UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Síntese e avaliação de derivados furânicos, tetraidrofurânicos e
pirrólicos com potencial atividade tripanocida**

Ana Paula Hartmann

Ribeirão Preto
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Síntese e avaliação de derivados furânicos, tetraidrofurânicos e
pirrólicos com potencial atividade tripanocida**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais
e Sintéticos

Orientada: Ana Paula Hartmann

Orientadora: Dra. Ivone Carvalho

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós
Graduação em 13/07/2015. A versão original encontra-se disponível na Faculdade
de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2015

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Hartmann, Ana Paula

Síntese e avaliação de derivados furânicos, tetraidrofurânicos e pirrólicos com potencial atividade tripanocida. Ribeirão Preto, 2015.

232p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Carvalho, Ivone.

1. Doença de Chagas. 2. *Trypanosoma cruzi* 3. Lignanas tetraidrofurânicas. 4. Síntese Orgânica.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Paula Hartmann

Síntese e avaliação de derivados furânicos, tetraidrofurânicos e pirrólicos com potencial atividade tripanocida

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais
e Sintéticos.

Orientadora: Dra. Ivone Carvalho

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Aos meus pais, Atir e Flora pelo apoio durante todos esses anos de caminhada.

A minha avó Felomena “in memorian” que sempre cuidou, torceu e apoiou-me durante toda sua vida.

Agradecimento

À minha orientadora Ivone Carvalho por todas as oportunidades, confiança e conhecimento transmitido.

Aos meus pais, Flora e Atir, que mesmo com dificuldades, com a distância, incentivou e apoiou o meu sonho com carinho.

Aos meus irmãos, Kleber e Luis Fernando, pelo incentivo e buscas das melhores opções para realização do meu objetivo.

À minha avó paterna, Semira, e familiares.

As minhas amigas, desde à graduação, Andreia, Daniela e Karen, que mesmo distante fisicamente, sempre tentaram manter-se por perto incentivando em todos os momentos.

Aos amigos que fiz em Ribeirão Preto, que foram minha família, Talita, Andreza, Carla, Luis Otávio, Edgar e Galo e estiveram presentes dentro e fora do laboratório, nos melhores momentos e nas dificuldades.

Aos técnicos: Cláudia Castania, José Carlos Tomaz, Vinicius Palaretti, Luis Otávio Zamoner e Marcelo Rodrigues de Carvalho. Agradecimento especial ao Marcelo, pois me acolheu e ensinou como trabalhar dentro de um laboratório de Síntese Orgânica.

Aos amigos do Laboratório de Química Farmacêutica: Ana Luísa, Adriane, Getulio, Lilian, Marcelo (Ariel), Maristela, Michelle, Milena, Paulo, Peterson, Susimaire, Valquiria e também aos amigos do primeiro andar do Bloco M: “Xonas”, João Gabriel, Leo, Raphael, LQFMo, LCQF, pela convivência, amizade, alegrias, descontrações e frustrações que compartilhamos.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desse trabalho.

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

Agradeço ao ministério da educação pela concessão da bolsa CAPES e CNPq.

*"Tenho a impressão de ter sido uma criança
brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir a
pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras,
enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso
diante de meus olhos"*

Isaac Newton

*"Não é na ciência que está a felicidade, mas na
aquisição da ciência"*

Edgar Allan Poe

RESUMO

HARTMANN, A. P. **Síntese e avaliação de derivados furânicos, tetraidrofurânicos e pirrólicos com protencial atividade tripanocida**. 2015. 232f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

A Doença de Chagas é causada pelo *Trypanosoma cruzi*, e possui duas fases clínicas, sendo o tratamento com o fármaco benznidazol eficaz somente na fase aguda, porém com diversos efeitos adversos ao longo do período do tratamento. Desta forma, consórcios vêm sendo estabelecidos entre “governo – universidade – indústria”, com auxílio de capital nacional e estrangeiro para o desenvolvimento de novos fármacos. Apesar de diversas ferramentas disponíveis para o planejamento de novos compostos, a busca por produtos naturais ainda desperta interesse de muitos pesquisadores. Diversos trabalhos vêm descrevendo estudos de síntese e atividade tripanocida de lignanas, as quais merecem destaque, veraguensina (**17**) e grandisina (**18**). Devido à falta de tratamento e a alta toxicidade dos agentes disponíveis, este trabalho tem como objetivo sintetizar análogos dessas lignanas, relacionados a derivados de tetraidrofurânicos, furânicos, pirrólicos e de seus intermediários e testa-las frente à atividade tripanocida e citotóxica. O planejamento sintético envolveu a geração de derivados 1,4-diaril-2-butino-1,4-diol (**28a-t**) a partir da reação de condensação entre fenil carbinol (**26**) e aldeídos arílicos (**27a-t**) com diferentes padrões de substituições com diversos grupos funcionais. Estes intermediários, obtidos em rendimentos moderados, foram convertidos aos correspondentes 1,4-diaril-1,4-diidroxiclicos (**30a-g**), pela reação de redução em dióxido de platina e, posteriormente, oxidados a 1,4-diaril-1,4-dicetonas (**29a-g**). A partir da formação dos intermediários **29** e **30**, os produtos de interesse, 2,5-diaril-furano (**32a-g**) e 2,5-diaril-tetraidrofurano (**31a-g**) foram preparados empregando reações de ciclização na presença de ácidos tríflico e trifluoroacético, respectivamente. Os intermediários e produtos obtidos em rendimentos de moderado a bom, totalizando 48 compostos, foram avaliados em ensaios de atividade tripanocida, envolvendo a cepa *Tulahuen* de *T. cruzi*, bem como ensaios de citotoxicidade. Considerando as cinco séries sintetizadas (**28**, **29**, **30**, **31** e **32**), vale destacar que a maioria apresentou compostos com potente atividade tripanocida, a partir de 1,4 μM , superior ao fármaco disponível benznidazol (7,9 μM) e, adicionalmente, não apresentaram citotoxicidade em ensaios realizados por citometria de fluxo.

Palavras-chave: Doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, lignanas tetraidrofurânicas, derivados furânicos, derivados tetraidrofurânicos.

ABSTRACT

SILVA JÚNIOR, J. A. **Synthesis and evaluation of furan, tetrahydrofuran and pyrrole derivatives with potential trypanocidal activity**. 2015. 232f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Chagas' disease is caused by the *Trypanosoma cruzi*, which has two clinical stages. The treatment with the benznidazole is effective only in the acute stage, although with several side effects throughout the treatment period. Therefore, consortia are being established between "government - university – industry", with national and foreign financial support for drug discovery development. In spite of many available tools to design new compounds, the search for natural products still arouse interest for a great number of researchers. Several papers have described studies of synthesis and trypanocidal activity of lignans, being veraguensin (**17**) and grandisin (**18**) worth to mention. Due to the lack of treatment and the high toxicity of the available drugs, this research has the aim to synthesize analogues from the above lignans, such as tetrahydrofuran, furanic, pyrrolic derivatives and their intermediates, and test their trypanocidal activity and cytotoxicities. The synthetic strategy was based on the synthesis of 1,4-diarylacetylene-1,4-glycols (**28a-t**) via condensation reaction between phenyl carbinol (**26**) and substituted aryl aldehydes (**27a-t**) with several functional groups at different positions of the aromatic ring. These intermediates, obtained in moderate yields, were converted to their corresponding 1,4-diaryl-1,4-dihydroxyl derivatives (**30a-g**) by the reduction reaction using platinum dioxide and, subsequently, oxidized to 1,4-diaryl-1,4-diketones (**29a-g**). From the synthesis of the intermediates **29** and **30**, products of interest, 2,5-diaryl-furan (**32a-g**) and 2,5-diaryl-tetrahydrofuran (**31a-g**) were prepared from the cyclization reaction in the presence of the triflic and trifluoroacetic acids, respectively. The intermediates and products, obtained in moderate to good yields, in a total of 48 compounds, were assessed in trypanocidal assays, using *T. cruzi* Tulahuen strain, as well as cytotoxicity assays. Considering the five synthesized series (**28**, **29**, **30**, **31** e **32**), it is worth noting that the majority of the compounds showed potent trypanocidal activity from 1.4 μ M, higher than the available benznidazole (7.9 μ M) and, additionally, they were not cytotoxic in Flow Cytometry assays.

Keywords: Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, tetrahydrofuran lignans, furan derivatives, tetrahydrofuran derivatives.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química dos fármacos existentes para o tratamento da doença de Chagas	10
Figura 2. Violeta de Genciana. Quimioprolático utilizado em bancos de sangue ...	11
Figura 3. Fármacos em fase clínica, Posaconazol e Ravuconazol.....	12
Figura 4. Produtos naturais com atividade tripanocida.....	14
Figura 5. Estrutura das lignanas tetraidrofuranicas veraguensina e grandisina	15
Figura 6. Derivados furânicos, pirrólicos e tetraidrofurânicos de interesse para síntese e avaliação biológica.....	19
Figura 7. Possíveis produtos reacionais da reação de proteção do carbinol 26 com TBDMSCI.	29
Figura 8. Atividades tripanocidas dos compostos sintetizados 28a-t , realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (<i>LacZ</i>), na presença dos compostos sintetizados nas concentrações 500,0 a 7,8 μ Me benznidazol como controle positivo.....	47
Figura 9. Atividades tripanocidas dos compostos sintetizados 30a-g , realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (<i>LacZ</i>), na presença dos compostos sintetizados nas concentrações de 500,0 a 7,8 μ M e benznidazol como controle positivo.....	49
Figura 10. Atividades tripanocidas dos compostos sintetizados 29a-g , realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (<i>LacZ</i>), na presença dos compostos sintetizados nas concentrações de 500,0 a 7,8 μ Me benznidazol (Bz) como controle positivo.	51
Figura 11. Atividades tripanocidas dos compostos sintetizados 31a-g , realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (<i>LacZ</i>), na presença dos compostos sintetizados nas concentrações de 500,0 a 7,8 μ Me benznidazol como controle positivo.....	53
Figura 12. Atividades tripanocidas dos compostos sintetizados 32a-g , realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (<i>LacZ</i>), na presença dos compostos sintetizados nas concentrações de 500,0 a 7,8 μ Me benznidazol como controle positivo.....	55

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Estratégia de síntese de derivados furânicos 32 , pirrólicos 33 e tetraidrofurânicos 31	21
Esquema 2. Estratégia de síntese modificada para obtenção dos derivados furânicos 32 e tetraidrofurânicos 31	22
Esquema 3. Reação de condensação do carbinol (26) com os derivados de aldeídos arílicos (27a-t) formando o intermediário 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (28a-t).....	23
Esquema 4. Reação de proteção da carboxila dos aldeídos arílicos comerciais.	27
Esquema 5. Reação de proteção da hidroxila do carbinol 26 com cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilila para obtenção do composto 34	28
Esquema 6. Reação de condensação do carbinol protegido 34 bruto com aldeídos arílicos comercial (27a-e, g).....	29
Esquema 7. Reação de proteção do carbinol 26 com DHP.	30
Esquema 8. Reação de condensação do carbinol protegido 36 com derivados aldeídos arílicos (27a-e, g, o).....	31
Esquema 9. Reação de isomerização da tripla ligação de 28 resultando na correspondente dicetona 29	32
Esquema 10. Redução do alcino (28a-g) em 1,4-diaril-1,4-diidroxicílico (30a-g).....	34
Esquema 11. Oxidação do diol 30a para obtenção da dicetona 29a	35
Esquema 12. Mecanismo da oxidação com Clorocromato de piridínio(PCC).	35
Esquema 13. Mecanismo da oxidação com IBX	36
Esquema 15. Reação de ciclização dos dióis 30a-g correspondente tetraidrofuranos 31a-g	38
Esquema 16. Mecanismo de reação de formação de derivados tetraidrofuranos.	39
Esquema 17. Reação de ciclização de 1,4-diaril-1,4-dicetona 29a-g obtidos através de aquecimento por MO, gerando 2,5-diaril-furano (32a-g)	40
Esquema 18. Mecanismo de reação de formação de derivados furanos.	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Derivados miméticos aos produtos naturais veraguensina e grandisina, sintetizados anteriormente em nosso laboratório e as correspondentes concentrações inibitórias.	16
Tabela 2. Resultados obtidos no estudo das condições reacionais para obtenção do composto 28a-b	23
Tabela 3. Resultados obtidos no estudo das condições reacionais para obtenção do composto 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (28a-t).	24
Tabela 4. Tentativas de desproteção do THP	32
Tabela 5. Resultados obtidos na redução dos acetilenos 28a-g aos correspondentes dióis 30a-g com posterior oxidação aos dicetônicos 29 a-g	37
Tabela 6. Resultados obtidos na ciclização dos diidroxílicos 30a-g aos correspondentes tetraidrofurano 31a-g	39
Tabela 7. Resultados obtidos na ciclização das dicetonas 29a-g aos correspondentes furano 32a-g	41
Tabela 8. Códigos, estruturas e dados das atividades tripanocida, citotoxicidade e índice de seletividade (SI) dos 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (28a-t).....	44
Tabela 9. Códigos, estruturas e dados das atividades tripanocida, citotoxicidade e índice de seletividade (SI) dos 1,4-diaril-1,4-diidroxílico (30a-g).....	48
Tabela 10. Códigos, estruturas e dados das atividades tripanocida, citotoxicidade e índice de seletividade (SI) dos 1,4-diaril-1,4-dicetona (29a-g).	50
Tabela 11. Códigos, estruturas e dados das atividades tripanocida, citotoxicidade e índice de seletividade (SI) dos 2,5-diaril-tetraidrofurano (31a-g).....	52
Tabela 12. Códigos, estruturas e dados das atividades tripanocida, citotoxicidade e índice de seletividade (SI) dos 2,5-diaril-furano (32a-g).....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM	Atmosferas
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl_3	Clorofórmio Deuterado
CH_2Cl_2	Diclorometano
d	Dupleto
ED_{50}	Concentração do toxicante necessária para se obter uma resposta equivalente a 50% da resposta máxima (usado para ensaios de citotoxicidade)
EtOAc	Acetato de Etila
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
Hz	Hertz
IBX	Ácido 2-iodóxibenzóico
IC_{50}	Concentração do toxicante necessária para se obter uma resposta equivalente a 50% da resposta máxima
J	Constante de Acoplamento
m	Multipeto
MeCN	Acetonitrila
MeOD	Metanol Deuterado
MeOH	Metanol
MW	Microondas
NaOH	Hidróxido de sódio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil-Lítio
NH_4Cl	Cloreto de Amônia
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PCC	Clorocromato de Piridínio
ppm	Partes por milhão
PtO_2	Dióxido de Platina
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
t	Tripleto
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
TFA	Ácido trifluoroacético
TfOH	Ácido trifílico
THF	Tetraidrofurano

δ	Deslocamento Químico
CHCl_3	Clorofórmio
SI	Índice de seletividade
SOCl_2	Cloreto de tionila
TBDMS	<i>Terc</i> -butildimetilsilila
HMPA	Hexametilfoforamida
ESI	Ionização por Eletrospray

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE ESQUEMAS	iv
LISTA DE TABELAS	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vi
1. INTRODUÇÃO	2
1.1 Doenças negligenciadas e a busca por novas alternativas terapêuticas	2
1.2 Doença de Chagas	5
1.3 Transmissão	5
1.4 Mecanismo de adesão e invasão por <i>Trypanosoma cruzi</i>	6
1.5 Fases da Doença	8
1.6 Diagnóstico	8
1.7 Tratamento.....	9
1.8 Novas abordagens terapêuticas	11
1.9 Produtos Naturais	13
1.10 Experiências anteriores.....	15
2. OBJETIVO	19
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	21
3.1 Síntese do intermediário 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (28)	22
3.2 Síntese de 3- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildimetilsilil-3-fenilprop-1-ino (34)	27
3.3 Síntese de 3-fenil-3-(2-tetra-hidropiraniloxil)-prop-1-ino (36)	30
3.4 Síntese dos derivados de 4-(tetraidropiranil)-1,4-difenilbut-2-in-1-ol (37) .	31
3.5 Síntese de 1,4-diaril-1,4-dicetonas (29)	32
3.6 Síntese de 2,5-diaril-tetraidrofurano (31)	38

3.7	Síntese de 2,5-diaril-furano (32)	40
3.8	Atividade Biológica	42
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	57
4.1	Material	57
4.1.1	Aparelhagem analítica	57
4.1.2	Aparelhagem laboratorial	57
4.1.3	Solventes, reagentes e outros materiais	57
4.2	Métodos	58
4.2.1	Síntese	58
4.2.2	Atividade biológica	86
5.	CONCLUSÃO	89
6.	REFERÊNCIAS	92
7.	ANEXOS	98

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doenças negligenciadas e a busca por novas alternativas terapêuticas

Doenças negligenciadas não são somente doenças que prevalecem em condições de pobreza, mesmo elas contribuindo para manter o quadro de desigualdade socioeconômico. Em 2010 o Ministério da Saúde (MS) considerou sete doenças negligenciadas como prioridade, baseando-se em dados epidemiológicos, demográficos e impacto da doença na população, essas doenças são: dengue, doença de Chagas, leishmaniose, hanseníase, malária, esquistossomose e tuberculose (MS, 2010; WHO, 2015).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) um sexto da população mundial encontra-se infectados com uma ou mais doenças negligenciadas, isso significa um montante de mais de um bilhão de pessoas (MS, 2010).

A indústria farmacêutica durante toda a sua existência histórica apresenta um acelerado ritmo de inovações tecnológicas e fluxo constante de lançamentos de novos produtos ao mercado, gerando melhora na expectativa e qualidade de vida das populações, resultado de grandes investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), porém alguns assuntos são tratados com ausência de tecnologias, P&D e inovações, como a área das doenças negligenciadas, incluindo a doença de Chagas (Santos, 2012; Dias, 2013). O baixo investimento da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de fármacos nessa área deve-se a baixa perspectiva de retorno financeiro frente aos custos financeiros e de tempo. Da descoberta até o lançamento na terapêutica estima-se um tempo entre 10 a 12 anos com custos em torno de 1 bilhão, os ensaios clínicos são extremamente onerosos e burocráticos (Guido, 2010).

As exigências para os testes são cada vez maiores, principalmente em relação à toxicidade, sendo traduzido em uma taxa de insucesso significativa. Nos Estados Unidos estima-se que somente 20% dos fármacos são aprovados nos ensaios clínicos, porém esses números se alteram em cada classe de fármacos. O quadro mundial vem mostrando uma diminuição no estudo de fármacos para

doenças negligenciadas nos países desenvolvidos; em contra partida, esse número vem aumentando nos países em desenvolvimento (Guido, 2010).

A fim de otimizar o desenvolvimento de fármacos, diversas estratégias de planejamento tem sido empregadas, e mesmo os métodos de planejamentos tem mudado com o passar do tempo de fenotípico para genotípico. O fenotípico se preocupava com os compostos bioativos, e só posteriormente com o mecanismo de ação e relação estrutura atividade. A abordagem genotípica baseia-se no sequenciamento do genoma, em conhecer as bases moleculares da doença, planejar o fármaco baseado em alvos moleculares para o planejamento de compostos mais ativos (Dias, 2013).

A identificação de alvos moleculares conduz à busca de compostos protótipos (“leads”). Desta forma, algumas estratégias auxiliam na busca desses novos compostos, como o planejamento racional baseado na estrutura do receptor (*Structure-based drug design – SBDD*) ou no ligante (*Ligand-based drug design - LBDD*), estudos das relações quantitativas entre estrutura e atividade (*Quantitative Structure-activity relationships - QSAR*), além de triagem virtual (VS) e ensaios automatizados de grandes coleções de compostos (*High throughput Screening – HTS*) (Ferreira, 2012; Dias, 2013). Adicionalmente, o aumento do número de complexos macromoleculares disponíveis no Banco de Dados de Proteínas (PDB) ocorreu devido ao avanço das técnicas de obtenção de estruturas tridimensionais (3D) como cristalografia em raio-x e ressonância magnética nuclear (RMN), o que auxilia ainda mais no planejamento racional de fármacos, quando o alvo é definido (Guido, 2010). Mesmo com tantas ferramentas para o planejamento de novos compostos, o planejamento fenotípico não está descartado, pois a modificação molecular de compostos naturais e sintéticos é uma importante estratégia de obtenção de compostos bioativos (Ferreira, 2012; Guido, 2010).

A OMS incentiva o fortalecimento da tríade “governo – universidade – indústria”, fundamentais para o P&D de novos fármacos de diversas classes, incluindo as doenças negligenciadas, as quais ganham uma atenção especial nos países acometidos por essas moléstias (Guido, 2010; Dias, 2013).

Com a finalidade de agilizar o processo de desenvolvimento de fármacos para doenças negligenciadas e da Doença de Chagas, em especial, alguns consórcios de investigação científica tem sido criados envolvendo instituições acadêmicas, assim como indústrias e centros de pesquisas, não só brasileiros ou da America Latina,

mas também de países desenvolvidos. Alguns exemplos de consórcios com incentivos de capitais internacionais de organizações, sem fins lucrativos, podem ser citados:

- Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi)
- Medicines for Malária Venture (MMV)

O DNDi estabeleceu o consórcio de pesquisa na América Latina, nomeado “Lead Optimization Latin America - LOLA”, o qual conta com a colaboração do Lafape (Laboratório Farmacêutico de Pernambuco), a Fundacion Mundo Sano e o Ministério da Saúde da Argentina, o qual estão desenvolvendo formulação pediátrica para o Benznidazol, principal medicamento para o tratamento da Doença de Chagas (NMTrypI, 2015; LNBio, 2015). O objetivo do DNDi envolve a busca por um fármaco com eficácia superior ao benznidazol que seja ativo contra cepas resistentes, não apresente problemas de toxicidade, com estabilidade a temperaturas entre 30° e 35°C. Desse projeto participam o Laboratório Nacional de Biociências (LNBio) (UNICAMP); Laboratório de Química Medicinal do Instituto de Física de São Carlos (USP); University of Antwerp, da Bélgica; o Swiss Tropical and Public Health Institute, da Suíça; a University of Dundee, da Escócia; a London School of Hygiene & Tropical Medicine, da Inglaterra; e as empresas GlaxoSmithKline (GSK), do Reino Unido; AbbVie (antiga Abbott), Pfizer, dos Estados Unidos; e Wuxi AppTec, da China (Guido, 2010; Dias, 2013; Agência Fapesp, 2015, LNBio, 2015, NMTrypI, 2015;). Outro consórcio com auxílio financeiro internacional voltado para doenças causadas Trypanosomatídeos é o The New Medicines for Trypanosomatidic Infections (NMTrypI Project) que envolve 14 integrantes, 9 instituições acadêmicas e as outras 5 são pequenas e médias empresas.

Em âmbito nacional, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) financia consórcios como: Centro de Biotecnologia Molecular estrutural (CBMe); Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Biotecnologia Estrutural e Química Medicinal em Doenças Infecciosas (INBEQMeDI), com auxílios adicionais do MCT, MS e CNPq; Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar), apoiado também pelos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPIDs). Outros INCTs com atuação e grande experiência em P&D de doenças negligenciadas são o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em Doenças Negligenciadas (IDN), que tem sua sede na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) no Rio de Janeiro, e o Instituto Nacional de Ciência e

Tecnologia de Fármacos e Medicamentos (INO FAR), sediado no Centro de Ciências da Saúde (CCS), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (Guido, 2010; Dias, 2013).

Com relação ao MMV, este não será discutido, pois não está relacionado a Doença de Chagas, enfoque do presente trabalho.

1.2 Doença de Chagas

A Doença de Chagas foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro, Carlos Justiniano Chagas. A doença é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, potencialmente fatal (WHO, N°340, 2015). O vetor são insetos da subfamília Triatominae, dos gêneros *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*, popularmente conhecido como barbeiro, bicudo, chupão (Rey, 2001; Markell, 2003; Guia de Vigilância em Saúde, 2014). A doença é denominada “Tripanossomíase Americana” por ser uma doença endêmica de países da América Latina, onde ocorre a maioria dos casos de transmissão (WHO, N°340, 2015).

Estima-se que em março de 2015 de 6 a 7 milhões de pessoas estavam infectadas por *T. cruzi* em todo o mundo devido a maior mobilidade e a falta de cura para a doença crônica, apesar de a maioria encontrar-se na América Latina. Como consequência, morrem aproximadamente 10 mil pessoas por ano (Salomon, 2011; WHO, N°340, 2015).

1.3 Transmissão

Na América Latina a transmissão por *T. cruzi* ocorre principalmente pelo contato com as fezes e urina do triatomíneo infectado, vetores que transportam os parasitas. Esses geralmente vivem nas frestas de casas mal construídas em subúrbios e zona rural. Os insetos possuem hábitos noturnos, período que se alimentam do sangue dos mamíferos. Neste momento, os insetos defecam próximo ao local da picada, e os parasitas presentes nas fezes podem alcançar a corrente sanguínea devido ao ato de coçar o local da picada. Alternativamente, a contaminação pode também ocorrer pelo ato do hospedeiro levar as mãos aos

olhos, bocas ou até mesmo outras rupturas da pele. (Guia de Vigilância em Saúde, 2014; WHO, N°340, 2015)

Outras formas de transmissões que também podem ocorrer:

- Transmissão via oral: pelo consumo de alimentos contaminados com *T. cruzi*, com presença do triatomíneo ou suas fezes;
- Transmissão vertical: mãe-feto, onde a mãe infecta o recém-nascido durante o parto ou gravidez, podendo ocorrer em qualquer fase da doença (aguda ou crônica). Ainda, na fase aguda há possibilidade de transmissão pelo leite se houver sangramento por fissura e não pelo leite propriamente dito;
- Transfusões sanguíneas: importante via em centros urbanos, sendo considerada a principal forma de propagação em países não endêmicos e em países latino-americanos que estão em processo de controle do vetor. O Brasil possui controle da hemoterapia, sendo o sangue de doadores testados para Doença de Chagas, entre outras doenças;
- Transplante de órgãos de doadores infectados, e;
- Acidentes laboratoriais.

1.4 Mecanismo de adesão e invasão por *Trypanosoma cruzi*

O processo de invasão da célula do hospedeiro é fundamental para o desenvolvimento da doença e envolve várias fases como: adesão, invasão propriamente dita, diferenciação e divisão no citoplasma e, finalmente, ruptura da célula hospedeira com a liberação do parasita, assim como manifestação da resposta imunológica para evolução da doença (Alves, 2007; Alves, 2010; Souza, 2010; Nagajyothi, 2012).

T. cruzi pode realizar a invasão celular subvertendo a via de reparo da membrana plasmática, para facilitar o seu processo de internalização, invasão celular e infecção (Ropert, 2002; de Pablos, 2012). A secreção de esfingomielinase ácida, uma enzima transportadora de lisossomos, promove a rápida reparação da lesão da membrana plasmática por liberar ceramidas na camada externa, que estimula a endocitose de regiões danificadas da membrana. Neste processo de invaginação, *T. cruzi* entra na célula como um vacúolo parasitóforico enriquecido de

ceramida o qual é ligado ao lisossomo com o propósito de ancorar o parasita na parte interna da membrana (Souza, 2010; Romano, 2012).

A invasão pode ser mediada por dois mecanismos distintos em células não fagocíticas:

- Mediação pela membrana plasmática, por meio de invaginação para formação do vacúolo intracelular, o qual, subsequentemente, funde-se com lisossomos gerando o vacúolo parasitofórico livre no citoplasma. A alta motilidade parasitária e a influência do pH e enzimas promove o posterior escape do parasita para o citoplasma e diferenciação na forma amastigota (Tan, 2002; Alves, 2007; Alves, 2010).
- Mediação pelo lisossomo; neste caso, o tripomastigota liga-se a membrana da célula, recruta íons cálcio (intra e extracelular), assim como os lisossomos, o qual engloba o parasita formando o vacúolo parasitofórico ancorado na parte interna da célula. Estudos recentes indicam que os lisossomos possuem a capacidade de funcionar como vesículas secretórias reguladas por cálcio. Como anteriormente, *T. cruzi* escapa do vacúolo para o citoplasma, dando continuidade ao ciclo (Burleigh, 1998; Andrews, 2002; Tan, 2002; Alves, 2007; Alves, 2010).

A protease cruzipaina é a mais abundante na superfície do parasita e está expressa em todas as suas isoformas, tendo como objetivos mais importantes realizar a interação hospedeiro-parasita, e ativação dos receptores Toll-like (TRL), presentes no músculo cardíaco, podendo, desta forma, sugerir certa influência no dano cardíaco observado no desenvolvimento da Doença de Chagas (Alves, 2007, Souza, 2010).

Por outro lado, a enzima *trans*-sialidase também participa ativamente do processo de invasão parasitária, pela transferência de ácido siálico de glicoconjugados do hospedeiro para estruturas de mucinas presentes na superfície do parasita (Alves, 2007; Dias, 2009; Souza, 2010). O mecanismo de desintegração do vacúolo parasitoforo ainda é desconhecido, porém acredita-se que *atrans*-sialidase esteja envolvida nos mecanismos de liberação do parasita pela fragmentação da membrana lisossomal e, ainda nos mecanismos de evasão do parasita do sistema imunológico do hospedeiro (Tan, 2002, Alves, 2007; Souza, 2010).

1.5 Fases da Doença

A doença de Chagas possui 2 fases:

Fase inicial, aguda: tem a duração em torno de 2 meses após a infecção. Durante esta fase o número de parasitas circulantes no sangue é elevado, pode ser assintomática ou com sintomas leves, apresentando quadros febris que evoluem para o desaparecimento espontâneo, mesmo se não tratada ou diagnosticada. Em casos mais graves pode apresentar hepatoesplenomegalia, meningoencefalite e miocardite. Menos de 50% das pessoas apresentam sintomas característicos da picada relacionados ao sinal de Romanã (edema de pálpebra) e Chagoma de inoculação (lesão na pele) (Neves et. al., 2009; Guia de Vigilância em Saúde, 2014; WHO, N°340, 2015; CDC, 2015).

Também é possível detectar anticorpos IgM. Gradativamente, há redução da parasitemia e aumento gradual de anticorpos IgG (da 4ª à 6ª semana de infecção) (Guia de Vigilância em Saúde, 2014).

Fase crônica:

Indeterminada/Assintomática: os parasitas não estão mais circulantes, ou a quantidade é muito baixa, os parasitas encontram-se “encobertos” no coração e músculos digestivos. Esta fase é assintomática e pode perdurar por décadas (WHO, N°340, 2015; CDC, 2015).

Sintomática: estima-se que 30% dos pacientes que se encontram na fase crônica da doença apresentam problemas cardíacos, e cerca de 10% patologias no trato gastrointestinal (TGI), com destaque para megacolon e megaesôfago, também podem ocorrer alterações neurológicas (Neves, 2009; WHO, N°340, 2015; CDC, 2015).

1.6 Diagnóstico

Durante a fase aguda ou em caso de reativação dos parasitas, os exames sanguíneos preconizados envolvemos métodos parasitológicos diretos e/ou métodos sorológicos, dependendo diretamente da fase clínica da doença (Guia de Vigilância em Saúde, 2014; WHO, 2015).

Quando realizado exame parasitológico direto, a associação de dois ou mais métodos é recomendada. Caso o paciente seja sintomático e os resultados negativos, estes devem ser repetidos, até confirmação ou desaparecimento dos sintomas. Os testes parasitológicos diretos envolvem pesquisa a fresco de tripanossomatídeos; métodos de concentração (Strout, micro-hematócrito e creme leucocitário) e lâmina corada de gota espessa ou de esfregaço (Guia de Vigilância em Saúde, 2014).

Durante a fase crônica, devido ao baixo número de parasitas circulantes ou mesmo a inexistência destes, teste sorológico deve ser empregado para detectar anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* (IgG). Os métodos mais usados são imunoenzimáticos (ELISA), ensaio de hemaglutinação indireta (HAI), imunofluorescência indireta (IFI), Western Blot e testes de diagnóstico rápido como imunocromatografia. Um único ensaio não é sensível e específico o suficiente para fazer o diagnóstico, por esta razão, são empregados testes em combinação com diferentes técnicas, sendo um deles o ELISA. Quando necessário, testes mais rigorosos são empregados, como: testes moleculares (Reação em Cadeia da Polimerase – PCR- quantitativa e qualitativa) e exames parasitológicos como hemocultura e xenodiagnóstico, o qual consiste no exame das fezes de triatomíneos infectados que tenham se alimentado de sangue de um paciente infectado (Coura, 2012; Guia de Vigilância em Saúde, 2014; WHO, 2015; CDC, 2015). Todos os testes devem ser associados ao histórico do paciente.

1.7 Tratamento

Como ocorre com outras doenças negligenciáveis, o número de medicamentos disponíveis é reduzido e não existem alternativas mais atuais para o tratamento. O tratamento da Doença de Chagas pode ser feito pelo uso dos medicamentos Benznidazol (1) e Nifurtimox (2), figura 1, para eliminação do parasita (Leslie, 2011; WHO, N°340, 2015). O tratamento tem como objetivos curar a infecção, prevenir lesões ou sua evolução e diminuir a possibilidade de transmissão do *T. cruzi* (Guia de Vigilância em Saúde, 2014).

Figura 1. Estrutura química dos fármacos existentes para o tratamento da doença de Chagas

Quando a terapia é iniciada logo após o processo de infecção, a possibilidade de cura é bastante elevada, porém quanto mais tempo transcorre entre o início da infecção e o tratamento, a eficácia é diminuída (WHO, 2015). Estima-se que a eficácia do benznidazol é superior a 80% em casos agudos, maior que 95% em transmissão congênita e entre 50 e 60% em crônicos recentes. Diversas dificuldades são encontradas para estabelecer um padrão de cura do paciente, no entanto, a negatificação da sorologia, exames sorológicos convencionais de (IgG), feitos durante 5 anos ou dois testes consecutivos negativo são formas integradas de acompanhamento da Doença. (Guia de Vigilância em Saúde, 2014).

No Brasil assim como em outros países do mundo a comercialização do nifurtimox foi descontinuado, devido aos graves efeitos colaterais causados por este fármaco, mas pode ser indicado em casos de intolerância ao benznidazol, a qual é caracterizada por ocorrência de dermatopatia ou neuropatia. No primeiro caso, é indicada a substituição pelo nifurtimox, pois este apresenta menos efeitos dermatológicos. Já em casos de neuropatia, o tratamento é suspenso e a substituição pelo nifurtimox não é indicada devido aos efeitos neurológicos que este medicamento também pode produzir (Sétima edição do Guia de Vigilância Epidemiológica da Secretária da Vigilância em Saúde, 2009).

A indicação do tratamento não ocorre somente para casos na fase aguda, mas também para pacientes durante a fase crônica precoce, crianças com doenças congênitas e pacientes com reativação de infecção, por exemplo em casos de imunossupressão (Guia de Vigilância em Saúde, 2014; WHO, N°340, 2015). Estudos mais recentes vêm demonstrando que o tratamento na fase crônica tardia, no entanto, ainda assintomática (especialmente se crianças e adultos jovens) causa um potencial efeito benéfico na prevenção da cardiomiopatia associada a Doença de Chagas (Molina, 2014). A opção do tratamento deve ser ponderada, levando-se em conta o período de tratamento (2 a 3 meses) e os potenciais efeitos adversos que

ocorrem em aproximadamente 40% dos pacientes (Guia de Vigilância em Saúde, 2014; WHO, N°340, 2015).

O tratamento é contra-indicado para alguns pacientes como, mulheres grávidas, exceto em caso agudo e grave, pessoas com doenças renais e hepáticas. Além dos grupos citados anteriormente, o nifurtimox não pode ser usado também por pessoas com distúrbios neurológicos ou psicológicos (WHO, N°340, 2015).

O único agente profilático utilizado é a violeta genciana (**3**), figura 2, eficaz na prevenção da Doença de Chagas, por transfusão sanguínea, porém seu uso é limitado devido aos efeitos adversos e tóxicos, como alteração da cor da pele, mucosas, membranas e urina para cor púrpura nos pacientes que recebem a transfusão. A coloração na mucosa, pele e membranas pode causar confusão com quadro de hipóxia em paciente submetidos à anestesia (Wendel, 1993; Pizzolatti, 2008; Dias, 2009).

Violeta de Genciana (**3**)

Figura 2. Violeta de Genciana. Quimioprofilático utilizado em bancos de sangue

1.8 Novas abordagens terapêuticas

Atualmente, os pesquisadores buscam o desenvolvimento racional de fármacos, o mesmo ocorre para as doenças negligenciadas, com isso, novos alvos vêm sendo estudados para descoberta de novos compostos para essas doenças, assim como para Doença de Chagas (Ferreira, 2012; Santos, 2012):

- Inibição da biossíntese de esteróis;
- Inibidores da cruzaina;
- Inibidores da farnesil pirofosfato sintase;
- Inibidores da enzima tripanotoma redutase e sintetase;
- Hipoxantina guanina fosforibosiltransferase, entre outros.

Compostos triazólicos foram testados em fase clínica para o tratamento da Doença de Chagas, porém os derivados mais promissores, como posaconazol (4) e ravuconazol (5), falharam nestes estudos (Molina, 2014, DNDi, 2013).

Quando testados em camundongos, posaconazol (4), figura 3, inibiu seletivamente a enzima esterol-C14-desmetilase, provocando a redução da biossíntese de esteróides, necessário para a sobrevivência do parasita, e induziu a cura parasitológica nos estados agudos e crônicos, inclusive de cepas de *T. cruzi* resistentes ao benznidazol (1) (Ferraz, 2005; Oliveira, 2008; Graebin, 2009; Clayton, 2010; Ferreira, 2012). No entanto, os efeitos observados em camundongos não foram reproduzidos nos testes realizados em seres humanos, em estudos de fase Clínica II, ou seja, os resultados dos exames de PCR foram positivos para a maioria dos pacientes após o segundo mês de tratamento com posaconazol. Por outro lado, o grupo tratado com benznidazol, os resultados obtidos nos mesmos exames de PCR foram negativos durante todo o período de tratamento (Molina, 2014).

Ravuconazol (5), figura 3, é também outro derivado triazólico que demonstrou alta atividade em ensaios *in vitro* e *in vivo* (Diniz, 2010; Santos, 2012). Nos ensaios clínicos realizados pelo consórcio DNDi, inicialmente, demonstraram a eficácia da terapia na eliminação do *T. cruzi* quando comparado ao benznidazol, no entanto, essa eficácia não se manteve a longo prazo, quando após 12 meses do término do tratamento, menos de um terço dos pacientes continuaram a apresentar ausência do parasita em comparação com mais de 80% das pessoas tratadas com benznidazol (DNDi, 2013).

Figura 3. Fármacos em fase clínica, Posaconazol e Ravuconazol.

Algumas classes de compostos tem despertado o interesse de pesquisadores, como os nitro-heterociclos, nitrofurano, nitroimidazol, devido a sua semelhança com benznidazol e nifurtimox, e muitos tendem a apresentar elevada atividade *in vivo* e *in vitro* sobre todas as fases do parasita (Ferreira, 2012; Coura, 2012).

Mesmo com as ferramentas atuais envolvendo diversas estratégias de planejamento racional de fármacos, compostos naturais ainda recebem um interesse especial como fonte de novos fármacos, a partir destes produtos, muitas vezes complexos, são realizadas modificações moleculares para construção de bibliotecas úteis para a busca de compostos protótipos e estudos de relação estrutura-atividade.(Ferreira, 2012).

1.9 Produtos Naturais

A classe dos alcalóides apresenta diversos compostos ativos contra *T. cruzi*, com destaque aos alcalóides quinolinícos e esteroidais (Izumi, 2010). A segunda classe com maior abundância de compostos contra tripomastigota são os flavonóides (**6-8**), isolados das famílias Asteraceae, Bignoniaceae, Clusiaceae, Fabaceae e Theaceae.

Alguns diterpenos (**9**) apresentam melhor atividade contra as formas epimastigota e amastigota, porém em concentrações maiores, também apresentam atividade contra a forma tripomastigota. Entre os sesquiterpenos, as lactonas sesquiterpênicas (**10**) se destacam (Izumi, 2010). Alguns compostos naturais de diversas classes relatados na literatura, com resultados satisfatórios de IC₅₀ contra as formas amastigota e tripomastigota do *T. cruzi*, assim como monoterpenos (**11**), estão representados na figura 4.

Adicionalmente, lignanas mostram atividade relevante contra todas as formas de *T. cruzi*. Por exemplo, lignanas tetraidrofuranicas apresentam IC₅₀ em torno de 2,2 e 4,4µM contra a forma tripomastigota. Neolignananas, outra subclasse de lignanas, apresentam toxicidade contra a forma epimastigota do parasita (Izumi, 2010). Essas classes de produtos naturais, lignanas e neolignananas (**12-16**) mostradas na figura 5, apresentam grande diversidade químico-estrutural e muitos trabalhos vem descrevendo estudos de sínteses e atividade biológica relacionados a esta classe. (Souza, 2012).

Figura 4. Produtos naturais com atividade tripanocida.

Dentre as lignanas, duas merecem destaque, lignanas tetraidrofuranicas veraguensina (17) e grandisina (18), figura 5, isoladas a partir de extratos de galhos de *Virola surinamensis*, popularmente conhecida como “ucuúba branca” ou “ucuúba de igapó” e *Piper solmsianum*, árvores que crescem na Floresta Amazônica e Atlântica. Estas substâncias apresentam potente atividade frente à forma tripomastigota de *T. cruzi*, baseado nos testes com a cepa Y do parasita, com valores de IC_{50} 2,3 μM e 3,7 μM , respectivamente, para veraguensina e grandisina, enquanto para violeta genciana o valor obtido foi de 31 μM (Lopes, 1998; Lopes, 2004; Bernardes, 2006).

Figura 5. Estrutura das lignanas tetraidrofuranicas veraguensina e grandisina

O grande problema desses compostos é a lipofilicidade dos mesmos, o que dificulta ensaios *in vivo*. Desta forma, a síntese de análogos dessas lignanas pode reduzir a lipofilicidade e conduzir à obtenção de protótipos com propriedades de fármacos (Bernardes, 2006).

1.10 Experiências anteriores

Em nosso laboratório vem sendo estudada, com sucesso, a síntese de lignanas tetraidrofurânicas, derivados sintéticos miméticos desses produtos naturais (veraguensina e grandisina), com modificações estruturais apropriadas, para promover a atividade biológica e a solubilidade em água. A síntese dos derivados **22a**, **22b**, **24a** e **24b** (1,4-diaril-1,4-dicetonas) foi obtida pela estratégia de adição conjugada de Michael de aldeídos arílicos modificados a arilcetonas α,β -insaturadas. Esses intermediários foram reduzidos aos correspondentes derivados 1,4-diaril-1,4-diidroxílicos (**21a**, **21b**, **25a** e **25b**) utilizando NaBH_4 , enquanto a síntese dos derivados 1,4-diarilacetilenos-1,4-glicóis (**23a** e **23b**) foram obtidos pela condensação de carbinóis substituídos com aldeído arílico comercial na presença de *n*-butil-Lítio ou Reagente de Grignard. Os intermediários obtidos apresentaram atividade tripanocida contra cepas Y e Boliviana de *T. cruzi*, como mostrado na tabela 1, assim como os derivados sintéticos **19** e **20** preparados por abordagem sintética alternativa á anterior, como carbociclicização utilizando catalisador de paládio. (Bernardes, 2006 e Nihei, 2004).

Tabela 1. Derivados miméticos aos produtos naturais veraguensina e grandisina, sintetizados anteriormente em nosso laboratório e as correspondentes concentrações inibitórias.

Composto	Estrutura	IC ₅₀ (μM)	
		Cepa Y	Cepa Boliviana
Violeta Genciana (3)		31	NT
Veraguensina (17)		2,3	NT
Grandisina (18)		3,7	NT
19		51,2	NT
20		1,5	NT
21^a		100	110
21^b		105	110
22a		210	1870

Continuação tabela 1

22b		10	200
22e		110	140
23a		110	140
8b		520	420
24a		$3,5 \times 10^6$	$3,5 \times 10^6$
24b		$2,1 \times 10^6$	$7,4 \times 10^5$
25a		1080	1900
25b		1180	230

NT: Não testado

Objetivo

2. OBJETIVO

O trabalho teve como objetivo sintetizar compostos análogos às lignanas tetraidrofurânicas, veraguensina e grandisina, relacionados a derivados furano, pirrol e tetraidrofurano, figura 6, com potencial atividade tripanocida. Maior diversidade estrutural destes derivados heterociclos foi gerada variando-se os substituintes (R), de acordo com a disponibilidade de aldeídos aromáticos comerciais, contendo grupos sacadores e doadores de elétrons em diferentes posições do anel arílico para estudos de relação estrutura-atividade. Adicionalmente, o trabalho envolveu ensaios de atividade tripanocida dos compostos sintetizados, sobre a forma tripomastigota de *T. cruzi*, além de citotoxicidade.

Figura 6. Derivados furânicos, pirrólicos e tetraidrofurânicos de interesse para síntese e avaliação biológica.

Resultados e Discussões

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente a síntese dos derivados furânicos, pirrólicos e tetrahidrofurânicos foi planejada conforme o esquema 1.

Esquema 1. Estratégia de síntese de derivados furânicos **32**, pirrólicos **33** e tetraidrofurânicos **31**.

A estratégia de síntese envolve a condensação do carbinol comercial (**26**) com aldeído arílico comercial (**27**), contendo diferentes grupos substituintes (R), para permitir a preparação de uma série de derivados com diversidade química. $n\text{-BuLi}$ foi a base selecionada para obtenção dos derivados 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (**28**). A isomerização da ligação tripla do alquinodióis **28**, na presença de complexos de metais de transição, é realizada com complexos de paládio, $(\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3)$ [tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio] em acetonitrila para fornecer os correspondente intermediários 1,4-diaril-1,4-dicetona (**29**). Os produtos heterocíclicos desejados são obtidos a partir da dicetona **29** por diferentes metodologias. Os derivados furânicos (**32**) são obtidos a partir de **29** em ácido trifluoroacético (TFA), enquanto os derivados pirrólicos (**33**) são preparados pelo tratamento da dicetona **29** em solução aquosa de amônia. Em contrapartida, a obtenção do derivado tetraidrofurânico (**31**), o intermediário 1,4-diaril-1,4-dicetonas

(**29**) requer o uso do agente redutor, boroidreto de sódio, para formação do derivado 1,4-diaril-1,4-diidroxílico **30**, e posterior ciclização do derivado tetraidrofurano **31**, na presença de ácido *para*-toluenossulfônico (*p*-TSA).

Porém, no decorrer do desenvolvimento do projeto algumas etapas foram alteradas, devido às dificuldades de obtenção dos produtos desejados furano **32** e tetraidrofurano **31** e a síntese dos produtos pirrólicos **33** não foi realizada devido à exiguidade de tempo. Em outras etapas, alterações na metodologia e condições reacionais foram realizadas com o objetivo de melhorar os rendimentos. A rota sintética final foi seguida conforme esquema 2.

Esquema 2. Estratégia de síntese modificada para obtenção dos derivados furânicos **32** e tetraidrofurânicos **31**.

3.1 Síntese do intermediário 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (**28**)

A preparação de 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (**28**) foi realizada a partir do tratamento do carbinol comercial racêmico **26** com *n*-BuLi para geração do correspondente diânion relativo à abstração do hidrogênio ácido do grupo acetileno terminal e hidroxílico do carbinol **26**. A condensação de **26** com a carbonila dos diferentes aldeídos arílicos conduziu a formação dos intermediários 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (**28a-t**) (BERNARDES, 2006), conforme mostrado no esquema 3.

Esquema 3. Reação de condensação do carbinol (**26**) com os derivados de aldeídos arílicos (**27a-t**) formando o intermediário 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (**28a-t**).

As reações foram realizadas primeiramente com os aldeídos **27a-g**. A utilização de condições clássicas (carbinol **26**, *n*-BuLi -78 °C, 1 h, seguido da adição de aldeído arílico e posterior agitação por 4 h adicionais) forneceu os intermediários 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (**28a-g**) em rendimentos pouco satisfatórios, variando de 5 a 20%. Assim, algumas condições reacionais foram alteradas com o objetivo de melhorar a taxa de conversão dos reagentes nos respectivos produtos. Para evitar consumo adicional dos reagentes e alcançar os resultados desejados, os aldeídos **27a** e **27b** foram utilizados para padronização de um método geral de obtenção dos correspondentes glicóis **28a** e **28b**. Os resultados obtidos estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados obtidos no estudo das condições reacionais para obtenção do composto **28a-b**

	Composto	Aldeído (1,2 eq)	HMPA (eq)	Tempo reacional (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
	28^a	27a	-	4	-78	15
1	28^a	27a	-	4 → 12	-78 → 25	15
2	28^a	27a	1	4	-78	0
3	28^a	27a	-	2	-78	82
4	28b	27b	-	4	-78	5
5	28b	27b	-	4 → 12	-78 → 25	5
6	28b	27b	1	4	-78	0
7	28b	27b	-	2	-78	50

Em todos os experimentos, *n*-BuLi foi adicionado sobre a solução do carbinol **26** em THF à -78°C, permanecendo sob agitação por 1 hora. No experimento 1, o aldeído foi adicionado a solução e mantido sob agitação por 4 horas à -78 °C e em seguida a temperatura foi elevada a temperatura ambiente, permanecendo por 12 horas sob agitação. Nessas condições, e após purificação por cromatografia flash automatizada (Biotage®), os produtos **28a** e **28b** foram obtidos com os mesmos rendimentos anteriores de 15% e 5%, respectivamente. Uma alternativa testada (CARVALHO, 1991) foi à adição de hexametildisfosforamida-HMPA, a qual promove aumento de basicidade de *n*-BuLi por impedir a formação de agregados da base (Clayden, 2002). Entretanto, o uso de HMPA anterior à adição de *n*-BuLi (experimento 2), não forneceu os produtos desejados **28a** e **28b**. Contudo, a fim de verificar a possibilidade de uma possível degradação dos produtos formados a partir de reações secundárias, a reação foi repetida nas mesmas condições iniciais, mas o tempo reacional foi reduzido para 2 h. Desta forma, como pode ser observado nos experimentos 3 e 7 (Tabela 2), os produtos **28a** e **28b** foram obtidos com rendimentos de 82 e 50%, respectivamente, bem superiores aos anteriores.

Assim, o método foi padronizado empregando o tempo reacional, após adição do aldeído, de 2h a -78° C. As reações com os demais aldeídos foram realizadas nestas condições e os resultados estão representados na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados obtidos no estudo das condições reacionais para obtenção do composto 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (**28a-t**).

Compostos	Estruturas	Rendimento (%)
28a		82
28b		50
28c		30

Continuação tabela 3

28d		30
28e		36
28f		81
28g		47
28h		45
28i		20
28j		22
28k		22
28l		45
28m		35

Continuação tabela 3

28n		47
28o		40
28p		31
28q		40
28r		47
28s		31
28t		54

As tentativas de condensação utilizando aldeídos arílicos com substituintes relacionados a ácidos carboxílicos e dióis não foram bem sucedidas, possivelmente devido à insolubilidade dos alcóxidos gerados na presença de base. Por esta razão, os derivados carboxílicos foram esterificados para a posterior condensação com o carbinol **26**. Assim, a proteção dos grupos carboxílicos dos aldeídos arílicos foi realizada utilizando cloreto de tionila (SOCl_2), em MeOH anidro para a correspondente formação do éster metílico (Sharma, 2000), esquema 4.

Esquema 4. Reação de proteção da carboxila dos aldeídos arílicos comerciais.

A formação dos derivados **28a-t** foi confirmada por dados espectroscópicos. No espectro de RMN de ^1H dos derivados butino-diois obtidos (**28b-t**; Anexos **2A – 20A**) foi identificada a presença de dois simpletos ou dupletos, com integral de 1H para cada sinal na região próxima de 5,50 ppm, referentes aos hidrogênios do carbono ligado à hidroxila. No caso dos derivados **28a e 28r** (Anexo **1A e 18A**), foi observado somente um simpleto, integrando para 2H. Por outro lado, os hidrogênios do anel aromático sem substituinte apresentam padrão semelhante, onde 3H foram observados na forma de multipeto na região próxima a 7,30 ppm e os outros 2 hidrogênios em torno de 7,50 ppm, os hidrogênio do anel aromático com substituinte apresentam padrões de deslocamentos característicos dependendo dos seus respectivos substituintes. A multiplicidade dos sinais da maioria dos compostos, demonstrou claramente a presença de mistura de estereoisômeros (R,R; S,S; R,S e S,R), como esperado, considerando o uso do carbinol racêmico **26** e a geração de novo centro estereogênico durante a reação de condensação. No espectro de RMN de ^{13}C foram observados dois carbonos acetilênicos em torno de 85,0 ppm para os derivados **28b-t** (Anexo **2B – 20B**), enquanto que para **28a** (Anexo **1B**) foi observado apenas um carbono. É relevante destacar que os intermediários e produtos obtidos no trabalho na forma estereoisomérica, quando testados nos ensaios tripanocidas, poderiam revelar qual o melhor padrão de substituição aromático e, desta forma, direcionar a síntese estereosseletiva de derivados com estes mesmos substituintes com o objetivo de potencializar a atividade antiparasitária.

3.2 Síntese de 3-*O*-*tert*-butildimetilsilil-3-fenilprop-1-ino (**34**)

Considerando alguns rendimentos moderados obtidos na síntese dos intermediários glicóis (**28**), métodos de proteção da hidroxila do carbinol **26** foram testados para evitar a formação do seu diânion, o qual poderia ser pouco solúvel no

meio reacional. Assim, inicialmente *tert*-butildimetilsilila (TBDMS) foi testado como grupo protetor (Esquema 5).

Esquema 5. Reação de proteção da hidroxila do carbinol **26** com cloreto de *tert*-butildimetilsilila para obtenção do composto **34**.

O carbinol racêmico **26** foi tratado com imidazol, e adicionado cloreto de *tert*-butildimetilsilila (TBDMSCl) sob atmosfera de N₂ à 0°C e mantido sob agitação, a fim de obter o produto 3-*O-tert*-butildimetilsilil-3-fenilprop-1-ino (**34**), conforme descrito por Pietruzka e colaboradores (2004). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e após 1h foi observada a formação de um único produto com R_f superior ao material de partida. O resíduo foi purificado inicialmente em cromatografia flash automatizada (Biotage®), em gradiente hexano: acetato de etila (8:2 v/v), porém o composto isolado, após análise de RMN de ¹H, não foi caracterizado como sendo o produto desejado **9**, devido a presença de inúmeros sinais de difícil identificação. Por esta razão, foi também testado a purificação em cromatografia em coluna clássica com gradiente de hexano:acetato (8:2 v/v), mesmo assim não houve a separação adequada. Purificação utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) também foi testada, mas sem sucesso. Contudo, após as tentativas de purificação e armazenamento da amostra, foi observada por CCD a formação de uma mistura complexa, ao invés de um produto único. Provavelmente isto se deve à instabilidade do produto formado o qual dá origem a diversos subprodutos de degradação.

Desta forma, a reação foi repetida nas mesmas condições anteriores e o resíduo bruto foi analisado por RMN de ¹H, sendo observado o sinal do hidrogênio acetilênico em proporção muito inferior aos demais sinais. A partir desses resultados, foi possível sugerir que além do produto **34**, ocorreu a formação de **34b**, devido à substituição do hidrogênio ácido do acetileno terminal pelo grupo TBDMS (Figura 7).

Figura 7. Possíveis produtos reacionais da reação de proteção do carbinol **26** com TBDMSCl.

Na tentativa de verificar a relação entre a formação e a instabilidade do produto **34**, a reação de obtenção deste composto foi realizada novamente e após extração com CH_2Cl_2 , o resíduo bruto foi submetido diretamente a reação de condensação com os aldeídos arílicos **27a-e, g** (Esquema 6), seguindo o mesmo protocolo de reação que já havia sido empregado com o carbinol **26** desprotegido (Tabela 2, experimento 3).

Esquema 6. Reação de condensação do carbinol protegido **34** bruto com aldeídos arílicos comercial (**27a-e, g**).

Após purificação em cromatografia em coluna, os produtos desejados **35a-e, g** foram analisados por RMN de ^1H e foi verificado que novamente houve a formação de uma mistura contendo o produto desejado e diversos subprodutos.

A obtenção dos produtos foi evidenciada no espectro de RMN de ^1H pela presença de dois simpletos com integral de 1H, com intensidade fraca na região próxima de 5,50 ppm referentes aos hidrogênios do carbono ligado a hidroxila, para os derivados **35b-e, g**. O derivado **35a**, sem substituintes nos anéis, foi identificado pela presença de somente um simpleto, com integral de 2 hidrogênios, porém os demais sinais característicos de cada molécula não foram conclusivos. A partir

desses resultados podemos sugerir que os produtos foram obtidos com rendimentos na faixa de 10-20%.

Considerando estes resultados, obtidos das tentativas de proteção do carbinol **26** com TBDMS e correspondente condensação, esta estratégia sintética foi abandonada.

3.3 Síntese de 3-fenil-3-(2-tetra-hidropiraniloxil)-prop-1-ino (**36**)

Novo método de proteção da hidroxila foi testado usando o reagente diidropirano (DHP), esquema 7, uma vez que sua remoção poderia ser realizada por catálise ácida. Esse grupo protetor é resistente a reagentes de Wittig, Grignard e organolítio sob condições fortemente básicas, utilizado para realizar as reações de condensação do projeto (KIMURA, *et al.*, 2009).

Esquema 7. Reação de proteção do carbinol **26** com DHP.

Ao contrário da proteção com TBDMS, a proteção com DHP foi mais simples, permitindo o isolamento e identificação do produto **36**, com 45% de rendimento, como uma mistura de estereoisômeros. No espectro de RMN de ^1H foram identificados a presença do simpleto em 2,52 ppm correspondente ao hidrogênio acetilênico, o simpleto em 2,53 ppm correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono terciário do carbinol, o tripleto em 5,12 ppm do hidrogênio ligado ao carbono terciário do anel tetraidropirano (THP), assim como os demais sinais de hidrogênio do anel THP e do anel aromático. A partir da obtenção de **36**, novas reações de condensação com derivados aldeídos arílicos (**27**) foram realizadas.

3.4 Síntese dos derivados de 4-(tetraidropiranil)-1,4-difenilbut-2-in-1-ol (37)

A reação de condensação, esquema 8, foi realizada na mesma condição descrita anteriormente (Tabela 2, experimento 3), e os produtos **37a-e, g** e **o** foram obtidos com rendimentos variando de 14 a 29%, não superior aos rendimentos obtidos com o carbinol desprotegido (tabela 3).

Esquema 8. Reação de condensação do carbinol protegido **36** com derivados aldeídos arílicos (**27a-e, g, o**)

A formação dos produtos **37a-e, g** e **o** foi confirmada por dados espectroscópicos. No espectro de RMN de ¹H foram identificados a presença de um simpleto na região próxima de 5,00 ppm e de outro simpleto na região próxima de 5,50 ppm, referentes ao hidrogênio do carbono ligado ao grupo OTHP e ao hidrogênio do carbono ligado ao oxigênio carbinólico, respectivamente, além dos demais sinais característicos de cada composto analisado.

Em seguida foi realizada a reação de desproteção do THP dos intermediários **37a-e, g** e **o**. Várias tentativas empregando diferentes reagentes e condições reacionais foram realizadas, conforme Tabela 4. No entanto, apesar dos diferentes reagentes, tempos e temperaturas, não foi observado a desproteção conforme desejado, obtendo apenas a recuperação do material de partida.

Tabela 4. Tentativas de desproteção do THP

Método	Tempo	Temperatura
<i>p</i> -TsOH ^a	24h	25°C/4h + 45°C/20h
Dowex®50WX4-50 ^b	24h	45°C
Ácido trifluoroacético ^c	24h	45°C
HCl 1M ^d	24h	45°C
Ácido acético ^e	24h	45°C

Referências:^a INAGAKI, *et al.*, 2007; MARUYAMA, *et al.*, 2002; ^b: BEIER, *et al.*, 1979; ^c, ^e: VIDAL, 2012; ^d: MARUYAMA, *et al.*, 2002.

Considerando os baixos rendimentos obtidos na reação de condensação entre o carbinol protegido **36** e os aldeídos arílicos **27** e a dificuldade encontrada na etapa de desproteção, a melhor estratégia sintética foi a anteriormente proposta, ou seja, obtenção dos derivados acetilenoglicóis **28**, a partir da reação de condensação direta entre o carbinol desprotegido **26** e os aldeídos arílicos **27**.

3.5 Síntese de 1,4-diaril-1,4-dicetonas (**29**)

Em continuidade a proposta sintética inicial (Esquema 1) para obtenção dos derivados furânicos, pirrólicos e tetraidrofurânicos, a próxima etapa envolveu a isomerização da tripla ligação (ino-diol) de alguns intermediários 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol, para obtenção do derivado dicetona **29**. Assim, foi testada a conversão dos derivados **28a,b,e**, na presença de complexos de paládio, (Pd₂(dba)₃CHCl₃ [tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio] e trifenilfosfina (Ph₃P), em acetonitrila (MeCN) nos correspondentes intermediários 1,4-diaril-1,4-dicetonas (**29a,b,e,o**) (Lu, 1991), Esquema 9.

Esquema 9. Reação de isomerização da tripla ligação de **28** resultando na correspondente dicetona **29**.

A formação do produto **29a** foi confirmada por análise de RMN de ¹H, na qual foi observado o desaparecimento do/s simpleto/s próximo/s a região de 5,50 ppm e o

aparecimento do sinal em torno de 3,89 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos vizinhos à carbonila do produto **29a** (Anexo **28A**). No entanto, foi possível obter o produto **29a** com apenas 6% de rendimento, e os demais produtos foram obtidos apenas na forma de misturas. Algumas alternativas foram estudadas a fim de contornar o baixo rendimento, uma vez que a reação de isomerização é a segunda etapa da rota sintética e o tempo reacional relativamente longo (70h). Desta forma, a reação foi realizada em microondas, em condição similar à anterior, apenas substituindo acetonitrila por dimetilformamida (DMF) e diminuindo o tempo reacional. O emprego de 100 W de potência, temperatura de 80°C, envolvendo seis irradiações de 30 minutos, totalizando 3 horas para o completo consumo do material de partida, não conduziu à formação do produto **29a** esperado, conforme dados do espectro de RMN de ^1H .

Ainda, a mesma reação descrita por Lu e colaboradores, utilizando como material de partida **28a**, na presença do complexo de paládio em MeCN e *n*-tributilfosfina (*n*-Bu₃P) foi também testada, uma vez que ocorre em menor tempo (15h) em rendimento de 96%, porém não houve formação do produto desejado, mesmo após aquecimento por mais 24h (Lu, 1991).

Uma alternativa encontrada bastante interessante foi a descrita por Araujo, realizando a conversão de **28** ao derivado **29** em duas etapas pela redução da função acetileno e, posteriormente, oxidação do álcool obtido à cetona. Segundo os autores, o rendimento global seria superior ao observado na reação de isomerização quando realizada na presença de catalisador de Wilkinson (RhCl(PPh₃)₃), *n*-Bu₃P em tolueno (Araujo, 2003).

Assim, a hidrogenação de 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol **28a**, esquema 10, na presença de óxido de platina em autoclave, sob pressão de 10 atm, conduziu à formação do intermediário 1,4-diaril-1,4-diidroxílico **30a**, com rendimento de 92% (ARAÚJO, 2003; Bernardes, 2006). Os intermediários **28b-g** também foram convertidos aos correspondentes produtos diaril diidroxílicos **30b-g** e os rendimentos foram significativos (70-95%), Tabela 5.

A partir destes resultados, somente os compostos com funções metoxila, foram selecionados para dar continuidade a rota sintética com base nos ensaios prévios de atividade tripanocida e na estrutura dos compostos naturais veraguensina e grandisina contendo grupos substituintes metoxílicos. Desta forma, foi possível reduzir o grande número de compostos das séries seguintes, não impedindo que

posteriormente outros produtos com diferentes substituintes sejam também preparados.

Esquema 10. Redução do alcino (**28a-g**) em 1,4-diaril-1,4-diidroxílico (**30a-g**).

A platina foi utilizada como catalisador, uma vez que a ligação H-H é energeticamente desfavorecida para formação da ligação metal-hidrogênio na superfície do catalisador. Os dois hidrogênios adicionam-se aos carbonos da tripla ligação de **28**, e os átomos de hidrogênio são transferidos para a molécula até a redução ao alceno.

A análise comparativa dos espectros de RMN de ¹H (Anexo **21A – 27A**) dos precursores e produtos revelou a presença de dois hidrogênios na região de 4,50 ppm, correspondentes aos hidrogênios do carbono contendo a função hidroxila e o aparecimento do quatro hidrogênios metilênicos com deslocamento químico em torno de 2,00 ppm, bem como o desaparecimento dos hidrogênios carbinólicos na região de 5,50 ppm. A multiplicidade dos sinais foi evidente na maioria dos produtos de redução, assim como nos compostos acetilênicos, devido à presença de mistura de estereoisômeros (R,R; S,S; R,S e S;R). No espectro de RMN de ¹³C (Anexo **21B – 27B**) são observados o carbonos metilênicos na região próxima a 30,0 ppm, bem como o desaparecimento dos carbonos acetilênicos na região próxima a 85,0 ppm, porém com sinais duplicados devido à mistura estereoisomérica.

Posteriormente, o diol **30a** foi oxidado à cetona utilizando clorocromato de piridínio (PCC). A reação foi realizada em tubo selado, sob irradiação em micro-ondas (200W), 25°C por 5 minutos e o derivado de interesse, 1,4-diaril-1,4-dicetona **29a**, foi obtido com 49% de rendimento, após purificação em coluna cromatografia clássica com gradiente de hexano:acetato (9:1 v/v) (Chakraborty, 1999), esquema 11.

Esquema 11. Oxidação do diol **30a** para obtenção da dicetona **29a**

A oxidação ocorre basicamente em duas etapas, na primeira etapa são formados ésteres de cromato e, posteriormente, ocorre a reação de abstração do hidrogênio gerando o grupo carbonila da cetona esquema 12.

Esquema 12. Mecanismo da oxidação com Clorocromato de piridínio(PCC).

Devido ao rendimento moderado obtido na reação de oxidação com PCC, novas alternativas de oxidação foram investigadas, iniciando pelas reações já conhecidas e padronizadas em nosso laboratório, como a reação com ácido 2-iodóxibenzoico – IBX, o qual é indicado para oxidação de alcoóis a aldeídos e cetonas em condições brandas (More, 2002).

O seu mecanismo de oxidação está exemplificado no esquema 13. Ocorre uma troca rápida no equilíbrio dos ligantes (hidróxi-alcóxi) sobre o átomo de iodo, seguido da desproteção, assim produzindo a cetona e iodosoareno (IBA)

Esquema 13. Mecanismo da oxidação com IBX

Como descrito por More e colaboradores, o derivado diol **30a** foi solubilizado em EtOAc e tratado com 3 equivalentes de IBX, aquecido a 80°C sob forte agitação por 3h, o consumo do material de partida foi confirmado por CCD, e a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada e posteriormente purificada em cromatografia em coluna clássica, eluindo com gradiente hexano:acetato (8:2 v/v), esquema 14. Considerando o elevado rendimento obtido, 98%, outros derivados diaril dióis foram testados nas mesmas condições e os rendimentos obtidos são mostrados na Tabela 5 (MORE, 2002).

Esquema 14. Reação de oxidação do 1,4-diaril-1,4-diidroílico (**30a-g**) formando o correspondente 1,4-diaril-1,4-dicetonas (**29a-g**)

Tabela 5. Resultados obtidos na redução dos acetilenos **28a-g** aos correspondentes dióis **30a-g** com posterior oxidação aos dicetônicos **29 a-g**.

Comp	Estruturas	Rend (%)	Comp	Estruturas	Rend (%)
30a		92	29a		98
30b		70	29b		74
30c		81	29c		54
30d		87	29d		50
30e		95	29e		72
30f		79	29f		91
30g		81	29g		73

A formação dos produtos foi confirmada por RMN de ^1H (Anexo **28A – 34A**), na qual foi observado o desaparecimento dos sinais próximos a região de 4,50 ppm relativos aos hidrogênios vizinhos a hidroxila de **30** e o aparecimento do sinal em torno de 3,50 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos vizinhos à carbonila do produto **29**. Nos compostos 29a e 29g o sinal em 3,50 ppm foi identificado como simpleto, nos

demais foi visualizado como tripleto. Os H dos anéis aromáticos apresentam-se definidos, onde os H do anel não substituído, composto **29a**, são observados desdobrados, sendo os 2H da posição *meta* em torno de 7,40 ppm, o hidrogênio *para* integrando para 1H em torno de 7,50 ppm e os 2H *orto* próximos à 8,00 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C (Anexo **28B** – **34B**) foram observados os C metilênicos na região próxima a 30,0 ppm e os carbonílicos em 200,0 ppm. Além dos demais carbonos correspondentes ao restante de molécula.

3.6 Síntese de 2,5-diaril-tetraidrofurano (31)

A ciclização de 1,4-diaril-1,4-diidroxicóico **30** foi realizada na presença de ácido trifluoroacético em clorofórmio, conduzindo a formação do correspondente 2,5-diaril-tetraidrofurano (**31**) desejado, conforme descrito por Bernardes, 2002, mostrado no esquema 15 (BERNARDES, 2002; CAI, 1998).

Esquema 15. Reação de ciclização dos dióis **30a-g** aos correspondente tetraidrofuranos **31a-g**.

O intermediário **31a** foi obtido com rendimento de 40%, mas considerando a liberação de água, a reação foi também testada na presença de peneira molecular para promover a maior formação dos produtos. No entanto, o rendimento obtido foi semelhante ao anterior, 42%, tabela 6.

O mecanismo de ciclização envolve a desidratação do derivado diidroxicóico na presença de do ácido trifluoroacético, o qual protona um dos grupos hidroxílicos. O ataque intramolecular do outro grupo hidroxílico desloca uma molécula de água e gera o íon oxocarbênio, o qual sofre desprotonação para formar o derivado tetraidrofurânico de interesse, esquema 16.

Esquema 16. Mecanismo de reação de formação de derivados tetraidrofuranos.

Tabela 6. Resultados obtidos na ciclização dos diidroxílicos **30a-g** aos correspondentes tetraidrofurano **31a-g**.

Código	Estruturas	Rendimento (%)
31a		42
31b		52
31c		30
31d		65
31e		45
31f		40
31g		67

A formação dos produtos foi confirmada por RMN de 1H (Anexos **35A–41A**), no qual foi observado o aparecimento dos sinais correspondentes aos hidrogênios do anel tetraidrofurano na região de 1,80 - 2,50 ppm e 4,80 – 5,20 ppm com

sobreposições dos sinais, devido à presença de misturas de estereoisômeros, dificultando a visualização dos acoplamentos dos hidrogênios do anel. No espectro de RMN de ^{13}C (Anexos **35B – 41B**) são observados os C do anel tetraidrofurano na região próxima a 35,0 ppm e 80,0 ppm, que corresponde aos carbonos metileno e metino do anel, respectivamente, além dos demais sinais de C característicos de cada molécula.

3.7 Síntese de 2,5-diaril-furano (32)

A preparação dos derivados furano, a partir dos intermediários diaril dicetonas **29**, foi realizado conforme o protocolo descrito por Zeng, empregando ácido trifílico e aquecimento. Entretanto, o tempo necessário para conversão completa do material de partida foi em torno de 68 h, ao invés de 1 h descrita na referência. A utilização do método modificado conduziu a formação do produto fluorescente **32a** em rendimento de 74 %, após purificação cromatográfica.

Apesar do rendimento satisfatório, nova modificação foi realizada com o objetivo de reduzir o tempo reacional. Assim, a reação realizada em microondas com duas irradiações por 10 min (80°C, 100 W) conduziu à formação do derivado furano com o mesmo rendimento do aquecimento convencional (74 %), mas com a grande vantagem de redução do tempo, esquema 17. Por esta razão, os demais derivados diarílicos dicetônicos foram convertidos aos correspondentes furanos empregando irradiação por micro-ondas; os rendimentos estão descritos na tabela 7.

Esquema 17. Reação de ciclização de 1,4-diaril-1,4-dicetona **29a-g** obtidos através de aquecimento por MO, gerando 2,5-diaril-furano (**32a-g**)

A ciclização dos derivados dicetonicos é um processo com ciclodesidratação catalisada por condições ácidas. Inicialmente ocorre a protonação de uma das

carbonilas, que consequente sofre o ataque do enolato formado pela outra carbonila, seguido de desidratação e formação do furano (esquema 18).

Esquema 18. Mecanismo de reação de formação de derivados furanos.

Tabela 7. Resultados obtidos na ciclização das dicetonas **29a-g** aos correspondentes furano **32a-g**.

Código	Estruturas	Rendimento (%)
32a		74
32b		31
32c		52
32d		75
32e		68
32f		53
32g		64

A formação do produto foi confirmada por RMN de ^1H (Anexos **42A – 48A**), no qual foi observado o aparecimento dos sinais correspondentes aos hidrogênios do anel furano na região de 6,30–6,80 ppm como dupletos e nos compostos **32a** e **32g** como simpleto. Os demais sinais de hidrogênio característicos de cada molécula estão presentes, e com padrão de deslocamento bem característico, os H dos anéis aromáticos apresentam-se muito semelhantes aos compostos 1,4-diaril-1,4-dicetonas (**29**). No espectro de RMN de ^{13}C (Anexos **42B – 48B**) são observados os C do anel furano na região entre 104,0– 107,0 ppm e os mais próximos ao heteroátomo em torno de 150,0 ppm, além do desaparecimento do carbonílico na região de 200,0 ppm.

3.8 Atividade Biológica

Os ensaios de atividade tripanocida e de citotoxicidade foram realizados no Laboratório do Prof. Dr. João Santana da Silva com a colaboração da Dra. Carla Duque Lopes, do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Estes ensaios foram acompanhados durante o período de Mestrado.

Os ensaios de atividade tripanocida foram realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (*LacZ*), incubadas a 37° C por 4 horas com células de rim de macaco e presença dos compostos sintetizados nas concentrações de 500 a 7,8 μM . Nestes testes, a cepa Tulahuen expressa a enzima β -galactosidase (β -Gal, EC 3.2.1.23), oriunda da bactéria *Escherichia coli*, e realiza a hidrólise do substrato vermelho de clorofenol β -D-galactopirano para geração dos produtos D-galactose (incolor) e vermelho de clorofenol, colorido na região do vermelho do espectro visível, 570 nm (BUCKNER et al. 1996). Por outro lado, os ensaios de citotoxicidade, foram realizados em aparelho Citômetro de Fluxo, envolvendo células de baço de camundongos e os compostos sintetizados foram testados nas concentrações de 625 a 3,9 μM a 37° C durante 24 horas, sendo tween 20 a 0,5% o controle positivo de morte celular. A citometria de fluxo consiste em um feixe de luz de um único comprimento de onda direcionado a um meio líquido em fluxo, que incidirá em detectores de fluorescência. É uma técnica citológica utilizada para contar, analisar e classificar partículas microscópicas em suspensão. As

amostras são analisadas através da marcação por imunofluorescência, com iodeto de propídio, os quais serão excitados pelo laser. O iodeto de propídio é uma sonda fluorescente que permite avaliar a integridade da membrana plasmática. Os dados da análise são processados por softwares disponibilizados com o aparelho.

A Tabela 8 mostra a estrutura dos compostos 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol **28s** sintetizados e os resultados obtidos nos ensaios de atividade tripanocida (Figura 8) e citotóxica; na última coluna são mostrados os valores de índice de seletividade (SI), ou seja, a relação entre citotoxicidade e atividade tripanocida. O índice de seletividade no mínimo de 50 é o valor necessário para que determinada substância prossiga nos estudos *in vitro* com outras cepas do parasita e, conseqüentemente, nos ensaios *in vivo* (Romana, 2010). O melhor resultado seria um alto valor de atividade tripanocida (IC_{50} na ordem de μM ou inferior) e um baixo valor de citotoxicidade (EC_{50} dezenas de vezes superior ao IC_{50}), indicando que o composto em estudo tem a capacidade seletiva de eliminar o parasita e não destruir a célula hospedeira.

Os diarilacetilenos (**28a-t**) podem ser separados em três grupos: com melhor atividade tripanocida e IC_{50} entre 4,9–15,0 μM (**28b**, **28c**, **28d**, **28g**, **28r**, **28t**), intermediária entre 17,0–38,9 μM (**28a**, **28e**, **28f**, **28h**, **28j**, **28l**, **28m**, **28q**, **28s**) e atividade mais reduzida 44,2–82,8 μM , (**28k**, **28o**, **28p**), além do compostos **28n**, o qual não apresentou atividade tripanocida, nas concentrações testadas. De forma geral, entre os produtos mono-substituídos, aqueles com substituinte na posição *para* apresentam melhores resultados comparativamente aos produtos com o mesmo substituinte em *meta*. Por exemplo, o produto **28r** com substituinte *p*-Cl foi mais ativo que o correspondente produto com cloro ligado na posição *meta* (**28q**).

Os compostos contendo função metoxila foram os mais ativos, alguns, inclusive, melhores que o fármaco atualmente usado para o tratamento da Doença de Chagas (benznidazol, IC_{50} 7,9 μM). De fato, os produtos naturais veraguensina (**17**) e grandisina (**18**), com grupos metoxílicos, nas posições 3,4,5 e 3,4, respectivamente, também apresentam elevada atividade tripanocida. Composto **28b**, semelhante a grandisina, foi o que apresentou a melhor atividade biológica (IC_{50} 4,9 μM) dentre os produtos testados da série. Adicionalmente, o intermediário **28d** apresentou IC_{50} de 8,9 μM , com o mesmo padrão de substituição de veraguensina nas posições 3,4. A análise dos dados de atividade tripanocida da série dos derivados metoxilicos (**28b-g**) mostra que a presença de metoxila na posição 3 do

anel aromático contribui positivamente para a atividade (**28b**, **28c**, **28d**), mas não é determinante para a maior potência, uma vez que o produto **28f**, contendo unicamente o grupo metoxílico na posição 3, não foi o mais ativo e os produtos contendo metoxila adicional nas posições 4 e/ou 5 foram superiores a este. Além dos derivados metoxílicos, os compostos **28r** e **28t**, contendo os halogênios, cloro e flúor, na posição 4 do anel aromático, também foram interessantes com IC₅₀ 6,3 e 11,6 µM, respectivamente.

Em contrapartida, os compostos com menor atividade da série foram **28n**, **28o** e **28p**, os quais possuem o grupo *N*-dimetílico na posição *para* ou nitro nas posições *meta* ou *para* no anel aromático, respectivamente. Com base na baixa atividade apresentada pelos derivados nitro poderia ser sugerido que o seu efeito eletrosacador seria deletério para a atividade, no entanto, os derivados ciano (**28l** e **28m**), ésteres (**28i** e **28j**), com a mesma propriedade eletrônica, apresentaram melhor atividade.

Em relação à citotoxicidade, a maioria dos derivados diarilacetilenos apresentou reduzida toxicidade e, por esta razão, não foi possível calcular o índice de seletividade, devido ao alto valor de EC₅₀. No entanto, apenas o composto **28p** foi mais tóxico nesta série, com grupamento nitro (*para*-nitro) em sua estrutura, caracteristicamente tóxico.

Tabela 8. Códigos, estruturas e dados das atividades tripanocida, citotoxicidade e índice de seletividade (SI) dos 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (**28a-t**).

Código	Estruturas	IC ₅₀ (µM)	EC ₅₀ (µM)	SI (EC ₅₀ /IC ₅₀)
Benznidazol		7,9	ND	ND
28a		18,7 ± 2,6	ND	ND
28b		4,9 ± 1,5	ND	ND

Continuação tabela 8

28c		12,3 ±3,72	ND	ND
28d		8,9 ± 4,48	ND	ND
28e		37,9 ± 0,4	890,0	23,5
28f		32,5 ±5,6	ND	ND
28g		13,9 ± 2,73	ND	ND
28h		22,2 ±4,34	ND	ND
28i		34,4*	868,1	25,2
28j		19,0*	ND	ND
28k		44,2 ±8,1	ND	ND
28l		38,9 ±6,2	136,5	3,5

Continuação tabela 8

28m		17,5 ±7,78	ND	ND
28n		NDA	249,6	ND
28o		82,8 ± 13	ND	ND
28p		61,0 ± 11	51	0,83
28q		17,3 ±2,2	ND	ND
28r		6,3 ±4,98	155,6	24,5
28s		35,7 ±0,31	ND	ND
28t		11,6 ±1,08	ND	ND

ND: Dado não disponível devido a ausência de citotoxicidade e ou atividade tripanocida.

* Os ensaios foram feitos em duplicata, mas serão repetidos para obter o desvio padrão.

Figura 8. Atividades tripanocidas dos compostos sintetizados **28a-t**, realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (*LacZ*), na presença dos compostos sintetizados nas concentrações 500,0 a 7,8 μM benznidazol como controle positivo.

A partir dos resultados interessantes obtidos com a maioria dos 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol, foram também analisados a série dos 1,4-diaril-1,4-diidroxicó (**30a-g**), onde apenas os derivados metoxílicos foram sintetizados, baseados nos ensaios prévios de atividade tripanocida e nos produtos naturais com substituintes relacionados à metoxilas.

O composto **30e** pode ser destacado entre os intermediários diarildióxicos, Tabela 9, com IC_{50} 13,4 μM e padrão de substituição 2,4-OMe e os demais compostos tiveram IC_{50} superiores à 34,0 μM . Nesta série não foi observado

compostos promissores quando comparados com a atividade anteriormente obtida para a série de 1,4-diaril-2but-2-ino-1,4-diol, contendo cadeia mais rígida entre os anéis aromáticos, figura 9. Assim com a série anterior, a citotoxicidade da maioria dos compostos não pode ser calculada na concentração empregada, demonstrando a reduzida toxicidade dos derivados.

Tabela 9. Códigos, estruturas e dados das atividades tripanocida, citotoxicidade e índice de seletividade (SI) dos 1,4-diaril-1,4-diidroxílico (**30a-g**).

Código	Estruturas	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	SI (EC ₅₀ /IC ₅₀)
Benznidazol		7,9	ND	ND
30a		39,5±6,05	ND	ND
30b		80±3,66	115,2	1,4
30c		34,5±1,48	ND	ND
30d		83,1*	ND	ND
30e		13,4*	318,5	23,7
30f		188,8*	ND	ND

Continuação tabela 9

30g		68,1*	ND	ND
-----	---	-------	----	----

ND: Dado não disponível devido a ausência de citotoxicidade.

* Os ensaios foram feitos em duplicata, mas serão repetidos para obter o desvio padrão.

Figura 9. Atividades tripanocidas dos compostos sintetizados **30a-g**, realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (LacZ), na presença dos compostos sintetizados nas concentrações de 500,0 a 7,8 µM e benznidazol como controle positivo.

Mesmo com os resultados não tão promissores apresentados na série do diarildiidroxicos, os intermediários 1,4-diaril-1,4-dicetonas (**29a-g**) também foram testados. Nesta série, ao contrário da anterior, os compostos apresentaram melhores atividades tripanocidas, tabela 10. Os compostos **29c** e **29e** apresentaram valores de IC_{50} de 7,5 e 7,9 µM, atividade semelhante ao do fármaco benznidazol, figura 10, ressaltando a importância da presença de substituintes metoxílicos. Assim, o padrão de substituição mais interessante foi relacionado à substituição por grupos 3,5-OMe (**29c**) e 2,4-OMe (**29e**), sendo que a tendência do padrão de substituição não se manteve em comparação a série dos diarilacetilênicos (3,4,5-OMe e 3,4-OMe). Em relação à citotoxicidade, esta não pode ser calculado para a maioria dos compostos, demonstrando, novamente, a reduzida toxicidade dos derivados.

Tabela 10. Códigos, estruturas e dados das atividades tripanocida, citotoxicidade e índice de seletividade (SI) dos 1,4-diaril-1,4-dicetona (**29a–g**).

Código	Estruturas	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	SI (EC ₅₀ /IC ₅₀)
Benznidazol		7,9	ND	ND
29a		191,7 ± 2,26	2000,0	10,4
29b		21,3*	ND	ND
29c		7,5*	ND	ND
29d		29,0*	ND	ND
29e		7,9*	ND	ND
29f		18,6*	ND	ND
29g		15,5*	ND	ND

ND: Dado não disponível devido a ausência de citotoxicidade.

* Os ensaios foram feitos em duplicata, mas serão repetidos para obter o desvio padrão.

Figura 10. Atividades tripanocidas dos compostos sintetizados **29a-g**, realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (*LacZ*), na presença dos compostos sintetizados nas concentrações de 500,0 a 7,8 μ Me benznidazol (Bz) como controle positivo.

A ciclização dos derivados 1,4-diaril-1,4-diidroxicólicos (**30a-g**) conduziu aos correspondentes derivados 2,5-diaril-tetraidrofurano (**31a-g**), semelhantes aos produtos naturais veraguensina (**17**) e grandisina (**18**). Nesta série, foram identificados derivados com atividade tripanocida elevada, como os compostos **31e** (2,4-OMe) com IC_{50} 1,6 μ M e **31f** (3-OMe) com IC_{50} 2,4 μ M, além dos produtos **31c** (3,5-OMe) e **31g** (4-OMe) com IC_{50} 10,7 e 9,2 μ M, respectivamente, quando comparados ao benznidazol (IC_{50} 7,9 μ M), tabela 11. A substância menos interessante foi **31a**, sem substituinte, com valor de IC_{50} 41,4 μ M, figura 11, sugerindo, novamente, a importância da presença da função metoxila para atividade tripanocida. A citotoxicidade não pode ser calculado para a maioria dos compostos, demonstrando a reduzida toxicidade dos derivados.

Tabela 11. Códigos, estruturas e dados das atividades tripanocida, citotoxicidade e índice de seletividade (SI) dos 2,5-diaril-tetraidrofurano (**31a-g**).

Código	Estruturas	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	SI (EC ₅₀ /IC ₅₀)
Benznidazol		7,9	ND	ND
31a		41,4±5,4	ND	ND
31b		21,3±0,49	ND	ND
31c		10,7*	ND	ND
31d		24,9*	ND	ND
31e		1,6*	ND	ND
31f		2,4*	613,8	261,2
31g		9,4*	ND	ND

ND: Dado não disponível devido a ausência de citotoxicidade.

* Os ensaios foram feitos em duplicata, mas serão repetidos para obter o desvio padrão.

Figura 11. Atividades tripanocidas dos compostos sintetizados **31a-g**, realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (*LacZ*), na presença dos compostos sintetizados nas concentrações de 500,0 a 7,8 µM benznidazol como controle positivo.

Dentre todas as séries testadas, os derivados 2,5-diaril-furano (**32a-g**) apresentaram as melhores atividades, tabela 12, com IC_{50} de 1,3-4,9µM (**32c-g**), com padrão de substituição 3,5-OMe, 2,4-OMe e 3,4-OMe, este último semelhante averaguensina **17**. Na maioria das séries, com exceção dos derivados iniciais 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (**28a-t**), os derivados dimetoxílicos 2,4-OMe mantiveram alta atividade. Por outro lado, o composto sem substituinte **32a** apresentou atividades com IC_{50} 21,0µM, assim como **32 b** (3,4,5-OMe), figura 12, demonstrando que o padrão de substituição pode ser relevante para a atividade. A citotoxicidade da maioria dos compostos não pode ser calculada, demonstrando a reduzida toxicidade dos derivados.

Tabela 12. Códigos, estruturas e dados das atividades tripanocida, citotoxicidade e índice de seletividade (SI) dos 2,5-diaril-furano (**32a-g**).

Código	Estruturas	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	SI (EC ₅₀ /IC ₅₀)
Benznidazol		7,9	ND	ND
32a		21,0±2,43	193,6	9,2
32b		29,4*	ND	ND
32c		1,6*	ND	ND
32d		1,3*	ND	ND
32e		4,3*	ND	ND
32f		3,5*	ND	ND
32g		4,9*	ND	ND

ND: Dado não disponível devido a ausência de citotoxicidade.

* Os ensaios foram feitos em duplicata, mas serão repetidos para obter o desvio padrão.

Figura 12. Atividades tripanocidas dos compostos sintetizados **32a-g**, realizados em placas de 96 poços envolvendo a forma tripomastigota, cepa Tulahuen (*LacZ*), na presença dos compostos sintetizados nas concentrações de 500,0 a 7,8 µM benznidazol como controle positivo.

Materiais e Métodos

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Aparelhagem analítica

- Espectrômetros Bruker Advance DPX-300, DRX-400 e DRX-500 da Universidade de São Paulo foram empregados na obtenção de espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Carbono (RMN ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) estão descritos em parte por milhão em relação ao tetrametilsilano (TMS) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.
- Os espectros de massas foram obtidos em aparelho Bruker Daltonics ULTRO-Q-TOF, empregando ionização por electrospray (ESI) e analisadores de quadrupolo (Q) e tempo de voô (TOF).

4.1.2 Aparelhagem laboratorial

- Agitador magnético: IKA RCT Basic e Corning PC-320
- Balanças: Mettler PE 400/ Sartorius BP 121S
- Bomba de alto vácuo: Precision Model D 150
- Cromatógrafo Biotage HorizonTM
- Evaporador rotatório: Büchi RE-121
- Evaporador rotatório com controlador de vácuo: Büchi R-215
- Luz ultravioleta: Spectroline CM-10
- Reator para irradiação de microondasCEM[®] Discover

4.1.3 Solventes, reagentes e outros materiais

- Os solventes e reagentes comerciais, quando necessário, foram convenientemente purificados, conforme métodos padronizados na literatura (PERRIN, 1980).
- As Cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando placas de sílica-gel 60 GF254 da MERCK[®], as cromatografias em coluna (CC) foram realizadas utilizando sílica gel comum 60 (20-63 μm) MERCK[®] e as

cromatografias em aparelho Biotage Horizon TM foram realizadas utilizando coluna compactada com sílica flash 60 (40-63 μm).

4.2 Métodos

4.2.1 Síntese

4.2.1.1 Procedimento geral de síntese de derivados 1,4-diarilacetileno-1,4-glicol (28a-t)

Em balão de 2 bocas e sob atmosfera inerte (N_2), foi adicionado, carbinol comercial (1-fenil-2-propin-1-ol) (**26**) em THF. A solução foi resfriada à temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, seguida da adição de excesso de $n\text{-BuLi}$ (2 equivalentes). A mistura foi mantida sob agitação por 1 hora. Após este período, mistura foi tratada com aldeído arílico comercial (**27**) (1,2 equivalentes), mantendo o sistema de agitação e baixa temperatura por um período de 2 horas. Após esse período, a mistura foi neutralizada com solução saturada de NH_4Cl (4 mL). As fases orgânicas e aquosa foram separadas, a fase aquosa lavada com EtOAc (4 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução saturada de NH_4Cl e posteriormente secados com MgSO_4 e concentrado em evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash automatizada (Biotage®), eluindo com gradiente hexano: acetato de etila (6:4 v/v).

1,4-difenil-but-2-in-1,4-diol (28a)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (200 μL ; 1,61 mmol) em THF (2,5 mL) adicionado de $n\text{-BuLi}$ (2 mL; 3,22 mmol) e por fim benzaldeído (**27a**) (197 μL ; 1,93 mmol). O produto foi obtido como sólido branco. **Ponto de fusão:** $113\text{--}116^\circ\text{C}$. **Rendimento:** 82% (1,32 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **28a**: δ : 5,48 (2H, s, H-7 e H-10), 7,26-7,28 (6H, m (Aromáticos: *orto* e *para*)), 7,50-7,54 (4H, m (Aromáticos: *meta*)). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) **28a**: δ : 63,6 (C-7 e C-10); 85,8 (C-8, C-9); 126,4; 127,6; 128,0; 141,3 (C-Ar). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NaO}_2$ 261,0891 encontrado 261,0917.

1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28b)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (200 μL ; 1,61 mmol) em THF (2,5 mL) adicionado de *n*-BuLi (2 mL; 3,22 mmol) e por fim 3,4,5-trimetoxi-benzaldeído (**27b**) (378 mg; 1,93 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento:** 50% (0,805 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28b**: δ : 3,72 (6H, s H-11 e H-13), 3,75 (3H, s, H-12), 5,38 (1H, d, $J=7,2$ Hz, H-10), 5,46 (1H, d, $J=6,2$ Hz, H-7), 6,66 (1H, s, H-1'), 6,67 (1H, s, H-5'), 7,23 - 7,31 (3H, m, H-2 a H-4); 7,45 (2H, d, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) **28b**: δ : 56,1 (C-11 e C-13), 60,9 (C-12), 64,4 (C-10), 66,6 (C-7), 86,2 e 86,6 (C-9 e C-8), 103,7 (C-5'), 103,7 (C-1'), 126,6 (C-3), 128,5 e 128,7 (C-1 e C-5), 135,9 (C-2 e C-4), 137,8 1 (C-6'), 140,4 (C-6), 153,3 (C-3'), 153,4 (C-2' e C-4'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$ 351,1208 encontrado 351,1204.

1-(3,5-dimetoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28c)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μL ; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 3,5-dimetoxi-

benzaldeído (**27c**) (239 mg; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo.
Rendimento: 30% (0,360 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28c**: δ : 3,68 – 3,70 (6H, d, J = 1,7Hz, H-11 e H-12), 5,40 (1H, sl, H-10), 5,47 (1H, sl, H-7), 6,34 (1H, t, J = 2,3Hz, H-3'), 6,62 (2H, dt, J = 1,8Hz e 4,0Hz, H-1' e H-5'), 7,25 - 7,32 (3H, m, H-2, H-3 e H-4); 7,44 – 7,48 (2H, m, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) **28c**: δ : 55,4 (C-11 e C-12), 64,6 (C-10 e C-7), 86,2 e 86,3 (C-9 e C-8), 100,6 (C-3'), 104,5 (C-1' e C-5'), 126,7 (C-3), 128,5 (C-1 e C-5), 128,7 (C-2 e C-4), 140,2 (C-6), 142,6 (C-6'), 160,9 (C-2' e C-4'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ 321,1103 encontrado 321,1098.

1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28d**)**

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μL ; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 3,4-dimetoxi-benzaldeído (**27d**) (239 mg; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo.
Rendimento: 32% (0,384 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28d**: δ : 3,75 (3H, d, J = 1,3Hz, H-11), 3,79 (3H, s, H-12), 5,41 (1H, d, J =1,9Hz, H-10), 5,46 (1H, d, J =2,5, Hz H-7), 6,75 (1H, d, J = 8,8Hz, H-4'), 6,99 (2H, dd, J = 1,5Hz e 8,3Hz, H-1' e H-5'), 7,26 - 7,31 (3H, m, H-2, H-3 e H-4); 7,46 (2H, dt, J = 1,6Hz e 7,5Hz, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) **28d**: δ : 55,8 e 55,9 (C-11 e C-12), 64,5 e 64,6 (C-10 e C-7), 85,3 e 85,5 (C-9 e C-8), 109,2 (C-1'), 110,9 (C-5'), 119,1 (C-4'), 126,7 (C-3), 128,5 (C-1 e C-5), 128,7 (C-2 e C-4), 132,9 (C-6'), 140,3 (C-6), 149,1 e 149,2 (C-2' e C-3'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ 321,1103 encontrado 321,1082.

1-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28e)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150μL; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 2,4-dimetoxi-benzaldeído (**27e**) (239 mg; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento:** 36% (0,432 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28e**: δ : 3,80 (3H, s, H-11), 3,84 (3H, s, H-12), 5,54 (1H, s, H-10), 5,73 (1H, s, H-7), 6,44 – 6,49 (2H, m, H-2' e H-4'), 7,29 – 7,39 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,45 (1H, dd, $J=5,2\text{Hz}$ e $9,1\text{Hz}$, H-5'); 7,56 (2H, dd, $J=1,9\text{Hz}$ e $6,9\text{Hz}$, H-2 e H-4). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) **28e**: δ : 55,4 e 55,5 (C-11 e C-12), 60,7 e 64,6 (C-10 e C-7), 85,5 e 86,2 (C-9 e C-8), 98,9 (C-2'), 104,2 (C-4'), 121,2 (C-6'), 126,7 (C-3), 128,3 (C-1 e C-5), 128,6 (C-2 e C-4), 128,8 (C-5'), 140,5 (C-6), 157,7 (C-1'), 161,1 (C-3'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ 321,1103 encontrado 321,1099.

1-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28f)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150μL; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim *m*-anisaldeído (**27f**) (175μL; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento:** 81% (0,972 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28f**: δ : 3,79 (3H, sl, H-11), 5,52 (1H, s, H-10), 5,54 (1H, s, H-7), 6,86 (1H, ddd, $J=0,7\text{Hz}$, $2,5\text{Hz}$, $8,1\text{Hz}$, H-4'), 7,08 – 7,13 (2H, m, H-1' e H-3'), 7,28 – 7,40 (4H, m, H-2, H-3, H-4 e H-5'), 7,54 (2H, dd, $J=1,0\text{Hz}$ e $6,5\text{Hz}$, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) **28f**: δ : 55,3 (C-11), 64,5 e 64,6 (C-10 e C-7), 86,3 e 86,4 (C-9 e C-8), 112,0 (C-1'), 114,2 (C-3'), 118,9 (C-5'), 126,7 (C-3), 128,5 (C-1 e C-5), 128,7 (C-2 e C-4), 129,7 (C-4'),

140,3 (C-6'), 141,9 (C-6), 159,8 (C-2'). ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}NaO_3$ 291,0997 encontrado 291,0994.

1-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28g)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μ L; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim *p*-anisaldeído (**27g**) (175 μ L; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento:** 47% (0,056 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) **28g**: δ : 3,80 (3H, s, H-11), 5,49 (1H, s, H-10), 5,54 (1H, s, H-7), 6,88 (2H, d, $J=8,7$ Hz, H-2' e H-4'), 7,32 – 7,41 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,45 (2H, dd, $J=1,3$ Hz e 7,5Hz, H-1' e H-5'), 7,53 (2H, dd, $J=1,4$ Hz e 7,9Hz, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) **28g**: δ : 55,3 (C-11), 64,2 e 64,5 (C-10 e C-7), 86,2 e 86,5 (C-9 e C-8), 114,0 (C-2' e C-4'), 126,7 (C-3), 128,1 (C-1 e C-5), 128,4 (C-2 e C-4), 128,6 (C-1' e C-5'), 132,5 (C-6'), 140,3 (C-6), 159,7 (C-3'). ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}NaO_3$ 291,0997 encontrado 291,0994.

1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28h)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (50 μ L; 0,401 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (0,5 mL; 0,802 mmol) e por fim 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-benzaldeído (**27h**) (88 mg; 0,481 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento:** 45% (0,180 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) **28g**: δ : 3,86 (3H, s, H-11), 3,87 (3H, s, H-12), 5,49 (1H, dd, $J=1,6$ Hz e 4,4Hz, H-10), 5,57 – 5,59

(1H, m, H-7), 6,77 (2H, d, $J=3,4\text{Hz}$, H-1' e H-5'), 7,34 – 7,42 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,54 – 7,59 (2H, m, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) **28g**: δ : 56,2 (C-11 e C-12), 64,5 e 64,7 (C-10 e C-7), 86,3 e 86,4 (C-9 e C-8), 103,5 (C-1' e C-5'), 126,6 (C-3), 128,5 e 128,7 (C-1 e C-5), 131,4 e 131,5 (C-2 e C-4), 134,7 (C-3'), 140,4 (C-6 e C-6'), 147,0 (C-2' e C-4'). ESI HRMS $[\text{M}^+2\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Na}_2\text{O}_5$ 360,0950 encontrado 360,3258.

1-((3-carboximetil)-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28i)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μL ; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 3-carboximetil-benzaldeído (**27i**) (236mg; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento**: 20% (0,024 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **28i**: δ : 3,89 (3H, d, $J=0,7\text{Hz}$, H-12), 5,53 (1H, s, H-10), 5,56 (1H, s, H-7), 7,29 – 7,39 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,42 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$, H-4'), 7,52 (2H, d, $J=7,5$, H-1 e H-5), 7,71 (1H, d, $J=7,5$, H-5'), 7,98 (1H, d, $J=7,5$, H-3'), 8,21 (1H, s, H-1'). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) **28i**: δ : 52,2 (C-12), 64,1 e 64,6 (C-10 e C-7), 85,9 e 86,9 (C-9 e C-8), 126,6 (C-3), 127,8 (C-1 e C-5), 128,5 (C-4'), 128,7 (C-1' e C-3'), 129,6 (C-2 e C-4), 130,5 (C-2'), 131,2 (C-5'), 140,2 (C-6'), 140,8 (C-6), 166,9 (C-11). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ 319,0946 encontrado 319,0954.

1-((4-carboximetil)-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28j)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μL ; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 4-carboximetil-

benzaldeído (**27j**) (236mg; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo.
Rendimento: 22% (0,264 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **28j**: δ : 3,91 (3H, s, H-12), 5,54 (1H, s, H-10), 5,86 (1H, s, H-7), 7,22 – 7,30 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,38 – 7,43 (2H, m, H-1 e H-5), 7,48 (2H, dt, $J=0,8\text{Hz}$ e 7,9, H-1' e H-5'), 7,92 (1H, d, $J=8,3$, H-2 e H-4). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ 319,0946 encontrado 319,0954.

1-(4-metil-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (**28k**)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μL ; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 4-metil-benzaldeído (**27k**) (170 μL ; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo.
Rendimento: 22% (0,264 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **28k**: δ : 2,35 (3H, s, H-11), 5,50 (1H, s, H-10), 5,53 (1H, s, H-7), 7,17 (2H, d, $J=7,9\text{Hz}$, H-2' e H-4'), 7,31 – 7,38 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,41 (2H, dd, $J=1,4\text{Hz}$ e 6,6Hz, H-1 e H-5), 7,52 (2H, d, $J=7,6\text{Hz}$, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) **28k**: δ : 21,4 (C-11), 64,5 e 64,6 (C-10 e C-7), 86,2 e 86,6 (C-9 e C-8), 126,6 (C-3), 128,4 (C-1, C-5, C-1' e C-5'), 128,6 (C-2' e C-4'), 129,3 (C-2 e C-4), 138,3 (C-6'), 140,3 (C-6). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ 275,1048 encontrado 275,1048.

1-(3-ciano-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (**28l**)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μL ; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 3-ciano-benzaldeído (**27l**) (188 mg; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo.
Rendimento: 45% (0,540 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **28l**: δ : 5,54 (1H, s, H-10), 5,55 (1H, s, H-7), 7,35 – 7,44 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,46 – 7,53 (3H, m, H-1, H-5 e H-5'), 7,60 (1H, dt, $J=1,4\text{Hz}$ e $7,7\text{Hz}$, H-4'), 7,75 (1H, dd, $J=1,6\text{Hz}$ e $7,8\text{Hz}$, H-3'), 7,82 (1H, s, H-1'). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) **28l**: δ : 63,4 e 64,5 (C-10 e C-7), 85,3 e 87,2 (C-9 e C-8), 112,5 (C-2') 118,6 (C11), 126,6 (C-3), 128,7 (C-1, C-5), 128,8 (C-2 e C-4), 129,4 (C-4'), 130,3 (C-1'), 131,1 (C-3'), 132,0 (C-5'), 139,9 (C-6'), 141,7 (C-6). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 262,0886 encontrado 262,0866.

1-(4-ciano-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28m)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μL ; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 4-ciano-benzaldeído (**27m**) (188 mg; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento:** 35% (0,420 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28m**: δ : 5,50 (1H, s, H-10), 5,54 (1H, s, H-7), 7,33 – 7,38 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,47 (2H, d, $J=7,6\text{Hz}$, H-1, H-5), 7,60 (4H, s, H-1', H-2', H-4' e H-5'). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) **28**: δ : 63,6 e 64,5 (C-10 e C-7), 85,3 e 87,2 (C-9 e C-8), 112,0 (C-3') 118,6 (C11), 126,6 (C-3), 127,2 (C-1, C-5), 128,7 (C-1', C-5'), 128,8 (C-2 e C-4), 132,4 (C-2' e C-4'), 139,8 (C-6'), 145,2 (C-6). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ 286,0844 encontrado 286,0838.

1-(4-(dimetilamino)-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28n)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μL ; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 4-(dimetilamino)-

benzaldeído (**27n**) (215 mg; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo.
Rendimento: 47% (0,564 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28n**: δ : 2,97 (6H, s, H-11 e H-12), 5,48 (1H, s, H-10), 5,56 (1H, s, H-7), 6,73 (2H, d, $J=8,9\text{Hz}$, H-2' e H-4'), 7,35 – 7,44 (5H, m, H-2, H-3, H-4, H-1' e H-5'), 7,57 (2H, d, $J=7,5\text{Hz}$, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) **28n**: δ : 40,5 (C-11 e C-12), 64,5 e 64,6 (C-10 e C-7), 85,9 e 87,0 (C-9 e C-8), 112,5 (C-2' e C-4') 126,7 (C-3), 127,9 (C-1, C-5), 128,3 (C-1', C-5'), 128,6 (C-2 e C-4), 140,5 (C-6 e C-6'), 150,8 (C-3'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 282,1494 encontrado 282,1498.

1-(3-nitro-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28o**)**

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μL ; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 3-nitrobenzaldeído (**27o**) (218 mg; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo.
Rendimento: 40% (0,480 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) **28o**: δ : 5,52 (1H, s, H-10), 5,59 (1H, s, H-7), 7,32 - 7,39 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,48 – 7,53 (3H, m, H-1, H-5 e H-5'), 7,82 (1H, dt, $J=0,7\text{Hz}$ e $7,5\text{Hz}$, H-4'), 8,14 (1H, ddd, $J=0,8\text{Hz}$, $2,2\text{Hz}$ e $8,2\text{Hz}$, H-3'), 8,38 (1H, q, $J=2,2\text{Hz}$, H-1'). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) **28o**: δ : 64,1 e 64,4 (C-10 e C-7), 85,9 e 86,9 (C-9 e C-8), 126,6 (C-3'), 127,8 (C-1), 128,5 (C-3), 128,7 (C-1, C-5), 129,6 (C-2 e C-4), 130,5 (C-4'), 131,2 (C-5'), 140,2 (C-6'), 140,8 (C-6), 166,9 (C-2'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4$ 306,0742 encontrado 306,0749.

1-(4-nitro-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28p)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (100μL; 0,803 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,0 mL; 1,61 mmol) e por fim 4-nitrobenzaldeído (**27p**) (146 mg; 0,964 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento:** 31% (0,249 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28p**: δ : 5,50 (1H, s, H-10), 5,63 (1H, s, H-7), 7,28 -7,38 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,52 (2H, dd, $J=1,1\text{Hz}$ e $6,9\text{Hz}$, H-1 e H-5), 7,76 (2H, dd, $J=1,3\text{Hz}$ e $8,5\text{Hz}$, H-2' e H-4'), 8,22 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$, H-1' e H-5'). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) **28p**: δ : 62,6 e 63,5 (C-10 e C-7), 84,8 e 86,7 (C-9 e C-8), 123,1 (C-2' e C-4'), 126,4 (C-3), 127,3 (C-1, C-5), 127,7 (C-1', C-5'), 128,1 (C-2 e C-4), 141,1 (C-6), 147,6 (C-3'), 148,7 (C-6'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4$ 306,0742 encontrado 306,0743.

1-(3-cloro-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28q)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150μL; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 3-clorobenzaldeído (**27q**) (163μL; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento:** 40% (0,480 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28q**: δ : 5,50 (1H, s, H-10), 5,58 (1H, s, H-7), 7,28 -7,31 (2H, m, H-1 e H-5), 7,33 - 7,39 (3H, m, H-2, H-3 e H-4), 7,40 (1H, t, $J=1,4\text{Hz}$, H-4'), 7,51 (1H, d, $J=1,2\text{Hz}$, H-5'), 7,53 (2H, s, H-1' e H-3'). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) **28q**: δ : 63,9 e 64,6 (C-10 e C-7), 85,8 e 86,8 (C-9 e C-8), 124,7 (C-1'), 126,6 (C-3), 126,8 (C-1, C-5 e C-5'), 128,6 (C-3'), 128,7 (C-2 e C-4), 129,9 (C-4'), 134,9 (C-2'), 140,1 (C-6), 142,2 (C-6'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNaO}_2$ 295,0502 encontrado 295,0532.

1-(4-cloro-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28r)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150μL; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 4-clorobenzaldeído (**27r**) (163μL; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo.

Rendimento: 47% (0,564 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28r**: δ : 5,49 (2H, s, H-7 e H-10), 7,34 (5H, m, H-1 a H-5), 7,52 (4H, d, $J=8,1\text{Hz}$, H-1' a H-5'). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) **28r**: δ : 64,2 e 65,0 (C-10 e C-7), 86,8 e 87,5 (C-9 e C-8), 127,8 (C-3), 129,1 (C-1, C-5, C-1' e C-5'), 129,5 (C-2, C-4, C-2' e C-4'), 134,8 (C-3'), 141,6 (C-6), 142,7 (C-6'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNaO}_2$ 295,0502 encontrado 295,0514.

1-(3-fluor-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28s)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150μL; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 3-fluorobenzaldeído (**27s**) (163μL; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo.

Rendimento: 47% (0,564 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) **28s**: δ : 5,51 (2H, d, $J=4,9\text{Hz}$, H-7 e H-10), 7,01 (1H, ddd, $J=1,8\text{Hz}$, 3,2Hz e 9,8Hz, H-4'), 7,21 – 7,39 (6H, m, H-2, H-3, H-4, H-1', H-3' e H-5'), 7,50 (2H, d, $J=7,5\text{Hz}$, H-1 e H-5). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FNaO}_2$ 279,0797 encontrado 279,0799.

1-(4-fluor-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28t)

Seguindo o procedimento geral, solução de carbinol **26** (150 μ L; 1,20 mmol) em THF (2 mL) adicionada de *n*-BuLi (1,5 mL; 2,40 mmol) e por fim 4-fluor-benzaldeído (**27t**) (163 μ L; 1,44 mmol). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento:** 47%(0,564 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (300 MHz, CD_3Cl_3) **28s**: δ : 5,56 (1H, d, $J=1,3\text{Hz}$, H-10), 5,84 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$, H-7), 7,05 – 7,12 (1H, m, H-1'), 7,18 (1H, tt, $J=7,5\text{Hz}$, H-2'), 7,36 – 7,43 (4H, m, H-2, H-3, H-4 e H-5'), 7,55 (2H, dd, $J=1,3\text{Hz}$ e $6,4\text{Hz}$, H-1 e H-5), 7,65 (1H, tt, $J=2,0\text{Hz}$ e $7,6\text{Hz}$, H-4'). RMN ^{13}C (300 MHz, CD_3Cl_3) **28r**: δ : 64,7 (C-10 e C-7), 85,3 (C-9 e C-8), 115,5 (C-2'), 115,8 (C-4'), 124,4 e 124,5 (C-1 e C-2), 126,7 (C-3), 128,3 e 128,4 (C-1' e C-5'), 128,6 e 128,7 (C-2 e C-4), 130,3 (C-6'), 130,4 (C-6), 140,1 (C-3'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FO}_2$ 255,0821 encontrado 255,2325.

4.2.1.2 Procedimento geral de síntese de derivados 1,4-diaril-1,4-diidroxílico

Uma solução de 1,4-diarilacetileno-1,4-glicol**3** em MeOH foi tratada com dióxido de platina (PtO_2) e submetida a uma pressão de 10 atm em hidrogenador, por 2 horas e 30 minutos. Ao final, a mistura foi filtrada em celite para remoção do catalisador. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia flash automatizada (Biotage®), eluindo com gradiente hexano: acetato de etila (8:2 v/v).

1,4-difenil-butan-1,4-diol (30a)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-diidroxílico, empregando 1,4-difenil-but-2-in-1,4-diol (**28a**) (32,2 mg; 0,135mmol), PtO_2 (3,0mg), MeOH (2mL). O produto foi obtido como sólido branco. Ponto de fusão: 100-103°C. **Rendimento:** 92% (0,121 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **30a**: δ : 1,65-1,92 (4H, m, H-8 e H-9), 4,54 – 4,68 (2H, m, H-7 e H-10), 7,14 - 7,34 (10H, m, H-1 a H-5 e H-1' a H-5'). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **30a**: δ : 35,1 e 35,9 (C-8 e C-9), 74,2 e 74,6 (C-10 e C-7), 125,8 (C-3 e C-3'), 127,5 (C-1, C-5, C-1' e C-5'), 128,4 (C-2, C-4, C-2' e C-4'), 144,6 e 144,7 (C-6 e C-6'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ 265,1204 encontrado 265,1196.

1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (30b)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-diidroxílico, empregando 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (**28b**) (210,0 mg; 0,704 mmol), PtO_2 (21,0 mg), MeOH (5mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. **Rendimento:** 70% (0,493 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **30b**: δ : 1,79 – 1,98 (4H, m, H-8 e H-9), 3,83 (6H, d, $J=0,7\text{Hz}$, H-11 e H-3), 3,85 (3H, s, H-12), 4,62 – 4,69 (1H, m, H-10), 4,71 – 4,78 (1H, m, H-7), 6,55 (2H, s, H-1' e H-5'), 7,27 – 7,30 (1H, m, H-3), 7,32 - 7,36 (4H, m, H-1, H-2, H-4 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **30b**: δ : 35,2, 35,3, 35,9 e 36,0 (C-8 e C-9), 56,1 (C-11 e C-13), 60,9 (C-12), 74,4, 74,5, 74,6 e 74,9 (C-10 e C-7), 102,6 (C-1' e C-5'), 125,8 (C-3'), 127,6 (C-1 e C-5), 128,5 (C-2 e C-4), 137,1 (C-3'), 140,4 e 140,5 (C-6'), 144,5 e 144,6 (C-6),

153,3 (C-2' e C-4'). ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{19}H_{24}NaO_5$ 355,1521 encontrado 355,1519.

1-(3,5-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (30c)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-diidroxicó, empregando 1-(3,5-dimetoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (**28c**) (103,0 mg; 0,345 mmol), PtO_2 (11,3 mg), MeOH (3,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 81% (0,279 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) de **30c**: δ : 1,77 – 1,94 (4H, m, H-8 e H-9), 3,77 (6H, s, H-11 e H-12), 4,60 – 4,76 (2H, m, H-7 e H-10), 6,34 – 6,37 (1H, m, H-3'), 6,47 – 6,50 (2H, s, H-1' e H-5'), 7,27 – 7,29 (1H, m, H-3), 7,31 – 7,35 (4H, m, H-1, H-2, H-4 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, $CDCl_3$) de **30c**: δ : 34,0, 34,3 e 35,4 (C-8 e C-9), 55,3 (C-11 e C-12), 81,1, 81,2, 81,3 e 81,4 (C-10 e C-7), 99,1 (C-3'), 103,3 e 103,8 (C-1' e C-5'), 125,6 e 126,0 (C-3'), 127,2 e 127,3 (C-1 e C-5), 128,3 e 128,4 (C-2 e C-4), 142,8 e 143,6 (C-6'), 145,7 e 146,4 (C-6), 160,8 e 160,9 (C-2' e C-4'). ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{22}NaO_4$ 325,1416 encontrado 325,1014.

1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (30d)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-diidroxicó, empregando 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (**28d**) (61,7 mg; 0,207 mmol), PtO_2 (6,8 mg), MeOH (3,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 95% (0,197 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **30d**: δ : 1,75 – 1,95 (4H, m, H-8 e H-9), 3,85 (6H, s, H-11 e H-12), 4,60 – 4,74 (2H, m, H-7 e H-10), 6,78 – 6,85 (2H, m, H-1' e H-3'), 6,87 (1H, s, H-5'), 7,24 – 7,28 (1H, m, H-3), 7,29– 7,35 (4H, m, H-1, H-2, H-4 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **30d**: δ : 35,1, 35,2, 35,9 e 36,0 (C-8 e C-9), 55,9 (C-11 e C-12), 74,1, 74,2, 74,4 e 74,6 (C-10 e C-7), 109,0 (C-1'), 111,0 (C-4'), 118,1 (C-5'), 125,8 (C-3), 127,5 (C-1 e C-5), 128,4 (C-2 e C-4), 137,3 e 137,4 (C-6'), 144,6 e 144,7 (C-6), 148,4 (C-3'), 149,1 (C-2'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{H}]^-$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4$ 301,1440 encontrado 301,1433.

1-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (30e)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-diidroxílico, empregando 1-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (**28e**) (29,5 mg; 0,099 mmol), PtO_2 (3,0 mg), MeOH (2,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 87% (0,086 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **30e**: δ : 1,80 – 1,92 (4H, m, H-8 e H-9), 3,78 (3H, s, H-12), 3,79 (3H, d, $J=1,3\text{Hz}$, H-11), 4,67 – 4,77 (1H, m, H-10), 4,83 – 4,91 (1H, m, H-7), 6,43 (1H, d, $J=2,7\text{Hz}$, H-4'), 6,47 (1H, dd, $J=1,3\text{Hz}$ e $2,3\text{Hz}$, H-2'), 7,20 (1H, dd, $J=2,2\text{Hz}$ e $8,0\text{Hz}$, H-5'), 7,24 – 7,29 (1H, m, H-3), 7,31 – 7,34 (4H, m, H-1, H-2, H-4 e H-5). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{H}]^-$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4$ 301,1440 encontrado 301,1441.

1-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (30f)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-diidroxílico, empregando 1-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (**28f**) (401,7 mg; 1,48 mmol),

PtO₂ (44,8 mg), MeOH (16,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 79% (1,17mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **30f**: δ: 1,80 – 1,97 (4H, m, H-8 e H-9), 3,83 (3H, s, H-11), 4,65 – 4,76 (2H, m, H-7 e H-10), 6,82 (1H, dt, *J*=2,4Hz e 8,0Hz, H-5'), 6,87 (1H, s, H-5'), 6,89 – 6,95 (2H, m, H-1' e H-3'), 7,23 – 7,31 (2H, m, H-3 e H-4'), 7,33 - 7,39 (4H, m, H-1, H-2, H-4 e H-5). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) de **30f**: δ: 35,1 e 35,9 (C-8 e C-9), 55,2 (C-11), 74,1, 74,2, 74,5 e 74,6 (C-10 e C-7), 111,3 (C-1'), 112,9 e 113,0 (C-3'), 118,2 (C-5'), 125,9 (C-3), 127,5 (C-1 e C-5), 1285 (C-2 e C-4), 129,5 (C-4'), 144,5 e 144,6 (C-6), 146,3 e 146,4 (C-6'), 159,7 (C-2'). ESI HRMS [M⁺Na]⁺ calculado para C₁₇H₂₀NaO₃ 295,1310 encontrado 295,1322.

1-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30g**)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-diidroxílico, empregando 1-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-but-2-in-1,4-diol (28g) (401,7 mg; 1,48 mmol), PtO₂ (44,8 mg), MeOH (16,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 79% (1,17 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **30g**: δ: 1,75 – 1,90 (4H, m, H-8 e H-9), 3,79 (3H, s, H-11), 4,62 – 4,75 (2H, m, H-7 e H-10), 6,83 – 6,89 (2H, m, H-2' e H-4'), 7,21 – 7,26 (2H, m, H-1' e H-5'), 7,26 – 7,29 (1H, m, H-3), 7,30 - 7,35 (4H, m, H-1, H-2, H-4 e H-5). ESI HRMS [M⁺Na]⁺ calculado para C₁₇H₂₀NaO₃ 295,1310 encontrado 295,1322.

4.2.1.3 Procedimento geral de síntese de derivados 1,4-diaril-1,4-dicetonas

Uma solução de 1,4-diaril-1,4-diidroxílico (**5**) em EtOAc (2mL) foi tratado com ácido 2-iodóxibenzoico –IBX(3 equivalentes). A suspensão foi aquecida à temperatura de 80 °C e agitada por 3 horas. Após esse período foi resfriada à

temperatura ambiente e filtrada em placa sinterizada, com auxílio de celite, e lavada com EtOAc. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia flash automatizada (Biotage®), eluindo com gradiente hexano: acetato de etila (8:2 v/v).

1,4-difenil-butan-1,4-diona (29a)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-dicetona, empregando 1,4-difenil-butan-1,4-diol (**30a**) (28,6 mg; 0,118 mmol), EtOAc (2,0 mL), IBX (99,0mg; 0,354 mmol). O produto foi obtido como sólido branco. **Ponto de fusão:** 140-143°C. **Rendimento:** 98% (0,116 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **29a**: δ : 3,40 (4H, s, H-8 e H-9), 7,41 (4H, t, $J=7,5\text{Hz}$, H-2, H-4, H-2' e H-4'), 7,51 (2H, m, H-3 e H-3'), 7,98 (4H, dd, $J=1,1\text{Hz}$ e $7,1\text{Hz}$, H-1, H-5, H-1' e H-5'). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **29a**: δ : 31,5 (C-8 e C-9), 127,1 (C-2, C-4, C-2' e C-4'), 127,6 (C-1, C-5, C-1' e C-5'), 132,1 (C-3 e C-3'), 135,7 (C-6 e C-6'), 197,7 (C-7 e C-10). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NaO}_2$ 261,0891 encontrado 261,0898.

1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diona (29b)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-dicetona, empregando 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30b**) (36,6 mg; 0,110 mmol), EtOAc (2,0 mL), IBX (93,0 mg; 0,330 mmol). O produto foi obtido como sólido amarelo: 102- 104°C. Rendimento: 74% (0,081 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **29b**: δ : 3,46 (4H, t, $J=2,9\text{Hz}$, H-8 e H-9), 3,93 (9H, s, H-11, H-12 e H-13), 7,31 (2H, s, H-1' e H-5'), 7,49 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$, H-2 e H-4), 7,59 (1H, m, H-3), 8,05 (2H, dd, $J=1,5\text{Hz}$ e $8,0\text{Hz}$, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **29b**: δ : 32,4 e 32,7 (C-8 e C-9),

56,3 (C-11 e C-13), 60,9 (C-12), 105,7 (C-1' e C-5'), 128,1 (C-2 e C-4), 128,6 (C-1 e C-5), 132,1 (C-6'), 133,2 (C-3), 136,8 (C-6), 142,8 (C-3'), 153,1 (C-2' e C-4'), 197,7 e 198,8 (C-7 e C-10). ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{19}H_{20}NaO_5$ 351,1208 encontrado 351,1224.

1-(3,5-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diona (29c)

Segundo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-dicetona, empregando 1-(3,5-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30c**) (88,6 mg; 0,293 mmol), EtOAc (5,0 mL), IBX (246,1 mg; 0,879 mmol). O produto foi obtido como cristal translúcido amarelo escuro: 88-90°C. Rendimento: 54% (0,158 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) de **29c**: δ : 3,44 (4H, t, $J=2,3$ Hz, H-8 e H-9), 3,84 (6H, s, H-11 e H-12), 6,67 (1H, t, $J=2,3$ Hz, H-3'), 7,18 (2H, d, $J=2,3$ Hz, H-1' e H-5'), 7,48 (2H, m, H-2 e H-4), 7,58 (1H, ddt, $J=1,4$ Hz, 7,3Hz e 7,9Hz, H-3), 8,04 (2H, dd, $J=1,4$ Hz e 7,0Hz, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) de **29c**: δ : 32,6 e 32,7 (C-8 e C-9), 55,6 (C-11 e C-12), 105,5 (C-3'), 105,9 (C-1' e C-5'), 128,1 (C-2 e C-4), 128,6 (C-1 e C-5), 133,2 (C-3), 136,7 (C-6), 138,6 (C-6'), 160,8 (C-2' e C-4'), 198,4 e 198,7 (C-7 e C-10). ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}NaO_4$ 321,1103 encontrado 321,1098.

1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diona (29d)

Segundo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-dicetona, empregando 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30d**) (123,3 mg; 0,408 mmol), EtOAc (8,0 mL), IBX (342,6 mg; 1,22 mmol). O produto foi obtido como microcristal leitoso: 101-104°C. Rendimento: 50% (0,204 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **29d**: δ : 3,44 (4H, m, H-8 e H-9), 3,86 (3H, s, H-11), 3,91 (3H, s, H-12), 6,47 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$, H-1'), 7,53 (1H, dd, $J=2,3\text{Hz}$ e $8,7\text{Hz}$, H-5'), 7,47 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$, H-2 e H-4), 7,56 (1H, ddt, $J=1,4\text{Hz}$, $7,3\text{Hz}$ e $7,9\text{Hz}$, H-3), 7,88 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$, H-4'), 8,04 (2H, dd, $J=1,5\text{Hz}$ e $7,1\text{Hz}$, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **29d**: δ : 33,0 (C-9), 37,8 (C-8), 55,5 (C-11 e C-12), 98,3 (C-1'), 105,1 (C-4'), 120,6 (C-5'), 128,1 (C-2 e C-4), 128,5 (C-1 e C-5), 132,9 (C-3), 132,9 (C-6'), 137,0 (C-6), 161,1 (C-2'), 164,5 (C-3'), 198,3 e 199,4 (C-7 e C-10). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ 321,1103 encontrado 321,1120.

1-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diona (29e)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-dicetona, empregando 1-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30e**) (106,4 mg; 0,352 mmol), EtOAc (7,0 mL), IBX (220,0 mg; 1,056 mmol). O produto foi obtido como cristal amarelo: 53-55°C. Rendimento: 72% (0,253 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **29e**: δ : 3,45 (4H, t, $J=2,3\text{Hz}$, H-8 e H-9), 3,94 (3H, s, H-11), 3,96 (3H, s, H-12), 6,92 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, H-5'), 7,49 (2H, m, H-2 e H-4), 7,58 (2H, m, H-2' e H-3), 7,72 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$ e $8,4\text{Hz}$, H-4'), 8,05 (2H, dd, $J=1,5\text{Hz}$ e $7,1\text{Hz}$, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **29e**: δ : 32,2 e 32,7 (C-8 e C-9), 56,0 e 56,1 (C-11 e C-12), 110,0 (C-2'), 110,1 (C-4'), 122,8 (C-6'), 128,1 (C-2 e C-4), 128,6 (C-1 e C-5), 130,0 (C-5'), 133,2 (C-3), 136,8 (C-6), 149,0 (C-1'), 153,3 (C-3'), 197,3 e 199,7 (C-7 e C-10). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ 321,1103 encontrado 321,1116.

1-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diona (29f)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-dicetona, empregando 1-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30f**) (100,4 mg; 0,369 mmol), EtOAc (7,0 mL), IBX (309,7 mg; 1,106 mmol). O produto foi obtido como microcristal amarelo escuro: 69-71°C. Rendimento: 91% (0,336 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **29f**: δ : 3,44 (4H, s, H-8 e H-9), 3,86 (3H, s, H-11), 7,12 (1H, ddd, $J=0,9$ Hz, 2,7Hz e 8,3Hz, H-3'), 7,39 (1H, t, $J=7,9$ Hz, H-4'), 7,48 (2H, t, $J=7,3$ Hz, H-2 e H-4), 7,54 – 7,55 (1H, m, H-1'), 7,58 (1H, ddt, $J=1,3$ Hz, 7,4Hz e 7,9Hz, H-3), 7,64 (1H, dt, $J=1,0$ Hz e 8,0Hz, H-5'), 8,04 (2H, dd, $J=1,4$ Hz e 7,1Hz, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **29f**: δ : 32,6 e 32,8 (C-8 e C-9), 55,5 (C-11), 112,3 (C-1'), 119,8 (C-3'), 120,9 (C-5'), 128,2 (C-2 e C-4), 128,6 (C-1 e C-5), 129,6 (C-4'), 133,2 (C-3), 136,8 (C-6), 138,1 (C-6'), 159,8 (C-2'), 198,6 e 198,8 (C-7 e C-10). ESI HRMS $2[\text{M}^+\text{K}]$ calculado para $2(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{KO}_2)^+$ 613,1474 encontrado 613,3727.

1-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diona (29g)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-dicetona, empregando 1-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30g**) (111,2 mg; 0,299 mmol), EtOAc (8,0 mL), IBX (251,1 mg; 0,896 mmol). O produto foi obtido como microcristal amarelo: 99-100°C. Rendimento: 73% (0,218 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **29g**: δ : 3,44 (4H, m, H-8 e H-9), 3,88 (3H, s, H-11), 6,95 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H-2' e H-4'), 7,48 (2H, t, $J=7,1$ Hz, H-2 e H-4), 7,58 (1H, ddt, $J=1,4$ Hz, 7,4Hz e 7,9Hz, H-3), 8,00 – 8,07 (4H, m, H-1, H-5, H-1' e H-5'). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **29g**: δ : 32,2 e 32,7 (C-8 e C-9), 55,5 (C-11), 113,7 (C-2' e C-4'), 128,1 (C-2 e C-4), 128,6 (C-1 e C-5), 129,9 (C-6'), 130,4 (C-1' e C-5'), 133,1 (C-3), 136,8 (C-6), 163,5 (C-3'), 159,8 (C-2'), 197,2 e

198,9 (C-7 e C-10). ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}NaO_3$ 291,0997 encontrado 291,0996.

4.2.1.4 Procedimento geral de síntese de derivados 2,5-diaril-tetraidrofurano

Uma solução de 1,4-diaril-1,4-diidroxílico⁵ em $CHCl_3$ (1mL) foi resfriado à temperatura de 0°C, e tratada gota-a-gota com solução de ácido trifluoracético – TFA (5 equivalentes) em $CHCl_3$ (1mL). A reação foi mantida sob agitação por 2h à 0°C. Após esse período, a temperatura foi elevada à ambiente e permaneceu até total consumo do material de partida. A seguir, a reação foi diluída em $CHCl_3$ (2,0mL) neutralizada com solução de NaOH 10%. As fases orgânicas e aquosa foram separadas, a fase aquosa lavada com $CHCl_3$ (2 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, e posteriormente secos com $MgSO_4$ e concentrado em evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com gradiente hexano: acetato de etila (9:1 v/v).

2,5-difenil-tetraidrofurano (31a)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-tetraidrofurano, empregando 1,4-difenil-butan-1,4-diol (**30a**) (20,3 mg; 0,085 mmol), $CHCl_3$ (2,0 mL), TFA (32,5μL, 0,425 mmol) em $CHCl_3$ (1,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 42% (0,036 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) de **31a**: δ : 1,79 -1,97 (4H, m, H-8 e H-9), 4,68 – 4,79 (2H, m, H-7 e H-10), 7,24 – 7,30 (2H, m, H-3 e H-3'), 7,30 - 7,39 (8H, m, H-1, H-2, H-4, H-5, H-1', H-2', H-4' e H-5'). RMN ^{13}C (400 MHz, $CDCl_3$) de **31a**: δ : 35,2e 35,9 (C-8 e C-9), 74,3 e 74,7 (C-10 e C-7), 125,8 (C-3 e C-3'), 127,5 e 127,6 (C-1, C-5, C-1' e C-5'), 128,5 (C-2, C-4, C-2' e C-4'), 144,5 e 144,6 (C-6 e C-6'). ESI HRMS $[M^+MeCN]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}NO$ 265,1457 encontrado 265,1178.

2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-fenil-tetraidrofurano (31b)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 1,4-diaril-1,4-diidroxílico, empregando 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30b**) (25,2 mg; 0,076 mmol), CHCl_3 (2,0 mL), TFA (29,1 μL , 0,380 mmol) em CHCl_3 (1,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 52% (0,039 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **31b**: δ : 1,95 – 2,08 (2H, m, H-9), 2,40 – 2,54 (2H, m, H-8), 3,84 (6H, s, H-11 e H-13), 3,88 (3H, s, H-12), 5,00 – 5,12 (1H, m, H-10), 5,17 – 5,30 (1H, m, H-7), 6,65 (2H, d, $J=3,1\text{Hz}$, H-1' e H-5'), 7,26 – 7,31 (1H, m, H-3), 7,34 – 7,48 (4H, m, H-1, H-2, H-4 e H-5). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 355,1784 encontrado 355,1519.

2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-fenil-tetraidrofurano (31c)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-tetraidrofurano, empregando 1-(3,5-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30c**) (20,7 mg; 0,068 mmol), CHCl_3 (2,0 mL), TFA (26,5 μL , 0,342 mmol) em CHCl_3 (1,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 30% (0,020 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **31c**: δ : 1,85 – 1,97 (2H, m, H-9), 2,29 – 2,42 (2H, m, H-8), 3,71 (3H, s, H-11), 3,73 (3H, s, H-12), 4,91 – 5,02 (1H, m, H-10), 5,11 – 5,22 (1H, m, H-7), 6,30 (1H, q, $J=2,3\text{Hz}$, H-3'), 6,49 – 6,55 (2H, m, H-1' e H-5'), 7,21 – 7,40 (5H, m, H-1, H-2, H-3, H-4 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **31c**: δ : 34,0, 34,3 e 35,4 (C-8 e C-9), 55,3 (C-11 e C-12), 81,1, 81,2, 81,3 e 81,4 (C-10 e C-7), 99,1 (C-3'), 103,3 e 103,9 (C-1' e C-5'), 125,6 e 126,0 (C-3), 127,2 e 127,3 (C-1 e C-5), 128,3 e 128,4 (C-2, C-4, C-2' e C-4'), 145,7

(C-6 e C-6'), 160,8 (C-2' e C-4'). ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{20}NaO_3$ 307,1310 encontrado 307,1293.

2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-fenil-tetraidrofurano (31d)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-tetraidrofurano, empregando 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30d**) (30,8 mg; 0,102 mmol), $CHCl_3$ (3,0 mL), TFA (39,0 μ L, 0,510 mmol) em $CHCl_3$ (1,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 65% (0,066 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) de **6d**: δ : 1,96 – 2,06 (2H, m, H-9), 2,40 – 2,51 (2H, m, H-8), 3,84 (3H, s, H-11), 3,88 (3H, s, H-12), 4,99 – 5,11 (1H, m, H-10), 5,16 – 5,31 (1H, m, H-7), 6,65 (2H, d, $J=3,1$ Hz, H-1' e H-4'), 7,26 – 7,32 (1H, m, H-5'), 7,32 – 7,45 (5H, m, H-1, H-2, H-3, H-4 e H-5). ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{20}NaO_3$ 307,1310 encontrado 307,1301.

2-(2,4-dimetoxi-fenil)-5-fenil-tetraidrofurano (31e)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-tetraidrofurano, empregando 1-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30e**) (9,8 mg; 0,032 mmol), $CHCl_3$ (1,0 mL), TFA (13,0 μ L, 0,160 mmol) em $CHCl_3$ (1,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 45% (0,014 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) de **31e**: δ : 1,82 – 2,00 (2H, m, H-9), 2,34 – 2,53 (2H, m, H-8), 3,81 (3H, s, H-11), 3,82 (3H, d, $J=2,4$ Hz, H-12), 5,00 – 5,46 (2H, 3t, $J=6,8$ Hz, H-7 e H-10), 6,45 – 6,53 (2H, m, H-2' e H-4'), 7,27 – 7,53 (6H, m, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5 e H-5'). RMN ^{13}C (400 MHz, $CDCl_3$) de **31e**: δ : 33,1, 33,9, 34,3 e 35,5 (C-8 e C-9), 55,3 e 55,4 (C-11 e C-12), 80,8 e 80,9

(C-7 e C-10), 98,3 e 98,4 (C-2'), 103,8 (C-4'), 124,0 e 124,6 (C-6'), 125,6 (C-3), 126,4 e 126,7 (C-5'), 127,0 e 127,2 (C-1 e C-5), 128,3 (C-2 e C-4), 143,2, 144,0 (C-6), 157,2; 157,3; 159,8; 159,9 (C-1' e C-3'). ESI HRMS $[M^+H]$ calculado para $C_{18}H_{19}O_3$ 283,1334 encontrado 283,2628.

2-(3-metoxi-fenil)-5-fenil-tetraidrofurano (**31f**)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-tetraidrofurano, empregando 1-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30f**) (36,9 mg; 0,135 mmol), $CHCl_3$ (3,0 mL), TFA (51,8 μ L, 0,677 mmol) em $CHCl_3$ (1,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 40% (0,054 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) de **31f**: δ : 1,86 – 1,96 (2H, m, H-9), 2,33 – 2,42 (2H, m, H-8), 3,74 (3H, d, $J=8,2$ Hz, H-11), 4,95 – 5,01 (1H, m, H-10), 5,16 – 5,21 (1H, m, H-7), 6,72 – 6,77 (1H, m, H-5'), 6,89 – 6,97 (2H, m, H-1' e H-3'), 7,18 – 7,23 (2H, m, H-3 e H-4'), 7,26 – 7,40 (4H, m, H-1, H-2, H-4 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, $CDCl_3$) de **31f**: δ : 34,3, 34,4 e 35,6 (C-8 e C-9), 55,2 e 55,3 (C-11), 81,1, 81,2, 81,3 e 81,4 (C-10 e C-7), 111,0 e 111,6 (C-3'), 112,6 e 112,7 (C-1'), 117,9 e 118,3 (C-5'), 125,6 e 126,0 (C-3), 127,2 e 126,0 (C-1 e C-5), 128,4 (C-2 e C-4), 129,4 (C-4'), 142,9, 143,6, 144,8 e 145,5 (C-6 e C-6'), 159,7 (C-2'). ESI HRMS $[M^+Na]$ calculado para $C_{17}H_{18}NaO_2$ 277,1204 encontrado 277,1236.

2-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-tetraidrofurano (**31g**)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-tetraidrofurano, empregando 1-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-butan-1,4-diol (**30g**) (42,2 mg; 0,155 mmol), $CHCl_3$ (3,0 mL), TFA (59,3 μ L, 0,775 mmol) em $CHCl_3$ (1,0 mL). O produto foi obtido como óleo amarelo. Rendimento: 67% (0,104 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **31g**: δ : 1,84 – 1,95 (2H, m, H-9), 2,25 – 2,42 (2H, m, H-8), 3,72 (3H, s, H-11), 4,89 – 4,97 (1H, m, H-10), 5,10 – 5,19 (1H, m, H-7), 6,80 – 6,84 (2H, m, H-2' e H-4'), 7,25 – 7,37 (6H, m, H-1, H-2, H-4, H-5, H-1' e H-5'). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **31g**: δ : 34,3, 34,6, 35,6 e 35,7 (C-8 e C-9), 55,3 (C-11), 81,1 e 81,2 (C-7 e C-10), 113,8 (C-2' e C-4'), 125,6 e 126,0 (C-3), 127,0 e 127,4 (C-1 e C-5), 127,3 e 127,4 (C-1' e C-5'), 128,4 (C-2 e C-4), 134,9 e 135,6 (C-6'), 143,1 e 143,8 (C-6), 158,9 e 159,0 (C-3'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ 277,1204 encontrado 277,1218.

4.2.1.5 Procedimento geral de síntese de derivados 2,5-diaril-furano

Uma solução de 1,4-diaril-1,4-dicetona **29** em MeCN foi tratada com ácido trifílico – TfOH (1,1 equivalentes). A mistura foi irradiada em aparelho de micro-ondas durante 20 minutos, à temperatura de 80°C e potencia de 100W. Após esse período de irradiação, a reação foi neutralizada com solução saturada de NaHCO_3 . As fases orgânicas e aquosa foram separadas, a fase aquosa lavada com EtOAc (2 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, e posteriormente secos com MgSO_4 e concentrado em evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com gradiente hexano: acetato de etila (9:1 v/v).

2,5-bifenil-furano (**32a**)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-furano, empregando 1,4-difenil-1,4-dicetona (**29a**) (31,5 mg; 0,132 mmol), MeCN (2,0 mL), TfOH (12,8 μL ; 0,145 mmol). O produto foi obtido como sólido branco. **Ponto de fusão:** 75-77°C. **Rendimento:** 74% (0,097 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **32a**: δ : 6,74 (2H, s, H-8 e H-9), 7,27 (2H, ddt, $J=1,9\text{Hz}$, 7,4Hz e 10,3Hz, H-3 e H-3'), 7,41 (4H, t, $J=7,4\text{Hz}$, H-2, H-4, H-2' e H-4'), 7,75 (4H, dd, $J=1,2\text{Hz}$ e 7,2Hz, H-1, H-5, H-1' e H-5'). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **32a**: δ : 107,2 (C-8 e C-9), 123,7 (C-1, C-5, C-1' e 5').

C-5'), 127,3 (C-3 e C-3'), 128,7 (C-2, C-4, C-2' e C-4'), 130,0 (C-6 e C-6'), 153,4 (C-7 e C-10). ESI HRMS [M^+K] calculado para $C_{16}H_{12}KO$ 259,0525 encontrado 259,0727.

2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-fenil-furano (32b)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-furano, empregando 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4-fenil-1,4dicetona (**29b**) (15,0 mg; 0,046 mmol), MeCN (1,0 mL), TfOH (5,0 μ L; 0,051 mmol). O produto foi obtido como sólido amarelo. **Rendimento:** 31% (0,014 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) de **32b**: δ : 3,89 (3H, s, H-12), 3,96 (6H, s, H-11 e H-12), 6,68 (1H, d, $J=3,5$ Hz, H-9), 6,74 (1H, d, $J=3,5$ Hz, H-8), 6,96 (2H, s, H-1' e H-5'), 7,30 (1H, m, H-3), 7,42 (2H, t, $J=7,8$ Hz, H-2 e H-4), 7,74 (2H, dd, $J=1,1$ Hz e 7,2Hz, H-1 e H-5). ESI HRMS [M^+K] calculado para $C_{19}H_{18}KO_4$ 349,0842 encontrado 349,1050.

2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-fenil-furano (32c)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-furano, empregando 1-(3,5-dimetoxi-fenil)-4-fenil-1,4dicetona (**29c**) (27,2 mg; 0,091 mmol), MeCN (1,5mL), TfOH (8,9 μ L; 0,100 mmol). O produto foi obtido como sólido amarelo. **Ponto de fusão:** 64-66°C. **Rendimento:** 52% (0,047 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) de **32c**: δ : 3,87 (6H, s, H-11 e H-12), 6,61 (1H, t, $J=2,3$ Hz, H-3'), 6,73 (1H, d, $J=3,6$ Hz, H-9), 6,74 (1H, d, $J=3,5$ Hz, H-8), 6,91 (2H, d, $J=2,3$ Hz, H-1' e H-5'), 7,28 (1H, dt, $J=1,7$ Hz e 7,4Hz, H-3), 7,41 (2H, t, $J=7,5$ Hz, H-2 e H-4), 7,74 (2H, dd, $J=1,1$ Hz e 7,2Hz, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) de **32c**: δ : 55,4 (C-11 e C-12), 99,6 (C-3'), 102,0 (C-1' e C-5'), 107,2 e 107,8 (C-8 e C-9), 123,8 (C-1 e C-5), 127,4 (C-3), 128,7 (C-2 e

C-4), 130,7 (C-6), 132,5 (C-6'), 153,1 e 153,4 (C-7 e C-10), 161,1 (C-2' e C-4'). ESI HRMS $[M^+K]$ calculado para $C_{18}H_{16}KO_3$ 319,0737 encontrado 319,0938.

2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-fenil-furano (32d)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-furano, empregando 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-1,4dicetona (**29d**) (21,8 mg; 0,073 mmol), MeCN (1,5mL), TfOH (7,1 μ L; 0,080 mmol). O produto foi obtido como sólido amarelo. **Ponto de fusão:** 102-104°C. **Rendimento:** 75% (0,055 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) de **32d**: δ : 3,85 (3H, s, H-11), 3,93 (3H, s, H-12), 6,54 (1H, d, $J=2,4$ Hz, H-5'), 6,60 (1H, dd, $J=2,4$ Hz e 8,6Hz, H-1'), 6,74 (1H, d, $J=3,4$ Hz, H-9), 6,88 (1H, d, $J=3,4$ Hz, H-8), 7,24 (1H, ddt, $J=1,1$ Hz, 7,3Hz e 7,8Hz, H-3), 7,39 (2H, t, $J=7,9$ Hz, H-2 e H-4), 7,74 (2H, dd, $J=1,3$ Hz e 7,3Hz, H-1 e H-5), 7,89 (1H, d, $J=8,6$ Hz, H-4'). RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) de **32d**: δ : 56,0 (C-11 e C-12), 106,0 e 107,3 (C-8 e C-9), 111,5 (C-1'), 116,7 (C-4'), 123,6 (C-1, C-5 e C-5'), 124,1 (C-6'), 127,2 (C-3), 128,7 (C-2 e C-4), 130,9 (C-6), 148,8 (C-2'), 149,2 (C-3'), 152,9 e 153,4 (C-7 e C-10). ESI HRMS $[M^+K]$ calculado para $C_{18}H_{16}KO_3$ 319,0737 encontrado 319,0946.

2-(2,4-dimetoxi-fenil)-5-fenil-furano (32e)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-furano, empregando 1-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-1,4dicetona (**29e**) (22,0 mg; 0,074 mmol), MeCN (1,5mL), TfOH (7,2 μ L; 0,081 mmol). O produto foi obtido como sólido amarelo. **Rendimento:** 68% (0,050 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) de **32e**: δ : 3,92 (3H, s, H-11), 3,98 (3H, s, H-12), 6,62 (1H, d, $J=3,5$ z, H-9), 6,72 (1H, d, $J=3,5$ Hz, H-

8), 6,91 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, H-5'), 7,22 -7,29 (2H, m, H-3 e H-2'), 7,32 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ e $8,4\text{Hz}$, H-4'), 7,40 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$, H-2 e H-4), 7,73 (2H, dd, $J=1,3\text{Hz}$ e $7,2\text{Hz}$, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **32e**: δ : 55,4 (C-11 e C-12), 98,7 (C-2'), 104,7 e 107,3 (C-8 e C-9), 110,2 (C-4'), 113,3 (C-6'), 123,6 (C-1 e C-5), 126,6 (C-5'), 126,9 (C-3), 128,6 (C-2 e C-4), 131,0 (C-6), 150,0 e 151,6 (C-7 e C-10), 156,7 (C-1'), 160,0 (C-3'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{K}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{KO}_3$ 319,0737 encontrado 319,0941.

2-(3-metoxi-fenil)-5-fenil-furano (**32f**)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-furano, empregando 1-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-1,4dicetona (**29f**) (26,4 mg; 0,098 mmol), MeCN (1,5mL), TfOH (7,2 μL ; 0,108 mmol). O produto foi obtido como sólido amarelo. **Ponto de fusão**: 78-79°C. **Rendimento**: 64% (0,063 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **32f**: δ : 3,88 (3H, s, H-11), 6,74 (2H, s, H-8 e H-9), 6,83 (1H, dt, $J=2,5\text{Hz}$ e $8,4\text{Hz}$, H-3), 7,24-7,34 (4, m, H-1', H-3', H-4' e H-5'), 7,40 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$, H-2 e H-4), 7,75 (2H, dd, $J=1,3\text{Hz}$ e $7,2\text{Hz}$, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) de **32f**: δ : 55,3 (C-11), 107,2 e 107,6 (C-8 e C-9), 109,2 (C-1'), 112,9 (C-3'), 116,4 (C-5'), 123,7 (C-1 e C-5), 127,4 (C-3), 128,7 (C-2 e C-4), 129,8 (C-4'), 130,7 (C-6'), 132,0 (C-6), 153,1 e 153,4 (C-7 e C-10), 159,9 (C-2'). ESI HRMS $[\text{M}^+\text{K}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{KO}_2$ 289,0631 encontrado 289,0833.

2-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-furano (32g)

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 2,5-diaril-furano, empregando 1-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-1,4-dicetona (**29g**) (24,3 mg; 0,091 mmol), MeCN (1,5 mL), TfOH (8,8 μ L; 0,100 mmol). O produto foi obtido como sólido amarelo. **Ponto de fusão:** 78-79°C. **Rendimento:** 53% (0,048 mmol).

Dados espectrais do composto: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **32g**: δ : 3,84 (3H, s, H-11), 6,60 (1H, d, $J=3,5\text{Hz}$, H-9), 6,71 (1H, d, $J=3,5\text{Hz}$, H-8), 6,94 (2H, d, $J=8,9\text{Hz}$, H-2' e H-4'), 7,25 (1H, ddt, $J=1,2\text{Hz}$, 8,1Hz e 8,9Hz, H-3), 7,39 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$, H-2 e H-4), 7,68 (2H, d, $J=8,9\text{Hz}$, H-1' e H-5'), 7,73 (2H, dd, $J=1,3\text{Hz}$ e 7,2Hz, H-1 e H-5). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **32g**: δ : 55,3 (C-11), 105,6 e 107,2 (C-8 e C-9), 114,2 (C-2' e C-4'), 123,5 (C-1 e C-5), 123,9 (C-6'), 125,2 (C-1' e C-5'), 127,1 (C-3), 128,7 (C-2 e C-4), 130,9 (C-6), 152,7 e 153,4 (C-7 e C-10), 159,0 (C-3'). ESI HRMS [M^+K] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{KO}_2$ 289,0631 encontrado 289,0852.

4.2.2 Atividade biológica

4.2.2.1 Cepa de *T. cruzi*

Para os experimentos *in vitro*, foi utilizada a cepa de Tulahuen-lacZ, a qual expressa de maneira estável o gene da β -galactosidase de *E. coli*. A viabilidade da cepa de *T. cruzi* é observada ao adicionar o substrato da β -galactosidase em cultura CPRG (Chlorophenol Red- β -D-galactopyranoside, Sigma Aldrich).

4.2.2.2 Ensaio de Atividade Tripanocida *in vitro*

Células LLCM-K2 (ATCC) (células de rim de macaco verde) foram cultivadas em meio RPMI 1640 sem fenol red, suplementado com penicilina e estreptomicina (10.000 U/mL) (Gibco- BRL, Life Technologies) e com 5% de soro bovino fetal (Gibco-BRL, Life Technologies). Para realizar o *screening* das bibliotecas de compostos, as LLCM-K2 foram plaqueadas em placas de 96 poços a $2,5 \times 10^4$ células por mL. Após 24 horas, 5×10^5 por mL da forma tripomastigosta de Tulahuen-lacZ foi adicionada aos poços. No dia seguinte, diluições seriadas dos

compostos a serem testados ou o controle positivo, Benznidazol foram adicionado aos poços. Após cinco dias de cultura, a mistura de 100 μ M de Chlorophenol Red- β -D-galactosidase (CPRG- Sigma) (substrato para a β -galactosidase presente na cepa de *T. cruzi*) e 0.5% de Triton X-100 foi adicionado aos poços. As placas foram incubadas por 4 horas à 37°C. A absorbância foi lida à 570nm (Bucker, 1996). Os resultados de viabilidade parasitária foram mensurados baseados na catálise do CPRG pela galactosidase.

4.2.2.3 Ensaio de Citotoxicidade

Baço de camundongos C57BL/6 foram isolados e macerados em cell strainer (BD, Bioscience). As células totais foram centrifugadas a 1500rpm por 10 minutos. O pellet celular foi resuspenso em meio de lise de hemáceas ACK (0,15M de Cloreto de amônio e 1mM de Carbonato de potássio e 0,5% de EDTA, pH 7,2) por 2 minutos, temperatura ambiente. O efeito de lise foi parado com meio RPMI contendo 5% de soro fetal bovino. As células foram semeadas em placas de 96 poços com, pelo menos, 5×10^5 células por poço. Os compostos foram diluídos seriadamente sobre as células de baço (250 μ M à 3,5nM) e mantidas à 37°C por 24 horas (Nogueira, 2008). Meio de cultura ou tween-20 foram usados como controles negativos e positivos da reação. Após a incubação, a porcentagem de células mortas foi avaliada pela marcação com 10 μ g/mL de iodeto de propídeo (IP) (Sigma-Aldrich). Em menos de 15 minutos, as células marcadas com IP foram avaliadas por citometria de fluxo (BD Accuri C6).

Conclusão

5. CONCLUSÃO

A síntese da maioria dos compostos de interesse foi obtida. No entanto, os derivados pirrólicos não foram sintetizados devido ao grande número de compostos e reações realizadas no decorrer do trabalho.

Os derivados 1,4-diaril-but-2-ino-1,4-diol (**28a-t**) foram obtidos com rendimentos moderados, apesar das modificações das condições reacionais. A reação de isomerização, envolvendo a tripla ligação e hidroxilas para formação da 1,4-diaril-1,4-dicetona (**29**) não foi satisfatória. Alternativamente, os produtos **29a-g** foram obtidos em duas etapas pela redução inicial da função alcino para obtenção do intermediário 1,4-diaril-1,4-diidroxílico (**30a-g**), na presença de dióxido de platina, sob pressão de H₂ e, posteriormente, oxidação do álcool à cetona na presença de IBX.

A ciclização de 1,4-diaril-1,4-diidroxílico **30** foi realizada na presença de ácido trifluoroacético, conduzindo a formação de 2,5-diaril-tetraidrofuranos (**31a-g**) desejados. Os derivados 2,5-diaril-furano (**32a-g**) foram obtidos pela ciclização de **29** na presença de ácido tríflico sob irradiação de microondas, dessa forma otimizando o tempo reacional. Ambos heterociclos foram obtidos em rendimentos de bom a moderado.

Os 48 compostos sintetizados no trabalho foram avaliados em relação à atividade tripanocida e citotoxicidade. Inicialmente, os intermediários da série butinodiol foram submetidos aos ensaios biológicos com o intuito de identificar o padrão de substituição do anel aromático que fornecesse os intermediários mais ativos e, assim, direcionar a continuidade da rota sintética. Os compostos contendo a função metoxila foram os mais promissores, inclusive, melhor que o fármaco atualmente usado para o tratamento da Doença de Chagas (benznidazol, IC₅₀ 7,9 µM), como **28b** IC₅₀ 4,9 µM e **28d** IC₅₀ 8,9 µM, com padrão de substituição 3,4,5-OMe e 3,4-OMe, respectivamente, o mesmo observado nos produtos naturais grandisina e veranguesina, respectivamente.

Apesar dos resultados de atividade tripanocida dos derivados diarildiidroxílicos (**30a-g**) não terem sido promissores, os correspondentes diarildicetônicos, **29c** (3,5-OMe) e **29e** (2,4-OMe), apresentaram valores de IC₅₀ 7,5 e 7,9 µM, semelhante ao fármaco benznidazol.

Com relação aos derivados 2,5-diaril-tetraidrofurano (**31a-g**), semelhantes aos produtos naturais veraguensina (**17**) e grandisina (**18**), a maioria apresentou elevada atividade tripanocida, como **31e** (2,4-OMe) IC_{50} 1,6 μ M e **31f** (3-OMe) IC_{50} 2,4 μ M. Entre todas as séries testadas, os derivados 2,5-diaril-furano (**32a-g**) apresentaram as melhores atividades, com IC_{50} de 1,3-4,9 μ M (**32c-g**).

Os ensaios de citotoxicidade mostraram que os intermediários e produtos obtidos de todas as séries não foram tóxicos quando testados em células de baço em citômetro de fluxo, com exceção do composto **28p** com grupamento nitro (*para*-nitro) em sua estrutura.

Referências

6. REFERÊNCIAS

ALVES, M. J. M.; COLLI, W. Signaling Pathways in *Trypanosoma cruzi* that Module Host Cell Interaction, **The Open Parasitology Journal**, v 4, p 77-83, 2010.

ALVES, M. J. M.; COLLI, W. *Trypanosoma cruzi*: Adhesion to the Host Cell and Intracellular Survival, **iubmb life**, v 59(4-5), p 274-279, 2007.

ANDREWS, N. W. Lysosomes and the plasma membrane: trypanosomes reveal a secret relationship, **The Journal of Cell Biology**, v 158 (3), p 389-394, 2002.

ARAUJO, A. L. S. M., Estudos sobre a síntese de cuparanos. **Tese de Doutorado**. Ribeirão Preto: Universidade São Paulo, 2003.

BERNARDES, L. S.C.; Lignanas tripanocidas naturais: preparação de análogos e estudos de relação estrutura-atividade. **Dissertação de mestrado**. Ribeirão Preto: Universidade São Paulo, 2002.

BERNARDES, L. S.C.; Síntese e relação estrutura-atividade de compostos potencialmente tripanocidas. **Tese de doutorado**. Ribeirão Preto: Universidade São Paulo, 2006.

BERNARDES, L.S.C.; KATO, M.J.; ALBUQUERQUE, S.; CARVALHO, I.; Synthesis and trypanocidal activity of 1,4-bis-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,4-butanediol and 1,4-bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4butanediol; **Bioorganic Medicinal Chemistry** 14, 7075-7082, 2006.

BIER, R.; MUNDY, B. P., **Synthetic Communication**, v9, p 431, 1979.

BUCKNER, F. S.; VERLINDE, C. L.; LA FLAMME, A. C.; VAN VOORHIS, W. C. Efficient technique for screening drugs for activity against *Trypanosoma cruzi* using parasites expressing β -galactoside. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, n. 11, p.2592 - 2597, 1996.

CAI, X.; SCANELL, R.T.; YAEGER, D.; HUSSOIN.Md.S.; KILLIAN, D.B.; QIAN, C.; ECKMAN, J.; HWANG, S-B.; GARAHAN, L.; YEH, C.G.; IP, S.H.; SHEN, T.Y., (+-)-trans-2-[3-methoxy-4(4(4-chlorophenylthioethoxy)-5-(N,-methyl-N-hydroxyreidyl)methylphenyl]-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetra-hydrofuran (CMI-392), a Potent Dual 5-Lipoxygenase Inhibitor and Platelet-Activating Factor Receptor Antagonist. **Journal Medicinal Chemistry**, V.41, p.19+70-1979, 1998.

CARVALHO, I., Estudos sobre a síntese de compostos de *Otoba parvifolia*, **Tese de Doutorado**, São Paulo, 1991.

CHAKRABORTY, V.; BORDOLOI, M. Microwave-assisted Oxidation of Alcohols by Pyridinium Chlorochromate, **Journal of Chemical Research (S)**, p 118-119, 1999.

CLAYDEN, J.; YASIN, S.A. Pathways for decomposition of THF by organolithiums: the role of HMPA, **New Journal Chemistry**, v 26, p 191-192, 2002.

CLAYTON, J. Chagas disease: pushing through the pipeline, **Nature Outlook**, 24, S12, 2010.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease. What is known and what should be improved: a systemic review, **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v 45(3), p 286-296, 2012.

De PABLOS, L. M.; OSUNA, A. Multigene Families in *Trypanosoma cruzi* and Their Role in Infectivity, **Infection and Immunity**, v 80(7), p :2258-2264, 2012.

DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; GUIDO, R. V. C.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Doenças tropicais negligenciadas: Uma nova era de desafios e oportunidades, **Química Nova**, v 36 (10), p 1552-1556, 2013.

DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Quimioterapia da doença de chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos, **Química Nova**, v. 32 (9), p 2444-2457, 2009.

DINIZ, L.F. Avaliação da atividade anti-*Trypanosoma cruzi* do derivado triazólico Ravuconazol utilizando o cão como modelo experimental, **Dissertação de mestrado**. Ouro Preto. Universidade Federal de Ouro Preto, 2010.

FERRAZ, M. L.; Influência de citocinas e células do sistema imune na atividade do inibidor da biossíntese de Ergosterol (posaconazol) na infecção experimental pelo *Trypanosoma cruzi*. **Dissertação de Mestrado**. Belo Horizonte, Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ, 2005.

FERREIRA, E. I. Planejamento de Fármacos na Área de Doença de Chagas: Avanços e Desafios, **Revista. Virtual de Química**, v 4 (3), p 225-246, 2012.

GRAEBIN, C. S.; UCHOA, F. D.; BERNARDES, L.S.C.; CAMPO, V.L.; CARVALHO, I.; EIFLER-LIMA, V. L. Antiprotozoal Agents: An Overview. **Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry**, v.8, p.345-366, 2009.

Guia de Vigilância em saúde / Ministério da saúde, secretaria de Vigilância em saúde, 1ª ed **Brasília, Ministério da saúde**, p 503-528, 2014.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; , OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas, **Estudos Avançados**, v 24 (70), p 80-98, 2010.

INAGAKI, F.; KAWAMURA, T.; MUKAI, C., Rh(I)-catalyzed Pauson–Khand reaction of 1-phenylsulfonyl-1,2-octadien-7-yne derivatives, **Tetrahedron**, v 63, p 5154–5160, 2007.

IZUMI, E.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B. P.; VEIGA JUNIOR, V. F. NAKAMURA, C. V. Natural products and Chagas' disease: a review of plant compounds studied for activity against *Trypanosoma cruzi*, **Natural Product Reports**, v 28, p 809-823, 2011.

KIMURA, H.; TORIKAI, K.; UEDA, I., Thermal Cyclization of Nonconjugated Aryl-Yne-Carbodiimide Furnishing a Dibenzonaphthylidene Derivative, **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v 57, p 393-396, 2009

LESLIE, M.; **Science**, v 33, p 933, 2011.

LOPES, N. P.; CHICARO, P.; KATO, M. J.; ALBUQUERQUE, S.; YOSHIDA, M. Flavonoids and Lignans from *Virola surinamensis* Twigs and their *in vitro* Activity against *Trypanosoma cruzi*, **Planta Médica**, v 64, p 667-668, 1998.

LOPES, N. P.; YOSHIDA, M.; KATO, M. J. Biosynthesis of tetrahydrofuran lignans in *Virola surinamensis*, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v 40 (1), p 53-57, 2004.

LU, X.; JI, J.; MA, D.; SHN. Facile synthesis of 1,4-diketones via palladium complex catalyzed isomerization of alkynediols, **Journal of organic Chemistry**, v 56, p 5774-5778, 1991.

MARKELL, E. K., JOHN, D. T., KROTOSKI, W. A.; Markell e Vogt Parasitologia Médica, 8ª ed., **Guanabara Koogan**: Rio de Janeiro, 2003

MARUYAMA, T.; ASADA, M.; SHIRAISHI, T.; YOSHIDA, H.; MARUYAMA, T.; OHUCHIDA, S.; NAKAI, H.; KONDO, K.; TODA, M., Design and Synthesis of a Selective EP4-Receptor Agonist., **Bioorganic Medicinal Chemistry** v10, p 1743-1759, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde, **Revista Saúde Pública**, v 44 (1), p 200-202, 2010.

MOLINA, I.; GÓMEZ I PRAT, J.; SALVADOR, F.; TREVIÑO, B.; SULLEIRO, E.; SERRE, N.; POU, D.; ROURE, S.; CABEZOS, J.; VALERIO, L.; BLANCO-GRAU, A.; SÁNCHEZ-MONTALVÁ, A.; VIDAL, X.; PAHISSA, A., Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease., **The New England Journal of Medicine**, v 370, p 1899-1908, 2014.

MORE, J. D.; FINNEY, N. S. A simple and advantageous protocol for the oxidation of alcohols with *o*-iodoxybenzoic acid (IBX), **Organic Letters**, v 4 (17), p 3001-3003, 2002.

NAGAJYOTHI, F.; MACHADO, F. S.; BURLEIGH, B. A.; JELICKS, L. A.; SCHERER, P. E.; MUKHERJEE, S.; LISANTI, M. P.; WEISS, L. M.; GARG, N. J.; TANOWITZ, H. B. Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease, **Cellular Microbiology**, v14 (5), p 634-643, 2012.

NEVES, D.P., GOMES, C. F. L., IGLÉSIAS, J. D. F., BARCANTE, J. M. DE P., DOS SANTOS, R. LA C.; Parasitologia Dinâmica, 3ª ed., **Atheneu**: São Paulo, 2009.

NIHEI, K.; KONNO, K.; BERNARDES, L. S. C.; LOPES, N.P.; ALBUQUERQUE, S.; CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; MARTINS, R. C. C.; KATO, M. J.; Synthesis of trypanocidal tetrahydrofuran lignans, **ARKIVOC**, 112-126, 2004.

OLIVEIRA, M. F., NAGAO-DIAS, A. T., PONTES, V. M. O. DE; SOUZA JÚNIOR, A. S. DE; COELHO, H. L. L.; COELHO, I. C. B. Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. **Revista de Parasitologia tropical**.v 37, p 209-229, 2008.

PIETRUSZKA, J.; SCHÖNE, N., New 1,3-Disubstituted Enantiomerically Pure Allylboronic Esters by Johnson Rearrangement of Boron-Substituted Allyl Alcohols, **European Journal of Organic Chemistry**, p 5011-5019, 2004.

PIZZOLATTI, M. G.; MENDES, B. G.; CUNHA JR, A.; SOLDI, C.; KOGA, A. H.; EGER, I.; GRISARD, E. C.; STEINDEL, M., Trypanocidal activity of coumarins and styryl-2-pyrones from *Polygala sabulosa* A.W. Bennett (Polygalaceae). **Brazilian Journal Pharmacognosy**. v 18, p 177-182, 2008.

REY, L.; Parasitologia, 3ª ed, **Guanabara Koogan**: Rio de Janeiro, 2001.

ROMANO, P. S.; CUETO, J. A.; CASASSA, A. F.; VANRELL, M. V.; GOTTLIEB, R. A.; COLOMBO, M. I. Molecular and Cellular Mechanisms Involved in *the Trypanosoma cruzi*/Host Cell Interplay, **IUBMB Life**, V 64(5): P 387–396, 2012.

ROPERT, C.; FERREIRA, L. R. P.; CAMPOS, M. A. S.; PROCÓPIO, D. O.; TRAVASSOS, L. R.; FERGUNSON, M. A. J.; REIS, L. F. L.; TEIXEIRA, M. M.; ALMEIDA, I. C.; GAZZINELLI, R. T. Macrophage signaling by glycosylphosphatidylinositol-anchored mucin-like glycoproteins derived from *Trypanosoma cruzi* trypomastigotes, *Microbes and Infection*, v 4, p 1015-1025, 2002.

SANTOS, A. L. A.; LYRA, M. A. M.; ALVES, L. D. S.; RAMOS, K. E.; ROLIM, L. A.; GOMES, T. C. B. de L.; FERRAZ, L. R. M.; de LIMA, A. A. N.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; ROLIM-NETO, P. J. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas, **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicadas**, v 33 (1), p 37-47, 2012.

Sétima edição do Guia de Vigilância Epidemiológica da Secretária da Vigilância em Saúde, 2009.

SHARMA, S. K.; TANDON, M.; LOWN, J. W. Synthesis of Geometrically Constrained Unsymmetrical Bis(polyamides) Related to the Antiviral Distamycin, **European Journal of Organic Chemistry**, p 2095-2103, 2000.

Site Agência FAPESP, disponível em:
http://agencia.fapesp.br/consorcios_procuram_novos_farmacos_para_doencas_negligenciadas/21091/, acessado em 23/05/2015.

Site CDC – Centers for Disease Control and Prevention, disponível em: <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/>, acessado em: 29/04/2015.

Site DNDi - Drugs for Neglected Diseases initiative, disponível em: <http://www.dndial.org/pt/centro-de-documentacao/pres-releases/2013/576-e1224.html>, acessado em: 07/09/2015.

Site LNBio – Laboratório Nacional de Biociências, disponível em: <http://lnbio.cnpem.br/>, acessado em 15/05/2015.

Site NMTrypi - New Medicines for Trypanosomatidic Infections, disponível em: <http://www.nmtrypi.eu/>, acessado em: 18/05/2015.

Site, World Health Organization – WHO, disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/, acessado em: 20/04/2015

Site, World Health Organization – WHO, N340, disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>, acessado em: 23/05/2015

SOUZA, V. A.; NAKAMURA, C. V.; CORRÊA, A. G. Atividade Antichagásica de Lignanas e Neolignanas, **Revista Virtual de Química**, v 4 (3), p 197-207, 2012.

SOUZA, W.; CARVALHO, T. M.U.; BARRIAS, E. S. Review on *Trypanosoma cruzi*: Host Cell Interaction, **International Journal of Cell Biology**, doi: 10.1155/2010/295394, 2010.

TAN, H.; ANDREWS, N. W. Don't bother to knock – the cell invasion strategy of *Trypanosoma cruzi*, **Trends in Parasitology**, v 18 (10), p 427-428, 2002.

VIDAL, M. D., Identificação e síntese dos componentes do feromônio sexual de *Condylorrhiza vestigialis* (lep.: crambidae) e *Edessa meditabunda* (hem.: pentatomidae), **Dissertação de Mestrado**, Curitiba, 2012.

WENDEL, S.; GONZAGA, A. L. Chaga's Disease and Blood Transfusion: a new world problem? **Vox Sanguinis**, v.64, p.1-12, 1993.

ZENG, X.; LU, S.; LI, Z. The rearrangement of tert-butylperoxides for the construction of polysubstituted furans, **Organic Letters**, v 15 (21), p 5432-5435, 2013.

Anexos

7. ANEXOS

28a

Anexo 1.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28a**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
7 e 10	5,48	2	s	-
1,3,5 e 1',3',5'	7,25 - 7,34	6	m	-
2,4 e 2',4'	7,45 - 7,50	4	m	-

Anexo 1.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28a**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
7 e 10	63,6
8 e 9	85,8
C Aromático	126,4
C Aromático	127,6
C Aromático	128,0
C Aromático	141,3

Anexo 1.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{16}H_{14}NaO_2$ 261,0891 encontrado composto 261,0917.

28b

Anexo 2.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28b**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11 e 13	3,72	6	s	-
12	3,75	3	s	-
10	5,38	1	d	7,2
7	5,46	1	d	6,2
1'	6,66	1	s	-
5'	6,67	1	s	-
2, 3 e 4	7,23 - 7,31	3	m	-
1 e 5	7,45	2	d	7,7

Anexo 2.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28b**.

Número δ ^{13}C (ppm)

11 e 13	56,1
12	60,9
10	64,4
7	66,6
9	86,2
8	86,6
5'	103,7
1'	103,8
3	126,6
1	128,5
5	128,7
2 e 4	135,9
6'	137,8
6	140,4
3'	153,3
2' e 4'	153,4

Anexo 2.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{19}H_{20}NaO_5$ 351,1208 encontrado composto 251,1204.

Número	δ 1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11 e 12	3,68 - 3,70	6	d	1,7
10	5,40	1	sl	-
7	5,47	1	sl	-
3'	6,34	1	t	2,3
1'e 5'	6,62	2	dt	1,8; 4,0
1, 3, 5	7,25 - 7,32	3	m	-
2 e 4	7,44 - 7,48	2	m	-

Anexo 3.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28c.**

Número	δ ^{13}C (ppm)
11 e 12	55,4
7 e 10	64,6
9	86,2
8	86,3
3'	100,6
1' e 5'	104,5
3	126,7
1 e 5	128,5
2 e 4	128,7
6	140,2
6'	142,6
2' e 4'	160,9

Anexo 3.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}NaO_4$ 321,1103 encontrado composto 221,1098.

Número	δ 1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11	3,75	3	d	1,3
12	3,79	3	s	-
10	5,41	1	d	1,9
7	5,46	1	d	2,5
4'	6,75	1	d	8,8
1' e 5'	6,99	2	dd	1,5; 8,3
1, 3, 5	7,26 - 7,31	3	m	-
2 e 4	7,46	2	dt	1,6 e 7,5

Anexo 4.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28d.**

Número δ ^{13}C (ppm)

11	55,8
12	55,9
10	64,5
7	64,6
9	85,3
8	85,5
1'	109,2
5'	110,9
4'	119,1
3	126,7
1 e 5	128,5
2 e 4	128,7
6'	132,9
6	140,3
2'	149,1
3'	149,2

Anexo 4.C. ESI HRMS $[M^+Na]$ calculado para $C_{18}H_{18}NaO_4$ 321,1103 encontrado composto 221,1082

28e

Anexo 5.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28e**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11	3,80	3	s	-
12	3,84	3	s	-
10	5,54	1	s	-
7	5,73	1	s	-
2' e 4'	6,44 - 6,49	2	m	-
2, 3 e 4	7,29 - 7,39	3	m	-
5'	7,45	1	dd	5,2; 9,1
1 e 5	7,56	2	dd	1,9; 6,9

Anexo 5.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28e**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
11	55,4
12	55,5
10	60,7
7	64,6
9	85,5
8	86,2
2'	98,9
4'	104,2
6'	121,2
3	126,7
1 e 5	128,3
2 e 4	128,6
5'	128,8
6	140,5
1'	157,7
3'	161,1

Anexo 5.C. ESI HRMS $[M+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}NaO_4$ 321,1103 encontrado 321,1099.

Número	δ 1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11	3,79	3	sl	-
10	5,52	1	s	-
7	5,54	1	s	-
4'	6,86	1	ddd	0,7; 2,5; 8,1
1' e 3'	7,08 – 7,13	2	m	-
1, 3, 4, 5'	7,28 - 7,40	4	m	-
2 e 4	7,54	2	dd	1,0; 6,5

Anexo 6.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28f**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
11	55,3
10	64,5
7	64,6
9	86,3
8	86,4
1'	112,0
3'	114,2
5'	118,9
3	126,7
1 e5	128,5
2 e4	128,7
4'	129,7
6'	140,3
6	141,9
2'	159,8

Anexo 6.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}NaO_3$ 291,0997 encontrado 291,0994.

28g

Anexo 7.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28g**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11	3,80	3	s	-
10	5,49	1	s	-
7	5,54	1	s	-
2' e 4'	6,88	2	d	8,7
2, 3 e 4	7,32 – 7,41	3	m	-
1' e 5'	7,45	2	dd	1,3; 7,5
1 e 5	7,53	2	dd	1,4; 7,9

Anexo 7.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28g.**

Número	δ ^{13}C (ppm)
11	55,3
10	64,2
7	64,5
9	86,2
8	86,5
2' e 4'	114,0
3	126,7
1 e 5	128,1
2 e 4	128,4
1' e 5'	128,6
6'	132,5
6	140,3
3'	159,7

Anexo 7.C. ESI HRMS $[M^{+}Na]^{+}$ calculado para $C_{17}H_{16}NaO_3$ 291,0997 encontrado 291,0994.

28h

Anexo 8.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28h**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (HZ)
11	3,86	3	s	-
12	3,87	3	s	-
10	5,49	1	dd	1,6; 4,4
7	5,57 - 5,59	1	m	-
1' e 5'	6,77	2	d	3,4
2, 3 e 4	7,34 - 7,42	3	m	-
1 e 5	7,54 - 7,59	2	m	-

Anexo 8.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28h.**

Número	δ ^{13}C (ppm)
11 e 12	56,2
10	64,5
7	64,7
9	86,3
8	86,4
1' e 5'	103,5
3	126,6
1 e 5	128,5 e 128,7
2 e 4	131,4 e 131,5
3'	134,7
6 e 6'	140,4
2' e 4'	147,0

Anexo 8.C. ESI HRMS $[M+2Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}Na_2O_5$ 360,0950 encontrado 360,3258.

28i

Anexo 9.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28i**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
12	3,89	3	d	0,7
10	5,53	1	s	-
7	5,56	1	s	-
2, 3 e 4	7,29 - 7,39	3	m	-
4'	7,42	1	t	7,6
1 e 5	7,52	2	d	7,2
5'	7,71	1	d	7,5
3'	7,98	1	d	7,5
1'	8,21	1	s	-

Anexo 9.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28i**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
12	52,2
10	64,1
7	64,6
9	85,9
8	86,9
3	126,6
1 e 5	127,8
4'	128,5
1' e 3'	128,7
2 e 4	129,6
2'	130,5
5'	131,2
6'	140,2
6	140,8
11	166,9

Número	δ ^{13}C (ppm)
12	52,2
10	64,1
7	64,6
9	85,9
8	86,9
3	126,6
1 e 5	127,8
4'	128,5
1' e 3'	128,7
2 e 4	129,6
2'	130,5
5'	131,2
6'	140,2
6	140,8
11	166,9

Anexo 9.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{16}NaO_4$ 319,0946 encontrado 319,0954.

28j

Anexo 10.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28j**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
12	3,91	3	s	-
10	5,54	1	s	-
7	5,58	1	s	-
2, 3 e 4	7,22 - 7,30	3	m	-
1 e 5	7,38 - 7,43	2	m	-
1' e 5'	7,48	2	dt	0,8; 7,9
2 e 4	7,92	2	d	8,3

Anexo 10.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{16}NaO_4$ 319,0946 encontrado 319,0954.

28k

Anexo 11.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28k**.

Número	δ 1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11	2,35	3	s	-
10	5,50	1	s	-
7	5,53	1	s	-
2' e 4'	7,17	2	d	7,9
2, 3, e 4	7,31 - 7,38	3	m	-
1 e 5	7,41	2	dd	1,4; 6,6
1' e 5'	7,52	2	d	7,6

Anexo 11.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28k**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
11	21,4
10	64,5
7	64,6
9	86,2
8	86,6
3	126,6
1, 5, 1' e 5'	128,4
2' e 4'	128,6
2 e 4	129,3
6'	138,3
6	140,3

Anexo 11.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}NaO_2$ 275,1048 encontrado 275,1048

28I

Anexo 12.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28I**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
10	5,54	1	s	-
7	5,55	1	s	-
2, 3 e 4	7,35 - 7,44	3	m	-
1, 5 e 5'	7,46 - 7,53	2	m	-
4'	7,60	1	dt	1,4 e 7,7
3'	7,75	1	dd	1,6 e 7,8
1'	7,82	1	s	-

Anexo 11.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28I**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
10	63,4
7	64,5
9	85,3
8	87,2
2'	112,5
11	118,6
3	126,6
1 e 5	128,7
2 e 4	128,8
4'	129,4
1'	130,3
3'	131,1
5'	132,0
6'	139,9
6	141,7

Anexo 11.C. ESI HRMS $[M-H]^-$ calculado para $C_{17}H_{12}NO_2$ 262,0886 encontrado 262,0866.

28m

Anexo 13.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28m**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
10	5,50	1	s	-
7	5,54	1	s	-
2, 3 e 4	7,33 - 7,38	3	m	-
1 e 5	7,47	2	d	7,6
1', 2', 4' e 5'	7,60	4	s	-

Anexo 13.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28m**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
10	63,6
7	64,5
9	85,3
7	87,1
3'	112,0
11	118,6
3	126,6
1 e 5	127,2
1' e 5'	128,7
2 e 4	128,8
2' e 4'	132,4
6	139,8
6'	145,2

Anexo 13.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{13}NNaO_2$ 286,0844 encontrado 286,0838.

Anexo 14.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28n**.

Número	δ 1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11 e 12	2,97	6	s	-
10	5,48	1	s	-
7	5,56	1	s	-
2' e 4'	6,73	2	d	8,9
2, 3, 4, 1' e 5'	7,35 - 7,44	5	m	-
1 e 5	7,57	2	d	7,5

Anexo 14.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28n**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
11 e 12	40,5
10	64,5
7	64,6
9	85,9
8	87,0
2' e 4'	112,5
3	126,7
1 e 5	127,9
1' e 5'	128,3
2 e 4	128,6
6 e 6'	140,5
3'	150,8

Anexo 14.C. ESI HRMS $[M^+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{20}NO_2$ 282,1494 encontrado 282,1498

28o

Anexo 15.A. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28o**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
10	5,52	1	s	-
7	5,59	1	s	-
2, 3 e 4	7,32 - 7,39	3	m	-
1, 5 e 5'	7,48 - 7,53	3	m	-
4'	7,82	1	dt	0,7; 7,8
3'	8,14	1	ddd	0,8; 2,2 e 8,2
1'	8,38	1	q	2,2

Anexo 15.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28o**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
10	64,1
7	64,4
9	85,9
8	86,9
3'	126,6
1'	127,8
3	128,5
1 e 5	128,7
2 e 4	129,6
4'	130,5
5'	131,2
6'	140,2
6	140,8
2'	166,9

Anexo 15.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{16}H_{13}NNaO_4$ 306,0742 encontrado 306,0749.

28p

Anexo 16.A. Espectro de RMN ^1H (MeOD, 400 MHz) do composto **28p**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
10	5,50	1	s	-
7	5,63	1	s	-
2, 3 e 4	7,28 - 7,38	3	m	-
1 e 5	7,52	2	dd	1,1; 6,9
2' e 4'	7,76	2	dd	1,3; 8,5
1' e 5'	8,22	2	d	8,8

Anexo 16.B. Espectro de RMN ^{13}C (MeOD, 400 MHz) do composto **28p**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
10	62,6
7	63,5
9	84,8
8	86,7
2' e 4'	123,1
3	126,4
1 e 5	127,3
1' e 5'	127,7
2 e 4	128,1
6	141,1
3'	147,6
6'	148,7

Anexo 16.A. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{16}H_{13}NNaO_4$ 306,0742 encontrado 306,0743

28p

Anexo 17.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28p**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
10	5,50	1	s	-
7	5,58	1	s	-
1 e 5	7,28 - 7,31	2	m	-
2, 3 e 4	7,33 - 7,39	3	m	-
4'	7,40	1	t	1,4
5'	7,51	1	d	1,2
1' e 3'	7,53	2	s	-

Anexo 17.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **28p**.

Número δ ^{13}C (ppm)	
10	63,9
7	64,6
9	85,8
8	86,8
1'	124,7
3	126,6
1, 5 e 5'	126,8
3'	128,6
2 e 4	128,7
4'	129,9
2'	134,5
6	140,1
6'	142,2

Anexo 17.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{16}H_{13}ClNaO_2$ 295,0502 encontrado 295,0532.

28r

Anexo 18.A. Espectro de RMN ^1H (MeOD, 300 MHz) do composto **28r**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
7 e 10	5,49	2	s	-
1 a 5	7,34	5	m	-
1' a 5'	7,52	4	d	8,1

Anexo 18.B. Espectro de RMN ^{13}C (MeOD, 300 MHz) do composto **28r**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
10	64,2
7	65
9	86,8
8	87,5
3	127,8
1, 5, 1' e 5'	129,1
2', 4', 2 e 4	129,5
3'	134,8
6'	141,6
6	142,7

Anexo 18.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{16}H_{13}ClNaO_2$ 295,0502 encontrado 295,0514.

Anexo 19.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{16}H_{13}FNaO_2$ 279,0797 encontrado 279,0799.

28t**Anexo 20.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28t**.**

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
10	5,56	1	d	1,3
7	5,84	1	d	1,5
1'	7,05 - 7,12	1	m	-
2'	7,18	1	t	7,5
2, 3, 4 e 5'	7,36 - 7,43	4	m	-
1 e 5	7,55	2	dd	1,3; 6,4
4'	7,65	1	tt	2,0; 7,6

Anexo 20.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **28t**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
10 e 7	64,7
9	85,3
8	85,3
2'	115,5
4'	115,8
1	124,4
5	124,5
3	126,7
1'	128,3
5'	128,4
2	128,6
4	128,7
6'	130,3
6	130,4
3'	140,1

Anexo 20.C. ESI HRMS $[M-H]^-$ calculado para $C_{16}H_{12}FO_2$ 255,0821 encontrado 255,2325.

30a

Anexo 21.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30a**.

Número	δ 1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	1,65 - 1,92	4	m	-
7 e 10	4,54 - 4,68	2	m	-
H aromáticos	7,14 - 7,34	10	m	-

Anexo 21.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30a**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
8 e 9	35,1; 35,9
7 e 10	74,2; 74,6
3 e 3'	125,8
1, 5, 1' e 5'	127,5
2, 4, 2' e 4'	128,4
6 e 6'	144,6; 144,7

Anexo 21.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{16}H_{18}NaO_2$ 265,1204 encontrado 265,1196.

30b

Anexo 22.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30b**.

úmero	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	1,79 - 1,98	4	m	-
11 e 13	3,83	6	d	0,7
12	3,85	3	s	-
10	4,62 - 4,69	1	m	-
7	4,71 - 4,78	1	m	-
1' e 5'	6,55	2	s	-
3	7,27 - 7,30	1	m	-
1, 2, 4 e 5	7,32 - 7,36	4	m	-

Anexo 22.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30b**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
8 e 9	35,2; 35,3; 35,9; 36,0
11 e 13	56,1
12	60,9
7 e 10	74,4; 74,5; 74,7; 74,9
1' e 5'	102,6
*3	125,8
*1 e 5	127,6
*2 e 4	128,5
3'	137,1
6'	140,4; 140,5
6	144,5; 144,6
2' e 4'	153,3

Anexo 22.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{19}H_{24}NaO_5$ 355,1521 encontrado 355,1519.

30c

Anexo 23.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30c**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (HZ)
8 e 9	1,77 - 1,94	4	m	-
11 e 12	3,77	6	s	-
7 e 10	4,60 - 4,76	2	m	-
3'	6,34 - 6,37	1	m	-
1' e 5'	6,47 - 6,50	2	m	-
3	7,27 - 7,29	1	m	-
1, 2, 4 e 5	7,31 - 7,35	4	m	-

Anexo 23.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30c**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
8 e 9	34,0; 34,3; 35,4
11 e 12	55,3
7 e 10	81,1; 81,2; 81,3; 81,4
3'	99,1
1' e 5'	103,3; 103,8
3	125,6; 126,0
1 e 5	127,2; 127,3
2 e 4	128,3; 128,4
6'	142,8; 143,6
6	145,7; 146,4
2' e 4'	160,8; 160,9

Anexo 23.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{22}NaO_4$ 325,1416 encontrado 325,1014.

Anexo 24.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30d**.

Número	δ 1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (HZ)
8 e 9	1,75 - 1,95	4	m	-
11 e 12	3,85	6	s	-
7 e 10	4,60 - 4,74	2	m	-
1' e 3'	6,78 - 6,85	2	m	-
5'	6,87	1	s	-
3	7,24 - 7,28	1	m	-
1, 2, 4 e 5	7,29 - 7,35	4	m	-

Anexo 24.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30d.**

Número	δ ^{13}C (ppm)
8 e 9	35,1; 35,2; 35,9; 36,0
11 e 12	55,9
7 e 10	74,1; 74,2; 74,4; 74,6
1'	109,0
4'	111,0
5'	118,1
3	125,8
1 e 5	127,5
2 e 4	128,4
6'	137,3; 137,4
6	144,6; 144,7
3'	148,4
2'	149,1

Anexo 24.C. ESI HRMS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{21}O_4$ 301,1440 encontrado 301,1433.

30e**Anexo 25.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **30e**.**

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (HZ)
8 e 9	1,80 - 1,92	4	m	-
12	3,78	3	s	-
11	3,79	3	d	1,3
10	4,67 - 4,77	1	m	-
7	4,83 - 4,91	1	m	-
4'	6,43	1	d*	2,7
2'	6,47	1	dd	2,3; 1,3
5'	7,20	1	dd	8,0; 2,2
3	7,24 - 7,29	1	m	-
1, 2, 4 e 5	7,31 - 7,34	4	m	-

Anexo 25.C. ESI HRMS $[M-H]^-$ calculado para $C_{18}H_{21}O_4$ 301,1440 encontrado 301,1441.

30f

Anexo 26.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30f**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (HZ)
8 e 9	1,80 - 1,97	4	m	-
11	3,83	3	s	-
7 e 10	4,65 - 4,76	2	m	-
5'	6,82	1	dt	8,0; 2,4
1' e 3'	6,89 - 6,95	2	m	-
3 e 4'	7,23 - 7,31	2	m	-
1, 2, 4 e 5	7,33 - 7,39	4	m	-

Anexo 26.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30f**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
8 e 9	35,1; 35,9
11	55,2
7 e 10	74,1; 74,2; 74,5; 74,6
1'	111,3
3'	112,9; 113,0
5'	118,2
3	125,9
1 e 5	127,5
2 e 4	128,5
4'	129,5
6	144,5; 144,6
6'	146,3; 146,4
2'	159,7

Anexo 26.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{20}NaO_3$ 295,1310 encontrado 295,1322

30g**Anexo 27.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **30g**.**

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (HZ)
8 e 9	1,75 - 1,95	4	m	-
11	3,79	3	s	-
7 e 10	4,62 - 4,75	2	m	-
2' e 4'	6,83 - 6-89	2	m	-
1' e 5'	7,21 - 7,26	2	m	-
3	7,26 - 7,29	1	m	-
1, 2, 4 e 5	7,30 - 7,35	4	m	-

Anexo 27.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{20}NaO_3$ 295,1310 encontrado 295,1322.

Número	δ 1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	3,40	4	s	-
2, 4, 2' e 4'	7,41	4	t	7,5
3 e 3'	7,51	2	m	-
1, 5, 1' e 5'	7,98	4	dd	1,1; 7,1

Anexo 28.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29a**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
8 e 9	31,5
2, 4, 2' e 4'	127,1
1, 5, 1' e 5'	127,6
3 e 3'	132,1
6 e 6'	135,7
7 e 10	197,7

Anexo 28.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{16}H_{14}NaO_2$ 261,0891 encontrado 261,0898.

29b

Anexo 29.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29b**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	3,46	4	t	2,9
11, 12 e 13	3,93	9	s	-
1' e 5'	7,31	2	s	-
2 e 4	7,49	2	t	8,0
3	7,59	1	m	-
1 e 5	8,05	2	dd	1,5; 8,0

Anexo 29.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **29b**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
9	32,4
8	32,7
11 e 13	56,3
12	60,9
1' e 5'	105,7
2 e 4	128,1
1 e 5	128,6
6'	132,1
3	133,2
6	136,8
3'	142,8
2' e 4'	153,1
7	197,5
10	198,8

Anexo 29.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{19}H_{20}NaO_5$ 351,1208 encontrado 351,1224.

29c

Anexo 30.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29c**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	3,44	4	t	2,3
11 e 12	3,84	6	s	-
3'	6,67	1	t	2,3
1' e 5'	7,18	2	d	2,3
2 e 4	7,48	2	m	-
3	7,58	1	ddt	1,4; 7,3; 7,9
1 e 5	8,04	2	dd	1,4; 7,0

Anexo 30.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29c**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
9	32,6
8	32,7
11 e 12	55,6
3'	105,5
1' e 5'	105,9
2 e 4	128,1
1 e 5	128,6
3	133,2
6	136,7
6'	138,6
2' e 4'	160,8
7	198,4
10	198,7

Anexo 30.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}NaO_4$ 321,1103 encontrado 321,1098.

29d

Anexo 31.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29d**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	3,41	4	m	-
11	3,86	3	s	-
12	3,91	3	s	-
1'	6,47	1	d	2,3
5'	6,53	1	dd	2,3; 8,7
2 e 4	7,47	2	t	7,6
3	7,56	1	ddt	1,4; 7,3 e 7,9
4'	7,88	1	d	8,7
1 e 5	8,04	2	dd	1,5; 7,1

Anexo 31.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29d**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
9	33,0
8	37,8
11 e 12	55,5
1'	98,3
4'	105,1
5'	120,6
2 e 4	128,1
1 e 5	128,5
3	132,9
6'	132,9
6	137,0
2'	161,1
3'	164,5
7	198,3
10	199,4

Anexo 31.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}NaO_4$ 321,1103 encontrado 321,1120.

29e

Anexo 32.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29e**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	3,45	4	t	2,3
11	3,94	3	s	-
12	3,96	3	s	-
5'	6,92	1	d	8,4
2 e 4	7,49	2	m	-
2' e 3	7,58	2	m	-
4'	7,72	1	dd	2,5; 8,4
1 e 5	8,05	2	dd	1,5; 7,1

Anexo 32.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29e**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
9	32,2
8	32,7
11	56,0
12	56,1
2'	110,0
4'	110,1
6'	122,8
2 e 4	128,1
1 e 5	128,6
5'	130,0
3	133,2
6	136,8
1'	149,0
3'	153,3
7	197,3
10	199,0

Anexo 32.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}NaO_4$ 321,1103 encontrado 321,1116.

29f

Anexo 33.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29f**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	3,46	4	s	-
11	3,86	3	s	-
3'	7,12	1	ddd	0,9; 2,7; 8,3
4'	7,39	1	t	7,9
2 e 4	7,48	2	t	7,3
1'	7,54-7,55	1	m	-
3	7,58	1	ddt	1,3; 7,4; 7,9
5'	7,64	1	dt	1,0; 8,0
1 e 5	8,04	2	dd	1,4; 7,1

Anexo 33.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29f**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
9	32,6
8	32,8
11	55,5
1'	112,3
3'	119,8
5'	120,9
2 e 4	128,2
1 e 5	128,6
4'	129,6
3	133,2
6	136,8
6'	138,1
2'	159,8
7	198,6
10	198,8

Anexo 33.C. ESI HRMS $2[M^+K]$ calculado para $2(C_{17}H_{17}KO_2)^-$ 613,1474 encontrado 613,3727.

29g

Anexo 34.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29g**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	3,44	4	dd ou d *sistema AB	3,3; 4,6
11	3,88	3	s	-
2' e 4'	6,95	2	d	8,9
2 e 4	7,48	2	t	7,1
3	7,58	1	ddt	1,4; 7,4; 7,9
1, 5, 1' e 5'	8,00 - 8,07	4	m	-

Anexo 34.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **29g**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
9	32,2
8	32,7
11	55,5
2' e 4'	113,7
2 e 4	128,1
1 e 5	128,6
6'	129,9
1' e 5'	130,4
3	133,1
6	136,8
3'	163,5
7	297,2
10	198,9

Anexo 34.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}NaO_3$ 291,0997 encontrado 291,0996.

31a

Anexo 35.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **31a**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	1,79 - 1,97	4	m	-
7 e 10	4,68 - 4,79	2	m	-
3 e 3'	7,24 - 7,30	2	m	-
1, 2, 4, 5, 1', 2', 4' e 5'	7,30 - 7,39	8	m	-

Anexo 35.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **31a**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
8 e 9	35,2; 35,9
7 e 10	74,3; 74,7
3	125,8
1, 5, 1' e 5'	127,5; 127,6
2, 4, 2' e 4'	128,5
6 e 6'	144,5; 144,6

Anexo 35.C. ESI HRMS $[M^+MeCN]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}NO$ 265,1457 encontrado 265,1178.

31b**Anexo 36.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **31b**.**

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
9	1,95 - 2,08	2	m	-
8	2,40 - 2,54	2	m	-
11 e 13	3,84	6	s	-
12	3,88	3	s	-
10	5,00 - 5,12	1	m	-
7	5,17 - 5,30	1	m	-
1' e 5'	6,65	2	d	3,1
3	7,26 - 7,31	1	m	-
1, 2, 4 e 5	7,34 - 7,48	4	m	-

Anexo 36.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{21}H_{25}NO_4$ 355,1784 encontrado 355,1519.

31c

Anexo 37.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **31c**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
9	1,85 - 1,97	2	m	-
8	2,29 - 2,42	2	m	-
11	3,71	3	s	-
12	3,73	3	s	-
10	4,91 - 5,02	1	m	-
7	5,11 - 5,22	1	m	-
3'	6,30	1	q	2,3
1' e 5'	6,49 - 6,55	2	m	-
1, 2, 3, 4 e 5	7,21 - 7,40	5	m	-

Número	δ 13C (ppm)
8 e 9	34,0; 34,3; 35,4; 35,4
11 e 12	55,3
7 e 10	81,1; 81,2; 81,3; 81,4
3'	99,1
1' e 5'	103,3; 103,9
3	125,6; 126,0
1 e 5	127,2; 127,3
2 e 4	128,3; 128,4
6 e 6'	145,7
2' e 4'	160,8

Anexo 37.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{20}NaO_3$ 307,1310 encontrado 307,1293.

31d

Anexo 38.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **31d**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
9	1,96 - 2,06	2	m	-
8	2,40 - 2,51	2	m	-
11	3,84	3	s	-
12	3,88	3	s	-
10	4,99 - 5,11	1	m	-
7	5,16 - 5,31	1	m	-
1' e 4'	6,65	2	d	3,1
5'	7,26 - 7,32	1	m	-
1, 2, 3, 4 e 5	7,32 - 7,48	5	m	-

Anexo 38.C. ESI HRMS $[M^+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{20}NaO_3$ 307,1310 encontrado 307,1301.

31e

Anexo 39.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **31e**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade e	Constante de acoplamento (Hz)
9	1,82 - 2,00	2	m	-
8	2,34 - 2,53	2	m	-
11	3,81	3	s	-
12	3,82	3	d	2,4
7 e 10	5,00 - 5,46	2	3t	6,8
2' e 4'	6,45 - 6,53	2	m	-
1, 2, 3, 4, 5 e 5'	7,27 - 7,53	6	m	-

Anexo 39.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **31e**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
8 e 9	33,1; 33,9; 34,3; 35,5
11 e 12	55,3; 55,4
7 e 10	80,8; 80,9
2'	98,3; 98,4
4'	103,8
6'	124,0; 124,6
3	125,6
5'	126,4; 126,7
1 e 5	127,0; 127,2
2 e 4	128,3
6	143,2; 144,0
1' e 3'	157,2; 157,3; 159,8; 159,9

Anexo 39.C. ESI HRMS $[M^-H]$ calculado para $C_{18}H_{19}O_3$ 283,1334 encontrado 283,2628.

31f

Anexo 40.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **31f**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
9	1,86 - 1,96	2	m	-
8	2,33 - 2,42	2	m	-
11	3,74	3	d	8,2
10	4,95 - 5,01	1	m	-
7	5,16 - 5,21	1	m	-
5'	6,72 - 6,77	1	m	-
1' e 3'	6,89 - 6,97	2	m	-
3 e 4'	7,18 - 7,23	2	m	-
1, 2, 4 e 5	7,26 - 7,40	4	m	-

Anexo 40.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **31f**.

Anexo 40.C. ESI HRMS $[M^+Na]$ calculado para $C_{17}H_{18}NaO_2$ 277,1204 encontrado 277,1236.

31g

Anexo 41.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **31g**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
9	1,84 - 1,95	2	m	-
8	2,25 - 2,42	2	m	-
11	3,72	3	s	-
10	4,89 - 4,97	1	m	-
7	5,10 - 5,19	1	m	-
2' e 4'	6,80 - 6,84	2	m	-
3	7,15 - 7,21	1	m	-
1, 2, 4, 5, 1' e 5'	7,25 - 7,37	6	m	-

Anexo 41.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **31g.**

Número	δ ^{13}C (ppm)
8 e 9	34,3; 34,6; 35,6; 35,7
11	55,3
7 e 10	81,1; 81,2
2' e 4'	113,8
3	125,6; 126,0
1 e 5	127,0; 127,2
1' e 5'	127,3; 127,4
2 e 4	128,4
6'	134,9; 135,6
6	143,1; 143,8
3'	158,9; 159,0

Anexo 41.C. ESI HRMS $[M^+Na]$ calculado para $C_{17}H_{18}NaO_2$ 277,1204 encontrado 277,1218.

32a

Anexo 42.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **32a**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
8 e 9	6,74	2	s	-
3 e 3'	7,27	2	ddt	1,9; 7,4; 10,3
2, 2', 4 e 4'	7,41	4	t	7,4
1, 1', 5 e 5'	7,75	4	dd	1,2; 7,2

Anexo 42.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **32a**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
8 e 9	107,2
1, 5, 1' e 5'	123,7
3 e 3'	127,3
2, 4, 2' e 4'	128,7
6 e 6'	130
7 e 10	153,4

Anexo 42.C. ESI HRMS $[M^+K]$ calculado para $C_{16}H_{12}KO$ 259,0525 encontrado 259,0727.

32b

Anexo 43.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **32 b**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
12	3,89	3	s	-
11 e 13	3,96	6	s	-
9	6,68	1	d	3,5
8	6,74	1	d	3,5
1' e 5'	6,96	2	s	-
3	7,30	1	m	-
2 e 4	7,42	2	t	7,8
1 e 5	7,74	2	dd	1,1; 7,2

Anexo 43.C. ESI HRMS $[M^+K]$ calculado para $C_{19}H_{18}KO_4$ 349,0842 encontrado 349,1050.

32c

Anexo 44.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **32c**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11 e 12	3,87	6	s	-
3'	6,41	1	t	2,3
9	6,73	1	d	3,6
8	6,74	1	d	3,5
1' e 5'	6,91	2	d	2,3
3	7,28	1	dt	1,7; 7,4
2 e 4	7,41	2	t	7,5
1 e 5	7,74	2	dd	1,1; 7,2

Anexo 44.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **32c**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
11 e 12	55,4
3'	99,6
1' e 5'	102,0
9	107,2
8	107,8
1 e 5	123,8
3	127,4
2 e 4	128,7
6	130,7
6'	132,5
10	153,1
7	153,4
2' e 4'	161,1

Anexo 44.C. ESI HRMS [M^+K] calculado para $C_{18}H_{16}KO_3$ 319,0737 encontrado 319,0938.

32d

Anexo 45.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **32d**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11	3,85	3	s	-
12	3,93	3	s	-
5'	6,54	1	d	2,4
1'	6,60	1	dd	2,4; 8,6
9	6,74	1	d	3,4
8	6,88	1	d	3,4
3	7,24	1	ddt	1,1; 7,3; 7,8
2 e 4	7,39	2	t	7,9
1 e 5	7,74	2	dd	1,3; 7,3
4'	7,89	1	d	8,6

Anexo 45.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **32d**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
11 e 12	56,0
9	106,0
8	107,3
1'	111,5
4'	116,7
1, 5 e 5'	123,6
6'	124,1
3	127,2
2 e 4	128,7
6	130,9
2'	148,8
3'	149,2
10	152,9
7	153,4

Anexo 45.C. ESI HRMS $[M^+K]$ calculado para $C_{18}H_{16}KO_3$ 319,0737 encontrado 319,0946.

32e

Anexo 46.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **32e**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (HZ)
11	3,92	3	s	-
12	3,98	3	s	-
9	6,62	1	d	3,5
8	6,72	1	d	3,5
5'	6,91	1	d	8,4
3 e 2'	7,22 - 7,29	2	m	2' d (2,5)
4'	7,32	1	dd	2,0; 8,4
2 e 4	7,40	2	t	7,9
1 e 5	7,73	2	dd	1,3; 7,2

Anexo 46.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **32e**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
11 e 12	55,4
2'	98,7
9	104,7
8	107,3
4'	110,2
6'	113,3
1 e 5	123,6
5'	126,6
3	126,9
2 e 4	128,6
6	131,0
10	150,0
7	151,6
1'	156,7
3'	160,0

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
11 e 12	55,4
2'	98,7
9	104,7
8	107,3
4'	110,2
6'	113,3
1 e 5	123,6
5'	126,6
3	126,9
2 e 4	128,6
6	131,0
10	150,0
7	151,6
1'	156,7
3'	160,0

Anexo 46.C. ESI HRMS $[M^+K]$ calculado para $C_{18}H_{16}KO_3$ 319,0737 encontrado 319,0941.

32f

Anexo 47.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **32f**.

Anexo 47.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **32f**.

Número	δ ^{13}C (ppm)
11	55,3
9	107,2
8	107,6
1'	109,2
3'	112,9
5'	116,4
1 e 5	123,7
3	127,4
2 e 4	128,7
4'	129,8
6'	130,7
6	132,0
10	153,1
7	153,4
2'	159,9

Anexo 47.C. ESI HRMS $[M^+K]$ calculado para $C_{17}H_{14}KO_2$ 289,0631 encontrado 289,0833.

32g

Anexo 48.A. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **32g**.

Número	δ ^1H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
11	3,84	3	s	-
9	6,60	1	d	3,5
8	6,71	1	d	3,5
2' e 4'	6,94	2	d	8,9
3	7,25	1	ddt	1,2; 8,1; 8,5
2 e 4	7,39	2	t	7,9
1' e 5'	7,68	2	d	8,9
1 e 5	7,73	2	dd	7,2; 1,3

Anexo 48.B. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **32g**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
11	55,3
9	105,6
8	107,2
2' e 4'	114,2
1 e 5	123,5
6'	123,9
1' e 5'	125,2
3	127,1
2 e 4	128,7
6	130,9
10	152,7
7	153,4
3'	159,0

Anexo 48.C. ESI HRMS [M^+K] calculado para $C_{17}H_{14}KO_2$ 289,0631 encontrado 289,0852.