

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FLAVIANO MELO OTTONI

**SÍNTESE DE DERIVADOS GLICOSÍDICOS DE PRODUTOS
NATURAIS BIOATIVOS COMO CANDIDATOS A NOVOS FÁRMACOS**

Belo Horizonte – MG
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SÍNTESE DE DERIVADOS GLICOSÍDICOS DE PRODUTOS NATURAIS
BIOATIVOS COMO CANDIDATOS A NOVOS FÁRMACOS**

Tese, como requisito parcial para obter o grau de doutor em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Prof. Ricardo José Alves –
UFMG

Coorientador: Prof. Rodrigo Maia de Pádua
– UFMG

Belo Horizonte – MG
2018

O89s Ottoni, Flaviano Melo.
Síntese de derivados glicosídicos de produtos naturais bioativos como candidatos a novos fármacos / Flaviano Melo Ottoni. – 2018.
358 f. : il.

Orientador: Ricardo José Alves.
Coorientador: Rodrigo Maia de Pádua.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Química farmacêutica – Teses. 2. Triazóis – Teses. 3. Síntese orgânica – Teses. 4. Citotoxicidade – Teses. 5. Atividade antitumoral – Teses. I. Alves, Ricardo José. II. Pádua, Rodrigo Maia de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.19



FOLHA DE APROVAÇÃO

SÍNTESE DE DERIVADOS GLICOSÍDICOS DE PRODUTOS NATURAIS
BIOATIVOS COMO CANDIDATOS A NOVOS FÁRMACOS


FLAVIANO MELO OTTONI

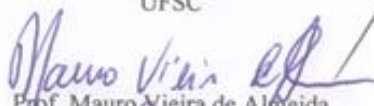
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de concentração CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS.


Aprovada em 11 de outubro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

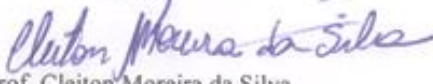

Prof. Ricardo José Alves - Orientador
UFMG


Prof. Rodrigo Maia de Pádua - Coorientador
UFMG


Prof. Eloir Paulo Schenkel
UFSC


Prof. Mauro Vieira de Almeida
UFJF


Prof. José Dias de Souza Filho
UFMG


Prof. Cleiton Moreira da Silva
UFMG

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela disposição e otimismo para trabalhar, e pela lucidez nos momentos de desespero.

À minha Mãe Maria Augusta, por me incentivar e apoiar em todos os sentidos a seguir na pós-graduação desde o começo e durante o doutorado, contribuindo bastante para a minha escolha pela carreira acadêmica.

À minha esposa Aline que sempre me apoiou e pela ajuda nos momentos difíceis, sempre com muita paciência e parceria, sendo muito importante nos momentos de descontração, necessários para nos mantermos firmes.

À minha irmã Maria Luiza que sempre me incentivou a seguir em frente com os estudos, dando apoio em vários momentos, sendo muito importante sua contribuição na minha jornada acadêmica.

Aos meus irmãos Ana Flávia e Marilson, pelo incentivo e compreensão, além de serem importantes nos momentos de descontração.

A toda minha família de uma maneira geral, tios, tias e primos, que sempre me incentivaram a seguir na vida acadêmica.

Ao professor Ricardo, meu orientador desde o mestrado, pela paciência e vontade de nos ensinar sempre, pelas discussões acadêmicas importantes para o meu crescimento intelectual e pessoal, ajudando a desenvolver o senso crítico, fundamentais para quem deseja ser pesquisador.

Ao meu co-orientador professor Rodrigo, pela sua fundamental contribuição e colaboração durante o meu doutorado, pelos ensinamentos e dicas de importância considerável para minha formação acadêmica.

À Ângela, técnica responsável pela organização do laboratório, executando um excelente trabalho, além de contribuir bastante nos momentos de descontração, durante as importantes horas do café.

À Raquel, colega e colaboradora que sempre me incentivou e me ajudou antes e durante a pós-graduação, cuja colaboração está sendo importante, já rendendo publicações, contribuindo para minha formação acadêmica.

Aos colegas do laboratório de química farmacêutica Cris, Heber, Aline, Saulo pelas discussões “químico-político-social-esportiva”; aos demais colegas e ex-colegas pelo apoio sempre e aos alunos de iniciação científica, importantes e fundamentais para o futuro da pesquisa em nosso laboratório.

Aos professores colaboradores e alunos que realizaram os ensaios biológicos do presente trabalho, principalmente a professora Izabella Thaís, pelos ensinamentos e disposição em ajudar sempre que solicitada.

Aos funcionários da Faculdade de Farmácia, Eduardo e Marton, sempre solícitos, dispostos a ajudar e pelo papo descontraído em diversos momentos.

Aos professores e técnicos reponsáveis pelo Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (LAREMAR), por viabilizar o acesso aos Espectrômetros de RMN, cujos espectros obtidos foram imprescindíveis para a execução do presente trabalho.

Aos amigos da “pelada da química” e a todos os amigos de uma forma geral, importantes nos momentos de descontração que mantêm a cabeça mais leve, ajudando a seguir em frente.

*“Tente
E não diga que a vitória está perdida
Se é de batalhas que se vive a vida
Tente outra vez”*

Raul Seixas

RESUMO

Nesse trabalho é descrita a síntese e avaliação biológica de derivados glicosídicos da lausona (**1**) e da digitoxigenina (**2**), produtos naturais que apresentam, principalmente, atividade antimicrobiana e antitumoral. O objetivo foi a obtenção de derivados glicosídicos mais potentes, mais seletivos e menos tóxicos. Uma série de derivados da lausona é de glicosídeos clássicos, obtidos por um método de glicosilação em meio alcalino com catálise por transferência de fase, e outra série, de glicosiltriazóis, sintetizados através de reação de cicloadição 1,3-dipolar. Os carboidratos da porção sacarídica correspondem à D-glicose, D-galactose, D-N-acetilglicosamina e L-fucose. No caso dos glicosídeos clássicos da lausona, uma mesma reação forneceu os anômeros α e β de cada carboidrato. Os derivados da digitoxigenina (**2**) são triazóis O-glicosídicos e também foram sintetizados via reação cicloadição 1,3-dipolar, obtendo-se glicosídeos derivados da D-glicose, D-galactose, D-manose, D-celobiose, N-ftaloil-D-glicosamina, L-ramnose e L-fucose. Os derivados glicosídicos da lausona foram avaliados quanto a atividade citotóxica contra três linhagens de células tumorais de câncer de mama (SKBR-3, MCF-7 e MDA-231). De forma geral os α -glicosídeos foram mais citotóxicos contra as células tumorais em comparação aos β -glicosídeos, com destaque para o α -glicosídeo derivado da D-glicose peracetilada (**44**) com $Cl_{50} = 2,11 \mu\text{M}$ contra SKBR-3. No entanto, o glicosiltriazol da lausona derivado da D-glicose peracetilada (**11**) foi o mais ativo contra esta linhagem, com $Cl_{50} = 0,78 \mu\text{M}$. Os glicosídeos da lausona também foram avaliados quanto à atividade leishmanicida contra as formas promastigotas de *L. infantum* e *L. amazonensis*, com destaque para o β -fucosídeo, que apresentou $Cl_{50} = 1,64 \mu\text{M}$ contra as duas espécies e alta seletividade frente macrófagos murinos ($IS > 25$). Os derivados da digitoxigenina foram avaliados quanto à atividade anti-herpética para duas linhagens do vírus do herpes do tipo 1 (HSV-1-KOS e HSV-29-R) e uma linhagem do tipo 2 (HSV-2-333). O derivado desacetilado da D-manose (**38**) foi bastante ativo contra as linhagens HSV-1-29-R (resistente ao aciclovir) e HSV-2-333, com valores de $Cl_{50} = 0,37 \mu\text{M}$ e $IS > 800$ para ambas as linhagens. Os triazóis O-glicosídicos da digitoxigenina também foram avaliados contra cinco linhagens de células tumorais (A549, H460, LNCaP, PC3 e HCT-8), cujos resultados foram relevantes para o derivado da D-manose desacetilada (**38**) com $Cl_{50} = 0,24 \mu\text{M}$ contra H460 e $0,58 \mu\text{M}$ contra A549 e PC3. Os resultados

indicam que os derivados obtidos são promissores, pois vários deles foram mais ativos do que a aglicona correspondente, indicando que a porção sacarídica contribui para a atividade. Além disso, alguns derivados foram pouco citotóxicos contra células não infectadas ou não tumorais, sugerindo que houve uma melhora da seletividade.

Palavras-chave: Lausona. Digitoxigenina. Glicossiltriazóis. Triazóis O-glicosídicos. Citotoxicidade. Antitumoral. Anti-herpética.

ABSTRACT

We describe herein the synthesis and evaluation of glycoside derivatives of lawsone (**1**) and digitoxigenin (**2**), natural compounds that show mainly antimicrobial and antitumoral activity. The aim was to obtain glycosides with potent activity, more selective and with lower toxicity. For lawsone two series of derivatives were obtained, classical glycosides, by a method of glycosylation in alkaline medium using phase-transfer catalyst, and glycosyl triazoles via “click” chemistry. The saccharidic moieties were D-glucose, D-galactose, D-N-acetylglucosamine or L-fucose. Both α and β anomers were obtained from each carbohydrate for classical glycosides of lawsone. In regard to digitoxigenin (**2**) the compounds correspond to O-glycosyl triazoles derived from D-glucose, D-galactose, D-mannose, D-cellobiose, N-phthaloyl-D-glucosamine, L-rhamnose and L-fucose. The glycosides of lawsone were assayed against three breast cancer cell lines (SKBR-3, MCF-7 and MDA-231). In general, the α -glycosides were more active than β anomers, whose α -glycoside from peracetylated D-glucose (**44**) showed $IC_{50} = 2.11 \mu M$ against SKBR-3. However, the glycosyl triazole from peracetylated D-glucose **11** showed $IC_{50} = 0.78 \mu M$ against the same tumor cell line. We also evaluated the leishmanicidal potential of glycosides of lawsone against promastigote forms of *L. infantum* e *L. amazonensis*, wherein the β -fucoside showed $IC_{50} = 1.64 \mu M$ against both species and higher selectivity index (SI) against murine macrophages (SI>25). The glycosides of digitoxigenin were evaluated for antiherpetic activity against different lineages of herpes virus 1 (HSV-1-KOS e HSV-29-R) and against the lineage HSV-2-333 of herpes virus 2. The deacetylated O-glycosyl triazole derived from deacetylated D-mannose (**38**) presented a higher antiherpetic activity against HSV-1-29-R (acyclovir resistant) and HSV-2-333 with $IC_{50} = 0.37 \mu M$ and SI>800 for both lineages. The O-glycosyl triazoles of digitoxigenin were also evaluated against five cancer cell lines (A549, H460, LNCaP, PC3 e HCT-8) with relevant results for compound **38**, which showed $IC_{50} = 0.24 \mu M$ against H460 and $IC_{50} = 0.58 \mu M$ against A549 and PC3. From results we concluded that the glycosides synthesized are promising, because several presented higher activity than the aglycone, indicating that saccharidic moiety improves the biological activity. Moreover, some compounds showed low cytotoxicity against non-tumoral or uninfected cells, suggesting increase of selectivity of action.

Keywords: Lawsonsone. Digitoxigenin. Glycosyl Triazoles. Triazole O-glycosides. Cytotoxicity. Antitumor. Anti-herpes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classes de fármacos antineoplásicos mais utilizados.	7
Figura 2 – Fármacos antibacterianos utilizados no tratamento de infecções provocadas pelas bactérias mais letais no mundo.	10
Figura 3 – Fármacos antirretrovirais mais utilizados no tratamento da AIDS.	11
Figura 4 – Fármacos antirretrovirais mais utilizados no tratamento das hepatites B e C.	12
Figura 5 – Fármacos utilizados em infecções por <i>influenzavirus</i>	12
Figura 6 – Principais fármacos utilizados no tratamento da Malária.	13
Figura 7 – Fármacos utilizados em combinação para o tratamento da criptococose.	14
Figura 8 – Fármacos de origem natural utilizados no tratamento de várias doenças.	14
Figura 9 – Produtos naturais glicosilados como fármacos.	15
Figura 10 – Derivados glicosídicos bioativos isolados de produtos naturais.	16
Figura 11 – Derivados glicosídicos de produtos naturais obtidos por síntese.	17
Figura 12 – Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais para derivados glicosídicos do lapachol (μM).	18
Figura 13 – Estrutura química da lausona (1).	18
Figura 14 – Síntese da lausona (1) a partir da 1,4-naftoquinona.	19
Figura 15 – Resumo do ciclo redox induzido por quinonas.	19
Figura 16 – Tautômeros da lausona e possíveis produtos formados a partir da alquilação da lausona (1).	20
Figura 17 – Reações de alquilação da lausona (1).	21
Figura 18 – Síntese da atovaquona a partir da lausona (1).	21
Figura 19 – Esquema de síntese de derivados glicosilados da lausona.	22
Figura 20 – Derivado glicosídico da lausona isolado de plantas das espécies <i>L. alba</i>	22
Figura 21 – Estrutura química de compostos glicosiltriazólicos bioativos.	23
Figura 22 – Estruturas químicas da digitoxina e da digitoxigenina (2).	25
Figura 23 – Estrutura geral dos cardenolídeos.	26
Figura 24 – Derivados glicosilados da digitoxigenina (2).	27
Figura 25 – Derivados da digitoxigenina (2).	28
Figura 26 – Derivados bioativos da digitoxigenina (2).	29
Figura 27 – Derivados glicosídicos da digitoxigenina (2) isolados de plantas da espécie <i>Thevetia peruviana</i>	29
Figura 28 – Derivados glicosídicos da digitoxigenina (2) obtidos por síntese.	30
Figura 29 – Derivados glicosídicos da lausona (3-18) propostos.	31
Figura 30 – Derivados glicosiltriazólicos da digitoxigenina (20-27) obtidos a partir do propargil digitoxigenina (19).	32
Figura 31 – Derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina (29-40) obtidos a partir do azido da digitoxigenina (28).	33
Figura 32 – Rotas de síntese dos derivados glicosídicos da lausona (3-18).	34
Figura 33 – Plano de síntese dos glicosiltriazóis da digitoxigenina 20-27.	36
Figura 34 – Síntese dos triazóis O-glicosídeos da digitoxigenina 29-42.	37
Figura 35 – Estruturas químicas dos glicosídeos 3-6.	38
Figura 36 – Síntese dos derivados 3-6.	39
Figura 37 – Proposta de mecanismo para a glicosilação com catálise por transferência de fase.	39
Figura 38 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de 6 (CDCl_3 , 400 MHz).	40
Figura 39 – Espectro de RMN de ^1H de 5 e 6 (CDCl_3 , 400 MHz).	41
Figura 40 – Possíveis anômeros dos glicosídeos da lausona.	41
Figura 41 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de 3 (CDCl_3 , 400 MHz).	42

Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C do glicosídeo 4 (CDCl_3 , 100 MHz).....	43
Figura 43 – Expansão do mapa de contornos HMQC do derivado 6 (CDCl_3 , 400 MHz).....	43
Figura 44 – Possíveis isômeros do tipo glicosídicos devido ao tautomerismo da lausona.....	44
Figura 45 – Expansão do mapa de contornos HMBC do glicosídeo 3 (CDCl_3 , 400 MHz)	45
Figura 46 – Ataque nucleofílico do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ pelo enolato ao haleto de glicosila.....	45
Figura 47 – Estruturas químicas dos α -glicosídeos peracetilados da lausona 44-47.	46
Figura 48 – Espectros de RMN de ^1H de 3 e 44 (CDCl_3 , 400 MHz).....	47
Figura 49 – Espectros de RMN de ^{13}C de 3 e 43 (CDCl_3 , 100 MHz).....	48
Figura 50 – Proposta de mecanismo de reação para a formação do α -glicosídeo ao invés do β -glicosídeo como esperado.	48
Figura 51 – Proposta de formação de α -glicosídeos a partir do ortoéster da lausona.	49
Figura 52 – Estrutura química de α -D-N-lausonilglicosamina peracetilada (48).	50
Figura 53 – Espectros de RMN de ^1H de 46 e 48 (CDCl_3 , 400 MHz).....	51
Figura 54 – Espectros de RMN de ^{13}C de 46, 48 e da α -D-manose peracetilada (CDCl_3 , 100 MHz).	52
Figura 55 – Expansão do mapa de contornos HMBC de 48 (CDCl_3 , 400 MHz).	53
Figura 56 – Proposta de mecanismo de obtenção de 48.	53
Figura 57 – Proposta de mecanismo para a formação do 2-O-metil-lausona (49).	54
Figura 58 – Estrutura química de um carboidrato do tipo 2-O-lausonil peracetilado.....	54
Figura 59 – Expansões do mapa de contornos HMBC (400 MHz) e do subespectro DEPT-135 (100 MHz) de 3 (CDCl_3).	55
Figura 60 – Esquema de síntese de 43.	56
Figura 61 – Estruturas químicas de 50 e 51.	56
Figura 62 – Expansão do mapa de contornos HSQC de 50 (CDCl_3 , 400 MHz).....	57
Figura 63 – Mapas de contornos HSQC e HMBC parciais de 51 (CDCl_3 , 400 MHz).....	58
Figura 64 – Formação das espécies aniônicas da lausona para explicar a influência do solvente na alquilação.	58
Figura 65 – Mecanismo proposto para a formação do 2-metil-furanonaftoquinona (51).	59
Figura 66 – Expansões dos subespectros DEPT-135 de 43 e 50 (CDCl_3 , 100 MHz).....	59
Figura 67 – Expansão do mapa de contornos HMQC de 50 (CDCl_3 , 400 MHz).	60
Figura 68 – Síntese dos derivados glicosiltriazólicos da lausona 11-18.	61
Figura 69 – Proposta de mecanismo da reação “click” utilizando sais de cobre como catalisador.	62
Figura 70 – Síntese das glicosilazidas peracetiladas (e-h) e desacetiladas (i-l).	62
Figura 71 – Espectros no infravermelho de 3 e 11.	64
Figura 72 – Espectro de RMN de ^1H de 13 (CDCl_3 , 400 MHz).	65
Figura 73 – Espectro no infravermelho de 15.	66
Figura 74 – Espectros de RMN de ^1H de 11 e 15 (CDCl_3 , 400 MHz).....	67
Figura 75 – Espectro de RMN de ^{13}C de 11 e 15 (CDCl_3 , 100 MHz).....	68
Figura 76 – Obtenção da digitoxigenina (2) a partir da digitoxina.	69
Figura 77 – Propostas de mecanismos de reação entre os reagentes de Kedde e de Baljet e os cardenólídeos.	70
Figura 78 – Estruturas de ressonância da lactona α,β -insaturada.	71
Figura 79 – Possíveis produtos de desidratação formados a partir da digitoxigenina (2).	71
Figura 80 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de 52 (CDCl_3 , 400 MHz).....	72
Figura 81 – Expansões dos espectros de RMN de ^{13}C (100 MHz) de 2 ($\text{DMSO}-d_6$) e 52 (CDCl_3)..	72
Figura 82 – Mecanismo da desidratação (eliminação) para a formação dos derivados α,β - anidrodigitoxigenina.....	73
Figura 83 – Espectro de massas de 19 no modo positivo (ES^+).	74
Figura 84 – Proposta de mecanismo de fragmentação do derivado 19.	75
Figura 85 – Rota inicial de síntese do azido da digitoxigenina 28.	76

Figura 86 – Mecanismo de redução da digitoxigenona (2a). a) Formação dos epímeros 3 α -digitoxigenina (2b) e digitoxigenina (2). b) Projeções de Newman ilustrando os estados de transição para a formação de 2 (eclipsado) e de 2b (anti-periplanar)...	77
Figura 87 – Síntese do 3 α -iodo-3-desoxi digitoxigenina (53).	78
Figura 88 – Espectro de RMN de ^1H de 53 (CDCl_3 , 400 MHz).	78
Figura 89 – Mecanismo de reação simplificado da formação de 53.	79
Figura 90 – Sinal referente a H-3 nas expansões do espectro de RMN de ^1H e do mapa de contornos NOESY de 53 (CDCl_3 , 400 MHz).	79
Figura 91 – Expansões dos subespectros DEPT-135 (100 MHz) de 2 ($\text{DMSO}-d_6$) e 53 (CDCl_3)...	80
Figura 92 – Expansão do mapa de contornos NOESY de 54 (CDCl_3 , 400 MHz).....	80
Figura 93 – Síntese do azido 28.	81
Figura 94 – Espectro no infravermelho e de massas (ES+) de 28.	82
Figura 95 – Expansão do mapa de contornos NOESY do derivado 28 (CDCl_3 , 400 MHz).	83
Figura 96 – Síntese dos glicosídeos de propargils m-s e mecanismo de reação.	84
Figura 97 – Síntese dos glicosídeos de propargila p e q e mecanismo de reação.	85
Figura 98 – Expansões dos espectros de RMN de ^1H dos glicosídeos m, n, r e s (CDCl_3 , 400 MHz).	87
Figura 99 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de n, destacando os hidrogênios da porção sacarídica (CDCl_3 , 400 MHz).	88
Figura 100 – Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de r (CDCl_3 , 100 MHz).	89
Figura 101 – Obtenção do glicosídeo de propila derivado da <i>N</i> -acetilglicosamina peracetilada (x).	89
Figura 102 – Subespectro DEPT-135 de x (CDCl_3 , 100 MHz).	90
Figura 103 – Síntese dos derivados triazólicos <i>O</i> -glicosídicos da digitoxigenina (29-42, 55 e 56).	91
Figura 104 – Proposta de mecanismo da reação de transesterificação.	92
Figura 105 – Espectro de RMN de ^1H de 29 (CDCl_3 , 400 MHz).	93
Figura 106 – Espectro no IV de 36.	94
Figura 107 – Espectro de RMN de ^1H de 36 (400 MHz, CDCl_3) e espectros de RMN de ^{13}C de 29 e 36 (CDCl_3 , 100 MHz).	95
Figura 108 – Mecanismos da fragmentação dos derivados 29-32 no ES+.	96
Figura 109 – Mecanismos da fragmentação dos derivados 36-39 no ES+.	97
Figura 110 – Estruturas químicas do derivado 50 e da atovaquona.	111

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de CI_{50} dos derivados glicoídicos da lausona 3-6, 44-47 em 11-18 contra linhagens de células tumorais de cancer de mama e fibroblastos de gengiva humano (HGF) em μM .	98
Tabela 2 - Atividade leishmanicida dos glicosídeos 3, 4, 6, 11, 12 e 44.	102
Tabela 3 - Resultados da avaliação da atividade anti-herpética dos derivados 29-32 e 36-39 contra as cepas KOS e 29-R do tipo HSV-1 e a cepa 333 do tipo HSV-2.	104
Tabela 4 - Resultados da triagem contra norovírus.	106
Tabela 5 - Citotoxicidade contra células tumorais e não tumorais dos derivados 29-32 e 36-39 em μM .	108
Tabela 6 - Dados de RMN ^1H e multiplicidades referentes da lausona (1) e de 49 (400 MHz).	123
Tabela 7 - Dados de RMN de ^{13}C referente à lausona (1) e ao derivado 49 (100 MHz).	123

Tabela 8 - Dados de RMN ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 3, 4, 44 e 45 (400 MHz, CDCl_3).....	124
Tabela 9 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes derivados 5, 46 e 48 (400 MHz).	125
Tabela 10 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidade referentes aos derivados 6 e 47 (400 MHz).	126
Tabela 11 - Dados de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 3, 4, 44 e 45 (100 MHz, CDCl_3).....	126
Tabela 12 - Dados de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 5, 46 e 48 (100 MHz).	127
Tabela 13 - Dados de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 6 e 47 (100 MHz, CDCl_3).....	128
Tabela 14 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 43,50 e 52 (400 MHz, CDCl_3).....	132
Tabela 15 - Dados de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 43, 50 e 51 (100 MHz, CDCl_3).....	132
Tabela 16 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados glicosiltriázólicas da lausona 11-14 (400 MHz).....	139
Tabela 17 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados glicosiltriázólicas da lausona 15-18 (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$).....	140
Tabela 18 - Dados de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 11-18 (100 MHz).....	141
Tabela 19 - Condições utilizadas para purificação da digitoxigenina (2).....	142
Tabela 20 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidade referentes à digitoxigenina (2) e ao derivado 52 (400 MHz).	144
Tabela 21 - Dados de RMN de ^{13}C referentes à digitoxigenina (2) e ao derivado 52 (100 MHz).	145
Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 28, 53 e 54 (CDCl_3 , 400 MHz).	149
Tabela 23 - Dados de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 28, 53 e 54 (CDCl_3 , 400 MHz).....	150
Tabela 24 - Dados do espectro de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos glicosídeos de propargila (m-p) (400 MHz, CDCl_3).....	159
Tabela 25 - Dados do espectro de RMN de ^1H e multiplicidade referentes aos glicosídeos de propargila (q-t) e do derivado x (400 MHz, CDCl_3).....	160
Tabela 26 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C referentes aos glicosídeos de propargila (m-t) e do derivado x (100 MHz, CDCl_3).....	161
Tabela 27 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 29-32 (400 MHz, CDCl_3).....	179
Tabela 28 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 33-35 e 55 (400 MHz, CDCl_3).....	180
Tabela 29 - Dados do espectro de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 36-39 (400 MHz, metanol- d_4).....	181
Tabela 30 - Dados do espectro de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 40-42 e 56 (400 MHz, metanol- d_4).....	182
Tabela 31 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 29-32 (100 MHz, CDCl_3).....	183
Tabela 32 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 33-35 e 55 (100 MHz, CDCl_3).....	184
Tabela 33 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 36-39 (100 MHz, metanol- d_4).....	185
Tabela 34 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 40-42 e 56 (100 MHz, metanol- d_4).....	187

APÊNDICE A

A. 1 - Espectro no Infravermelho da lausona (1).....	217
A. 2 - Espectro de RMN de ^1H da lausona (1) (400 MHz, acetona- d_6).....	217
A. 3 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 da lausona (1) (100 MHz, acetona- d_6).....	218
A. 4 - Espectro no Infravermelho de 3 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).....	218
A. 5 - Espectro de RMN de ^1H de 3 (400 MHz, CDCl_3).....	219
A. 6 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 3 (100 MHz, CDCl_3).....	219
A. 7 - Mapa de contornos COSY de 3 (400 MHz, CDCl_3).....	220
A. 8 - Mapa de contornos HSQC de 3 (CDCl_3 , 400 MHz).....	220
A. 9 - Mapa de contornos HMBC de 3 (400 MHz, CDCl_3).....	221
A. 10 - Espectro no Infravermelho de 4 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).....	221
A. 11 - Espectro de RMN de ^1H de 4 (400 MHz, CDCl_3).....	222
A. 12 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 4 (100 MHz, CDCl_3).....	222
A. 13 - Espectro no Infravermelho de 5 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).....	223
A. 14 - Espectro de RMN de ^1H de 5 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).....	223
A. 15 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 5 (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).....	224
A. 16 - Espectro no Infravermelho de 6 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).....	224
A. 17 - Espectro de RMN de ^1H de 6 (400 MHz, CDCl_3).....	225
A. 18 - Expansão do espectro de RMN de ^1H de 6 (400 MHz, CDCl_3).....	225
A. 19 - Mapa de contornos COSY de 6 (400 MHz, CDCl_3).....	226
A. 20 - Espectros de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 6 (100 MHz, CDCl_3).....	226
A. 21 - Mapa de contornos HMQC de 6 (400 MHz, CDCl_3).....	227
A. 22 - Mapa de contornos HMBC de 6 (400 MHz, CDCl_3).....	227
A. 23 - Espectro no Infravermelho de 44 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).....	228
A. 24 - Espectro de RMN de ^1H de 44 (400 MHz, CDCl_3).....	228
A. 25 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 44 (100 MHz, CDCl_3).....	229
A. 26 - Mapa de contornos HMQC de 44 (400 MHz, CDCl_3).....	229
A. 27 - Mapa de contornos HMBC de 44 (400 MHz, CDCl_3).....	230
A. 28 - Espectro no Infravermelho de 45 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).....	230
A. 29 - Espectro de RMN de ^1H de 45 (400 MHz, CDCl_3).....	231
A. 30 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 45 (100 MHz, CDCl_3).....	231
A. 31 - Expansão do mapa de contornos COSY de 45 (400 MHz, CDCl_3).....	232
A. 32 - Mapa de contornos HSQC de 45 (400 MHz, CDCl_3).....	232
A. 33 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 45 (400 MHz, CDCl_3).....	233
A. 34 - Espectro no Infravermelho de 46 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).....	233
A. 35 - Espectro de RMN de ^1H de 46 (400 MHz, CDCl_3).....	234
A. 36 - Expansão do espectro de RMN de ^1H de 46 (400 MHz, CDCl_3).....	234
A. 37 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 46 (100 MHz, CDCl_3).....	235
A. 38 - Espectro no Infravermelho de 47 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).....	235
A. 39 - Espectro de RMN de ^1H de 47 (400 MHz, CDCl_3).....	236
A. 40 - Mapa de contornos COSY de 47 (400 MHz, CDCl_3).....	236
A. 41 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 47 (100 MHz, CDCl_3).....	237
A. 42 - Mapa de contornos HMQC de 47 (400 MHz, CDCl_3).....	237
A. 43 - Espectro no Infravermelho de 48 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).....	238
A. 44 - Espectro de RMN de ^1H de 48 (400 MHz, CDCl_3).....	238
A. 45 - Mapa de contornos COSY de 48 (100 MHz, CDCl_3).....	239
A. 46 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 48 (100 MHz, CDCl_3).....	239
A. 47 - Mapa de contornos HSQC de 48 (400 MHz, CDCl_3).....	240
A. 48 - Mapa de contornos HMBC de 48 (400 MHz, CDCl_3).....	240

A. 49 – Expansão do mapa de contornos HMBC de 48 (400 MHz, CDCl ₃).....	241
A. 50 – Expansão do mapa de contornos HMBC de 48 (400 MHz, CDCl ₃).....	241
A. 51 - Espectro no Infravermelho de 49 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	242
A. 52 - Espectro de RMN de ¹ H de 49 (400 MHz, CDCl ₃).	242
A. 53 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 49 (100 MHz, CDCl ₃).	243
A. 54 - Espectro no Infravermelho de 43 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	243
A. 55 - Espectro de RMN de ¹ H de 43 (400 MHz, CDCl ₃).	244
A. 56 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 43 (100 MHz, CDCl ₃).	244
A. 57 - Mapa de contornos HMBC de 43 (400 MHz, CDCl ₃).	245
A. 58 - Espectro no Infravermelho de 50 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	245
A. 59 - Espectro de RMN de ¹ H de 50 (400 MHz, CDCl ₃).	246
A. 60 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 50 (100 MHz, CDCl ₃).	246
A. 61 - Mapa de contornos HSQC de 50 (400 MHz, CDCl ₃).....	247
A. 62 - Espectro no Infravermelho de 51 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	247
A. 63 - Espectro de RMN de ¹ H de 51 (400 MHz, CDCl ₃).	248
A. 64 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 51 (100 MHz, CDCl ₃).	248
A. 65 - Mapa de contornos HSQC de 51 (400 MHz, CDCl ₃).....	249
A. 66 - Mapa de contornos HMBC de 51 (400 MHz, CDCl ₃).	249
A. 67 - Espectro no Infravermelho de 11 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	250
A. 68 - Espectro de RMN de ¹ H de 11 (400 MHz, CDCl ₃).	250
A. 69 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 11 (100 MHz, CDCl ₃).	251
A. 70 - Espectro no Infravermelho de ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	251
A. 71 - Espectro de RMN de ¹ H de 12 (400 MHz, CDCl ₃).	252
A. 72 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 12 (100 MHz, CDCl ₃).	252
A. 73 - Espectro no Infravermelho de 13 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	253
A. 74 - Espectro de RMN de ¹ H de 13 (400 MHz, acetona-d ₆ /DMSO-d ₆).	253
A. 75 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 13 (100 MHz, acetona-d ₆ /DMSO-d ₆).....	254
A. 76 – Mapa de contornos COSY de 13 (400 MHz, acetona-d ₆ /DMSO-d ₆).	254
A. 77 – Mapa de contornos HSQC de 13 (400 MHz, acetona-d ₆ /DMSO-d ₆).	255
A. 78 - Espectro no Infravermelho de 14 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	255
A. 79 - Espectro de RMN de ¹ H de 14 (400 MHz, CDCl ₃).	256
A. 80 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 51 (100 MHz, CDCl ₃)	256
A. 81 - Espectro no Infravermelho de 15 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	257
A. 82 - Espectro de RMN de ¹ H de 15 (400 MHz, DMSO-d ₆).	257
A. 83 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 15 (100 MHz, DMSO-d ₆).....	258
A. 84 - Espectro no Infravermelho de 16 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	258
A. 85 - Espectro de RMN de ¹ H de 16 (400 MHz, DMSO-d ₆).	259
A. 86 – Mapa de contornos COSY de 16 (400 MHz, DMSO-d ₆).	259
A. 87 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 16 (100 MHz, DMSO-d ₆).	260
A. 88 – Mapa de contornos HMQC de 16 (400 MHz, DMSO-d ₆).	260
A. 89 - Espectro no Infravermelho de 17 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	261
A. 90 - Espectro de RMN de ¹ H de 17 (400 MHz, DMSO-d ₆).	261
A. 91 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 17 (100 MHz, DMSO-d ₆).	262
A. 92 - Espectro no Infravermelho de 18 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	262
A. 93 - Espectro de RMN de ¹ H de 18 (400 MHz, DMSO-d ₆).	263
A. 94 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 18 (100 MHz, DMSO-d ₆).	263
A. 95 - Espectro no Infravermelho da digitoxigenina (2) ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	264
A. 96 - Espectro de RMN de ¹ H de 2 (400 MHz, DMSO-d ₆).	264
A. 97 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 2 (100 MHz, DMSO-d ₆).	265
A. 98 - Mapa de contornos HSQC de 2 (400 MHz, DMSO-d ₆).	265

A. 99 - Espectro de massas de 2 no modo positivo (ES+).	266
A. 100 - Espectro no Infravermelho de 52 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).	266
A. 101 - Espectro de RMN de ^1H de 52 (400 MHz, CDCl_3).	267
A. 102 - Mapa de contornos COSY de 52 (400 MHz, CDCl_3).	267
A. 103 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 52 (100 MHz, CDCl_3).	268
A. 104 - Mapa de contornos HSQC de 52 (400 MHz, CDCl_3).	268
A. 105 - Espectro no Infravermelho de 53 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).	269
A. 106 - Espectro de RMN de ^1H de 53 (400 MHz, CDCl_3).	269
A. 107 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 53 (100 MHz, CDCl_3).	270
A. 108 - Mapa de contornos COSY de 53 (400 MHz, CDCl_3).	270
A. 109 - Mapa de contornos NOESY de 53 (400 MHz, CDCl_3).	271
A. 110 - Mapa de contornos HSQC de 53 (400 MHz, CDCl_3).	271
A. 111 - Mapa de contornos HMBC de 53 (400 MHz, CDCl_3).	272
A. 112 - Espectro no Infravermelho de 54 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).	272
A. 113 - Espectro de RMN de ^1H de 54 (400 MHz, CDCl_3).	273
A. 114 - Mapa de contornos COSY de 54 (400 MHz, CDCl_3).	274
A. 115 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 54 (100 MHz, CDCl_3).	274
A. 116 - Mapa de contornos HSQC de 53 (400 MHz, CDCl_3).	275
A. 117 - Mapa de contornos HMBC de 53 (400 MHz, CDCl_3).	275
A. 118 - Espectro no Infravermelho de 28 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).	276
A. 119 - Espectro de RMN de ^1H de 28 (400 MHz, CDCl_3).	276
A. 120 - Expansão do espectro de RMN de ^1H de 28 (400 MHz, CDCl_3).	277
A. 121 - Mapa de contornos COSY de 28 (400 MHz, CDCl_3).	277
A. 122 - Mapa de contornos NOESY de 28 (400 MHz, CDCl_3).	278
A. 123 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 28 (100 MHz, CDCl_3).	278
A. 124 - Mapa de contornos HSQC de 28 (400 MHz, CDCl_3).	279
A. 125 - Mapa de contornos HMBC de 28 (400 MHz, CDCl_3).	279
A. 126 - Espectro de massas de 28 (ES+).	280
A. 127 - Espectro no Infravermelho de m ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).	280
A. 128 - Espectro de RMN de ^1H de m (400 MHz, CDCl_3).	281
A. 129 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de m (100 MHz, CDCl_3).	281
A. 130 - Mapa de contornos HSQC de m (400 MHz, CDCl_3).	282
A. 131 - Espectro no Infravermelho de n ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).	282
A. 132 - Espectro de RMN de ^1H de n (400 MHz, CDCl_3).	283
A. 133 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de n (400 MHz, CDCl_3).	283
A. 134 - Mapa de contornos HSQC de n (400 MHz, CDCl_3).	284
A. 135 - Espectro no Infravermelho de o ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).	284
A. 136 - Espectro de RMN de ^1H de o (400 MHz, CDCl_3).	285
A. 137 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de o (100 MHz, CDCl_3).	285
A. 138 - Mapa de contornos HSQC de o (400 MHz, CDCl_3).	286
A. 139 - Espectro no Infravermelho de p ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).	286
A. 140 - Espectro de RMN de ^1H de p (400 MHz, CDCl_3).	287
A. 141 - Expansão do espectro de RMN de ^1H de p (400 MHz, CDCl_3).	287
A. 142 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de p (100 MHz, CDCl_3).	288
A. 143 - Mapa de contornos HSQC de p (400 MHz, CDCl_3).	288
A. 144 - Espectro no Infravermelho de q ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).	289
A. 145 - Espectro de RMN de ^1H de q (400 MHz, CDCl_3).	289
A. 146 - Expansão do espectro de RMN de ^1H de q (400 MHz, CDCl_3).	290
A. 147 - Mapa de contornos COSY de q (400 MHz, CDCl_3).	290
A. 148 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de q (100 MHz, CDCl_3).	291
A. 149 - Mapa de contornos HSQC de 53 (400 MHz, CDCl_3).	291

A. 150 - Mapa de contornos HMBC de q (400 MHz, CDCl ₃).....	292
A. 151 - Espectro no Infravermelho de r ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).....	292
A. 152 - Espectro de RMN de ¹ H de r (400 MHz, CDCl ₃).....	293
A. 153 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de r (100 MHz, CDCl ₃).....	293
A. 154 - Mapa de contornos HSQC de r (400 MHz, CDCl ₃).....	294
A. 155 - Espectro no Infravermelho de s ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).....	294
A. 156 - Espectro de RMN de ¹ H de s (400 MHz, CDCl ₃).....	295
A. 157 - Mapa de contornos COSY de s (400 MHz, CDCl ₃).....	295
A. 158 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de s (100 MHz, CDCl ₃).....	296
A. 159 - Mapa de contornos HSQC de s (400 MHz, CDCl ₃).....	296
A. 160 - Mapa de contornos HMBC de s (400 MHz, CDCl ₃).....	297
A. 161 - Espectro no Infravermelho de t ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).....	297
A. 162 - Espectro de RMN de ¹ H de t (400 MHz, CDCl ₃).....	298
A. 163 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de t (100 MHz, CDCl ₃).....	298
A. 164 - Mapa de contornos HSQC de t (400 MHz, CDCl ₃).....	299
A. 165 - Espectro no Infravermelho de x ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).....	299
A. 166 - Espectro de RMN de ¹ H de x (400 MHz, CDCl ₃).....	300
A. 167 - Expansão do espectro de RMN de ¹ H de x (400 MHz, CDCl ₃).....	300
A. 168 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de x (100 MHz, CDCl ₃).....	301
A. 169 - Mapa de contornos HMQC de x (400 MHz, CDCl ₃).....	301
A. 170 - Espectro no Infravermelho de 29 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).....	302
A. 171 - Espectro de RMN de ¹ H de 29 (400 MHz, CDCl ₃).....	302
A. 172 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 29 (100 MHz, CDCl ₃).....	303
A. 173 - Mapa de contornos HSQC de 29 (400 MHz, CDCl ₃).....	303
A. 174 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 29 (400 MHz, CDCl ₃).....	304
A. 175 - Espectro de massas de 30 (ES+).....	304
A. 176 - Espectro no Infravermelho de 30 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).....	304
A. 177 - Espectro de RMN de ¹ H de 30 (400 MHz, CDCl ₃).....	305
A. 178 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 30 (100 MHz, CDCl ₃).....	305
A. 179 - Mapa de contornos HSQC de 30 (400 MHz, CDCl ₃).....	306
A. 180 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 30 (400 MHz, CDCl ₃).....	306
A. 181 - Espectro de massas de 30 (ES+).....	307
A. 182 - Espectro no Infravermelho de 31 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).....	307
A. 183 - Espectro de RMN de ¹ H de 31 (400 MHz, CDCl ₃).....	307
A. 184 - Expansão do espectro de RMN de ¹ H de 31 (400 MHz, CDCl ₃).....	308
A. 185 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 31 (100 MHz, CDCl ₃).....	308
A. 186 - Mapa de contornos HSQC de 31 (400 MHz, CDCl ₃).....	309
A. 187 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 31 (400 MHz, CDCl ₃).....	309
A. 188 - Espectro de massas de 31 (ES+).....	310
A. 189 - Espectro no Infravermelho de 32 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).....	310
A. 190 - Espectro de RMN de ¹ H de 32 (400 MHz, CDCl ₃).....	310
A. 191 - Expansão do espectro de RMN de ¹ H de 32 (400 MHz, CDCl ₃).....	311
A. 192 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 32 (100 MHz, CDCl ₃).....	311
A. 193 - Mapa de contornos HSQC de 32 (400 MHz, CDCl ₃).....	312
A. 194 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 32 (400 MHz, CDCl ₃).....	312
A. 195 - Espectro de massas de 32 (ES+).....	313
A. 196 - Espectro no Infravermelho de 33 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).....	313
A. 197 - Espectro de RMN de ¹ H de 33 (400 MHz, CDCl ₃).....	313
A. 198 - Expansão do espectro de RMN de ¹ H de 33 (400 MHz, CDCl ₃).....	314
A. 199 - Mapa de contornos COSY de 33 (400 MHz, CDCl ₃).....	314
A. 200 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 33 (100 MHz, CDCl ₃).....	315

A. 201 - Mapa de contornos HSQC de 33 (400 MHz, CDCl ₃).....	315
A. 202 - Espectro no Infravermelho de 34 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	316
A. 203 - Espectro de RMN de ¹ H de 34 (400 MHz, CDCl ₃).	316
A. 204 - Expansão do mapa de contornos COSY de 34 (400 MHz, CDCl ₃).	317
A. 205 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 34 (100 MHz, CDCl ₃).	317
A. 206 - Mapa de contornos HSQC de 34 (400 MHz, CDCl ₃).....	318
A. 207 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 34 (400 MHz, CDCl ₃).	318
A. 208 - Espectro no Infravermelho de 35 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	319
A. 209 - Espectro de RMN de ¹ H de 35 (400 MHz, CDCl ₃).	319
A. 210 - Expansão do mapa de contornos COSY de 35 (400 MHz, CDCl ₃).	320
A. 211 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 35(100 MHz, CDCl ₃).	320
A. 212 - Mapa de contornos HSQC de 35 (400 MHz, CDCl ₃).....	321
A. 213 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 35 (400 MHz, CDCl ₃).	321
A. 214 - Espectro no Infravermelho de 55 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	322
A. 215 - Espectro de RMN de ¹ H de 55 (400 MHz, CDCl ₃).	322
A. 216 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 55 (100 MHz, CDCl ₃).	323
A. 217 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 55 (400 MHz, CDCl ₃).	323
A. 218 - Espectro no Infravermelho de 36 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	324
A. 219 - Espectro de RMN de ¹ H de 36 (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	324
A. 220 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 36 (100 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	325
A. 221 - Espectro de massas de 36 (ES+).	325
A. 222 - Espectro no Infravermelho de 37 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	325
A. 223 - Espectro de RMN de ¹ H de 37 (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	326
A. 224 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 37 (100 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	326
A. 225 - Espectro de massas de 37 (ES+).	327
A. 226 - Espectro no Infravermelho de 38 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	327
A. 227 - Espectro de RMN de ¹ H de 38 (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	327
A. 228 - Expansão do espectro de RMN de ¹ H de 38 (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	328
A. 229 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 38 (100 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	328
A. 230 - Espectro de massas de 38 (ES+).	328
A. 231 - Espectro no Infravermelho de 39($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	329
A. 232 - Espectro de RMN de ¹ H de 39 (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	329
A. 233 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 39 (100 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	330
A. 234 - Espectro de massas de 38 (ES+).	330
A. 235 - Espectro no Infravermelho de 40 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	330
A. 236 - Espectro de RMN de ¹ H de 40 (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	331
A. 237 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 40 (100 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	331
A. 238 - Espectro no Infravermelho de 41 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	332
A. 239 - Espectro de RMN de ¹ H de 41(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	332
A. 240 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 41 (100 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	333
A. 241 - Espectro no Infravermelho de 42 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	333
A. 242 - Espectro de RMN de ¹ H de 42 (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	334
A. 243 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 42 (100 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	334
A. 244 - Espectro no Infravermelho de 56 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm ⁻¹).	335
A. 245 - Espectro de RMN de ¹ H de 56 (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	335
A. 246 - Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 de 56 (100 MHz, metanol- <i>d</i> ₄).....	336

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Acetila
AcO	Acetoxila
CAM	Molibdato cérico amoniacal (do inglês <i>Ceric Ammonium Molybdate</i>)
Carb.	Carbono
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
CC ₅₀	Concentração citotóxica para 50% da viabilidade celular
CI ₅₀	Concentração inibitória para 50% da viabilidade celular
COSY	Espectroscopia de correlação (do inglês: “ <i>Correlation spectroscopy</i> ”)
CuAAC	Cicloadição alcino-azido catalisada por cobre (do inglês “ <i>copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition</i> ”)
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês “ <i>Deoxyribonucleic acid</i> ”)
ES+	Eletrospray no módulo positivo
Et	Etila
FF	Faixa de Fusão
FBS	Soro fetal bovino (do inglês “ <i>Fetal bovine serum</i> ”)
FM	Fórmula molecular
HMBC	Correlação heteronuclear de ligações múltiplas (do inglês “ <i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i> ”)
HMQC	Correlação heteronuclear de múltiplo quanta (do inglês “ <i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i> ”)

HSQC	Correlação heteronuclear de simples quantum (do inglês " <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> ")
IS	Índice de seletividade
Lit.	Literatura
m	Mutipleto
MM	Massa molar
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NRTI	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (do inglês " <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i> ")
NNRTI	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (do inglês " <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i> ")
INSTI	Inibidores da transferência de cadeia pela integrase (do inglês " <i>Integrase Strand Transfer Inhibitors</i> ")
NtRTI	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (do inglês " <i>Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors</i> ")
NOESY	Espectroscopia de efeito nuclear Overhauser (do inglês " <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> ")
OMS	Organização Mundial de Saúde
p.	Página
p/v	Peso por volume
PBS	Solução tampão fosfato-salino (do inglês " <i>phosphate buffered saline</i> ")
pH	Potencial hidrogeniônico
PI	Inibidores de protease (do inglês " <i>Protease Inhibitors</i> ")
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
qd	Quarteto duplo
Rf	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
sl	Simpleto largo

S_N2	Substituição nucleofílica bimolecular
Subst.	Substâncias
t	Tripleto
dt	Dupleto triplo
tt	Tripleto triplo
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UPLC	Cromatografia líquida de ultra eficiência (do inglês “ <i>Ultra-performance liquid chromatography</i> ”)
v/v	Volume por volume

LISTA DE SÍMBOLOS

J	Constante de acoplamento escalar
δ	Deslocamento químico
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
®	Marca registrada
$\bar{\nu}$	Número de onda
$[\alpha]_D$	Poder rotatório específico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Câncer.....	1
1.1.1	Câncer de pulmão	1
1.1.2	Câncer de mama	2
1.1.3	Câncer de póstata	4
1.1.4	Câncer de intestino	5
1.1.5	Farmacoterapia do Câncer.....	6
1.2	Doenças infecciosas.....	8
1.2.1	Farmacoterapia das doenças infecciosas.....	9
1.3	Glicosídeos de produtos naturais como fármacos.....	14
1.4	Lausona.....	18
1.5	Digitoxigenina.....	24
2	OBJETIVOS.....	31
3	PLANO DE SÍNTESE	34
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4.1	Síntese dos derivados glicosídicos da lausona (3-6 e 44-47).....	37
4.2	Síntese do derivado propargílico da lausona (43)	55
4.3	Síntese dos derivados glicosiltriazólicos da lausona (23-30)	60
4.4	Obtenção da digitoxigenina (2).....	69
4.5	Tentativa de síntese do derivado 3-O-propargil-digitoxigenina (19).....	74
4.6	Síntese do 3- β -azido-3-desoxi-digitoxigenina (28).....	76
4.7	Síntese dos glicosídeos de propargila (m-s).....	83
4.8	Síntese dos derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina (29-42, 55 e 56).....	91
4.9	Avaliação da atividade citotóxica dos derivados glicosídicos (3-6 e 44-47) e glicosiltriazólicos (11-18) da lausona	98
4.10	Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados glicosídicos da lausona 3-6, 11-18 e 44-47.....	102
4.11	Avaliação da atividade antiviral dos Derivados triazóis O-glicosídeos da digitoxigenina 29-32 e 36-39.....	104
4.12	Avaliação da atividade citotóxica dos derivados 29-32 e 36-39.....	107

SUMÁRIO (Conclusão)

5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.....	110
6 PARTE EXPERIMENTAL	113
6.1 Materiais utilizados	113
6.2 Parte sintética	115
6.2.1 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (1).....	115
6.2.2 Método Geral 1 - Síntese dos derivados glicosídicos peracetilados da lausona (3-6 e 44-47).....	115
6.2.3 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da lausona (1) e dos derivados 3-6 e 44-49.	123
6.2.4 Síntese de 2-(1-prop-2-iniloxi)-1,4-naftoquinona (43)	130
6.2.5 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados 43, 50 e 51.....	132
6.2.6 Método Geral 1 - Síntese dos derivados glicosiltriazólicos peracetilados da lausona (11-14)	133
6.2.7 Método Geral 2 - Síntese dos derivados glicosiltriazólicos desacetilados da lausona (15-18)	136
6.2.8 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados 11-14 e 15-18	139
6.2.9 Obtenção da digitoxigenina (2).....	142
6.2.10 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da digitoxigenina (2) e de 52.....	144
6.2.11 Síntese do 3 α -iodo-3-desoxidigitoxigenina (53).....	146
6.2.12 Síntese do 3 β -azido-3-desoxidigitoxigenina (28).....	147
6.2.13 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados 28, 53 e 54.....	149
6.2.14 Síntese dos glicosídeos de propargila (m-t).....	151
6.2.15 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos glicosídeos de propargila (m-t) e do derivado x	159
6.2.16 Síntese dos derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina (29-42, 55 e 56)....	162
6.2.17 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina 29-42, 55 e 56.....	179
6.3 Ensaio Biológicos.....	188
6.3.1 Avaliação da atividade citotóxica.....	188
6.3.2 Avaliação da atividade anti-herpética.....	188
6.3.3 Avaliação da atividade leishmanicida.....	189
REFERÊNCIAS.....	190
APÊNDICE A: ESPECTROS NO INFRAVERMELHO, DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR E DE MASSAS	216

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer

As neoplasias são responsáveis por um grande número de óbitos atualmente, os quais vêm aumentando nas últimas décadas. Em 2012 ocorreram 8,2 milhões de mortes por câncer no mundo, com predomínio do sexo masculino (57%). Em 2015, o câncer foi responsável por aproximadamente 9 milhões de mortes no mundo (WANG *et al.*, 2016). Os países em desenvolvimento têm sido cada vez mais afetados e o número de mortes prematuras é grande. Além disso, é previsto um aumento de casos de câncer em países menos desenvolvidos nas próximas décadas. Os países desenvolvidos apresentaram as maiores taxas de incidência, mas o maior número de óbitos ocorreu em países de baixo e médio desenvolvimento, correspondendo a 80% das mortes por câncer no mundo. Os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram de pulmão, mama, intestino e próstata. Nos homens os tipos mais comuns são pulmão e próstata e nas mulheres os cânceres de mama e intestino são os mais prevalentes. Nos países desenvolvidos predominam os tipos de câncer relacionados com a urbanização e o desenvolvimento (pulmão, próstata, mama, outros) e nos países em desenvolvimento os tipos associados a infecções (côlon do útero, estômago, fígado, outros). No Brasil são estimados 640 mil casos de câncer para cada ano do biênio 2018-2019, com 170 mil casos correspondendo ao câncer de pele não melanoma. Os cânceres de próstata (68 mil) e de mama nas mulheres (60 mil) serão os mais frequentes. Apesar do câncer de pulmão ser o mais incidente no mundo, no Brasil foi estimado aproximadamente 20 mil casos na população para os anos de 2018 e 2019 (INCA, 2018).

1.1.1 Câncer de pulmão

O câncer de pulmão é o tipo mais incidente no mundo e sua principal causa é o tabagismo, responsável por 85% dos casos. Essa neoplasia tem alta taxa de letalidade, de aproximadamente 90%, devido ao câncer de pulmão ser bastante agressivo e, na maioria dos casos, ser diagnosticado somente nos estágios mais avançados da doença, já que não são observados sintomas nos estágios iniciais. Em

2012 foram 1,6 milhão de óbitos por câncer de pulmão no mundo e a incidência dessa neoplasia em uma determinada região tem relação direta com o consumo de cigarros, sendo as maiores taxas observadas na Europa e na Ásia Oriental. No Brasil em 2015 ocorreram aproximadamente 30.000 óbitos por câncer de pulmão na população. Para os anos de 2018-2019 são estimados mais de 60.000 casos de câncer de pulmão na população brasileira, com 60% dos casos ocorrendo no sexo masculino (INCA, 2018). O diagnóstico de câncer de pulmão é feito a partir do raio-X dos pulmões, análise microscópica de secreções liberadas durante a tosse e biópsia do tecido pulmonar. O câncer de pulmão é classificado principalmente em carcinomas de células pequenas (SCLC do inglês "Small cell lung cancer") e carcinoma de células não pequenas (NSCLC do inglês "Non Small cell lung cancer"), neste último estão incluídos os adenocarcinomas, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes. O diagnóstico é feito com base molecular, em que cada tipo histológico apresenta alterações moleculares específicas (INCA, 2018). Os métodos de tratamento são procedimentos cirúrgicos, radioterapia, radiocirurgia e quimioterapia (COLLINS *et al.*, 2007). Esta é específica dependendo do tipo de câncer, por exemplo, para câncer de pulmão do tipo SCLC são utilizadas combinações dos fármacos antitumorais cisplatina, carboplatina, gencitabina e etoposídeo. No caso do câncer de pulmão do tipo NSCLC são utilizadas combinações de cisplatina ou carboplatina com vinorelbina, paclitaxel, docetaxel ou pemetrexede, além das combinações utilizadas no tratamento do tipo SCLC (Cancer Research UK, 2018). O tipo classificado como NSCLC é responsável por 85% dos casos de câncer de pulmão (TOWNSEND *et al.*, 2017). Neste contexto, as linhagens celulares humanas de câncer de pulmão mais utilizadas em estudos são A-549, H460, A-427 e HCC827, todas do tipo NSCLC.

1.1.2 Câncer de mama

O câncer de mama é o mais comum tumor maligno entre as mulheres, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma. Essa neoplasia apresenta maior letalidade entre as mulheres em relação aos outros tipos de tumores. Entretanto, a taxa de letalidade é considerada baixa, já que corresponde a menos de um terço da taxa de incidência. Em geral, as taxas de mortalidade são mais elevadas em regiões mais desenvolvidas socioeconomicamente. Entretanto, configura-se como a principal causa de morte (324

mil óbitos) nas regiões menos favorecidas e ocupa agora a segunda posição (198 mil óbitos) nas regiões mais desenvolvidas ficando atrás apenas do câncer de pulmão. Estima-se para o ano de 2020, aproximadamente 2 milhões de casos novos dessa neoplasia no mundo, representando aproximadamente 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados nas mulheres e mais de 600 mil óbitos por câncer de mama em mulheres, o que corresponde a quase 15% de todos os óbitos por câncer em mulheres no mundo (GLOBOCAN, 2012). No Brasil ocorreram mais de 15.000 óbitos por câncer de mama em 2015. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o mais frequente na população feminina do Brasil. Para os anos de 2018-2019 são estimados aproximadamente 120.000 casos (INCA, 2018). Na etiologia da doença estão envolvidos vários fatores como idade da primeira menstruação e da menopausa, nuliparidade (mulher que nunca engravidou), idade da primeira gravidez, uso de anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal por tempo prolongado, exposição à radiação ionizantes (p. ex. Raio-x), consumo de álcool, dietas hipercalóricas, sedentarismo e predisposição genética, a qual está relacionada com a mutação dos genes BRCA1 e BRCA2 (INCA, 2018). O câncer de mama é considerado uma doença heterogênea com relação à clínica e à morfologia. A OMS reconhece mais de 20 subtipos diferentes da doença. A maioria dos tumores de mama origina-se no epitélio ductal (cerca de 80%) e são conhecidos como carcinoma ductal invasivo. A idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos. Após essa idade, o aumento ocorre de forma mais lenta, o que reforça a participação dos hormônios femininos na etiologia da doença. Contudo, o câncer de mama observado em mulheres jovens apresenta características clínicas e epidemiológicas bem diferentes das observadas em mulheres mais velhas e geralmente são mais agressivos quando existe a predisposição genética (INCA, 2016).

Os métodos de diagnóstico são autoexame, que é o toque das mamas para verificar a presença de nódulos, exames de imagem (mamografia, ecografia e ressonância magnética), biopsia e análise do sangue, através do qual é possível verificar a presença de marcadores tumorais e alterações bioquímicas (ASCO, 2017). Os métodos de tratamento mais utilizados são cirurgia (p. ex. mastectomia), radioterapia e terapia medicamentosa (MAYO CLINIC, 2018). Nesta estão incluídos o uso de

bloqueadores hormonais ou inibidores da produção de hormônios, quimioterapia e imunoterapia (JAHANZEB, 2008; BAO & RUDEK, 2011; BURSTEIN *et al.*, 2016). Na quimioterapia são utilizados agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, em combinação com a doxorrubicina, docetaxel, metotrexato e/ou 5-fluorouracila (CORRIE, 2011).

O câncer de mama apresenta subtipos os quais são formados por células tumorais que podem ou não apresentar receptores de estrogênio (ER⁺), de progesterona (PR⁺) e relacionados a fatores de crescimento (HER2⁺) (LACROIX & LECLERCQ, 2004; NEVE *et al.*, 2006). Tais receptores estão envolvidos no crescimento do tumor, que pode ser interrompido com a inibição dos mesmos. Neste contexto, são utilizados bloqueadores (ou inibidores) hormonais como estratégia para o tratamento do câncer de mama (BURSTEIN *et al.*, 2016). Quando um tumor é do tipo triplo-negativo, a terapia medicamentosa é realizada utilizando somente quimioterápicos (ASCO, 2017). Portanto, diversos estudos têm sido realizados nos últimos anos em busca de agentes antineoplásicos mais eficientes e menos tóxicos. As principais linhagens celulares humanas de câncer de mama envolvidas em estudos nas últimas décadas são MCF-7 (ER⁺), MDA-MB-231 (triplo-negativa), T47D (ER⁺ e PR⁺), MDA-MB-468 (triplo-negativa) e SKBR3 (HER2⁺).

1.1.3 Câncer de próstata

O câncer de próstata é o segundo com maior incidência entre os homens no mundo, sendo maior nos países mais desenvolvidos. Isto se deve, pelo fato dos testes para diagnóstico (teste PSA e biopsia) serem realizados com mais frequência em tais países. Em 2012 foram 1,1 milhão de casos, correspondendo a 15% dos cânceres exclusivos do sexo masculino, ocorrendo mais de 300 mil mortes. As taxas de mortalidade foram maiores em países menos desenvolvidos. Apesar de ser um tipo de câncer comum entre os homens a taxa de sobrevivência é de 80% (INCA 2018). Fatores como idade, fatores genéticos, etnia, obesidade e infecções estão relacionados com o maior risco para o desenvolvimento de tal neoplasia (PLATA & CONCEPCION, 2014). No Brasil o câncer de próstata é o mais incidente no sexo masculino, excluindo-se o câncer de pele não melanoma, ocorrendo aproximadamente 15.000 óbitos em 2015. Para os anos de 2018-2019 são estimados

em torno de 140.000 novos casos (INCA 2018). O diagnóstico é realizado através do exame digital da próstata (toque retal), análise de marcadores tumorais (p. ex. teste de PSA), exames de imagem (ressonância magnética ou ultrassom) e biópsia (ACS, 2018). Os métodos de tratamento utilizados são cirurgia, radioterapia, terapia hormonal e quimioterapia, acompanhado de um controle do PSA. Na terapia hormonal são utilizados inibidores da produção de hormônios masculinos ou bloqueadores dos receptores hormonais, que podem ou não estar presentes nas células tumorais, dependendo do tipo de câncer de próstata (NCI, 2018). Na quimioterapia é utilizado como primeira escolha o docetaxel combinado com prednisona. Outros antineoplásicos que podem ser utilizados são a mitoxantrona e estramustina (ACS, 2018).

O câncer de próstata é classificado como adenocarcinoma na maioria dos casos, já que estão envolvidas células glandulares da próstata. Em 80-90% dos casos, receptores de andrógenos (AR) estão presentes nas células tumorais, cuja ativação contribui para o desenvolvimento e progressão do tumor. Portanto, tais receptores são alvos farmacológicos no tratamento do câncer de próstata, utilizando bloqueadores ou inibidores de hormônios. Entretanto, tais receptores podem sofrer mutação ou estarem ausentes em alguns casos de câncer de próstata e assim a terapia anti-hormonal se torna ineficiente (RICHTER *et al.*, 2007). Os estudos realizados na busca de agentes antitumorais utilizam linhagens celulares humanas de câncer de próstata, as quais podem ou não apresentar receptores de andrógenos. As linhagens mais utilizadas são PC3 (AR⁻), LNCaP (AR⁺) e DU-145 (AR⁻) (CUNNINGHAM & YOU, 2015).

1.1.4 Câncer de intestino

O câncer de intestino é o terceiro tipo de câncer de maior incidência no mundo, atrás somente dos cânceres de pulmão e de mama, sendo o segundo tipo de câncer mais prevalente entre as mulheres (9,2%). Em 2012 1,4 milhão de pessoas foram afetadas por câncer de intestino (INCA 2018). O tipo mais comum é o tumor colorretal, responsável por aproximadamente 10% das neoplasias em todo o mundo em 2012, com taxa de mortalidade maior que 50%. No Brasil são estimados mais de 70.000 casos de câncer colorretal para os anos de 2018-2019. Este tipo de câncer é o

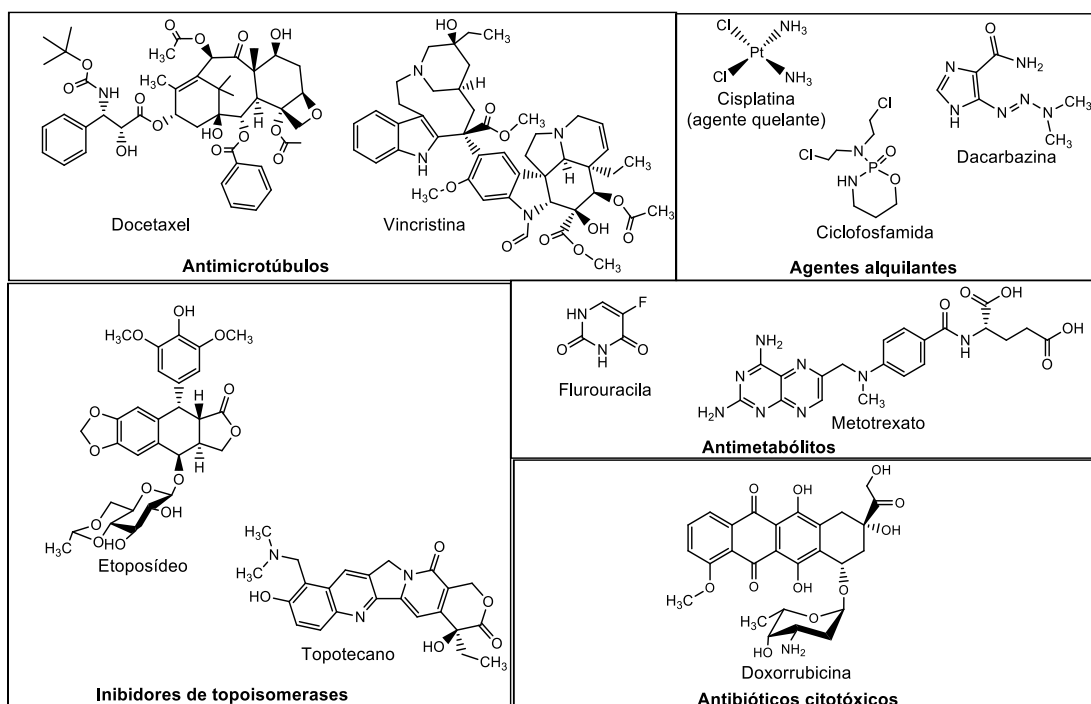
segundo mais frequente entre as mulheres, com o número de casos sendo maior que os de câncer do cólon do útero, e o terceiro mais frequente entre os homens (INCA 2018). O diagnóstico é realizado através de colonoscopia, seguida de biopsia, além de exames de imagens. Os métodos de tratamento são cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia dirigida (NCI, 2018). A quimioterapia é feita a partir da combinação de agentes antineoplásicos e um agente antianêmico, sendo utilizado o fluorouracila, oxaliplatina e ácido folínico (CORRIE, 2011). Os estudos realizados nos últimos anos utilizaram em sua maioria as linhagens de células tumorais humanas de câncer colorretal representadas por HT-29, HCT-116, Caco-2, SW480, SW620, HCT-15 e HCT-8.

1.1.5 Farmacoterapia do câncer

Os principais agentes antineoplásicos utilizados na quimioterapia do câncer são divididos em classes, as quais incluem os agentes alquilantes, os antimetabólitos, os agentes antimicrotúbulos, os inibidores de topoisomerasas e os antibióticos citotóxicos (FRANK *et al.*, 2010; QUIAN LIU *et al.*, 2007). O resultado final da ação de tais compostos é a apoptose celular. Na maioria dos casos, a quimioterapia é feita utilizando combinações de quimioterápicos de diferentes classes (CORRIE, 2011). Em relação aos mecanismos de ação, os agentes alquilantes se ligam aos átomos de nitrogênio presentes nas bases nitrogenadas dos nucleotídeos, impedindo a replicação celular (SIDDIK, 2005). Os agentes alquilantes mais utilizados são as mostardas nitrogenadas (ciclofosfamida) e as tetrazinas (dacarbazina) (CORRIE, 2011). Os derivados de platina (cisplatina) também são bastante utilizados e são classificados como agentes quelantes, com mecanismo de ação análogo ao dos agentes alquilantes. Alguns antimetabólitos apresentam semelhança com os nucleotídeos, como é o caso das fluoropirimidinas (fluorouracila e capecitabina), que atuam como falsos substratos na síntese do DNA. Esta é impedida, pois ocorre a inibição das enzimas envolvidas, evitando que ocorra a mitose além de provocar danos ao DNA (PARKER, 2009). Outro grupo de antimetabólitos são os análogos do ácido fólico, denominados antifolatos (metotrexato e pemetrexede), os quais inibem a enzima diidrofolato redutase (DHFR), afetando a produção de pirimidinas e purinas e, conseqüentemente, inibindo a síntese de DNA (RAJAGOPALAN *et al.*, 2002). Os

agentes antimicrotúbulos interrompem o processo de divisão celular ao atuarem na função dos microtúbulos. São representados pelos taxanos (paclitaxel e docetaxel) e alcaloides da *Vinca* (vinblastina e vincristina), ambos produtos naturais ou obtido por semi-síntese, no caso do docetaxel (ROWINSKY & DONEHOWER, 1991). Os alcaloides da *Vinca* evitam a formação dos microtúbulos, enquanto os taxanos evitam a separação dos mesmos, fazendo com que não ocorra a mitose. Desse modo, o ciclo celular é interrompido (YUE *et al.*, 2010). Os inibidores de topoisomerases inibem as enzimas topoisomerase I e II, importantes no processo de replicação do DNA, interrompendo o processo de divisão celular. Os principais fármacos antitopoisomerases são a doxorrubicina, etoposídeo e mitoxantrona (D'YAKONOV *et al.*, 2017). Os agentes antitumorais que pertencem à classe dos antibióticos citotóxicos apresentam diversos mecanismos de ação, tendo como característica em comum a interrupção da divisão celular. Os mecanismos envolvidos são a intercalação do DNA, formação de radicais livres e inibição de topoisomerases (MINOTTI *et al.*, 2004). A doxorrubicina, epirrubicina e bleomicina são os principais fármacos do grupo dos antibióticos citotóxicos (OFFERMANN & ROSENTHAL, 2008). As estruturas químicas de alguns representantes de cada classe de antineoplásicos são mostradas a seguir (**Figura 1**).

Figura 1 – Classes de fármacos antineoplásicos mais utilizados.



Embora sejam propostos diferentes mecanismos de ação, a maioria dos fármacos antitumorais agem ativando as vias de sinalização apoptótica nas células cancerosas. Um grupo de proteases denominadas caspases promovem as alterações morfológicas causadas pelo processo de apoptose. Desse modo, as caspases são executoras centrais da via apoptótica, sendo esta dividida em via extrínseca e via intrínseca. Esta, também denominada mitocondrial, é ativada por proteínas regulatórias como p53 ao detectar danos nas cópias de DNA, provocados, por exemplo, pela intercalação ou alquilação do mesmo por fármacos antitumorais. Os sinais de morte são transmitidos para a mitocôndria por proteínas pró-apoptóticas da família Bcl-2 (Bax, Bid e Bak), as quais se ligam à membrana mitocondrial, promovendo a liberação de citocromo C que induz a apoptose via ativação de caspases. Na via extrínseca, ocorre a sensibilização de receptores de morte, tais como o receptor dos fatores de necrose tumoral (TNF), que após transdução do sinal, ativam a caspase 8, desencadeando a apoptose (HAUPT *et al.*, 2003; ELMORE, 2007; ANDRADE, 2013).

1.2 Doenças infecciosas

São doenças causadas por micro-organismos como bactérias, protozoários, fungos, helmintos e vírus (OMS, 2018). Tais doenças ainda são um problema de saúde mundial, sendo muitas delas negligenciadas, além do fato de vários agentes etiológicos terem adquirido resistência a diversos fármacos antimicrobianos. Atualmente as doenças infecciosas causam aproximadamente 12 milhões de mortes no mundo por ano (WANG *et al.*, 2016). As doenças que provocam o maior número de mortes por ano são as infecções do trato respiratório (3,9 milhões de mortes), tuberculose (1,3 milhão de mortes), gastroenterites (1,5 milhão de mortes), hepatites virais (1,4 milhão de mortes), AIDS (>1,1 milhão de mortes), micoses (>1 milhão de mortes) e protozooses (900 mil mortes) (KHAN *et al.*, 2015; STANAWAY *et al.*, 2016; WANG, *et al.*, 2016; PAL, 2017; OMS, 2018). As principais doenças do trato respiratório são pneumonia, bronquite aguda e influenza (gripe), provocadas principalmente por vírus e bactérias (VAN RIEL *et al.*, 2006; ALBERT, 2010; CILLONIZ *et al.*, 2016). Entretanto, existem casos de infecções por protozoários (SPONSELLER *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2016). No caso das gastroenterites, as doenças com o maior número de morte são a salmonelose, gastroenterite rotavírica, disenteria bacteriana

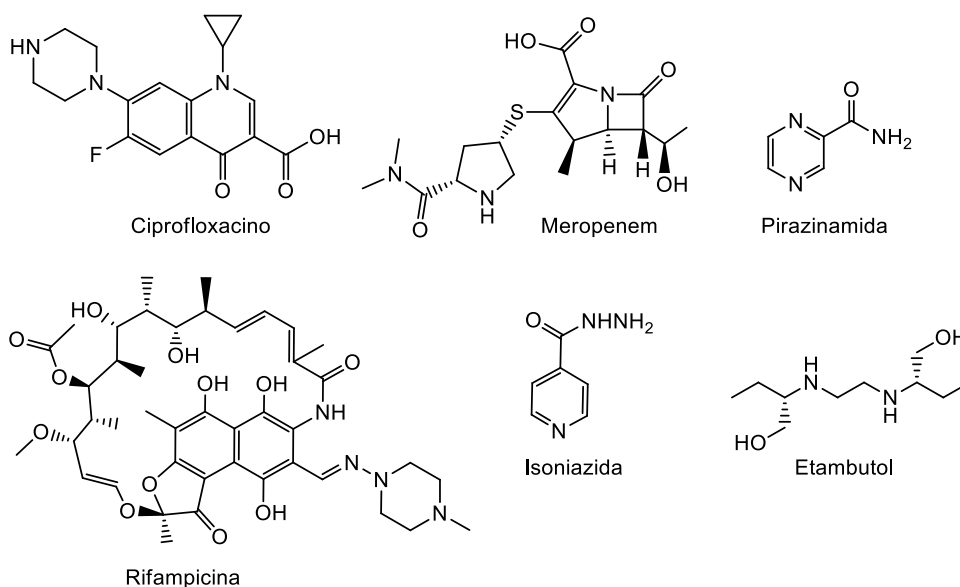
(shigelose), enterites por *Escherichia coli*, amebíase, criptosporidíase intestinal e cólera (WANG, *et al.*, 2016). A malária e as doenças negligenciadas afetam mais de 1 bilhão de pessoas em países menos desenvolvidos, sendo a malária responsável por mais de 700 mil mortes anualmente, seguida pela leishmaniose visceral, dengue e raiva (WANG *et al.*, 2016; PAL, 2017; OMS, 2018). A partir dos dados sobre as doenças infecciosas, conclui-se que 38% delas são provocadas por vírus, responsáveis por quase 4,5 milhões de mortes, e 40% por bactérias, causadoras de mais de 4,6 milhões de óbitos por ano no mundo. No Brasil mais de 1,8 milhão de mortes ocorreram por infecções do trato respiratório inferior em 2016, responsáveis por mais de 40% das causas de morte no país. Os custos foram de aproximadamente 2,5 bilhões de dólares, considerando somente os gastos do governo (IHME, 2016). O Brasil foi um dos cinco países com maior incidência de leishmaniose visceral no mundo em 2015 (OMS, 2017). Entre as doenças tropicais negligenciadas a doença de Chagas é a que mais afeta a população brasileira, acarretando o maior número de óbitos, seguida por dengue, leishmanioses e malária (HOTEZ & FUJIWARA, 2014; MARTINS-MELO *et al.*, 2018).

1.2.1 Farmacoterapia das doenças infecciosas

Os micro-organismos que causam as doenças com maior número de óbito no mundo são os vírus e bactérias, conseqüentemente os fármacos mais utilizados no tratamento de tais infecções são os antibióticos e antivirais. Entre os micro-organismos mais letais, está a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, considerada Gram-negativa, apesar de controvérsias, a qual provoca mais de 1,8 milhão de mortes por ano (FU & FU-LIU, 2002; GORDON & PARISH, 2018). Esse micro-organismo é o principal agente etiológico da tuberculose, cujo tratamento é feito utilizando combinações de antibióticos da classe das rifamicinas com isoniazida, pirazinamida e estreptomicina ou etambutol (ISEMAN, 2002). As rifamicinas inibem a enzima RNA polimerase, a isoniazida inibe a síntese da parede celular bacteriana e a biossíntese de ácidos nucléicos, a pirazinamida inibe a biossíntese de proteínas, a estreptomicina pertence à classe dos aminoglicosídeos e também inibe a síntese de proteínas e o etambutol inibe a formação da parede celular bacteriana (JANIN, 2007). Outro micro-organismo causador de um grande número de óbitos é a bactéria gram-positiva

Streptococcus pneumoniae, responsável pela maioria dos casos de pneumonia, além de outras infecções. Tal bactéria provocou mais de 1,6 milhão de mortes no mundo em 2015 (WANG *et al.*, 2016). Os antibióticos utilizados no tratamento de infecções por *S. pneumoniae* são a azitromicina ou eritromicina, os quais pertencem a classe dos macrolídeos. Estes atuam inibindo a biossíntese de proteínas da bactéria (GAYNOR & MANKIN, 2003). Cepas resistentes requerem o uso de outros antibióticos, tais como meropeném ou fluoroquinolonas. Estes inibem enzimas responsáveis pela replicação do DNA (topoisomerase II e IV) e o primeiro, utilizado em casos mais severos, pertence à classe dos β -lactâmicos (sub-classe carbapenêmicos), os quais inibem a síntese de peptidoglicano, impedindo a formação da parede celular bacteriana (PAPPA-WALLACE *et al.*, 2011, ALDRED *et al.*, 2014). As estruturas químicas de alguns antibacterianos citados são mostradas a seguir (Figura 2).

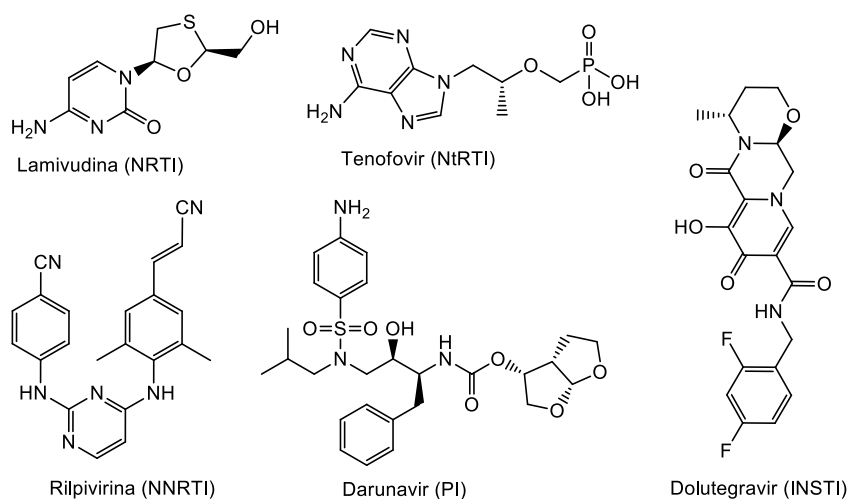
Figura 2 - Fármacos antibacterianos utilizados no tratamento de infecções provocadas pelas bactérias mais letais no mundo.



Entre as doenças virais o HIV é o mais letal, sendo responsável por mais de 1,1 milhão de mortes atualmente, com 60% dos casos na África (WANG *et al.*, 2016, UNAIDS, 2017). Os fármacos antivirais utilizados são denominados antirretrovirais, sendo administrados atualmente medicamentos contendo a combinação de inibidores da transcriptase reversa do tipo não-nucleosídeo (efavirenz, rilpivirine, outros), inibidores desta enzima, análogos de nucleosídeos (tenofovir, emtricitabina, abacavir e

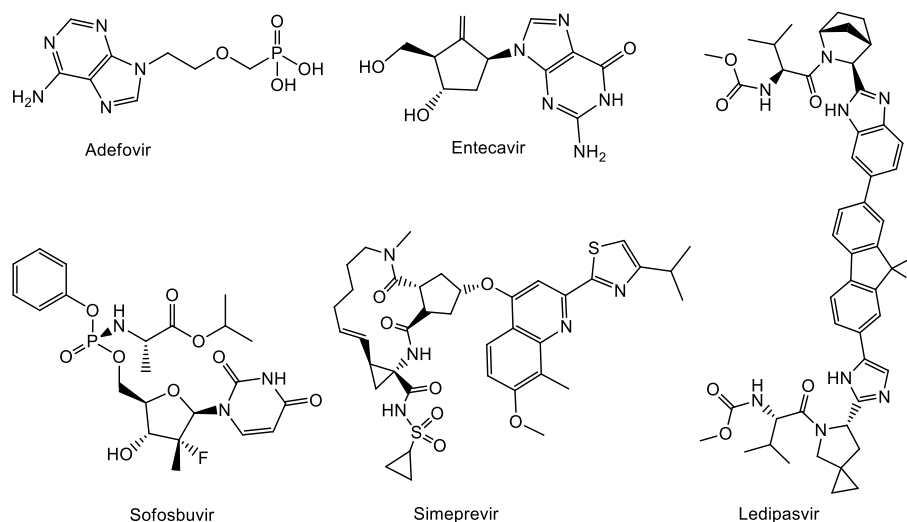
lamivudina), inibidores de protease (atazanavir e darunavir) e inibidores de integrase (raltegravir, elvitegravir e dolutegravir) (OMS, 2016; AIDSINFO, 2018). Os inibidores de protease atuam inibindo proteínas virais como, por exemplo, a HIV-1 protease (PR), enzima responsável pela hidrólise de ligação peptídica e importante para o ciclo viral. Os inibidores de integrase inibem esta enzima, a qual é responsável pela integração do DNA viral ao DNA da célula infectada (BRIK & WONG, 2003; MÉTIFIOT *et al.*, 2013). As estruturas químicas dos principais antivirais utilizados no tratamento da AIDS são mostradas a seguir (**Figura 3**).

Figura 3 – Fármacos antirretrovirais mais utilizados no tratamento da AIDS.



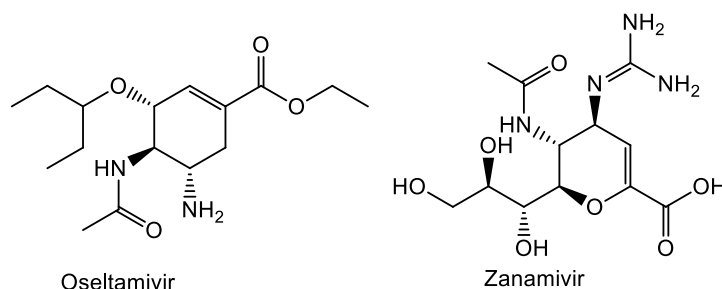
Outros vírus responsáveis por um grande número de óbitos são os vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV), os quais juntos causaram aproximadamente 1,4 milhão de mortes em 2015, sendo mais de 50% por hepatite B e mais de 40% por hepatite C (STANAWAY *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2016). São utilizados no tratamento da hepatite B inibidores da enzima transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (adefovir e tenofovir) ou análogos de nucleosídeos (entecavir e telbivudina) (TANG *et al.*, 2014). No caso da hepatite C são utilizados inibidores de polimerase (sofosbuvir) combinados com inibidores de serina protease (simeprevir) ou com inibidores da proteína viral NS5A (ledipasvir ou daclatasvir) (THIAGARAJAN & RYDER, 2015). Estas enzimas têm papel importante na replicação viral (RANEY *et al.*, 2010; BELDA & TARGETT-ADAMS, 2012). As estruturas químicas de alguns dos fármacos citados são mostradas a seguir (**Figura 4**).

Figura 4 – Fármacos antirretrovirais mais utilizados no tratamento das hepatites B e C.



Os vírus *influenzavirus A e B*, RSV (sigla do inglês “*respiratory syncytial vírus*”) e *Rotavirus A* são responsáveis por mais de 1 milhão de mortes por ano. No caso do *influenzavirus* e RSV eles causam principalmente infecções do trato respiratório, enquanto o rotavírus provoca infecções gastrointestinais (ALBERT, 2010; RUUSKANEN *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2016; IULIANO *et al.*, 2018). Os fármacos utilizados no tratamento de infecções por *influenzavirus A e B* são inibidores de neuraminidases (oseltamivir, zanamivir, outros) (MICHIELS *et al.*, 2013) (Figura 5). As neuraminidases são responsáveis pela formação e liberação das partículas virais (SHTYRYA *et al.*, 2009).

Figura 5 – Fármacos utilizados em infecções por *influenzavirus*.

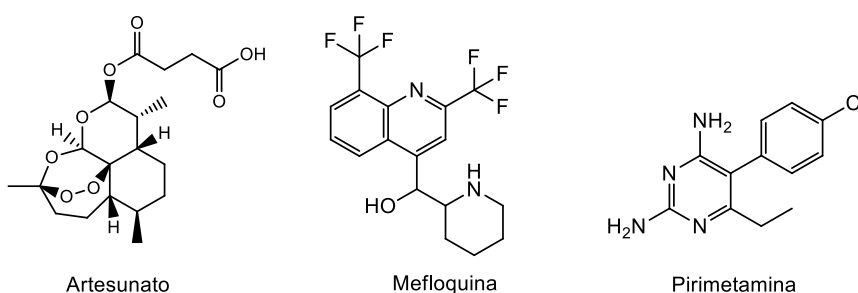


Não há vacinas nem fármacos antivirais consolidados para o tratamento do RSV, sendo realizado somente o tratamento dos sintomas (HANDFORTH *et al.*, 2004; SCHMDIFT *et al.*, 2018). No caso do *Rotavírus A* existe vacina, a qual reduziu significativamente os casos de infecção (LESHEM *et al.*, 2014). O tratamento da

infecção é feito com objetivo de evitar a desidratação, grande responsável pelos casos de mortes, não havendo fármacos antivirais até o momento (DIGGLE, 2007).

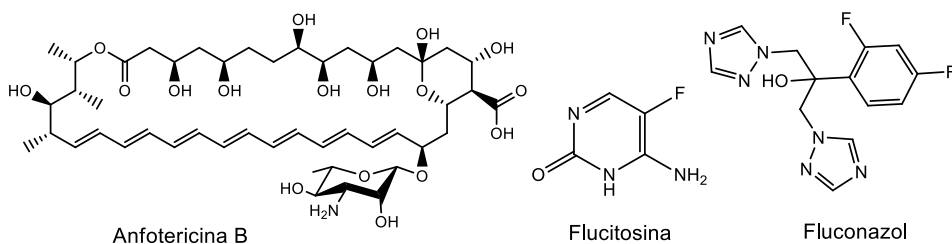
No caso das protozooses o protozoário que mais mata atualmente pertence ao gênero *Plasmodium*, cujas espécies são os agentes etiológicos da malária, responsável por mais de 700 mil mortes atualmente no mundo (WANG *et al.*, 2016). O tratamento geralmente é feito utilizando artemisinina ou derivados, combinados com outros antimaláricos (mefloquina, pirimetamina, outros) (**Figura 6**) (OMS, 2015). O mecanismo de ação das artemisininas está relacionado com a formação de espécies radiculares, que causam danos às macromoléculas celulares, provocando a morte do parasita (TARANTO *et al.*, 2006). Outros medicamentos incluem a atovaquona, a qual tem sido utilizada, em combinação com proguanil, nos casos de resistência (NAKATO *et al.*, 2007).

Figura 6 – Principais fármacos utilizados no tratamento da Malária.



Em relação as micoses, o fungo que tem provocado um grande número de óbitos (700 mil) é o *Cryptococcus neoformans*, responsável por casos de pneumonia e meningite, principalmente em pessoas com AIDS (PARK *et al.*, 2009; PAL, 2017). O tratamento é feito com anfotericina B, combinada com flucitosina ou fluconazol (SAAG *et al.*, 2000) (**Figura 7**). A anfotericina B se liga ao ergosterol, componente da membrana celular, formando poros, pelos quais ocorre perda de íons monovalentes, o que leva a morte do fungo (BRAJTBURG *et al.*, 1990). A flucitosina inibe a síntese de proteínas e de DNA (VERMES *et al.*, 2000), enquanto o fluconazol inibe a enzima lanosterol 14 α -desmetilase, responsável pela conversão do lanosterol a ergosterol, desestabilizando a membrana plasmática do fungo (PASKO *et al.*, 1990).

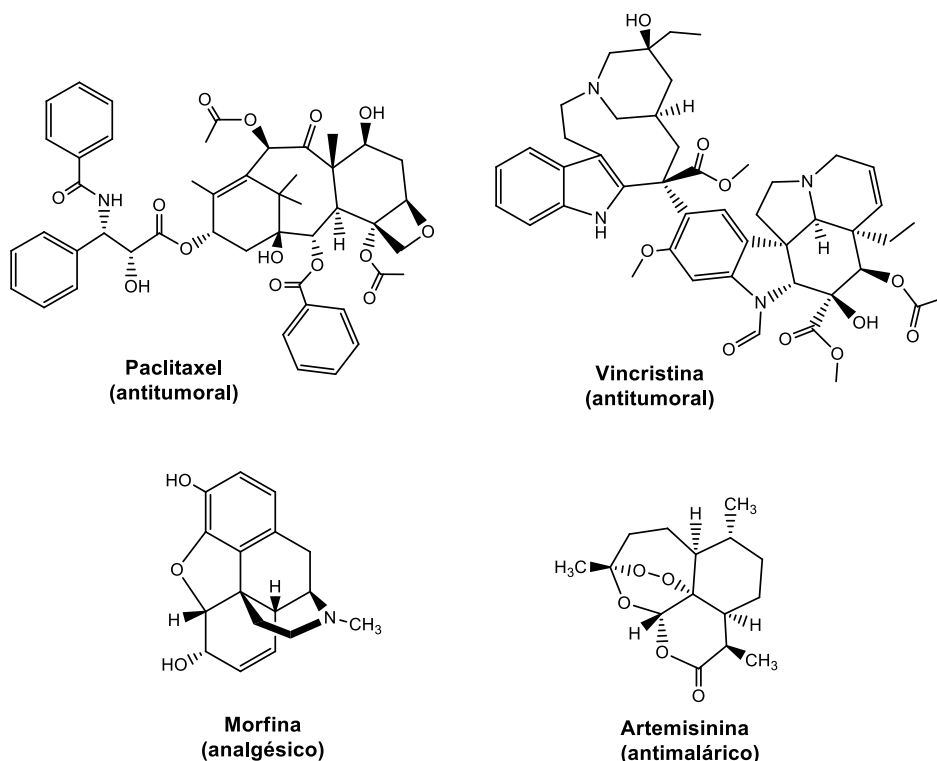
Figura 7 – Fármacos utilizados em combinação para o tratamento da criptococose.



1.3 Glicosídeos de produtos naturais como fármacos

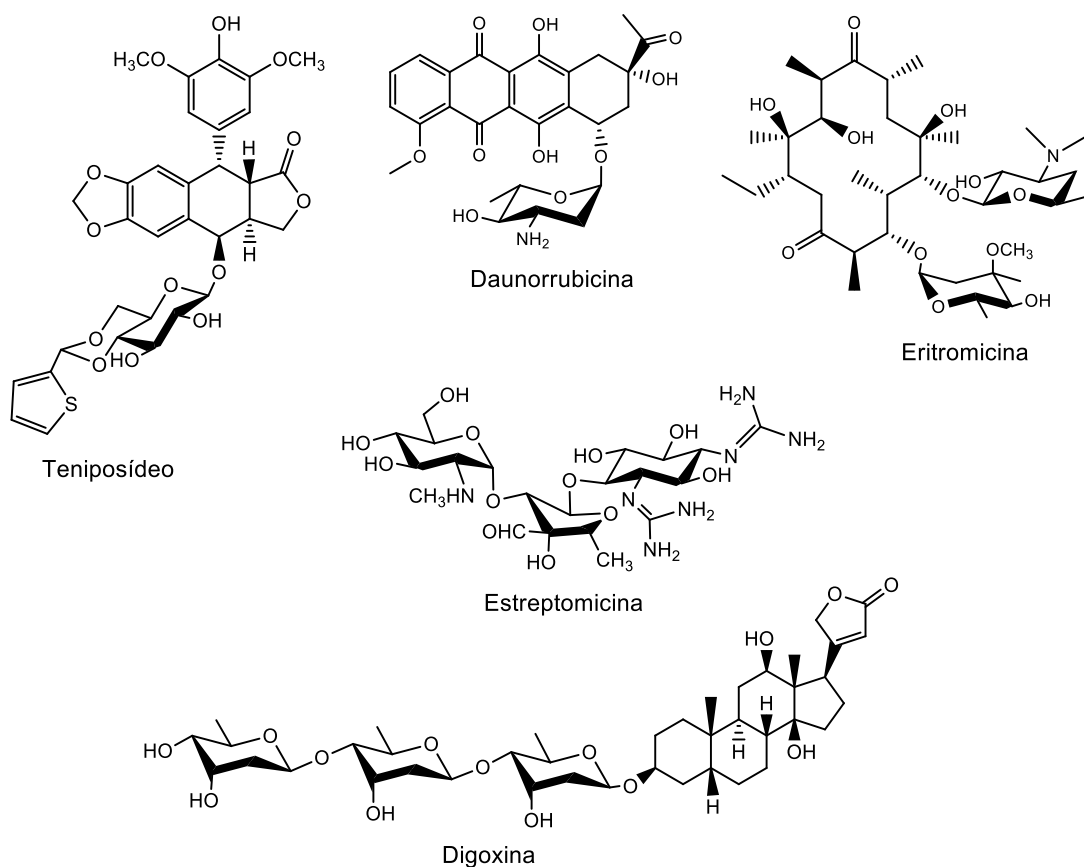
Substâncias isoladas a partir de produtos naturais, principalmente de plantas, têm sido cada vez mais estudadas e várias delas têm apresentado atividade biológica (NEWMAN & CRAGG, 2012). Produtos naturais utilizados como fonte de fármacos são de grande importância e conhecidos há muito tempo. Um número considerável de fármacos do arsenal terapêutico atual é de origem natural, como a morfina (analgésico opióide), os antitumorais paclitaxel e vincristina, o antimalárico artemisinina, entre outros (**Figura 8**).

Figura 8 – Fármacos de origem natural utilizados no tratamento de várias doenças.



Alguns fármacos são isolados de plantas ou de microrganismos na forma de glicosídeos, como é o caso da daunorrubicina, anfotericina B, eritromicina e da digoxina. A glicosilação de produtos naturais por síntese permitiu o desenvolvimento de alguns fármacos, como, por exemplo, etoposídeo e teniposídeo, os quais são fármacos semi-sintéticos, derivados da podofilotoxina e utilizados no tratamento de vários tipos de câncer (HANDE, 1998; NAGAR *et al.*, 2011). As estruturas químicas de alguns glicosídeos que são utilizados como fármacos no tratamento de diversas doenças são mostradas a seguir (**Figura 9**).

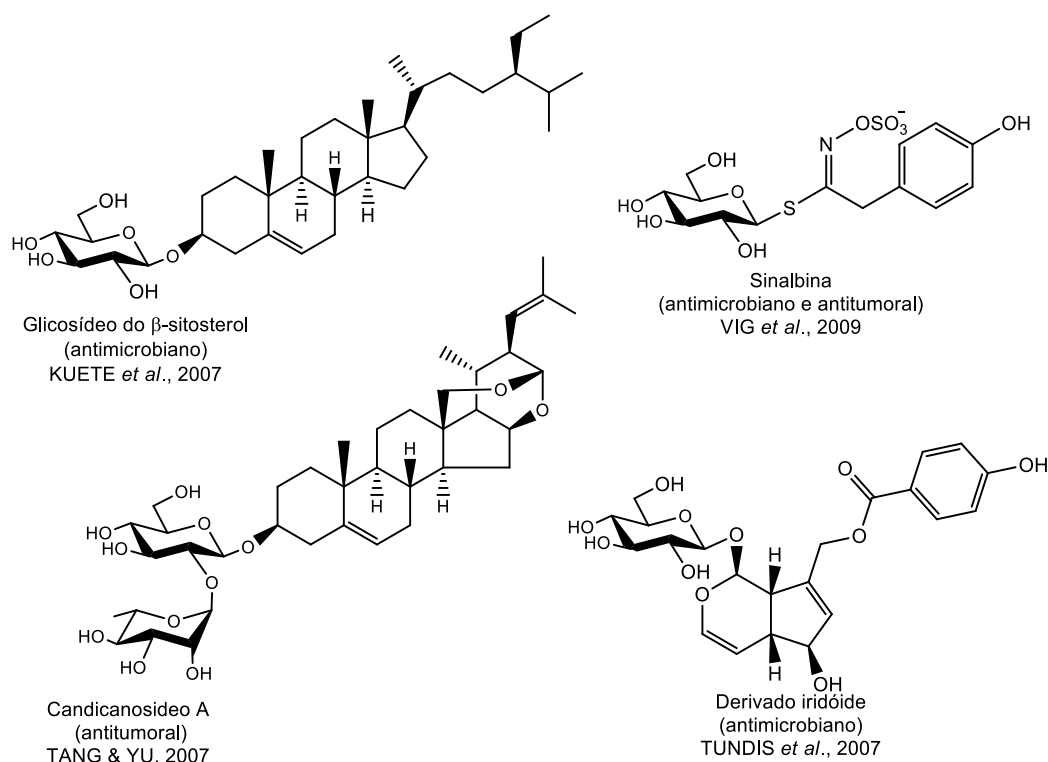
Figura 9 –Produtos naturais glicosilados como fármacos.



Na última década vários produtos naturais glicosilados, os quais correspondem aos metabólitos secundários de algumas plantas, têm sido isolados. Esses compostos pertencem a várias classes, tais como esteróis, iridóides e glicosinolatos e apresentam, principalmente, atividades antimicrobiana (TUNDIS *et al.*, 2008; KUETE *et al.*, 2007) e antitumoral (TANG & YU, 2007; VIG *et al.*, 2009) (**Figura 10**). A presença do carboidrato na estrutura química parece influenciar na atividade biológica e vários estudos têm sido realizados. Acredita-se que a porção glicosídica possa

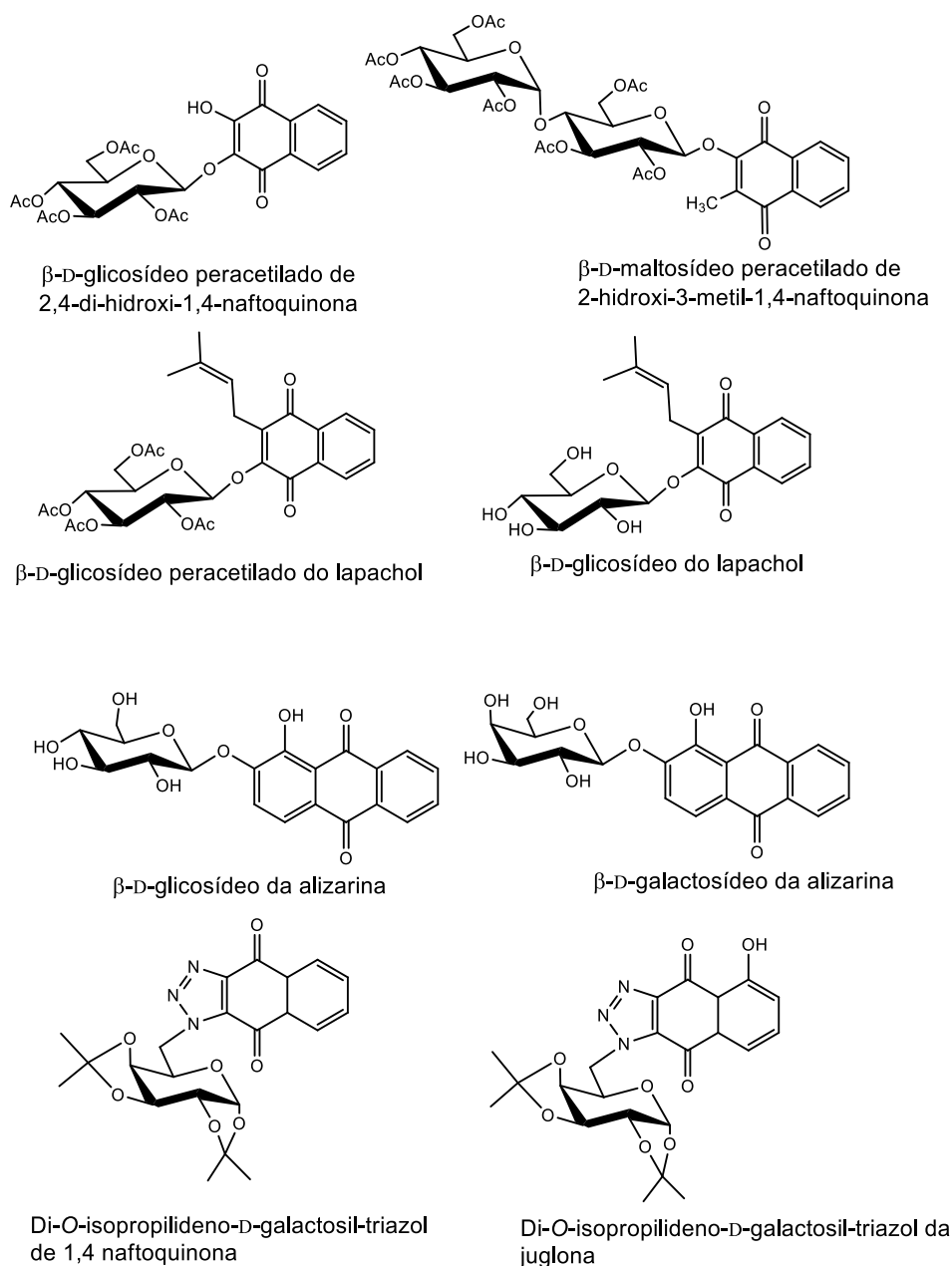
contribuir para melhorar hidrossolubilidade, além das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (MÉNDEZ & SALAS, 2001; FILICE & PALOMO, 2012).

Figura 10 - Derivados glicosídicos bioativos isolados de produtos naturais.



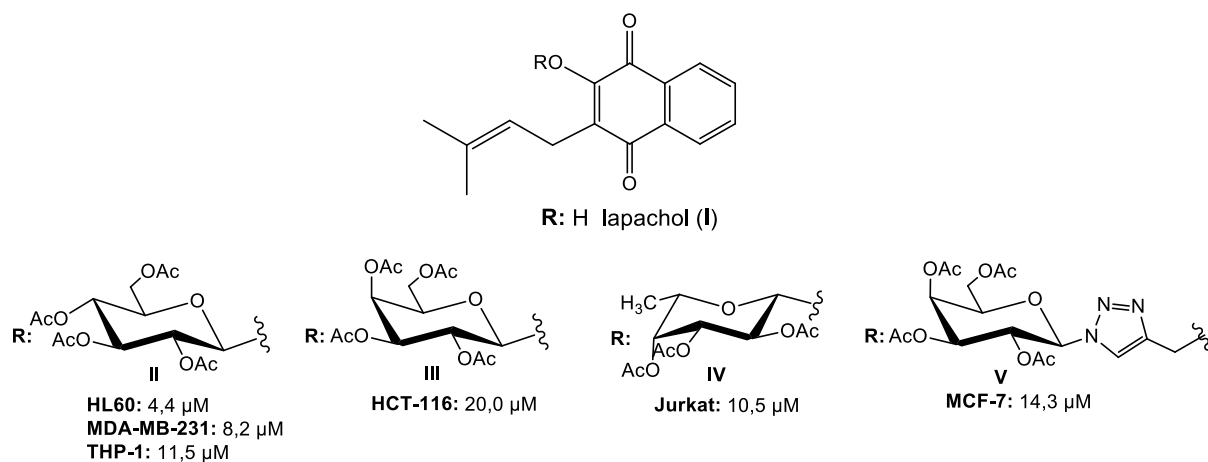
Portanto, a glicosilação de produtos naturais tem sido utilizada como estratégia para a obtenção de substâncias bioativas mais potentes (FILICE & PALOMO, 2012). Derivados glicosídicos de hidroxiantraquinonas capazes de inibir a formação de pedra nos rins (nefrolitíase) já foram descritos, dentre eles o β -D-glicosídeo e o β -D-galactosídeo da alizarina (FRACKOWIAK *et al.*, 2010). Outra classe de substâncias naturais bioativas são as naftoquinonas. Derivados glicosídicos dessa classe já foram obtidos e avaliados biologicamente, apresentando atividade antifúngica (POLONIK *et al.*, 1986). Derivados glicosídicos do lapachol também foram obtidos e avaliados biologicamente, apresentando atividade antitumoral (LINARDI *et al.*, 1975). Recentemente derivados do tipo glicosiltriazóis da 1,4 naftoquinona foram obtidos e apresentaram atividade citotóxica relevante contra linhagens de células tumorais (CAMPOS *et al.*, 2015). As estruturas químicas de tais glicosídeos são mostradas a seguir (**Figura 11**).

Figura 11 – Derivados glicosídicos de produtos naturais obtidos por síntese.



Em um trabalho anterior foi demonstrado que derivados glicosídicos do lapachol foram mais ativos contra diversas linhagens de células tumorais, apresentando potencial para serem desenvolvidos como candidatos a fármacos, sendo todos os glicosídeos mais ativos que o lapachol, a aglicona (OTTONI, 2014). Os derivados são dos tipos clássicos, em que o lapachol está ligado diretamente ao carboidrato, e glicosil-triazólicos, os quais possuem um anel triazólico entre a molécula de lapachol e o carboidrato. As estruturas químicas e alguns desses glicosídeos e os respectivos valores de Cl_{50} são mostradas a seguir (**Figura 12**).

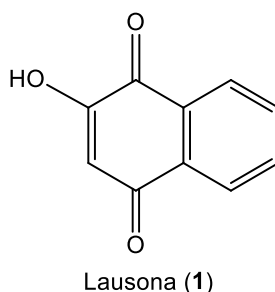
Figura 12 - Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais para derivados glicosídicos do lapachol (μM).



1.4 Lausona

A lausona (1) (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) é uma naftoquinona isolada de plantas do genero *Lawsonia*, sendo encontrada nas espécies *Lawsonia alba*, *Lawsonia spinosa* e *Lawsonia inermis* Linnaeus, cujo teor está entre 0,5 – 1,5% (CHAUDHARY *et al.*, 2010; RAJWAR & KHATRI, 2012; JORDÃO *et al.*, 2015). A lausona (1) está presente na tinta de “hena”, utilizada como corante para cabelos e pele desde a antiguidade (Figura 13). O extrato de “hena” também era utilizado em micoses e feridas no Egito antigo (OLIVEIRA, 2010).

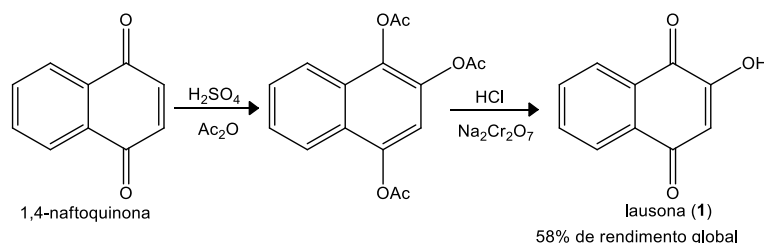
Figura 13 – Estrutura química da lausona (1).



A lausona (1) foi obtida sinteticamente, pela primeira vez por Hooker em 1892 (HOOKER, 1892). Outras rotas de síntese foram propostas posteriormente, com o objetivo de obter a lausona (1) em maiores rendimentos (DE MIN *et al.*, 1992; WRIGHT

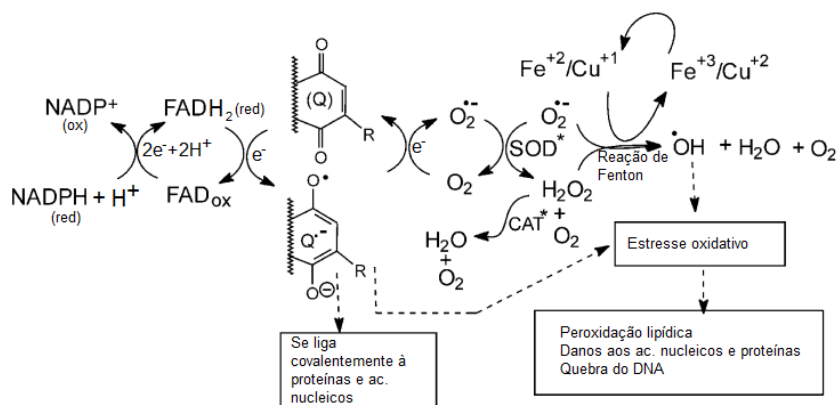
& ULLAS, 2002). Em 2012 Li e Liu descreveram sua síntese a partir da 1,4-naftoquinona, mostrada na **Figura 14** (LI & LIU, 2012).

Figura 14 - Síntese da lausona (1) a partir da 1,4-naftoquinona.



Várias atividades são relacionadas às naftoquinonas, tais como antibacteriana, antifúngica, tripanossomicida, antiviral e antitumoral (SILVA *et al.*, 2003; JORDÃO *et al.*, 2015). A lausona (1) já foi avaliada quanto a citotoxicidade contra células tumorais, sendo ativa contra a linhagem de câncer de cólon humano (HCT-15) (SINGH & LUQMAN, 2014) O mecanismo de ação das naftoquinonas ainda não foi totalmente elucidado. As quinonas são capazes de inibir a oxidação e a fosforilação mitocondrial, bem como inibir a oxidase succínica (SANTANA *et al.*, 1968). Outros mecanismos de ação parecem estar relacionados com a formação de espécies reativas de oxigênio (radicais semiquinônicos e espécies radicalares de oxigênio) capazes de reagir com macromoléculas presentes nas células como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (FOYE & SENGUPTA, 1996; DA SILVA *et al.*, 2003). A formação das espécies reativas de oxigênio (ROS) e de radicais semiquinônicos ($Q^{\cdot-}$) é mostrada a seguir (**Figura 15**).

Figura 15 – Resumo do ciclo redox induzido por quinonas.

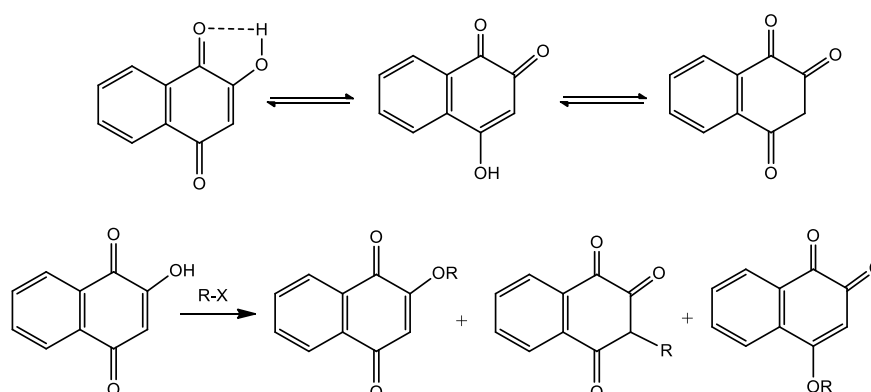


CAT = Enzima catalase; SOD = Enzima superóxido desmutase; FAD = Enzima flavina

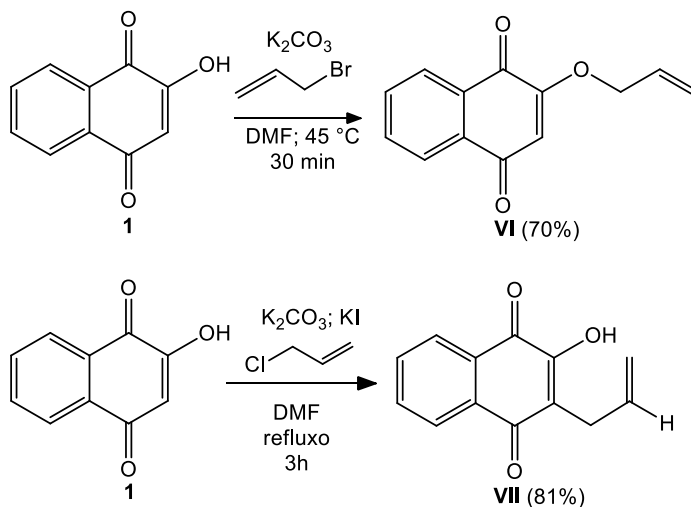
É possível também que ocorra a intercalação da porção naftoquinona entre os pares de bases do ADN (HUSSAIN *et al.*, 2007). Além disso, já foi proposto que as naftoquinonas são capazes de interagir com enzimas topoisomerases (DA SILVA *et al.*, 2003).

A lausona (**1**) é uma substância bastante interessante e, por ser um enol naftoquinônico, pode ser modificada em três posições diferentes, já que devido à ressonância, dois dos seus três oxigênios podem ficar carregados negativamente. Além disso, o carbono α também pode ficar carregado negativamente, comportando-se como um ânion e atuando como nucleófilo (LAMOUREUX *et al.*, 2008). Os tautômeros da lausona e as possíveis reações que podem ocorrer são mostrados a seguir (**Figura 16**).

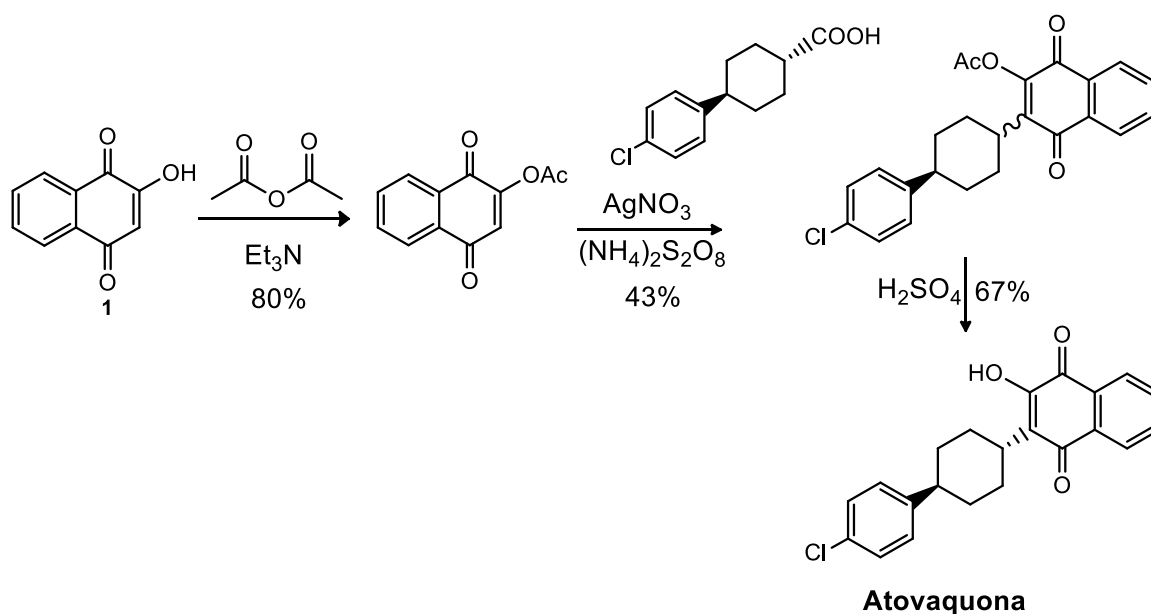
Figura 16 – Tautômeros da lausona e possíveis produtos formados a partir da alquilação da lausona (1**).**



Por ser comercializada a baixo custo, a lausona (**1**) tem sido bastante utilizada na síntese de vários derivados nos últimos anos, os quais têm apresentado diversas atividades biológicas, principalmente atividade antiprotozoária (JORDÃO *et al.*, 2015). Vários compostos bioativos já foram obtidos, utilizando a lausona (**1**) como material de partida, inclusive o lapachol em bons rendimentos (FERREIRA *et al.*, 2011). Reações de O-alquilação de **1** foram bastante relatadas, já que levam a obtenção de produtos bioativos em rendimentos satisfatórios. Além disso, tais reações permitem obter intermediários que são utilizados na síntese de outros compostos bioativos, como por exemplo, o O-alil-lausona (BIAN *et al.*, 2015; OGATA *et al.*, 2016). Reações do tipo C-alquilação também foram relatadas (LU *et al.*, 2012). Tais reações são mostradas a seguir (**Figura 17**).

Figura 17 – Reações de alquilação da lausona (1).

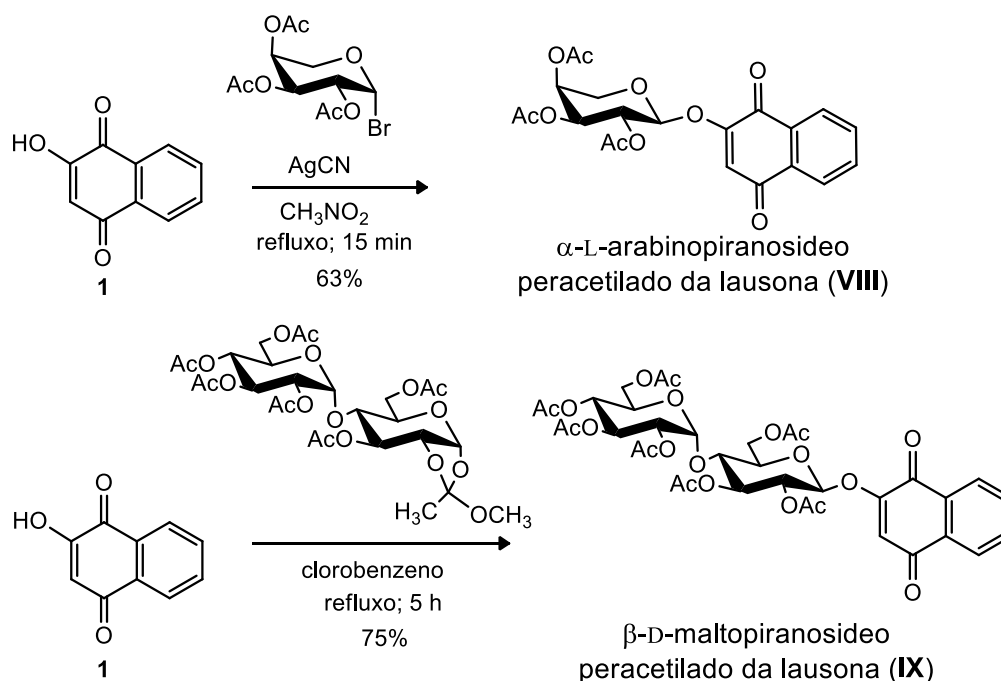
Um derivado de **1**, denominado atovaquona, já foi aprovado como fármaco para o tratamento de malária, toxoplasmose, pneumocistose (causada pelo fungo *Pneumocystis pneumonia*), babesiose e coccidiose (HUDSON & RANDALL, 1991; DIKE *et al.*, 2014; EPIFANO *et al.*, 2014). A atovaquona é comercializada com o nome Mepron[®], pela GlaxoSmithKline e também foi obtida a partir da lausona (**1**) (ANTÔNIO *et al.*, 2008; DIKE *et al.*, 2014), como mostrado a seguir (**Figura 18**).

Figura 18 – Síntese da atovaquona a partir da lausona (1).

Em relação aos derivados glicosilados da lausona (**1**), Polonik e colaboradores relataram atividade antifúngica de **1** e de seus derivados glicosídicos peracetilados

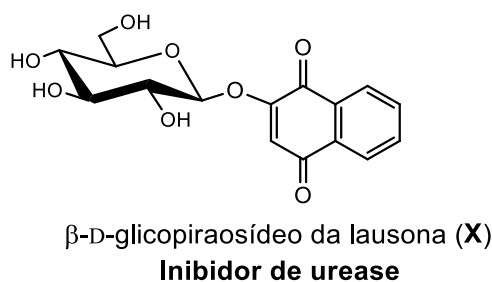
contra o fungo *Trichophyton mentagrophytes*, causador de dermatofitoses (POLONIK *et al.*, 1983; POLONIK *et al.*, 1986) (**Figura 19**).

Figura 19 – Esquema de síntese de derivados glicosilados da lausona.



Os derivados glicosídicos da lausona também foram avaliados quanto à atividade antitumoral (exceto o da β -D-maltose), sendo citotóxicos contra linhagens de células tumorais leucêmicas HL60 (FEDOROV *et al.*, 2011). Recentemente outro derivado glicosídico, o β -D-glicopiranosídeo da lausona, cuja estrutura química é mostrada a seguir, foi isolado de plantas das espécies *Lawsonia alba* e avaliado, atuando como inibidor da enzima urease (UDDIN *et al.*, 2012) (**Figura 20**).

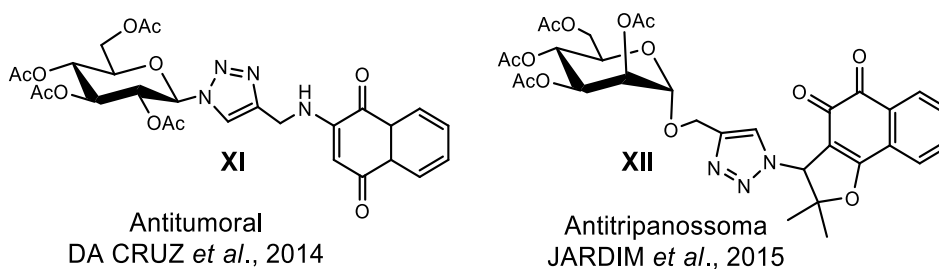
Figura 20 – Derivado glicosídico da lausona isolado de plantas das espécies *L. alba*.



Os estudos realizados com relação aos derivados glicosídicos da lausona nos últimos anos forneceram resultados promissores. Os glicosídeos apresentaram principalmente atividade antitumoral e antimicrobiana relevantes. Desse modo, a obtenção de novos derivados glicosídicos é interessante, pois a variação da porção sacarídica pode contribuir para a atividade biológica.

Muitos compostos bioativos apresentando a porção triazólica já foram descritos e avaliados, indicando que o anel triazólico parece contribuir para a atividade biológica (HAIDER *et al.*, 2014). Neste contexto, um grupo interessante de derivados glicosídicos são os glicosiltriázóis. Vários derivados já foram obtidos e avaliados, apresentando diversas atividades biológicas, incluindo derivados glicosiltriázólicos de naftoquinonas (DA CRUZ *et al.*, 2014; JARDIM *et al.*, 2015). Portanto, a síntese de derivados glicosiltriázólicos da lausona pode fornecer compostos com atividades antimicrobiana e/ou antitumoral potentes, já que a própria lausona apresenta tais atividades. Além disso, a possibilidade de variar o carboidrato da porção glicosiltriázólica leva à obtenção de diferentes derivados, permitindo um estudo da relação estrutura/atividade. As estruturas químicas de alguns derivados glicosiltriázólicos bioativos são mostradas a seguir (**Figura 21**).

Figura 21 – Estruturas químicas de compostos glicosiltriázólicos bioativos



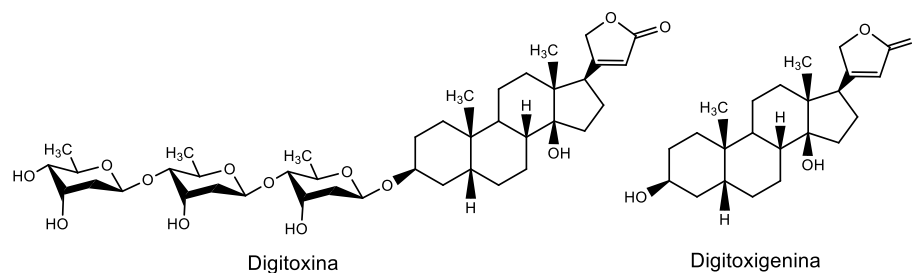
Novos fármacos são necessários para o tratamento adequado do câncer e de várias doenças provocadas por microrganismos. Portanto, a síntese e avaliação biológica de derivados glicosídicos de produtos naturais é promissora, pois por se tratarem de substâncias bioativas, há uma expectativa de que os derivados obtidos apresentem alguma atividade biológica, devido aos vários estudos realizados com produtos naturais e considerando os resultados obtidos para os derivados do lapachol, em um trabalho anterior que apresentaram atividade antitumoral relevante.

Propôs-se a síntese de derivados glicosídicos de **1**, pelo fato desta substância e seus derivados terem apresentado, entre outras, atividade antitumoral e antimicrobiana. Dessa forma, espera-se aumentar as chances de se obter compostos com atividade antitumoral e/ou antimicrobiana significativa. A presença de grupos que possam modular as características físico-químicas das substâncias, cada carboidrato tem solubilidade diferente daquela dos demais, ao passo que os grupos acetila conferem propriedades lipofílicas aos derivados peracetilado, foi considerada na elaboração do projeto. Também foi considerado o fato de que as transformações químicas propostas geram diversidade estrutural, importante para estudos de relação estrutura-química/atividade biológica.

1.5 Digitoxigenina

A digitoxina é um glicosídeo do tipo trissacarídeo, denominado glicosídeo cardíaco, digitálico ou cardenólídeo, isolado de plantas do gênero *Digitalis*, principalmente das espécies *Digitalis purpurea* L. e *Digitalis lanata* Ehrh. Está presente em maior quantidade nas folhas de tais plantas, as quais são as fontes industriais de obtenção da digitoxina e digoxina (KREIS *et al.*, 1998). Os extratos de *Digitalis purpurea* são utilizados no tratamento de doenças cardíacas há mais de 200 anos, sendo encontrado relatos do uso de tais plantas no Egito antigo há mais de 3000 anos (WITHERING, 1785; DE *et al.*, 2016). O uso terapêutico dos princípios ativos isolados de *Digitalis purpurea* foi iniciado pelo farmacêutico francês Claude-Adolphe Nativelle em 1868, sendo o produto denominado “digitaline cristallisée” (NATIVELE, 1869; DIEFENBACH & MENEELY, 1949). A digitoxina foi isolada pela primeira vez pelo alemão Schmiedeberg em 1875, o qual concluiu que ela correspondia a 90% da composição do “digitaline cristallisée” (SCHMIEDEBERG, 1874; DIEFENBACH & MENEELY, 1949). Em 1926 Windaus deu início a elucidação da estrutura química da digitoxina, determinado a fórmula empírica e em seguida a fórmula molecular (C₄₁H₆₄O₁₃). No entanto, a determinação completa da estrutura química da digitoxina somente foi realizada em 1962 (WINDAUS, 1926; DIEFENBACH & MENEELY, 1949). As estruturas químicas da digitoxina e da aglicona, a digitoxigenina (**2**), são mostradas a seguir (**Figura 22**).

Figura 22 – Estruturas químicas da digitoxina e da digitoxigenina (2).



A obtenção da digitoxina através de síntese já foi descrita, sendo algumas rotas estabelecidas. Tsai e colaboradores estão entre os primeiros a relatarem a síntese da digitoxina, a partir de um derivado furil-cardenolídeo (esteróide), envolvendo reações de glicosilação (TSAI *et al.*, 1979; 1984). Anos depois Stork e colaboradores descreveram a síntese total da digitoxigenina (**2**) a partir de um monoacetal, obtido a partir do enantiômero-(*S*) da cetona de Wieland–Miescher (WIELAND & MIESCHER, 1950). Tal síntese foi realizada em 28 etapas, sendo o rendimento global inferior a 0,5% (STORK *et al.*, 1996). Recentemente, Yuyong e colaboradores descreveram a síntese da digitoxina a partir da glicosilação de **2** em nove etapas, utilizando como catalisador um complexo de ouro (MA *et al.*, 2011). Atualmente, o método mais utilizado para obter a digitoxigenina (**2**) é através da hidrólise ácida da digitoxina (KIM *et al.*, 1992; PÁDUA *et al.*, 2005).

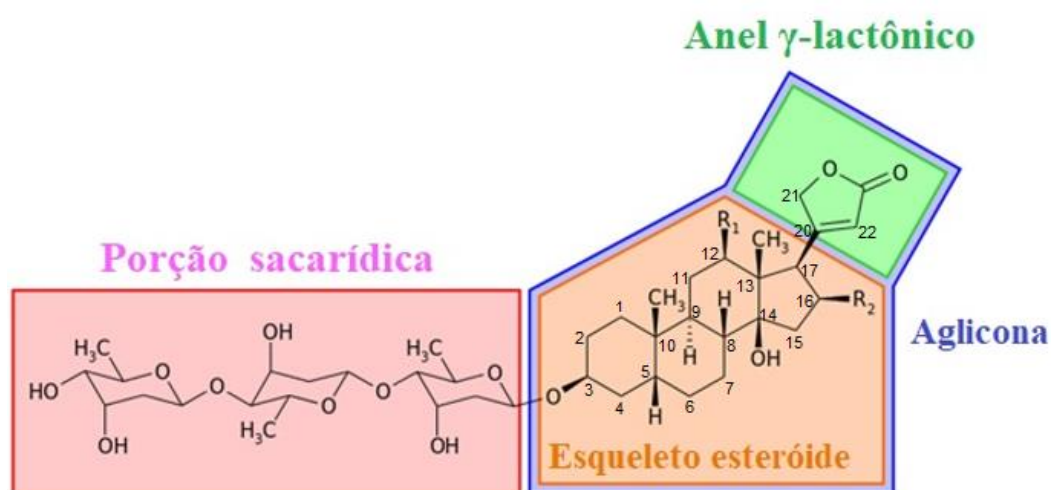
O termo cardenolídeo deriva de “card”, que significa coração (do grego “kardia”), e “enolídeo”, que corresponde ao anel do tipo γ -lactônico α,β -insaturado. Este anel reage seletivamente com algumas substâncias, como o reagente de Kedde (ácido 3,5-dinitrobenzóico e NaOH) e o reagente de Baljet (ácido pícrico e NaOH) (BALJET, 1918; KEDDE, 1947; MORSY, 2017).

O mecanismo de ação dos cardenolídeos digitálicos consiste na inibição da enzima Na⁺/K⁺ ATPase (bomba de sódio) através da ligação da subunidade alfa da mesma. Essa inibição da bomba resulta em aumento da concentração do sódio intracelular, levando a um aumento da concentração intracelular de cálcio (BARRETO, 2000). Este tem papel bioquímico fundamental no processo da contração muscular que envolve principalmente as proteínas actina e miosina, fundamentais no mecanismo da contração muscular. Desse modo os cardenolídeos aumentam a força de contração muscular (FERREIRA, 2005). A enzima Na⁺/K⁺ ATPase está presente em todas as

células do organismo e tem como função, além da contração muscular, manter o gradiente transmembrana de Na^+ e K^+ , essencial para a homeostase (OBRIEN *et al.*, 1994).

Os glicosídeos cardíacos apresentam grupos farmacofóricos importantes para a atividade cardiotônica, os quais quando modificados podem melhorar ou piorar tal atividade, bem como a toxicidade. A estrutura química geral dos glicosídeos cardenolídeos destacando cada porção da molécula é mostrada a seguir (**Figura 23**).

Figura 23 – Estrutura geral dos cardenolídeos.

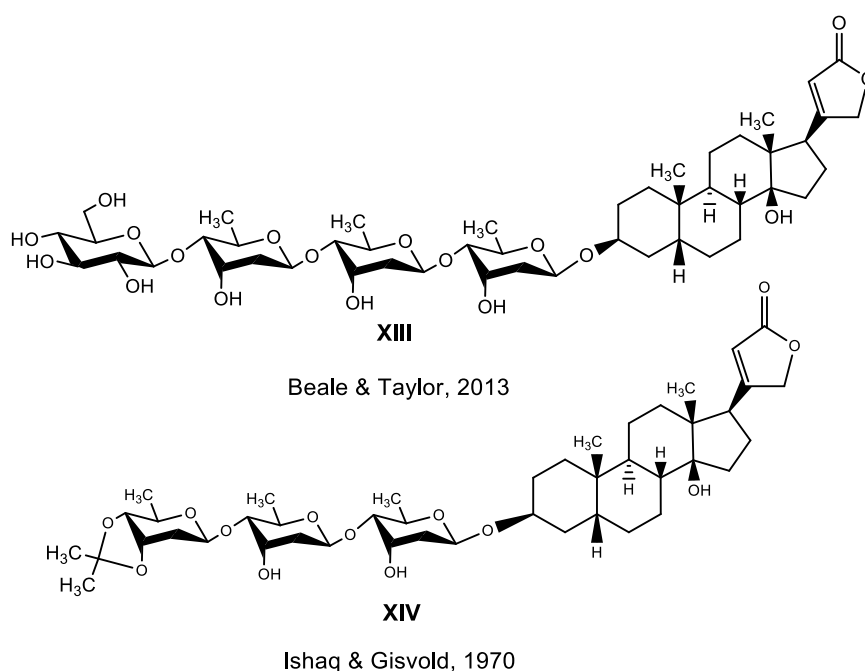


A presença da lactona α,β -insaturada no carbono 17 e da hidroxila no carbono 14, são fundamentais para a ação dos cardenolídeos (BARRETO, 2000). Com relação à cadeia lateral sacarídica ligada à hidroxila no C-3, o número de unidades monossacarídicas influencia na atividade cardiotônica (BROWN *et al.*, 1962; TEMPLENTON *et al.*, 1991). A presença de uma hidroxila em C-12 e/ou C-16 causa alteração na farmacocinética, levando a uma absorção satisfatória, rápida eliminação e menor potência em relação ao composto não hidroxilado (BRAGA, 1997; REPKE *et al.*, 1995, PÁDUA, 2003). A hidrólise da porção sacarídica, a oxidação de C-3, a desidroxilação ou a desidratação de C-14 causam redução da atividade cardiotônica, bem como da toxicidade (BROWN *et al.*, 1962).

Derivados da digitoxina já foram obtidos, entre eles um derivado isopropelideno, com o objetivo de obter compostos mais potentes quanto à atividade cardiotônica (ISHAQ & GISVOLD, 1970). Outros derivados, correspondendo aos tetrassacarídeos, também

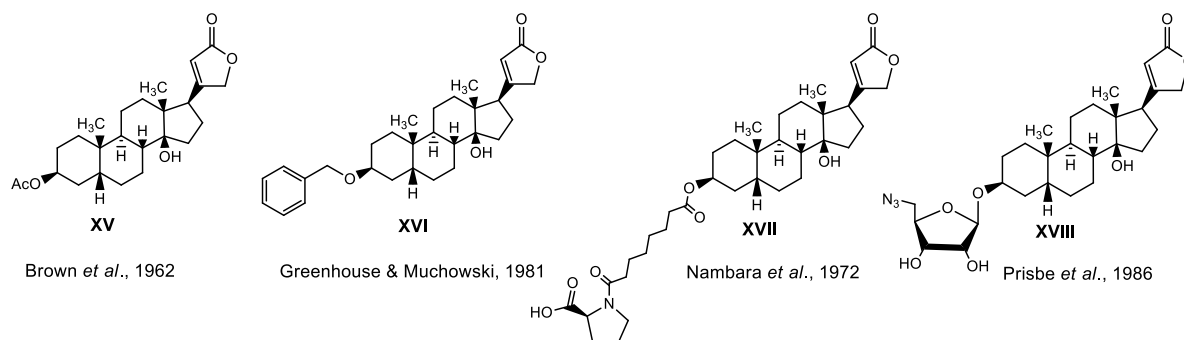
foram sintetizados, através de reações de glicosilação (BEALE & TAYLOR, 2013). O derivado do tipo tetrassacarídeo obtido por Beale e Taylor, com uma unidade de D-glicose, corresponde ao Lanatosídeo A desacetilado. O Lanatosídeo A é encontrado em plantas da espécie *D. lanata* (STOLL & KREIS, 1933). Tais glicosídeos foram obtidos de maneira regioseletiva, a partir de alguns haletos de glicosila de diferentes carboidratos, e não foram avaliados biologicamente até o momento (**Figura 24**).

Figura 24 – Derivados glicosilados da digitoxigenina (2).



Diversos derivados da digitoxigenina (**2**) também foram obtidos, cujo objetivo era a manutenção ou aumento da atividade cardiotônica e redução da toxicidade. Dentre diversos derivados sintetizados estão os ésteres e éteres de **2** (BROWN *et al.*, 1962; GREENHOUSE & MUCHOWSKI, 1981). Derivados contendo aminoácidos e derivados do tipo furanosídeos também foram relatados (NAMBARA *et al.*, 1972; PRISBE *et al.*, 1986). O derivado amino-digitoxigenina também foi obtido, entretanto não foi avaliado biologicamente, sendo utilizado como reagente para obtenção de outros derivados (SAWLEWICZ *et al.*, 1972; ADAMCZYK & GROTE, 1999). As estruturas químicas são mostradas a seguir (**Figura 25**).

Figura 25 – Derivados da digitoxigenina (2).

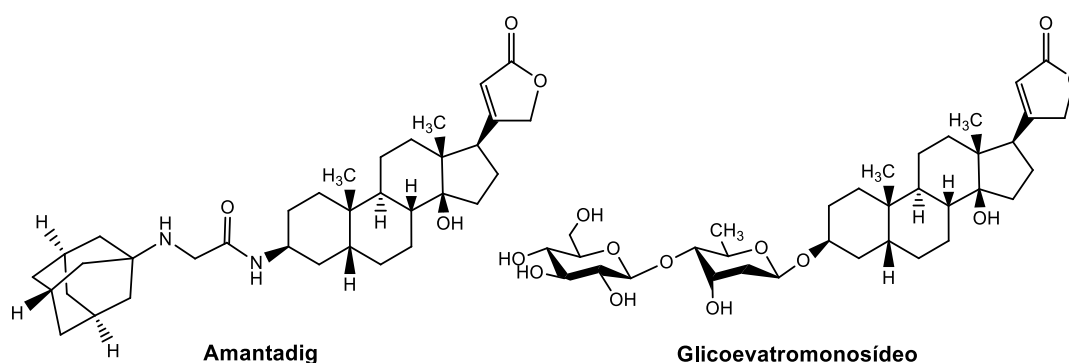


Nos últimos anos, os estudos relacionados aos cardenólídeos, indicam que vários compostos apresentaram outras atividades biológicas, principalmente atividade antitumoral. Um estudo publicado por Stenkvisst e colaboradores concluiu que pacientes em tratamento com glicosídeos cardenólídeos, apresentaram dez vezes menos incidência de câncer de mama que pacientes não tratados (STENKVIST *et al.*, 1979; DE *et al.*, 2016). Desse modo, vários estudos foram publicados relacionando a atividade antitumoral aos cardenólídeos, dentre eles a digitoxigenina (2).

Alguns trabalhos indicam aumento na atividade da enzima Na^+/K^+ ATPase em diversos tipos de células tumorais, além da superexpressão de tal enzima e da sua subunidade alfa (WEIDEMANN, 2005; MIJATOVIC *et al.*, 2007; 2009). A inibição da Na^+/K^+ ATPase presente nas células tumorais conduz a um efeito citotóxico, devido ao aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} que leva à ativação de caspases, enzimas responsáveis por causarem a apoptose celular (MCCONKEY *et al.*, 2000; GIORGI *et al.*, 2012; SCHNEIDER *et al.*, 2018). Além disso, a inibição da Na^+/K^+ ATPase não provoca apoptose nas células normais, somente nas tumorais, o que sugere seletividade (MIJATOVIC *et al.*, 2007). Outros mecanismos de ação citotóxica incluem inibição da topoisomerase II, regulação da angiogênese, inibição da glicólise e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (PRASSAS & DIAMANDIS, 2008; DE *et al.*, 2016; SCHNEIDER *et al.*, 2018). Alguns estudos também indicam atividade antiviral dos cardenólídeos, mais especificamente atividade anti-herpética, dentre eles a digitoxigenina (2) e a digitoxina (HARTLEY *et al.*, 2006; SU *et al.*, 2008; BERTOL *et al.*, 2011). Um derivado glicosídico apresentando ação anti-herpética considerável é o glucoevatromonosídeo, o qual foi isolado de plantas da espécie *Digitalis lanata* (BRAGA *et al.*, 1996; BERTOL *et al.*, 2011). Recentemente um

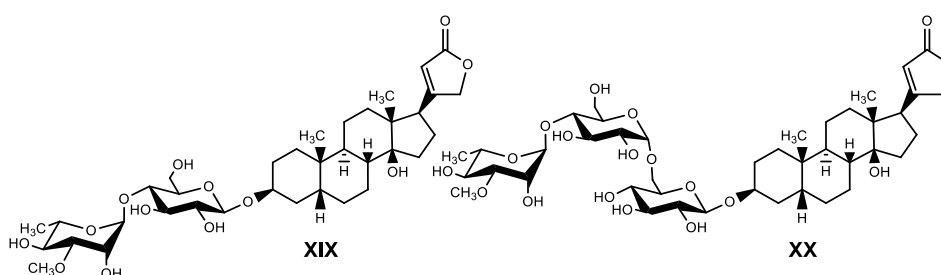
derivado semi-sintético da digitoxigenina (**2**) foi obtido e avaliado quanto à atividade antitumoral. Tal composto, denominado “Amantadig”, apresentou atividade citotóxica potente contra linhagens de células tumorais leucêmicas, de próstata e renais (NOLTE *et al.*, 2015). As estruturas químicas dos compostos citados são mostradas a seguir (Figura 26).

Figura 26 – Derivados bioativos da digitoxigenina (2**)**



Derivados glicosídicos da digitoxigenina (**2**), isolados de plantas da espécie *Thevetia peruviana*, também apresentaram atividade antitumoral considerável (TIAN *et al.*, 2015) (Figura 27).

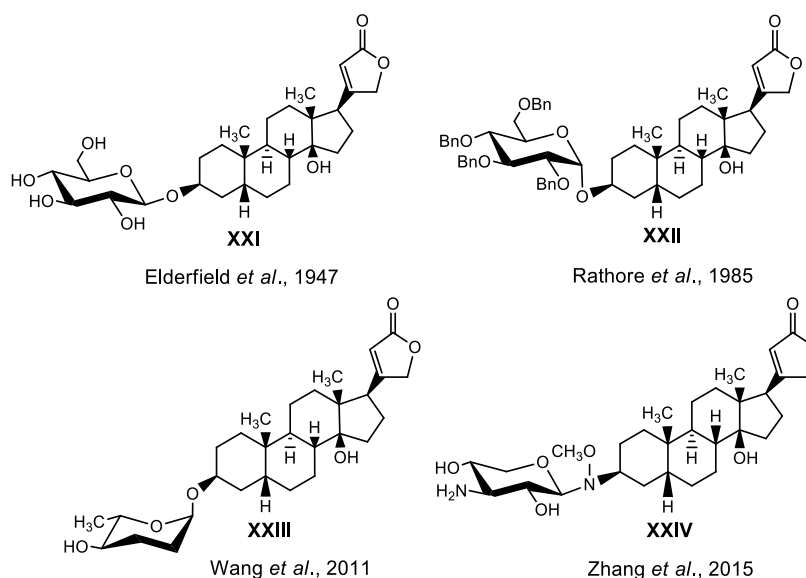
Figura 27 – Derivados glicosídicos da digitoxigenina (2**) isolados de plantas da espécie *Thevetia peruviana*.**



A síntese de derivados glicosídicos da digitoxigenina (**2**) já foi relatada, os quais foram obtidos através de reação Koenigs-Knorr, tendo como objetivo a obtenção de derivados que mantivessem a atividade cardiotônica, mas que apresentassem baixa toxicidade (ELDERFIELD *et al.*, 1947). Derivados glicosídicos benzilados também foram obtidos, cujo objetivo era a síntese estereosseletiva de α e β glicosídicos de **2** (RATHORE *et al.*, 1985). Um estudo da relação estrutura-atividade dos derivados

glicosídicos de **2** sugere haver uma relação entre o grau de hidroxilação do carboidrato ligado a digitoxigenina (**2**) e a potência da atividade cardiotônica (RAO & VAIDYANATHAN, 1991). Outros derivados glicosídicos, apresentando atividade antitumoral, foram obtidos por Wang e colaboradores (WANG *et al.*, 2011), bem como derivados do tipo neoglicosídeos, descritos por Zhang e colaboradores, cujos valores de Cl_{50} para a linhagem de célula tumoral de adenocarcinoma de pulmão (A549), foram na faixa de nanomolar (nM) (ZHANG *et al.*, 2015). As estruturas químicas dos derivados glicosídicos de **2** são mostradas a seguir (**Figura 28**).

Figura 28 – Derivados glicosídicos da digitoxigenina (**2**) obtidos por síntese.



Considerando os estudos publicados nas últimas décadas, a respeito dos cardenólídeos, os quais vêm sendo relacionados a atividades biológicas importantes, tais como antitumoral e antiviral, a síntese de derivados glicosídicos de **2**, variando-se o carboidrato, pode levar a obtenção de derivados bioativos que poderão apresentar atividades biológicas potencializadas. Pelo fato de haver um arsenal muito grande de glicosídeos clássicos de **2**, obtidos por síntese ou isolados de plantas, a síntese de derivados do tipo glicosiltriazólicos parece ser mais interessante. Além de tais derivados serem inéditos, há uma grande expectativa de que sejam bioativos. Como abordado anteriormente, o anel triazólico pode contribuir para a atividade biológica (HAIDER *et al.*, 2014) e a possibilidade de variar o carboidrato permitirá um estudo da relação estrutura-atividade.

2 OBJETIVOS

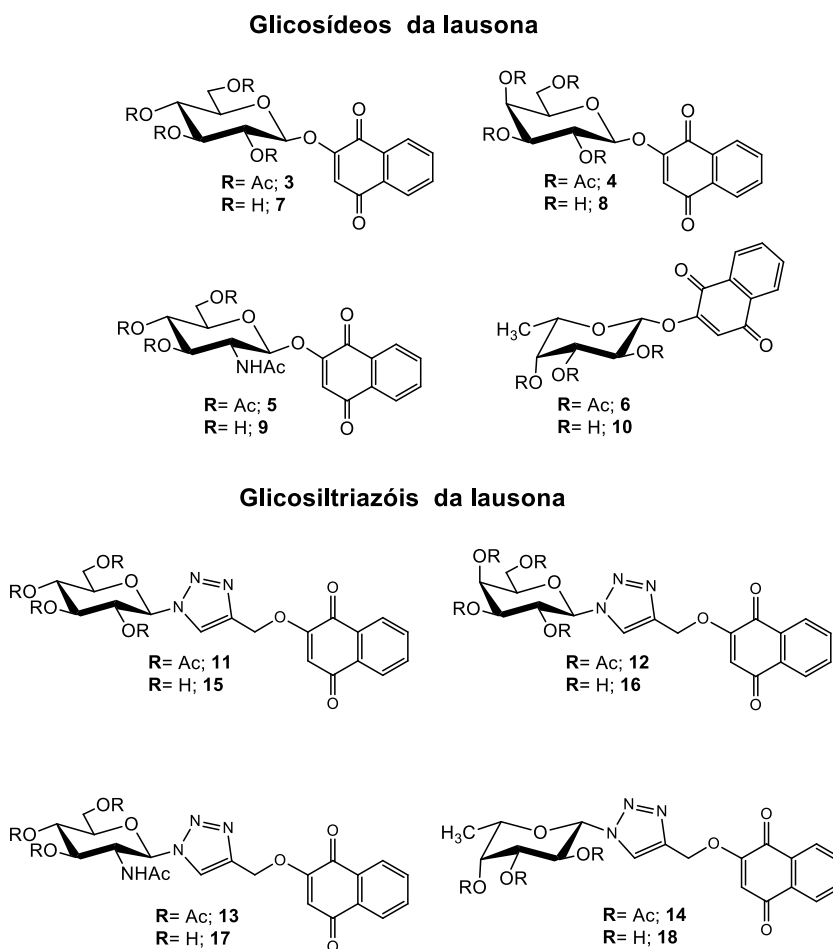
2.1 Objetivos gerais

- Sintetizar derivados glicosídicos de substâncias bioativas e avaliar biologicamente quanto a atividade antimicrobiana e citotóxica contra linhagens de células tumorais e não tumorais, variando-se o carboidrato.

2.2 Objetivos específicos

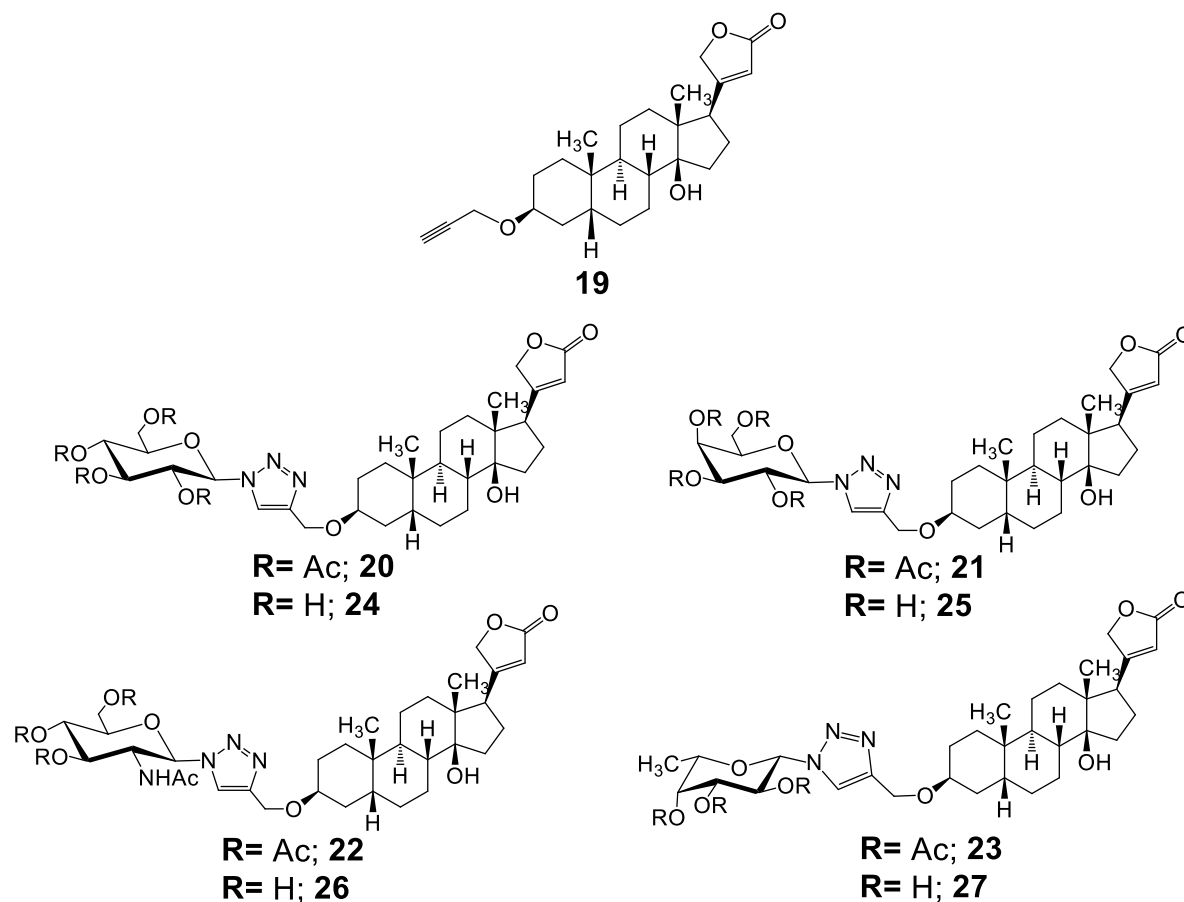
- Sintetizar derivados glicosídicos peracetilados (**3-6**) e desacetilados (**7-10**) de **1**, variando-se a porção sacarídica (D-glicose, D-galactose, D-N-acetilglicosamina e L-fucose) e derivados glicosiltriazóicos da lausona (**11-18**). As estruturas químicas dos glicosídeos são mostradas a seguir (**Figura 29**).

Figura 29 - Derivados glicosídicos da lausona (3-18) propostos.



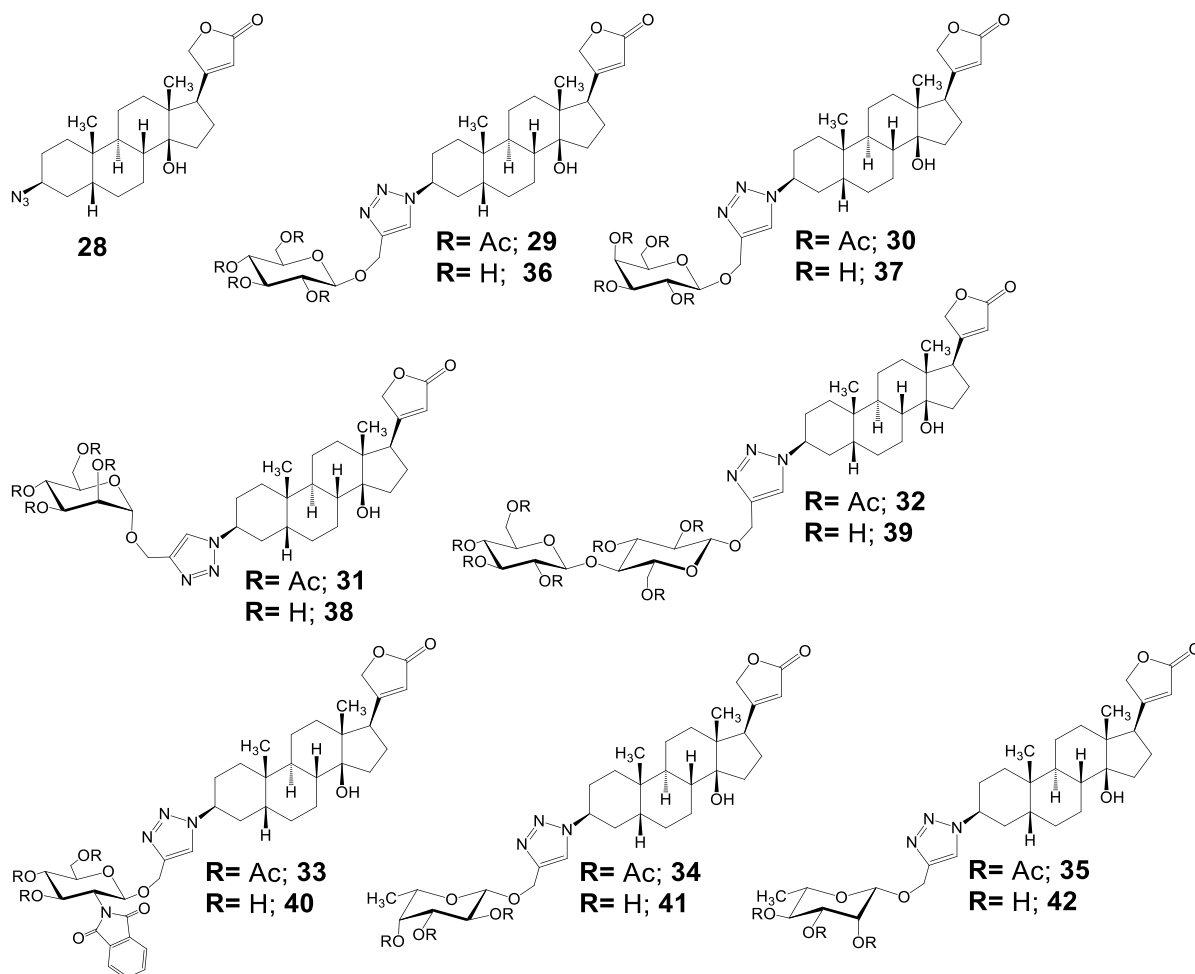
- Sintetizar o derivado propargílico da digitoxigenina (**19**) e a partir deste obter derivados glicosiltriázólicos peracetilados (**20-23**) e desacetilados (**24-27**) da digitoxigenina (**2**), através de reação de cicloadição 1,3-dipolar (reação “click”), utilizando glicosilazidas (**Figura 30**).

Figura 30 – Derivados glicosiltriázólicos da digitoxigenina (**20-27**) obtidos a partir do propargil digitoxigenina (**19**).



- Sintetizar o derivado azido da digitoxigenina (**28**) e reagí-lo com glicosídeos propargílicos (D-glicose, D-galactose, D-manose, D-celobiose, D-N-ftaloilglicosamina, L-fucose e L-ramnose) através de reação “click” para obter derivados triázólicos O-glicosídicos peracetilados (**29-32**) e desacetilados (**33-40**) da digitoxigenina (**2**) (**Figura 31**).

Figura 31 – Derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina (29-42) obtidos a partir do azido da digitoxigenina (28).



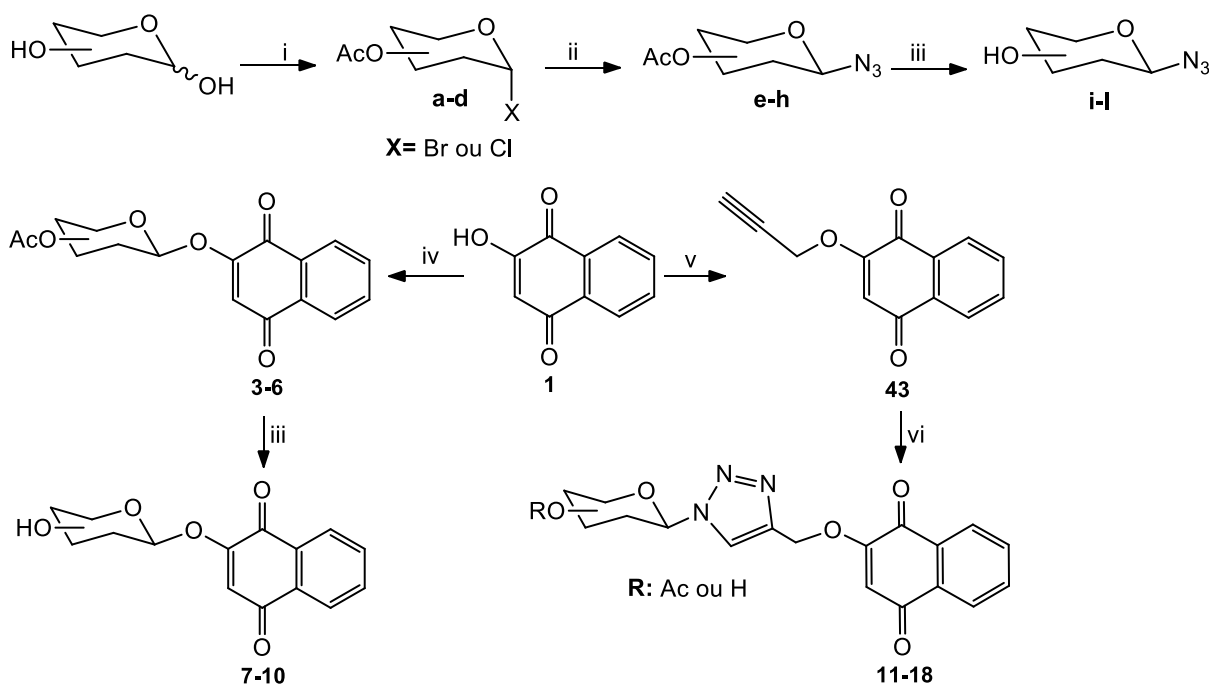
- Avaliar biologicamente todos os derivados obtidos, quanto à atividade antitumoral, antiviral e leishmanicida. Outros ensaios biológicos poderão ser realizados à medida que colaborações forem feitas.

3 PLANO DE SÍNTESE

3.1 Síntese dos glicosídeos da lausona (3-18)

No presente trabalho a síntese dos derivados glicosídicos da lausona **3-18** foi planejada de acordo com o esquema abaixo (**Figura 32**).

Figura 32 - Rotas de síntese dos derivados glicosídicos da lausona (3-18).



Reagentes e condições: i) a) Ac_2O , AcONa , $100\text{ }^\circ\text{C}$; b) HBr/AcOH , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ - t.a; ou c) CH_3COCl , $0\text{ }^\circ\text{C}$ - t.a; ii) NaN_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{acetona}$, t.a; iii) KOH , MeOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$; iv) Haleto de glicosila (**a-d**), $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, CH_2Cl_2 , Na_2CO_3 10 % p/v (1:1), t.a.; v) Brometo de propargila, K_2CO_3 , DMF , $80\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$; vi) Glicosilazida (**e-l**), $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 50% mol, ascorbato de sódio 60% mol, $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$, t.a.

Inicialmente, propôs-se a proteção das hidroxilas dos carboidratos com grupos acetila (Ac) por tratamento com anidrido acético e acetato de sódio anidro, obtendo-se os derivados peracetilados de cada carboidrato. Em seguida, foi proposta a síntese dos haleto de glicopiranosila **a-d** a partir dos respectivos carboidratos peracetilados por meio da reação com solução acética de brometo de hidrogênio ou, no caso da *D-N*-acetilglicosamina, através da reação desta com cloreto de acetila. Por último, propôs a síntese dos glicosídeos peracetilados da lausona (**3-6**) por um método de glicosilação de fenóis em meio alcalino, utilizando brometo de tetrabutilamonio (*n*- Bu_4NBr), Na_2CO_3 10 % p/v e CH_2Cl_2 , via catálise por transferência de fase. A síntese

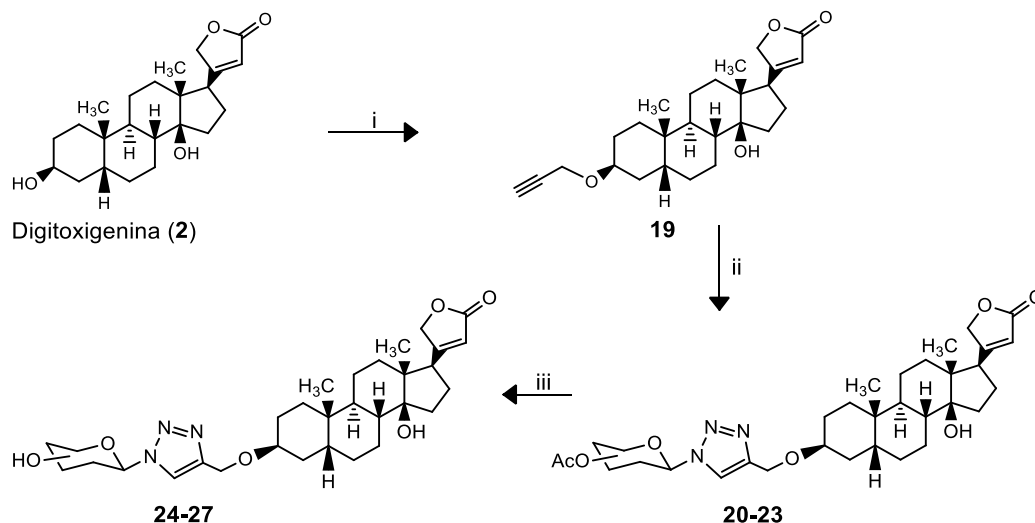
dos glicosídeos desacetilados (**7-10**) seria realizada a partir da desacetilação dos glicosídeos peracetilados (**3-6**), utilizando MeOH e KOH.

A síntese dos derivados glicosiltriazólicos da lausona **11-18**, foi proposta com base em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar (reação “click”), entre glicosilazidas (**e-l**) e o derivado *O*-propargílico da lausona (**43**), utilizando sulfato de cobre pentaidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) e ascorbato de sódio, em uma mistura de THF/ H_2O como solvente, a temperatura ambiente. Propôs-se a síntese do derivado 2-*O*-propargílico da lausona (**43**), utilizando carbonato de potássio e brometo de propargila em DMF a 100 °C. As glicosilazidas peracetiladas **e-h** seriam obtidas a partir dos respectivos haletos de glicosila (**a-d**), através da reação com NaN_3 em acetona/ H_2O à temperatura ambiente. As glicosilazidas desacetiladas (**i-l**) seriam obtidas a partir da desacetilação das glicosilazidas peracetiladas (**e-h**), utilizando KOH/MeOH.

3.2 Síntese dos glicosídeos da digitoxigenina (**20-27** e **29-42**)

A síntese de derivados glicosiltriazólicos da digitoxigenina (**20-27**) foi planejada, a partir da reação do derivado 3-*O*-propargílico da digitoxigenina (**19**) e as glicosilazidas peracetiladas (**e-h**), através de reação “click”, utilizando acetato de cobre monoidratado $\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, e ascorbato de sódio, em uma mistura de THF/ H_2O como solvente, à temperatura ambiente. Propôs-se a síntese dos glicosiltriazóis desacetilados da digitoxigenina (**24-27**) via reação de transesterificação a partir dos respectivos derivados peracetilados **20-23**, utilizando LiOH e MeOH, a 0 °C. A síntese do derivado propargílico da digitoxigenina (**19**) será realizada, reagindo-se **2** com brometo de propargila, nas condições do método de catálise por transferência de fase. O esquema de síntese proposto é mostrado a seguir (**Figura 33**).

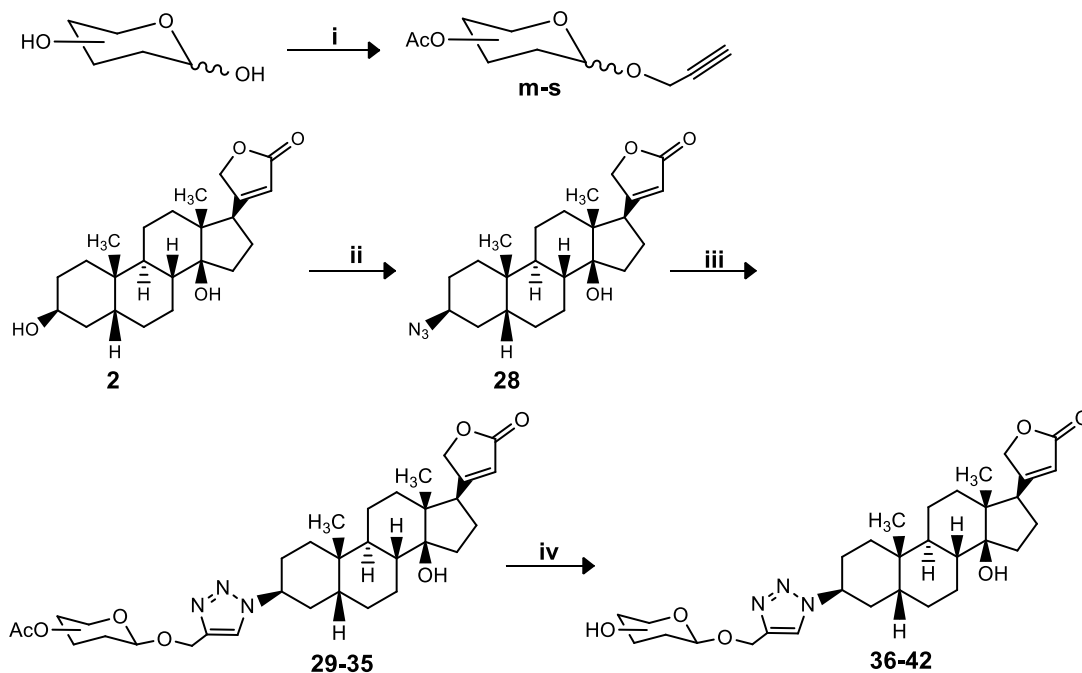
Figura 33 – Plano de síntese dos glicosiltriazoís da digitoxigenina 20-27.



Reagentes e condições: i) a) Brometo de propargila, $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, CH_2Cl_2 , Na_2CO_3 10 % p/v (1:1); ii) Glicosilazida (e-I), $\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 50% mol, ascorbato de sódio 60% mol, $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$, t.a.; iii) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH , 0 °C.

Derivados do tipo triazólico O-glicosídicos da digitoxigenina (29-42) também foram planejados. Neste caso, propôs-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o derivado azido da digitoxigenina (28) e os glicosídeos propargílicos peracetilados da D-glicose (m), D-galactose (n), D-mannose (o) e D-celobiose (p), D-N-ftaloilglicosamina (q), L-fucose (r) e L-ramnose (s). Foi proposta a síntese dos triazóis O-glicosídeos desacetilados da digitoxigenina (36-42) através de reação de transesterificação a partir dos respectivos derivados peracetilados 29-35, utilizando LiOH e MeOH , a 0 °C. Os glicosídeos de propargila m-s seriam obtidos a partir da reação entre os respectivos carboidratos peracetilados derivados da D-glicose, D-galactose, D-mannose e D-celobiose, D-N-ftaloilglicosamina, L-fucose e L-ramnose e o álcool propargílico, utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalisador e CH_2Cl_2 como solvente, conforme o esquema a seguir (Figura 34).

Figura 34 - Síntese dos triazóis O-glicosídeos da digitoxigenina 29-42.



Reagentes e condições: i) a) Ac_2O , AcONa , $100\text{ }^\circ\text{C}$ ou Ac_2O : piridina, t.a.; b) álcool propargílico, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ -t.a.; ii) a) $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, acetona, $0\text{ }^\circ\text{C}$; b) NaBH_4 , dioxano: H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$; c) TsCl , piridina, t.a.; d) NaN_3 , DMF, $75\text{ }^\circ\text{C}$; iii) Glicosídeo de propargila (m-s), $\text{Cu}(\text{AcO})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, 50% mol, ascorbato de sódio 60% mol, THF: H_2O , t.a.; iv) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

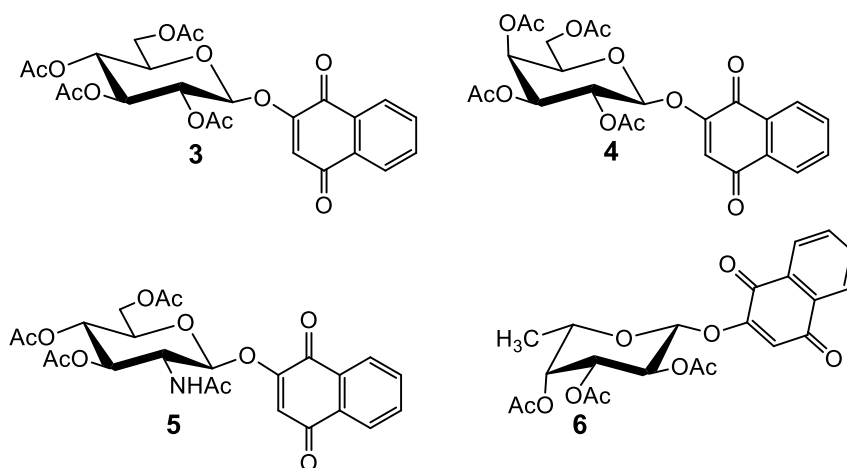
4.1 Síntese dos derivados glicosídicos da lausona (3-6 e 44-47)

Inicialmente, os carboidratos correspondentes à D-glicose, D-galactose e L-fucose foram protegidos com grupos acetilas por tratamento com Ac_2O e AcONa por 5 horas a $100\text{ }^\circ\text{C}$, obtendo-se os glicosídeos peracetilados com rendimento quantitativo. A partir dos respectivos carboidratos peracetilados derivados da D-glicose, D-galactose e L-fucose, realizou-se a síntese dos haletos de glicosila, utilizando uma solução acética de ácido bromídrico, preparada pela adição de HBr em Ac_2O a $0\text{ }^\circ\text{C}$, na proporção de 1:4, em CH_2Cl_2 como solvente. A mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente por 6 horas. Foram obtidos os brometos de glicopiranosila peracetilados **a-c** com rendimento médio de 98% (ŠARDZÍK, *et al.* 2010; FRANCO *et*

al., 2015; ADIYALA *et al.*, 2018). Os brometos de glicopiranosila são mais utilizados, pois são mais reativos do que os cloretos e mais estáveis do que os iodetos correspondentes (COLLINS & FERRIER, 1995). O haleto de glicopiranosila peracetilado derivado da D-N-acetilglicosamina (**d**) é um cloreto, pois, no caso deste carboidrato, ele possui um bom balanço entre estabilidade e reatividade. O haleto de glicosila **d** foi obtido diretamente a partir da D-N-acetilglicosamina, reagindo-a com cloreto de acetila (AcCl), adicionado a 0 °C, sendo o sistema vedado e a reação mantida à temperatura ambiente por 48 horas. O derivado **d** foi obtido com 40% de rendimento após recristalização a frio com CH₂Cl₂ e éter etílico (HORTON, 1973, HEIDLAS *et al.*, 1992, FRANCO *et al.*, 2015).

Com base no método de glicosilação de fenóis em meio alcalino (CONCHIE *et al.*, 1957) e utilizando catálise por transferência de fase (DESS *et al.*, 1981; NGAMENI *et al.*, 2008), as reações entre a lausona (**1**) e os respectivos haletos de glicopiranosila peracetilados **a-d** forneceram os glicosídeos peracetilados da lausona **3-6**, cujas estruturas químicas são mostradas na **Figura 35**.

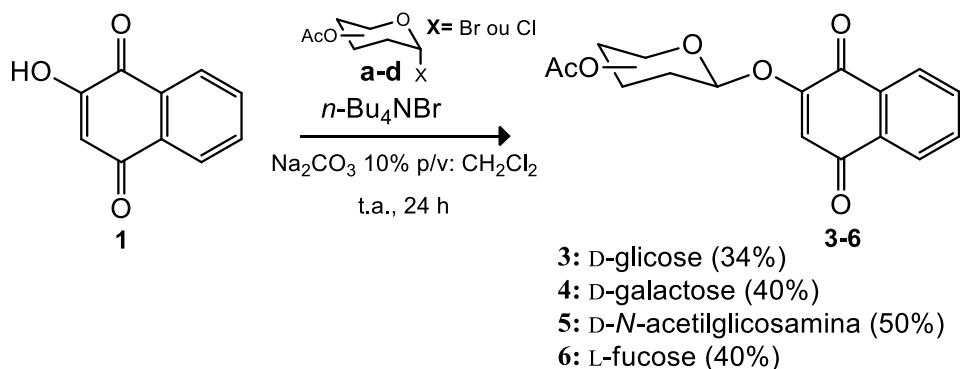
Figura 35 - Estruturas químicas dos glicosídeos 3-6.



Na glicosilação com catálise por transferência de fase são utilizados sais de amônio quaternário como transferidor de fase e misturas de soluções alcalinas e solventes orgânicos imiscíveis com a água como solventes. Neste caso, utilizou-se uma solução de Na₂CO₃ 10 % p/v (1:1) como base, CH₂Cl₂, como solvente e brometo de tetrabutilamônio (*n*-Bu₄NBr) como transferidor de fase, por 24 horas à temperatura ambiente. Os glicosídeos peracetilados da lausona (**3-6**) foram obtidos com

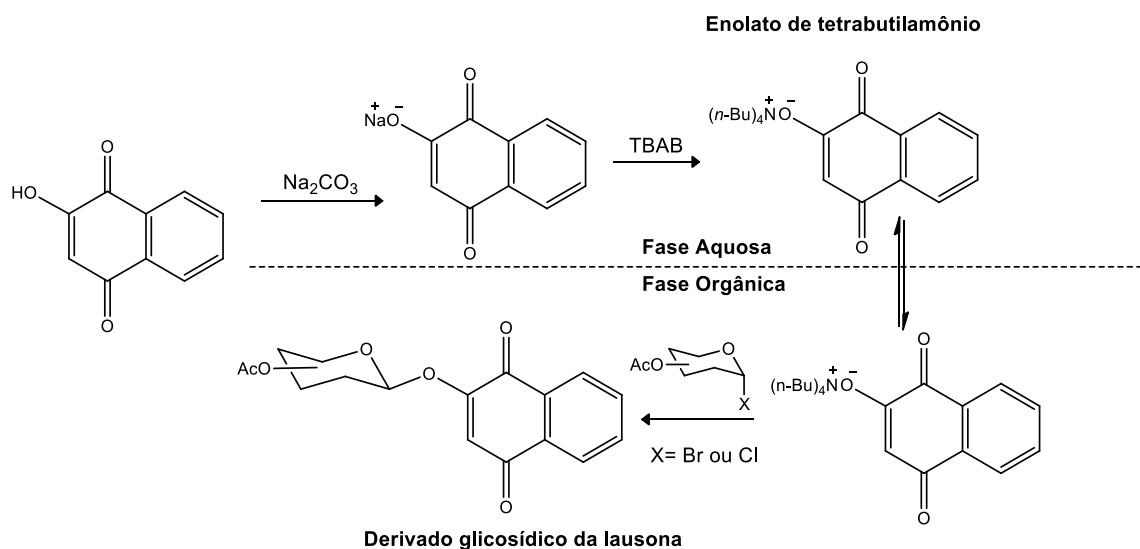
rendimentos moderados, na faixa de 34-50%, de acordo com o esquema a seguir (Figura 36).

Figura 36 - Síntese dos derivados 3-6.



A proposta de mecanismo para a glicosilação através da catálise por transferência de fase seria que, inicialmente a lausona é desprotonada pelo Na_2CO_3 na fase aquosa, ocorrendo a formação do enolato de tetrabutilamônio. Em seguida, este sal migra para a fase orgânica e dessa forma ocorre o ataque nucleofílico do enolato ao haleto de glicosila, dissolvido na fase orgânica, levando a formação do derivado glicosídico da lausona (Figura 37).

Figura 37 – Proposta de mecanismo para a glicosilação com catálise por transferência de fase.

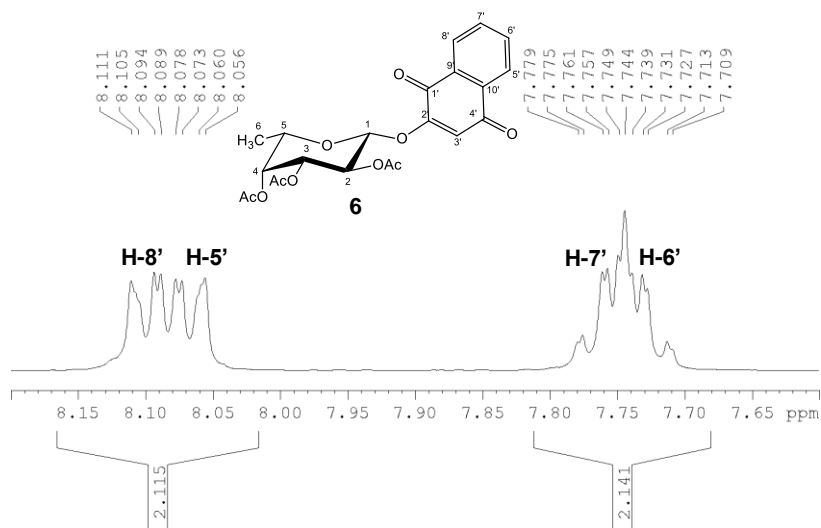


Nos espectros no infravermelho dos glicosídeos peracetilados da lausona **3-6** (Apêndices A.4, A.10, A.13 e A.16, p. 218-224) são observadas bandas de

deformação axial de C-H de carbono sp^2 e sp^3 entre 3078 e 2941 cm^{-1} , de C=O de éster entre de 1755-1739 cm^{-1} , de C=O de quinona entre 1686-1651 cm^{-1} , de C-O de éster entre 1232-1215 cm^{-1} e bandas de deformação axial de O-C-C e C-O-C do carboidrato e enol entre 1072 e 989 cm^{-1} . No espectro no infravermelho do derivado da *N*-acetilglicosamina (**5**), são observadas bandas de deformação axial de N-H de amida em 3294 cm^{-1} , de deformação axial de C=O de amida em 1664 cm^{-1} e de deformação angular de N-H de amida em 1542 cm^{-1} .

Os espectros de RMN de 1H dos derivados **3-6** (Apêndices A.5, A.11, A.14 e A.17, p. 219-225) são bastante semelhantes. Os sinais dos hidrogênios aromáticos H-5'-H-8' da naftoquinona foram registrados como multipletos entre 8,14-7,73 ppm, com exceção dos sinais correspondentes aos H-6' e H-7' do derivado **3** e **6**, registrados como dupletos triplos a 7,73 e entre 7,76-7,75 ppm, respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios H-5' e H-8' de **6**, foram registrados como dupletos duplos a 8,07 e 8,10 ppm, respectivamente. A expansão do espectro de RMN de 1H do derivado **6**, destacando a região dos hidrogênios aromáticos, é mostrada a seguir (Figura 38).

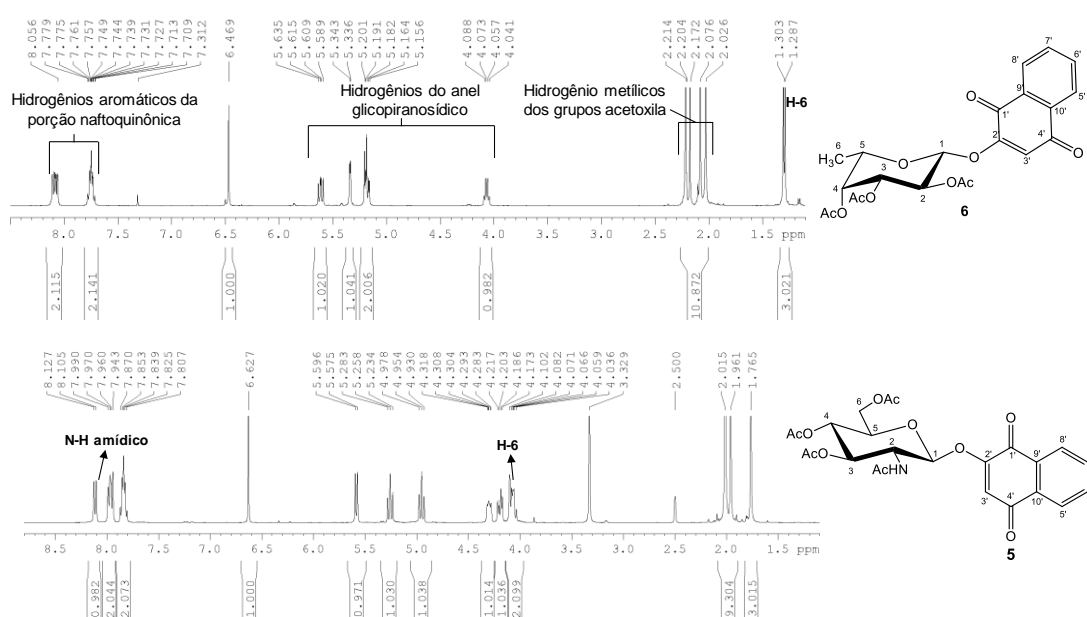
Figura 38 – Expansão do espectro de RMN de 1H de **6** ($CDCl_3$, 400 MHz).



O sinais referentes aos hidrogênios olefínicos da porção naftoquinônica foram registrados entre 6,63-6,38 ppm como simpletos e os sinais referentes aos hidrogênios da porção sacarídica H-1-H-6 foram registrados entre 5,61-3,97 ppm, com exceção do sinal correspondente aos H-6 do derivado **6**, registrado na forma de

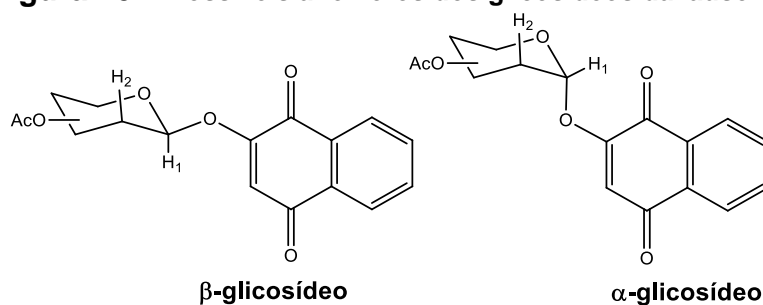
duplete a 1,30 ppm, pelo fato desse glicosídeo ser derivado da L-fucose, carboidrato do tipo 6-desoxi, em que C-6 é um grupo metila. Os sinais dos hidrogênios metílicos dos grupos acetoxila foram registrados entre 2,21-1,96 ppm como simpletos. Algumas diferenças podem ser observadas no espectro de RMN de ^1H do derivado **5**, o qual possui um hidrogênio amídico (N-H), cujo sinal é observado a 8,12 ppm, na forma de um duplete, já que acopla com H-2 ($^3J = 8,8 \text{ Hz}$). Os espectros de RMN de ^1H dos derivados **5** e **6** destacando as diferenças entre eles são mostrados na **Figura 39**.

Figura 39 - Espectros de RMN de ^1H de 5 e 6 (CDCl₃, 400 MHz).



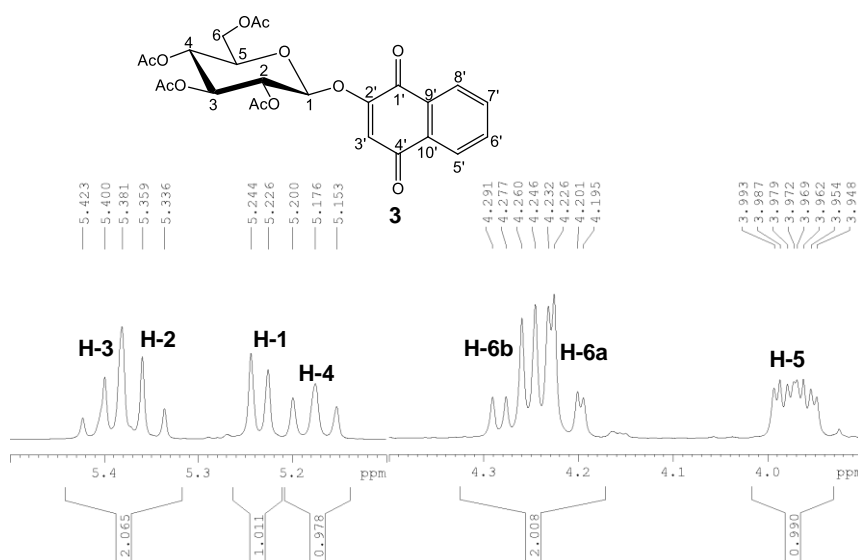
Pelo fato de ser possível a formação de dois anômeros (α ou β), em que, nos α -glicosídeos a lausona está em axial e nos β -glicosídeos em equatorial, é importante a confirmação de forma inequívoca da estrutura química do derivado glicosídico obtido. As estruturas químicas dos anômeros α e β são mostradas a seguir (**Figura 40**).

Figura 40 – Possíveis anômeros dos glicosídeos da lausona.



O hidrogênio H-1 acopla com H-2 e a partir dos valores das constantes de acoplamento $J_{1,2}$ é possível confirmar o tipo de anômero do glicosídeo formado. De acordo com Karplus, derivados de ciclo-hexano que possuem valor de 3J entre 1,0 e 3,0 Hz, indicam que o acoplamento dos hidrogênios é do tipo axial-equatorial ou di-equatorial e valores de 3J entre 8,0 e 10,0 Hz indicam que o acoplamento é do tipo diaxial (KARPLUS, 1963). Os sinais referentes aos hidrogênios H-1 de **3-6** foram registrados como dupletos entre 5,08-5,59 ppm e os valores das constantes de acoplamentos $J_{1,2}$ estão entre 7,2 e 8,4 Hz, confirmando que os derivados **3-6** são do tipo β -glicosídeos (**Figura 41**).

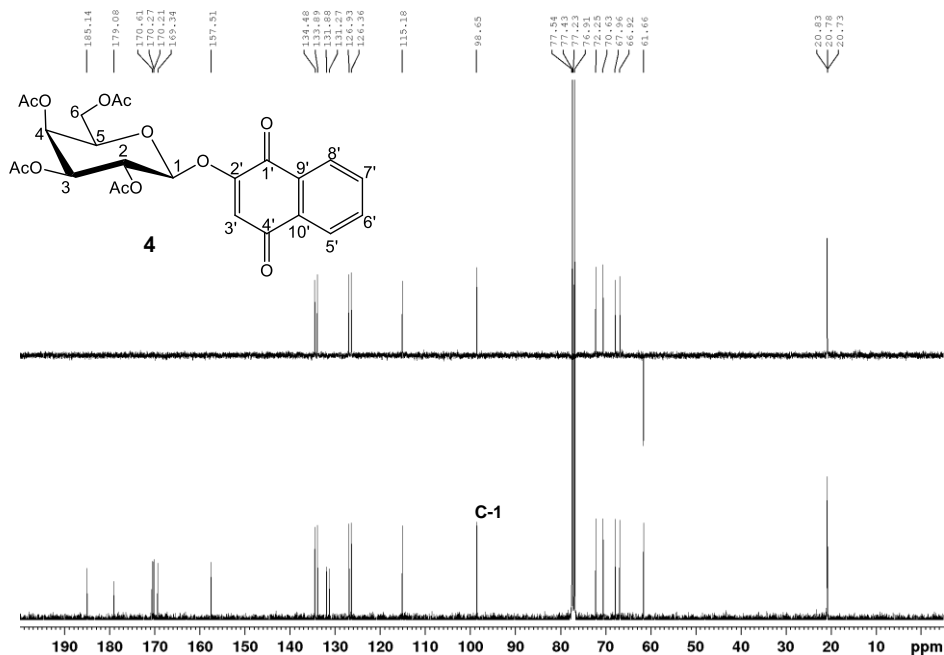
Figura 41 – Expansão do espectro de ${}^1\text{H}$ RMN de **3** (CDCl_3 , 400 MHz).



Os espectros de RMN de ${}^{13}\text{C}$ dos derivados **3-6** (**Apêndices A.6, A.12, A.15 e A.20**, p. 219-226) são bastante parecidos. Observam-se sinais referente aos carbonos carbonílicos de quinona C-4' (δ -185,2-184,7) e C-1' (δ 179,1-178,8), aos carbonos carbonílicos de éster (δ 170,7-169,2), dos carbonos aromáticos C-5'-C-10' (δ 134,5-125,5), dos carbonos olefínicos (δ 115,2-113,6), dos carbonos anoméricos C-1 (δ 98,6-96,2), dos demais carbonos sacarídicos C-2-C-6 (δ 73,0-61,6) e dos carbonos metílicos dos grupos acetoxila CH_3 (OAc) (δ 20,8-20,3). No espectro de RMN de ${}^{13}\text{C}$ de **6** o sinal correspondente a C-6 foi registrado a 16,1 ppm, já que o mesmo, diferentemente dos demais derivados, não está ligado um grupo acetoxila, sendo, portanto, metílico, e no espectro de **5** é observado um sinal referente a CH_3 do grupo-NHAc (δ 22,6). Os sinais referentes aos carbonos anoméricos C-1 também podem ser utilizados para confirmar o tipo de anômero que o glicosídeo corresponde. Valores de

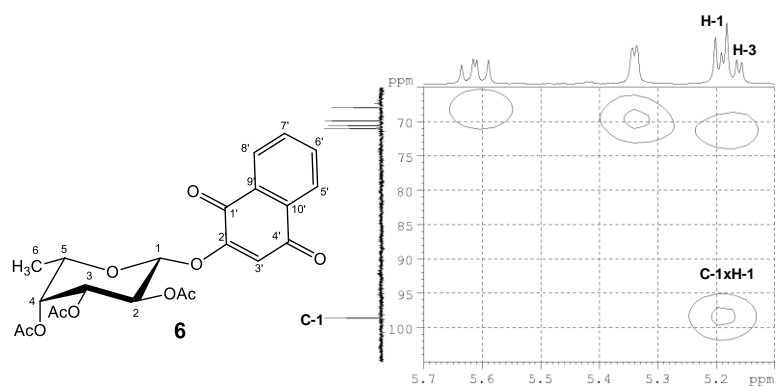
deslocamentos químicos de C-1 maiores, são característicos de β -glicosídeos e valores de deslocamentos químicos menores de α -glicosídeos (BUBB, 2003). No caso do derivado **4** a confirmação do tipo anômero foi feita com base no valor do deslocamento químico de C-1 (δ 98,6), o qual corresponde ao β -glicosídeo (**Figura 42**).

Figura 42 - Espectro de RMN de ^{13}C do glicosídeo **4** (CDCl_3 , 100 MHz).



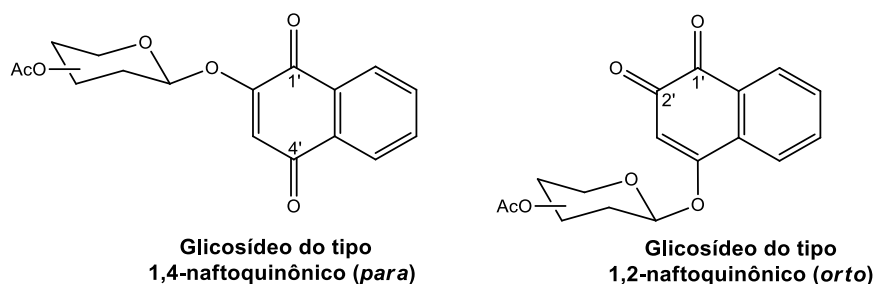
Com o auxílio do espectro de RMN de ^{13}C e do mapa de contornos HMQC de **6** (**Apêndice A.21**, p. 227) foi possível atribuir o sinal referente a H-1 nos espectros de RMN de ^1H , pois os sinais de H-1 e H-3 foram registrados sobrepostos, sendo possível confirmar que **6** corresponde ao β -glicosídeo como observado na expansão do mapa de contornos de **6** a seguir (**Figura 43**).

Figura 43 – Expansão do mapa de contornos HMQC do derivado **6** (CDCl_3 , 400 MHz).



Pelo fato de haver um equilíbrio tautomérico devido à ressonância do anel quinônico, dois isômeros podem ser formados, do tipo 1,2-naftoquinônico (*orto*) e 1,4-naftoquinônico (*para*), cujas estruturas químicas são mostradas a seguir (**Figura 44**).

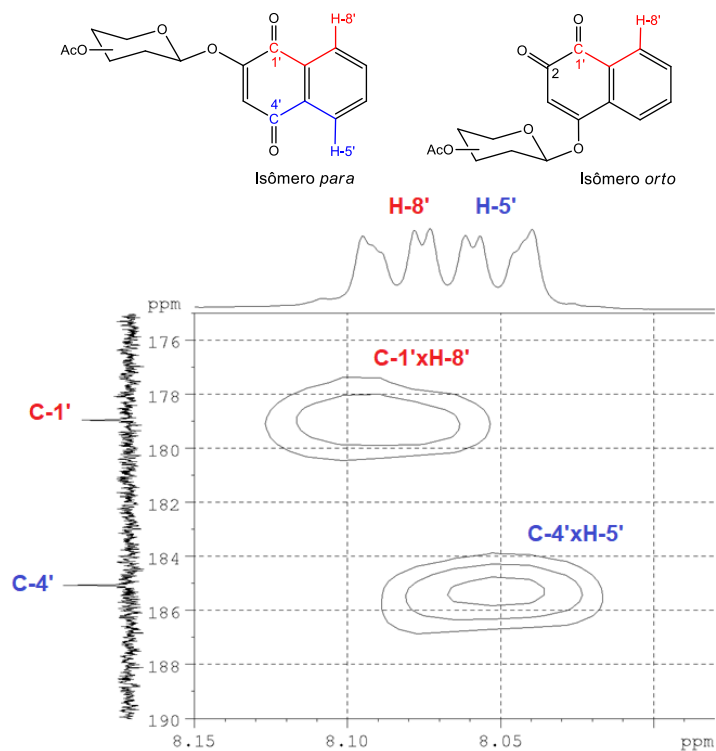
Figura 44 – Possíveis isômeros do tipo glicosídicos devido ao tautomerismo da lausona.



Os valores dos deslocamentos químicos das carbonilas de quinona podem ser utilizados para confirmar se o glicosídeo é do tipo 1,2-naftoquinônico ou 1,4-naftoquinônico. Dados da literatura indicam que valores de deslocamentos químicos de carbonos carbonílicos de quinona próximos de 180 e 185 ppm, correspondem a 1,4-naftoquinonas e valores de δ próximos de 179 e 180 ppm são característicos 1,2-naftoquinonas (DA SILVA *et al.*, 2009). Os valores de δ referentes às C=O dos derivados glicosídicos da lausona **3-6** são compatíveis com os δ das C=O de 1,4-naftoquinonas, pois são próximos de 179 e 185 ppm.

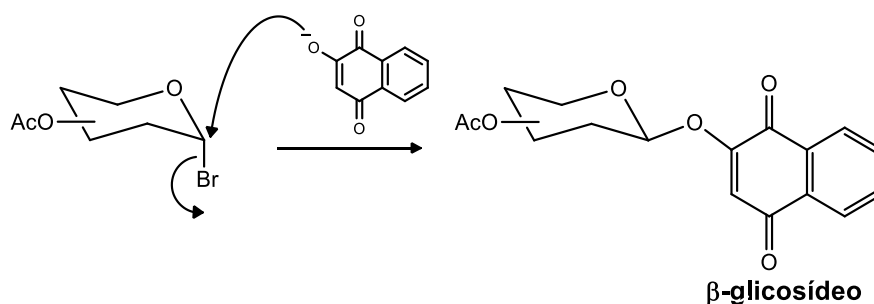
A partir da análise dos mapas de contornos HMBC dos derivados **3** e **6** (**Apêndices A.9** e **A.22**, p. 221 e 227) é possível confirmar de forma inequívoca o tipo de isômero obtido. Somente no mapa de contornos HMBC de derivados 1,4-naftoquinônicos, observam-se as correlações C-1' \times H-8' e C-4' \times H5'. Caso o derivado fosse do tipo 1,2-naftoquinônico, somente a correlação C-1' \times H-8' será observada, pois H-5' não correlaciona com nenhum carbono das carbonilas quinônicas. Portanto, a partir da análise dos mapas de contornos de **3**, **5** e **6** foi possível confirmar que os derivados correspondem a 1,4-naftoquinona. A expansão do mapa de contornos HMBC de **3** e as estruturas químicas dos possíveis isômeros, destacando as correlações que confirmam o tipo 1,4-naftoquinônico de **3**, são mostradas a seguir (**Figura 45**).

Figura 45 – Expansão do mapa de contornos HMBC do glicosídeo 3 (CDCl₃, 400 MHz)



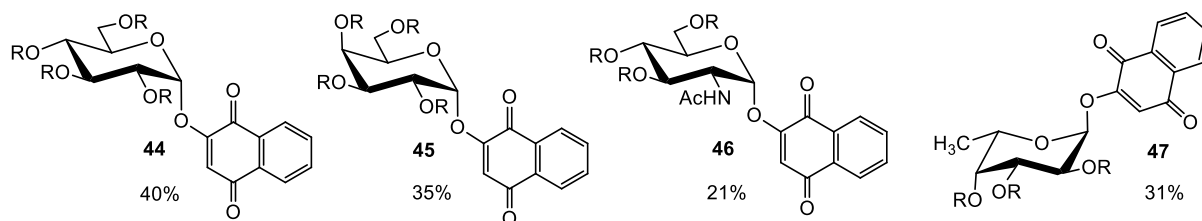
Era esperado a formação exclusivamente de β -glicosídeos, já que tais derivados foram obtidos a partir de haletos de glicosila de configuração α no carbono anomérico (LEMIEUX, 1971; JUARISTI & CUEVAS; 1995) via ataque nucleofílico tipo S_N2 do enolato, em que ocorre a inversão de configuração no centro anomérico, como mostrado a seguir (**Figura 46**).

Figura 46 - Ataque nucleofílico do tipo S_N2 pelo enolato ao haleto de glicosila.



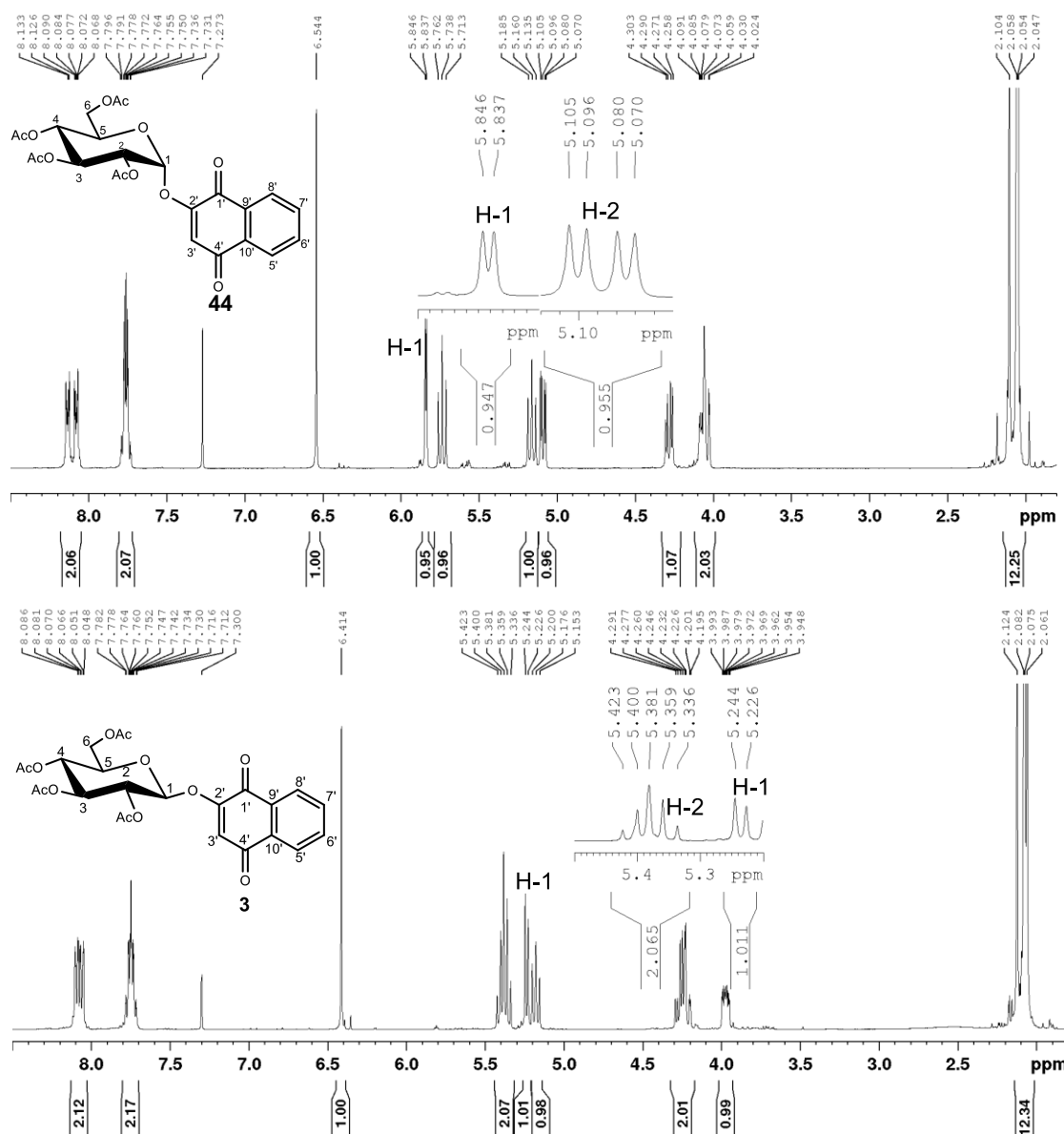
Entretanto, α -glicosídeos peracetilados da lausona também foram obtidos, com rendimentos de 20-40%, cujas estruturas químicas são mostradas na **Figura 47**.

Figura 47 - Estruturas químicas dos α -glicosídeos peracetilados da lausona 44-47.



Os espectros no infravermelho (**Apêndices A.23, A.28, A.34 e A.38**, p. 228-235) dos α -glicosídeos **44-47** são praticamente idênticos aos dos respectivos β -glicosídeos **3-6**, sendo observadas as mesmas bandas. Os espectros de RMN de ^1H dos derivados **44-47** (**Apêndices A.24, A.29, A.35 e A.39**, p. 228-236) também são bastante semelhantes aos dos derivados **3-6**, com algumas exceções, apesar de serem derivados do mesmo carboidrato. Por exemplo, os sinais referentes aos H-2, registrados como tripleto (δ 5,36) no espectro de **3** e como mutipletto (δ 4,28-4,32) no espectro de **5**, foram registrados como dupletto duplo (δ 5,09) no espectro de **44** e como dupletto triplo (δ 4,57) no espectro de **46**. Os sinais referentes a H-1 dos derivados **44-47** foram registrados como duplettos entre 5,56 e 5,89 ppm com $J_{1,2}$ entre 2,6 e 3,6 Hz, confirmando que se tratam de α -glicosídeos (KARPLUS, 1963). Como esperado os sinais referentes aos H-1 dos α -glicosídeos **44-47** foram registrados com valores de deslocamentos químicos maiores comparados aos H-1 dos β -glicosídeos **3-6**, como mostrado a seguir nos espectros de RMN de ^1H dos derivados **3** e **44** (**Figura 48**).

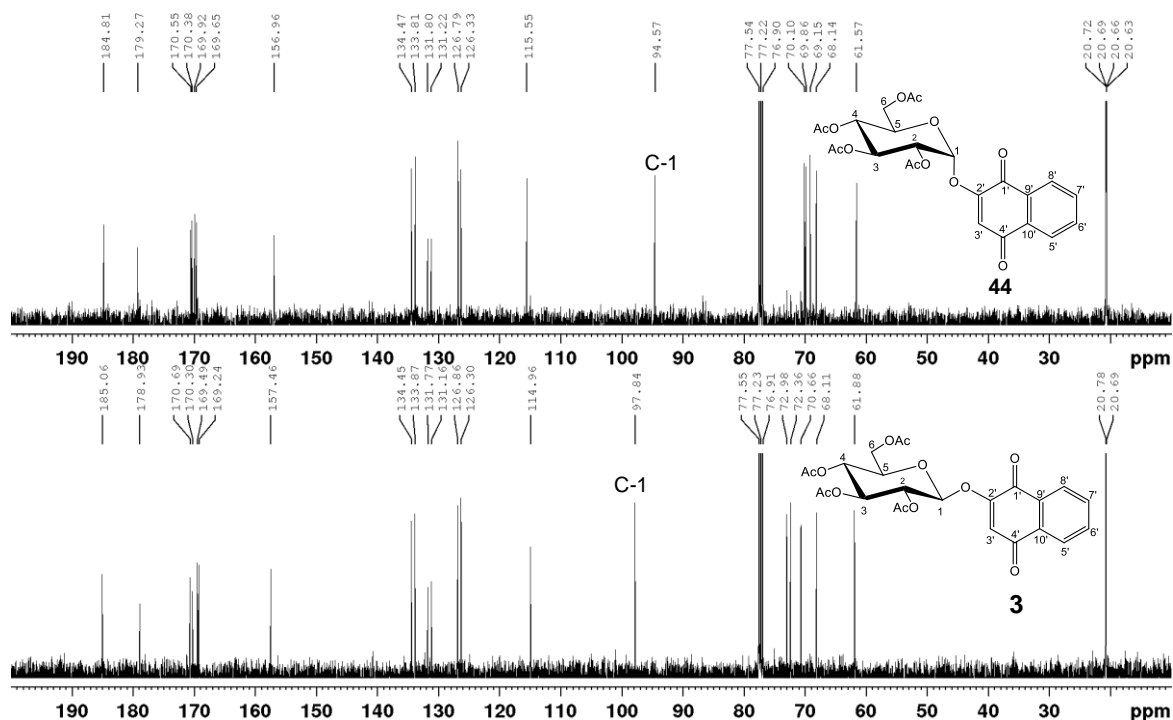
Figura 48 - Espectros de RMN de ^1H de **3** e **44** (CDCl_3 , 400 MHz).



Valores mais altos de deslocamentos químicos de H-1 de α -glicosídeos da lausona, em comparação aos H-1 dos β -glicosídeos, são devido ao efeito anisotrópico do anel piranosídico, sendo observado em diversos estudos (KLEINPETER *et al.*, 2015; LEMIEUX *et al.*, 1958).

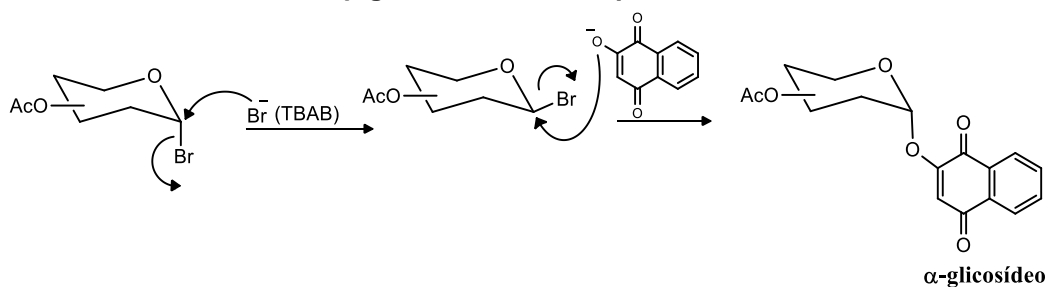
Nos espectros de RMN de ^{13}C dos derivados **44-47** (Apêndices **A.25**, **A.30**, **A.37** e **A.41**, p. 229-237) os sinais referentes aos carbonos anoméricos C-1 foram registrados entre 94,6-97,0 ppm, valores de δ em acordo com os encontrados na literatura para α -glicosídeos (BUBB, 2003). Os espectros de RMN de ^{13}C de **3** e **44** são mostrados a seguir (Figura 49).

Figura 49 - Espectros de RMN de ^{13}C de **3 e **44** (CDCl_3 , 100 MHz).**



Há relatos na literatura de obtenção de α -glicosídeos, quando era esperado a obtenção de β -glicosídeos (FLOWERS & SHARON, 1967). Como foi utilizada a catálise por transferência de fase para obtenção de derivados glicosídicos da lausona, uma hipótese seria o ataque nucleofílico do brometo (Br^-) oriundo do $n\text{-BuNBr}$ ao α -haleta de glicosila. Dessa forma, o β -haleta de glicosila é formado devido à inversão de configuração e, em seguida, o enolato da lausona ataca o β -haleta de glicosila e novamente ocorre a inversão de configuração, formando-se o derivado α -glicosídico, mecanismo já relatado na literatura (LEMIEUX *et al.*, 1975; VERMEER *et al.*, 2001) e ilustrado a seguir (Figura 50).

Figura 50 – Proposta de mecanismo de reação para a formação do α -glicosídeo ao invés do β -glicosídeo como esperado.

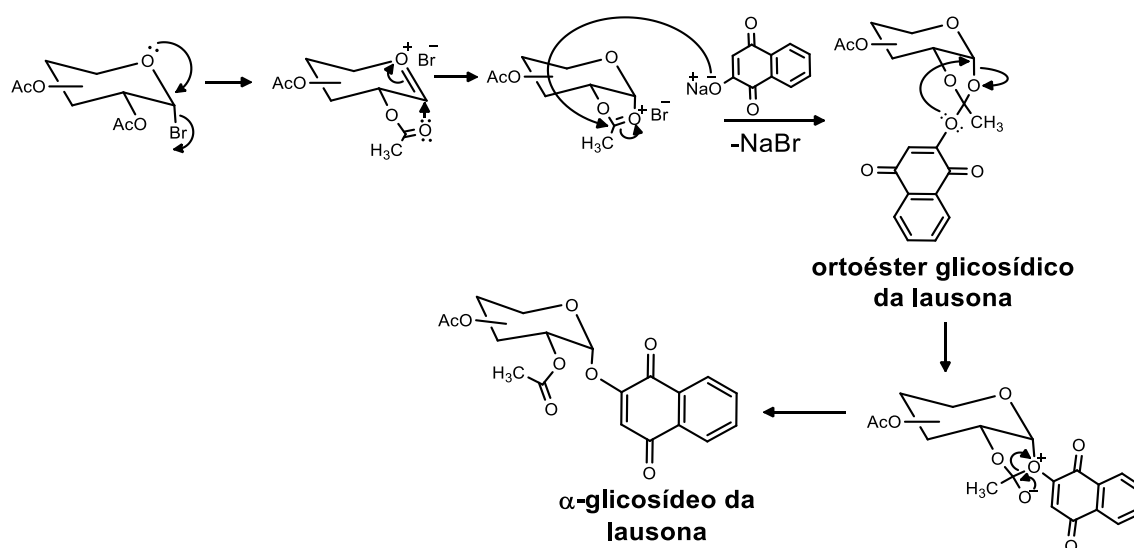


Com o objetivo de verificar a influência do transferidor de fase ($n\text{-Bu}_4\text{NBr}$) na formação de cada anômero de **3**, realizou-se a síntese deste derivado, substituindo-se o n -

Bu_4NBr por sulfato de tetrabutilamônio ($n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$), sendo mantidas as mesmas condições de reação e proporções dos demais reagentes. No entanto, o α -glicosídeo **44** foi novamente obtido, sendo descartada a hipótese da participação do ânion brometo (Br^-) proveniente do $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$.

Outra possibilidade é a formação dos α -glicosídeos a partir de de orto-ésteres, utilizados como agentes glicosilantes em reações de glicosilação (POLONIK *et al.*, 1983; SURESHKUMAR & HOTHAN, 2007), sendo inclusive obtidos na presença de sais de amônio quaternário (PACSU, 1945; DESS *et al.*, 1981; MACH *et al.*, 2002). A obtenção dos dois anômeros em uma mesma reação, utilizando-se ortoésteres como agentes glicosilantes já foi relatada (POLONIK *et al.*, 1983). É possível que ortoésteres glicosídicos da lausona tenham sido formados e a partir destes os α -glicosídeos se formaram, como mostrado a seguir (**Figura 51**).

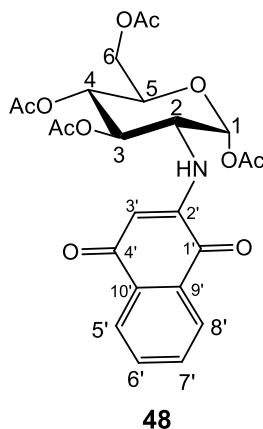
Figura 51 – Proposta de formação de α -glicosídeos a partir do ortoéster da lausona.



Além das misturas de anômeros, obtidos na síntese de todos os glicosídeos clássicos da lausona, um subproduto também do tipo glicosídico foi isolado a partir da síntese do glicosídeo derivado da $D\text{-N}$ -acetiglicosamina. O subproduto correspondia a um sólido amarelo, sendo obtido com rendimento de 16%, o qual inicialmente pensou ser os derivados **5** ou **46**. A partir da análise do subproduto por CCD foi confirmado que que o mesmo não correspondia aos derivados **5** e **46**. O subproduto foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C e experimentos bidimensionais de RMN (COSY, HSQC e HMBC). A partir da análise dos espectros e mapas de

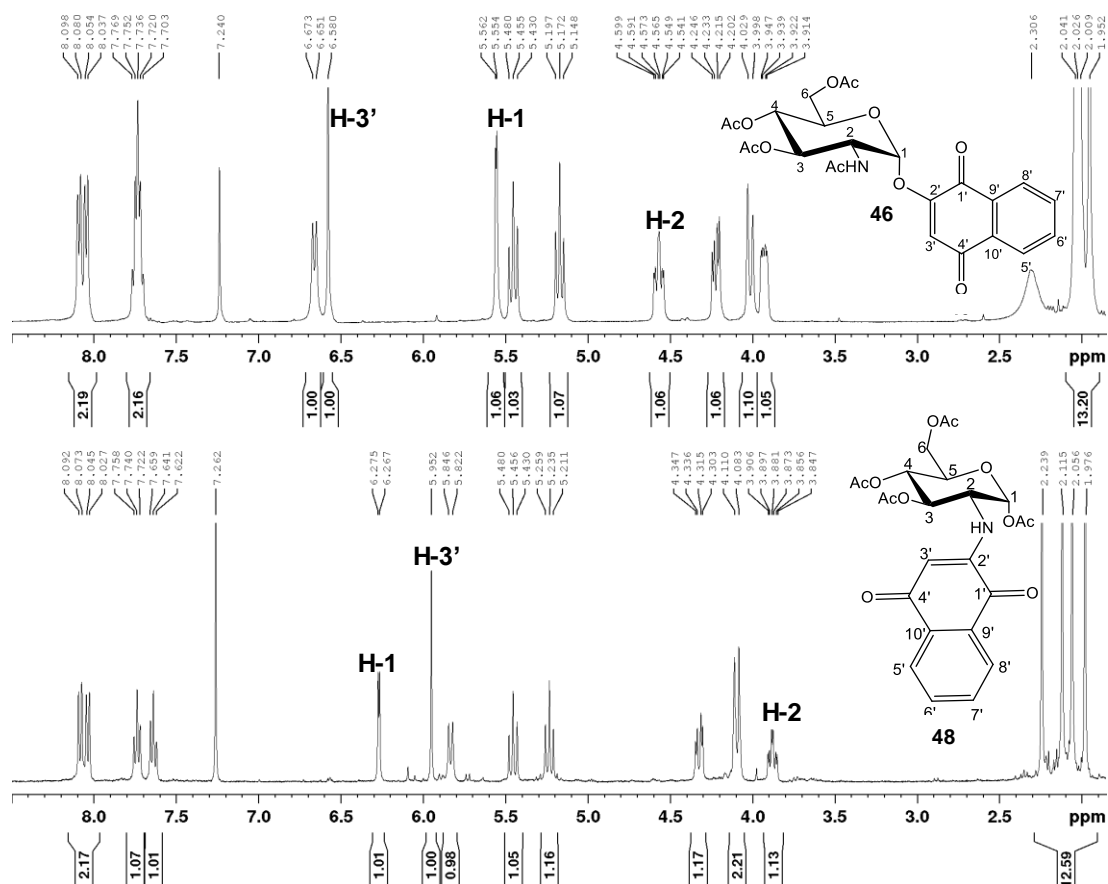
contornos foi possível elucidar a estrutura química do composto, o qual correspondia ao anômero α da D-N-lausonilglicosamina peracetilada (**48**), cuja estrutura química é mostrada a seguir (**Figura 52**).

Figura 52 - Estrutura química de α -D-N-lausonilglicosamina peracetilada (**48**).



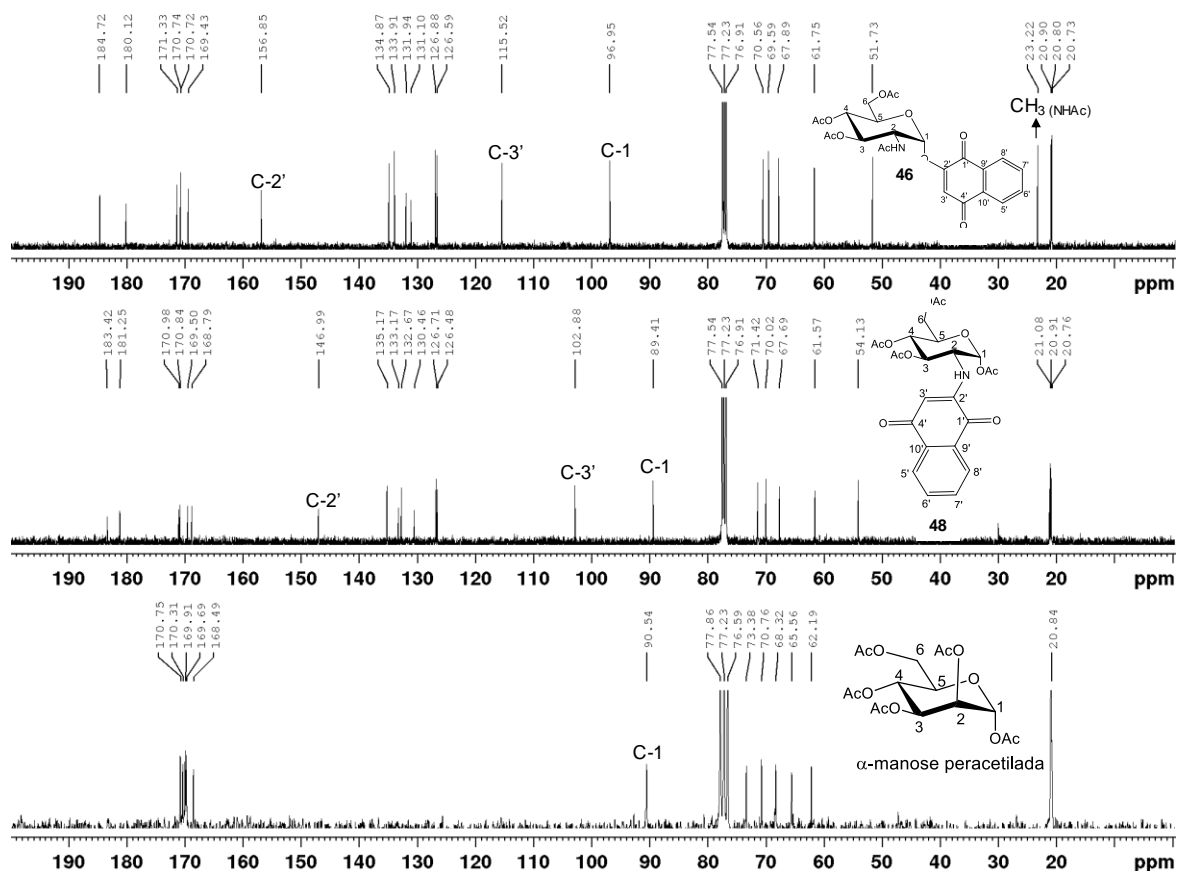
No espectro no infravermelho de **48** (**Apêndice A.43**, p. 238) não são observadas as bandas referentes a carbonila de amida, próximas de 1660 cm^{-1} e à deformação angular de N-H de amida em 1542 cm^{-1} , presentes nos espectros no IV de **5** e **46**. No espectro de RMN de ^1H de **48** (**Apêndice A.44**, p. 238) o sinal referente ao H-3' foi registrado a 5,95 ppm como um simpleto. Tal sinal está mais blindado comparado ao sinal referente à H-3' de **46**, observado como um simpleto a 6,58 ppm. O sinal referente ao H-2 também foi observado com menor deslocamento químico (δ 3,88) no espectro de **48**, comparado ao de **46** (δ 4,57). O sinal de H-1 foi registrado como um duplete (δ 5,56) com $J_{1,2}$ de 3,2 Hz no espectro de **46** e como um duplete (δ 6,27) com $J_{1,2}$ de 3,5 Hz no espectro de **48**, indicando que este corresponde ao α -glicosídico. Essas informações sugerem que o ambiente químico de H-1, H-2 e H-3' de **48** foram modificados em comparação a **46**. Neste, C-2' está ligado a um oxigênio e naquele, tal carbono está ligado um um nitrogênio, que é menos eletronegativo. Os espectros de RMN de ^1H de **46** e **48** são mostrados a seguir (**Figura 53**).

Figura 53 - Espectros de RMN de ^1H de **46 e **48** (CDCl_3 , 400 MHz).**



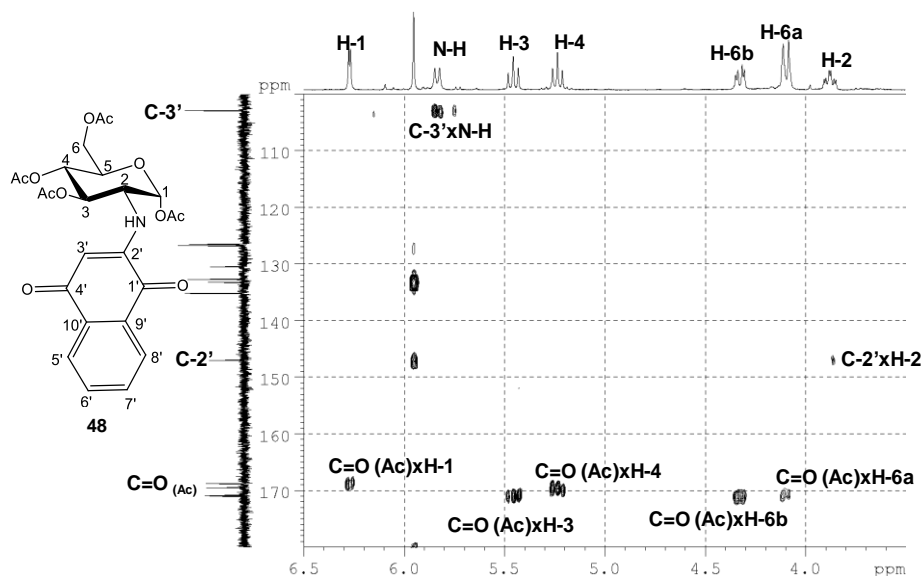
No espectro de RMN de ^{13}C de **48** (Apêndice A.46, p. 239) o sinal correspondente ao grupo metila do acetamido não é observado, como registrado nos espectros de **5** (δ 22,6) e **46** (δ 23,2). O sinal referente ao C-3' de **48** foi observado a 102,9 ppm, enquanto tal sinal nos espectros de **5** e **46** entre 115,5-113,6 ppm. O sinal referente ao C-2' de **48** foi observado a 147,0 ppm, cujo δ foi abaixo daqueles dos sinais referentes aos C-2' de **5** (δ 157,2) e de **46** (δ 156,8). O sinal referente a C-1 de **48** foi registrado a 89,4 ppm, cujo δ foi bem abaixo do valor registrado no espectro de **46** (δ 96,9) que também é um α -glicosídeo. Os dados sugerem que C-1 possui um grupo acetoxila e comparando os valores de deslocamentos químicos (δ) de C-1 de **48** e de C-1 do α -glicosídeo peracetilado derivado da manose, os valores de δ são bastante próximos, como pode ser observado na figura a seguir (Figura 54).

Figura 54 - Espectros de RMN de ^{13}C de **46, **48** e da α -D-manose peracetilada (CDCl_3 , 100 MHz).**



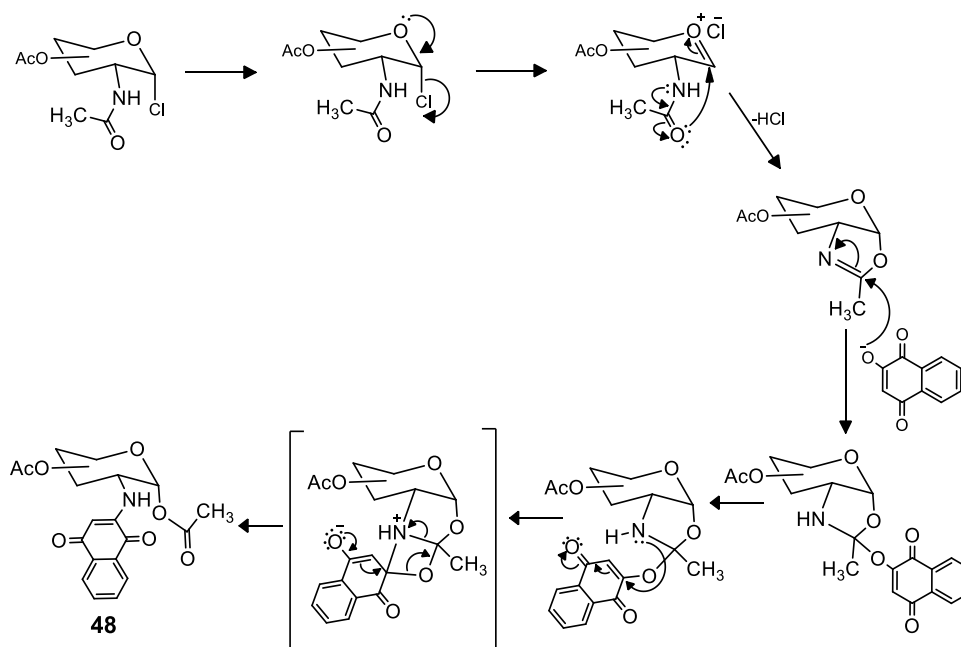
A confirmação de forma inequívoca somente foi possível com auxílio dos mapas de contornos COSY, HSQC e HMBC (**Apêndices A.45, A.47 e A.48**, p. 239-240). Através do mapa de contornos COSY foi possível atribuir inequivocamente os sinais referentes aos hidrogênios do carboidrato (H-1-H-6) e, com auxílio do mapa de contornos HSQC, fazer a atribuição dos sinais referentes aos carbonos C-1-C-6. No mapa de contornos HMBC são observadas as correlações C-3' \times N-H, C=O (Ac) \times H-1 e C-2' \times H-2, as quais confirmam de forma inequívoca a estrutura química do derivado **48**. Além disso, são observadas as correlações entre os H-3, H-4 e H-6 e os carbonos carbonílicos dos grupos acetoxila, ligados aos respectivos carbonos, exceto a correlação entre C=O (Ac) \times H-2. A expansão do mapa de contornos HMBC de **48** e mostrada a seguir, cujas correlações citadas podem ser observadas (**Figura 55**).

Figura 55 – Expansão do mapa de contornos HMBC de **48** (CDCl₃, 400 MHz).



O derivado **48** já foi descrito, sendo obtida a mistura de anômeros a partir da reação entre a 1,4-naftoquinona e a glicosamina, sob irradiação de micro-ondas (FRANCO *et al.*, 2011). Uma proposta de mecanismo de reação para a obtenção de **48** é mostrada a seguir (Figura 56).

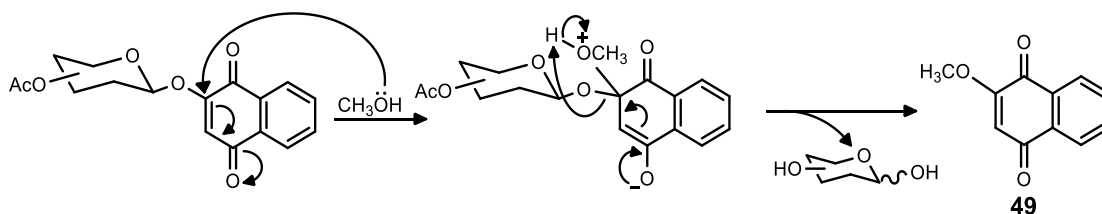
Figura 56 - Proposta de mecanismo de obtenção de **48**.



Em uma das reações para a obtenção do derivado **6**, utilizando as mesmas condições anteriores, o sólido obtido foi recristalizado com MeOH. Houve formação de um

precipitado amarelo, o qual foi filtrado a vácuo. Ao caracterizar o produto por espectroscopia no infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C , concluiu-se que o produto correspondia ao 2-*O*-metil-lausona (**49**), cujo rendimento, calculado a partir da massa utilizada de lausona, foi de 67%. É possível que o derivado tenha sido formado a partir de uma adição-eliminação, devido ao ataque do MeOH ao carbono da lausona ligado ao carboidrato, como mostrado a seguir (**Figura 57**).

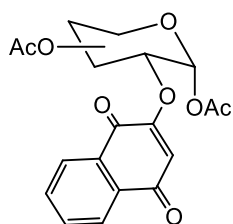
Figura 57 – Proposta de mecanismo para a formação do 2-*O*-metil-lausona (**49**).



No espectro no infravermelho de **49** (**Apêndice A.51**, p. 242) a banda de deformação axial de O-H próximo de 3200 cm^{-1} não é observada, indicando que a lausona (**1**) foi alquilada. No espectro de RMN de ^1H do derivado **49** (**Apêndice A.52**, p. 242) além dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos H-6 (δ 7,72) e H-7 (δ 7,76), como dupletos triplos, dos sinais referentes aos H-5 (δ 8,08) e H-8 (δ 8,12) como dupletos duplos e do sinal de H-3 (δ 6,18) como simpleto, foi observado o sinal referente aos hidrogênios metílicos do grupo metoxila (δ 3,92). No espectro de RMN de ^{13}C do derivado **49** (**Apêndice A.53**, p. 243) o sinal correspondente ao carbono metílico foi registrado a 56,6 ppm.

Considerando a formação do derivado *N*-lausonil **48** e a obtenção de **49** via reação de adição-eliminação, cogitou-se que os derivados **3-6** e **44-47** correspondessem aos respectivos carboidratos 2-*O*-lausonil peracetilados (**Figura 58**). Estes seriam formados a partir dos brometos de glicosila **a-c** a partir do mesmo mecanismo de reação proposto para **48**.

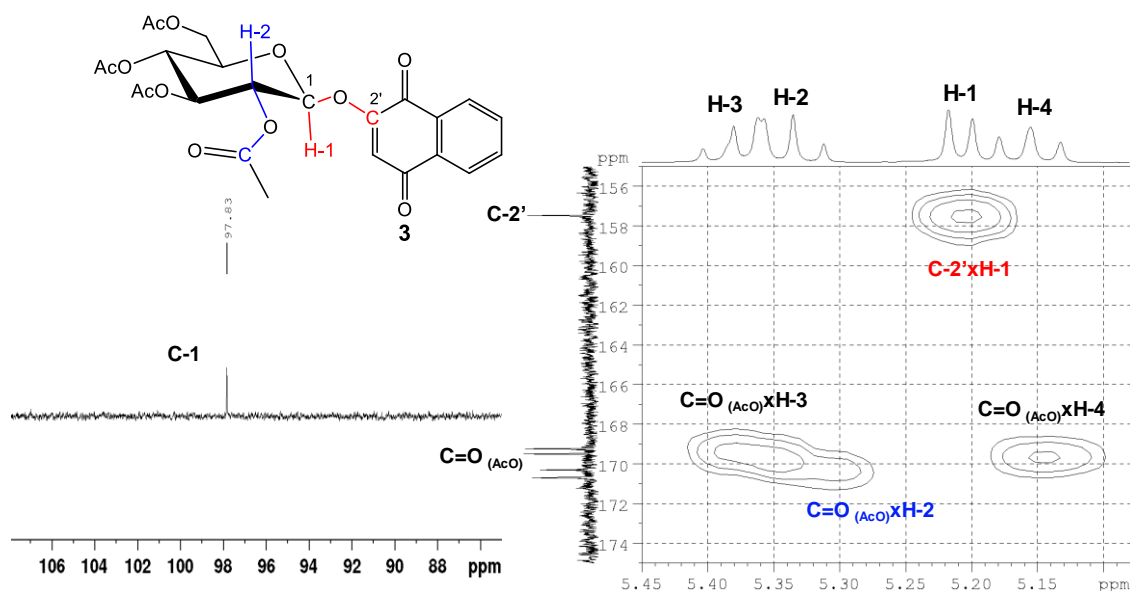
Figura 58 - Estrutura química de um carboidrato do tipo 2-*O*-lausonil peracetilado.



2-*O*-lausonil glicosídeo

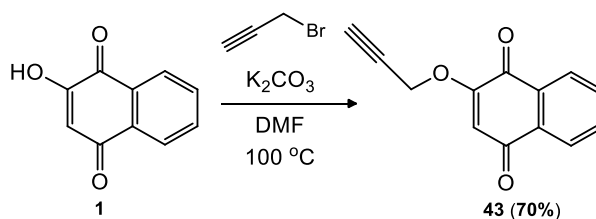
Com auxílio dos mapas de contornos HMBC de **3** e **44** (Apêndices A.9 e A.27, p. 221 e 230) foi possível confirmar que as estruturas químicas dos derivados correspondem à de glicosídeos clássicos, como proposto. No mapa de contornos HMBC de **3** são observadas as correlações C-2'xH-1 e C=O(AcO)xH-2, não sendo observada a correlação C=O(AcO)xH-1, confirmando a estrutura química dos glicosídeos com a lausona ligada ao carbono anomérico C-1. Além disso, os valores do deslocamento químico de C-1 indicam que a lausona está ligada ao mesmo. A expansão do mapa de contornos HMBC e do subespectro DEPT-135 de **3** são mostradas a seguir (Figura 59).

Figura 59 – Expansões do mapa de contornos HMBC (400 MHz) e subespectro DEPT-135 (100 MHz) de **3** (CDCl₃).



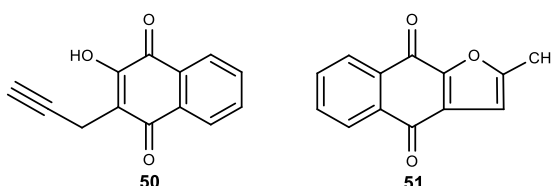
4.2 Síntese do derivado propargílico da lausona (43)

Os derivados glicosiltriázólicos da lausona **11-18** foram sintetizados a partir do 3-O-propargil-lausona **43** via reação “click” com as glicosilazidas **e-I**. O derivado **43** foi preparado por tratamento da lausona (**1**) com brometo de propargila e carbonato de potássio em DMF a 100 °C por 24 horas com rendimento de 70%, segundo métodos descritos adaptados (RAJA *et al.*, 2015, VALENÇA *et al.*, 2017). O esquema de síntese é mostrado na **Figura 60**.

Figura 60 - Esquema de síntese de 43.

No espectro no IV de **43** (Apêndices A.54, p. 243) foram observadas bandas de estiramento de C-H de alcino em 3250 cm^{-1} e $\text{C}\equiv\text{C}$ em 2130 cm^{-1} compatíveis com a estrutura de **43**. No espectro de RMN de ^1H (Apêndice A.55, p. 244) foram registrados os sinais referentes aos hidrogênios do grupo propargila H-13 (δ 2,63) como tripleto e H-11 (δ 4,78) como duplete, os quais apresentam acoplamento com $J_{11,13}$ de 2,4 Hz. No espectro de RMN de ^{13}C de **31** (Apêndice A.56, p. 244), observam-se os sinais referentes à C-12 (δ 78,4), C-13 (δ 75,7) e C-11 (δ 56,9), todos do grupo propargílico.

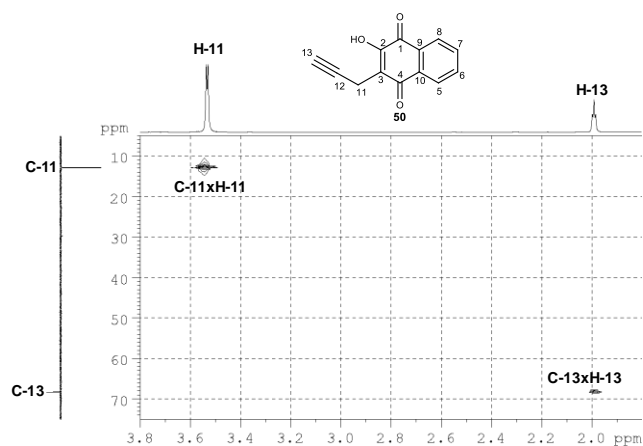
Além de **43**, dois subprodutos foram isolados e caracterizados, cujas estruturas químicas correspondem ao 3-C-propargil-lausona (**50**) e 2-metil-furano-1,4-naftoquinona (**51**). Os derivados **50** e **51** foram obtidos com rendimentos de 7,5% e 12%, respectivamente. A estruturas químicas são mostradas a seguir (Figura 61).

Figura 61 - Estruturas químicas de 50 e 51.

No espectro no IV de **50** (Apêndice A.58, p. 245) são observadas bandas de estiramento de O-H em 3339 cm^{-1} , de C-H de alcino em $3293\text{-}3264\text{ cm}^{-1}$ e de $\text{C}\equiv\text{C}$ em 2120 cm^{-1} , indicando a presença do grupo propargila. No espectro de RMN de ^1H de **50** (Apêndice A.59, p. 246) foram registrados os sinais referentes aos hidrogênios do grupo propargila H-13 (δ 2,63) e H-11 (δ 4,78), além do sinal referente ao hidrogênio do grupo O-H (δ 7,56), confirmando que o composto é do tipo C-alkilado. No espectro de RMN de ^{13}C (Apêndice A.60, p. 246) os sinais dos carbonos propargílicos foram observados a 80,2 ppm (C-12), a 68,5 ppm (C-13) e a 13,0 ppm (C-11). No mapa de

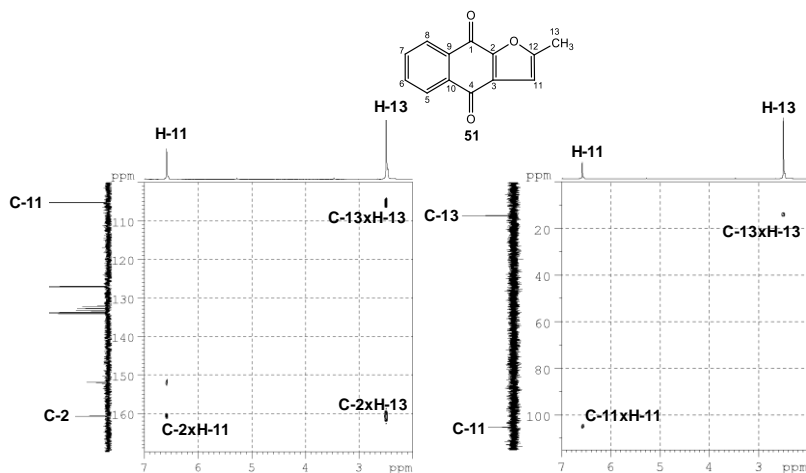
contornos HSQC de (Apêndice A.61, p. 247) são observadas as correlações C-11xH-11 e C-13xH-13, o que auxiliou na elucidação da estrutura química de **50** (Figura 62).

Figura 62 - Expansão do mapa de contornos HSQC de **50** (CDCl₃, 400 MHz).



No espectro no IV de **51** (Apêndice A.62, p. 247) não são observadas bandas de deformação axial de O-H, de C-H de alcino e de C≡C próximas de 3300 cm⁻¹, de 3200 cm⁻¹ e de 2200 cm⁻¹, respectivamente, o que indica que **51** é do tipo O-alkilado, mas não é um derivado propargílico. No espectro de RNM de ¹H (Apêndice A.63, p. 248) os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos H-11 e alcino terminal H-13, não são observados. Foi observado um simpleto com integração igual a três a 2,49 ppm (H-13) como um simpleto, característico de hidrogênios metílicos, além de um sinal a 6,58 ppm (H-11) como um simpleto. No espectro de RMN de ¹³C (Apêndice A.64, p. 248) além dos sinais referentes à porção naftoquinônica, foram registrados sinais a 14,3 (C-13), a 105,2 ppm (C-11) e a 132,2 ppm (C-12), atribuídos com auxílio do mapa de contornos HSQC (Apêndice A.65, p. 249) de **51**, através das correlações C-11xH-11 e C-13xH-13, cuja estrutura foi confirmada com auxílio do mapa de contornos HMBC (Apêndice A.66, p. 249) a partir das correlações C-11xH-13, C-2xH-13 e C-2xH-11. Os mapas de contornos de HSQC e HMBC parciais de **51** são mostrados a seguir (Figura 63).

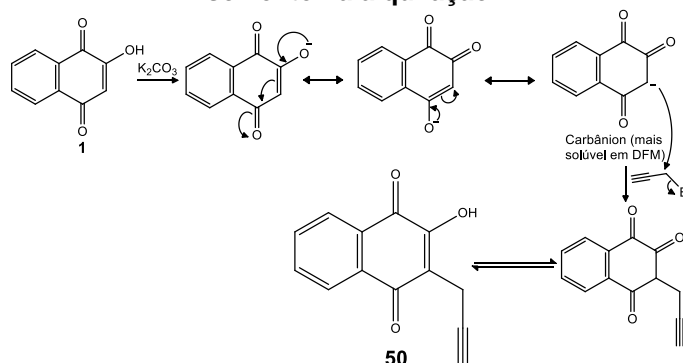
Figura 63 – Expansões dos mapas de contornos HSQC e HMBC de **51** (CDCl₃, 400 MHz).



O derivado **51** é descrito e os dados de RMN de ¹H e ¹³C foram comparados aos da literatura, confirmando a estrutura química do mesmo (MENTZER & GENEVIEVE, 1942; TSAI *et al.*, 2016).

Em relação à obtenção de **50**, de acordo com Kongkathip e colaboradores o solvente pode influenciar na formação de derivados C-alkilados da lausona, pois o ânion formado pode ter a carga negativa em um dos dois oxigênios ou no carbono (KONGKATHIP *et al.*, 2003). A hipótese proposta considera que espécies com a carga negativa nos oxigênios são pouco solúveis em DMF, comparado ao carbânion. Desse modo, este reage com o haleto de alquila formando o derivado do tipo C-alkilado, como mostrado na **Figura 64**.

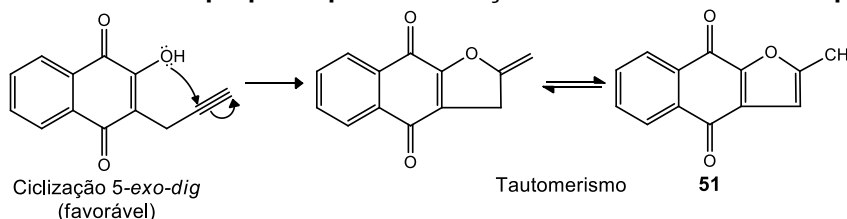
Figura 64 – Formação das espécies aniônicas da lausona para explicar a influência do solvente na alquilação.



O derivado **51** provavelmente foi formado pela ciclização da C-propargil-lausona (**50**). Inicialmente ocorre uma ciclização do tipo 5-*exo-dig*, a qual é favorecida, segundo as regras de Baldwin (BALDWIN, 1976). Em seguida, devido ao tautomerismo, ocorre a

formação do anel furano, estabilizado pela aromaticidade, favorecendo o deslocamento do equilíbrio tautomérico para a formação do derivado **51**. Uma proposta de mecanismo simplificado para a formação do 2-metil-furanonaftoquinona (**51**) é mostrada a seguir (**Figura 65**).

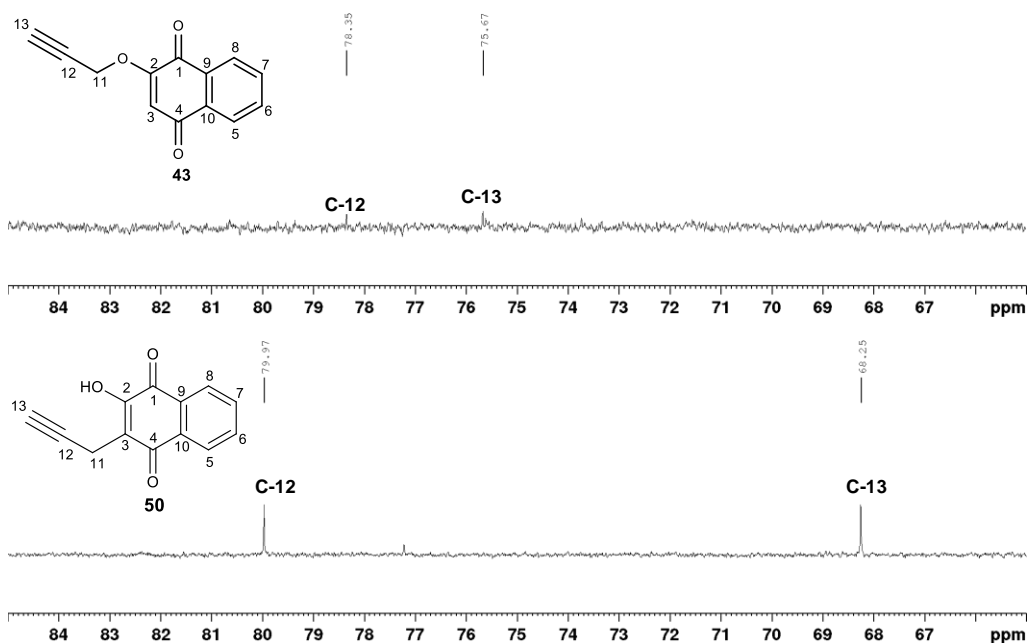
Figura 65 – Mecanismo proposto para a formação do 2-metil-furanonaftoquinona (51**).**



O derivado **51** é descrito e apresenta algumas atividades biológicas, tais como antitumoral e antimicrobiana (NAGATA *et al.*, 1998; DESMOND *et al.*, 2005).

Ao analisar os subspectros DEPT-135 de **43** e **50** (**Apêndices A.56** e **A.60**, p. 244 e 246) foi possível observar que além dos sinais referentes à C-13, sinais referentes à C-12, carbono não hidrogenado, como pode ser visto na figura a seguir (**Figura 66**).

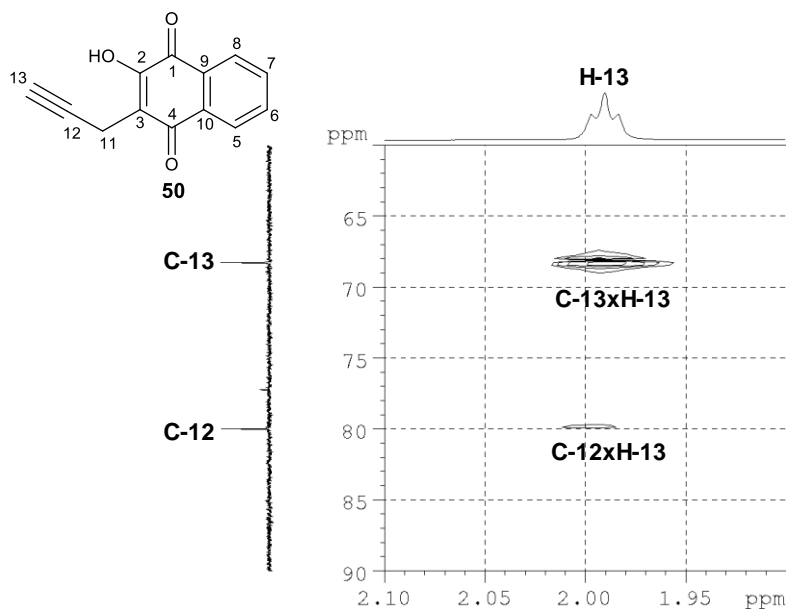
Figura 66 – Expansões dos subspectros DEPT-135 de **43 e **50** (CDCl₃, 100 MHz).**



Na expansão de uma região do mapa de contornos HSQC do derivado **50** (**Apêndice A.61**, p. 247) é observada, além da correlação C-13xH-13, a correlação C-12xH-13, indicando que o hidrogênio alcino terminal H-13 acopla com o carbono C-12. A

expansão da região do mapa de contornos HSQC do derivado **50**, em que é possível observar as coleções C-13xH-13 e C-12xH-13, é mostrada a seguir (**Figura 67**).

Figura 67 – Expansão do mapa de contornos HSQC de **50** (CDCl₃, 400 MHz).



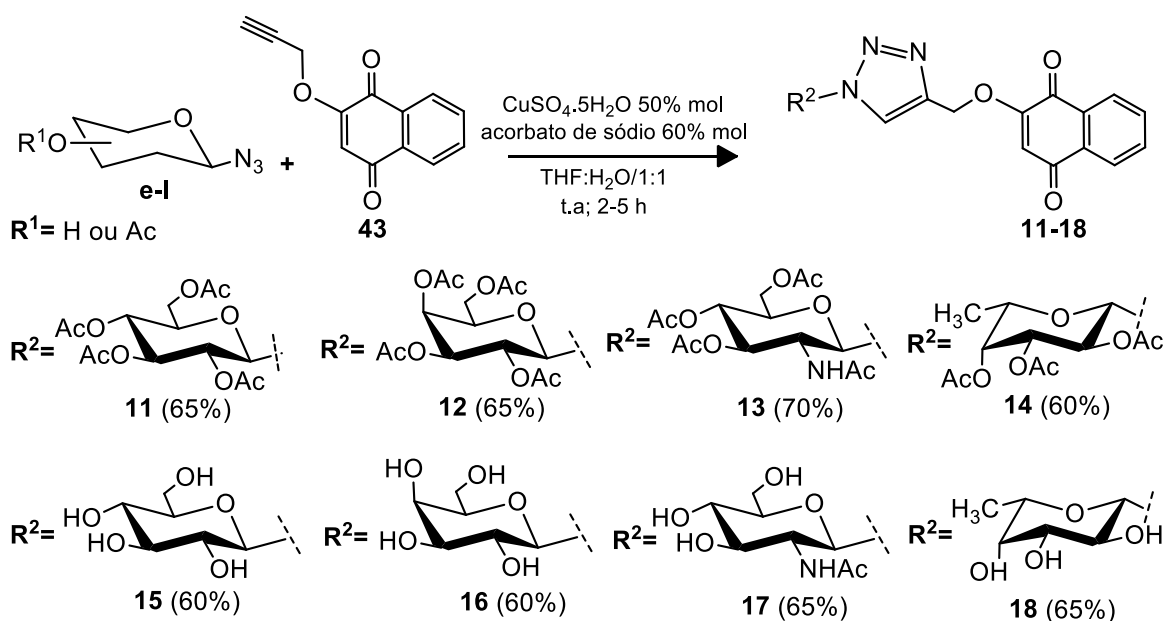
A explicação seria o fato de que, como as ligações triplas possuem menor comprimento, comparado às ligações duplas e simples, os carbonos C-13 e C-12 estão próximos. Desse modo, C-12 foi observado no experimento DEPT-135, sendo possível a observação do seu sinal no subspectro. A justificativa se baseia na constante de acoplamento entre ¹³C-¹H, já que o experimento DEPT-135 é padronizado para registrar carbonos, cujos valores dos acoplamentos entre ¹³C-¹H sejam em média de 145 Hz. Desse modo, o carbono não hidrogenado é observado no subspectro DEPT-135, devido ao valor da constante de acoplamento entre C-12 e H-13 ser suficientemente alto (²J~50 Hz) para que ele seja observado (FACEY, 2007).

4.3 Síntese dos derivados glicosiltriazólicos da lausona (23-30)

Os derivados glicosiltriazólicos da lausona **11-19** foram obtidos através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o derivado propargílico da lausona **43** e glicosilazidas **e-I**, utilizando CuSO₄.5H₂O, como fonte de cobre e ascorbato de sódio como agente

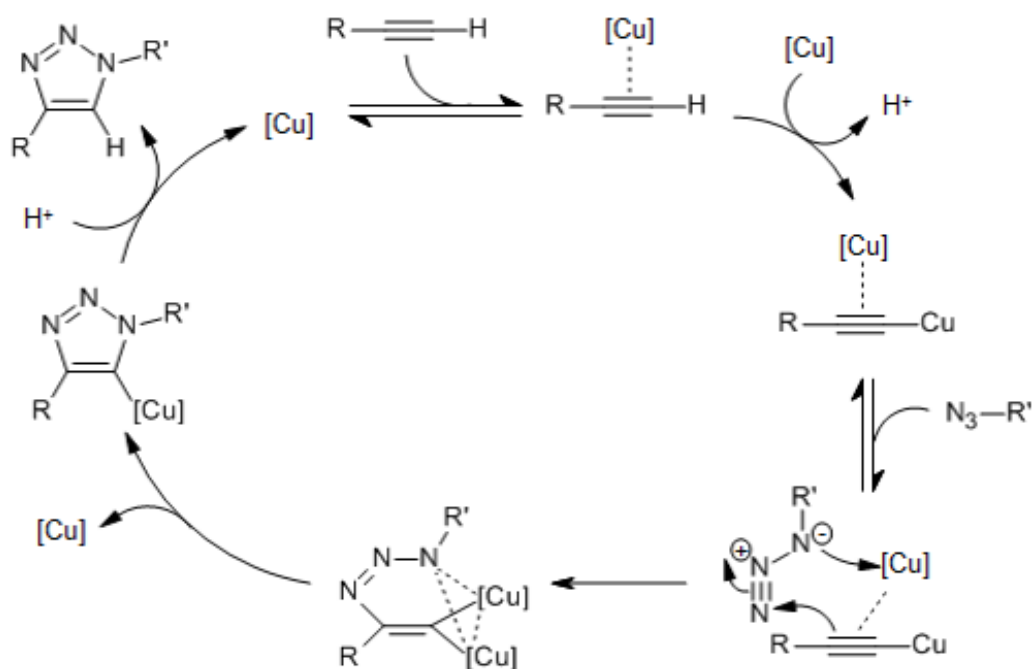
reduzido para reduzir os cátions Cu^{2+} a Cu^+ , sendo este o catalisador da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino e uma azida orgânica (CuAAC). Utilizou-se uma mistura de THF:H₂O (1:1) como solvente à temperatura ambiente e tempos de reação entre 2 e 5 horas, com rendimentos de 60-70%, de acordo com um método da literatura (BODNÁR *et al.*, 2017). Os derivados glicosiltriazólicos foram obtidos, segundo o esquema a seguir (**Figura 68**).

Figura 68 - Síntese dos derivados glicosiltriazólicos da lausona 11-18.



Reações de cicloadição 1,3-dipolar, utilizando sais de cobre como catalisadores são denominadas reação “click” (ROSTOVTSSEV *et al.*, 2002). Esta deriva de uma reação de cicloadição de Huisgen (HUISGEN *et al.*, 1967). Vários mecanismos para a formação do anel triazólico catalisado por cobre foram propostos, o mais recente proposto por Worrell e colaboradores sugere que dois átomos de cobre equivalentes participam da ciclicização. Primeiro há a formação *in situ* de uma ligação σ entre um átomo de cobre e o carbono alcino terminal, após desprotonação deste, formando-se o acetilato de cobre. Em seguida ocorre a formação de uma ligação π entre outro átomo de cobre e o acetilato de cobre, sendo formado o complexo catalítico ativado. Por último ocorre a coordenação reversível da azida orgânica ao complexo π , seguida da formação do anel triazólico como mostrado na **Figura 69** (WORRELL *et al.*, 2013).

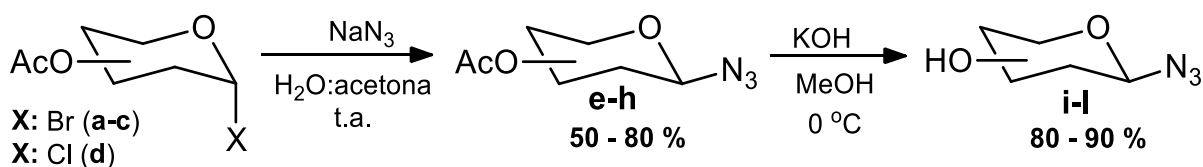
Figura 69 – Proposta de mecanismo da reação “click” utilizando sais de cobre como catalisador.



Fonte: WORRELL *et al.*, 2013.

As glicosilazidas peracetiladas (**e-h**) foram obtidas a partir da reação entre haletos de glicosila (**a-d**) e azida de sódio, em uma mistura de acetona e H₂O como solvente à temperatura ambiente, com rendimentos de 50-90%, de acordo com um método da literatura (IBATULLIN & SHABALIN, 2000; TANG *et al.*, 2018). As glicosilazidas desacetiladas (**i-l**) foram obtidas, através da reação de metanólise, utilizando KOH/MeOH (ZEMPLÉN & PACSU, 1929; XU *et al.*, 2017). Todas as glicosilazidas **e-l** correspondem ao anômero β, já que são produtos de uma reação do tipo S_N2, a partir dos α-haletos de glicosila, em que ocorre a inversão de configuração do carbono anomérico. O esquema de síntese das glicosilazidas **e-l**, é mostrado a seguir (**Figura 70**).

Figura 70 - Síntese das glicosilazidas peracetiladas (**e-h**) e desacetiladas (**i-l**).

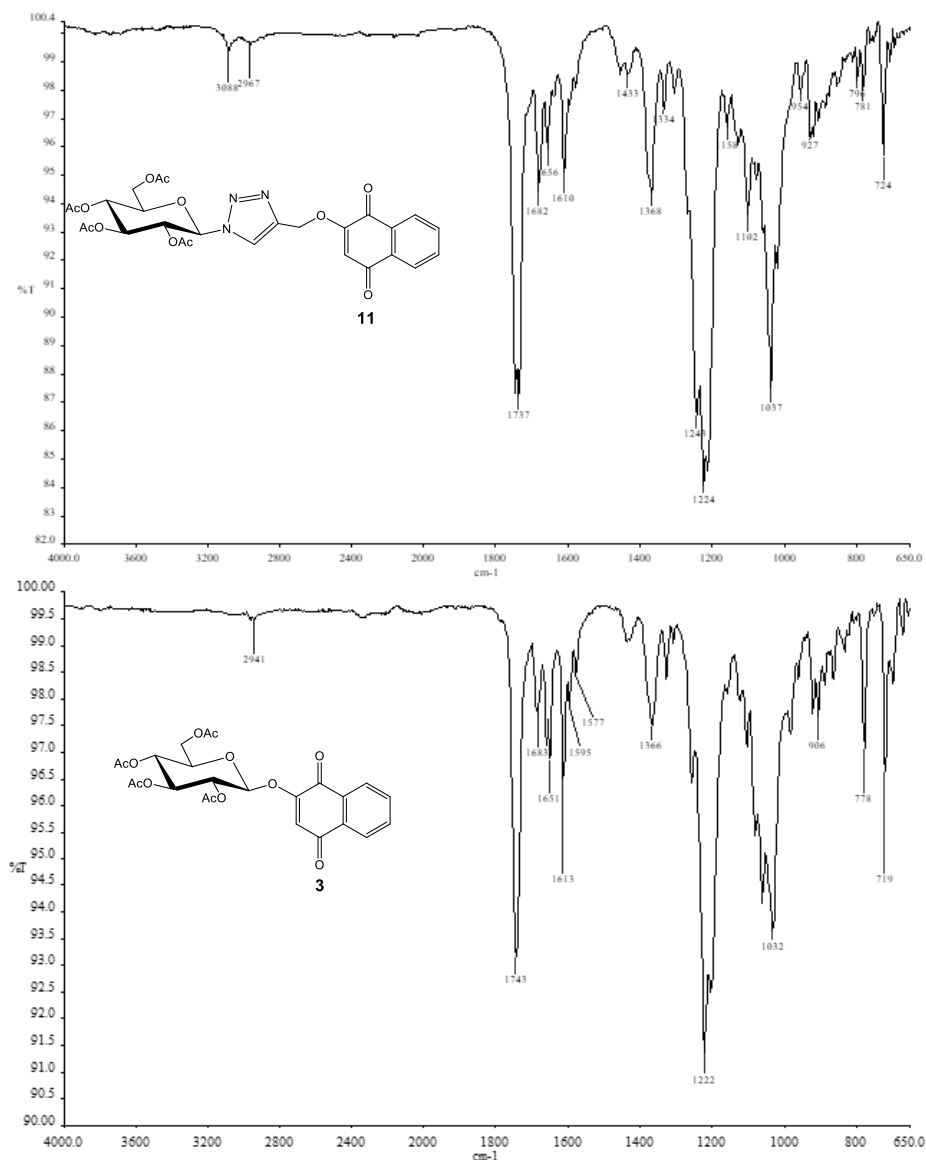


Os glicosiltriazóis **11-18** foram obtidos a partir das glicosilazidas peracetiladas **e-h** e desacetiladas **i-l**. Evitou-se a desacetilação do derivado glicosiltriazólico peracetilado devido ao risco de adição-eliminação, como discutido anteriormente.

Na elaboração dos derivados **11-18**, após o THF ter sido evaporado e o conteúdo do balão transferido para um funil de separação, a fase orgânica (CH_2Cl_2) foi lavada com solução alcalina de EDTA (20% p/v; pH = 8) para remover completamente o cobre utilizado na reação. O EDTA é um dos melhores agentes quelantes de cátions conhecido (MAKETON *et al.*, 2008). O resíduo obtido, após evaporação da fase orgânica, foi incorporado a Florisil[®] para em seguida ser purificado por CCS. O Florisil[®] é composto por silicato de magnésio (fórmula molecular empírica MgSiO_3), sendo utilizado na purificação de produtos, já que é capaz de reter vários íons metálicos provenientes de metais pesados (ZHUANG *et al.*, 2009). Portanto, o Florisil[®] é bastante utilizado para remover o cobre contaminante em produtos de reações que utilizam sais de cobre como reagente. Os derivados desacetilados **27-30** não foram lavados com solução alcalina de EDTA, pelo fato de não serem solúveis em nenhum solvente orgânico imiscível com a H_2O . Portanto, eles foram purificados somente por CCS, sendo primeiro incorporados a Florisil[®]. Todos os derivados glicosiltriazólicos foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho e de RMN de ^1H e de ^{13}C .

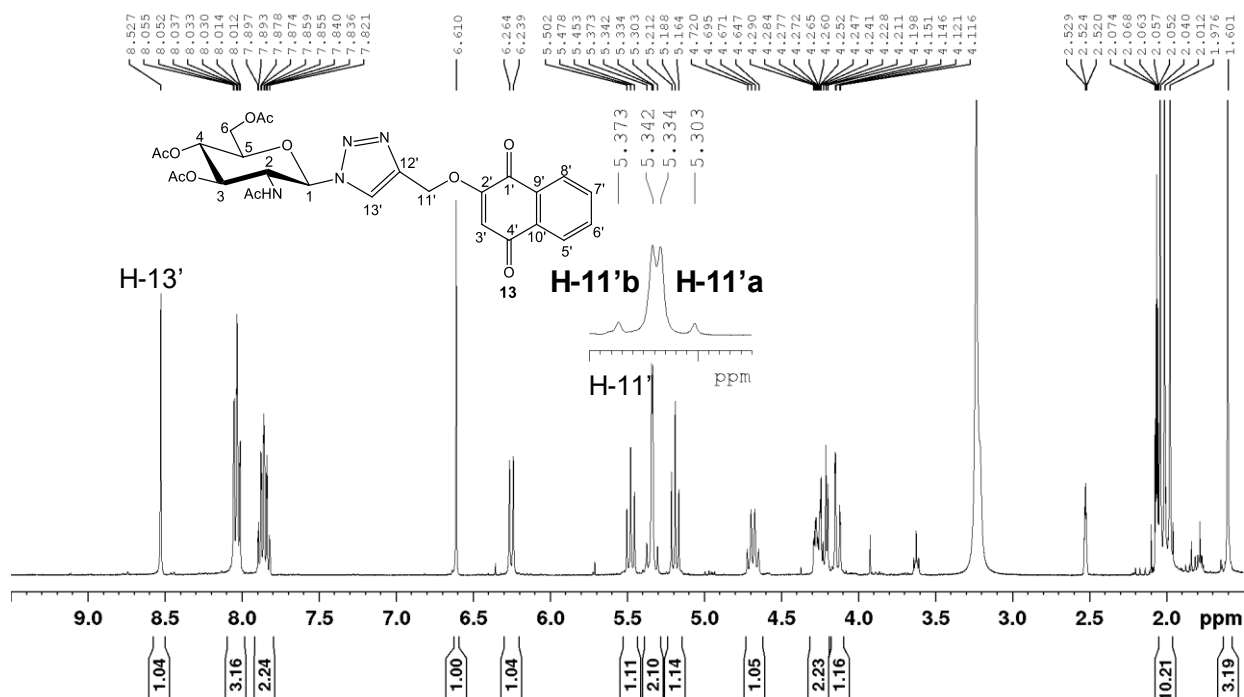
Os espectros no infravermelho dos glicosiltriazóis peracetilados da lausona (**11-14**) são praticamente idênticos aos dos glicosídeos clássicos peracetilados **3-6** e **44-47**. No espectro no IV de **11** (**Apêndice A.67**, p. 250) são observadas as bandas de deformação axial de C-H de carbono sp^2 em 3088 cm^{-1} e sp^3 2967 cm^{-1} , de C=O de éster em 1737 cm^{-1} , de C=O de quinona em 1656 e 1682 cm^{-1} , de C=C em 1610 cm^{-1} , de C-O de éster em 1224 e 1243 cm^{-1} e de C-O em 1037 cm^{-1} . Os espectros no IV de **3** e **11** são mostrados a seguir (**Figura 71**).

Figura 71 - Espectros no infravermelho de 3 e 11.



Nos espectros de RMN de ^1H dos glicosiltriazóis da laurona **11-14** (Apêndices A.68, A.71, A.74 e A.79, p. 250-256) as únicas diferenças em relação aos espectros de **3-6** são a presença do sinal referente ao hidrogênio aromático do anel triazólico H-13' entre 8,53 e 7,89 ppm, como simpleto e do sinal dos hidrogênios metilênicos H-11' em 5,37-5,18 ppm, como multipletto, com exceção do espectro de **13**, no qual os H-11 foram registrados como dupletos a 5,32 ppm (H-11'a) e a 5,36 ppm (H-11'b). Estes hidrogênios apresentam com 2J de 12,8 Hz, pois são diastereotópicos. Todos os derivados **11-14** são β -glicosídeos, confirmado pelos valores de $J_{1,2}$ entre 9,2-9,9 Hz. Além disso, os glicosiltriazóis **11-18** foram obtidos a partir de β -glicosilazidas. O espectro de **13** é mostrado a seguir (Figura 72).

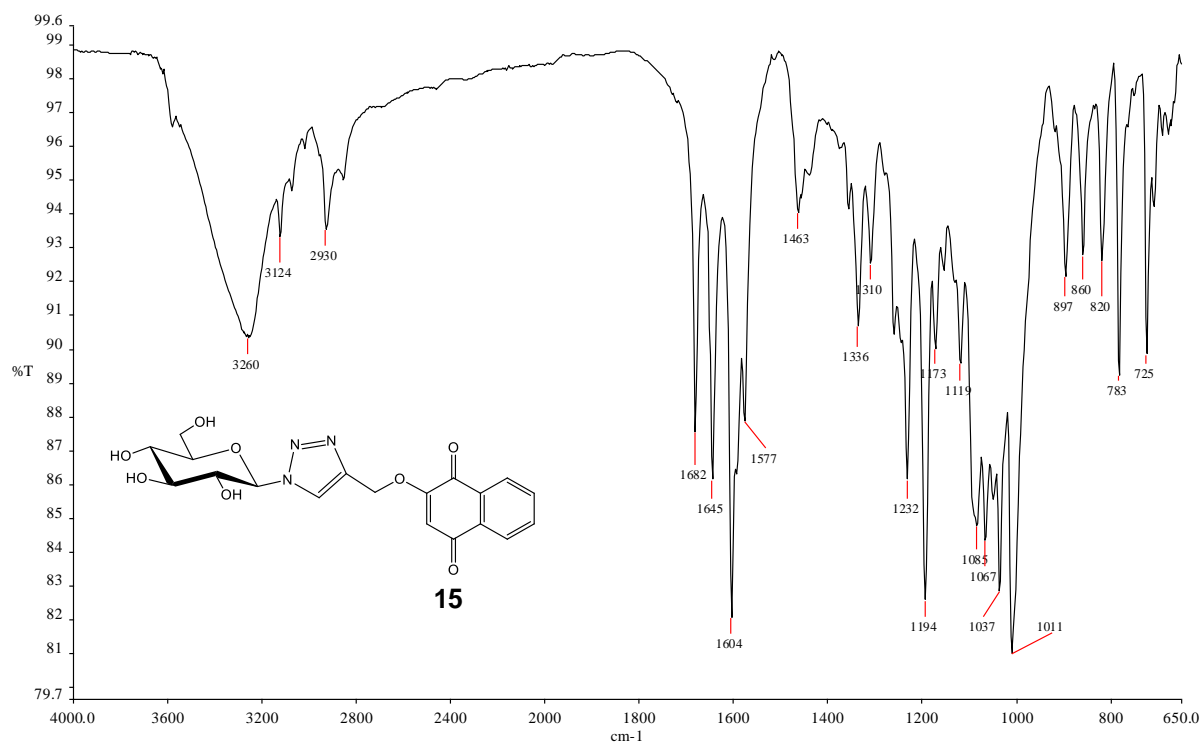
Figura 72 - Espectro de RMN de ^1H de 13 (CDCl_3 , 400 MHz).



Os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados **11-14** (Apêndices **A.69**, **A.72**, **A.75** e **A.80**, p. 251-256) também são bastante parecidos aos dos glicosídeos clássicos **3-6**, com algumas exceções, como os valores de deslocamentos químicos dos carbonos anoméricos C-1 que estão entre 86,6 e 85,1 ppm nos espectros de **11-14**, sendo menores, devido ao C-1 estar ligado a um átomo de nitrogênio, além dos sinais referentes aos carbonos do anel triazólico C-12' e C-13', cujos δ estão entre 141,3-142,6 ppm e 122,3-124,0 ppm, respectivamente.

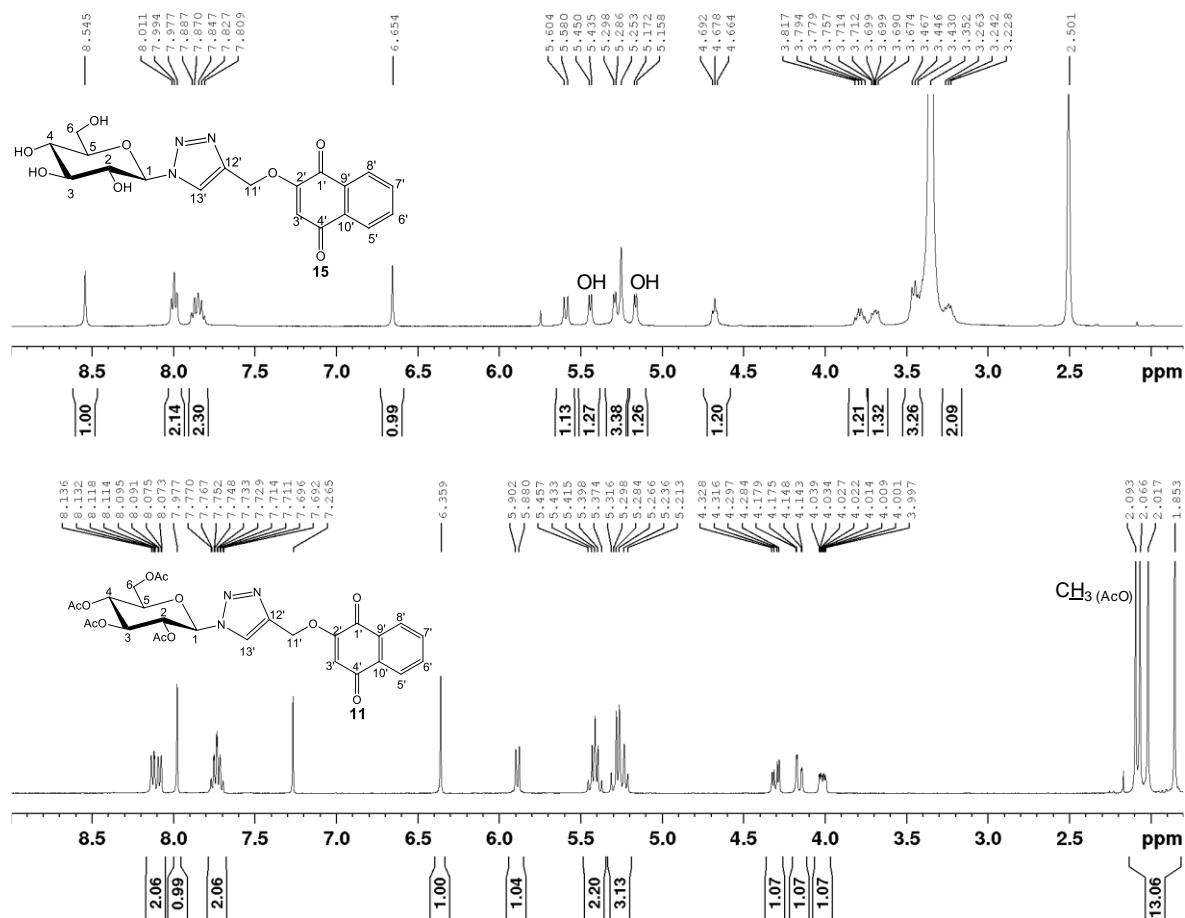
Nos espectros no infravermelho dos glicosiltriazóis desacetilados da lausona **14-18** (Apêndices **A.81**, **A.84**, **A.89** e **A.92**, p. 257-262) são observadas bandas de deformação axial de OH entre 3251 e 3563 cm^{-1} e não são observadas bandas referentes à deformação axial de C=O de éster próximas de 1740 cm^{-1} , confirmando que se trata de glicosídeos desacetilados. O espectro no IV de **14** é mostrado a seguir (Figura 73).

Figura 73 - Espectro no infravermelho de 15.



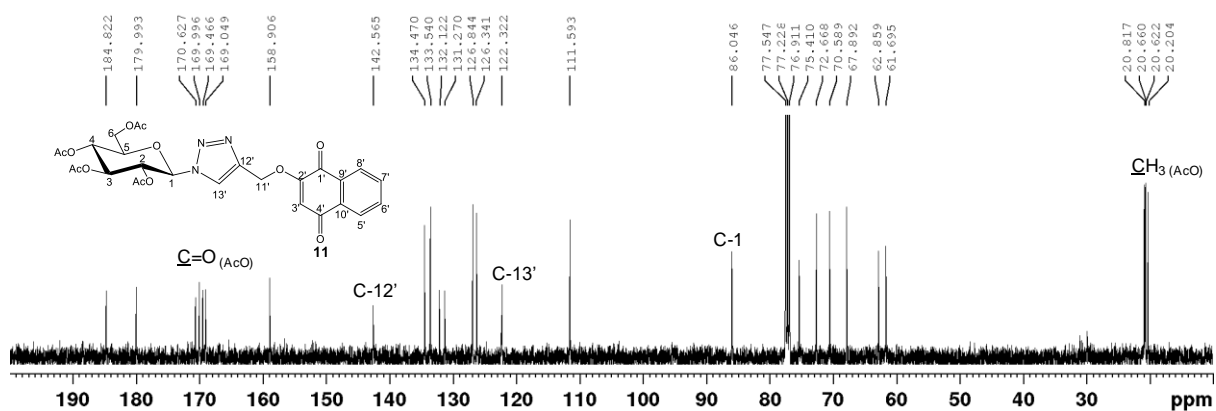
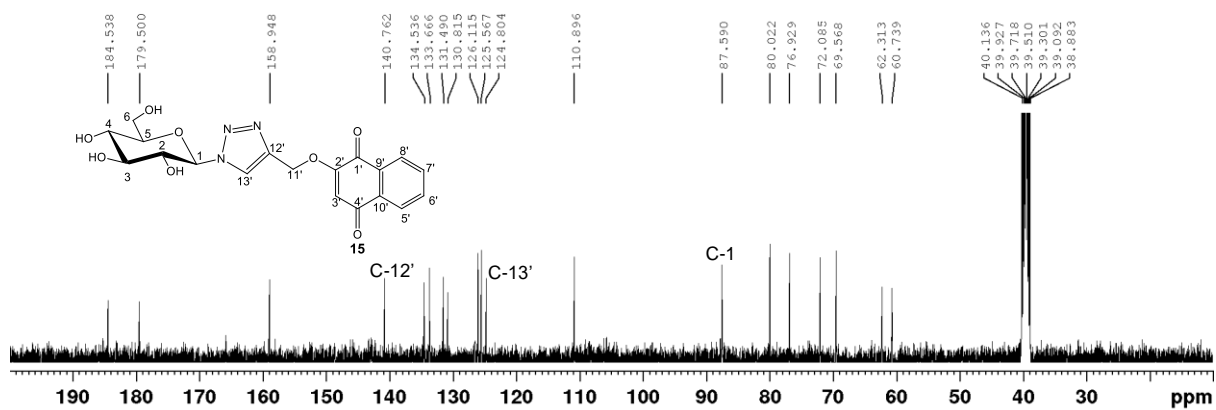
Nos espectros de RMN de ¹H dos glicosiltriazois **14-18** (Apêndices **A.82**, **A.85**, **A.90** e **A.93**, p. 257-263) os sinais referentes aos hidrogênios de OH foram registrados entre 4,68-5,44 ppm com multiplicidades diversas. Como esperado, os sinais referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila entre 1,8 e 2,2 ppm não são observados, dados compatíveis com a estrutura química de glicosídeos desacetilados. Os espectros de RMN de ¹H de **11** e **15** são mostrados a seguir (**Figura 74**).

Figura 74 - Espectros de RMN de ^1H (400 MHz) de **11** (CDCl_3) e **15** ($\text{DMSO}-d_6$).



Os espectros de RMN de ^{13}C (Apêndices A.83, A.87, A.91 e A.94, p. 258-263) dos glicosiltriazóis desacetilados da lausona **14-18** são bastante parecidos aos dos peracetilados, exceto pela ausência dos sinais referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetila entre 170,6-169,1 ppm e dos sinais correspondentes aos carbonos metílicos dos grupos acetila entre 21,9-19,8 ppm, compatível com a estrutura química de glicosiltriazóis desacetilados. Os espectros dos derivados **11** e **15** são mostrados a seguir (Figura 75).

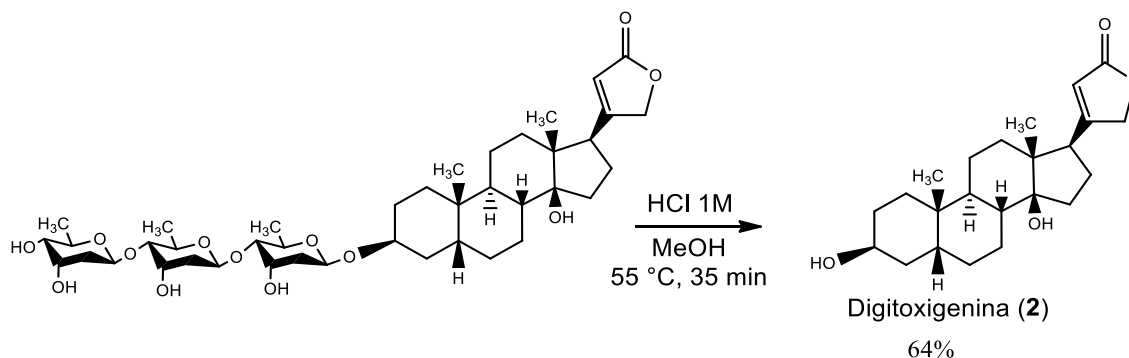
Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de 11 (CDCl_3) e 15 ($\text{DMSO}-d_6$).



4.4 Obtenção da digitoxigenina (2)

A digitoxigenina (2) foi obtida a partir da hidrólise ácida da digitoxina, segundo método descrito na literatura (PÁDUA, 2003; PÁDUA *et al.*, 2005) (**Figura 76**).

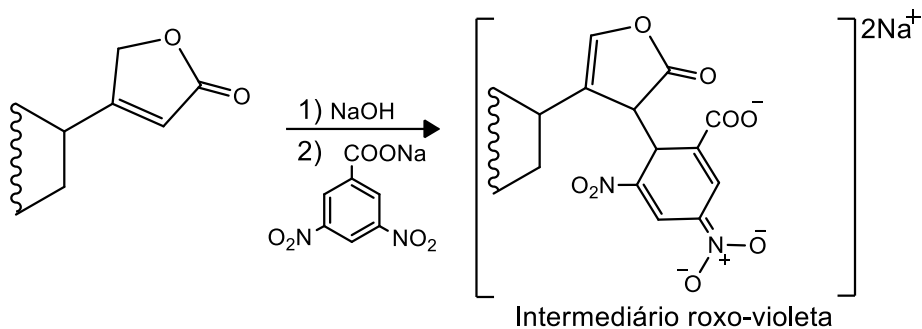
Figura 76 - Obtenção da digitoxigenina (2) a partir da digitoxina.



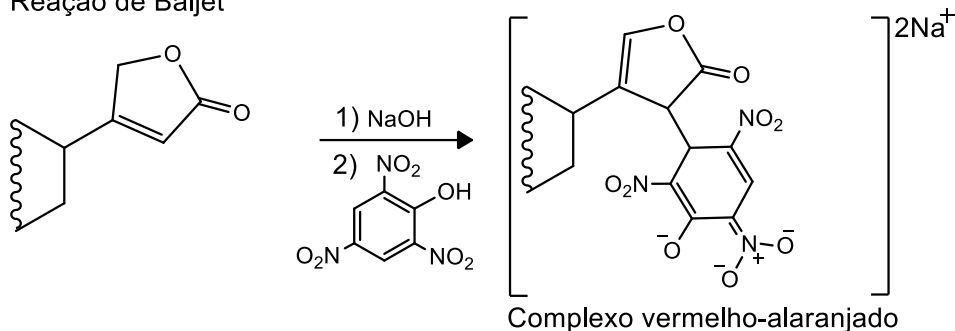
Partiu-se de uma mistura contendo derivados mono e dissacarídeos da digitoxigenina, além da digitoxina (trissacarídeo). Foi obtido 1,5 g (4,00 mmol) de digitoxigenina (2), e os dados como o poder rotatório específico ($[\alpha]_D$), faixa de fusão e de espectroscopia no Infravermelho foram comparados aos da literatura, confirmando que o produto correspondia à digitoxigenina. Além disso, a digitoxigenina (2) por ser um cardenolídeo, apresenta um anel γ -lactônico que reage especificamente com alguns reagentes, como por exemplo, os reagentes de Kedde e de Baljet (BALJET, 1918; KEDDE, 1947; MORSY, 2017), sendo possível confirmar que o composto se trata de um cardenolídeo. As propostas de mecanismos de reação, que levam à formação de produtos de coloração evidente são mostradas na **Figura 77**.

Figura 77 – Propostas de mecanismos de reação entre os reagentes de Kedde e de Baljet e os cardenólídeos.

Reação de Kedde

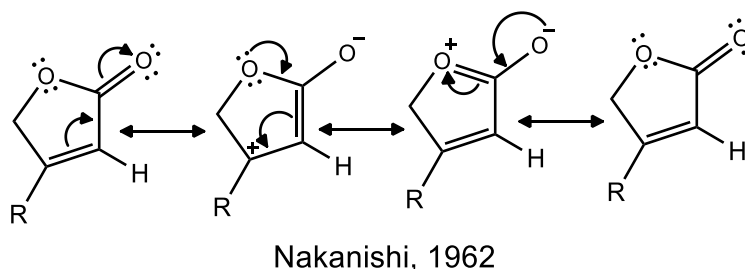


Reação de Baljet



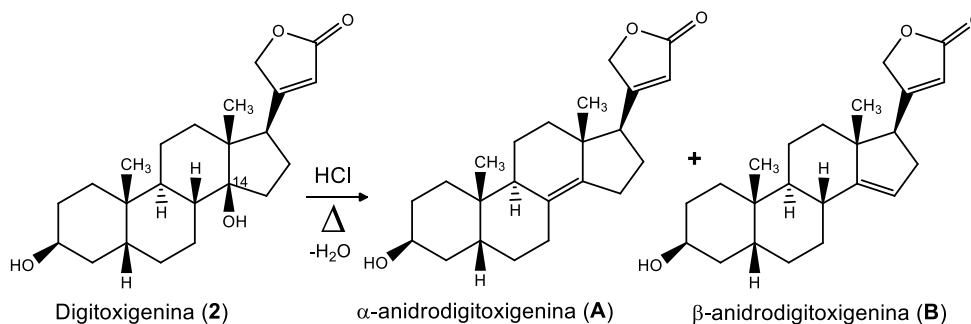
No espectro no infravermelho da **2** (**Apêndice A.95**, p. 264) são observadas as bandas de deformação axial de O-H em 3522 cm^{-1} e bandas de deformação axial simétrica e assimétrica de C-H de carbono sp^3 em 2864 e 2932 cm^{-1} , respectivamente. A banda de deformação axial de C=O da lactona α,β -insaturada, é observada como duas bandas entre 1733 e 1790 cm^{-1} . Em 1632 cm^{-1} observa-se a banda de deformação axial de C=C de alceno, em 1450 cm^{-1} uma banda de deformação angular de C-H dos grupos $-\text{CH}_3$ e em 1260 e 1035 cm^{-1} é possível observar as bandas de deformação axial de C-O de álcool e da lactona. A banda correspondente a C=O da lactona α,β -insaturada, é observada como duplete entre 1733 e 1790 cm^{-1} . devido à ressonância do anel lactônico insaturado (NAKANISHI, 1962; PÁDUA, 2003), cujas estruturas são mostradas a seguir (**Figura 78**).

Figura 78 – Estruturas de ressonância da lactona α,β -insaturada.



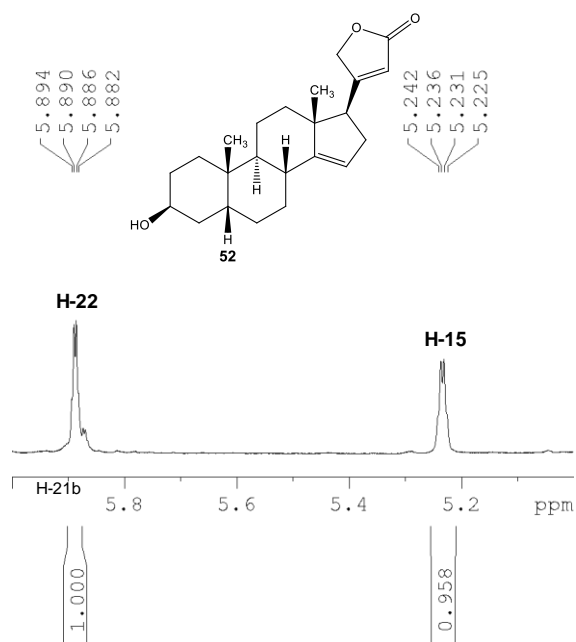
Outro produto foi obtido, o qual apresentou maior R_f que a digitoxigenina quando analisado por CCD (eluente: acetato de etila:CH₂Cl₂ /4:6; revelador: anisaldeído e aquecimento). Este produto foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho e RMN de ¹H, confirmando que se tratava do produto de desidratação da digitoxigenina. Uma das hidroxilas da digitoxigenina esta ligada a um carbono terciário (C-14), sendo mais suscetível a sofrer reação de desidratação, podendo serem formados dois produtos, denominados α -anidrodigitoxigenina (Δ^{8-14} -digitoxigenina) e β -anidrodigitoxigenina (Δ^{14-15} -digitoxigenina) (**Figura 79**).

Figura 79 – Possíveis produtos de desidratação formados a partir da digitoxigenina (2).



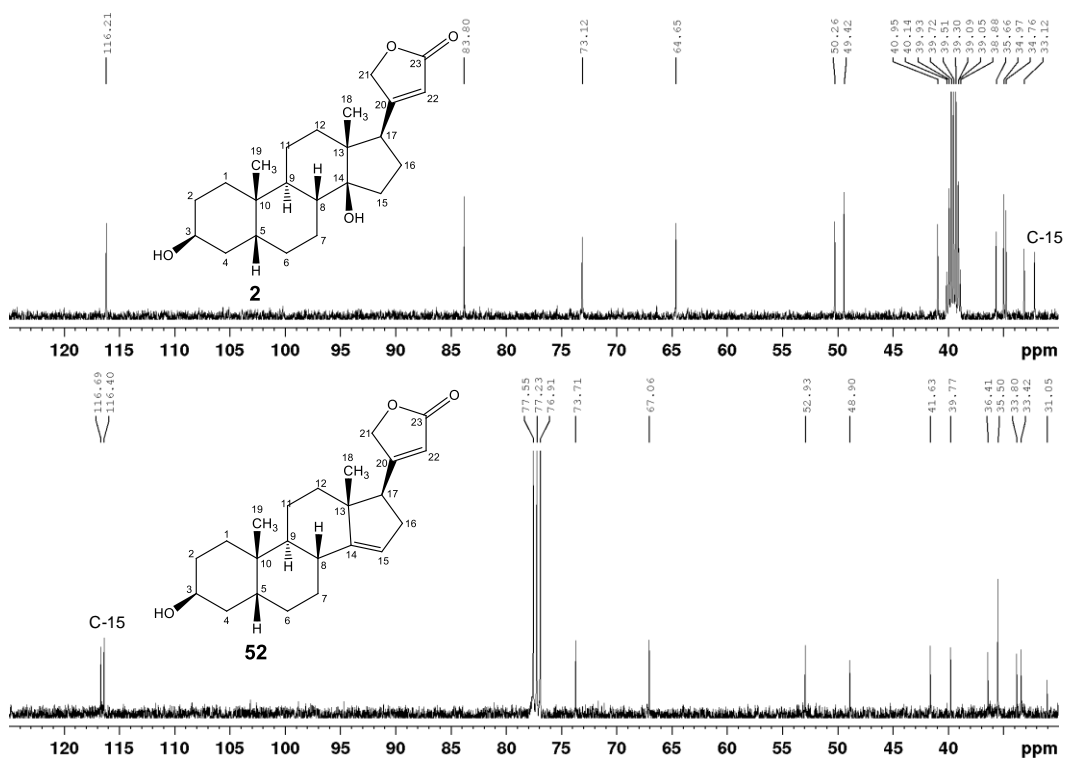
De acordo com a regra de Saytzeff a formação do produto **A** é favorecida, já que há a tendência de se formar a olefina mais substituída (SAYTZEFF, 1875). Desse modo, a dupla é formada entre os carbonos C-13 e C-14, correspondendo ao alceno mais substituído (tetrassubstituído). A elucidação da estrutura química do derivado foi realizada através de experimentos de RMN. No espectro de RMN de ¹H do derivado **52** (**Apêndice A.101**, p. 267) é possível observar o sinal correspondente ao hidrogênio olefínico H-15 a 5,23 ppm, na forma de um duplete duplo, pois H-15 acopla com cada H-16 (diastereotópicos) com valores diferentes de constante de acoplamento (³J = 2,3 Hz e ³J = 4,5 Hz) (**Figura 80**).

Figura 80 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de **52 (CDCl_3 , 400 MHz).**



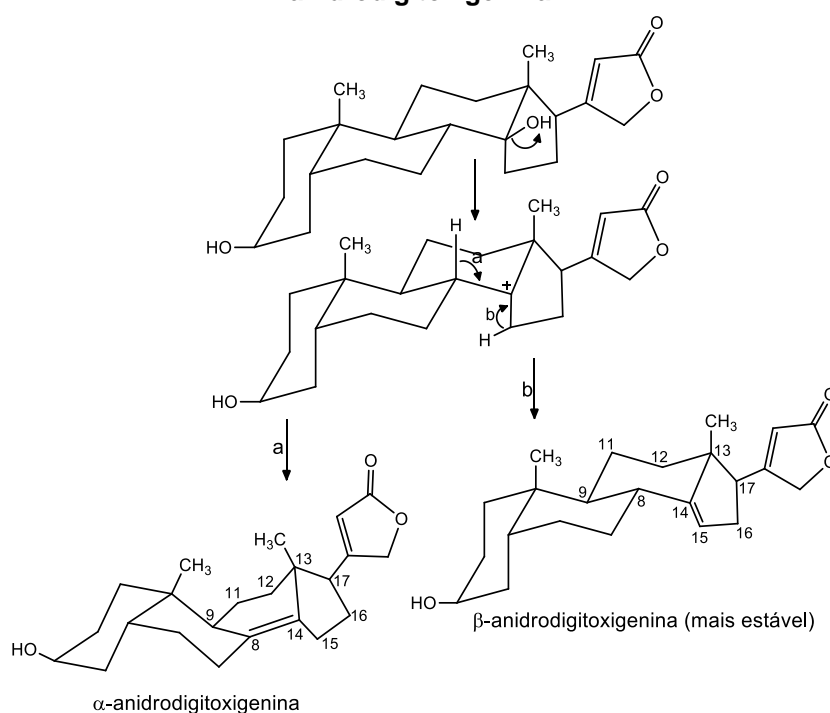
No subespectro DEPT-135 de **52** (Apêndice A.103, p. 268) é possível observar o sinal do carbono olefínico hidrogenado C-15, cujo deslocamento químico (δ) é 116,7 ppm, além de um sinal a menos correspondente a grupo metileno, quando comparado ao DEPT-135 da digitoxigenina (**2**) (Figura 81).

Figura 81 – Expansões dos espectros de RMN de ^{13}C (100 MHz) de **2 ($\text{DMSO}-d_6$) e **52** (CDCl_3).**



A explicação para a obtenção do alceno não favorecido pela regra de Saytzeff seria o fato de que para a formação do alceno tetrassubstituído a eliminação (desidratação) teria que ser do tipo equatorial-axial, a qual não é favorecida comparada à eliminação trans-diaxial (a qual ocorre para formar o derivado β -anidrodigitoxigenina). Além disso, a ligação dupla entre C-8 e C-14 na α -anidrodigitoxigenina altera a conformação do anel ciclo-hexano formado pelos carbonos C-8 a C-14, o qual passa a ser um ciclo-hexano e muda de cadeira para meia-cadeira (de maior energia) (NELSON & BRAMMER, 2010). Já no derivado β a dupla está no anel de cinco membros (formados pelos carbonos C-13 a C-17), entre C-14 e C-15, sendo mantida a conformação de cadeira no ciclo-hexano como pode ser visto na figura a seguir (**Figura 82**). Ambos os produtos de desidratação são formados, mas provavelmente o derivado β é majoritário, sendo o único isolado durante a purificação da digitoxigenina (**2**).

Figura 82 – Mecanismo da desidratação (eliminação) para a formação dos derivados α,β -anidrodigitoxigenina.



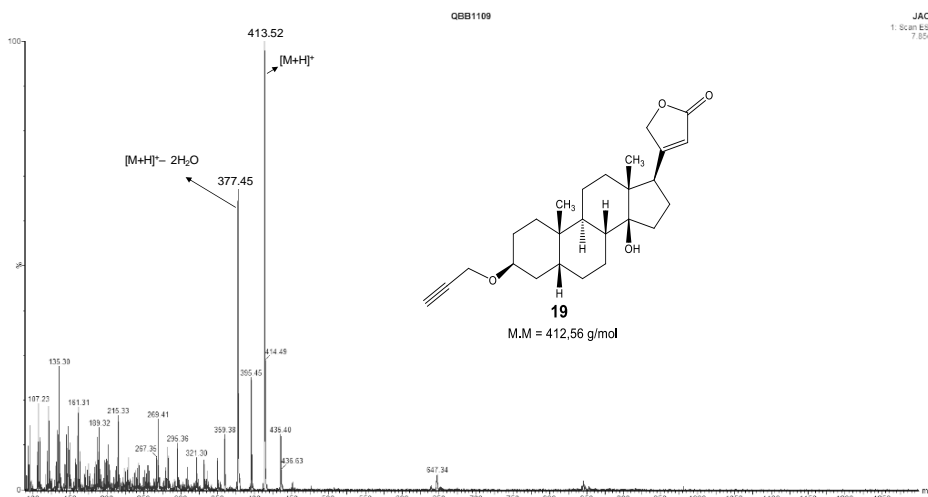
O espectro no infravermelho do derivado **52** (**Apêndice A.100**, p. 266) é praticamente idêntico ao da digitoxigenina (**2**), sendo possível observar algumas diferenças. Por exemplo, a banda de deformação axial de O-H em 3456 cm^{-1} de **52** é mais arredondada, já que o derivado não possui a 14-OH, cuja banda é mais fina que a de 3-OH. Observa-se a banda de deformação axial de C=C em 1627 cm^{-1} um pouco mais

intensa comparada à da digitoxigenina (**2**). A banda de deformação axial de C-O em 1253 cm^{-1} é de menor intensidade o que pode ser explicado devido ao derivado **52** ter um grupo OH a menos que a digitoxigenina (**2**). Os dados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da digitoxigenina (**2**) e do derivado **52** podem ser comparados com os da literatura (Tabela **20** e Tabela **21**, p. 144 e 145). Os derivados anidrodigitoxigenina já foram descritos (WINDAUS & FREESE, 1925; PÁDUA *et al.*, 2005) e a comparação com os dados da literatura, tais como rotação específica ($[\alpha]$) e faixa de fusão permitiu determinar qual derivado anidrodigitoxigenina foi isolado. Estes derivados são inativos quanto à atividade cardiotônica (BROWN *et al.*, 1962).

4.5 Tentativa de síntese do derivado 3-O-propargil-digitoxigenina (**19**)

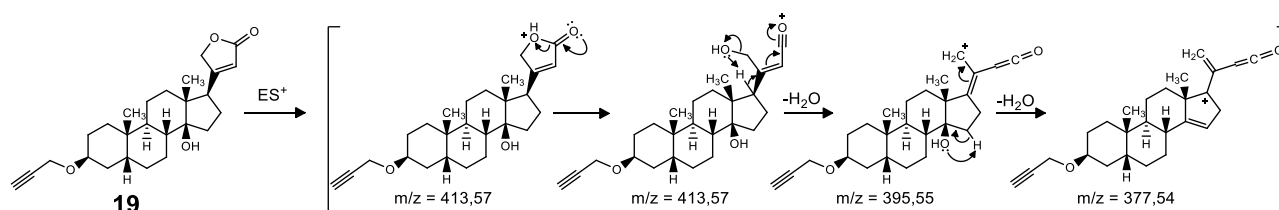
Na tentativa de síntese do derivado propargílico da digitoxigenina (**19**) três metodologias foram utilizadas (Métodos A, B e C), sendo o mesmo obtido em baixo rendimento, a partir dos Métodos A e B. No método A as condições de reação foram baseadas na catálise por transferência de fase (STARKS, 1971), em que foi utilizado brometo de propargila, $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, solução de Na_2CO_3 10% p/v como base e CH_2Cl_2 como solvente, sendo obtido um produto com rendimento menor que 27%. Entretanto, o produto estava impuro, sendo difícil a sua purificação e caracterização por RMN, devido à baixa massa obtida, o qual foi caracterizado por espectrometria de massas (Figura 83).

Figura 83 – Espectro de massas de **19** no modo positivo (ES^+).



A partir da análise do espectro de massas é possível observar alguns picos que evidenciam a presença da estrutura química do derivado **19**. O pico de massa sobre carga (m/z) correspondente ao íon molecular $[M + H]^+$: 413,52 é observado no ES+, sendo o sinal de maior intensidade (pico base), cuja massa está de acordo com a massa teórica do derivado **19**, acrescida de um próton. O pico de $m/z = 377,45$ corresponde ao produto de desidração do derivado **19**, que perde duas moléculas de H_2O . As propostas de fragmentação são mostradas a seguir (**Figura 84**).

Figura 84 – Proposta de mecanismo de fragmentação do derivado 19.

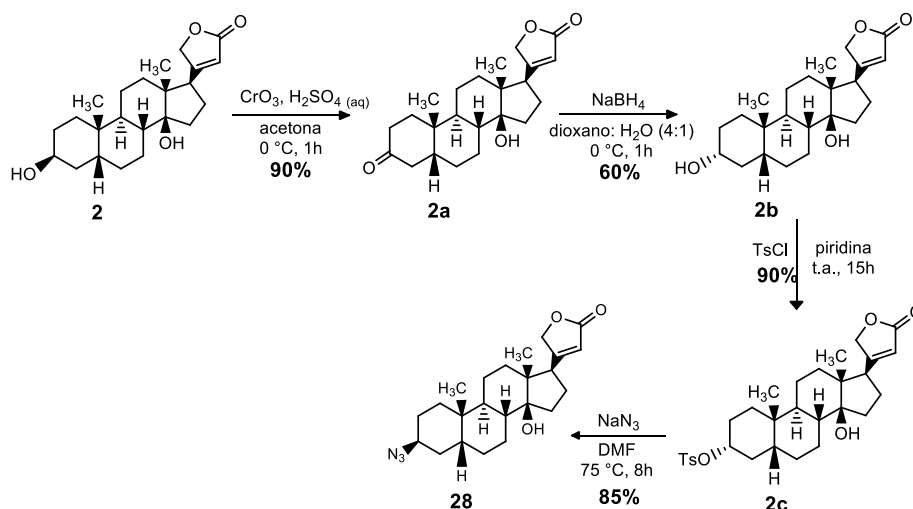


No método B, utilizou-se uma base forte (NaH) e um solvente aprótico (DMF), segundo uma metodologia descrita para alilação de álcoois (BILLINGTON & BAKER, 1987). Realizou-se a reação em banho de gelo para prevenir a abertura do anel lactônico α,β -insaturado que em meio alcalino é mais suscetível de ocorrer (CASWELL & SCHMIR, 1980; GÒMEZ-BOMBARELLI *et al.*, 2013). O NaH é uma base suficientemente forte para desprotonar o grupo 3-OH da digitoxigenina (**2**), a qual, em seguida, promoveria um ataque nucleofílico ao brometo de propargila (C_3H_3Br). Entretanto, o rendimento foi próximo de 14% (menor que com o método A) e o produto obtido (derivado **19**) não estava completamente puro. Na tentativa de melhorar o rendimento outro método foi utilizado (Método C), o qual foi baseado em uma condição de glicosilação de álcoois de Koengs-Knorr (YAJIMA *et al.*, 2009), em que são utilizados sais de prata, no caso, Ag_2CO_3 e $AgOTf$. Primeiro ocorre a coordenação entre o íon Ag^+ e o bromo, tornando o carbono ao qual o Br está ligado mais eletrofílico. Desse modo, o grupo hidroxila do álcool atua como um nucleófilo e ataca o carbono eletrofílico, deslocando o brometo. Como o método foi adaptado, esperava-se que o brometo de propargila fosse ativado pelos cátions Ag^+ e o grupo 3-OH da digitoxigenina (**2**) promovesse o ataque nucleofílico ao carbono eletrofílico do C_3H_3Br , ocorrendo, portanto, a reação de alquilação da digitoxigenina (**2**). O produto obtido foi caracterizado por RMN de 1H e ^{13}C , confirmando que se tratava da digitoxigenina (**2**) que não reagiu.

4.6 Síntese do 3β-azido-3-desoxi-digitoxigenina (**28**)

Inicialmente, obteve-se o derivado azido da digitoxigenina **28** por meio de uma série de reações, as quais incluem reações de oxidação e redução, partindo-se da digitoxigenina (**2**), segundo um método adaptado da literatura (SAWLEWICZ *et al.*, 1972) (**Figura 85**).

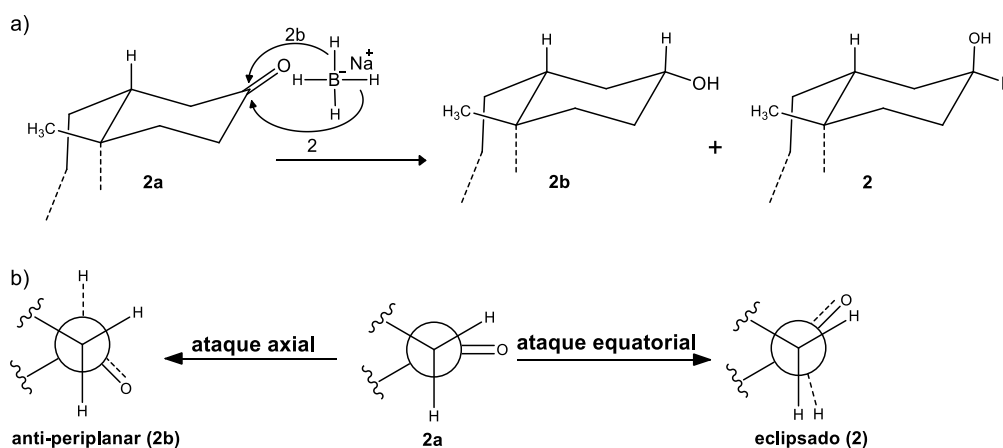
Figura 85 – Rota inicial de síntese do azido da digitoxigenina **28**.



Primeiro a digitoxigenina (**2**) foi oxidada, através de um método denominado oxidação de Jones (LEY & MADIN, 1991), o qual utiliza uma solução de trióxido de cromo (CrO_3) em ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado (Reagente de Jones), sendo obtida a digitoxigenona (**2a**), com rendimento de 90%. Em seguida **2a** foi reduzido com NaBH_4 , em uma mistura de dioxano: H_2O (8:2) como solvente, tendo como objetivo a obtenção do derivado 3α-digitoxigenina (**2b**) seletivamente. No caso, a reação é descrita em temperatura ambiente. No entanto, seguindo a metodologia, obteve-se uma mistura dos epímeros **2b** e **2**, com maior proporção do primeiro. O derivado **2b** era o produto desejado, já que o objetivo era a inversão de configuração do grupo 3-OH de **2**. O mecanismo da redução é ilustrado a seguir, adaptado para a redução de **2a** (ALVES & VICTOR, 2010) (**Figura 86**). A redução de ciclo-hexanonas pode levar ao álcool equatorial ou axial (**Figura 86a**), dependendo de alguns fatores. Estudos sugerem que o ataque nucleofílico pela face axial em ciclo-hexanonas não é favorecido, devido a existência de interações 1,3-diaxiais com os hidrogênios axiais. Entretanto, quando são utilizados nucleófilos pequenos, como, por exemplo, hidretos como NaBH_4 , o

ataque pela face axial é favorecido e a formação do álcool com o grupo OH na posição equatorial predomina (NOVAK *et al.*, 2009). Além disso, estudos indicam que a estrutura de Newman do estado de transição para a formação de **2b** seria anti-periplanar (CHEREST & FELKIN, 1971; ANH *et al.*, 1973; NEUFELDT *et al.*, 2014) (**Figura 86b**). Já a formação de **2** passa por um estado de transição em que a projeção de Newman seria eclipsada, portanto, de maior energia. Assim, o ataque em axial leva um estado de transição de menor energia (anti-periplanar) e a redução da temperatura favoreceu a formação de **2b**.

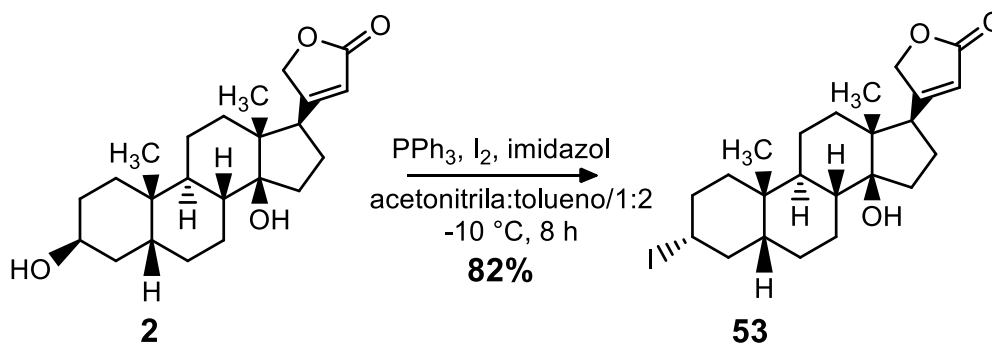
Figura 86 – Mecanismo de redução da digitoxigenona (**2a**). a) Formação dos epímeros 3 α -digitoxigenina (**2b**) e digitoxigenina (**2**). b) Projeções de Newman ilustrando os estados de transição para a formação de **2** (eclipsado) e de **2b** (anti-periplanar).



Desse modo, mantendo-se a temperatura de reação a 0 °C, obteve-se o derivado **2b** em um rendimento de 60%, considerado satisfatório, pelo fato de o produto ter sido obtido puro, sendo realizada somente filtração a vácuo (SAWLEWICZ *et al.*, 1972). A síntese do derivado 3 α -O-tosildigitoxigenina (**2c**) foi realizada em piridina anidra, utilizando cloreto de tosila (TsCl), sendo o derivado **2c** obtido com 90% de rendimento. O derivado 3- β -azido-3-desoxi-digitoxigenina (**42**) foi obtido através da reação com NaN₃ em DMF anidro a 75 °C por 7 horas. A reação foi do tipo S_N2 clássica, obtendo-se o produto na configuração desejada com 85% de rendimento.

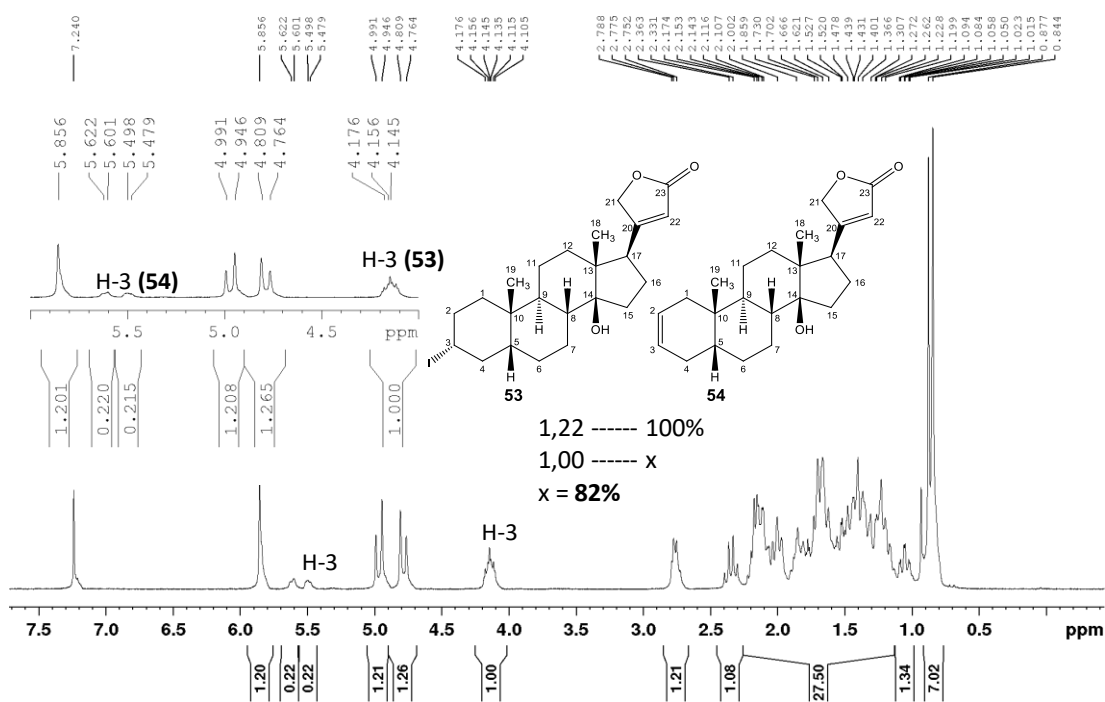
Com o objetivo de reduzir o número de etapas e conseqüentemente aumentar o rendimento global de obtenção do derivado **28**, propôs-se a síntese deste a partir do derivado iodado da digitoxigenina **53**, sendo este obtido a partir da digitoxigenina (**2**), como mostrado a seguir (**Figura 87**).

Figura 87 - Síntese do 3 α -iodo-3-desoxi digitoxigenina (53**).**



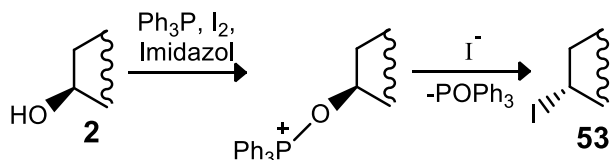
O derivado iodado **53** foi obtido com base no método de Garegg adaptado (GAREGG-SAMUELSSON, 1979). O produto obtido foi analisado por RMN de ^1H , no qual observou-se dois sinais com δ de hidrogênios olefínicos entre 5,48 e 5,62 ppm, indicando que o derivado **53** estava contaminado com um subproduto do tipo alceno. Este foi caracterizado e a estrutura química foi confirmada como a do Δ^{2-3} -digitoxigenina (**54**) (GOBBINI *et al.*, 1998). A partir dos valores das integrais dos produtos foi possível calcular o rendimento de obtenção de **53**, que foi de 82% como mostrado a seguir (Figura 88).

Figura 88 - Espectro de RMN de ^1H de **53 (CDCl_3 , 400 MHz).**



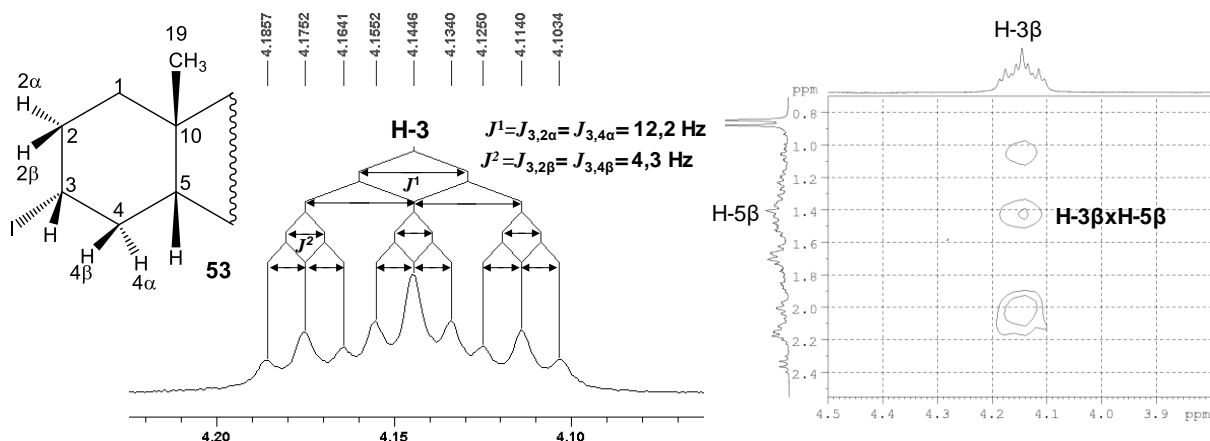
A reação de Garegg-Samuelsson leva à formação do derivado iodado a partir do álcool com inversão de configuração, já que ocorre um ataque nucleofílico S_N2 do iodeto ao intermediário formado (SIMAO *et al.*, 2011), como mostrado a seguir (**Figura 89**).

Figura 89 – Mecanismo de reação simplificado da formação de **53**.



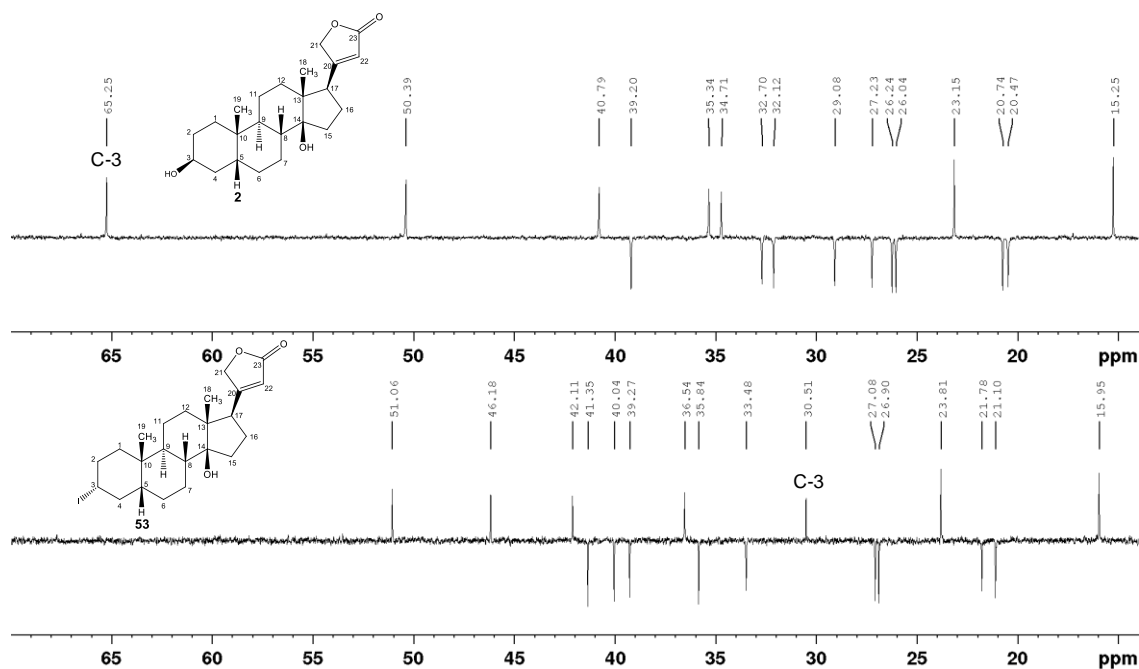
No espectro no infravermelho de **53** (**Apêndice A.105**, p. 269) a banda em 672 cm^{-1} é característica de estiramento da ligação C-I. No espectro de RMN de ^1H de **53** (**Apêndice A.106**, p. 269) o sinal referente a H-3 foi observado a 4,14 ppm como um tripleto triplo, pois H-3 acopla com H-2 α e H-4 α com $J_{3,2\alpha}$ e $J_{3,4\alpha}$ próximos de 12 Hz e com H-2 β e H-4 β com $J_{3,2\beta}$ e $J_{3,4\beta}$ próximos de 4 Hz. Com o auxílio do mapa de contornos NOESY de **53** (**Apêndice A.109**, p. 271) foi possível confirmar que houve inversão da configuração em C-3 pela presença da correlação H-3xH-5, ambos de configuração β . O sinal de H-3 e a expansão do mapa de contornos NOESY de **53** é mostrado a seguir (**Figura 90**).

Figura 90 - Sinal referente a H-3 nas expansões do espectro de RMN de ^1H e do mapa de contornos NOESY de **53** (CDCl_3 , 400 MHz).



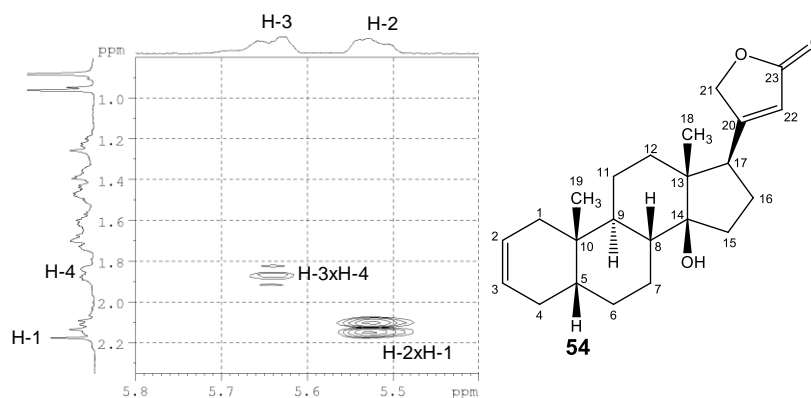
No espectro de RMN de ^{13}C de **53** (**Apêndice A.107**, p. 270) o sinal referente a C-3 foi observado a 30,5 ppm, compatível com deslocamentos químicos (δ) de carbonos ligados a iodo, sendo menor que o δ do sinal referente a C-3 da digitoxigenina (**2**) (**Figura 91**).

Figura 91 – Expansão do subespectros DEPT-135 (100 MHz) de **2** (DMSO- d_6) e **53** (CDCl₃).



No espectro no IV de **54** (Apêndice A.112, p. 272) é possível observar uma banda de deformação angular de C-H de alceno dissustituído do tipo *cis* em 668 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H de **54** (Apêndice A.113, p. 273) os sinais referentes aos hidrogênios olefínicos foram registrados como multipletos entre 5,51 e 5,69 ppm. Tais sinais foram atribuídos de forma inequívoca com auxílio do mapa de contornos COSY (Apêndice A.114, p. 274), sendo observadas as correlações H-2xH-1 α e H-3xH-4 β (Figura 92).

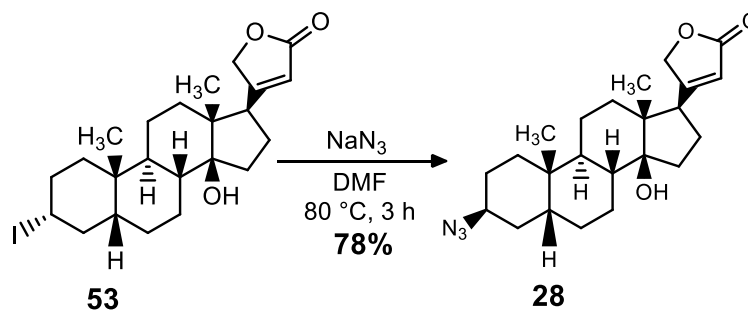
Figura 92 – Expansão do mapa de contornos NOESY de **54** (CDCl₃, 400 MHz).



O derivado azido **28** foi obtido a partir de **53** utilizando NaN₃ e DMF como solvente, segundo método descrito (SAWLEWICZ *et al.*, 1972). Inicialmente a reação foi

mantida a 40 °C por 24 horas, sendo o produto obtido com 90% de rendimento. Com o objetivo de reduzir o tempo de reação, aumentou-se a temperatura para 80 °C, sendo o tempo de reação reduzido para 3 horas e o produto obtido com 78% de rendimento (**Figura 93**).

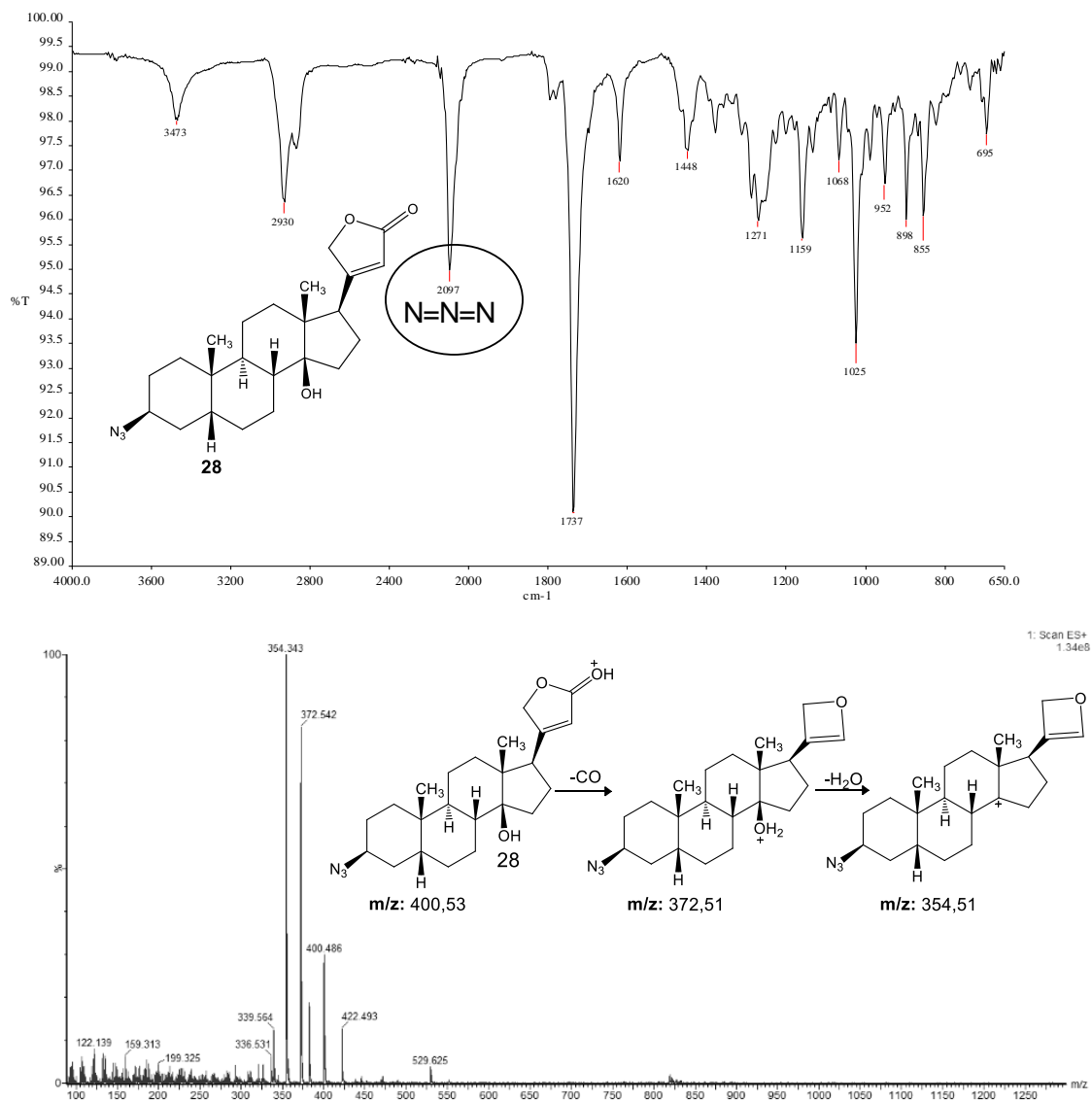
Figura 93 -Síntese do azido 28.



Desse modo o derivado **28** que era obtido com rendimento global de 45% em quatro etapas, passou a ser obtido com 64% de rendimento em duas etapas.

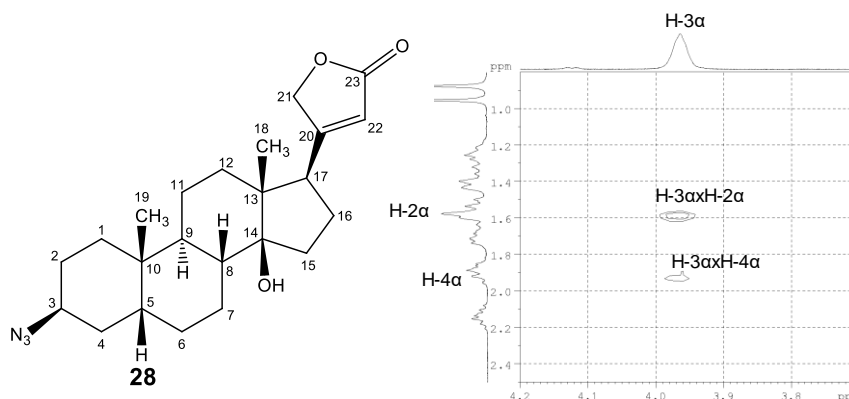
No espectro no infravermelho de **28** (**Apêndice A.118**, p. 276) a banda característica de estiramento de $\text{N}=\text{N}=\text{N}$ é observada em 2097 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H do derivado **28** (**Apêndice A.119**, p. 276) o sinal de H-3 é observado com δ de 3,95 ppm na forma de um simpleto largo e no espectro de RMN de ^{13}C (**Apêndice A.123**, p. 278), o deslocamento químico (δ) do sinal de C-3 é de 58,5 ppm. O derivado **28** foi caracterizado por espectrometria de massas (**Apêndice A.126**, p. 280), sendo obtido um pico com m/z de 400,49 ($\text{M}+\text{H}^+$), além de picos referentes à fragmentação de **28** que são compatíveis com a estrutura química desse derivado. O espectro no IV e o espectro de massas (ES^+) de **28** são mostrados a seguir na **Figura 94**.

Figura 94 - Espectro no infravermelho e de massas (ES+) de 28.



O derivado **28** foi obtido com inversão de configuração, já que derivado iodado **53**, cuja estrutura química foi elucidada de forma inequívoca, sendo confirmado que o átomo de iodo está na posição α , sofre um ataque nucleofílico do tipo S_N2 (SAWLEWICZ *et al.*, 1972; BRÄSE *et al.*, 2005). Contudo, com auxílio dos mapas de contornos NOESY de **28** (Apêndice A.122, p. 278) foi possível confirmar a configuração β do grupo azido no carbono C-3, pelo fato de H-3, o qual é α , não correlacionar com H-5 que é β , mas correlaciona com H-4 α , como pode ser observado na expansão do mapa de contornos NOESY de **28** (Figura 95).

Figura 95 – Expansão do mapa de contornos NOESY do derivado 28 (CDCl₃, 400 MHz).

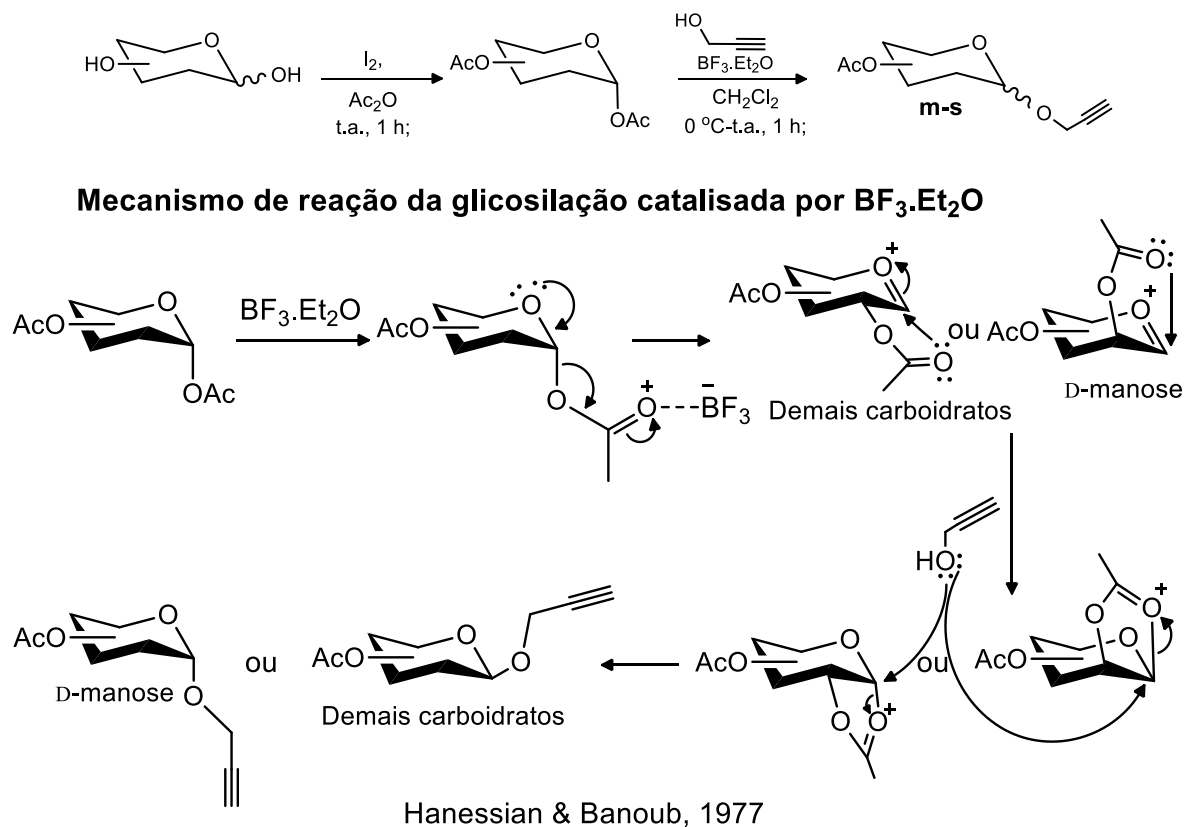


4.7 Síntese dos glicosídeos de propargila (m-s)

Os glicosídeos propargílicos peracetilados **m-s** foram obtidos a partir dos carboidratos peracetilados derivados da D-glicose, D-galactose, D-manose, D-celobiose, *N*-ftaloil-D-glicosamina, L-fucose e L-ramnose, de acordo com uma técnica de glicosilação catalisada por um ácido de Lewis (HANESSIAN & BANOUB, 1977; YANG *et al.*, 2008; CRUZ, 2014). Os carboidratos peracetilados foram obtidos a partir dos respectivos carboidratos, segundo um método que utiliza anidrido acético (Ac₂O) e iodo molecular (I₂) como catalisador (KARTHA & FIELD, 1997) e, no caso da *N*-ftaloil-D-glicosamina peracetilada, esta foi obtida por tratamento da 2-(2-carboxibenzamido)-2-desoxi-D-glicopiranosose com uma mistura de Ac₂O e piridina a temperatura ambiente por 24 horas (HIRANO, 1971). Os carboidratos peracetilados foram obtidos com rendimentos médio de 90%.

O carboidrato peracetilado foi tratado com BF₃.Et₂O em presença de álcool propargílico e CH₂Cl₂ como solvente. Os reagentes foram adicionados em banho de gelo (0 °C) e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por 24 horas. O mecanismo da glicosilação catalisada por BF₃.Et₂O é mostrado a seguir (**Figura 96**).

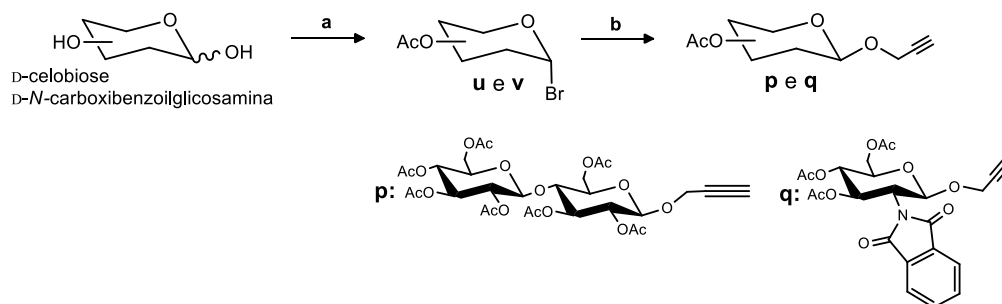
Figura 96 – Síntese dos glicosídeos de propargila m-s e mecanismo de reação.



Os glicosídeos de propargila foram obtidos com rendimento entre 50-70%, com exceção do derivado da D-celobiose (**p**) e do derivado da N-ftaloil-D-glicosamina peracetilada (**q**), obtidos com rendimentos próximos de 30%. Na obtenção do glicosídeo de propargila derivado da L-fucose, além do β -glicosídeo (**r**) foi obtido também o α -glicosídeo (**t**), cujos rendimentos foram de 36% e 26%, respectivamente.

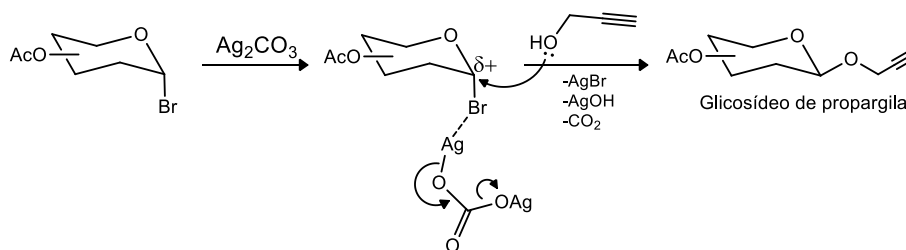
Com o objetivo de melhorar o rendimento de **p** e **q**, outra rota de síntese foi utilizada com base no método de glicosilação de Koengs-Knorr. Neste caso, obteve-se o acetobromocelobiose (**u**) e o acetobromo-N-ftaloilglicosamina (**v**), de acordo com metodologia descrita na literatura (HEIDLAS *et al.*, 1992; FRANCO *et al.*, 2015). A reação de glicosilação foi realizada, reagindo-se o álcool propargílico com os respectivos brometos de glicosila **u** e **v**, utilizando Ag_2CO_3 e $AgOTf$ como promotores de glicosilação em CH_2Cl_2 anidro como solvente à temperatura ambiente por 24 horas (YAJIMA *et al.*, 2009). Os derivados **p** e **q** foram obtidos com rendimento médio de 50%, sendo o glicosídeo de propargila **q** inédito. O esquema de síntese de **p** e **q** e o mecanismo da reação de Koengs-Knorr é mostrado a seguir (**Figura 97**).

Figura 97 - Síntese dos glicosídeos de propargila p e q e mecanismo de reação.



(a) 1) I_2 , Ac_2O , t.a., 1 h; ou Ac_2O , piridina, 0 °C-t.a., 24 h; 2) $HBr/AcOH$, CH_2Cl_2 , 0 °C-t.a., 6 h;
 (b) álcool propargílico, Ag_2CO_3 , $AgOTf$, CH_2Cl_2 , t.a., 24 h.

Mecanismo da reação de glicosilação Koengs-Knorr:

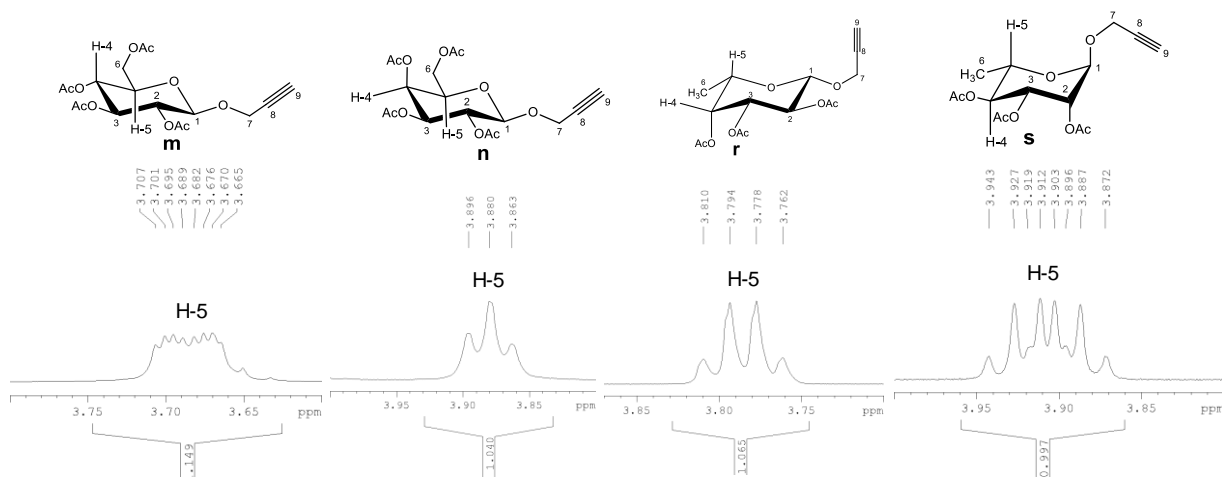


Nos espectros no infravermelho dos derivados **m-t** (Apêndices **A.127**, **A.131**, **A.135**, **A.139**, **A.144**, **A.151**, **A.155** e **A.161**, p. 280-297) são observadas bandas de deformação axial de C-H do carbono de alcino terminal entre 3250 e 3280 cm^{-1} , de deformação axial de C=O de éster próximo de 1740 cm^{-1} , de deformação angular de C-H do grupo α -CH₃ das acetoxilas entre 1360 e 1370 cm^{-1} , de deformação axial de C-O de éster entre 1200 e 1230 cm^{-1} e de carboidrato entre 1030 e 1050 cm^{-1} . As bandas de deformação axial C≡C próximas de 2100 cm^{-1} foram observadas somente nos espectros no IV dos derivados **n**, **o** e **q-t**.

Nos epectros de RMN de 1H dos derivados **m-t** (Apêndices **A.128**, **A.132**, **A.136**, **A.140**, **A.145**, **A.152**, **A.156** e **A.162**, p. 281-298) foram registrados sinais dos hidrogênios metílicos dos grupos acetila entre 1,80 e 2,16 ppm, como simpletos. Os sinais correpondentes aos hidrogênios da porção alcino terminal dos grupos propargila H-9 foram registrados entre 2,2-2,5 ppm como tripletos, pois acoplam com H-7 com $J_{9,7}$ entre 2,24 e 2,46 Hz. O sinal referente aos H-7 são observados entre 4,2 e 4,3 ppm, na maioria dos casos como dupletos, com exceção do espectro de **r** em que os sinais referentes aos hidrogênios H-7 foram observados como dupletos duplos a 4,30 e 4,35 ppm, pois além de acoplar com H-9, há o acoplamento geminal entre os H-7, com $J_{7a,7b}$ próximo de 16,0 Hz. Os espectros foram bastante úteis para confirmar

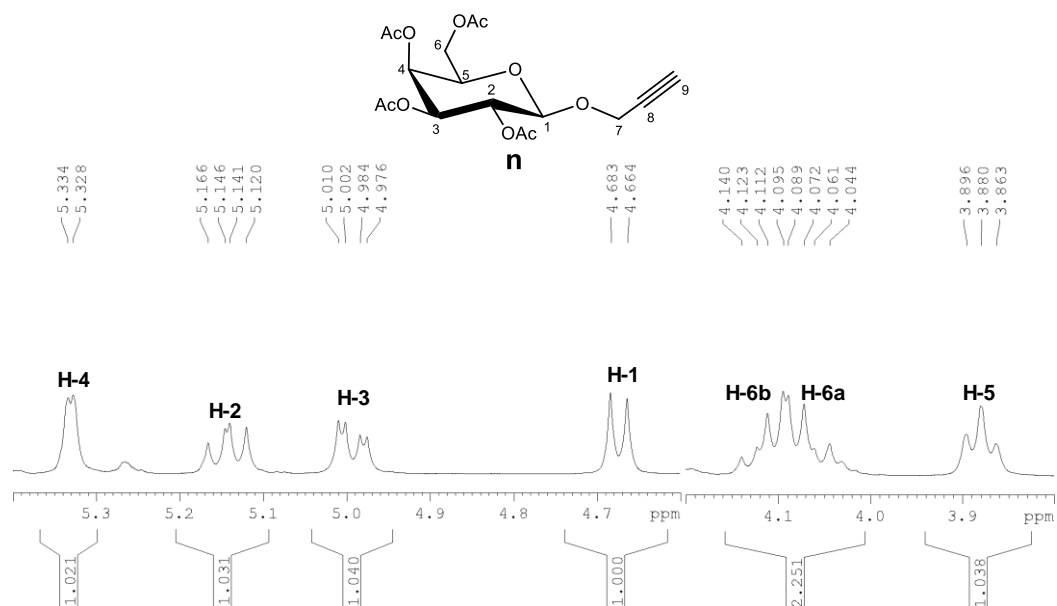
o tipo de anômero obtido, com base nos valores de $J_{1,2}$ de H-1 (δ 4,63-5,54), os quais foram entre 7,9-8,5 Hz para os derivados **m**, **n**, **p**, **q** e **r**, confirmando que são do tipo β -glicosídeos. No caso do derivado da D-celobiose (**p**) outro sinal correspondente a hidrogênio anomérico é observado, registrado a 4,46 ppm, na forma de um duplete, com $J_{1'-2'} = 8,2$ Hz, já que tal carboidrato é um dissacarídeo, sendo a ligação entre as unidades de D-glicose do tipo $\beta(1\rightarrow4)$. Os derivados **o**, **t** e **s** correspondem aos anômeros α e os sinais referentes à H-1 foram registrados como dupletos entre 4,94-5,19 ppm, com valores de $J_{1,2}$ entre 1,2-3,6 Hz. O acoplamento de H-1 dos derivados **o** e **s** com H-2 é do tipo equatorial-equatorial e de **t** do tipo axial-equatorial. Com base na multiplicidade dos sinais referentes a H-5 nos espectros de RMN de ^1H dos glicosídeos de propargila **m**, **n**, **r** e **s** é possível confirmar o tipo de carboidrato da porção sacarídica. No caso do derivado da D-glicose (**m**) H-5 foi observado como um duplo duplete duplo a 3,69 ppm, pois acopla com cada H-6 com valores diferentes de constante de acoplamento ($J_{5,6a} = 2,4$ Hz e $J_{5,6b} = 4,6$ Hz) e acopla com H-4 com $J_{5,4} = 10,0$ Hz. O sinal relativo a H-5 do derivado da D-galactose (**n**) foi registrado como um tripleto a 3,88 ppm, devido ao acoplamento entre H-5 e H-6 ($J_{5,6} = 6,5$ Hz), não sendo observado o acoplamento entre H-4 e H-5, que seria do tipo axial-equatorial. No espectro do derivado da L-fucose (**r**) o sinal de H-5 foi registrado como um quarteto a 3,79 ppm com $J_{5,6} = 6,4$ Hz, pois somente o acoplamento entre H-5 e os hidrogênios metílicos H-6 foi observado, já que a L-fucose corresponde à 6-desoxi-L-galactose e, da mesma maneira que para **n**, o acoplamento entre H-5 e H-4 do tipo axial-equatorial não foi observado. Já no espectro do derivado da L-ramnose (**s**) o sinal referente a H-5 foi registrado a 3,91 ppm como quarteto duplo, em que H-5 acopla com H-4 e com H-6 com $J_{5,4} = 9,7$ Hz e $J_{5,6}$ de 6,2 Hz, respectivamente. As expansões dos espectros de RMN de ^1H de **m**, **n**, **r** e **s**, destacando a região onde H-5 foi registrado, são mostradas a seguir (**Figura 98**).

Figura 98 – Expansões dos espectros de RMN de ^1H dos glicosídeos **m**, **n**, **r** e **s** (CDCl_3 , 400 MHz).



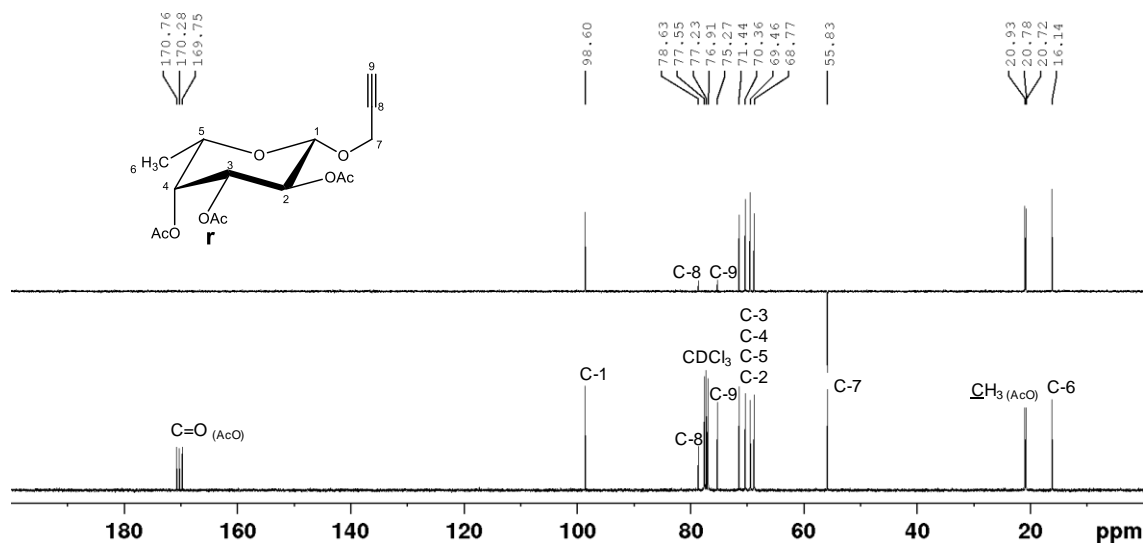
No espectro de RMN de ^1H dos derivados **n**, **r** e **s** (Apêndices A.132, A.152 e A.156 e, p. 283-295) foi possível atribuir os demais sinais dos hidrogênios do carboidrato de forma inequívoca somente com base nos valores de 3J e na multiplicidade dos mesmos. No espectro do derivado **n** os sinais referentes a H-6 (δ 4,07 e δ 4,12) foram observados como duplos dupletos, pois acoplam um com outro, pelo fato de serem diastereotópicos, e com H-5, cujos valores de 3J são próximos de 11,0 e 7,0 Hz. O sinal relativo a H-3 foi registrado como um duplo duplete (δ 4,99), pois H-3 acopla com H-4 com $J_{3,4}$ de 3,3 Hz e acopla com H-2 com $J_{3,2}$ de 10,4 Hz. O sinal de H-2 também é um duplo duplete (δ 5,14) devido ao acoplamento de H-2 com H-3 ($J_{2,3}$ = 10,4 Hz) e com H-1 ($J_{2,1}$ = 8,0 Hz). O sinal referente a H-4 foi registrado como duplete (δ 5,33), sendo observado somente o acoplamento entre H-4 e H-3 com $J_{4,3}$ de 2,4 Hz. Portanto, todos os sinais foram atribuídos de forma inequívoca (Figura 99).

Figura 99 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de **n**, destacando os hidrogênios da porção sacarídica (CDCl_3 , 400 MHz).



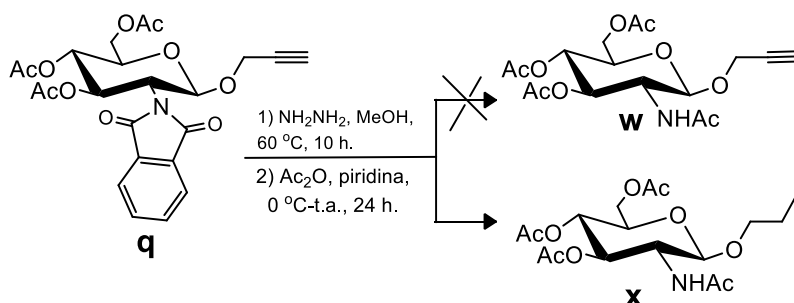
Nos espectros de RMN de ^{13}C e subespectros DEPT-135 dos derivados **m-t** (Apêndices A.129, A.133, A.137, A.142, A.148, A.153, A.158 e A.163, p. 281-298) os sinais referentes aos carbonos metílicos dos grupos acetoxila foram registrados entre 20,5 e 21,1 ppm, os do carbono alcino terminal C-9 entre 75,0 e 75,7 ppm, os dos carbonos metilênicos dos grupos propargila C-7 entre 54,9-56,2 ppm, os de C-6 entre 61,2 e 62,4 ppm, com exceção dos sinais de C-6 dos derivados **r-t**, registrados entre 16,0-17,5, pelo fato deles serem derivados da L-fucose e L-ramnose, carboidratos do tipo 6-desoxi, sendo C-6 portanto, metílico. Os sinais referentes aos carbonos anoméricos C-1 dos β -glicosídeos **m, n, p, q** e **r** foram registrados na maioria dos casos próximos de 98 ppm, com exceção do sinal de **q** (δ 96,2), devido a C-2 estar ligado a um nitrogênio, fazendo com que C-1 seja mais blindado. Os sinais referentes aos C-1 dos α -glicosídeos **o, t** e **s** foram registrados entre 96,2 e 95,3 ppm como esperado. Os sinais referentes aos carbonos foram atribuídos com auxílio dos mapas de contornos HSQC (Apêndices A.130, A.134, A.138, A.143, A.149, A.154, A.159 e A.164, p. 282-299). Como observado nos subespectros DEPT-135 dos derivados propargílicos da lausona **43** e **50**, nos subespectros DEPT-135 dos glicosídeos de propargila **m-t** também foram observados sinais de carbono *ipso*, como pode ser visto no espectro de **r**, mostrado a seguir (Figura 100).

Figura 100 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de **r (CDCl_3 , 100 MHz).**



O derivado **q** foi utilizado como material de partida para a obtenção do glicosídeo de propargila derivado da *N*-acetilglicosamina peracetilada (**w**). Para tanto, tentou-se a remoção do grupo ftaloil para em seguida obter o derivado **w** através da peracetilação do produto. O derivado **q** foi tratado com hidrato de hidrazina em metanol a 60 °C por 24 horas, de acordo com método adaptado da literatura (MUKAI *et al.*, 2011). O sólido obtido foi caracterizado, sendo confirmada a formação de produto de redução do grupo propargila, obtendo-se, portanto, o derivado *N*-acetil- β -D-glicopiranosídeo de *n*-propila peracetilado (**x**) com rendimento de 45%, como mostrado no esquema a seguir (Figura 101).

Figura 101 - Obtenção do glicosídeo de propila derivado da *N*-acetilglicosamina peracetilada (x**).**



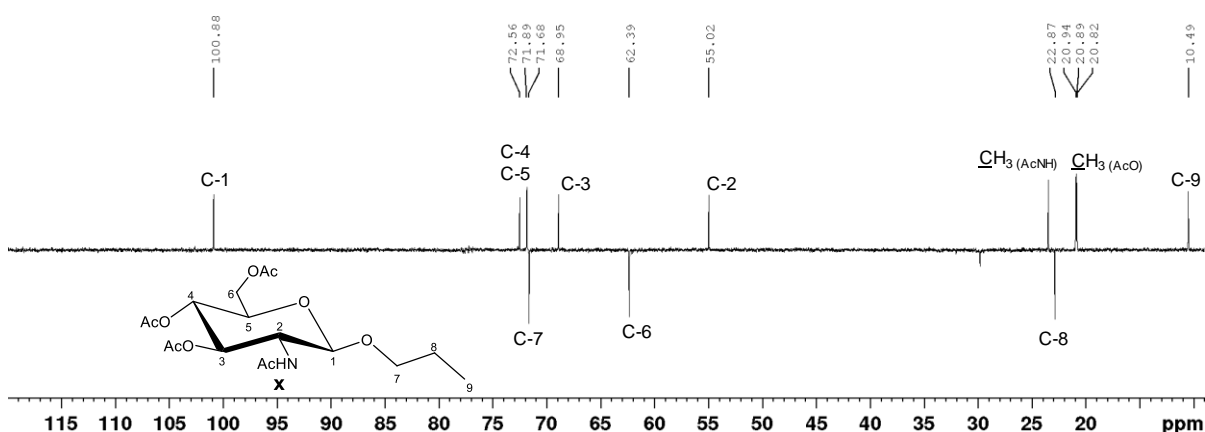
Na literatura são encontrados trabalhos de redução de ligações insaturadas com hidrazina, inclusive de alcinos a alcenos (DENMARK & YANG, 2004). Há também relatos de redução seletiva de insaturação de alcenos (WHITE *et al.*, 2001). Entretanto, a redução completa de alcino com hidrazina não é relatada. O derivado *N*-

acetil- β -D-glicopiranosídeo de *n*-propila peracetilado (**x**) é descrito na literatura (KUHN & KIRSCHENLOHR, 1953).

No espectro no infravermelho de **x** (Apêndice A.165, p. 299) não foram observadas bandas de estiramento de C-H de alcino próximo de 3200 cm^{-1} e de $\text{C}\equiv\text{C}$ próximo de 2100 cm^{-1} . São observadas bandas de deformação axial de N-H do grupo acetamido em 3300 cm^{-1} e de deformação angular de N-H de amida em 1545 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H de **x** (Apêndice A.166, p. 300) o sinal referente a H-9 foi registrado como um tripleto a 0,83 ppm. O sinal referente a H-8 foi registrado entre 1,48-1,57 ppm como um mutipeto. O sinal referente a um dos H-7 foi registrado a 3,37 ppm como um tripleto duplo, já que H-7 acoplam um com o outro ($J_{7a,7b}\sim 9,5\text{ Hz}$) e com H-8 ($J_{7,8}\sim 6,9\text{ Hz}$). O sinal relativo ao outro H-7 fo registrado entre 3,73 e 3,80 ppm como um mutipeto. O subespectro DEPT-135 de **x** (Apêndice A.168, p. 301) foi bastante útil para confirmar que **x** correspondia ao produto de redução do grupo propargila a propila, pelo fato de terem sido observados os sinais referentes aos carbonos metilênico C-8 ($\delta 22,9$) e metílico C-9 ($\delta 10,5$). Além disso o sinal referente ao carbono metílico do grupo acetamido foi observado ($\delta 23,5$), confirmando que **x** é um derivado da *N*-acetilglicosamina (Figura 102).

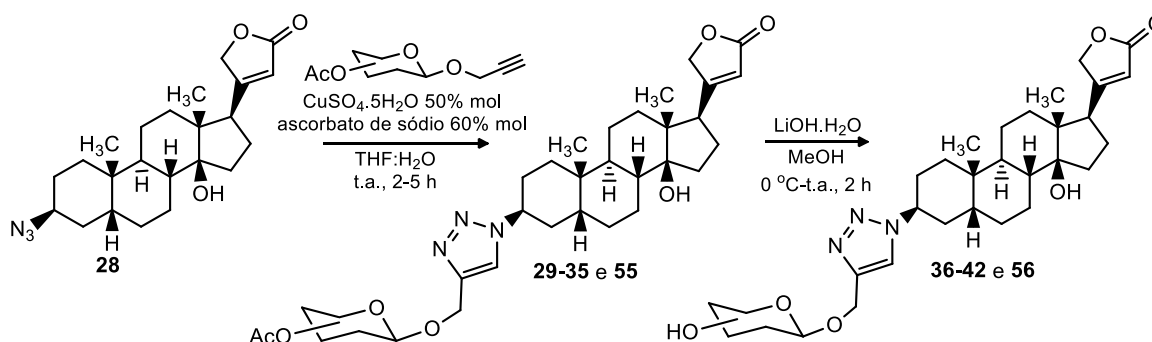
Figura 102 - Subespectro DEPT-135 de **x** (CDCl_3 , 100 MHz).



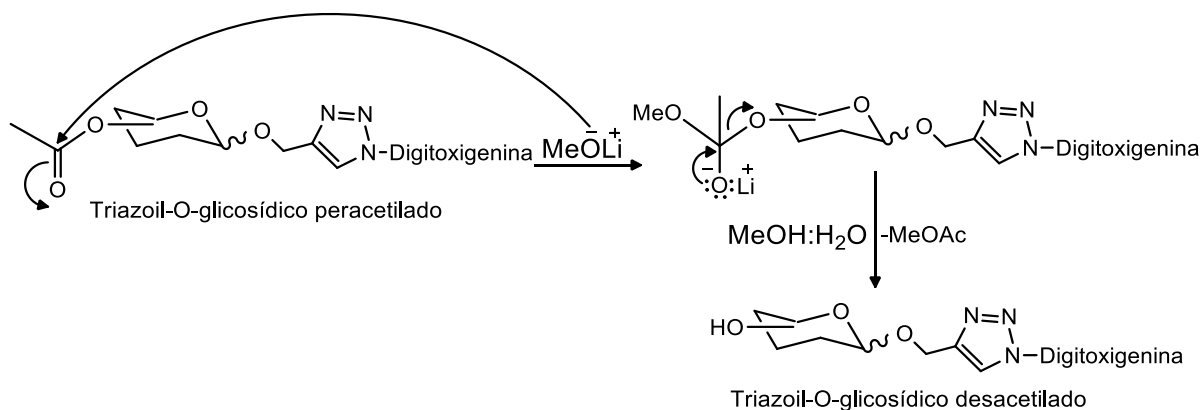
4.8 Síntese dos derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina (29-42, 55 e 56).

Os derivados triazólicos O-glicosídicos peracetilados da digitoxigenina **29-35** e **55** foram sintetizados através de reação “click”, a partir dos glicosídeos propargílicos peracetilados (**m-t**). Tais compostos foram obtidos com rendimentos entre 65-75%. As condições utilizadas foram $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como fonte de cobre, ascorbato de sódio e uma mistura de THF e H_2O como solvente, à temperatura ambiente por 2-5 horas (JIN *et al.*, 2007), segundo o esquema a seguir (**Figura 103**).

Figura 103 - Síntese dos derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina (29-42, 55 e 56).



Na elaboração dos derivados triazólicos O-glicosídicos peracetilados da digitoxigenina (**29-35** e **55**), utilizou-se solução alcalina de EDTA 20% p/v durante a extração para remover o cobre residual. Em seguida, os derivados **29-35** e **55** foram purificados por CCS, sendo antes incorporados a Florisil[®]. Os derivados desacetilados **36-42** e **56** foram obtidos a partir dos respectivos derivados peracetilados (**29-35** e **55**), por meio de uma reação de metanólise. Utilizou-se uma solução de LiOH em uma mistura de metanol e H_2O (8:2), segundo método descrito (ZHOU & O'DOHERTY, 2006; BEALE & TAYLOR, 2013). O mecanismo da transesterificação é ilustrado na **Figura 104**.

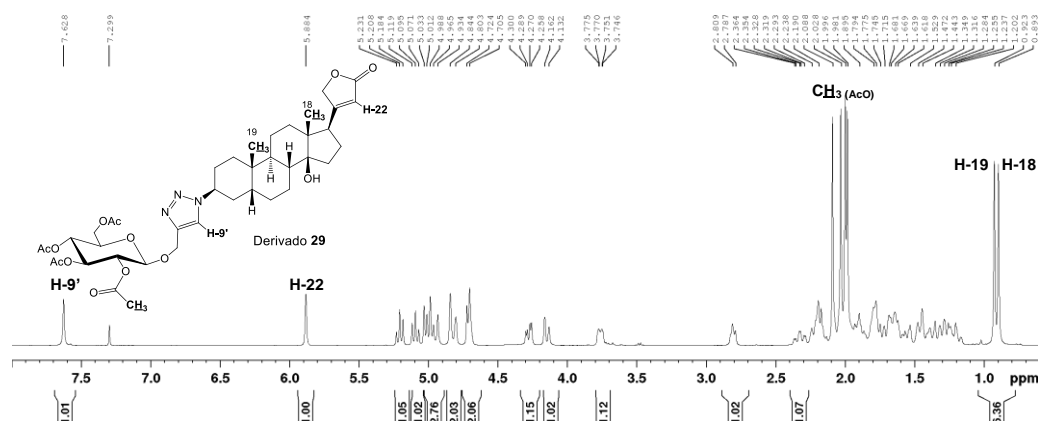
Figura 104 - Proposta de mecanismo da reação de transesterificação.

Os triazóis O-glicosídicos desacetilados da digitoxigenina **36-42** e **56** foram obtidos com rendimentos entre 80-90%, não havendo necessidade de purificação.

Nos espectros no infravermelho dos derivados **29-35** e **55** (Apêndices **A.170**, **A.176**, **A.182**, **A.189**, **A.196**, **A.202**, **A.208** e **A.214**, p. 302-322) são observadas bandas de deformação axial de O-H da digitoxigenina entre 3412-3488 cm⁻¹, de deformação axial de C-H de carbono sp³ entre 2929-2940 cm⁻¹, de deformação axial de C=O de éster próximo de 1740 cm⁻¹, bandas de deformação axial de C-O de éster entre 1218-1228 cm⁻¹ e de C-O de carboidrato entre 1018-1063 cm⁻¹.

Nos espectros de RMN de ¹H dos derivados **29-35** e **55** (Apêndices **A.171**, **A.177**, **A.183**, **A.190**, **A.197**, **A.203**, **A.209** e **A.215**, p. 302-322) os sinais que confirmam suas estruturas químicas são referentes aos hidrogênios triazólicos H-9', observados entre 7,39 e 7,66 ppm como simpletos, aos hidrogênios metílicos dos grupos acetoxila entre 1,78-2,16 ppm como simpletos e aos hidrogênios metílicos da digitoxigenina H-18 e H-19 entre 0,82-0,94, também como simpletos. Os sinais citados são compatíveis com cada porção da estrutura química dos derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina, como mostrado a seguir na **Figura 105**.

Figura 105 - Espectro de RMN de ^1H de 29 (CDCl_3 , 400 MHz).

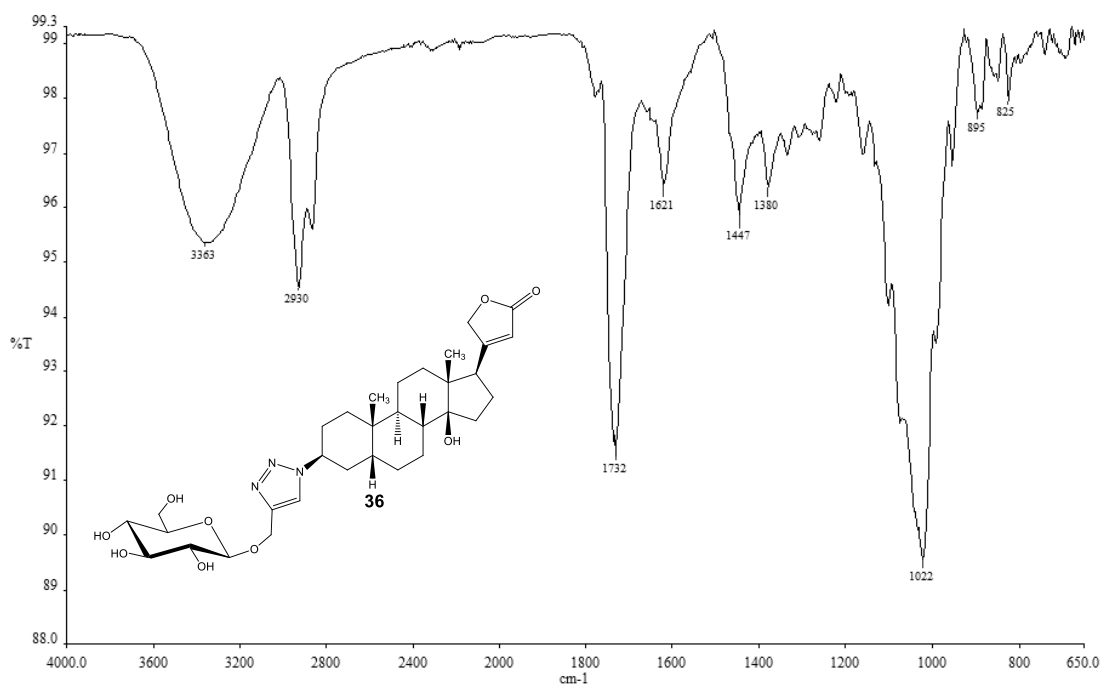


Os sinais referentes aos hidrogênios dos carboidratos H-5' e H-6' foram atribuídos de forma inequívoca somente através da análise dos espectros de RMN de ^1H dos derivados, sendo o sinal referente a H-5' registrado entre 3,68 e 4,23 ppm, como dupletos duplos ou quartetos, na maioria dos casos, e os sinais referentes a H-6 foram registrados como dupletos duplos entre 4,04 e 4,31 ppm, nos espectros da maioria dos derivados. Os demais sinais dos carboidratos foram atribuídos com auxílio dos mapas de contornos COSY, no caso dos derivados **33**, **34** e **35** (Apêndices A.199, A.204 e A.210, p. 314-320), e do HSQC dos demais derivados (Apêndices A.173, A.179, A.186, A.193, A.201, A.206, A.212 e A.217, p. 303-323) e dos espectros de RMN de ^{13}C (Apêndices A.172, A.178, A.185, A.192, A.200, A.205, A.211 e A.216, p. 303-323).

Nos espectros de RMN de ^{13}C dos derivados **29-35** e **55** os sinais referentes aos carbonos anoméricos C-1' foram registrados entre 100,5-100,8 ppm nos espectros dos β -glicosídeos. Nos espectros dos α -glicosídeos os sinais de C-1 foram registrados entre 95,7-97,0 ppm. Os valores de deslocamentos químicos (δ) são compatíveis com valores relatados para anômeros α e β (BUBB, 2003), com exceção de **33**, derivado da *N*-ftaloilglicosamina, cujo sinal relativo à C-1 foi registrado a 97,3 ppm, provavelmente devido à influência do grupo ftaloil em C-2. Os sinais referentes às carbonilas das acetoxila foram registrados entre 170,8 e 169,2 ppm e os referentes aos carbonos metílicos das acetoxila entre 21,1 e 20,5 ppm. Os sinais referentes aos carbonos do anel triazólico C-9' e C-8' foram registrados entre 122,2 e 122,1 ppm e entre 144,2 e 143,5 ppm, respectivamente.

Nos espectros no infravermelho dos triazóis O-glicosídeos desacetilados **36-42** e **56** (Apêndices A.218, A.222, A.226, A.231, A.235, A.238, A.241 e A.244, p. 324-335) são observadas as bandas de deformação axial de O-H entre 3400 e 3250 cm^{-1} mais intensas, devido aos grupos -OH dos carboidratos e ausência da banda de estiramento C-O de éster (1219-1228 cm^{-1}), já que tais derivados não possuem os grupos acetila ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$). No caso do triazol O-glicosídico desacetilado da digitoxigenina derivado D-cellobiose (**39**), é possível observar uma banda em 1259 cm^{-1} , a qual corresponde à deformação axial do grupo C-O-C da ligação glicosídica entre as unidades sacarídicas de D-glicose, pois tal derivado é composto por um dissacarídeo. A presença da banda característica de estiramento de C=O próximo de 1730 cm^{-1} é devido à C=O de lactona da digitoxigenina. Os espectros no IV dos derivados **36-42** e **56** são compatíveis com as estruturas químicas dos mesmos, como mostrado a seguir (Figura 106).

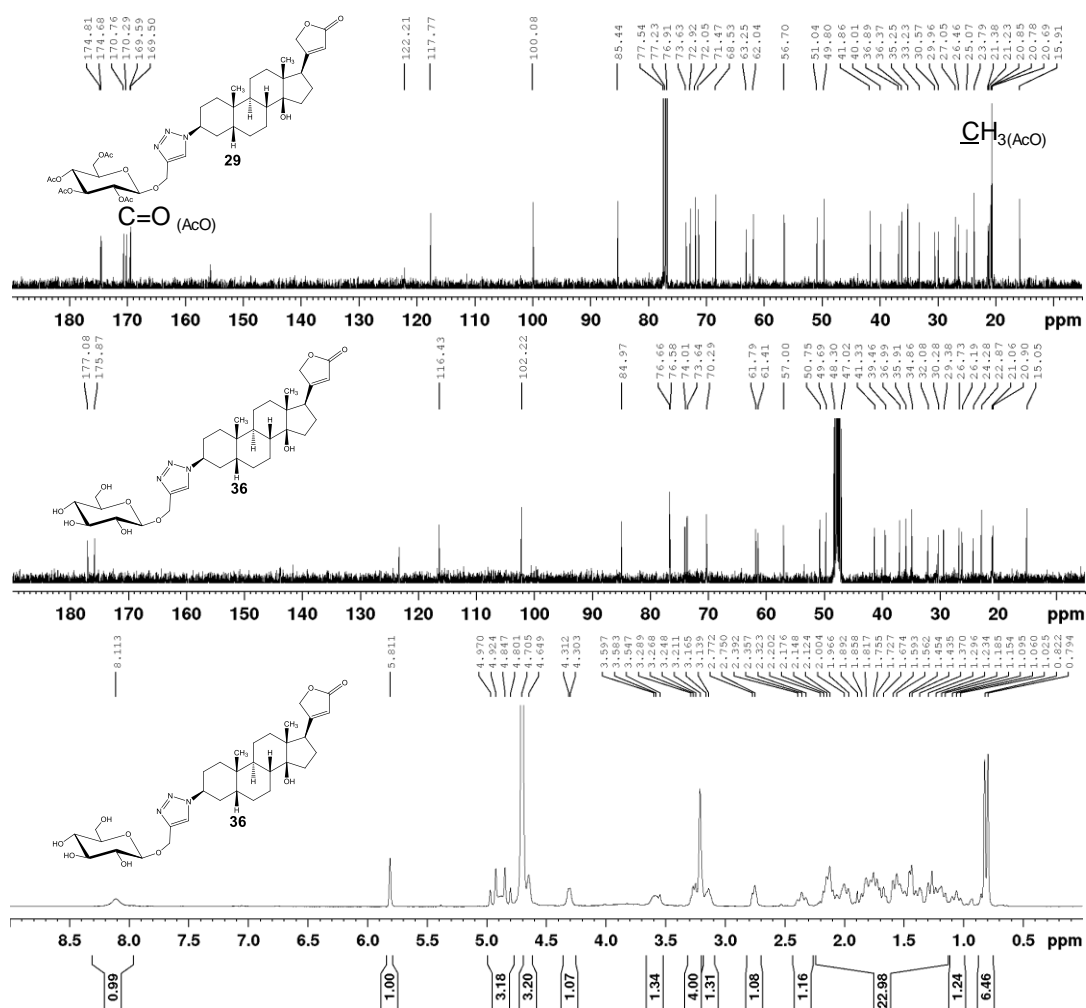
Figura 106 - Espectro no IV de 36.



Nos espectros de RMN de ^1H dos glicosídeos **36-42** e **56** (Apêndices A.219, A.223, A.227, A.232, A.236, A.239, A.242 e A.245, p. 324-335) estão ausentes os sinais referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetoxila e nos espectros RMN de ^{13}C (Apêndices A.220, A.224, A.229, A.233, A.237, A.240, A.243 e A.246, p. 325-336) os sinais referentes às carbonilas e aos carbonos metílicos dos grupos acetoxila

também estão ausentes. Essas informações confirmam a estrutura química de **36-42** e **56**. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do glicosídeo **36** é mostrado a seguir como exemplo (**Figura 107**).

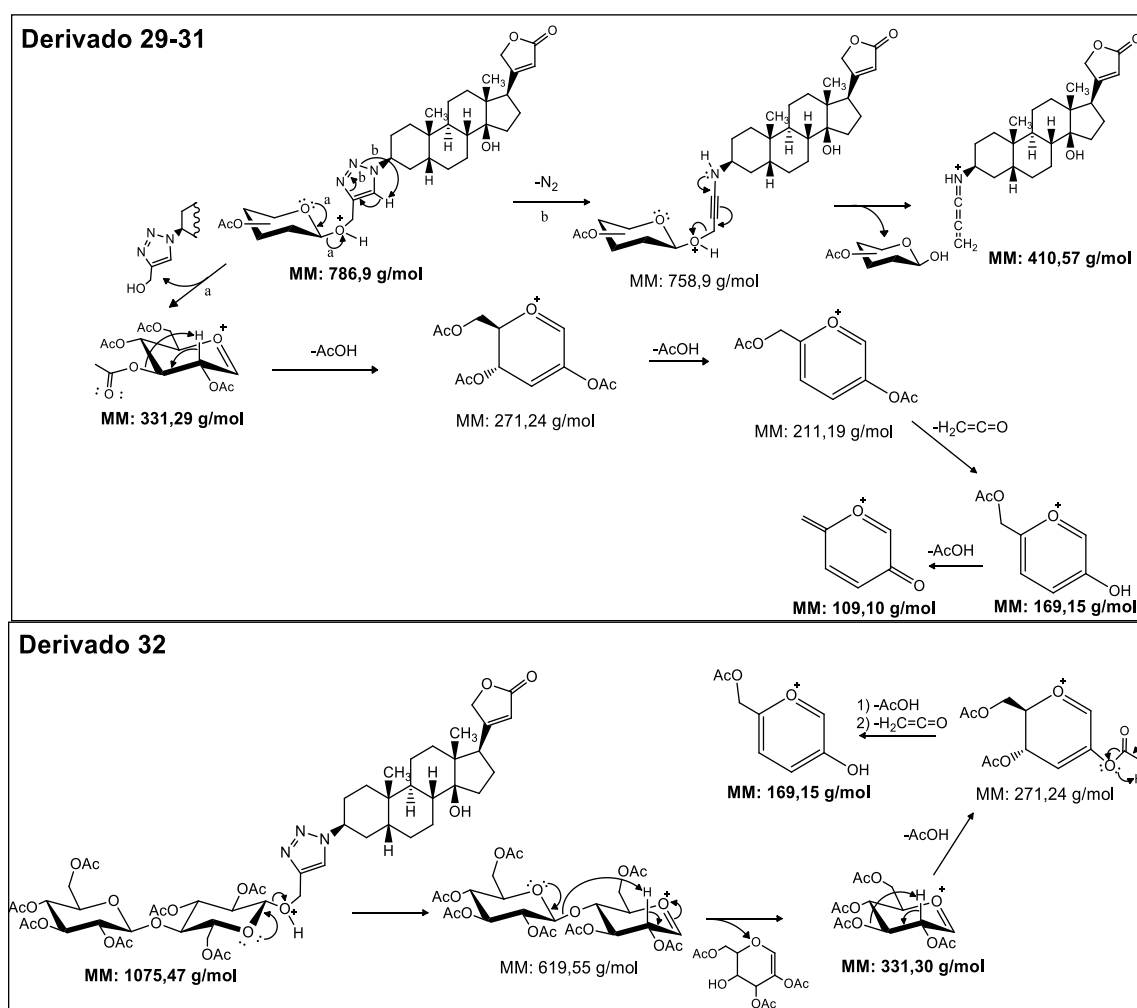
Figura 107 - Espectro de RMN de ^1H de 36 (400 MHz, CDCl_3) e espectros de ^{13}C de 29 e 36 (CDCl_3 , 100 MHz).



Os espectros de massas dos glicosídeos **29-32** e **36-39** (**Apêndices A.175, A.181, A.188, A.195, A.221, A.225, A.230 e A.234**, p. 304-330) foram obtidos, utilizando um cromatógrafo UPLC acoplado a um espectrômetro de massas. A técnica de ionização utilizada foi por electrospray, obtendo-se espectros no modo positivo (ES^+) e no modo negativo (ES^-). Três tipos de íons podem ser gerados: íons moleculares (M^{++} ou M^+), devido às reações de oxidação/redução; moléculas protonadas/desprotonadas ($[\text{M} + \text{H}]^+$ ou $[\text{M} - \text{H}]^-$), devido às reações ácido/base e adutos carregados negativamente ou positivamente ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, $[\text{M} + \text{Cl}]^-$, etc.), devido à formação de adutos (CROTTI *et al.*,

2006). Nos espectros dos derivados **29-31** (Apêndices A.175, A.181, A.188, p. 304-310) são observados os picos no ES+ com m/z para o íon molecular próximo de $[M + H]^+$: 787,5, cujo valor da massa teórica é $[M + H]^+$: 786,9 (no espectro do derivado **32** (Apêndices A.195, p. 313) o m/z para o íon molecular é próximo de $[M + H]^+$: 1075,5 e o valor da sua massa teórica é $[M + H]^+$: 1075,1). Os picos base são devido à formação de fragmentos, os quais apresentam m/z próximo de 410 e 331. No caso do derivado **32** que possui uma porção dissacarídica, além do pico relativo ao íon oxônio com m/z = 331,3, são observados picos correspondentes ao íon oxônio dissacarídico (m/z = 619,4) e ao íon oxônio do monossacarídeo após perder uma molécula de AcOH (m/z = 271,4). As propostas de mecanismos de fragmentação são ilustradas a seguir (Figura 108).

Figura 108 – Mecanismos da fragmentação dos derivados 29-32 no ES+.

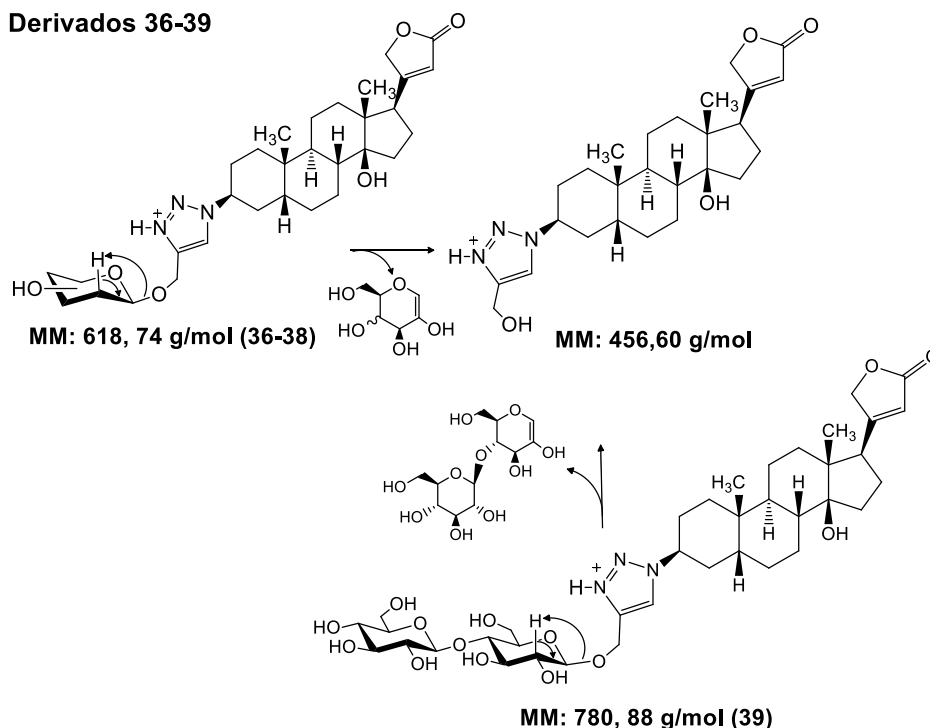


Nos espectros de massas em modo negativo (ES-) são observados somente os picos correspondentes à formação de adutos como o ácido fórmico (MM=46,02 g/mol). Nesse caso, os picos nos espectros dos derivados **29-31** são observados com m/z próximo de $[M + \text{HCOO}]^-$: 830,6 e no espectro do derivado **32** o m/z é próximo de $[M + \text{HCOO}]^-$: 1118,6.

Nos espectros de massas dos glicosiltriazióis desacetilados da digitoxigenina **36-39** (Apêndices A.221, A.225, A.230, A.234, p. 325-330) no ES+ são observados picos para os íons moleculares, com m/z próximos de $[M + \text{H}]^+$: 618 e no espectro do derivado **39** (Apêndices A.221, p. 330) o íon molecular foi registrado com m/z próximo de $[M + \text{H}]^+$: 780,5. Picos com $m/z \approx 456$ são observados nos espectros de todos os derivados desacetilados **36-39** no ES+. O mecanismo de fragmentação proposto é ilustrado a seguir (Figura 109).

Figura 109 – Mecanismos da fragmentação dos derivados 36-39 no ES+.

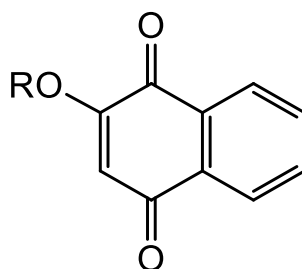
Derivados 36-39



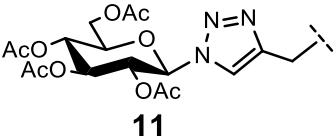
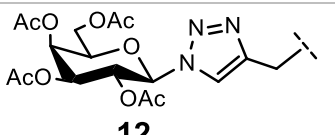
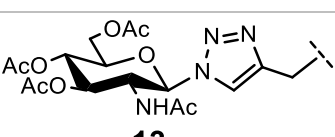
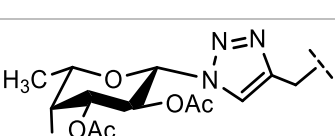
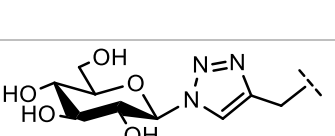
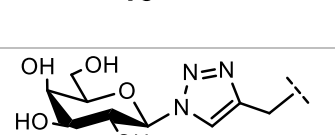
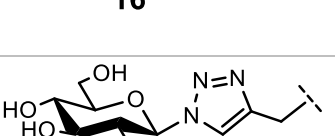
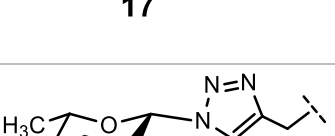
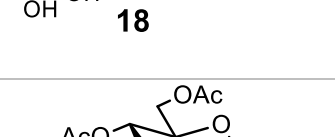
4.9 Avaliação da atividade citotóxica dos derivados glicosídicos (3-6 e 44-47) e glicosiltriazólicos (11-18) da lausona

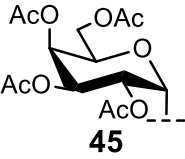
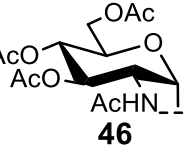
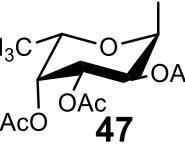
A lausona (**1**) e seus derivados glicosídicos **3-6**, **11-18** e **44-47** foram avaliados quanto a citotoxicidade contra três linhagens de células tumorais de câncer de mama (SKB-3, MCF-7 e MDA-MB-231) e uma linhagem de células normais de fibroblasto de gengiva humano (HGF), em colaboração com a Prof.^a Izabella Thais da Silva, sendo os ensaios realizados no Laboratório de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica, do Departamento de Produtos Farmacêuticos, da Faculdade de Farmácia da UFMG. Os resultados são apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Valores de CI_{50} dos derivados glicosídicos da lausona 3-6, 44-47 e 11-18 contra linhagens de células tumorais de cancer de mama e fibroblastos de gengiva humano (HGF) em μM .



R	CI_{50} (Intervalo de Confiança 95%)			
	SKBR-3	MCF-7	MDA-MB-231	HGF
 3	2,96 (2,63 a 3,32)	4,76 (3,26 a 6,96)	12,64 (11,61 a 13,76)	19,14 (13,38 a 27,37)
 4	8,86 (7,17 a 10,95)	13,63 (11,49 a 16,17)	13,32 (11,87 a 14,94)	34,64 (22,82 a 52,58)
 5	8,30 (7,42 a 9,29)	16,32 (11,59 a 23,00)	27,64 (25,37 a 30,11)	>50
 6	2,41 (2,18 a 2,67)	5,02 (3,82 a 6,60)	8,65 (7,63 a 9,81)	19,77 (14,19 a 27,53)

 <p>11</p>	0,78 (0,67 a 0,90)	3,33 (2,61 a 4,24)	13,99 (9,95 a 19,65)	17,65 (12,98 a 23,75)
 <p>12</p>	1,27 (1,05 a 1,53)	4,22 (3,77 a 4,72)	16,72 (11,73 a 23,83)	27,61 (23,60 a 32,29)
 <p>13</p>	16,99 (14,17 a 20,38)	28,89 (26,02 a 32,09)	>50	>50
 <p>14</p>	3,32 (2,76 a 3,99)	9,74 (8,73 a 10,88)	23,39 (17,24 a 31,73)	38,15 (33,67 a 43,21)
 <p>15</p>	34,74 (29,38 a 41,08)	38,85 (34,35 a 43,95)	>50	>50
 <p>16</p>	>50	>50	>50	>50
 <p>17</p>	>50	>50	>50	>50
 <p>18</p>	>50	>50	>50	>50
 <p>44</p>	2,11 (1,86 a 2,39)	3,52 (2,61 a 4,75)	8,29 (7,11 a 9,87)	20,22 (12,35 a 33,10)

 <p style="text-align: center;">45</p>	2,51 (2,17 a 2,91)	4,58 (3,29 a 6,37)	9,18 (8,35 a 10,10)	35,68 (26,69 a 47,71)
 <p style="text-align: center;">46</p>	3,41 (2,94 a 3,94)	6,59 (5,60 a 7,78)	19,78 (15,52 a 25,19)	40,19 (31,83 a 50,67)
 <p style="text-align: center;">47</p>	9,52 (6,90 a 13,14)	11,01 (9,80 a 12,37)	18,17 (14, 51 a 22,76)	>50
Lausona (1)	>50	>50	>50	>50
*Doxorrubicina	0,28 (0,25 a 0,31)	0,38 (0,32 a 0,46)	1,23 (0,99 a 1,52)	>50

* Controle positivo.

Em relação aos derivados glicosídicos clássicos da lausona **3-6** e **44-47** foi possível concluir que os α -glicosídeos foram mais citotóxicos que os β -glicosídeos, com exceção dos derivados da L-fucose. Dados na literatura sugerem uma maior atividade de derivados α -glicosídicos, em relação à atividade citotóxica (FEDOROV *et al.*, 2011). De modo geral, tal diferença de citotoxicidade não foi observada contra células não-tumorais (HGF). Entretanto no caso da L-fucose, o anômero β foi mais citotóxico para SKBR-3 com valor da $CI_{50} = 2,41 \mu\text{M}$ para o β -fucosídeo **6** e $CI_{50} = 9,52 \mu\text{M}$ para α -fucosídeo **47**. Este foi mais citotóxico para HGF comparado a **6**, o qual apresentou valor de $CI_{50} > 50 \mu\text{M}$, indicando que a configuração D ou L parece influenciar na atividade citotóxica. A porção sacarídica também parece influenciar na citotoxicidade, por exemplo, o α -glicosídeo **44** apresentou $CI_{50} = 2,11 \mu\text{M}$ e o α -fucosídeo $CI_{50} = 9,52 \mu\text{M}$. Ou seja, a variação do carboidrato alterou a atividade citotóxica. Os resultados também indicam que a substituição do grupo acetoxila (OAc) pelo grupo acetamido (HNAc) em C-2, influencia na ação citotóxica. Por exemplo, contra MDA-MB-231 foi possível concluir que atividade citotóxica praticamente foi reduzida pela metade, ao compararmos os valores de CI_{50} dos glicosídeos **5** e **46**, derivados da D-N-acetilglicosamina, com as CI_{50} dos glicosídeos **3** e **44**, derivados da D-glicose. Para as células não-tumorais (HGF), a citotoxicidade reduziu quando a porção sacarídica foi

substituída de D-glicose para D-N-acetilglicosamina. De maneira geral, a variação da citotoxicidade somente sofreu alteração para uma mesma linhagem celular, variando-se o tipo de anômero, pois os mesmos anômeros apresentaram valores de CI_{50} na mesma ordem de grandeza. Já em relação à linhagem não-tumoral HGF, a citotoxicidade para a maioria dos derivados foi entre 19-41 μM . Já os derivados **5** e **47** apresentaram baixa citotoxicidade para HGF, não sendo citotóxicos na máxima concentração testada ($>50 \mu M$). Essa variação nos valores de CI_{50} sugere que cada carboidrato contribui para a seletividade. Em comparação aos demais glicosídeos, o derivado **44** foi o mais ativo, apresentando valores de $CI_{50} = 2,11 \mu M$ contra SKBR-3, $CI_{50} = 3,52 \mu M$ contra MCF-7 e $CI_{50} = 8,29 \mu M$ contra MDA-MB-231. Entretanto, tal derivado foi um dos mais citotóxicos para as células não-tumorais HGF, sendo o valor de $CI_{50} = 20,22 \mu M$. Já o derivado **45** foi o mais seletivo para as linhagens celulares tumorais, cujos índices de seletividade (SI) estão na faixa de 2-10, sendo o mais seletivo (SI~4) para MDA-MB-231 com $CI_{50} = 9,18 \mu M$. Esta linhagem é considerada resistente, pois não responde ao tratamento com bloqueadores ou inibidores hormonais (ROBINSON & JORDAN, 1989; NEVE *et al.*, 2006). A toxicidade de uma substância pode ser expressa em termos do índice de seletividade (IS) conforme equação: $IS = CI_{50} \text{ para células normais (PBMC)} / CI_{50} \text{ para linhagem de célula tumoral}$.

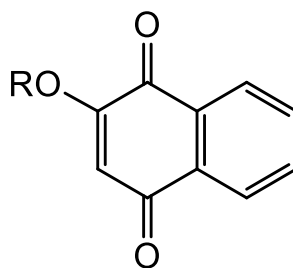
Em relação aos derivados glicosiltriazólicos da lausona **11-18** o composto **11** (D-glicose) foi o mais citotóxico entre todos os derivados para SKBR-3 (incluindo os glicosídeos clássicos **3-6** e **44-47**), com um $CI_{50} = 0,78 \mu M$. O derivado **12** (D-galactose) apresentou $CI_{50} = 1,27 \mu M$ contra SKBR-3 e valores semelhantes de IS aos do derivado **11** para as três linhagens de células tumorais (IS ~22 para SKBR-3, IS ~5 para MCF-7 e IS ~1,5 para MDA-MB-231). O derivado **13** (D-N-acetilglicosamina) foi o único entre os derivados peracetilados que não foi citotóxico contra MDA-MB-231, mas foi o único entre os glicosiltriazóis peracetilados não citotóxico para HGF, apresentando $CI_{50} > 50 \mu M$. O composto **15** foi o único derivado glicosiltriazólico desacetilado da lausona (**15-18**) que apresentou citotoxicidade contra células tumorais, sendo citotóxico contra SKBR-3 ($CI_{50} = 34,74 \mu M$) e MCF-7 ($CI_{50} = 38,85 \mu M$), não sendo citotóxico contra as células não-tumorais (HGF), na concentração máxima testada (50 μM), assim como os demais derivados desacetilados (**16-18**). Já foi proposto que devido a maior polaridade dos derivados glicosídicos desacetilados é possível que haja uma maior dificuldade de tais compostos atravessarem

membranas celulares, tornando-os menos ativos em comparação aos glicosídeos peracetilados (LINARDI *et al.*, 1975).

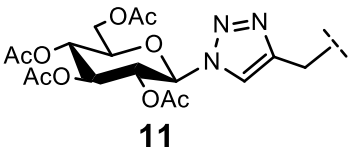
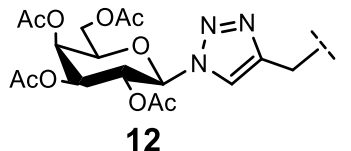
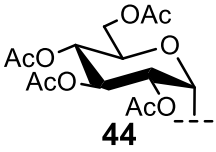
4.10 Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados glicosídicos da lausona 3-6, 11-18 e 44-47

Os derivados glicosídicos da lausona **3-6**, **11-18** e **44-47** foram também avaliados quanto a atividade leishmanicida contra formas promastigotas das espécies *Leishmania amazonensis* e *Leishmania infantum*. Os resultados dos derivados que apresentaram atividade são mostrados na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Atividade leishmanicida dos glicosídeos 3, 4, 6, 11,12 e 44.



Derivados	Cl ₅₀ (μM)		
	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. infantum</i>	Macrófagos murino
 3	4,06	2,28	0,96
 4	3,06	1,89	0,42
 6	1,64	1,64	41,40

 <p>11</p>	24,71	4,26	2,53
 <p>12</p>	36,96	8,90	6,11
 <p>44</p>	1,43	NT	0,03
*Anfotericina B	0,11	0,08	1,08

*Controle positivo.

NT: não testado.

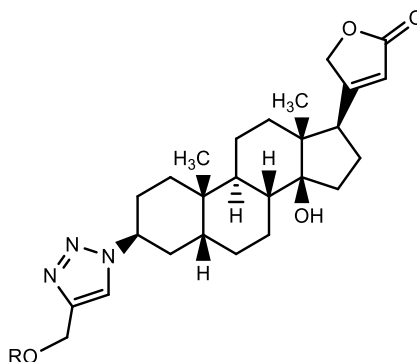
Com exceção de **11** e **12** que foram menos ativos contra as duas espécies de leishmania, os demais derivados apresentaram boa atividade leishmanicida. Apesar da maioria ter sido bastante citotóxica contra os macrófagos murinos, a própria Anfotericina B, um dos fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose (MEYERHOFF, 1999), também foi tóxica para tais células. Entretanto, o glicosídeo **6**, derivado da L-fucose, apresentou um resultado bastante interessante, cujos valores de CI_{50} foram de 1,64 μ M para as duas espécies. Além disso, **6** apresentou IS~25 enquanto a Anfotericina B apresentou IS~14. Com base nos resultados obtidos para o derivado **6**, este foi submetido a avaliação da atividade leishmanicida contra formas amastigotas das espécies de leishmania avaliadas. Os valores de CI_{50} de **6** foram de 2,3 e 3,5 μ M contra *L. amazonensis* e *L. infantum*, respectivamente. Outros estudos demonstraram que o derivado **6** provocou alterações morfológicas nas formas pormastigotas de *L. amazonensis* e em relação ao mecanismo de ação, foi demonstrado que **6** provoca despolarização mitocondrial, ruptura da membrana plasmática do parasita e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Tais resultados renderam uma publicação e um depósito de patente (COELHO *et al.*, 2017; MENDONÇA *et al.*, 2018).

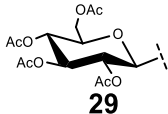
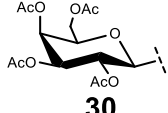
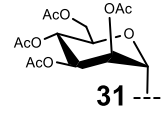
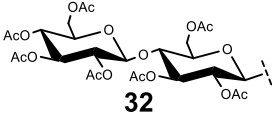
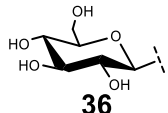
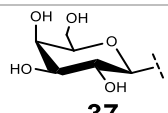
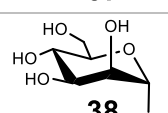
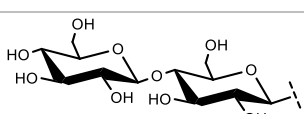
4.11 Avaliação da atividade antiviral dos Derivados triazóis O-glicosídeos da digitoxigenina 29-32 e 36-39

Somente os resultados da avaliação biológica dos triazóis O-glicosídicos da digitoxigenina **29-32** e **36-39** foram obtidos até o momento, pois os derivados **33-35**, **40-42**, **55** e **56** foram obtidos posteriormente, cujos resultados dos testes biológicos serão divulgados em momento oportuno.

Os derivados **29-32** e **36-39** foram avaliados quanto à atividade anti-herpética contra os vírus de herpes simplex tipos HSV-1 e HSV-2, os quais provocam infecções orais e genitais, respectivamente (GREENBERG, 1996; BALASUBRAMANIAM *et al.*, 2014). A atividade anti-herpética foi avaliada no Laboratório de Virologia Aplicada (LVA) - Departamento de Ciências Farmacêuticas (CIF) - Centro de Ciências da Saúde, (CCS) - Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), em colaboração com o grupo de pesquisa da Prof.^a Cláudia Maria Oliveira Simões. Foram utilizadas duas cepas do tipo HSV-1, KOS (sensível ao Aciclovir) e 29-R (resistente a este fármaco) (BOFF *et al.*, 2016) e uma do tipo HSV-2, cepa 333. Os derivados foram testados na concentração de 1,0 μM (em triplicata), obtendo-se a porcentagem de inibição (triagem). Os derivados que foram capazes de inibir pelo menos 30% da replicação viral foram selecionados para a obtenção do CI_{50} e CC_{50} . Alguns derivados apresentaram inibição abaixo de 30%, mas próxima deste valor e também foram selecionados para avaliação de tais parâmetros. Os resultados obtidos são apresentados nas tabelas a seguir (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Resultados da avaliação da atividade anti-herpética dos derivados 29-32 e 36-39 contra as cepas KOS e 29-R do tipo HSV-1 e a cepa 333 do tipo HSV-2.



R	CC ₅₀	HSV-1 (KOS)		HSV-1 (29-R)		HSV-2 (333)	
		Cl ₅₀	IS	Cl ₅₀	IS	Cl ₅₀	IS
 29	285,53	6,28	45,51	2,12	135,02	3,54	80,77
 30	216,17	NR	NR	NR	NR	NR	NR
 31	393,17	10,09	38,98	6,01	65,44	4,24	92,74
 32	180,70	26,33	6,86	33,37	5,42	8,85	20,41
 36	300,00	2,80	107,36	2,71	110,80	2,13	140,75
 37	289,60	0,98	295,78	0,92	313,41	1,14	253,37
 38	300,00	0,55	542,27	0,37	811,25	0,37	809,39
 39	146,97	4,29	34,29	3,24	45,41	3,99	36,84
Digitoxigenina (2)	27,54	1,09	25,34	1,02	27,03	3,58	7,70
*Aciclovir	>2.000	1,38	>1.450	-	-	3,23	>619

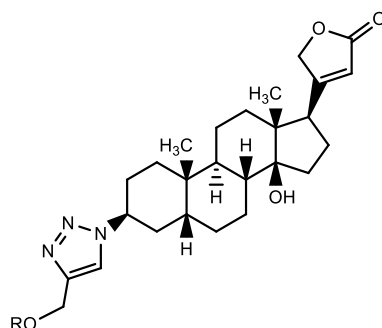
*Controle Positivo; Cl₅₀ e CC₅₀ expressos em µM; NR: não realizado

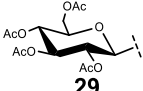
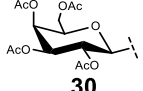
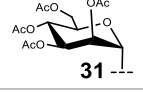
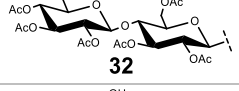
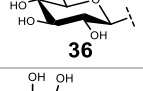
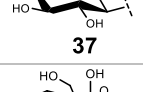
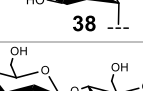

Os resultados obtidos foram interessantes e a maioria dos glicosídeos **29-32** e **36-39** apresentou Cl₅₀ baixo para todas as cepas avaliadas. Dois derivados se destacaram, apresentando Cl₅₀ menor ou próximo de 1,0 µM para todas as cepas. Tais derivados correspondem aos derivados da D-galactose (**37**) e D-mannose (**38**) desacetilados. O derivado **38** foi bastante ativo contra a cepa 29-R do tipo HSV-1 e cepa 333 do tipo HSV-2, cujos valores de Cl₅₀ foram próximos de 0,37 µM, com um índice de seletividade maior que 800 para essas duas cepas. Para a cepa KOS do tipo HSV-1 o derivado **38** apresentou Cl₅₀ = 0,55 µM e IS > 500. Portanto, os derivados **37** e **38** foram mais ativos que o aciclovir contra as cepas de HSV-1 e HSV-2 avaliadas, o qual é o fármaco utilizado no tratamento do herpes (a cepa 29-R é resistente ao aciclovir).

Tais derivados também foram mais ativos que a digitoxigenina frente às três cepas avaliadas, indicando que a presença do grupo triazol O-glicosídico contribuiu para o aumento da atividade anti-herpética. Dentre os derivados peracetilados o que apresentou maior atividade foi o da D-glicose (**29**), cujos valores de CI_{50} foram 6,3 μM para KOS (IS>45), 2,1 μM contra 29-R (IS ~135) e 3,5 μM contra a cepa 333 do tipo HSV-2 (IS>80).

Pelo fato de os derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina **29-32** e **36-39** terem apresentado atividade antiviral significativa em relação ao vírus do herpes, tais derivados foram avaliados biologicamente contra norovírus, causador de gastroenterite e transmitido pelo contato entre as pessoas, pelo ar, alimentos contaminados, etc (MORILLO & TIMENETSKY, 2011). Até o momento somente uma triagem nas concentrações de 1,0 μM e 10,0 μM foi realizada e apenas os derivados que inibissem 30% da replicação viral seriam selecionados para a determinação do CI_{50} . Apesar de nenhum dos derivados **29-32** e **36-39** ter inibido pelo menos 30% da replicação viral do norovírus, alguns derivados apresentaram resultados interessantes. O derivado **29** inibiu cerca de 10% e o **32** cerca de 8% quando testados a 1,0 μM . Quando testados a 10,0 μM , os derivados **36** e **37** inibiram 25% da replicação viral e o derivado **32** inibiu 20%. Os resultados iniciais são promissores, já que a dose viral infectante é muito pequena, os vírus são estáveis e resistentes, não havendo nenhum tipo de tratamento antiviral consolidado até o momento. Os resultados da triagem são apresentados a seguir (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Resultados da triagem contra norovírus.

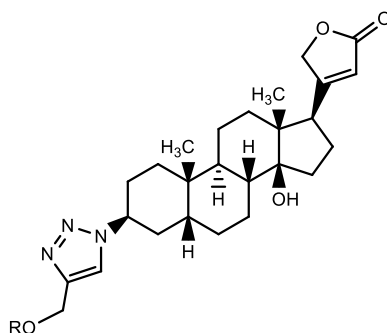


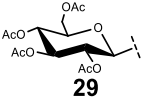
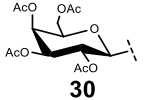
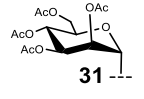
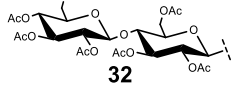
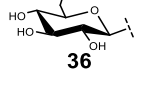
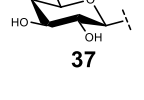
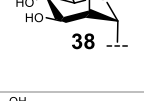
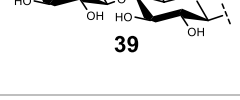
Derivados	1ª Rep (%)	2ª Rep (%)	Média	Desvio padrão	3ª Rep (%)
	1,0 µM				10,0 µM
 29	7,407	9,722	8,565	1,637	18,750
 30	7,407	4,167	5,787	2,292	6,250
 31	5,455	0,000	2,727	3,857	7,143
 32	3,636	7,813	5,724	2,953	21,429
 36	3,704	2,778	3,241	0,655	25,000
 37	0,000	0,000	0,000	0,000	25,000
 38	1,818	0,000	0,909	1,286	14,286
 39	0,000	1,563	0,781	1,105	14,286

4.12 Avaliação da atividade citotóxica dos derivados 29-32 e 36-39.

Os derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina **29-32** e **36-39** foram avaliados contra as linhagens de células tumorais de adenocarcinomas de próstata humano dependente de andrógeno (LNCap-FGC) e independente de andrógeno (PC-3), de pulmão (A-549 e H460), ileocecal (HCT-8) e também contra fibroblastos de gengiva humano (HGF) e de pulmão de feto (MCR-5), linhagens de células não tumorais, para avaliação da seletividade. Os resultados são apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Citotoxicidade contra células tumorais e não tumorais dos derivados 29-32 e 36-39 em μM .



Derivados	CI_{50} (μM)						
	A549	H460	LNCaP	PC3	HCT-8	MRC-5	HGF
 29	3,74	NT	7,32	7,05	3,57	NT	NT
 30	3,94	NT	11,28	6,23	5,91	NT	NT
 31	1,57	1,59	3,13	2,92	1,90	NT	NT
 32	11,99	NT	23,84	29,46	9,51	NT	NT
 36	2,03	NT	4,69	2,35	3,70	NT	NT
 37	2,19	NT	7,49	2,75	2,58	NT	NT
 38	0,58	0,24	1,66	0,58	1,02	0,36	1,41
 39	2,86	NT	5,24	2,74	5,43	NT	NT
Digitoxigenina (2)	1,68	0,92	3,70	2,41	2,48	1,16	1,47
*Paclitaxel	0,11	0,08	20,96	0,67	0,17	>200,0	>200,0

*Controle positivo. NT: não testado.

O derivado **38** foi consideravelmente o mais ativo que os demais, sendo inclusive mais ativo que a digitoxigenina (**2**) e que o fármaco antitumoral paclitaxel contra as linhagens LNCaP ($CI_{50} = 1,66 \mu M$) e PC3 ($CI_{50} = 0,58 \mu M$), com índices de seletividade para esta última entre 0,6 e 2,5. O derivado **31** também foi mais citotóxico que **2** e o paclitaxel contra a linhagem LNCaP ($CI_{50} = 3,13 \mu M$), mas menos potente que **38**. Este corresponde ao glicosídeo desacetilado derivado da D-manose e **31** seu correspondente peracetilado. Este também foi mais citotóxico que **2** contra a linhagem A549 ($CI_{50} = 1,57 \mu M$) e o derivado **36** mais ativo que **2** contra a linhagem PC3. Os resultados indicam que a porção sacarídica aumentou a citotoxicidade contra algumas linhagens de células tumorais. Além disso, a peracetilação reduziu a atividade citotóxica. Células da linhagem tumoral H460 tratadas com o derivado **38** foram submetidas a análise do conteúdo de DNA e citometria de fluxo para verificar o potencial pró-apoptótico de **38**, entretanto os resultados indicaram que tal derivado não provoca apoptose da célula tumoral.

5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

No presente trabalho foram obtidas 54 substâncias sendo que 30 são inéditas. Os glicosídeos clássicos da lausona foram preparados por glicosilação em meio alcalino com catálise por transferência de fase, método que se mostrou eficiente, pois os glicosídeos foram obtidos com rendimentos de 70-75%, somados os rendimentos de α -glicosídeos e β -glicosídeos. O fato de terem sido obtidos cada anômero para cada carboidrato permitiu um estudo da relação estrutura atividade.

Os derivados glicosídicos obtidos no presente trabalho são promissores e foram sintetizados utilizando reações de fácil execução sem a necessidade do uso de catalisadores complexos, reagentes de alta toxicidade, de alto custo ou com produção de resíduos tóxicos.

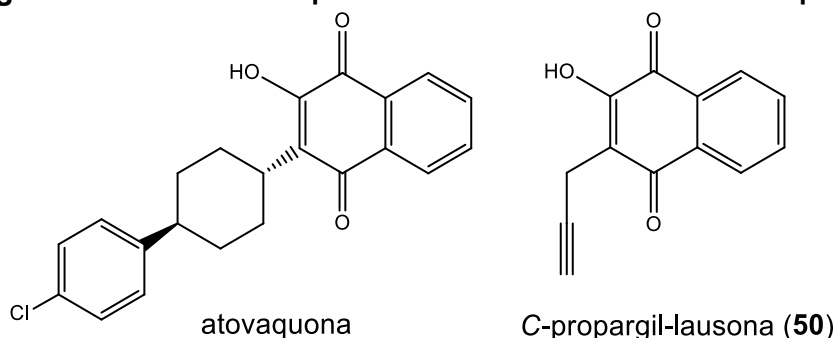
Os resultados obtidos a partir da avaliação da atividade citotóxica dos derivados glicosídicos da lausona **3-6** e **44-47** contra as linhagens de células tumorais foram promissores e indicaram que além da porção sacarídica o tipo de anômero influencia na citotoxicidade, tanto contra as células tumorais SKBR-3, MCF-7 e MDA-MB-231, quanto contra a linhagem de célula normal HGF. Dentre os glicosídeos clássicos os derivados **44** e **45** são os mais promissores, cujas porções sacarídicas correspondem à D-glicose e D-galactose, ambos α -glicosídeos. A inserção do anel triazólico melhorou a atividade, sendo os glicosiltriázóis **11** e **12** os mais ativos contra as linhagens SKBR-3 e MCF-7.

Os resultados obtidos em relação à atividade leishmanicida foram significativos, visto que 6 glicosídeos da lausona foram bastante ativos contra as formas promastigotas das espécies *Leishmania amazonensis* e *Leishmania infantum*. Neste caso os glicosídeos clássicos foram mais ativos que os glicosiltriázóis, com destaque para o β -fucosídeo **6**, cujos resultados foram promissores, inclusive os dos estudos posteriores, havendo grande expectativa no desenvolvimento do derivado **6** como fármaco leishmanicida.

Na síntese do derivado 2-O-propargílico da lausona **43** dois subprodutos foram obtidos e caracterizados, os derivados 3-C-propargil-lausona (**50**) e 2-metil-furano-1,4-naftoquinona (**51**). O primeiro até então era inédito e pelo fato de ser um derivado do tipo C-alkilado sua obtenção abre a possibilidade de obtenção a partir dele, de

outros derivados glicosiltriazóis com potencial atividade biológica. A otimização da síntese de **50** tornou-se um trabalho de doutorado do nosso grupo de pesquisa, rendendo uma publicação (RAQUEL GERALDA *et al.*, 2018). Desse modo, será possível a comparação dos resultados obtidos, permitindo um estudo da relação estrutura/atividade, podendo ser investigado, por exemplo, a influência do grupo 2-OH para a atividade. Além disso, existem relatos na literatura de que o grupo propargila confere atividade antimalárica, anti-tripanosoma entre outras (AZERANG *et al.*, 2012; WUBE *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2016). Uma série interessante de derivados que podem ser obtidos a partir de **50**, seriam análogos da atovaquona, fármaco utilizado no tratamento de diversas infecções microbianas (HUDSON & RANDALL, 1991; DIKE *et al.*, 2014; EPIFANO *et al.*, 2014). As estruturas químicas da atovaquona e do C-propargil-lausona (**50**) são mostradas a seguir (Figura 110).

Figura 110 – Estruturas químicas da do derivado **50** e da atovaquona.



Os derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina apresentaram atividade anti-herpética bastante relevante e baixa toxicidade para células não infectadas, principalmente o derivado **38**, com $IC_{50} = 0,37 \mu M$ contra HSV-1 (29-R) e HSV-2 (333). Os resultados são promissores, pois apesar de haver relatos na literatura de substâncias com atividade anti-herpética mais potentes, tais compostos são produtos naturais e são isolados em pequenas quantidades (BRAGA *et al.*, 1996), dificultando um estudo mais amplo e o possível desenvolvimento dos mesmos como fármaco. Os triazóis O-glicosídicos **29-32** e **36-39** podem ser sintetizados em grande quantidade, pois a digitoxina, a partir da qual se obtém a digitoxigenina (**2**), é obtida industrialmente, cujo processo já está estabelecido. Outro fator que contribui para o desenvolvimento de algum dos glicosídeos **29-32** e **36-39** como fármaco é em relação às propriedades farmacocinéticas. É reconhecido que a presença da porção sacarídica contribui para a absorção dos glicosídeos cardiotônicos (ROBBERS *et al.*,

1996). Portanto, o grupo triazol O-glicosídico pode favorecer a absorção de tais derivados, pois a porção sacarídica influencia no balanço hidrofílico/hidrofóbico. Devido aos resultados obtidos terem sido promissores em relação à atividade antiviral, outros estudos poderão ser realizados, como a avaliação contra os vírus da Zika, Dengue e Influenza.

Em relação a atividade citotóxica dos derivados **29-32** e **36-39** contra linhagens de células tumorais, conclui-se que todos os glicosídeos foram ativos, sendo algum deles mais ativos que a digitoxigenina (**2**) e que o paclitaxel. O derivado da D-manose desacetilado **38** foi o mais ativo ($IC_{50}=0,58 \mu\text{M}$ contra PC3), sendo o seu correspondente peracetilado **31** o segundo mais citotóxico, indicando que a porção sacarídica, bem como a presença de grupos acetila, influenciam na citotoxicidade.

Com base nos resultados da avaliação biológica dos derivados **29-32** e **36-39**, os derivados **33-35**, **40-42**, **55** e **56** foram obtidos, os quais serão avaliados com expectativa de que sejam bioativos. Outro triazol-O-glicosídeo da digitoxigenina que pode ser obtido é o derivado da D-manosamina, o qual é bastante promissor, pois como o derivado da D-manose desacetilada **38** foi o mais ativo dentre os glicosídeos, a substituição do grupo $-\text{OH}$ em C-2' por um grupo $-\text{NH}_2$ pode aumentar a atividade, pelo fato de tal porção sacarídica poder apresentar interações mais eficientes com o sítio ativo, já que o grupo $-\text{NH}_2$ é capaz de realizar mais ligações de hidrogênio.

Em conclusão, os resultados obtidos com este trabalho são relevantes, tanto quimicamente quanto em relação à atividade biológica. Pode-se dizer que houve uma contribuição bastante positiva na busca de candidatos a fármacos antitumorais, principalmente para o tratamento dos cânceres de pulmão, próstata e mama, bem como de infecções causadas por protozoário e vírus, doenças responsáveis por mais de 8 milhões de óbitos no mundo e mais de 800 mil mortes no Brasil anualmente.

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Materiais utilizados

6.1.1 Aparelhagem utilizada

As faixas de fusão foram determinadas em aparelho Silbron-Thermolyne MP- 12516 e Gehaka PF-1500 FARMA no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

As determinações de poder rotatório específico $[\alpha]_D$ foram feitas em polarímetro ADP 220 com caminho óptico de 0,5 dm, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro Spectrum One Perkin Elmer, modo ATR, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram registrados em aparelho Bruker AVANCE DPX200 ou Bruker AVANCE DRX400, no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução – LAREMAR, no Departamento de Química da UFMG, utilizando-se como padrão interno tetrametilsilano.

Quando se fez necessário para a atribuição dos sinais de RMN e para as substâncias inéditas foram obtidos espectros de RMN bidimensionais (COSY, HMQC e HMBC). Para a atribuição das bandas no infravermelho e dos sinais de RMN foram utilizados como referência Silverstein e colaboradores (SILVERSTEIN *et al.*, 2014) e Pavia e colaboradores (PAVIA *et al.*, 2014).

Os espectros de massas foram obtidos em um cromatógrafo acoplado a espectrômetro de massas UPLC-EM da Waters.

Para cromatografia em camada delgada utilizou-se sílica gel 60 G Merck e placa de vidro com dimensões de 5x10 cm. A espessura da camada de sílica foi de 0,25 mm.

Para cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60 (0,063-0,200 mm/70- 230 mesh ASTM) Merck e sílica gel 60 (0,040-0,063 mm/230-400 mesh ASTM).

6.1.2 Reveladores

Solução de H₂SO₄: solução a 15% v/v de ácido sulfúrico concentrado em etanol.

CAM (Cerium-Amônio Molybdate): solução 5,0 % de molibdato de amônio [(NH₄)₆Mo₇O₂₄], 1% de sulfato cérico [Ce(SO₄)₂] e 10,0 % v/v de ácido sulfúrico concentrado em H₂O.

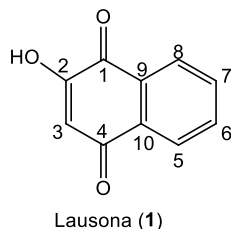
Vapores de iodo.

Solução de anisaldeído 2,5 % v/v: *p*-anisaldeído, AcOH 1% v/v, H₂SO₄ 3,5% v/v em EtOH absoluto.

Reagente de KEDDE: ácido 3,5-dinitrobenzóico 2% em MeOH : solução de KOH 1M em MeOH / 2 : 3.

6.2 Parte sintética

6.2.1 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (1)



Aspecto: sólido alaranjado.

F.M.: C₁₀H₆O₃

M.M.: 174,15 g.mol⁻¹

F.F.: 171,0 –172,8 °C (Lit: 191,0-193,0 °C; SULTANA *et al.*, 2009)

IR: $\bar{\nu}$ 3159 cm⁻¹ (O-H), 3007-3073 cm⁻¹ (C-H sp² e sp³), 1639 e 1677 cm⁻¹ (C=O quinona), 1578-1592 cm⁻¹ (C=C aromático), 1343-1381 cm⁻¹ (C-OH vinílico), 1119-1284 cm⁻¹ (C-O vinílico). Espectro no **Apêndice A.1**, p. 213.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 6 (p. 123).

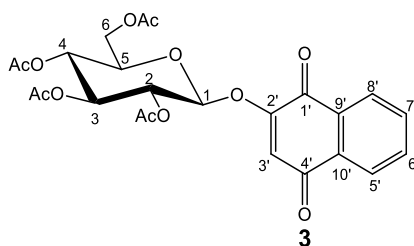
RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 7 (p. 123).

6.2.2 Método Geral 1 - Síntese dos derivados glicosídicos peracetilados da lausona (3-6 e 44-47)

Solubilizou-se 0,2 g de lausona (**1**, 1,15 mmol) em 5 mL de CH₂Cl₂ em um balão de 100 mL. Em seguida foram adicionados 5 mL de uma solução 10% p/v de Na₂CO₃. Deixou-se sob agitação magnética a t.a por 10 minutos. Por último foram adicionados o brometo de tetrabutilamônio (0,34 mmol), e o haleto de glicosila correspondente (**III-V** e **VII**) em excesso (3,45 mmol), solubilizados em 3 mL de CH₂Cl₂. O sistema foi mantido sob agitação magnética a t.a e a evolução da reação foi acompanhada por CCD (Eluente: hexano:acetato de etila:AcOH / 5:4:1; Revelador: solução 15% de H₂SO₄ em EtOH e aquecimento). O tempo de reação foi entre 20-24 horas, quando se observou que a lausona havia sido completamente consumida. Adicionou-se HCl 6 mol.L⁻¹ até pH=4 e a mistura foi transferida para um funil de separação. Extraiu-se com 3 x 50 mL de CH₂Cl₂, e a fase orgânica foi lavada com 100 mL de água destilada. Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄, filtrou-se por filtração simples, transferindo para um balão de 125 mL. O CH₂Cl₂ foi evaporado em rotavapor. O sólido obtido

correspondia aos glicosídeos clássicos peracetilados, derivados da D-glicose, D-galactose, D-N-acetilglicosamina e L-fucose, em suas misturas anoméricas. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica, utilizando hexano:acetato de etila como fase móvel, cuja proporção variou de acordo com o carboidrato.

6.2.2.1 2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-1,4-naftoquinona (3)



O resíduo foi purificado por CCS, utilizando acetato de etila:hexano/3:7 como fase móvel, obtendo-se 0,20 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 34%

F.M.: C₂₄H₂₄O₁₂

M.M.: 504,44 g.mol⁻¹

F.F.: 154,3 –158,5 °C (Lit: 166,5-168,5 °C; POLONIK *et al.*, 1983)

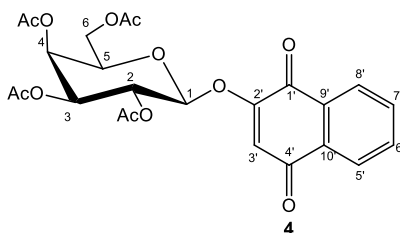
[α]_D²⁷ -44,0 (c 1,00; CHCl₃); Lit: **[α]_D²²** -30,6 (c 1,00; CHCl₃; POLONIK *et al.*, 1983)

IR: $\bar{\nu}$ 2941 cm⁻¹ (C-H sp³), 1743 cm⁻¹ (C=O éster), 1651 e 1683 cm⁻¹ (C=O quinona), 1613 cm⁻¹ (C=C alceno), 1577 e 1595 cm⁻¹ (C=C aromático), 1222 cm⁻¹ (C-O éster), 1032 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 4**, p. 218.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): **Tabela 8** (p. 124).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): **Tabela 11** (p. 126).

6.2.2.2 2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-1,4-naftoquinona (4)



O resíduo foi purificado por CCS, utilizando acetato de etila:hexano/7:3 como fase móvel, obtendo-se 0,23 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 40%

F.M.: C₂₄H₂₄O₁₂

M.M.: 504,44 g.mol⁻¹

F.F.: 171,0 –172,8 °C (Lit: 176,0-178,0 °C; POLONIK *et al.*, 1983)

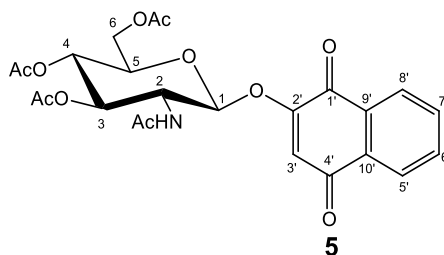
[α]_D²¹ -32,0 (c 1,00; CHCl₃); Lit: **[α]_D²²** -16,6 (c 1,00; CHCl₃; POLONIK *et al.*, 1983)

IR: $\bar{\nu}$ 2966 cm⁻¹ (C-H sp³), 1739 cm⁻¹ (C=O éster), 1654 e 1686 cm⁻¹ (C=O quinona), 1617 cm⁻¹ (C=C alceno), 1580 cm⁻¹ (C=C aromático), 1218 cm⁻¹ (C-O éster), 1041-1075 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 10**, p. 221.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 8 (p. 124).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 11 (p. 126).

6.2.2.3 2-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-β-D-glicopiranosiloxi)-1,4-naftoquinona (5)



O resíduo foi purificado por CCS, utilizando acetato de etila:hexano/4:6 como fase móvel, obtendo-se 0,29 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo-claro

Rendimento: 50%

F.M.: C₂₄H₂₅NO₁₁

M.M.: 503,46 g.mol⁻¹

F.F.: 185,7 –190,6 °C

[α]_D²⁸ -11,5 (c 1,04; DMSO)

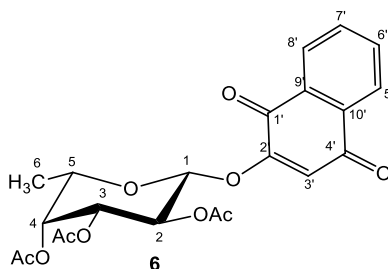
IR: $\bar{\nu}$ 3294 cm⁻¹ (N-H deformação axial), 2956-3078 cm⁻¹ (C-H sp³ e sp²), 1741-1755 cm⁻¹ (C=O éster), 1664 cm⁻¹ (C=O amida), 1652 e 1680 cm⁻¹ (C=O quinona), 1611

cm^{-1} (C=C alceno), 1579-1594 cm^{-1} (C=C aromático), 1542 cm^{-1} (deformação angular de N-H), 1215-1232 cm^{-1} (C-O éster), 1031-1076 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A. 13**, p. 223.

RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz): Tabela 9 (p. 125).

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz): Tabela 12 (p. 127).

6.2.2.4 2-(2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi- β -L-galactopiranosiloxi)-1,4-naftoquinona (6)



O resíduo foi purificado por CCS, utilizando acetato de etila:hexano/2:8 como fase móvel, obtendo-se 0,21 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo.

Rendimento: 40%

F.M.: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$

M.M.: 446,40 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

F.F.: 174,6 – 178,7 $^{\circ}\text{C}$

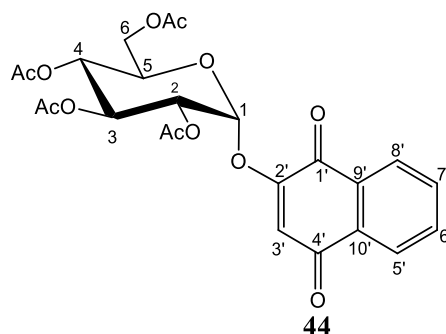
$[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ +2,0 (c 0,98, CH_2Cl_2)

IR: $\bar{\nu}$ 2986 cm^{-1} (C-H sp^3), 1743 cm^{-1} (C=O éster), 1655 e 1684 cm^{-1} (C=O quinona), 1611 cm^{-1} (C=C alceno), 1579 cm^{-1} (C=C aromático), 1215 cm^{-1} (C-O éster), 989-1072 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A. 16**, p. 224.

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): Tabela 10 (p. 126).

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): Tabela 13 (p. 128).

6.2.2.5 2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D- α -glicopiranosiloxi)-1,4-naftoquinona (44)



Foi obtido 0,23 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 40%

F.M.: C₂₄H₂₄O₁₂

M.M.: 504,44 g.mol⁻¹

F.F.: 150–153 °C

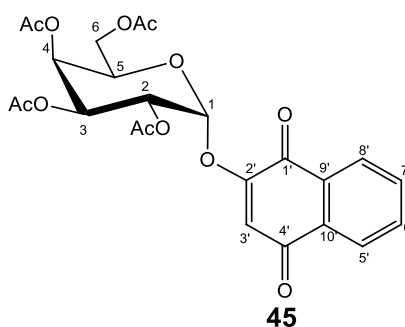
[α]_D²⁸ +127,4 (c 1,02; CH₂Cl₂)

IR: $\bar{\nu}$ 2962 cm⁻¹ (C-H sp³), 1743 cm⁻¹ (C=O éster), 1656 e 1683 cm⁻¹ (C=O quinona), 1611 cm⁻¹ (C=C alceno), 1580 cm⁻¹ (C=C aromático), 1214 cm⁻¹ (C-O éster), 993–1036 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 23**, p. 228.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): **Tabela 8** (p. 124).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): **Tabela 11** (p. 126).

6.2.2.6 2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosiloxi)-1,4-naftoquinona (45)



Foi obtido 0,20 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 35%

F.M.: C₂₄H₂₄O₁₂

M.M.: 504,44 g.mol⁻¹

F.F.: 206,5 –208 °C (Lit: 210-211 °C; POLONIK *et al.*, 1983)

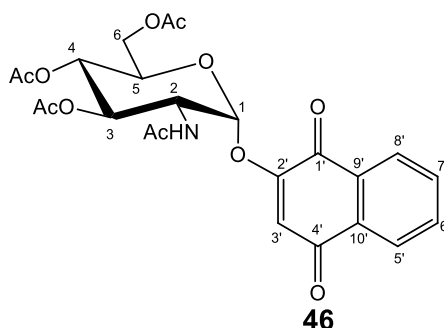
[α]_D²⁷ +126,9 (c 0,52; CHCl₃); Lit: **[α]_D²²** -170,4 (c 0,50; CHCl₃; POLONIK *et al.*, 1983)

IR: $\bar{\nu}$ 2967 cm⁻¹ (C-H sp³), 1743 cm⁻¹ (C=O éster), 1656 e 1686 cm⁻¹ (C=O quinona), 1613 cm⁻¹ (C=C alceno), 1579 cm⁻¹ (C=C aromático), 1210 cm⁻¹ (C-O éster), 1046-1072 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 28**, p. 230.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): Tabela 8 (p. 124).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): Tabela 11 (p. 126).

6.2.2.7 2-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- α -D-glicopiranosiloxi)-1,4-naftoquinona (46)



Foi obtido 0,12 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo-alaranjado

Rendimento: 21%

F.M.: C₂₄H₂₅NO₁₁

M.M.: 503,46 g.mol⁻¹

F.F.: 92,4 –98,0 °C

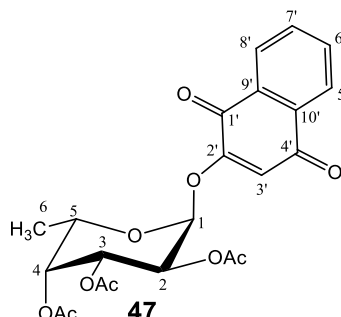
[α]_D²¹ +134,7 (c 0,98; CH₂Cl₂)

IR: $\bar{\nu}$ 3291 cm⁻¹ (N-H deformação axial), 2853-2923 cm⁻¹ (C-H sp³), 1741 cm⁻¹ (C=O éster), 1687 cm⁻¹ (C=O quinona), 1657 cm⁻¹ (C=O de amida), 1608 cm⁻¹ (C=C alceno), 1542 cm⁻¹ (N-H deformação angular), 1198-1226 cm⁻¹ (C-O ester), 990-1033 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 34**, p. 233.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): Tabela 9 (p. 125).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): Tabela 12 (p. 127).

6.2.2.8 2-(2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi- α -L-galactopiranosiloxi)-1,4-naftoquinona (47)



Foi obtido 0,16 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo-claro

Rendimento: 31%

F.M.: C₂₂H₂₂O₁₀

M.M.: 446,40 g.mol⁻¹

F.F.: 149,4 –153,0 °C

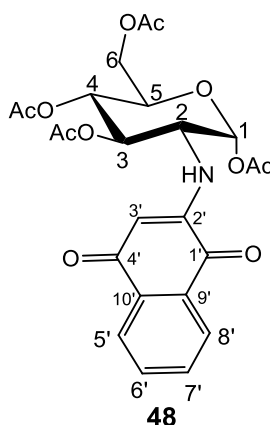
[α]_D²¹ -142,6 (c 0,94, CH₂Cl₂)

IR: $\bar{\nu}$ 2989 cm⁻¹ (C-H sp³), 1743 cm⁻¹ (C=O éster), 1657 e 1689 cm⁻¹ (C=O quinona), 1611 cm⁻¹ (C=C alceno), 1580 cm⁻¹ (C=C aromático), 1202-1246 cm⁻¹ (C-O éster), 1040-1075 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 38**, p. 235.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): Tabela 10 (p. 126).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): Tabela 13 (p. 128).

6.2.2.9 2-(2'-amino-1',4'-naftoquinonil)1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi- α -D-glicopiranoose (48)



Foi obtido 0,09 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo-alaranjado

Rendimento: 16%

F.M.: C₂₄H₂₅NO₁₁

M.M.: 503,46 g.mol⁻¹

F.F.: 94,6 –98,1 °C

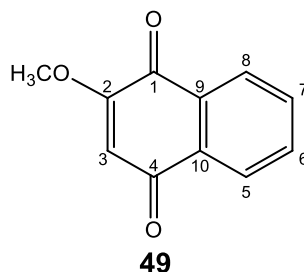
[α]_D²¹ +16,0 (c 0,5; CHCl₃)

IR: $\bar{\nu}$ 3356 cm⁻¹ (N-H deformação axial), 2934 cm⁻¹ (C-H sp³), 1743 cm⁻¹ (C=O éster), 1676 cm⁻¹ (C=O quinona), 1608 cm⁻¹ (C=C alceno), 1515-1574 cm⁻¹ (C=C aromático), 1211 cm⁻¹ (C-O éster), 1118 cm⁻¹ (C-N), 1011 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 43**, p. 238.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 9 (p. 125).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 12 (p. 127).

6.2.2.10 2-O-metil-1,4-naftoquinona (49)



Foi obtido 0,14 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 67%

F.M.: C₁₁H₈O₃

M.M.: 188,18 g.mol⁻¹

F.F.: 160,7 –164,5 °C (Lit: 184,0-185,0 °C; BERDYSHEV *et al.*, 2006)

IR: $\bar{\nu}$ 3049 cm⁻¹ (C-H sp³ e sp²), 1645-1681 cm⁻¹ (C=O quinona), 1603 cm⁻¹ (C=C alceno), 1578 cm⁻¹ (C=C aromático), 1193-1241 cm⁻¹ (deformação axial assimétrica de C-O éter vinílico), 1023-1044 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 51**, p. 242.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 6 (p. 123).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 7 (p. 123).

6.2.3 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da lausona (1) e dos derivados 3-6 e 44-49.

Tabela 6 - Dados de RMN ^1H e multiplicidades referentes da lausona (1) e de 49 (400 MHz).

Atribuição	Lausona (1) (acetona- d_6)		49 (CDCl_3)	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H-8	8,07 (ddd)	0,5; 1,5; 7,5	8,12 (dd)	1,7; 7,2
H-5	8,03 (ddd)	0,5; 1,5; 7,6	8,08 (dd)	1,8; 7,3
H-7	7,87 (dt)	1,5; 7,5	7,76 (td)	1,5; 7,3
H-6	7,82 (dt)	1,5; 7,5	7,72 (td)	1,5; 7,3
H-3	6,24 (s)		6,18 (s)	
H (CH_3)	-		3,92 (s)	

Tabela 7 - Dados de RMN de ^{13}C referente à lausona (1) e ao derivado 49 (100 MHz).

Atribuição	Nº de Carbonos	δ (ppm)	
		1	31
C-4	1	185,6	185,0
C-1	1	182,4	180,2
C-2	1	159,5	160,6
C-8	1	135,6	134,5
C-5	1	134,0	133,5
C-9	1	133,6	132,2
C-10	1	131,5	131,2
C-7	1	126,9	126,8
C-6	1	126,7	126,3
C-3	1	111,7	110,0
CH_3	1	-	56,6

Tabela 8 - Dados de RMN ¹H e multiplicidades referentes aos derivados 3, 4, 44 e 45 (400 MHz, CDCl₃).

Atrib.	3		4		44		45	
	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)
H-8'	8,05-8,10 (m)		7,98-8,04 (m)		8,07-8,15 (m)		8,05-8,14 (m)	
H-5'	8,05-8,10 (m)		7,98-8,04 (m)		8,07-8,15 (m)		8,05-8,14 (m)	
H-7'	7,76 (dt)	1,8; 7,2	7,64-7,70 (m)		7,75-7,78 (m)		7,73-7,79 (m)	
H-6'	7,73 (dt)	1,6; 7,3	7,64-7,70 (m)		7,75-7,78 (m)		7,73-7,79 (m)	
H-3'	6,41 (s)		6,38 (s)		6,54 (s)		6,54 (s)	
H-1	5,24 (d)	3,5	5,08 (d)	8,3	5,84 (d)	3,6	5,89 (d)	3,6
H-3	5,40 (t)	8,4	5,06-5,10 (m)		5,74 (t)	9,8	5,60 (dd)	3,3; 10,6
H-4	5,18 (t)	9,4	5,41 (d)	2,4	5,16 (t)	9,9	5,57 (d)	3,3;
H-2	5,36 (t)	9,0	5,56 (dd)	8,2; 10,0	5,09 (dd)	3,7; 10,2	5,33 (dd)	3,6; 10,5
H-6b	4,27 (dd)	5,7; 12,4	4,12 (d)	6,2	4,28 (dd)	5,2; 12,6	4,13 (dd)	7,0; 11,4
H-6a	4,21 (dd)	2,5; 12,3	4,12 (d)	6,2	4,02-4,09 (m)		4,08 (dd)	6,1; 11,4
H-5	3,97 (ddd)	2,6; 5,8; 9,8	4,05 (t)	6,3	4,02-4,09 (m)		4,29 (t)	6,5
CH₃ (Ac)	2,06-2,12 (s)		1,95-2,11 (s)		2,05-2,10 (s)		1,97-2,18 (s)	

Tabela 9 - Dados de RMN de ¹H e multiplicidades referentes derivados 5, 46 e 48 (400 MHz).

Atribuição	5 (DMSO- <i>d</i> ₆)		46 (CDCl ₃)		48 (CDCl ₃)	
	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)
H-8'	7,94-7,99 (m)		8,09 (d)	7,3	8,08 (d)	7,6
H-5'	7,94-7,99 (m)		8,04 (d)	7,1	8,04 (d)	7,2
H-7'	7,81-7,87 (m)		7,75 (t)	6,7	7,74 (t)	7,1
H-6'	7,81-7,87 (m)		7,72 (t)	6,7	7,64 (t)	7,4
N-H	8,12 (d)	8,8	6,66 (d)	9,2	5,83 (d)	9,5
H-3'	6,63 (s)		6,58 (s)		5,95 (s)	
H-1	5,59 (d)	8,4	5,56 (d)	3,2	6,27 (d)	3,5
H-3	5,26 (t)	9,9	5,46 (t)	10,1	5,46 (t)	10,0
H-4	4,95 (t)	9,7	5,17 (t)	9,8	5,24 (t)	9,7
H-2	4,28-4,32 (m)		4,57 (dt)	3,3; 10,0	3,88 (dt)	3,6; 10,0
H-5	4,04-4,10 (m)		3,93 (dd)	3,3; 10,1	4,08-4,11 (m)	
H-6b	4,20 (dd)	5,5; 12,3	4,22 (dd)	5,2; 12,4	4,32 (dd)	4,5; 13,0
H-6a	4,04-4,10 (m)		4,01 (d)	12,4	4,08-4,11 (m)	
CH₃ (Ac)	1,96-2,02 (s)		1,95-2,04 (s)		1,98-2,24 (s)	
CH₃ (NHAc)	1,77 (s)		-		-	

Tabela 10 – Dados de RMN de ¹H e multiplicidade referentes aos derivados 6 e 47 (400 MHz).

Atribuição	6		47	
	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)
H-8'	8,10 (dd)	2,0; 6,8	8,12 (d)	7,4
H-5'	8,07 (dd)	1,9; 6,8	8,06 (d)	6,6
H-7'	7,76 (dt)	1,7; 7,2	7,72-7,78 (m)	
H-6'	7,73 (dt)	1,6; 7,1	7,72-7,78 (m)	
H-3'	6,47 (s)		6,50 (s)	
H-1	5,19 (d)	7,8	5,85 (d)	2,6
H-3	5,17 (dd)	3,5; 10,3	5,60 (dd)	3,2; 10,8
H-4	5,34 (d)	3,0	5,42 (sl)	
H-2	5,61 (dd)	8,0; 10,4	5,32 (dd)	2,9; 10,9
H-5	4,06 (q)	6,4	4,23 (q)	6,3
H-6	1,30 (d)	6,4	1,16 (d)	6,4
CH ₃ (Ac)	2,03-2,21 (s)		2,03-2,21 (s)	

Tabela 11 - Dados de RMN de ¹³C referentes aos derivados 3, 4, 44 e 45 (100 MHz, CDCl₃).

Atrib.	Nº de Carb.	δ (ppm)			
		3	4	44	45
C-4'	1	185,1	185,1	184,8	185,0
C-1'	1	178,9	179,1	179,3	179,4
C=O(AcO)	4	169,2-170,7	169,3-170,6	169,6-170,6	169,9-170,7
C-2'	1	157,5	157,5	157,0	157,2

C-7' ***	1	134,4	134,5	134,5	134,5
C-6' ***	1	133,9	133,9	133,8	133,8
C-10' **	1	131,8	131,9	131,8	131,8
C-9' **	1	131,2	131,3	131,2	131,3
C-8' *	1	126,9	126,9	126,9	126,8
C-5' *	1	126,3	126,4	126,3	126,4
C-3'	1	115,0	115,2	115,6	115,4
C-1	1	97,8	98,6	94,6	95,2
C-2	1	72,4	66,2	70,1	67,3
C-3	1	70,7	70,6	69,9	67,6
C-5	1	73,0	72,2	69,2	68,4
C-4	1	68,1	68,0	68,1	67,5
C-6	1	61,9	61,7	61,6	61,5
CH₃(Ac)	4	20,7-20,8	20,7-20,8	20,6-20,7	20,7-20,9

*Carbonos permutáveis.

**Carbonos permutáveis.

***Carbonos permutáveis.

Tabela 12 - Dados de RMN de ¹³C referentes aos derivados 5, 46 e 48 (100 MHz).

Atrib.	Nº de Carb.	δ (ppm)		
		5 (DMSO- <i>d</i> ₆)	46 (CDCl ₃)	48 (CDCl ₃)
C-4'	1	184,7	184,7	183,4
C-1'	1	178,8	180,1	181,2
C=O(Ac)	4	169,3-169,9	169,4-171,3	168,8-171,0
C-2'	1	157,2	156,8	147,0

C-8' *	1	126,1	126,9	126,7
C-5' *	1	125,5	126,6	126,5
C-10' **	1	131,1	131,9	133,2
C-9' **	1	130,7	131,1	130,5
C-7' ***	1	134,5	134,9	135,2
C-6' ***	1	133,8	133,9	132,7
C-3'	1	113,6	115,5	102,9
C-1	1	96,2	97,0	89,4
C-2	1	52,9	51,7	54,1
C-3	1	71,3	69,6	71,4
C-5	1	72,0	70,6	70,0
C-4	1	68,1	67,9	67,7
C-6	1	61,6	61,8	61,6
CH₃ (NHAc)	1	22,6	23,2	-
CH₃ (OAc)	4	20,3-20,4	20,7-20,9	20,8-21,1

*Carbonos permutáveis.

**Carbonos permutáveis.

***Carbonos permutáveis.

Tabela 13 - Dados de RMN de ¹³C referentes aos derivados 6 e 47 (100 MHz, CDCl₃).

Atrib.	Nº de Carb.	δ (ppm)	
		6	47
C-4'	1	185,2	185,1
C-1'	1	179,1	179,6
C=O_(AcO)	4	169,3-170,6	169,7-170,8

C-2'	1	157,6	157,5
C-8' *	1	126,8	126,9
C-5'*	1	126,8	126,4
C-10'**	1	131,8	132,0
C-9'***	1	131,2	131,4
C-7'***	1	134,3	134,5
C-6'***	1	133,8	133,8
C-3'	1	114,7	114,8
C-1	1	98,6	95,3
C-2	1	67,9	67,4
C-3	1	71,0	68,0
C-5	1	70,5	66,9
C-4	1	69,9	70,6
C-6	1	16,1	16,0
CH₃(Ac)	4	20,7-20,8	20,8-21,0

*Carbonos permutáveis.

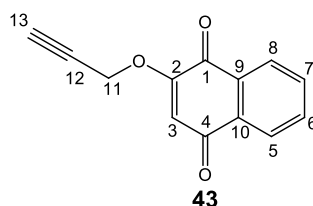
**Carbonos permutáveis.

***Carbonos permutáveis.

6.2.4 Síntese de 2-(1-prop-2-iniloxi)-1,4-naftoquinona (43)

0,2 g de lausona (**1**, 1,15 mmol) foi solubilizado em 10 mL de DMF em um balão de 100 mL. Em seguida foi adicionado 0,16 g (1,15 mmol) de K_2CO_3 e 0,34 g (2,88 mmol) de brometo de propargila (C_3H_3Br). O sistema foi acoplado a um condensador de refluxo e mantido a 80 °C. Após 3 horas de reação a temperatura foi aumentada para 100 °C e após 6h de reação, adicionou-se mais 0,14 g de C_3H_3Br . A mistura reagente foi mantida a 80 °C por mais 14 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (Eluente: hexano/ CH_2Cl_2 / AcOH 4:5:1; Revelador: CAM e aquecimento). Após aproximadamente 20 horas observou-se o consumo completo da lausona. Filtrou-se para um erlenmeyer e foram adicionados 50 mL de CH_2Cl_2 . A mistura foi transferida para um funil de separação. Lavou-se a fase orgânica com 3 x 50 mL de H_2O e em seguida foi adicionado Na_2SO_4 . Filtrou-se por filtração simples, transferindo para um balão de 125 mL. O CH_2Cl_2 foi evaporado em rotavapor. O resíduo obtido foi purificado por CCS, utilizando como fase móvel Hexano:acetato de etila / 9:1. Foi obtido 0,17g do derivado **43**, cujo rendimento foi 70%.

6.2.4.1 2-(1-prop-2-iniloxi)-1,4-naftoquinona (**43**)



Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 70%

F.M.: $C_{13}H_8O_3$

M.M.: 212,20 g.mol⁻¹

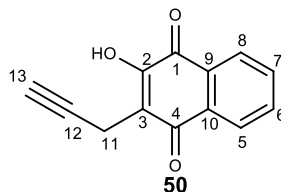
F.F.: 147,0 – 150,1 °C (Lit: 154-156 °C; ANEJA *et al.*, 2018)

IR: $\bar{\nu}$ 3250 cm⁻¹ (C-H sp), 3053 cm⁻¹ (C-H sp²), 2130 cm⁻¹ (C≡C alcino), 1649 e 1680 cm⁻¹ (C=O quinona), 1604 cm⁻¹ (C=C alceno), 1575 cm⁻¹ (C=C aromático), 1208 e 1245 cm⁻¹ (C-O vinílico), 1016 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 54**, p. 244.

RMN de ¹H (δ , $CDCl_3$, 400 MHz): **Tabela 14** (p. 132).

RMN de ¹³C (δ , $CDCl_3$, 100 MHz): **Tabela 15** (p. 132).

6.2.4.2 2-hidroxi-3-(1-prop-2-inil)-1,4-naftoquinona (50)



Foi obtido 0,02 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 7,5%

F.M.: C₁₃H₈O₃

M.M.: 212,20 g.mol⁻¹

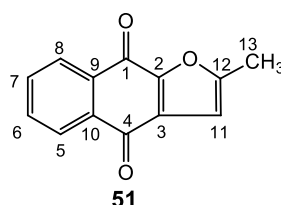
F.F.: 114,9 – 119,3 °C

IR: $\bar{\nu}$ 3298-3339 cm⁻¹ (O-H), 3264 cm⁻¹ (C-H sp), 2854-2955 cm⁻¹ (C-H sp³), 2120 cm⁻¹ (C≡C), 1723 cm⁻¹ (C=O quinona *orto*), 1645 cm⁻¹ (C=O quinona), 1585 cm⁻¹ (C=C aromático), 1349 e 1370 cm⁻¹ (C-O-H álcool vinílico), 1225 e 1270 cm⁻¹ (C-O vinil). Espectro no **Apêndice A. 58**, p. 245.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 14 (p. 132).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 15 (p. 132).

6.2.4.3 2-metil-furano-1,4-naftoquinona (51)



Foi obtido 0,03 g de produto.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 12%

F.M.: C₁₃H₈O₃

M.M.: 212,20 g.mol⁻¹

F.F.: 230,0-238,7 °C (Lit: 245-246 °C; HAYASHI *et al.*, 1987).

IR: $\bar{\nu}$ 2918 cm⁻¹ (C-H sp²), 1670 cm⁻¹ (C=O quinona), 1579-1592 cm⁻¹ (C=C alceno), 1532 cm⁻¹ (C=C aromático), 1362 cm⁻¹ (deformação angular C-H α-CH₃), 1185-1205 cm⁻¹ (C-O aromático), 937-965 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 62**, p. 247.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 14 (p. 132).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 15 (p. 132).

6.2.5 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados 43, 50 e 51.

Tabela 14 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 43, 50 e 52 (400 MHz, CDCl_3).

Atribuição	43		50		51	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H-8	8,12 (dd)	2,0; 7,0	8,17 (d)	7,7	8,12-8,19 (m)	
H-5	8,07 (dd)	2,0; 6,9	8,10 (d)	7,6	8,12-8,19 (m)	
H-7	7,74 (dt)	1,7; 7,4	7,79 (t)	7,5	7,68-7,72 (m)	
H-6	7,70 (dt)	1,6; 7,4	7,71 (t)	7,5	7,68-7,72 (m)	
OH	-		7,56 (sl)		-	
H-3	6,33 (s)		-		-	
H-11	4,78 (d)	2,4	3,53 (d)	2,7	6,58 (s)	
H-13	2,63 (t)	2,4	1,99 (t)	2,7	2,49 (s)	

Tabela 15 - Dados de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 43, 50 e 51 (100 MHz, CDCl_3).

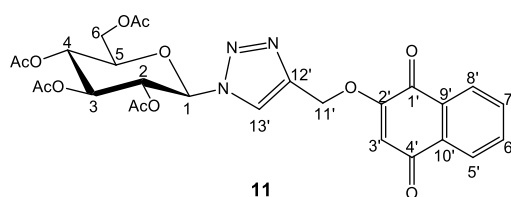
Atribuição	Nº de carbonos	δ (ppm)		
		43	50	51
C-4	1	184,8	183,4	181,1
C-1	1	179,9	181,5	173,4
C-2	1	158,2	153,5	160,7
*C-6; *C-7	2	133,6; 134,5	133,4; 135,4	133,8; 134,0
**C-9; **C-10	2	131,2; 132,1	129,5; 132,9	132,8; 133,3
****C-5; ***C-8	2	126,4; 126,9	126,6; 127,2	126,8; 126,9
C-3	1	111,8	118,5	132,2
C-12	1	78,4	80,2	151,9
C-13	1	75,7	68,4	105,2
C-11	1	56,9	13,0	14,4

*Carbonos permutáveis.
 **Carbonos permutáveis.
 ***Carbonos permutáveis.

6.2.6 Método Geral 1 - Síntese dos derivados glicosiltriazólicos peracetilados da lausona (11-14)

O derivado O-propargil-lausona (**43**) e a respectiva glicosilazida peracetilada (**e-h**) foram solubilizados em 1,5 mL de THF. Em seguida foram adicionados $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50% mol) e, por último, ascorbato de sódio (60% mol), solubilizados em 1,5 mL de H_2O . A reação foi mantida a temperatura ambiente e monitorada por CCD. O tempo de reação foi entre 2-3 horas. Evaporou-se o THF em rotavapor, em seguida foram adicionado 50 mL de CH_2Cl_2 e a mistura foi transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com 3x50 mL de uma solução alcalina de EDTA 20% p/v. Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 e filtrou-se por filtração simples para um balão de 100 mL. O CH_2Cl_2 foi evaporado em rotavapor.

6.2.6.1 2-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-(metil)oxi]-1,4-naftoquinona (**11**)



Foi utilizado 0,05 g (0,24 mmol) de O-propargil-lausona (**43**), 0,08 g (0,21 mmol) do azido da D-glicose peracetilada (**e**), 0,03 g (50% mol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e 0,025 g (60% mol) de ascorbato de sódio, de acordo com o Método Geral 1. A reação foi monitorada por CCD (eluente: hexano:acetato de etila/ 4:6; revelador: H_2SO_4 15% v/v em EtOH e aquecimento). O tempo de reação foi de 3 horas. O sólido obtido foi purificado por CCS (fase móvel hexano:acetato de etila/ 1:1). Foi obtido 0,09 g do derivado **11**.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 72%

F.M.: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{12}$

M.M.: $585,52 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

F.F.: 100,4-104,4 °C

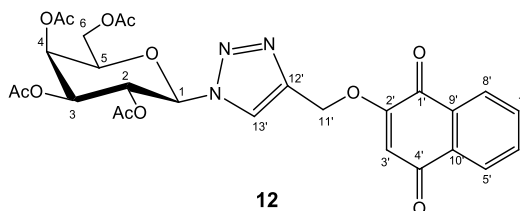
$[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ -27,8 (*c* 1,12; CH_2Cl_2)

IR: $\bar{\nu}$ 3088 cm^{-1} (C-H sp^2), 2967 cm^{-1} (C-H sp^3), 1737 cm^{-1} (C=O éster), 1656 e 1682 cm^{-1} (C=O quinona), 1610 cm^{-1} (C=C alceno), 1224-1243 cm^{-1} (C-O éster), 1037 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A. 67**, p. 250.

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): **Tabela 16** (p. 139).

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): **Tabela 18** (p. 141).

6.2.6.2 2-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-(metil)oxi]-1,4-naftoquinona (12)



Foi utilizado 0,05 g (0,24 mmol) de *O*-propargil-lausona (**43**), 0,08 g (0,21 mmol) do azido da *D*-galactose peracetilada (**f**), 0,03 g (50% mol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e 0,025 g (60% mol) de ascorbato de sódio, de acordo com o Método Geral 1. A reação foi monitorada por CCD (eluente: hexano:acetato de etila/ 4:6; revelador: H_2SO_4 15% v/v em EtOH e aquecimento). O tempo de reação foi de 3 horas. O sólido obtido foi purificado por CCS (fase movel hexano:acetato de etila/ 1:1). Foi obtido 0,09 g do derivado **12**.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 72%

F.M.: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{12}$

M.M.: 585,52 g.mol⁻¹

F.F.: 92,4- 95,3 °C

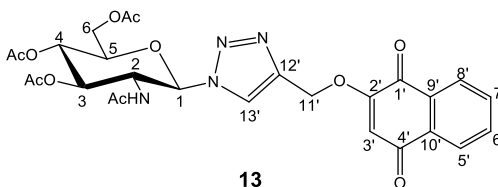
[α]_D²⁸ -19,4 (*c* 1,03; CH_2Cl_2)

IR: $\bar{\nu}$ 2988 cm⁻¹ (C-H sp³), 1747 cm⁻¹ (C=O éster), 1652 e 1683 cm⁻¹ (C=O quinona), 1608 cm⁻¹ (C=C alceno), 1210 cm⁻¹ (C-O éster), 1011-1039 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 70**, p. 251.

RMN de ¹H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): Tabela 16 (p. 139).

RMN de ¹³C (δ CDCl_3 , 100 MHz): Tabela 18 (p. 141).

6.2.6.3 2-[1-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-(metil)oxi]-1,4-naftoquinona (13)



Foi utilizado 0,05 g (0,24 mmol) de *O*-propargil-lausona (**43**), 0,1 g (0,27 mmol) do azido da *D*-*N*-acetilglicosamina peracetilado (**g**), 0,03 g (50% mol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,025 g (60% mol) de ascorbato de sódio, de acordo com o Método Geral 1. A reação foi monitorada por CCD (eluente:acetato de etila 100%; revelador: H_2SO_4 15% v/v em

EtOH e aquecimento). O tempo de reação foi de 2 horas. O produto obtido foi recristalizado em MeOH. Foi obtido 0,09 g do derivado **13**.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 65%

F.M.: C₂₇H₂₈N₄O₁₁

M.M.: 584,53 g.mol⁻¹

F.F.: *260,4-263,1 °C (decomposição do produto)

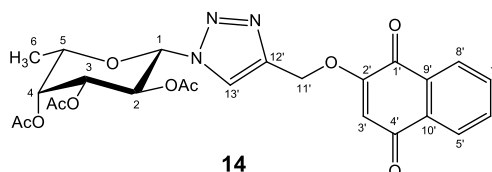
[α]_D²⁸ -37,9 (c 0,95; DMSO)

IR: $\bar{\nu}$ 3308 cm⁻¹ (N-H axial), 1744 cm⁻¹ (C=O éster), 1661 e 1682 cm⁻¹ (C=O quinona), 1610 cm⁻¹ (C=C), 1530 cm⁻¹ (N-H angular), 1239-1261 cm⁻¹ (C-O éster), 1016-1050 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 73**, p. 253.

RMN de ¹H (δ, DMSO-d₆/acetona-d₆, 400 MHz): Tabela 16 (p. 139).

RMN de ¹³C (δ, DMSO-d₆/acetona-d₆, 100 MHz): Tabela 18 (p. 141).

6.2.6.4 2-[1-(2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-β-L-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-(metil)oxi]-1,4-naftoquinona (**14**)



Foi utilizado 0,05 g (0,24 mmol) de O-propargil-lausona (**43**), 0,1 g (0,32 mmol) do azido da L-fucose peracetilado (**h**), 0,03 g (50% mol) de CuSO₄.5H₂O, 0,025 g (60% mol) de ascorbato de sódio, de acordo com o Método Geral 1. A reação foi monitorada por CCD (eluente: hexano:acetato de etila/ 6:4; revelador: H₂SO₄ 15% v/v em EtOH e aquecimento). O tempo de reação foi de 3 horas. O produto foi purificado por CCS (fase móvel: hexano:acetato de etila/1:1). Obteve-se 0,06 g do derivado **14**.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 48%

F.M.: C₂₅H₂₅N₃O₁₀

M.M.: 527,48 g.mol⁻¹

F.F.: 97,6-101,3 °C

[α]_D²⁸ +20,0 (c 1,10; CH₂Cl₂)

IR: $\bar{\nu}$ 2854-2923 cm⁻¹ (C-H sp³), 1746 cm⁻¹ (C=O éster), 1652 e 1683 cm⁻¹ (C=O quinona), 1607 cm⁻¹ (C=C alceno), 1579 cm⁻¹ (C=C aromático), 1208-1237 cm⁻¹ (C-O éster), 1009-1092 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 78**, p. 256.

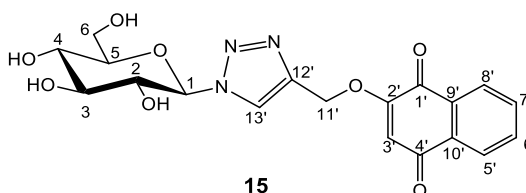
RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 16 (p. 139).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 18 (p. 141).

6.2.7 Método Geral 2 - Síntese dos derivados glicosiltriazólicos desacetilados da lausona (15-18)

O derivado *O*-propargil-lausona (**43**) foi solubilizado em 1,0 mL de THF. Adicionou-se a respectiva glicosilazida desacetilada (**i-i**) e manteve-se a agitação magnética a temperatura ambiente. Em seguida foram adicionados CuSO₄·5H₂O (50% mol) e ascorbato de sódio (60% mol), solubilizados em 1,5 mL de H₂O. A reação foi mantida a temperatura ambiente e monitorada por CCD. O tempo de reação foi entre 2-4 horas. Evaporou-se o THF em rotavapor e o produto foi incorporado com Florisil® e purificado por CCS.

6.2.7.1 **2-[1-(β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-(metil)oxi]-1,4-naftoquinona (15)**



Foi utilizado 0,08 g (0,36 mmol) de *O*-propargil-lausona (**43**), 0,06 g (0,31 mmol) do azido da *D*-glicose desacetilada (**i**), 0,04 g (50% mol) de CuSO₄·5H₂O e 0,04 g (60% mol) de ascorbato de sódio, de acordo com o Método Geral 2. A reação foi monitorada por CCD (eluente: acetato de etila:MeOH (20%); revelador: H₂SO₄ 15% v/v em EtOH e aquecimento). O tempo de reação foi de 3 horas. O produto foi purificado por CCS (fase móvel: acetato de etila 100% → acetato de etila:MeOH 20%). Obteve-se 0,06 g do derivado **15**.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 49%

F.M.: C₁₉H₁₉N₃O₈

M.M.: 417,37 g.mol⁻¹

F.F.: 170,6-171,6°C

[α]_D²⁸ -20,0 (c 0.5; MeOH)

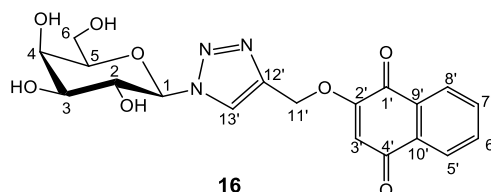
IR: $\bar{\nu}$ 3260 cm⁻¹ (O-H), 3124 cm⁻¹ (C-H sp²), 2930 cm⁻¹ (C-H sp³), 1645 e 1682 cm⁻¹ (C=O quinona), 1604 cm⁻¹ (C=C alceno), 1577 cm⁻¹ (C=C aromático), 1232 cm⁻¹ (C-N triazol), 1194 cm⁻¹ (C-O de éter vinílico), 1011-1085 cm⁻¹ (C-O). Espectro no

Apêndice A. 81, p. 257.

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): Tabela 16 (p. 139).

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 100 MHz): Tabela 18 (p. 141).

6.2.7.2 2-[1-(β -D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-(metil)oxij]-1,4-naftoquinona (16)



Foi utilizado 0,11 g (0,51 mmol) de *O*-propargil-lausona (**43**), 0,09 g (0,44 mmol) do azido da D-galactose desacetilada (**j**), 0,06 g (50% mol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e 0,05 g (60% mol) de ascorbato de sódio, de acordo com o Método Geral 2. A reação foi monitorada por CCD (eluente: acetato de etila:MeOH (20%); revelador: H_2SO_4 15% v/v em EtOH e aquecimento). O tempo de reação foi de 2 horas. O produto foi purificado por CCS (fase móvel: acetato de etila 100% \rightarrow acetato de etila:MeOH 20%). Obteve-se 0,075 g do derivado **16**.

Aspecto: sólido amarelo-claro

Rendimento: 41%

F.M.: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_8$

M.M.: 417,37 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

F.F.: 119,2-121,7,3 $^{\circ}\text{C}$

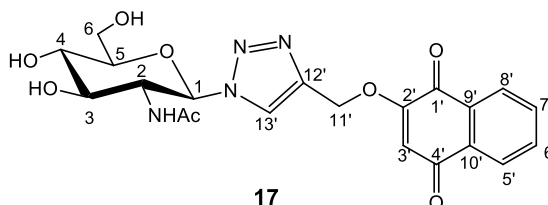
$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +7,6$ (*c* 0,53; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3277 cm^{-1} (O-H), 2916 cm^{-1} (C-H sp^3), 1645 e 1682 cm^{-1} (C=O quinona), 1607 cm^{-1} (C=C alceno), 1245 cm^{-1} (C-N triazol), 1204 cm^{-1} (C-O éter vinílico), 1048-1089 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A. 84**, p. 258.

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): Tabela 16 (p. 139).

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz): Tabela 18 (p. 141).

6.2.7.3 2-[1-(2-acetamido-2-desoxi- β -D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-(metil)oxij]-1,4-naftoquinona (17)



Foi utilizado 0,11 g (0,51 mmol) de *O*-propargil-lausona (**43**), 0,075 g (0,30 mmol) do azido da D-*N*-acetilglicosamina desacetilado (**k**), 0,04 g (50% mol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e 0,04 g (60% mol) de ascorbato de sódio, de acordo com o Método Geral 2. O tempo

de reação foi de 4 horas. O produto foi purificado por CCS (fase móvel: acetato de etila:MeOH 5% → acetato de etila:MeOH 20%). Foi obtido 0,1 g do derivado **17**.

Aspecto: sólido amarelo-pardo

Rendimento: 67%

F.M.: C₁₉H₁₉N₃O₈

M.M.: 458,42 g.mol⁻¹

F.F.: 159,5-160,3 °C

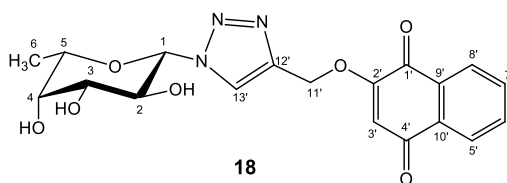
[α]_D²⁸ -27,7 (c 0.5; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3279 cm⁻¹ (O-H), 3064 cm⁻¹ (C-H sp²), 2925 cm⁻¹ (C-H sp³), 1653 e 1685 cm⁻¹ (C=O quinona), 1611 cm⁻¹ (C=C alceno), 1580 cm⁻¹ (C=C aromático), 1537 cm⁻¹ (N-H angular), 1258 cm⁻¹ (C-N triazol), 1212 cm⁻¹ (C-O éter vinílico), 1021-1089 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 89**, p. 261.

RMN de ¹H (δ, DMSO-d₆, 400 MHz): Tabela 17 (p. 140).

RMN de ¹³C (δ, DMSO-d₆, 100 MHz): Tabela 18 (p. 141).

6.2.7.4 2-[1-(6-desoxi-β-L-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-(metil)oxi]-1,4-naftoquinona (**18**)



Foi utilizado 0,11 g (0,51 mmol) de O-propargil-lausona (**43**), 0,080 g (0,42 mmol) do azido da L-fucose desacetilada (**I**), 0,04 g (50% mol) de CuSO₄.5H₂O e 0,04 g (60% mol) de ascorbato de sódio, de acordo com o Método Geral 2. O tempo de reação foi de 4h. O produto foi purificado por CCS (fase móvel: acetato de etila 100%). Foi obtido 0,11 g do derivado **18**.

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 65%

F.M.: C₁₉H₁₉N₃O₈

M.M.: 401,37 g.mol⁻¹

F.F.: 121,5-124,3,3 °C

[α]_D²⁸ -26,2 (c 0.54; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3251-3563 cm⁻¹ (O-H), 2924 cm⁻¹ (C-H sp³), 1640 e 1682 cm⁻¹ (C=O quinona), 1610 cm⁻¹ (C=C alceno), 1578 cm⁻¹ (C=C aromático), 1241 cm⁻¹ (C-N triazol), 1209 cm⁻¹ (C-O éter vinílico), 1021-1091 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 92**, p. 262.

RMN de ¹H (δ, DMSO-d₆, 400 MHz): Tabela 17 (p. 140).

RMN de ¹³C (δ, DMSO-d₆, 100 MHz): Tabela 18 (p. 141).

6.2.8 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados 11-14 e 15-18

Tabela 16 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados glicosiltriazólicos da lausona 11-14 (400 MHz)

Atribuição	11 (CDCl_3)		12 (CDCl_3)		13 ($\text{DMSO}-d_6/\text{acetona}-d_6$)		14 (CDCl_3)	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H-8'	8,12 (dd)	1,5; 7,2	8,13 (d)	7,3	8,01–8,05 (m)		8,04 (d)	7,2
H-5'	8,08 (dd)	1,5; 7,1	8,09 (d)	7,0	8,01–8,05 (m)		7,99 (d)	7,3
H-13'	7,98 (s)		8,03 (s)		8,53 (s)		7,98 (s)	
H-7'	7,75 (dt)	1,6; 7,4	7,75 (t)	6,9	7,88 (dt)	1,3; 7,5	7,67 (t)	7,1
H-6'	7,71 (dt)	1,5; 7,4	7,72 (t)	7,6	7,84 (dt)	1,3; 7,5	7,63 (t)	6,9
H-3'	6,36 (s)		6,36 (s)		6,61 (s)		6,30 (s)	
H-1	5,89 (d)	8,8	5,85 (d)	9,2	6,25 (d)	9,9	5,77 (d)	9,0
H-3	5,43 (t)	9,2	5,25 (dd)	3,6; 10,1	5,48 (t)	9,8	5,18-5,26 (m)	
H-2	5,40 (t)	9,1	5,51 (t)	9,8	4,68 (q)	9,7	5,41 (t)	9,5
H-11'b	5,21-5,32 (m)		5,28-5,33 (m)		5,37 (d)	12,8	5,18-5,26 (m)	
H-11'a	5,21-5,32 (m)		5,28-5,33 (m)		5,32 (d)	12,8	5,18-5,26 (m)	
H-4	5,21-5,32 (m)		5,55 (d)	3,0	5,19 (t)	9,6	5,32 (s)	
H-6b	4,31 (dd)	4,9; 12,6	4,21-4,25 (m)		4,22 (dd)	5,1; 12,2		5,9
H-6a	4,16 (dd)	1,8; 12,6	4,21-4,25 (m)		4,13 (dd)	1,5; 12,1		5,5
H-5	4,02 (ddd)	2,0; 4,9; 10,1	4,21-4,25 (m)		4,27 (ddd)	1,8; 5,1; 9,8	4,08 (q)	6,1
*H-6	-		-		-		1,20 (d)	5,5
H ($\text{CH}_3\text{-OAc}$)	1,85–2,09 (s)		1,86–2,23 (s)		1,98–2,04 (s)		1,77-2,17 (s)	
** H ($\text{CH}_3\text{-HNAc}$)	-		-		1,60 (s)		-	
**N-H	-		-		8,01–8,05 (m)		-	

*H-6 do derivado da L-fucose é metílico

**Exclusivo do derivado da N-acetilglicosamina.

Tabela 17 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados glicosiltriazólicos da lausona 15-18 (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$)

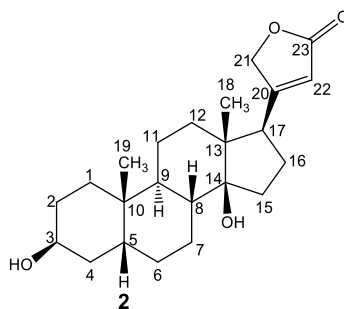
Atribuição	15		16		17		18	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H-13'	8,54 (s)		8,48 (s)		8,36 (s)		8,46 (s)	
H-8'	8,00 (d)	6,7	8,01 (d)	7,0	7,98 (d)	7,2	7,98 (d)	7,1
H-5'	7,98 (d)	7,0	7,99 (d)	7,2	7,96 (d)	7,2	7,97 (d)	7,2
H-7'	7,81-7,89 (m)		7,87 (dt)	1,4; 7,7	7,79-7,89 (m)		7,79-7,87 (m)	
H-6'	7,81-7,89 (m)		7,83 (dt)	1,3; 7,6	7,79-7,89 (m)		7,79-7,87 (m)	
H-3'	6,65 (s)		6,66 (s)		6,58 (s)		6,64 (s)	
H-1	5,59 (d)	9,2	5,55 (dd)	9,2	5,77 (d)	9,9	5,52 (d)	9,2
H-3	3,23-3,47 (m)		3,57 (dd)	2,1; 9,2	3,45-3,52 (m)		3,57 (sl)	
H-2	3,79 (dt)	6,2; 8,8	4,06 (t)	8,6	4,09 (q)	9,6	4,02 (q)	7,3
H-11'	5,25 (s)		5,27-5,30 (m)		5,24-5,28 (m)		5,26 (s)	
H-4	3,23-3,47 (m)		3,77 (s)		3,71-3,74 (m)		3,57 (sl)	
H-5	3,69 (dd)	6,2; 9,8	3,74 (t)	6,1	3,58 (dt)	3,3; 8,8	3,91 (q)	6,3
H-6	3,23-3,47 (m)		3,48-3,53 (m)		3,30-3,52 (m)		1,15 (d)	6,2
O-H	4,68 (t); 5,16 (d); 5,29 (d); 5,44 (d)	5,6; 5,4; 4,8; 5,9	4,73 (sl); 4,66 (sl); 5,04 (sl); 5,27-5,30 (m);		4,69 (sl); 5,24-5,28 (m)		4,73 (d); 5,02 (d); 5,29 (d)	4,1; 4,0; 5,7
H ($\text{CH}_2\text{-HNAc}$)	-		-		1,59 (s)		-	
N-H	-		-		7,79-7,89 (m)		-	

Tabela 18 - Dados de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 11-18 (100 MHz)

Atrib.	Nº de Carb.	δ (ppm)							
		11 (CDCl_3)	12 (CDCl_3)	13 (acetona- d_6 / $\text{DMSO}-d_6$)	14 (CDCl_3)	15 ($\text{DMSO}-d_6$)	16 ($\text{DMSO}-d_6$)	17 ($\text{DMSO}-d_6$)	18 ($\text{DMSO}-d_6$)
C-4'	1	184,8	184,8	184,3	184,8	184,5	184,5	184,5	184,6
C-1'	1	180,0	180,1	179,4	180,1	179,5	179,5	179,5	179,5
C=O (Ac)	4	169,1-170,6	169,2-170,5	169,1-169,8	169,3-170,5	-	-	169,2 (NHAc)	-
C-2'	1	158,9	158,9	158,9	158,9	159,0	159,0	158,8	159,0
C-12'	1	142,6	142,5	141,3	N.R	140,8	140,9	140,7	140,9
C-8'	1	134,5	134,5	134,2	134,4	134,5	134,5	134,5	134,6
C-5'	1	133,5	133,6	133,4	133,5	133,7	133,6	133,6	133,7
C-10'	1	132,1	132,1	132,6	132,1	131,5	131,5	131,5	131,5
C-9'	1	131,3	131,2	131,0	131,2	130,8	130,8	130,8	130,8
C-7'	1	126,8	126,8	125,9	126,8	126,1	126,1	126,1	126,1
C-6'	1	126,3	126,3	125,4	126,3	125,6	125,6	125,5	125,6
C-13'	1	122,3	122,4	124,0	122,3	124,8	124,4	124,1	124,4
C-3	1	111,6	111,6	111,0	111,6	110,9	110,9	111,0	110,9
C-1	1	86,1	86,5	85,1	86,6	87,6	88,2	86,2	88,2
C-5	1	75,4	74,3	73,8	73,0	80,0	78,5	80,2	73,8
C-3	1	72,7	70,8	72,4	71,2	76,9	73,7	73,9	73,4
C-4	1	70,6	68,2	68,2	70,0	72,1	69,4	70,0	71,2
C-2	1	67,9	67,1	52,4	68,3	69,6	68,5	62,2	69,1
C-11'	1	62,9	62,9	62,2	63,0	62,3	62,3	60,7	62,3
C-6	1	61,7	61,4	61,8	16,2	60,7	60,5	54,6	16,5
CH ₃ (Ac)	4	20,2-20,8	20,3-20,8	19,8-21,9	20,3-20,8	-	-	-	-
CH ₃ (NHAc)	1	-	-	-	-	-	-	22,6	-

N.R: não registrado.

6.2.9 Obtenção da digitoxigenina (2)



5,0 g de digitoxina impura foram solubilizados em 250 mL de MeOH em um balão de 1 L. A solução foi aquecida a 55 °C e em seguida foram adicionados 250 mL de HCl 1 mol.L⁻¹. O sistema foi mantido sob agitação magnética e controle rigoroso da temperatura (55 °C) por 35 minutos, sendo acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila 100%). Ao final a solução foi transferida para um funil de separação e em seguida, extraiu-se com 2 X 300 mL de CH₂Cl₂. Lavou-se a fase orgânica com 2 X 200 mL de NaHCO₃ 8% p/v (solução saturada). Adicionou-se Na₂SO₄ à fase orgânica, filtrou-se com papel de filtro, transferindo para um balão de 1L e evaporou-se o CH₂Cl₂ em rotavapor. Foram obtidos 2,0 g de digitoxigenina (2) impura, a qual foi purificada por filtração através de funil sinterizado, de acordo com as condições descritas na tabela (Tabela 19). Foram obtidos 1,5 g de digitoxigenina (2).

Tabela 19 - Condições utilizadas para purificação da digitoxigenina (2).

Frações	Composição da Fase Móvel
1 – 3 (100 mL)	CHCl ₃ 100%
4 – 13 (50 mL)	CHCl ₃ :acetato de etila/9:1
14 – 27 (50 mL)	CHCl ₃ :acetato de etila/7:3
28 – 41 (50 mL)	CHCl ₃ :acetato de etila/1:1

Aspecto: sólido branco-amarelado

Rendimento: 60%

F.M.: C₂₃H₃₄O₄

M.M.: 374,51 g.mol⁻¹

F.F.: 233.5 – 240.3 °C (Lit: 248-253 °C; KIM *et al.*, 1990)

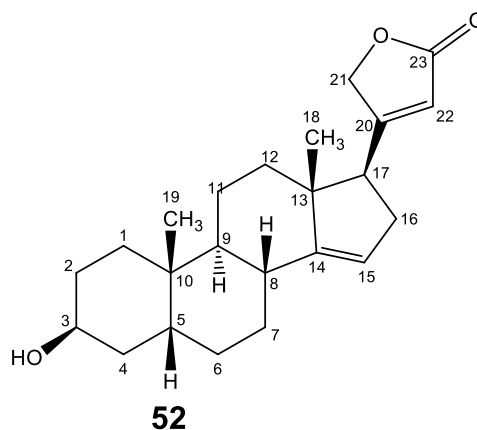
[α]_D²⁷ +14,5 (c 0.55; MeOH); Lit: **[α]_D²⁵** +14,1 (c 0,55; MeOH; 25 °C; KIM *et al.*, 1990)

IR: $\bar{\nu}$ 3522 cm⁻¹ (OH), 2864–2932 cm⁻¹ (C-H sp³), 1733 cm⁻¹ (C=O), 1632 cm⁻¹ (C=C), 1450 cm⁻¹ (C-H metila), 1260 cm⁻¹ (C-O lactona), 1035 cm⁻¹ (C-O álcool). Espectro no **Apêndice A. 95**, p. 264.

RMN de ¹H (δ, DMSO-d₆, 400 MHz): Tabela 20 (p. 144).

RMN de ¹³C (δ, DMSO-d₆, 100 MHz): Tabela 21 (p. 145).

6.2.9.1 Δ^{14-15} -digitoxigenina (52)



Foi obtido 0,2 g de β -anidrodigitoxigenina (52).

Aspecto: sólido branco.

Rendimento: 8,6%

F.M.: C₂₃H₃₂O₃

M.M.: 356,50 g.mol⁻¹

F.F.: 97,5-101,7 °C (Lit: 189-191 °C; KIM *et al.*, 1990)

[α]_D³⁰ -24,0 (*c* 0,25; MeOH); Lit: **[α]_D²⁵** -0,8 (*c* 0,23; MeOH; 25 °C; KIM *et al.*, 1990)

IR: $\bar{\nu}$ 3456 cm⁻¹ (OH), 2864–2927 cm⁻¹ (C-H sp³), 1744-1779 cm⁻¹ (C=O), 1627 cm⁻¹ 1448 cm⁻¹ (C-H metila), (C=C), 1032 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 100**, p. 266.

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): Tabela 20 (p. 144).

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 100 MHz): Tabela 21 (p. 145).

6.2.10 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da digitoxigenina (2) e de 52

Tabela 20 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidade referentes à digitoxigenina (2) e ao derivado 52 (400 MHz).

Atribuição	Digitoxigenina*		Digitoxigenina (2) DMSO- d_6		Δ^{14-15} -digitoxigenina (β -anidrogigitoxigenina)*		52 (CDCl_3)	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H-22	5,87 (d)	1,3	5,89 (s)		5,89		5,89 (d)	1,4
H-21b	5,00 (dd)	1,3; 18,1	4,96 (dd)	1,4; 18,4	4,81		4,81 (dd)	1,6; 17,4
H-21a	4,81 (dd)	1,3; 18,1	4,86 (dd)	1,5; 18,4	4,71		4,71 (d)	17,4
OH-3	-		4,16 (d)	2,6	-		-	
OH-14	-		4,04 (s)		-		-	
H-3	4,13		3,89 (sl)		4,11		4,11 (s)	
H-17	2,79		2,72 (dd)	5,4; 9,0	2,79		2,80 (t)	9,2
H-16 β	2,16		1,98-2,08 (m)		2,45		5,23 (d)	2,0
H-15 α	2,13		1,98-2,08 (m)		5,23		2,45-2,47 (m)	
H-16 α	1,87		1,05-1,79 (m)		2,45			
H-15 β	1,71		1,05-1,79 (m)		-			
H-1, H-2 e H-4-H-12	1,25-1,89		1,05-1,79 (m)		1,29-2,06		1,26-2,09 (m)	
H-19	0,96		0,87 (s)		0,98		0,98 (s)	
H-18	0,88		0,77 (s)		0,81		0,81(s)	

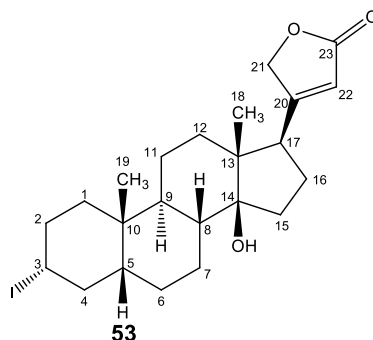
*Dados obtidos da literatura, utilizando CDCl_3 como solvente (PÁDUA *et al.*, 2005)

Tabela 21 - Dados de RMN de ^{13}C referentes à digitoxigenina (2) e ao derivado 52 (100 MHz).

Atribuição	Nº de Carbonos	δ (ppm)			
		Digitoxigenina*	2 (DMSO- d_6)	Δ^{14-15} -digitoxigenina (β -anidrogitoxigenina)*	52 (CDCl ₃)
C-23	1	174,4	176,3	173,9	174,3
C-20	1	174,5	173,8	170,6	171,0
C-22	1	117,6	116,2	116,3	116,4
C-14	1	85,5	83,8	154,3	154,5
C-21	1	73,4	73,1	73,5	73,7
C-3	1	66,8	64,6	66,8	67,1
C-17	1	51,0	50,2	52,8	52,9
C-13	1	49,6	49,4	48,7	48,9
C-15	1	33,1	32,2	116,5	116,7
C-16	1	26,9	26,5	33,6	33,8
C-1, C-2 e C-4-C-12	11	21,3–41,8	20,8–41,4	21,8–41,5	22,0–41,6
C-19	1	23,7	23,7	23,5	23,7
C-18	1	15,7	15,7	18,3	18,5

*Dados obtidos da literatura, utilizando CDCl₃ como solvente (PÁDUA *et al.*, 2005)

6.2.11 Síntese do 3 α -iodo-3-desoxidigitoxigenina (**53**)



Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,1 g de **2** (0,27 mmol), 1,0 mL de acetonitrila e 2 mL de tolueno. O sistema foi mantido sob agitação magnética a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 15 minutos. Em seguida foram adicionados 0,27 g de trifenilfosfina (1,0 mmol), 0,15 g de imidazol (2,2 mmol) e 0,20 g de iodo molecular (0,8 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, sendo a reação monitorada por CCD (eluente: hexano:acetato de etila/7,5:2,5 eluído três vezes). Após 10 horas verificou-se que **2** foi completamente consumido. Evaporou-se o tolueno e a acetonitrila em evaporador rotatório. O resíduo foi transferido para um funil de separação solubilizando-o em 50 mL de CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica duas vezes com 50 mL de solução de tiosulfato de sódio 10% p/v e três vezes com 50 mL de H_2O . Adicionou-se Na_2SO_4 e filtrou-se para um balão de 100 mL. O resíduo obtido foi purificado por CCS (Fase móvel: hexano:acetato de etila/8:2 \rightarrow 7,5:2,5). Foi obtido 0,94 g de **53**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 72%

F.M.: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{IO}_3$

M.M.: $484,41\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

F.F.: $170,3\text{-}171,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Lit: $175\text{-}177\text{ }^{\circ}\text{C}$; GREENHOUSE & MUCHOWISKI, 1981)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $+18,8$ (c 0,85; CH_2Cl_2).

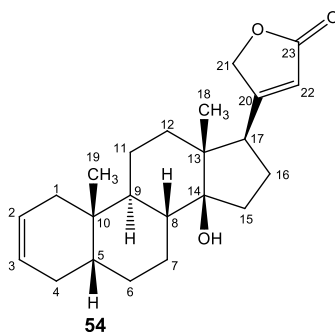
IR: $\bar{\nu}$ 3494 cm^{-1} (OH), $2860\text{-}2931\text{ cm}^{-1}$ (C-H sp^3), $1737\text{-}1793\text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1633 cm^{-1} (C=C), 1456 cm^{-1} (C-H metila), 1123 cm^{-1} (C-O lactona), 1026 cm^{-1} (C-O álcool).

Espectro no Apêndice **A.105**, p. 269.

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): Tabela 22 (p. 149).

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): Tabela 23 (p. 150).

6.2.11.1 Δ^2 -3-*digitoxigenina* (**54**)



Foi obtido 0,02 g de **54**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 21%

F.M.: C₂₃H₃₂O₃

M.M.: 356,50 g.mol⁻¹

F.F.: 182,6-187,7 °C; Lit. 164-166 °C

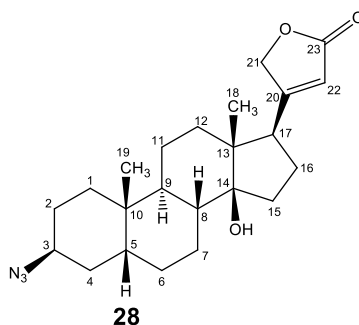
[α]_D²³ + 16,0 (c 1,00; CH₂Cl₂).

IR: $\bar{\nu}$ 3530 cm⁻¹ (OH), 2931 cm⁻¹ (C-H sp³), 1715-1785 cm⁻¹ (C=O), 1628 cm⁻¹ (C=C), 1032 cm⁻¹ (C-O álcool). Espectro no Apêndice **A. 112**, p. 272.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): Tabela 22 (p. 149).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): Tabela 23 (p. 150).

6.2.12 Síntese do 3 β -azido-3-desoxidigitoxigenina (**28**)



Solubilizou-se 0,10 g (0,21 mmol) de **53** em 5 mL de DMF anidro, em um balão de 50 mL. Adicionou-se 0,14 g (2,2 mmol) de NaN₃ e o sistema foi acoplado a um condensador de refluxo. A reação foi mantida sob agitação magnética a 75 °C por 3 horas. Em seguida, resfriou-se o sistema até temperatura ambiente e adicionou-se gelo pilado e 100 mL de H₂O. Houve formação de precipitado, o qual foi filtrado à vácuo, lavando-se o sólido com 4 x 50 mL de H₂O e deixando-o secar sob vácuo por 20 min. Foi obtido 0,065 g de **28**.

Aspecto: sólido amarelo-claro

Rendimento: 78%

F.M.: $C_{23}H_{33}N_3O_3$

F.F.: 191,5-194,5 °C (Lit: 213-217 °C; SAWLEWICZ *et al.*, 1972)

M.M.: 399,53 g.mol⁻¹

[α]_D²⁹ +18,0 (c 1,0; CHCl₃); Lit: **[α]_D²⁵** +22 (c 1,0; CHCl₃; SAWLEWICZ *et al.*, 1972)

IR: $\bar{\nu}$ 3473 cm⁻¹ (OH), 2930 cm⁻¹ (C-H), 2097 cm⁻¹ (N=N=N), 1737 cm⁻¹ (C=O), 1620 cm⁻¹ (C=C), 1025 cm⁻¹ (C-O). Espectro no Apêndice **A. 118**, p. 276.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): Tabela 22 (p. 149).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): Tabela 23 (p. 150).

6.2.13 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados 28, 53 e 54

Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 28, 53 e 54 (CDCl_3 , 400 MHz).

Atribuição	28		53		54	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H-22	5,87 (s)		5,85 (s)		5,87 (s)	
H-21b	4,99 (d)	18,1	4,97 (d)	18,0	5,00 (d)	18,1
H-21a	4,81 (d)	18,0	4,78 (d)	18,1	4,81 (d)	18,0
H-3	3,96 (sl)		4,17 (tt)	4,3; 12,2	5,51-5,54 (m)	
H-17	2,78 (dd)	5,4; 8,9	2,75-2,79 (m)		2,75-2,78 (m)	
H-4 α	1,82-1,96 (m)		2,35 (q)	12,8	2,06-2,22 (m)	
H-15 α e H-16 β	2,08-2,21 (m)		2,09-2,22 (m)		2,06-2,22 (m)	
H-2 α	1,18-1,74 (m)		1,97-2,07 (m)		5,62-5,69 (m)	
H-2 β	1,18-1,74 (m)		2,09-2,22 (m)		-	
H-4 β	1,18-1,74 (m)		1,97-2,07 (m)		1,84-1,92 (m)	
H-5-H-12, H-15 β e H-16 α	1,18-1,96 (m)		1,16-1,90 (m)		1,19-1,92 (m)	
H-1 α	1,18-1,74 (m)		1,16-1,90 (m)		2,06-2,22 (m)	
H-1 β	1,18-1,74 (m)		1,05 (dt)	3,6; 14,1	1,19-1,72 (m)	
H-19	0,95 (s)		0,88 (s)		0,96 (s)	
H-18	0,88 (s)		0,84 (s)		0,88 (s)	

Tabela 23 - Dados de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 28, 53 e 54 (CDCl_3 , 100 MHz).

Atribuição	Nº de Carb.	δ (ppm)		
		28	53	54
C-23	1	175,0	174,7	173,6
C-20	1	174,8	174,6	173,5
C-22	1	117,7	118,0	116,6
C-14	1	85,5	85,6	84,8
C-21	1	73,7	73,6	72,4
C-3	1	58,6	30,5	125,2
C-17	1	51,1	51,1	49,9
C-13	1	49,8	49,8	48,6
C-5	1	36,9	46,2	35,6
C-8	1	41,9	42,1	40,5
C-4	1	30,3	41,4	25,8
C-12	1	40,1	40,0	38,9
C-1	1	30,5	39,3	34,6
C-9	1	36,0	36,5	37,3
C-2	1	24,9	35,8	123,4
C-10	1	35,4	34,9	33,1
C-15	1	33,2	33,5	32,1
C-16	1	27,0	27,1	25,7
C-6	1	26,5	26,9	24,2
C-19	1	23,8	23,8	22,0
C-7	1	21,2	21,8	20,7
C-11	1	21,5	21,1	19,7
C-18	1	15,9	16,0	14,8

6.2.14 Síntese dos glicosídeos de propargila (m-t)

6.2.14.1 Síntese dos carboidratos peracetilados

Adicionou-se 1,0 g (5,6 mmol de D-glicose, D-galactose e D-mannose; 6,1 mmol de L-fucose; 6,1 mmol de L-ramnose; 2,9 mmol de D-celobiose) do respectivo carboidrato em 30 mL de anidrido acético (Ac_2O) em um balão de 100 mL. Em seguida, foram adicionados 7% mol de iodo. As misturas reagentes foram mantidas sob agitação magnética à temperatura ambiente e acompanhadas por CCD, utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila/1:1 e como revelador, solução etanólica de H_2SO_4 15% v/v e aquecimento. Após aproximadamente 1 hora de reação os carboidratos foram consumidos. Adicionou-se gelo pilado e o conteúdo do balão foi transferido para um funil de extração. Extraiu-se com 3 X 50 mL de CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com 3 x 50 mL de uma solução de tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 10% p/v. Em seguida, lavou-se a fase orgânica com 3 X 50 mL de H_2O , adicionou-se Na_2SO_4 e filtrou-se para um balão de 125 mL. O CH_2Cl_2 foi evaporado em rotavapor. Foram obtidos 2,0 g dos derivados peracetilados da D-glicose, D-galactose e D-mannose, cujo rendimento foi de 92%; 2,0 g de L-fucose e L-ramnose peracetiladas (rendimentos quantitativos) e 1,7 g do derivado peracetilado da D-celobiose (rendimento de 86%).

6.2.14.2 Síntese N-ftaloilglicosamina peracetilada

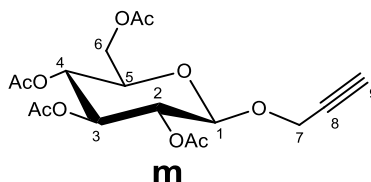
Suspenderam-se 2,0 g (3,1 mmol) de sulfato de glicosamina em 10 mL de MeOH em um balão de 150 mL. Em seguida adicionou-se 0,48 g de KOH (2,8 mmol) e manteve-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente. Após 5 minutos foram adicionados 2,0 g (13,5 mmol) de anidrido ftálico. O sistema foi mantido sob agitação magnética a temperatura ambiente por 2 horas até que houve a formação de um precipitado branco. Filtrou-se o sólido a vácuo, lavando-se com MeOH a frio. Foi obtido 1,7 g da 2-(2-carboxibenzamido)-2-desoxi-D-glicopiranosose (75%). Adicionou-se 0,5 g desta (1,6 mmol) em 11 mL de uma mistura de piridina: Ac_2O /2:1, preparada previamente a 0 °C. A mistura reagente foi mantida a temperatura ambiente e acompanhada por CCD, utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila/6:4; revelador: solução etanólica de H_2SO_4 15% v/v e aquecimento. Após 16h o material de partida foi completamente consumido. Adicionou-se gelo pilado e solução

de HCl 6 mol.L⁻¹ até pH=2. Extraíu-se com 3 X 50 mL de CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com 3 x 50 mL de água destilada. Em seguida, lavou-se a fase orgânica com 3 X 50 mL de uma solução de NaHCO₃ 8% p/v, adicionou-se Na₂SO₄ e filtrou-se para um balão de 125 mL. O CH₂Cl₂ foi evaporado em rotavapor. Foi obtido 0,4 g da *N*-ftaloilglicosamina peracetilada, correspondendo a 52% de rendimento.

6.2.14.3 Método Geral

Solubilizou-se os carboidratos peracetilados, em 20 mL de CH₂Cl₂ anidro em um balão de 100 mL. Em banho de gelo (0 °C) foi adicionado BF₃.Et₂O 46% e em seguida o álcool propargílico. A reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se 50 mL H₂O e a mistura foi transferida para um funil de separação. Extraíu-se com 3 x 50 mL de CH₂Cl₂. Lavou-se a fase orgânica com 3 x 50 mL de H₂O e em seguida, foi adicionado Na₂SO₄. Filtrou-se para um balão de 125 mL e o CH₂Cl₂ foi evaporado em rotavapor.

6.2.14.4 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glicopiranosídeo de 2-propinila (*m*)



Solubilizou-se 1,0 g (2,56 mmol) de *D*-glicose peracetilada, adicionou-se 0,5 mL de BF₃.Et₂O 46% v/v (1,87 mmol) e em seguida 0,6 mL de álcool propargílico (10,40 mmol), de acordo com o Método Geral. O produto formado foi recristalizado com EtOH. Obteve-se 0,6 g do derivado *m*.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 60%

F.M.: C₁₇H₂₂O₁₀

M.M.: 386,35 g.mol⁻¹

F.F.: 105,7 – 107,6 °C; Lit. 102-104 °C (RAJAGANESH *et al.*, 2011)

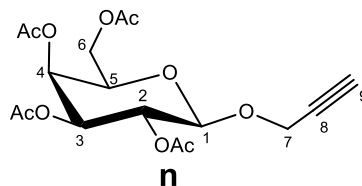
[α]_D²⁸ -32,7 (c 1,10; CHCl₃); Lit: **[α]_D²⁰** -43,4 (c 0,9; CHCl₃; HOHEISEL & FRAUENRATH, 2008)

IR: $\bar{\nu}$ 3273 cm⁻¹ (C-H sp), 1732–1754 cm⁻¹ (C=O), 1366–1379 cm⁻¹ (α-CH₃), 1207–1233 cm⁻¹ (O-C=O), 1037 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 127**, p. 280.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): **Tabela 24** (p. 159).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): **Tabela 26** (p. 161).

6.2.14.5 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosídeo de 2-propinila (n)



Solubilizou-se 1,0 g (2,56 mmol) de D-galactose peracetilada, adicionou-se 0,5 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 46% v/v (1,87 mmol) e em seguida 0,6 mL de álcool propargílico (10,40 mmol), de acordo com o Método Geral. O produto formado foi purificado por CSS (fase móvel: hexano:acetato de etila/ 6:4). Obteve-se 0,7 g do derivado **n**.

Aspecto: óleo incolor

Rendimento: 70%

F.M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$

M.M.: 386,35 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

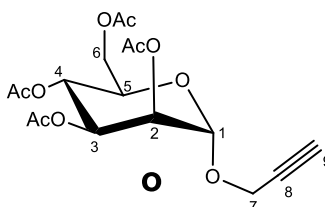
$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -32,0 (*c* 1,10; CHCl_3). Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -23,0 (*c* 1,00; CHCl_3 , MEREYALA & GURRALA, 1998).

IR: $\bar{\nu}$ 3275 cm^{-1} (C-H, sp), 2981 cm^{-1} (C-H, sp³), 2119 cm^{-1} (C≡C), 1740 cm^{-1} (C=O), 1368 cm^{-1} (α -CH₃), 1211 cm^{-1} (O-C=O), 1016–1043 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A. 131**, p. 282.

RMN de ¹H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): **Tabela 24** (p. 159).

RMN de ¹³C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): **Tabela 26** (p. 161).

6.2.14.6 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranosídeo de 2-propinila (o)



Solubilizou-se 1,0 g (2,56 mmol) de D-manose peracetilada, adicionou-se 0,5 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 46% v/v (1,87 mmol) e em seguida 0,6 mL de álcool propargílico (10,40 mmol), de acordo com o Método Geral. O produto formado foi recristalizado com EtOH. Obteve-se 0,5 g do derivado **o**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 50%

F.M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$

M.M.: 386,35 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

F.F.: 101,5 – 103,1 °C; Lit. 103-104 °C (POLÁKOVÁ *et al.*, 2011)

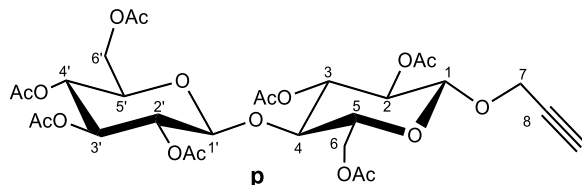
$[\alpha]_{\text{D}}^{29}$ +48,7 (*c* 1,15; CHCl_3); Lit: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +68 (*c* 1,0; CHCl_3 ; POLÁKOVÁ *et al.*, 2011)

IR: $\bar{\nu}$ 3255 cm^{-1} (C-H, sp), 2117 cm^{-1} (C≡C), 1739 cm^{-1} (C=O), 1367 cm^{-1} (α -CH₃), 1217–1231 cm^{-1} (O-C=O), 1056–1078 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A. 135**, p. 284.

RMN de ¹H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): **Tabela 24** (p. 159).

RMN de ¹³C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): **Tabela 26** (p. 161).

6.2.14.7 4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-2,3,6-tri-O-acetil- β -D-glicopiranosídeo de 2-propinila (p)



Solubilizou-se 1,0 g (1,47 mmol) de da D-celobiose peracetilada em 10 mL de CH_2Cl_2 em um balão de 100 mL. Em seguida, foram adicionados 18,6 mL de Ac_2O . Por último, adicionou-se 4,7 mL de HBr 48% v/v em banho de gelo. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano:acetato de etila/1:1; revelador: H_2SO_4 - 15% v/v em EtOH - e aquecimento). Após 7h de reação, verificou-se que a D-celobiose peracetilada foi completamente consumido. Adicionou-se gelo pilado e manteve-se a agitação magnética por 20 minutos. O conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação. Extraiu-se com 3 x 50 mL de CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com 3 x 50 mL de NaHCO_3 8% p/v. Lavou-se a fase orgânica com 3 x 50 mL de H_2O e em seguida. Adicionou-se Na_2SO_4 e filtrou-se para um balão de 125 mL, sendo o CH_2Cl_2 evaporado em rotavapor. Foi obtido 0,8 g do acetobromocelobiose (78% de rendimento).

Em um balão de 100 mL, contendo peneira molecular de 4Å ativada, foram adicionados 0,64 g (2,30 mmol) de Ag_2CO_3 e 0,06 g (0,22 mmol) de AgOTf. Adicionou-se 10 mL de CH_2Cl_2 anidro e o sistema foi transferido para freezer (-10 °C) por 20 min. Em seguida, adicionou-se 0,6 g (5,0 mmol) de álcool propargílico, sendo mantida a agitação magnética a temperatura ambiente por 30 min. Por último, foi adicionado 0,5 g (0,72 mmol) de acetobromocelobiose (u). A reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24h. Filtrou-se com celite (terra diatomácea), lavando-se com CH_2Cl_2 , sendo o filtrado transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com 3 X 50 mL de solução saturada de NaHCO_3 (8% p/v). Em seguida, lavou-se a fase orgânica com 3 x 50 mL de solução salina (NaCl 36% p/v). Adicionou-se Na_2SO_4 e filtrou-se para um balão de 125 mL e o CH_2Cl_2 foi evaporado em rotavapor. O sólido obtido foi recristalizado com EtOH. Obteve-se 0,24 g do derivado p.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 49%

F.M.: C₂₉H₃₈O₁₈

M.M.: 674,60 g.mol⁻¹

F.F.: 155,0-158,1 °C

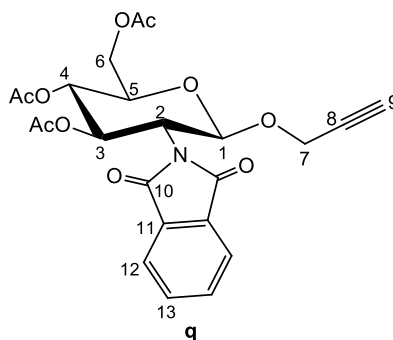
[α]_D²⁹ -44,0 (c 0,5; CHCl₃); Lit: **[α]_D²⁰** -52,2 (c 0,5; CHCl₃; MONI *et al.*, 2013)

IR: $\bar{\nu}$ 3282 cm⁻¹ (C-H, sp), 2938 cm⁻¹ (C-H, sp³), 1742 cm⁻¹ (C=O), 1366 cm⁻¹ (α-CH₃), 1218 cm⁻¹ (O-C=O), 1039 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 139**, p. 287.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 24 (p. 159).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 26 (p. 161).

6.2.14.8 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glicopiranosídeo de 2-propinila (q)



A síntese de **q** foi realizada conforme o procedimento utilizado para preparar o celobiosídeo peracetilado de propargila (**p**). Partiu-se de 0,3 g do derivado peracetilado da *N*-ftaloilglicosamina (0,63 mmol), 0,56 mL de HBr e 2,30 mL de Ac₂O, obtendo-se 0,3 g do acetobromo-*N*-ftaloilglicosamina (**v**, 95% de rendimento). Na síntese do derivado propargílico da *N*-ftaloilglicosamina peracetilada (**q**), foram utilizados 0,05 g de AgOTf (0,20 mmol), 0,55 g de Ag₂CO₃ (2,0 mmol) e 0,7 mL de BF₃.Et₂O 46% v/v (1,92 mmol). O produto foi purificado por CCS (fase móvel: hexano:acetato de etila/8:2). Foi obtido 0,13 g de **q**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 45%

F.M.: C₂₃H₂₃NO₁₀

M.M.: 473,43 g.mol⁻¹

F.F.: 60,7-62,9 °C

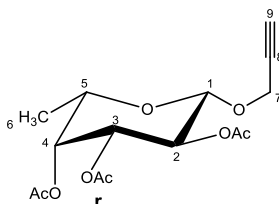
[α]_D²⁹ +3,3 (c 1,00; CH₂Cl₂);

IR: $\bar{\nu}$ 3275 cm⁻¹ (C-H, sp), 2924 cm⁻¹ (C-H, sp³), 2119 cm⁻¹ (C≡C), 1743 cm⁻¹ (C=O éster), 1714 cm⁻¹ (C=O ftalimido), 1384 cm⁻¹ (C-N), 1365 cm⁻¹ (α-CH₃), 1218 cm⁻¹ (C-O éster), 1034-1079 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 144**, p. 289.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 25 (p. 160).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 26 (p. 161).

6.2.14.9 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi- β -L-galactopiranosídeo de 2-propinila (r)



Solubilizou-se 0,9 g (2,80 mmol) de L-fucose peracetilada, adicionou-se 1,0 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 46% v/v (3,73 mmol) e em seguida 0,8 mL de álcool propargílico (13,87 mmol), de acordo com o Método Geral. O resíduo obtido foi purificado por CCS (fase móvel: hexano:acetato de etila/8,5:1,5). Foi obtido 0,33 g do β -fucosídeo de propargila (r).

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 36%

F.M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_8$

M.M.: 328,31 g.mol⁻¹

F.F.: 84,9-88,5 °C

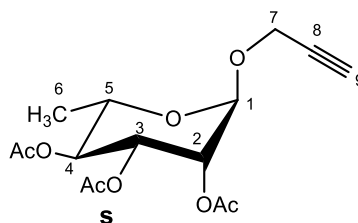
$[\alpha]_D^{29}$ +27,0 (c 1,00; CH_2Cl_2)

IR: $\bar{\nu}$ 3269 cm^{-1} (C-H, sp), 2922-2988 cm^{-1} (C-H, sp³), 2129 cm^{-1} (C \equiv C), 1736 cm^{-1} (C=O), 1364 cm^{-1} (α -CH₃), 1217-1243 cm^{-1} (C=O éster), 1052 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A. 151**, p. 293.

RMN de ¹H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): **Tabela 25** (p. 160).

RMN de ¹³C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): **Tabela 26** (p. 161).

6.2.14.10 2,3,4-tri-O-acetil-6-dexoxi- α -L-manopiranosídeo de 2-propinila (s)



Solubilizou-se 0,45 g (1,35 mmol) de L-ramnose peracetilada, adicionou-se 0,6 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 46% v/v (2,24 mmol) e em seguida 0,5 mL de álcool propargílico (8,69 mmol), de acordo com o Método Geral. O resíduo obtido foi purificado por CCS (fase móvel: hexano:acetato de etila/8,5:1,5). Obteve-se 0,18 g do derivado s.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 40%

F.M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_8$

M.M.: 328,31 g.mol⁻¹

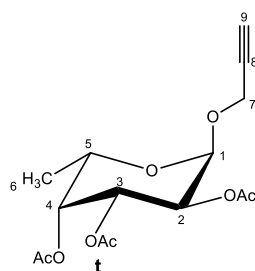
F.F.: 69,5 – 71,9 °C; Lit. 62-65 °C (HERCZEG *et al.*, 2016)

$[\alpha]_D^{23}$ -76,2 (c 1,3; CH₂Cl₂); Lit: $[\alpha]_D$ -79,5 (c 0,11; CHCl₃; HERCZEG *et al.*, 2016)
 IR: $\bar{\nu}$ 3275 cm⁻¹ (C-H, sp), 2927 cm⁻¹ (C-H, sp³), 2120 cm⁻¹ (C≡C), 1743 cm⁻¹ (C=O), 1370 cm⁻¹ (α-CH₃), 1218-1243 cm⁻¹ (C=O éster), 1051-1074 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 155**, p. 294.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 25 (p. 160).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 26 (p. 161).

6.2.14.11 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-α-L-galactopiranosídeo de 2-propinila (t)



Obteve-se 0,24 g do derivado **t** (26% de rendimento).

Aspecto: óleo incolor.

Rendimento: 26%

F.M.: C₁₅H₂₀O₈

M.M.: 328,31 g.mol⁻¹

F.F.: 54,2-58,4 °C;

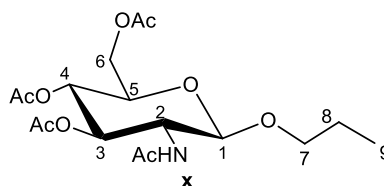
$[\alpha]_D^{23}$ -206,9 (c 1,01; CH₂Cl₂); Lit: $[\alpha]_D^{20}$ -151,0 (c 1,70; CHCl₃; GUIARD *et al.*, 2011).

IR: $\bar{\nu}$ 3277 cm⁻¹ (C-H, sp), 2940-2986 cm⁻¹ (C-H, sp³), 2121 cm⁻¹ (C≡C), 1741 cm⁻¹ (C=O), 1369 cm⁻¹ (α-CH₃), 1217 cm⁻¹ (O-C=O), 1016-1053 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 161**, p. 297.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 25 (p. 160).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 26 (p. 161).

6.2.14.12 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-acetamido-β-D-glicopiranosídeo de n-propila (x)



Solubilizou-se 0,09 g de **q** (0,19 mmol) em 3 mL de MeOH, mantendo-se agitação magnética a 0 °C por 5 minutos. Em seguida foi adicionado 1,3 mL de hidrato de hidrazina (N₂H₄.H₂O) 80% v/v (26,8 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a 60 °C por 26 horas. Removeu-se o MeOH e o N₂H₄.H₂O em evaporador rotatório. Ao resíduo obtido foi adicionado 3 mL de uma mistura

previamente preparada de piridina:anidrido acético/2:1. O sistema foi mantido sob agitação magnética por 18 horas. O produto foi purificado por CCS (fase móvel: hexano:acetato de etila/1:1). Foi obtido 0,04 g de **x**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 54%

F.M.: C₁₇H₂₇NO₉

M.M.: 389,40 g.mol⁻¹

F.F.: 143,1-149,0 °C; Lit. 164-166 °C (KUHN & KIRSCHENLOHR, 1953)

[α]_D²⁰ -5,7 (c 1,05; CHCl₃); Lit: **[α]_D²⁰** -22,7 (c 1,00; CHCl₃; KUHN & KIRSCHENLOHR, 1953).

IR: $\bar{\nu}$ 3300 cm⁻¹ (N-H amida), 2854-2925 cm⁻¹ (C-H, sp³), 1732 cm⁻¹ (C=O éster), 1659 cm⁻¹ (C=O amida), 1368 cm⁻¹ (C-N), 1223 cm⁻¹ (C-O éster), 1037 cm⁻¹ (C-O). Espectro no

Apêndice A. 165, p. 299.

RMN de ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz): Tabela 25 (p. 160).

RMN de ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz): Tabela 26 (p. 161).

6.2.15 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos glicosídeos de propargila (m-t) e do derivado x

Tabela 24 - Dados do espectro de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos glicosídeos de de propargila (m-p) (400 MHz, CDCl_3).

Atribuição	m		n		o		p	
	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)
H-1	4,73 (d)	8,0	4,67 (d)	8,0	4,96 (d)	1,6	4,67 (d)	7,9
H-2	4,96 (dd)	7,9; 9,6	5,14 (dd)	8,0; 10,3	5,20 (dd)	1,9; 3,1	4,85 (t)	8,7
H-3	5,05 (t)	9,7	4,99 (dd)	3,4; 10,4	5,23-5,29 (m)		4,99 (t)	9,9
H-4	5,19 (t)	9,4	5,33 (d)	2,3	5,23-5,29 (m)		3,73 (t)	9,6
H-5	3,69 (ddd)	2,3; 4,5; 9,9	3,88 (t)	6,4	3,96 (ddd)	2,4; 5,2; 9,2	3,55-3,62 (m)	
H-6b	4,22 (dd)	4,6; 12,3	4,12 (dd)	6,8; 11,3	4,22 (dd)	5,1; 12,4	4,04 (dd)	4,9; 12,0
H-6a	4,10 (dd)	2,2; 12,3	4,06 (dd)	6,8; 11,2	4,05 (dd)	2,4; 12,3	3,98 (dd)	1,9; 12,4
H-7	4,32 (d)	2,3	4,31 (d)	2,2	4,21 (d)	2,4	4,26 (d)	2,3
H-9	2,44 (t)	2,3	2,42 (t)	2,2	2,43 (t)	2,4	2,41 (t)	2,2
H-1'	-		-		-		4,46 (d)	8,2
H-2'	-		-				4,85 (t)	8,7
H-3'	-		-		-		5,14 (t)	9,3
H-4'	-		-		-		5,08 (t)	9,3
H-5'							3,55-3,62 (m)	
H-6'b							4,46 (d)	8,2
H-6'a							4,29 (dd)	4,3; 12,5
H-CH ₃ (AcO)	1,96-2,04 (s)		1,92-2,08 (s)		1,92-2,10 (s)		1,91-2,10 (s)	

Tabela 25 - Dados do espectro de RMN de ^1H e multiplicidade referentes aos glicosídeos de propargila (q-t) e do derivado x (400 MHz, CDCl_3).

Atrib.	q		x		t		r		s	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H-1	5,54 (d)	8,5	4,63 (d)	8,3	5,19 (d)	3,6	4,65 (d)	7,9	4,94 (d)	1,2
H-2	4,19-4,30 (m)		3,73-3,80 (m)		5,09 (dd)	3,7; 10,9	5,13 (dd)	7,9; 10,4	5,27 (dd)	1,7; 3,5;
H-3	5,80 (dd)	9,3; 10,5	5,25 (dd)	9,5; 10,4	5,30 (dd)	3,3; 10,9	5,00 (dd)	3,4; 10,4	5,30 (dd)	3,6; 9,8
H-4	5,12 (t)	9,6	5,00 (t)	9,6	5,23 (d)	3,4	5,19 (dd)	1,0; 3,4	5,08 (t)	9,8
H-5	3,85 (ddd)	2,2; 4,2; 10,1	3,64 (ddd)	2,5; 4,7; 9,9	4,13 (q)	6,5	4,79 (q)	6,4	3,91 (qd)	6,2; 9,7
H-6b	4,19-4,30 (m)		4,20 (dd)	4,8; 12,2	-		-	-	-	
H-6a	4,12 (dd)	2,0; 12,3	4,06 (dd)	2,4; 12,3	-		-	-	-	
H-7b	4,19-4,30 (m)		3,73-3,80 (m)		4,20 (d)	2,3	4,35 (dd)	2,3; 16,0	4,26 (d)	2,4
H-7a	4,19-4,30 (m)		3,37 (td)	6,9; 9,5	4,20 (d)	2,3	4,30 (dd)	2,5; 16,1	4,26 (d)	2,4
H-9	2,24 (t)	2,2	0,83 (t)	7,4	2,37 (t)	2,3	2,41 (t)	2,4	2,46 (t)	2,4
H-12	7,79 (dd)	3,1; 5,4	-		-		-		-	
H-13	7,67 (dd)	3,0; 5,4	-		-		-		-	
H-6*	-		-		1,08 (d)	6,6	1,18 (d)	6,4	1,23 (d)	6,3
H-8**			1,48-1,57 (m)							
N-H**			5,71 (d)	8,8						
H-CH ₃ (AcO)	1,80-2,05 (s)		1,96-2,02 (s)		1,92-2,10 (s)		1,93-2,12 (s)		1,99-2,16 (s)	
H-CH ₃ (AcNH)**			1,88 (s)							

* No caso dos derivados da L-fucose e L-ramminose H-6 são metílicos.

**

Excluído do derivado x.

Tabela 26 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C referentes aos glicosídeos de propargila (m-t) e do derivado x (100 MHz, CDCl_3).

Atribuição	Nº de Carb.	$\delta(\text{ppm})$								
		m	n	o	p	q	x	t	r	s
C=O (AcO)*	4 (3 ou 7)*	-	-	-	169,1-170,6	169,7-170,9	170,4-171,1	170,2-170,8	169,8-170,8	170,1-170,2
C=O (AcNH)**	2	-	-	-	-	-	168,6	-	-	-
C-1	1	98,1	98,6	96,2	98,1	96,2	100,9	95,3	98,6	96,2
C-2	1	71,0	68,5	68,9	71,4	54,6	55,0	68,0	68,8	69,8
C-3	1	68,3	70,8	66,0	68,0	70,7	69,0	68,1	71,4	69,1
C-4	1	72,8	67,0	69,4	76,4	69,1	72,6	71,3	70,4	71,1
C-5	1	71,9	70,8	69,0	71,8	72,1	71,9	65,2	69,5	67,1
C-6	1	61,8	61,2	62,3	61,7	62,0	62,4	62,4	62,4	62,4
C-7	1	55,9	55,9	54,9	56,0	56,3	71,7	55,4	55,8	54,9
C-8	1	78,1	78,2	77,9	78,2	78,2	22,9	78,8	78,6	78,4
C-9	1	75,5	75,4	75,6	75,6	75,7	10,5	75,0	75,3	75,4
C-10	1	-	-	-	-	167,8	-	-	-	-
C-11	1	-	-	-	-	131,7	-	-	-	-
C-12	1	-	-	-	-	134,4	-	-	-	-
C-13	1	-	-	-	-	123,8	-	-	-	-
C-1'	1	-	-	-	100,8	-	-	-	-	-
C-2'	1	-	-	-	73,0	-	-	-	-	-
C-3'	1	-	-	-	72,6	-	-	-	-	-

* A D-celobiose e a L-fucose possuem 7 e 3 grupos acetoxila, respectivamente.

**Exclusivo do derivado x.

6.2.16 Síntese dos derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina (29-42, 55 e 56)

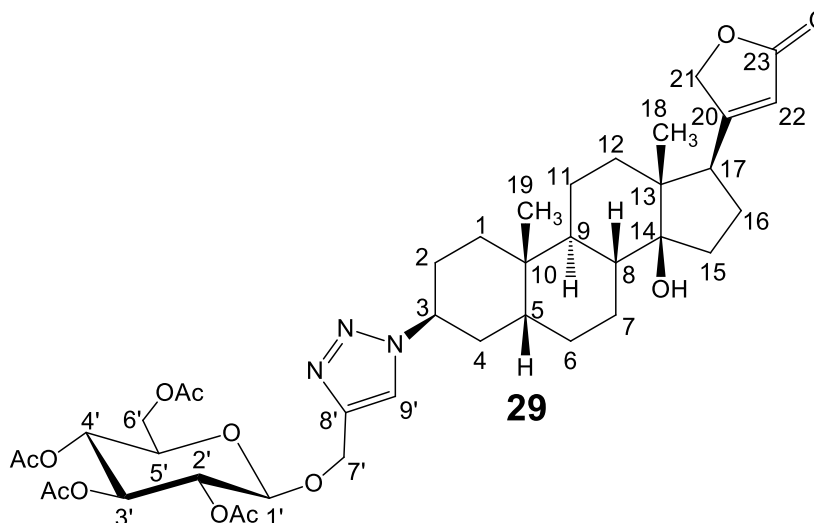
6.2.16.1 Método Geral 1

Solubilizou-se o 3-azido-3-desoxidigitoxigenina (**28**) em de THF em um balão de 50 mL. Em seguida, foi adicionado o respectivo glicosídeo de propargila peracetilado (**m-t**), solubilizado em de THF. Por último, foram adicionados 50% mol do $\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (ou $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) solubilizado em H_2O e 60% mol de ascorbato de sódio, solubilizado em H_2O . A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente e acompanhada por CCD (eluente: hexano:acetato de etila/4:6; revelador: solução etanólica H_2SO_4 15% v/v e aquecimento). Após aproximadamente 4 horas de reação o derivado **28** foi completamente consumido. Evaporou-se o THF em rotavapor e transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação. Extraiu-se 3 x 50 mL com CH_2Cl_2 e lavou-se a fase orgânica com 3 x 50 mL de solução alcalina de EDTA 20% p/v. Adicionou-se Na_2SO_4 e filtrou-se para um balão de 125 mL, sendo o CH_2Cl_2 evaporado em rotavapor. Os glicosil-triazóis **29-35** e **55** foram obtidos impuros e foram purificados por CCS, sendo os produtos incorporados com Florisil® (fase móvel: CH_2Cl_2 :acetato de etila/4:6).

6.2.16.2 Método Geral 2

Os respectivos derivados peracetilados (**36-42** e **56**) foram solubilizados em MeOH em um balão de 25 mL. Em banho de gelo foi adicionado o $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ solubilizado em H_2O . A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e banho de gelo, sendo acompanhadas por CCD (eluente:acetato de etila: MeOH / 8:2; revelador: solução etanólica de H_2SO_4 15% v/v e aquecimento). Após 1 hora de reação os derivados peracetilados **29-35** e **55** foram completamente consumidos. Adicionou-se resina ácida IRA-120 até pH = 4 e filtrou-se para um balão de 100 mL.

6.2.16.3 3-[4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (29)



Solubilizou-se 0,065 g (0,16 mmol) do 3-azido-3-desoxidigitoxigenina (**28**) em 1,0 mL de THF. Em seguida, foi adicionado 0,08 g (0,2 mmol) do glicosídeo de propargila peracetilado (**m**), solubilizado em 0,5 mL de THF. Por último, foram adicionados 0,02 g (50% mol) de $\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (solubilizado em 0,5 mL de H_2O) e 0,02 g (60% mol) de ascorbato de sódio, solubilizado em 1,0 mL de H_2O , de acordo com o Método Geral 1. O tempo de reação foi de 4 horas. Obteve-se 0,08 g do derivado **29**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 65%

F.M.: $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{13}$

M.M.: $785,88 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

F.F.: $106,2 - 108,5 \text{ }^\circ\text{C}$

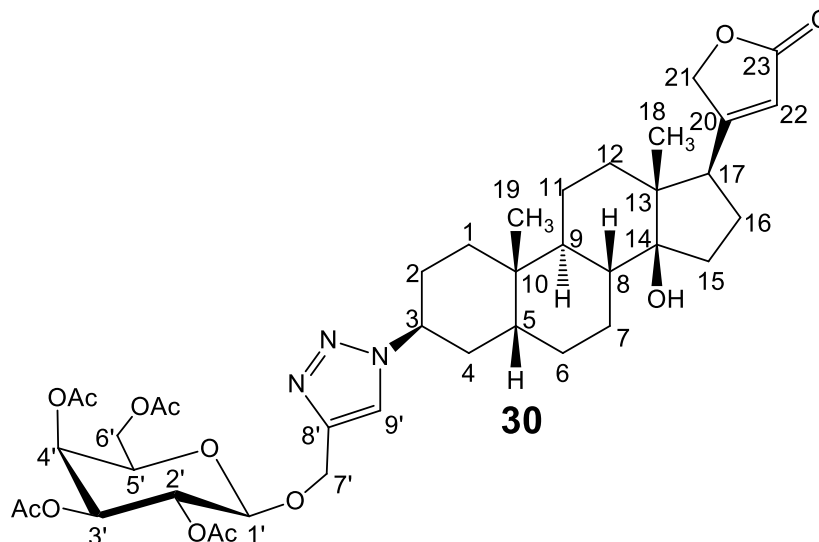
$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ $-9,0$ (c 2,00; CH_2Cl_2)

IR: $\bar{\nu}$ 3412 cm^{-1} (OH), 2935 cm^{-1} (C-H sp^3), 1746 cm^{-1} (C=O), 1619 cm^{-1} (C=C), 1374 cm^{-1} (α -CH₃), 1228 cm^{-1} (C-O de éster), 1038 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A. 170**, p. 302.

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): Tabela 27 (p. 179).

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): Tabela 31 (p. 183).

6.2.16.4 3-[4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (30)



Solubilizou-se 0,065 g (0,16 mmol) do 3-azido-3-desoxidigitoxigenina (**28**) em 1,0 mL de THF. Em seguida, foi adicionado 0,08 g (0,2 mmol) do galactosídeo de propargila peracetilado (**n**), solubilizado em 0,5 mL de THF. Por último, foram adicionados 0,02 g (50% mol) de $\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (solubilizado em 0,5 mL de H_2O) e 0,02 g (60% mol) de ascorbato de sódio, solubilizado em 1,0 mL de H_2O , de acordo com o Método Geral 1. O tempo de reação foi de 3 horas. Obteve-se 0,10 g do derivado **30**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 75%

F.M.: $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{13}$

M.M.: 785,88 g.mol⁻¹

F.F.: 121,1 - 123,1 °C

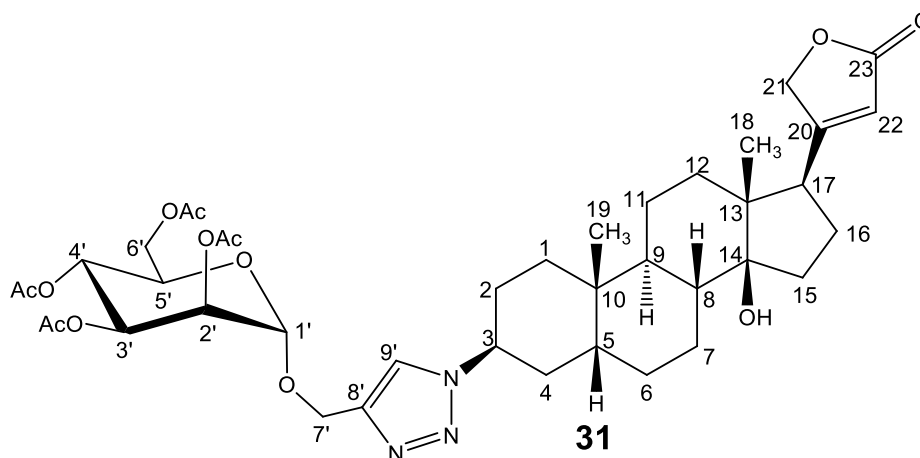
$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -6,0 (c 2,00; CH_2Cl_2)

IR: $\bar{\nu}$ 3455 cm^{-1} (OH), 2938 cm^{-1} (C-H sp³), 1739 cm^{-1} (C=O), 1622 cm^{-1} (C=C), 1368 cm^{-1} (α -CH₃), 1218 cm^{-1} (C-O de éster), 1045 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A. 176**, p. 304.

RMN de ¹H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): Tabela 27 (p. 179).

RMN de ¹³C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): Tabela 31 (p. 183).

6.2.16.5 3-[4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-manopiranosil) oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (31)



Solubilizou-se 0,065 g (0,16 mmol) do 3-azido-3-desoxidigitoxigenina (**28**) em 1,0 mL de THF. Em seguida, foi adicionado 0,08 g (0,2 mmol) do mannosídeo de propargila peracetilado (**o**), solubilizado em 0,5 mL de THF. Por último, foram adicionados 0,02 g (50% mol) de $\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (solubilizado em 0,5 mL de H_2O) e 0,02 g (60% mol) de ascorbato de sódio, solubilizado em 1,0 mL de H_2O , de acordo com o Método Geral 1. O tempo de reação foi de 4 horas. Obteve-se 0,085 g do derivado **31**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 66%

F.M.: $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{13}$

M.M.: $785,88 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

F.F.: $114,9 - 117,5 \text{ }^\circ\text{C}$

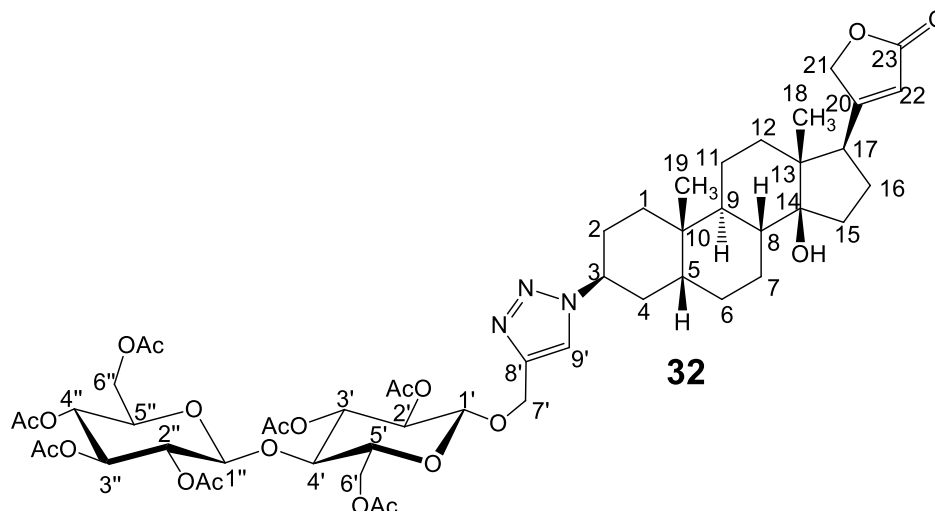
$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ $+29,3$ (c 2,12; CH_2Cl_2)

IR: $\bar{\nu}$ 3458 cm^{-1} (OH), 2940 cm^{-1} (C-H sp^3), 1740 cm^{-1} (C=O), 1612 cm^{-1} (C=C), 1364 cm^{-1} (α - CH_3), 1220 cm^{-1} (C-O éster), 1044 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A. 182**, p. 307.

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): Tabela 27 (p. 179).

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): Tabela 31 (p. 183).

6.2.16.6 3-[4-[[4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-2,3,6-tri-O-acetil-β-D-glicopiranosil]oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (32)



Solubilizou-se de 0,07 g (0,18 mmol) do 3-azido-3-desoxidigitoxigenina (**32**) em 1,0 mL de THF. Em seguida, foi adicionado 0,14 g (0,21 mmol) do cellobiosídeo de propargila peracetilado (**p**), solubilizados em 1,5 mL de THF. Por último, foram adicionados 0,023 g (50% mol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, solubilizado em 0,5 mL de H_2O e 0,022 g (60% mol) de ascorbato de sódio, solubilizados em 1,0 mL de H_2O , de acordo com o Método Geral 1. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano:acetato de etila/3:7; revelador: solução etanólica de H_2SO_4 15% v/v e aquecimento). O tempo de reação foi de 3 horas. O sólido obtido foi incorporado com Florisil® e purificado por CCS (fase móvel: CH_2Cl_2 :acetato de etila/3:7). Foi obtido 0,147 g do derivado **32**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 75%

F.M.: $\text{C}_{52}\text{H}_{71}\text{N}_3\text{O}_{21}$

M.M.: 1074,13 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

F.F.: 104,2 – 107,1 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -4,1 (c 1,98; CH_2Cl_2)

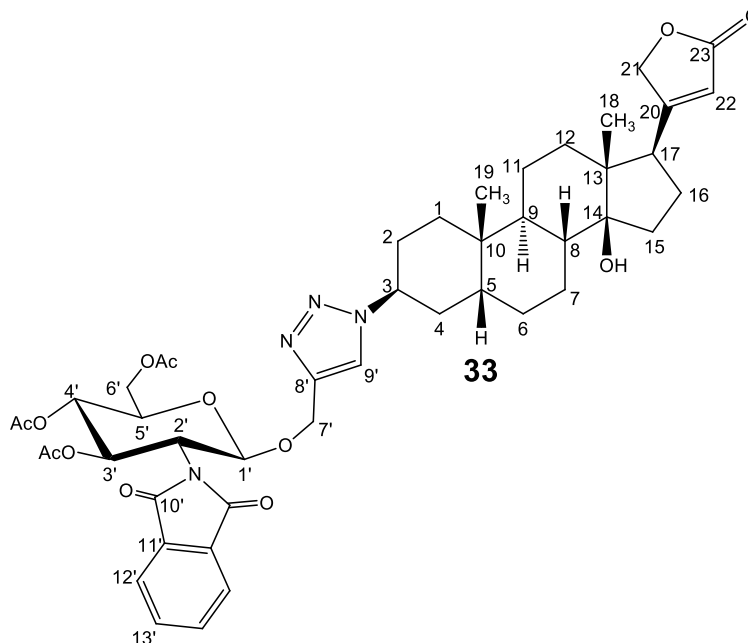
IR: $\bar{\nu}$ 3468 cm^{-1} (OH), 2933 cm^{-1} (C-H sp^3), 1739 cm^{-1} (C=O), 1619 cm^{-1} (C=C), 1367 cm^{-1} (α - CH_3), 1219 cm^{-1} (C-O de éster), 1034 cm^{-1} (C-O).). Espectro no **Apêndice**

A. 189, p. 310.

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): Tabela 27 (p. 179).

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): Tabela 31 (p. 183).

6.2.16.7 3-[4-[(3,4,6-tri-O-acetil-2-ftalimido-2-desoxi- β -D-glicopiranosil) oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigtoxigenina (33)



Solubilizou-se 0,050 g de **28** (0,125 mmol) em 1,0 mL de THF. Em seguida, foi adicionado 0,054 g de **q** (0,114 mmol), solubilizado em 0,5 mL de THF. Por último, foram adicionados 0,016 g de CuSO₄.5H₂O (50% mol), solubilizado em 0,5 mL de H₂O, e 0,015 g de ascorbato de sódio (60% mol), solubilizado em 1,0 mL de H₂O, procedendo-se conforme o Método Geral 1. O tempo de reação foi de 4 horas. O sólido obtido foi incorporado com Florisil® e purificado por CCS (fase móvel: CH₂Cl₂:acetato de etila/9:1). Obteve-se 0,076 g do derivado **33**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 80%

F.M.: C₄₆H₅₆N₃O₁₃

M.M.: 872,96 g.mol⁻¹

F.F.: 140,2 – 146,0 °C

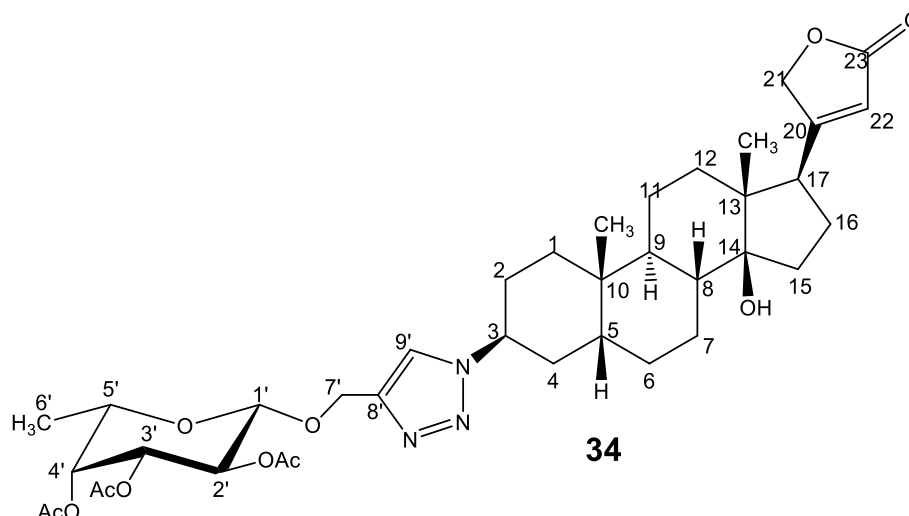
[α]_D²² +11,0 (*c* 1,00; CH₂Cl₂)

IR: $\bar{\nu}$ 3488 cm⁻¹ (OH), 2929 cm⁻¹ (C-H sp³), 1715-1743 cm⁻¹ (C=O), 1384 cm⁻¹ (α -CH₃), 1222 cm⁻¹ (C-O de éster), 1032 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 196**, p. 313.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): **Tabela 28** (p. 180).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): **Tabela 32** (p. 184).

6.2.16.8 3-[4-[(2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi- β -L-galactopiranosil) oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (34)



Solubilizou-se 0,040 g de **28** (0,100 mmol) em 1,0 mL de THF. Em seguida, foi adicionado 0,040 g de **r** (0,122 mmol), solubilizado em 0,5 mL de THF. Por último, foram adicionados 0,013 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50% mol), solubilizado em 0,5 mL de H_2O , e 0,012 g de ascorbato de sódio (60% mol), solubilizado em 1,0 mL de H_2O , procedendo-se conforme o Método Geral 1. O tempo de reação foi de 3 horas. O sólido obtido foi incorporado com Florisil® e purificado por CCS (fase móvel: hexano:acetato de etila/7:3). Obteve-se 0,045 g do derivado **34**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 62%

F.M.: $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{11}$

M.M.: $727,84 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

F.F.: $130,4 - 132,5 \text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ $+27,3$ (c 1,10; CH_2Cl_2)

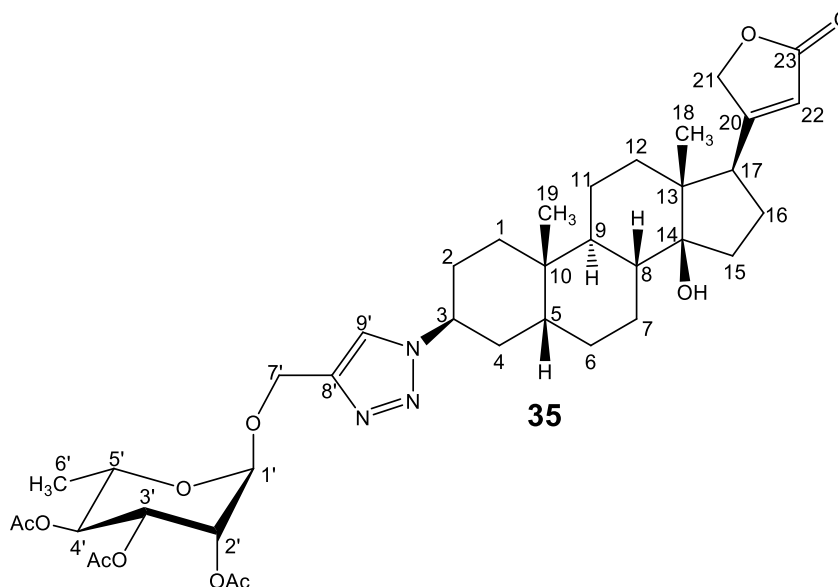
IR: $\bar{\nu}$ 3479 cm^{-1} (OH), 2935 cm^{-1} (C-H sp^3), 1741 cm^{-1} (C=O), 1621 cm^{-1} (C=C), 1368 cm^{-1} (α - CH_3), 1220 cm^{-1} (C-O de éster), 1063 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A**.

202, p. 316.

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): **Tabela 28** (p. 180).

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): **Tabela 32** (p. 184).

6.2.16.9 3-[4-[(2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi- α -L-manopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (35)



Solubilizou-se 0,050 g de **28** (0,125 mmol) em 1,0 mL de THF. Em seguida, foi adicionado 0,045 g de **s** (0,137 mmol), solubilizado em 0,5 mL de THF. Por último, foram adicionados 0,016 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50% mol), solubilizado em 0,5 mL de H_2O , e 0,015 g de ascorbato de sódio (50% mol), solubilizado em 1,0 mL de H_2O , procedendo-se conforme o Método Geral 1. O tempo de reação foi de 3 horas. O sólido obtido foi incorporado com Florisil® e purificado por CCS (fase móvel: hexano:acetato de etila/6:4). Obteve-se 0,065 g do derivado **35**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 71%

F.M.: $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{11}$

M.M.: 727,84 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

F.F.: 105,4 – 109,0 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -10,0 (c 0,60; CH_2Cl_2)

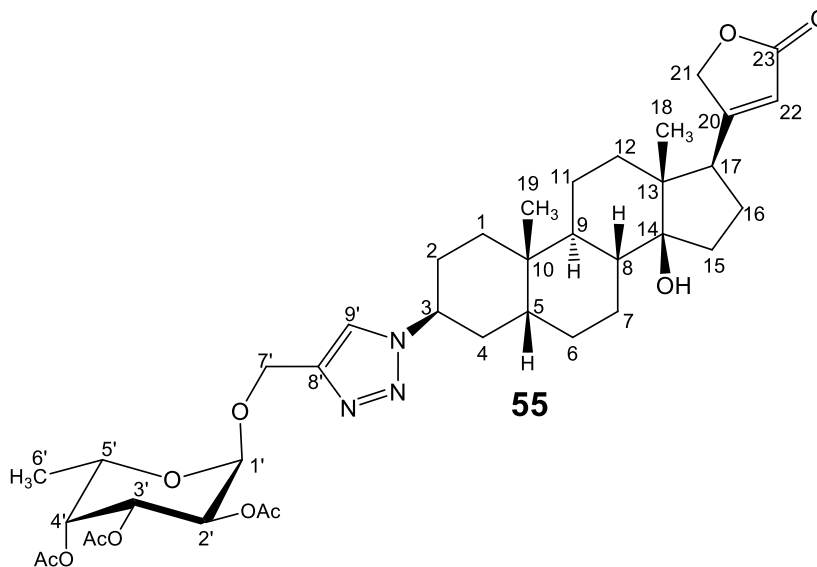
IR: $\bar{\nu}$ 3430 cm^{-1} (OH), 2932 cm^{-1} (C-H sp^3), 1738 cm^{-1} (C=O), 1622 cm^{-1} (C=C), 1369 cm^{-1} (α - CH_3), 1222 cm^{-1} (C-O de éster), 1047 cm^{-1} (C-O). Espectro no **Apêndice A**.

208, p. 319.

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): Tabela 28 (p. 180).

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): Tabela 32 (p. 184).

6.2.16.10 3-[4-[(2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (55)



Solubilizou-se 0,090 g de **28** (0,235 mmol) em 1,0 mL de THF. Em seguida, foi adicionado 0,070 g de **t** (0,213 mmol), solubilizado em 0,5 mL de THF. Por último, foram adicionados 0,027 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50% mol), solubilizado em 0,5 mL de H_2O , e 0,025 g de ascorbato de sódio (50% mol), solubilizado em 1,0 mL de H_2O , procedendo-se conforme o Método Geral 1. O tempo de reação foi de 3 horas. O sólido obtido foi incorporado com Florisil® e purificado por CCS (fase móvel: hexano:acetato de etila/7:3). Obteve-se 0,11 g do derivado **55**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 70%

F.M.: $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{11}$

M.M.: 727,84 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

F.F.: 125,7 – 129,0 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -63,0 (*c* 1,00; CH_2Cl_2)

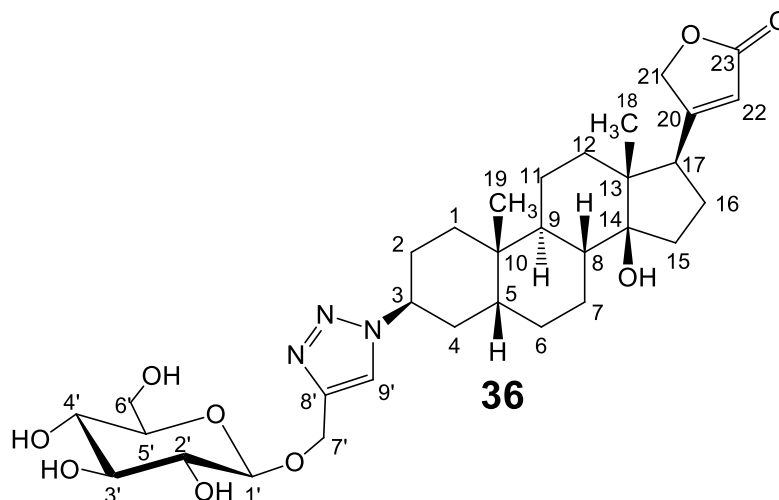
IR: $\bar{\nu}$ 3464 cm^{-1} (OH), 2938 cm^{-1} (C-H sp^3), 1739 cm^{-1} (C=O), 1622 cm^{-1} (C=C), 1370 cm^{-1} (α - CH_3), 1222 cm^{-1} (C-O de éster), 1018-1049 cm^{-1} (C-O). Espectro no

Apêndice A. 214, p. 322.

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz): Tabela 28 (p. 180).

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz): Tabela 32 (p. 184).

6.2.16.11 3-[4-[(β -D-glicopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxi-digitoxigenina (36)



Solubilizou-se 0,1 g de **29** (0,13 mmol) em 5 mL de MeOH. Em banho de gelo foi adicionado 0,025 g (0,61 mmol) de LiOH.H₂O solubilizado em 2 mL de H₂O, de acordo com o Método Geral 2. Obteve-se 0,06 g de **36**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 80%

F.M.: C₃₂H₄₇N₃O₉

M.M.: 617,73 g.mol⁻¹

F.F.: *104,2 – 107,1 °C (decomposição do produto)

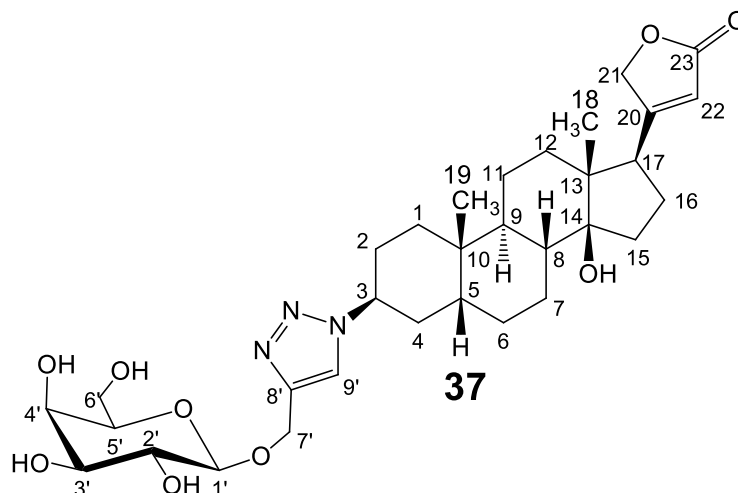
[α]_D²⁶ -1,0 (c 2,08; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3363 cm⁻¹ (OH), 2930 cm⁻¹ (C-H sp³), 1732 cm⁻¹ (C=O), 1621 cm⁻¹ (C=C), 1022 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 218**, p. 324.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): **Tabela 29** (p. 181).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): **Tabela 33** (p. 185).

6.2.16.12 3-[4-[(β -D-galactopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxi-digitoxigenina (37)



Solubilizou-se 0,1 g de **30** (0,13 mmol) em 5 mL de MeOH. Em banho de gelo foi adicionado 0,025 g (0,61 mmol) de LiOH.H₂O solubilizado em 2 mL de H₂O, de acordo com o Método Geral 2. Obteve-se 0,07 g de **37**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 88%

F.M.: C₃₂H₄₇N₃O₉

M.M.: 617,73 g.mol⁻¹

F.F.: *138,2 – 140,3 °C (decomposição do produto)

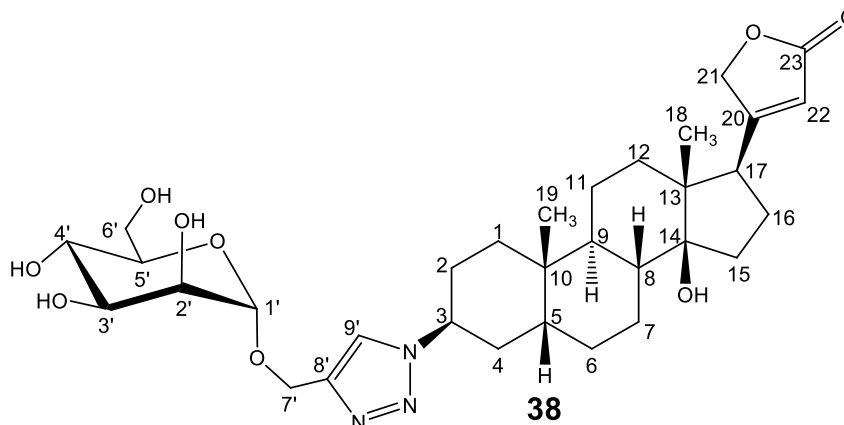
[α]_D²⁶ -0,9 (c 2,12; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3354 cm⁻¹ (OH), 2932 cm⁻¹ (C-H sp³), 1732 cm⁻¹ (C=O), 1621 cm⁻¹ (C=C), 1024 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 222**, p. 325.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): **Tabela 29** (p. 181).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): **Tabela 33** (p. 185).

6.2.16.13 Síntese de 3-[4-[(α -D-manopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxi-digitoxigenina (38**)**



Solubilizou-se 0,1 g de **31** (0,13 mmol) em 5 mL de MeOH. Em banho de gelo foi adicionado 0,025 g (0,61 mmol) de LiOH.H₂O solubilizado em 2 mL de H₂O, de acordo com o Método Geral 2. Obteve-se 0,065 g de **38**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 83%

F.M.: C₃₂H₄₇N₃O₉

M.M.: 617,73 g.mol⁻¹

F.F.: *169,5 – 175,3 °C (decomposição do produto)

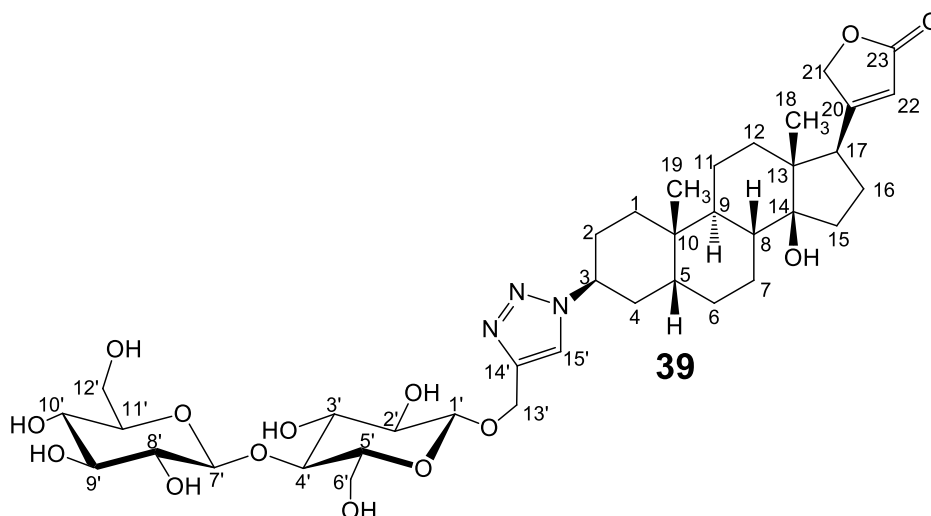
[α]_D²⁵ +21,8 (c 1,92; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3397 cm⁻¹ (OH), 2932 cm⁻¹ (C-H sp³), 1729 cm⁻¹ (C=O), 1626 cm⁻¹ (C=C), 1026 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 226**, p. 327.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): **Tabela 29** (p. 181).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): **Tabela 33** (p. 185).

6.2.16.14 3-[4-[[4-O-(β -D-glicopiranosil)- β -D-glicopiranosil]oximetil] triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (39)



Solubilizou-se 0,1 g de **32** (0,09 mmol) em 5 mL de MeOH. Em banho de gelo foi adicionado 0,025 g (0,61 mmol) de LiOH.H₂O solubilizado em 2 mL de H₂O, de acordo com o Método Geral 2. Obteve-se 0,06 g de **39**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 79%

F.M.: C₃₈H₅₇N₃O₁₄

M.M.: 779,87 g.mol⁻¹

F.F.: *163,4 – 165,8 °C (decomposição do produto)

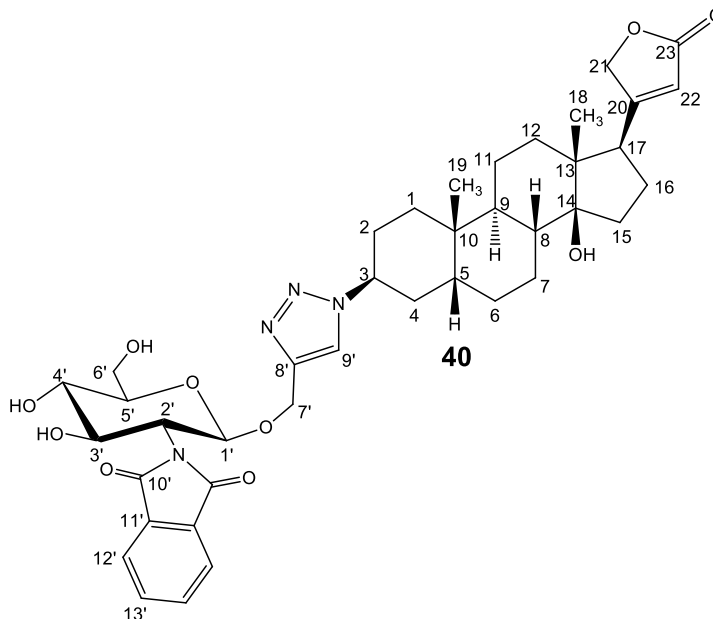
[α]_D²⁵ +2,1 (*c* 1,90; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3253 cm⁻¹ (OH), 2853–2923 cm⁻¹ (C-H sp³), 1735 cm⁻¹ (C=O), 1670 cm⁻¹ (C=C), 1259 cm⁻¹ (O-C-O), 1023 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 231**, p. 329.

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 400 MHz): **Tabela 29** (p. 181).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 100 MHz): **Tabela 33** (p. 185).

6.2.16.15 3-[4-[(2-ftalimido-2-desoxi- β -D-glicopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (40)



Solubilizou-se 0,03 g de **33** (0,034 mmol) em 5 mL de MeOH. Em banho de gelo foi adicionado 0,006 g de LiOH.H₂O (0,14 mmol) solubilizado em 2 mL de H₂O, de acordo com o Método Geral 2. Obteve-se 0,02 g de **40**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 77%

F.M.: C₄₀H₅₀N₄O₁₀

M.M.: 746,85 g.mol⁻¹

F.F.: 186,3-190,7 °C

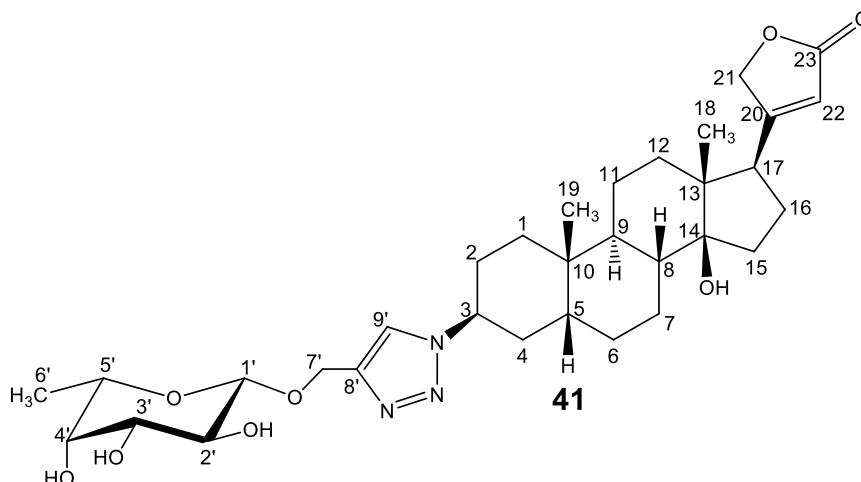
[α]_D²¹ -12,3 (c 1,30; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3350 cm⁻¹ (OH), 2931 cm⁻¹ (C-H sp³), 1713 cm⁻¹ (C=O), 1646 cm⁻¹ (C=C), 1026 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 235**, p. 330.

RMN de ¹H (δ , metanol-*d*₄, 400 MHz): Tabela 30 (p. 182).

RMN de ¹³C (δ , metanol-*d*₄, 100 MHz): Tabela 34 (p. 187).

6.2.16.16 3-[4-[(6-desoxi- β -L-galactopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (41)



Solubilizou-se 0,04 g de **34** (0,034 mmol) em 5 mL de MeOH. Em banho de gelo foi adicionado 0,009 g de LiOH.H₂O (0,21 mmol) solubilizado em 2 mL de H₂O, de acordo com o Método Geral 2. Obteve-se 0,02 g de **41**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 60%

F.M.: C₃₈H₅₃N₃O₁₁

M.M.: 601,73 g.mol⁻¹

F.F.: 142,3-146,6 °C

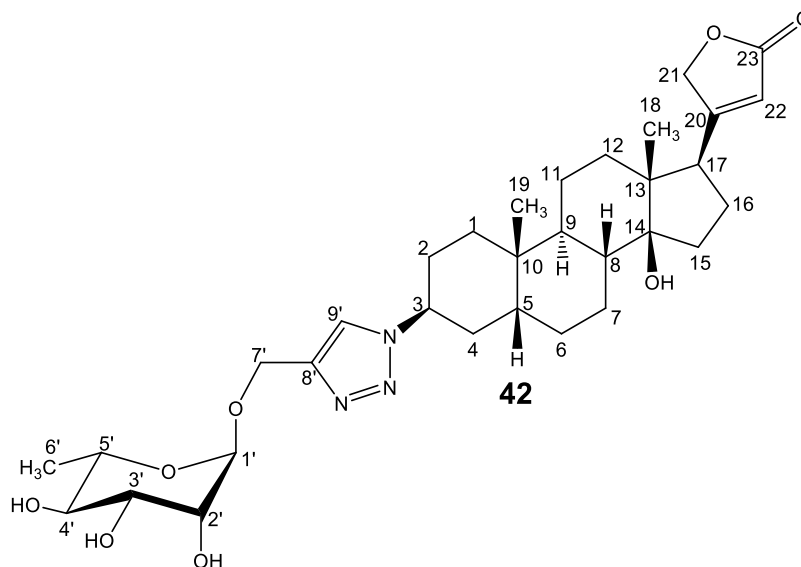
[α]_D²¹ -300,0 (*c* 0,50; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3380 cm⁻¹ (OH), 2931 cm⁻¹ (C-H sp³), 1731 cm⁻¹ (C=O), 1625 cm⁻¹ (C=C), 1054 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 238**, p. 332.

RMN de ¹H (δ , metanol-*d*₄, 400 MHz): **Tabela 30** (p. 182).

RMN de ¹³C (δ , metanol-*d*₄, 100 MHz): **Tabela 34** (p. 187).

6.2.16.17 3-[4-[(6-desoxi- α -L-manopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigitoxigenina (42)



Solubilizou-se 0,04 g de **35** (0,034 mmol) em 5 mL de MeOH. Em banho de gelo foi adicionado 0,011 g de LiOH.H₂O (0,26 mmol) solubilizado em 2 mL de H₂O, de acordo com o Método Geral 2. Obteve-se 0,025 g de **42**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 80%

F.M.: C₃₈H₅₃N₃O₁₁

M.M.: 727,84 g.mol⁻¹

F.F.: 146,5-152,6 °C

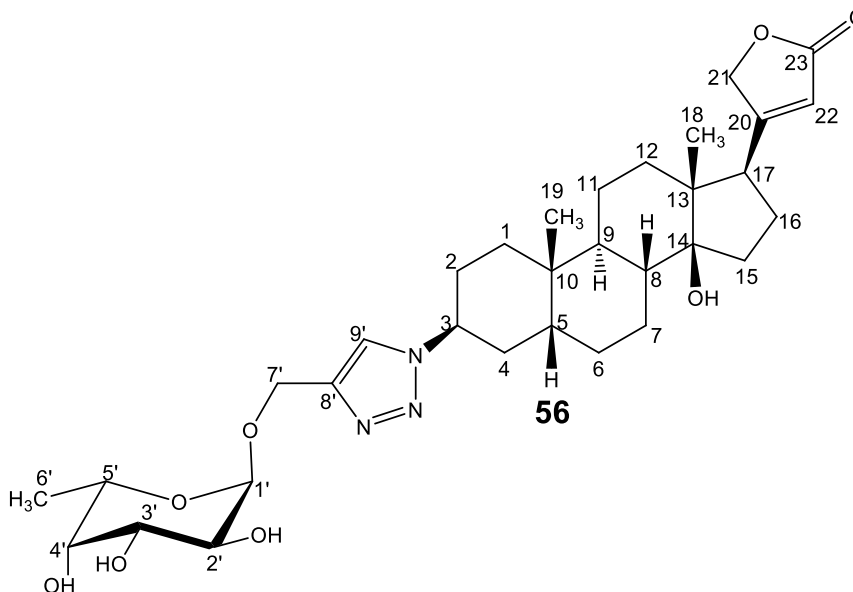
[α]_D²¹ -52,0 (c 0,50; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3390 cm⁻¹ (OH), 2931 cm⁻¹ (C-H sp³), 1733 cm⁻¹ (C=O), 1621 cm⁻¹ (C=C), 1046 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 241**, p. 334.

RMN de ¹H (δ , metanol-d₄, 400 MHz): Tabela 30 (p. 182).

RMN de ¹³C (δ , metanol-d₄, 100 MHz): Tabela 34 (p. 187).

6.2.16.18 3-[4-[(6-desoxi- α -L-galactopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-3-desoxidigoxigenina (56)



Solubilizou-se 0,07 g de **55** (0,06 mmol) em 5 mL de MeOH. Em banho de gelo foi adicionado 0,017 g de LiOH.H₂O (0,40 mmol) solubilizado em 2 mL de H₂O, de acordo com o Método Geral 2. Obteve-se 0,045 g de **56**.

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 80%

F.M.: C₃₈H₅₃N₃O₁₁

M.M.: 727,84 g.mol⁻¹

F.F.: 134,4-139,2 °C

[α]_D²¹ -29,2 (c 1,30; MeOH)

IR: $\bar{\nu}$ 3392 cm⁻¹ (OH), 2936 cm⁻¹ (C-H sp³), 1732 cm⁻¹ (C=O), 1621 cm⁻¹ (C=C), 1024 cm⁻¹ (C-O). Espectro no **Apêndice A. 244**, p 335.

RMN de ¹H (δ , metanol-*d*₄, 400 MHz): Tabela 30 (p. 182).

RMN de ¹³C (δ , metanol-*d*₄, 100 MHz): Tabela 34 (p. 187).

6.2.17 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados triazólicos O-glicosídicos da digitoxigenina 29-42, 55 e 56

Tabela 27 - Dados de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 29-32 (400 MHz, CDCl_3).

Atribuição	29		30		31		32	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H-9'	7,63 (s)		7,60 (s)		7,66 (s)		7,61 (s)	
H-22	5,88 (s)		5,81 (s)		5,89 (s)		5,89 (s)	
H-3'	5,21 (t)	9,4	4,96 (dd)	3,4; 10,1	5,35 (dd)	3,4; 9,9	5,06 (t)	9,6
H-2'	5,10 (t)	9,6	5,15 (dd)	7,7; 10,2	5,25 (dd)	1,7; 3,1	4,78-5,00 (m)	
H-4'	4,93-5,03 (m)		5,33 (d)	3,0	5,28-5,34 (m)		3,80 (d)	9,5
H-7' e H-21	4,80-5,03 (m)		4,73-4,96 (m)		4,67-5,03 (m)		4,78-5,00 (m)	
H-1'	4,71 (d)	7,9	4,63 (d)	7,8	4,67-5,03 (m)		4,65 (d)	8,0
H-3	4,70-4,72 (m)		4,62-4,64 (m)		4,67-5,03 (m)		4,70 (sl)	
H-1''	-		-		-		4,53 (d)	7,9
H-3''	-		-		-		5,17 (d)	9,3
H-4''	-		-		-		5,15 (d)	9,3
H-2''	-		-		-		4,78-5,00 (m)	
H-6''b	-		-		-		4,54 (dd)	1,8; 12,1
H-6''a	-		-		-		4,37 (dd)	4,3; 12,5
H-6'b	4,28 (dd)	4,7; 12,3	4,09 (d)	5,4	4,31 (dd)	5,3; 12,4	4,12 (dd)	4,9; 12,0
H-6'a	4,15 (dd)	1,9; 12,4	4,09 (d)	5,4	4,12 (dd)	2,4; 12,1	4,04 (dd)	2,1; 12,4
H-5'	3,76 (ddd)	2,1; 4,2 9,8;	3,91 (t)	6,1	4,08-4,10 (m)		3,68 (ddd)	2,3; 4,0; 9,7
H-5''	-		-		-		3,65 (ddd)	2,2; 4,7; 9,5

H-17	2,79-2,82 (m)		2,72-2,75 (m)		2,81 (dd)	5,3; 8,9	2,81 (dd)	5,2; 8,7
H-4α	2,32 (dt)	4,2; 14,2	2,27 (t)	13,0	1,21-2,36 (m)		2,32 (dt)	4,6; 14,3
H-1, H-2 e H-4β-H-16	1,17-2,24 (m)		1,09-2,17 (m)		1,21-2,36 (m)		1,15-2,23 (m)	
H-CH₃ (AcO)	1,98-2,09 (s)		1,91-2,08 (s)		1,99-2,16 (s)		1,98-2,14 (s)	
H-19	0,92 (s)		0,85 (s)		0,94 (s)		0,92 (s)	
H-18	0,89 (s)		0,82(s)		0,89 (s)		0,89 (s)	

Tabela 28 - Dados de RMN de ¹H e multiplicidades referentes aos derivados 33-35 e 55 (400 MHz, CDCl₃).

Atrib.	33		34		35		55	
	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)
H-12'	7,75 (dd)	3,2; 5,2	-		-		-	
H-13'	7,66 (d)	3,1; 5,3	-		-		-	
H-9'	7,39 (s)		7,61 (s)		7,58 (s)		7,59 (s)	
H-22	5,82 (s)		5,89 (s)		5,82 (s)		5,89 (s)	
H-3'	5,71 (dd)	9,4; 10,4	5,03 (dd)	3,3; 10,4	5,22 (dd)	3,5; 10,0	5,36 (dd)	3,2; 10,8
H-2'	4,28 (dd)	8,3; 10,4	5,21 (dd)	8,3; 10,3	5,17 (dd)	1,6; 3,5	5,12 (dd)	3,6; 10,8
H-4'	5,12 (t)	9,6	5,25 (d)	2,8	5,01 (t)	9,9	5,29 (d)	2,8
H-21b	4,72-4,95 (m)		4,80-5,04 (m)		4,94 (dd)	1,1; 18,1	5,01 (d)	18,1
H-21a	4,72-4,95 (m)		4,80-5,04 (m)		4,76 (dd)	1,6; 18,1	4,82 (dd)	1,2; 18,1
H-7'b	4,72-4,95 (m)		4,80-5,04 (m)		4,78 (d)	12,4	4,66-4,85 (m)	
H-7'a	4,72-4,95 (m)		4,80-5,04 (m)		4,60 (d)	12,4	4,66-4,85 (m)	
H-1'	5,42 (d)	8,5	4,64 (d)	7,9	4,81 (m)	1,3	5,20 (d)	3,5

H-3	4,51 (sl)		4,70 (sl)		4,64 (sl)		4,70 (sl)	
H-6'b	4,28 (dd)	5,0; 12,5	-		-		-	5,4
H-6'a	4,12 (dd)	1,5; 12,2	-		-		-	
H-5'	3,84 (ddd)	2,2; 4,3 10,0;	3,86 (q)	6,2	3,89 (qd)	6,2; 9,8	4,23 (q)	6,3
H-17	2,72-2,75 (m)		2,79-2,81 (m)		2,72-2,76 (m)		2,79-2,81 (m)	
H-4 α	1,19-2,20 (m)		2,31 (dt)	4,1; 14,3	2,25 (dt)	4,7; 14,3	2,32 (dt)	4,6; 14,1
H-1 α , H-2 e H-4 β -H-16	1,19-2,20 (m)		1,16-2,17 (m)		1,21-2,12 (m)		1,26-2,19 (s)	
H-1 β	1,08 (dt)	3,0; 14,5	1,16-2,17 (m)		1,21-2,12 (m)		1,26-2,19 (s)	
H-6*			1,24 (d)	6,3	1,17 (d)	6,3	1,14 (d)	6,4
CH ₃ (AcO)	1,98-2,09 (s)		1,98-2,17 (s)		1,99-2,16 (s)		1,98-2,16 (s)	
H-19	0,82 (s)		0,92 (s)		0,86 (s)		0,94 (s)	
H-18	0,82 (s)		0,89(s)		0,82 (s)		0,88 (s)	

Tabela 29 - Dados do espectro de RMN de ¹H e multiplicidades referentes aos derivados 36-39 (400 MHz, metanol-d₄).

Atribuição	36		37		38		39	
	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> (Hz)
H-9'	8,11 (s)		8,12 (s)		8,16 (s)		8,13 (s)	
H-22	5,81 (s)		5,91 (s)		5,91 (s)		5,91 (s)	
H-3	4,31 (d)	3,8	4,36 (d)	7,5	4,66 (sl)		4,43 (t)	7,9
H-2'	3,55-3,60 (m)		3,72-3,82 (m)		3,60-3,97 (m)		3,33-3,60 (m)	
H-3'	3,14-3,29 (m)		3,48 (dd)	2,5; 9,5	3,60-3,97 (m)		3,33-3,60 (m)	
H-1'	4,80-4,97 (m)		4,88-5,07 (m)		4,87(sl)		4,90-5,07 (m)	
H-1''	-						4,90-5,07 (m)	

H-21b	4,95 (d)	18,3	4,88-5,07 (m)		5,04 (d)	18,3	5,05 (d)	18,4
H-21a	4,82 (d)	18,6	4,88-5,07 (m)		4,92 (dd)	1,5; 18,4	4,93 (d)	18,4
H-7'	4,65 (sl)		4,74 (sl)		4,74 (sl)		4,75-4,80 (m)	
H-2''	-						4,43 (t)	7,9
H-4'', H-5'' e H-6''b	-		-		-		3,86-3,95 (m)	
H-6''a	-		-		-		3,66 (dd)	5,1; 11,6
H-6' e H-5'	3,14-3,29 (m)		3,55-3,82 (m)		3,60-3,97 (m)		3,33-3,60 (m)	
H-3''	-		-		-		3,33-3,60 (m)	
H-4'	3,14-3,29 (m)		3,85 (d)	2,3	3,60-3,97 (m)		3,23 (t)	8,3
H-17	2,75-2,77 (m)		2,85 (dd)	5,4; 8,7	2,85-2,87 (m)		2,86 (dd)	5,2; 9,0
H-4 α	2,36 (t)	13,8	2,44 (dt)	3,8; 14,2	2,45 (t)	3,5; 14,4	2,44 (dt)	4,3; 14,4
H-1 α , H-2 e H4 β -H16	1,15-2,20 (m)		1,04-2,30 (m)		1,25-2,30 (m)		1,28-2,31 (m)	
H-1 β	1,06 (t)	14,0	1,04-2,30 (m)		1,17 (t)	13,5	1,16 (td)	3,2; 14,2
H-18, H-19	0,79 e 0,82 (s)		0,89 e 0,92 (s)		0,89 e 0,92 (s)		0,89-0,92 (s)	

Tabela 30 - Dados do espectro de RMN de ^1H e multiplicidades referentes aos derivados 40-42 e 56 (400 MHz, metanol- d_4).

Atribuição	40		41		42		56	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H-12'b	7,72 (dd)	3,3; 4,9	-		-		-	
H-12'a	7,28 (dd)	3,5; 5,1	-		-		-	
H-13'	7,36 (dd)	3,3; 5,5	-		-		-	
H-9'	7,98 (s)		8,02 (s)		8,07 (s)		8,08 (s)	

H-22	5,80 (s)		5,83 (s)		5,91 (s)		5,88 (s)	
H-21b	4,94 (d)	18,4	4,85-4,99 (m)		5,04 (dd)	1,3; 18,4	5,02 (dd)	1,4; 18,3
H-21a	4,82 (dd)	1,3; 18,5	4,85-4,99 (m)		4,92 (dd)	1,4; 18,4	4,90 (dd)	1,3; 18,4
H-7'b	4,79-4,88 (m)		4,85-4,99 (m)		4,74-4,78 (m)		4,60-4,74 (m)	
H-7'a	4,70-4,73 (m)		4,51-4,69 (m)		4,63 (d)	12,4	4,60-4,74 (m)	
H-3	4,58 (sl)		4,51-4,69 (m)		4,74-4,78 (m)		4,60-4,74 (m)	
H-1'	4,62 (d)	8,1	4,25 (d)	7,0	4,79 (d)	1,3	4,86 (s)	18,4
H-2'	3,27-3,33 (m)		3,37-3,60 (m)		3,79 (dd)	1,6; 3,3	3,71 (s)	
H-3'	3,54-3,85 (m)		3,37-3,60 (m)		3,58-3,64 (m)		3,71 (s)	
H-4'	3,54-3,85 (m)		3,37-3,60 (m)		3,58-3,64 (m)		3,63 (s)	
H-5'	3,54-3,85 (m)		3,37-3,60 (m)		3,58-3,64 (m)		3,94 (q)	6,5
H-6'	3,54-3,85 (m)		1,20 (d)	6,3	1,26 (d)	6,2	1,16 (d)	6,5
H-17	2,75 (dd)	5,3; 8,9	2,76-2,79 (dd)		2,85 (dd)	5,4; 9,1	2,83 (dd)	5,4; 9,2
H-4α	2,28 (dt)	3,8; 14,3	2,36 (dt)	3,8; 14,0	2,44 (dt)	4,3; 14,4	2,42 (dt)	4,7; 14,4
H-1, H-2 e H4β-H16	0,92-2,17 (m)		1,04-2,22 (m)		1,12-2,25 (m)		1,05-2,34 (m)	
H-19	0,78 (s)		0,84 (s)		0,92 (s)		0,90 (s)	
H-18	0,78 (s)		0,81 (s)		0,89 (s)		0,87 (s)	

Tabela 31 – Dados dos espectros de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 29-32 (100 MHz, CDCl_3).

Atribuição	Nº de Carb.	δ (ppm)			
		29	30	31	32
C-23	1	174,8	174,8	174,8	174,8
C-20	1	174,7	174,7	174,7	174,7
C=O (AcO)	4 (7*)	169,5-170,8	169,6-170,5	169,8-170,8	169,2-170,6

C-8'	1	N.O	N.O	N.O	143,7
C-9'	1	122,2	122,1	N.O	122,1
C-22	1	117,8	117,8	117,7	117,7
C-1'	1	100,1	100,7	97,0	99,8
C-14	1	85,4	85,4	85,4	85,4
C-21	1	73,6	73,6	73,6	73,6
C-2'-C-5'	4	68,5-72,9	67,2-71,0	66,2-69,6	68,0-76,4
C-6' e C-7'	2	62,0-63,2	61,4-63,2	61,1-62,5	61,9-63,1
C-1''	1	-	-	-	100,8
C-2''	1	-	-	-	71,7
C-3''	1	-	-	-	73,0
C-4''	1	-	-	-	72,9
C-5''	1	-	-	-	72,6
C-6''	1	-	-	-	61,7
C-3	1	56,7	56,9	57,0	56,7
C-17	1	51,0	51,0	51,0	51,0
C-13	1	49,8	49,8	49,8	49,8
C-1-C-12	12	21,2-41,9	21,2-41,8	21,2-41,8	21,2-41,8
C-19	1	23,8	23,8	23,7	23,8
C-18	1	15,9	15,9	15,9	15,9
CH ₃ (AcO)	4 (7*)	20,7-20,8	20,6-20,9	20,8-20,9	20,6-21,0

N.O: não observado

* Exclusivo do derivado 32

Tabela 32 – Dados dos espectros de RMN de ¹³C referentes aos derivados 33-35 e 55 (100 MHz, CDCl₃).

Atribuição	Nº de Carb.	δ (ppm)			
		33	34	35	55
C-23	1	174,9	174,8	174,8	174,7
C-20	1	174,8	174,7	174,7	174,7
C=O (AcO)	3	169,7-170,8	169,7-170,8	170,2-170,4	170,2-170,8

C=O (Ftalimido)	1	167,7	-	-	-
C-8'	1	143,5	144,2	143,5	143,6
C-12'	2	134,4	-	-	-
C-11'	2	131,5	-	-	-
C-13'	2	122,7	-	-	-
C-9'	1	122,1	122,0	122,2	122,0
C-22	1	117,7	117,8	117,8	117,9
C-1'	1	97,3	100,5	96,9	95,7
C-14	1	85,4	85,5	85,5	85,5
C-21	1	73,6	73,6	73,6	73,6
C-3'-C-5'	3	69,0-72,0	69,4-71,4	66,7-71,2	64,9-71,3
C-7'	1	63,1	63,2	61,2	61,5
C-6'	1	62,1	16,2	17,6	16,0
C-2'	1	54,6	69,2	69,9	68,3
C-3	1	56,5	56,6	56,8	56,7
C-17	1	51,0	51,0	51,0	51,1
C-13	1	49,8	49,8	49,8	49,8
C-1-C-12	12	21,2-41,8	21,2-41,9	21,2-41,9	21,3-41,9
C-19	1	23,7	23,8	23,8	23,8
C-18	1	15,9	15,9	15,9	15,9
CH₃ (AcO)	3	20,5-20,9	20,7-21,0	20,9-21,1	20,8-21,0

Tabela 33 - Dados do espectro de RMN de ¹³C referentes aos derivados 36-39 (100 MHz, metanol-*d*₄).

Atribuição	Nº de Carb.	δ (ppm)			
		36	37	38	39
C-23	1	178,6	178,5	178,5	178,6
C-20	1	177,4	177,3	177,3	177,4

C-9'	1	124,8	124,8	N.O	121,0
C-22	1	117,9	117,9	118,0	118,0
C-1'	1	103,7	104,4	101,0	103,6
C-14	1	86,4	86,4	86,6	86,5
C-21	1	75,5	75,5	75,5	75,5
C-2'-C-5'	4	71,8-78,2	70,4-76,9	68,8-75,5	71,5-78,2
C-6' e C-7'	2	62,9-63,3	62,7-63,3	61,1-63,3	62,6-63,4
C-1''	1	-	-	-	104,8
C-2''	1	-	-	-	80,9
C-3''	1	-	-	-	74,9
C-4''	1	-	-	-	78,0
C-5''	1	-	-	-	76,5
C-6''	1	-	-	-	62,0
C-3	1	58,5	58,5	58,6	58,6
C-17	1	52,2	52,2	52,3	52,3
C-13	1	51,2	51,2	51,2	51,2
C-1-C-12	12	22,4-42,8	22,4-42,8	22,4-42,8	22,4-42,8
C-19	1	24,4	24,4	24,4	24,4
C-18	1	16,5	16,5	16,5	16,5

N.O: não observado

Tabela 34 – Dados dos espectros de RMN de ^{13}C referentes aos derivados 40-42 e 56 (100 MHz, metanol- d_4).

Atribuição	Nº de Carb.	δ (ppm)			
		40	41	42	56
C-23	1	178,6	178,6	178,6	178,6
C-20	1	177,4	177,4	177,4	177,4
C=O (Ftalimido)	1	174,1	-	-	-
C-8'	1	145,5	N.O	145,2	145,5
C-11'	2	137,5	-	-	-
C-12'	2	130,3-130,7	-	-	-
C-13'	2	128,6	-	-	-
C-9'	1	125,0	124,7	124,7	124,6
C-22	1	118,0	118,0	118,0	118,0
C-1'	1	101,6	104,3	101,3	100,4
C-14	1	86,5	86,5	86,5	86,5
C-21	1	75,5	75,5	75,5	75,5
C-3'-C-5'	3	71,8-79,3	72,4-75,2	70,2-74,1	68,0-73,8
C-7'	1	63,3	63,4	61,2	62,1
C-6'	1	63,0	16,9	18,2	16,8
C-2'	1	58,4	72,2	72,4	71,8
C-3	1	58,5	58,5	58,5	58,6
C-17	1	52,3	52,3	52,2	52,3
C-13	1	51,2	51,2	51,2	51,2
C-1-C-12	12	22,4-42,8	22,4-42,8	22,4-42,8	22,4-42,9
C-19	1	24,3	24,3	24,4	24,3
C-18	1	16,5	16,5	16,5	16,5

6.3 Ensaios biológicos

6.3.1 Avaliação da atividade citotóxica

Para avaliar a atividade citotóxica, os glicosídeos da lausona (**3-6**, **44-47** e **11-18**) e da digitoxigenina (**29-42**, **55** e **56**) foram submetidos a uma triagem contra três linhagens celulares de adenocarcinoma de mama humano e uma linhagem não tumoral de fibroblastos gengival primário (HGF) gentilmente cedidos pela Dr.^a Cláudia Maria Oliveira Simões (Laboratório de Virologia, UFSC, Florianópolis, Brasil) de acordo com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFSC, 021/2009. As linhas de células de câncer de mama SKBR-3 (HER2+), MCF-7 (ER+) e MDA-MB-231 (triplo-negativo) foram adquiridas da American Type Culture Collection (ATCC) e cultivadas em meio modificado McCoy 5a, meio mínimo essencial de Eagle (MEM) adicionado de 0,01 mg/mL de insulina humana recombinante e do meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), respectivamente. Todas as linhagens celulares foram suplementadas com 10% de soro bovino fetal (FBS, Gibco) e mantidas a 37 °C e 5% de CO₂ em atmosfera úmida. Os compostos foram avaliados contra 1x10⁴ células em placas de 96 poços pelo método da Sulforrodamina B (HOUGHTON *et al.*, 2007). Os valores da CI₅₀ foram determinados utilizando o software GraphPad Prism (versão 6.0, San Diego, EUA). A doxorubicina foi utilizada como controle positivo.

6.3.2 Avaliação da atividade anti-herpética

Os glicosídeos da digitoxigenina **29-42**, **55** e **56** foram adicionados ao meio de cultura de fibroblastos renais de macaco verde (células Vero, ATCC: CCL81), cultivados em meio MEM suplementado com 10% de soro bovino-fetal (Gibco) e mantidos a 37 °C e 5% de CO₂ em atmosfera úmida. As cepas HSV-1 (KOS e 29-R) e HSV-2 foram preparadas e quantificadas com base em unidades formadoras de placa (PFU sigla do inglês “plaque-forming units”), armazenados a 80 °C, segundo método descrito por Burleson e colaboradores (FLORENCE *et al.*, 1992). A atividade anti-herpética foi determinada pela redução do número de placas (BOFF *et al.*, 2016). Inicialmente monocamadas de células (2,5x10⁵ células por poço) foram infectadas com

aproximadamente 100 PFU de cada cepa de vírus por 1 hora a 37 °C. Em seguida as células foram tratadas utilizando concentrações não citotóxicas dos derivados contra células Vero. As células foram então lavadas com PBS e cobertas com MEM, contendo 1,5% de carboximetilcelulose, na presença ou ausência dos derivados em diferentes concentrações, incubadas por 48 horas. Por último, as células foram fixadas e coradas com azul negro de naftol (negro de amido), sendo as placas virais quantificadas através de um estereomicroscópio, obtendo-se os valores da CI_{50} . O aciclovir foi utilizado como controle positivo.

6.3.3 Avaliação da atividade leishmanicida

Para a avaliação da atividade leishmanicida foram utilizadas as espécies *Leishmania infantum* e *Leishmania amazonenses*. Os parasitas foram cultivados em meio de Schneider mais 20% de soro fetal-bovino inativado (FBS), 20 mM de L-glutamina em pH = 7,4 a 24 °C. As formas promastigotas foram cultivadas como descrito por Coelho e colaboradores (COELHO *et al.*, 2003) e as formas amastigotas foram obtidas de acordo com método descrito por Duarte e colaboradores, adaptado (DUARTE *et al.*, 2015). Inicialmente as formas celulares promastigotas (1×10^9) foram lavadas com PBS e incubadas por 72 (*L. amazonensis*) e 48 horas (*L. infantum*) em FBS a 37 °C. Por último, os parasitas foram lavados com PBS e em seguida a morfologia dos mesmos foi avaliada em microscópio óptico, após serem corados pelo método de Giensa (LALLO *et al.*, 2010). Os macrófagos murinos foram obtidos da cavidade peritoneal de camundongos BALB/c, adquiridos do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Na avaliação da inibição do crescimento dos parasitas, ambas as espécies e formas de *Leishmania* (1×10^6) foram cultivadas com os glicosídeos da lausona **3-6**, **11-18** e **44-47**, na concentração de 0,1-20,0 µg/mL em placas de 96 poços por 48 horas a 24 °C. A anfotericina B foi utilizada como controle positivo. A viabilidade celular foi avaliada através do método colorimétrico MTT (MOSMANN, 1983), e de um espectrofotômetro de microplacas ELISA. Os valores da CI_{50} foram determinados aplicando uma regressão sigmoideal das curvas dose-resposta. Os dados apresentados são representativos de três experimentos independentes, realizados em triplicata, que apresentaram resultados semelhantes.

REFERÊNCIAS

ABUBAKAR, I. I.; TILLMANN, T.; BANERJEE, A. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**. v. 385, n. 9963, p. 117-171, 2015.

ADAMCZYK, M.; GROTE, J. Efficient synthesis of 3-aminodigoxigenin and 3-aminodigitoxigenin probes. **Bioorg Med Chem Lett**. v. 9, n. 5, p. 771-774, 1999.

ADIYALA, P. R.; TEKUMALLA, V.; SAYEED, I. B.; NAYAK, V. L.; NAGARAJAN, A.; SHAREEF, M. A.; KAMAL, A. Development of pyrrolo [2, 1-c][1, 4] benzodiazepine β -glucoside prodrugs for selective therapy of cancer. **Bioorg Chem**. v. 76, p. 288-293, 2018.

AIDSINFO. 2017. Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Acessado em 26 jul. 2018.

ALBERT, R. H. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. **Am Fam Physician**. v. 82, n. 11, 2010

ALDRED, K. J.; KERNS, R. J.; OSHEROFF, N. Mechanism of quinolone action and resistance. **Biochemistry**, v. 53, n. 10, p. 1565-1574, 2014.

ALVES, P. B.; VICTOR, M. M. Reação da cânfora com boroidreto de sódio: uma estratégia para o estudo da estereoquímica da reação de redução. **Quim Nova**. v. 33, n. 10, p. 2274-2278, 2010.

AMERICAN CANCER SOCIETY – ACS. Prostate Cancer. 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer.html>. Acessado em 2 de julho de 2018.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY – ASCO. Breast Cancer. 2017. Disponível em: <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breast-cancer/>. Acessado em 30 jun. 2018.

ANDRADE, Saulo Fernandez. **Síntese e Avaliação Biológica de Análogos de Oxazolidina Propostos por Modificação Molecular**. Belo Horizonte: UFMG, 2013. 255 p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

ANEJA, B.; AZAM, M.; ALAM, S.; PERWEZ, A.; MAGUIRE, R.; YADAVA, U.; ABID, M. Natural Product-Based 1, 2, 3-Triazole/Sulfonate Analogues as Potential Chemotherapeutic Agents for Bacterial Infections. **ACS Omega**. v. 3, n. 6, p. 6912-6930, 2018.

ANH, N. T.; EISENSTEIN, O.; LEFOUR, J.-M.; TRAN HUU DAU, M.-E. **J. Am. Chem. Soc.** v. 95, p. 6146–6147, 1973.

AZERANG, P.; REZAYAN, A. H.; SARDARI, S.; KOBARFARD, F.; BAYAT, M.; TABIB, K. Synthesis and biological evaluation of propargyl acetate derivatives as antimycobacterial agents. **DARU J Pharm Sci**. v. 20, n. 1, p. 1, 2012.

BALASUBRAMANIAM, R.; KUPERSTEIN, A. S.; STOOPLER, E. T. Update on oral herpes virus infections. **Dent Clin N Am**. v. 58, n. 2, p. 265-280, 2014.

BALDWIN, J. E. Rules for ring closure. **J Chem Soc Chem Comm**. n. 18, p. 734-736, 1976.

BALJET H. Glycosides with digitalis effects. A new identity reaction. **Pharm Weekbl**. v. 55, p. 457-463, 1918.

BAO, T.; RUDEK, M. A. The clinical pharmacology of anastrozole. **Eur Oncol Haematol**, v. 7, p. 106-108, 2011.

BARRETO, A. C. P. Digitálicos. **Rev Soc Cardiol São Paulo**. São Paulo, v.10, p. VI-XIV, 2000.

BEALE, T. M.; TAYLOR, M. S. Synthesis of cardiac glycoside analogs by catalyst-controlled, regioselective glycosylation of digitoxin. **Org Lett**. v. 15, n. 6, p. 1358-1361, 2013.

BELDA, O.; TARGETT-ADAMS, P. Small molecule inhibitors of the hepatitis C virus-encoded NS5A protein. **Vir Res**. v. 170, n. 1-2, p. 1-14, 2012.

BERDYSHEV, D. V.; GLAZUNOV, V. P.; YAKUBOVSKAYA, A. Y.; KOCHERGINA, T. Y.; ANUFRIEV, V. F. Calculation of frequencies of normal vibrations and interpretation of IR spectra for 2, 3-dihydro-3-O-(1, 4-naphthoquinon-2-yl)-2-oxo-1, 4-naphthoquinone derivatives. **J Appl Spectrosc.** v. 73, n. 6, p. 798-806, 2006.

BERTOL, J. W.; RIGOTTO, C.; DE PÁDUA, R. M.; KREIS, W.; BARARDI, C. R. M.; BRAGA, F. C.; SIMÕES, C. M. O. Antiherpes activity of glucoevatromonoside, a cardenolide isolated from a Brazilian cultivar of *Digitalis lanata*. **Antivir Res.** v. 92, n. 1, p. 73-80, 2011.

BIAN, J.; XU, L.; DENG, B.; QIAN, X.; FAN, J.; YANG, X.; SUN, H. Synthesis and evaluation of (±)-dunnione and its ortho-quinone analogues as substrates for NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1). **Bioorg Med Chem Lett.** v. 25, n. 6, p. 1244-1248, 2015.

BILLINGTON, D. C.; BAKER, R. Synthesis of myo-inositol 1, 3, 4, 5-tetrphosphate and myo-inositol 1, 3-bisphosphate. **J Chem Soc Chem Comm.** n. 13, p. 1011-1013, 1987.

BODNÁR, B.; MERNYÁK, E.; SZABÓ, J.; WÖLFLING, J.; SCHNEIDER, G.; ZUPKÓ, I.; KOVÁCS, L. Synthesis and in vitro investigation of potential antiproliferative monosaccharide–d-secoestrone bioconjugates. **Bioorg Med Chem Lett.** v. 27, n. 9, p. 1938-1942, 2017.

BOFF, L.; SILVA, I. T.; ARGENTA, D. F.; FARIAS, L. M.; ALVARENGA, L. F.; PÁDUA, R. M.; SIMÕES, C. M. O. *Strychnos pseudoquina* A. St. Hil.: a Brazilian medicinal plant with promising in vitro antiherpes activity. **J Appl Microbiol.** v. 121, n. 6, p. 1519-1529, 2016.

BRAGA, F. C. **Variações intra-específicas de cardenolídeos de *Digitalis lanata* cultivada no maciço do Itatiaia (MG) e isolamento de cardenolídeos digitálicos por cromatografia em contracorrente de rotação locular.** 1997. 216 f. Tese (Doutorado em Ciências-Química) Departamento de Química. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

BRAGA, F. C.; KREIS, W.; DE OLIVEIRA, A. B. Isolation of cardenolides from a Brazilian cultivar of *Digitalis lanata* by rotation locular counter-current chromatography. **J Chromatogr A,** v. 756, n. 1, p. 287-291, 1996.

BRAJTBURG, J.; POWDERLY, W. G.; KOBAYASHI, G. S.; MEDOFF, G. Amphotericin B: current understanding of mechanisms of action. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 34, n. 2, p. 183, 1990.

BRÄSE, S.; GIL, C.; KNEPPER, K.; ZIMMERMANN, V. Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds. **Angew Chem.** v. 44, n. 33, p. 5188-5240, 2005.

BRIK, A.; WONG, C. HIV-1 protease: mechanism and drug discovery. **Org Biomol Chem.** v. 1, n. 1, p. 5-14, 2003.

BROWN, B. T.; STAFFORD, A.; WRIGHT, S. E. Chemical structure and pharmacological activity of some derivatives of digitoxigenin and digoxigenin. **Brit. J. Pharmacol Chem.** v. 18, n. 2, p. 311-324, 1962.

BUBB, W. A. NMR spectroscopy in the study of carbohydrates: Characterizing the structural complexity. **Concept Magnetic Res Part A.** v. 19, n. 1, p. 1-19, 2003.

BURSTEIN, H. J.; LACCHETTI, C.; GRIGGS, J. J. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression Summary. **J Oncol Pract.** v. 12, n. 4, p. 390-393, 2016.

CAMPOS, V. R.; CUNHA, A. C.; SILVA, W. A.; FERREIRA, V. F.; DE SOUSA, C. S.; FERNANDES, P. D.; DE SOUZA, M. C. Synthesis of a new class of naphthoquinone glycoconjugates and evaluation of their potential as antitumoral agents. **RSC Adv.** v. 5, n. 116, p. 96222-96229, 2015.

CANCER RESEARCH UK. **Lung Cancer.** 2018. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer>. Acessado em 8 jul. 2018.

CHAUDHARY, G.; GOYAL, S.; POONIA, P. Lawsonia inermis Linnaeus: a phytopharmacological review. **Int. J Pharm Sci Drug Res.** v. 2, n. 2, p. 91-8, 2010.

CHEREST, M.; FELKIN, H. **Tetrahedron Lett.** P. 383–386, 1971

CILLONIZ, C.; MARTIN-LOECHES, I.; GARCIA-VIDAL, C.; SAN JOSE, A.; TORRES, A. Microbial etiology of pneumonia: epidemiology, diagnosis and resistance patterns. **Int J Mol Sci.** v. 17, n. 12, p. 2120, 2016.

COELHO, E. A. F.; ALVES R. J.; MENDONÇA, D. V. C.; LAGE D. P.; OTTONI, F. M.; DUARTE M. C.; SOUZA, D. M.; TAVARES, G. S. V. **Composições farmacêuticas leishmanicidas contendo fucosídeo peracetilado derivado da lausona e uso.** BR 10 2017 023735 4, 3 nov. 2017.

COELHO, E. A. F.; TAVARES, C. A. P.; CARVALHO, F. A. A.; CHAVES, K. F.; TEIXEIRA, K. N.; RODRIGUES, R. C.; FERNANDES, A. P. Immune responses induced by the Leishmania (Leishmania) donovani A2 antigen, but not by the LACK antigen, are protective against experimental Leishmania (Leishmania) amazonensis infection. **Infect Immun.** v. 71, n. 7, p. 3988-3994, 2003.

COLLINS, L. G.; HAINES, C.; PERKEL, R.; ENCK, R. E. Lung cancer: diagnosis and management. **Am Fam Physician,** v. 75, n. 1, p. 56-63, 2007.

COLLINS, P.; FERRIER, R. **Monosaccharides: Their chemistry and their roles in natural products.** Chichester: John Wiley & Sons, 1995. 574 p.

CONCHIE, J.; LEVY, G. A.; MARSH, C. A. Methyl and phenyl glycosides of the common sugars. In: **Adv Carbohydr Chem.** Academic Press, 1957. p. 157-187.

CORRIE, P. G. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. **Medicine.** v. 39, n. 12, p. 717-722, 2011.

CUNNINGHAM, D.; YOU, Z. In vitro and in vivo model systems used in prostate cancer research. **J Biol Methods,** v. 2, n. 1, 2015.

DA CRUZ, E. H.; HUSSENE, C. M.; DIAS, G. G.; DIOGO, E. B.; DE MELO, I. M.; RODRIGUES, B. L.; DE PAIVA, Y. G. 1, 2, 3-Triazole-, arylamino- and thio-substituted 1, 4-naphthoquinones: Potent antitumor activity, electrochemical aspects, and bioisosteric replacement of C-ring-modified lapachones. **Bioorg Med Chem.** v. 22, n. 5, p. 1608-1619, 2014.

DA SILVA, M. N.; DA SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. R. F.; SOLANGE, M. S. V.; WARDELL, J. L. Synthesis of new aldehyde derivatives from β -lapachone and nor- β -lapachone. **Arkivoc.** v. 156, 2003.

DAUBEN, W. G., FONKEN, G. J., NOYCE, D. S. The stereochemistry of hydride reductions. **J Am Chem Soc.** v. 78, n. 11, p. 2579-2582, 1956.

DE MIN, M.; CROUX, S.; TOURNAIRE, C.; HOCQUAUX, M.; JACKQUET, B.; OLIVEROS, E.; MAURETTE, M. T. Réactivité du superoxyde de Potassium en phase hétérogène: Oxydation de naphthalénedios en naphtoquinones hydroxylées. **Tetrahedron.** v. 48, n. 10, p. 1869-1882, 1992.

DE, S.; BANERJEE, S.; BABU, M. N.; LAKHMI, B. M.; BABU, T. S. Review on cardiac glycosides in cancer research and cancer therapy. **Am J Pharma Res.** v. 6, n. 05, 2016.

DENMARK, S. E.; YANG, SM. Total synthesis of (+)-brasilenyne. Application of an intramolecular silicon-assisted cross-coupling reaction. **J Am Chem Soc.** v. 126, n. 39, p. 12432-12440, 2004.

DESMOND, J. C.; KAWABATA, H.; MUELLER-TIDOW, C.; SIMAMURA, E.; HEBER, D.; HIRAI, K. I.; PHILLIP KOEFFLER, H. The synthetic furanonaphthoquinone induces growth arrest, apoptosis and differentiation in a variety of leukaemias and multiple myeloma cells. **Brit J Haematol.** v. 131, n. 4, p. 520-529, 2005.

DESS, D.; KLEINE, H. P.; WEINBERG, D. V.; KAUFMAN, R. J.; SIDHU, R. S. Phase-transfer catalyzed synthesis of acetylated aryl β -D-glucopyranosides and aryl β -D-galactopyranosides. **Synthesis.** v. 1981, n. 11, p. 883-885, 1981.

DIEFENBACH, W. C.; MENEELY JR, J. K. Digitoxin—A Critical Review. **Yale J Biol Med.** v. 21, n. 5, p. 421, 1949.

DIGGLE, L. Rotavirus diarrhoea and future prospects for prevention. **B J Nurs.** v. 16, n. 16, p. 970-974, 2007.

DIKE, S. Y.; SINGH, D.; THANKACHEN, B. N.; SHARMA, B.; MATHUR, P. K.; KORE, S.; KUMAR, A. A Single-Pot Synthesis of Atovaquone: An Antiparasitic Drug of Choice. **Org Process Res Dev.** v. 18, n. 5, p. 618-625, 2014.

DOS SANTOS, E. V. M.; CARNEIRO, J. W. M.; FERREIRA, V. F. Quantitative structure–activity relationship in aziridinyl-1, 4-naphthoquinone antimalarials: study of theoretical correlations by the PM3 method. **Bioorg Med Chem.** v. 12, n. 1, p. 87-93, 2004.

DUARTE, M. C.; PIMENTA, D. C.; MENEZES-SOUZA, D.; MAGALHÃES, R. D.; DINIZ, J. L.; COSTA, L. E.; FERNANDES, A. P. Proteins selected in *Leishmania (Viannia) braziliensis* by an immunoproteomic approach with potential serodiagnosis applications for tegumentary leishmaniasis. **Clin Vaccine Immunol.** p. CVI. 00465-15, 2015.

D'YAKONOV, V. A.; DZHEMILEVA, L. U.; DZHEMILEV, U. M. Advances in the chemistry of natural and semisynthetic topoisomerase I/II inhibitors. In: **Stud. Nat. Prod. Chem.** Elsevier, 2017. p. 21-86.

ELDERFIELD, R. C.; UHLE, F. C.; FRIED, J. Synthesis of Glucosides of Digitoxigenin, Digoxigenin and Periplogenin1. **J Am Chem Soc.** v. 69, n. 9, p. 2235-2236, 1947.

ELMORE, S. Apoptosis: a review of programmed cell death. **Toxicol. Pathol.** v. 35, n. 4, p. 495-516, 2007.

EPIFANO, F.; GENOVESE, S.; FIORITO, S.; MATHIEU, V.; KISS, R. Lapachol and its congeners as anticancer agents: a review. **Phytochem Rev.** v. 13, n. 1, p. 37-49, 2014.

FACEY, Glenn. **Why Does My Quaternary Alkyne Carbon Show Up in My ¹³C DEPT Spectrum?** Ottawa, 08 nov. 2007. Disponível em: <http://u-of-o-nmr-facility.blogspot.com.br/2007/11/why-does-my-quaternary-alkyne-carbon.html>. Acessado em 7 nov. 2016.

FEDOROV, S. N.; SHUBINA, L. K.; KUZMICH, A. S.; POLONIK, S. G. Antileukemic properties and structure-activity relationships of O- and S-glycosylated derivatives of juglone and related 1, 4-naphthoquinones. **Open Glycosci.** v. 4, n. 1, p. 1-5, 2011.

FERREIRA, A. T. Fisiologia da contração muscular. **Rev Neurociênc.** v. 13, n. 3, p. 60-62, 2005

FERREIRA, S. B.; DA ROCHA, D. R.; CARNEIRO, J. W. M.; SANTOS, W. C. A new method to prepare 3-Alkyl-2-hydroxy-1, 4-naphthoquinones: synthesis of lapachol and phthiocol. **Synlett.** v. 2011, n. 11, p. 1551-1554, 2011.

FILICE, M.; PALOMO, J. M. Monosaccharide derivatives as central scaffolds in the synthesis of glycosylated drugs. **RSC Adv.** v. 2, n. 5, p. 1729-1742, 2012.

FLORENCE, G.; BURLESON, T.; CHAMBERS, M.; DANNY, L. W. *Virology: A Laboratory Manual*. **California: Academic Press**. v. 44, p. 58-61, 1992.

FLOWERS, H. M.; LEVY, A.; SHARON, N. Synthesis of 2-O- α -l-fucopyranosyl-l-fucopyranose. **Carbohydrate Research**, v. 4, n. 3, p. 189-195, 1967.

FOYE, W. O.; SENGUPTA, S. K. "**Principles of Medicinal Chemistry**"; *Baltimore*, p. 822-845, 1996.

FRĄCKOWIAK, A.; SKIBIŃSKI, P.; GAWEŁ, W.; ZACZYŃSKA, E.; CZARNY, A.; GANCARZ, R. Synthesis of glycoside derivatives of hydroxyanthraquinone with ability to dissolve and inhibit formation of crystals of calcium oxalate. Potential compounds in kidney stone therapy. **Eur J Med Chem**. v. 45, n. 3, p. 1001-1007, 2010.

FRANCO, C. F.; JORDÃO, A. K.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. C.; DE SOUZA, M. C.; RESENDE, J. A.; CUNHA, A. C. Synthesis of new 2-aminocarbohydrate-1, 4-naphthoquinone derivatives promoted by ultrasonic irradiation. **J Braz Chem Soc**. v. 22, n. 1, p. 187-193, 2011.

FRANCO, L. L.; BRANDÃO, M. C.; JOSÉ FILHO, D. S.; ALVES, R. J. Síntese de n-glicosulfonamidas derivadas de d-glicose e n-acetilglicosamina. **Quím Nova**. v. 38, n. 8, p. 1044-1052, 2015.

FRANK M. I. V.; RAY JR.; CHARLES E.; MESSERSMITH, W. Chemotherapy agents: a primer for the interventional radiologist. In: **Semin Intervent Rad**. v. 27, n. 4, p. 384. 2010.

FU, L. M.; FU-LIU, C. S. Is *Mycobacterium tuberculosis* a closer relative to Gram-positive or Gram-negative bacterial pathogens?. **Tuberculosis**, v. 82, n. 2, p. 85-90, 2002.

GAREGG, P. J.; SAMUELSSON, B. Novel reagent system for converting a hydroxy-group into an iodo-group in carbohydrates with inversion of configuration. **J Chem Soc Chem Comm**. n. 22, p. 978-980, 1979.

GAYNOR, M.; MANKIN, A. S. Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. **Curr Topics Med Chem**. v. 3, n. 9, p. 949-960, 2003.

GIORGI, C.; BALDASSARI, F.; BONONI, A.; BONORA, M.; DE MARCHI, E.; MARCHI, S.; WIECKOWSKI, M. R. Mitochondrial Ca²⁺ and apoptosis. **Cell Calcium**. v. 52, n. 1, p. 36-43, 2012.

GLOBOCAN. **Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**. 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Acessado em 8 jul. 2018.

GOBBINI, M.; MARAZZI, G.; PADOANI, G.; QUADRI, L.; VALENTINO, L.; ZAPPAVIGNA, M. P.; MELLONI, P. Synthesis and biological evaluation of 2-Hydroxy derivatives of digitoxigenin and 3-Epidigitoxigenin¹. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 6, n. 10, p. 1889-1894, 1998.

GORDON, S. V.; PARISH, T. Microbe Profile: Mycobacterium tuberculosis: Humanity's deadly microbial foe. **Microbiology (Reading Engl)**, v. 164, n. 4, p. 437-439, 2018.

GREENBERG, Martin S. Herpesvirus infections. **Dent Clin N Am**. v. 40, n. 2, p. 359-368, 1996.

GREENHOUSE, R.; MUCHOWSKI, J. M. Digitoxigenin-3-alkyl ethers. **Can J Chem**. v. 59, n. 7, p. 1025-1027, 1981.

GUIARD, J.; FIEGE, B.; KITOV, P. I.; PETERS, T.; BUNDLE, D. R. "Double-Click" Protocol for Synthesis of Heterobifunctional Multivalent Ligands: Toward a Focused Library of Specific Norovirus Inhibitors. **Chem Eur J**. v. 17, n. 27, p. 7438-7441, 2011.

GUNG, B. W. Diastereofacial selection in nucleophilic additions to unsymmetrically substituted trigonal carbons. **Tetrahedron**, v. 52, n. 15, p. 5263-5301, 1996.

HAIDER, S.; ALAM, M. S.; HAMID, H. 1, 2, 3-Triazoles: scaffold with medicinal significance. **Inflamm Cell Signal**. v. 1, n. 2, 2014.

HAYASHI, T.; SMITH, F. T.; LEE, K. H. Antitumor agents. 89. Psychorubrin, a new cytotoxic naphthoquinone from *Psychotria rubra* and its structure-activity relationships. **J Med Chem**. v. 30, n. 11, p. 2005-2008, 1987.

HANDE, K. R. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. **Eur J Cancer**. v. 34, n. 10, p. 1514-1521, 1998.

HANDFORTH, J.; SHARLAND, M.; FRIEDLAND, J. S. Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants: Palivizumab is effective but too expensive, and vaccines are unavailable as yet. **BMJ**. v. 328, n. 7447, p. 1026, 2004.

HANESSIAN, S.; BANOUB, J. Chemistry of the glycosidic linkage. O-glycosylations catalyzed by stannic chloride, in the D-ribofuranose and D-glucopyranose series. **Carbohydr Res.** v. 59, n. 1, p. 261-267, 1977.

HARTLEY, C.; HARTLEY, M.; PARDOE, I.; KNIGHT, A. Ionic contra-viral therapy (ICVT); a new approach to the treatment of DNA virus infections. **Arch Virol.** v. 151, n. 12, p. 2495-2501, 2006.

HAUPT, S.; BERGER, M.; GOLDBERG, Z.; HAUPT, Y. Apoptosis - the p53 network. **J. Cell Sci.** v. 116, n. 20, p. 4077-4085, 2003.

HEIDLAS, J. E.; LEES, W. J.; PALE, P.; WHITESIDES, G. M. Gram-scale synthesis of uridine 5'-diphospho-N-acetylglucosamine: comparison of enzymic and chemical routes. **J Org Chem.** v. 57, n. 1, p. 146-151, 1992.

HERCZEG, M.; MEZŐ, E.; MOLNÁR, N.; NG, S. K.; LEE, Y. C.; DAH-TSYR CHANG, M.; BORBÁS, A. Inhibitory Effect of Multivalent Rhamnobilosides on Recombinant Horseshoe Crab Plasma Lectin Interactions with *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. **CHEM-ASIAN J.** v. 11, n. 23, p. 3398-3413, 2016.

HIRANO, S. Some phthaloyl derivatives of 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose. **Carbohydr Res.** 1971.

HOHEISEL, T. N.; FRAUENRATH, H. A convenient Negishi protocol for the synthesis of glycosylated oligo (ethynylene) s. **Org. Lett.**, v. 10, n. 20, p. 4525-4528, 2008.

HOOKER, S. C. LVII.—The constitution of "lapachic acid" (lapachol) and its derivatives. **J Chem I Soc Trans.** v. 61, p. 611-650, 1892.

HORTON, D. 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl chloride. **Org. Synth. Coll.**, v.5, p.1-5, 1973.

HOTEZ, P. J.; FUJIWARA, R. T. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. **Microb Infect.** v. 16, n. 8, p. 601-606, 2014.

HOUGHTON, P.; FANG, R.; TECHATANAWAT, I.; STEVENTON, G.; HYLANDS, P. J.; LEE, C. C. The sulphorhodamine (SRB) assay and other approaches to testing plant extracts and derived compounds for activities related to reputed anticancer activity. **Methods.** v. 42, n. 4, p. 377-387, 2007.

HUDSON, A. T.; RANDALL, A. W. **Naphthoquinone derivatives**. U.S. Patent n. 5,053,432, 1 out. 1991.

HUISGEN, R.; SZEIMIES, G.; MÖBIUS, L. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. **Chem Ber**. v. 100, n. 8, p. 2494-2507, 1967.

IBATULLIN, F. M., SHABALIN, K. A. A simple and convenient synthesis of glycosyl azides. **Synth Comm**. v. 30, n. 15, p. 2819-2823. 2000.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION – IHME. Disponível em: <http://www.healthdata.org/brazil>. Acessado em 15 jul. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. **Incidência de Câncer no Brasil**. 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Acessado em 8 jul. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. **Incidência de Câncer no Brasil**. 2016. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>. Acessado em 8 jul. 2018.

ISEMAN, M. D. Tuberculosis therapy: past, present and future. **Eur Resp J**. v. 20, n. 36 suppl, p. 87S-94s, 2002.

ISHAQ, K. S.; GISVOLD, O. Some cyclic ketals and acetals of digitoxin, digoxin, and ouabain. **J Pharma Sci**. v. 59, n. 3, p. 412-413, 1970.

IULIANO, A. D.; ROGUSKI, K. M.; CHANG, H. H.; MUSCATELLO, D. J.; PALEKAR, R.; TEMPIA, S.; WU, P. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. **Lancet**. v. 391, n. 10127, p. 1285-1300, 2018.

JAHANZEB, M. Adjuvant trastuzumab therapy for HER2-positive breast cancer. **Clin Breast Cancer**, v. 8, n. 4, p. 324-333, 2008.

JANIN, Y. L. Antituberculosis drugs: ten years of research. **Bioorg Med Chem**. v. 15, n. 7, p. 2479-2513, 2007.

JARDIM, G. A.; REIS, W. J.; RIBEIRO, M. F.; OTTONI, F. M.; ALVES, R. J.; SILVA, T. L.; DE CASTRO, S. L.; SILVA JÚNIOR, E. N. On the investigation of hybrid quinones: synthesis, electrochemical studies and evaluation of trypanocidal activity. **RSC Adv**. v. 5, n. 95, p. 78047-78060, 2015.

JIN, X.; YANG, R.; JIN, P.; XIAO, Q.; JU, Y. Synthesis of carbohydrate-conjugated dT analogues using 'click chemistry'. **Synthesis**, v. 2007, n. 19, p. 2967-2972, 2007.

JORDÃO, A. K.; VARGAS, M. D.; PINTO, A. C.; DA SILVA, F. D. C.; FERREIRA, V. F. Lawsone in organic synthesis. **RSC Adv.** v. 5, n. 83, p. 67909-67943, 2015.
JUARISTI, E.; CUEVAS, G. **The Anomeric Effect**, CRC Press: Boca Raton, 1995.

KARPLUS, M. Vicinal proton coupling in nuclear magnetic resonance. **J Am Chem Soc.** v. 85, n. 18, p. 2870-2871, 1963.

KARTHA, K. P. R.; FIELD, R. A. Iodine: A versatile reagent in carbohydrate chemistry IV. Per-O-acetylation, regioselective acylation and acetolysis. **Tetrahedron.** v. 53, n. 34, p. 11753-11766, 1997.

KEDDE D. L. Contribution to the chemical analysis of Digitalis preparations. **Pharmaceutisch Weekbl.** v. 82, p. 741-757, 1947.

KHAN, S.; PRITI, S.; ANKIT, S. Bacteria etiological agents causing lower respiratory tract infections and their resistance patterns. **Iran Biomed J.** v. 19, n. 4, p. 240, 2015.

KIM, Y. C.; HIGUCHI, R.; KOMORI, T.; ABE, F.; YAMAUCHI, T. Thermal degradation of glycosides, III. Degradation of cardenolide glycosides. **Liebigs Ann. Chem.**, v. 1990, n. 9, p. 943-947, 1990.

KIM, Y. C.; HIGUCHI, R.; KOMORI, T. Thermal Degradation of Glycosides, VI. Hydrothermolysis of Cardenolide and Flavonoid Glycosides. **Liebigs Ann Chem.** v. 1992, n. 6, p. 575-579, 1992.

KLEINPETER, E.; KRÜGER, S.; KOCH, A. Anisotropy effect of three-membered rings in ¹H NMR spectra: Quantification by TSNMRS and assignment of the stereochemistry. **J Phys Chem A.** v. 119, n. 18, p. 4268-4276, 2015.

KONGKATHIP, N.; KONGKATHIP, B.; SIRIPONG, P.; SANGMA, C.; LUANGKAMIN, S.; NIYOMDECHA, M.; KONGSAEREE, P. Potent antitumor activity of synthetic 1, 2-naphthoquinones and 1, 4-naphthoquinones. **Bioorg Med Chem.** v. 11, n. 14, p. 3179-3191, 2003.

KREIS, W.; HENSEL, A.; STUHLEMMER, U. Cardenolides biosynthesis in foxglove. **Planta Med.** New York, v. 64, p. 491-499, 1998.

KUETE, V.; EYONG, K. O.; FOLEFOG, G. N.; BENG, V. P.; HUSSAIN, H.; KROHN, K.; NKENGFACK, A. E. Antimicrobial activity of the methanolic extract and of the chemical constituents isolated from *Newbouldia laevis*. **Pharmazie – Int J Pharm Sci**. v. 62, n. 7, p. 552-556, 2007.

KUHN, R.; KIRSCHENLOHR, W. β -Glucoside des *N*-Acetyl-D-glucosamins. **Chemische Berichte**. v. 86, n. 10, p. 1331-1333, 1953.

LACROIX, M.; LECLERCQ, G. Relevance of breast cancer cell lines as models for breast tumours: an update. **Breast Cancer Res Treat**. v. 83, n. 3, p. 249-289, 2004.

LALLO, M. A.; BONDAN, E. F.; XAVIER, J. G.; HIRSCHFELD, M. P. M. Técnicas de coloração para detecção de *Encephalitozoon cuniculi* em cortes histológicos. **Cienc Rural**. v. 40, n. 11, p. 2406-2410, 2010.

LAMOUREUX, G.; PEREZ, A. L.; ARAYA, M.; AGÜERO, C. Reactivity and structure of derivatives of 2-hydroxy-1, 4-naphthoquinone (lawsone). **J Phys Org Chem**. v. 21, n. 12, p. 1022-1028, 2008.

LEMIEUX, R. U. Effects of unshared pairs of electrons and their solvation on conformational equilibria. **Pure Appl Chem**. v. 25, n. 3, p. 527-548, 1971.

LEMIEUX, R. U.; HENDRIKS, K. B.; STICK, R. V.; JAMES, K. Halide ion catalyzed glycosidation reactions. Syntheses of α -linked disaccharides. **J Am Chem Soc**. v. 97, n. 14, p. 4056-4062, 1975.

LEMIEUX, R. U.; KULLNIG, R. K.; BERNSTEIN, H. J.; SCHNEIDER, W. G. Configurational Effects on the Proton Magnetic Resonance Spectra of Six-membered Ring Compounds 1. **J Am Chem Soc**. v. 80, n. 22, p. 6098-6105, 1958.

LESHEM, E.; MORITZ, R. E.; CURNS, A. T.; ZHOU, F.; TATE, J. E.; LOPMAN, B. A.; PARASHAR, U. D. Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007–2011). **Pediatrics**. p. peds. 2013-3849, 2014.

LEY, S. V.; MADIN, A. Oxidation adjacent to oxygen of alcohols by chromium reagents. **Compr Org Synth**. v. 7, p. 251, 1991.

LI, H.; LIU, R. Synthesis of Lawsone as Dye. In: **Adv Mat Res**. Trans Tech Publications. p. 85-88, 2012.

LINARDI, M. C. F.; DE OLIVEIRA, M. M.; SAMPAIO, M. R. P. Lapachol derivative active against mouse lymphocytic leukemia P-388. **J Med Chem.** v. 18, n. 11, p. 1159-1161, 1975.

LU, X.; ALTHARAWI, A.; HANSEN, E. N.; LONG, T. E. Phase-Transfer Catalysts in the O-Alkylation of 2-Hydroxynaphthoquinones. **Synthesis**, v. 44, n. 20, p. 3225-3230, 2012.

MA, Y.; LI, Z.; SHI, H.; ZHANG, J.; YU, B. Assembly of digitoxin by gold (I)-catalyzed glycosidation of glycosyl o-alkynylbenzoates. **J Org Chem.** v. 76, n. 23, p. 9748-9756, 2011.

MACH, M.; SCHLUETER, U.; MATHEW, F.; FRASER-REID, B.; HAZEN, K. C. Comparing n-pentenyl orthoesters and n-pentenyl glycosides as alternative glycosyl donors. **Tetrahedron.** v. 58, n. 36, p. 7345-7354, 2002.

MAKETON, W.; ZENNER, C. Z.; OGDEN, K. L. Removal efficiency and binding mechanisms of copper and copper-EDTA complexes using polyethyleneimine. **Environ Sci Technol.** v. 42, n. 6, p. 2124-2129, 2008.

MARTINS-MELO, F. R.; CARNEIRO, M.; RAMOS JR, A. N.; HEUKELBACH, J.; RIBEIRO, A. L. P.; WERNECK, G. L. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. **PLOS Negl Trop Dis.** v. 12, n. 6, p. e0006559, 2018.

MAYO CLINIC. **Breast Cancer.** 2018. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352475>. Acessado em 30 de junho de 2018.

MCCONKEY, D. J.; LIN, Y.; NUTT, L. K.; OZEL, H. Z.; NEWMAN, R. A. Cardiac glycosides stimulate Ca²⁺ increases and apoptosis in androgen-independent, metastatic human prostate adenocarcinoma cells. **Cancer Res.** v. 60, n. 14, p. 3807-3812, 2000.

MÉNDEZ, C.; SALAS, J. A. Altering the glycosylation pattern of bioactive compounds. **Trends Biotechnol.** v. 19, n. 11, p. 449-456, 2001.

MENDONÇA, D. V. C.; LAGE, D. P.; CALIXTO, S. L.; OTTONI, F. M.; TAVARES, G. D. S. V.; LUDOLF, F.; ALVES, R. J.; COELHO E. A. F. Antileishmanial activity of a naphthoquinone derivate against promastigote and amastigote stages of *Leishmania infantum* and *Leishmania amazonensis* and its mechanism of action against *L. amazonensis* species. **Parasitol Res.** v. 117, n. 2, p. 391-403, 2018.

MENTZER C.; GENEVIEVE U. Synthesis of substances of very high estrogenic activity. **Compt Rend.** V. 215, p. 554-556. 1942.

MÉTIFIOT, M.; MARCHAND, C.; POMMIER, Y. HIV integrase inhibitors: 20-year landmark and challenges. In: **Adv Pharmacol.** Academic Press, 2013. p. 75-105.

MICHIELS, B.; VAN PUYENBROECK, K.; VERHOEVEN, V.; VERMEIRE, E.; COENEN, S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. **PloS one.** v. 8, n. 4, p. e60348, 2013.

MIJATOVIC, T.; VAN QUAQUEBEKE, E.; DELEST, B.; DEBEIR, O.; DARRO, F.; KISS, R. Cardiotonic steroids on the road to anti-cancer therapy. **Biochim Biophys Acta (BBA)-Rev Cancer.** v. 1776, n. 1, p. 32-57, 2007.

MIJATOVIC, T.; JUNGWIRTH, U.; HEFFETER, P.; HODA, M. A. R.; DORNETSHUBER, R.; KISS, R.; BERGER, W. The Na⁺/K⁺-ATPase is the Achilles heel of multi-drug-resistant cancer cells. **Cancer lett.** v. 282, n. 1, p. 30-34, 2009.

MINOTTI, G.; MENNA, P.; SALVATORELLI, E.; CAIRO, G.; GIANNI, L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. **Pharmacol. Rev.,** v. 56, n. 2, p. 185-229, 2004.

MORSY, N. Cardiac Glycosides in Medicinal Plants. In: **Aromatic and Medicinal Plants-Back to Nature.** InTech, 2017.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J Immunol Methods.** v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

MUKAI, T.; HAGIMORI, M.; ARIMITSU, K.; KATOH, T.; UKON, M.; KAJIMOTO, T.; NODE, M. Synthesis and evaluation of a radioiodinated trisaccharide derivative as a synthetic substrate for a sensitive *N*-acetylglucosaminyltransferase V radioassay. **Bioorg Med Chem.** v. 19, n. 14, p. 4312-4321, 2011.

NAGAR, N.; JAT, R. K.; SAHARAN, R.; VERMA, S.; SHARMA, D.; BANSAL, K. Podophyllotoxin and their glycosidic derivatives. **Pharmacophore.** v. 2, n. 2, p. 124-134, 2011.

NAGATA, K.; HIRAI, K. I.; KOYAMA, J.; WADA, Y.; TAMURA, T. Antimicrobial activity of novel furanonaphthoquinone analogs. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 42, n. 3, p. 700-702, 1998.

NAKANISHI, K. **Infrared absorption spectroscopy.** 2th ed. San Francisco: Holden-day. p. 233. 1962.

NAKATO, H.; VIVANCOS, R.; HUNTER, P. R. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of atovaquone-proguanil (Malarone) for chemoprophylaxis against malaria. **J Antimicrob Chemother.** v. 60, n. 5, p. 929-936, 2007.

NAMBARA, T.; SHIMADA, K.; FUJII, Y. Synthesis of 3-suberoylamino acid esters of digitoxigenin. **Chem Pharm Bull.** v. 20, n. 7, p. 1424-1427, 1972.

NARDI, A.; SADA, M.; SALVI, A.; MAIORANA, S. Process for the preparation of trans-2,3-disubstituted naphthoquinones. **U.S. Patent No. 7,842,840 B2.** Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. 2010.

NATIONAL CANCER INSTITUTE – NCI. 2018. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/>. Acessado em 2 de julho de 2018.

NATIVELE, C. A. Sur la digitaline cristallisée. **J Pharm Chim.** n. 9, p. 255-262.1869.

NELSON, D. J.; BRAMMER, C. N. Toward consistent terminology for cyclohexane conformers in introductory organic chemistry. **J Chem Educ.** v. 88, n. 3, p. 292-294, 2010.

NEUFELDT, S. R., JIMÉNEZ-OSÉS, G., COMINS, D. L., HOUK, K. N. A Twist on Facial Selectivity of Hydride Reductions of Cyclic Ketones: Twist-Boat Conformers in Cyclohexanone, Piperidone, and Tropinone Reactions. **J. Org. Chem.** v. 79, n. 23, p. 11609-11618, 2014.

NEVE, R. M.; CHIN, K.; FRIDLAND, J.; YEH, J.; BAEHNER, F. L.; FEVR, T.; SPEED, T. A collection of breast cancer cell lines for the study of functionally distinct cancer subtypes. **Cancer Cell.** v. 10, n. 6, p. 515-527, 2006.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **J. Na. Prod.** v. 75, n. 3, p. 311-335, 2012.

NGAMENI, B.; PATNAM, R.; SONNA, P.; NGADJUI, B. T.; ROY, R.; ABEGAZD, B. M. Hemisynthesis and spectroscopic characterization of three glycosylated 4-hydrocylonchocarpins from *Dorstenia barteri* Bureau. **Arkivoc.** v. 6, p. 152-159, 2008.

NOLTE, E.; SOBEL, A.; WACH, S.; HERTLEIN, H.; EBERT, N.; MUELLER-URI, F.; KREIS, W. The New Semisynthetic Cardenolide Analog 3 β -[2-(1-Amantadine)-1-*o*-ethylamine]-digitoxigenin (AMANTADIG) Efficiently Suppresses Cell Growth in Human Leukemia and Urological Tumor Cell Lines. **Anticancer Res.** v. 35, n. 10, p. 5271-5275, 2015.

NOVAK, M.; GUNG, B. W.; HERSHBERGER, J. W.; TAYLOR, R. T.; EMENIKE, B.; CHAKRABORTY, M.; SCIONEUX, A. N.; PONSOT, A. E.; DAKA, P. **Chem. Educator**. v. 14, p. 232–235, 2009.

OBRIEN, W. J.; LINGREL, J. B.; WALLICK, E. T. Ouabain binding kinetics of the rat alpha two and alpha three isoforms of the sodium-potassium adenosine triphosphate. **Arch Biochem Biophys**. v. 310, n. 1, p. 32-39, 1994.

OFFERMANN, S.; ROSENTHAL, W. (Ed.). **Encyclopedia of molecular pharmacology**. Springer Science & Business Media, 2008.

OGATA, T.; YOSHIDA, T.; SHIMIZU, M.; TANAKA, M.; FUKUHARA, C.; ISHII, J.; KIMACHI, T. Unusual, chemoselective etherification of 2-hydroxy-1, 4-naphthoquinone derivatives utilizing alkoxymethyl chlorides: scope, mechanism and application to the synthesis of biologically active natural product (±)-lantalucratin C. **Tetrahedron**. v. 72, n. 11, p. 1423-1432, 2016.

OLIVEIRA, Aldo Sena. **Síntese de Novas Poliaminas Naftoquinônicas Derivadas da Lausona: Aplicação como Inibidor de Corrosão e como Potencial Agente Antineoplásico**. Vitória: UFES, 2010. 296 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Exatas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/>. Acessado em 15 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection**. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>. Acessado em 26 jul. 2018.

OTTONI, Flaviano Melo. **Síntese de Glicosídeos do Lapachol – Protótipos de Fármacos Antineoplásicos**. Belo Horizonte: UFMG, 2014. 201 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

PACSU, E. Carbohydrate Orthoesters. **Adv Carbohydr Chem**. v. 1, p. 77-127, 1945.

PÁDUA, R. M.; OLIVEIRA, A. B.; SOUZA FILHO, J. D.; VIEIRA, G. J.; TAKAHASHI, J. A.; BRAGA, F. C. Biotransformation of digitoxigenin by *Fusarium ciliatum*. **J Braz Chem Soc**. v. 16, n. 3B, p. 614-619, 2005.

PÁDUA, Rodrigo Maia. **Transformação de cadernolídeos digitálicos e da solasodina por culturas de fungos**. Belo Horizonte: UFMG, 2003. 269 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

PAL, M. Morbidity and mortality due to fungal infections. **J Appl Microbiol Biochem**. v. 1, n. 1, p. 2, 2017.

PAPP-WALLACE, K. M.; ENDIMIANI, A.; TARACILA, M. A.; BONOMO, R. A. Carbapenems: past, present, and future. **Antimicrob Agents Chemother**. p. AAC. 00296-11, 2011.

PARK, B. J.; WANNEMUEHLER, K. A.; MARSTON, B. J.; GOVENDER, N.; PAPPAS, P. G.; CHILLER, T. M. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. **Aids**, v. 23, n. 4, p. 525-530, 2009.

PARKER, W. B. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. **Chem. Rev.** v. 109, n. 7, p. 2880-2893, 2009.

PASKO, M. T.; PISCITELLI, S. C.; VAN SLOOTEN, A. D. Fluconazole: a new triazole antifungal agent. **Dicp**. v. 24, n. 9, p. 860-867, 1990.

PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., VYVYAN, J. A. **Introduction to spectroscopy**. Cengage Learning, 2014.

PLATA, A. B.; CONCEPCION, T. M. Prostate cancer epidemiology. **Arc Esp Urol**. v. 67, n. 5, p. 373-382, 2014.

POLÁKOVÁ, M.; BELÁNOVÁ, M.; MIKUŠOVÁ, K.; LATTOVÁ, E.; PERREAULT, H. Synthesis of 1, 2, 3-triazolo-linked octyl (1→ 6)- α -D-oligomannosides and their evaluation in mycobacterial mannosyltransferase assay. **Bioconjugate Chem.**, v. 22, n. 2, p. 289-298, 2011.

POLONIK, S. G.; TOLKACH, A. M.; UVAROVA, N. I. Synthesis of acetylated glycosides of hydroxynaphthoquinones. **Chem. Nat Compd**. v. 19, n. 3, p. 307-310, 1983

POLONIK, S. G.; TOLKACH, A. M.; UVAROVA, N. I.; STEKHOVA, S. I.; SHENTSOVA, E. B.; ANISIMOV, M. M. Synthesis and anti-fungal activity of acetylated glycosides of 1, 4-naphthoquinone. **Pharm Chem J**. v. 20, n. 2, p. 93-97, 1986.

PRASSAS, I.; DIAMANDIS, E. P. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides. **Nat Rev Drug Discovery**. v. 7, n. 11, p. 926-935, 2008.

PRISBE, E. J.; VERHEYDEN, J. P.; MONTGOMERY, W. W.; STROSBERG, A. M. Digitoxigenin 3-O-beta-D-furanosides. **J Med Chem**. v. 29, n. 2, p. 239-244, 1986.

QIAN LIU, Y.; YANG, L.; TIAN, X. Podophyllotoxin: current perspectives. **Curr Bioact Compd**. v. 3, n. 1, p. 37-66, 2007

RAJA, R.; KANDHASAMY, S.; PERUMAL, P. T.; SUBBIAHPANDI, A. Crystal structure of 2-[[1-(4-bromobenzyl)-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl] methoxy} naphthalene-1, 4-dione. **Acta Crystallogr E**. v. 71, n. 4, p. o231-o232, 2015.

RAJAGANESH, R.; RAVINDER, P.; SUBRAMANIAN, V.; DAS, T. M. FACE-selective fluorogenic cycloaddition reaction between coumarin azides and sugar terminal alkynes: an experimental and computational study. **Carbohydr. Res.**, v. 346, n. 15, p. 2327-2336, 2011.

RAJWAR, S.; KHATRI, P. Pharmacognostic & Phitochemical Studies on Various Plant Parts of Lawsonia inermis (Henna). **Asian J Pharm Sci Clin Res (AJPSR)**. v. 1, n. 3, p. 22-40, 2012.

RANEY, K. D.; SHARMA, S. D.; MOUSTAFA, I. M.; CAMERON, C. E. Hepatitis C virus non-structural protein 3 (HCV NS3): a multifunctional antiviral target. **J Biol Chem**. p. jbc. R110. 125294, 2010.

RAO, R. V.; VAIDYANATHAN, C. S. Chemistry and biochemical pharmacology of cardiac glycosides-A review. **J Indian Inst Sci**. v. 71, n. 4, p. 329, 1991.

RAQUEL GERALDA, I.; FLAVIANO MELO, O.; RICARDO JOSÉ, A.; NIVALDO LÚCIO, S. Crystal structure of 2-hydroxy-3-(prop-2-yn-1-yl) naphthalene-1, 4-dione. **Acta Crystallogr E**. v. 74, n. 9, p. 1319-1321, 2018.

RATHORE, H.; HASHIMOTO, T.; IGARASHI, K.; NUKAYA, H.; FULLERTON, D. S. Cardiac glycosides: 5. Stereoselective syntheses of digitoxigenin α -D, β -D, α -L, and β -L-glucosides. **Tetrahedron**. v. 41, n. 23, p. 5427-5438, 1985.

REPKE, K. R. H.; MEGGES, R. WEILAND, J. SCHÖN, R. *Digitalis* research in Berlin-Buchretrospectiveband perspective views. **Angew Chem Int Ed**. Weinheim, v. 34, p. 282-294, 1995.

RICHTER, E.; SRIVASTAVA, S.; DOBI, A. Androgen receptor and prostate cancer. **Prostate Cancer Prostatic Dis**. v. 10, n. 2, p. 114, 2007.

ROBBERS, E.J.; SPEEDIE K.M.; TYLER, E.V. **Farmacognosia e biotecnologia**. São Paulo : Premier, 1996. 372p.

ROBINSON, S. P.; JORDAN, V. C. The paracrine stimulation of MCF-7 cells by MDA-MB-231 cells: possible role in antiestrogen failure. **Eur J Cancer Clin Oncol**. v. 25, n. 3, p. 493-497, 1989.

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 Chem**. v. 114, n. 14, p. 2708-2711, 2002.

ROWINSKY, E. K.; DONEHOWER, R. C. The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics. **Pharm. Ther.**, v. 52, n. 1, p. 35-84, 1991.

RUUSKANEN, O.; LAHTI, E.; JENNINGS, L. C.; MURDOCH, D. R. Viral pneumonia. **Lancet**. v. 377, n. 9773, p. 1264-1275, 2011.

SAAG, M. S.; GRAYBILL, R. J.; LARSEN, R. A.; PAPPAS, P. G.; PERFECT, J. R.; POWDERLY, W. G.; DISMUKES, W. E. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. **Clin Infect Dis**. v. 30, n. 4, p. 710-718, 2000.

SANTANA, C. D.; LIMA, O. D.; D'ALBUQUERQUE, I. L.; LACERDA, A. L.; MARTINS, D. G. Observações sobre as propriedades antitumorais e toxicológicas do extrato do líber e de alguns componentes do cerne do Pau d'arco (*Tabebuia avellanedae*). **Rev Inst Antib**. v. 8, n. 1/2, p. 89-94, 1968.

SANTOS, J. D. O.; PEREIRA, G. R.; BRANDÃO, G. C.; BORGATI, T. F.; ARANTES, L. M.; PAULA, R. C. D.; VAROTTI, F. P. Synthesis, in vitro Antimalarial Activity and in silico Studies of Hybrid Kauranoid 1, 2, 3-Triazoles Derived from Naturally Occurring Diterpenes. **J Braz Chem Soc**. v. 27, n. 3, p. 551-565, 2016.

ŠARDŽÍK, R.; NOBLE, G. T.; WEISSENBORN, M. J.; MARTIN, A.; WEBB, S. J.; FLITSCH, S. L. Preparation of aminoethyl glycosides for glycoconjugation. **Beilstein J Org Chem**. v. 6, n. 1, p. 699-703, 2010.

SAWLEWICZ, L.; WEISS, E.; LINDE, H. H.; MEYER, K. 3 α -und 3 β -Amino-3-desoxy-digitoxigenin. Partialsynthetische Versuche in der Reihe der Herzgifte, 5. Mitt. **Helv Chim Acta**. v. 55, n. 7, p. 2452-2460, 1972.

SAYTZEFF, A. Zur Kenntniss der Reihenfolge der Analgerung und Ausscheidung der Jodwasserstoffelemente in organischen Verbindungen. **Justus Liebigs Ann Chem**. v. 179, n. 3, p. 296-301, 1875.

SCHMIDT, M. E.; KNUDSON, C. J.; HARTWIG, S. M.; PEWE, L. L.; MEYERHOLZ, D. K.; LANGLOIS, R. A.; VARGA, S. M. Memory CD8 T cells mediate severe immunopathology following respiratory syncytial virus infection. **PLOS Pathog**. v. 14, n. 1, p. e1006810, 2018.

SCHMIEDEBERG, O. Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandtheile der Digitalis purpurea L. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**. v. 3, n. 1, p. 16-43, 1874.

SCHNEIDER, N. F. Z.; PERSICH, L.; ROCHA, S. C.; RAMOS, A. C. P.; CORTES, V. F.; SILVA, I. T.; BARBOSA, L. A. Cytotoxic and cytostatic effects of digitoxigenin monodigitoxoside (DGX) in human lung cancer cells and its link to Na, K-ATPase. **Biomed Pharmacother**. v. 97, p. 684-696, 2018.

SHTYRYA, Y. A.; MOCHALOVA, L. V.; BOVIN, N. V. Influenza virus neuraminidase: structure and function. **Acta Naturae**. v. 1, n. 2 (2), 2009.

SILVA, F. D. C. D.; FERREIRA, S. B.; KAISER, C. R.; PINTO, A. C.; FERREIRA, V. F. Synthesis of α - and β -lapachone derivatives from hetero diels-alder trapping of alkyl and aryl o-quinone methides. **J Braz Chem Soc**. v. 20, n. 8, p. 1478-1482, 2009.

SILVA, M. N., FERREIRA, V.F., SOUZA, M.C.B.V., *“Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na Beta-Lapachona e derivados”*, **Quím Nova**. v.26, n. 3, p. 407-416, 2003.

SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X., KIEMLE, D. J, BRYCE, D. L. **Spectrometric identification of organic compounds**. John wiley & sons, 2014.

SIMAO, A. C.; SILVA, S.; RAUTER, A. P.; ROLLIN, P.; TATIBOUËT, A. Controlled Garegg Conditions for Selective Iodination on Pyranose Templates. **Eur J Org Chem.** v. 2011, n. 12, p. 2286-2292, 2011.

SINGH, D. K.; LUQMAN, S. Lawsonia inermis (L.): A perspective on anticancer potential of Mehndi/Henna. **Biomed Res Ther.** v. 1, n. 4, p. 112-120, 2014.

SPONSELLER, J. K.; GRIFFITHS, J. K.; TZIPORI, S. The evolution of respiratory Cryptosporidiosis: evidence for transmission by inhalation. **Clin Microbiol Rev.** v. 27, n. 3, p. 575-586, 2014.

STANAWAY, J. D. *et al.* The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet.** v. 388, n. 10049, p. 1081-1088, 2016.

STARKS, C. M.; Phase-transfer catalysis. I. Heterogeneous reactions involving anion transfer by quaternary ammonium and phosphonium salts. **J Am Chem Soc.** v. 93, n. 1, p. 195-199, 1971.

STENKVIST, B.; BENGTSSON, E.; ERIKSSON, O.; HOLMQUIST, J.; NORDIN, B.; WESTMAN-NAESER, S.; EKLUND, G. Cardiac glycosides and breast cancer. **Lancet.** v. 313, n. 8115, p. 563, 1979.

STOLL, A.; KREIS, W. Die genuinen Glycoside der Digitalis lanata, die Digilanide A, B und C. **Helv Chim Acta.** v. 16, n. 1, p. 1049-1098, 1933.

STORK, G.; WEST, F.; LEE, H. Y.; ISAACS, R. C.; MANABE, S. The total synthesis of a natural cardenolide:(+)-digitoxigenin. **J Am Chem Soc.** v. 118, n. 43, p. 10660-10661, 1996.

SU, C. T.; HSU, J. T. A.; HSIEH, H. P.; LIN, P. H.; CHEN, T. C.; KAO, C. L.; CHANG, S. Y. Anti-HSV activity of digitoxin and its possible mechanisms. **Antivir Res.** v. 79, n. 1, p. 62-70, 2008.

SURESHKUMAR, G.; HOTHHA, S. Propargyl 1, 2-orthoesters as glycosyl donors: stereoselective synthesis of 1, 2-trans glycosides and disaccharides. **Tetrahedron Lett.** v. 48, n. 37, p. 6564-6568, 2007.

TANG, C.; YAU, T. O.; YU, J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. **World J Gastroenterol.** v. 20, n. 20, p. 6262, 2014.

TANG, Y.; ZHANG, S.; CHANG, Y.; FAN, D.; AGOSTINI, A. D.; ZHANG, L.; JIANG, T. Aglycone Ebselen and β -d-Xyloside Primed Glycosaminoglycans Co-contribute to Ebselen β -d-Xyloside-Induced Cytotoxicity. **J Med Chem.** v. 61, n. 7, p. 2937-2948, 2018.

TANG, P.; YU, B. Total synthesis of candicanoside A, a potent antitumor saponin with a rearranged steroid side chain. **Angew Chem Int Ed.** v. 46, n. 14, p. 2527-2530, 2007.

TARANTO, A. G.; DE MESQUITA CARNEIRO, J. W.; DE ARAUJO, M. T.; SILVA, B. M. Estudos sobre o mecanismo de ação da artemisinina e dos endoperóxidos, a mais nova classe de agentes antimaláricos-Parte I. **Sitientibus.** v. 34, p. 47-58, 2006.

TEMPLETON, J. F.; SETILOANE, P.; KUMAR, V. P. S.; YAN, Y.; ZEGLAM, T. H.; LABELLA, F. S. Pregnanes that bind to the *Digitalis* receptor: synthesis of 14-hydroxyl.5 β ,14 β -pregnane glycosides from digitoxin and digitoxigenin. **J Med Chem.** Washington, v. 34, p. 2778-2782, 1991.

THIAGARAJAN, P.; RYDER, S. D. The hepatitis C revolution part 1: antiviral treatment options. **Curr Opin Infect Dis.** v. 28, n. 6, p. 563-571, 2015.

TIAN, D. M.; CHENG, H. Y.; JIANG, M. M.; SHEN, W. Z.; TANG, J. S.; YAO, X. S. Cardiac Glycosides from the Seeds of *Thevetia peruviana*. **J Nat Prod.** v. 79, n. 1, p. 38-50, 2015.

TOWNSEND, M. H.; ANDERSON, M. D.; WEAGEL, E. G.; VELAZQUEZ, E. J.; WEBER, K. S.; ROBISON, R. A.; O'NEILL, K. L. Non-small-cell lung cancer cell lines A549 and NCI-H460 express hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase on the plasma membrane. **Oncotargets Ther.** v. 10, p. 1921, 2017.

TSAI, C. J.; CHEN, C. C.; TSAI, C. W.; WU, M. J. Base-Mediated Cyclization Reaction of 2-(5-Hydroxy-1-pentynyl) benzonitriles to 4-Amino-2, 3-dihydronaphtho [2, 3-b] furanes and Synthesis of Furanonaphthoquinones. **J Org Chem.** v. 81, n. 9, p. 3882-3889, 2016.

TSAI, T. YR.; J., H.; WIESNER, K. A stereoselective synthesis of digitoxin. On cardioactive steroids. XIII. **Can J Chem.** v. 62, n. 7, p.1403-1405,1984.

TSAI, T. YR; MINTA A.; WIESNER, K. A simple synthesis of cardenolides and their less toxic isomers via furyl intermediates. **Heterocycles**. v. 12, n.11,p.1403-1405, 1979.

TUNDIS, R.; LOIZZO, M. R.; MENICHINI, F.; STATTI, G. A.; MENICHINI, F. Biological and pharmacological activities of iridoids: recent developments. **Mini Rev Med Chem**. v. 8, n. 4, p. 399, 2008.

UDDIN, N.; SIDDIQUI, B. S.; BEGUM, S.; ALI, M. I.; MARASINI, B. P.; KHAN, A.; CHOUDHARY, M. I. Bioassay-guided isolation of urease and α -chymotrypsin inhibitory constituents from the stems of *Lawsonia Alba* Lam.(Henna). **Fitoterapia**. v. 84, p. 202-207, 2013.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS – UNAIDS. 2018. <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Acessado em 26 jul. 2018.

VALENÇA, W. O.; BAIJU, T. V.; BRITO, F. G.; ARAUJO, M. H.; PESSOA, C.; CAVALCANTI, B. C.; SILVA JÚNIOR, E. N. Synthesis of Quinone-Based N-Sulfonyl-1, 2, 3-triazoles: Chemical Reactivity of Rh (II) Azavinyl Carbenes and Antitumor Activity. **Chem Select**. v. 2, n. 16, p. 4301-4308, 2017.

VAN RIEL, D.; MUNSTER, V. J.; DE WIT, E.; RIMMELZWAAN, G. F.; FOUCHIER, R. A.; OSTERHAUS, A. D.; KUIKEN, T. H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. **Science**. v. 312, n. 5772, p. 399-399, 2006.

VERMEER, H. J.; VAN DIJK, C. M.; KAMERLING, J. P.; Vliegenthart, J. F. Fucosylation of linear alcohols: A study of parameters influencing the stereochemistry of glycosylation. **Eur J Org Chem**. v. 2001, n. 1, p. 193-203, 2001.

VERMES, A.; GUCHELAAR, H.-J.; DANKERT, J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. **J Antimicrob Chemother**. v. 46, n. 2, p. 171-179, 2000.

VIG, A. P.; RAMPAL, G.; THIND, T. S.; ARORA, S. Bio-protective effects of glucosinolates—A review. **LWT-Food Sci Technol**. v. 42, n. 10, p. 1561-1572, 2009.

WANG, H. Y. L.; WU, B.; ZHANG, Q.; KANG, S. W.; ROJANASAKUL, Y.; O'DOHERTY, G. A. C5'-alkyl substitution effects on digitoxigenin α -L-glycoside cancer cytotoxicity. **ACS Med Chem Lett**. v. 2, n. 4, p. 259-263, 2011.

WANG, H.; NAGHAVI, M.; ALLEN, C.; BARBER, R. M.; BHUTTA, Z. A.; CARTER, A.; COGGESHALL, M. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**. v. 388, n. 10053, p. 1459-1544, 2016.

WEIDEMANN, H. Na/K-ATPase, endogenous digitalis like compounds and cancer development—a hypothesis. **Front Biosci**, v. 10, p. 2165-2176, 2005.

WHITE, J. D.; CARTER, R. G.; SUNDERMANN, K. F.; WARTMANN, M. Total Synthesis of Epothilone B, Epothilone D, and cis-and trans-9, 10-Dehydroepothilone D. **J Am Chem Soc**. v. 123, n. 23, p. 5407-5413, 2001.

WIELAND, P.; MIESCHER, K. Über die Herstellung mehrkerniger Ketone. **Helv Chim Acta**. v. 33, n. 7, p. 2215-2228, 1950.

WINDAUS, A.; SHAH, S. V. Über einige neue Abbauprodukte des Digitogrenins. **Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem**. v. 151, n. 1-3, p. 86-97, 1926.

WITHERING, W. An account of the foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases. **Class Med Lib**. 1785.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Guidelines for the treatment of malaria**. 2015. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>. Acessado em 30 de jul. 2018.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, Valery Valerievich. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu (I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. **Science**, v. 340, n. 6131, p. 457-460, 2013.

WRIGHT, C.; ULLAS, G. V. An improved synthesis of [phenyl-¹⁴C (U)] Lawsone. **J. Labelled Compd Radiopharm**. v. 45, n. 14, p. 1265-1268, 2002.

WUBE, A.; HÜFNER, A.; SEEBACHER, W.; KAISER, M.; BRUN, R.; BAUER, R.; BUCAR, F. 1,2-Substituted 4-(1H)-Quinolones: Synthesis, antimalarial and antitrypanosomal activities in vitro. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 14204-14220, 2014.

XU, W.; YANG, H.; LIU, Y.; HUA, Y.; HE, B.; NING, X.; LIU, F. W. Facile Approaches to 2-Deoxy-d-glucose and 2-Deoxy- α -d-glucopyranonucleosides from d-Glucal. **Synthesis**. v. 49, n. 16, p. 3686-3691, 2017.

YAJIMA, A.; OONO, Y.; NAKAGAWA, R.; NUKADA, T.; YABUTA, G. A simple synthesis of four stereoisomers of roseoside and their inhibitory activity on leukotriene release from mice bone marrow-derived cultured mast cells. **Bioorg Med Chem**. v. 17, n. 1, p. 189-194, 2009.

YANG, R. C.; DING, H. X.; SONG, Y.; XIAO, W. H.; XIAO, Q.; WU, J. Synthesis of 5-(Carbohydrate-ethynyl)-2'-deoxyuridine Derivatives. **Lett Org Chem**. v. 5, n. 7, p. 518-521, 2008.

YUE, Q.; LIU, X.; GUO, D. Microtubule-binding natural products for cancer therapy. **Planta medica**, v. 76, n. 11, p. 1037-1043, 2010.

ZEMPLÉN, G.; PACSU, E. Über die Verseifung acetylierter Zucker und verwandter Substanzen. **Ber Dtsch Chem Ges**. v. 62, n. 6, p. 1613-1614, 1929.

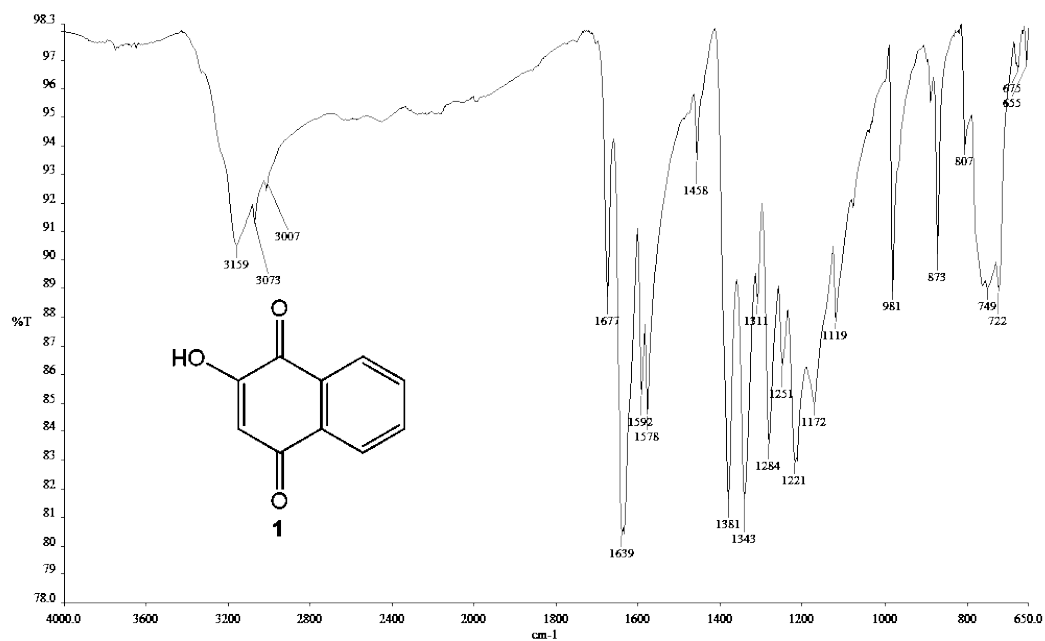
ZHANG, J.; PONOMAREVA, L. V.; NANDURKAR, N. S.; YUAN, Y.; FANG, L.; ZHAN, C. G.; THORSON, J. S. Influence of Sugar Amine Regiochemistry on Digitoxigenin Neoglycoside Anticancer Activity. **ACS Med Chem Lett**. v. 6, n. 10, p. 1053-1058, 2015.

ZHOU, M.; O'DOHERTY, G. A. A stereoselective synthesis of digitoxin and digitoxigen mono- and bisdigitoxoside from digitoxigenin via a palladium-catalyzed glycosylation. **Org Lett**. v. 8, n. 19, p. 4339-4342, 2006.

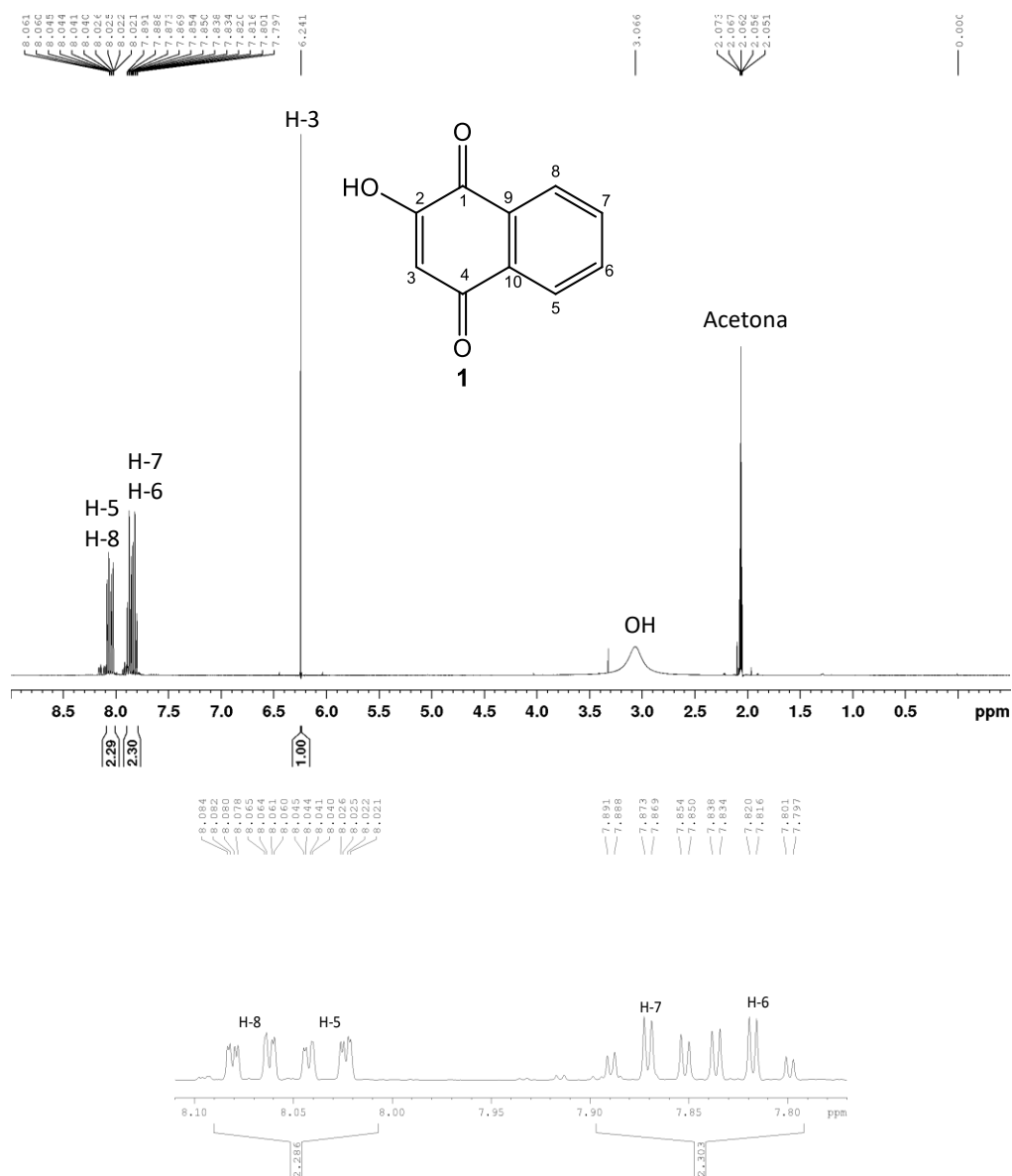
ZHUANG, Y.; YANG, Y.; XIANG, G.; WANG, X. Magnesium silicate hollow nanostructures as highly efficient absorbents for toxic metal ions. **J Phys Chem C**. v. 113, n. 24, p. 10441-10445, 2009.

APÊNDICE A:
ESPECTROS NO INFRAVERMELHO, DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR E
DE MASSAS

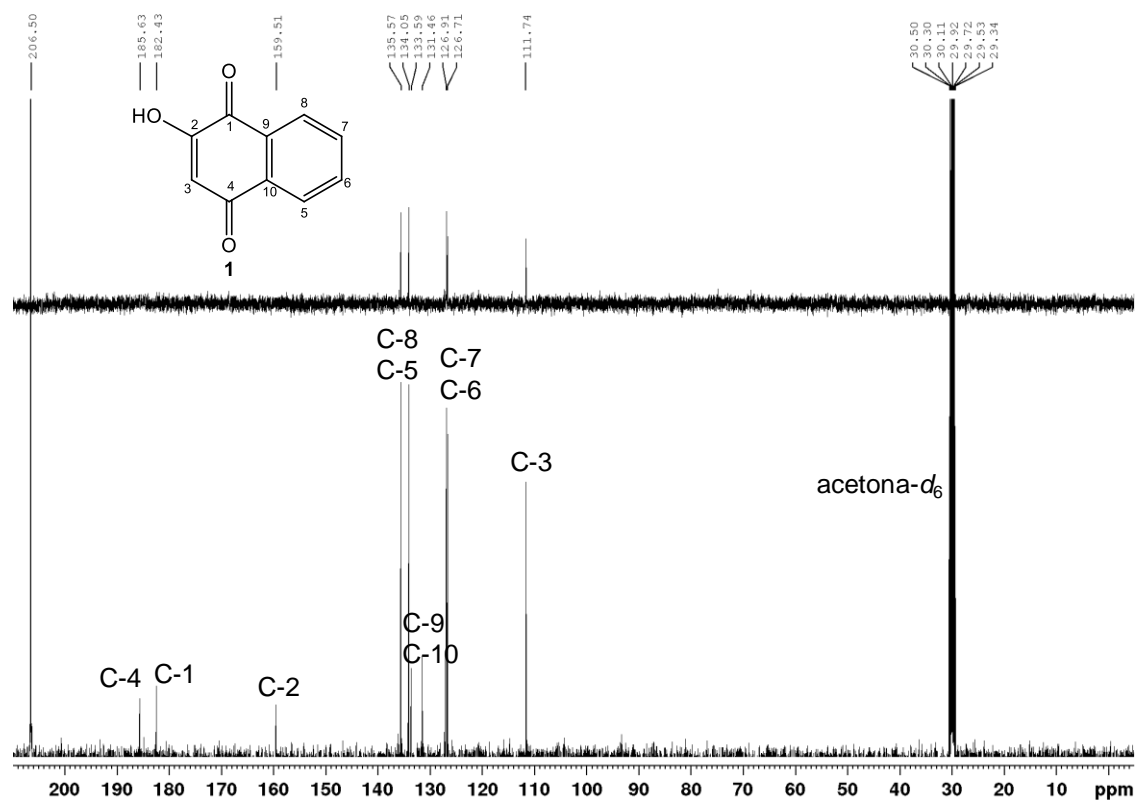
A. 1 - Espectro no Infravermelho da lausona (1).



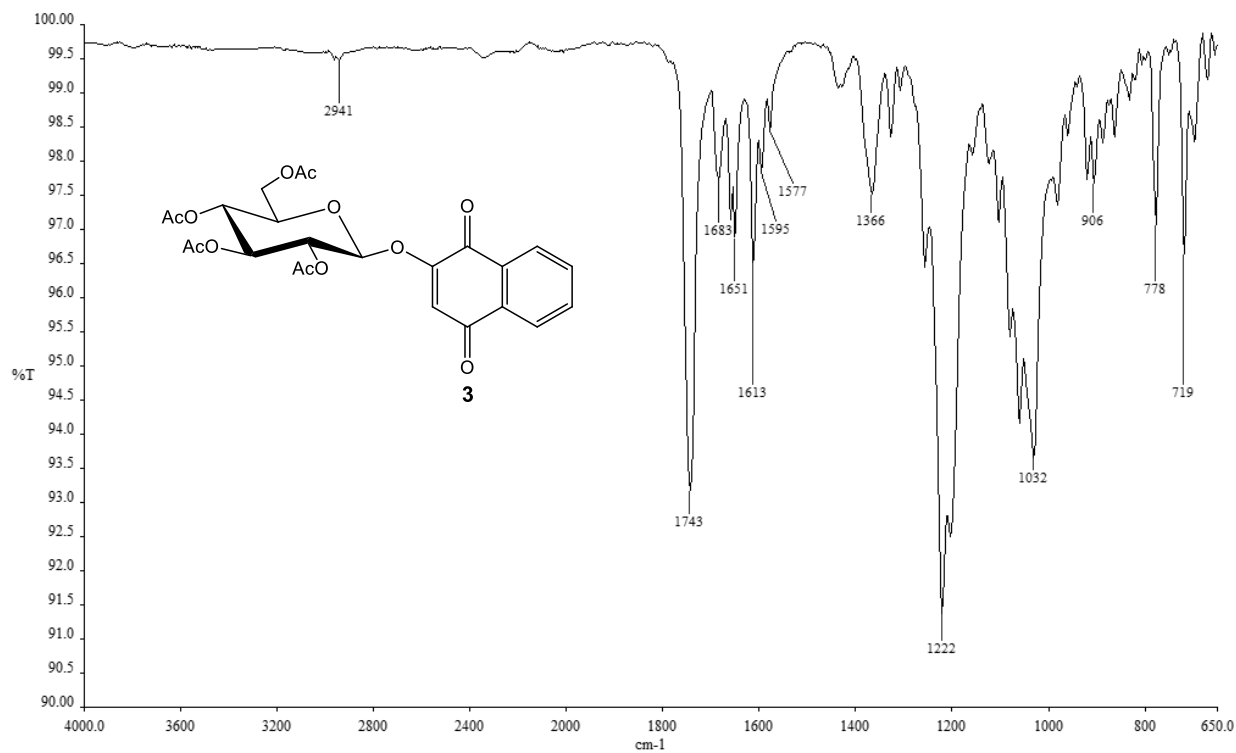
A. 2 - Espectro de RMN de ¹H da lausona (1) (400 MHz, acetona-d₆).



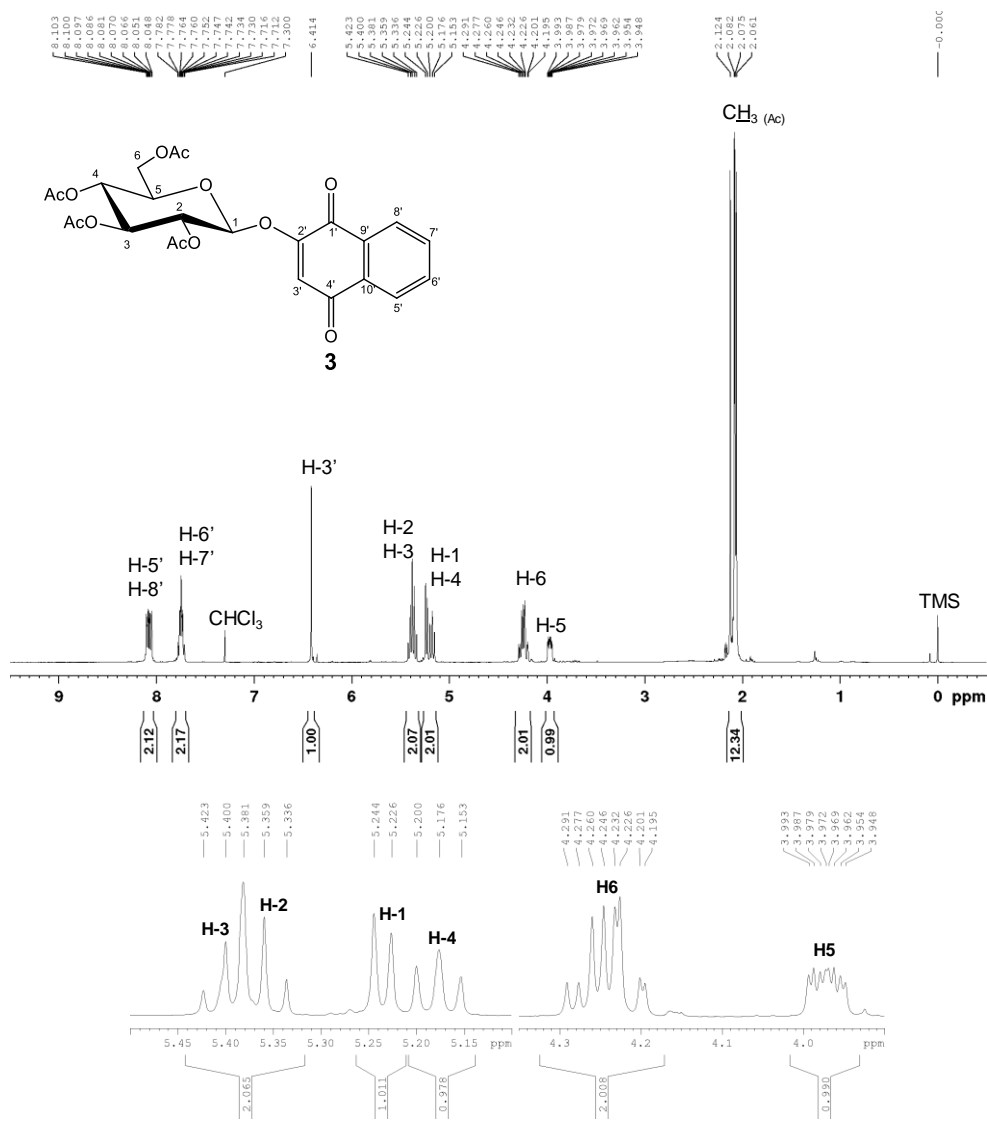
A. 3 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 da lausona (1) (100 MHz, acetona- d_6).



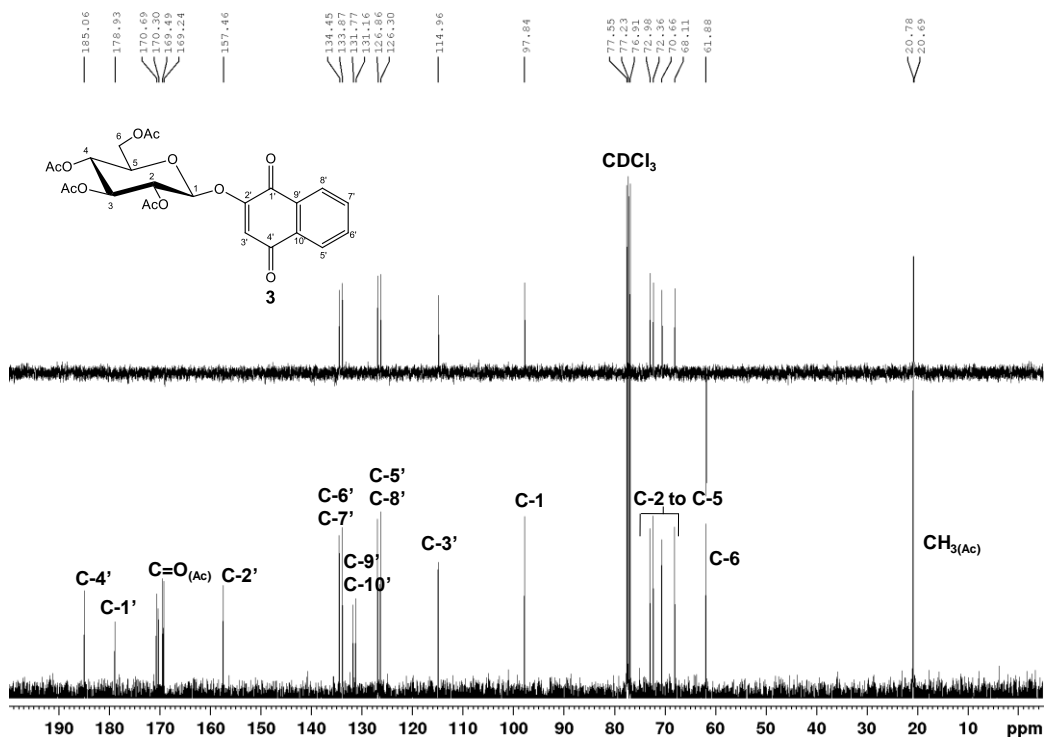
A. 4 - Espectro no Infravermelho de 3 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).



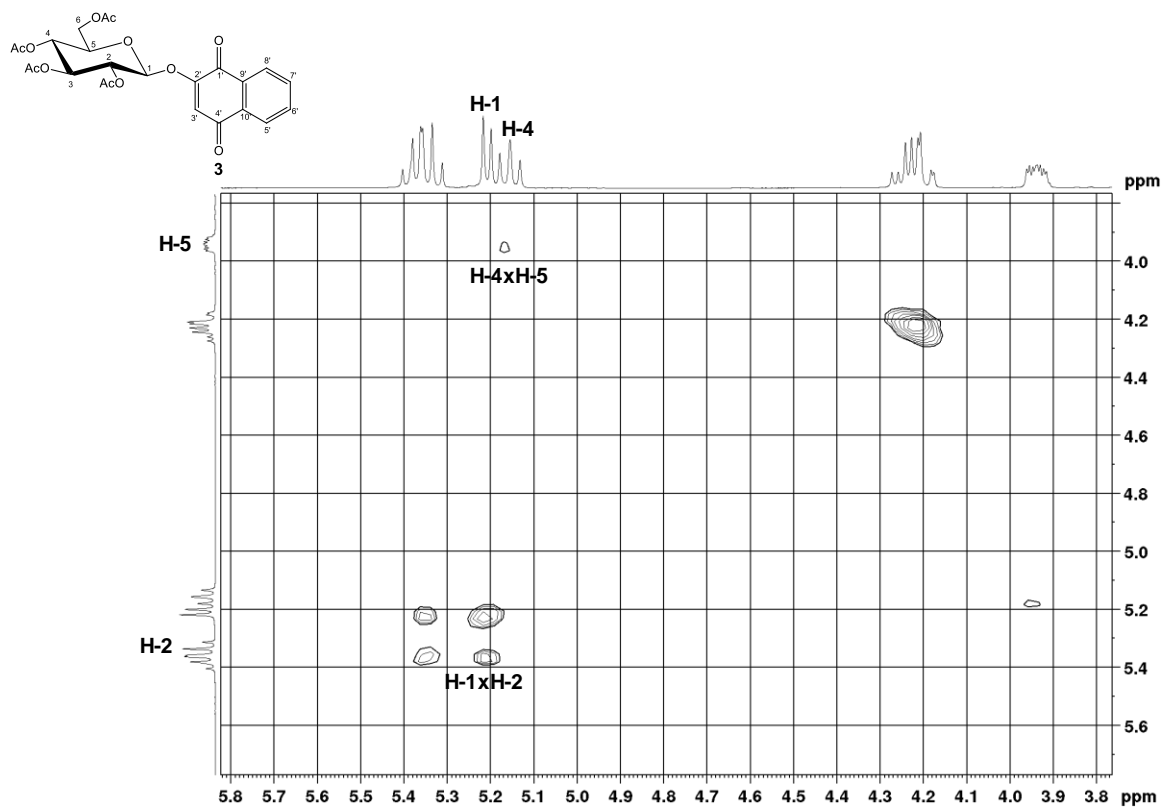
A. 5 - Espectro de RMN de ^1H de 3 (400 MHz, CDCl_3).



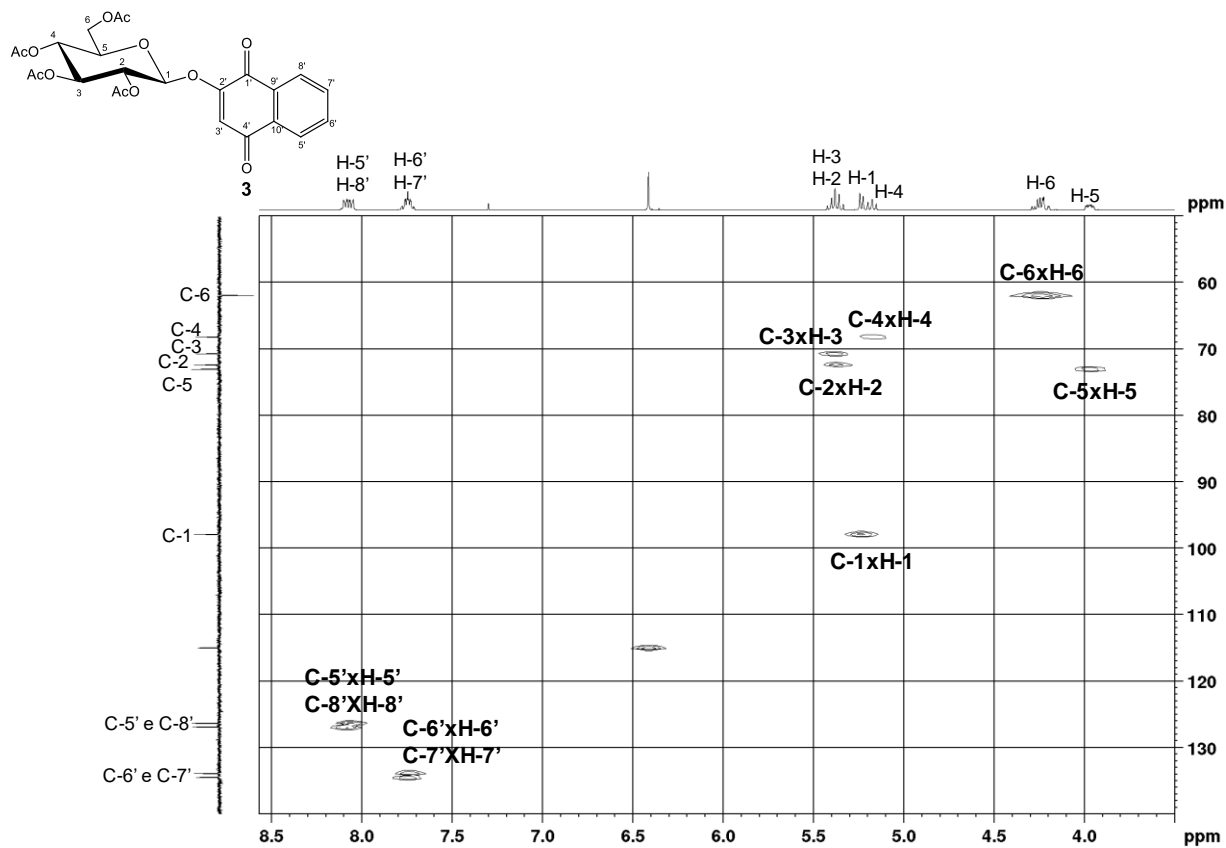
A. 6 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 3 (100 MHz, CDCl_3).



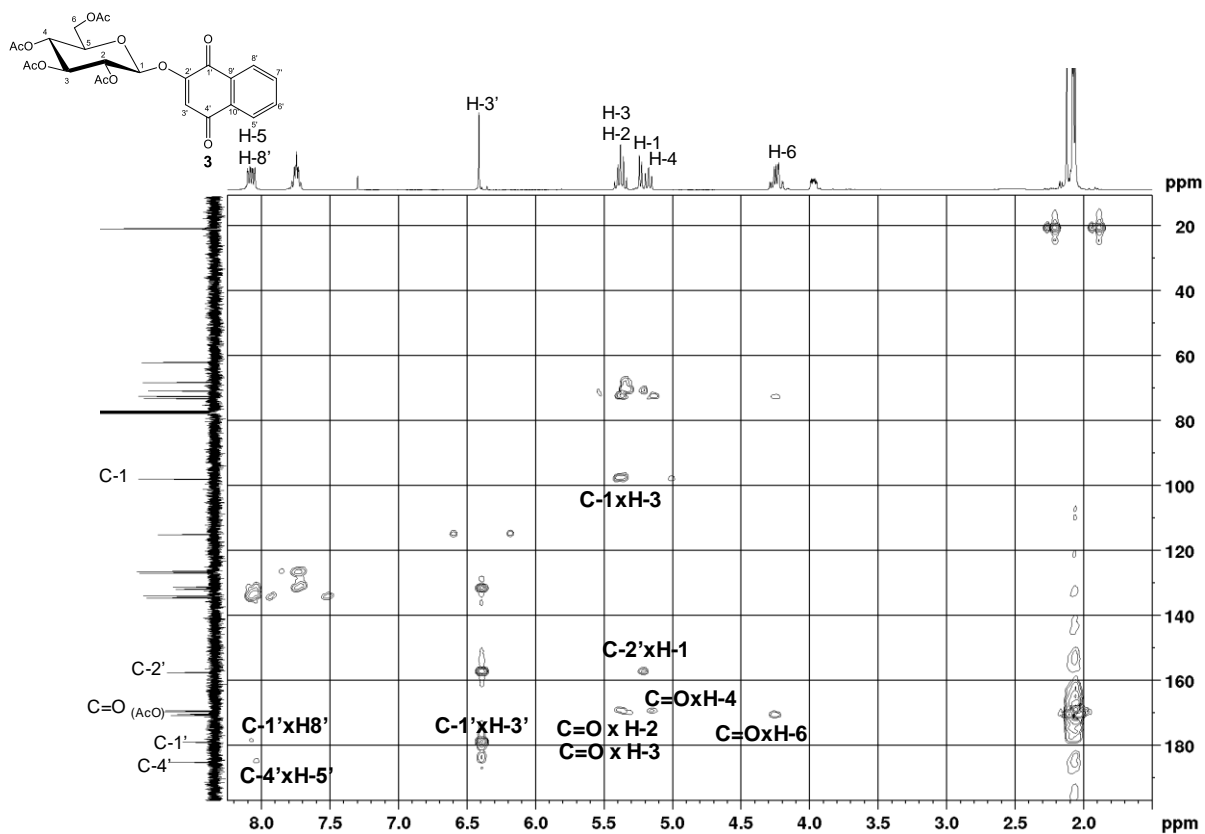
A. 7 - Mapa de contornos COSY de 3 (400 MHz, CDCl₃)



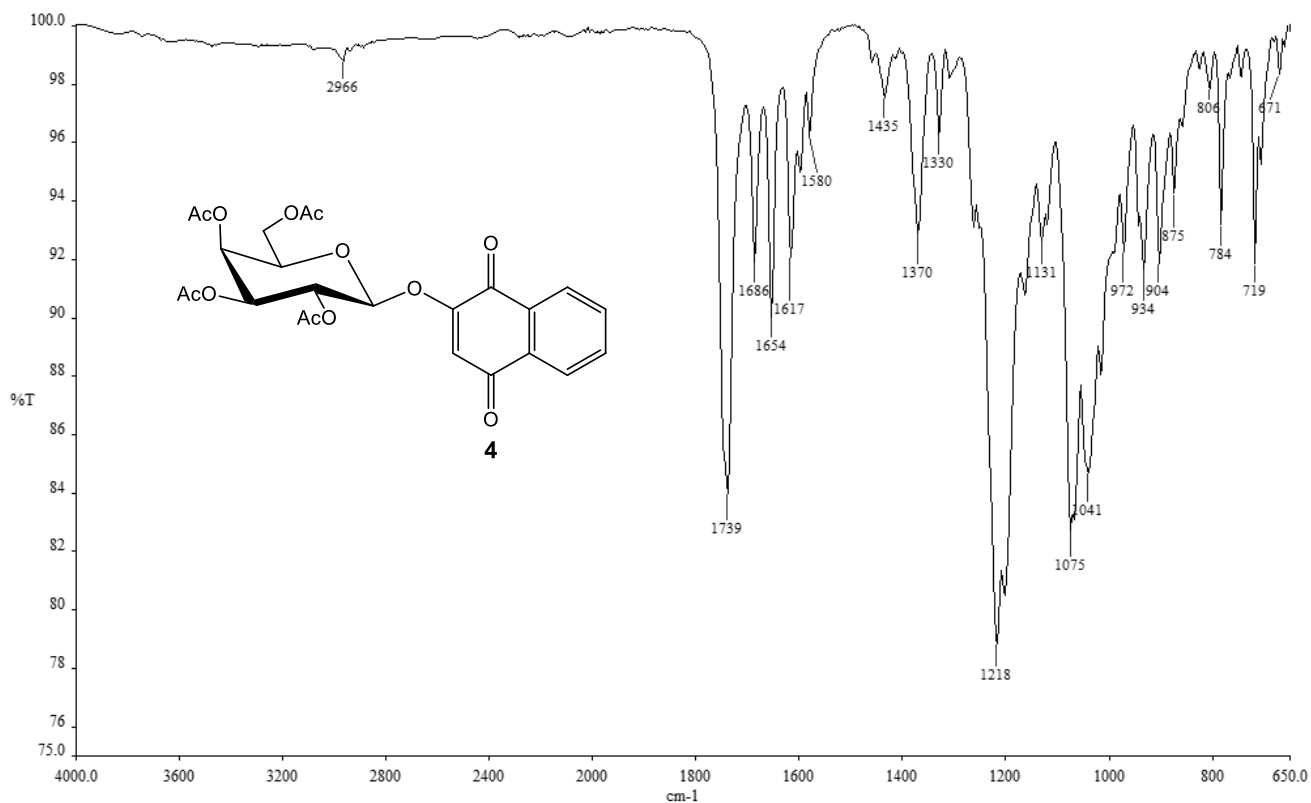
A. 8 - Mapa de contornos HSQC de 3 (CDCl₃, 400 MHz).



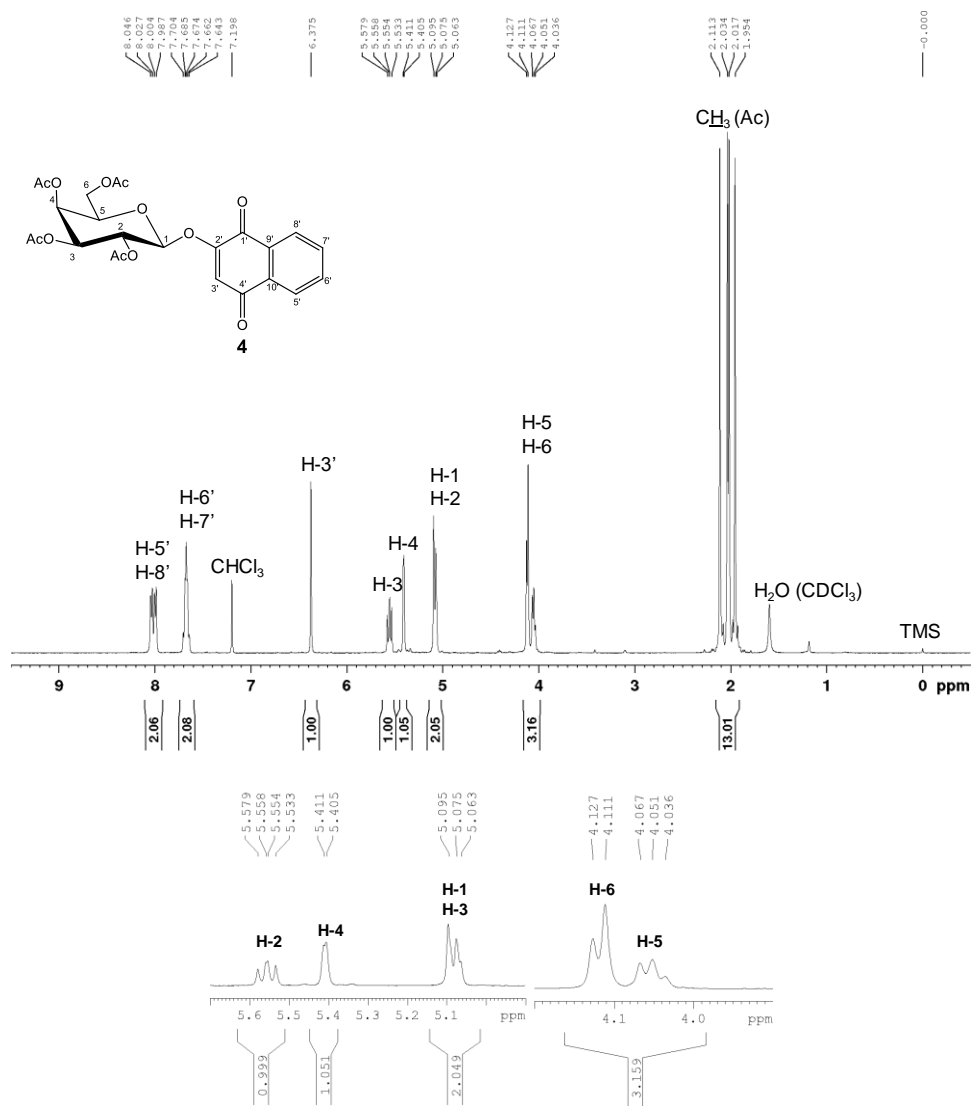
A. 9 - Mapa de contornos HMBC de 3 (400 MHz, CDCl₃.)



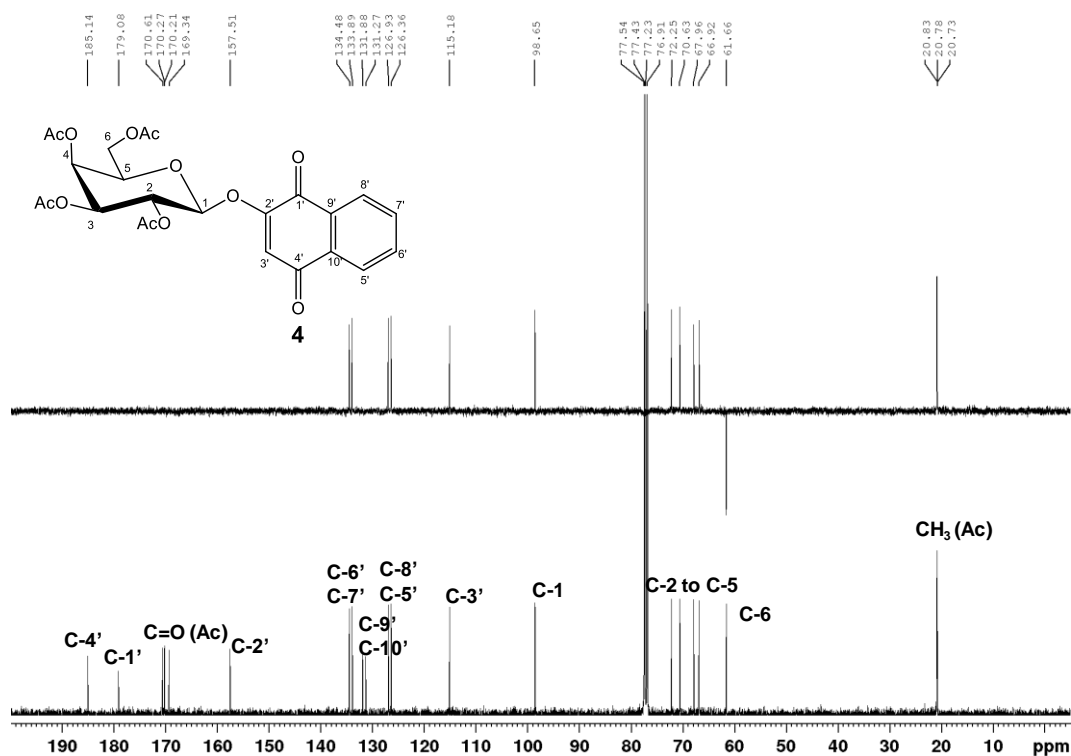
A. 10 - Espectro no Infravermelho de 4 ($\bar{\nu}_{max}$, cm⁻¹).



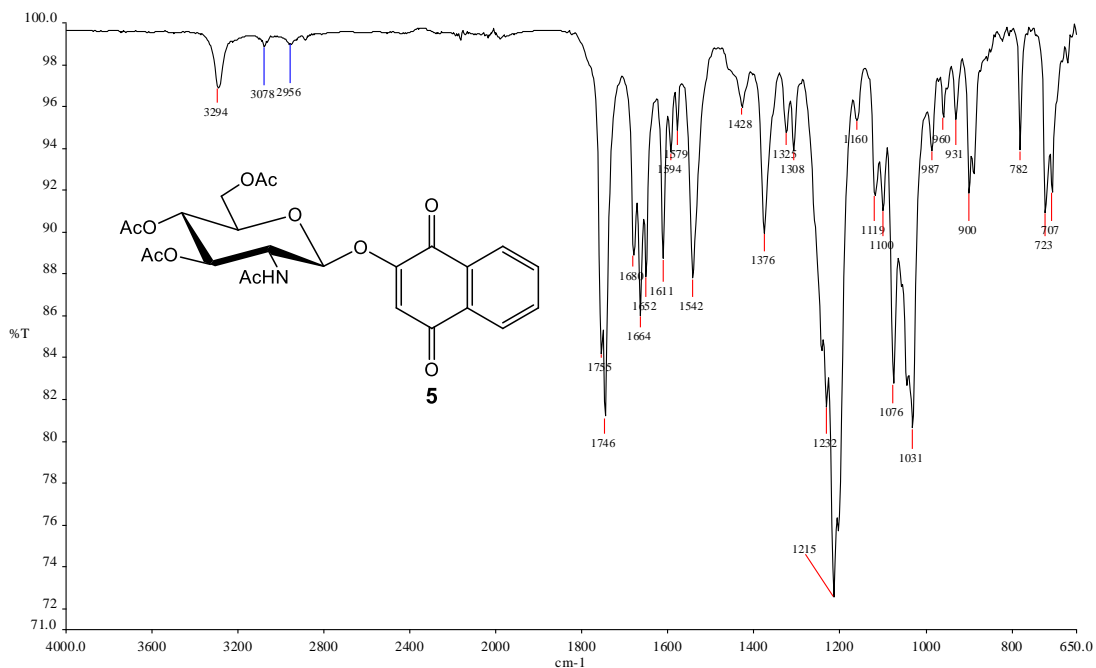
A. 11 - Espectro de RMN de ^1H de 4 (400 MHz, CDCl_3).



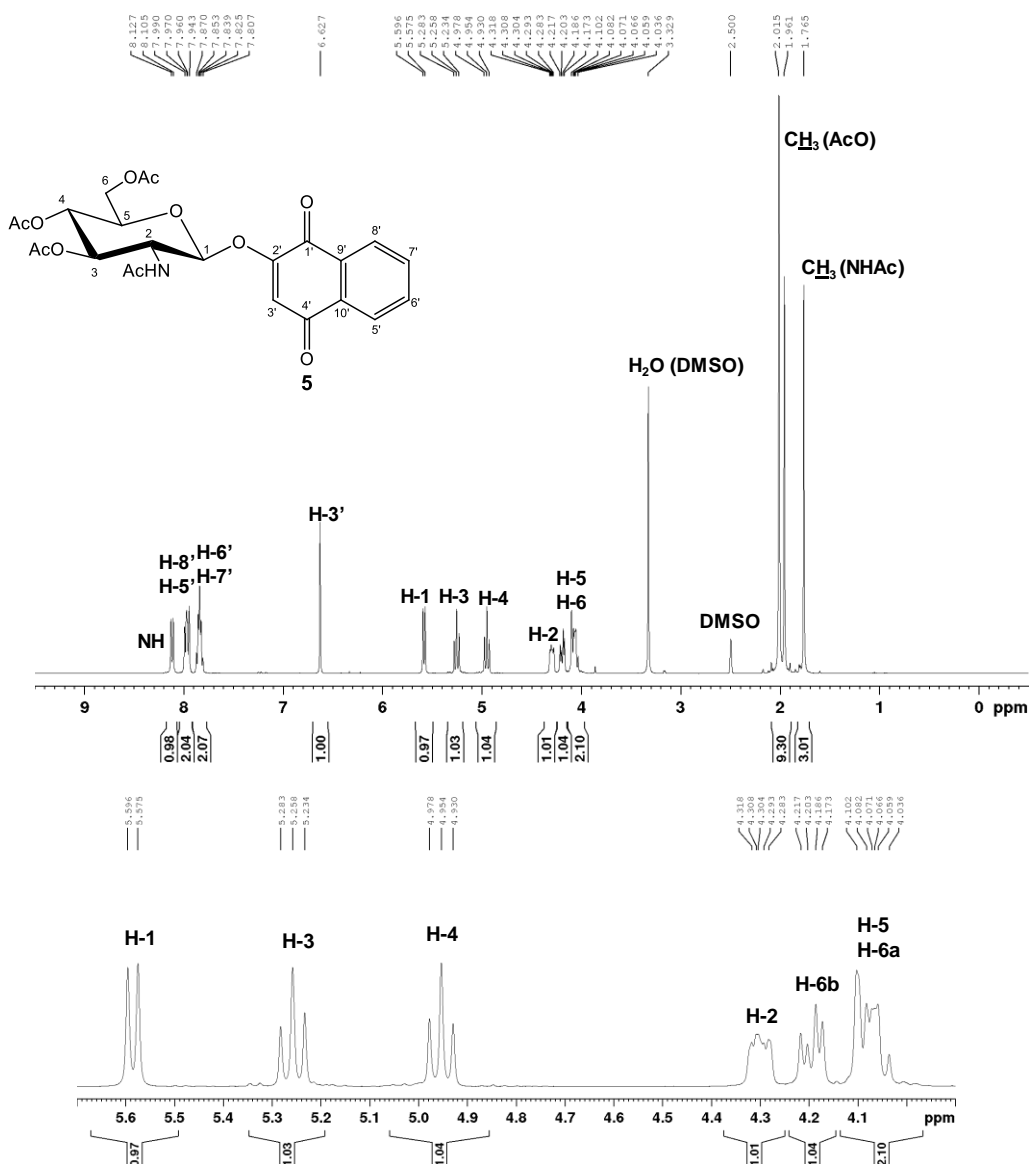
A. 12 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 4 (100 MHz, CDCl_3).



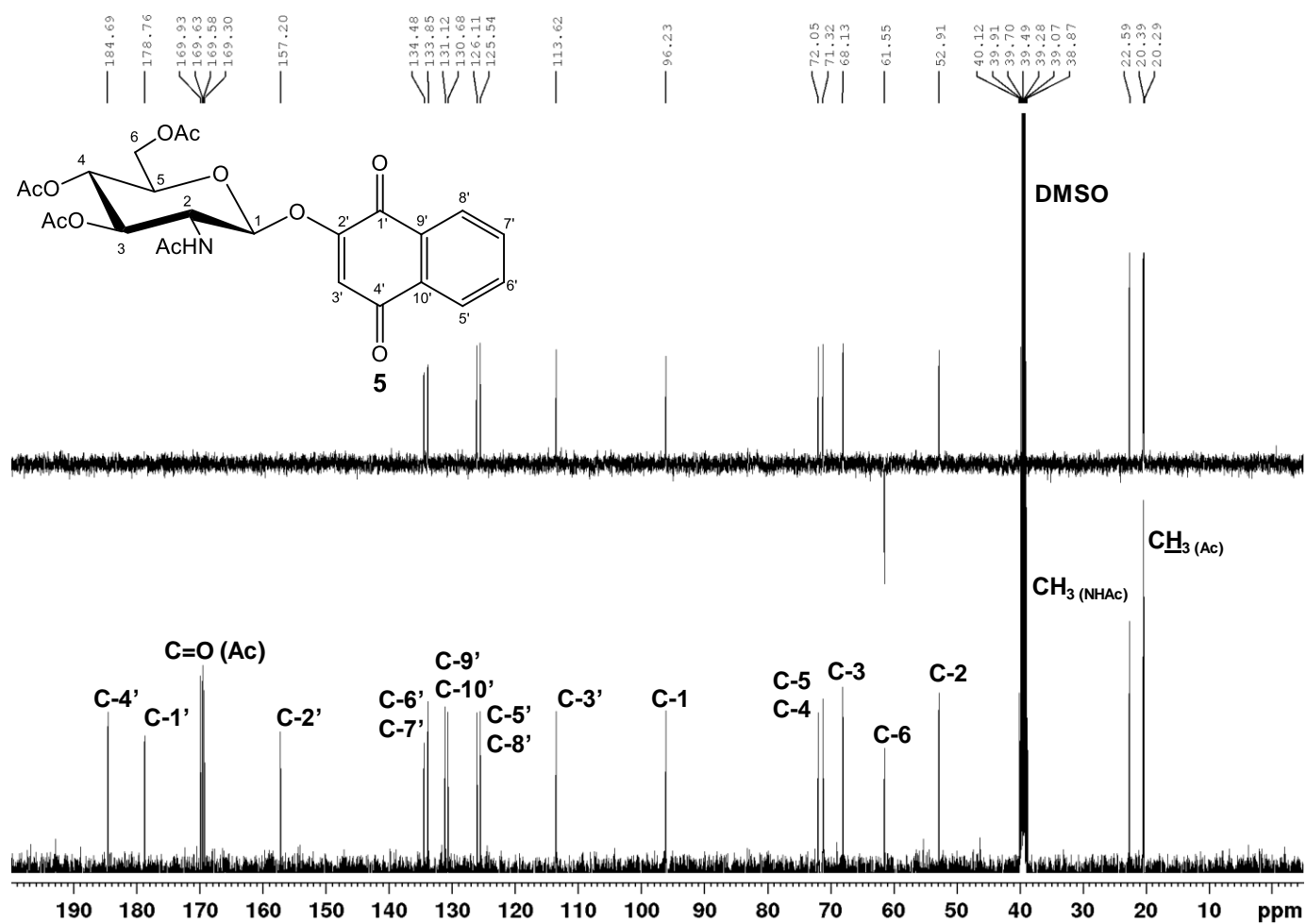
A. 13 - Espectro no Infravermelho de 5 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



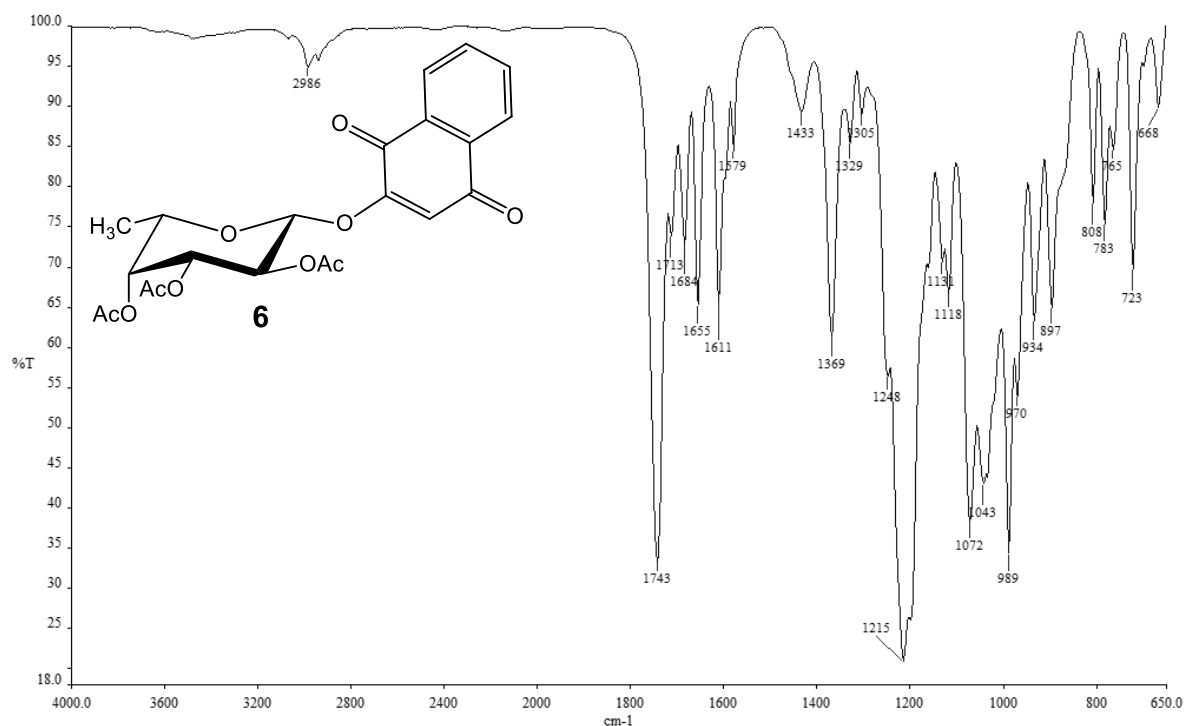
A. 14 - Espectro de RMN de ¹H de 5 (400 MHz, DMSO-d₆).



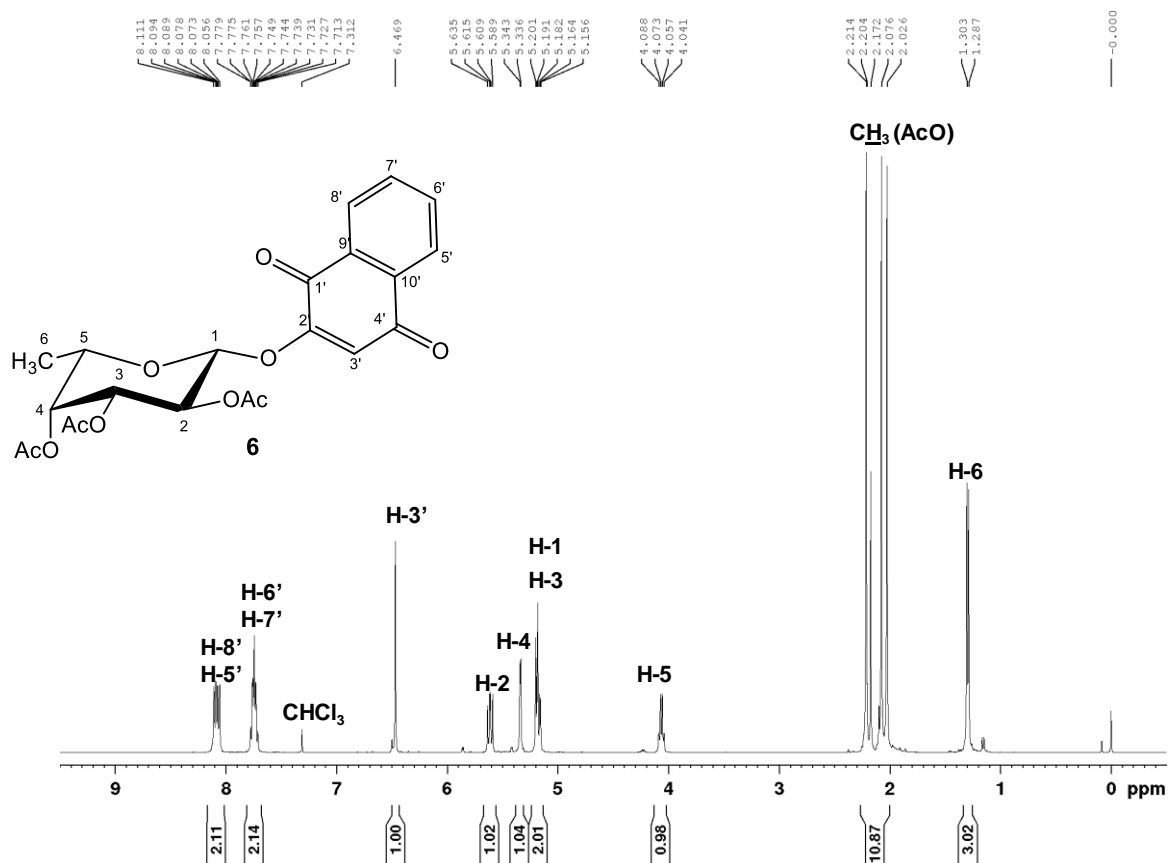
A. 15 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de **5** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



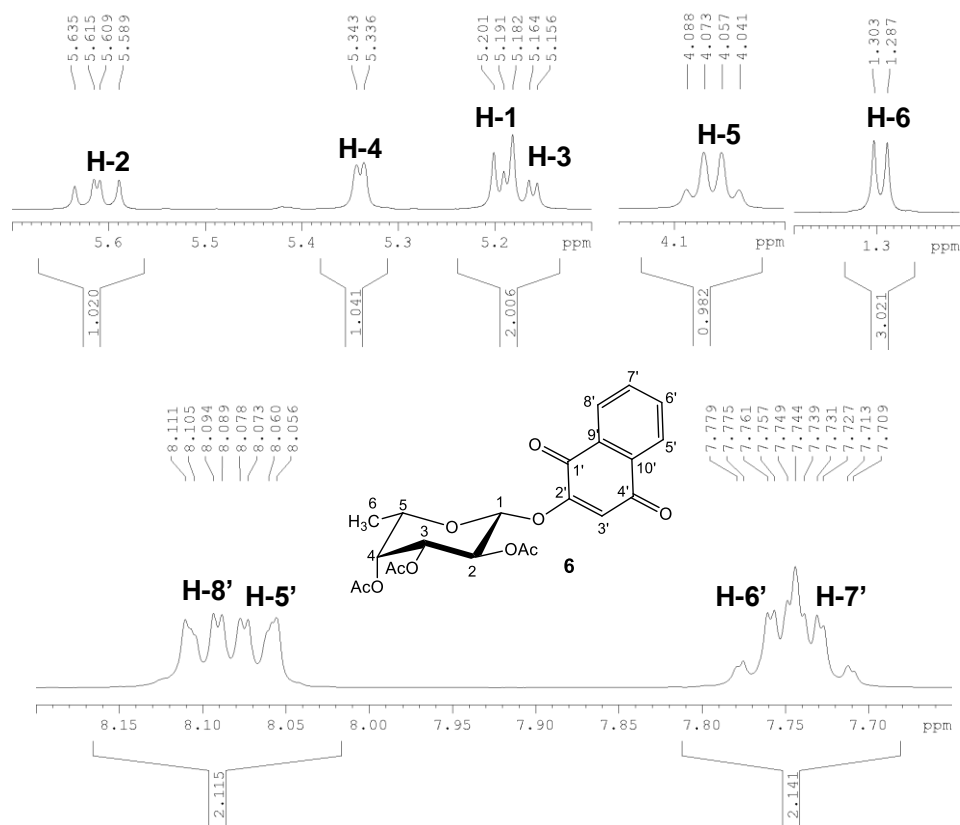
A. 16 - Espectro no Infravermelho de **6** ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).



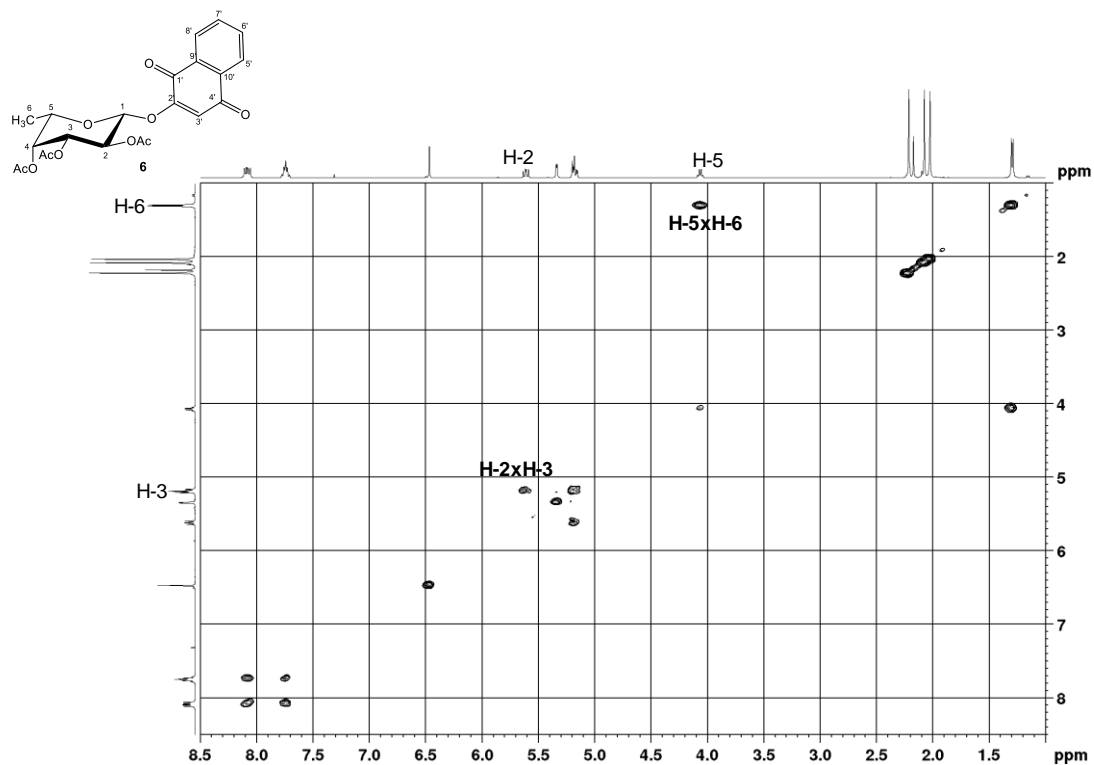
A. 17 - Espectro de RMN de ^1H de 6 (400 MHz, CDCl_3).



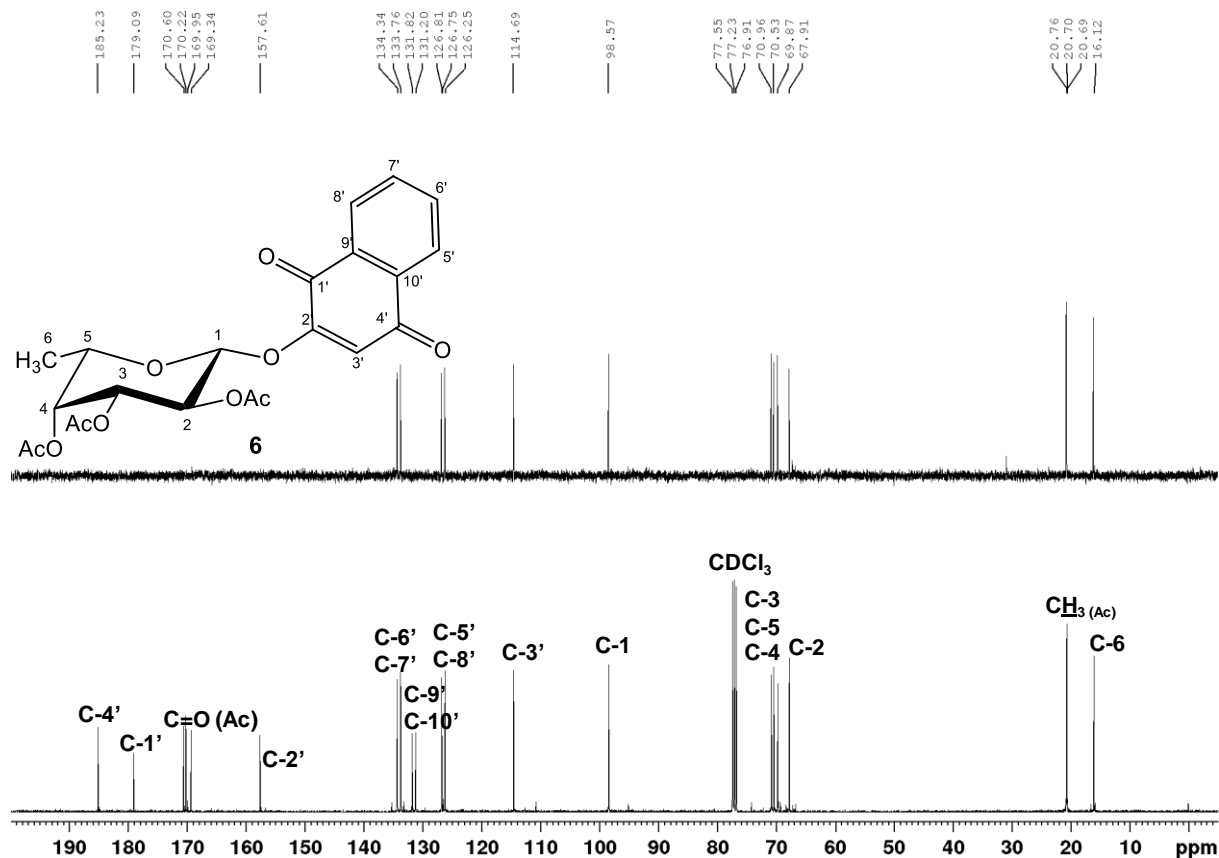
A. 18 - Expansão do espectro de RMN de ^1H de 6 (400 MHz, CDCl_3).

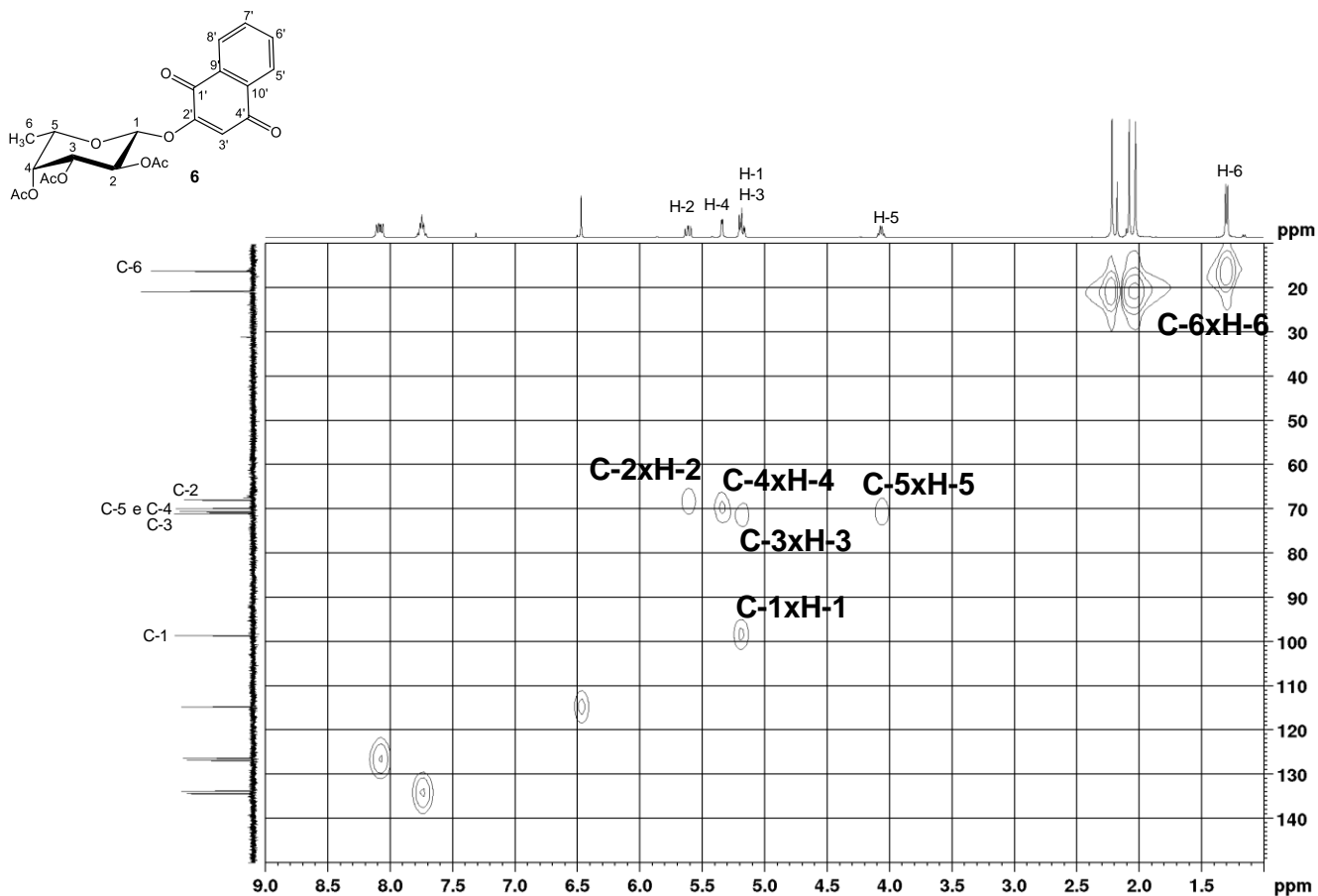
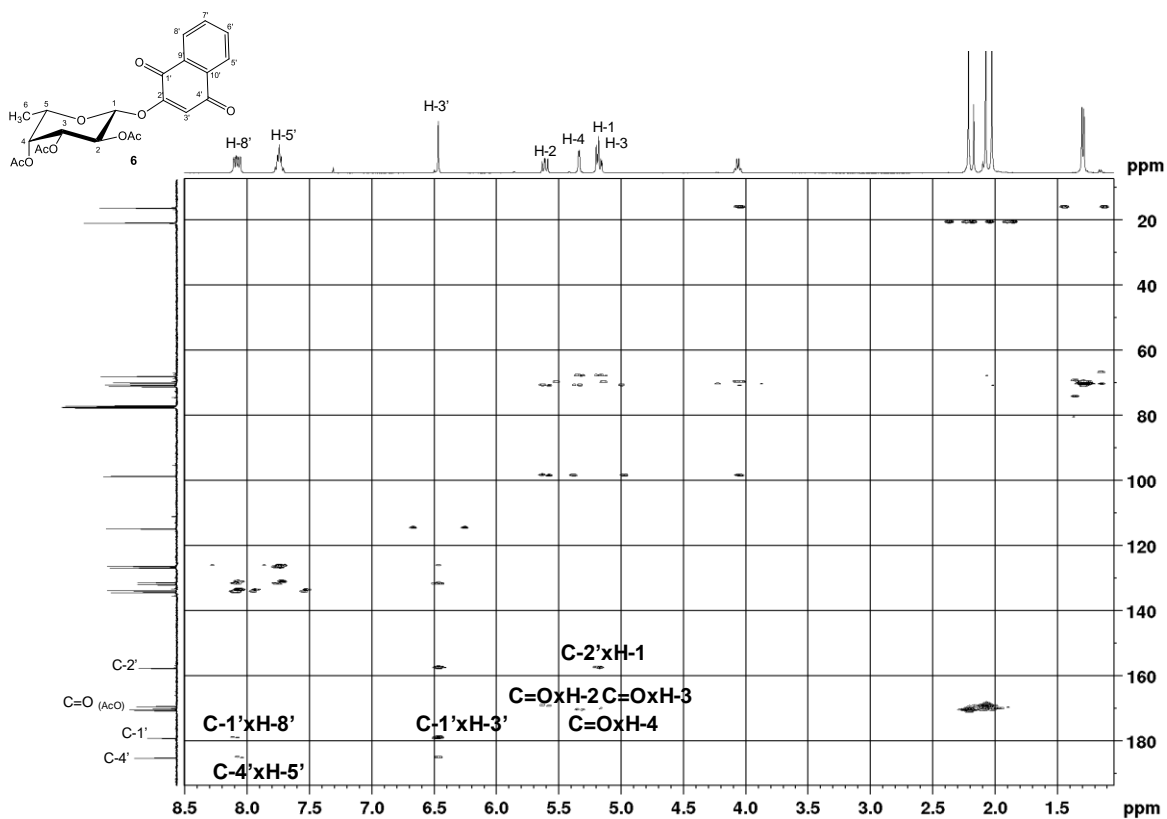


A. 19 - Mapa de contornos COSY de 6 (400 MHz, CDCl₃).

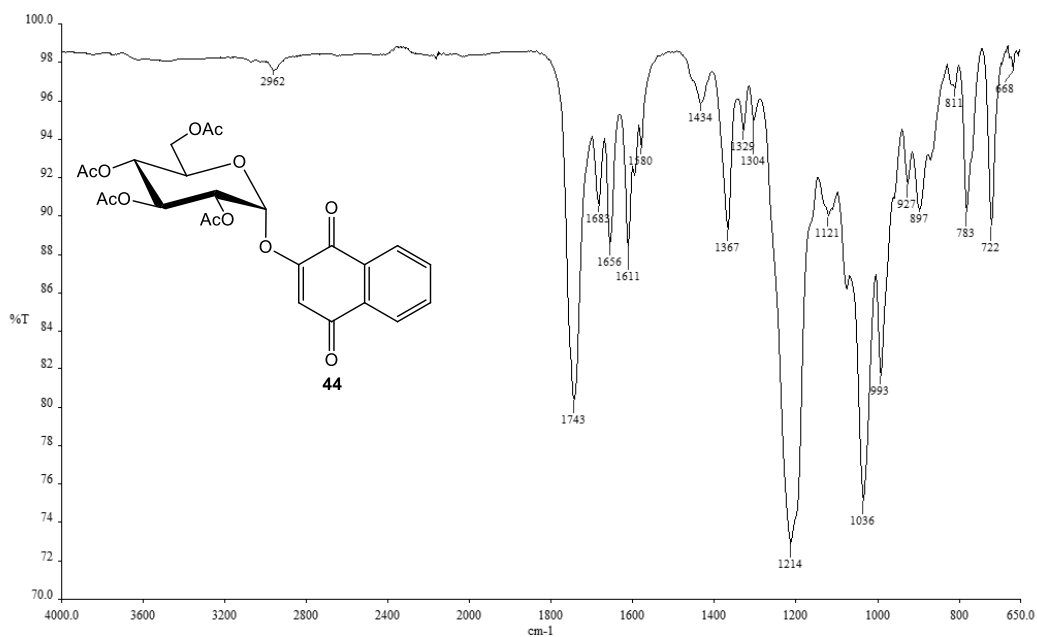


A. 20 - Espectros de RMN de ¹³C e Subespectro DEPT-135 de 6 (100 MHz, CDCl₃).

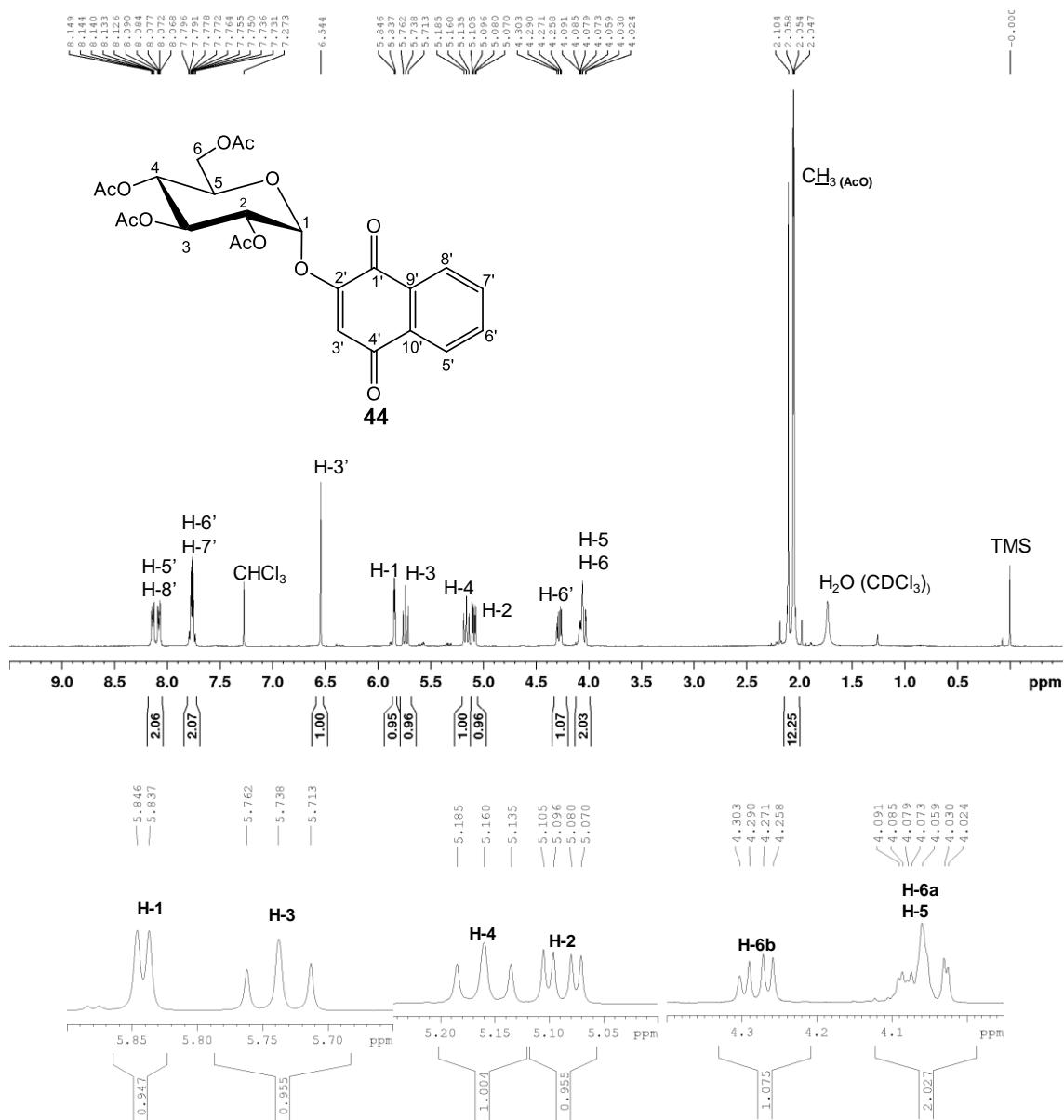


A. 21 - Mapa de contornos HMQC de 6 (400 MHz, CDCl₃).A. 22 - Mapa de contornos HMBC de 6 (400 MHz, CDCl₃).

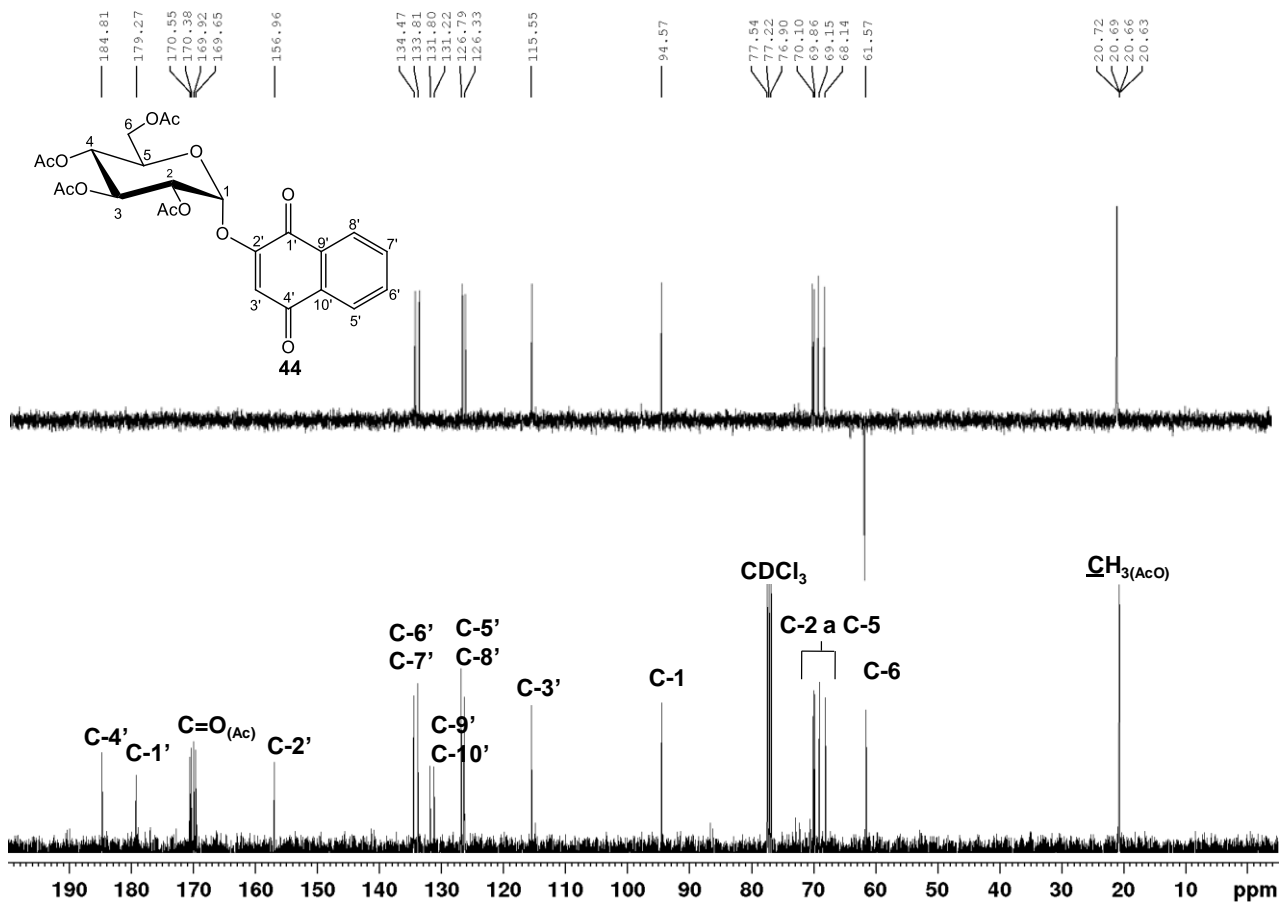
A. 23 - Espectro no Infravermelho de 44 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



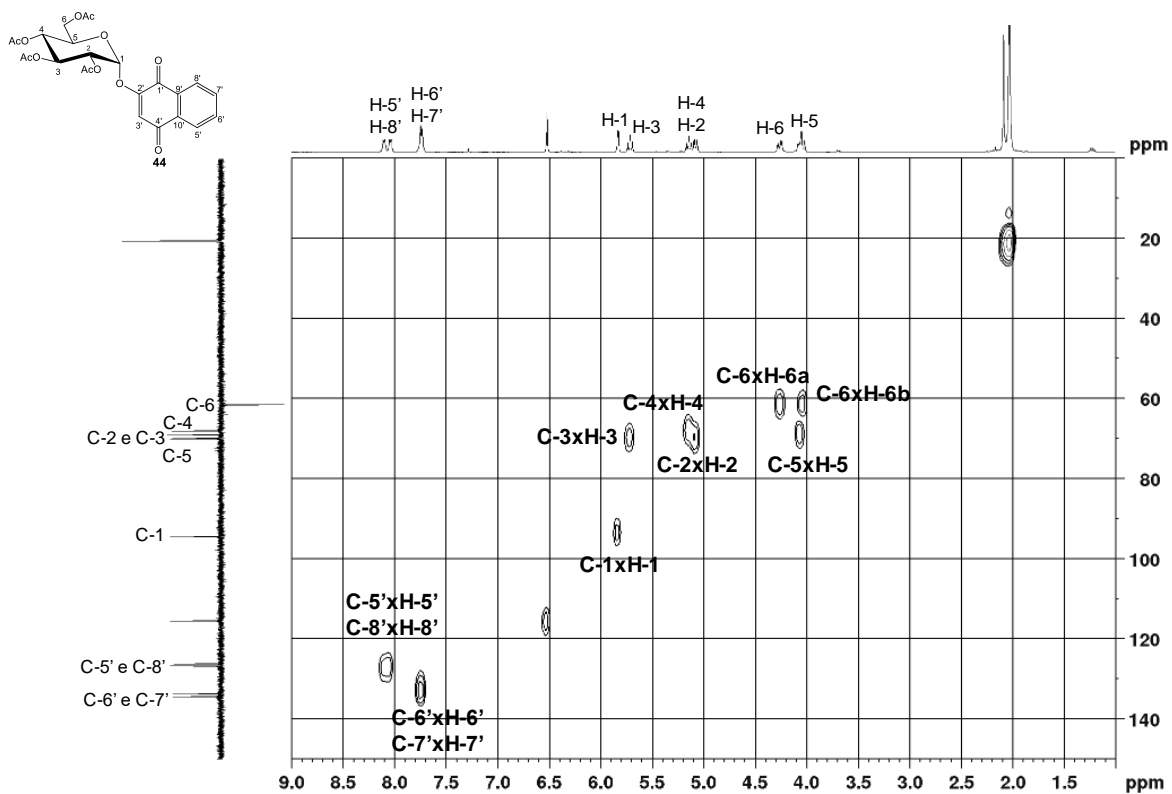
A. 24 - Espectro de RMN de ^1H de 44 (400 MHz, CDCl_3).

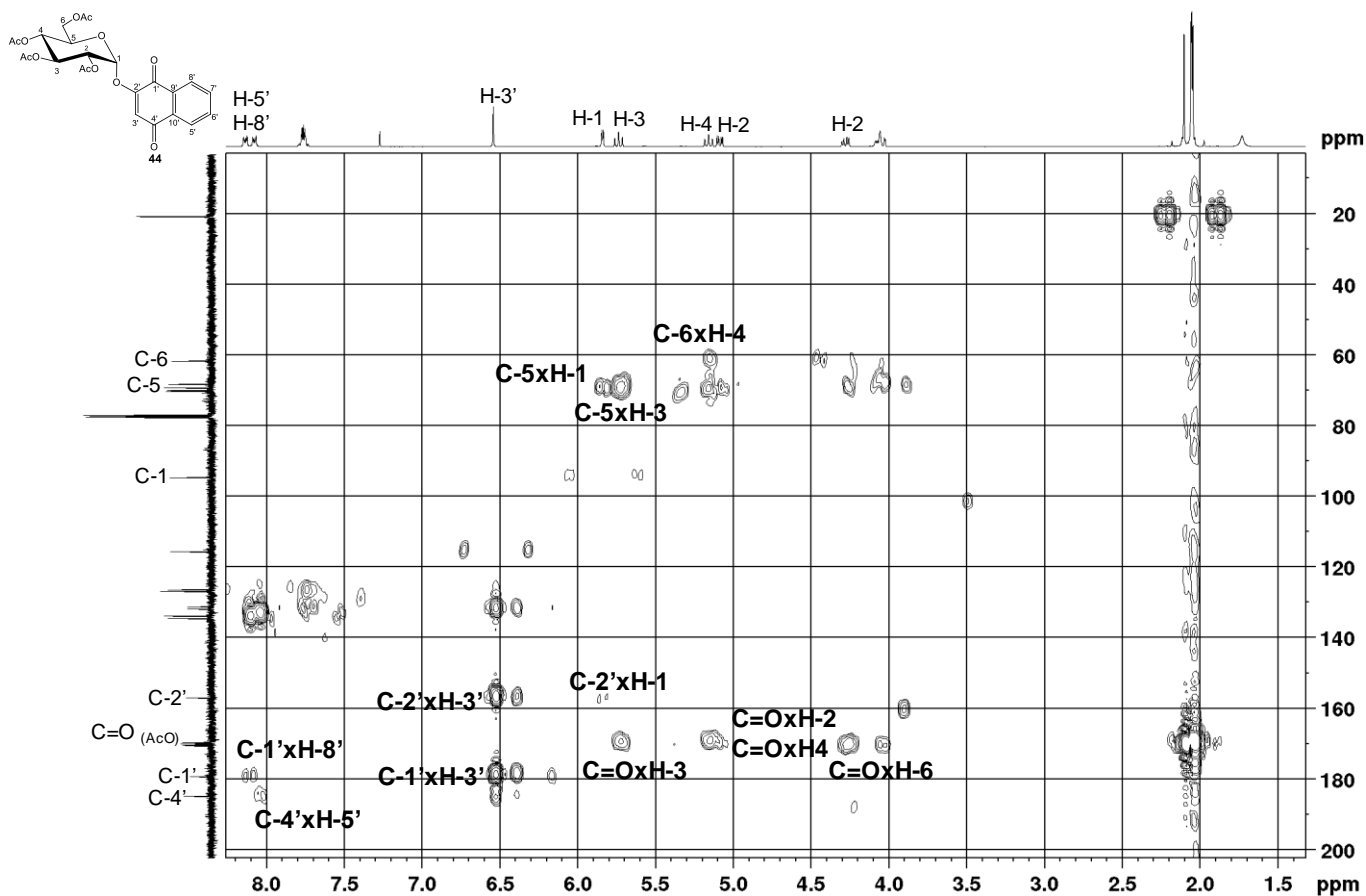
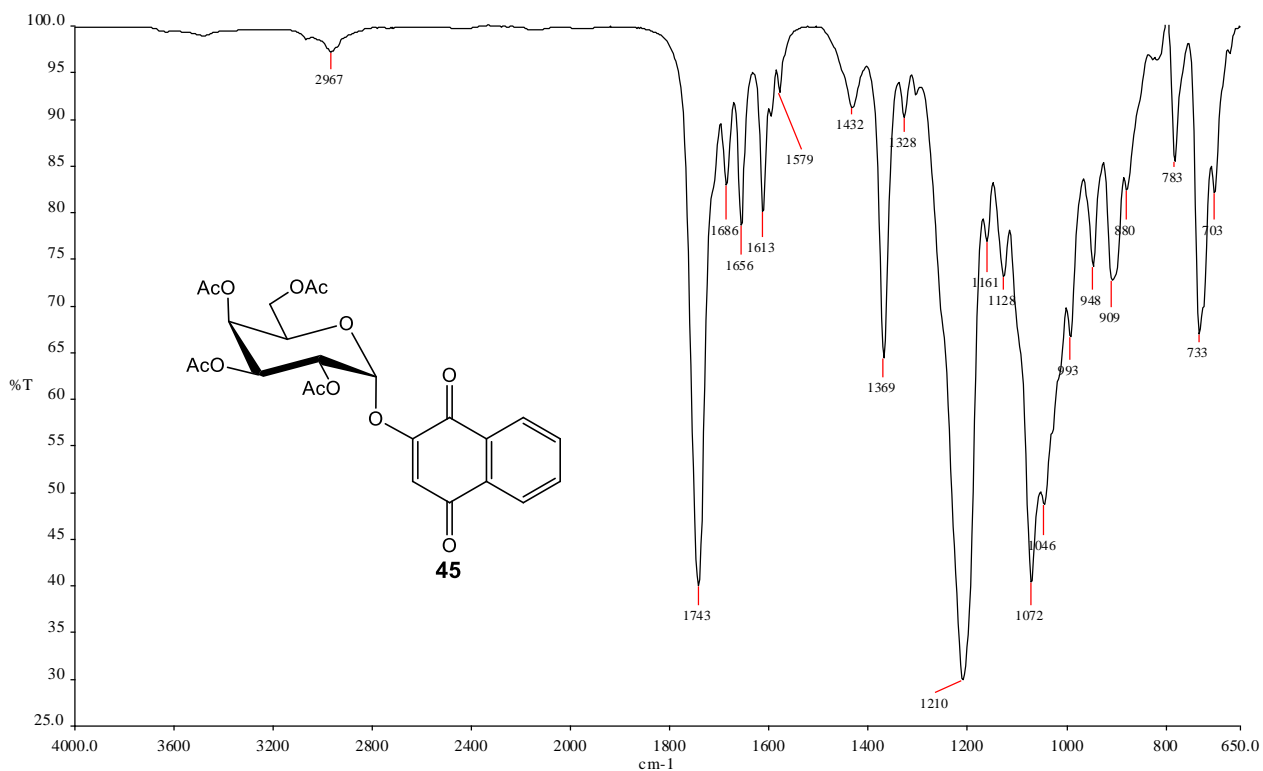


A. 25 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 44 (100 MHz, CDCl_3).

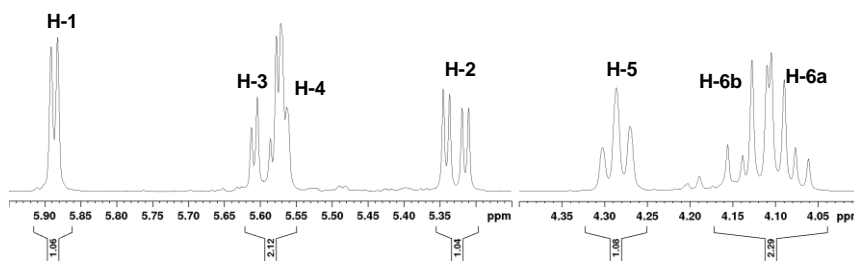
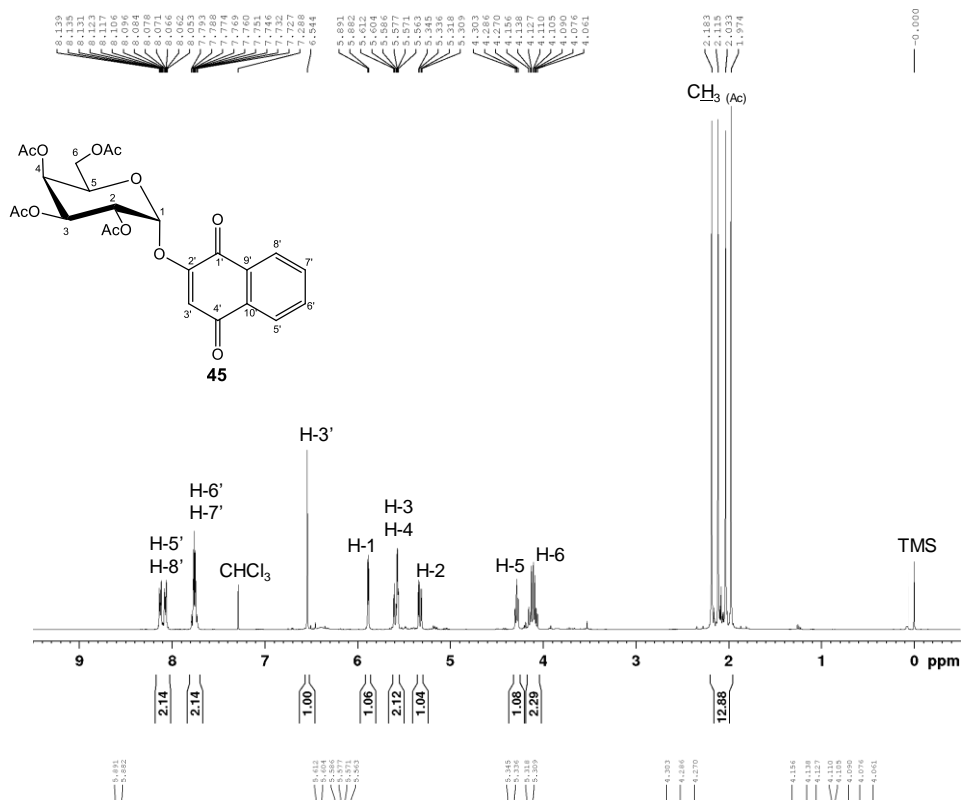


A. 26 - Mapa de contornos HMQC de 44 (400 MHz, CDCl_3).

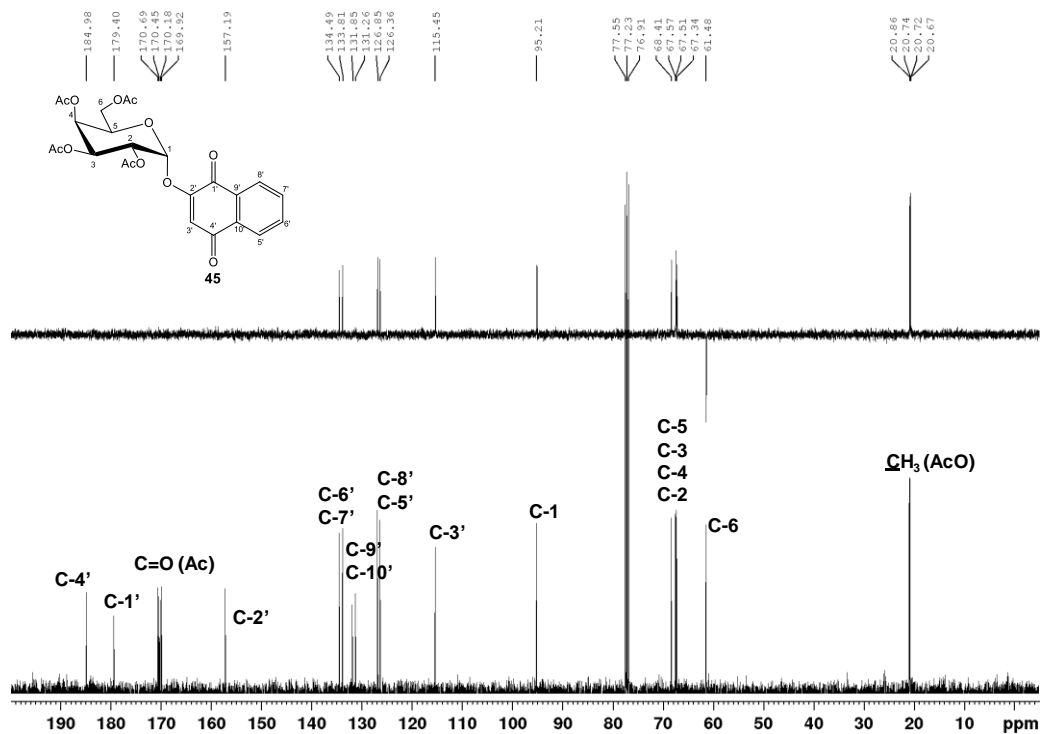


A. 27 - Mapa de contornos HMBC de 44 (400 MHz, CDCl₃).A. 28 - Espectro no Infravermelho de 45 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).

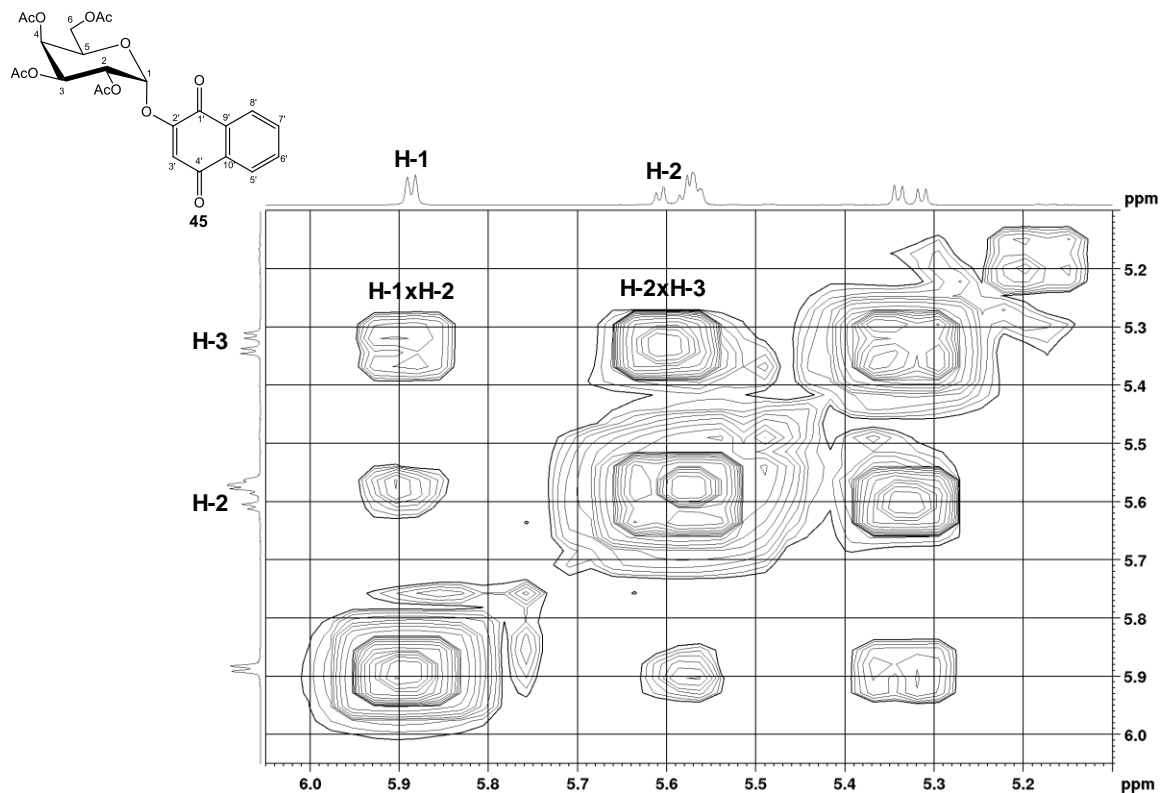
A. 29 - Espectro de RMN de ^1H de 45 (400 MHz, CDCl_3).



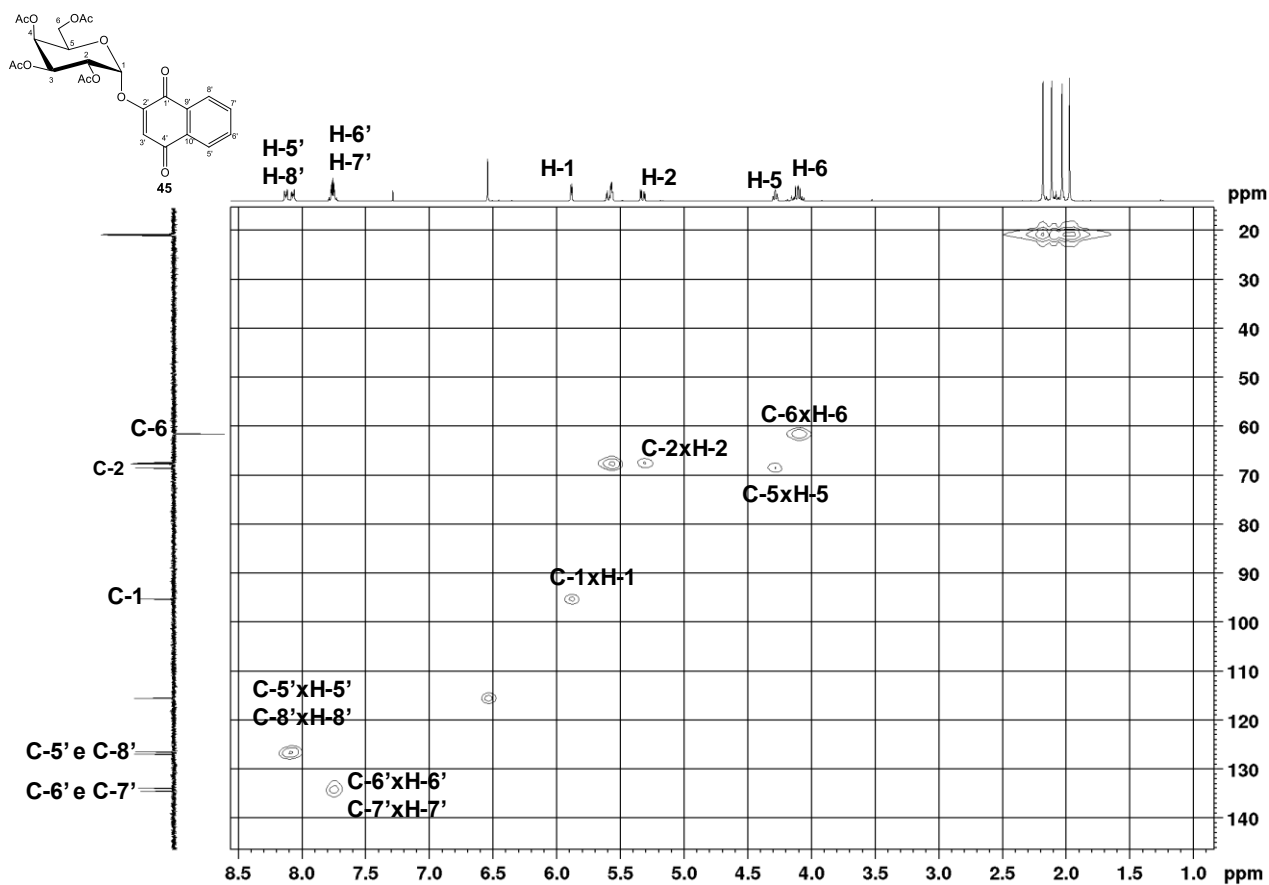
A. 30 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 45 (100 MHz, CDCl_3).



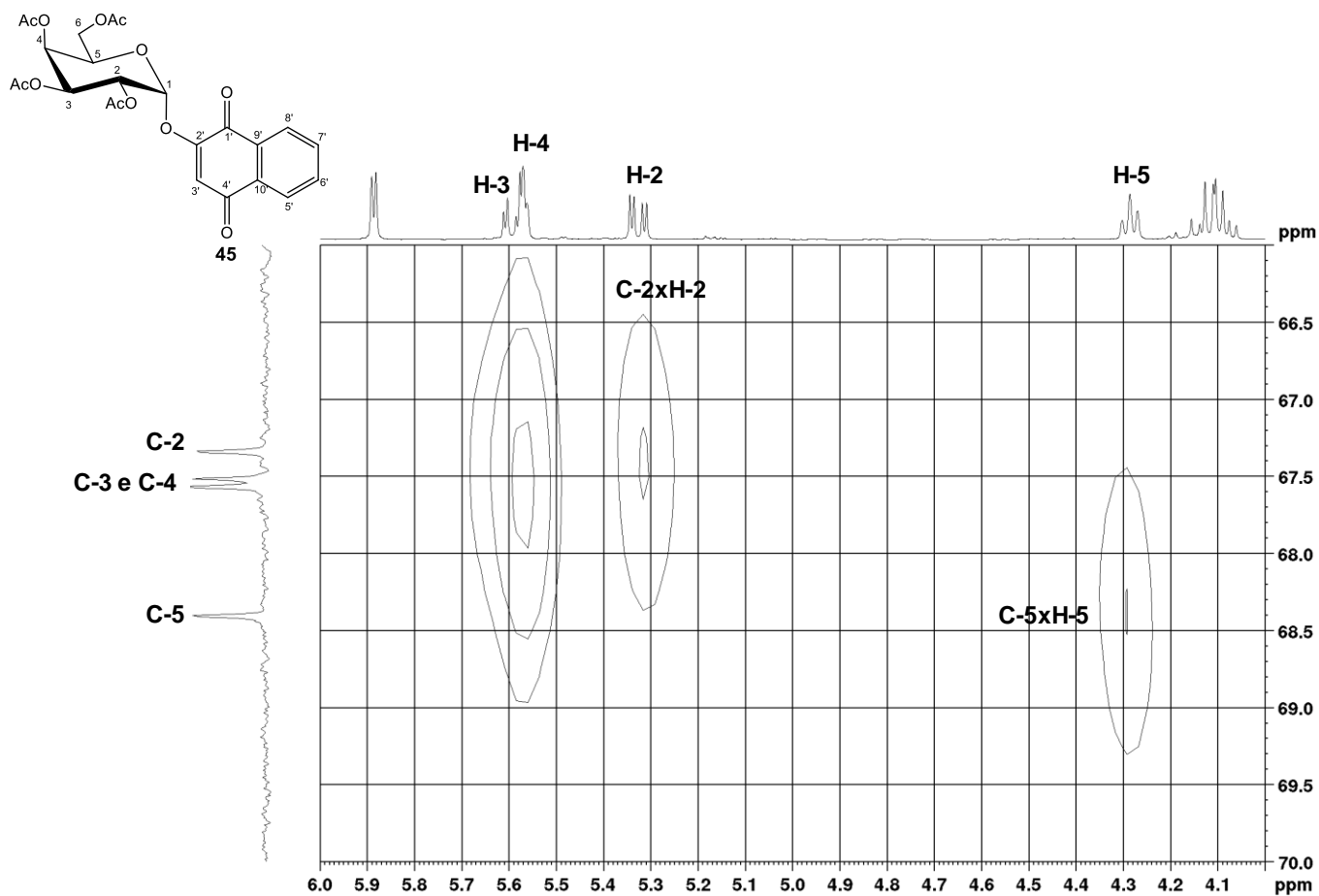
A. 31 – Expansão do mapa de contornos COSY de 45 (400 MHz, CDCl₃).



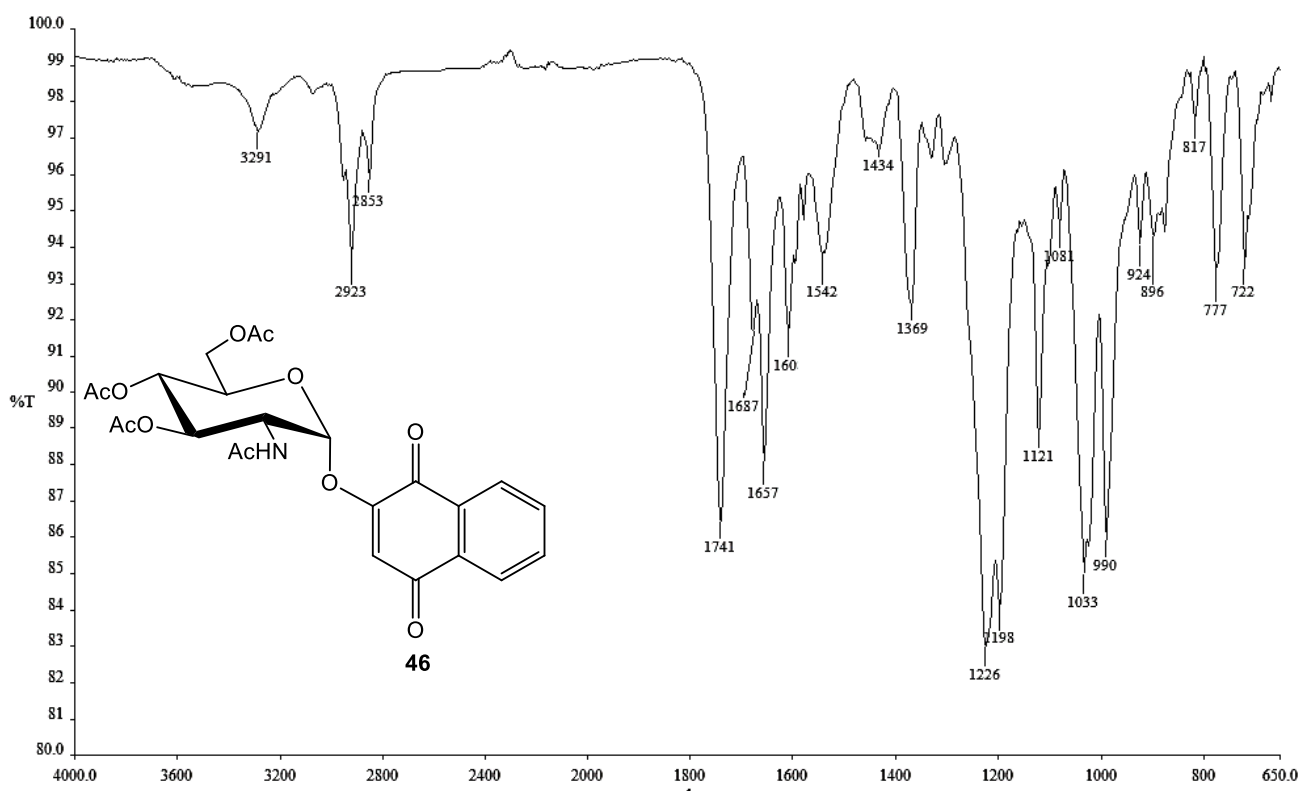
A. 32 - Mapa de contornos HSQC de 45 (400 MHz, CDCl₃).



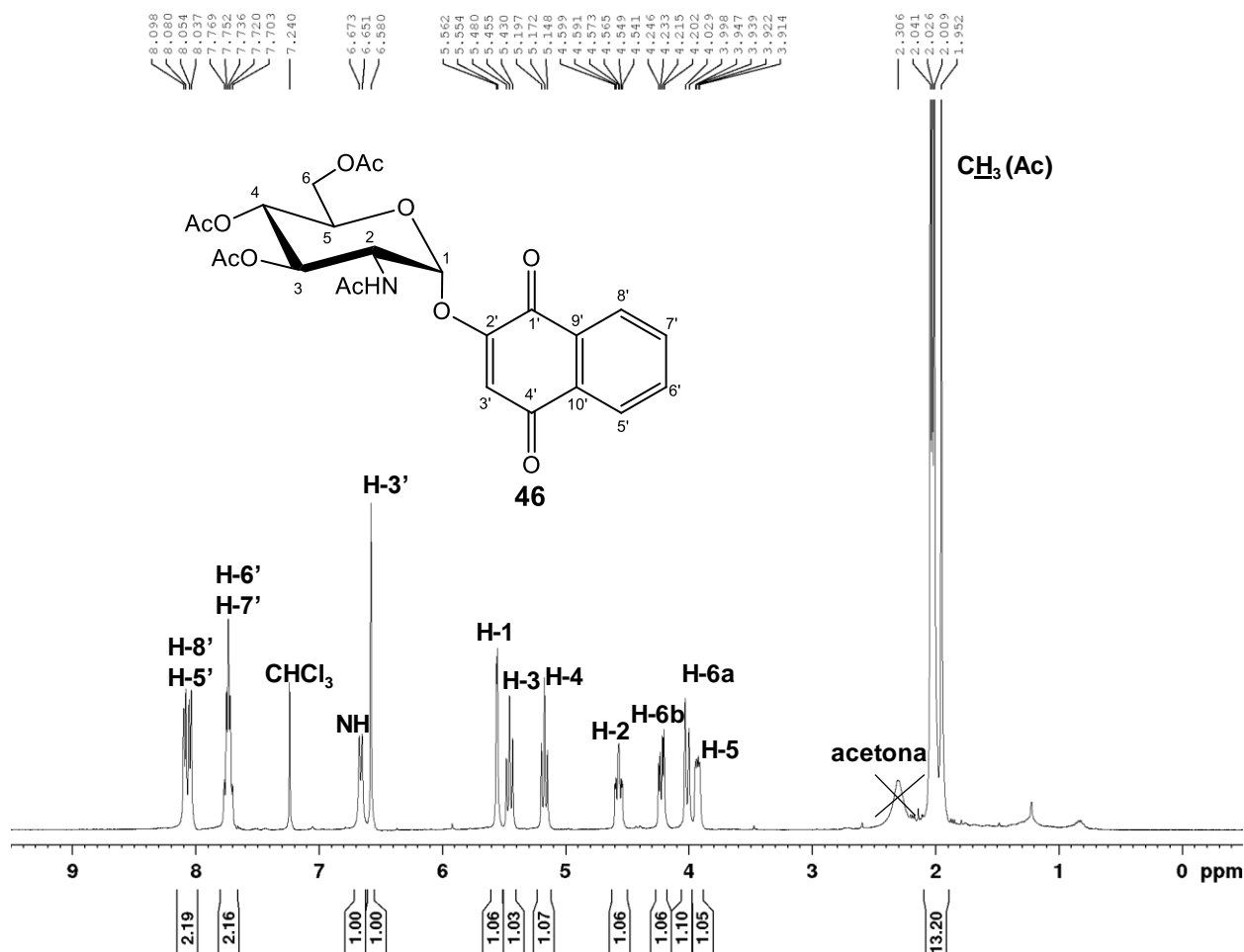
A. 33 – Expansão do mapa de contornos HSQC de 45 (400 MHz, CDCl₃).



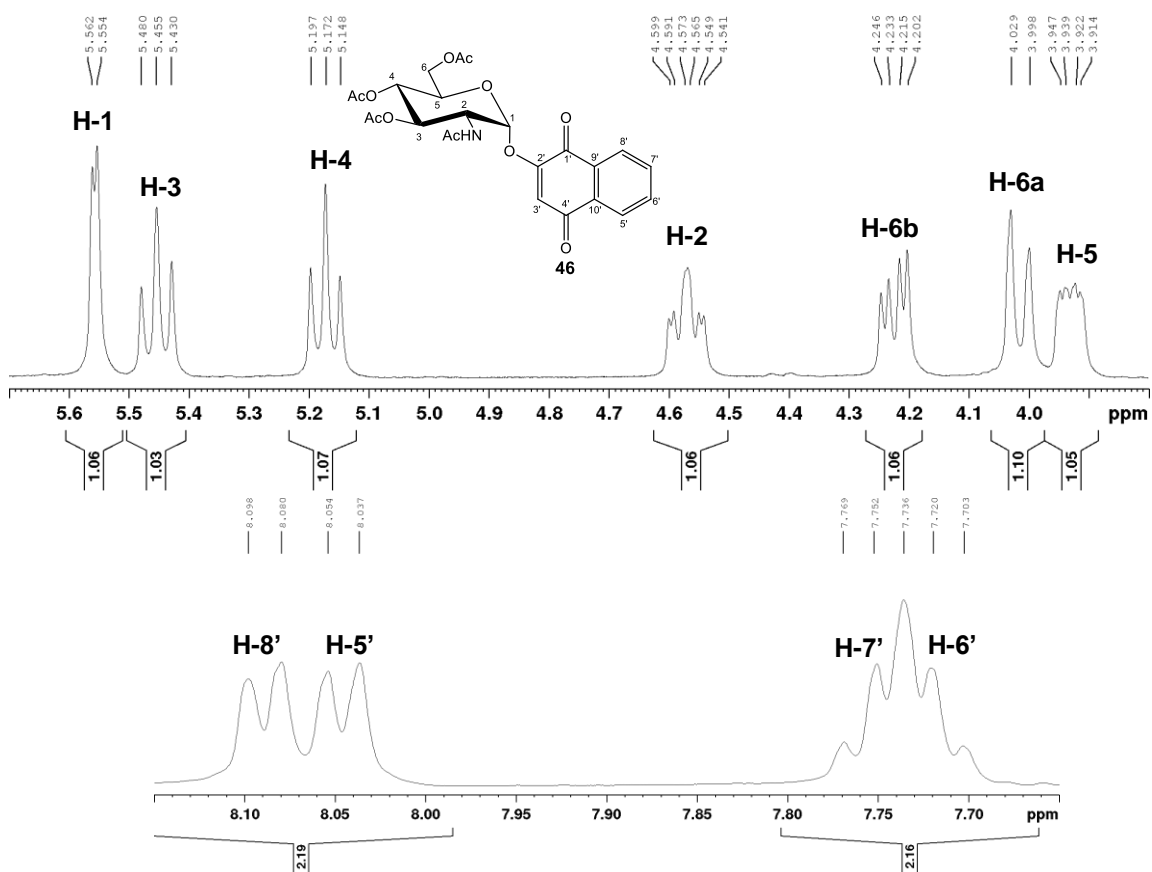
A. 34 - Espectro no Infravermelho de 46 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).



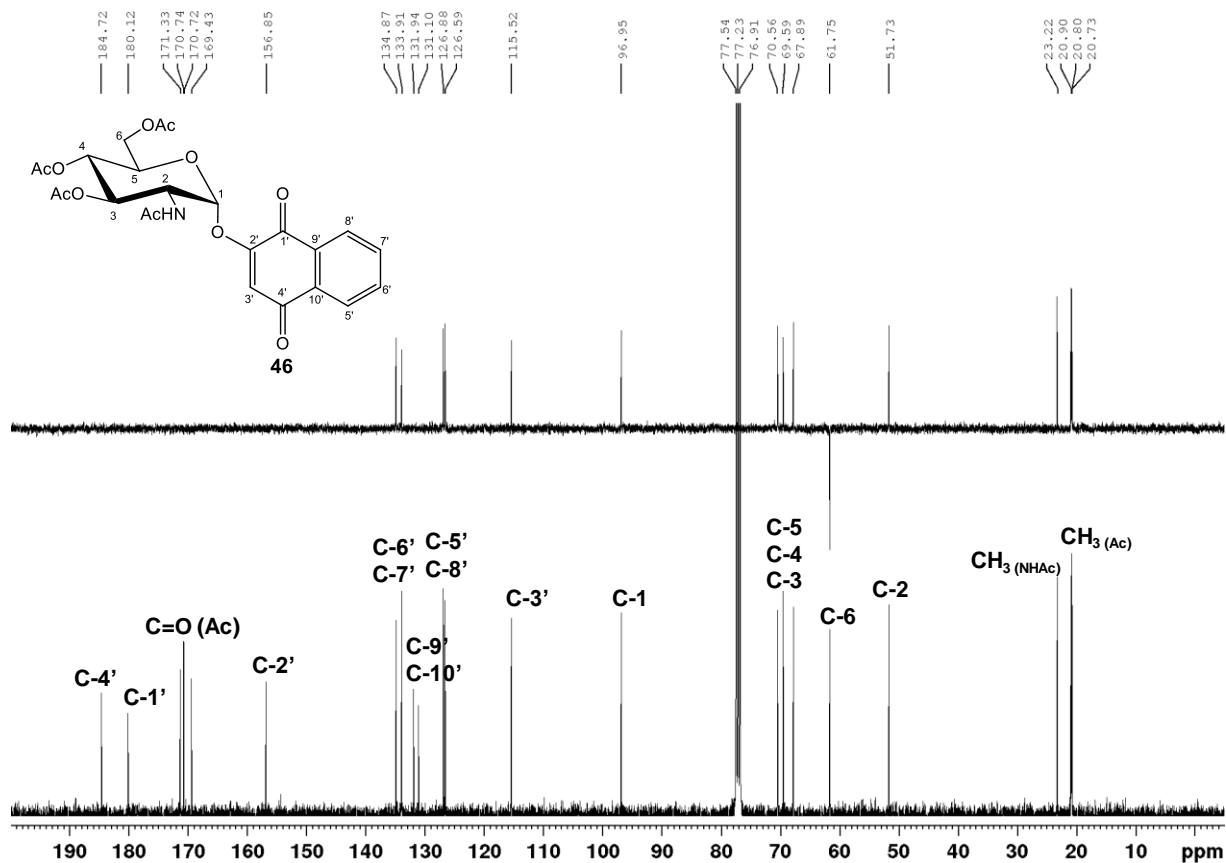
A. 35 - Espectro de RMN de ^1H de 46 (400 MHz, CDCl_3).



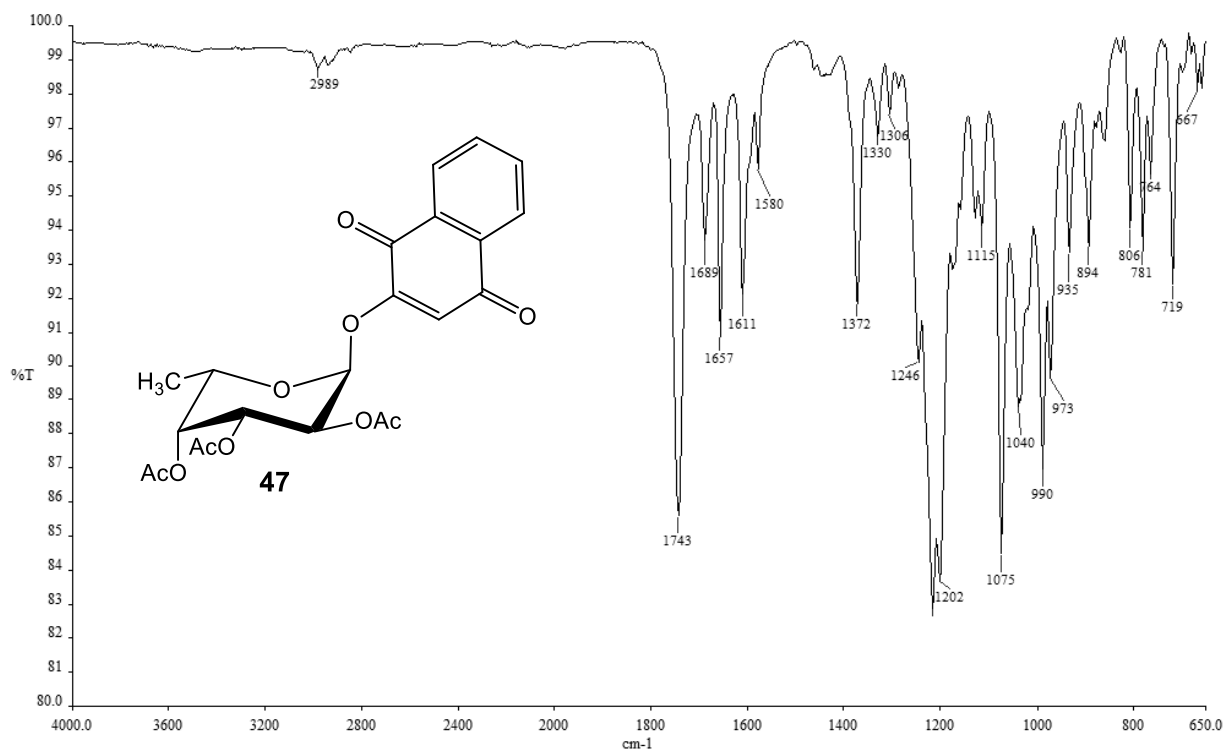
A. 36 - Expansão do espectro de RMN de ^1H de 46 (400 MHz, CDCl_3).



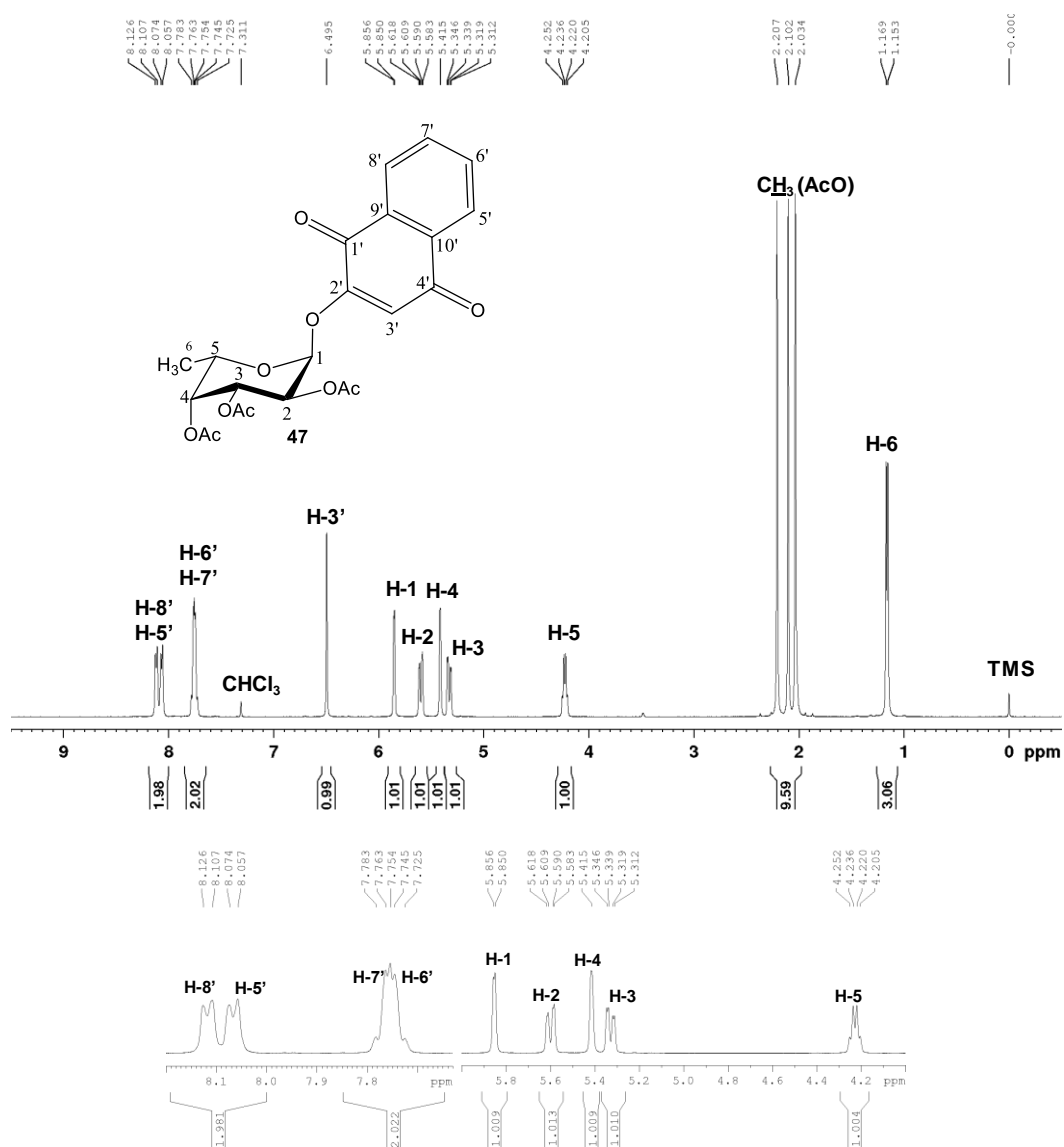
A. 37 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 46 (100 MHz, CDCl_3).



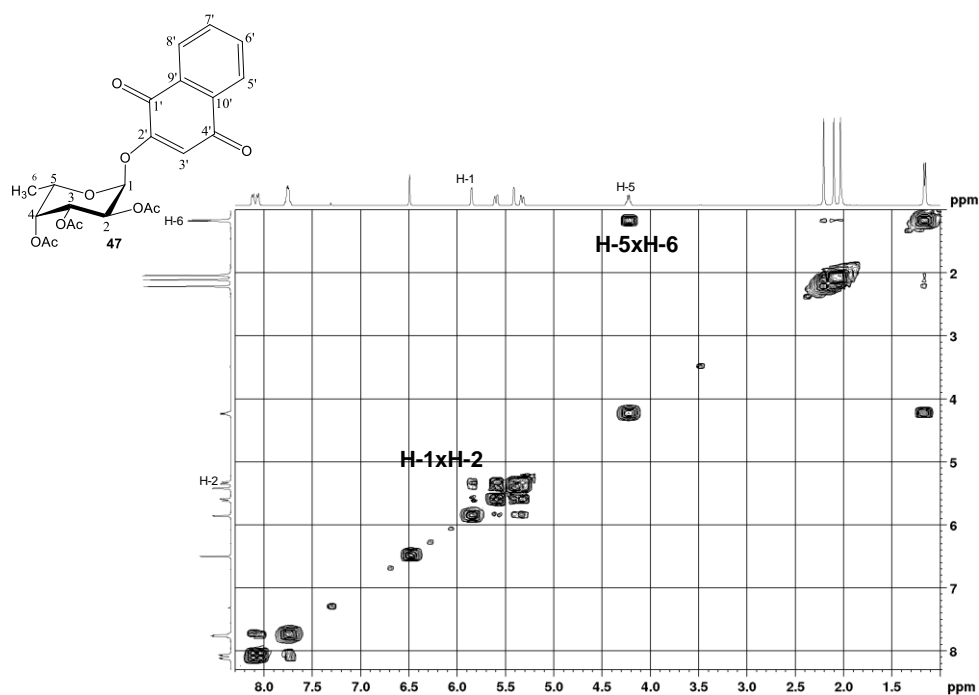
A. 38 - Espectro no Infravermelho de 47 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).



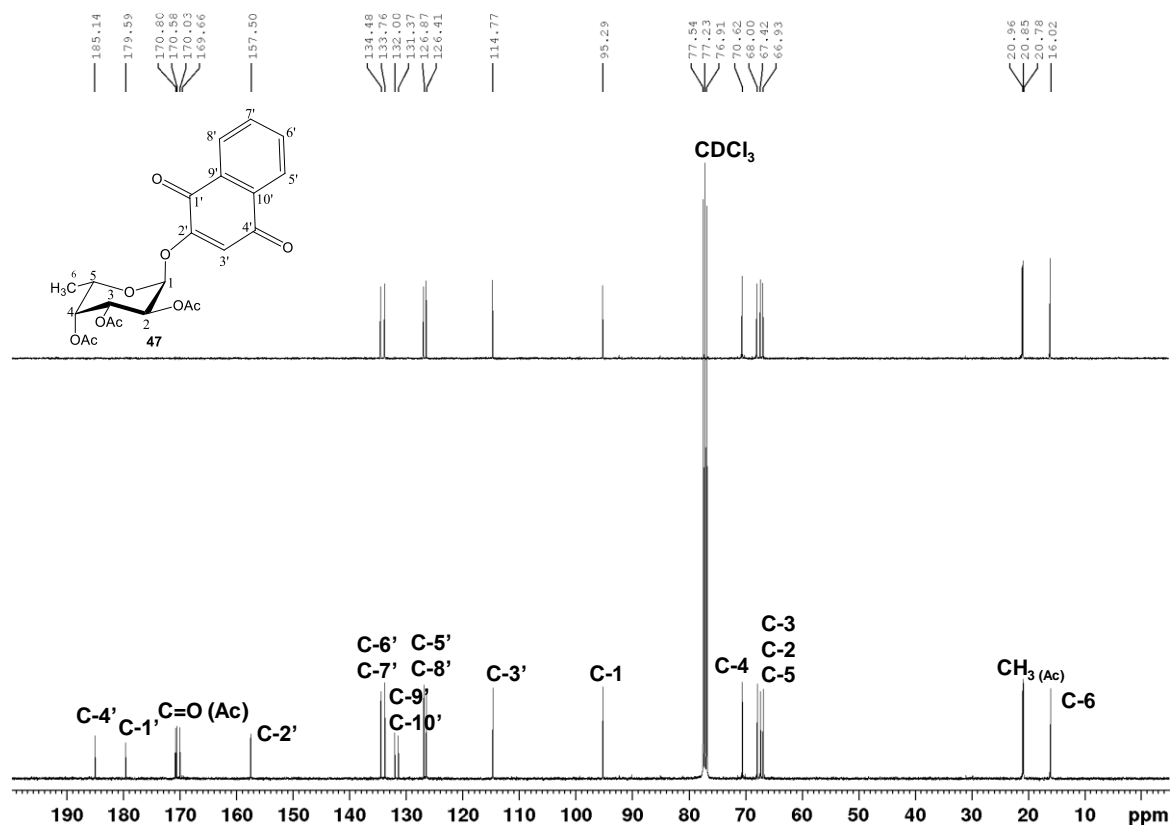
A. 39 - Espectro de RMN de ^1H de 47 (400 MHz, CDCl_3).



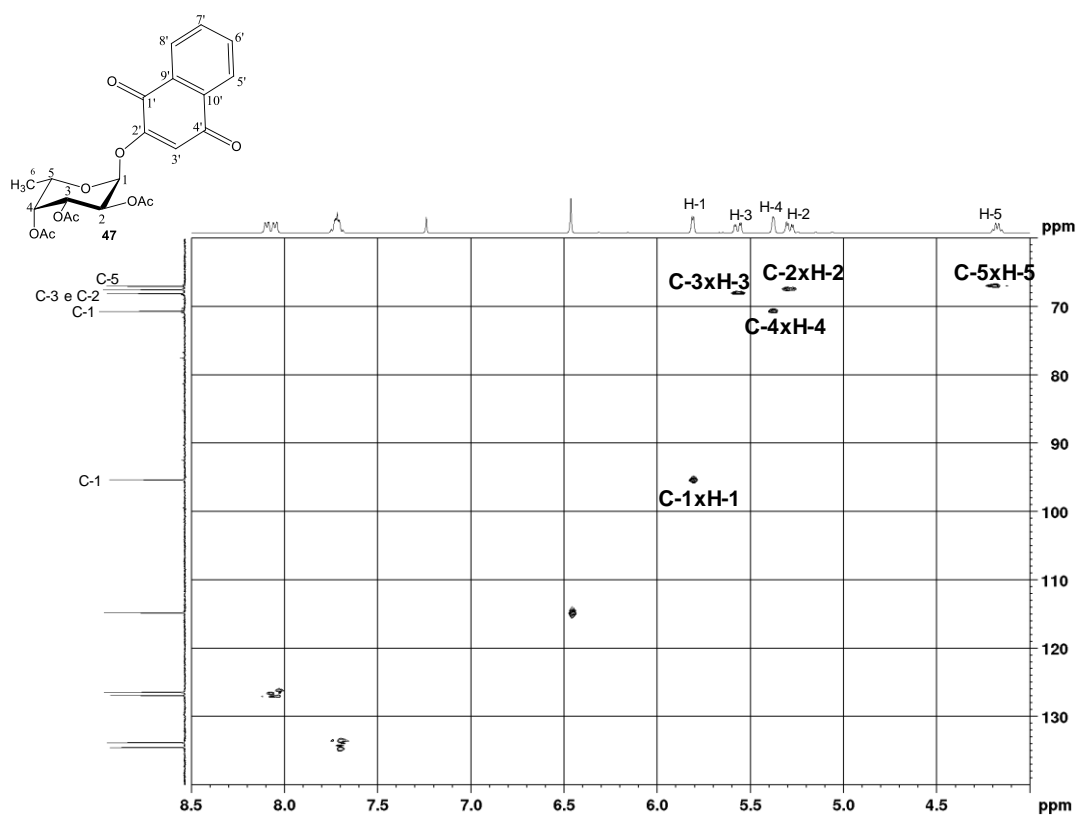
A. 40 - Mapa de contornos COSY de 47 (400 MHz, CDCl_3).



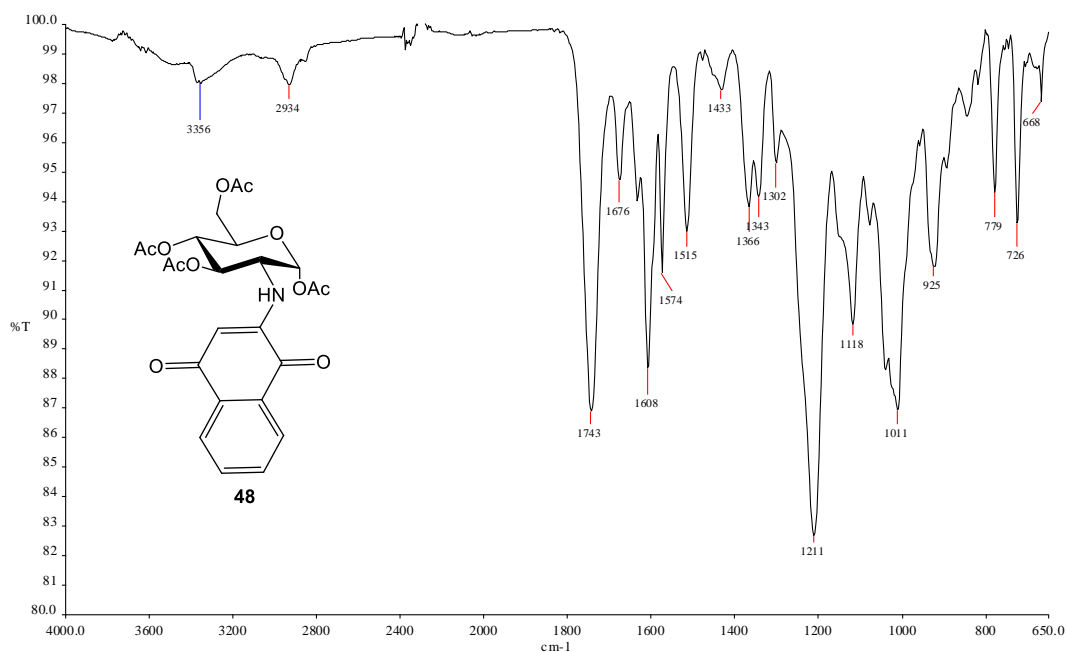
A. 41 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 47 (100 MHz, CDCl_3).



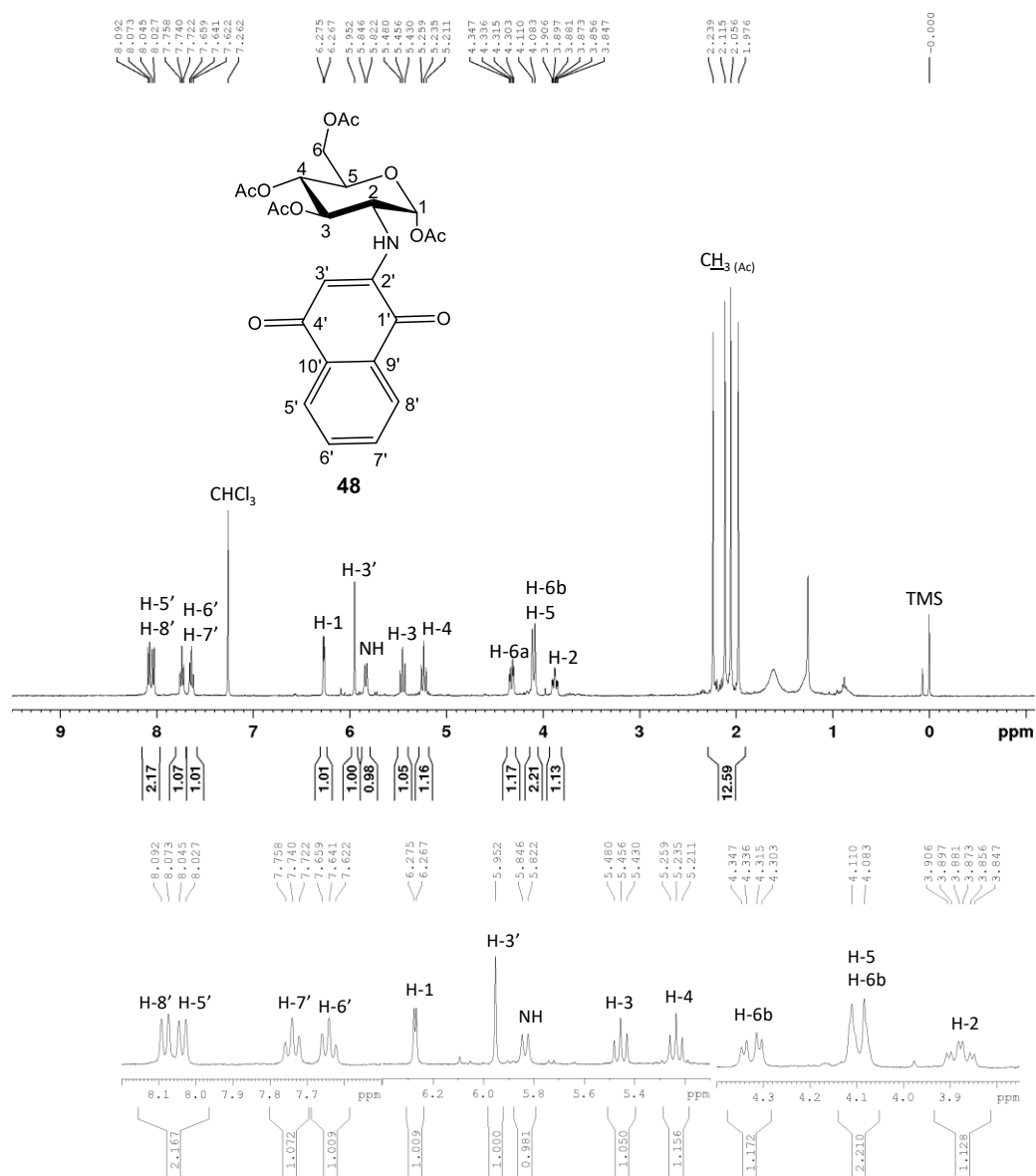
A. 42 - Mapa de contornos HMQC de 47 (400 MHz, CDCl_3).



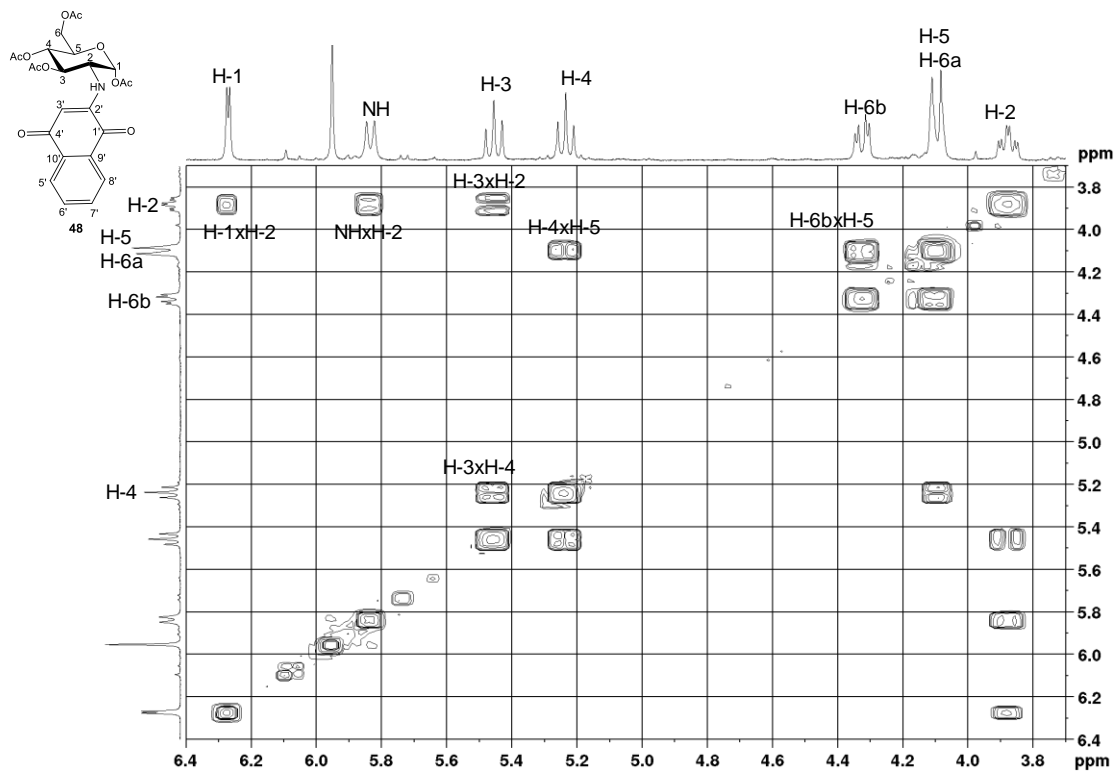
A. 43 - Espectro no Infravermelho de 48 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



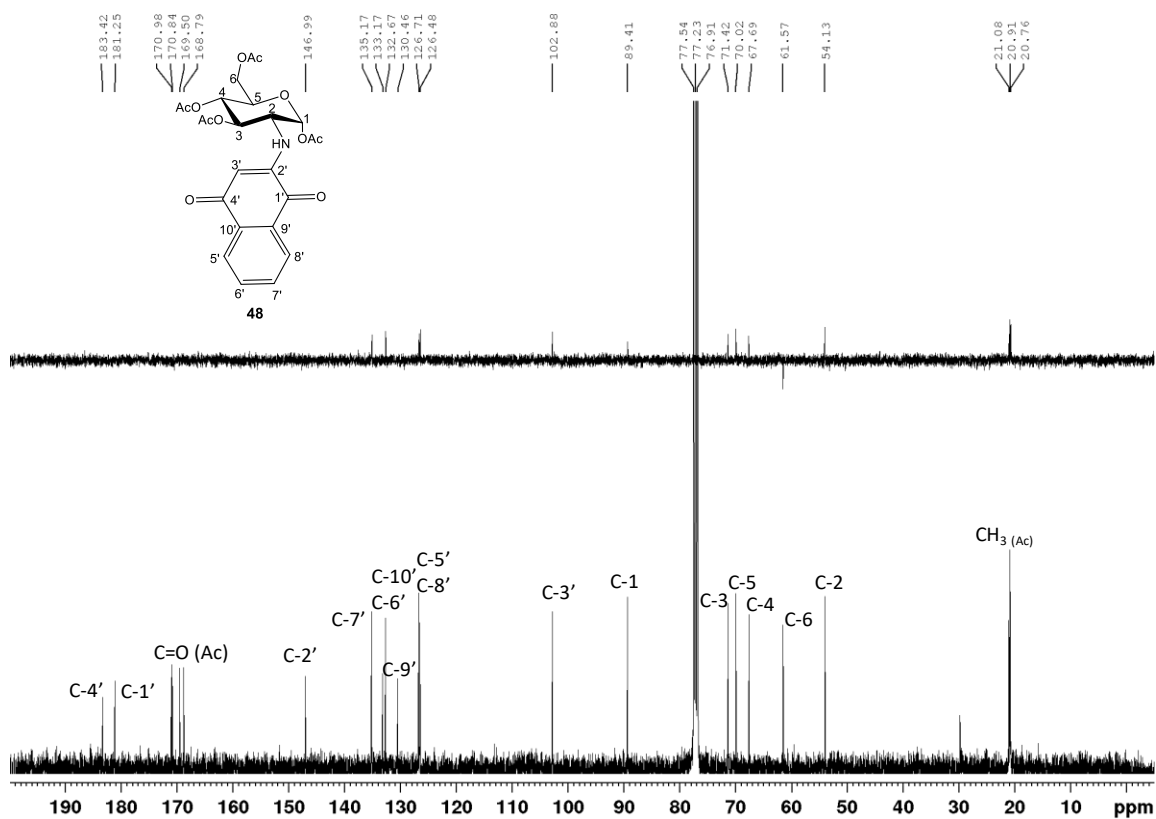
A. 44 - Espectro de RMN de ^1H de 48 (400 MHz, CDCl_3).

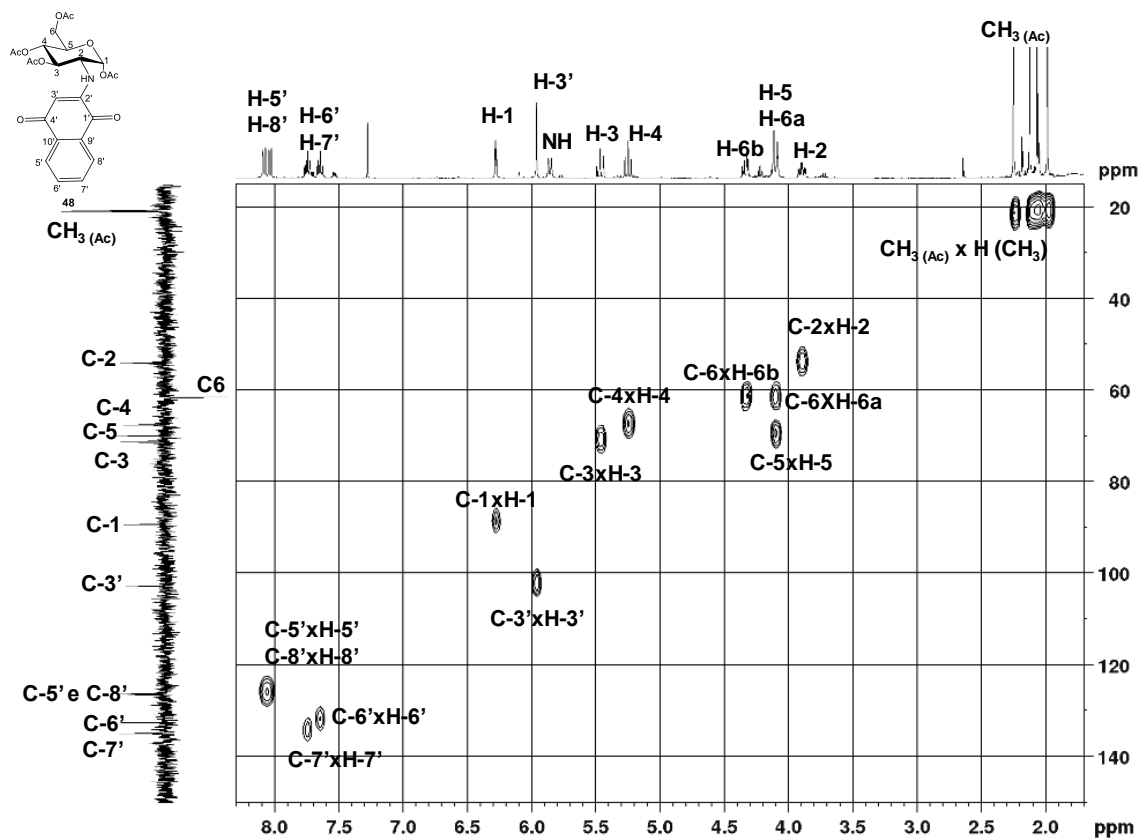
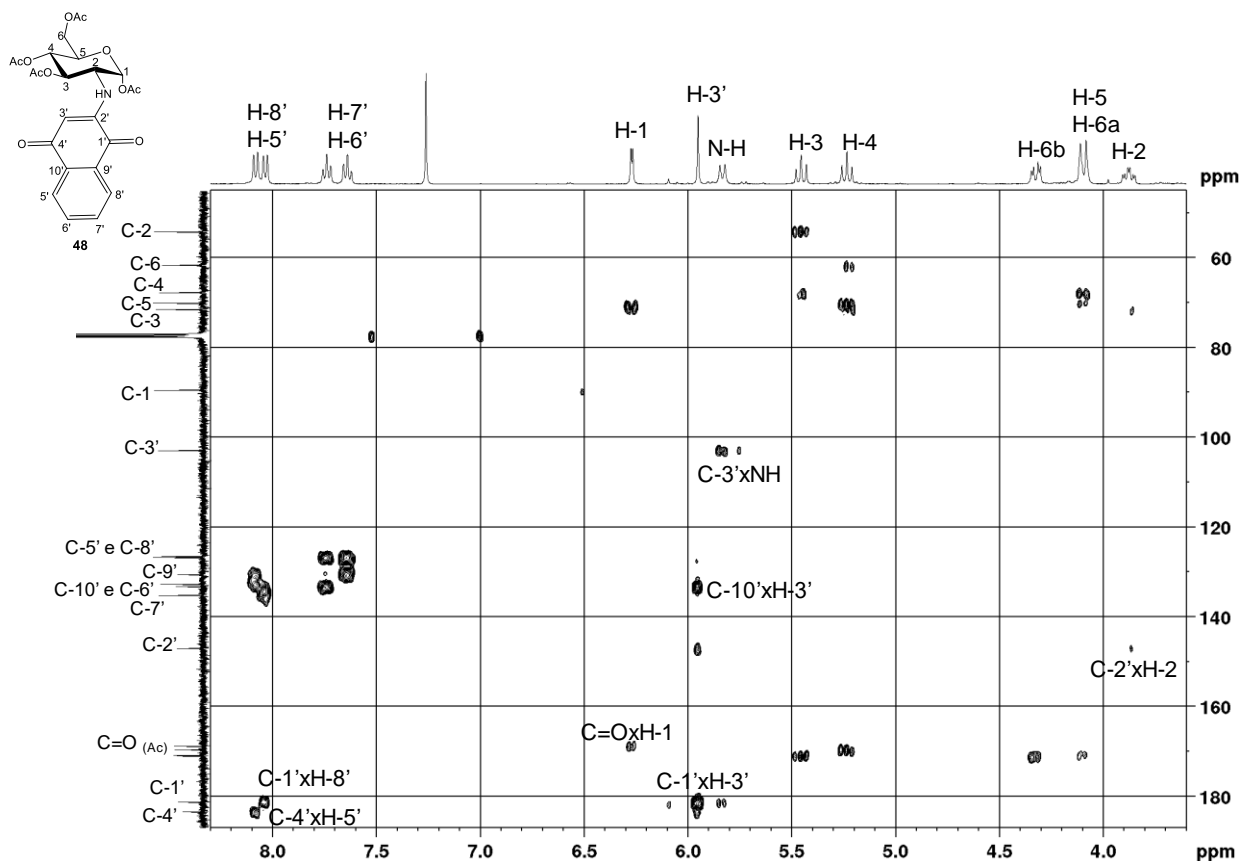


A. 45 – Mapa de contornos COSY de 48 (100 MHz, CDCl₃).

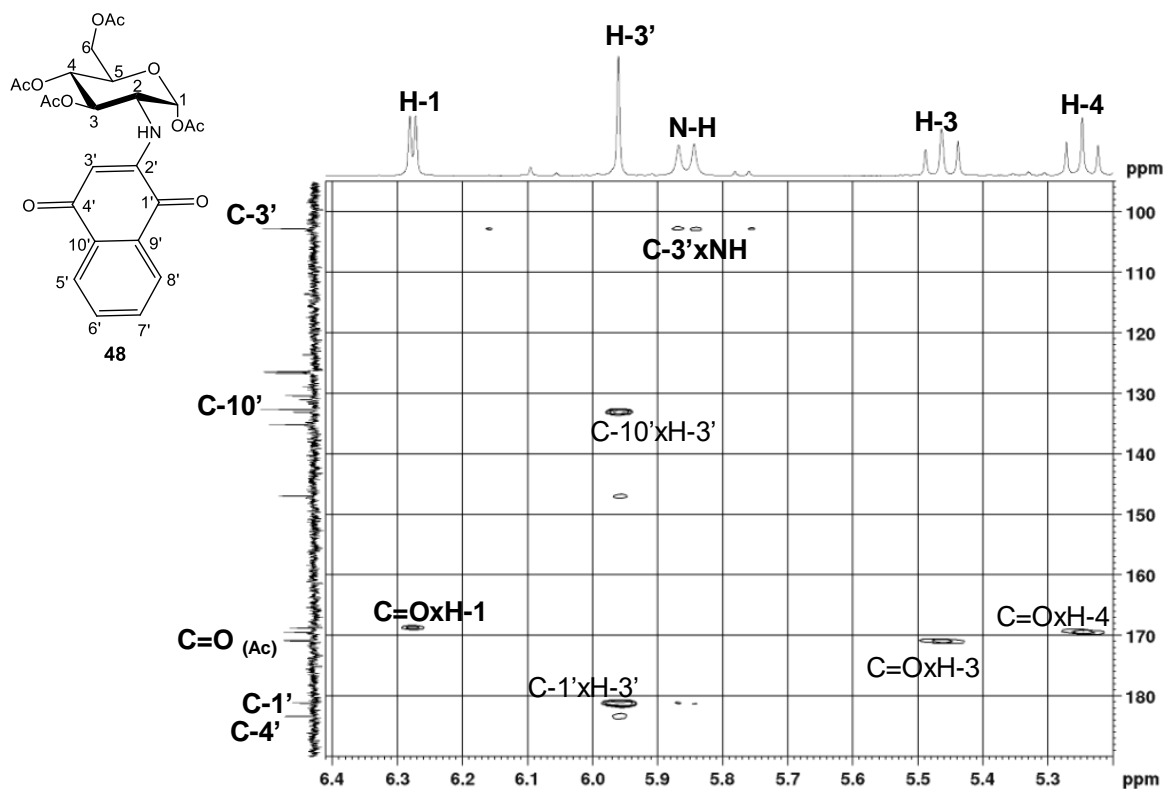


A. 46 - Espectro de RMN de ¹³C e Subespectro DEPT-135 de 48 (100 MHz, CDCl₃).

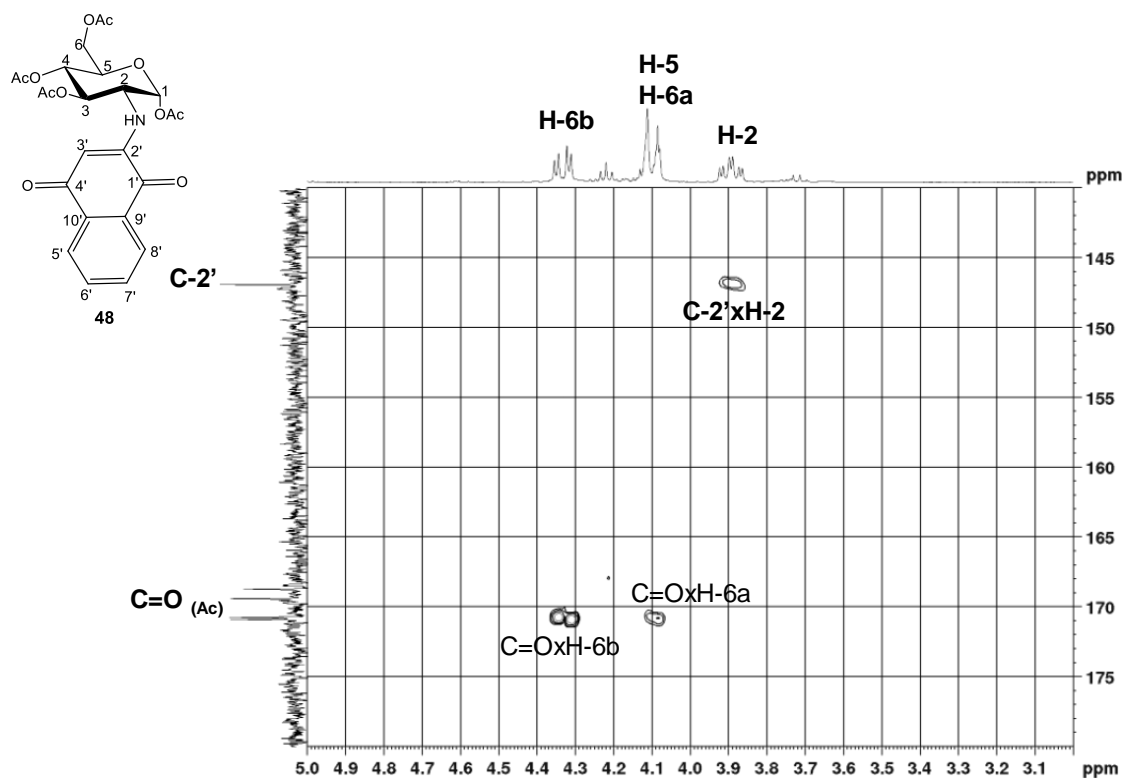


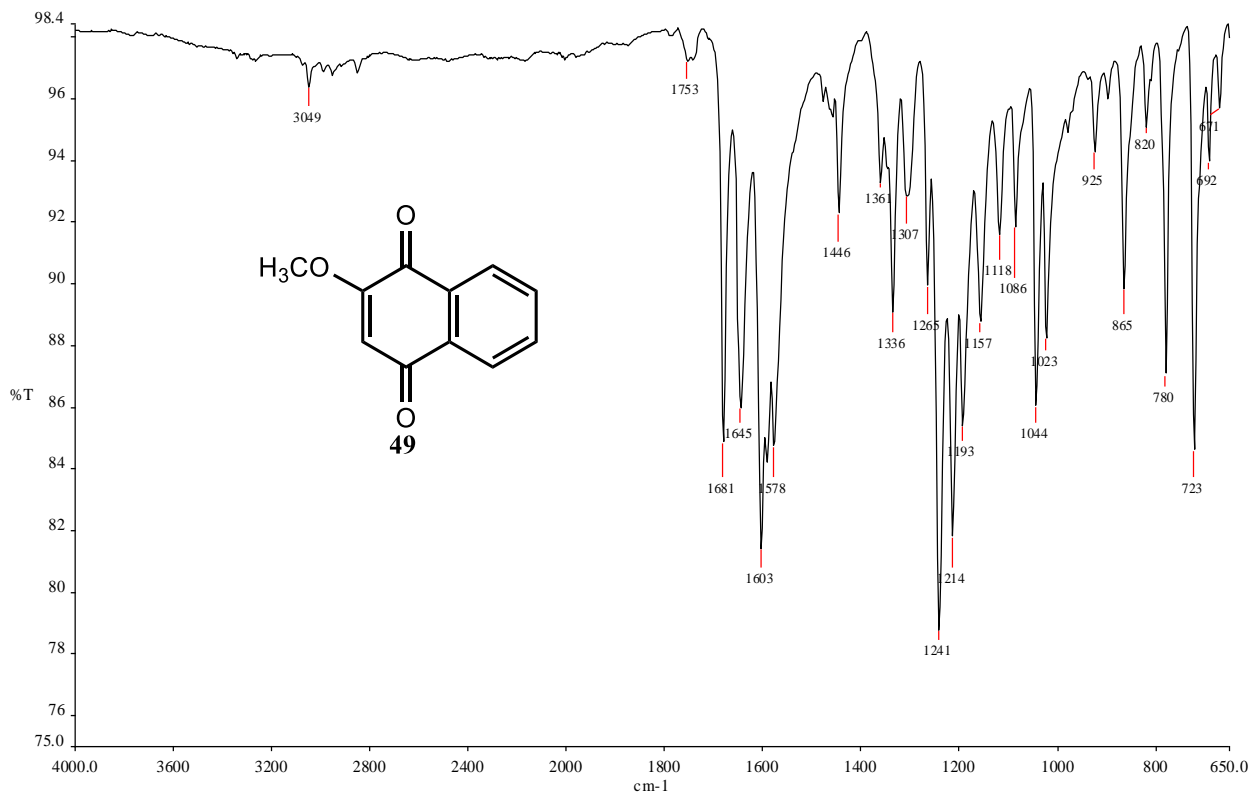
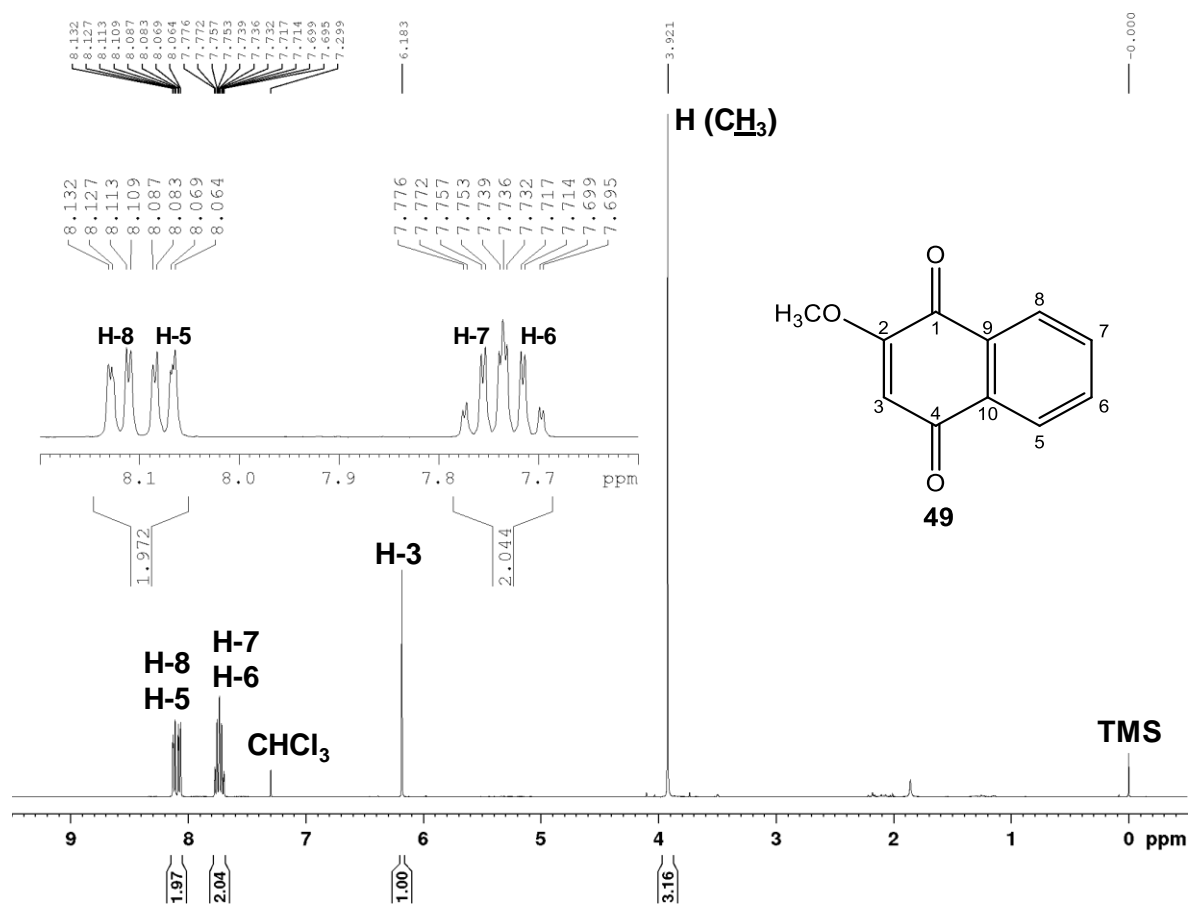
A. 47 – Mapa de contornos HSQC de 48 (400 MHz, CDCl₃).A. 48 – Mapa de contornos HMBC de 48 (400 MHz, CDCl₃).

A. 49 – Expansão do mapa de contornos HMBC de 48 (400 MHz, CDCl₃).

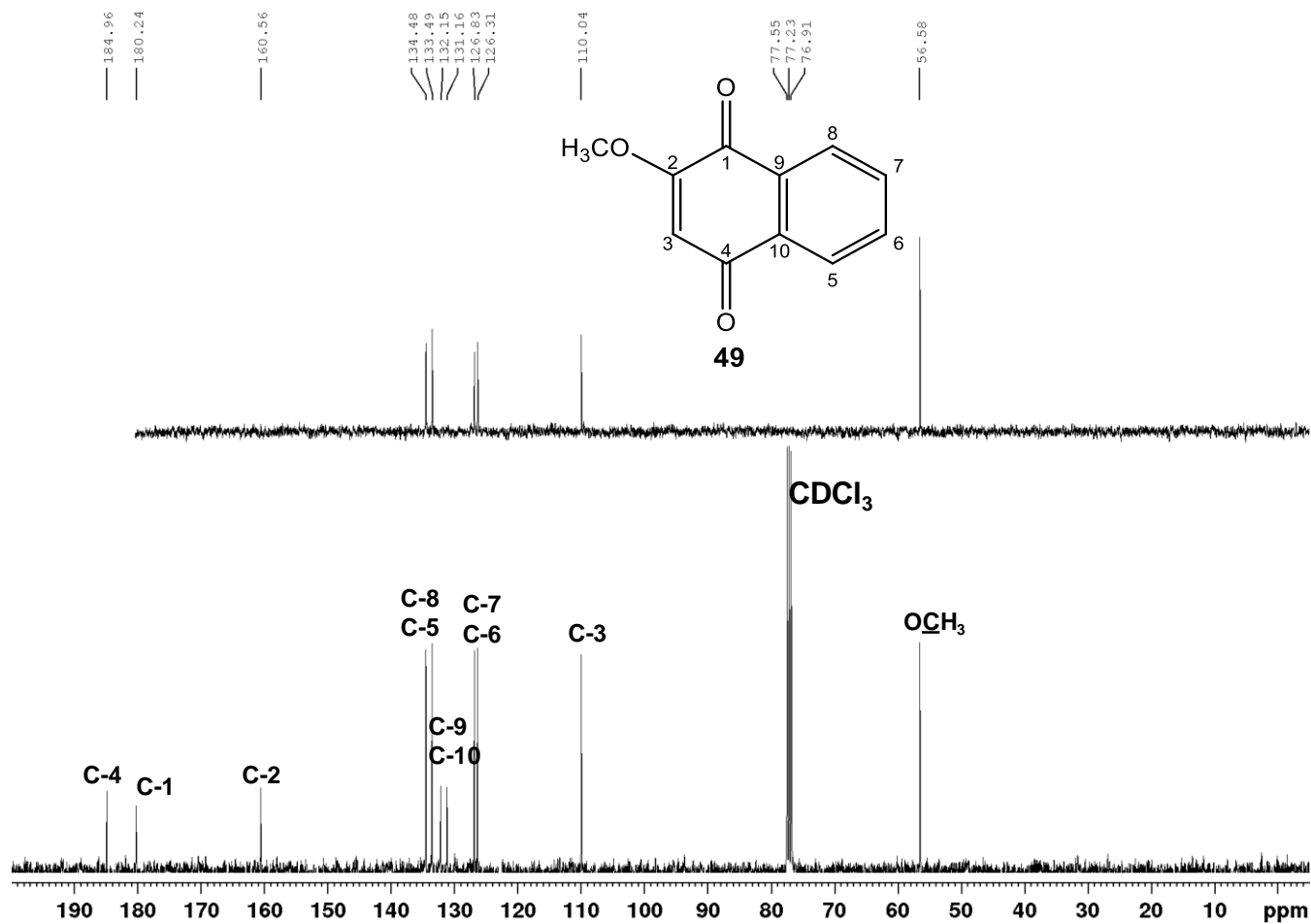


A. 50 – Expansão do mapa de contornos HMBC de 48 (400 MHz, CDCl₃).

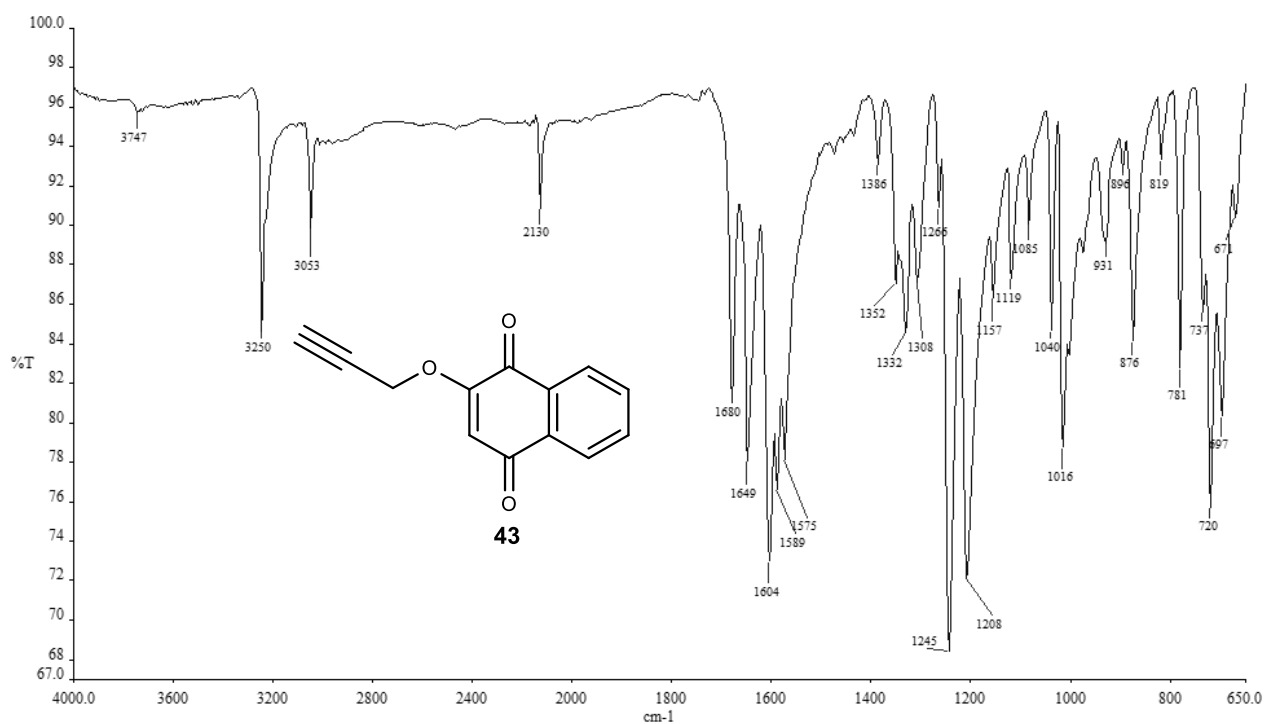


A. 51 - Espectro no Infravermelho de 49 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).A. 52 - Espectro de RMN de ¹H de 49 (400 MHz, CDCl₃).

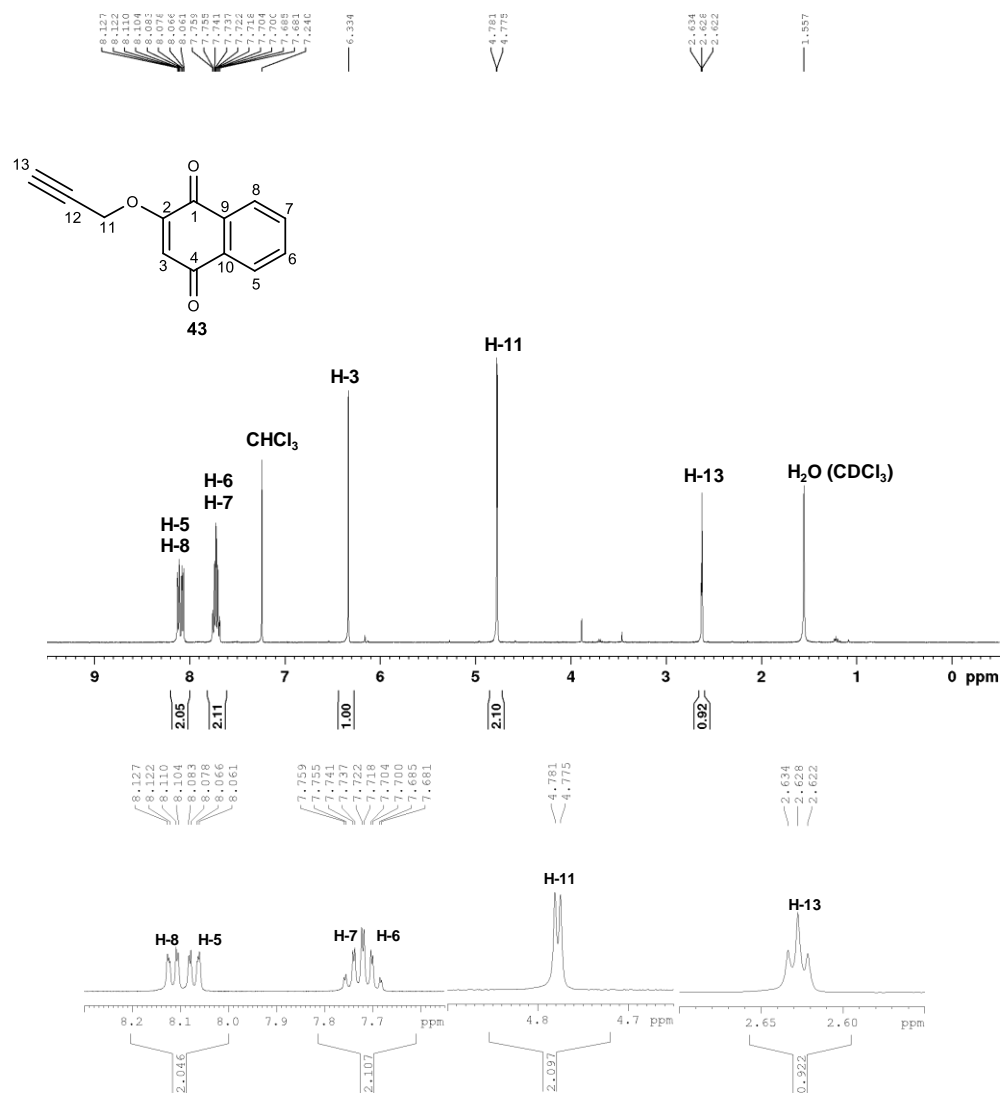
A. 53 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 49 (100 MHz, CDCl_3).



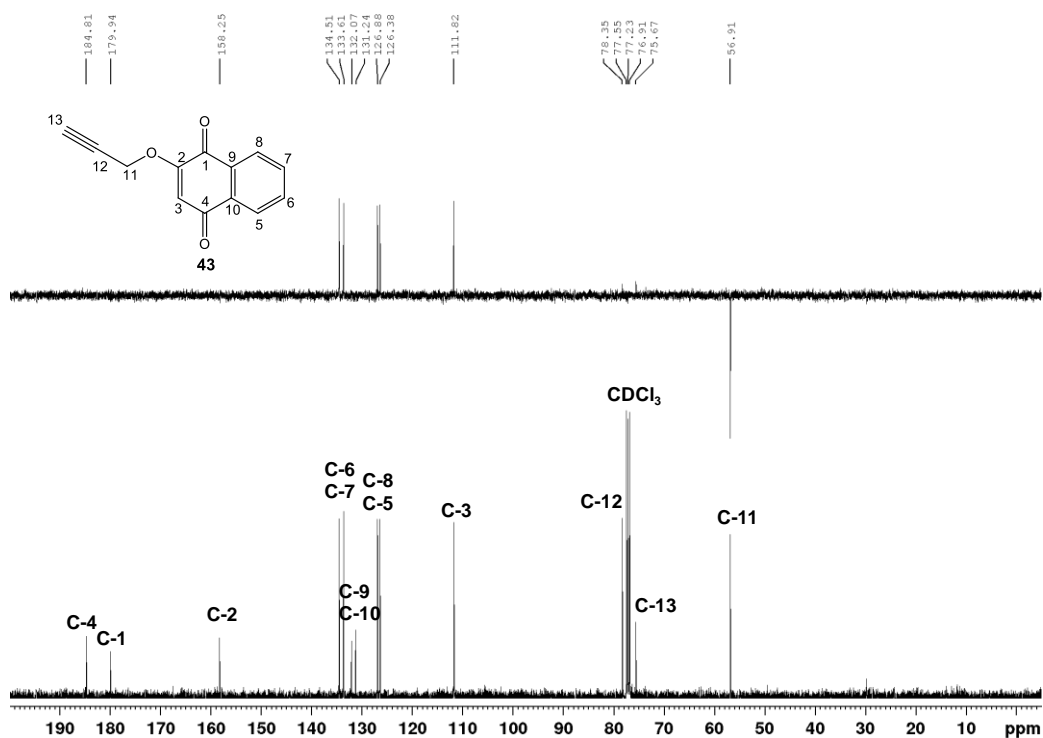
A. 54 - Espectro no Infravermelho de 43 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).



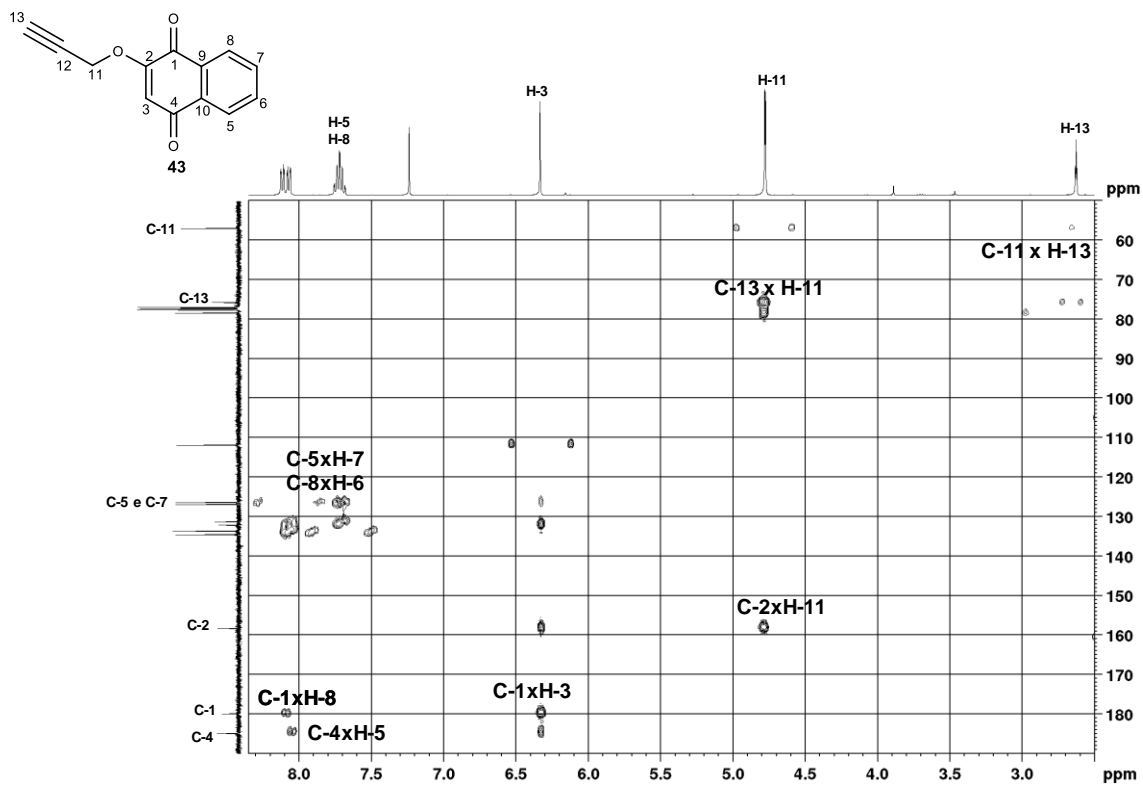
A. 55 - Espectro de RMN de ^1H de 43 (400 MHz, CDCl_3).



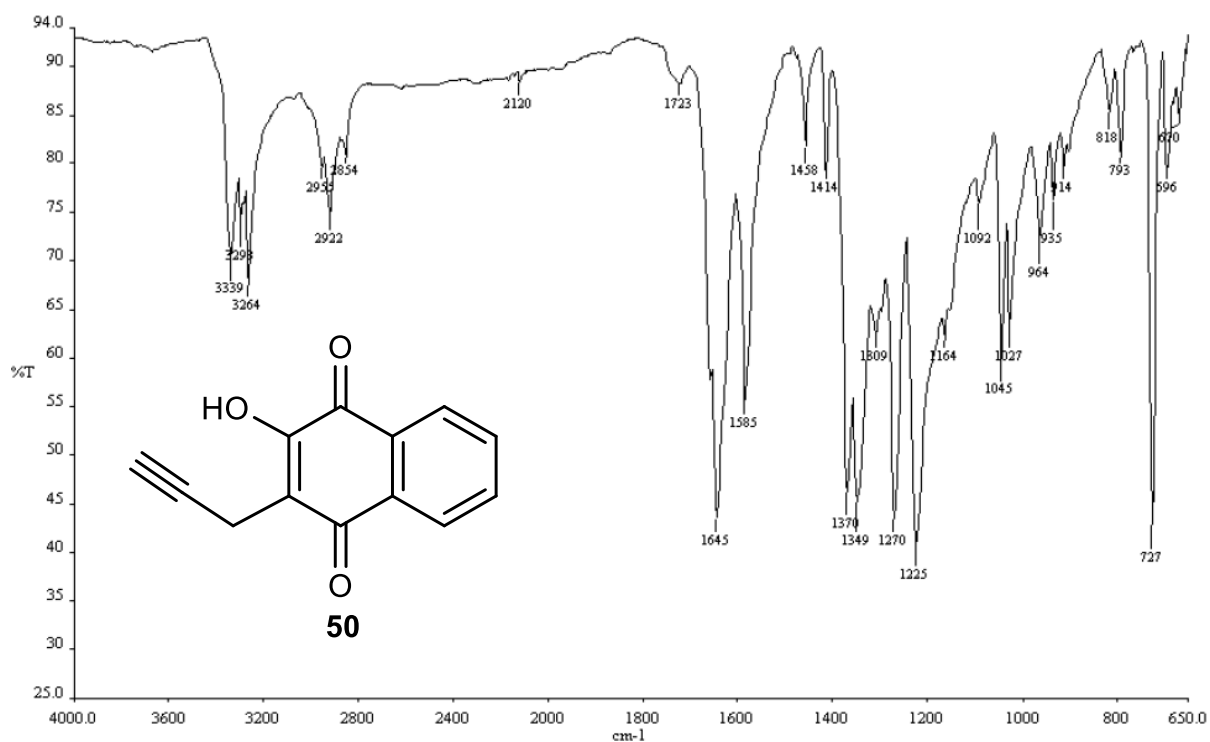
A. 56 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 43 (100 MHz, CDCl_3).



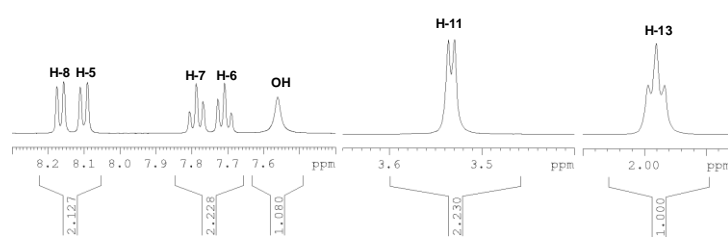
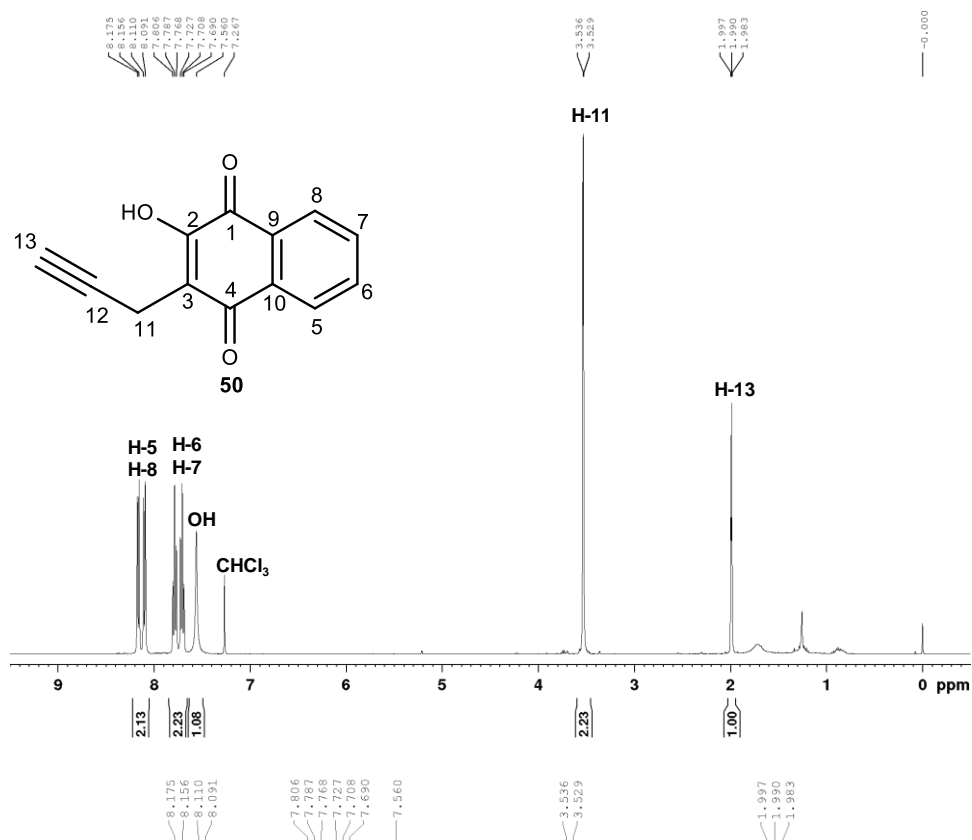
A. 57 - Mapa de contornos HMBC de 43 (400 MHz, CDCl₃).



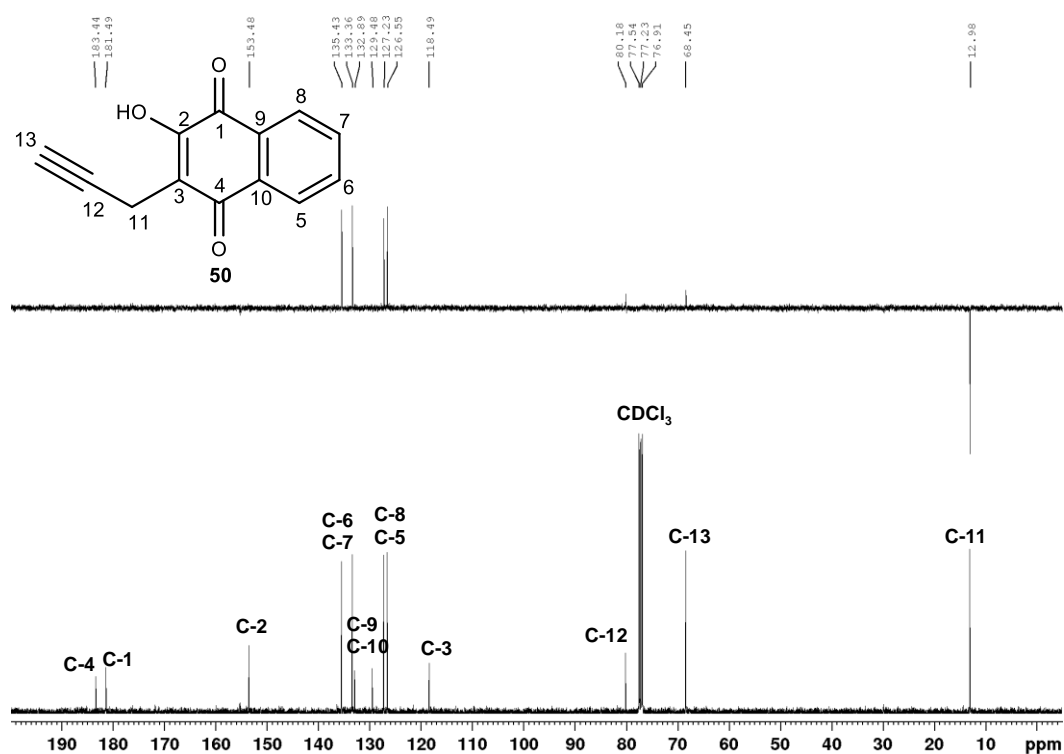
A. 58 - Espectro no Infravermelho de 50 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).

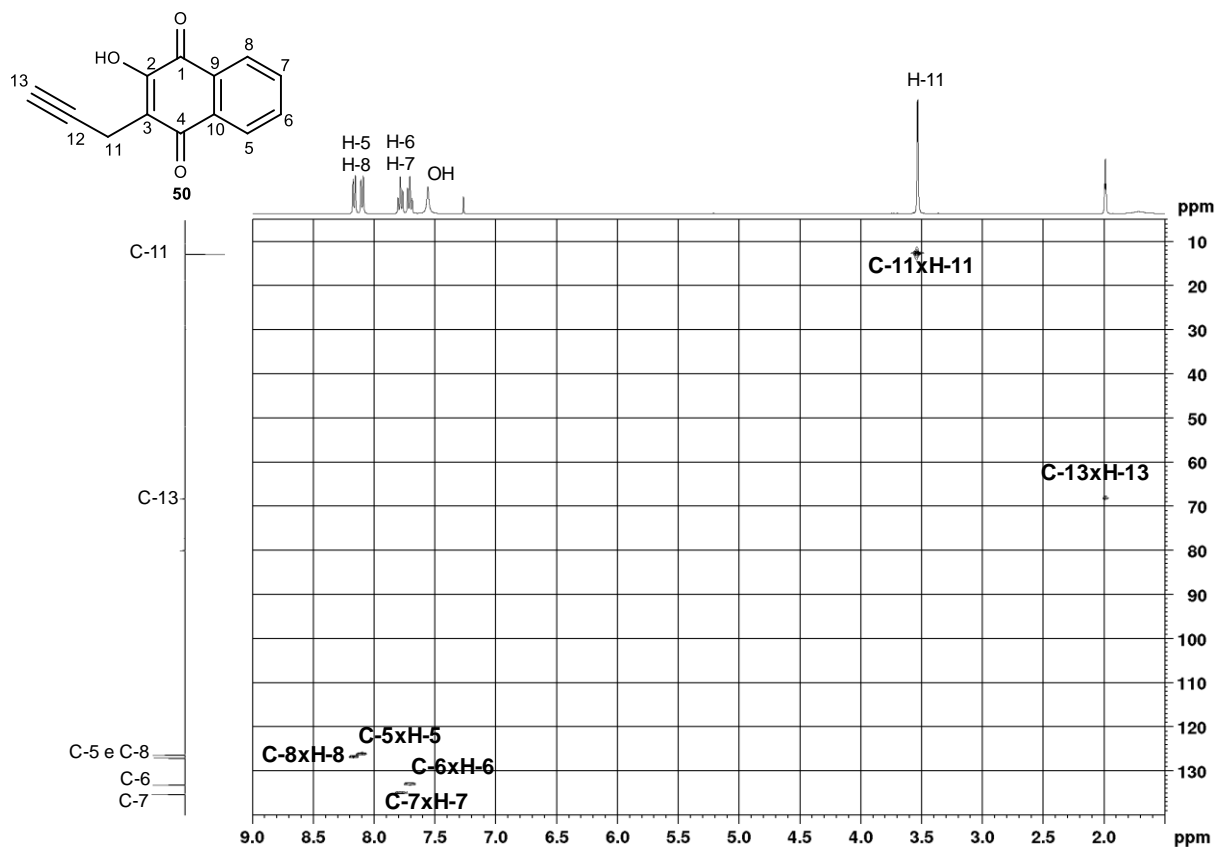
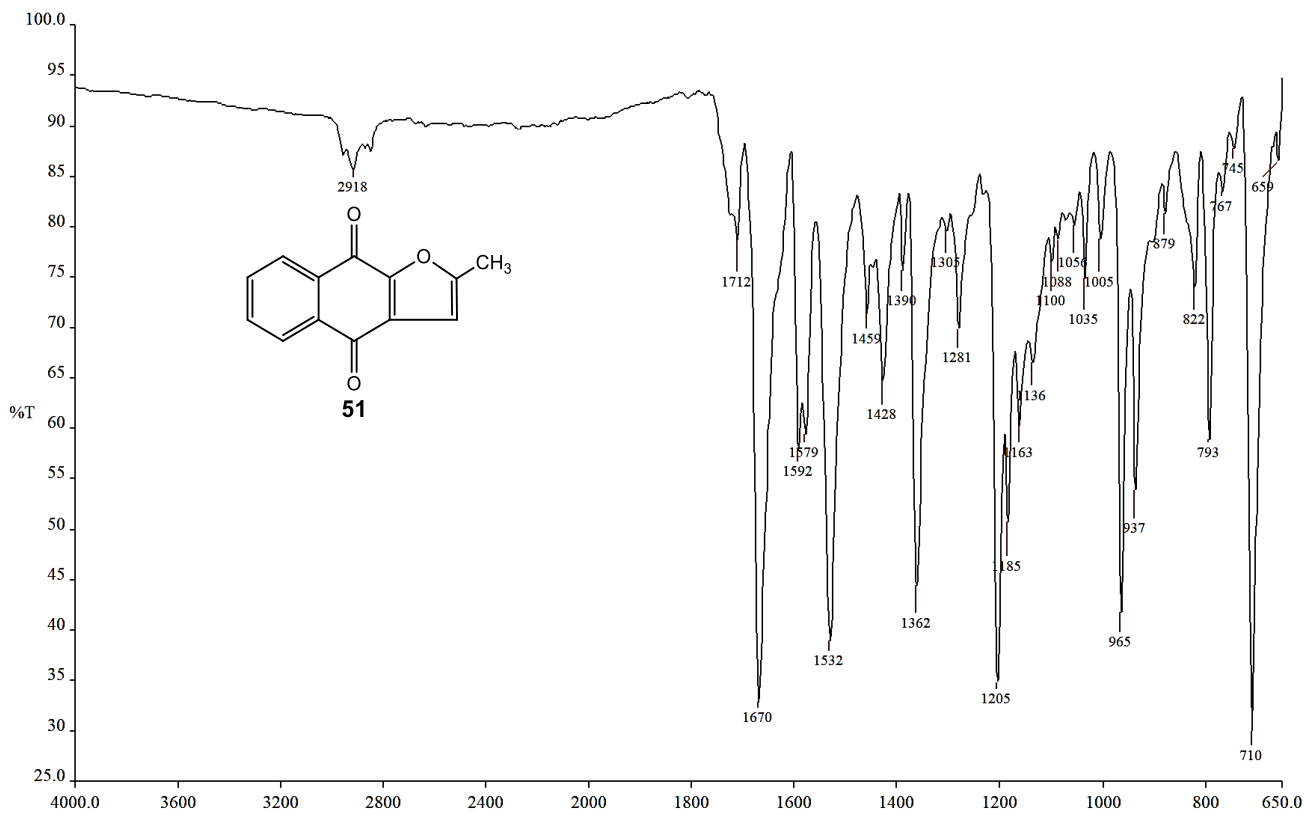


A. 59 - Espectro de RMN de ^1H de 50 (400 MHz, CDCl_3).

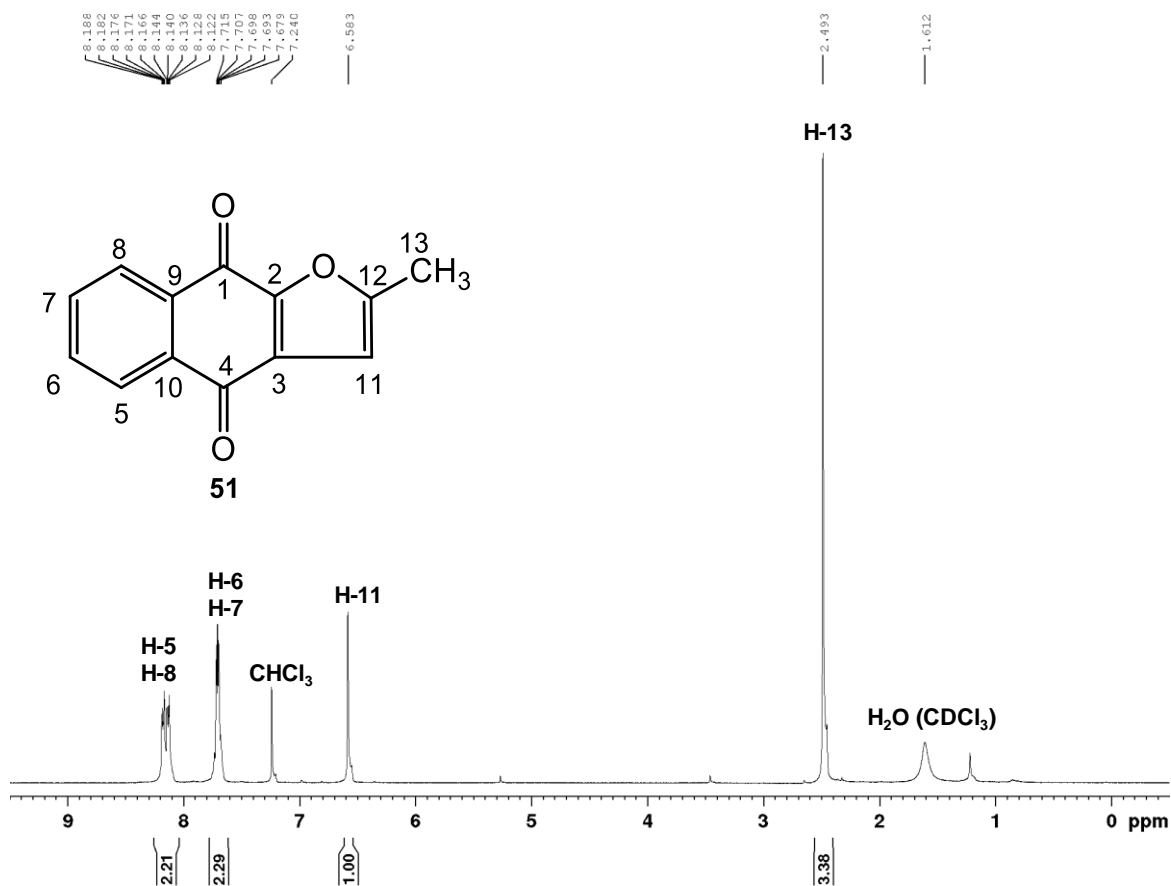


A. 60 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 50 (100 MHz, CDCl_3).

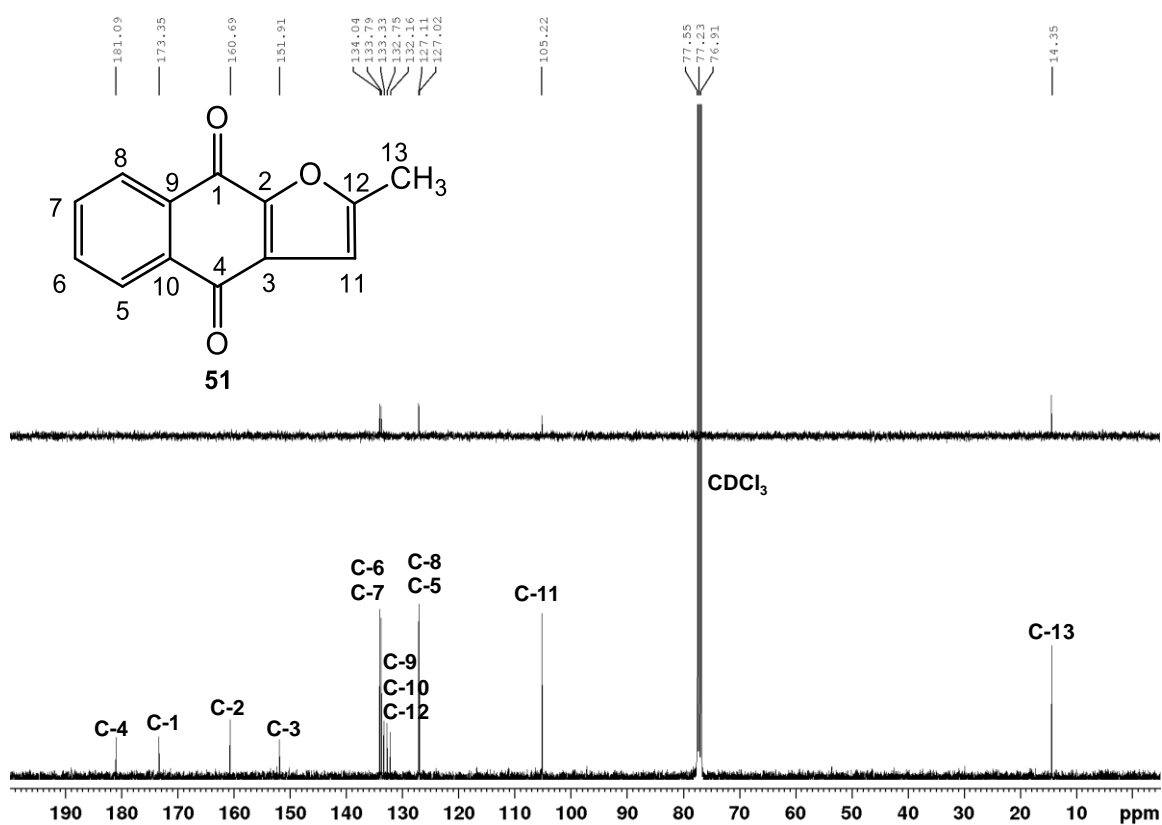


A. 61 - Mapa de contornos HSQC de 50 (400 MHz, CDCl₃).A. 62 - Espectro no Infravermelho de 51 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).

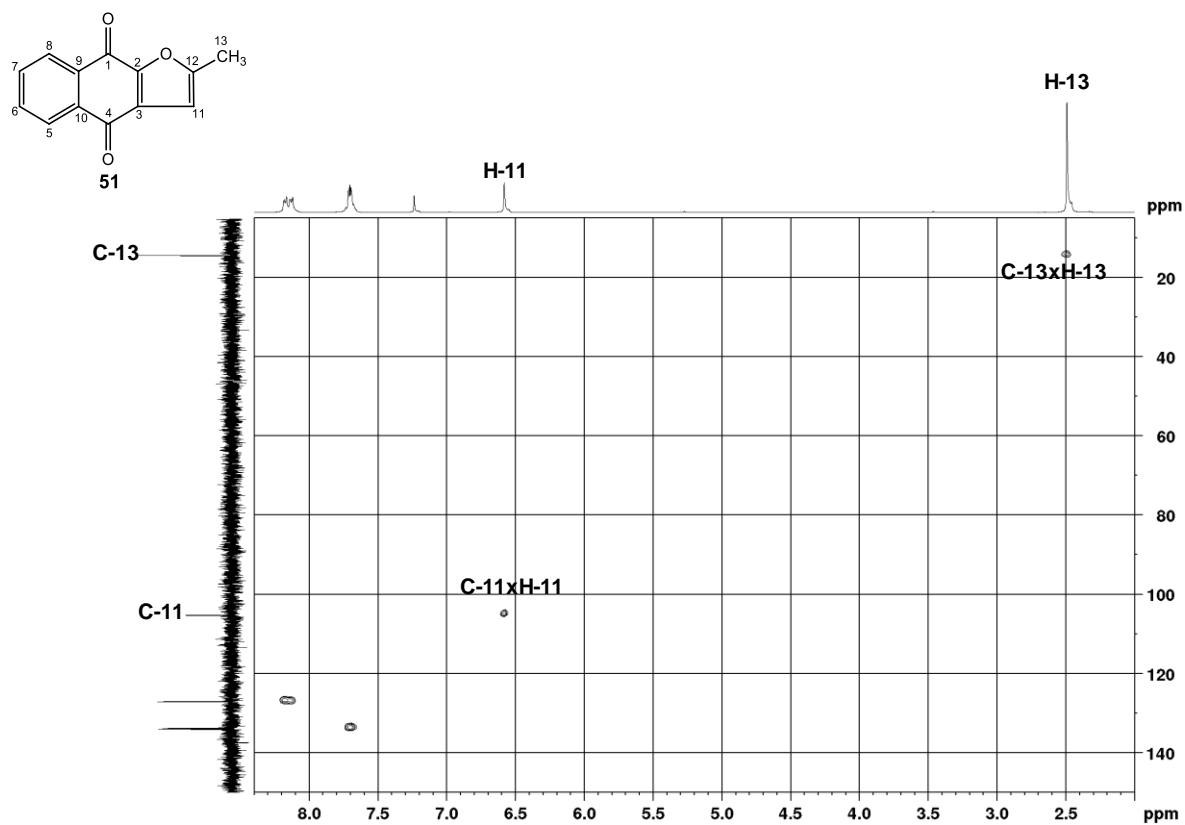
A. 63 - Espectro de RMN de ^1H de 51 (400 MHz, CDCl_3).



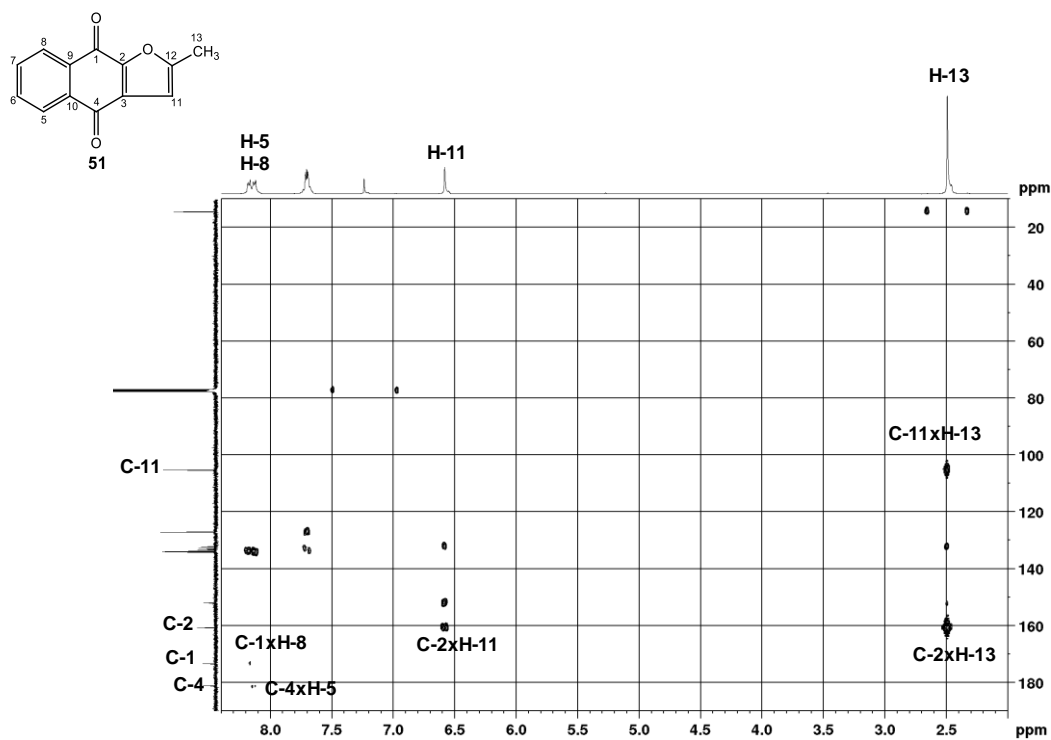
A. 64 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 51 (100 MHz, CDCl_3).



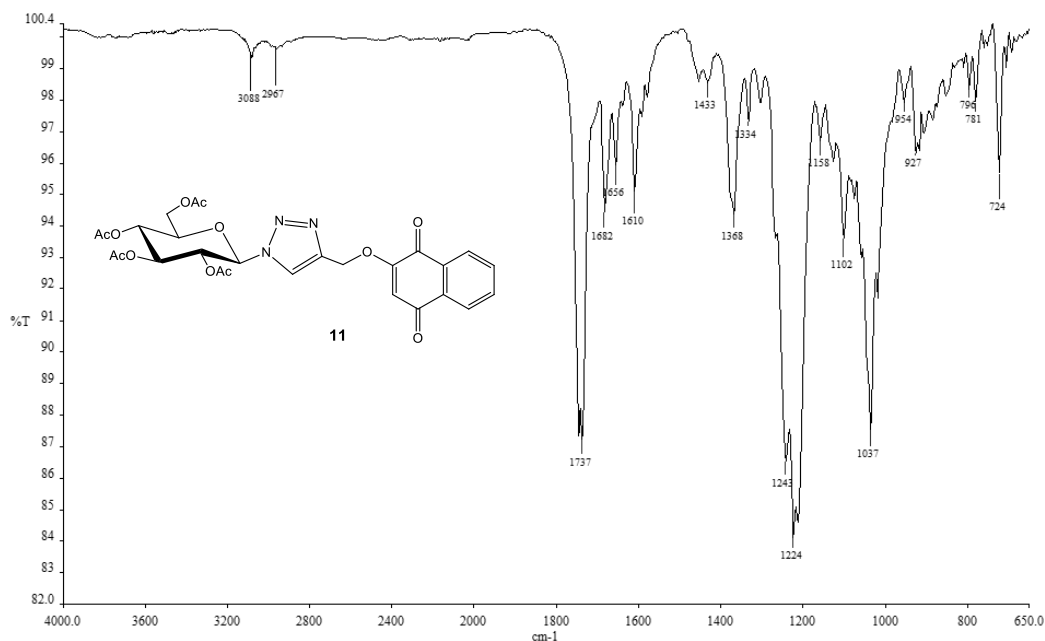
A. 65 - Mapa de contornos HSQC de 51 (400 MHz, CDCl₃).



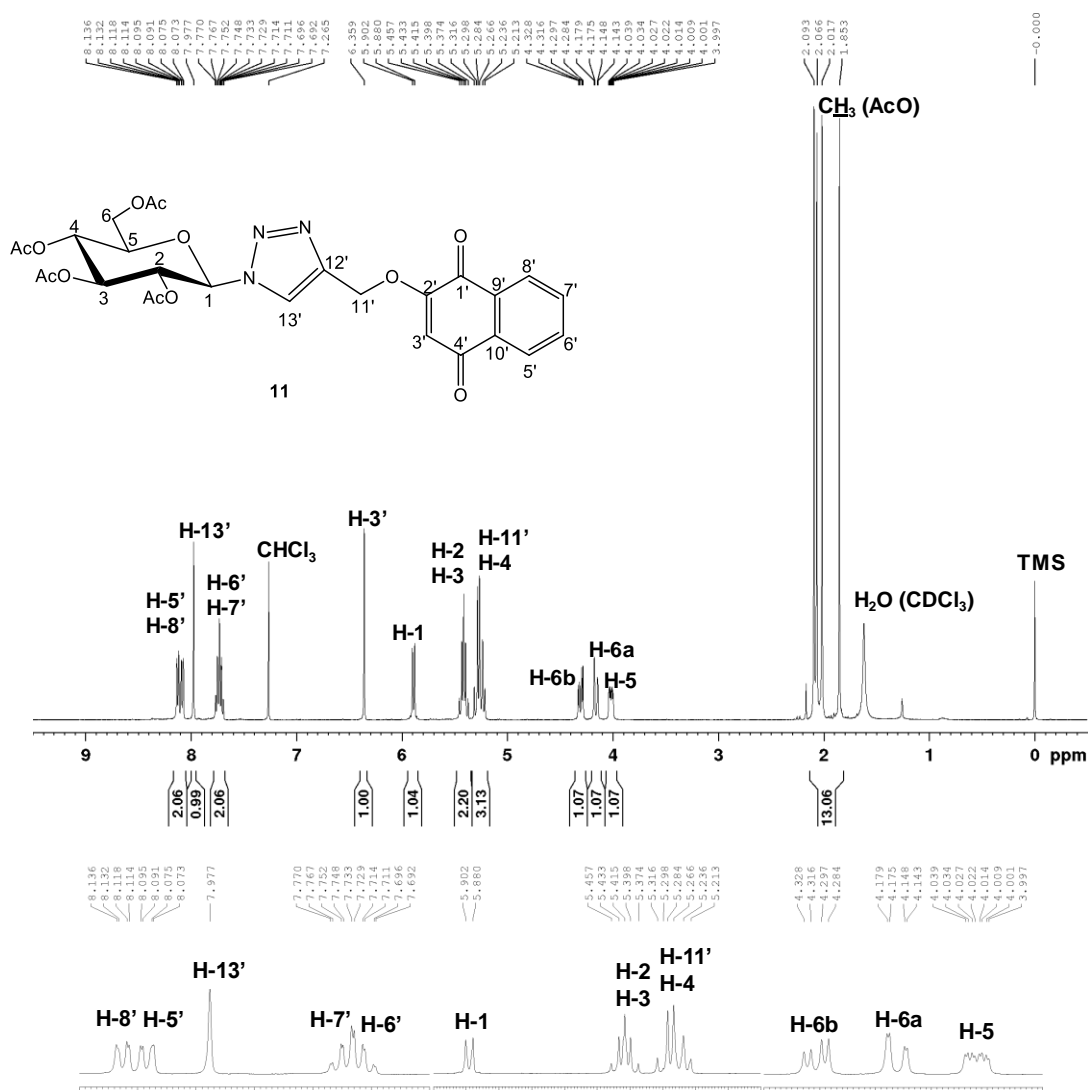
A. 66 - Mapa de contornos HMBC de 51 (400 MHz, CDCl₃).



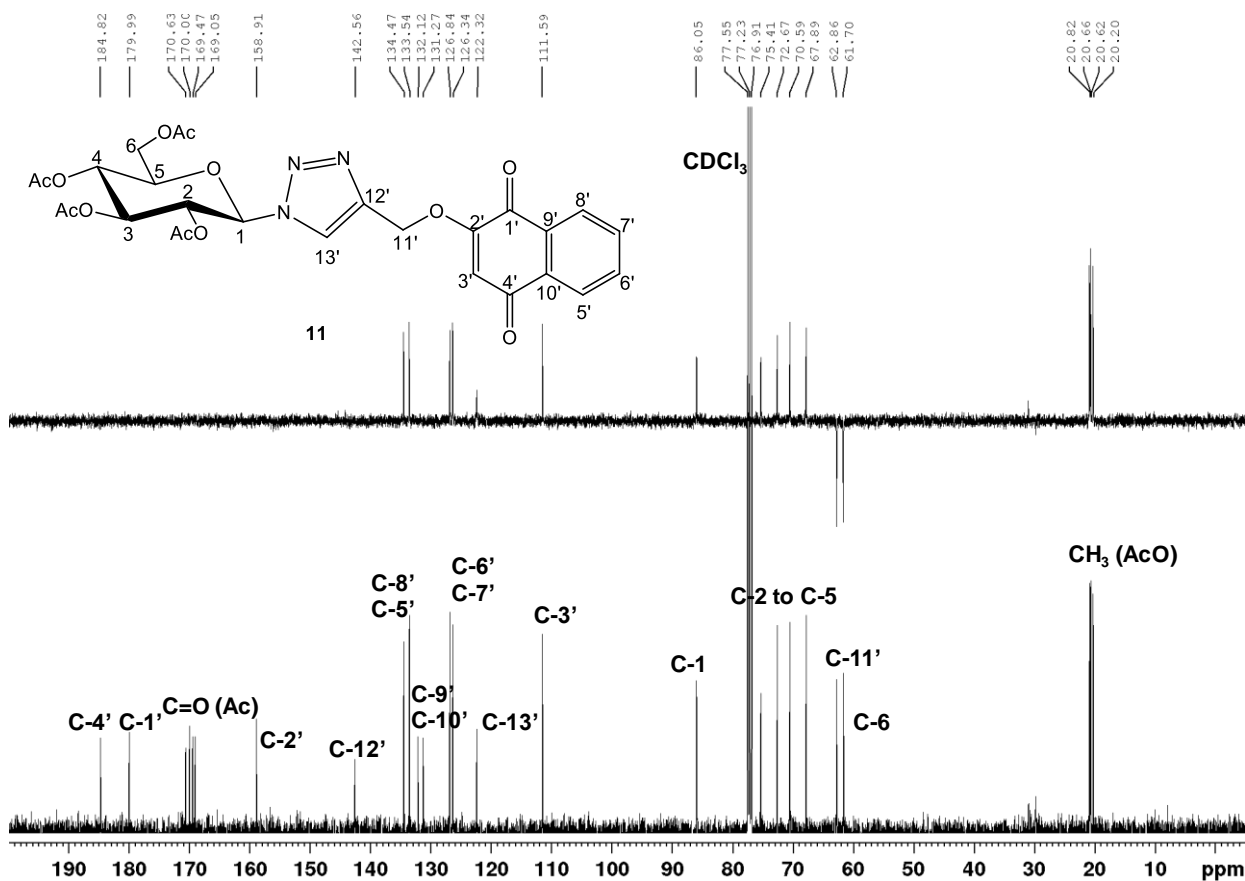
A. 67 - Espectro no Infravermelho de 11 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



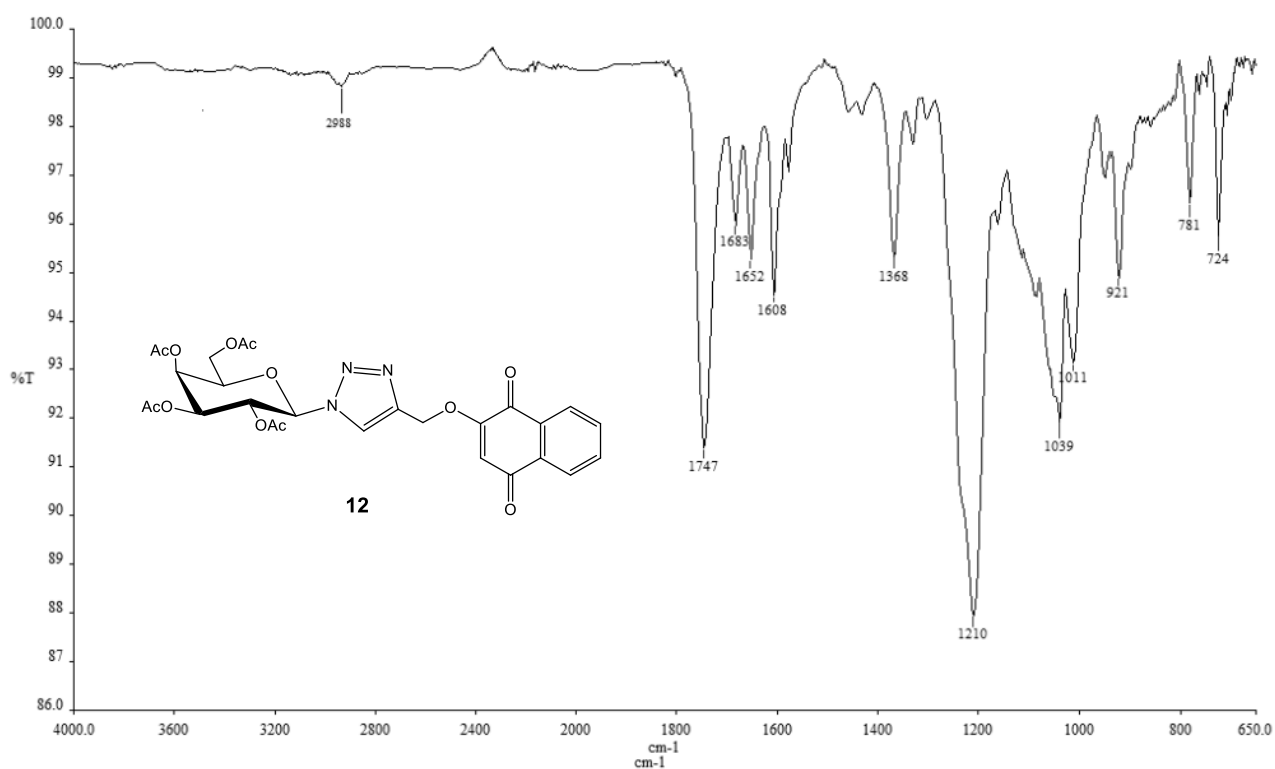
A. 68 - Espectro de RMN de ^1H de 11 (400 MHz, CDCl_3).



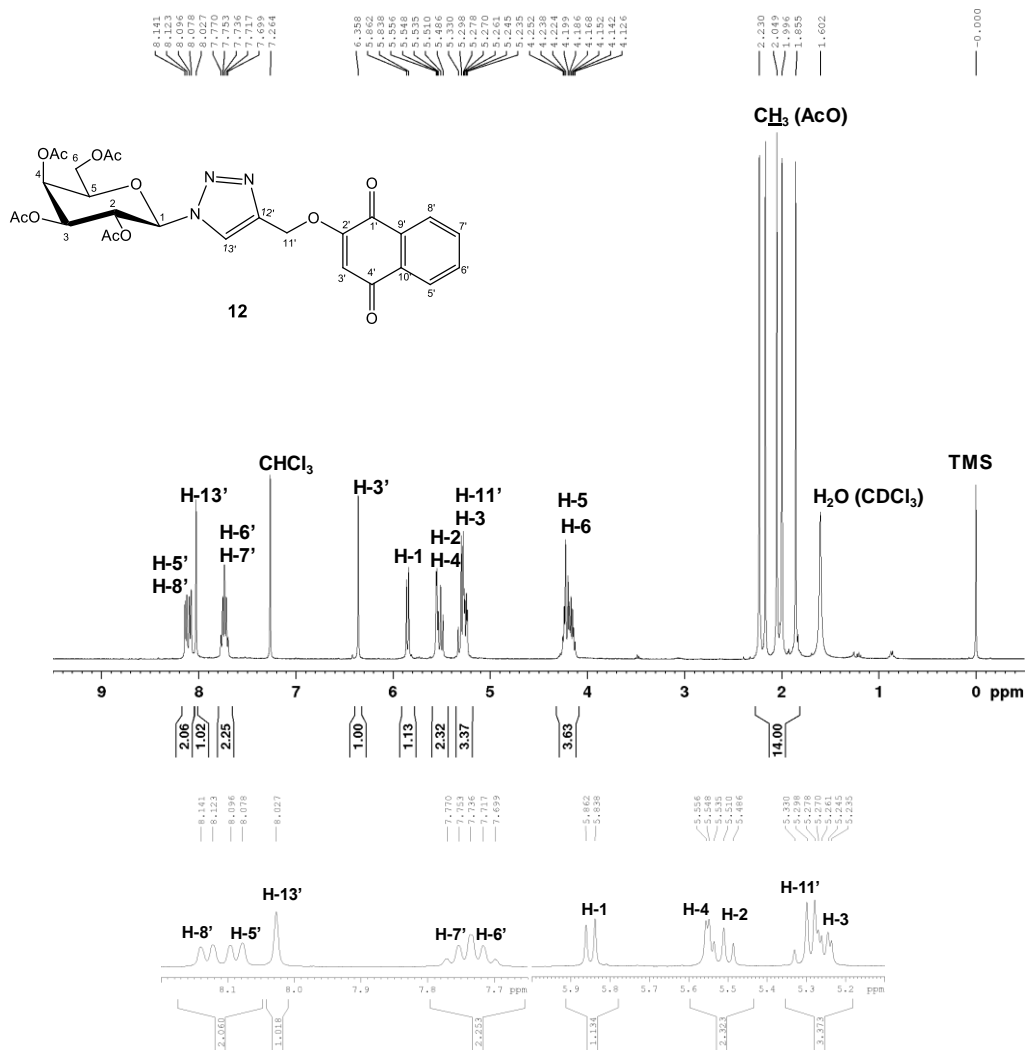
A. 69 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 11 (100 MHz, CDCl_3).



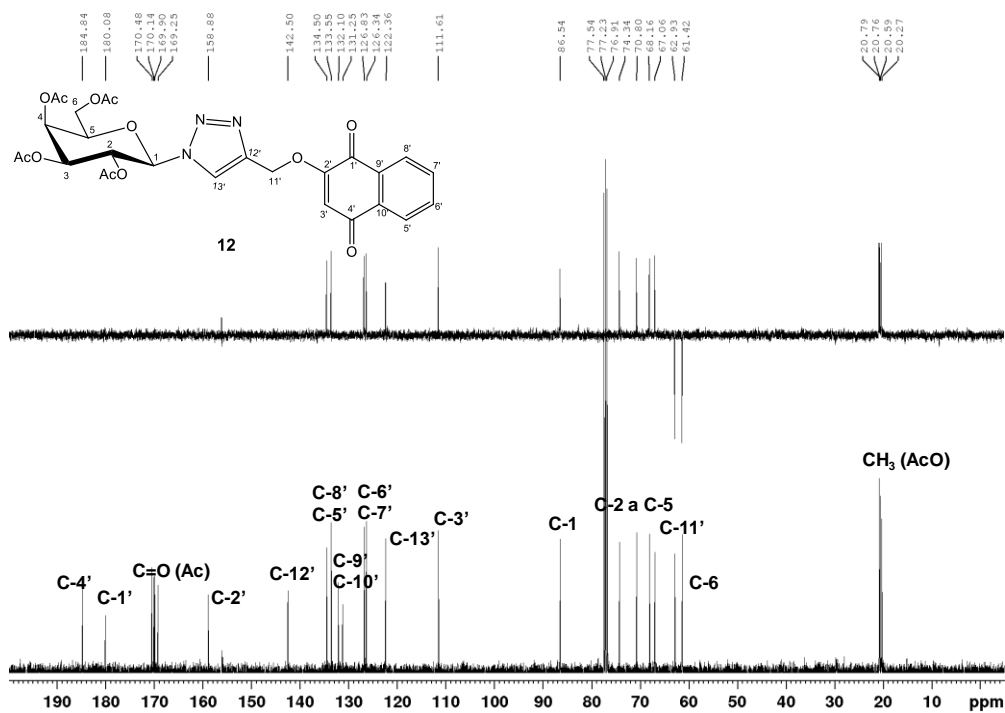
A. 70 - Espectro no Infravermelho de ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).



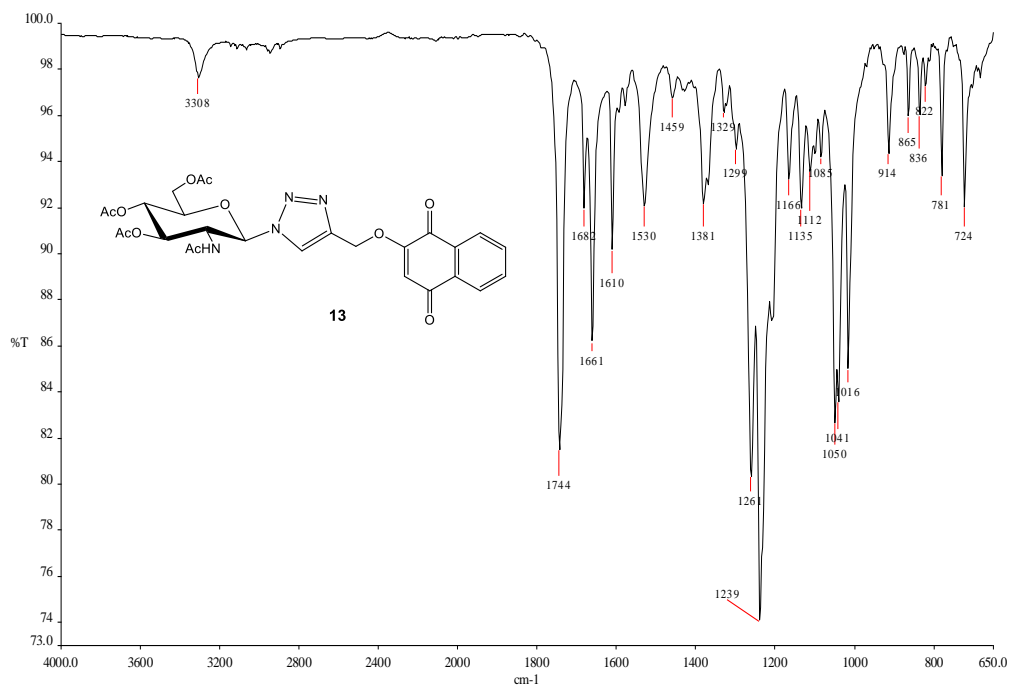
A. 71 - Espectro de RMN de ^1H de 12 (400 MHz, CDCl_3).



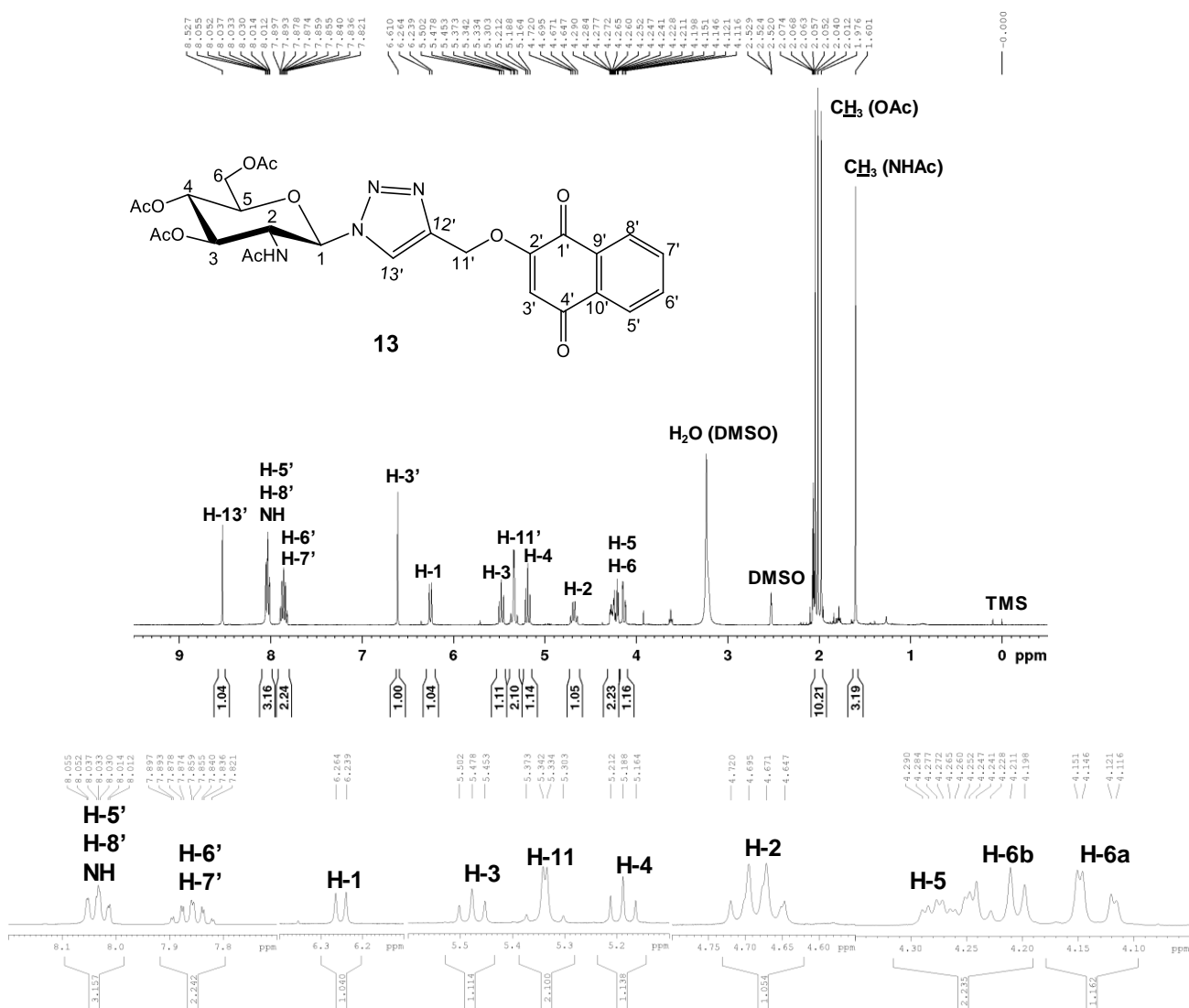
A. 72 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 12 (100 MHz, CDCl_3).



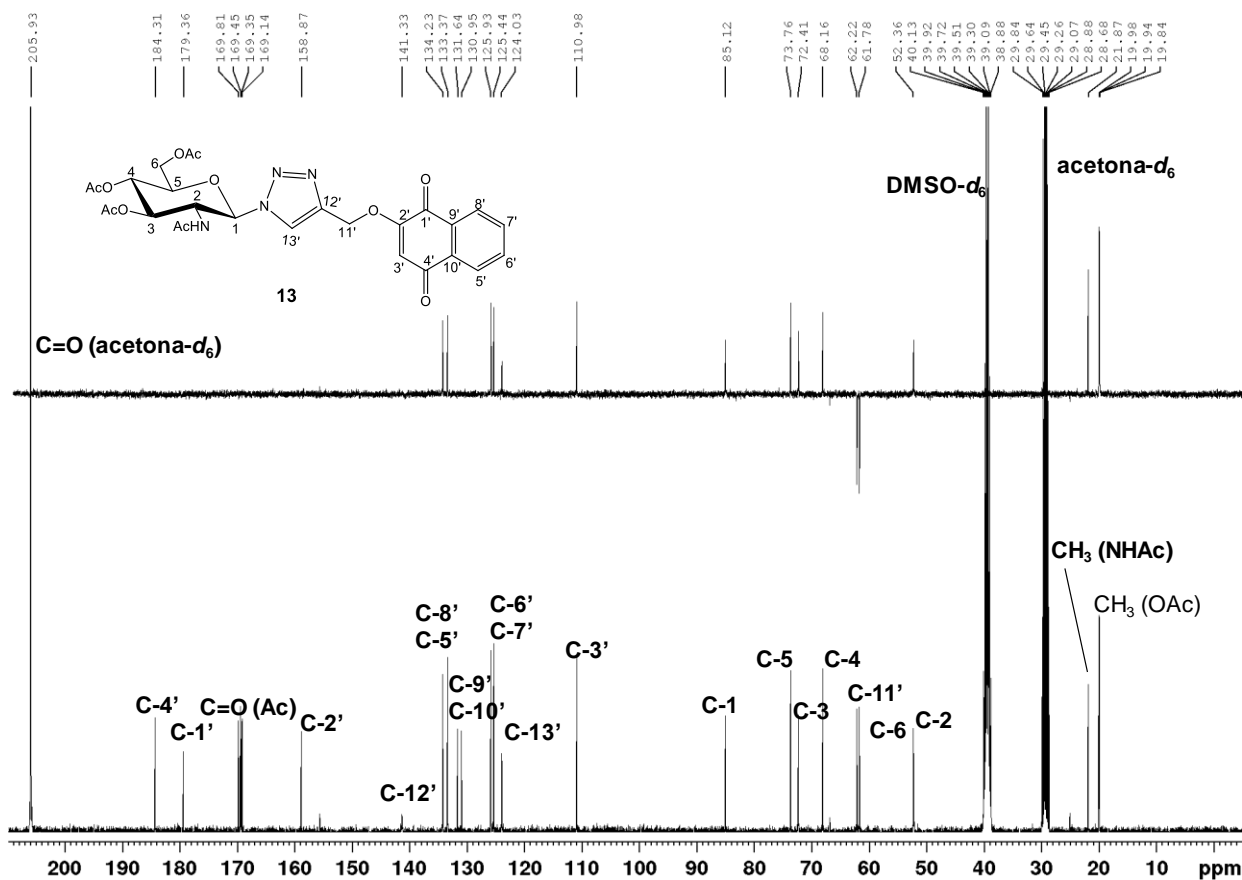
A. 73 - Espectro no Infravermelho de 13 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



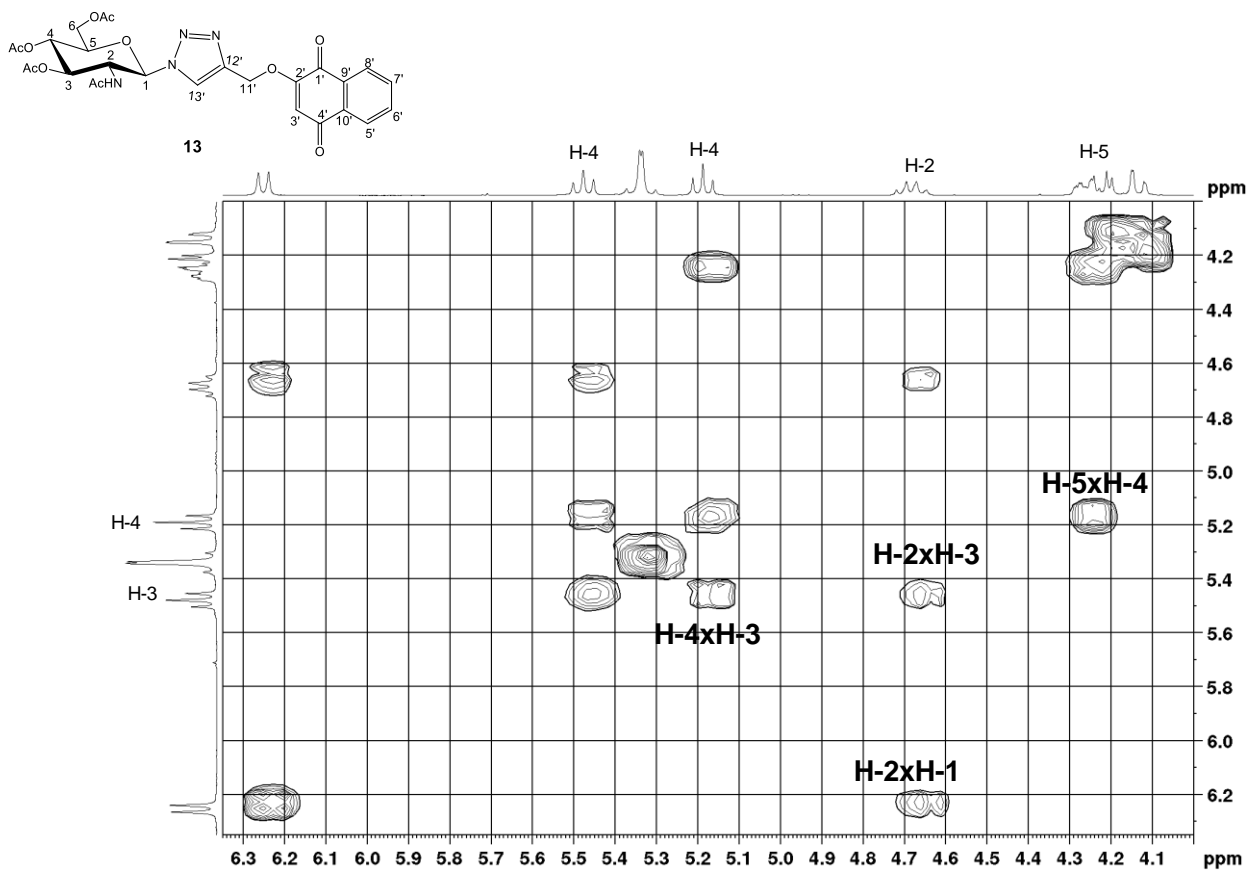
A. 74 - Espectro de RMN de ^1H de 13 (400 MHz, acetona- d_6 /DMSO- d_6).



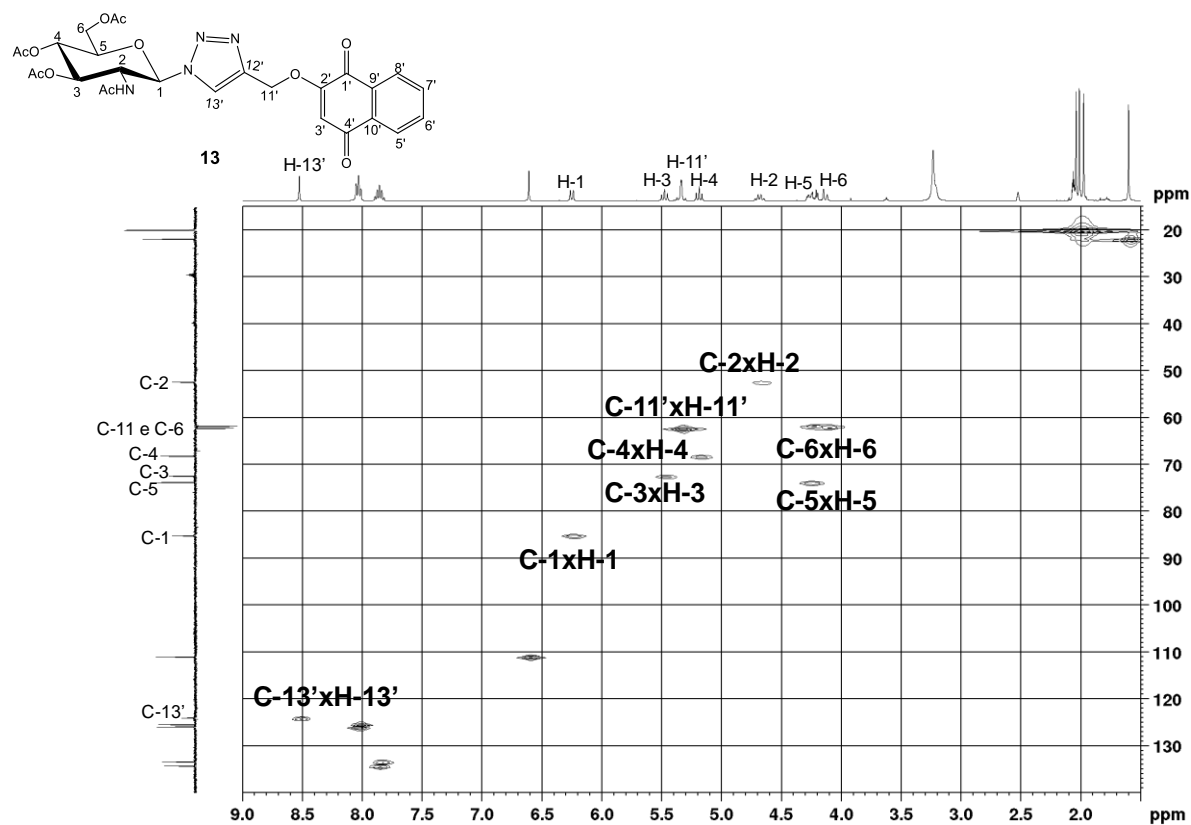
A. 75 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 13 (100 MHz, acetona- d_6 /DMSO- d_6).



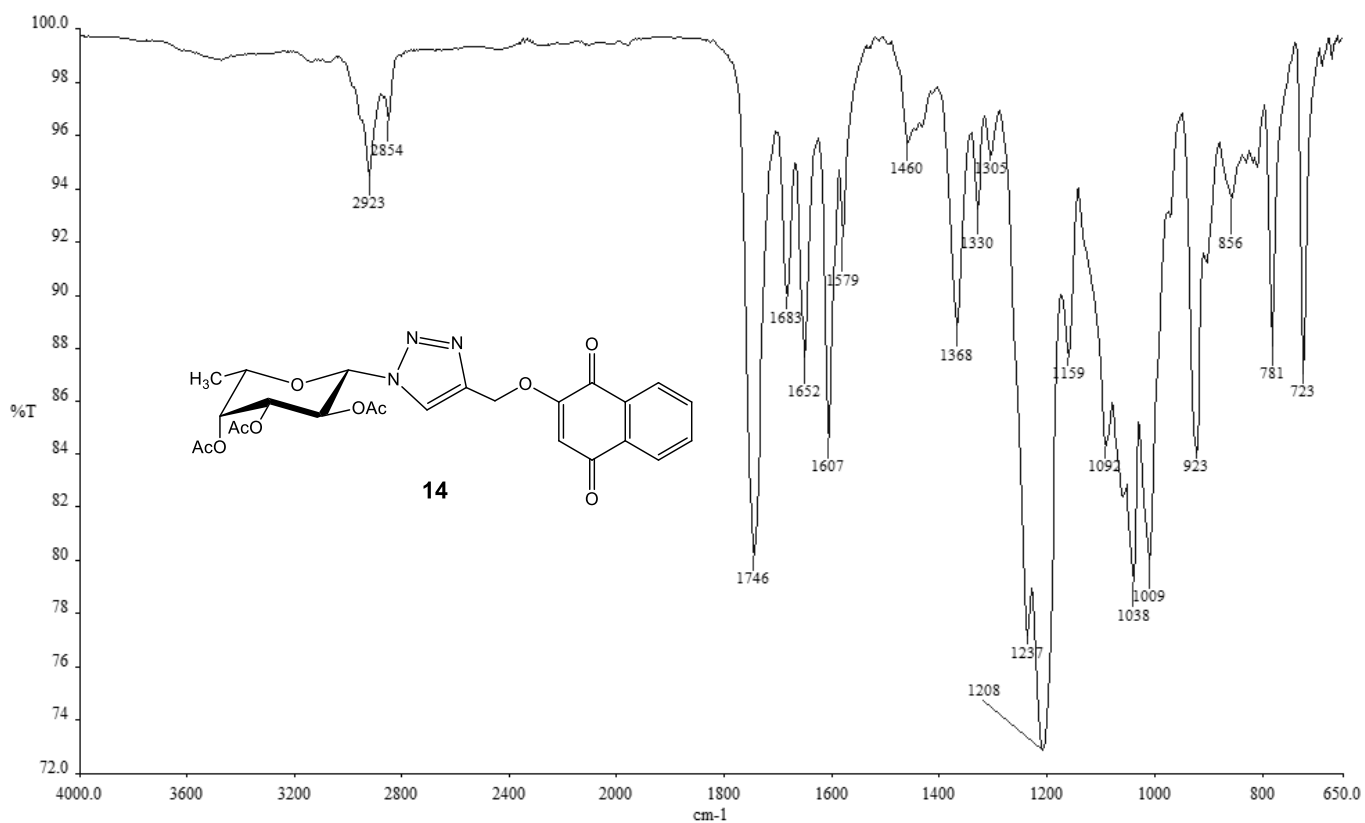
A. 76 - Mapa de contornos COSY de 13 (400 MHz, acetona- d_6 /DMSO- d_6).

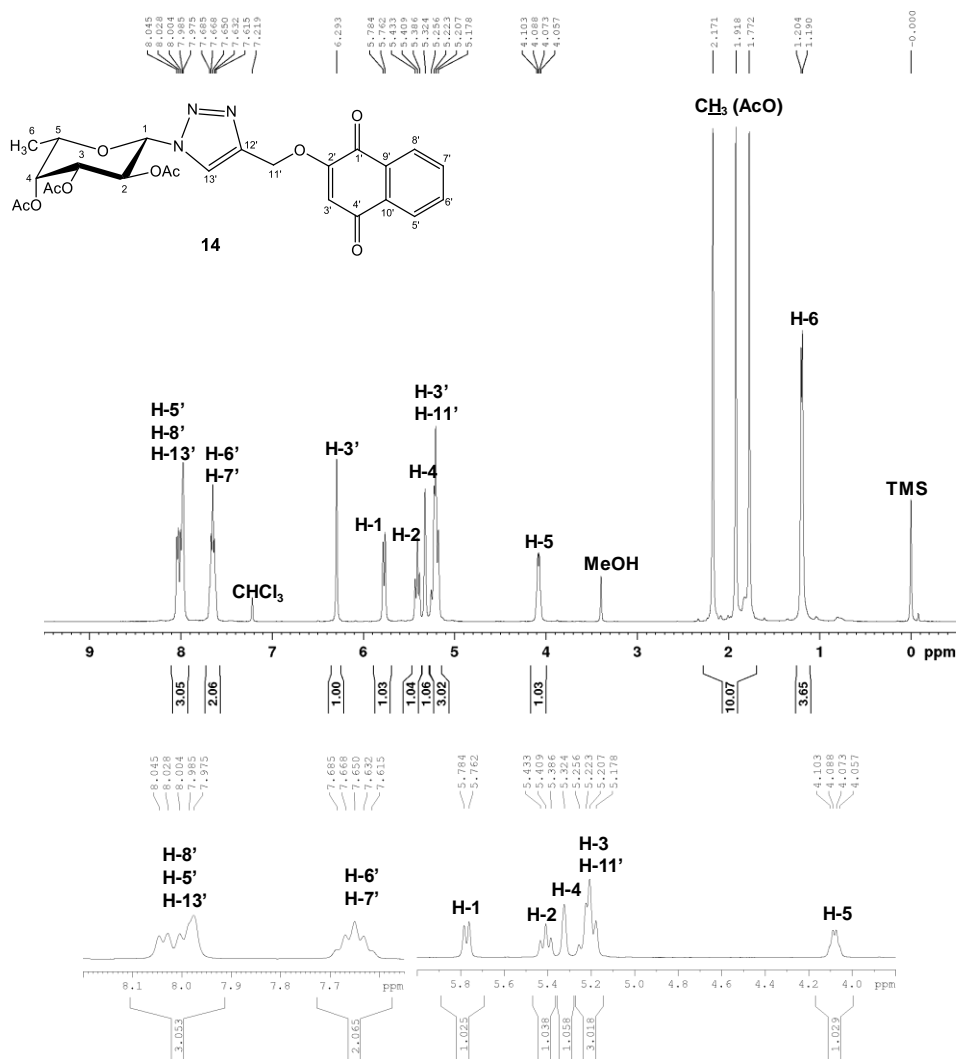
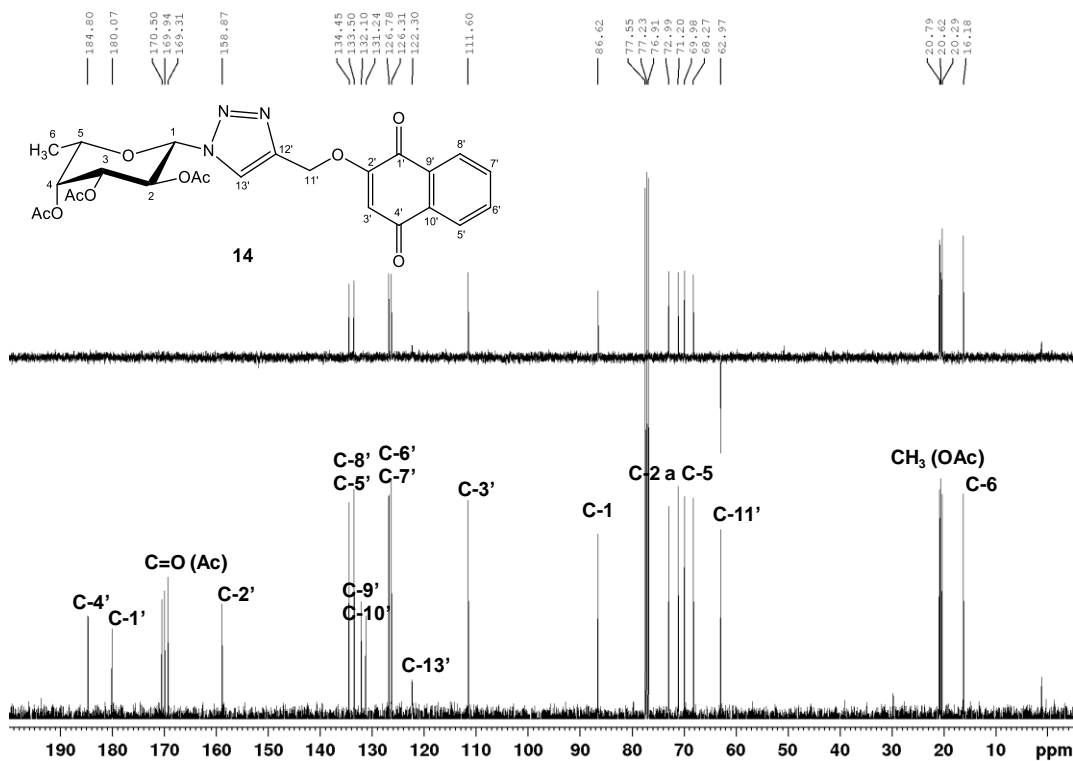


A. 77 – Mapa de contornos HSQC de 13 (400 MHz, acetona-d₆/DMSO-d₆).

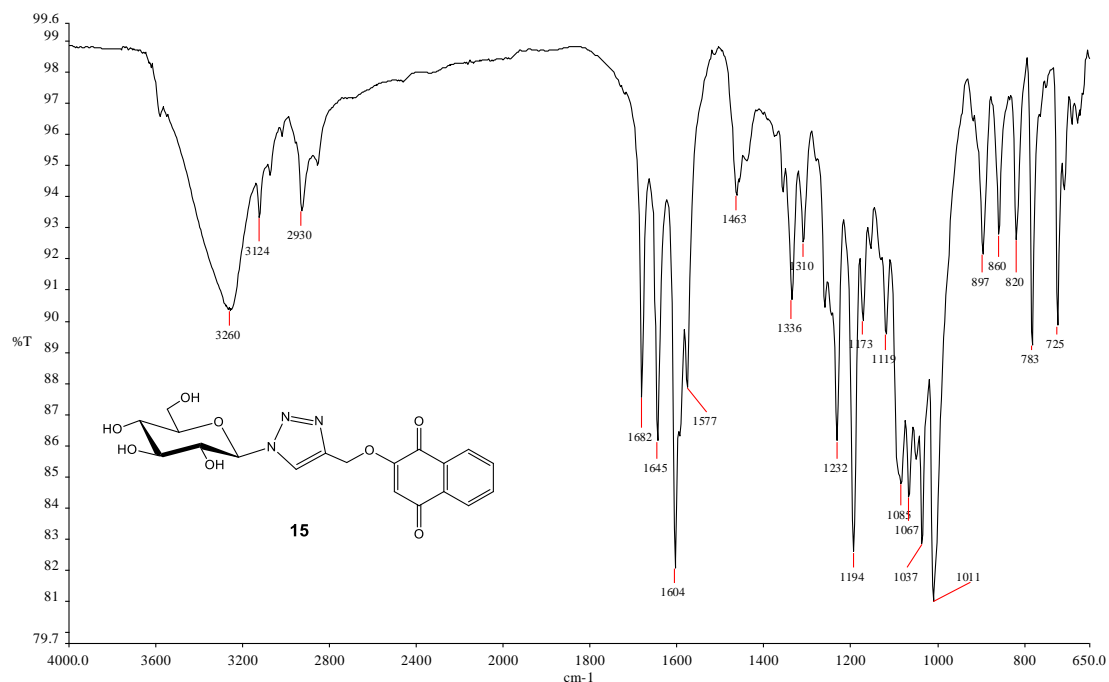


A. 78 - Espectro no Infravermelho de 14 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).

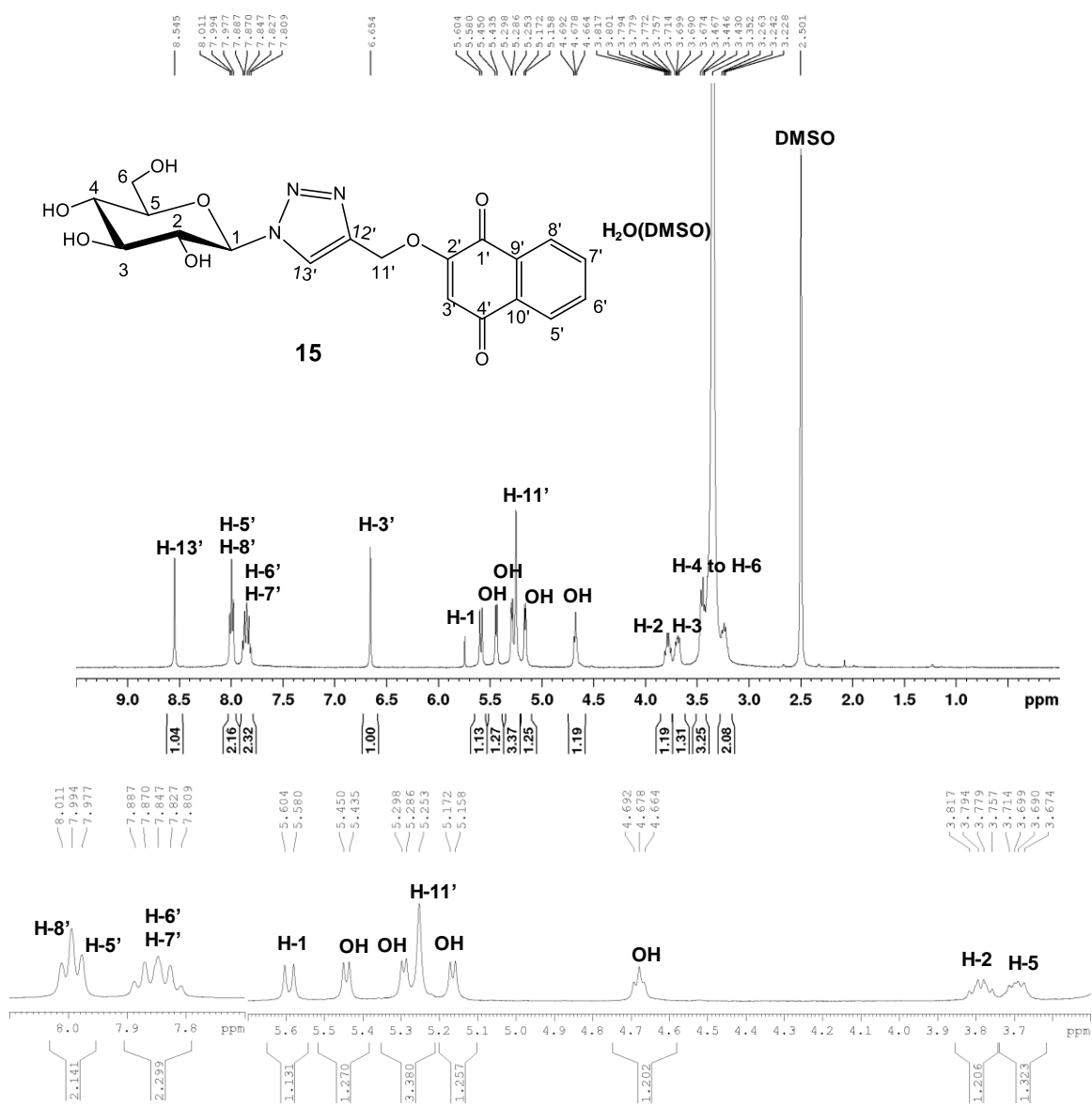


A. 79 - Espectro de RMN de ^1H de 14 (400 MHz, CDCl_3).A. 80 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 51 (100 MHz, CDCl_3)

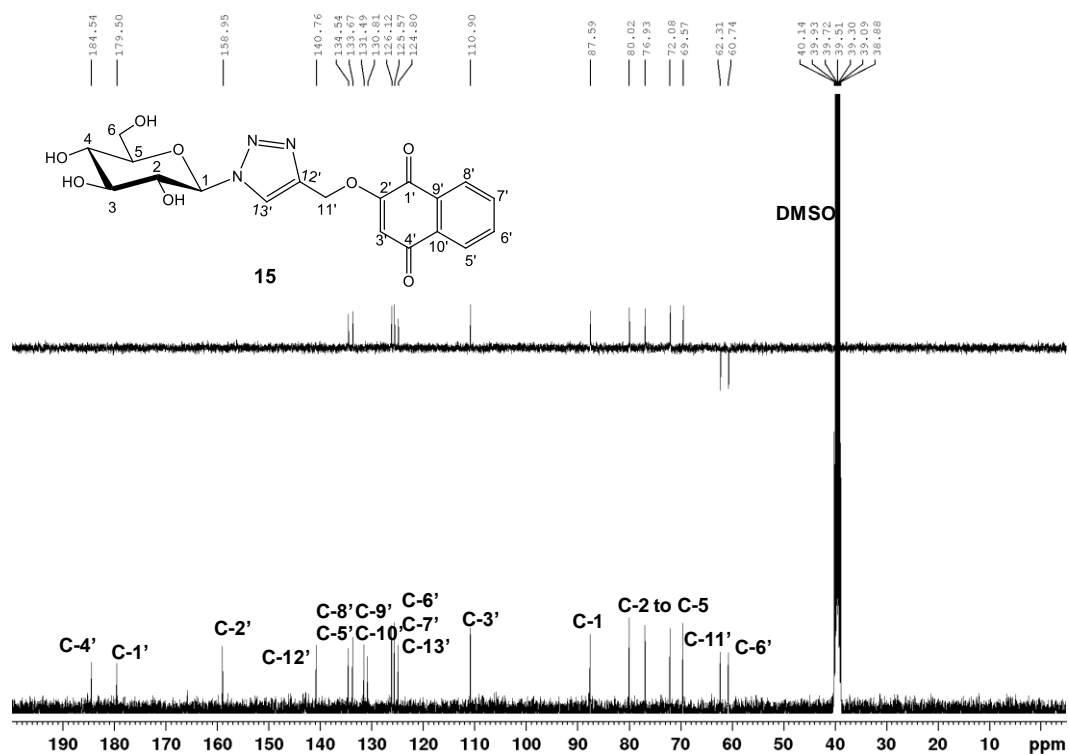
A. 81 - Espectro no Infravermelho de 15 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



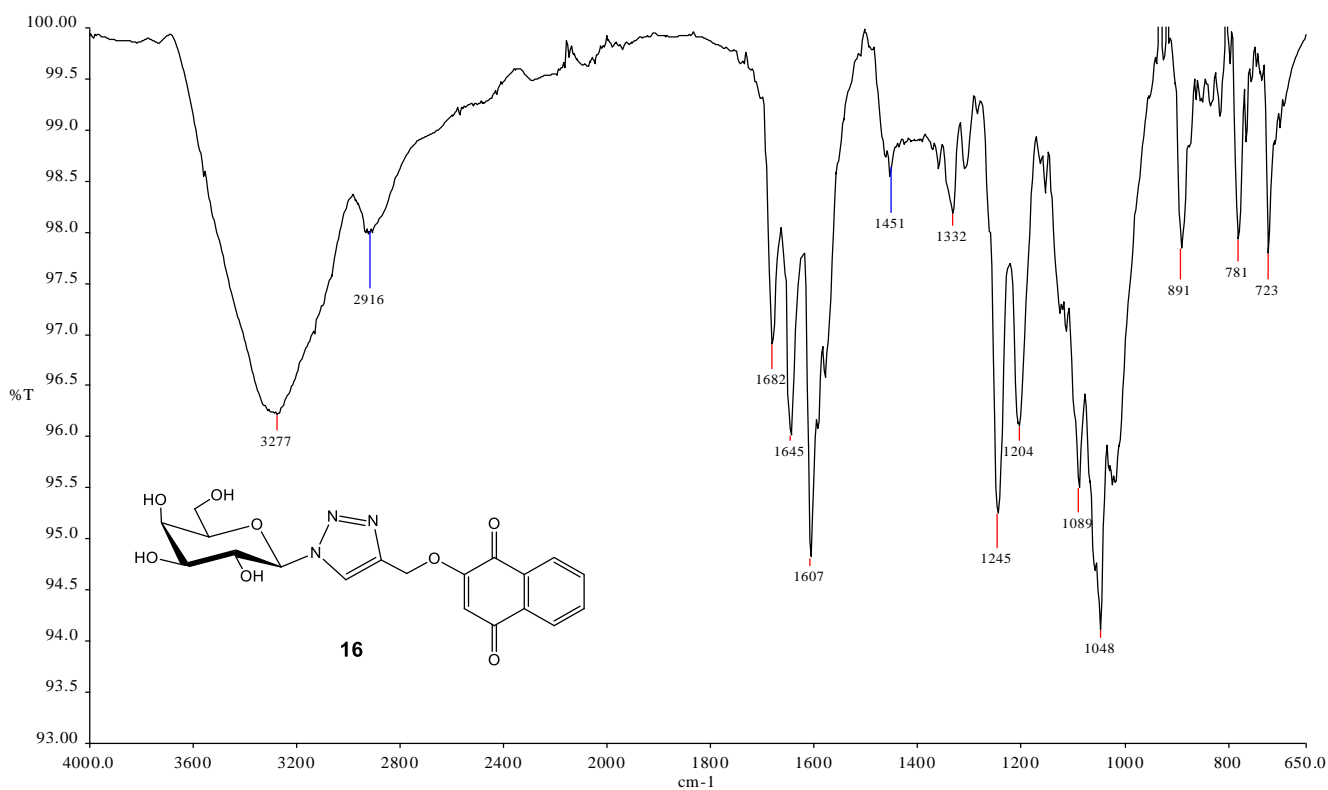
A. 82 - Espectro de RMN de ^1H de 15 (400 MHz, DMSO-d_6).



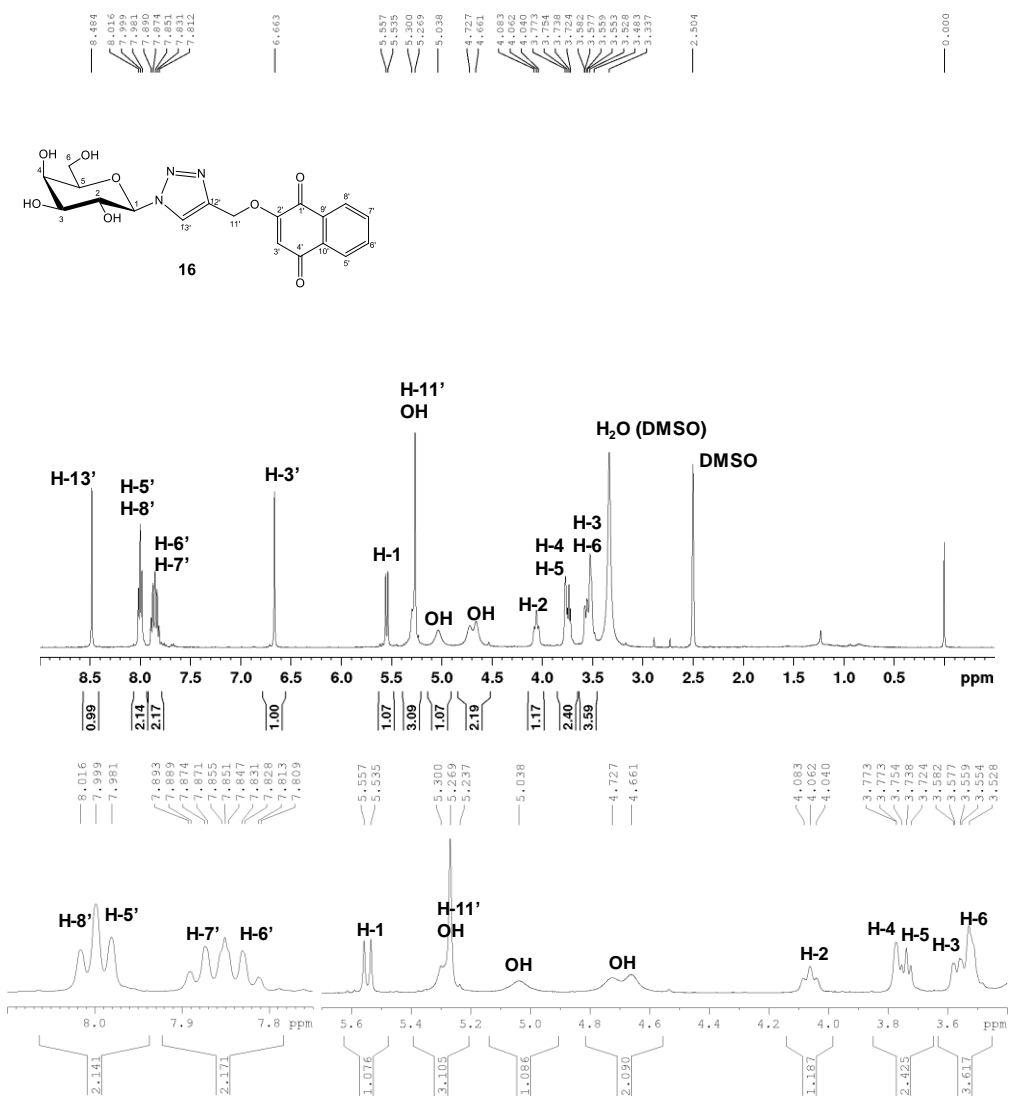
A. 83 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 15 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



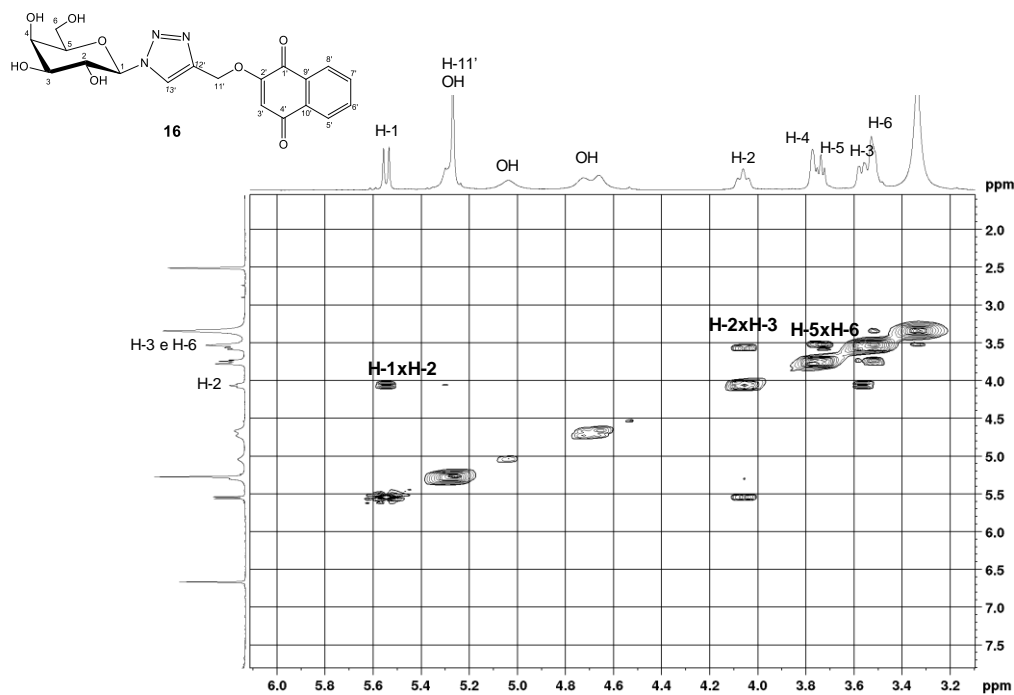
A. 84 - Espectro no Infravermelho de 16 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).



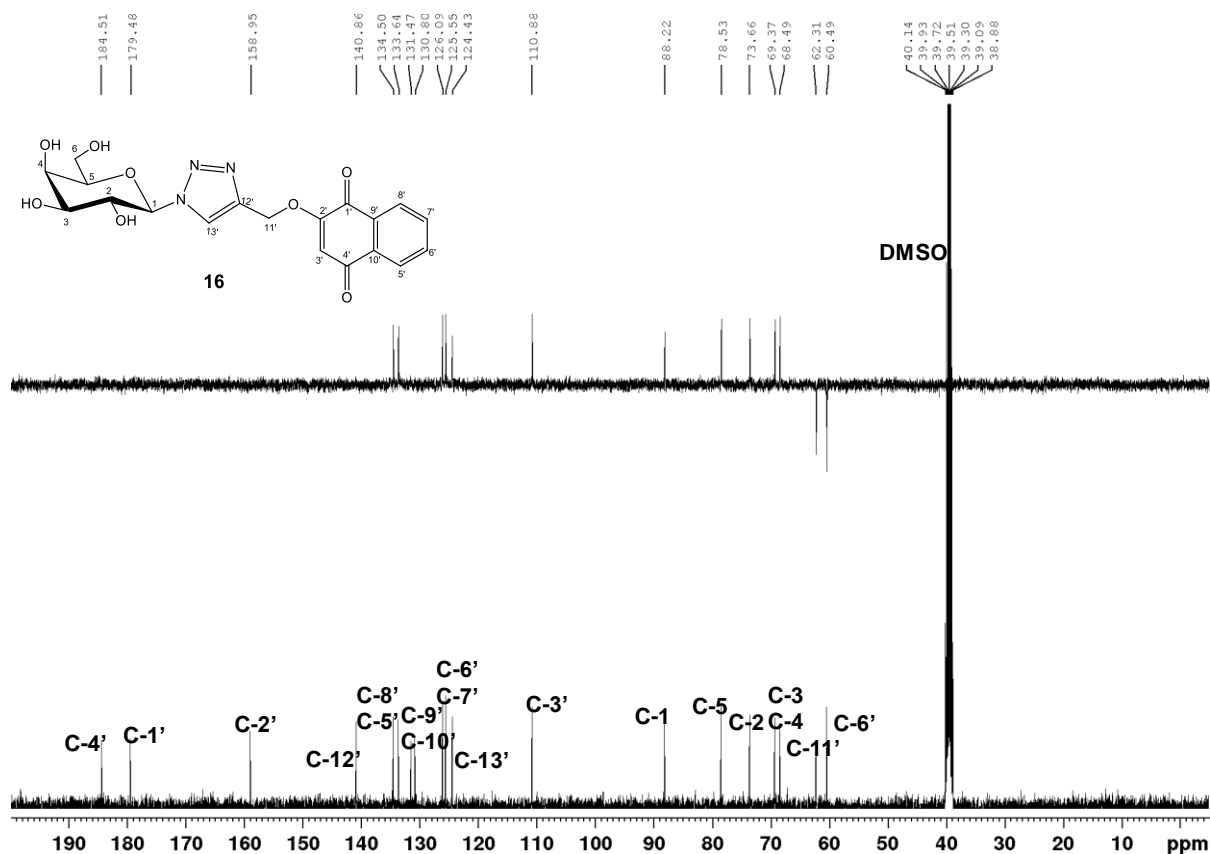
A. 85 - Espectro de RMN de ^1H de 16 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



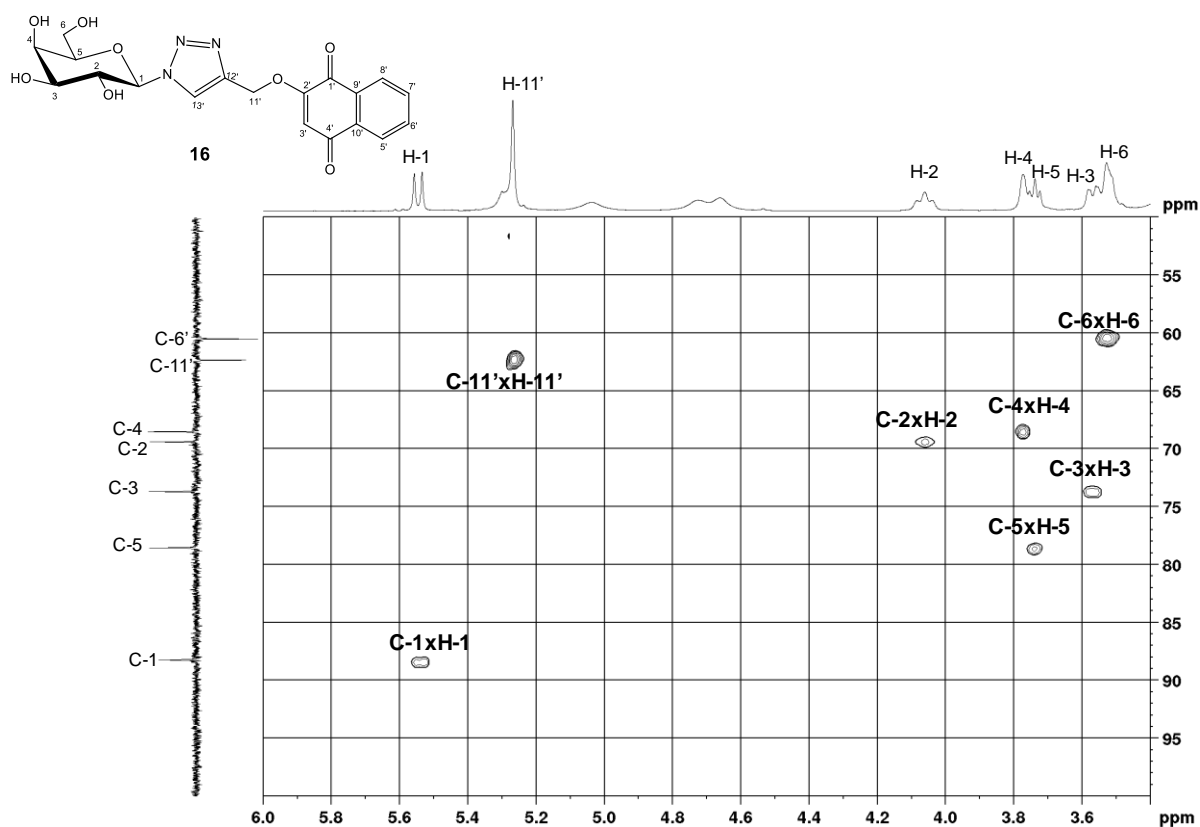
A. 86 - Mapa de contornos COSY de 16 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



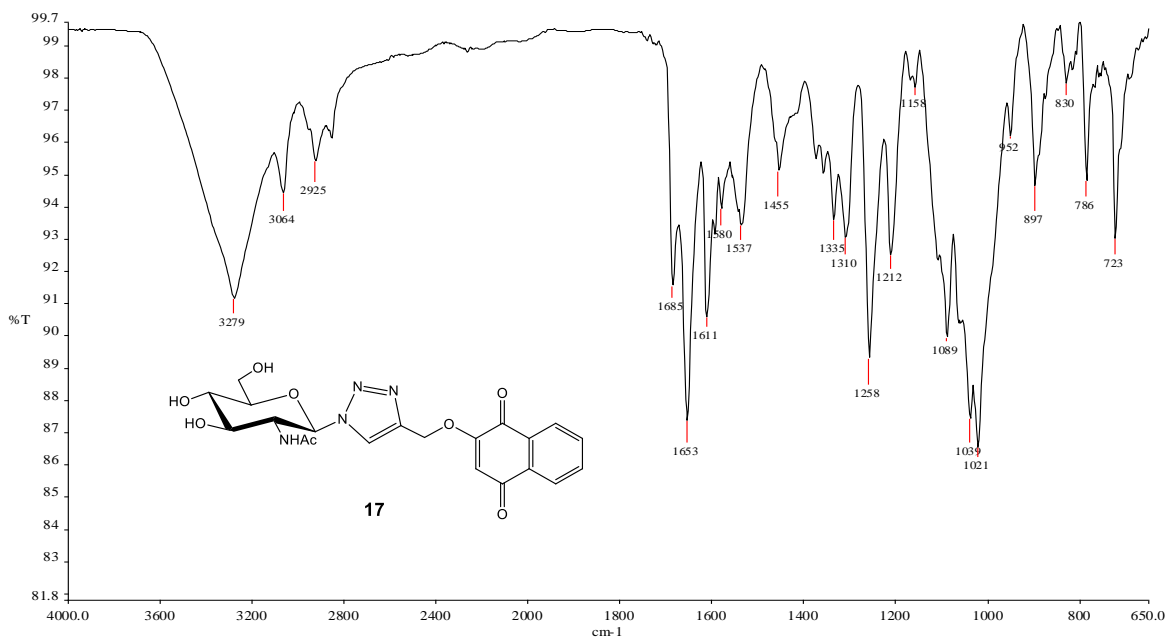
A. 87 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 16 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



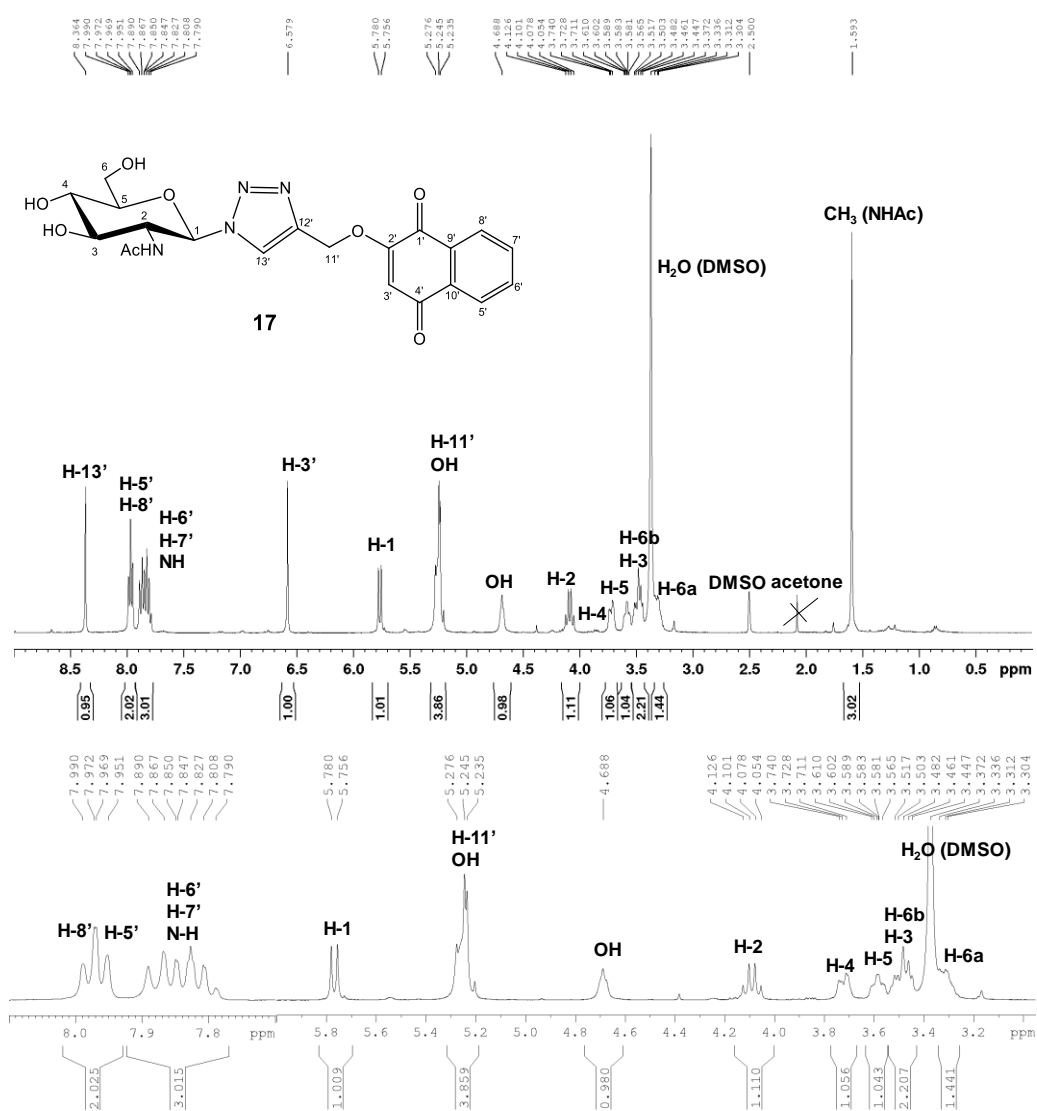
A. 88 – Mapa de contornos HMQC de 16 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



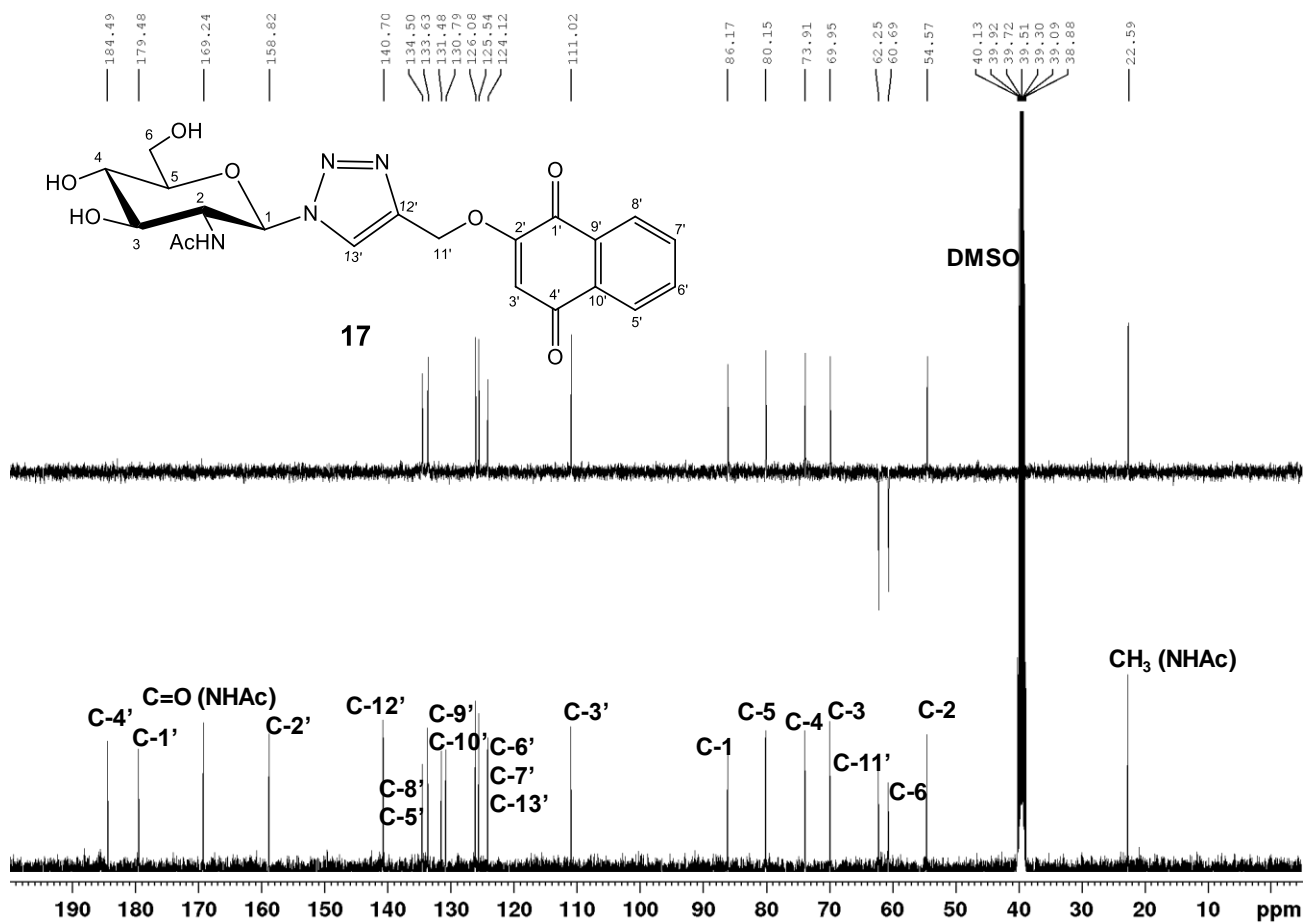
A. 89 - Espectro no Infravermelho de 17 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



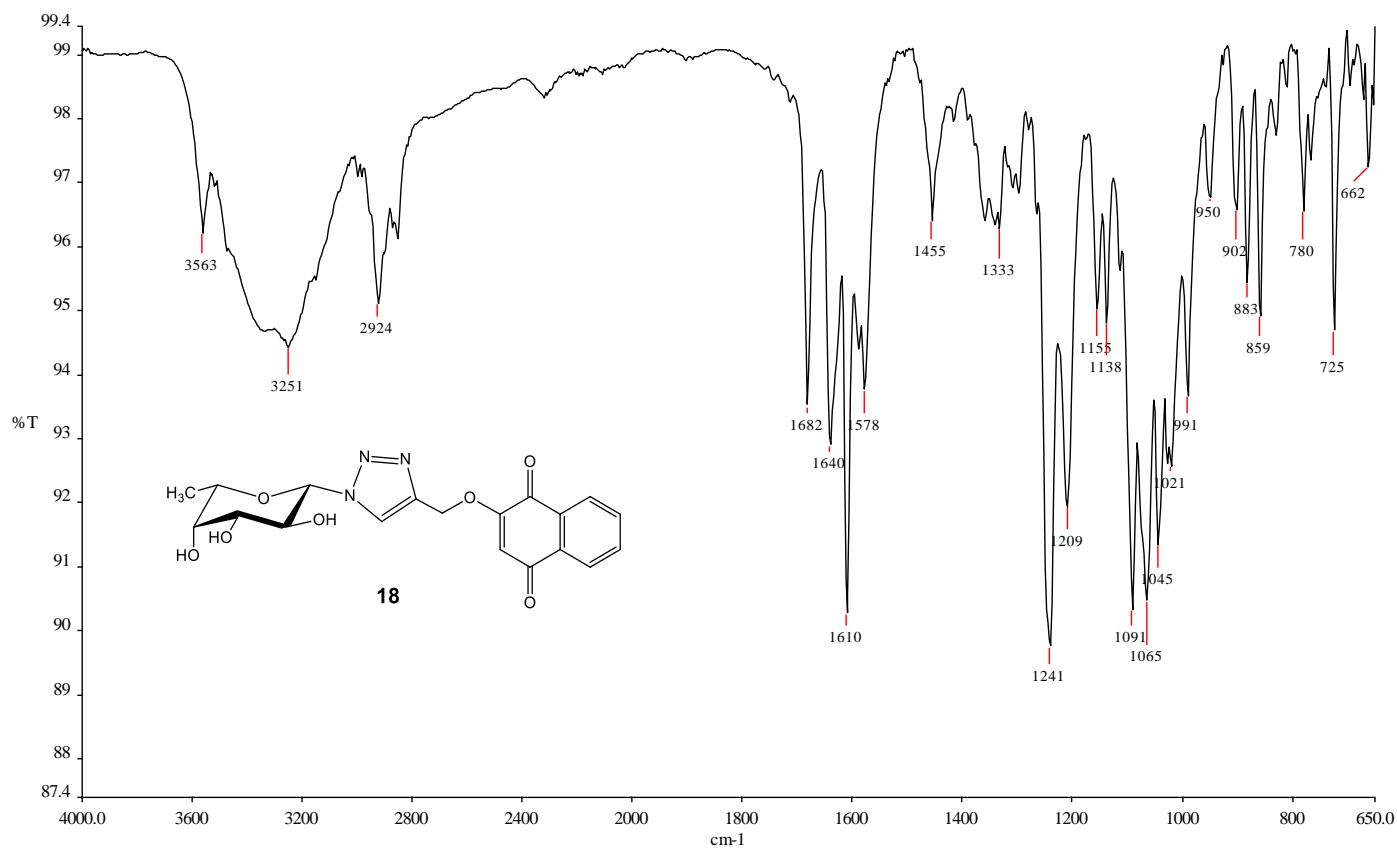
A. 90 - Espectro de RMN de ^1H de 17 (400 MHz, DMSO-d_6).



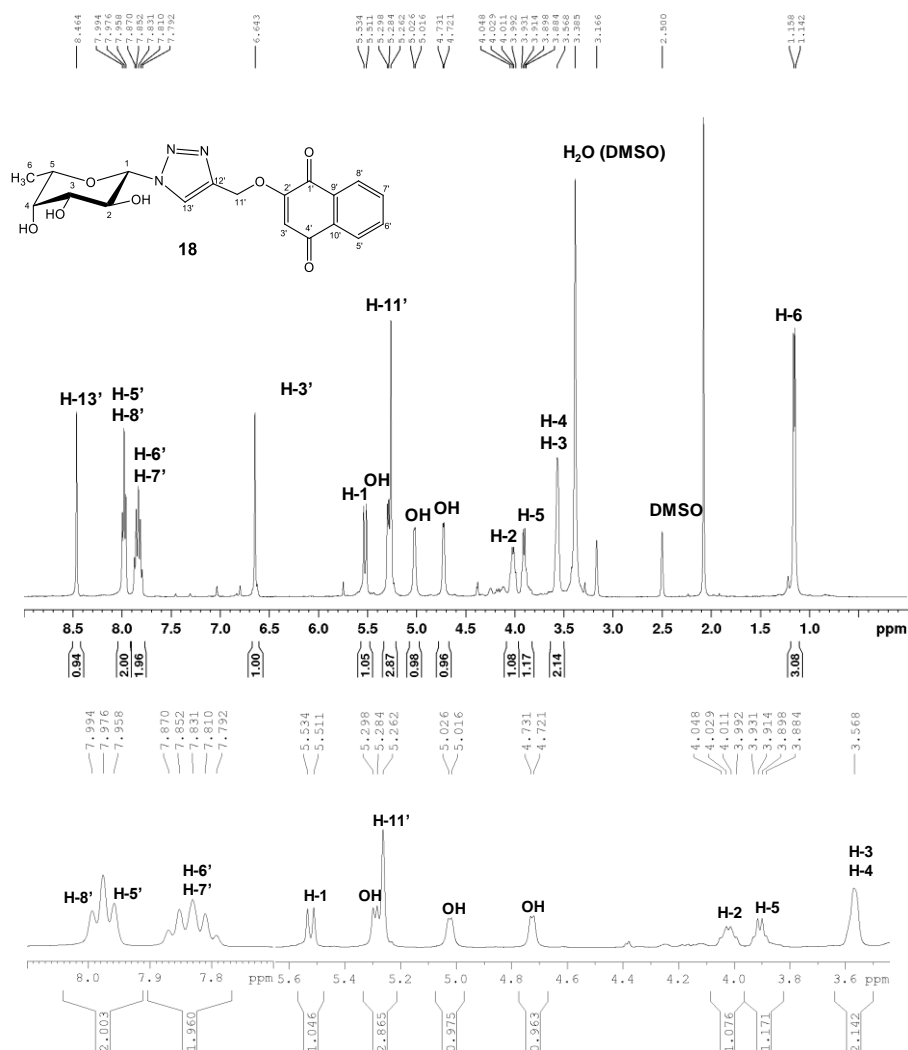
A. 91 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 17 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



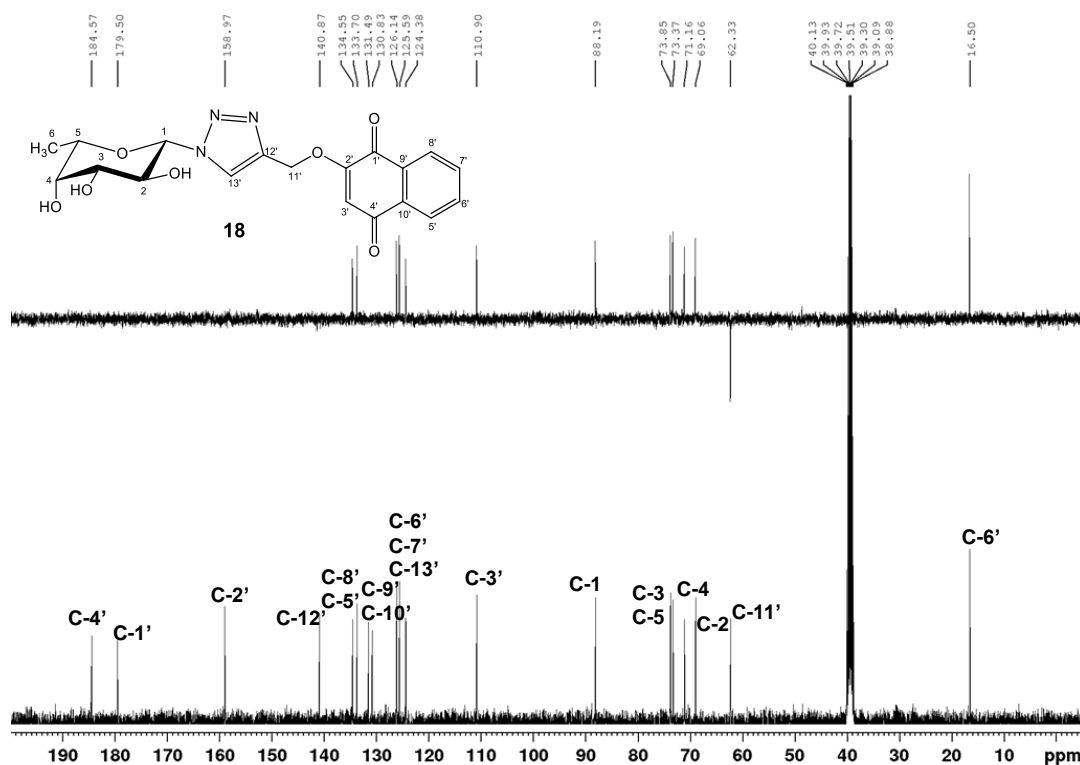
A. 92 - Espectro no Infravermelho de 18 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).



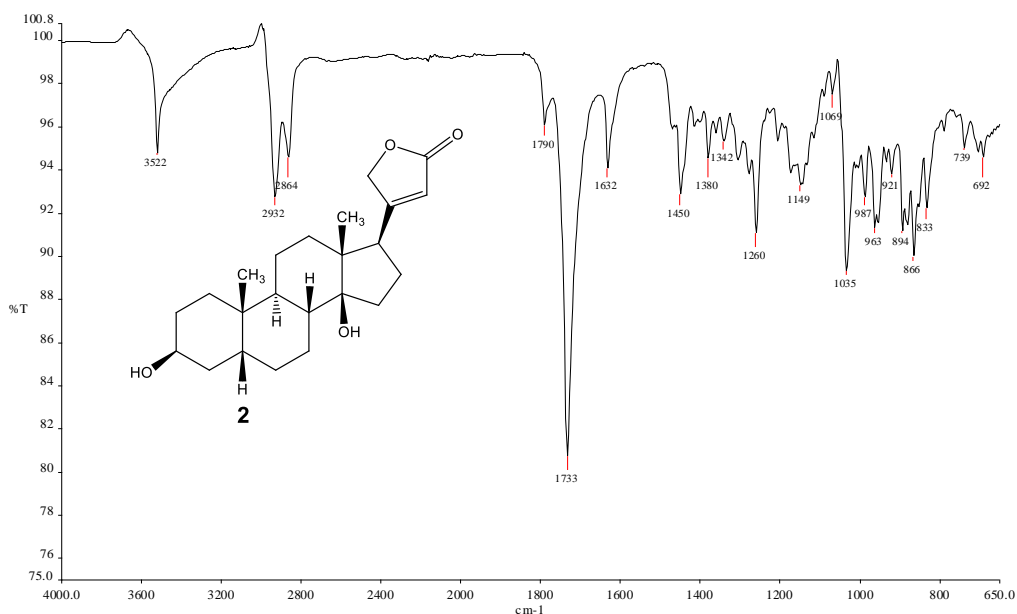
A. 93 - Espectro de RMN de ^1H de 18 (400 MHz, DMSO-d_6).



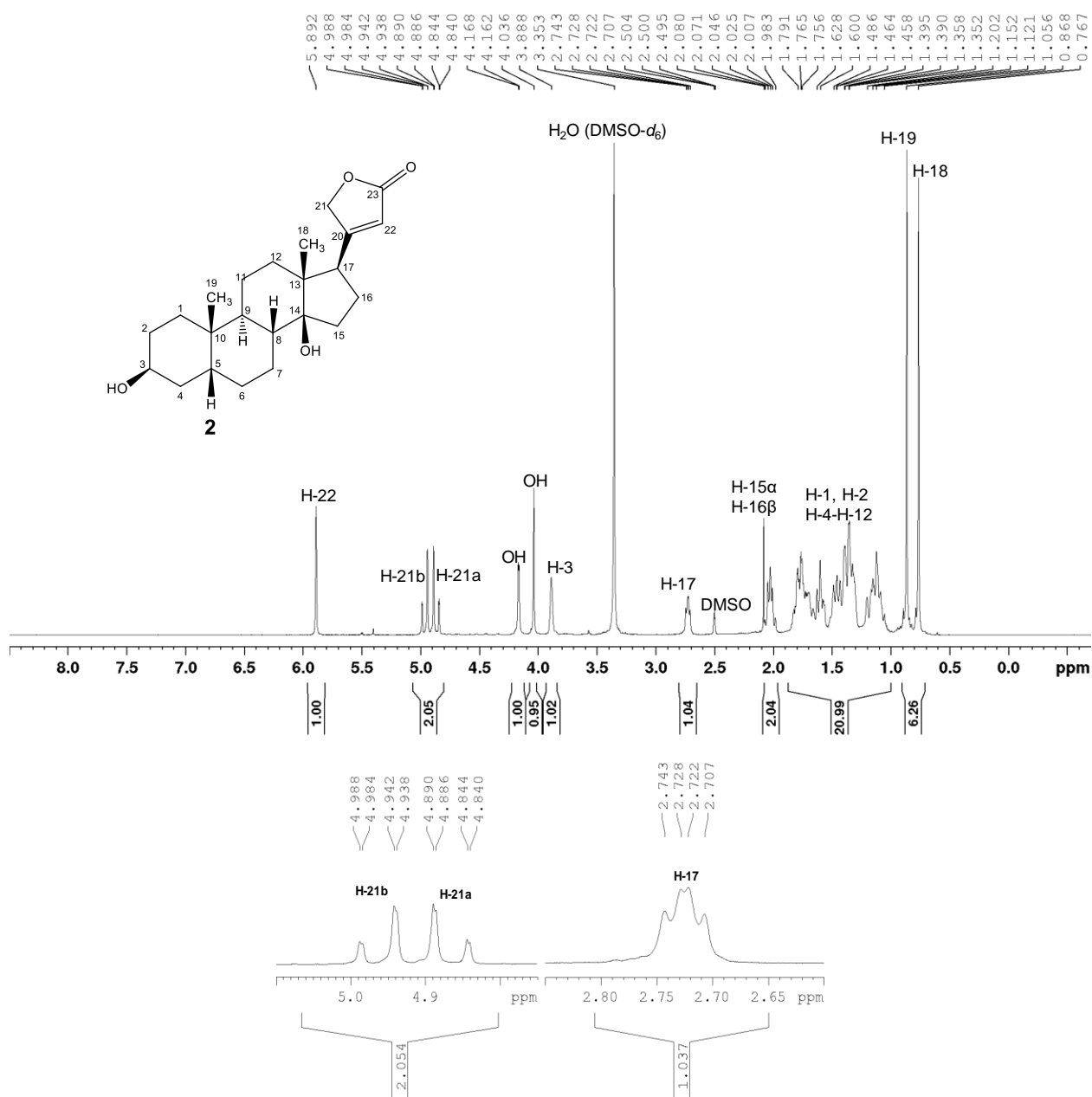
A. 94 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 18 (100 MHz, DMSO-d_6).



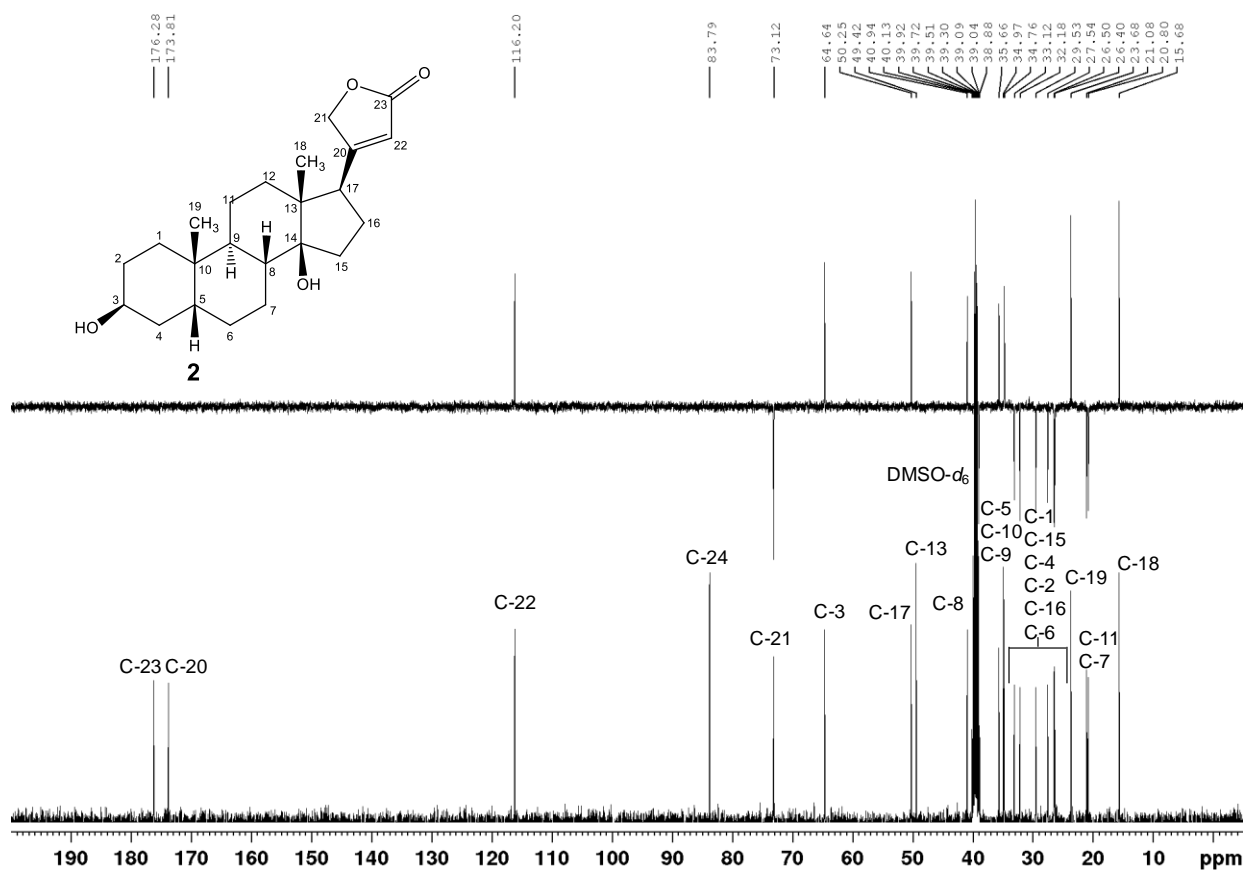
A. 95 - Espectro no Infravermelho da digitoxigenina (2) ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



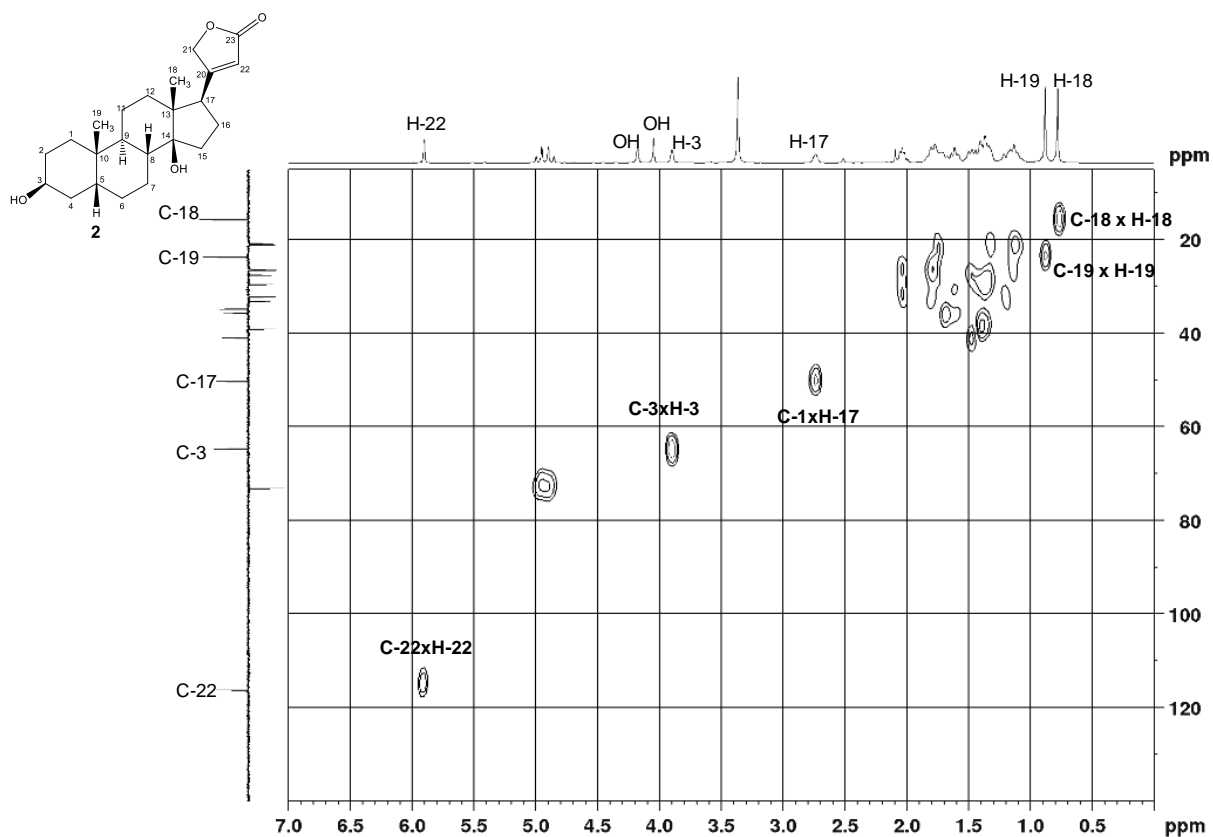
A. 96 - Espectro de RMN de ^1H de 2 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



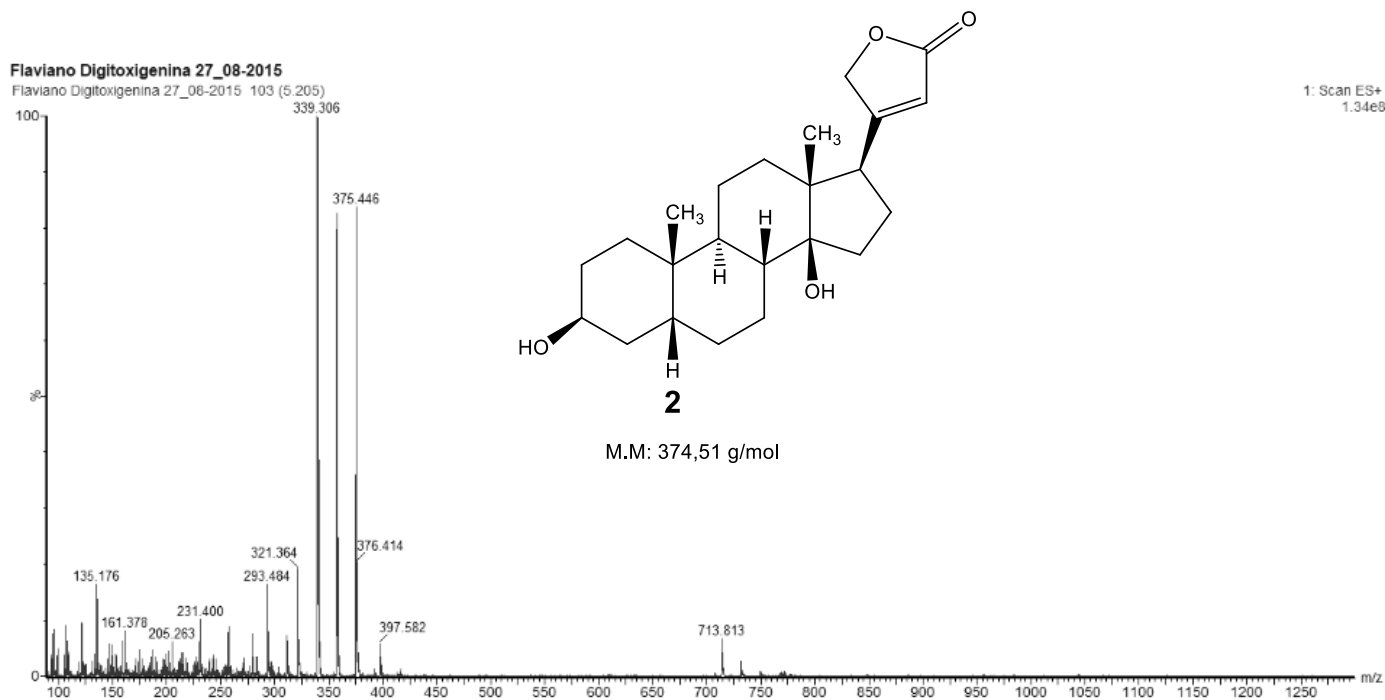
A. 97 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 2 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



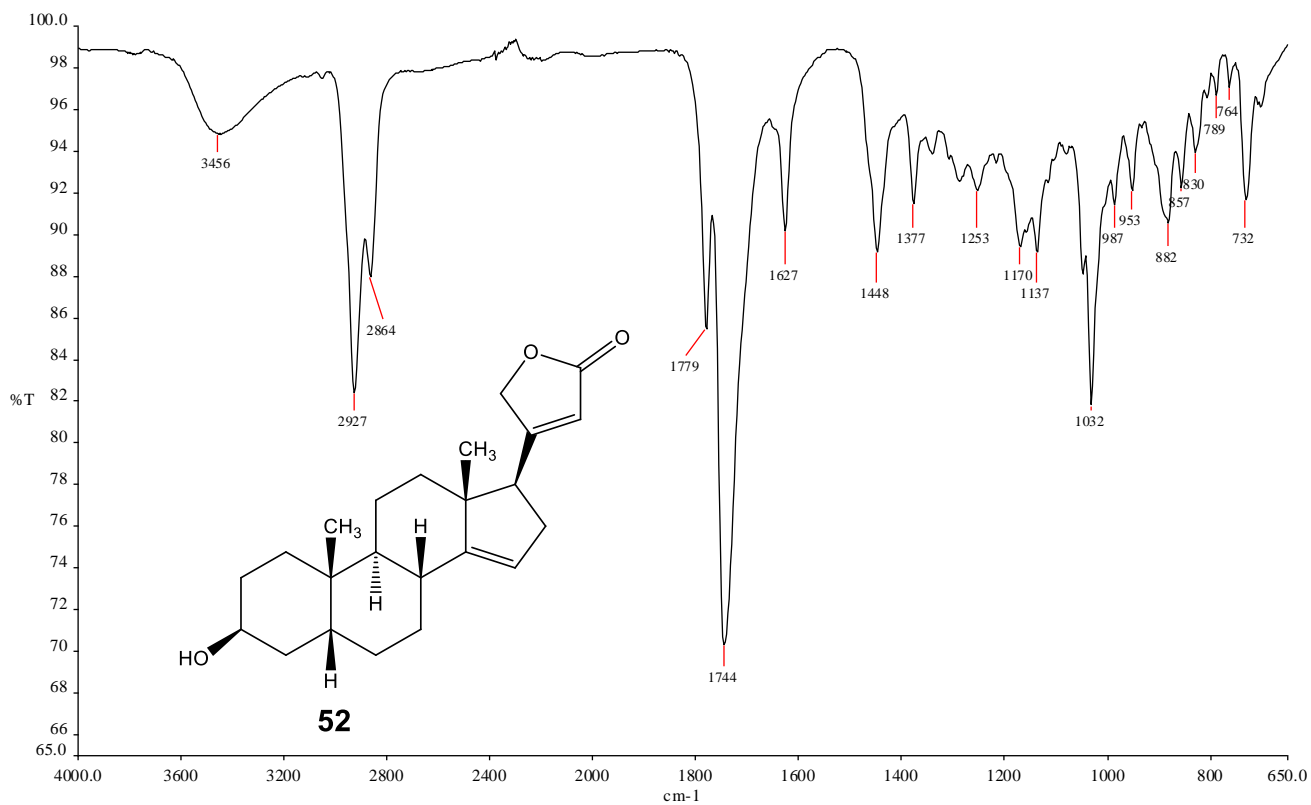
A. 98 - Mapa de contornos HSQC de 2 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

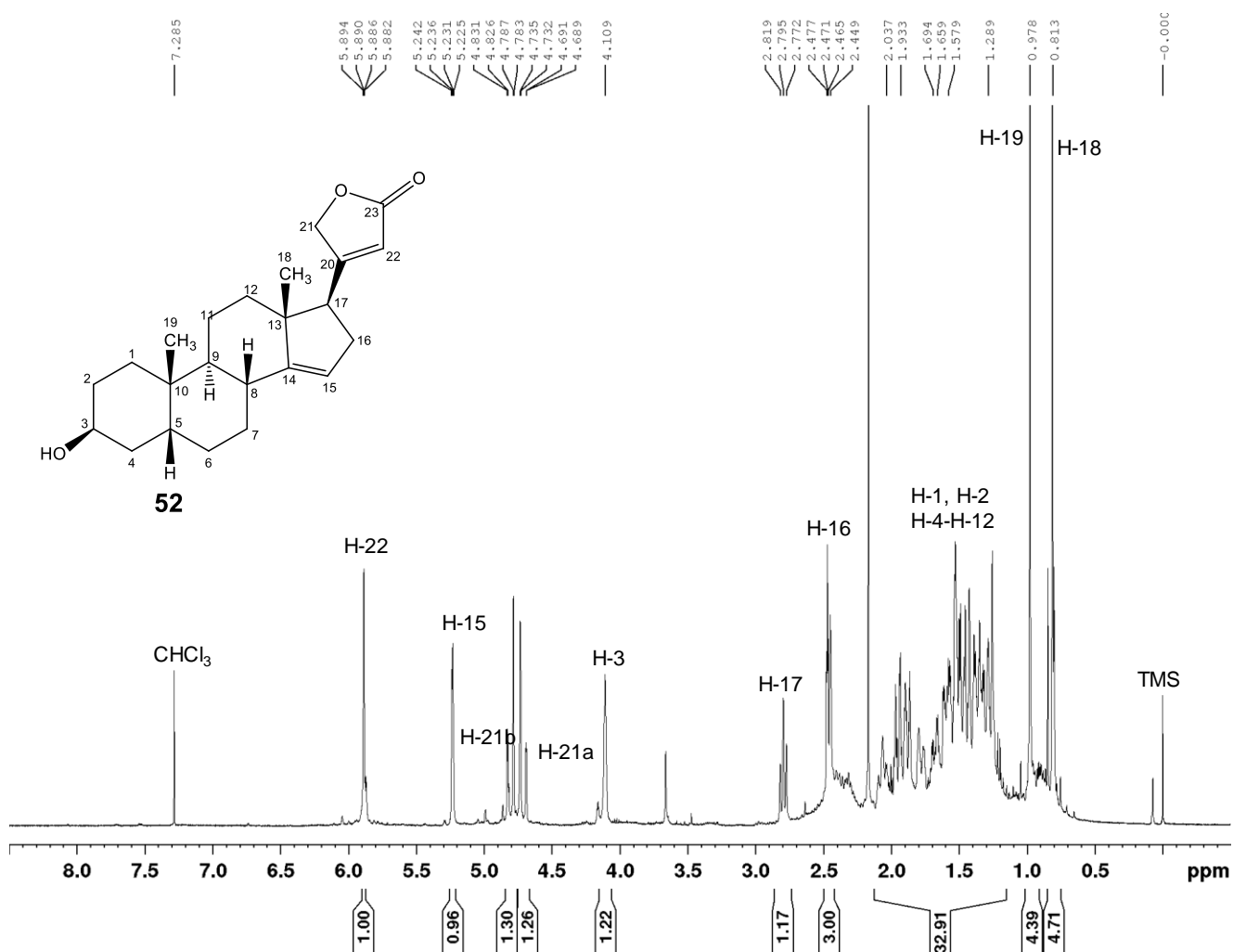
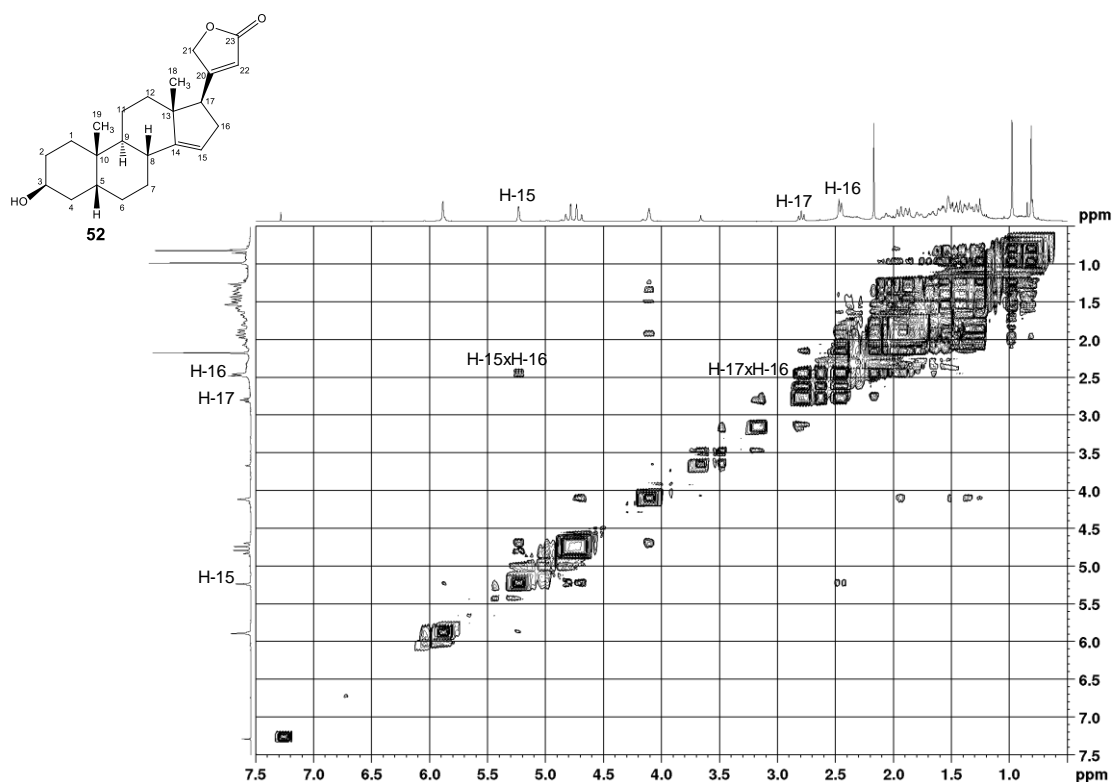


A. 99 - Espectro de massas de 2 no modo positivo (ES+).

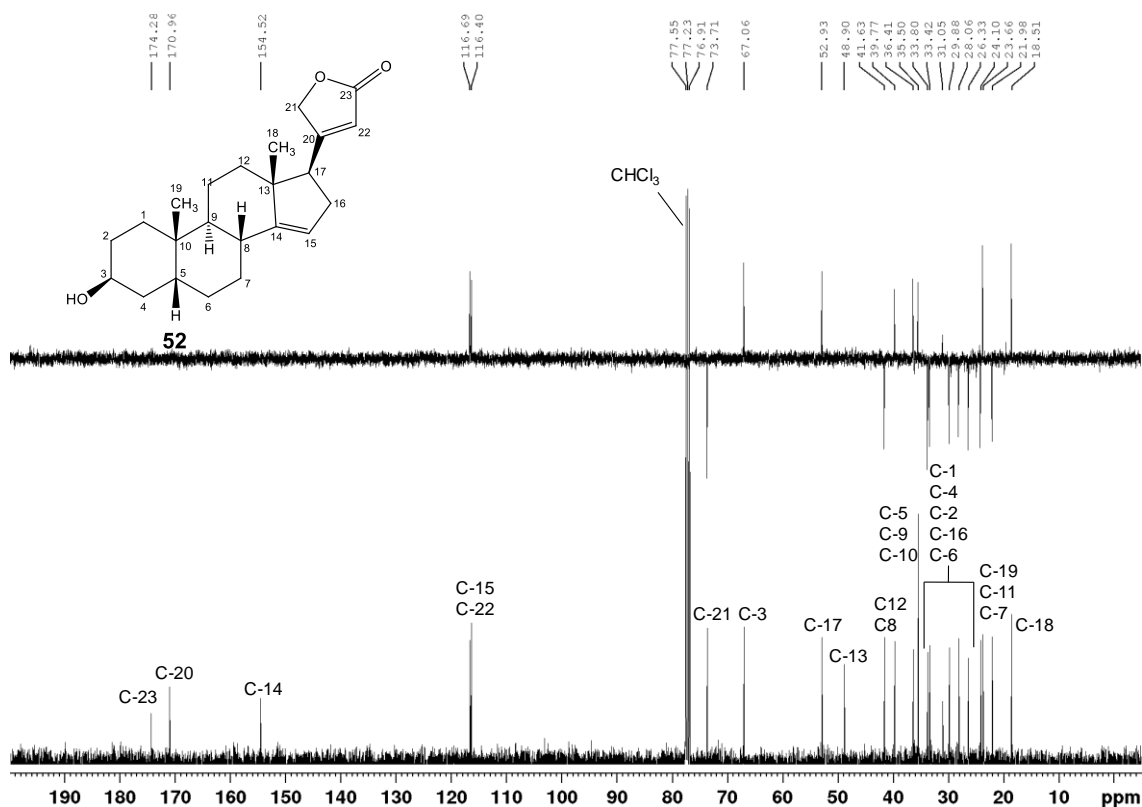


A. 100 - Espectro no Infravermelho de 52 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).

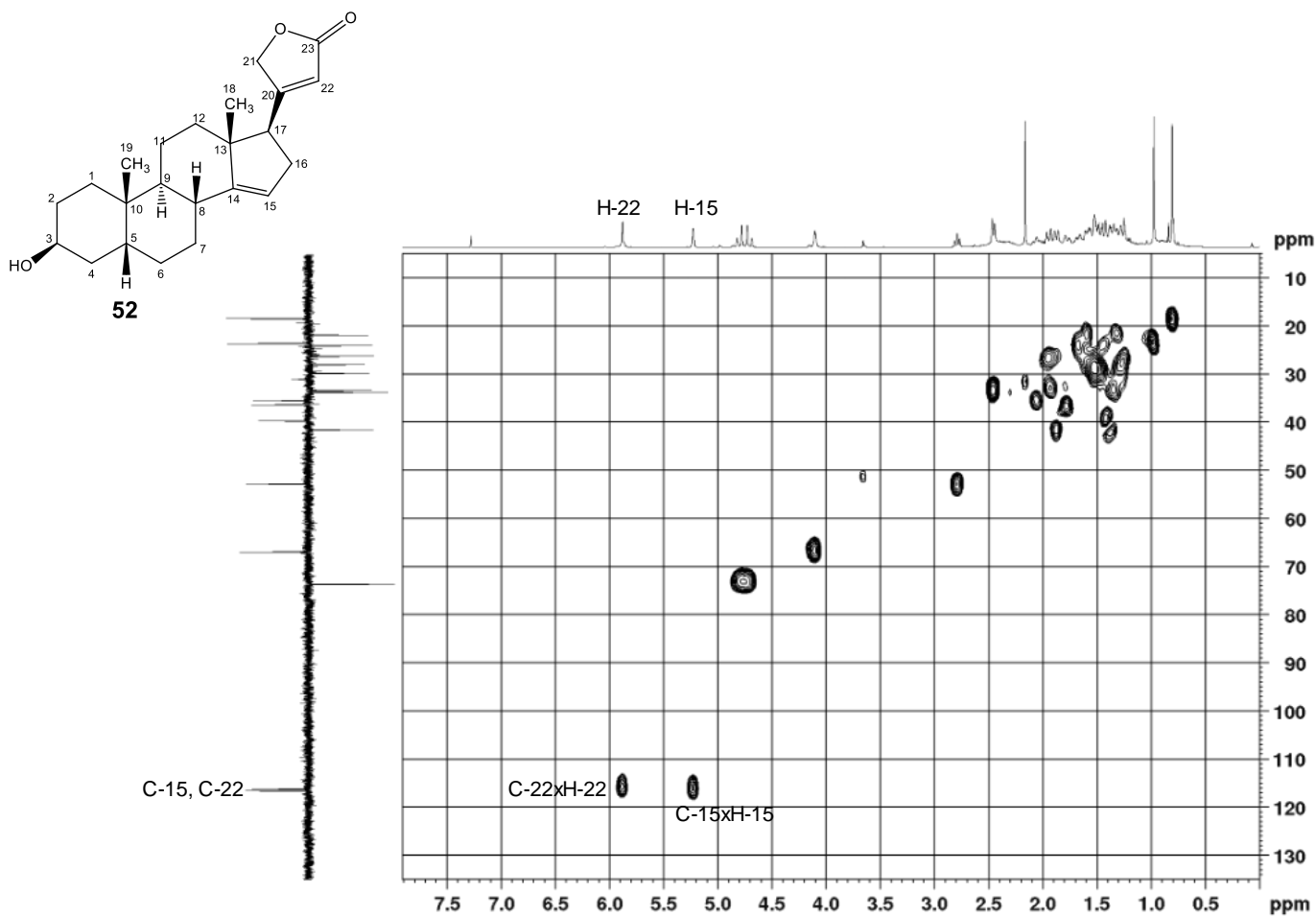


A. 101 - Espectro de RMN de ^1H de 52 (400 MHz, CDCl_3).A. 102 - Mapa de contornos COSY de 52 (400 MHz, CDCl_3).

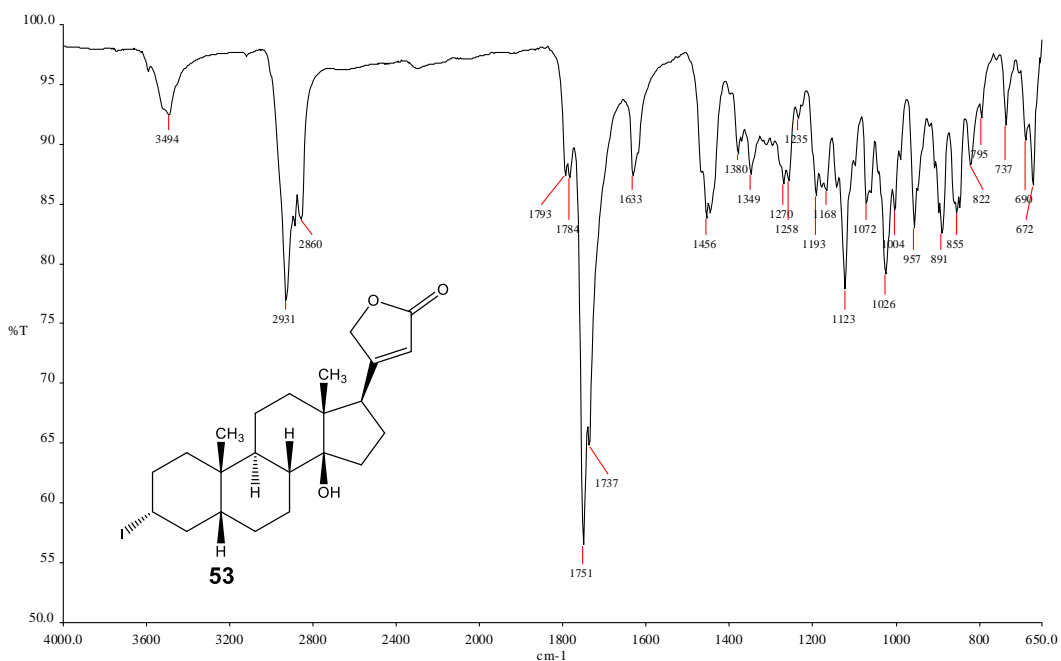
A. 103 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 52 (100 MHz, CDCl_3).



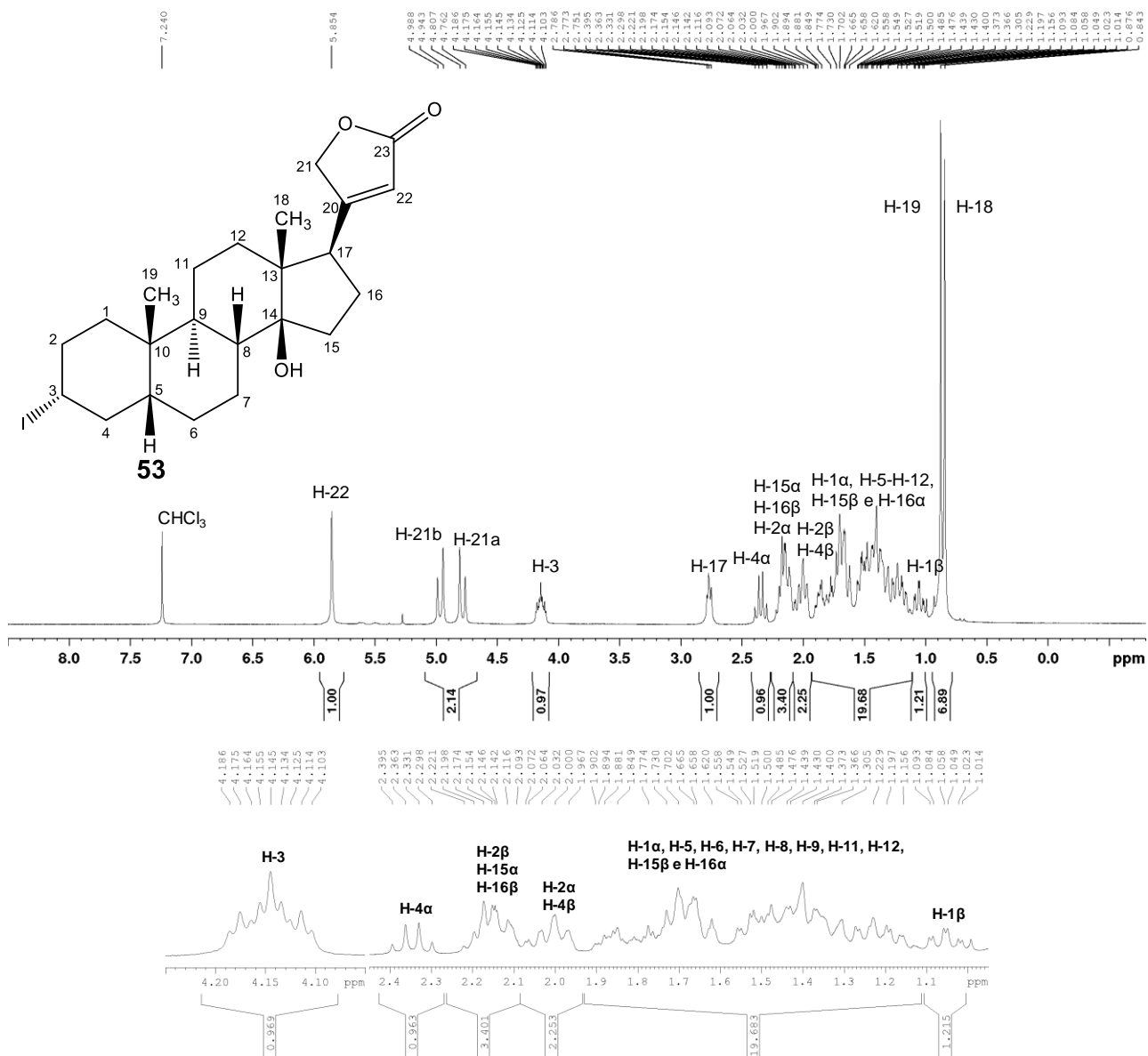
A. 104 - Mapa de contornos HSQC de 52 (400 MHz, CDCl_3).



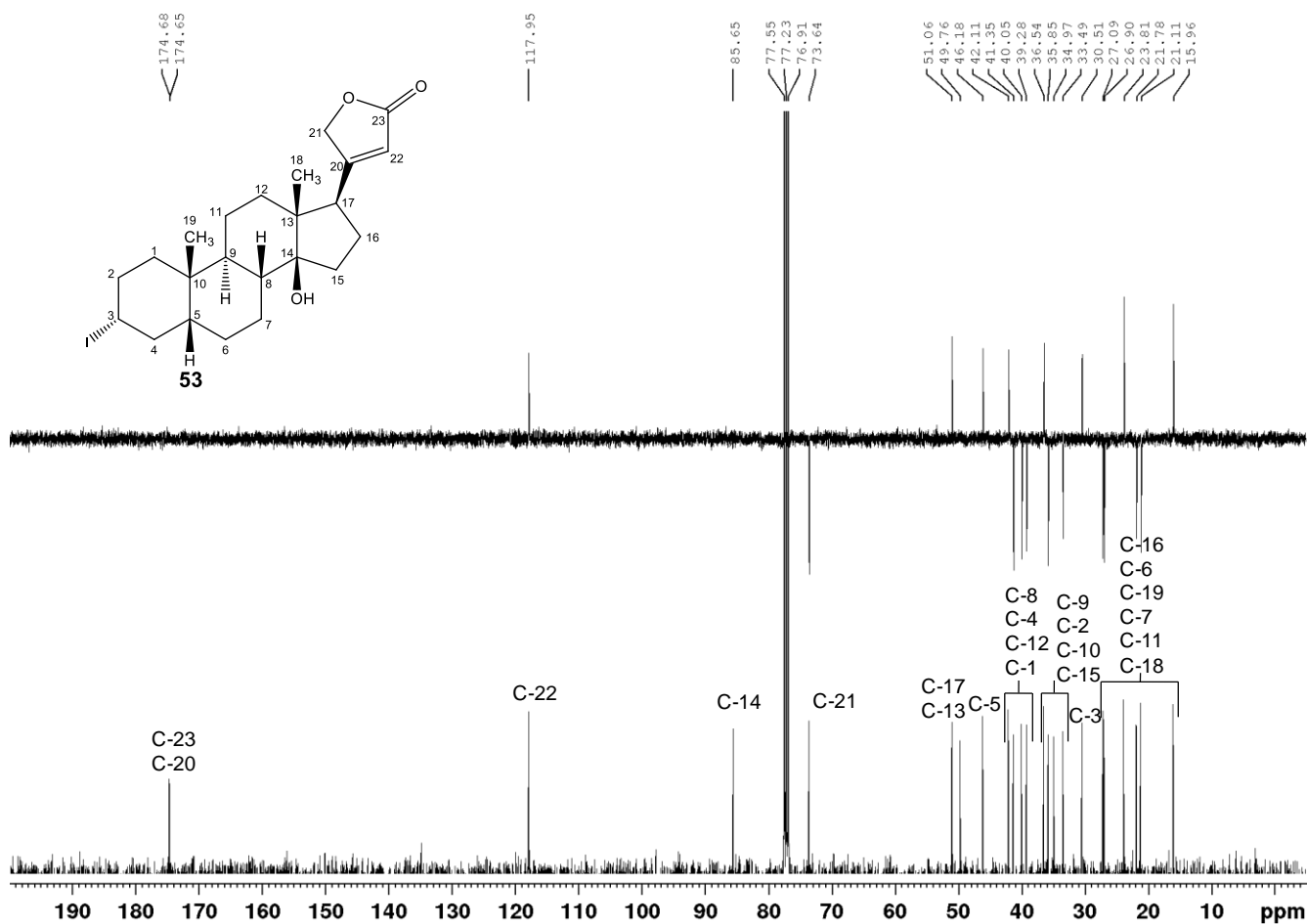
A. 105 - Espectro no Infravermelho de 53 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



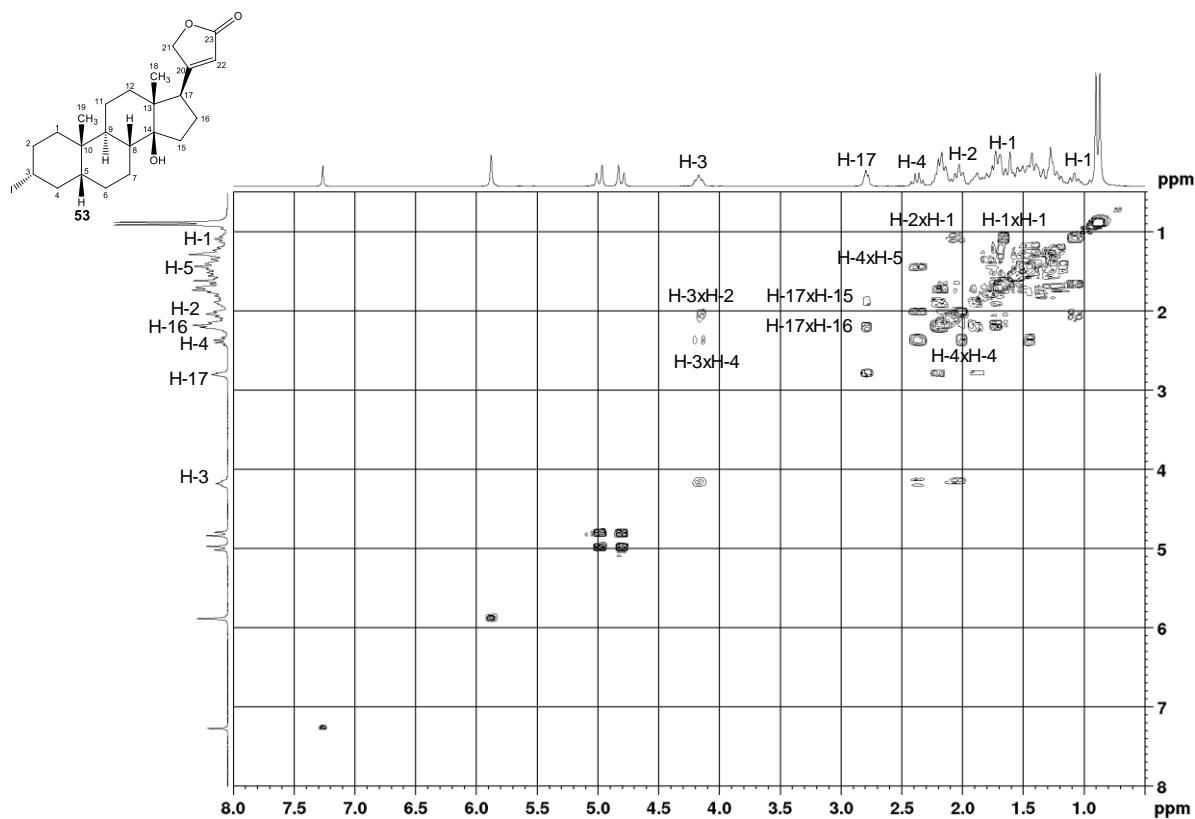
A. 106 - Espectro de RMN de ^1H de 53 (400 MHz, CDCl_3).



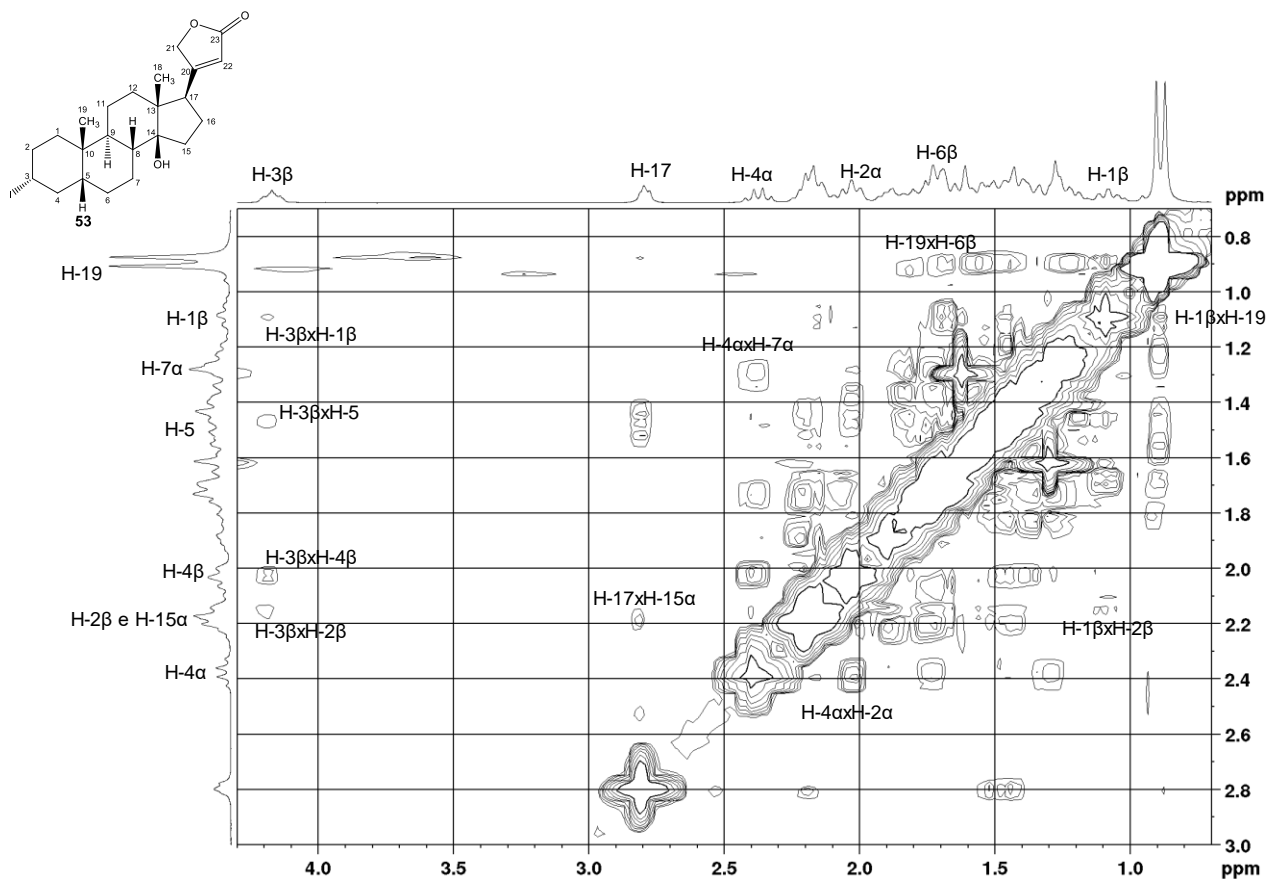
A. 107 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 53 (100 MHz, CDCl_3).



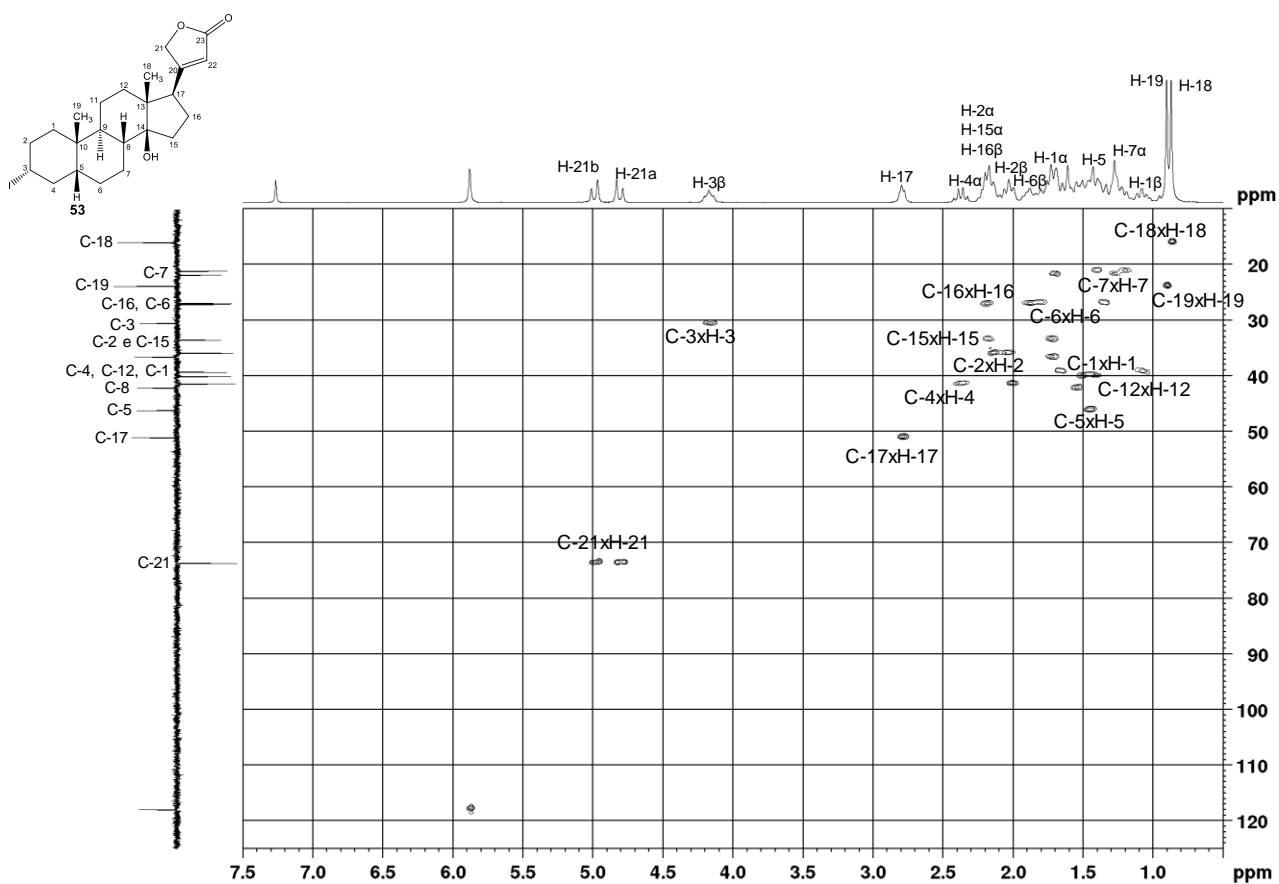
A. 108 - Mapa de contornos COSY de 53 (400 MHz, CDCl_3).

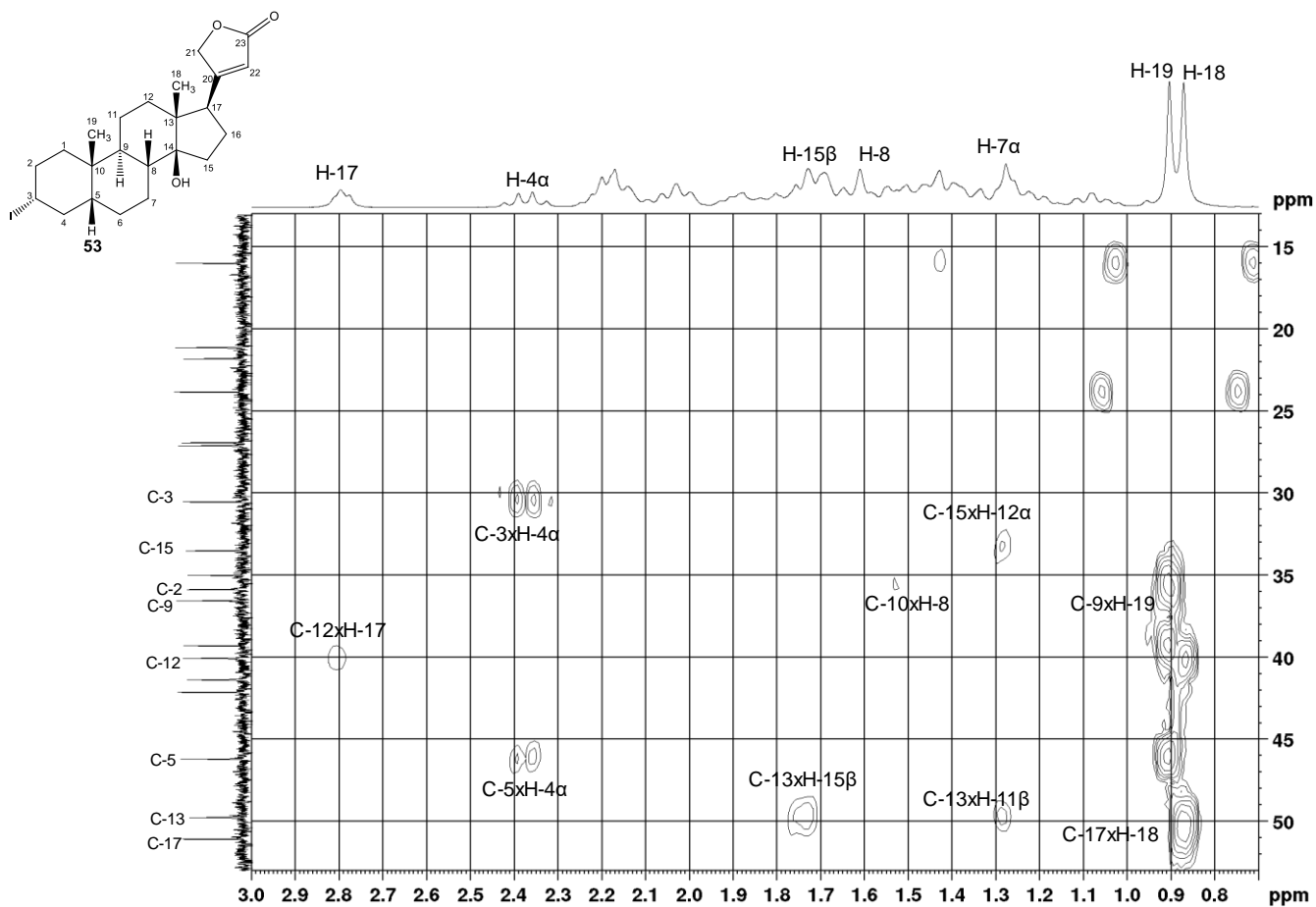
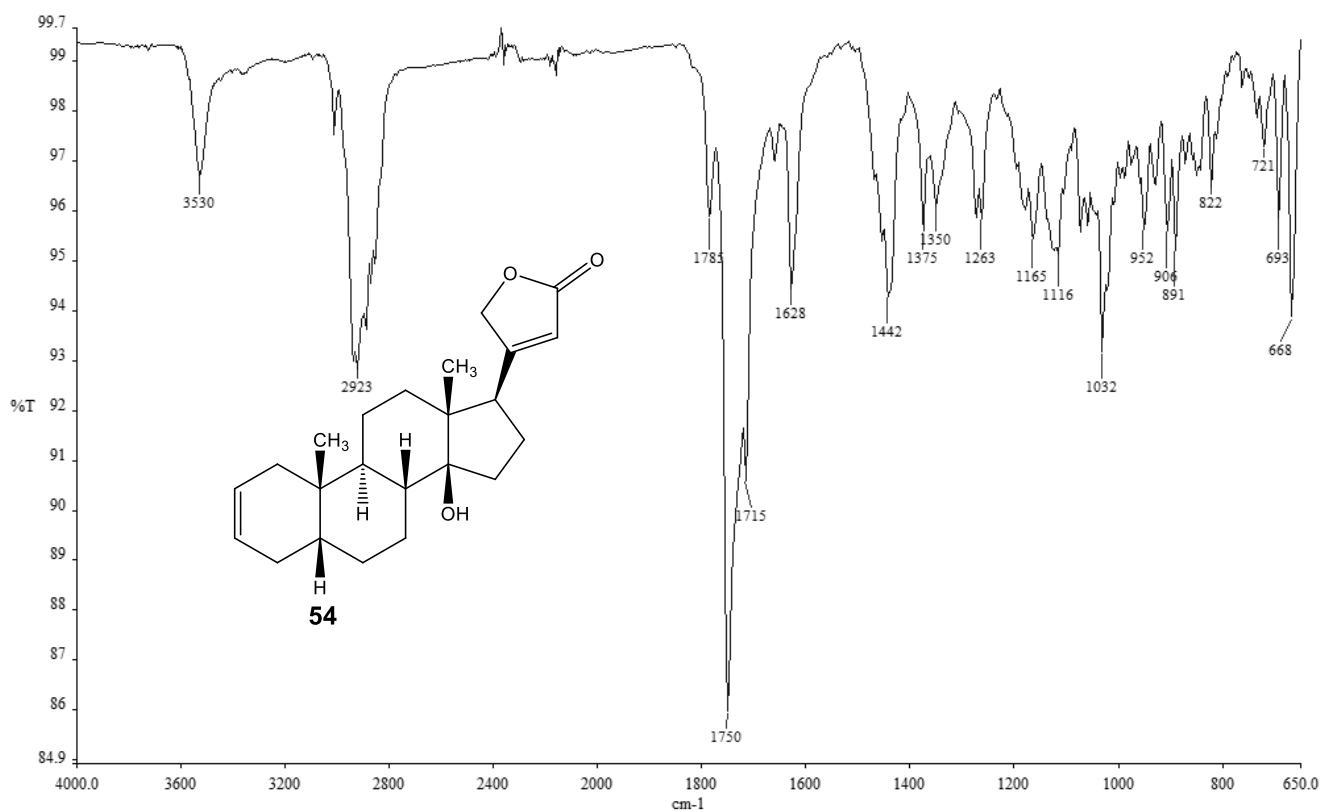


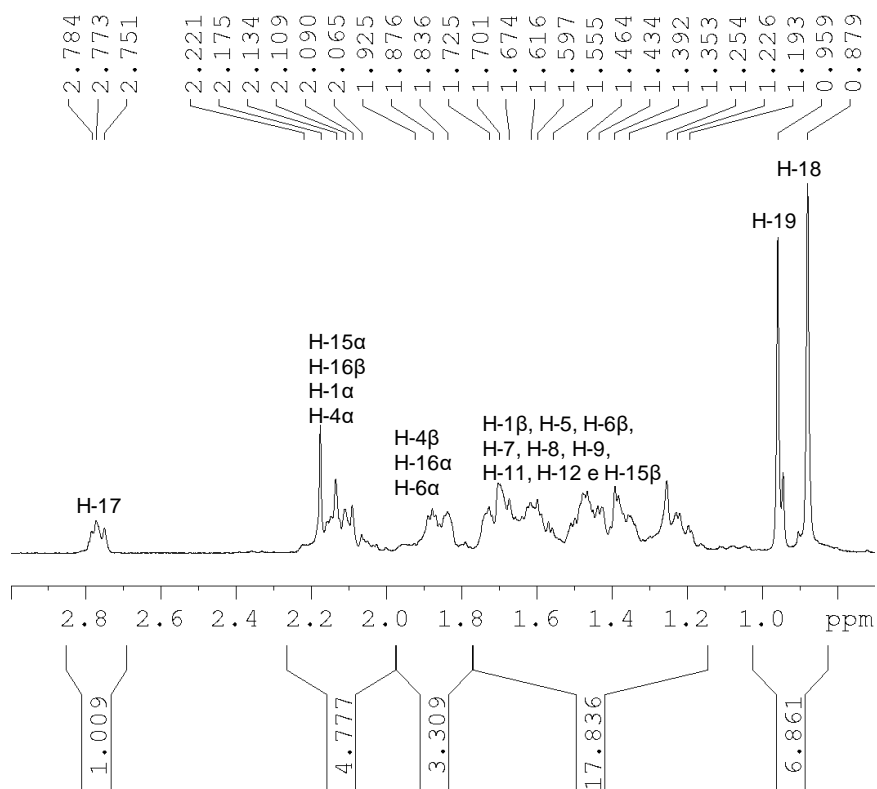
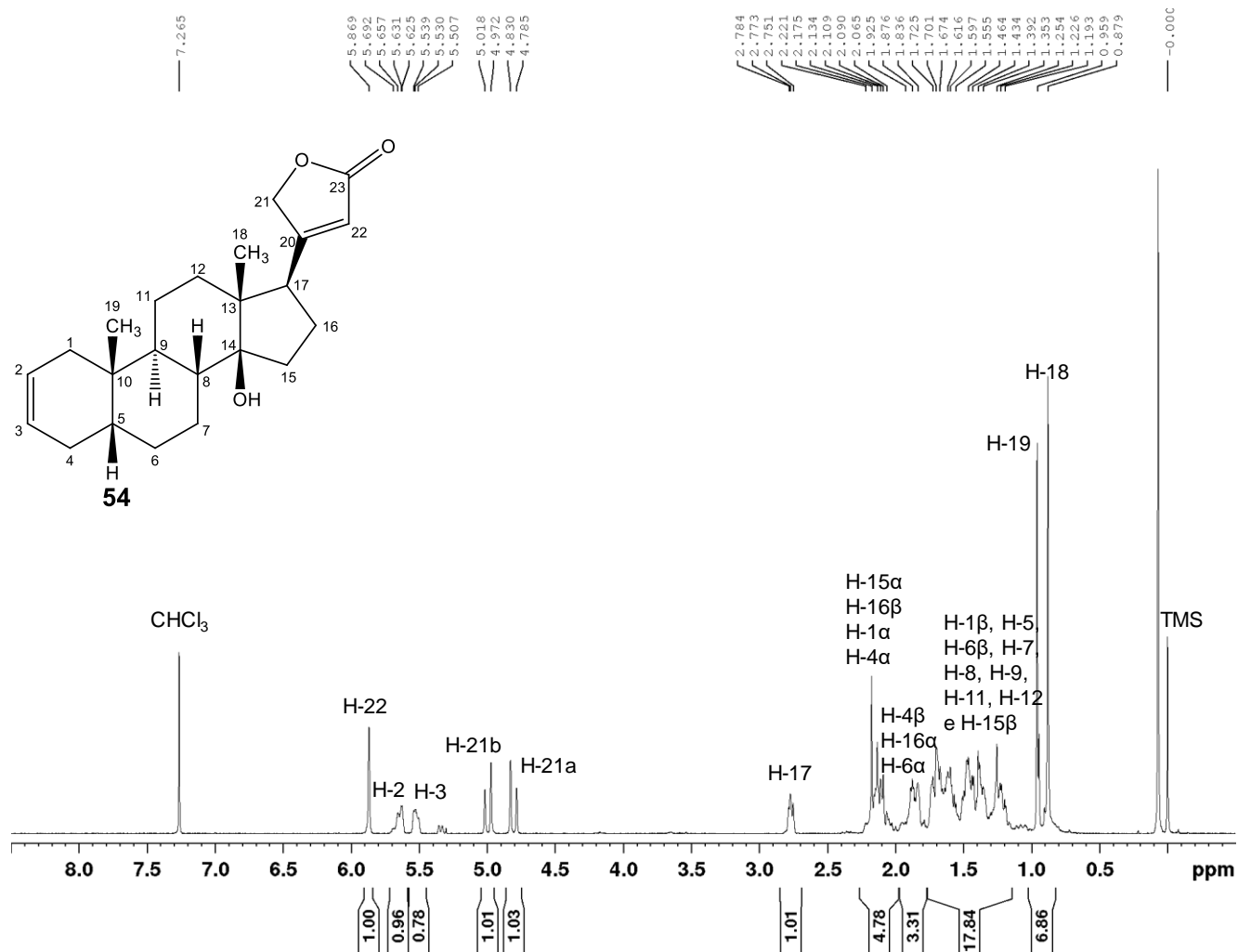
A. 109 - Mapa de contornos NOESY de 53 (400 MHz, CDCl₃).



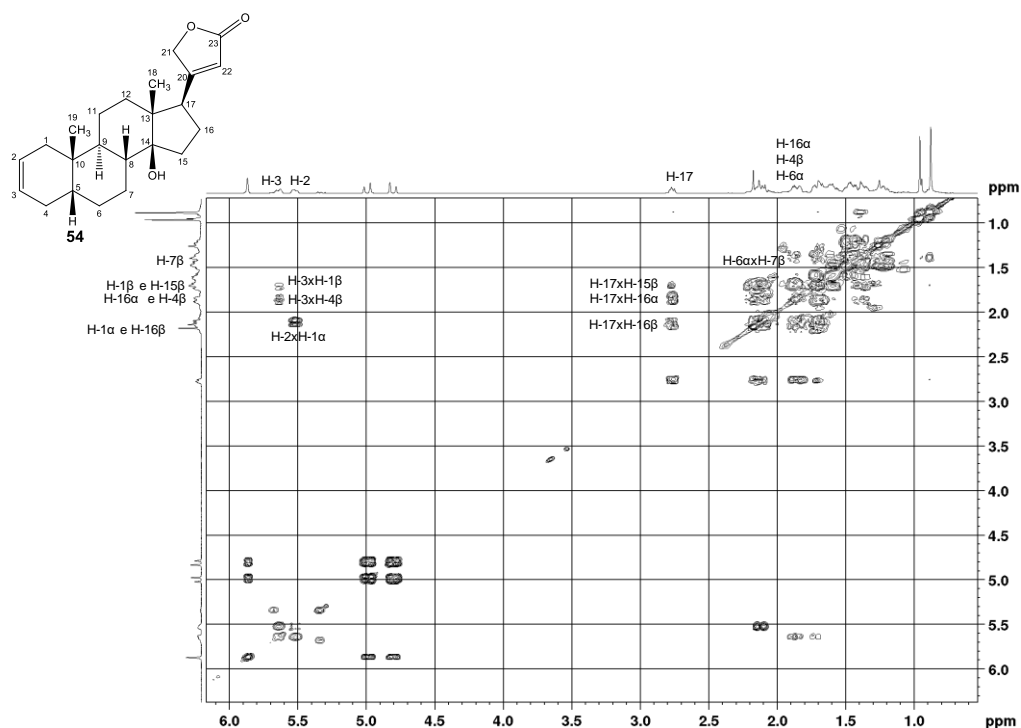
A. 110 - Mapa de contornos HSQC de 53 (400 MHz, CDCl₃).



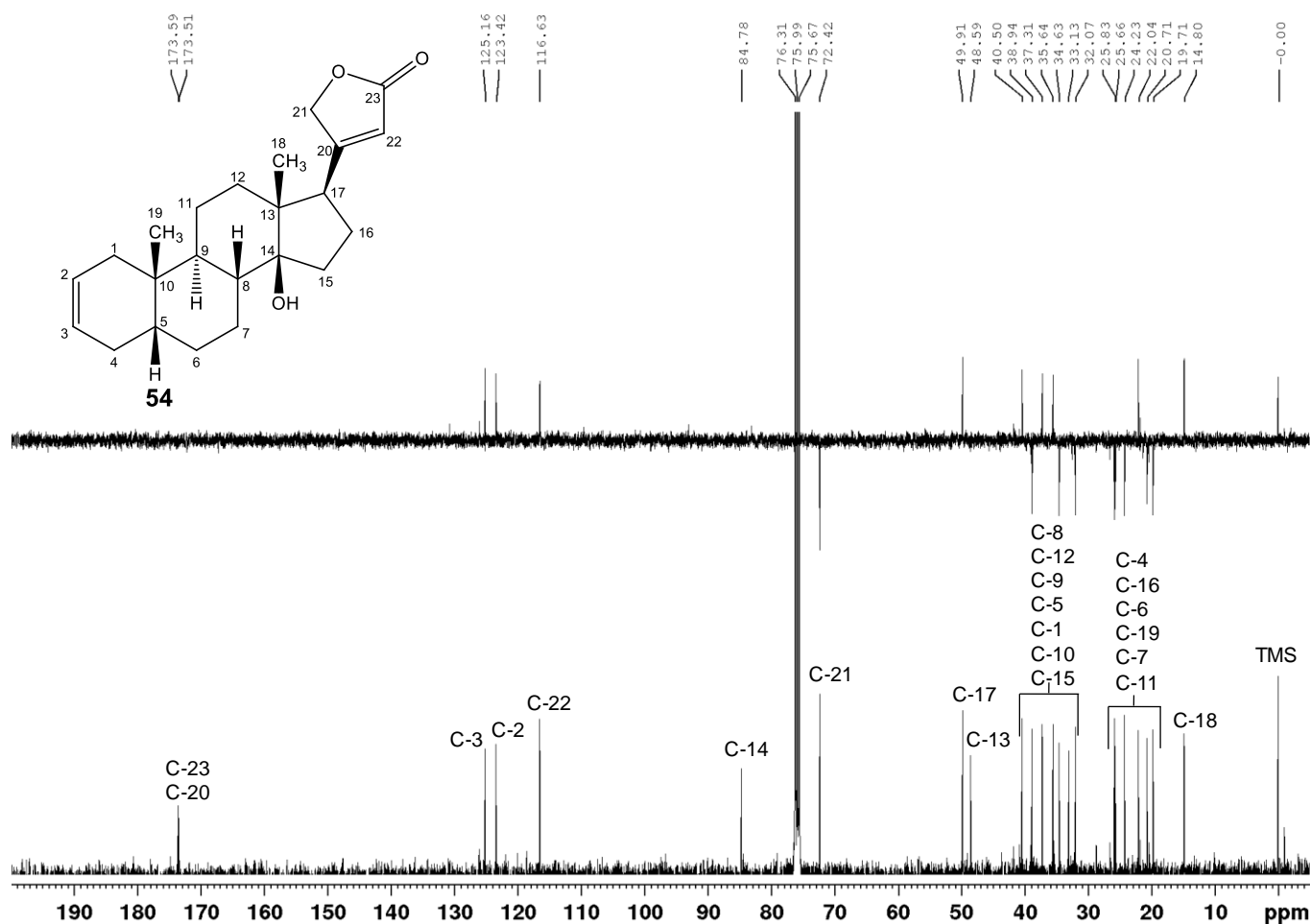
A. 111 - Mapa de contornos HMBC de 53 (400 MHz, CDCl₃).A. 112 - Espectro no Infravermelho de 54 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).

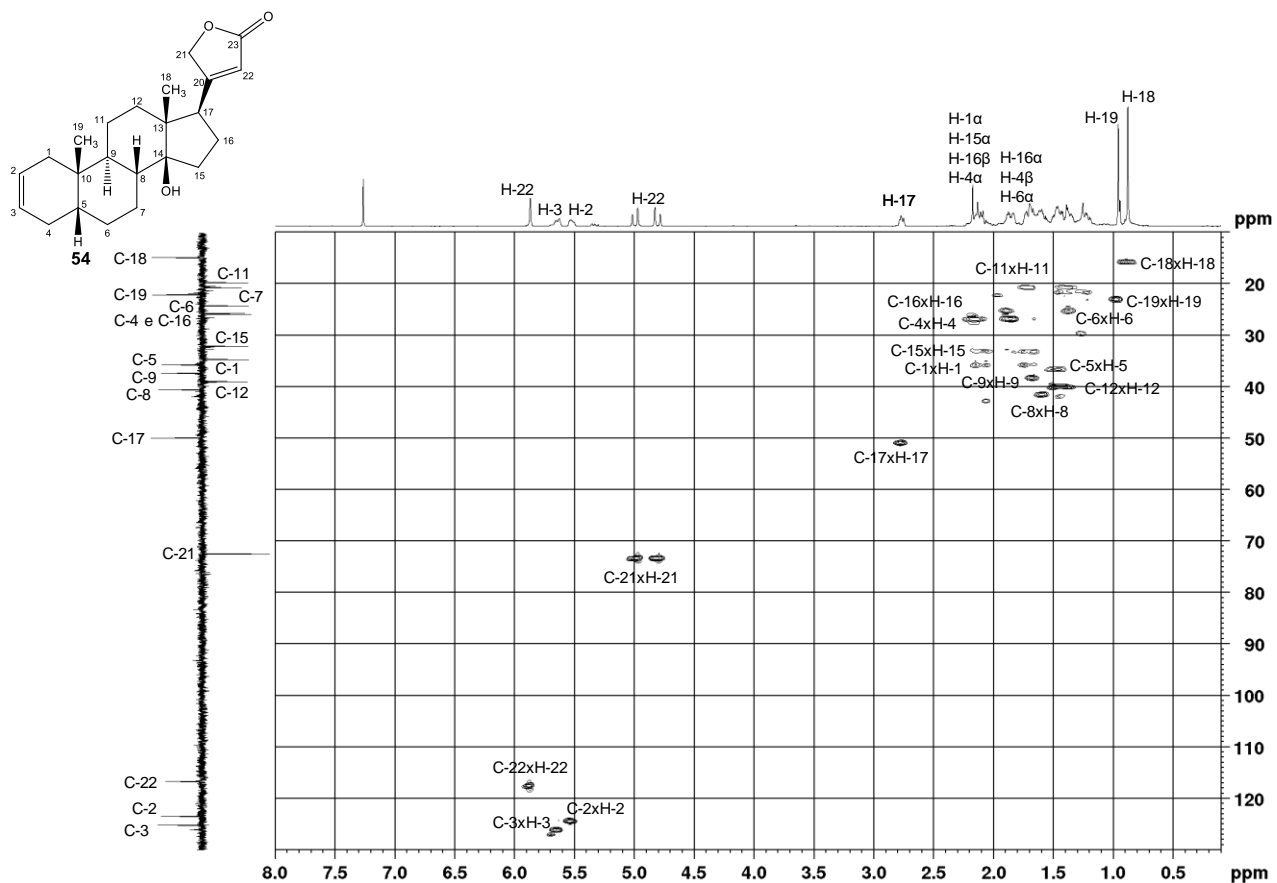
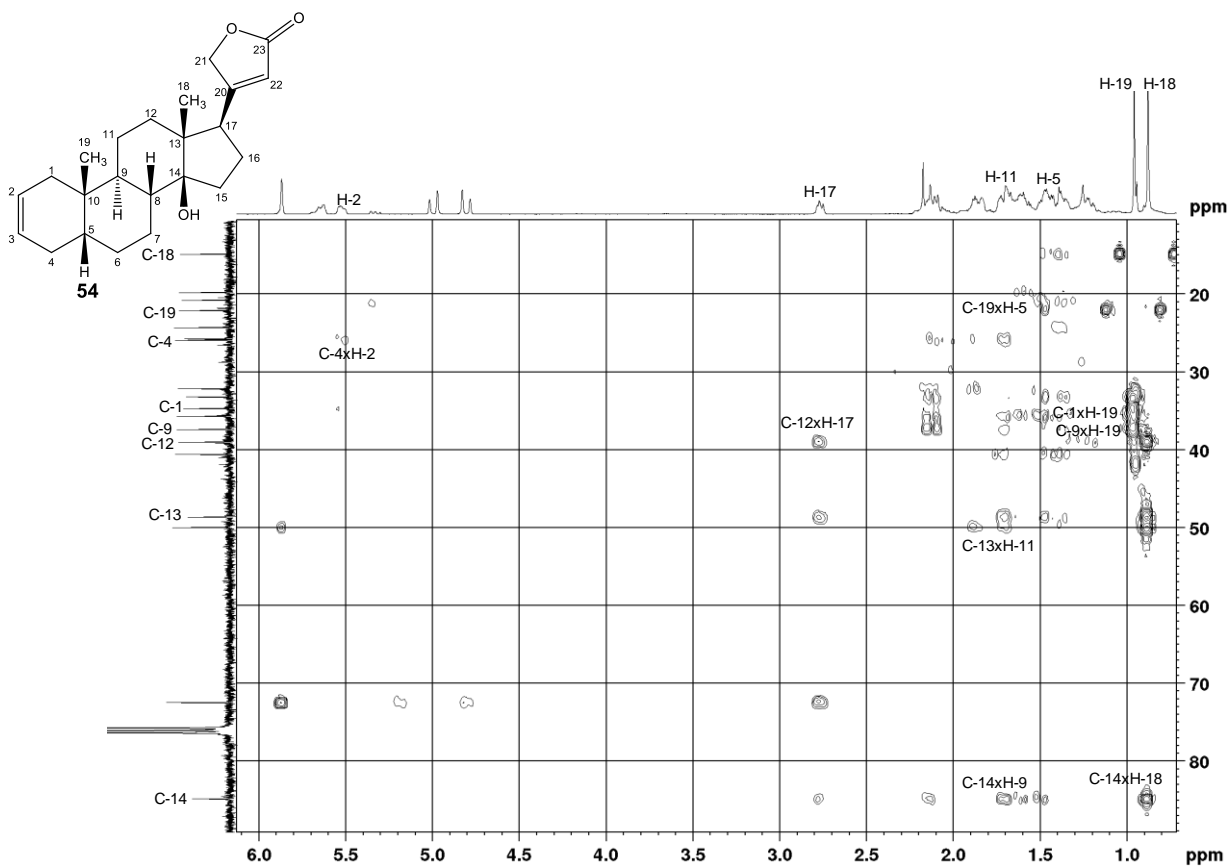
A. 113 - Espectro de RMN de ^1H de 54 (400 MHz, CDCl_3).

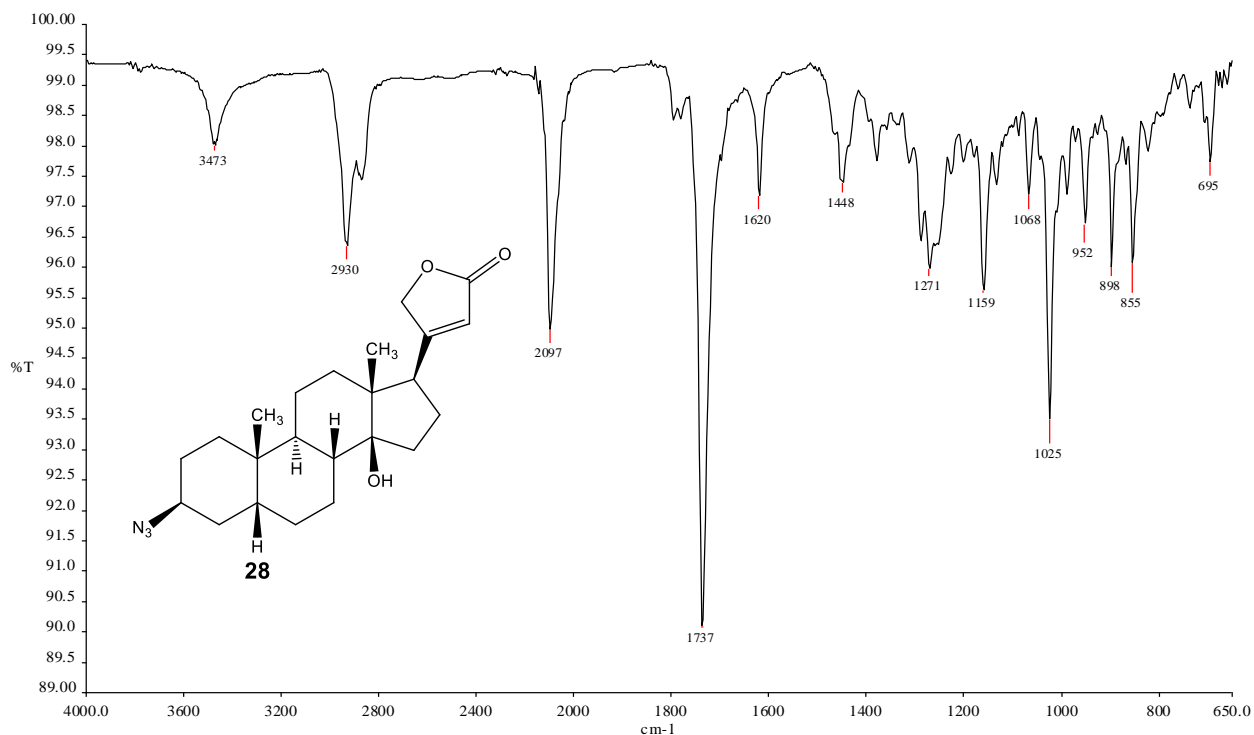
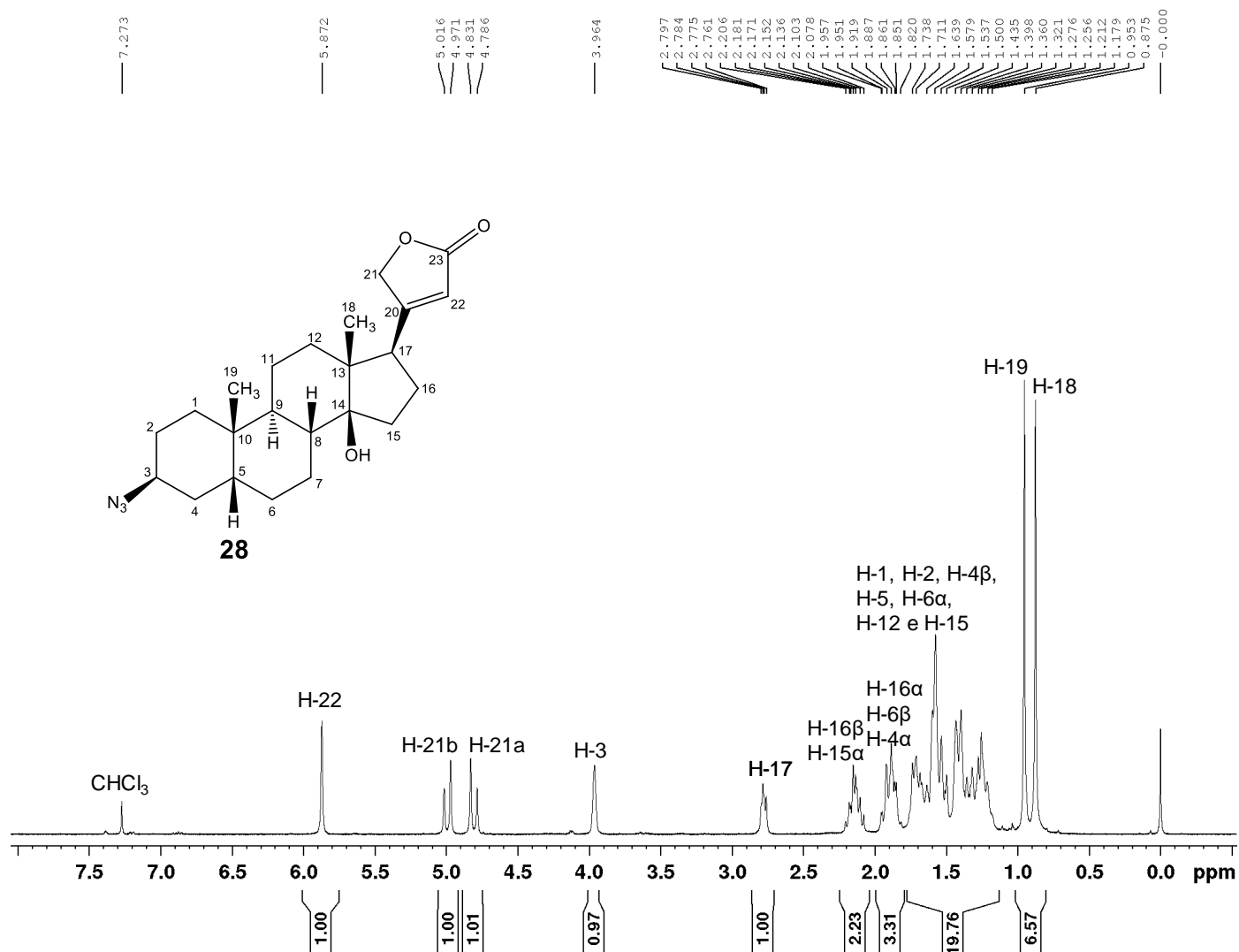
A. 114 - Mapa de contornos COSY de 54 (400 MHz, CDCl₃).



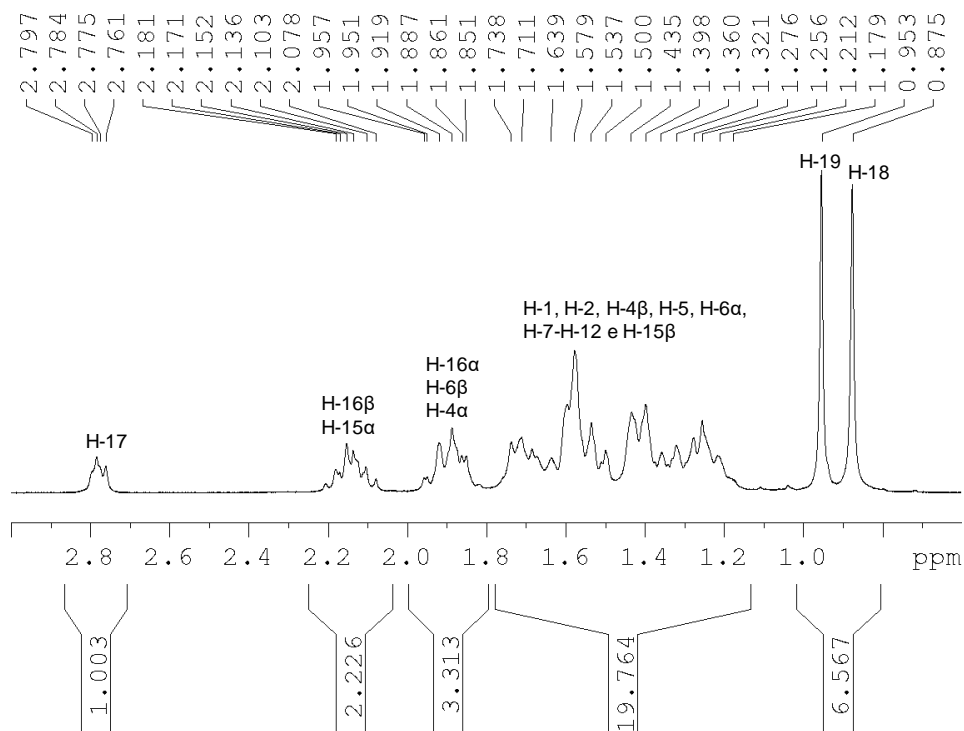
A. 115 - Espectro de RMN de ¹³C e Subespectro DEPT-135 de 54 (100 MHz, CDCl₃).



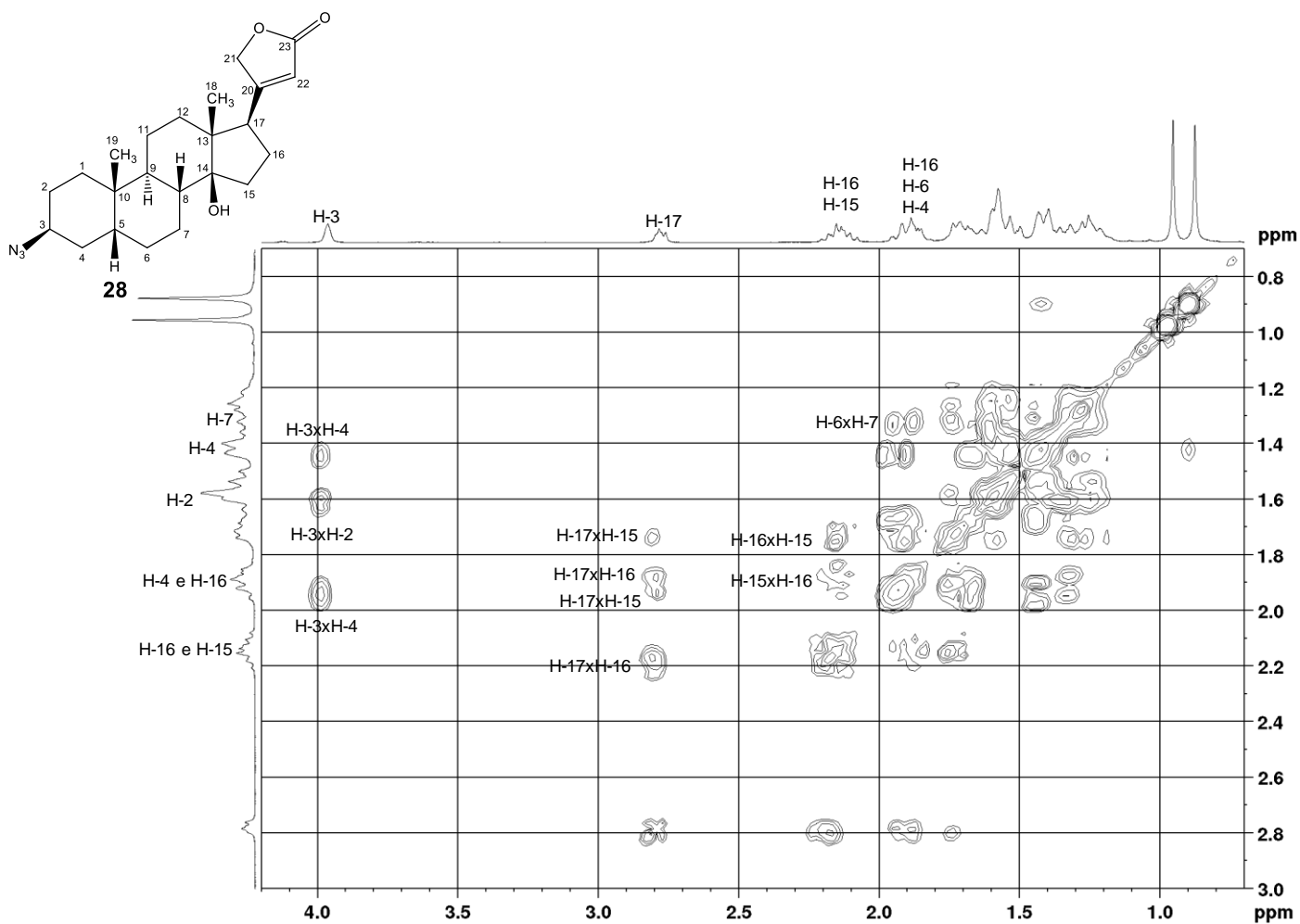
A. 116 - Mapa de contornos HSQC de 53 (400 MHz, CDCl₃).A. 117 - Mapa de contornos HMBC de 53 (400 MHz, CDCl₃).

A. 118 - Espectro no Infravermelho de 28 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).A. 119 - Espectro de RMN de ^1H de 28 (400 MHz, CDCl_3).

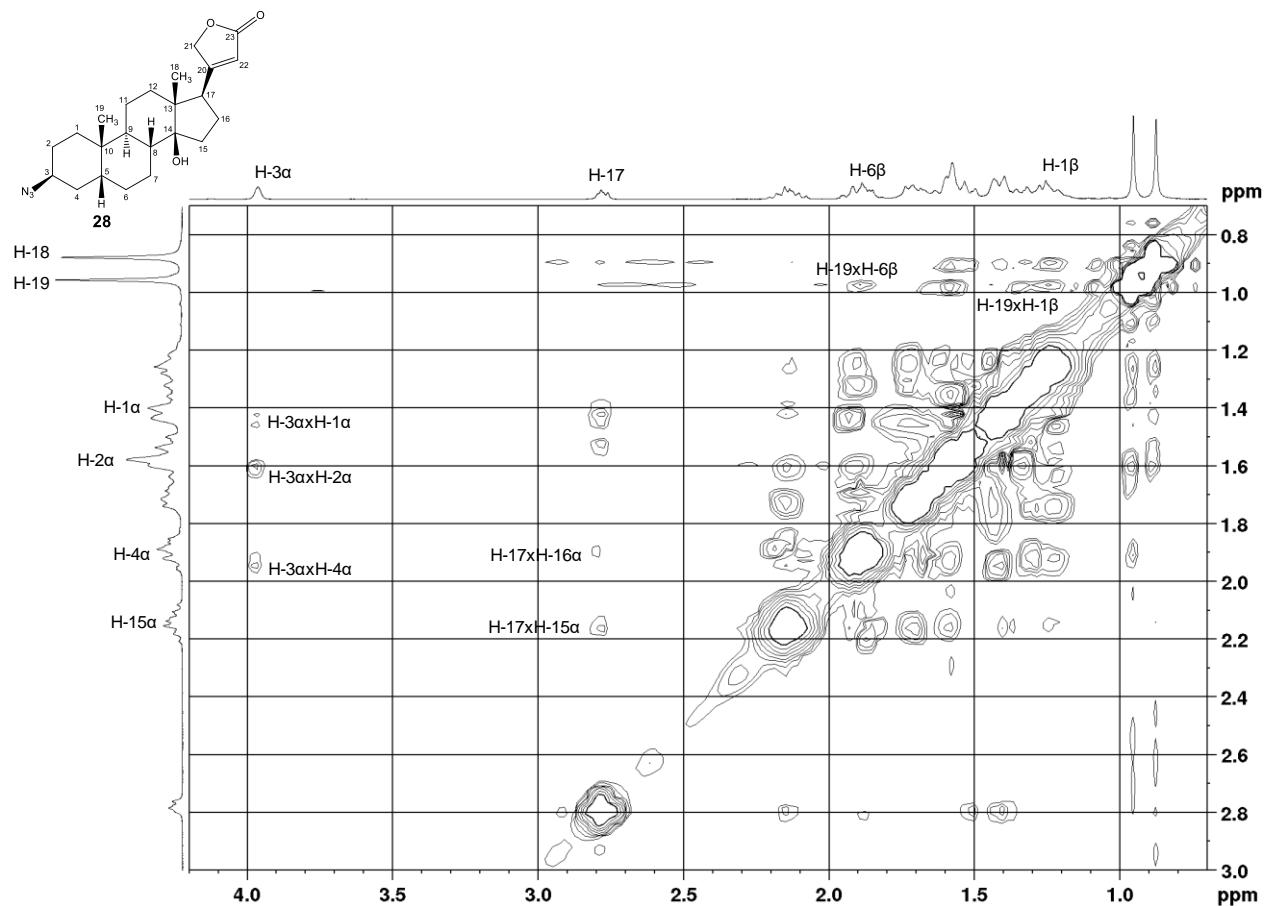
A. 120 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de 28 (400 MHz, CDCl_3).



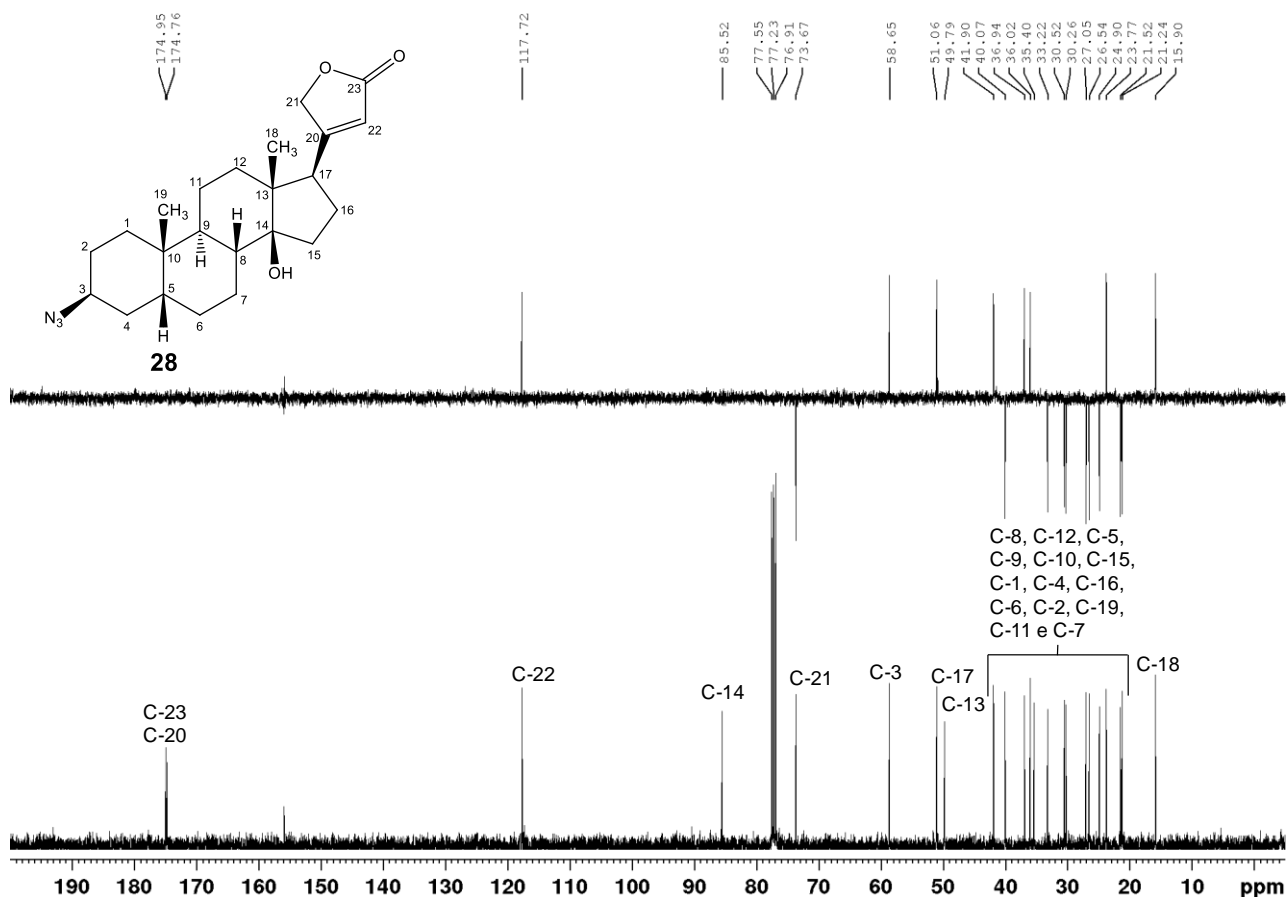
A. 121 - Mapa de contornos COSY de 28 (400 MHz, CDCl_3).



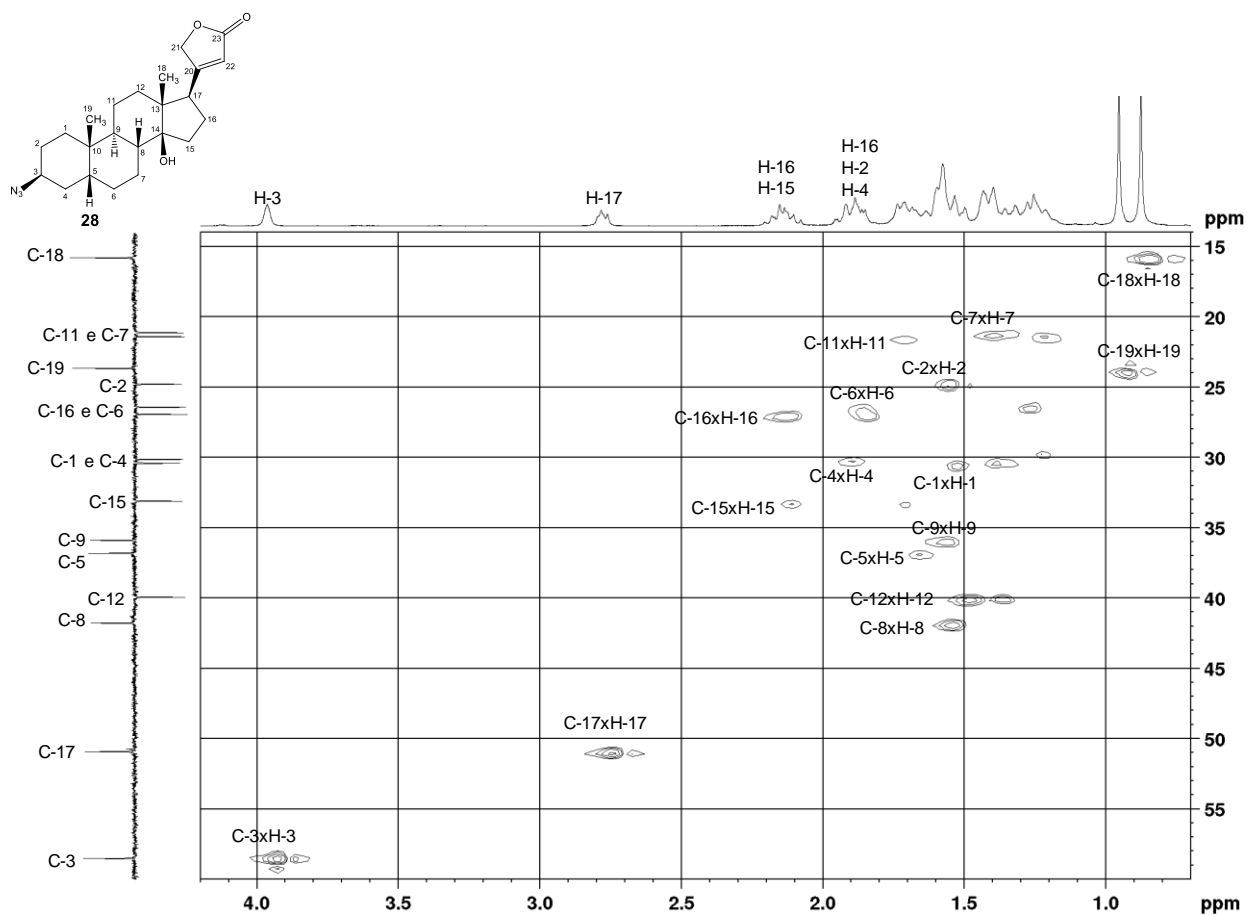
A. 122 - Mapa de contornos NOESY de 28 (400 MHz, CDCl₃).



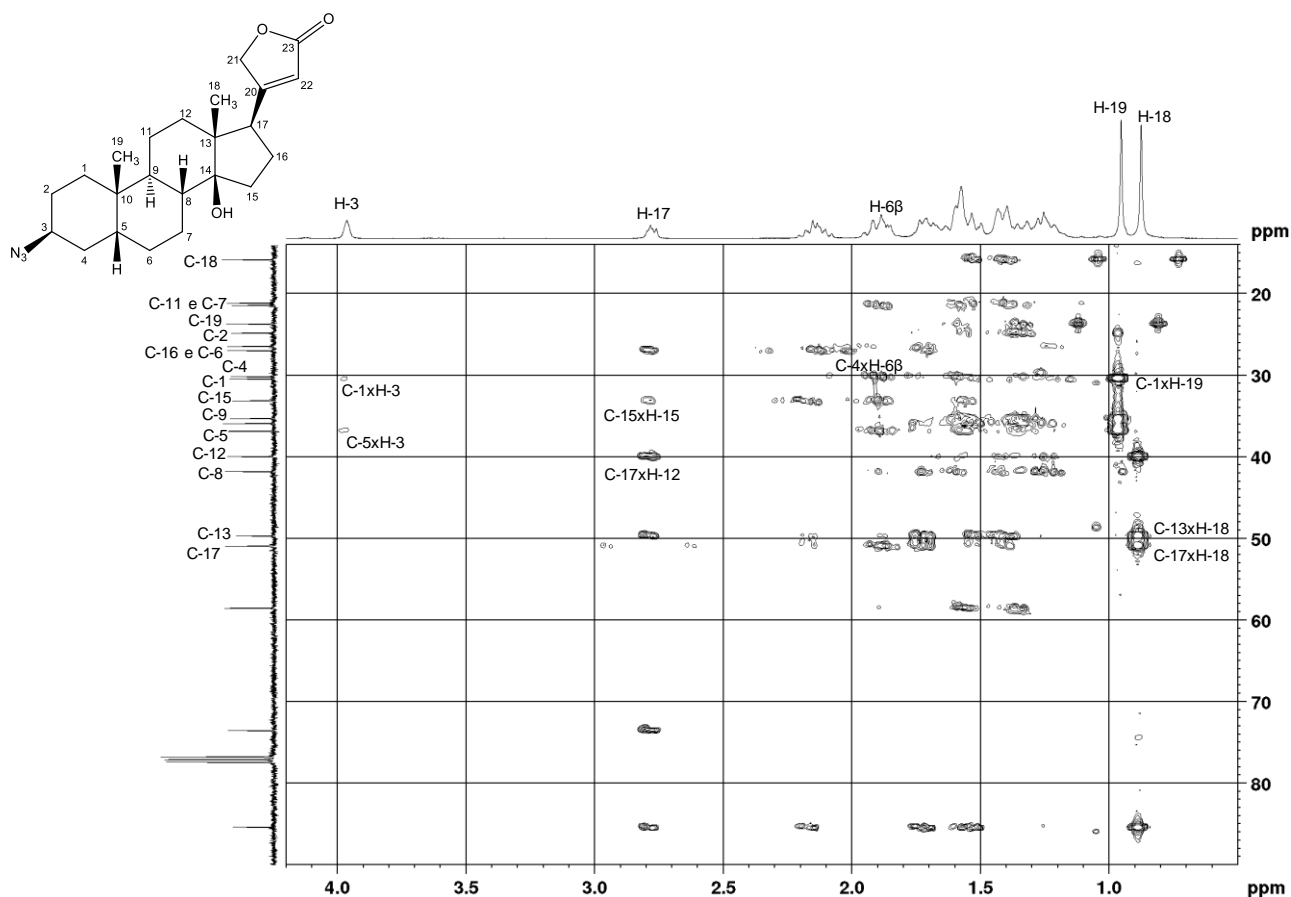
A. 123 - Espectro de RMN de ¹³C e Subespectro DEPT-135 de 28 (100 MHz, CDCl₃).



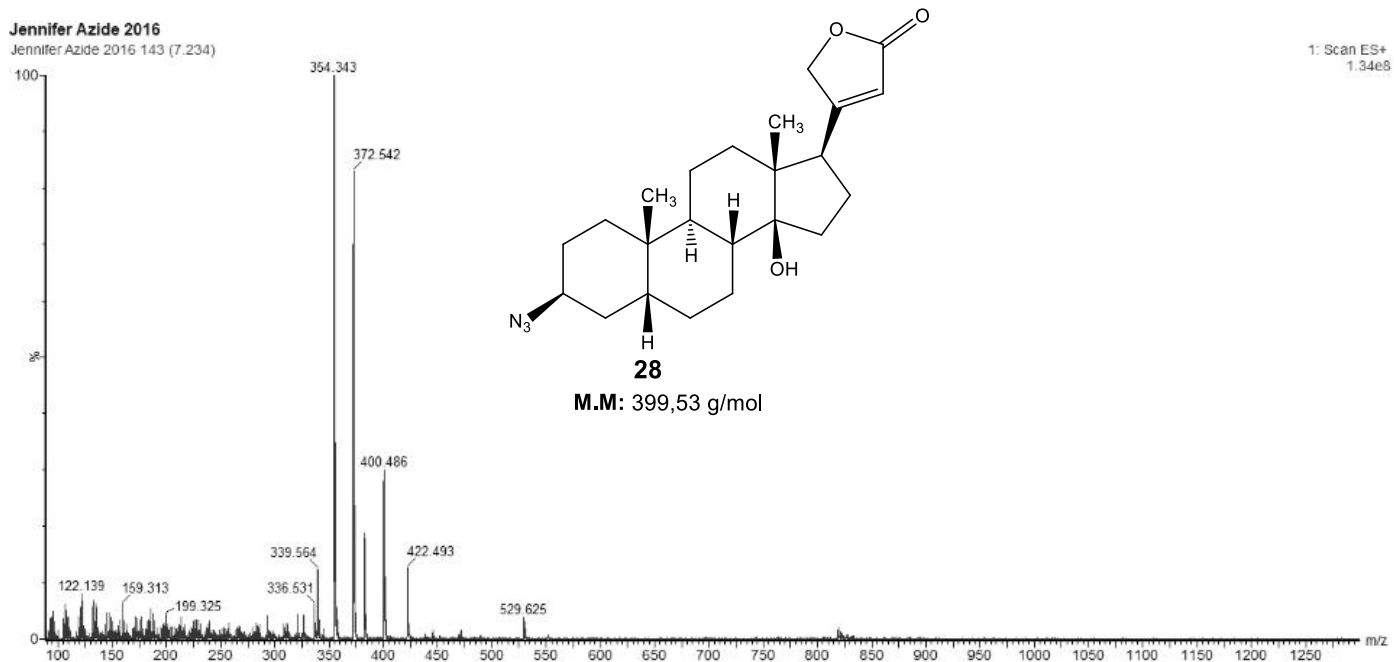
A. 124 - Mapa de contornos HSQC de 28 (400 MHz, CDCl₃).



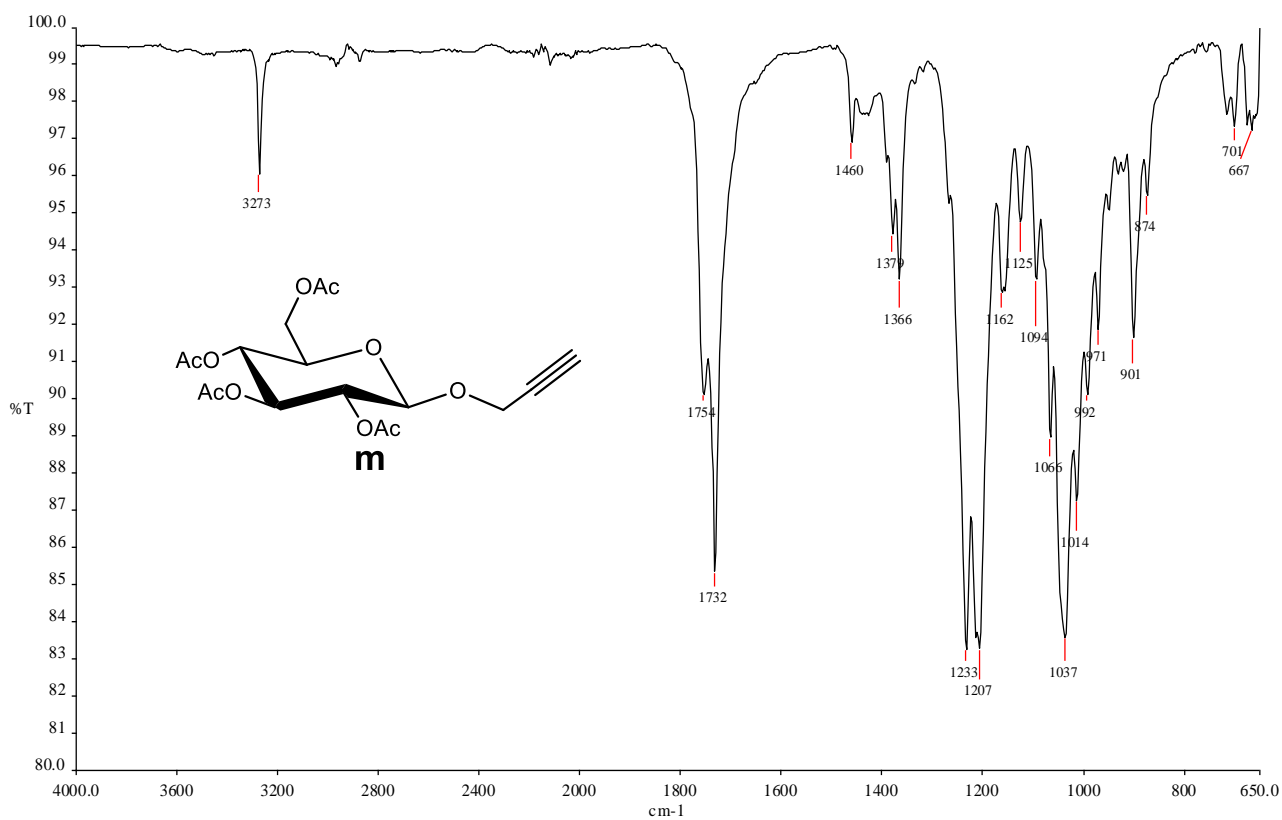
A. 125 - Mapa de contornos HMBC de 28 (400 MHz, CDCl₃).



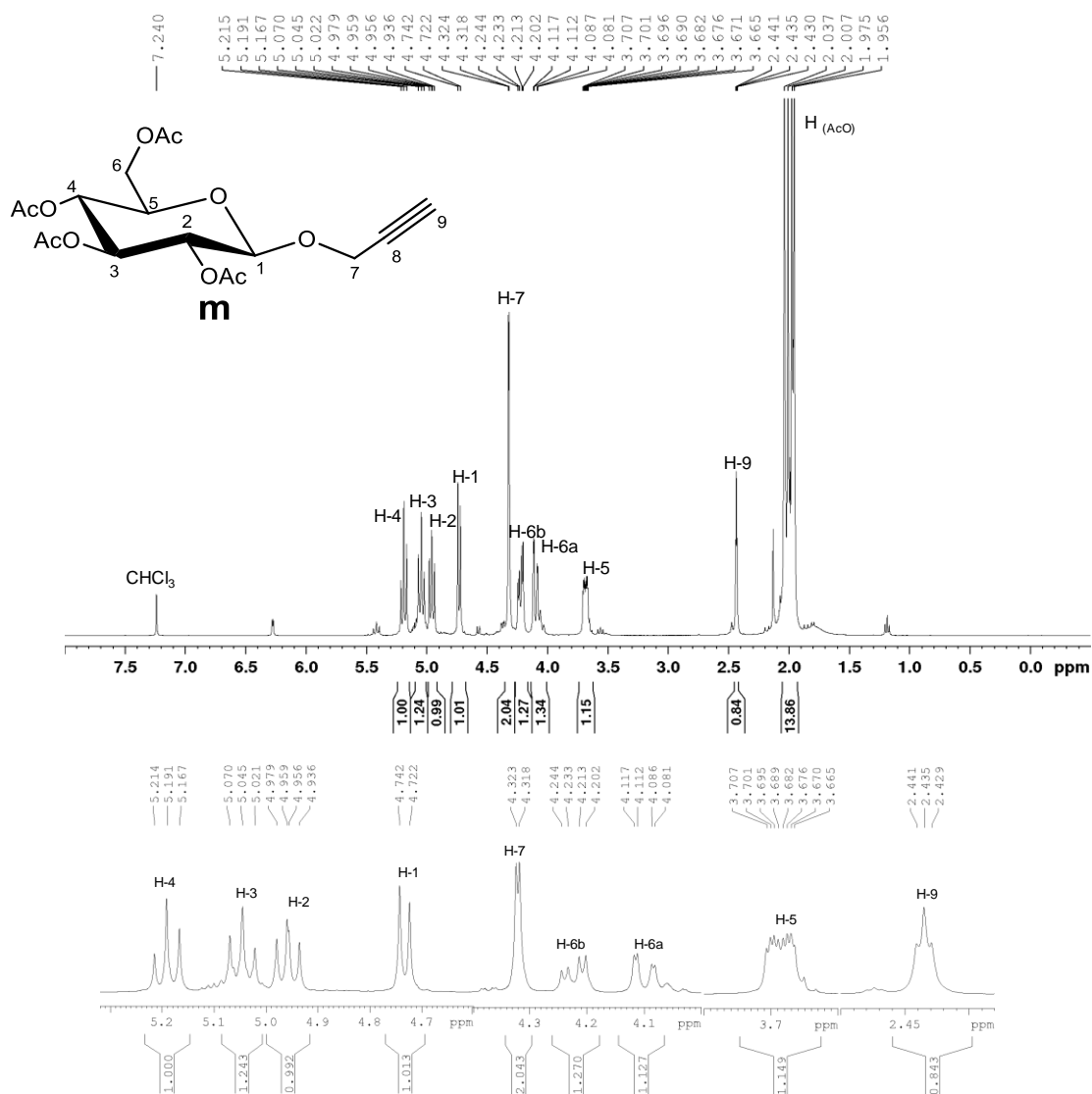
A. 126 – Espectro de massas de 28 (ES+).



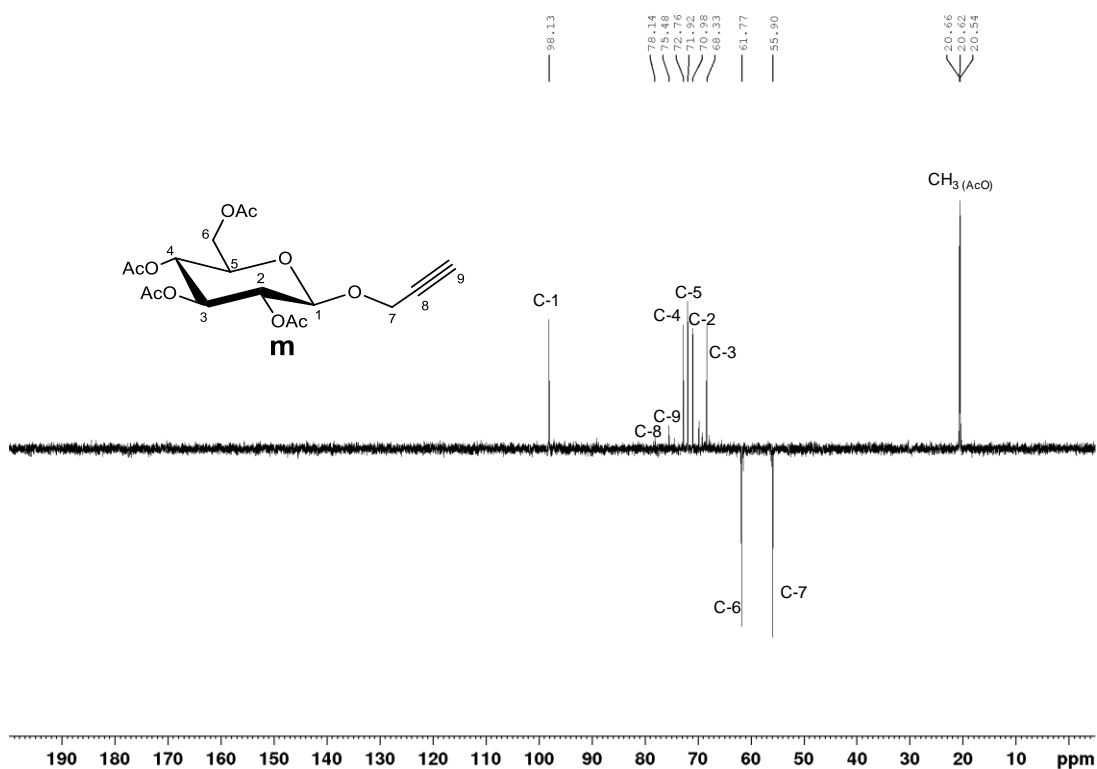
A. 127 - Espectro no Infravermelho de m ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



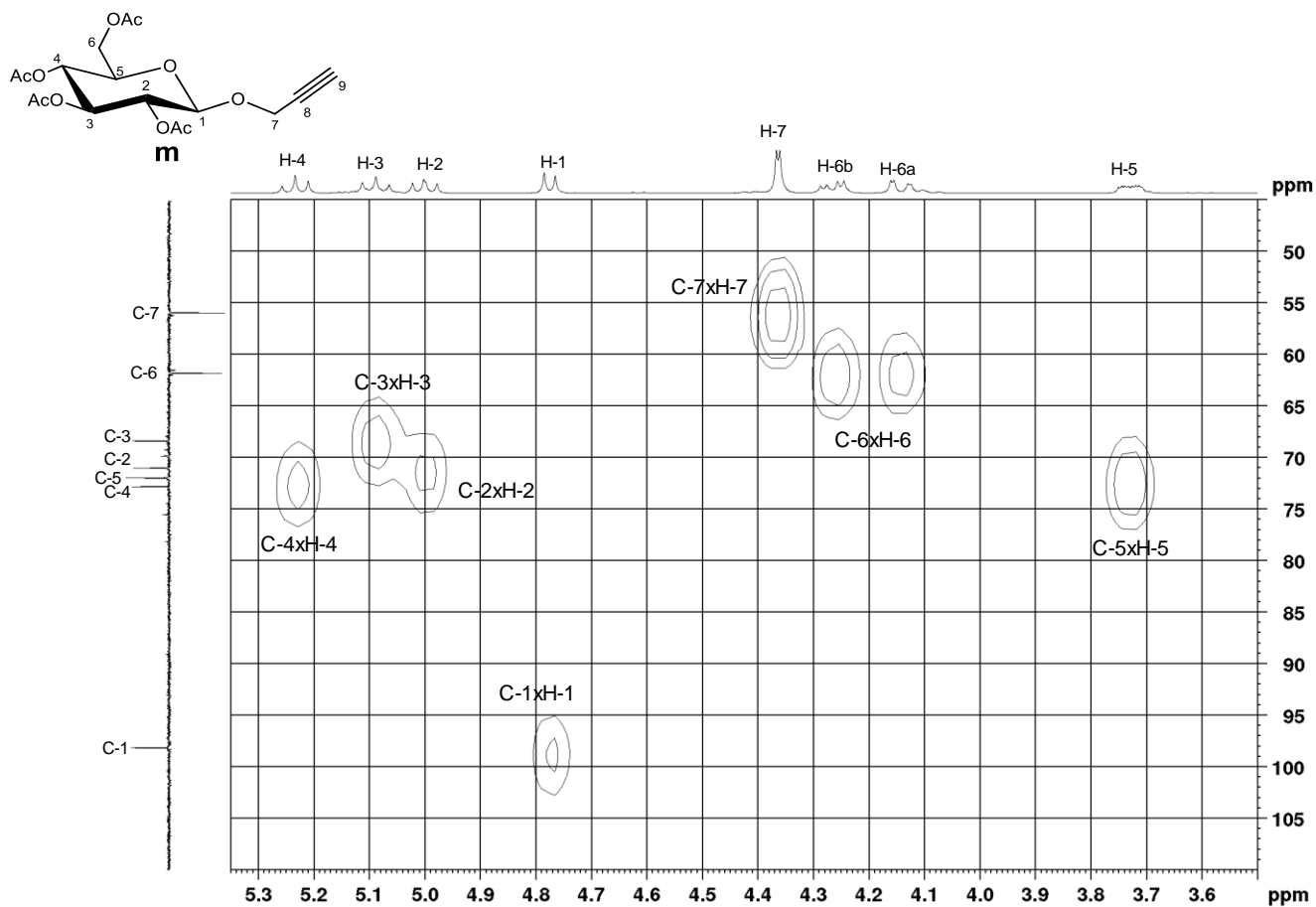
A. 128 - Espectro de RMN de ^1H de **m** (400 MHz, CDCl_3).



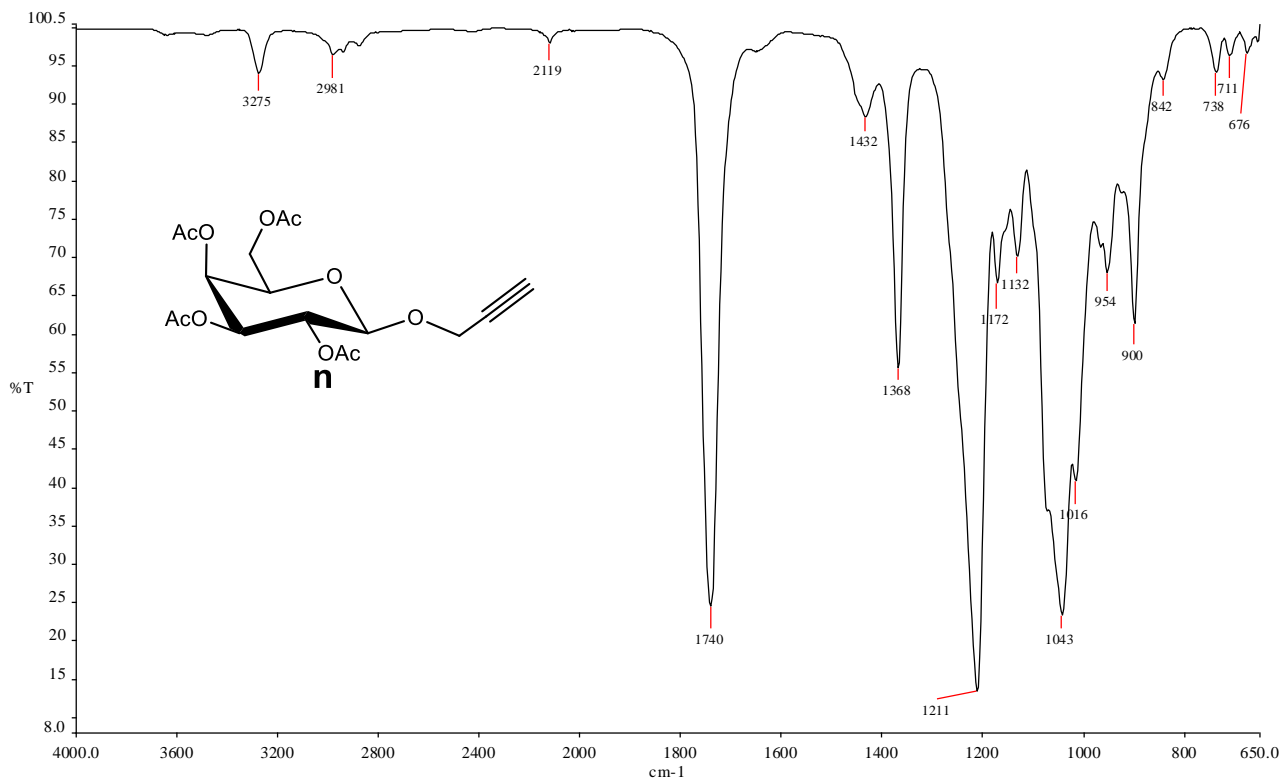
A. 129 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de **m** (100 MHz, CDCl_3).



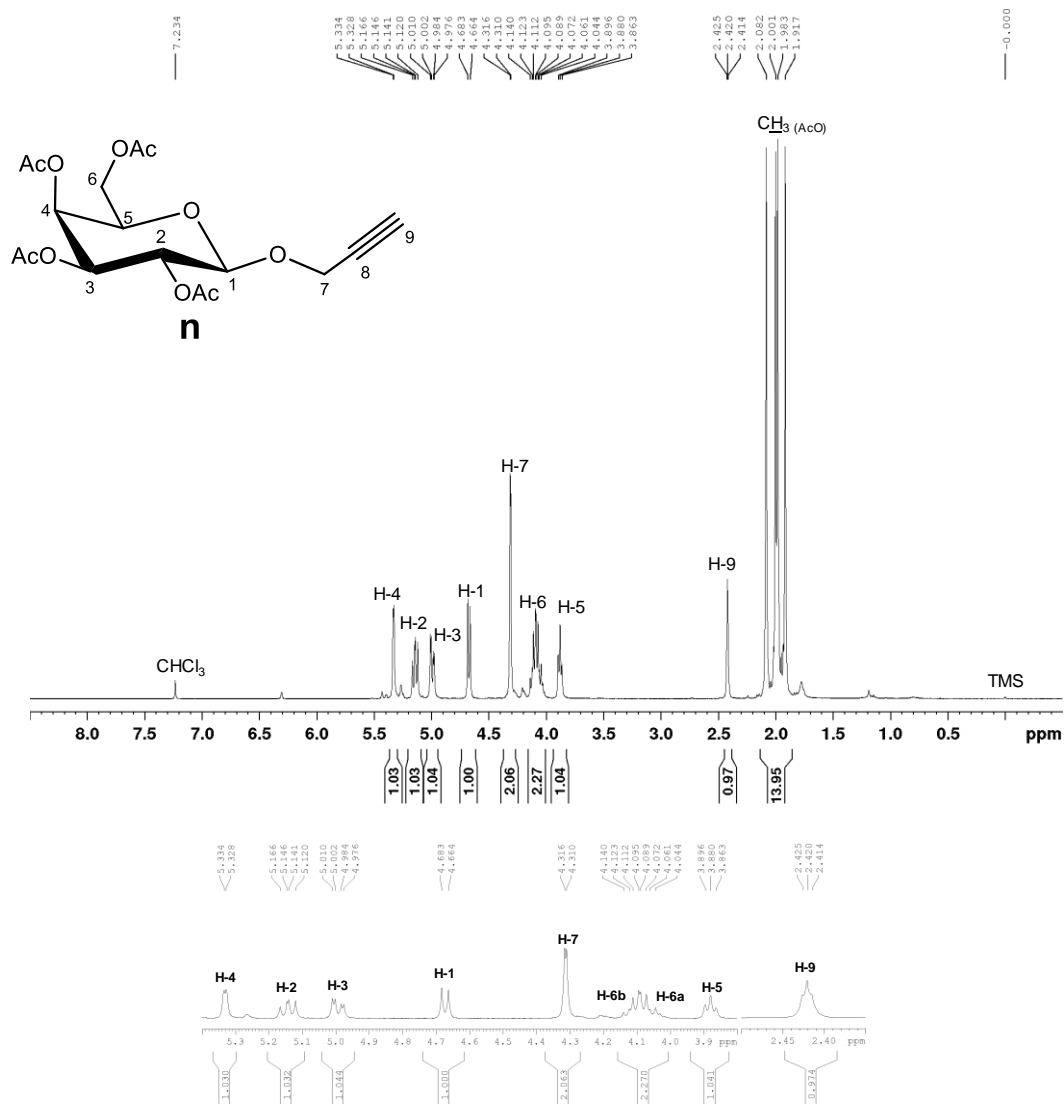
A. 130 - Mapa de contornos HSQC de m (400 MHz, CDCl₃).



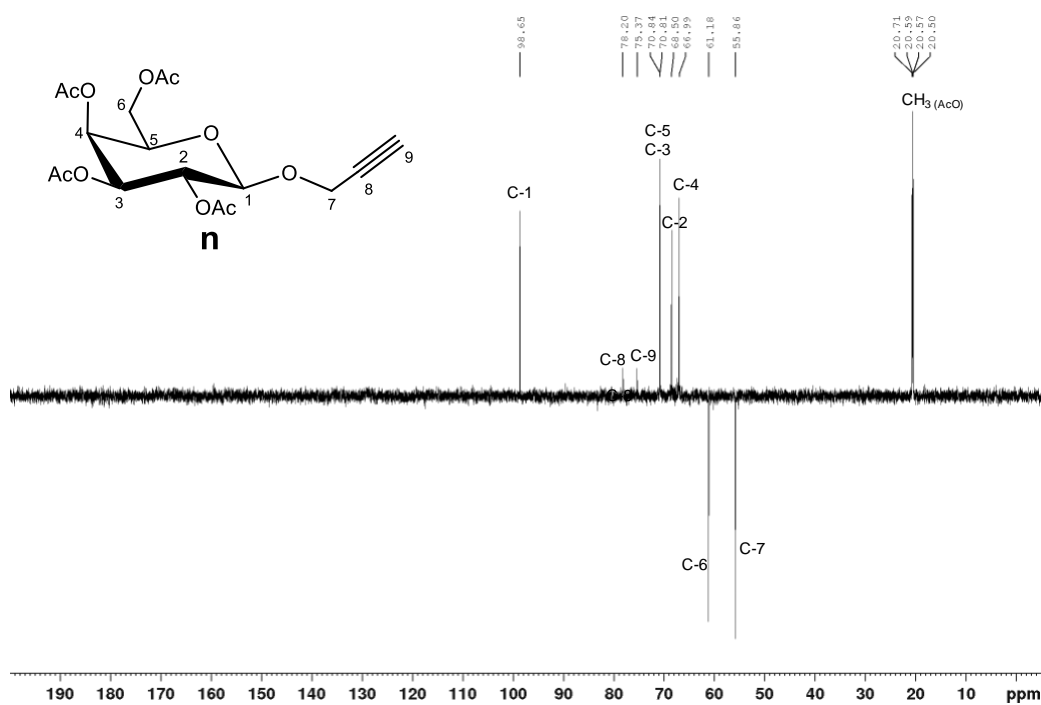
A. 131 - Espectro no Infravermelho de n ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).



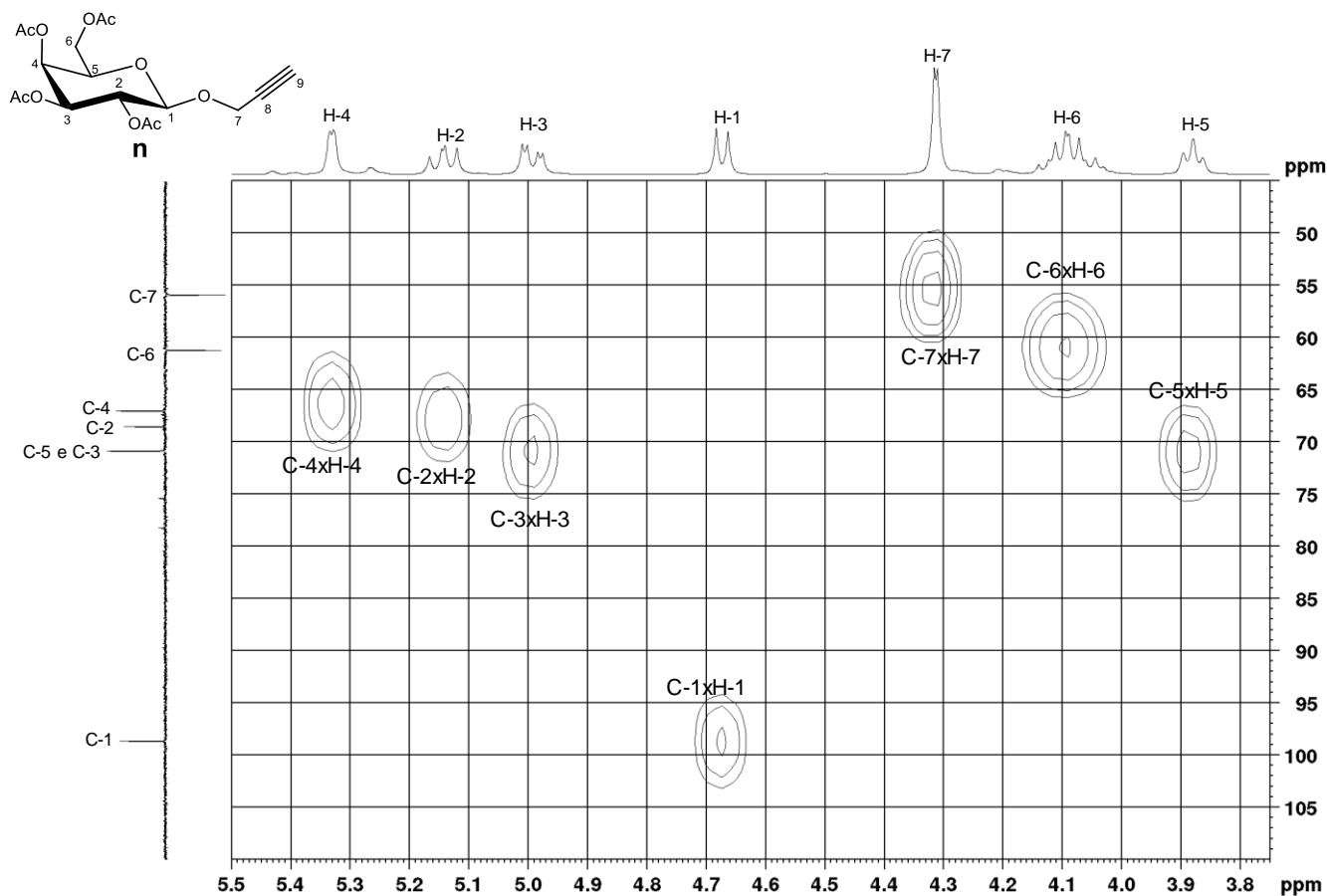
A. 132 - Espectro de RMN de ^1H de **n** (400 MHz, CDCl_3).



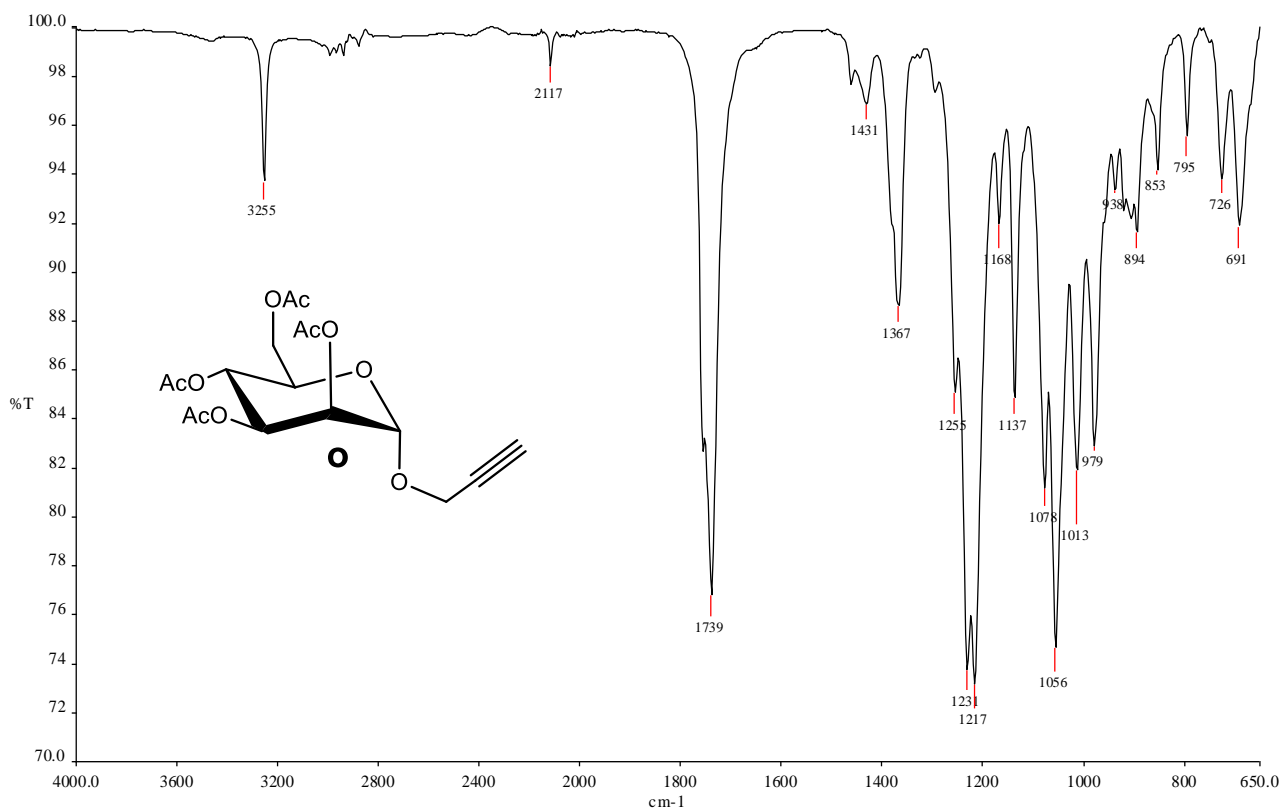
A. 133 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de **n** (400 MHz, CDCl_3).



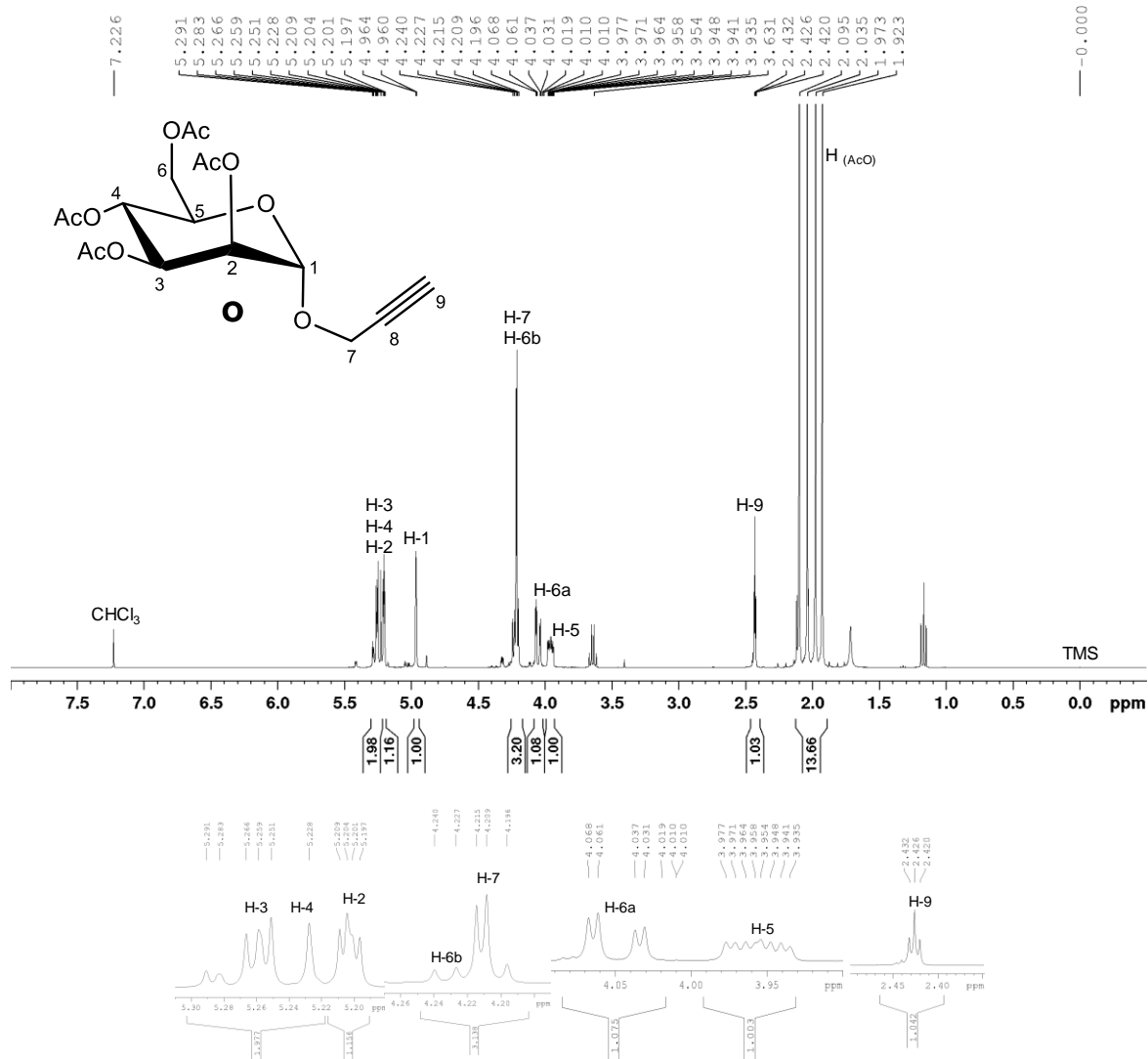
A. 134 - Mapa de contornos HSQC de n (400 MHz, CDCl₃).



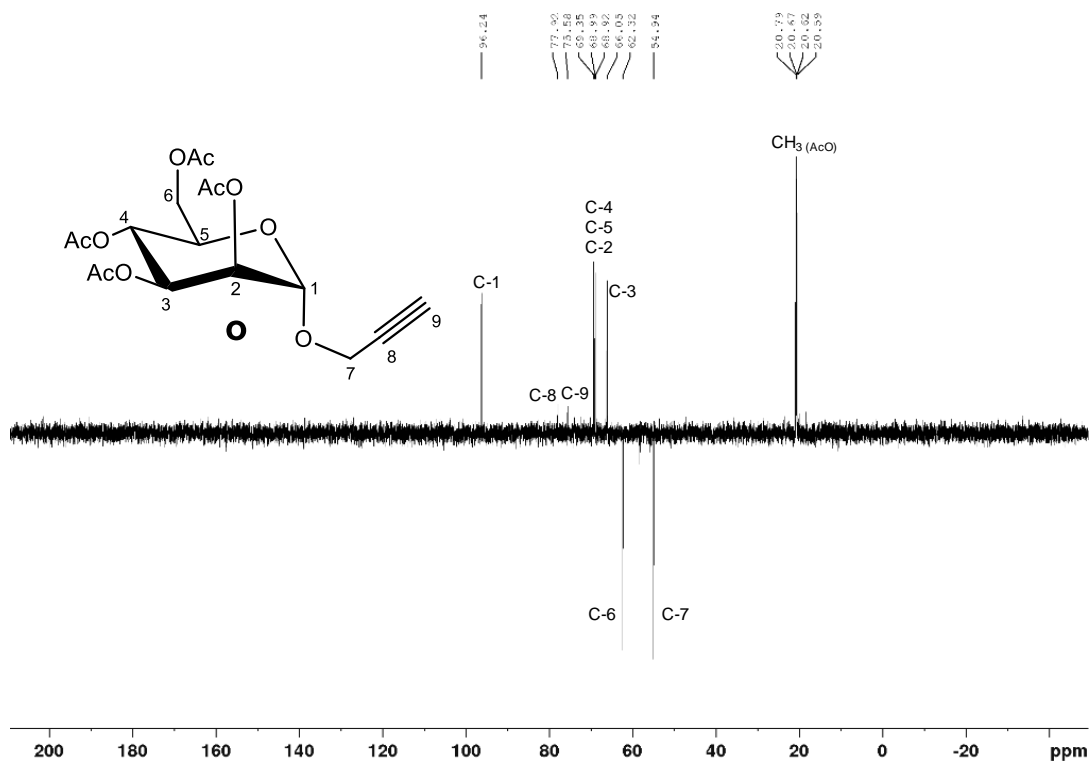
A. 135 - Espectro no Infravermelho de o ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).



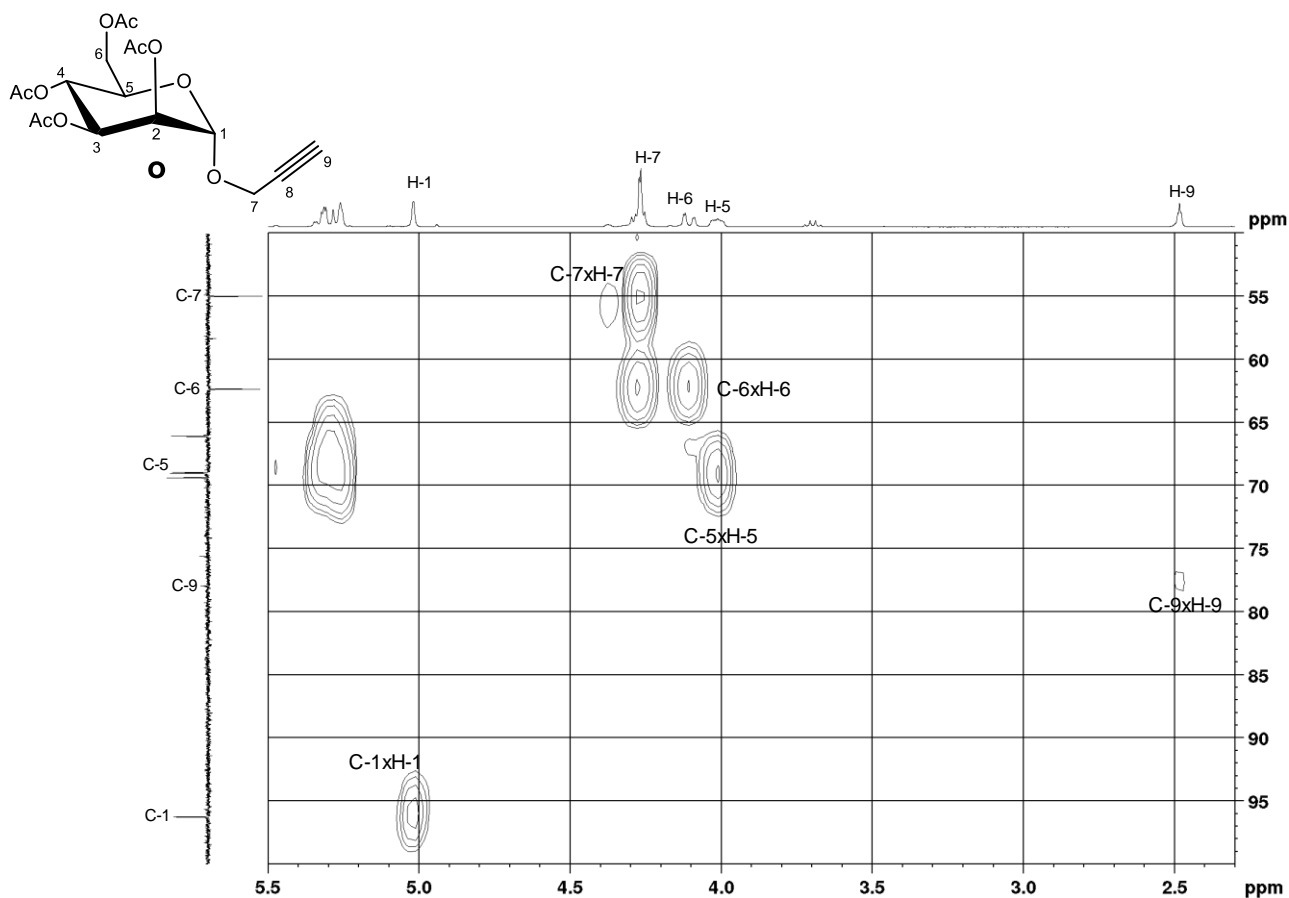
A. 136 - Espectro de RMN de ^1H de o (400 MHz, CDCl_3).



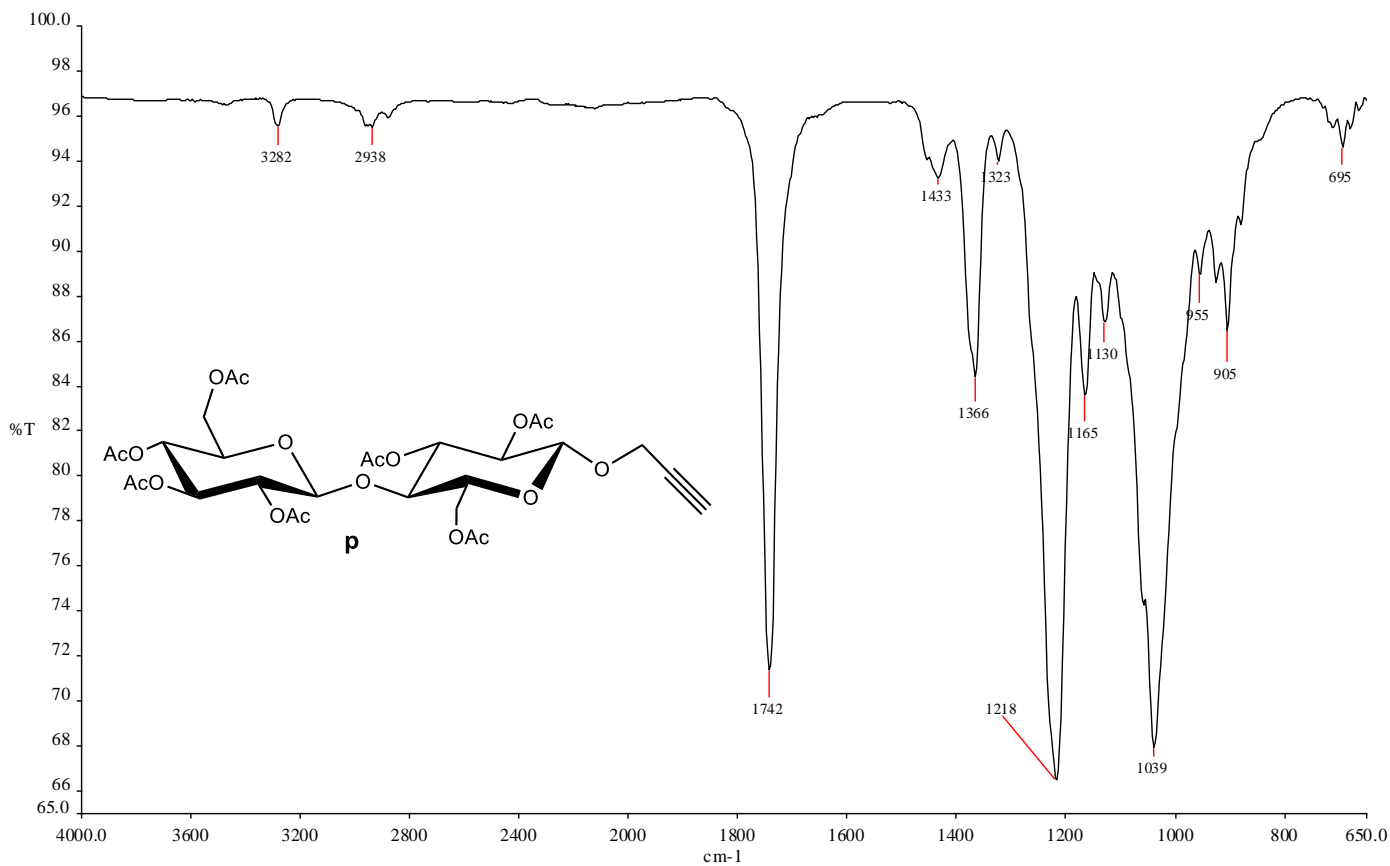
A. 137 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de o (100 MHz, CDCl_3).

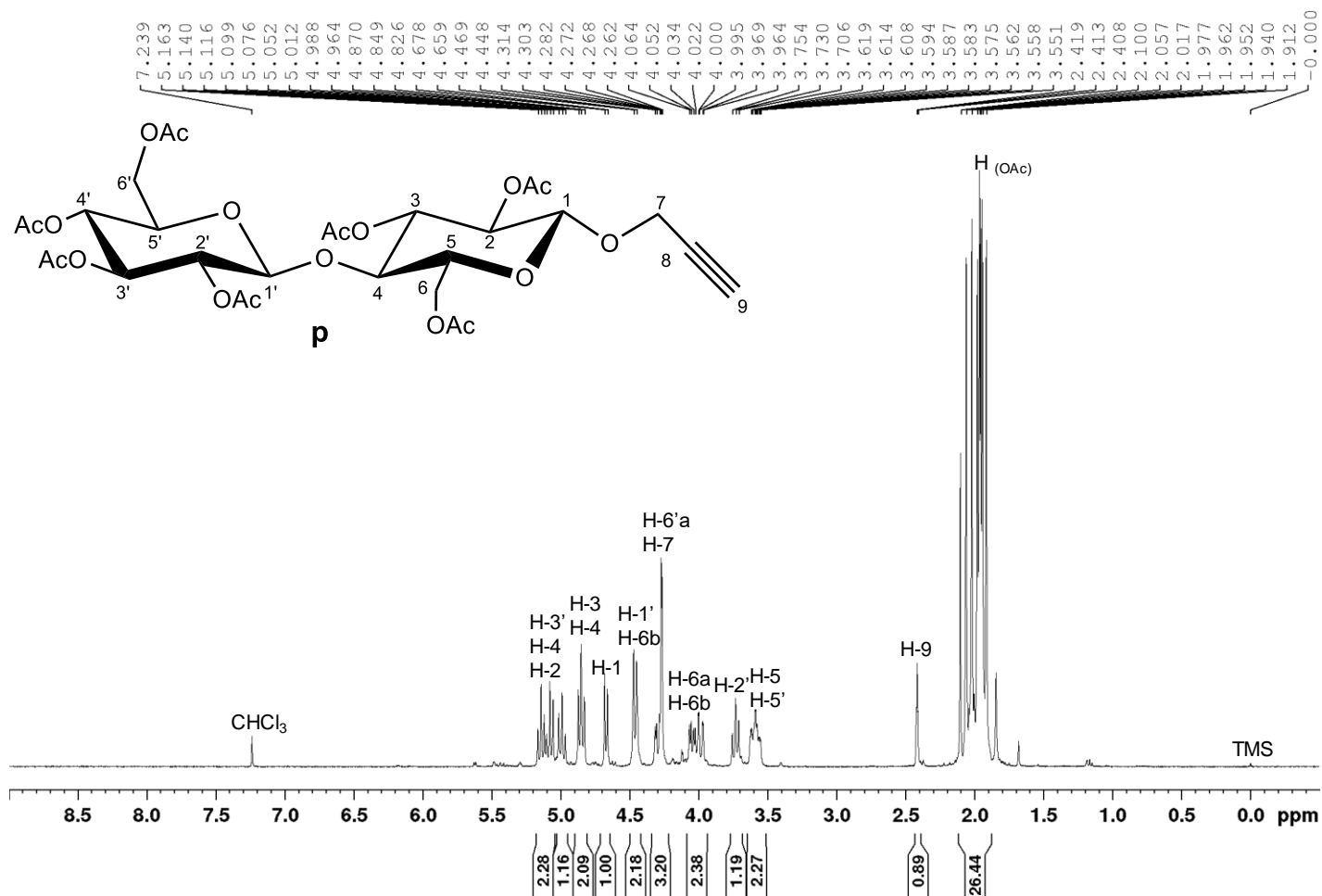
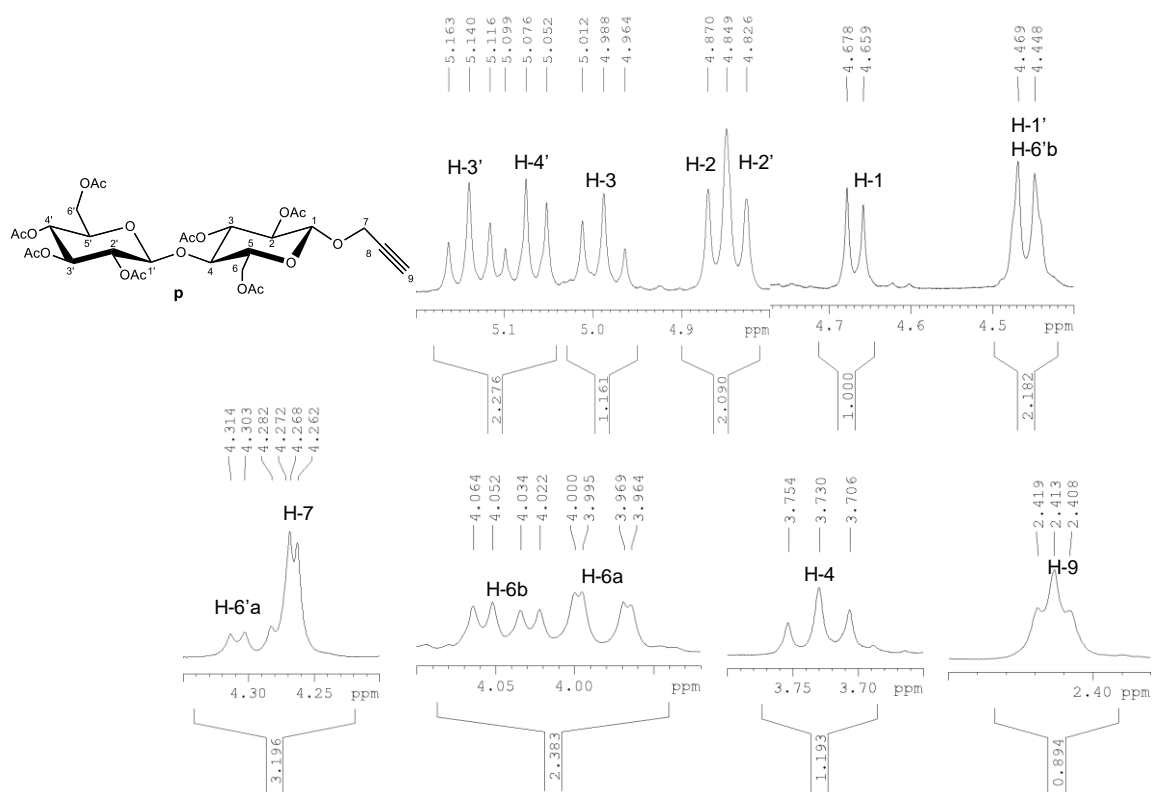


A. 138 - Mapa de contornos HSQC de o (400 MHz, CDCl₃).

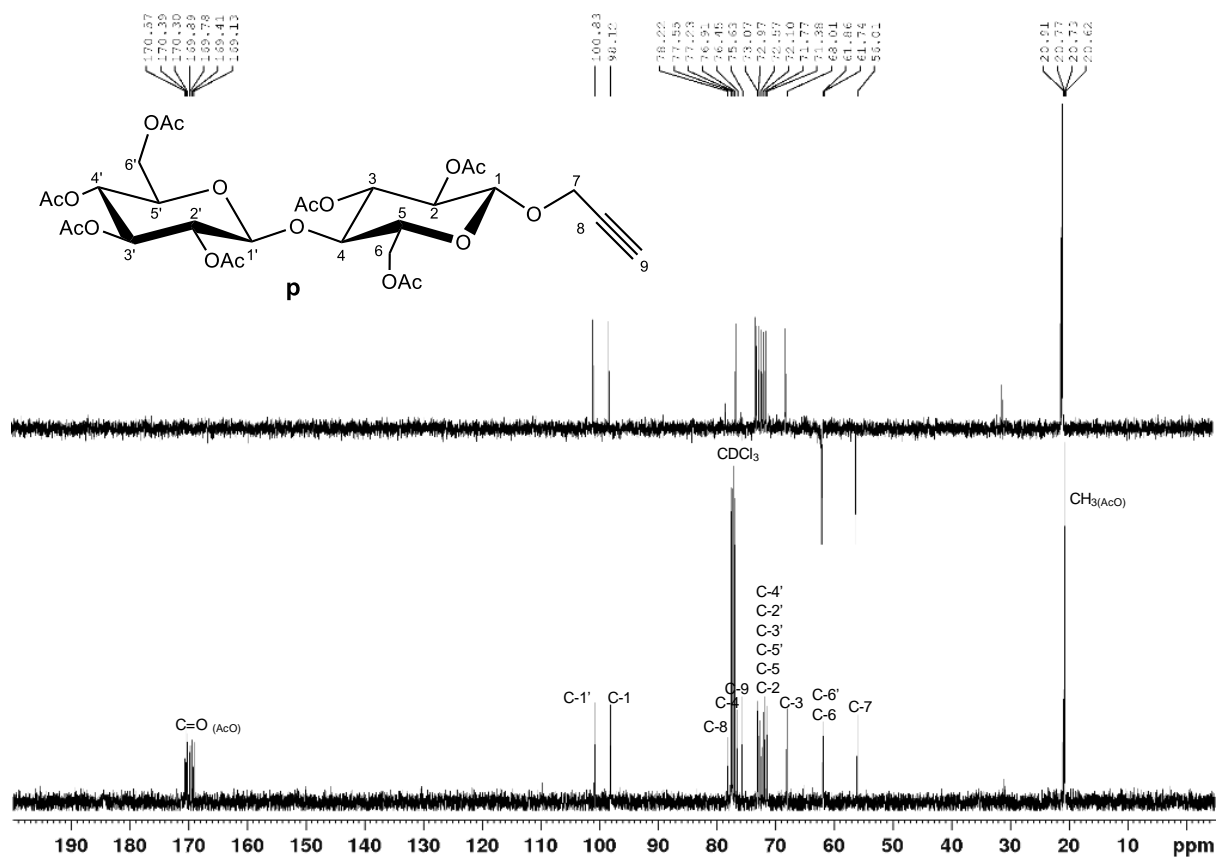


A. 139 - Espectro no Infravermelho de p ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).

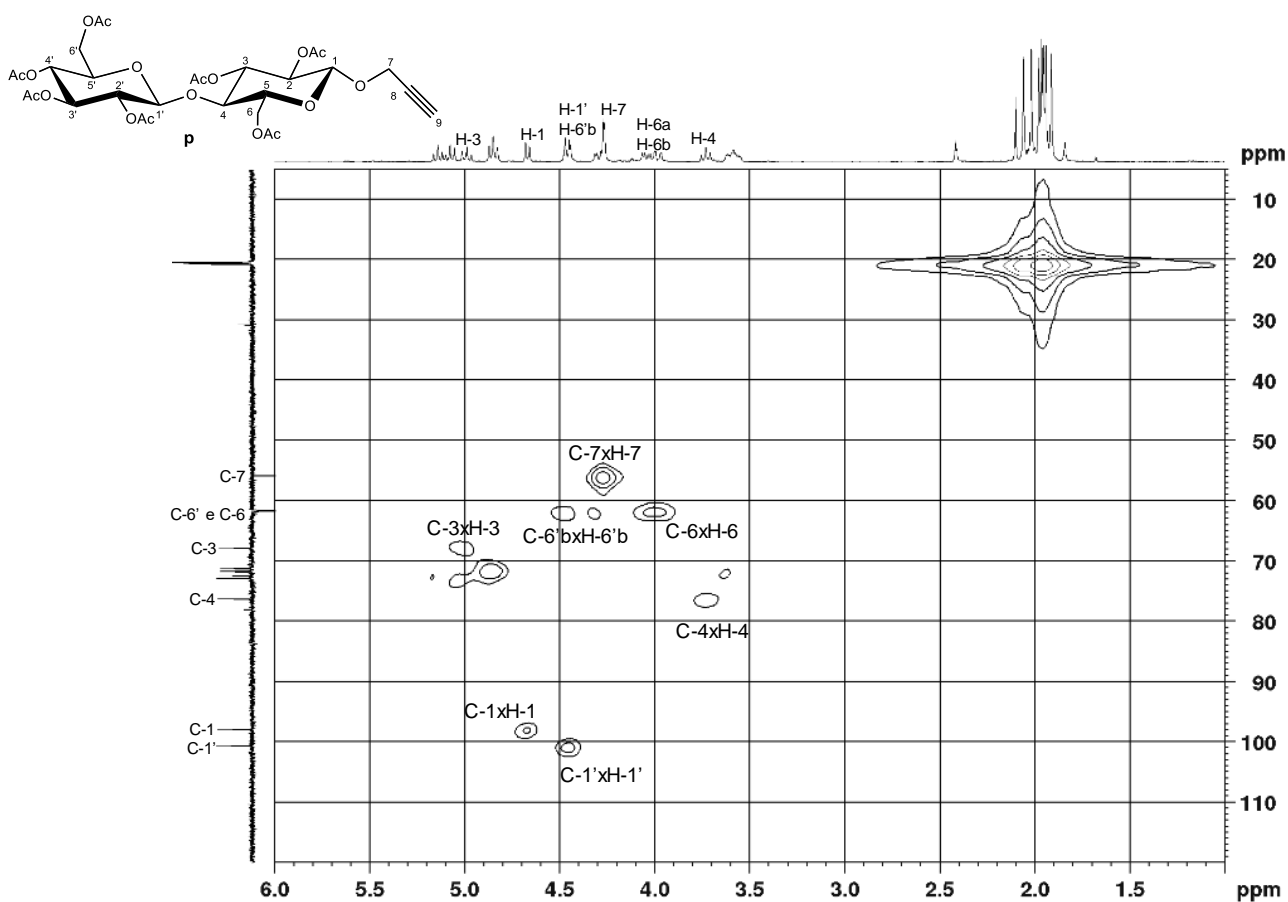


A. 140 - Espectro de RMN de ^1H de p (400 MHz, CDCl_3).A. 141 - Expansão do espectro de RMN de ^1H de p (400 MHz, CDCl_3).

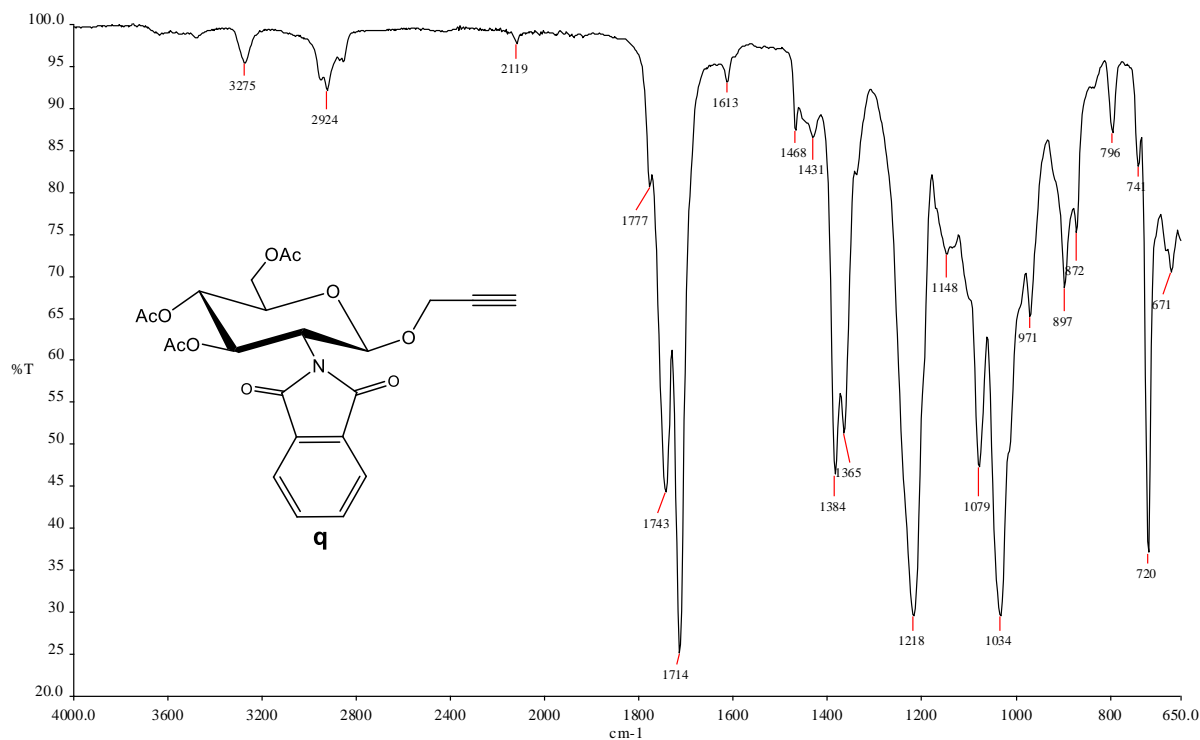
A. 142 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de p (100 MHz, CDCl_3).



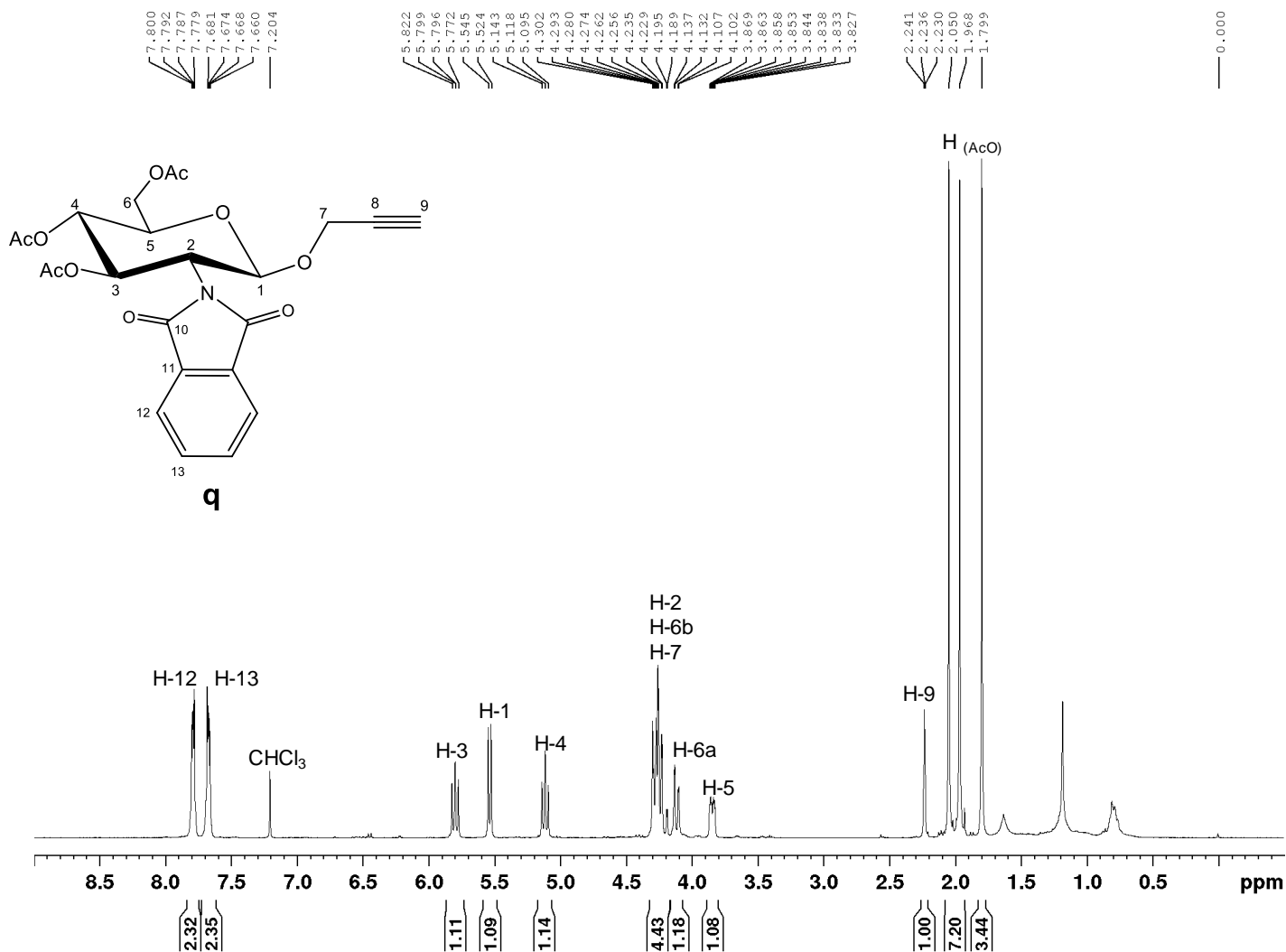
A. 143 - Mapa de contornos HSQC de p (400 MHz, CDCl_3).



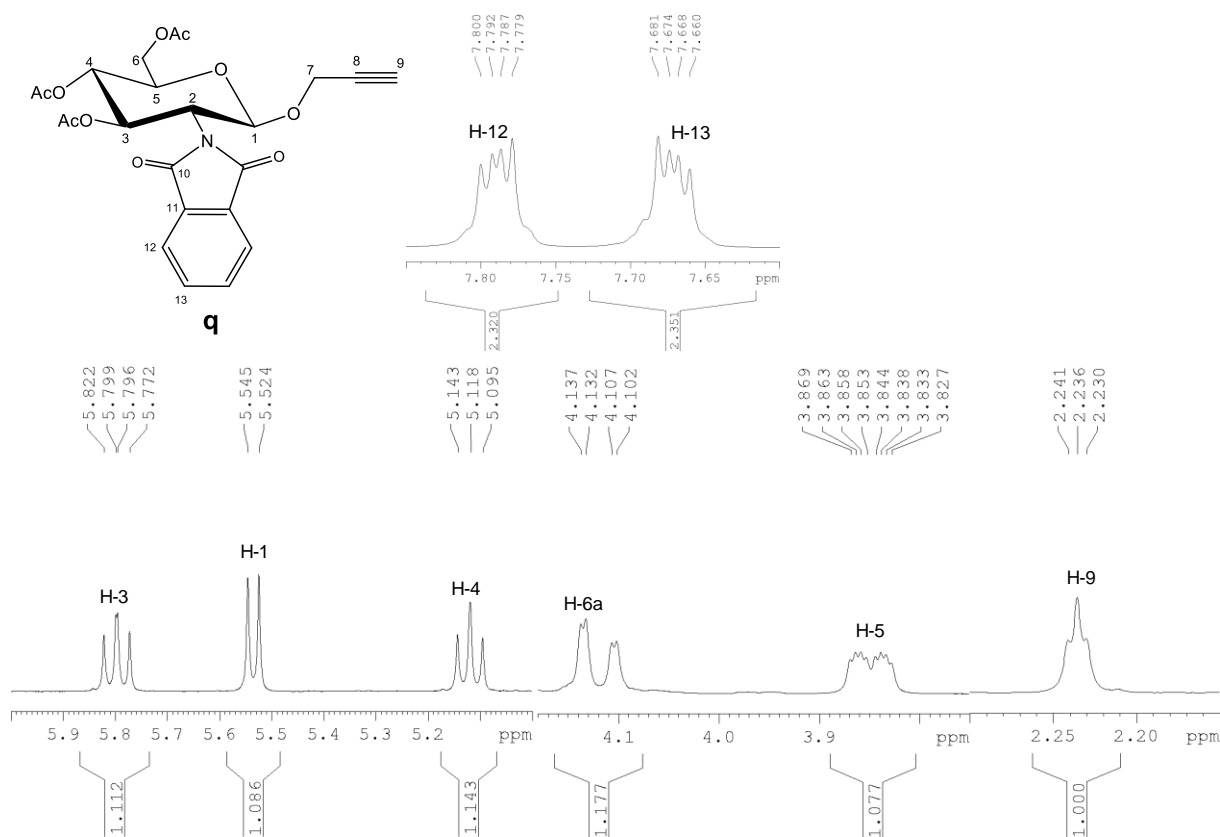
A. 144 - Espectro no Infravermelho de q ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



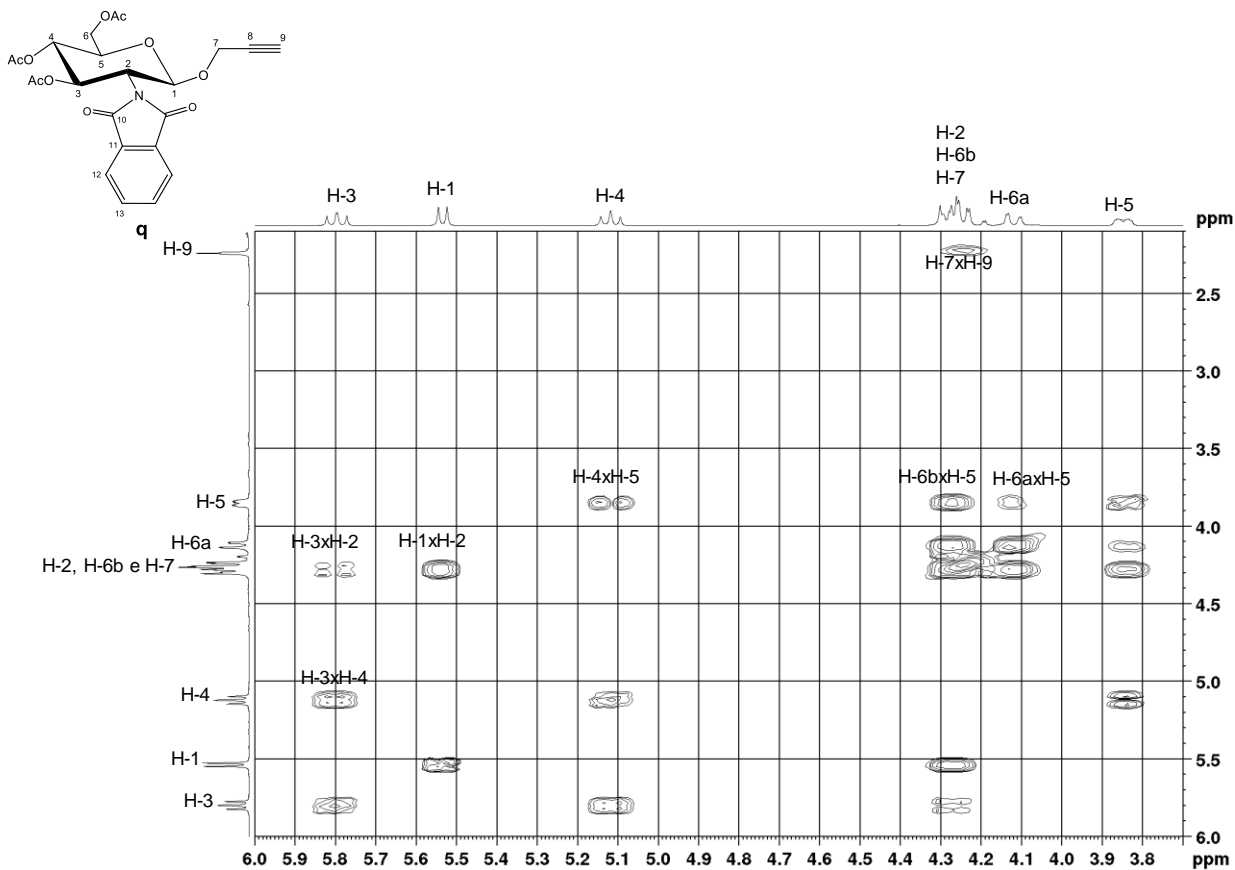
A. 145 - Espectro de RMN de ¹H de q (400 MHz, CDCl₃).



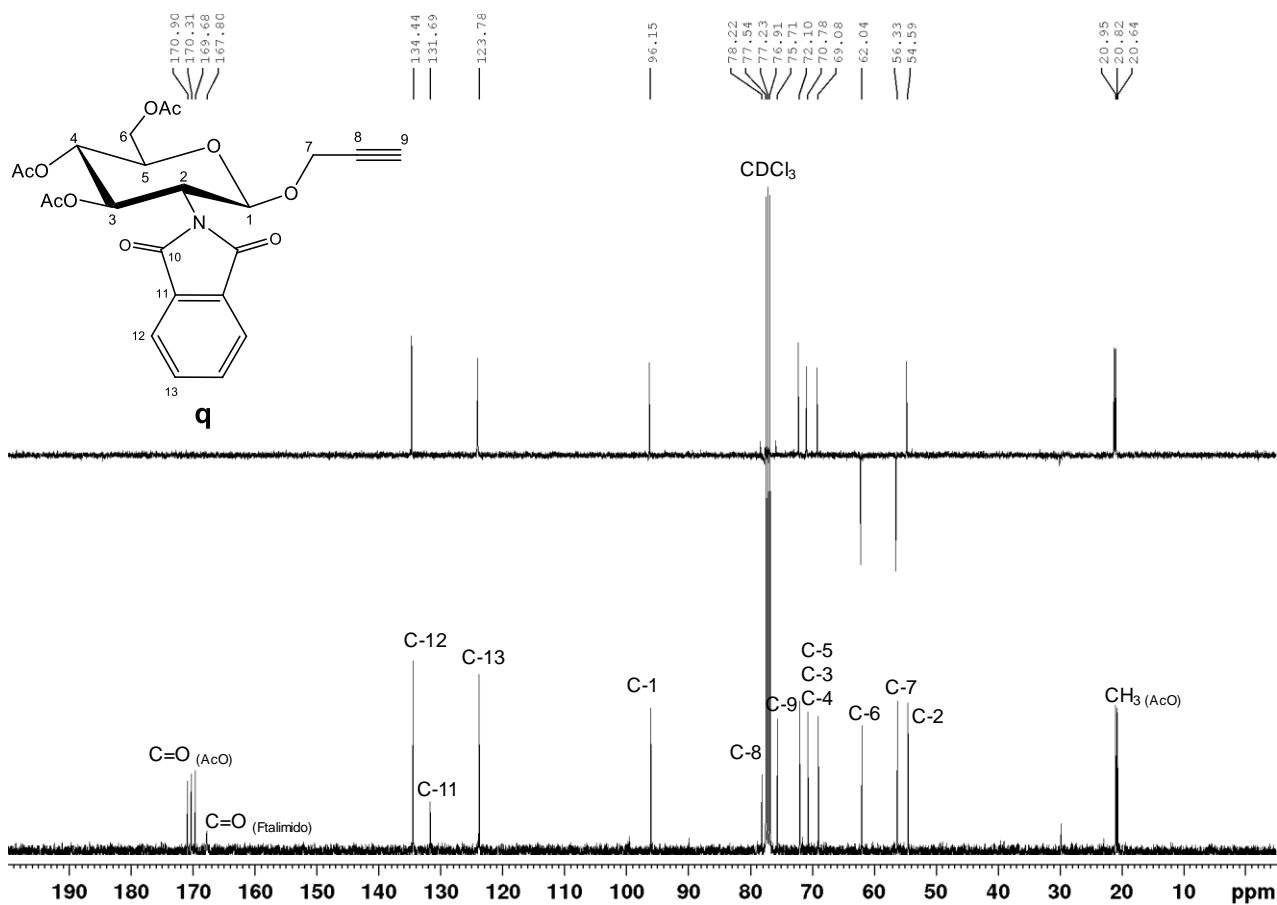
A. 146 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de **q** (400 MHz, CDCl_3).



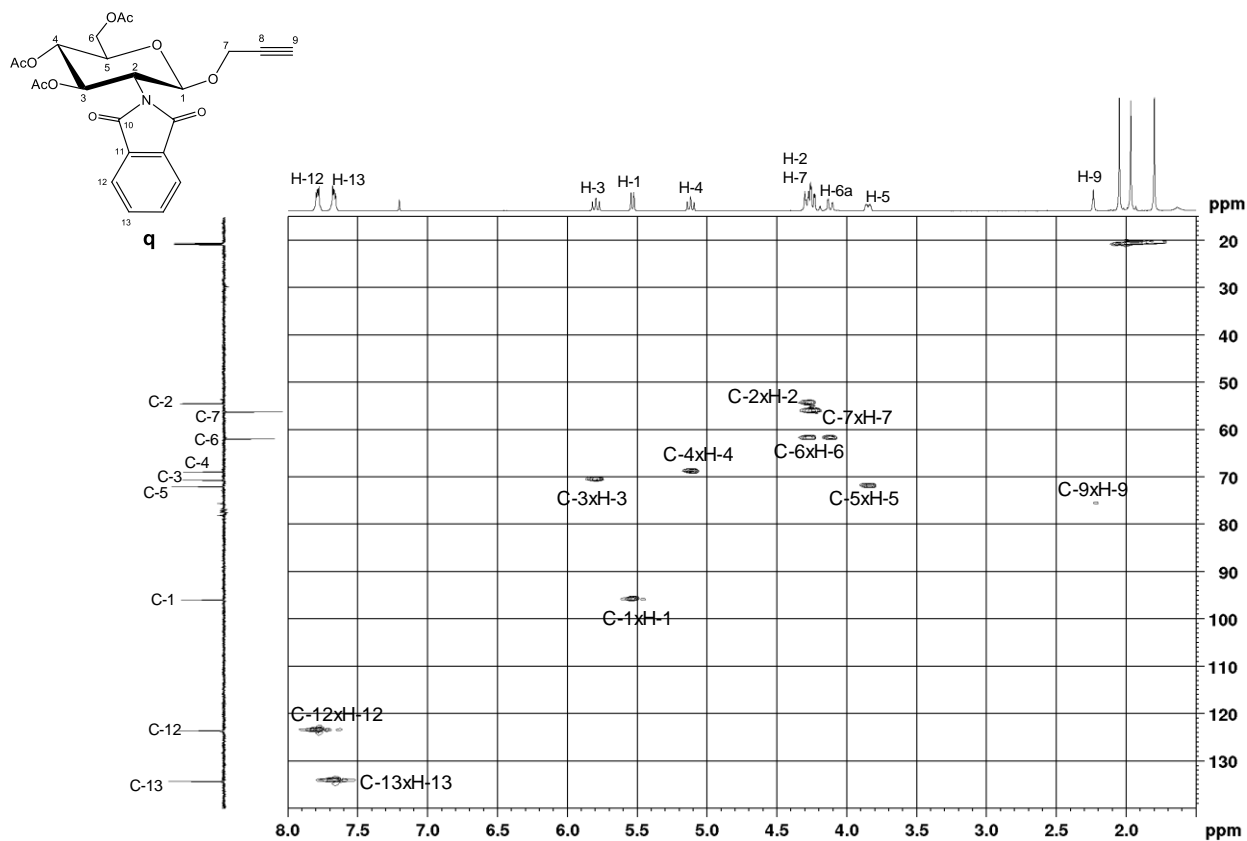
A. 147 - Mapa de contornos COSY de **q** (400 MHz, CDCl_3).



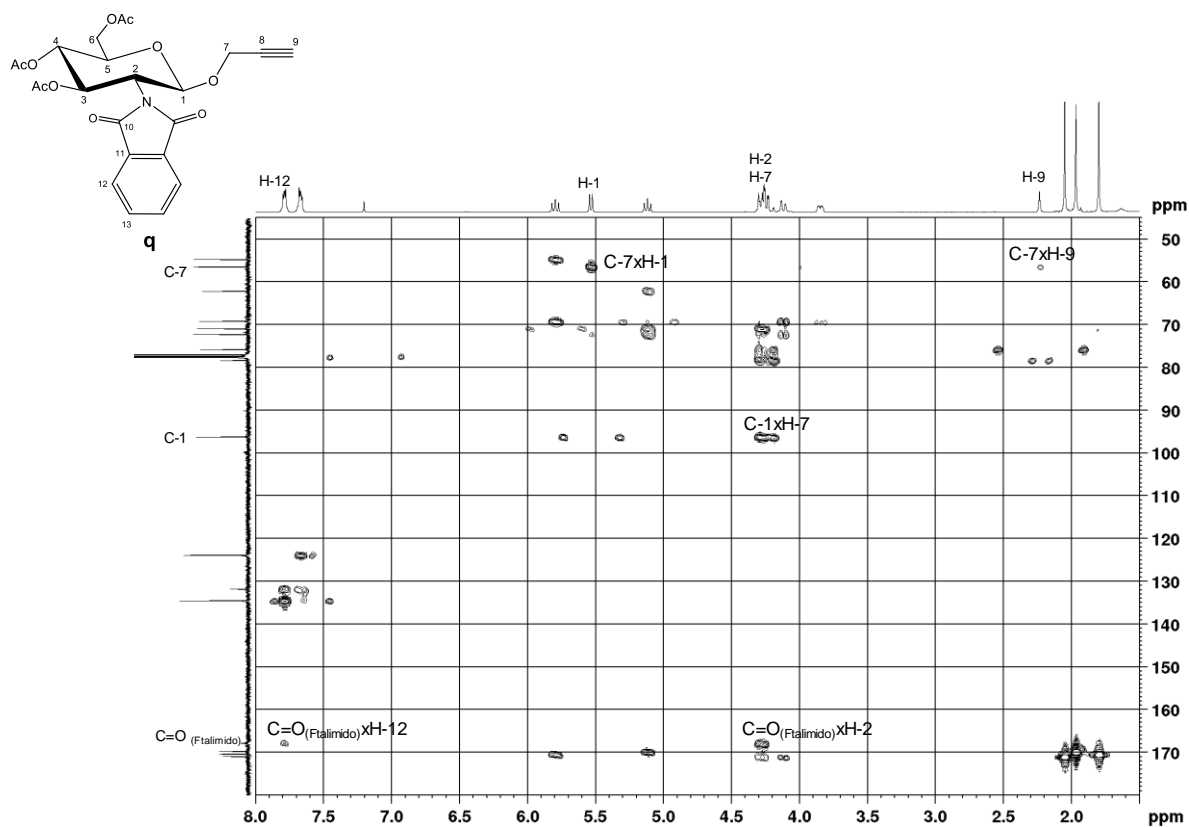
A. 148 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de q (100 MHz, CDCl_3).



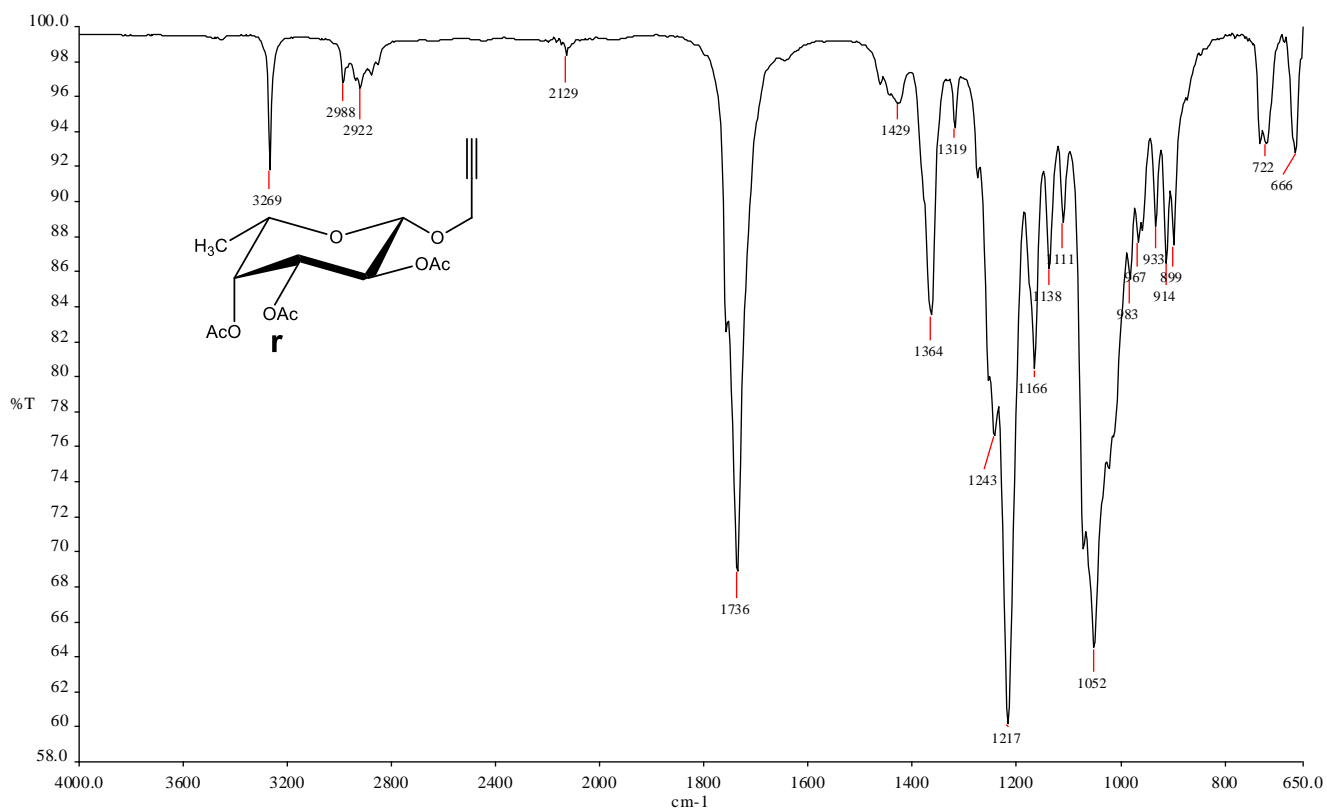
A. 149 - Mapa de contornos HSQC de 53 (400 MHz, CDCl_3).



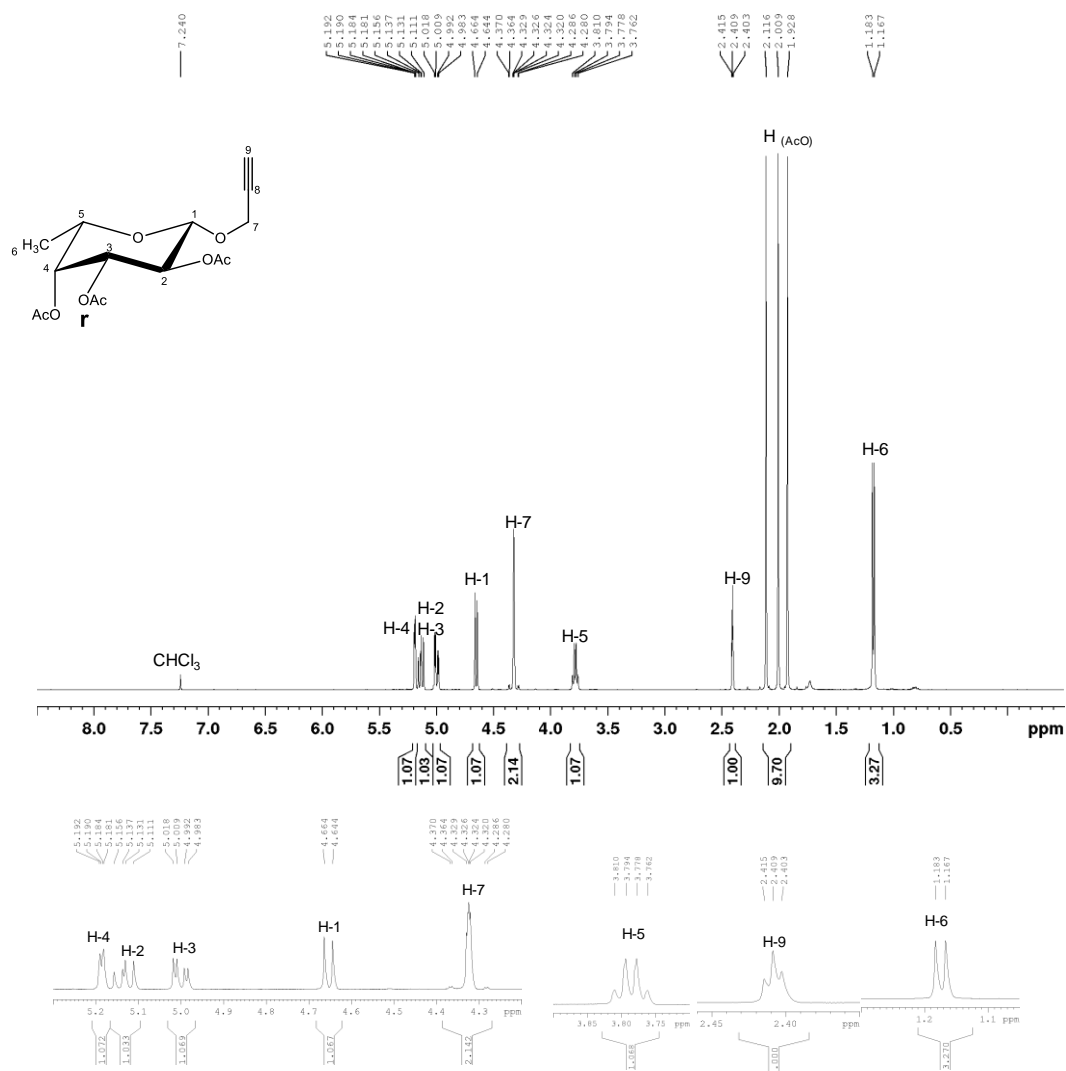
A. 150 - Mapa de contornos HMBC de q (400 MHz, CDCl₃).



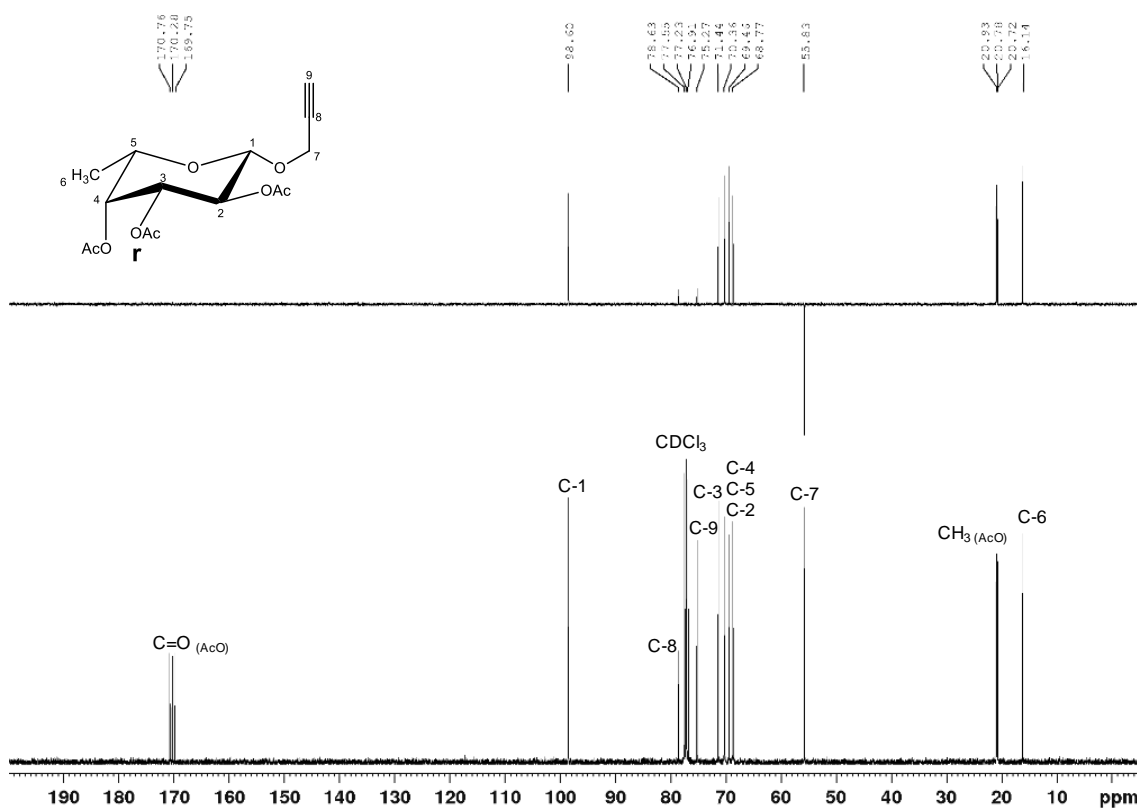
A. 151 - Espectro no Infravermelho de r ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).



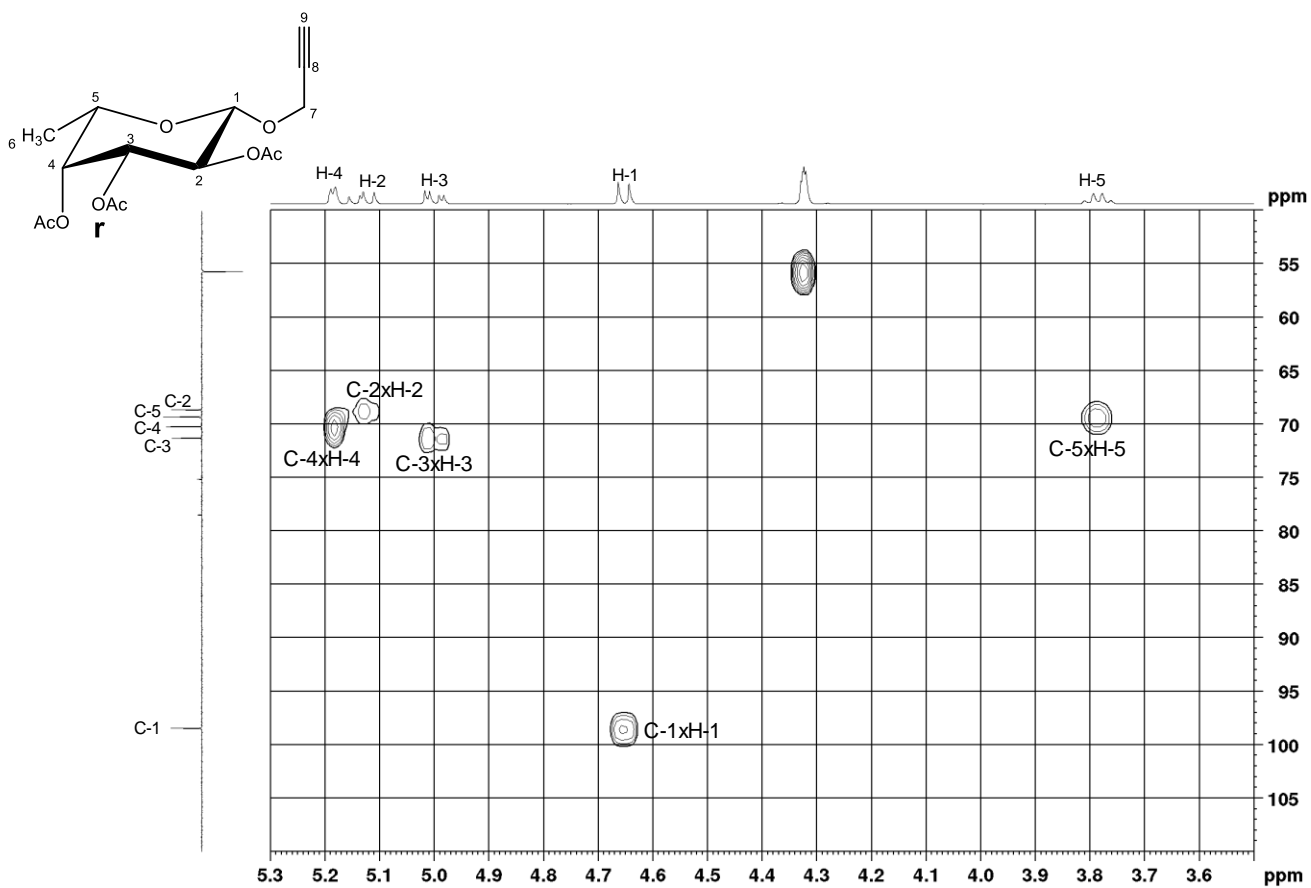
A. 152 - Espectro de RMN de ^1H de **r** (400 MHz, CDCl_3).



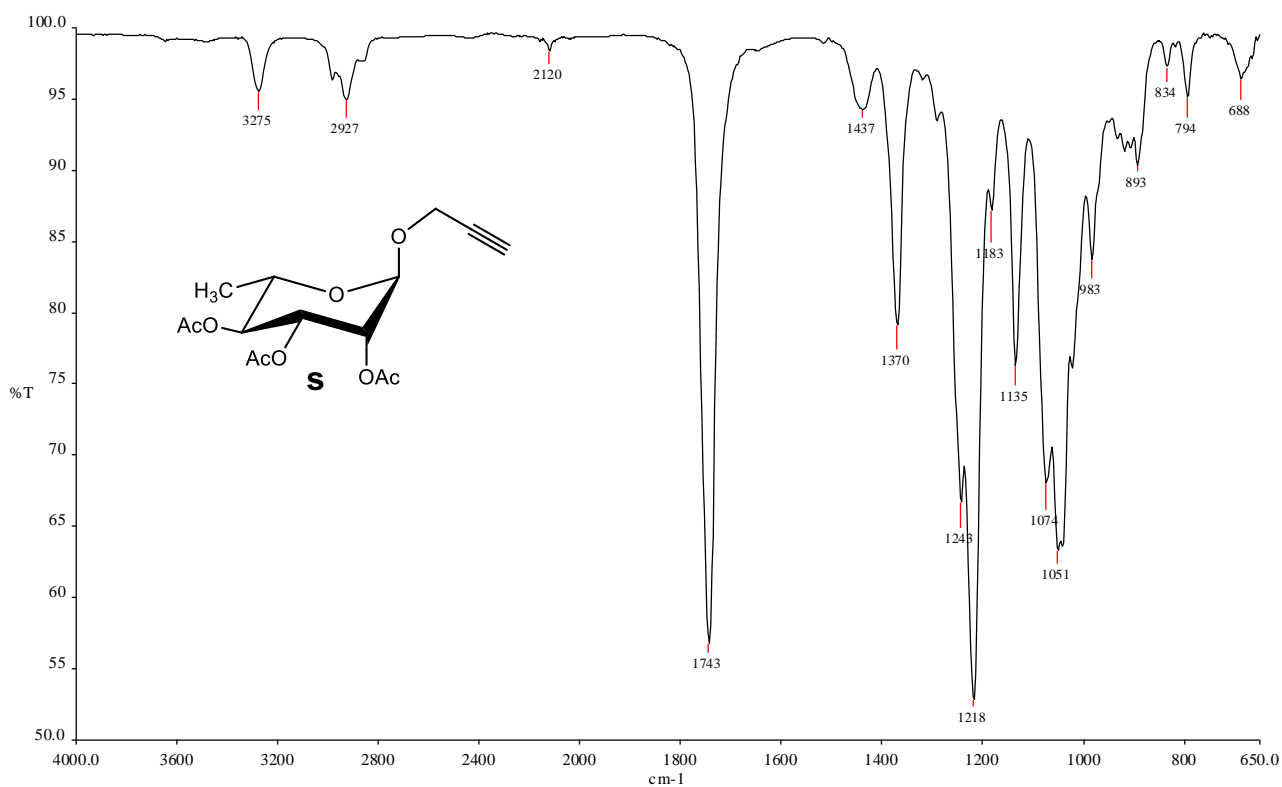
A. 153 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de **r** (100 MHz, CDCl_3).



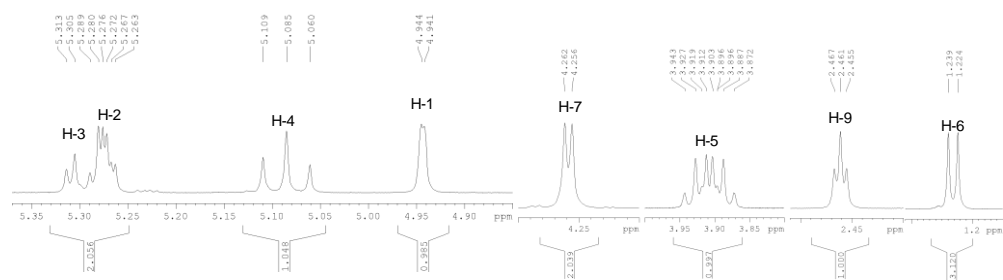
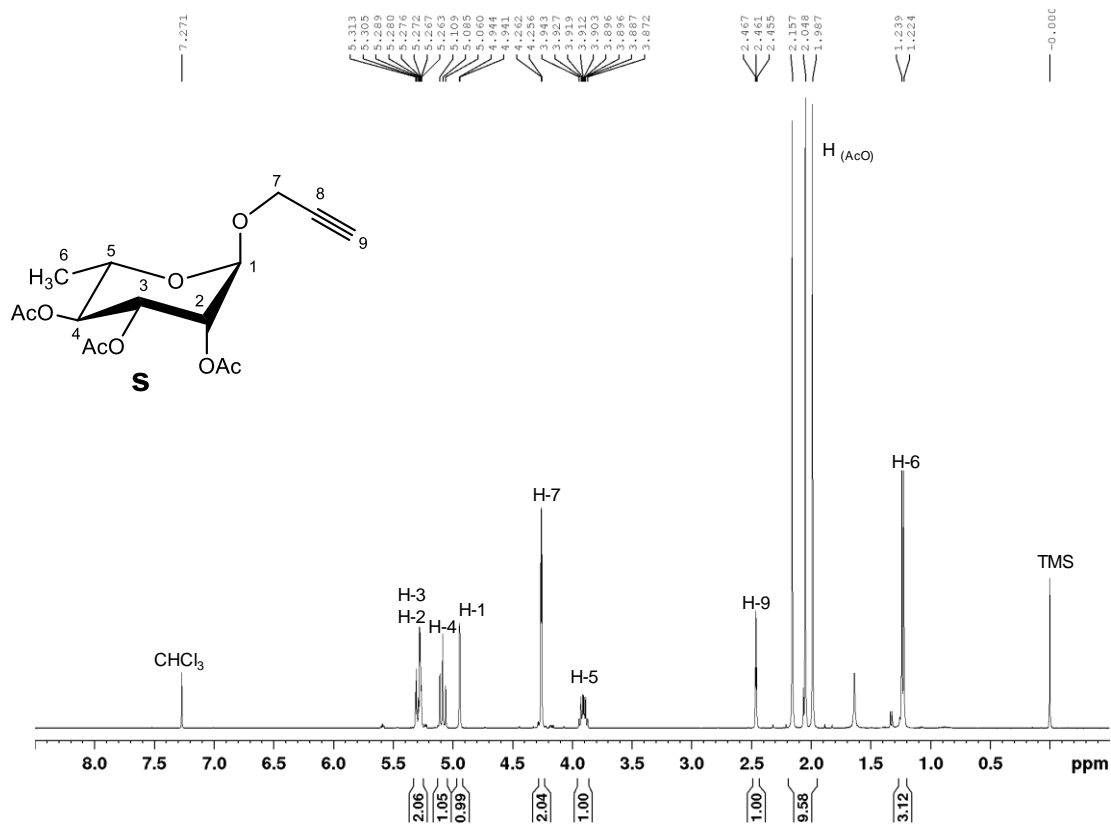
A. 154 - Mapa de contornos HSQC de *r* (400 MHz, CDCl₃).



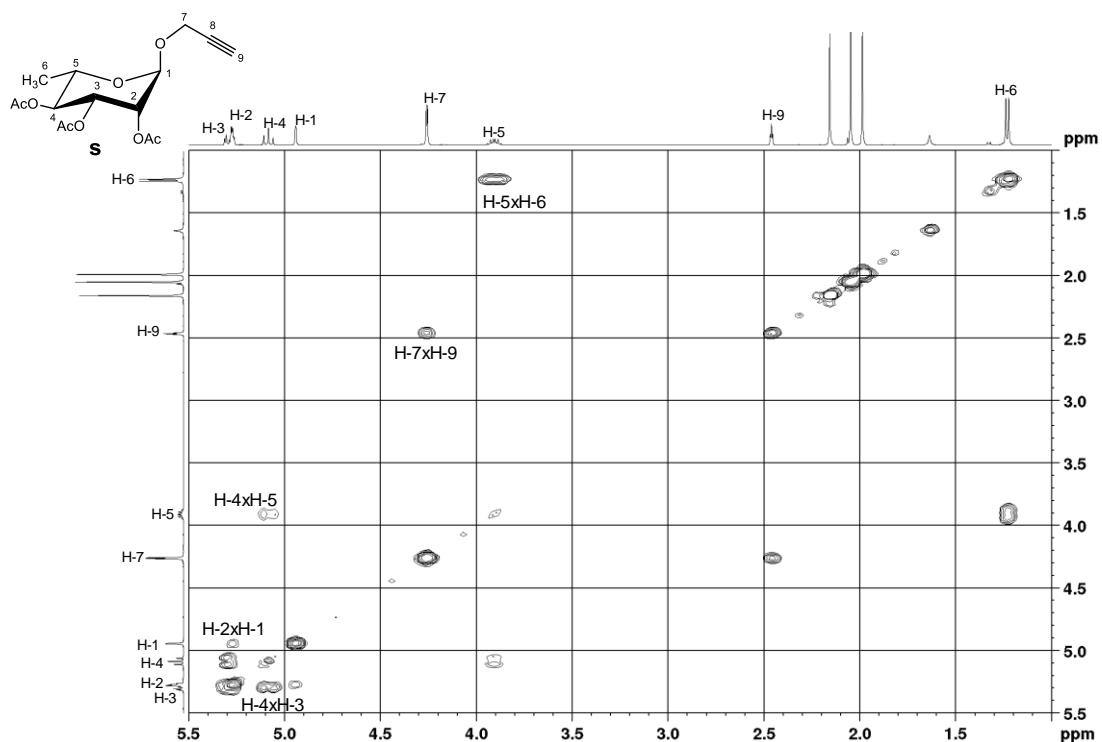
A. 155 - Espectro no Infravermelho de *s* ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).



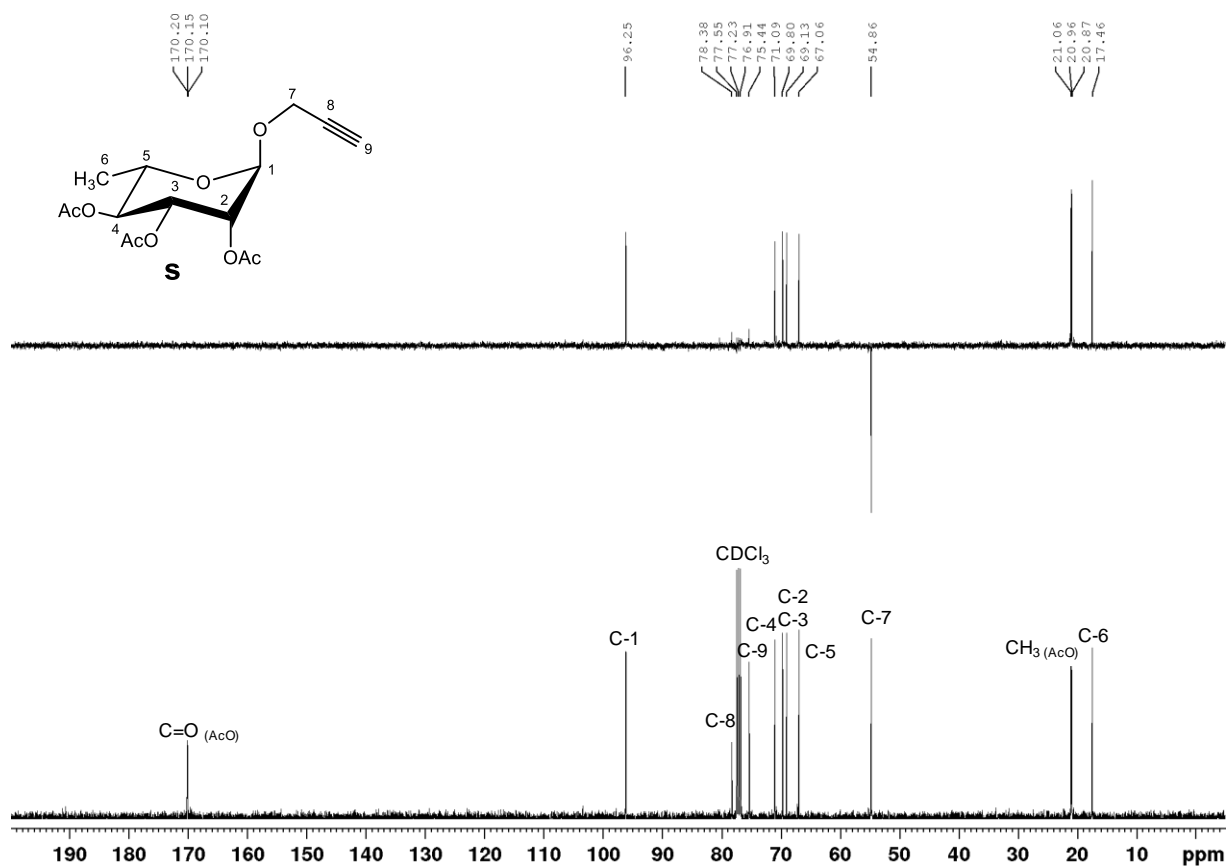
A. 156 - Espectro de RMN de ^1H de **s** (400 MHz, CDCl_3).



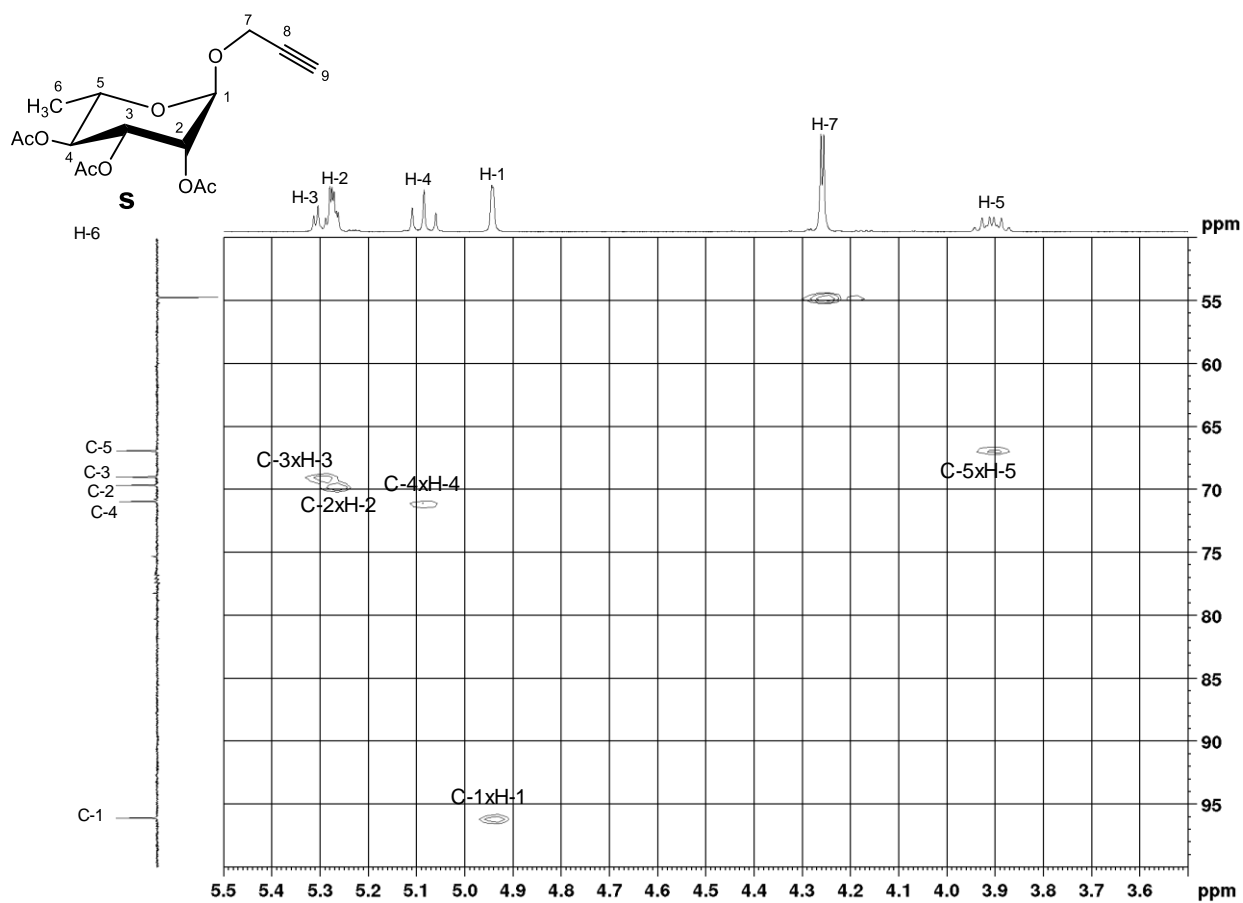
A. 157 - Mapa de contornos COSY de **s** (400 MHz, CDCl_3).



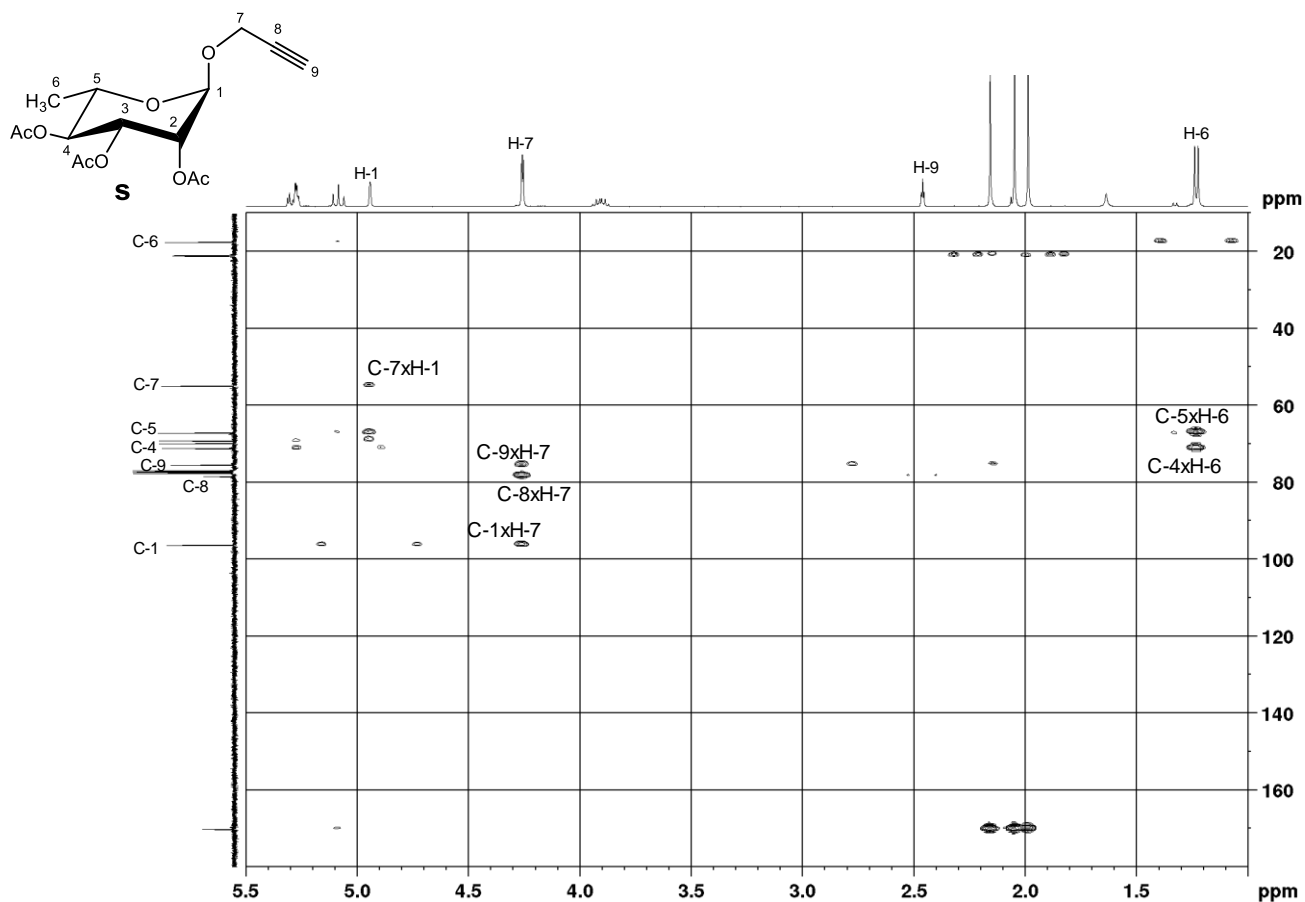
A. 158 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de s (100 MHz, CDCl_3).



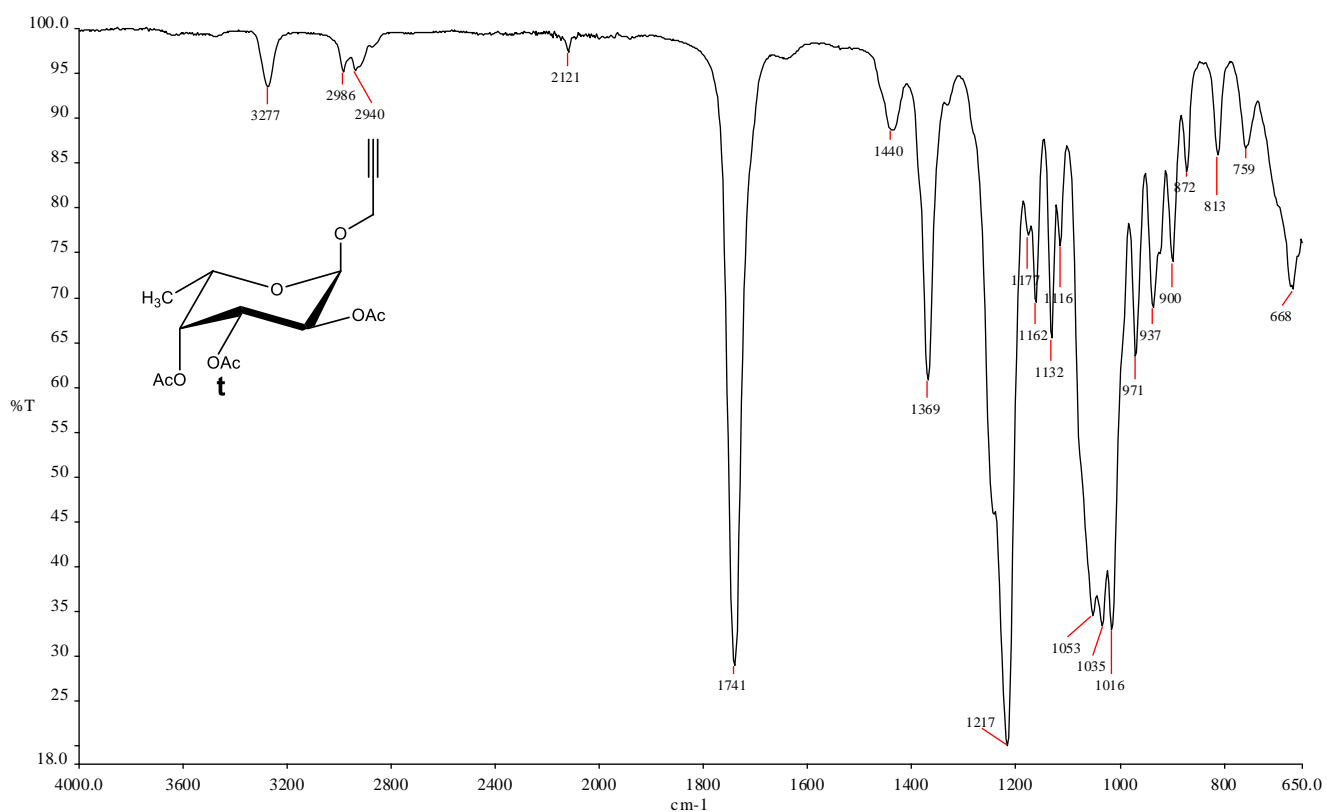
A. 159 - Mapa de contornos HSQC de 53 (400 MHz, CDCl_3).



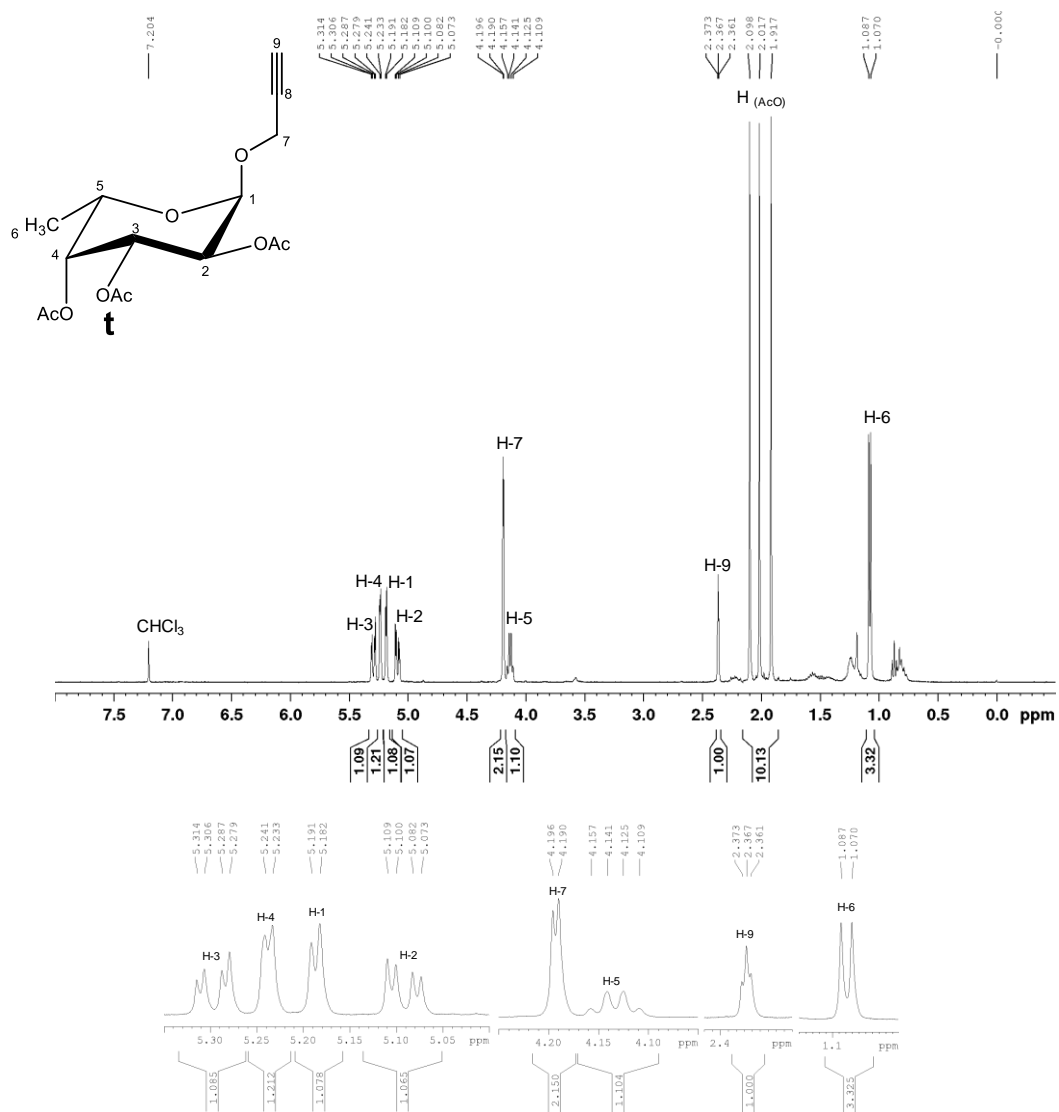
A. 160 - Mapa de contornos HMBC de *s* (400 MHz, CDCl₃).



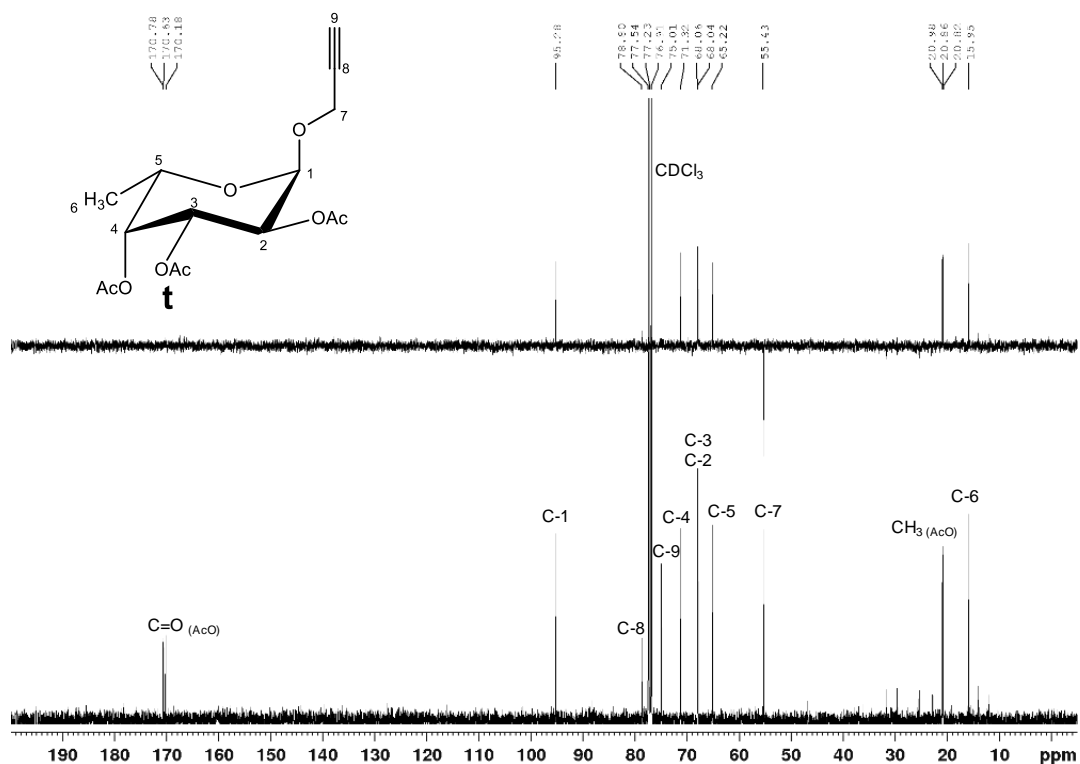
A. 161 - Espectro no Infravermelho de *t* ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).



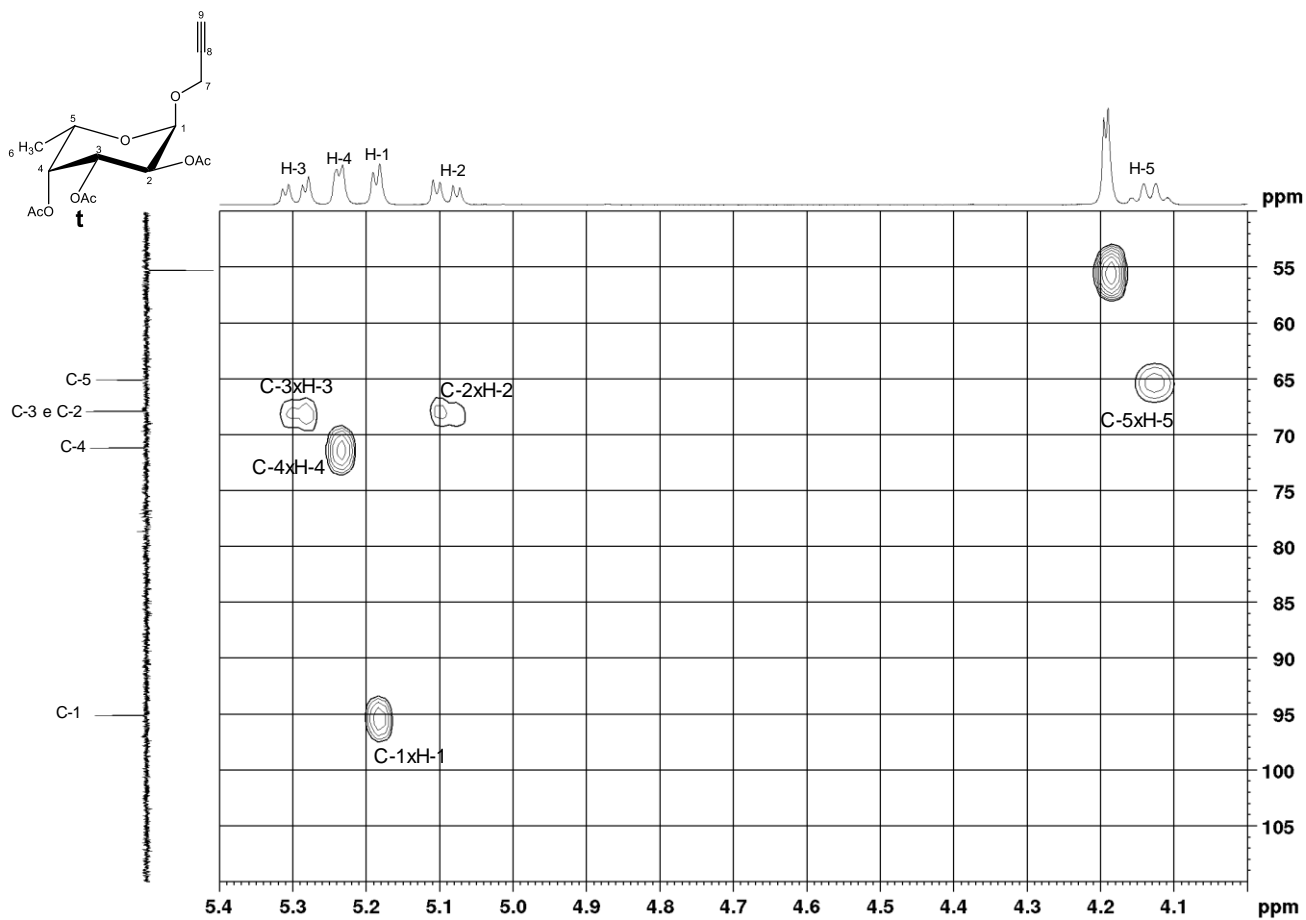
A. 162 - Espectro de RMN de ^1H de **t** (400 MHz, CDCl_3).



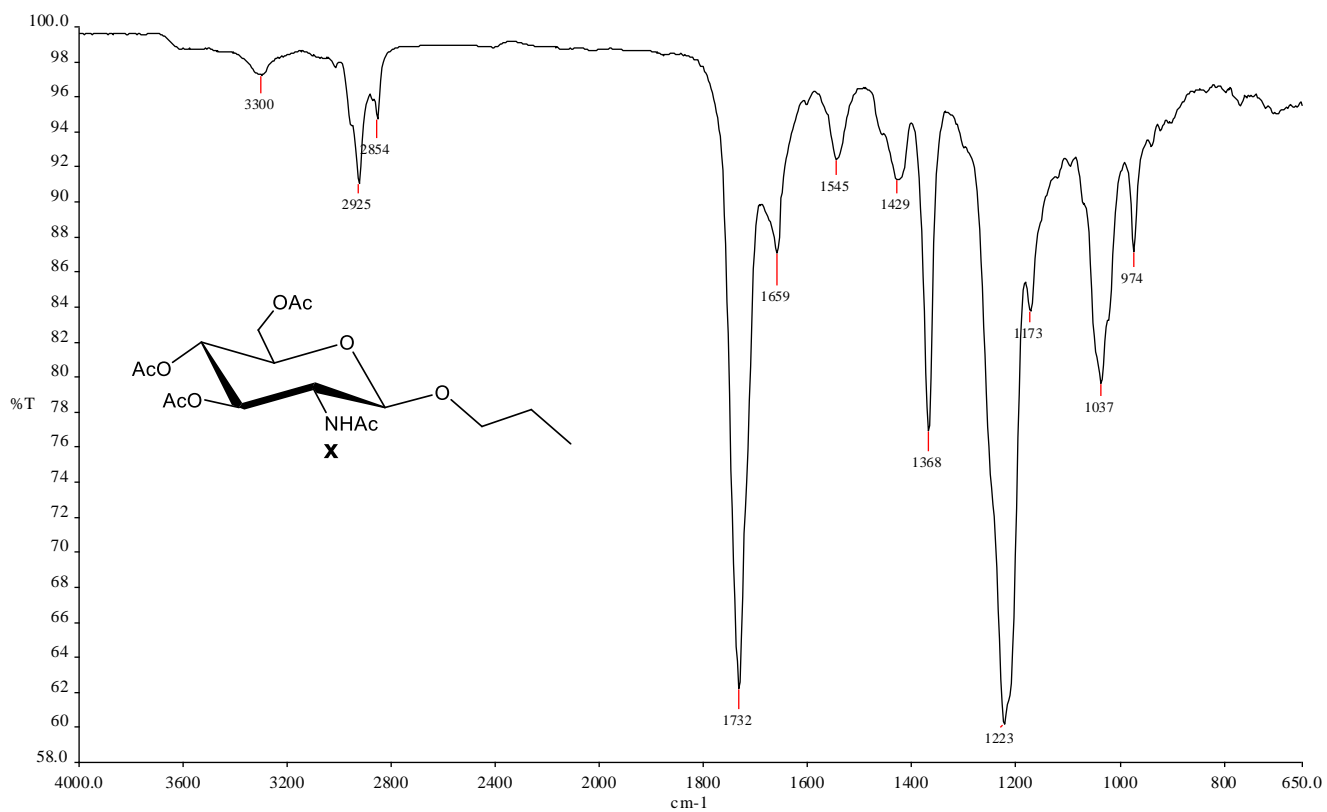
A. 163 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de **t** (100 MHz, CDCl_3).

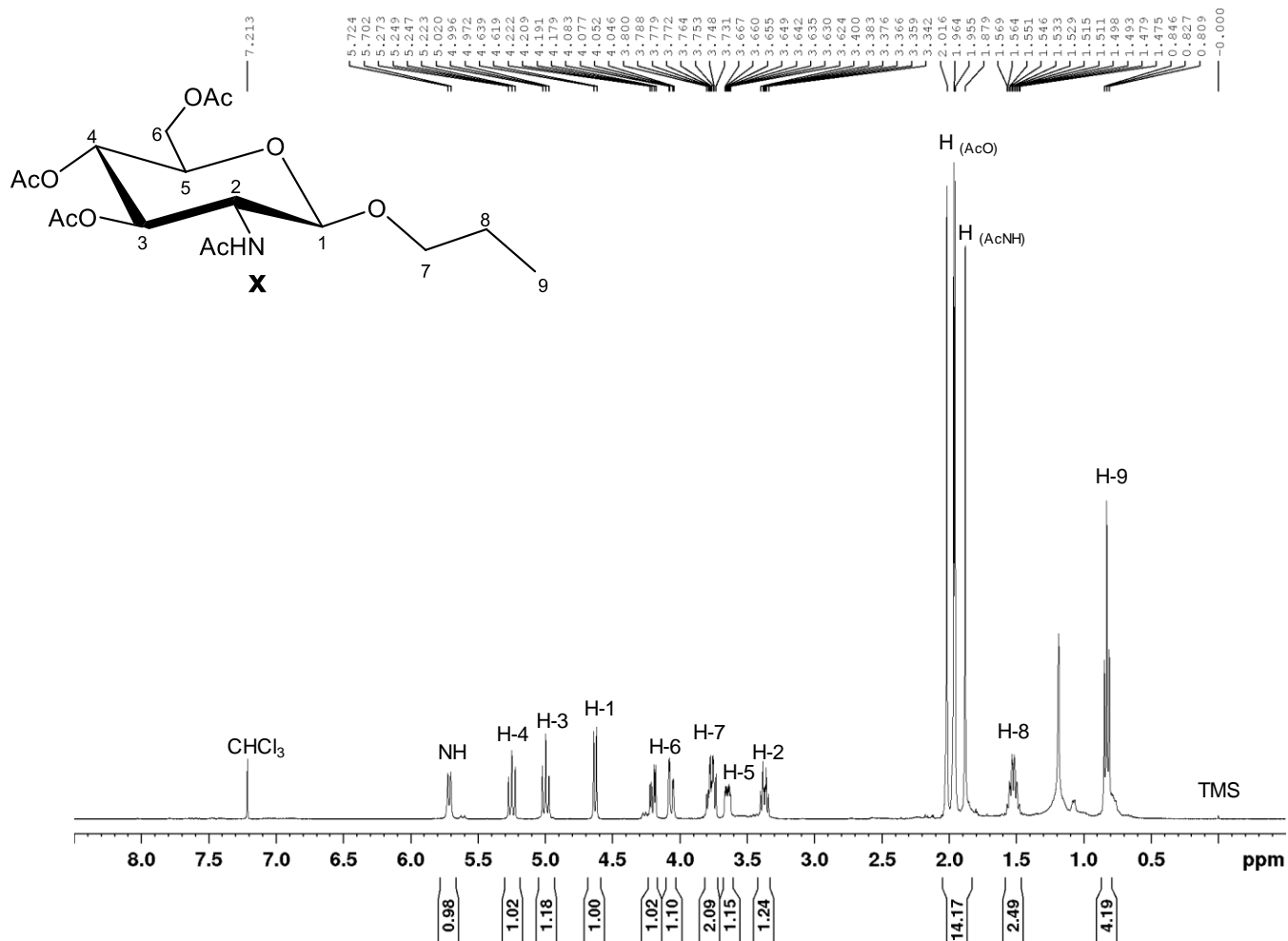
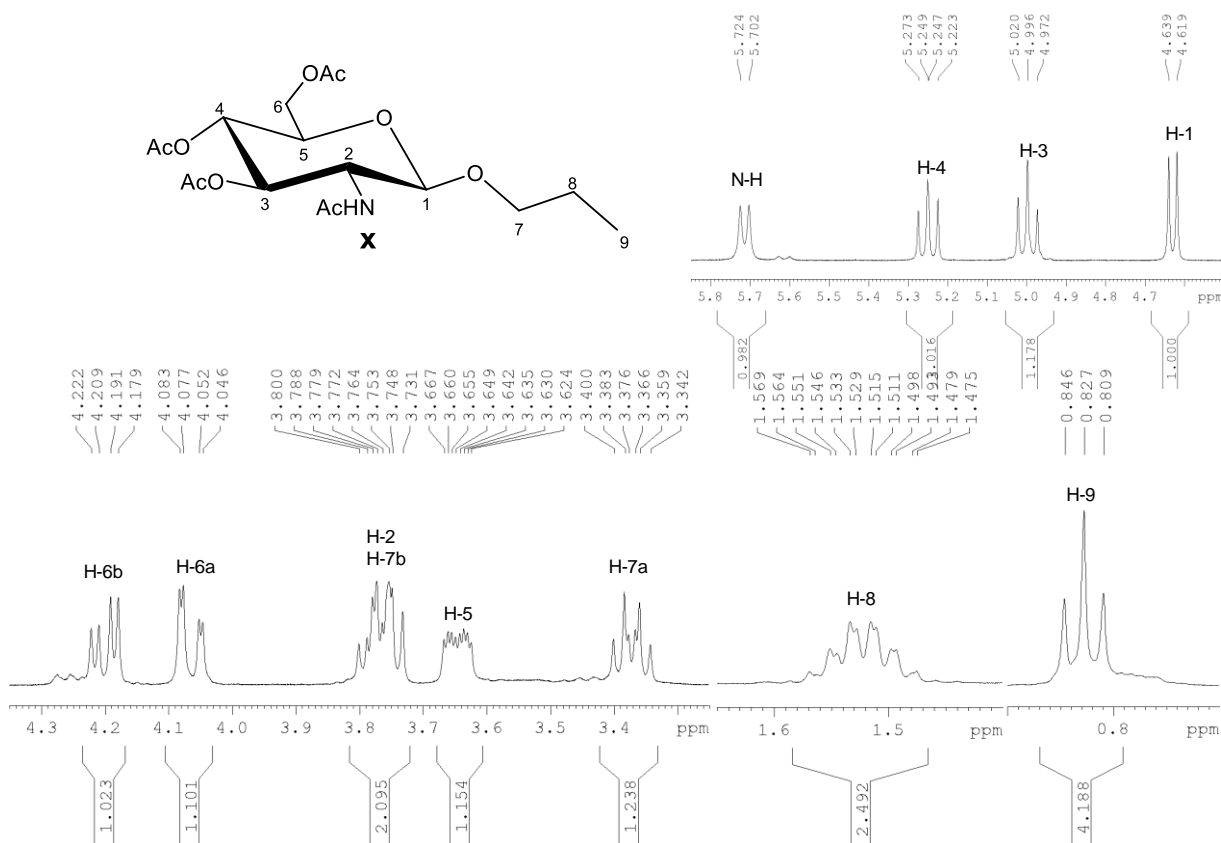


A. 164 - Mapa de contornos HSQC de t (400 MHz, CDCl₃).

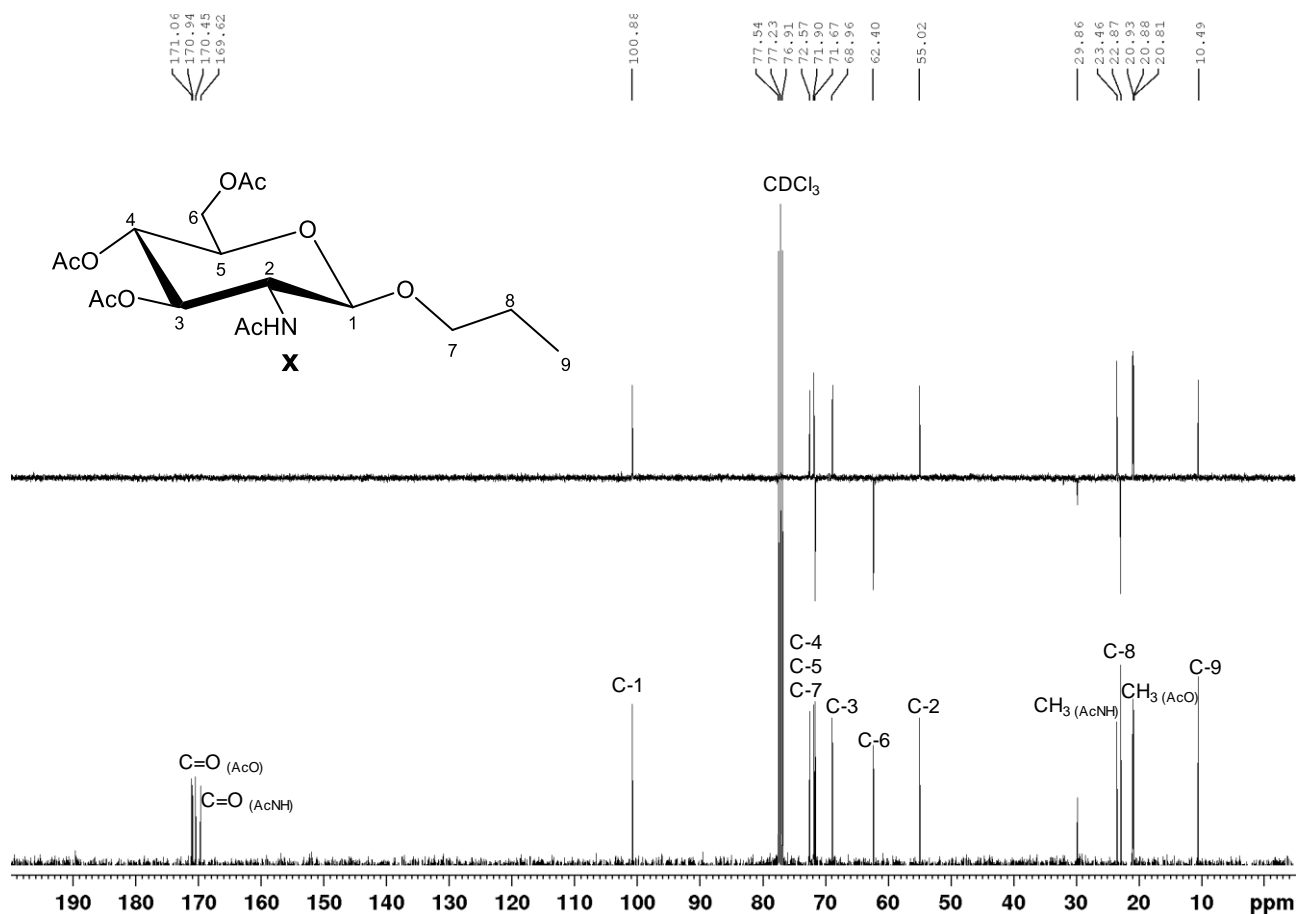


A. 165 - Espectro no Infravermelho de x ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).

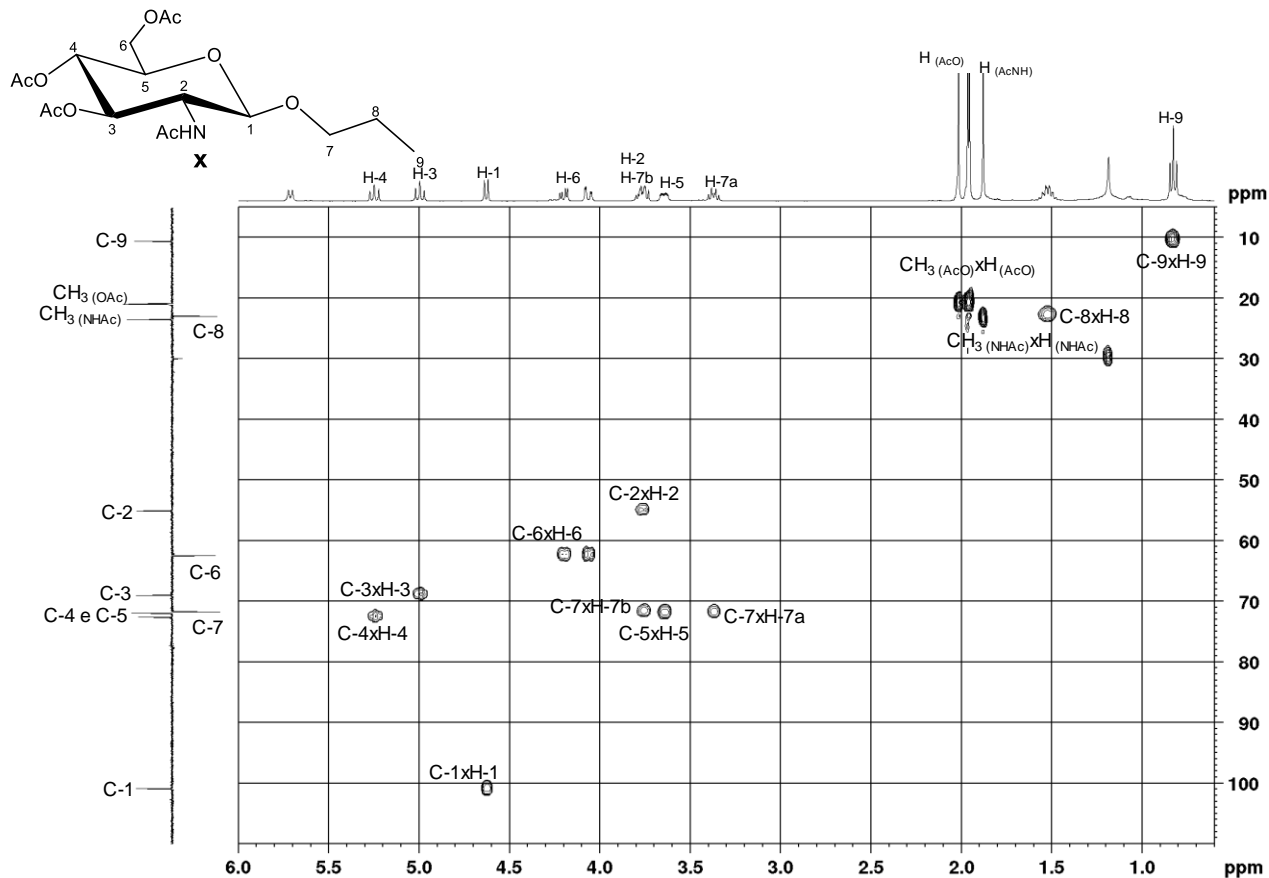


A. 166 - Espectro de RMN de ^1H de x (400 MHz, CDCl_3).A. 167 - Expansão do espectro de RMN de ^1H de x (400 MHz, CDCl_3).

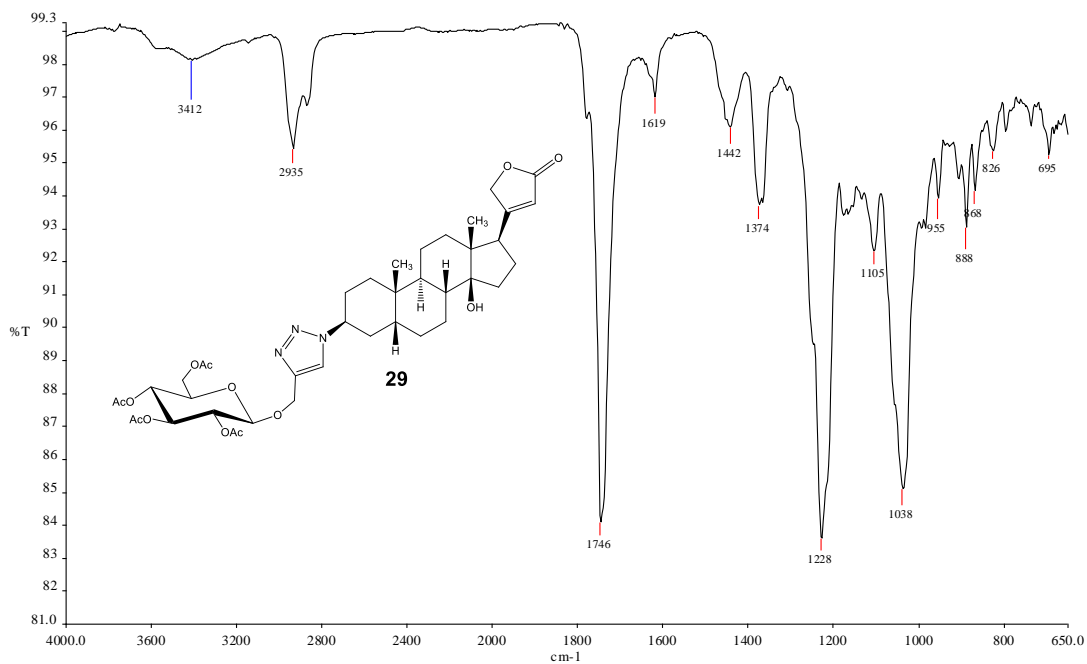
A. 168 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de x (100 MHz, CDCl_3).



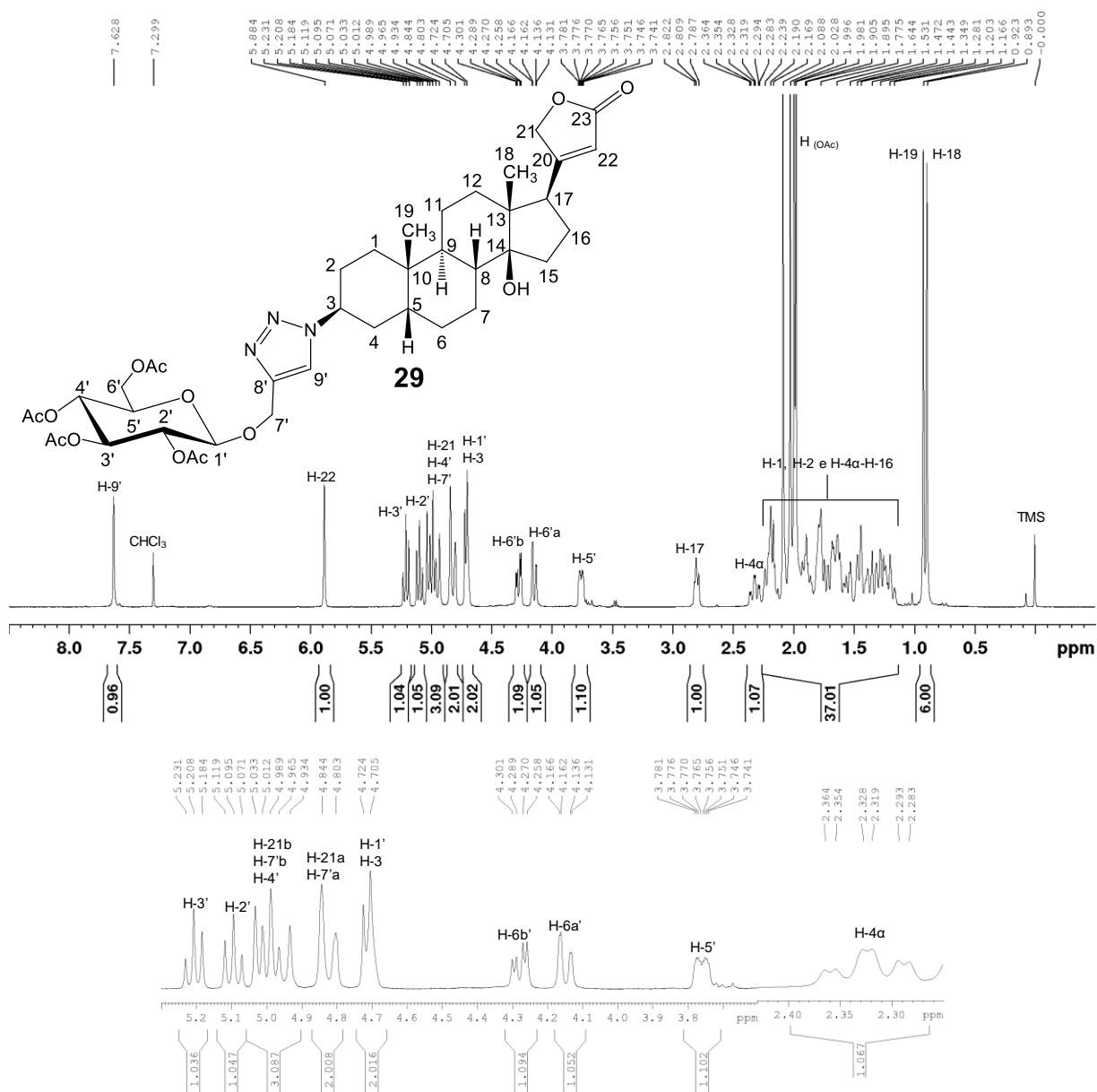
A. 169 - Mapa de contornos HMQC de x (400 MHz, CDCl_3).



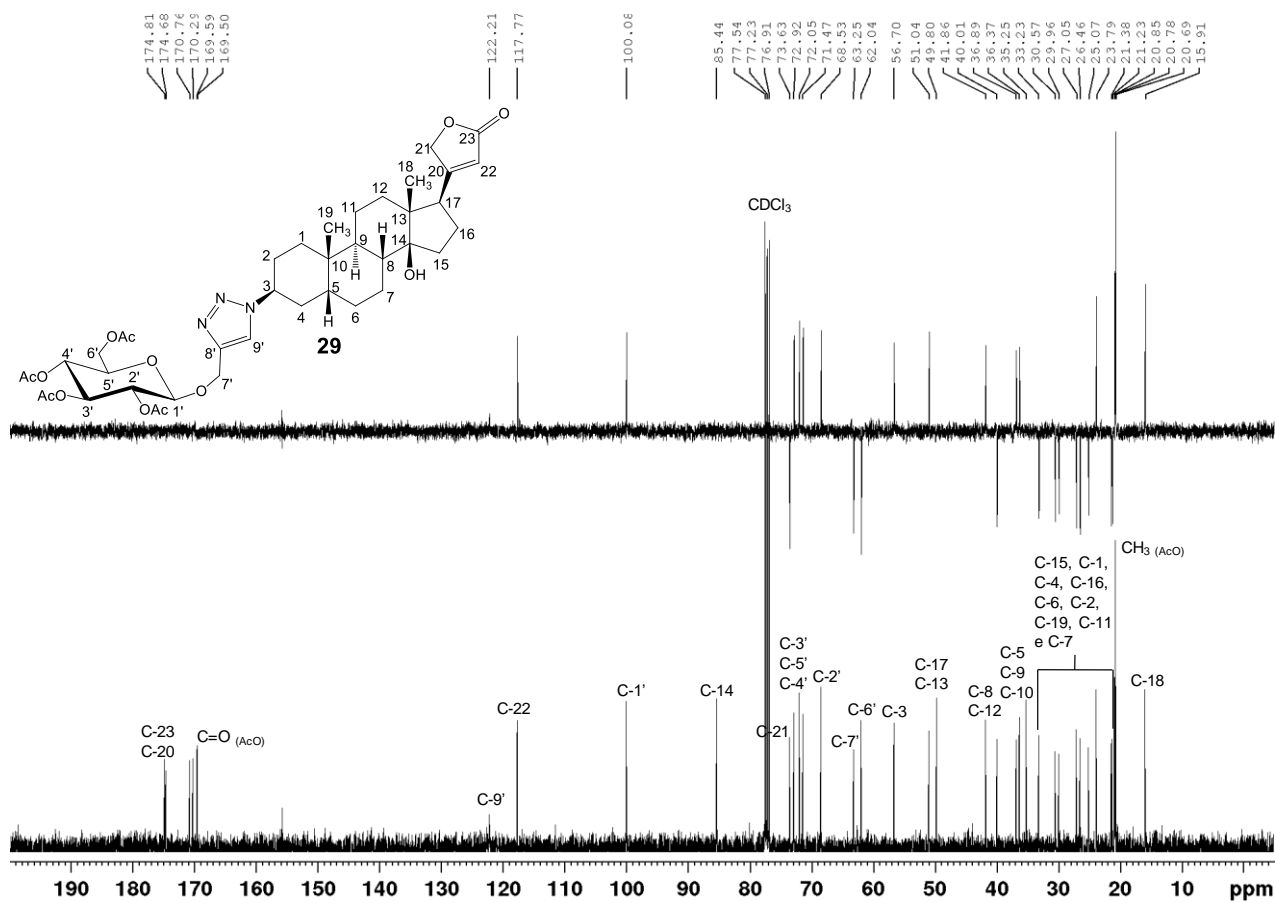
A. 170 - Espectro no Infravermelho de 29 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



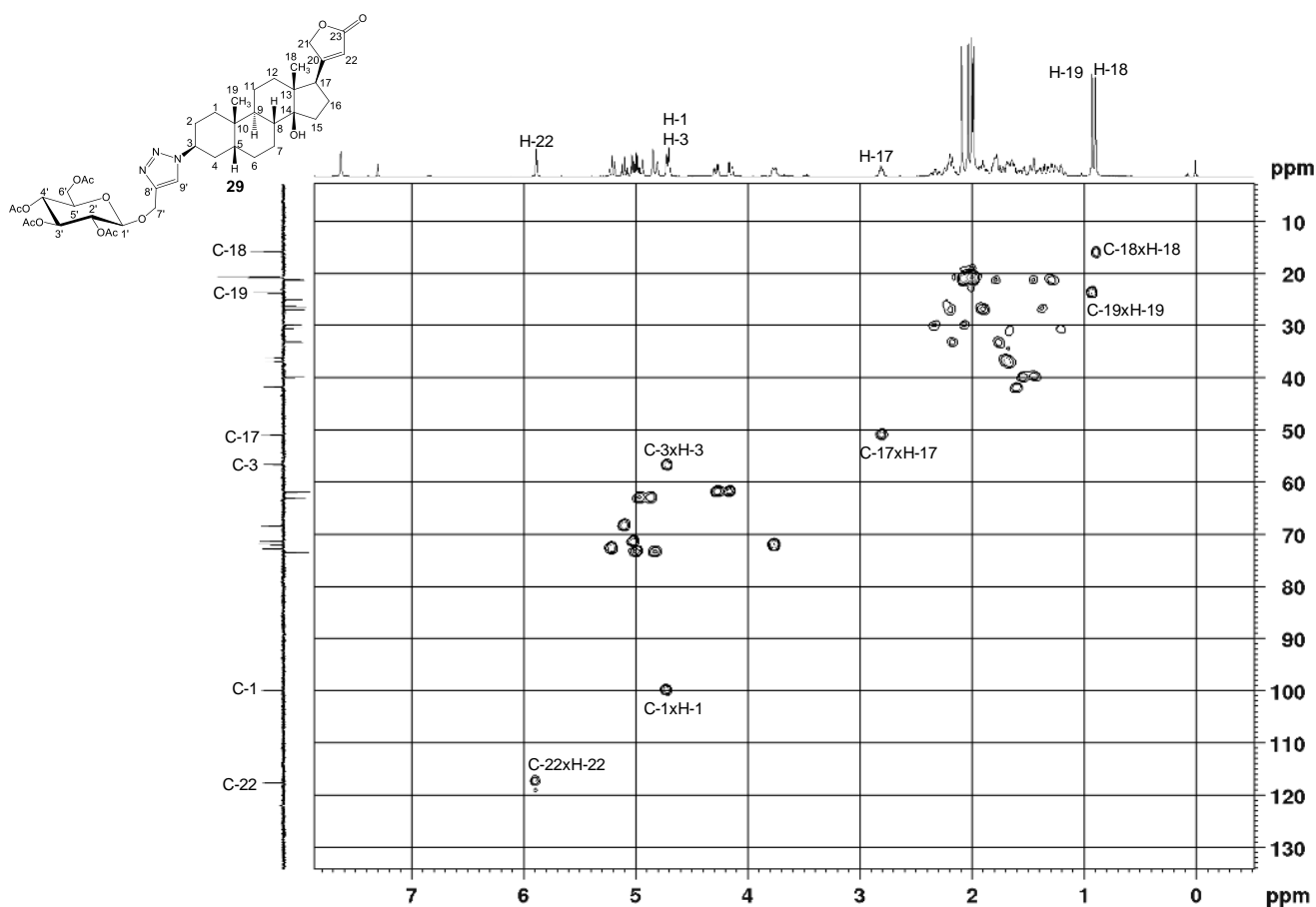
A. 171 - Espectro de RMN de ^1H de 28 (400 MHz, CDCl_3).



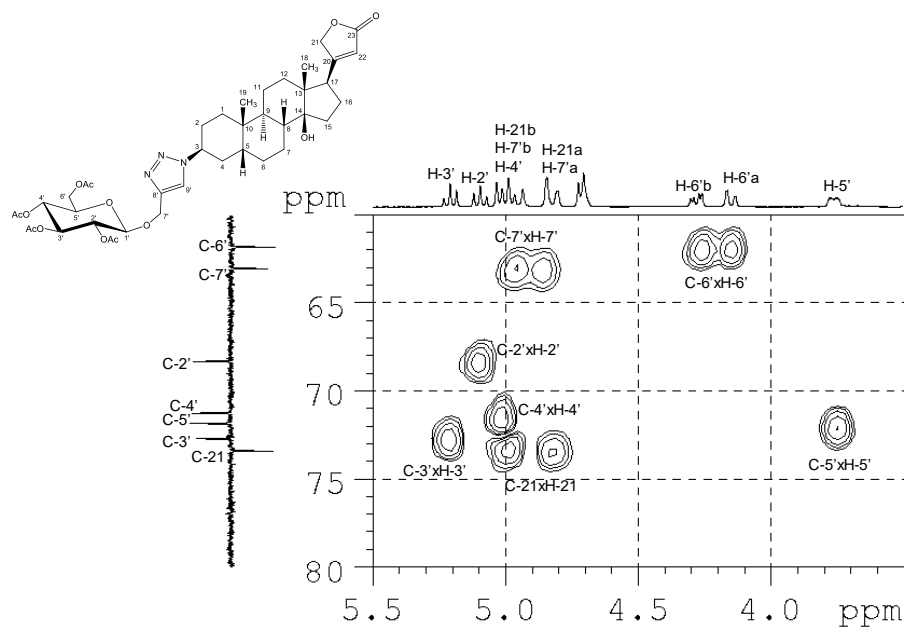
A. 172 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 29 (100 MHz, CDCl_3).



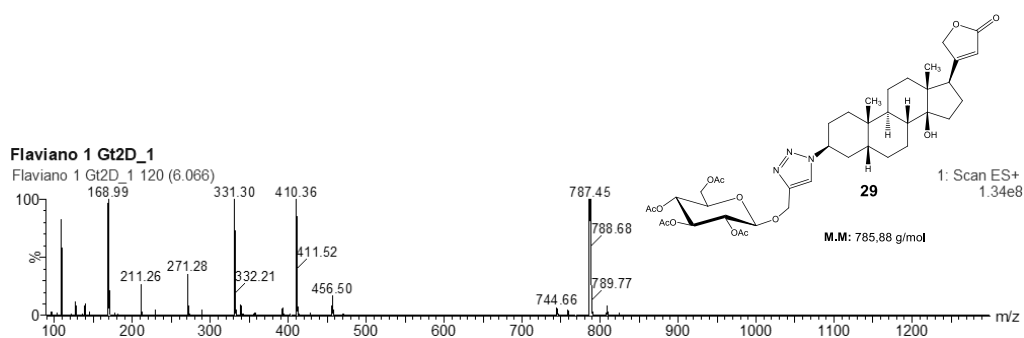
A. 173 - Mapa de contornos HSQC de 29 (400 MHz, CDCl_3).



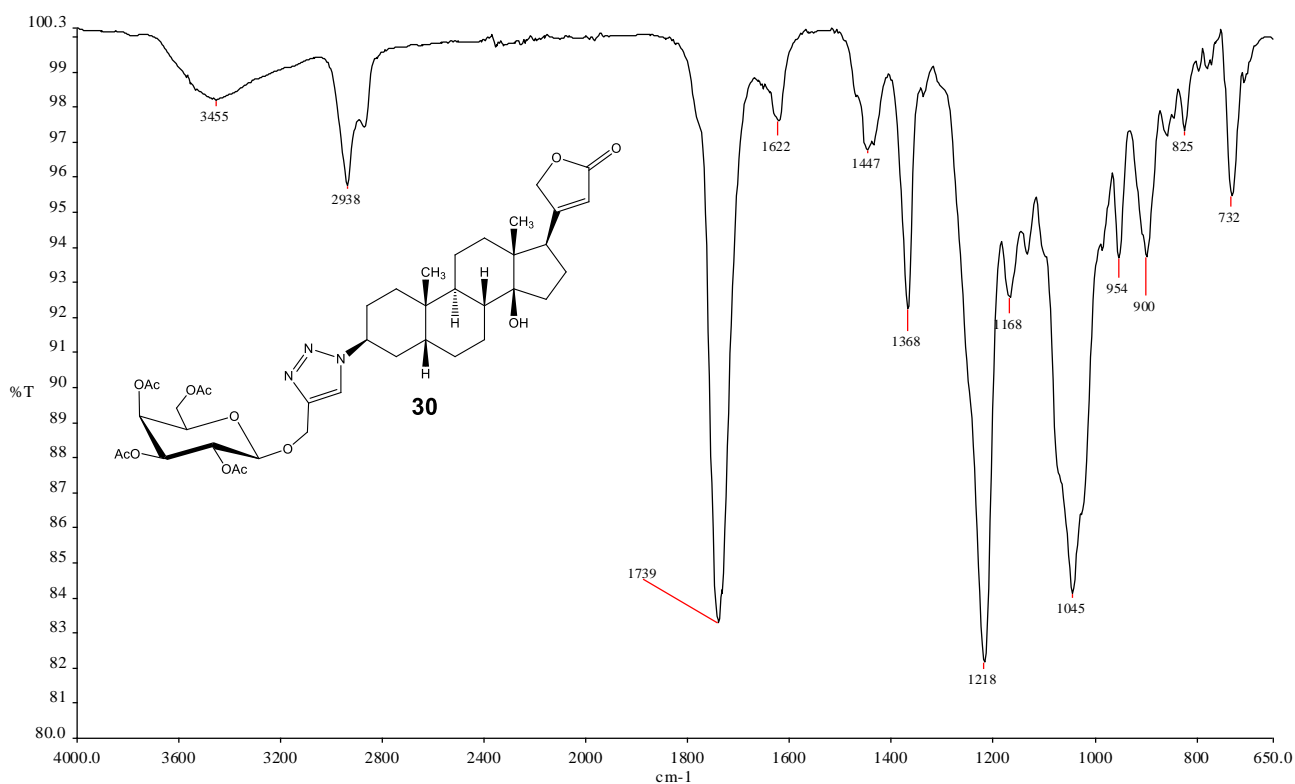
A. 174 – Expansão do mapa de contornos HSQC de 29 (400 MHz, CDCl₃).



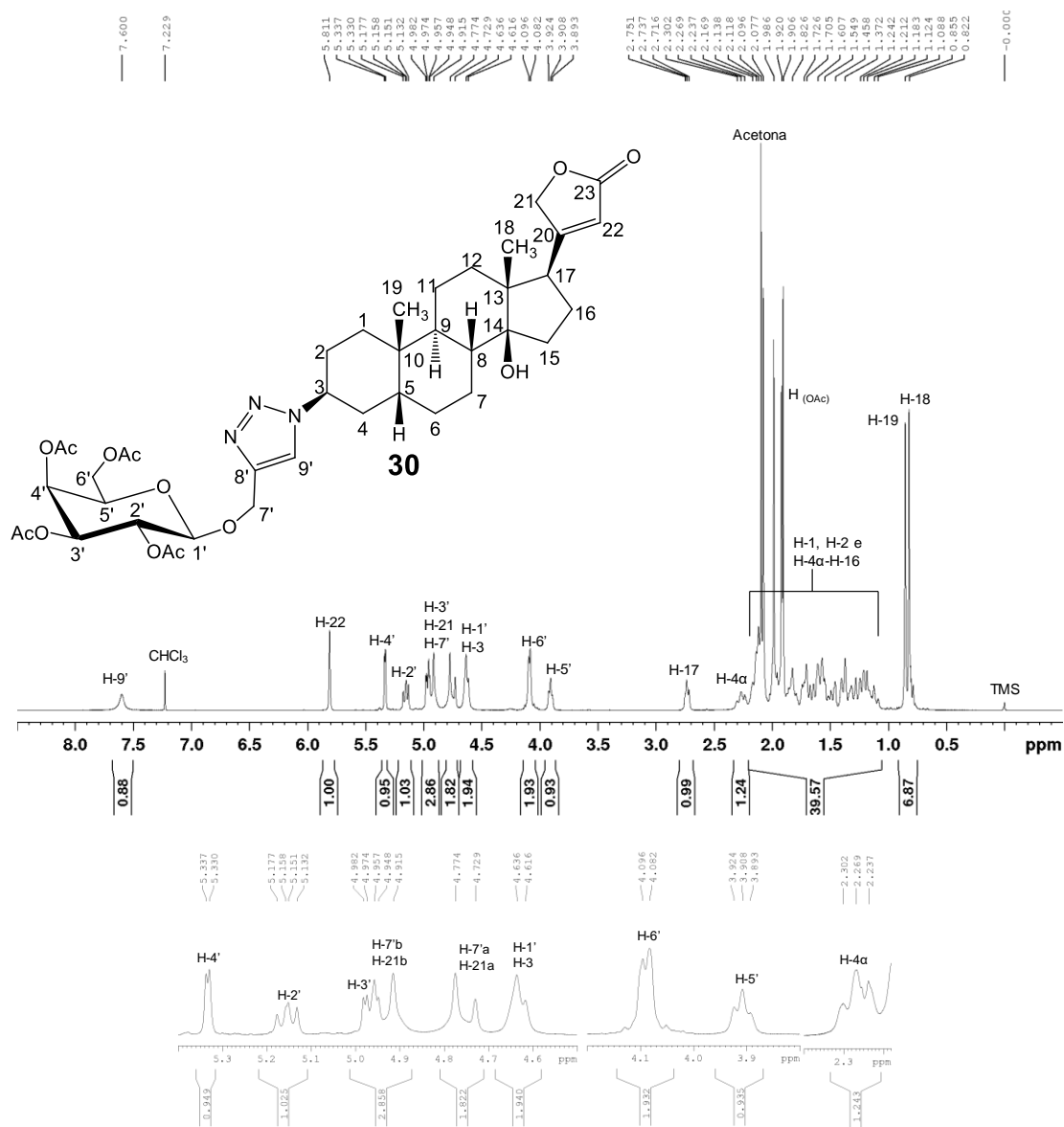
A. 175 - Espectro de massas de 30 (ES+).



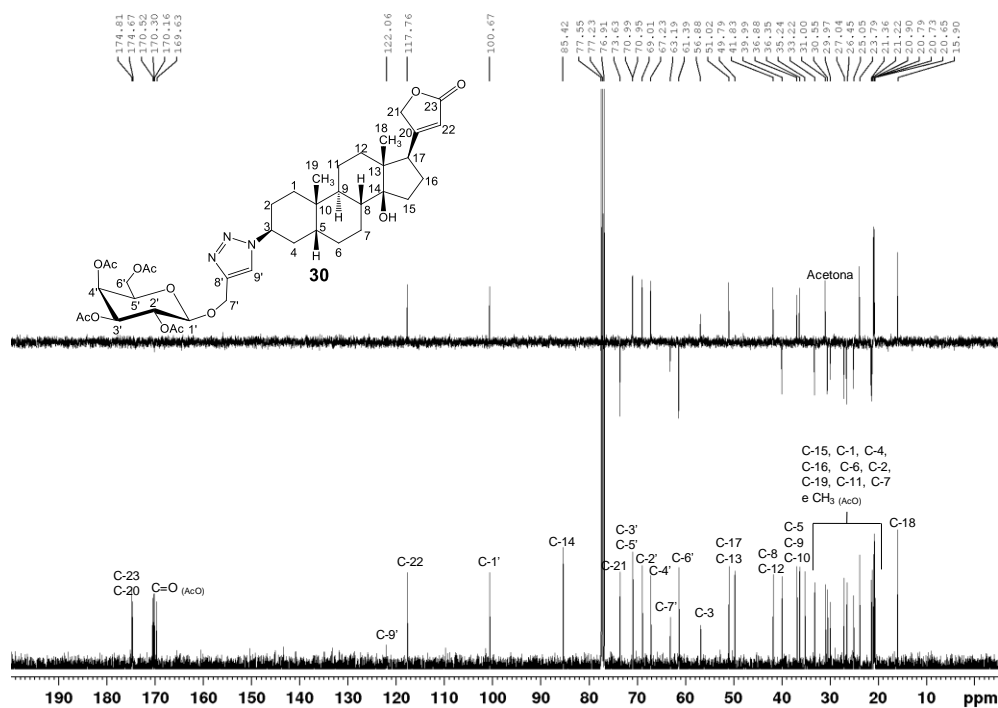
A. 176 - Espectro no Infravermelho de 30 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹).



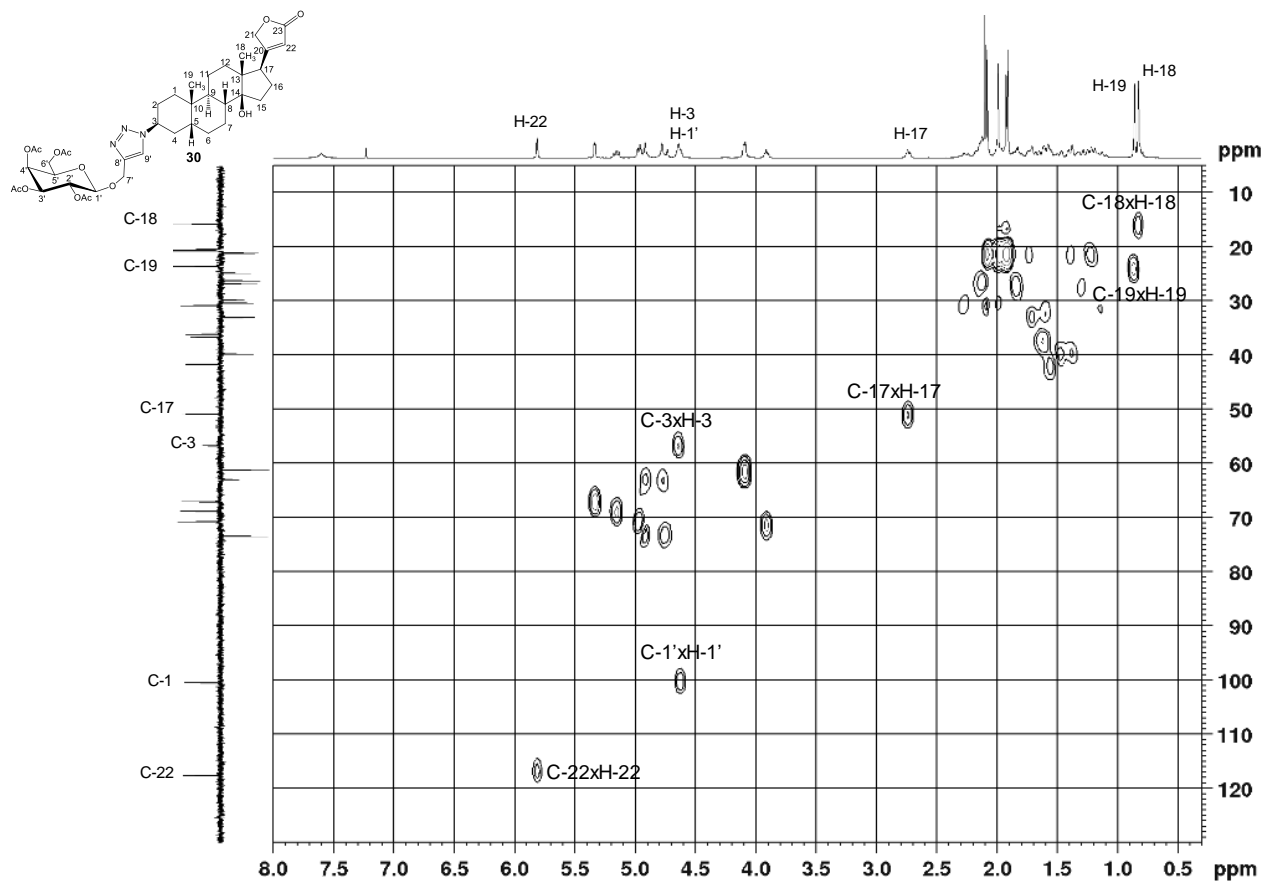
A. 177 - Espectro de RMN de ^1H de 30 (400 MHz, CDCl_3).



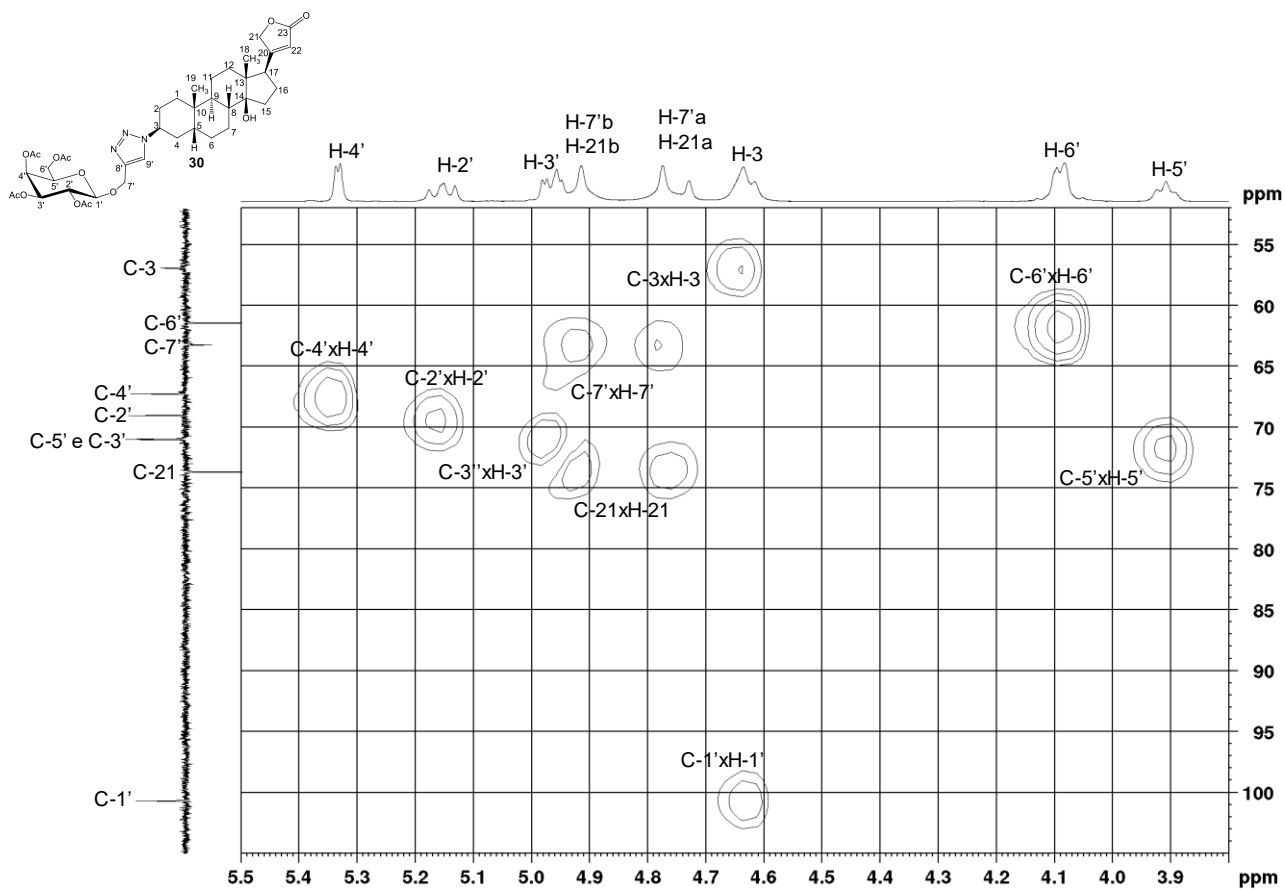
A. 178 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 30 (100 MHz, CDCl_3).



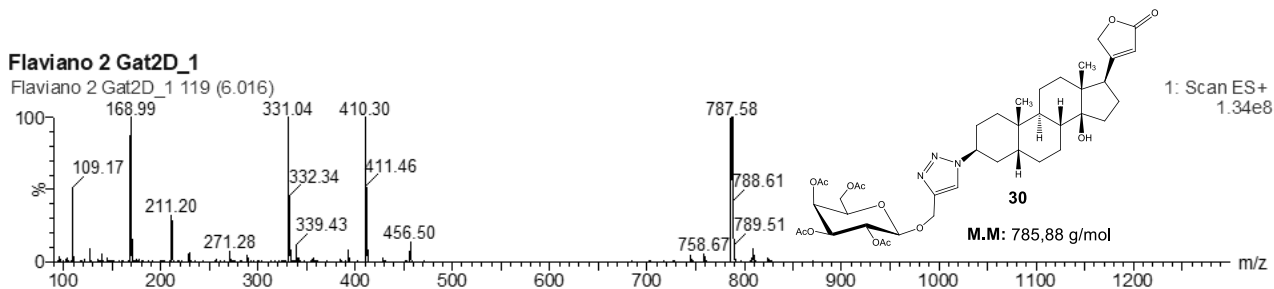
A. 179 - Mapa de contornos HSQC de 30 (400 MHz, CDCl₃).



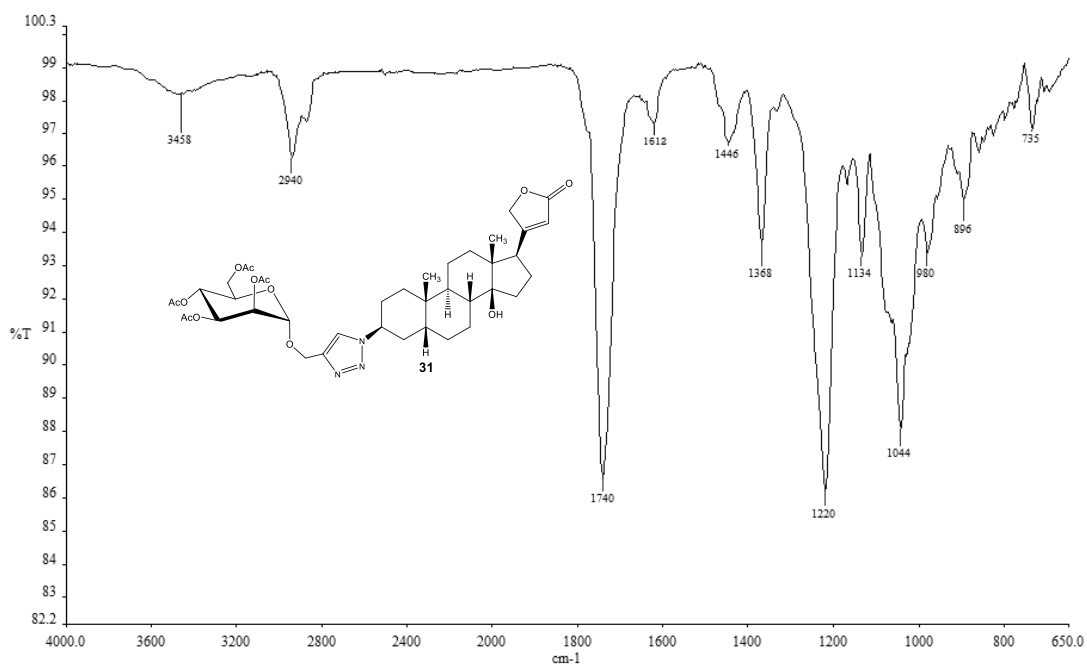
A. 180 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 30 (400 MHz, CDCl₃).



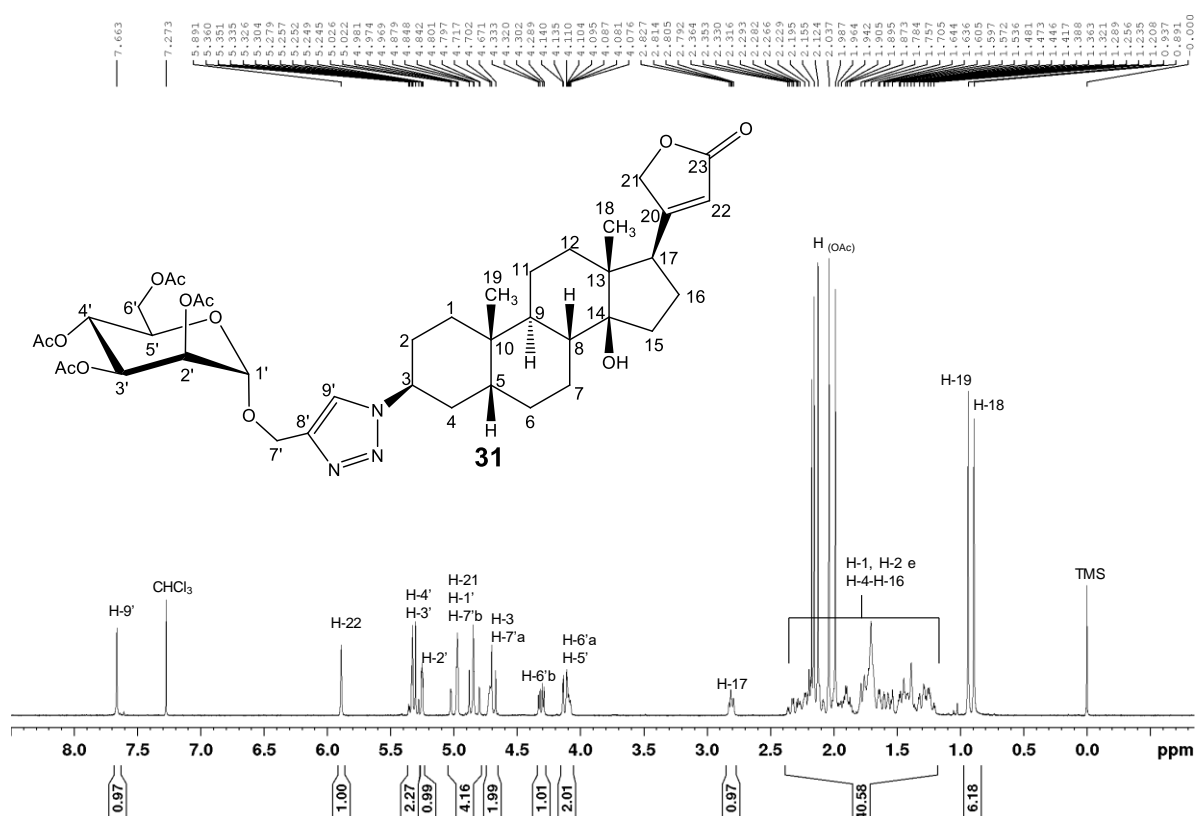
A. 181 – Espectro de massas de 30 (ES+).



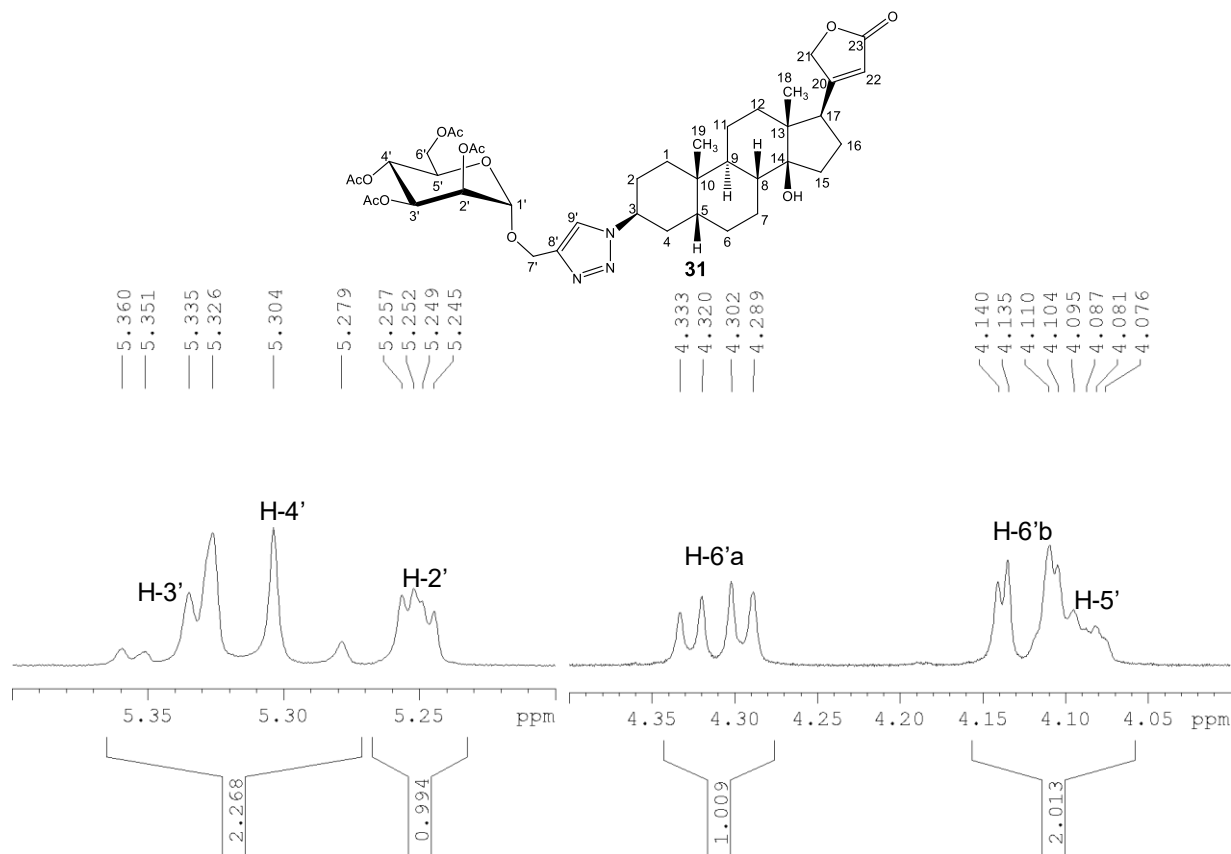
A. 182 - Espectro no Infravermelho de 31 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



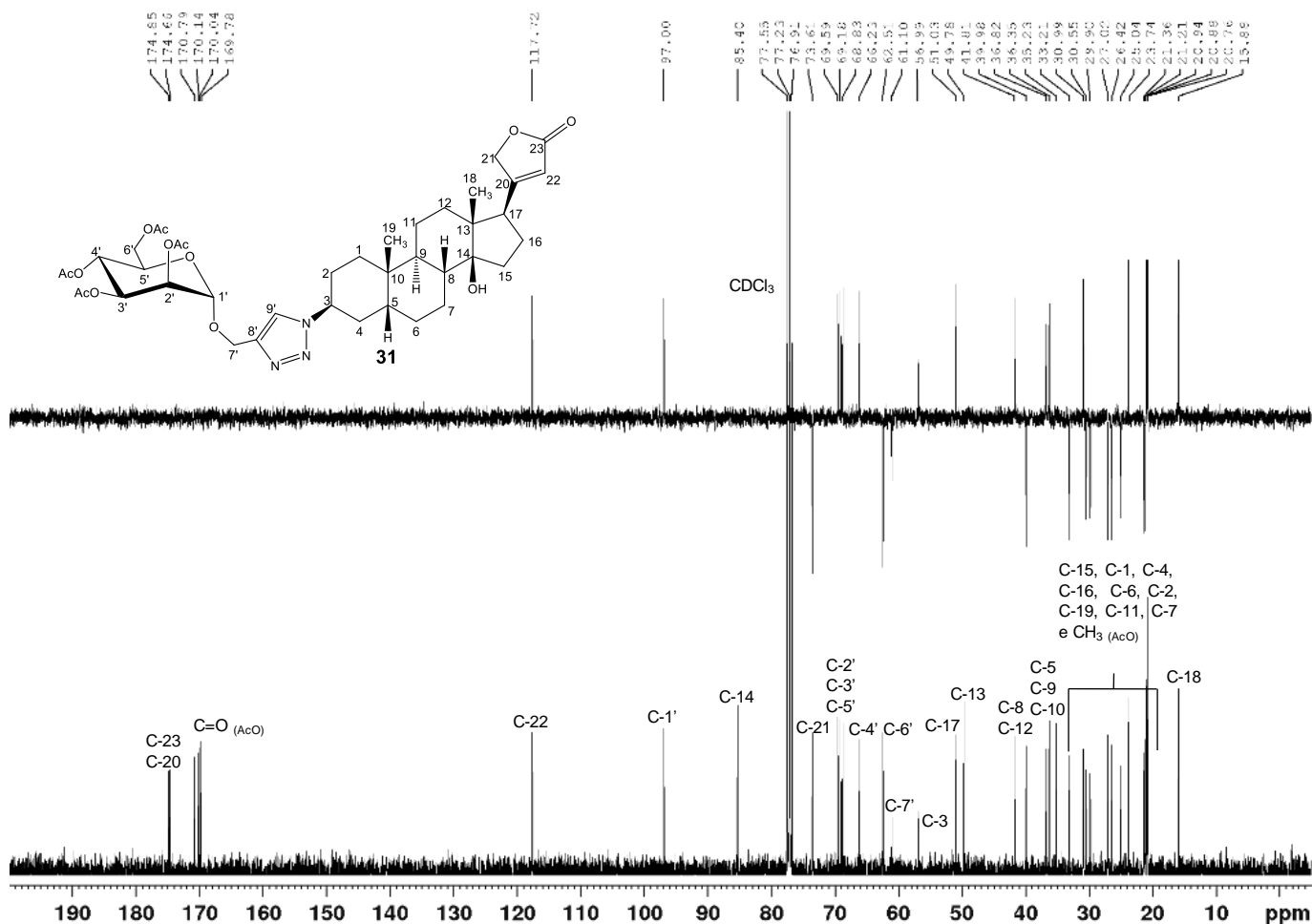
A. 183 - Espectro de RMN de ^1H de 31 (400 MHz, CDCl_3).



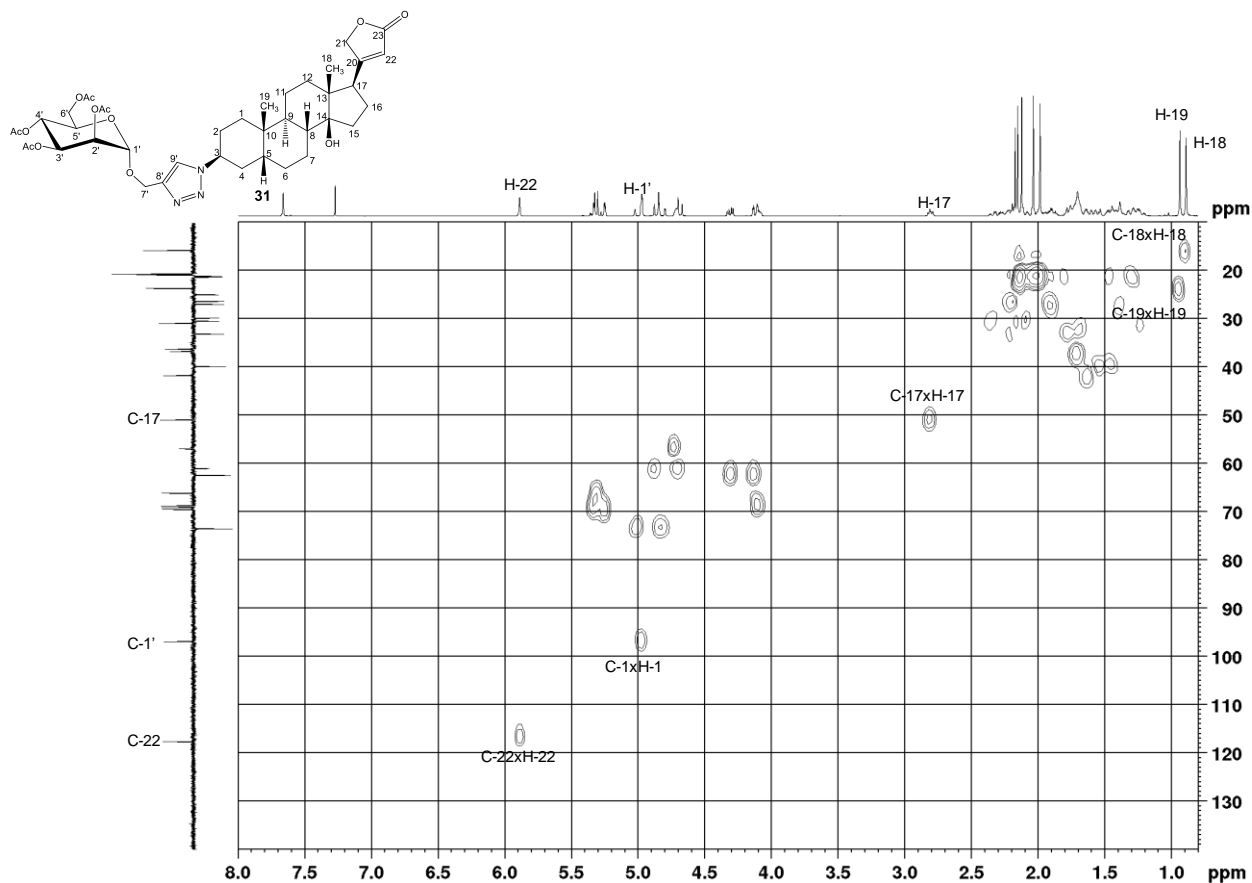
A. 184 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de 31 (400 MHz, CDCl_3).



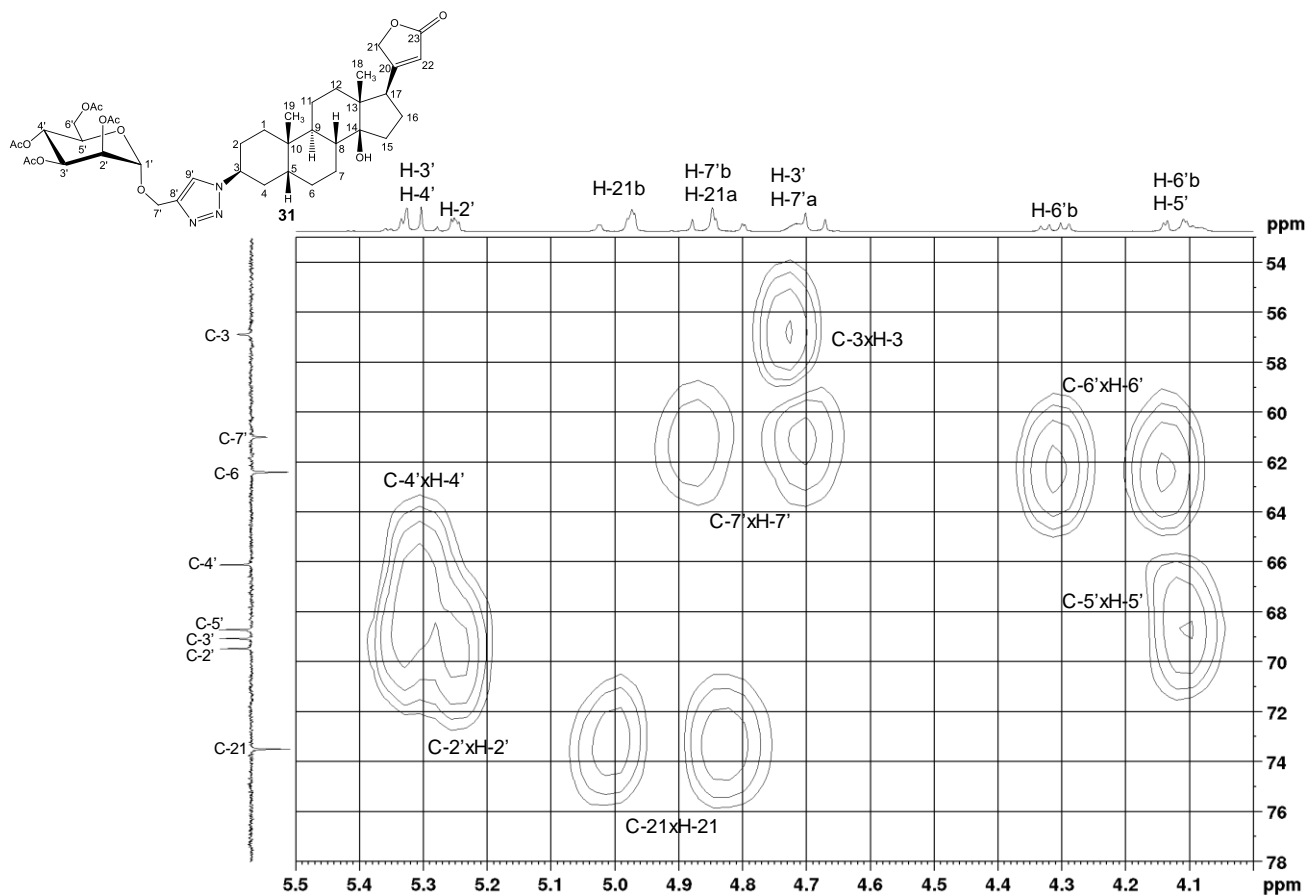
A. 185 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 31 (100 MHz, CDCl_3).



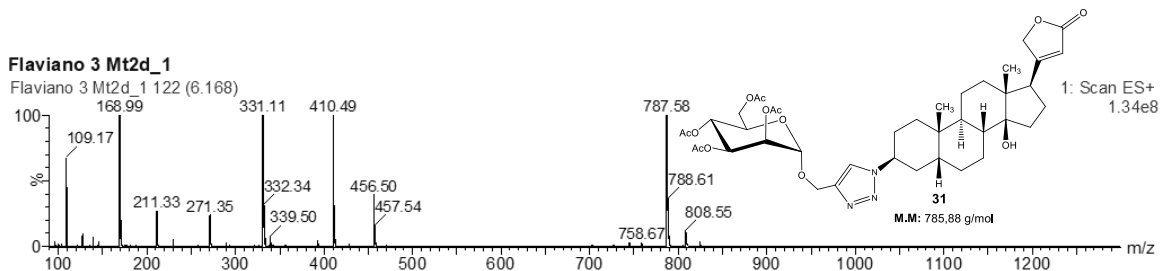
A. 186 - Mapa de contornos HSQC de 31 (400 MHz, CDCl₃).



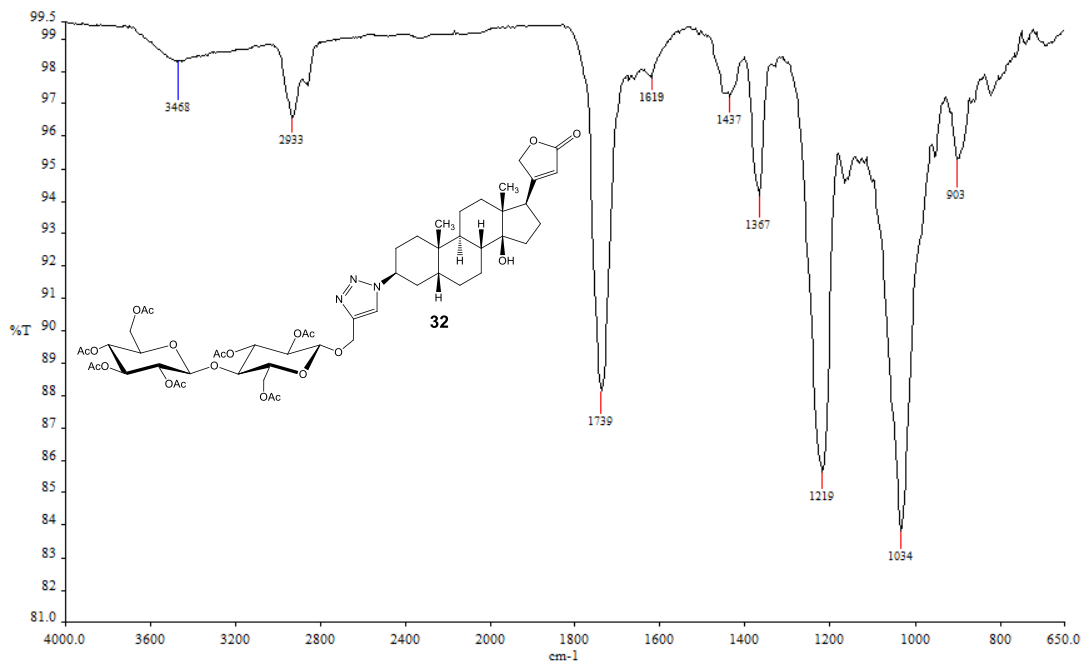
A. 187 – Expansão do mapa de contornos HSQC de 31 (400 MHz, CDCl₃).



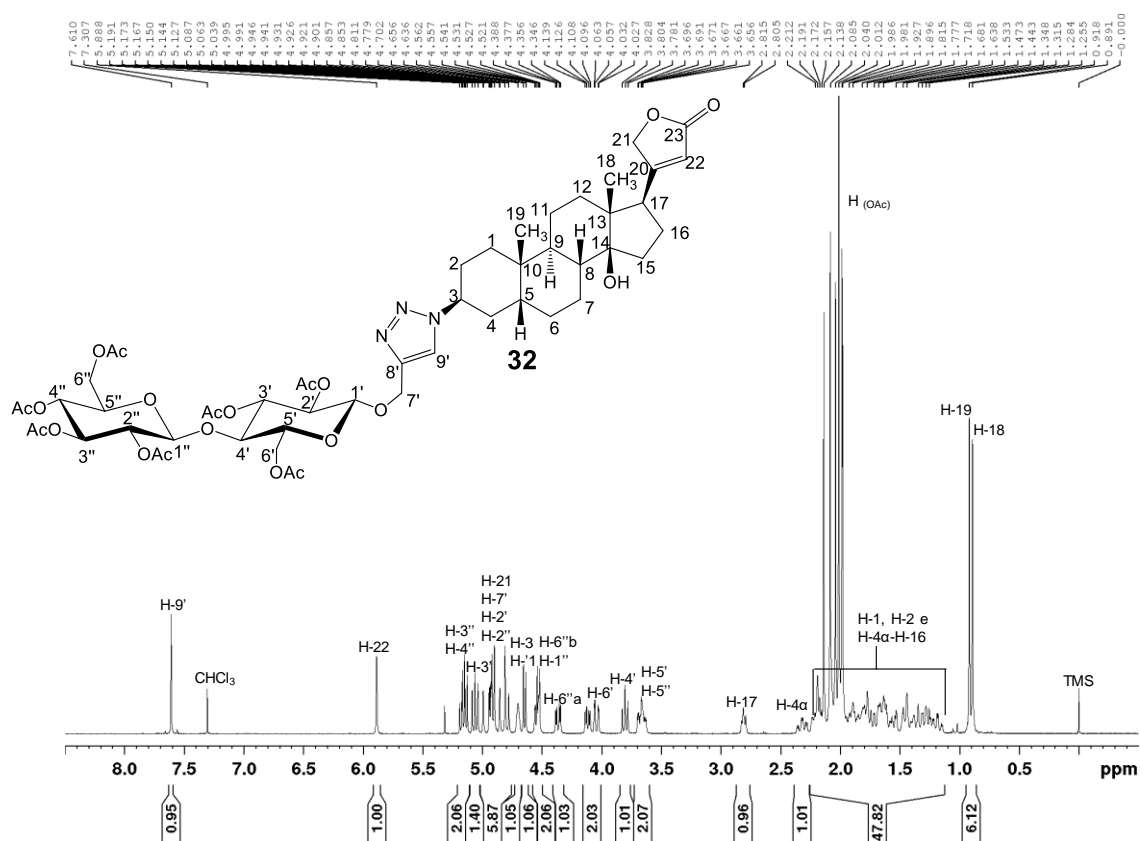
A. 188 – Espectro de massas de 31 (ES+).



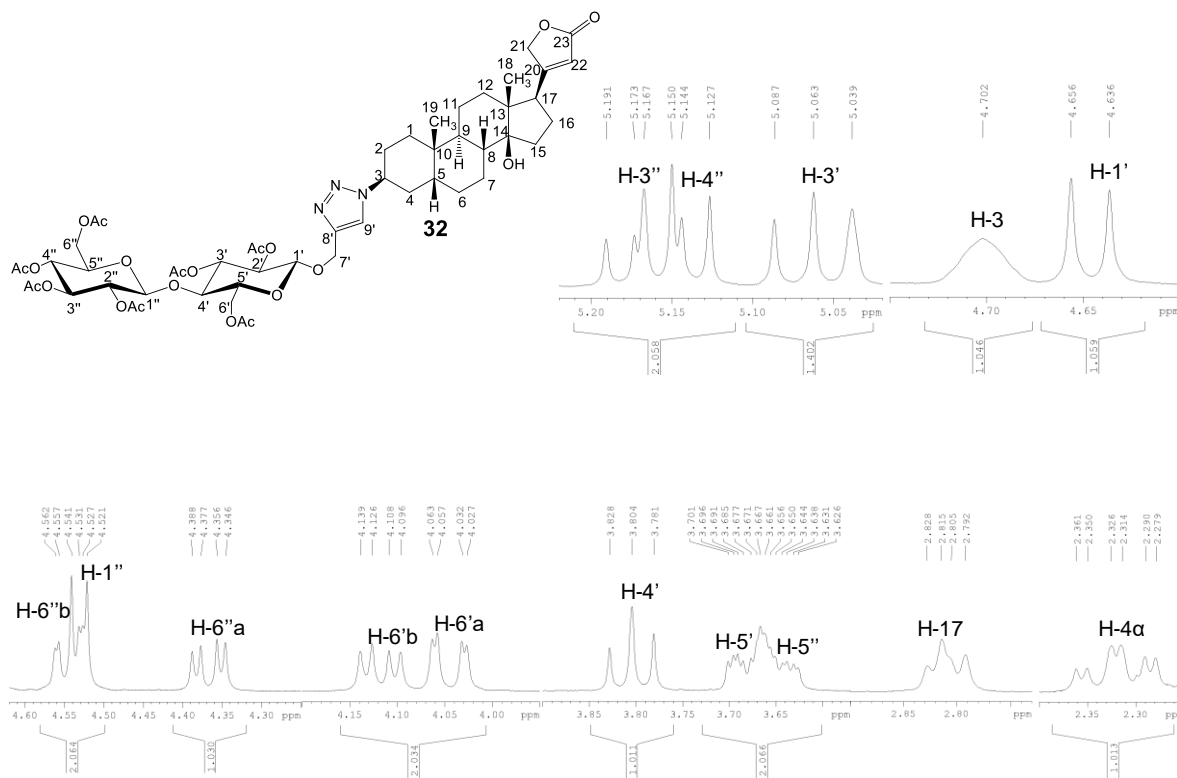
A. 189 - Espectro no Infravermelho de 32 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



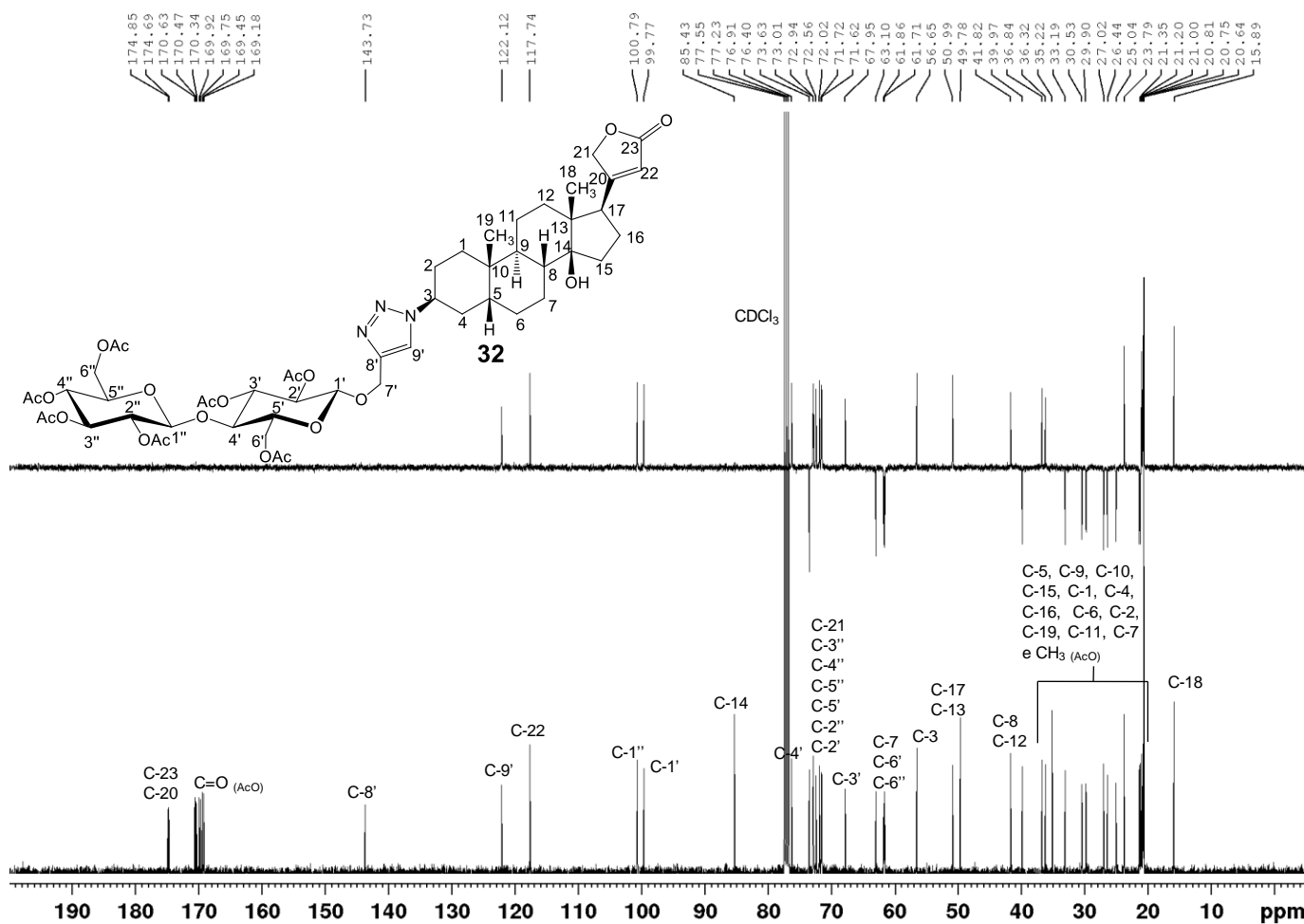
A. 190 - Espectro de RMN de ^1H de 32 (400 MHz, CDCl_3).



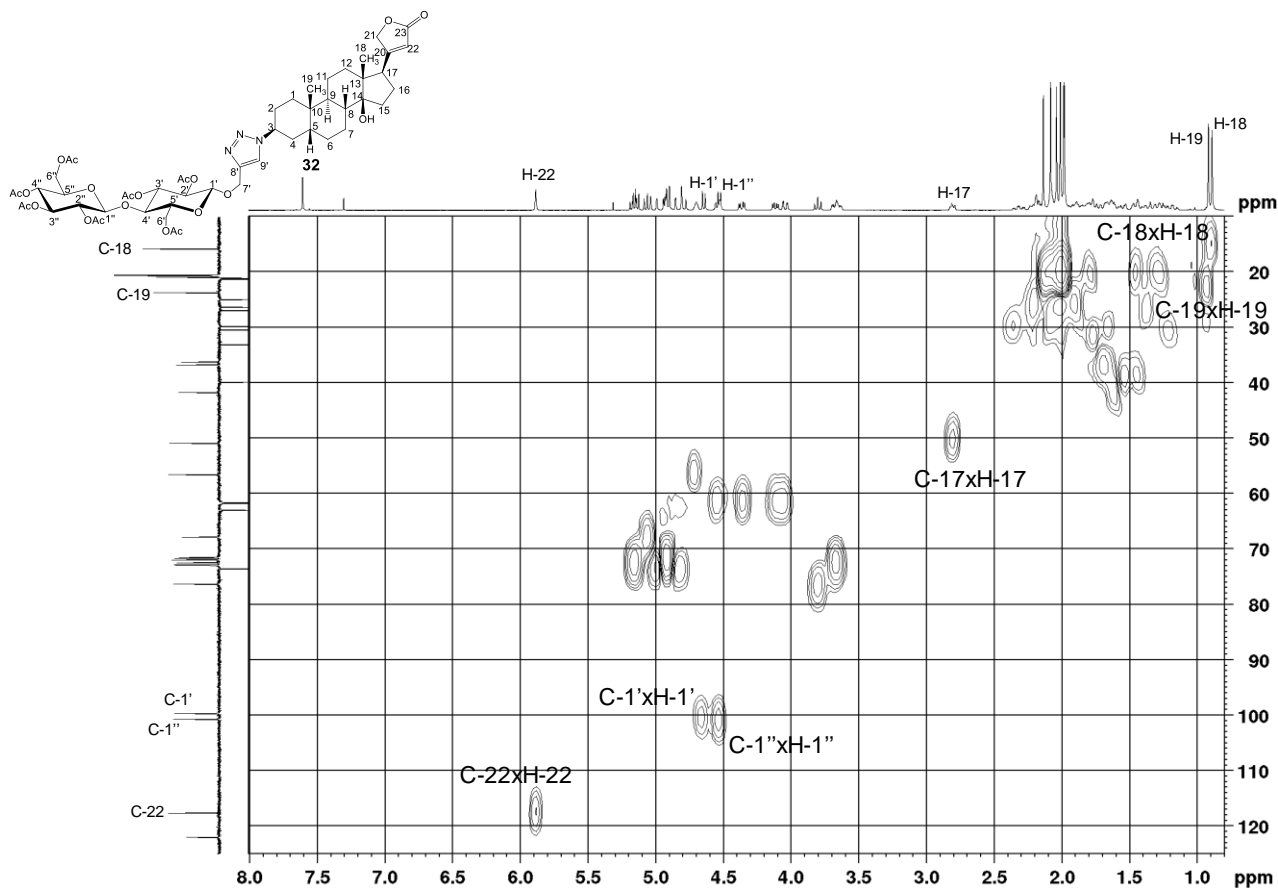
A. 191 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de 32 (400 MHz, CDCl_3).



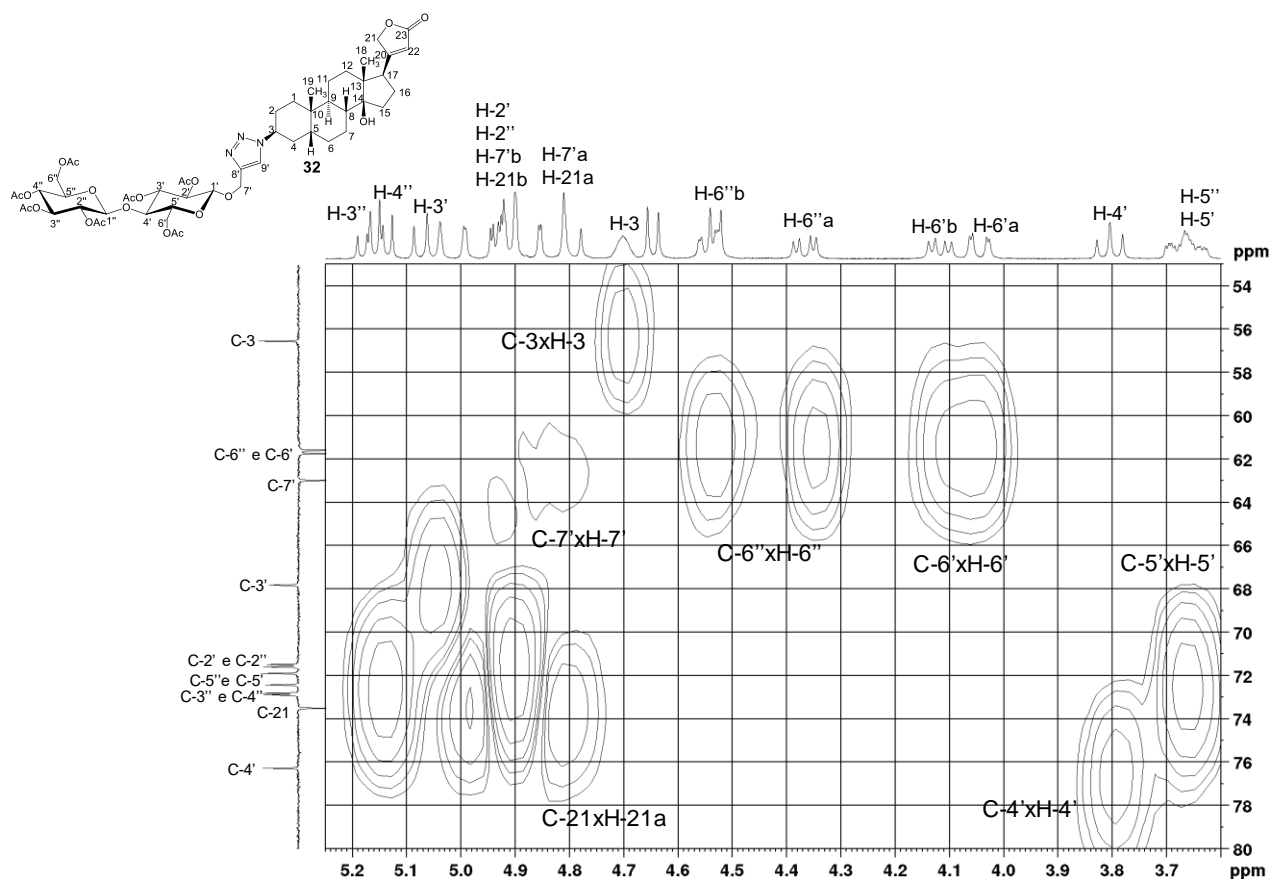
A. 192 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 32 (100 MHz, CDCl_3).



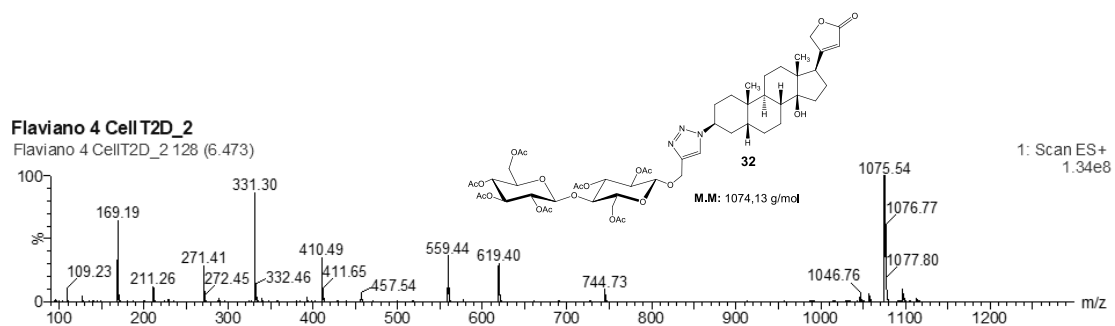
A. 193 - Mapa de contornos HSQC de 32 (400 MHz, CDCl₃).



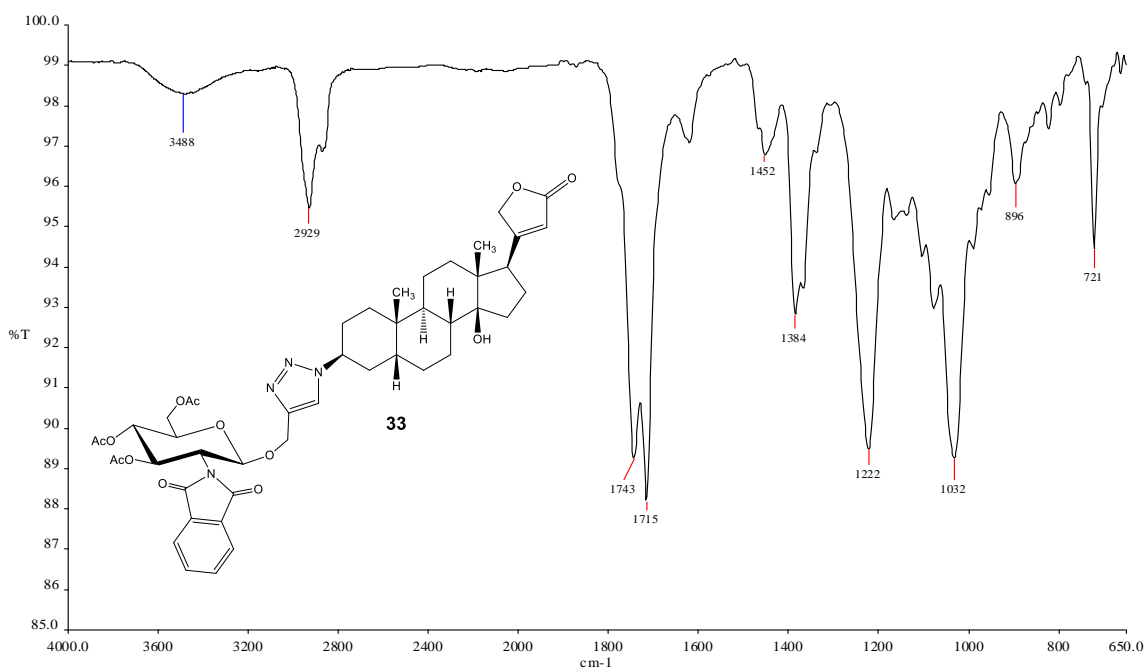
A. 194 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 32 (400 MHz, CDCl₃).



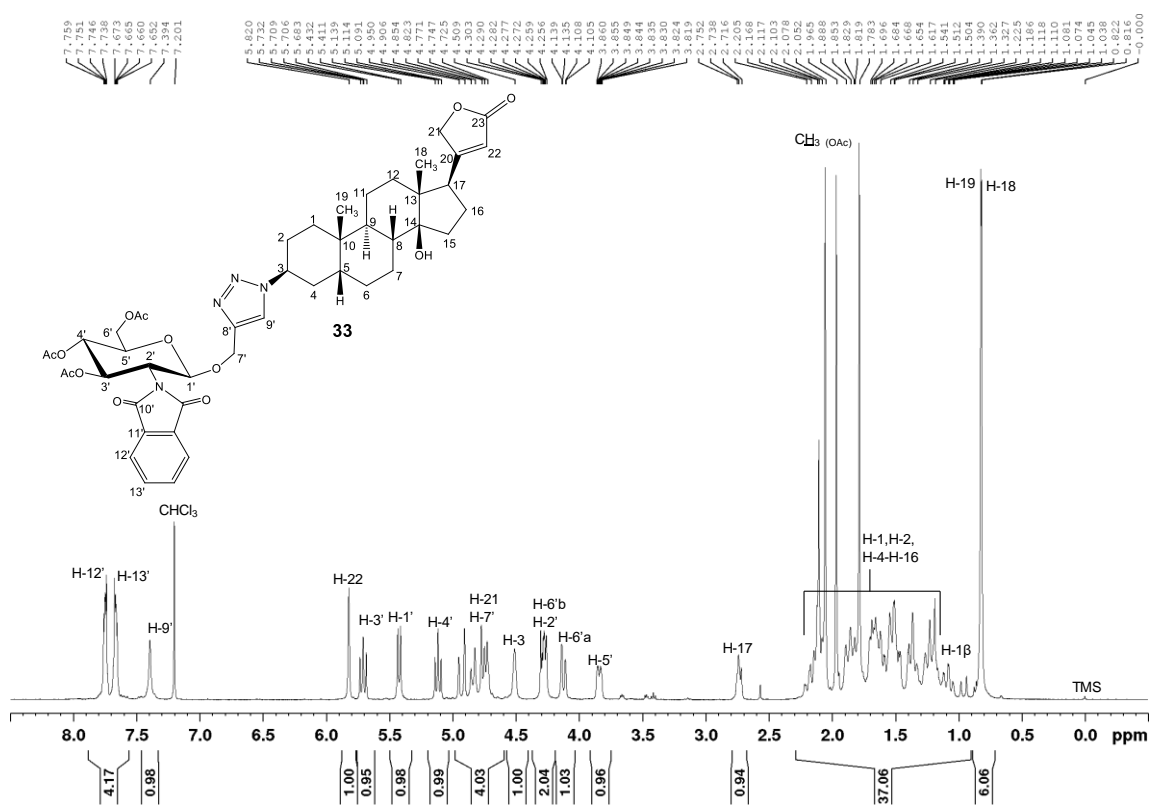
A. 195 – Espectro de massas de 32 (ES+).



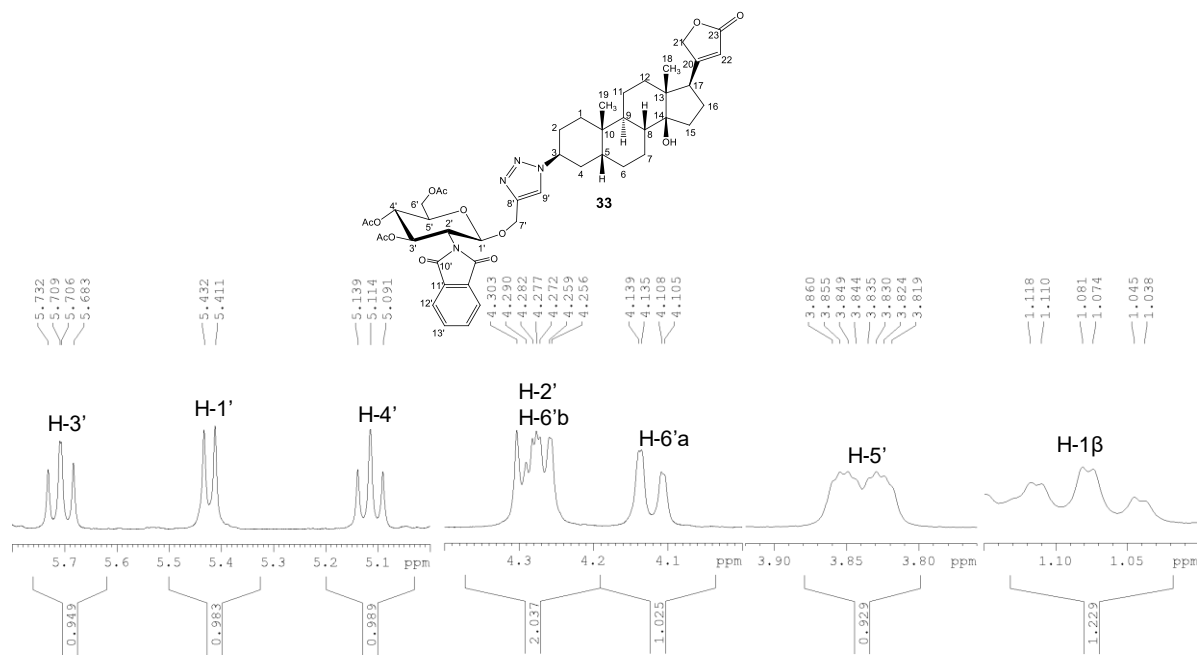
A. 196 - Espectro no Infravermelho de 33 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



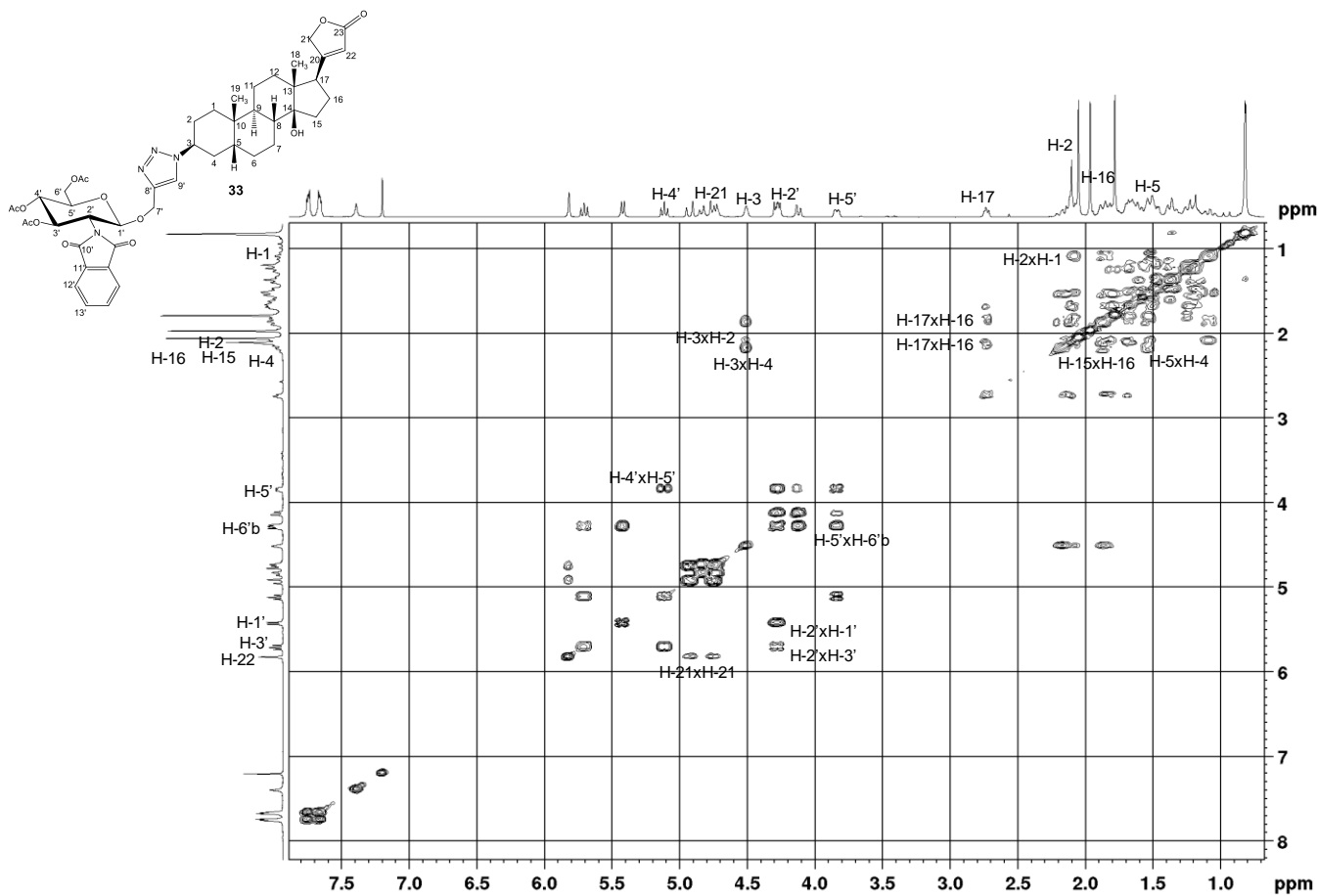
A. 197 - Espectro de RMN de ^1H de 33 (400 MHz, CDCl_3).



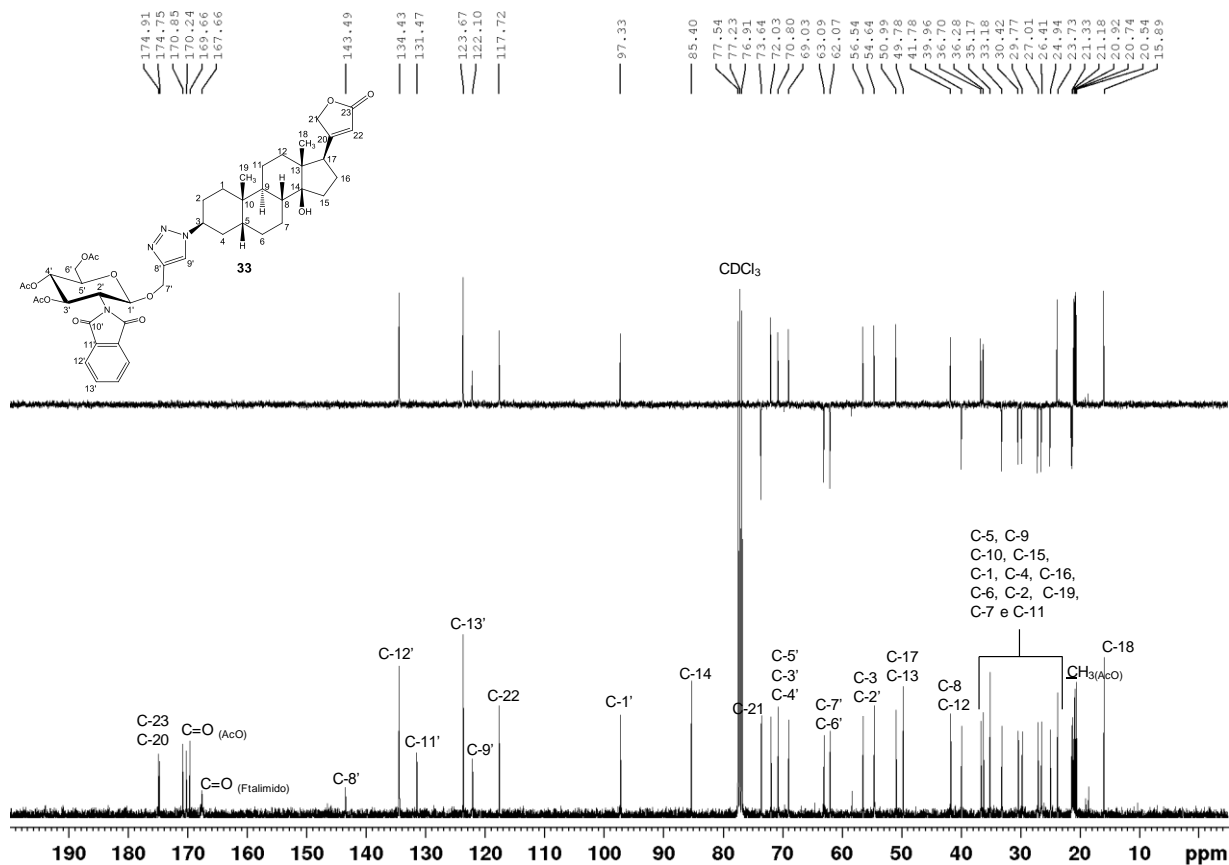
A. 198 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de 33 (400 MHz, CDCl_3).



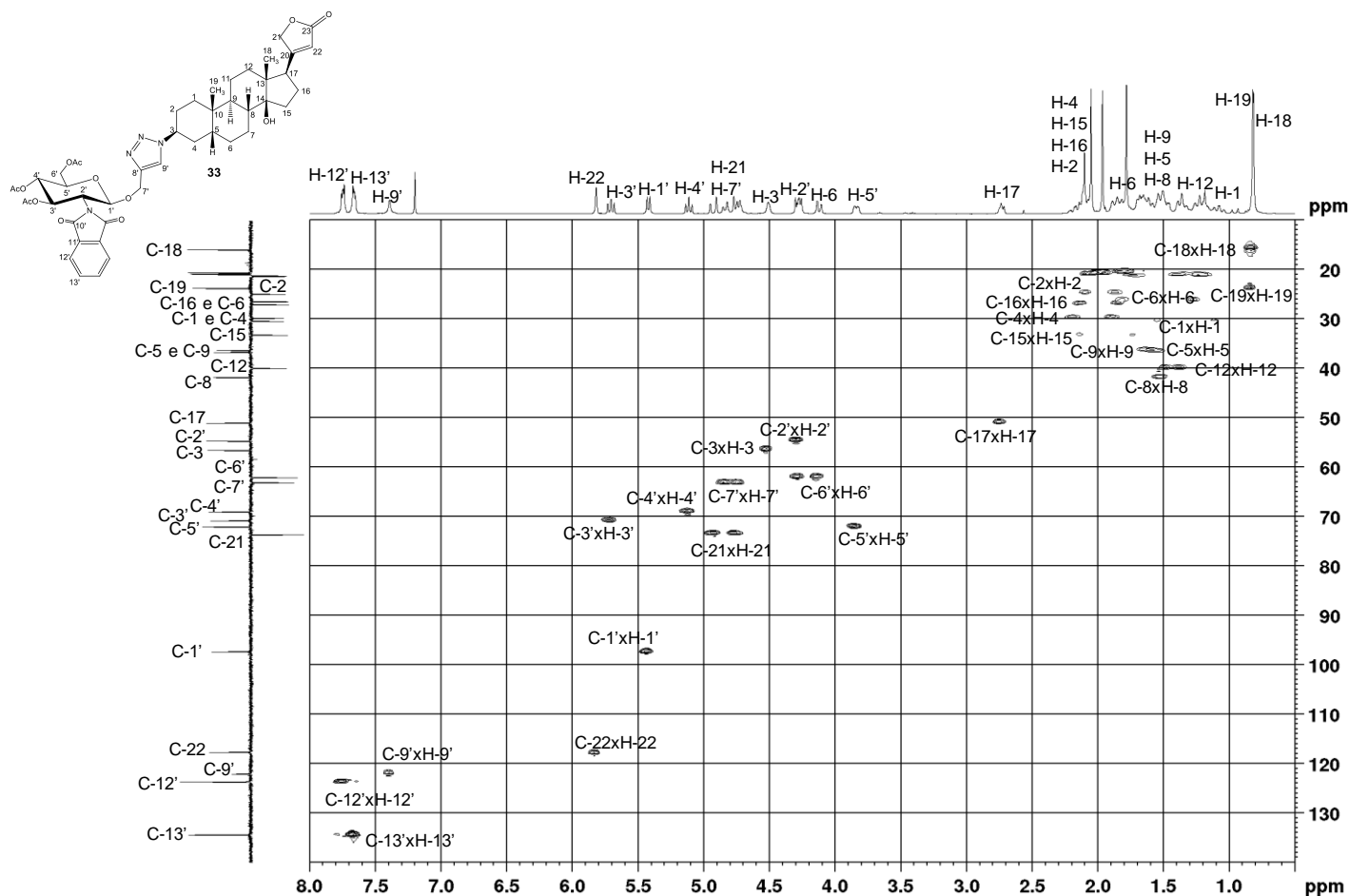
A. 199 - Mapa de contornos COSY de 33 (400 MHz, CDCl_3).



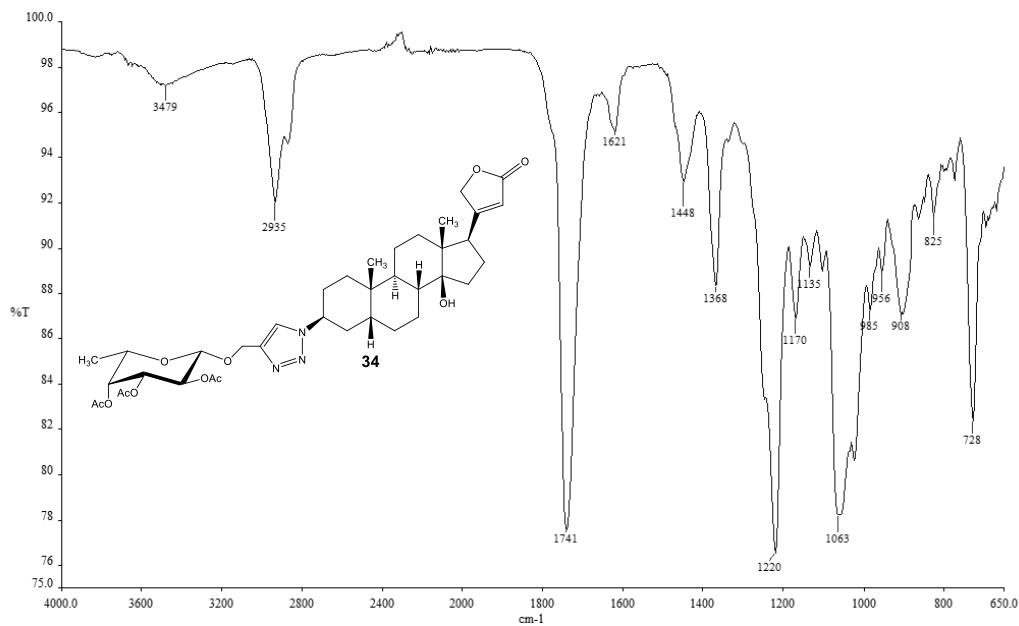
A. 200 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 33 (100 MHz, CDCl_3).



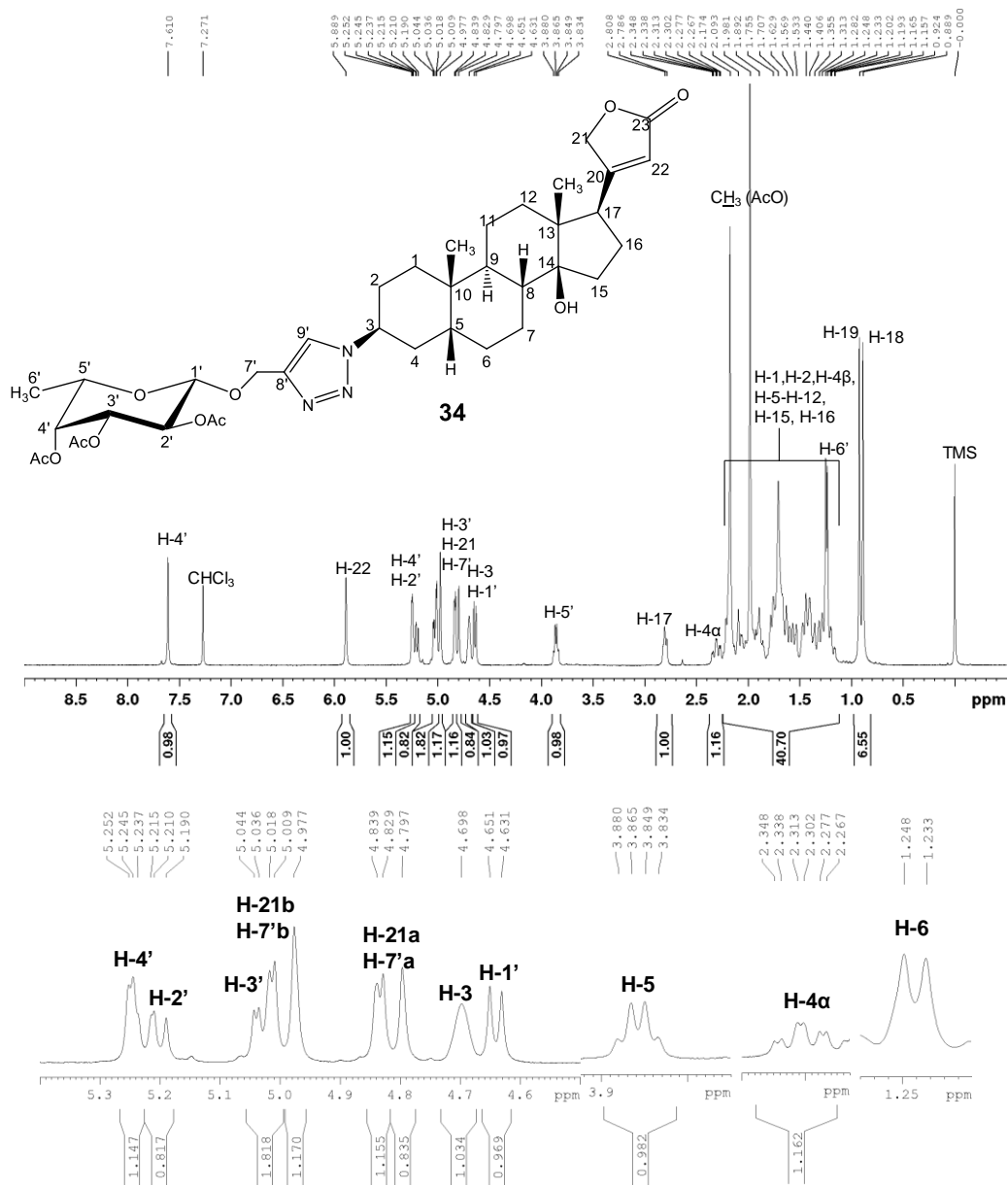
A. 201 - Mapa de contornos HSQC de 33 (400 MHz, CDCl_3).



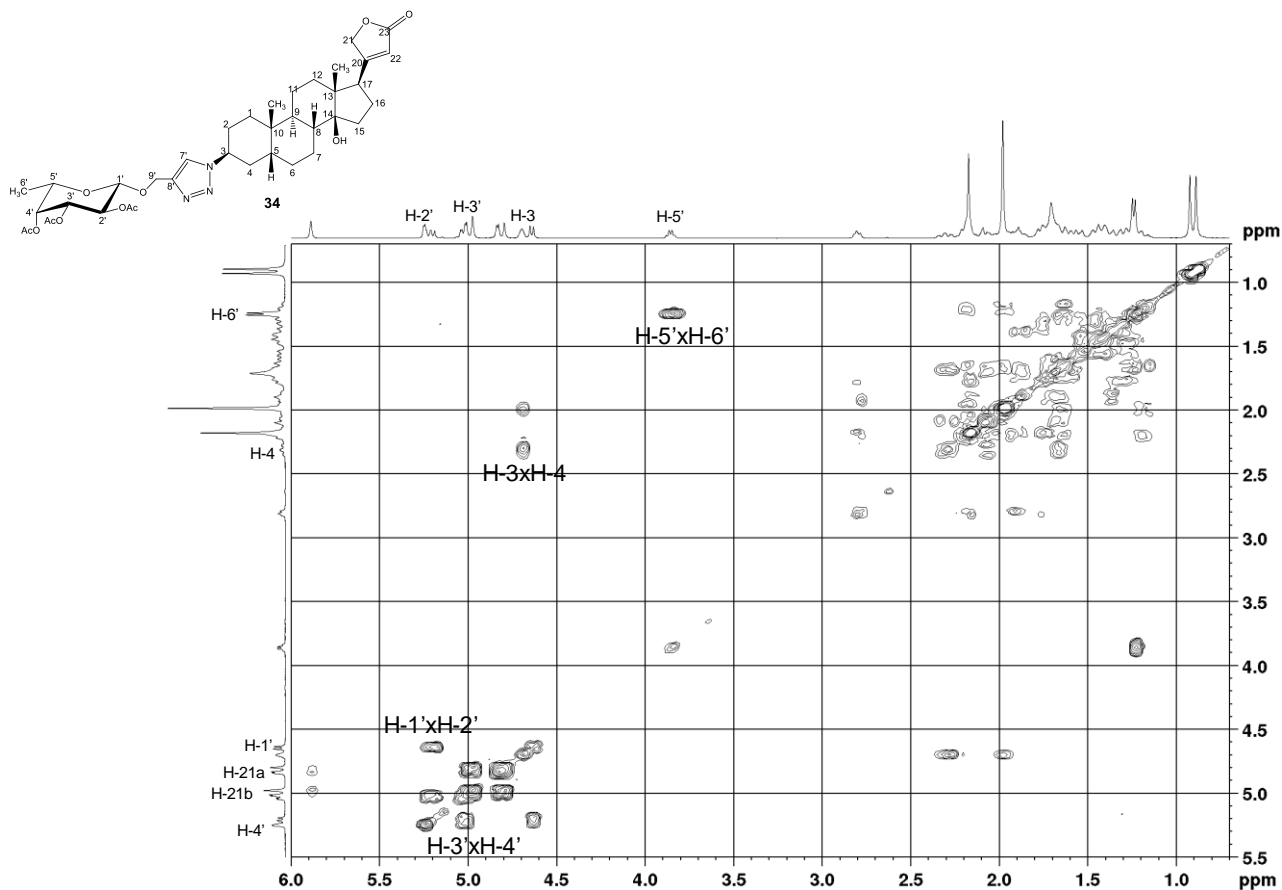
A. 202 - Espectro no Infravermelho de 34 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



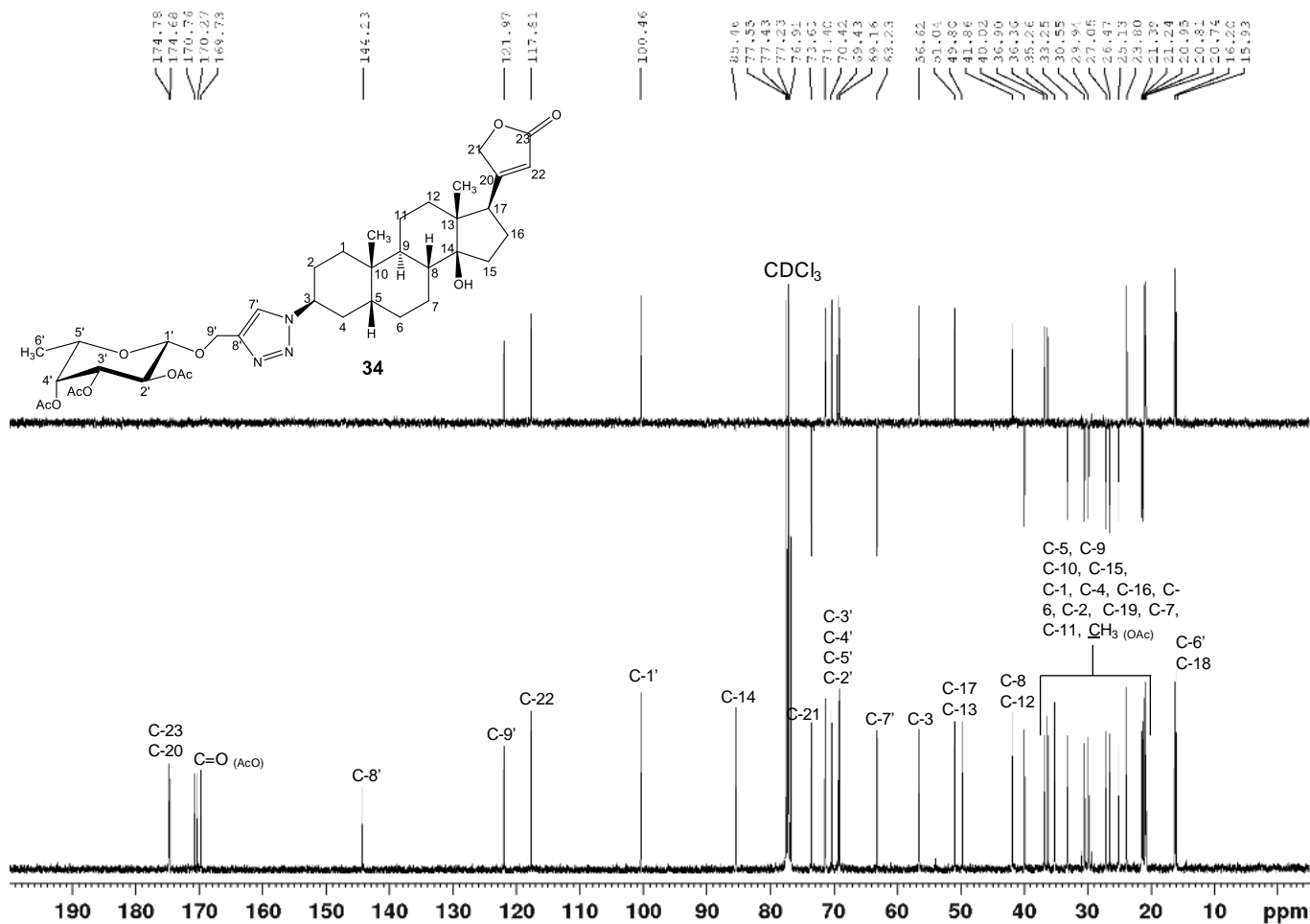
A. 203 - Espectro de RMN de ¹H de 34 (400 MHz, CDCl₃).



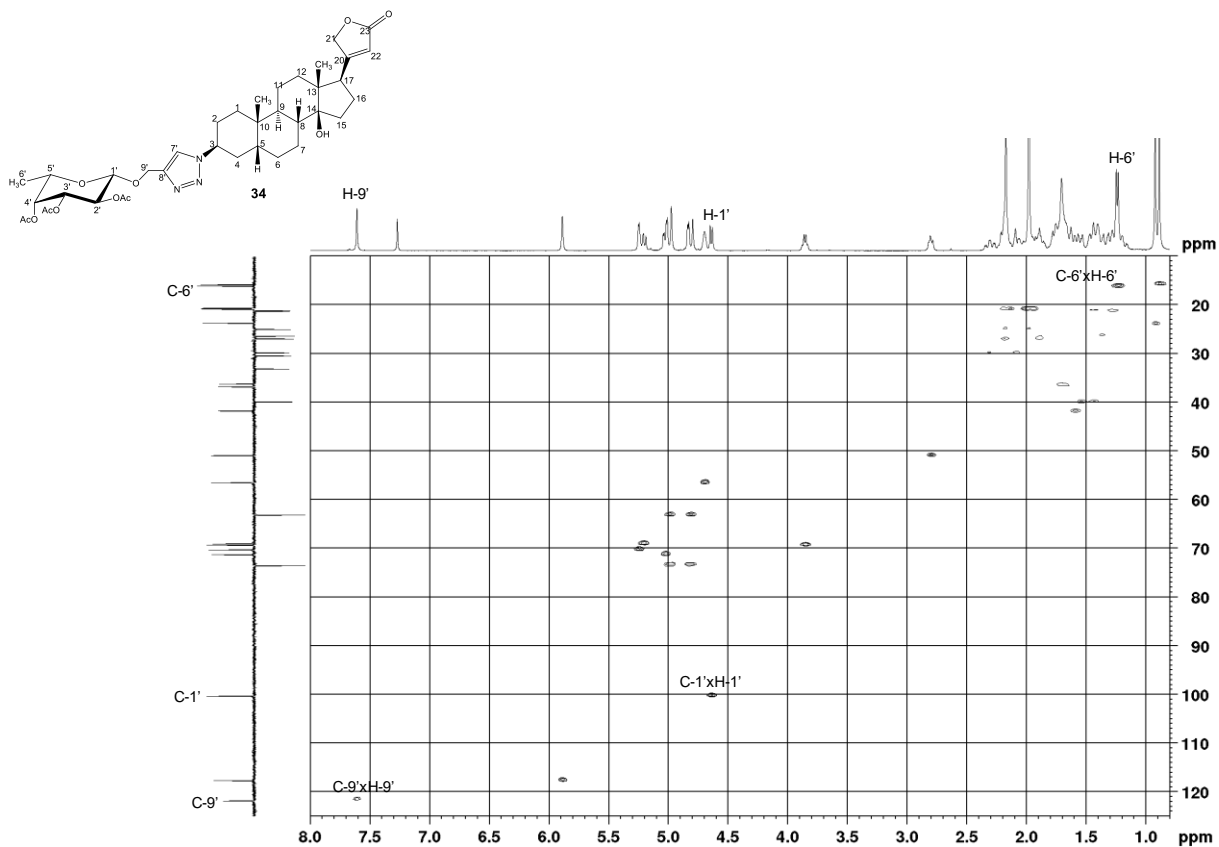
A. 204 – Expansão do mapa de contornos COSY de 34 (400 MHz, CDCl₃).



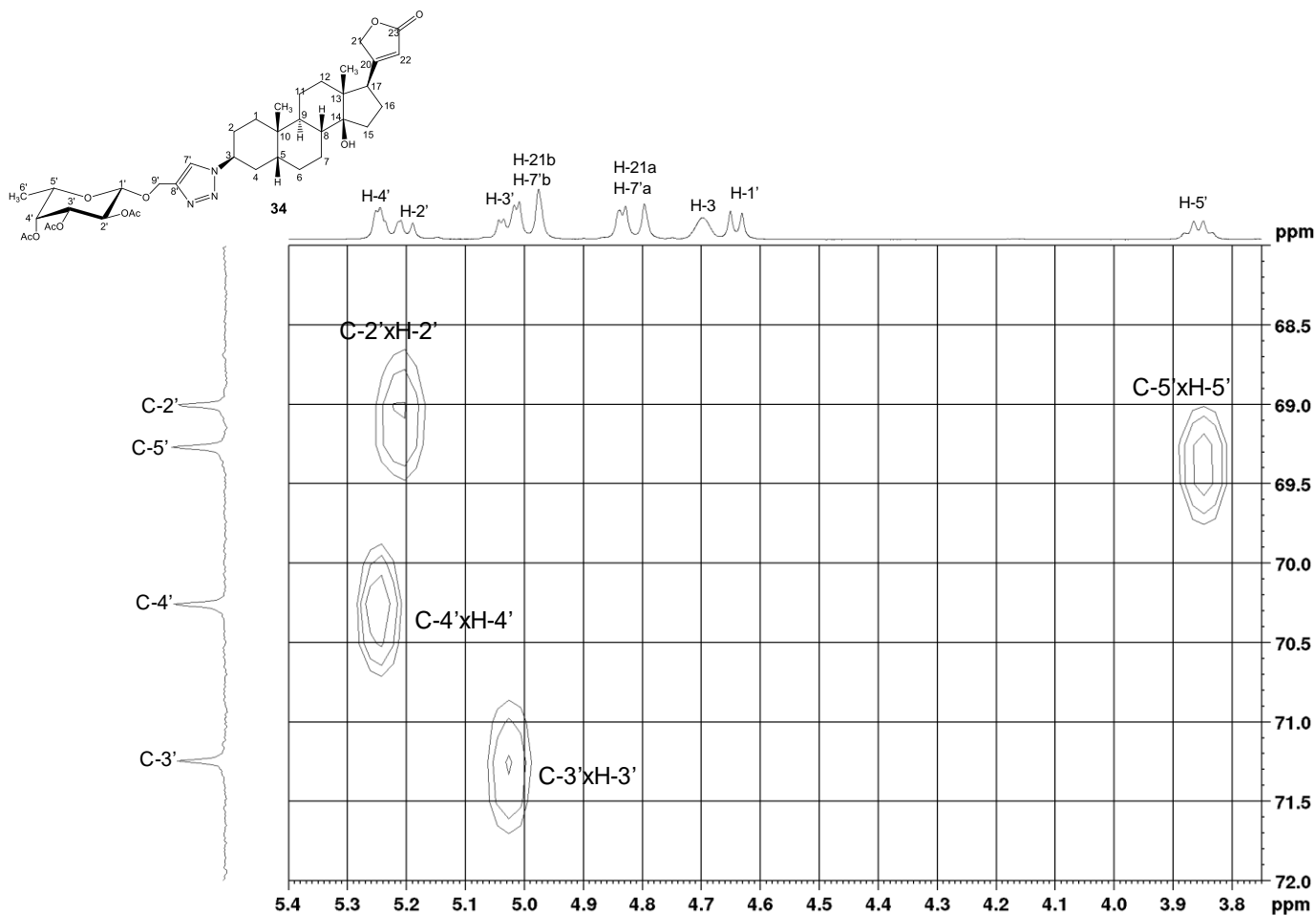
A. 205 - Espectro de RMN de ¹³C e Subespectro DEPT-135 de 34 (100 MHz, CDCl₃).

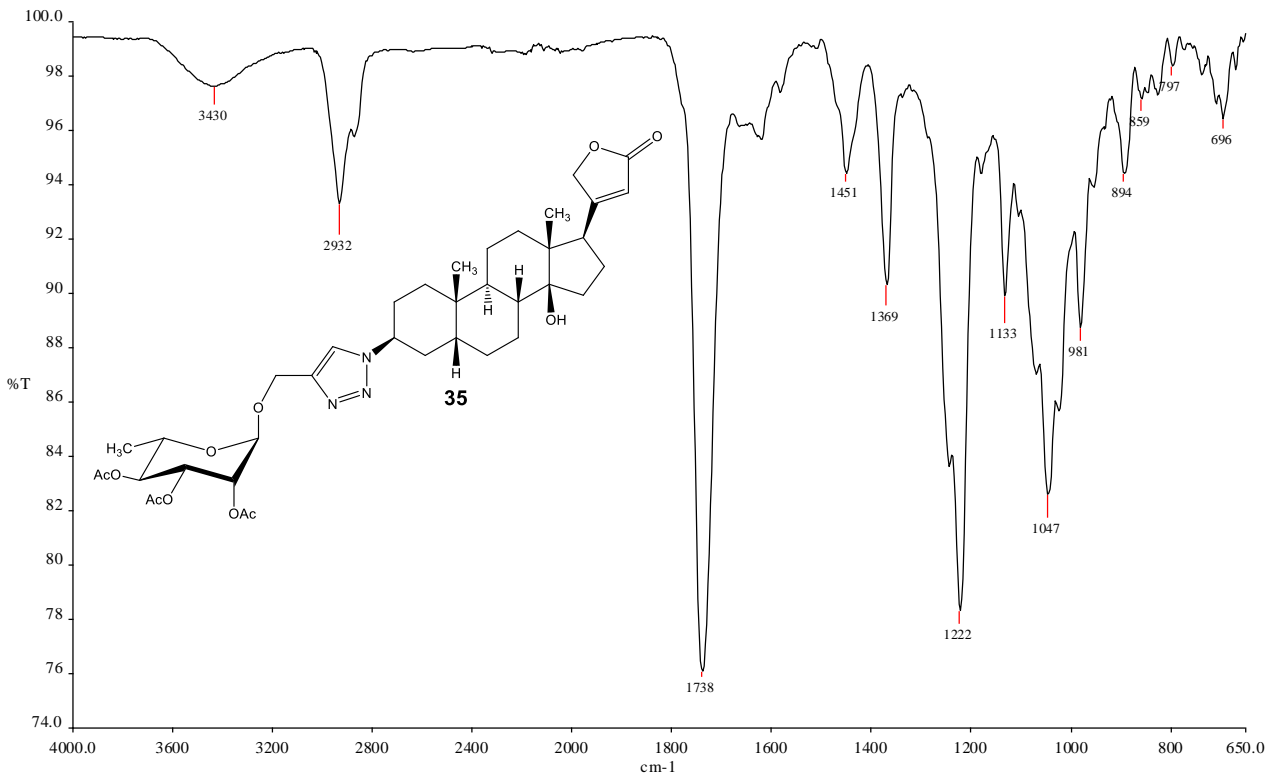
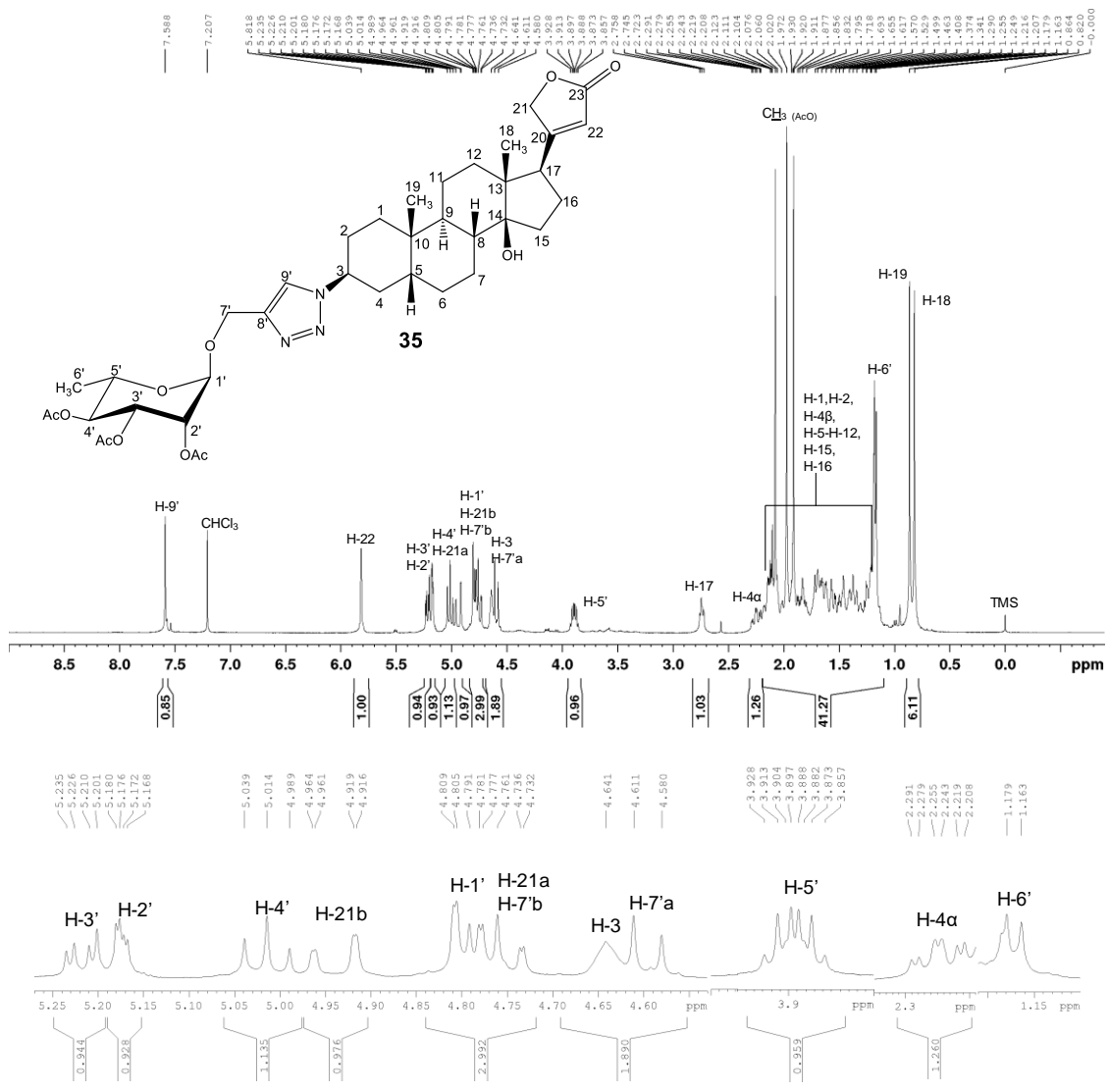


A. 206 - Mapa de contornos HSQC de 34 (400 MHz, CDCl₃).

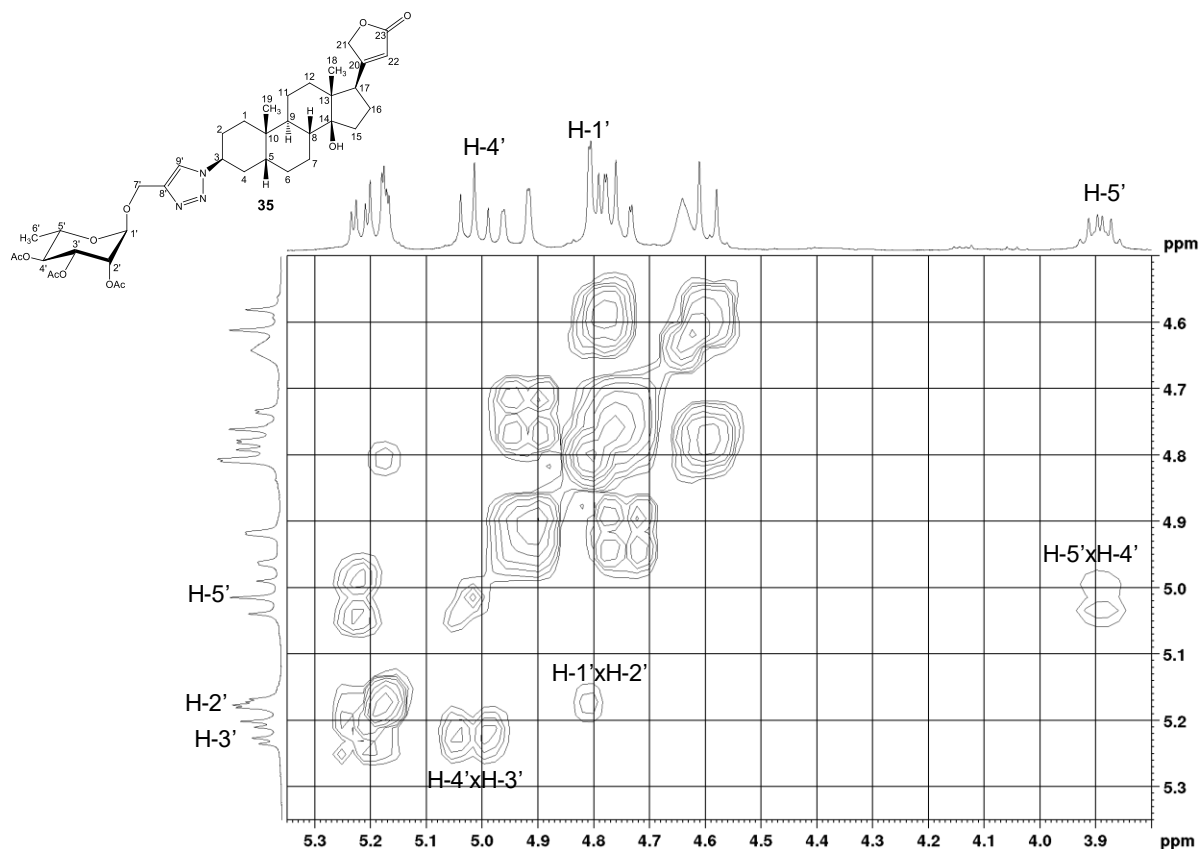


A. 207 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 34 (400 MHz, CDCl₃).

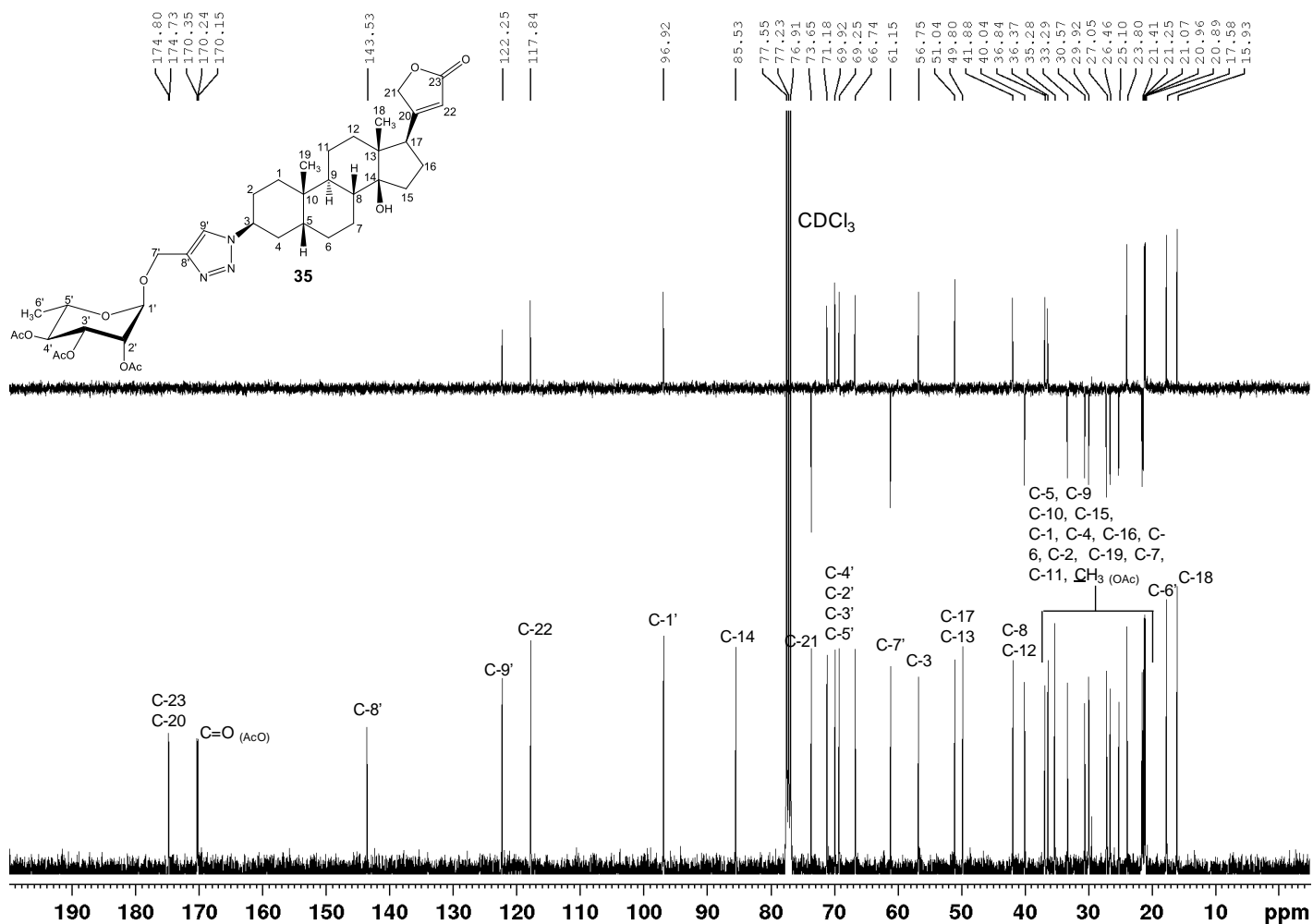


A. 208 - Espectro no Infravermelho de 35 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).A. 209 - Espectro de RMN de ^1H de 35 (400 MHz, CDCl_3).

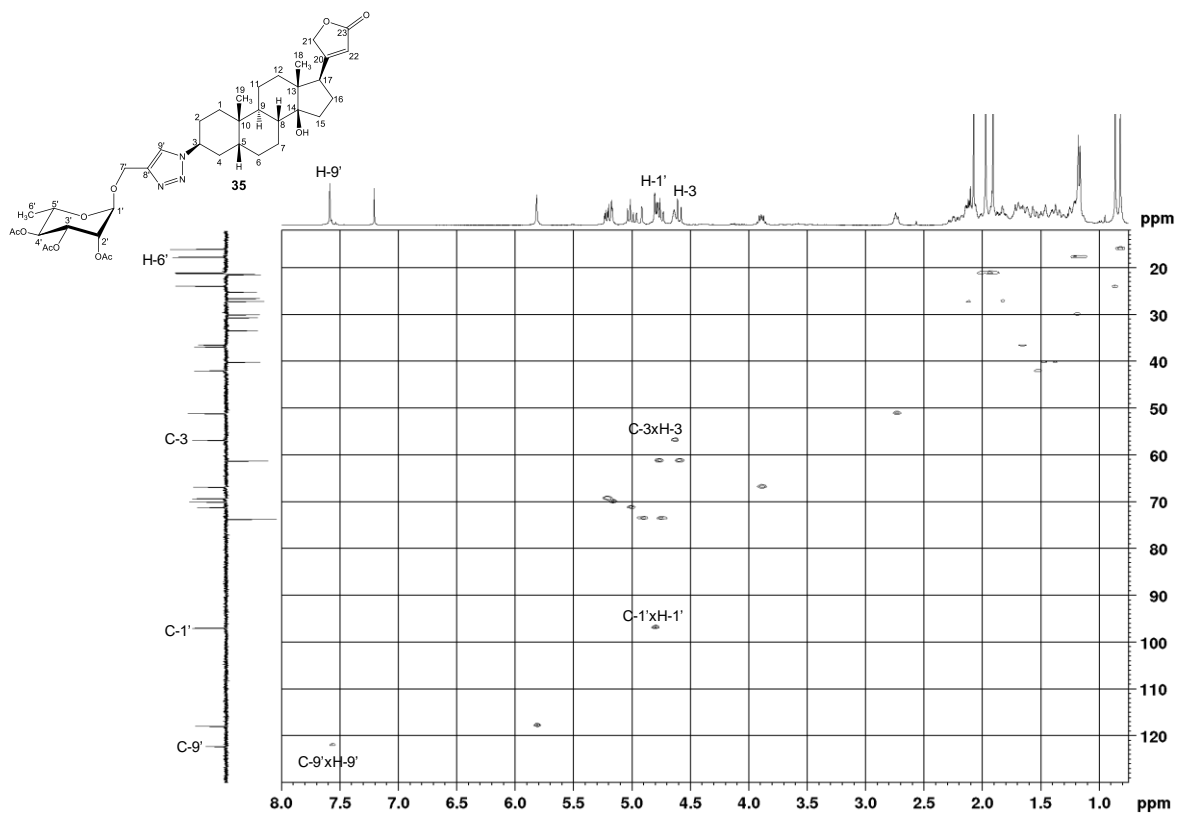
A. 210 – Expansão do mapa de contornos COSY de 35 (400 MHz, CDCl₃).



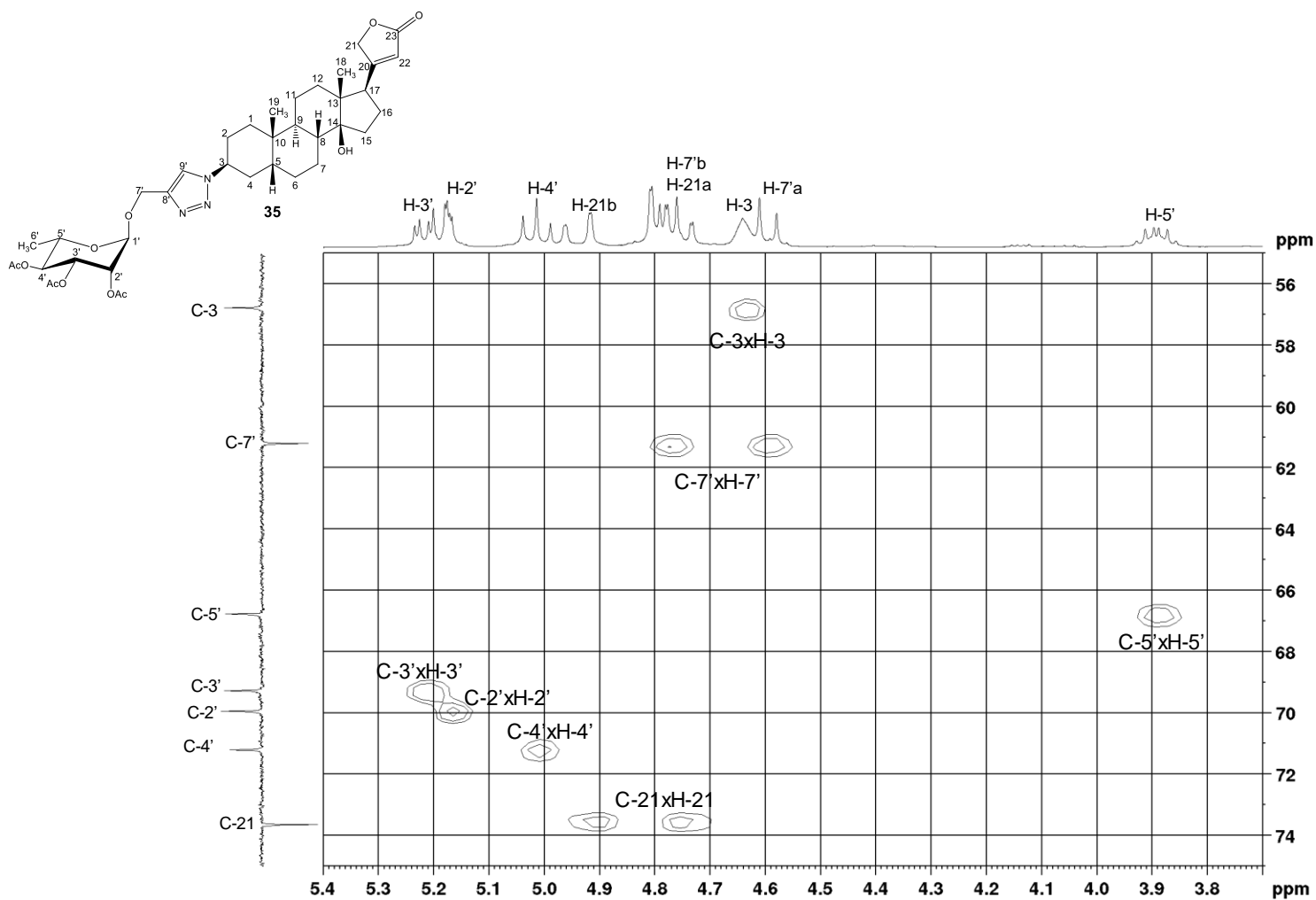
A. 211 - Espectro de RMN de ¹³C e Subespectro DEPT-135 de 35 (100 MHz, CDCl₃).



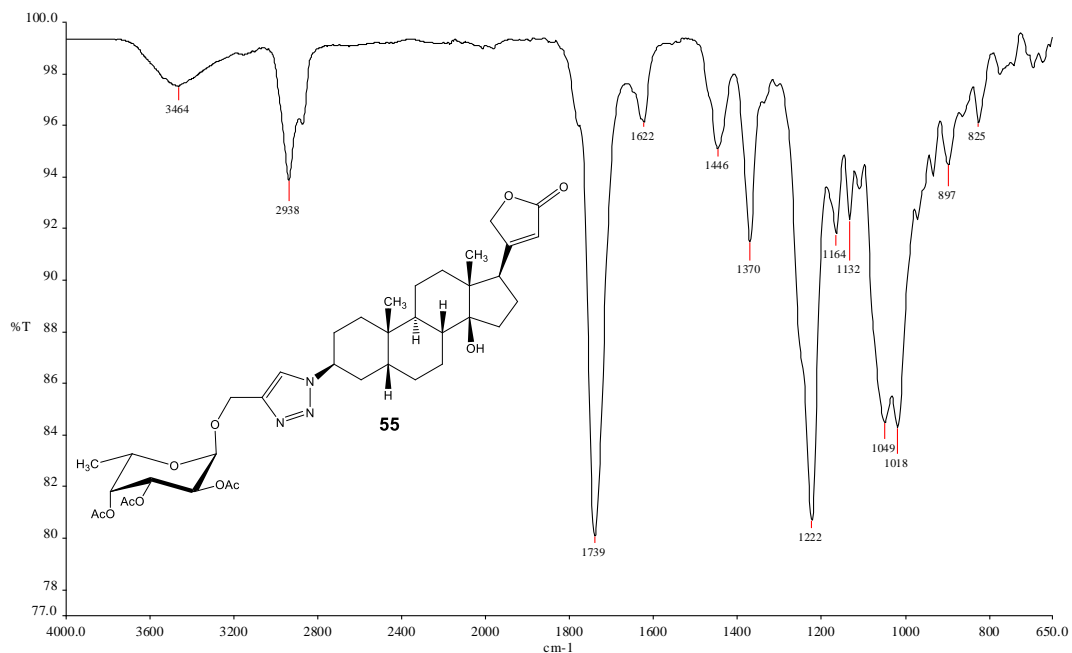
A. 212 - Mapa de contornos HSQC de 35 (400 MHz, CDCl₃).



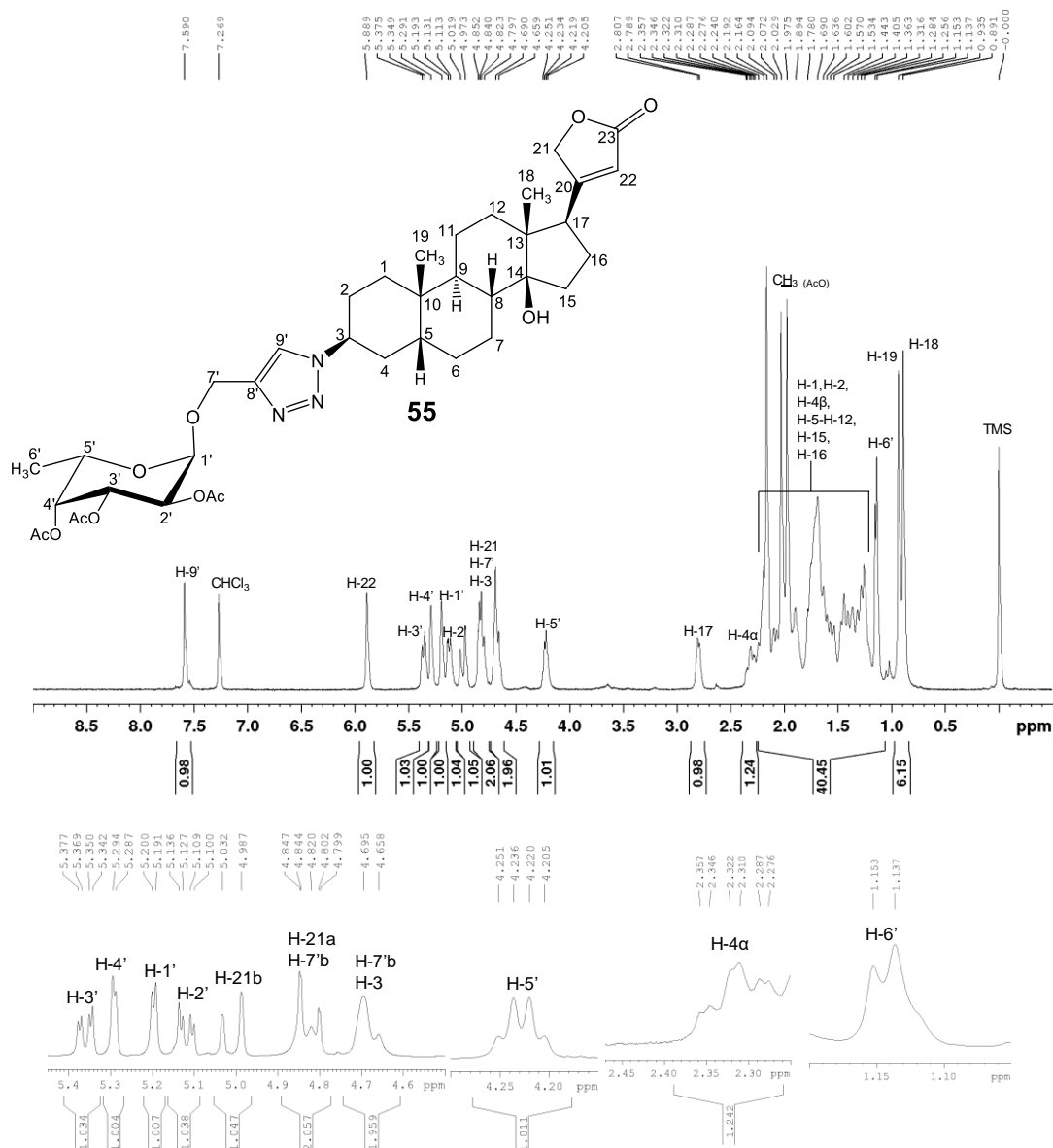
A. 213 - Expansão do mapa de contornos HSQC de 35 (400 MHz, CDCl₃).



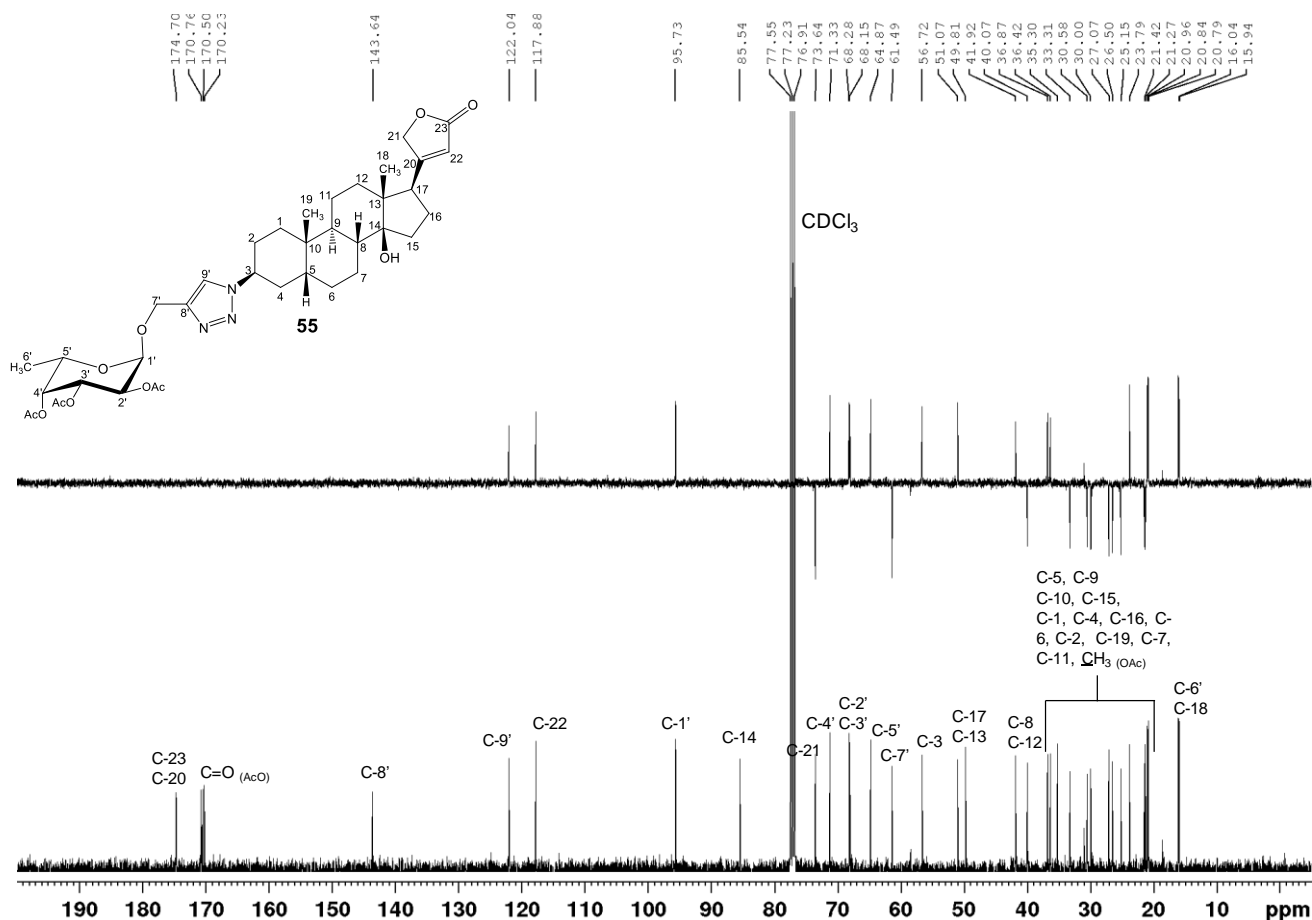
A. 214 - Espectro no Infravermelho de 55 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



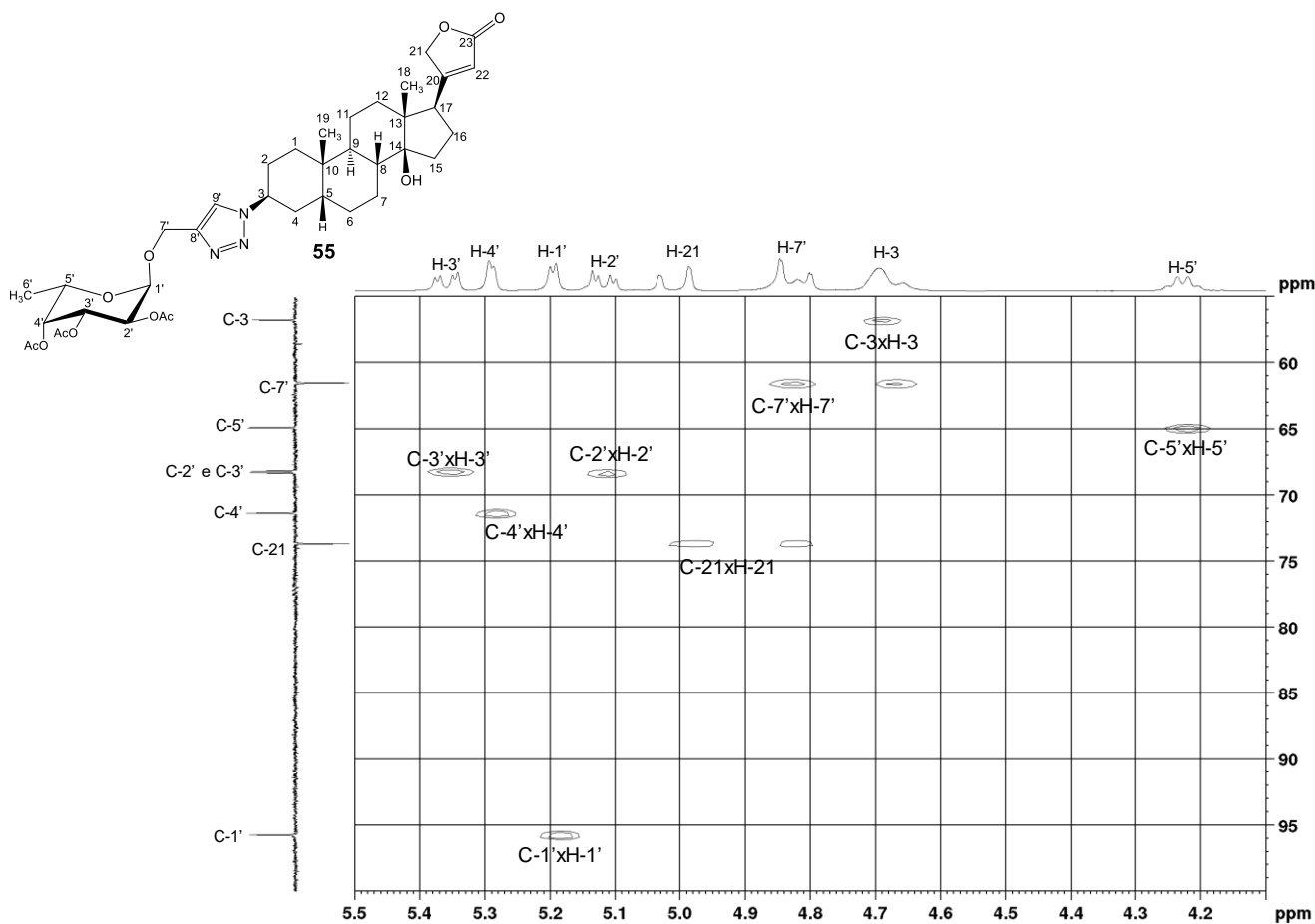
A. 215 - Espectro de RMN de ^1H de 55 (400 MHz, CDCl_3).



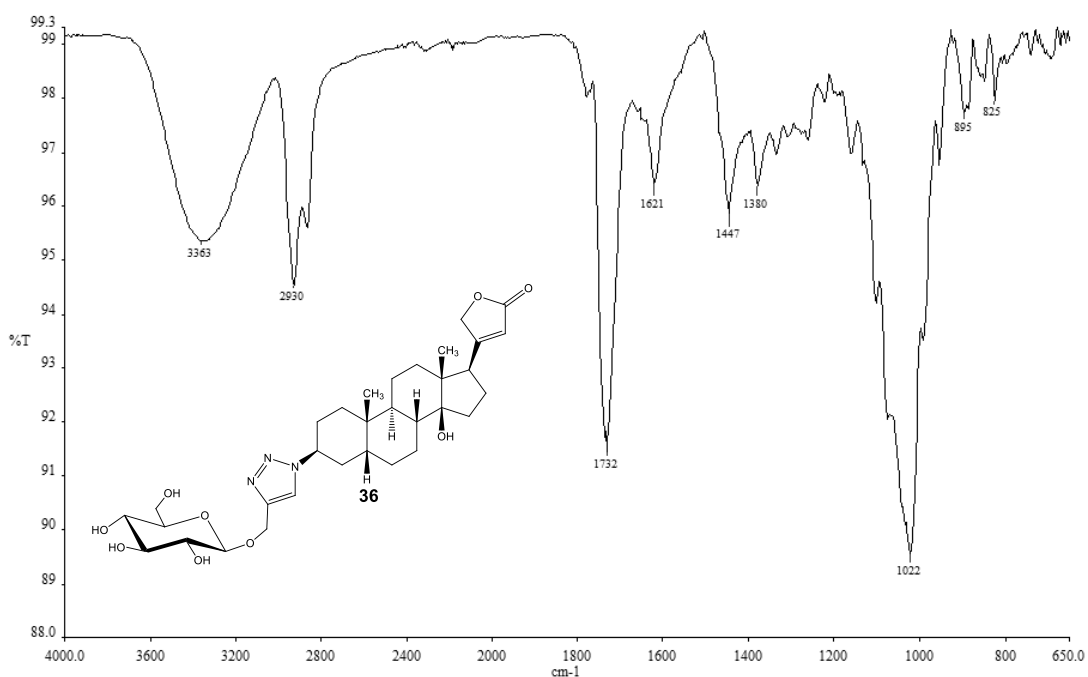
A. 216 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 55 (100 MHz, CDCl_3).



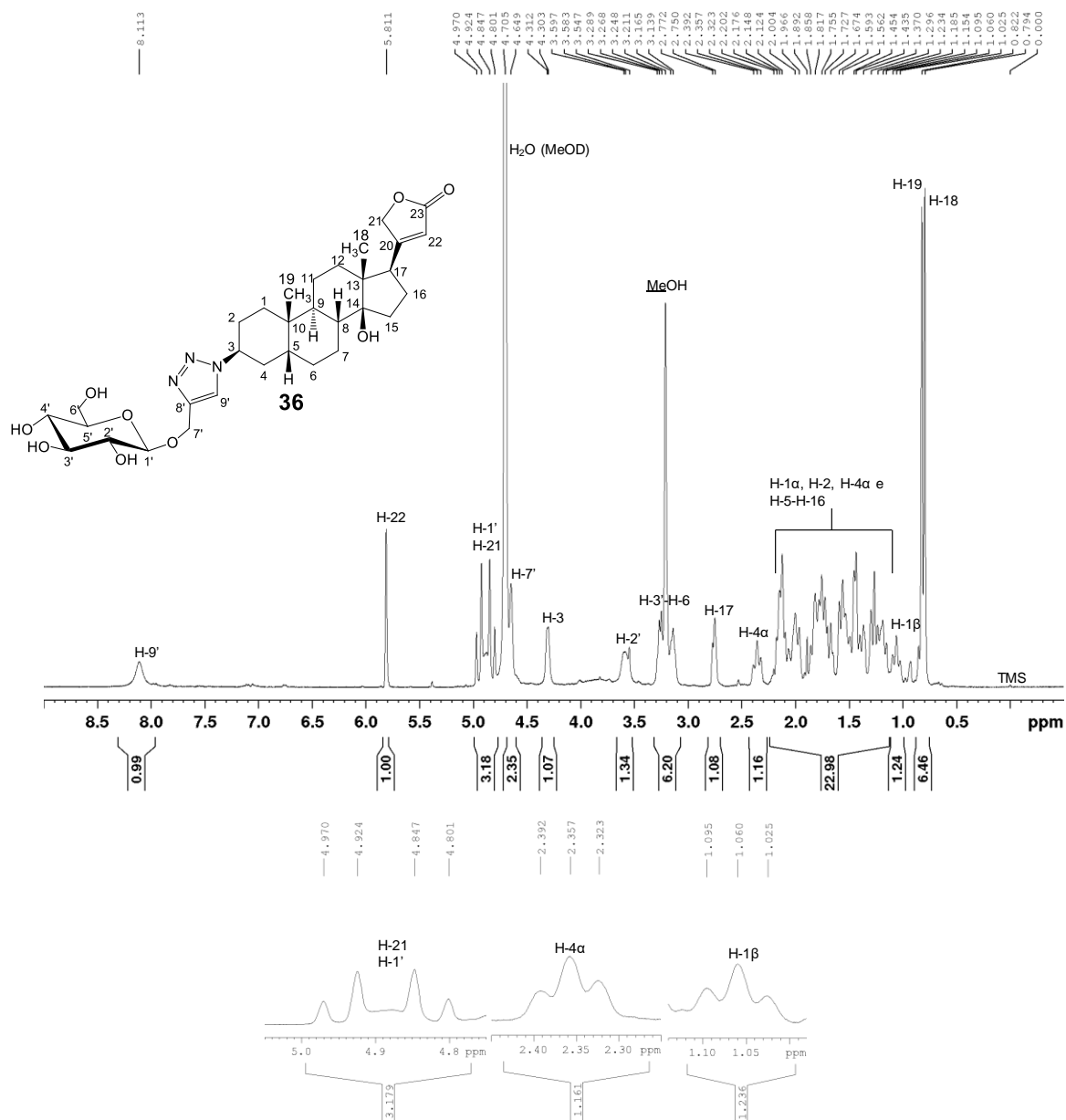
A. 217 – Expansão do mapa de contornos HSQC de 55 (400 MHz, CDCl_3).



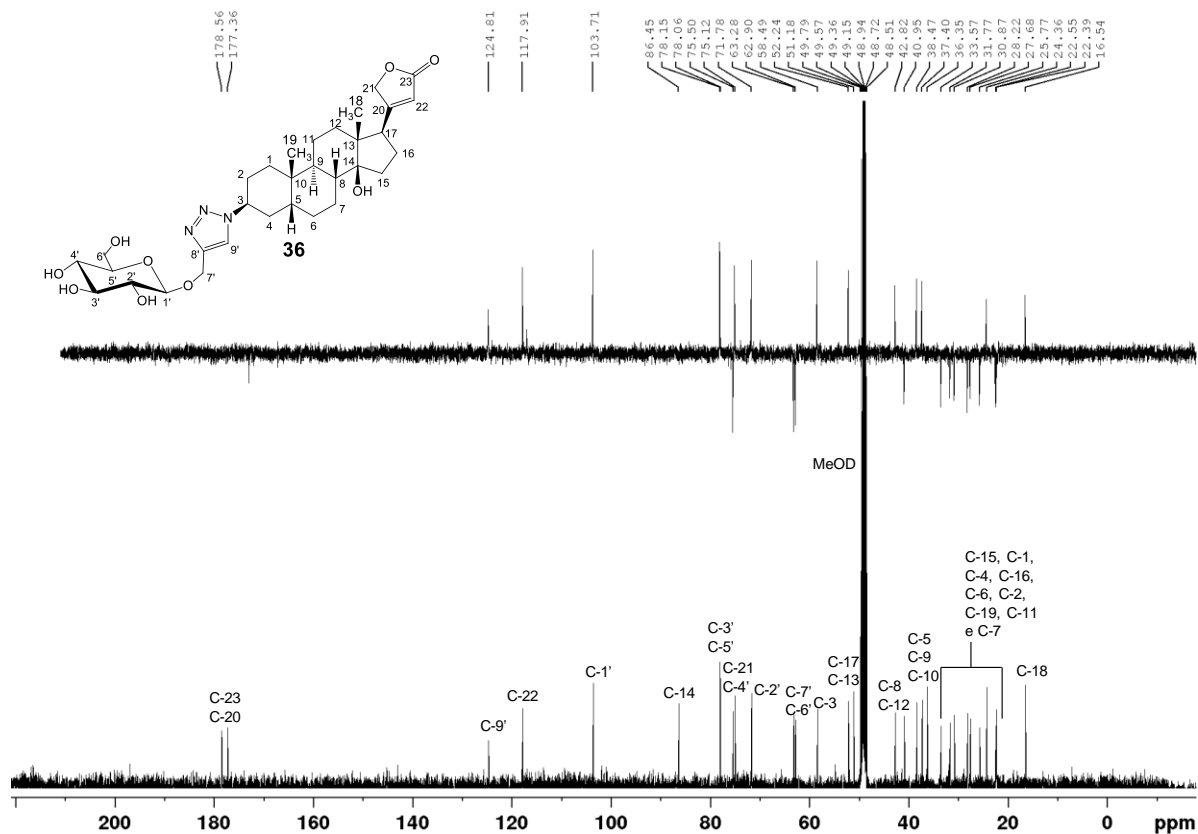
A. 218 - Espectro no Infravermelho de 36 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



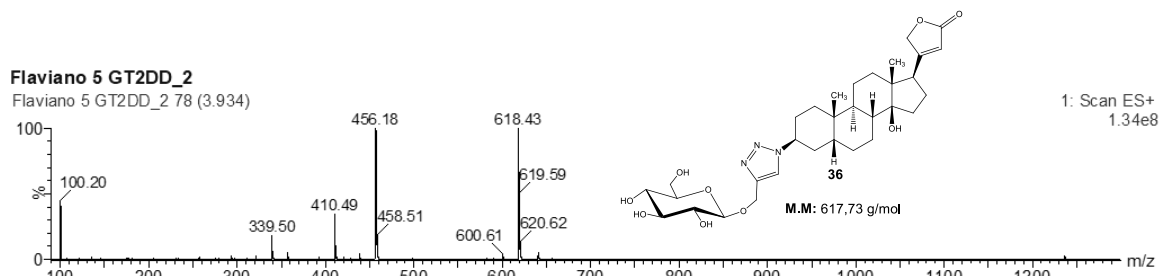
A. 219 - Espectro de RMN de ^1H de 36 (400 MHz, metanol- d_4).



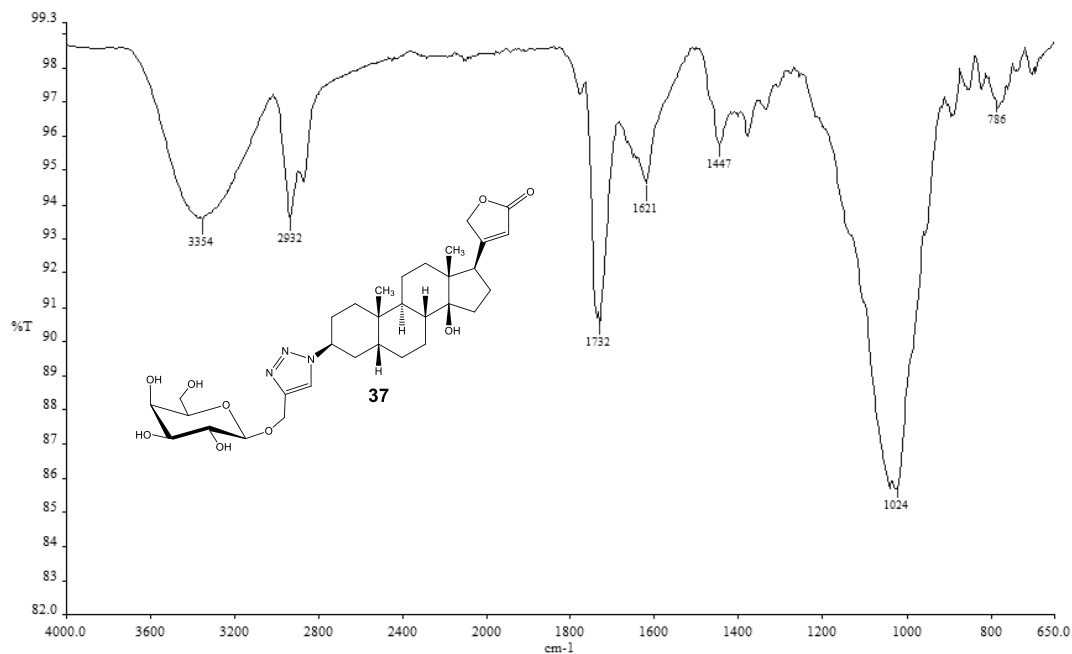
A. 220 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 36 (100 MHz, metanol- d_4).



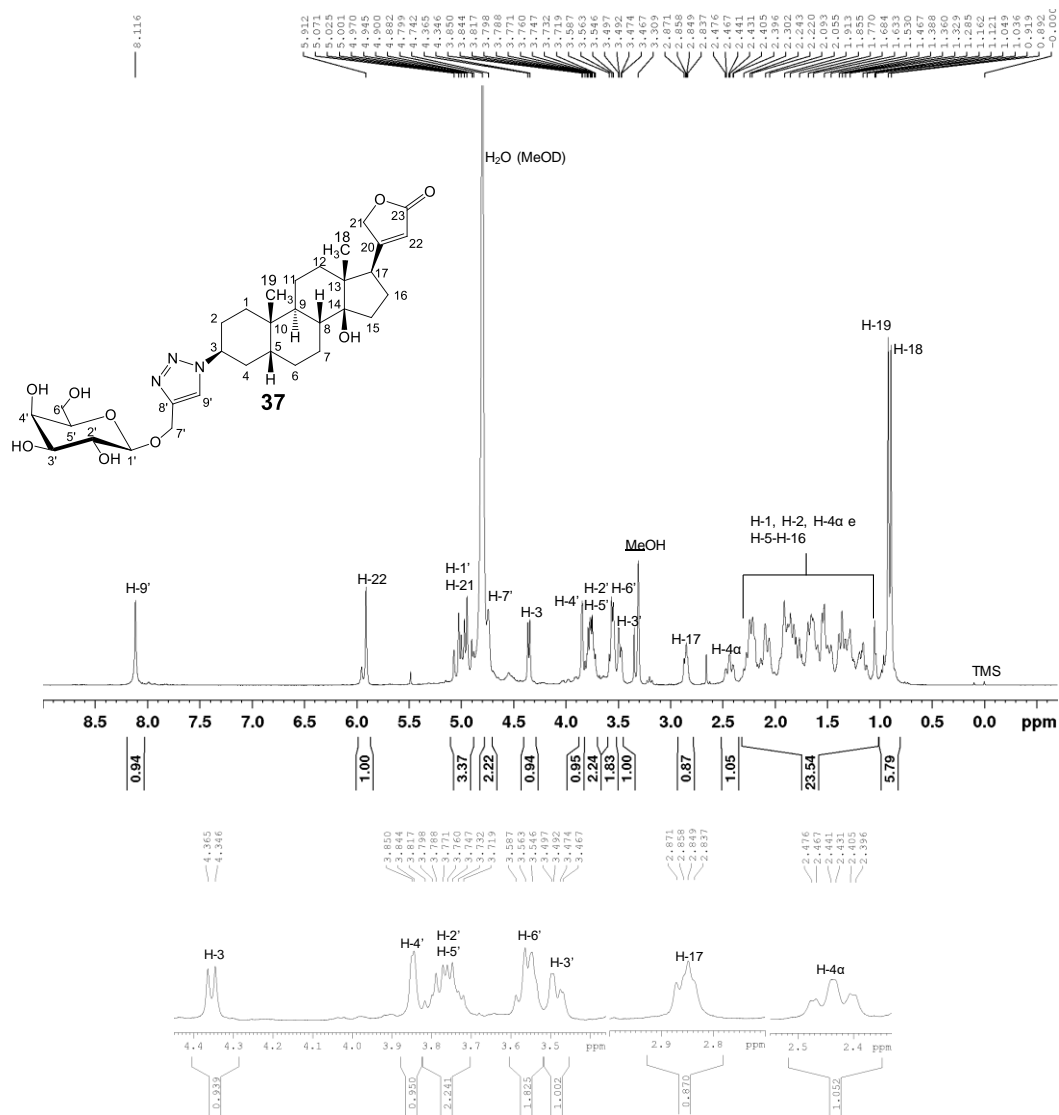
A. 221 - Espectro de massas de 36 (ES+).



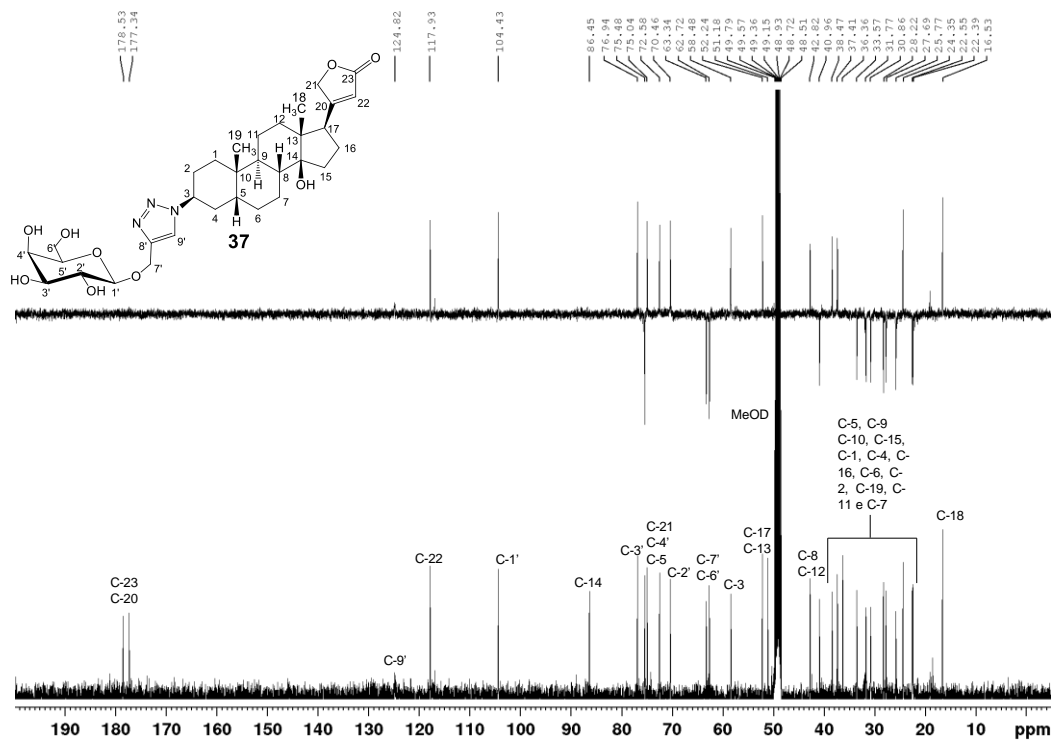
A. 222 - Espectro no Infravermelho de 37 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).



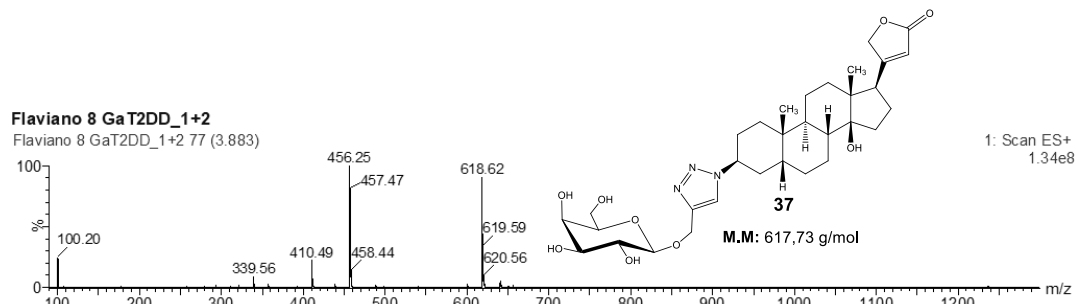
A. 223 - Espectro de RMN de ^1H de 37 (400 MHz, metanol- d_4).



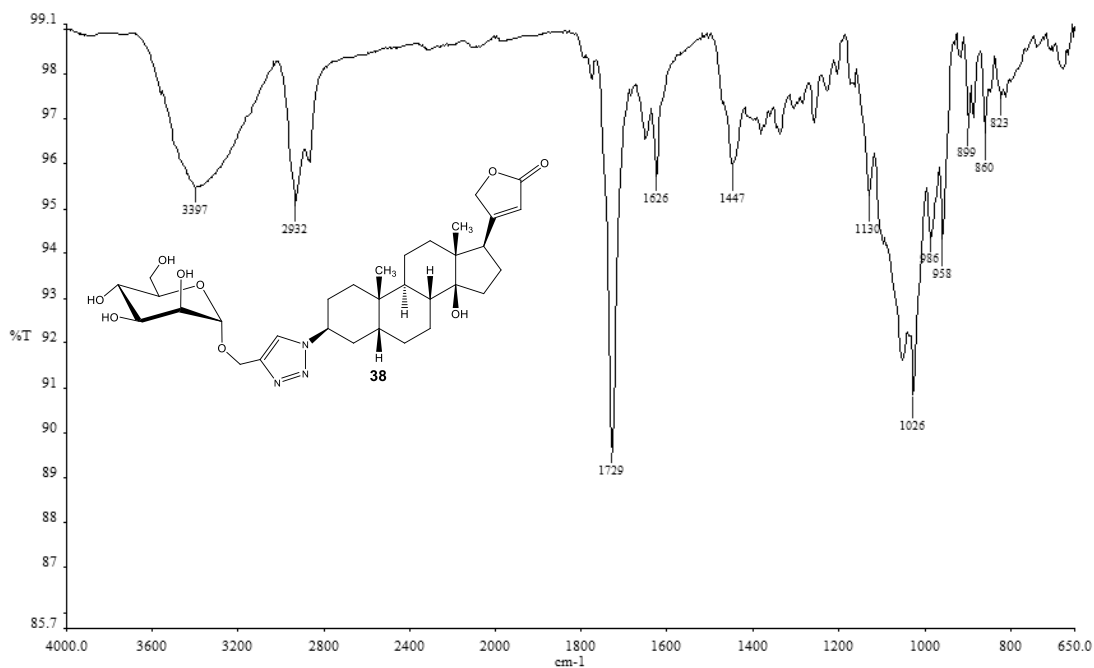
A. 224 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 37 (100 MHz, metanol- d_4).



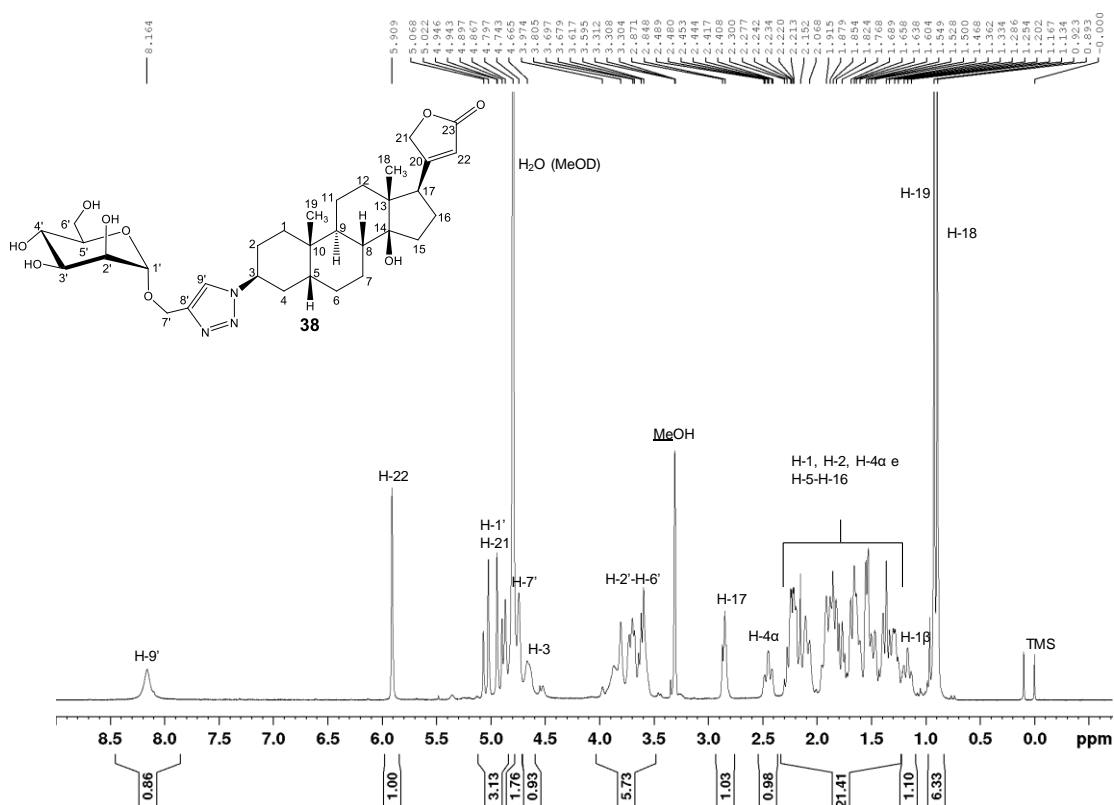
A. 225 – Espectro de massas de 37 (ES+).



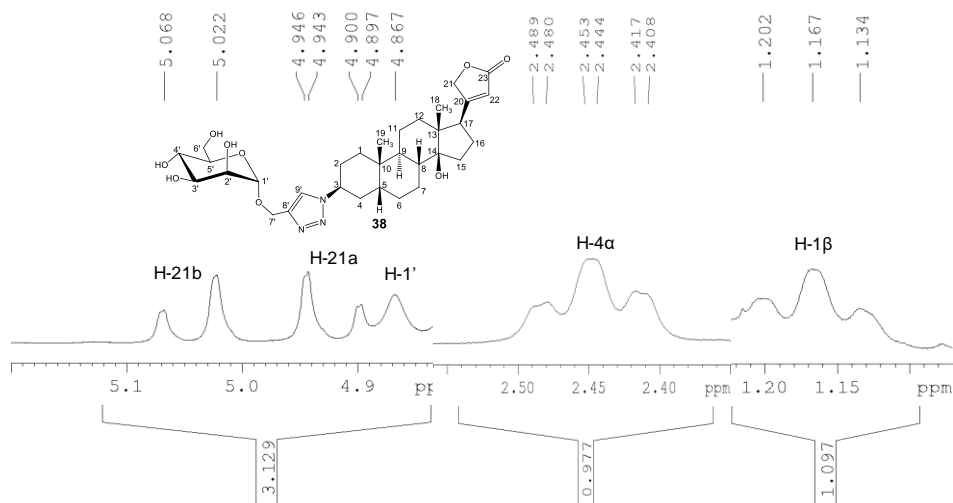
A. 226 - Espectro no Infravermelho de 38 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



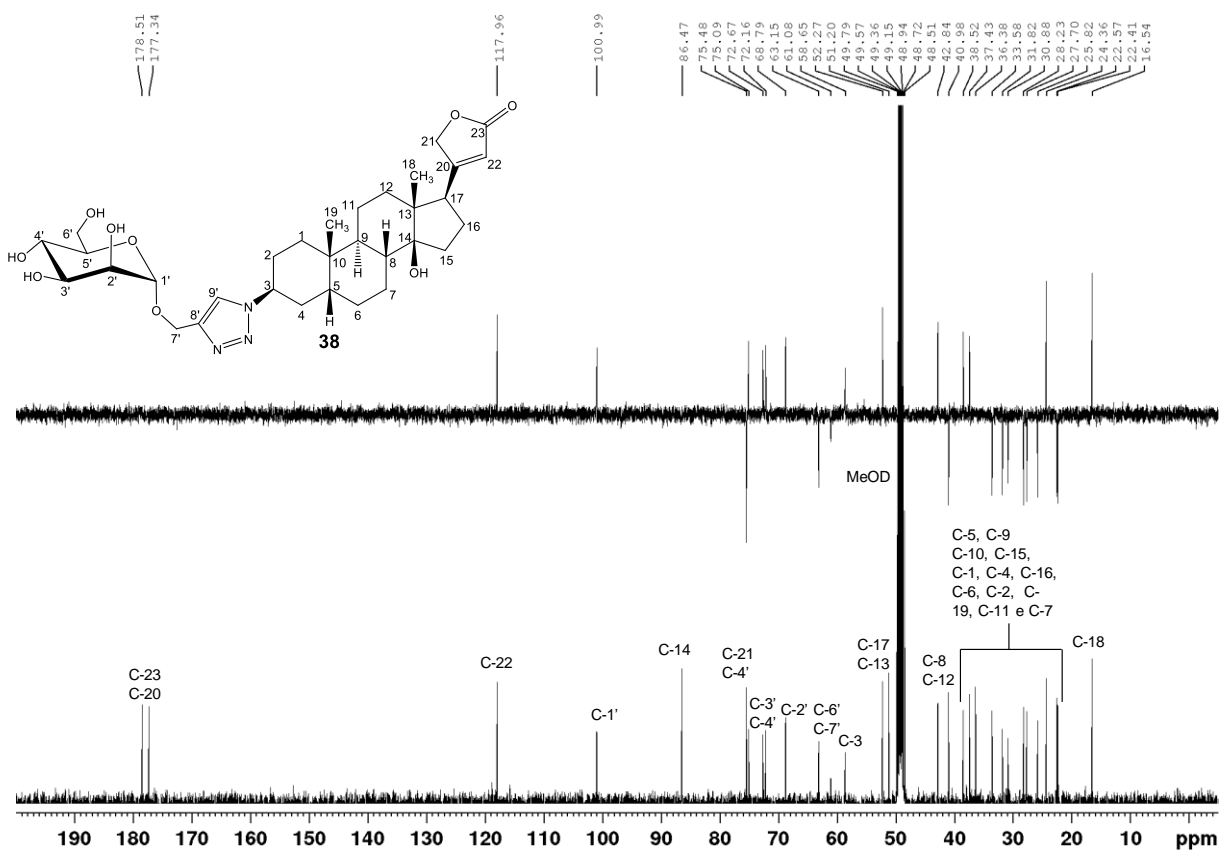
A. 227 - Espectro de RMN de ^1H de 38 (400 MHz, metanol- d_4).



A. 228 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de 38 (400 MHz, metanol- d_4).



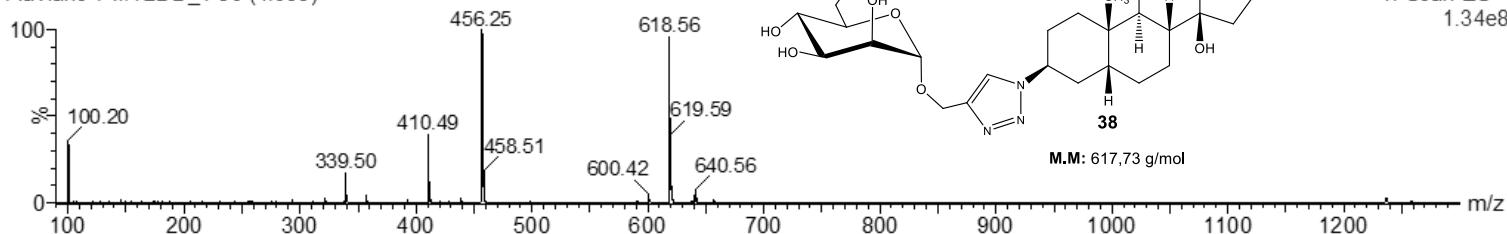
A. 229 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 38 (100 MHz, metanol- d_4).



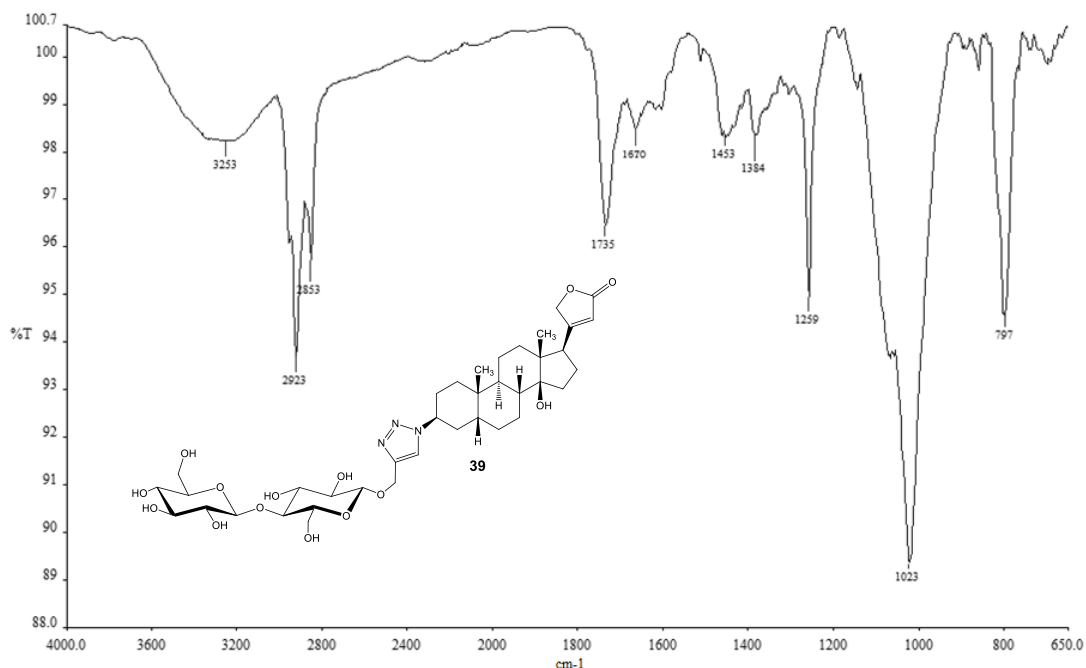
A. 230 – Espectro de massas de 38 (ES+).

Flaviano 7 MT2DD_1

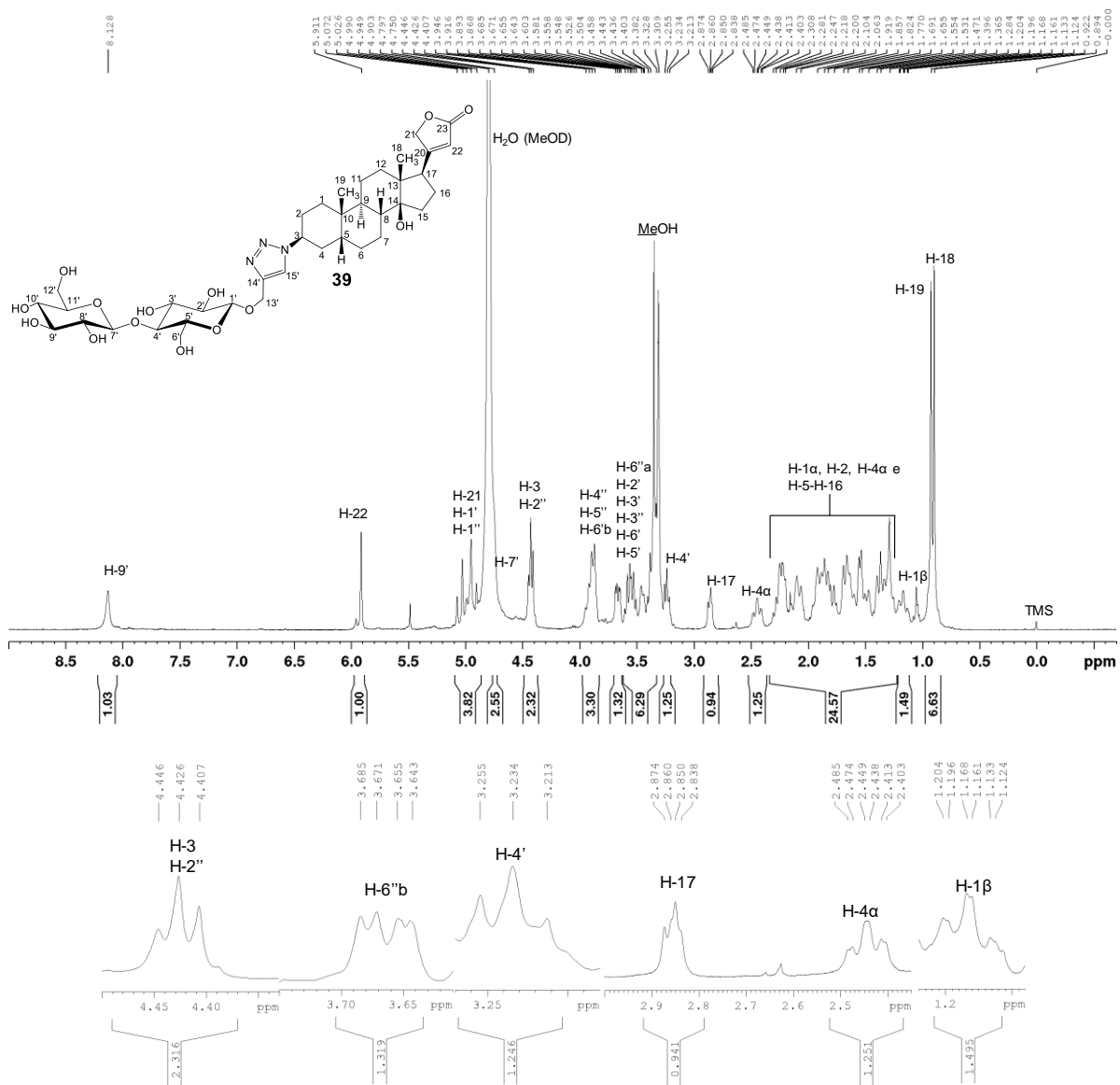
Flaviano 7 MT2DD_1 80 (4.036)



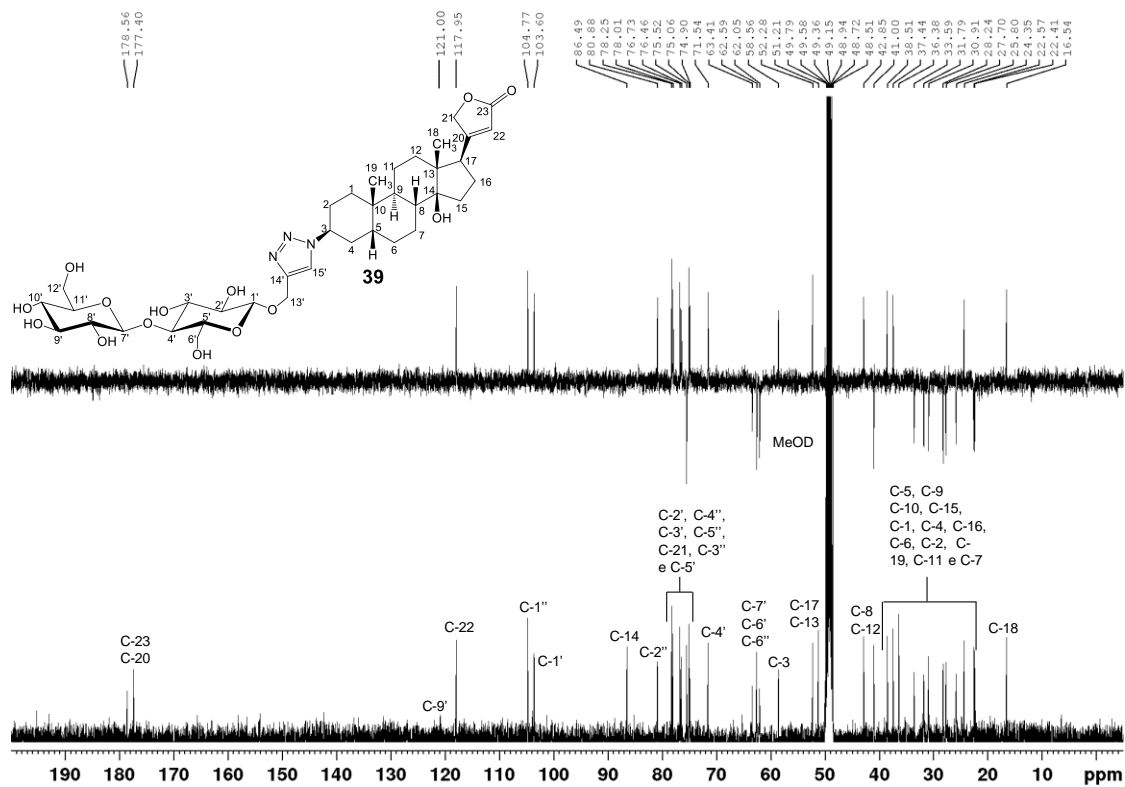
A. 231 - Espectro no Infravermelho de 39 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



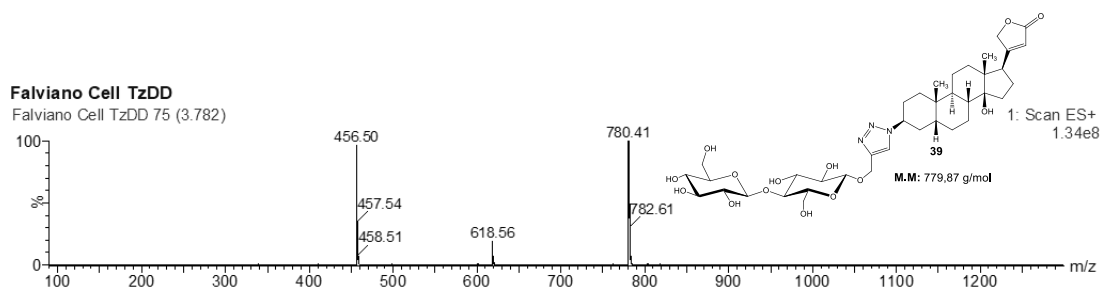
A. 232 - Espectro de RMN de ^1H de 39 (400 MHz, metanol- d_4).



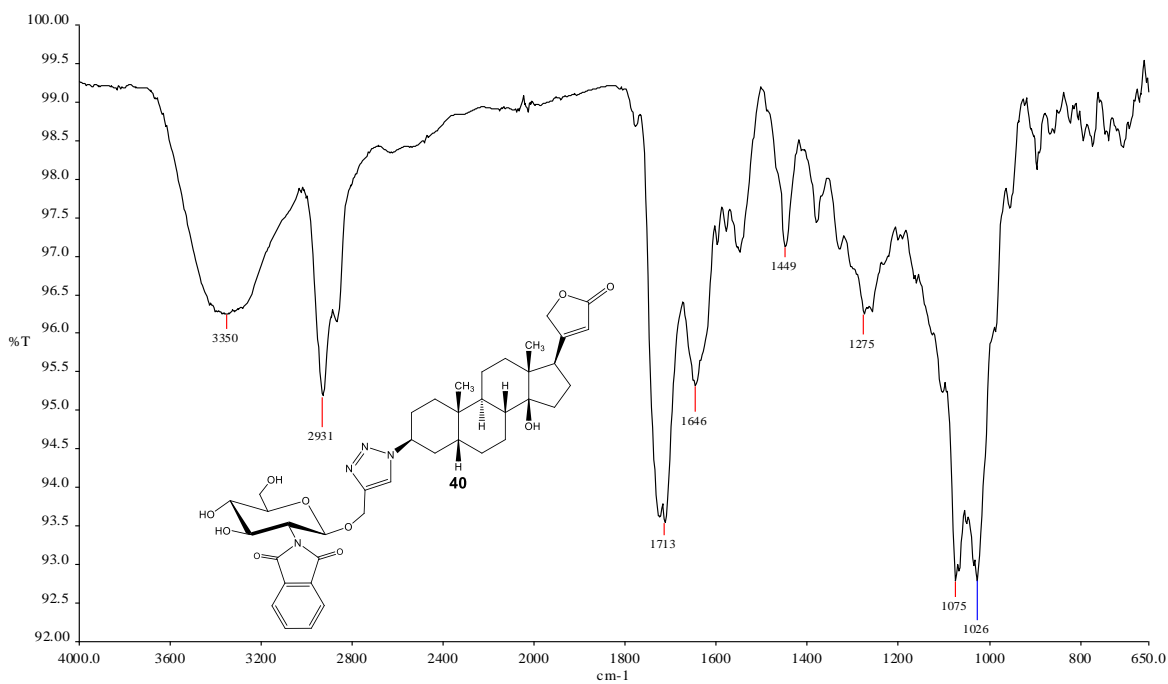
A. 233 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 39 (100 MHz, metanol- d_4).



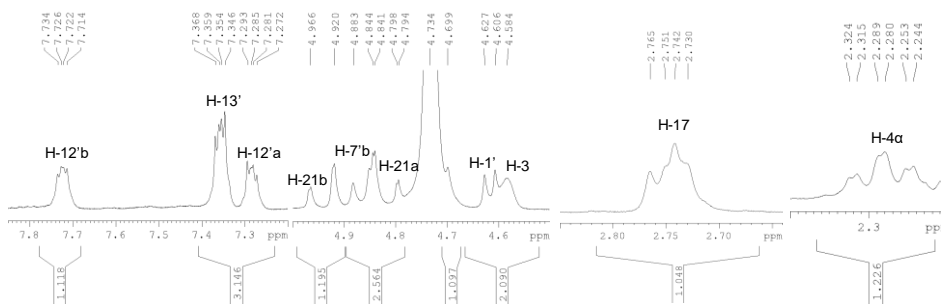
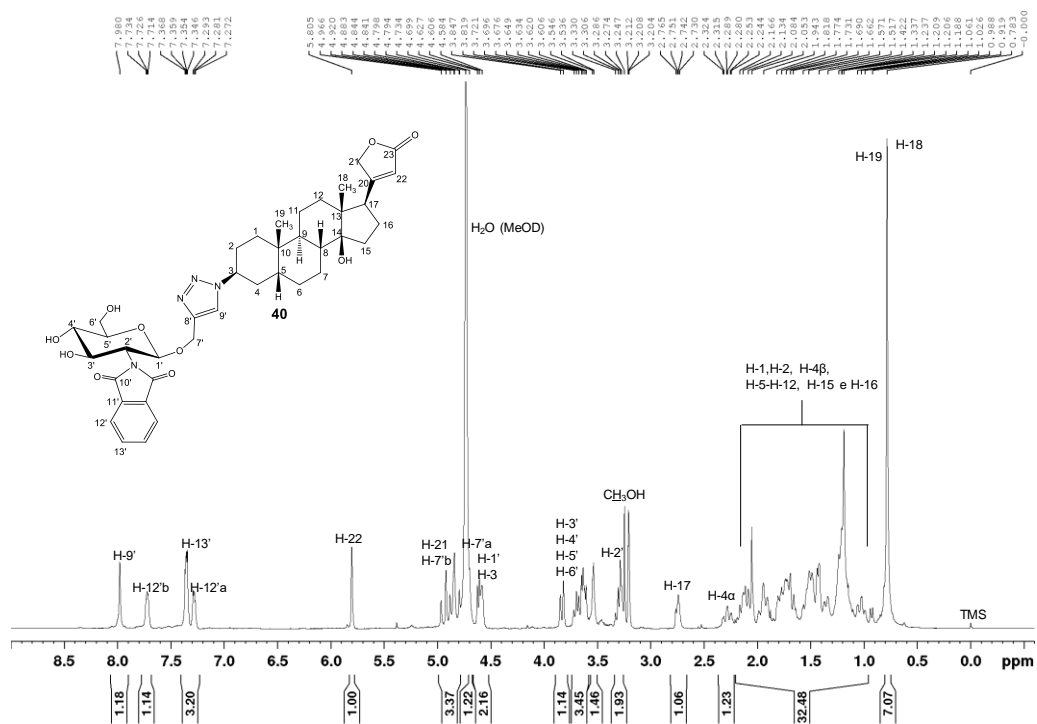
A. 234 – Espectro de massas de 38 (ES+).



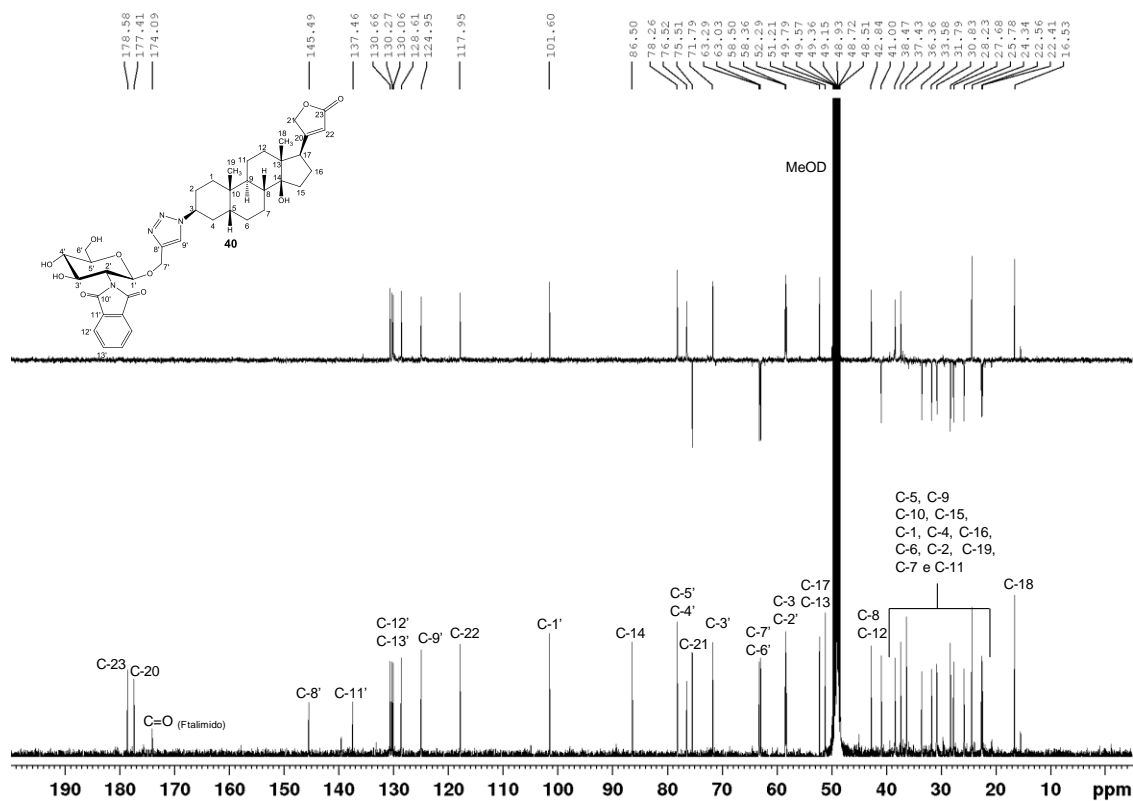
A. 235 - Espectro no Infravermelho de 40 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).



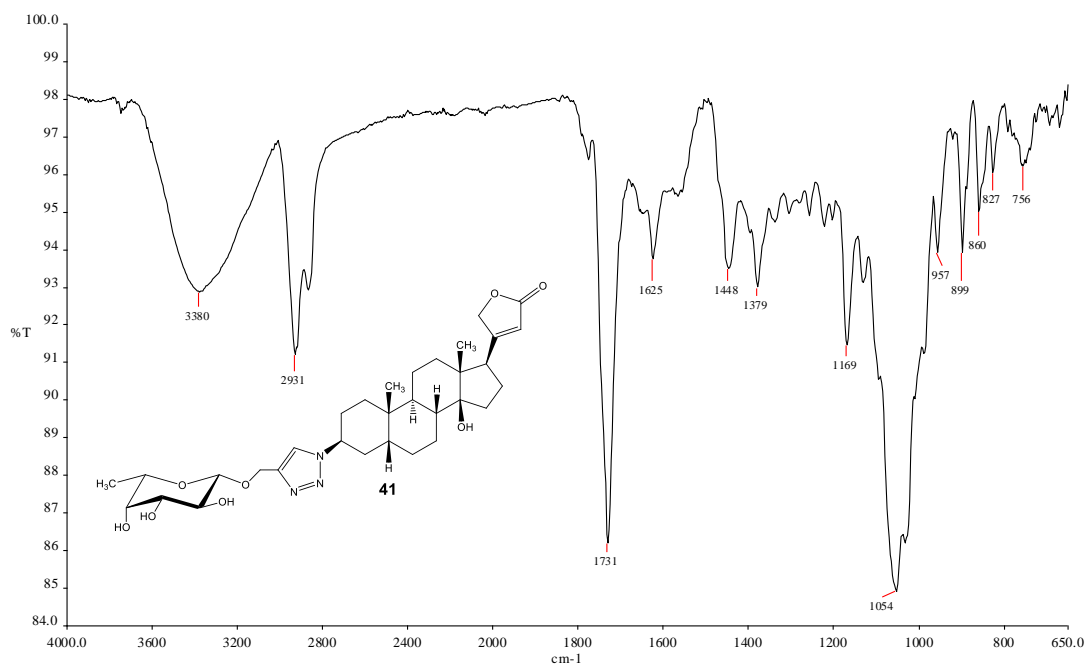
A. 236 - Espectro de RMN de ^1H de 40 (400 MHz, metanol- d_4).



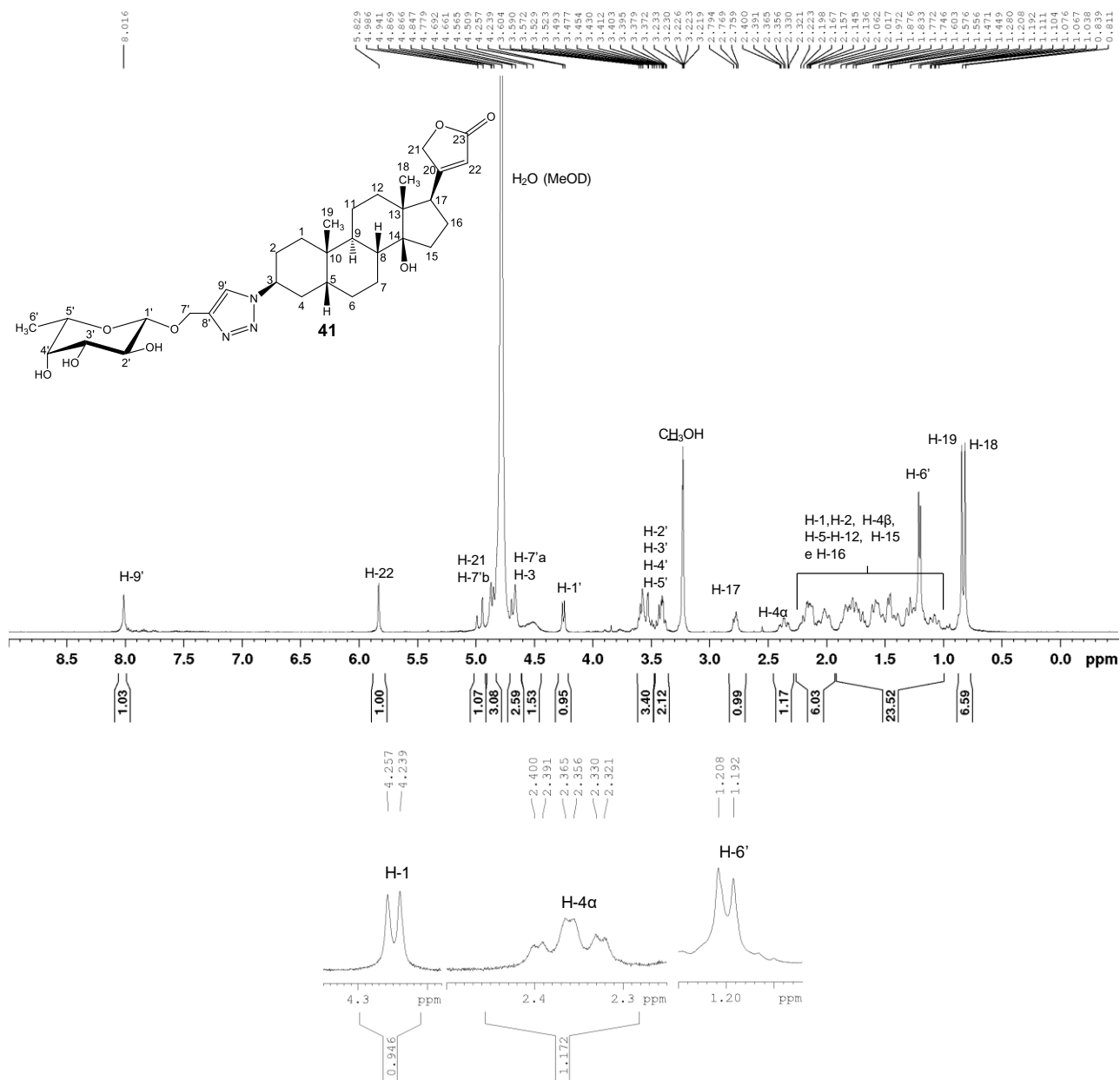
A. 237 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 40 (100 MHz, metanol- d_4).



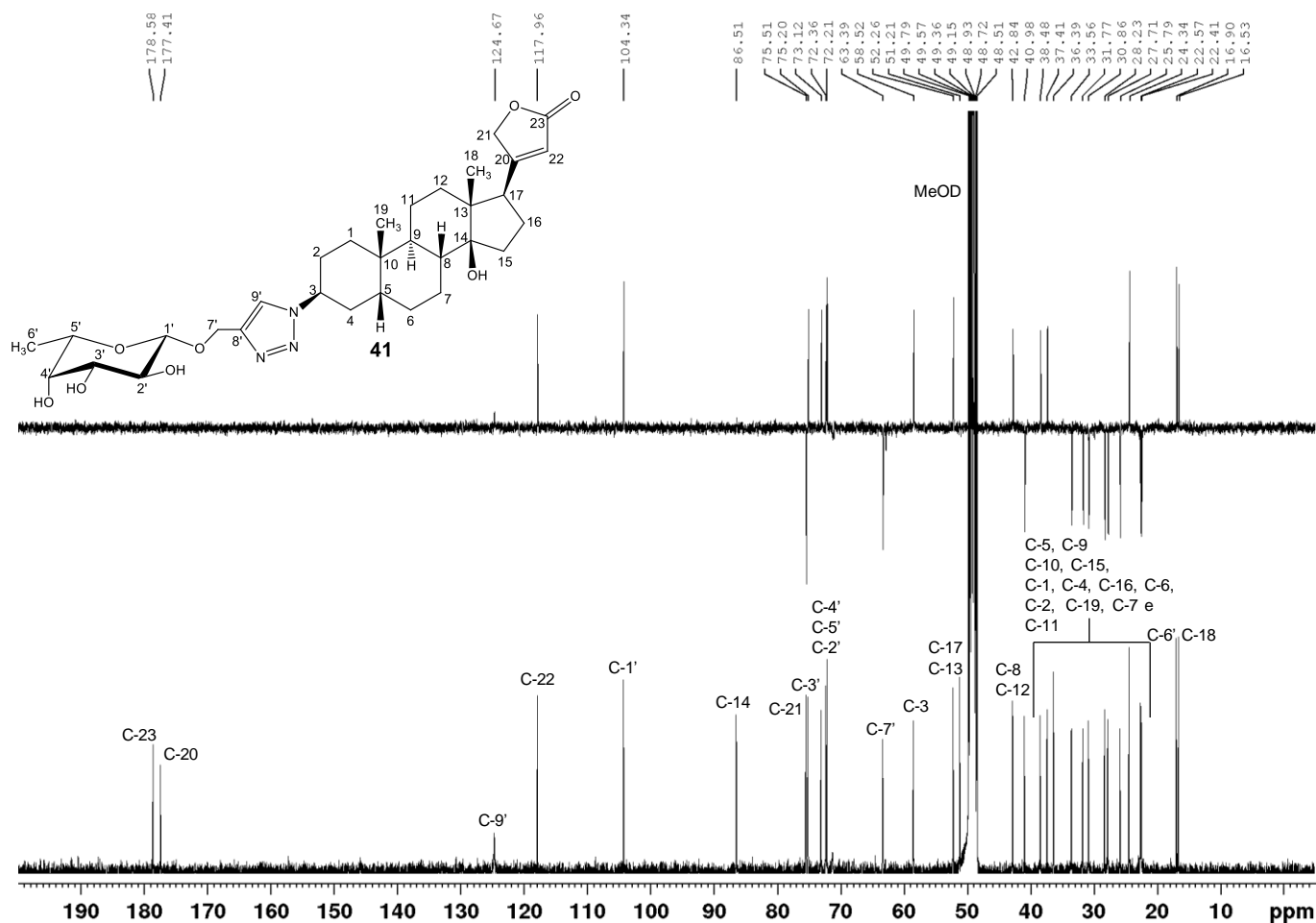
A. 238 - Espectro no Infravermelho de 41 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



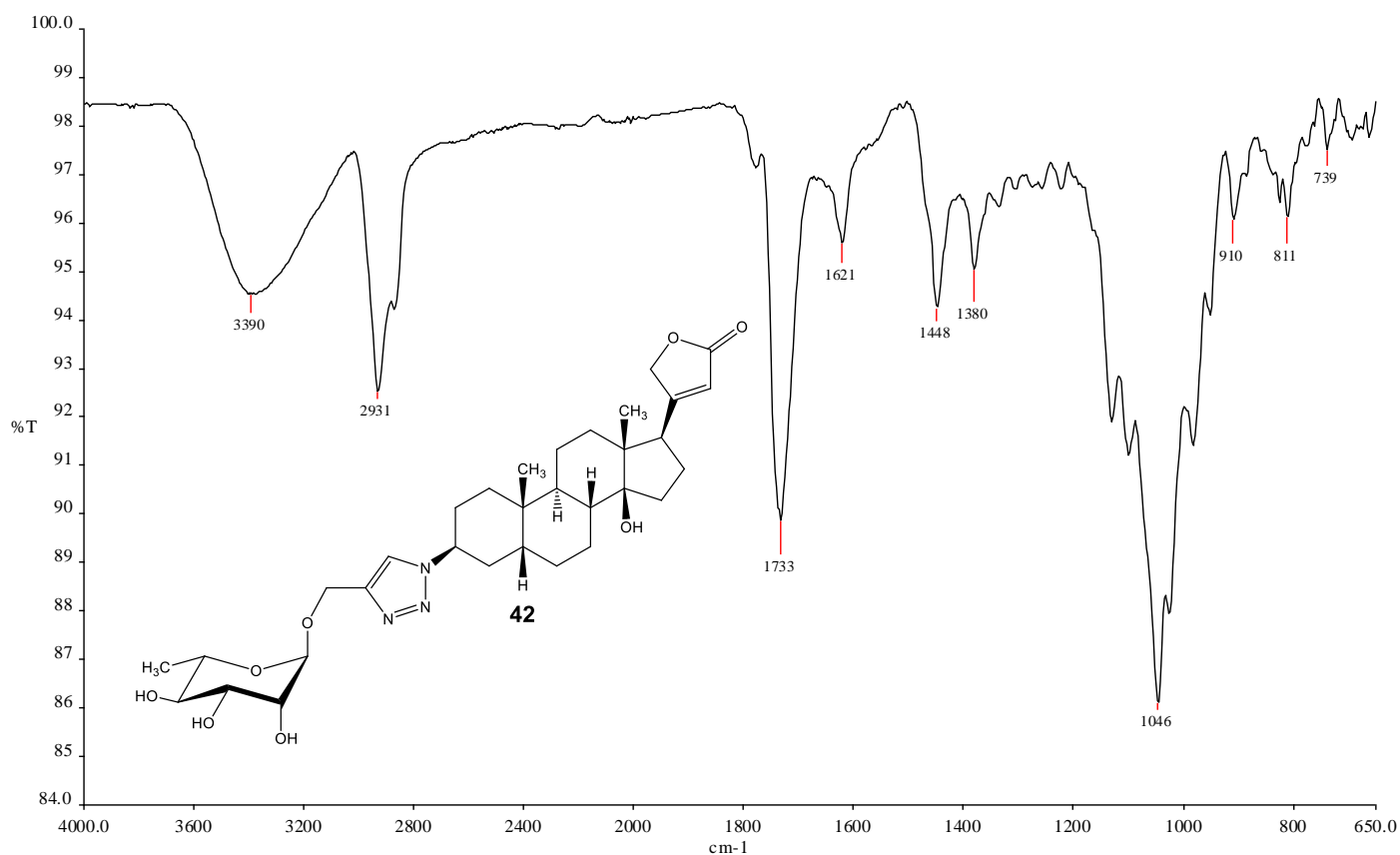
A. 239 - Espectro de RMN de ¹H de 41(400 MHz, metanol-d₄).



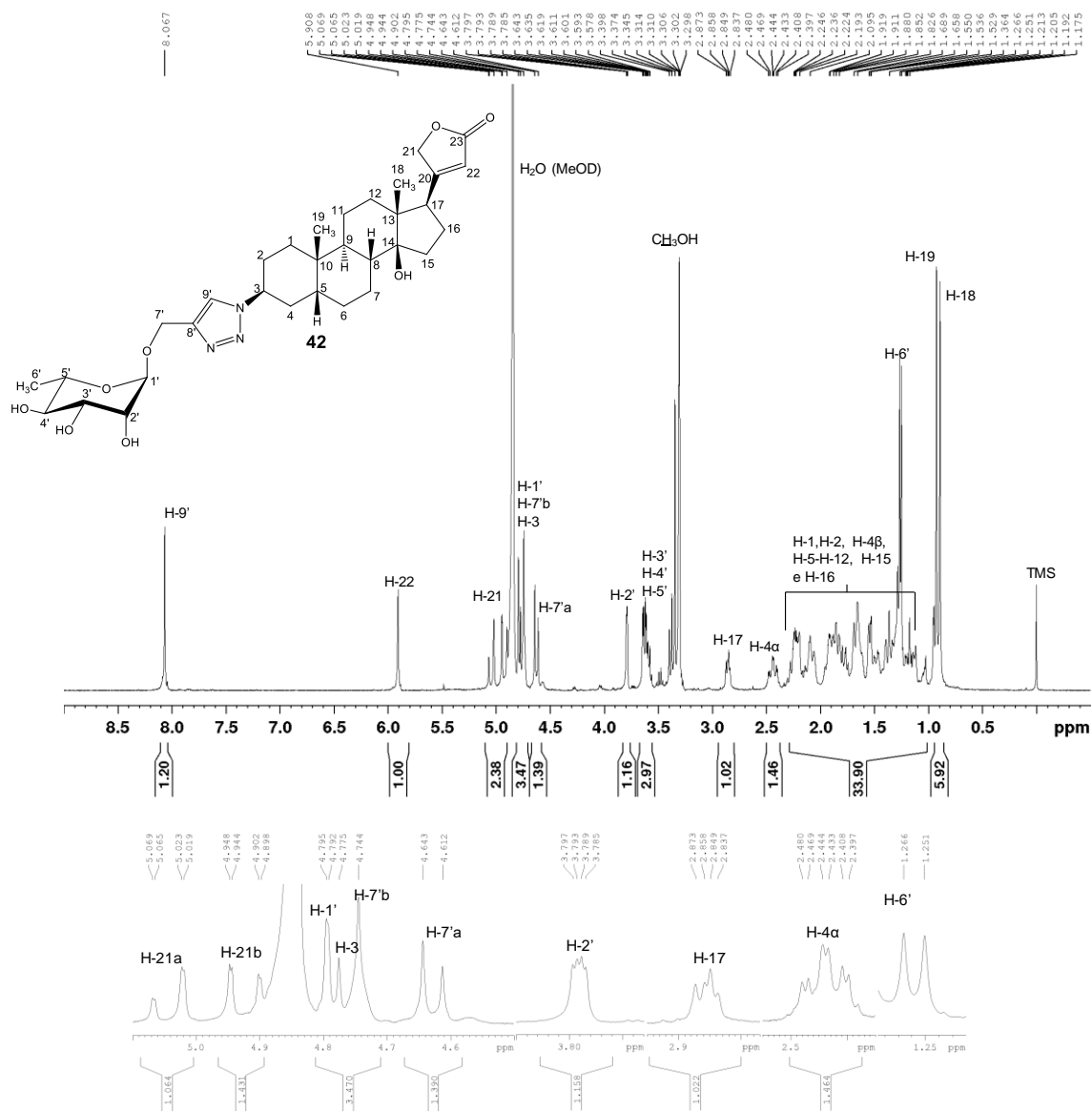
A. 240 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 41 (100 MHz, metanol- d_4).



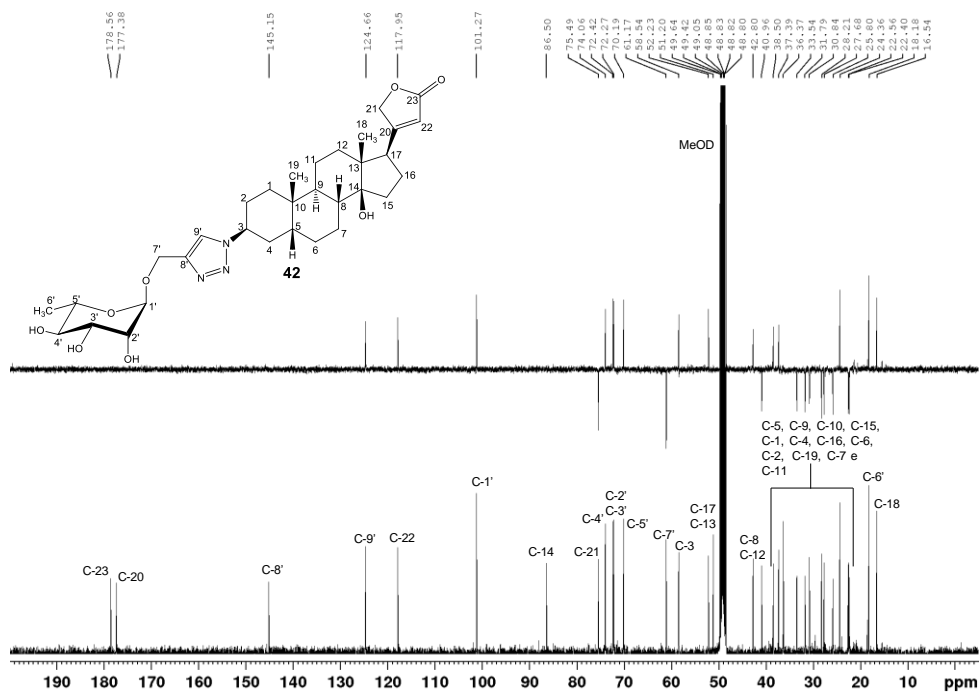
A. 241 - Espectro no Infravermelho de 42 ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}).



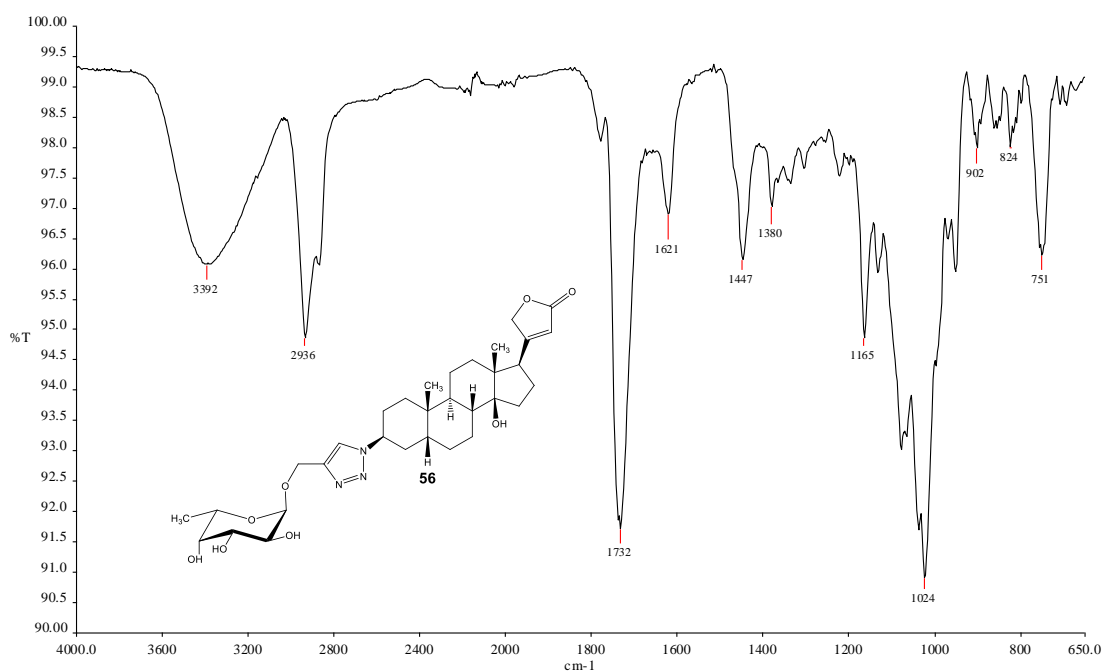
A. 242 - Espectro de RMN de ^1H de 42 (400 MHz, metanol- d_4).



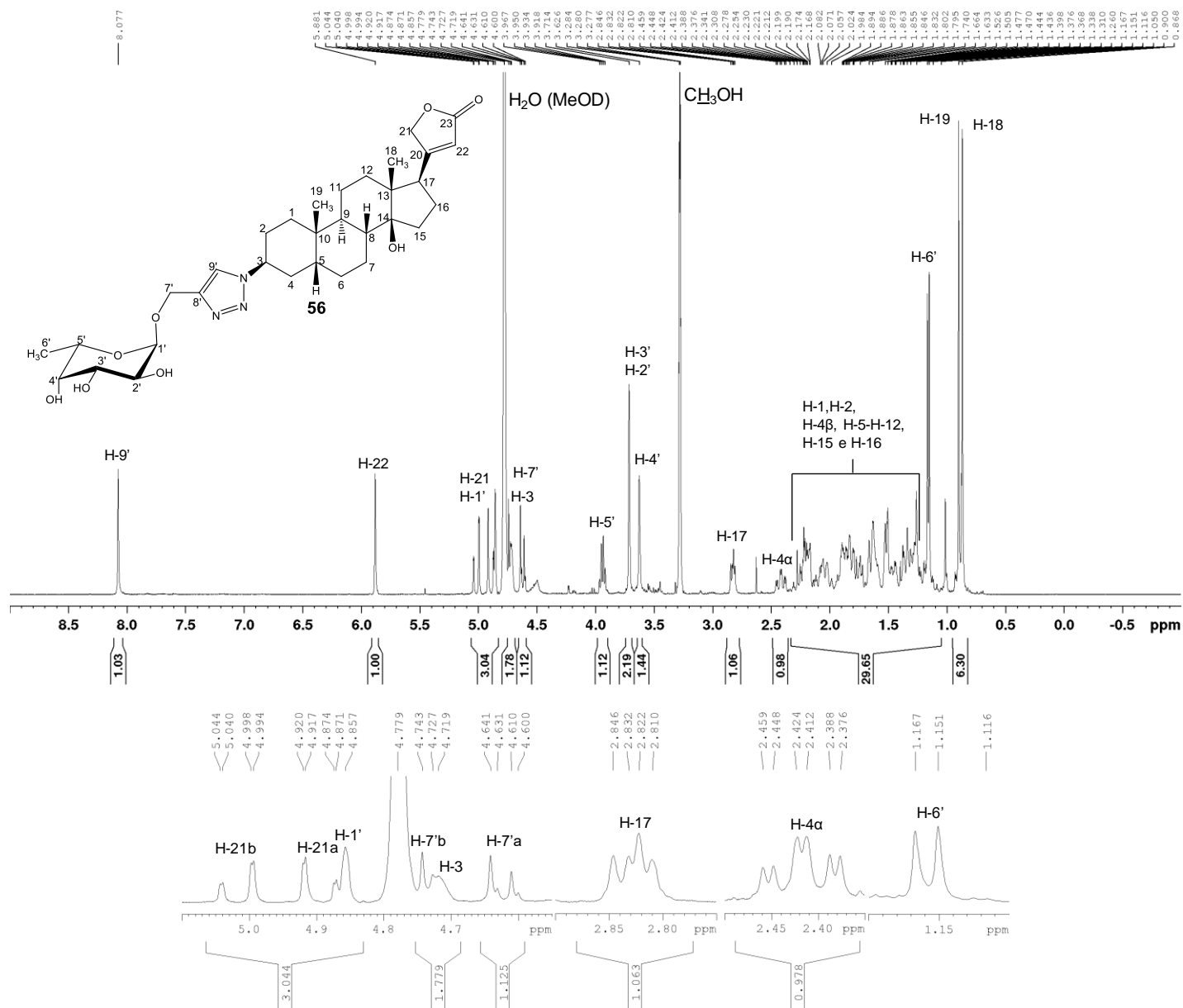
A. 243 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 42 (100 MHz, metanol- d_4).



A. 244 - Espectro no Infravermelho de 56 ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}).



A. 245 - Espectro de RMN de ^1H de 56 (400 MHz, metanol- d_4).



A. 246 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 de 56 (100 MHz, metanol- d_4).

