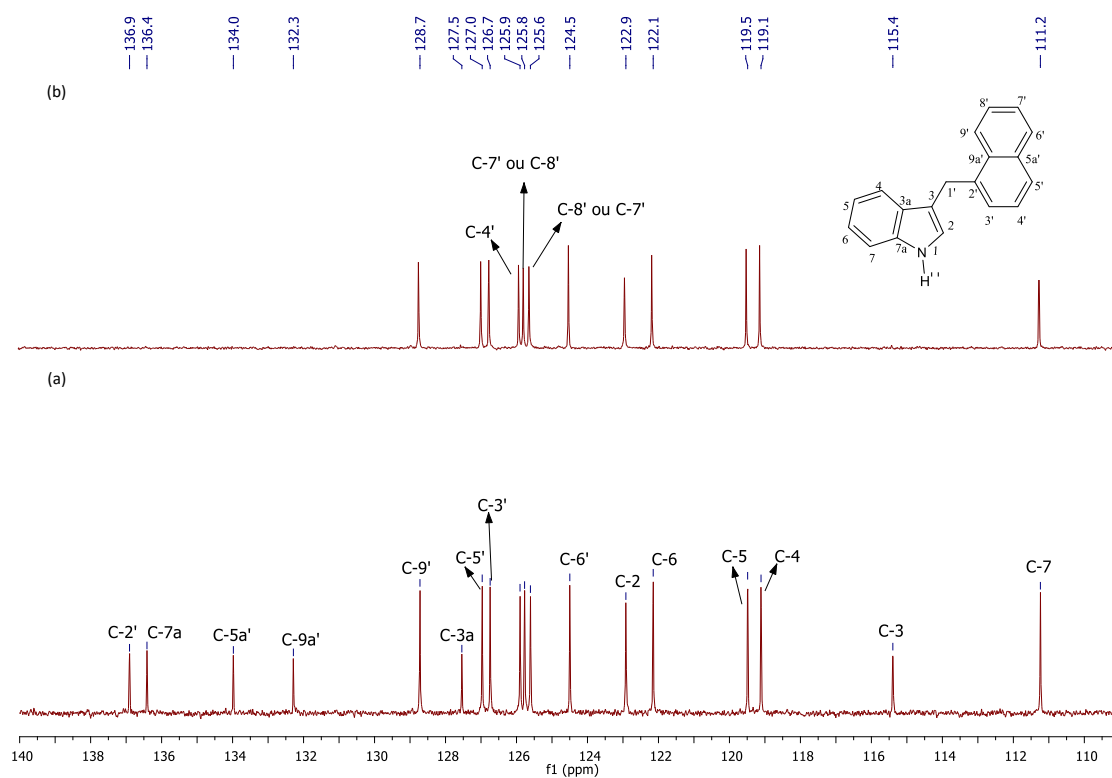


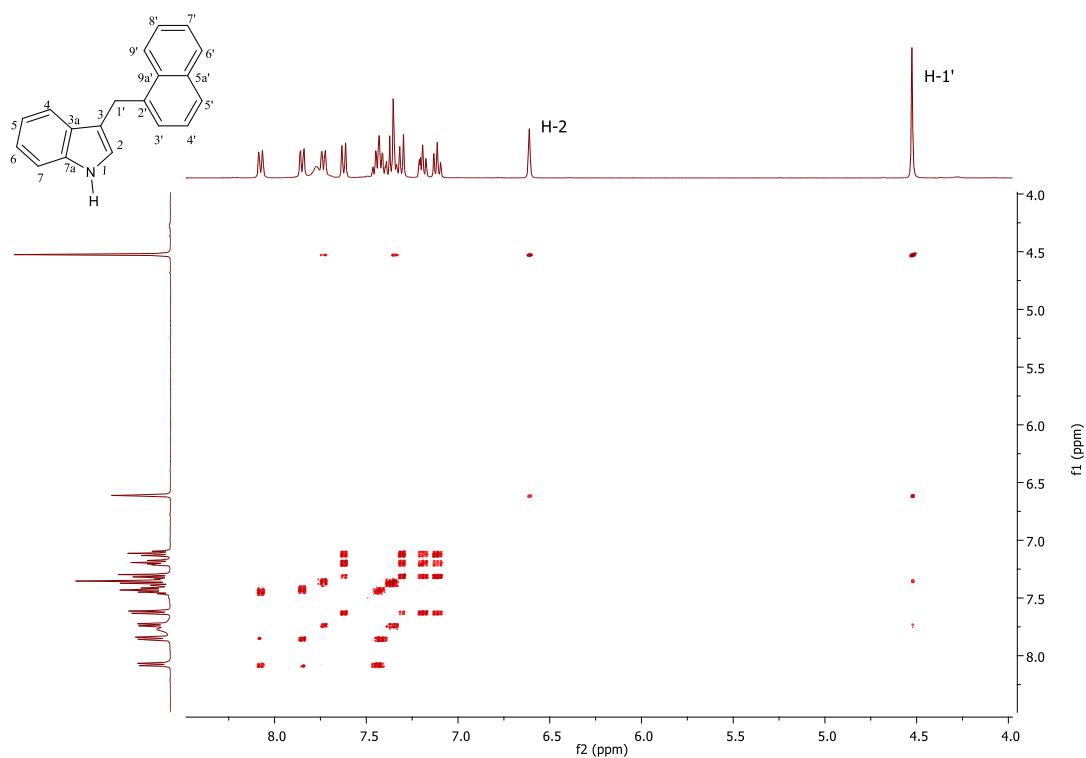
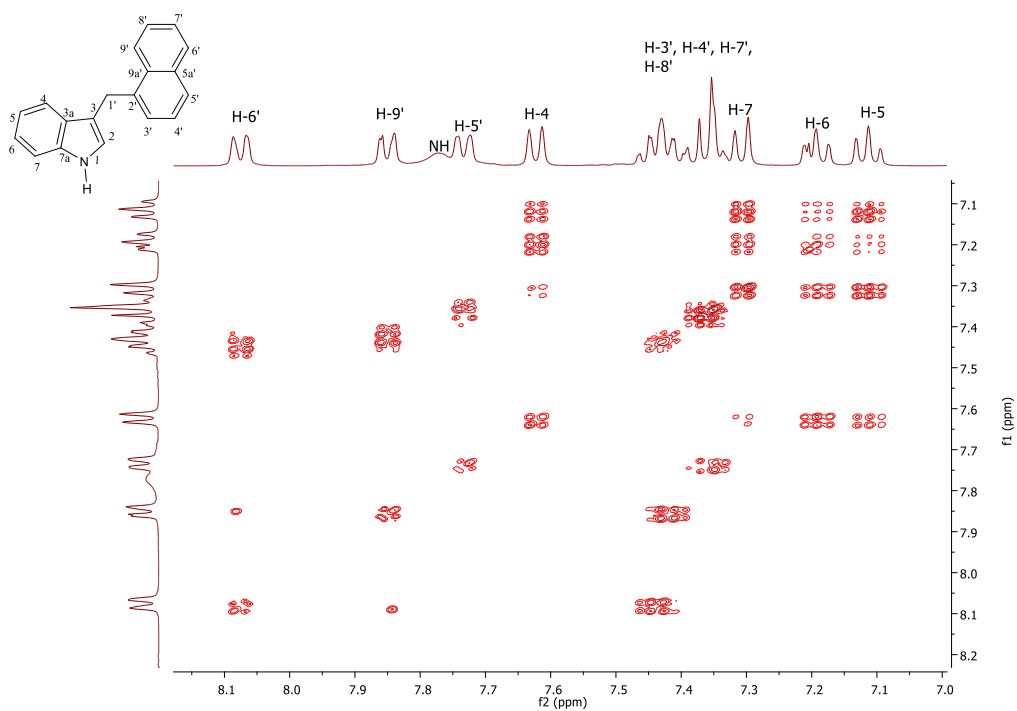
Figura 198: Mapa de contornos COSY do composto 80 (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Figura 199: Ampliação do mapa de contornos COSY do composto 80(600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

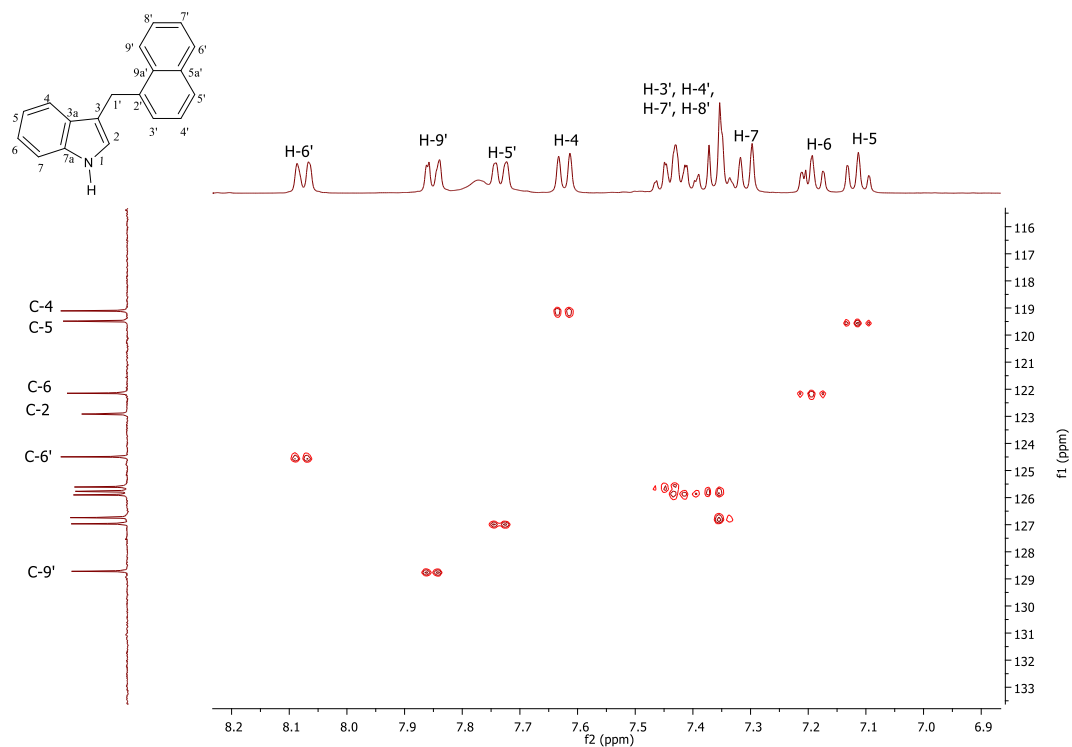
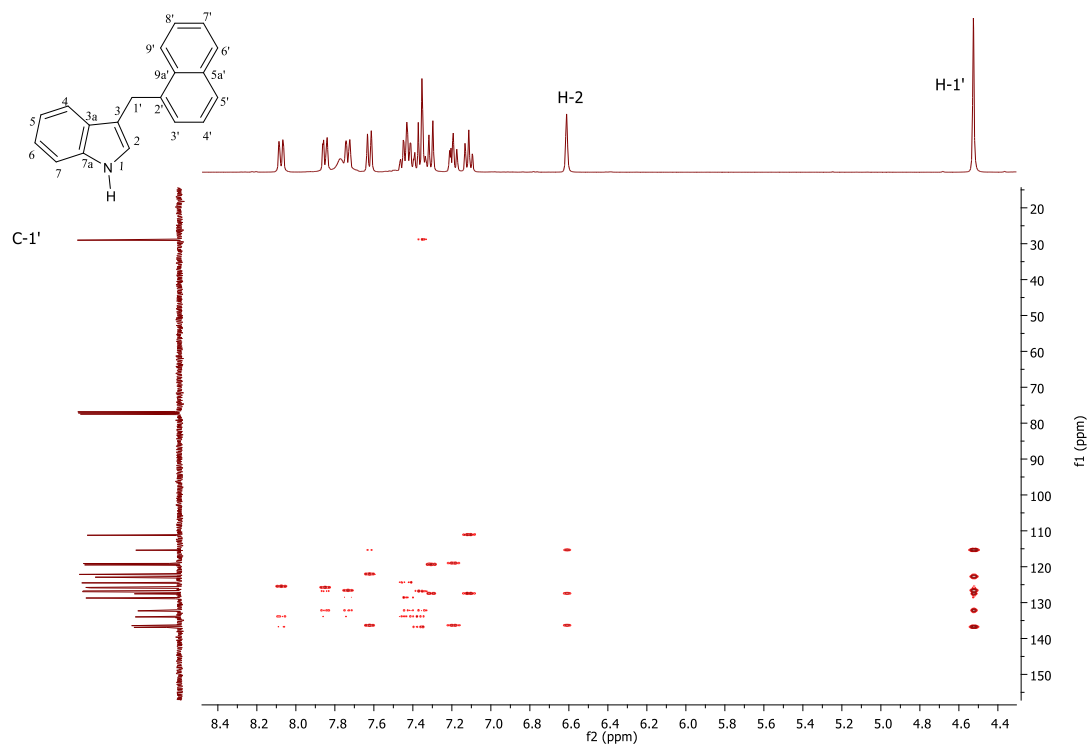
Figura 200: Ampliação do mapa de contornos HSQC do composto 80 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Figura 201: Mapa de contornos HMBC do composto 80 (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

Figura 202: Ampliação do mapa de contornos HMBC do composto 80 (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

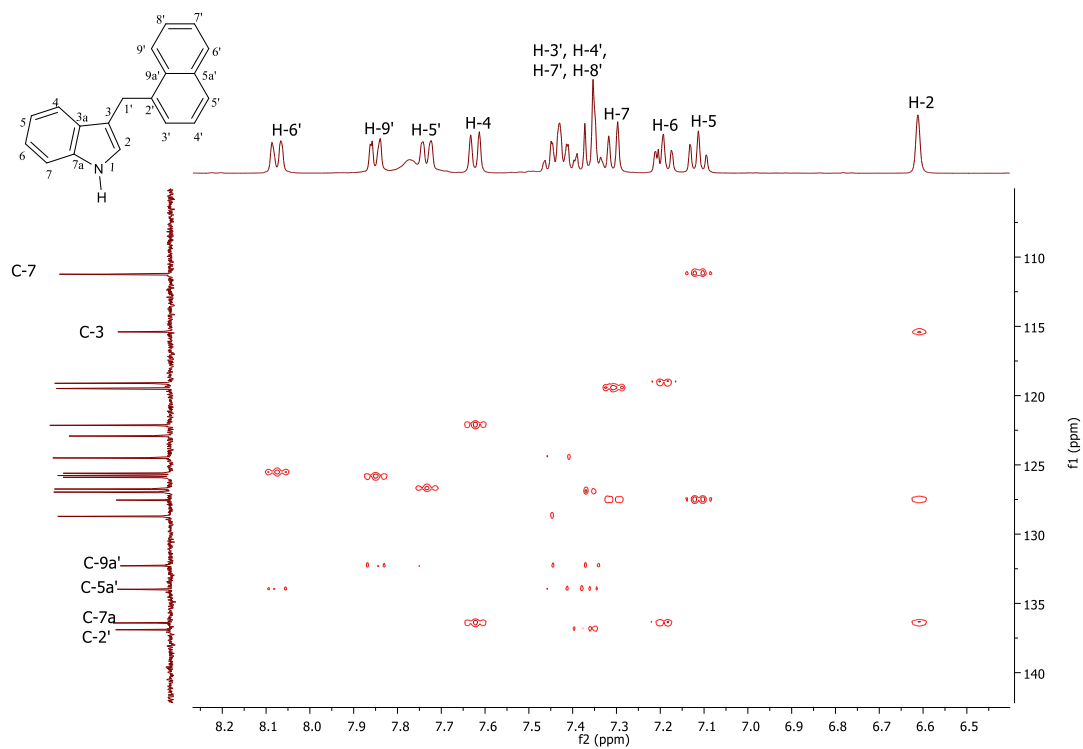


Figura 203: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 71a (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

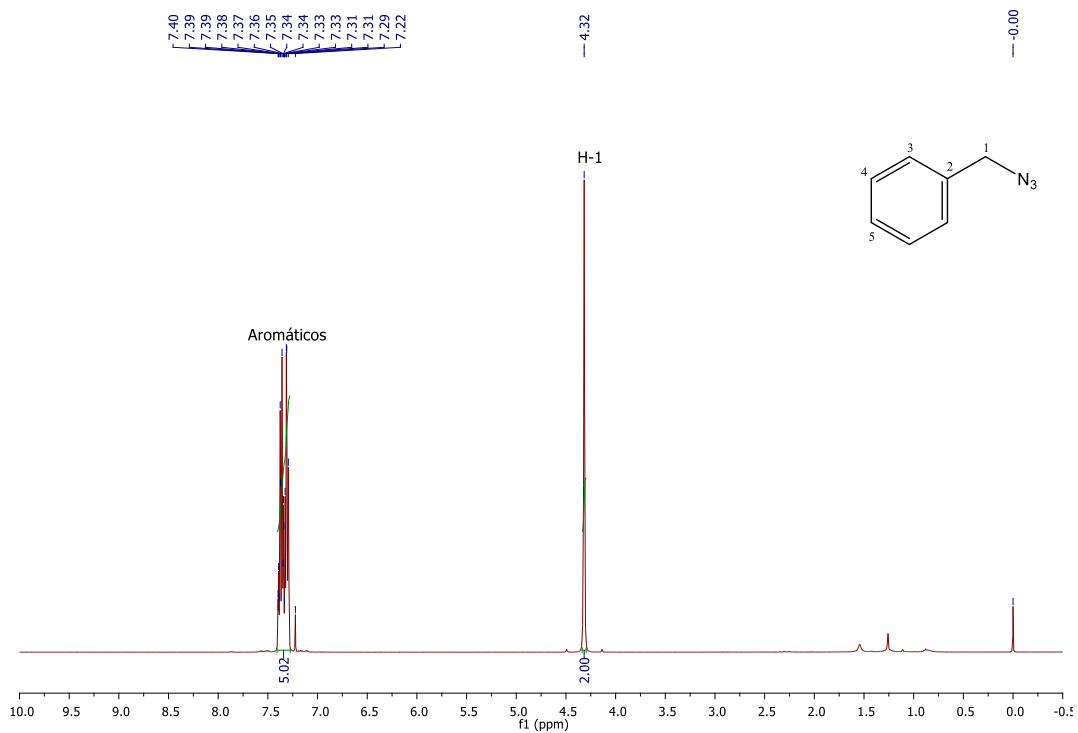


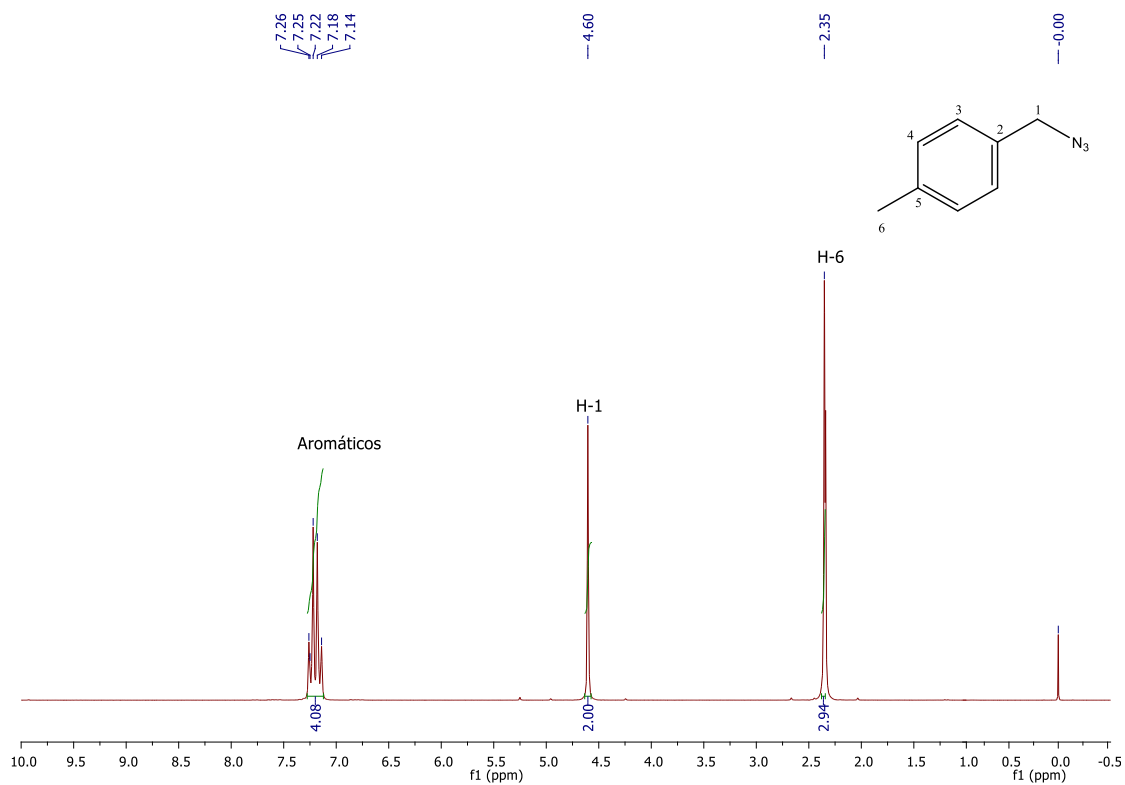
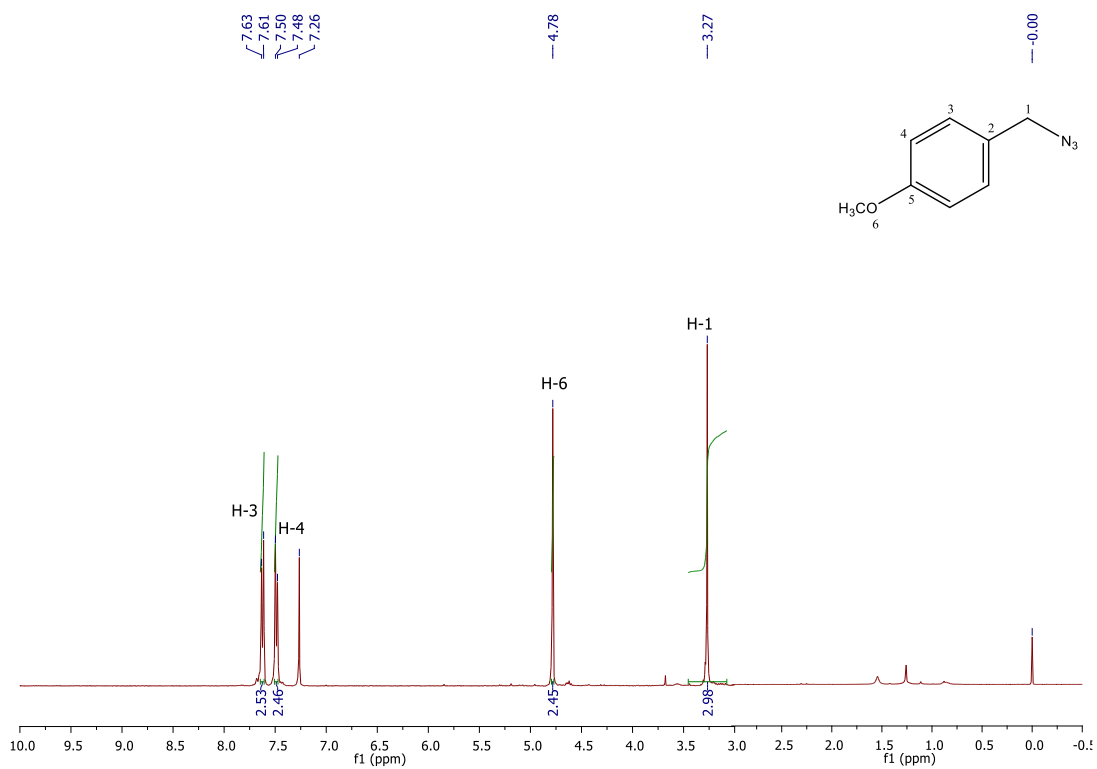
Figura 204: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 71b (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Figura 205: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 71c (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

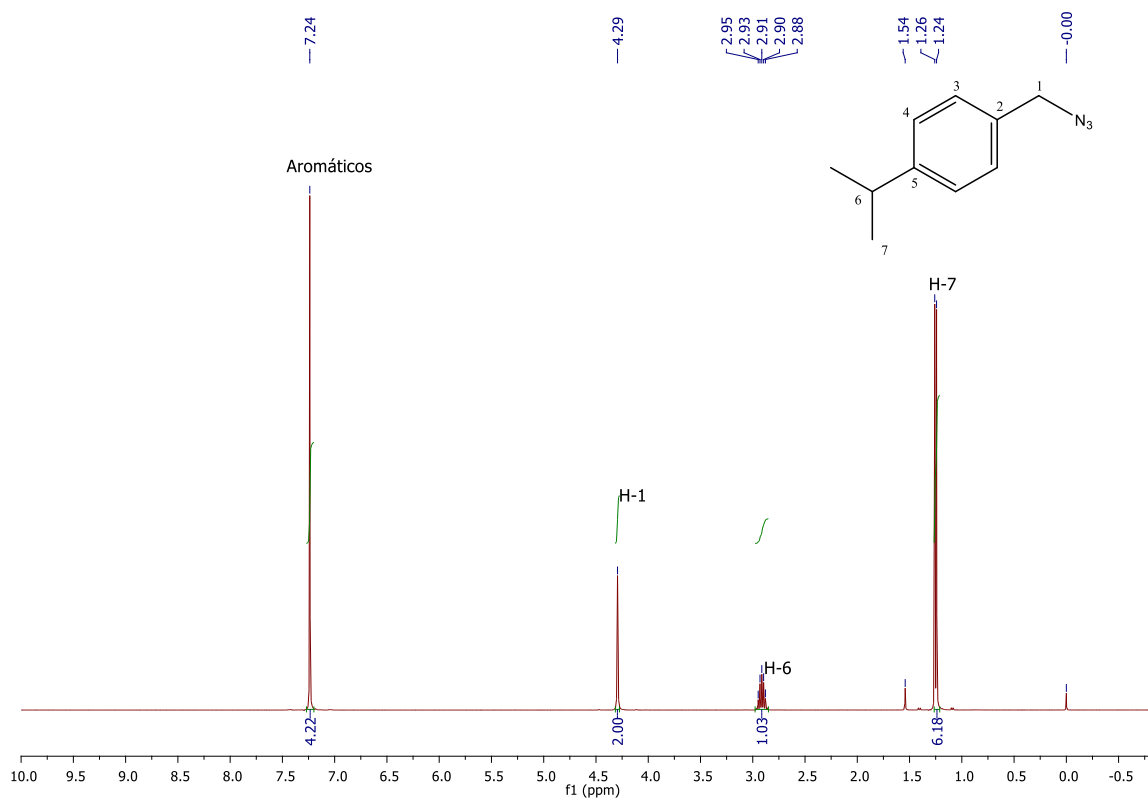
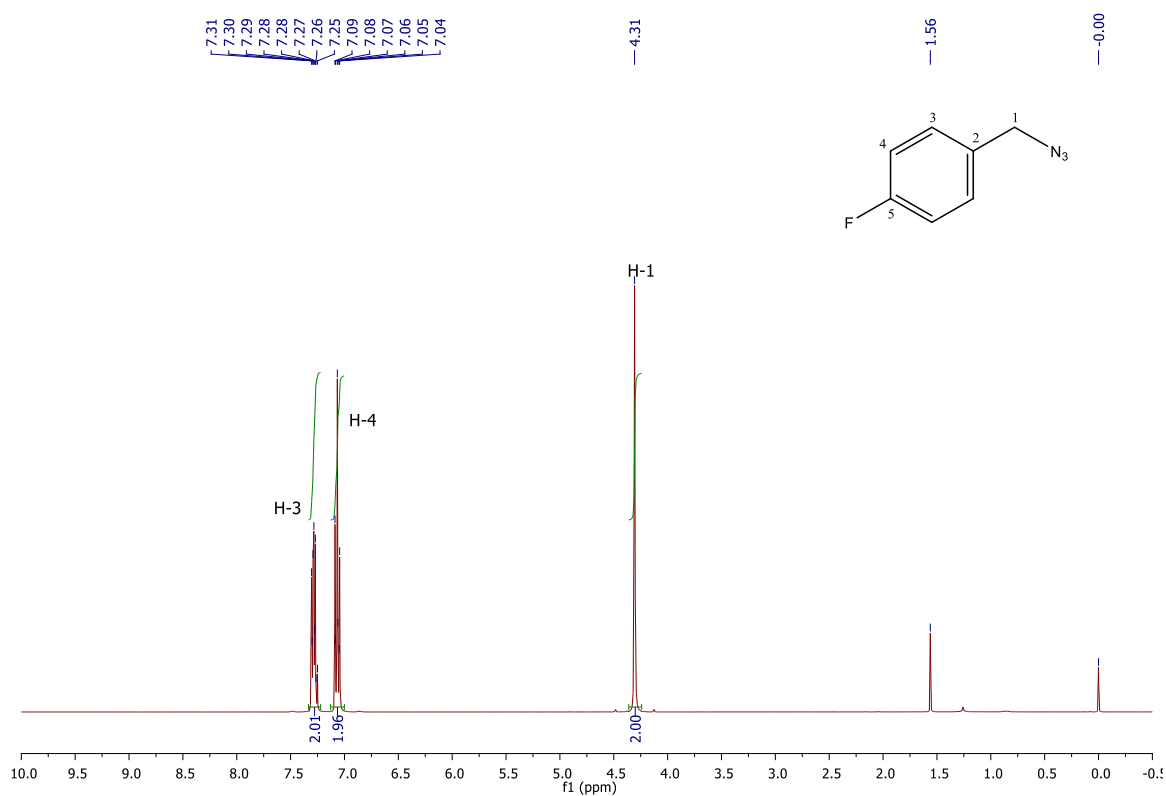
Figura 206: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 71d (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Figura 207: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 71e (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

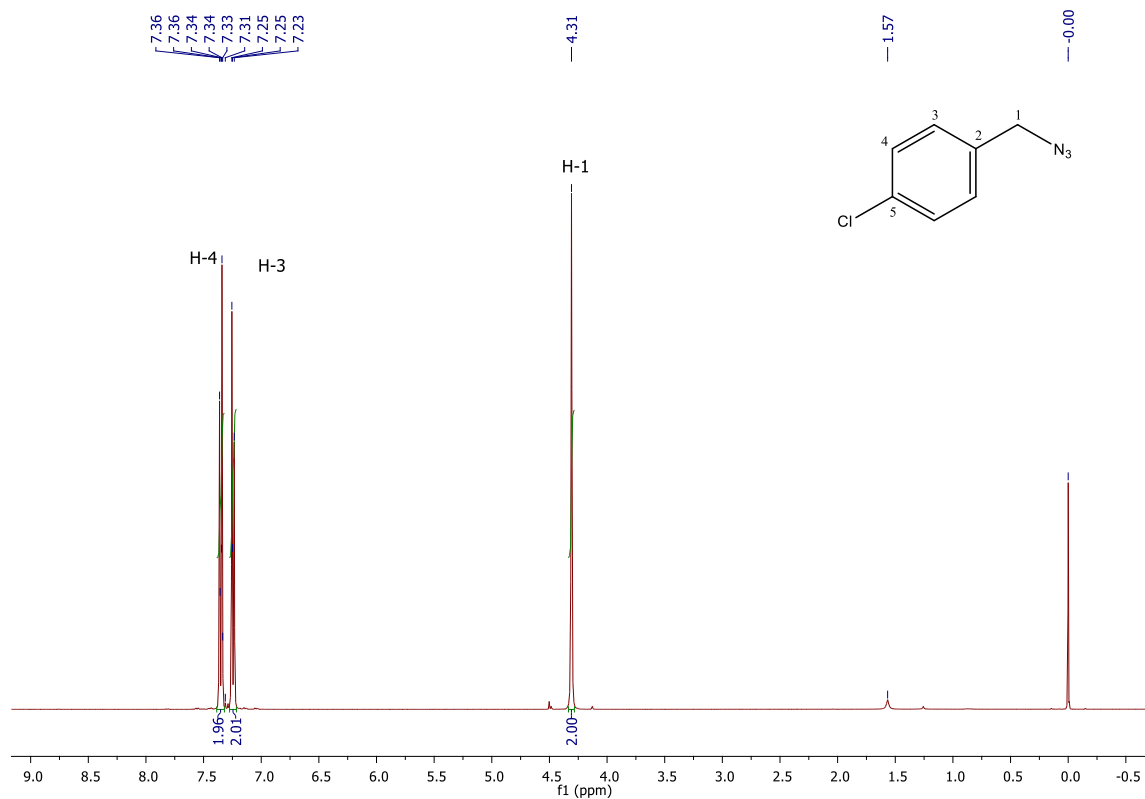
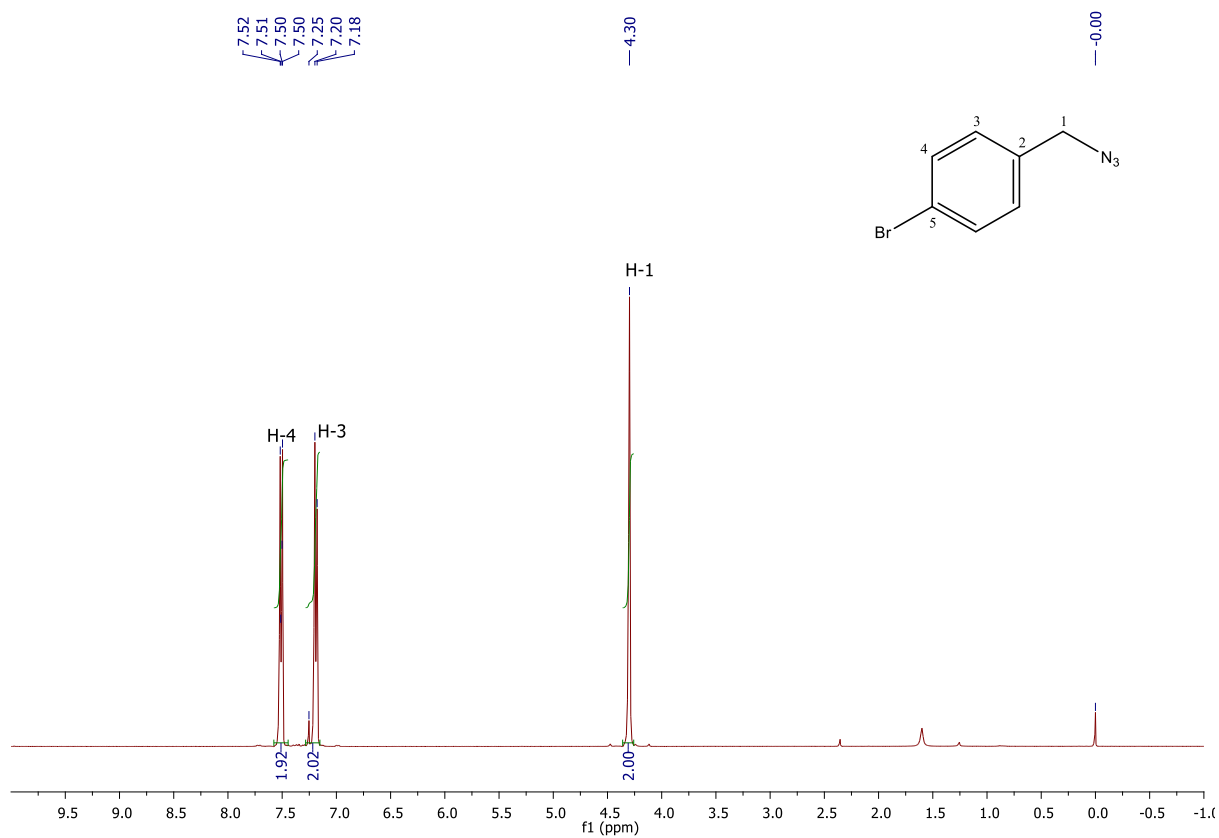
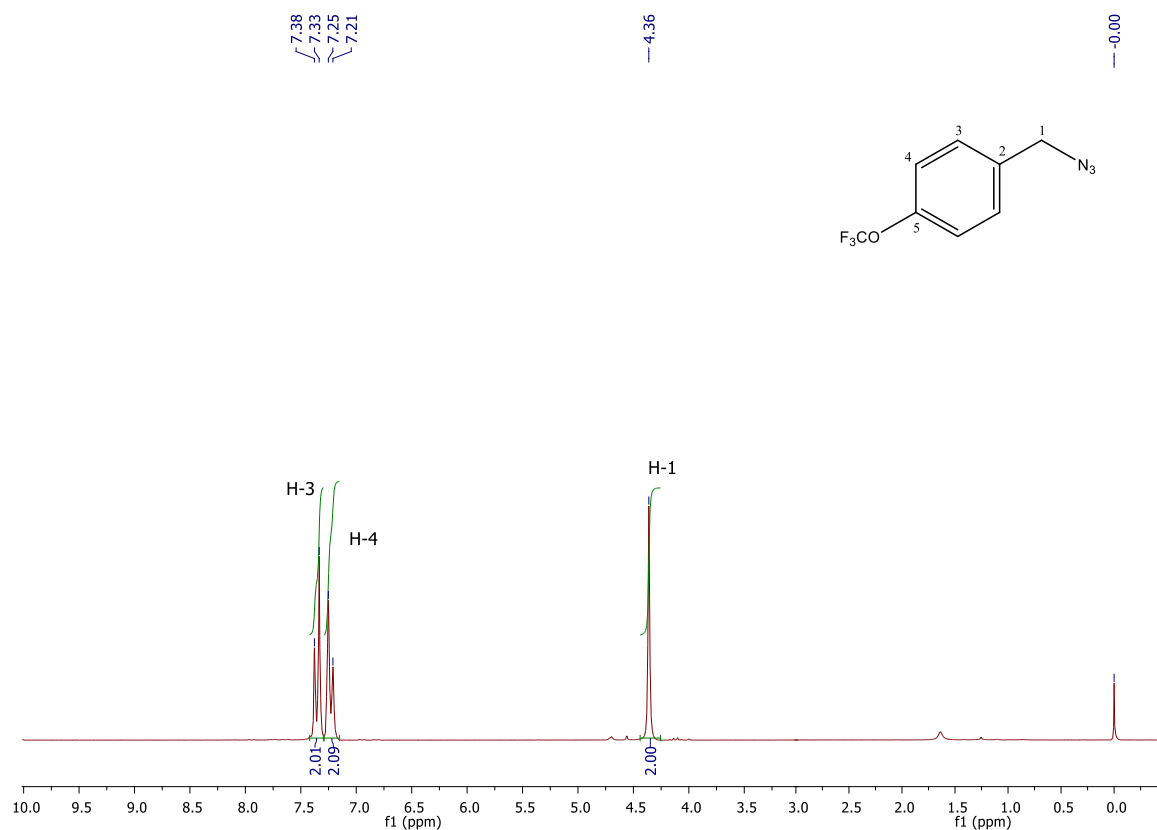
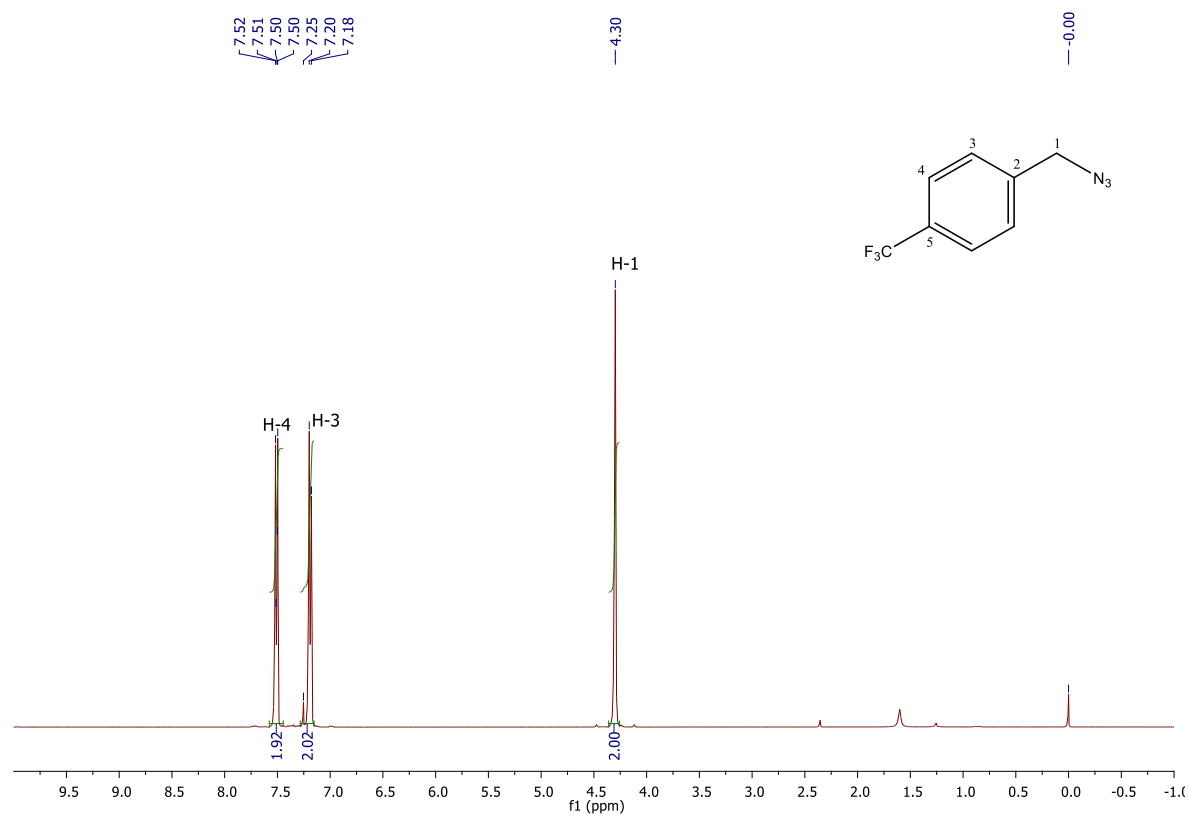
Figura 208: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 71f (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Figura 209: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 71g (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Figura 210: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 71h (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Figura 211: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 71i (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## APÊNDICES 4 – ESPECTROS DE MASSAS

Figura 212: Espectro de EMAR do composto 67a

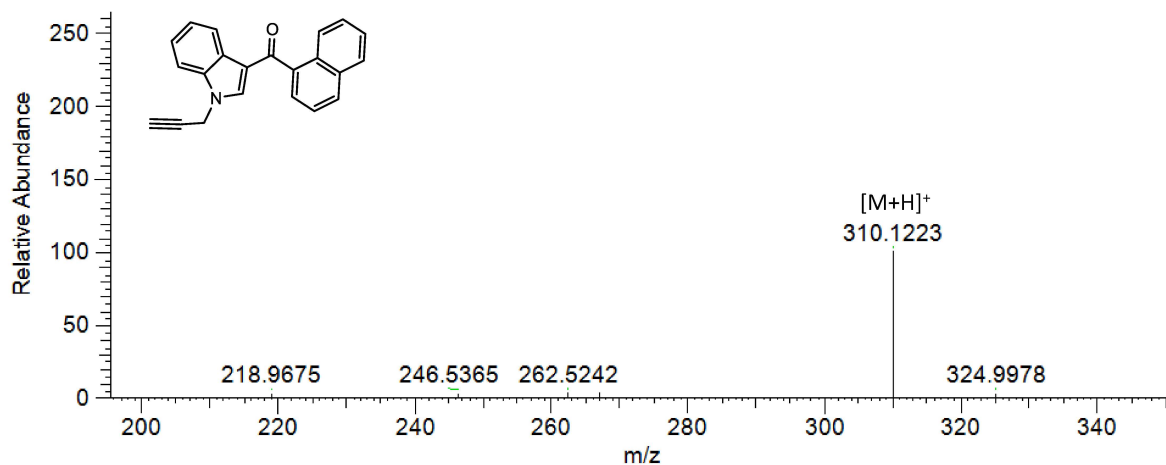


Figura 213: Espectro de EMAR do composto 68a

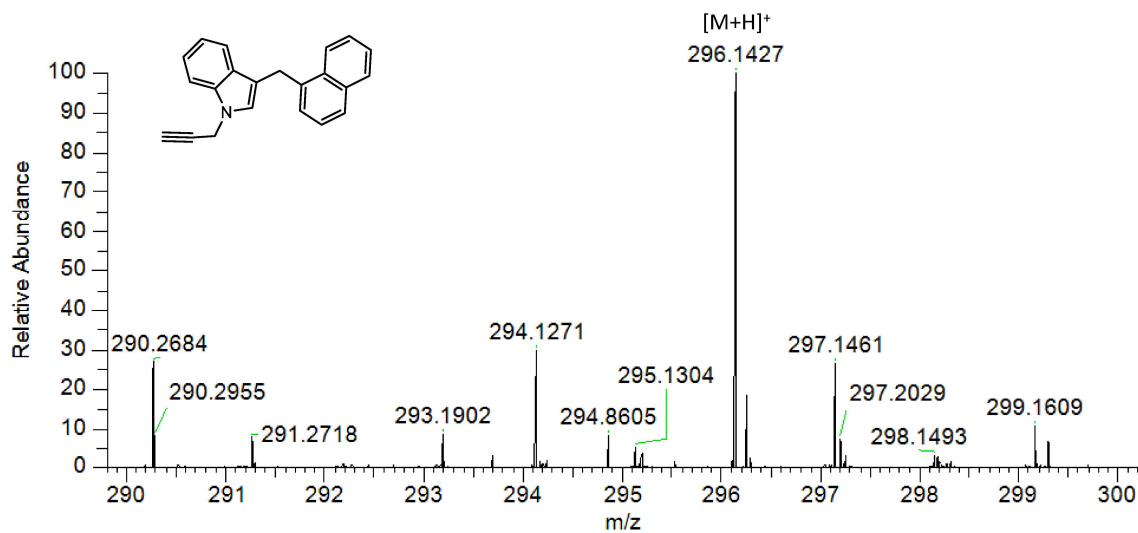


Figura 214: Espectro de EMAR do composto 69a

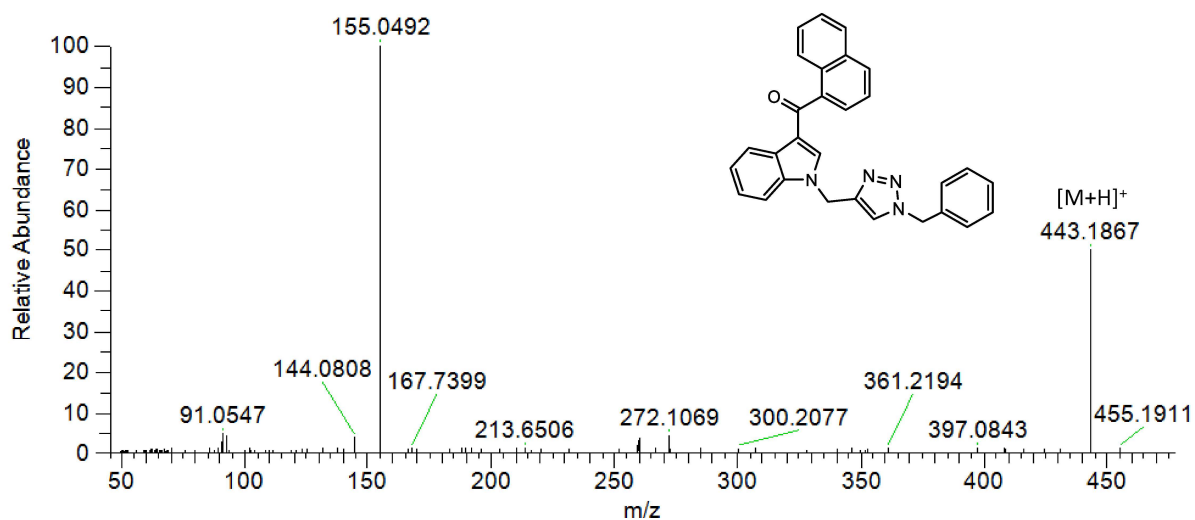


Figura 215: Espectro de EMAR do composto 69b

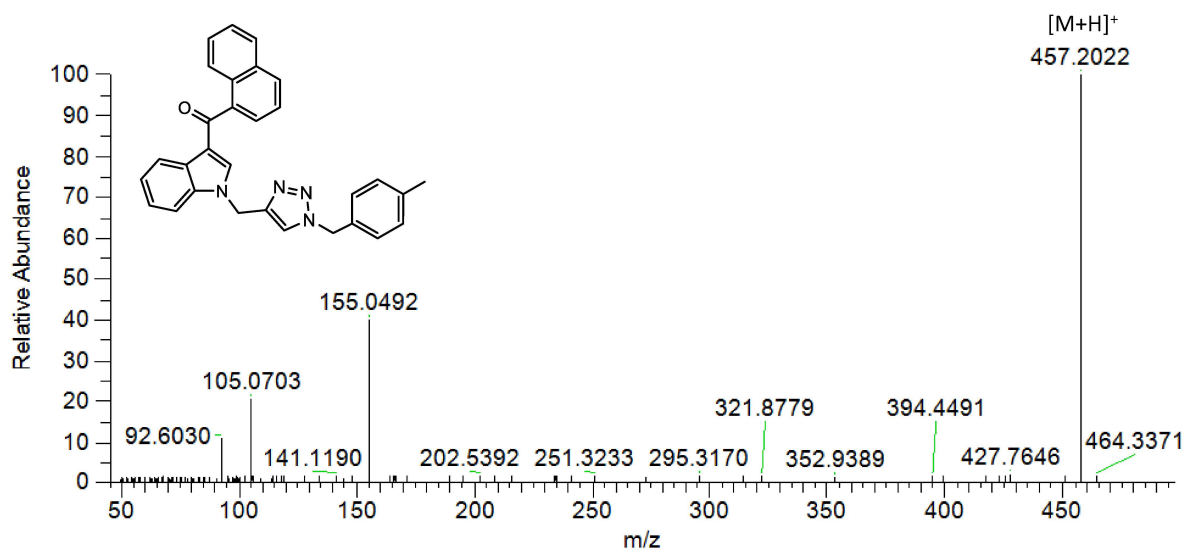


Figura 216: Espectro de EMAR do composto 69c

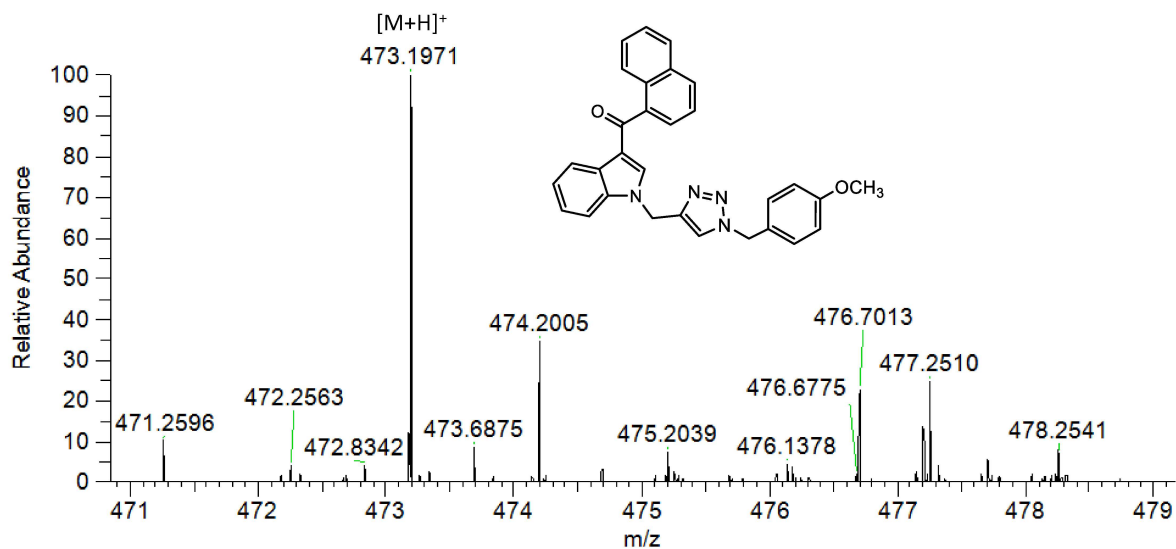


Figura 217: Espectro de EMAR do composto 69d

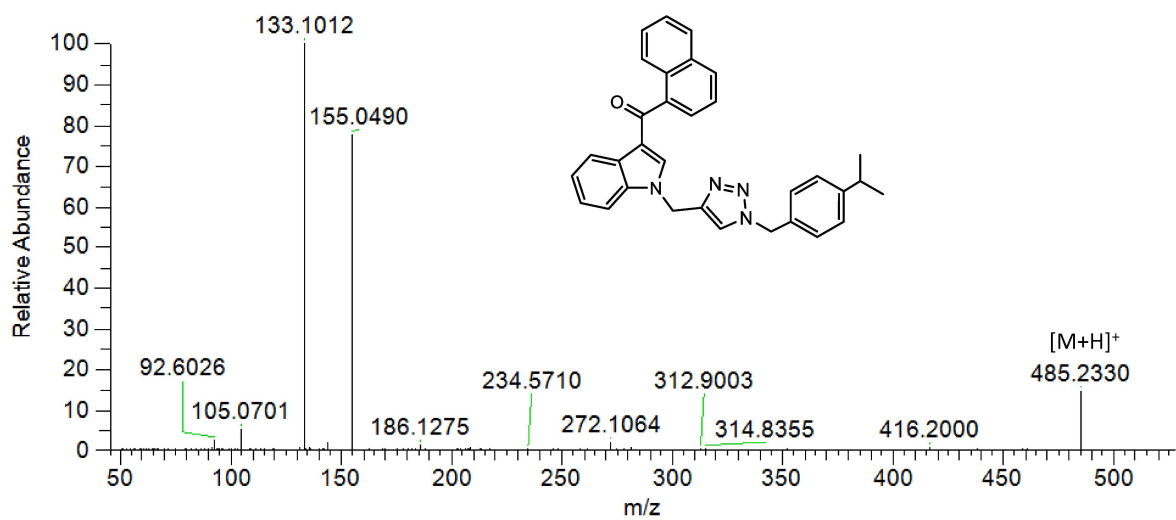


Figura 218: Espectro de EMAR do composto 69e

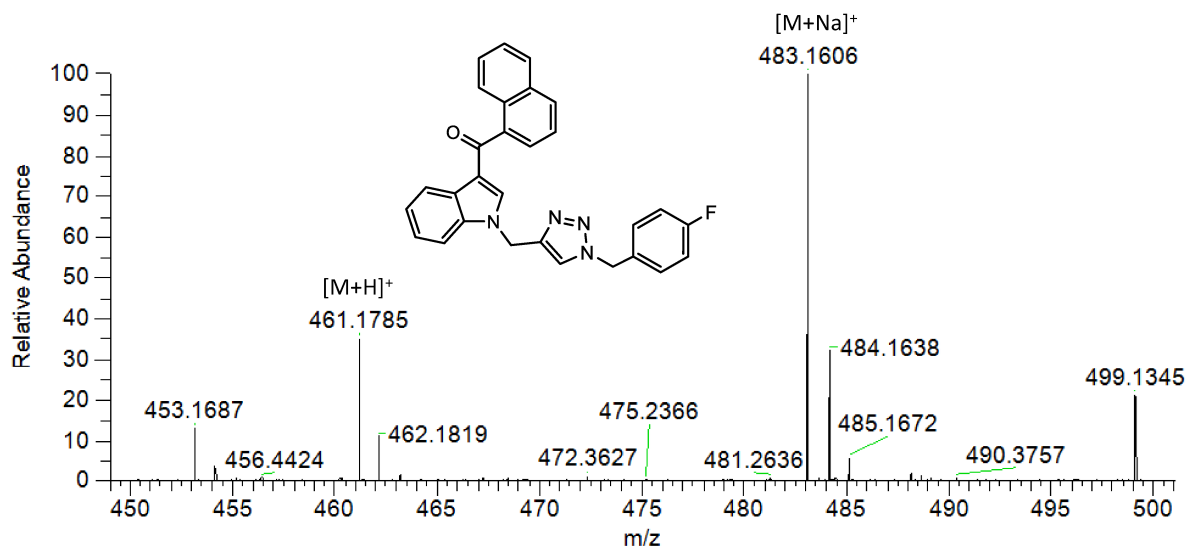


Figura 219: Espectro de EMAR do composto 69f

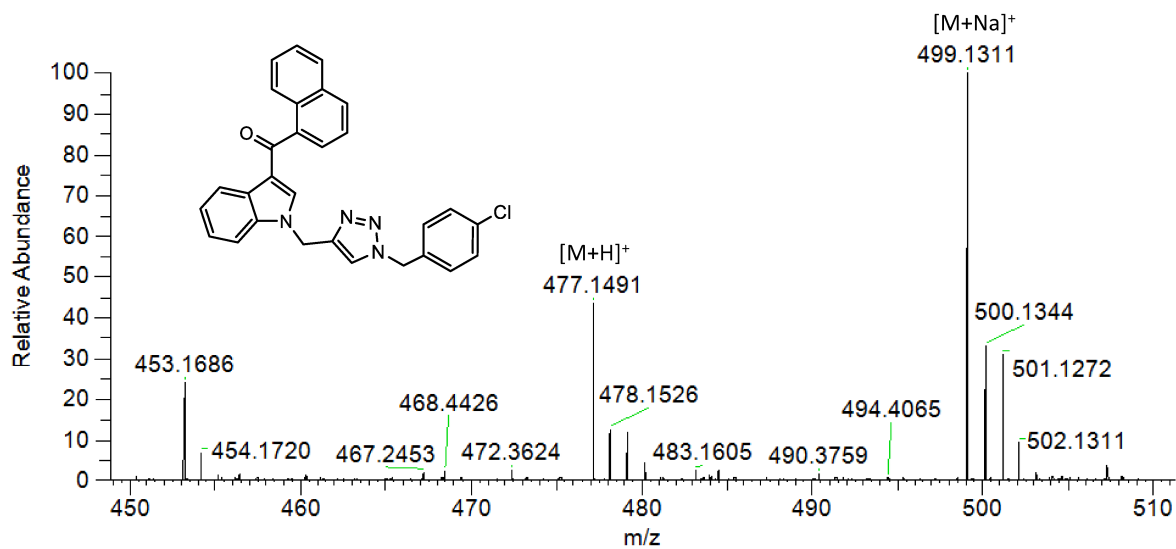


Figura 220: Espectro de EMAR do composto 69g

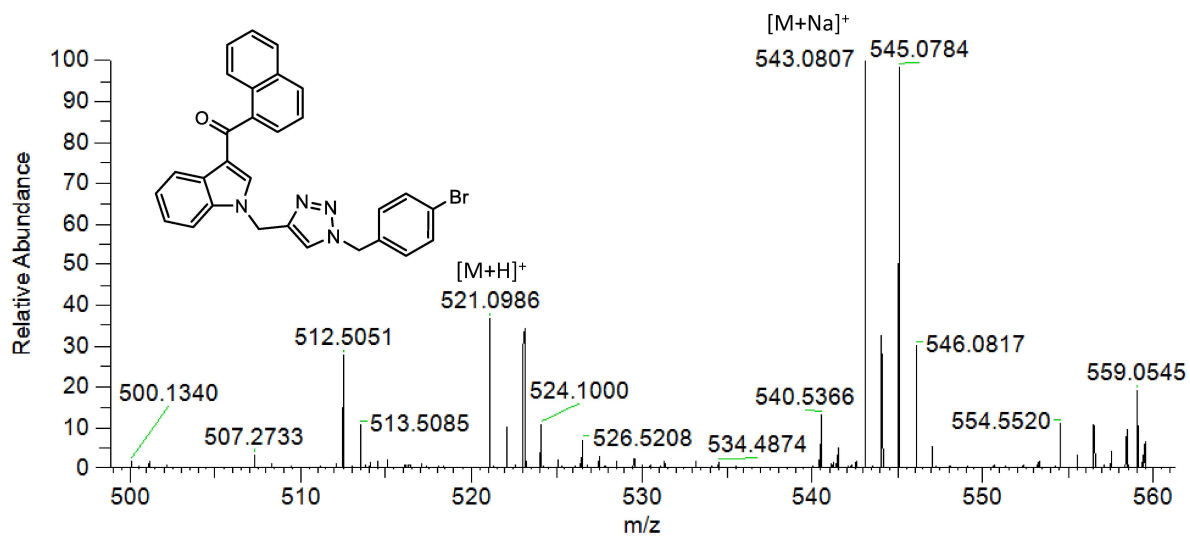


Figura 221: Espectro de EMAR do composto 69h

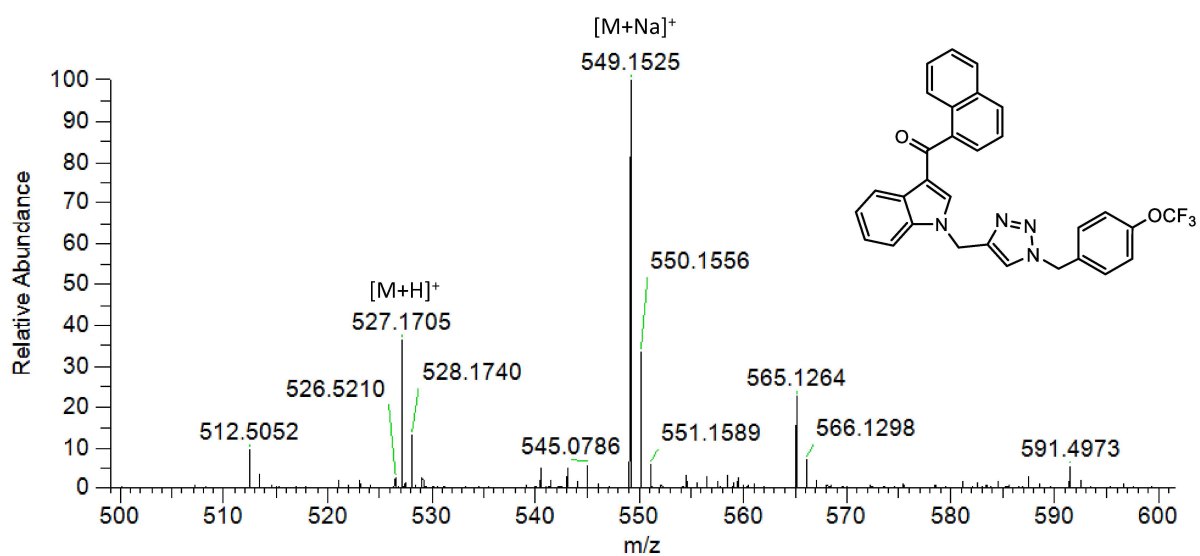


Figura 222: Espectro de EMAR do composto 69i

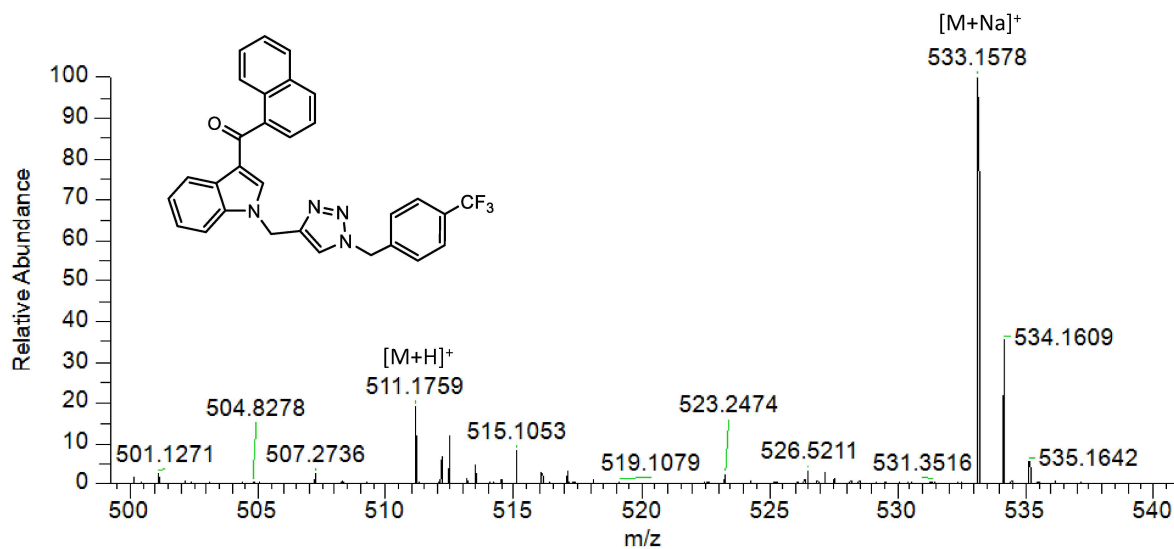


Figura 223: Espectro de EMAR do composto 69j

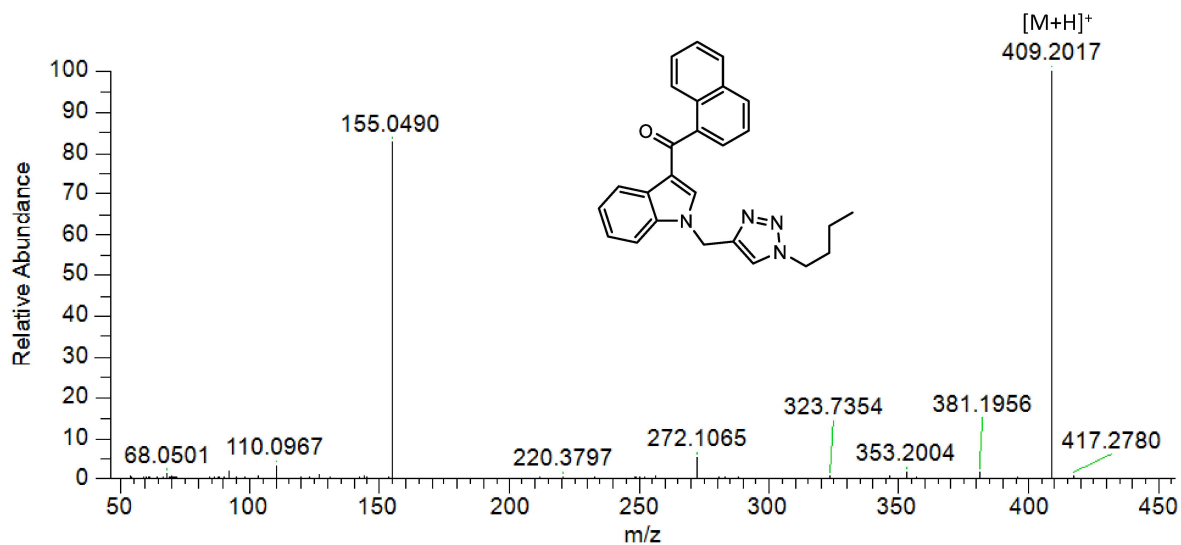


Figura 224: Espectro de EMAR do composto 69k

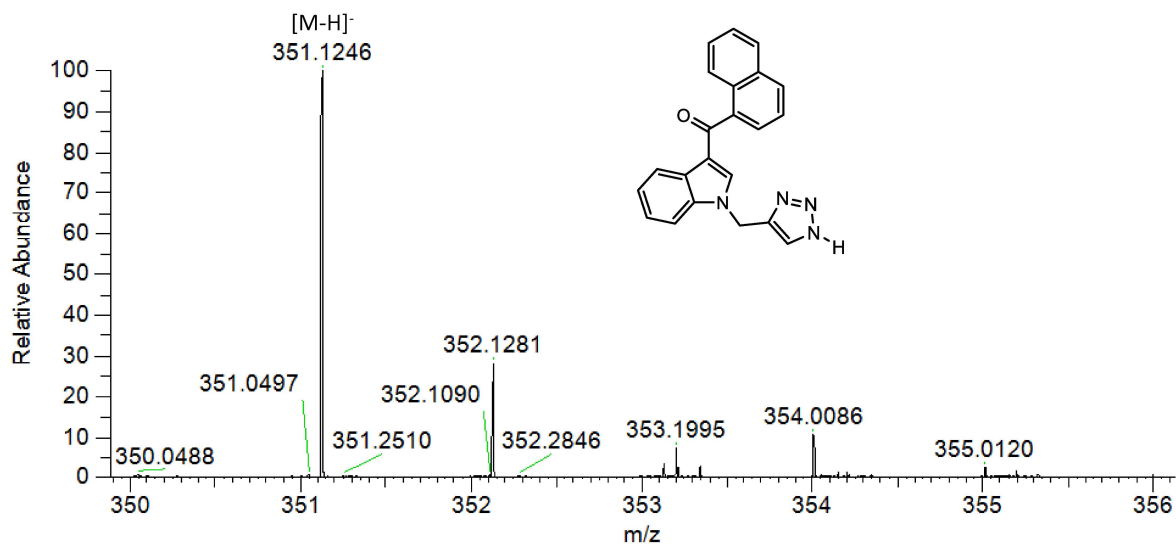


Figura 225: Espectro de EMAR do composto 70a

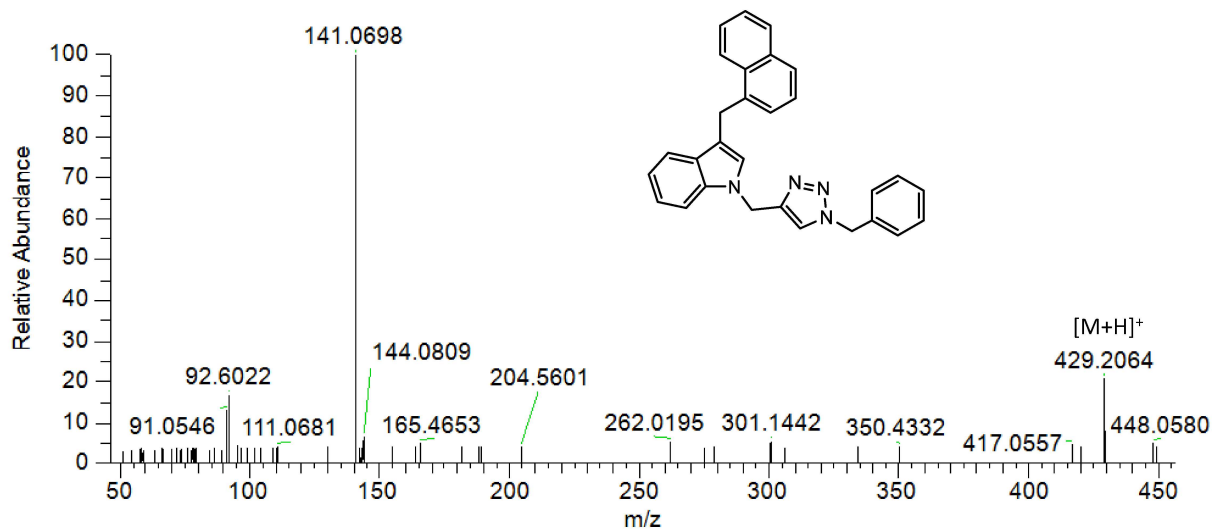


Figura 226: Espectro de EMAR do composto 70b

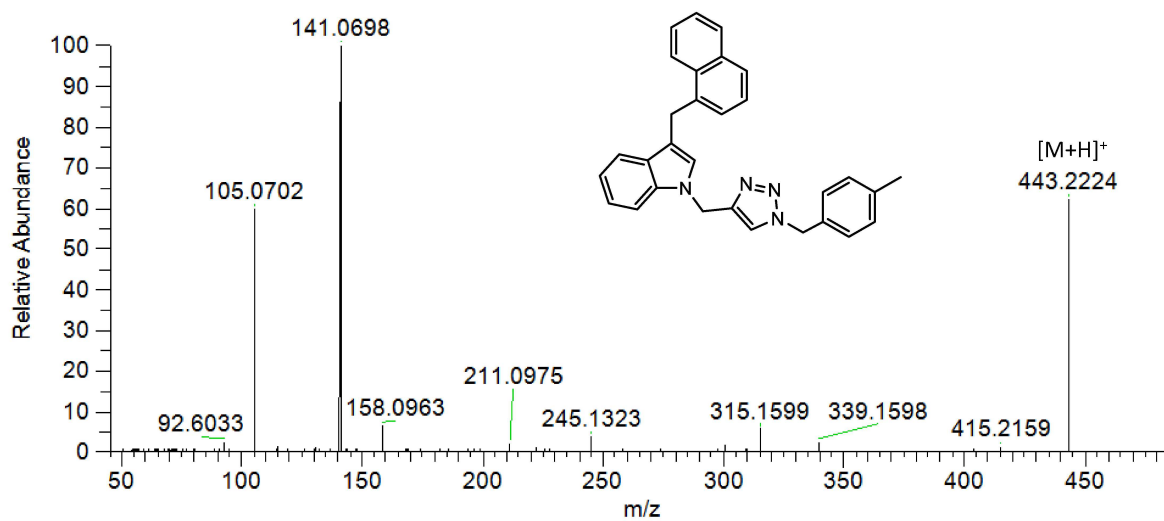


Figura 227: Espectro de EMAR do composto 70c

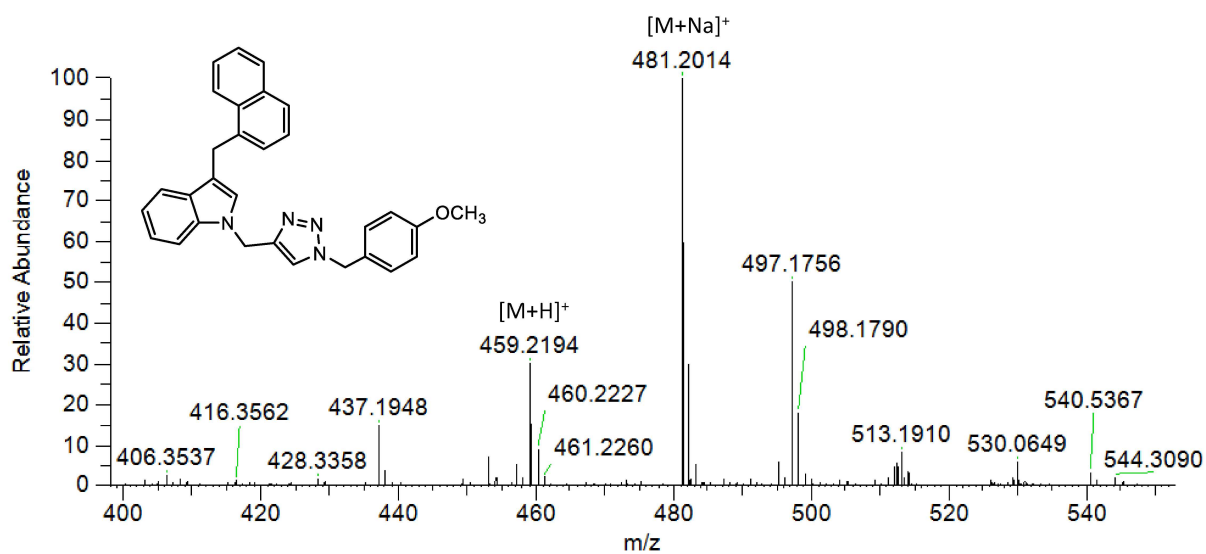


Figura 228: Espectro de EMAR do composto 70d

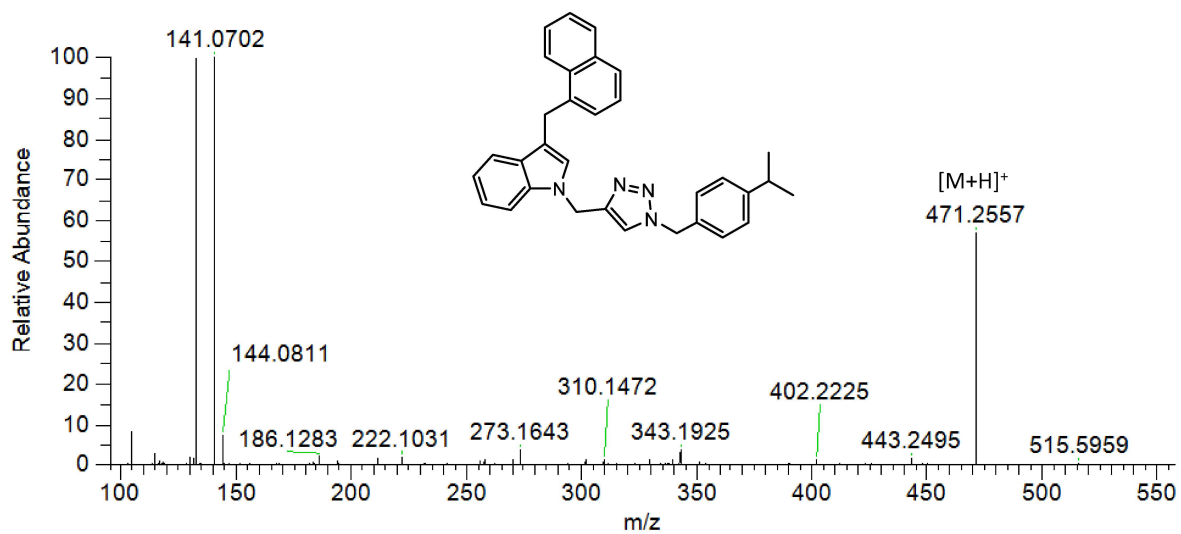


Figura 229: Espectro de EMAR do composto 70e

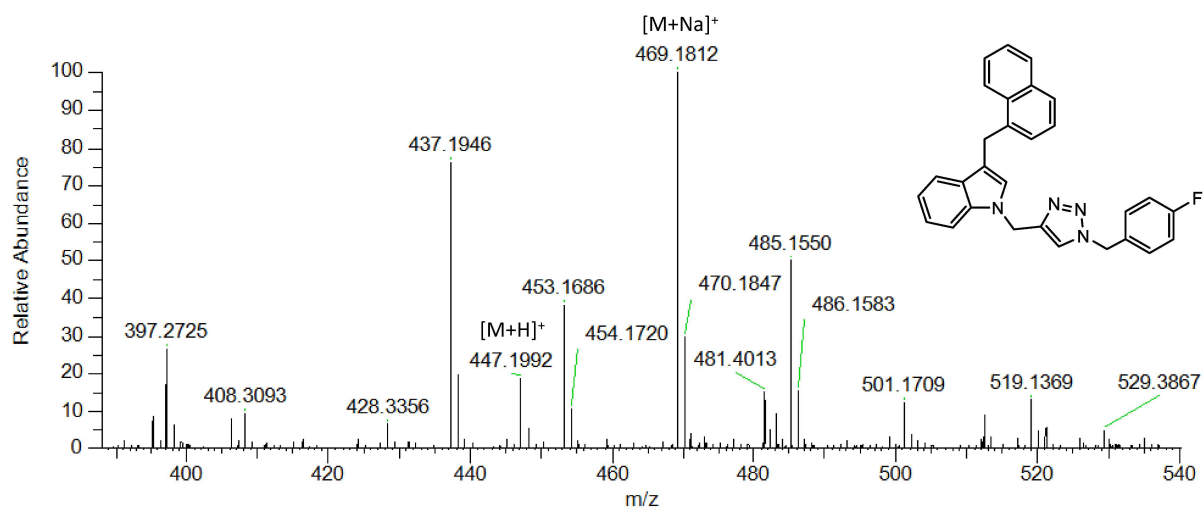


Figura 230: Espectro de EMAR do composto 70f

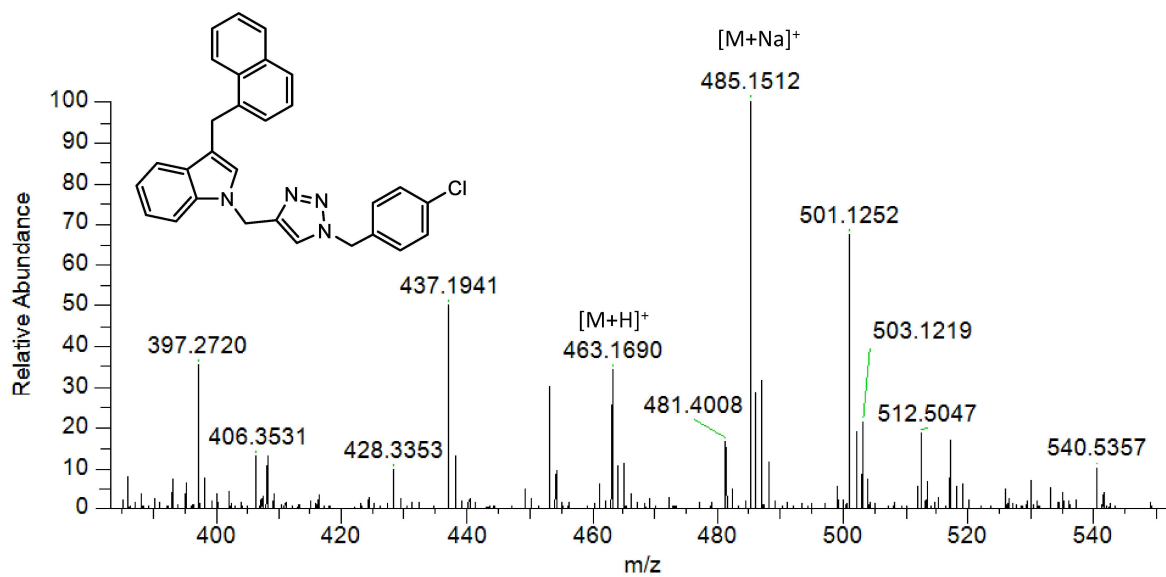


Figura 231: Espectro de EMAR do composto 70g

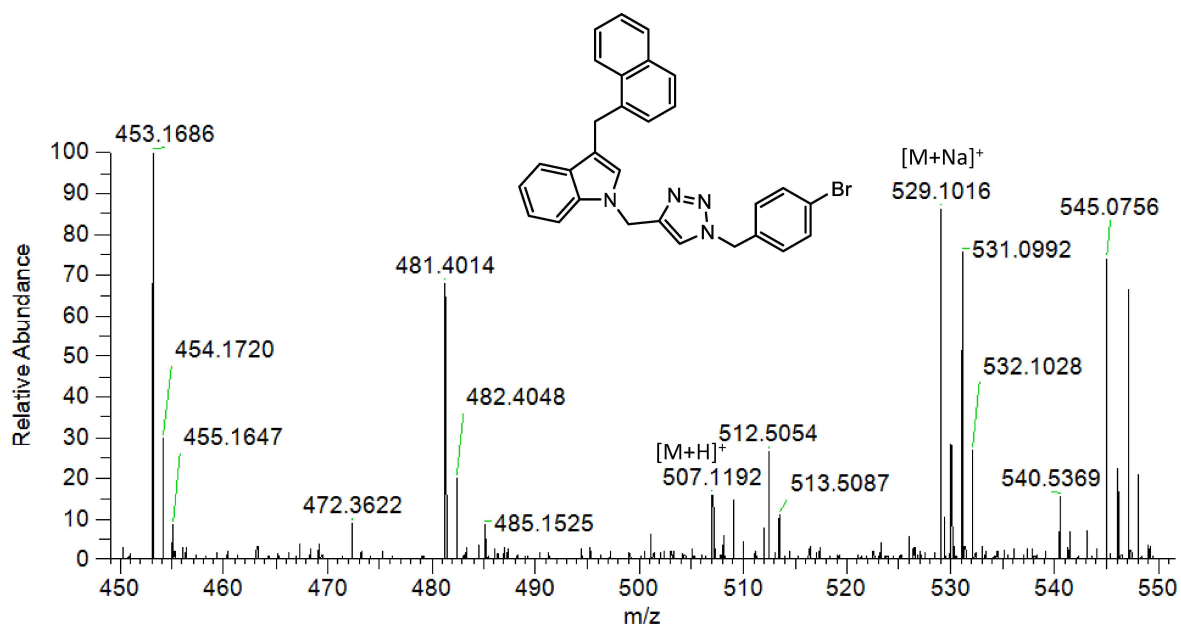


Figura 232: Espectro de EMAR do composto 70h

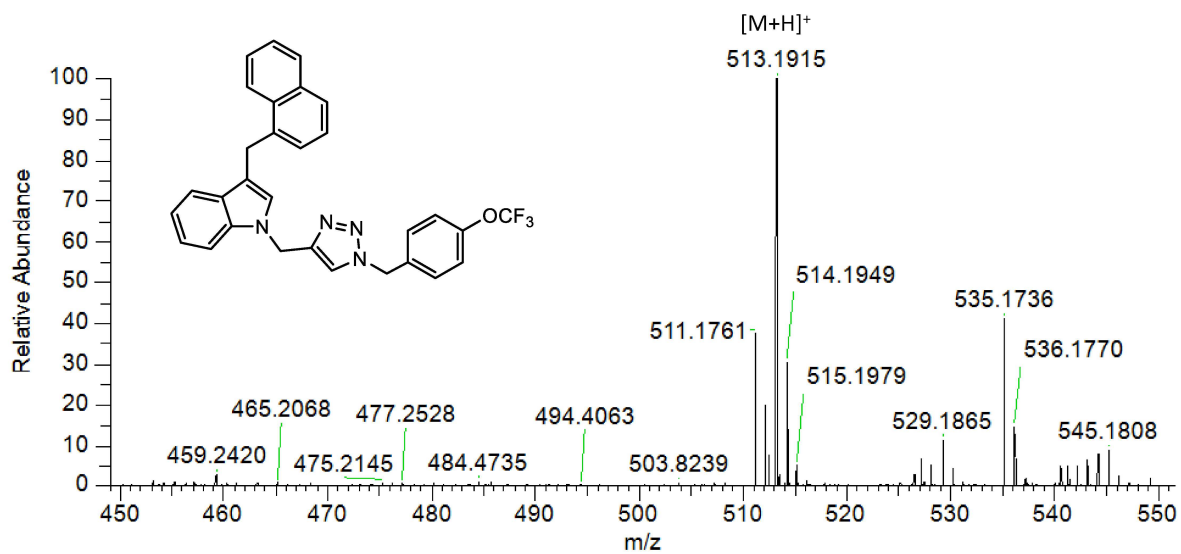


Figura 233: Espectro de EMAR do composto 70i

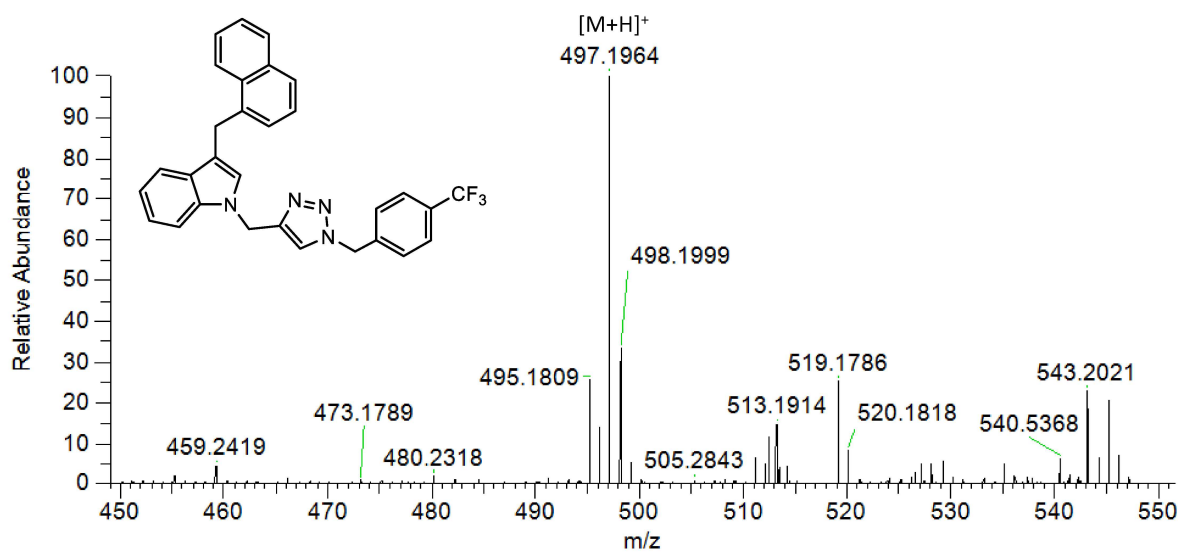


Figura 234: Espectro de EMAR do composto 70j

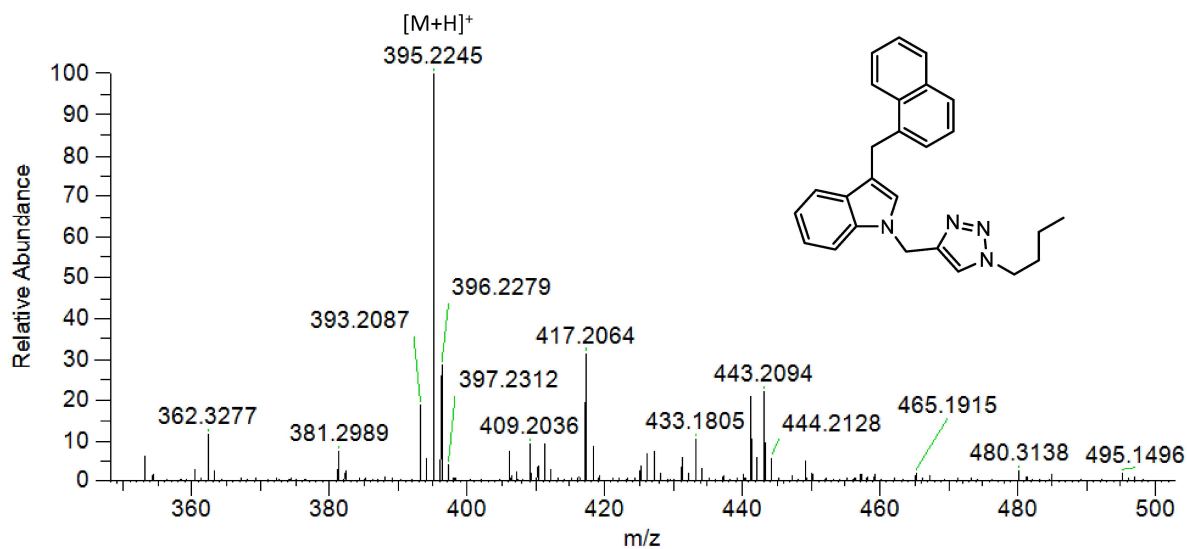
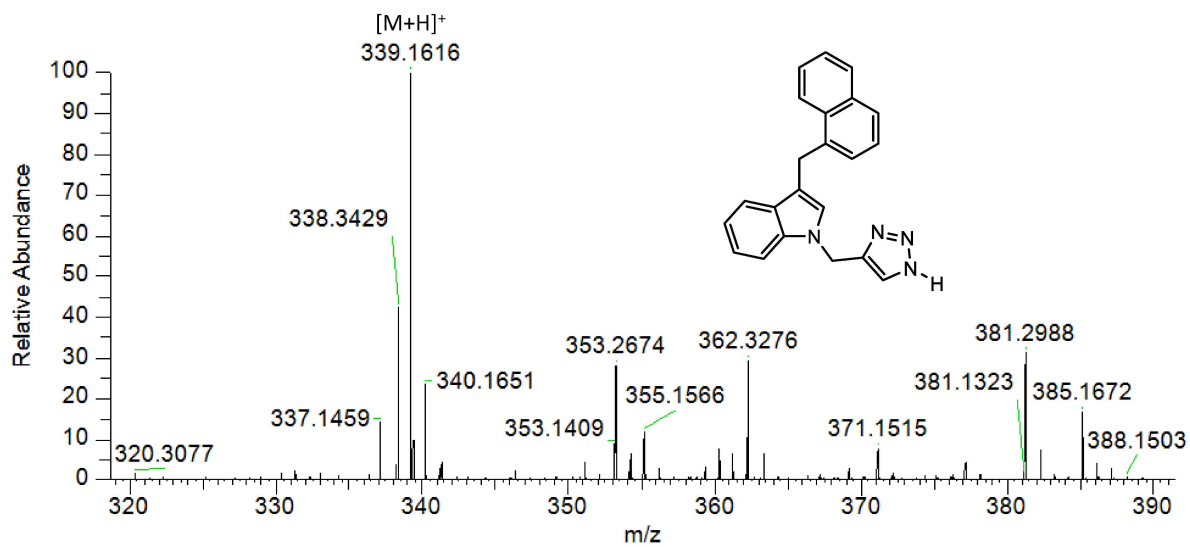


Figura 235: Espectro de EMAR do composto 70k



# APÊNDICES 5 – PRODUÇÕES CIENTÍFICAS

Journal of Molecular Structure 1290 (2023) 135889



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/molstr](http://www.elsevier.com/locate/molstr)



## Synthesis, cytotoxicity and QSAR studies of indolic cannabinoid-triazole hybrids

Gabriele de Azevedo Cardoso<sup>a</sup>, Ana Luiza de Andrade Querino<sup>b</sup>, Heveline Silva<sup>b</sup>, João Paulo Ataíde Martins<sup>c</sup>, Rossimiriam Pereira de Freitas<sup>a</sup>, Rosemeire Brondi Alves<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Síntese Orgânica (LabSintO), Department of Chemistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brazil

<sup>b</sup> Laboratório de Síntese e Interações Biotorgânicas (Siblab), Department of Chemistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brazil

<sup>c</sup> Laboratório de Química Computacional Aplicada ao Planejamento de Fármacos (LQCAPF), Department of Chemistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Indolic cannabinoids  
Triazoles  
Molecular hybridization  
Antitumoral compounds  
Structure-activity relationship

### ABSTRACT

Twenty-two novel hybrid compounds of indolic cannabinoids and 1,2,3-triazoles were obtained in yields greater than 69%. To this aim, we employed a 1,3-dipolar cycloaddition between terminal alkynes attached to a cannabinoid core and organic azides. These compounds evaluated *in vitro* for their antiproliferative activity against MCF7 and MDA-MB-231 mammary tumor cells. Also, cytotoxicity towards the normal cell line MCF10A was assessed to estimate selectivity. Twelve compounds showed cytotoxic activity  $IC_{50} < 100 \mu\text{M}$ . Derivative **18j**, which bears an alkyl chain at N-1 triazole ring, was found to be the most active compound, displaying  $IC_{50}$  of 2.8  $\mu\text{M}$  and 4.4  $\mu\text{M}$  against MCF7 and MDA-MB-231 cell lines, respectively, and displaying 3.0-fold less cytotoxic towards normal cell line MCF10A. The best result combining activity and selectivity was found for derivative **18a** (benzyl triazole substituted), which showed high cytotoxicity against tumor cell lines (MCF7- $IC_{50} = 8.3 \pm 0.4 \mu\text{M}$ ; MDA-MB-231- $IC_{50} = 7.1 \pm 0.1 \mu\text{M}$ ) and was not active against the tested normal cell line. QSAR models and molecular docking using Mitogen-activated protein kinase (MAPK) revealed that the triazole ring plays an important role in the antiproliferative activity displayed by the novel compounds, suggesting molecular hybridization as a successful approach. In addition to their high cytotoxicity, the most active derivatives **18a** and **18j** might also present drug like properties according to predicted ADME parameters, becoming promising compounds for further development of anticancer agents.



## New purine-triazole hybrids as potential anti-breast cancer agents: synthesis, antiproliferative activity, and ADMET in silico study

Natália Machado P. de O. Torres <sup>1</sup> · Gabriele de A. Cardoso <sup>1</sup> · Heveline Silva <sup>1</sup> · Rossimiriam P. de Freitas <sup>1</sup> · Rosemeire B. Alves <sup>1</sup>

Received: 25 April 2023 / Accepted: 17 June 2023 / Published online: 6 July 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2023

### Abstract

Two series of new 1,2,3-triazole-purine hybrids were synthesized in considerable yields (up to 87%), starting from benzyl azides and purine alkynes, via 1,3-dipolar cycloaddition reaction catalyzed with Cu(I). The first (**7a-k**) and second (**8a-k**) series of hybrids employed kinetin and adenine as precursors, respectively. All synthesized compounds were evaluated in vitro for their antiproliferative activity against two breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB-231) and a non-tumor cell line (MCF-10A) to estimate their selectivity. From the twenty-two synthesized compounds, eight (**4**, **7a-e**, **7 h** and **8a**) were active against both tumor cell lines, especially the kinetin derivatives, which displayed better results than the adenine derivatives. The original kinetin molecule was not active, suggesting that structural changes in its derivatives were favorable to induce cytotoxic effects in the tested cells. Compounds **7c** and **7d** were the most active, with  $IC_{50}$  of 22.3  $\mu$ M and 22.9  $\mu$ M for MCF-7, and  $IC_{50}$  of 9.3  $\mu$ M and 16.7  $\mu$ M for MDA-MB-231, respectively. In addition, the ADMET in silico study indicated that the active compounds (**4**, **7a-e**, **7 h** and **8a**) presented drug-like similarities and a potential use as anticancer agents.