

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

LUCAS DA SILVA SANTOS

**SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DE
ISOCUMARINAS E 3,4-DIIDROISOCUMARINAS COM
POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMALÁRICA *in vitro***

BELO HORIZONTE
2020

UFMG/ ICEx/ DQ. 1413
T. 645

LUCAS DA SILVA SANTOS

**SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DE
ISOCUMARINAS E 3,4-DIIDROISOCUMARINAS COM
POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMALÁRICA *in vitro***

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

Orientadora: Prof.^a Rosemeire Brondi
Alves

Coorientadora: Prof.^a Rossimiriam Pereira
de Freitas

Belo Horizonte
2020

Ficha Catalográfica

S237s Santos, Lucas da Silva
2020 Síntese de derivados 1,2,3-triazólicos de
T isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas com potencial
atividade antimalárica in vitro [manuscrito] / Lucas
da Silva Santos. 2020.
[xiv], 345 f. : il.

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

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses. 2. Cumarinas - Teses.
3. Triazóis - Teses. 4. Antimaláricos - Teses. 5.
Plasmodium falciparum - Teses. I. Alves, Rosemeire
Brondi, Orientadora. II. Freitas, Rossimiriam Pereira
de, Coorientadora. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Síntese de derivados 1,2,3-triazólicos de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas com potencial atividade antimalárica *in vitro*"

Lucas da Silva Santos

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Rosemeire Brondi Alves - Orientadora
UFMG

Prof. Adilson David da Silva
UFJF

Prof. Diogo Teixeira Carvalho
UNIFAL

Prof. Ângelo de Fátima
UFMG

Prof. Cleiton Moreira da Silva
UFMG

Belo Horizonte, 11 de setembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **adilson david da silva, Usuário Externo**, em 11/09/2020, às 09:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angelo de Fatima, Professor do Magistério Superior**, em 11/09/2020, às 16:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleiton Moreira da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 11/09/2020, às 17:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diogo Teixeira Carvalho, Usuário Externo**, em 11/09/2020, às 18:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosemeire Brondi Alves, Presidente de comissão**, em 14/09/2020, às 07:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0249834** e o código CRC **31BC214D**.



AGRADECIMENTOS

A Deus.

A toda a minha família, em especial ao meu pai e minhas irmãs por estarem sempre comigo me apoiando.

Ao meu namorado Guilherme, pelo apoio, carinho e companheirismo sempre.

As minhas orientadoras Rosemeire e Rossimiriam pela orientação, discussões e todos os ensinamentos que vem sendo passados.

Aos alunos de iniciação Matheus e Rafael que me ajudaram na realização desse trabalho.

A todos os amigos do LABSINTO pela amizade, apoio e ajuda nessa jornada: Ana Carolina, Fernanda, Daiane, Fabíola, Gabriele, Talita, Natália, Fabíola, Wallace, Inácio, Ruth e Angélica.

Aos amigos do departamento pelo apoio e amizade.

Aos professores do departamento que contribuem e contribuíram para minha formação desde o período da graduação.

Aos demais laboratórios de pesquisa do DQ pela contribuição direta ou indiretamente com o trabalho.

A central analítica e a todos os funcionários do departamento de Química da UFMG que possibilitam o funcionamento do DQ.

À banca examinadora por aceitar o convite.

Ao CNPQ, CAPES, FAPEMIG e PRPq-UFMG pela bolsa concedida e financiamento à pesquisa.



RESUMO

Esse trabalho envolveu a síntese de compostos das classes das isocumarinas, das 3,4-diidroisocumarinas e dos 1,2,3-triazóis objetivando a obtenção de substâncias com atividade antimalárica. Foram sintetizados 31 novos compostos envolvendo uma hibridização inédita entre isocumarinas/3,4-diidroisocumarinas e 1,2,3-triazóis. Os híbridos foram obtidos via cicloadição 1,3-dipolar, catalisada por cobre (I), entre azidas (derivadas de isocumarinas ou de 3,4-diidroisocumarina) e alcinos terminais (derivados de álcoois benzílicos comerciais). A síntese das isocumarinas envolveu o acoplamento de Castro-Stephens como etapa chave e a das 3,4-diidroisocumarinas, uma redução com boridreto de sódio. Os novos compostos híbridos triazólicos obtidos foram submetidos a testes para avaliação de sua atividade antimalárica *in vitro* contra duas cepas do *Plasmodium falciparum*: uma sensível (3D7) e outra resistente (W2) à cloroquina. A grande maioria dos compostos testados foi ativa [valores de IC₅₀ na faixa de 0,68 a 2,89 μM (cepa W2) e 0,79 a 2,07 μM (cepa 3D7)], demonstrando o grande potencial da nova classe como protótipos para o desenvolvimento de substâncias antimaláricas. Além desses compostos, foram também sintetizadas 22 novas substâncias: 11 derivadas de isocumarinas e 11 derivadas de 3,4-diidroisocumarinas. As rotas de síntese utilizadas para a obtenção desses compostos apresentaram rendimentos globais que variaram de 22 a 55%.

Palavras-chave: isocumarina, 3,4-diidroisocumarina, atividade biológica, malária, *Plasmodium falciparum*.



ABSTRACT

Synthesis of 1,2,3-triazolic derivatives of isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins
with potential biological activity

This work reports the synthesis of a new class of 3,4-dihydroisocoumarins and 1,2,3-triazoles to obtain substances with biological activities. Thirty-one compounds were synthesized by an unprecedented hybridization of isocoumarins/3,4-dihydroisocoumarins with 1,2,3-triazoles. These hybrids were obtained *via* a copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition between azides (derived from isocoumarins or 3,4-dihydroisocoumarins) and terminal alkynes (derived from commercial benzyl alcohols). The isocoumarins were prepared using a Castro Stephens coupling as a key step of the synthetic route. The 3,4-dihydroisocoumarins were synthesized by the reduction of their corresponding synthetic precursors with sodium borohydride. The antimalarial activity of the novel hybrid compounds was evaluated *in vitro* against two strains of *Plasmodium falciparum*: the 3D7, sensitive to chloroquine, and the W2 resistant to chloroquine. The majority of the tested compounds were active [IC₅₀ values in the range of 0.68 to 2.89 μ M (strain W2) and 0.79 to 2.07 μ M (strain 3D7)], demonstrating their great potential as prototypes for the development of new substances with antimalarial activity. Besides, 22 new substances were also synthesized: 11 derived of them prepared from isocoumarins, and 11 derived from 3,4-dihydroisocoumarins. The synthesis routes used to obtain these compounds showed global yields that ranged from 22 to 55%.

Keywords: isocoumarin, 3,4-dihydroisocoumarin, biological activity, malaria, *Plasmodium falciparum*.



UFMG

ÍNDICE

ANEXOS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS.....	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE ESQUEMAS	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Malária.....	1
1.2 Isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas	5
1.2.1 Aspectos gerais e aplicações.....	5
1.2.2 Síntese.....	9
1.3 1,2,3-triazóis	16
1.3.1 Aspectos gerais e aplicações.....	16
1.3.2 Síntese.....	19
2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	24
2.1 Justificativa.....	24
2.3.1 Síntese: Parte I.....	24
2.3.2 Síntese: Parte II.....	26
2.3.3 Atividade antimalárica.....	27
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
3.1 Síntese: Parte I.....	28
3.1.1 Síntese das azidas orgânicas	30
3.1.2 Síntese da azida 83	30
3.1.3 Síntese da azida 84	32
3.1.4 Síntese da azida 85	37
3.1.5 Caracterização das azidas	38



UFMG

3.1.6	Síntese dos alcinos derivados de álcoois benzílicos.....	40
3.1.7	Caracterização das alcinos.....	45
3.1.8	Síntese dos derivados triazólicos de isocumarina 77(a-l) , 79a , 79c e 79f	47
3.1.9	Síntese dos derivados triazólicos de 3,4-diidroisocumarina 78(a-l) .	50
3.1.10	Síntese dos derivados triazólicos 77n e 78n	52
3.1.11	Caracterização dos compostos triazólicos	54
3.2	Síntese: Parte II.....	60
3.2.1	Síntese das isocumarinas 80(a-k) e 3,4-diidroisocumarinas 80(a-k)	60
3.2.2	Síntese das isocumarinas 80(a-k)	61
3.2.3	Síntese das 3,4-diidroisocumarinas 81(a-k)	66
3.3	Teste da atividade antiplasmodial.....	70
4	PARTE EXPERIMENTAL	77
4.1	Materiais e Equipamentos	77
4.2	Sínteses	78
4.2.1	Procedimento geral para a síntese dos compostos 88 , 80(a-k) e 95 ^{16,37}	78
4.2.2	Síntese do composto 89 ⁵⁹	83
4.2.3	Síntese do composto 83 ⁶⁰	84
4.2.4	Síntese dos compostos 90 e 81(a-k) ⁶³	86
4.2.5	Síntese dos derivados benzilmetanossulfonatos 91 , 96 e 98(a-k) ^{64,65}	91
4.2.6	Síntese de azidas 84 e 85 ⁶⁶	93
4.2.7	Síntese dos derivados benzil-4-pentin-1-il éteres 99(a-k)	94
4.2.8	Síntese dos compostos triazólicos 77(a-l) , 78(a-l) , 79a , 79c e 79f ⁶⁵	99
4.2.9	Síntese dos compostos 77m e 78m	113



4.2.10	Síntese dos compostos 77n e 78n ⁶⁹	114
4.3	Ensaio biológico	115
4.3.1	Ensaio antiplasmodial <i>in vitro</i> ^{71,72,73}	115
4.3.2	Ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i> ⁷⁴	116
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	118



ANEXOS

ANEXO I	121
ANEXO II	173
ANEXO III	250
ANEXO IV	324



LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACT	artemisinin-based combination therapy
CCD	cromatografia em camada delgada
d	duplete
DCM	diclorometano
dd	duplete duplo
DEPT 135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer 135</i>
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
HSQC	<i>Heteronuclear-Multiple-Bond-Correlation Spectroscopy</i>
IV	infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	multiplete
MsCl	cloreto de mesila
q	quarteto
qui	quinteto
Rf	fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	simpleto
sl	sinal largo
t	tripleto
td	tripleto duplo
t.a.	temperatura ambiente
TBAB	brometo de tetrabutilamônio
THF	tetraidrofurano
	deslocamento químico



UFMG

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos das condições de reação de hidrogenação de 88	34
Tabela 2. Valores obtidos de $[M+H]^+$ para as substâncias 77(a-l) , 77n , 78(a-l) , 78n , 79a , 79c e 79f e seus erros relativos	55
Tabela 3. Valores obtidos de $[M+H]^+$ para as substâncias 80(a-k)	63
Tabela 4. Valores obtidos de $[M+H]^+$ para as substâncias 81(a-k)	68
Tabela 5. Atividade antiplasmodial <i>in vitro</i> , citotoxicidade e índice de seletividade das isocumarinas 83 , 77(a-l) , 77n , 79a , 79c e 79f	71
Tabela 6. Atividade antiplasmodial <i>in vitro</i> , citotoxicidade e índice de seletividade das 3,4-diidroisocumarinas 84 , 77(a-l) e 77n	73



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação das regiões de risco da malária, no Brasil, 2018 (Fonte: Sinan/SVS/MS e Sivep-Malária/SVS/MS).	2
Figura 2. Representação do ciclo biológico do <i>Plasmodium</i> (Adaptado de Karunajeewa e Mueller, 2016). ⁶	3
Figura 3. Alguns medicamentos antimaláricos disponíveis no mercado.	4
Figura 4. Estruturas químicas dos esqueletos básicos de isocumarinas (1), diidroisoumarinas (2) e cumarinas (3).	6
Figura 5. Estruturas dos compostos isocumarínicos (4 a 7) e da 3,4-diidroisoumarina (8) e suas respectivas atividades biológicas.	7
Figura 6. Estruturas de compostos 3,4-diidroisoumarínicos 9a, 9b e 10 que apresentaram atividade antimalárica.	8
Figura 7. Estrutura do anel 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído.	17
Figura 8. Estruturas de compostos triazólicos com suas respectivas atividades biológicas.	18
Figura 9. Estruturas de compostos 1,2,3-triazólicos que apresentaram atividade antimalárica.	19
Figura 10. Estruturas dos compostos híbridos de isocumarina-triazol 77(a-n) planejados.	25
Figura 11. Estruturas dos compostos híbridos de 3,4-diidroisoumarina-triazol 78(a-n) planejados.	25
Figura 12. Estruturas dos compostos híbridos de 3,4-diidroisoumarina-triazol 79a, 79c e 79f planejados.	26
Figura 13. Estruturas dos compostos isocumarínicos 80(a-k) planejados.	26
Figura 14. Estruturas dos compostos 3,4-diidroisoumarínicos 81(a-k) planejados.	27
Figura 15. Estrutura geral (82) dos híbridos planejados.	28
Figura 16. Estruturas das azidas orgânicas 83, 84 e 85	30
Figura 17. Espectro na região do infravermelho (ATR) do composto 83	38
Figura 18. Espectro de RMN de ¹ H do composto 83 (200 MHz, CDCl ₃).	39
Figura 19. Estruturas dos álcoois benzílicos comerciais utilizados 97(a-k)	41



Figura 20. Compostos mesilados obtidos 98(a-k) com seus respectivos rendimentos. 42	42
Figura 21. Alcinos 99(a-k) sintetizados com seus respectivos rendimentos..... 44	44
Figura 22. Espectro na região do IV do composto 99d (ATR). 45	45
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do composto 99d (200 MHz, CDCl_3). 46	46
Figura 24. Espectros de RMN de ^{13}C (a) e subspectro de DEPT 135 (b) do composto 99d (100 MHz, CDCl_3). 47	47
Figura 25. Estruturas dos híbridos de isocumarinas e triazóis 77(a-l) com seus respectivos rendimentos. 49	49
Figura 26. Estruturas dos híbridos de isocumarina-triazóis 79a , 79c e 79f com seus respectivos rendimentos. 50	50
Figura 27. Estruturas dos triazóis 78(a-l) com seus respectivos rendimentos. 51	51
Figura 28. Estruturas dos compostos 77n e 78n 52	52
Figura 29. Estruturas dos compostos 77m e 78m com os respectivos rendimentos. 53	53
Figura 30. Estruturas dos compostos 77n e 78n com os respectivos rendimentos. 53	53
Figura 31. Espectro na região do infravermelho do composto 77d (ATR)..... 54	54
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do composto 77d (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)..... 56	56
Figura 33. Mapa de contornos HSQC do composto 77d (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$). 57	57
Figura 34. Espectros de RMN de ^{13}C (a) e subspectro de DEPT 135 (b) do composto 77d (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)..... 58	58
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do composto 78d (400 MHz, CD_3OD). 59	59
Figura 36. Espectros de RMN de ^{13}C (a) e subspectro de DEPT 135 (b) do composto 78d (100 MHz, CD_3OD). 60	60
Figura 37. Estruturas gerais dos compostos 80(a-k) e 81(a-k) 61	61
Figura 38. Obtenção das isocumarinas 80(a-k) com seus respectivos rendimentos. 62	62
Figura 39. Espectro na região do IV de 80e (ATR). 62	62
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H do composto 80e (400 MHz, CDCl_3)..... 64	64
Figura 41. Mapas de contornos HMQC do composto 80e (400 MHz, CDCl_3)..... 65	65
Figura 42. Espectros de RMN de ^{13}C (a) e subspectro de DEPT 135 (b) do composto 80e (100 MHz, CDCl_3)..... 65	65
Figura 43. Estruturas das 3,4-diidroisocumarinas 81(a-k) com seus respectivos rendimentos. 67	67
Figura 44. Espectro na região do IV de 81b (ATR)..... 67	67



Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do composto 81b (400 MHz, CDCl_3).	69
Figura 46. Espectros de RMN de ^{13}C (a) e subspectro de DEPT 135 (b) do composto 81b (100 MHz, CDCl_3).	70
Figura 47. Estrutura geral dos 31 híbridos inéditos sintetizados.....	118
Figura 48. Estrutura geral dos 22 compostos inéditos sintetizados.....	119



LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação de outras classes de compostos heterocíclicos que podem ser obtidos a partir de isocumarinas.	9
Esquema 2. Obtenção das isocumarinas 12(a-d) a partir da reação entre o ácido homoftálico 11 e cloreto de ácido.....	10
Esquema 3. Obtenção de isocumarinas a partir de derivados de ácidos o-iodobenzoicos.	11
Esquema 4. Esquema geral para a obtenção de isocumarinas pela estratégia de acoplamento/ciclização.....	11
Esquema 5. Obtenção de algumas isocumarinas 12a e 21 relatadas por Sakamoto e colaboradores.....	12
Esquema 6. Obtenção de algumas isocumarinas por Subramanian e colaboradores. ...	13
Esquema 7. Esquema geral da reação de acoplamento de Castro-Stephens.	13
Esquema 8. Esquema geral da reação de acoplamento de Castro-Stephens seguida de uma reação de ciclização.	14
Esquema 9. Representação da ciclização levando à formação de isocumarina e/ou de ftalídeo.	14
Esquema 10. Método relatado por Wang e colaboradores para a síntese regioseletiva de isocumarinas.	15
Esquema 11. Obtenção da isocumarina e do ftalídeo, pelo método de Wang e colaboradores, ao se utilizar o fenilacetileno.....	15
Esquema 12. Algumas isocumarinas obtidas pelo Método de Sun e colaboradores.....	16
Esquema 13. Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen conduzindo à formação de uma mistura de regioisômeros.....	20
Esquema 14. Cicloadição 1,3-dipolar desenvolvida por Sharpless e colaboradores.....	20
Esquema 15. Mecanismo proposto por Sharpless para a reação Click em 2002. ⁵²	21
Esquema 16. Proposta mecanística da reação de cicloadição 1,3-dipolar efetuada em 2013. ⁵⁶	22
Esquema 17. Proposta mecanística da reação de cicloadição 1,3-dipolar efetuada em 2015. ⁴²	23



UFMG

Esquema 18. Análise retrossintética para a obtenção dos compostos híbridos planejados.....	29
Esquema 19. Rota de síntese para a obtenção da azida 83	31
Esquema 20. Mecanismo proposto para a bromação de 89	32
Esquema 21. Primeira proposta de síntese para a azida 84	33
Esquema 22. Tentativa de síntese de 90 utilizando metodologia de Qadeer e colaboradores.....	35
Esquema 23. Obtenção da 3,4-diidroisocurmarina 90 utilizando um método “one pot”.	36
Esquema 24. Obtenção do derivado mesilado 91	36
Esquema 25. Obtenção da azida 84	37
Esquema 26. Obtenção da azida 85 a partir do ácido 2-iodobenzoico.....	38
Esquema 27. Rota geral de síntese proposta para a obtenção dos alcinos 99(a-k)	40
Esquema 28. Primeira metodologia utilizada para obtenção do éter 99d	43
Esquema 29. Reação de obtenção dos alcinos 99(a-k)	44
Esquema 30. Reação de obtenção dos 1,2,3-triazóis 77(a-l)	48
Esquema 31. Reação proposta para a obtenção dos 1,2,3-triazóis 78(a-l)	50
Esquema 32. Reação de obtenção dos triazóis 78(a-l)	51
Esquema 33. Rota de síntese para a obtenção de 77n e 78n	52
Esquema 34. Síntese dos compostos 80(a-k)	61
Esquema 35. Síntese dos compostos 81(a-k)	66



1 INTRODUÇÃO

1.1 Malária

A região dos trópicos do planeta é propícia para a ocorrência de determinadas doenças que são favorecidas pelo clima quente e úmido dessas áreas. Essas enfermidades são conhecidas como doenças tropicais e alguns exemplos são: malária, dengue, esquistossomose, doença de Chagas, etc.¹ A malária é uma doença infecciosa muito séria que aflige o mundo desde a antiguidade. De acordo com dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde estima-se que em 2018 ocorreram 228 milhões de casos da doença no mundo, comparados com 251 milhões de casos em 2010. Entretanto, tem se observado um aumento no número de casos nos anos mais recentes. Esse aumento vem ocorrendo desde 2014, sendo que no ano referido foram constatados 219 milhões de casos.²

Os principais países afetados pela malária pertencem ao continente africano. Apenas nessa região ocorreu, em 2018, cerca de 213 milhões de casos (correspondente a 93% do total de ocorrências no mundo), seguido pelo sudeste da Ásia (3,3%) e pelo Mediterrâneo Oriental (2,1%).² No Brasil o número de casos de malária também é preocupante. Em 2018 foi de aproximadamente 194 mil casos, sendo que cerca de 193 mil ocorreram na região da Amazônia: Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins (**Figura 1**, p. 2). Aproximadamente 99% dos casos têm ocorrência nessa região, na qual fatores socioeconômicos e ambientais favorecem a proliferação dos mosquitos que são vetores da doença.³

¹ <https://www.who.int/topics/tropical_diseases/en/>. Acessado em: 20/mar/2020.

² WHO 2019. World Health Organization, World Malaria Report 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>. Acessado em: 20/mar/2020.

³ <<http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45391-brasil-reduz-em-38-casos-de-malaria-em-relacao-a-2018>>. Acessado em: 20/mar/2020.

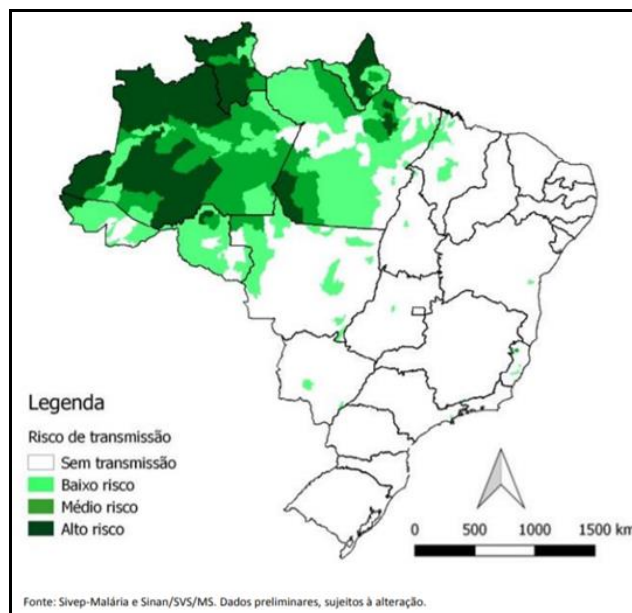


Figura 1. Representação das regiões de risco da malária, no Brasil, 2018 (Fonte: Sinan/SVS/MS e Sivep-Malária/SVS/MS).

A malária é transmitida por meio da picada da fêmea do mosquito anófeles infectada. É causada por cinco espécies de parasitas que são protozoários do gênero *Plasmodium*. Os mais comuns são os *Plasmodium falciparum* (predominante na África) e *Plasmodium vivax* (predominante fora da África), sendo que o *P. falciparum* é responsável pelos casos mais graves da doença.⁴ Os sintomas iniciais observados em pessoas infectadas são febre, dor de cabeça e calafrios. Se o indivíduo não for tratado no início a malária pode evoluir para um quadro mais grave, podendo levar ao óbito. As crianças e as grávidas são os grupos com maior risco de morbidade e morte causadas por malária.⁵

O ciclo biológico da malária envolve dois hospedeiros (**Figura 2**, p. 3): o mosquito e o homem. O ciclo inicia-se com a picada (repasto sanguíneo) da fêmea do mosquito anofelino infectada pelo *Plasmodium*. Com a picada ocorre a inoculação no homem dos esporozoítos, que invadem as células do fígado (hepatócitos) e se

⁴ Chu, X. M.; Wang, C.; Wang, W. L.; Liang, L. L.; Liu, W.; Gong, K. K.; Sun, K. L., Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, 166, 206-223.

⁵ Phillips, M. A.; Burrows, J. N.; Manyando, C.; van Huijsduijnen, R. H.; Van Voorhis, W. C.; Wells, T. N. C., Malaria. *Nature Reviews Disease Primers* **2017**, 3.

multiplicam por esquizogonia produzindo os merozoítos que, após serem liberados dos hepatócitos, irão invadir as hemácias (eritrócitos). No interior dos eritrócitos, os merozoítos se desenvolvem por esquizogonia sanguínea até se transformarem em trofozoítos e por fim evoluem para a forma esquizonte que originam milhares de merozoítos. Então, ocorre a ruptura das hemácias liberando estes merozoítos formados na corrente sanguínea que podem invadir outras hemácias reiniciando ciclos de replicação. Após a ocorrência de diversos ciclos de replicação, os merozoítos originarão os gametócitos masculinos e femininos que serão captados pela fêmea do mosquito durante o repasto sanguíneo. No interior do mosquito os gametócitos se fundirão dando origem ao zigoto que levará à formação do oocisto que, após amadurecer, se romperá liberando os esporozoítos que poderão ser novamente transmitidos para o hospedeiro humano (**Figura 2**).⁶

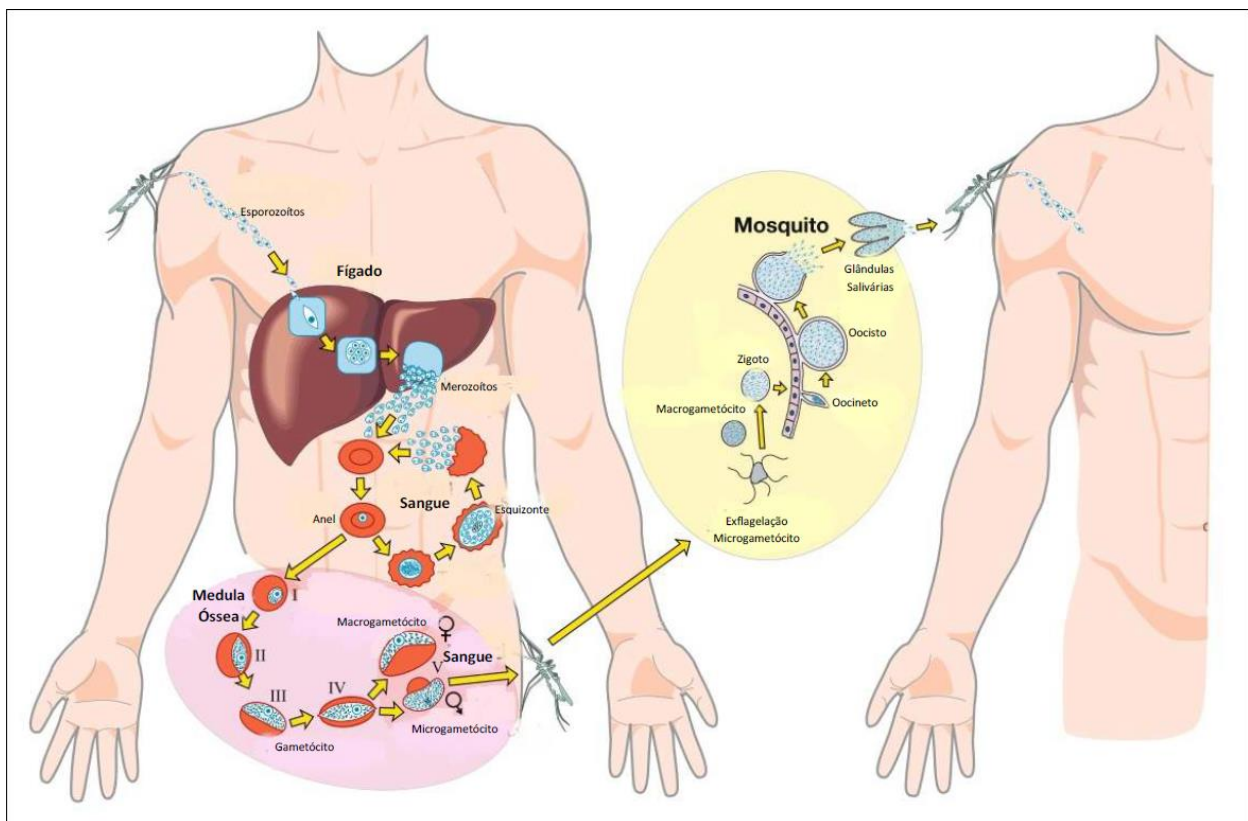


Figura 2. Representação do ciclo biológico do *Plasmodium* (Adaptado de Karunajeewa e Mueller, 2016).⁶

⁶ Karunajeewa, H. A.; Mueller, I., How important is gametocyte clearance after malaria therapy? *Bmc Medicine* 2016, 14.

As principais classes de medicamentos antimaláricos, de acordo com sua estrutura química e mecanismo de ação, são divididas em três categorias (**Figura 3**)⁷:

- I) Compostos arilaminoalcoóis: quinina, mefloquina, halofantrina, cloroquina, etc.
- II) Compostos antifolato: proguanil, pirimetamina, trimetoprima, etc.
- III) Compostos artemisinínicos: artemisinina, artesunato, arteméter, arteeter, etc.

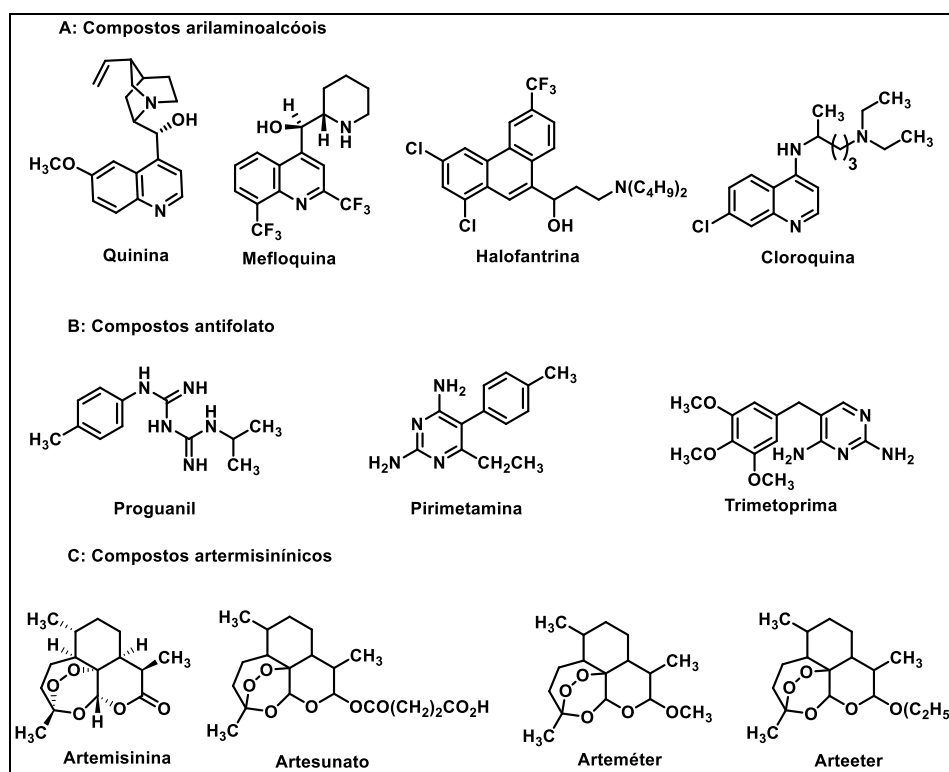


Figura 3. Alguns medicamentos antimaláricos disponíveis no mercado.

A quinina foi o primeiro fármaco eficiente no tratamento da malária, no entanto, a ocorrência de resistência do parasita a este medicamento fez com ele se tornasse pouco eficaz no tratamento da doença.⁸

⁷ Kumar, S.; Bhardwaj, T. R.; Prasad, D. N.; Singh, R. K., Drug targets for resistant malaria: Historic to future perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2018**, *104*, 8-27.

⁸ Tse, E. G.; Korsik, M.; Todd, M. H., The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malaria Journal* **2019**, *18*.



Dentre os tratamentos disponíveis para malária, atualmente, os mais recomendados são aqueles à base de terapia combinada com artemisinina (ACT, acrônimo em inglês para “artemisinin-based combination therapy”), nos quais é feita uma combinação de medicamentos utilizando um derivado da artemisinina (ação curta) com uma ou mais substâncias complementares (de ação prolongada e com diferentes mecanismos de ação). Este tratamento é escolhido porque apresenta mais benefícios, como: alta eficiência, ação rápida e menor probabilidade de se desenvolver resistência.⁸ De acordo com a OMS,⁹ os casos de malária causados pelo *P. falciparum* devem ser tratados utilizando ACTs. Para aqueles causados por *P. vivax* é recomendável a utilização de cloroquina se não houver registros de parasitas resistentes à cloroquina na região, caso contrário deve-se empregar os ACTs.

O sucesso em se combater a malária envolve o tratamento com medicamentos eficazes, porém o surgimento de parasitas resistentes aos principais fármacos utilizados, inclusive aos ACTs, vem sendo observado, isto se torna um desafio no controle e erradicação dessa doença. A necessidade de novos medicamentos com ação antimalárica é uma realidade para o tratamento de pacientes portadores da doença causada por parasitas resistentes.¹⁰

1.2 Isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas

1.2.1 Aspectos gerais e aplicações

Isocumarinas são lactonas aromáticas de ocorrência natural e são de grande interesse para os químicos que trabalham na área de síntese e medicinal. As isocumarinas (**1**) são isômeros das cumarinas (**3**), sendo diferenciadas apenas pela posição de suas carbonilas.¹¹ A numeração do núcleo isocumarínico é mostrada na

⁹ WHO 2018. World Health Organization, World Malaria Report 2018. Disponível em: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>. Acessado em: 20/mar/2020.

¹⁰ Narula, A. K.; Azad, C. S.; Nainwal, L. M., New dimensions in the field of antimalarial research against malaria resurgence. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, 181.

¹¹ Pal, S.; Chatare, V.; Pal, M., Isocoumarin and Its Derivatives: An Overview on their Synthesis and Applications. *Current Organic Chemistry* **2011**, 15 (5), 782-800.

Figura 4. O seu análogo sem a ligação dupla entre os carbonos 3 e 4 é chamado de 3,4-diidroisocumarina (**2**).^{7,12}

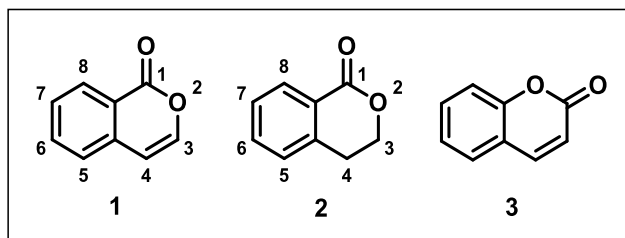


Figura 4. Estruturas químicas dos esqueletos básicos de isocumarinas (**1**), diidroisoumarinas (**2**) e cumarinas (**3**).

A importância das isocumarinas e das 3,4-diidroisocumarinas está relacionada não apenas à ocorrência natural desses compostos, mas também devido à diversidade de atividades biológicas que apresentam. Algumas atividades biológicas podem ser destacadas: antifúngica,¹³ anti-inflamatória,¹⁴ antimicrobiana,¹⁵ antiproliferativa,¹⁶ antioxidante,¹⁷ dentre outras. Este amplo potencial farmacológico é atribuído à variedade estrutural presente no esqueleto destes compostos.¹⁸ Como exemplos, têm-se as isocumarinas **4** e **5**, isoladas de plantas da espécie *Hydrangea Dulcis Follium por*

¹² Barry, R. D., Isocoumarins – Developments since. *Chemical Reviews* **1964**, *64* (3), 229-260.

¹³ Simic, M.; Paunovic, N.; Boric, I.; Randjelovic, J.; Vojnovic, S.; Nikodinovic-Runic, J.; Pekmezovic, M.; Savic, V., Functionalised isocoumarins as antifungal compounds: Synthesis and biological studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26* (1), 235-239.

¹⁴ Qadeer, G.; Rama, N. H.; Garduno-Ramirez, M. L., Synthesis and anti-inflammatory activity of fluorinated isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins. *Journal of Fluorine Chemistry* **2007**, *128* (6), 641-646.

¹⁵ Endringer, D. C.; Guimares, K. G.; Kondratyuk, T. P.; Pezzuto, J. M.; Braga, F. C., Selective inhibition of aromatase by a dihydroisocoumarin from *Xyris pterygoblephara*. *Journal of Natural Products* **2008**, *71* (6), 1082-1084.

¹⁶ Guimardes, K. G.; de Freitas, R. P.; Ruiz, A.; Fiorito, G. F.; de Carvalho, J. E.; da Cunha, E. F. F.; Ramaiho, T. C.; Alves, R. B., Synthesis, antiproliferative activities, and computational evaluation of novel isocoumarin and 3,4-dihydroisocoumarin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *111*, 103-113.

¹⁷ Tianpanich, K.; Prachya, S.; Wiyakrutta, S.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P., Radical Scavenging and Antioxidant Activities of Isocoumarins and a Phthalide from the Endophytic Fungus *Colletotrichum sp.* *Journal of Natural Products* **2011**, *74* (1), 79-81.

¹⁸ Cherry, K.; Parrain, J. L.; Thibonnet, J.; Duchene, A.; Abarbri, M., Synthesis of isocoumarins and alpha-pyrone via tandem Stille reaction/heterocyclization. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (17), 6669-6675.

Zhang e colaboradores¹⁹, que apresentaram propriedades antidiabéticas. Os compostos fluorados **6** e **7**, sintetizados por Qadeer e colaboradores, apresentaram, respectivamente, atividades anticâncer²⁰ e anti-inflamatória¹⁴, enquanto Endringer e colaboradores¹⁵ isolaram de *Xyris pterygoblephara* a 3,4-diidroisocumarina **8**, que apresentou atividade antifúngica (**Figura 5**).

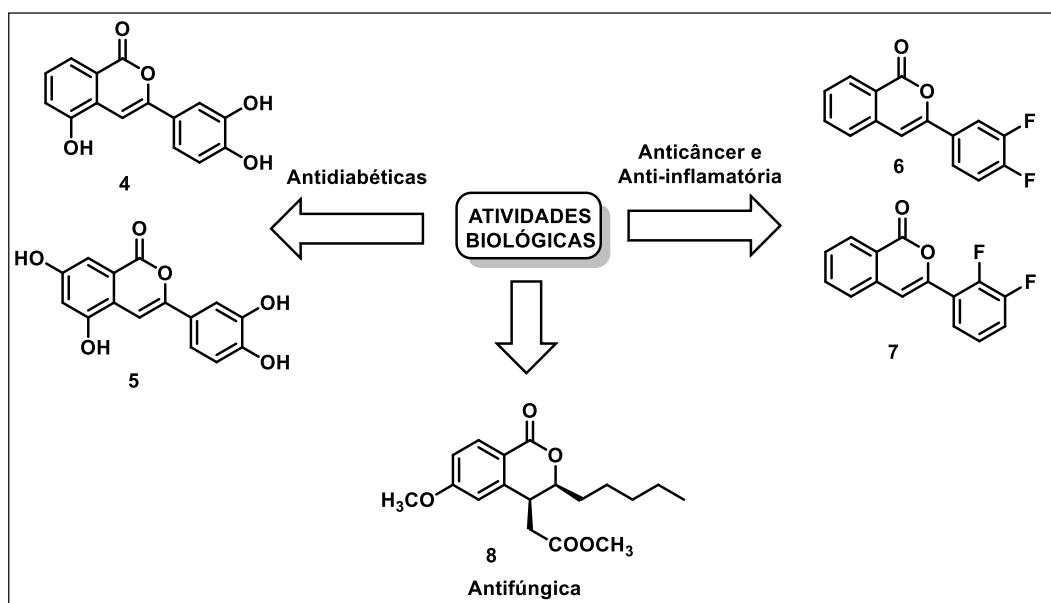


Figura 5. Estruturas dos compostos isocumarínicos (**4 a 7**) e da 3,4-diidroisocumarina (**8**) e suas respectivas atividades biológicas.

Alguns compostos da classe das 3,4-diidroisocumarinas apresentaram atividade antimalárica. Por exemplo, as 3,4-diidroisocumarinas **9(a-b)** apresentaram-se ativas contra o *Plasmodium falciparum* com CI_{50} = 8,5 e 15,4 μ M, respectivamente.²¹ O derivado 3,4-diidroisocumarínico **10**, isolado de fungos *Paecilomyces sp.*, mostrou-se ainda mais ativo contra o *Plasmodium falciparum* com CI_{50} = 0,020 μ M, na mesma faixa

¹⁹ Zhang, H.; Matsuda, H.; Kumahara, A.; Ito, Y.; Nakamura, S.; Yoshikawa, M., New type of anti-diabetic compounds from the processed leaves of *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii* (*Hydrangeae Dulcis* Folium). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17* (17), 4972-4976.

²⁰ Abid, O. U. R.; Khalid, M.; Hussain, M. T.; Hanif, M.; Qadeer, G.; Rama, N. H.; Kornienko, A.; Khan, K. M., Synthesis and anti-cancer, anti-metastatic evaluation of some new fluorinated isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins. *Journal of Fluorine Chemistry* **2012**, *135*, 240-245.

²¹ Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Sriubolmas, N.; Vongvein, C.; Wiyakrutta, S., Antimalarial dihydroisocoumarins produced by *Geotrichum sp.*, an endophytic fungus of *Crassocephalum crepidioides*. *Journal of Natural Products* **2003**, *66* (5), 709-711.

do padrão cloroquina (**Figura 6**) que apresentou $CI_{50} = 0,023 \mu M$.²² Esses resultados demonstram o potencial destas lactonas como protótipos para projetar novas substâncias antimaláricas. Além disso, existem poucos estudos relatando a atividade antimalárica de 3,4-diidroisocumarinas e nenhum que evidencie o potencial das isocumarinas, o que demonstra a importância de se investir nessa área.

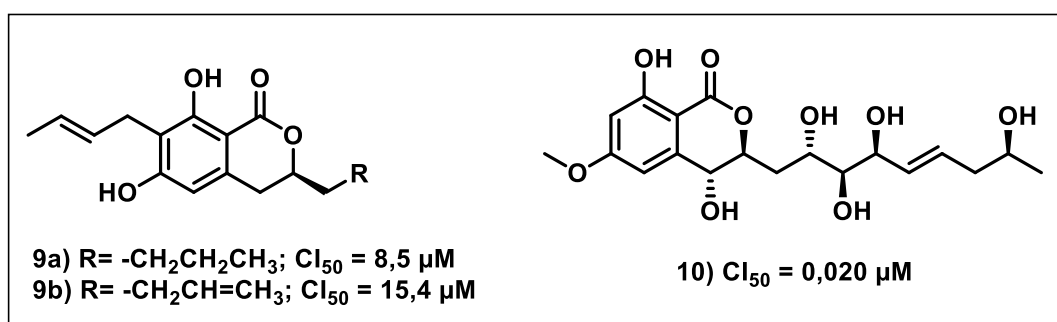


Figura 6. Estruturas de compostos 3,4-diidroisocumarínicos **9a**, **9b** e **10** que apresentaram atividade antimalárica.

A partir das isocumarinas²³ podem ser obtidas as 3,4-diidroisocumarinas e outros compostos heterocíclicos contendo diferentes heteroátomos, como nitrogênio²⁴ e enxofre²⁵ (**Esquema 1**, p. 9). Além disso, isocumarinas são importantes intermediários em síntese, possibilitando a obtenção de outros derivados com diferentes aplicações medicinais.²⁶

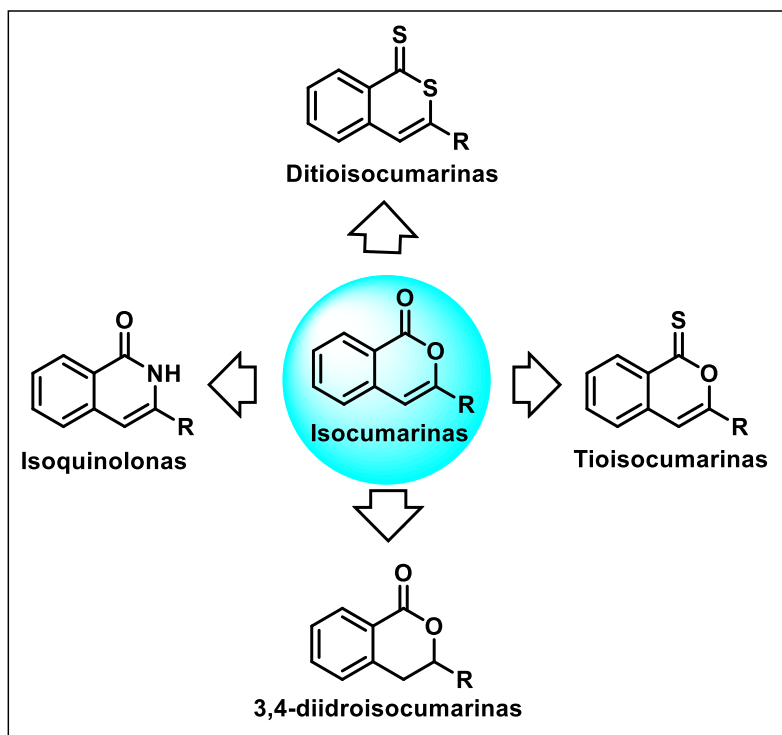
²² Hussain, H.; Green, I. R., A patent review of two fruitful decades (1997-2016) of Isocoumarin research. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2017**, 27 (11), 1267-1275.

²³ Hussain, M. T.; Rama, N. H.; Hameed, S.; Malik, A.; Khan, K. M., Chemistry of isocoumarins: Synthesis and biological screenings of homalicine and dihydrohomalicine. *Natural Product Research* **2005**, 19 (1), 41-51.

²⁴ Manivel, P.; Prabakaran, K.; Suneel, Y.; Ghouse, S. M.; Vivek, P. M.; Ubba, E.; Pugazhenth, I.; Khan, F. R. N., Synthesis, structure determination, and antioxidant activity of novel 1-pyrazolyl-3-substituted isoquinolines, 1-pyrrolyl 3-substituted isoquinolin-1-amine, and 1-pyrazolonyl-substituted isoquinolines. *Research on Chemical Intermediates* **2015**, 41 (4), 2081-2094.

²⁵ Manivel, P.; Roopan, S. M.; Kumar, D. P.; Khan, N., Isocoumarin Thioanalogues as Potential Antibacterial Agents. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2009**, 184 (10), 2576-2582.

²⁶ Napolitano, E., The synthesis of isocoumarins over the last decade. A review. *Organic Preparations and Procedures International* **1997**, 29 (6), 631-664.



Esquema 1. Representação de outras classes de compostos heterocíclicos que podem ser obtidos a partir de isocumarinas.

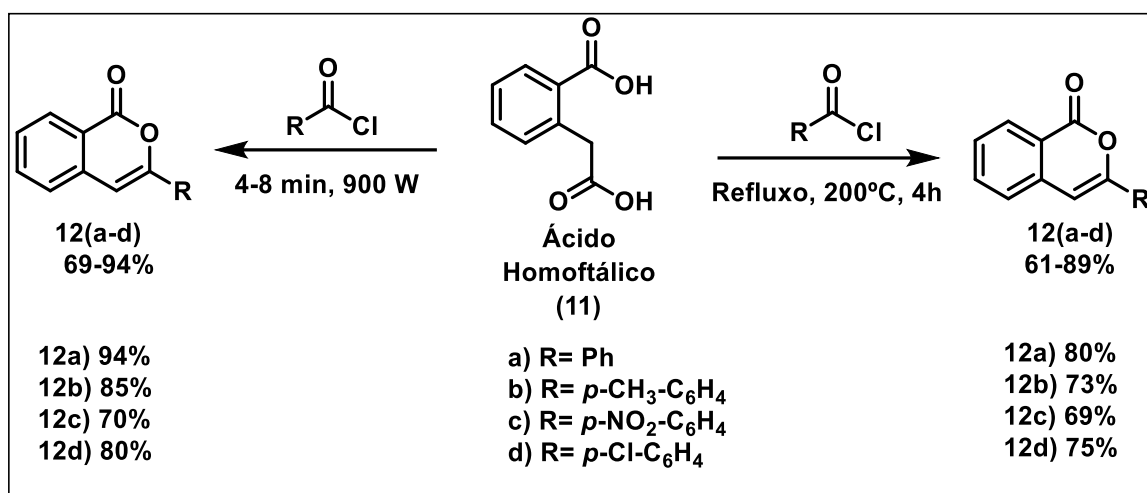
1.2.2 Síntese

Ao longo das últimas décadas diversas metodologias para obtenção de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas foram desenvolvidas.^{11,27,28} Dentre os métodos utilizados para a síntese de isocumarinas têm-se aqueles que não empregam catalisadores metálicos e os que usam metais de transição, como paládio, ródio, rutênio, dentre outros. Além disto, muitas rotas clássicas utilizam o ácido homoftálico e alguns de seus derivados (ésteres e anidridos) como materiais de partida para a síntese de isocumarinas.

²⁷ Saddiqa, A.; Usman, M.; Cakmak, O., Isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins, amazing natural products: a review. *Turkish Journal of Chemistry* **2017**, *41* (2), 153-178.

²⁸ Saeed, A.; Larik, F. A., Metal-free synthesis of isocoumarins (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2016**, *52* (7), 450-452.

Tajudeen e Khan²⁹ obtiveram diversas isocumarinas a partir da condensação de ácido homoftálico com ésteres ou cloretos de ácidos, sob aquecimento convencional ou em micro-ondas. A reação de condensação foi bem sucedida por ambos os métodos, utilizando-se diferentes ésteres e cloretos de ácido, sendo que as reações realizadas no micro-ondas apresentaram menores tempos de reação. Alguns exemplos estão representados no **Esquema 2**.

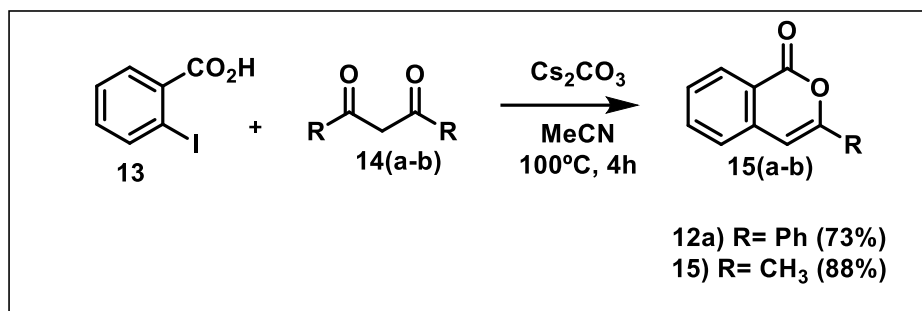


Esquema 2. Obtenção das isocumarinas **12(a-d)** a partir da reação entre o ácido homoftálico **11** e cloreto de ácido.

Liu e colaboradores³⁰ relataram a obtenção de isocumarinas utilizando como precursores o ácido 2-iodobenzoico (**13**) e um composto *l*-dicarbonílico (**14(a-b)**), carbonato de céσιο como base e acetonitrila como solvente. Neste método os produtos isocumarínicos são obtidos sem a necessidade de catalisador, sendo as reações mediadas por uma base. Essa estratégia de síntese mostrou-se eficiente. As isocumarinas **12a** e **15**, por exemplo, foram obtidas com 88 e 73% de rendimento, respectivamente (**Esquema 3**, p. 11).

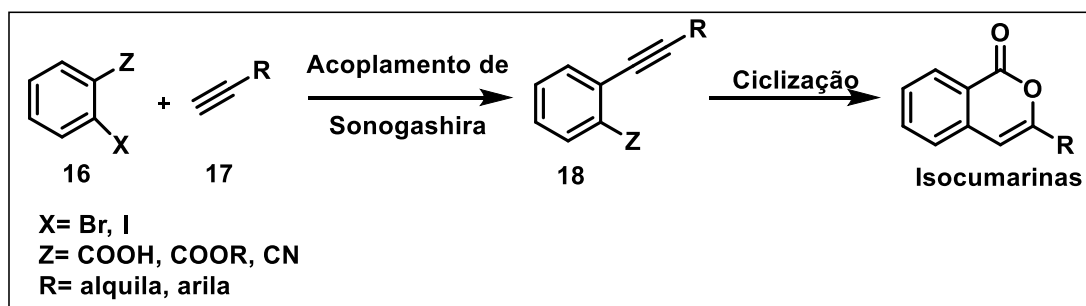
²⁹ Tajudeen, S. S.; Khan, F. N., Synthesis of some 3-substituted isochromen-1-ones. *Synthetic Communications* **2007**, *37* (19-21), 3649-3656.

³⁰ Liu, L.; Hu, J.; Wang, X. C.; Zhong, M. J.; Liu, X. Y.; Yang, S. D.; Liang, Y. M., ortho-Induced transition-metal-free C-arylation cyclization reaction for the synthesis of polysubstituted isocoumarins. *Tetrahedron* **2012**, *68* (27-28), 5391-5395.



Esquema 3. Obtenção de isocumarinas a partir de derivados de ácidos o-iodobenzoicos.

Dentre os métodos que utilizam metais de transição destacam-se aqueles envolvendo acoplamento do tipo Sonogashira,³¹ seguido de uma ciclização eletrofílica ou mediada por metais de transição, levando à formação do anel lactônico (**Esquema 4**).



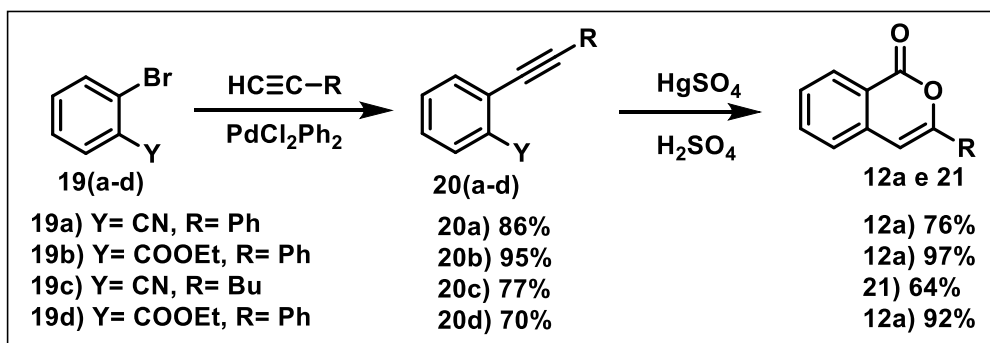
Esquema 4. Esquema geral para a obtenção de isocumarinas pela estratégia de acoplamento/ciclização.

Um dos primeiros trabalhos empregando o acoplamento de Sonogashira para se obter isocumarinas foi relatado por Sakamoto e colaboradores em 1986.³² Estes pesquisadores utilizaram como materiais de partida benzonitrilas ou ésteres 2-bromados

³¹ Chinchilla, R.; Najera, C., The sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (3), 874-922.

³² Sakamoto, T., An-naka, M., Kondo, Y., Araki, T., Yamanaka, H., Condensed Heteroaromatic Ring Systems. VIII.: Synthesis of 3-Substituted Isocoumarins from o-Halobenzoic Acid Derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1986**, *34*, 2754-2759.

(**19(a-d)**) e os alcinos terminais fenilacetileno ou 1-hexino, na presença do PdCl_2Ph_2 , como catalisador, para a obtenção de derivados **20(a-d)**. A seguir os alcinos **20(a-d)** sofrem a reação de ciclização na presença de HgSO_4 e H_2SO_4 levando à obtenção de isocumarinas com 64 a 97% (**Esquema 5**).

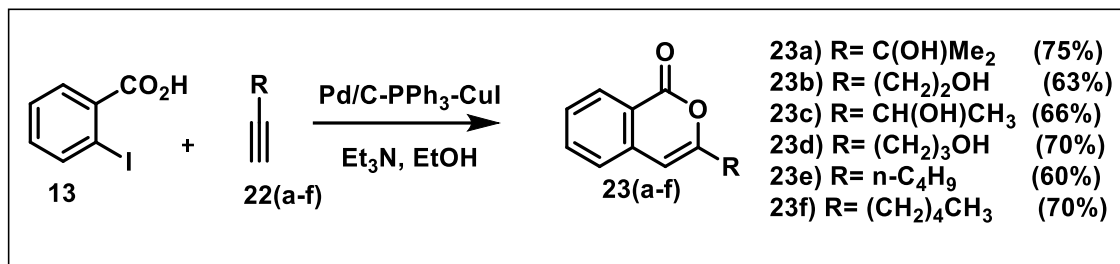


Esquema 5. Obtenção isocumarinas relatada por Sakamoto e colaboradores.

Embora o método para a síntese de isocumarinas envolvendo o acoplamento de Sonogashira seja um dos mais simples, outras estratégias de acoplamento-ciclização surgiram depois do trabalho relatado por Sakamoto e colaboradores em 1986.³² Dentre os novos métodos têm-se aqueles em que as duas etapas (acoplamento/ciclização) são efetuadas em pote único, isto é, “one-pot”.

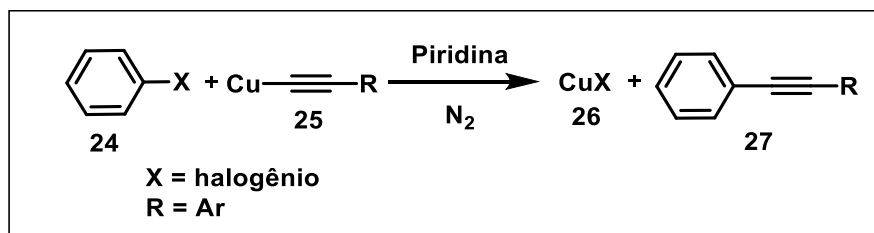
Como exemplo de método “one-pot” tem-se o trabalho relatado por Subramanian e colaboradores.³³ Neste trabalho, a partir do ácido 2-iodobenzoico (**13**) e alcinos terminais **22(a-f)**, utilizando como sistema catalítico $\text{Pd/C-Et}_3\text{N-CuI-PPh}_3$ foram obtidas isocumarinas com bons rendimentos e de forma regiosseletiva. Alguns exemplos estão representados no **Esquema 6** (p. 13).

³³ Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Barange, D.; Pal, M., Synthesis of isocoumarins via Pd/C-mediated reactions of o-iodobenzoic acid with terminal alkynes. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70 (12), 4778-4783.



Esquema 6. Obtenção de algumas isocumarinas por Subramanian e colaboradores.

Outro método, catalisado por metal, que também pode ser utilizado na síntese destas lactonas é o acoplamento de Castro-Stephens. Esta reação é conhecida também como acoplamento de Sonogashira livre de paládio e consiste em uma reação entre um haleto de arila (**24**) e um acetileno de cobre I (**25**) levando à formação de um alcino dissubstituído (**27**) e o haleto de cobre (**Esquema 7**).^{34,35}

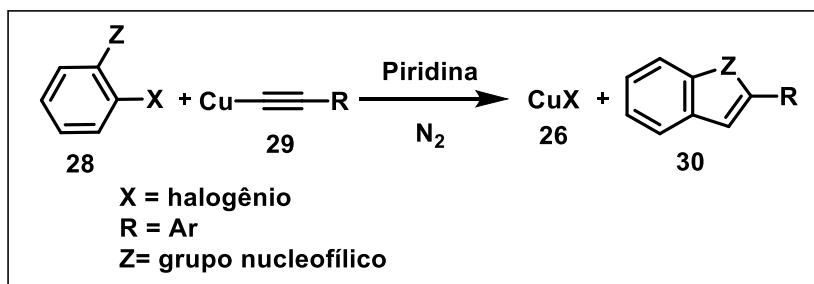


Esquema 7. Esquema geral da reação de acoplamento de Castro-Stephens.

Nesta metodologia, dependendo do substrato, após o acoplamento pode ocorrer uma reação de ciclização, como representado no **Esquema 8** (p. 14). O acoplamento seguido de ciclização é uma rota importante para a síntese de diversos compostos heterocíclicos.²²

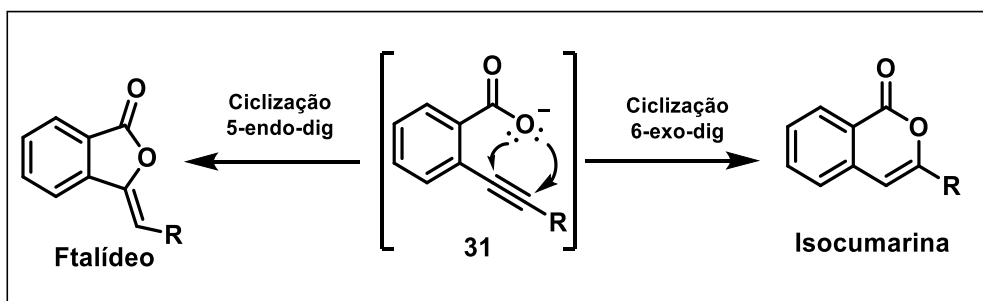
³⁴ Stephens, R. D.; Castro, C. E. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics1. *Journal of Organic Chemistry* **1963**, 28 (12), 3313-3315.

³⁵ Castro, C. E. et al. Indoles, Benzofurans, Phthalides, and Tolanes via Copper(I) Acetylides. *Journal of Organic Chemistry* **1966**, 31 (12), 4071-4078.



Esquema 8. Esquema geral da reação de acoplamento de Castro-Stephens seguida de uma reação de ciclização.

A síntese de isocumarinas pode ser realizada por esta metodologia (quando Z=COO⁻). No entanto, em geral, ocorre a obtenção de uma mistura de regioisômeros (isocumarina e ftalídeo).²³ Esse fato corrobora as regras de Baldwin, uma vez que tanto a formação do produto 6-exo-dig (isocumarina) quanto do 5-endo-dig (ftalídeo) é favorecida (**Esquema 9**).³⁶



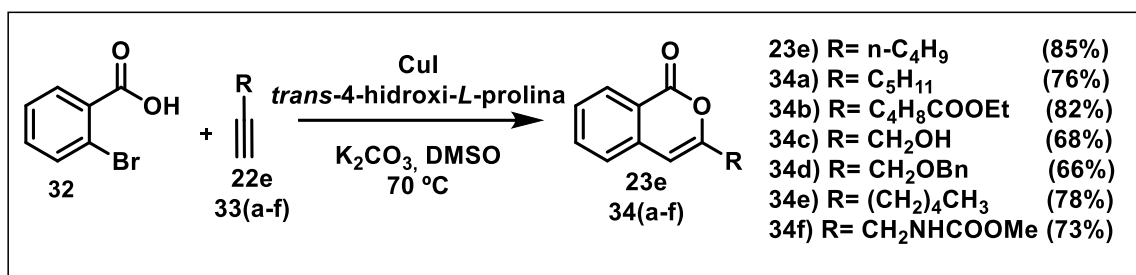
Esquema 9. Representação da ciclização levando à formação de isocumarina e/ou de ftalídeo.

A obtenção destes dois regioisômeros levou à busca de novas metodologias para a síntese de isocumarinas de forma regioseletiva. Em 2009 foi relatada uma nova metodologia por Wang e colaboradores,³⁷ que consistiu em uma modificação do procedimento de Castro e Stephens, porém é chamado de acoplamento de Sonogashira

³⁶ Baldwin, J. E. Rules for ring closure. *Journal of the Chemical Society* **1976**, 18, 734-736.

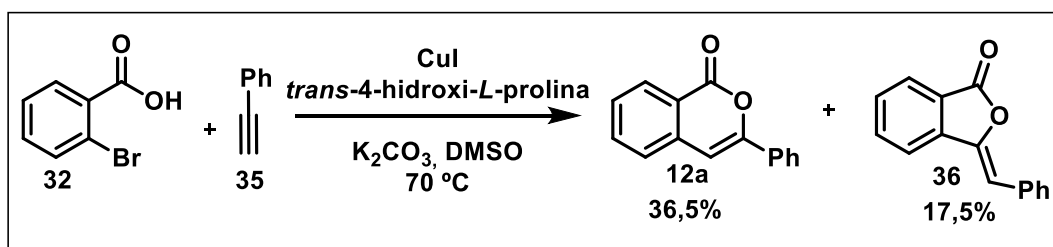
³⁷ Wang, L. L.; Zhang, X. J.; Jiang, Y. W.; Ma, D. W., An efficient synthesis of isocoumarins via a CuI catalyzed cascade reaction process. *Science in China Series B-Chemistry* **2009**, 52 (10), 1616-1621.

pelos autores. O procedimento modificado consiste em uma reação “one-pot” entre derivados 2-halogenados de ácidos benzoicos e alcinos terminais, catalisada pelo sistema CuI/*trans*-4-hidroxi-*L*-prolina. Esta reação conduz a isocumarinas de forma regioseletiva e com rendimentos variáveis entre 66 e 85%, além de utilizar um catalisador de baixo custo. Alguns exemplos estão representados no **Esquema 10**.



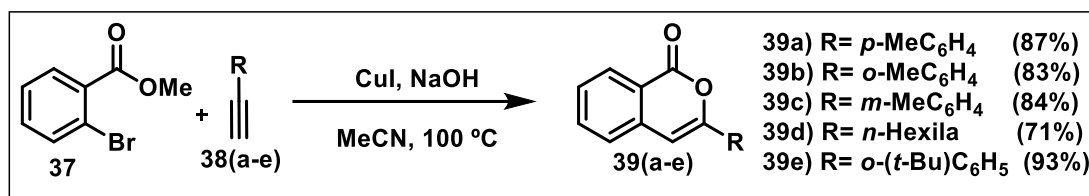
Esquema 10. Método relatado por Wang e colaboradores para a síntese regioseletiva de isocumarinas.

Neste método a formação exclusiva da isocoumarina como produto em detrimento do ftalídeo se deve à presença de um ligante, a *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina. Como, exatamente, este aminoácido afeta o mecanismo de reação de forma a torná-la regioseletiva ainda não é bem esclarecido. Apesar das vantagens deste método ele apresenta uma limitação que é a utilização de apenas alcinos alifáticos. No caso de alcinos arílicos essa reação leva à formação de uma mistura dos regioisômeros, como exemplificado no **Esquema 11**.



Esquema 11. Obtenção da isocoumarina e do ftalídeo, pelo método de Wang e colaboradores, ao se utilizar o fenilacetileno.

Em 2017 uma nova metodologia, para a obtenção de isocumarinas, foi relatada por Sun e colaboradores.³⁸ Este método é uma evolução daquele descrito por Wang e colaboradores, uma vez que possibilitou a utilização de qualquer alcino terminal, isto é, alifático ou aromático. Como mostrado no **Esquema 12**, utilizaram-se ésteres 2-halobenzoicos e alcinos terminais como materiais de partida, iodeto de cobre como catalisador, hidróxido de sódio como base em acetonitrila a 100°C (condição ótima), obtendo-se os produtos isocumarínicos com 71 a 93% de rendimento. Não há relato de obtenção de ftalídeos pelos autores nestas condições. Alguns exemplos estão representados no **Esquema 12**.



Esquema 12. Algumas isocumarinas obtidas pelo Método de Sun e colaboradores.

Além disso, observou-se que ácidos 2-halobenzoicos podem ser utilizados nesta reação, porém os rendimentos alcançados para as isocumarinas foram menores, variaram entre 38 e 59%.

1.3 1,2,3-triazóis

1.3.1 Aspectos gerais e aplicações

Outra classe importante de heterociclos são os 1,2,3-triazóis. A estrutura geral do 1,2,3-triazol é mostrada na **Figura 7** (p. 17). Em muitos compostos o anel 1,2,3-triazólico é o grupo farmacofórico, ou seja, grupo responsável pelas suas atividades

³⁸ Sun, M. L.; Su, L. B.; Dong, J. Y.; Liu, L.; Zhou, Y. B.; Yin, S. F., Copper-catalyzed annulation of 2-bromobenzoic esters with terminal alkynes towards 3-substituted isocoumarins. *Tetrahedron Letters* **2017**, 58 (25), 2433-2437.

biológicas.^{39,40} Além disso, o triazol tem importância sintética pois possibilita a conexão de dois compostos ativos numa estratégia de hibridização molecular.

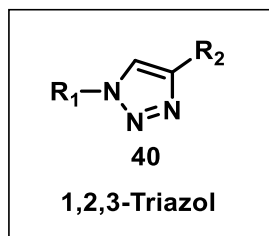


Figura 7. Estrutura do anel 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído.

Os compostos 1,2,3-triazólicos, assim como as isocumarinas e as 3,4-diidroisocumarinas, apresentam diversos tipos de atividades biológicas. Podem se destacar, por exemplo, atividades anti-HIV,^{41,42} anticâncer,⁴³ antibacteriana,⁴⁴ antituberculose,⁴⁵ dentre outras. O composto **41**⁴⁶ em que o 1,2,3-triazol é utilizado

³⁹ Lednicer, D.; Mitscher, L. A. *The organic chemistry of drug synthesis*, **1980**, 2, USA.

⁴⁰ Thomas, K. D.; Adhikari, A. V.; Chowdhury, I. H.; Sumesh, E.; Pal, N. K., New quinolin-4-yl-1,2,3-triazoles carrying amides, sulphonamides and amidopiperazines as potential antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46 (6), 2503-2512.

⁴¹ da Silva, F. D.; de Souza, M.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. D.; de Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F., Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44 (1), 373-383.

⁴² Giffin, M. J.; Heaslet, H.; Brik, A.; Lin, Y. C.; Cauvi, G.; Wong, C. H.; McRee, D. E.; Elder, J. H.; Stout, C. D.; Torbett, B. E., A Copper(I)-Catalyzed 1,2,3-Triazole Azide-Alkyne Click Compound Is a Potent Inhibitor of a Multidrug-Resistant HIV-1 Protease Variant. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51 (20), 6263-6270.

⁴³ Ashwini, N.; Garg, M.; Mohan, C. D.; Fuchs, J. E.; Rangappa, S.; Anusha, S.; Swaroop, T. R.; Rakesh, K. S.; Kanojia, D.; Madan, V.; Bender, A.; Koeffler, H. P.; Basappa; Rangappa, K. S., Synthesis of 1,2-benzisoxazole tethered 1,2,3-triazoles that exhibit anticancer activity in acute myeloid leukemia cell lines by inhibiting histone deacetylases, and inducing p21 and tubulin acetylation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, 23 (18), 6157-6165.

⁴⁴ Jadhav, R. P.; Raundal, H. N.; Patil, A. A.; Bobade, V. D., Synthesis and biological evaluation of a series of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives as possible antimicrobial agents. *Journal of Saudi Chemical Society* **2017**, 21 (2), 152-159.

⁴⁵ Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; Da Silva, F. D.; de Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenco, M. C. S.; Wardell, S.; Ferreira, V. F., Synthesis, tuberculosis inhibitory activity, and SAR study of N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, 14 (24), 8644-8653.

⁴⁶ Cai, M.; Hu, J.; Tian, J. L.; Yan, H.; Zheng, C. G.; Hu, W. L., Novel hybrids from N-hydroxyarylamide and indole ring through click chemistry as histone deacetylase inhibitors with potent antitumor activities. *Chinese Chemical Letters* **2015**, 26 (6), 675-680.

como conector de dois grupos farmacofóricos (indol e *n*-hidroxilamina) apresentou promissora atividade antiproliferativa contra células de carcinoma humano, com valor de CI_{50} (5,01 μ M) comparável ao do padrão SAHA (ácido hidroxâmico suberoilânida, CI_{50} = 5,76 μ M). Os compostos **42(a-b)** e **43(a-c)** inibiram de forma significativa a secreção da citocina IL-1 , apresentando assim uma boa atividade antiinflamatória.⁴⁷ Os compostos **44** e **45**⁴⁸ apresentaram atividade leishmanicida, sendo mais ativos que os fármacos de referência, pentamidina e anfotericina B, contra as formas promastigota e amastigota do parasita causador da leishmaniose (**Figura 8**).

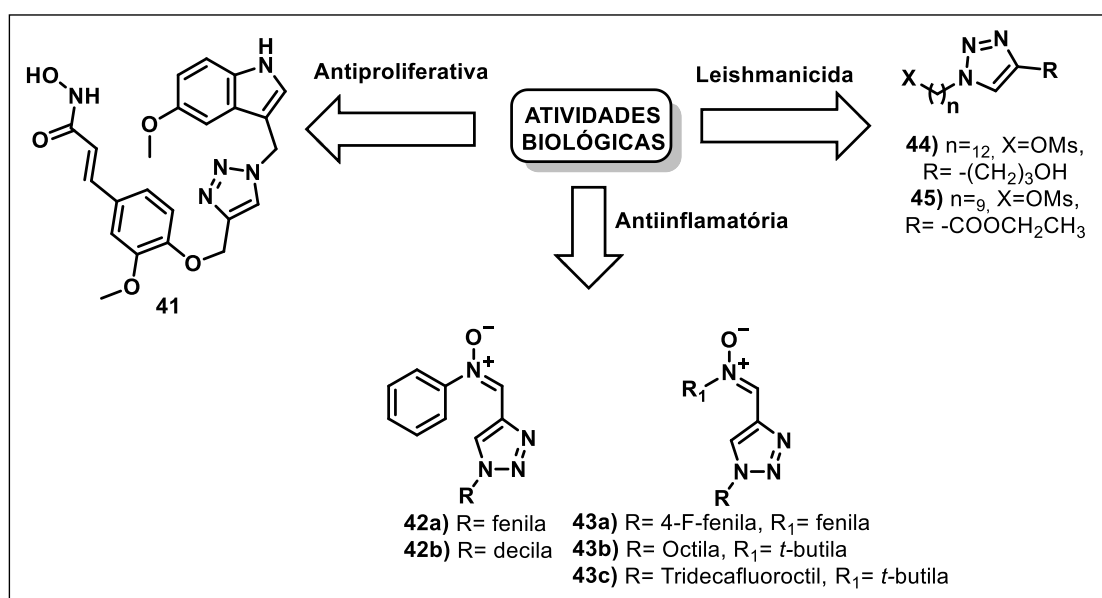


Figura 8. Estruturas de compostos triazólicos com suas respectivas atividades biológicas.

⁴⁷ Rao, P. S.; Kurumurthy, C.; Veeraswamy, B.; Kumar, G. S.; Poornachandra, Y.; Kumar, C. G.; Vasamsetti, S. B.; Kotamraju, S.; Narsaiah, B., Synthesis of novel 1,2,3-triazole substituted-N-alkyl/aryl nitrene derivatives, their anti-inflammatory and anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *80*, 184-191.

⁴⁸ Gontijo, V. S.; Espuri, P. F.; Alves, R. B.; de Camargos, L. F.; dos Santos, F. V.; Judice, W. A. D.; Marques, M. J.; Freitas, R. P., Leishmanicidal, antiproteolytic, and mutagenic evaluation of alkyltriazoles and alkylphosphocholines. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *101*, 24-33.

No trabalho relatado por Joshi e colaboradores⁴⁹ foi sintetizada uma série de derivados 1,2,3-triazólicos da quinolina com atividade antimalárica. Nesta série de compostos, os derivados **46**, **47** e **48** foram considerados os mais ativos contra a cepa D10 do *P. falciparum* sensível a cloroquina, sendo que **46** e **47** também se apresentaram ativos contra a cepa resistente K1. Outro trabalho que também demonstrou a atividade antimalárica de compostos 1,2,3-triazólicos, envolveu a obtenção dos híbridos indol-triazóis **49(a-g)**. Essas substâncias exibiram atividade antiplasmodial *in vitro* com valores de CI_{50} variando de 3,83 a 8,77 μM (exceto os compostos **49b**, **49f** e **49g**, **Figura 9**). Esses estudos demonstram o potencial de compostos triazólicos no desenvolvimento de novos fármacos antimaláricos.

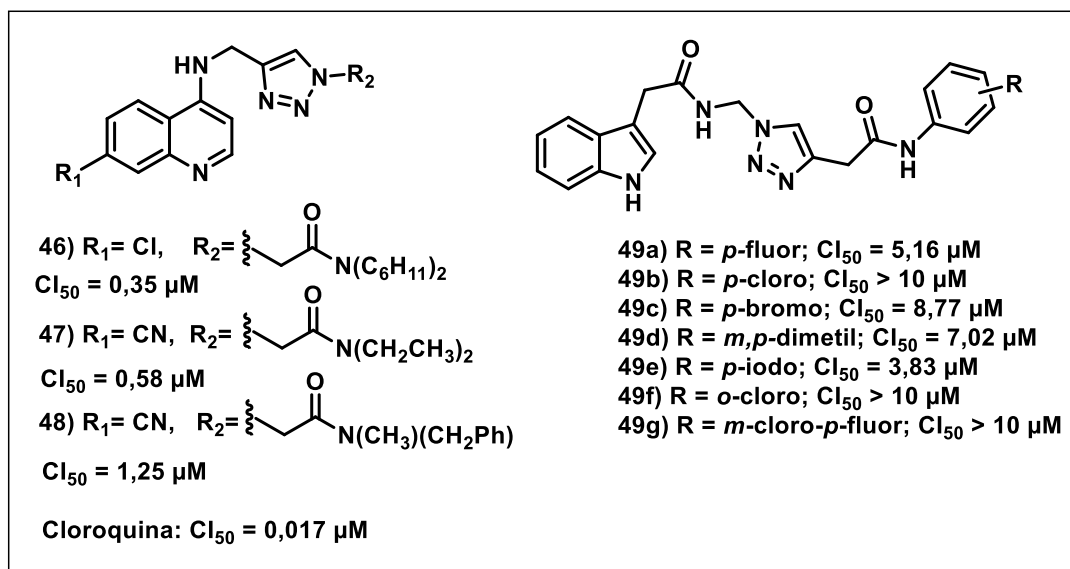


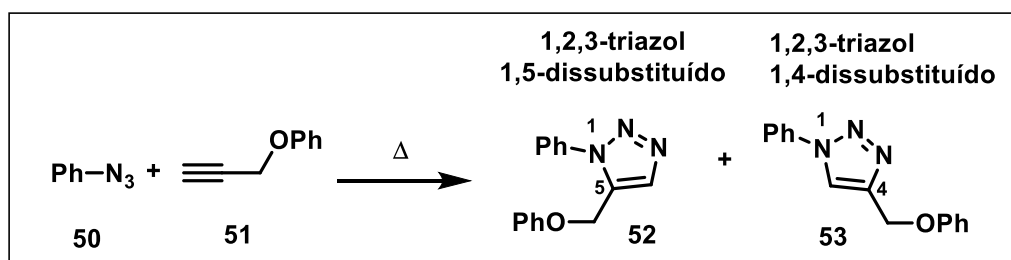
Figura 9. Estruturas de compostos 1,2,3-triazólicos que apresentaram atividade antimalárica.

1.3.2 Síntese

Uma das principais formas de obtenção do anel 1,2,3-triazólico é a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida orgânica e um alcino terminal, reação

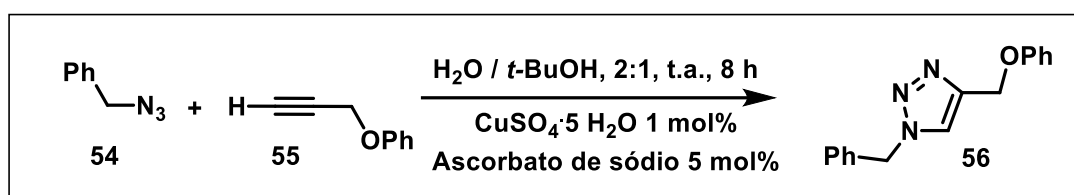
⁴⁹ Joshi, M. C.; Wicht, K. J.; Taylor, D.; Hunter, R.; Smith, P. J.; Egan, T. J., In vitro antimalarial activity, beta-haematin inhibition and structure-activity relationships in a series of quinoline triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *69*, 338-347.

que foi relatada por Huisgen em 1963.⁵⁰ Entretanto, o método utilizado por Huisgen apresentava algumas desvantagens como a necessidade de altas temperaturas e a formação de uma mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos (**Esquema 13**, p. 20).⁵¹



Esquema 13. Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen conduzindo à formação de uma mistura de regioisômeros.

Em 2002, Sharpless e colaboradores relataram a utilização de Cu(I) como catalisador na cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas e alcinos terminais.⁵² Dessa forma, essa reação pode ser realizada sob condições mais brandas, menor tempo de reação e de maneira regioseletiva, levando à obtenção de triazóis 1,4-dissubstituídos como único produto (**Esquema 14**).



Esquema 14. Cicloadição 1,3-dipolar desenvolvida por Sharpless e colaboradores.

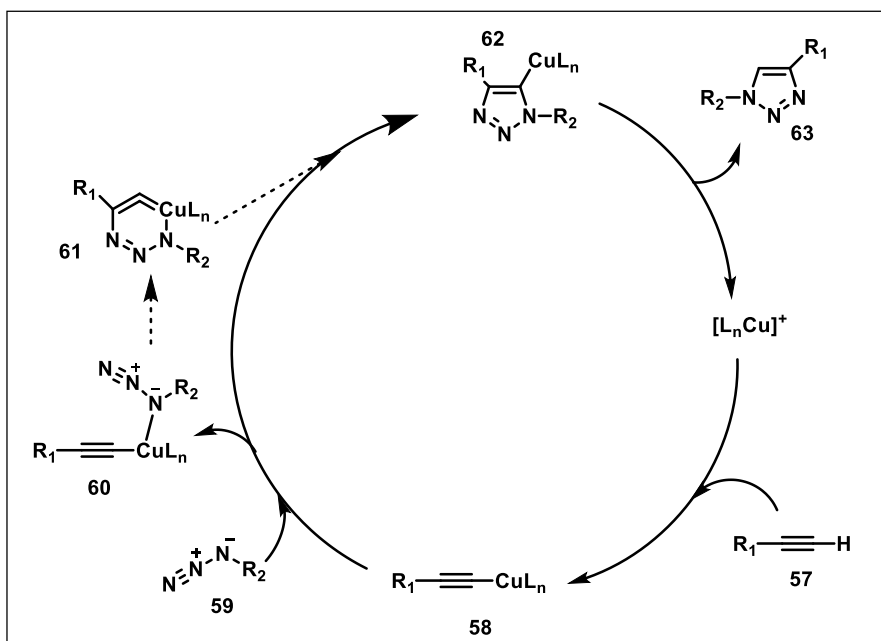
⁵⁰ Huisgen, R.; 1,3-dipolar cycloadditions. Past and future. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1963**, 2, 565-598.

⁵¹ Clarke, D.; Mares, R. W.; McNab, H., Preparation and pyrolysis of 1-(pyrazol-5-yl)-1,2,3-triazoles and related compounds. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions I* **1997**, (12), 1799-1804.

⁵² 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. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, 41 (14), 2596-2599.

Em 2001 foi criado por Sharpless o conceito de química “click”, relacionado a reações modulares, de altos rendimentos, que gerem subprodutos inofensivos, de fácil purificação e estereoespecíficas. A introdução de cobre como catalisador na cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen tornou essa reação muito utilizada e ficou conhecida, popularmente, como reação “click”. Dessa forma, essa reação tornou-se extremamente importante em síntese orgânica devido à facilidade de ser realizada e de promover a conexão entre dois blocos construtores distintos e, em geral, complexos.⁵³

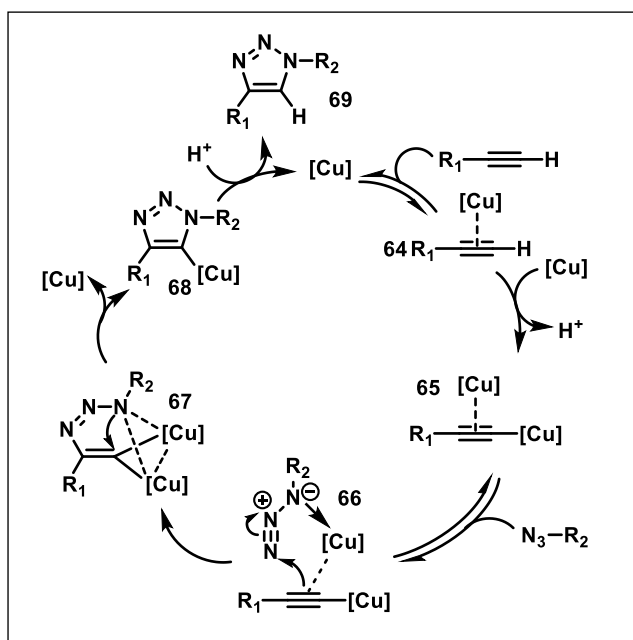
O primeiro mecanismo para esta reação foi proposto por Sharpless em 2002. Inicialmente, o catalisador empregado (CuI) se coordena ao alcino terminal (**57**) formando o acetileno de cobre (espécie **58**). Posteriormente a azida coordena-se ao cobre formando a espécie **60**. Em seguida, forma-se um metalociclo de seis membros (**61**) que sofre um rearranjo e forma um novo intermediário cíclico de cinco membros coordenado ao cobre (espécie **62**). Por fim, ocorre uma eliminação redutiva dando origem ao composto triazólico **63** (Esquema 15).



Esquema 15. Mecanismo proposto por Sharpless para a reação Click em 2002.⁵²

⁵³ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, 40 (11), 2004-2021.

Ao longo dos anos o mecanismo para esta reação vem sendo estudado e muitos trabalhos foram publicados com modificações e inovações.^{54,55} Em 2013 foi proposto por Fokin e colaboradores⁵⁶ um novo mecanismo envolvendo intermediários polinucleares de Cu(I). Nessa proposta ocorre inicialmente a coordenação π entre o Cu(I) e o alcino terminal, levando à formação de **64**. A seguir ocorre uma coordenação σ entre outro Cu(I) e a espécie **64** levando à formação do intermediário dinuclear de Cu(I) (**65**). Então, o intermediário **65** se coordena à azida de forma reversível, levando ao intermediário **66**. Assim, o carbono β do acetileno de cobre na espécie **66** realiza um ataque nucleofílico ao nitrogênio terminal do grupo azida, o que leva à formação de **67**. A próxima etapa envolve a contração do anel com a formação do triazolão de cobre (espécie **68**). Por fim, ocorre a protonação de **68** com a formação do produto triazólico 1,4-dissubstituído (**69**) (**Esquema 16**).



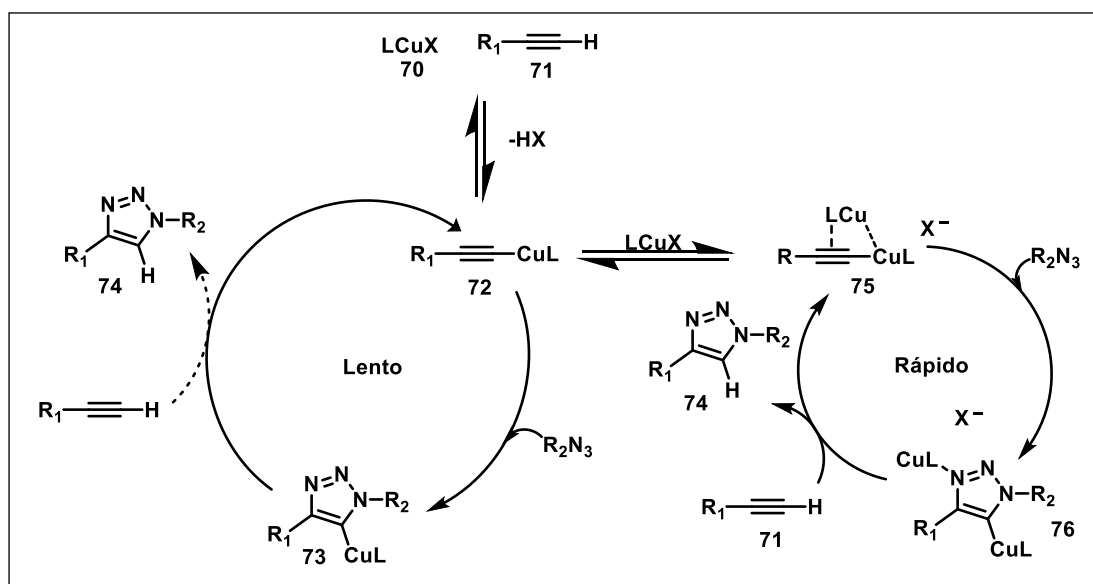
Esquema 16. Proposta mecanística da reação de cicloadição 1,3-dipolar efetuada em 2013.⁵⁶

⁵⁴ Straub, B.F.; μ -Acetylide and μ -alkenylidene ligands in “click” triazole synthesis. *Chemical Communications* **2007**, 3868-3870.

⁵⁵ Rodionov, V.O.; Fokin, V.V.; Finn, M.G.; Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *Angewandte Chemie-International Edition* **2010**, *44*, 2210-2215.

⁵⁶ Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V., Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science* **2013**, *340* (6131), 457-460.

Novos estudos foram realizados e em 2015 foi proposto para o mecanismo da reação “click” a união dos dois ciclos reacionais relatados anteriormente (**Esquema 16**, p. 22). Dessa forma, foi proposto que esta reação pode ocorrer por dois ciclos, um lento (mecanismo de 2002) e um rápido (mecanismo de 2013). A formação de acetileto de cobre ocorre no ciclo lento, enquanto no rápido forma-se a espécie dinuclear de cobre que é desmetalada pelo alcino, gerando o triazol (**Esquema 17**).⁵⁷



Esquema 17. Proposta mecanística da reação de cicloadição 1,3-dipolar efetuada em 2015.⁴²

⁵⁷ Jin, L. Q.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G., Isolation of bis(copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne "click reaction". *Science Advances* **2015**, *1* (5).



2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

2.1 Justificativa

Por tudo o que foi exposto na introdução fica evidente a necessidade de se obter novos medicamentos com ação antimalárica, principalmente para o tratamento de pacientes portadores da doença causada por parasitas resistentes. Há diversas classes de compostos que são promissoras para o desenvolvimento de novos princípios ativos, entre estas destacam-se algumas com potenciais atividades biológicas, tais como ~~são~~: as isocumarinas, as 3,4-diidroisocumarinas e os 1,2,3-triazóis. Essas substâncias foram então escolhidas como foco desse trabalho visando a obtenção de compostos potencialmente ativas contra malária.

2.2 Objetivo Geral

Síntese e estudos da atividade antimalárica *in vitro* de compostos 1,2,3-triazólicos derivados de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas.

2.3 Objetivos específicos

2.3.1 Síntese: Parte I

Planejamento, síntese e caracterização dos compostos híbridos inéditos derivados de isocumarinas e do anel 1,2,3-triazólico **77(a-n)** (**Figura 10**, p. 25).

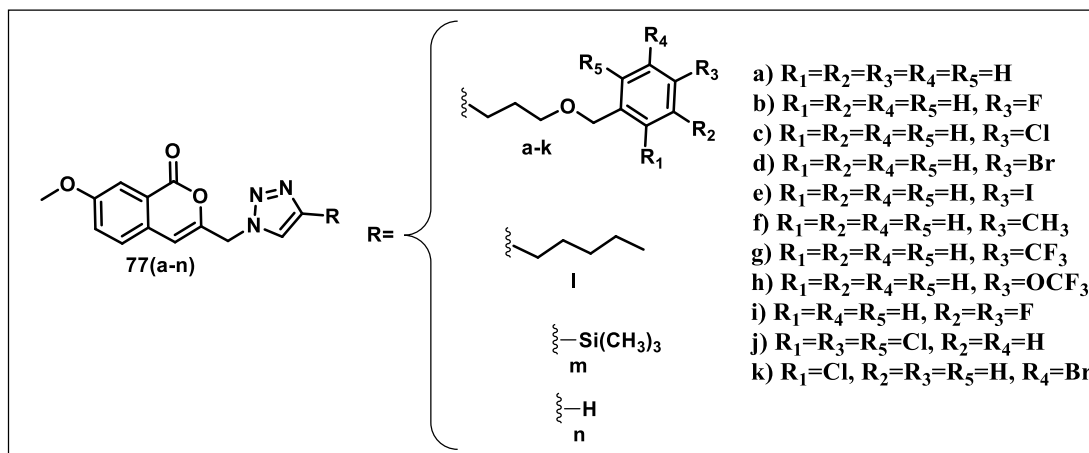


Figura 10. Estruturas dos compostos híbridos de isocumarina-triazol **77(a-n)** planejados.

< Planejamento, síntese e caracterização dos compostos híbridos inéditos derivados de uma 3,4-diidroisocumarina e do anel 1,2,3-triazólico **78(a-n)** (**Figura 11**).

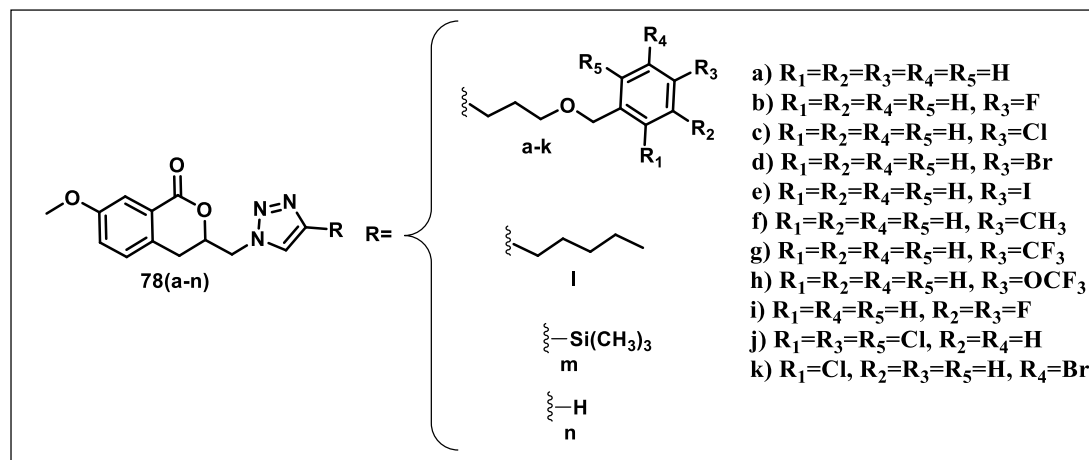


Figura 11. Estruturas dos compostos híbridos de 3,4-diidroisocumarina-triazol **78(a-n)** planejados.

< Planejamento, síntese e caracterização dos compostos híbridos inéditos derivados de isocumarina-triazol, sem o grupo metoxila na posição 5 do núcleo isocumarínico, **79a**, **79c** e **79f** (**Figura 12**, p. 26).

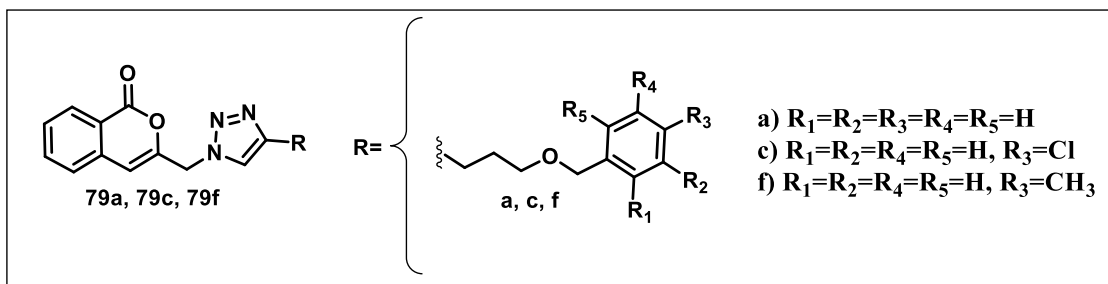


Figura 12. Estruturas dos compostos híbridos de 3,4-diidroisocumarina-triazol **79a**, **79c** e **79f** planejados.

2.3.2 Síntese: Parte II

< Planejamento, síntese e caracterização dos novos derivados de isocumarinas **80(a-k)** e de 3,4-diidroisocumarinas **81(a-k)** sem a presença do anel triazólico [**Figura 13** e **14** (p. 27)].

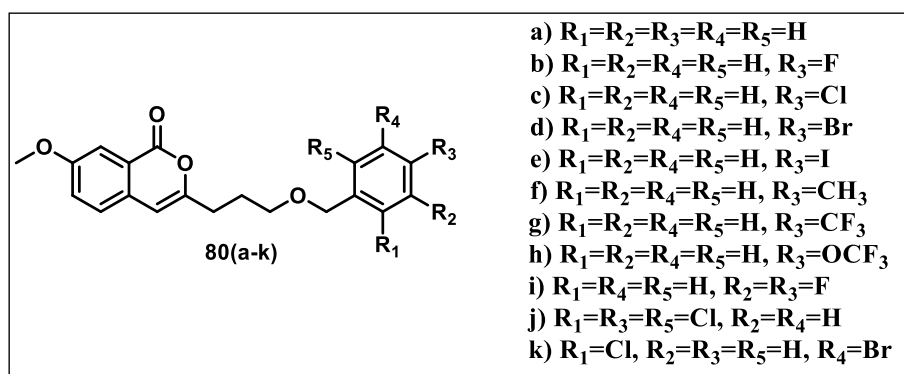


Figura 13. Estruturas dos compostos isocumarínicos **80(a-k)** planejados.

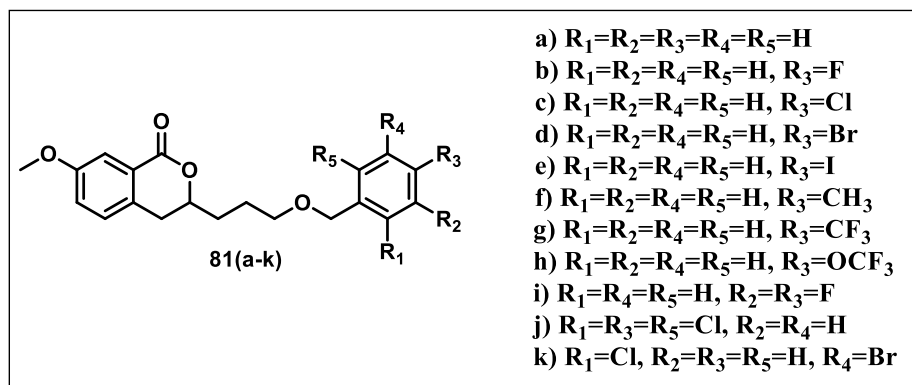


Figura 14. Estruturas dos compostos 3,4-diidroisocumarínicos **81(a-k)** planejados.

2.3.3 Atividade antimalárica

< Avaliação da atividade antiplasmodial *in vitro* contra as cepas W2 (cloroquina-resistente) e 3D7 (cloroquina-sensível) de 31 compostos sintetizados: sendo duas azidas (uma derivada de isocumarina e outra de 3,4-diidroisocumarina) e os 29 compostos híbridos [**77(a-l)**, **77n**, **78(a-l)**, **78n**, **79a**, **79c** e **79f**].

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese: Parte I

Como foi exposto, as classes das isocumarinas, 3,4-diidroisocumarinas e dos 1,2,3-triazóis são privilegiadas, pois apresentam uma gama de atividades biológicas. Dessa forma, neste trabalho foram planejados derivados de isocumarinas ou uma 3,4-diidroisocumarina e o anel 1,2,3-triazólico numa estratégia de hibridização molecular. A conexão entre estas classes de lactonas e o triazol nunca havia sido relatada anteriormente e foi planejada almejando a obtenção de compostos com potencial atividade antimalárica.

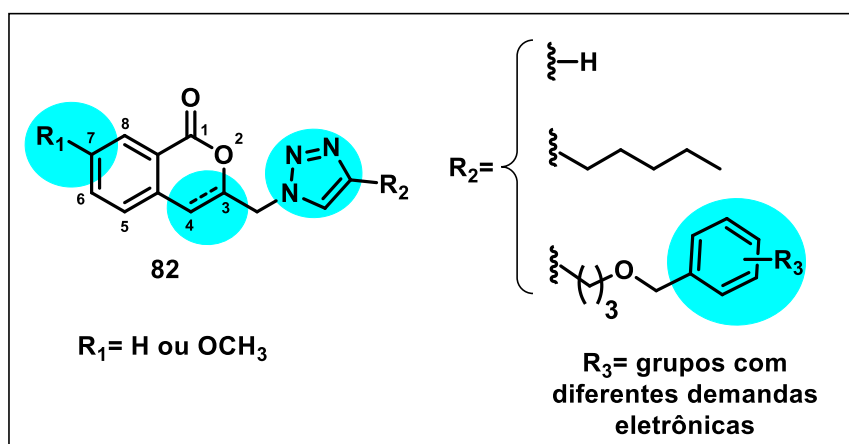
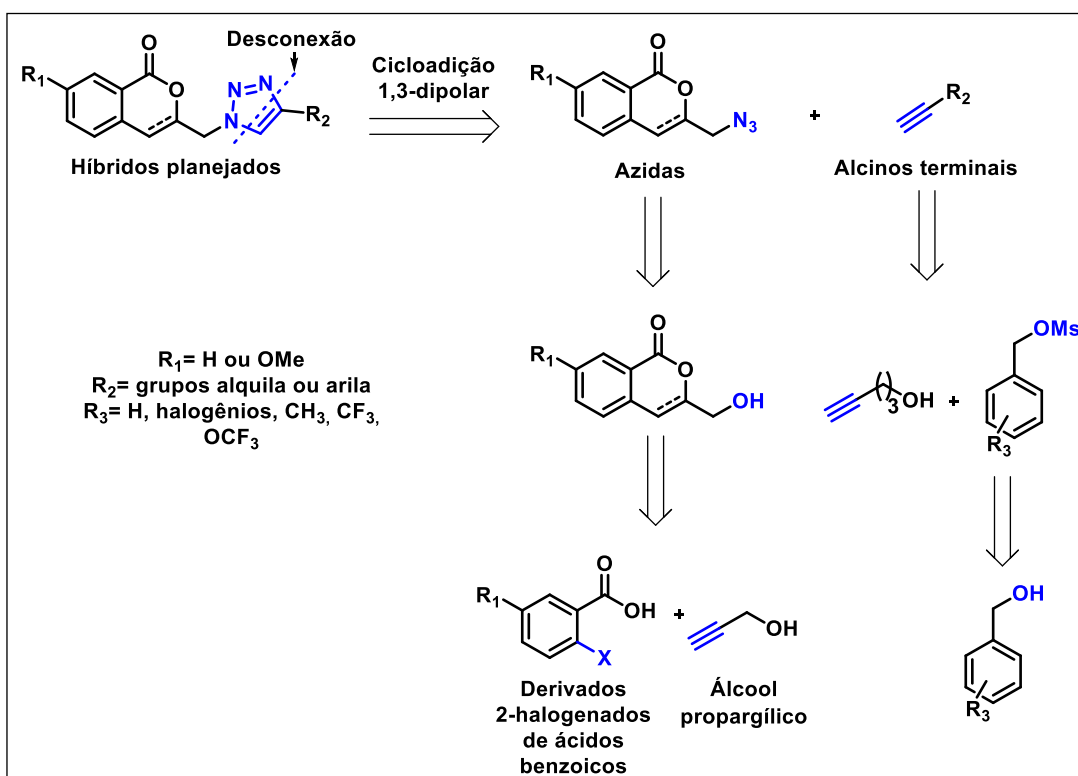


Figura 15. Estrutura geral (**82**) dos híbridos planejados.

Na estrutura geral **82** estão destacadas as principais variações que foram planejadas para o estudo das relações de estrutura-atividade dos compostos (**Figura 15**). Substâncias com e sem a ligação dupla entre os carbonos 3 e 4 do anel lactônico foram projetadas para comparar a atividade das isocumarinas e das 3,4-diidroisocumarinas. Em relação às isocumarinas, foram sintetizados compostos com variações na posição 7 ($R_1 = \text{H ou OMe}$). Para se avaliar o efeito do substituinte no anel triazólico planejaram-se compostos com diversos grupos R_2 (H, cadeia carbônica alifática ou cadeia carbônica

com derivado benzílico). Além disso, os substituintes R_3 , presentes no anel aromático, foram escolhidos com diferentes demandas eletrônicas, tais como: halogênios ou grupos halogenados, pois vários estudos em química medicinal relatam que a presença de halogênios em compostos orgânicos pode melhorar suas atividades biológicas.⁵⁸

Para a síntese dos híbridos planejados foi feita uma análise retrossintética para se definir a rota de síntese a ser utilizada. Dessa forma, com uma desconexão no anel triazólico, a síntese dos compostos alvo foi proposta via cicloadição 1,3-dipolar a partir de azidas e alcinos terminais. A síntese das azidas e dos alcinos foi sugerida de acordo com o observado na retrossíntese, que apresenta de modo geral a rota para obtenção destes intermediários (**Esquema 18**).



Esquema 18. Análise retrossintética para a obtenção dos compostos híbridos planejados.

⁵⁸ Vandekerckhove, S.; Desmet, T.; Tran, H. G.; de Kock, C.; Smith, P. J.; Chibale, K.; D'Hooghe, M., Synthesis of halogenated 4-quinolones and evaluation of their antiplasmodial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *24* (4), 1214-1217.

A discussão da síntese dos compostos alvo será dividida em três partes principais: síntese das azidas orgânicas, síntese dos alcinos e síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos envolvendo uma reação entre as azidas e os alcinos terminais.

3.1.1 Síntese das azidas orgânicas

Neste trabalho, três azidas orgânicas inéditas foram sintetizadas: duas derivadas de isocumarina (**83** e **85**) e uma derivada de 3,4-diidroisocumarina (**84**) (**Figura 16**). Estas três substâncias são intermediários chave para a síntese dos compostos alvo. A obtenção das azidas **83** e **84** foi proposta para se comparar as duas classes de substâncias (isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas) e verificar se a presença da ligação dupla é um fator estrutural importante para a atividade biológica dessas substâncias. Como todos os compostos possuíam o grupo metoxila na posição 7 planejou-se também a síntese da azida **85** para se avaliar o efeito deste substituinte na atividade antimalárica das substâncias.

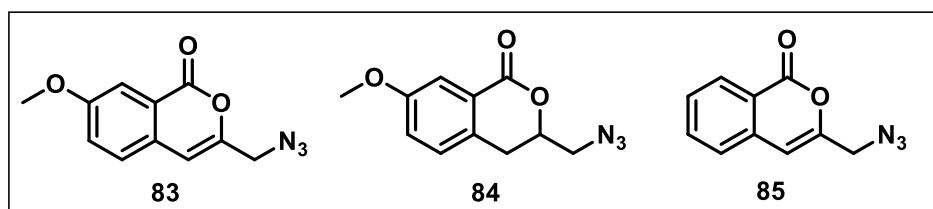
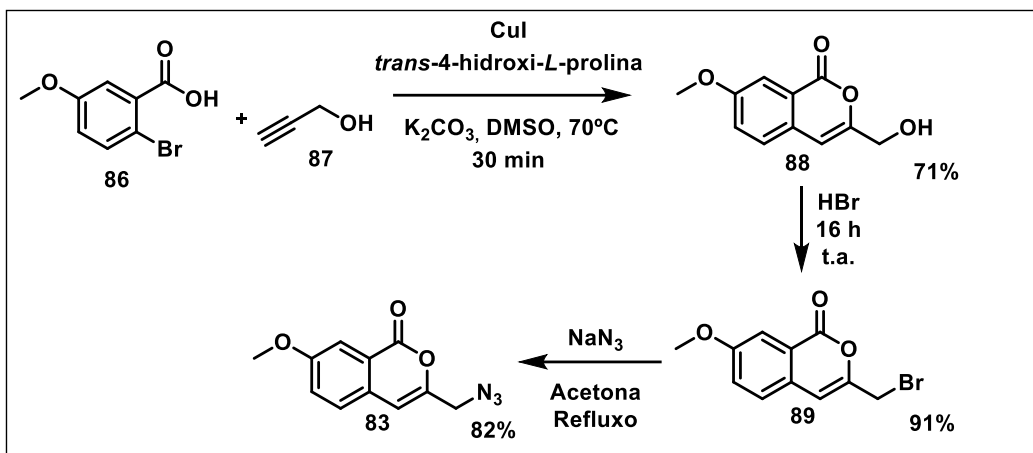


Figura 16. Estruturas das azidas orgânicas **83**, **84** e **85**.

3.1.2 Síntese da azida **83**

A azida **83** foi sintetizada a partir do ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico e do álcool propargílico em três etapas de reação: acoplamento de Castro-Stephens, bromação e substituição nucleofílica bimolecular (**Esquema 19**, p. 31).

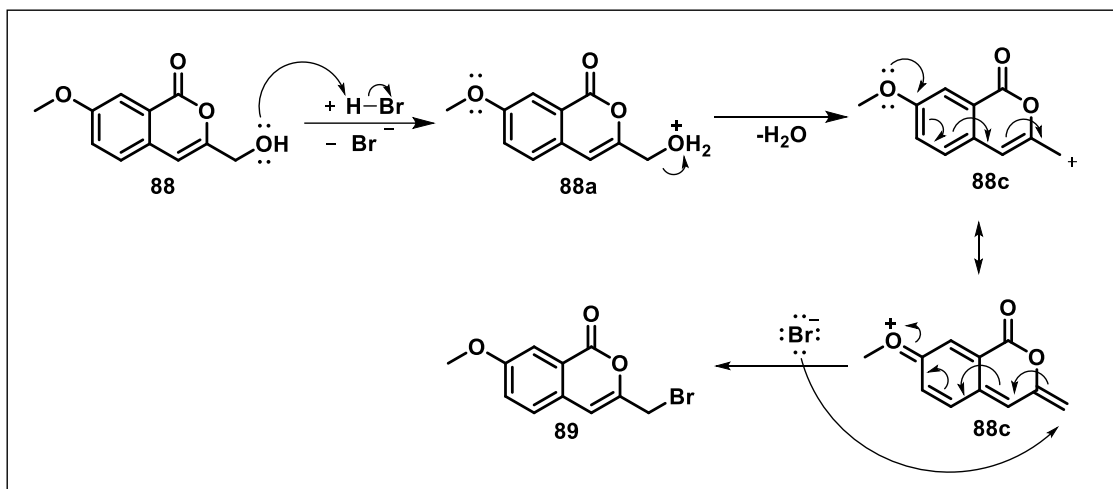


Esquema 19. Rota de síntese para a obtenção da azida **83**.

Desta forma, a isocumarina **83** foi obtida a partir do ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (**86**), utilizando-se o método relatado por Wang e colaboradores em 2009. Tanto o método de Wang³⁷ quanto o método de Sun,³⁸ discutidos anteriormente, poderiam ser utilizados nesta etapa da rota de síntese. No entanto, quando essa reação foi realizada, apenas o método de Wang havia sido relatado e por isso o mesmo foi utilizado. Assim, a reação entre o ácido **86** e o álcool propargílico (**87**) na presença de iodeto de cobre, de *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina e de carbonato de potássio, em DMSO à 70°C, conduziu à isocumarina **88** com 71% de rendimento (**Esquema 19**).

Em seguida a hidroxila da isocumarina **88** foi convertida em um bom grupo abandonador para tornar esse substrato passível de uma substituição nucleofílica. Assim, o tratamento do composto **88** com ácido bromídrico 48% à temperatura ambiente, por 16 horas, conduziu ao derivado bromado **89** com 91% de rendimento.⁵⁹ Esta reação de substituição ocorreu por processo unimolecular. Dessa forma, de acordo com o mecanismo proposto (**Esquema 20**, p. 32), em meio ácido ocorre a protonação da hidroxila de **88** formando **88a** com posterior eliminação de água que leva à formação do carbocátion alílico (**88b**) estabilizado por ressonância (**88c**). Por fim, o íon brometo realiza um ataque nucleofílico no carbono metilênico de **88c**, levando ao produto **89**.

⁵⁹ Singh, K.; Staig, S. J.; Weaver, J. D., Facile Synthesis of Z-Alkenes via Uphill Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (14), 5275-5278.



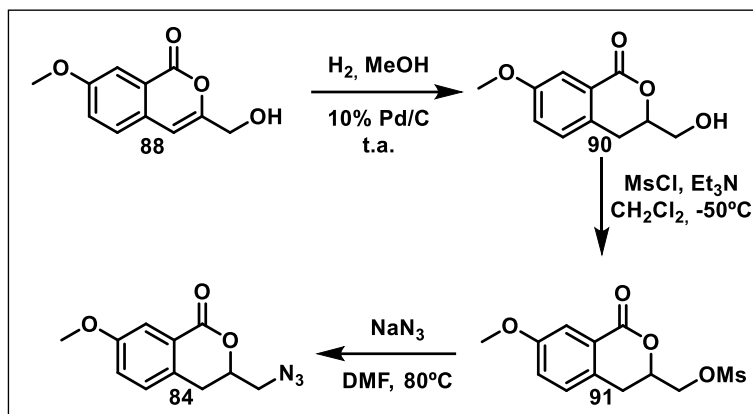
Esquema 20. Mecanismo proposto para a bromação de **89**.

Na etapa final, o brometo **89** reagiu, via S_N2 , com azida de sódio, sob refluxo em acetona, levando ao produto **83** com 82% de rendimento (**Esquema 19**, p. 31).⁶⁰ O rendimento global desta rota de síntese foi de 53%.

3.1.3 Síntese da azida **84**

Para a azida **84**, derivada de uma 3,4-diidroisocumarina, foi proposta a rota de síntese apresentada no **Esquema 21** (p. 33). Nesta rota, a azida **84** seria obtida a partir da isocumarina **88** em três etapas de reação: hidrogenação catalítica, mesilação e substituição nucleofílica bimolecular.

⁶⁰ Ho, I. T.; Lai, T. L.; Wu, R. T.; Tsai, M. T.; Wu, C. M.; Lee, G. H.; Chung, W. S., Design and synthesis of triazolyl coumarins as Hg²⁺ selective fluorescent chemosensors. *Analyst* **2012**, *137* (24), 5770-5776.



Esquema 21. Primeira proposta de síntese para a azida **84**.

O primeiro desafio desta rota foi transformar a isocumarina **88** em seu análogo 3,4-diidroisocumarínico **90**. Existem diversos métodos relatados para a realização deste processo, dentre os quais se destacam: a hidrogenação catalítica⁶¹ e a redução por boridreto de sódio.⁶² A hidrogenação catalítica foi o método escolhido inicialmente por ser, em geral, de maior simplicidade, demandar apenas uma etapa de reação e apresentar altos rendimentos, enquanto que a redução com boridreto de sódio, usualmente, envolve mais etapas de reação, o que pode ocasionar menores rendimentos. Além disso, o composto **90** já havia sido sintetizado por Guimarães e colaboradores,¹⁶ com rendimento quantitativo, via hidrogenação catalítica.

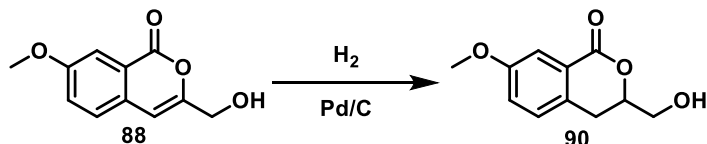
O composto **88** foi submetido à hidrogenação catalítica utilizando-se Pd/C (10%) como catalisador e metanol como solvente, sob pressão de H₂ de 250 psi, até ser observado o consumo total do material de partida. Após a purificação foram obtidas a 3,4-diidroisocumarina **90**, com apenas 19% de rendimento, e uma mistura de subprodutos de difícil purificação, o que impossibilitou o isolamento dos constituintes desta. Devido ao baixo rendimento conseguido para o produto **90** tentou-se melhorar as condições desta reação. Então, esta etapa foi realizada outras vezes variando-se algumas

⁶¹ Kendall, J. K.; Fisher, T. H.; Schultz, H. P.; Schultz, T. P., An improved synthesis of 6,8- dimethoxy-3-methylisocoumarin, a fungal metabolite precursor. *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54* (17), 4218-4220.

⁶² Qadeer, G.; Rama, N. H.; Garduno-Ramirez, M. L., Synthesis and anti-inflammatory activity of fluorinated isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins. *Journal of Fluorine Chemistry* **2007**, *128* (6), 641-646..

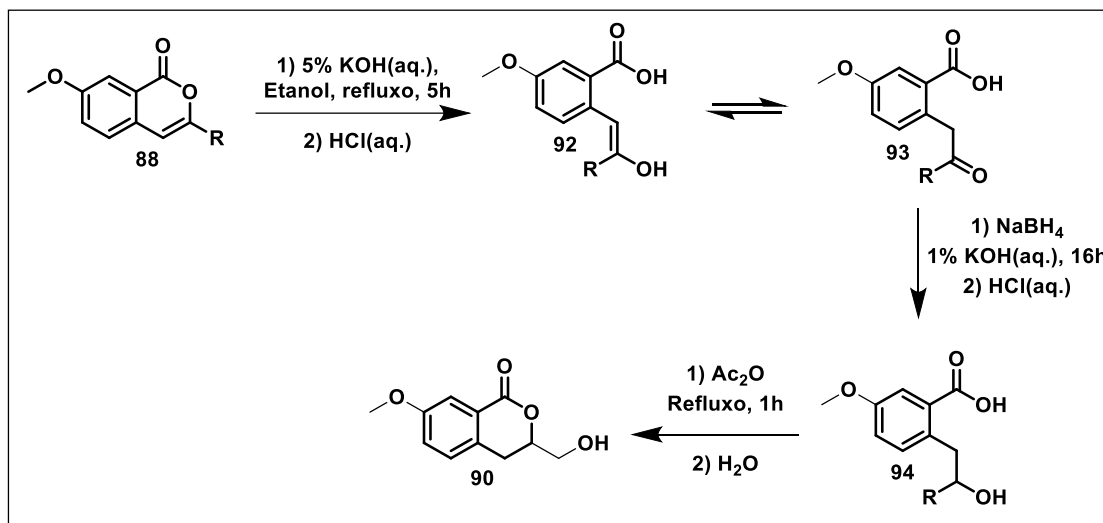
condições de reação como: tempo, solvente, pressão de hidrogênio e equipamento utilizado na reação (**Tabela 1**).

Tabela 1. Estudos das condições de reação de hidrogenação de **88**



Reação	Catalisador	Solvente	Equipamento utilizado	Pressão do Hidrogênio	Tempo de reação	Resultado
1	Pd/C 10%	Metanol	Reator de alta pressão	250 psi	16 horas	Mistura (19% do produto)
2	Pd/C 10%	Metanol	Reator de alta pressão	250 psi	8 horas	Mistura (10% de produto)
3	Pd/C 10%	Metanol	Reator de alta pressão	100 psi	4 horas	Mistura – traços de produto
4	Pd/C 10%	Metanol	Balão de fundo redondo (sem reator)	Pressão atmosférica	48 horas	Mistura - traços de produto
5	Pd/C 10%	Acetona	Reator de alta pressão	250 psi	16 horas	Mistura - traços de produto
6	Pd/C 10% - Reagente Novo	Metanol	Reator de alta pressão	250 psi	8 horas	Mistura (20% do produto)

Após a realização dessas reações, como o produto **90** não foi obtido com bom rendimento, optou-se por fazer a redução com boroidreto de sódio. Utilizou-se então o procedimento relatado por Qadeer e colaboradores,⁶² no qual a 3,4-diidroisocumarina **90** é obtida em três etapas de reação: hidrólise da lactona, redução do intermediário com NaBH₄ e ciclização (**Esquema 22**, p. 35).



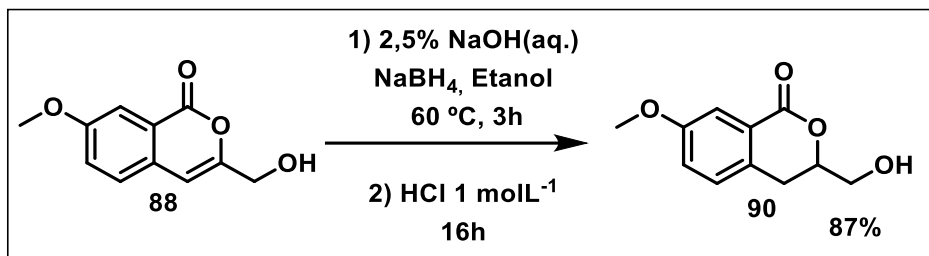
Esquema 22. Tentativa de síntese de 90 utilizando metodologia de Qadeer e colaboradores.

Na primeira etapa, após se realizar as reações de hidrólise e a neutralização da isocumarina **88**, o intermediário **92** ou **93**, se formado, não pôde ser isolado, pois, provavelmente, devido à sua alta polaridade, não foi possível extraí-lo da fase aquosa. Como solução para o problema, o solvente foi eliminado e a etapa de redução foi realizada sem se isolar e caracterizar o possível intermediário formado. O produto **94**, se formado, também não pôde ser extraído da fase aquosa. O solvente foi também eliminado nesta etapa e as condições para a reação de ciclização foram testadas. Após o final desta reação não foi observado, por CCD, a formação de um produto majoritário e sim uma mistura de vários compostos de difícil purificação. Devido a estes problemas este método mostrou-se inviável para a síntese da 3,4-diidroisocumarina **90**.

Por fim, outra metodologia, relatada por Ishchenko e colaboradores,⁶³ foi testada na tentativa de ser obter o produto **90**. Nessa metodologia, todas as três etapas de reação (hidrólise, redução e ciclização) são realizadas “one pot”. Como mostrado no **Esquema 23** (p. 36), o composto **88** foi adicionado a uma mistura de NaOH 2,5% p/v, etanol e NaBH₄ e agitado por 3 horas a 60°C. A seguir, o meio foi resfriado e neutralizado com uma solução de HCl 1 molL⁻¹ e agitado por 16 horas, o que, finalmente, levou ao

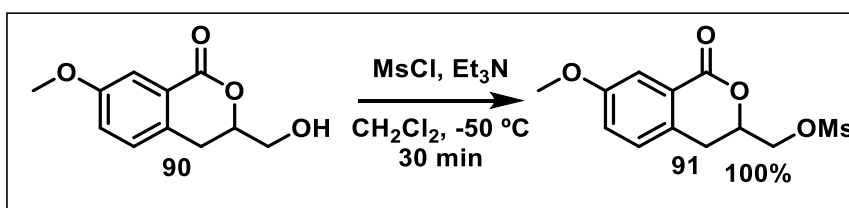
⁶³ Ishchenko, V. V.; Voevoda, N. M.; Shablykina, O. V.; Turov, A. V.; Khilya, V. P., Reduction of 3-(carboxyaryl)isocoumarins with sodium borohydride. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2012**, *47* (10), 1212-1224.

produto **90** com 87% de rendimento. Esse método, quando comparado com a hidrogenação catalítica, foi mais simples e apresentou um bom rendimento.



Esquema 23. Obtenção da 3,4-dihidroisocumarina **90** utilizando um método “one pot”.

Após a obtenção de **90** foi necessário converter a hidroxila em um bom grupo abandonador (**Esquema 24**). Como o álcool **90** é primário optou-se pela introdução do grupo mesila e formação do derivado mesilado **91**. A mesilação é um método simples, eficiente e, em geral, conduz a produtos com altos rendimentos.^{64,65} O composto **90** foi mesilado a partir da sua reação com cloreto de mesila e trietilamina em diclorometano a -50 °C levando ao produto **91** com rendimento quantitativo, de acordo com procedimento de Bundy e colaboradores.⁶⁴ Nesta reação a temperatura foi mantida em -50 °C para evitar o favorecimento de uma reação de substituição entre o material de partida e o produto mesilado que pode ocorrer, paralelamente à reação desejada, levando a um éter como produto.

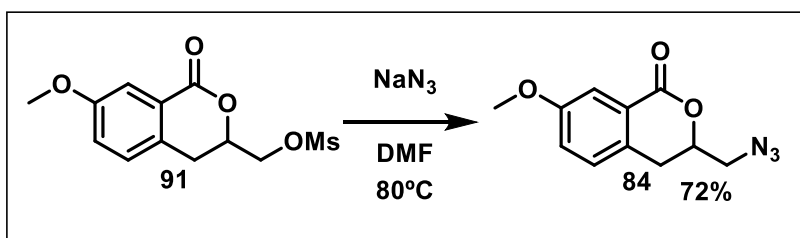


Esquema 24. Obtenção do derivado mesilado **91**.

⁶⁴ Bundy, G. L.; Lin, C. H.; Sih, J. C., The synthesis of 2,3-dinorprostacyclin metabolites – a new approach to spiro lactone hemiacetals. *Tetrahedron* **1981**, *37* (25), 4419-4429.

⁶⁵ Borgati, T. F.; Alves, R. B.; Teixeira, R. R.; de Freitas, R. P.; Perdigo, T. G.; da Silva, S. F.; dos Santos, A. A.; Bastidas, A. D. O., Synthesis and Phytotoxic Activity of 1,2,3-Triazole Derivatives. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2013**, *24* (6), 953-U805.

Finalmente, foi obtida a azida **84** a partir da reação de substituição nucleofílica bimolecular de **91** com azida de sódio, em DMF a 80°C, com 72% de rendimento (**Esquema 25**).⁶⁶ O rendimento global desta rota de síntese foi de 63%.



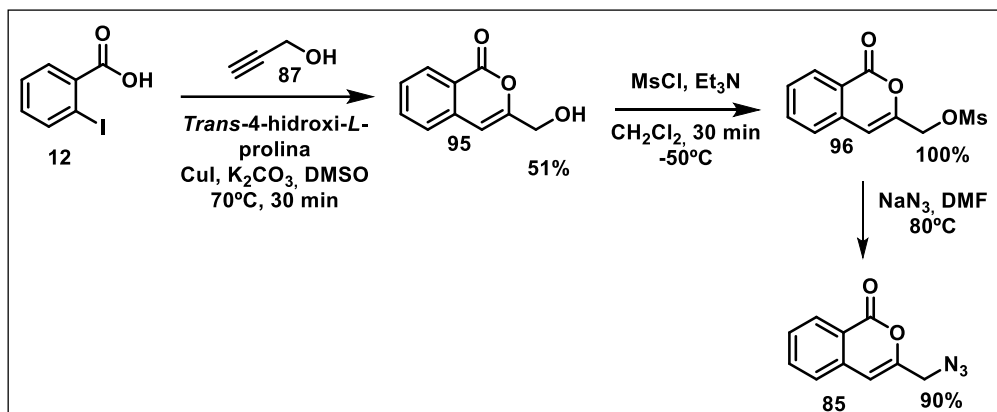
Esquema 25. Obtenção da azida **84**.

3.1.4 Síntese da azida **85**

A azida **85** foi sintetizada de acordo com a rota de síntese mostrada no **Esquema 26** (p. 38). Na primeira etapa da rota foi utilizado novamente o método de Wang³⁷ para síntese da isocumarinas. Dessa forma, foram reagidos o ácido 2-iodobenzoico **97** e o álcool propargílico (**87**) na presença de iodeto de cobre, de *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina e de carbonato de potássio em DMSO, levando ao álcool **98** com 51% de rendimento.

Na etapa subsequente converteu-se a hidroxila de **98** em um bom grupo abandonador. Optou-se pela reação de mesilação por ser um método mais rápido (30 minutos) se comparado com a bromação (16 horas de reação), como observado anteriormente. Assim, o álcool **95** foi colocado para reagir com cloreto de mesila e trietilamina, em diclorometano a -50°C, levando ao produto mesilado **96** com rendimento quantitativo.⁶⁴ Finalmente, **96** foi submetido à reação de substituição nucleofílica bimolecular com azida de sódio em DMF a 80°C conduzindo à azida **85** com 90% de rendimento.⁶⁶ Essa rota mostrou-se simples e eficiente na obtenção da azida orgânica desejada. O rendimento global da rota de síntese foi de 46%.

⁶⁶ Dey, S.; Karabal, P. U.; Sudalai, A., Concise Enantioselective Synthesis of Naturally Active (S)-3-Hydroxypiperidine. *Synthetic Communications* **2015**, *45* (13), 1559-1565.



Esquema 26. Obtenção da azida **85** a partir do ácido 2-iodobenzoico.

3.1.5 Caracterização das azidas

Os compostos obtidos **83**, **84** e **85** foram caracterizados por espectroscopia na região do IV e RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135. Na caracterização das azidas os espectros na região do IV foram importantes, principalmente, para confirmar a presença do grupo azida na molécula. Por exemplo, no espectro da azida **83** (**Figura 17**) podem ser observadas a banda de estiramento característica do grupo $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ (2112 cm^{-1}), e a banda referente ao estiramento da carbonila lactônica (1717 cm^{-1}), confirmando assim a presença do grupamento azida e da carbonila lactônica do composto. Bandas semelhantes foram observadas para as azidas **84** e **85**.

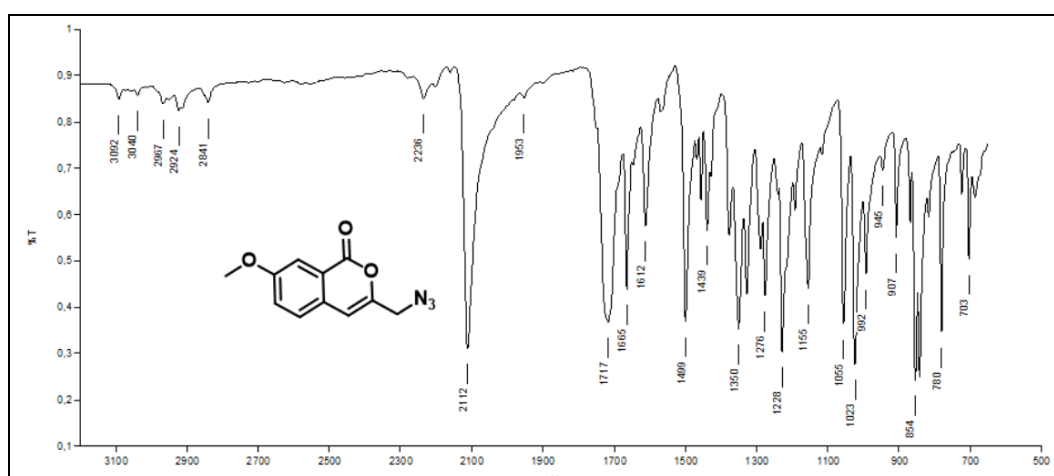


Figura 17. Espectro na região do infravermelho (ATR) do composto **83**.

Devido à simplicidade estrutural das azidas, a caracterização por RMN de ^1H é suficiente para confirmar as suas estruturas. Assim, como exemplo, no espectro de RMN de ^1H de **83**, com base no deslocamento químico, multiplicidade e integral dos sinais puderam ser atribuídos os sinais referentes aos hidrogênios do composto (**Figura 18**).

No espectro de **83** pode ser observado em 6,50 ppm um simpleto, integrado para 1, referente à H-9. Esse sinal é característico das isocumarinas e confirma a presença do anel lactônico no composto. Em 3,90 ppm observa-se um simpleto referente aos hidrogênios metoxílicos H-11 e em 4,49 um simpleto referente aos hidrogênios metilênicos H-10. Os demais sinais são referentes aos hidrogênios do anel aromático do composto.

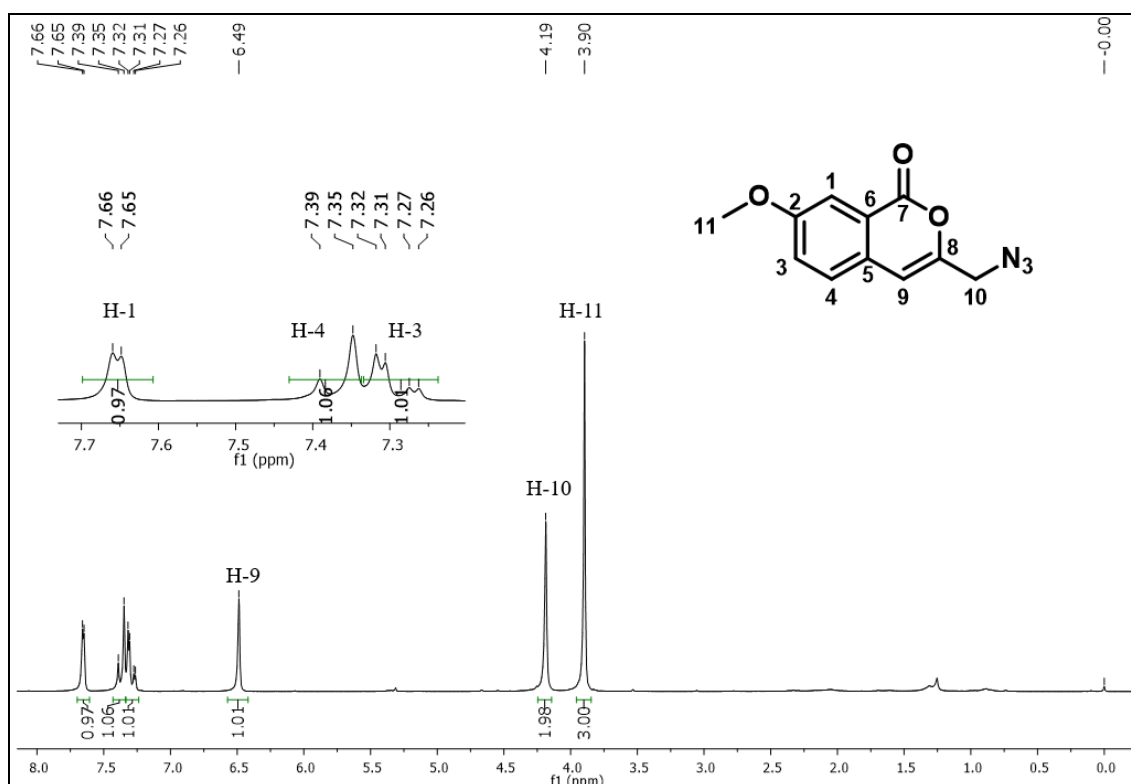


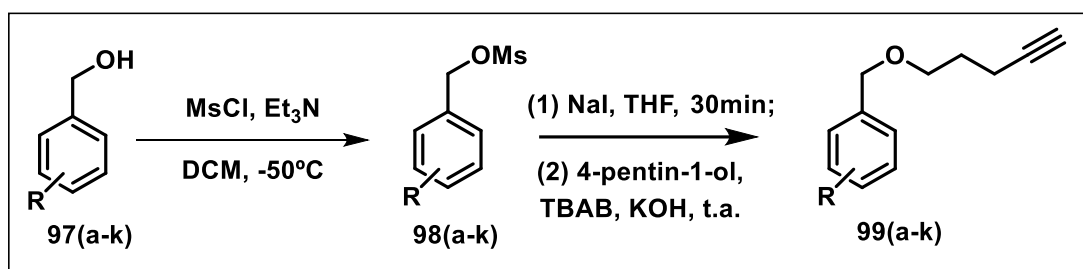
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do composto **83** (200 MHz, CDCl_3).

A caracterização completa das azidas inéditas, **83**, **84** e **85**, foi feita por comparação entre os deslocamentos químicos (, ppm), a multiplicidade dos sinais (M)

e os valores das constantes de acoplamento (J , Hertz) e estes dados podem ser observados nas Tabelas no **Anexo I** (p. 121). Todos os espectros incluindo na região do IV, RMN de ^1H , ^{13}C e subespectro DEPT 135 encontram-se nos **Anexo II** (p. 173) e **Anexo III** (p. 250).

3.1.6 Síntese dos alcinos derivados de álcoois benzílicos

Para a obtenção dos alcinos **99(a-k)** foi inicialmente proposta a rota de síntese envolvendo duas etapas: uma reação de mesilação seguida de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (**Esquema 27**).



Esquema 27. Rota geral de síntese proposta para a obtenção dos alcinos **99(a-k)**.

Nessa rota foi utilizada uma série de onze álcoois benzílicos comerciais **97(a-k)** como materiais de partida (**Figura 19**, p. 41). Esses álcoois possuem substituintes diversos no anel aromático, com diferentes demandas eletrônicas, tais como: F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OCF_3 , etc. Como citado anteriormente, essa variação foi planejada para se avaliar os efeitos desses substituintes na atividade biológica dos compostos sintetizados.

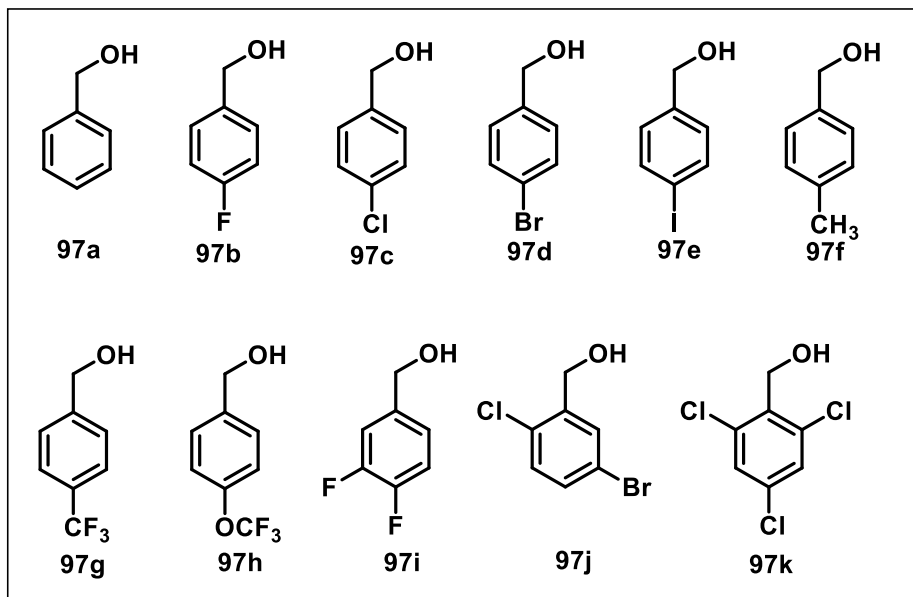


Figura 19. Estruturas dos álcoois benzílicos comerciais utilizados **97(a-k)**.

O objetivo principal desta rota de síntese foi inserir um grupo contendo um alcino terminal na estrutura dos álcoois benzílicos. Para isso, foi escolhido o 1-pentín-2-ol que contém um alcino terminal e uma hidroxila (grupo capaz de promover um ataque nucleofílico).

A primeira etapa de reação consistiu na mesilação dos álcoois benzílicos **97(a-k)** tornando estes substratos passíveis de sofrer uma S_N2 . Esta reação ocorreu com o álcool benzílico na presença de cloreto de mesila e trietilamina em diclorometano a $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Os produtos mesilados **98(a-k)** foram obtidos com rendimentos variando entre 81 e 100% (**Figura 20**, p. 42).

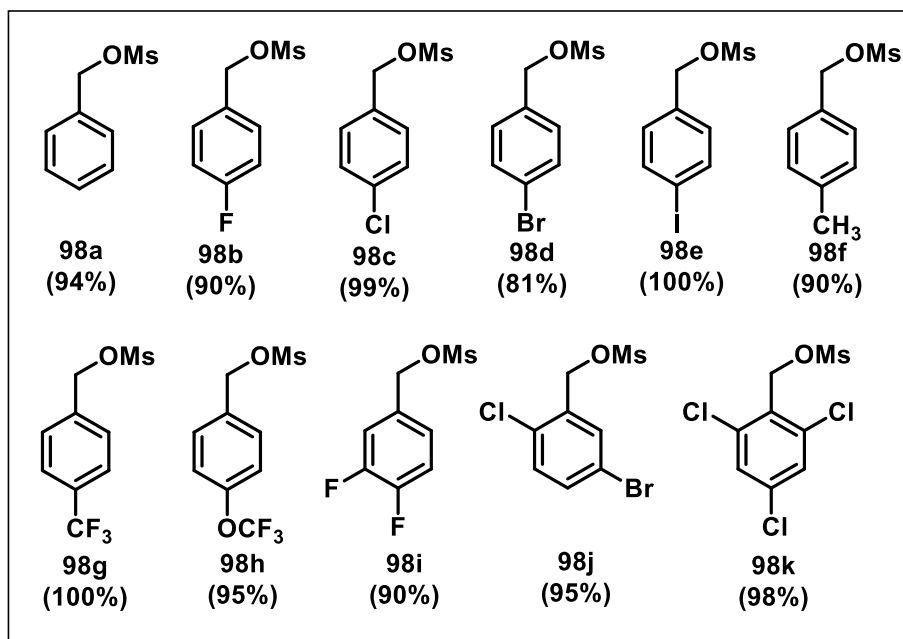


Figura 20. Compostos mesilados obtidos **98(a-k)** com seus respectivos rendimentos.

A segunda etapa da rota de síntese consistiu na obtenção dos alcinos derivados de álcoois benzílicos, utilizando a reação clássica de Williamson. A partir da reação dos compostos mesilados **98(a-k)** com o 4-pentin-1-ol foram obtidos os éteres **99(a-k)**. Escolheu-se para realizar a eterificação, uma reação de substituição, via catálise por transferência de fase. Esse método foi escolhido por apresentar algumas vantagens em relação aos métodos clássicos, como: não necessitar de solventes anidros, condições brandas de reação, utilização de hidróxido em vez de hidreto para obtenção do alcóxido e simplicidade operacional.^{67,68}

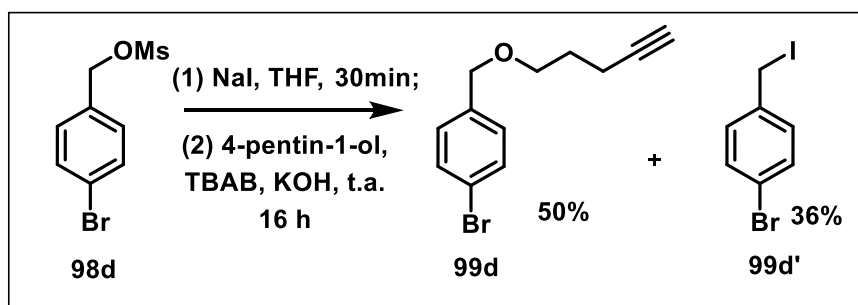
Como proposta inicial a reação foi feita em duas etapas “one pot”: primeiramente o álcool mesilado foi colocado na presença de iodeto de sódio por 30 minutos e depois foram adicionados o 4-pentin-1-ol, o hidróxido de potássio e o brometo de tetrabutilamônio. A reação foi deixada sob agitação por 16 horas levando ao produto eterificado (**Esquema 28**, p. 43). A adição de NaI foi realizada para que o grupo mesila fosse substituído pelo iodo formando o derivado iodado “in situ”, por ser um substrato mais susceptível a um ataque nucleofílico. O brometo de tetrabutilamônio

⁶⁷ Dehmlow, E. V.; Demhlow, S. S.; Phase Transfer Catalysis, VHC Publishers, New York, 3a ed., **1993**.

⁶⁸ Lucchese, A. M.; Marzorati, L., Phase transfer catalysis. *Quimica Nova* **2000**, 23 (5), 641-652.

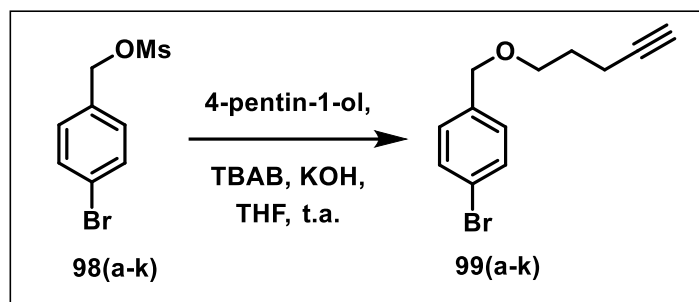
(TBAB) utilizado funciona como transferidor de fases. A presença de quatro cadeias carbônicas apolares na sua estrutura torna-o solúvel também em solventes orgânicos. Dessa forma, o TBAB consegue transferir os íons hidróxidos da fase sólida (KOH não é totalmente solúvel em THF) para a fase orgânica, o que ocasiona a desprotonação da hidroxila do 4-pentin-1-ol e com isso o ataque nucleofílico ao derivado mesilado.⁶⁷

Para testar a eficiência desse método fez-se inicialmente a reação com o derivado mesilado **98d**. A escolha de **98d** foi feita porque seu álcool de partida encontrava-se em maior quantidade no laboratório. Dessa forma, procedeu-se com a reação e obteve-se o produto desejado **99d** com 50% de rendimento (**Esquema 28**). Além deste, foi obtido também o derivado iodado **99d'** com 36% de rendimento. Ao se aumentar o tempo de reação, de 24 para 48 horas, observou-se que o derivado iodado não foi totalmente consumido. Além de afetar o rendimento do produto desejado, este subproduto dificultava o processo de purificação do produto **99d**.



Esquema 28. Primeira metodologia utilizada para obtenção do éter **99d**.

Devido aos problemas apresentados neste método, resolveu-se realizar a reação sem a adição do iodeto de sódio, pois o grupo mesila também é um bom grupo abandonador. Assim, o álcool mesilado e o 4-pentin-1-ol foram dissolvidos em THF e em seguida adicionaram-se o hidróxido de potássio e o brometo de tetrabutylamônio e o sistema foi agitado por 16 horas (**Esquema 29**, p. 44).



Esquema 29. Reação de obtenção dos alcinos **99(a-k)**.

Essa reação levou à formação dos produtos **99(a-k)** com 50 a 75% de rendimento (**Figura 21**). Além disso, a purificação do produto tornou-se um pouco menos trabalhosa, pois o derivado iodado não estava presente.

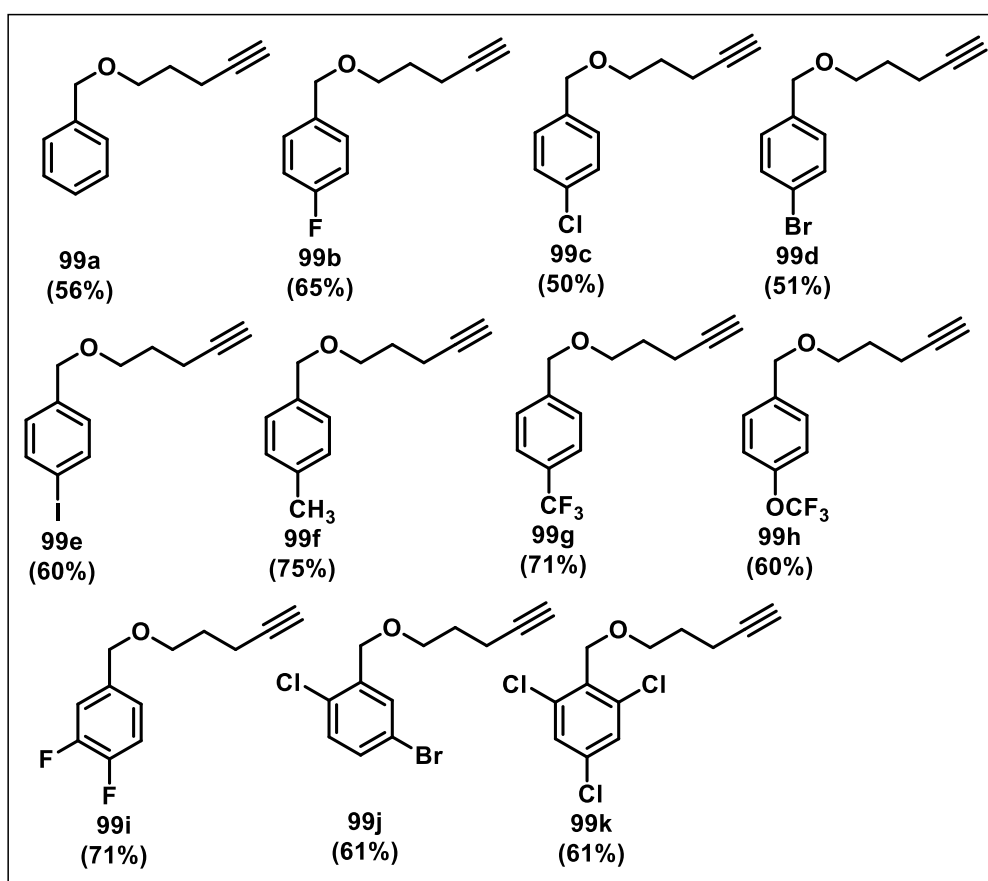


Figura 21. Alcinos **99(a-k)** sintetizados com seus respectivos rendimentos.

Os alcinos **99(a-k)** foram obtidos de forma eficiente e o rendimento global da rota de síntese utilizada variou de 41 a 71%.

3.1.7 Caracterização das alcinos

Os alcinos **99(a-k)** obtidos foram caracterizados por espectroscopia na região do IV, RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135. Nos espectros na região do IV dos compostos podem se destacar a banda referente ao estiramento da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ e a banda referente ao estiramento da ligação $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$. Como, por exemplo, para o composto **99d** essas bandas são observadas, respectivamente, em 2118 cm^{-1} e em 3300 cm^{-1} (**Figura 22**).

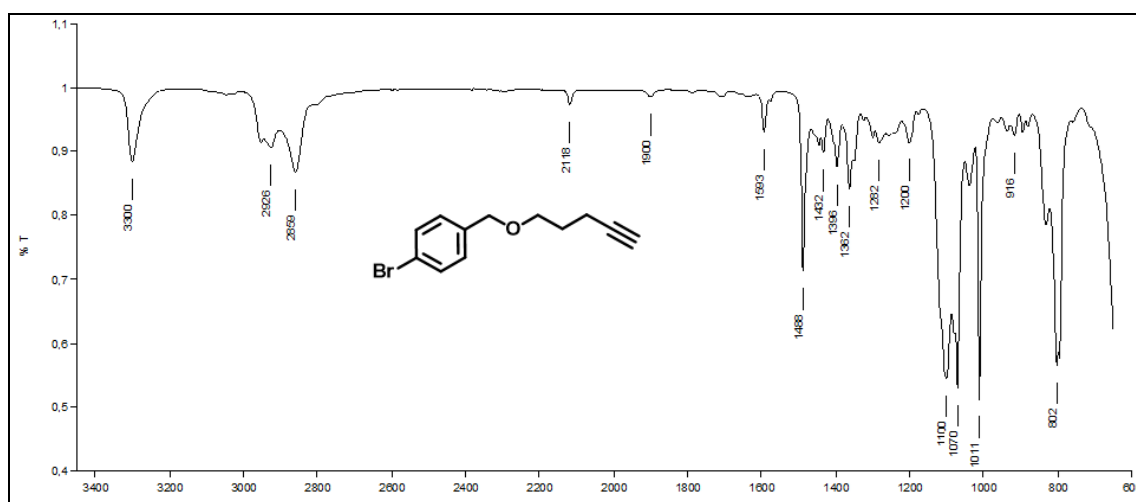


Figura 22. Espectro na região do IV do composto **99d** (ATR).

No espectro de RMN de ^1H podem ser observados os sinais referentes aos átomos de hidrogênios e que confirmam as estruturas dos alcinos **99(a-k)** obtidos. Por exemplo, para o composto **99d** destacam-se, na região dos aromáticos, os dois dupletos integrando para 2 hidrogênios cada, referentes aos aromáticos H-3' e H-4'. Outro sinal importante que pode ser salientado é o referente ao H-5, observado como um tripleto ($^4J= 4,0\text{ Hz}$), com integral igual a 1, em 1,94 ppm. Os demais sinais são referentes aos hidrogênios metilênicos e suas atribuições foram feitas de acordo com as

multiplicidades e valores de deslocamento químico dos sinais, conforme mostrado no espectro da **Figura 23**.

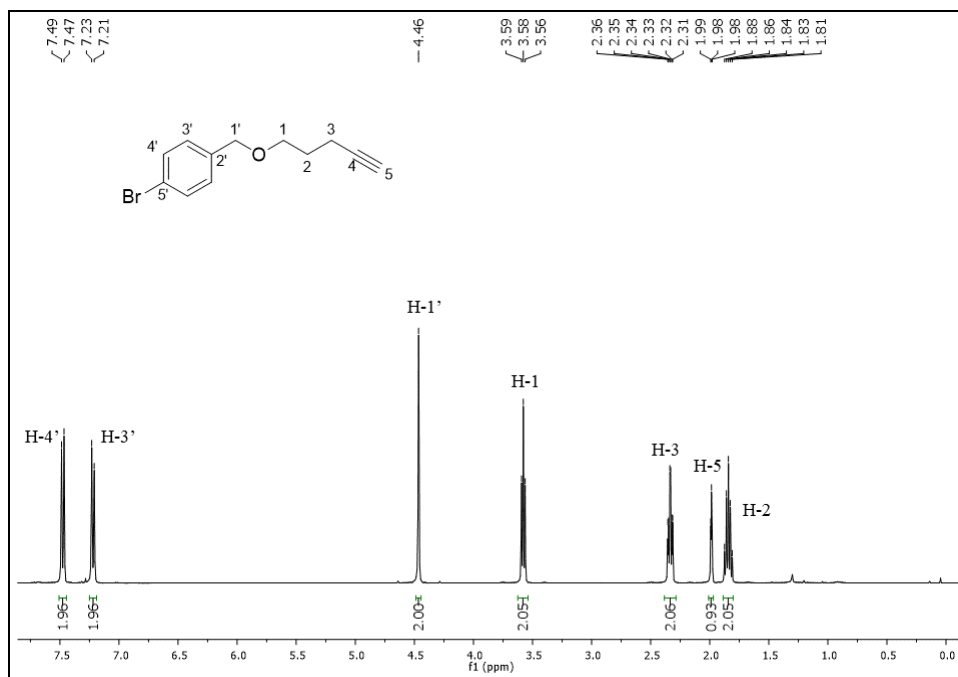


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do composto **99d** (200 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C , auxiliado pelo subespectro DEPT 135, de **99d** podem ser atribuídos os nove sinais relativos aos átomos de carbono da sua estrutura. Podem-se destacar os sinais em 129,4 e 131,7 ppm, referentes aos C-H aromáticos C-3' e C-4'. Além disso, o sinal de maior valor de deslocamento químico (137,8 ppm) é atribuído ao C-2' e o sinal do carbono ligado ao átomo de bromo é observado em 121,6 ppm. Os demais sinais com suas respectivas atribuições podem ser observados na **Figura 24** (p. 47).

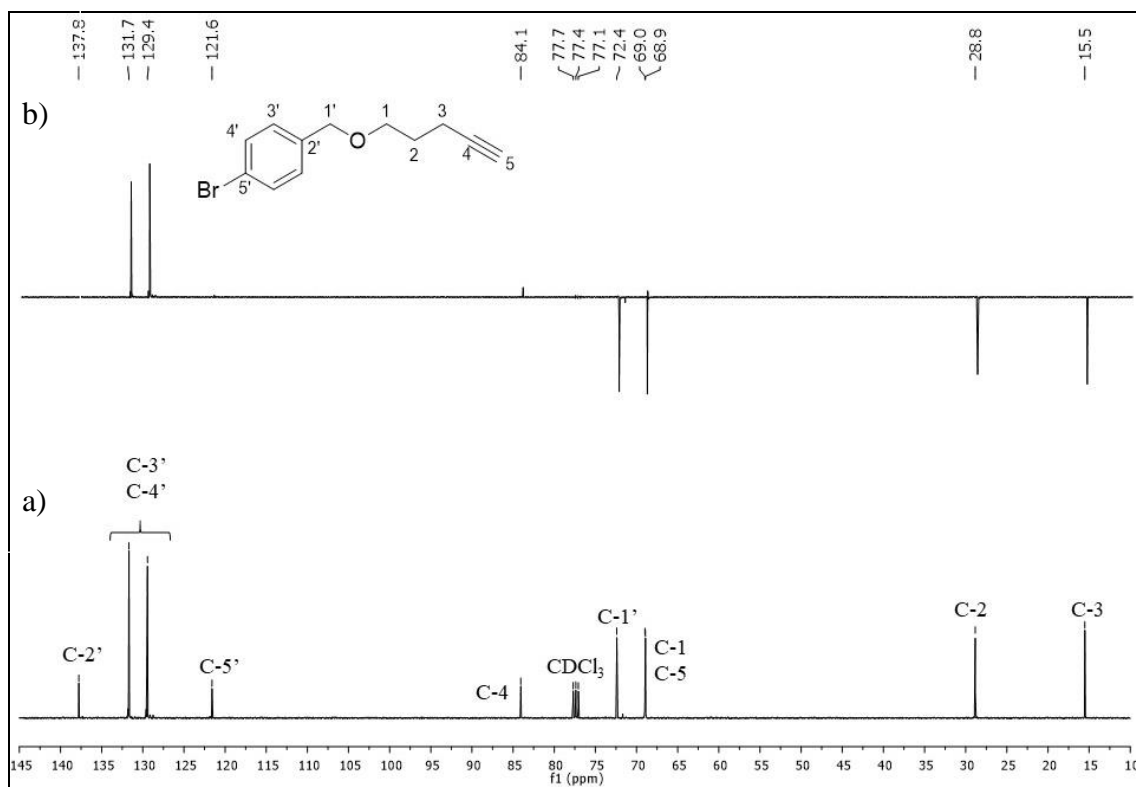
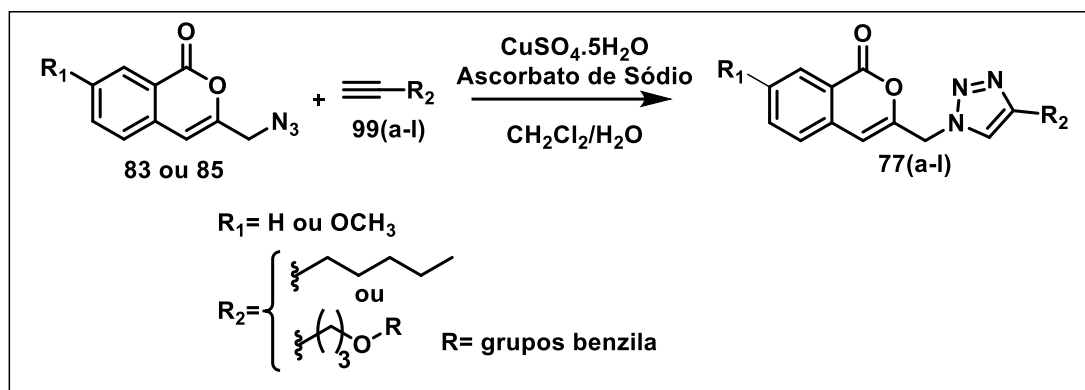


Figura 24. Espectros de RMN de ^{13}C (a) e subspectro de DEPT 135 (b) do composto **99d** (100 MHz, CDCl_3).

A caracterização completa dos alcinos **99(a-k)** desta rota, com a comparação entre os deslocamentos químicos (δ , ppm), a multiplicidade dos sinais (M) e os valores das constantes de acoplamento (J , Hertz), pode ser encontrada nas Tabelas do **Anexo I** (p. 121). Todos os espectros incluindo na região do IV, RMN de ^1H , ^{13}C e subspectro DEPT 135 encontram-se nos **Anexo II** (p. 173) e **Anexo III** (p. 250).

3.1.8 Síntese dos derivados triazólicos de isocumarina **77(a-l)**, **79a**, **79c** e **79f**

A etapa final da rota de síntese consistiu na reação entre as azidas sintetizadas e os alcinos para obtenção dos triazóis (**Esquema 30**, p. 48). Assim, como metodologia utilizou-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I), a reação “click” segundo Borgati e colaboradores.⁶⁵



Esquema 30. Reação de obtenção dos 1,2,3-triazóis **77(a-l)**.

A reação de cicloadição foi realizada entre a azida e o alcino na presença de sulfato de cobre e ascorbato de sódio, em diclorometano/água como solvente, à temperatura ambiente.⁶⁵ O catalisador da reação é o cobre (I), utilizou-se como fonte de Cu(II) o sulfato de cobre penta-hidratado, o qual foi reduzido a Cu(I) pelo ascorbato de sódio.

A azida metoxilada **83** foi colocada para reagir com cada alcino sintetizado [**99(a-k)**, **Figura 21**, p. 44], separadamente, e o heptino (obtido comercialmente). O heptino (**99l**) foi utilizado para verificar se a presença do grupo benzílico é importante para a atividade biológica dos compostos, pois todos os alcinos sintetizados possuíam esse grupo em suas estruturas enquanto o heptino possuiu apenas uma cadeia alquílica. Dessa forma, a reação “click” de **83** com os alcinos **99(a-l)** conduziu aos derivados metoxilados de isocumarina **77(a-l)**, tendo os rendimentos variado entre 69 e 100% (**Figura 25**, p. 49).

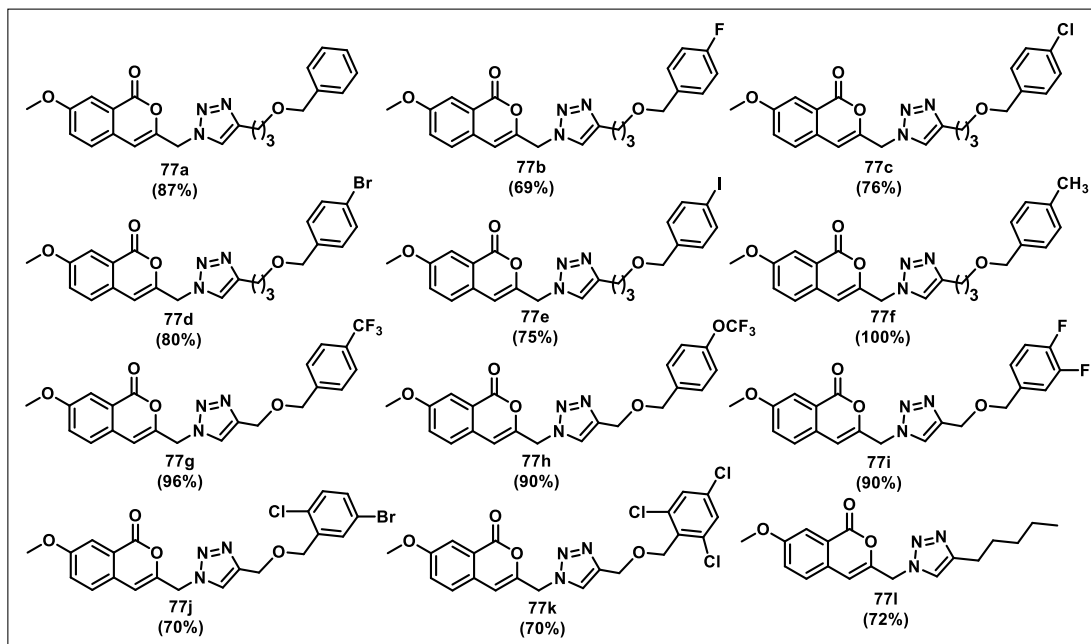


Figura 25. Estruturas dos híbridos de isocumarinas e triazóis **77(a-l)** com seus respectivos rendimentos.

Como todos os compostos planejados possuíam uma metoxila no anel aromático do grupo isocumarínico, foi proposta a síntese de algumas substâncias sem esse substituinte. Dessa forma, foram sintetizados três triazóis derivados da azida **85** (isocumarina que não possui a metoxila). Assim, a azida **85** foi colocada para reagir com três alcinos [**102a**, **102c** e **102f** (**Figura 21**, p. 43)] nas mesmas condições de reação da azida **83** (**Esquema 30**, p. 47). Os alcinos utilizados foram escolhidos levando-se em consideração a natureza do **substituinte** no grupo benzílico (**102a** por não apresentar substituinte, **102c** por apresentar um substituinte que doa densidade eletrônica para o anel por ressonância e **102f** em que há doação por efeito indutivo). Os produtos **79a**, **79c** e **79f** foram obtidos com rendimentos entre 69 a 87% (**Figura 26**, p.50).

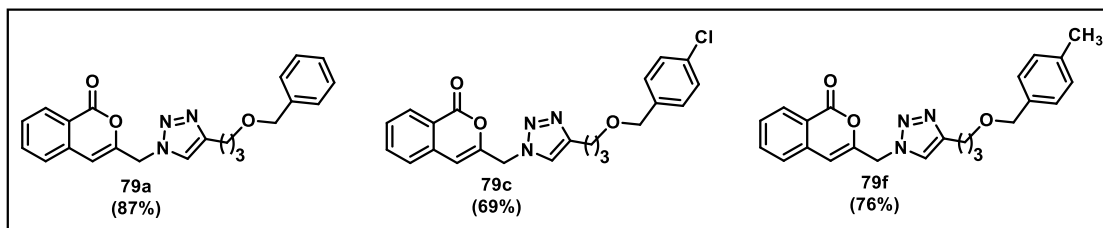
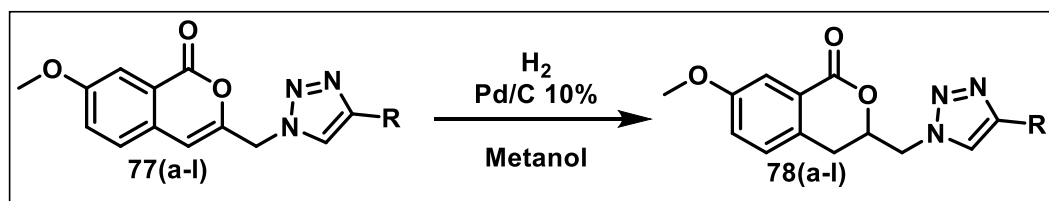


Figura 26. Estruturas dos híbridos de isocumarina-triazóis **79a**, **79c** e **79f** com seus respectivos rendimentos.

3.1.9 Síntese dos derivados triazólicos de 3,4-diidroisocumarina **78(a-l)**

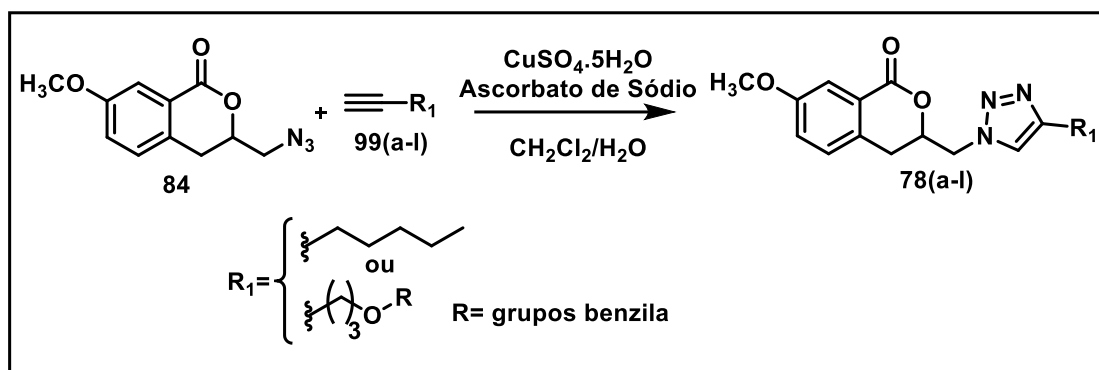
Como discutido, um dos objetivos deste trabalho é a obtenção dos compostos triazólicos de 3,4-diidroisocumarinas **78(a-l)**. Essa síntese visou a obtenção das lactonas sem a ligação dupla entre os carbonos 3 e 4, para avaliar este efeito na atividade biológica.

A proposta inicial para esta síntese foi à redução direta dos compostos isocumarínicos **77(a-l)** pela hidrogenação catalítica (**Esquema 31**), de acordo com o procedimento utilizado por Guimarães e colaboradores.¹⁶ Esse método envolve a redução da isocumarina, utilizando-se Pd/C como catalisador e metanol como solvente sob pressão de hidrogênio (250 psi) por 16 horas. Inicialmente esta reação foi testada com o triazol **77d**. Entretanto, por esse método, constatou-se que a reação não se completava, sendo obtida uma mistura do material de partida e do produto hidrogenado. Além disso, a mistura obtida era de difícil purificação e não foi possível obter o produto hidrogenado puro, sendo observados sinais de duas substâncias no espectro de RMN de ¹H.



Esquema 31. Reação proposta para a obtenção dos 1,2,3-triazóis **78(a-l)**.

Como não houve uma conversão completa do material de partida **77d** em seu produto hidrogenado **78d**, a obtenção de **78(a-l)** foi realizada pela reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a azida **84** e os alcinos **99(a-l)** (Esquema 32).



Esquema 32. Reação de obtenção dos triazóis **78(a-l)**.

A partir da reação “click” foi possível obter os produtos **78(a-l)**, com rendimentos entre 57 e 97% (Figura 27).

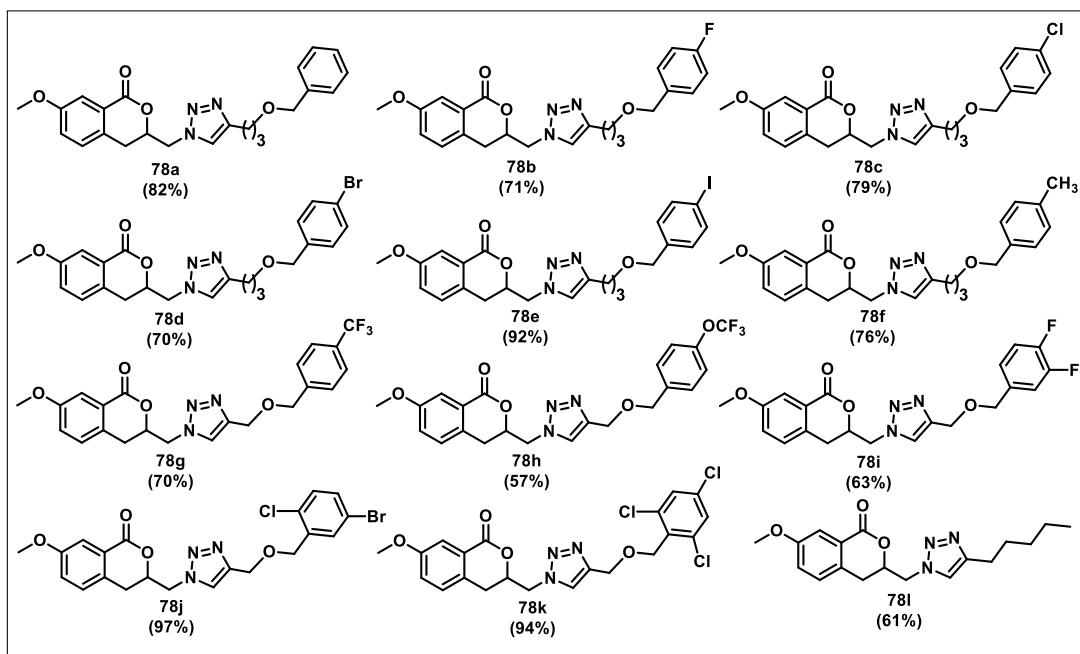


Figura 27. Estruturas dos triazóis **78(a-l)** com seus respectivos rendimentos.

3.1.10 Síntese dos derivados triazólicos 77n e 78n

Outro objetivo do trabalho foi avaliar se a presença de substituinte na posição 4 do anel triazólico é importante para a atividade biológica das substâncias planejadas. Então, foi proposta a síntese dos compostos **77n** e **78n** (Figura 28). Diferentemente dos produtos **77(a-l)**, **78(a-l)**, **79a**, **79c** e **79f** os compostos **77n** e **78n** apresentam anéis triazólicos monossustituídos (substituinte na posição 4 ausente).

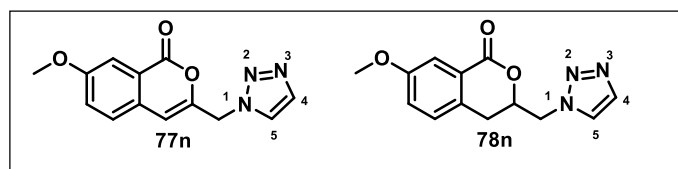
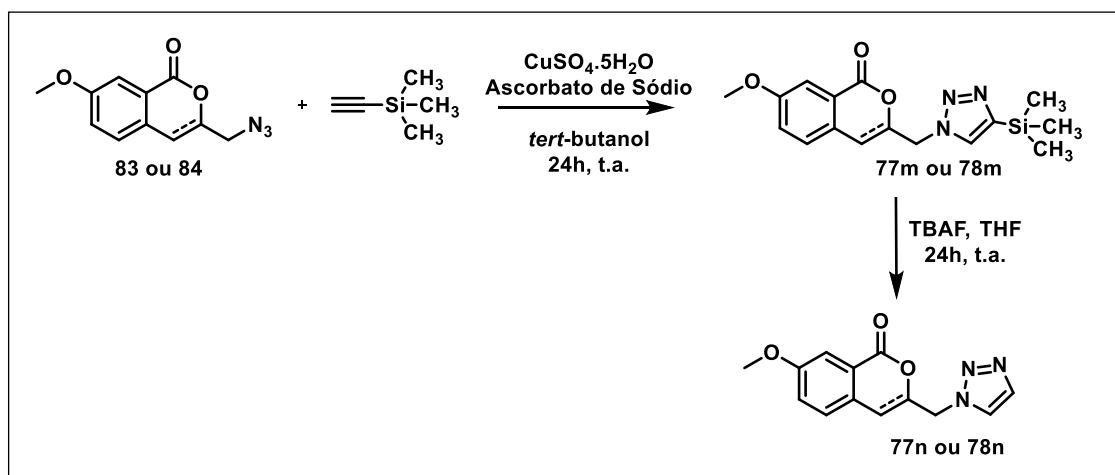


Figura 28. Estruturas dos compostos **77n** e **78n**.

A rota de síntese proposta para a obtenção de **77n** e **78n** envolve duas reações: a cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alcino terminal sililado e a remoção do grupo trimetilsilano com fluoreto de tetrabutilamônio (Esquema 33).



Esquema 33. Rota de síntese para a obtenção de **77n** e **78n**.

A primeira reação envolvida na síntese destes compostos foi a “click” partindo-se das azidas **83** ou **84** com o etinil-trimetilsilano (Esquema 33) que, diferente dos

alcinos utilizados anteriormente, possui um grupo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ que pode ser removido em um etapa posterior. Assim, foi realizada a reação entre a azida (**83** ou **84**) e o etinil-trimetilsilano, sulfato de cobre pentahidratado, ascorbato de sódio em *tert*-butanol por 24 horas. Os produtos **77m** e **78m** foram obtidos com rendimentos de 69% e 75%, respectivamente (**Figura 29**).

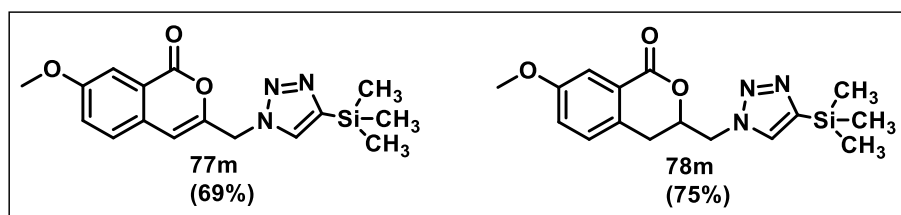


Figura 29. Estruturas dos compostos **77m** e **78m** com os respectivos rendimentos.

A etapa seguinte consistiu na remoção do grupo trimetilsilila do anel triazólico. Para isso utilizou-se o fluoreto de tetrabutilamônio de acordo com o procedimento relatado por Weibel e colaboradores.⁶⁹ Desta forma, o composto contendo o grupo TMS (**77m** ou **78m**) foi adicionado a uma solução de TBAF em THF e após 24 horas de reação o produto **77n** ou **78n** foi obtido com rendimentos de 81% e 75%, respectivamente (**Figura 30**).

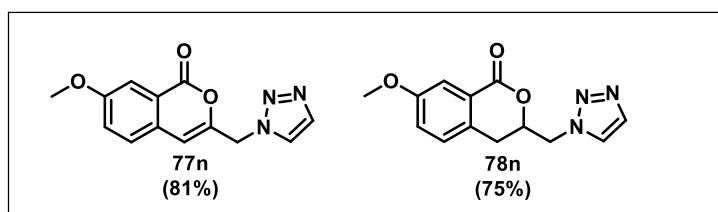


Figura 30. Estruturas dos compostos **77n** e **78n** com os respectivos rendimentos.

⁶⁹ Weibel, N.; Charbonniere, L.; Ziessel, R., Catalytic etherification of N-protected - tris(hydroxymethyl)aminomethane for the synthesis of ligands with C-3 symmetry. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (11), 1793-1796.

3.1.11 Caracterização dos compostos triazólicos

Os compostos **77(a-l)**, **77n**, **78(a-l)**, **78n**, **79a**, **79c** e **79f** foram caracterizados por técnicas de espectroscopia na região do IV, RMN e espectrometria de massas. De modo geral, nos espectros na região do IV dos compostos triazólicos [**77(a-l)**, **77n**, **78(a-l)**, **78n**, **79a**, **79c** e **79f**] não se observam as bandas referentes aos estiramentos da ligação tripla C≡C e do grupo azida N=N=N, presentes nos materiais de partida. Por exemplo, para o composto **77d** não se observam as bandas referentes aos estiramentos do grupo azida e da ligação tripla dos materiais de partida enquanto a banda referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila lactônica é observada em 1723 cm⁻¹ (**Figura 31**).

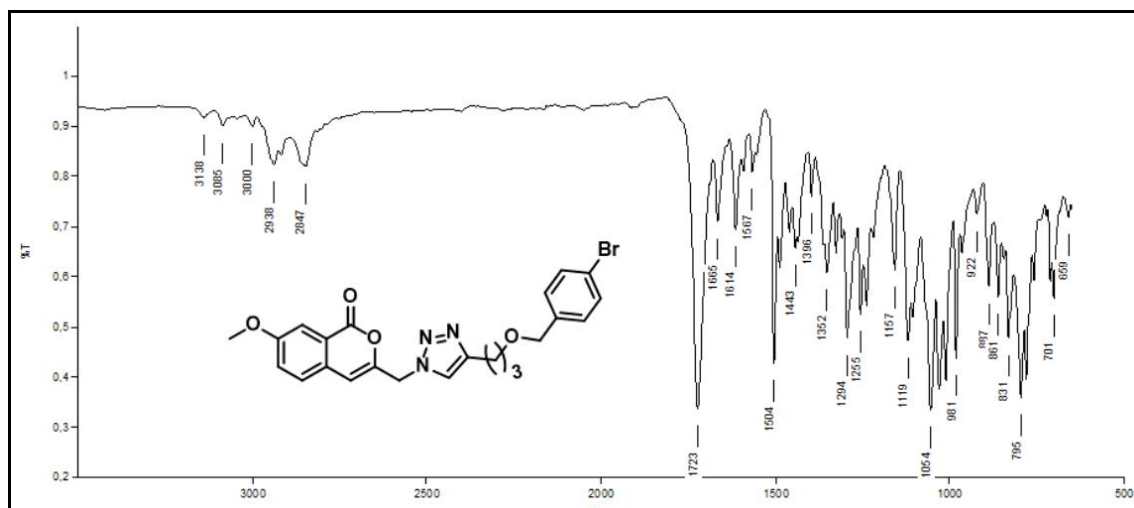


Figura 31. Espectro na região do infravermelho do composto **77d** (ATR).

Para todos os compostos finais [**77(a-l)**, **77n**, **78(a-l)**, **78n**, **79a**, **79c** e **79f**] foram obtidos os espectros de Massas de alta resolução (H-ESI). Em todos os espectros observa-se o pico do íon [M+H]⁺. Na **Tabela 2** (p. 55) estão listados os valores relativos à *m/z* calculada, *m/z* obtida e os erros relativos dos íons [M+H]⁺ dos compostos **77(a-l)**, **77n**, **78(a-l)**, **78n**, **79a**, **79c** e **79f**. O maior desvio em relação as massas esperadas foi de 2,3 ppm, sendo que são aceitáveis valores de até 20 ppm.



Tabela 2. Valores obtidos de $[M+H]^+$ para as substâncias 77(a-l), 77n, 78(a-l), 78n, 79a, 79c e 79f e seus erros relativos

Composto	$[M+H]^+$ calculado	$[M+H]^+$ obtido	Erro relativo* (ppm)
77a	406,17669	406,17615	1,3
77b	424,16726	424,16724	0,0
77c	440,13771	440,13724	1,1
77d	484,08720	484,08670	1,0
77e	532,07333	532,07336	0,1
77f	420,19234	420,19205	0,7
77g	474,16407	474,16379	0,6
77h	490,15899	490,15860	0,8
77i	442,15784	442,15756	0,6
77j	508,05977	508,05957	0,4
77k	518,04823	518,04816	0,1
77l	328,16612	328,16562	1,5
77n	258,08787	258,08731	2,2
78a	408,19234	408,19196	0,9
78b	426,18291	426,18237	1,3
78c	442,15336	442,15314	0,5
78d	488,10080	488,10028	1,1
78e	534,08898	534,08887	0,2
78f	422,20799	422,20731	1,6
78g	476,17972	476,17935	0,8
78h	492,17464	492,17429	0,7
78i	444,17349	444,17318	0,7
78j	510,07542	510,07550	0,2
78k	520,06388	520,06403	0,3
78l	330,18177	330,18118	1,8
78n	260,10352	260,10291	2,3

79a	376,16612	376,16562	1,3
79c	410,12715	410,12662	1,3
79f	390,18177	390,18109	1,7

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

A caracterização do triazol **77d** foi feita por comparação dos espectros de RMN de ^1H dos materiais de partida (**83** e **102d**) com aquele do produto **77d**, como observado no espectro da **Figura 32**. Dentre os sinais observados destaca-se o simpleto, integrado para 1, em 7,95 ppm, referente a H-5". Observa-se o sinal de H-10 em 5,46 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos, o qual apresenta uma maior variação de deslocamento químico quando comparado ao H-10 (4,49 ppm) da azida de partida.

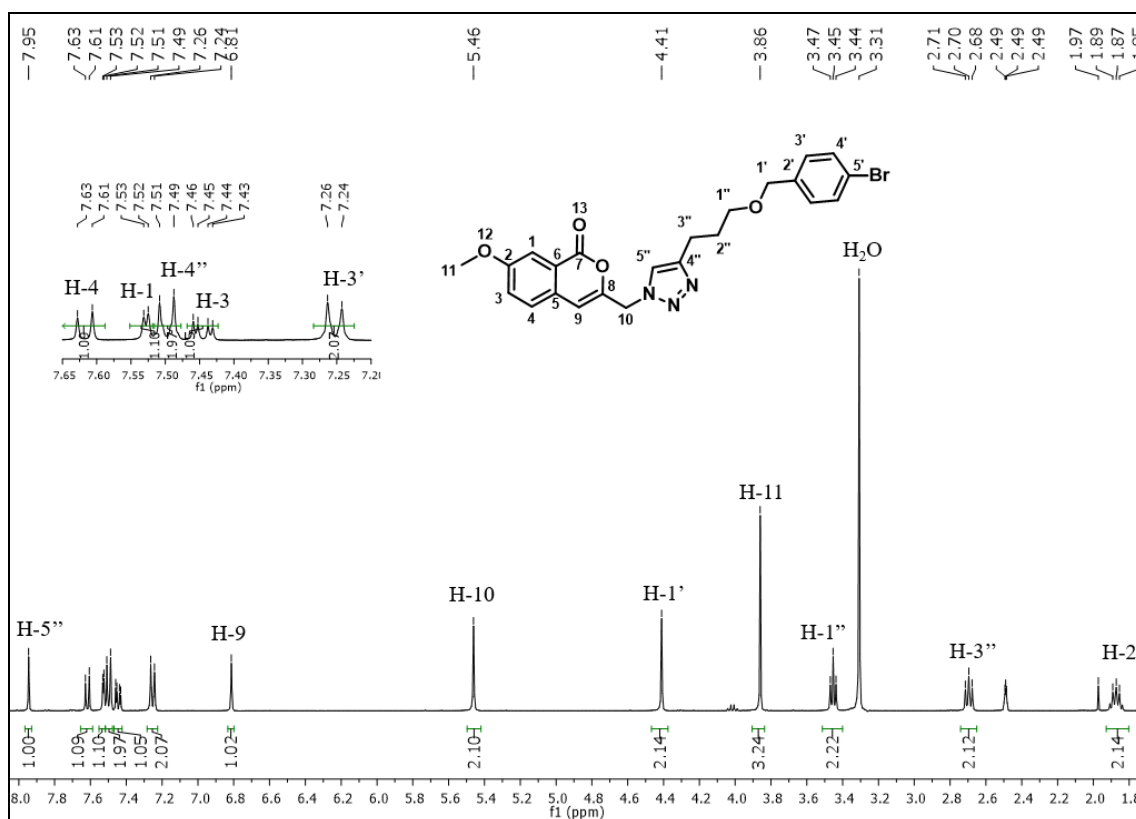


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do composto **77d** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

Após a atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^1H , foram determinados os sinais referentes aos átomos de carbono com o auxílio do mapa de contornos HSQC

(Figura 33). Para esta caracterização foram também comparados os espectros de RMN de ^{13}C e o subspectro DEPT 135 do composto **77d** com aqueles dos materiais de partida (**83 e 102d**). No HSQC destaca-se a correlação entre o sinal referente ao hidrogênio do anel triazólico (H-5'', $\delta = 7,95$ ppm) com o sinal de C-5'', em 123,5 ppm. Esse sinal, juntamente com o sinal de C-4'' evidenciam a formação do anel triazólico.

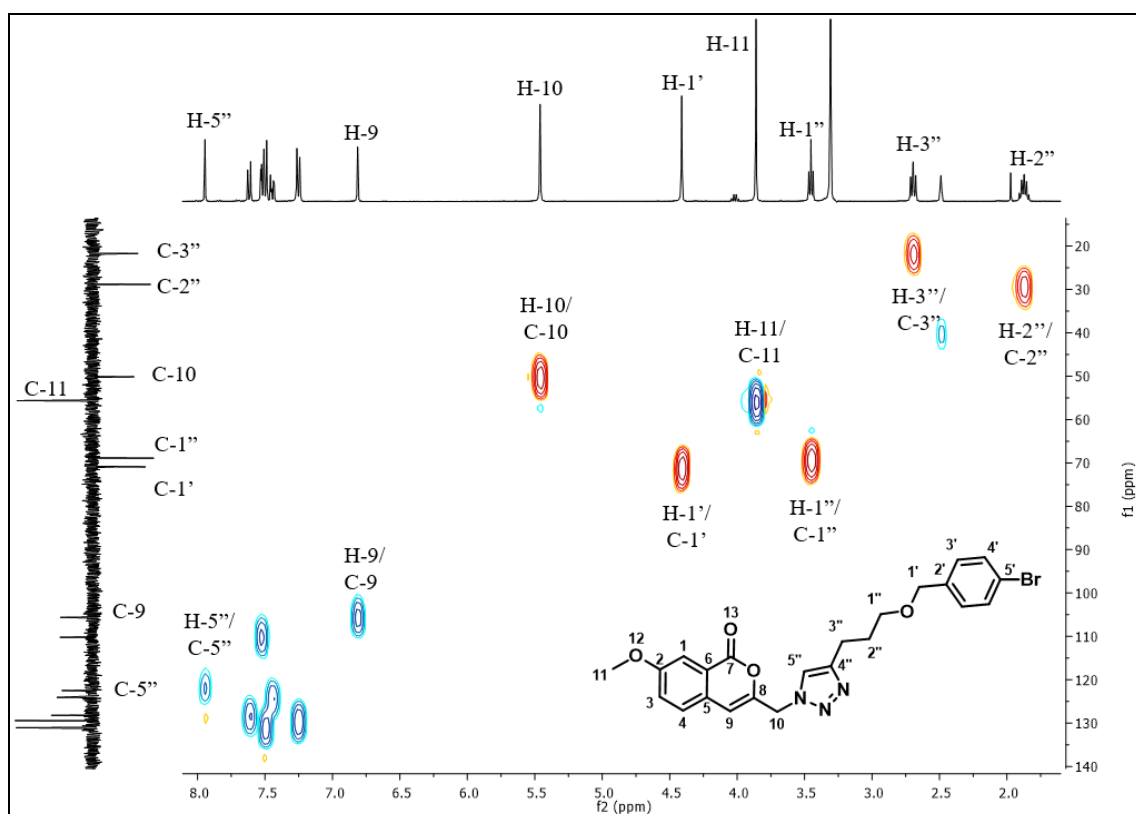


Figura 33. Mapa de contornos HSQC do composto **77d** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

A atribuição para todos os sinais referentes aos átomos de carbono de **77d** pode ser observada no espectro de RMN de ^{13}C e subspectro de DEPT 135 (Figura 34, p. 58).

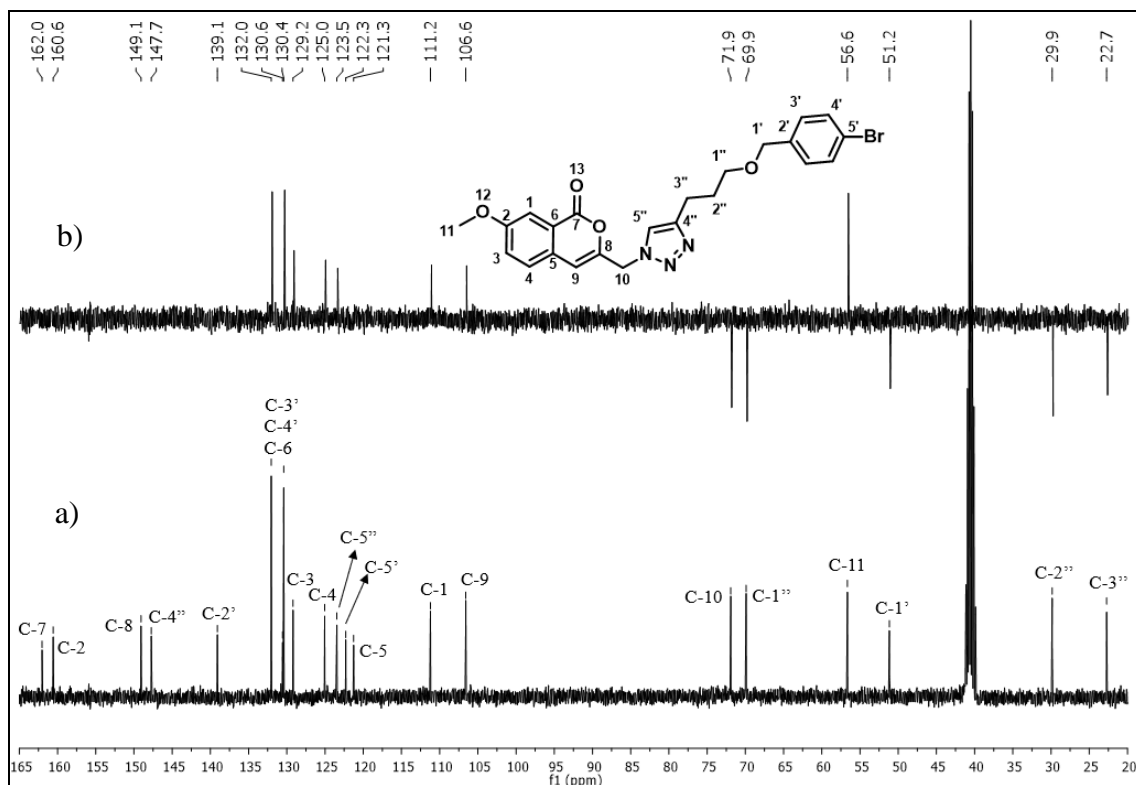


Figura 34. Espectros de RMN de ^{13}C (a) e subspectro de DEPT 135 (b) do composto **77d** (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

Para os compostos 3,4-diidroisocumarínicos **78(a-l)** a caracterização foi realizada de forma similar à de **77d**. Por exemplo, para o composto **78d** destaca-se em 7,80 ppm um simpleto, integrado para 1, referente ao hidrogênio H-5'', confirmando a formação do anel triazólico. Os demais sinais foram atribuídos de acordo com os deslocamentos químicos, valores de integrais e comparação com materiais de partida. A atribuição completa pode ser observada no espectro de RMN de ^1H da **Figura 35** (p. 59).

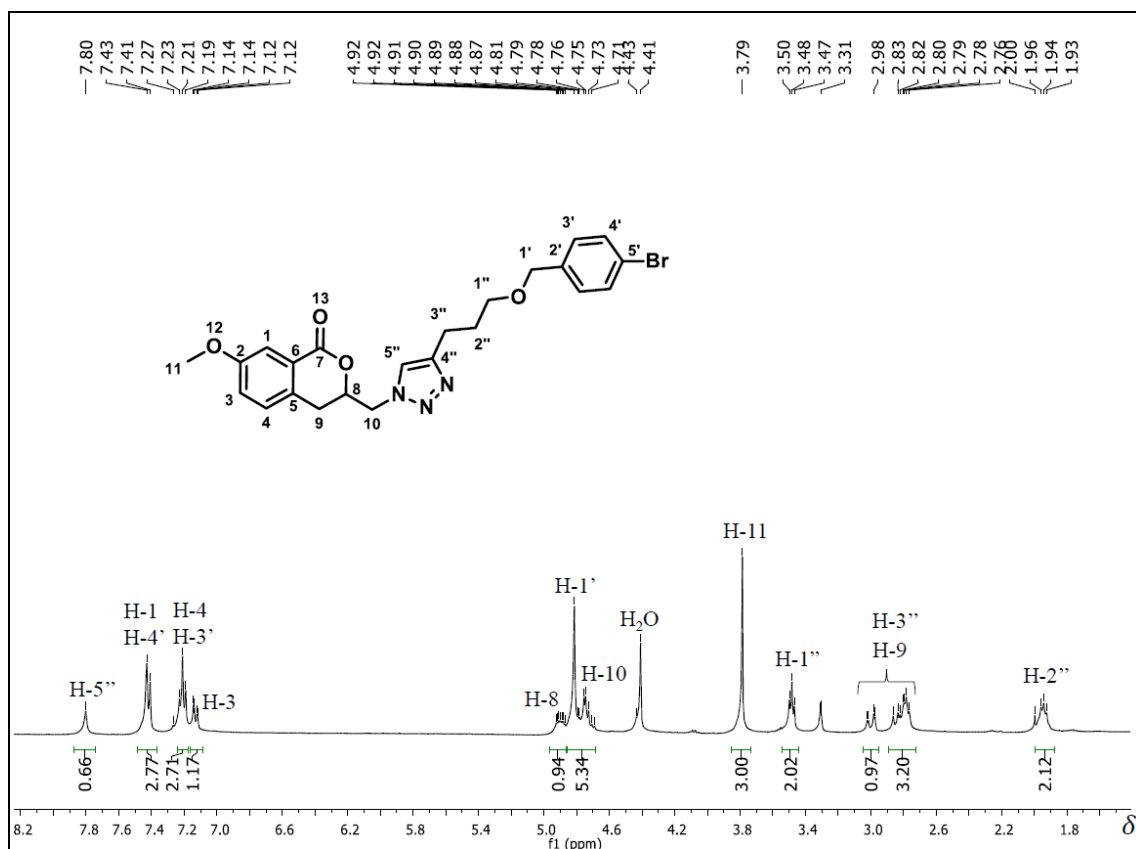


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do composto **78d** (400 MHz, CD_3OD).

Com relação à atribuição dos sinais referentes aos átomos de carbono do composto **78d** pode-se observar em 124,8 ppm o sinal referente ao C-5'', que confirma a formação do anel triazólico. A atribuição dos demais sinais encontra-se no espectro da **Figura 36** (p. 60).

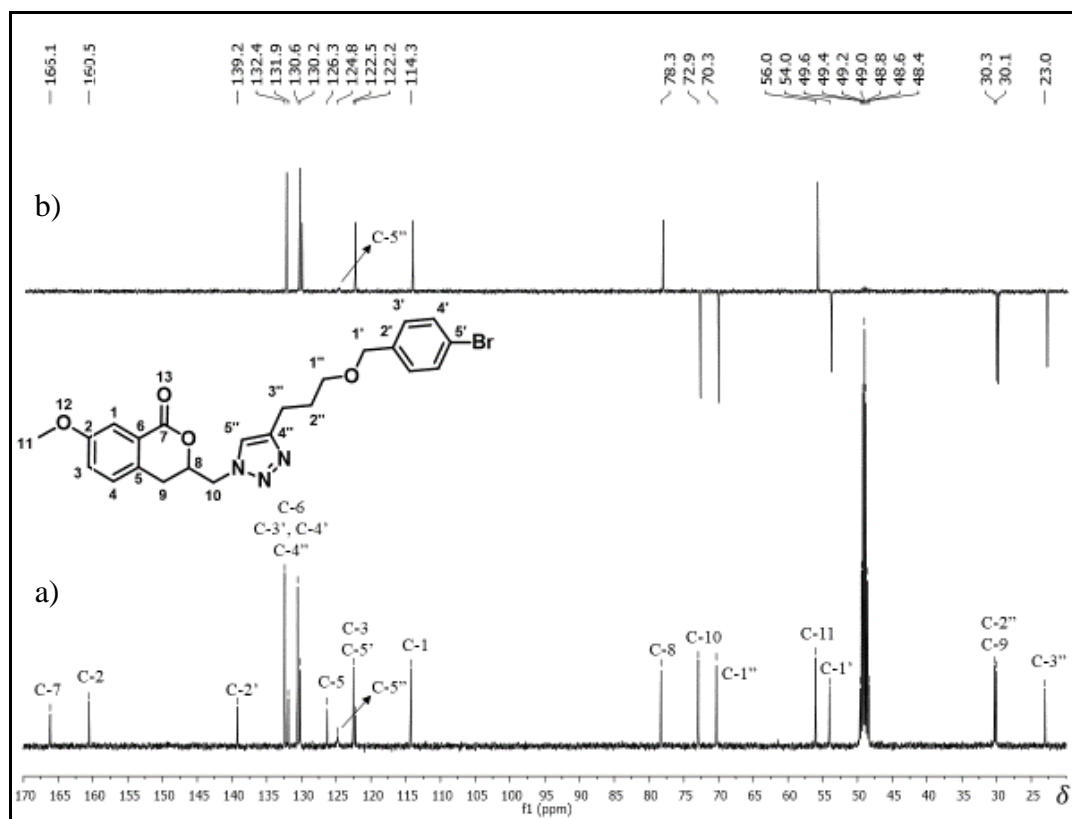


Figura 36. Espectros de RMN de ^{13}C (a) e subspectro de DEPT 135 (b) do composto **78d** (100 MHz, CD_3OD).

A caracterização completa dos compostos **77(a-n)**, **78(a-n)**, **79a**, **79c** e **79f** desta rota, com a comparação entre os deslocamentos químicos (δ , ppm), a multiplicidade dos sinais (M) e os valores das constantes de acoplamento (J , Hertz), pode ser encontrada nas Tabelas do **Anexo I** (p. 121). Todos os espectros incluindo na região do IV, RMN de ^1H , ^{13}C , subspectro DEPT 135 e Massas encontram-se nos **Anexo II** (p. 173), **Anexo III** (p. 250) e **Anexo IV** (p. 324).

3.2 Síntese: Parte II

3.2.1 Síntese das isocumarinas **80(a-k)** e 3,4-diidroisocumarinas **80(a-k)**

Devido às diversas aplicações farmacológicas de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas, novos compostos foram planejados buscando explorar as reações

estabelecidas e aumentar a biblioteca de substâncias potencialmente ativas. Dessa forma, foram propostos novos derivados isocumarínicos **80(a-k)** e 3,4-diidroisocumarínicos **81(a-k)**. Embora as séries **77(a-l)** e **78(a-l)** [Figuras 25 (p. 49) e 27 (p. 51)] apresentem variações estruturais semelhantes às das séries **80(a-k)** e **81(a-k)**, estas novas substâncias não possuem o anel triazólico em suas estruturas (Figura 37).

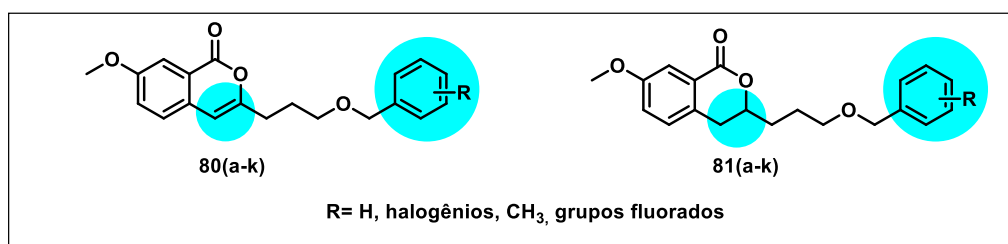
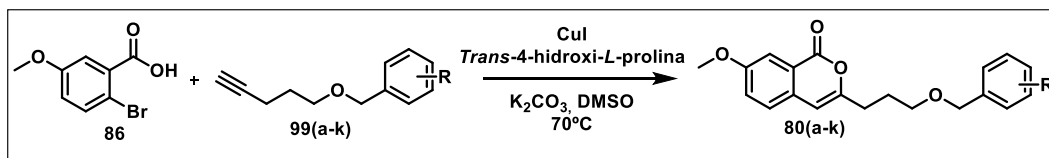


Figura 37. Estruturas gerais dos compostos **80(a-k)** e **81(a-k)**.

3.2.2 Síntese das isocumarinas **80(a-k)**

Como discutido anteriormente isocumarinas podem ser sintetizadas a partir da reação entre derivados de ácidos 2-halobenzóicos e alcinos terminais. Dessa forma, foi proposta a reação entre o ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (**86**) com a série de alcinos **99(a-k)** (Figura 21, p. 43), sintetizados anteriormente, como materiais de partida. A rota de síntese envolveu o acoplamento de Castro-Stephens para a síntese de isocumarinas (Esquema 34).



Esquema 34. Síntese dos compostos **80(a-k)**.

As isocumarinas **80(a-k)** foram obtidas a partir da reação entre o ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico, o alcino **99(a-k)** correspondente, iodeto de cobre, *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina, em DMSO, a 70°C por 16 horas. A reação mostrou-se eficiente e os rendimentos dos produtos variaram de 65 a 81% (Figura 38, p. 62).

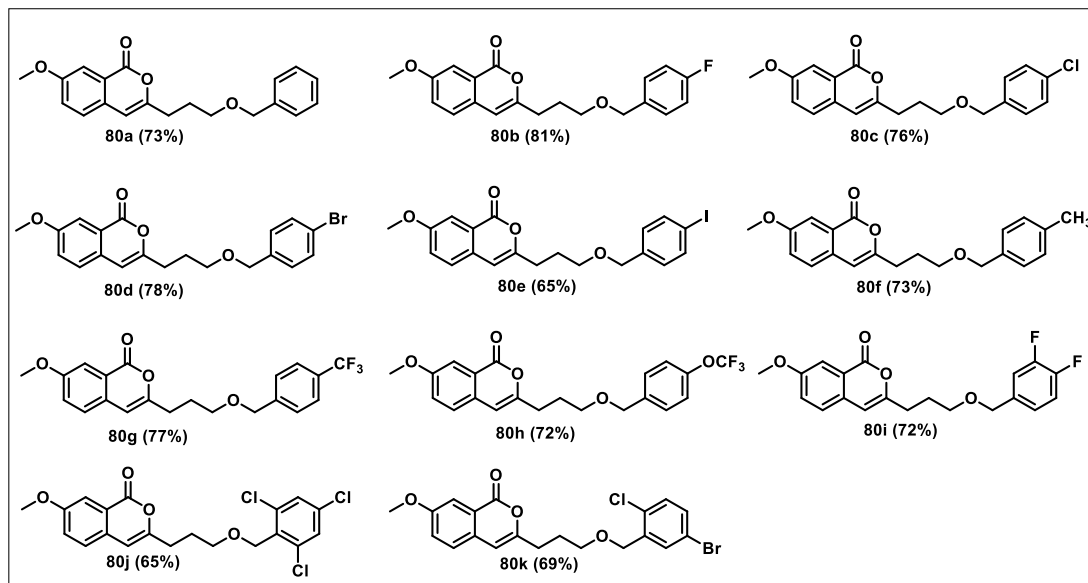


Figura 38. Obtenção das isocumarinas **80(a-k)** com seus respectivos rendimentos.

As isocumarinas **80(a-k)** foram caracterizadas por técnicas de espectroscopia na região do IV, RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135 e espectrometria de massas. Para o composto **80e**, por exemplo, no espectro na região do IV não se observa a banda referente ao estiramento da ligação tripla carbono-carbono presente no alcino de partida. Além disso, a banda referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila lactônica é observada em 1716 cm^{-1} (**Figura 39**).

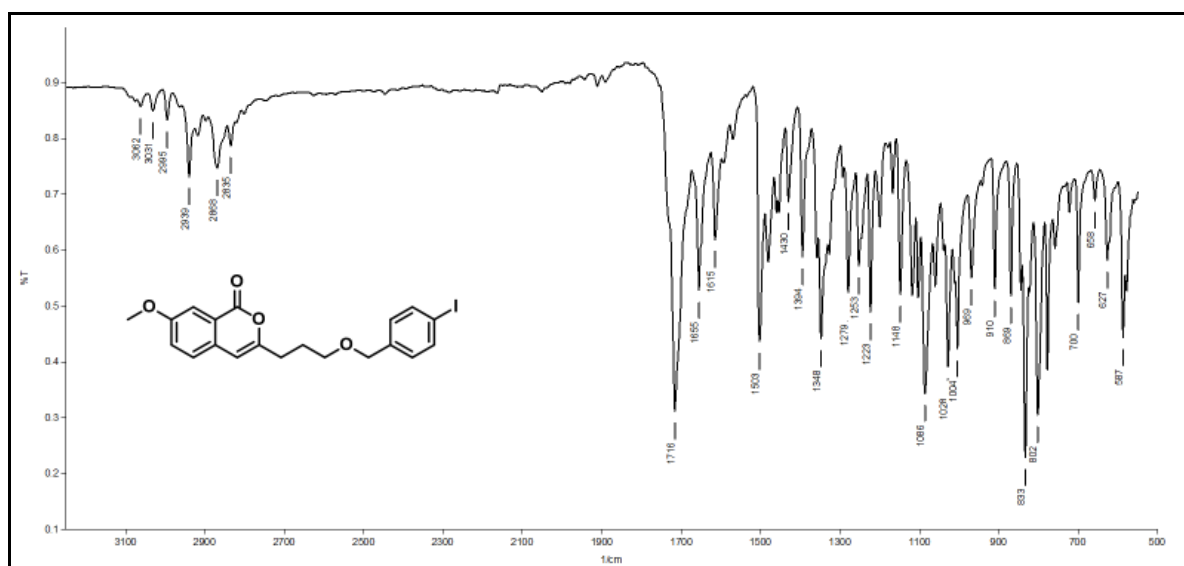


Figura 39. Espectro na região do IV de **80e** (ATR).



As substâncias isocumarínicas **80(a-k)** foram caracterizadas por espectrometria de massas de baixa resolução (LC-ESI). Para a maioria dos compostos foi observado o pico do íon $[M+H]^+$, exceto no caso de **80e**, para o qual observou-se o pico do íon $[M+K]^+$ de m/z igual 490,2 u, enquanto que o valor calculado é de 490,0 u. Os valores de relação m/z calculados e obtidos podem ser observados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Valores obtidos de $[M+H]^+$ para as substâncias **80(a-k)**

Composto	$[M+H]^+$ calculado	$[M+H]^+$ obtido	Erro relativo* (ppm)
80a	325,14398	325,2	172
80b	343,13456	343,1	101
80c	359,10501	359,2	265
80d	403,05450	403,0	135
80e	489,99986**	490,2**	408
80f	339,15963	339,2	119
80g	393,13137	393,1	80
80h	409,12628	409,2	180
80i	361,12514	361,2	207
80j	427,02707	427,0	63
80k	441,02019	441,0	46

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

**Valor corresponde ao íon $[M+K]^+$

Com relação à análise dos espectros de RMN de 1H dos compostos isocumarínicos **80(a-k)** destaca-se o sinal referente ao hidrogênio do anel lactônico (H-9) que evidencia a formação dos compostos. Por exemplo, para o composto **80e**, observa-se o simpleto, integrado para 1, em 6,18 ppm que é correspondente ao H-9. Observa-se em 2,62 ppm um quinteto ($J= 6,7$ Hz) referente ao H-12. Os tripletos, integrados para 2, em 3,52 e 2,00 ppm, correspondem, respectivamente, a H-11 ($J= 6,7$ Hz) e a H-13 ($J= 6,7$ Hz) que acoplam com H-12. Destacam-se em 3,89 ppm um simpleto, integrado para 3, referente aos hidrogênios metoxílicos H-11 e em 4,43 ppm

um simpleto, integrado para 2, referente aos hidrogênios benzílicos H-1'. A atribuição completa pode ser observada no espectro da **Figura 40**.

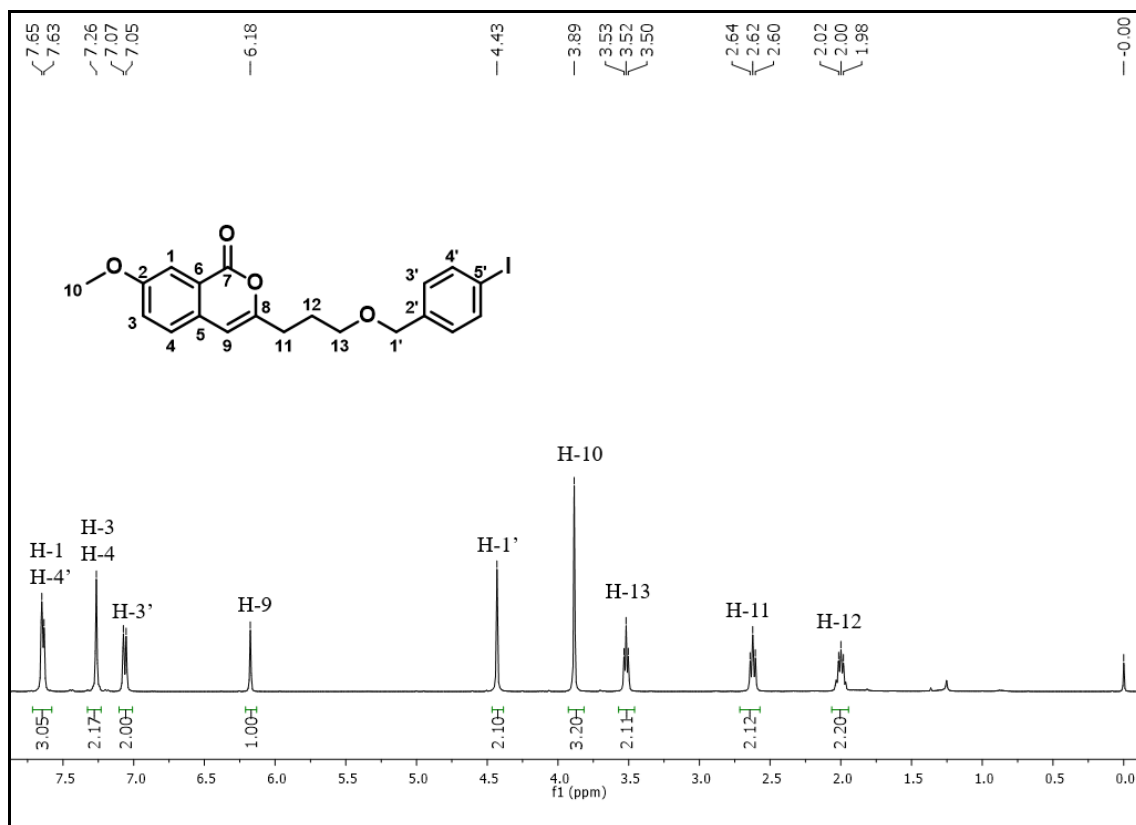


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H do composto **80e** (400 MHz, CDCl_3).

Após a atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^1H para o composto **80e**, os sinais referentes aos átomos de carbono nos espectros de RMN de ^{13}C e subspectro de DEPT 135 também puderam ser atribuídos com o auxílio do mapa de contornos HMQC e por comparação com os espectros dos materiais de partida. No mapa de contornos HMQC observa-se a correlação H-9 (6,18 ppm) com o sinal referente a C-9 (103,1 ppm), que evidencia a formação do anel isocumarínico (**Figura 41**, p. 65). A atribuição completa dos átomos de carbono do composto **80e** pode ser observada na **Figura 42** (p. 65).

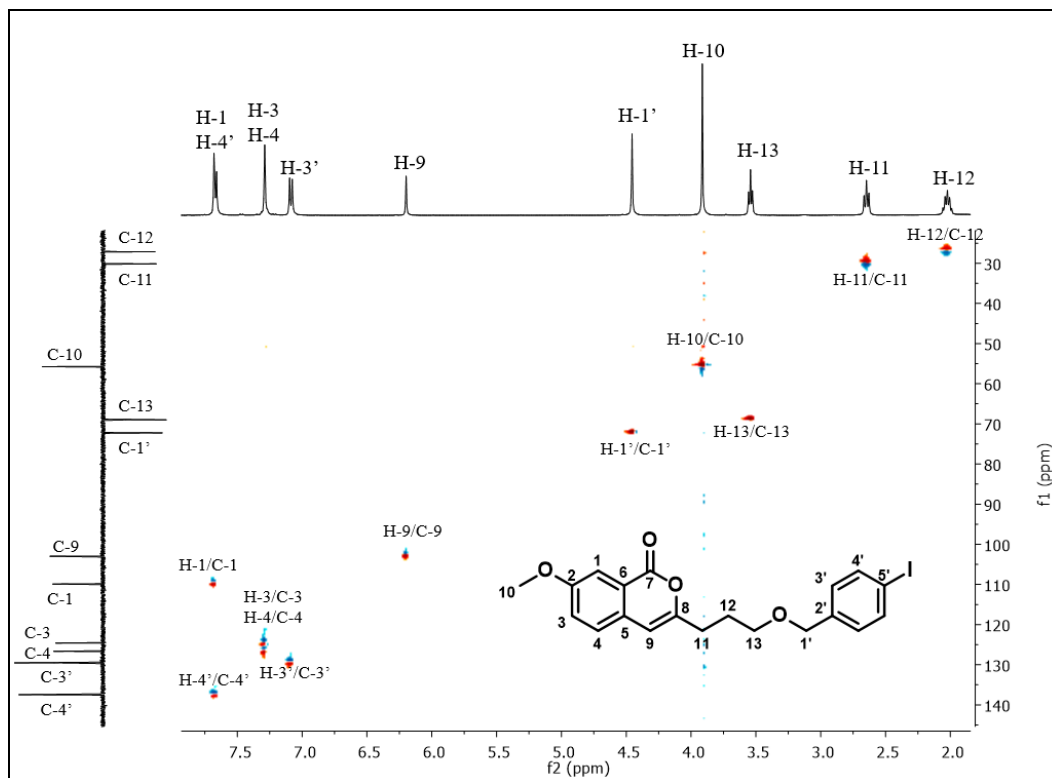


Figura 41. Mapas de contornos HMQC do composto **80e** (400 MHz, CDCl_3).

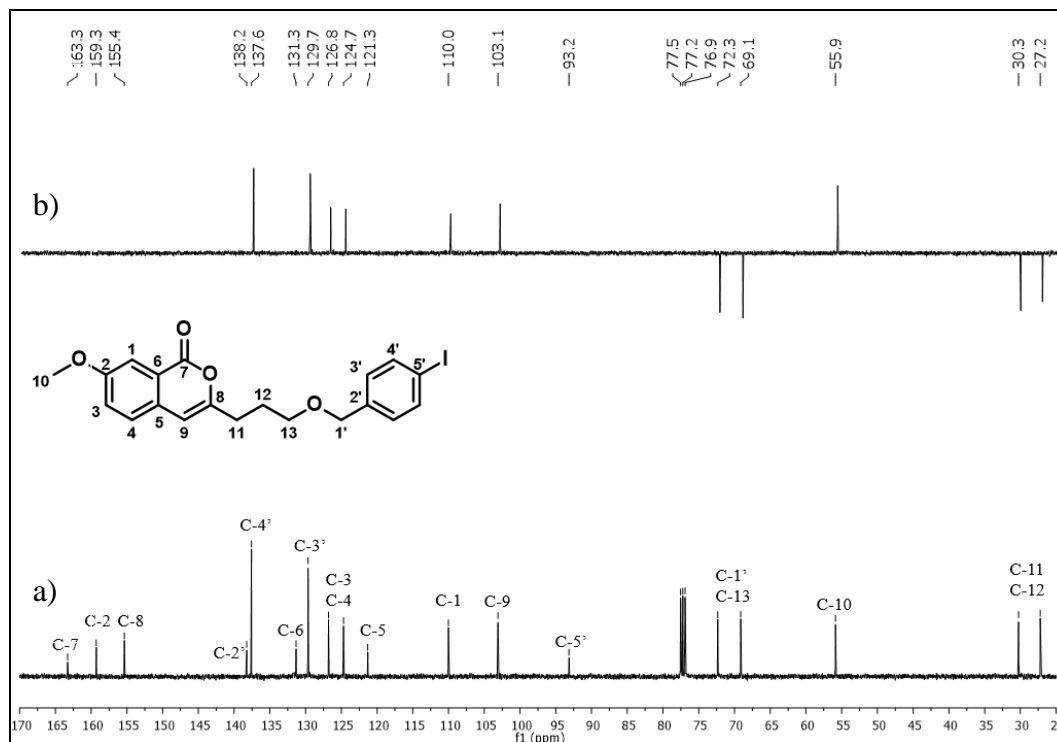
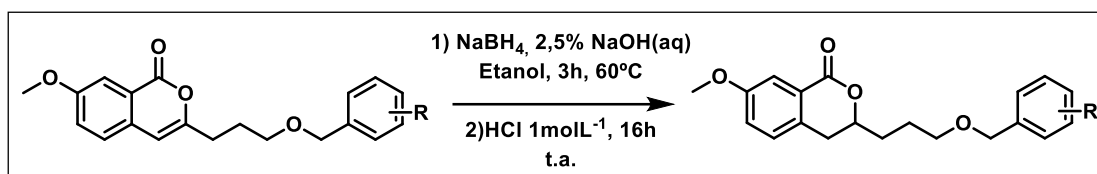


Figura 42. Espectros de RMN de ^{13}C (a) e subspectro de DEPT 135 (b) do composto **80e** (100 MHz, CDCl_3).

A caracterização completa dos compostos **80(a-k)** desta rota, com a comparação entre os deslocamentos químicos (δ , ppm), a multiplicidade dos sinais (M) e os valores das constantes de acoplamento (J , Hertz), pode ser encontrada nas Tabelas do **Anexo I** (p. 121). Todos os espectros incluindo na região do IV, RMN de ^1H , ^{13}C , subspectro DEPT 135 e Massas encontram-se nos **Anexo II** (p. 173), **Anexo III** (p. 250) e **Anexo IV** (p. 324).

3.2.3 Síntese das 3,4-diidroisocumarinas **81(a-k)**

As 3,4-diidroisocumarinas **81(a-k)** foram sintetizadas da mesma forma que a 3,4-diidroisocumarina **90** seguindo a metodologia descrita por Ishkenko e colaboradores⁶³ (**Esquema 35**).



Esquema 35. Síntese dos compostos **81(a-k)**.

Dessa forma, os compostos isocumarínicos **81(a-k)**, uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2,5% e boroidreto de sódio foram adicionados a etanol e reagidos por 3 horas a 60°C. Após esse tempo de reação o sistema foi neutralizado com HCl 1 molL⁻¹ e agitado por 16 horas à temperatura ambiente. Essa metodologia mostrou-se eficiente na síntese dos compostos **81(a-k)** que foram obtidos com rendimentos de 55 a 95% (**Figura 43**, p. 67).

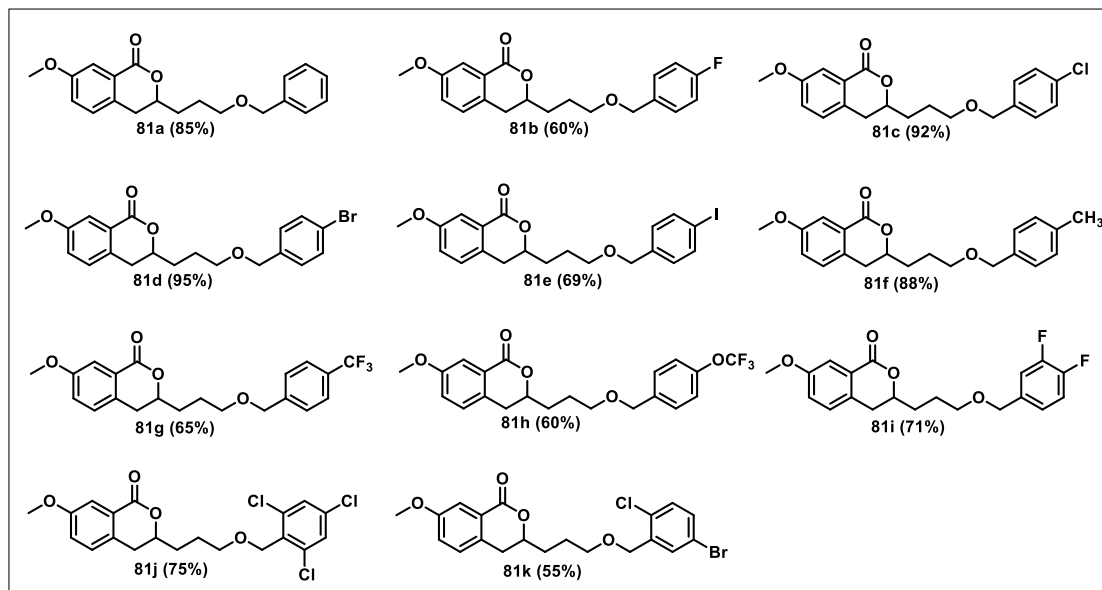


Figura 43. Estruturas das 3,4-diidroisocumarinas **81(a-k)** com seus respectivos rendimentos.

Os compostos 3,4-diidroisocumarínicos **81(a-k)** foram também caracterizados por técnicas de espectroscopia na região do IV, RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135 e espectrometria de massas. Para o composto **81b**, por exemplo, no espectro na região do IV destaca-se a presença da banda referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila lactônica em 1711 cm^{-1} (**Figura 44**).

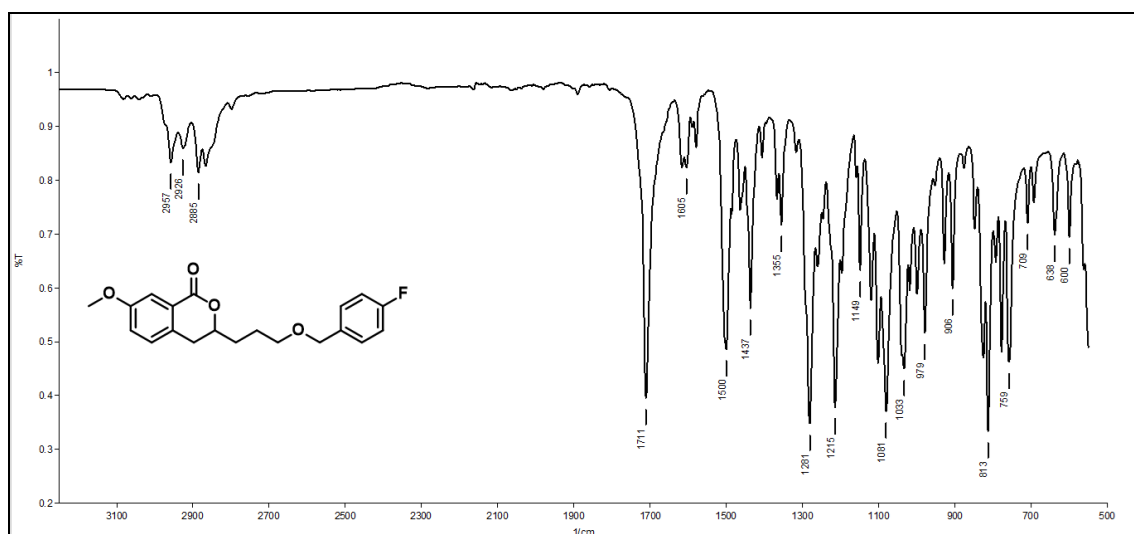


Figura 44. Espectro na região do IV de **81b** (ATR).

As substâncias **81(a-k)** foram também caracterizadas por espectrometria de massas de baixa resolução (LC-ESI). Para todos os compostos foi observado o pico do íon $[M+H]^+$, por exemplo, para **81b** observou-se o pico do íon $[M+H]^+$ de m/z igual 426,2 u que coincide exatamente com o valor calculado (**Tabela 4**).

Tabela 4. Valores obtidos de $[M+H]^+$ para as substâncias **81(a-k)**

Composto	$[M+H]^+$ calculado	$[M+H]^+$ obtido	Erro relativo* (ppm)
81a	327,15963	327,2	123
81b	345,15021	345,2	144
81c	361,12066	361,2	219
81d	407,07015	407,1	73
81e	453,05628	453,1	96
81f	341,17528	341,2	72
81g	395,14702	395,2	134
81h	411,14193	411,2	141
81i	363,14079	363,2	163
81j	431,03977	431,1	139
81k	444,02953	444,1	158

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

Nos espectros de RMN de ^1H das 3,4-diidroisocumarinas **81(a-k)** os sinais que evidenciam a formação do produto reduzido são aqueles referentes aos hidrogênios H-8 e H-9. Por exemplo, para o composto **81b** observam-se um multipeto, integrado para 1, entre 4,47 e 4,57 ppm referente à H-8 e um multipeto, integrado para 2, entre 2,76 e 2,96 ppm referente aos hidrogênios diastereotópicos H-9 e H-9', evidenciando assim a redução da ligação dupla da isocumarina de partida. A atribuição completa dos sinais referentes aos átomos de hidrogênio composto **81b** pode ser observada no espectro da **Figura 45** (p. 69).

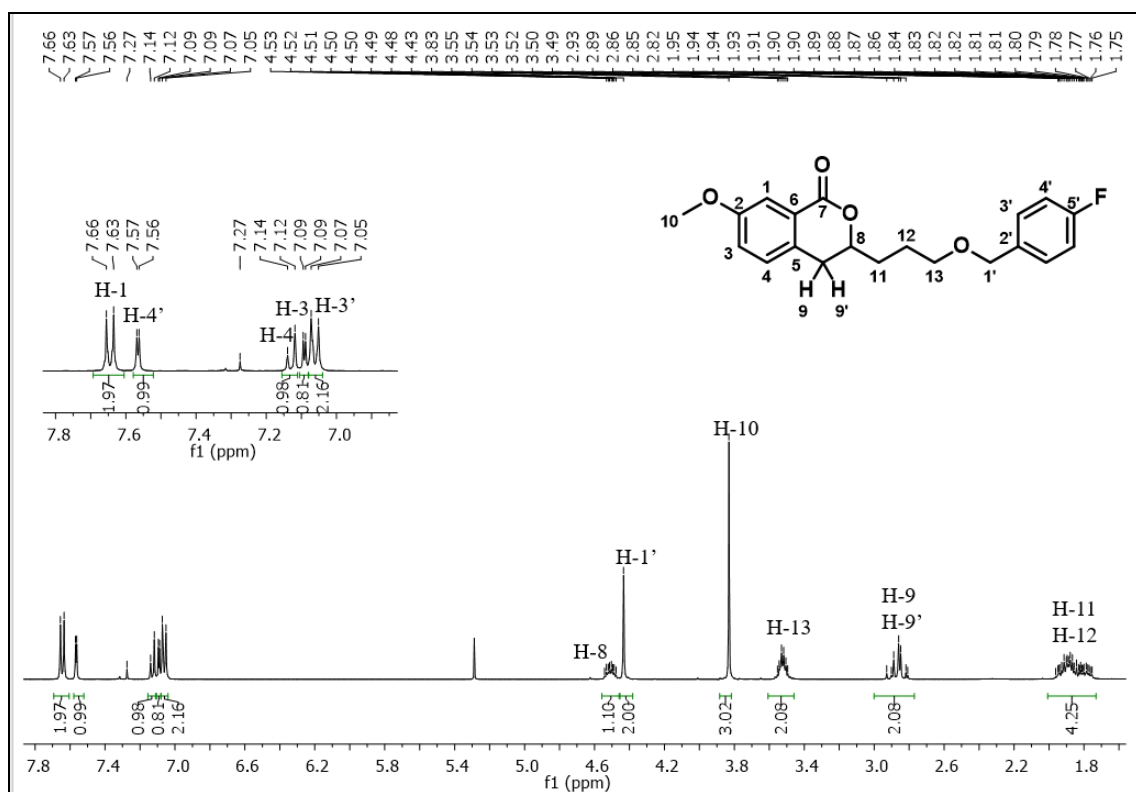


Figura 45. Espectro de RMN de ¹H do composto **81b** (400 MHz, CDCl₃).

Devido à presença de átomo de flúor na estrutura de **81b** são observados sinais desdobrados de alguns carbonos devido ao acoplamento com este, o que facilitou a atribuição destes sinais devido aos valores das constantes de acoplamento. Por exemplo, os sinais referentes aos carbonos C-3', C-4' e C-5' são observados na forma de dupletos com distintas constantes de acoplamento. Em 162,5 ppm observou-se um duplete com $J_{C-F} = 250$ Hz que, de acordo com Pretsh e colaboradores,⁷⁰ corresponde ao acoplamento $^1J_{C-F}$ e permitiu a atribuição deste sinal C-5'. Em 128,5 ppm observa-se um duplete referente ao C-4' ($^2J_{C-F} = 20$ Hz) e em 115,4 ppm um duplete referente ao C-3' ($^3J_{C-F} = 10$ Hz). Os demais sinais foram atribuídos de acordo com os valores de deslocamento químico e por comparação com o derivado isocumarínico **80b**. A atribuição completa para o composto **81b** pode ser observada na **Figura 46** (p. 70).

⁷⁰ Pretsh, E.; Affolter, C.; Bühlmann, P.; Structure determination of organic compounds. Springer, 2000.

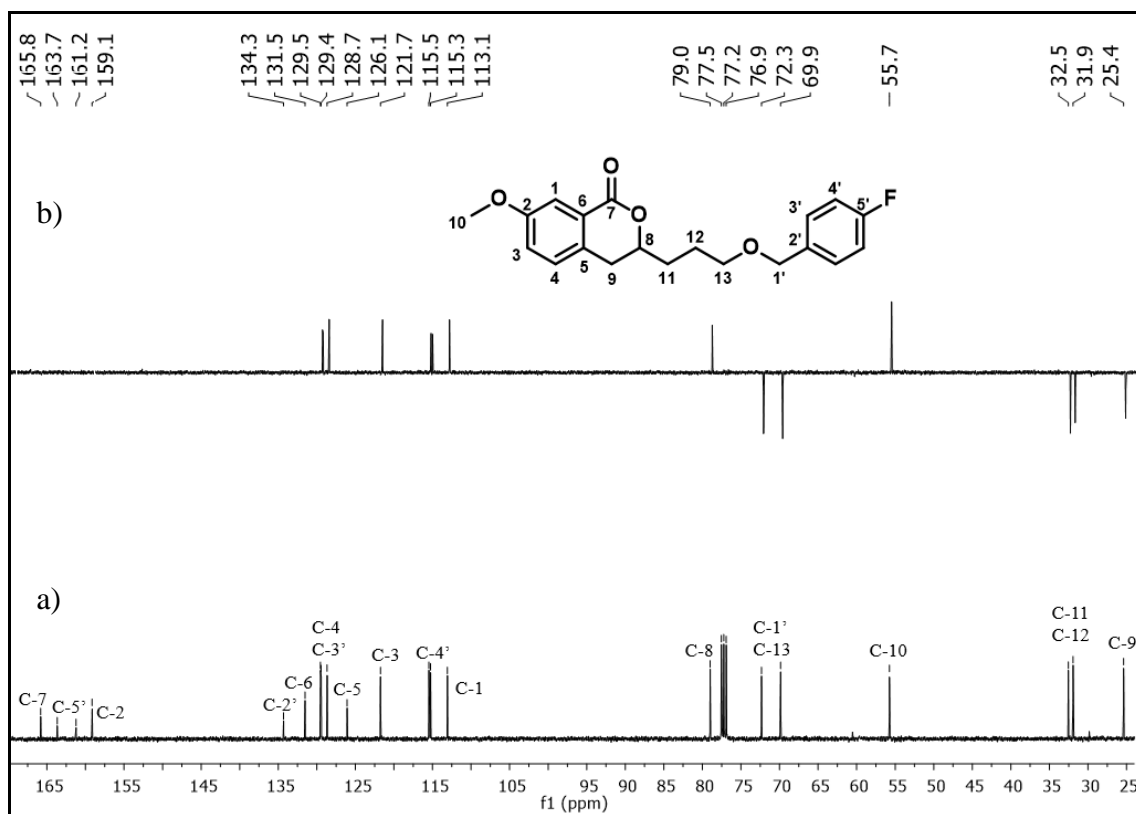


Figura 46. Espectros de RMN de ^{13}C (a) e subspectro de DEPT 135 (b) do composto **81b** (100 MHz, CDCl_3).

A caracterização completa dos compostos **81(a-k)** desta rota, com a comparação entre os deslocamentos químicos (, ppm), a multiplicidade dos sinais (M) e os valores das constantes de acoplamento (J , Hertz), pode ser encontrada nas Tabelas do **Anexo I** (p. 121). Todos os espectros incluindo na região do IV, RMN de ^1H , ^{13}C , subspectro DEPT 135 e Massas encontram-se nos **Anexo II** (p. 173), **Anexo III** (p. 250) e **Anexo IV** (p. 324).

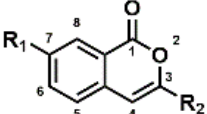
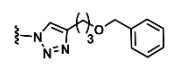
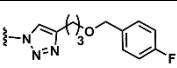
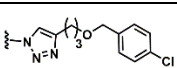
3.3 Teste da atividade antiplasmodial

Os compostos sintetizados, as azidas **83** e **84** e os triazóis [**77(a-l)**, **77n**, **78(a-l)**, **78n**, **79a**, **79c** e **79f**], foram avaliados quanto a suas atividades antimaláricas e efeitos citotóxicos. Estas substâncias foram submetidas ao teste da atividade antiplasmodial *in*

vitro,^{71,72,73} contra duas cepas: uma sensível (3Df) e outra resistente (W2) à cloroquina. Nestes testes foram utilizadas duas substâncias antimaláricas como padrões: a cloroquina e o arteméter. O teste de citotoxicidade foi feito por um método colorimétrico⁷⁴ utilizando-se a linhagem de fibroblasto pulmonar WI26VA4. Estes testes foram realizados pelo grupo do Professor Fernando Pilla Varotti na Universidade Federal de São João del-Rei.

Os valores de citotoxicidade (CI₅₀), do efeito antimalárico (CI₅₀) e do índice de seletividade (IS) foram determinados. Os resultados obtidos para as isocumarinas encontram-se na **Tabela 5** e para as 3,4-diidroisocumarinas na **Tabela 6** (p. 73).

Tabela 5. Atividade antiplasmodial *in vitro*, citotoxicidade e índice de seletividade das isocumarinas **83**, **77(a-l)**, **77n**, **79a**, **79c** e **79f**

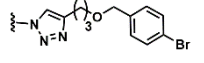
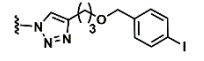
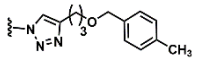
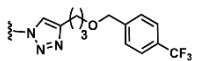
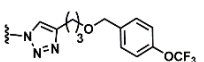
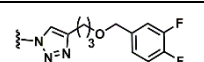
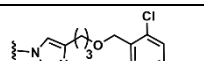
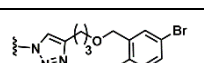

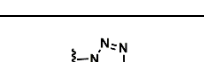
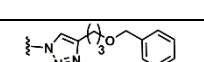
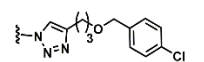
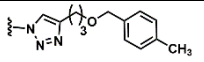
							
Compostos	R ₁	R ₂	CI ₅₀ ^a ± SD ^b (μM) <i>P. falciparum</i>		CI ₅₀ ^a ± SD ^b (μM) WI26VA4 ^e	IS ^f	
			W2 ^c	3D7 ^d		W2 ^c	3D7 ^d
83	- OMe	-N ₃	2,03±0,11	1,97±0,15	85	42	43
77a	- OMe		1,65±0,10	1,30±0,21	92,74±1.34	56	71
77b	- OMe		1,23±0,13	0,96±0,19	>100	>81	>104
77c	- OMe		1,31±0,15	1,15±0,02	>100	>76	>86

⁷¹ Trager, W.; Jensen, J. B., Human malaria parasites in continuous culture. *Science* **1976**, *193*, 673-675.

⁷² Lambros, C.; Vanderberg, J. P., Synchronization of plasmodium-falciparum erythrocytic stages in culture. *Journal of Parasitology* **1979**, *65*, 418-420.

⁷³ Rieckmann, K. H.; Sax, L. J.; Campbell, G.H.; Mrema, J.E.; Drug sensitivity of plasmodium falciparum. An in-vitro microtechnique. *Lancet* **1978**, 22-23.

⁷⁴ Carmichael, J.; Degraff, W. G.; Gazdar, A. F.; Minna, J. D.; Mitchell, J. B., Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated calorimetric assay – assessment of radiosensitivity. *Cancer Research* **1987**, *47*, 943-946.

77d	- OMe		1,23±0,09	0,85±0,013	>100	>81	>100
77e	- OMe		2,89±0,13	1,98±0,26	97,31±0,59	34	49
77f	- OMe		1,78 ± 0,10	1,52±0,09	64,14±0,15	36	42
77g	- OMe		0,68 ± 0,17	1,02±0,08	>100	>147	>98
77h	- OMe		1,07±0,16	1,17±0,25	>100	>93	>85
77i	- OMe		0,93±0,08	1,20±0,05	>100	>107	>83
77j	- OMe		1,67±0,12	1,72±0,05	>100	>59	>58
77k	- OMe		0,81±0,10	1,03±0,23	>100	>123	>97
77l	- OMe		1,29±0,14	1,50±0,35	>100	>77	>66
77n	- OMe		1,41±0,11	2,07±0,36	92,00±0,19	65	44
79a	-H		>40	>50	89,00± 0,09	<2	<2
79c	-H		33,00 ± 0,18	>50	84,00± 0,11	3	<2
79f	-H		>40	>50	75,00± 0,13	<2	<2
Cloroquina			0,57± 0,014	0,015±0,002	>100	>175	>6666
Artemeter			0,099 ± 0,009	0,085±0,003	>100	>1010	>1176

^a CI₅₀: Concentração Inibitória 50 – concentração necessária para inibir em 50% o crescimento celular

^b DP: desvio padrão

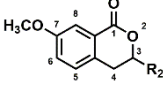
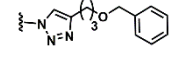
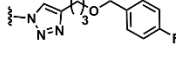
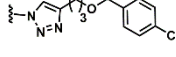
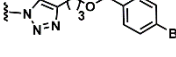
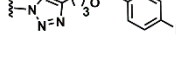
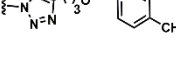
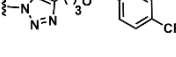
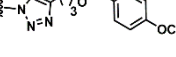
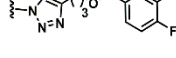
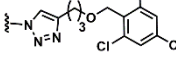
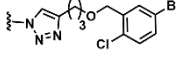
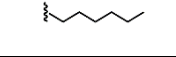
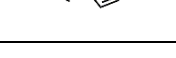
^c W2: cepa resistente à cloroquina

^d 3D7: cepa sensível à cloroquina

^e WI26VA4: linhagem de fibroblasto pulmonar

^f Índice de seletividade (IS) = CI₅₀ (WI26VA4)/CI₅₀ (*P. falciparum*).

Tabela 6. Atividade antiplasmodial *in vitro*, citotoxicidade e índice de seletividade das 3,4-diidroisocumarinas **84**, **77(a-l)** e **77n**

Compostos	R ₁	CI ₅₀ ^a ± SD ^b (μM)		CI ₅₀ ^a ± SD ^b (μM)	IS ^f	
		<i>P. falciparum</i>			WI26VA4 ^e	
		W2 ^c	3D7 ^d	W2 ^c		3D7 ^d
						
84	-N ₃	1,51 ± 0,13	1,35±0,24	>100	>66	>74
78a		1,10 ± 0,12	0,95±0,21	>100	>90	>100
78b		0,94 ± 0,20	1,12±0,26	>100	>100	>89
78c		1,06 ± 0,18	1,32±0,36	88,75±0,23	83	66
78d		0,95 ± 0,21	1,00±0,18	>100	>105	>100
78e		0,71 ± 0,16	1,10±0,25	>100	>140	>90
78f		0,82 ± 0,17	1,13±0,29	>100	>121	>88
78g		0,78 ± 0,15	0,98±0,04	>100	>128	>100
78h		0,82 ± 0,10	1,20±0,35	96,57±0,16	117	80
78i		0,91 ± 0,14	1,56±0,39	>100	>109	64
78j		0,73 ± 0,15	0,79±0,25	>100	>136	>100
78k		0,78 ± 0,22	1,02±0,26	>100	>128	>98
78l		1,85 ± 0,09	1,68±0,26	97,00±0,28	52	57
78n		1,32 ± 0,12	1,19±0,24	98,00±0,25	74	82
Cloroquina		0,57± 0,014	0,015±0,002	>100	>175	>6666



Artemeter		0,099 ± 0,009	0,085±0,003	>100	>1010	>1176
------------------	--	---------------	-------------	------	-------	-------

^a CI₅₀: Concentração Inibitória 50 – concentração necessária para inibir em 50% o crescimento celular

^b DP: desvio padrão

^c W2: cepa resistente à cloroquina

^d 3D7: cepa sensível à cloroquina

^e WI26VA4: linhagem de fibroblasto pulmonar

^f índice de seletividade (IS) = CI₅₀ (WI26VA4)/CI₅₀ (*P. falciparum*).

De uma forma geral, a partir dos resultados obtidos (**Tabelas 5 e 6**) pode-se afirmar que 29 dos 31 compostos testados foram ativos tanto contra cepas sensíveis quanto contra cepas resistentes à cloroquina. Para a cepa W2 os compostos apresentaram-se ativos na faixa de 0,68 a 2,89 μM, enquanto para a cepa 3D7 a faixa foi de 0,79 a 2,07 μM. Além disso, as substâncias ativas apresentaram baixa citotoxicidade, apresentando valores de CI₅₀ contra células de fibroblastos humanas maiores do que 64 μM.

Nas séries das isocumarinas **83**, **77(a-l)**, **77n**, **79a**, **79c** e **79f** (**Tabela 5**) pode-se destacar que os compostos **79a**, **79c** e **79f** não apresentaram valor significativo de atividade antimalárica para nenhuma das cepas. Diferentemente das demais estas não possuem o grupo metoxílico na posição 5 do esqueleto isocumarínico, evidenciando que este grupo é estruturalmente importante para a atividade antiplasmodial.

Na série das isocumarinas metoxiladas **83**, **77(a-l)** e **77n** as atividades variaram de 0,68 a 2,89 μM para a cepa W2 e de 0,85 a 2,07 μM para a cepa 3D7. De um modo geral, observa-se que, para ambas as cepas, a azida **83** (CI₅₀= 2,03±0,11 μM contra W2 e CI₅₀= 1,97±0,15 μM contra 3D7) apresentou maior CI₅₀ da série, exceto para o compostos **77e** (CI₅₀= 2,89±0,13 μM contra W2) e **77n** (2,07±0,36 μM contra 3D7). Dessa forma, podemos concluir que a presença do anel triazólico torna estes compostos mais ativos.

Para a série de isocumarinas metoxiladas **77(a-k)**, na qual ocorre variação dos substituintes no grupo benzílico (F, Cl, Br, I, CH₃, etc), pode-se destacar que para a cepa W2 os compostos mais ativos são: **77g** (CI₅₀= 0,68±0,17 μM), **77i** (CI₅₀= 0,93±0,08 μM) e **77k** (CI₅₀= 0,81±0,10 μM). Como os valores de CI₅₀ encontram-se na mesma faixa, considerando-se o erro das medidas, pode-se concluir que o mais promissor dos três é o **77g** por apresentar IS > 147, enquanto **77i** e **77k** apresentaram valores de IS maiores do que 123 e 127, respectivamente. Para a cepa 3D7 seis dos onze



compostos da série (**77b**, **77c**, **77d**, **77g**, **77h** e **77k**) possuem CI_{50} na mesma faixa, como **77b** apresenta maior valor de IS que os demais, podendo-se inferir que o mesmo é o mais promissor contra cepa sensível à cloroquina.

Na série das 3,4-diidroisocumarinas **84**, **78(a-l)** e **78n** todos os compostos foram ativos contra ambas as cepas. De modo geral, assim como para as isocumarinas a azida dessa classe foi menos ativa, exceto para o composto sem grupo benzila **78i** contra cepa W2 e 3d7. Além disso, o composto **78i** foi menos ativo contra cepa 3D7 do que a azida **84**. Conclui-se que a presença do anel triazólico nesta série também tornou os compostos mais ativos.

Para a série de 3,4-diidroisocumarinas **78(a-k)**, com variação dos substituintes nos grupos benzílicos, pode-se afirmar que para ambas as cepas a maioria dos compostos apresentaram valores de CI_{50} na mesma faixa de valores considerando-se o desvio padrão das medidas. Os valores de IS também não apresentaram grandes discrepâncias e, portanto, não foi possível diferenciá-los quanto ao potencial antimalárico.

Comparando-se as isocumarinas **77(a-k)** com as 3,4-diidroisocumarinas **78(a-k)** constatou-se que contra a cepa W2 têm-se nove das onze 3,4-diidroisocumarinas com CI_{50} na faixa de 0,71 a 0,95 μ M. Enquanto que apenas três isocumarinas (**77g**, **77i** e **77k**) apresentaram-se nesta faixa. Para a cepa 3D7 os resultados foram similares e a maioria dos compostos para ambas as séries apresentaram CI_{50} entre 0,79 a 1,20 μ M.

O comitê coordenado pela fundação Global Health Innovative Technology (GHIT)⁷⁵ define critérios para validação dos compostos ativos contra *Plasmodium*. Foram definidos que os valores de CI_{50} devem ser $<1 \mu$ M para cepas sensíveis e resistentes e o índice de seletividade deve ser superior a 10. Valores estes que podem ser observados para os compostos **77g** e **77i**, sendo estas duas das substâncias mais promissoras de acordo com os critérios estabelecidos.

A partir desses resultados obtidos conclui-se que os híbridos de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas e triazóis apresentaram atividade antimalárica e podem servir como protótipos para o planejamento de novas substâncias mais ativas. Além disso,

⁷⁵ Katsuno, K.; Burrows, J. N.; Duncan, K.; van Huijsduijnen, R. H.; Kaneko, T.; Kita, K.; Mowbray, C. E.; Schmatz, D.; Warner, P.; Slingsby, B. T., Hit and lead criteria in drug discovery for infectious diseases of the developing world. *Nature Reviews Drug Discovery* **2015**, *14* (11), 751-758.



observou-se que o grupo metoxila na posição 5 do esqueleto lactônico e o anel triazólico são características estruturais importantes para a atividade antimalárica apresentada pelas substâncias testadas.

Os estudos envolvendo as atividades biológicas dos compostos **80(a-k)** e **81(a-k)** estão sendo realizados pelo grupo da Professora Ana Lúcia Tasca Gois Ruiz na UNICAMP. Os compostos destas séries [**80(a-k)** e **81(a-k)**] juntamente com os compostos triazólicos [**77(a-k)** e **78(a-k)**] estão sendo submetidos à ensaios biológicos para avaliação da atividade antiproliferativa. Esses estudos encontram-se em execução no momento da escrita desta tese e por isso não puderam ser adicionados.



4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiais e Equipamentos

Os espectros na região do IV foram registrados em aparelho Perkin-Elmer *Spectrum One SP-IR Spectrometer* (Departamento de Química, UFMG), com sistema ATR (reflectância total atenuada), por inserção direta da amostra.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C foram registrados em espectrômetros BRUKER *AVANCE DRX 400* e BRUKER *AVANCE DPX 200* (Departamento de Química, UFMG). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS) presente no clorofórmio deuterado (^1H e ^{13}C 0,00 ppm), ou o metanol deuterado (^1H 3,31 ppm e ^{13}C 49,00 ppm), ou DMSO deuterado (^1H 2,50 ppm e ^{13}C 39,52 ppm). Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (Hz). As multiplicidades estão abreviadas da seguinte maneira: s (simpleto), sl (sinal largo), d (duplete), dd (duplete duplo), t (triplete), m (multiplete), qui (quinteto), dt (duplete triplo) e td (triplete duplo).

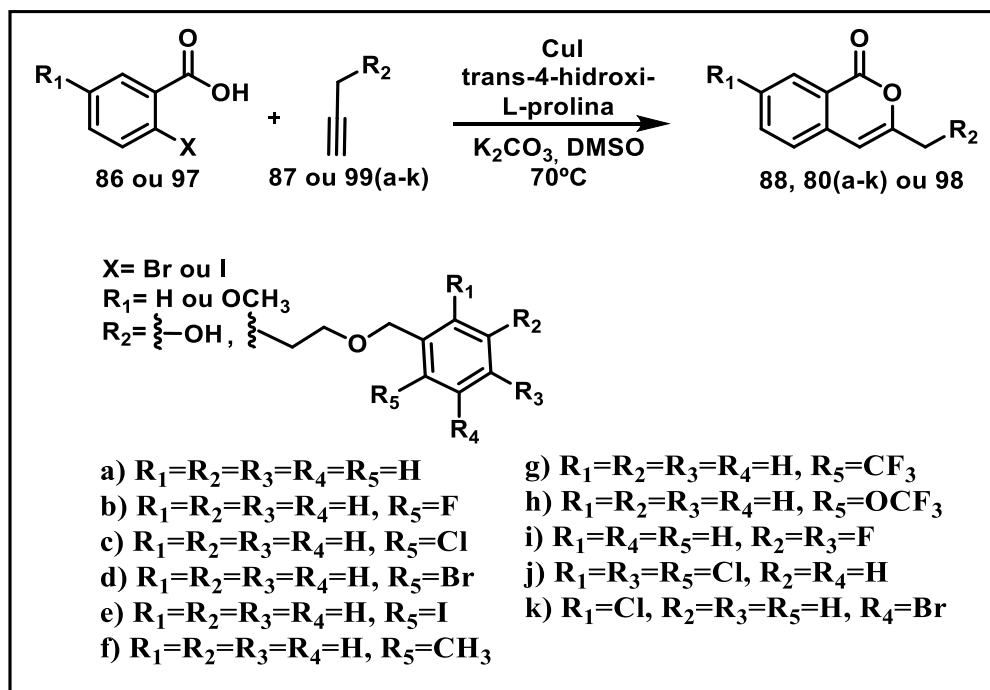
Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Büchi (Departamento de Química, UFMG).

Os espectros de massas de alta resolução ESI-MS foram adquiridos por infusão direta de uma solução metanólica das amostras (~50 ppm), utilizando-se um espectrômetro de massas Q-Exactive (ThermoScientific), com fonte H-ESI, operando em modo positivo nas seguintes condições: modo full scan, spray voltage 4.0 kV, resolução 70000, fluxo de 20 μLmin^{-1} , gás de bainha 12, temperatura do capilar 300°C, temperatura do gás auxiliar 37°C, s-lens 55 (Centro Regional para o Desenvolvimento Tecnológico e Inovação, UFG).

Os espectros de massas de baixa resolução ESI-MS foram obtidos em espectrômetro de massas aparelho LC20 SHIMADZU acoplado a um LCMS-8030 SHIMADZU com ionização por electrospray (ESI-MS). Dados da fase móvel: 0,4 mlmin^{-1} , 50% A (solução de ácido fórmico 0,1% em água) / 50 % B (solução de ácido fórmico 0,1% em metanol).

4.2 Sínteses

4.2.1 Procedimento geral para a síntese dos compostos **88**, **80(a-k)** e **95**^{16,37}

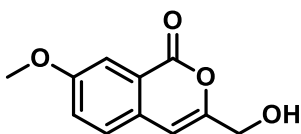


Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados o ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico ou ácido 2-bromobenzoico (1 mmol), a *trans*-4-hidroxi-L-prolina (0,2 mmol, 26 mg), o iodeto de cobre (0,2 mmol, 38 mg) e o carbonato de potássio (2 mmol, 276 mg). Um septo de borracha foi adaptado ao balão e foi feita uma purga com nitrogênio gasoso. Em seguida, o sistema foi aquecido a 70° C e foram adicionados o DMSO (2 mL) e, por último, o alcino **87** ou **99(a-k)** (1 mmol, 56 mg). A mistura de reação foi agitada até se observar o consumo total do ácido de partida (de 0,5 a 16 horas) utilizando-se cromatografia em camada delgada (fase estacionária: sílica e fase móvel: DCM/AcOEt 3/1). Então, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente, adicionaram-se água destilada e acetato de etila e foi feita uma extração. A fase orgânica foi recolhida, seca com Na₂SO₄ e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. O material obtido foi então purificado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel e uma mistura de DCM/EtOAc 7:3.



3-(hidroximetil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona (88)



Fórmula Molecular: C₁₁H₁₀O₄.

Massa Molar: 206,19 g mol⁻¹.

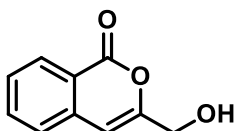
Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 119,5 a 120,5 °C.

Rendimento: 71 %.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3426 (b OH), 1699 (b C=O), 861 ([C-H), 782 ([C-H).

3-(hidroximetil)-1*H*-isocromen-1-ona (95)



Fórmula Molecular: C₁₀H₈O₃.

Massa Molar: 176,2 g mol⁻¹.

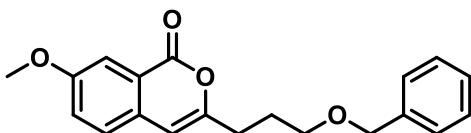
Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 81,5 a 83,5 °C.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3316 (b OH), 1695 (b C=O), 754 (b C=C).

Rendimento: 51%.

3-(3-(benziloxi)propil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona (80a)



Fórmula Molecular: C₂₀H₂₀O₄.

Massa Molar: 324,4 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

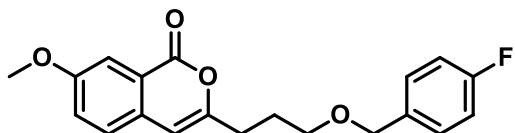
Rendimento: 73%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2856 (b_{ass} C-H alifático), 1717 (b C=O), 1615 (b C=C).



LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[M+H]^+$: 325,1; encontrado: 325,2.

3-(3-((4-fluorobenzil)oxi)propil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (80b)



Fórmula Molecular: $C_{20}H_{19}FO_4$.

Massa Molar: $342,4 \text{ g mol}^{-1}$.

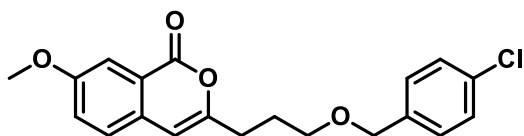
Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: $38,5-40,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

Rendimento: 81%.

LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[M+H]^+$: 343,1; encontrado: 343,1.

3-(3-((4-clorobenzil)oxi)propil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (80c)



Fórmula Molecular: $C_{20}H_{19}ClO_4$.

Massa Molar: $358,8 \text{ g mol}^{-1}$.

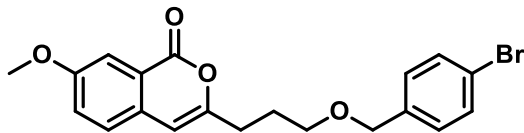
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 76%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2855 (b_{ass} C-H alifático), 1717 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[M+H]^+$: 359,1; encontrado: 359,2.

3-(3-((4-bromobenzil)oxi)propil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (80d)



Fórmula Molecular: $C_{20}H_{19}BrO_4$.

Massa Molar: $403,3 \text{ g mol}^{-1}$.

Aspecto: sólido branco.



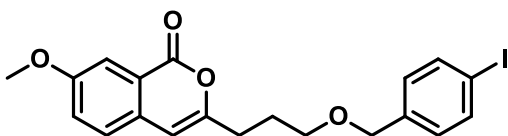
Faixa de Fusão: 34,6-37,4 °C.

Rendimento: 78%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2858 (b_{ass} C-H alifático), 1717 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 403,1; encontrado: 403,0.

3-(3-((4-iodobenzil)oxi)propil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (80e)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{IO}_4$.

Massa Molar: 450,3 g mol^{-1} .

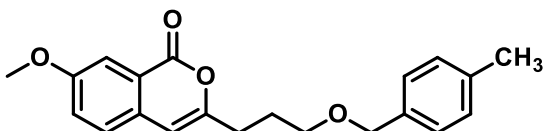
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 65%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2868 (b_{ass} C-H alifático), 1716 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[\text{M}+\text{K}]^+$: 490,0; encontrado: 490,2.

7-metoxi-3-(3-((4-metilbenzil)oxi)propil)-1H-isocromen-1-ona (80f)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4$.

Massa Molar: 338,2 g mol^{-1} .

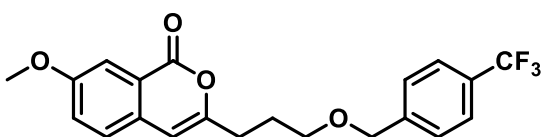
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 73%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2856 (b_{ass} C-H alifático), 1717 (b C=O), 1614 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 339,2; encontrado: 339,2.

7-metoxi-3-(3-((4-(trifluorometil)benzil)oxi)propil)-1H-isocromen-1-ona (80g)





Fórmula Molecular: C₂₁H₁₉F₃O₄.

Massa Molar: 392,4 gmol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 48,4-49,1 °C.

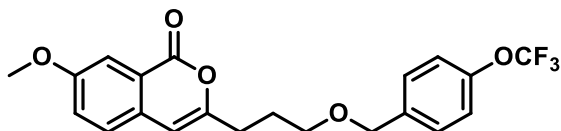
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2870 (b_{ass} C-H alifático), 1719 (b C=O), 1615 (b C=C).

Rendimento: 77%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2870 (b_{ass} C-H alifático), 1719 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) : calculado para [M+H]⁺: 393,1; encontrado: 393,1.

7-metoxi-3-(3-((4-(trifluorometoxi)benzil)oxi)propil)-1H-isocromen-1-ona (80h)



Fórmula Molecular: C₂₁H₁₉F₃O₅.

Massa Molar: 408,4 gmol⁻¹.

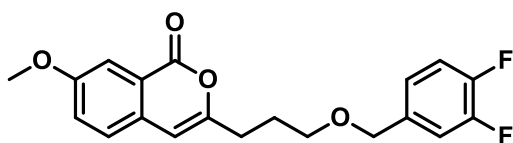
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 72%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2902 (b_{ass} C-H alifático), 1725 (b C=O), 1619 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z: calculado para [M+H]⁺: 409,1; encontrado: 409,2.

3-(3-((3,4-difluorobenzil)oxi)propil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (80i)



Fórmula Molecular: C₂₀H₁₈F₂O₄.

Massa Molar: 360,4 gmol⁻¹.

Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

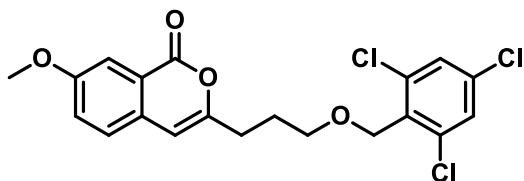
Rendimento: 72%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2902 (b_{ass} C-H alifático), 1719 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z: calculado para [M+H]⁺: 361,1; encontrado: 361,2.



7-metoxi-3-(3-((2,4,6-triclorobenzil)oxi)propil)-1H-isocromen-1-ona (80j)



Fórmula Molecular: C₂₀H₁₇Cl₃O₄.

Massa Molar: 427,7 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

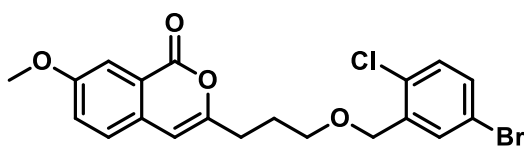
Faixa de Fusão: 59,6-60,4 °C

Rendimento: 65%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2902 (b_{ass} C-H alifático), 1716 (b C=O), 1617 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para [M+H]⁺: 427,0; encontrado: 427,0.

3-(3-((5-bromo-2-clorobenzil)oxi)propil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (80k)



Fórmula Molecular: C₂₀H₁₈BrClO₄.

Massa Molar: 437,7 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

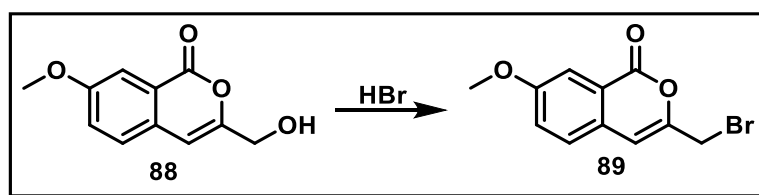
Faixa de Fusão: 106,4-107,8 °C.

Rendimento: 69%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2903 (b_{ass} C-H alifático), 1716 (b C=O), 1615 (b C=C).

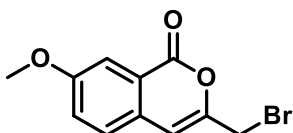
LC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para [M+H]⁺: 441,0; encontrado: 441,1.

4.2.2 Síntese do composto 89⁵⁹



Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foi adicionada a isocumarina **88** (1 mmol, 206 mg) e sistema foi resfriado em um banho de gelo. Em seguida foi adicionado o ácido bromídrico 48% (5 mL), o banho de gelo foi retirado e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. Ao final da reação foi adicionada uma solução saturada de NaHCO_3 até a completa neutralização do meio. Então, foi feita uma extração com acetato de etila. A fase orgânica foi recolhida, o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o produto foi obtido sem demais purificações.

3-(bromometil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (**89**)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$.

Massa Molar: 269,09 g mol^{-1} .

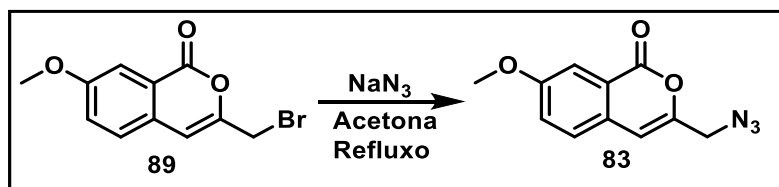
Aspecto: sólido amarelo claro.

Faixa de Fusão: 90 a 92 °C.

Rendimento: 91 %.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1715 (b C=O), 880 ([C-H), 782 ([C-H).

4.2.3 Síntese do composto **83**⁶⁰

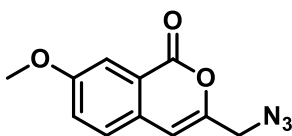


Em um balão bitubulado, contendo uma barra magnética, foram adicionados a isocumarina **89** (1 mmol, 269 mg) e acetona (15 mL). Uma das vias foi vedada com um septo de borracha e a outra acoplada a um condensador de bolas. O sistema foi aquecido até atingir refluxo e a azida de sódio (2 mmol, 131 mg) foi adicionada. A



mistura de reação foi agitada, sob refluxo, e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Observou-se após alguns minutos a turvação do meio reagente. Após constatar-se o consumo total do material de partida, o aquecimento foi interrompido e o sistema foi resfriado à temperatura ambiente. Uma filtração simples foi realizada para eliminar o excesso de azida de sódio. O filtrado foi recolhido, o solvente eliminado sob pressão reduzida e o material obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel e diclorometano.

3-(azidometil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (83)



Fórmula Molecular: C₁₁H₉N₃O₃.

Massa Molar: 231,06 g mol⁻¹.

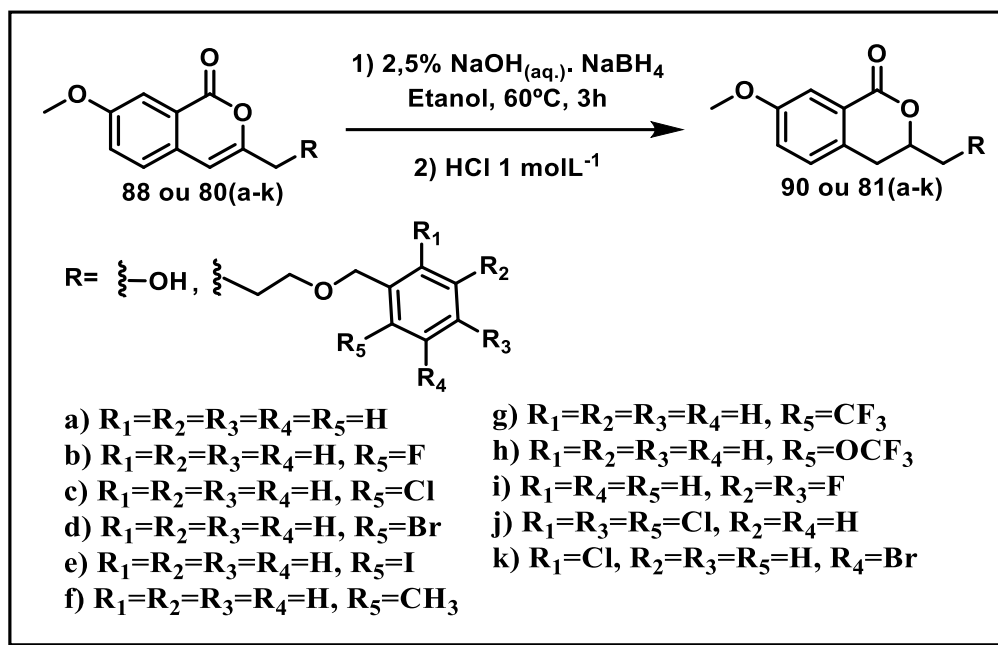
Aspecto: sólido amarelo claro.

Faixa de Fusão: 77,0 a 79,0 °C.

Rendimento: 82 %.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2112 (b N=N⁺=N⁻), 1717 (b C=O), 780 ([C-H).

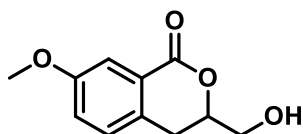
4.2.4 Síntese do compostos compostos 90 e 81(a-k)⁶³



Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados a isocumarina **88** ou **80(a-k)** (1 mmol, 206 mg), etanol (1 mL) e uma solução de 2,5% de NaOH (5 mL). Em seguida, foi adicionado o boridreto de sódio (3,25 mmol, 125 mg). O balão foi fechado com um septo de borracha e sistema foi agitado a 60°C. Após 3 horas de reação o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o meio foi neutralizado com uma solução de HCl 1 mol.L⁻¹. O sistema foi agitado à temperatura ambiente por 16 horas. Posteriormente foi feita uma extração com acetato de etila, a fase orgânica foi recolhida, seca com Na₂SO₄ e o solvente eliminado sob pressão reduzida. O material obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel e uma mistura de DCM/EtOAc 7:3.

3-(hidroximetil)-7-metoxiisocroman-1-ona (90)





Fórmula Molecular: C₁₁H₁₂O₄.

Massa Molar: 208,21 gmol⁻¹.

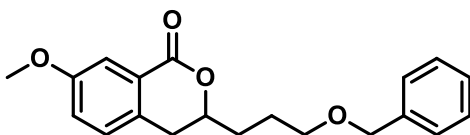
Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 100,6 a 102,2 °C.

Rendimento: 87 %.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3217 (b OH), 1710 (b C=O), 873 ([C-H), 778 ([C-H).

3-(3-(benziloxi)propil)-7-metoxiisocroman-1-ona (81a)



Fórmula Molecular: C₂₀H₂₂O₄.

Massa Molar: 326,4 gmol⁻¹.

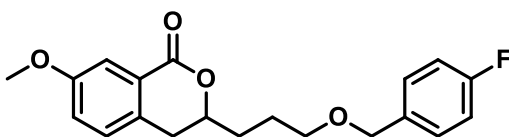
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 85%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2856 (b_{ass} C-H alifático), 1714 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z: calculado para [M+H]⁺: 327,1; encontrado: 327,2.

3-(3-((4-fluorobenzil)oxi)propil)-7-metoxiisocroman-1-ona (81b)



Fórmula Molecular: C₂₀H₂₁FO₄.

Massa Molar: 344,4 gmol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 49,6-51,0 °C.

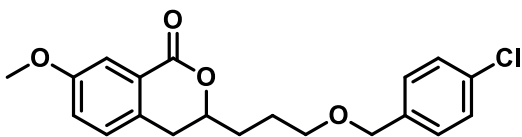
Rendimento: 60%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2866 (b_{ass} C-H alifático), 1711 (b C=O), 1616 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z: calculado para [M+H]⁺: 345,2; encontrado: 345,2.



3-(3-((4-clorobenzil)oxi)propil)-7-metoxiisocroman-1-ona (81c)



Fórmula Molecular: C₂₀H₂₁ClO₄.

Massa Molar: 360,8 g mol⁻¹.

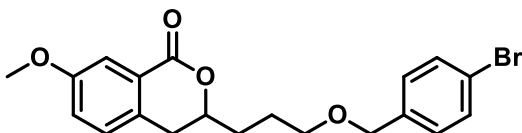
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 92%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2858 (b_{ass} C-H alifático), 1715 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para [M+H]⁺: 361,1; encontrado: 361,2.

3-(3-((4-bromobenzil)oxi)propil)-7-metoxiisocroman-1-ona (81d)



Fórmula Molecular: C₂₀H₂₁BrO₄.

Massa Molar: 405,3 g mol⁻¹.

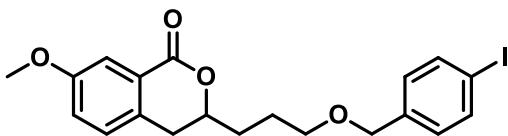
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 95%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2854 (b_{ass} C-H alifático), 1716 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para [M+H]⁺: 407,1; encontrado: 407,1.

3-(3-((4-iodobenzil)oxi)propil)-7-metoxiisocroman-1-ona (81e)



Fórmula Molecular: C₂₀H₂₁IO₄.

Massa Molar: 452,3 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

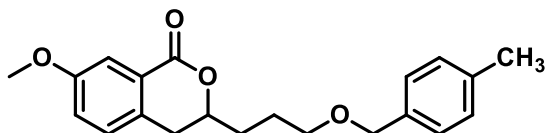
Rendimento: 69%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2855 (b_{ass} C-H alifático), 1714 (b C=O), 1615 (b C=C).



LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[M+H]^+$: 453,1; encontrado: 453,1.

7-metoxi-3-(3-((4-metilbenzil)oxi)propil)isocroman-1-ona (81f)



Fórmula Molecular: $C_{21}H_{24}O_4$.

Massa Molar: $340,2 \text{ gmol}^{-1}$.

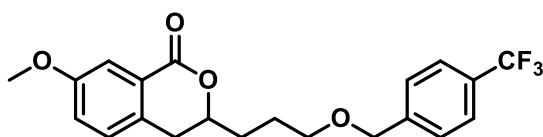
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 88%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2854 (b_{ass} C-H alifático), 1716 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[M+H]^+$: 341,2; encontrado: 341,2.

7-metoxi-3-(3-((4-(trifluorometil)benzil)oxi)propil)isocroman-1-ona (81g)



Fórmula Molecular: $C_{21}H_{21}F_3O_4$.

Massa Molar: $394,4 \text{ gmol}^{-1}$.

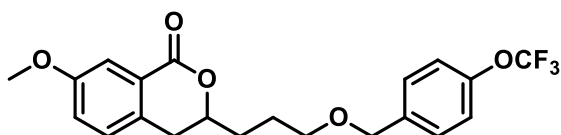
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 65%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2871 (b_{ass} C-H alifático), 1717 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[M+H]^+$: 395,1; encontrado: 395,2.

7-metoxi-3-(3-((4-(trifluorometoxi)benzil)oxi)propil)isocroman-1-ona (81h)



Fórmula Molecular: $C_{21}H_{21}F_3O_5$.

Massa Molar: $410,4 \text{ gmol}^{-1}$.

Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

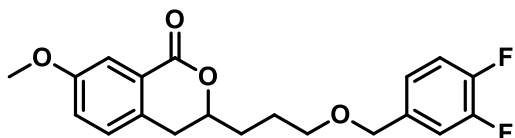


Rendimento: 60%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2902 (b_{ass} C-H alifático), 1717 (b C=O), 1617 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411,1; encontrado: 411,2.

3-(3-((3,4-difluorobenzil)oxi)propil)-7-metoxiisocroman-1-ona (81i)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_4$.

Massa Molar: $362,4 \text{ g mol}^{-1}$.

Aspecto: sólido branco.

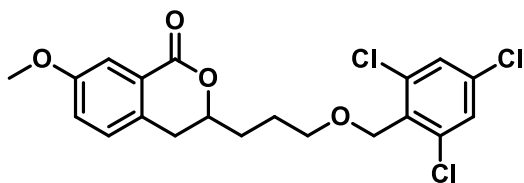
Faixa de Fusão: $47,0\text{-}48,6 \text{ }^\circ\text{C}$.

Rendimento: 71%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2855 (b_{ass} C-H alifático), 1710 (b C=O), 1612 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363,1; encontrado: 363,2.

7-metoxi-3-(3-((2,4,6-triclorobenzil)oxi)propil)isocroman-1-ona (81j)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{O}_4$.

Massa Molar: $429,7 \text{ g mol}^{-1}$.

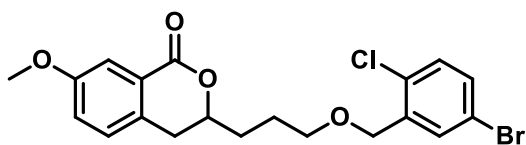
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 75%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2902 (b_{ass} C-H alifático), 1705 (b C=O), 1612 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) m/z : calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 431,0; encontrado: 431,1.

3-(3-((5-bromo-2-clorobenzil)oxi)propil)-7-metoxiisocroman-1-one (81k)



Fórmula Molecular: C₂₀H₂₀BrClO₄.

Massa Molar: 439,7 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

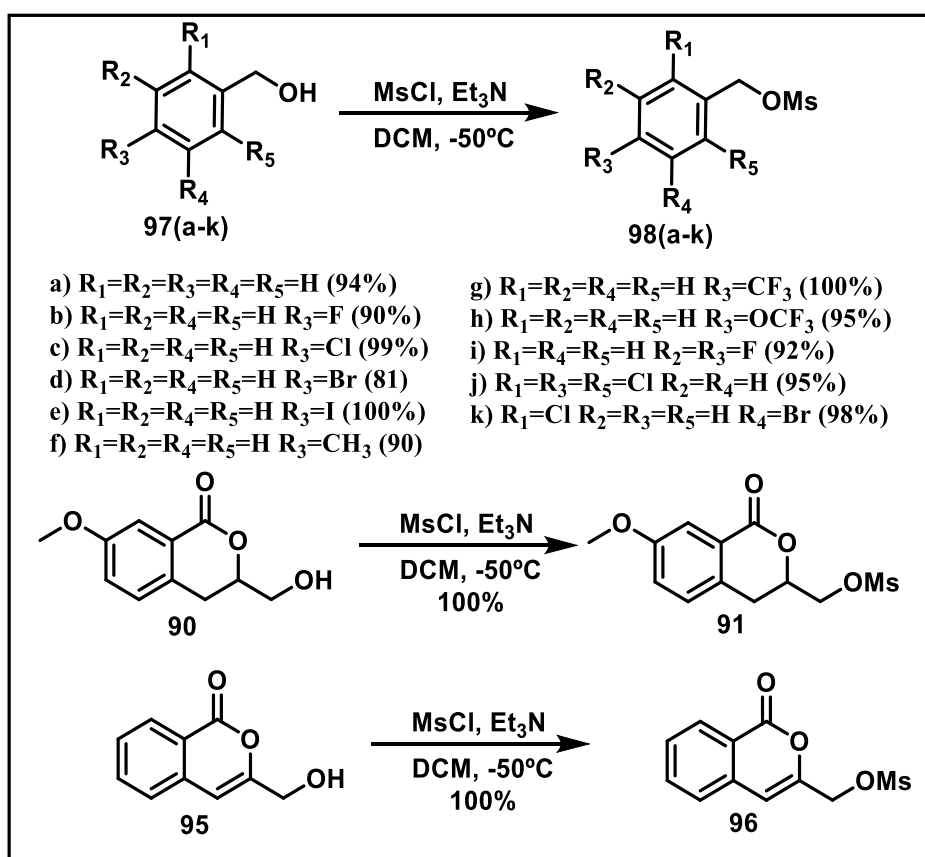
Faixa de Fusão: 62,1-64,0 °C.

Rendimento: 55%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2902 (b_{ass} C-H alifático), 1717 (b C=O), 1615 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para [M+H]⁺: 444,0; encontrado: 444,1.

4.2.5 Síntese dos derivados benzilmetanossulfonatos 91, 96 e 98(a-k)^{64,65}

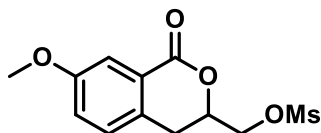




Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados o composto de partida (2 mmol) e diclorometano (10 mL). O sistema foi resfriado a -50°C utilizando-se um banho de acetato de etila e nitrogênio líquido. Em seguida, foi adicionado trietilamina (2,0 mmol, 1,08 mL) e, gotejou-se, lentamente por cerca de 10 minutos, o cloreto de mesila (1,4 mmol, 0,21 mL). Após o término da adição, a agitação foi mantida por mais 30 minutos a -50°C . Ao término da reação, água destilada (20 mL) foi adicionada ao sistema. A fase orgânica foi recolhida e lavada com solução de HCl 1 mol.L⁻¹, seguida de solução saturada de NaHCO₃ e água destilada. Por fim, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, o solvente eliminado sob pressão reduzida e o produto foi obtido sem demais purificações. Os produtos foram obtidos com rendimentos entre 76% e 100%. Os compostos **98(a-k)** já foram relatados na literatura e por isso seus dados não serão descritos nessa tese.⁶⁵

(7-metoxi-1-oxoisocroman-3-il)metil metanossulfonato (**91**)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₄O₆S.

Massa Molar: 286,05 g mol⁻¹.

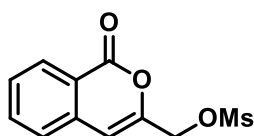
Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 117,6 a 120,1 °C.

Rendimento: 100 %.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 1714 (b C=O), 1351 e 1171 (b_{ax sim e ass} S(=O)₂), 871 ([C-H), 775 ([C-H).

(1-oxo-1H-isocromen-3-il)metil metanossulfonato (**96**)



Fórmula Molecular: C₁₁H₁₀O₅S.

Massa Molar: 254,3 g mol⁻¹.

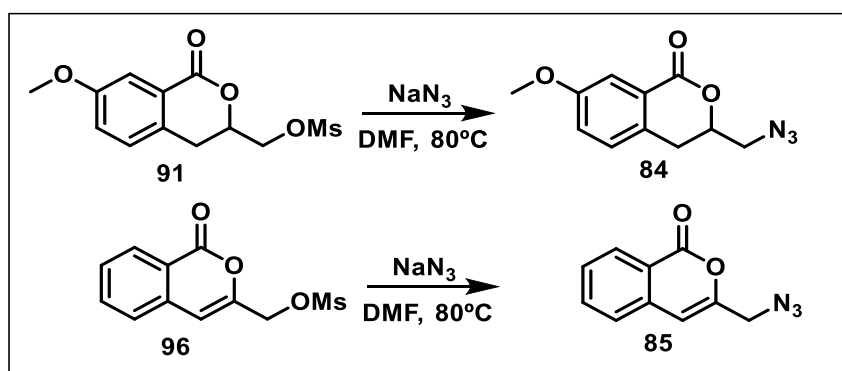
Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 125,5-126,4°C.

Rendimento: 100 %.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1732 (b C=O), 1352 e 1170 (b_{ax} sim e ass S(=O)₂), 859 ([C-H), 776 ([C-H).

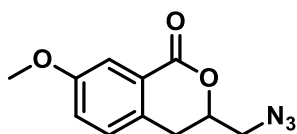
4.2.6 Síntese de azidas **84** e **85**⁶⁶



Procedimento geral:

Em um balão de fundo Redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados o composto **91** ou **96** (1 mmol) e DMF (1 mL). Em seguida, adicionou-se a azida de sódio (1,2 mmol, 78 mg) e o balão foi vedado com um septo de borracha. O sistema foi agitado a 80°C e o desenvolvimento da reação acompanhado por CCD. Após o fim da reação, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente, adicionaram-se água destilada e acetato de etila e foram feitas extrações. A fase orgânica foi recolhida, secada com Na₂SO₄ e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. O material obtido foi então purificado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel e diclorometano.

3-(azidometil)-7-metoxiisocromen-1-ona (**84**)



Fórmula Molecular: C₁₁H₁₁N₃O₃.

Massa Molar: 233,08 g mol⁻¹.

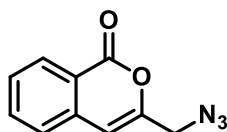
Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 40,5 a 41,7 °C.

Rendimento: 72%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2094 (b $\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$), 1717 (b $\text{C}=\text{O}$), 780 ($\text{C}-\text{H}$).

3-(azidometil)-1H-isocromen-1-one (85)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$.

Massa Molar: $201,2 \text{ g mol}^{-1}$.

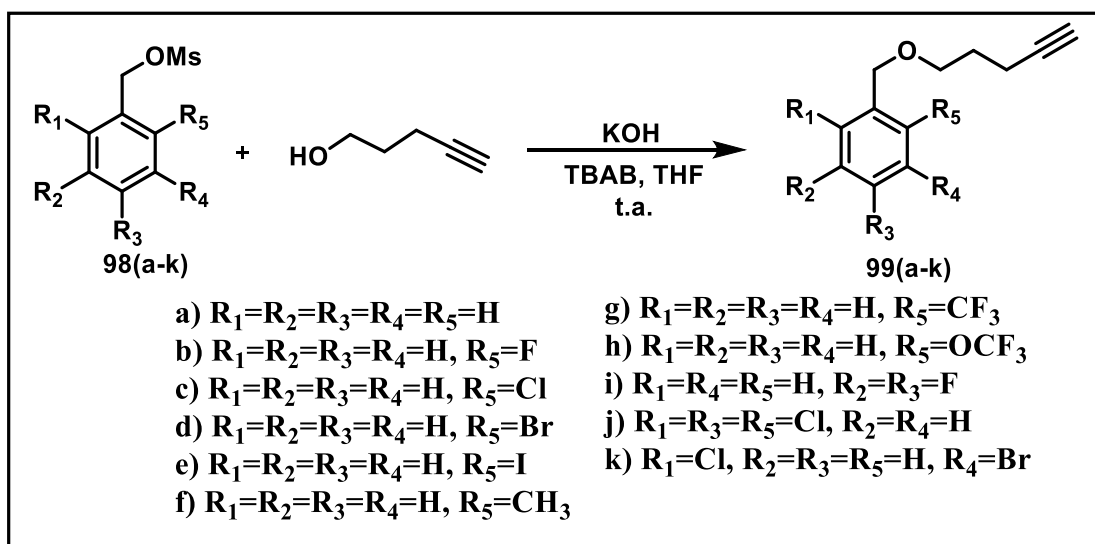
Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 89,0-91,4°C.

Rendimento: 90%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2112 (b $\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$), 1732 (b $\text{C}=\text{O}$), 793 ($\text{C}-\text{H}$).

4.2.7 Síntese dos derivados benzil-4-pentin-1-il éteres 99(a-k)⁷⁶



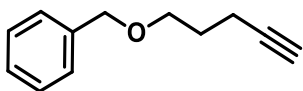
⁷⁶ Hilario, F. F.; de Paula, R. C.; Silveira, M. L. T.; Viana, G. H. R.; Alves, R. B.; Pereira, J.; Silva, L. M.; de Freitas, R. P.; Varotti, F. D., Synthesis and Evaluation of Antimalarial Activity of Oxygenated 3-alkylpyridine Marine Alkaloid Analogues. *Chemical Biology & Drug Design* **2011**, 78 (3), 477-482.



Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados 2 mmol do benzil metanossulfonato correspondente [98(a-k)], 252 mg (3 mmol) do 4-pentin-1-ol (56), 74 mg (0,2 mmol) do TBAB e 171 mg (3 mmol) de KOH e 15 mL de THF. A agitação foi mantida por 24 horas e ao fim da reação foram adicionados 20 mL de água destilada e o THF foi eliminado. Foi feita uma extração da fase aquosa com diclorometano, a fase orgânica foi recolhida, seca com Na₂SO₄ e o material obtido foi purificado em coluna cromatográfica

((pent-4-in-1-iloxi)metil)benzeno (99a)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₄O.

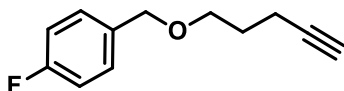
Massa Molar: 174,24 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido amarelo.

Rendimento: 56%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3296 (b ≡C-H), 2118 (b C≡C), 1103 (b C-O-C), 735 ([C-H), 697 ([C=C).

1-fluoro-4-((pent-4-in-1-iloxi)metil)benzeno (99b)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₃FO.

Massa Molar: 192,23 g mol⁻¹.

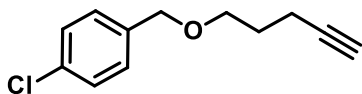
Aspecto: líquido amarelo.

Rendimento: 65%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3306 (b ≡C-H), 1508 (b C-C aromático), 2119 (b C≡C), 1221 (b C-F), 822 ([C-H aromático 1,2-dissubstituído).



1-cloro-4-((pent-4-in-1-iloxi)metil)benzeno (99c)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₃ClO.

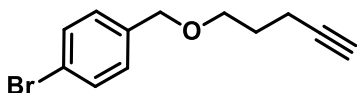
Massa Molar: 208,64 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido amarelo.

Rendimento: 50%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3300 (b \equiv C-H), 1491 (b C-C aromático), 2118 (b C \equiv C), 1088 (b_{as} C-O-C), 1015 (b C-Cl).

1-bromo-4-((pent-4-in-1-iloxi)metil)benzeno (99d)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₃BrO.

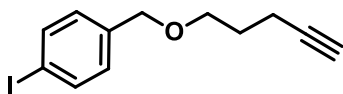
Massa Molar: 253,14 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido amarelo.

Rendimento: 51%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3300 (b \equiv C-H), 2118 (b C \equiv C), 1488 (b C-C aromático), 1100 (b_{as} C-O-C).

1-iodo-4-((pent-4-in-1-iloxi)metil)benzeno (99e)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₃IO.

Massa Molar: 300,0 g mol⁻¹.

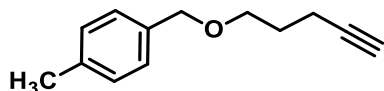
Aspecto: líquido incolor.

Rendimento: 60%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3298 (b \equiv C-H), 2117 (b C \equiv C), 1483 (b C-C aromático), 1103 (b_{as} C-O-C).



1-metil-4-((pent-4-in-1-iloxi)metil)benzeno (99f)



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₆O.

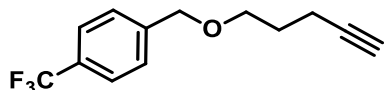
Massa Molar: 188,26 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido incolor.

Rendimento: 75%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3297 (b ≡C-H), 2119 (b C≡C), 1433 (b C-C aromático), 1101 (b_{as} C-O-C).

1-((pent-4-in-1-iloxi)metil)-4-(trifluorometil)benzeno (99g)



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₃F₃O.

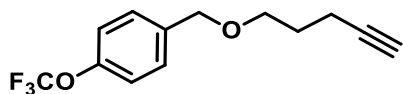
Massa Molar: 242,09 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido incolor.

Rendimento: 71%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3310 (b ≡C-H), 2120 (b C≡C), 1420 (b C-C aromático), 1323 (b C-F), 1103 (b_{as} C-O-C).

1-((pent-4-in-1-iloxi)metoxi)-4-(trifluorometil)benzeno (99h)



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₃F₃O₂.

Massa Molar: 258,23 g mol⁻¹.

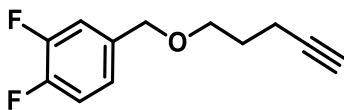
Aspecto: líquido amarelo.

Rendimento: 60%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3311 (b ≡C-H), 2120 (b C≡C), 1435 (b C-C aromático), 1101 (b_{as} C-O-C).



1,2-difluoro-4-((pent-4-in-1-iloxi)metil)benzeno (99i)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₂F₂O.

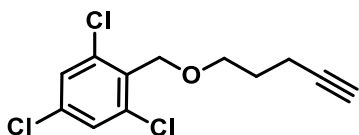
Massa Molar: 210,22 gmol⁻¹.

Aspecto: líquido amarelo.

Rendimento: 71%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3308 (b \equiv C-H), 2119 (b C \equiv C), 1434 (b C-C aromático), 1103 (b_{as} C-O-C).

1,3,5-tricloro-2-((pent-4-in-1-iloxi)metil)benzeno (99j)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₁Cl₃O.

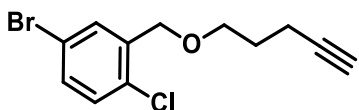
Massa Molar: 277,57 gmol⁻¹.

Aspecto: líquido incolor.

Rendimento: 61%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3307 (b \equiv C-H), 2119 (b C \equiv C), 1432 (b C-C aromático), 1102 (b_{as} C-O-C).

4-bromo-1-cloro-2-((pent-4-in-1-iloxi)metil)benzeno (99k)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₂BrClO.

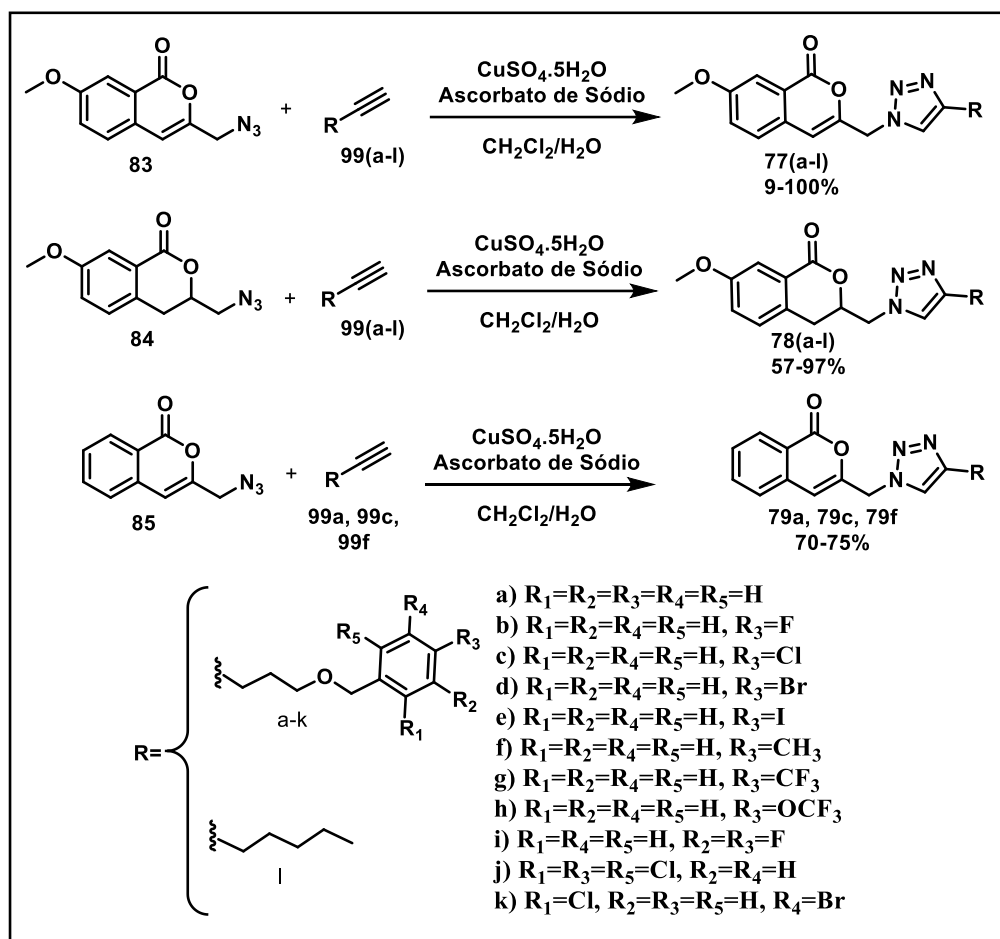
Massa Molar: 287,58 gmol⁻¹.

Aspecto: líquido amarelo.

Rendimento: 61%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3303 (b \equiv C-H), 2119 (b C \equiv C), 1462 (b C-C aromático).

4.2.8 Síntese dos compostos triazólicos 77(a-l), 78(a-l), 79a, 79c e 79f⁶⁵



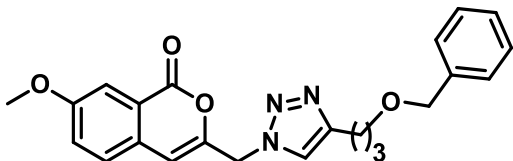
Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados 0,30 mmol da azida **83**, **84** ou **85**, 0,30 mmol do alcino correspondente [**99(a-l)**] e 1 mL de DCM. Em seguida, adicionaram-se 23 mg (0,18 mmol) de CuSO_4 , 36 mg (0,09 mmol) de ascorbato de sódio e 1 mL de água destilada. A mistura foi mantida sob agitação e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após o fim da reação foi feita a extração com diclorometano, a fase orgânica foi recolhida e lavada com solução de EDTA 50% m/v e NH_4OH (solução a 28%), na proporção de 1:1 para se retirar o cobre residual. Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente eliminado. O material obtido



foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de DCM/EtOAc.

3-((4-(3-(benziloxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (77a)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₃N₃O₄.

Massa Molar: 405,45 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

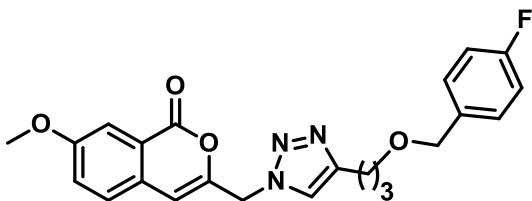
Faixa de Fusão: 92,0 a 94,0 °C.

Rendimento: 87%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2849 (b_{ass} C-H alifático), 1721 (b C=O), 1614 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 406,17669; encontrado: 406,17615.

3-((4-(3-((4-fluorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (77b)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂FN₃O₄.

Massa Molar: 423,43 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 69%.

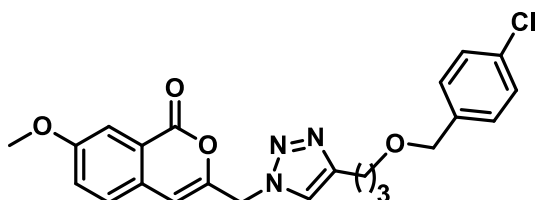
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2858 (b_{ass} C-H alifático), 1726 (b C=O), 1614 (b C=C).

LC-MS (ESI-MS) *m/z*: calculado para [M+H]⁺: 424.2; encontrado: 424.2.

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 424,16726; encontrado: 424,16724.



3-((4-(3-((4-clorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (77c)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂ClN₃O₄.

Massa Molar: 439,89 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido amarelo claro.

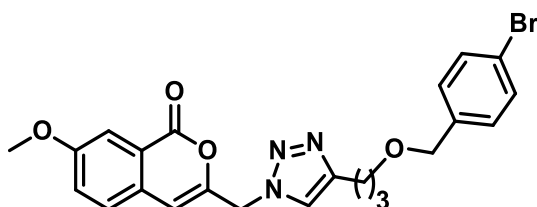
Faixa de Fusão: 79,0-81,0 °C.

Rendimento: 76%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2848 (b_{ass} C-H alifático), 1724 (b C=O), 1614 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z: calculado [M+H]⁺: 440,13771; **encontrado:** 440,13724.

3-((4-(3-((4-bromobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (77d)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂BrN₃O₄.

Massa Molar: 484,34 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido marrom viscoso.

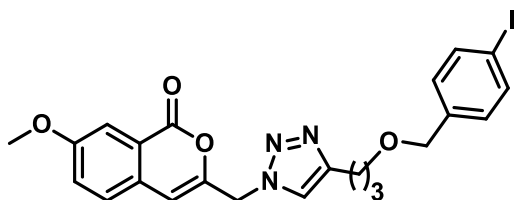
Rendimento: 80%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2847 (b_{ass} C-H alifático), 1723 (b C=O), 1614 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z: calculado [M+H]⁺: 484,08720; **encontrado:** 484,08670.



3-((4-(3-((4-iodobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (77e)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂IN₃O₄.

Massa Molar: 531,34 g mol⁻¹.

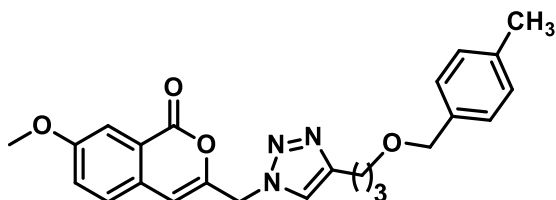
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 75%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2852 (b_{ass} C-H alifático), 1724 (b C=O), 1614 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 532,07333; encontrado: 532,07336.

7-metoxi-3-((4-(3-((4-metilbenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-isocromen-1-ona (77f)



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₅N₃O₄.

Massa Molar: 419,18 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido marrom viscoso.

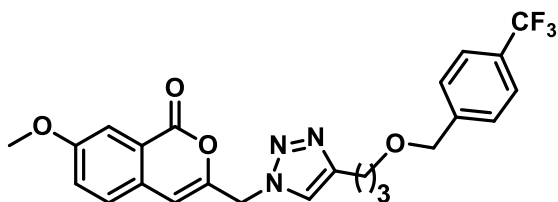
Rendimento: 100%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2845 (b_{ass} C-H alifático), 1724 (b C=O), 1614 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 420,19234; encontrado: 420,19205.



7-metoxi-3-((4-(3-((4-(trifluorometil)benzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-isocromen-1-ona (77g)



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₂F₃N₃O₄.

Massa Molar: 473,44 g mol⁻¹.

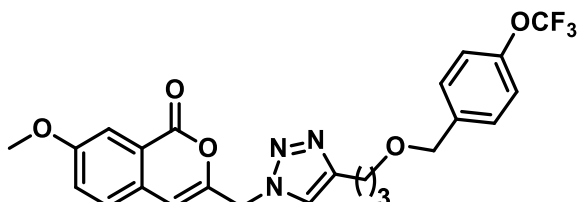
Aspecto: líquido esverdeado viscoso.

Rendimento: 96%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2863 (b_{ass} C-H alifático), 1712 (b C=O), 1618 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z: calculado [M+H]⁺: 474,16407; encontrado: 474,16379.

7-metoxi-3-((4-(3-((4-(trifluorometoxi)benzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-isocromen-1-ona (77h)



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₂F₃N₃O₅.

Massa Molar: 489,44 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 73,0 a 75,0 °C.

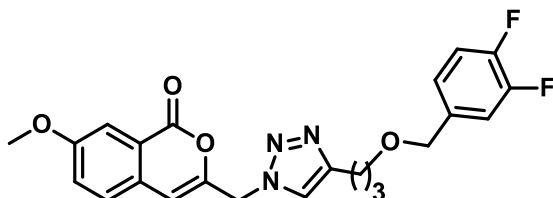
Rendimento: 90%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2862 (b_{ass} C-H alifático), 1712 (b C=O), 1618 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z: calculado [M+H]⁺: 490,15899; encontrado: 490,15860.



3-((4-(3-((3,4-difluorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (77i)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₁F₂N₃O₄.

Massa Molar: 441,42 g mol⁻¹.

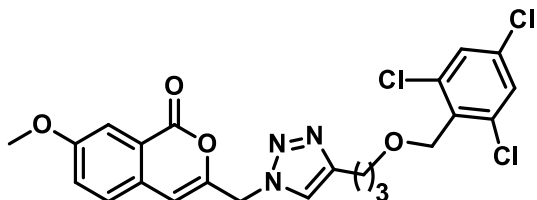
Aspecto: líquido esverdeado viscoso.

Rendimento: 90%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2861 (b_{ass} C-H alifático), 1724 (b C=O), 1612 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 442,15784; encontrado: 442,15756.

7-metoxi-3-((4-(3-((2,4,6-triclorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-isocromen-1-ona (77j)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₀Cl₃N₃O₄.

Massa Molar: 508,78 g mol⁻¹.

Aspecto: líquido esverdeado viscoso.

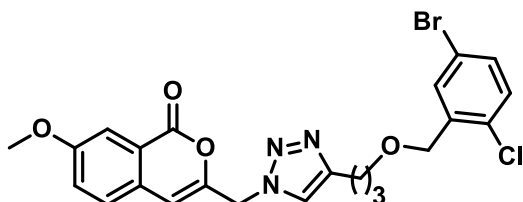
Rendimento: 70%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2851 (b_{ass} C-H alifático), 1729 (b C=O), 1614 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 508,05977; encontrado: 508,05957.



3-((4-(3-((5-bromo-2-clorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (77k)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₁BrClN₃O₄.

Massa Molar: 518,79 g mol⁻¹.

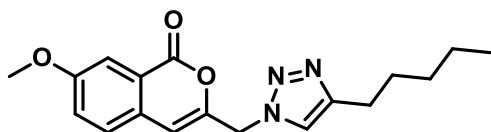
Aspecto: líquido esverdeado viscoso.

Rendimento: 70%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2852 (b_{ass} C-H alifático), 1726 (b C=O), 1614 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 518,04823; encontrado: 518,04816.

7-metoxi-3-((4-pentil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-isocromen-1-ona (77l)



Fórmula Molecular: C₁₈H₂₁N₃O₃.

Massa Molar: 327,38 g mol⁻¹.

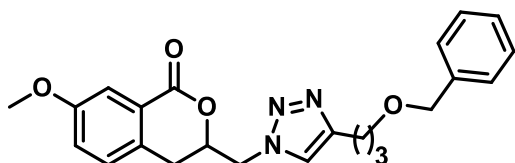
Aspecto: líquido esverdeado viscoso.

Rendimento: 72%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2846 (b_{ass} C-H alifático), 1724 (b C=O), 1614 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 328,16612; encontrado: 328,16562.

3-((4-(3-(benziloxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxiisocroman-1-ona (78a)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₅N₃O₄.



Massa Molar: 407,18 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido branco.

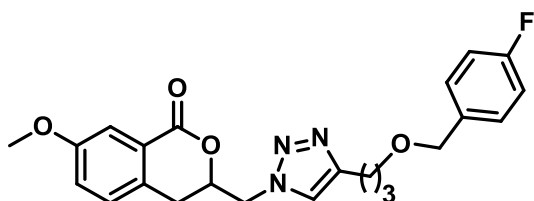
Faixa de fusão: 76,0 a 78,5°C.

Rendimento: 82%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2848 (b_{ass} C-H alifático), 1716 (b C=O), 1619 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z : calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408,19234; encontrado: 408,19196.

3-((4-(3-((4-fluorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxiisocroman-1-ona (78b)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$.

Massa Molar: 425,45 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido branco.

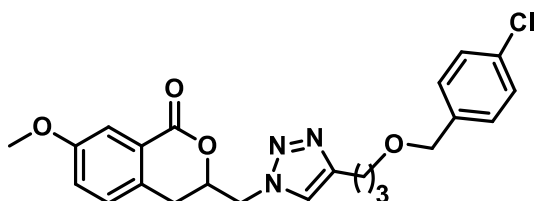
Faixa de fusão: 47,5 a 49,0°C.

Rendimento: 71%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2854 (b_{ass} C-H alifático), 1718 (b C=O), 1604 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z : calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426,18291; encontrado: 426,18237.

3-((4-(3-((4-clorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxiisocroman-1-ona (78c)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4$.

Massa Molar: 441,91 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 57,3 a 60,1 °C.

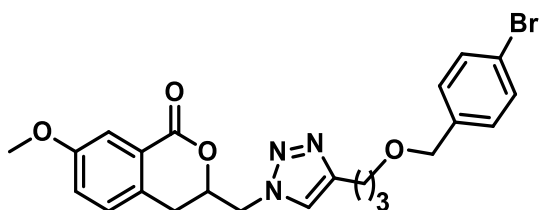


Rendimento: 79%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2850 (b_{ass} C-H alifático), 1718 (b C=O), 1618 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z : calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442,15336; encontrado: 442,15314.

3-((4-(3-((4-bromobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxiisocroman-1-ona (78d)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_4$.

Massa Molar: 486,36 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido branco.

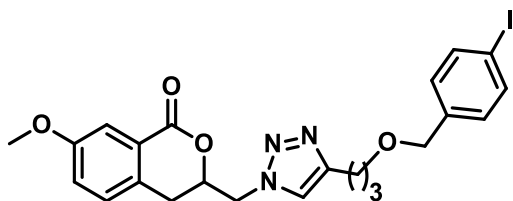
Faixa de fusão: 77,6 a 79,6 °C.

Rendimento: 70%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2850 (b_{ass} C-H alifático), 1719 (b C=O), 1618 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z : calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488,10080; encontrado: 488,10028.

3-((4-(3-((4-iodobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxiisocroman-1-ona (78e)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}_4$.

Massa Molar: 533,36 g mol^{-1} .

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 96,0 a 99,2 °C.

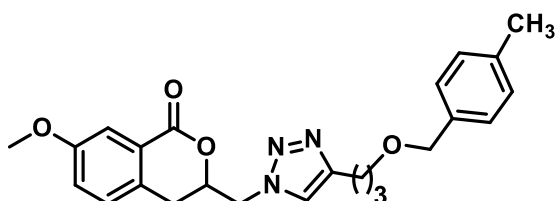
Rendimento: 92%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2864 (b_{ass} C-H alifático), 1707 (b C=O), 1610 (b C=C).



HRMS (H-ESI-MS) m/z : calculado $[M+H]^+$: 534,08898; encontrado: 534,08887.

7-metoxi-3-((4-(3-((4-metilbenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isocroman-1-ona (78f)



Fórmula Molecular: $C_{24}H_{27}N_3O_4$.

Massa Molar: $421,49 \text{ g mol}^{-1}$.

Aspecto: sólido branco.

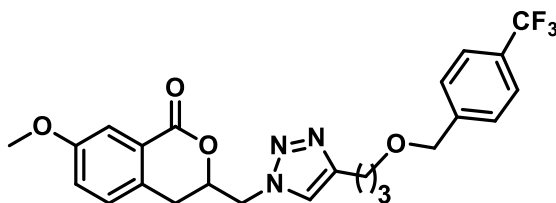
Faixa de fusão: $79,5 \text{ a } 80,9 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Rendimento: 76%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2853 (b_{ass} C-H alifático), 1717 (b C=O), 1618 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z : calculado $[M+H]^+$: 422,20799; encontrado: 422,20731.

7-metoxi-3-((4-(3-((4-(trifluorometil)benzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isocroman-1-ona (78g)



Fórmula Molecular: $C_{24}H_{24}F_3N_3O_4$.

Massa Molar: $475,46 \text{ g mol}^{-1}$.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: $87,6 \text{ a } 90,3 \text{ } ^\circ\text{C}$.

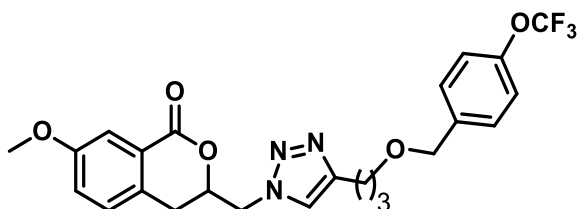
Rendimento: 70%.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2867 (b_{ass} C-H alifático), 1716 (b C=O), 1619 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z : calculado $[M+H]^+$: 476,17972; encontrado: 476,17935.



7-metoxi-3-((4-(3-((4-(trifluorometoxi)benzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isocroman-1-ona (78h)



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₄F₃N₃O₅.

Massa Molar: 491,46 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

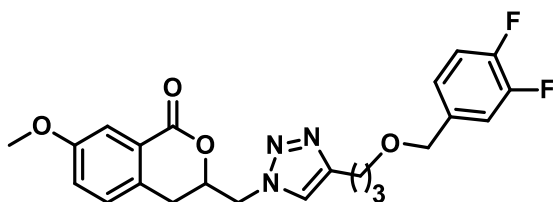
Faixa de fusão: 82,6 a 85,2 °C.

Rendimento: 57%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2859 (b_{ass} C-H alifático), 1710 (b C=O), 1612 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z: calculado [M+H]⁺: 492,17464; encontrado: 492,17429.

3-((4-(3-((3,4-difluorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxiisocroman-1-ona (78i)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₃F₂N₃O₄.

Massa Molar: 443,44 g mol⁻¹.

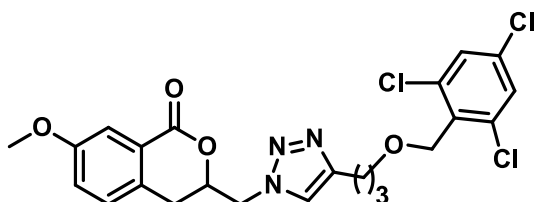
Aspecto: líquido verde viscoso.

Rendimento: 63%.

HRMS (H-ESI-MS) m/z: calculado [M+H]⁺: 444,17349; encontrado: 444,17318.



7-metoxi-3-((4-(3-((2,4,6-triclorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isocroman-1-ona (47j)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂Cl₃N₃O₄.

Massa Molar: 509,07 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

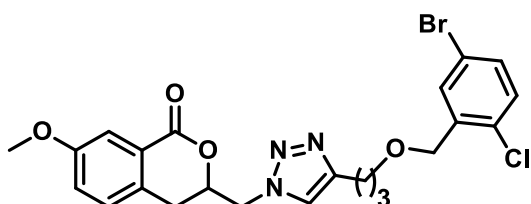
Faixa de fusão: 93,8 a 95,1 °C.

Rendimento: 94%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2867 (b_{ass} C-H alifático), 1715 (b C=O), 1619 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z : calculado [M+H]⁺: 510,07542; encontrado: 510,07550.

3-((4-(3-((5-bromo-2-clorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxi-1H-isocroman-1-ona (78k)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₁BrClN₃O₄.

Massa Molar: 518,79 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 85,3 a 88,0 °C.

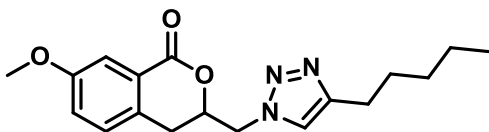
Rendimento: 97%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2858 (b_{ass} C-H alifático), 1712 (b C=O), 1619 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z : calculado [M+H]⁺: 520,06388; encontrado: 520,06403.



7-metoxi-3-((4-pentil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isocromen-1-ona (78l)



Fórmula Molecular: C₁₈H₂₃BrN₃O₃.

Massa Molar: 329,39 g mol⁻¹.

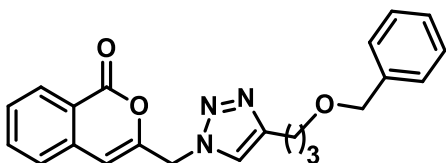
Aspecto: sólido branco.

Rendimento: 61%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2847 (b_{ass} C-H alifático), 1724 (b C=O), 1619 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 330,18177; encontrado: 330,18118.

3-((4-(3-(benziloxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-isocromen-1-ona (79a)



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₁N₃O₃.

Massa Molar: 375,4 g mol⁻¹.

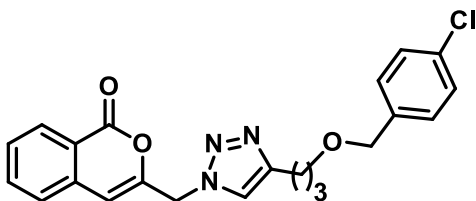
Aspecto: líquido viscoso esverdeado.

Rendimento: 75%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2855 (b_{ass} C-H alifático), 1728 (b C=O), 1604 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 376,16612; encontrado: 376,16562.

3-((4-(3-((4-clorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-isocromen-1-ona (79c)





Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀ClN₃O₃.

Massa Molar: 409,1 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

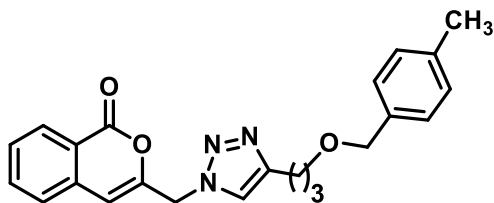
Faixa de Fusão: 80.2-82.0 °C

Rendimento: 70%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2856 (b_{ass} C-H alifático), 1717 (b C=O), 1598 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 410,12715; encontrado: 410,12662.

3-((4-(3-((4-clorobenzil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-isocromen-1-ona (79f).



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₃N₃O₃.

Massa Molar: 389,4 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

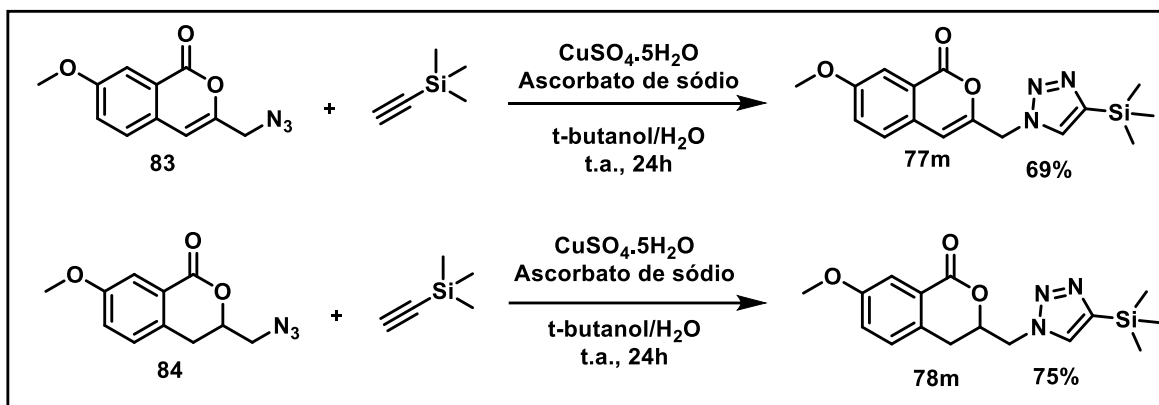
Faixa de Fusão: 49.5-50.5 °C.

Rendimento: 73%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2855 (b_{ass} C-H alifático), 1717 (b C=O), 1606 (b C=C).

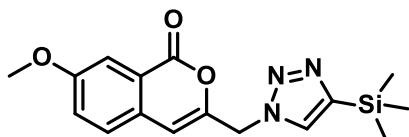
HRMS (H-ESI-MS) *m/z*: calculado [M+H]⁺: 390,18177; encontrado: 390,18109.

4.2.9 Síntese dos compostos 77m e 78m



Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados 0,30 mmol da azida **83** ou **84**, 0,30 mmol do etinil-trimetilsilano e 1 mL de terc-butanol. Em seguida, adicionaram-se 23 mg (0,18 mmol) de CuSO_4 , 36 mg (0,09 mmol) de ascorbato de sódio e 1 mL de água destilada. A mistura foi mantida sob agitação por 24 horas. Após o fim da reação foi feita a extração com **diclorometano**, a fase orgânica foi recolhida e lavada com solução de EDTA 50% m/v e NH_4OH concentrado, na proporção de 1:1 para se retirar o cobre residual. Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado. O material obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de DCM/EtOAc.

7-metoxi-3-((4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1H-isocromen-1-ona (77m)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$.

Massa Molar: 329,43 g mol^{-1} .

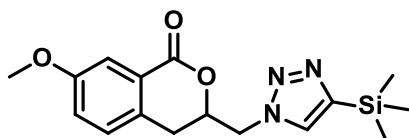
Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 113,0-115,0 °C.

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2956 (b_{ass} C-H alifático), 1724 (b C=O), 1614 (b C=C).

Rendimento: 69%.

7-metoxi-3-((4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)isocromen-1-one (78m)



Fórmula Molecular: C₁₆H₂₁N₃O₃Si.

Massa Molar: 331,44 g mol⁻¹.

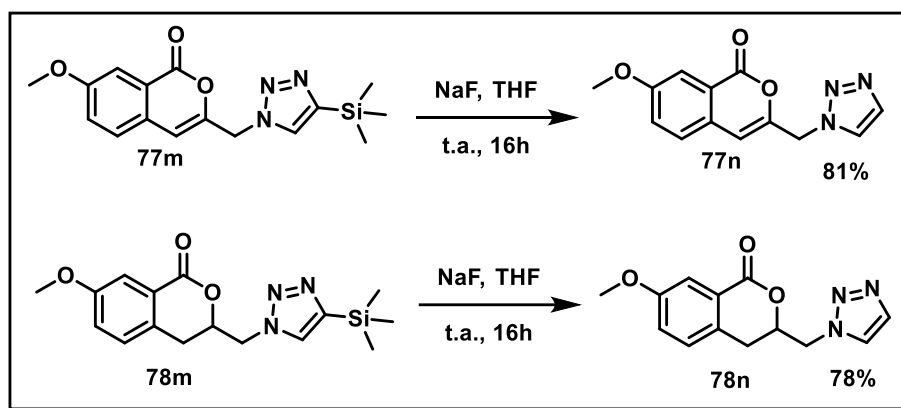
Aspecto: sólido branco.

Faixa de Fusão: 115,0-116,5 °C.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2966 (b_{ass} C-H alifático), 1723 (b C=O), 1615 (b C=C).

Rendimento: 75%.

4.2.10 Síntese dos compostos 77n e 78n⁶⁹

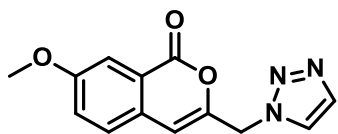


Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra magnética, foram adicionados o composto **77m** ou **78m** (0,3 mmol) e THF anidro (1 mL). A seguir, foi adicionada, gota a gota, uma solução de TBAF em THF (0,36 mmol, 1 M). A mistura de reação foi agitada por 5 horas à temperatura ambiente e após esse período foi observado o consumo do material de partida. Então, evaporou-se o solvente e o material obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel e diclorometano.



3-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxi-1H-isocromen-1-ona (77n)



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₁N₃O₃.

Massa Molar: 257,24 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

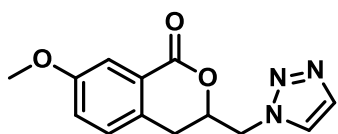
Faixa de fusão: 158,0-161,5°C

Rendimento: 81%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2848 (b_{ass} C-H alifático), 1716 (b C=O), 1614 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z: calculado [M+H]⁺: 258,08787; **encontrado:** 258,08731.

3-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoxiisocroman-1-ona (78n)



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₃N₃O₃.

Massa Molar: 259,26 g mol⁻¹.

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 160,0-162,3°C

Rendimento: 75%.

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2849 (b_{ass} C-H alifático), 1716 (b C=O), 1619 (b C=C).

HRMS (H-ESI-MS) m/z: calculado [M+H]⁺: 260,10352; **encontrado:** 260,10291.

4.3 Ensaios biológicos

4.3.1 Ensaio antiplasmodial *in vitro*^{71,72,73}

As cepas do *P. falciparum* resistentes (W2) e sensíveis (3D7) a cloroquina foram mantidas em cultura contínua usando glóbulos vermelhos humanos em meio de cultivo completo (RPMI 1640 suplementado com 25mM de HEPES, 21mM de bicarbonato de sódio, 300μM de hipoxantina, 11mM de glicose, 40μg/ml de gentamicina e 10% (v/v)



de plasma humano inativado pelo calor). Os glóbulos vermelhos e o plasma humano foram fornecidos pela Fundação de Hemoterapia e Hematologia de Minas Gerais (Fundação Hemominas). Os parasitas foram sincronizados com tratamento com sorbitol e a redução da parasitemia foi avaliada microscopicamente com esfregaços de sangue corados com Giemsa. A suspensão sanguínea foi ajustada a 2% de parasitemia e depois distribuída ($180 \mu\text{Lwell}^{-1}$) em microplacas de 96 poços contendo as amostras diluídas ($20 \mu\text{Lwell}^{-1}$) em triplicado para cada dose. Artemeter e cloroquina foram utilizados como padrões antimalárico. Após 48h, esfregaços de sangue foram preparados, codificados, corados com Giemsa e examinados com aumento de 1.000x. A parasitemia dos controles (considerada como 100% de crescimento) foi comparada à das culturas de teste e a porcentagem de glóbulos vermelhos infectados foi calculada. Os resultados foram expressos como a média da dose inibitória (CI_{50}) de três ensaios com diferentes concentrações de fármacos realizados em triplicado e comparados com controles sem fármacos. O ajuste da curva foi realizado utilizando o software OriginPro 8.0 (Origin Lab. Corporation, Northampton, MA, EUA).

4.3.2 Ensaios de citotoxicidade *in vitro*⁷⁴

A linhagem celular de fibroblastos de pulmão humano não-cancerosa (WI26VA4) foi usada para avaliar a viabilidade celular após cada tratamento químico. As células foram tripsinizadas com 1,5mL da enzima tripsina (1:250 Sigma), incubadas a 37°C por cinco minutos, ressuspendidas em 10 mL de meio completo e centrifugadas a 1200 rpm por cinco minutos. O sobrenadante foi descartado e o sedimento ressuspendido com meio completo. As células foram distribuídas em microplacas de 96 poços a uma densidade de 4×10^5 células/100 μL por poço e incubadas em estufa de CO_2 a 37°C por 24h para a adesão das mesmas à placa. Após esse período de adesão o meio foi retirado, adicionado 180 μL de meio RPMI suplementado com 1% de SFB e foram adicionados 20 μL de composto diluído em meio RPMI contendo diferentes concentrações dos compostos testados a partir das diluições iniciais, os compostos foram adicionados em triplicata. As placas foram incubadas por mais 48 horas. No final do período de tratamento foram adicionados 100 μL /poço de uma solução brometo 3-



(4,5-Dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazol (MTT) (Sigma), o sal tetrazólico, na concentração de 0,5mg/mL em RPMI 1640 sem fenol. Após três horas de incubação na estufa de CO₂ a 37°C no escuro com o MTT, o sobrenadante foi aspirado e os cristais de formazan foram dissolvidos em 50µL/poço de DMSO e mantidos a 37°C durante 10 minutos. A absorbância por poço foi medida a um comprimento de onda de 550 nm utilizando o Gen5 (Data Analysis Software -Bio-Tek). Os dados foram analisados a partir de experimentos independentes. A dose mínima que inibe em 50% (CI₅₀) o crescimento das células na presença dos compostos testes foi determinada em comparação com células cultivadas sem a presença de compostos (considerada 100% de crescimento), o cálculos foram realizados a partir de curvas de concentração dose-resposta sigmoideal usando Software OriginPro versão 8.0 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse trabalho foram obtidos 31 novos compostos [77(a-n), 78(a-n), 79a, 79c e 79f, **Figura 47**] contendo em suas estruturas uma hibridização inédita entre isocumarinas ou uma 3,4-diidroisocumarina e o anel 1,2,3-triazólico. Os compostos foram planejados de forma que apresentassem diferenças estruturais entre si para avaliar ~~como~~ como essas mudanças afetariam as suas atividades biológicas. Para isso, utilizou-se como materiais de partida dois derivados de ácidos benzoicos (com e sem metoxila) e uma série de 11 álcoois benzílicos com diferentes substituintes em seus anéis aromáticos. O núcleo isocumarínico foi construído usando-se o acoplamento de Castro-Stephens, com sucesso. Para a obtenção dos derivados triazólicos a etapa chave envolveu a reação de cicloadição entre alcinos e azidas, catalisada por cobre (reação “click”) que demonstrou grande eficiência na obtenção de uma diversidade de produtos. Os rendimentos dessa etapa de reação variaram de 57 a 100%, enquanto ao passo que os rendimentos globais das rotas variaram de 25 a 53%.

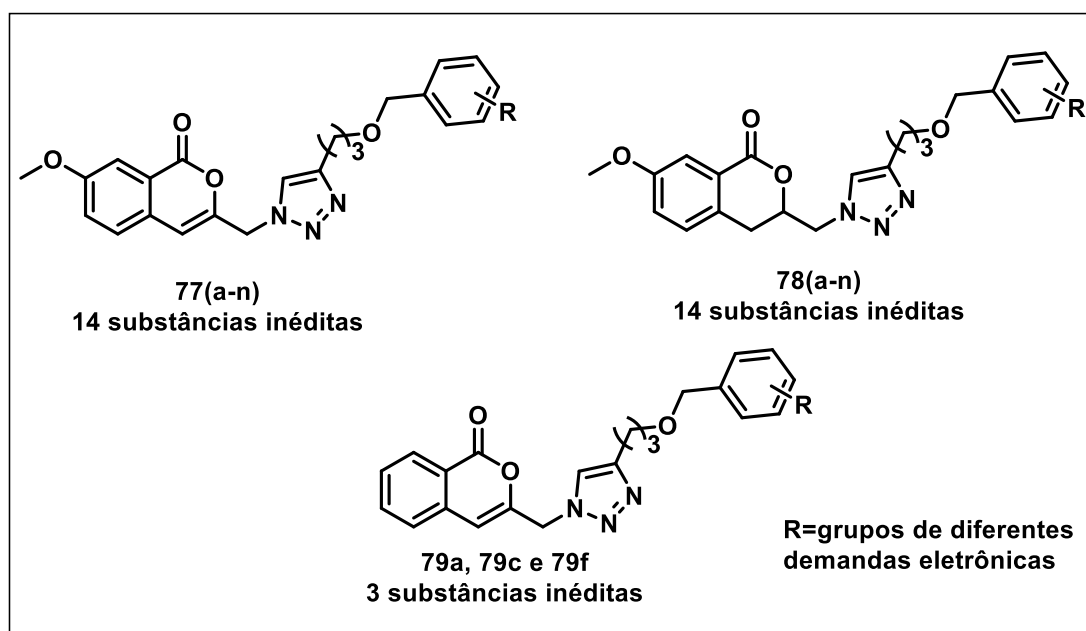


Figura 47. Estrutura geral dos 31 híbridos inéditos sintetizados.

Além dos híbridos, 22 substâncias inéditas sem o anel 1,2,3-triazólico puderam também ser sintetizadas: 11 derivados isocumarínicos [80(a-k)] e 11 derivados 3,4-diidroisocumarínicos [81(a-k), **Figura 48**]. A rota de síntese desses compostos também envolveu o acoplamento de Castro-Stephens entre um derivado de ácido benzoico e um alcino já contendo um anel benzílico diversamente funcionalizado, com uma etapa adicional de redução usando boroidreto de sódio. Neste caso, os rendimentos globais das rotas utilizadas variaram de 22 a 55%.

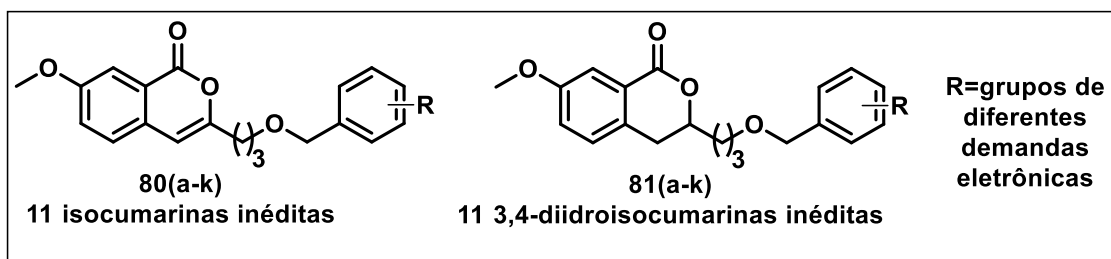


Figura 48. Estrutura geral dos 22 compostos inéditos sintetizados.

Dos 31 compostos híbridos obtidos 29 foram submetidos a testes antimaláricos. Além deles, duas azidas (**83** e **84**) também foram testadas. De modo geral, a grande maioria dos compostos apresentou atividade, demonstrando que os híbridos de isocumarina-triazol e 3,4-diidroisocumarina-triazol possuem estruturas privilegiadas e que podem ser usadas no planejamento de substâncias antimaláricas ainda mais ativas e seletivas. A partir de uma análise de estrutura-atividade dos compostos observou-se que as presenças de metoxila (posição 5 do anel benzênico da lactona) e do anel triazólico intensificaram o potencial antimalárico das substâncias. Além disso, outros estudos envolvendo os efeitos antiplasmodiais *in vivo* e do mecanismo de ação dos compostos serão realizados futuramente de forma a complementarem estes estudos preliminares aqui apresentados.

ANEXOS

ANEXO I: Tabelas de RMN de ^1H e ^{13}C

ANEXO II: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

ANEXO III: Espectros na região do IV

ANEXO IV: Espectros de Massas

ANEXO I: Tabelas de RMN de ^1H e ^{13}C

Tabela 1. Dados de RMN de ^1H de **83**, **88** e **89**

Hidrogênio	88 (400 MHz, CDCl₃)			89 (400 MHz, CDCl₃)			83 (200 MHz, CDCl₃)		
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	7,65	d	2,4	7,70	d	2,4	7,65	d	2,0
3	7,29	dd	2,4 e 8,0	7,36	dd	2,4 e 8,0	7,29	dd	2,0 e 8,0
4	7,34	d	8,0	7,30	d	8,0	7,37	d	8,0
9	6,51	s	-	6,97	s	-	6,49	s	-
10	4,49	s	-	4,27	s	-	4,19	s	-
11	3,90	s	-	3,91	s	-	3,90	s	-
12	2,61	sl	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 2. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **83**, **88** e **89**

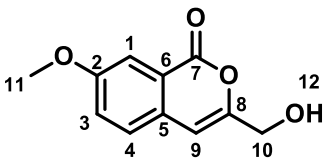
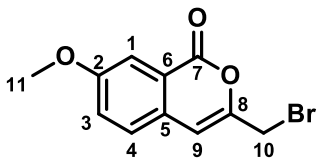
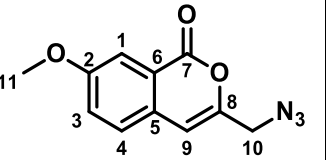
Carbono	88 (100 MHz, CDCl_3)	89 (100 MHz, CDCl_3)	83 (50 MHz, CDCl_3)
			
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
1	110,3	110,7	110,4
2	159,8	160,5	160,0
3	124,8	124,7	124,5
4	127,5	127,8	127,5
5	121,9	122,4	122,0
6	130,7	130,1	129,8
7	162,9	162,1	162,0
8	153,6	159,8	149,0
9	103,3	106,2	105,0
10	61,7	28,4	51,5
11	55,9	56,0	55,8

Tabela 3. Dados de RMN de ^1H de **84**, **90** e **91**

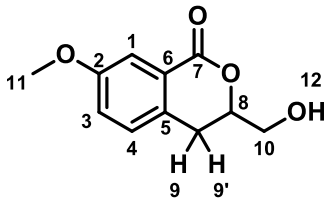
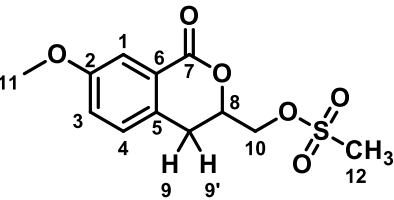
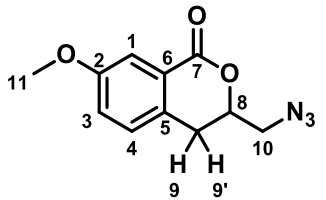
Hidrogênio	90 (400 MHz, CDCl_3)			91 (400 MHz, CDCl_3)			84 (400 MHz, CDCl_3)		
									
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	7,58	s	-	7,97	d	2,2	7,97	d	2,5
3	7,11	d	8,0	7,14	dd	2,2 e 8,0	7,12	dd	2,5 e 8,4
4	7,18	d	8,0	7,20	d	8,0	4,17	d	8,4
8	4,68-4,54	m	-	4,75-4,86	m	-	4,59-4,71	m	-
9 ou 9'	2,76-2,89 e 3,10-3,21	m	-	2,89-2,98 e 3,04-3,19	m	-	2,83-2,94 e 3,03-3,15	m	-
10	3,79-4,01	m	-	4,49	d	4	5,97-5,67	m	-
11	3,85	s	-	3,85	s	-	3,84	s	-
12	2,38	Sinal largo	-	3,14	s	-	-	-	-

Tabela 4. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **84**, **90** e **91**

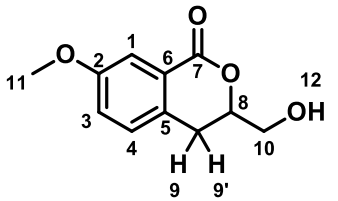
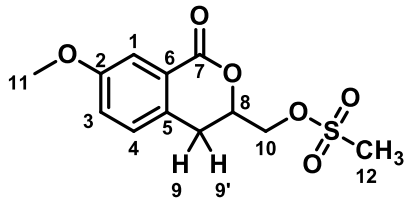
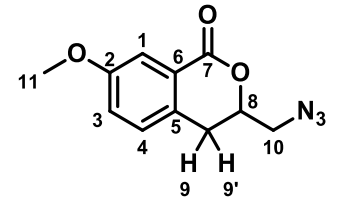
Carbono	90 (100 MHz, CDCl_3)	90 (100 MHz, CDCl_3)	84 (100 MHz, CDCl_3)
			
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
1	113,2	113,3	113,3
2	159,3	159,4	159,4
3	122,1	122,2	122,1
4	129,0	129,0	128,9
5	125,7	125,4	125,6
6	131,2	130,0	130,4
7	165,4	164,3	164,6
8	79,6	75,8	77,1
9	28,5	28,5	29,7
10	64,5	69,5	53,8
11	55,8	55,8	55,8

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H de **85**, **93** e **94**

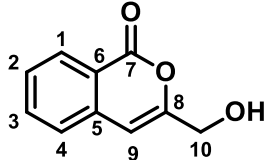
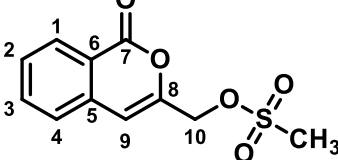
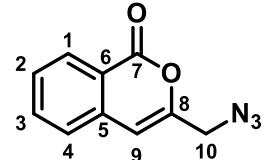
Hidrogênio	95 (400 MHz, CDCl_3)			96 (400 MHz, CDCl_3)			85 (400 MHz, CDCl_3)		
									
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	8,13	d	8,0	8,28	d	8,0	8,29	d	8,0
2	7,38	td	8,0 e 1,2	7,58	td	8,0 e 1,2	7,54	td	8,0 e 1,2
3	7,59	td	8,0 e 1,2	7,76	td	8,0 e 1,2	7,74	td	8,0 e 1,2
4	7,30	d	8,0	7,48	d	8,0	7,45	d	8,0
9	6,46	s	-	6,70	s	-	6,53	s	-
10	4,40	s	-	5,03	s	-	4,20	s	-
11	2,90	s	-	3,15	s	-	-	-	-

Tabela 6. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **85**, **93** e **94**

Carbono	95 (100 MHz, CDCl_3)	96 (100 MHz, CDCl_3)	83 (100 MHz, CDCl_3)
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
1	128,5 ou 129,8	129,6 ou 130,0	129,1 ou 130,0
2	125,9	126,5	126,1
3	135,2	135,3	135,3
4	128,5 ou 129,8	129,6 ou 130,0	129,1 ou 130,0
5	120,6	121,2	121,0
6	137,1	135,9	136,5
7	162,7	161,5	161,9
8	155,9	148,8	151,4
9	103,5	107,9	105,1
10	61,5	67,1	51,6
11	-	38,5	-

Tabela 7. Dados de RMN de ^1H de 99a, 99b e 99c

Hidrogênio	102a (400 MHz, CDCl_3)			102b (400 MHz, CDCl_3)			102c (400 MHz, CDCl_3)		
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	3,61	t	6,0	3,58	t	6,0	3,55	t	6,0
2	1,87	qui	6,0	1,84	qui	6,0	1,81	qui	6,0
3	2,36	dt	6,0 e 3,0	2,25-2,44	m	-	2,30	dt	6,0 e 2,0
5	1,97	t	3,0	1,92-2,04	m	-	1,94	t	2,0
1'	4,55	s	-	4,48	s	-	4,46	s	-
3'	7,29-7,39	m	-	7,24-7,41	m	-	7,23-7,27	m	-
4'	7,29-7,39	m	-	6,95-7,14	m	-	7,27-7,32	m	-
5'	7,29-7,39	m	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 8. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **99a**, **99b** e **99c**

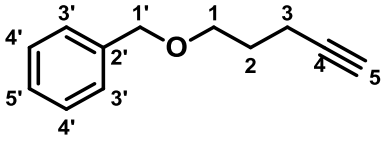
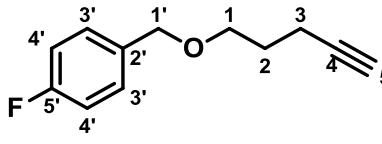
Carbono	99a (100 MHz, CDCl_3)	99b (100 MHz, CDCl_3)			99c (100 MHz, CDCl_3)
					
	δ (ppm)	δ (ppm)			δ (ppm)
1	68,9	68,8	s	-	68,9
2	15,5	15,4	s	-	15,4
3	28,9	28,8	s	-	28,7
4	84,2	84,0	s	-	84,0
5	68,7	68,8	s	-	68,8
1'	73,2	72,4	s	-	72,3
2'	138,7	134,4	s	-	137,2
3'	127,8 ou 128,6	129,5	d	10	128,6 ou 129,0
4'	127,8 ou 128,6	115,4	d	20	128,6 ou 129,0
5'	127,8 ou 128,6	162,5	d	245	133,4

Tabela 9. Dados de RMN de ^1H de **99d**, **99e** e **99f**

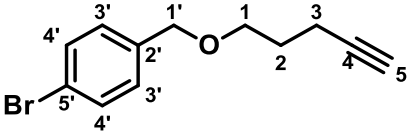
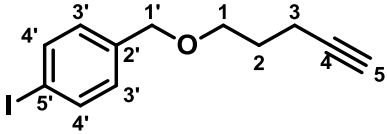
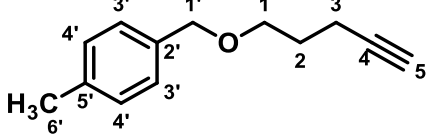
Hidrogênio	99d (400 MHz, CDCl_3)			99e (200 MHz, CDCl_3)			99f (200 MHz, CDCl_3)		
									
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	3,53	t	7,1	3,54	t	6,1	3,54	t	6,1
2	1,80	qui	7,1	1,80	qui	6,1	1,81	qui	6,1
3	2,29	dt	7,1 e 2,6	2,30	dt	6,1 e 2,6	2,23-2,42	m	-
5	1,94	t	2,6	1,94	t	2,6	1,92	t	2,6
1'	4,42	s	-	4,42	s	-	4,46	s	-
3'	7,17	d	8,4	7,06	d	8,2	7,16	d	8,0
4'	7,43	d	8,4	7,64	d	8,2	7,22	d	8,0
6'	-	-	-	-	-	-	2,33	s	-

Tabela 10. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **99d**, **99e** e **99f**

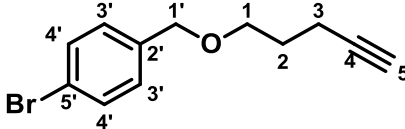
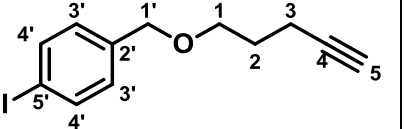
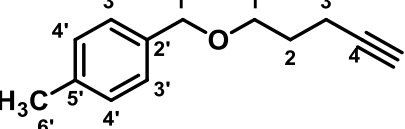
Carbono	99d (100 MHz, CDCl_3)	99e (50 MHz, CDCl_3)	99f (50 MHz, CDCl_3)
			
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
1	68,8	68,8	68,7
2	15,3	15,4	15,5
3	28,7	28,7	28,9
4	83,9	83,9	84,2
5	68,8	68,8	68,7
1'	72,2	72,3	73,0
2'	137,6	138,2	137,4
3'	129,2	129,5	127,9
4'	131,5	137,5	129,2
5'	121,4	93,1	135,6
6'	-	-	21,31

Tabela 11. Dados de RMN de ¹H de 99g, 99h e 99i

Hidrogênio	99g (400 MHz, CDCl ₃)			99h (200 MHz, CDCl ₃)			99i (400 MHz, CDCl ₃)		
	δ	M	<i>J</i> (Hz)	δ	M	<i>J</i> (Hz)	δ	M	<i>J</i> (Hz)
1	3,59	t	7,0	3,58	t	7,0	3,54	t	6,5
2	1,84	qui	7,0	1,83	qui	7,0	1,80	qui	6,5
3	2,83	dt	7,0 e 2,6	2,32	dt	7,0 e 2,8	2,29	dt	6,5 e 2,5
5	1,94	t	2,6	1,93	t	2,8	1,95	t	2,5
1'	4,55	s	-	4,49	s	-	4,40	s	-
3'	7,44	d	8,0	7,18	d	8,5	6,97-7,25	m	-
4'	7,59	d	8,0	7,36	d	8,5	-	-	-
6'	-	-	-	-	-	-	6,97-7,25	m	-
7'	-	-	-	-	-	-	6,97-7,25	m	-

Tabela 12. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 99g, 99h e 99i

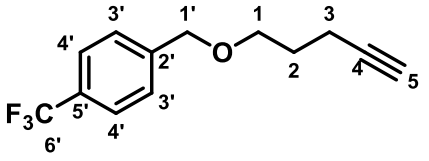
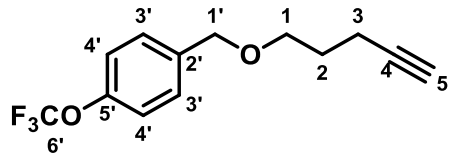
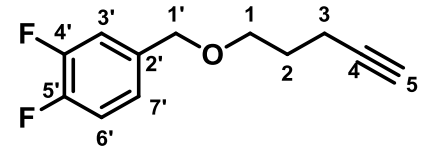
Carbono	99g (100 MHz, CDCl_3)			99h (50 MHz, CDCl_3)			99i (100 MHz, CDCl_3)		
									
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	69,1	s	-	69,0	s	-	68,7	s	-
2	15,4	s	-	15,4	s	-	15,2	s	-
3	28,8	s	-	28,8	s	-	28,6	s	-
4	83,4	s	-	83,4	s	-	83,7	s	-
5	68,8	s	-	68,8	s	-	68,7	s	-
1'	72,3	s	-	72,2	s	-	71,5	s	-
2'	142,9	s	-	137,5	s	-	135,9-135,8	m	-
3'	127,6	-	-	121,1	s	-	117,0	d	10,0
4'	125,5	q	3,3	129,0	s	-	151,2	dd	15,0 e 60,0
5'	129,9	q	46,0	148,8	s	-	148,8	dd	10,0 e 60,0
6'	125,8	t	270,0	123,8	q	260,0	116,3	d	10,0
7'	-	-	-	-	-	-	123,2-123,3	m	-

Tabela 13. Dados de RMN de ^1H de **99j** e **99k**

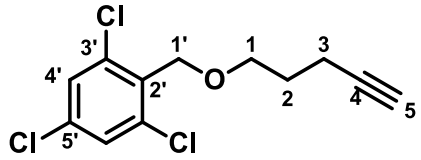
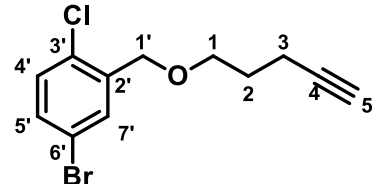
Hidrogênio	99j (400 MHz, CDCl_3)			99k (400 MHz, CDCl_3)		
						
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	3,63	t	6,0	3,68	t	6,6
2	1,81	qui	6,0	1,89	qui	6,6
3	2,30	dt	6,0 e 2,7	2,38	dt	6,6 e 2,6
5	1,87-1,95	m	-	2,00	t	2,6
1'	4,71	s	-	4,56		
4'	7,34	s	-	7,20	d	8,0
5'	-	-	-	7,34	dd	8,0 e 2,0
7'	-	-	-	7,65	s	2,0

Tabela 14. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **99j** e **99k**

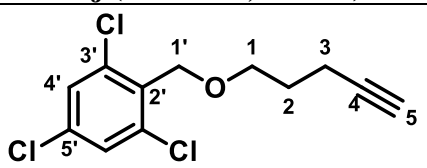
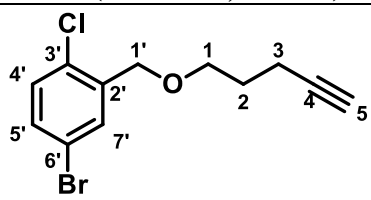
Carbono	99j (100 MHz, CDCl_3)	99k (100 MHz, CDCl_3)
		
	δ (ppm)	δ (ppm)
1	66,9	69,5
2	15,4	15,4
3	28,7	28,7
4	84,0	83,9
5	66,9	69,4
1'	69,1	68,9
2'	132,4	138,5
3'	137,5	130,6
4'	128,5	130,6
5'	135,0	131,4
6'	-	120,8
7'	-	131,4

Tabela 15. Dados de RMN de ^1H dos compostos 77a, 77b e 77c

Hidrogênio	77a (400 MHz, DMSO- d_6)			77b (400 MHz, CD $_3$ OD)			77c (400 MHz, DMSO- d_6)		
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	7,55	sl	-	7,45	d	2,8	7,54	s	-
3	7,43-7,50	m	-	7,27-7,36	m	-	7,46	d	8,0
4	7,64	d	8,6	7,55	d	8,0	7,63	d	8,0
9	6,84	s	-	6,71	s	-	6,83	s	-
10	5,41	s	-	5,45	s	-	5,48	s	-
11	3,88	s	-	3,88	s	-	3,88	s	-
1'	4,45	s	-	4,45	s	-	4,44	s	-
3'	7,22-7,38	m	-	7,27-7,36	m	-	7,33	d	8,0
4'	7,22-7,38	m	-	6,98-7,06	m	-	7,38	d	8,0
5'	7,22-7,38	m	-	-	-	-	-	-	-
1''	3,47	t	6,0	3,52	t	8,0	3,47	d	6,0
2''	1,66-1,86	m	-	1,97	qui	8,0	1,81-1,98	m	-
3''	2,72	t	6,0	2,82	t	8,0	2,71	t	6,0
5''	7,96	s	-	7,88	s	-	7,97	s	-

Tabela 16. Dados de RMN de ¹³C dos compostos 77a, 77b e 77c

Carbono	77a (100 MHz, DMSO-d ₆)	77b (100 MHz, CD ₃ OD)			77c (100 MHz, DMSO-d ₆)
	δ (ppm)	δ	M	J(Hz)	δ (ppm)
1	110,1	112,3	s	-	110,2
2	159,5	162,5	s	-	159,6
3	124,1	126,1	s	-	124,1
4	128,1 ou 128,2	130,0	s	-	128,1 ou 128,2 ou 129,1
5	121,3	123,9	s	-	121,3
6	129,5	131,9	s	-	129,6
7	161,0	164,1	s	-	161,0
8	148,0	149,9	s	-	148,1
9	105,6	108,2	s	-	105,6
10	50,1	52,9	s	-	50,2
11	55,6	57,1	s	-	55,7
1'	71,7	73,9	s	-	70,9
2'	138,6	136,7	s	-	137,7
3'	127,2 ou 127,3 ou 128,1 ou 128,2	130,9	d	10,0	128,1 ou 128,2 ou 129,1
4'	127,2 ou 127,3 ou 128,1 ou 128,2	116,1	d	20,0	128,1 ou 128,2 ou 129,1
5'	127,2 ou 127,3 ou 128,1 ou 128,2	164,5	d	240,0	131,8
1''	68,7	71,1	s	-	68,9
2''	28,9	31,2	s	-	28,9
3''	21,7	23,9	s	-	21,7
4''	146,7	149,8	s	-	146,9
5''	122,4	124,8	s	-	122,5

Tabela 17. Dados de RMN de ^1H dos compostos 77d, 77e e 77f

Hidrogênio	77d (400 MHz, DMSO- d_6)			77e (400 MHz, DMSO- d_6)			77f (400 MHz, CD $_3$ OD)		
	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
1	7,53	d	2,7	7,55	s	-	7,61	d	2,6
3	7,45	dd	8,5 e 2,7	7,47	d	8,0	7,37	dd	8,0 e 2,6
4	7,62	d	8,5	7,64	d	8,0	7,49	d	8,0
9	6,81	s	-	6,84	s	-	6,71	s	-
10	5,46	s	-	5,48	s	-	5,42	s	-
11	3,86	s	-	3,88	s	-	3,89	s	-
1'	4,41	s	-	4,41	s	-	4,42	s	-
3'	7,25	d	8,6	7,13	d	8,0	7,17	d	8,0
4'	7,50	d	8,6	7,69	d	8,0	7,10	d	8,0
6'	-	-	-	-	-	-	2,26	s	-
1''	3,45	t	6,0	3,46	t	6,0	3,49	t	8,0
2''	1,87	qui	6,0	1,84-1,92	m	-	1,96	qui	8,0
3''	2,70	t	6,0	2,71	t	6,0	2,80	t	8,0
5''	7,95	s	-	7,98	s	-	7,81	s	-

Tabela 18. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **77d**, **77e** e **77f**

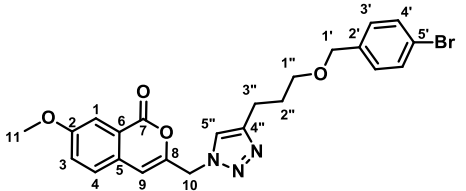
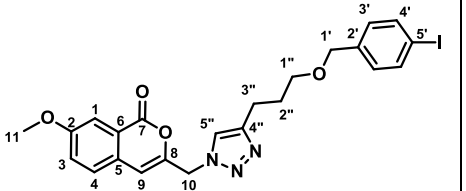
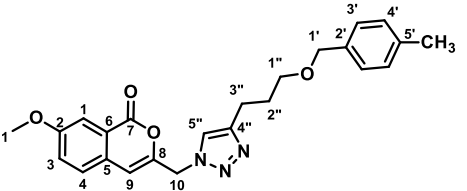
Carbono	77d (100 MHz, DMSO- d_6)	77e (100 MHz, DMSO- d_6)	77f (100 MHz, CD $_3$ OD)
	 δ (ppm)	 δ (ppm)	 δ (ppm)
1	111,2	110,2	111,7
2	160,6	159,6	161,9
3	125,0	124,1	125,5
4	129,2	128,2	129,4
5	121,3	121,3	123,2
6	130,4	129,6	131,3
7	162,0	161,1	163,5
8	149,1	148,1	149,2
9	106,6	105,6	107,5
10	51,2	50,2	52,2
11	56,6	55,7	56,4
1'	71,9	71,1	73,9
2'	139,1	138,5	138,6
3'	132,0	129,6	129,1
4'	130,6	136,9	130,1
5'	122,3	93,1	136,8
6'	-	-	21,3
1''	69,9	68,9	70,2
2''	29,9	28,9	30,5
3''	22,7	21,8	23,2
4''	147,7	146,9	-
5''	123,5	122,6	124,1

Tabela 19. Dados de RMN de ¹H dos compostos 77g, 77h e 77i

Hidrogênio	77g (400 MHz, CD ₃ OD)			77h (400 MHz, CD ₃ OD)			77i (400 MHz, CD ₃ OD)		
	δ	M	<i>J</i> (Hz)	δ	M	<i>J</i> (Hz)	δ	M	<i>J</i> (Hz)
1	7,52	d	2,8	7,58	d	2,3	7,50	d	2,7
3	7,26-7,33	m	-	7,36	dd	8,6 e 2,3	7,30	dd	8,0 e 2,7
4	7,42	d	8,0	7,47	d	8,6	7,42	d	8,0
9	6,68	s	-	6,73	s	-	6,69	s	-
10	5,42	s	-	5,46	s	-	5,45	s	-
11	3,85	s	-	3,89	s	-	3,86	s	-
1'	4,42	s	-	4,51	s	-	4,43	s	-
3'	6,96-7,03	m	-	7,22	d	8,0	7,11-7,23	m	-
4'	7,26-7,33	m	-	7,41	d	8,0	7,11-7,23	m	-
7'	-	-	-	-	-	-	7,04-7,10	m	-
1''	3,49	t	8,0	3,55	t	8,0	3,52	t	8,0
2''	1,94	qui	8,0	2,00	qui	8,0	1,98	qui	8,0
3''	2,79	t	8,0	2,84	t	8,0	2,82	t	8,0
5''	7,85	s	-	7,90	s	-	7,91	s	-

Tabela 20. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 77g, 77h e 77i

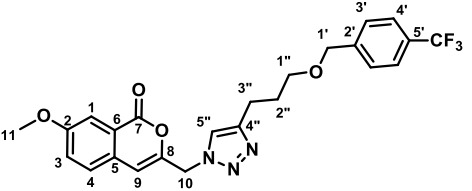
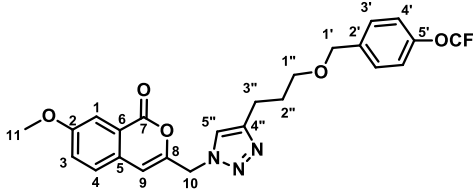
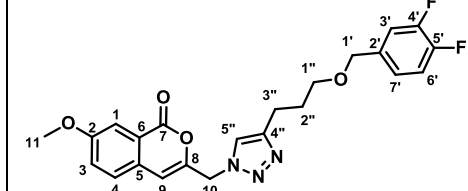
Carbono	77g (100 MHz, CD ₃ OD)			77h (100 MHz, CD ₃ OD)			77i (100 MHz, CD ₃ OD)		
									
	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	110,9	s	-	112,4	s	-	112,3	s	-
2	160,5	s	-	162,6	s	-	162,5	s	-
3	124,1	s	-	124,2	s	-	126,0	s	-
4	128,0	s	-	130,0	s	-	130,0	s	-
5	121,8	s	-	126,1	s	-	123,8	s	-
6	129,9	s	-	132,0	s	-	131,9	s	-
7	162,1	s	-	164,2	s	-	164,1	s	-
8	147,9	s	-	150,0	s	-	149,9	s	-
9	106,2	s	-	108,2	s	-	108,2	s	-
10	50,9	s	-	52,9	s	-	52,9	s	-
11	55,1	s	-	57,1	s	-	57,1	s	-
1'	71,7	s	-	73,7	s	-	73,2	s	-
2'	143,4	s	-	140,1	s	-	138,4	s	-
3'	127,6	s	-	122,7	s	-	118,2	d	20,0
4'	125,0	q	3,3	131,1	q	3,3	150,75 ou 153,15	dd	10,0 e 60,0
5'	129,0	q	30,0	150,6	q	30,0	150,75 ou 153,15	dd	10,0 e 60,0
6'	124,4	q	270,0	123,9	q	270,0	118,9	d	10,0
7'	-	-	-	-	-	-	125,6-125,7	m	-
1''	69,5	s	-	71,3	s	-	71,3	s	-
2''	29,9	s	-	31,2	s	-	31,2	s	-
3''	21,9	s	-	23,9	s	-	23,9	s	-
4''	147,8	s	-	149,8	s	-	149,8	s	-
5''	122,8	s	-	124,8	s	-	123,8	s	-

Tabela 21. Dados de RMN de ^1H dos compostos **77j** e **77k**

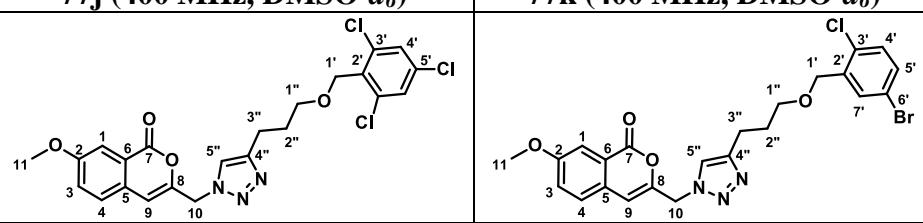
Hidrogênio	77j (400 MHz, DMSO- d_6)			77k (400 MHz, DMSO- d_6)		
						
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	7,61-7,69	m	-	7,62-7,67	m	-
3	7,47	dd	8,0 e 2,6	7,47	dd	8,0 e 2,6
4	7,54	d	8,0	7,54	d	8,0
9	6,84	s	-	6,84	s	-
10	5,48	s	-	5,49	s	-
11	3,88	s	-	3,88	s	-
1'	4,62	s	-	4,51	s	-
4'	7,61-7,69	m	-	7,40	d	8,0
5'	-	-	-	7,51	dd	8,0 e 2,7
7'	-	-	-	7,62-7,67	m	-
1''	3,52	t	8,0	3,56	t	8,0
2''	1,86	qui	8,0	1,92	qui	8,0
3''	2,69	t	8,0	2,74	t	8,0
4''	-	-	-	-	-	-
5''	7,95	s	-	7,99	s	-

Tabela 22. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 77j e 77k

Carbono	77j (100 MHz, DMSO- d_6)	77k (100 MHz, DMSO- d_6)
	δ (ppm)	δ (ppm)
1	110,2	110,1
2	159,6	159,5
3	124,0	124,1
4	128,2	128,2
5	121,3	121,3
6	129,6	129,5
7	161,0	161,0
8	148,1	148,0
9	105,6	105,6
10	50,2	50,1
11	56,3	55,6
1'	69,3	69,4
2'	136,5	138,5
3'	132,4	131,0
4'	128,2	131,0
5'	134,0	131,3
6'	-	120,0
7'	-	131,6
1''	66,0	68,4
2''	28,8	28,8
3''	21,6	21,7
4''	146,9	146,7
5''	122,5	122,5

Tabela 23. Dados de RMN de ^1H dos compostos 77l, 77m e 77n

Hidrogênio	77l (400 MHz, CD_3OD)			77m (400 MHz, CDCl_3)			77n (400 MHz, CDCl_3)		
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	7,45	d	2,4	7,53	d	2,4	7,67	d	2,4
3	7,15	dd	2,4 e 8,4	7,17	dd	2,4 e 8,4	7,31	dd	2,4 e 8,8
4	7,26	d	8,4	7,23	d	8,4	7,35	d	8,8
9	6,68	s	-	6,39	s	-	6,49	s	-
10	5,45	s	-	5,28	s	-	5,41	s	-
11	3,85	s	-	3,77	s	-	3,90	s	-
1''	8,00	s	-	7,67	s	-	7,78 ou 7,74	s	-
2''	-	-	-	-	-	-	7,78 ou 7,74	s	-
3''	2,68	sl	-	0,21	s	-	-	-	-
4''	1,65	sl	-	-	-	-	-	-	-
5''	1,31-1,41	m	-	-	-	-	-	-	-
6''	1,31-1,41	m	-	-	-	-	-	-	-
7''	0,87	t	6,0	-	-	-	-	-	-

Tabela 24. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 77l, 77m e 77n

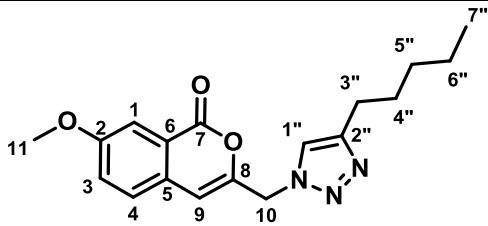
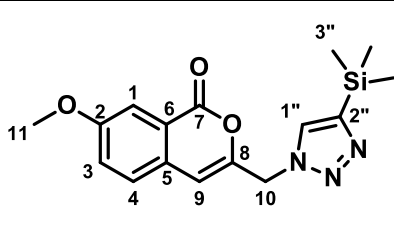
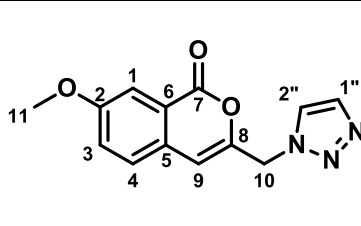
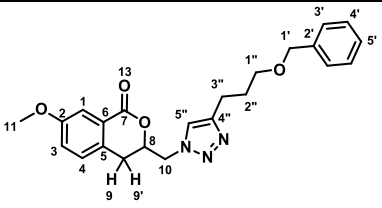
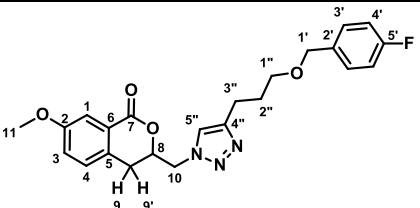
Carbono	77l (100 MHz, CD_3OD)	77m (100 MHz, CDCl_3)	77n (100 MHz, CDCl_3)
			
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
1	111,4	110,6	110,7
2	163,3 ou 161,7	160,9 ou 161,9	160,5 ou 161,8
3	125,2	124,7	124,9
4	129,1	129,8	127,9
5	123,0	122,1	122,5
6	131,0	129,7	129,6
7	163,3 ou 161,7	160,9 ou 161,9	160,5 ou 161,8
8	148,8	147,4 ou 147,6	147,8
9	107,4	106,3	106,3
10	52,4	50,7	51,2
11	56,2	55,9	56,0
1''	125,2	124,7	124,5
2''	148,8	147,4 ou 147,6	134,5
3''	30,0 ou 32,4	1,0	-
4''	26,4	-	-
5''	23,4	-	-
6''	30,0 ou 32,4	-	-
7''	14,3	-	-

Tabela 25. Dados de RMN de ¹H dos compostos 78a, 78b e 78c

Hidrogênio	78a (400 MHz, CD ₃ OD)			78b (400 MHz, CD ₃ OD)			78c (400 MHz, CD ₃ OD)		
	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
1	7,31-7,36	m	-	7,30-7,34	m	-	7,44	d	2,6
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	7,05	dd	2,7 e 8,0	7,05	dd	2,7 e 8,0	7,12	dd	2,6 e 8,0
4	7,08-7,16	m	-	7,14	d	8,0	7,23	d	8,0
8	4,75-4,86	m	-	4,79-4,90	m	-	4,88-4,96	m	-
9 e 9'	2,63-2,80 e 2,85-2,95	m	-	2,61-2,80 e 2,86-2,98	m	-	2,65-2,93 e 2,95-3,09	m	-
10	4,59-4,67	m	-	4,60-4,71	m	-	4,71-4,81	m	-
11	3,70	s	-	3,70	s	-	3,79	s	-
1'	4,37	s	-	4,65	s	-	4,44	s	-
3'	7,16-7,22	m	-	6,85-6,99	m	-	7,24-7,35	m	-
4'	7,16-7,22	m	-	7,48-7,26	m	-	7,24-7,35	m	-
5'	7,08-7,16	m	-	-	-	-	-	-	-
1''	3,40	t	8,0	3,40	t	6,0	3,50	sl	-
2''	1,85	qui	8,0	1,86	t	6,0	1,97	sl	-
3''	2,63-2,80	m	-	2,61-2,80	m	-	2,65-2,93	m	-
5''	7,68	s	-	7,74	s	-	7,97	s	-

Tabela 26. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **78a**, **78b** e **78c**

Carbono	78a (100 MHz, CD ₃ OD)	78b (100 MHz, CD ₃ OD)			78c (100 MHz, CD ₃ OD)
			δ	M	J(Hz)
1	114,3	114,3	s	-	114,3
2	160,2	160,5	s	-	160,6
3	122,5	122,5	s	-	122,5
4	128,6 ou 128,8 ou 129,3	130,7 ou 130,8	s	-	130,2 ou 130,3
5	126,3	126,3	s	-	126,3
6	131,9	131,9	s	-	131,9
7	166,2	166,2	s	-	166,2
8	78,3	78,3	s	-	78,2
9 e 9'	30,1 ou 30,3	30,1 ou 30,3	s	-	30,1 ou 30,2
10	54,0	54,0	s	-	54,2
11	56,0	56,0	s	-	56,0
1'	73,8	73,0	s	-	72,9
2'	139,8	135,9	s	-	138,7
3'	128,6 ou 128,8 ou 129,3	130,8	d	10	129,4 ou 130,2 ou 130,3
4'	128,6 ou 128,8 ou 129,3	116,0	d	20	129,4 ou 130,2 ou 130,3
5'	128,6 ou 128,8 ou 129,3	163,6	d	250	134,2
1''	70,2	70,2	s	-	70,3
2''	30,1 ou 30,3	30,1 ou 30,3	s	-	30,1 ou 30,2
3''	23,0	23,0	s	-	23,1
4''	148,8	ND*	s	-	ND*
5''	122,5	124,8	s	-	122,5

*ND: não detectado

Tabela 27. Dados de RMN de ¹H dos compostos 78d, 78e e 78f

Hidrogênio	78d (400 MHz, CD ₃ OD)			78e (400 MHz, CD ₃ OD)			78f (400 MHz, CD ₃ OD)		
	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
1	7,36-7,48	m	-	7,49	d	2,7	7,46	d	2,7
3	7,13	dd	2,8 e 8,0	7,16	dd	8,0 e 2,7	7,13-7,19	m	-
4	7,17-7,24	m	-	7,27	d	8,0	7,24	d	8,0
8	4,85-4,97	m	-	4,90-4,97	m	-	4,87-4,93	m	-
9 e 9'	2,72-2,89 e 2,95-3,05	m	-	2,83-2,92 e 2,98-3,06	m	-	2,81-2,88 e 2,93-3,04	m	-
10	4,68-4,78	m	-	2,74-4,79	m	-	4,69-4,79	m	-
11	3,79	s	-	3,83	s	-	3,80	s	-
1'	4,41	s	-	4,43	s	-	4,42	s	-
3'	7,17-7,24	m	-	7,09	d	8,0	7,10	d	8,0
4'	7,36-7,48	m	-	7,62	d	8,0	7,13-7,19	m	-
6'	-	-	-	-	-	-	2,28	s	-
1''	3,48	t	8,0	3,49	t	8,0	3,48	t	8,0
2''	1,94	qui	8,0	1,96	qui	8,0	1,94	qui	8,0
3''	2,72-2,89	m	-	2,80	t	8,0	2,78	t	8,0
5''	7,80	s	-	7,79	s	-	7,77	s	-

Tabela 28. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 78d, 78e e 78f

Carbono	78d (100 MHz, CD ₃ OD)	78e (100 MHz, CD ₃ OD)	78f (100 MHz, CD ₃ OD)
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
1	114,3	114,3	114,3
2	160,5	160,7	160,6
3	122,5	122,6	122,6
4	130,2	130,3	130,2
5	126,2	126,3	126,3
6	131,9	132,0	131,9
7	166,1	166,3	166,2
8	78,9	78,4	78,3
9	30,1 ou 30,3	30,1 ou 30,3	30,1 ou 30,3
10	54,0	54,0	54,0
11	56,0	56,1	56,0
1'	72,9	73,1	73,7
2'	139,2	139,8	138,4
3'	132,4	130,8	129,0
4'	130,6	138,6	129,9
5'	122,2	93,5	136,7
6'	-	-	21,2
1''	70,3	70,3	70,0
2''	30,1 ou 30,3	30,1 ou 30,3	30,1 ou 30,3
3''	23,0	23,0	23,0
4''	ND*	ND*	ND*
5''	124,8	124,7	124,7

*ND: não detectado

Tabela 29. Dados de RMN de ¹H dos compostos 78g, 78h e 78i

Hidrogênio	78g (400 MHz, CD ₃ OD)			78h (400 MHz, CD ₃ OD)			78i (400 MHz, CD ₃ OD)		
	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
1	7,44-7,53	m	-	7,08	d	2,5	7,48	d	2,7
3	7,17	dd	8,4 e 2,7	2,78	dd	8,5 e 2,5	7,08-7,21	m	-
4	7,26	d	8,4	6,87	d	8,5	7,27	d	8,0
8	4,90-4,98	m	-	4,40-4,32	m	-	4,92-4,99	m	-
9 e 9'	2,78-2,91 e 2,99-3,09	m	-	2,38-2,52 e 2,60-2,69	m	-	2,84-2,91 e 2,99-3,01	m	-
10	4,70-4,79	m	-	4,40-4,32	m	-	4,72-4,84	m	-
11	3,82	s	-	3,42	s	-	3,82	s	-
1'	4,97	s	-	4,11	s	-	4,45	s	-
3'	7,44-7,53	m	-	6,82	d	8,1	7,08-7,21	m	-
4'	7,61	d	8,0	7,01	d	8,1	7,08-7,21	m	-
6'	-	-	-	-	-	-	7,08-7,21	m	-
7'	-	-	-	-	-	-	3,52	t	8,0
1''	3,56	t	8,0	3,13	t	6,0	1,97	qui	8,0
2''	1,99	qui	8,0	1,58	qui	6,0	2,84	t	8,0
3''	2,78-2,91	m	-	2,38-2,52	m	-	-	-	-
5''	7,84	s	-	7,43	s	-	7,85	s	-

Carbono	78g (100 MHz, CD ₃ OD)			78h (100 MHz, CD ₃ OD)			78i (100 MHz, CD ₃ OD)		
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)
1	114,3	s	-	114,3	s	-	113,1	s	-
2	160,6	s	-	160,7	s	-	159,5	s	-
3	122,6	s	-	122,6	s	-	121,4	s	-
4	130,2	s	-	130,3 ou 130,2	s	-	129,0	s	-
5	126,3	s	-	126,3	s	-	125,1	s	-
6	131,9	s	-	132,0	s	-	130,8	s	-
7	166,3	s	-	166,3	s	-	165,1	s	-
8	78,4	s	-	78,4	s	-	77,2	s	-
9 e 9'	30,1 ou 30,4	s	-	30,1 ou 30,4	s	-	28,9 ou 29,1	s	-
10	54,0	s	-	54,0	s	-	52,8	s	-
11	56,0	s	-	56,0	s	-	54,9	s	-
1'	72,9	s	-	72,8	s	-	71,3	s	-
2'	144,7	s	-	139,3	-	-	-	-	-
3'	128,8	s	-	121,9	d	20,0	116,2	d	20,0
4'	126,2	q	6,6	130,3 ou 130,2	-	-	ND	-	-
5'	-	-	-	149,8	-	-	ND	-	-
6'	-	-	-	-	-	-	116,9	d	10,0
7'	-	-	-	-	-	-	123,6-123,8	m	-
1''	70,6	s	-	70,4	s	-	69,3	s	-
2''	30,1 ou 30,4	s	-	30,1 ou 30,4	s	-	28,9 ou 29,1	s	-
3''	23,0	s	-	23,0	s	-	21,8	s	-
4''	148,8	s	-	148,8	s	-	147,6	s	-
5''	124,7	s	-	124,7	s	-	123,5	s	-

Tabela 30. Dados de RMN de ¹³C dos compostos **78g**, **78h** e **78i**

*ND: não detectado

Tabela 31. Dados de RMN de ^1H dos compostos **78j** e **78k**

Hidrogênio	78j (400 MHz, DMSO- d_6)			78k (400 MHz, DMSO- d_6)		
	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	7,37	d	2,4	7,37	s	-
2	-	-	-	-	-	-
3	7,22	dd	2,4 e 8,5	7,22	d	2,5
4	7,34	d	8,5	7,34	d	8,0
8	4,93-5,04	m	-	4,51-5,09	m	-
9 e 9'	2,81-2,92 e 2,98-3,10	m	-	2,79-2,96 e 3,00-3,11	m	-
10	4,69-4,75	m	-	4,69-4,80	m	-
11	3,79	s	-	3,79	s	-
1'	4,62	s	-	4,52	s	-
4'	7,68	s	-	7,40	d	8,0
5'	-	-	-	7,52	d	8,0
7'	-	-	-	7,64	s	-
1''	3,51	t	8,0	3,56	t	6,0
2''	1,85	qui	8,0	1,91	qui	6,0
3''	2,67	t	8,0	2,72	t	6,0
4''	-	-	-	-	-	-
5''	7,86	s	-	7,91	s	-

Tabela 32. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **78j** e **78k**

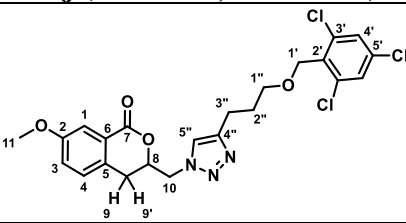
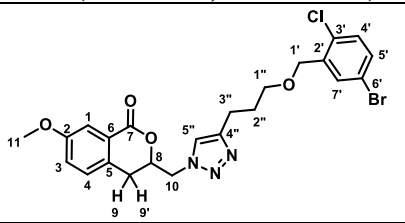
Carbono	78j (100 MHz, DMSO- d_6)	78k (100 MHz, DMSO- d_6)
		
	δ	δ
1	113,2	112,7
2	158,9	158,4
3	121,6	121,1
4	129,8	129,2
5	125,0	125,1
6	131,2	131,1
7	164,2	163,7
8	76,9	76,4
9 e 9'	29,0 ou 29,3	28,6 ou 28,9
10	52,6	52,1
11	55,9	55,4
1'	69,8	69,5
2'	137,1	138,5
3'	132,9	131,1
4'	128,8	131,0
5'	134,6	131,4
6'	-	120,0
7'	-	131,7
1''	66,5	68,4
2''	29,0 ou 29,3	28,6 ou 28,9
3''	22,1	21,7
4''	146,9	146,5
5''	123,3	122,9

Tabela 33. Dados de RMN de ^1H dos compostos 78l, 78m e 78n

Hidrogênio	78l (400 MHz, CD_3OD)			78m (400 MHz, CDCl_3)			78n (400 MHz, CDCl_3)		
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	7,45	d	2,8	7,54	d	2,6	7,28	d	2,5
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	7,11	dd	2,8 e 8,0	7,15	dd	2,6 e 8,4	7,12	dd	2,5 e 8
4	7,17	d	8,0	7,26	d	8,4	7,17	d	8,0
8	4,91-5,04	m	-	4,79-4,99	m	-	4,85-4,97	m	-
9 e 9'	2,81-2,93 e 2,99-3,11	m	-	2,80-2,88 e 2,93-3,03	m	-	2,74-2,86 e 2,91-3,00	m	-
10	4,74-4,82	m	-	4,74-4,85	m	-	4,76-4,84	m	-
11	3,81	s	-	3,83	s	-	3,84	s	-
1''	8,00	s	-	7,84	s	-	7,77 ou 7,90	s	-
2''	-	-	-	-	-	-	7,77 ou 7,90	s	-
3''	2,69	sl	-	0,34	s	-	-	-	-
4''	1,68	sl	-	-	-	-	-	-	-
5''	1,31-1,41	m	-	-	-	-	-	-	-
6''	1,31-1,41	m	-	-	-	-	-	-	-
7''	0,89	t	6,0	-	-	-	-	-	-

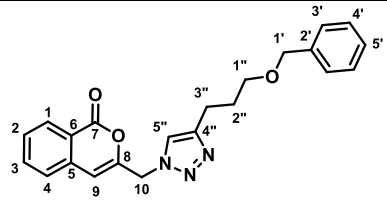
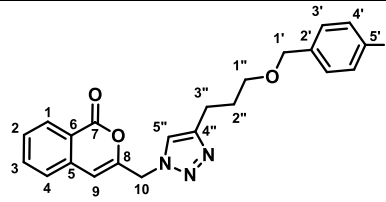
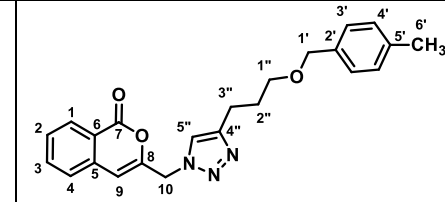
Tabela 34. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 78l, 78m e 78n

Carbono	78l (100 MHz, CD_3OD)	78m (100 MHz, CDCl_3)	78n (100 MHz, CDCl_3)
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
1	114,3	113,2	113,3
2	160,6	159,3	159,5
3	122,6	122,1	122,4
4	130,2	128,9	129,0
5	126,3	125,2	125,2
6	131,9	130,1	130,0
7	166,2	164,4	164,4
8	78,3	76,8	76,7
9	30,1	29,5	29,5
10	54,2	52,6	52,6
11	56,0	55,7	55,7
1''	122,6	122,1	125,6
2''	-	-	134,2
3''	30,1 ou 32,5	1,1	-
4''	26,4	-	-
5''	23,4	-	-
6''	30,1 ou 32,5	-	-
7''	14,3	-	-

Tabela 35. Dados de RMN de ¹H dos compostos 79a, 79c e 79f

Hidrogênio	79a (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)			79c (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)			79f (400 MHz, CD ₃ OD)		
	δ	M	<i>J</i> (Hz)	δ	M	<i>J</i> (Hz)	δ	M	<i>J</i> (Hz)
1	8,13	d	8,0	8,07	t	8,0	8,05	d	8,0
2	7,56-7,72	m	-	7,49	t	8,0	7,47	t	8,0
3	7,85	t	8,0	7,71	t	8,0	7,68	t	8,0
4	7,56-7,72	m	-	7,45	d	8,0	7,42	d	8,0
9	6,84	s	-	6,97	s	-	6,64	s	-
10	5,49	s	-	5,44	s	-	5,41	s	-
1''	4,45	s	-	4,41	s	-	4,37	s	-
3'	7,21-7,39	m	-	7,19-7,27	m	-	7,06	d	8,0
4'	7,21-7,39	m	-	7,19-7,27	m	-	7,14	d	8,0
5'	7,21-7,39	m	-	-	-	-	-	-	-
6'	-	-	-	-	-	-	2,24	s	-
1''	3,46	t	8,0	3,48	t	8,0	3,45	t	8,0
2''	1,89	qui	8,0	1,95	qui	8,0	1,92	qui	8,0
3''	2,76	t	8,0	2,79	t	8,0	2,77	t	8,0
5''	7,96	s	-	7,87	s	-	7,83	s	-

Tabela 36. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 79a, 79c e 79f

Carbono	79a (100 MHz, DMSO- d_6)	79c (100 MHz, DMSO- d_6)	79f (100 MHz, CD $_3$ OD)
			
	δ	δ	δ
1	128,4 ou 128,7	129,3 ou 130,2	128,8 ou 128,9
2	125,9	127,4	126,1
3	135,0	136,4	135,1
4	128,4 ou 128,7	129,3 ou 130,2	128,8 ou 128,9
5	119,5	121,6	120,3
6	135,6	138,6	135,3
7	160,6	163,1	161,7
8	149,8	151,1	149,8
9	105,3	107,4	106,0
10	49,7	52,0	51,0
1''	71,3	72,8	72,3
2''	138,1	137,6	136,2
3''	126,8 ou 126,9 ou 127,7	129,3 ou 130,2	127,6 ou 128,6
4''	126,8 ou 126,9 ou 127,7	129,3 ou 130,2	127,6 ou 128,6
5''	126,8 ou 126,9 ou 127,7	134,1	137,0
6''	-	-	19,9
1'''	68,3	70,3	68,7
2'''	28,4	30,3	29,0
3'''	21,3	23,0	21,7
4'''	146,3	148,9	149,8

5''	122,1	124,1	122,8
-----	-------	-------	-------

Tabela 37. Dados de RMN de ¹H dos compostos 80a, 80b e 80c

Hidrogênio	80a (400 MHz, CDCl ₃)			80b (400 MHz, CDCl ₃)			80c (400 MHz, CDCl ₃)		
	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
1	7,64	s	-	7,56	s	-	7,62	s	-
3	7,29-7,39	m	-	7,16-7,22	m	-	7,20-7,33	m	-
4	7,29-7,39	m	-	7,16-7,22	m	-	7,20-7,33	m	-
9	6,17	s	-	6,10	s	-	6,16	s	-
10	3,85	s	-	3,80	s	-	3,86	s	-
11	2,62	t	7,8	2,54	t	7,8	2,61	t	7,0
12	2,00	qui	7,8	1,91	qui	7,8	1,99	qui	7,0
13	3,53	t	7,8	3,44	t	7,8	3,52	t	7,0
1'	4,49	s	-	4,37	s	-	4,44	s	-
3'	7,29-7,39	m	-	7,16-7,22	m	-	7,20-7,33	m	-
4'	7,29-7,39	m	-	6,88-6,96	m	-	7,20-7,33	m	-
5'	7,29-7,39	m	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 38. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 80a, 80b e 80c

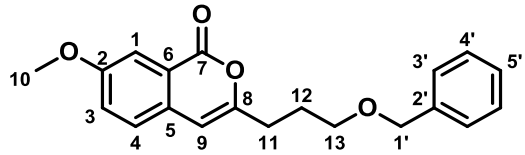
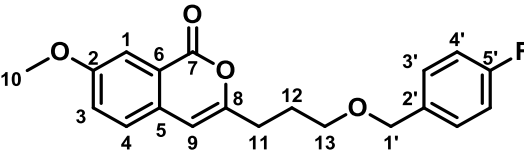
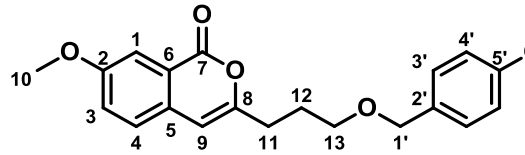
Carbono	80a (100 MHz, CDCl_3)	80b (100 MHz, CDCl_3)			80c (100 MHz, CDCl_3)
					
	δ (ppm)	δ	M	J (Hz)	δ (ppm)
1	109,9	110,0	-	-	109,9
2	159,2	159,3	-	-	159,1
3	124,5	124,8	-	-	124,4
4	126,7 ou 127,7 ou 128,4	126,8	-	-	126,7
5	121,2	121,3	-	-	121,2
6	131,3	131,4	-	-	131,2
7	163,2	163,4	-	-	163,1
8	155,4	155,4	-	-	155,2
9	102,9	103,1	-	-	102,9
10	55,7	55,9	-	-	55,7
11	30,2	30,3	-	-	30,1
12	27,2	27,3	-	-	27,1
13	68,9	69,0	-	-	69,0
1'	73,0	72,4	-	-	72,1
2'	138,5	134,3	-	-	137,0
3'	126,7 ou 127,7 ou 128,4	129,5	d	10,0	128,5 ou 128,9
4'	126,7 ou 127,7 ou 128,4	115,2	d	20,0	128,5 ou 128,9
5'	126,7 ou 127,7 ou 128,4	162,5	d	250,0	133,3

Tabela 39. Dados de RMN de ¹H dos compostos 80d, 80e e 80f

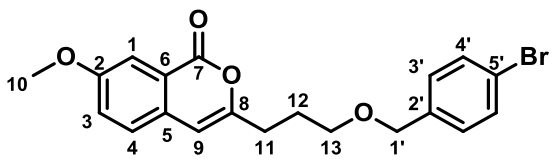
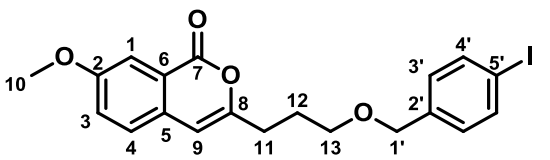
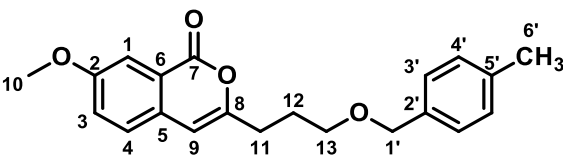
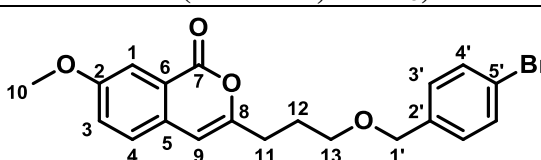
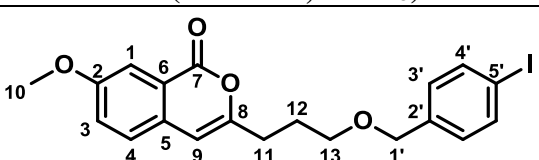
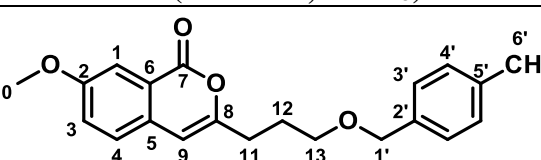
Hidrogênio	80d (400 MHz, CDCl ₃)			80e (400 MHz, CDCl ₃)			80f (400 MHz, CDCl ₃)		
									
	δ	M	<i>J</i> (Hz)	δ	M	<i>J</i> (Hz)	δ	M	<i>J</i> (Hz)
1	7,63	s	-	7,58-7,71	m	-	7,63	s	-
3	7,22-7,26	m	-	7,24-7,28	m	-	7,18-7,28	m	-
4	7,22-7,26	m	-	7,24-7,28	m	-	7,18-7,28	m	-
9	6,17	s	-	6,18	s	-	6,15	s	-
10	3,86	s	-	3,89	s	-	3,85	s	-
11	2,61	t	7,0	2,62	t	6,7	2,50	t	6,7
12	1,99	qui	7,0	2,00	qui	6,7	2,00	qui	6,7
13	3,52	t	7,0	3,52	t	6,7	3,50	t	6,7
1'	4,43	s	-	4,43	s	-	4,45	s	-
3'	7,18	d	8,0	7,06	d	8,0	7,18-7,28	m	-
4'	7,43	d	8,0	7,58-7,71	m	-	7,12	d	8,0
6'	-	-	-	-	-	-	2,32	s	-

Tabela 40. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 80d, 80e e 80f

Carbono	80d (100 MHz, CDCl_3)	80e (100 MHz, CDCl_3)	80f (100 MHz, CDCl_3)
			
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
1	110,0	110,0	110,0
2	159,2	159,3	159,2
3	124,5	124,7	124,4
4	126,7	126,8	126,7
5	121,2	121,3	121,2
6	131,2	131,3	131,3
7	163,1	163,3	163,1
8	155,3	155,4	155,5
9	102,9	103,1	102,9
10	55,7	55,9	55,7
11	30,2	30,3	30,2
12	27,1	27,2	27,2
13	69,1	69,1	68,7
1'	72,1	72,3	72,8
2'	137,5	138,2	137,2
3'	131,5	129,7	127,8
4'	129,3	137,6	129,1
5'	121,4	93,2	135,5

6'	-	-	21,2
----	---	---	------

Tabela 41. Dados de RMN de ¹H dos compostos **80g** e **80h**

Hidrogênio	80g (400 MHz, CDCl ₃)			80h (400 MHz, CDCl ₃)		
	δ	M	<i>J</i> (Hz)	δ	M	<i>J</i> (Hz)
1	7,65	s	-	7,65	s	-
3	7,24-7,30	m	-	7,23-7,30	m	-
4	7,24-7,30	m	-	7,23-7,30	m	-
9	6,21	s	-	6,21	s	-
10	3,88	s	-	3,87	s	-
11	2,65	t	7,7	2,64	t	6,0
12	2,03	qui	7,7	2,03	qui	6,0
13	3,97	t	7,7	3,55	t	6,0
1'	4,55	s	-	4,49	s	-
3'	7,43	d	8,0	7,17	d	8,0
4'	7,58	d	8,0	7,35	d	8,0

Tabela 42. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **80g** e **80h**

Carbono	80g (100 MHz, CDCl_3)			80h (100 MHz, CDCl_3)		
	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	110,0	s	-	110,0	s	-
2	159,3	s	-	159,3	s	-
3	124,7	s	-	124,6	s	-
4	126,8	s	-	126,7	s	-
5	121,3	s	-	121,3	s	-
6	131,3	s	-	131,3	s	-
7	163,3	s	-	163,2	s	-
8	155,4	s	-	155,4	s	-
9	103,1	s	-	103,0	s	-
10	55,8	s	-	55,7	s	-
11	30,7	s	-	30,2	s	-
12	27,3	s	-	27,2	s	-
13	69,5	s	-	69,3	s	-
1'	72,2	s	-	72,1	s	-
2'	142,7	s	-	137,3	s	-
3'	127,7	s	-	121,0	s	-

4'	125,5	q	3,3	129,0	s	-
5'	130,4	q	43	148,7	s	-
6'	125,7	t	270	120,6	q	260

Tabela 43. Dados de RMN de ¹H dos compostos 80i, 80j e 80k

Hidrogênio	80i (400 MHz, CDCl ₃)			80j (400 MHz, CDCl ₃)			80k (400 MHz, CDCl ₃)		
	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
1	7,64	s	-	7,64	d	2,0	7,61	d	2,4
3	7,23-7,29	m	-	7,22-7,27	m	-	7,33	dd	8,5 e 2,4
4	7,23-7,29	m	-	7,22-7,27	m	-	7,26-7,29	m	-
9	6,22	s	-	6,18	s	-	6,28	s	-
10	3,88	s	-	3,88	s	-	3,89	s	-
11	2,64	t	7,0	2,62	t	6,7	2,68	t	6,3
12	2,02	qui	7,0	1,99	qui	6,7	2,06	qui	6,3
13	3,54	t	7,0	3,58	t	6,7	3,63	t	6,3
1'	4,44	s	-	4,69	s	-	4,54	s	-
3'	6,98-7,18	m	-	-	-	-	-	-	-
4'	-	-	-	7,31	s	-	7,19	d	8,5
5'	-	-	-	-	-	-	7,26-7,29	m	-
6'	6,98-7,18	m	-	-	-	-	-	-	-
7'	6,98-7,18	m	-	-	-	-	7,66	d	4,0

Tabela 44. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **80i**, **80j** e **80k**

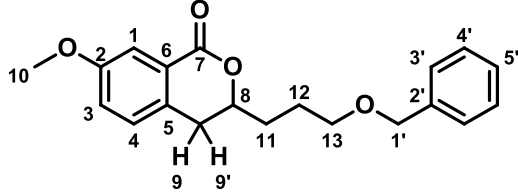
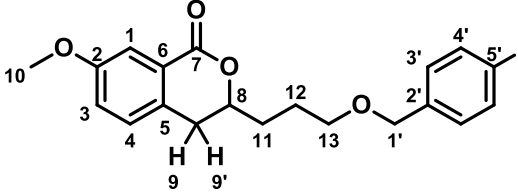
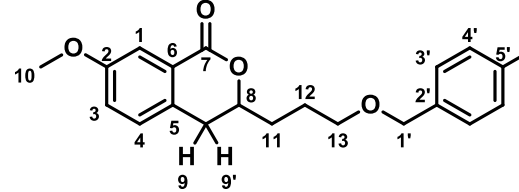
Carbono	80i (100 MHz, CDCl_3)			80j (100 MHz, CDCl_3)			80k (100 MHz, CDCl_3)		
	δ (ppm)			δ (ppm)			δ (ppm)		
1	109,9	s	-	109,9		110,0			
2	159,2	s	-	159,2		159,3			
3	124,5	s	-	124,6		124,7			
4	126,7	s	-	126,7		126,8			
5	121,2	s	-	121,2		121,4			
6	131,2	s	-	131,3		131,4			
7	163,2	s	-	163,3		163,3			
8	155,3	s	-	155,2		155,3			
9	103,0	s	-	103,2		103,2			
10	55,7	s	-	55,8		55,9			
11	30,2	s	-	30,1		30,3			
12	27,2	s	-	27,0		27,2			
13	69,2	s	-	69,2		69,5 ou 69,9			
1'	71,7	s	-	66,7		69,5 ou 69,9			
2'	135,7-135,6	m	-	137,5		138,5			
3'	117,1	d	20	132,3		131,7			

4'	151,3	dd	10 e 60	128,4	130,6
5'	148,9	dd	10 e 60	134,9	131,6
6'	116,4	d	20	-	120,8
7'	123,4-123,3	m	-	-	131,6

Tabela 45. Dados de RMN de ^1H dos compostos **81a**, **81b** e **81c**

Hidrogênio	81a (400 MHz, CDCl_3)			81b (400 MHz, CDCl_3)			81c (400 MHz, CDCl_3)		
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	7,58	d	2,6	7,97	d	2,0	7,48	d	2,5
3	7,09	dd	2,6 e 8,0	7,08	dd	2,0 e 8,0	7,00	dd	2,5 e 8,0
4	7,13	d	8,0	7,13	d	8,0	7,04	d	8,0
8	4,47-4,56	m	-	4,47-4,97	m	-	4,40-4,49	m	-
9/9'	2,81-2,94	m	-	2,76-2,96	m	-	2,70-2,86	m	-
10	3,84	s	-	3,83	s	-	3,75	s	-
11	1,75-1,98	m	-	1,73-1,95	m	-	1,67-1,88	m	-
12	1,75-1,98	m	-	1,73-1,95	m	-	1,67-1,88	m	-
13	3,48-3,59	m	-	3,46-3,58	m	-	3,38-3,48	m	-
1'	4,47-4,56	m	-	4,46	s	-	4,37	s	-
3'	7,24-7,37	m	-	7,27-7,32	m	-	7,04	d	8,0
4'	7,24-7,37	m	-	6,98-7,05	m	-	7,16	d	8,0
5'	7,24-7,37	m	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 46. Dados de RMN de ¹³C dos compostos 81a, 81b e 81c

Carbono	81a (100 MHz, CDCl ₃)	81b (100 MHz, CDCl ₃)			81c (100 MHz, CDCl ₃)
					
	δ (ppm)	δ	M	J(Hz)	δ (ppm)
1	113,0	113,1	s	-	113,1
2	159,2	159,1	s	-	159,2
3	121,8	121,8	s	-	121,8
4	128,6 ou 128,7	128,7	s	-	128,7 ou 128,8
5	127,8	126,1	s	-	126,7
6	131,6	131,5	s	-	131,5
7	165,9	165,9	s	-	165,8
8	79,1	79,0	s	-	79,0
9	25,4	25,4	s	-	25,4
10	55,8	55,7	s	-	55,8
11	32,0 ou 32,6	31,9 ou 32,5	s	-	32,0 ou 32,6
12	32,0 ou 32,6	31,9 ou 32,5	s	-	32,0 ou 32,6
13	69,8	69,9	s	-	70,0
1'	73,1	72,3	s	-	72,3

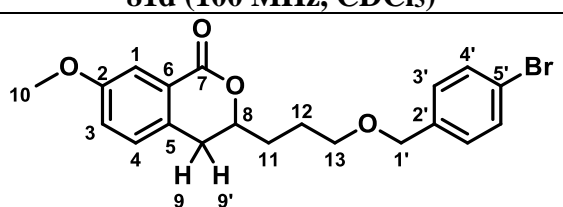
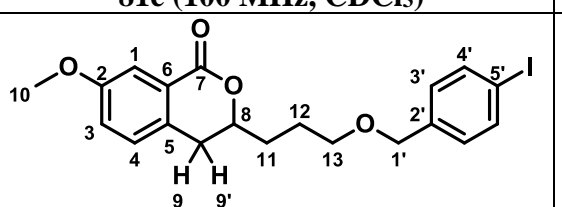
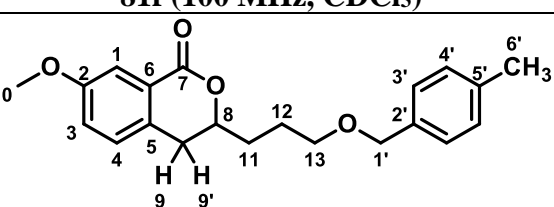
2'	138,6	134,3	s	-	137,1
3'	127,8 ou 128,6 ou 128,7	128,5	d	10	128,8 ou 129,1
4'	127,8 ou 128,6 ou 128,7	115,4	d	20	128,8 ou 129,1
5'	127,8 ou 128,6 ou 128,7	162,5	d	250	133,5

Tabela 47. Dados de RMN de ^1H dos compostos **81d**, **81e** e **81f**

Hidrogênio	81d (400 MHz, CDCl_3)			81e (400 MHz, CDCl_3)			81f (400 MHz, CDCl_3)		
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	7,97	d	2,7	7,97	d	2,7	7,58	d	2,6
3	7,08	dd	2,7 e 8,4	7,09	d	2,7 e 8,4	7,03	dd	2,6 e 8,4
4	7,13	d	8,4	7,13	d	8,4	7,11-7,16	m	-
8	4,47-4,97	m	-	4,45-4,56	m	-	4,48-4,56	m	-
9/9'	2,79-2,92	m	-	2,77-3,00	m	-	2,79-2,94	m	-
10	3,83	s	-	3,83	s	-	3,84	s	-
11	1,75-1,97	m	-	1,73-2,00	m	-	1,75-1,95	m	-
12	1,75-1,97	m	-	1,73-2,00	m	-	1,75-1,95	m	-
13	3,47-3,59	m	-	3,46-3,60	m	-	3,46-3,97	m	-
1'	4,45	s	-	4,43	s	-	4,48	s	-
3'	7,19	d	8,3	7,04-7,08	m	8,4	7,11-7,16	m	-
4'	7,45	d	8,3	7,60-7,69	m	8,4	7,21	d	8,0
5'	-	-	-	-	-	-	-	-	-

6'	-	-	-	7,97	d	2,7	2,33	s	-
----	---	---	---	------	---	-----	------	---	---

Tabela 48. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **81d**, **81e** e **81f**

Carbono	81d (100 MHz, CDCl_3)	81e (100 MHz, CDCl_3)	81f (100 MHz, CDCl_3)
			
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
1	113,1	113,0	113,1
2	159,2	159,1	159,2
3	121,8	121,7	121,9
4	128,7	128,6	128,7
5	126,1	126,0	126,2
6	131,6	131,5	131,7
7	165,9	165,7	165,9
8	79,0	78,9	79,1
9	25,4	25,3	25,5
10	55,8	55,7	55,8
11	32,0 ou 32,6	31,9 ou 32,5	32,0 ou 32,6
12	32,0 ou 32,6	31,9 ou 32,5	32,0 ou 32,6
13	70,1	70,0	69,7

1'	72,3	72,3	73,0
2'	137,7	138,3	137,5
3'	129,4	129,6	128,0
4'	131,7	137,5	129,3
5'	121,6	93,1	135,6
6'	-	-	21,4

Tabela 49. Dados de RMN de ^1H dos compostos **81g** e **81h**

Hidrogênio	81g (400 MHz, CDCl_3)			81h (400 MHz, CDCl_3)		
	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
1	7,55-7,63	m	-	7,97	d	2,2
3	7,09	dd	2,6 e 8,4	7,09	dd	2,2 e 8,4
4	7,14	d	8,4	7,13	d	8,4
8	4,49-4,59	m	-	4,48-4,56	m	-
9/9'	2,81-2,97	m	-	2,81-2,95	m	-
10	3,84	s	-	3,85	s	-
11	1,78-1,97	m	-	1,78-1,97	m	-
12	1,78-1,97	m	-	1,78-1,97	m	-
13	3,52-3,63	m	-	3,52-3,60	m	-
1'	4,49-4,59	m	-	4,48-4,56	m	-
3'	7,44-8,10	m	-	7,35	d	8,3
4'	7,55-7,63	m	-	7,18	d	8,3

Tabela 50. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **81g** e **81h**

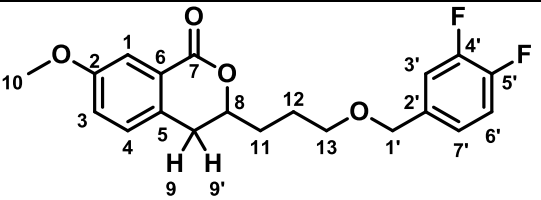
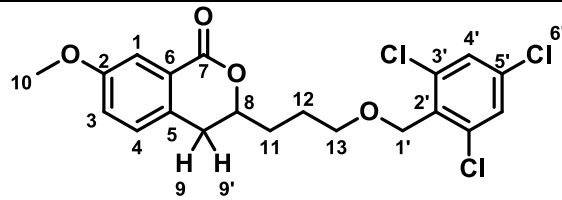
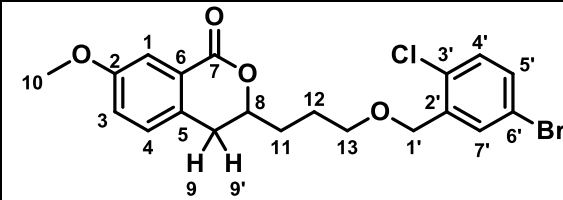
Carbono	81g (100 MHz, CDCl_3)			81h (100 MHz, CDCl_3)		
	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
1	113,1	s	-	113,1	s	-
2	159,2	s	-	159,1	s	-
3	121,8	s	-	121,7	s	-
4	128,7	s	-	128,7	s	-
5	126,1	s	-	126,0	s	-
6	131,5	s	-	131,5	s	-
7	165,8	s	-	165,8	s	-
8	79,0	s	-	79,0	s	-
9	25,4	s	-	25,4	s	-
10	55,8	s	-	55,7	s	-
11	31,0 ou 32,6	s	-	31,9 ou 32,5	s	-
12	31,0 ou 32,6	s	-	31,9 ou 32,5	s	-
13	70,3	s	-	70,1	s	-
1'	72,3	s	-	72,1	s	-

2'	142,8	s	-	137,4	s	-
3'	125,5	q	3,7	121,0	s	-
4'	130,4	q	40,0	129,0	s	-
5'	125,7	s	-	148,7	s	-
6'						

Tabela 51. Dados de RMN de ¹H dos compostos 81i, 81j e 81k

Hidrogênio	81i (400 MHz, CDCl ₃)			81j (400 MHz, CDCl ₃)			81k (400 MHz, CDCl ₃)		
	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
1	7,97	d	2,5	7,97	sl	-	7,52	d	2,4
3	6,99-7,18	m	-	7,04-7,18	m	-	7,01	dd	2,4 e 8,4
4	6,99-7,18	m	-	7,04-7,18	m	-	7,07	d	8,4
8	4,47-4,58	m	-	4,50	sl	-	4,43-4,52	m	-
9/9'	2,81-2,92	m	-	2,73-2,99	m	-	2,77-2,91	m	-
10	3,83	s	-	3,84	s	-	3,77	s	-
11	1,74-1,98	m	-	1,78-1,99	m	-	1,74-1,95	m	-
12	1,74-1,98	m	-	1,78-1,99	m	-	1,74-1,95	m	-
13	3,48-3,60	m	-	3,59	sl	-	3,50-3,60	m	-
1'	4,44	s	-	4,70	sl	-	4,43-4,52	m	-
3'	6,99-7,18	m	-	-	-	-	-	-	-
4'	6,99-7,18	m	-	7,32	sl	-	7,12	d	8,5
5'	-	-	-	-	-	-	7,25	dd	2,3 e 8,5
7'	6,99-7,18	m	-	-	-	-	7,50	d	2,3

Tabela 52. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **81i**, **81j** e **81k**

Carbono	81i (100 MHz, CDCl_3)			81j (100 MHz, CDCl_3)			81k (100 MHz, CDCl_3)		
									
	δ (ppm)			δ (ppm)			δ (ppm)		
1	113,0	s	-	113,1			113,1		
2	159,1	s	-	159,1			159,2		
3	121,6	s	-	121,8			121,9		
4	128,6	s	-	128,7			128,7		
5	126,0	s	-	126,1			126,1		
6	131,5	s	-	131,6			131,6 ou 131,7		
7	165,7	s	-	165,9			165,9		
8	78,9	s	-	79,0			79,0		
9	25,3	s	-	25,3			25,4		
10	55,7	s	-	55,8			55,8		
11	31,8 ou 32,5	s	-	31,8 ou 32,6			32,0 ou 32,7		
12	31,8 ou 32,5	s	-	31,8 ou 32,6			32,0 ou 32,7		
13	70,0	s	-	66,8			69,5		
1'	71,7	s	-	70,3			70,7		

2'	135,7-135,8	m	-	137,5	138,6
3'	117,2	d	17,0	132,4	130,8
4'	151,4	dd	10,0 e 60,0	128,7	130,8
5'	149,4	dd	10,0 e 60,0	135,0	131,6 ou 131,7
6'	116,4	d	17,0	-	120,8
7'	123,5-123,4	m	-	-	131,6 ou 131,7

1.1 ANEXO II: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos

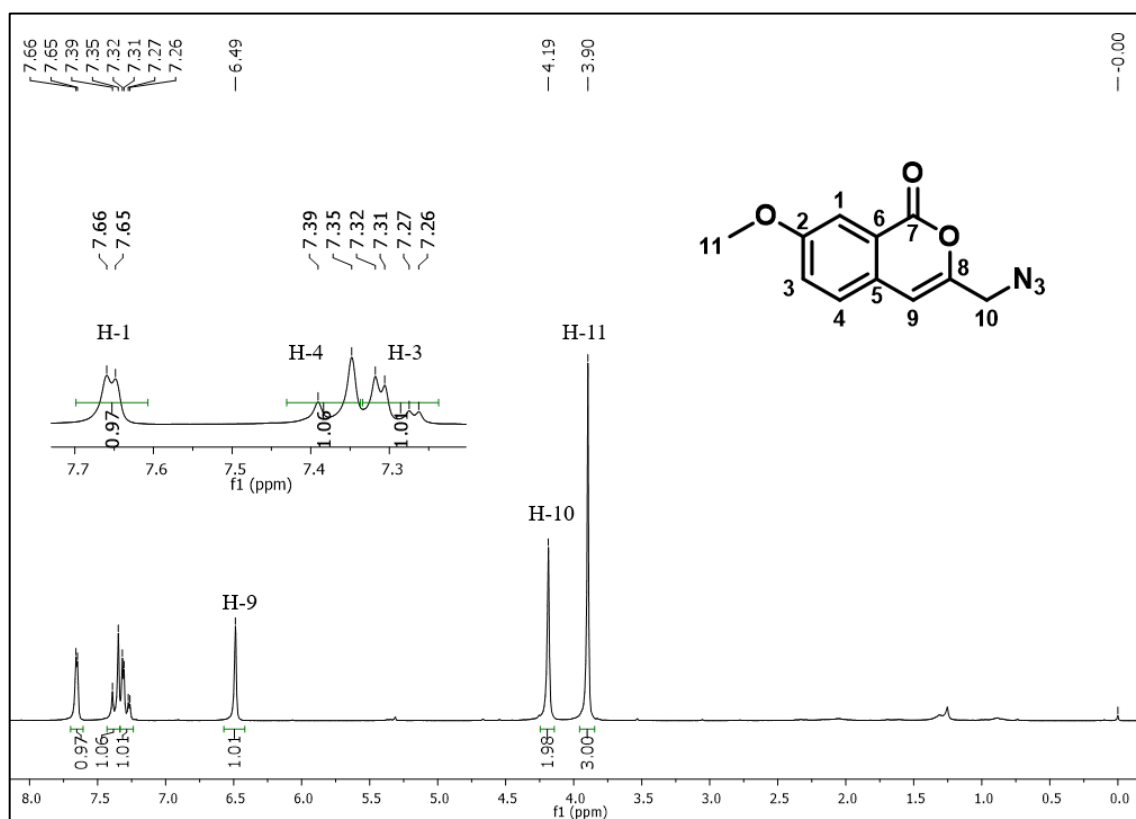


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H do composto **83** (200 MHz, CDCl_3).

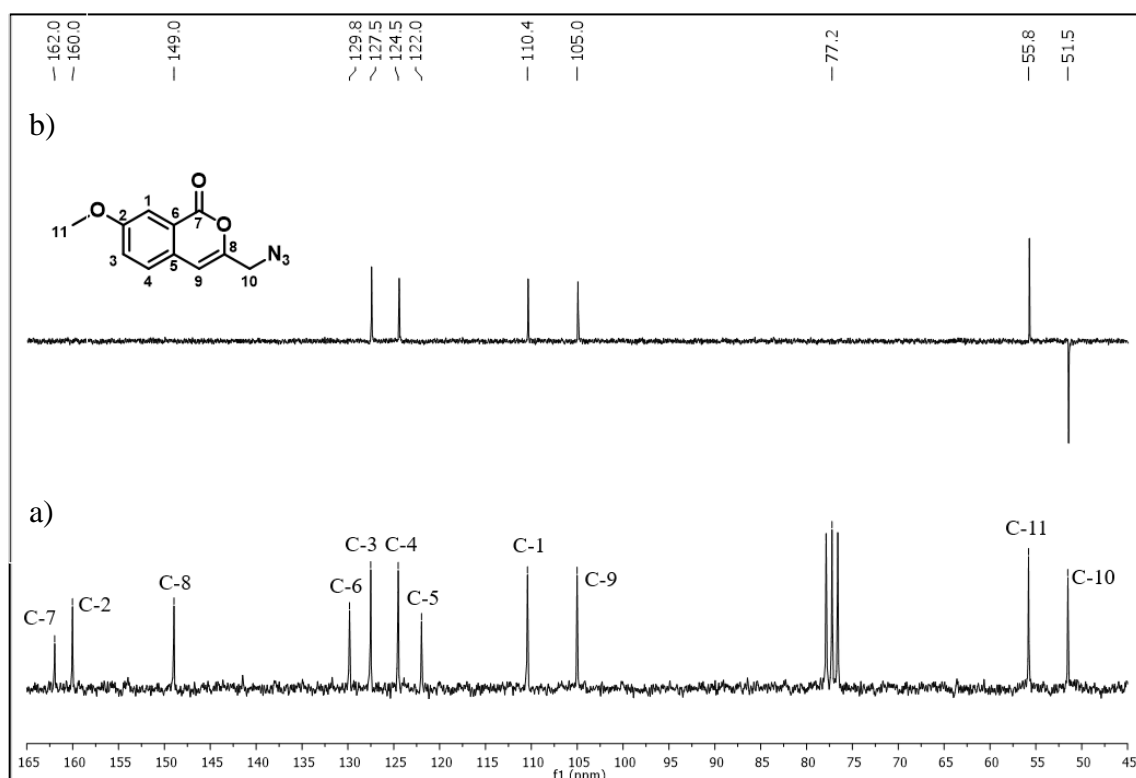


Figura 2. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **83** (50 MHz, CDCl_3).

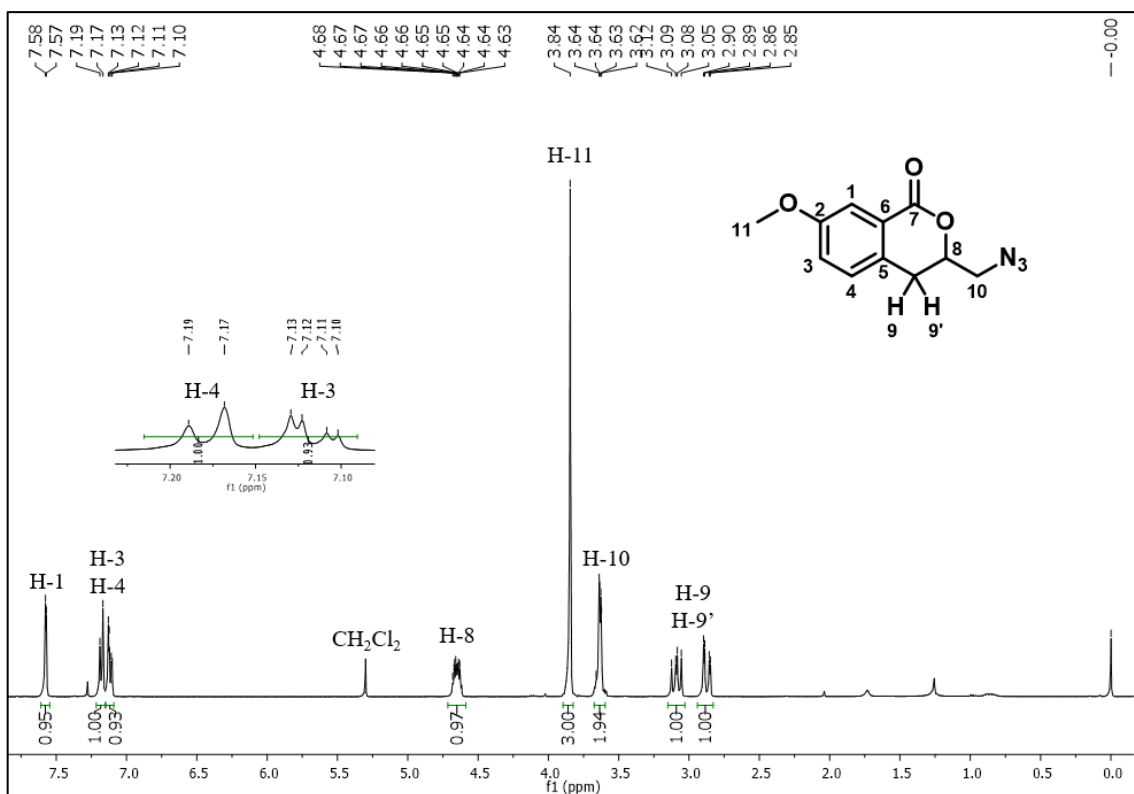


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H do composto **84** (400 MHz, CDCl_3).

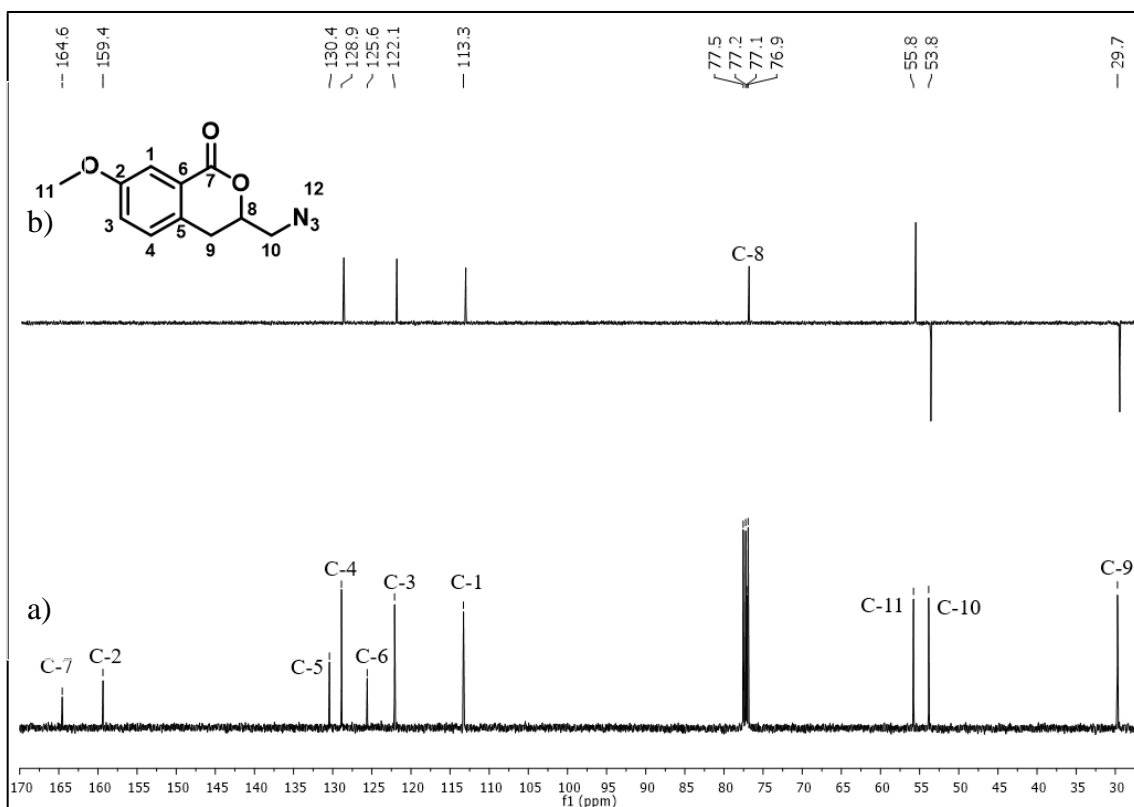


Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **84** (100 MHz, CDCl_3).

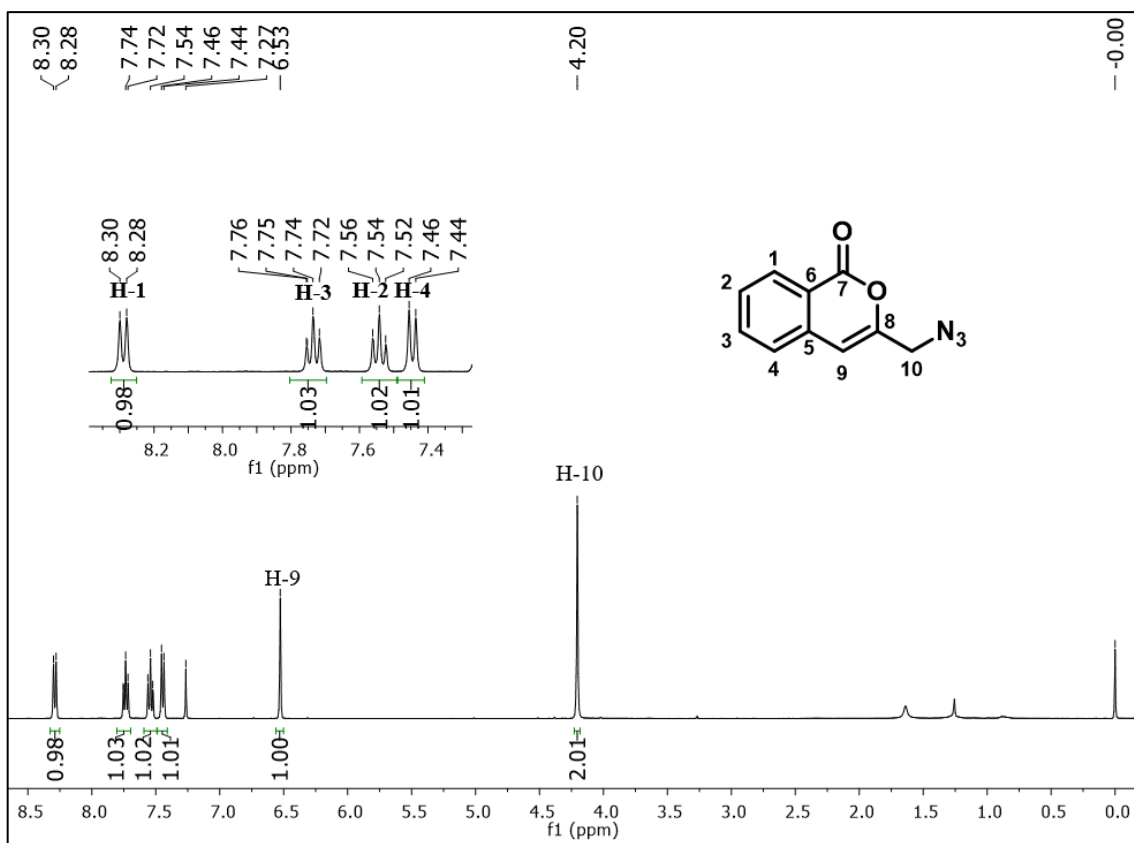


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H do composto **85** (400 MHz, CDCl_3).

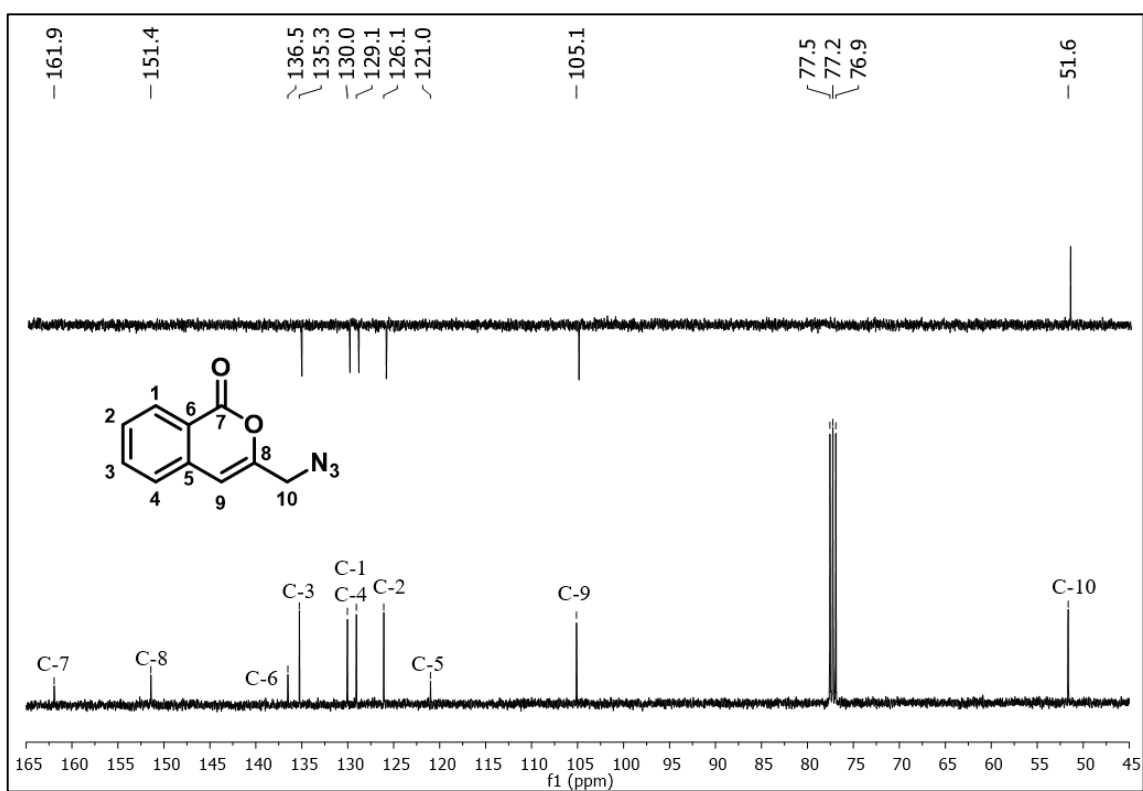


Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **85** (100 MHz, CDCl_3).

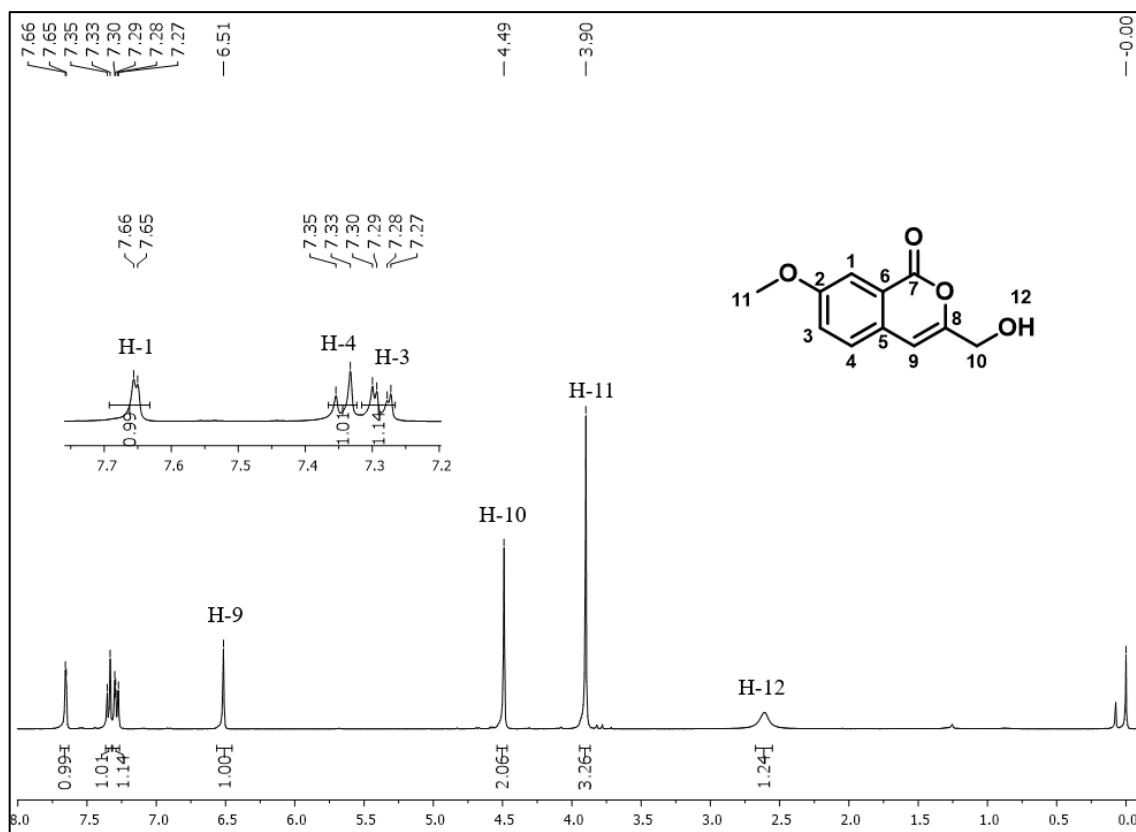


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H do composto **88** (400 MHz, CDCl_3).

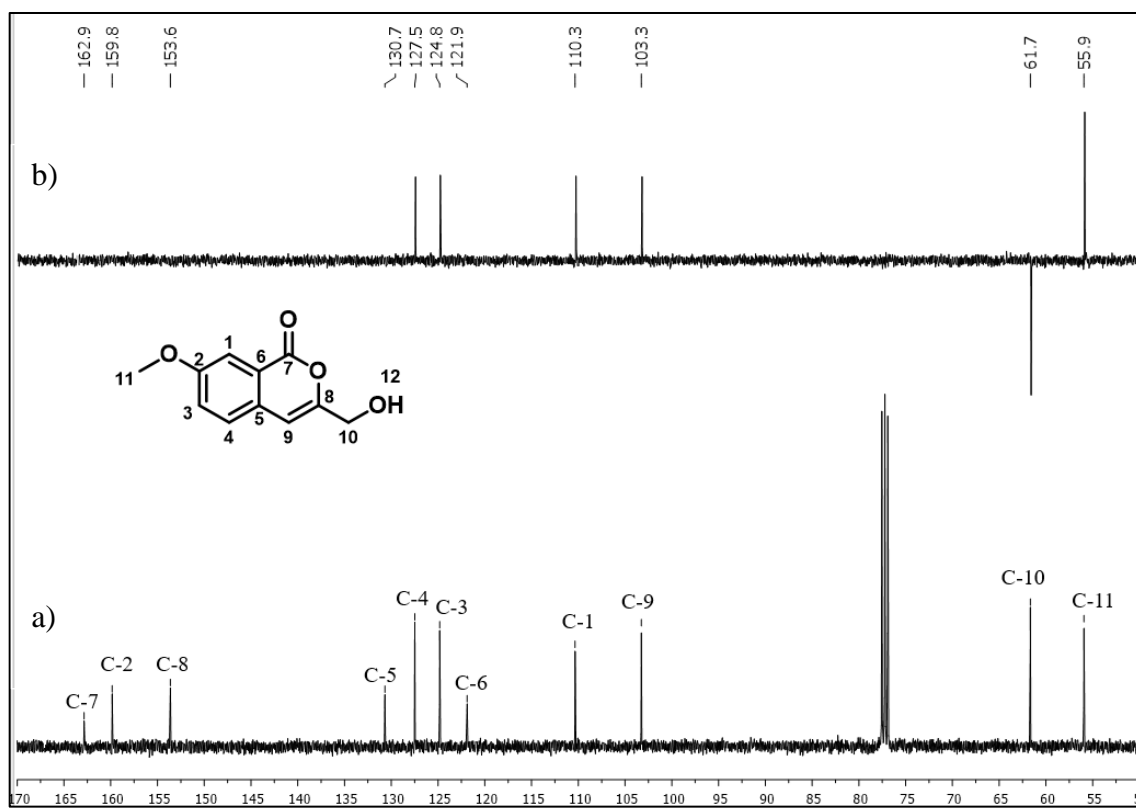
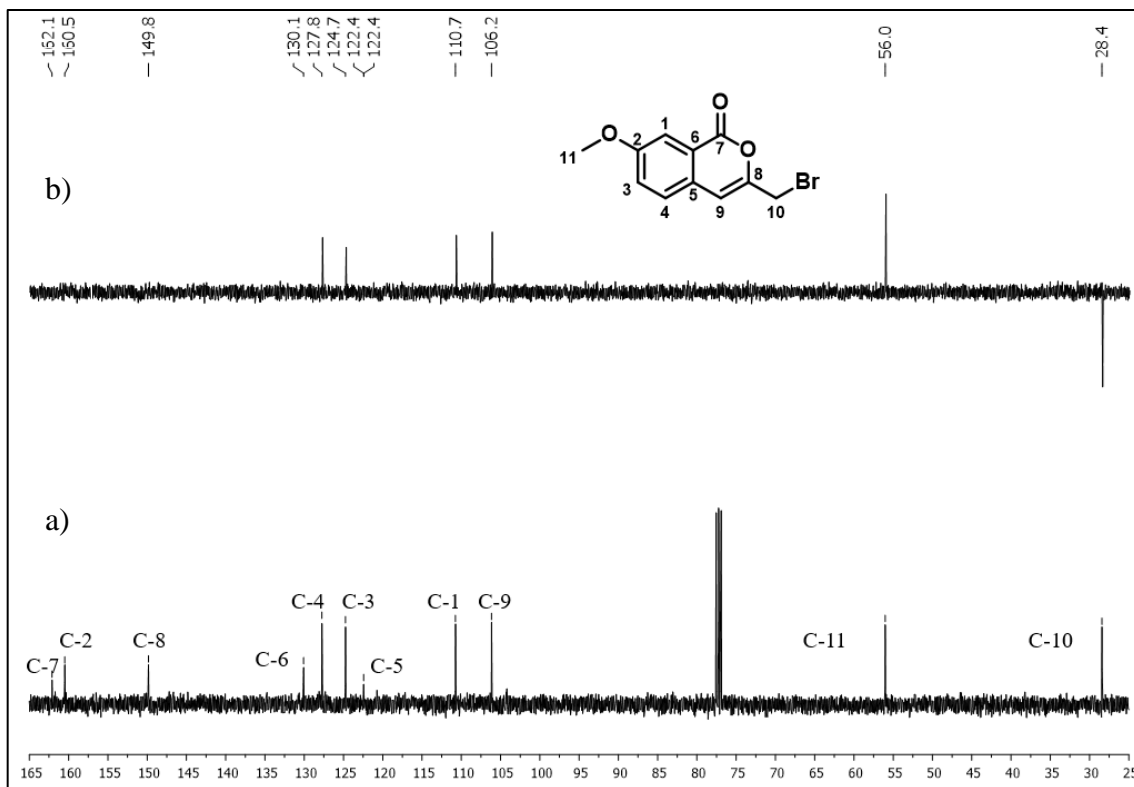
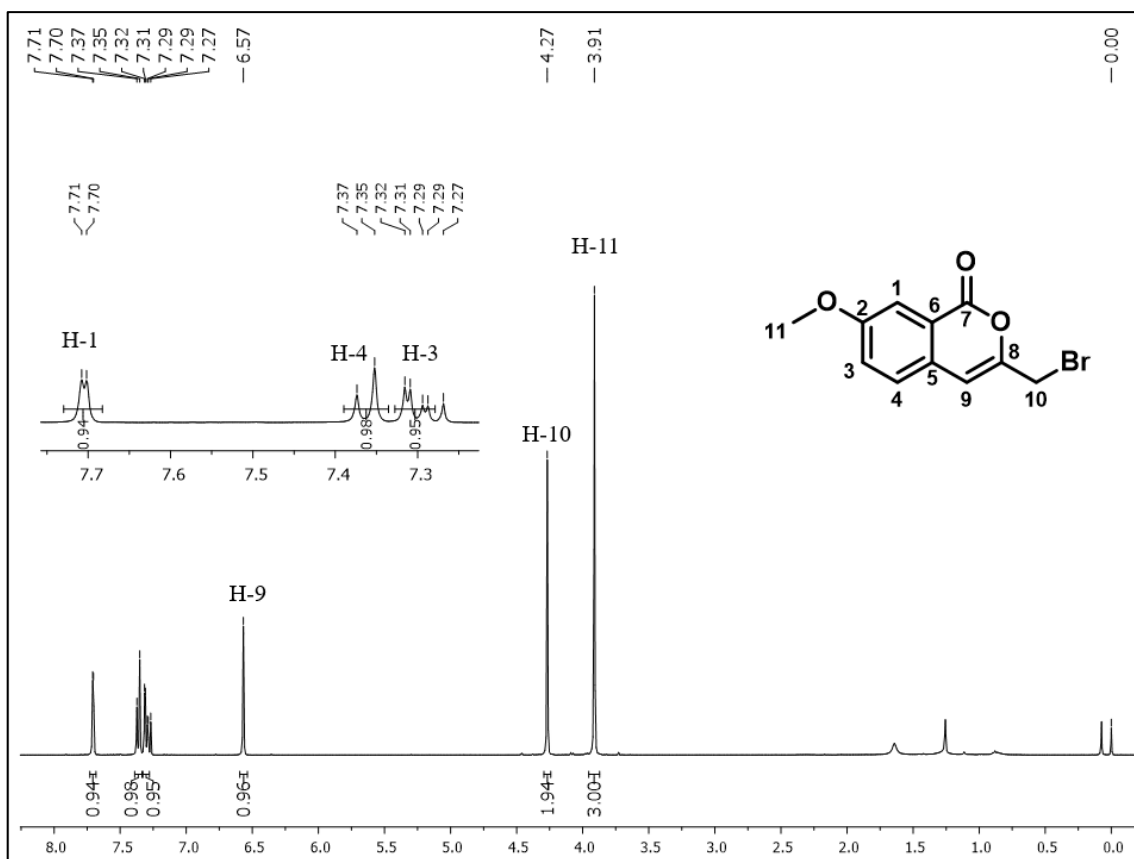


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **88** (100 MHz, CDCl_3).



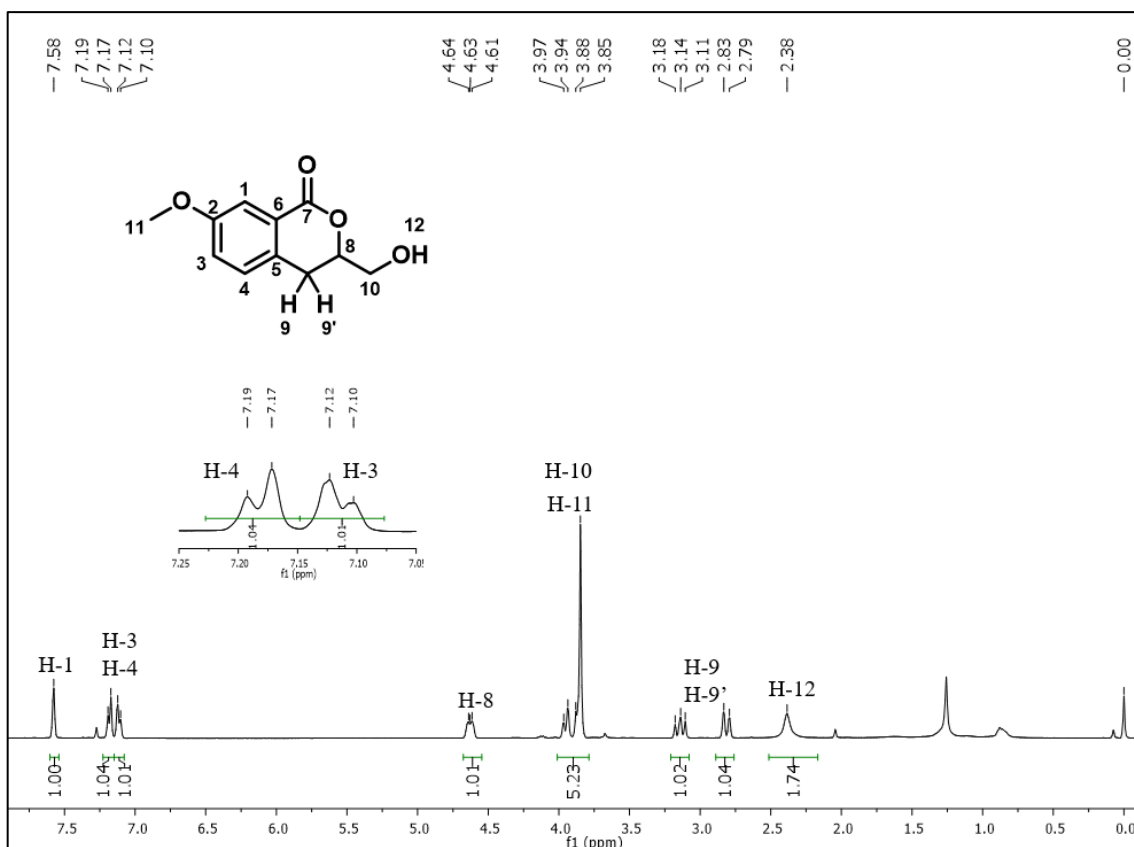


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H do composto **90** (400 MHz, CDCl₃).

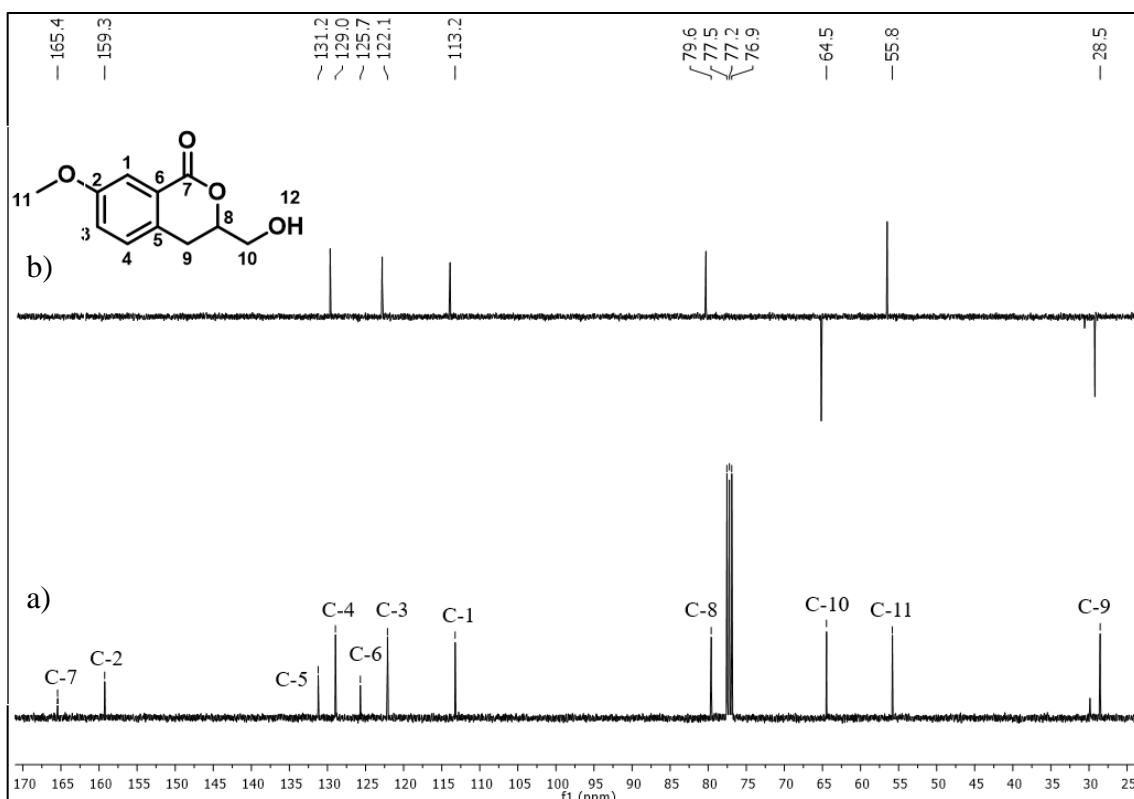


Figura 12. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **90** (100 MHz, CDCl₃).

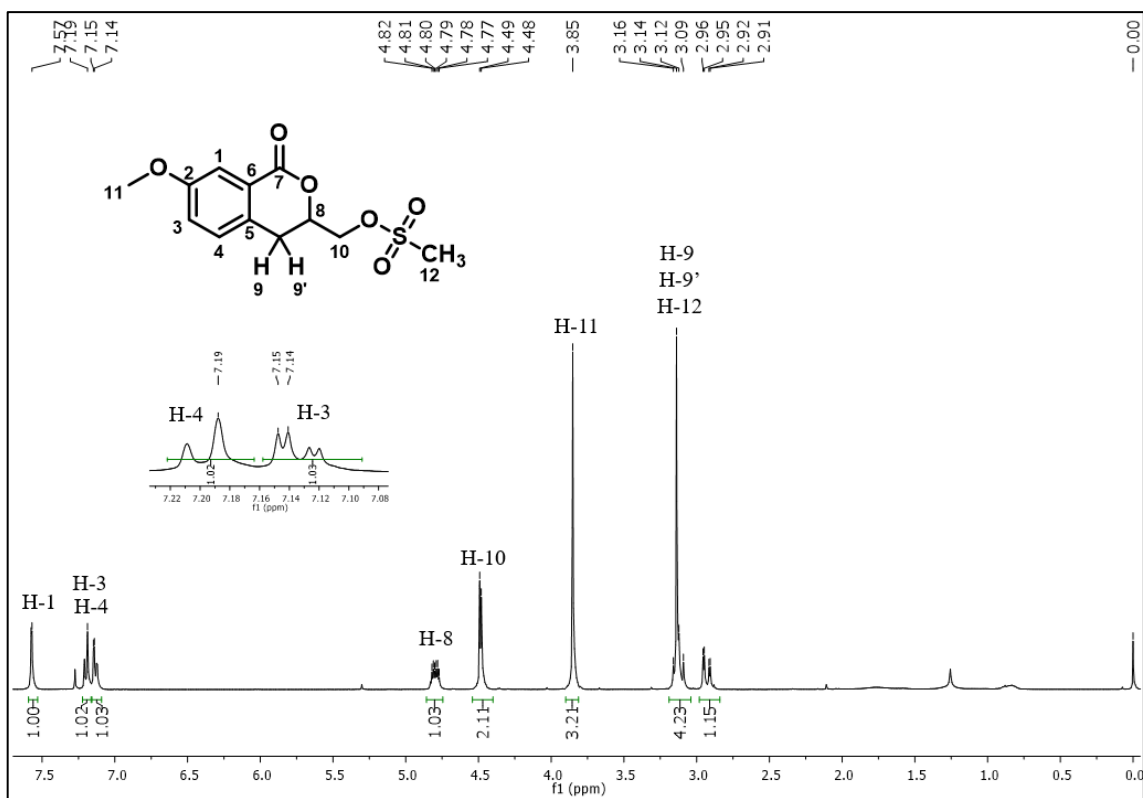


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do composto **91** (400 MHz, CDCl_3).

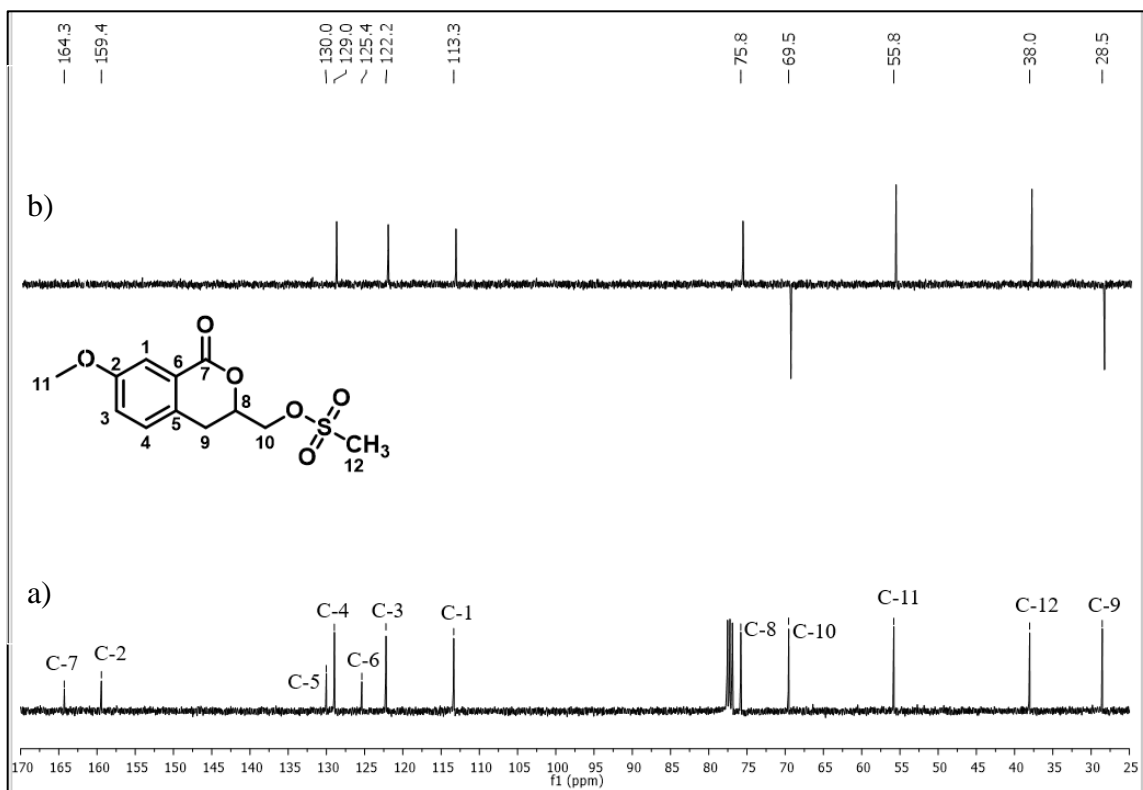


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **91** (100 MHz, CDCl_3).

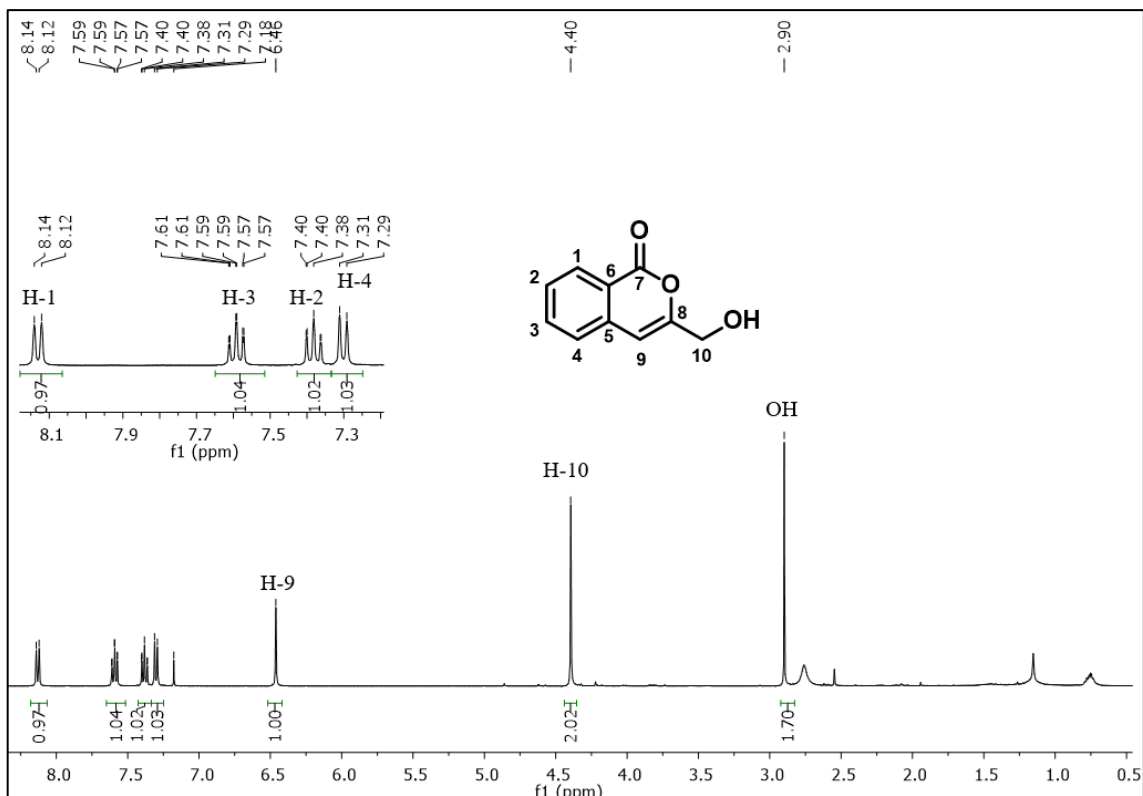


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto **95** (400 MHz, CDCl_3).

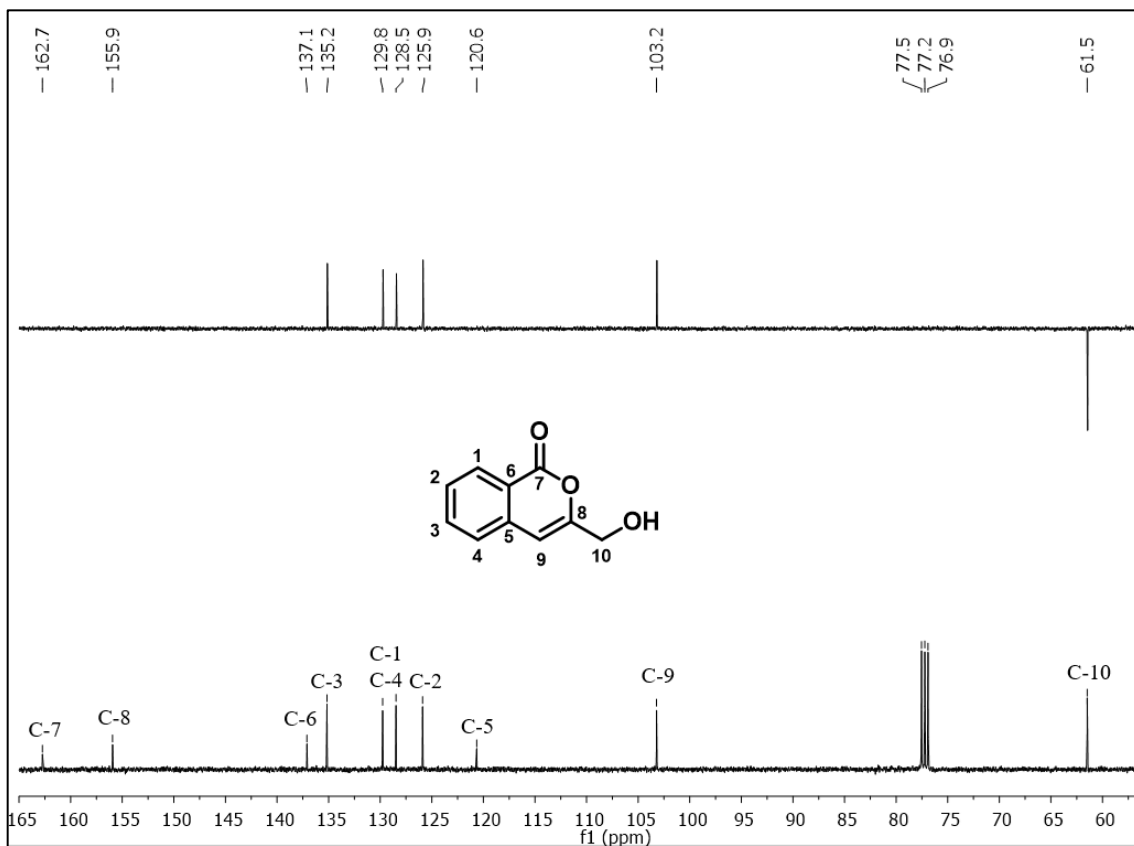


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **95** (100 MHz, CDCl_3).

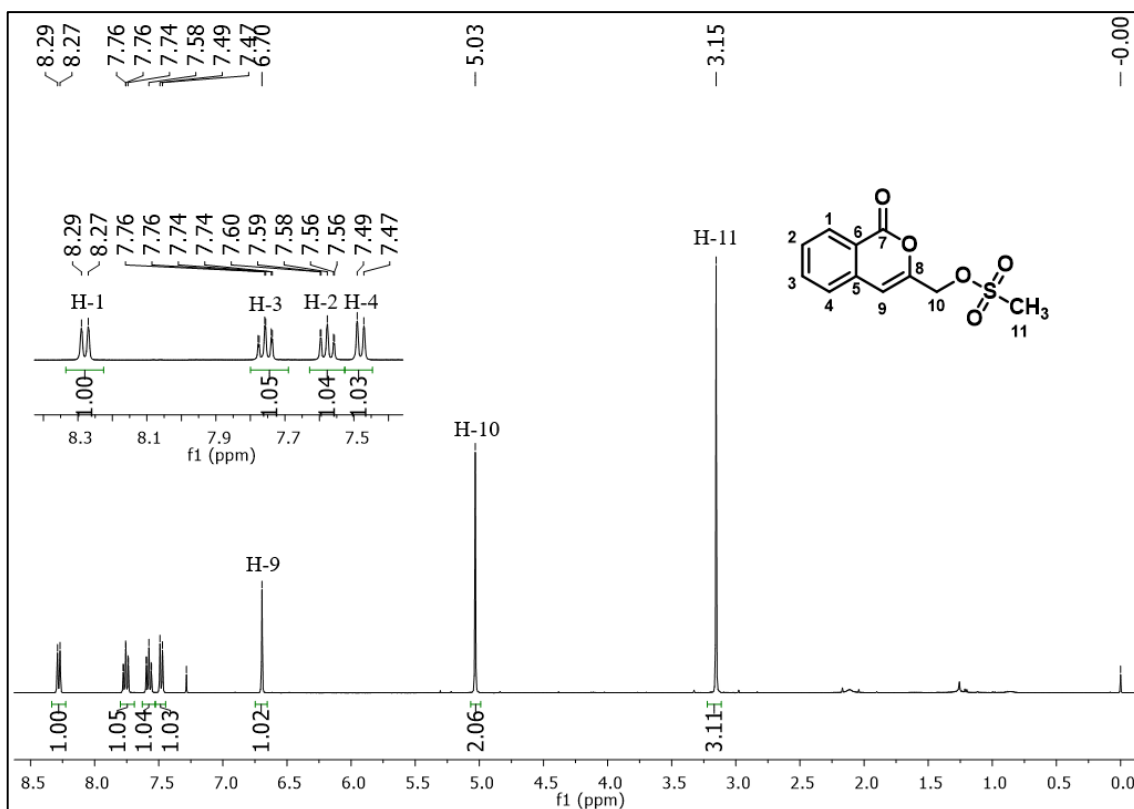


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto **96** (400 MHz, CDCl_3).

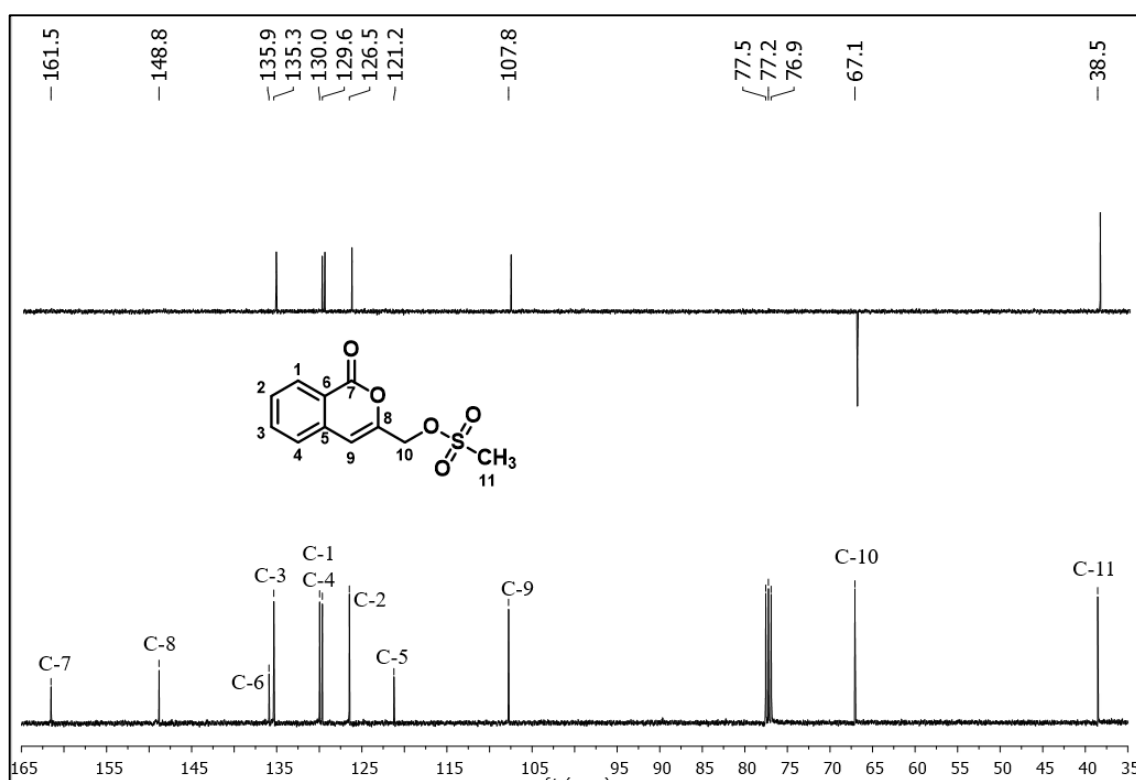
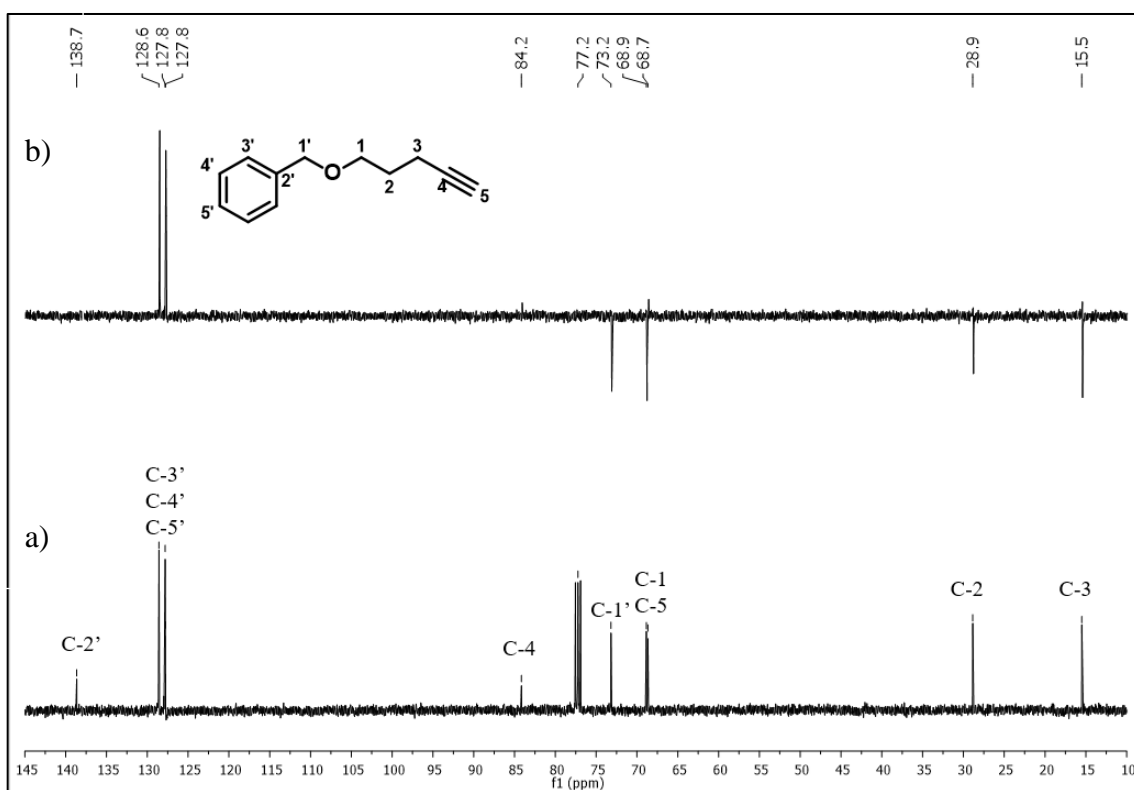
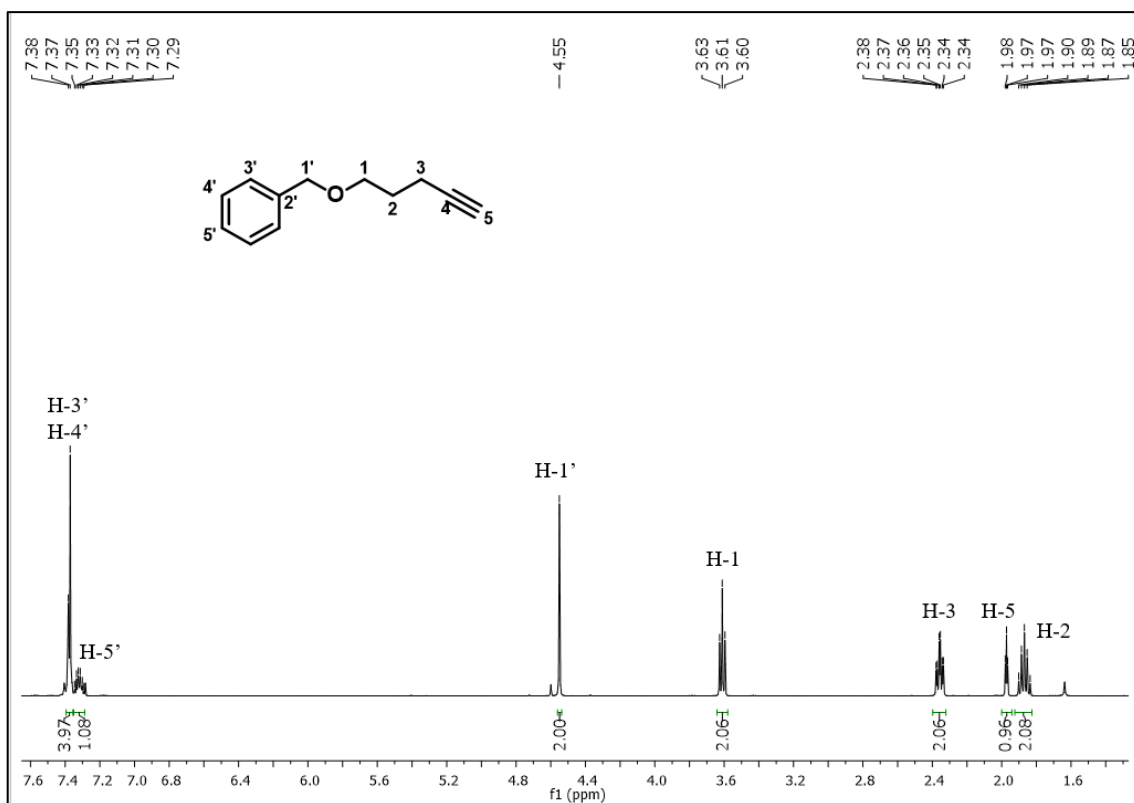


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **96** (100 MHz, CDCl_3).



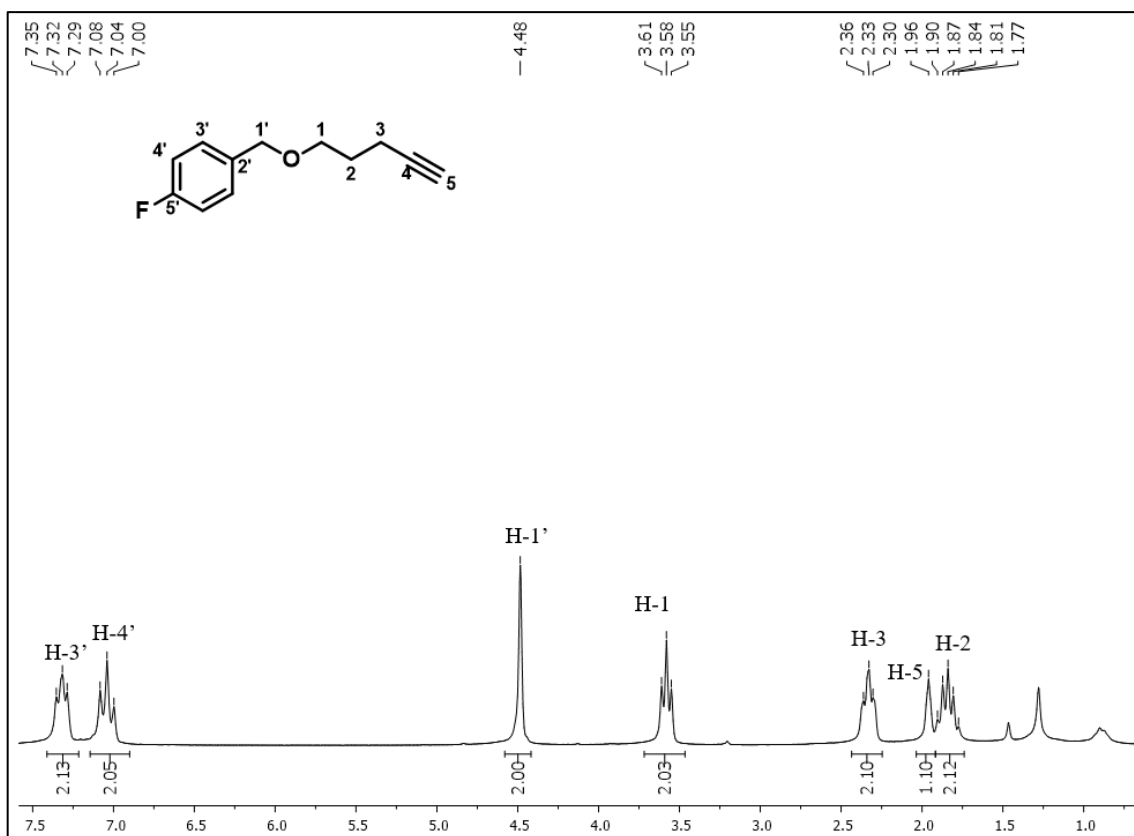


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do composto **99b** (200 MHz, CDCl_3).

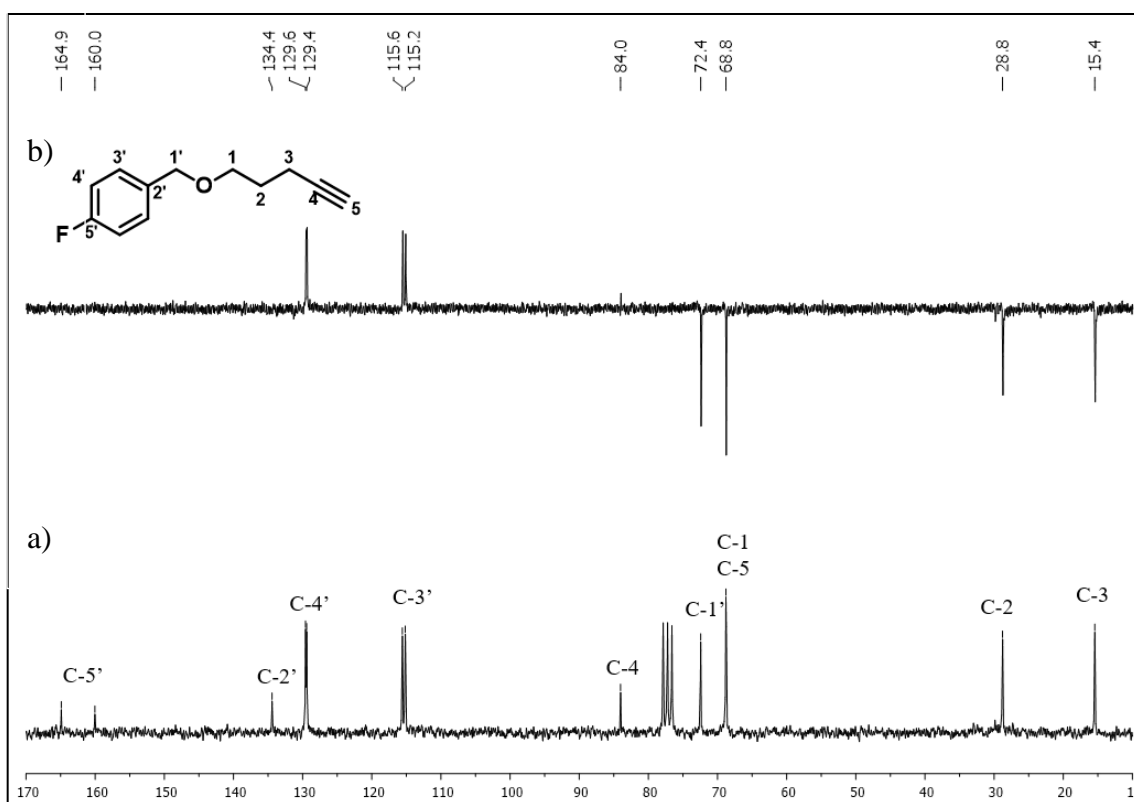


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **99b** (50 MHz, CDCl_3).

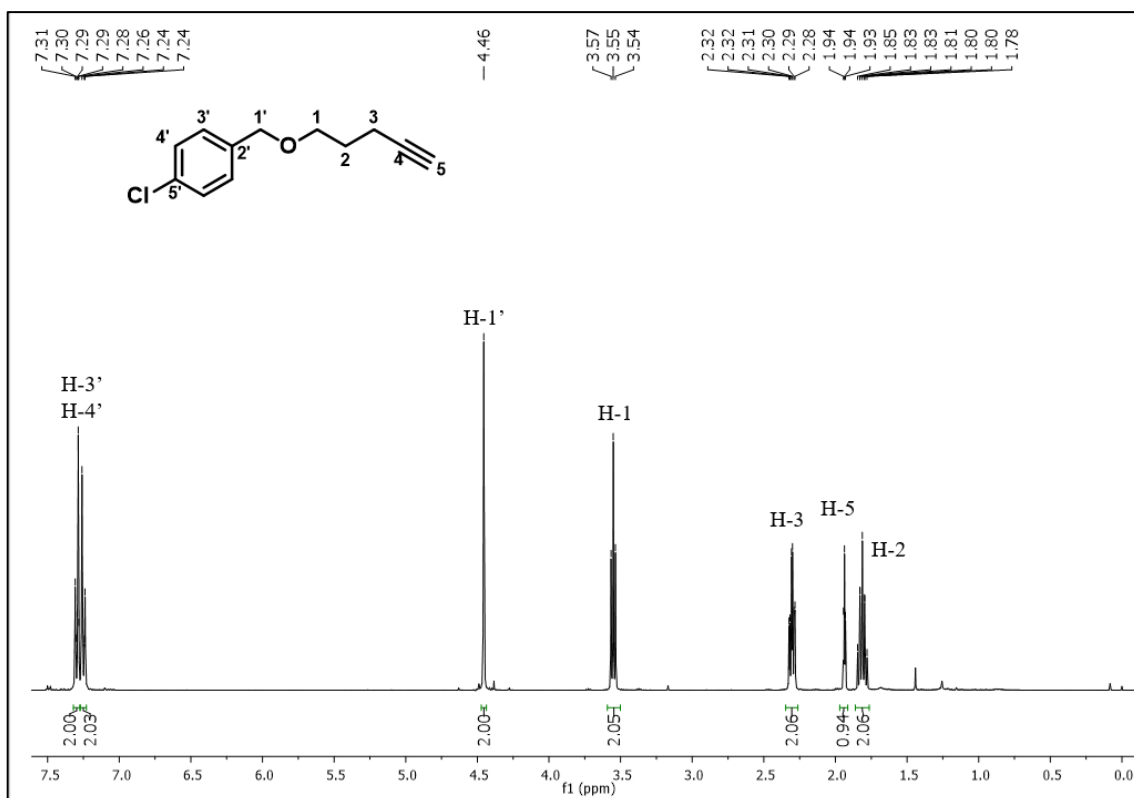


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H do composto **99c** (400 MHz, CDCl₃).

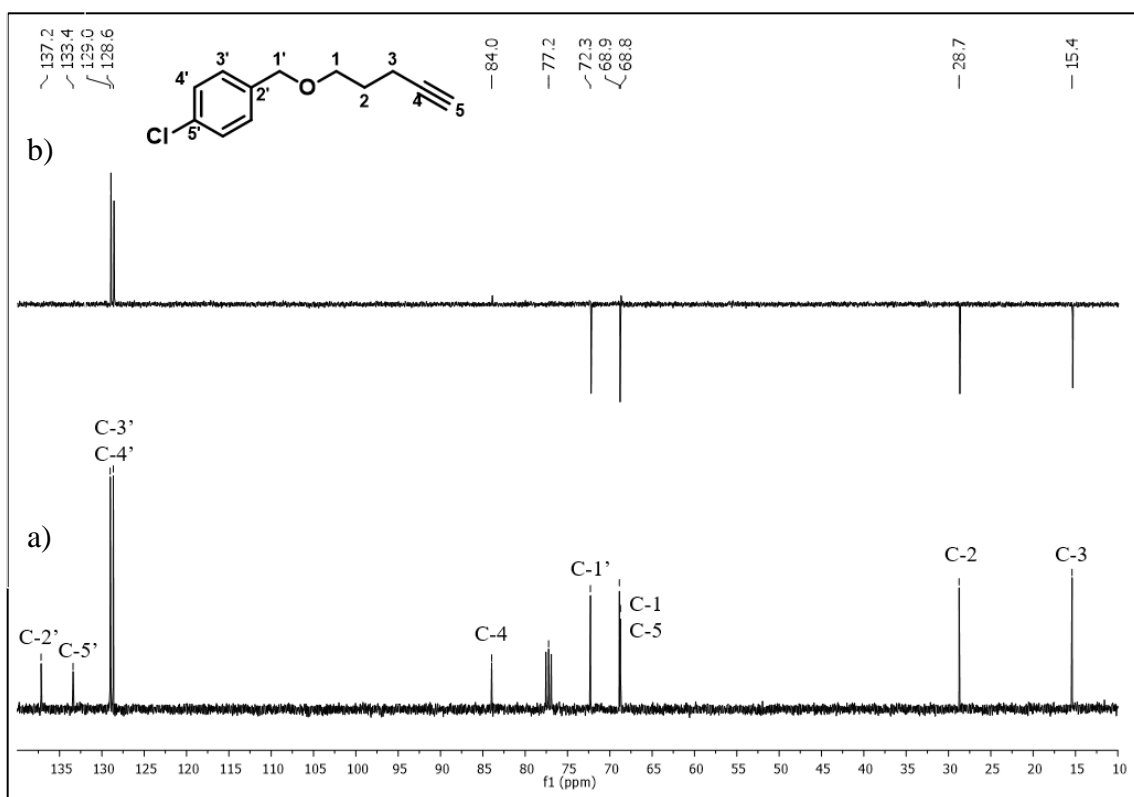


Figura 24. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **99c** (100 MHz, CDCl₃).

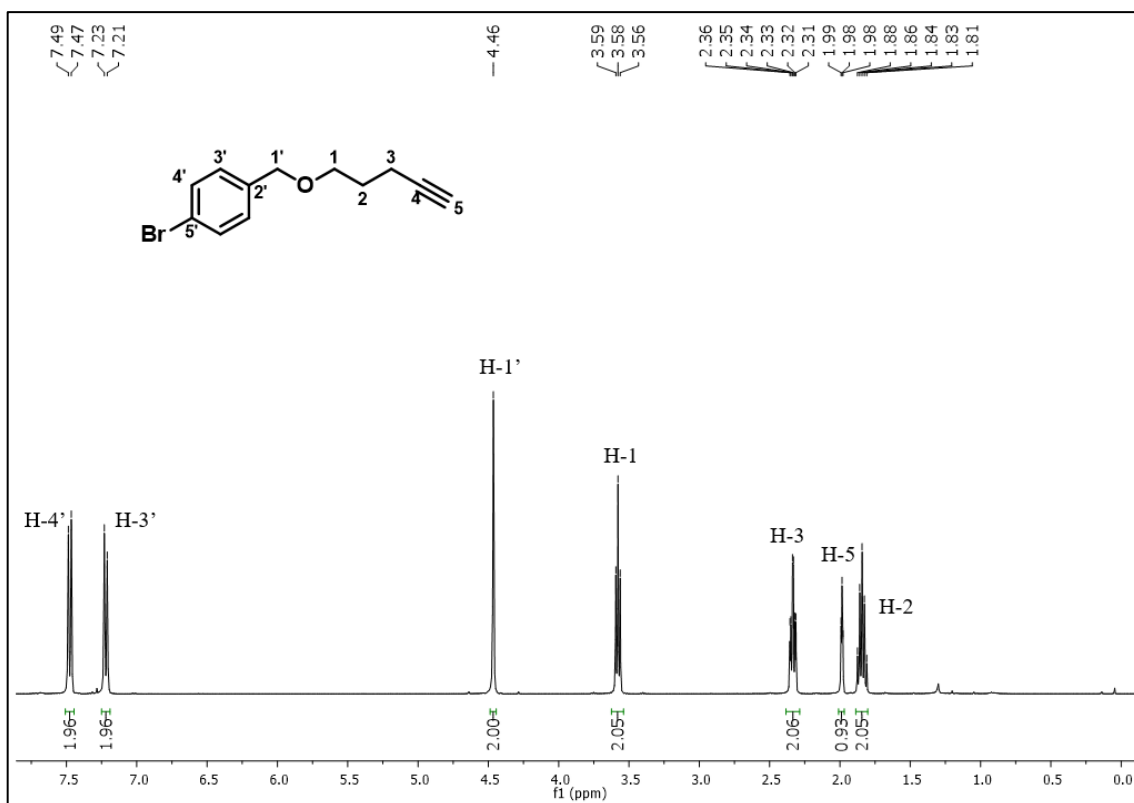


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H do composto **99d** (400 MHz, CDCl₃).

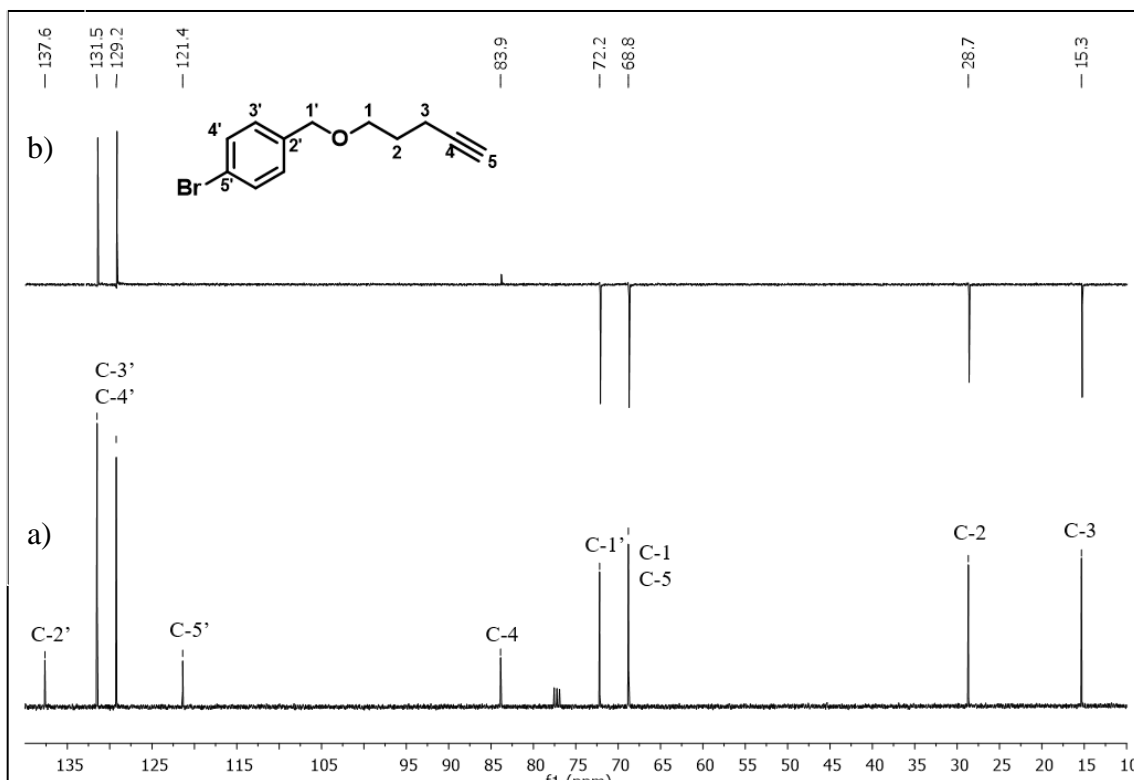


Figura 26. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **99d** (100 MHz, CDCl₃).

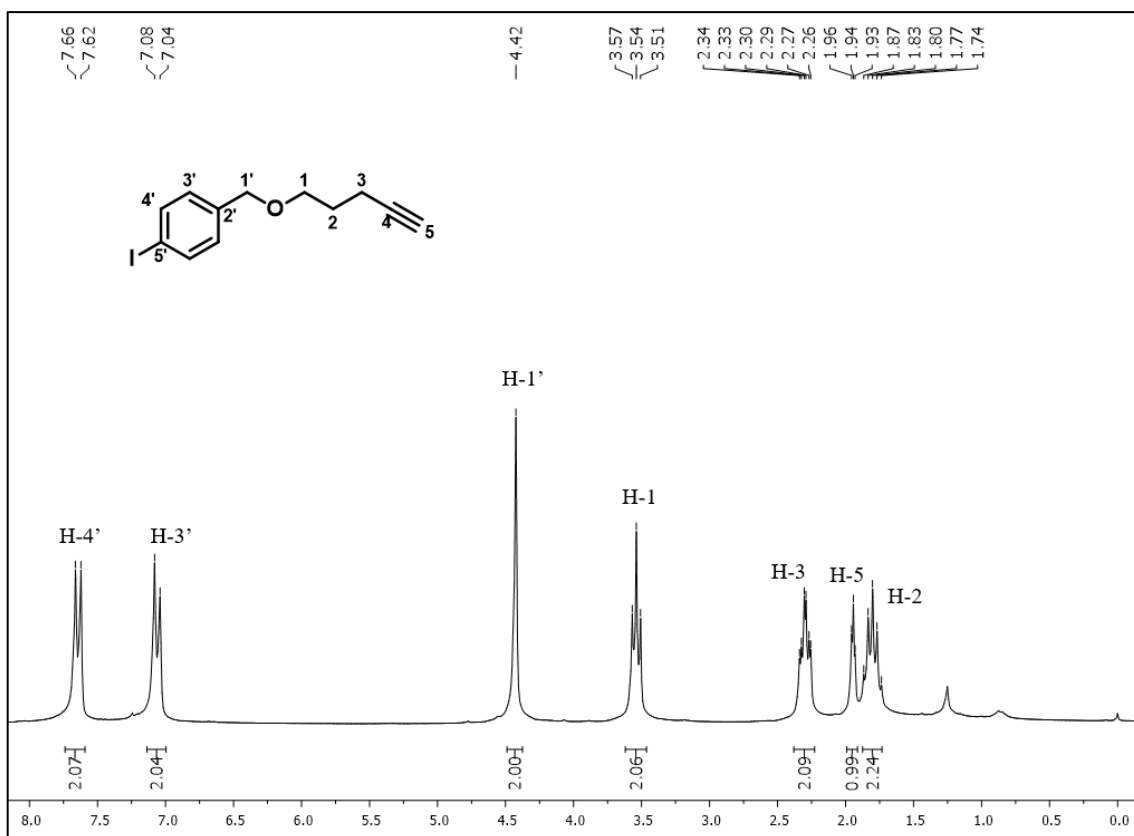


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H do composto **99e** (200 MHz, CDCl₃).

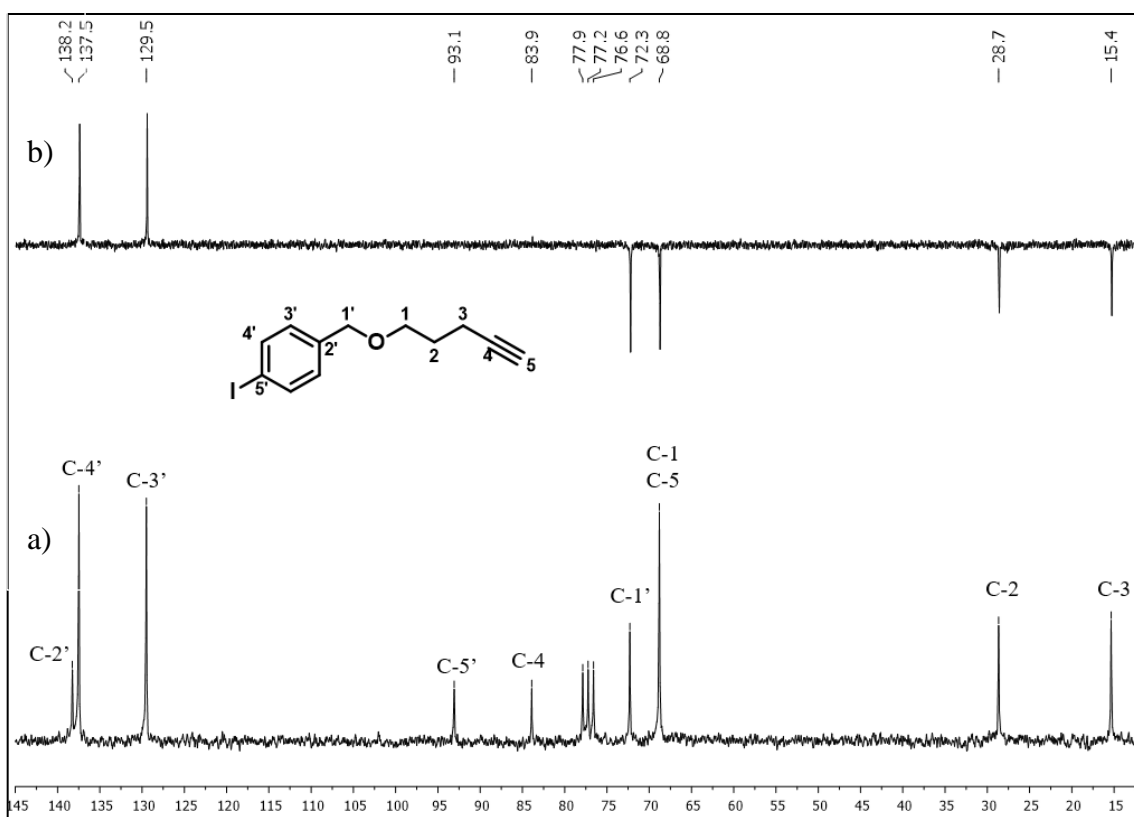


Figura 28. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **99e** (50 MHz, CDCl₃).

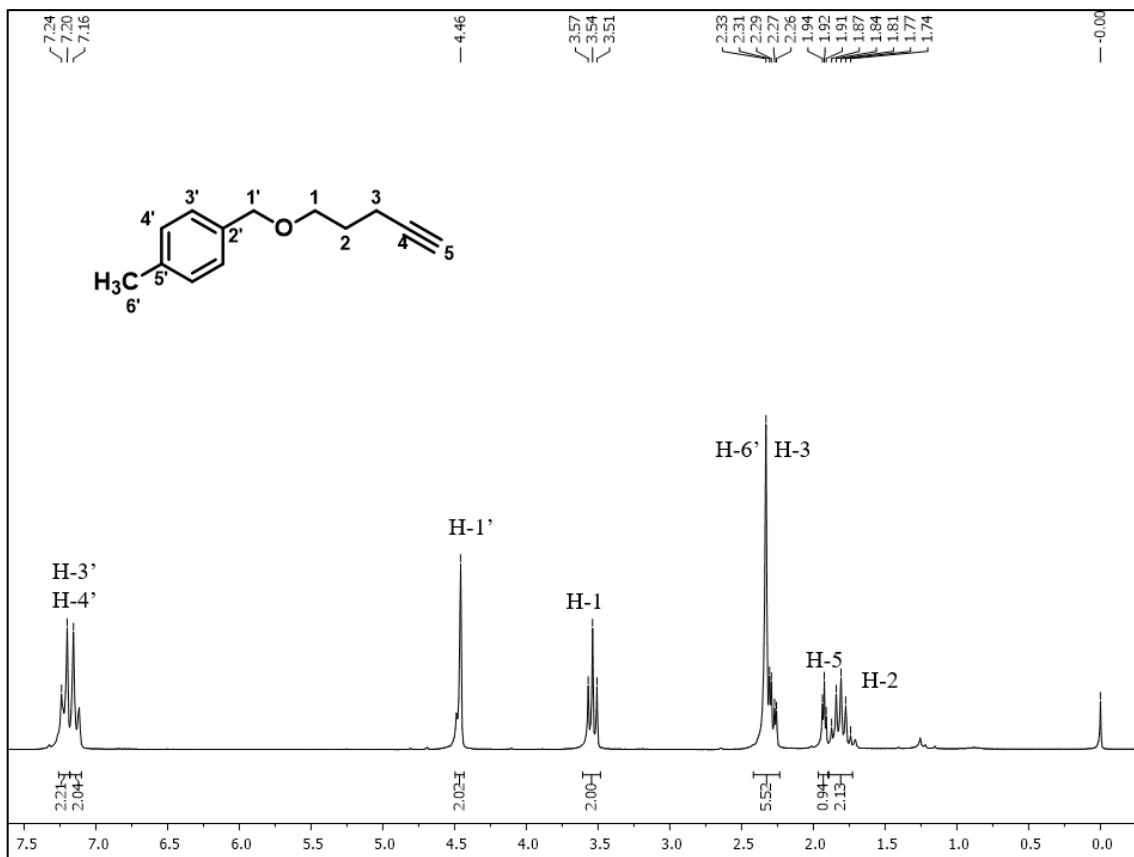


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H do composto **99f** (200 MHz, CDCl₃).

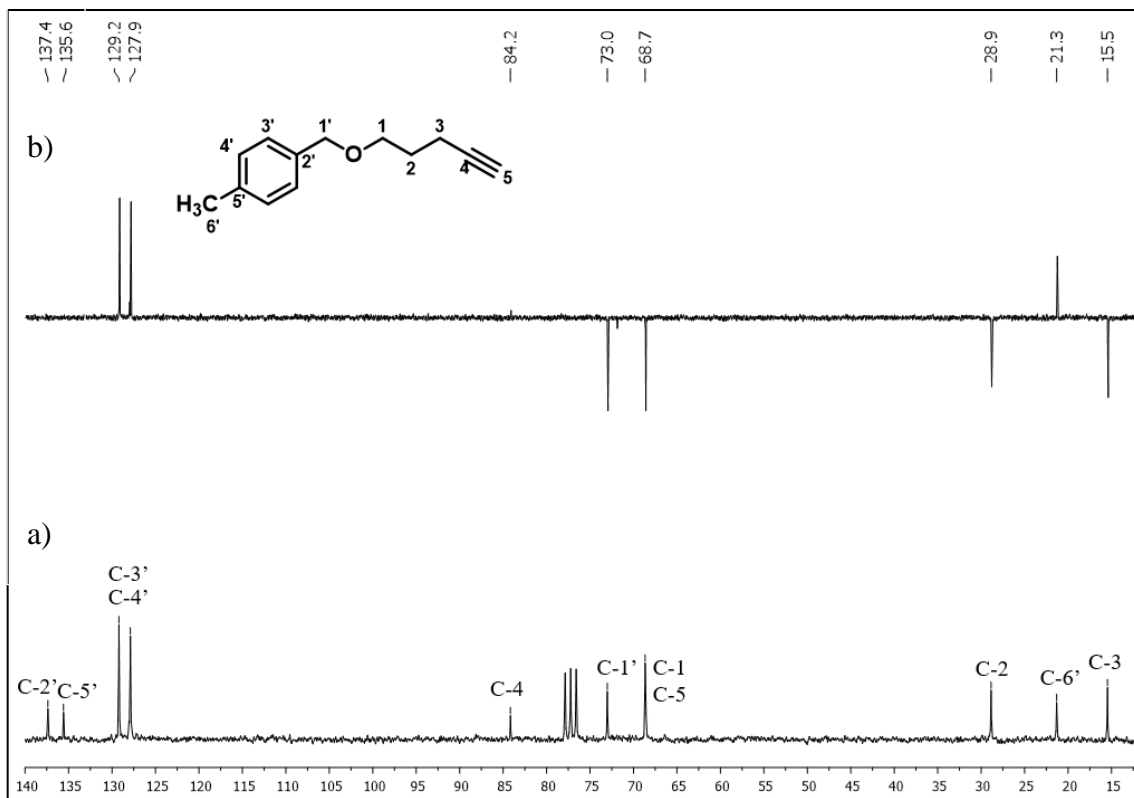


Figura 30. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **99f** (50 MHz, CDCl₃).

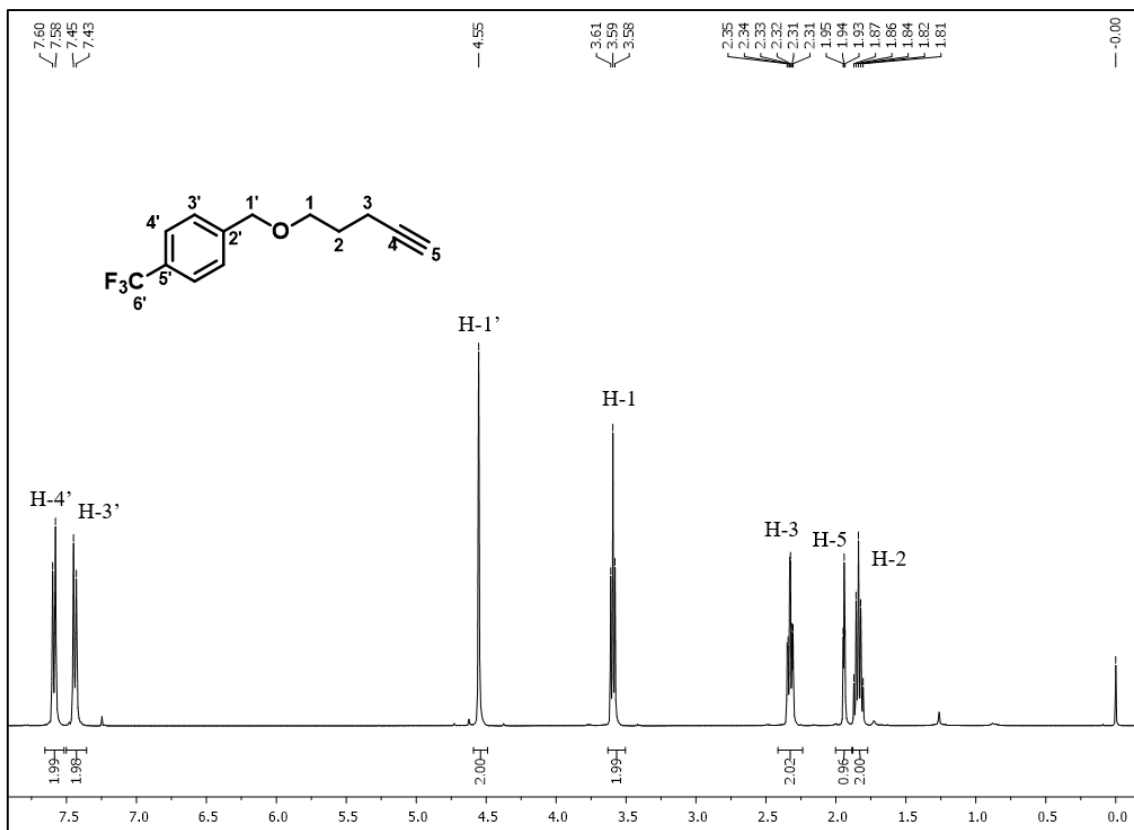


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H do composto **99g** (400 MHz, CDCl₃).

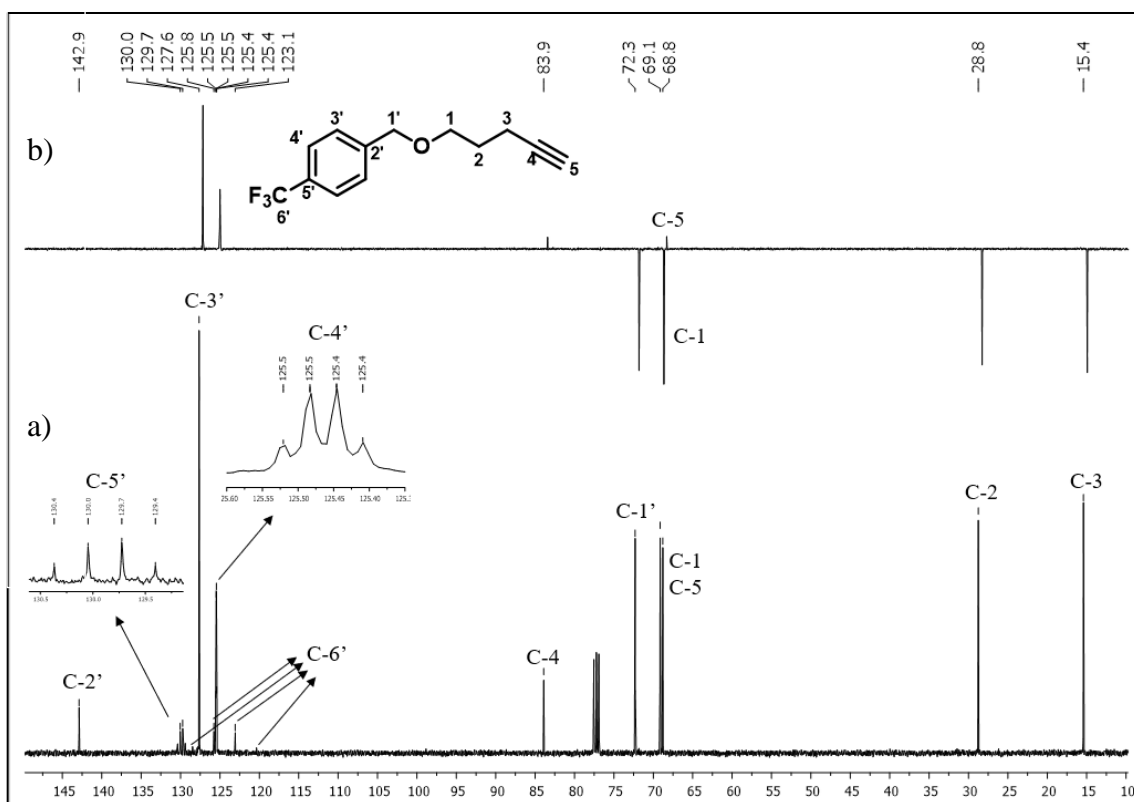
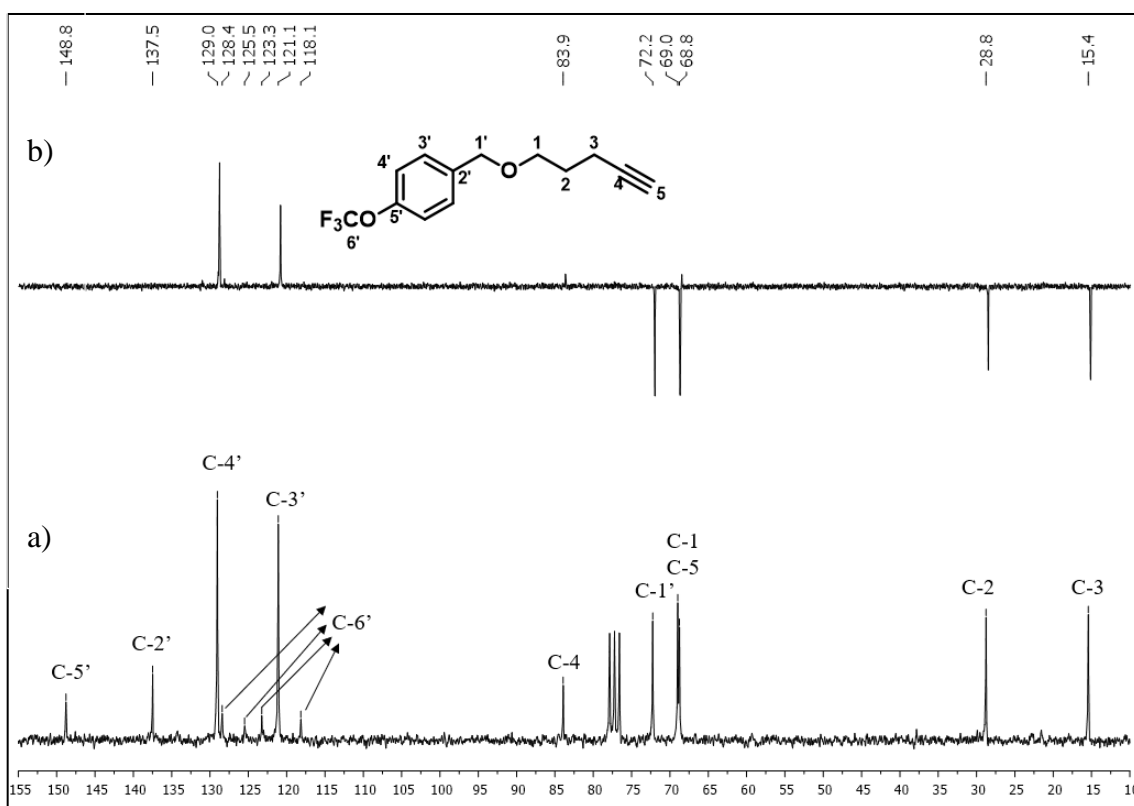
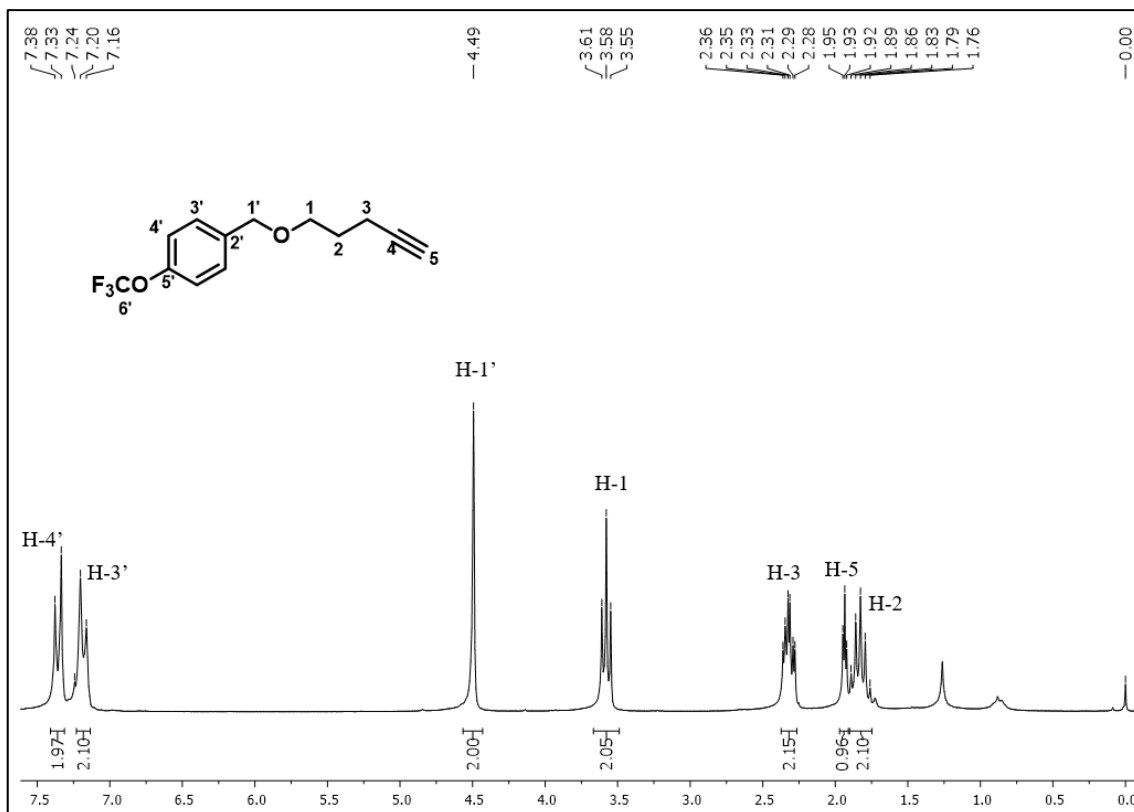
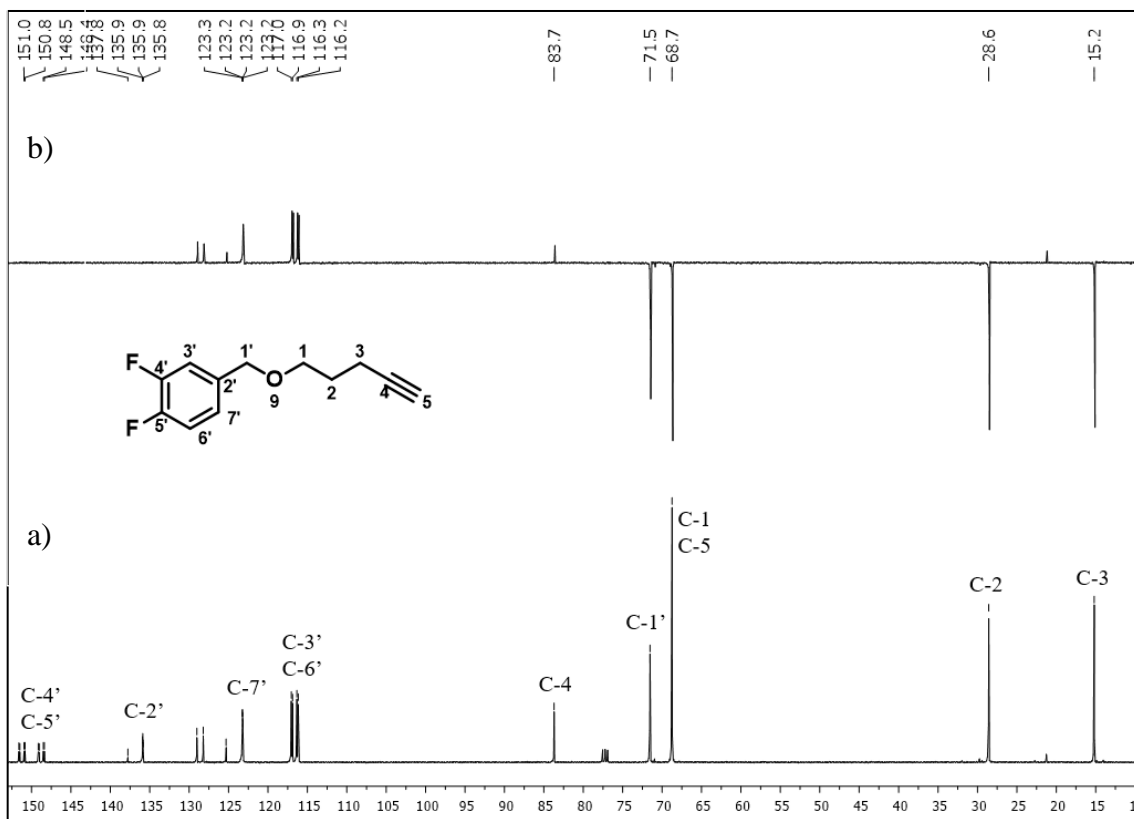
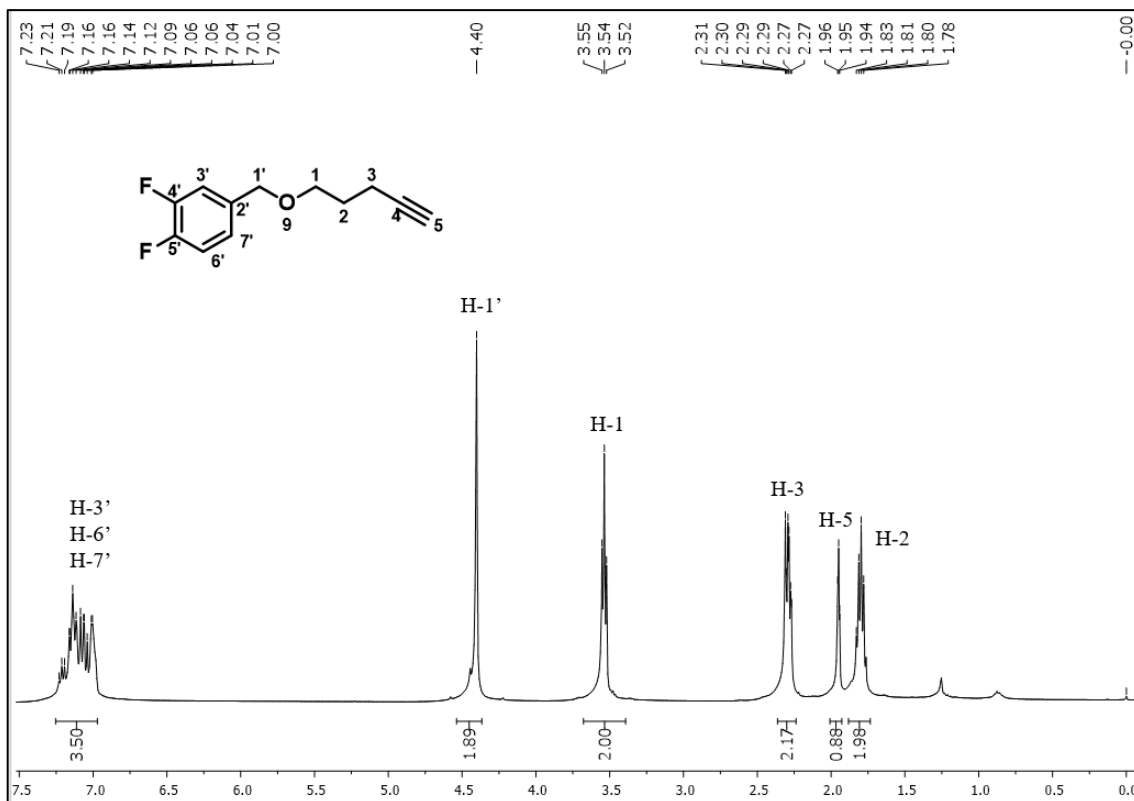


Figura 32. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **99g** (100 MHz, CDCl₃).





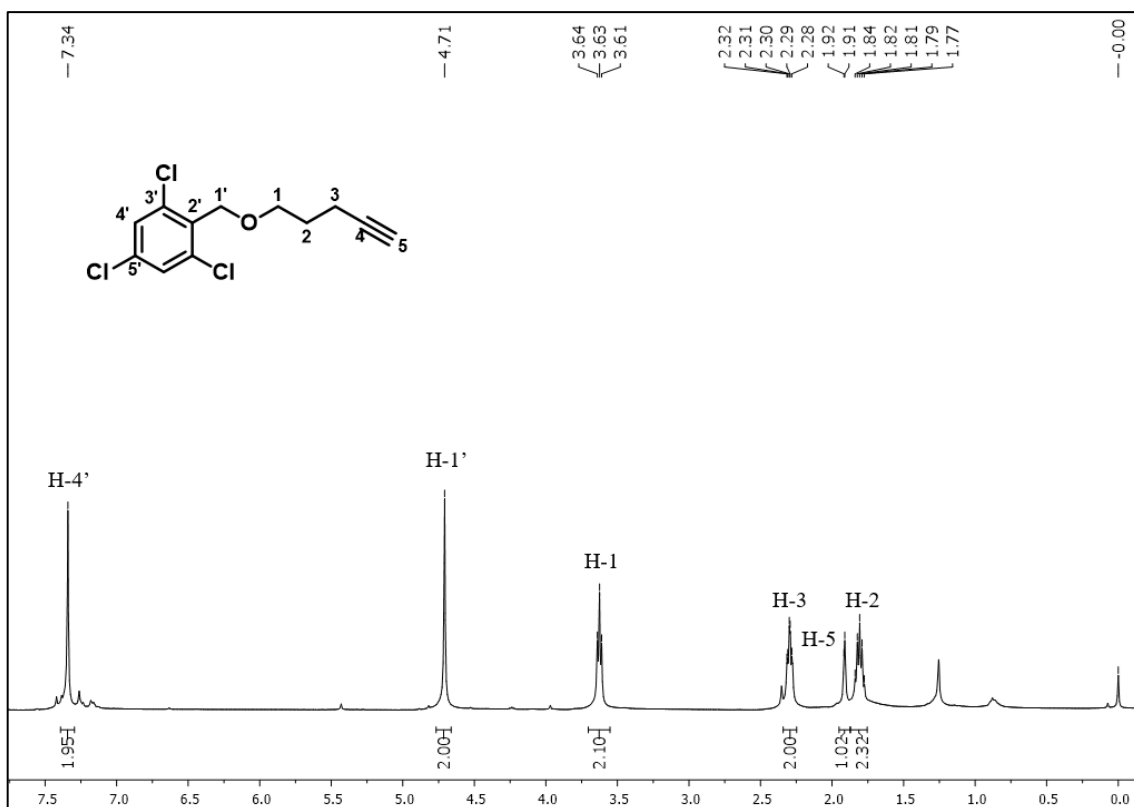


Figura 37. Espectro de RMN de ¹H do composto **99j** (400 MHz, CDCl₃).

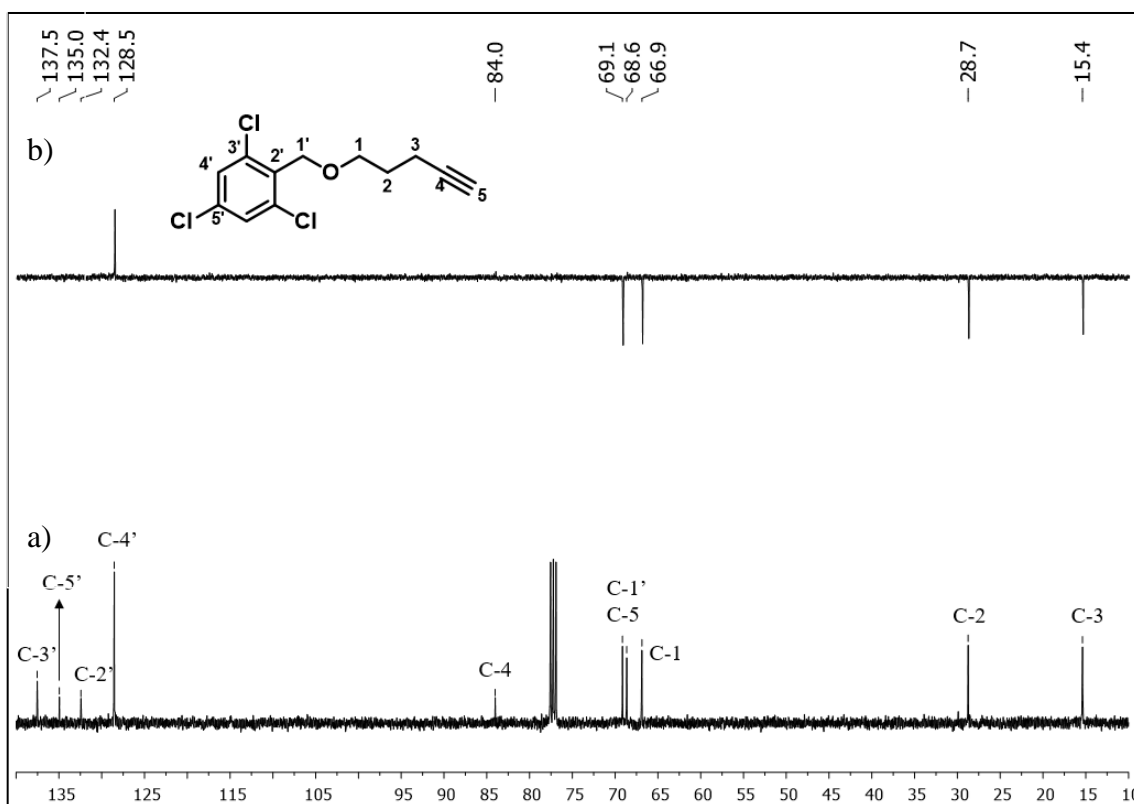


Figura 38. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **99j** (100 MHz, CDCl₃).

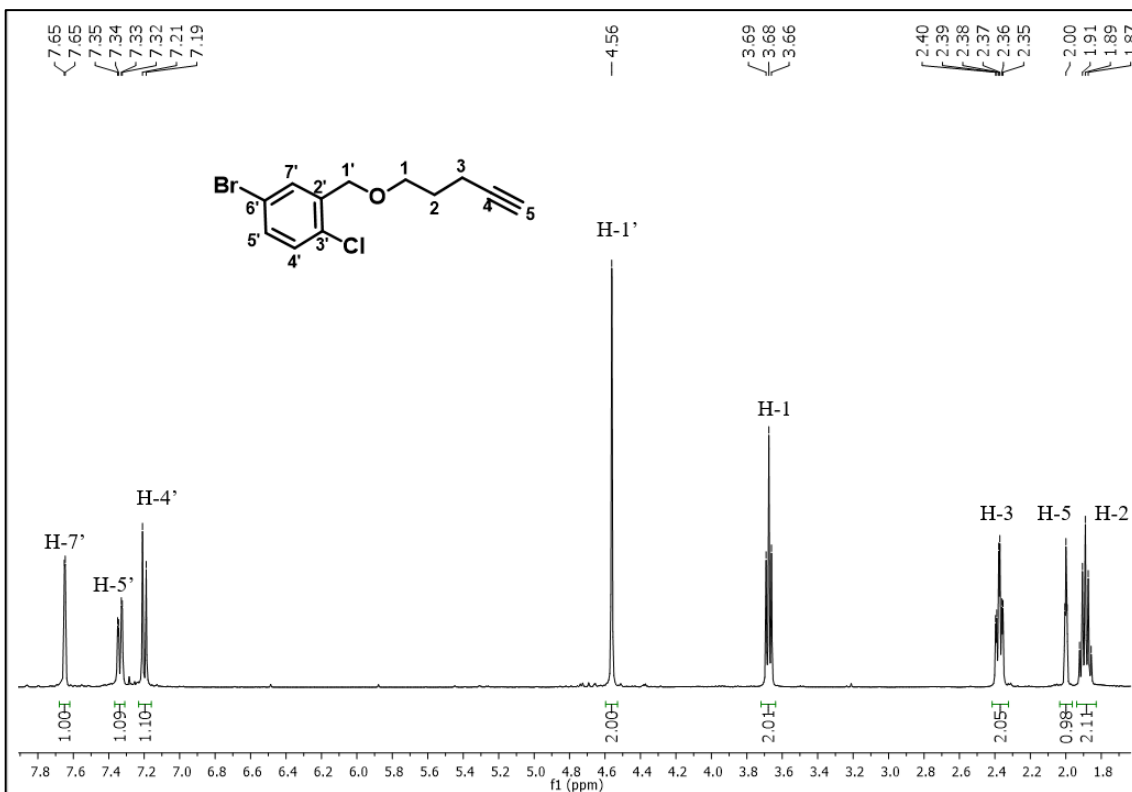


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H do composto **99k** (400 MHz, CDCl₃).

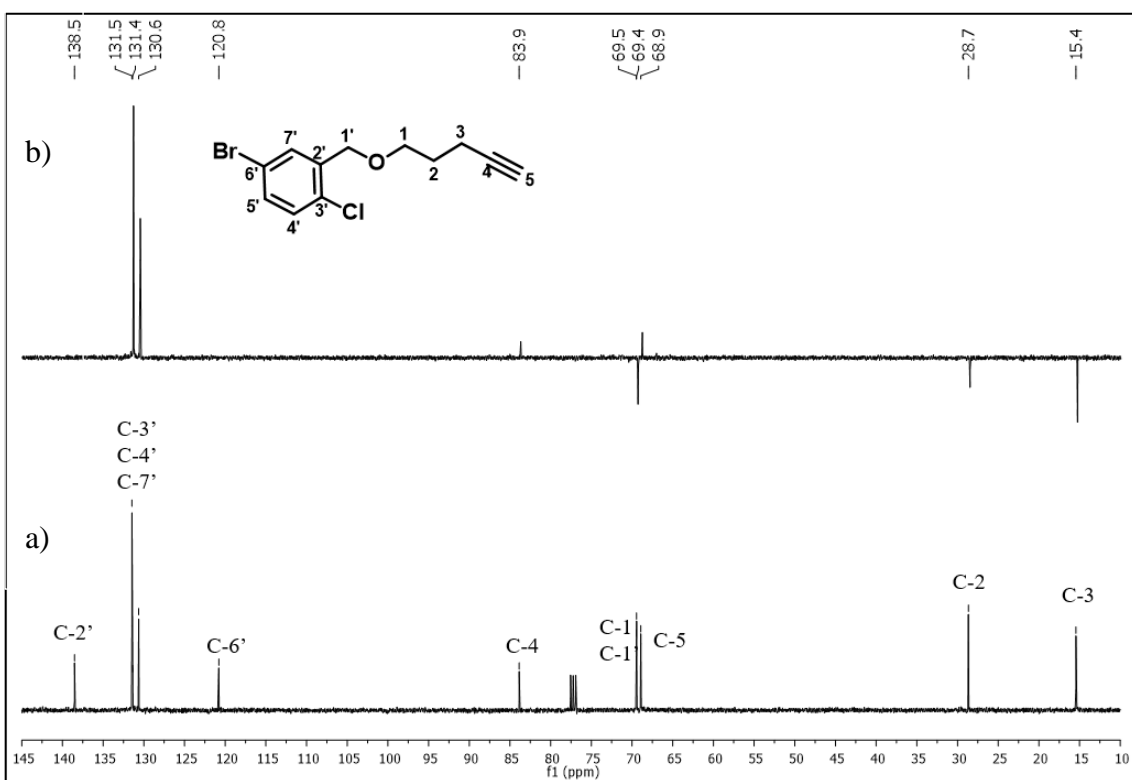


Figura 40. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **99k** (100 MHz, CDCl₃).

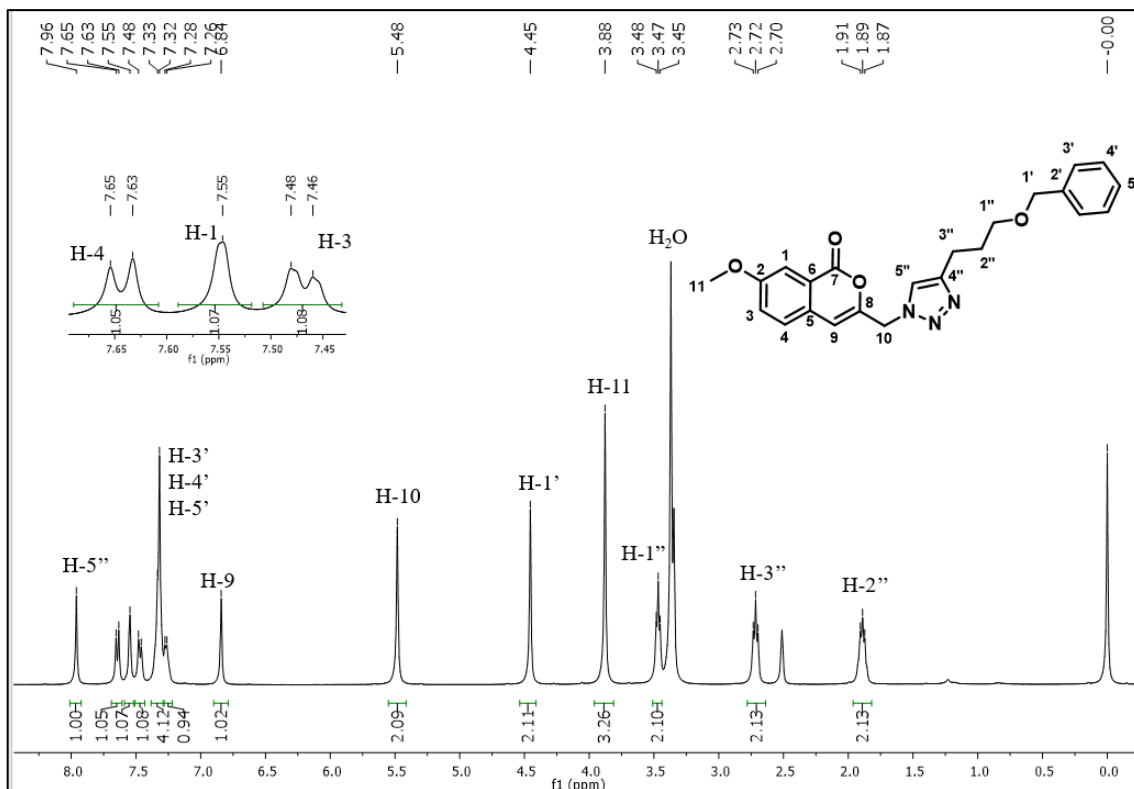


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do composto **77a** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

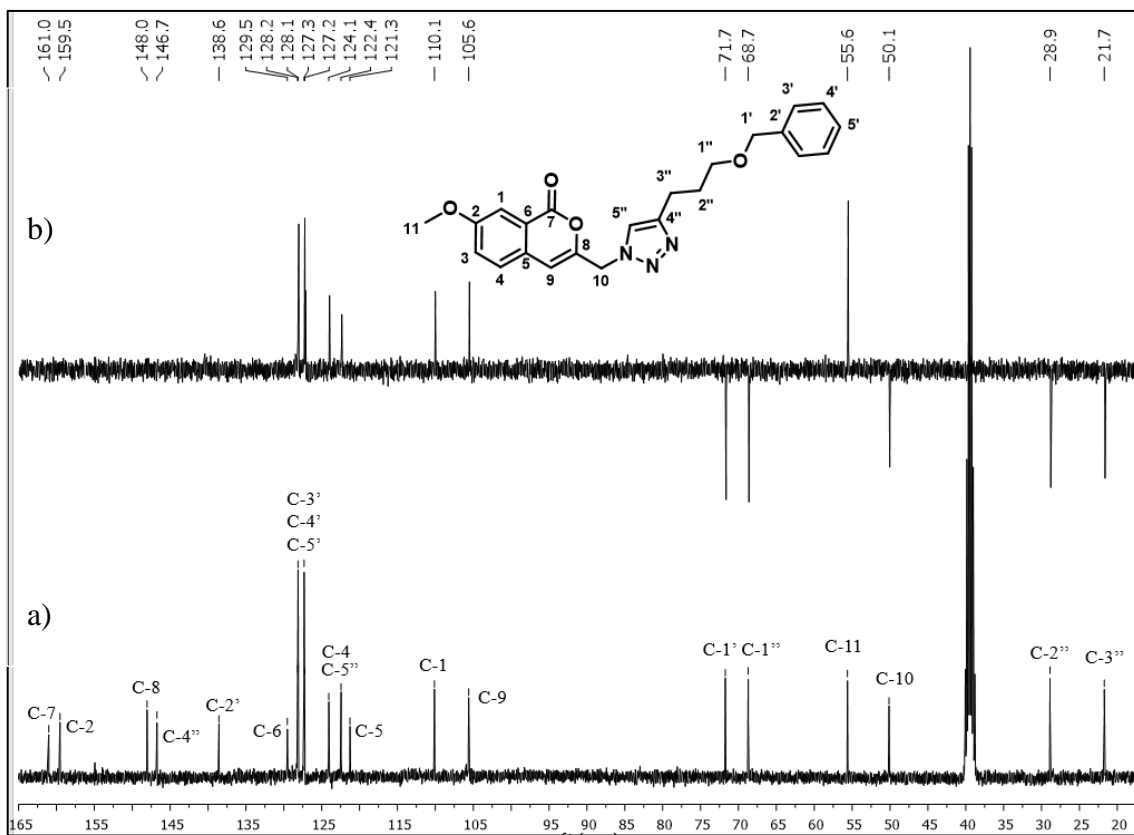


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77a** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

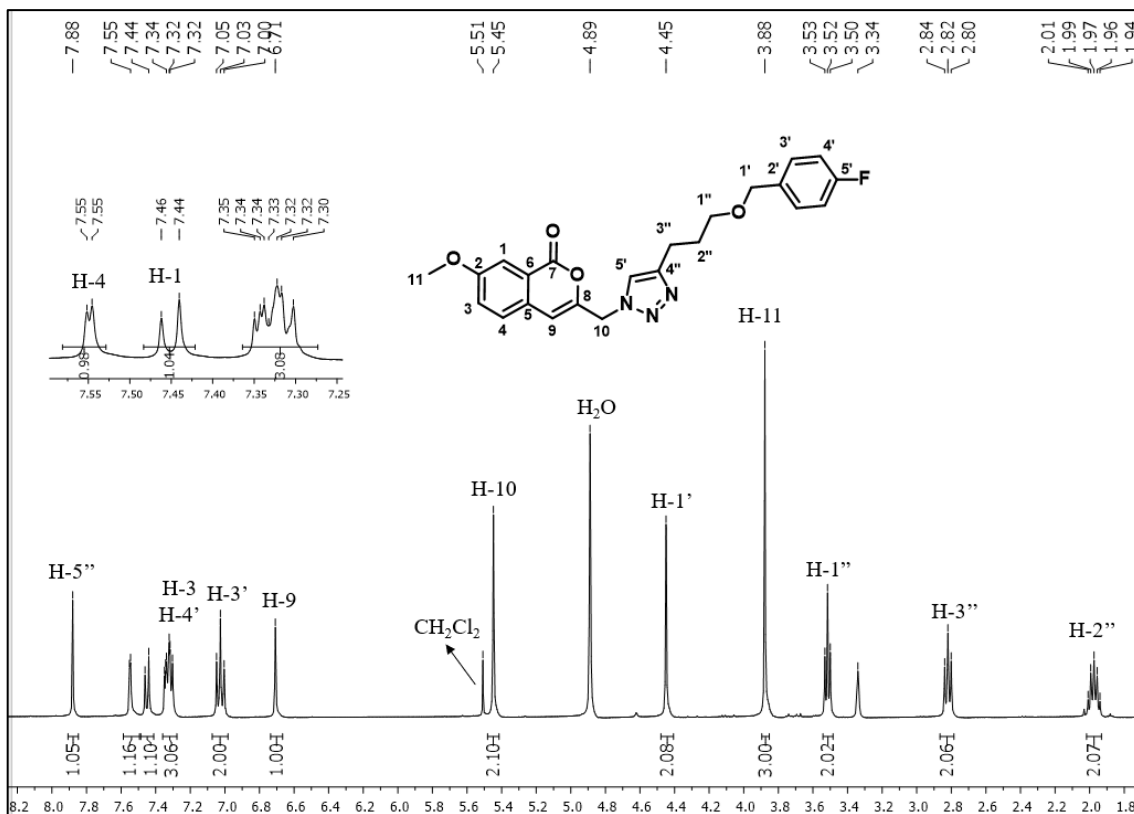


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H do composto **77b** (400 MHz, CD_3OD).

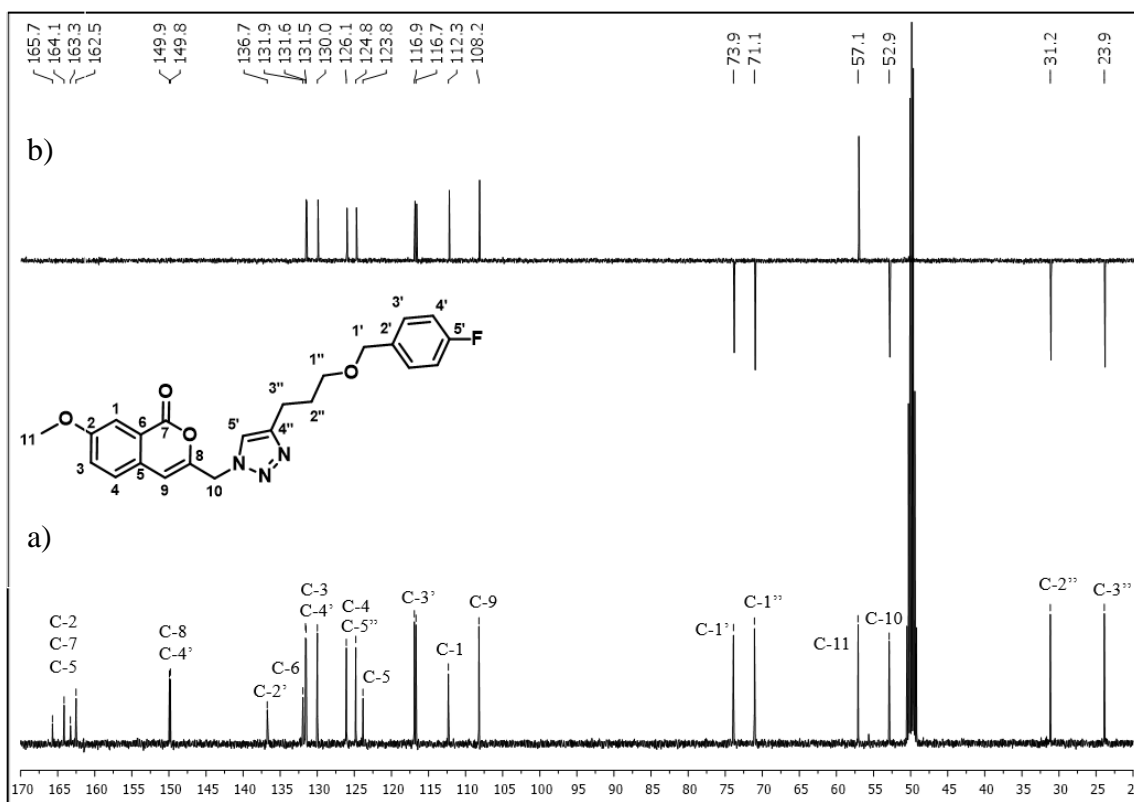


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77b** (100 MHz, CD_3OD).

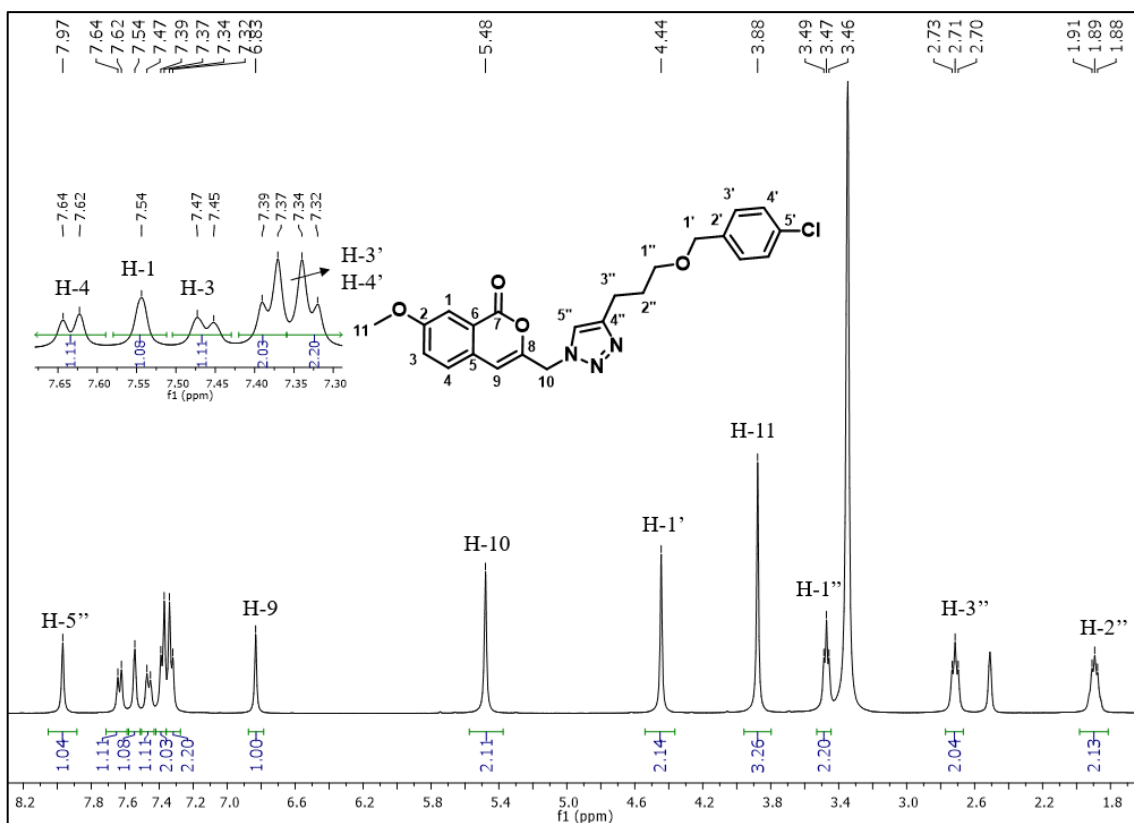


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do composto **77c** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

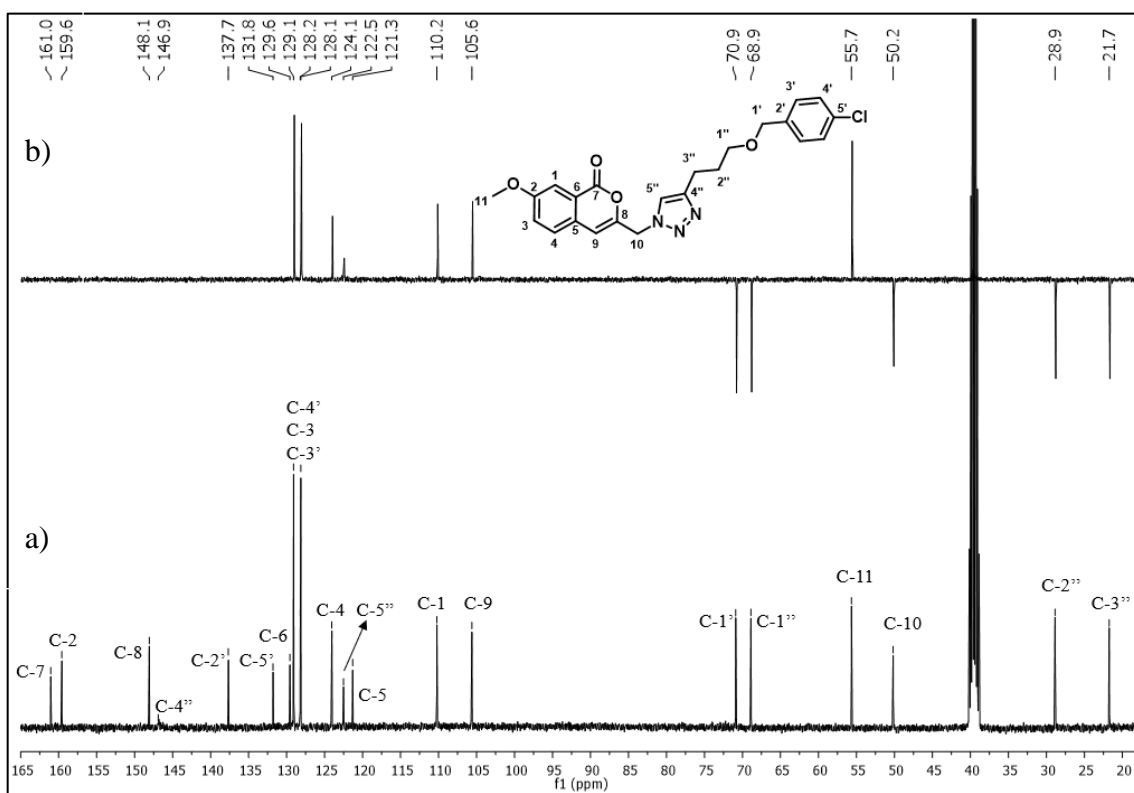


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77c** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

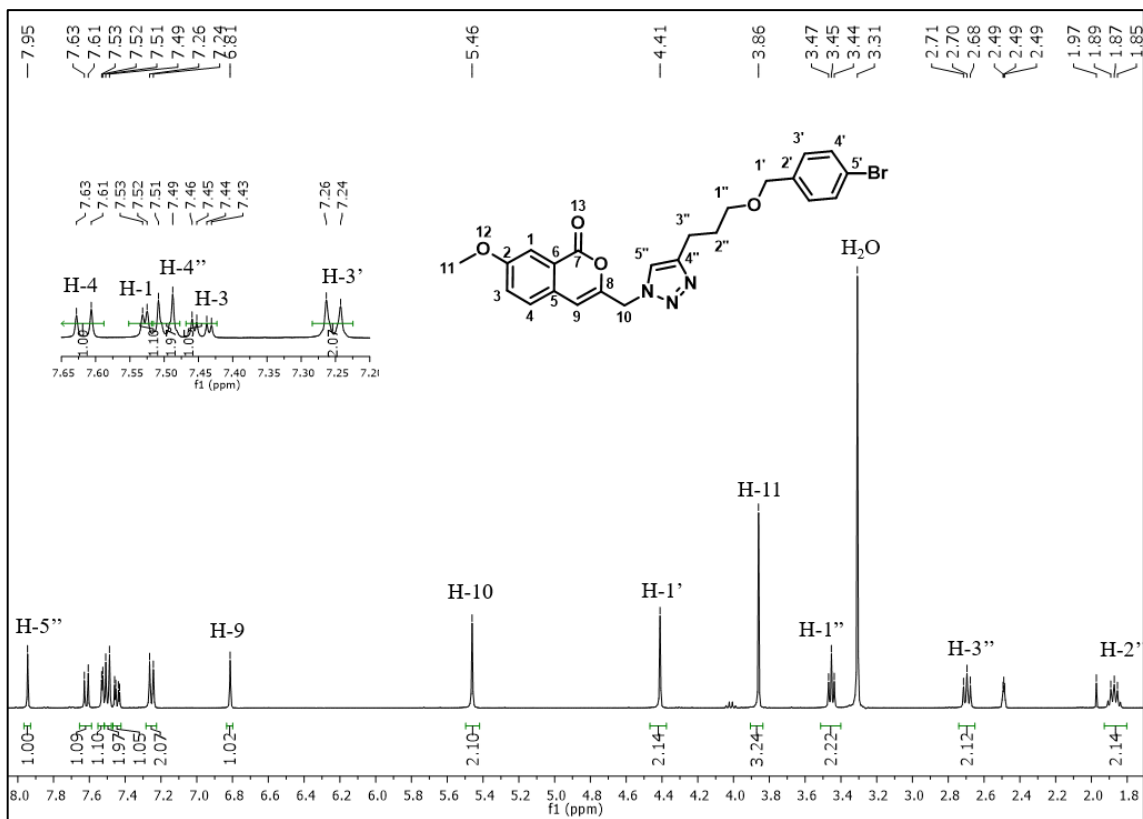


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto **77d** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

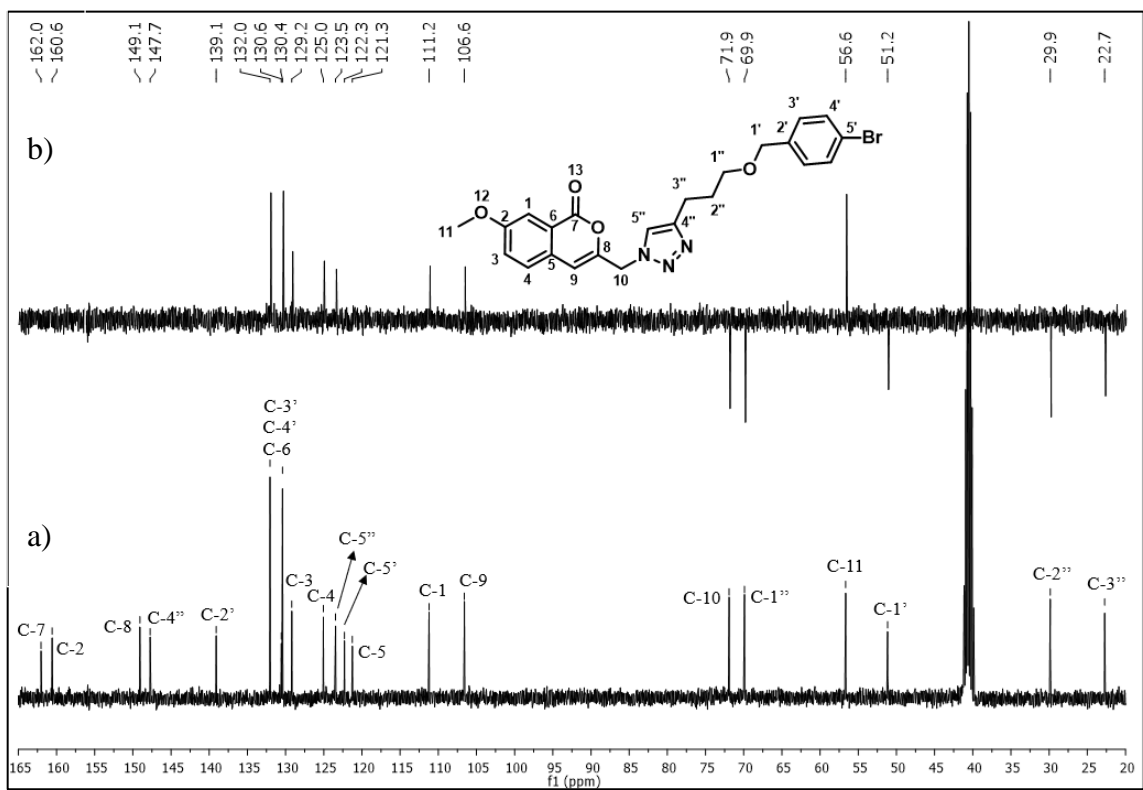


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77d** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

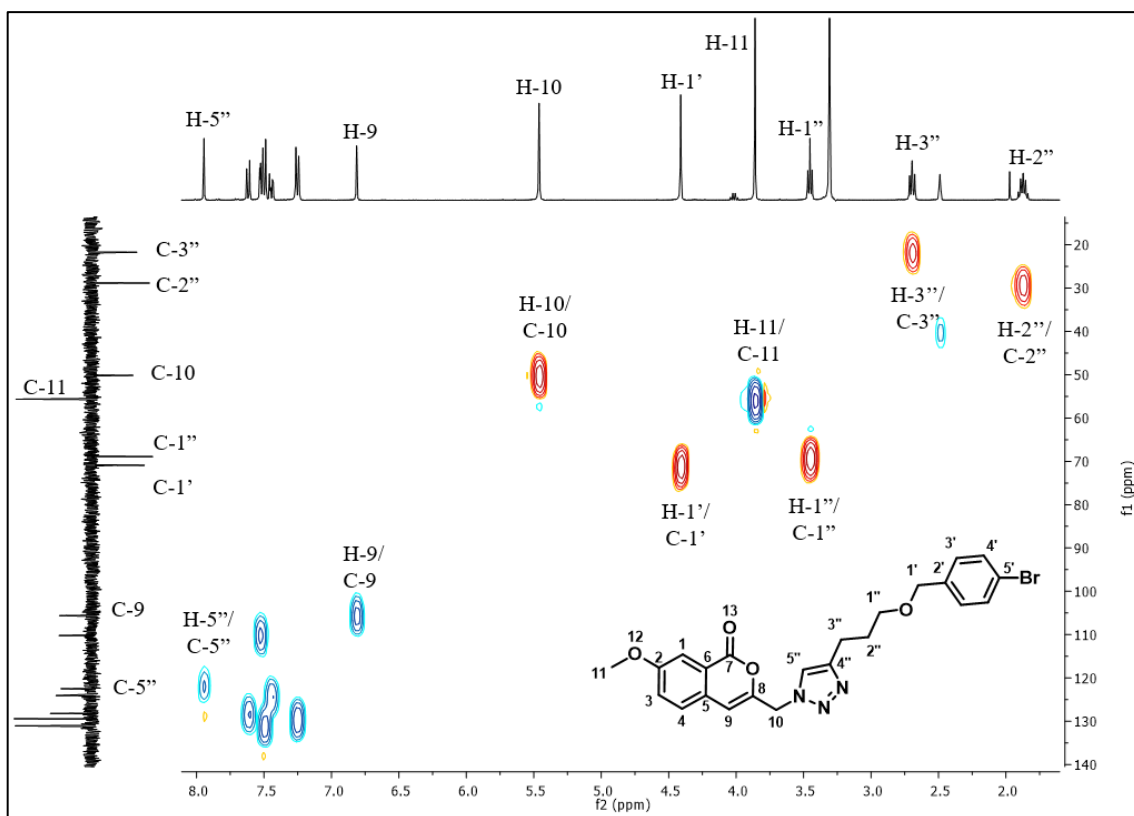


Figura 49. Mapa de contornos HSQC do composto **77d** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

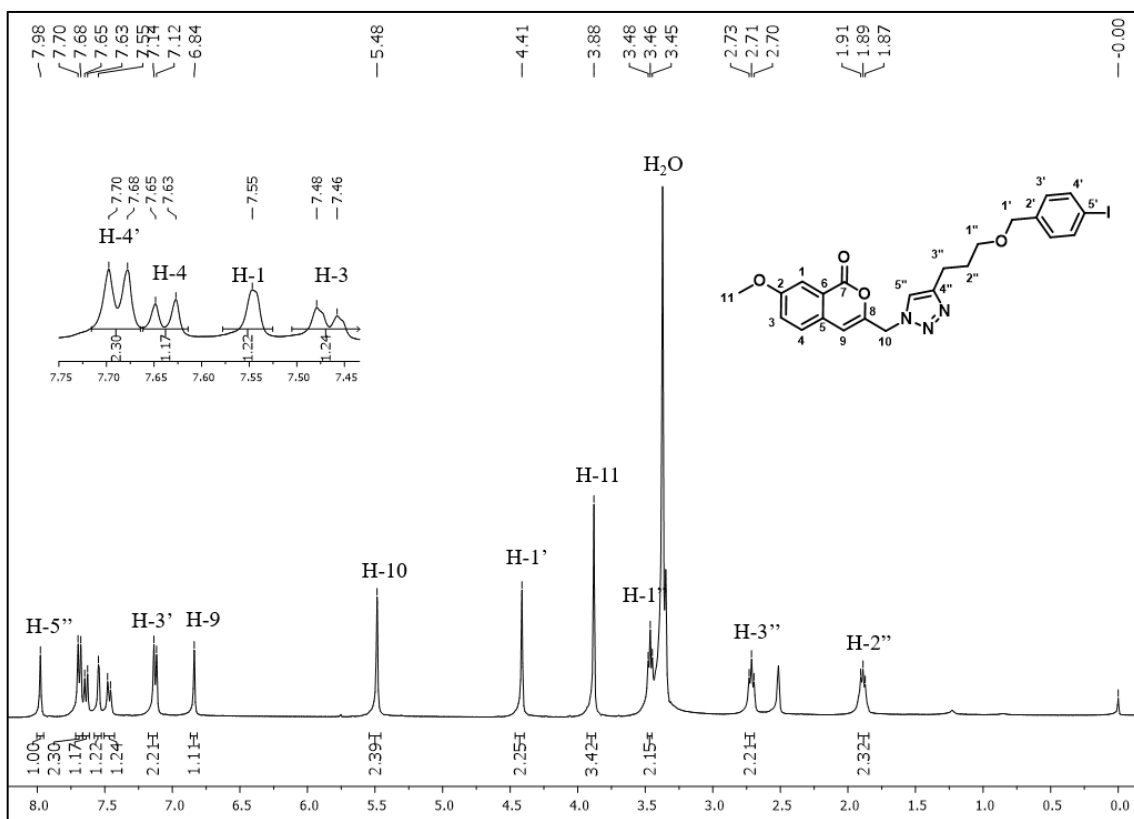


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H do composto **77e** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

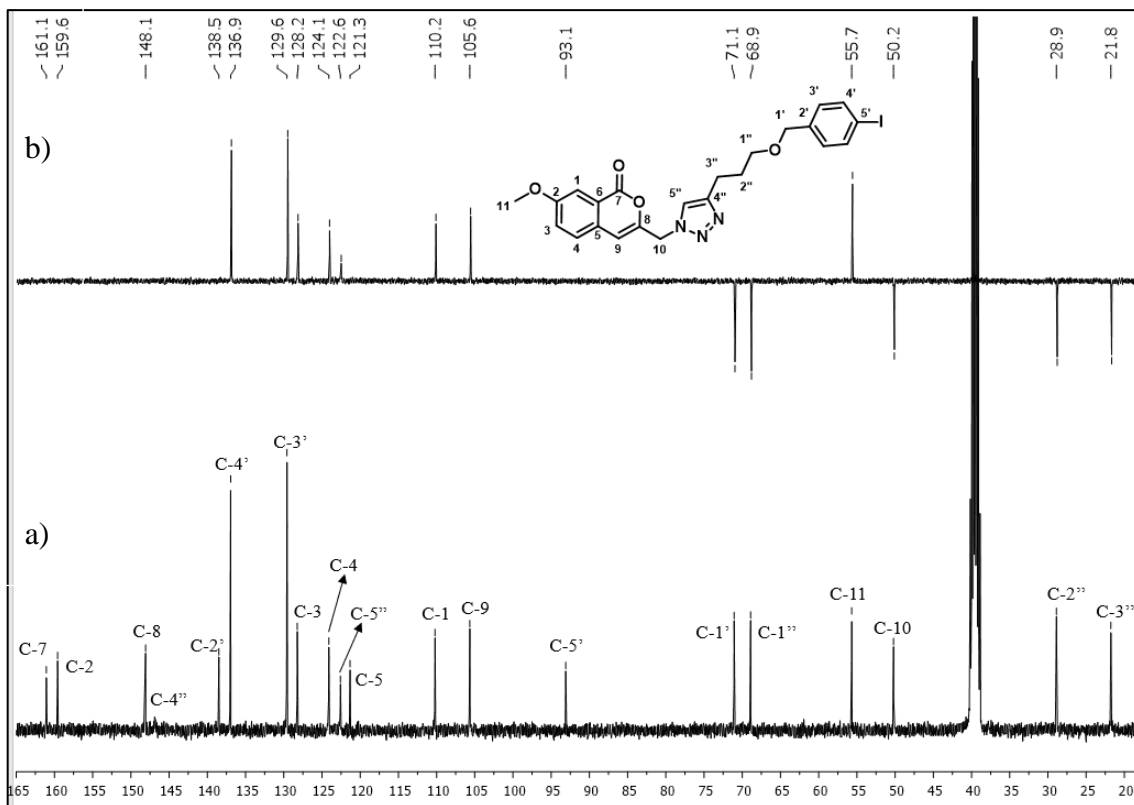


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77e** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

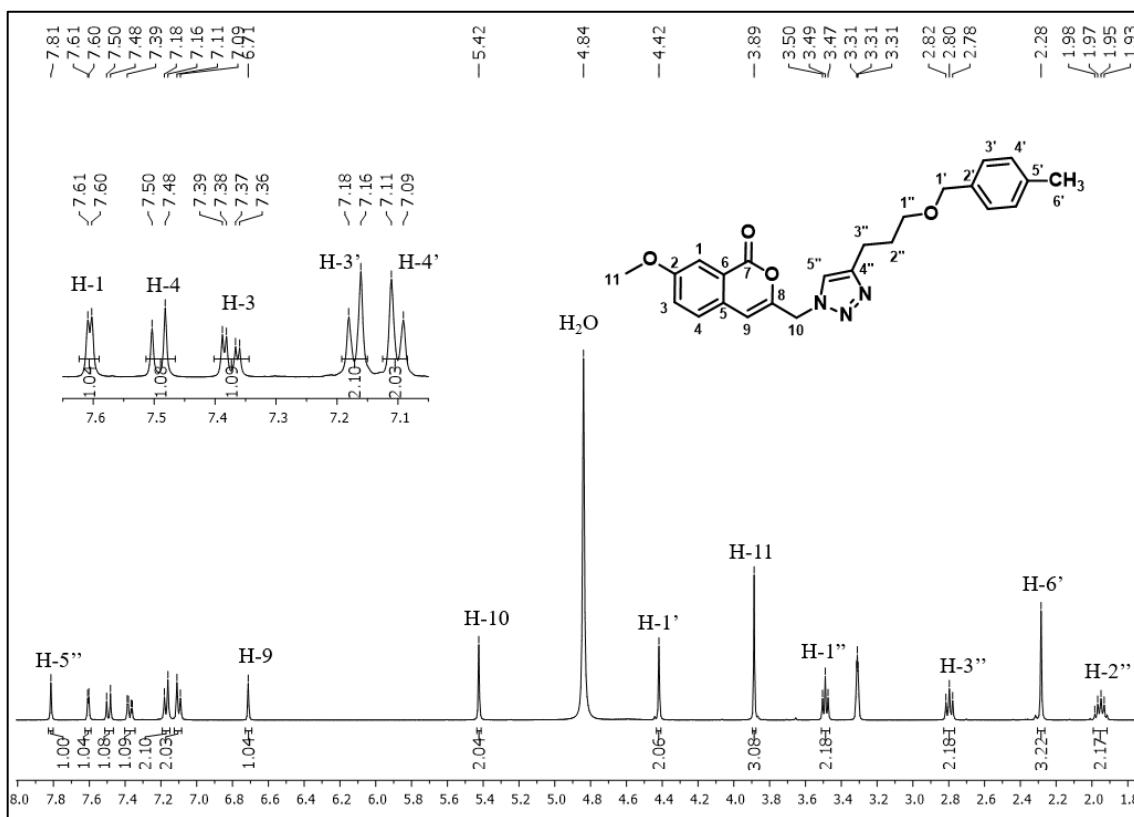


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do composto **77f** (400 MHz, CD_3OD).

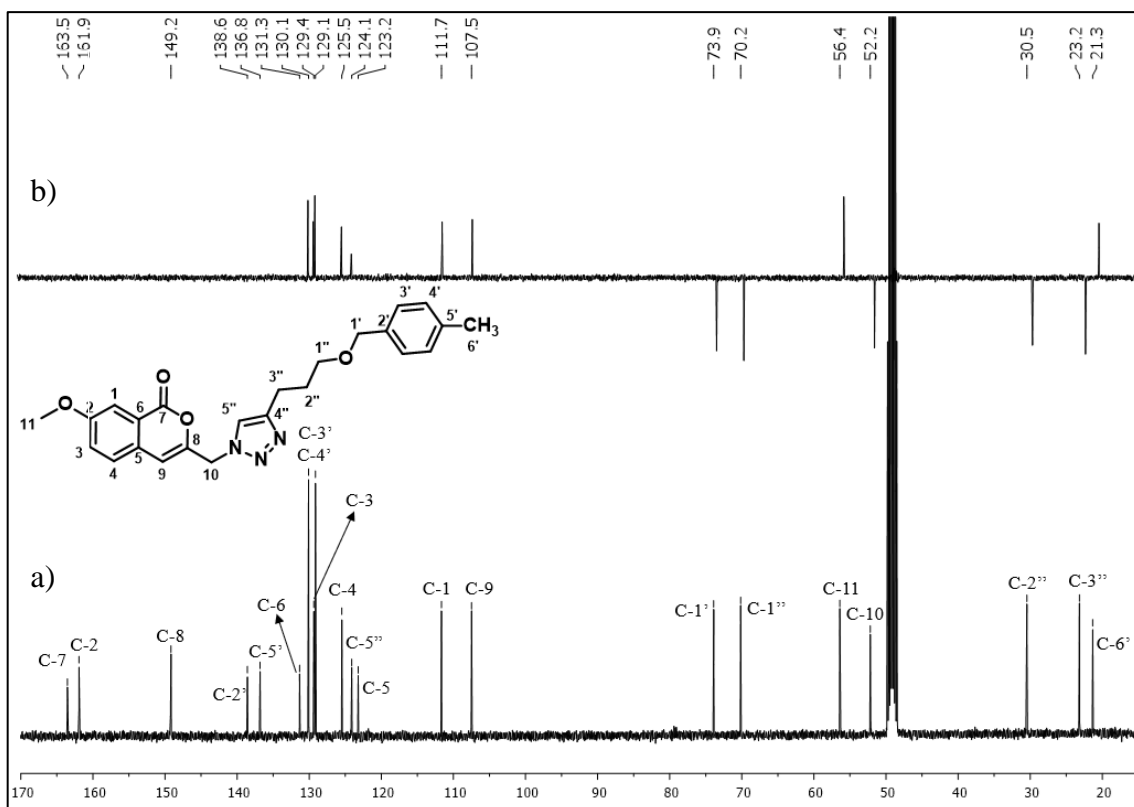


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77f** (100 MHz, CD_3OD).

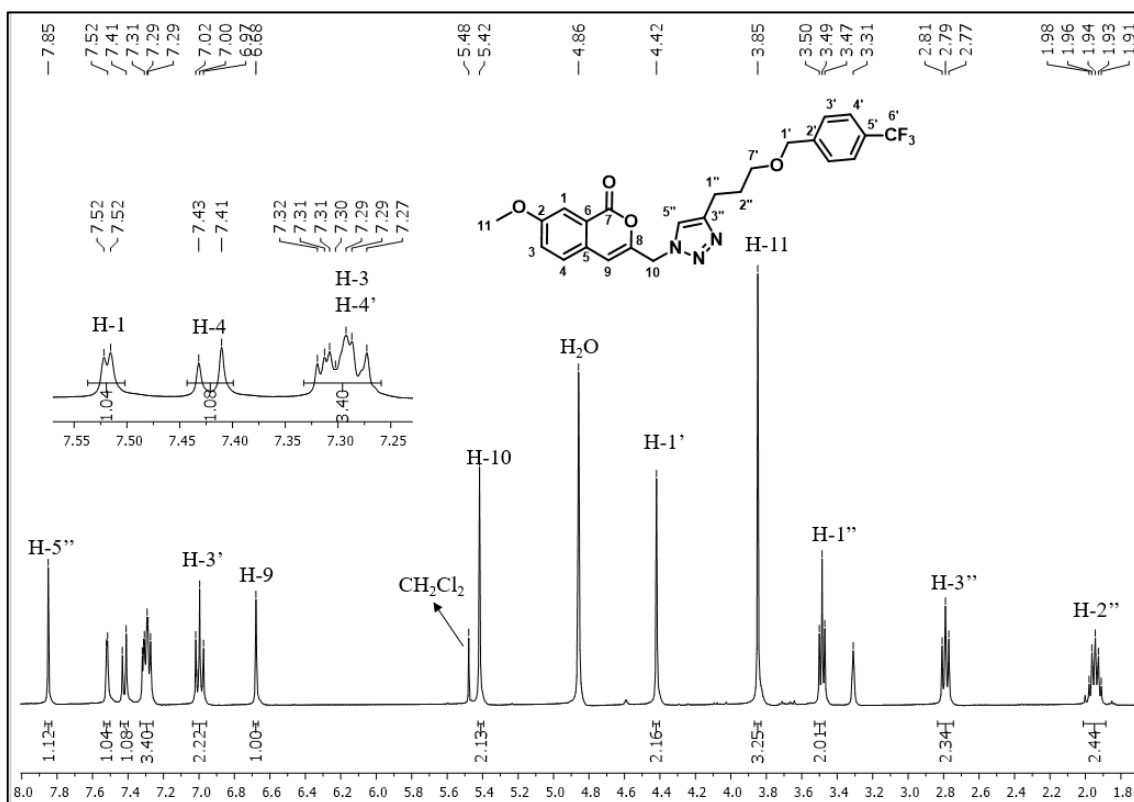


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H do composto **77g** (400 MHz, CD_3OD).

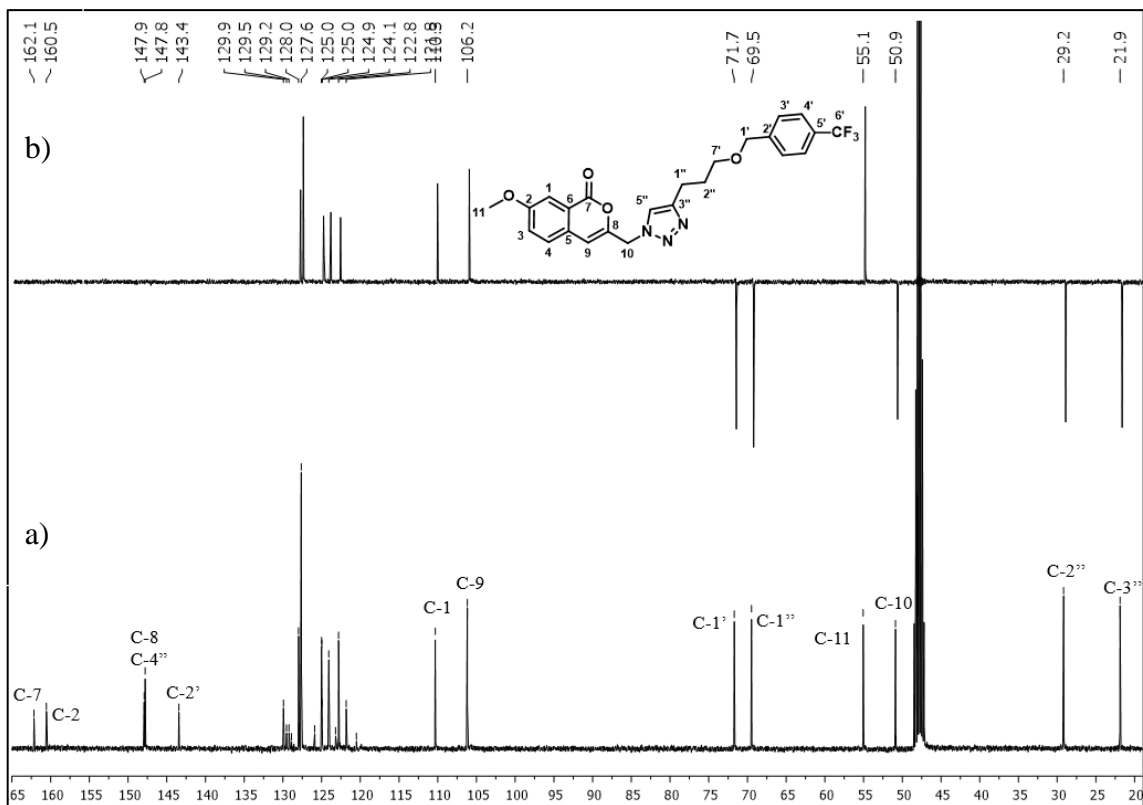


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77g** (100 MHz, CD_3OD).

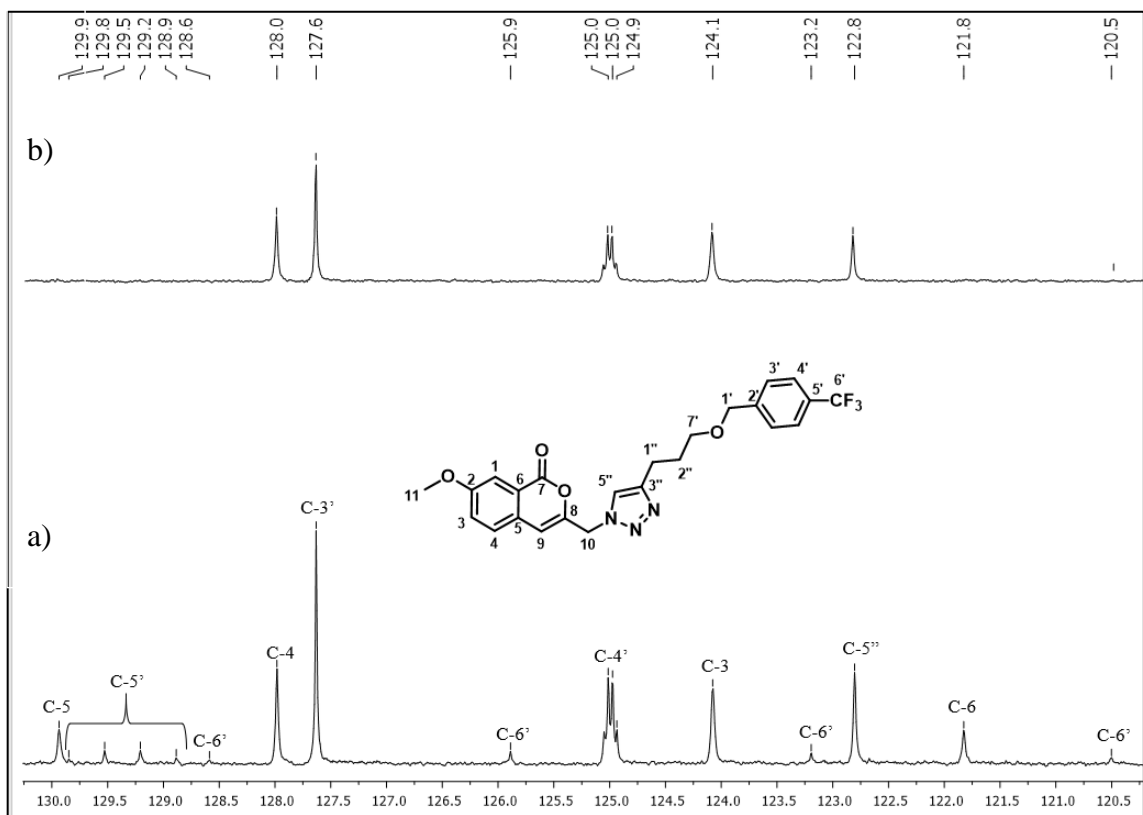


Figura 56. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77g** (100 MHz, CD_3OD).

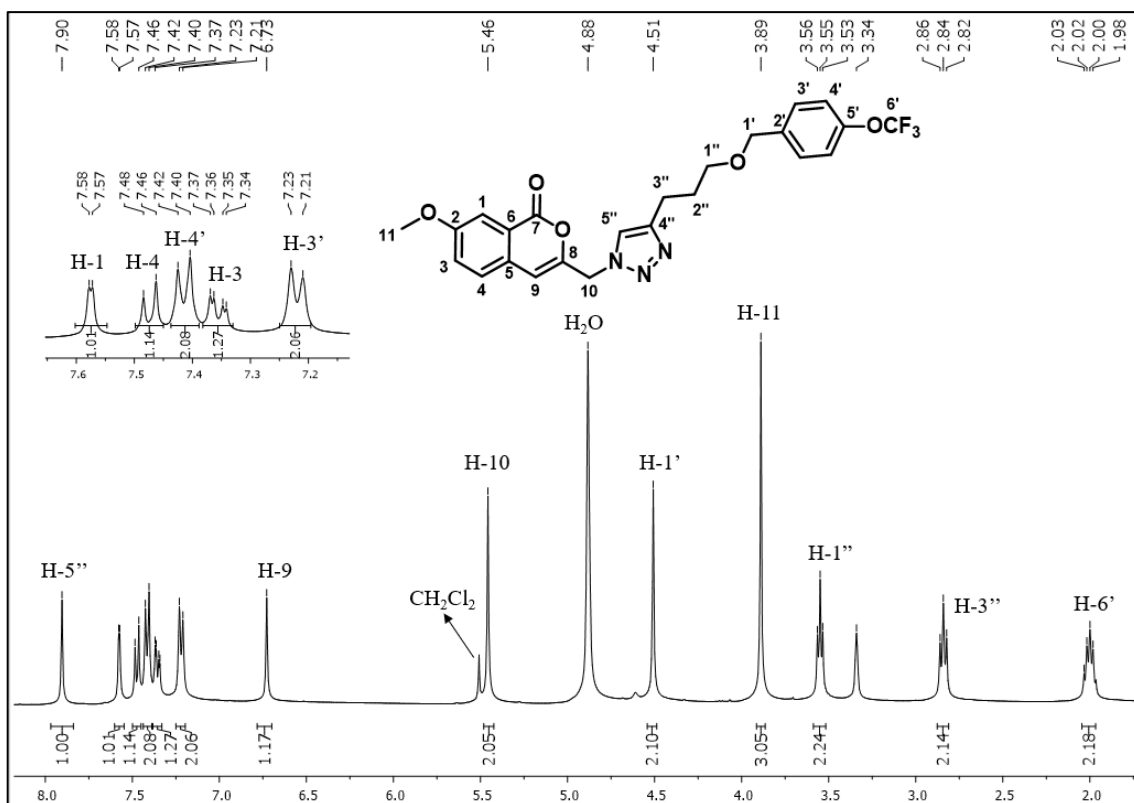


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do composto **77h** (400 MHz, CD_3OD).

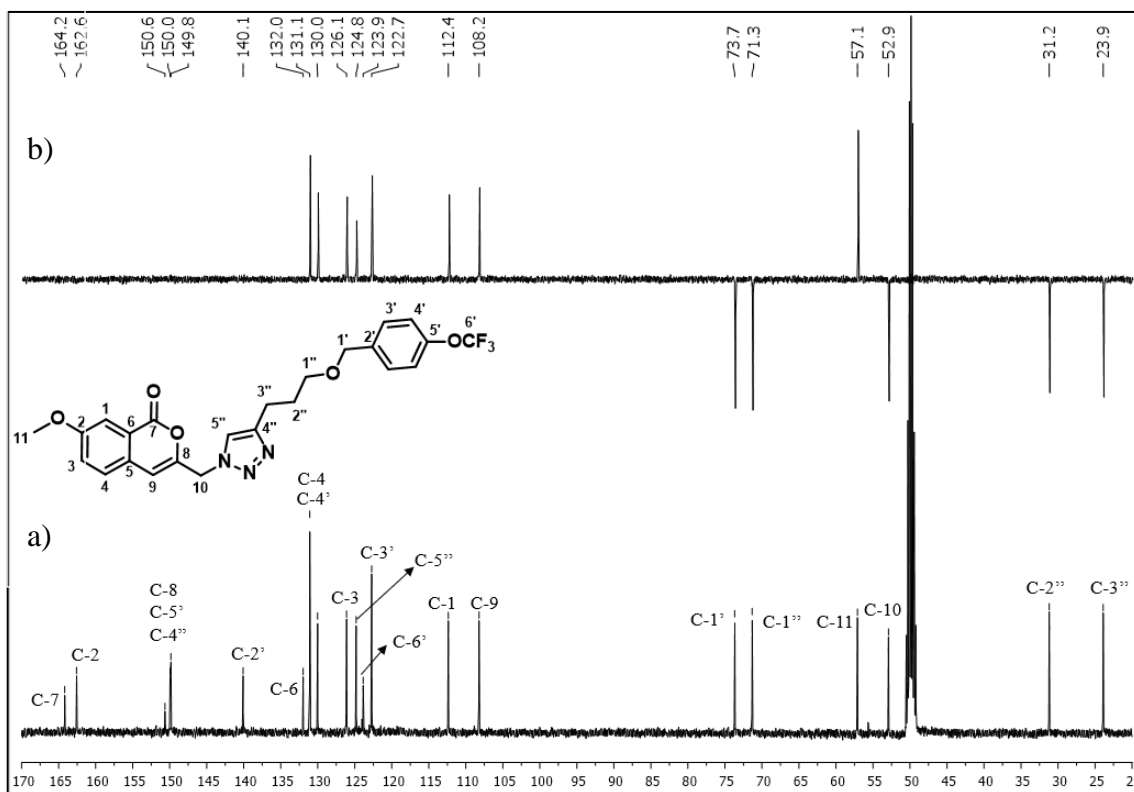


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77h** (100 MHz, CD_3OD).

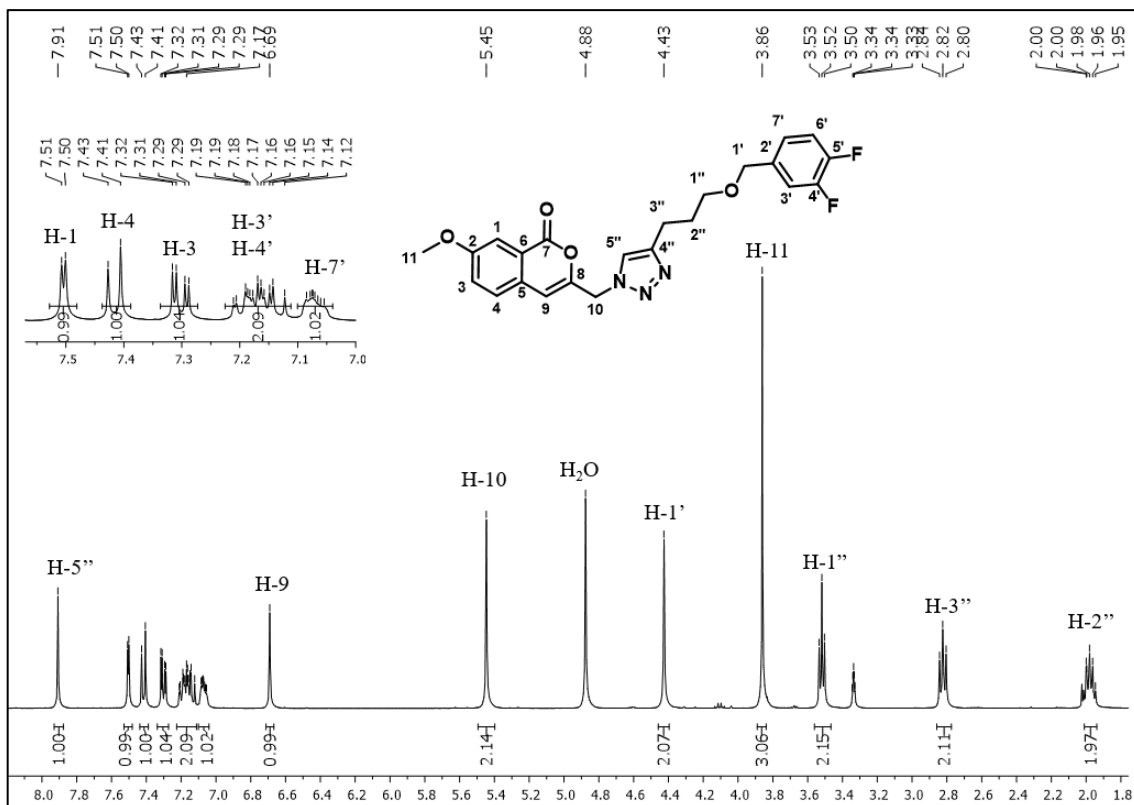


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do composto **77i** (400 MHz, CD_3OD).

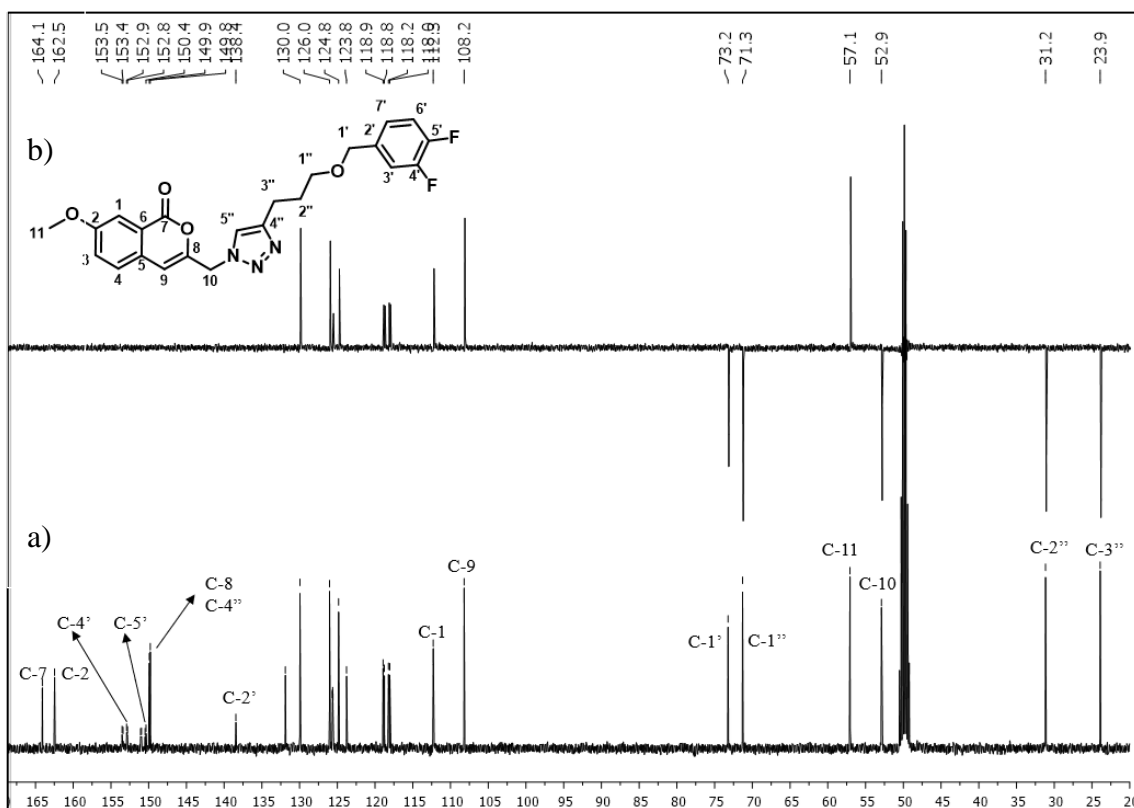


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77i** (100 MHz, CD_3OD).

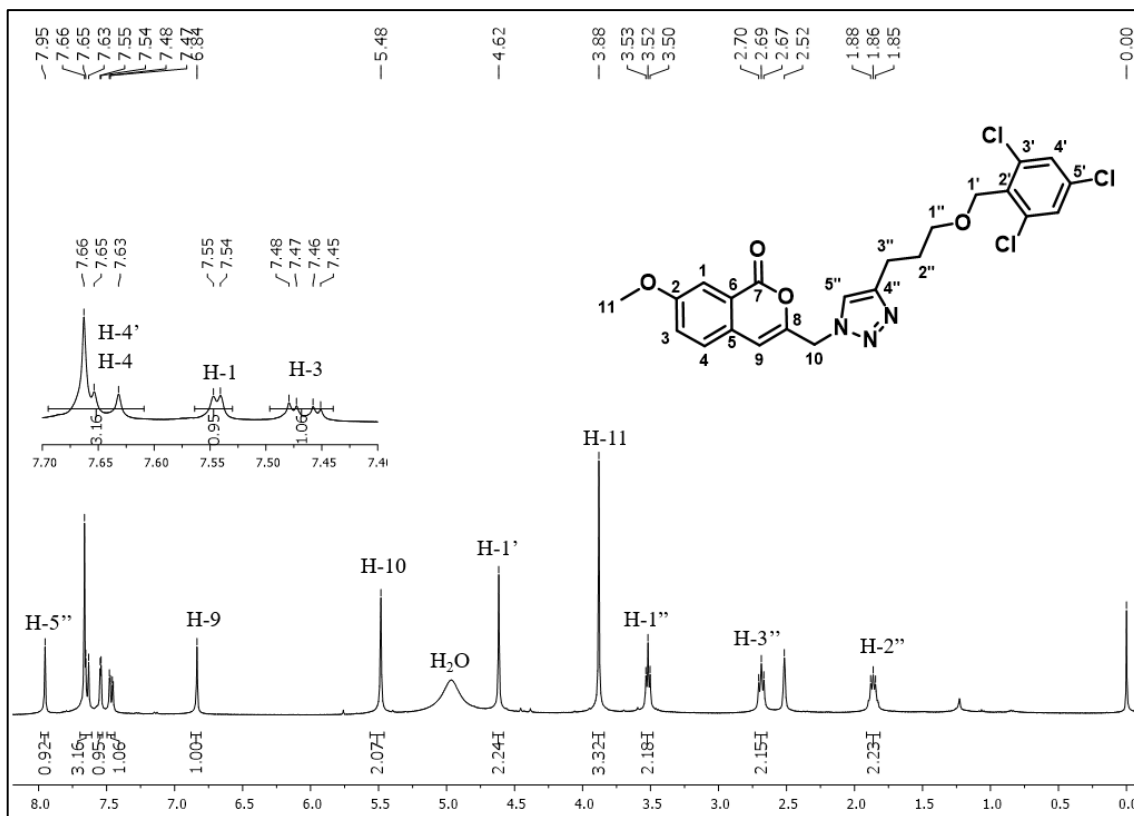


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H do composto **77j** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

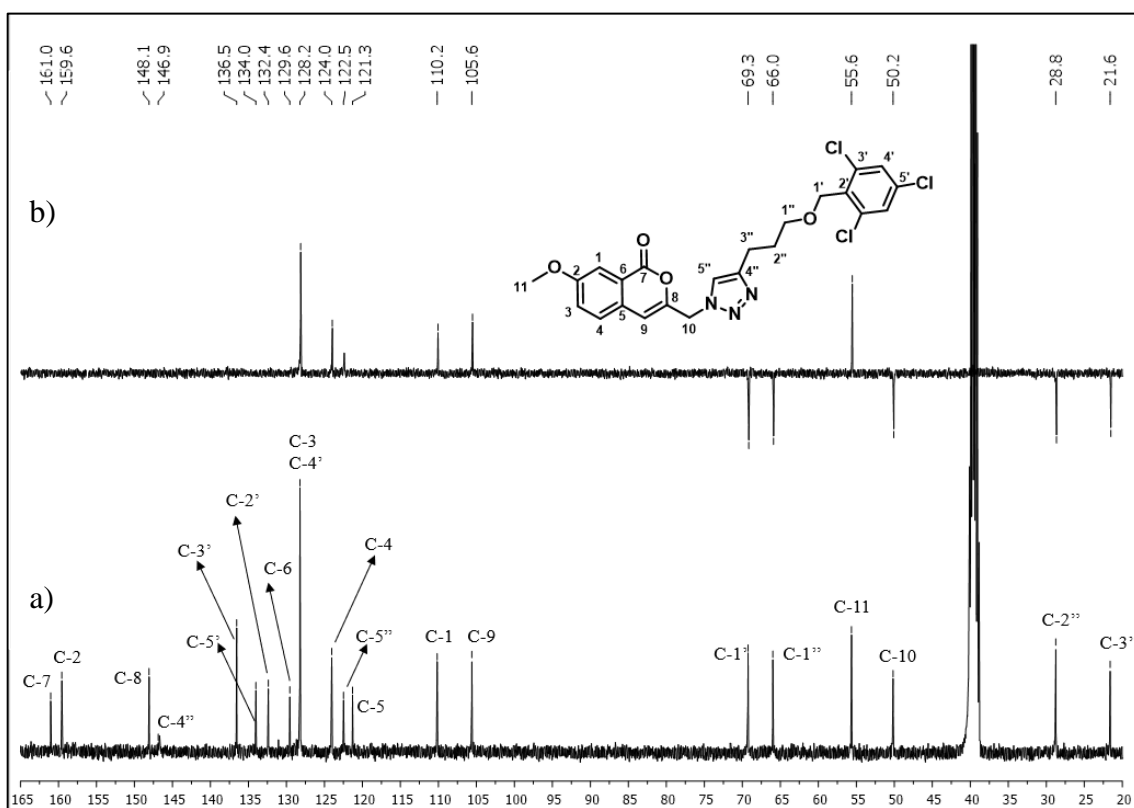


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subespectro DEPT 135 (b) de **77j** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

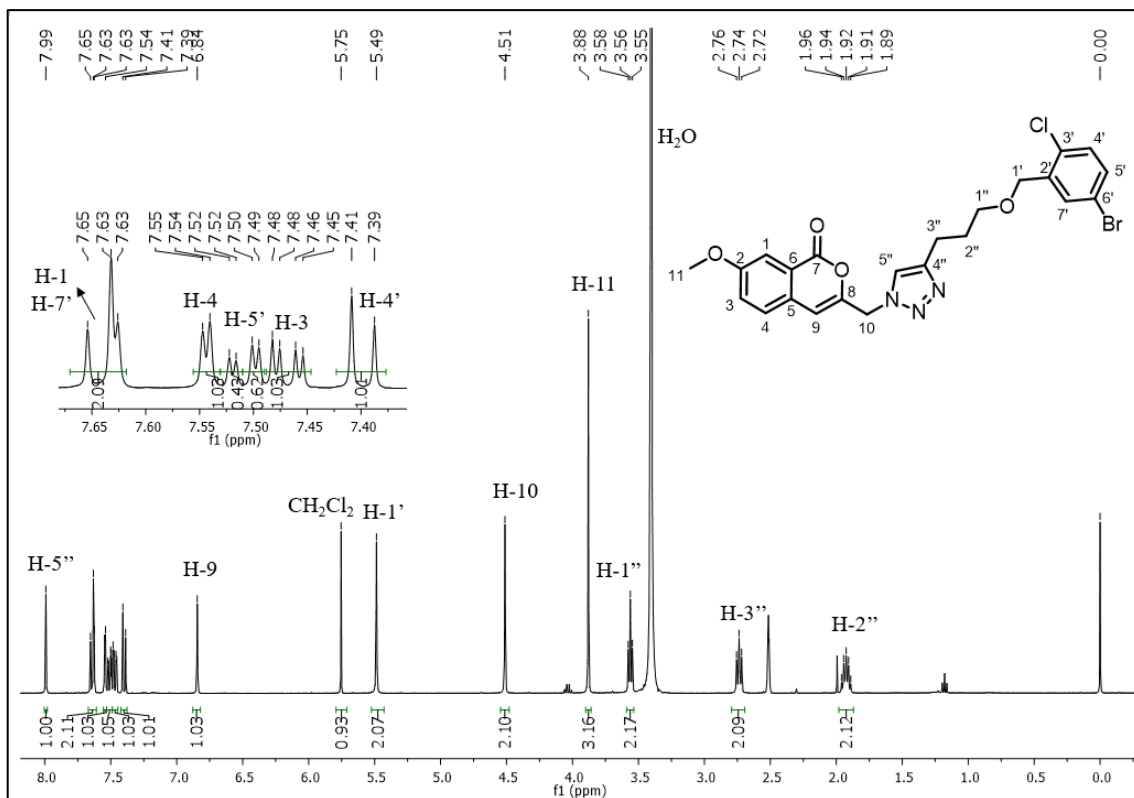


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do composto **77k** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

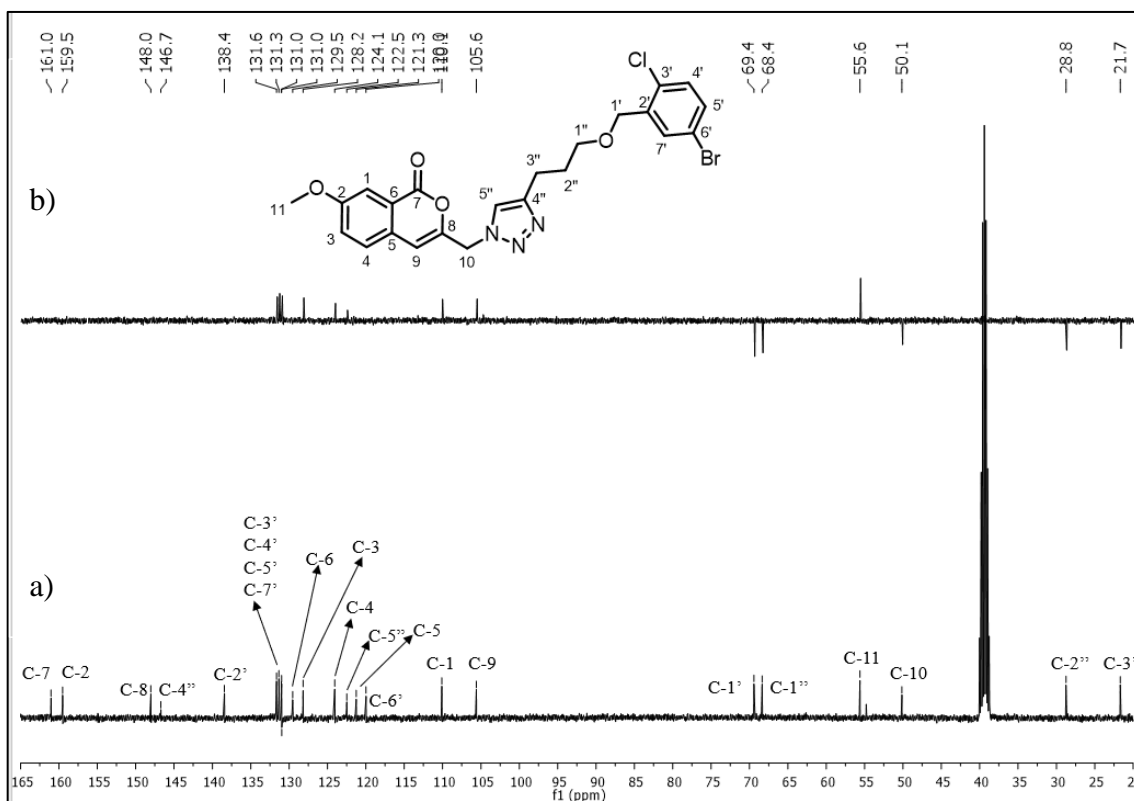


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77k** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

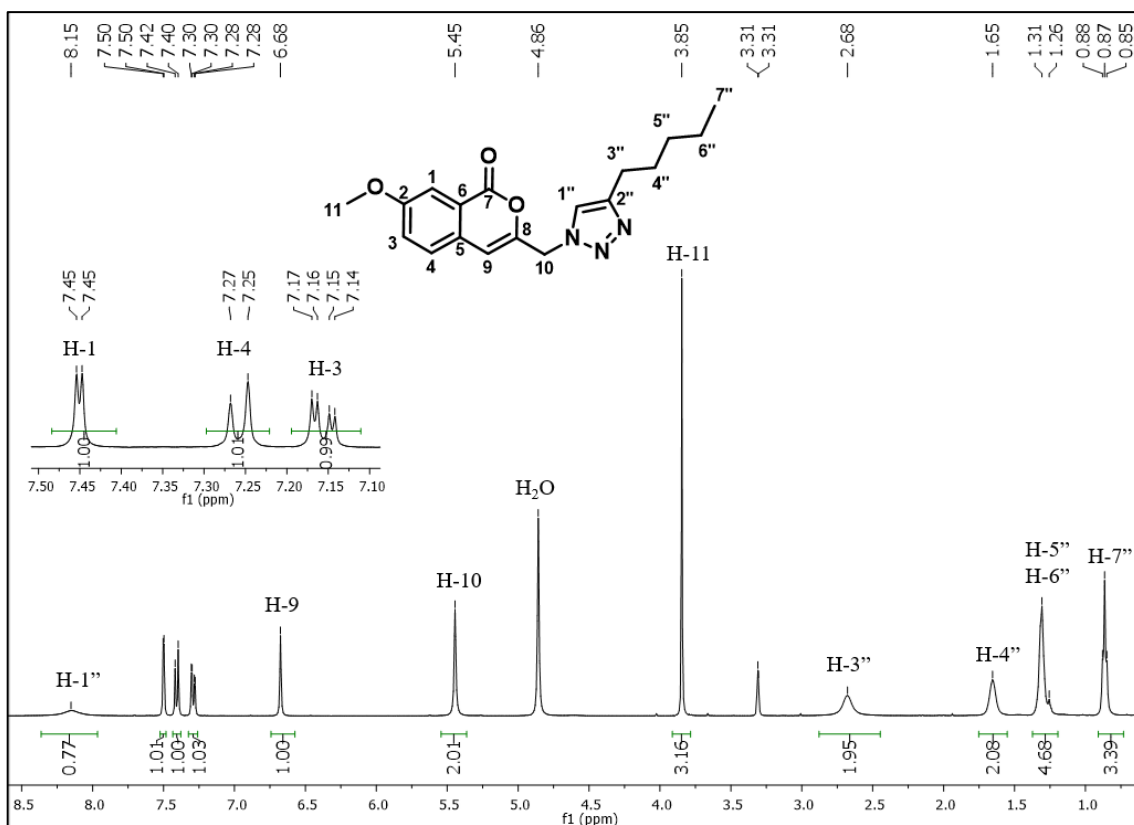


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H do composto **77I** (400 MHz, CD_3OD).

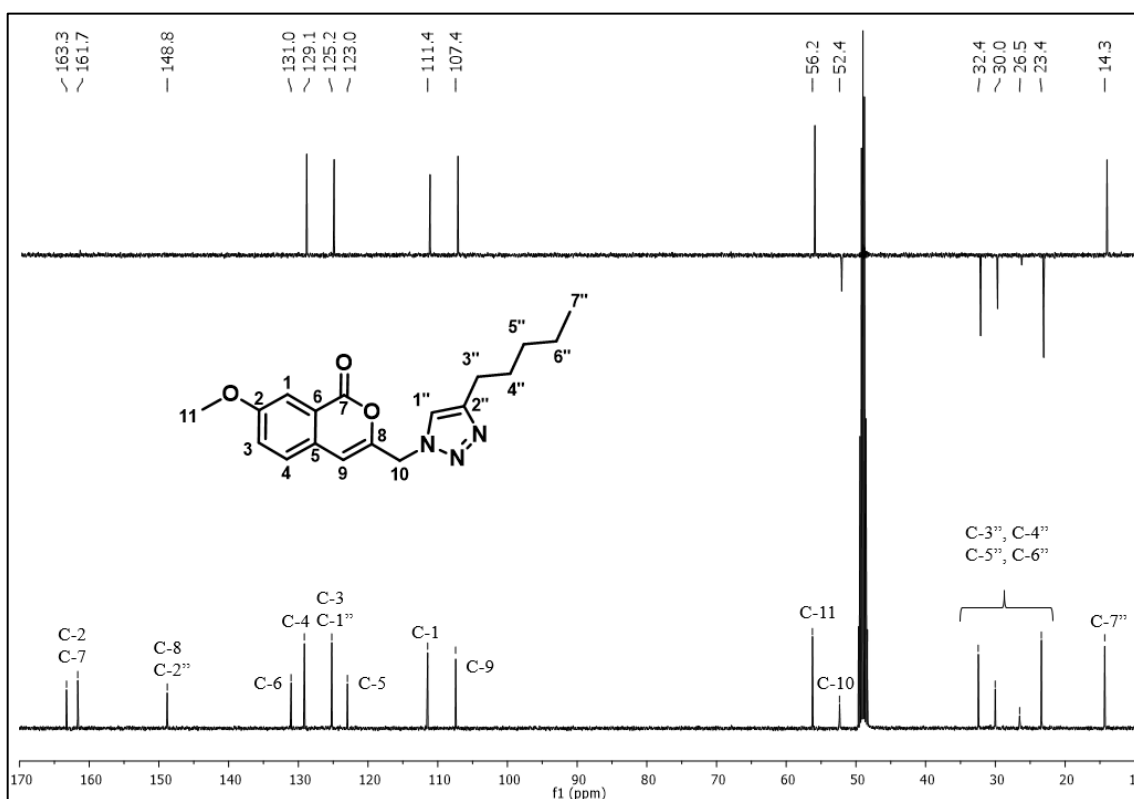


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77I** (100 MHz, CD_3OD).

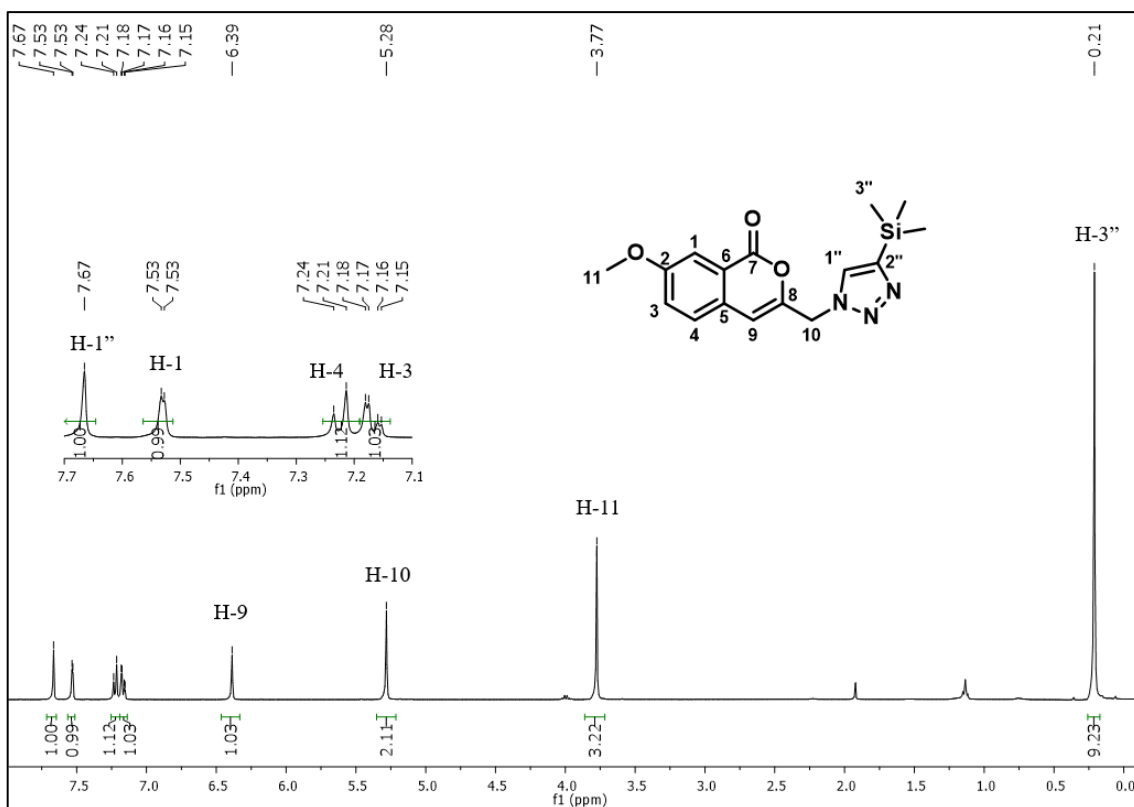


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do composto **77m** (400 MHz, CDCl_3).

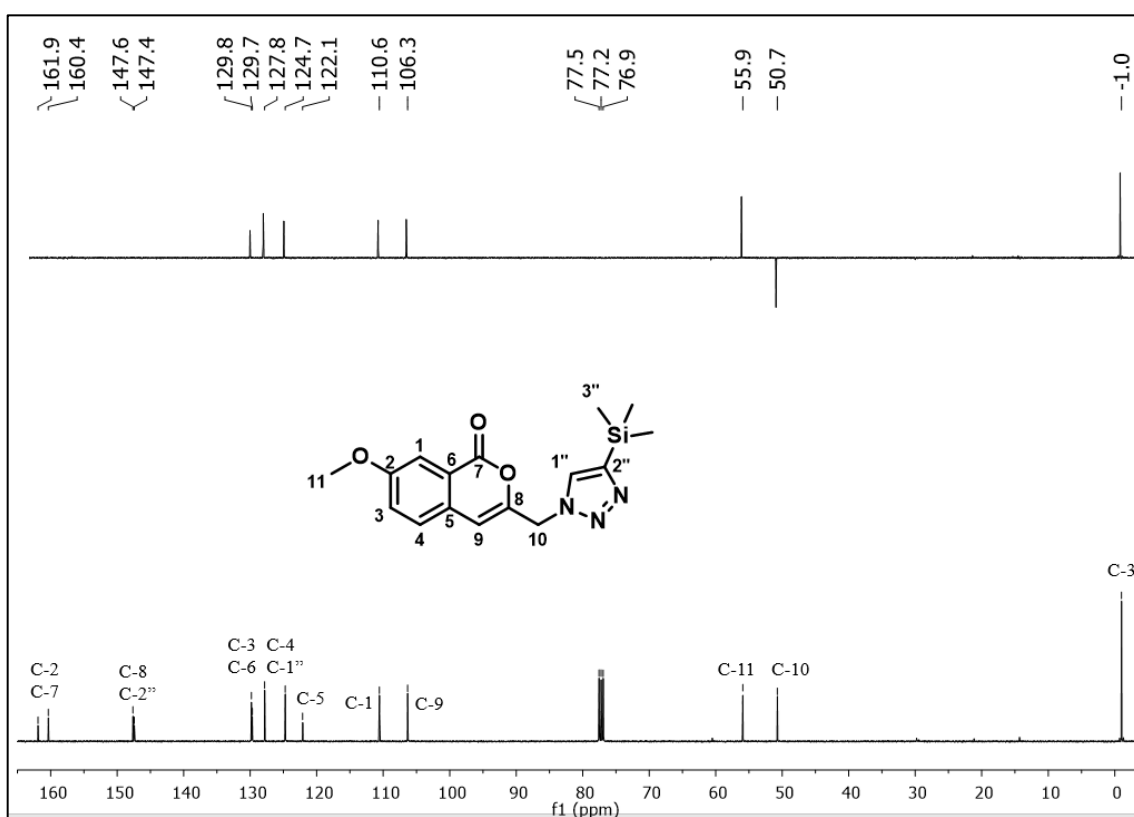


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77m** (100 MHz, CDCl_3).

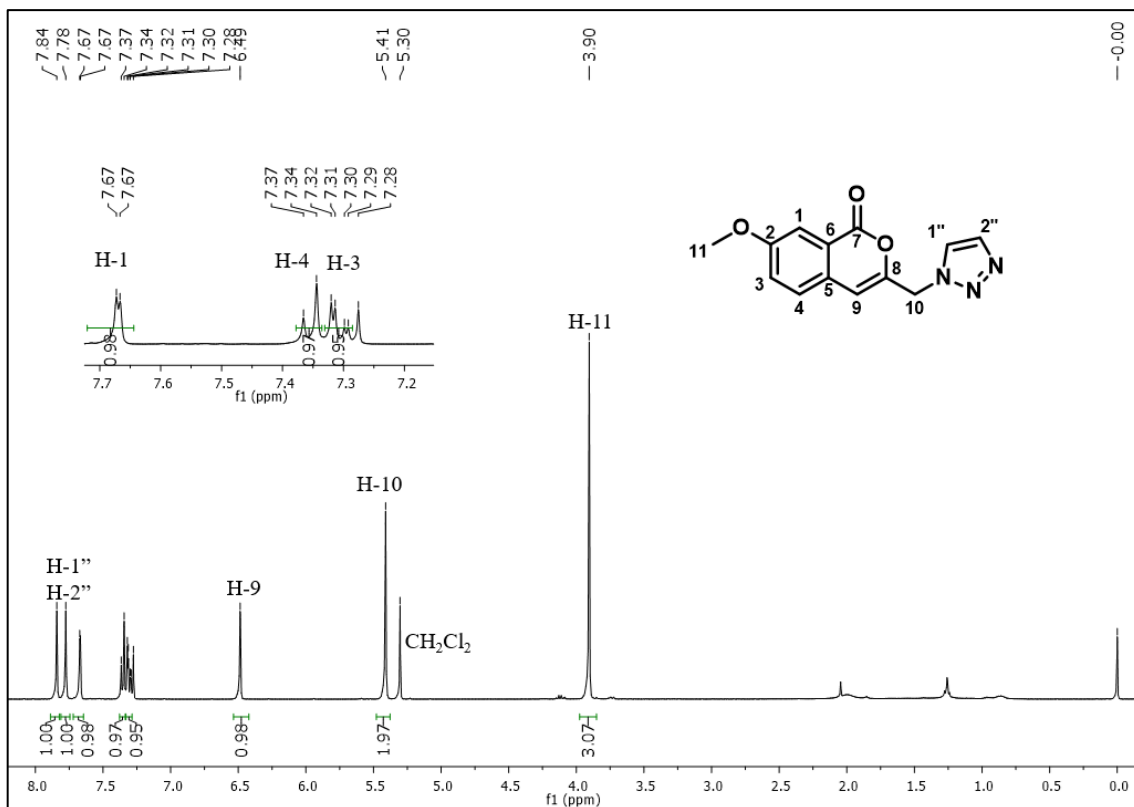


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H do composto **77n** (400 MHz, CDCl_3).

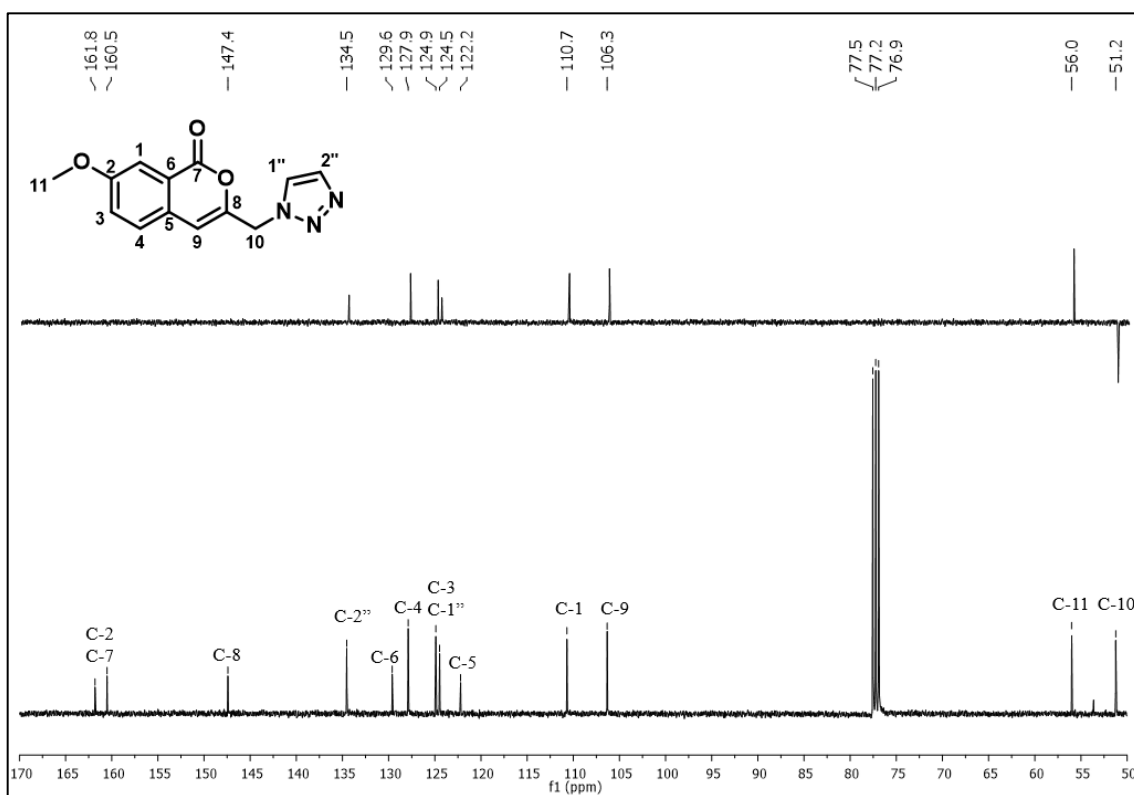


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **77n** (100 MHz, CDCl_3).

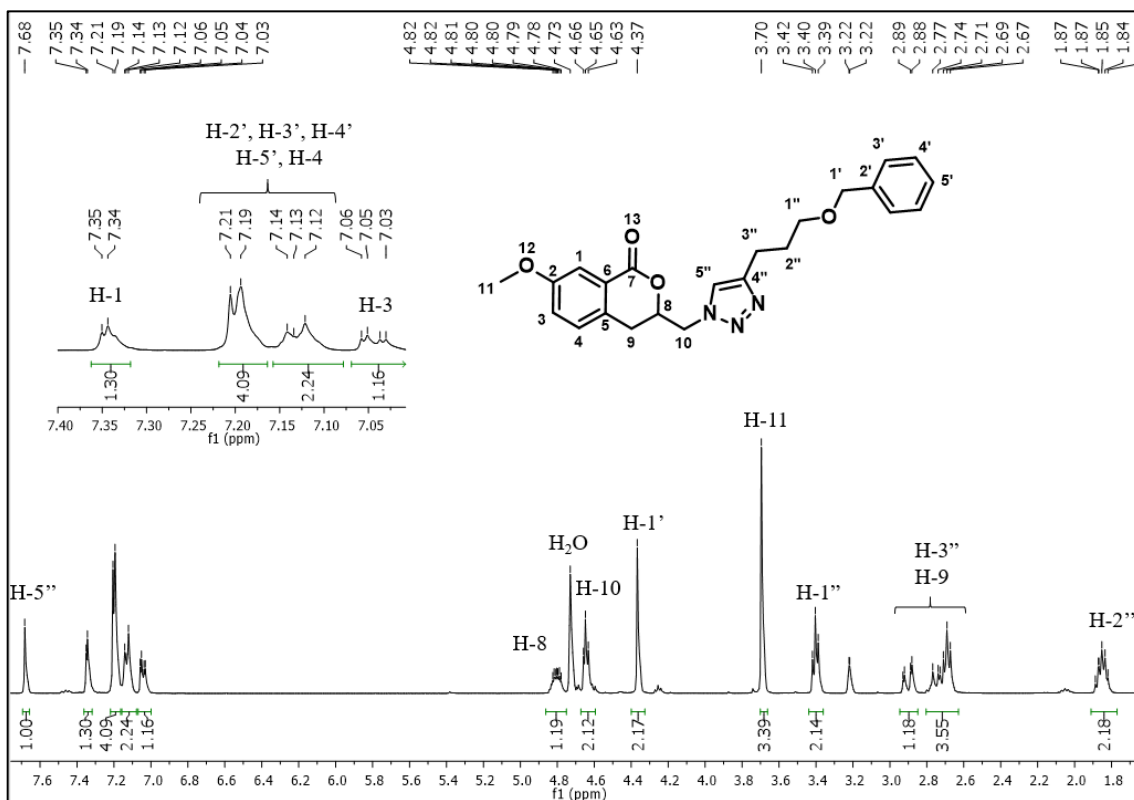


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H do composto **78a** (400 MHz, CD_3OD).

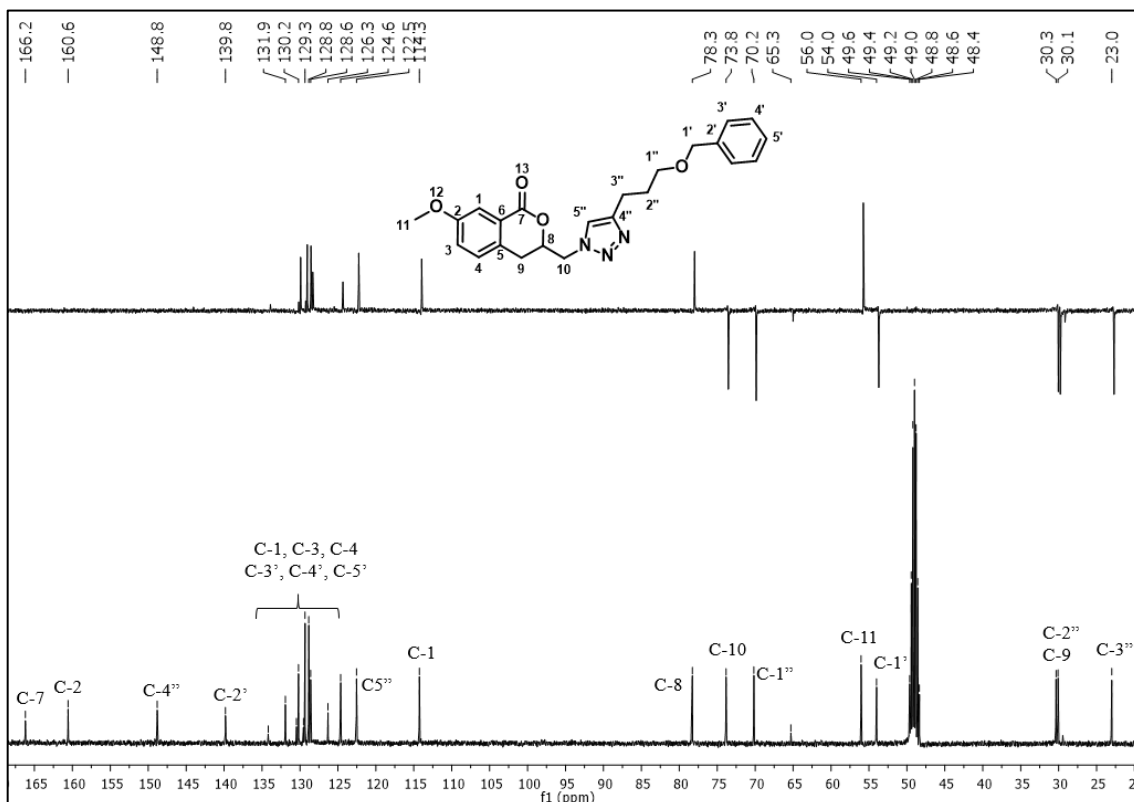


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78a** (100 MHz, CD_3OD).

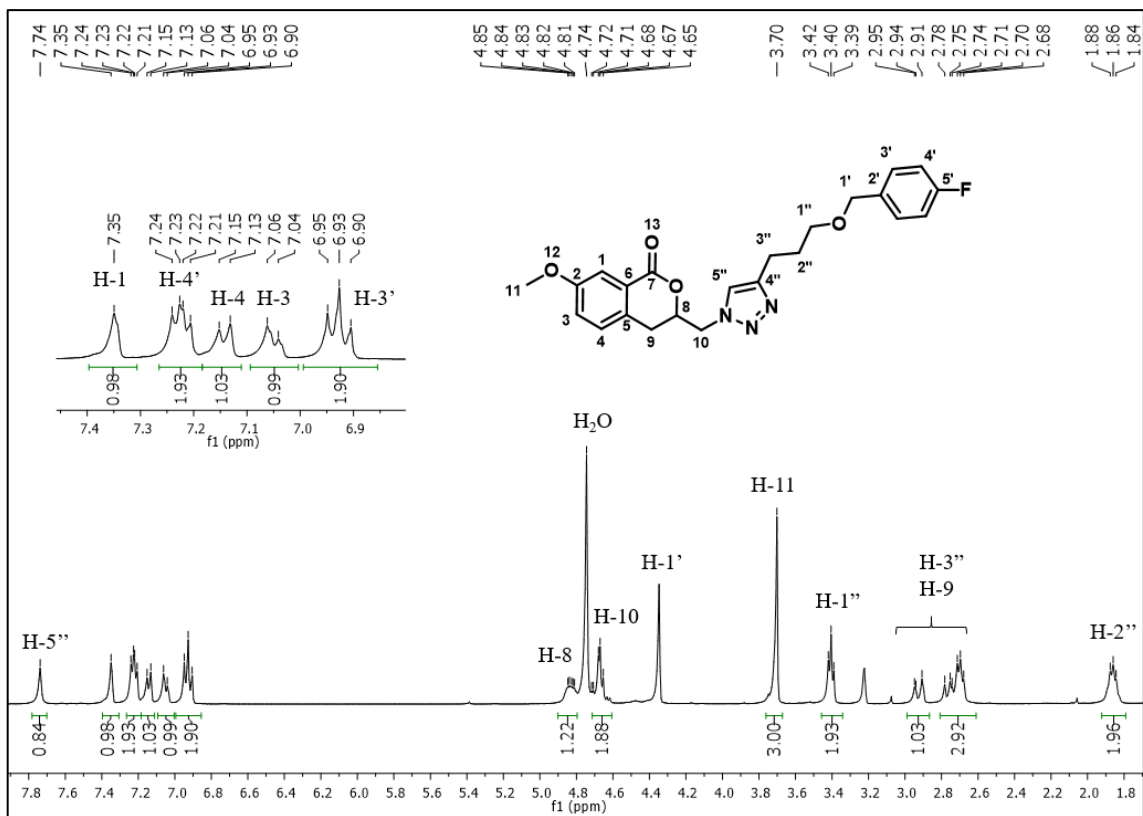


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do composto **78b** (400 MHz, CD_3OD).

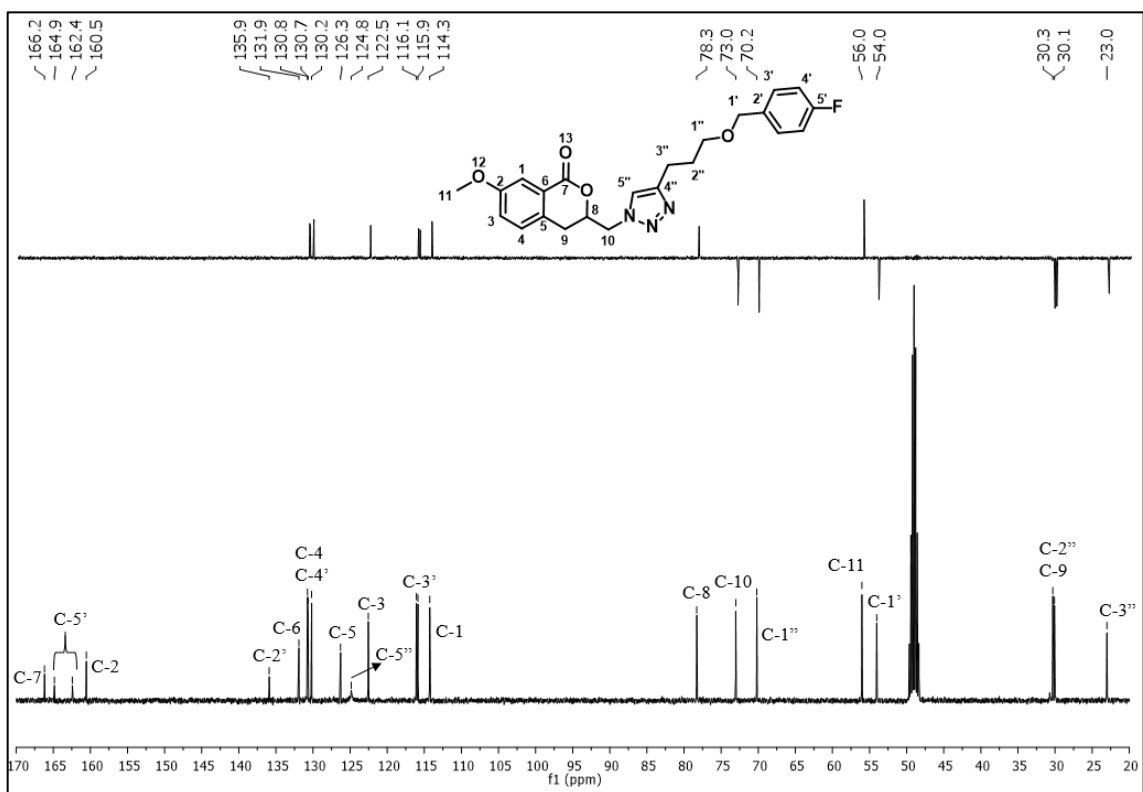


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78b** (100 MHz, CD_3OD).

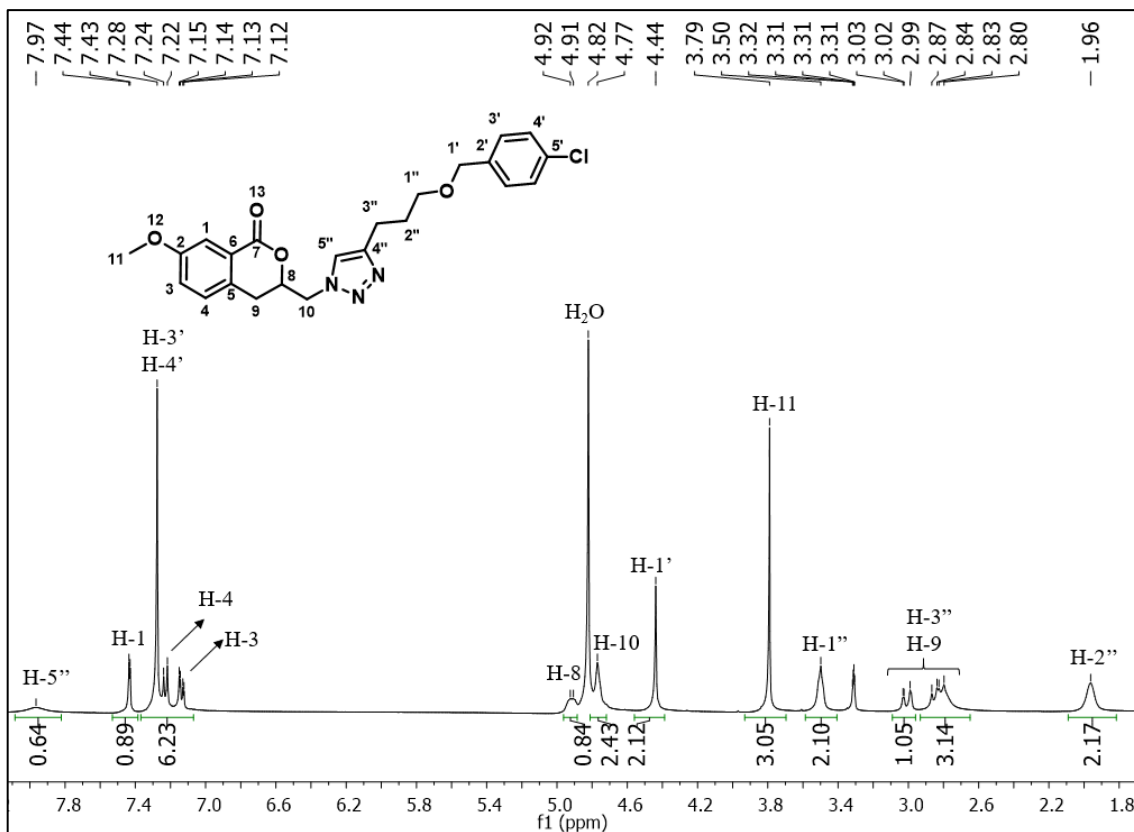


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H do composto **78c** (400 MHz, CD_3OD).

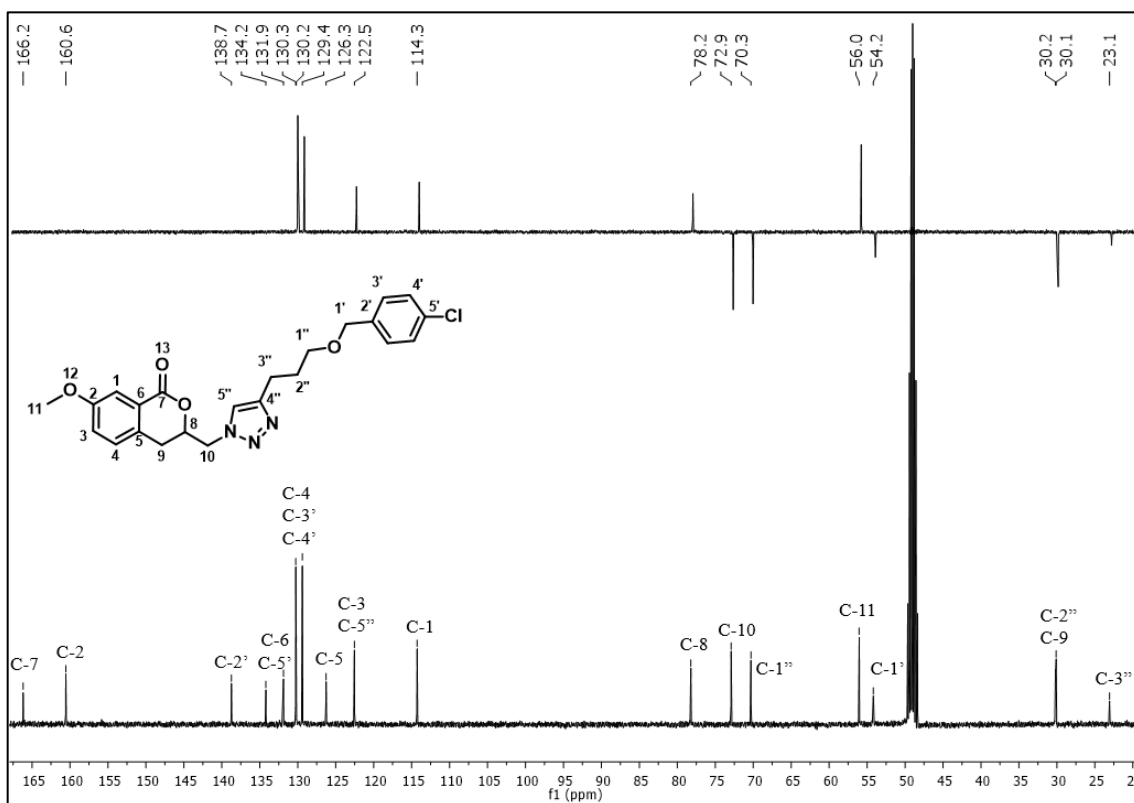


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78c** (100 MHz, CD_3OD).

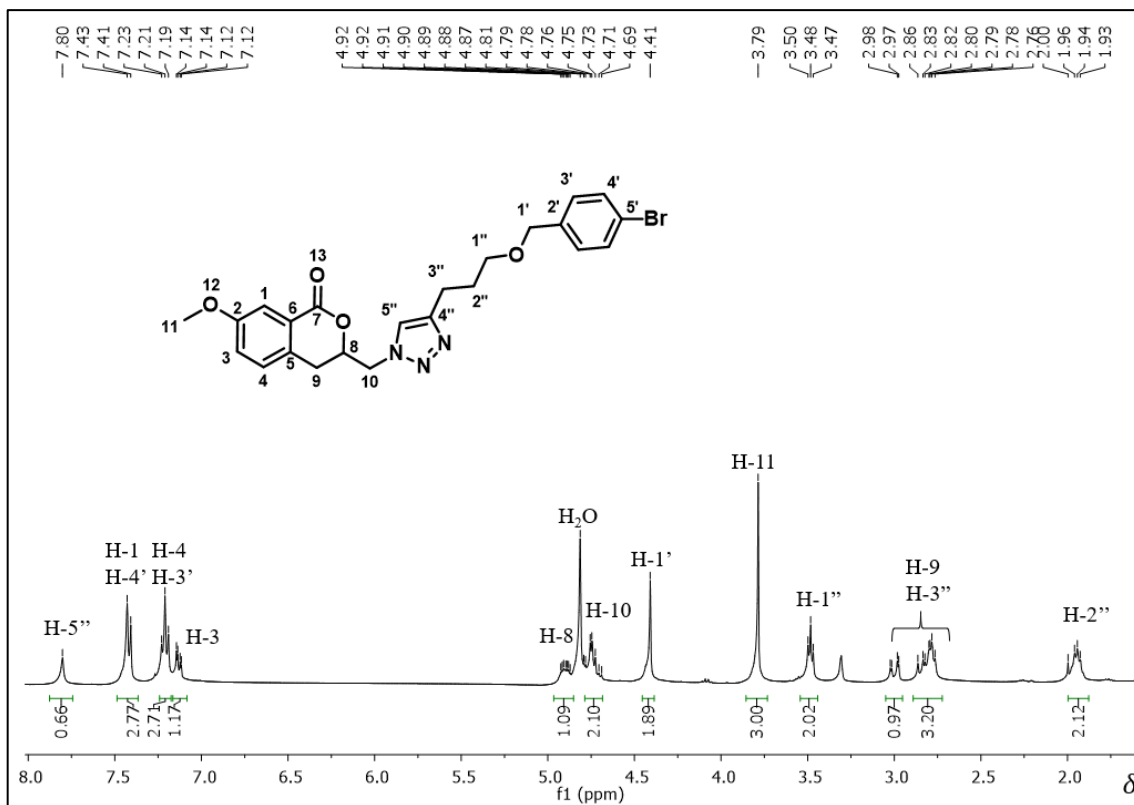


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H do composto **78d** (400 MHz, CD₃OD).

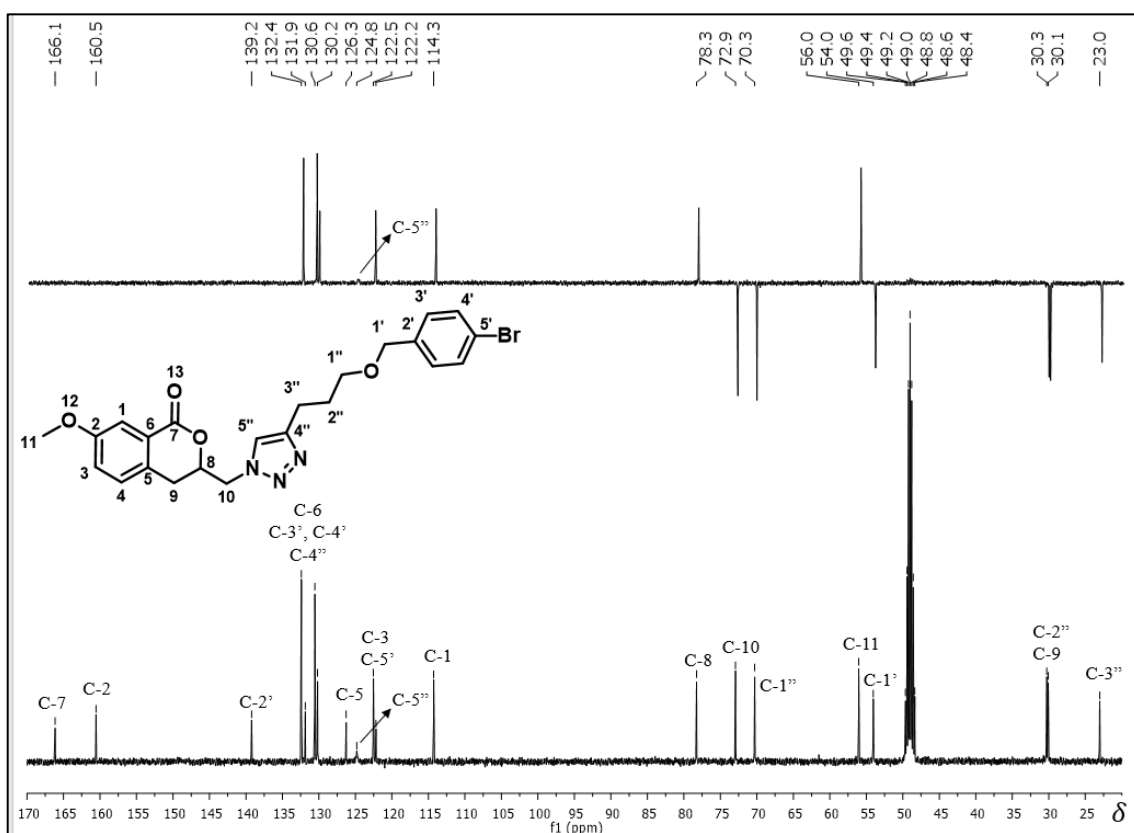


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78d** (100 MHz, CD₃OD).

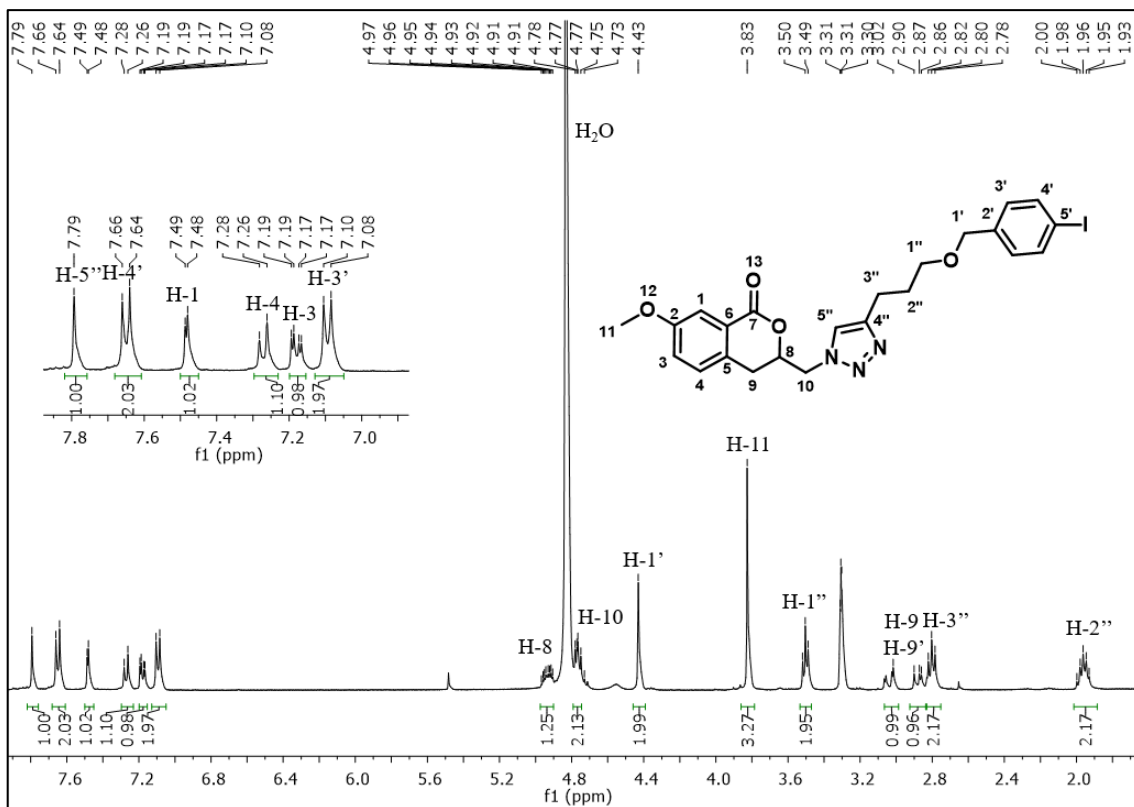


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H do composto **78e** (400 MHz, CD_3OD).

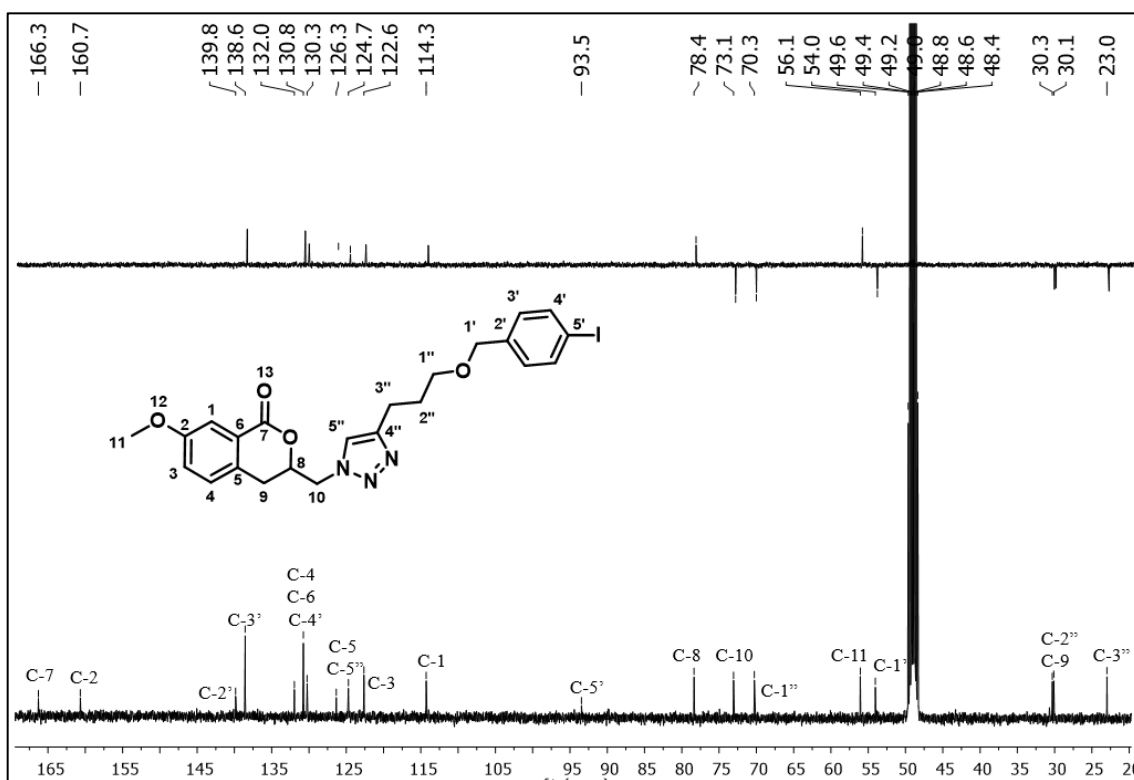


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78e** (100 MHz, CD_3OD).

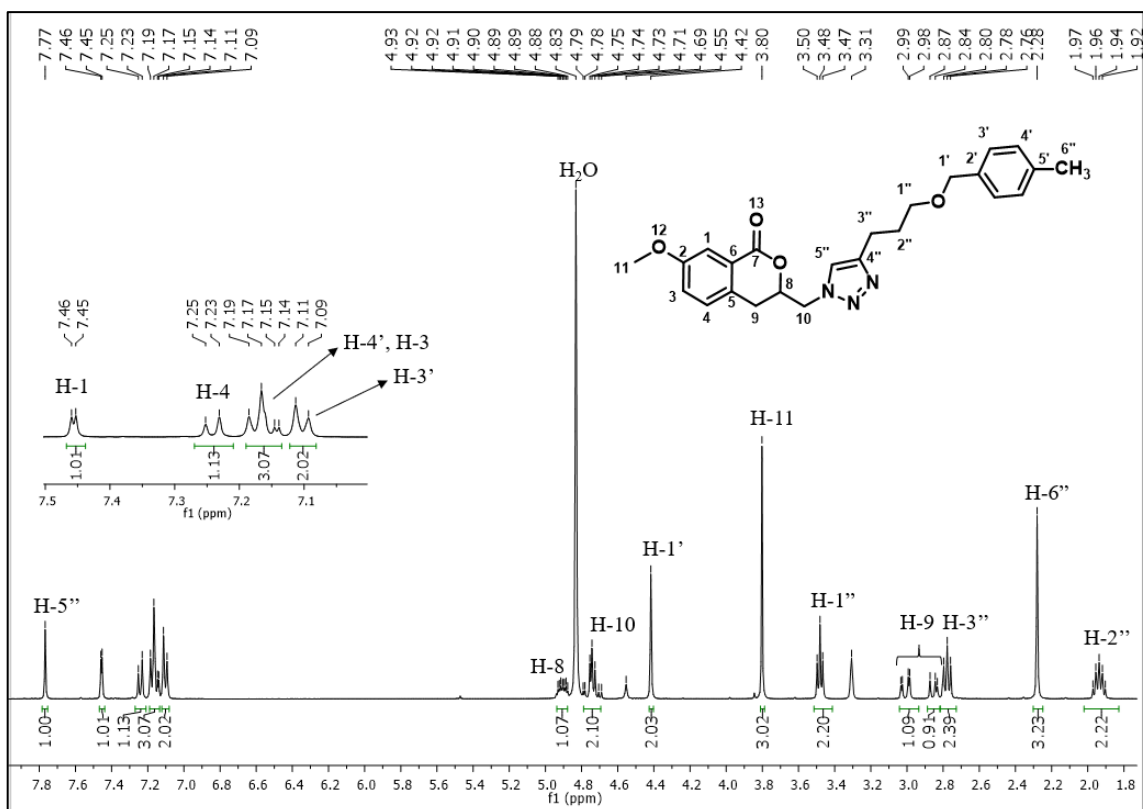


Figura 81. Espectro de RMN de ^1H do composto **78f** (400 MHz, CD_3OD).

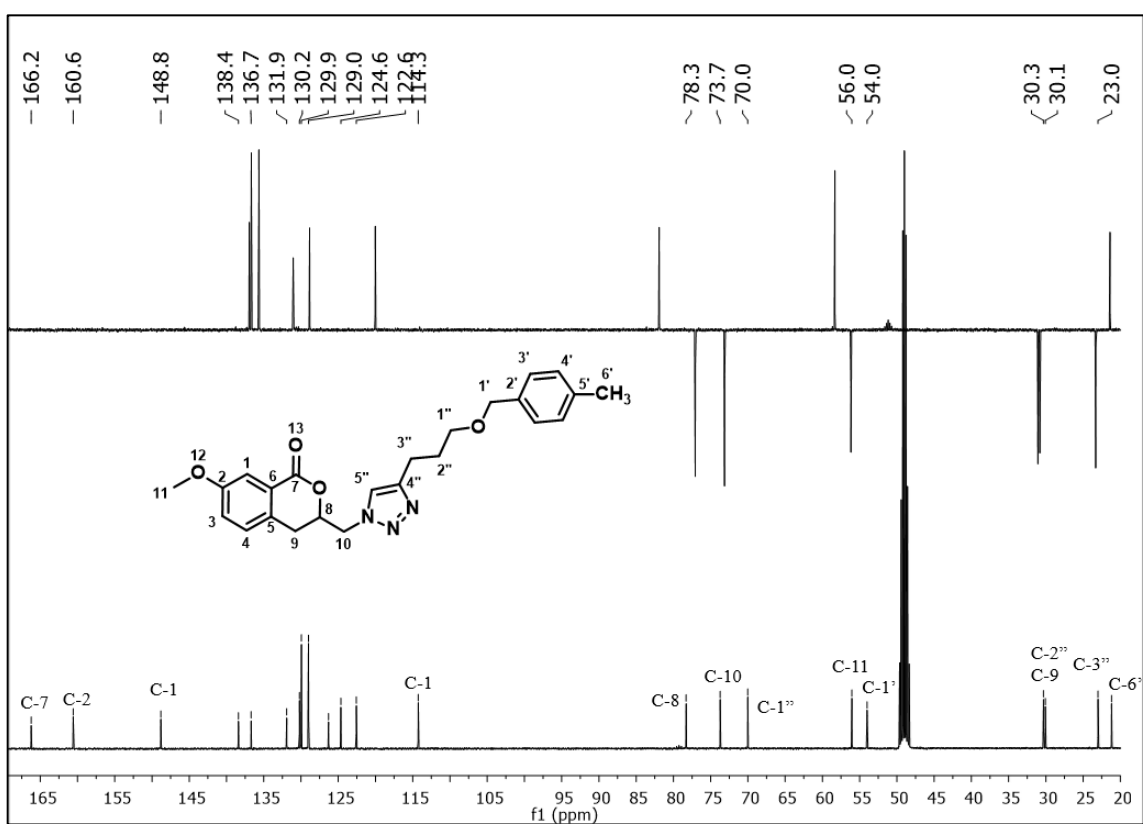


Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78f** (100 MHz, CD_3OD).

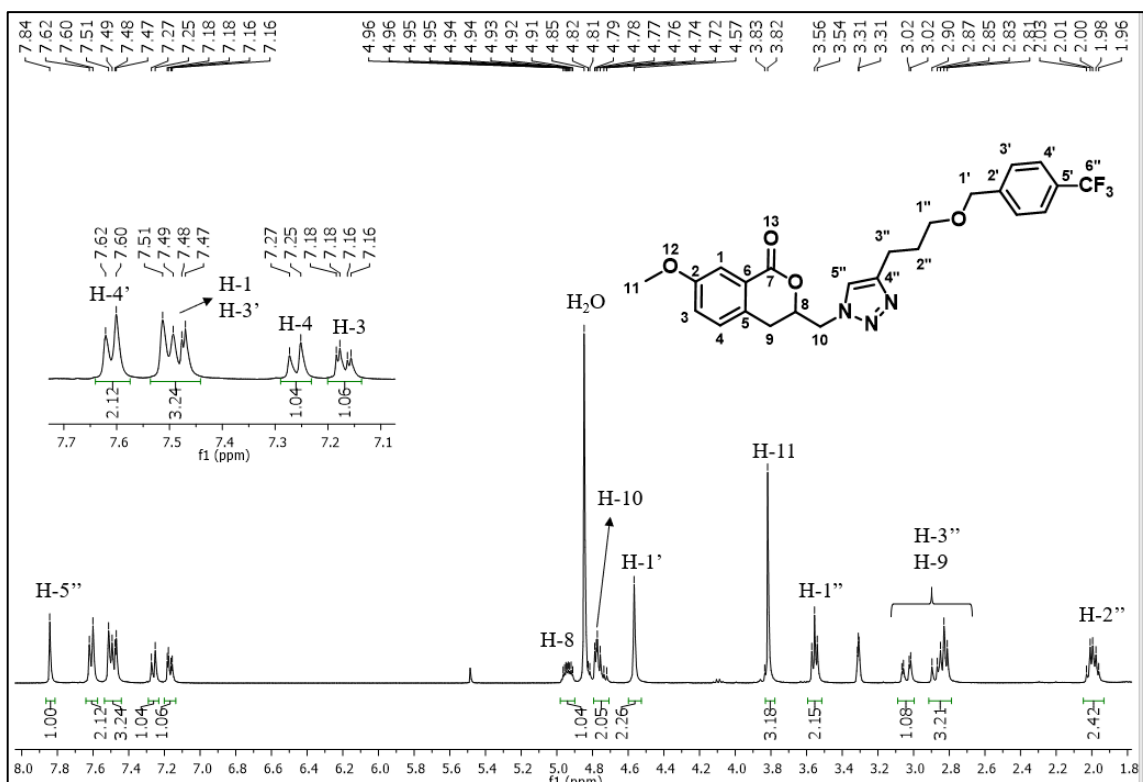


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H do composto **78g** (400 MHz, CD_3OD).

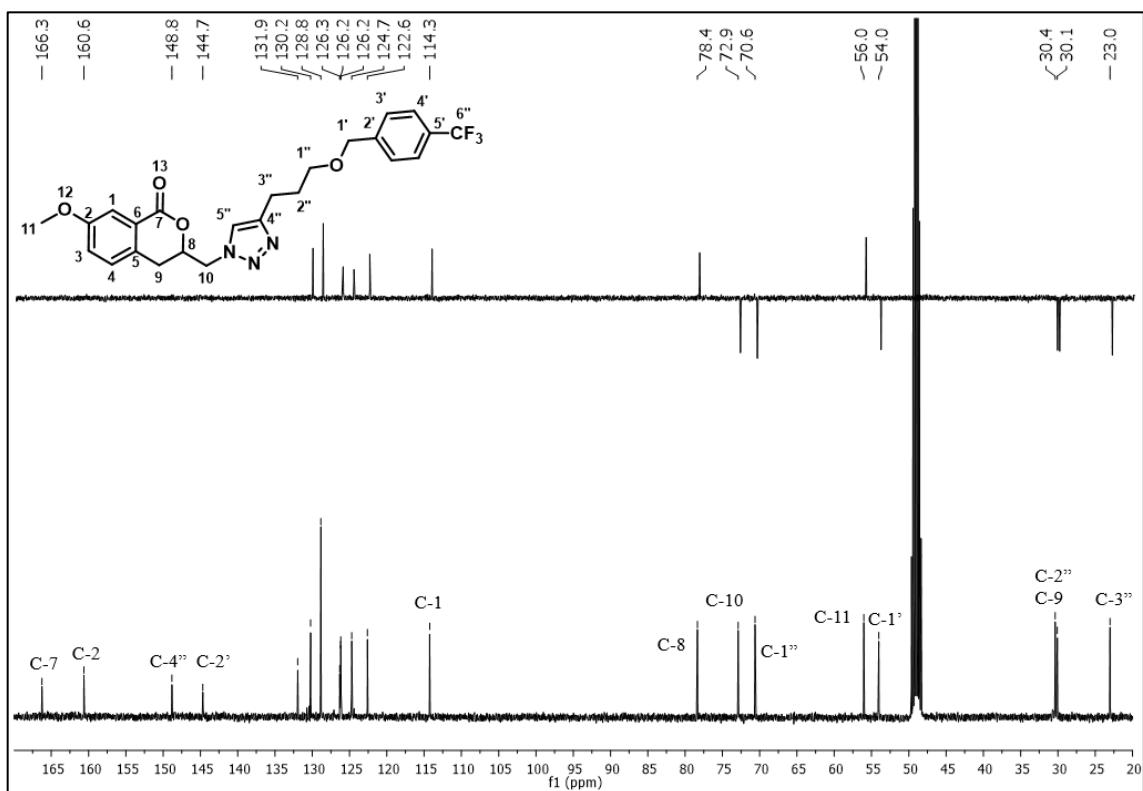


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78g** (100 MHz, CD_3OD).

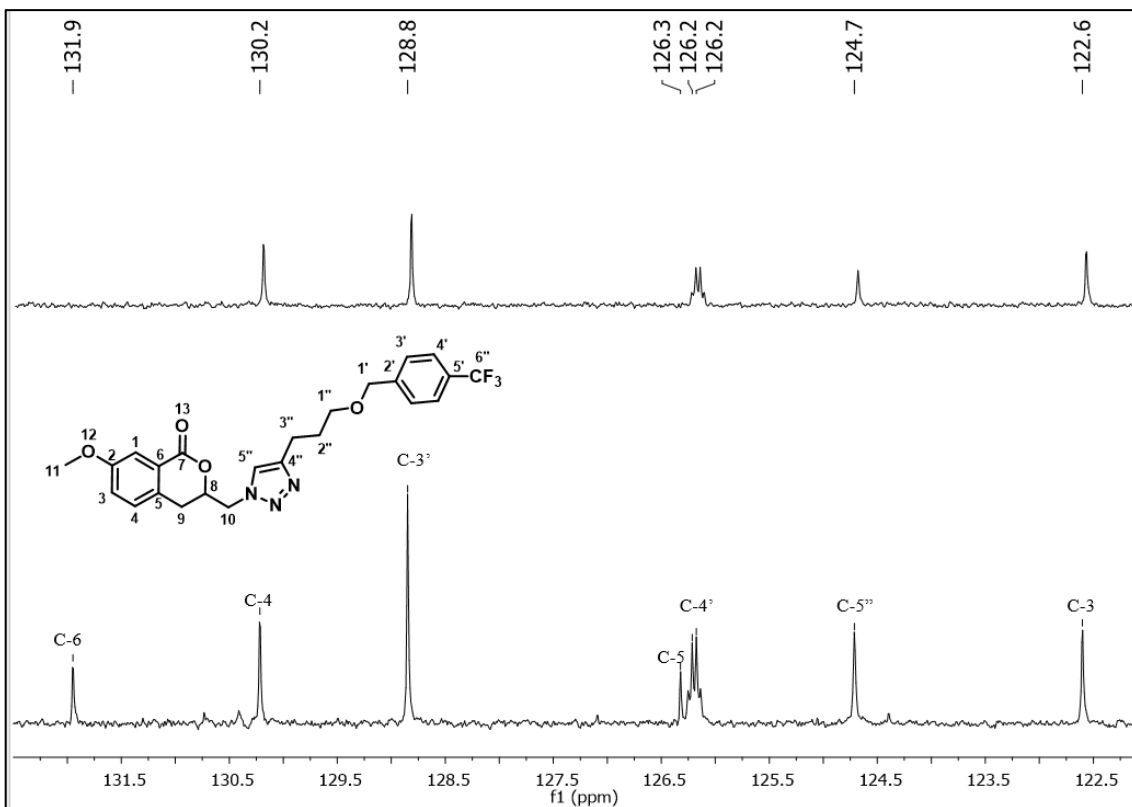


Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78g** (100 MHz, CD_3OD).

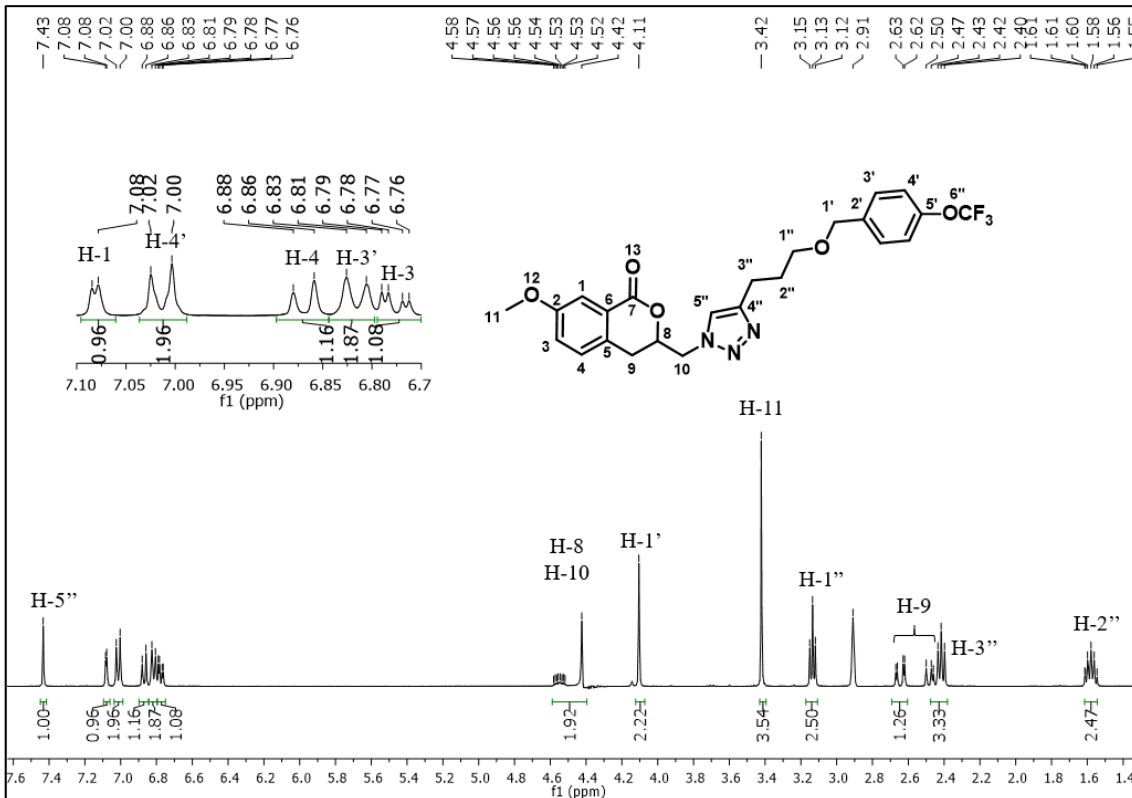


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H do composto **78h** (400 MHz, CD_3OD).

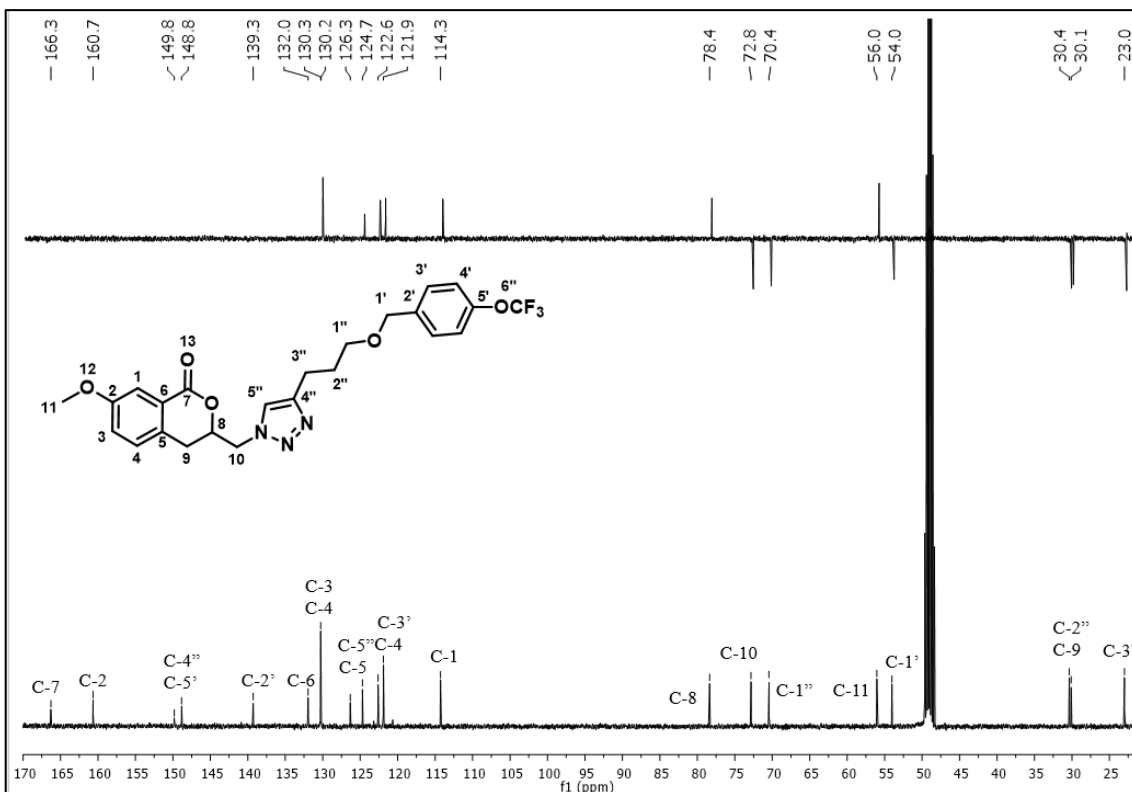


Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78h** (100 MHz, CD_3OD).

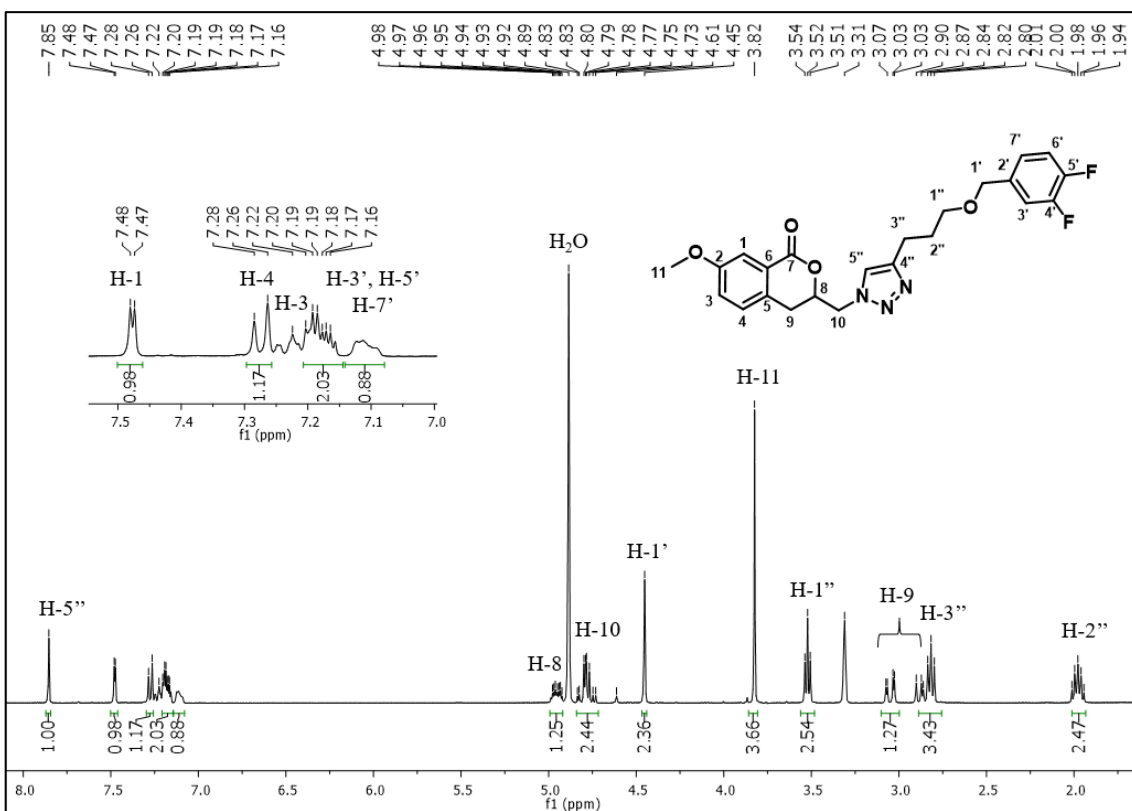


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H do composto **78i** (400 MHz, CD_3OD).

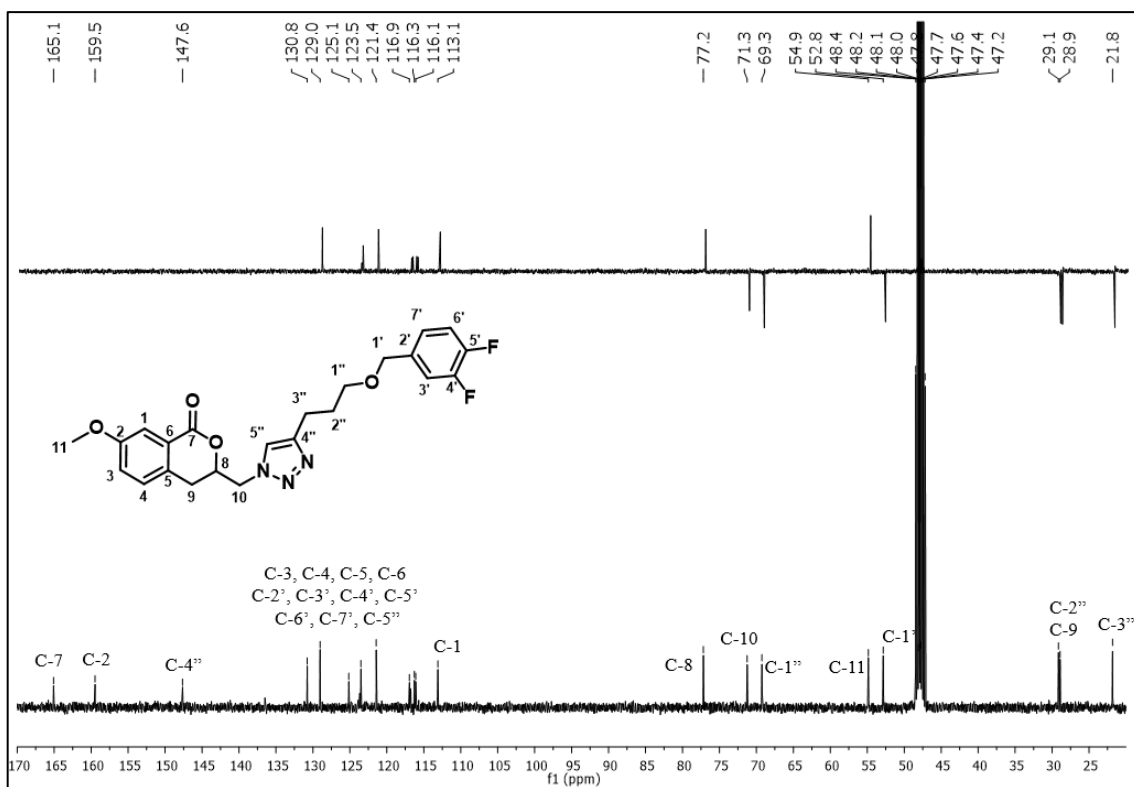


Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78i** (100 MHz, CD_3OD).

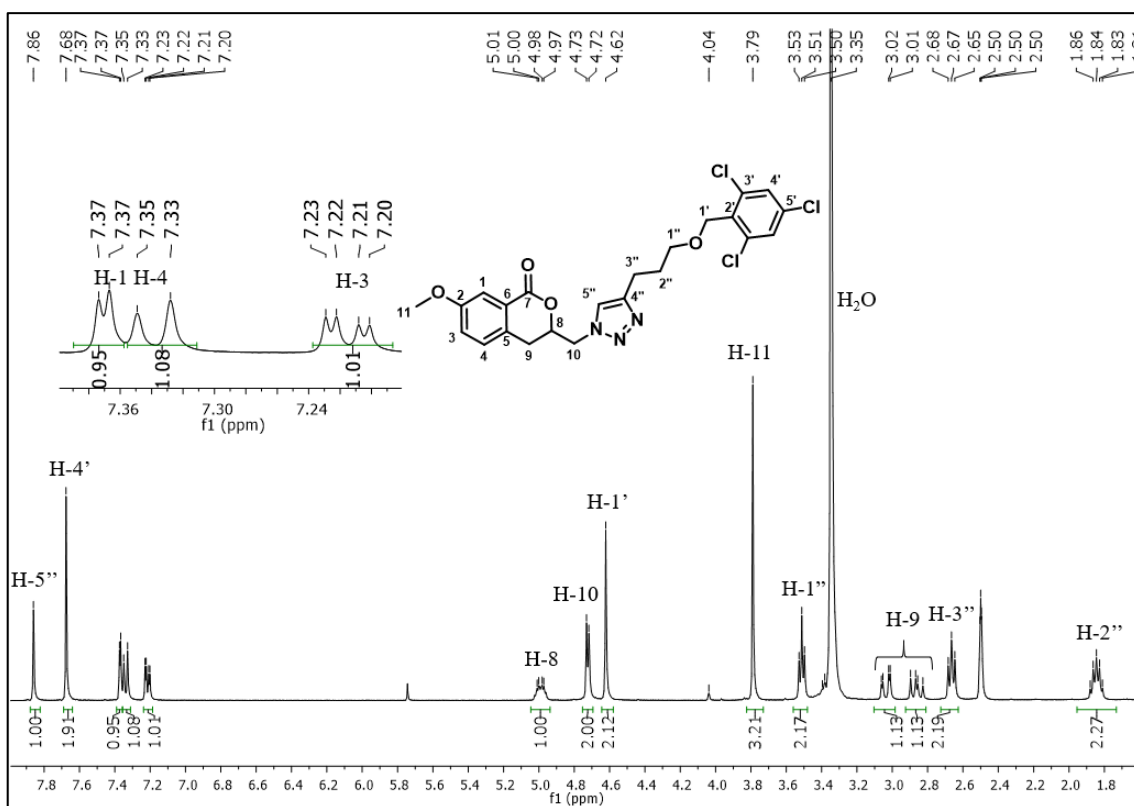


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H do composto **78j** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

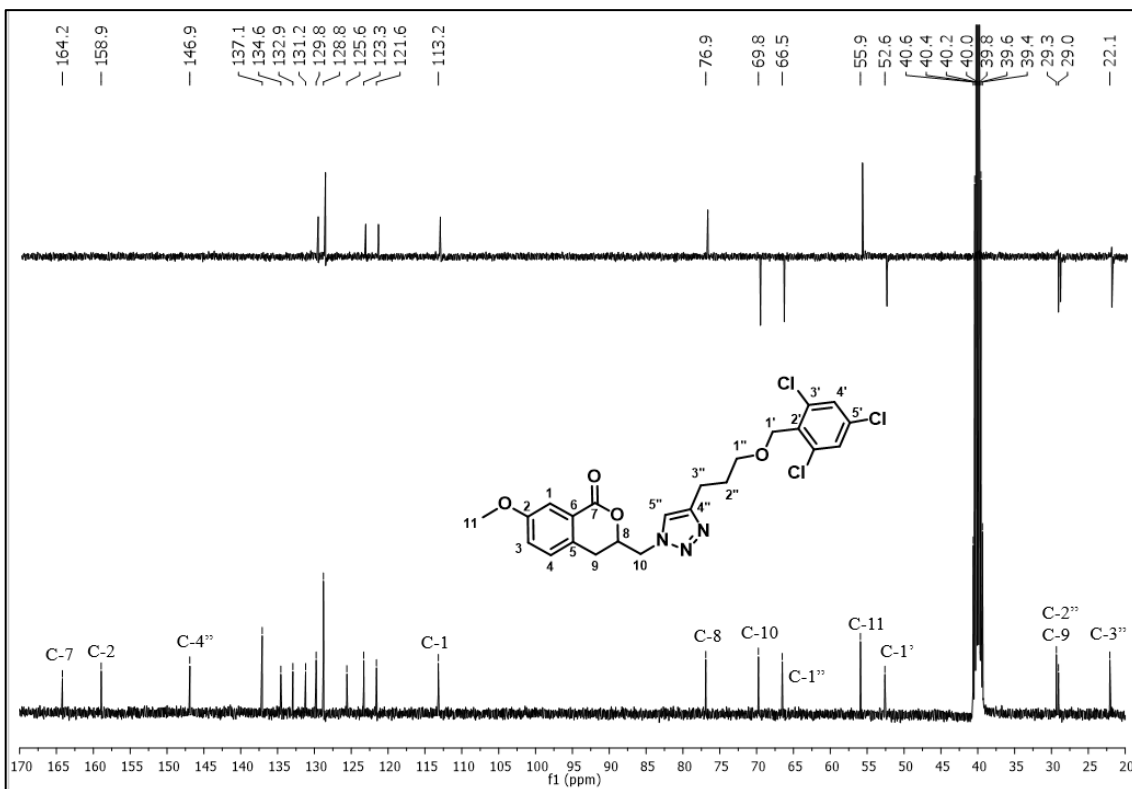


Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78j** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

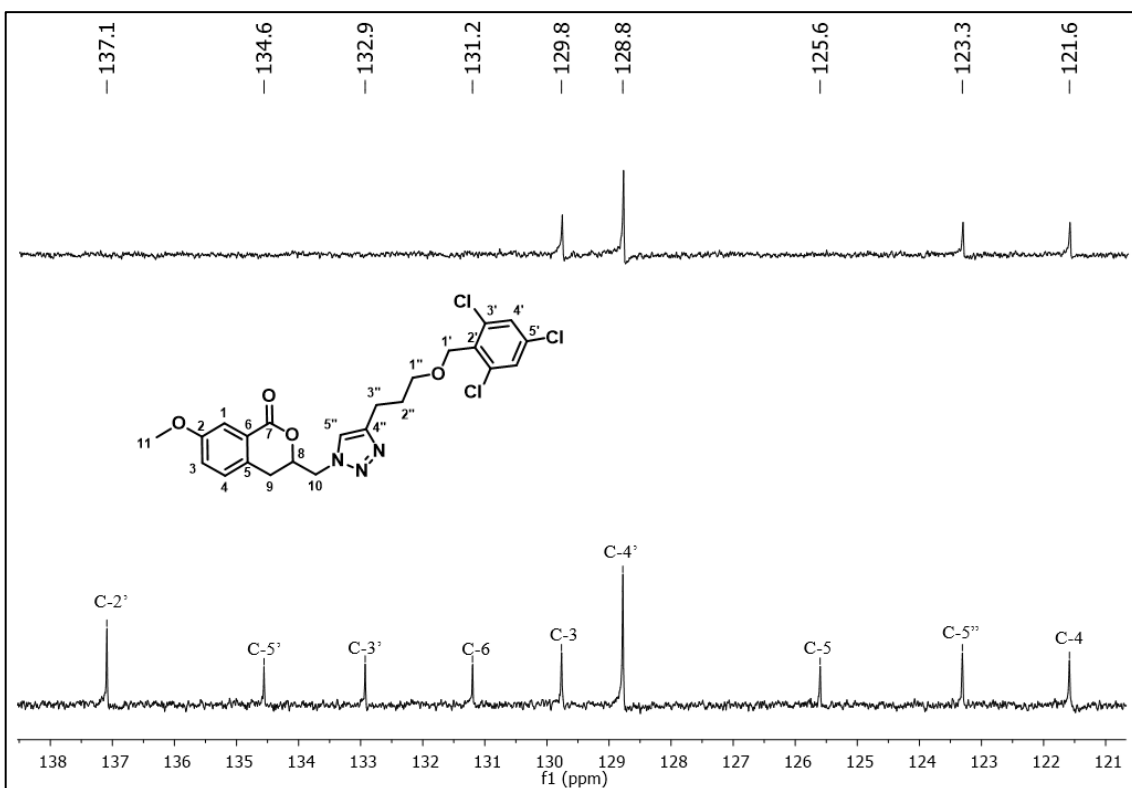


Figura 92. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78j** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

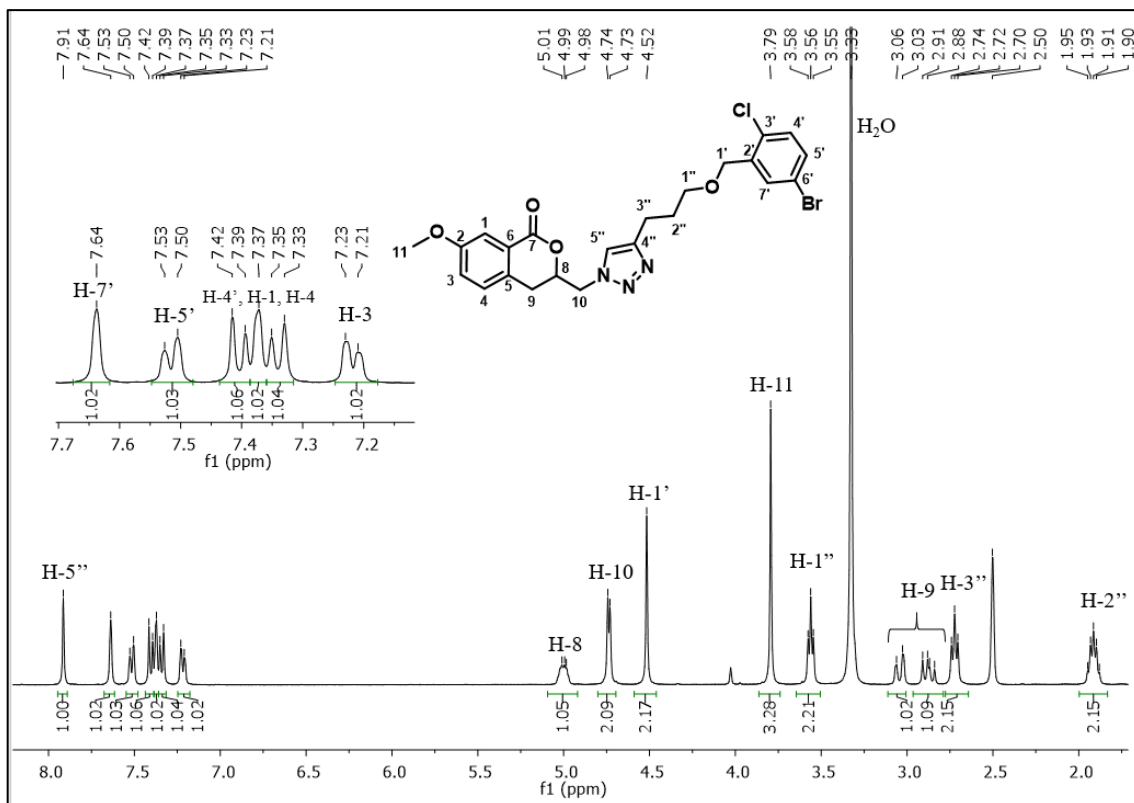


Figura 93. Espectro de RMN de ^1H do composto **78k** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

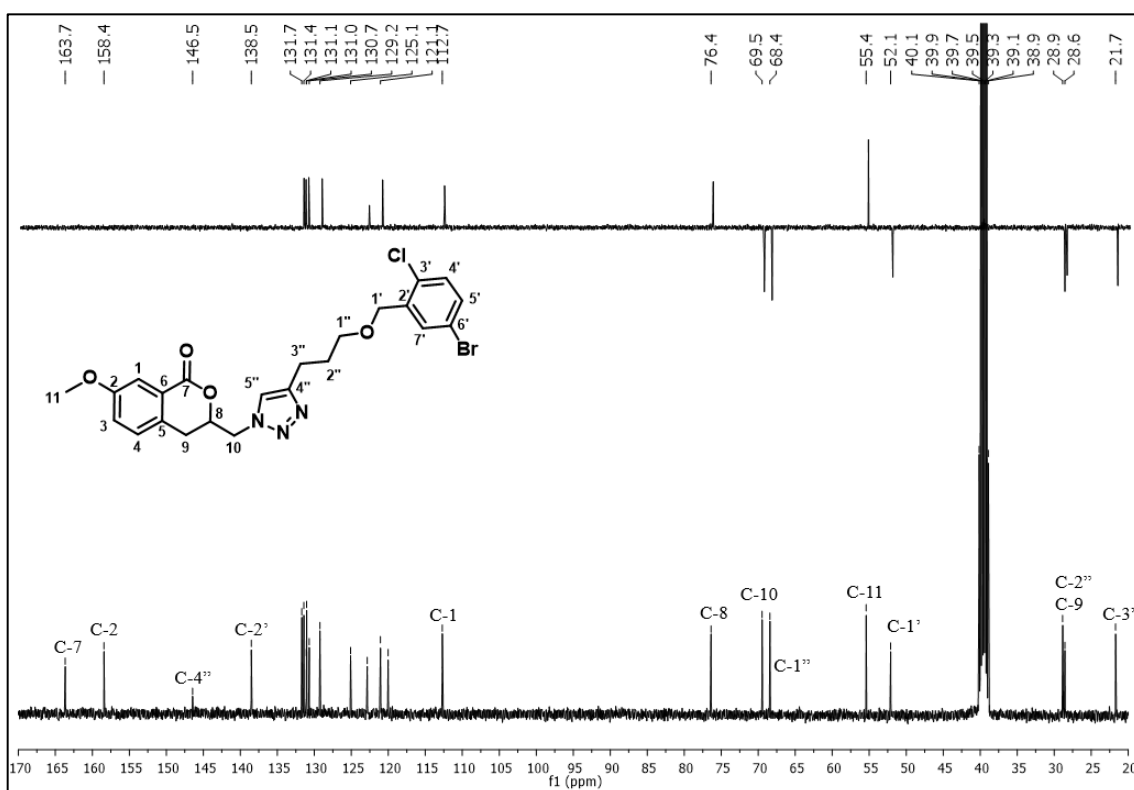


Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78k** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

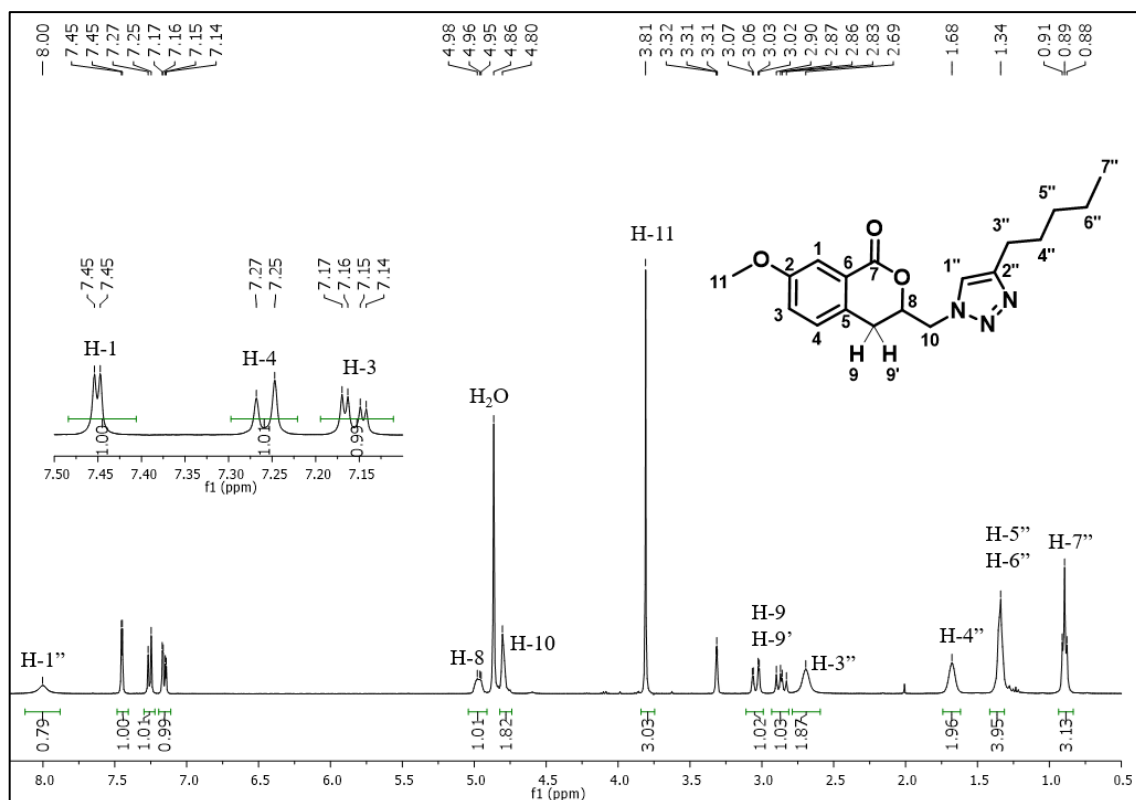


Figura 95. Espectro de RMN de ^1H do composto **781** (400 MHz, CD_3OD).

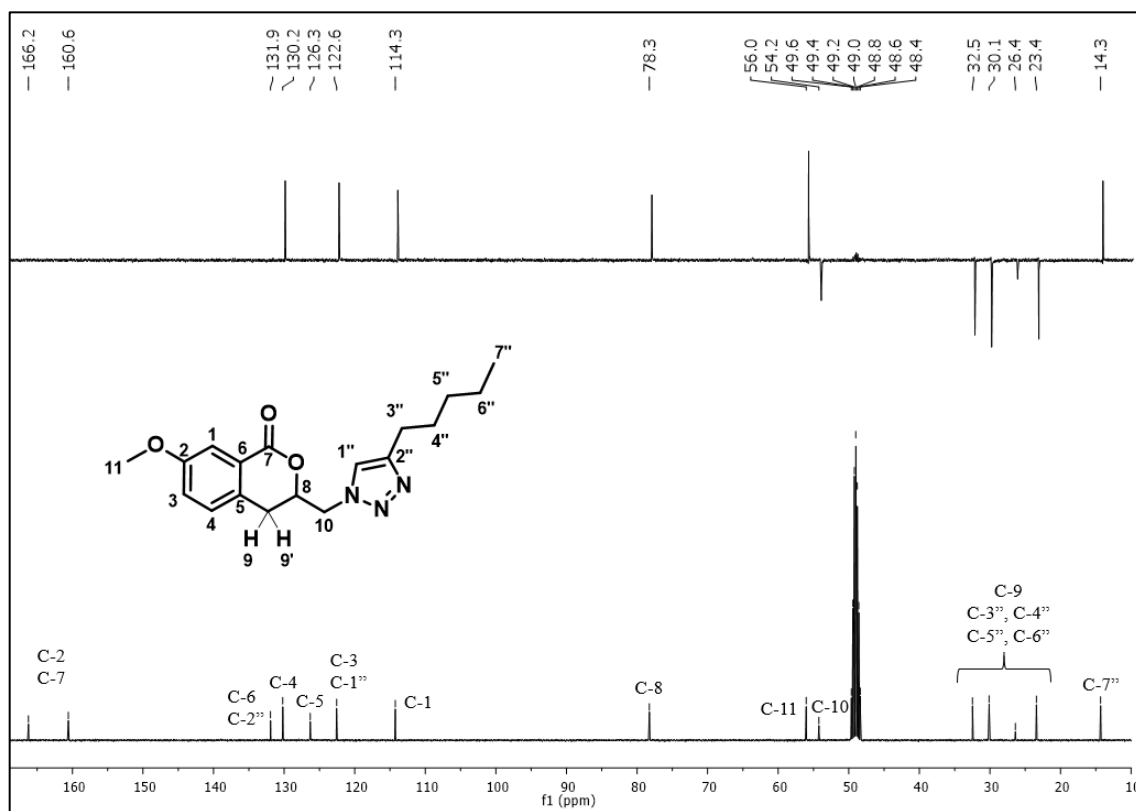


Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **781** (100 MHz, CD_3OD).

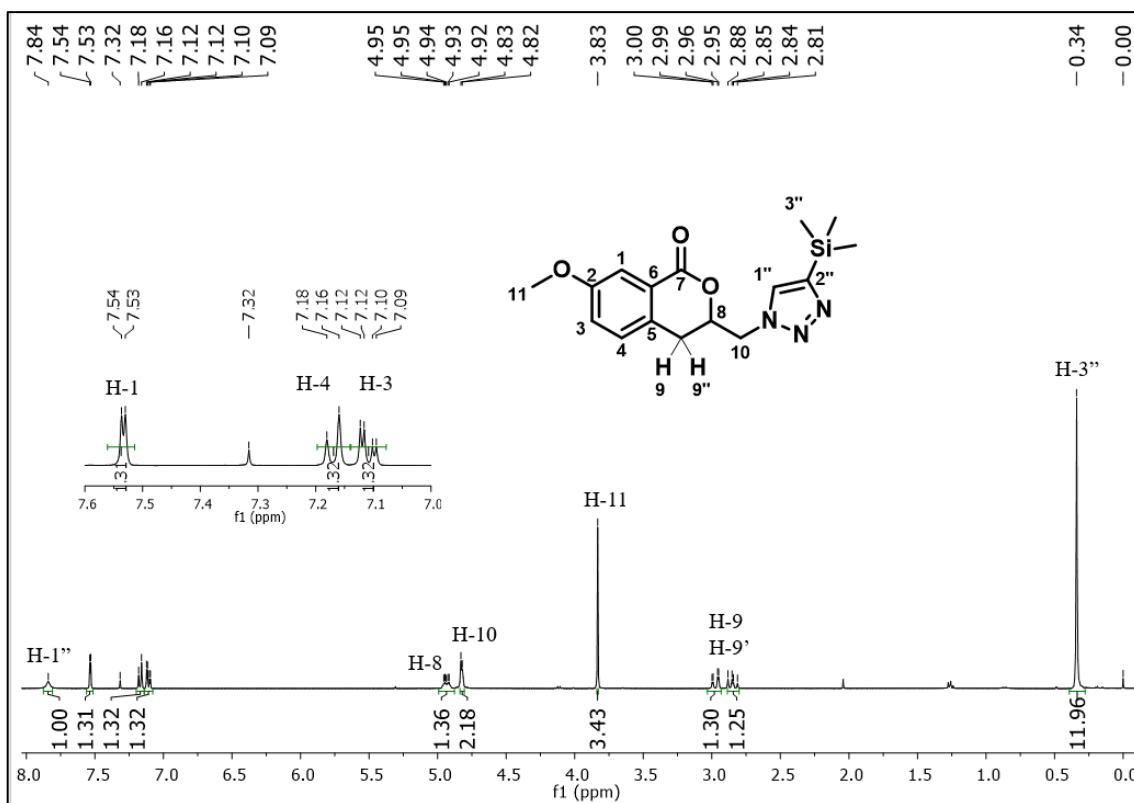


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H do composto **78m** (400 MHz, CDCl_3).

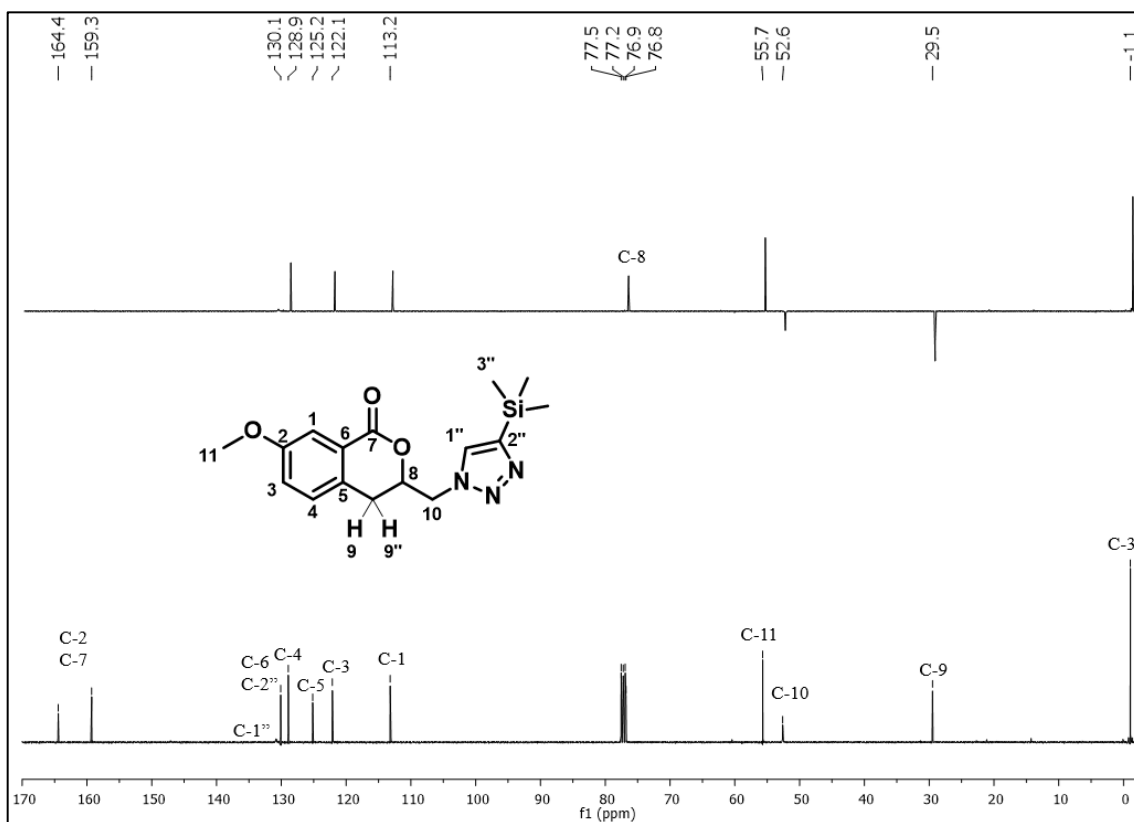


Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **78m** (100 MHz, CDCl_3).

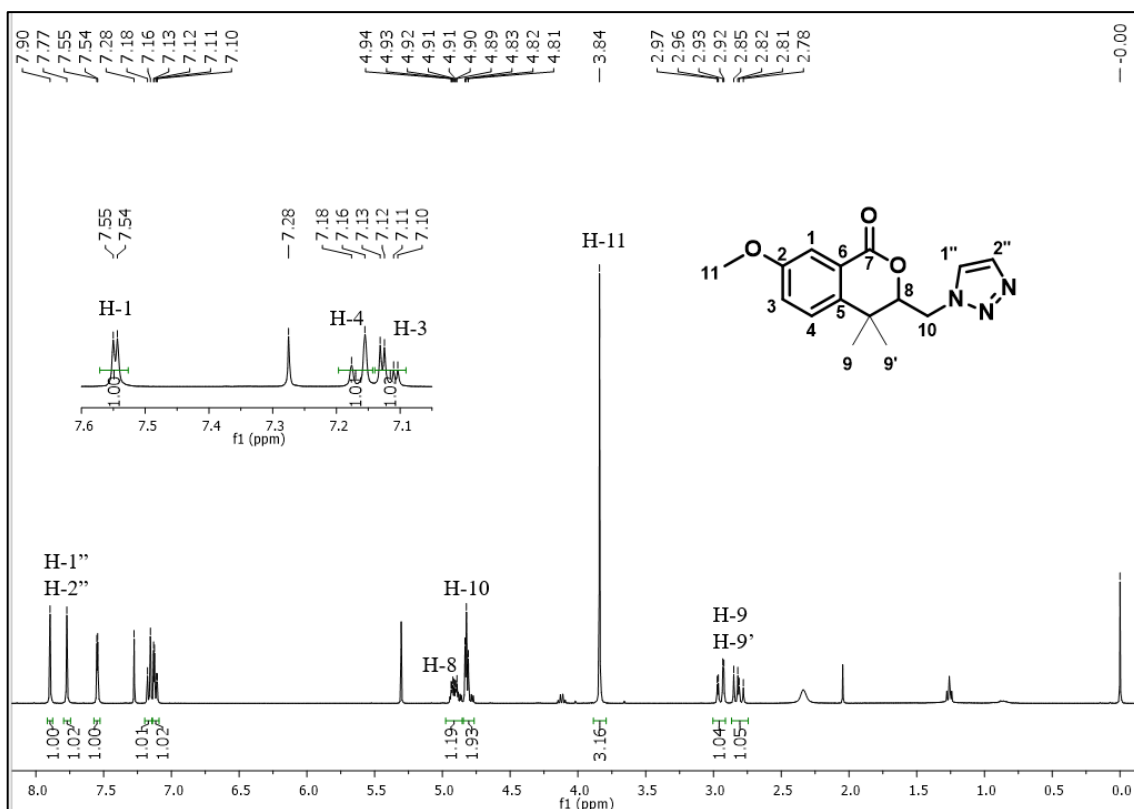


Figura 99. Espectro de RMN de ¹H do composto **78n** (400 MHz, CDCl₃).

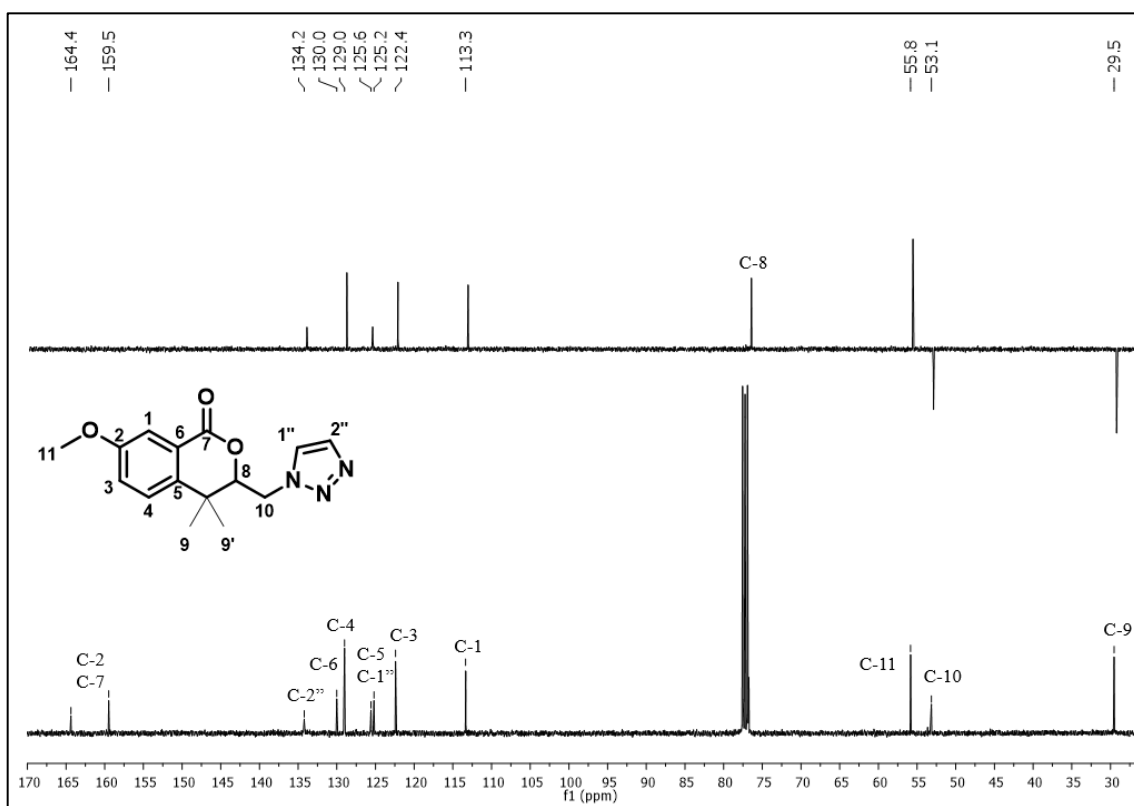


Figura 100. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subespectro DEPT 135 (b) de **78n** (100 MHz, CDCl₃).

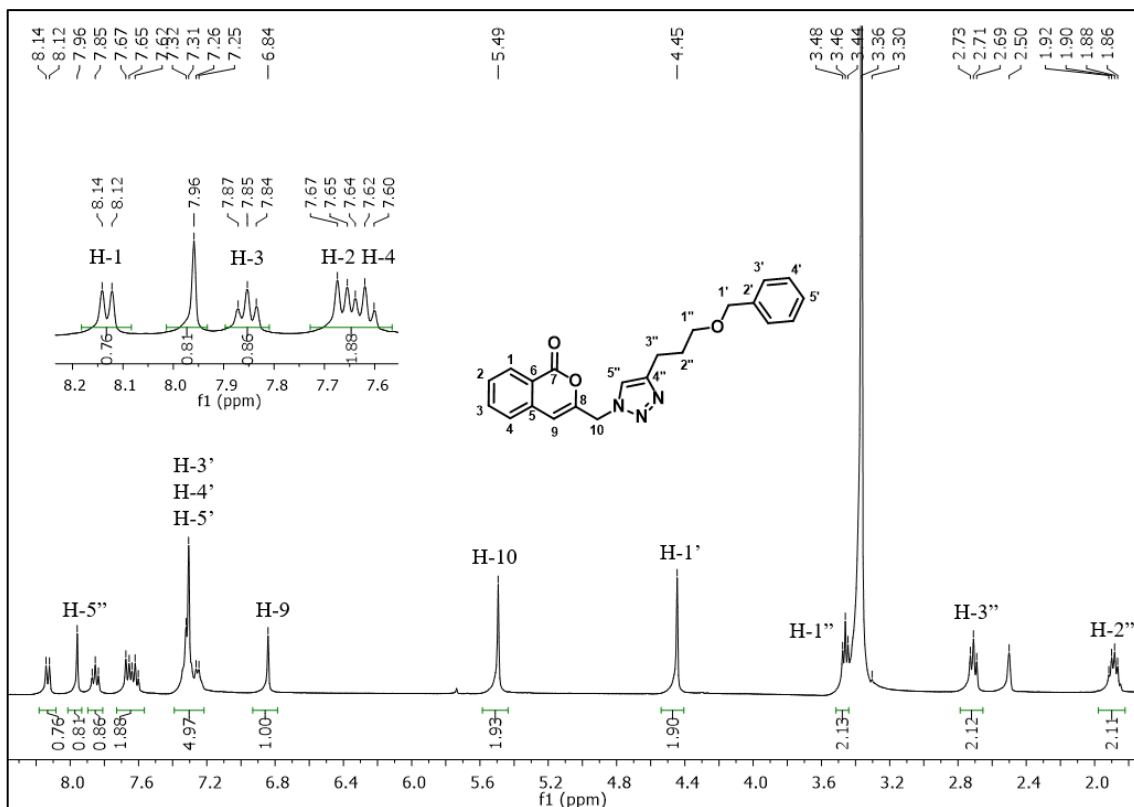


Figura 101. Espectro de RMN de ^1H do composto **79a** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

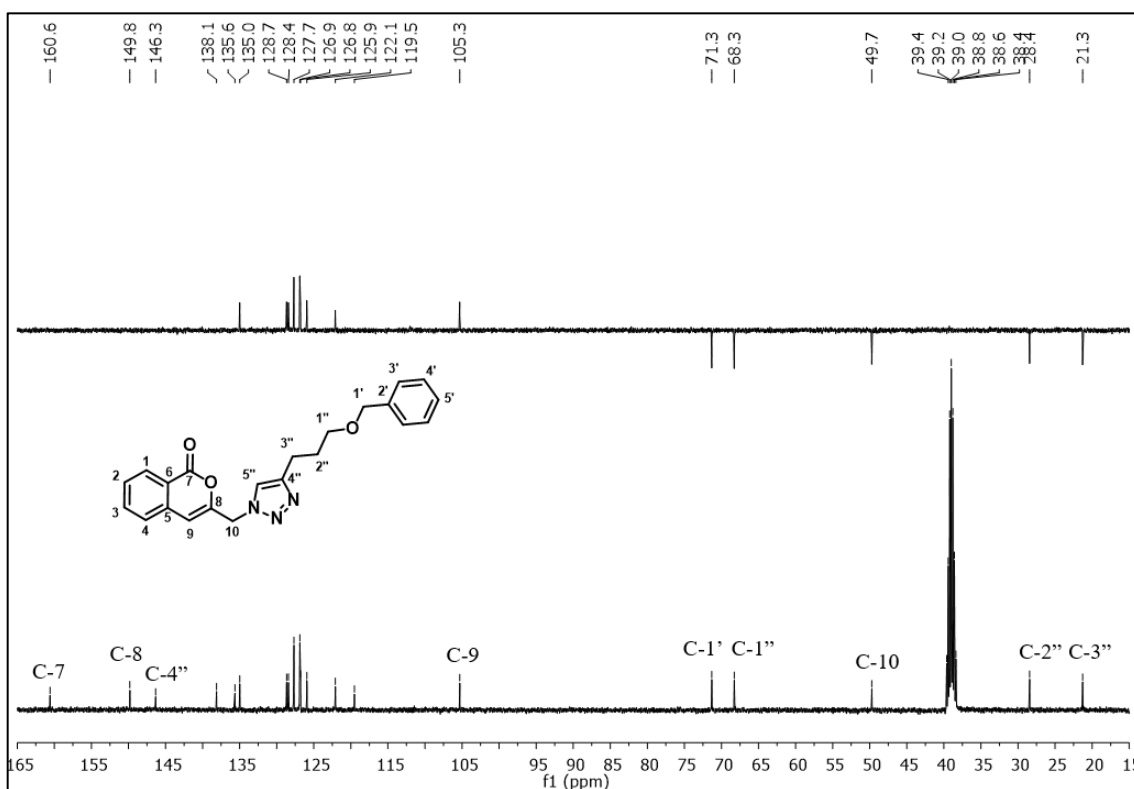


Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **79a** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

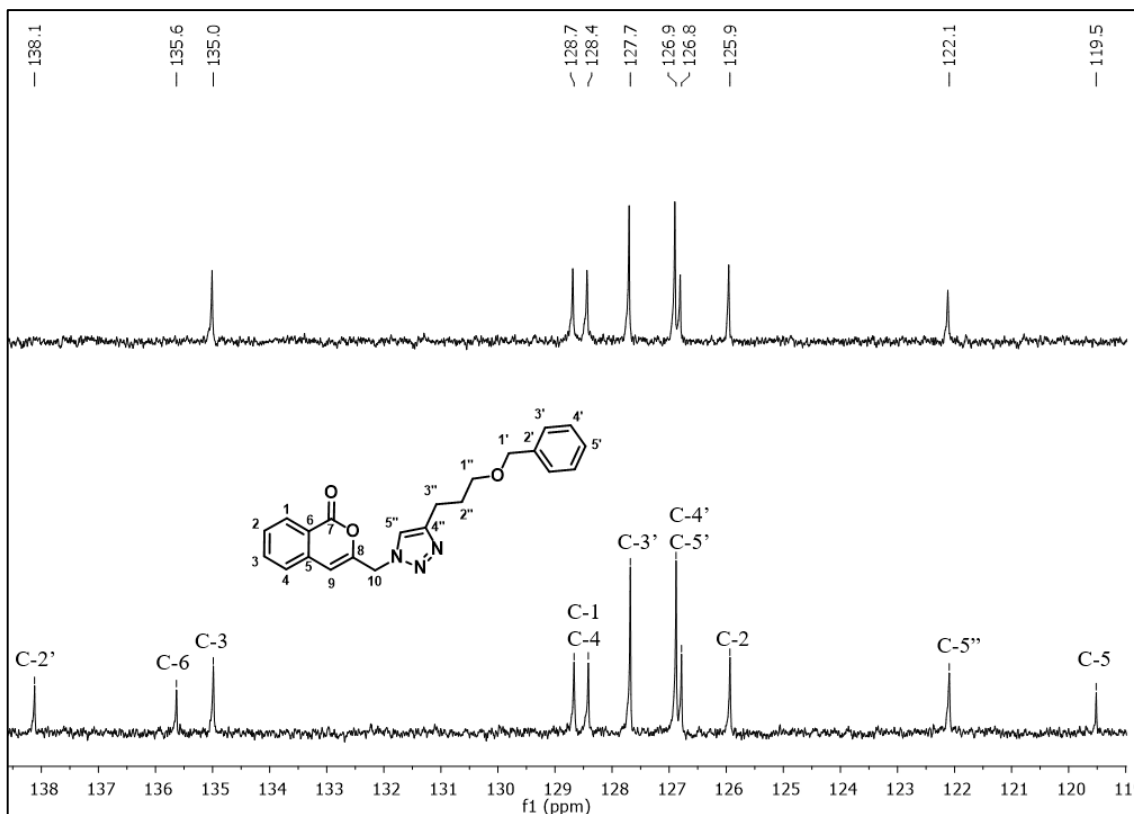


Figura 103. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **79a** (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

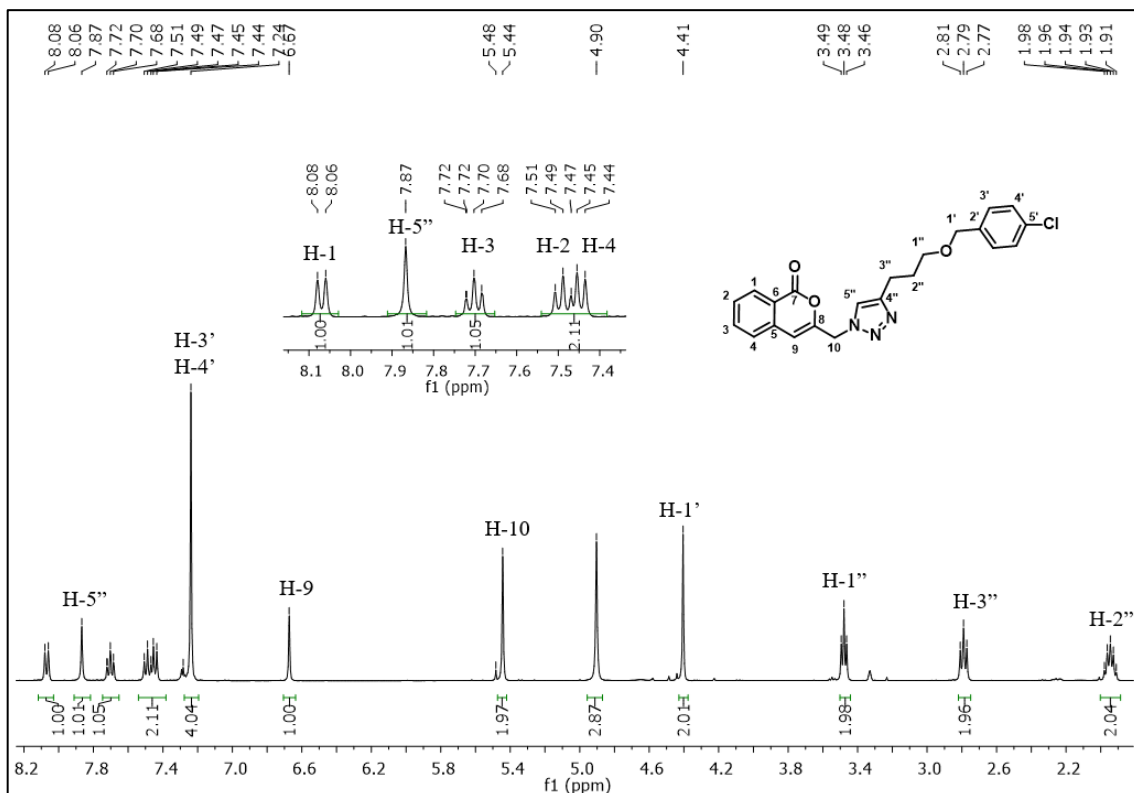


Figura 104. Espectro de RMN de ^1H do composto **79c** (400 MHz, CD_3OD).

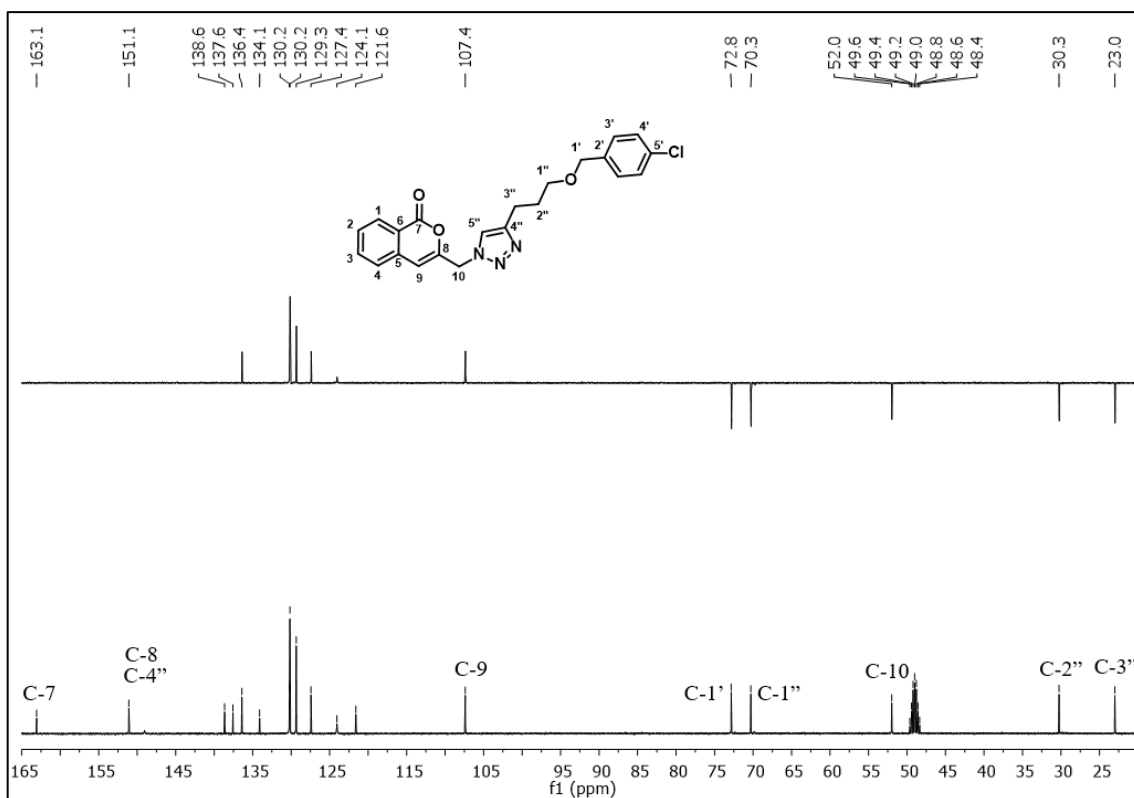


Figura 105. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **79c** (100 MHz, CD_3OD).

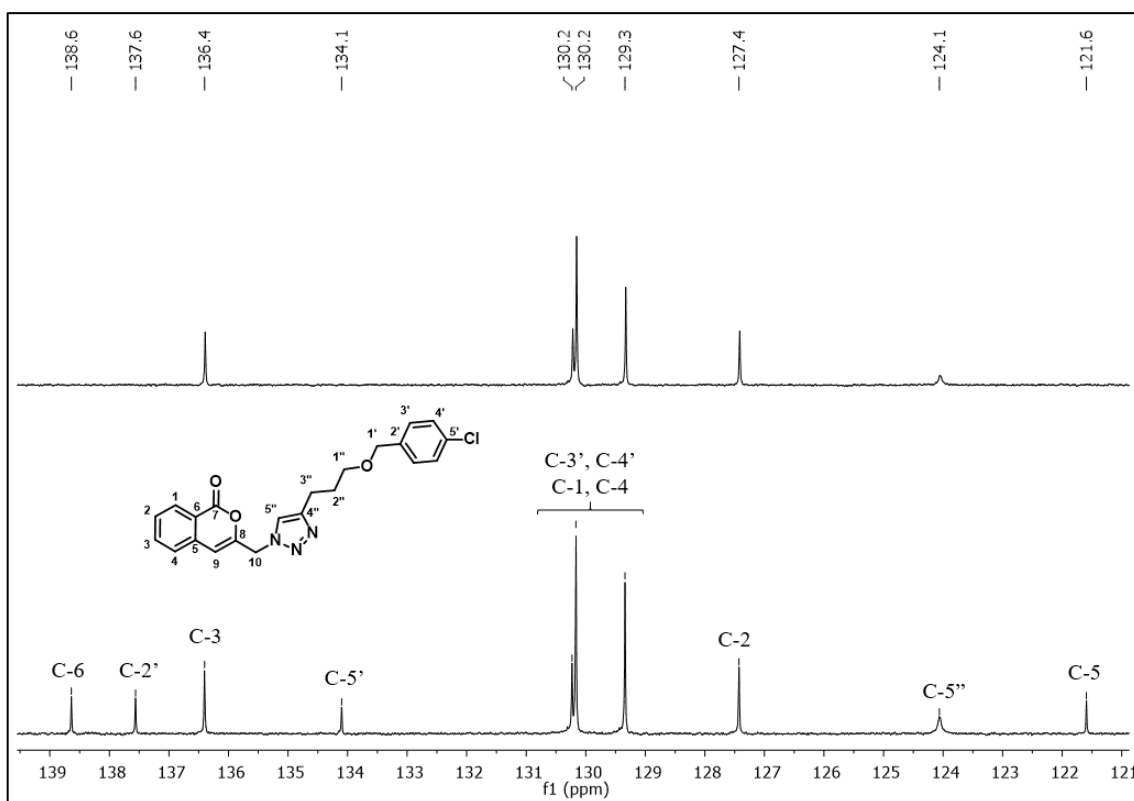


Figura 106. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **79c** (100 MHz, CD_3OD).

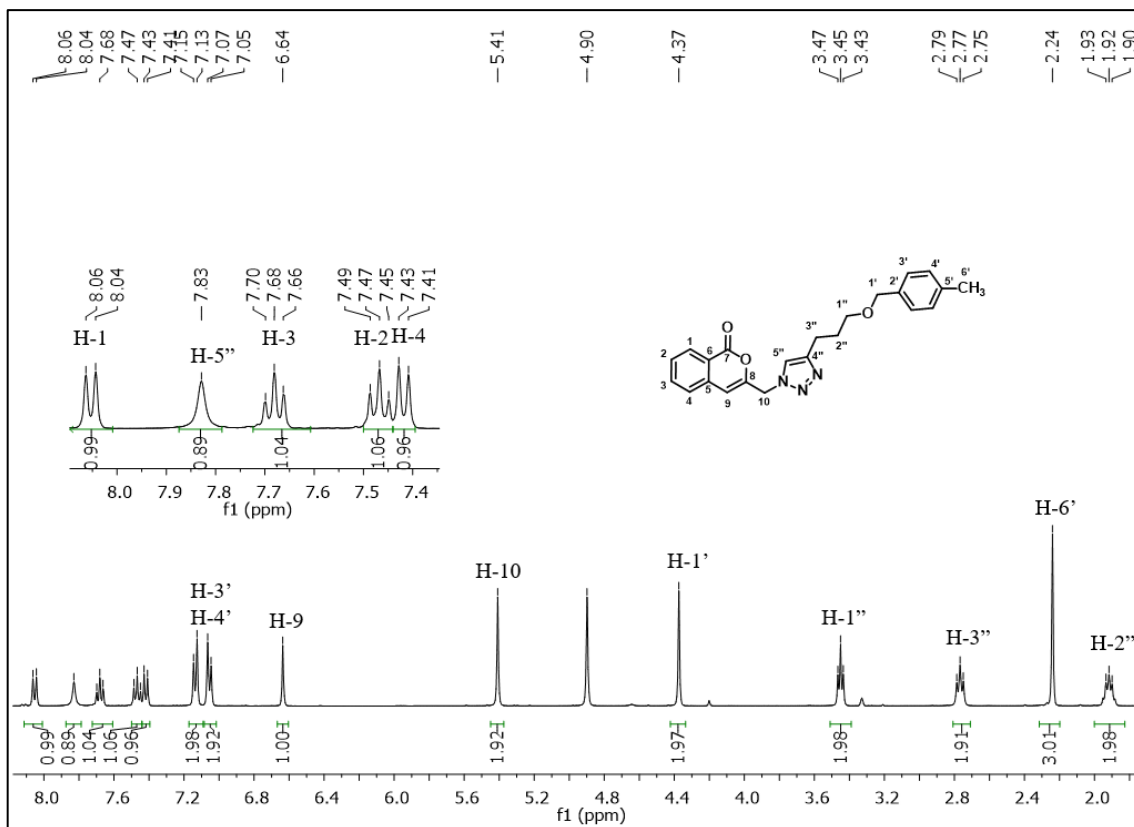


Figura 107. Espectro de RMN de ¹H do composto **79f** (400 MHz, CD₃OD).

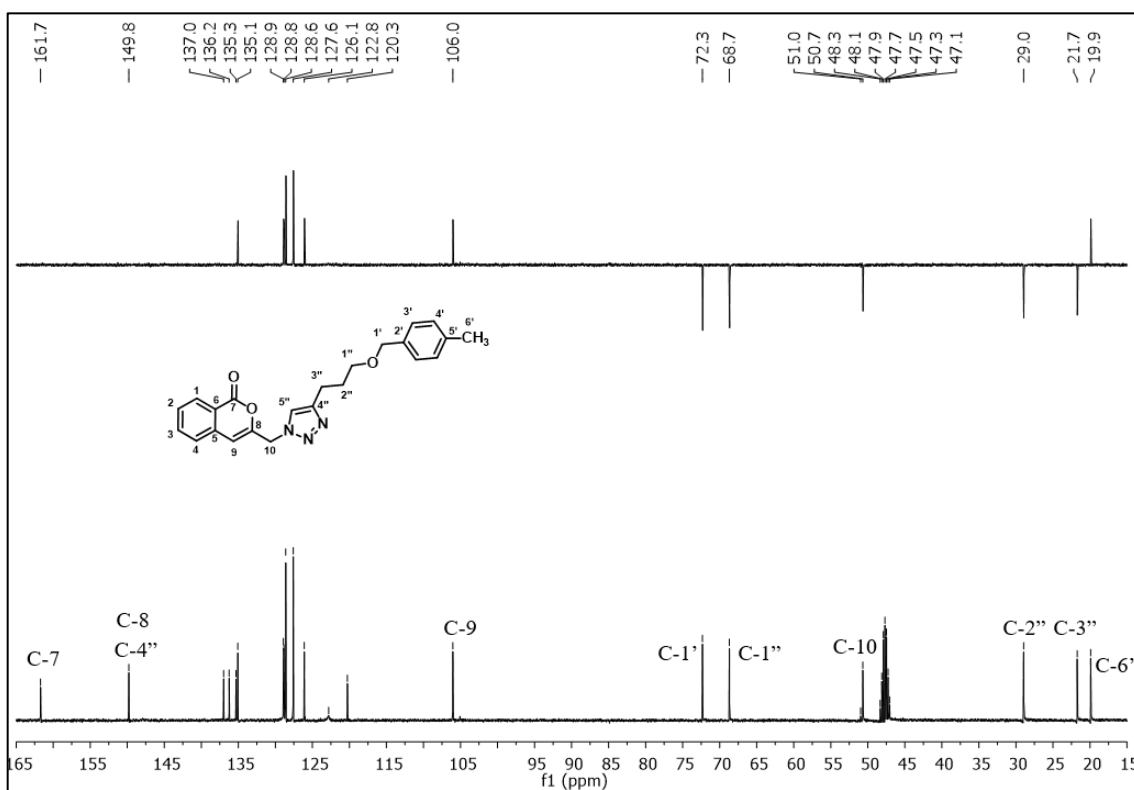


Figura 108. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **79f** (100 MHz, CD₃OD).

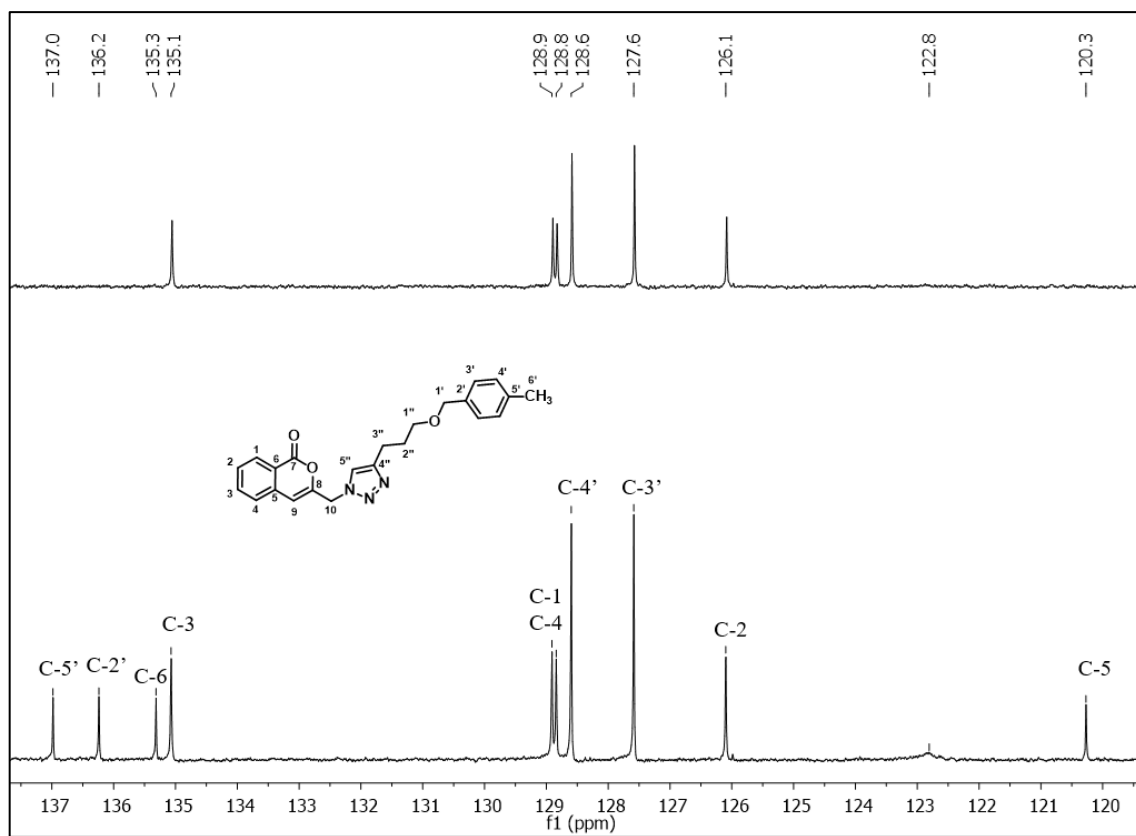


Figura 109. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **79f** (100 MHz, CD_3OD).

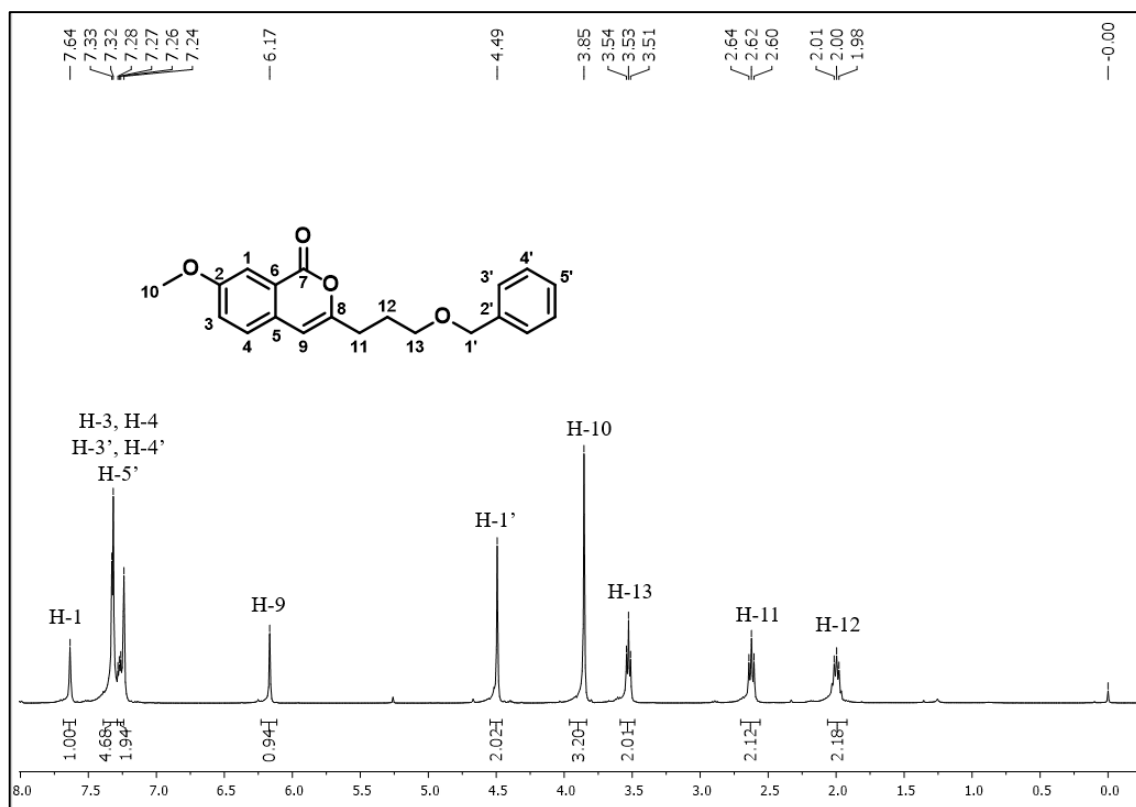


Figura 110. Espectro de RMN de ^1H do composto **80a** (400 MHz, CDCl_3).

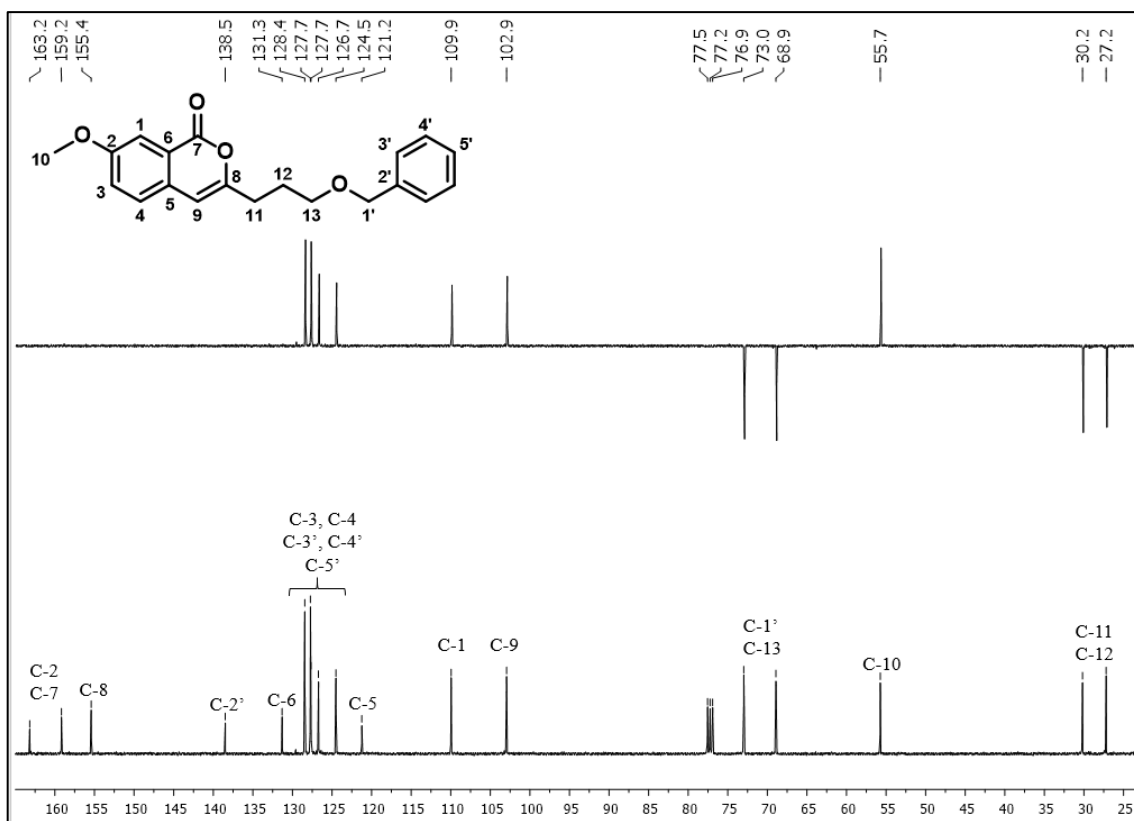


Figura 111. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **80a** (100 MHz, CDCl₃).

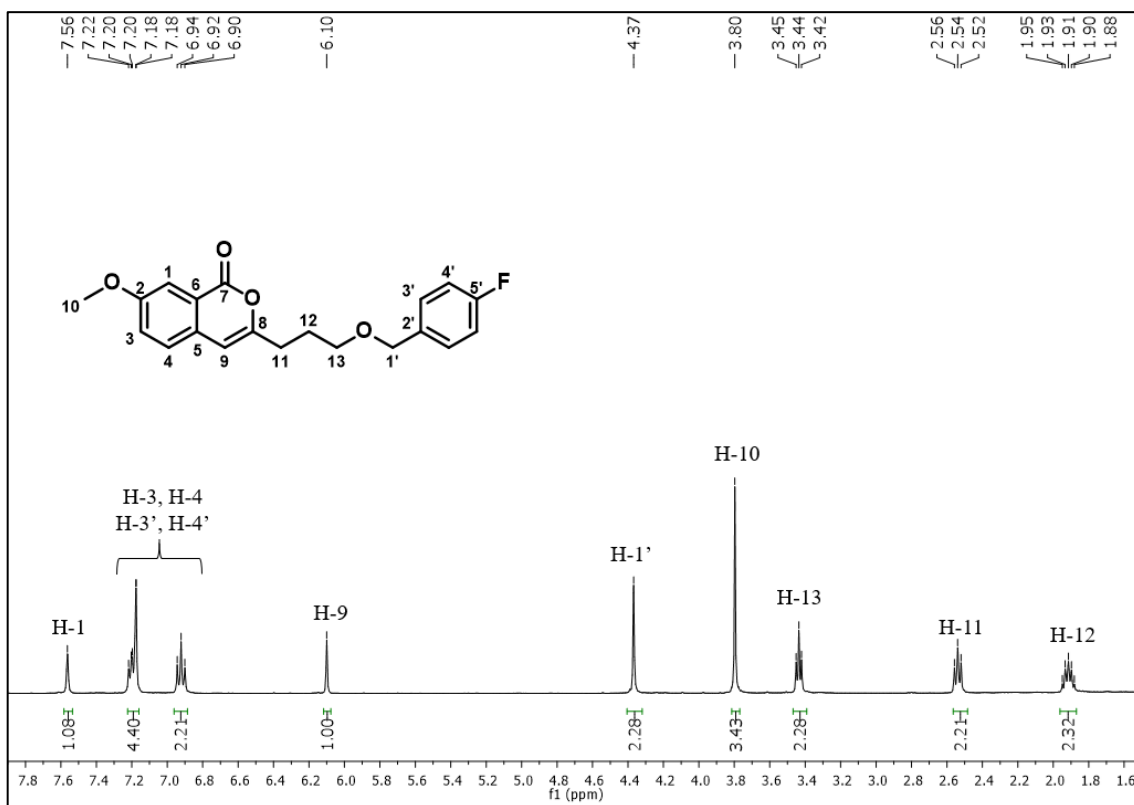


Figura 112. Espectro de RMN de ¹H do composto **80b** (400 MHz, CDCl₃).

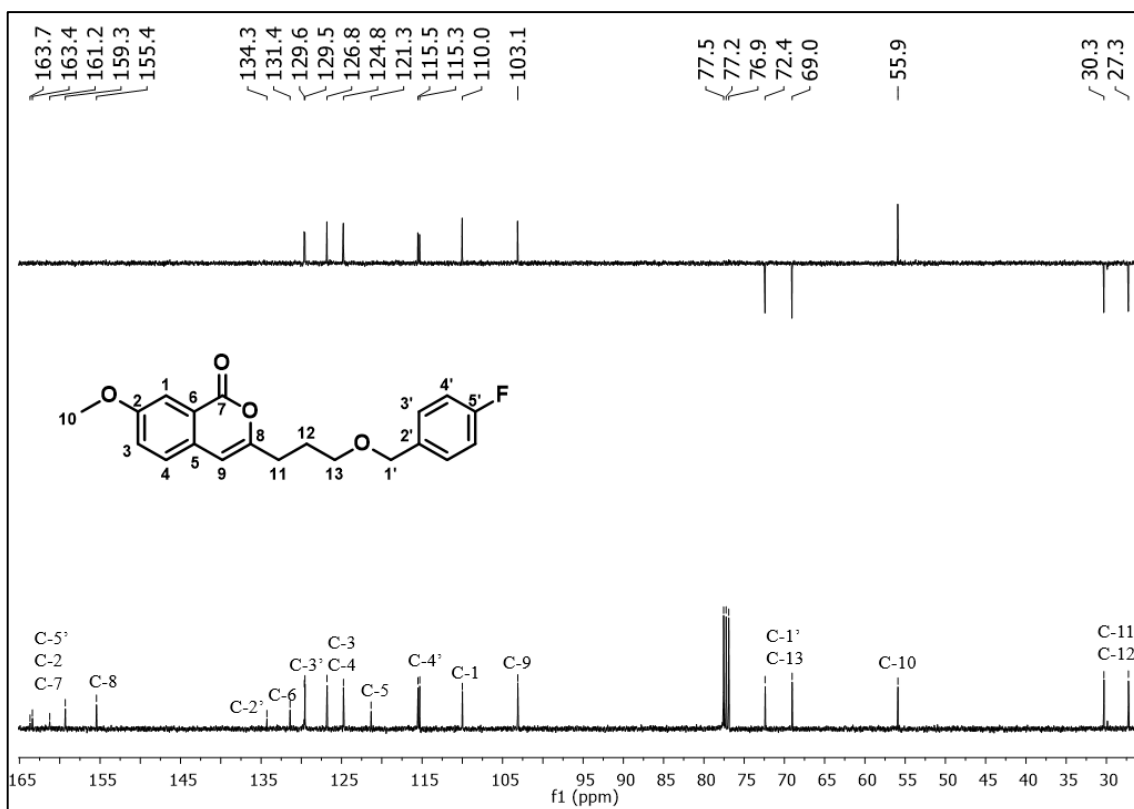


Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **80b** (100 MHz, CDCl_3).

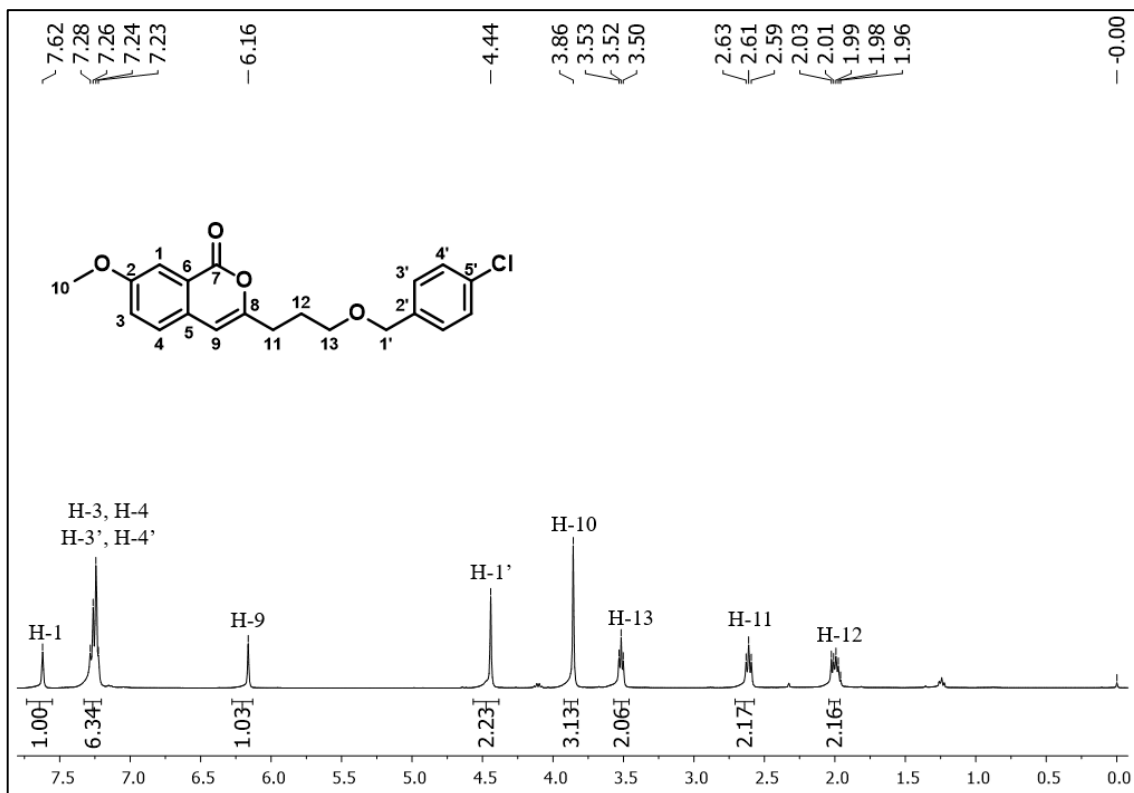


Figura 114. Espectro de RMN de ^1H do composto **80c** (400 MHz, CDCl_3).

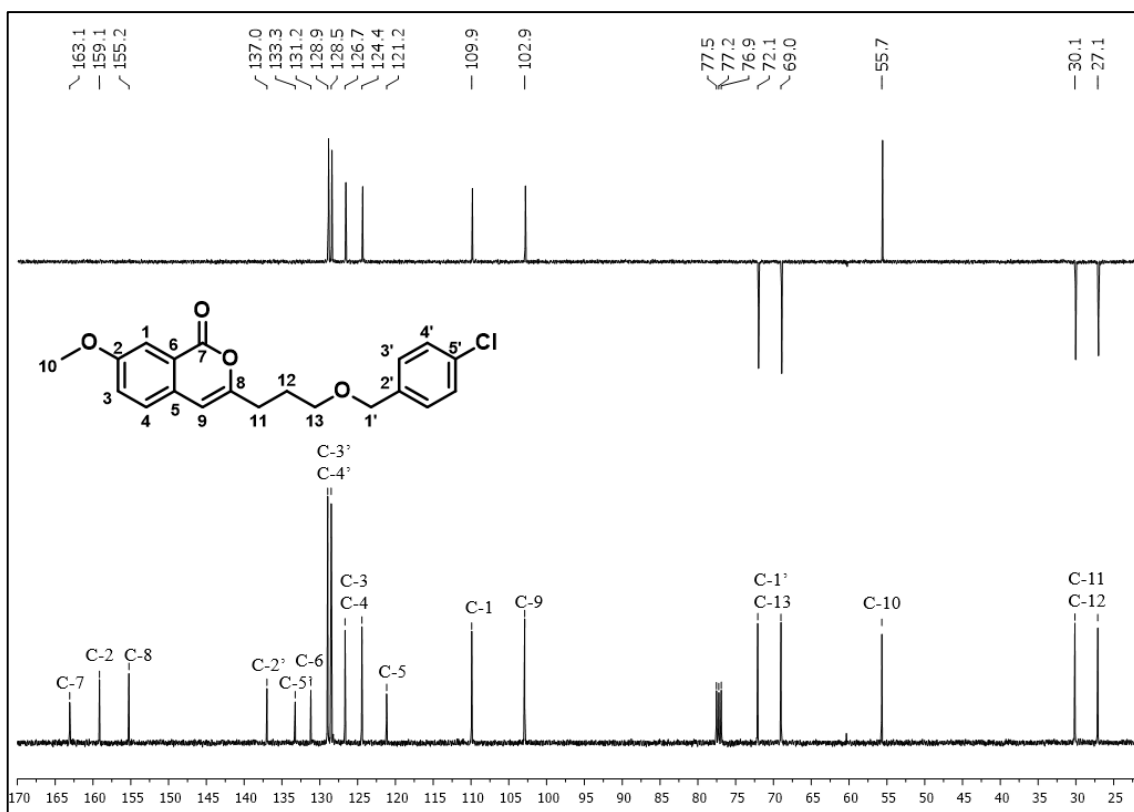


Figura 115. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **80c** (100 MHz, CDCl_3).

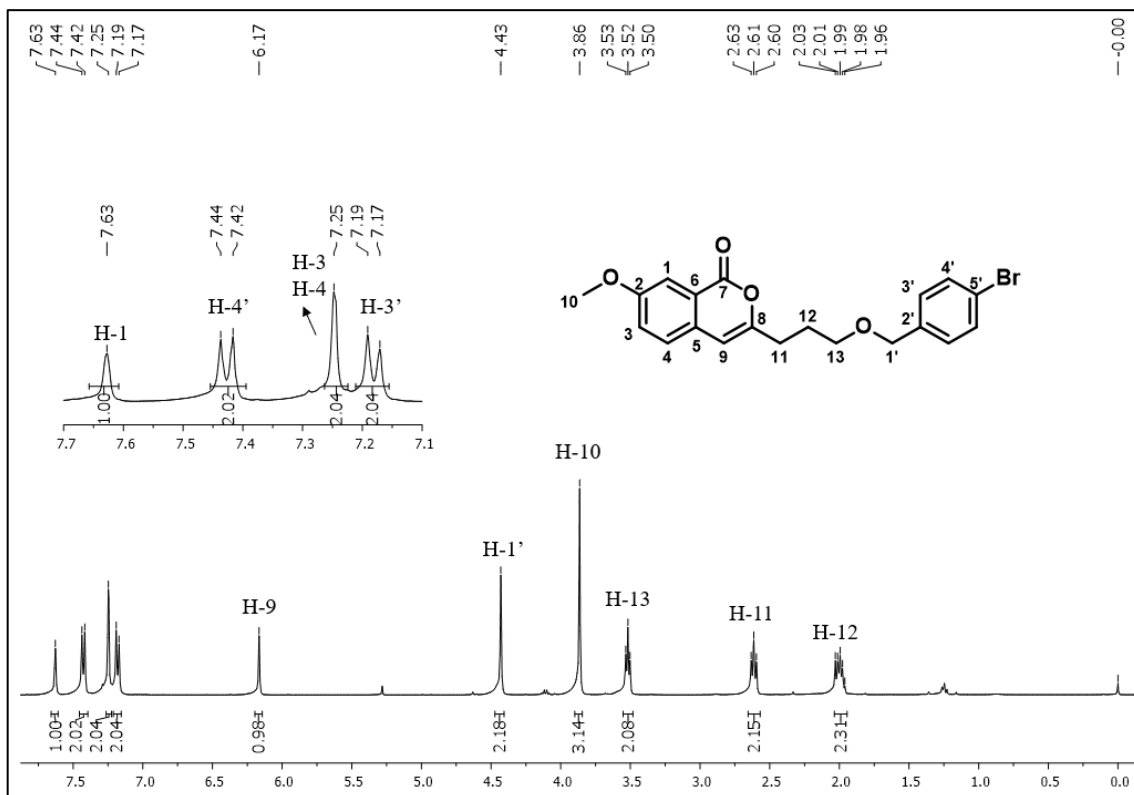


Figura 116. Espectro de RMN de ^1H do composto **80d** (400 MHz, CDCl_3).

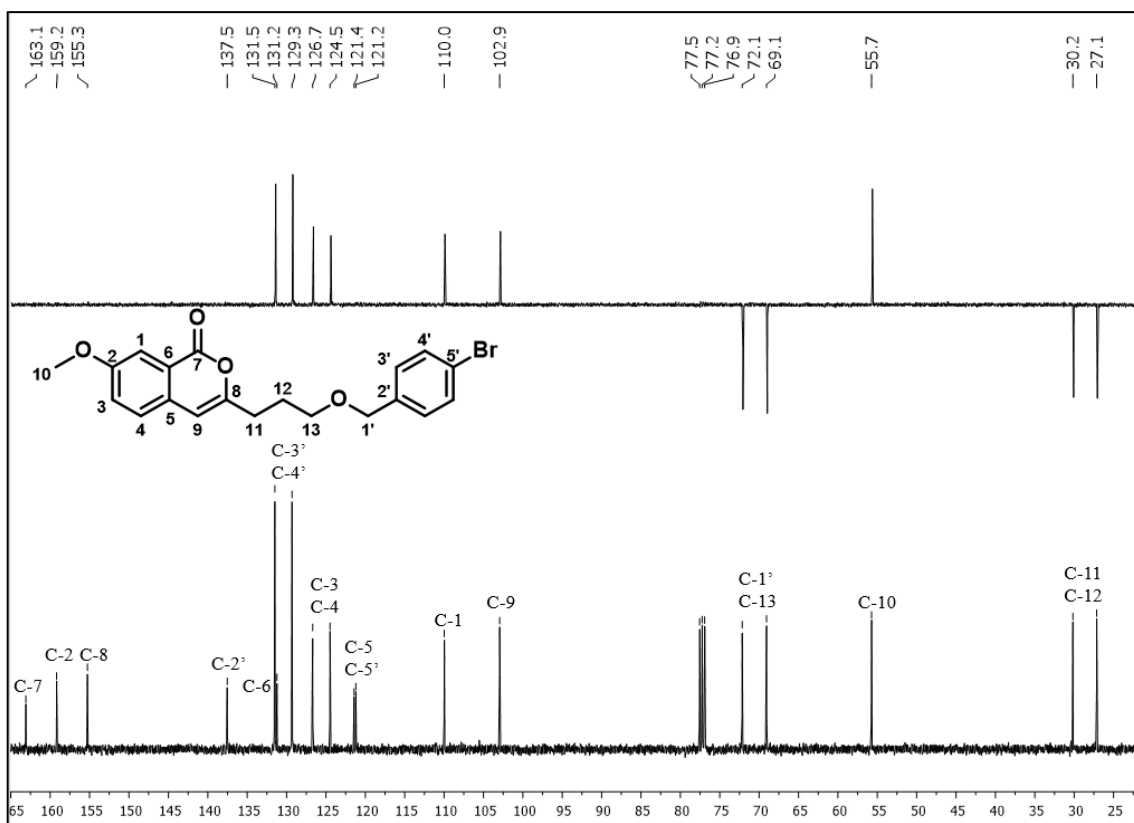


Figura 117. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **80d** (100 MHz, CDCl_3).

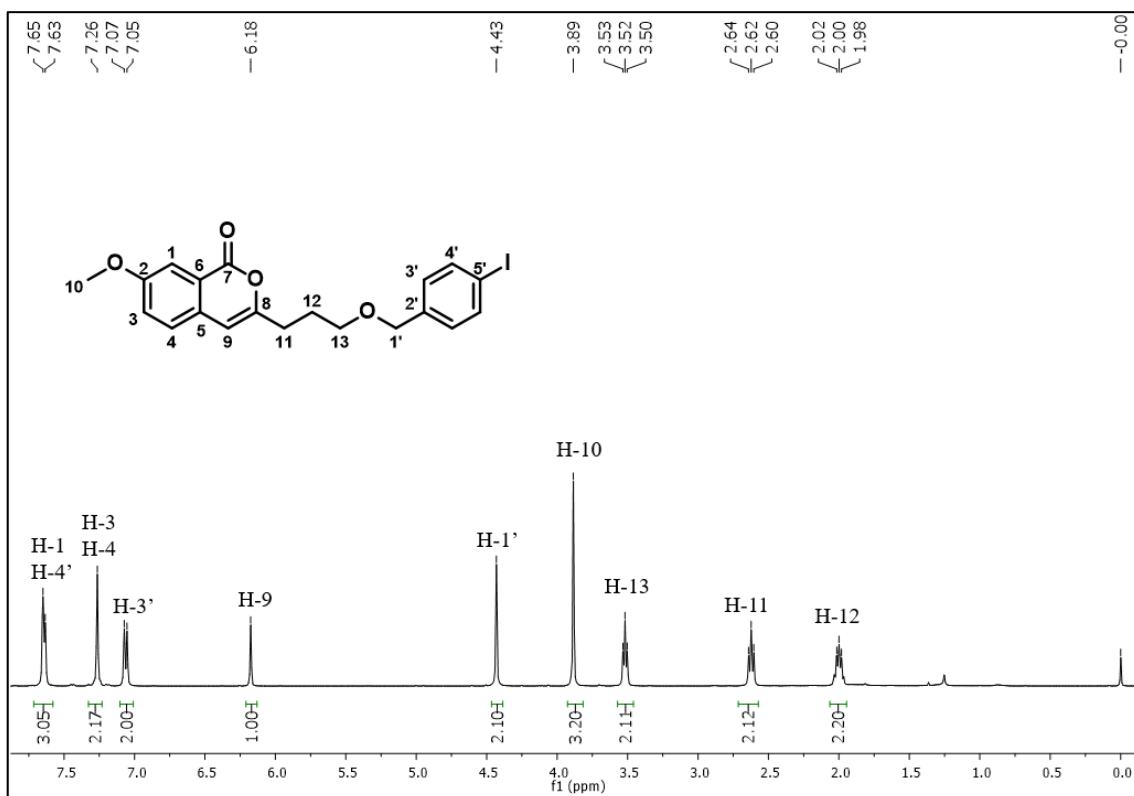


Figura 118. Espectro de RMN de ^1H do composto **80e** (400 MHz, CDCl_3).

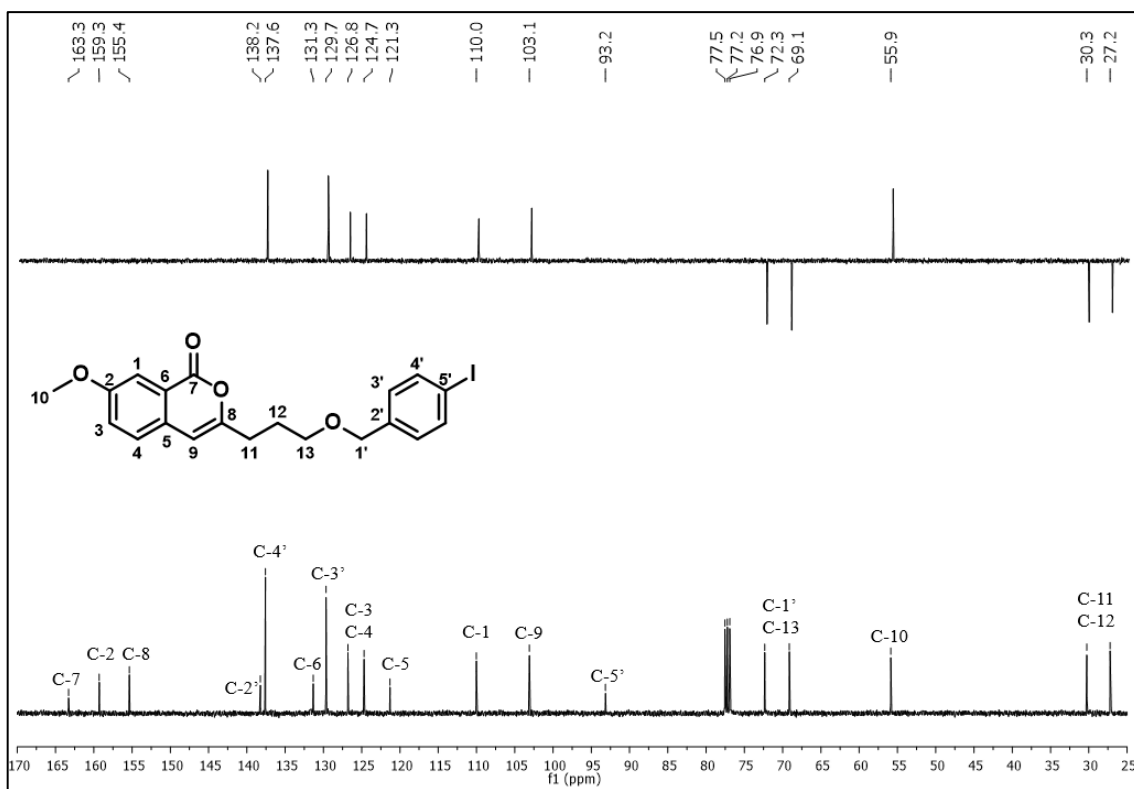


Figura 119. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **80e** (100 MHz, CDCl_3).

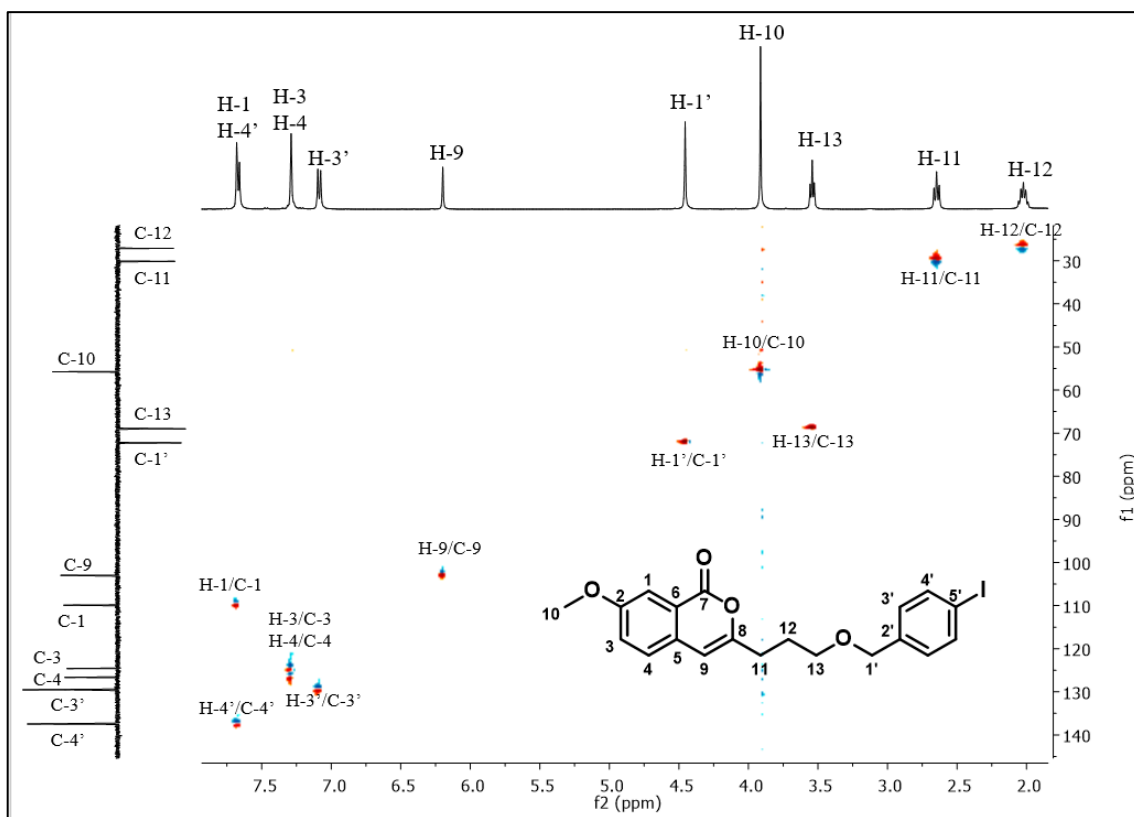


Figura 120. Mapa de contornos HMBC do composto **80e** (400 MHz, CDCl_3).

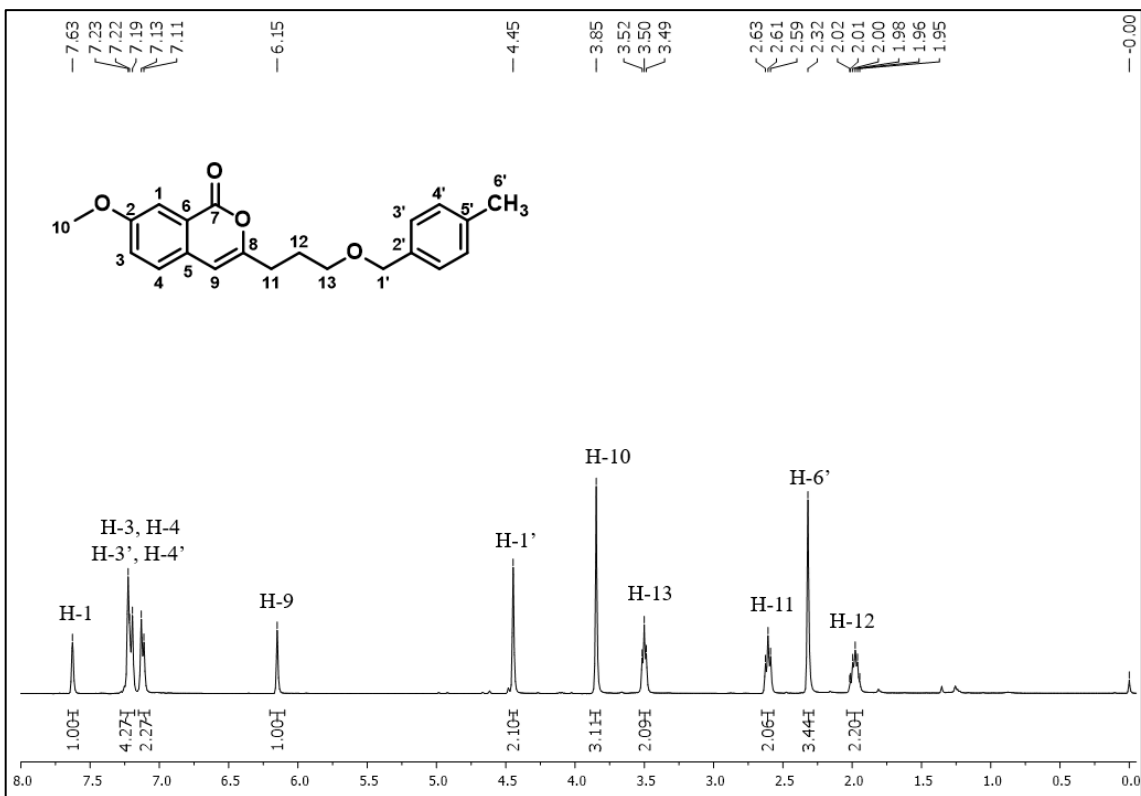


Figura 121. Espectro de RMN de ^1H do composto **80f** (400 MHz, CDCl_3).

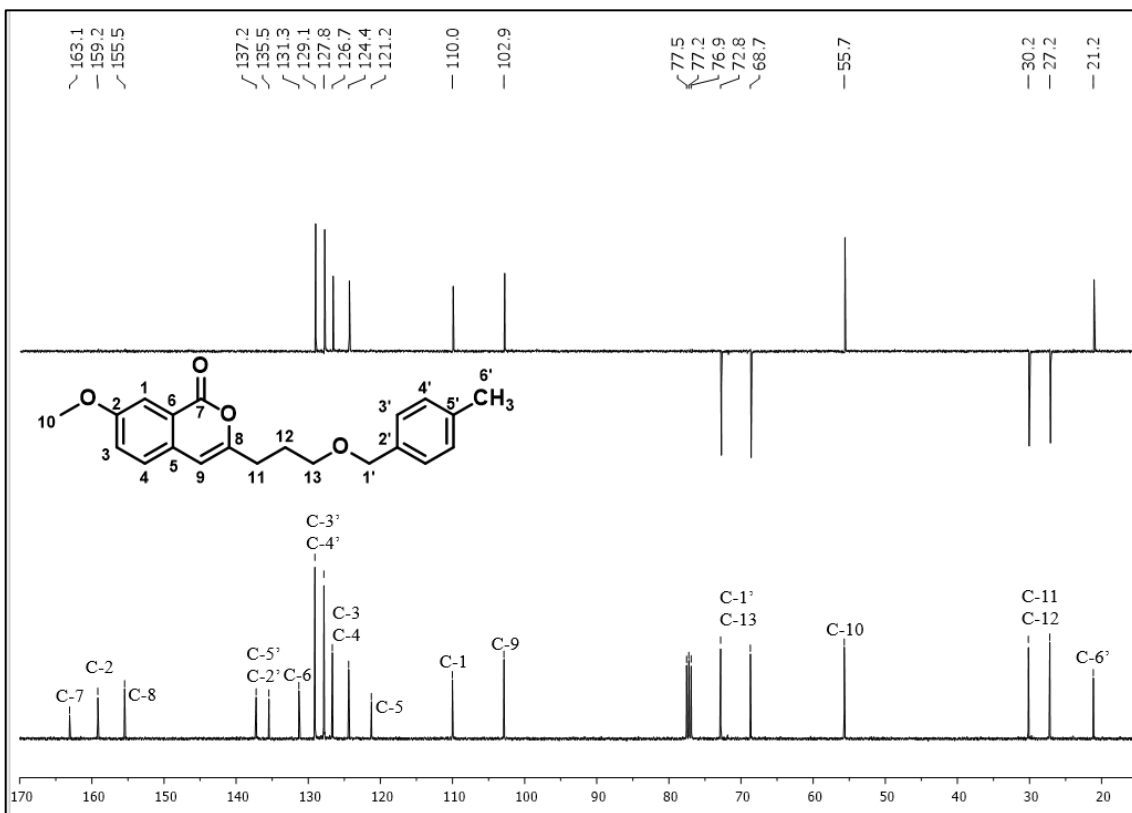


Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subespectro DEPT 135 (b) de **80f** (100 MHz, CDCl_3).

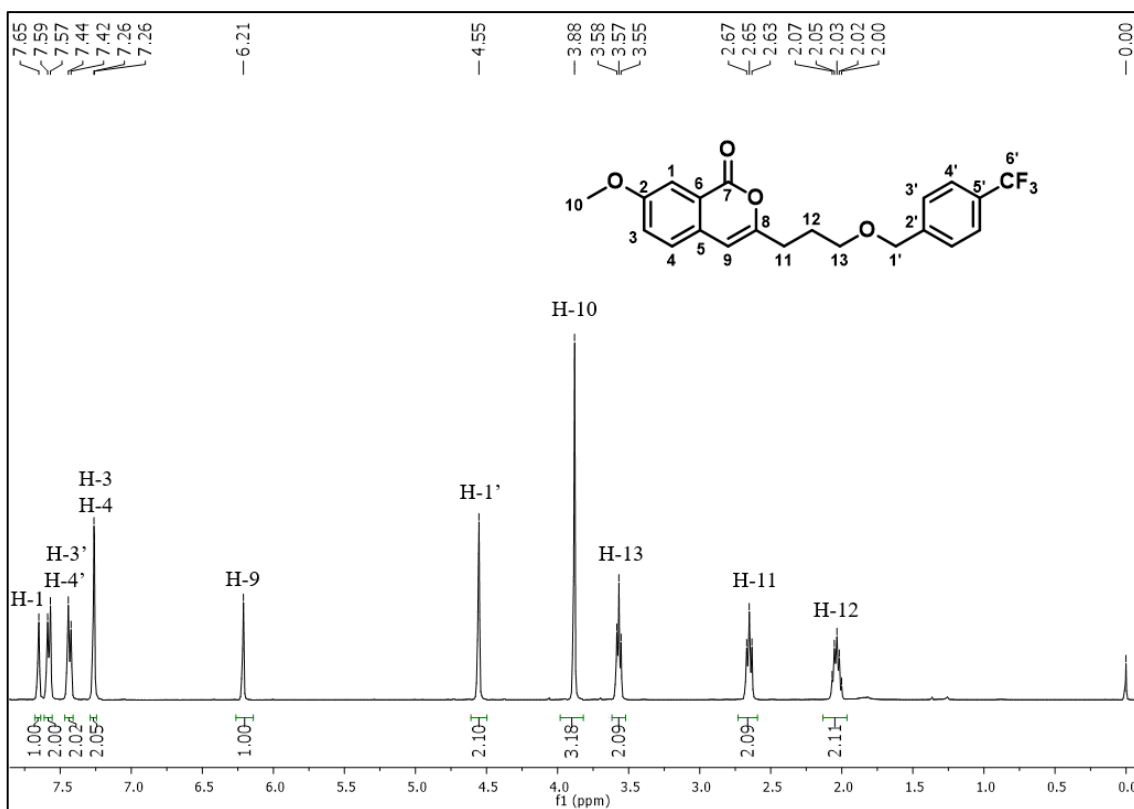


Figura 123. Espectro de RMN de ¹H do composto **80g** (400 MHz, CDCl₃).

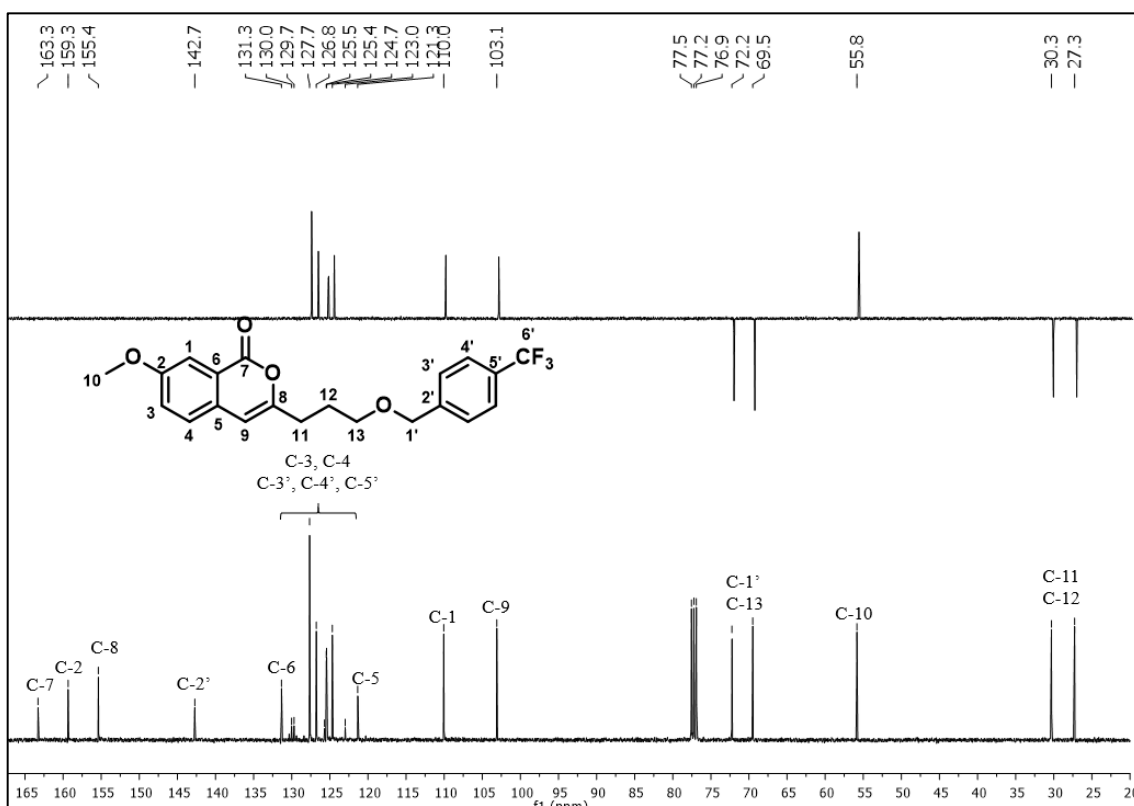


Figura 124. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **80g** (100 MHz, CDCl₃).

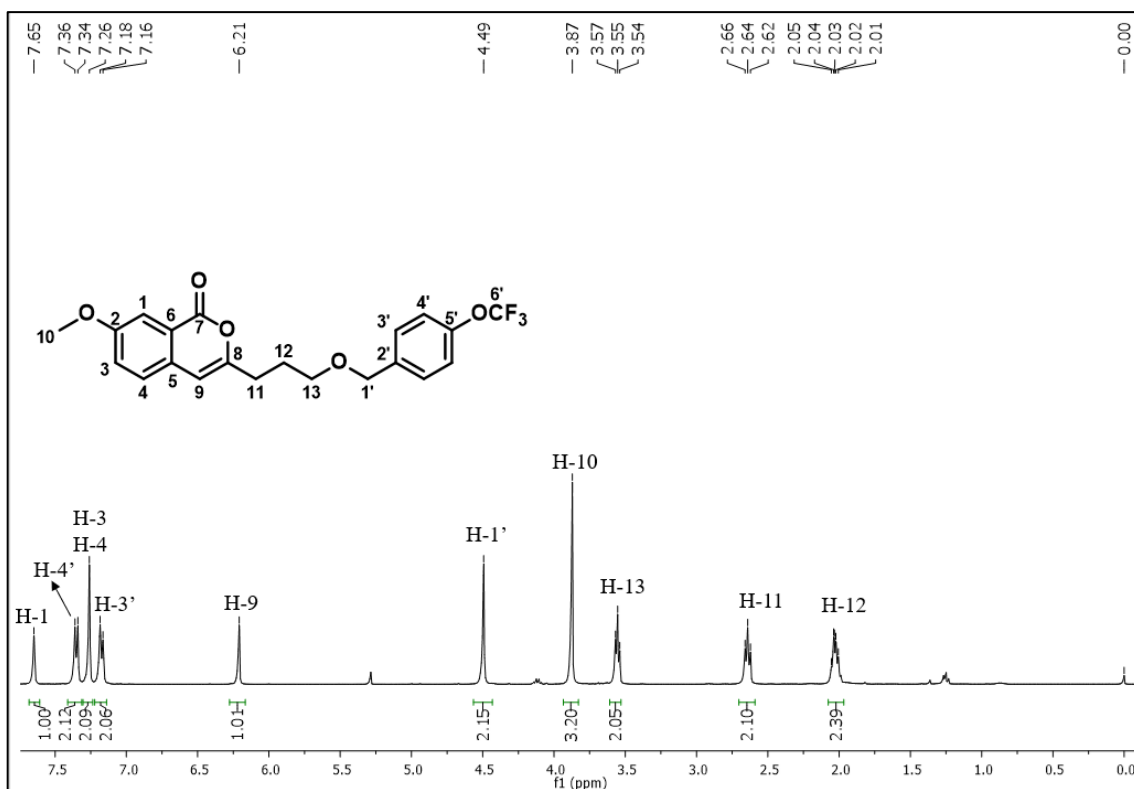


Figura 125. Espectro de RMN de ¹H do composto **80h** (400 MHz, CDCl₃).

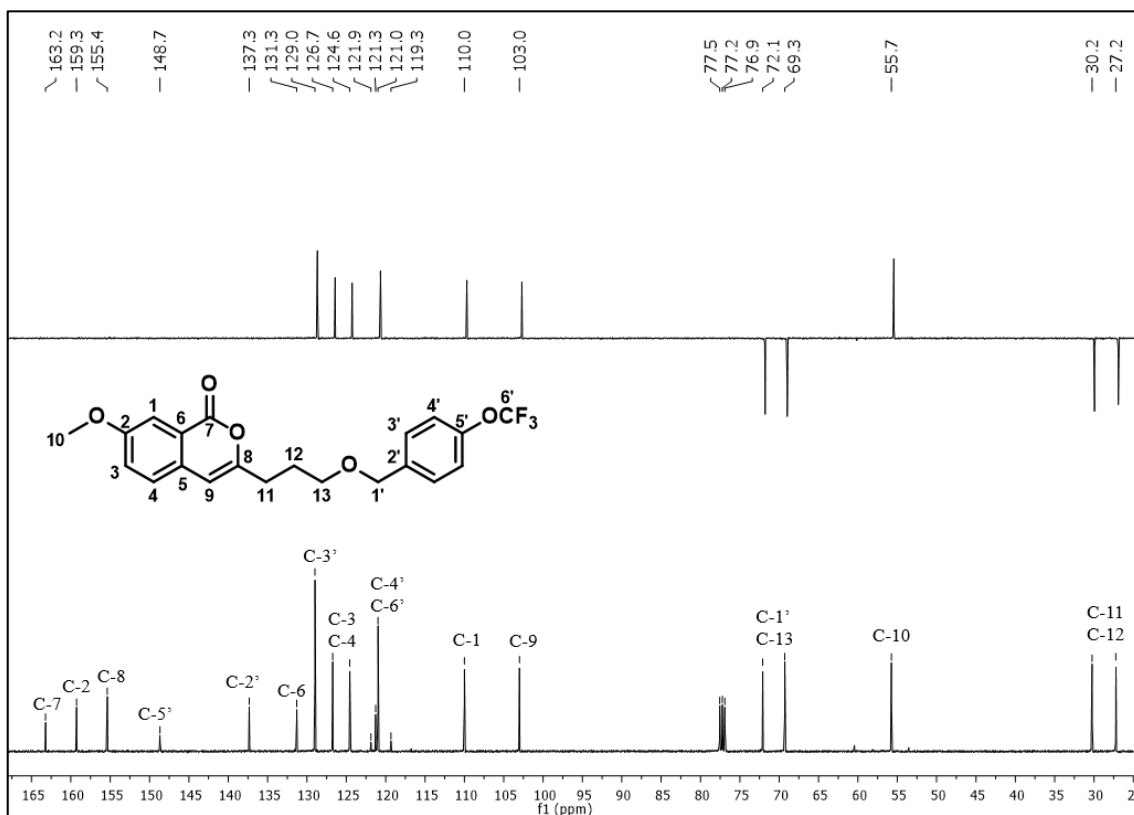


Figura 126. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **80h** (100 MHz, CDCl₃).

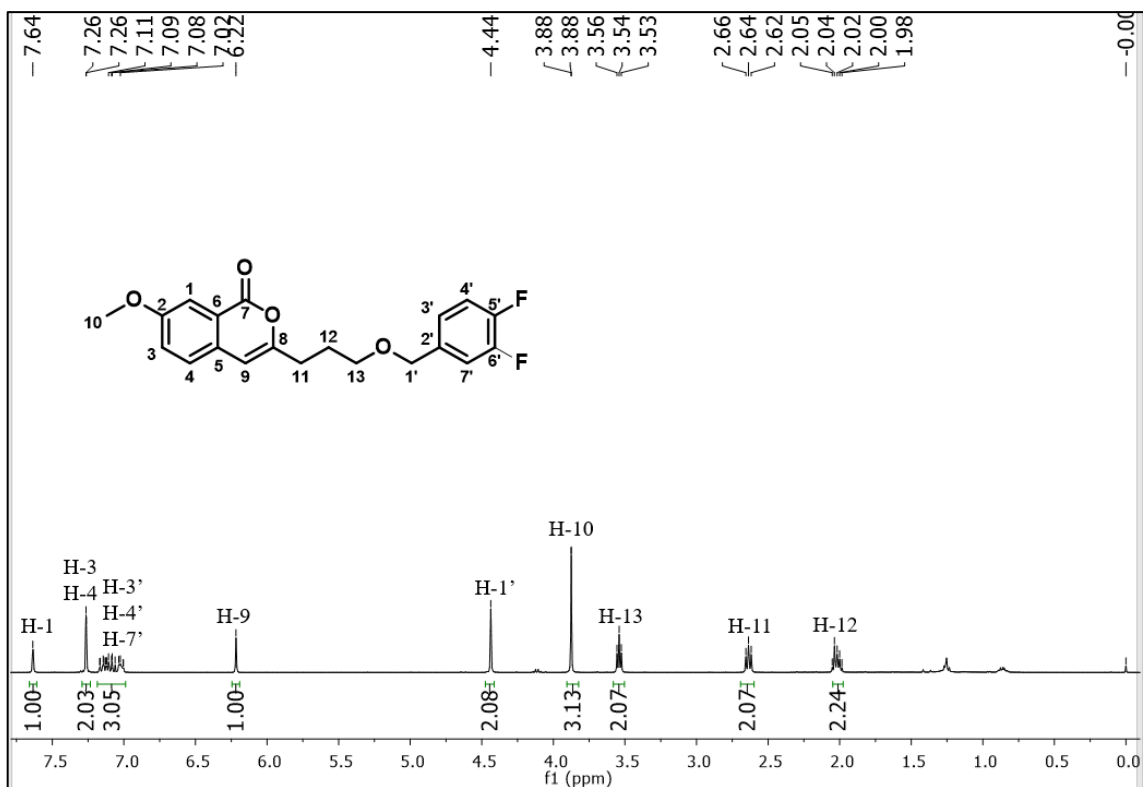


Figura 127. Espectro de RMN de ^1H do composto **80i** (400 MHz, CDCl_3).



Figura 128. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **80i** (100 MHz, CDCl_3).



Figura 129. Espectro de RMN de ¹H do composto **80j** (400 MHz, CDCl₃).

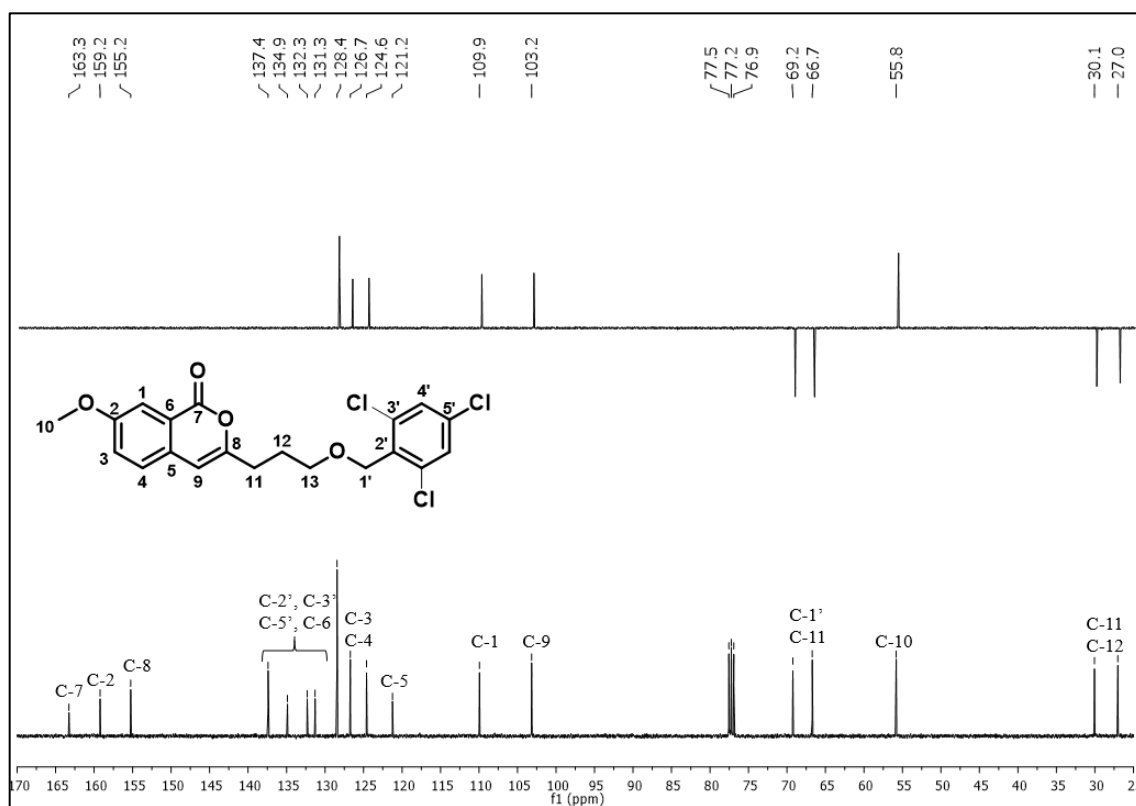


Figura 130. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subespectro DEPT 135 (b) de **80j** (100 MHz, CDCl₃).



Figura 131. Espectro de RMN de ¹H do composto **80k** (400 MHz, CDCl₃).

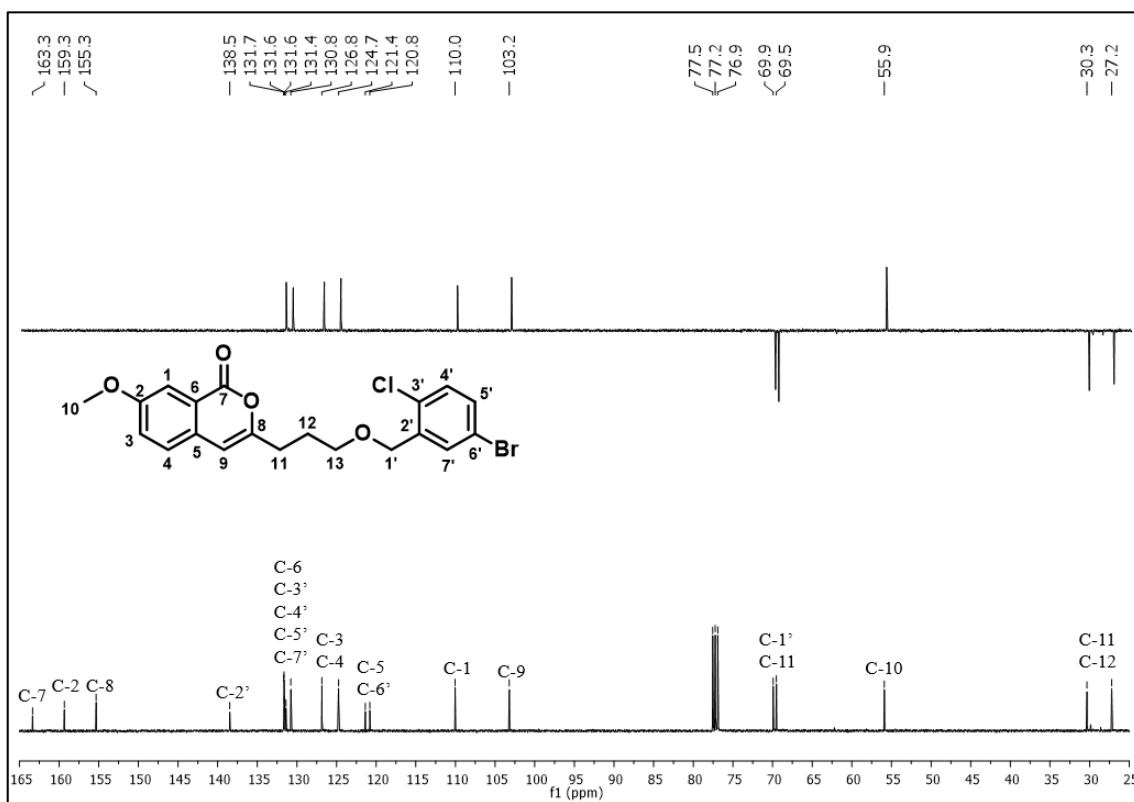


Figura 132. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **80k** (100 MHz, CDCl₃).

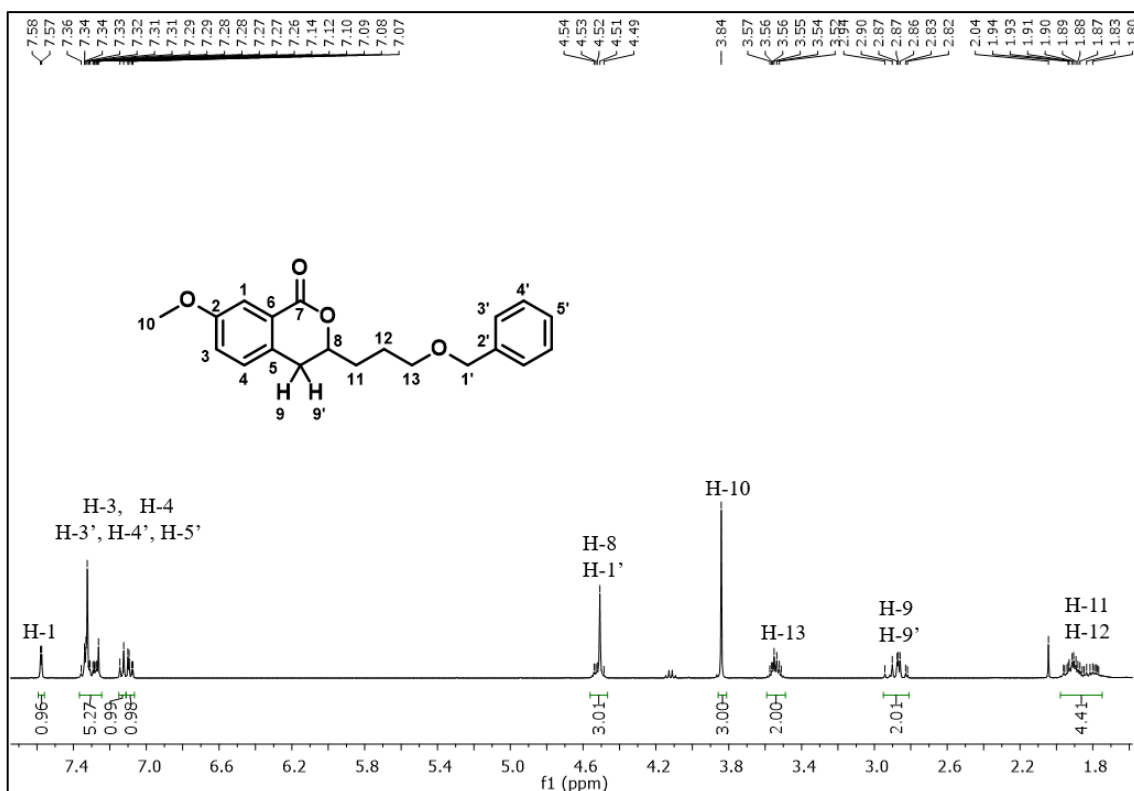


Figura 133. Espectro de RMN de ^1H do composto **81a** (400 MHz, CDCl_3).

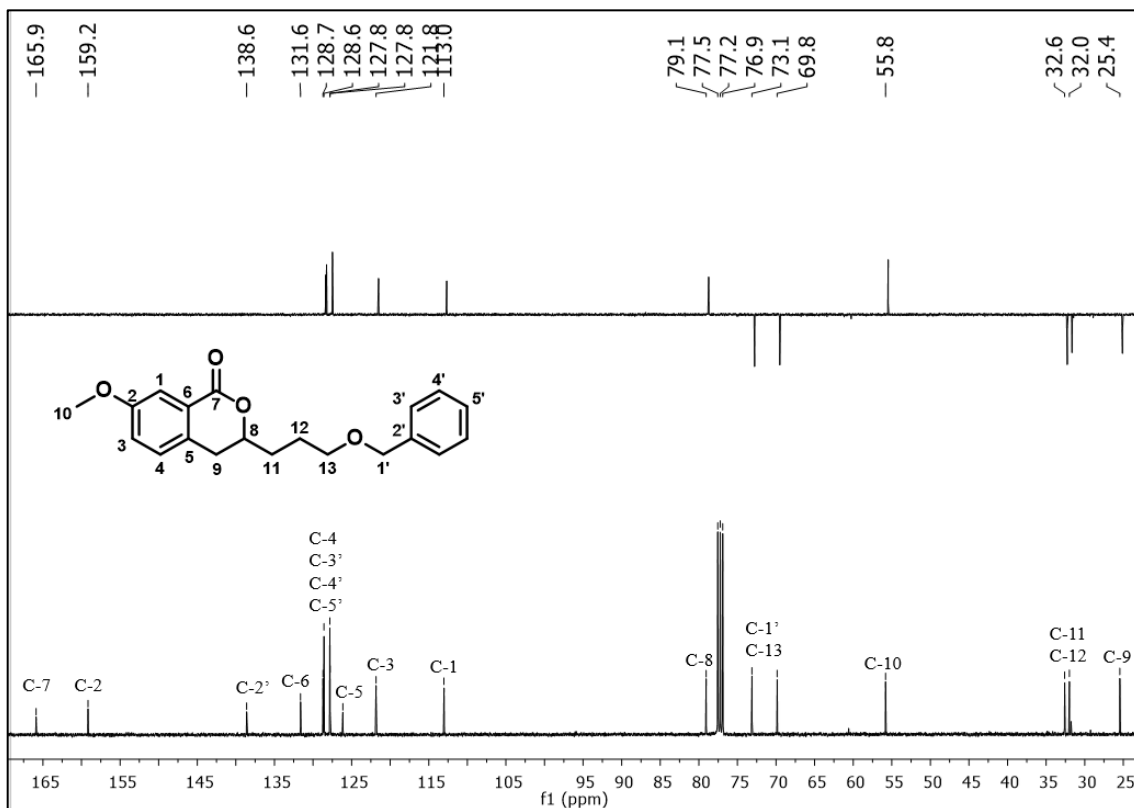


Figura 134. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81a** (100 MHz, CDCl_3).

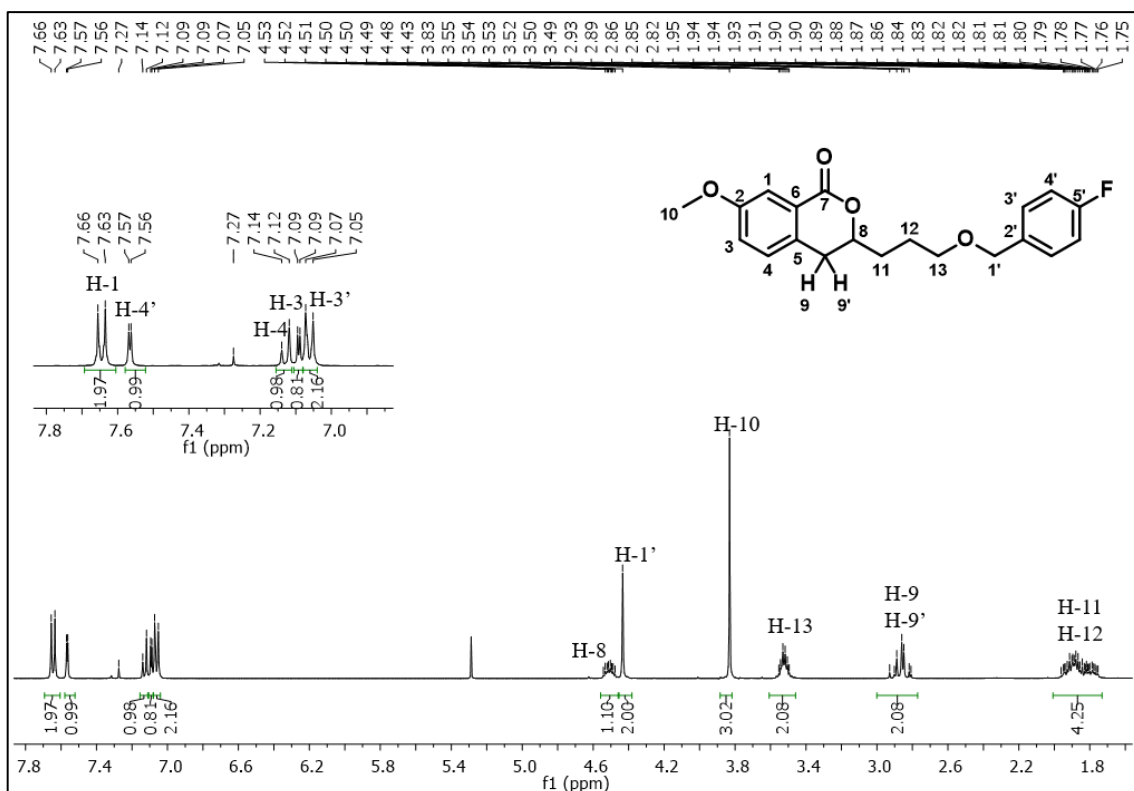


Figura 135. Espectro de RMN de ^1H do composto **81b** (400 MHz, CDCl_3).

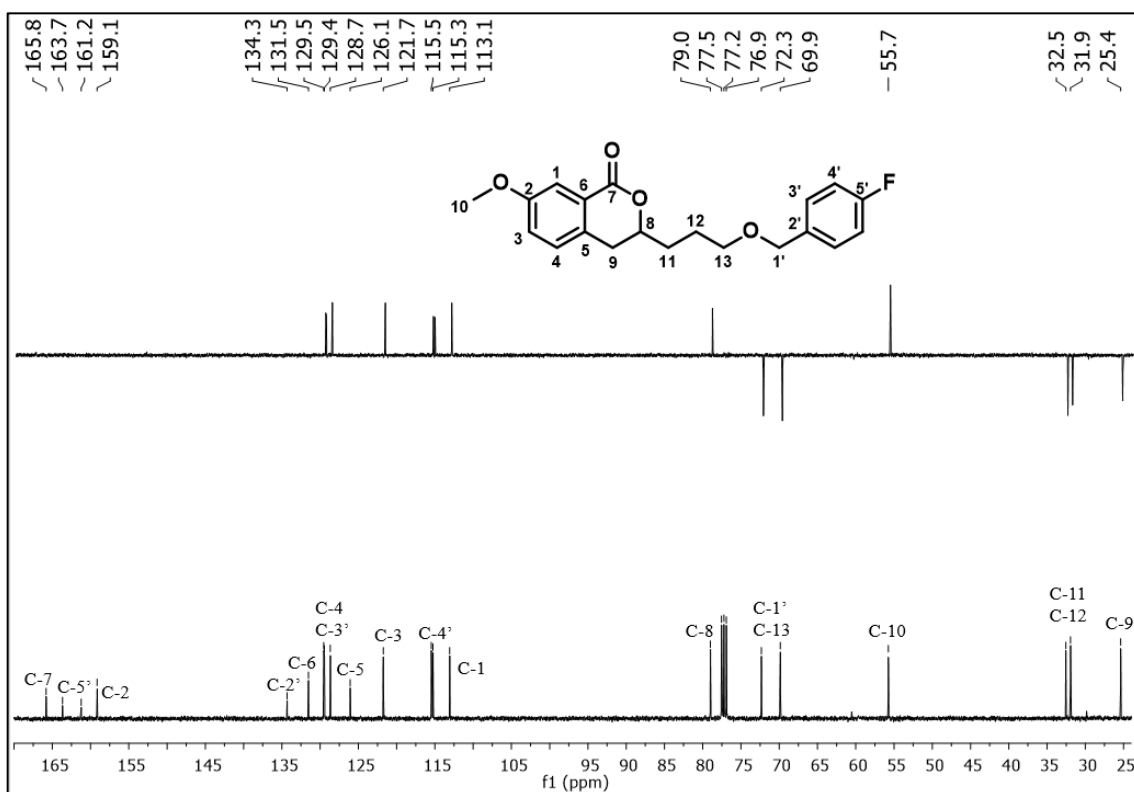


Figura 136. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81b** (100 MHz, CDCl_3).

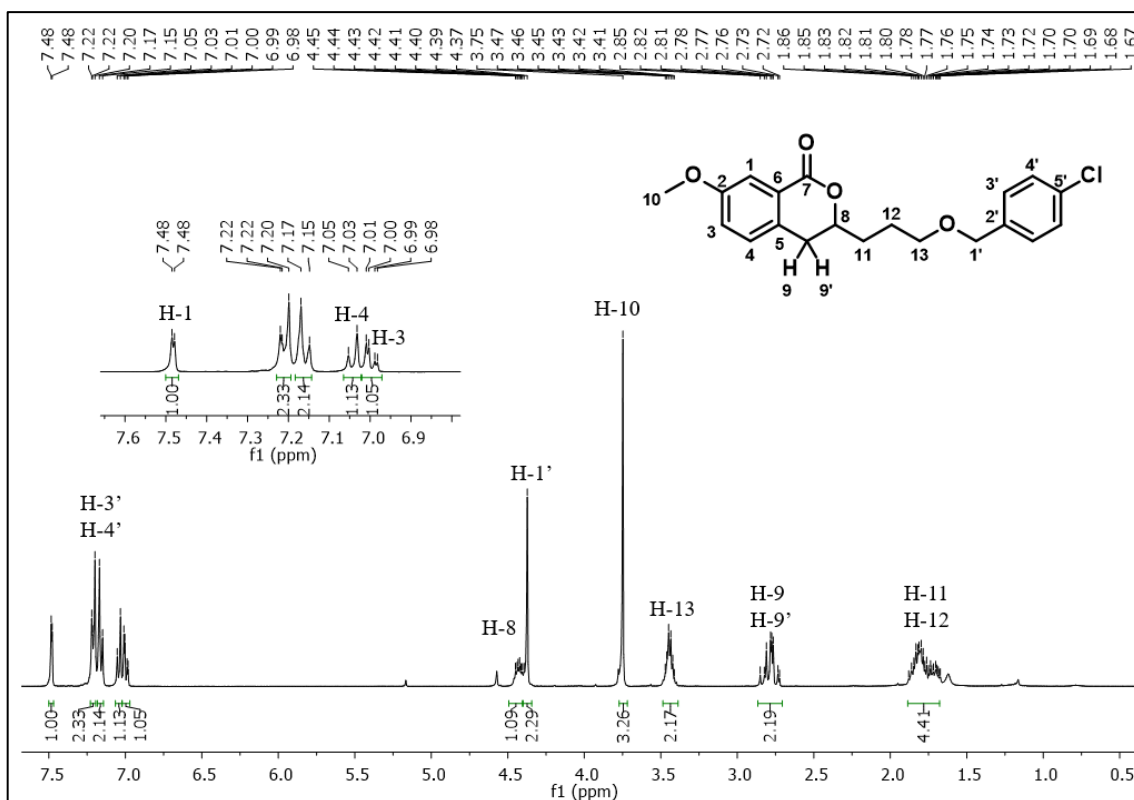


Figura 137. Espectro de RMN de ^1H do composto **81c** (400 MHz, CDCl_3).

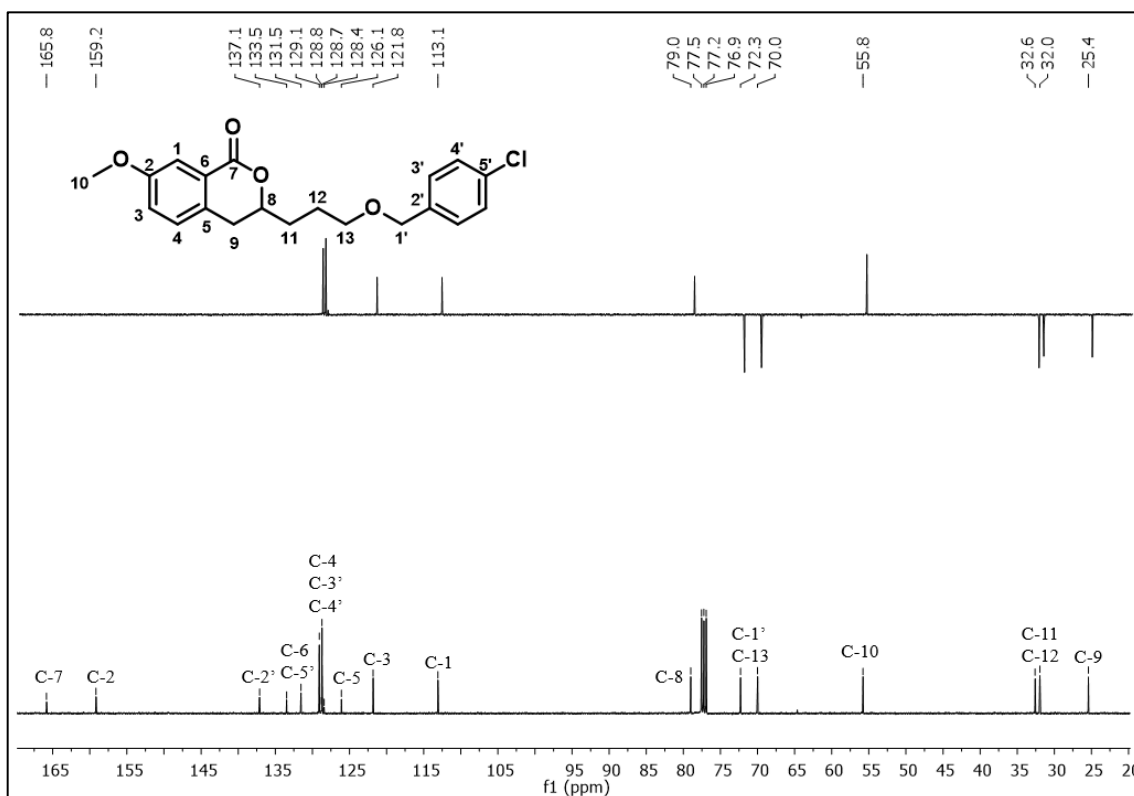


Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81c** (100 MHz, CDCl_3).

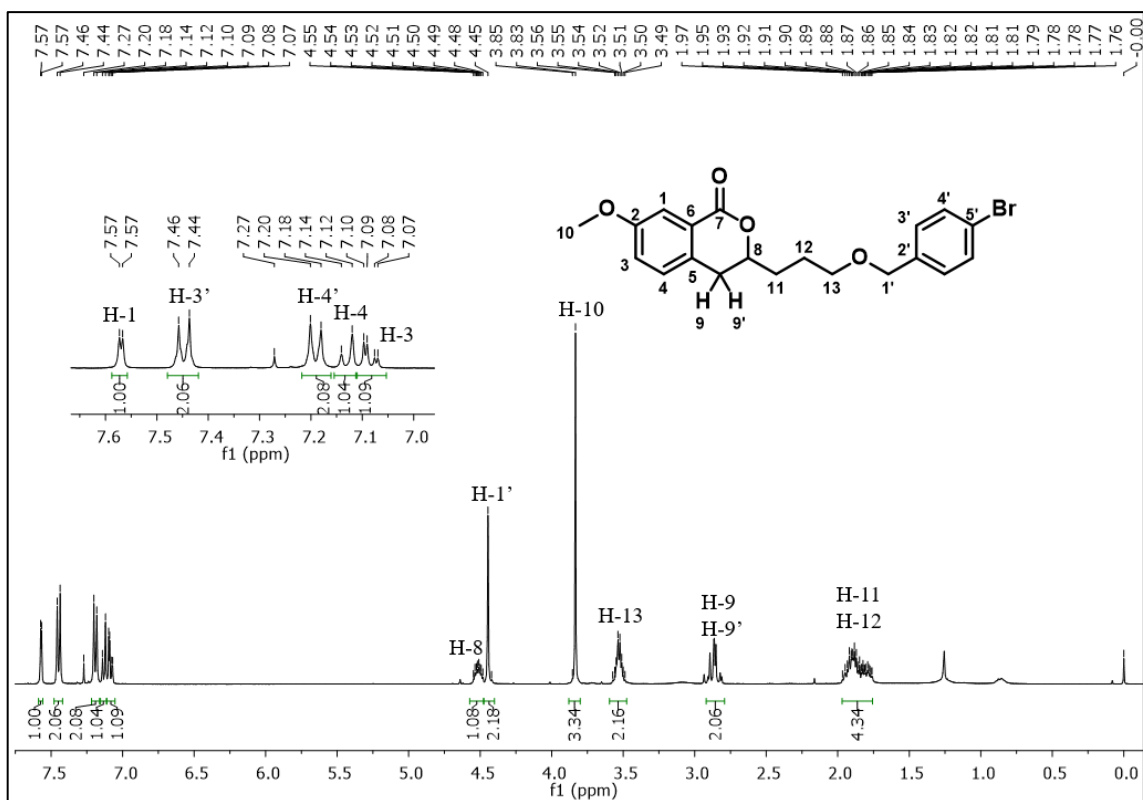


Figura 139. Espectro de RMN de ^1H do composto **81d** (400 MHz, CDCl_3).

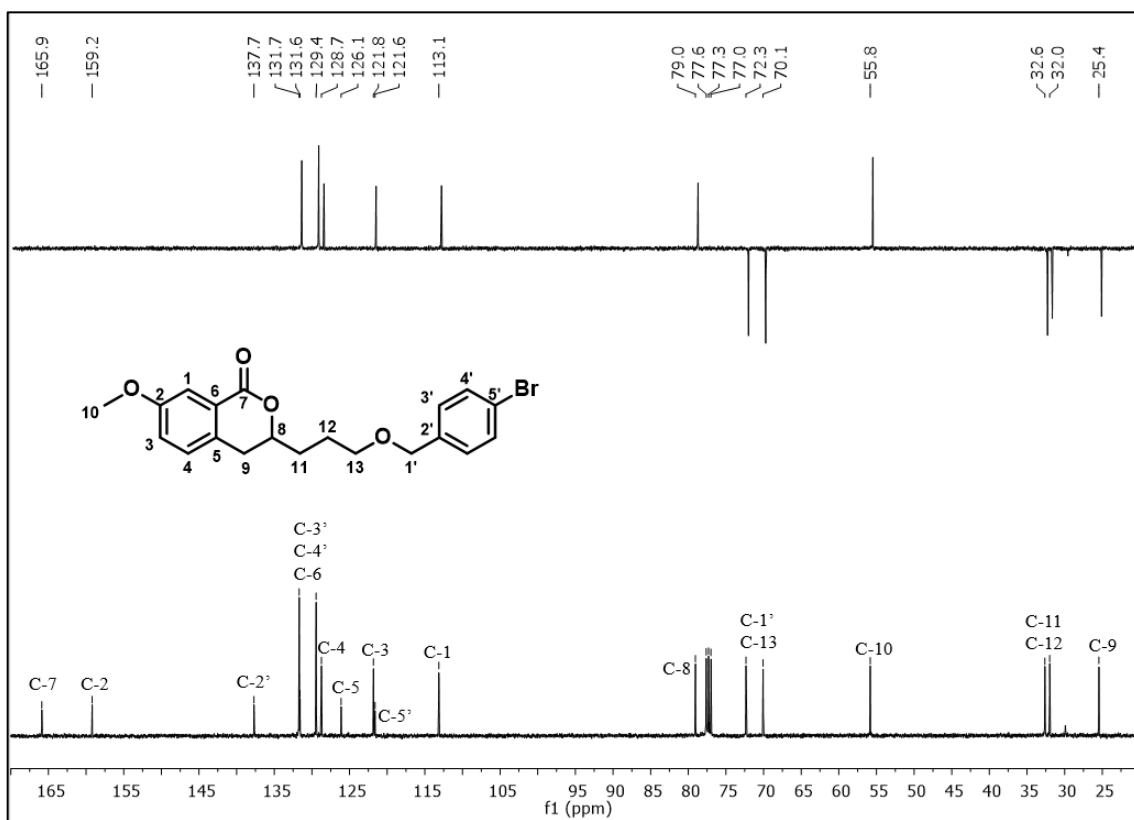


Figura 140. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81d** (100 MHz, CDCl_3).

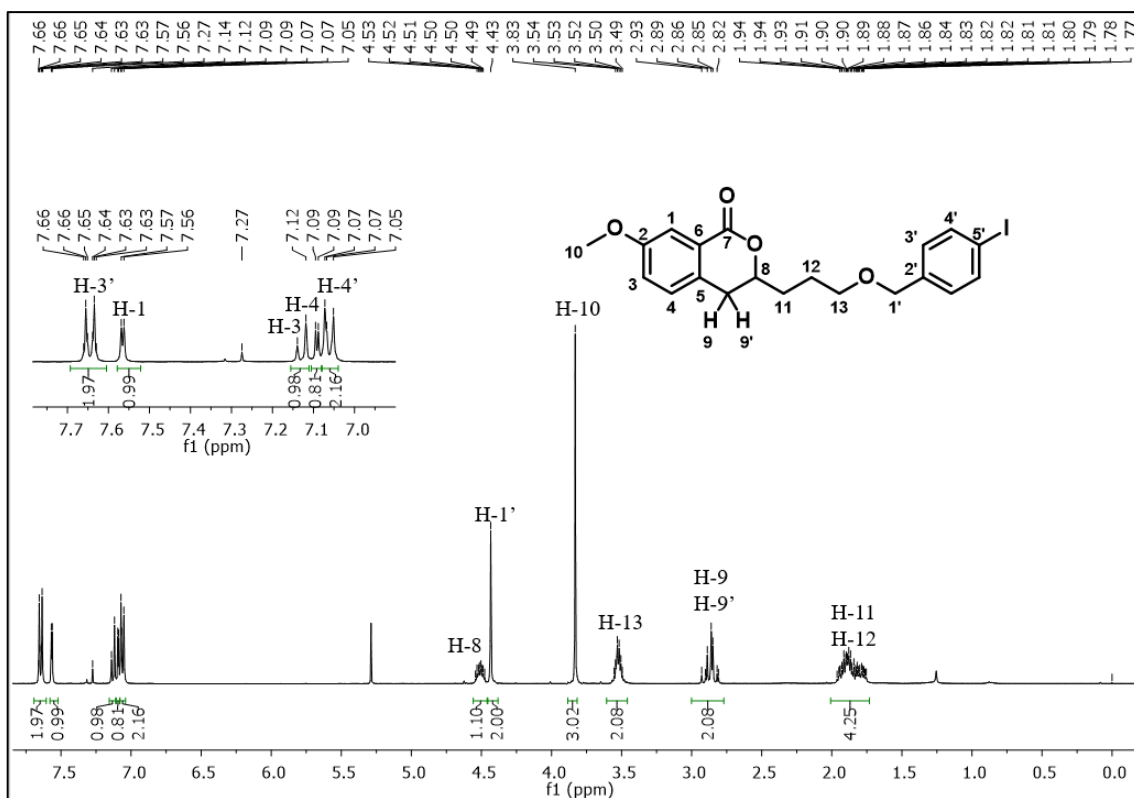


Figura 141. Espectro de RMN de ^1H do composto **81e** (400 MHz, CDCl_3).

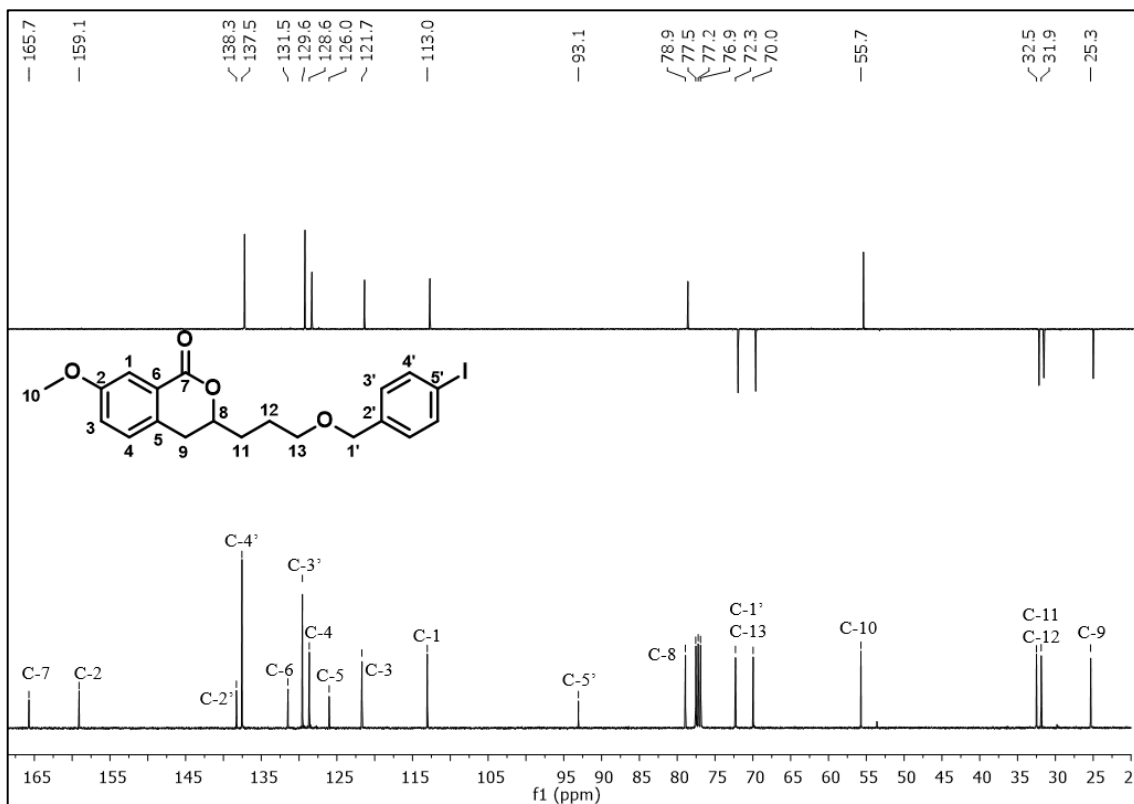


Figura 142. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81e** (100 MHz, CDCl_3).

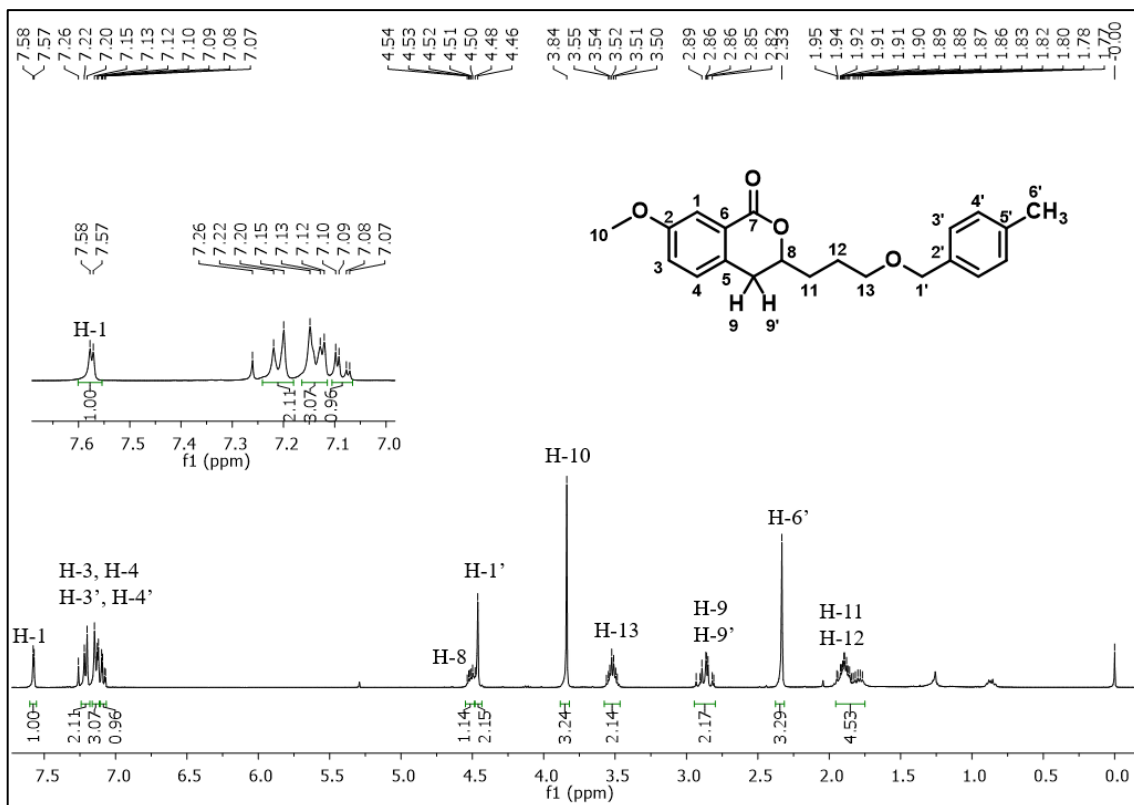


Figura 143. Espectro de RMN de ^1H do composto **81f** (400 MHz, CDCl_3).

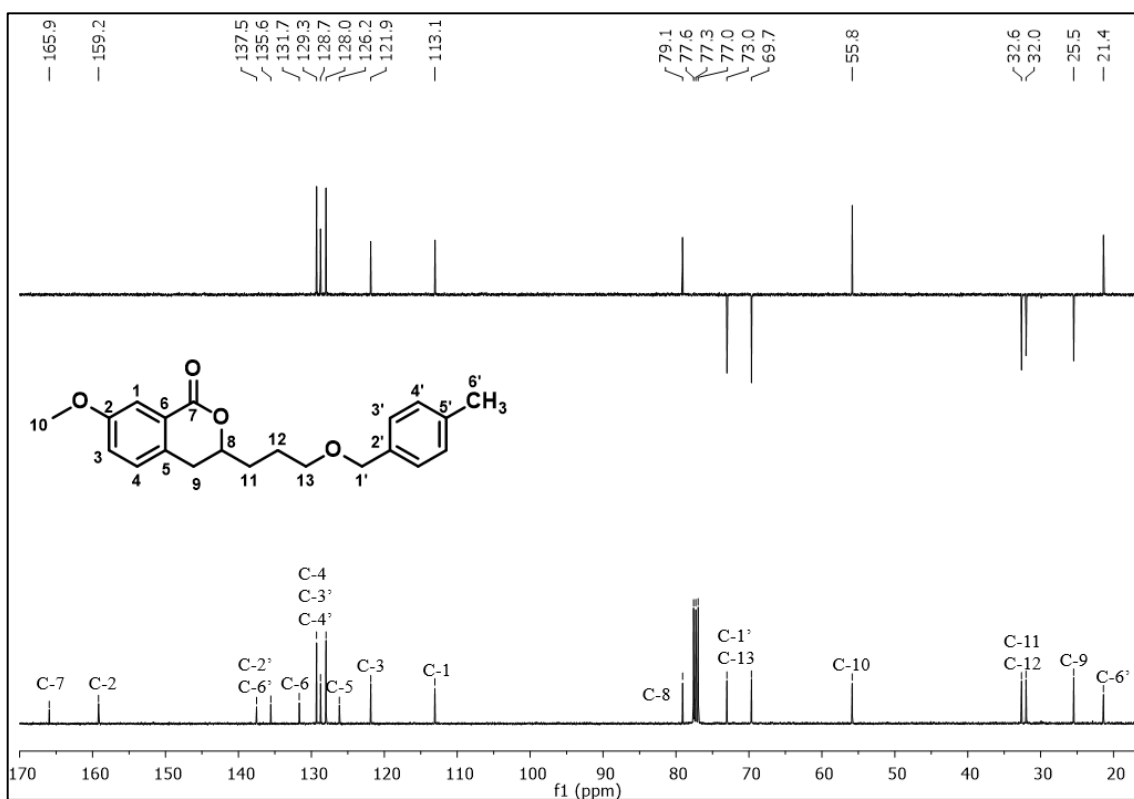


Figura 144. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81f** (100 MHz, CDCl_3).

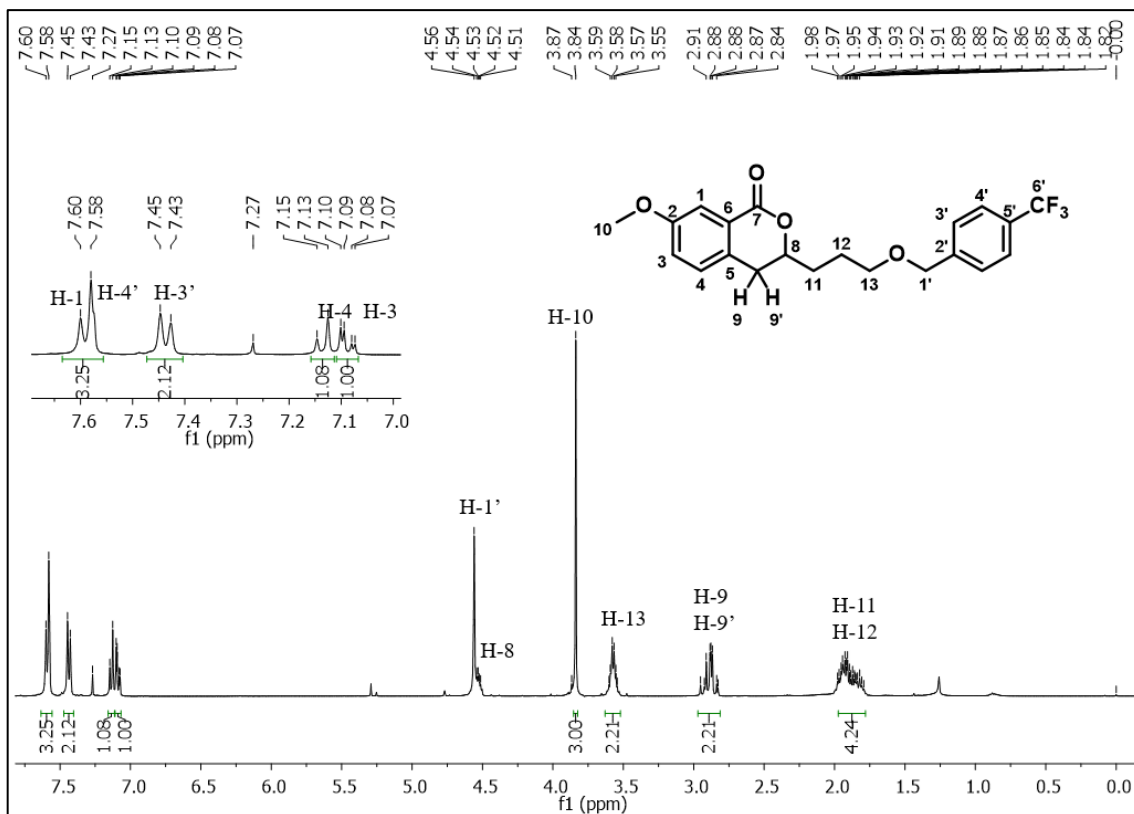


Figura 145. Espectro de RMN de ^1H do composto **81g** (400 MHz, CDCl_3).

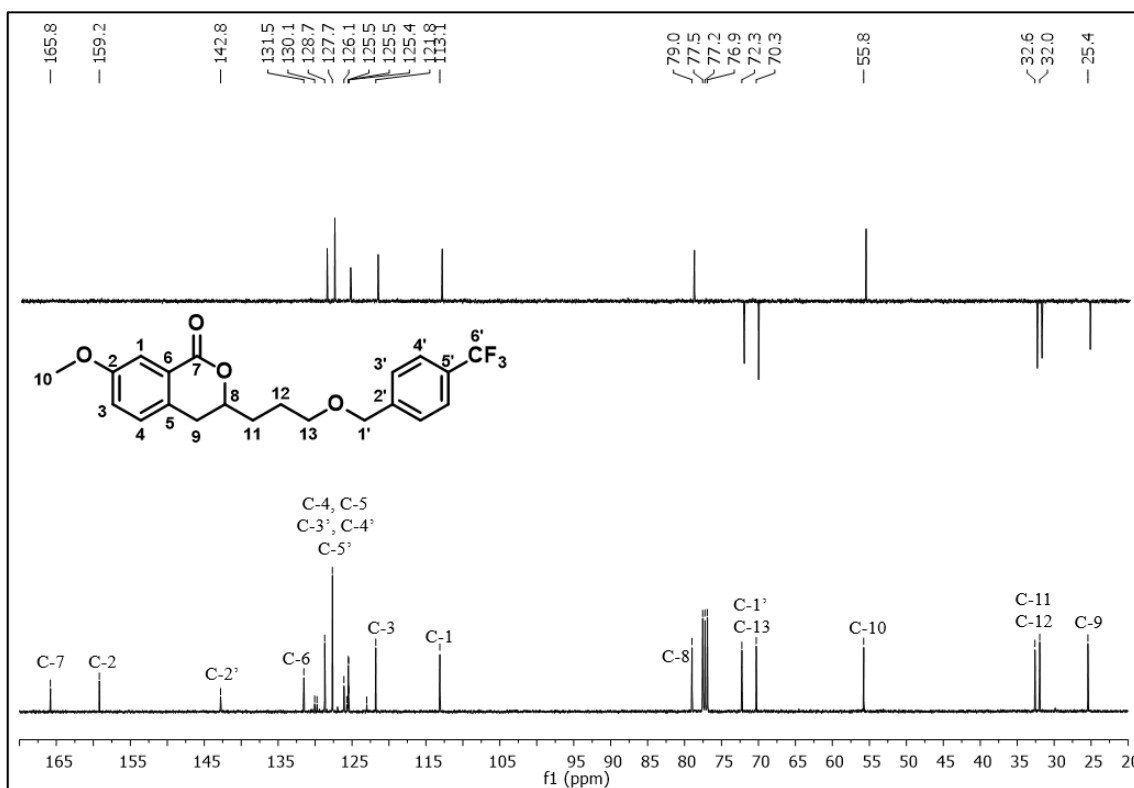


Figura 146. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81g** (100 MHz, CDCl_3).

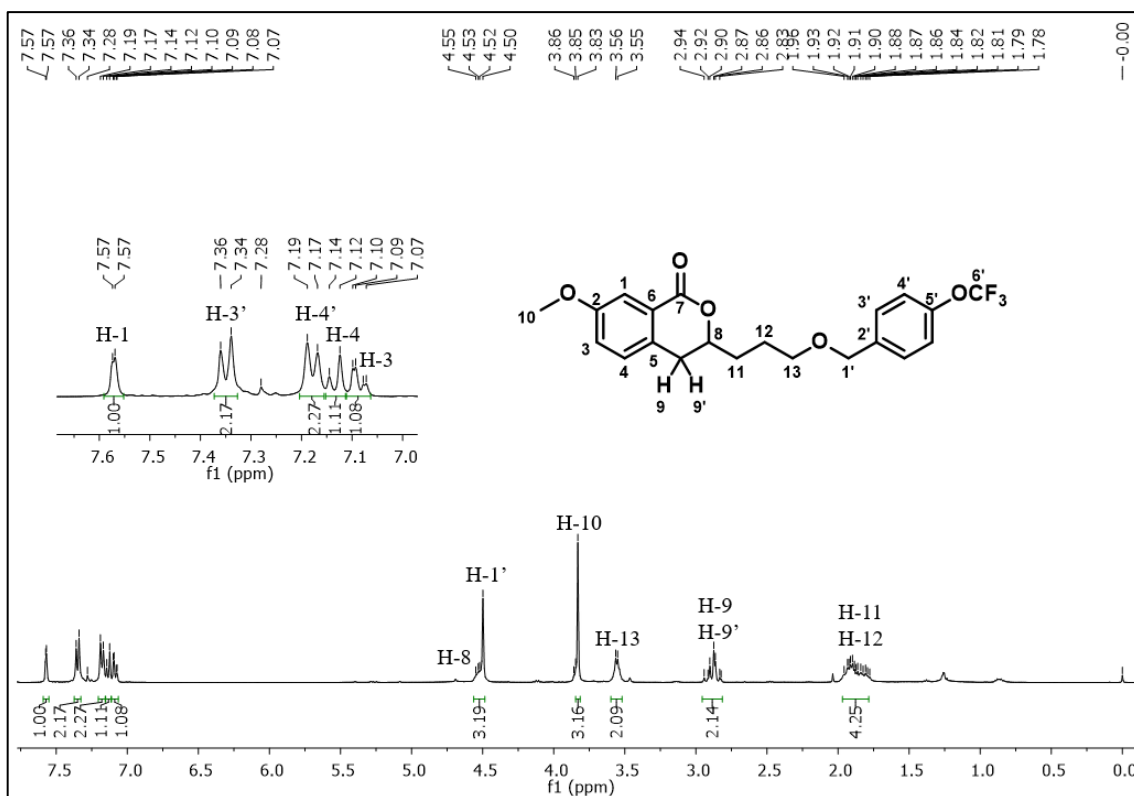


Figura 147. Espectro de RMN de ^1H do composto **81h** (400 MHz, CDCl_3).

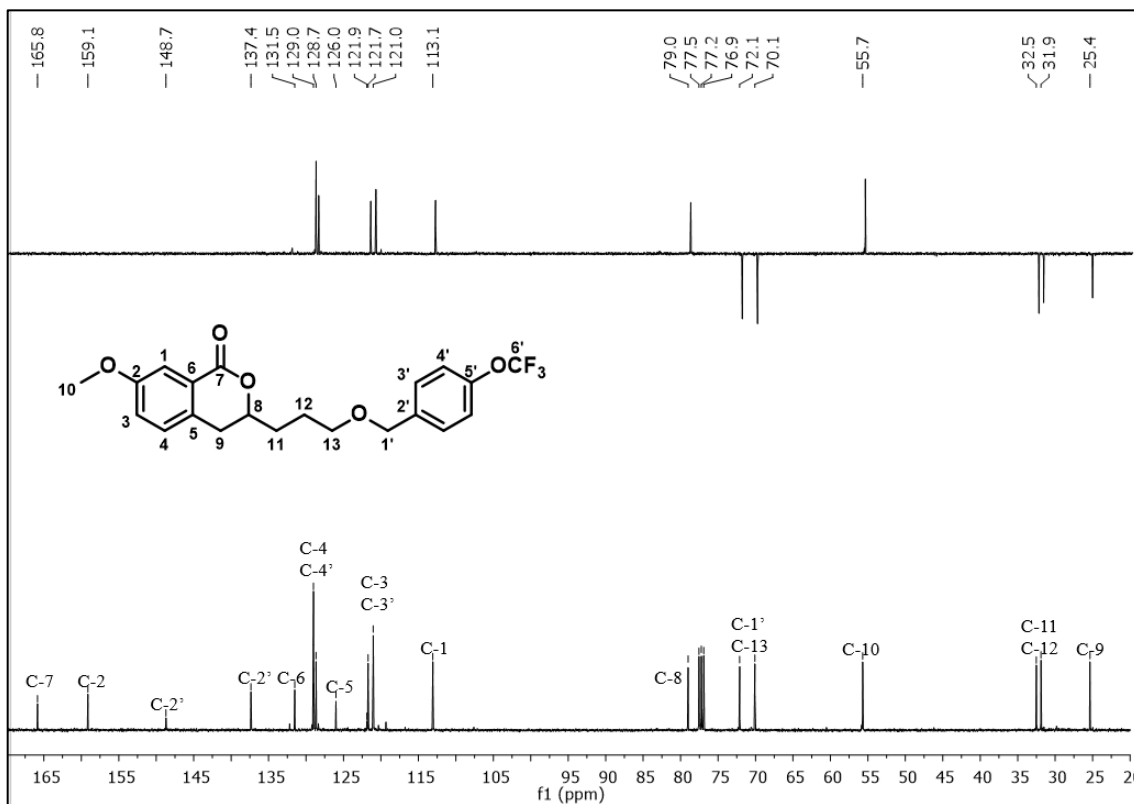


Figura 148. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81h** (100 MHz, CDCl_3).

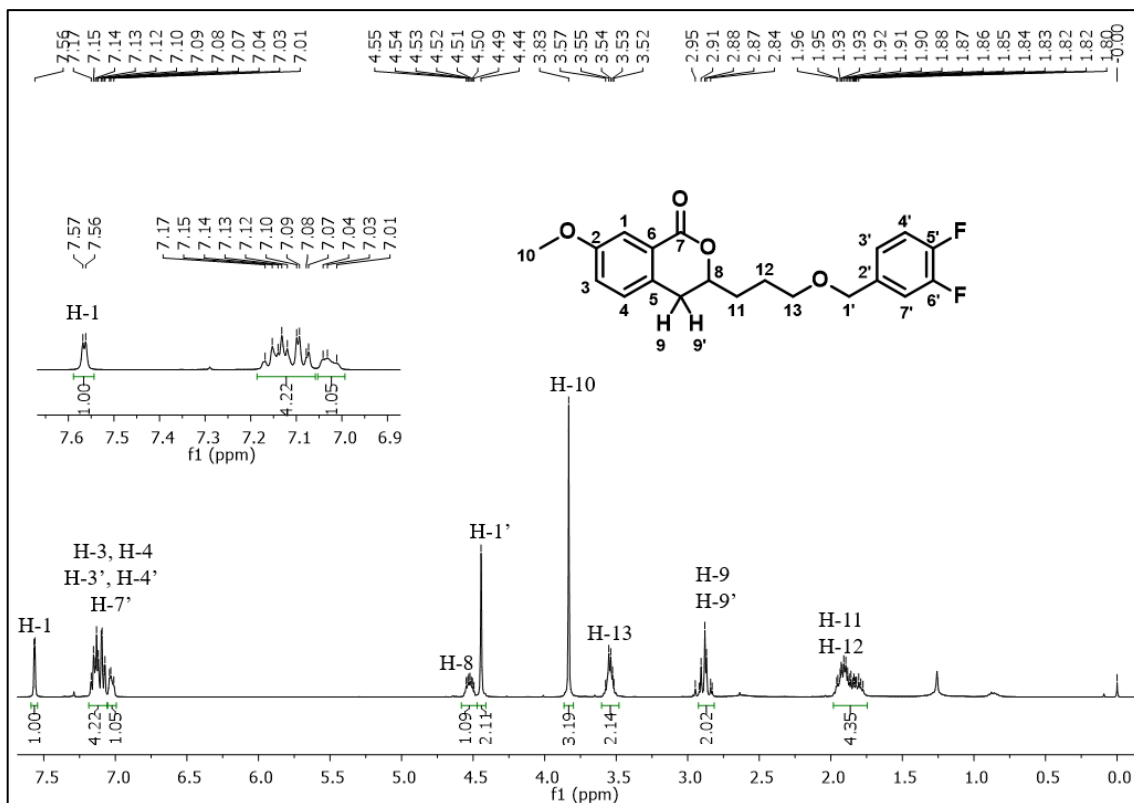


Figura 149. Espectro de RMN de ¹H do composto **81i** (400 MHz, CDCl₃).

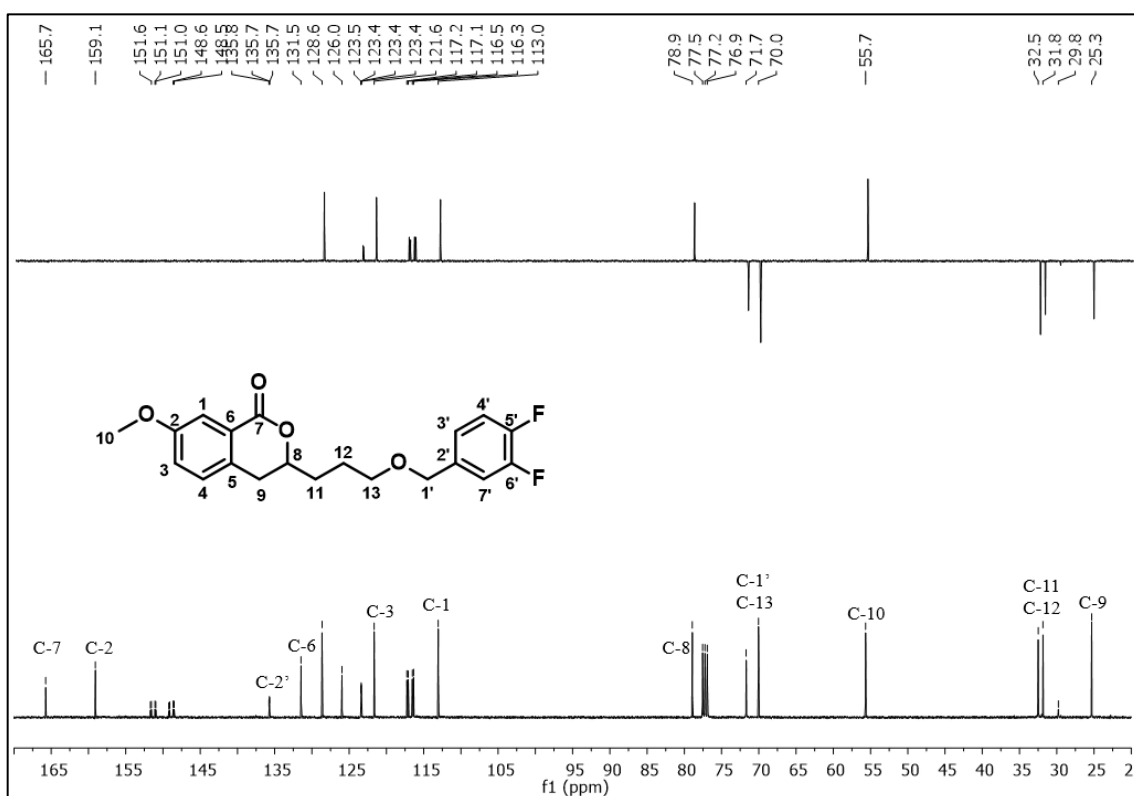


Figura 150. Espectro de RMN de ¹³C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81i** (100 MHz, CDCl₃).

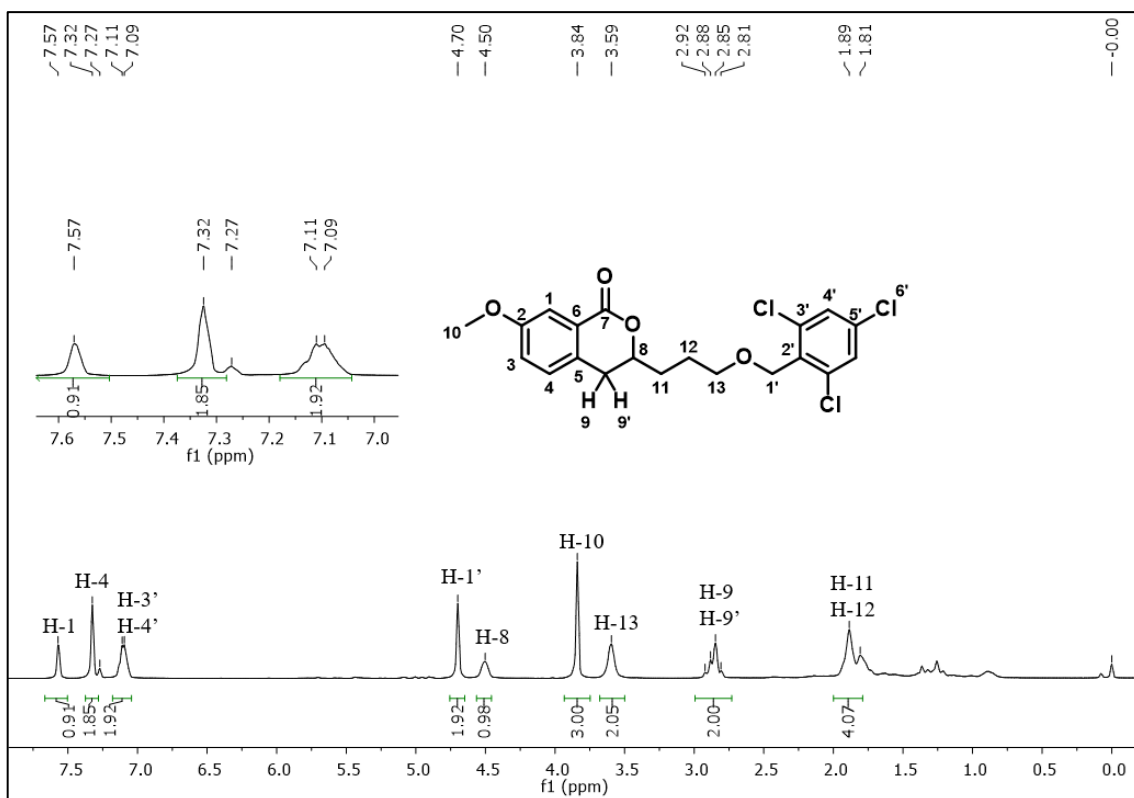


Figura 151. Espectro de RMN de ^1H do composto **81j** (400 MHz, CDCl_3).

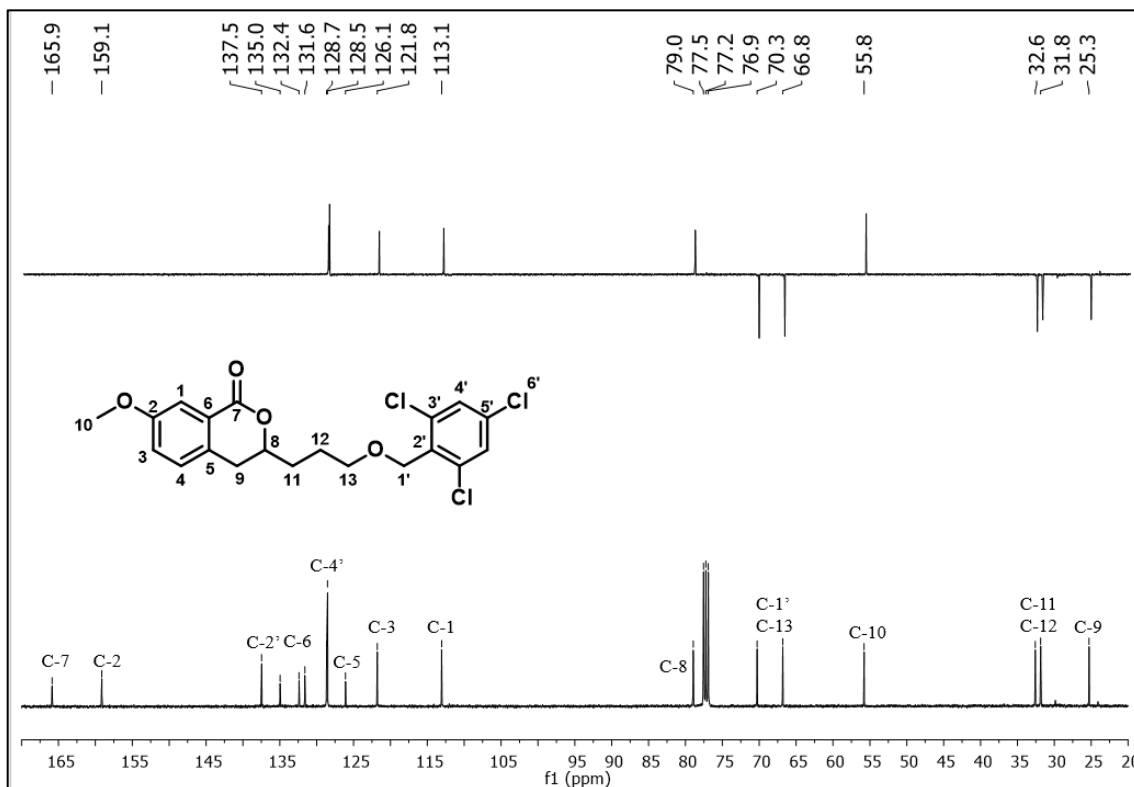


Figura 152. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81j** (100 MHz, CDCl_3).

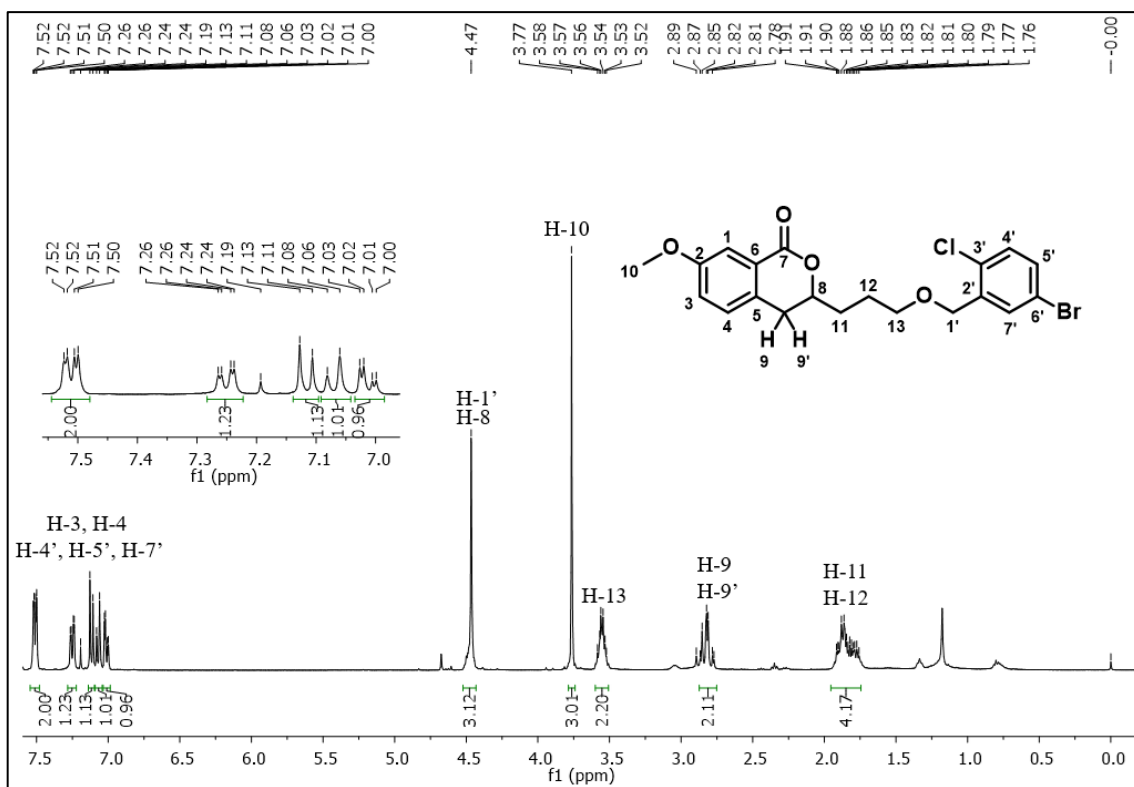


Figura 153. Espectro de RMN de ^1H do composto **81k** (400 MHz, CDCl_3).

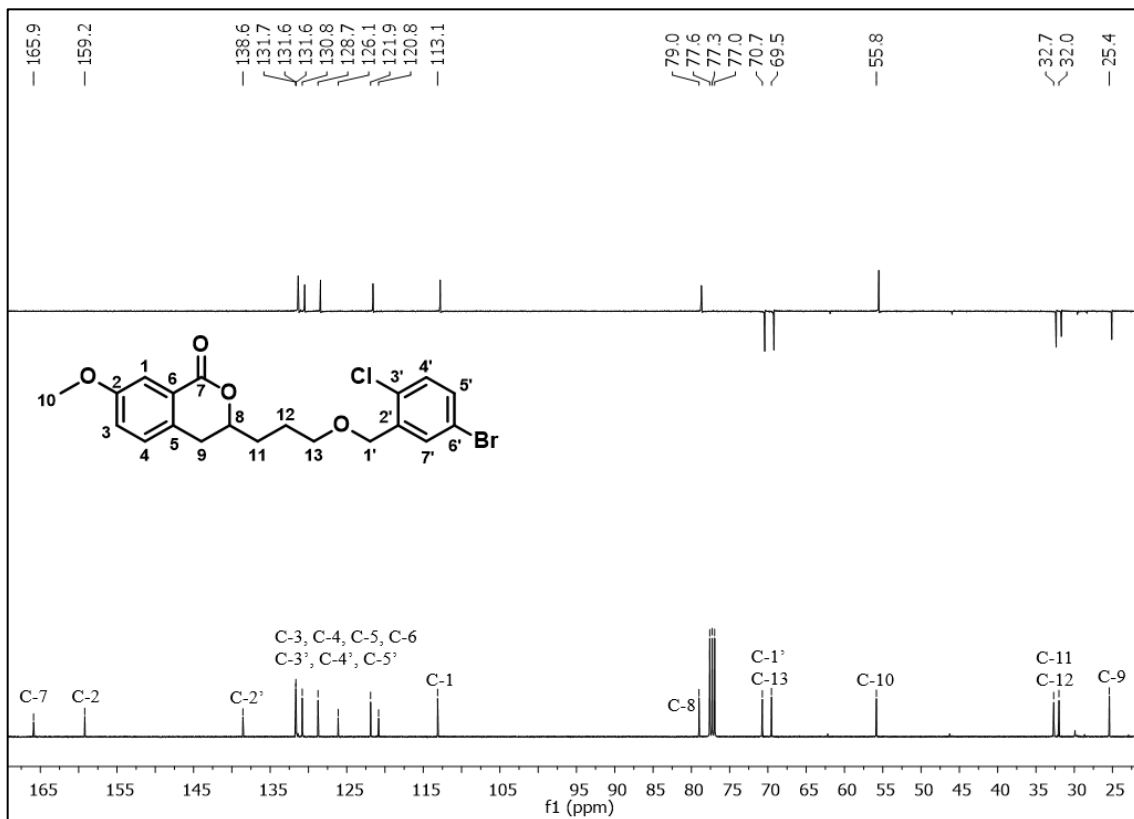


Figura 154. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e subspectro DEPT 135 (b) de **81k** (100 MHz, CDCl_3).

1.2 ANEXO III: Espectros na região do IV dos compostos obtidos

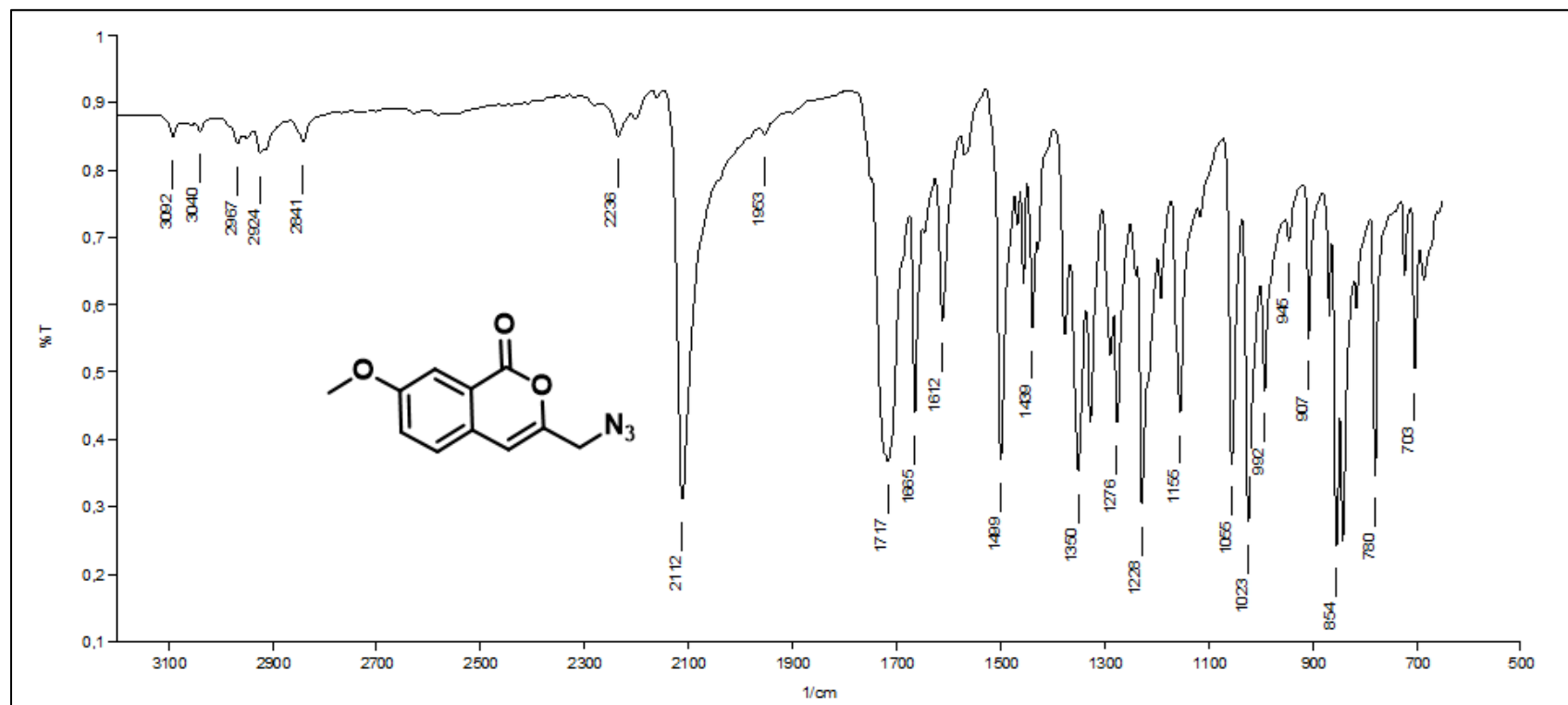


Figura 155. Espectro na região do IV do composto **83** (ATR).

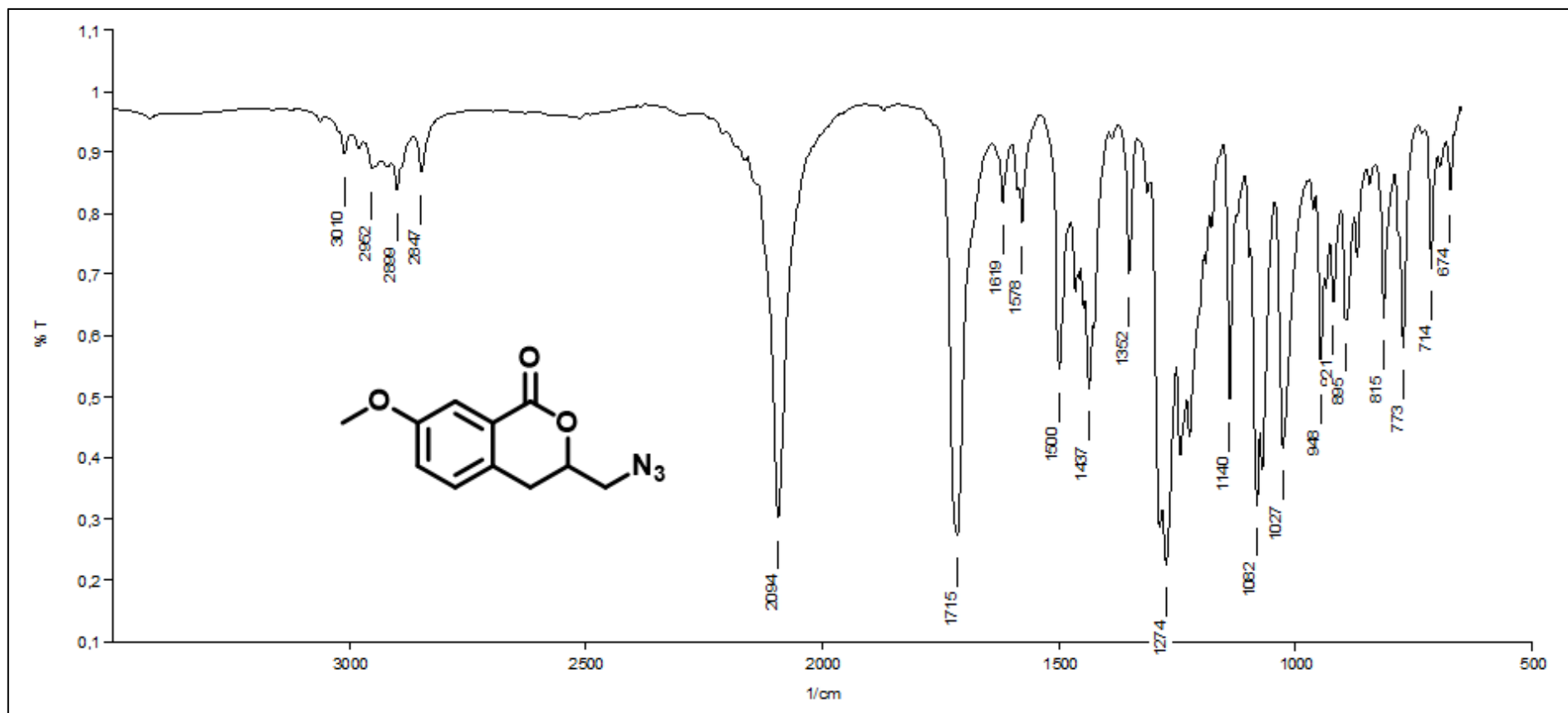


Figura 156. Espectro na região do IV do composto **84** (ATR).

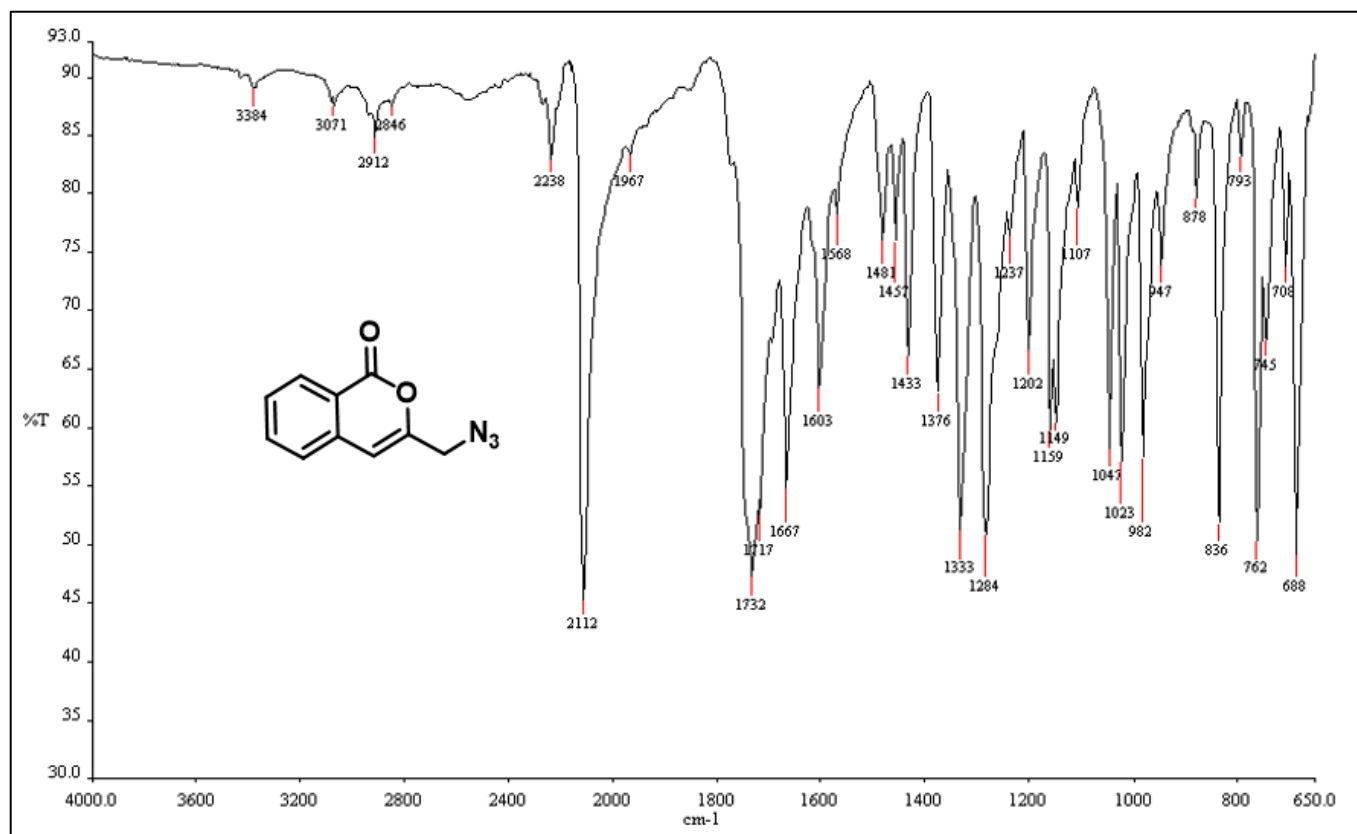


Figura 157. Espectro na região do IV do composto **85** (ATR).

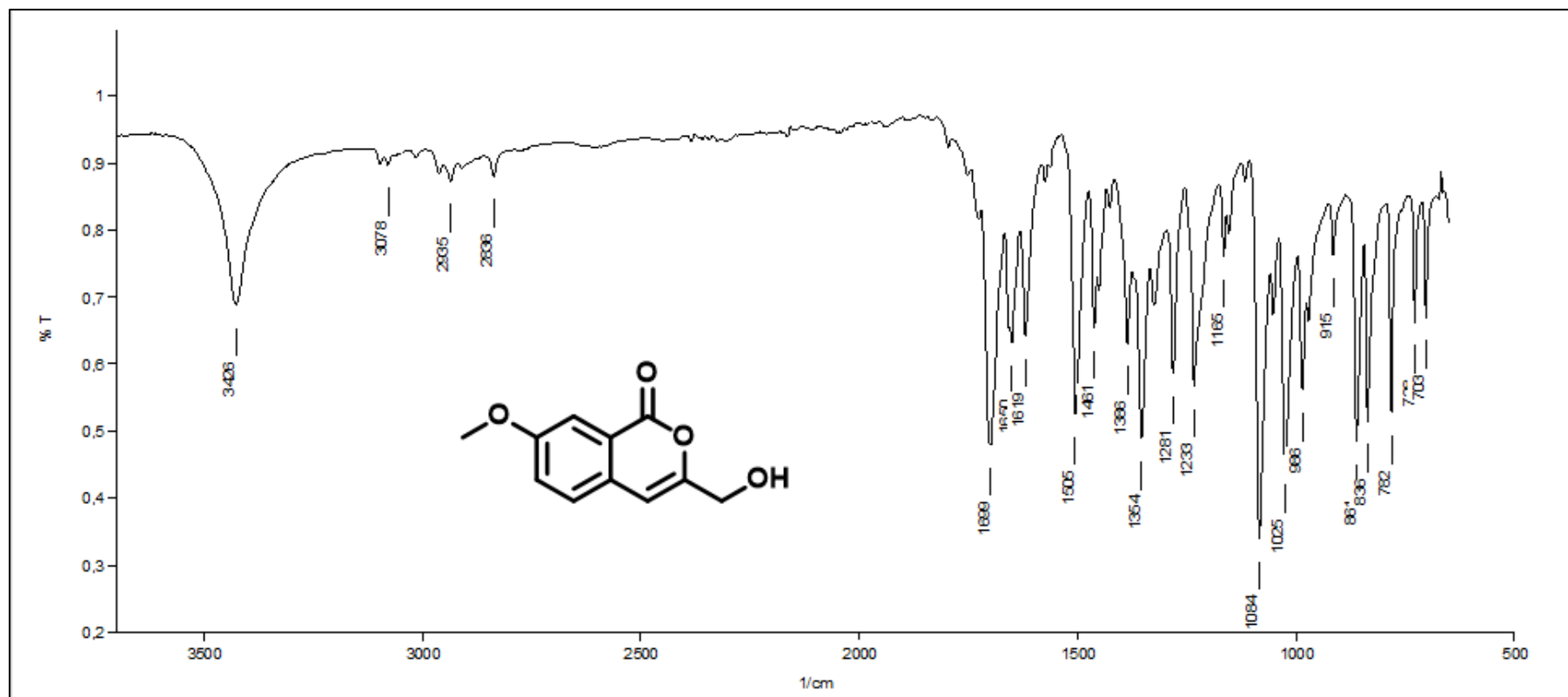


Figura 158. Espectro na região do IV do composto **88** (ATR).

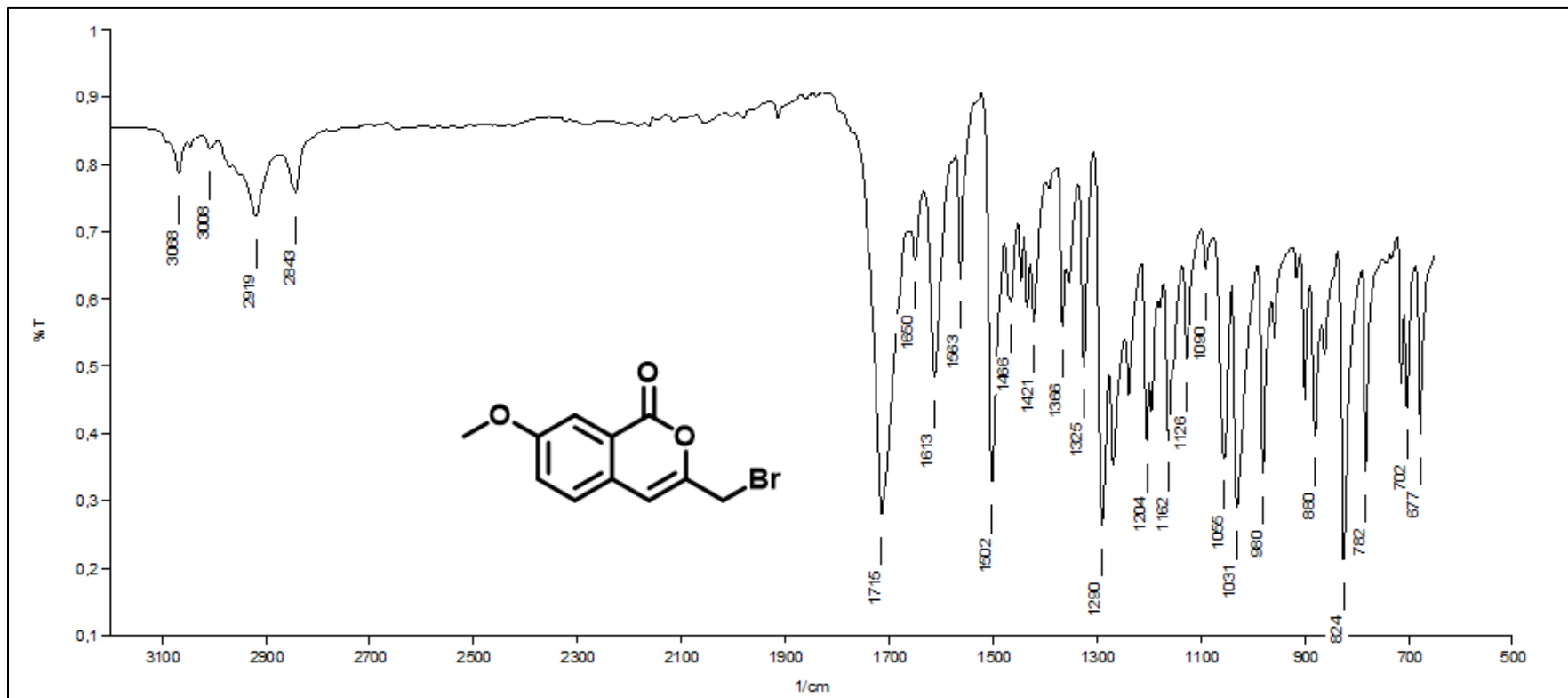


Figura 159. Espectro na região do IV do composto **89** (ATR).

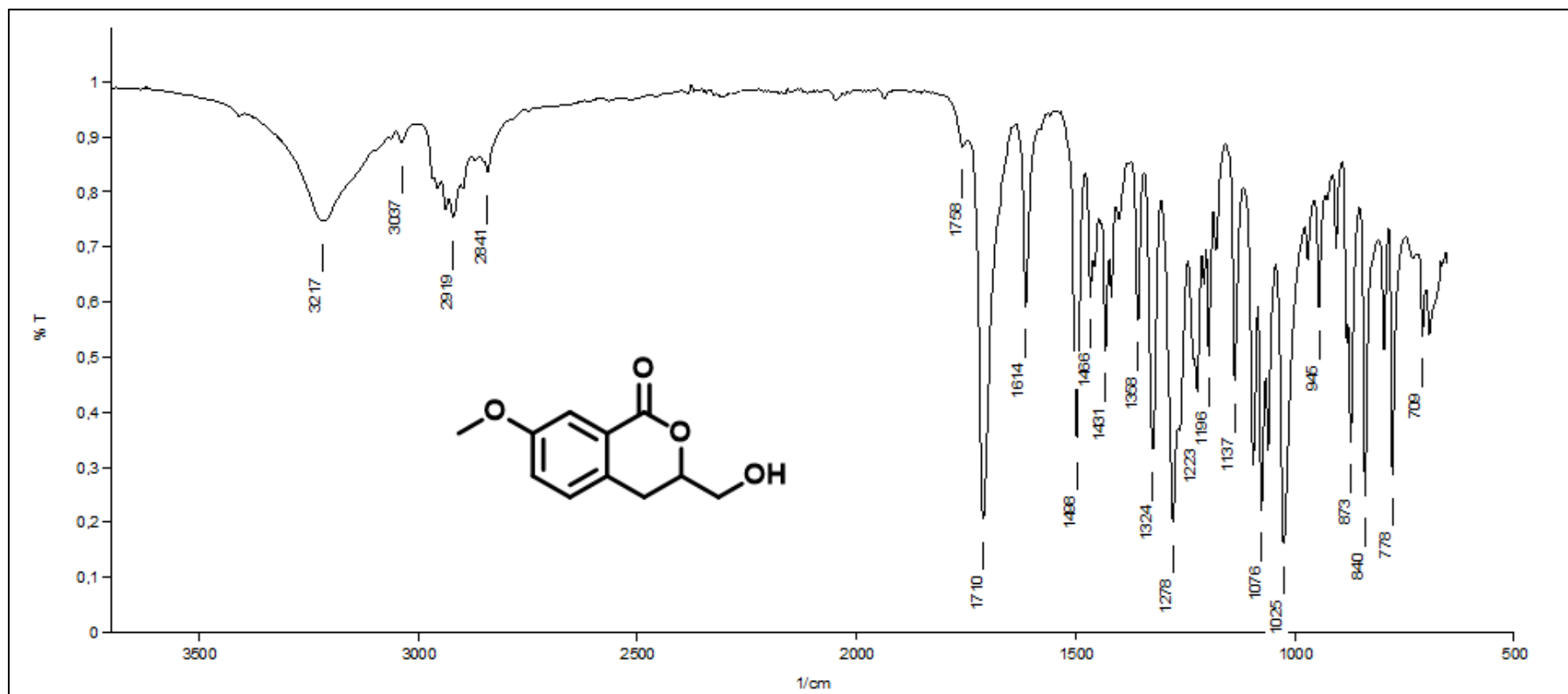


Figura 160. Espectro na região do IV do composto **90** (ATR).

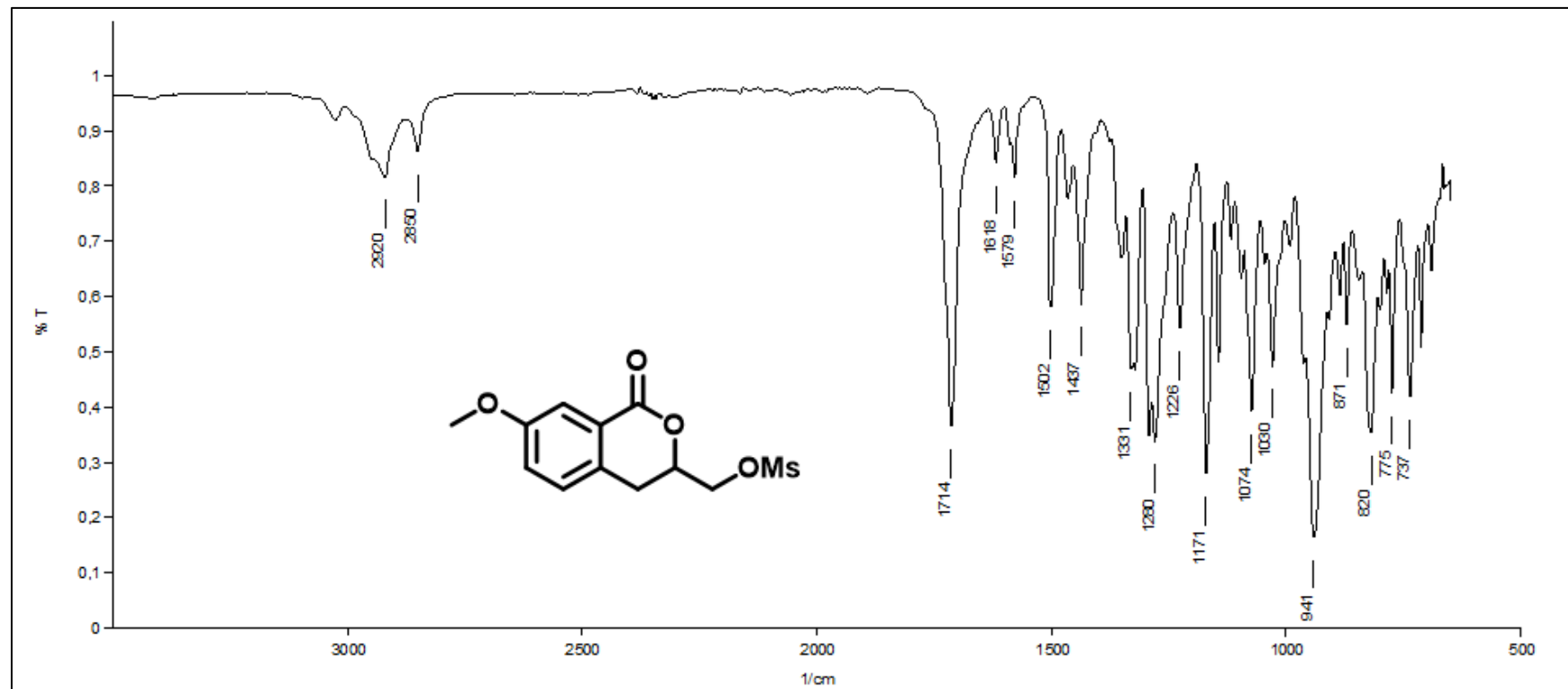


Figura 161. Espectro na região do IV do composto **91** (ATR).

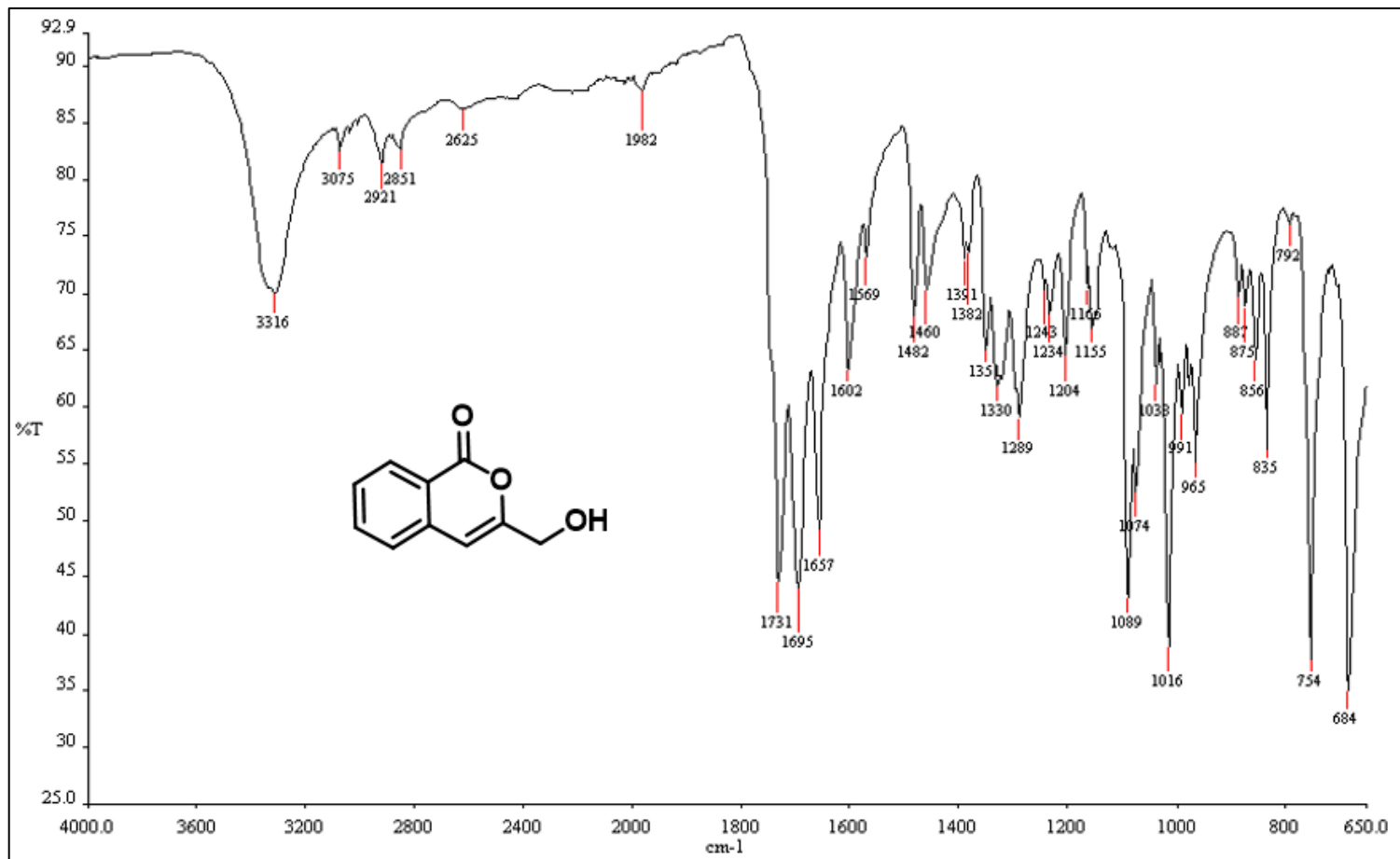


Figura 162. Espectro na região do IV do composto **95** (ATR).

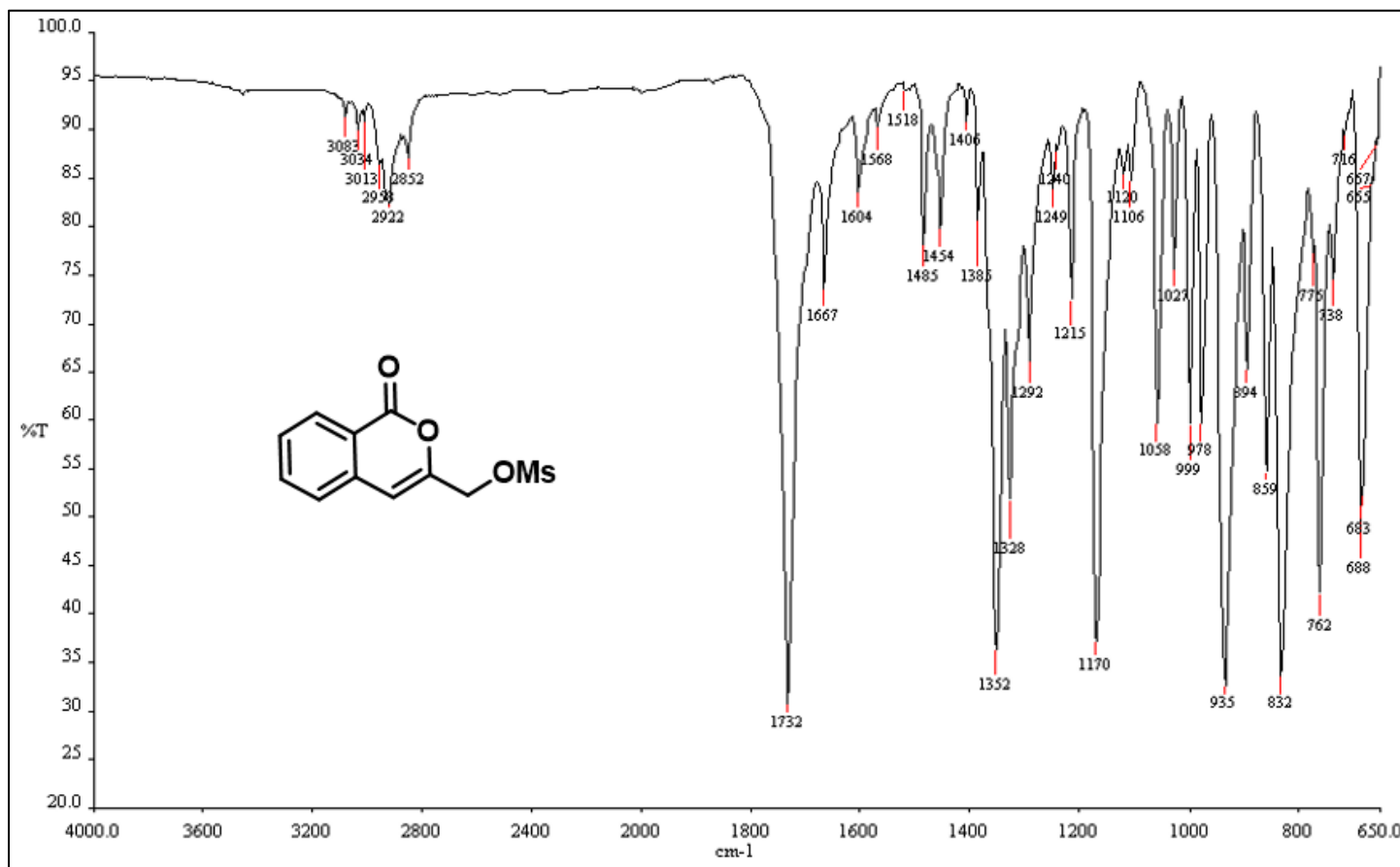


Figura 163. Espectro na região do IV do composto **96** (ATR).

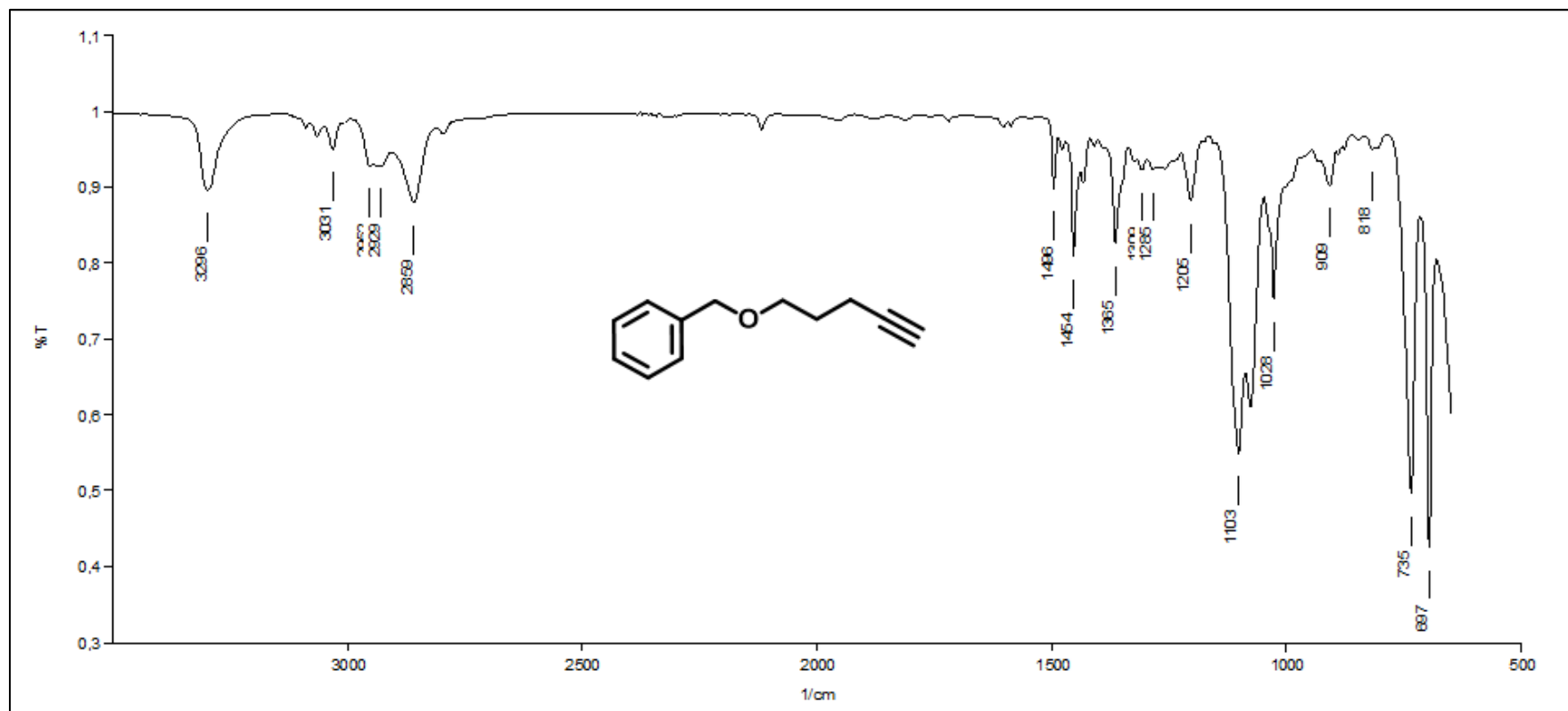


Figura 164. Espectro na região do IV do composto **99a** (ATR).

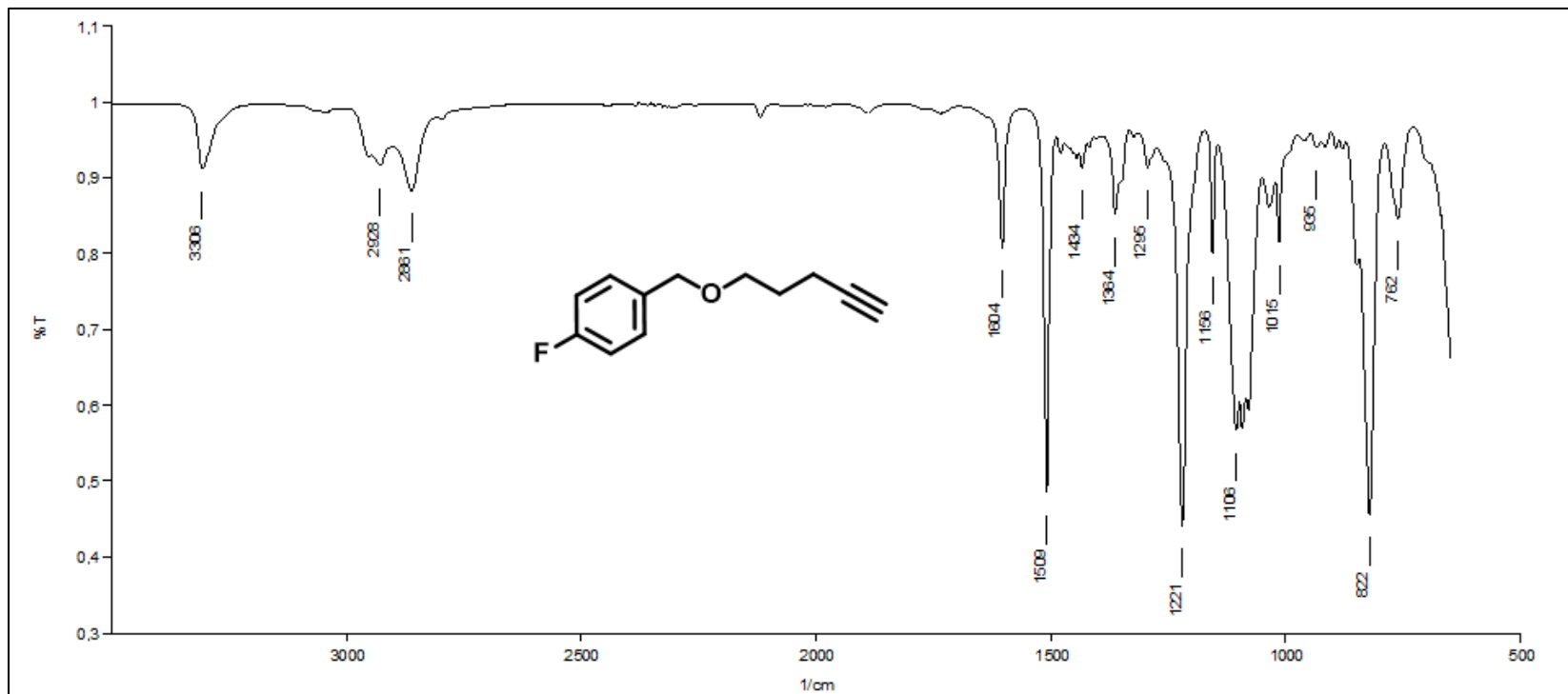


Figura 165. Espectro na região do IV do composto **99b** (ATR).

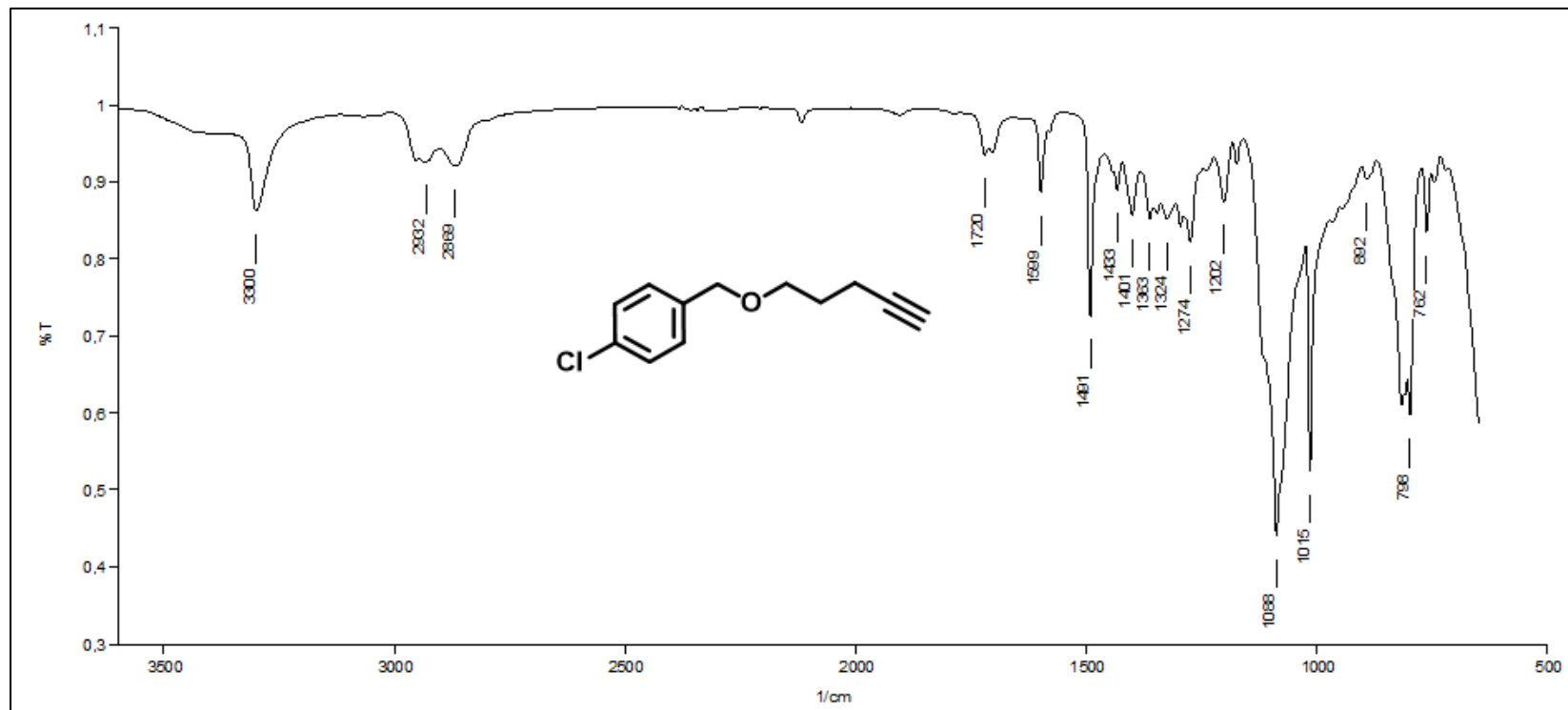


Figura 166. Espectro na região do IV do composto **99c** (ATR).

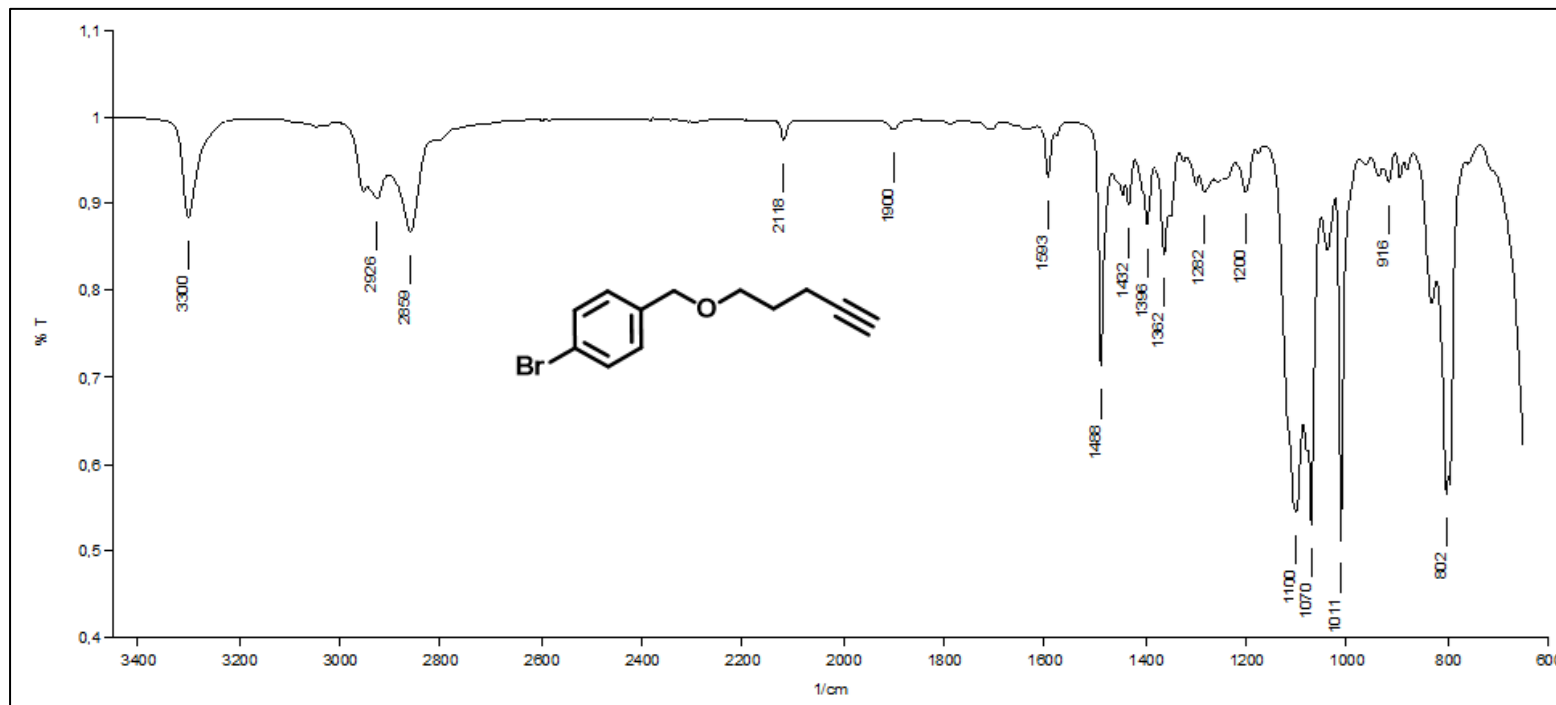


Figura 167. Espectro na região do IV do composto **99d** (ATR).

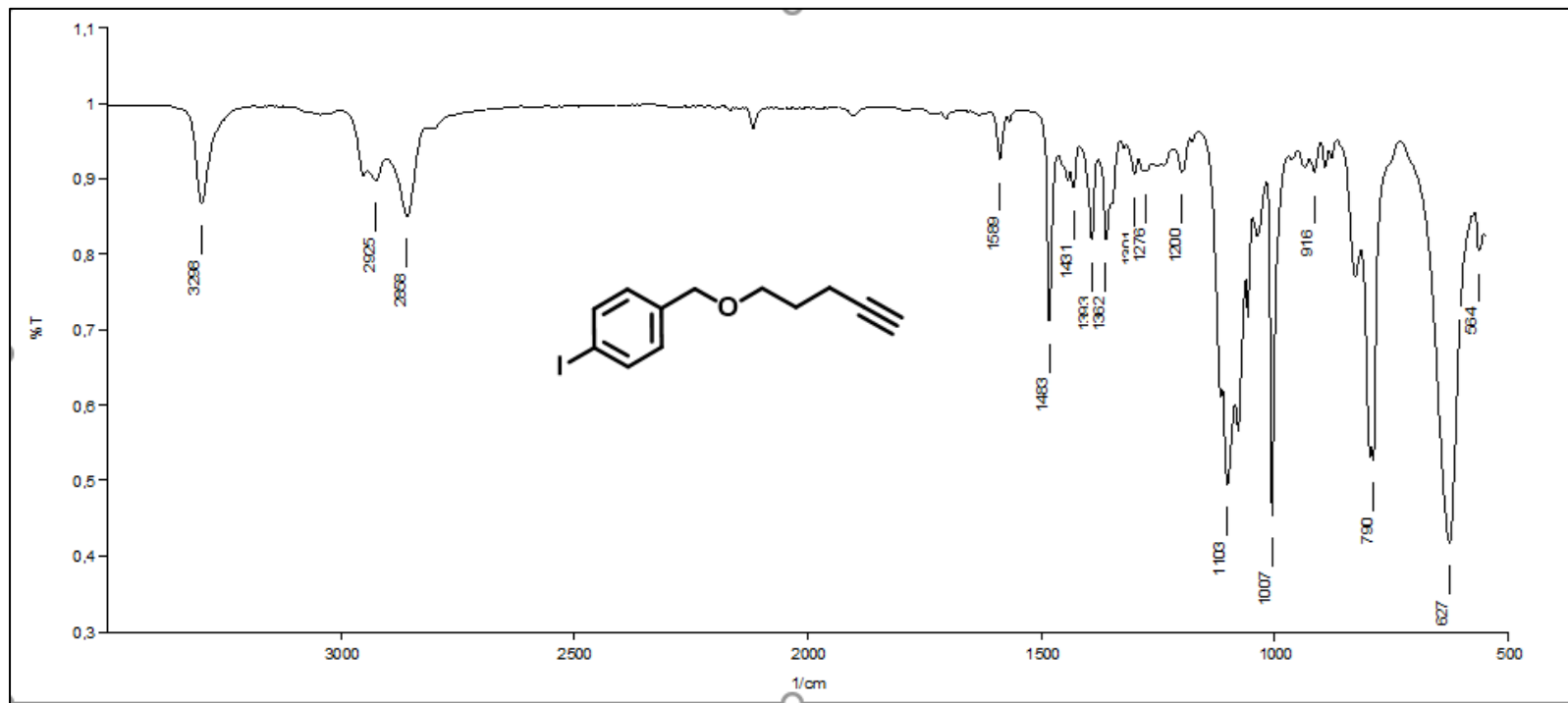


Figura 168. Espectro na região do IV do composto **99e** (ATR).

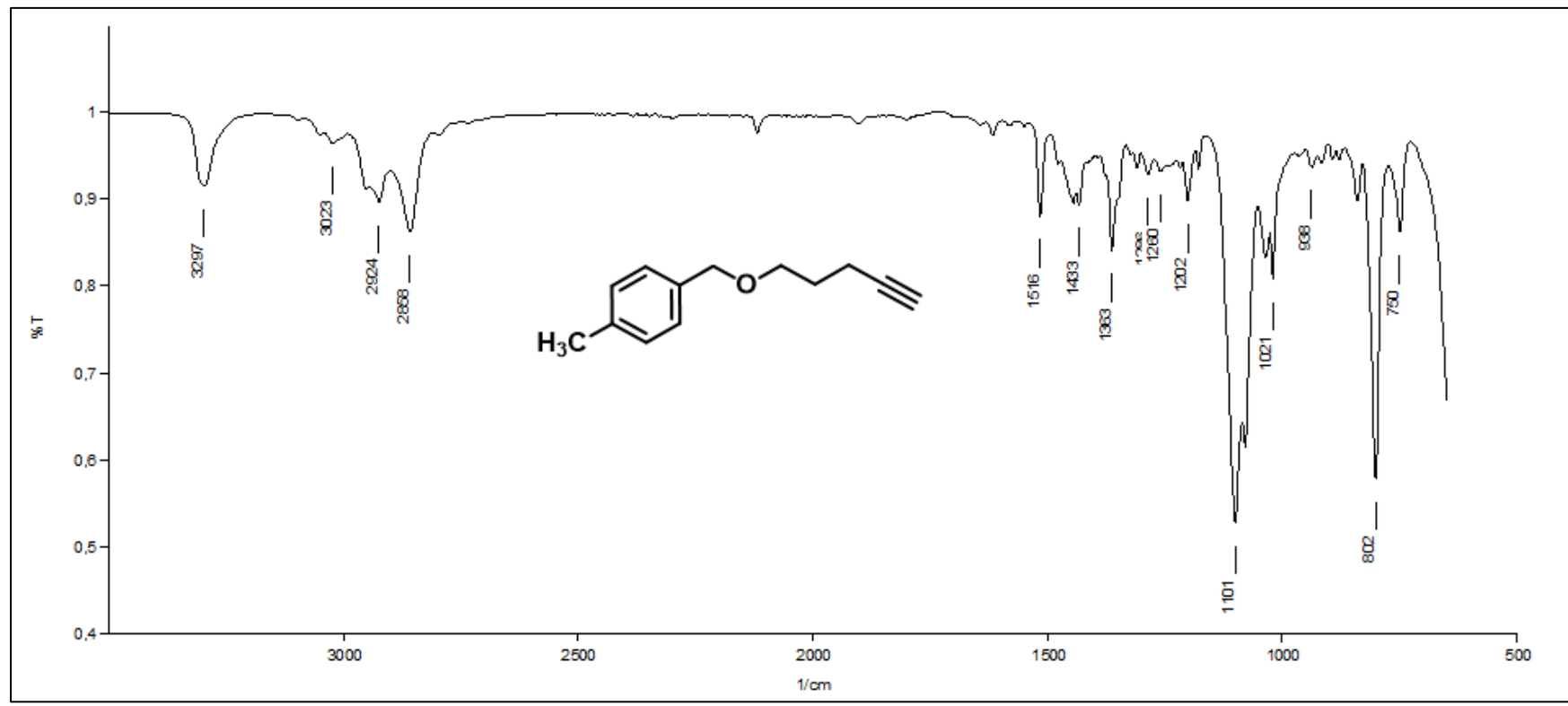


Figura 169. Espectro na região do IV do composto **99f** (ATR).

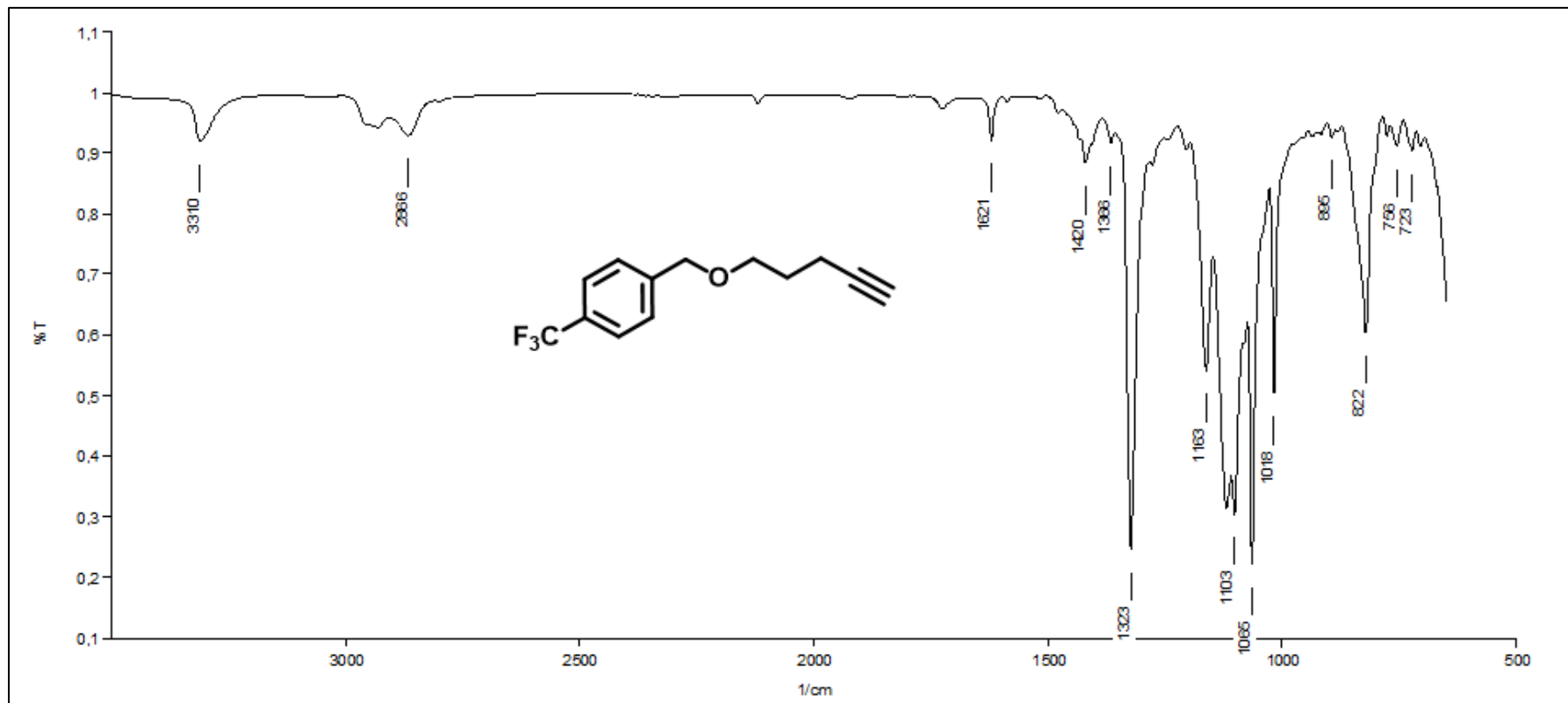


Figura 170. Espectro na região do IV do composto **99g** (ATR).

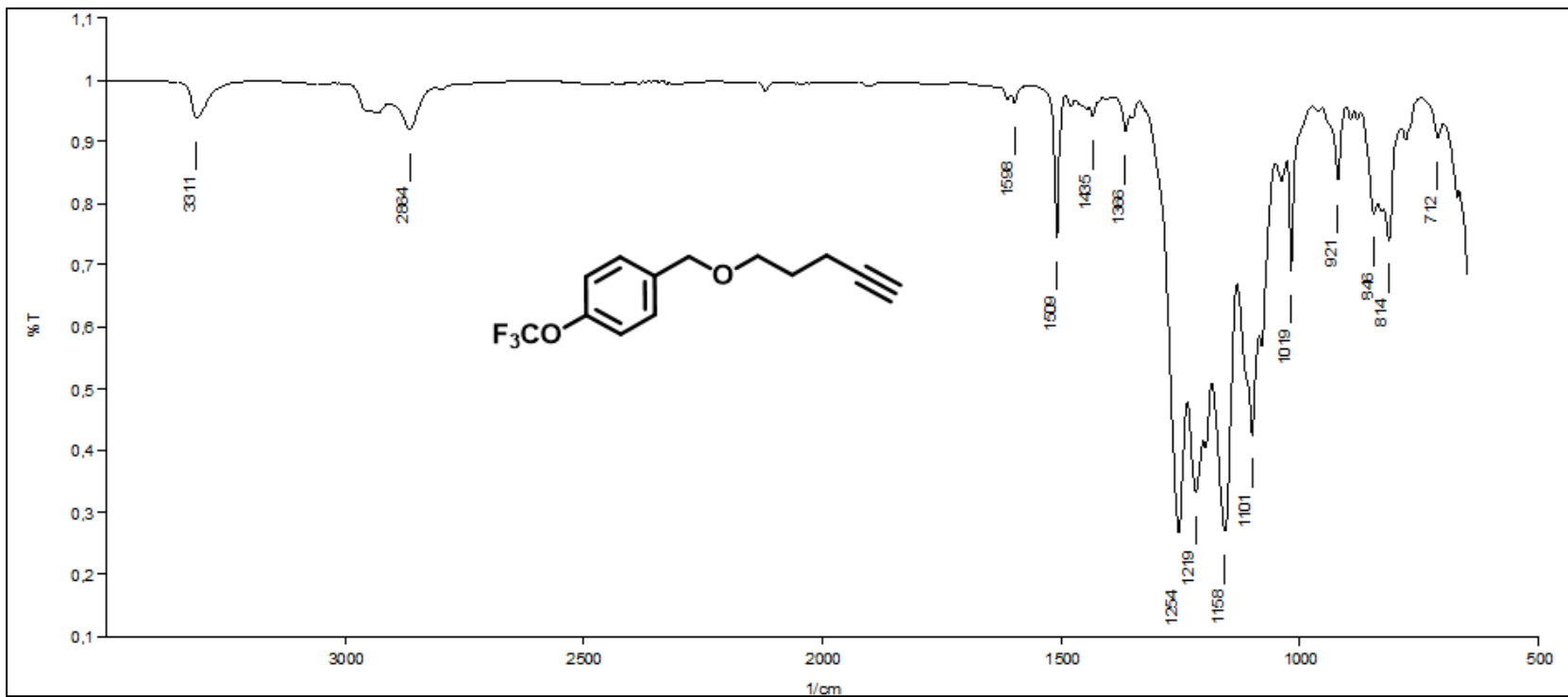


Figura 171. Espectro na região do IV do composto **99h** (ATR).

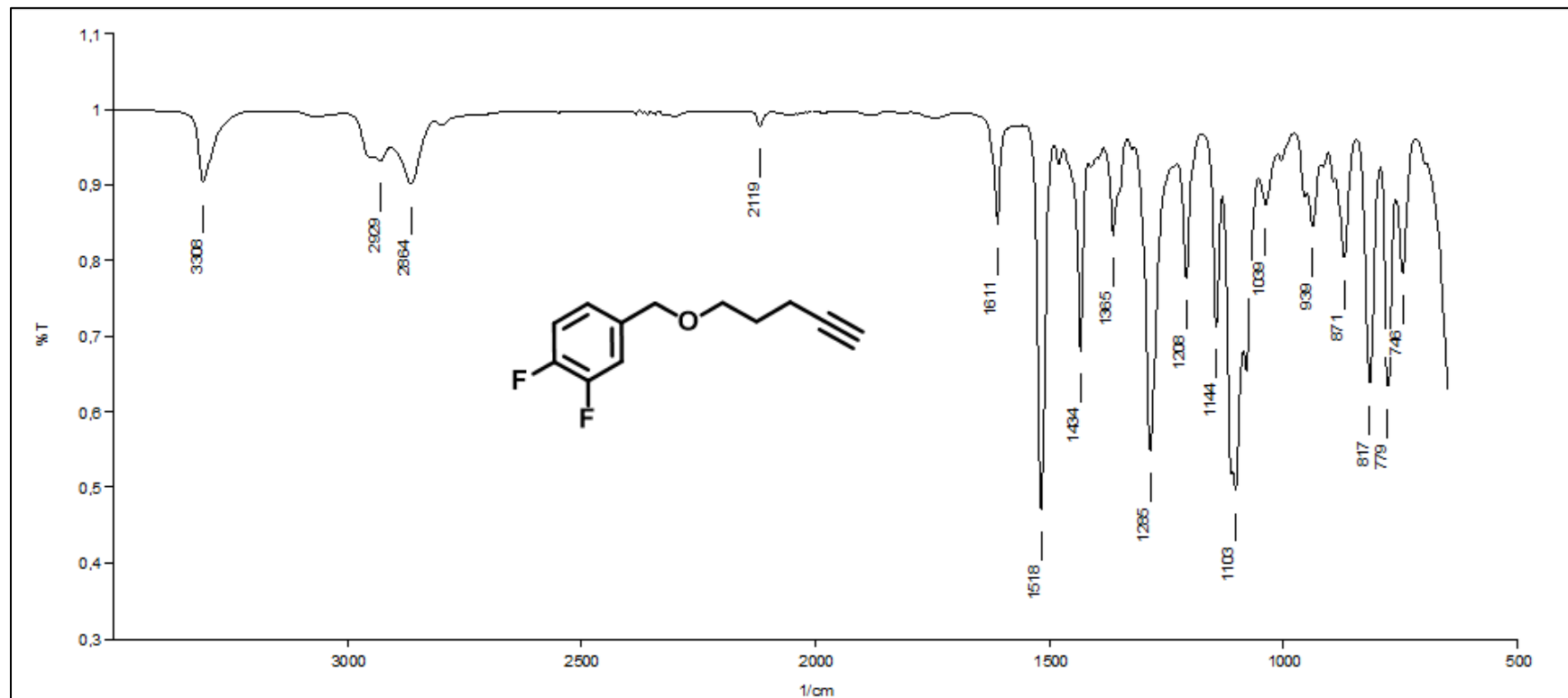


Figura 172. Espectro na região do IV do composto **99i** (ATR).

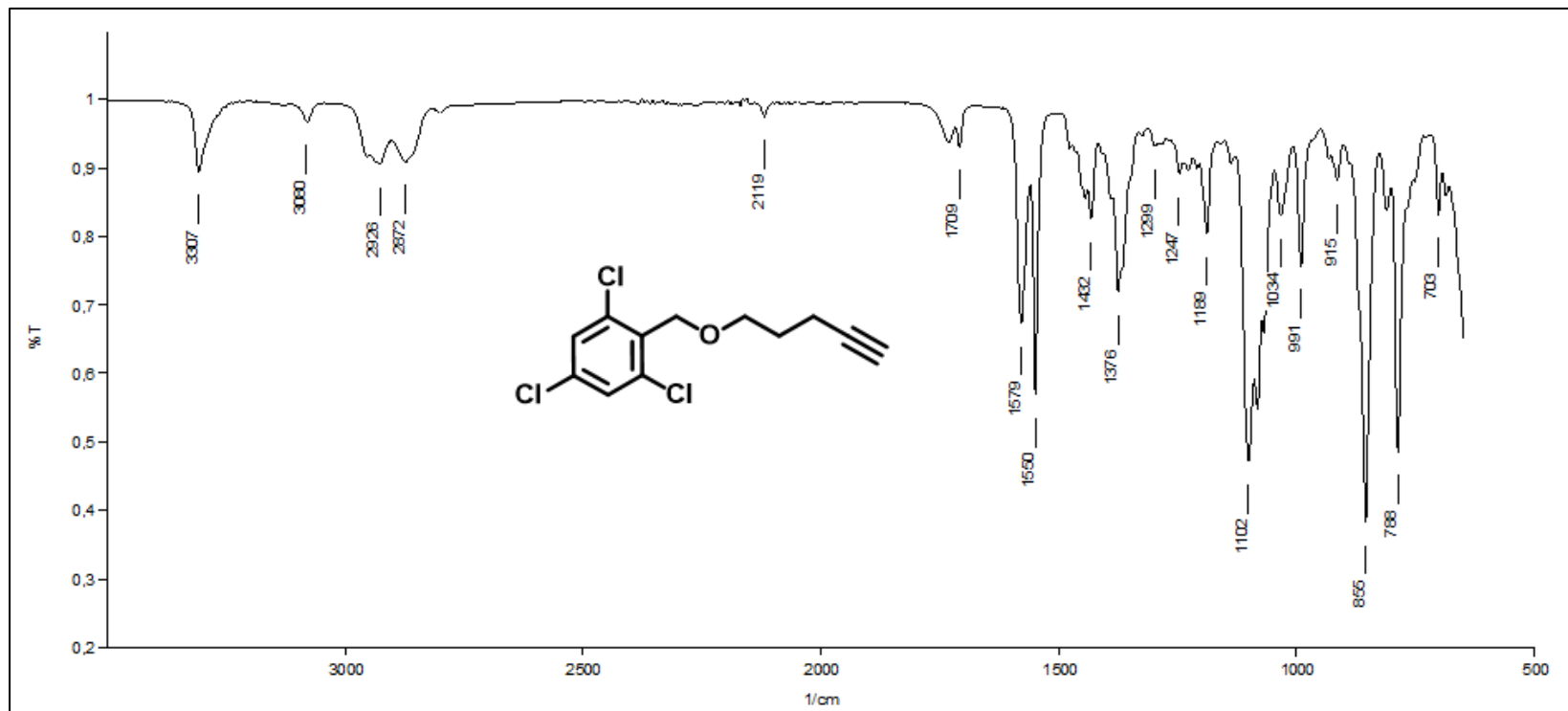


Figura 173. Espectro na região do IV do composto **99j** (ATR).

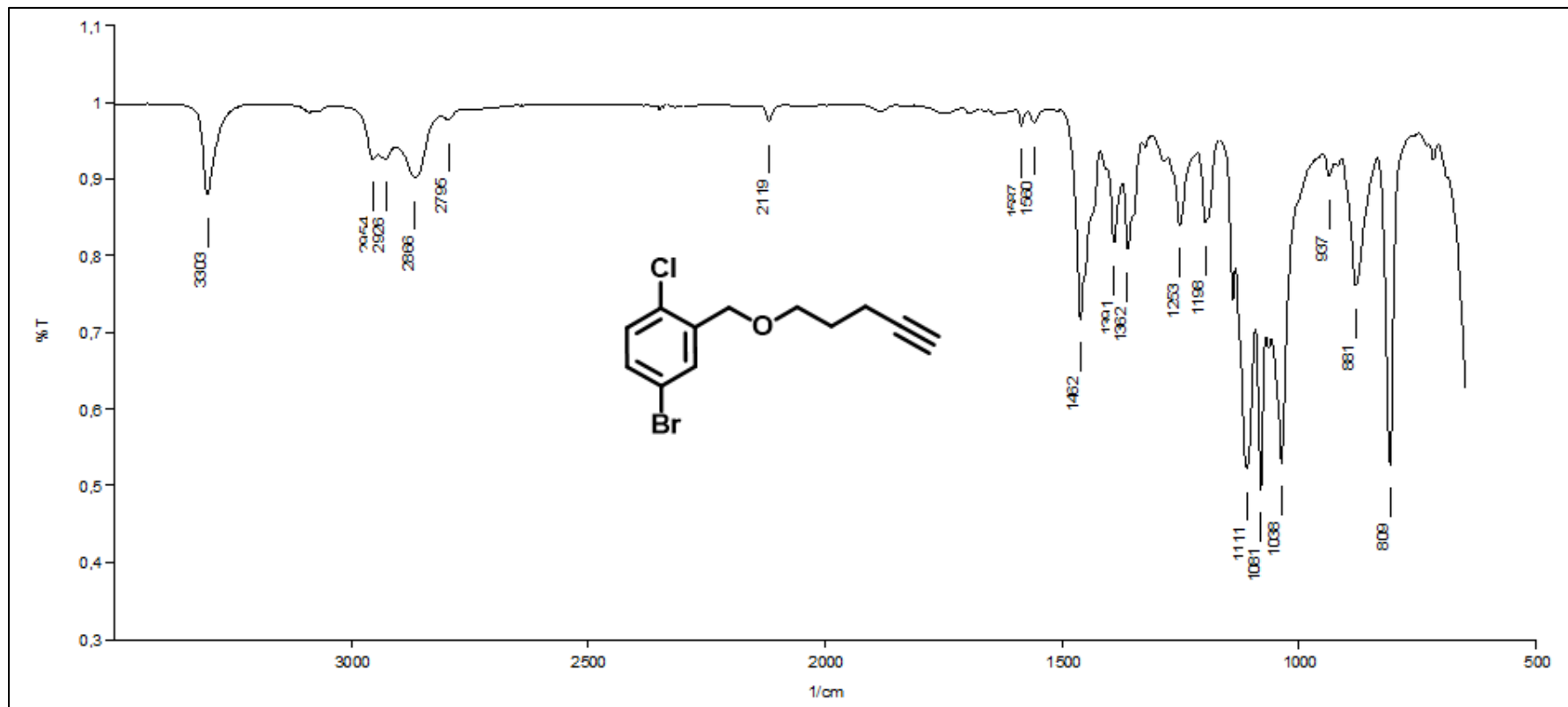


Figura 174. Espectro na região do IV do composto **99k** (ATR).

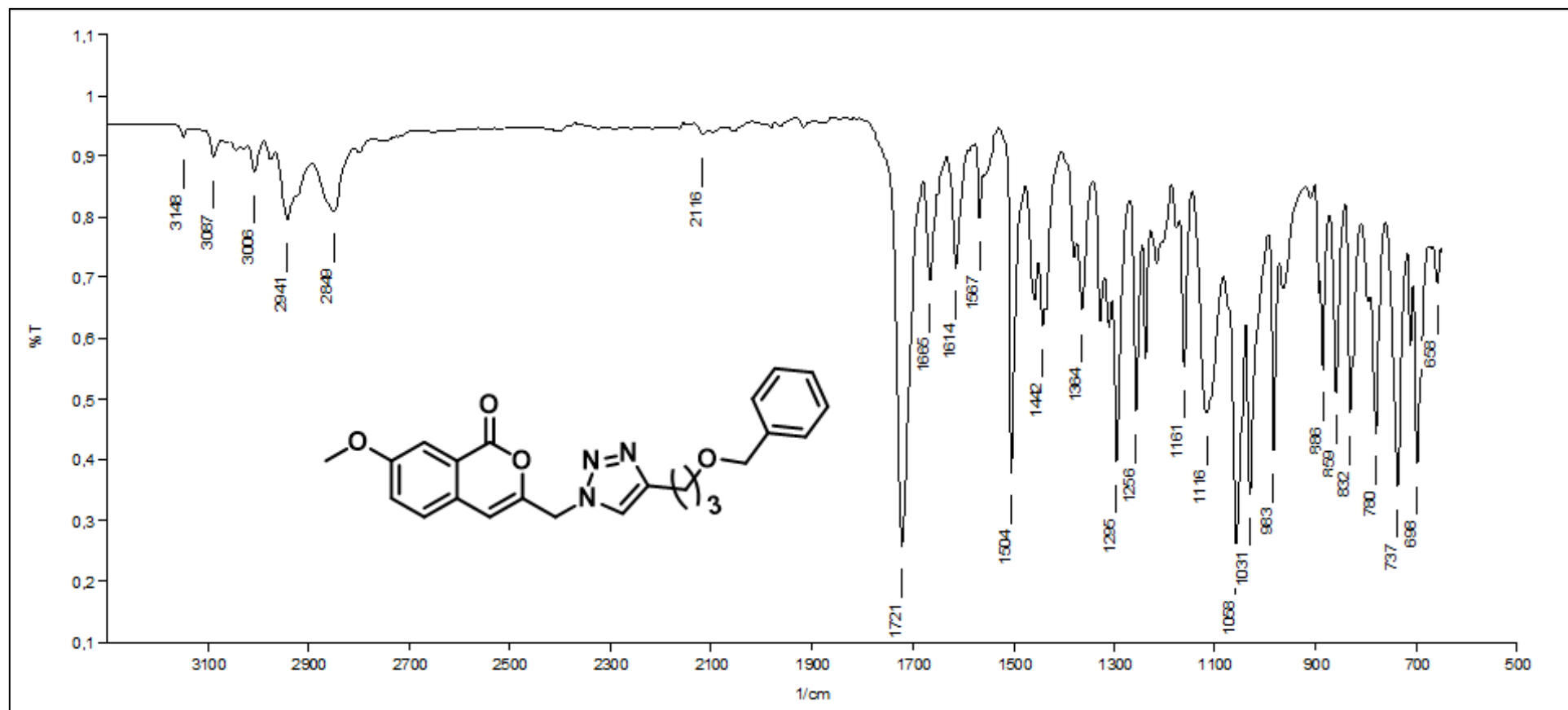


Figura 175. Espectro na região do IV do composto **77a** (ATR).

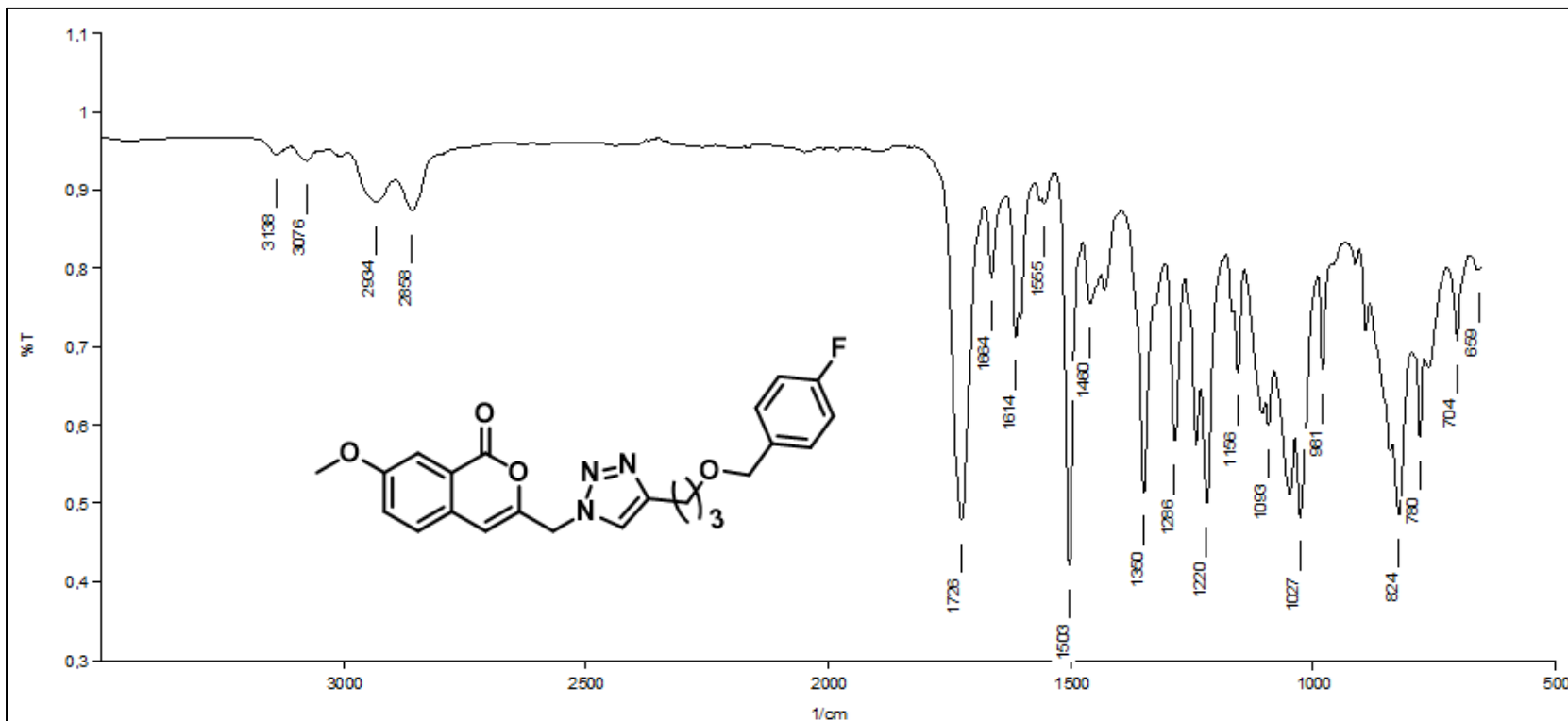


Figura 176. Espectro na região do IV do composto **77b** (ATR).

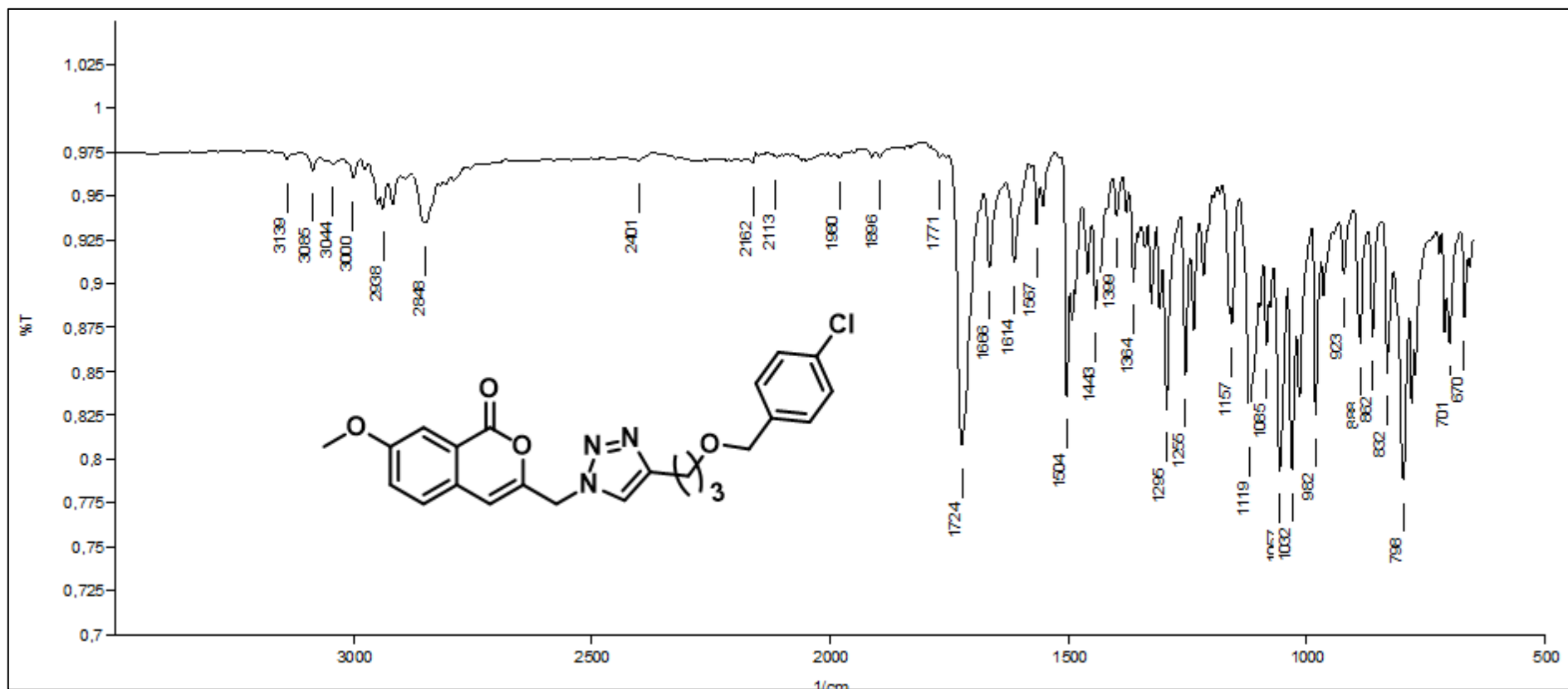


Figura 177. Espectro na região do IV do composto 77c (ATR).

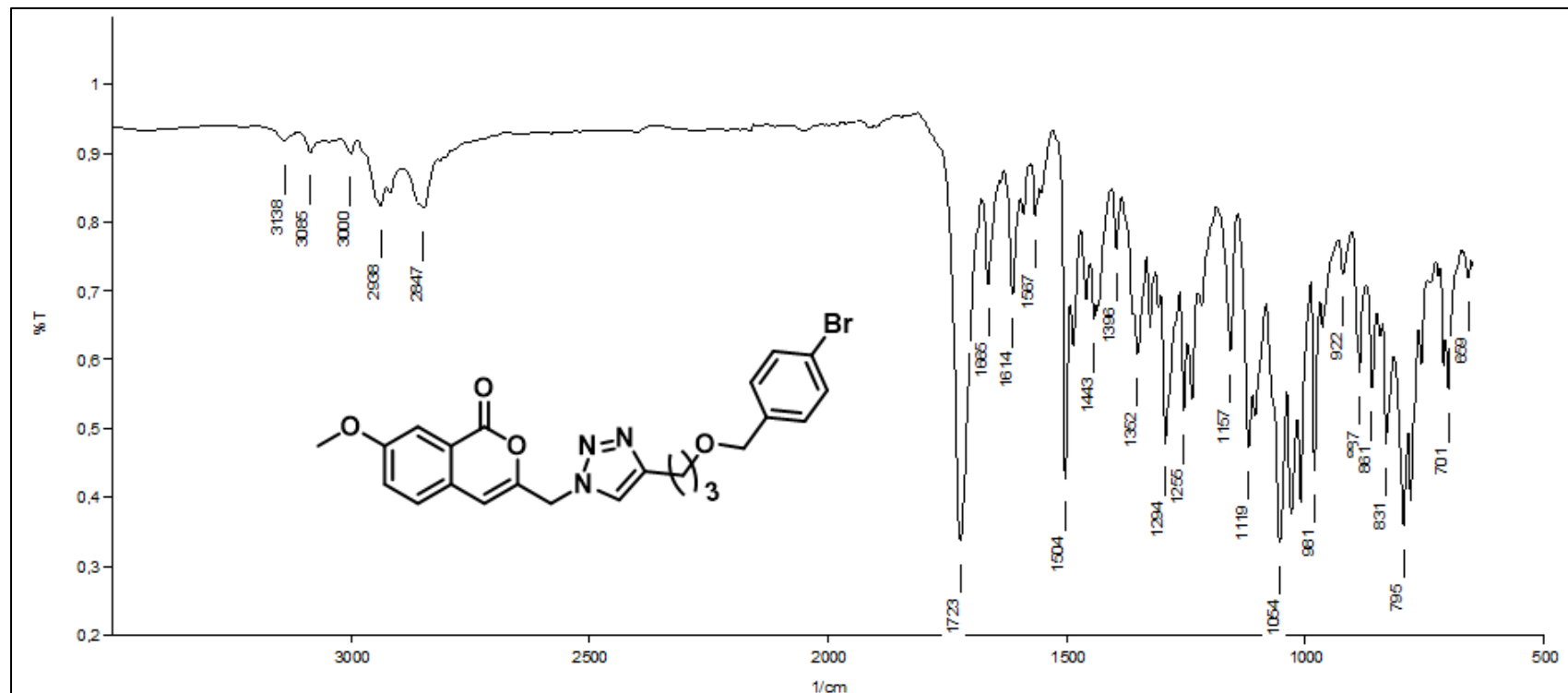


Figura 178. Espectro na região do IV do composto **77d** (ATR).

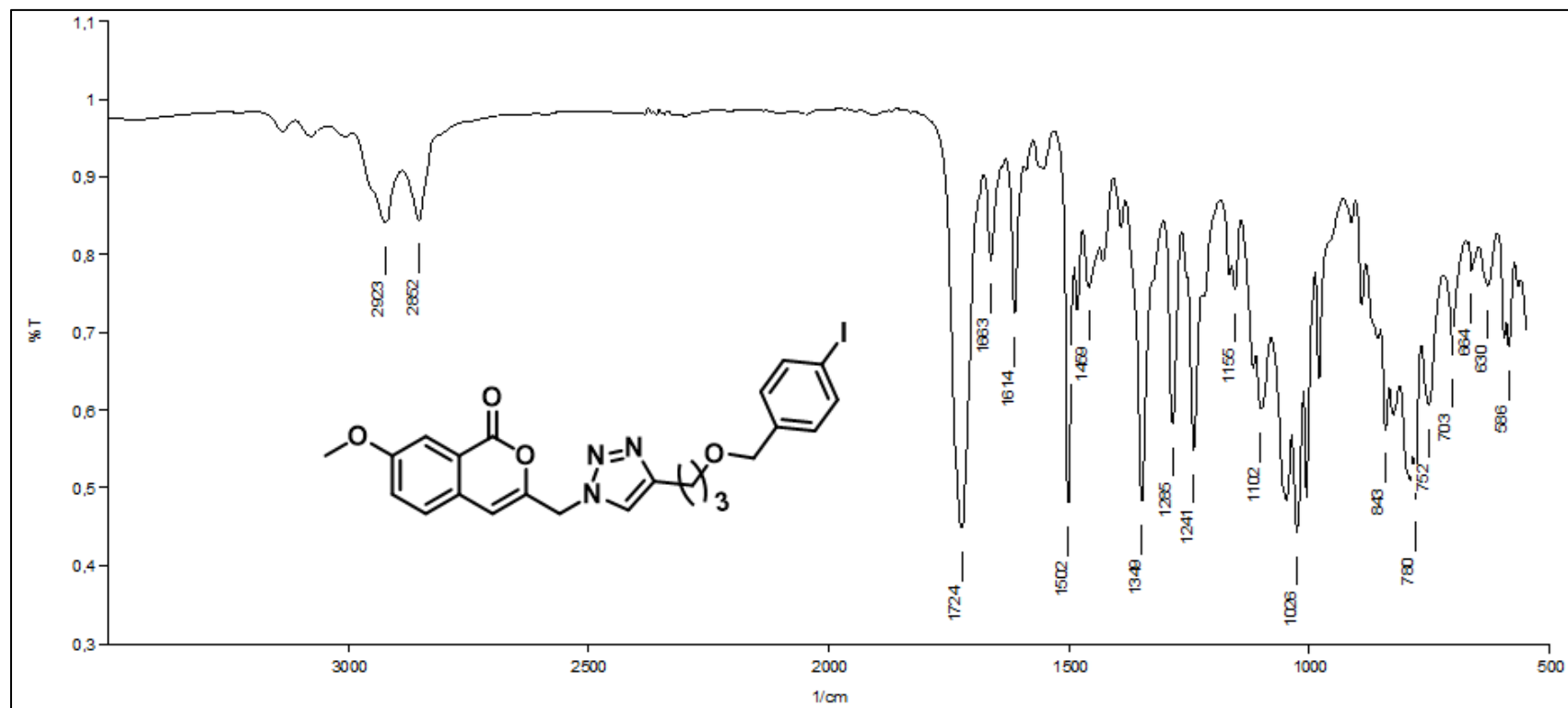


Figura 179. Espectro na região do IV do composto **77e** (ATR).

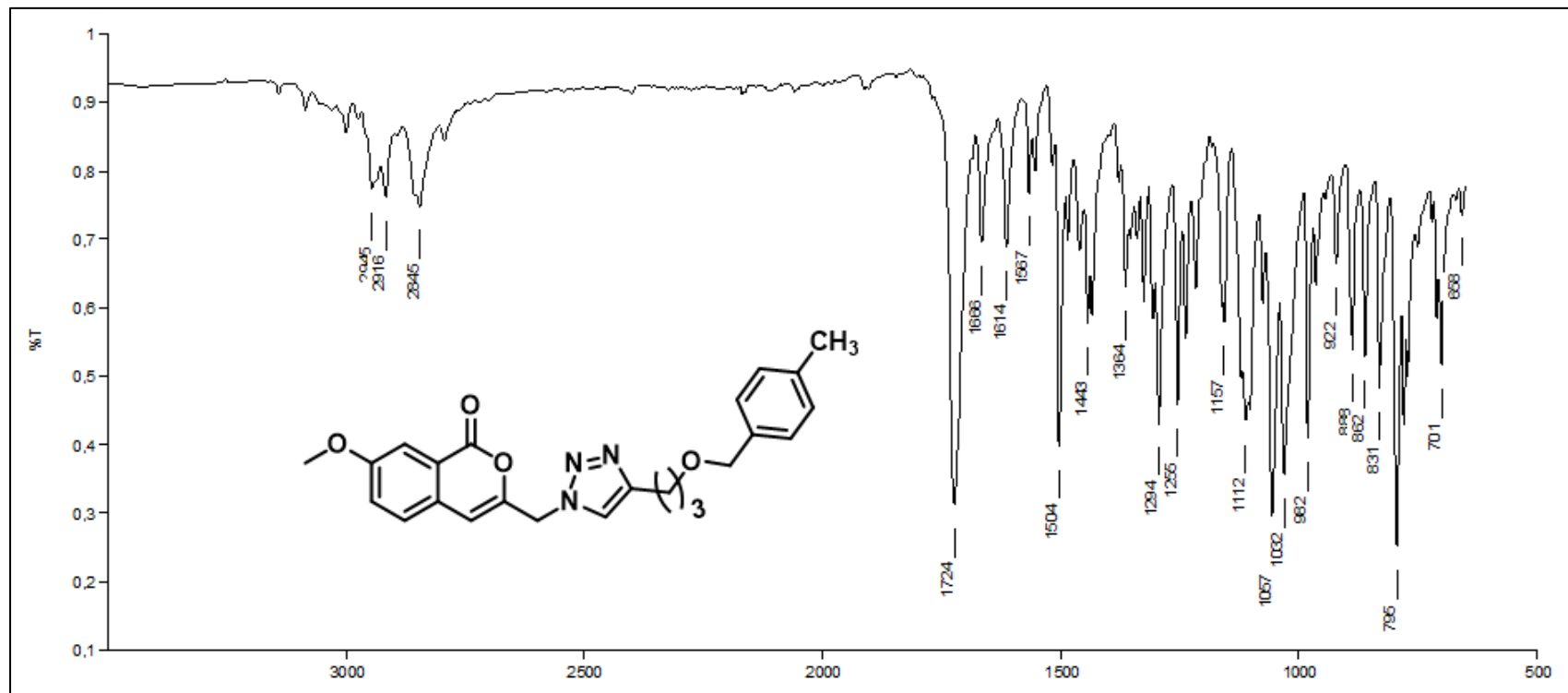


Figura 180. Espectro na região do IV do composto **77f** (ATR).

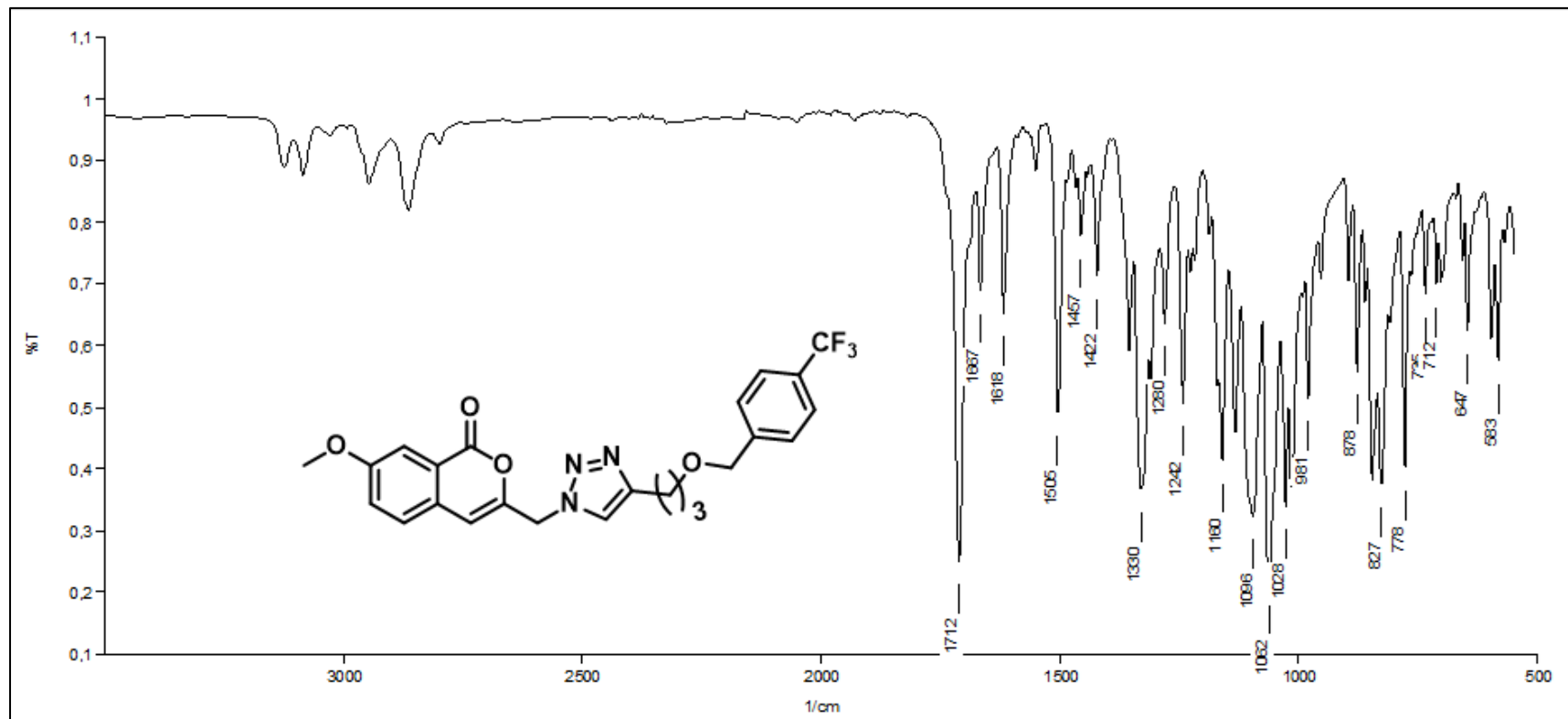


Figura 181. Espectro na região do IV do composto 77g (ATR).

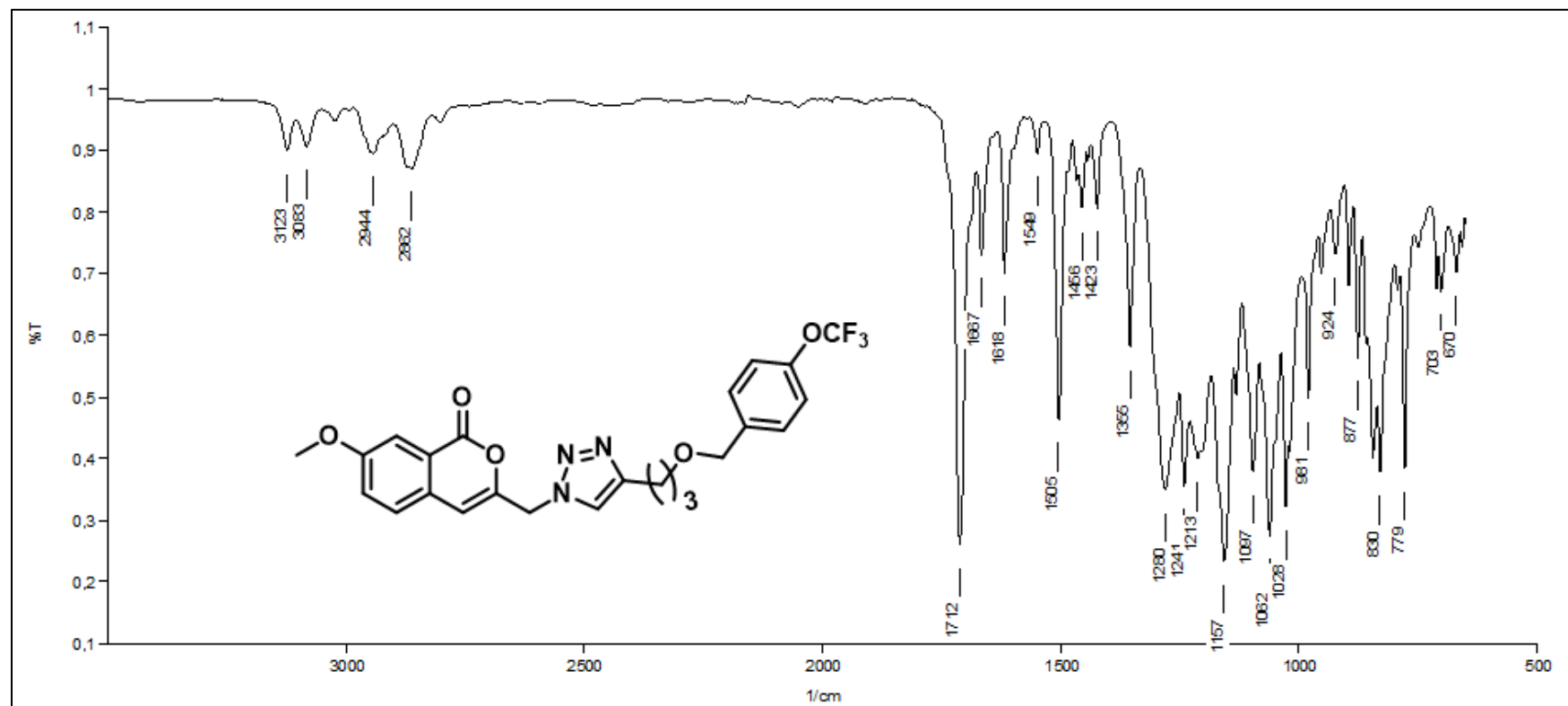


Figura 182. Espectro na região do IV do composto 77h (ATR).

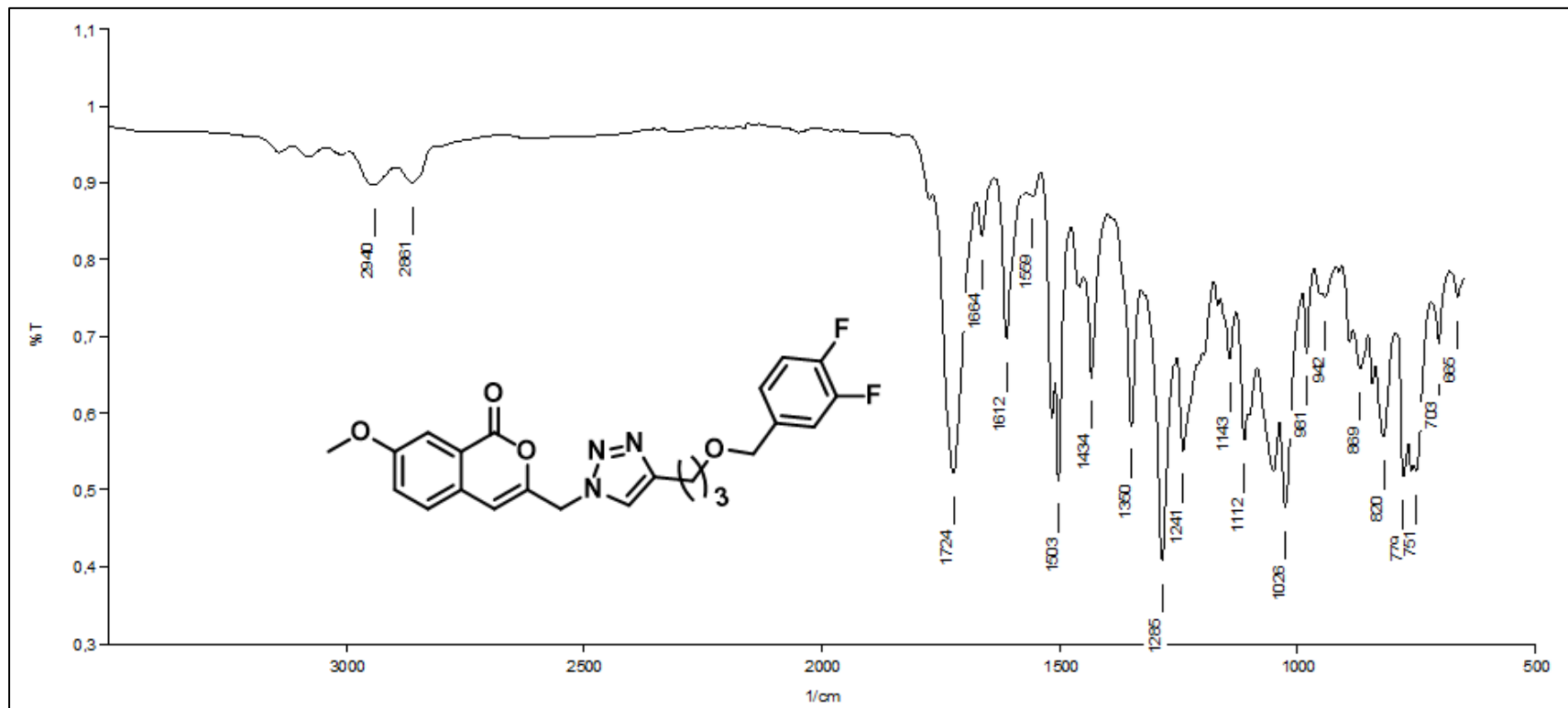


Figura 183. Espectro na região do IV do composto **77i** (ATR).

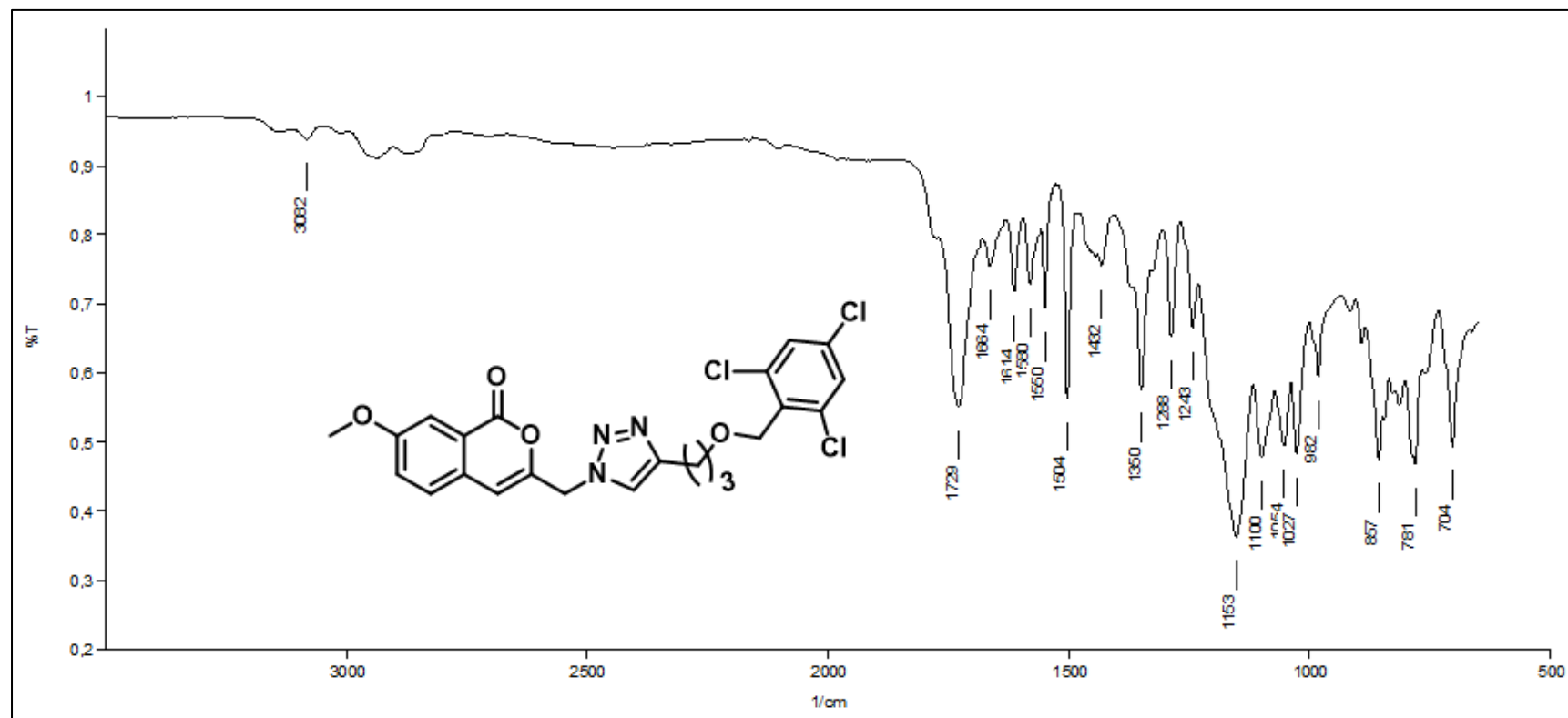


Figura 184. Espectro na região do IV do composto **77j** (ATR).

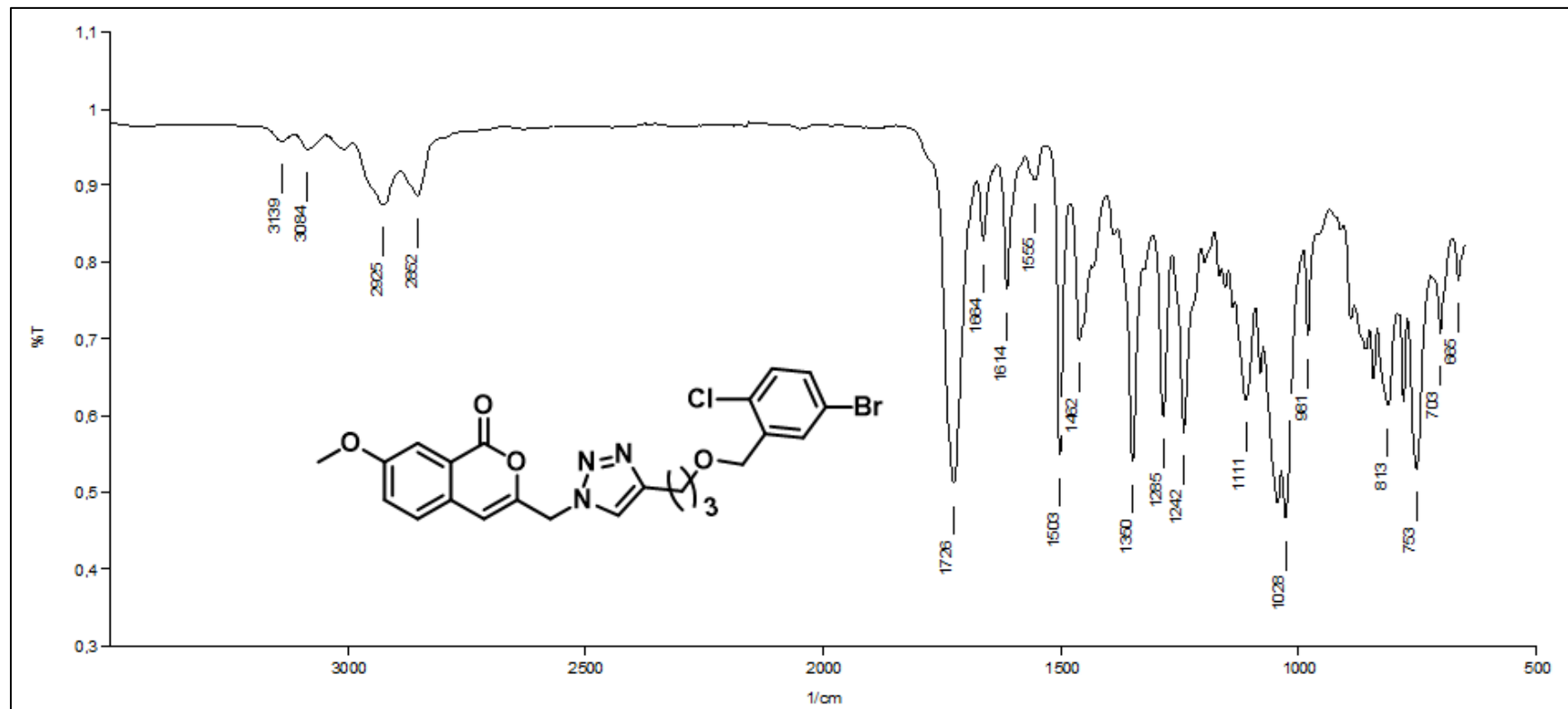


Figura 185. Espectro na região do IV do composto **77k** (ATR).

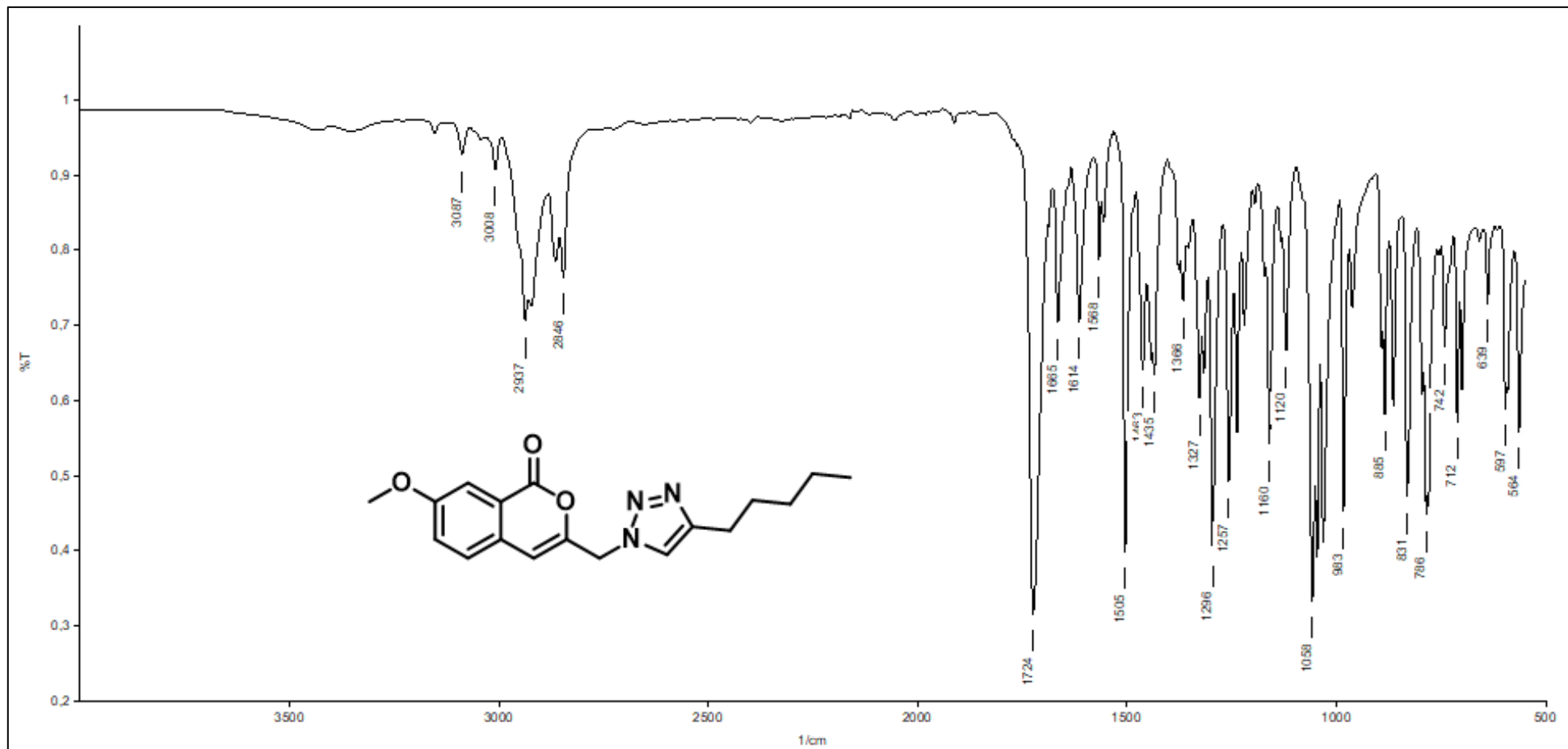


Figura 186. Espectro na região do IV do composto **771** (ATR).

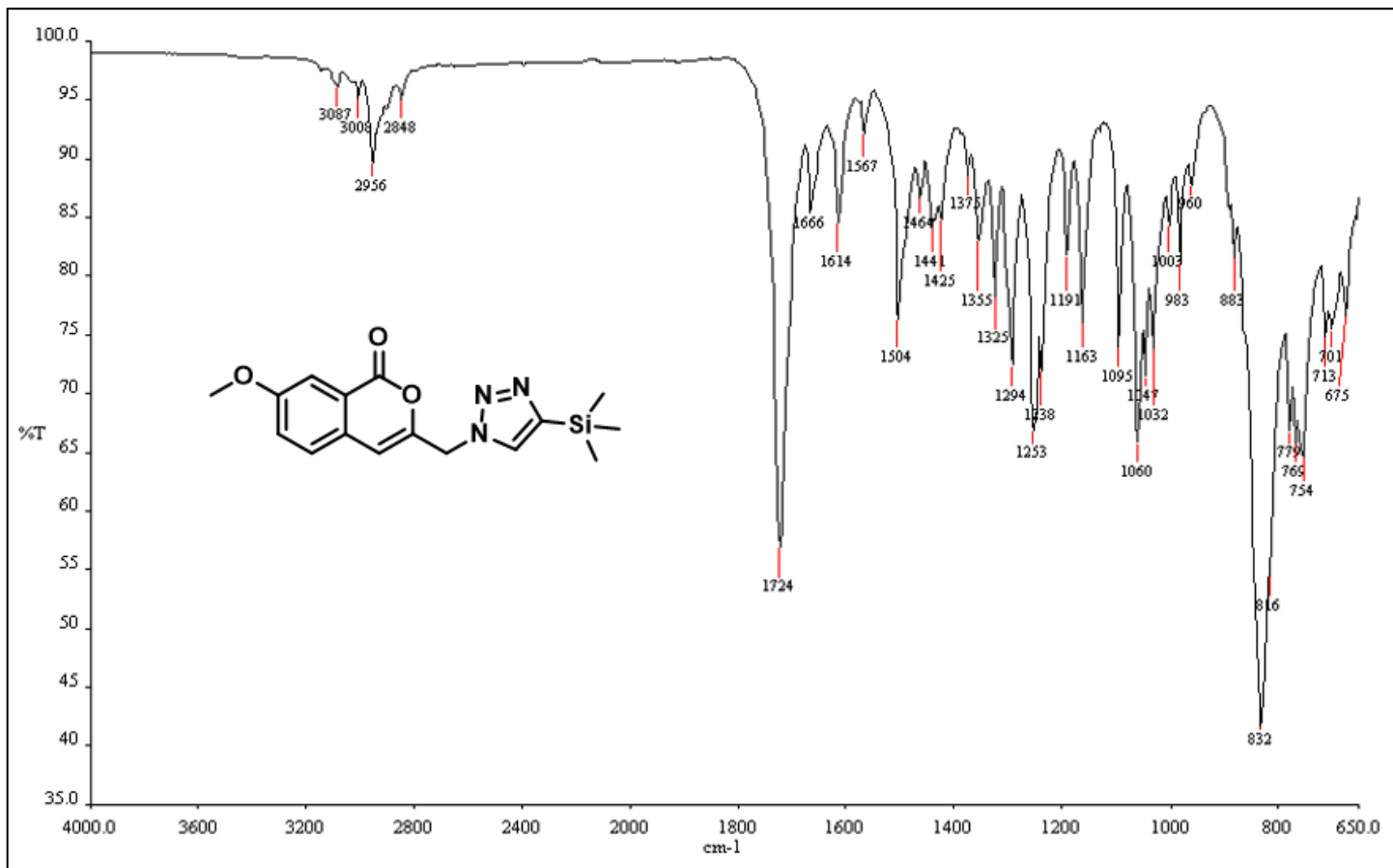


Figura 187. Espectro na região do IV do composto **77m** (ATR).

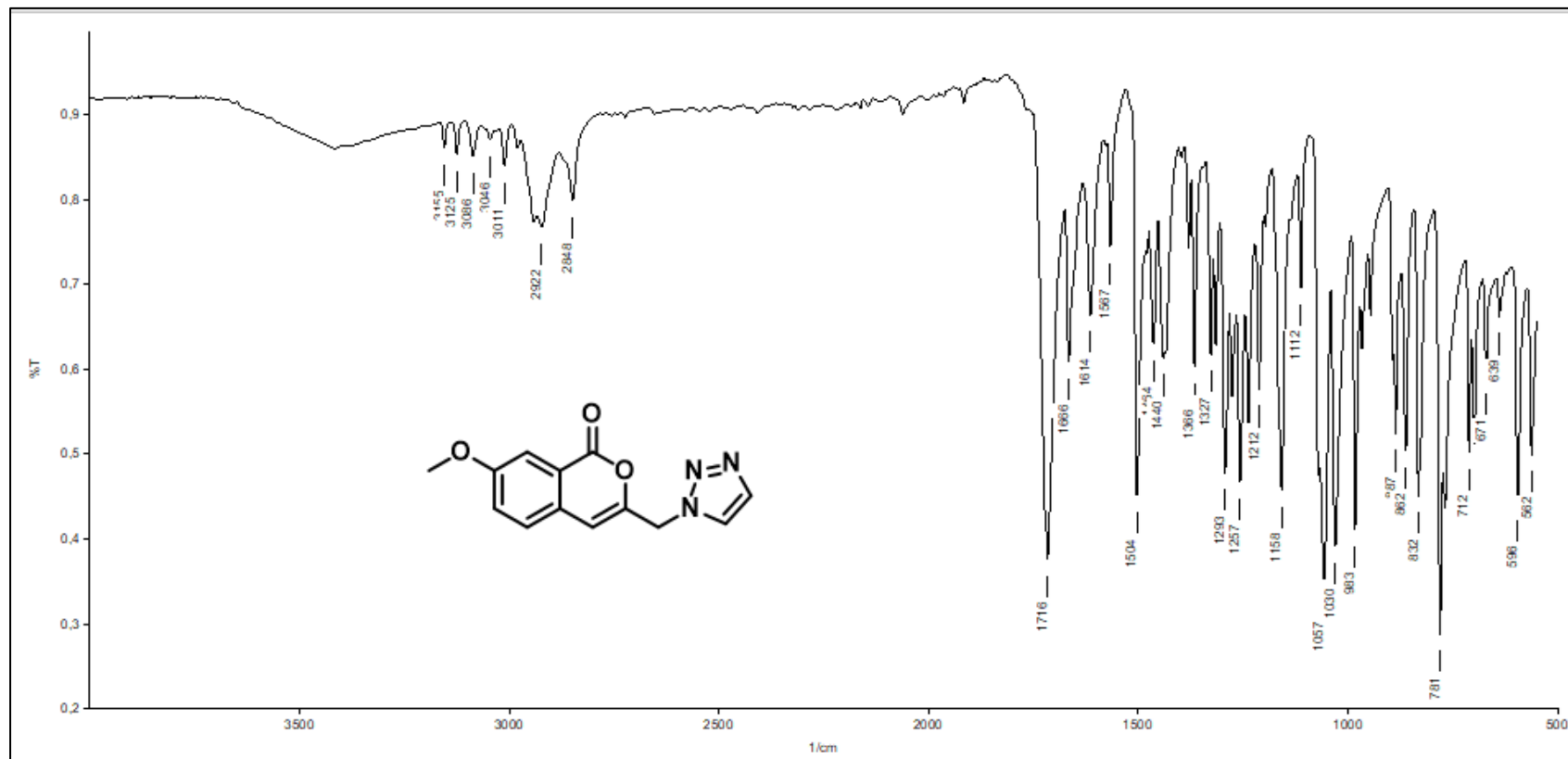


Figura 188. Espectro na região do IV do composto 77n (ATR).

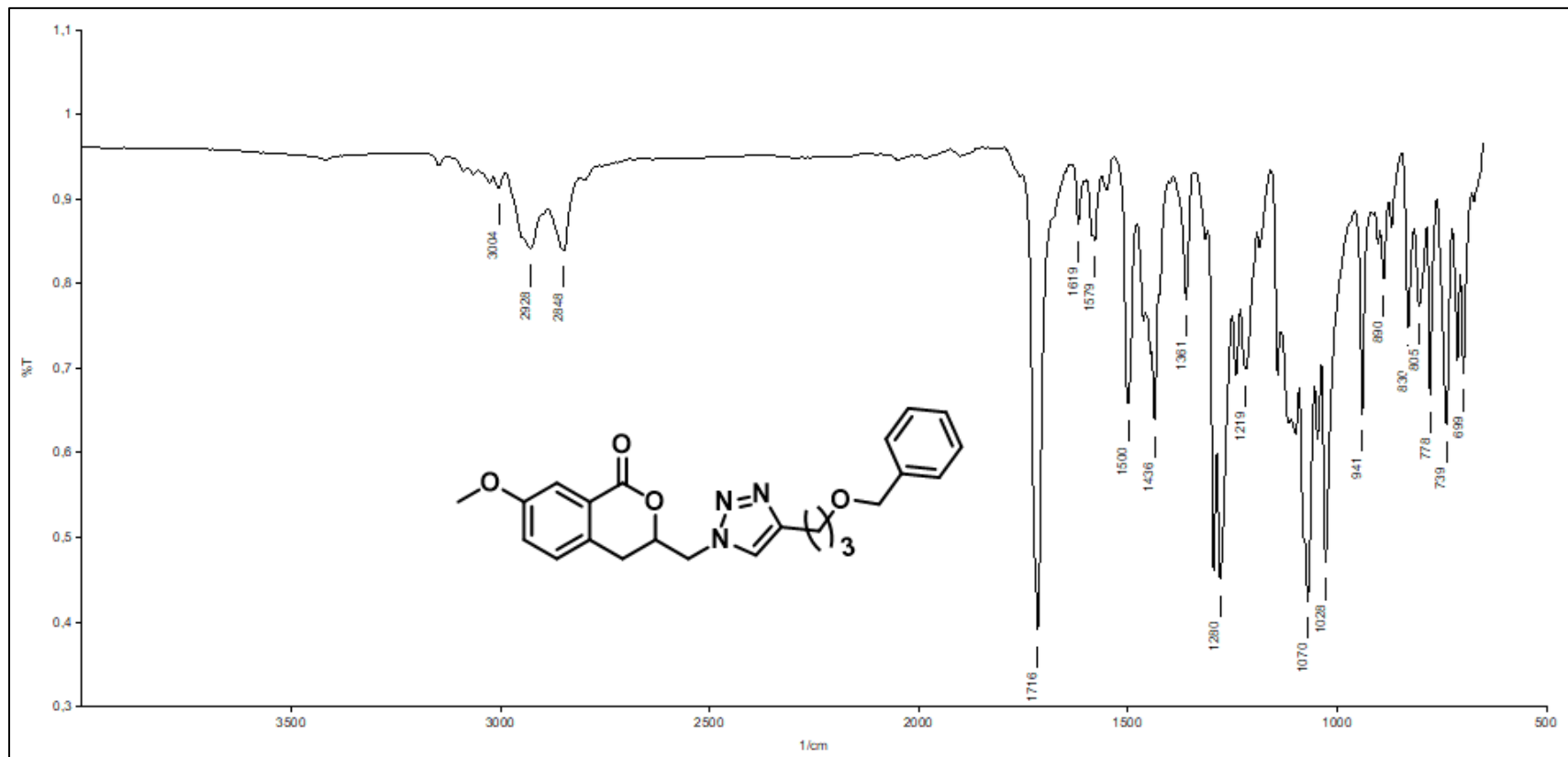


Figura 189. Espectro na região do IV do composto **78a** (ATR).

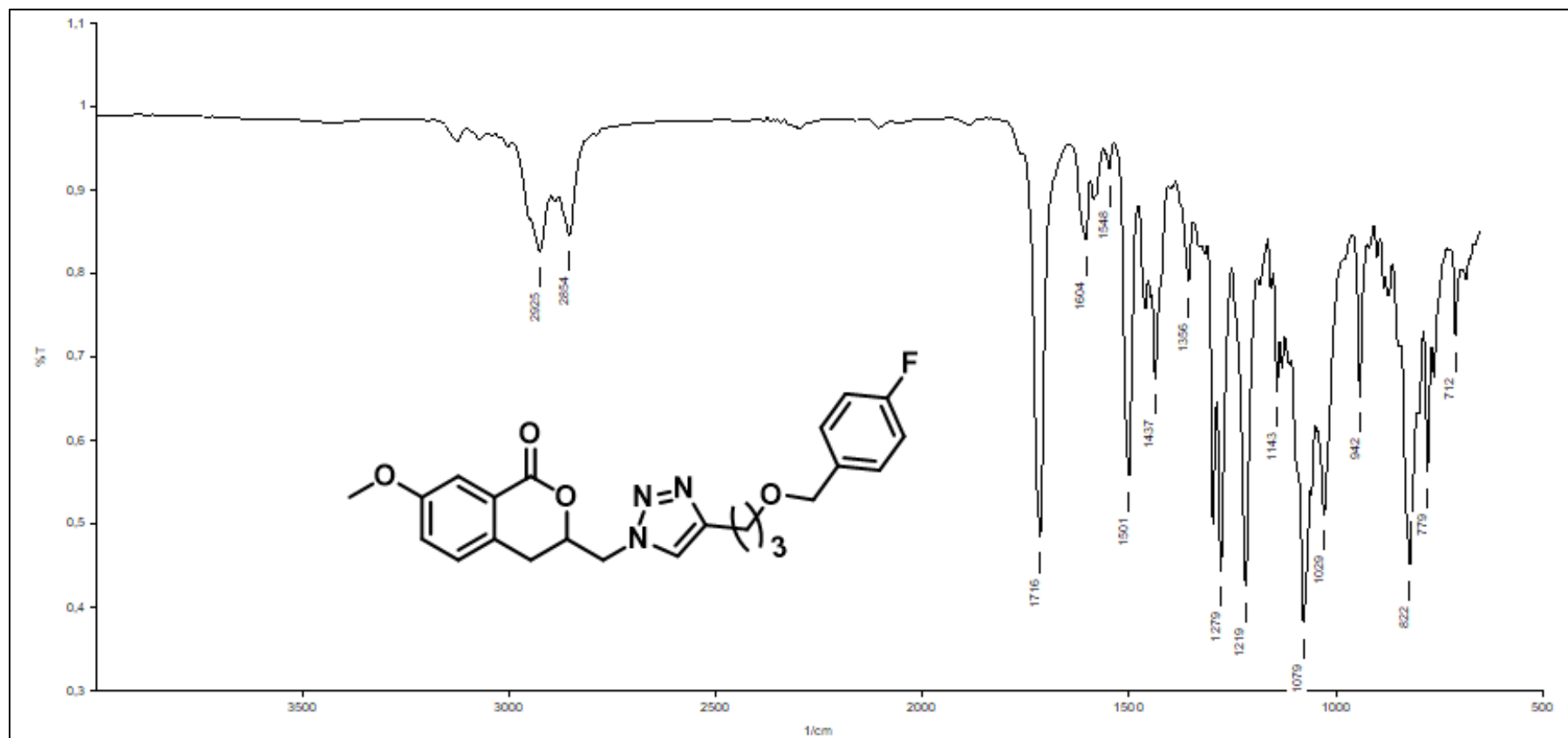


Figura 190. Espectro na região do IV do composto **78b** (ATR).

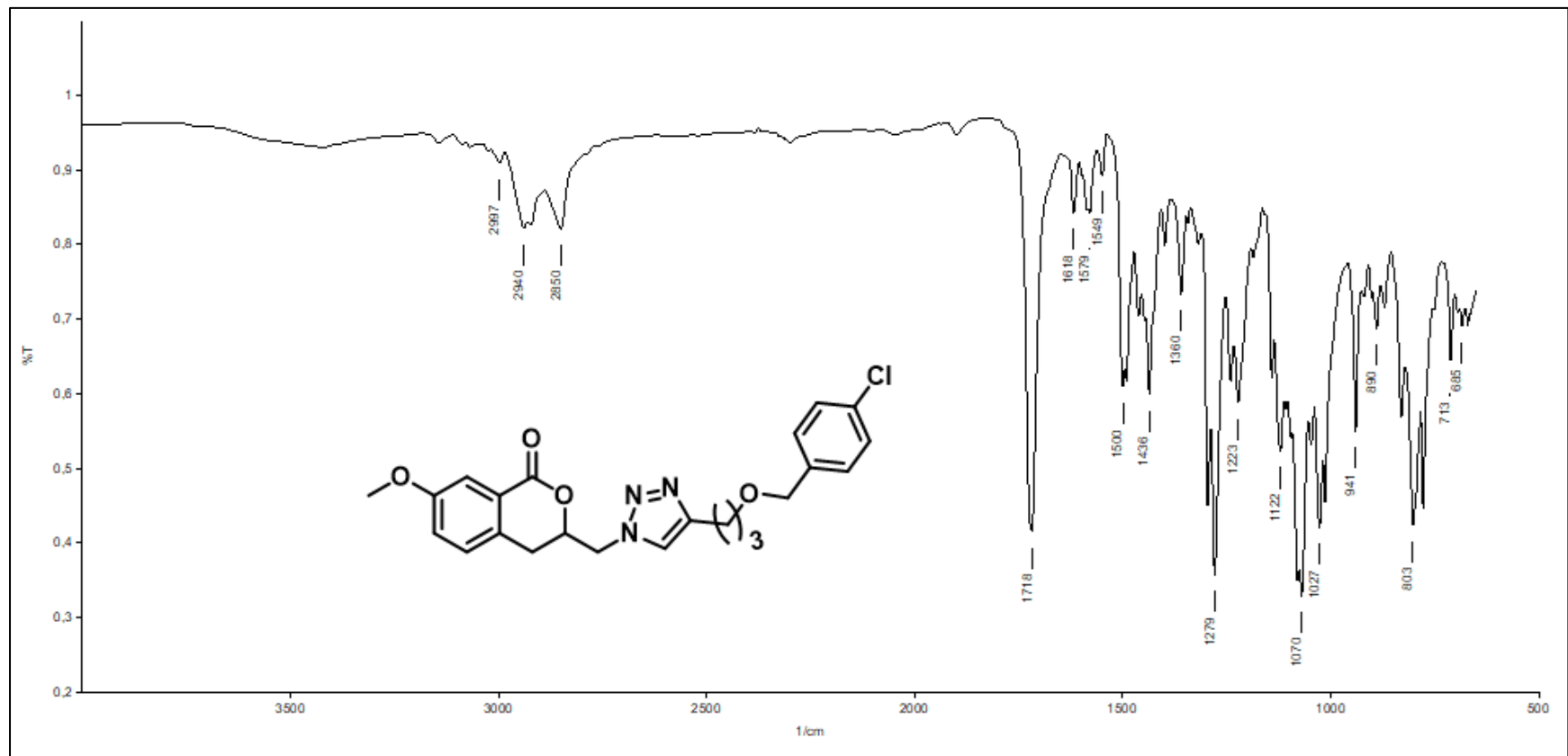


Figura 191. Espectro na região do IV do composto 78c (ATR).

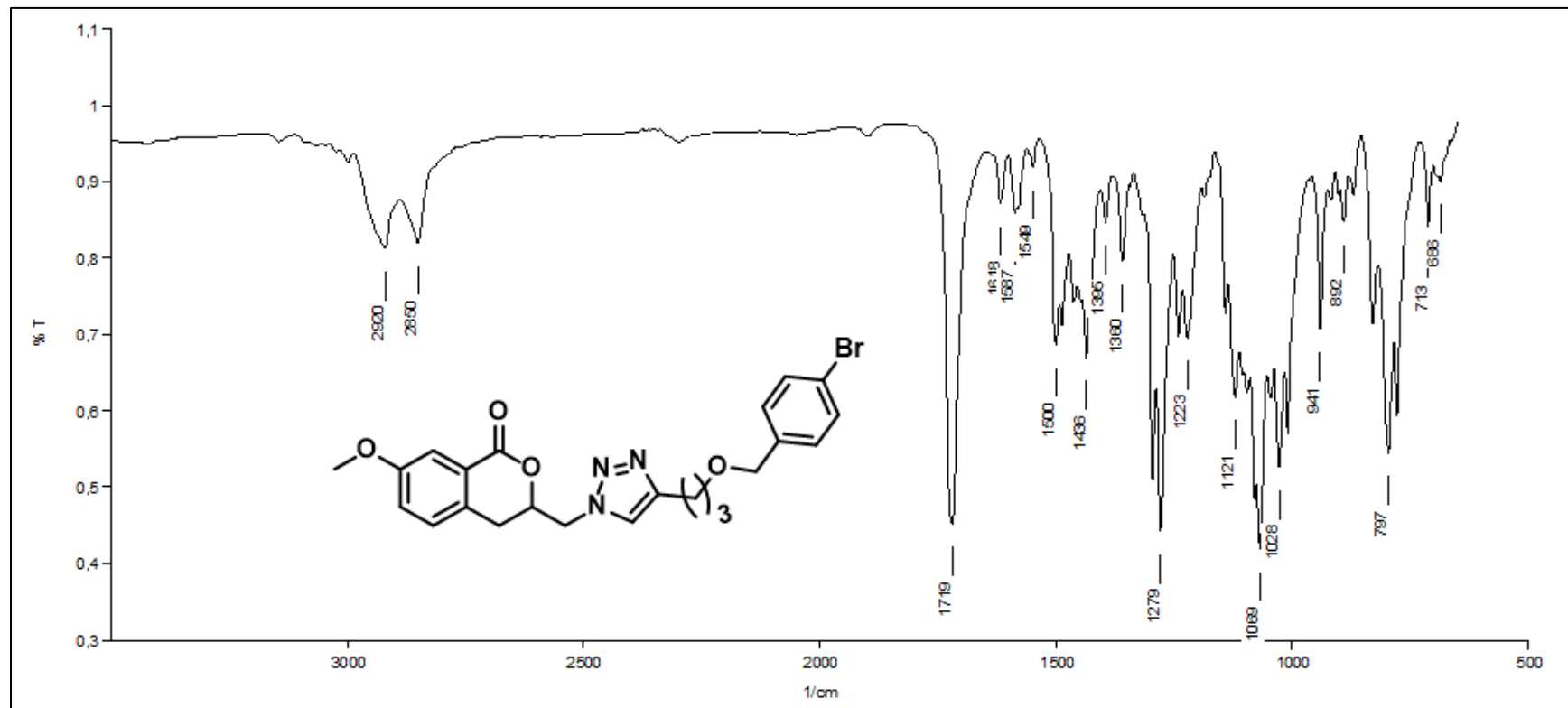


Figura 192. Espectro na região do IV do composto **78d** (ATR).

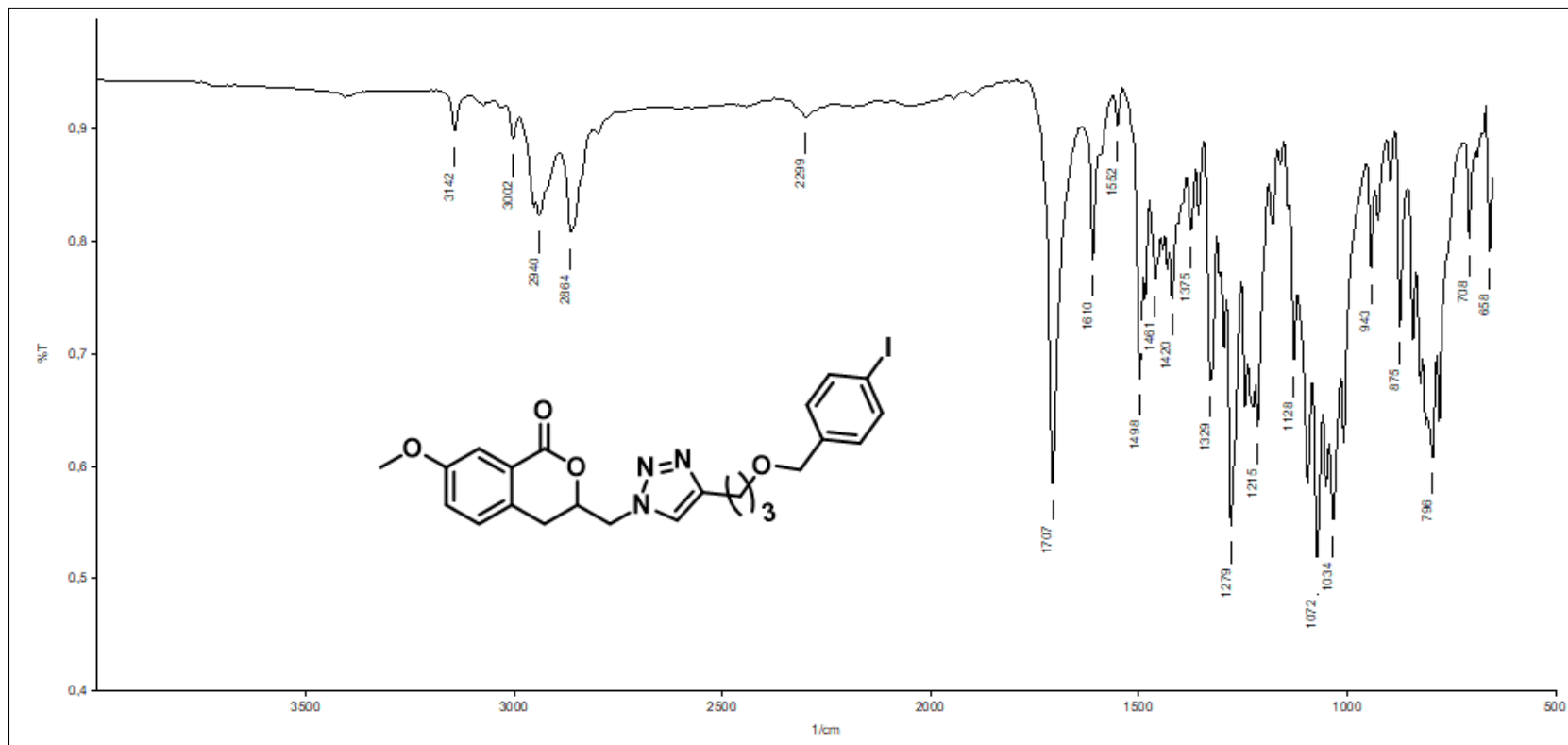


Figura 193. Espectro na região do IV do composto **78e** (ATR).

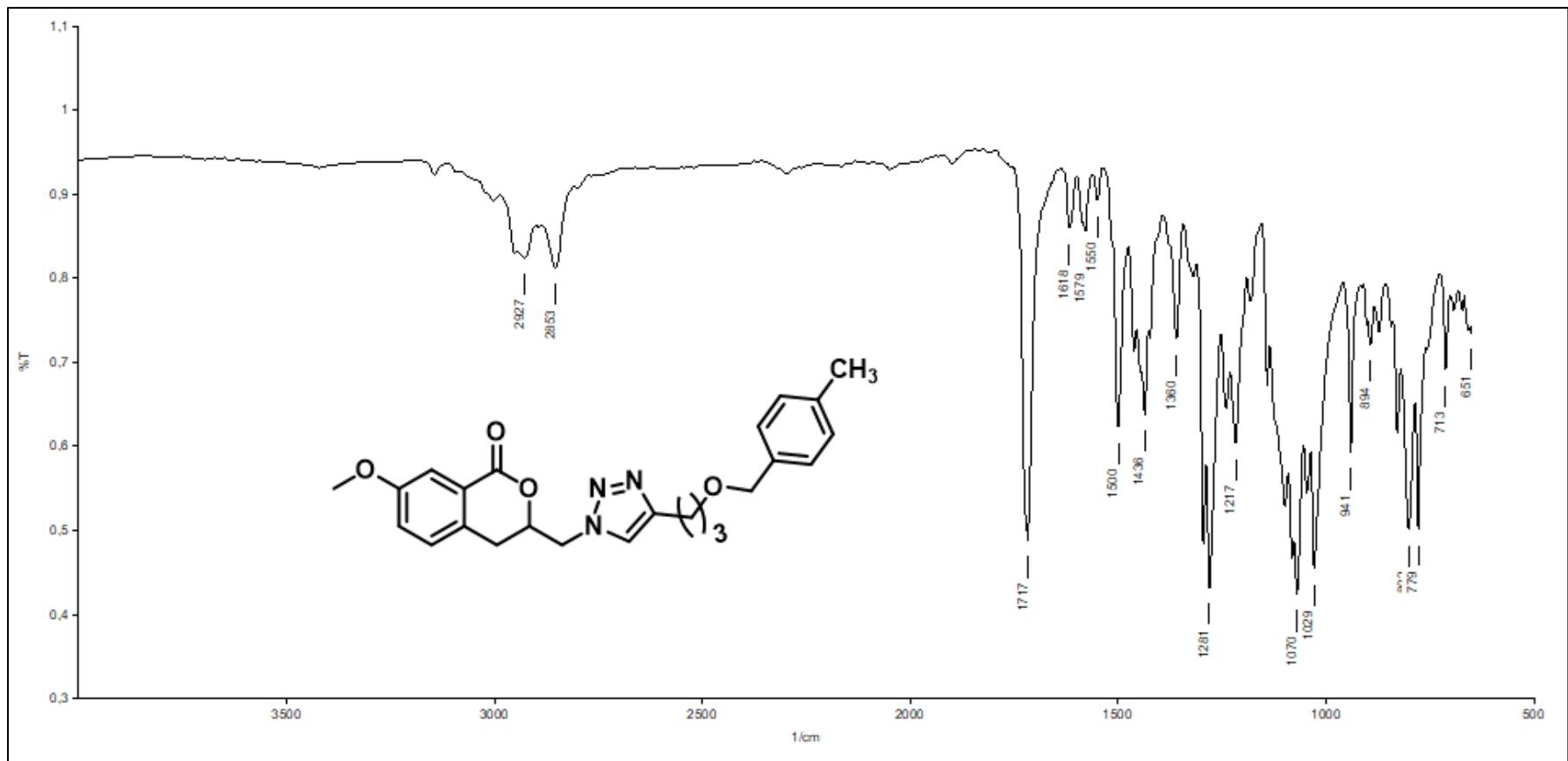


Figura 194. Espectro na região do IV do composto 78f (ATR).

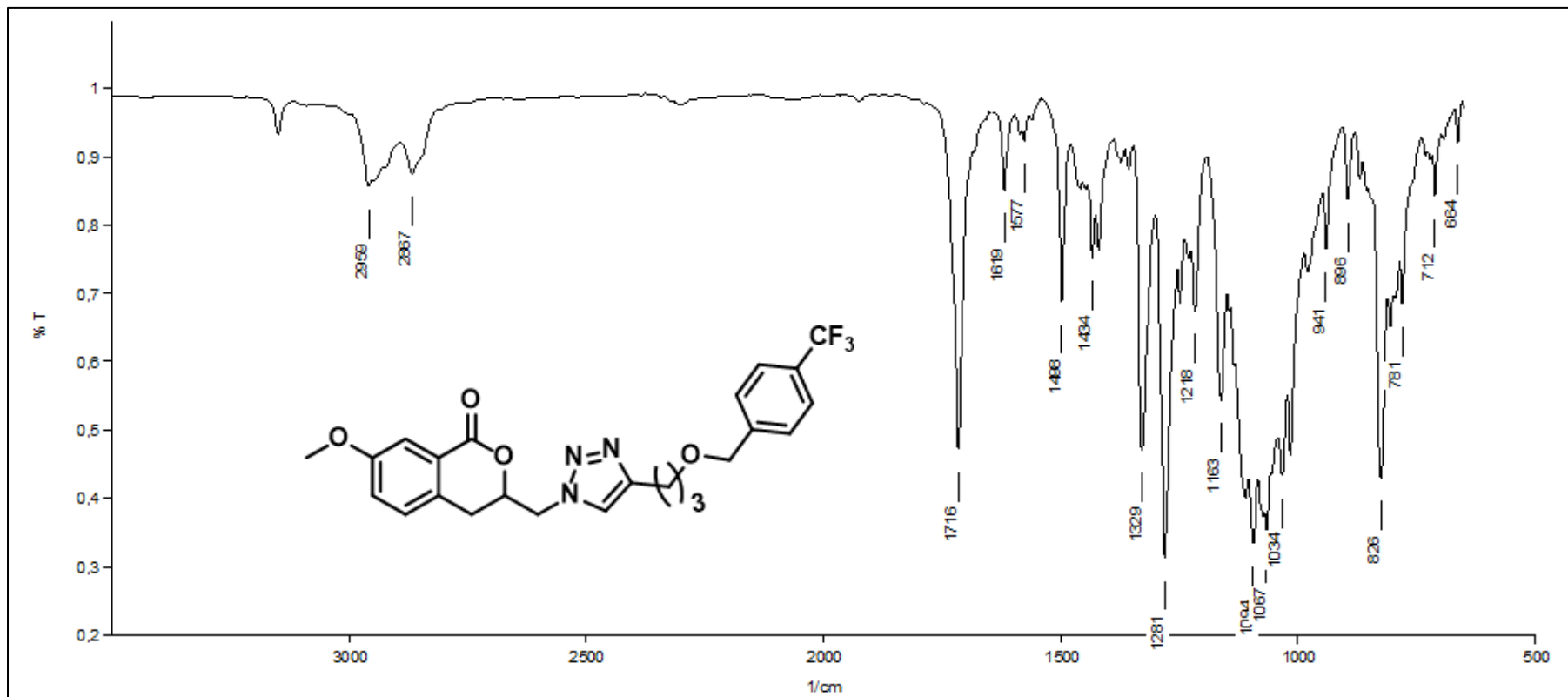


Figura 195. Espectro na região do IV do composto 78g (ATR).

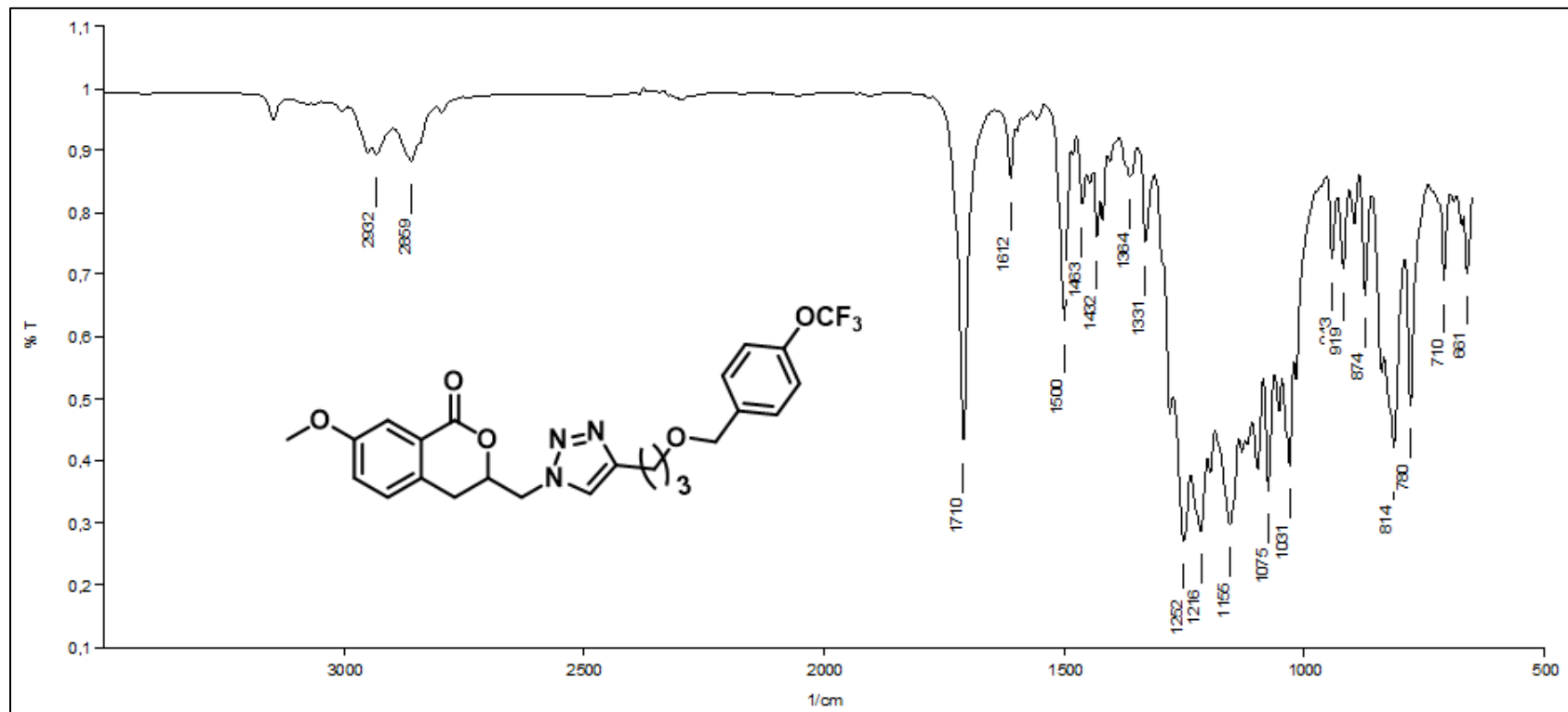


Figura 196. Espectro na região do IV do composto **78h** (ATR).

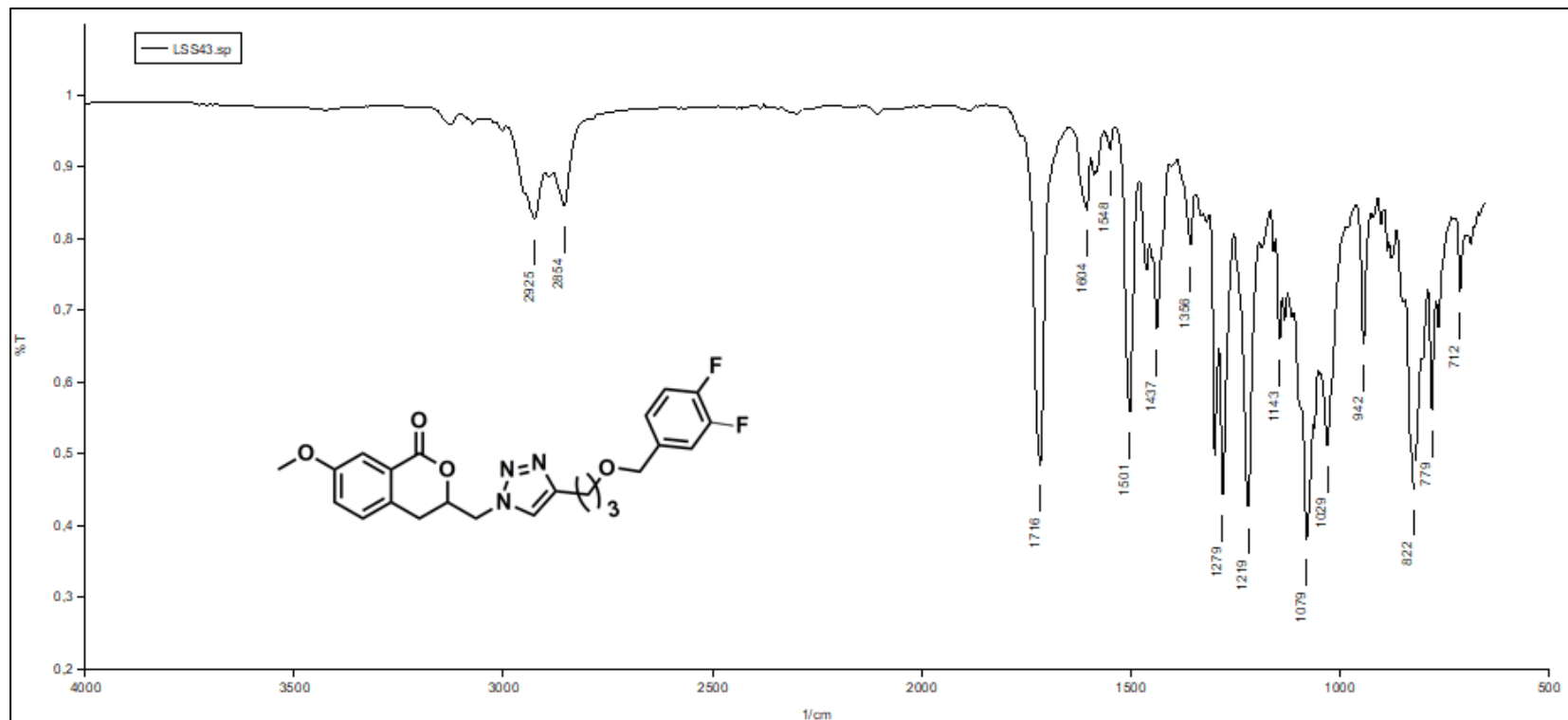


Figura 197. Espectro na região do IV do composto **78i** (ATR).

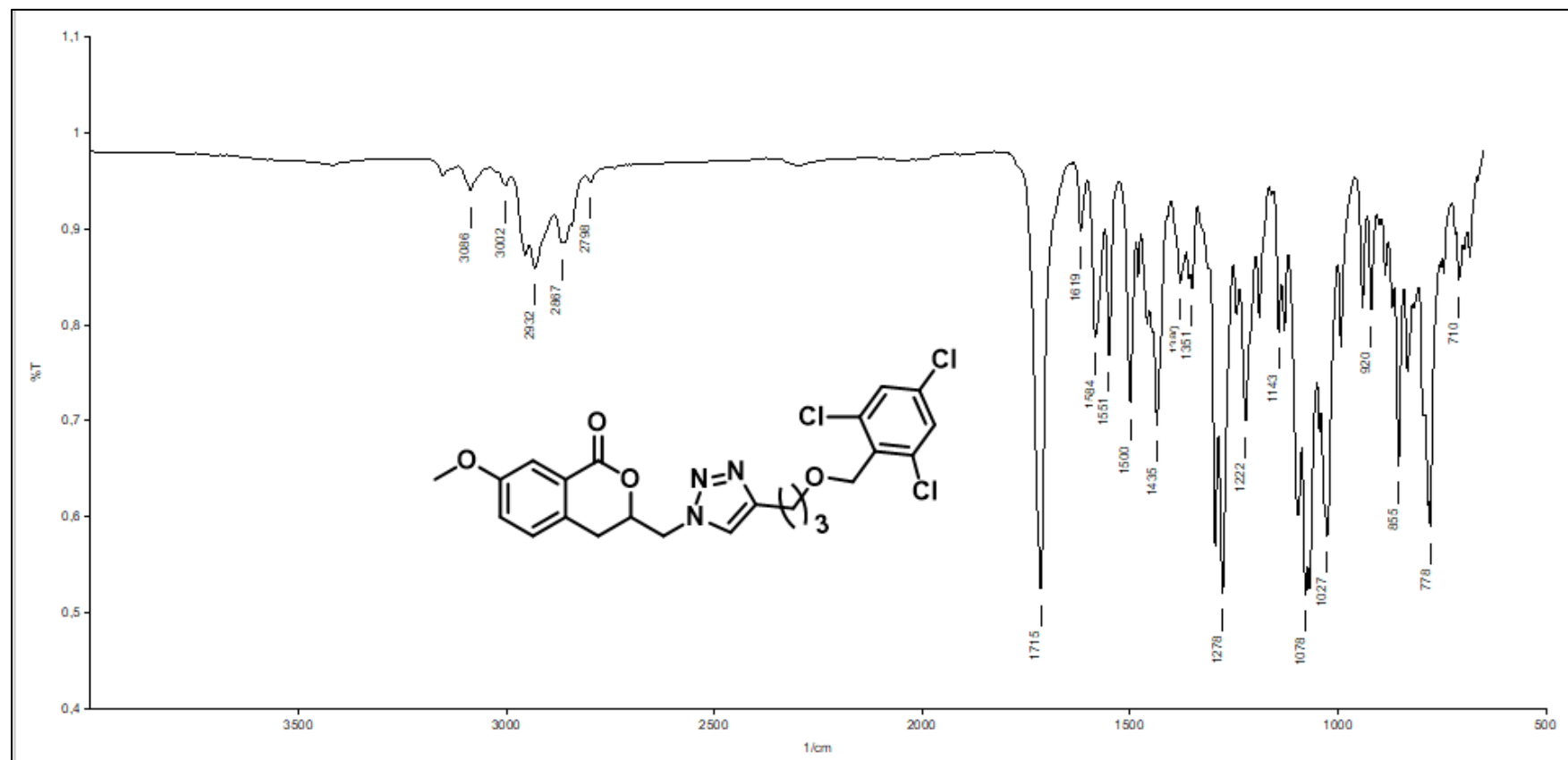


Figura 198. Espectro na região do IV do composto **78j** (ATR).

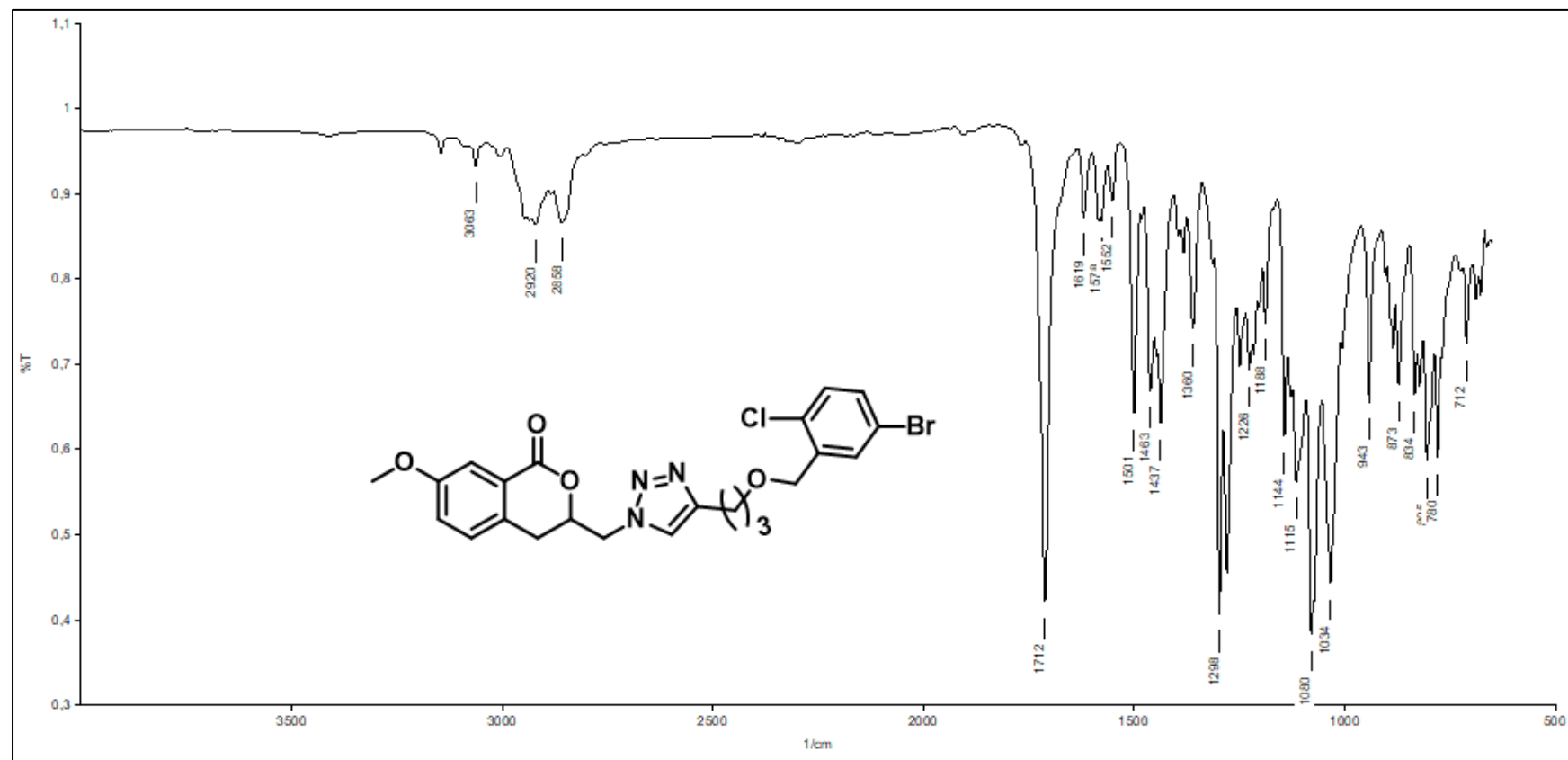


Figura 199. Espectro na região do IV do composto **78k** (ATR).

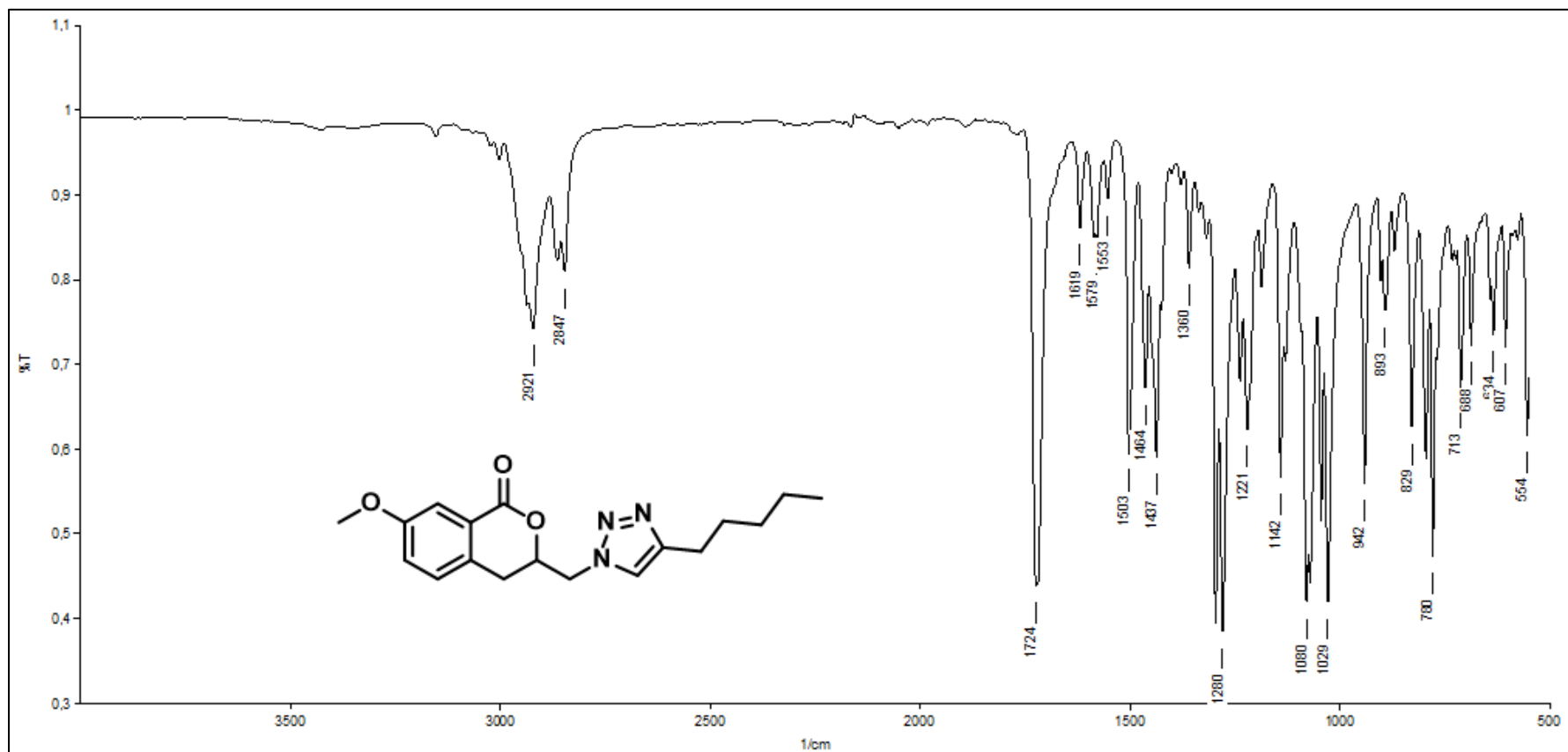


Figura 200. Espectro na região do IV do composto **78I** (ATR).

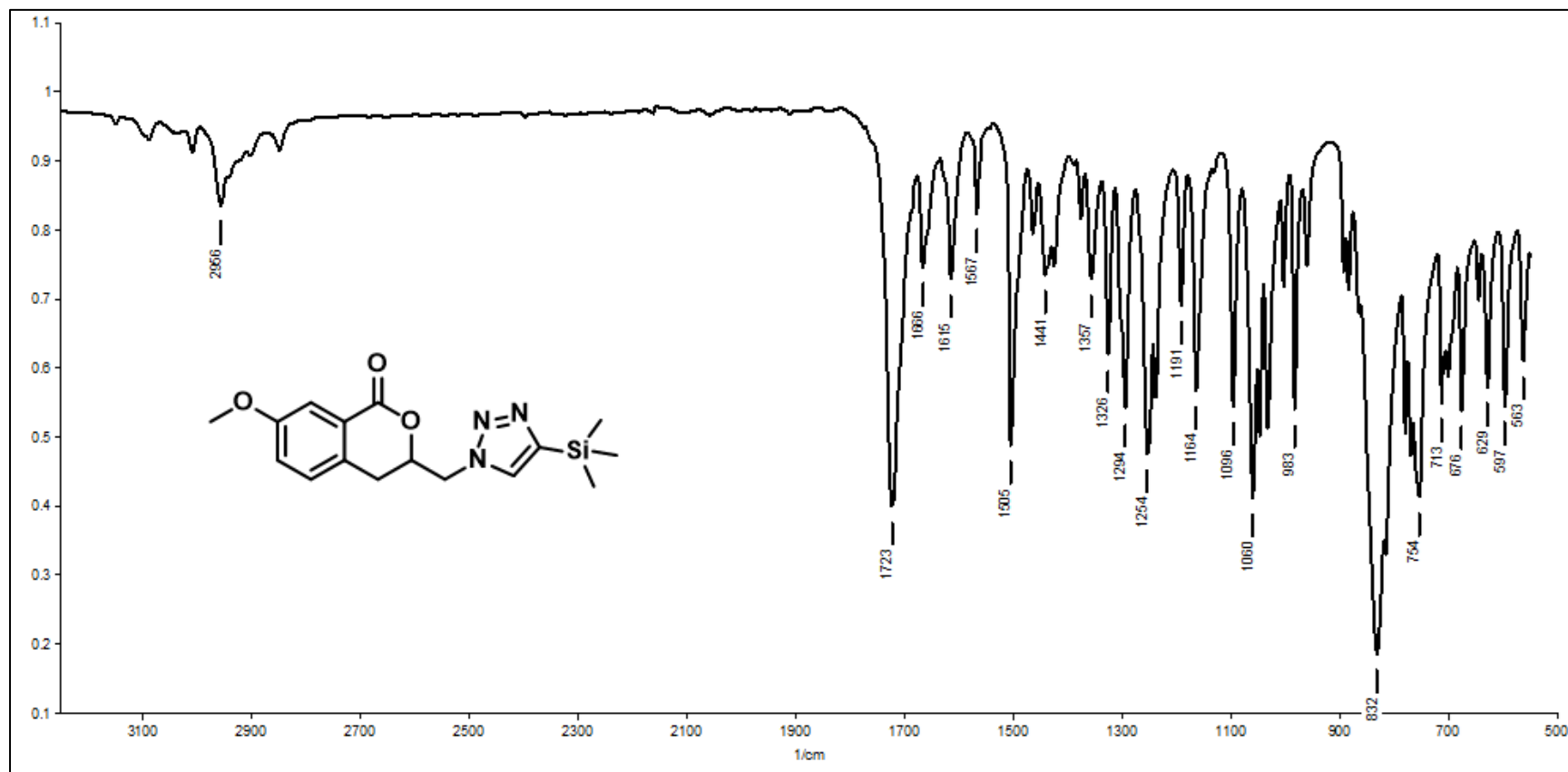


Figura 201. Espectro na região do IV do composto **78m** (ATR).

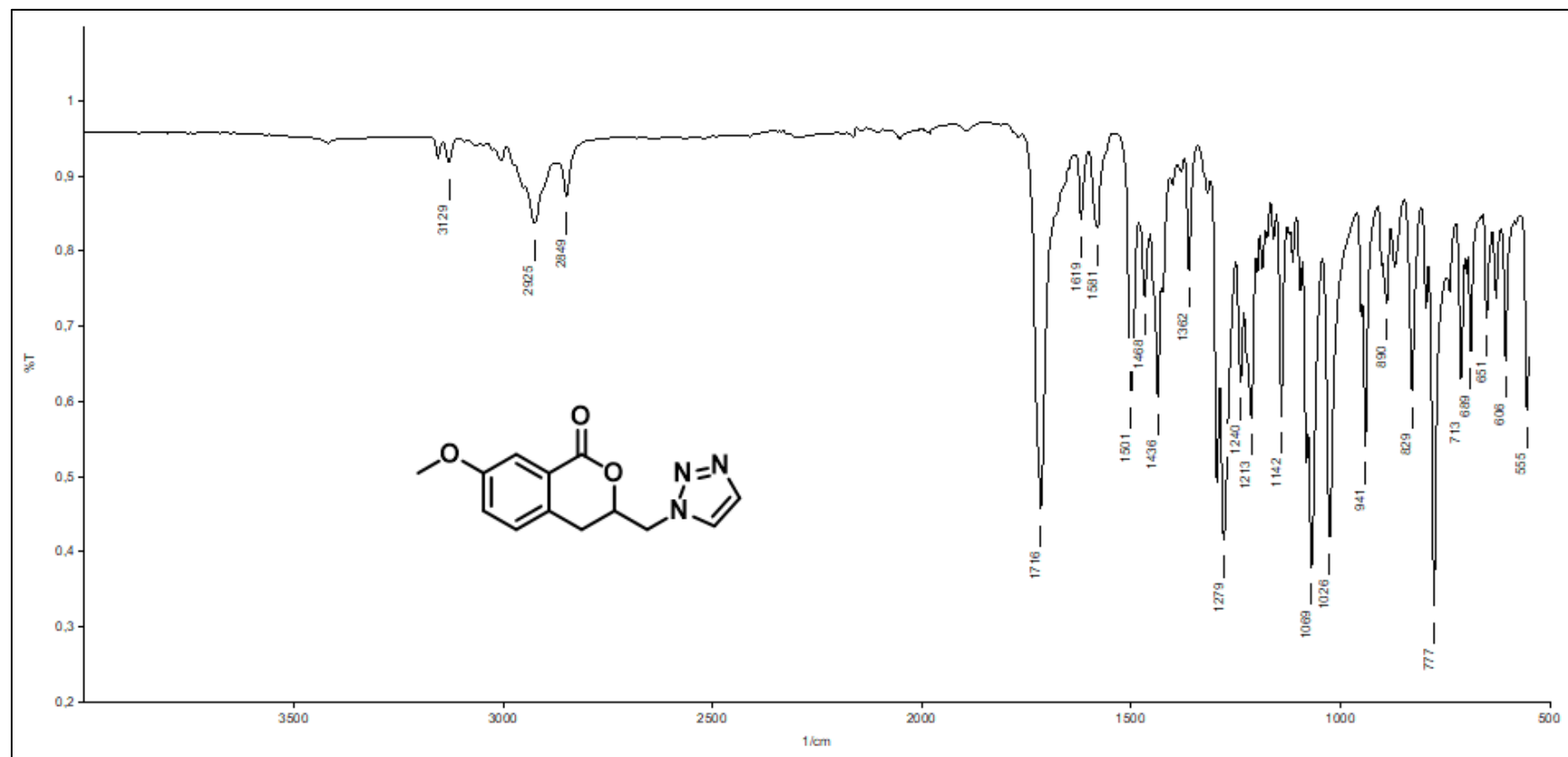


Figura 202. Espectro na região do IV do composto **78n** (ATR).

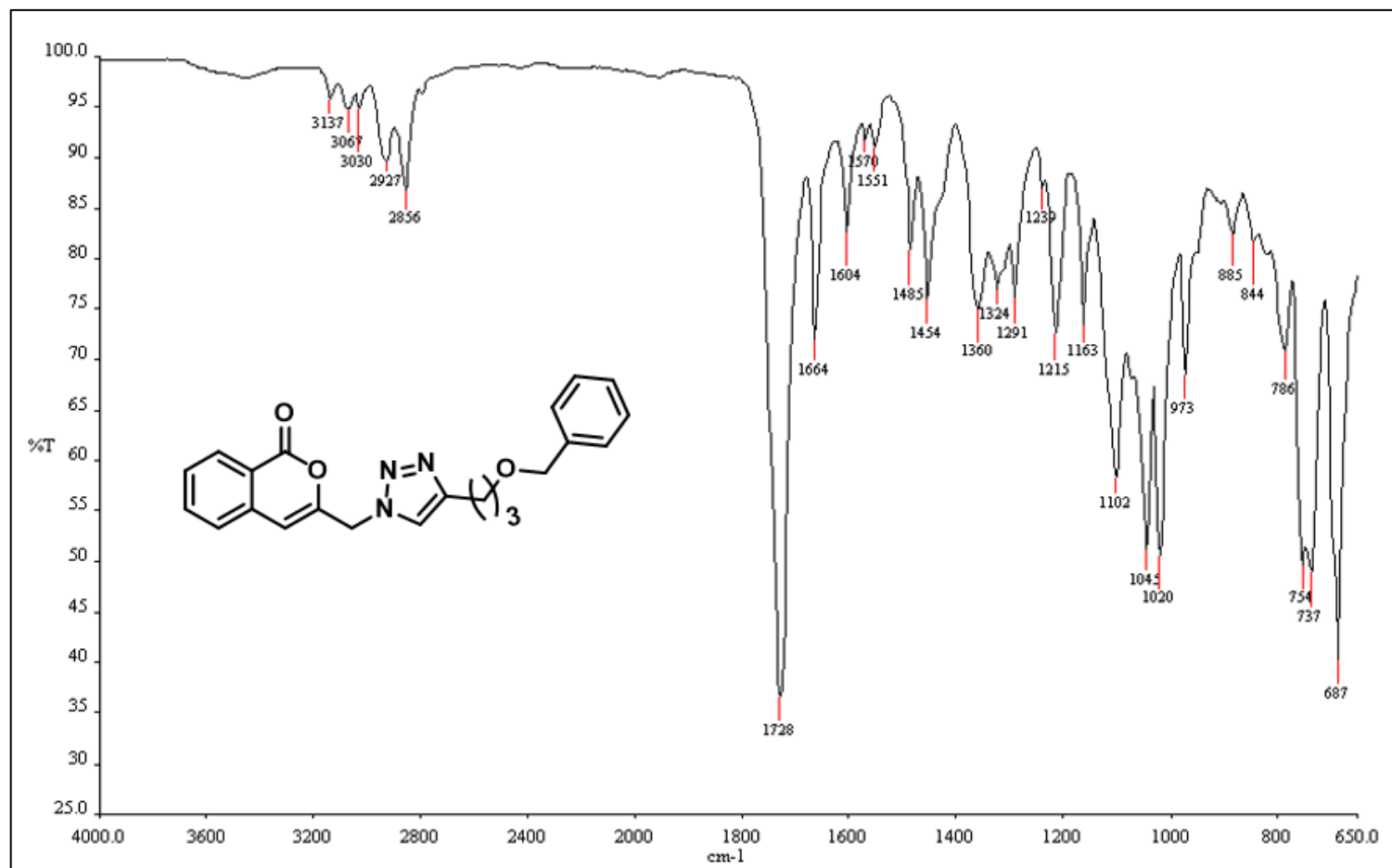


Figura 203. Espectro na região do IV do composto **79a** (ATR).

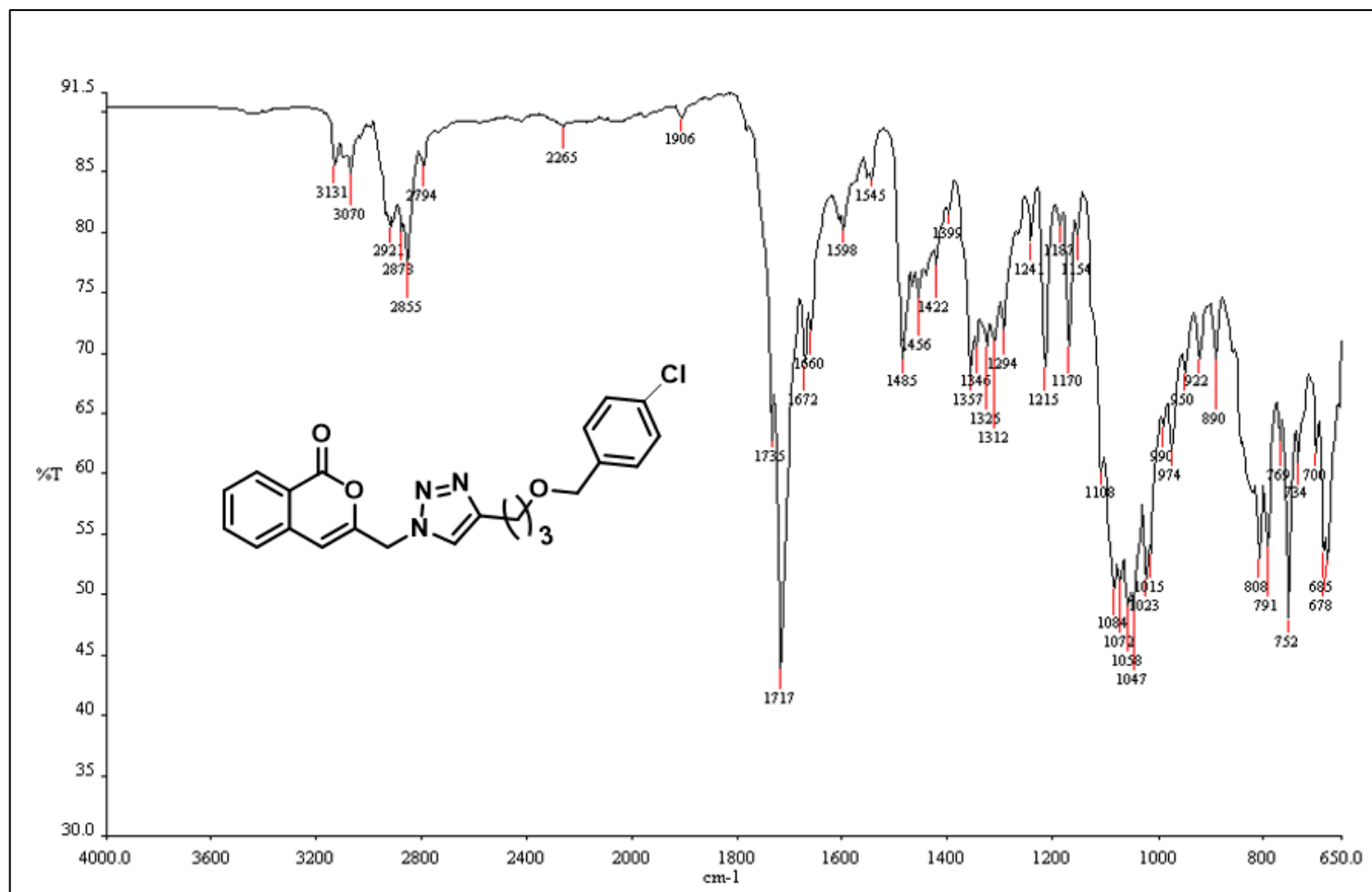


Figura 204. Espectro na região do IV do composto 79c (ATR).

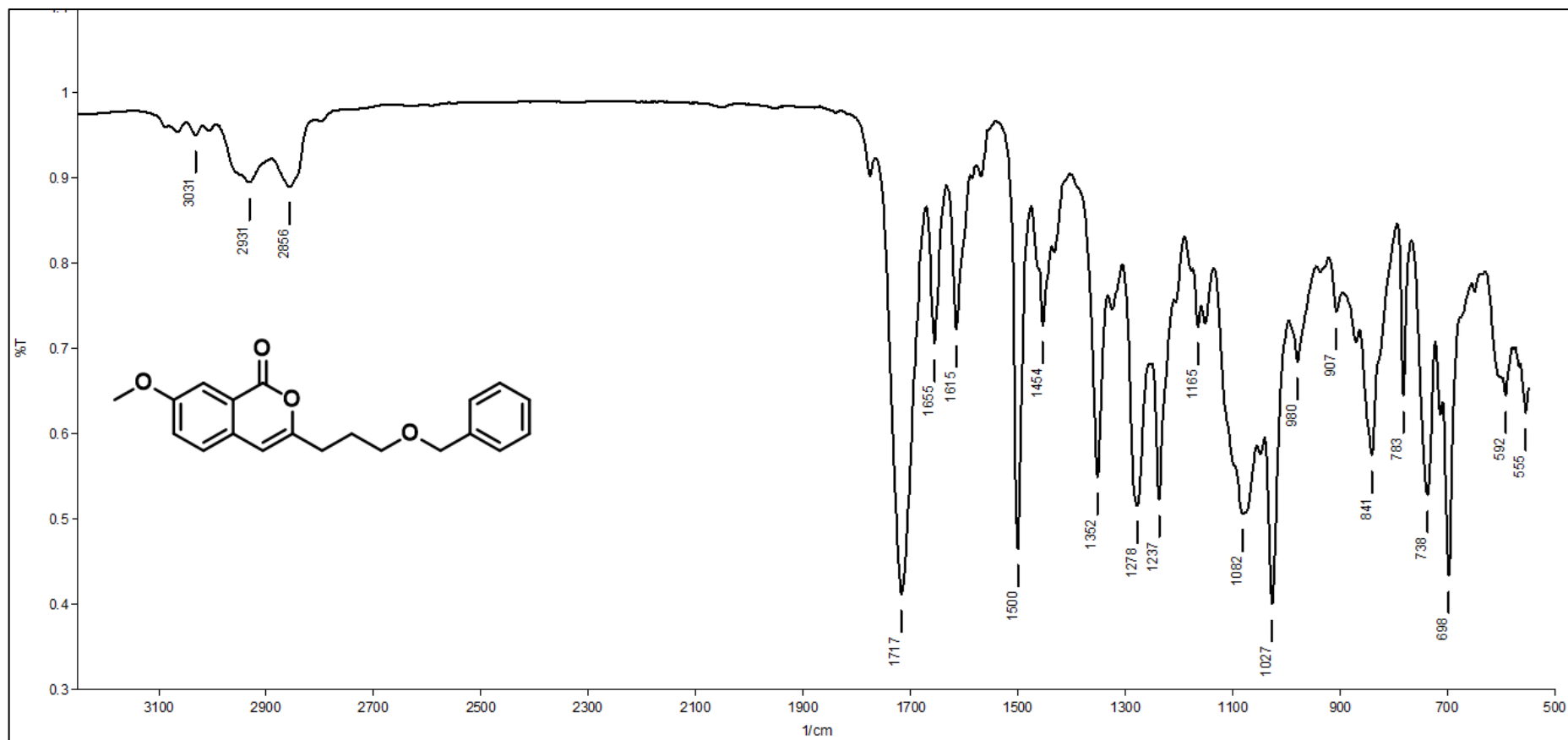


Figura 205. Espectro na região do IV do composto **80a** (ATR).

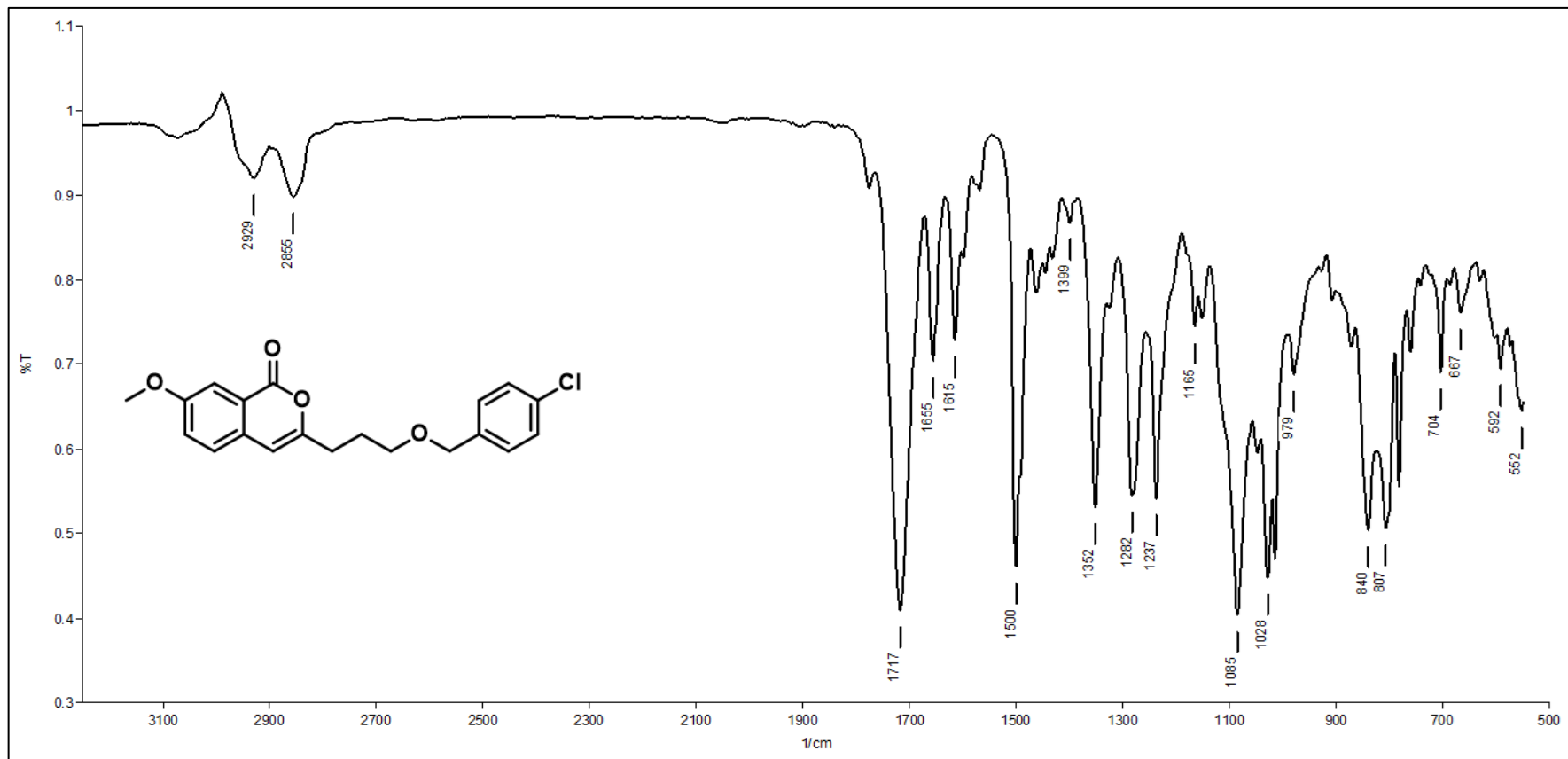


Figura 206. Espectro na região do IV do composto **80b** (ATR).

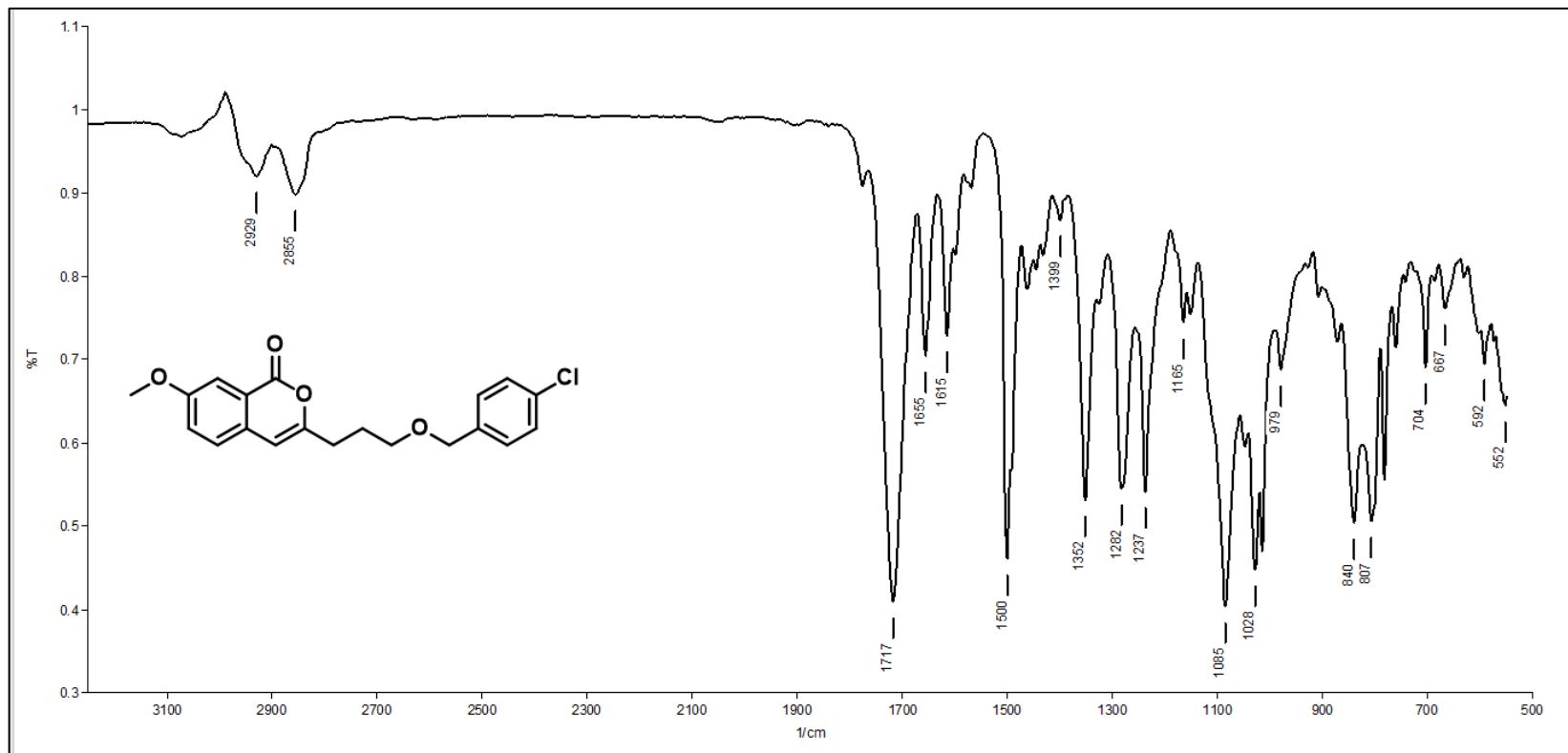


Figura 207. Espectro na região do IV do composto **80c** (ATR).

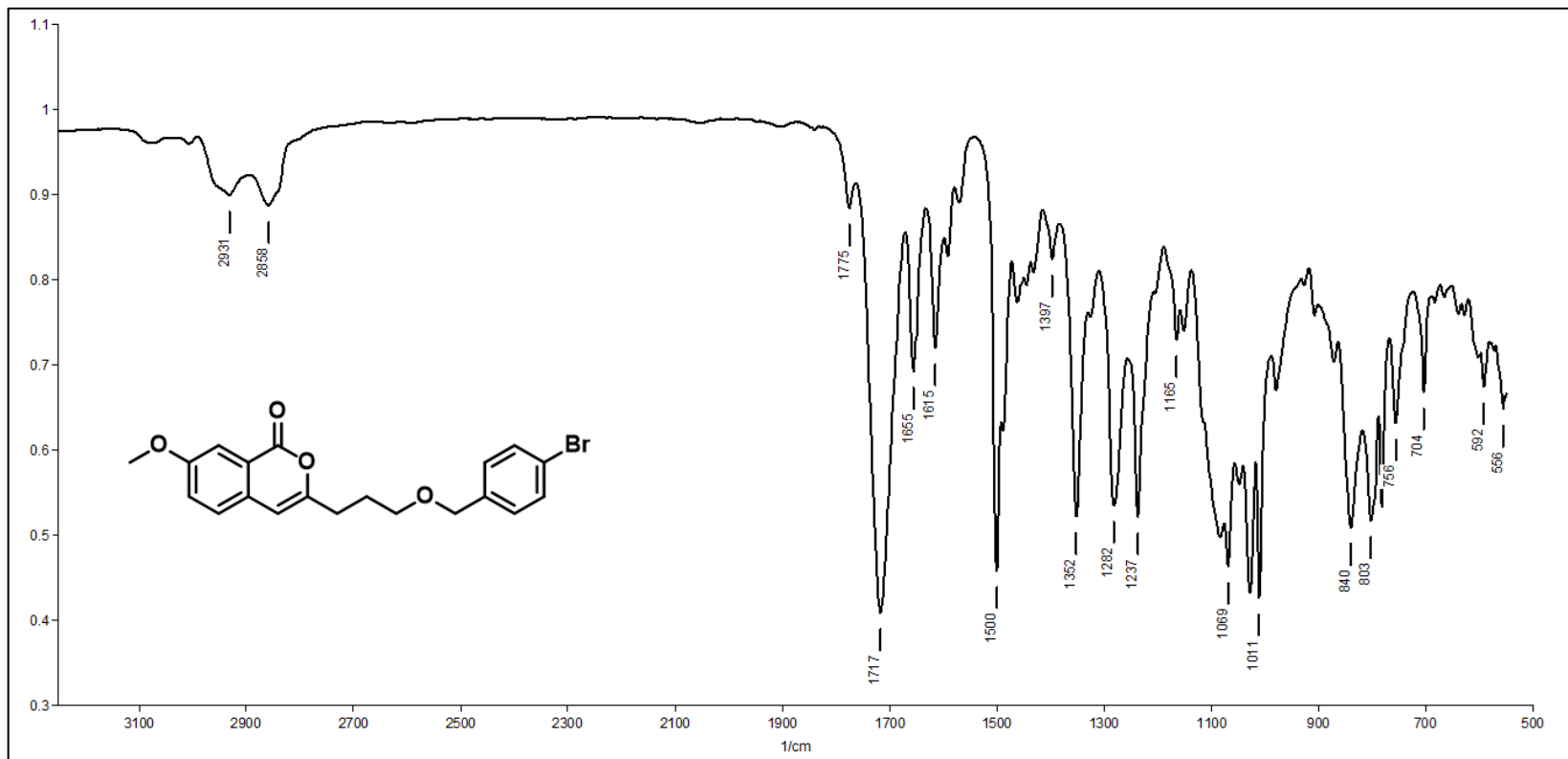


Figura 208. Espectro na região do IV do composto **80d** (ATR).

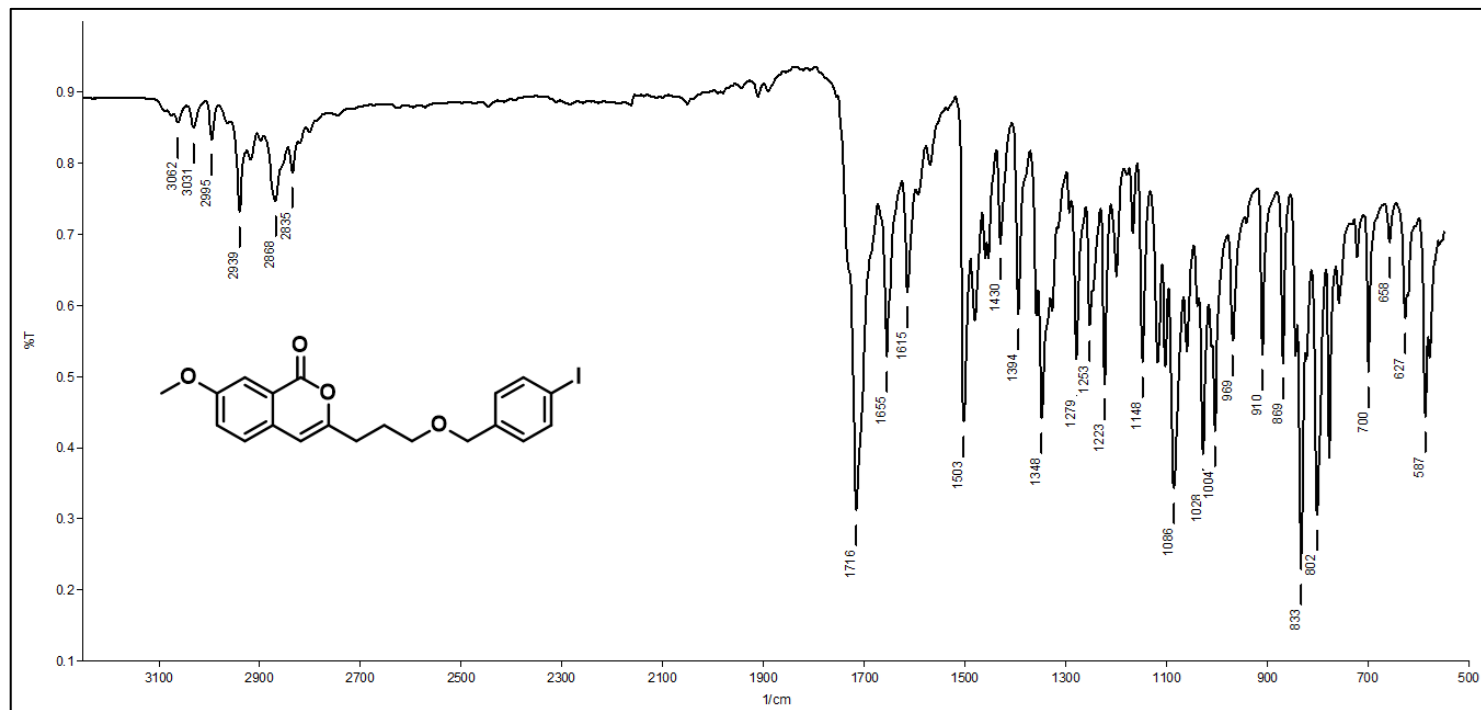


Figura 209. Espectro na região do IV do composto **80e** (ATR).

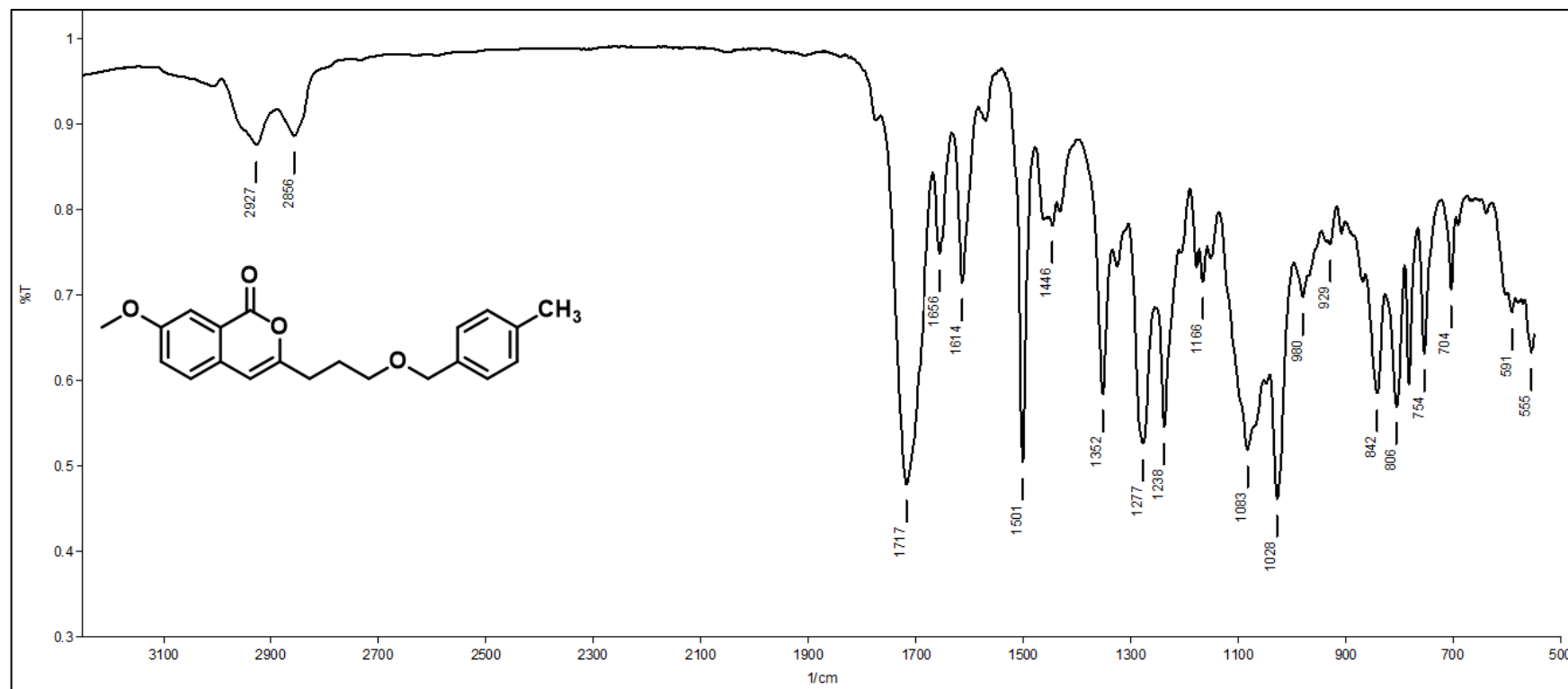


Figura 210. Espectro na região do IV do composto **80f** (ATR).

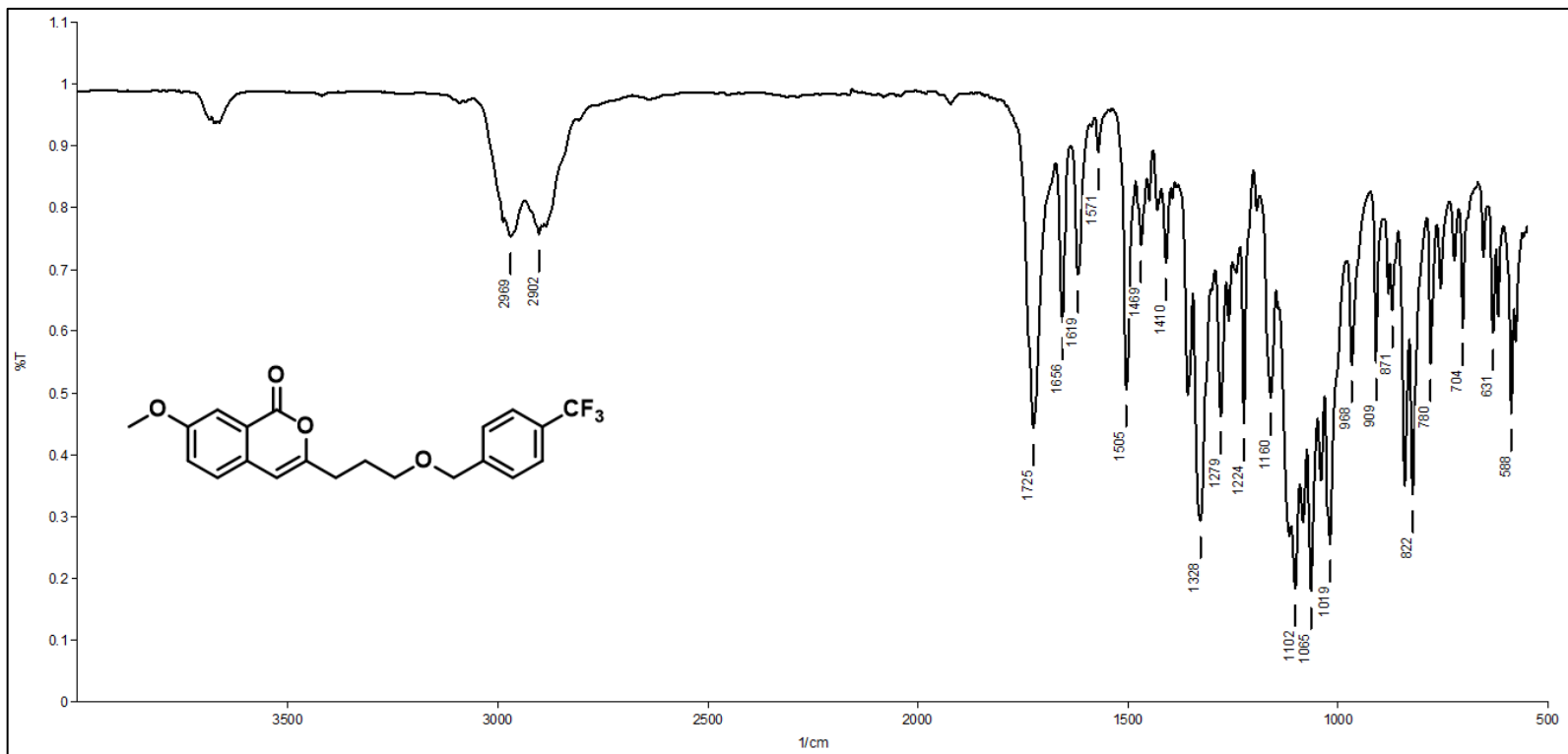


Figura 211. Espectro na região do IV do composto **80g** (ATR).

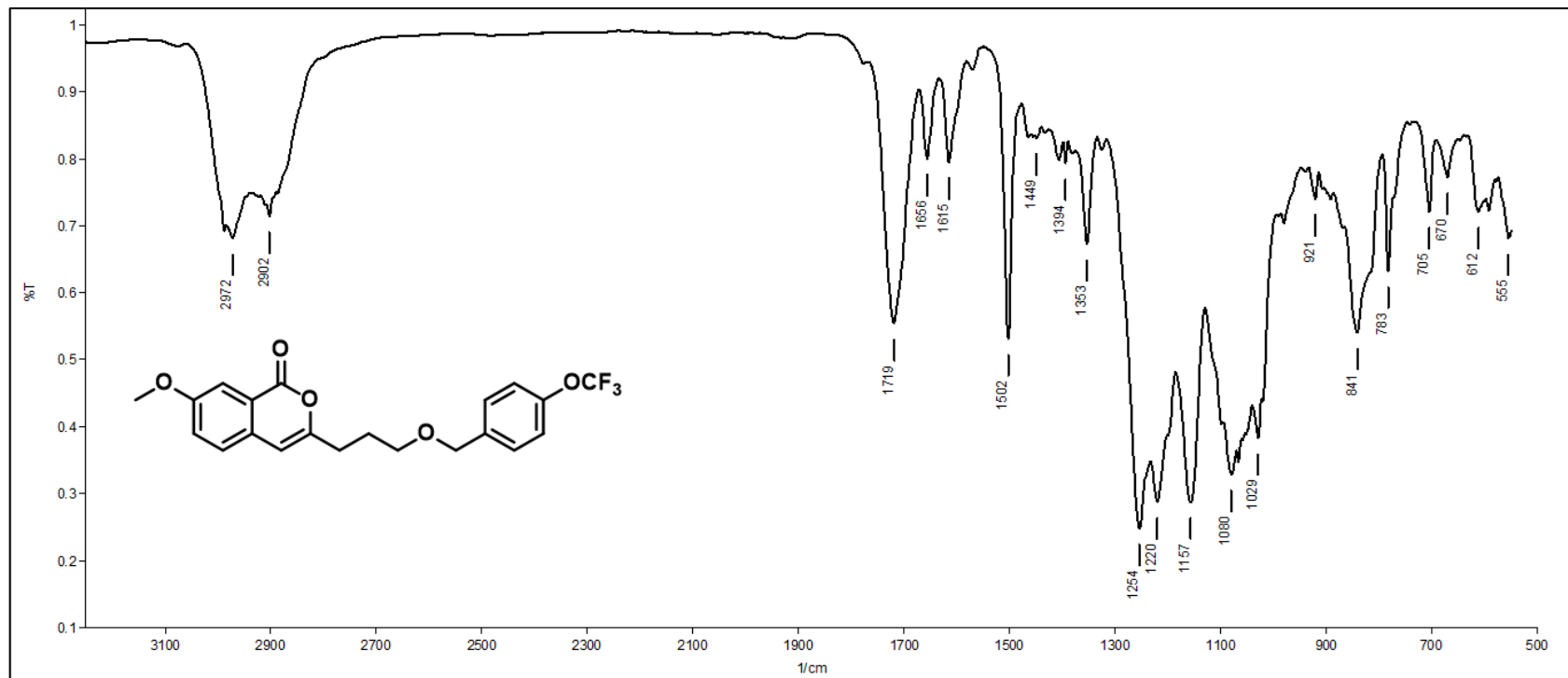


Figura 212. Espectro na região do IV do composto **80h** (ATR).

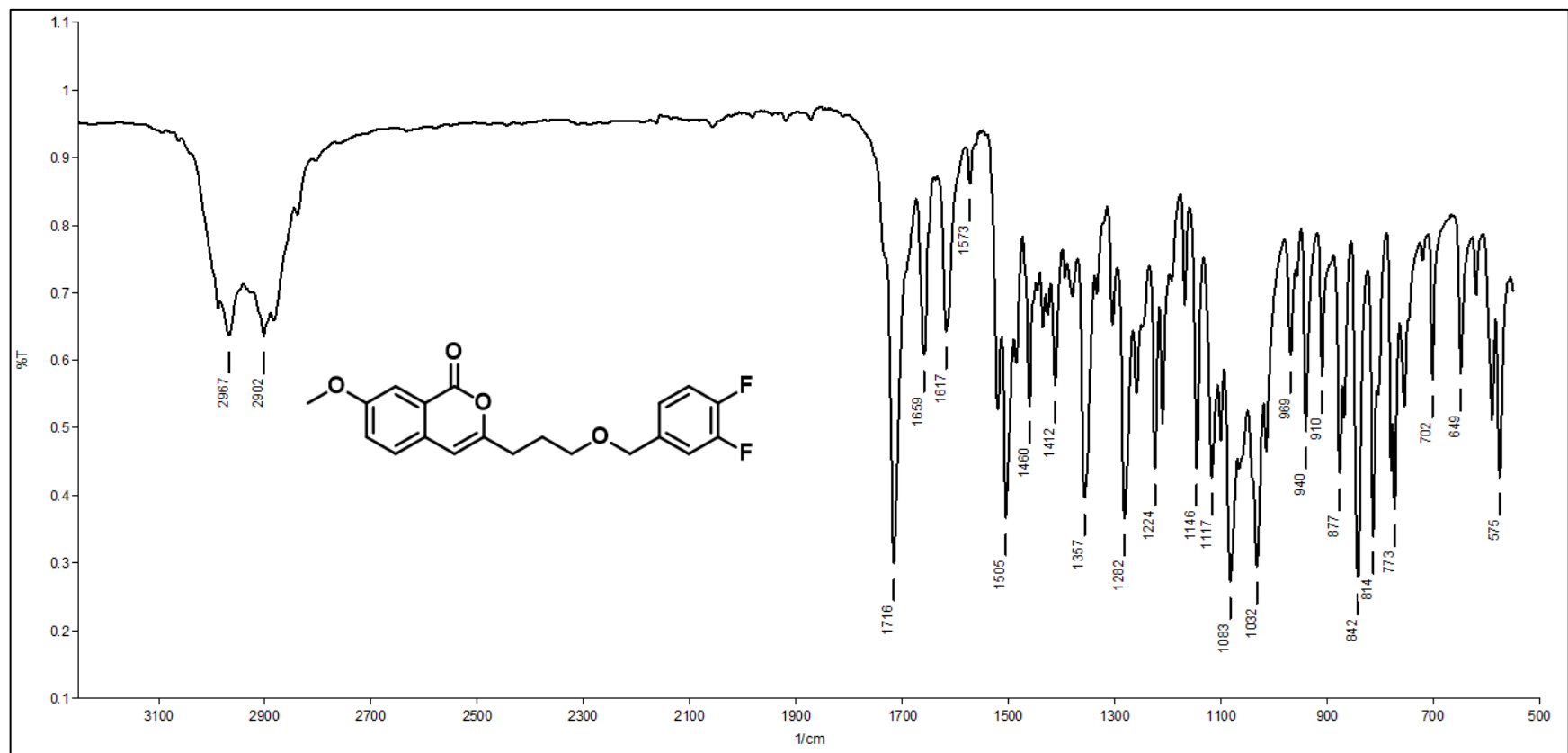


Figura 213. Espectro na região do IV do composto **80i** (ATR).

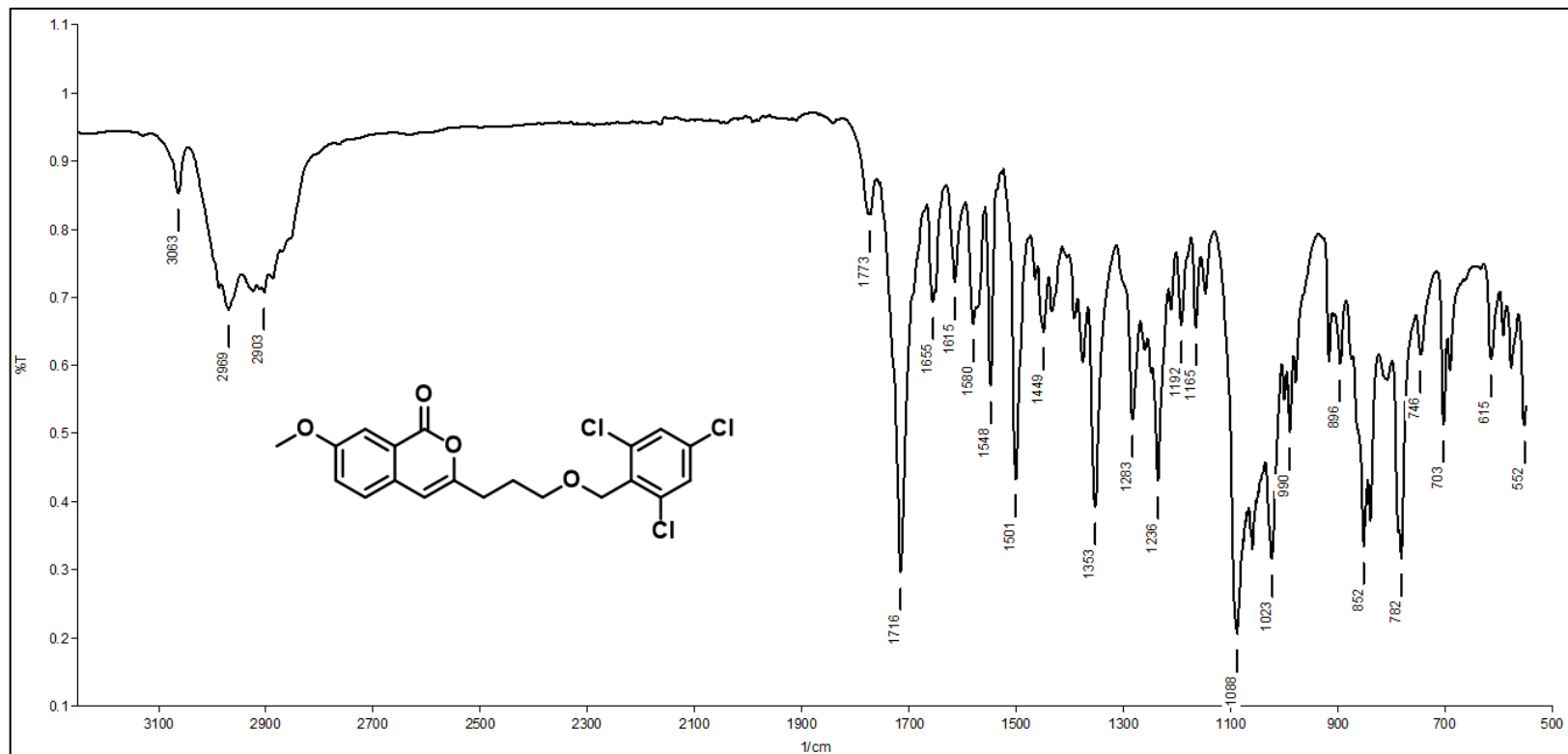


Figura 214. Espectro na região do IV do composto **80j** (ATR).

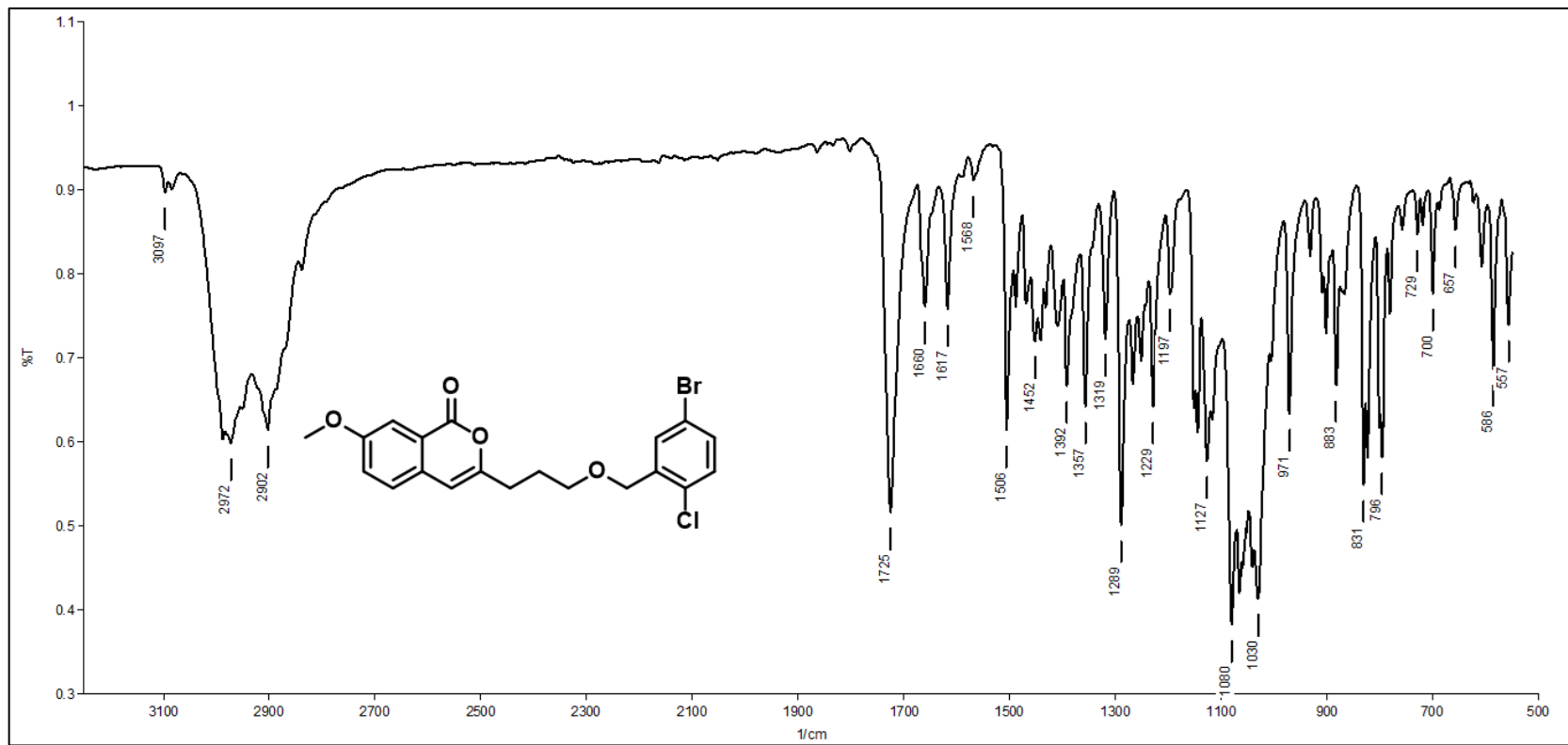


Figura 215. Espectro na região do IV do composto 80k (ATR).

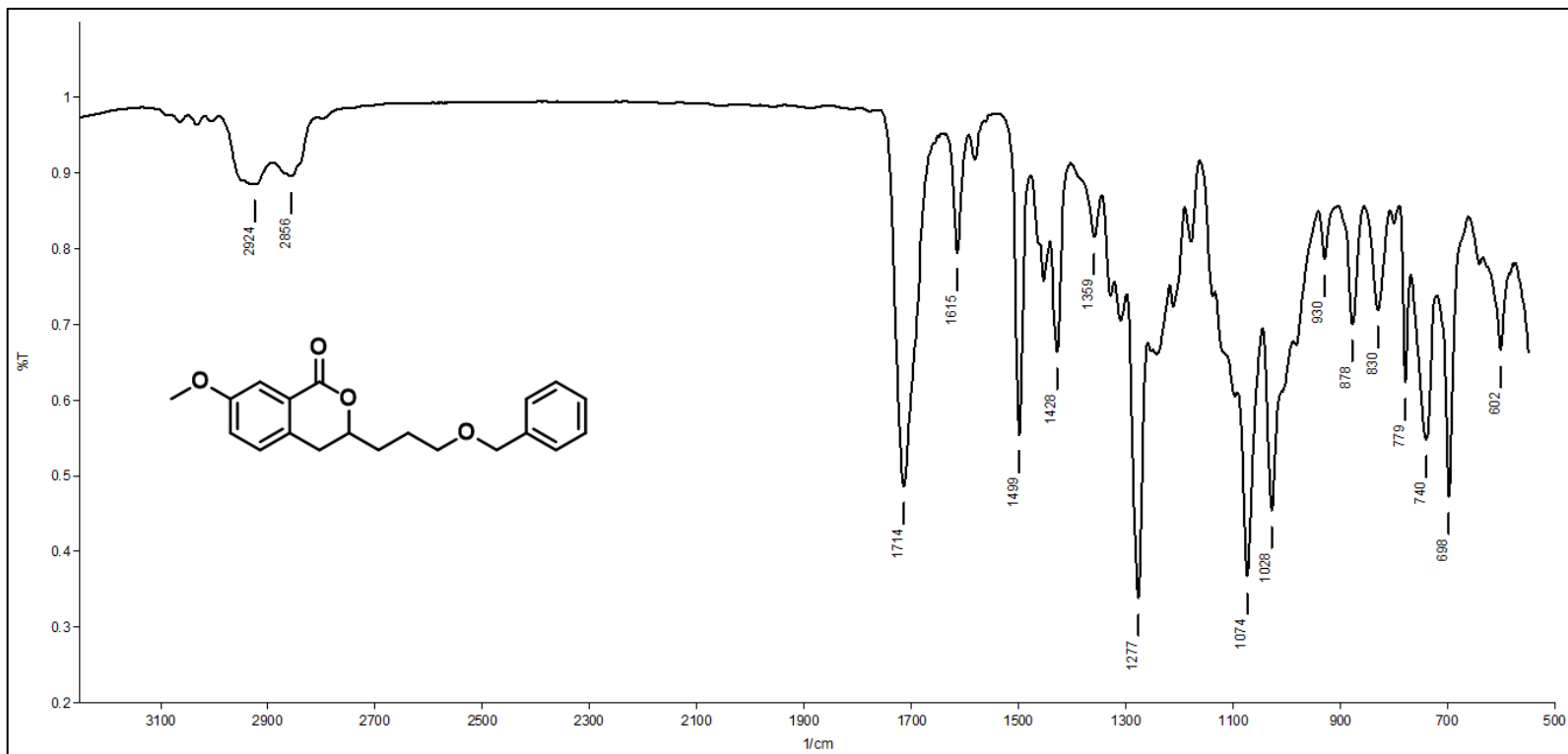


Figura 216. Espectro na região do IV do composto **81a** (ATR).

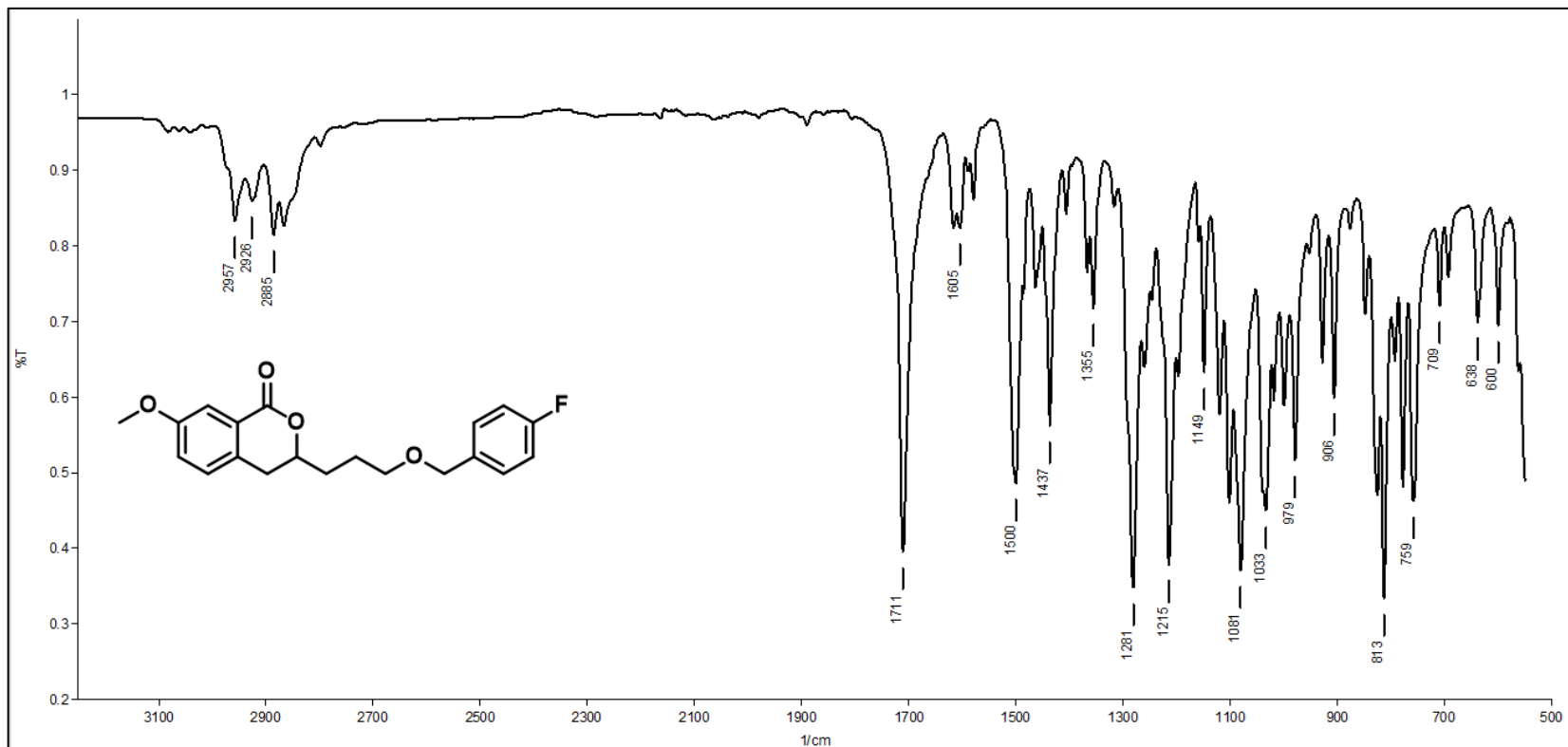


Figura 217. Espectro na região do IV do composto 81b (ATR).

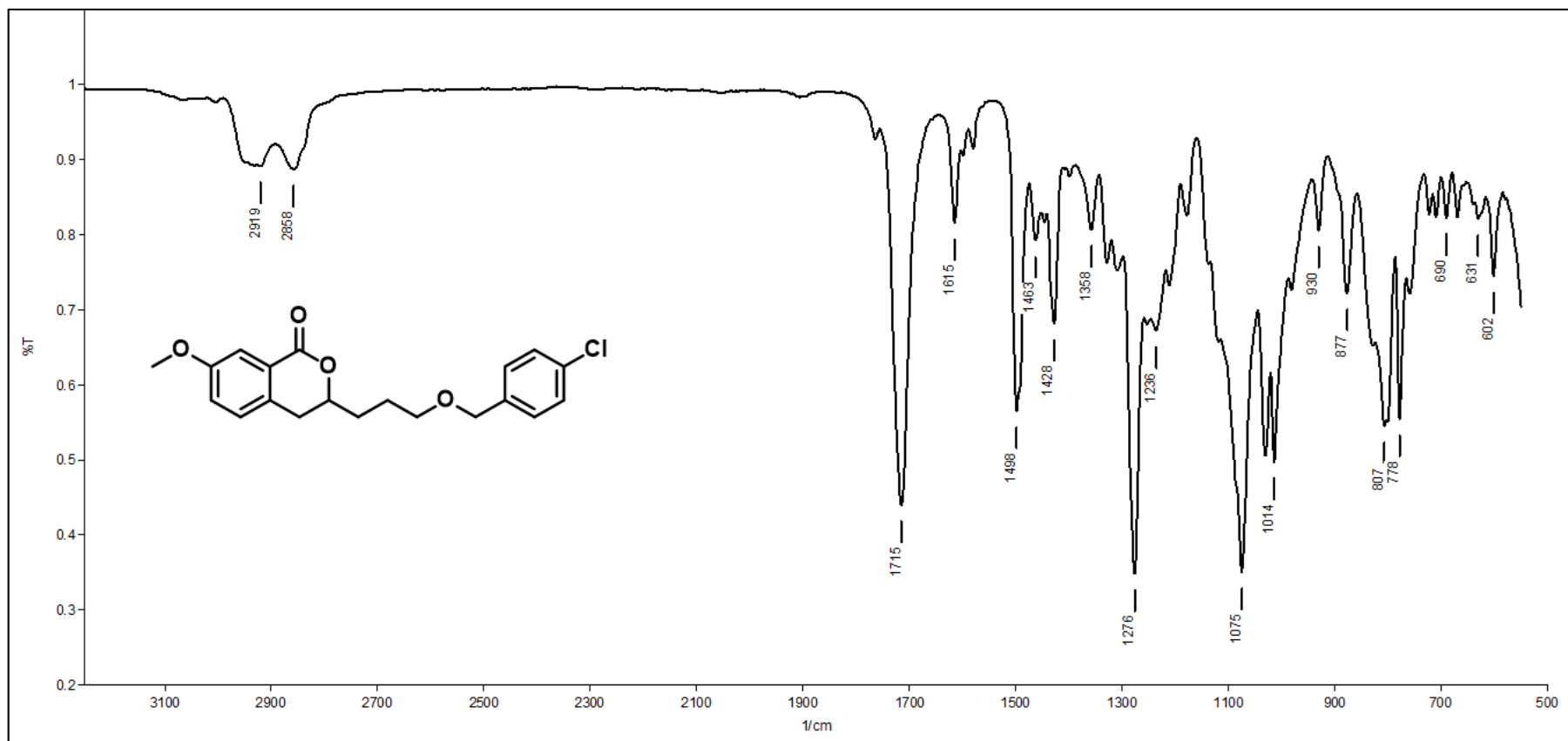


Figura 218. Espectro na região do IV do composto **81c** (ATR).

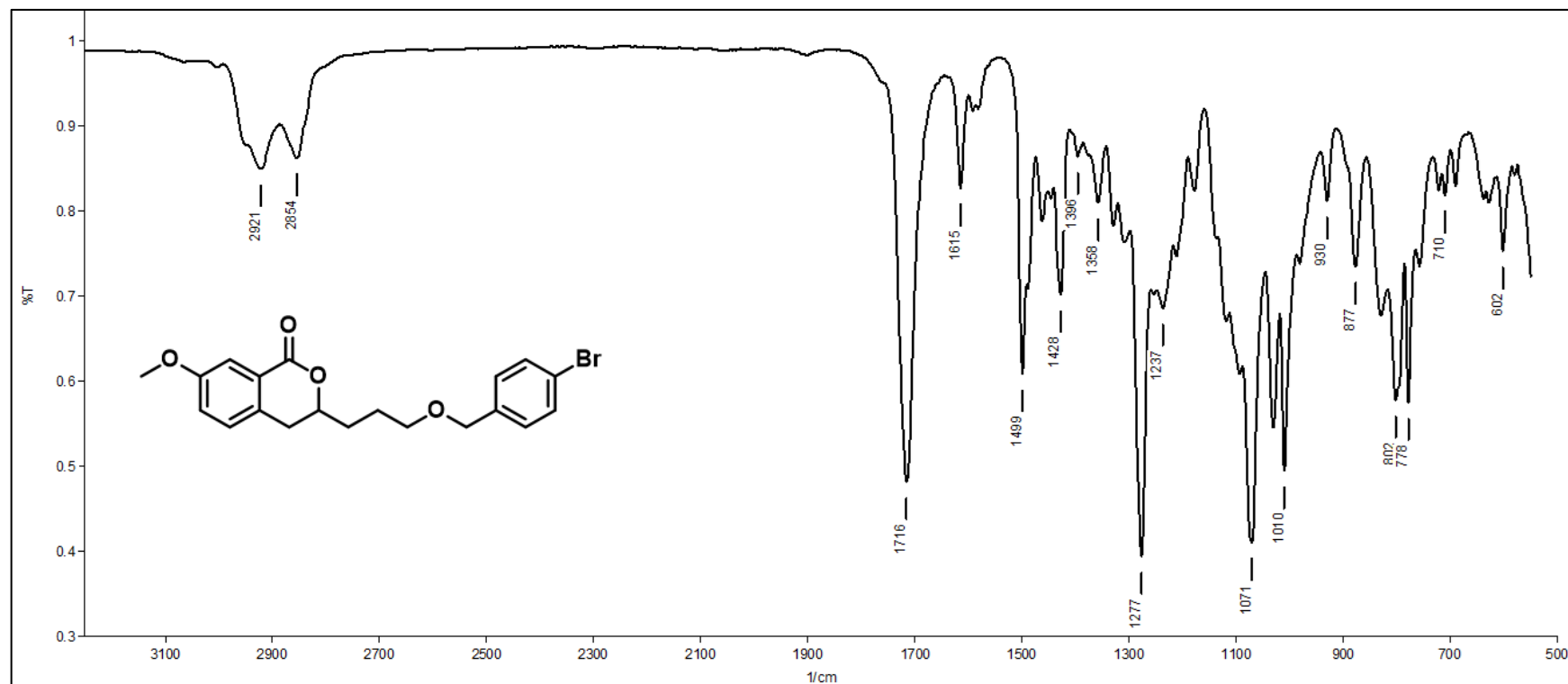


Figura 219. Espectro na região do IV do composto **81d** (ATR).

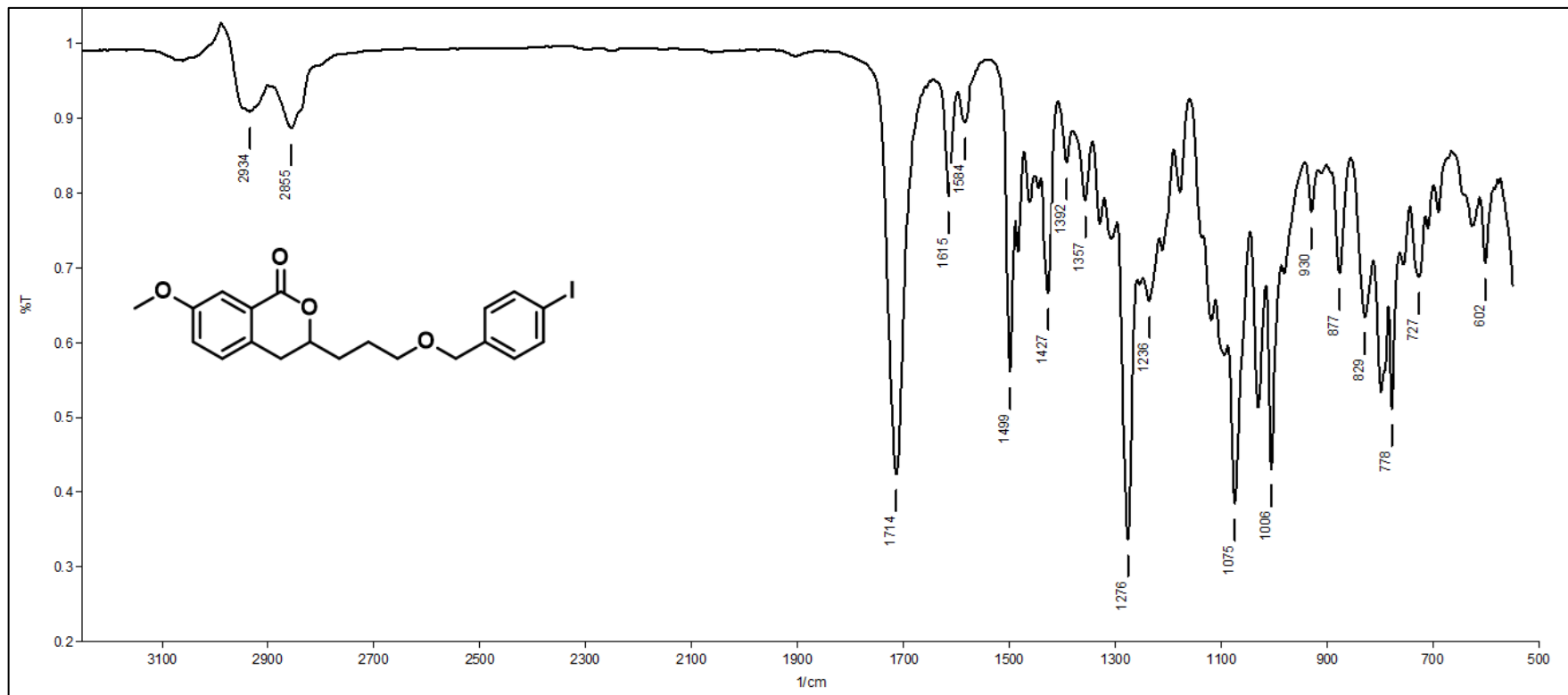


Figura 220. Espectro na região do IV do composto **81e** (ATR).

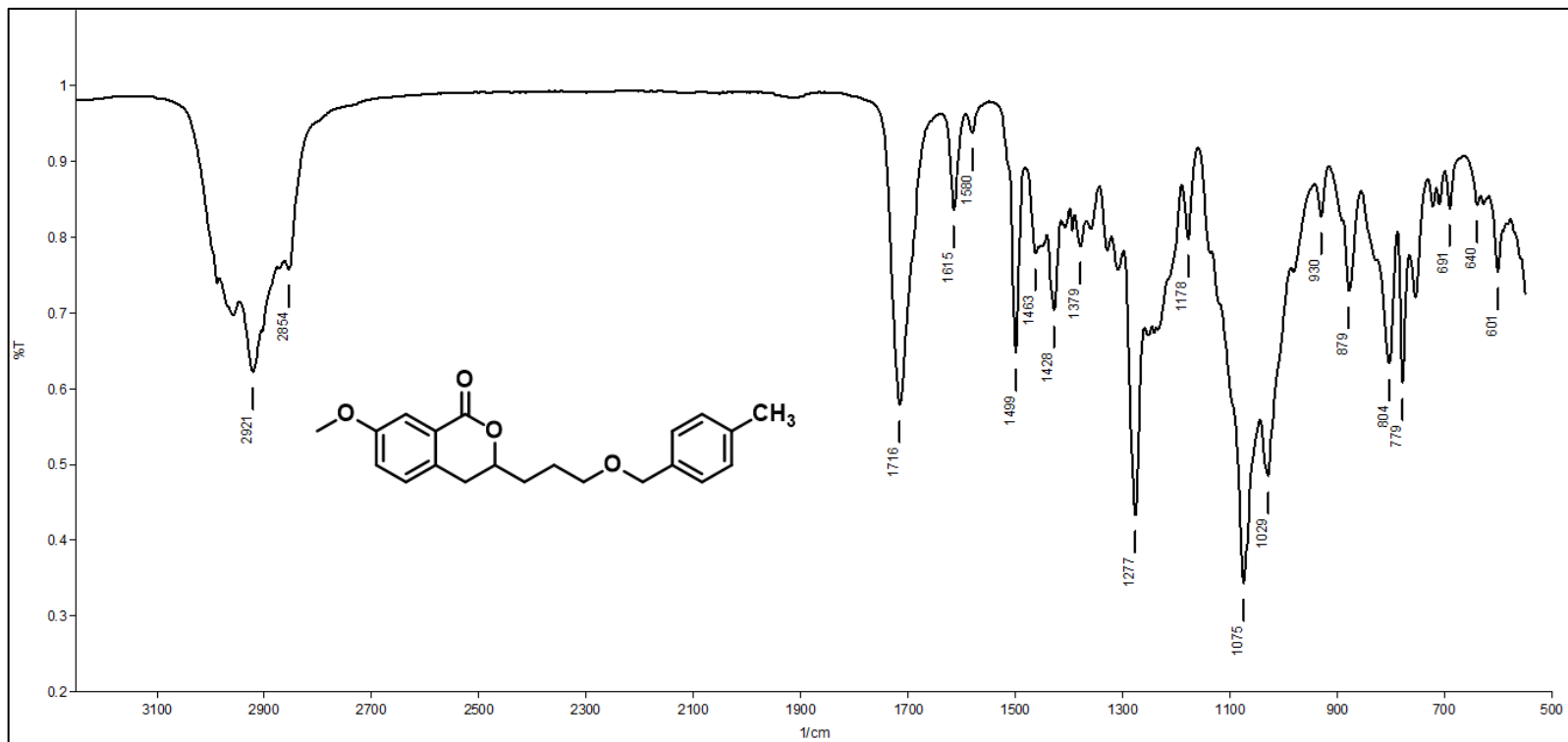


Figura 221. Espectro na região do IV do composto **81f** (ATR).

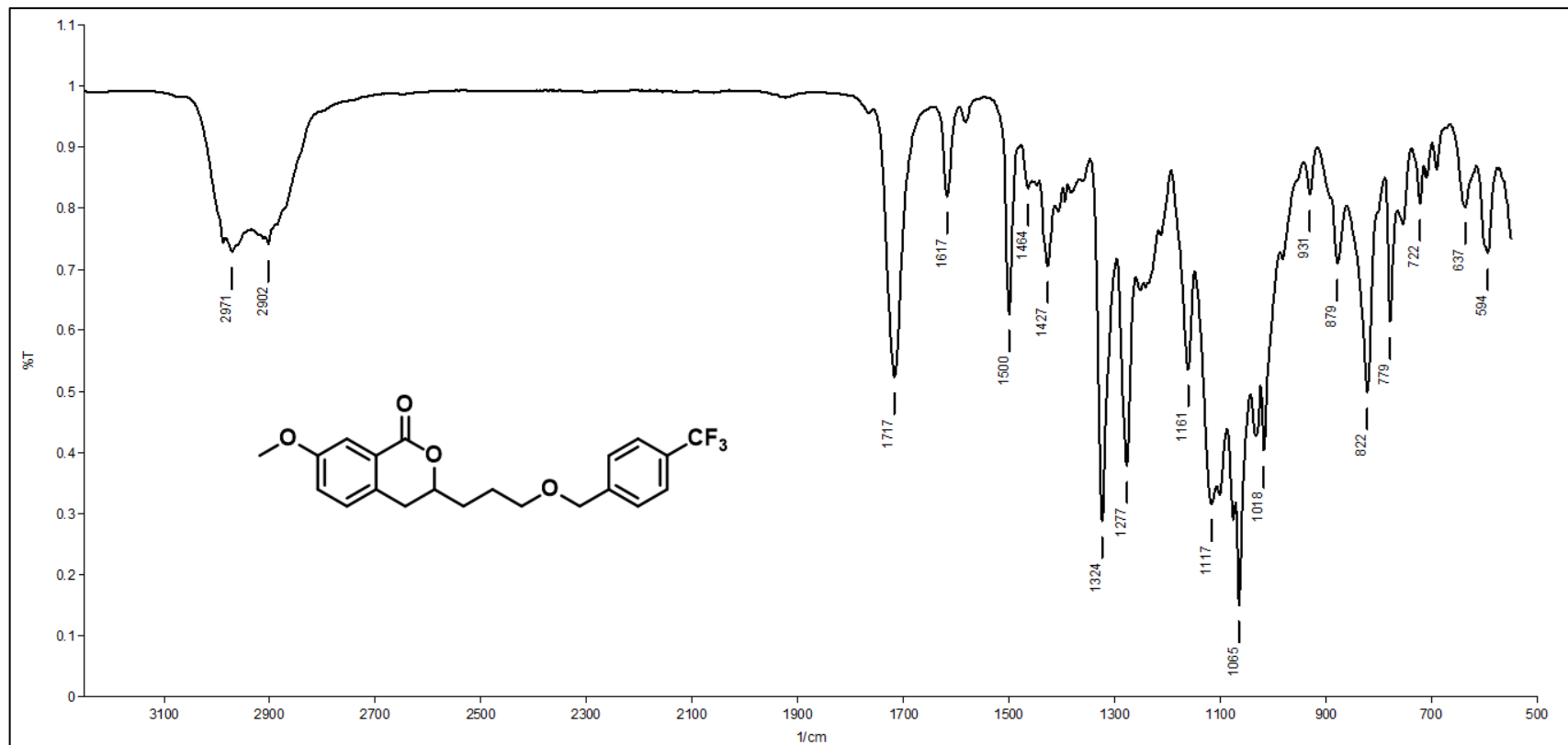


Figura 222. Espectro na região do IV do composto **81g** (ATR).

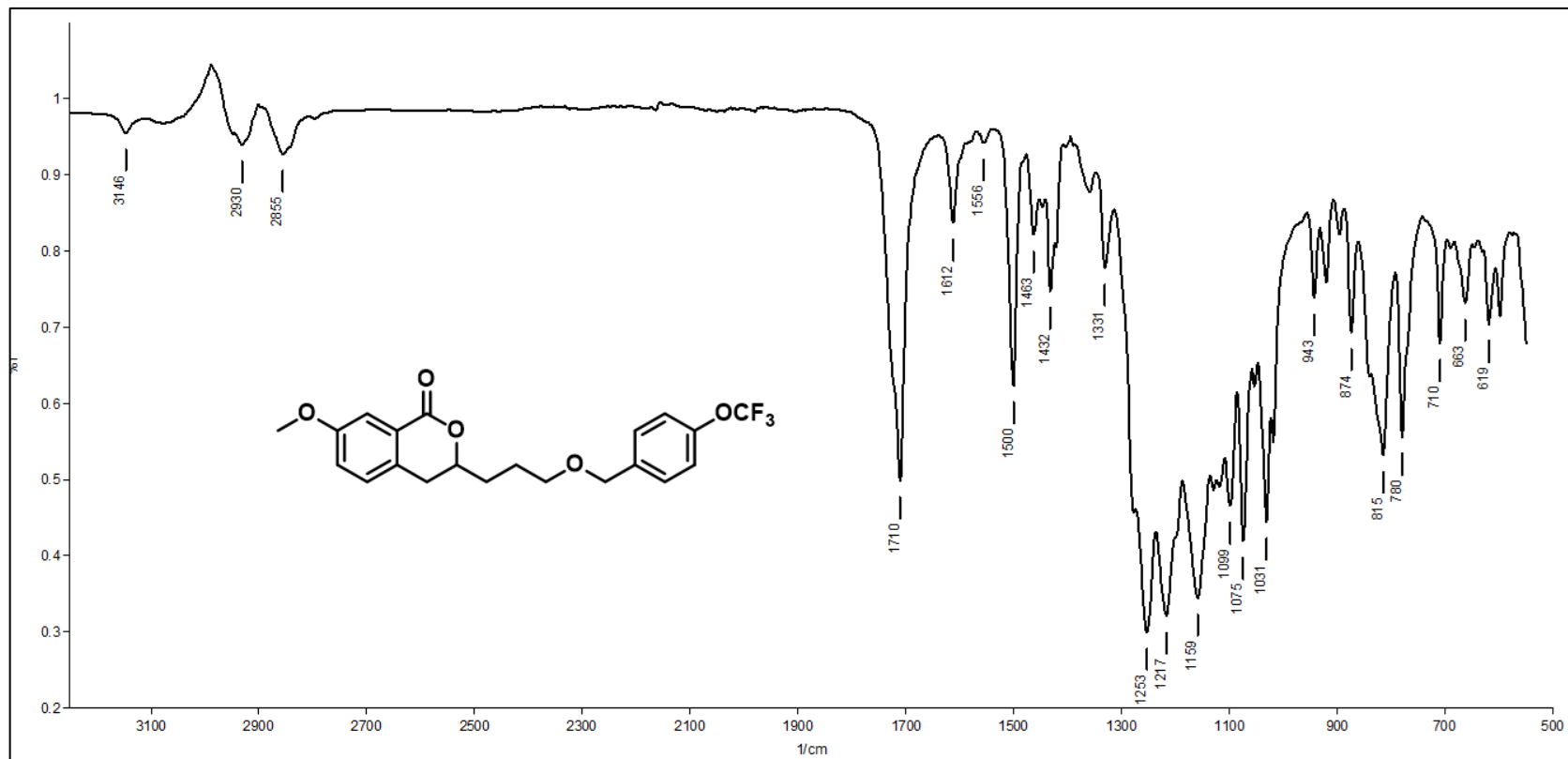


Figura 223. Espectro na região do IV do composto **81h** (ATR).

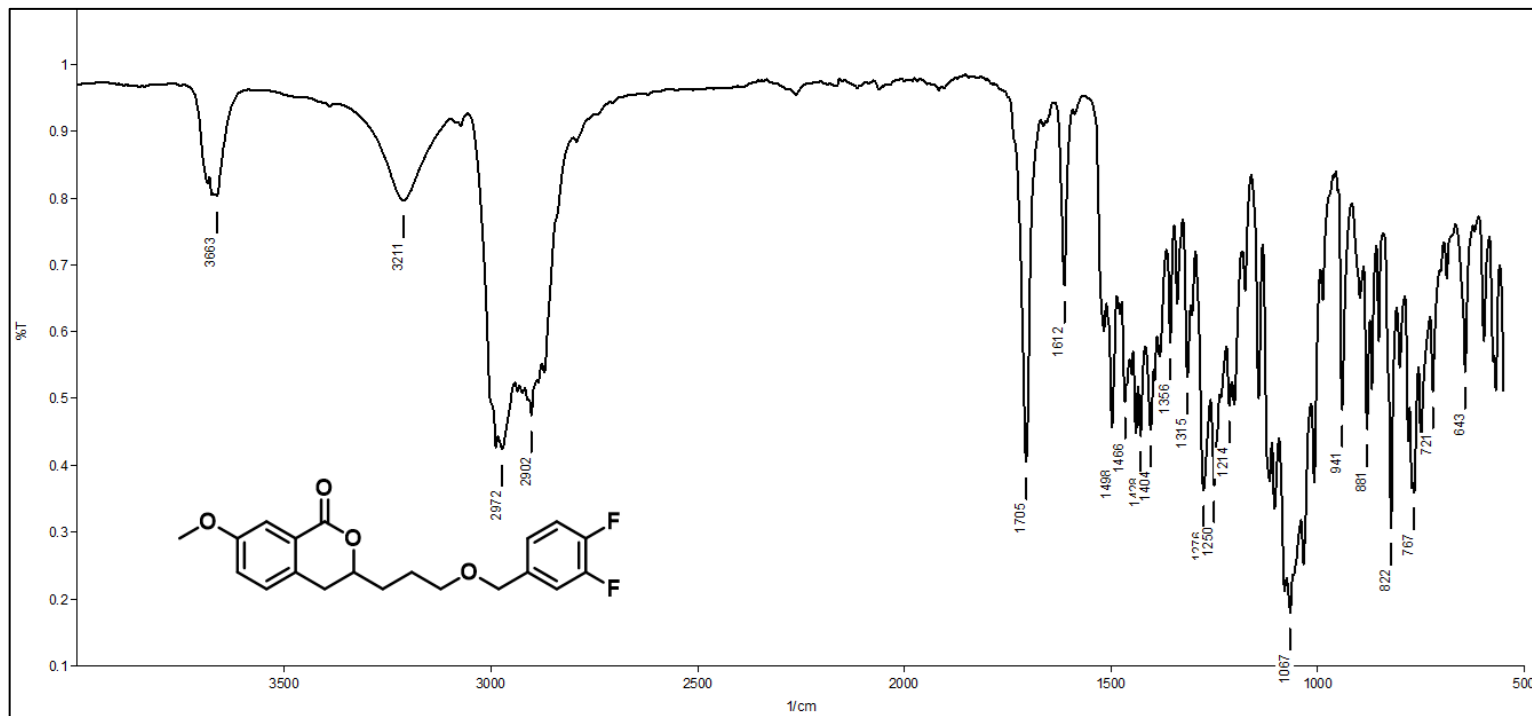


Figura 224. Espectro na região do IV do composto **81i** (ATR).

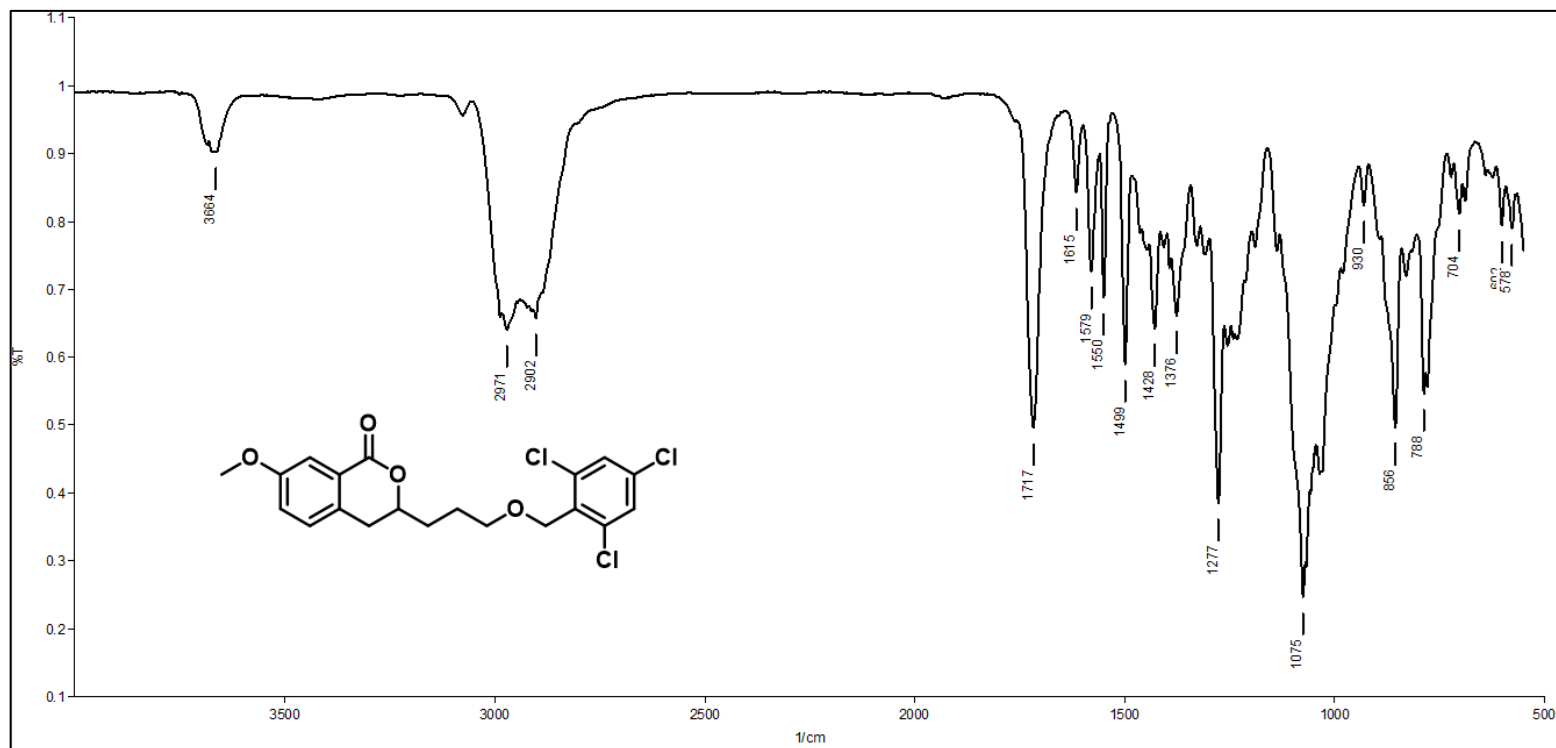


Figura 225. Espectro na região do IV do composto **81j** (ATR).

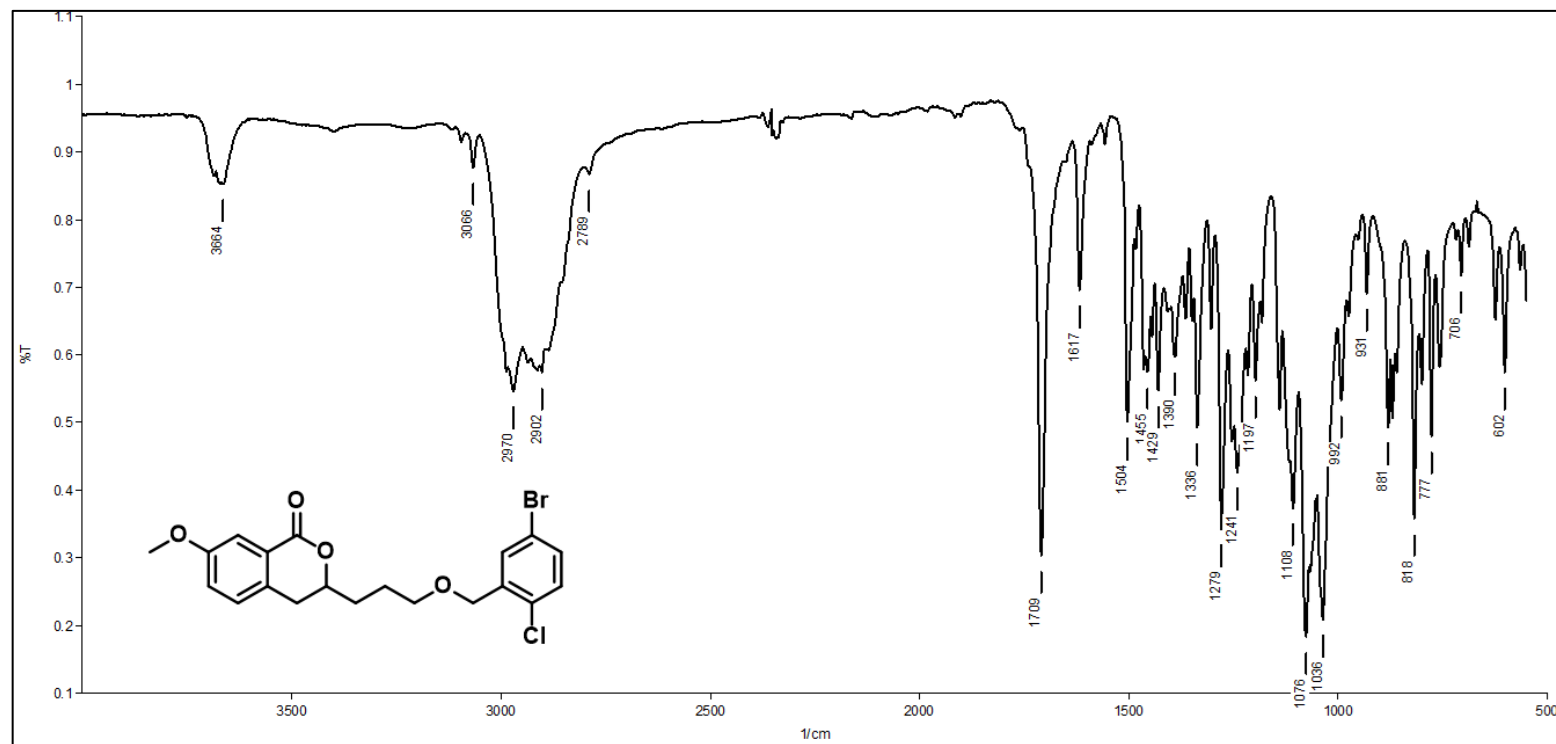


Figura 226. Espectro na região do IV do composto **81k** (ATR).

ANEXO IV: Espectros de Massas dos compostos obtidos

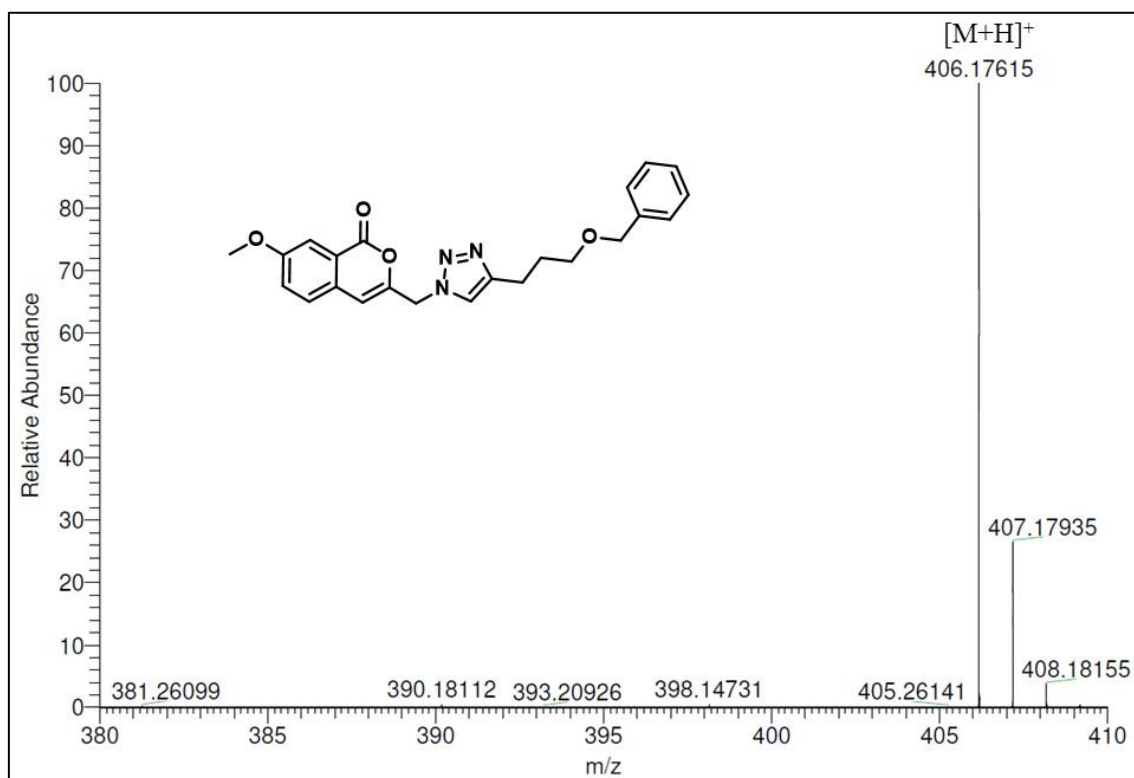


Figura 227. Espectro de Massas de **77a** (ESI-MS).

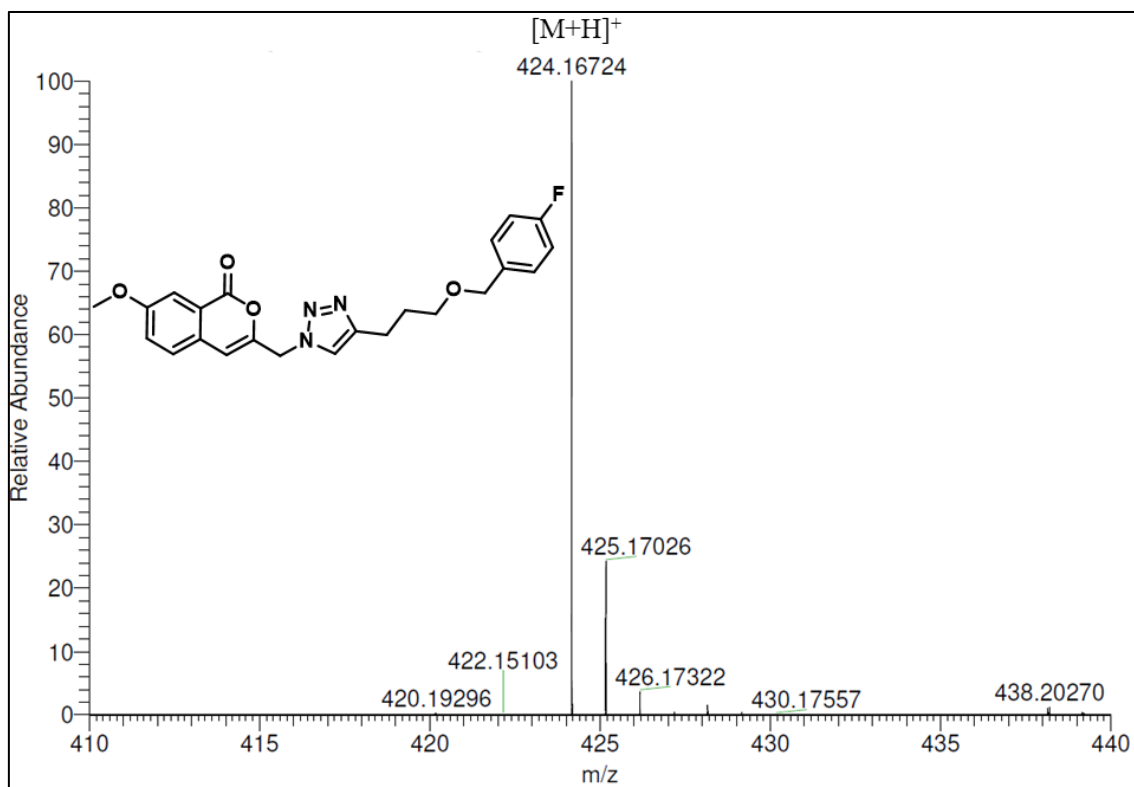


Figura 228. Espectro de Massas de **77b** (ESI-MS).

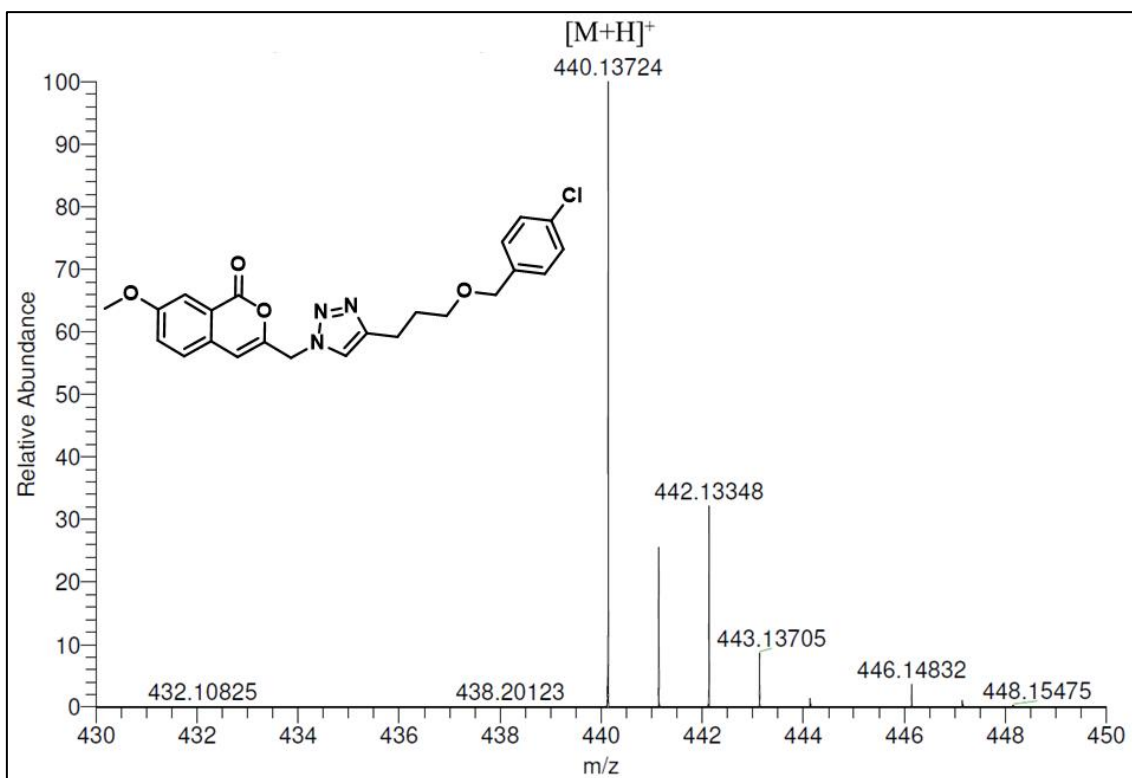


Figura 229. Espectro de Massas de **77c** (ESI-MS).

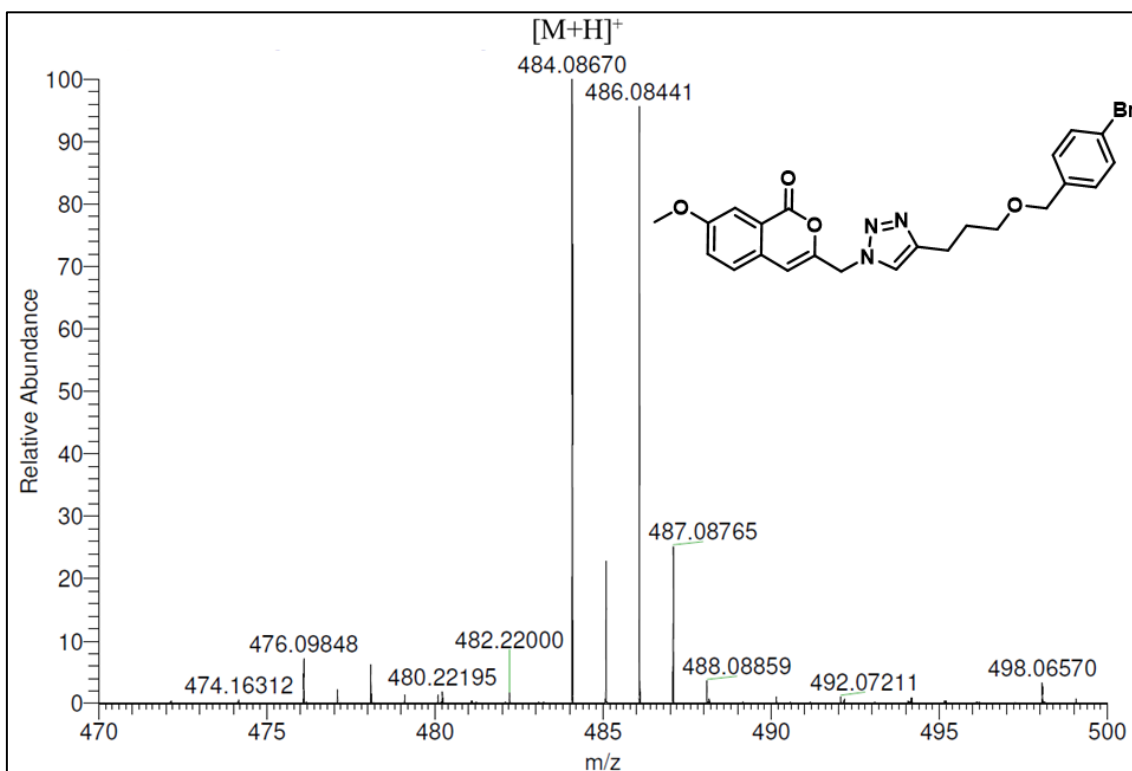


Figura 230. Espectro de Massas de **77d** (ESI-MS).

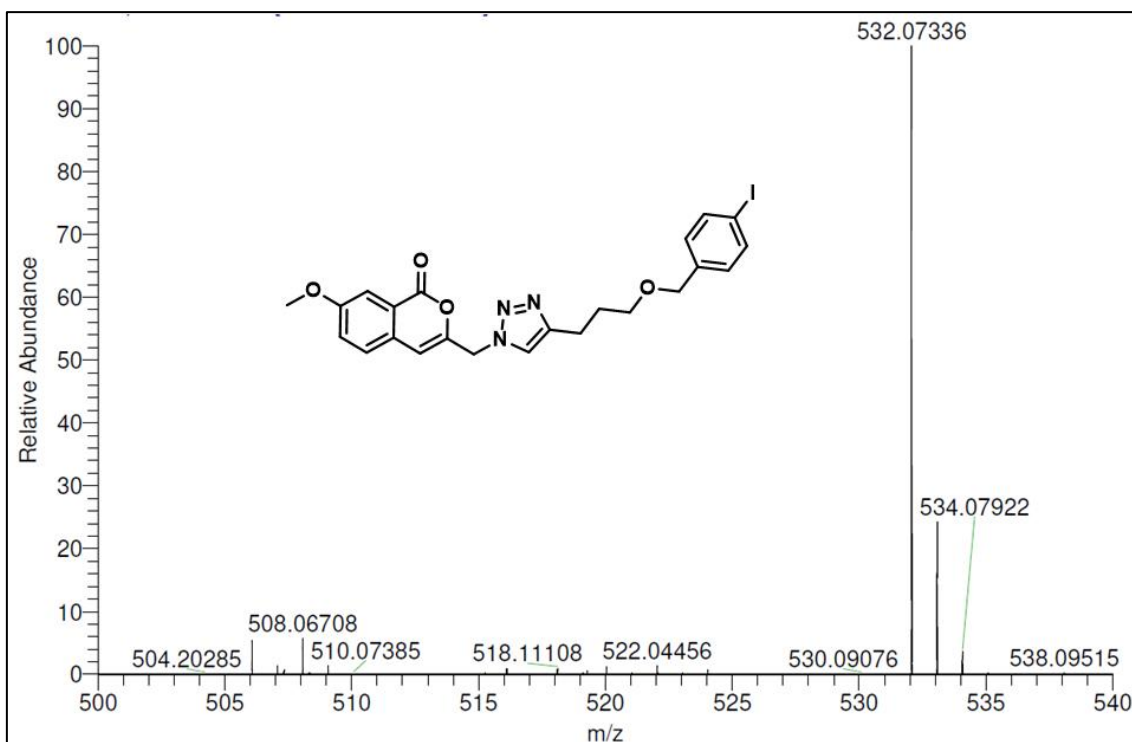


Figura 231. Espectro de Massas de **77e** (ESI-MS).

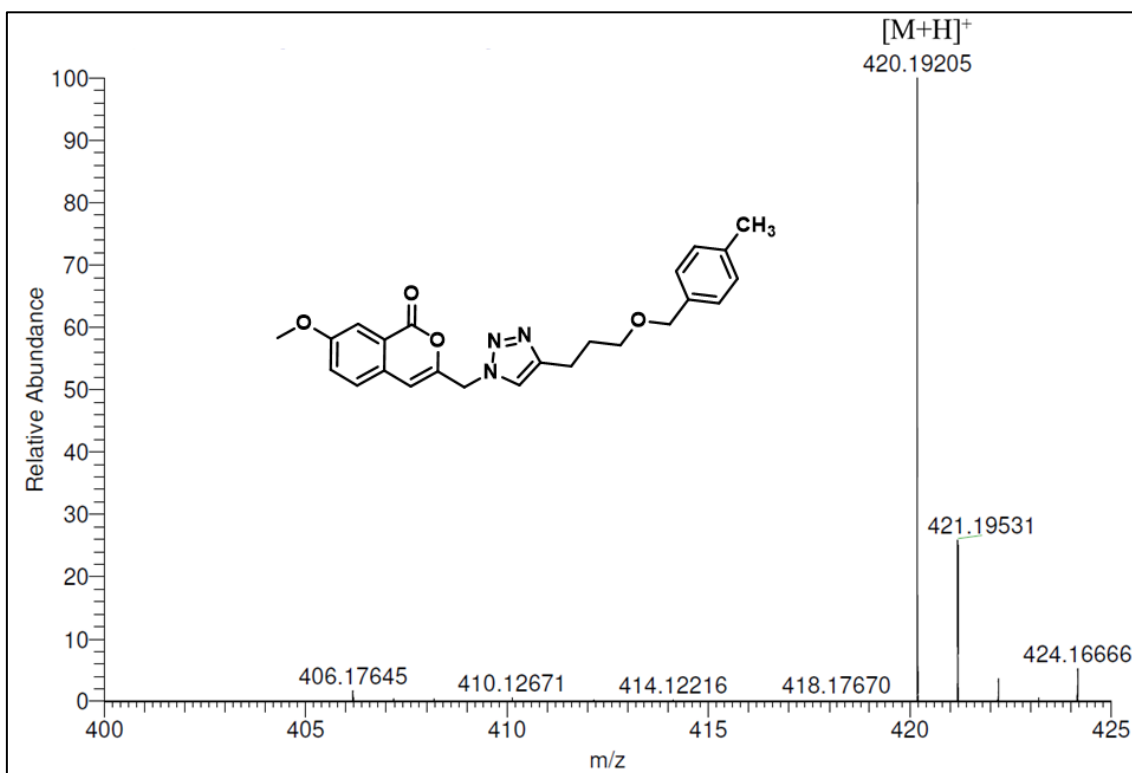


Figura 232. Espectro de Massas de **77f** (ESI-MS).

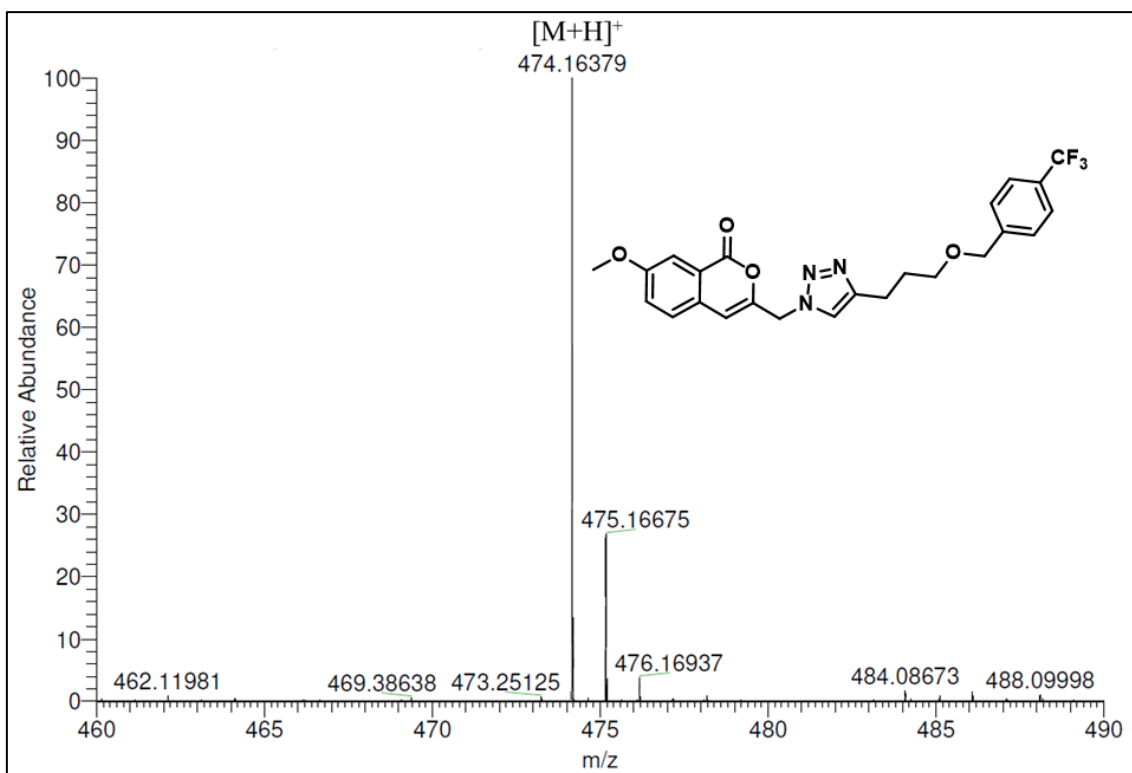


Figura 233. Espectro de Massas de **77g** (ESI-MS).

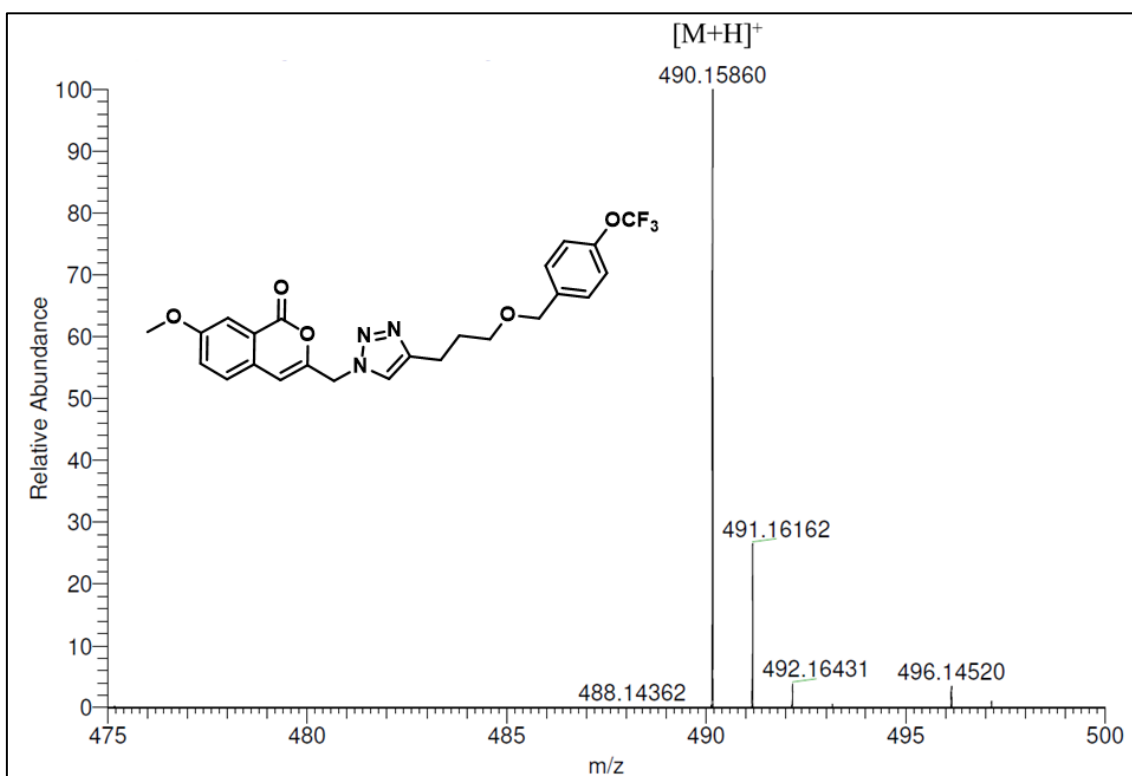


Figura 234. Espectro de Massas de **77h** (ESI-MS).

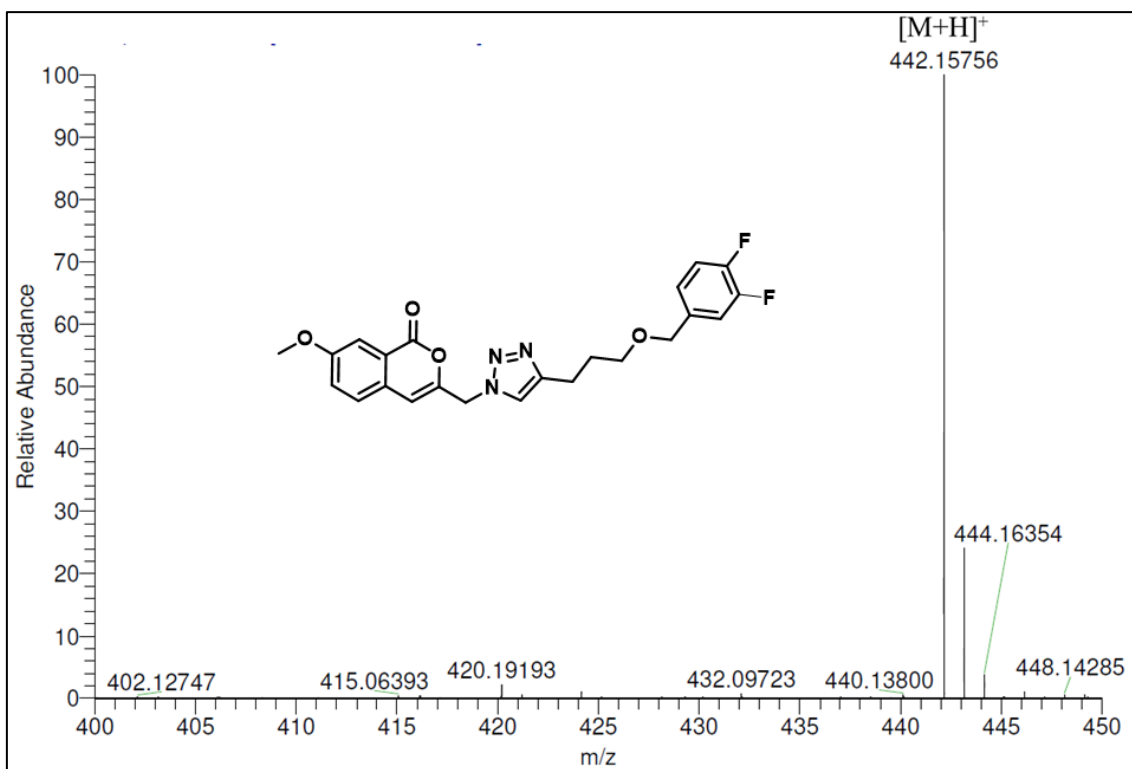


Figura 235. Espectro de Massas de **77i** (ESI-MS).

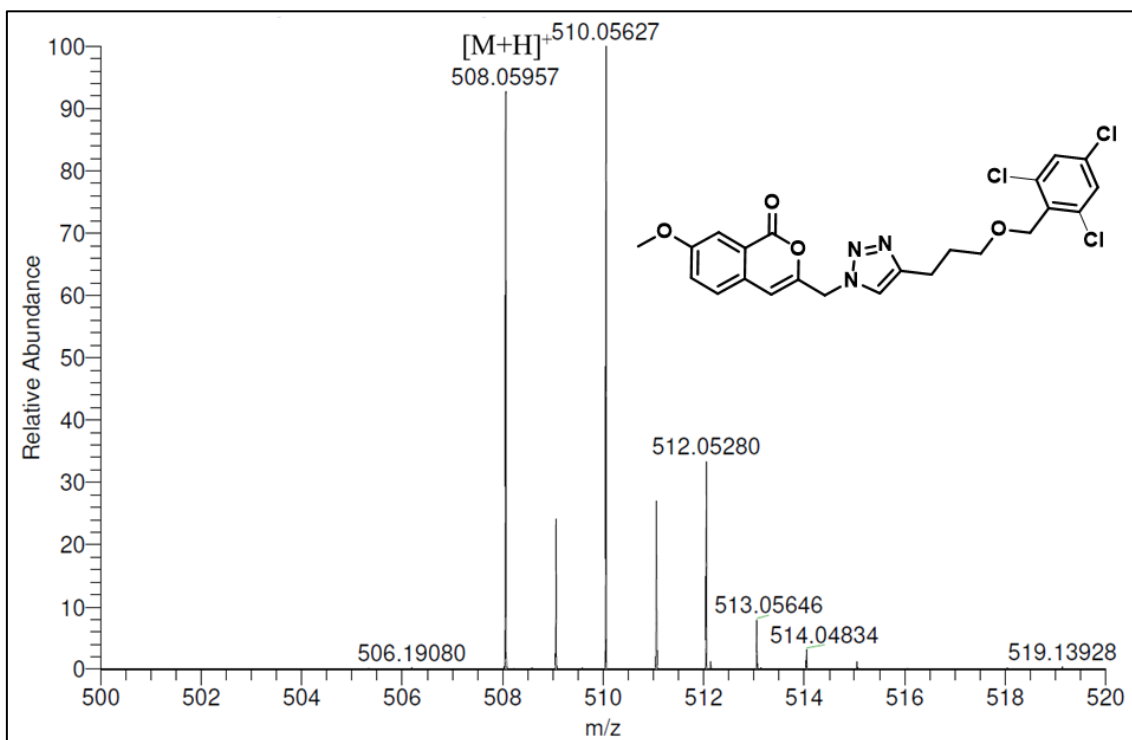


Figura 236. Espectro de Massas de **77j** (ESI-MS).

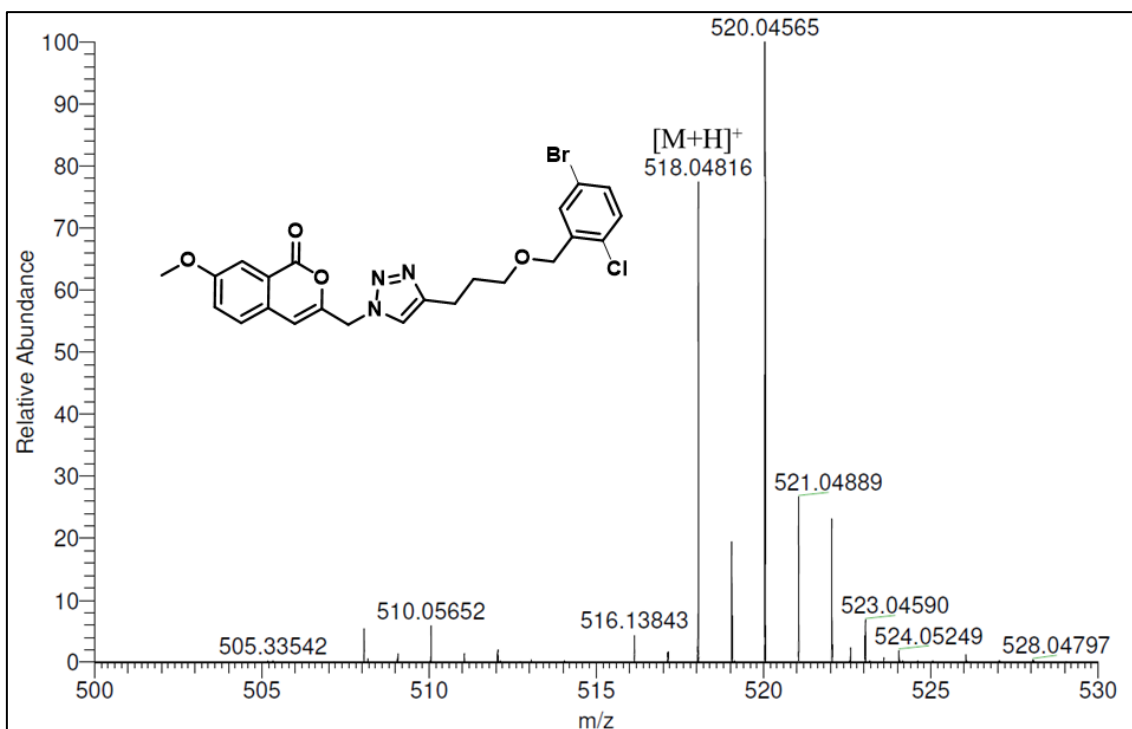


Figura 237. Espectro de Massas de **77k** (ESI-MS).

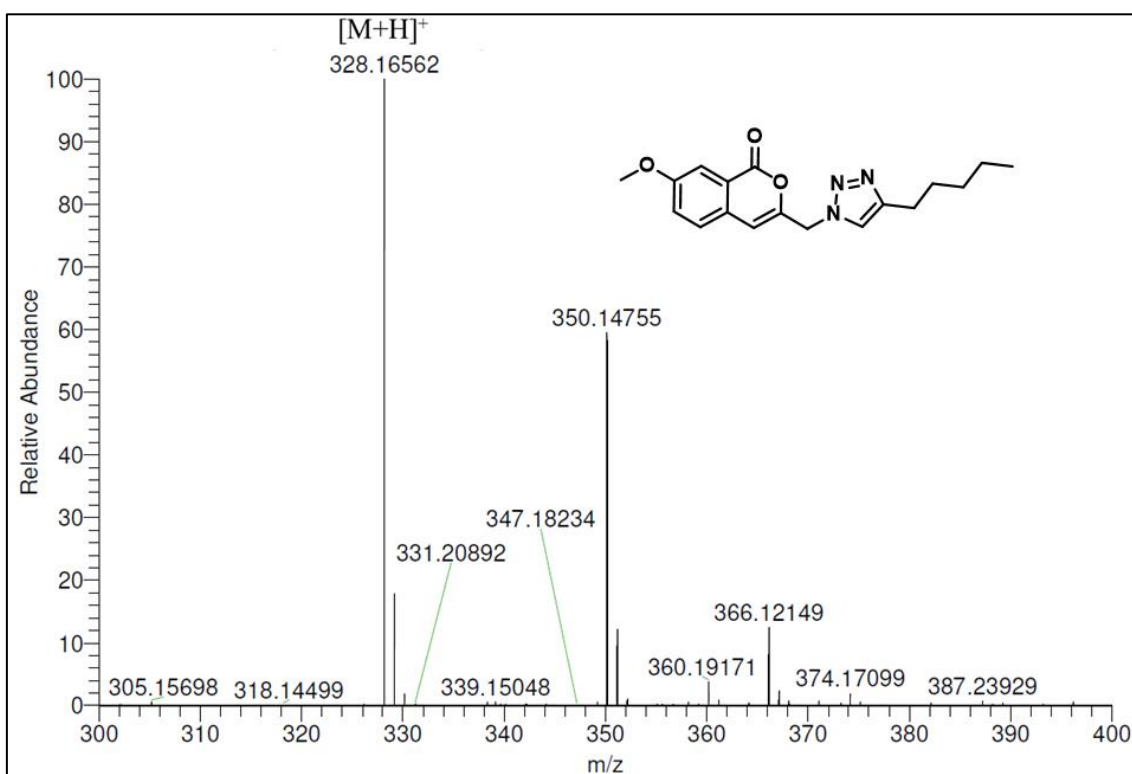


Figura 238. Espectro de Massas de **77i** (ESI-MS).

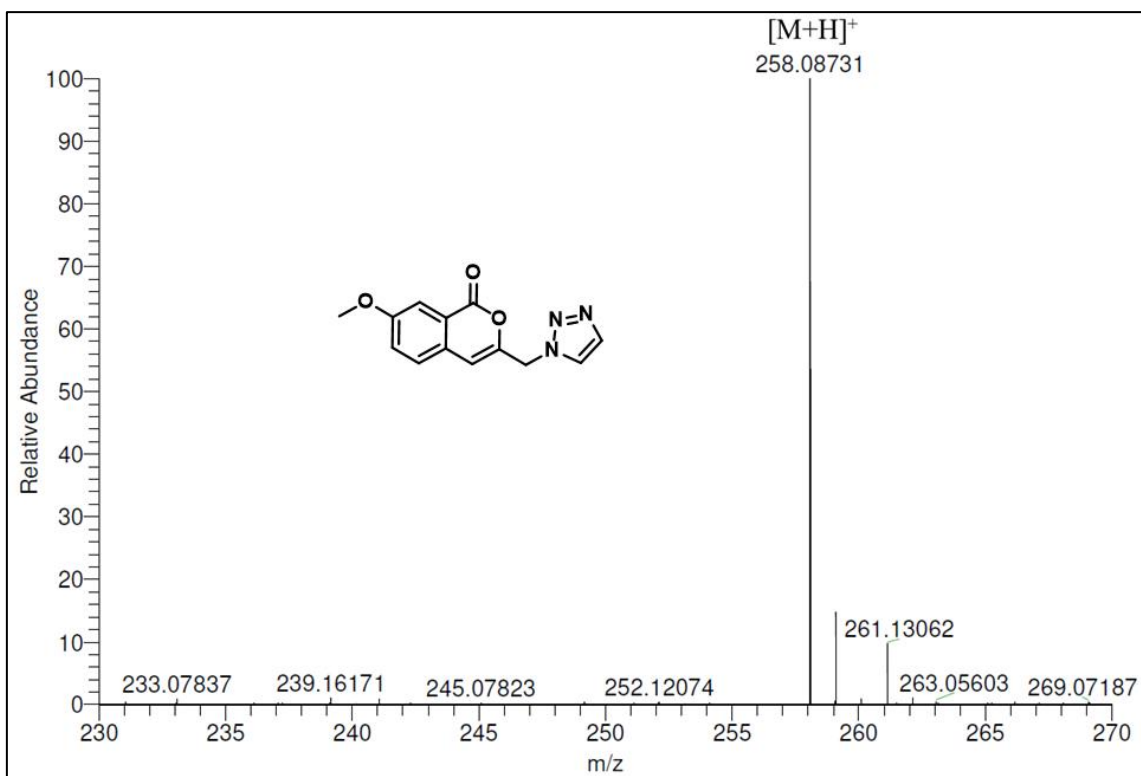


Figura 239. Espectro de Massas de **77n** (ESI-MS).

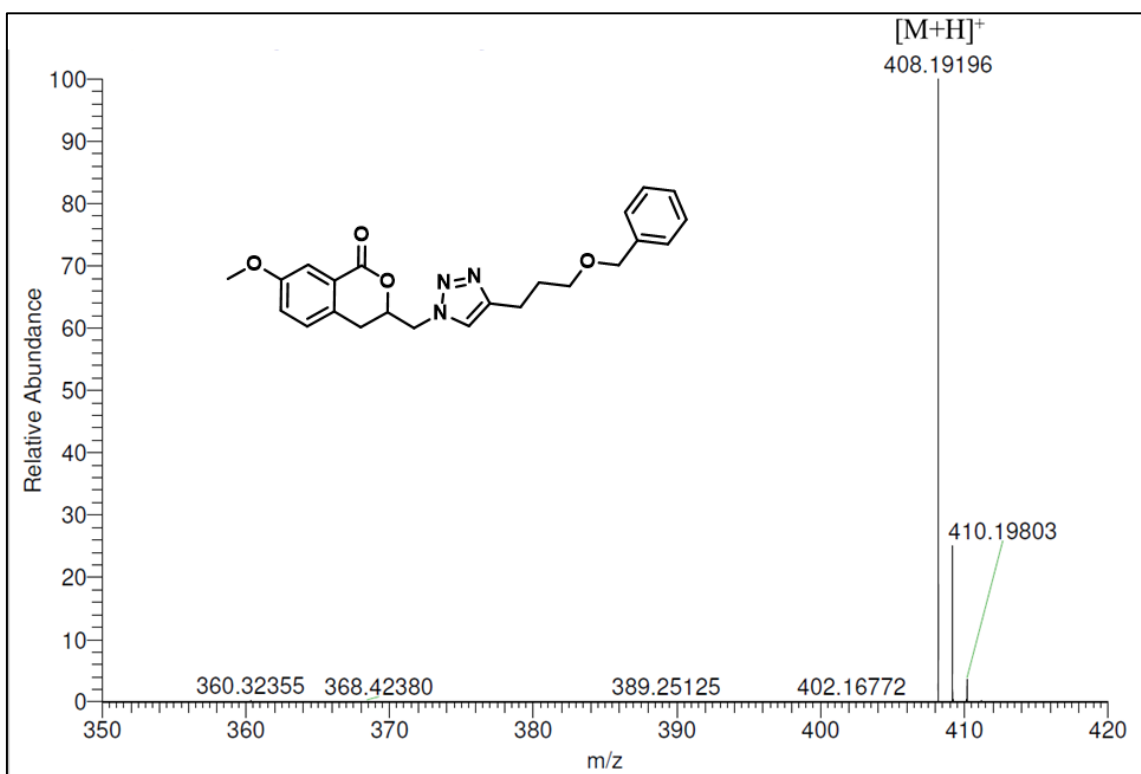


Figura 240. Espectro de Massas de **78a** (ESI-MS).

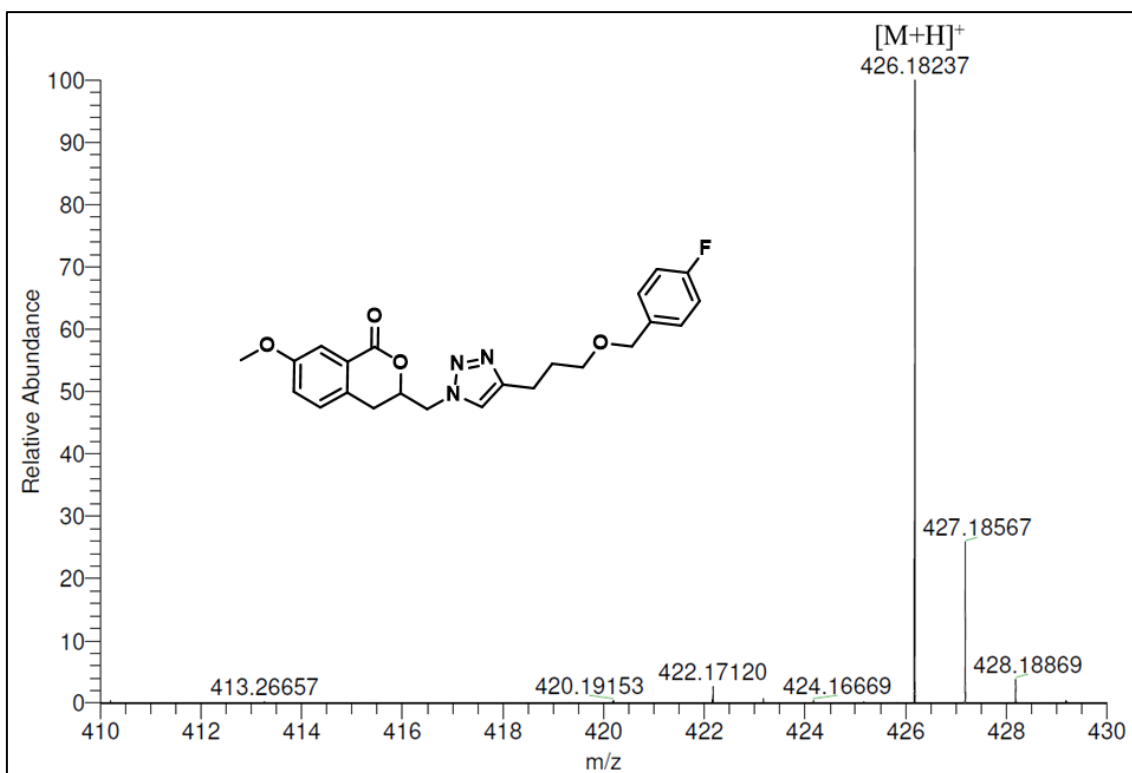


Figura 241. Espectro de Massas de **78b** (ESI-MS).

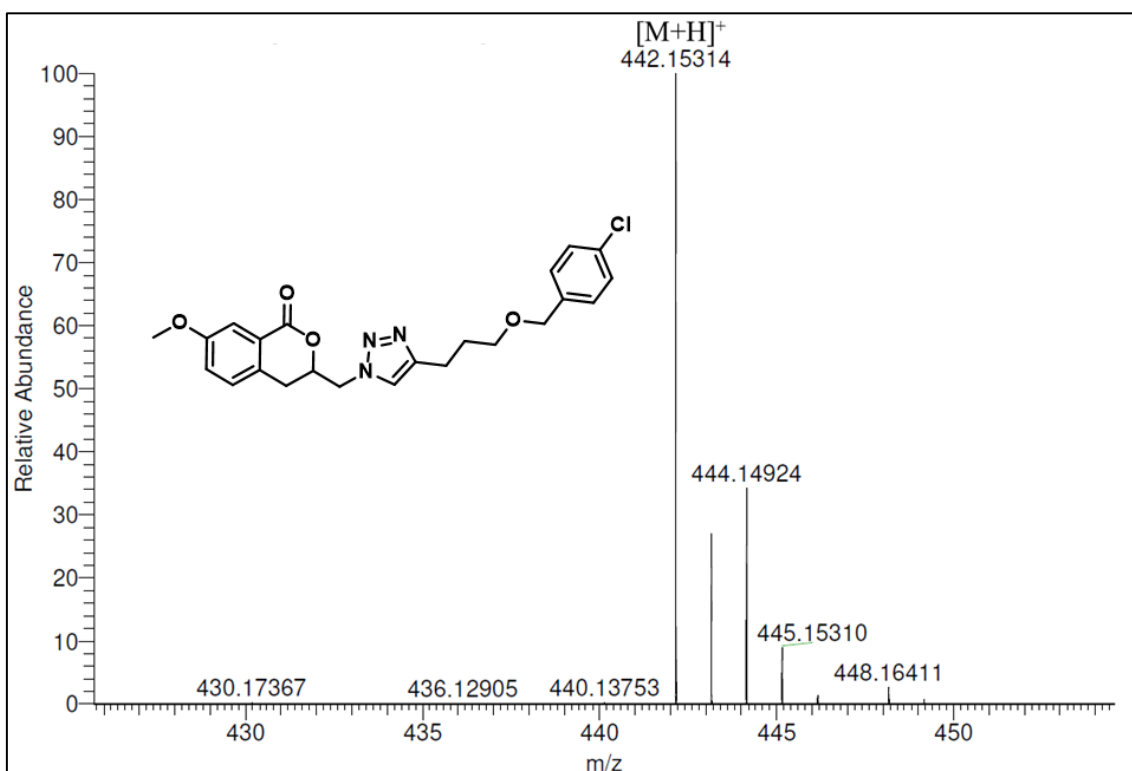


Figura 242. Espectro de Massas de **78c** (ESI-MS).

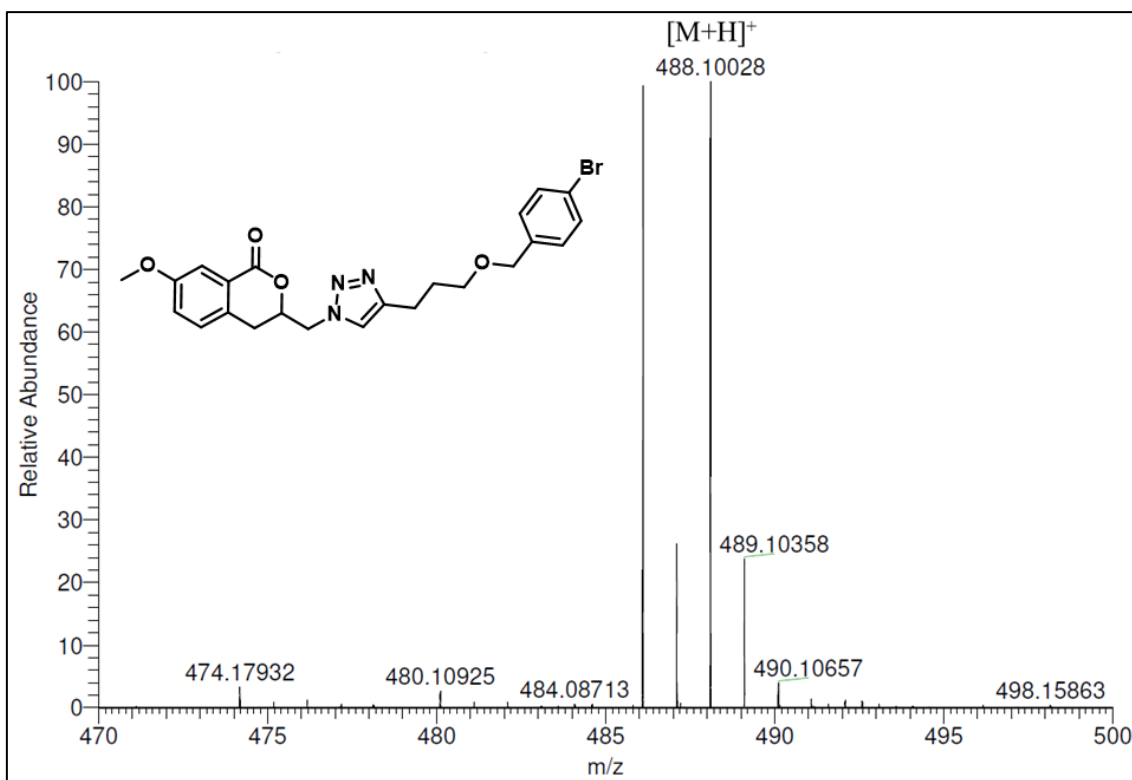


Figura 243. Espectro de Massas de **78d** (ESI-MS).

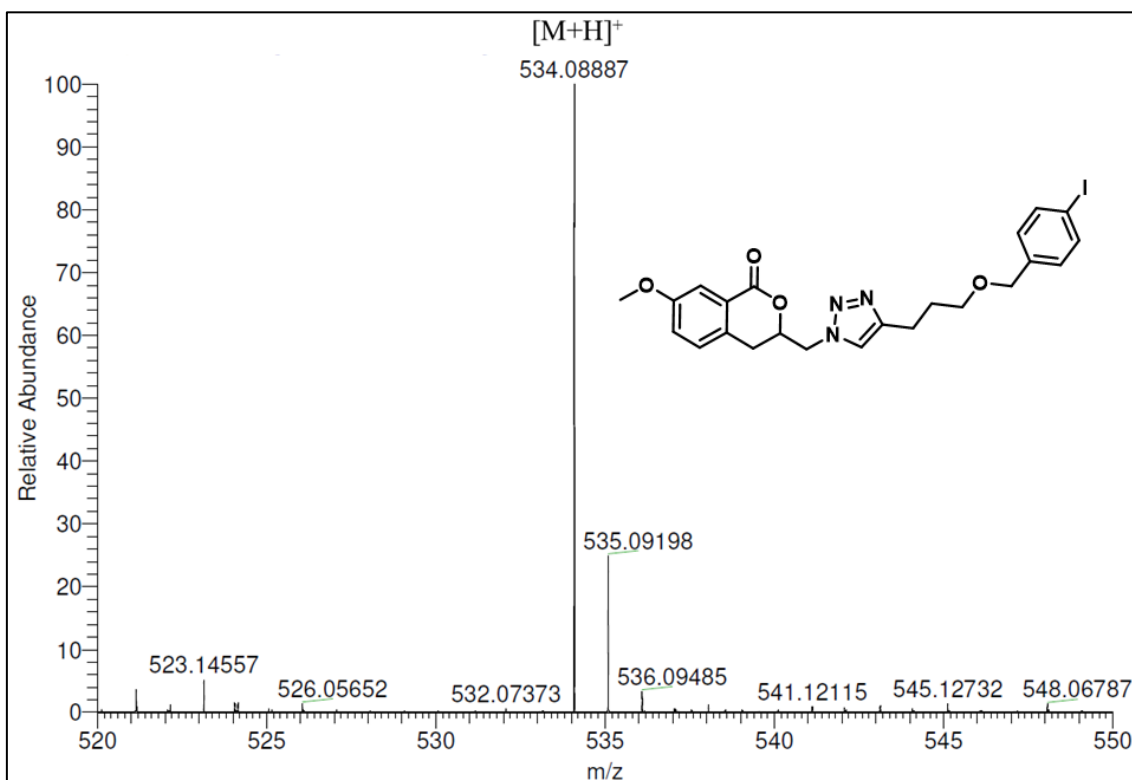


Figura 244. Espectro de Massas de **78e** (ESI-MS).

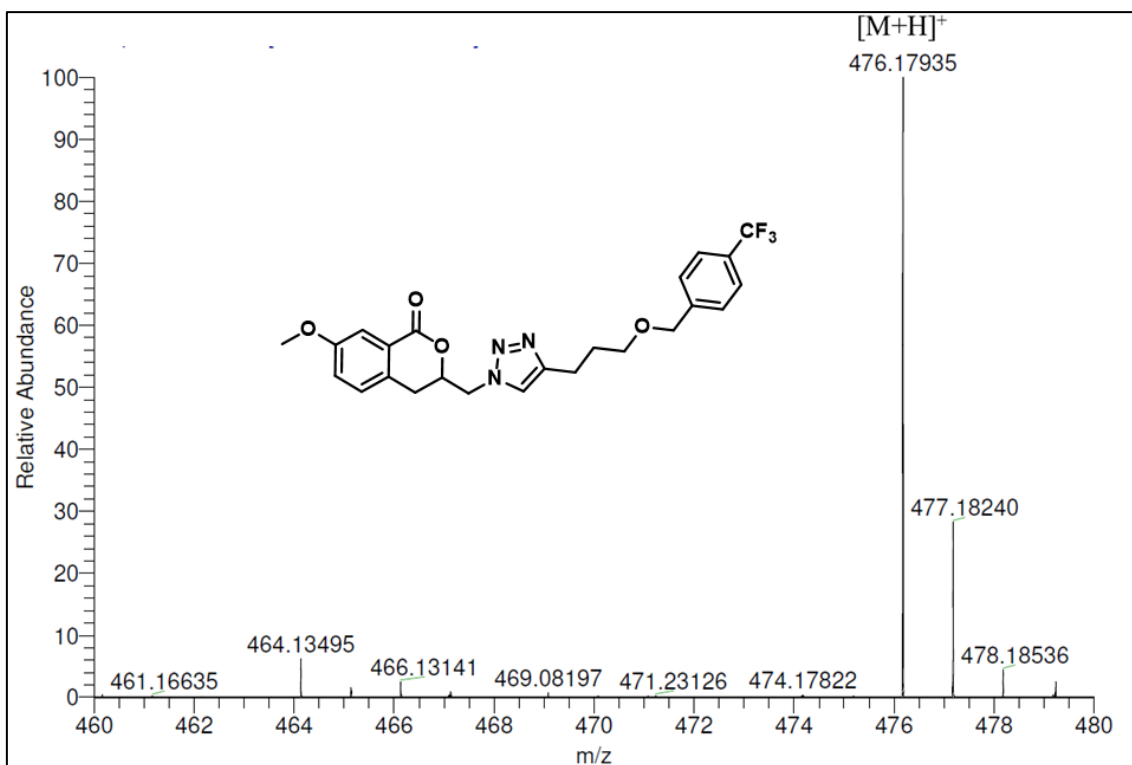


Figura 245. Espectro de Massas de **78f** (ESI-MS).

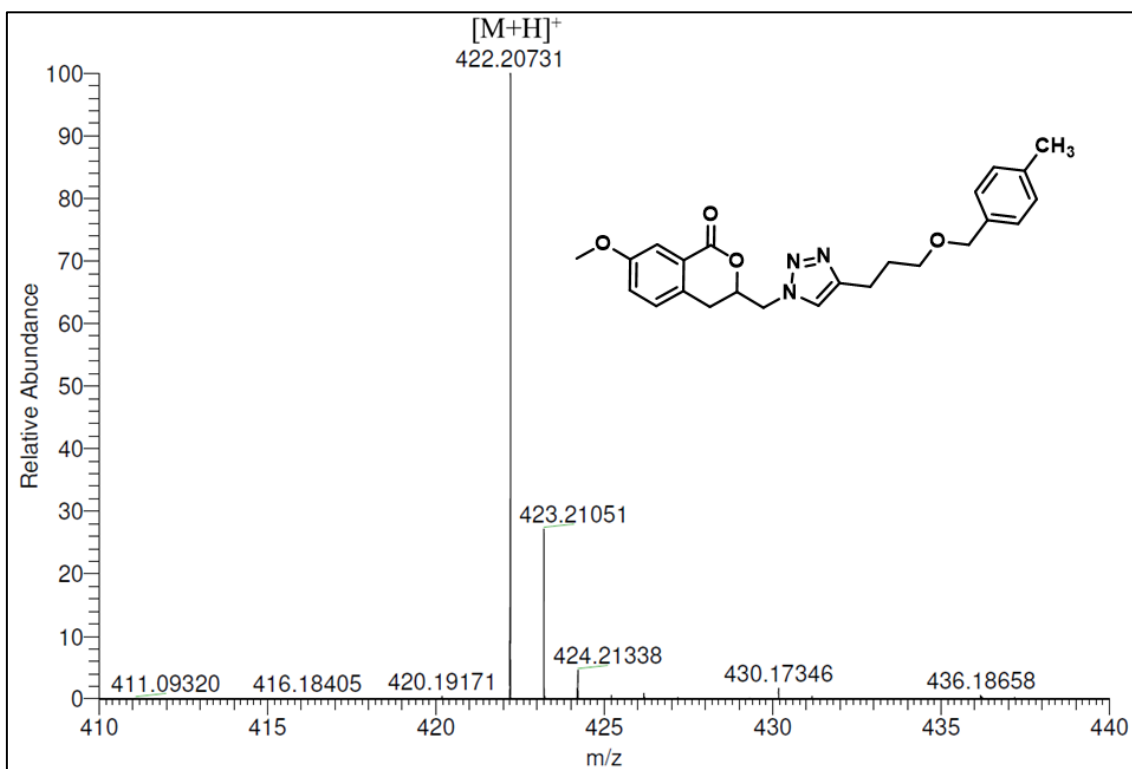


Figura 246. Espectro de Massas de **78g** (ESI-MS).

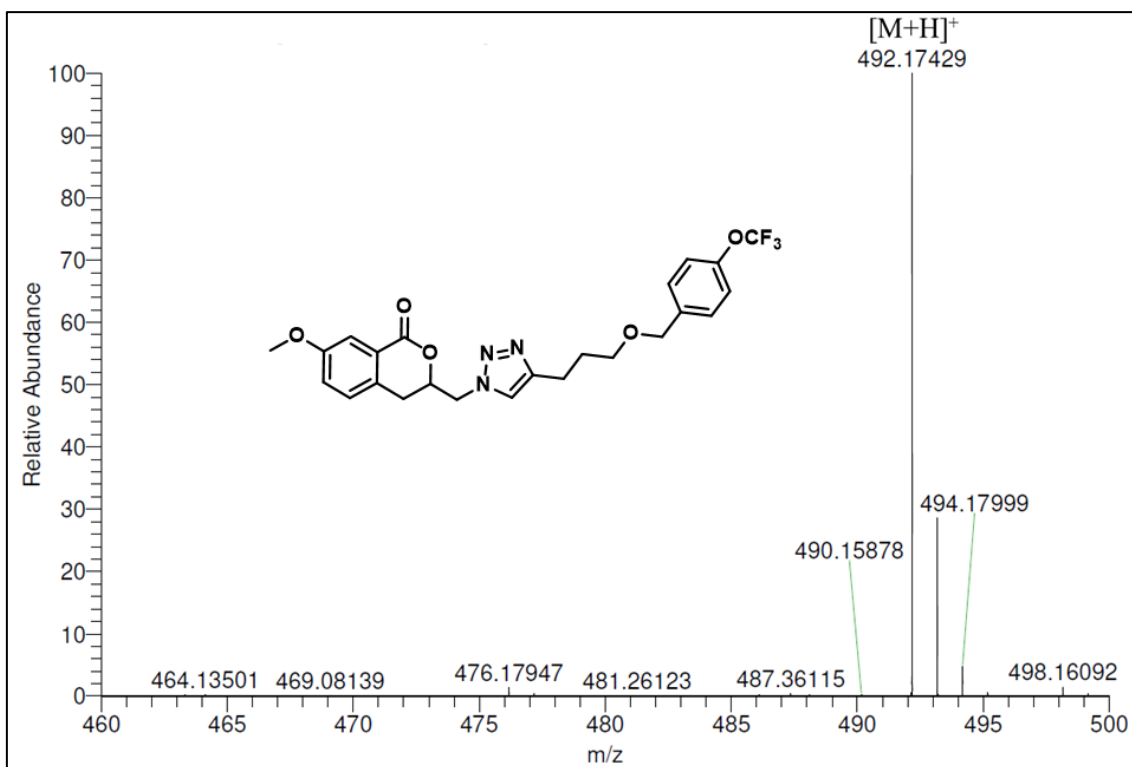


Figura 247. Espectro de Massas de **78h** (ESI-MS).

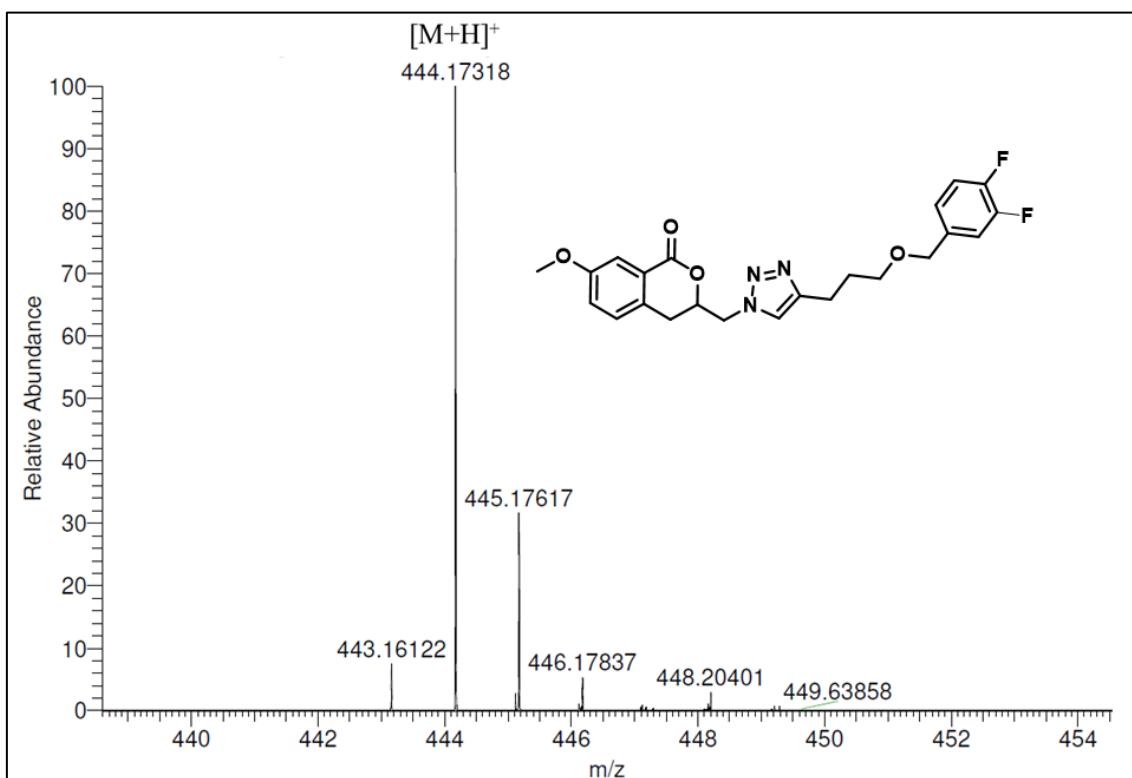


Figura 248. Espectro de Massas de **78i** (ESI-MS).

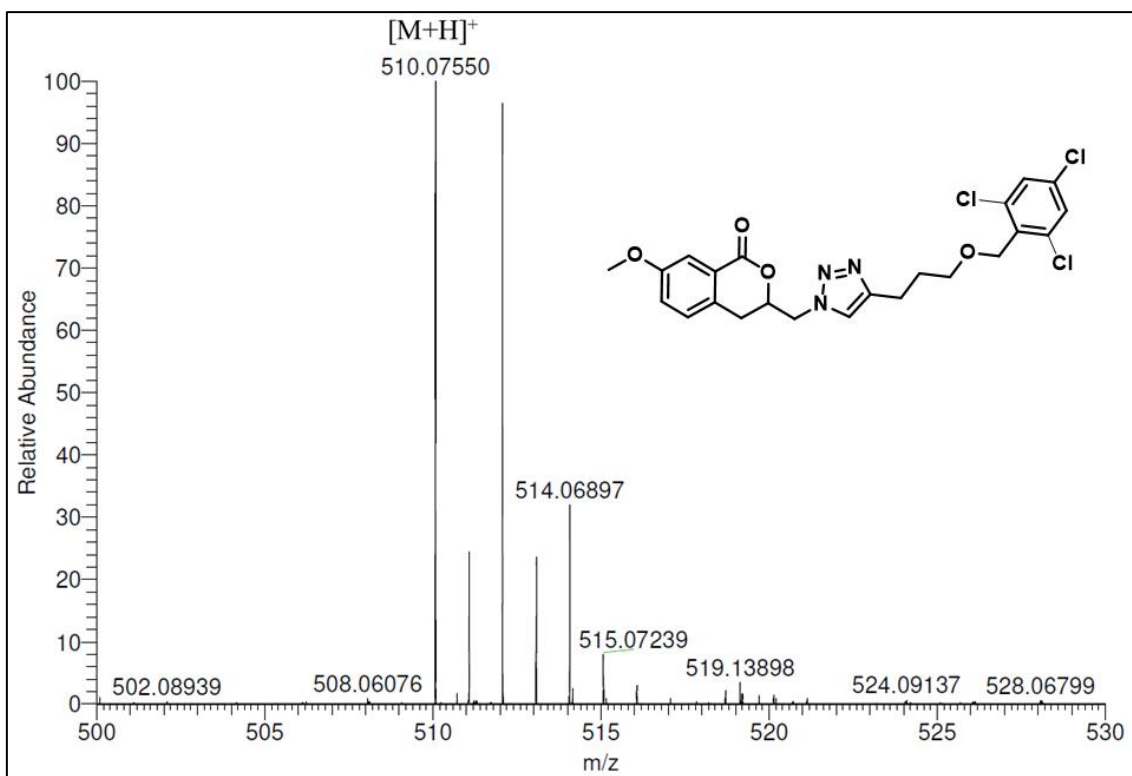


Figura 249. Espectro de Massas de **78j** (ESI-MS).

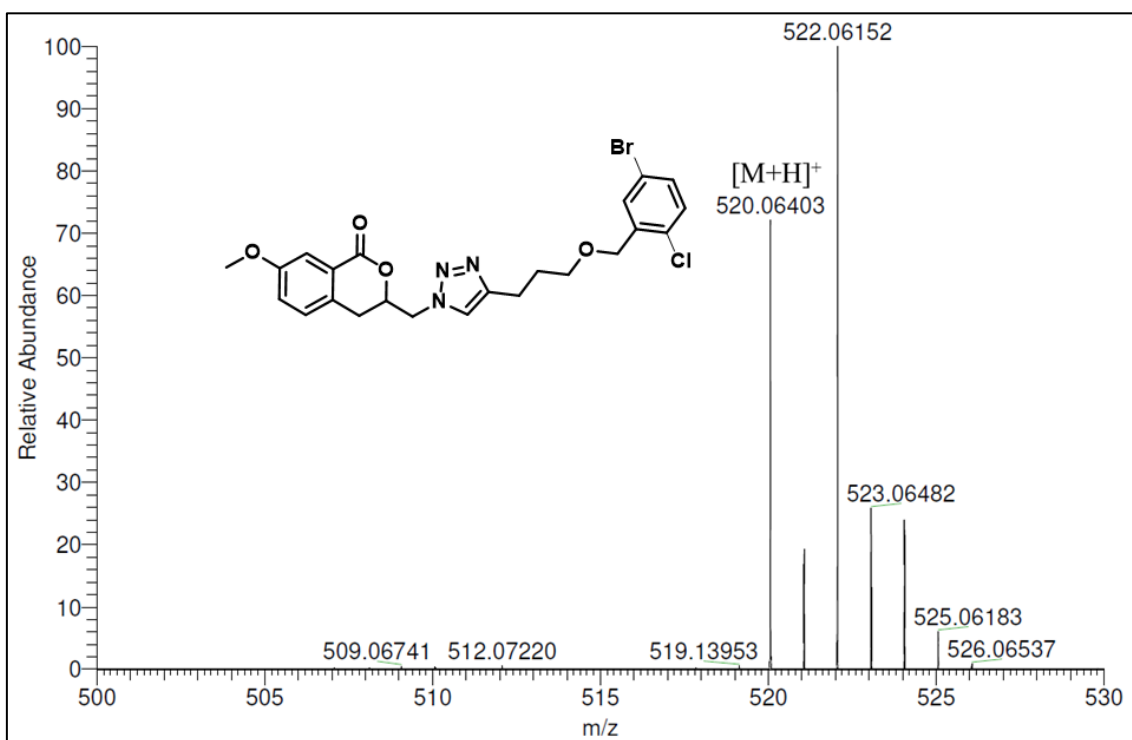


Figura 250. Espectro de Massas de **78k** (ESI-MS).

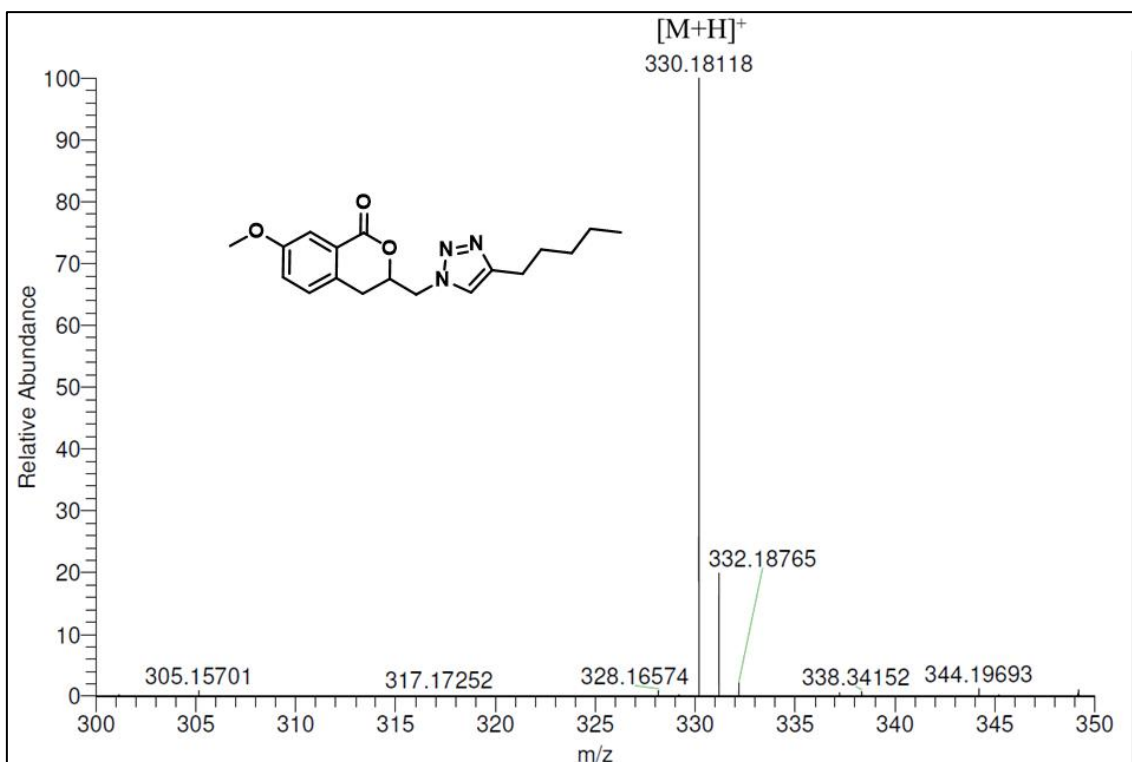


Figura 251. Espectro de Massas de **78l** (ESI-MS).

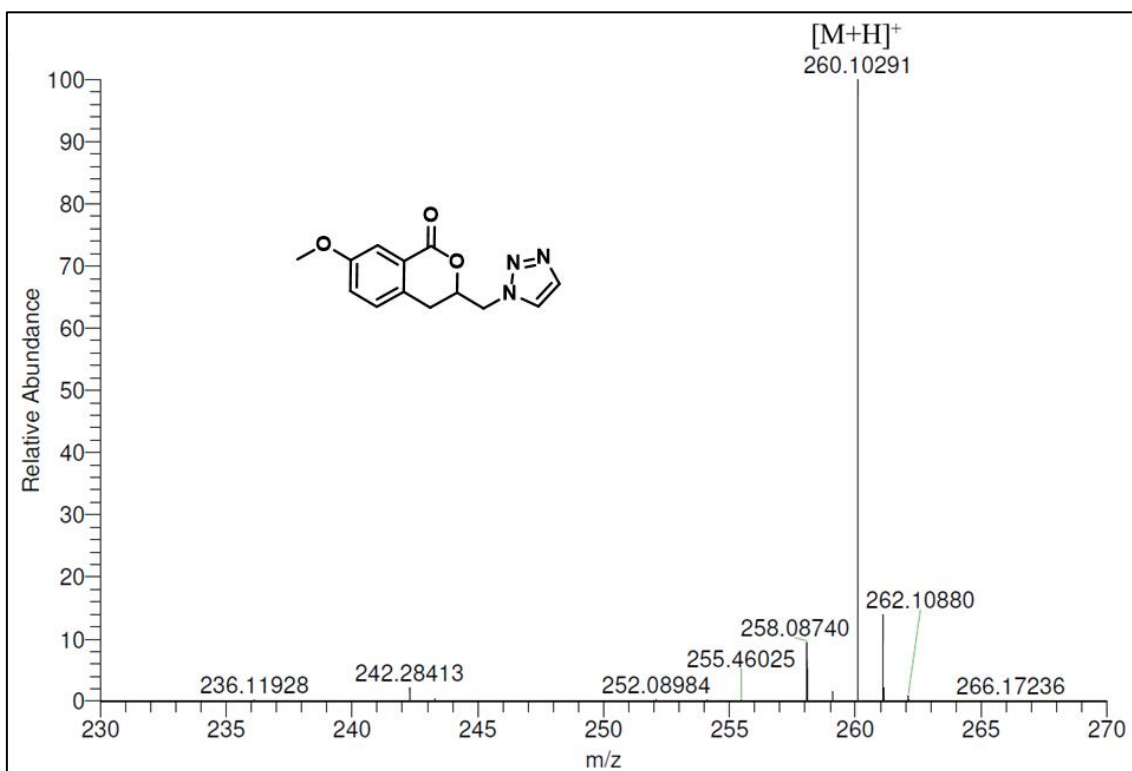


Figura 252. Espectro de Massas de **78n** (ESI-MS).

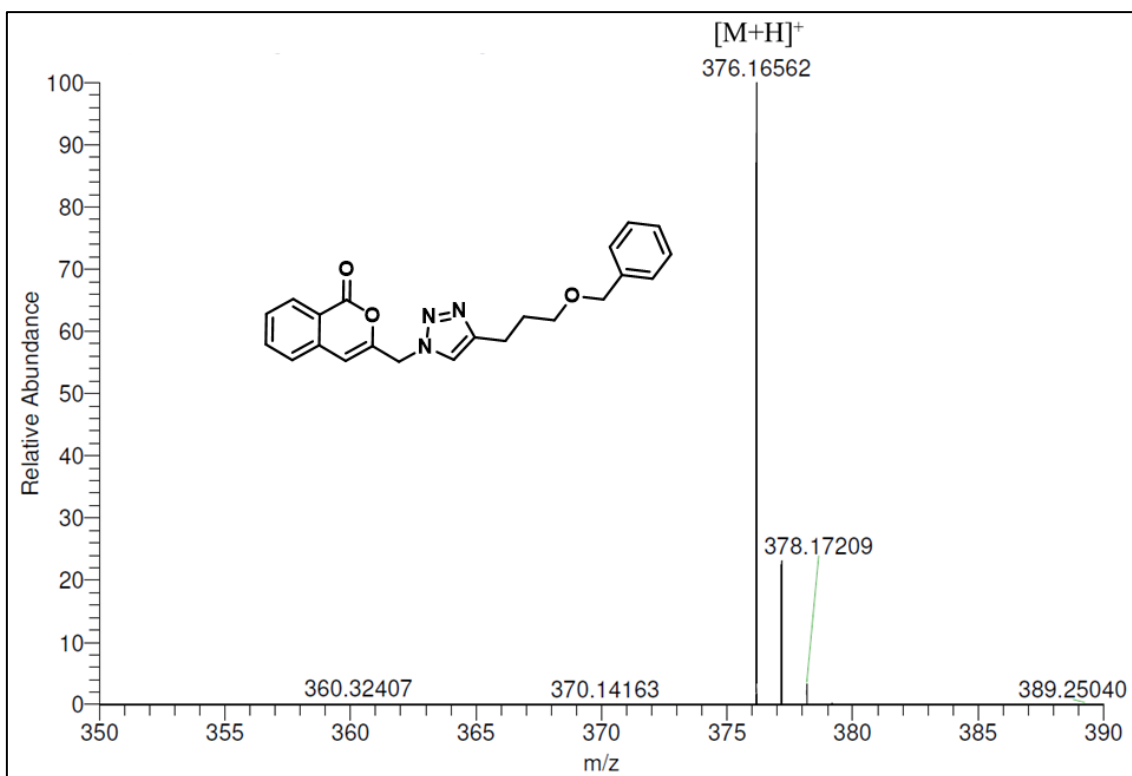


Figura 253. Espectro de Massas de **79a** (ESI-MS).

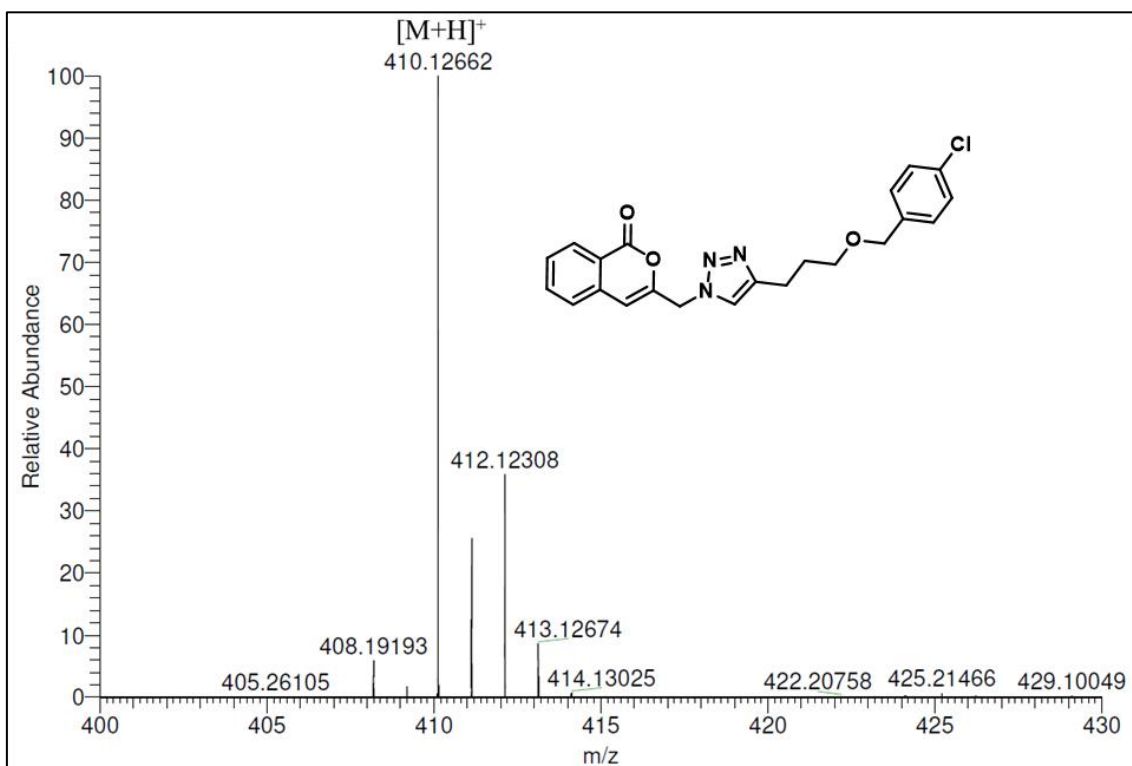


Figura 254. Espectro de Massas de **79c** (ESI-MS).

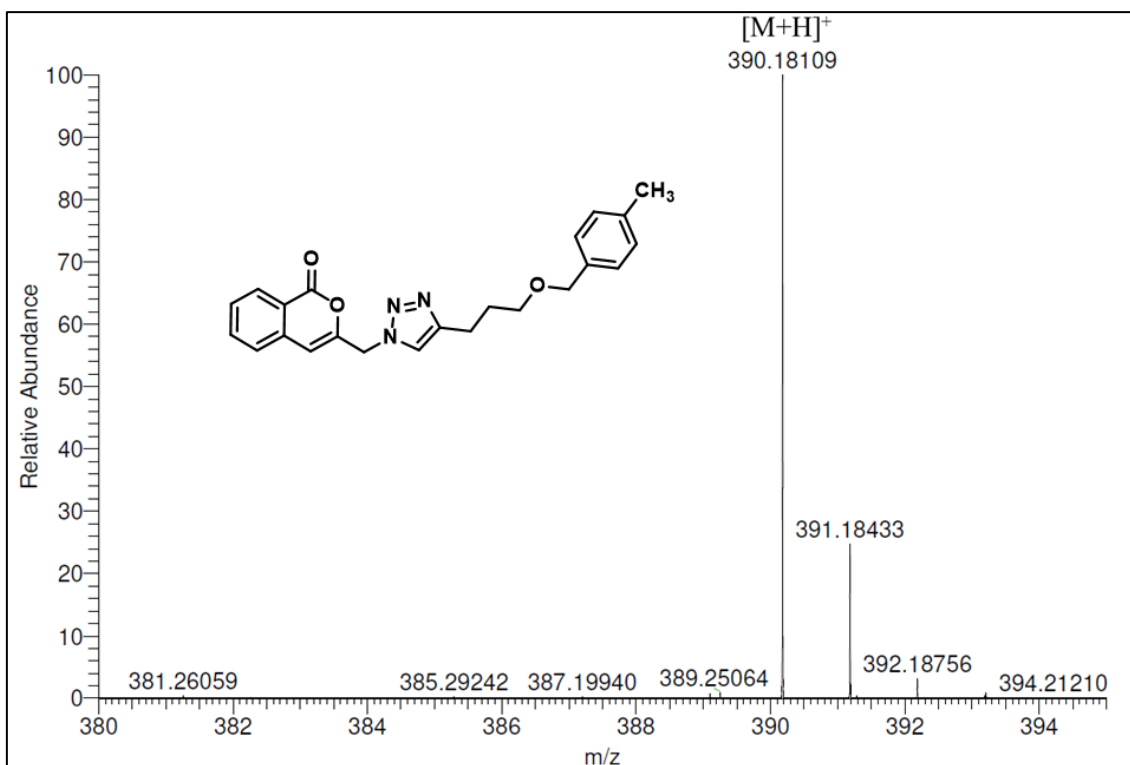


Figura 255. Espectro de Massas de **79f** (ESI-MS).

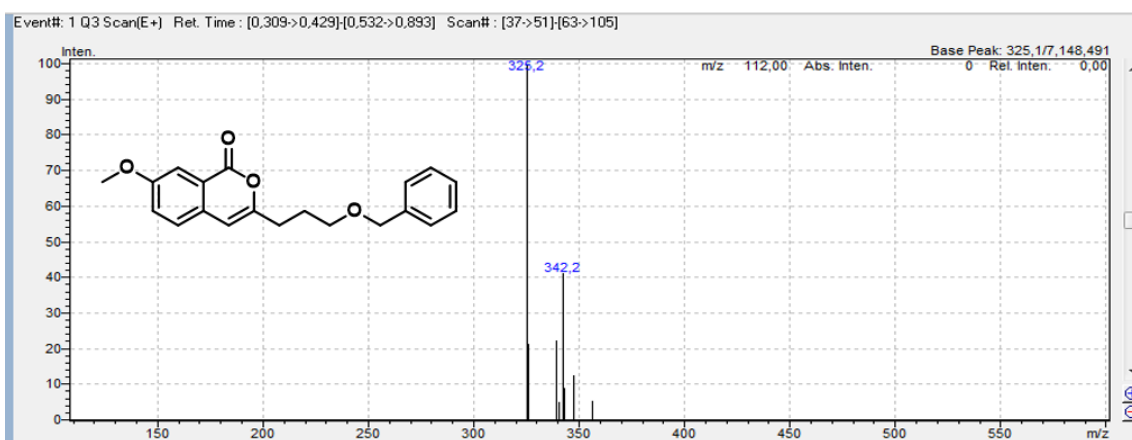


Figura 256. Espectro de Massas de **80a** (ESI-MS).

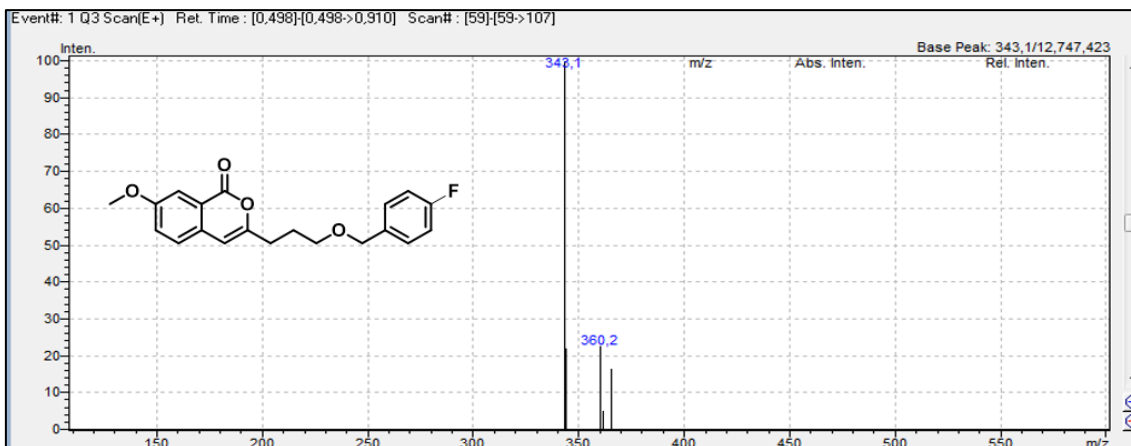


Figura 257. Espectro de Massas de **80b** (ESI-MS).

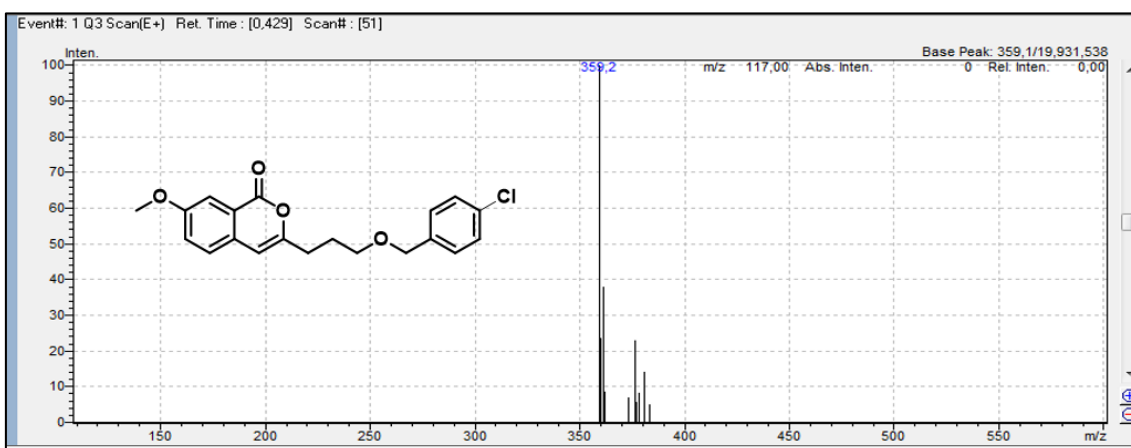


Figura 258. Espectro de Massas de **80c** (ESI-MS).

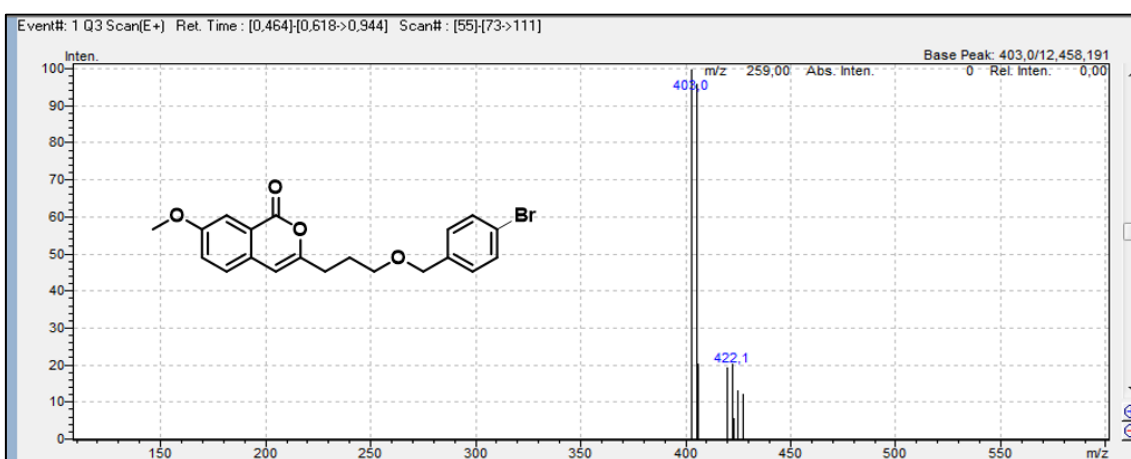


Figura 259. Espectro de Massas de **80d** (ESI-MS).

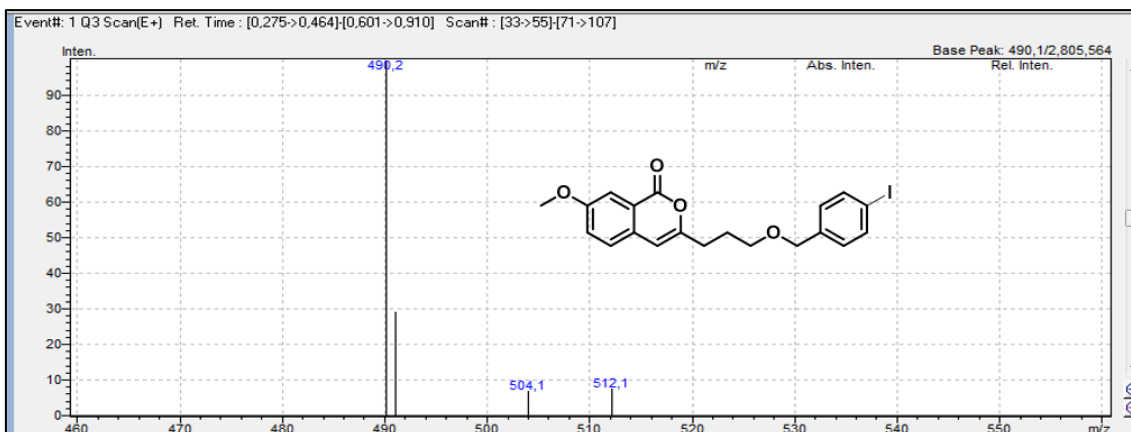


Figura 260. Espectro de Massas de **80e** (ESI-MS).

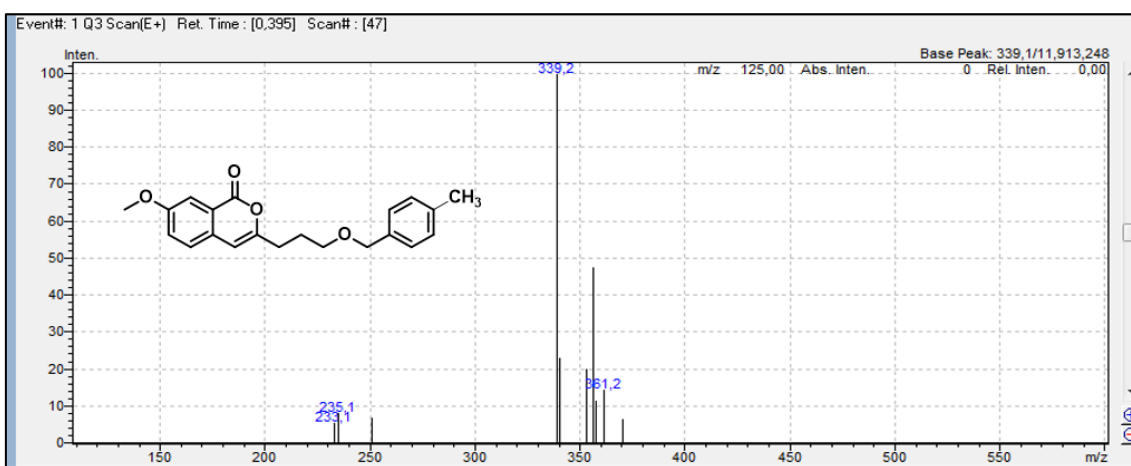


Figura 261. Espectro de Massas de **80f** (ESI-MS).

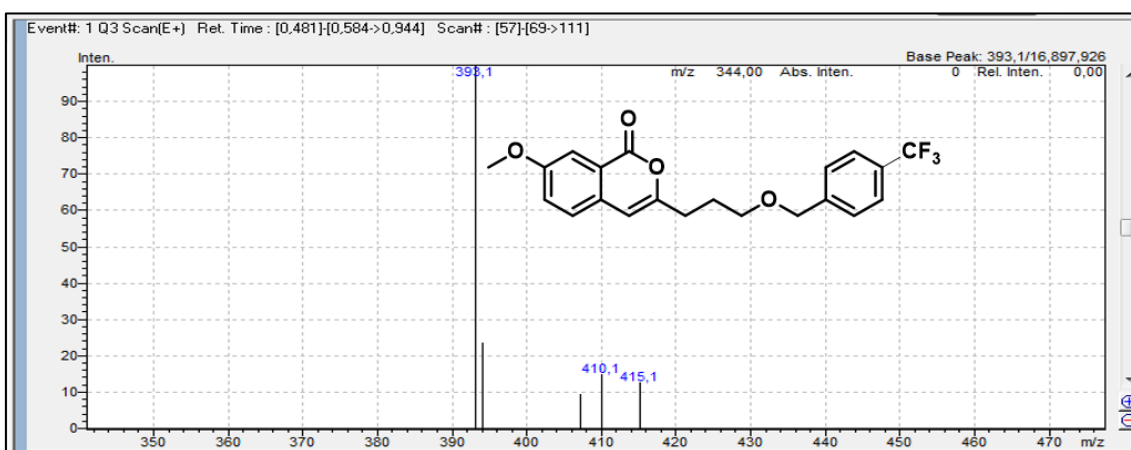


Figura 262. Espectro de Massas de **80g** (ESI-MS).

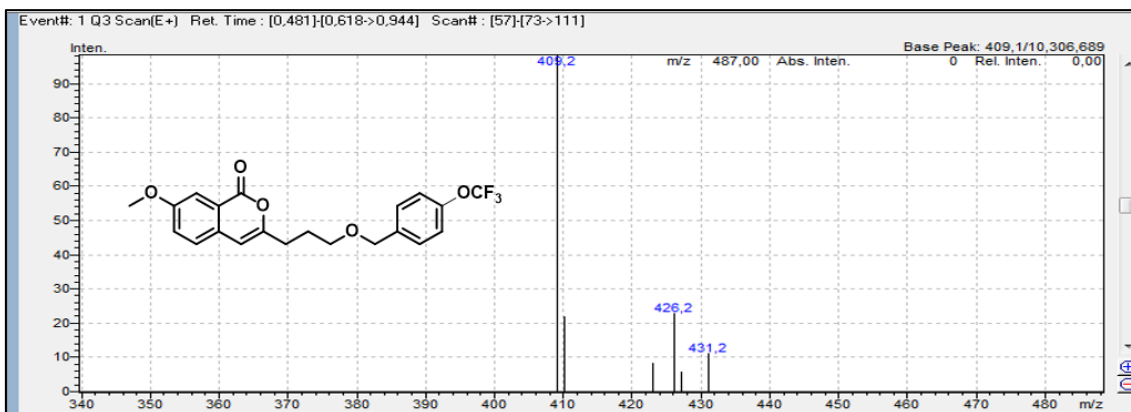


Figura 263. Espectro de Massas de **80h** (ESI-MS).

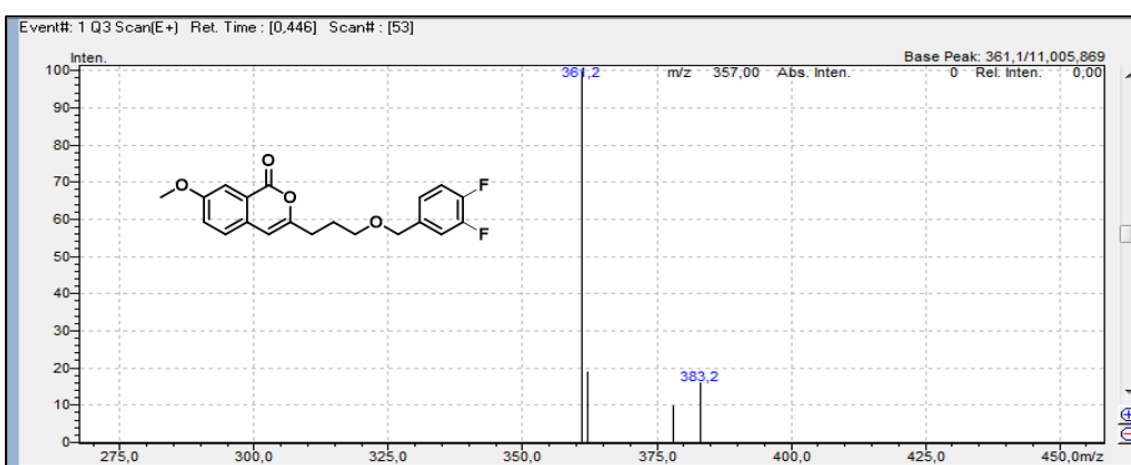


Figura 264. Espectro de Massas de **80i** (ESI-MS).

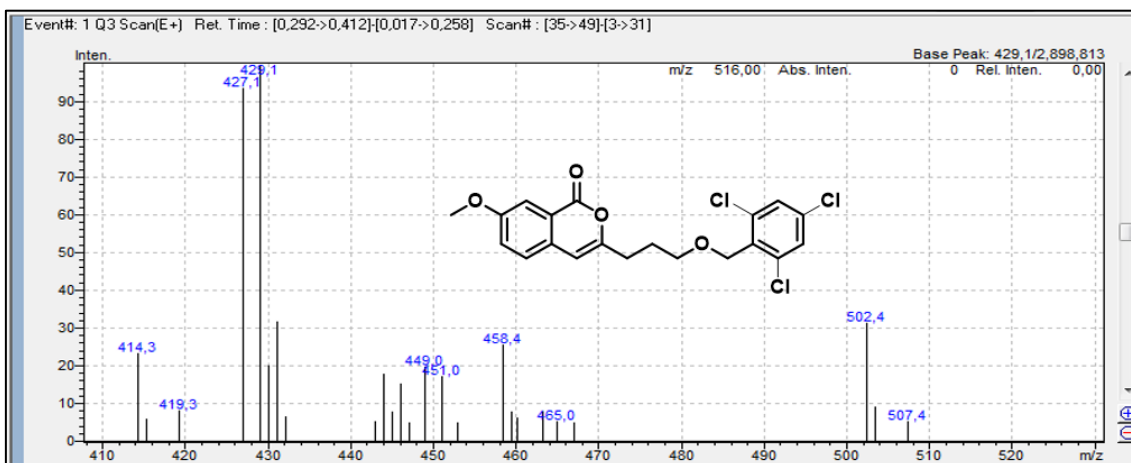


Figura 265. Espectro de Massas de **80j** (ESI-MS).

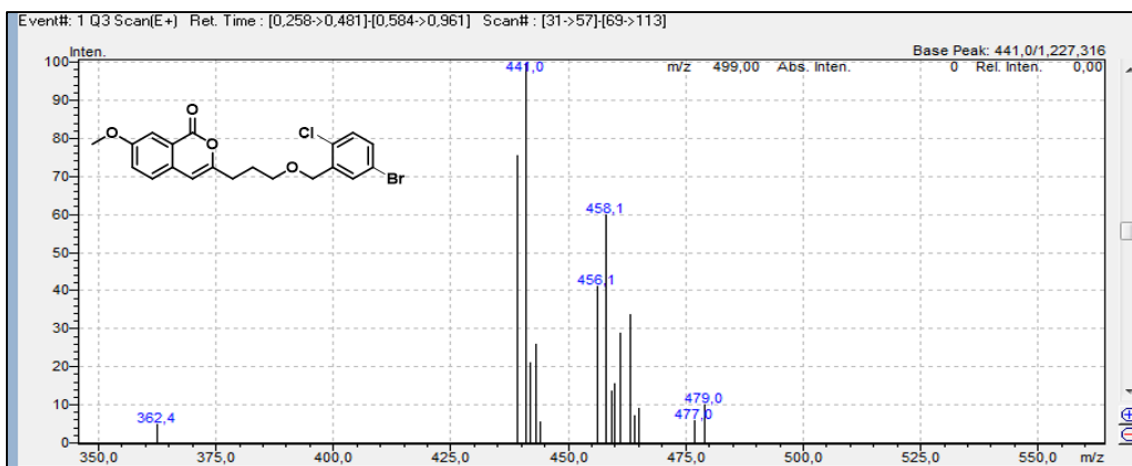


Figura 266. Espectro de Massas de **80k** (ESI-MS).

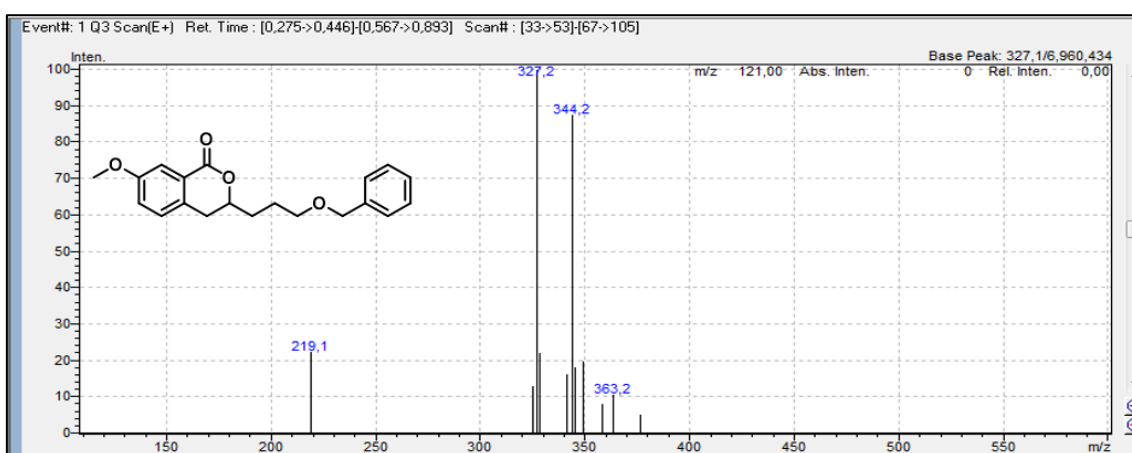


Figura 267. Espectro de Massas de **81a** (ESI-MS).

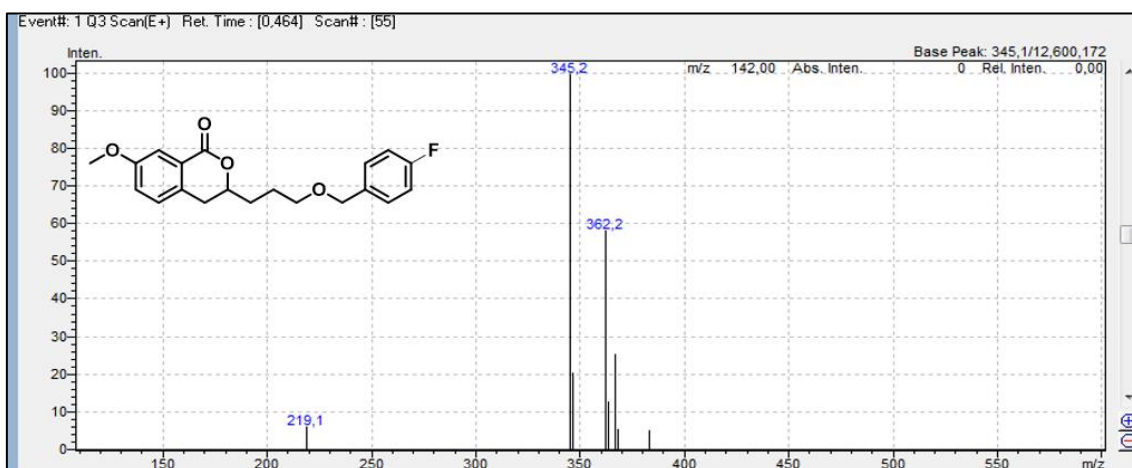


Figura 268. Espectro de Massas de **81b** (ESI-MS).

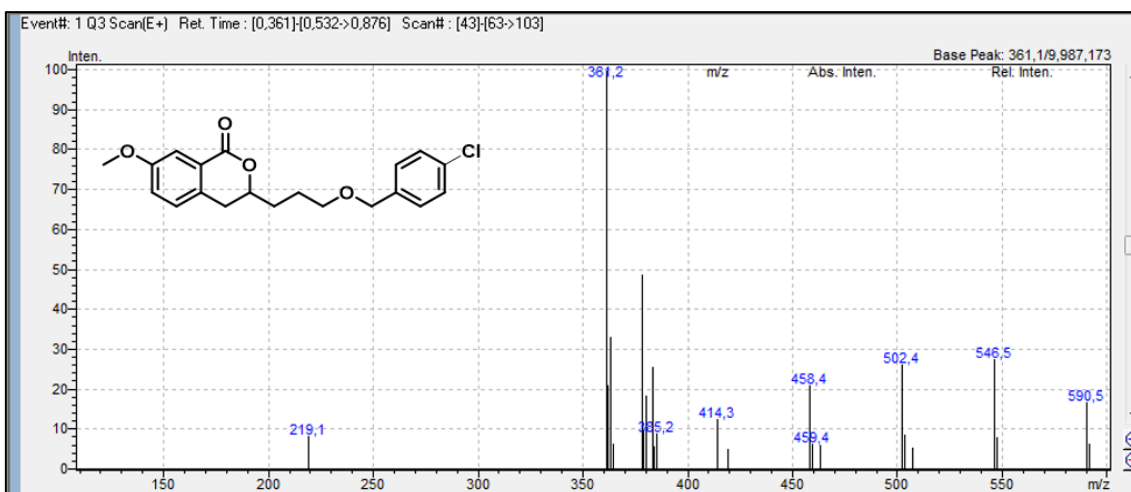


Figura 269. Espectro de Massas de **81c** (ESI-MS).

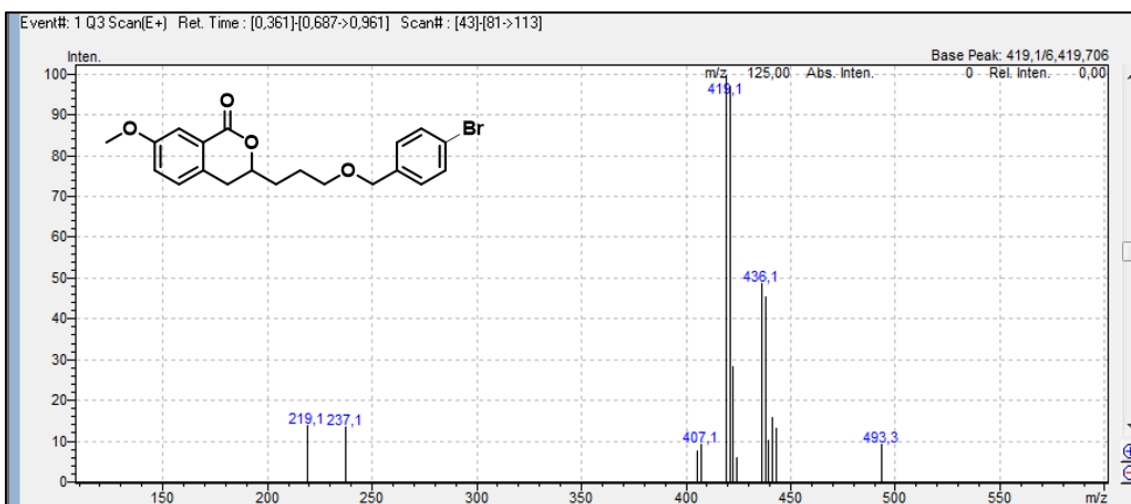


Figura 270. Espectro de Massas de **81d** (ESI-MS).

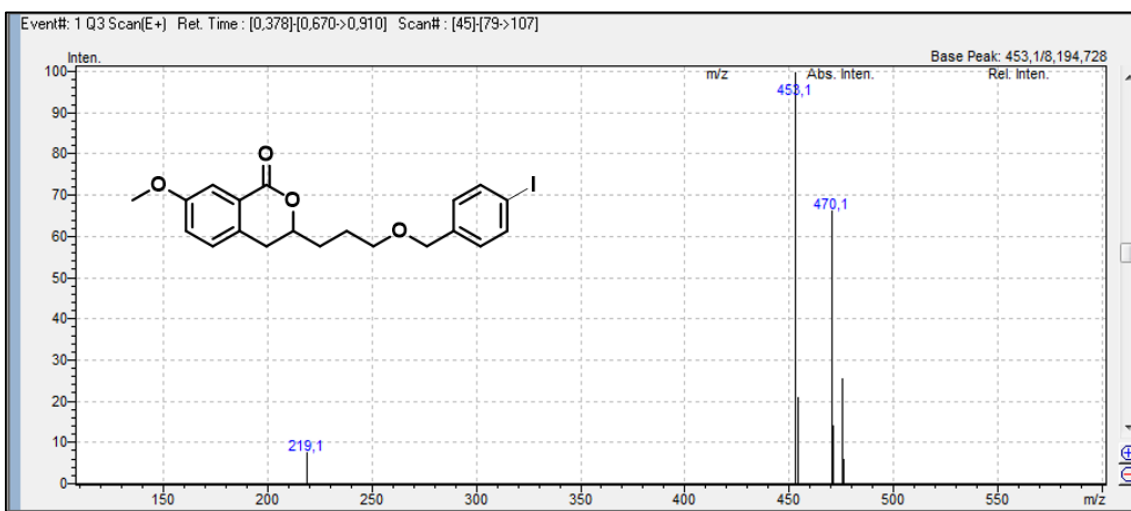


Figura 271. Espectro de Massas de **81e** (ESI-MS).

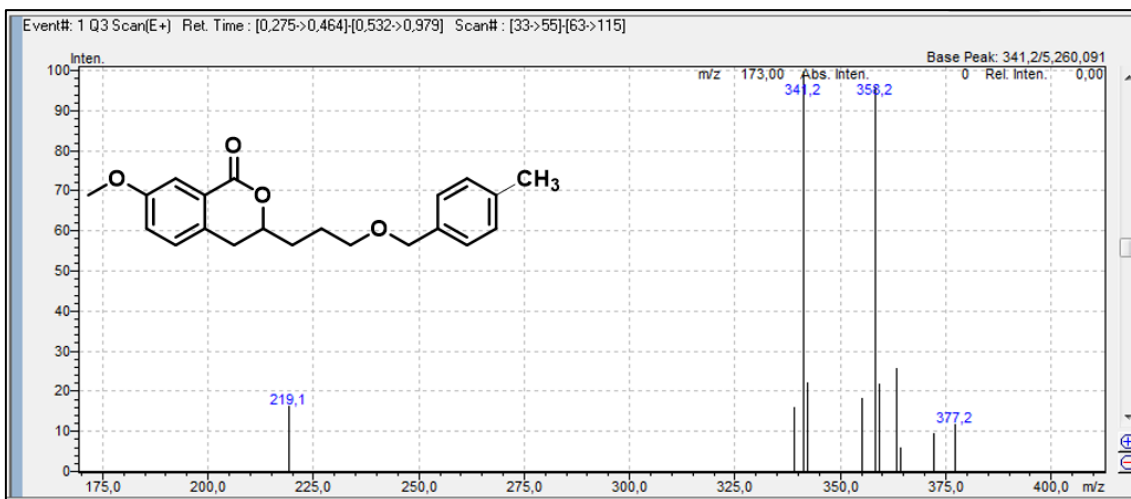


Figura 272. Espectro de Massas de **81f** (ESI-MS).

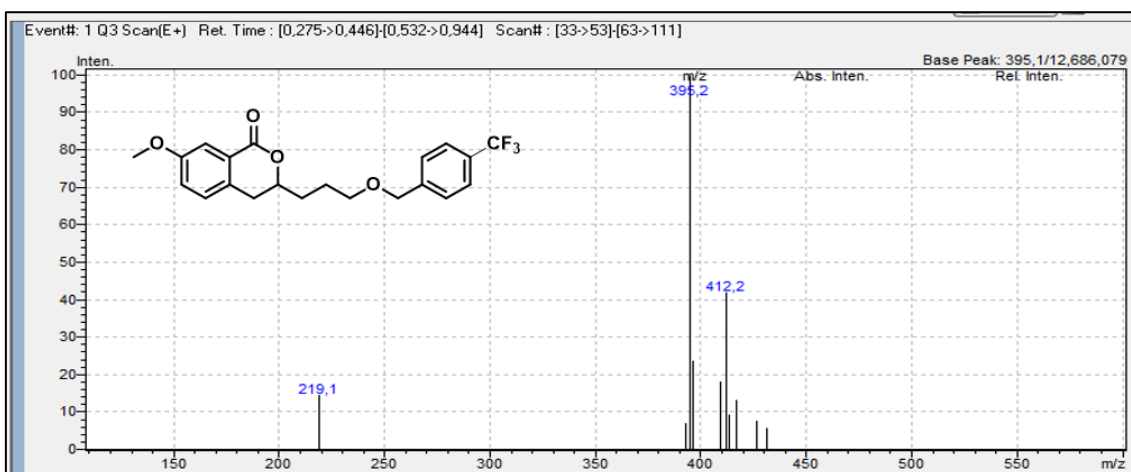


Figura 273. Espectro de Massas de **81g** (ESI-MS).

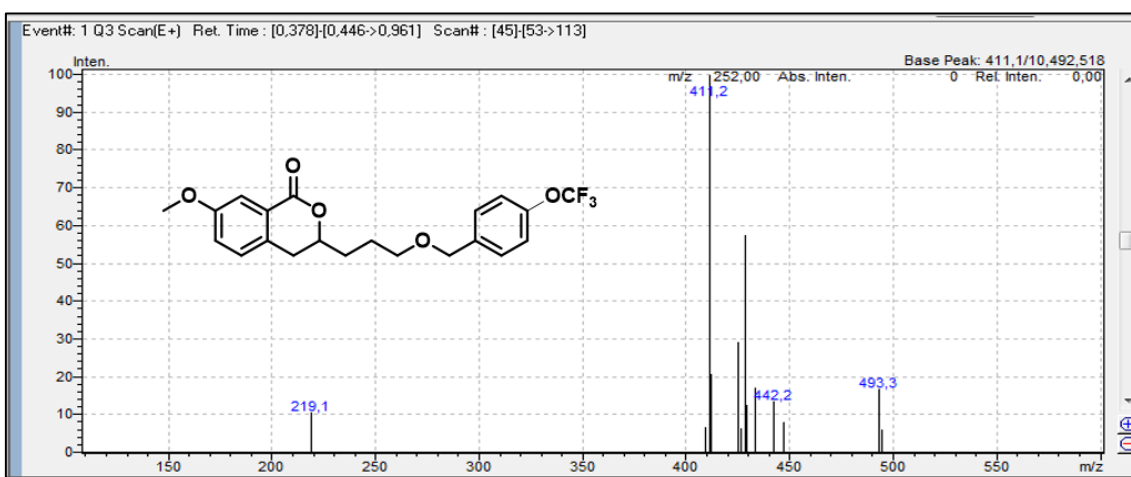


Figura 274. Espectro de Massas de **81h** (ESI-MS).

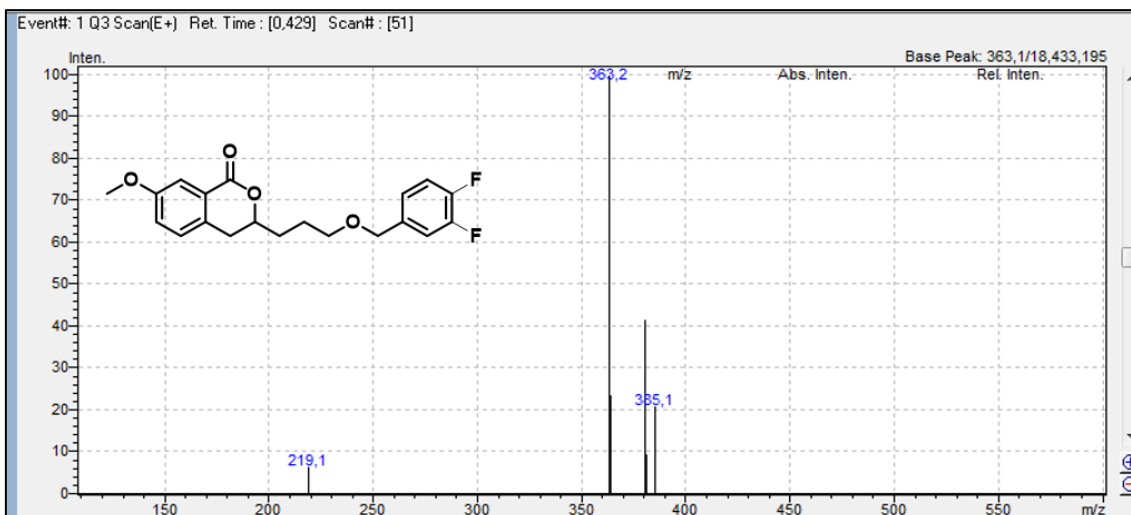


Figura 275. Espectro de Massas de **81i** (ESI-MS).

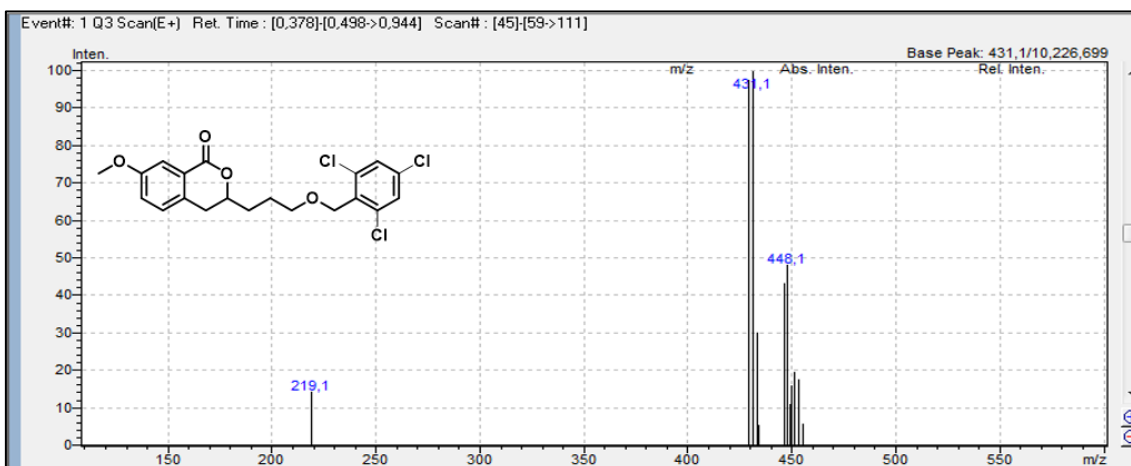


Figura 276. Espectro de Massas de **81j** (ESI-MS).

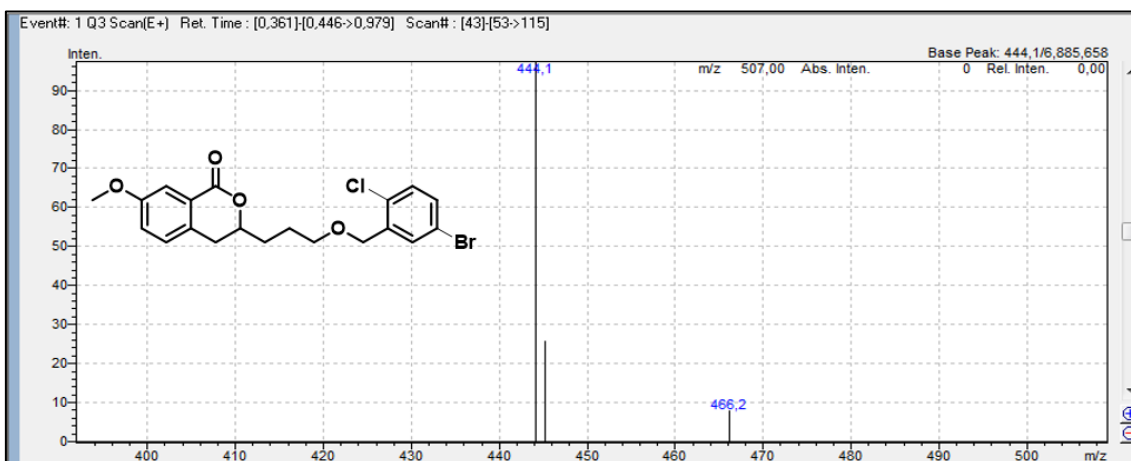


Figura 277. Espectro de Massas de **81k** (ESI-MS).