

GUSTAVO CLARO MONTEIRO

**Síntese de análogos estruturais de meroterpenos naturais de Myrtaceae e
avaliação do potencial leishmanicida.**

Tese apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como parte
dos requisitos para obtenção do título de
Doutor em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vanderlan da Silva Bolzani

Coorientador: Prof. Dr. Ian Castro Gamboa

Araraquara

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

M772s Monteiro, Gustavo Claro
Síntese de análogos estruturais de meroterpenos naturais de
Myrtaceae e avaliação do potencial leishmanicida / Gustavo Claro
Monteiro. – Araraquara-SP : [s.n.], 2018
215 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto
de Química

Orientador: Vanderlan da Silva Bolzani

Coorientador: Ian Castro Gamboa

1. Síntese orgânica. 2. Compostos bioativos. 3. Produtos
naturais. 4. *Guava*. 5. Relação estrutura-atividade (Bioquímica).
I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Síntese de análogos estruturais de meroterpenos naturais de Myrtaceae e avaliação do potencial leishmanicida"

AUTOR: GUSTAVO CLARO MONTEIRO
ORIENTADORA: VANDERLAN DA SILVA BOLZANI
COORIENTADOR: IAN CASTRO GAMBOA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. VANDERLAN DA SILVA BOLZANI
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. CINTIA DUARTE DE FREITAS MILAGRE
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. ADRIANO DEFINI ANDRICOPULO
Departamento Físicas e Biomoleculares / Instituto de Física - USP - São Carlos

Prof. Dr. FERNANDO ANTÔNIO SANTOS COELHO
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNICAMP - Campinas

Prof. Dr. ALCINDO APARECIDO DOS SANTOS
Departamento de Química Fundamental / Universidade de São Paulo - USP - São Paulo

Araraquara, 23 de fevereiro de 2018

DADOS CURRICULARES

Nome: Gustavo Claro Monteiro

Nome em citações bibliográficas: MONTEIRO, G. C.

Nascimento: 11/01/1988

Naturalidade: São Carlos/SP - Brasil

E-mail para contato: gustavoquimica32@yahoo.com.br

Endereço profissional: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
Instituto de Química de Araraquara. Departamento de Química Orgânica (NuBBE).
Rua Professor Francisco Degni, 55. CEP: 14800-060. Araraquara/SP - Brasil.

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

Doutorado em Química UNESP - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara/SP. Período: março 2014 - fevereiro 2018 Título da tese: Síntese de análogos estruturais de meroterpenos naturais de Myrtaceae e avaliação do potencial leishmanicida. Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vanderlan da Silva Bolzani
Coorientador: Prof. Dr. Ian Castro Gamboa, bolsa: CNPq (Proc. nº 141255/2014-5).

Mestrado em Química UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas, Campinas/SP. Período: agosto 2010 - julho 2012 Título da dissertação: Síntese e avaliação farmacológica de análogos estruturais da macrolactona da migrastatina. Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias, Bolsa: CAPES.

Graduação em Química UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/SC Período: fevereiro 2006 - julho 2010 Título do trabalho de conclusão de curso: Novas metodologias sintéticas utilizando reator de micro-ondas fundamentadas nos princípios da química verde (azidas alílicas e reações de cicloadição). Orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá, Bolsa: CNPq.

PRODUÇÃO

Produção Bibliográfica

Artigo publicado

MONTEIRO G. C.; DIAS L. C.; AMARANTE G. W.; CONEGERO L. S.; FINELLI F. G. Stereoselective synthesis of analogs of the macrolactone of isomigrastatin; *Tetrahedron Letters*, 53, **2012**, 707-709.

MORÉS S.; MONTEIRO G. C.; SANTOS F.; S.; CARASEK E.; WELZ Determination of fluorine in tea using high-resolution molecular absorption spectrometry with electrothermal vaporization of the calcium mono-fluoride CaF; *Talanta*, 85, **2011**, 2681-2685.

MEIER L.; MONTEIRO G. C.; BALDISERRA R. A. M.; SÁ, M. M. Simple Method for Fast Deprotection of Nucleosides by Triethylamine-Catalyzed Methanolysis of Acetates in Aqueous Medium; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, Vo. 21, No. 5, 859-866.

Capítulo de livro

PUPIN, R. R.; MONTEIRO, G. C.; FOGUEL, M. V.; BOLZANI, V. S.; PIVIDORI, M. I.; SOTOMAYOR, M. D. P.T. **Molecularly Imprinted Polymers (MIP): From the Bulk Synthesis to Hybrid Material to Classic and New Applications**. In: *Molecularly Imprinted Polymers (MIPs): Challenges, Uses and Prospects*. 1 ed. Hauppauge: Nova Science Publishers, p. 43-118, 2016.

Trabalhos mais recentes publicados em anais de eventos

1. JESUS, C. A. S.; MONTEIRO, G. C.; VALLI, M.; PAULI, I.; KROGH, R.; REGASINI, L. O.; ANDRICOPULO, A. D.; BOLZANI, V. S.. *Natural Xanthone as a structural model inspiring new potential antichagasic derivatives*. 7th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, **2014**.

2. JESUS, C. A. S.; MONTEIRO, G. C.; VALLI, M.; BOLZANI, V. S.. *Desenvolvimento de derivados com potencial antichagásicos inspirados em xantonas de origem natural*. XXVI Congresso de Iniciação Científica da Unesp, **2014**.
3. MONTEIRO, G. C.. 1st Unesp NMR Symposium -*Recent Advances in NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for Fundamental and Applied Research*- Araraquara/SP, **2014**.
4. CUNHA, B. L.; MONTEIRO, G. C.; BOLZANI, V. S.. *Synthesis of structural analogs of natural meroterpenoids and evaluation of the antimalarial potential of the synthetic derivatives*. XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp, **2016**.
5. PUPIN, R. R.; MONTEIRO, G. C.; BOLZANI, V. S.; PIVIDORI, M. I.; SOTOMAYOR, M. P. T.. *Síntese e caracterização de MIP magnético modificado com albumina de soro bovino e/ou polietileno glicol – uma nova geração de MIP com acesso restrito*. 18º Encontro Nacional de Química Analítica, **2016**.
6. MONTEIRO, G. C.; CUNHA, B. L.; AGUIAR, A. C. C.; GUIDO, R. V. C.; LOTUFO, L. V. C.; BOLZANI, V. S.. *Synthesis of structural analogs of natural moroterpenes and evaluating the antitumour and antiparasitic potential*. 8th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, **2016**.
7. OKADA, C. Y. J.; MONTEIRO, G. C.; BOLZANI, V. S.; NASCIMENTO, N. M. J.. *Design and synthesis of novel diacylglycerol lipase α (DAGL- α) inhibitors for the treatment of obesity*. 8th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, **2016**.
8. PRATES, J. L. B.; MONTEIRO, G. C.; PIVATTO, A. D.; VALLI, M.; AGUIAR, A. C. C.; GUIDO, R. V. C.; LOTUFO, L. V. C.; BOLZANI, V. S.. *Pyridine synthetic derivatives inspired in the alkaloid (-)-spectaline with antichagasic, antimalarial and leishmanicidal potential activities*. 8th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, **2016**.
9. MONTEIRO, G. C.. Primeira Escola de Modelagem Molecular da Unesp Araraquara (1ªEMMUnesp), Araraquara/SP, **2017**.

10. PUPIN, R. R.; MONTEIRO, G. C.; BOLZANI, V. S.; PIVIDORI, M. I.; SOTOMAYOR, M. P. T. *Magnetic molecularly imprinted polymers (mmip) modified with bovine sérumalbumin and polyethylene glycol: synthesis and characterization of new generation of restricted access materials.* IUPAC 46th World Chemistry Congress , **2017**.

11. MONTEIRO, G. C.; CUNHA, B. L.; AGUIAR, A. C. C.; GUIDO, R. V. C.; LOTUFO, L. V. C.; ALMEIDA, L.; BOLZANI, V. S.. *Synthesis of Cytotoxic Structural Analogs from Natural Meroterpenes from Myrthaceae.* IUPAC 46th World Chemistry Congress , **2017**.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

2017 – 9ª Reunião de Avaliação do Programa BIOTA-FAPESP – São Pedro/SP.

2017 – II International Symposium of Medicinal Chemistry and Regenerative Medicine (UNIARA) – Araraquara/SP.

2017 – IUPAC 46th World Chemistry Congress - Synthesis of cytotoxic structural analogs from natural meroterpenes from myrthaceae – São Paulo/SP.

2017 – IUPAC 46th World Chemistry Congress - Magnetic molecularly imprinted polymers (MMIP) modified with bovine sérum albumin and polyethylene glycol: synthesis and characterization of new generation of restricted access materials – São Paulo/SP.

2017 – 1º Escola de Modelagem Molecular da Unesp Araraquara – Araraquara/SP.

2016 – Brazilian Symposium oin Medicinal Chemistry (BrazMedChem) – Synthesis of structural analogs of natural moroterpenes and evaluating the antitumour and antiparasitic potential – Búzios/RJ.

2016 – Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry (BrazMedChem) – Pyridine synthetic derivatives inspired in the alkaloid (-)-spectaline with antichagasic, antimalarial and leishmanicidal potential activities. – Búzios/RJ.

2016 – Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry (BrazMedChem) – Design and synthesis of novel diacylglycerol lipase α (DAGL- α) inhibitors for the treatment of obesity – Búzios/RJ.

2016 - 18^o Encontro Anual de Química Analítica – Síntese e Caracterização de MIP Magnético Modificado com Albumina de Soro Bovino e/ou Polietileno Glicol – Uma Nova Geração de MIP com Acesso Restrito – Florianópolis/SC.

2016 – XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp. – Synthesis of structural analogs of natural meroterpenoids and evaluation of the antimalarial potential of the synthetic derivatives – Araraquara/SP.

2014 - 1st Unesp NMR Symposium - Recent Advances in NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for Fundamental and Applied Research – Araraquara/SP.

2014 – Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry (BrazMedChem) – Natural Xanthone as a structural model inspiring new potential antichagasic derivatives – Campos do Jordão/SP.

2014 – XXVI Congresso de Iniciação Científica da Unesp. Desenvolvimento de derivados com potencial antichagásicos inspirados em xantonas de origem natural – Araraquara/SP.

PRÊMIOS E TÍTULOS

2010 – Melhor aluno do curso de licenciatura e curso de bacharelado em química da UFSC, CRQ 13 - SC.

2010 - Mérito estudantil por obter o melhor índice de aproveitamento dos 45 anos de Curso de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

SUPERVISÃO CIENTÍFICA

2017-2018 - UNESP – Iniciação Científica: Isabela Fernandes Ierick. *Síntese e aplicação de polímeros biomiméticos em cromatografia em camada delgada para identificação e separação de compostos orgânicos com ênfase na análise de pesticidas.* (Licenciatura em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. (Março-Atualmente).

2016-2017 - UNESP – Iniciação Científica: Thaís Rodrigues Arroio. *Síntese Total e Avaliação do Potencial Ansiolítico do Alcalóide Eritravina.* (Licenciatura em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Bolsista da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). (Janeiro-Dezembro).

2016-2017 - UNESP - Trabalho de Conclusão de Curso (TCC): Amanda Maria Claro. *Síntese Total e Avaliação do Potencial Leshmanicida de compostos Híbridos Meroterpenos-Xantônicos.* (Bacharelado em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/ Universidade Federal de São Carlos (Agosto-Fevereiro).

2016 - UNESP - Trabalho de Conclusão de Curso (TCC): Bianca Luany Cunha. *Síntese Total e Avaliação do Potencial Biológico de Meroterpenos (Psidial A e Guajadial).* (Bacharelado em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). (Janeiro-Dezembro).

2015 - UNESP – Iniciação Científica: Thaís Rodrigues Arroio. *Xantonas Naturais: Síntese total de análogos estruturais do composto Mangiferina.* (Licenciatura em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). (Fevereiro-Dezembro).

2014 - UNESP - Trabalho de Conclusão de Curso (TCC): Caio Augusto Soares de Jesus. *Xantonas Naturais: Modelos estruturais para obtenção de derivados sintéticos com potencial antichagásico.* (Bacharelado em Química) - Universidade

Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Laureado como um dos cinco melhores trabalhos do CIC-Unesp-2014. (Fevereiro-Dezembro).

DEMAIS ATIVIDADES ACADÊMICAS

Prática de docência

1. Professor Substituto do Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de São Paulo, *Campus Catanduva/SP*. Lecionou: *Bioquímica e Microbiologia, Processos Industriais e Operações Unitárias, Química Geral I, Química Geral II e Metrologia Química e Gestão da Qualidade*, para turmas de curso Técnico em Química e para Turmas de Licenciatura em Química, **2014**.

2. Estágio de Docência UNESP- Curso de graduação em farmácia auxiliando na disciplina de Química Orgânica Experimental, adquirindo experiência e desenvoltura na comunicação com os discentes e na prática de docência, supervisionado pela Prof^a. Dr^a. Isabele R. Nascimento. **2015**.

3. Bolsista Didático UNESP- Professor na disciplina de *Química Orgânica I*, ministrando aulas para o curso de graduação em farmácia, adquirindo experiência e desenvoltura na comunicação com os discentes e na prática de docência. **2015**.

4. Bolsista Didático UNESP- Professor na disciplina de *Química Orgânica Experimental*, ministrando aulas para o curso de graduação em farmácia, adquirindo experiência e desenvoltura na comunicação com os discentes e na prática de docência. **2016**.

Colaborações

2015-2017 - UNESP – Mestrado em Química Orgânica: João Lucas Bruno Prates. *Síntese e Atividade Biológica de Compostos Piridínicos, Pirazínicos e Piridotiazinônicos*. - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Bolsista

da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). (Março-Fevereiro).

2015-2017 - UNESP – Mestrado em Química Orgânica: Celso Yassuo Okada Junior. *Planejamento e Síntese de Novos Derivados Ftalimídicos e Sulfonamídicos para o Tratamento da Obesidade*. - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). (Março-Fevereiro).

2015-2017 - UNESP – Mestrado em Química Analítica: Rafael Rovatti Pupin. Polímeros biomiméticos nanomagnéticos com acesso restrito (RAMIP magnéticos) obtidos por síntese semicovalente e não covalente visando aplicação em imunossensores e imunoenaios. - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Bolsista da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). (Março-Fevereiro).

Organização de Evento Científico

1. Membro da comissão organizadora: Primeira Escola de Modelagem Molecular da Unesp Araraquara (1ªEMMUesp), Araraquara/SP, **2017**.

Cursos de aperfeiçoamento

1. Curso Teórico - Prático em Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para usuários avançados: Líquidos. AUREM e UFSCAR (Universidade Federal de São Carlos) (40h), **2014**.

2. Curso Teórico – Organic Synthesis and Drug Development – 8th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, **2016**.

3. Curso Teórico - Prático – Primeira Escola de Modelagem Molecular da Unesp Araraquara (1ªEMMUesp) – (Araraquara/SP), (40h). **2017**.

Dedico este trabalho aos meus pais Antônio Carlos, Sônia e Marisa (madrasta), aos meus irmãos Adriano e Murilo, avós Izabel, José e Aparecida e ao meu filho João Vitor, com muito carinho.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Antônio Carlos, Sônia e Marisa (madrasta), por todo amor, apoio incondicional e suporte em minha formação pessoal e profissional. Uma parte do que sou hoje devo aos esforços e cuidados que vocês sempre dedicaram a mim. Amo vocês. Aos meus irmãos, Adriano e Murilo, por estarem presentes em todos os momentos da minha vida, compartilhando todo amor, carinho e alegrias. Amo vocês.

À Prof.^a Dr.^a Vanderlan da Silva Bolzani, minha “mãe científica”, pela orientação e pelos ensinamentos essenciais ao desenvolvimento deste trabalho; além das inúmeras oportunidades de aprendizado para a construção da minha carreira. Obrigado também pela confiança em mim depositada e pela amizade construída no decorrer desses anos.

Ao Prof. Dr. Ian Castro Gamboa, meu “coco” pela coorientação, ensinamentos, puxões de orelha e dicas, assim como por toda ajuda prestada durante o doutorado. E a todos os membros do grupo pelos excelentes momentos que passamos juntos.

Ao Dr. João Marcos Batista Junior, da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) pela colaboração e realização das determinações das estereoquímicas absolutas via técnicas de DCE e DCV.

Ao Prof. Dr. Gustavo Troiano Feliciano do Departamento de Físico-Química, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP-Araraquara/SP) pelo estudo do mecanismo de reação na síntese dos meroterpenos.

À Dr.^a Carolina Borsoi Moraes do Laboratório Nacional de Biociências (LNBio), no Centro de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM) pela realização dos ensaios biológicos para determinação da atividade leishmanicida.

Ao MSc. Rafael Rovatti Pupin (gordinho), o qual começou como um parceiro de trabalho e, por fim, se tornou um grande amigo. Obrigado por todo apoio profissional e pessoal, pelo trabalho desenvolvido em conjunto, por todos os bons momentos e pela companhia diária, lembrando sempre que a “zueira” é eterna.

A todos os colegas do NuBBE pelas discussões científicas e momentos de descontração durante os cafés. Em especial ao Celso, João Lucas, Thaís, Amanda, Isabela e Bianca.

A todos os técnicos, em especial Nivaldo, Lucinéia, Albertinho, Náira, Juliana, Marquinho e João, pelas análises realizadas e discussões dos resultados, bem como aos funcionários e servidores do Instituto de Química.

À Vilma Pestana, por todo o auxílio com as burocracias institucionais, pelas risadas durante os cafés e por manter o “café” sempre presente no NuBBE.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida (Doutorado - Processo nº 141255/2014-5).

"Estes são tempos em que um gênio desejaria viver. Não é na calma tranquila da vida, ou no repouso de uma pacífica situação que os grandes caracteres são formados. Grandes necessidades invocam nossas maiores virtudes."

(Abigail Adams)

RESUMO

As leishmanioses englobam um espectro de doenças que afetam o ser humano e outros mamíferos nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. São causadas por pelo menos 20 tipos de parasitas pertencentes ao gênero *Leishmania*, e apresentam diversas e complexas manifestações clínicas. Podem ser encontradas em mais de 88 países, sendo que o Brasil é um dos países endêmicos onde a doença está mais disseminada. Em 2010 foram confirmados 21.981 casos de leishmaniose tegumentar e 3536 de leishmaniose visceral, com 219 mortes. No mundo cerca de 350 milhões de pessoas estão expostas à infecção e acredita-se que cerca de 12 milhões estejam infectadas, com cerca de 1-2 milhões de novos casos por ano e 60 mil óbitos. Pensando nisso, o presente estudo visou obter novas substâncias candidatas a serem utilizadas no combate as chamadas “Doenças Tropicais Negligenciadas”, mais especificamente a Leishmaniose. Neste trabalho foram sintetizados doze análogos de meroterpenos, sendo nove compostos inéditos e ainda os compostos naturais isolados de *Psidium guajava* (psidial A, guajadial e pinguadial B), utilizando uma rota curta e linear e com rendimento global em torno de 20%. Um estudo sobre o mecanismo da reação de cicloadição [4+2] possibilitou determinar as barreiras de energia envolvidas nas transformações e permitiu compreender algumas limitações da metodologia empregada. Nos testes biológicos, os análogos sintéticos se mostraram promissores para combater a forma promastigota de *Leishmania infantum*, com valores de CE_{50} entre 29-98 μ M. Através do estudo de estrutura-atividade frente à leishmaniose verificou-se que o critério em relação à presença de um grupo metil não substituído em posição α ao oxigênio do anel pirânico e a formação de um anel cromânico são de fundamental importância, e estão em concordância com dados relatados na literatura, e ainda, foi estabelecido como novo critério a necessidade de um grupo metilênico (CH_2) no núcleo C3 do anel pirânico, para a atividade leishmanicida dos análogos de meroterpenos.

Palavras-Chave: Meroterpenos. Leishmaniose. Doenças Negligenciadas.

ABSTRACT

Leishmaniasis encompasses a spectrum of diseases that affect humans and other mammals in the tropical and subtropical regions of the planet. They are caused by at least 20 types of parasites belonging to the genus *Leishmania*, and present diverse and complex clinical manifestations. They can be found in more than 88 countries, and Brazil is one of the endemic countries where the disease is most widespread. In 2010, 21,981 cases of tegumentary leishmaniasis and 3536 cases of visceral leishmaniasis were confirmed, with 219 deaths. Around 350 million people worldwide are exposed to the infection and an estimated 12 million are believed to be infected, with about 1-2 million new cases per year and 60,000 deaths. With this in mind, the present study aimed to obtain new candidate substances to be used in the fight against "Neglected Tropical Diseases", more specifically Leishmaniasis. In this work, twelve meroterpene analogs were synthesized, with nine new compounds and the natural compounds isolated from *Psidium guajava* (psidial A, guajadial and pisquadial B) using a short and linear route with a global yield of around 20%. A study of the mechanism of the cycloaddition reaction [4 + 2] made it possible to determine the energy barriers involved in the transformations and allowed to understand some limitations of the methodology used. In biological tests, synthetic analogues were shown to be promising to combat the promastigote form of *Leishmania infantum*, with EC₅₀ values between 29-98 μM. Through the study of structure-activity against leishmaniasis, it was verified that the criterion regarding the presence of an unsubstituted methyl group in position α to the pyran ring oxygen and the formation of a chromic ring are of fundamental importance and are in agreement with data reported in the literature, and the need for a methylene group (CH₂) in the C3 nucleus of the pyro ring was established as a new criterion for the leishmanicidal activity of meroterpene analogues.

Keywords: Meroterpenes. Leishmaniasis. Neglected Diseases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fármacos inovadores aprovados pela FDA entre 1999 e 2013: 31 medicamentos são originários de produtos naturais, 47 medicamentos são pequenas moléculas sintéticas e 34 medicamentos são agentes biológicos.....	27
Figura 2 - Representação estrutural das classes de compostos meroterpênicos: a) compostos cromânicos, b) compostos espiro-cromânicos e c) compostos fenólicos.	29
Figura 3 - Estrutura do meroterpeno psidial A isolado de <i>Psidium guajava</i> e do fármaco camptotecina.	29
Figura 4 - Estrutura do meroterpeno euglobal S isolado de <i>Eucalyptus amplifolia</i> e do fármaco artemisinina.	30
Figura 5 - Requisitos estruturais chaves para a atividade leishmanicida dos meroterpenos isolados de <i>Eucalyptus amplifolia</i>	31
Figura 6 - Estrutura do meroterpeno euglobal IIc isolado de <i>Eucalyptus amplifolia</i> e do fármaco anfotericina B.....	31
Figura 8 - Cromatografia em camada delgada do produto bruto da preparação do análogo estrutural de meroterpeno (1)	37
Figura 9 - Comparação dos espectros de ¹ H RMN dos análogos (4-8)	39
Figura 10 - Comparação entre os espectros de ¹³ C RMN e DEPT-135 do análogo (4)	40
Figura 11 - Estrutura proposta para o análogo (4) com base nos dados obtidos por RMN.	41
Figura 12 - Sistemas observados por TOCSY-1D para o análogo (4)	43
Figura 13 - Comparação dos sistemas observados por TOCSY-1D com o ¹ H RMN para o análogo (4)	44
Figura 14 - Comparação dos sistemas observados por TOCSY-1D com o ¹ H RMN para o análogo (7)	47
Figura 15 - Sistemas observados por TOCSY-1D para o análogo (7)	49
Figura 16 - Estrutura proposta para o análogo (7) com base nos dados obtidos por RMN.	49
Figura 17 - Estrutura dos meroterpenos naturais isolados de <i>Psidium guajava</i>	52
Figura 18 - Compostos naturais epímeros psidial A e guajadial.	56

Figura 19 - Determinação da estereoquímica absoluta do análogo (6) por DCE: (Linha preta = Análogo (5)); (Linha vermelha = Análogo (6)); (Linha Azul = calculado para (5)).....	58
Figura 20 - Análogo (5) e análogo (6) diastereoisômeros determinado por DCE.	59
Figura 21 - Planejamento estrutural dos novos análogos sintéticos de meroterpenos.	60
Figura 22 - Comparação dos espectros de ^1H RMN entre o análogo (4) e o análogo (14)	62
Figura 23 - Determinação da estereoquímica absoluta do análogo (14) por DCV: (Linha vermelha = Observado para (14)); (Linha Azul = calculado para (14)).	63
Figura 24 - Comparação dos espectros de ^1H RMN entre os análogos (17-18) e os análogos (4) e (14)	66
Figura 25 - Comparação dos espectros de ^1H RMN com os espectros de NOESY-1D para os núcleos C22 dos análogos (17) e (18)	68
Figura 26 - Determinação da estereoquímica absoluta do análogo (17) por DCV: (Linha vermelha = Observado para (17)); (Linha Azul = calculado para (17)).	69
Figura 27 - Padrão esperado e produto obtido no preparo do derivado de meroterpeno (19) : a) padrão de cromatografia de camada delgada esperado para formação do análogo (19) ; b) estrutura do dímero de β -cariofileno formado.	72
Figura 28 - Floroglucinol e seus derivados empregados na síntese dos análogos de meroterpenos.	74
Figura 29 - Comparação dos espectros de ^1H RMN entre os análogos (27-28) e os análogos (17) e (18)	77
Figura 30 - Comparação dos espectros de TOCSY-1D dos sistemas das cadeias laterais entre os análogos (27) e (28)	78
Figura 31 - Comparação dos espectros de DCV e IV entre o análogo (17) e os análogos (27) e (28) para confirmação das estereoquímicas absolutas.	79
Figura 32 - Comparação dos espectros de ^1H RMN entre os análogos (17) e (31) e entre os análogos (18) e (32)	82
Figura 33 - Comparação dos espectros de ^1H RMN entre os análogos (27) e (31) e entre os análogos (28) e (32) confirmando a presença dos grupos isovaleril.	82
Figura 34 - Comparação dos espectros de DCV e IV entre o análogo (17) e os análogos (31) e (32) para confirmação das estereoquímicas absolutas.	84
Figura 35 - Análogos sintéticos obtidos no presente estudo.	85

Figura 36 - Análogos sintéticos não obtidos na etapa de síntese.....	86
Figura 37 - Representação da otimização conformacional do sesquiterpeno β -cariofileno e dos intermediários hetero-dienos na reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder.....	87
Figura 38 - Relação estrutura-atividade entre os análogos (17) e (18).	90
Figura 39 - Relação estrutura-atividade entre os análogos (17), (27) e (28).	91
Figura 40 - Relação estrutura-atividade entre os análogos (17), (31) e (32).	91
Figura 41 - Relação estrutura-atividade entre os análogos (17), (4), (5) e (6).....	93
Figura 42 - Relação estrutura-atividade entre os análogos (17) e (14).	94
Figura 43 - Relação estrutura-atividade dos análogos (7) e (8).....	95
Figura 44 - Requisitos estruturais chave para a atividade leishmanicida dos meroterpenos determinados neste estudo, comparados com os preconizados por Bharate e colaboradores.	96
Figura 45 - Análogos sintéticos de meroterpenos obtidos no presente estudo.	98

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Análise retróssintética para obtenção do análogo estrutural do produto natural psidial A.....	35
Esquema 2 - Preparação do intermediário (3)	36
Esquema 3 - Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (1)	37
Esquema 4 - Rearranjo estrutural em meio ácido do composto β -cariofileno.	47
Esquema 5 - Reação de Hetero-Diels-Alder para formação do análogo (7)	48
Esquema 6 - Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (14)	60
Esquema 7 - Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (15)	64
Esquema 8 - Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (19)	71
Esquema 9 - Preparação do intermediário (21)	73
Esquema 10 - Preparo dos análogos estruturais de meroterpeno (22) e (23)	73
Esquema 11 - Preparação dos intermediários (24) e (25)	74
Esquema 12 - Preparação dos análogos estruturais de meroterpeno (27) e (28)	75
Esquema 13 - Preparação do intermediário (29)	80
Esquema 14 - Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (30a)	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Doenças Tropicais Negligenciadas classificadas pela OMS.....	32
Tabela 2 Descrição dos dados espectrais de ^1H e ^{13}C RMN para o análogo (4).....	42
Tabela 3 Descrição do sistema 1 – TOCSY-1D para o análogo (7).....	45
Tabela 4 Descrição do sistema 2 – TOCSY-1D para o análogo (7).....	46
Tabela 5 Descrição dos dados espectrais de ^1H e ^{13}C RMN para o análogo (7).....	50
Tabela 6 Comparação entre os métodos de síntese dos análogos: (Δ) X (MW)	70
Tabela 7 Valores de CE_{50} (μM) obtidos para os análogos sintéticos frente a células humanas infectadas com a forma promastigota de <i>L. infantum</i>	89

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Comparação dos deslocamentos químicos de ^{13}C RMN entre o análogo (6) e os produtos naturais psidial A e guajadial.....	52
Gráfico 2 - Comparação dos deslocamentos químicos de ^{13}C RMN entre o análogo (5) e o produto natural guajadial.....	53
Gráfico 3 - Comparação dos deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C entre: a) o análogo (7) e o produto natural psiguadial B; b) o análogo (8) e o produto natural psiguadial B. <i>Inset</i> : gráfico ampliado 20 vezes.....	54
Gráfico 4 - Comparação dos deslocamentos químicos de ^{13}C RMN entre o análogo (4) e o produto natural psidial A.	54
Gráfico 5 - Comparação dos deslocamentos químicos de ^{13}C RMN entre: a) o análogo (4) e o produto natural psidial A (Azul) e comparação entre o produto natural psidial A e o composto sintetizado por Lawrence (Vermelho); b) o análogo (5) e o produto natural guajadial (Azul) e comparação entre o produto natural guajadial e o composto sintetizado por Lawrence (Vermelho).	55
Gráfico 6 - Cálculo das barreiras energéticas necessárias para realização da reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder entre os hetero-dienos e o sesquiterpeno β -cariofileno.	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt: acetado de etila

DMSO: dimetilsulfóxido

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DMF: *N,N*-dimetilformamida

CDCl₃: clorofórmio deuterado

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

PMA: ácido fosfomolibídico

PFA: paraformaldeído

CD₃OD: metanol deuterado

MW: micro-ondas

Ar: argônio

t.a.: temperatura ambiente

mL: mililitros

mmol: milimol

h: horas

m: multiplete

s: simpleto

d: duplete

t: tripleto

q: quarteto

dd: duplo duplete

W: potência

ppm: parte por milhão

g: gramas

σ: deslocamento químico

Δ: aquecimento convencional

CE₅₀: concentração requerida para inibir 50% de um dado processo biológico

SUS: sistema único de saúde

OMS: organização mundial de saúde

DTN: doenças tropicais negligenciadas

SAR: relação estrutura-atividade

CDB: Convenção da Diversidade Biológica
FDA: *Food and Drug Administration*
CNPEM: Centro de Pesquisa em Energia e Materiais
LNBio: Laboratório Nacional de Biociências
1D: unidimensional
2D: bidimensional
CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência
CCD: cromatografia em camada delgada
UV: ultravioleta
TFD: teoria do funcional de densidade
DCV: dicroísmo circular vibracional
DCE: dicroísmo circular eletrônico
TOCSY-1D: *Total Correlation Spectroscopy*
DEPT-135: *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer-135*
HSQC: *Heteronuclear Single Quantum Correlation*
RMN: ressonância magnética nuclear
¹³C RMN: ressonância magnética nuclear de carbono
¹H RMN: ressonância magnética nuclear de hidrogênio
NOESY-1D: efeito nuclear Overhauser
IV: infra-vermelho
HRMS: espectro de massas de alta resolução

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	27
2 OBJETIVOS	34
2.1 Gerais	34
2.2 Específicos	34
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
3.1 Planejamento sintético para obtenção de análogos do produto natural psidial A	35
3.2 Preparação do intermediário (3).....	36
3.3 Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (1)	36
3.4 Identificação e caracterização dos análogos estruturais (4-8)	38
3.4.1 Elucidação estrutural do análogo (4)	40
3.4.2 Elucidação estrutural do análogo (7)	44
3.5 Determinação da estereoquímica absoluta dos análogos sintéticos.....	51
3.5.1 Método comparativo de deslocamentos químicos em ¹³ C RMN.....	51
3.5.2 Determinação por Dicroísmo Circular Eletrônico (DCE) e Vibracional (DCV).....	57
3.6 Síntese dos novos análogos de meroterpenos	60
3.7 Estudo do mecanismo da reação de cicloadição [4+2] tipo Hetero-Diels-Alder	86
3.8 Estudo de relação estrutura-atividade frente ao potencial leishmanicida.....	88
4 CONCLUSÕES	98
5 PARTE EXPERIMENTAL	99
5.1 Reagentes e Solventes.....	99
5.2 Métodos Cromatográficos.....	99
REFERÊNCIAS	113

1 INTRODUÇÃO

A natureza sempre despertou no homem um fascínio, não só pelos recursos oferecidos para sua sobrevivência, mas na busca por alívio e até mesmo a cura de diversas doenças, sendo sua principal fonte de inspiração e aprendizado. A ingestão de ervas e folhas talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais pelos seres humanos. O termo produto natural, pode ser definido como compostos que possuam atividade biológica e são derivados de fontes naturais, como plantas, fungos, insetos, organismos marinhos e bactérias (1).

A biodiversidade é uma importante fonte de compostos com estruturas peculiares e atividades biológicas diversificadas (2). A maioria dos fármacos disponíveis no mercado atual são de origem natural ou foram sintetizados tendo como inspiração os produtos naturais (3). Embora estejam disponíveis atualmente diversas estratégias e metodologias que permitem sintetizar e descobrir novos fármacos, a química de produtos naturais representa uma das alternativas de sucesso, historicamente privilegiada (4).

Dos 112 fármacos inovadores aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) entre 1999 e 2013, 78 (70%) são produtos naturais ou foram desenvolvidos com base em grupos farmacofóricos advindos de produtos naturais (Figura 1) (5).

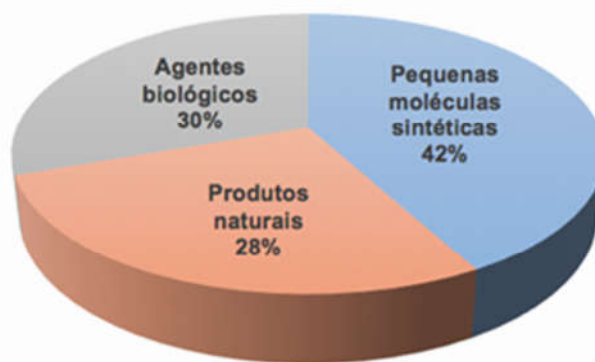


Figura 1 - Fármacos inovadores aprovados pela FDA entre 1999 e 2013: 31 medicamentos são originários de produtos naturais, 47 medicamentos são pequenas moléculas sintéticas e 34 medicamentos são agentes biológicos.

Fonte: EDER, J. (5)

Neste contexto, a rica biodiversidade brasileira é inestimável e sua preservação é fundamental tanto pela riqueza biológica quanto por seu enorme potencial como fonte de novos fármacos, fato que vem despertando a cobiça de grandes empresas farmacêuticas, em especial as localizados nos Estados Unidos e na Europa.

O Brasil possui a maior cobertura de florestas tropicais do mundo, especialmente concentrada na Região Amazônica. Segundo estimativas da *Convenção da Diversidade Biológica* (CDB), o Brasil hospeda entre 15 e 20% de toda a biodiversidade mundial, possuindo a flora mais rica do mundo, com cerca de 55 mil espécies de plantas superiores (aproximadamente 22% do total mundial) (2).

Dentre as diversas famílias de plantas superiores encontradas em território brasileiro, a Myrtaceae é uma das mais abundantes, sendo distribuída em todos os biomas do país. Esta família comporta 5.950 espécies organizadas em 132 gêneros (6). No Brasil uma das espécies mais cultivadas de Myrtaceae é a *Psidium guajava*, popularmente conhecida como goiabeira (7).

No reino dos produtos naturais esta espécie surge como uma das mais importantes, conhecida principalmente pela biossíntese de terpenos bioativos, particularmente, uma classe especial de compostos chamada meroterpenos (7).

O termo meroterpeno foi inicialmente introduzido pelo químico australiano John Cornforth em 1968 para descrever produtos naturais parcialmente derivados de terpenos, advindos de diferentes origens biossintéticas. Assim, o termo pode ser definido como compostos contendo uma porção terpênica juntamente com uma porção não-terpênica (8).

Meroterpenos nos quais a porção não-terpênica do composto é um derivado do floroglucinol, têm sido amplamente estudados e são conhecidos por exibirem uma variedade de atividades biológicas como antimicrobiano, antimalárico, anticâncer, anti-HIV e leishmanicida. Esses derivados podem ser divididos em três classes com relação a sua estrutura: a) compostos cromânicos; b) compostos espiro-cromânicos e c) compostos fenólicos (Figura 2) (9).

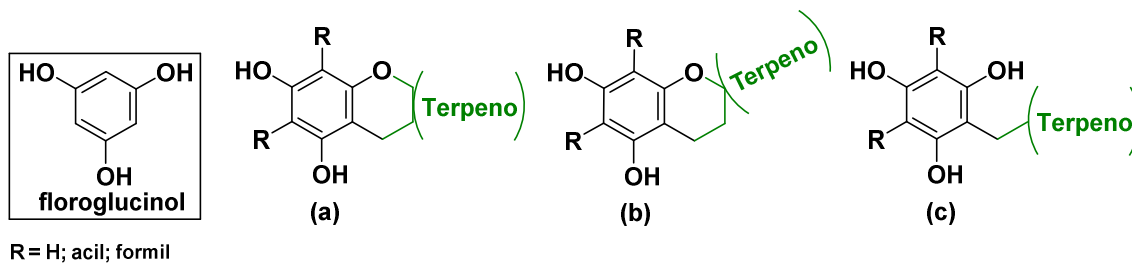


Figura 2 - Representação estrutural das classes de compostos meroterpênicos: **a)** compostos cromânicos, **b)** compostos espiro-cromânicos e **c)** compostos fenólicos.

Fonte: autor do trabalho

Recentemente Qin e colaboradores realizaram um estudo com meroterpenos isolados da espécie *Psidium guajava* frente à atividade antiproliferativa contra células da linhagem Huh7 (carcinoma hepatocelular), onde o produto natural psidial A se mostrou promissor ($CI_{50} = 47,0 \mu M$)ⁱ em comparação com o padrão camptotecina ($CI_{50} = 2,20 nM$) (Figura 3) (10).

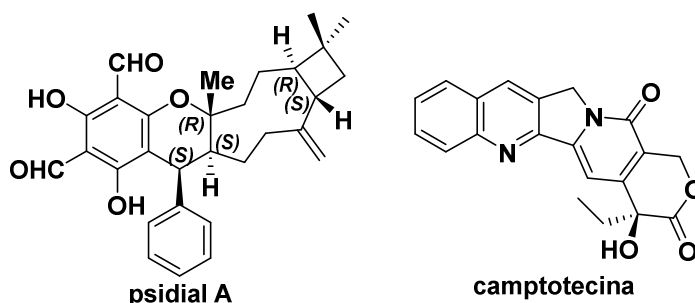


Figura 3 - Estrutura do meroterpeno psidial A isolado de *Psidium guajava* e do fármaco camptotecina.

Fonte: autor do trabalho

Outra espécie de grande importância econômica pertencente à família *Myrtaceae* é a *Eucalyptus amplifolia*, esta pertencente ao gênero *Eucalyptus* que compreende mais de 900 espécies e subespécies. Devido ao crescimento rápido, diversas espécies deste gênero são utilizadas para produção de madeira, papel e carvão (11).

ⁱ CI_{50} = concentração na qual um composto induz uma resposta na metade entre a taxa inicial e a máxima após um tempo específico de exposição.

Um estudo da atividade antimalárica de meroterpenos isolados da espécie *Eucalyptus amplifolia* foi realizado por Bharate e colaboradores (12). O composto euglobal S mostrou-se promissor ($CI_{50} = 2,70 \mu M$) contra cepas resistentes de *Plasmodium falsiparum*, em comparação com o padrão artemisinina ($CI_{50} = 7,50 \mu M$) (Figura 4).

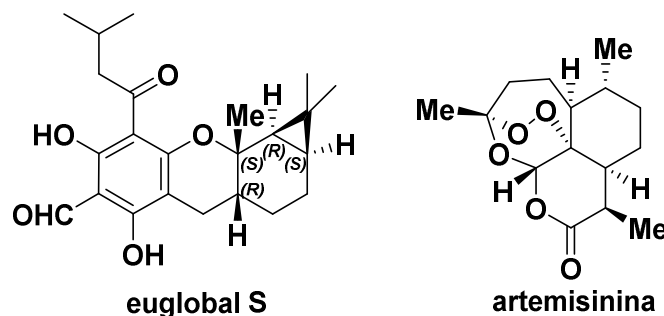


Figura 4 - Estrutura do meroterpeno euglobal S isolado de *Eucalyptus amplifolia* e do fármaco artemisinina.

Fonte: autor do trabalho

A fim de avaliar a grande potencialidade desta família de compostos, Bharate e colaboradores (9) realizaram um estudo quantitativo de relação estrutura-atividade (QSAR) com 38 meroterpenos isolados da mesma espécie (*Eucalyptus amplifolia*), sendo 24 com esqueletos cromânicos e 14 com esqueletos espiro-cromânicos (Figura 2), sendo a porção terpênica formada por sete tipos diferentes de monoterpenos.

Após esta análise foi possível racionalizar quais grupamentos funcionais e quais padrões de substituição seriam relevantes para a atividade leishmanicida desses compostos (Figura 5). Dentre os compostos avaliados, o produto natural euglobal IIc mostrou-se promissor ($CI_{50} = 0,65 \mu M$) contra a forma promastigota do protozoário da espécie *Leishmania donovani* (causador da Leishmaniose visceral, forma mais agressiva ao ser humano), em comparação com o padrão anfotericina B ($CI_{50} = 0,19 \mu M$) (Figura 6) (9).



Figura 5 - Requisitos estruturais chaves para a atividade leishmanicida dos meroterpenos isolados de *Eucalyptus amplifolia*.

Fonte: autor do trabalho

Neste ponto, fica claro o grande potencial biológico desta família de compostos, tornando-os fortes candidatos a novos fármacos, seja para o tratamento ou até mesmo a cura de doenças degenerativas, como o câncer, ou no combate as doenças como Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), como por exemplo, a leishmaniose.

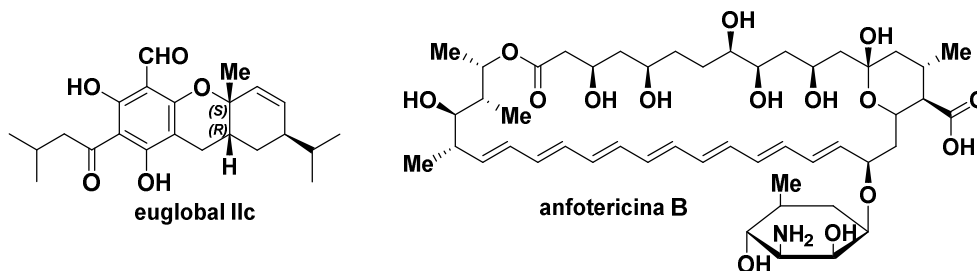


Figura 6 - Estrutura do meroterpeno euglobal 11c isolado de *Eucalyptus amplifolia* e do fármaco anfotericina B.

Fonte: autor do trabalho

As doenças tropicais negligenciadas são um grupo de moléstias infecciosas ou parasitárias provocadas por vírus, bactérias e protozoários que afetam mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo - um sexto da população mundial - e são responsáveis por cerca de 534 mil mortes por ano. As DTNs ocorrem de forma endêmica e afetam principalmente os países tropicais e subtropicais em desenvolvimento, podendo comprometer o desenvolvimento físico e cognitivo do doente e levá-lo a óbito (13).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica 20 doenças como DTN (Tabela 1), sendo as leishmanioses responsáveis por 20 a 30 mil mortes anualmente (13). Um estudo recente conduzido pela Médecins Sans Frontières e pela *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi) mostrou que dos 850 medicamentos e vacinas

registrados entre 2000 e 2011, apenas 37 (4,4%) eram indicados para o tratamento de doenças negligenciadas, com nenhum destinado as doenças tropicais negligenciadas(14).

Tabela 1 Doenças Tropicais Negligenciadas classificadas pela OMS.

Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN)	
Úlcera de Buruli	Cisticercose
Doença de Chagas	Dracunculíase
Dengue e Chikungunya	Equinococose
Doença do Sono	Trematodíase
Leishmaniose	Filaríase Linfática
Hanseníase	Oncocercose
Raiva	Esquitossomose
Tracoma	Helmintíase
Treponematose	Micetoma
Picada de Cobra	Escabiose

Fonte: WHO, 2018. (15)

No Brasil, com o intuito de fortalecer e qualificar ações em pesquisas consideradas prioritárias para o Sistema Único de Saúde (SUS), o Ministério da Saúde tem investido na organização de redes de pesquisa para combate as DTNs, porém ainda há um baixo emprego de capital em estudos que visem o tratamento da leishmaniose.

A leishmaniose, assintomática em alguns casos, pode se manifestar na forma cutânea, mucocutânea, visceral (também conhecida como kala-azar) e dermal pós-kala-azar. No ano de 2010 foram confirmados 21.981 casos de leishmaniose mucocutânea e 3.536 de leishmaniose visceral, além de 219 mortes, sendo a região nordeste com o maior número de casos de leishmaniose visceral (forma mais agressiva ao homem) (16).

O medicamento à base de antimônio utilizado como primeira escolha na terapêutica da leishmaniose no Brasil é o glucantime[®]. Após administração endovenosa ou intramuscular, este medicamento é rapidamente absorvido, de forma que praticamente 90% do antimônio é excretado nas primeiras 48 horas pelos rins. Em consequência, faz-se necessária a administração de doses elevadas do fármaco em regime contínuo para assegurar elevado teor do composto nos tecidos e, assim, obter eficácia no tratamento (17).

Os efeitos colaterais associados ao uso dos antimoniais são graves e incluem dor no local da aplicação da droga, rigidez nas articulações, problemas gastrointestinais, cardiotoxicidade e, em alguns casos ainda mais severos, insuficiência hepática e renal. A terapia com a utilização do glucantime[®] tem se tornado ineficaz devido às baixas dosagens administradas e tratamentos descontínuos, o que culminou no aumento das formas resistentes de parasitas (18).

Dado o atual cenário quanto aos fármacos disponíveis no mercado para o tratamento da leishmaniose, fica claro a necessidade iminente de investimentos em pesquisas que visem o desenvolvimento de novos fármacos eficientes, que proporcionem menores efeitos colaterais e que sejam menos onerosas.

Por essas razões, o presente estudo teve como objetivo principal a síntese e a avaliação do potencial leishmanicida de derivados de meroterpenos, tendo como modelo o produto natural psidial A (Figura 3), a partir de uma rota curta e convergente, visando à obtenção de compostos candidatos a novos “hits” para o tratamento ou até mesmo a cura desta enfermidade.

Ademais, este estudo também objetivou avaliar a relação estrutura-atividade (potencial leishmanicida) na substituição de grupamentos na posição 3 do anel cromânico na porção pirânica dos meroterpenos sintetizados, sendo que este critério estrutural não foi avaliado por Bharate e colaboradores em seus estudos (Figura 7).

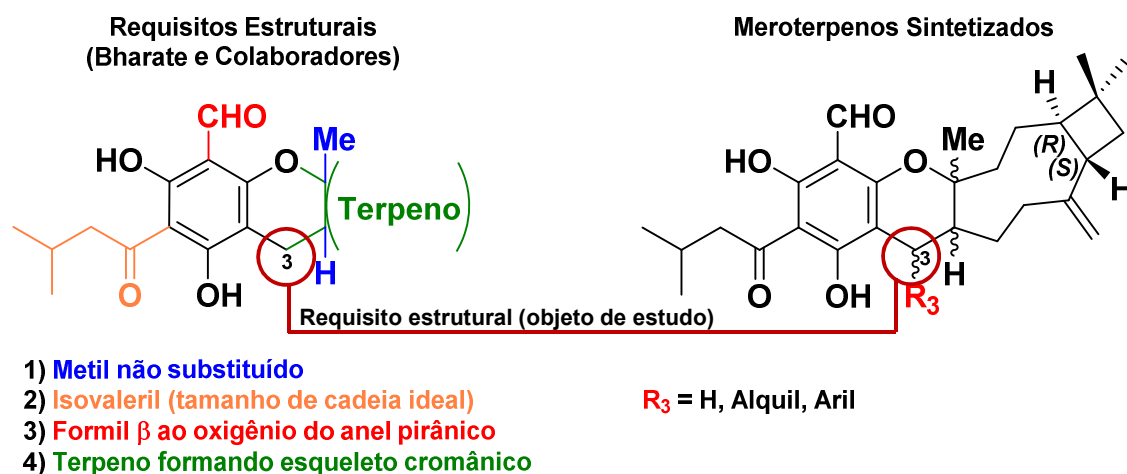


Figura 7 - Avaliação da relação estrutura-atividade (potencial leishmanicida) na substituição de grupamentos na posição 3 do anel cromânico na porção pirânica dos meroterpenos sintetizados.

Fonte: autor do trabalho

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Síntese e avaliação do potencial leishmanicida de derivados de meroterpenos, tendo como modelo o produto natural psidial A isolado da espécie *Psidium guajava*.

2.2 Específicos

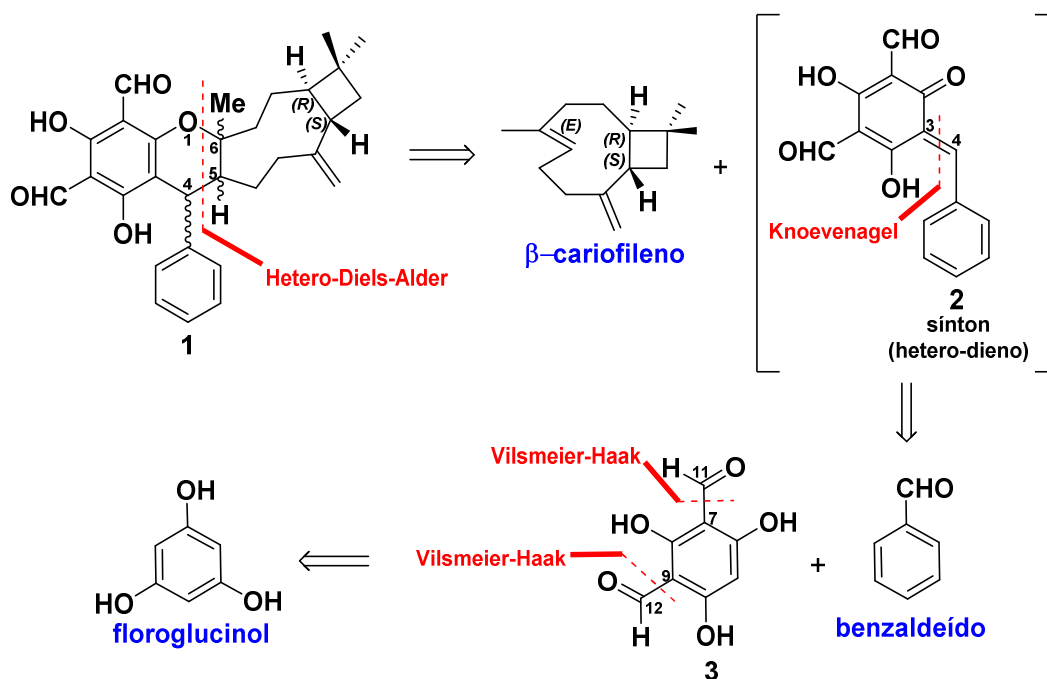
- ✓ Síntese e caracterização de meroterpenos a partir de uma rota curta e linear;
- ✓ Avaliação do potencial leishmanicida dos análogos sintéticos;
- ✓ Estudo do mecanismo de cicloadição [4+2] tipo Hetero-Diels-Alder na formação dos análogos sintéticos;
- ✓ Estudo de relação estrutura-atividade dos compostos obtidos frente a leishmaniose.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Planejamento sintético para obtenção de análogos do produto natural psidial A

Iniciou-se o estudo com o planejamento sintético para obtenção de análogos estruturais do produto natural psidial A. A análise retrossintética demonstra que as ligações C1-C6 e C4-C5 do meroterpeno (**1**) podem ser clivadas, levando ao sinton (**2**) e ao composto β -cariofileno (fonte comercial) conectados por uma reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alderⁱⁱ (19) (Esquema 1).

O sinton (**2**) pode ser obtido a partir de um acoplamento de Knoevenagelⁱⁱ (20) entre o composto comercial benzaldeído e o intermediário (**3**), conectados em C3-C4. Por sua vez, o intermediário (**3**) pode ser preparado por uma diformilação via reação de Vilsmeier-Haakⁱⁱ (21) nas conexões C7-C11 e C9-C12, tendo como material de partida o compostos floroglucinol, obtido de fonte comercial (Esquema 1).



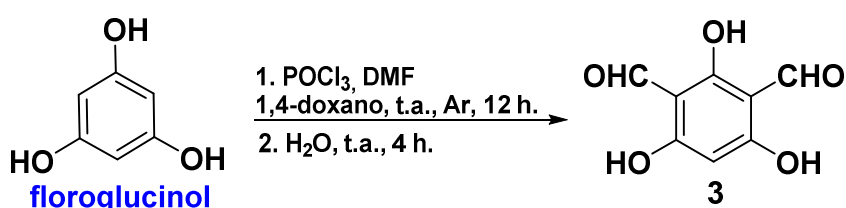
Esquema 1 - Análise retrossintética para obtenção do análogo estrutural do produto natural psidial A.

Fonte: autor do trabalho

ⁱⁱ Mecanismo vide anexo 5.

3.2 Preparação do intermediário (3)

A preparação deste intermediário foi realizada a partir de uma reação de diformilação do composto floroglucinol via reação de Vilsmeier-Haak. Para esta transformação, o material de partida foi reagido na presença de POCl_3 em *N,N*-dimetilformamida (DMF) utilizando-se 1,4-dioxano como solvente, onde após 12 horas o intermediário (3) foi obtido como único produto com 75% de rendimento (Esquema 2).



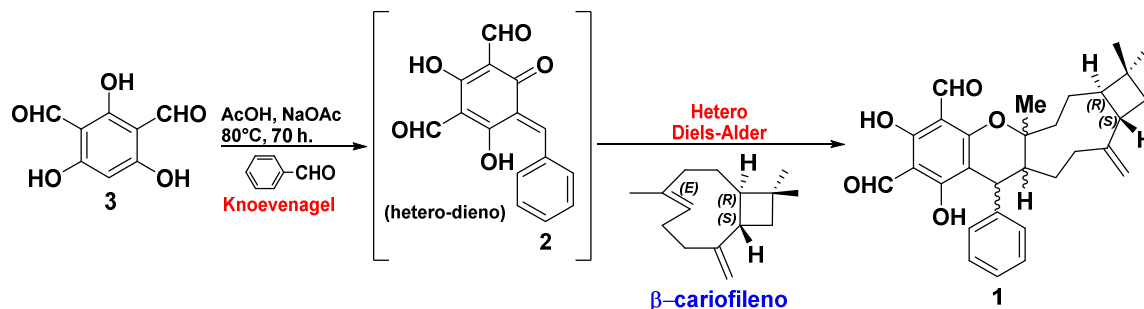
Esquema 2 - Preparação do intermediário (3).

Fonte: autor do trabalho

3.3 Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (1)

Tendo obtido o intermediário (3), a próxima etapa foi à preparação do análogo de meroterpeno (1). Para isso o intermediário (3) foi submetido a uma reação “one pot” na presença de benzaldeído e do sesquiterpeno β -cariofileno em meio de AcOH/NaOAc a 80°C por 70 horas.

Nesta etapa, inicialmente ocorre a formação do hetero-dieno (2) *in situ* (Esquema 3), via acoplamento de Knoevenagel entre o intermediário (3) e o benzaldeído. Uma vez formado o hetero-dieno (2) no meio reacional, a próxima etapa ocorreu via reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder com o composto β -cariofileno, levando a formação do análogo estrutural de meroterpeno (1) (Esquema 3).



Esquema 3 - Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (**1**).

Fonte: autor do trabalho

Finalizada a última etapa de síntese proposta inicialmente, o produto final bruto foi analisado qualitativamente por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando como padrões o intermediário (**3**), o benzaldeído e o sesquiterpeno β -cariofileno (Figura 8).

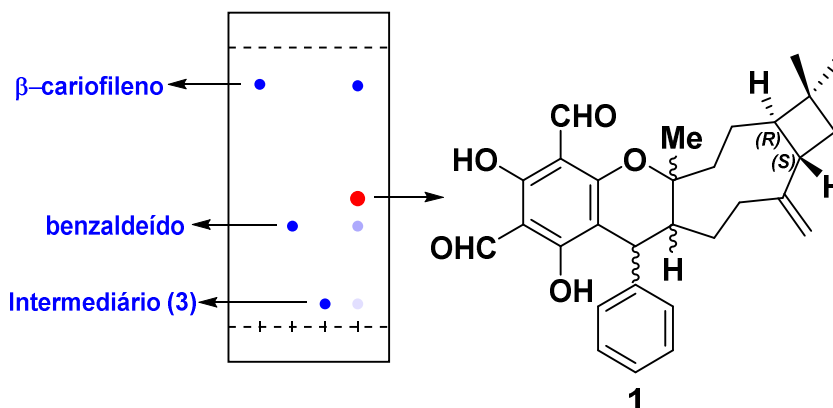


Figura 8 - Cromatografia em camada delgada do produto bruto da preparação do análogo estrutural de meroterpeno (**1**).

Fonte: autor do trabalho

Após a análise por CCD, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* em coluna, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo como produto puro o análogo de meroterpeno (**1**) em 28% de rendimento.

Neste ponto, vale ressaltar que o composto (**1**) possui uma estrutura relativamente complexa com cinco centros estereogênicos o que possibilitaria a obtenção de 32 diastereoisômeros. Porém, dois desses centros são provenientes do sesquiterpeno β -cariofileno e por consequência, possuem estereoquímica absoluta

fixa (Figura 8). Desta forma, somente oito diastereoisômeros seriam possíveis de serem obtidos.

Devida a baixa eficiência em termos de separação de diastereoisômeros pela técnica de CCD, consequência da pouca diferença de polaridade entre os compostos, fez-se necessário o uso de uma técnica mais eficiente para verificação da possível formação de mais de um análogo.

Sendo assim, o produto **(1)** foi analisado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-DAD), utilizando como fase estacionária coluna analítica C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (92:08), concentração 1,0 mg mL⁻¹, (275 nm). Após a análise, foi constatada a presença de cinco compostos majoritários (**4-8**) nos tempos de retenção de 33,18 min.; 37,96 min.; 40,91 min.; 42,37 min. e 46,30 min. (Anexo 1-CM1). Na sequência os compostos foram isolados utilizando-se as mesmas condições cromatográficas, porém em escala preparativa (concentração 10,0 mg mL⁻¹).

Uma vez concluída a síntese, purificação e isolamento dos cinco compostos análogos do produto natural psidial A, a próxima etapa foi à identificação e caracterização estrutural dos produtos.

3.4 Identificação e caracterização dos análogos estruturais (4-8)

A etapa de caracterização teve início pela análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (¹H RMN) dos análogos (**4-8**) (Figura 9).

A partir dos espectros de ¹H RMN foi possível observar alguns padrões estruturais entre os compostos sintetizados: a) região entre 13-14 ppm, dois simpletos característicos de hidrogênios fenólicos; b) região entre 10-11 ppm, simpletos característicos de grupamento formila; c) região entre 7-8 ppm, sinais característicos de grupamentos aromáticos; d) região entre 1-3 ppm, sinais de hidrogênios alifáticos de compostos terpênicos (Figura 9).

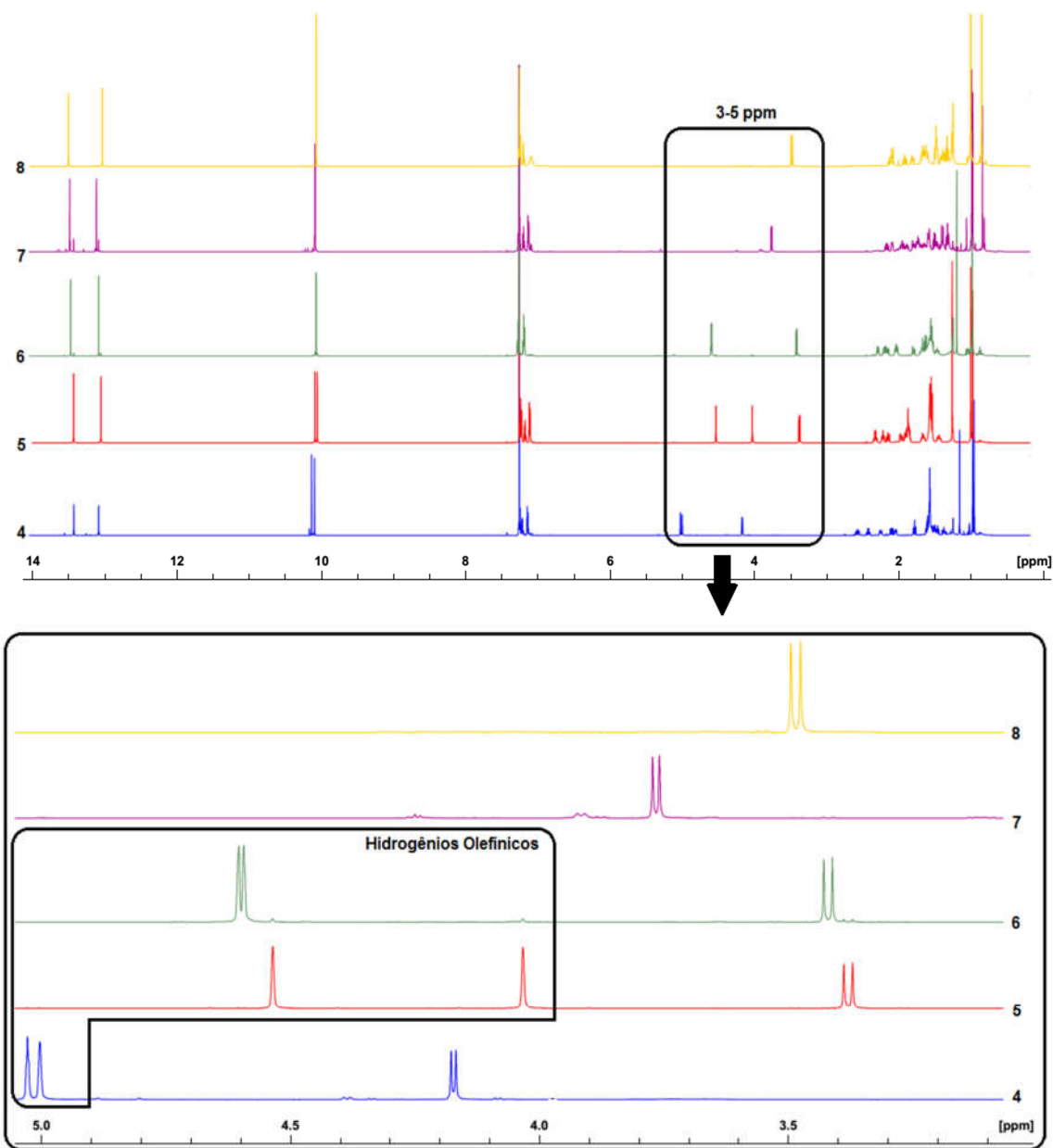


Figura 9 - Comparação dos espectros de ^1H RMN dos análogos (4-8).

Fonte: autor do trabalho

Porém, a partir da análise dos sinais na região característica de hidrogênios olefinicos, entre 4-5 ppm, foi possível observar dois tipos de padrões estruturais (Ampliação Figura 9). Os compostos (4-6) possuem dois sinais nesta região, indicando a presença de uma insaturação não aromática em suas estruturas; já os espectros dos compostos (7) e (8) não possuem sinais nessa região, indicando a ausência de insaturações não aromáticas (Figura 9).

Após a determinação dos dois padrões estruturais, foi realizada a caracterização completa por RMN-1D e 2D e Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) para cada análogo, e suas estruturas foram determinadas individualmente.

3.4.1 Elucidação estrutural do análogo (4)

Inicialmente foi feita a análise dos sinais do ^1H RMN para verificação da quantidade (integração), assim como a natureza de cada hidrogênio (deslocamento e multiplicidade) presente no composto (Anexo 2-EP1). Em seguida, foi realizada a comparação entre o espectro de ^{13}C RMN e o espectro de *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer-135* (DEPT-135) (Anexo 2-EP2 e EP3) (Figura 10).

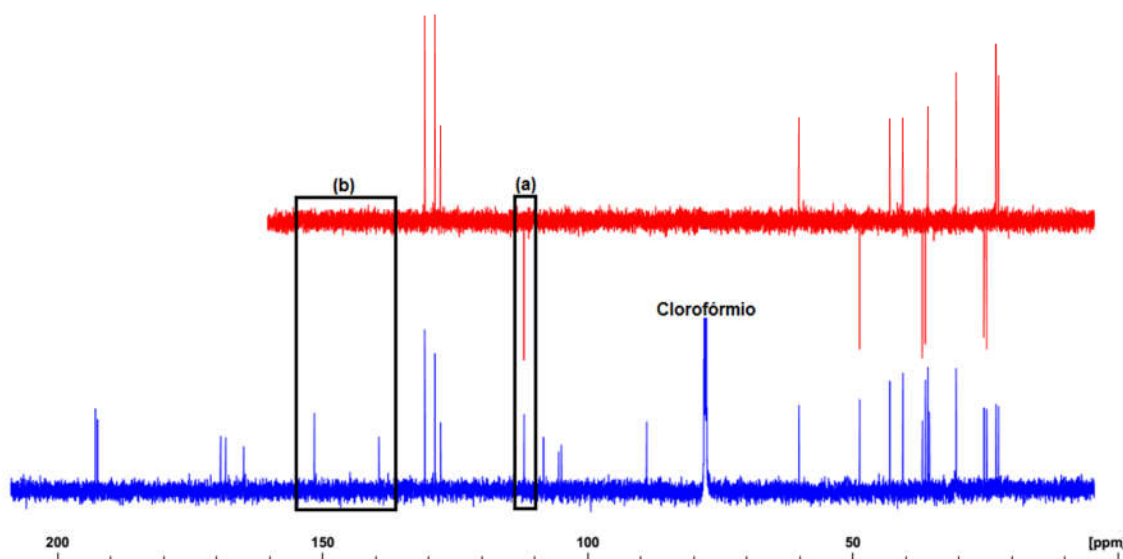


Figura 10 - Comparação entre os espectros de ^{13}C RMN e DEPT-135 do análogo (4).

Fonte: autor do trabalho

A técnica de DEPT-135 quando comparada ao ^{13}C RMN, torna-se uma ferramenta muito interessante, pois nos permite obter a quantidade e o deslocamento químico de carbonos metilênicos (CH_2) e quaternários (C) presentes na estrutura. Neste experimento há uma inversão de fase para o sinal de grupamentos metilênicos no espectro, como indicado na figura acima (a) o que nos permite saber quantos e quais são esses grupos.

Paralelamente é possível determinar o número de carbonos quaternários, pois nesta técnica há uma supressão do sinal para este tipo de carbono (b), sendo assim,

por exclusão podemos definir quantos e quais são os carbonos com este padrão de substituição (Figura 10).

O próximo passo foi à análise dos dados obtidos pelo espectro de *Heteronuclear Single Quantum Correlation* (HSQC), sendo esta uma técnica bidimensional de RMN. Neste experimento é realizada a correlação entre os sinais de ^1H e ^{13}C RMN, estabelecendo quais hidrogênios estão diretamente ligados a quais carbonos da estrutura no composto, sendo assim, foi possível determinar quem e quantos são os grupos (CH), (CH₂) e (CH₃) (Anexo 2-EP4).

Uma vez finalizada a interpretação dos dados, a próxima etapa foi à atribuição dos sinais de ^1H e ^{13}C RMN para o composto **(4)** (Tabela 2), e tendo em vista o planejamento sintético, foi proposta a estrutura para o análogo **(4)** representada na Figura 11.

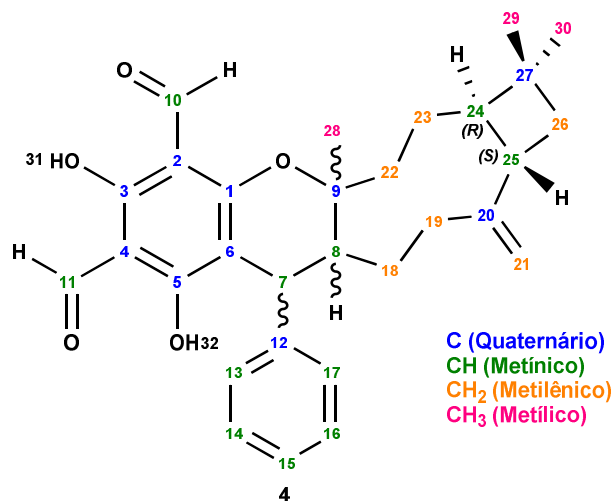


Figura 11 - Estrutura proposta para o análogo **(4)** com base nos dados obtidos por RMN.

Fonte: autor do trabalho

Para confirmação da estrutura proposta, um último experimento de RMN foi realizado, sendo este o *Total Correlation Spectroscopy* (TOCSY-1D). Neste experimento é possível observar todos os sistemas de núcleos que contêm ao menos uma ligação carbono-hidrogênio (C-H) e que estão acoplados em série, presentes na estrutura. Os resultados revelaram a presença de dois sistemas na estrutura, e esses resultados estão de total acordo com os dados de atribuição descritos na Tabela 2. O sistema 1 (C22-C26) descreve a parte que contém os dois centros estereogênicos definidos da porção terpênica do análogo **(4)**, mesmo a informação sendo relevante, não confirma totalmente a estrutura proposta, pois esse

mesmo sistema poderia ser observado para o sesquiterpeno β -cariofileno (Esquema 3).

Já o sistema 2 (C7-C21), revela não só a porção contendo a instauração do sistema terpênicos, mas também a conectividade com os núcleos C7 e C8, centros estereogênicos formados na etapa de síntese deste análogo, sendo assim, a observação deste sistema em concomitante com todos os dados discutidos até o momento, praticamente confirmam a estrutura proposta para o análogo (**4**) (Figuras 12 e 13).

Tabela 2 Descrição dos dados espectrais de ^1H e ^{13}C RMN para o análogo (**4**).

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	164,09	C
2	---	104,66	C
3	---	167,50	C
4	---	104,16	C
5	---	168,46	C
6	---	107,52	C
7*	4,17	35,00	CH
8*	2,05	39,75	CH
9*	---	88,05	C
10	10,09	191,66	CH
11	10,14	192,07	CH
12	---	138,58	C
13	7,14	129,93	CH
14	7,25	128,03	CH
15	7,22	126,96	CH
16	7,25	128,03	CH
17	7,14	129,93	CH
18	1,78a; 1,62b	36,05	CH ₂
19	2,57a; 2,25b	35,50	CH ₂
20	---	150,75	C
21	5,02	111,18	CH ₂
22	2,10a; 1,54b	47,88	CH ₂
23	1,58a; 1,30b	23,98	CH ₂
24*	1,46	59,35	CH

25*	2,42	42,19	CH
26	1,63a; 1,39b	24,42	CH ₂
27	---	34,70	C
28	1,16	22,14	CH ₃
29	0,95	29,69	CH ₃
30	0,98	21,70	CH ₃
31	13,09	---	OH
32	13,43	---	OH

Fonte: autor do trabalho

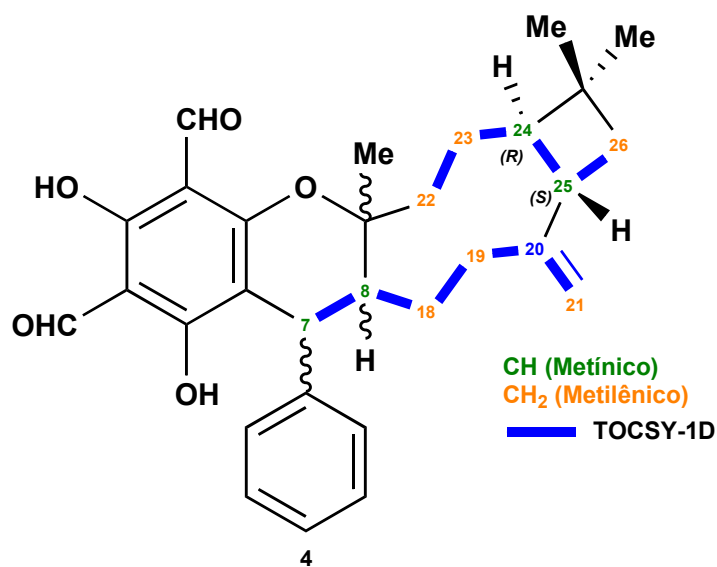


Figura 12 - Sistemas observados por TOCSY-1D para o análogo (4).

Fonte: autor do trabalho

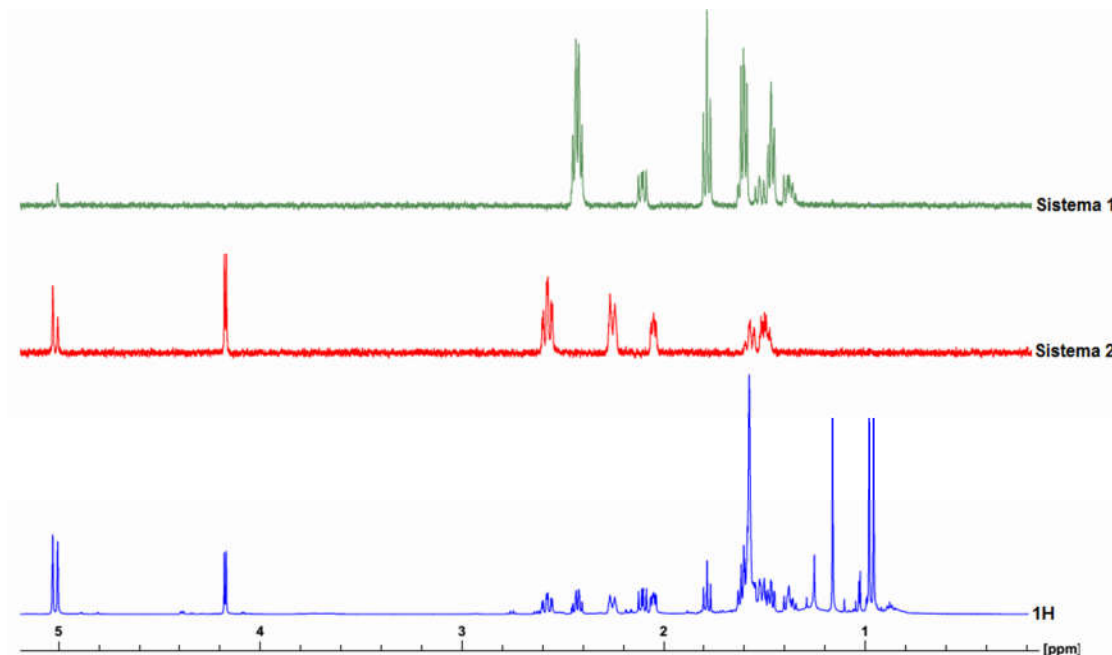


Figura 13 - Comparação dos sistemas observados por TOCSY-1D com o ^1H RMN para o análogo (4).

Fonte: autor do trabalho

Finalmente, a última técnica empregada para conclusão da elucidação estrutural do análogo (4), foi a HRMS. Esta análise foi realizada em modo negativo utilizando espectrômetro de alta resolução Bruker Maxis Impact[®] com configuração ESI-QTOF. O valor calculado para o análogo (4) foi $(\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5)$ [M]: 474,2406 e o valor encontrado foi $474,2346 \pm 3$, confirmando a composição centesimal (Anexo 3-MS1).

3.4.2 Elucidação estrutural do análogo (7)

Para caracterização do análogo (7), sendo este o segundo padrão estrutural obtido, foi adotado o mesmo perfil de racionalização. Inicialmente foi feita a análise dos sinais do ^1H RMN para verificação da quantidade (integração), assim como a natureza de cada hidrogênio (deslocamento e multiplicidade) presente no composto (Anexo 2-EP5).

Em seguida, foi realizada a comparação entre o espectro de ^{13}C RMN e o espectro de DEPT-135 para averiguar a quantidade e o deslocamento químico de carbonos metilênicos e quaternários presentes na estrutura (Anexo 2-EP6 e EP7). O

próximo passo foi à análise dos dados obtidos pelos espectros de HSQC e TOCSY-1D, sendo assim, foi possível determinar quem e quantos são os grupos (CH), (CH₂) e (CH₃), assim como a quantidade de sistemas de núcleos que contém ao menos uma ligação carbono-hidrogênio (C-H) e que estão acoplados em série (Anexo 2-EP8).

O análogo (7) inicialmente distingue-se do análogo (4), por não possuir sinais na região de olefinas no ¹H RMN, indicando que não há insaturações não aromáticas em sua estrutura (Figura 3). Porém, após a análise detalhada dos dados, outras informações interessantes foram adquiridas.

O primeiro dado interessante é que em ambos os análogos, há três núcleos metílicos (CH₃), seis metilênicos (CH₂), onze grupos metínicos (CH) e 10 carbonos quaternários (C). Em outras palavras, os dois compostos possuem estruturas diferentes, porém com padrões idênticos de substituição.

No análogo (4) um desses núcleos metilênicos é uma olefina (sp²) terminal com sinal em 5,02 ppm. Já no análogo (7), todos os núcleos são metilênicos sp³, sendo este um forte indicio de que houve alguma reação paralela, ou até mesmo algum rearranjo exatamente na porção olefínica terminal do composto β-cariofileno (Esquema 3), levando a formação dessa nova estrutura.

Outro dado relevante foi observado pela análise dos espectros de TOCSY-1D do análogo (7). Os resultados do experimento de TOCSY-1D, quando comparados com o ¹H RMN, revelaram a presença de dois sistemas na estrutura, sendo um deles composto por dois núcleos metínicos (CH) e dois metilênicos (CH₂), e o outro por três núcleos metilênicos (CH₂) e dois metínicos (CH) (Tabela 3 e 4).

Tabela 3 Descrição do sistema 1 – TOCSY-1D para o análogo (7)

σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1,95a; 1,79b	37,83	CH ₂
1,65a; 1,31b	20,61	CH ₂
1,73	44,31	CH
2,16	38,38	CH
1,51a; 1,33b	35,53	CH ₂

Fonte: autor do trabalho

Tabela 4 Descrição do sistema 2 – TOCSY-1D para o análogo (7)

σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
3,76	37,83	CH
2,09	43,39	CH
1,89a; 1,71b	23,30	CH ₂
1,47a; 1,38b	32,61	CH ₂

Fonte: autor do trabalho

O sistema 1 descrito na Tabela 3, apresenta o mesmo padrão de substituição e deslocamentos químicos muito próximos do sistema 1 (C22-C26) obtido para o análogo (4), indicando similaridade estrutural nesta região da estrutura para ambos os análogos (Figura 12).

O sistema 2 descrito na Tabela 4, possui um núcleo metilênico (CH₂) a menos, quando comparado ao sistema 2 do análogo (4). Quando comparamos os padrões entre esses quatro núcleos do análogo (7), com os cinco núcleos do sistema 2 do análogo (4), observamos que somente o núcleo metilênico (CH₂) olefínico não está presente, já os outros são muito próximos em relação aos deslocamentos químicos.

Frente a isso, é possível afirmar que houve no análogo (7) uma variação na olefina terminal da porção terpênica, comparado ao análogo (4), onde este núcleo metilênico mudou de sp² para sp³, e está situado em algum sistema isolado na estrutura, indicando que sua vizinhança química é composta por núcleos quaternários (C) (Figura 14).

Na figura abaixo, podemos observar os espectros de TOCSY-1D para o sistema 1 (Verde) e 2 (Vermelho) do análogo (7) sendo comparados com o ¹H RMN. No espectro de hidrogênio são observados dois sinais (destacados em cinza) que não participam de nenhum dos dois sistemas da estrutura, sendo estes 1,59 e 1,38 ppm, provenientes de um grupamento metilênico (CH₂) isolado, confirmando a hipótese anteriormente discutida.

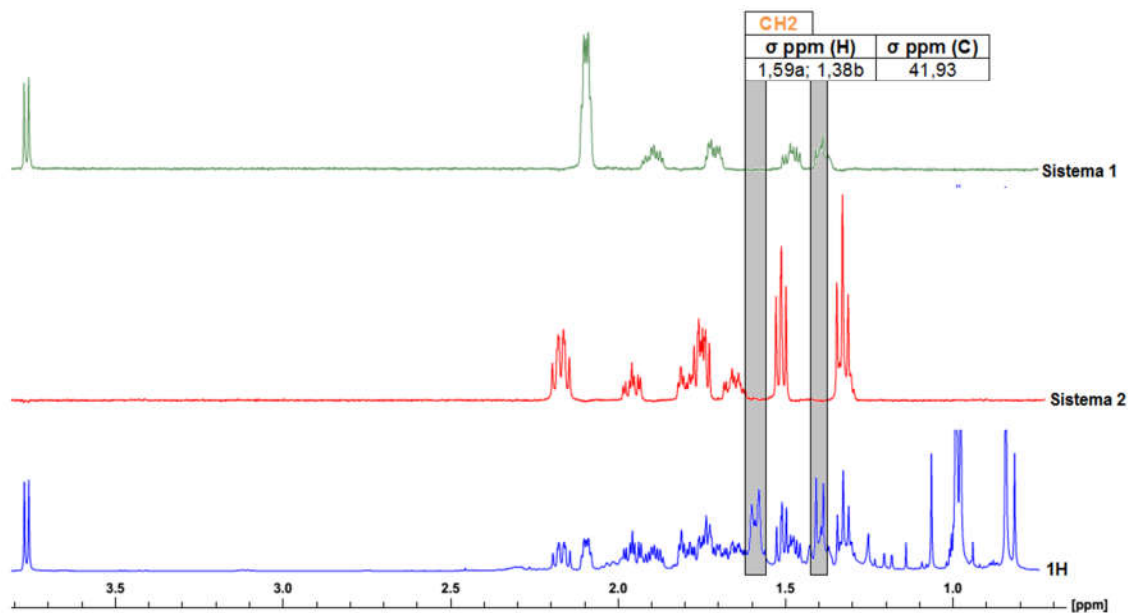
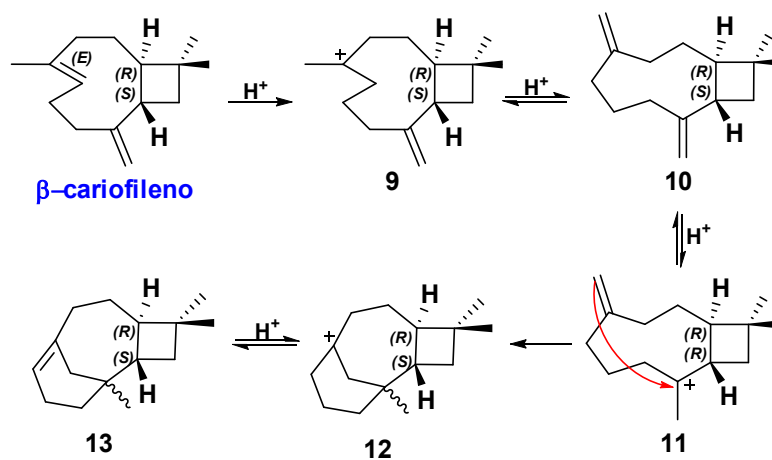


Figura 14 - Comparação dos sistemas observados por TOCSY-1D com o ^1H RMN para o análogo (7).

Fonte: autor do trabalho

Uma hipótese inicial para formação desde padrão estrutural pode ser proposta com base nos estudos realizados por Collado e colaboradores (22). Segundo os autores, quando o composto β -cariofileno é submetido a condições reacionais em meio ácido (Esquema 3), pode sofrer rearranjo via mecanismo concertado em sua estrutura, devido a presença das insaturações não aromáticas (Esquema 4).

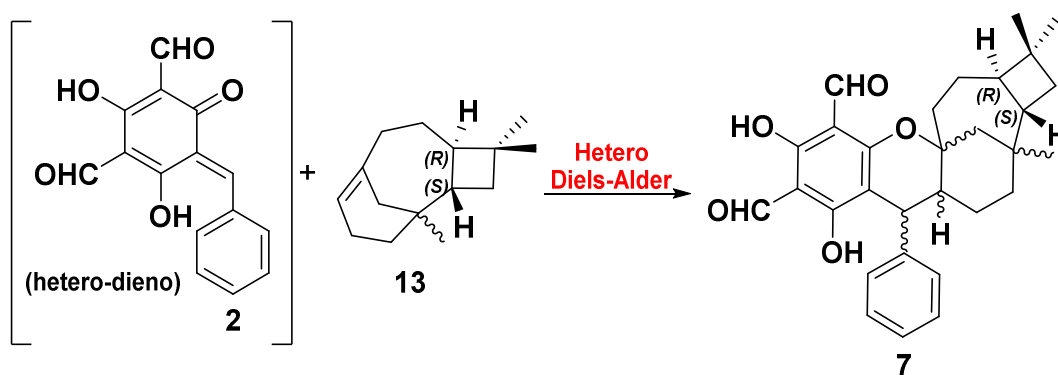


Esquema 4 - Rearranjo estrutural em meio ácido do composto β -cariofileno.

Fonte: autor do trabalho

Inicialmente pode ocorrer a protonação da olefina endocíclica, levando a formação do carbocátion terciário estável (**9**), seguido por um equilíbrio ácido formando o composto (**10**). Em seguida, outro equilíbrio ácido pode ocorrer levando a formação do carbocátion terciário estável (**11**), que por sua vez após um ataque nucleofílico pela porção olefínica terminal, leva a formação do carbocátion rearranjado (**12**). Finalmente um último equilíbrio ácido pode ocorrer formando como produto o sesquiterpeno (**13**).

Uma vez formado o sesquiterpeno (**13**) *in situ*, a reação de cicloadição [4+2] com o hetero-dieno (**2**) pode ocorrer, levando a formação do análogo (**7**) (Esquema 5).



Esquema 5 - Reação de Hetero-Diels-Alder para formação do análogo (**7**).

Fonte: autor do trabalho

Encontrado o padrão estrutural para o análogo (**7**), foi realizada a comparação com todos os dados espectrais obtidos até então. A estrutura proposta apresenta seis núcleos metilênicos (CH_2), três metílicos (CH_3), onze grupos metínicos (CH) e 10 carbonos quaternários (C).

Outro dado relevante foi a observação de dois sistemas na estrutura por TOCSY-1D, um deles composto por dois núcleos metínicos (CH) e dois metilênicos (CH_2), e o outro por três núcleos metilênicos (CH_2) e dois metínicos (CH) (Tabela 3 e 4), sendo estes padrões observados na estrutura proposta (Figura 15).

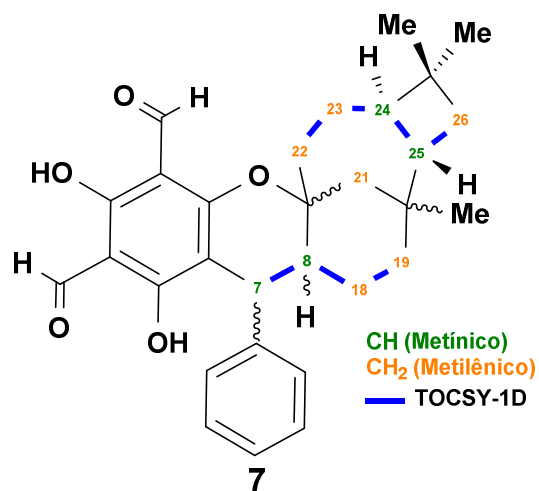


Figura 15 - Sistemas observados por TOCSY-1D para o análogo (**7**).

Fonte: autor do trabalho

Por fim, a estrutura proposta está em total acordo com dois sinais observados no ^1H RMN em 1,59 e 1,38 ppm, provenientes de um grupamento metilênico (CH_2) isolado (Figura 14), pois esta estrutura possui um núcleo metilênico (CH_2) cabeça de ponte (C21), ligado a dois outros núcleos quaternários (C), o que justifica não estar presente nos sistemas observados pelo experimento de TOCSY-1D (Figura 15).

Uma vez finalizada a interpretação dos dados, a próxima etapa foi à atribuição dos sinais de ^1H e ^{13}C RMN para o análogo (**7**) (Tabela 5), em relação à estrutura determinada (Figura 16).

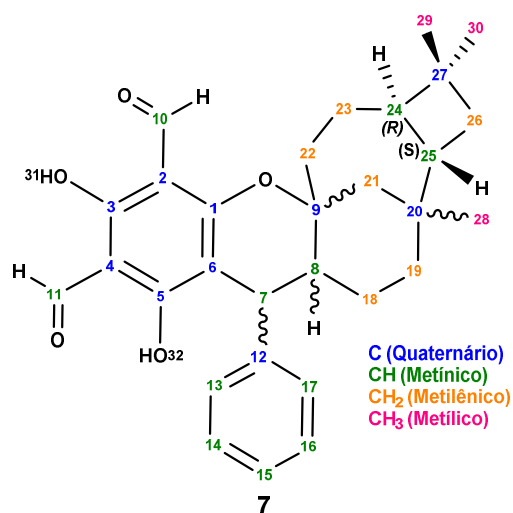


Figura 16 - Estrutura proposta para o análogo (**7**) com base nos dados obtidos por RMN.

Fonte: autor do trabalho

Tabela 5 Descrição dos dados espectrais de ^1H e ^{13}C RMN para o análogo (7).

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	162,80	C
2	---	103,23	C
3	---	169,62	C
4	---	103,23	C
5	---	168,44	C
6	---	104,05	C
7*	3,76	37,83	CH
8*	2,09	43,39	CH
9*	---	85,00	C
10	10,08	191,46	CH
11	10,09	192,17	CH
12	---	144,98	C
13	7,13	127,86	CH
14	7,26	128,25	CH
15	7,20	126,27	CH
16	7,26	128,25	CH
17	7,13	127,86	CH
18	1,89a; 1,71b	23,30	CH ₂
19	1,47a; 1,38b	32,61	CH ₂
20*	---	33,31	C
21	1,59a; 1,38b	41,93	CH ₂
22	1,95a; 1,79b	37,83	CH ₂
23	1,65a; 1,31b	20,61	CH ₂
24*	1,73	44,31	CH
25*	2,16	38,38	CH
26	1,51a; 1,33b	35,53	CH ₂
27	---	34,69	C
28	0,84	26,49	CH ₃
29	0,97	20,89	CH ₃
30	0,99	30,63	CH ₃
31	13,12	---	OH
32	13,48	---	OH

Fonte: autor do trabalho

Finalmente, a última técnica empregada para conclusão da elucidação estrutural do análogo (7), foi a HRMS (ESI-QTOF). O valor calculado para o análogo (7) foi ($C_{30}H_{34}O_5$) [M]: 474,2406 e o valor encontrado foi $474,2342 \pm 3$, confirmando a estrutura proposta (Anexo 3-MS2).

Neste ponto, é importante salientar que o mesmo processo de racionalização foi aplicado para a caracterização estrutural dos compostos (5), (6) e (8). Os espectros de RMN e HRMS destes análogos, assim como as planilhas de deslocamentos químicos encontram-se nos Anexos (Anexo 2-EP9 a EP20; Anexo 3-MS3 a MS5; Anexo 4-PN1 a PN3).

3.5 Determinação da estereoquímica absoluta dos análogos sintéticos

3.5.1 Método comparativo de deslocamentos químicos em ^{13}C RMN

Após a conclusão da etapa de elucidação estrutural, foi realizada a determinação da estereoquímica absoluta para os análogos sintetizados. Como mencionado anteriormente, esses compostos foram planejados com base no produto natural psidial A (Figura 3) e possuem estruturas relativamente complexas com cinco centros estereogênicos, sendo dois desses centros provenientes do sesquiterpeno β -cariofileno.

A primeira estratégia para determinação da estereoquímica desses análogos foi averiguar se algum dos compostos sintetizados poderia possuir estrutura idêntica a um produto natural já conhecido e isolado de *Psidium guajava*.

Segundo dados da literatura, existem dois compostos naturais com o padrão estrutural dos análogos (4-6), sendo um deles o próprio psidial A, molécula modelo deste estudo, e o outro o composto guajadial; já para os análogos (7-8) existe somente um produto natural com esse padrão estrutural, chamado psiguadial B (Figura 17) (23-25).

A verificação foi realizada com base na comparação entre os dados espectrais de ^{13}C RMN obtidos experimentalmente para os compostos sintetizados e os dados relatados na literatura para os produtos naturais isolados. É importante salientar que todos os espectros, tanto para os compostos sintéticos, quanto para os relatados na literatura, foram adquiridos em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$).

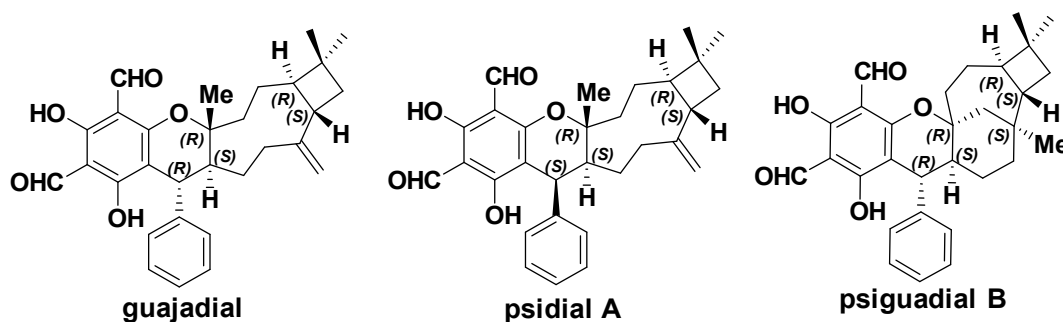


Figura 17 - Estrutura dos meroterpenos naturais isolados de *Psidium guajava*.

Fonte: autor do trabalho

A partir da análise e interpretação dos dados foi possível verificar que o análogo (6), não possui estereoquímica idêntica a nenhum dos produtos naturais, pois para diversos núcleos existem variações de deslocamentos químicos muito grandes, da ordem de 2-15 ppm (Gráfico 1), com isso outra abordagem foi necessária para determinação da estereoquímica absoluta deste análogo inédito.

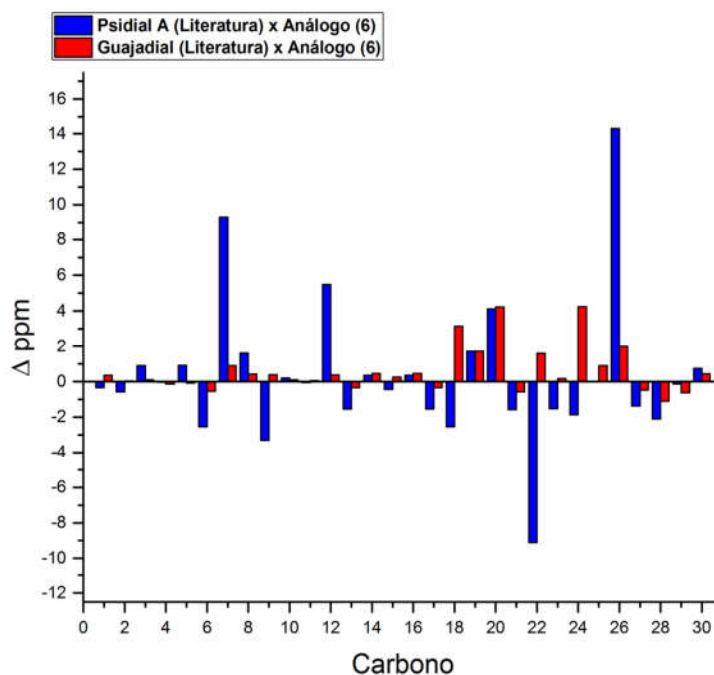


Gráfico 1 - Comparação dos deslocamentos químicos de ^{13}C RMN entre o análogo (6) e os produtos naturais psidial A e guajadial.

Fonte: autor do trabalho

Em contrapartida, a análise dos sinais do análogo **(5)** indicou alta similaridade com os sinais do produto natural guajadial, havendo variações de deslocamentos químico muito pequenas, da ordem de 0,2 ppm no máximo, evidenciando homologia entre as estereoquímicas absolutas destes dois compostos (Gráfico 2).

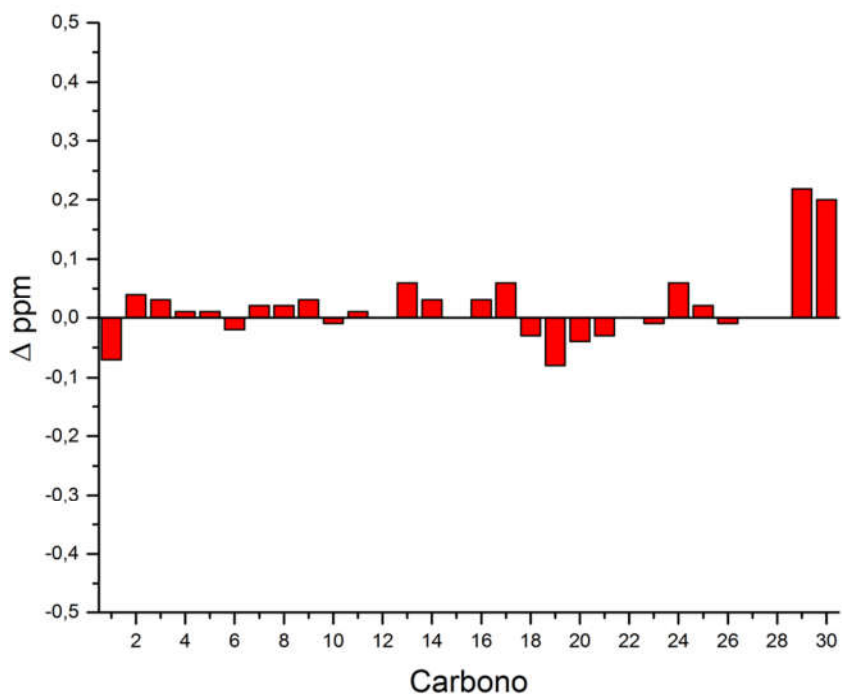


Gráfico 2 - Comparação dos deslocamentos químicos de ^{13}C RMN entre o análogo **(5)** e o produto natural guajadial.

Fonte: autor do trabalho

Os sinais dos análogos **(7-8)** por sua vez, foram comparados aos do produto natural psiguadial B, e foi possível observar que o análogo **(7)** possui variações de deslocamentos químicos muito grande, da ordem de 2-9 ppm em relação a vários núcleos, apresentando diferente estereoquímica absoluta em relação ao produto natural.

O análogo **(8)**, mostrou alta similaridade dos sinais, com variações da ordem de 0,2 ppm no máximo, indicando igualdade de estereoquímica absoluta em relação ao composto psiguadial B (Gráficos 3a,b)

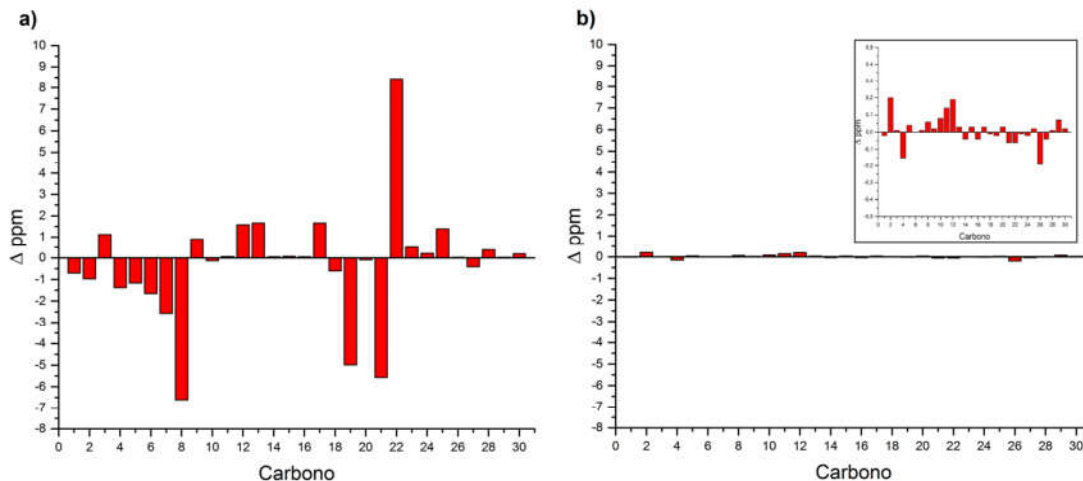


Gráfico 3 - Comparação dos deslocamentos químicos de RMN-¹³C entre: **a)** o análogo (7) e o produto natural psiguadial B; **b)** o análogo (8) e o produto natural psiguadial B. *Inset:* gráfico ampliado 20 vezes.

Fonte: autor do trabalho

Finalmente a análise dos sinais em relação ao análogo (4), revelou grande similaridade ao produto natural psidial A, indicando igualdade de estereoquímica absoluta entre esses compostos, os valores de deslocamentos químicos variaram da ordem de 0,1 ppm, com exceção para um único núcleo (C8) com variação de 2,45 ppm (Gráfico 4).

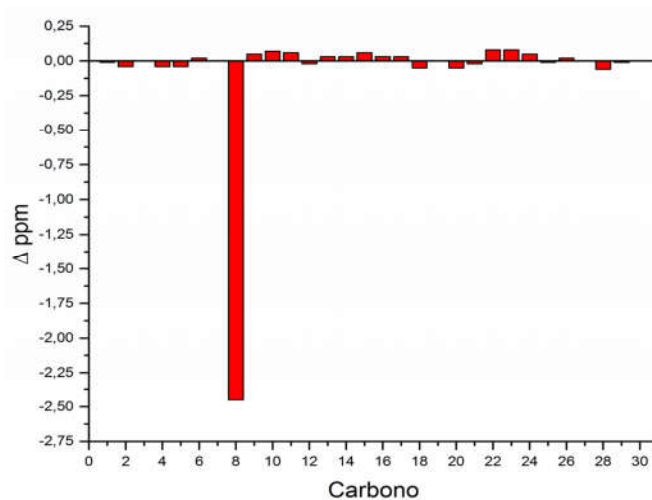


Gráfico 4 - Comparação dos deslocamentos químicos de ¹³C RMN entre o análogo (4) e o produto natural psidial A.

Fonte: autor do trabalho

Inicialmente este dado pode tornar duvidosa a atribuição da estereoquímica absoluta para o análogo **(4)** por comparação, porém em 2010 Lawrence e colaboradores (26) realizaram a síntese dos produtos naturais psidial A e guajadial e após a comparação dos dados espectrais de ^{13}C RMN dos compostos sintetizados por esse grupo com os dados dos produtos naturais isolados, foi observado o mesmo padrão comparado aos dados dos análogos **(4)** e **(5)** do presente estudo (Gráficos 5 a, b).

Segundo os dados, tanto o análogo **(4)**, quanto o composto psidial A (sintético) de Lawrence apresentaram variações de deslocamentos químicos grandes, somente para o núcleo (C8) indicando ser uma propriedade específica deste composto (Gráfico 5a).

Em concomitante, os dados de variação de deslocamento químico para o análogo **(5)**, assim como para o composto guajadial (sintético) de Lawrence, possuíram variações médias em torno de 0,2 ppm, sendo este padrão observado para ambos (Gráfico 5b).

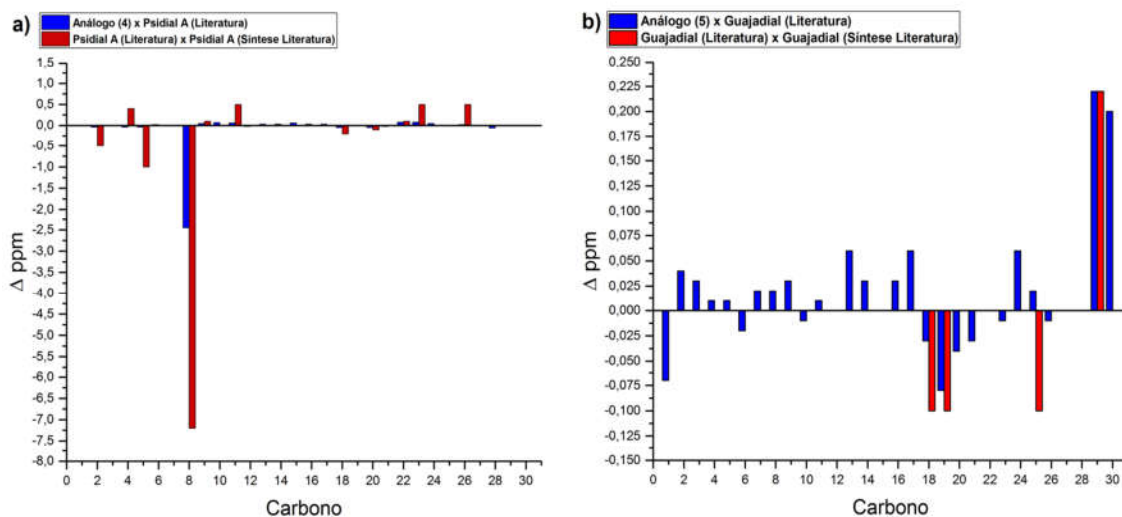


Gráfico 5 - Comparação dos deslocamentos químicos de ^{13}C RMN entre: a) o análogo **(4)** e o produto natural psidial A (Azul) e comparação entre o produto natural psidial A e o composto sintetizado por Lawrence (Vermelho); b) o análogo **(5)** e o produto natural guajadial (Azul) e comparação entre o produto natural guajadial e o composto sintetizado por Lawrence (Vermelho).

Fonte: autor do trabalho

Uma hipótese para que esta propriedade que é observada no composto psidial A (análogo **(4)**), não seja observada no composto guajadial (análogo **(5)**) é o fato de esses compostos serem epímeros em C7, sendo este o centro vicinal ao centro C8 que apresenta grandes variações de deslocamento químico (Figura 18).

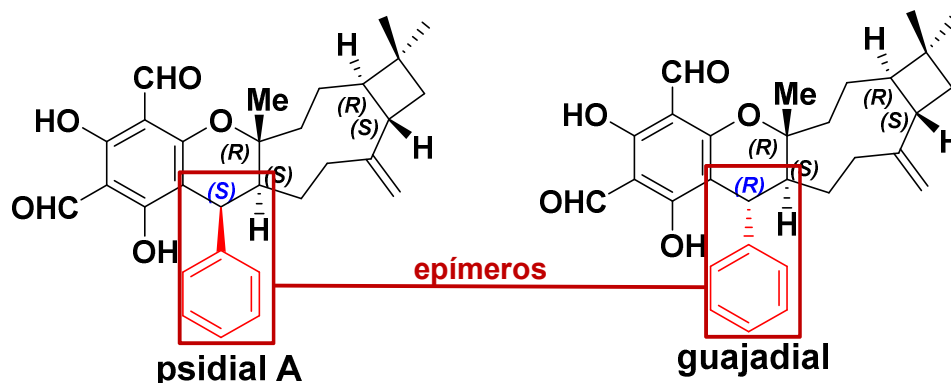


Figura 18 - Compostos naturais epímeros psidial A e guajadial.

Fonte: autor do trabalho

Talvez devido a esta diferença configuracional em C7 (*S*) que contém o substituinte fenila, o composto psidial A deve possuir estruturas conformacionais distintas que promovam efeito anisotrópico em C8, mais ou menos pronunciado dependendo do conformero. Já para o composto guajadial, este efeito não é observado, pois a configuração em C7 (*R*) não fornece nenhum conformero que gere efeito anisotrópico no centro C8 e desta forma não há grandes variações nos deslocamentos químicos, o que justificaria os dados observados.

Neste ponto do presente estudo, foi possível determinar que o análogo **(4)**, o análogo **(5)** e o análogo **(8)** possuem estereoquímica absolutas idênticas aos compostos naturais psidial A, guajadial e psiguadial B, respectivamente. A próxima etapa foi à determinação da estereoquímica absoluta para os análogos **(6)** e **(7)**. Entretanto, não sendo efetivo o método comparativo, optou-se por usar as técnicas de Dicroísmo Circular Eletrônico (DCE) e Vibracional (DCV).

3.5.2 Determinação por Dicroísmo Circular Eletrônico (DCE) e Vibracional (DCV)

O fenômeno de dicroísmo circular eletrônico consiste na interação diferencial de uma molécula quiral, não racêmica, com radiação eletromagnética circularmente polarizada para a esquerda e direita. Esse fenômeno é intrinsecamente relacionado com a quiralidade, uma vez que os feixes de luz são imagens especulares uns dos outros e a interação de tal radiação com um composto quiral representa uma manifestação da discriminação diastereoisomérica.

Diante da aplicabilidade da técnica de DCE, em 1970, alguns cientistas observaram que havia a possibilidade de medir DC originados de transições vibracionais na região do infravermelho (IV) no espectro eletromagnético, e essa técnica ficou conhecida como dicroísmo circular vibracional (DCV). O DCV é definido como a absorção diferencial, por parte de uma molécula quiral, de radiação IV circularmente polarizada para esquerda e direita e é a extensão do DCE para as regiões do IV e IV próximo no espectro eletromagnético.

O DCV combina a estereossensibilidade inerente a todas as formas de atividade óptica, onde moléculas que são imagens especulares apresentam espectros com mesma intensidade, porém com sinais opostos, com a riqueza de informação estrutural específica da espectroscopia no IV, com destaque à região conhecida como “fingerprint” ($1300\text{-}900\text{ cm}^{-1}$).

Distintamente do DCE, não existe a necessidade da presença de cromóforos já que toda transição vibracional representa um “cromóforo” no IV e, praticamente, todas as moléculas apresentam diversas transições vibracionais nessa região. A determinação da configuração absoluta de compostos orgânicos utilizando DCV inclui inicialmente o cálculo dos espectros, tanto no IV quanto de DCV, de um dos isômeros possíveis, arbitrariamente escolhido, por métodos *ab initio* ou da teoria do funcional de densidade (TFD), sendo que essa última rendeu o prêmio Nobel em Química aos pesquisadores Walter Kohn e John Pople, em 1998.

Após os cálculos, os espectros experimentais obtidos na região de IV médio ($1800\text{-}900\text{ cm}^{-1}$) para DCV e os espectros de DCE são comparados com os espectros preditos e, caso as bandas majoritárias presentes estejam de acordo com as calculadas, em relação à magnitude e sinal, a configuração absoluta escolhida para os cálculos corresponde àquela da amostra desconhecida. Se, no entanto, uma

mesma magnitude com sinais opostos for encontrada, a configuração absoluta é oposta àquela calculada (27).

Sendo assim, para a determinação da estereoquímica absoluta dos análogos, inicialmente foi realizado o cálculo de otimização conformacional sendo que todos os conformêros com energia entre 6 kcal mol⁻¹ em relação ao de menor energia foram selecionados e reotimizados para cada análogo.

A comparação das energias livres de Gibbs em 298K resultou em um único conformêro com energia relativa entre 0-3 kcal mol⁻¹ para cada análogo e os espectros de DCE e DCV foram obtidos utilizando o software Gaussian 09. Por fim, foram adquiridos os espectros de DCV e DCE/UV e os dados foram analisados.

Neste ponto vale salientar que todos os cálculos assim como as aquisições espectrais de DCV e DCE foram realizados em parceria com o Dr. João Marcos Batista Junior, da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

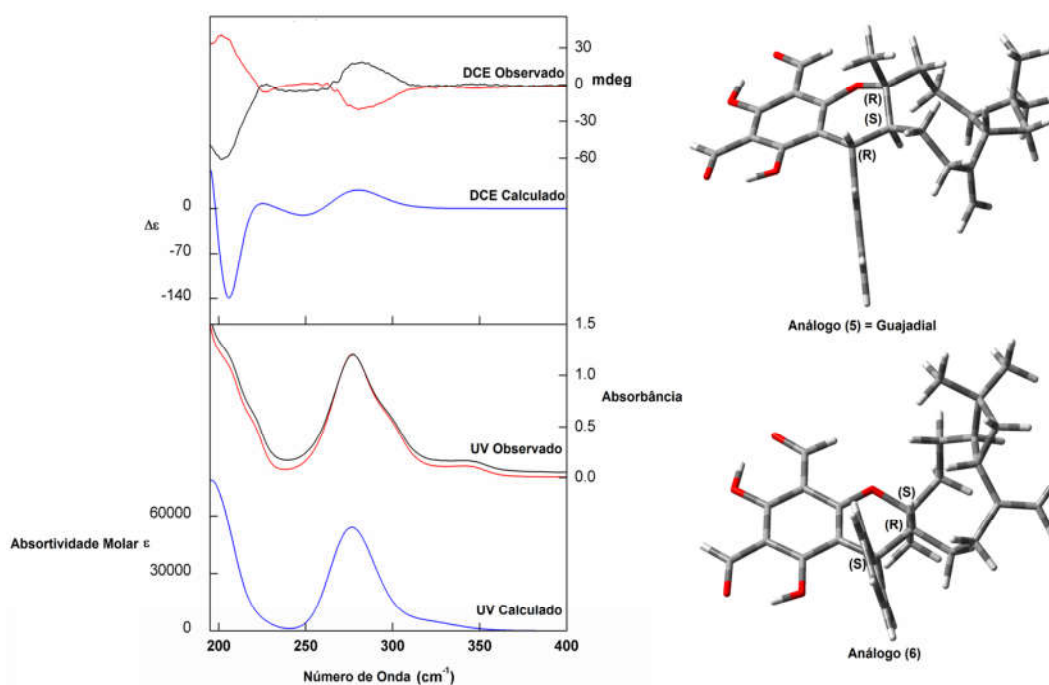


Figura 19 - Determinação da estereoquímica absoluta do análogo (6) por DCE: (Linha preta = Análogo 5); (Linha vermelha = Análogo 6); (Linha Azul = calculado para 5).

Fonte: BATISTA, J. M.

Após a análise dos dados, foi possível constatar que o análogo (6) possui uma relação pseudoenantiomérica com o análogo (5) (guajadial), pois os três centros

estereogênicos gerados na reação de síntese possuem estereoquímica inversa, preservando somente os centros fixos provenientes da porção terpênica (Figura 19).

Na Figura 19, é possível observar que o espectro de DCE adquirido para o composto **(5)** (Preto) está em total acordo com o calculado (Azul) para o mesmo, sendo este mais um dado que confirma a estereoquímica absoluta deste composto, entretanto, o dado mais interessante desta análise foi o espectro adquirido para o análogo **(6)** (Vermelho). Este espectro está com suas bandas totalmente espelhadas em relação ao do análogo **(5)** (Preto), sendo essas bandas provenientes dos grupamentos cromóforos (próximos aos centros estereogênicos), com isso, esta característica confirma uma relação inversa nos centros de assimetria, indicando que o análogo **(6)** é um diastereoisômero do análogo **(5)** (Figura 20).

A determinação da estereoquímica absoluta para o análogo **(7)** está em fase de execução, pois os dados iniciais foram inconclusivos, devido ao maior grau de complexidade de sua estrutura. Novos cálculos de otimização conformacional estão sendo realizados, assim como novos experimentos de DCE e DCV mantendo sempre como parâmetro o análogo **(8)** (psigual B) cuja estereoquímica absoluta já está definida.

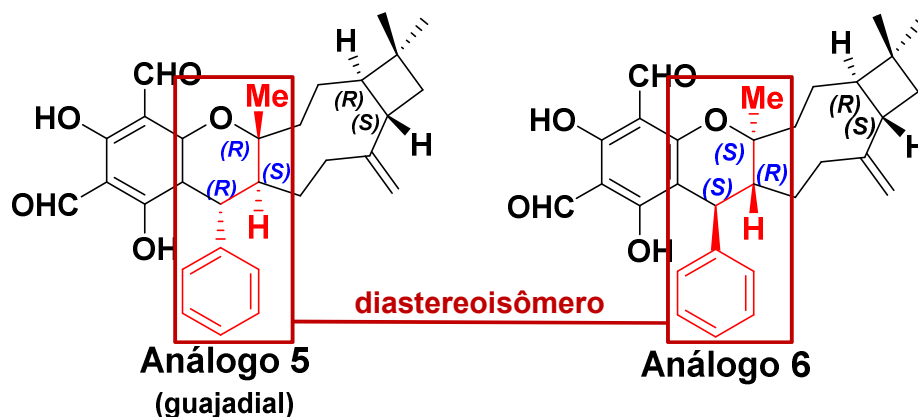


Figura 20 - Análogo **(5)** e análogo **(6)** diastereoisômeros determinado por DCE.

Fonte: autor do trabalho

Estando completa a síntese dos análogos sintéticos do produto natural psidial A, e os composto com suas estruturas e estereoquímicas devidamente caracterizadas, a próxima etapa foi à síntese de novos análogos, levando em conta avaliar os critérios estruturais preestabelecidos por Bharate e colaboradores (9), objetivando compreender a influência dos substituintes na posição 3 do anel

cromânico na porção pirânica dos compostos, frente ao potencial leishmanicida desses análogos (Figura 21).

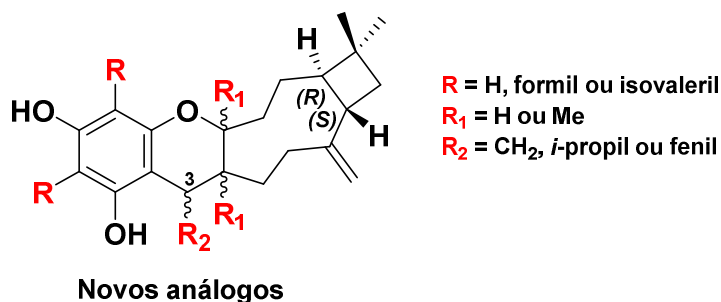
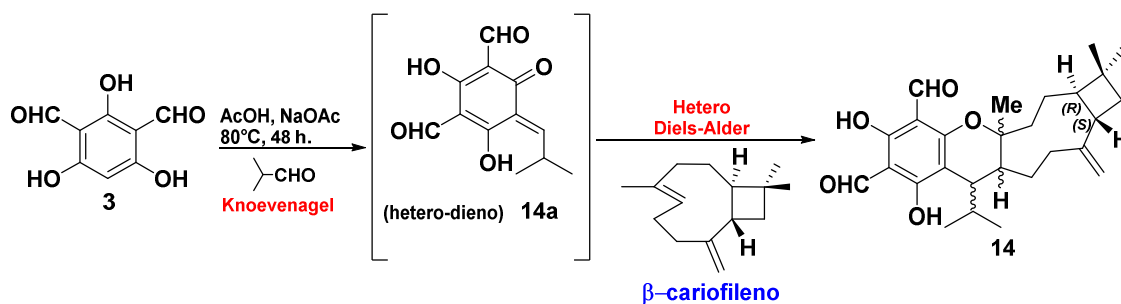


Figura 21 - Planejamento estrutural dos novos análogos sintéticos de meroterpenos.

Fonte: autor do trabalho

3.6 Síntese dos novos análogos de meroterpenos

Para a síntese dos novos análogos, inicialmente optou-se pela mesma metodologia empregada na preparação dos análogos (4-8) (Esquema 1). A rota teve início com a preparação do derivado de meroterpeno (14). Para isso o intermediário (3) foi submetido a uma reação “one pot” na presença de isobutiraldeído e do sesquiterpeno β-cariofileno em meio de AcOH/NaOAc a 80°C por 48 horas (Esquema 6).



Esquema 6 - Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (14).

Fonte: autor do trabalho

Nesta etapa, inicialmente ocorre a formação do hetero-dieno (14a) *in situ* (Esquema 6), via acoplamento de Knoevenagel entre o intermediário (3) e o isobutiraldeído. Uma vez formado o hetero-dieno (14a) no meio reacional, a aproxima etapa ocorre via reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder com o composto β-cariofileno, levando a formação do análogo estrutural de meroterpeno (14).

Finalizada a etapa de síntese, o produto final bruto foi analisado qualitativamente por cromatografia em camada delgada (CCD) e purificado por cromatografia *flash* em coluna, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo como produto puro o análogo de meroterpeno (**14**).

Devido a estrutura relativamente complexa com cinco centros estereogênicos, o que possibilitaria a obtenção de 8 diastereoisômeros, o análogo (**14**) foi analisado por CLAE-DAD, utilizando como fase estacionária coluna analítica C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (92:08), concentração 1,0 mg mL⁻¹, (275 nm).

Após a análise, foi constatada a presença de um único produto majoritário no tempo de retenção de 27,55 min. (Anexo 1-CM2). Na sequência o composto foi isolado utilizando-se as mesmas condições cromatográficas, porém em escala preparativa (concentração 10,0 mg mL⁻¹). Uma vez concluídos a síntese, purificação e isolamento do análogo (**14**), a próxima etapa foi à identificação e caracterização estrutural.

A caracterização teve início a partir da análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (¹H RMN) do análogo (**14**) tendo como parâmetro de comparação o espectro obtido para o análogo (**4**) (psidial A). (Figura 22).

Com base nos dados obtidos, foi possível verificar que o perfil espectral obtido para o análogo (**14**) foi o mesmo encontrado para o análogo (**4**), porém com pequenas diferenças. O espectro do análogo (**4**) apresenta sinais na região entre 7,0-7,5 ppm característicos de hidrogênios ligados a anéis aromáticos, o que está de total acordo com sua estrutura, uma vez que esse composto possui um grupo fenil em C7 (Anexo 2-EP21).

Em contrapartida, no espectro do análogo (**14**) não são observados sinais nessa região, indicando ausência do grupamento fenil na posição C7, o que já era esperado, pois para este análogo deve existir um grupamento *i*-propil no núcleo C7 como planejado na etapa de síntese.

Este dado confirma a ausência do grupo fenil em C7 para o análogo (**14**), porém não comprova a presença do radical *i*-propil. Entretanto, ao analisar a região entre 0,5 e 1,5 ppm foi possível observar no espectro do análogo (**4**) a presença de três simpletos característico de grupamento metila, o que está de total acordo com a estrutura deste composto. Já no espectro para o análogo (**14**), além dos três simpletos são observados mais dois dupletos (1,15 e 0,61 ppm) referentes aos

grupos metila do radical *i*-propil ligado ao núcleo em C7. A multiplicidade destes sinais é justificada devido ao acoplamento com o hidrogénio em C12 (Figura 22).

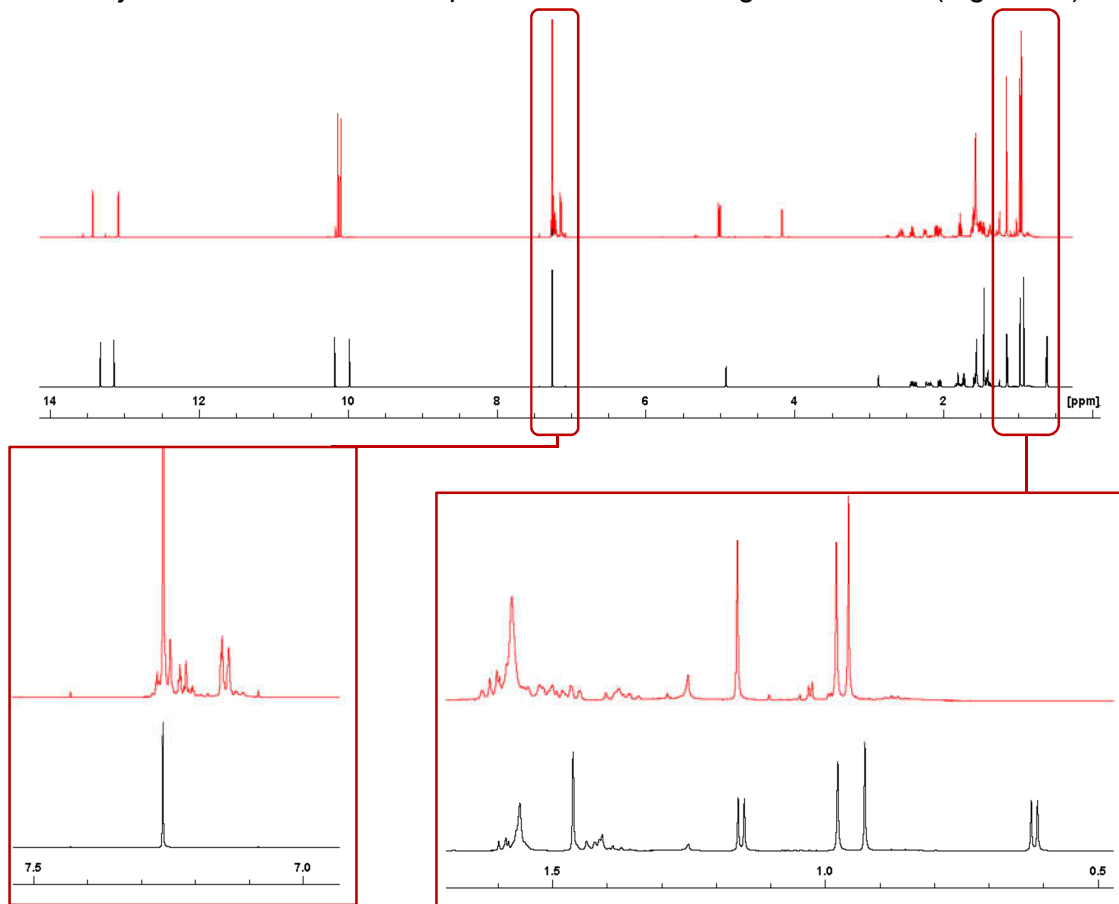


Figura 22 - Comparação dos espectros de ^1H RMN entre o análogo **(4)** e o análogo **(14)**.

Fonte: autor do trabalho

Dados relevantes para a determinação estrutural do análogo **(14)** foram obtidos a partir da análise dos espectros de ^{13}C RMN, DEPT 135 e HSQC. Nos espectros obtidos para o análogo **(4)**, são observados onze sinais de carbonos metínicos (CH) sendo cinco pertencentes ao grupo fenil em C7.

Para o análogo **(14)**, foi possível observar a presença de somente sete sinais de carbonos metínicos (CH), nenhum aromático, como esperado para este análogo (Anexo 2-EP22, EP23 e EP24). Outro dado notável foi observado a partir da análise dos espectros de TOCSY-1D do análogo **(14)**. Quando comparados com o ^1H RMN, os resultados do experimento de TOCSY-1D revelaram a presença de três sistemas na estrutura. O sistema 1 (C19-C23) descreve a parte que contém os dois centros estereogênicos definidos da porção terpênica do análogo **(14)**.

Já o sistema 2 (C7-C16), revela conectividade com os núcleos C7 e C8, centros estereogênicos formados na etapa de síntese deste análogo. Finalmente o sistema 3, deixa nítida a presença do substituinte *i*-propil em C7, pois o mesmo é formado por dois núcleos metílicos ligados a um núcleo metínico, sendo assim, a observação deste sistema concomitante com todos os dados discutidos até o momento, praticamente confirmam a estrutura proposta para o análogo (**14**) (Anexo 4-PN4).

Finalmente, a última técnica empregada para concluir a elucidação estrutural do análogo (**14**), foi a HRMS. Esta análise foi realizada em modo negativo utilizando Espectrômetro de Alta resolução Bruker Maxis Impact[®] com configuração ESI-QTOF. O valor calculado para o análogo (**14**) foi (C₂₇H₃₆O₅) [M⁻]: 440,2503 e o valor encontrado foi 440,2498 ± 1, confirmando a estrutura proposta (Anexo 3-MS6).

Concluída a etapa de elucidação estrutural, o próximo passo foi à determinação da estereoquímica absoluta para o análogo (**14**). Para isso, empregou-se a técnica de DCV, mantendo-se a mesma racionalização utilizada para determinação da estereoquímica absoluta do análogo (**6**) (Figura 23).

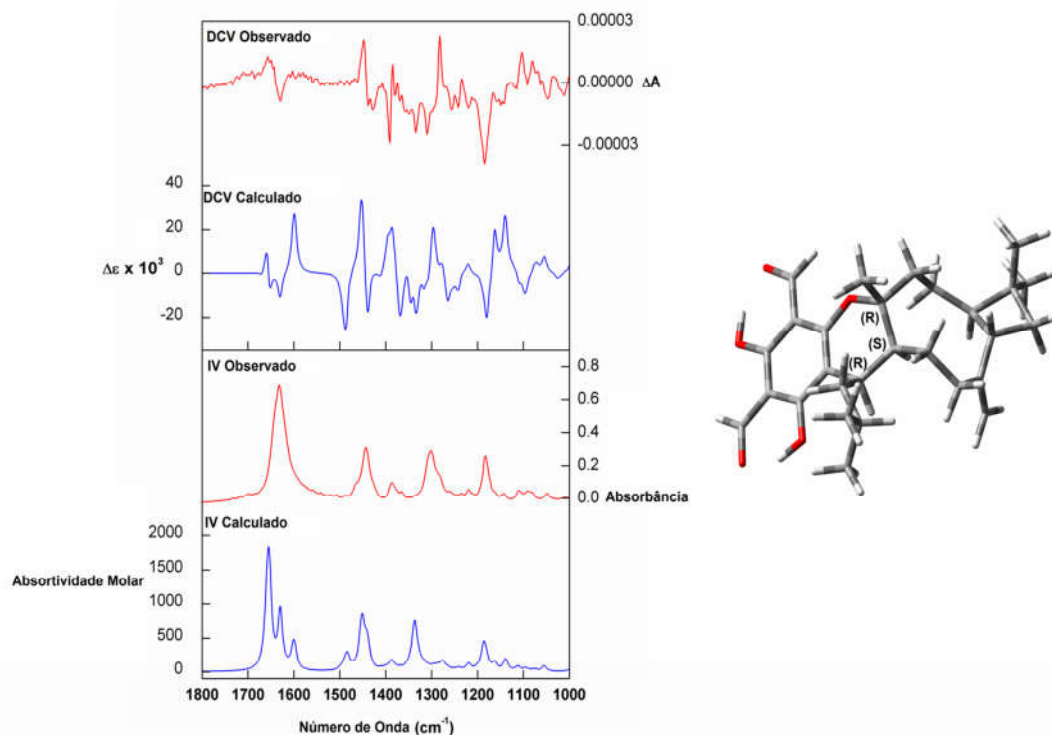
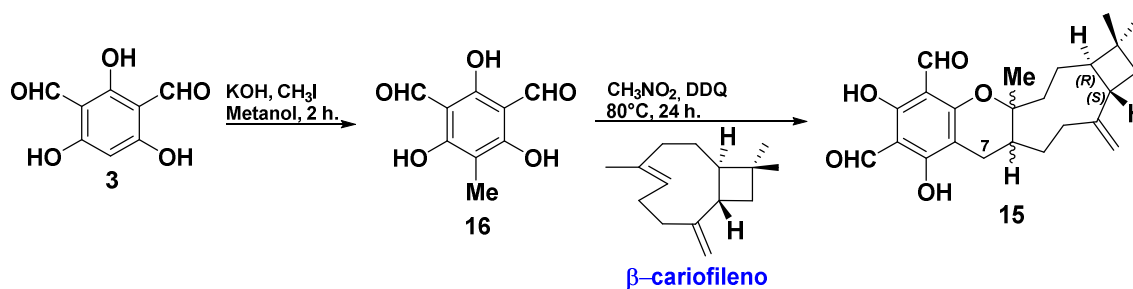


Figura 23 - Determinação da estereoquímica absoluta do análogo (**14**) por DCV: (Linha vermelha = Observado para **14**); (Linha Azul = calculado para **14**).

Fonte: BATISTA, J. M.

Na Figura 23, é possível observar que o espectro de DCV adquirido para o composto **(14)** (Vermelho) está em total acordo com o calculado para o mesmo (Azul) em relação ao diastereoisômero com configuração (*RSR*) em C7, C8 e C9, respectivamente, confirmando a estereoquímica absoluta deste composto.

Mantendo em vista o objetivo de compreender a influência dos substituintes na posição 3 do anel cromânico na porção pirânica dos compostos, frente ao potencial leishmanicida (Figura 21), o próximo passo foi a síntese do análogo **(15)** de meroterpenos (Esquema 7).



Esquema 7 - Preparação do análogo estrutural de meroterpeno **(15)**.

Fonte: autor do trabalho

Para isso, inicialmente foi realizada a reação de alquilaçãoⁱⁱⁱ do intermediário **(3)** na presença de iodeto de metila (CH_3I) em meio básico de KOH, utilizando-se como solvente metanol, onde após duas horas de reação o intermediário **(16)** foi obtido com 61% de rendimento (12). A próxima etapa da rota de síntese foi à reação de acoplamento entre o sesquiterpeno β -cariofileno e o intermediário **(16)** na presença de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) em meio de nitrometano á 80°C por 24h.

Após o tempo reacional, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo o análogo **(15)** em 7% de rendimento. Diferentemente dos outros compostos sintetizados até o momento, o análogo **(15)** não possui um centro estereogênico em C7, o que torna sua estrutura um pouco menos complexa (Esquema 7).

Porém, ainda seriam possíveis de ser obtidos 4 diastereoisômeros, sendo assim, o composto obtido foi analisado por CLAE-DAD, utilizando como fase

ⁱⁱⁱ Mecanismo vide anexo 5.

estacionária coluna analítica C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (98:02), concentração 1,0 mg mL⁻¹, (275 nm).

Após a análise, foi constatada a presença de dois produtos nos tempos de retenção de 39,18 min. **(17)** e 40,34 min. **(18)** (Anexo 1-CM3). Na sequência os compostos foram isolados utilizando-se as mesmas condições cromatográficas, porém em escala preparativa (concentração 10,0 mg mL⁻¹). Uma vez concluídos a síntese, purificação e isolamento destes análogos, a próxima etapa foi à identificação e caracterização estrutural.

A etapa de caracterização destes compostos teve início a partir da análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (¹H RMN) tendo como parâmetro de comparação o espectro obtido para os análogos **(4)** (psidial A) e **(14)**. (Figura 24).

Com base nos dados obtidos, foi possível observar que o perfil espectral obtido para os análogos **(17)** e **(18)** foi o mesmo encontrado para os análogos **(4)** e **(14)**, porém com pequenas diferenças. O espectro do análogo **(4)** apresenta sinais na região entre 7,0-7,5 ppm característicos de hidrogênios ligados a anéis aromáticos, o que está de total acordo com sua estrutura, uma vez que esse composto possui um grupo fenil em C7 (Anexo 2-EP21). Contudo, no espectro dos análogos **(17)** e **(18)** não são observados sinais nessa região, indicando ausência do grupamento fenil na posição C7, o que já era esperado, pois para estes análogos não deve existir substituintes no núcleo C7 como planejado na etapa de síntese.

Entretanto, ao analisar a região entre 0,5 e 1,5 ppm foi possível observar no espectro dos análogos **(17)** e **(18)**, assim como no análogo **(4)**, a presença de três simpletos característico de radicais metila, o que está de total acordo com a estrutura destes compostos. No espectro para o análogo **(14)**, além dos três simpletos são observados mais dois dupletos (1,15 e 0,61 ppm) referentes aos grupos metila do radical-*i*-propil ligado ao núcleo em C7. A multiplicidade destes sinais é justificada devido ao acoplamento com o hidrogênio em C12 (Figura 24) (Esquema 7).

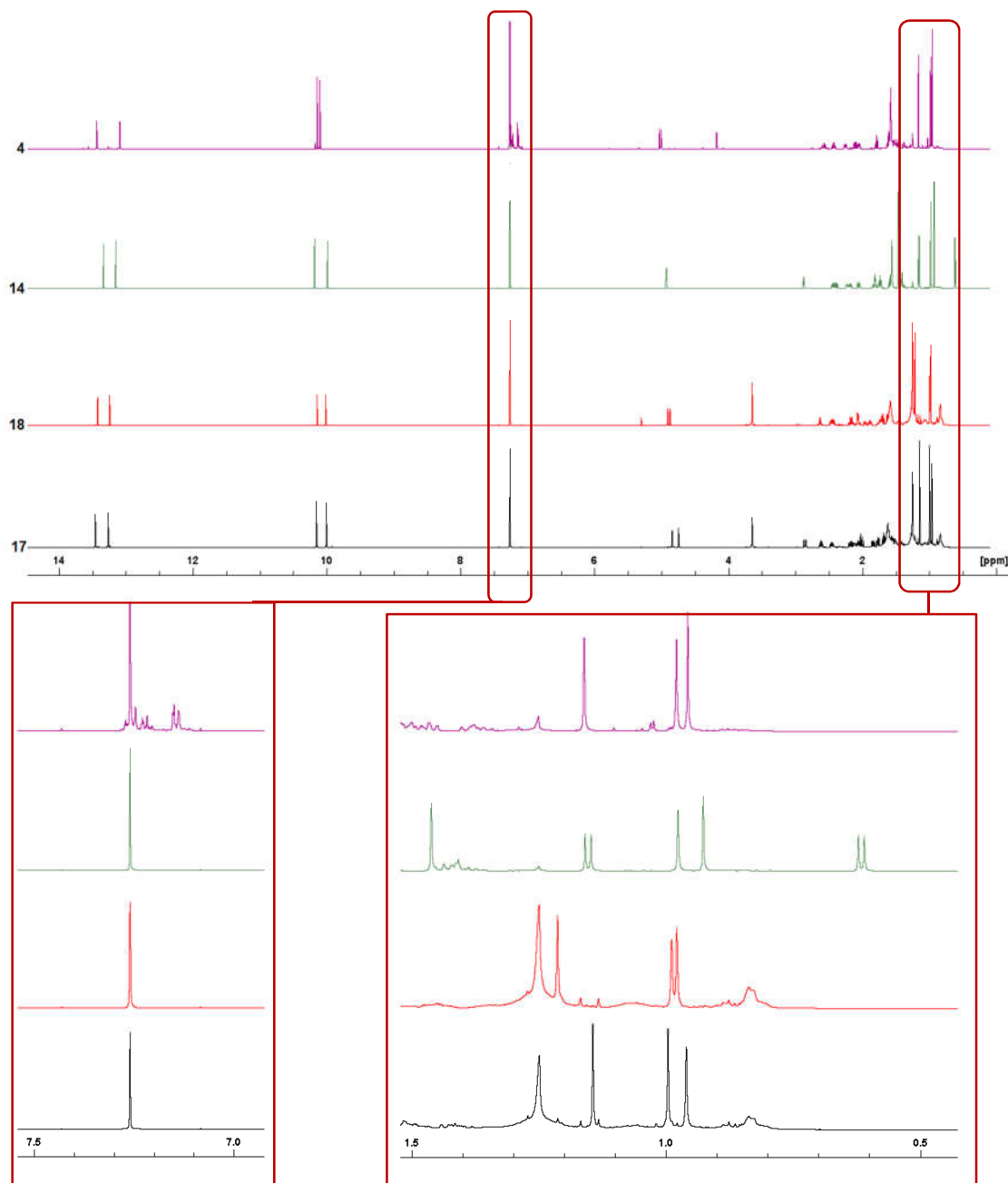


Figura 24 - Comparação dos espectros de ¹H RMN entre os análogos (17-18) e os análogos (4) e (14).

Fonte: autor do trabalho

Outros dados relevantes para a determinação estrutural dos análogos (17) e (18) foram obtidos a partir da análise dos espectros de ¹³C RMN, DEPT 135 e HSQC. Para o análogo (4), são observados onze sinais de carbonos metínicos (CH) sendo cinco pertencentes ao grupo fenil em C7 e mais seis sinais de carbonos metilênicos (CH₂), sendo um olefínico. Para o análogo (14), foi possível observar a

presença de sete sinais de carbonos metínicos (CH), nenhum aromático, seis sinais de carbonos metilênicos (CH₂), um olefínico e mais cinco sinais de grupos metílicos (CH₃).

Em contrapartida, para os análogos **(17)** e **(18)**, foram observados cinco sinais de carbonos metínicos (CH), sendo nenhum aromático, sete sinais de carbonos metilênicos (CH₂), sendo um deles o núcleo em C7, como já esperado para estes análogos, e mais três sinais de grupos metílicos (CH₃) (Anexo 2-EP25-EP32).

Observações importantes foram obtidas a partir da análise dos espectros de TOCSY-1D dos análogos **(17)** e **(18)**. Os resultados do experimento de TOCSY-1D revelaram a presença de dois sistemas idênticos na estrutura de cada análogo, quando comparados com o ¹H RMN. O sistema 1 (C16-C20) descreve a parte que contém os dois centros estereogênicos definidos da porção terpênica dos análogos. O sistema 2 (C7-C13) revela conectividade com o núcleo metilênico C7 e o centro estereogênico C8 formado na etapa de síntese destes análogos (Anexo 4-PN5 e PN6).

Finalmente, a última técnica empregada para conclusão da elucidação estrutural dos análogos **(17)** e **(18)**, foi a HRMS. Esta análise foi realizada em modo negativo utilizando Espectrômetro de Alta resolução Bruker Maxis Impact[®] com configuração ESI-QTOF. O valor calculado para os análogos **(17)** e **(18)** foi (C₂₄H₃₀O₅) [M]: 398,2043 e os valores encontrados foram 398,2029 ± 2 e 398,2031 ± 2, respectivamente, confirmando as estruturas propostas (Anexo 3-MS7 e MS8).

Uma vez concluída a etapa de elucidação estrutural, o próximo passo foi à determinação das esteroquímicas para os análogos **(17)** e **(18)**. Devido à menor complexidade destes análogos, inicialmente foi realizado um experimento de *Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy* (NOESY-1D). Esta técnica permite obter informações a respeito da vizinhança química espacial (raio de aproximadamente 4,0 Å) em relação a um determinado grupo, permitindo averiguar a estereoquímica relativa dos centros em C8 e C9 destes análogos.

Desta forma, neste experimento foi realizada em ambos os análogos a irradiação no sinal referente à metila (C22) em 1,21 ppm para o análogo **(17)** e 1,15 ppm no análogo **(18)** ligada ao núcleo C9, para verificar se seria observada correção com o hidrogênio ligado ao núcleo C8 (2,06 ppm). Em ambos os casos não foram observados sinais nos espectros de NOESY-1D, indicando uma estereoquímica

relativa (*anti*) entre esses grupos para os dois análogos (Figura 25) (Anexo 4-PN5 e PN6).

Uma vez estabelecidas as estereoquímicas relativas, o próximo passo foi à determinação das estereoquímicas absolutas. Para isso, empregou-se a técnica de DCV, mantendo-se a mesma racionalização utilizada para determinação das estereoquímicas absolutas dos análogos **(6)** e **(14)** (Figura 26).

Na Figura 26, é possível observar que o espectro de DCV adquirido para o composto **(17)** (Vermelho) está em total acordo com o calculado para o mesmo (Azul) em relação ao diastereoisômero com configuração (*RS*) em C9 e C8, respectivamente, confirmando a estereoquímica absoluta deste análogo.

Uma vez determinado (por RMN) que tanto o análogo **(17)** como o **(18)** possuem estereoquímica relativa (*anti*) em relação aos centros em C8 e C9, e determinado por DCV que a estereoquímica absoluta para o análogo **(17)** é (*RS*) para C9 e C8, respectivamente, a única possibilidade de estereoquímica absoluta para o análogo **(18)** é (*SR*) para C9 e C8, confirmando desta forma tanto as estruturas como as configurações para estes dois análogos sintéticos.

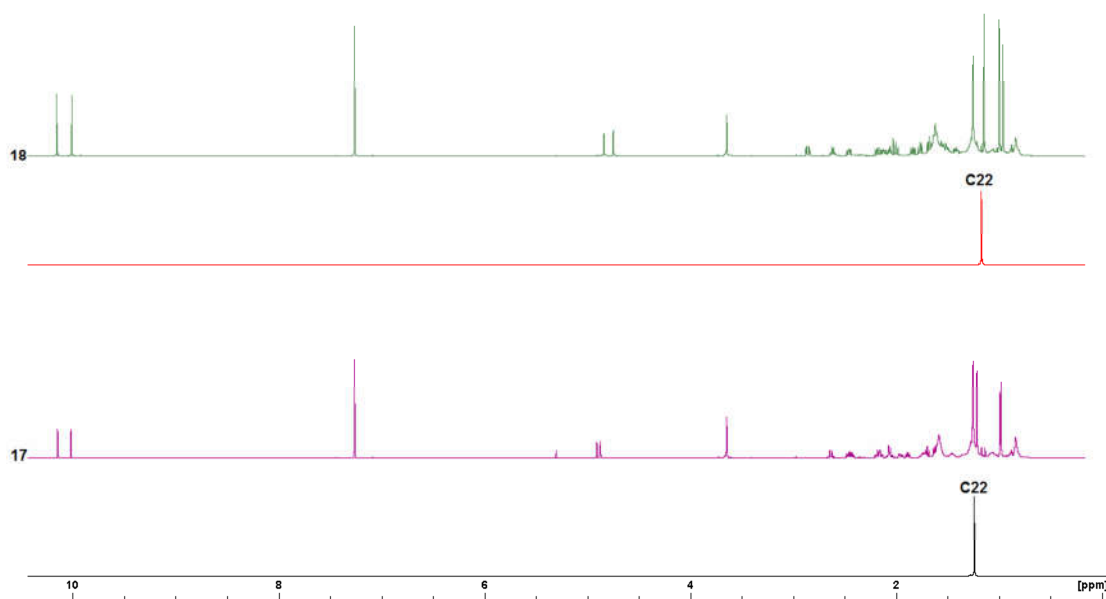


Figura 25 - Comparação dos espectros de ^1H RMN com os espectros de NOESY-1D para os núcleos C22 dos análogos **(17)** e **(18)**.

Fonte: autor do trabalho

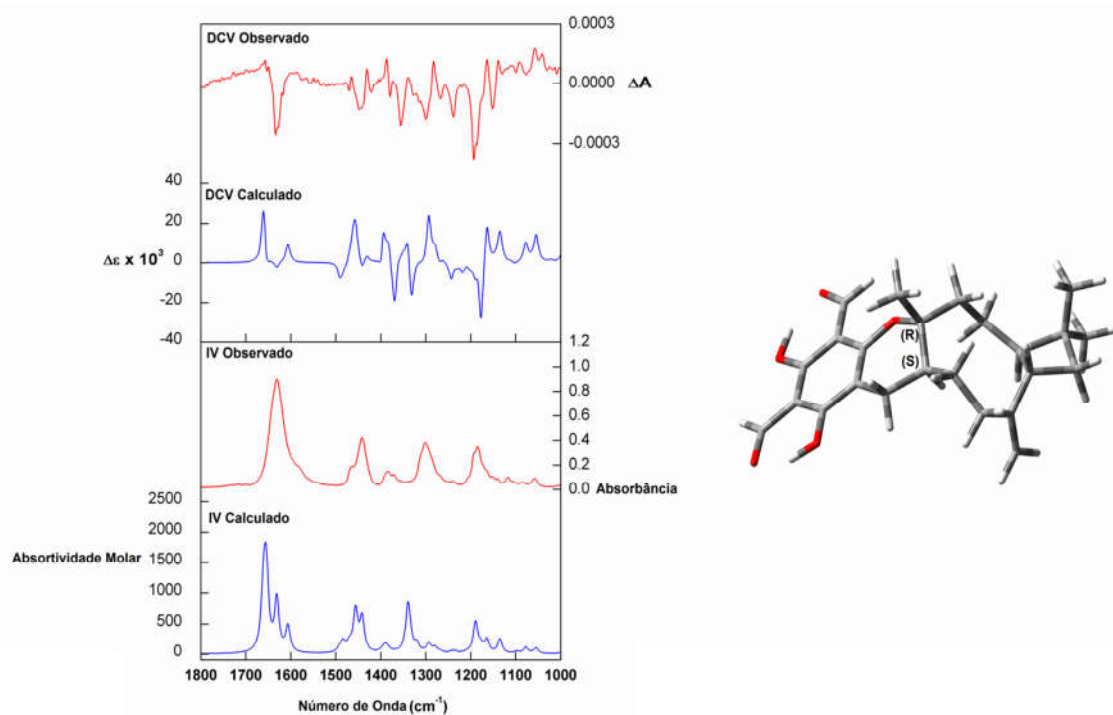


Figura 26 - Determinação da estereoquímica absoluta do análogo (**17**) por DCV: (Linha vermelha = Observado para **17**); (Linha Azul = calculado para **17**).

Fonte: BATISTA, J. M.

Até este ponto do presente estudo, foram sintetizados oito compostos análogos de meroterpenos, sendo três deles os próprios produtos naturais, psidial A (**4**), guajadial (**5**) epsiguadial B (**8**).

Na rota de síntese proposta existem duas etapas reacionais determinantes, sendo estas a reação de acoplamento de Knoevenagel entre os intermediários aromáticos e os respectivos aldeídos na formação dos análogos (**4-8**) e (**14**), e a reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder com o composto β -cariofileno na síntese de todos os análogos.

Os análogos foram obtidos com sucesso, porém os rendimentos variaram entre 7-28%, o que era de se esperar, devido aos diversos fatores envolvidos principalmente quando reações pericíclicas são utilizadas. Como tais reações possuem dependência direta da temperatura, uma nova fonte de energia foi utilizada na tentativa de melhorar os rendimentos, sendo esta fonte a irradiação de micro-ondas (MW).

Sendo assim, as reações foram repetidas para todos os análogos, e todas as condições reacionais foram mantidas idênticas aos experimentos anteriores, exceto

a fonte de energia, sendo utilizado o reator de micro-ondas CEM[®] (600 W). Após a realização dos experimentos todos os produtos brutos foram purificados por cromatografia *flash*. Os produtos puros foram analisados por CLAE-DAD, utilizando como fase estacionária coluna analítica C18 Luna Phenomenex, concentração 1,0 mg mL⁻¹, (275 nm) e isolados utilizando-se as mesmas condições cromatográficas, porém em escala preparativa (concentração 10,0 mg mL⁻¹)

Uma vez concluídos a síntese, purificação e isolamento, os análogos obtidos foram caracterizados por RMN-1D e 2D, assim como HRMS. (Tabela 6).

Tabela 6 Comparação entre os métodos de síntese dos análogos: (Δ) X (MW)

Análogo(s)	4 : 5 : 6 : 7 : 8		14		17 : 18	
Fonte de Energia	Δ	MW ^a	Δ	MW ^a	Δ	MW ^a
T (°C)	80	80	80	80	80	80
Tempo (h)	70	0,5	48	0,5	24	0,5
Rendimento (%)	28	3,0	7,0	5,0	7,0	
Seletividade	3 : 5 : 2 : 5 : 1	6 : 2 : 2 : 0 : 0	100		9 : 1	
Anexo 1	CM1	CM4	CM2	CM5	CM3	CM6

a = Reator de Micro-ondas CEM[®] (600 W).

Fonte: autor do trabalho

Realizados os experimentos, com base nos resultados obtidos (Tabela 6) foi possível observar dados muito interessantes. Para os análogos (**14**), (**17**) e (**18**) em ambas as fontes de energia, não houve variação na seletividade, porém para o análogo (**14**) o rendimento teve uma queda de 2,0 % quando MW foi utilizado como fonte de energia. A vantagem foi o tempo reacional, mudando de aquecimento convencional por 24 e 48 horas para os análogos (**17-18**) e (**14**), respectivamente, para 30 min. de irradiação em MW.

Em relação aos análogos de (**4-8**) houve vantagem em relação ao tempo reacional, passando de 70h sob aquecimento convencional, para 30 min. quando MW foi utilizado. Entretanto, em termos de rendimentos a utilização de MW contribuiu de forma negativa, indo de 28% sob aquecimento convencional para 3,0% usando MW, ocorrendo uma grande perda na eficiência da síntese.

Em termos de seletividade, quando aquecimento convencional foi utilizado cinco análogos foram obtidos, tendo como majoritários o análogo (**5**) (guajadial) e o

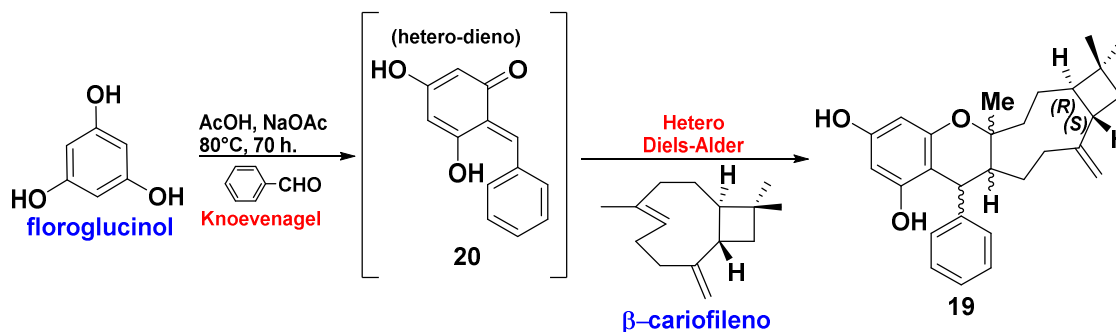
análogo (**7**), que possui o esqueleto químico rearranjado do composto β -cariofileno. Quando utilizado MW como fonte de energia, foram obtidos somente três análogos (**4-6**), tendo agora como majoritário o análogo (**4**) (psidial A). Não obstante, não foi observada a formação dos análogos (**7-8**) rearranjados do composto β -cariofileno, deixando clara a mudança de seletividade perante as fontes de energia.

Com a conclusão dos experimentos, ficou claro que a fonte de energia é de extrema importância, tanto em termos de rendimento como de seletividade. Uma vez obtidos os melhores resultados utilizando-se fonte de aquecimento convencional, este método foi adotado como padrão para a síntese dos demais análogos de meroterpenos do presente objeto de estudo.

Concluída a obtenção dos análogos (**4-6**), (**14**) e (**17-18**) que possuem grupos os fenil, *i*-propil e metileno (CH_2), respectivamente, na posição C7, o próximo passo foi à síntese dos análogos de meroterpenos variando os substituintes na porção aromática (H, formil e isovaleril), derivada do composto floroglucinol, a fim de avaliar a influência destes grupos frente ao potencial leishmanicida (Figura 21).

A síntese desses análogos teve início com a pretensão de preparar o derivado de meroterpeno (**19**). Para isso o composto comercial floroglucinol foi submetido a uma reação “one pot” na presença de benzaldeído e do sesquiterpeno β -cariofileno em meio de AcOH/NaOAc a 80°C por 70 horas.

Nesta etapa, inicialmente deveria ocorrer a formação do hetero-dieno (**20**) *in situ* (Esquema 8), via acoplamento de Knoevenagel entre o floroglucinol e o benzaldeído. Uma vez formado o hetero-dieno (**20**) no meio reacional, a próxima etapa ocorreria via reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder com o composto β -cariofileno, levando a formação do análogo estrutural de meroterpeno (**19**) (Esquema 8).



Esquema 8 - Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (**19**).

Fonte: autor do trabalho

Ao término do tempo reacional, a reação foi monitorada por CDD sendo possível observar a formação de um *spot* com fator de retenção inferior ao composto β -cariofileno, e superior ao floroglucinol de partida e ao benzaldeído, indicando a provável formação de produto (Figura 27a). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, e infelizmente após a análise do espectro de ^1H RMN não foi observado formação do análogo (**19**) esperado, e sim de um dímero do sesquiterpeno β -cariofileno (Figura 27b; Anexo 2-EP33).

Frente a estes resultados diversas variáveis podem ser discutidas, entretanto duas hipóteses são mais coerentes. Uma delas é a possibilidade de não formação do hetero-dieno (**20**) via acoplamento de Knoevenagel, e a outra seria não ter ocorrido à reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder, obtendo por consequência, em ambos os casos uma cicloadição [2+2] entre moléculas do β -cariofileno levando a formação do dímero.

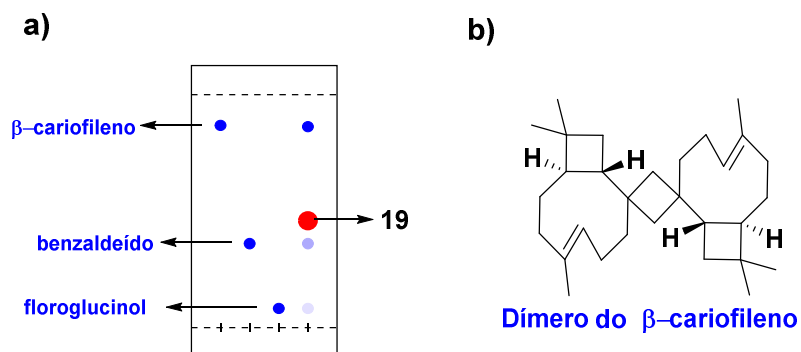
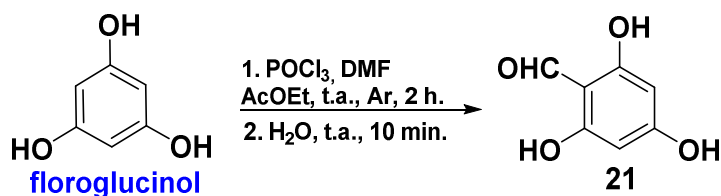


Figura 27 - Padrão esperado e produto obtido no preparo do derivado de meroterpeno (**19**): **a**) padrão de cromatografia de camada delgada esperado para formação do análogo (**19**); **b**) estrutura do dímero de β -cariofileno formado.

Fonte: autor do trabalho

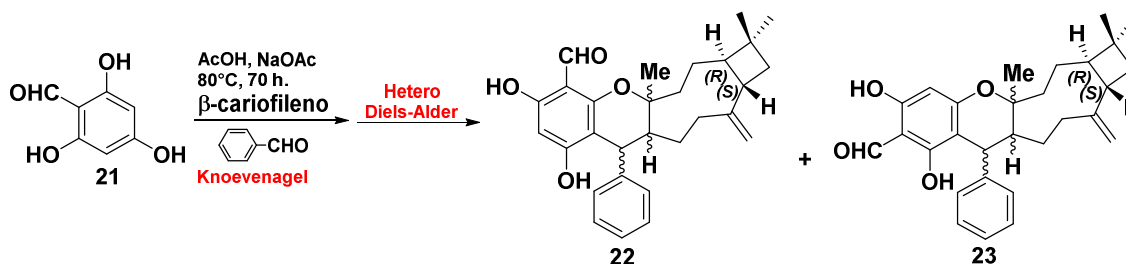
Dando continuidade na síntese dos análogos de meroterpenos, o próximo passo foi à preparação do intermediário (**21**). O preparo deste intermediário foi realizado a partir de uma reação de monoformilação do composto floroglucinol via reação de Vilsmeier-Haak. Para esta transformação, o material de partida foi reagido na presença de POCl_3 em DMF utilizando-se Acetato de Etila como solvente, onde após 2 horas o intermediário (**21**) foi obtido como único produto com 71% de rendimento (Esquema 9).



Esquema 9 - Preparação do intermediário (21).

Fonte: autor do trabalho

Uma vez com o intermediário (21) em mãos, a próxima etapa foi à preparação dos análogos de meroterpenos (22) e (23). Para isso o intermediário (21) foi submetido a uma reação “one pot” na presença de benzaldeído e do sesquiterpeno β -cariofileno em meio de AcOH/NaOAc a 80°C por 70 horas (Esquema 10).

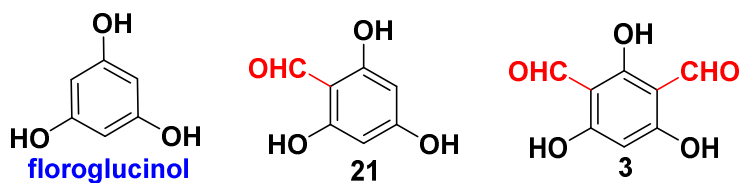


Esquema 10 - Preparo dos análogos estruturais de meroterpeno (22) e (23).

Fonte: autor do trabalho

Após o término da reação o produto bruto foi purificado e analisado por ^1H RMN. Infelizmente, mais uma vez não foi observado a formação dos análogos esperados e sim do dímero de sesquiterpeno β -cariofileno. Novamente, os mesmos questionamentos conceituais levantados nas hipóteses anteriores se aplicam frente a esses resultados, assim como no Esquema 8.

Frente a esses resultados, foi possível compreender que existem alguns critérios estruturais necessários nos derivados de floroglucinol para que a formação dos análogos de meroterpenos seja realizada com sucesso. Quando a reação foi feita a partir do intermediário (3) diformilado, os produtos foram obtidos, porém, quando o composto floroglucinol e o intermediário (21) monoformilado foram utilizados, não foi observado formação dos análogos esperados (Figura 28). Este dado revela uma relação direta entre a natureza e a quantidade de substituinte que devem estar presentes nos derivados de floroglucinol.



CHO = Grupos retiradores de densidade eletrônica

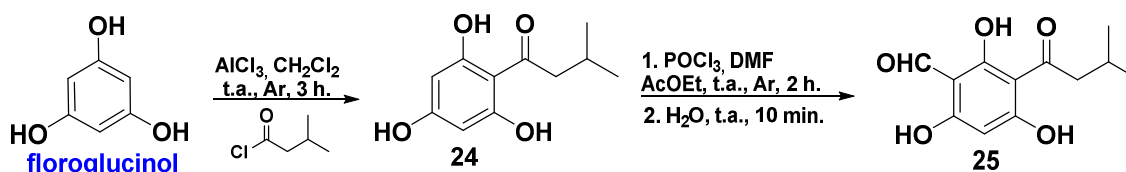
Figura 28 - Floroglucinol e seus derivados empregados na síntese dos análogos de meroterpenos.

Fonte: autor do trabalho

A próxima etapa do presente estudo foi à síntese dos análogos de meroterpenos que possuem como substituinte na porção aromática, o grupamento isovaleril.

Inicialmente foi realizada a preparação do intermediário (**24**) a partir do composto floroglucinol via reação de acilação Friedels-Crafts^{iv} (28). Para esta transformação, o material de partida foi reagido na presença de AlCl_3 em CH_2Cl_2 , em seguida foi adicionado isovaleril-Cl e a suspensão foi mantida por 3 horas em agitação a temperatura ambiente. Após o tempo reacional, o produto bruto foi purificado e o intermediário (**24**) foi obtido com 54% de rendimento.

Na próxima etapa, o intermediário (**24**) foi sujeito a uma reação de monoformilação na presença de POCl_3 em DMF utilizando-se Acetato de Etila como solvente, onde após 2 horas foi observado a formação do intermediário (**25**) como único produto com 67% de rendimento (Esquema 11).

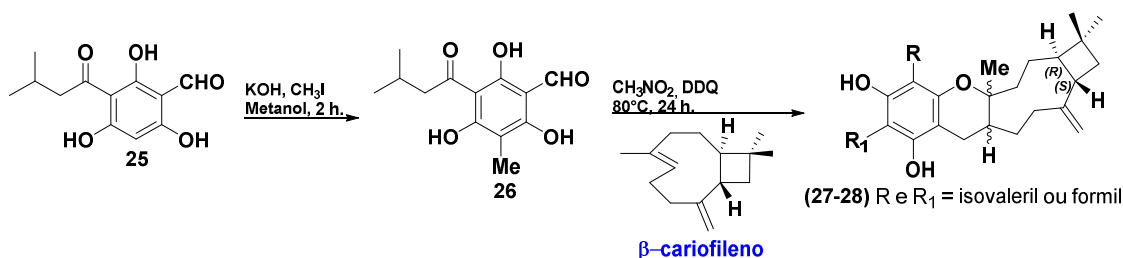


Esquema 11 - Preparação dos intermediários (**24**) e (**25**).

Fonte: autor do trabalho

^{iv} Mecanismo vide anexo 5.

Dando seguimento, o intermediário (**25**) foi submetido a uma reação de alquilação na presença de iodeto de metila (CH_3I) em meio básico de KOH , utilizando-se como solvente metanol, onde após duas horas de reação o intermediário (**26**) foi obtido com 53% de rendimento. Por fim, a próxima etapa da rota de síntese foi à reação de acoplamento entre o sesquiterpeno β -cariofileno e o intermediário (**26**) na presença de DDQ em meio de nitrometano à 80°C por 24h (Esquema12).



Esquema 12 - Preparação dos análogos estruturais de meroterpeno (**27**) e (**28**).

Fonte: autor do trabalho

Após o tempo reacional, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo uma mistura dos análogos (**27**) e (**28**) em 7% de rendimento. A mistura foi analisada por CLAE-DAD, utilizando como fase estacionária coluna analítica C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (98:02), concentração $1,0 \text{ mg mL}^{-1}$, (275 nm).

Após a análise, foi constatada a presença de dois produtos nos tempos de retenção de 41,18 min. (**27**) e 46,37 min. (**28**) em proporção de (2 : 3), respectivamente (Anexo 1-CM7). Na sequência os compostos foram separados utilizando-se as mesmas condições cromatográficas, porém em escala preparativa (concentração $10,0 \text{ mg mL}^{-1}$). Uma vez concluídos a síntese, purificação e isolamento destes análogos, a próxima etapa foi à identificação e caracterização estrutural.

A etapa de caracterização teve início a partir da análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (^1H RMN) tendo como parâmetro de comparação os espectros obtidos para os análogos (**17**) e (**18**). (Figura 29).

Com base nos dados obtidos, foi possível observar que o perfil espectral encontrado para os análogos (**27**) e (**28**) aproximam-se muito do perfil obtido para o

análogo **(17)**, e são bem diferente do análogo **(18)**. Ao analisarmos os sinais na região entre 5,0-4,5 ppm característicos de hidrogênios olefínicos, nota-se um padrão nos sinais para os análogos **(17)**, **(27)** e **(28)**, enquanto que para o análogo **(18)** os sinais possuem um padrão distinto.

Outras características espectrais relevantes podem ser observadas analisando a região entre 1,5-3,5 ppm. A região destacada em azul (1,8-2,0 ppm) revela mais um padrão de sinais observado entre os análogos **(17)**, **(27)** e **(28)**, já para o análogo **(18)**, os mesmos sinais são observados na região entre 1,6-1,8 ppm (azul).

Outra região relevante que comprova a similaridade estrutural entre os análogos **(17)**, **(27)** e **(28)**, está destacada em laranja (2,4-2,5 ppm), onde é possível notar um sinal de segunda ordem com o mesmo padrão nos três análogos. Em contrapartida, para o análogo **(18)**, os mesmos sinais são observados com deslocamentos distintos, sendo um em 2,45 ppm e o outro 2,61 ppm (laranja), ambos nesse caso de primeira ordem.

Com base na grande similaridade espectral, tanto em termos de deslocamento como de multiplicidade entre os análogos **(17)**, **(27)** e **(28)**, é possível afirmar que além de possuírem estruturas idênticas, tais compostos possuem provavelmente estereoquímicas absolutas iguais.

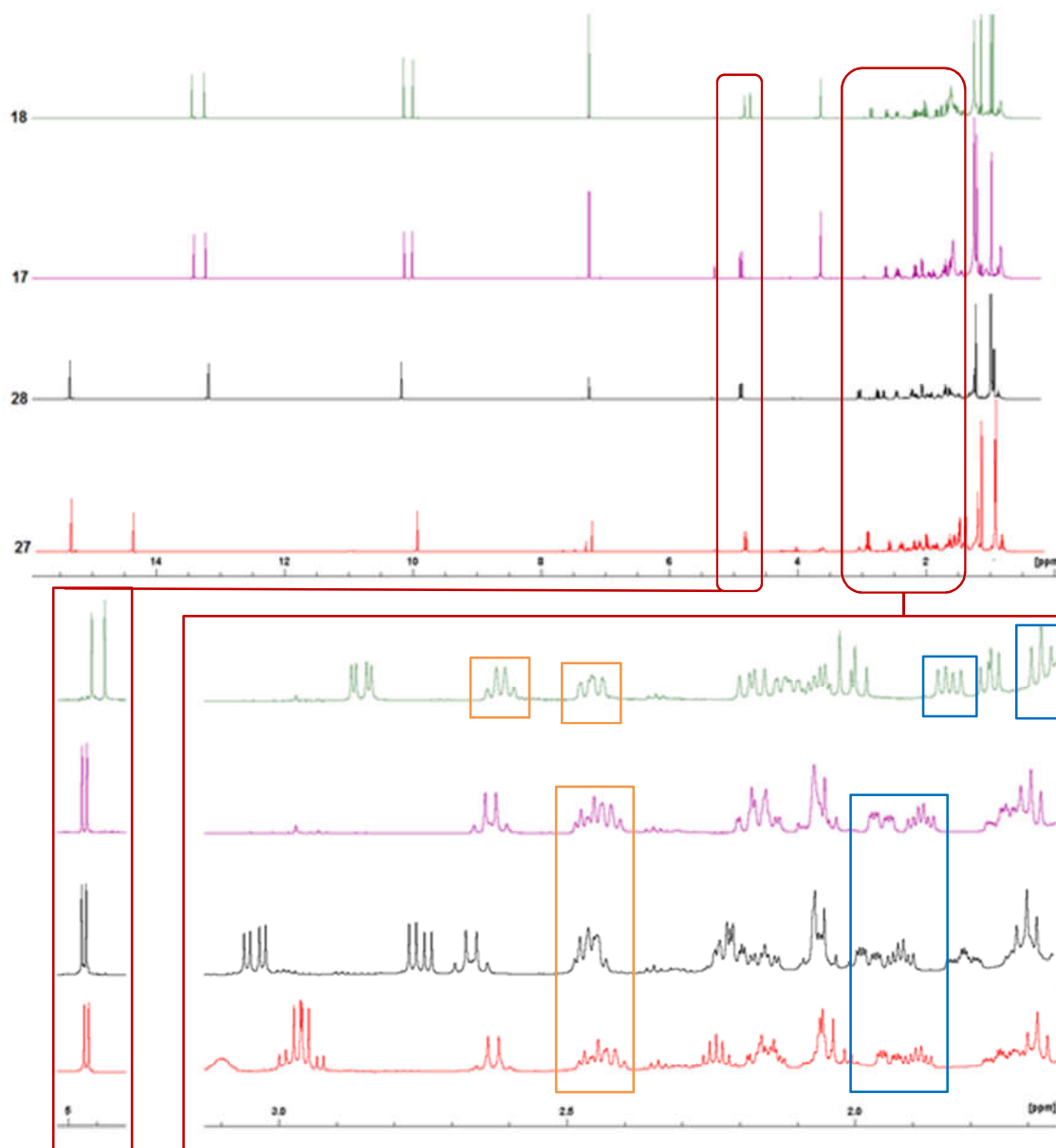


Figura 29 - Comparação dos espectros de ^1H RMN entre os análogos (27-28) e os análogos (17) e (18).

Fonte: autor do trabalho

Outros dados relevantes para a determinação estrutural dos análogos (27) e (28) foram obtidos a partir da análise dos espectros de ^{13}C RMN, DEPT 135 e HSQC. Após a análise, foram observados cinco sinais de carbonos metínicos (CH), sendo um deles pertencente a um grupo formila, sete sinais de carbonos metilênicos (CH_2) híbridos sp^3 e um olefínico terminal (sp^2).

Ademais, esses análogos possuem dez carbonos quaternários (C), sendo um deles olefínico e outro carbonílico característico de cetonas, além de cinco metilas

(CH₃), três ligadas a carbonos quaternários (simpletos) e duas ligadas a carbonos metínicos (dupletos). Os dados obtidos estão em total concordância com a estrutura proposta na rota de síntese para esses análogos (Anexo 2-EP34-EP41).

A partir da análise dos espectros de TOCSY-1D dos análogos **(27)** e **(28)** foram observados outros dados interessantes. Os resultados dos experimentos de TOCSY-1D revelaram a presença de três sistemas na estrutura de cada análogo, quando comparados com o ¹H RMN.

O sistema 1 (C16-C20) descreve a parte que contém os dois centros estereogênicos definidos da porção terpênica dos análogos. O sistema 2 (C7-C13), revela conectividade com o núcleo metilênico C7 e o centro estereogênico C8 formado na etapa de síntese destes análogos. Por fim, o sistema 3 mostra a presença do grupo isovaleril da cadeia lateral ligada a porção aromática da estrutura (C25-C28) (Anexo 4-PN7 e PN8).

Os dados obtidos pela técnica de RMN-1D e 2D confirmam a estrutura obtida para os análogos contendo a cadeia lateral com o grupo isovaleril, entretanto, não são conclusivos quanto a posição dessas cadeias. A partir da análise dos espectros obtidos pelos experimentos de TOCSY-1D, foi possível observar um sistema de sinais diferentes pertencente a cadeia lateral, para cada análogo (Figura 30).

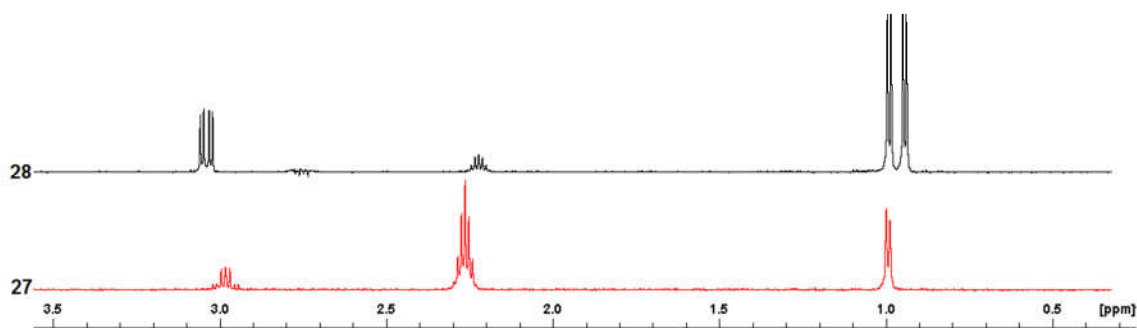


Figura 30 - Comparação dos espectros de TOCSY-1D dos sistemas das cadeias laterais entre os análogos **(27)** e **(28)**.

Fonte: autor do trabalho

Para determinar a posição da cadeia lateral em cada análogo, foi realizado o experimento de NOESY-1D, pois essa técnica nos permite obter informações a respeito da vizinhança química espacial (raio de aproximadamente 4,0 Å). Desta forma, em ambos foi verificada a vizinhança espacial da metila (C22). Conforme os

dados obtidos, foi possível observar correlações com os núcleos C7, C12 e C16, entretanto, somente no análogo **(28)** uma quarta correlação foi verificada, sendo esta com o núcleo metilênico C25 pertencente ao grupo isovaleril da cadeia lateral. Sendo assim, este dado confirma que para o análogo **(27)**, a cadeia lateral encontra-se ligada na posição C4 da porção aromática e para o análogo **(28)** a cadeia lateral está ligada na posição C2, próxima a metila C22 (Anexo 4-PN7 e PN8).

Finalmente, a última técnica empregada para conclusão da elucidação estrutural dos análogos **(27)** e **(28)**, foi a HRMS. Esta análise foi realizada em modo negativo utilizando Espectrômetro de Alta resolução Bruker Maxis Impact® com configuração ESI-QTOF. O valor calculado para os análogos **(27)** e **(28)** foi ($C_{28}H_{38}O_5$) [M]: 454,2654 e os valores encontrados foram $454,2638 \pm 3$ e $454,2637 \pm 3$ respectivamente, confirmando a estruturas propostas (Anexo 3-MS9 e MS10).

Uma vez concluída a etapa de elucidação estrutural, o próximo passo foi à confirmação da estereoquímica absoluta para os análogos **(27)** e **(28)**. Para isso, empregou-se a técnica de DCV e IV, mantendo-se a mesma racionalização utilizada para determinação da estereoquímica absoluta dos análogos anteriores (Figura 31).

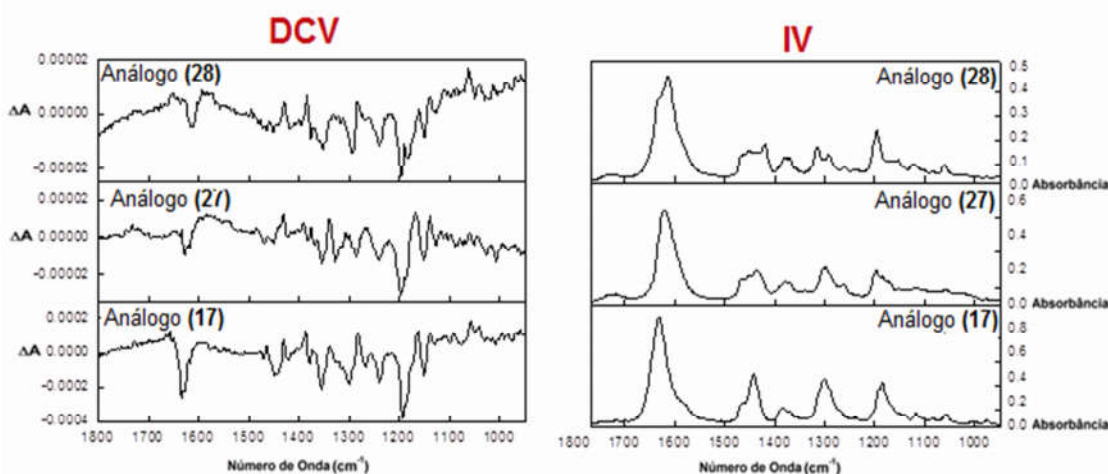


Figura 31 - Comparação dos espectros de DCV e IV entre o análogo **(17)** e os análogos **(27)** e **(28)** para confirmação das estereoquímicas absolutas.

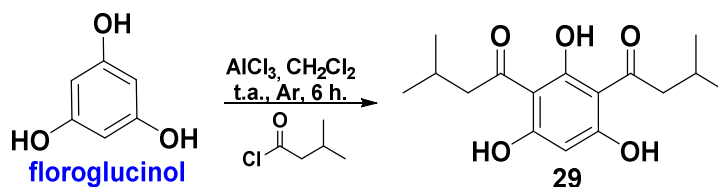
Fonte: BATISTA, J. M.

Na Figura 31, é possível observar que os espectros de DCV e IV adquiridos para os compostos **(27)** e **(28)**, estão de total acordo com os adquiridos para o composto **(17)** que possui configuração absoluta (*RS*) em relação a C9 e C8,

respectivamente. Sendo assim, estes dados juntos com os obtidos por RMN confirmam a configuração absoluta destes análogos.

Finalmente, a última etapa de síntese do presente estudo foi à preparação dos análogos de meroterpenos que possuem como substituintes na porção aromática, dois grupamentos isovaleril.

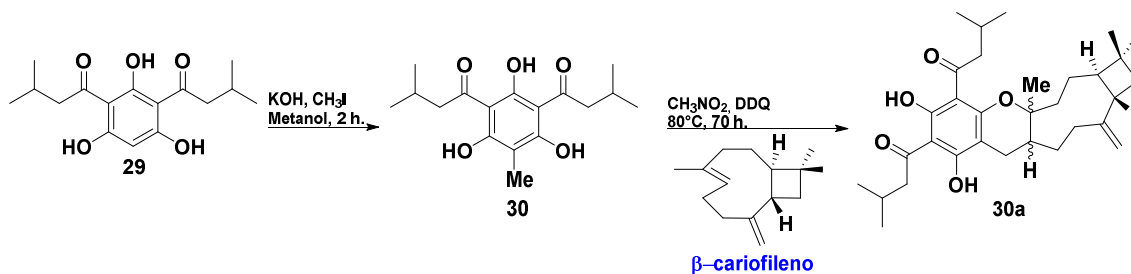
Inicialmente foi realizada a preparação do intermediário (**29**) a partir do composto floroglucinol via reação de acilação Friedels-Crafts. Para esta transformação, o material de partida foi reagido na presença de AlCl_3 em CH_2Cl_2 , em seguida foi adicionado isovaleril-Cl e a suspensão foi mantida por 6 horas em agitação a temperatura ambiente. Após o tempo reacional, o produto bruto foi purificado e o intermediário (**29**) foi obtido com 65% de rendimento (Esquema 13).



Esquema 13 - Preparação do intermediário (**29**).

Fonte: autor do trabalho

Prosseguindo, o intermediário (**29**) foi submetido a uma reação de alquilação na presença de iodeto de metila (CH_3I) em meio básico de KOH , utilizando-se como solvente metanol, onde após duas horas de reação o intermediário (**30**) foi obtido com 57% de rendimento. Por fim, a próxima etapa da rota de síntese foi à reação de acoplamento entre o sesquiterpeno β -cariofileno e o intermediário (**30**) na presença de DDQ em meio de nitrometano á 80°C por 70h (Esquema14).



Esquema 14 - Preparação do análogo estrutural de meroterpeno (**30a**).

Fonte: autor do trabalho

Após o tempo reacional, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo o análogo **(30a)** em 21% de rendimento. Devido a possibilidade de obtenção de diastereoisômeros, o produto puro foi analisado por CLAE-DAD, utilizando como fase estacionária coluna analítica C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (96:04), concentração 1,0 mg mL⁻¹, (275 nm).

Após a análise, foi constatada a presença de dois produtos nos tempos de retenção de 21,97 min. **(31)** e 36,19 min. **(32)** em proporção de (7:5), respectivamente (Anexo 1-CM8). Na sequência os compostos foram isolados utilizando-se as mesmas condições cromatográficas, porém em escala preparativa (concentração 10,0 mg mL⁻¹). Uma vez concluídos a síntese, purificação e isolamento destes análogos, a próxima etapa foi a identificação e caracterização estrutural.

A etapa de caracterização destes compostos teve início a partir da análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio tendo como parâmetro de comparação os espectros obtidos para os análogos **(17)**, **(18)**, **(27)** e **(28)**.

Quando comparamos os espectros obtidos para os análogos **(31)** e **(32)** com os obtidos para os análogos **(17)** e **(18)**, a primeira mudança observada é na região de 10,0 ppm, característica de aldeídos, indicando a ausência destes substituintes nos novos análogos. A segunda informação que podemos obter está na região entre 4-5 ppm, característica de hidrogênios olefínicos, nesta região é possível notar dois padrões de sinais, e por consequência estruturais, sendo um deles entre os análogos **(17)** e **(31)**, e o outro entre os análogos **(18)** e **(32)** (Figura 32).

Observando o espectro obtido para o análogo **(31)** em comparação com o análogo **(17)**, encontramos na região entre 1,60-2,0 ppm a presença de quatro sinais com mesma multiplicidade em ambos, assim como os sinais entre 2,4-2,7 ppm, ambos com a mesma multiplicidade e mesmo deslocamento. Para o análogo **(32)**, em comparação com o análogo **(18)**, observamos sinais com mesma multiplicidade e deslocamento nas regiões entre 1,6-1,9 ppm e entre 2,4-2,6 ppm.

Outro dado relevante obtido a partir dos espectros de ¹H RMN, foi à observação da presença de sinais referentes às cadeias laterais dos grupamentos isovaleril da porção aromática nos compostos. Os análogos **(27)** e **(28)** possuem como substituinte na porção aromática o grupo isovaleril nas posições C4 e C2,

respectivamente (Anexo 4-PN7 e PN8), e com isso padrões espectrais diferentes são observados para estes compostos.

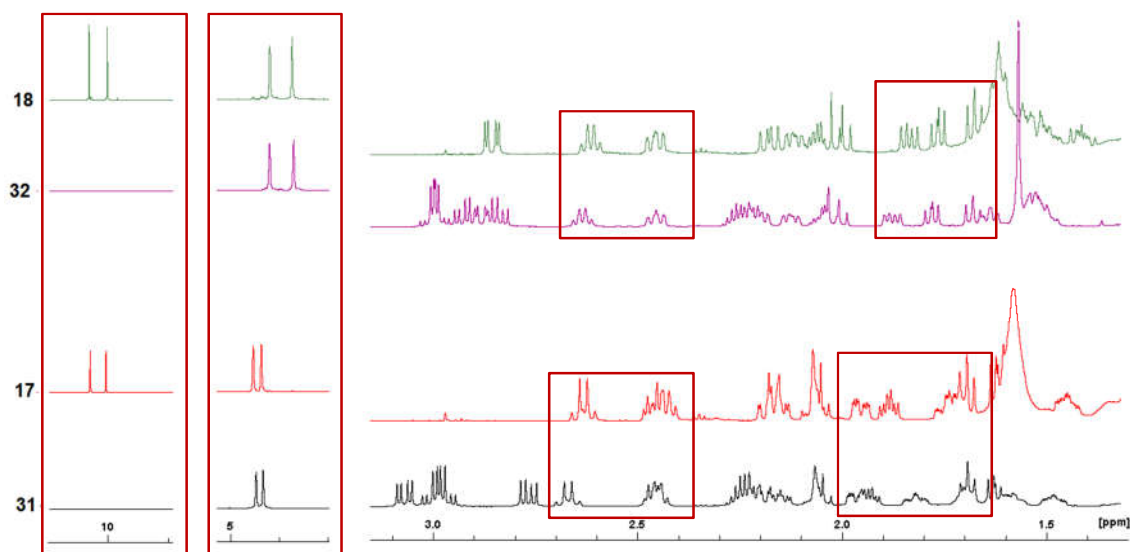


Figura 32 - Comparação dos espectros de ^1H RMN entre os análogos (17) e (31) e entre os análogos (18) e (32).

Fonte: autor do trabalho

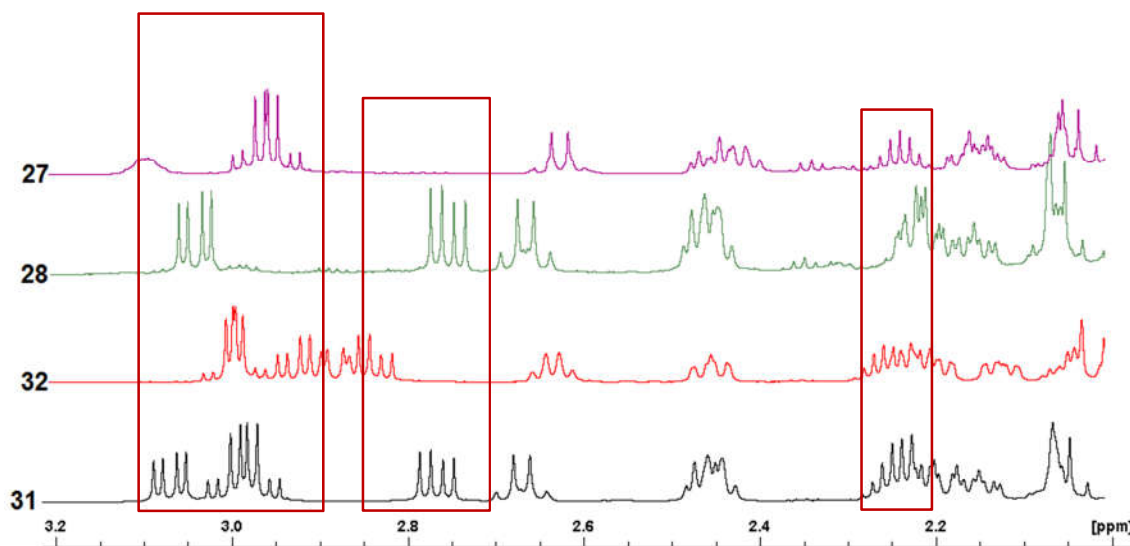


Figura 33 - Comparação dos espectros de ^1H RMN entre os análogos (27) e (31) e entre os análogos (28) e (32) confirmando a presença dos grupos isovaleril.

Fonte: autor do trabalho

Quando esses compostos são comparados é possível observar nos espectros dos análogos **(31)** e **(32)** a presença dos dois padrões espectrais referentes aos grupos isovaleril observados nos análogos **(27)** e **(28)**, confirmando a presença dos mencionados grupos (Figura 33).

Com base na grande similaridade espectral, tanto em termos de deslocamento como de multiplicidade entre os análogos **(31)** e **(17)** e os análogos **(32)** e **(18)**, é possível afirmar que além de possuírem estruturas praticamente idênticas, tais compostos possuem provavelmente estereoquímicas absolutas iguais.

Outros dados relevantes para a determinação estrutural dos análogos **(31)** e **(32)** foram obtidos a partir da análise dos espectros de ^{13}C RMN, DEPT 135 e HSQC. Após a análise dos espectros obtidos para ambos os análogos, foram observados cinco sinais de carbonos metínicos (CH), nenhum deles pertencente a grupos formila, oito sinais de carbonos metilênicos (CH_2) híbridos sp^3 e um olefínico terminal (sp^2).

Ademais, esses análogos possuem onze carbonos quaternários (C), sendo um deles olefínico e dois carbonílicos característicos de cetonas, além de sete metilas (CH_3), três ligadas a carbonos quaternários (simpletos) e quatro ligadas a carbonos metínicos (dupletos). Os dados obtidos estão em total concordância com a estrutura proposta na rota de síntese para esses análogos (Anexo 2-EP42-EP49) (Anexo 4-PN9 e PN10).

Finalmente, a última técnica empregada para concluir a elucidação estrutural dos análogos **(31)** e **(32)**, foi a HRMS. Esta análise foi realizada em modo negativo utilizando espectrômetro de Alta resolução Bruker Maxis Impact[®] com configuração ESI-QTOF. O valor calculado para os análogos **(31)** e **(32)** foi ($\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5$) [M]: 510,3285 e os valores encontrados foram $510,3269 \pm 3$ e $510,3269 \pm 3$, respectivamente, confirmando a estruturas propostas (Anexo 3-MS11 e MS12).

Uma vez concluída a etapa de elucidação estrutural, o próximo passo foi à confirmação da estereoquímica absoluta para os análogos **(31)** e **(32)**. Para isso, empregou-se a técnica de DCV e IV, mantendo-se a mesma racionalização utilizada para determinação da estereoquímica absoluta dos análogos anteriores (Figura 34).

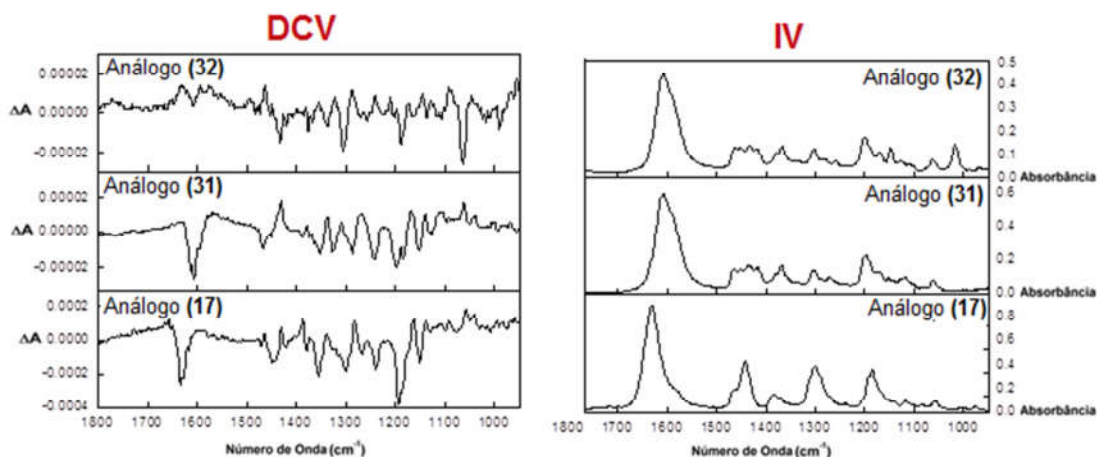


Figura 34 - Comparação dos espectros de DCV e IV entre o análogo (17) e os análogos (31) e (32) para confirmação das estereoquímicas absolutas.

Fonte: BATISTA, J. M.

Na Figura 34, é possível observar que os espectros de IV adquiridos para os compostos (31) e (32), estão de total acordo como o adquirido para o composto (17), sendo as estruturas muito próximas. Em relação aos espectros de DCV, para o análogo (31) o espectro obtido apresenta total conformidade com o análogo (17), que possui configuração absoluta (RS) em relação a C9 e C8, respectivamente. Para o análogo (32) observa-se a inversão de diversas bandas, como por exemplo, em 1670 cm^{-1} e 1050 cm^{-1} , entre outras, revelando uma relação pseudoenantiomérica entre estes compostos. Sendo assim, estes dados em concomitante com os adquiridos por RMN confirmam a configuração absoluta destes análogos.

Finalizando, a etapa de síntese do presente estudo foi concluída com a obtenção de 12 compostos, sendo 9 inéditos e 3 idênticos aos produtos naturais isolados de *Psidium guajava* (psidial A, guajadial e pisguadial B) (Figura 35).

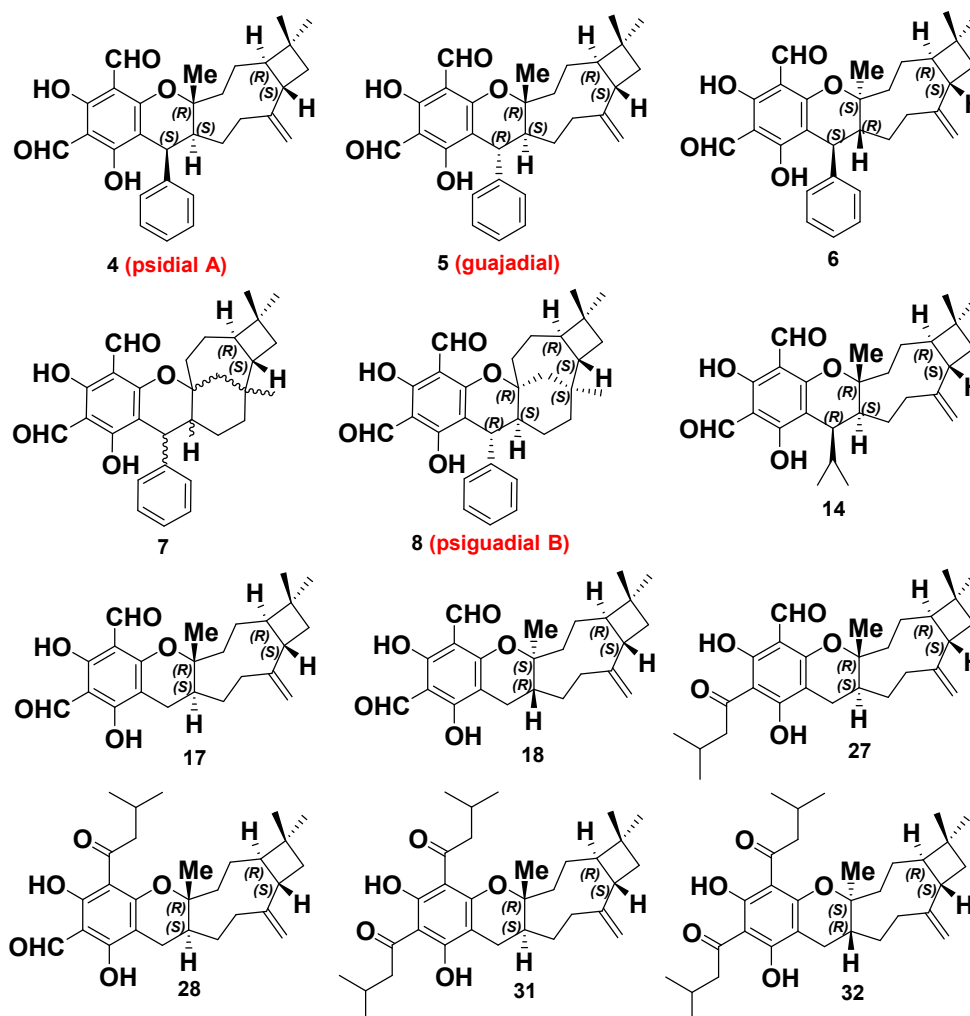


Figura 35 - Análogos sintéticos obtidos no presente estudo.

Fonte: autor do trabalho

Infelizmente a síntese do análogo (**19**) não formilado, e dos análogos (**22**) e (**23**) monoformilados (Figura 36) não foram possíveis, obtendo-se em ambos os casos um dímero do sesquiterpeno β -cariofileno.

Como discutido anteriormente, existem alguns critérios estruturais necessários nos derivados de floroglucinol para que a formação dos análogos de meroterpenos seja realizada com sucesso, revelando uma relação direta entre a natureza e a quantidade de substituinte que devem estar presentes nos derivados de floroglucinol.

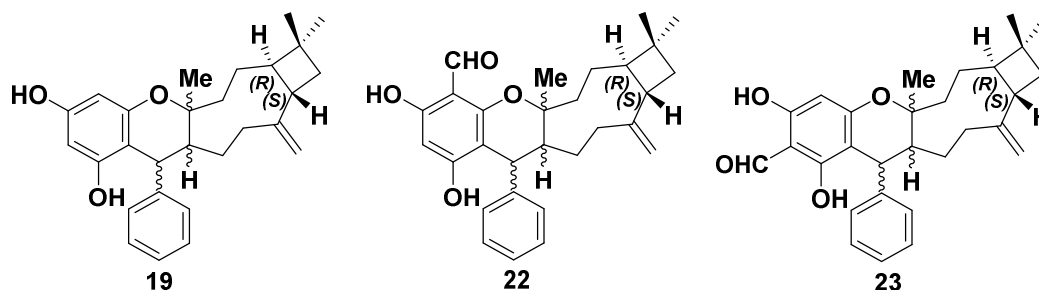


Figura 36 - Análogos sintéticos não obtidos na etapa de síntese.

Fonte: autor do trabalho

Desta forma, a próxima etapa deste trabalho foi à realização de um estudo sobre o mecanismo de reação envolvido na etapa de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder para formação dos derivados de meroterpenos.

3.7 Estudo do mecanismo da reação de cicloadição [4+2] tipo Hetero-Diels-Alder

A fim de compreender se a reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder é a etapa limitante para a não formação dos derivados de meroterpenos não formilado (**19**) e monoformilados (**22**) e (**23**), um estudo foi realizado para averiguar as barreiras de energias nas aproximações entre os intermediários hetero-dienos (**2**), (**20**) e (**33**) com o sesquiterpeno β -cariofileno.

Este estudo foi realizado em colaboração com o Prof. Dr. Gustavo Troiano Feliciano do Departamento de Físico-Química, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP-Araraquara/SP).

Inicialmente foi realizada a otimização conformacional do sesquiterpeno β -cariofileno, levando ao seu conformero de mais baixa energia, assim como para cada hetero-dieno obtido via reação de acoplamento de Knoevenagel (Figura 37).

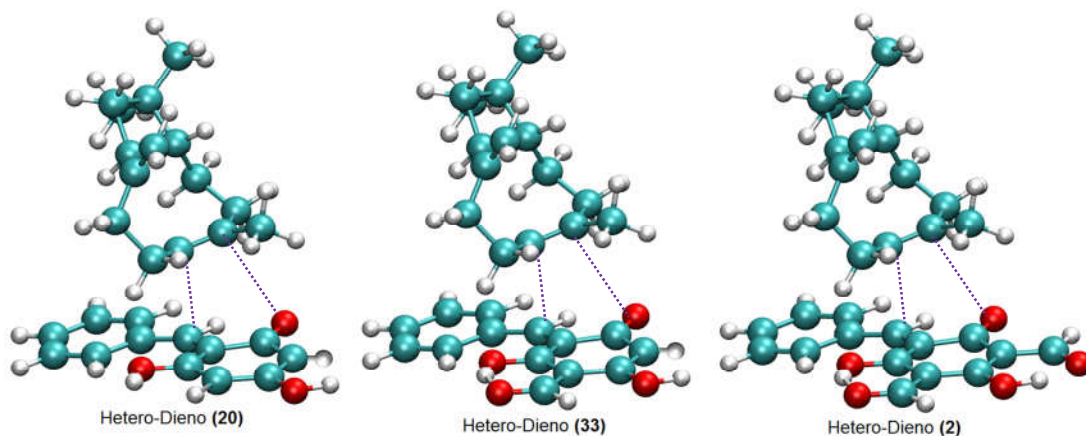


Figura 37 - Representação da otimização conformacional do sesquiterpeno β -cariofileno e dos intermediários hetero-dienos na reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder.

Fonte: FELICIANO, G. T.

Em seguida foi feito o cálculo para averiguar a barreira energética necessária para realizar a reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder desses intermediários com o respectivo terpeno (Gráfico 6).

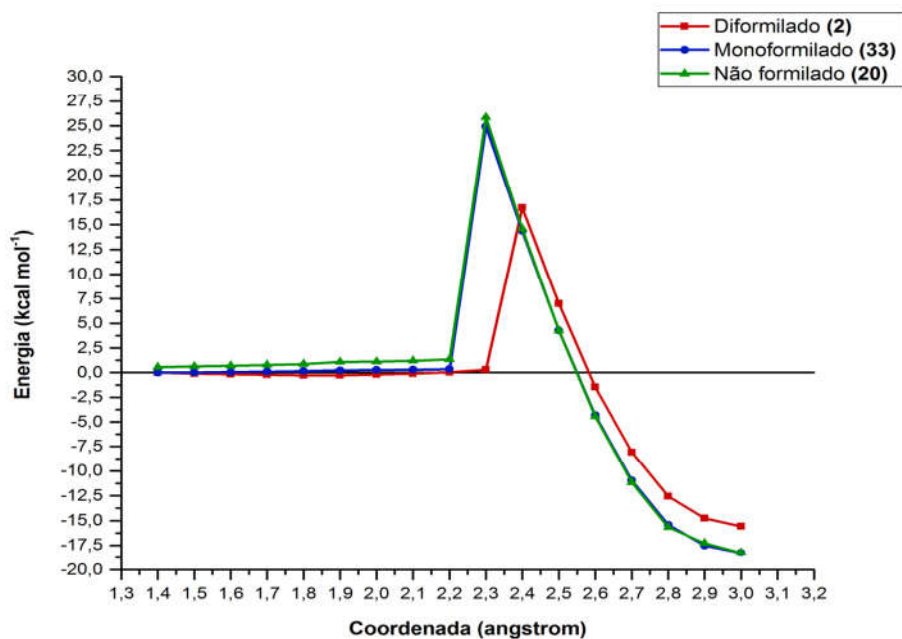


Gráfico 6 - Cálculo das barreiras energéticas necessárias para realização da reação de cicloadição [4+2] do tipo Hetero-Diels-Alder entre os hetero-dienos e o sesquiterpeno β -cariofileno.

Fonte: FELICIANO, G. T.

Os dados representados no gráfico 6 estão de pleno acordo com os resultados obtidos experimentalmente na tentativa falha de síntese dos análogos **(19)**, **(22)** e **(23)**. Segundo os cálculos, a barreira de energia na aproximação do hetero-dieno **(2)** (vermelho) com o composto β -cariofileno que levou a formação dos análogos **(4-8)** é de 16,72 kcal mol⁻¹, enquanto que a barreira necessária para a reação com os hetero-dienos **(20)** (verde) e **(33)** (azul) são de 25,83 e 24,93 kcal mol⁻¹, respectivamente.

Esses valores são maiores que o obtido para o hetero-dieno **(2)** (vermelho) na ordem de 8-9 kcal mol⁻¹ e como a energia necessária para a reação com esses intermediários é alta, justifica a não obtenção dos análogos **(19)**, **(22)** e **(23)** desejados, pois as condições reacionais empregadas não forneceram energia suficiente para que os regentes pudessem transpor esta barreira energética levando a formação destes produtos.

Uma vez finalizadas as etapas de síntese, purificação, caracterização e compreensão dos fatores relacionados a preparação dos análogos de meroterpenos, a etapa final do presente objeto de estudo, foi a avaliação da relação estrutura-atividade dos compostos obtidos frente ao potencial leishmanicida.

3.8 Estudo de relação estrutura-atividade frente ao potencial leishmanicida

A avaliação da atividade leishmanicida foi realizada em colaboração com a Dr^a. Carolina Borsoi Moraes do Laboratório Nacional de Biotecnologia (LNBio), no Centro de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM).

Os ensaios biológicos para a atividade leishmanicida dos análogos sintéticos de meroterpenos foram realizados utilizando células humanas THP-1 infectadas com a forma promastigota de *Leishmania infantum*, sendo esta uma das principais formas causadoras da Leishmaniose visceral, forma mais agressiva para o ser humano. As células THP-1 foram adicionadas em placas de 384 poços, em meio completo contendo ácido fosfomolibídico (PMA) e incubadas pelo período de 48 horas. Em seguida, foi adicionada a forma promastigota com seis dias de *L. infantum*, e após 24 horas de infecção foi adicionado o controle negativo (0,5% dimetilsulfóxido (DMSO)) e o controle positivo (10 μ M de anfotericina B).

Antes da adição dos análogos nos poços, as amostras foram diluídas em série (fator de diluição = 2), a partir de 100 μ M. Antes da leitura no microscópio de

Operetta, as células foram fixadas com 4% de paraformaldeído (PFA) e coradas com Draq 5. O sistema de imagem automatizado de alto conteúdo da Operetta foi usado para gerar imagens e o software Harmony foi otimizado para produzir parâmetros múltiplos de leitura: número de células do hospedeiro, relação de infecção e número de parasitas por célula infectada (Tabela 7).

Este ensaio, de maneira simplificada consiste em medir a concentração inibitória com efeito de 50% na redução de infecção (CE_{50}) do protozoário nas células testadas.

Tabela 7 Valores de CE_{50} (μM) obtidos para os análogos sintéticos frente a células humanas infectadas com a forma promastigota de *L. infantum*.

Análogo	CE_{50}	Seletividade
4	---	---
5	---	---
6	---	---
7	---	---
8	---	---
14	98,37	0,99
17	49,58	1,23
18	---	---
27	64,46	1,51
28	29,87	1,48
31	45,02	Tóxico
32	---	---
anfotericina B	1,68	---

Fonte: MORAES, C. B.

Dos doze análogos sintéticos avaliados, somente cinco apresentaram atividade leishmanicida com valores de CE_{50} variando entre 29-98 μM , comparados ao padrão anfotericina B ($CE_{50} = 1,68 \mu\text{M}$). Os valores de seletividade variaram entre 0,99-1,51, porém o análogo (**31**) mostrou-se tóxico para a linhagem de célula avaliada.

Frente a estes resultados, foi possível distinguir quais parâmetros estruturais destes análogos são fundamentais para a atividade leishmanicida, e quais parâmetros prejudicam ou até mesmo anulam o potencial biológico.

A análise de relação estrutura-atividade teve início com base no análogo (17). Este composto possui dois grupamentos formilas ligados aos núcleos C2 e C4 na porção aromática, não possui centro estereogênico no núcleo C7, mas possui dois centros com configurações (*S*) e (*R*) respectivamente nos núcleos em C8 e C9 (Figura 38).

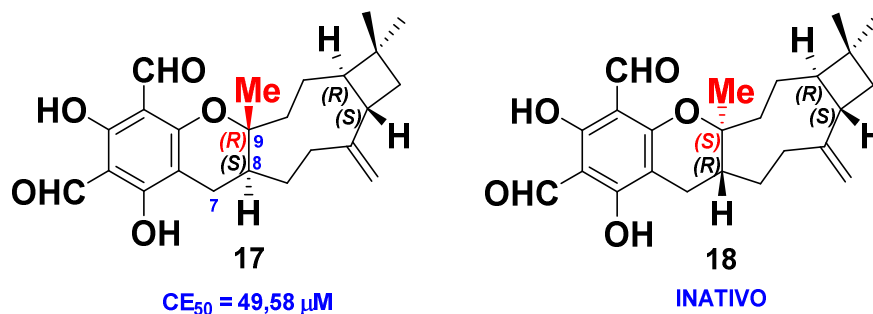


Figura 38 - Relação estrutura-atividade entre os análogos (17) e (18).

Fonte: autor do trabalho

Quando analisamos o análogo (18) (distômero) cuja diferença em termos estruturais está na estereoquímica absoluta dos centros em C8 (*R*) e C9 (*S*), observamos perda total da atividade, deixando claro que a estereoquímica (*R*) em C9 e (*S*) em C8 são de fundamental importância promovendo a orientação espacial específica dos grupamentos farmacofóricos responsáveis pela atividade leishmanicida do análogo (17) (eutômero) (Figura 38).

Como dito anteriormente, o análogo (17) possui dois grupamentos formilas ligados aos núcleos C2 e C4 na porção aromática. Quando comparado ao análogo (27) que possui em C4 um grupo isovaleril, foi observada a perda da atividade de 49,58 µM (17) para 64,46 µM (27), indicando que nesta posição grupos contendo cadeias alquílicas não são favoráveis para a atividade.

Em contrapartida, quando comparamos com o análogo (28), que possui em C2 um grupo isovaleril, foi observada uma melhora na atividade, indo de 49,58 µM (17) para 29,87 µM (28), deixando claro que nesta posição a presença de cadeias alquílicas (auxofóricas) contribui para a melhora na atividade leishmanicida (Figura 39).

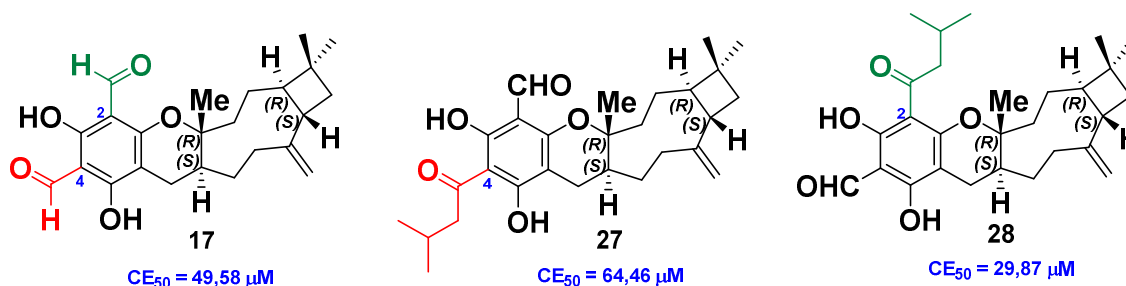


Figura 39 - Relação estrutura-atividade entre os análogos (17), (27) e (28).

Fonte: autor do trabalho

Os dados discutidos até aqui podem ser confirmados quando comparamos o análogo (17) com os análogos (31) e (32). O análogo (31) possui na posição C2 um grupo isovaleril (auxofórico), contribuindo positivamente para a atividade, porém na posição C4 ele também possui um grupo isovaleril, que contribui negativamente para a atividade. Com isso, no balanço final observamos uma pequena melhoria na atividade, indo de $49,58 \mu M$ (17) para $45,02 \mu M$ (31), entretanto, a combinação destes substituintes tornou este análogo tóxico para as células avaliadas.

De maneira análoga o composto (32) (distômero) também contém grupos isovaleril ligados em C2 e C4, porém possui estereoquímica em C8 (*R*) e C9 (*S*), tornando este análogo inativo, confirmando a característica estrutural negativa já observada para o composto (18) (Figura 40).

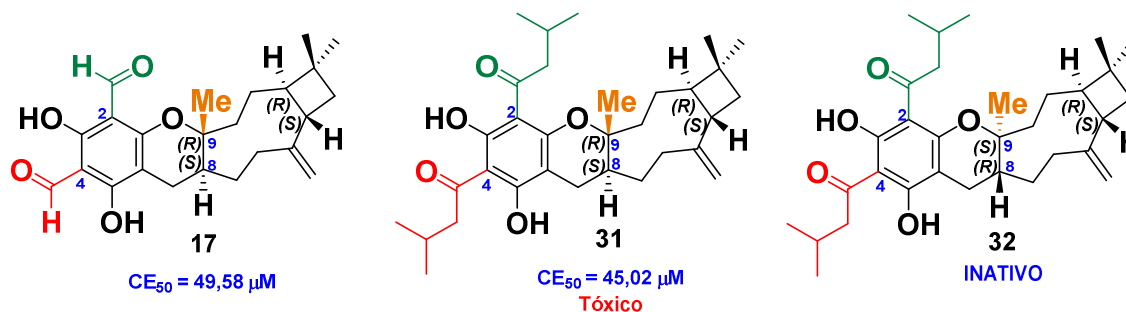


Figura 40 - Relação estrutura-atividade entre os análogos (17), (31) e (32).

Fonte: autor do trabalho

Até este ponto, foi possível compreender que a presença de um grupo isovaleril ligado ao núcleo C2 contribui de forma negativa para a atividade, porém

quando ligado ao núcleo em C4 torna-se um grupo auxofórico promovendo grande melhoria no potencial biológico.

Com relação aos centros em C8 e C9, foi constatado que quando estes núcleos possuem estereoquímica absoluta (*S*) e (*R*), as estruturas adquirem orientação espacial específica dos grupamentos farmacofóricos responsáveis pela atividade leishmanicida, porém quando os centros possuem configuração inversa, tornam-se inativos, sendo esta uma característica estrutural fundamental para a atividade leishmanicida destes análogos.

Outros dados importantes podem ser obtidos comparando o análogo **(17)** com os análogos **(4)** (psidialA), **(5)** (guajadial) e **(6)** que possuem um grupamento fenil ligado ao núcleo C7, levando a formação de um novo centro estereogênico.

O análogo **(17)** assim como os análogos **(4)** e **(5)** possuem grupos formil ligados em C2 e C4, e estereoquímica absoluta (*S*) e (*R*) em C8 e C9, porém a presença de um centro em C7 com um substituinte volumoso (fenil), seja este centro de configuração (*R*) (análogo **(5)**) ou configuração (*S*) (análogo **(4)**), promoveu a perda total da atividade leishmanicida, indicando que a orientação espacial deste grupo não possui influência na atividade, e sim o volume ou a natureza aromática do mesmo (Figura 41).

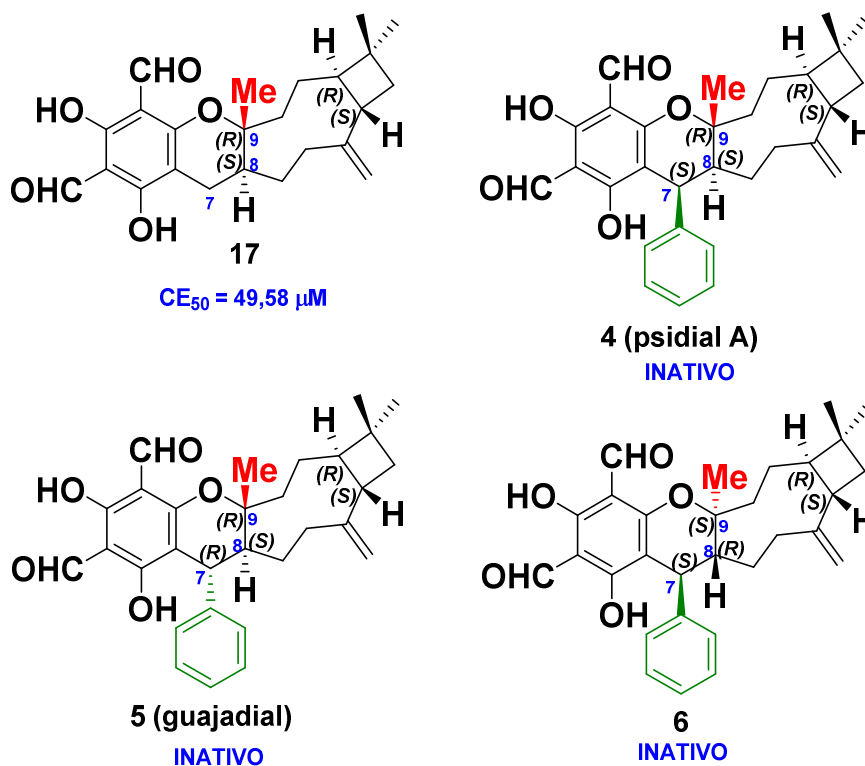


Figura 41 - Relação estrutura-atividade entre os análogos (17), (4), (5) e (6).

Fonte: autor do trabalho

O análogo (6) mostrou-se inativo, porém além de possuir o grupamento fenil ligado ao núcleo C7, também possui estereoquímica absoluta (R) e (S) em C8 e C9, sendo esta uma característica estrutural responsável por eliminar o potencial biológico já comprovado.

Finalmente, a última característica estrutural avaliada foi compreender se o substituinte no núcleo C7 tornou os análogos (4) e (5) inativos devido ao volume do grupamento fenil ou devido às interações provenientes da sua natureza aromática.

Quando comparamos o análogo (17) com o análogo (14) observamos que ambos possuem grupos formil ligados em C2 e C4, e estereoquímica absoluta (S) e (R) em C8 e C9, respectivamente, porém, o análogo (14) possui um centro estereogênico em C7 com um substituinte pouco volumoso de caráter não aromático (*i*-propil) (Figura 42).

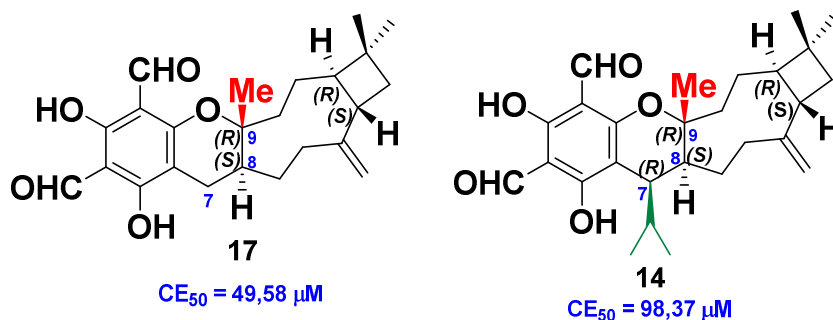


Figura 42 - Relação estrutura-atividade entre os análogos (17) e (14).

Fonte: autor do trabalho

Diferentemente dos análogos (4) e (5) que foram inativos e possuem o grupamento fenil ligado ao centro C7, o análogo (14) mostrou-se ativo (EC₅₀ = 98,37 µM), porém quando comparado ao análogo (17) (EC₅₀ = 49,58 µM) mostrou-se com menor potencial leishmanicida.

Este resultado indica que a perda da atividade relacionada ao grupamento ligado no núcleo C7, está diretamente relacionada com a natureza do substituinte aromático ou não-aromático (efeitos eletrônicos) e com o volume do grupo, por consequência os efeitos estéricos gerados nesta região da molécula.

Essa proposição pode ser verificada levando em conta que os análogos (4) e (5) com o grupo fenil em C7 são inativos, já o análogo (14) que possui o grupo *i*-propil pouco volumoso em C7, apresenta atividade moderada com EC₅₀ = 98,37 µM e o análogo (17) com o grupo metilênico (CH₂) em C7 sem volume, possui melhor atividade com EC₅₀ = 49,58 µM, deixando nítido que à medida que o impedimento estérico em C7 diminui a atividade leishmanicida aumenta.

Os análogos (7) e (8) obtidos a partir de um rearranjo na porção derivada do sesquiterpeno β-cariofileno mostraram-se inativos. Este fato pode ser verificado devido à presença do grupamento fenil volumoso ligado ao núcleo C7, que, como discutido anteriormente, promove a perda da atividade devido a efeitos estéricos, ou até mesmo a uma diferenciação no arranjo conformacional destes compostos em relação aos demais análogos (Figura 43).

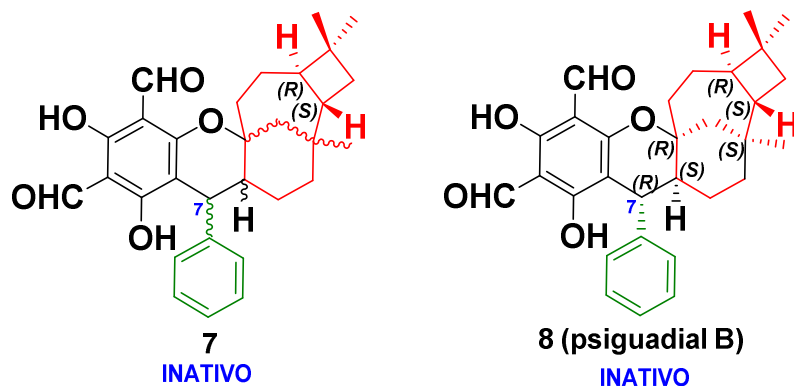


Figura 43 - Relação estrutura-atividade dos análogos (7) e (8).

Fonte: autor do trabalho

Por fim, após a realização do estudo de estrutura-atividade e compilação de todas as informações obtidas, foi possível eleger quais características estruturais são fundamentais para a atividade leishmanicida dos meroterpenos sintéticos em comparação com os requisitos estruturais determinados por Bharate e colaboradores em 2008, ponto de partida do presente estudo, como explanado anteriormente (Figura 44).

O primeiro requisito estrutural segundo Bharate e colaboradores, é a presença de um grupo metil não substituído em posição α ao oxigênio do anel pirânico. Os resultados obtidos no presente estudo confirmaram a necessidade deste grupamento nesta posição, porém foi constatado que para a atividade leishmanicida este grupo deve possuir uma orientação espacial adequada em termos de estereoquímica, caso contrário há perda total da atividade biológica.

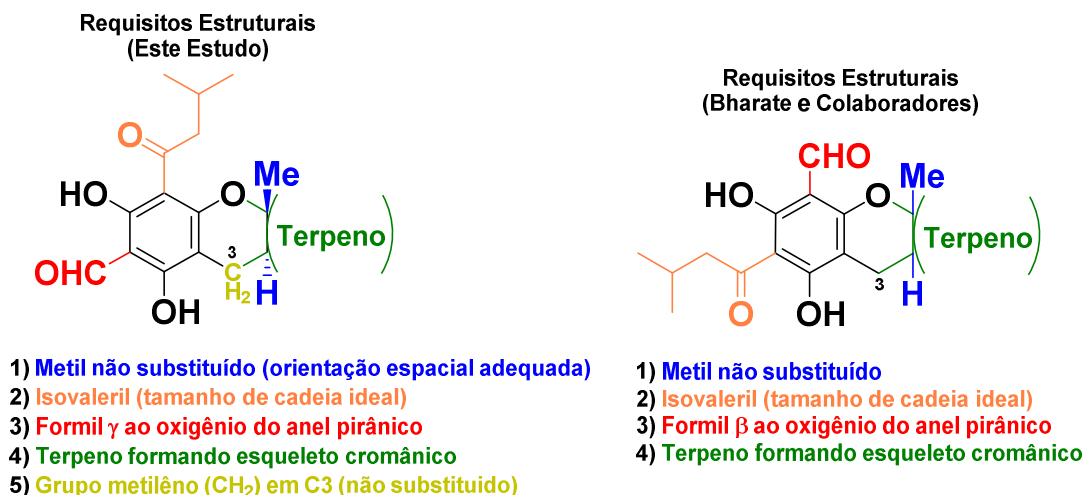


Figura 44 - Requisitos estruturais chave para a atividade leishmanicida dos meroterpenos determinados neste estudo, comparados com os preconizados por Bharate e colaboradores.

Fonte: autor do trabalho

Segundo os autores, outros dois requisitos necessários são a presença de dois grupos específicos na porção aromática, sendo estes um grupo formil na posição β e um grupo isovaleril (tamanho de cadeia adequada) na posição δ , ambos em relação ao oxigênio do anel pirânico. Conforme os dados obtidos neste estudo, estes dois grupamentos são realmente necessários, porém com as orientações invertidas, sendo o grupo formil na posição δ e o grupo isovaleril na posição β .

O último requisito preconizado por Bharate e colaboradores para a atividade leishmanicida foi à necessidade de um terpeno formando um anel cromânico na estrutura destes derivados. Este requisito foi confirmado no presente estudo, pois dos compostos sintetizados, somente dois não possuíam como porção terpênica o β -cariofileno, devido a um rearranjo molecular na etapa de síntese, e ambos os análogos mostraram-se inativos.

Além da comparação com os requisitos para a atividade leishmanicida relatados na literatura, este estudo teve como objetivo avaliar a influência da presença de substituintes no núcleo C3 do anel pirânico (Figura 44). Neste ponto vale salientar que esta característica estrutural não foi avaliada por Bharate e colaboradores.

Segundo os resultados obtidos foi possível estabelecer que nesta posição o ideal é a presença de um grupo metilêno (CH_2), pois a ocorrência de qualquer outro substituinte nesta posição promove perda da atividade, e este fator não está

relacionado com a natureza do grupo (alquil ou aril) e nem com a orientação espacial (estereoquímica) do mesmo, mas sim com o volume molecular e por consequência o efeito estérico gerado.

4 CONCLUSÕES

Foram sintetizados doze análogos de meroterpenos, sendo nove compostos inéditos e ainda os compostos naturais isolados de *Psidium guajava* (psidial A, guajadial e psiguadial B), utilizando uma rota curta e linear com rendimento global em torno de 20% (Figura 45). O estudo sobre o mecanismo da reação de cicloadição [4+2] possibilitou determinar as barreiras de energia envolvidas nas transformações e permitiu compreender algumas limitações da metodologia empregada. Nos testes biológicos, os análogos sintéticos (14), (17), (27) e (28) se mostraram promissores para combater a forma promastigota de *Leishmania infantum*, com valores de CE₅₀ entre 29-98 μM. Através do estudo de estrutura-atividade frente à leishmaniose verificou-se que o critério em relação a presença de um grupo metil não substituído em posição α ao oxigênio do anel pirânico e a formação de uma anel cromânico são de fundamental importância, e estão em concordância com dados relatados na literatura, e ainda, foi estabelecido como novo critério a necessidade de um grupo metilênico (CH₂) no núcleo C3 do anel pirânico, para a atividade leishmanicida dos análogos de meroterpenos.

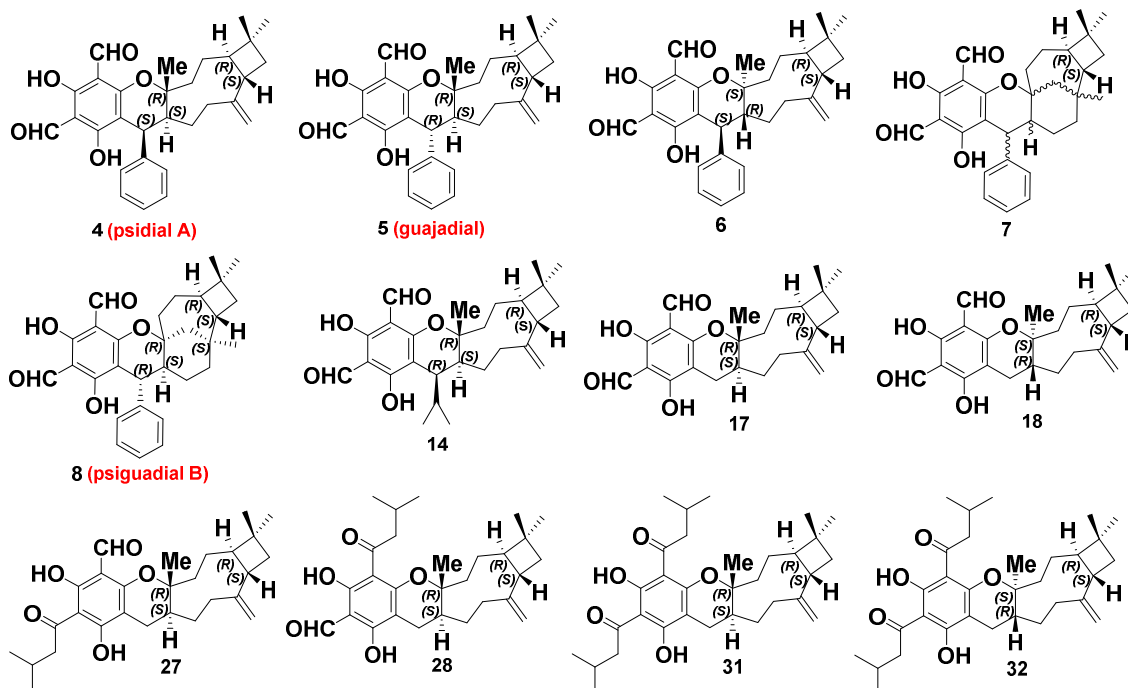


Figura 45 - Análogos sintéticos de meroterpenos obtidos no presente estudo.

Fonte: autor do trabalho

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Reagentes e Solventes

As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de argônio, em vidraria previamente flambada. Acetato de etila, nitrometano e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Benzaldeído e isobutiraldeído foram destilados imediatamente antes do uso. Os demais reagentes e solventes foram utilizados sem prévio tratamento: *N,N*-dimetilformamida (DMF); 1,4-dioxano, metanol, cloreto de fosforila (POCl_3), floroglucinol, ácido acético, acetato de sódio, β -cariofileno, hidróxido de potássio, iodometano, 2,6-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), cloreto de alumínio e cloreto de isovelerila, todos da marca Sigma-Aldrich.

5.2 Métodos Cromatográficos

As separações por cromatografia em coluna (cromatografia *flash*) foram realizadas utilizando sílica gel (70-230 ou 230-400 mesh, Sigma-Aldrich). Os eluentes empregados estão descritos nos procedimentos experimentais. As análises utilizando Cromatografia em Camada Delgada (CCD) foram realizadas em placas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 (Macherey-Nagel), com indicador de fluorescência UV_{254} . A observação se deu através de luz ultravioleta (254 nm) e/ou através de revelação com solução etanólica de ácido fosfomolibdico, seguido de aquecimento.

As análises por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foram realizadas em equipamento Shimadzu com bomba A (água) e B (solvente orgânico) LC-6AD, degasser DGU-20A_{5R}, injetor automático (modo analítico) SIL-10AF, injetor manual (modo preparativo) Rheodyne, detector SPD-M20A e controladora CBM-20. No modo analítico, foi utilizada a coluna analítica Phenomenex Luna C18, dimensões de 250 x 4,60 mm e partícula com tamanho de 5,0 μm . As separações em modo preparativo foram realizadas com coluna preparativa Phenomenex Luna C18, dimensões de 150 x 21,20 mm e partícula com tamanho de 5,0 μm .

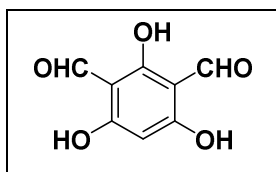
5.3 Análises Espectrométricas

Os espectros de ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C RMN) foram obtidos em equipamento Bruker Fourier com frequência de 300 e 600 MHz para o núcleo de hidrogênio (^1H) e de 150 MHz para o núcleo de carbono (^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal de clorofórmio (CDCl_3-d), dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$) ou metanol (CD_3OD) deuterados (7,26; 2,50; 3,31 ppm, respectivamente, para ^1H RMN e clorofórmio em 77,0 ppm, para ^{13}C RMN). A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN ^1H foi indicada segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (tripleto), q (quarteto), dd (duplo duplete) e m (multiplete). Os espectros de massa de alta resolução foram realizados utilizando Espectrômetro de Alta resolução Bruker Maxis Impact[®] com configuração ESI-QTOF, modo negativo.

5.4 Procedimentos e Caracterizações

Os intermediários aromáticos não inéditos **(3)**, **(16)**, **(21)**, **(24-26)**, **(29)** e **(30)** obtidos no presente estudo, foram caracterizados por ^1H RMN (300 MHz) e os dados espectrais estão de acordo com os descritos na literatura (Anexo 2-EP50-Ep57).

Intermediário aromático **(3)**



Em um balão contendo DMF (1,3 mL; 16,7 mmol) foi adicionado POCl_3 (1,6 mL; 16,7 mmol) gota a gota sob atmosfera anidra de Ar, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 30 min.. Após esse tempo a mistura foi adicionada via cânula a

uma solução contendo floroglucinol (1,0 g; 8,0 mmol) em 5,0 mL de 1,4-dioxano, e mantida sob agitação por 12 horas até formação de uma solução laranja. Em seguida, o sistema foi resfriado a 0°C e foi adicionado gota a gota H_2O gelada, e depois a mistura foi levada a temperatura ambiente e mantida nesta condição por 4 horas, onde foi observada a formação de um sólido de coloração salmão. O sólido foi filtrado e lavado com H_2O gelada e seco sob vácuo, fornecendo 1,06 g de produto puro em 75% de rendimento.

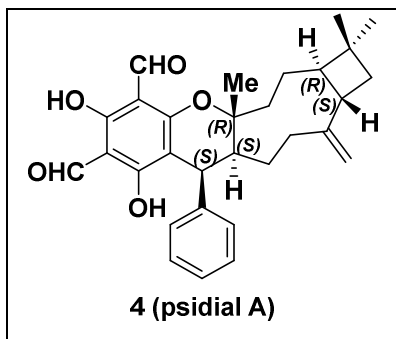
^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 300 MHz): δ (ppm) 5,90 (s, 1H); 10,09 (s, 2H).

Análogos sintéticos (4) (psidial A); (5) (guajadial), (6), (7) e (8) (psiguadial B) por aquecimento convencional

Em um balão contendo o intermediário aromático **(3)** (100,0 mg; 0,55 mmol) e acetato de sódio (5,0 mg) foram adicionados benzaldeído (0,10 mL; 1,10 mmol) e β -cariofileno (0,45 mL; 1,65 mmol) gota a gota sob atmosfera anidra de Ar, à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado ácido acético (4,5 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 80°C por 70 horas. Após esse tempo, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo como produto 70,7 mg de uma mistura de produtos puros em 28% de rendimento. Os compostos obtidos foram isolados por CLAE-DAD, sendo utilizada como fase estacionária coluna C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (92:08).

Análogos sintéticos (4) (psidial A); (5) (guajadial), (6), (7) e (8) (psiguadial B) por MW

Em um recipiente inerte contendo o intermediário aromático **(3)** (100,0 mg; 0,55 mmol) e acetato de sódio (5,0 mg) foram adicionados benzaldeído (0,10 mL; 1,10 mmol) e β -cariofileno (0,45 mL; 1,65 mmol) gota a gota sob atmosfera anidra de Ar, à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado ácido acético (4,5 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 100°C por 30 min. sob irradiação de micro-ondas, utilizando como fonte de radiação um reator CEM[®] (600W). Após esse tempo, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo como produto 7,50 mg de uma mistura de produtos puros em 3% de rendimento. Os compostos obtidos foram isolados por CLAE-DAD, sendo utilizada como fase estacionária coluna C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (92:08).

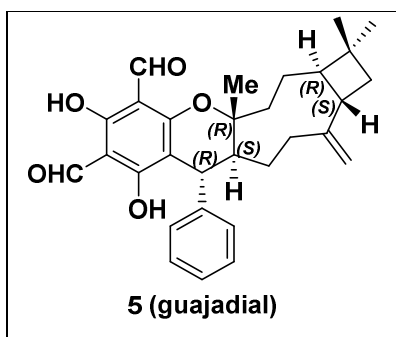


^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 0,95 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,34 - 1,40 (m, 2H); 1,45 - 1,55 (m, 3H); 1,58 - 1,63 (m, 2H); 1,76 - 1,80 (m, 1H); 2,03 - 2,06 (m, 1H); 2,08 - 2,12 (m, 1H); 2,23 - 2,27 (m, 1H); 2,40 - 2,44 (m, 1H); 2,55 - 2,60 (m, 1H); 4,17 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 5,01 (m, 2H); 7,13 - 7,15 (m, 2H); 7,21 - 7,27 (m, 3H); 10,09 (s, 1H); 10,14 (s, 1H); 13,09 (s,

1H); 13,46 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 21,7; 22,1; 24,0; 24,4; 29,7; 34,7; 35,0; 35,5; 36,0; 39,7; 42,2; 47,9; 59,3; 88,0; 104,2; 104,7; 107,5; 111,2; 126,9; 128,0; 128,0; 129,9; 130,0; 138,5; 150,7; 164,0; 167,5; 168,5; 191,6; 192,0.

HRMS calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5$ [M]: 474,2406; encontrado 474,2346 \pm 3.

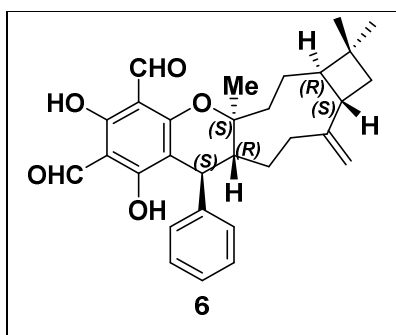


^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 0,97 (s, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,41 - 1,48 (m, 1H); 1,52 - 1,60 (m, 3H); 1,64 - 1,70 (m, 1H); 1,83 - 1,92 (m, 4H); 1,94 - 1,99 (m, 1H); 2,12 - 2,18 (m, 1H); 2,19 - 2,24 (m, 1H); 2,29 - 2,36 (m, 1H); 3,37 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz); 4,03 (m, 1H); 4,53 (m, 1H); 7,10 - 7,12 (m, 2H); 7,16 - 7,19 (m, 1H); 7,22 - 7,25 (m, 2H); 10,06 (s, 1H); 10,09 (s, 1H);

13,05 (s, 1H); 13,43 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 21,2; 22,2; 22,3; 30,4; 30,5; 33,8; 35,4; 36,7; 37,1; 43,4; 43,4; 43,5; 53,2; 84,3; 104,1; 104,3; 105,4; 110,1; 126,2; 127,9; 127,9; 128,7; 128,7; 143,7; 150,6; 163,3; 168,3; 169,5; 191,5; 192,1.

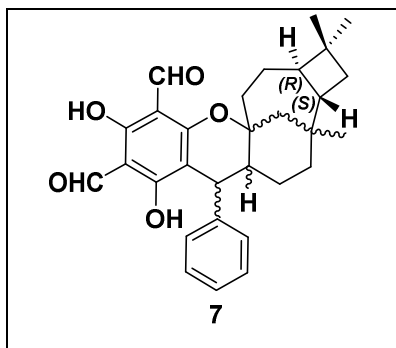
HRMS calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5$ [M]: 474,2406; encontrado 474,2351 \pm 3.



^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 0,98 (m, 6H); 1,01 - 1,07 (m, 1H); 1,20 (s, 3H); 1,43 - 1,49 (m, 1H); 1,51 - 1,60 (m, 4H); 1,61 - 1,71 (m, 2H); 1,77 - 1,83 (m, 2H); 2,03 - 2,06 (m, 1H); 2,12 - 2,23 (m, 3H); 2,27 - 2,31 (m, 1H); 3,41 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz); 7,17 - 7,21 (m, 3H); 7,25 - 7,29 (m, 2H); 10,07 (s, 1H); 10,08 (s, 1H); 13,08 (s, 1H); 13,47 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 20,1; 22,4; 22,5; 29,6; 33,3; 33,5; 37,2; 38,6; 38,7; 42,2; 43,8; 44,3; 57,4; 84,7; 104,2; 104,1; 104,9; 109,6; 126,4; 128,3; 128,3; 128,3; 128,3; 144,1; 154,9; 163,8; 168,4; 169,4; 191,5; 192,2.

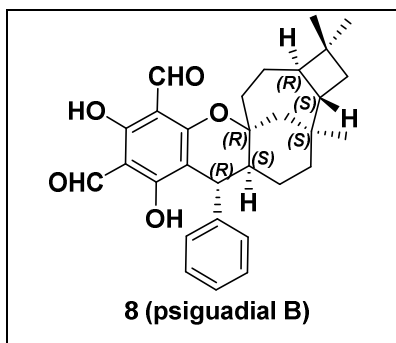
HRMS calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5$ [M]: 474,2406; encontrado 474,2345 \pm 3.



^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 0,84 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,29 – 1,35 (m, 2H); 1,36 – 1,42 (m, 2H); 1,44 – 1,53 (m, 2H); 1,56 – 1,62 (m, 1H); 1,61 – 1,71 (m, 2H); 1,72 -1,83 (m, 1H); 1,85 – 1,98 (m, 2H); 2,07 – 2,11 (m, 1H); 2,13 -2,20 (m, 2H); 3,76 (d, 1H, J = 9,6 Hz); 7,12 – 7,15 (m, 1H); 7,18 -7,21 (m, 2H); 7,24 – 7,28 (m, 2H); 10,08 (s, 1H); 10,09 (s, 1H); 13,12 (s, 1H); 13,48 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 20,6; 20,9; 23,3; 26,5; 30,6; 32,6; 33,3; 34,7; 35,5; 37,8; 37,8; 38,4; 41,9; 43,4; 44,3; 85,0; 103,2; 103,2; 104,1; 126,3; 127,9; 127,9; 128,3; 128,3; 144,9; 162,8; 168,4; 169,6; 191,5; 192,2.

HRMS calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5$ [M]: 474,2406; encontrado 474,2342 \pm 3.



^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 0,85 (s, 3H); 1,00 (m, 7H); 1,24 - 1,27 (m, 1H); 1,30 - 1,43 (m, 3H); 1,45 - 1,51 (m, 3H); 1,59 - 1,70 (m, 3H); 1,78 - 1,84 (m, 1H); 1,89 - 1,94 (m, 1H); 2,06 - 2,15 (m, 2H); 3,48 (d, 1H, J = 12,7 Hz); 7,18 - 7,21 (m, 3H); 7,23 - 7,27 (m, 2H); 10,07 (s, 2H); 13,04 (s, 1H); 13,50 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 20,1; 20,7; 23,9; 26,1; 29,3; 30,7; 33,4; 35,1; 35,3; 37,1; 37,6; 40,4; 44,1; 47,4; 50,1; 84,1; 104,1; 104,6; 105,7; 126,2; 126,2; 126,2; 128,2; 128,2; 143,6; 163,5; 168,5; 169,6; 191,5; 192,4.

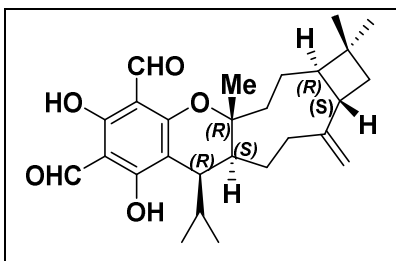
HRMS calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5$ [M]: 474,2406; encontrado 474,2337 \pm 3.

Análogo sintético (14) por aquecimento convencional

Em um balão contendo o intermediário aromático **(3)** (100,0 mg; 0,55 mmol) e acetato de sódio (5,0 mg) foram adicionados isobutiraldeído (0,10 mL; 1,10 mmol) e β -cariofileno (0,45 mL; 1,65 mmol) gota a gota sob atmosfera anidra de Ar, à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado ácido acético (4,5 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 80°C por 48 horas. Após esse tempo, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo como produto 17,0 mg de uma mistura de produtos puros em 7% de rendimento. Os compostos obtidos foram isolados por CLAE-DAD, sendo utilizada como fase estacionária coluna C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (92:08).

Análogo sintético (14) por MW

Em um recipiente inerte contendo o intermediário aromático **(3)** (100,0 mg; 0,55 mmol) e acetato de sódio (5,0 mg) foram adicionados isobutiraldeído (0,10 mL; 1,10 mmol) e β -cariofileno (0,45 mL; 1,65 mmol) gota a gota sob atmosfera anidra de Ar, à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado ácido acético (4,5 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 100°C por 30 min. sob irradiação de micro-ondas, utilizando como fonte de radiação um reator CEM[®] (600W). Após esse tempo, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo como produto 12,0 mg de uma mistura de produtos puros em 5% de rendimento. Os compostos obtidos foram isolados por CLAE-DAD, sendo utilizada como fase estacionária coluna C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (92:08).

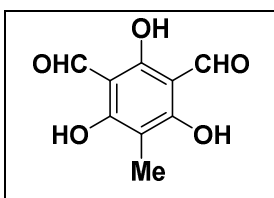


$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 0,61 (d, 3H, $J = 7,8$ Hz); 0,92 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,15 (d, 3H, $J = 7,8$ Hz); 1,35 – 1,45 (m, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,53 – 1,60 (m, 2H); 1,70 – 1,77 (m, 2H); 1,78 – 1,85 (m, 2H); 2,01 – 2,09 (m, 1H); 2,13 – 2,25 (m, 2H); 2,34 – 2,46 (m, 2H); 2,86 – 2,90 (m, 1H); 4,91 – 4,93 (m, 2H); 9,98 (s, 1H); 10,18 (s, 1H); 13,14 (s, 1H); 13,33 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 20,0; 21,7; 22,8; 23,7; 24,1; 26,1; 26,4; 26,6; 34,6; 34,8; 35,5; 36,2; 40,2; 41,8; 46,9; 58,8; 87,4; 103,9; 104,9; 108,4; 111,1; 150,9; 163,9; 167,9; 168,1; 191,9; 192,2.

HRMS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_5$ [M]: 440,2503; encontrado 440,2498 \pm 1.

Intermediário aromático (16)



Em um balão contendo o intermediário aromático (**3**) (200,0 mg; 1,10 mmol) e KOH (125,0 mg; 2,23 mmol), foi adicionado 10,0 mL de metanol e CH_3I (0,34 mL; 5,50 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Em seguida o sistema foi mantido sob refluxo por 2 horas. Após, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel (Hexano/AcOEt/MeOH (70:20:10), levando a obtenção de 129,0 mg de um sólido vermelho como produto puro em 61% de rendimento.

$^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 1,97 (s, 3H); 10,09 (s, 2H).

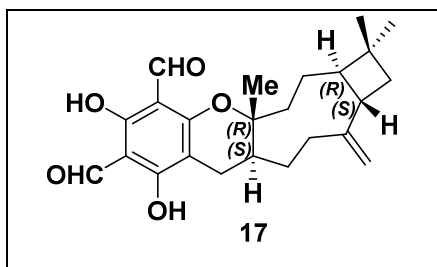
Análogos sintéticos (17) e (18) por aquecimento convencional

Em um balão contendo o intermediário aromático (**16**) (100,0 mg; 0,51 mmol) e DDQ (115,5 mg; 0,51 mmol) foi adicionado β -cariofileno (0,15 mL; 0,51 mmol) gota a gota sob atmosfera anidra de Ar, à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado nitrometano (4,5 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 80°C por 24 horas. Após esse tempo, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado

por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo como produto 15,3 mg de uma mistura de produtos puros em 7% de rendimento. Os compostos obtidos foram isolados por CLAE-DAD, sendo utilizada como fase estacionária coluna C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (92:08).

Análogos sintéticos (17) e (18) por MW

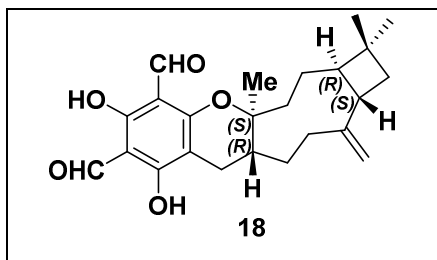
Em um balão contendo o intermediário aromático **(16)** (100,0 mg; 0,51 mmol) e DDQ (115,5 mg; 0,51 mmol) foi adicionado β -cariofileno (0,15 mL; 0,51 mmol) gota a gota sob atmosfera anidra de Ar, à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado nitrometano (4,5 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 100°C por 30 min. sob irradiação de micro-ondas, utilizando como fonte de radiação um reator CEM[®] (600W). Após esse tempo, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo como produto 15,3 mg de uma mistura de produtos puros em 7% de rendimento. Os compostos obtidos foram isolados por CLAE-DAD, sendo utilizada como fase estacionária coluna C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (98:02).



¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 0,97 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,40 - 1,48 (m, 1H); 1,53 - 1,64 (m, 2H); 1,66 - 1,77 (m, 3H); 1,85 - 1,91 (m, 1H); 1,92 - 1,97 (m, 1H); 2,03 - 2,08 (m, 2H); 2,11 - 2,21 (m, 2H); 2,39 - 2,48 (m, 2H); 2,59 - 2,66 (m, 1H); 4,87 - 4,90 (m, 2H); 10,01 (s, 1H); 10,14 (s, 1H); 13,23 (s, 1H); 13,41 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) 21,2; 22,2; 22,4; 24,0; 30,3; 33,7; 33,8; 33,8; 35,2; 36,4; 37,9; 41,8; 53,3; 84,7; 100,8; 103,5; 104,0; 110,6; 151,8; 163,1; 168,1; 168,4; 191,6; 191,9.

HRMS calculada para C₂₄H₃₀O₅ [M]: 398,2043; encontrado 398,2029 \pm 2.



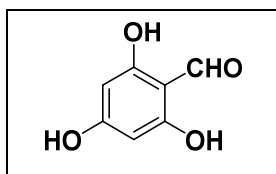
^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 0,96 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,36 - 1,45 (m, 1H); 1,46 - 1,64 (m, 4H); 1,65 - 1,70 (m, 1H); 1,73 - 1,78 (m, 1H); 1,80 - 1,86 (m, 1H); 1,96 - 2,02 (m, 1H); 2,04 - 2,09 (m, 1H); 2,10 - 2,14 (m, 1H); 2,15 - 2,20 (m, 1H); 2,42 - 2,48 (m, 1H); 2,58 - 2,64 (m, 1H); 2,82 -

2,88 (m, 1H); 4,74 (s, 1H); 4,83 (s, 1H); 10,00 (s, 1H); 10,15 (s, 1H); 13,26 (s, 1H); 13,45 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 20,2; 22,6; 22,7; 23,2; 29,7; 33,4; 33,9; 34,2; 36,5; 38,6; 39,0; 42,6; 56,2; 84,8; 100,6; 103,6; 103,9; 110,2; 154,6; 163,4; 168,2; 168,4; 191,6; 192,1.

HRMS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$ [M]: 398,2043; encontrado 398,2031 \pm 2.

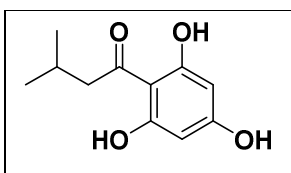
Intermediário aromático (21)



Em um balão contendo floroglucinol (1,0 g; 8,0 mmol) sob atmosfera anidra de Ar, foi adicionado 7,5 mL de acetato de etila e DMF (0,72mL; 9,6 mmol). Em seguida adicionou-se lentamente a suspensão, POCl_3 (0,72 mL; 8,0 mmol). O sistema foi mantido em agitação por 2 horas à temperatura ambiente, até formação de um precipitado de coloração amarelo claro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e água gelada foi adicionada gota a gota. Após, o sistema foi aquecido e mantido sob refluxo por 10 minutos, até formação de uma solução de coloração laranja. Finalmente, extraiu-se o produto formado com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador, fornecendo como produto puro 874,0 mg de um sólido salmão em 71% de rendimento.

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 300 MHz): δ (ppm) 5,79 (s, 1H); 9,93 (s, 1H); 10,67 (s, 1H); 11,48 (s, 2H).

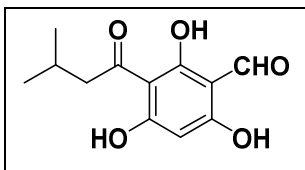
Intermediário aromático (24)



Em um balão contendo floroglucinol (2,0 g; 16,0 mmol) e AlCl_3 (4,45 g; 31,0 mmol) sob atmosfera anidra de Ar, foi adicionado 16,0 mL de CH_2Cl_2 , e o sistema foi mantido sob agitação por 15 min. a temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se lentamente a suspensão, isovaleril-Cl (2,51 mL; 20,6 mmol) gota a gota. O sistema foi mantido em agitação por 3 horas à temperatura ambiente. Após, foi adicionado H_2O e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel (Hexano/ AcOEt) 40:60 fornecendo como produto puro 1,79 g de um sólido amarelo claro em 54% de rendimento.

$^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 0,96 (d, 6H, J = 6,7 Hz); 2,21 (m, 1H); 2,90 (d, 2H, J = 6,7 Hz); 5,80 (s, 2H).

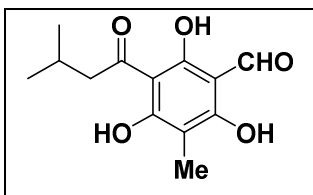
Intermediário aromático (25)



Em um balão contendo o intermediário aromático (24) (200,0 mg; 0,95 mmol) sob atmosfera anidra de Ar, foi adicionado 2,3 mL de acetato de etila e DMF (0,20 mL; 2,85 mmol). Em seguida adicionou-se lentamente a suspensão, POCl_3 (0,30 mL; 2,85 mmol). O sistema foi mantido em agitação por 2 horas à temperatura ambiente, até formação de um precipitado de coloração amarelo claro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e água gelada foi adicionada gota a gota. Após, o sistema foi aquecido e mantido sob refluxo por 10 minutos, até formação de uma solução de coloração laranja. Finalmente, extraiu-se o produto formado com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/ AcOEt (40:60), levando a obtenção de 151,0 mg de um sólido vermelho claro como produto puro em 67% de rendimento.

$^1\text{H RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 300 MHz): δ (ppm) 0,91 (d, 6H, J = 6,7 Hz); 2,13 (m, 1H); 2,88 (d, 2H, J = 6,7 Hz); 5,80 (s, 1H); 9,98 (s, 1H).

Intermediário aromático (26)

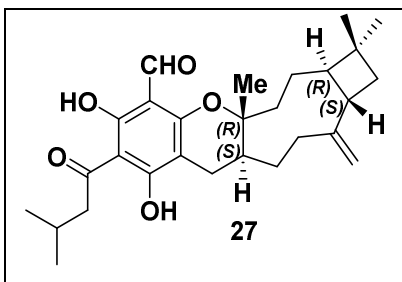


Em um balão contendo o intermediário aromático **(25)** (100,0 mg; 0,42 mmol) e KOH (35,0 mg; 0,63 mmol), foi adicionado 7,0 mL de metanol e CH₃I (0,13 mL; 2,10 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Em seguida o sistema foi mantido sob refluxo por 2 horas. Após, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel (Hexano/AcOEt) 70:30, levando a obtenção de 56,0 mg de um sólido laranja claro como produto puro em 53% de rendimento.

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 0,97 (d, 6H, J = 6,7 Hz); 1,96 (s, 3H); 2,20 (m, 1H); 2,92 (m, 2H); 10,06 (s, 1H).

Análogos sintéticos (27) e (28)

Em um balão contendo o intermediário aromático **(26)** (100,0 mg; 0,39 mmol) e DDQ (90,0 mg; 0,32 mmol) foi adicionado β-cariofileno (0,12 mL; 0,39 mmol) gota a gota sob atmosfera anidra de Ar, à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado nitrometano (4,0 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 80°C por 24 horas. Após esse tempo, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo como produto 6,4 mg de uma mistura de produtos puros em 7% de rendimento. Os compostos obtidos foram isolados por CLAE-DAD, sendo utilizada como fase estacionária coluna C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (98:02).

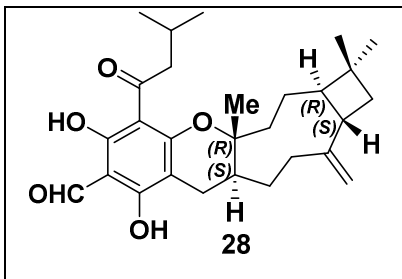


¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 0,96 (s, 3H); 0,97 (m, 9H); 1,18 (s, 3H) 1,38 – 1,48 (m, 1H); 1,51 – 1,80 (m, 5H); 1,86 – 1,97 (m, 2H); 2,00 – 2,08 (m, 2H); 2,11 – 2,19 (m, 2H); 2,22 – 2,26 (m, 1H); 2,39 – 2,48 (m, 2H); 2,58 – 2,66 (m, 1H); 2,92 – 3,00 (m, 2H); 4,84 –

4,89 (m, 2H); 9,98 (s, 1H); 14,41 (s, 1H); 15,38 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 21,1; 22,1; 22,5; 22,7; 22,7; 24,6; 25,2; 30,2; 33,6; 33,8; 33,9; 35,3; 36,4; 37,9; 41,7; 52,7; 53,2; 84,2; 101,2; 103,3; 103,9; 110,5; 152,0; 161,5; 168,3; 171,0; 191,7; 206,4.

HRMS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5$ [M]: 454,2654; encontrado 454,2638 \pm 3.

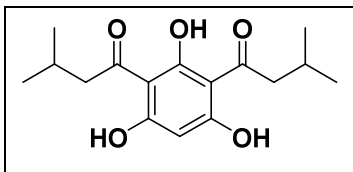


^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 0,99 (m, 6H); 0,96 (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,46 – 1,52 (m, 1H); 1,54 – 1,74 (m, 4H); 1,76 – 1,84 (m, 1H); 1,88 – 1,92 (m, 1H); 1,95 – 2,00 (m, 1H); 2,03 – 2,09 (m, 2H); 2,12 – 2,26 (m, 3H); 2,42 – 2,49 (m, 2H); 2,61 – 2,70 (m, 1H); 2,72 – 2,78 (m, 1H); 3,00 – 3,07 (m, 1H); 4,85 – 4,91 (m, 2H); 10,18 (s, 1H); 13,19 (s, 1H); 15,36 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 21,2; 22,1; 22,5; 22,8; 22,9; 24,4; 24,8; 30,2; 33,0; 33,6; 33,8; 35,1; 36,4; 38,2; 41,8; 53,0; 53,0; 85,3; 100,6; 104,3; 104,3; 110,5; 151,8; 162,7; 166,6; 169,9; 192,4; 205,7.

HRMS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5$ [M]: 454,2654; encontrado 454,2637 \pm 3.

Intermediário aromático (29)

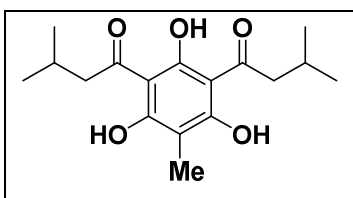


Em um balão contendo floroglucinol (2,0 g; 16,0 mmol) e AlCl_3 (8,45 g; 63,0 mmol) sob atmosfera anidra de Ar, foi adicionado 16,0 mL de CH_2Cl_2 , e o sistema foi mantido sob agitação por 30 min. a temperatura ambiente. Em

seguida adicionou-se lentamente a suspensão, isovaleril-Cl (5,00 mL; 41,2 mmol) gota a gota. O sistema foi mantido em agitação por 6 horas à temperatura ambiente. Após, foi adicionado H_2O e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel (Hexano/AcOEt) 40:60 fornecendo como produto puro 2,15 g de um sólido amarelo em 65% de rendimento.

^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 0,96 (d, 12H, $J = 6,7$ Hz); 2,21 (m, 2H); 2,93 (d, 4H, $J = 6,7$ Hz); 5,80 (s, 1H).

Intermediário aromático (30)

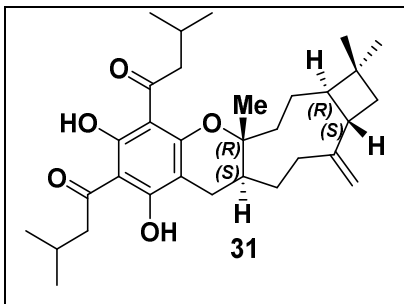


Em um balão contendo o intermediário aromático (29) (200,0 mg; 0,77 mmol) e KOH (187,0 mg; 1,55 mmol), foi adicionado 7,0 mL de metanol e CH₃I (0,24 mL; 3,87 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Em seguida o sistema foi mantido sob refluxo por 2 horas. Após, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel (Hexano/AcOEt) 80:20, levando a obtenção de 135,0 mg de um sólido amarelo mostarda como produto puro em 57% de rendimento.

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 0,96 (d, 12H, J = 6,7 Hz); 1,99 (s, 3H); 2,21 (m, 2H); 2,93 (d, 4H, J = 6,7 Hz).

Análogos sintéticos (31) e (32)

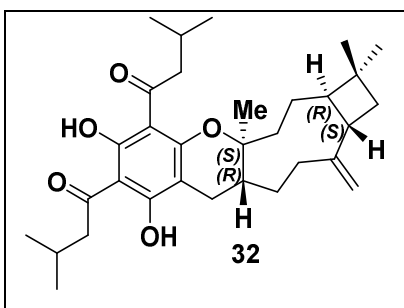
Em um balão contendo o intermediário aromático (30) (100,0 mg; 0,32 mmol) e DDQ (72,5 mg; 0,32 mmol) foi adicionado β-cariofileno (0,10 mL; 0,32 mmol) gota a gota sob atmosfera anidra de Ar, à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado nitrometano (3,0 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 80°C por 70 horas. Após esse tempo, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, sendo utilizado como fase móvel Hexano/AcOEt (98:02) fornecendo como produto 22,4 mg de uma mistura de produtos puros em 21% de rendimento. Os compostos obtidos foram isolados por CLAE-DAD, sendo utilizada como fase estacionária coluna C18 Luna Phenomenex e fase móvel acetonitrila:água (96:04).



^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 0,94 (s, 3H); 0,96 (s, 6H); 0,97 (s, 6H); 0,98 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,43 – 1,52 (m, 1H); 1,53 – 1,72 (m, 4H); 1,77 – 1,81 (m, 1H); 1,90 – 1,98 (m, 2H); 2,02 – 2,08 (m, 2H); 2,11 – 2,28 (m, 4H); 2,41 – 2,49 (m, 2H); 2,62 – 2,69 (m, 1H); 2,73 – 2,79 (m, 1H); 2,93 – 3,01 (m, 3H); 4,85 – 4,89 (m, 2H); 15,30 (s, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 21,1; 22,1; 22,5; 22,7; 22,8; 22,8; 23,0; 24,9; 24,9; 25,0; 30,2; 33,3; 33,7; 33,8; 35,1; 36,4; 38,0; 41,7; 53,0; 53,0; 53,0; 84,6; 100,9; 104,1; 104,1; 110,4; 151,9; 161,0; 168,9; 170,1; 205,6; 206,8.

HRMS calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5$ [M]: 510,3285; encontrado 510,3269 \pm 3.



^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 0,95 (s, 6H); 0,97 (s, 6H); 0,98 (s, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,46 – 1,59 (m, 4H); 1,60 – 1,70 (m, 2H); 1,75 – 1,80 (m, 1H); 1,84 – 1,91 (m, 1H); 1,98 – 2,07 (m, 2H); 2,08 – 2,15 (m, 1H); 2,16 – 2,29 (m, 3H); 2,41 – 2,48 (m, 1H); 2,60 – 2,68 (m, 1H); 2,81 – 3,01 (m, 5H); 4,72 – 4,74 (m, 1H); 4,83 – 4,84 (m, 1H); 15,43 (s, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 20,1; 22,5; 22,6; 22,7; 22,8; 22,9; 23,1; 24,2; 25,1; 25,1; 29,7; 33,3; 33,9; 33,9; 36,6; 38,6; 39,1; 42,5; 52,9; 53,0; 56,1; 84,3; 100,6; 104,1; 104,1; 110,1; 154,7; 161,2; 169,0; 170,2; 205,7; 206,8.

HRMS calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5$ [M]: 510,3285; encontrado 510,3264 \pm 3.

REFERÊNCIAS

- 1 VIEGAS, C.; BOLZANI, V. S. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.
- 2 DING, Y. et al. Discovery and development of natural product oridonin inspired anticancer agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 122, p. 102-117, 2016.
- 3 BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009.
- 4 MANN, J. **Muder, Magic and Medicine**. Oxford: Oxford University Press, p. 1-16, 1992.
- 5 EDER, J. et al. The discovery of first-in-class drugs: origins and evolution. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 13, p. 577-587, 2014.
- 6 CASCAES, M. M. et al. Constituents and Pharmacological Activities of *Myrcia* (Myrtaceae): A Review of an Aromatic and Medicinal Group of Plants. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, p. 23881-23904, 2015.
- 7 SOLIMAN, M. et al. Phytochemical and In-Vitro Biological Study of Psidium Guajava L. Leaves Cultivated in Egypt. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 5, p. 125, 2005.
- 8 CORNFORTH, J. W. **Chemische. Berchte**, v. 4, p. 102, 1968.
- 9 BHARATE, S. B.; SINGH, I. P. Quantitative structure–activity relationship study of phloroglucinol-terpene adducts as anti-leishmanial agentes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 4310-4315, 2011.

10 QIN, X. J. et al. Meroterpenoids with Antitumor Activities from Guava (*Psidium guajava*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, p. 4993-4999, 2017.

11 PEREIRA, J. L. **Composição Química dos Óleos Essenciais de Espécies de Eucalyptus L' Herit (Myrtaceae)**. Universidade Federal de Viçosa. Brasil. 2010.

12 BHARATE, S. B. et al. Biomimetic synthesis, antimicrobial, antileishmanial and antimalarial activities of euglobals and their analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 1750-1760, 2006.

13 BURROWS, J. N. et al. The role of modern drug discovery in the fight against neglected and tropical diseases. **Medicinal Chemistry Communication**, v. 5, p. 688-696, 2014.

14 WILLYARD, C. Neglected diseases see few new drugs despite upped investment. **Nature Medicine**, v. 19, p. 2, 2013.

15 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Neglected Tropical Diseases**. Disponível em: <http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/>. Acesso em: 02 de março de 2018.

16 FREITAS, L. H. et al. Visceral leishmaniasis treatment: What do we have, what do we need and how to deliver it? **International Journal for Parasitology Drug and Drug Resistance**, v. 2, p. 11-19, 2012.

17 LIMONGI, J. P. **Farmacodinâmica**. São Paulo: Livraria Editora Artes Médicas, Cap. 61, 1973.

18 RATH, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

19 DIELS, O., ADLER, K. Syntheses in the hydroaromatic series. I. Addition of "diene" hydrocarbons. **Justus Liebig Annalen der Chemie**, v. 460, p. 98-122, 1928.

20 KNOEVENAGEL, E. Method for the synthesis of glutaric acid. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft zu Berlin**, v. 27, p. 2345-2346, 1894.

21 VILSMEIER, A., HAACK, A. Action of phosphorus halides on alkylformanilides. A new method for the preparation of secondary and tertiary palkylaminobenzaldehydes. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft zu Berlin**, v. 60B, p. 119-122, 1927.

22 COLLADO, I. G. et al. Recent advances in the chemistry of caryophyllene. **Natural Product Reports**, v. 192, p. 187-204, 1998.

23 YANG, X. L. et al. Guajadial: An Unusual Meroterpenoid from Guava Leaves *Psidium guajava*. **Organic Letters**, v. 9, n. 24, p. 5135-5138, 2007.

24 FU, H. Z. et al. Psidials A-C, Three Unusual Meroterpenoids from the Leaves of *Psidium guajava* L. **Organic Letters**, v. 12, n. 4, p. 656-659, 2010.

25 SHAO, M. et al. Psiguadials A and B, Two Novel Meroterpenoids with Unusual Skeletons from the Leaves of *Psidium guajava*. **Organic Letters**, v. 12, n. 21, p. 5040-5043, 2010.

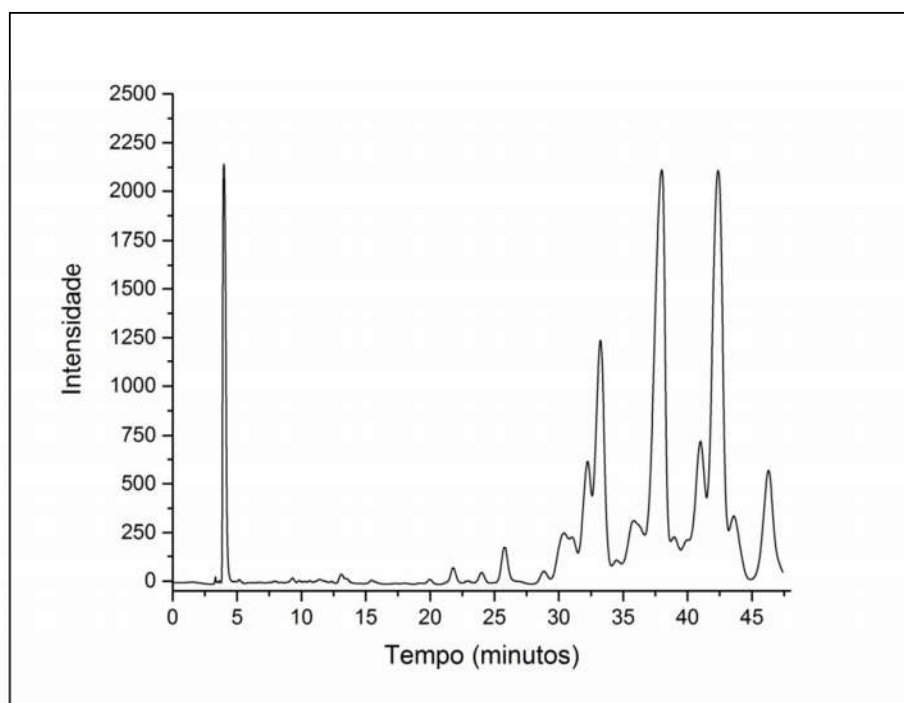
26 LAWRENCE, A. L. et al. A Short Biomimetic Synthesis of the Meroterpenoids Guajadial and Psidial A. **Organic Letters**, v. 12, n. 8, p. 1676-1679, 2010.

27 BATISTA, J. M. **Dicroísmo circular vibracional e eletrônico na determinação da configuração absoluta de benzopiranos de *Peperomia obtusifolia* e *Piper gaudichaudianum* (Piperaceae): implicações biológicas e biossintéticas**. 2012. 251 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.

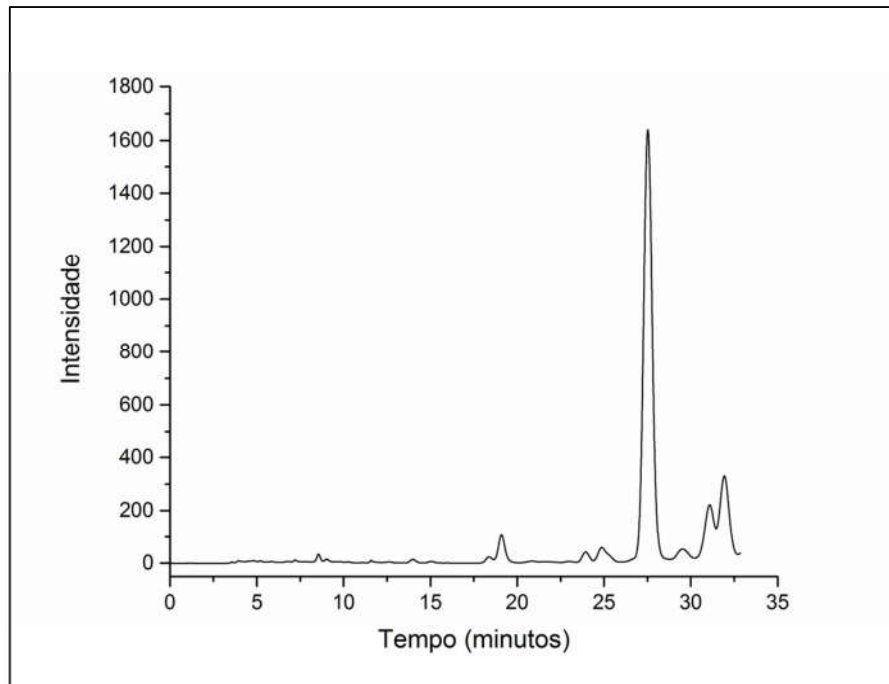
28 CRAFTS, J. M., ADOR, E. The reaction of phosgene with toluene in the presence of aluminum chloride. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft zu Berlin**, v. 10, p. 2173-2176, 1877.

ANEXOS

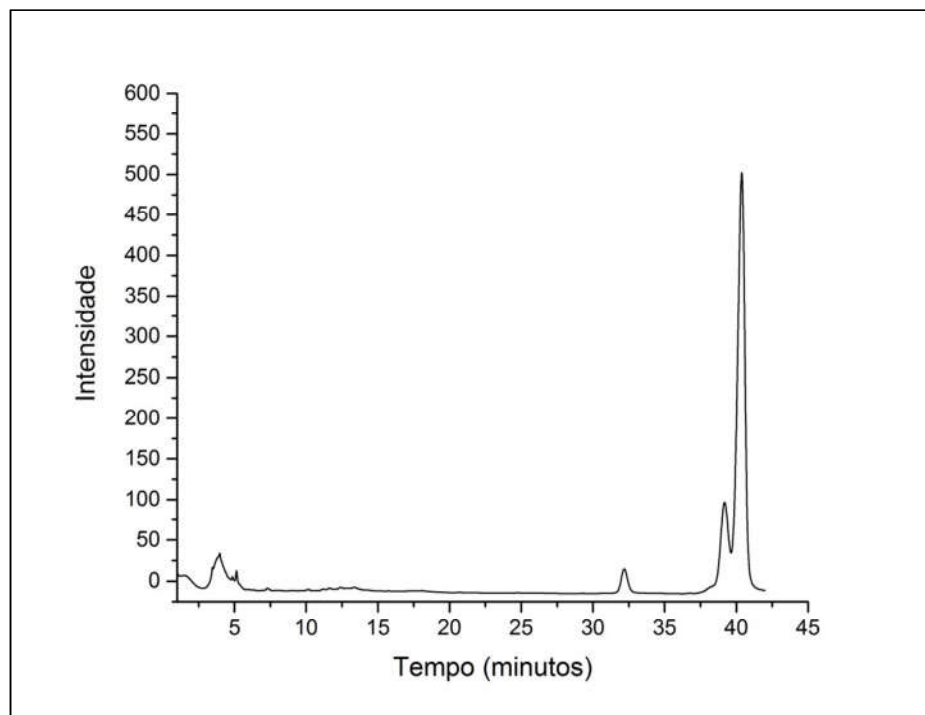
1. Cromatogramas



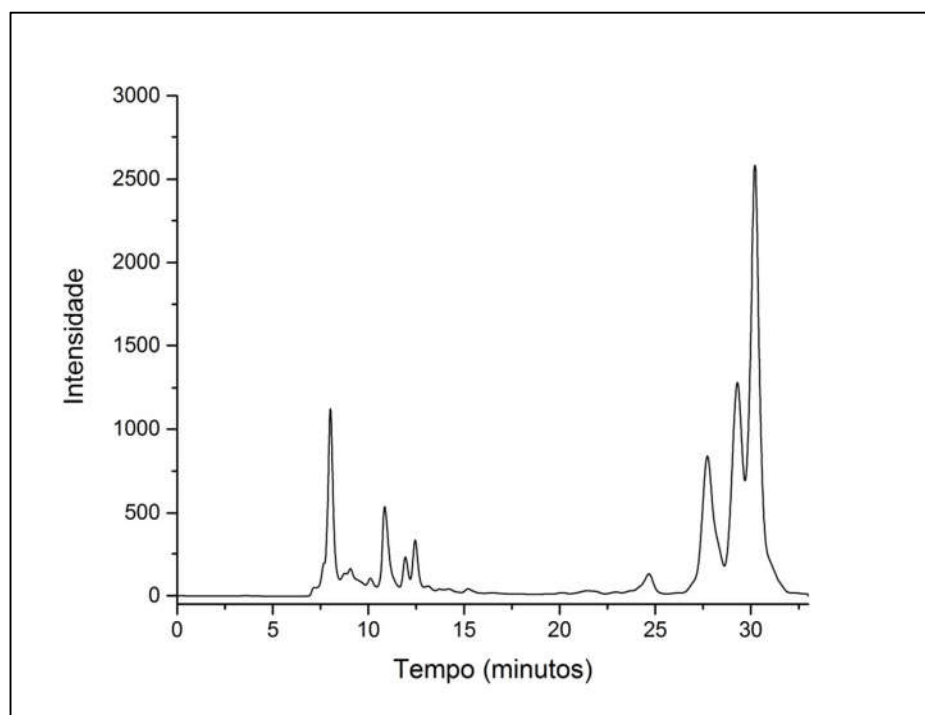
CM1: Cromatograma da mistura de diastereoisômeros obtidos na síntese de análogos estruturais do produto natural psidial A.



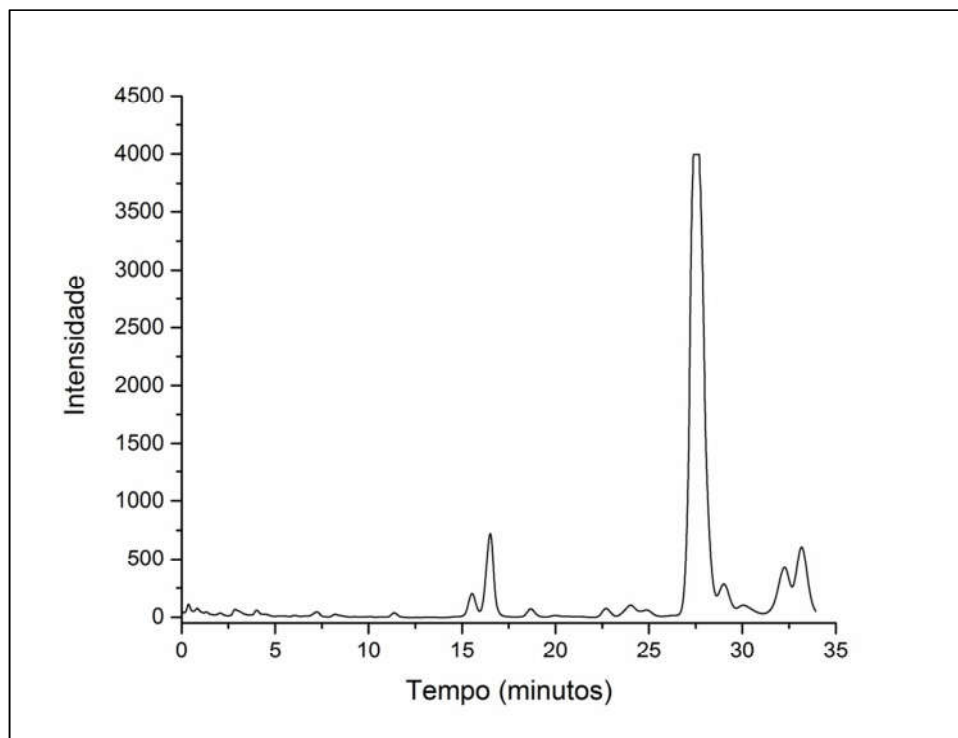
CM2: Cromatograma obtido na síntese do análogo estrutural **(14)**.



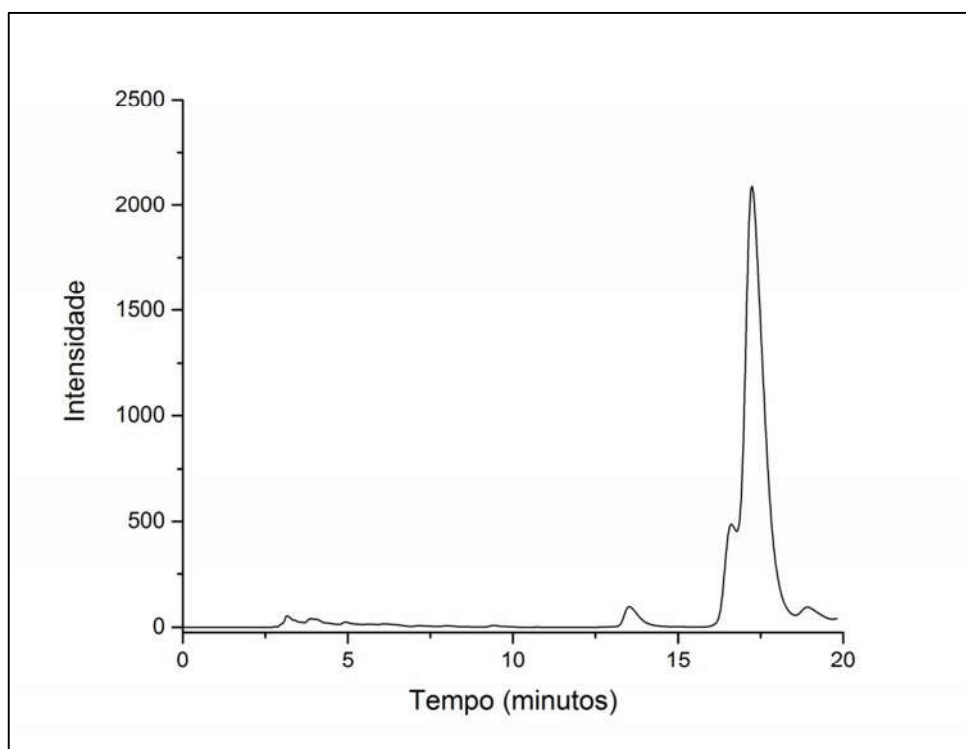
CM3: Cromatograma obtido na síntese do análogo estrutural (15).



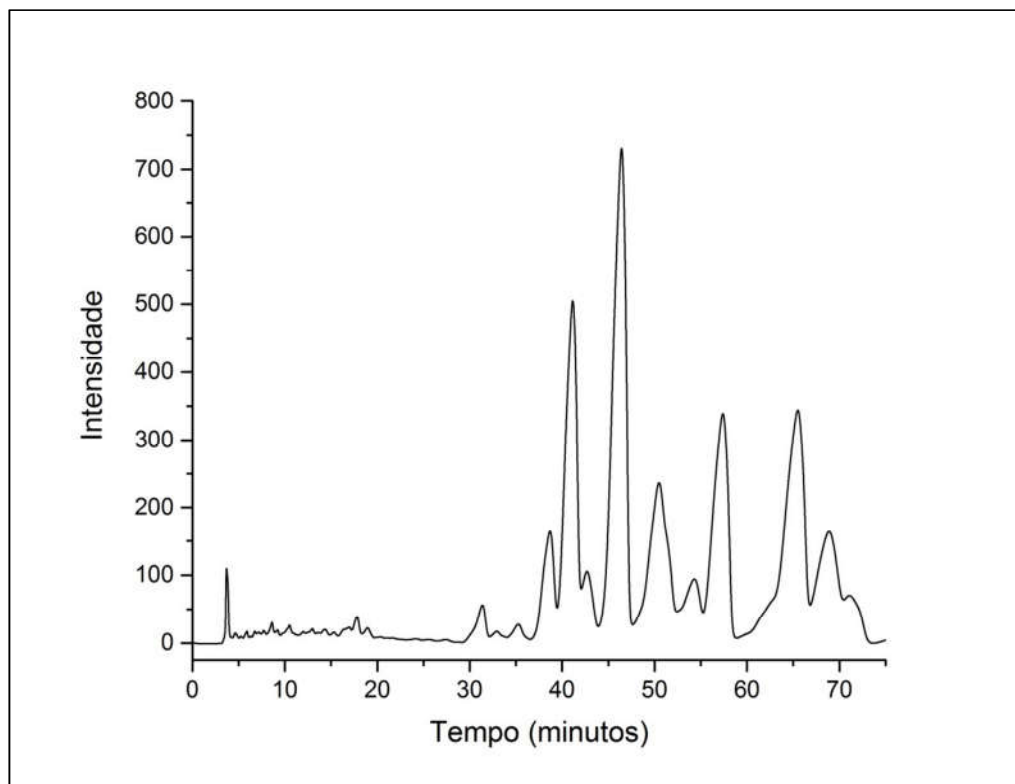
CM4: Cromatograma obtido na síntese dos análogos estruturais (4-8).



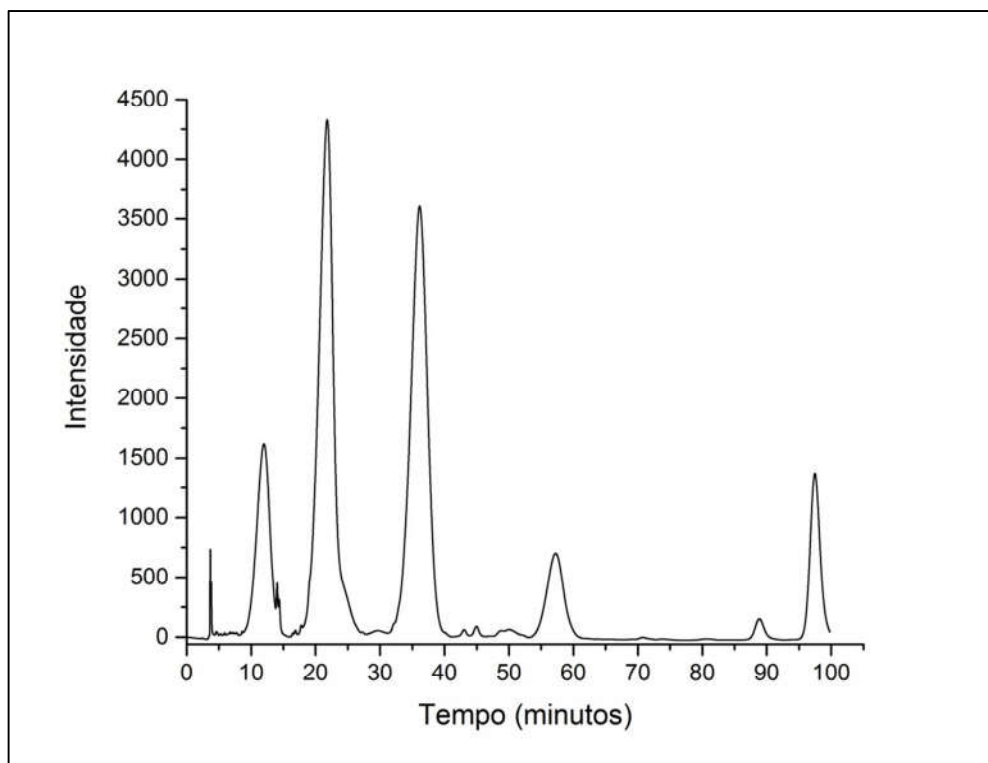
CM5: Cromatograma obtido na síntese do análogo estrutural **(14)**.



CM6: Cromatograma obtido na síntese dos análogos estruturais **(17)** e **(18)**.



CM7: Cromatograma obtido na síntese dos análogos estruturais **(27)** e **(28)**.



CM8: Cromatograma obtido na síntese dos análogos estruturais **(31)** e **(32)**.

2. Espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

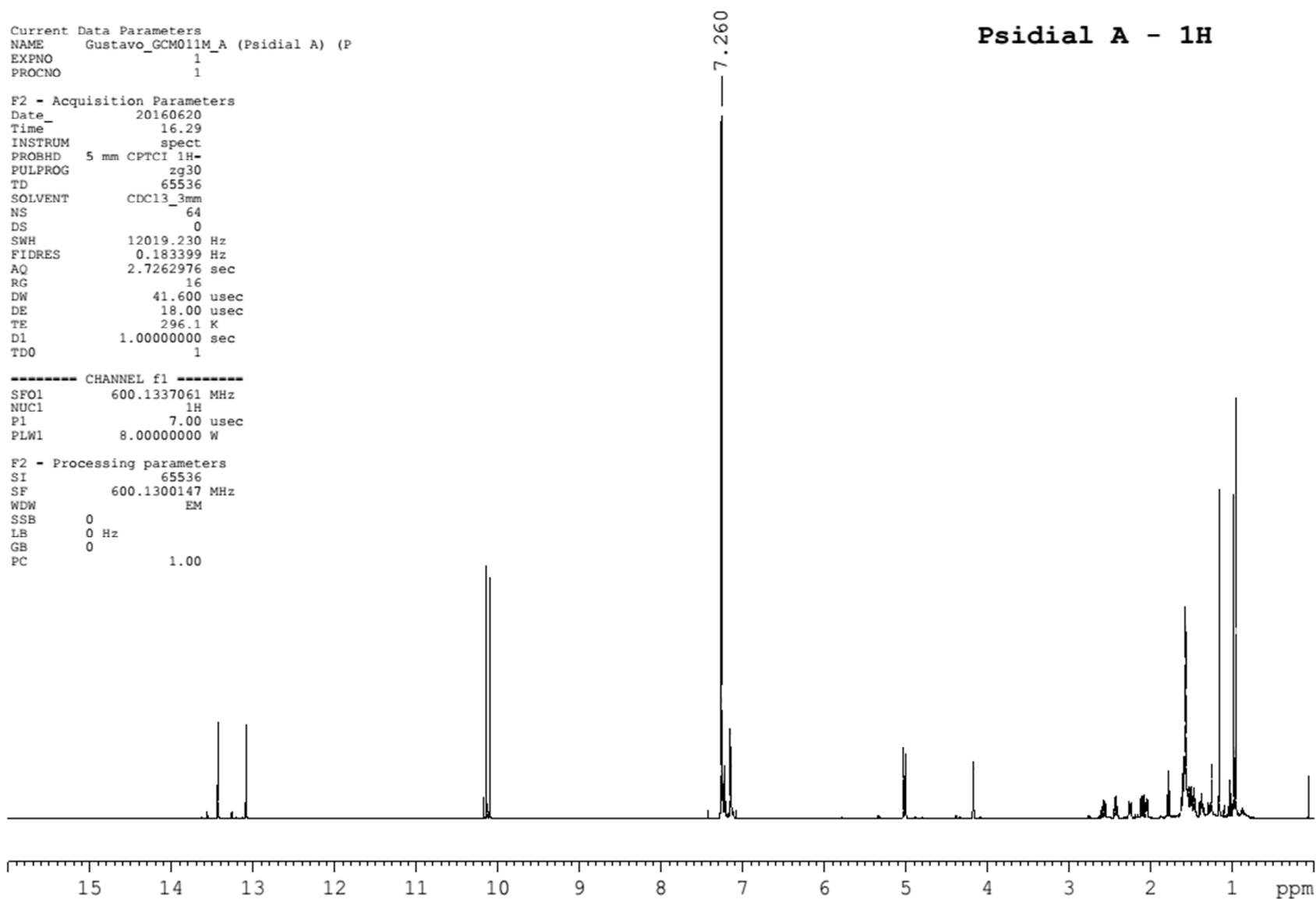
Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM011M_A (Psidial A) (P)
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160620
Time_ 16.29
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3_3mm
NS 64
DS 0
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 16
DW 41.600 usec
DE 18.00 usec
TE 296.1 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 600.1337061 MHz
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PLW1 8.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300147 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

Psidial A - 1H



EP1: ¹H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (4) - psidial A.

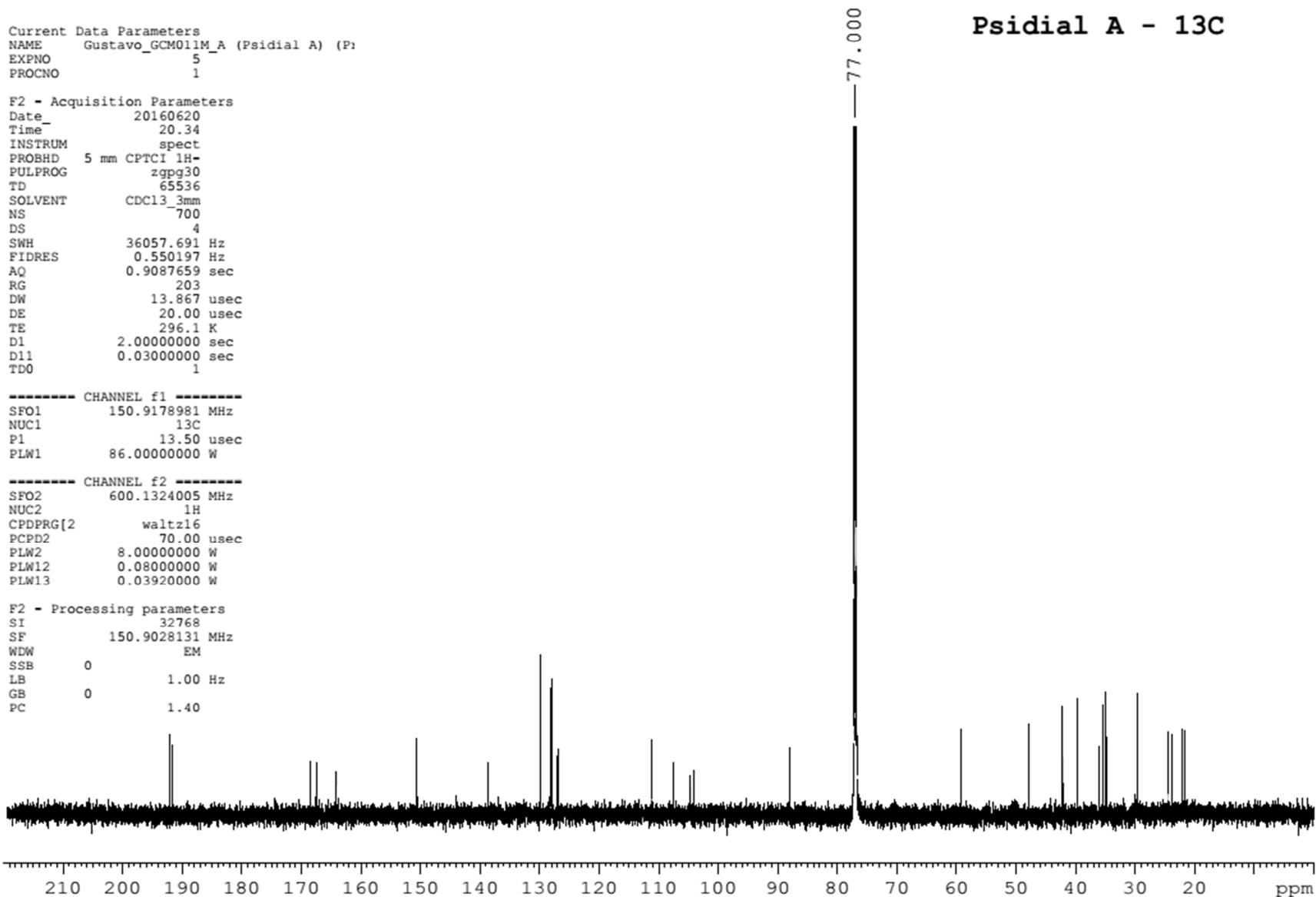
Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM011M_A (Psidial A) (P
 EXPNO 5
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160620
 Time_ 20.34
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3 3mm
 NS 700
 DS 4
 SWH 36057.691 Hz
 FIDRES 0.550197 Hz
 AQ 0.9087659 sec
 RG 203
 DW 13.867 usec
 DE 20.00 usec
 TE 296.1 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9178981 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 PLW1 86.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1324005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W
 PLW13 0.03920000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028131 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



EP2: ^{13}C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (4) - psidial A.

Psidial A - DEPT 135

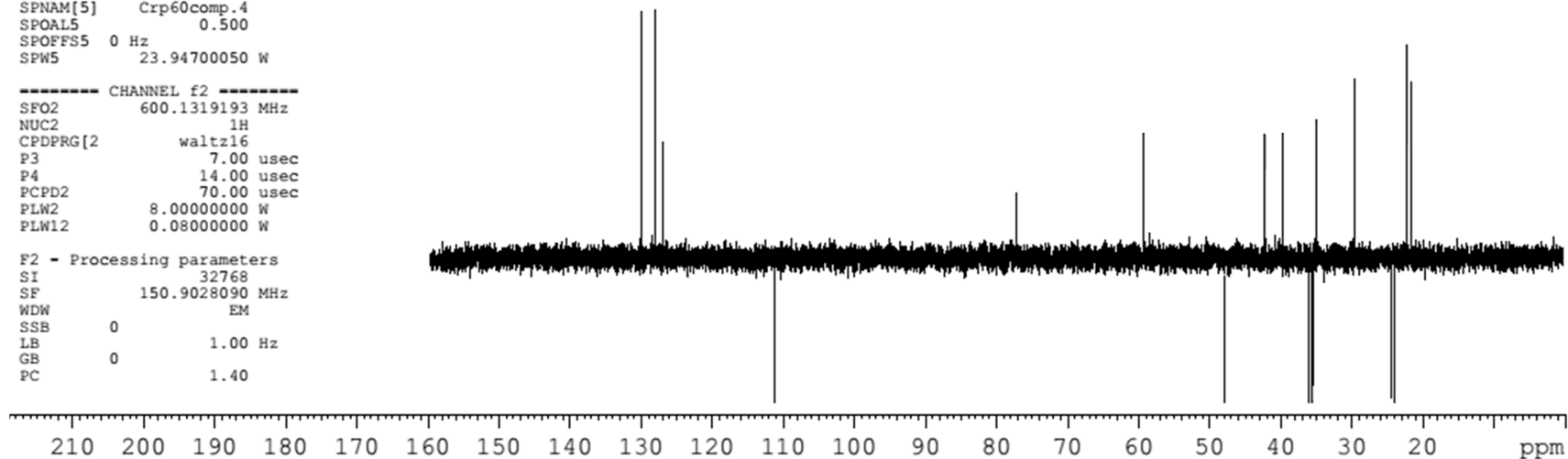
Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM011M_A (Psidial A) (
 EXPNO 600
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160621
 Time_ 8.36
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptspl35
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3_3mm
 NS 360
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 203
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 296.1 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.0000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

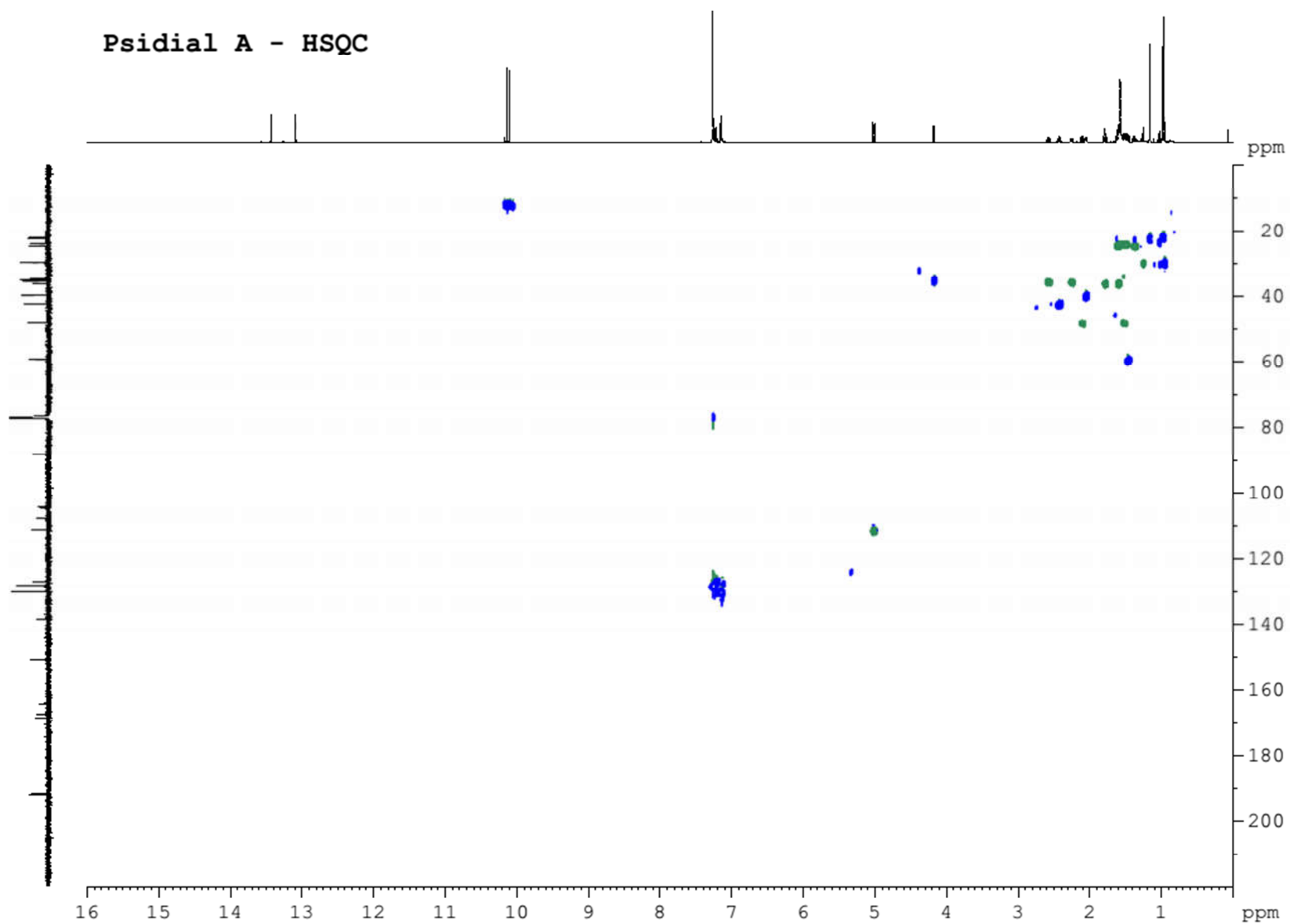
----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOAL5 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028090 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



EP3: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (4) - psidial A.



EP4: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (4) - psidial A.

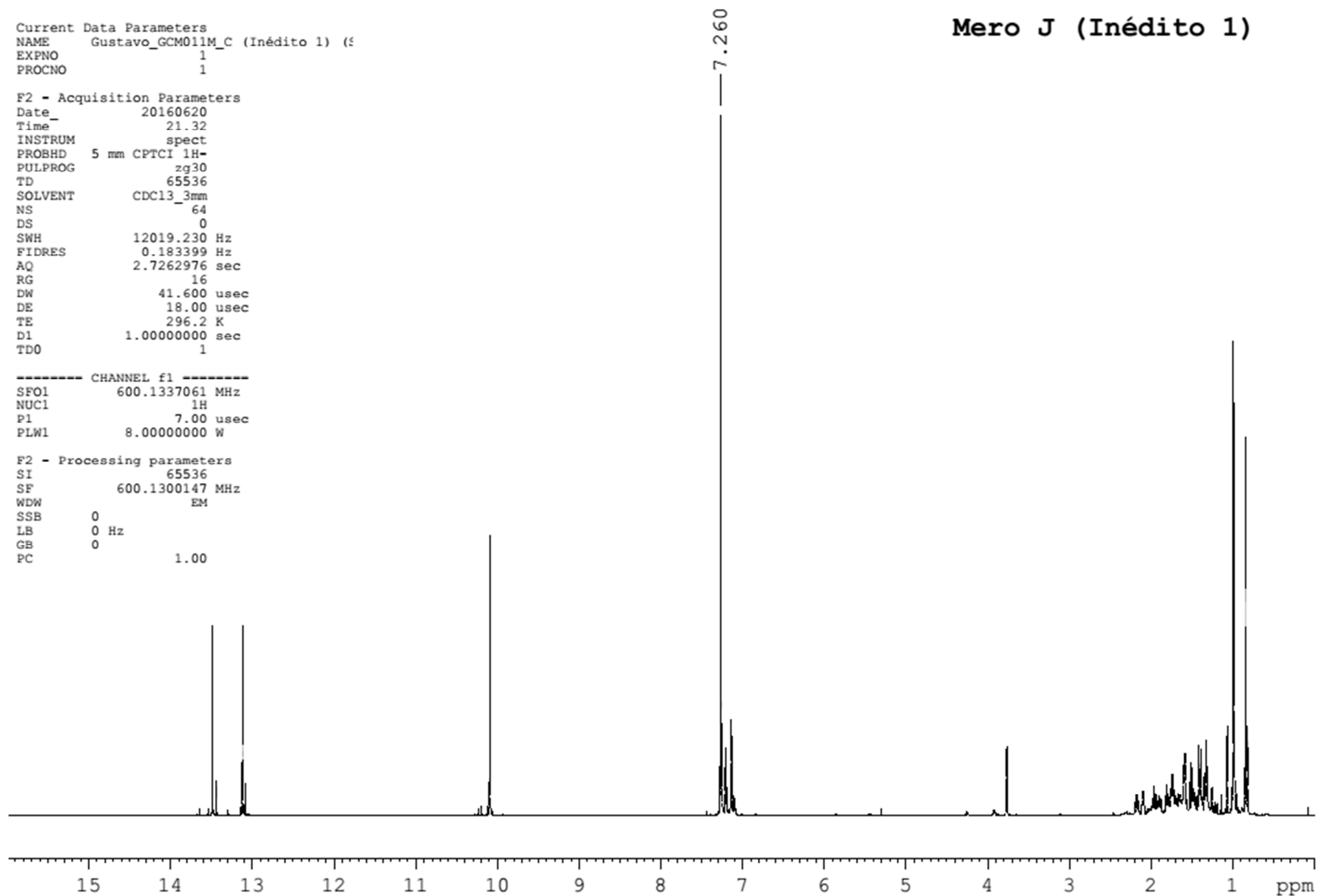
Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM011M_C (Inédito 1) (S
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160620
Time 21.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3_3mm
NS 64
DS 0
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 16
DW 41.600 usec
DE 18.00 usec
TE 296.2 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 600.1337061 MHz
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PLW1 8.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300147 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

Mero J (Inédito 1)



EP5: ¹H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (7).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM011M_C (Inédito 1) (S)
EXPNO 5
PROCNO 1

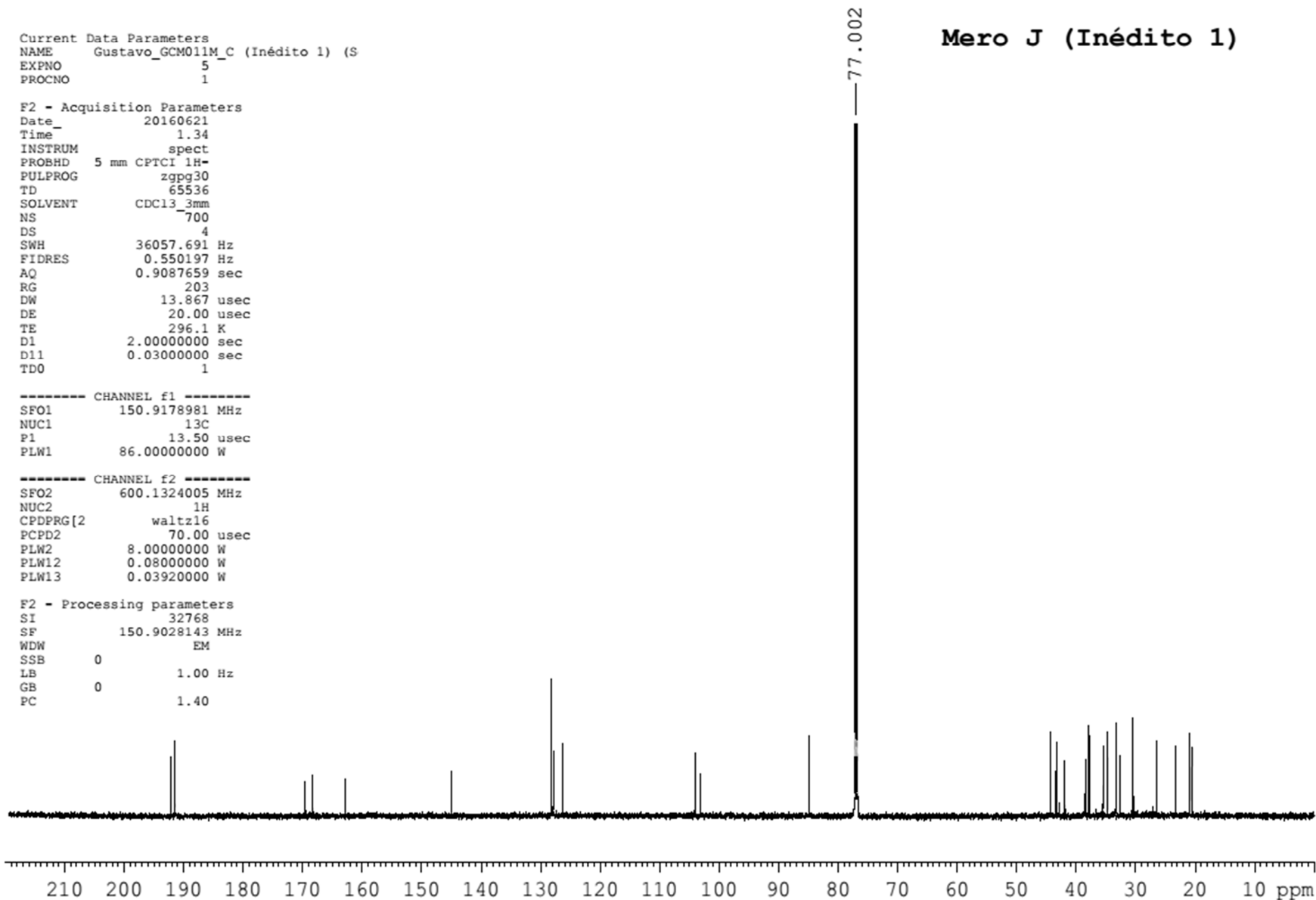
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160621
Time_ 1.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3_3mm
NS 700
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 296.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
PLW1 86.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.00000000 W
PLW12 0.08000000 W
PLW13 0.03920000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028143 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Mero J (Inédito 1)



EP6: ^{13}C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (7).

Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM011M_C (Inédito 1) (
 EXPNO 13
 PROCNO 1

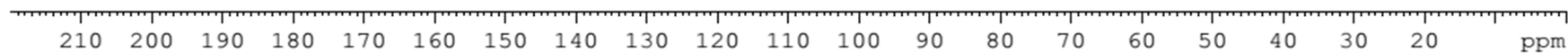
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160621
 Time_ 8.02
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT CDC13 3mm
 NS 400
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 203
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 296.1 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOALS 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

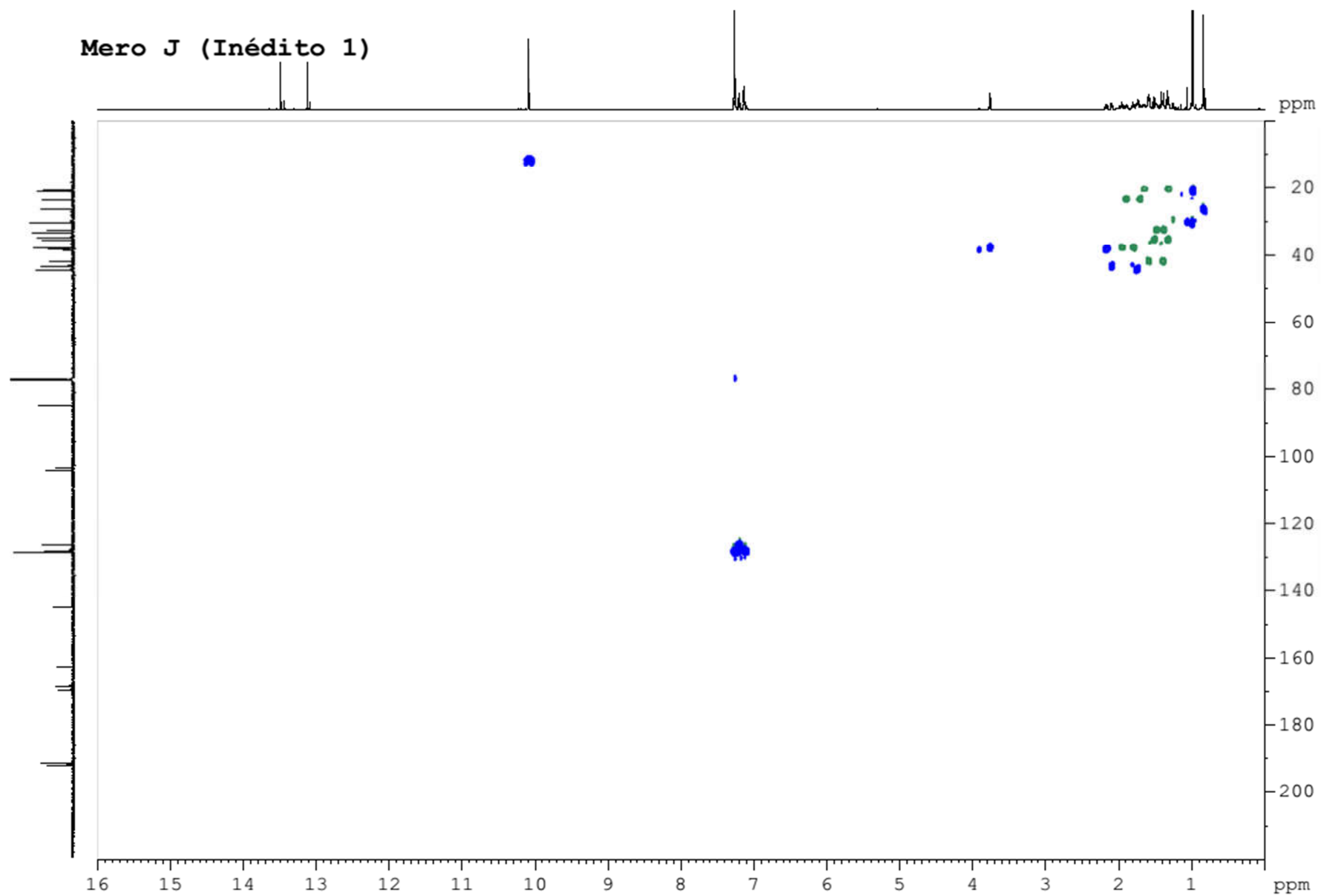
----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028443 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Mero J (Inédito 1)



EP7: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (7).



EP8: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (7).

Guajadial - 1H

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM011MB (Guajadial) (F
EXPNO 1
PROCNO 1

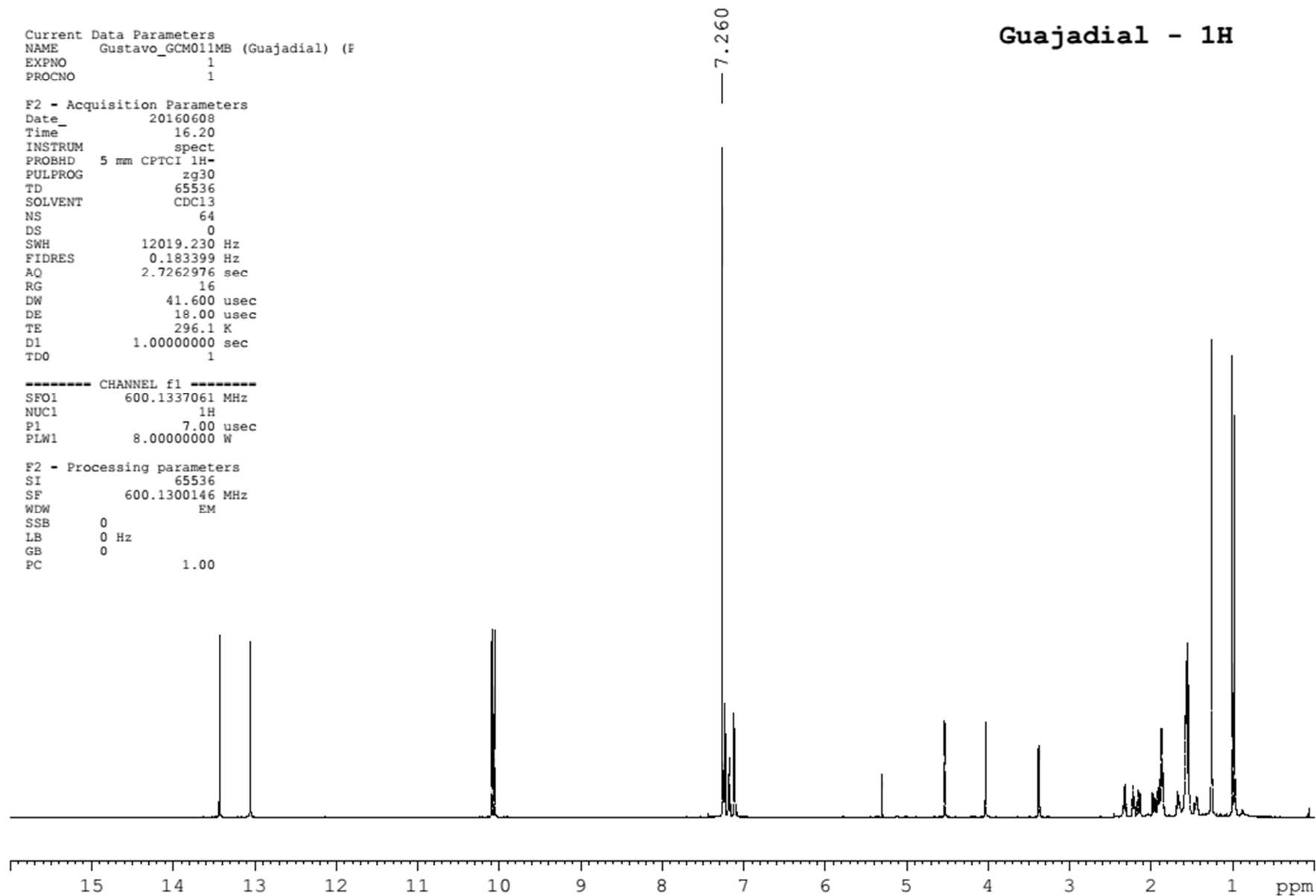
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160608
Time 16.20
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 0
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 16
DW 41.600 usec
DE 18.00 usec
TE 296.1 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 600.1337061 MHz
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PLW1 8.00000000 W

F2 - Processing parameters

SI 65536
SF 600.1300146 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00



EP9: ¹H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (5).

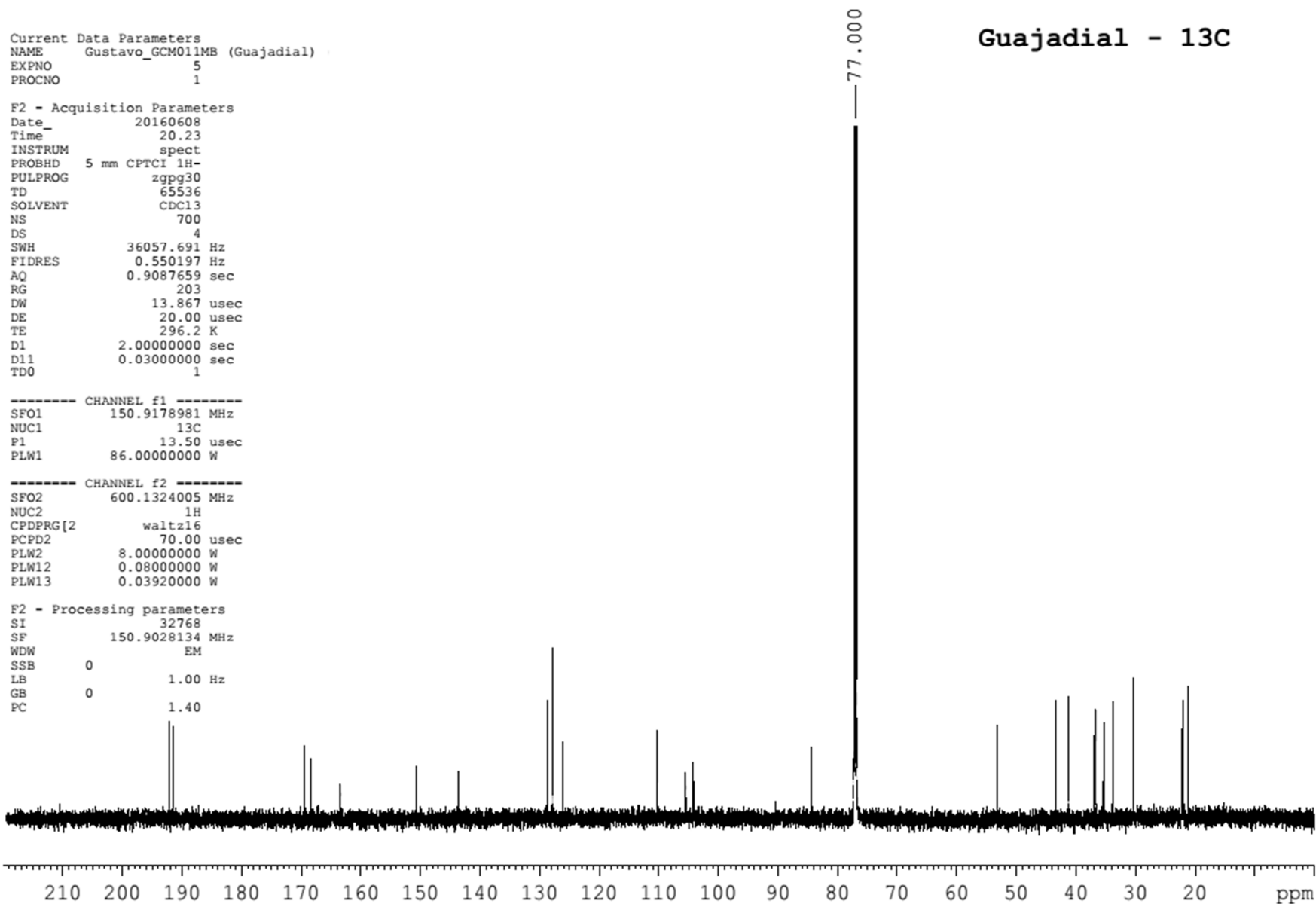
Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM011MB (Guajadial)
EXPNO 5
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160608
Time_ 20.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 700
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 296.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
PLW1 86.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.00000000 W
PLW12 0.08000000 W
PLW13 0.03920000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028134 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



EP10: ^{13}C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (5).

Guajadial -DEPT 135

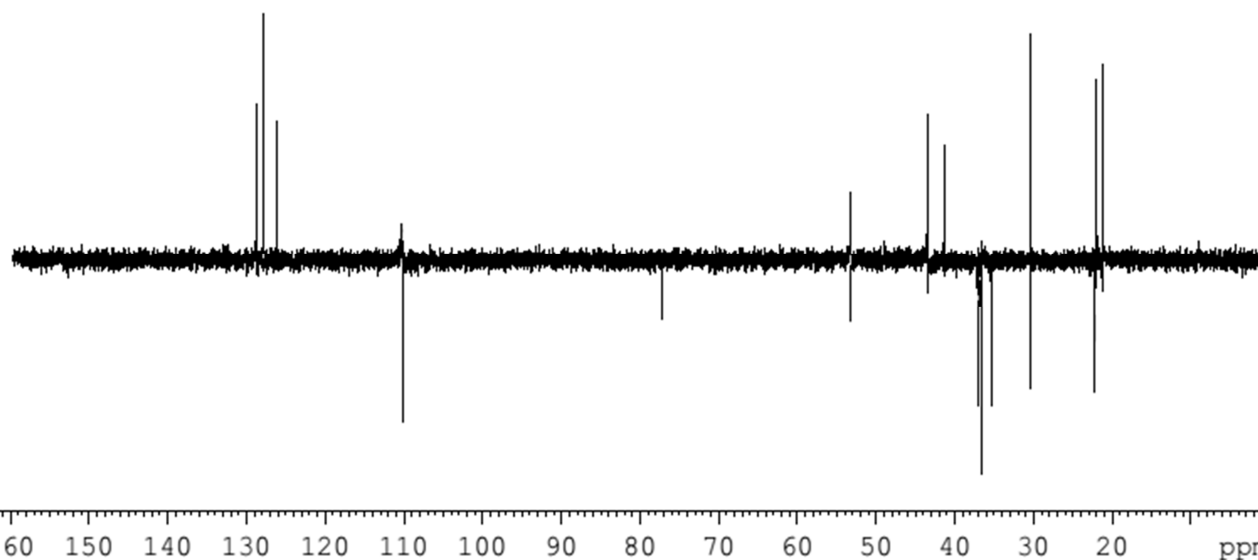
Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM011MB (Guajadial) (P:
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160609
 Time_ 13.46
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 400
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 203
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 296.1 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.0000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

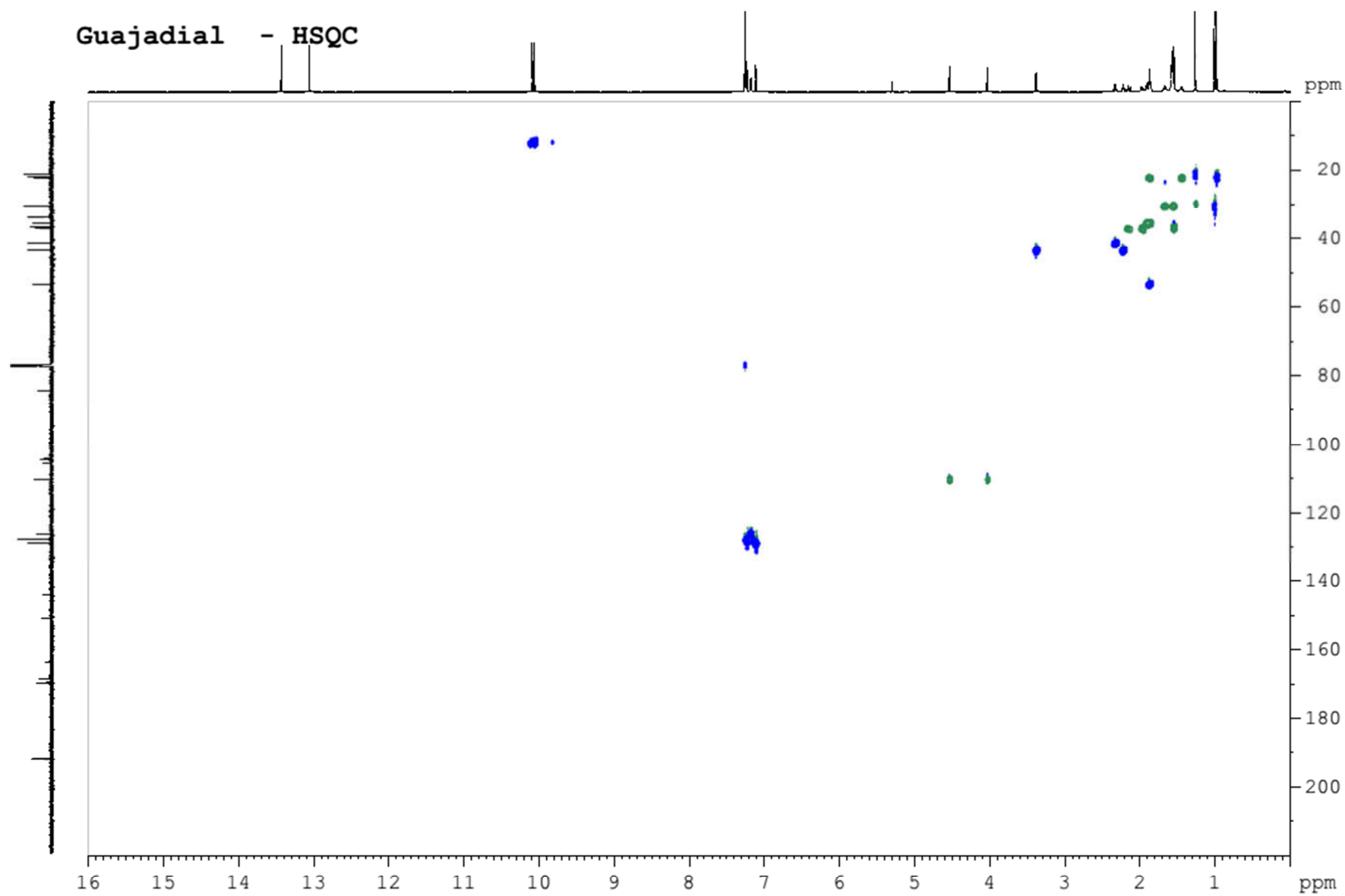
----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOALS 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028090 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



EP11: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (5).



EP12: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (5).

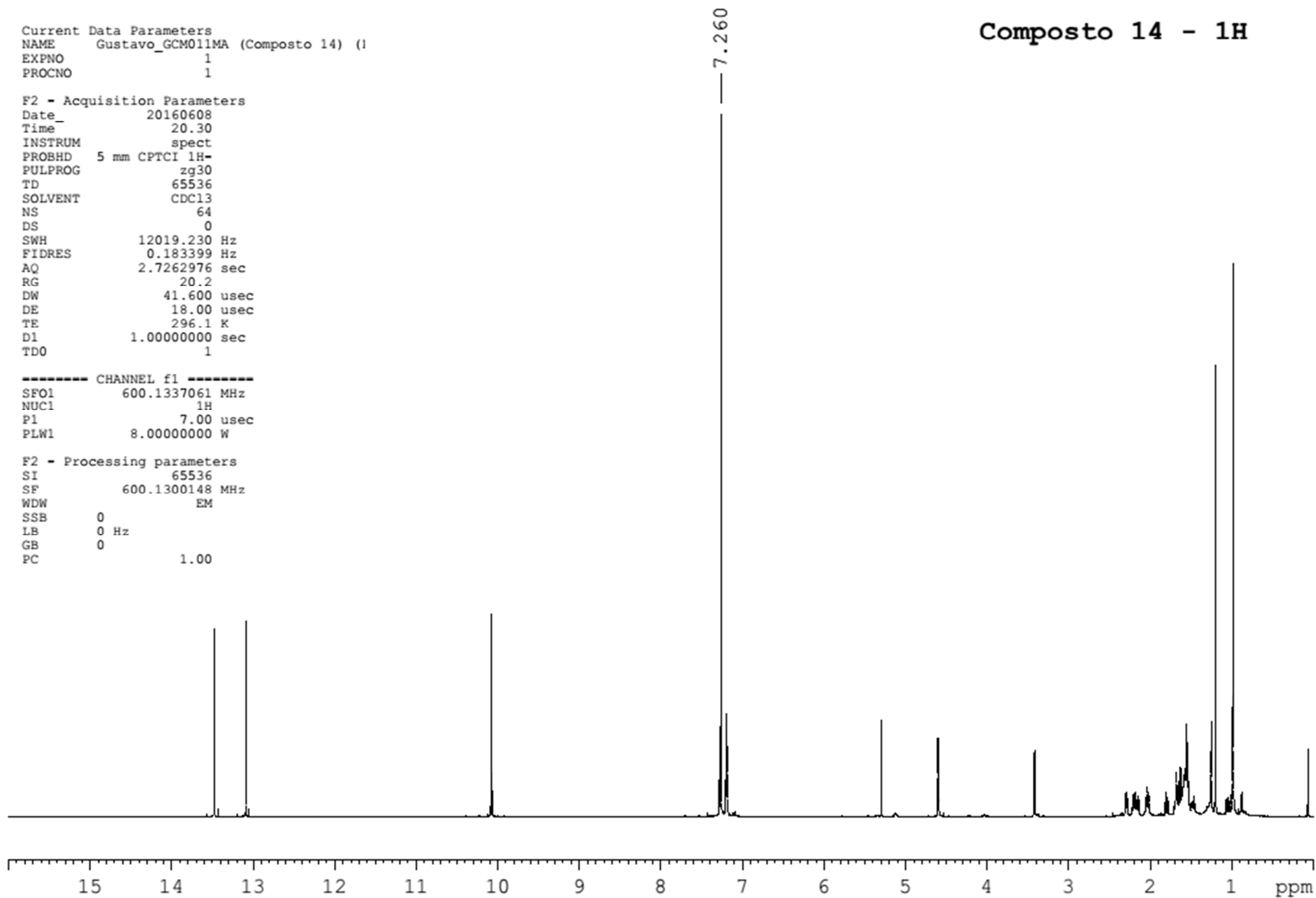
Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM011MA (Composto 14) (1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160608
Time_ 20.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 0
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 20.2
DW 41.600 usec
DE 18.00 usec
TE 296.1 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 600.1337061 MHz
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PLW1 8.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300148 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

Composto 14 - 1H



EP13: ¹H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (6).

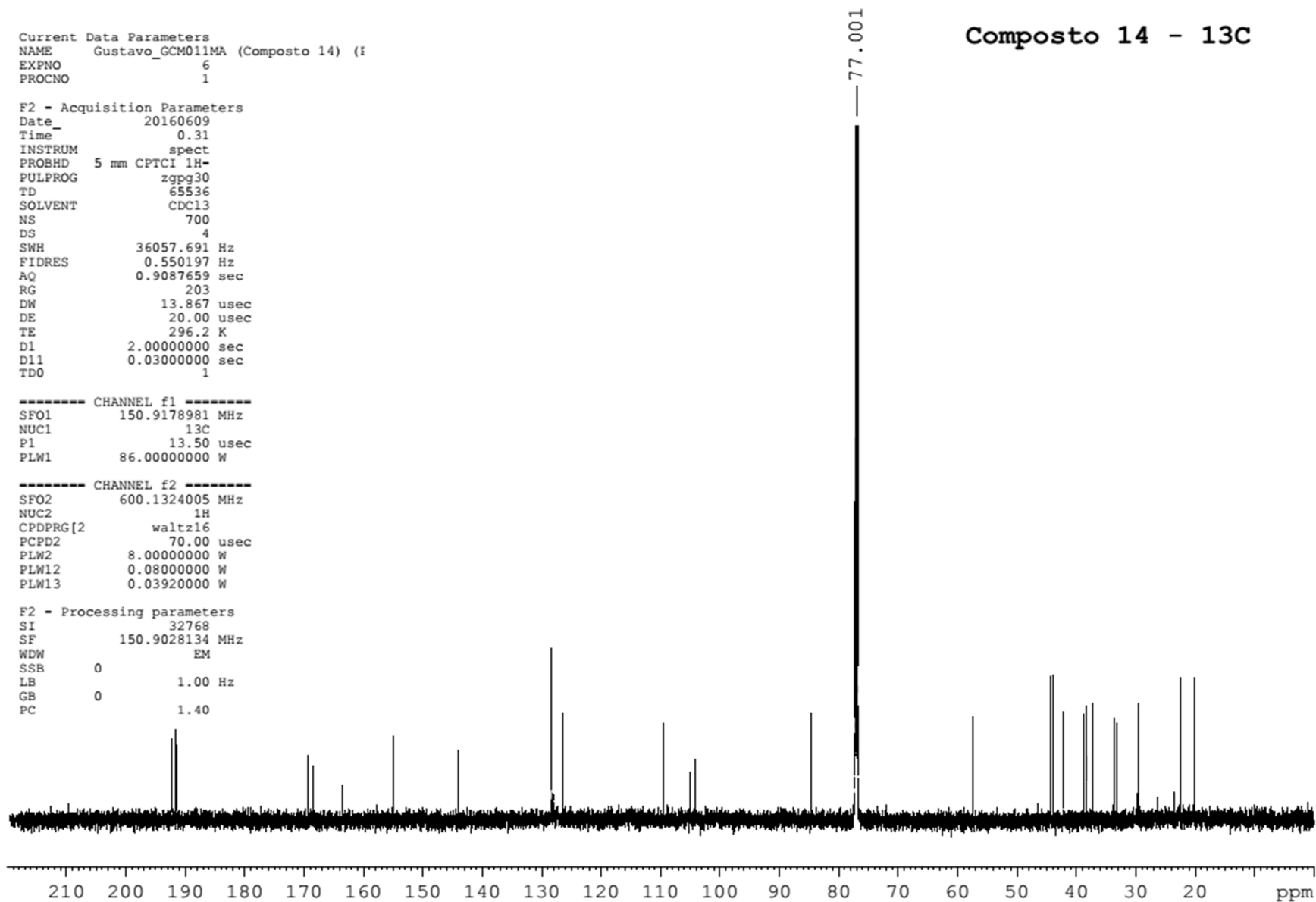
Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM011MA (Composto 14) (I
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160609
Time 0.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 700
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 296.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
PLW1 86.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.00000000 W
PLW12 0.08000000 W
PLW13 0.03920000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028134 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



EP14: ^{13}C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (6).

Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM011MA (Composto 14) (P
 EXPNO 13
 PROCNO 1

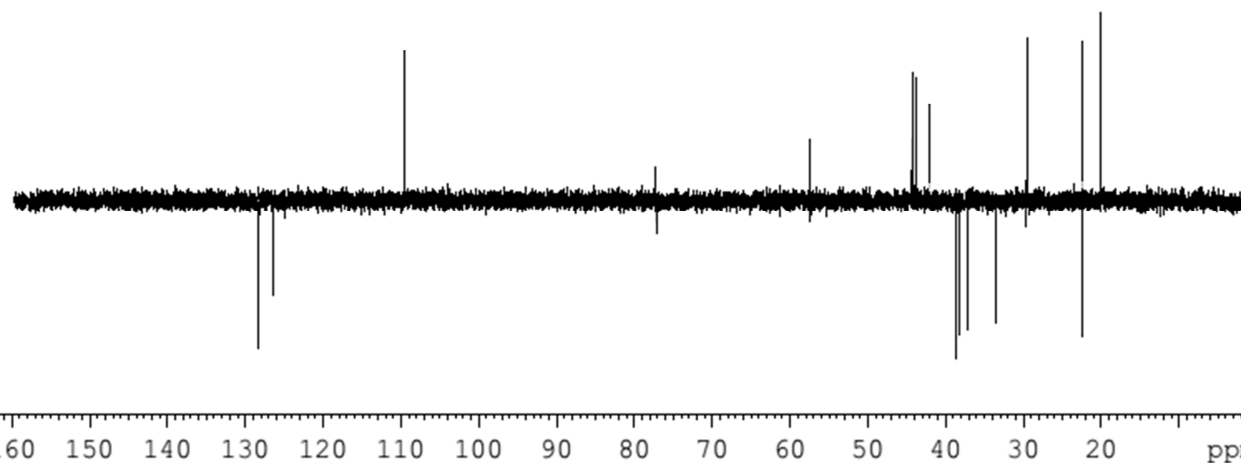
Composto 14 - DEPT 135

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160609
 Time_ 8.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 250
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 203
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 296.2 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOALS 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

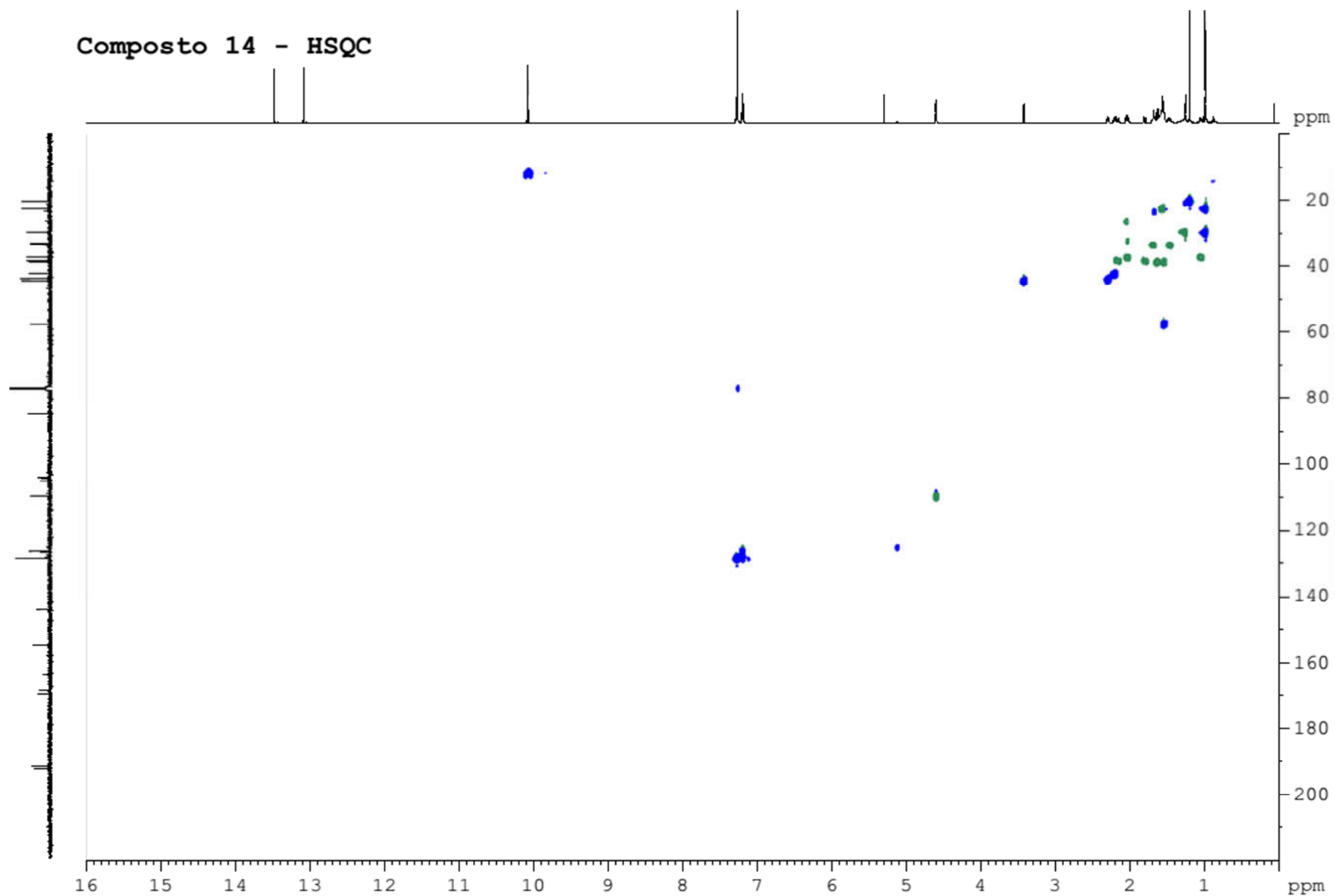
----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028090 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



EP15: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (6).

Composto 14 - HSQC



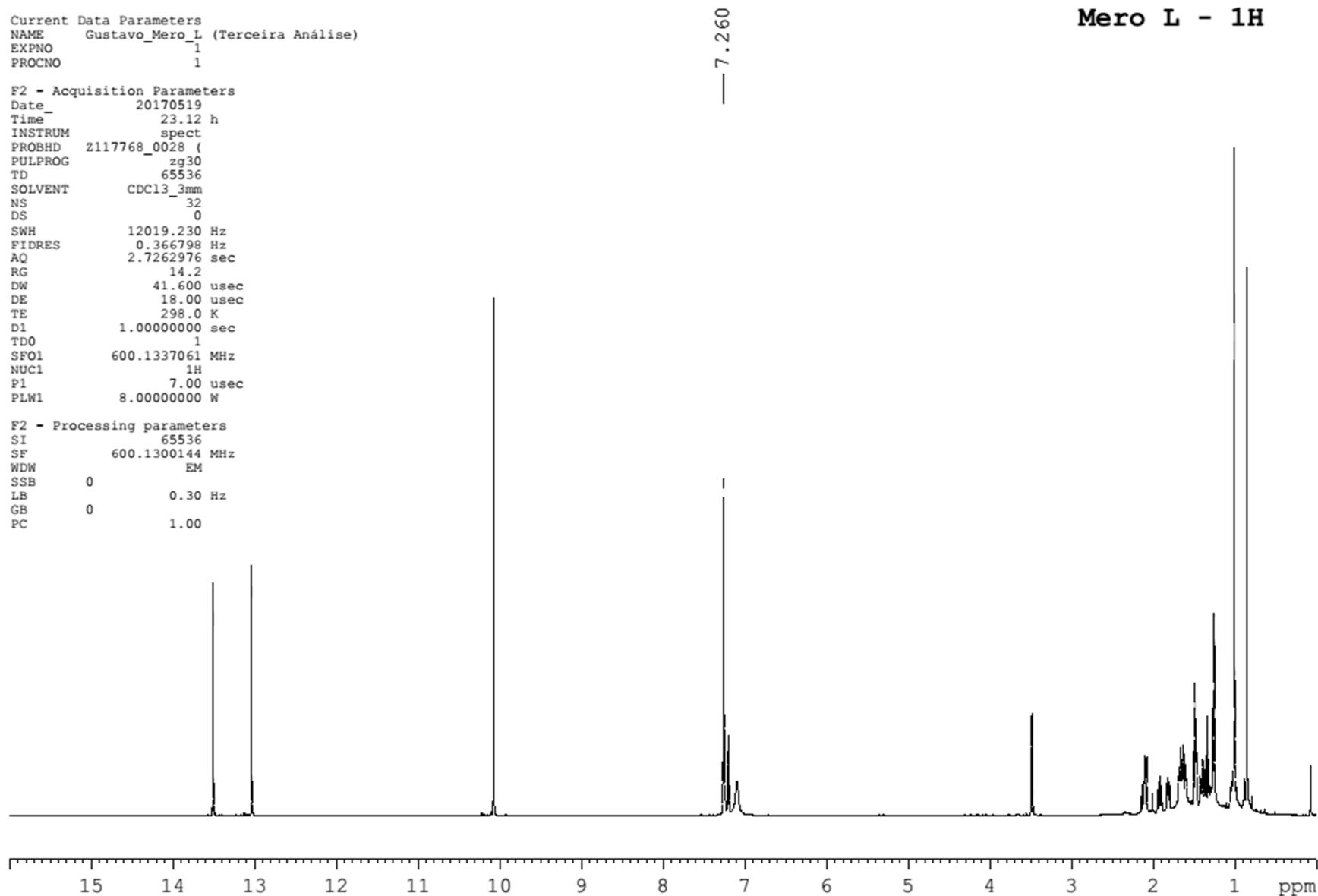
EP16: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (6).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_Mero_L (Terceira Análise)
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170519
Time_ 23.12 h
INSTRUM spect
PROBHD Z117768_0028 (
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3_3mm
NS 32
DS 0
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 14.2
DW 41.600 usec
DE 18.00 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1
SFO1 600.1337061 MHz
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PLW1 8.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300144 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Mero L - 1H

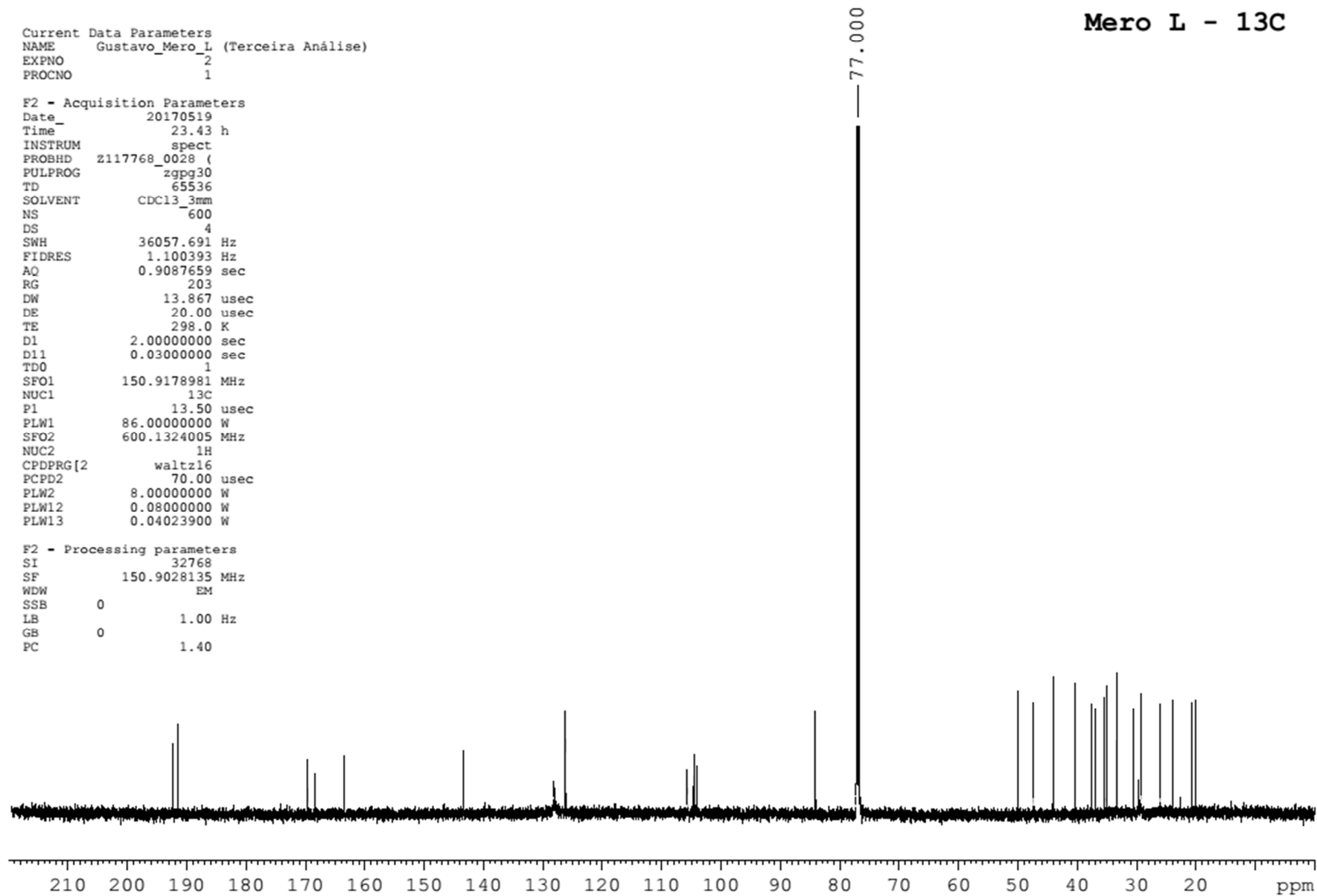
EP17: ¹H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (8).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_Mero_L (Terceira Análise)
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170519
Time_ 23.43 h
INSTRUM spect
PROBHD Z117768_0028 (
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13_3mm
NS 600
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 1.100393 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
PLW1 86.00000000 W
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.00000000 W
PLW12 0.08000000 W
PLW13 0.04023900 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028135 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Mero L - 13C



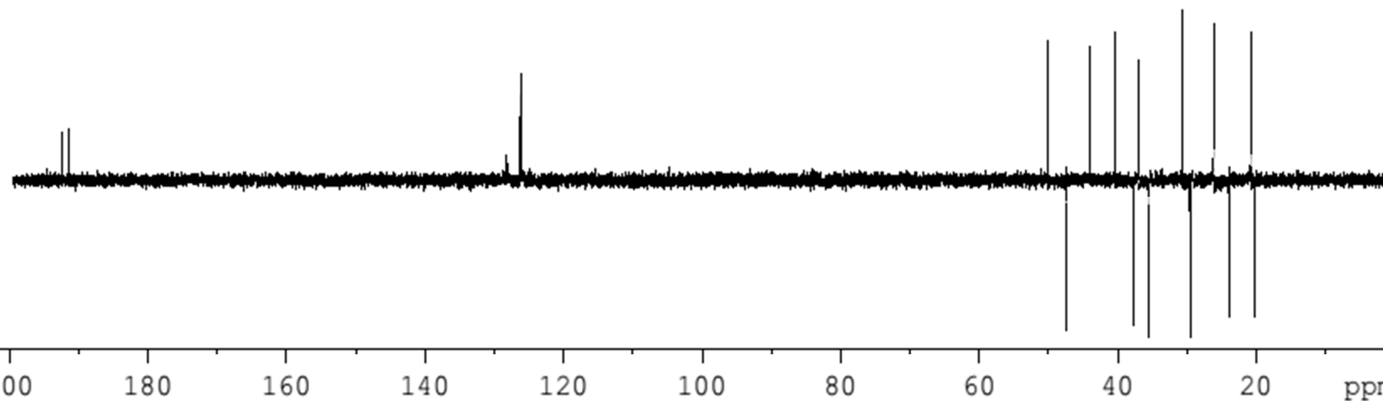
EP18: ^{13}C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (8).

Mero L - DEPT 135

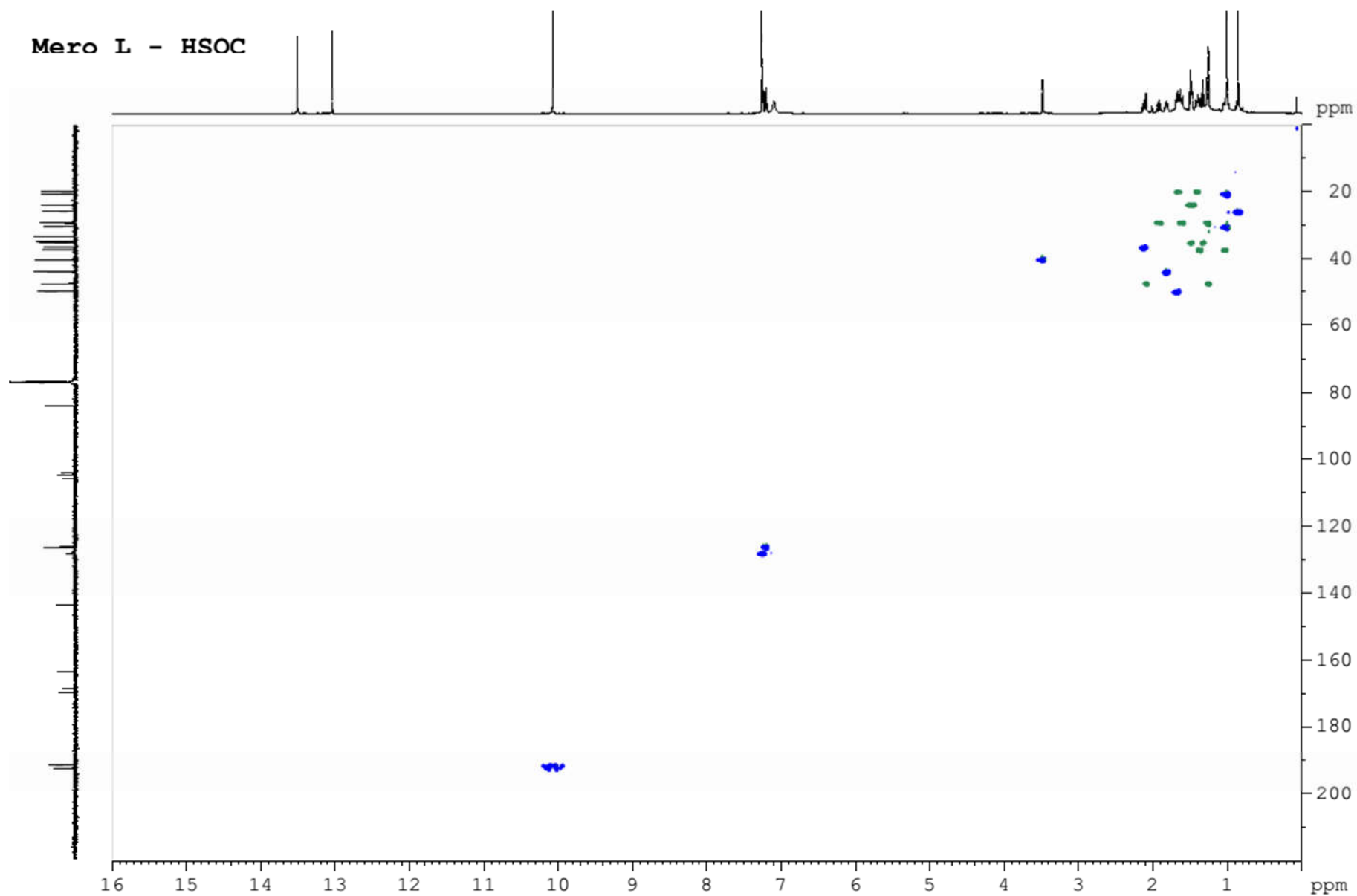
Current Data Parameters
NAME Gustavo_Mero_L (Terceira Análise)
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170522
Time_ 7.47 h
INSTRUM spect
PROBHD z117768_0028 (
PULPROG deptsp135
TD 65536
SOLVENT CDCl3_3mm
NS 300
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 1.100393 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 296.1 K
CNST2 145.0000000
D1 2.00000000 sec
D2 0.00344828 sec
D12 0.00002000 sec
TD0 1
SFO1 150.9148800 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
P13 2000.00 usec
PLW0 0 W
PLW1 86.00000000 W
SPNAM[5] Crp60comp.4
SPOALS 0.500
SPOFFS5 0 Hz
SPW5 23.94700050 W
SFO2 600.1319193 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
P3 7.00 usec
P4 14.00 usec
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.00000000 W
PLW12 0.08000000 W

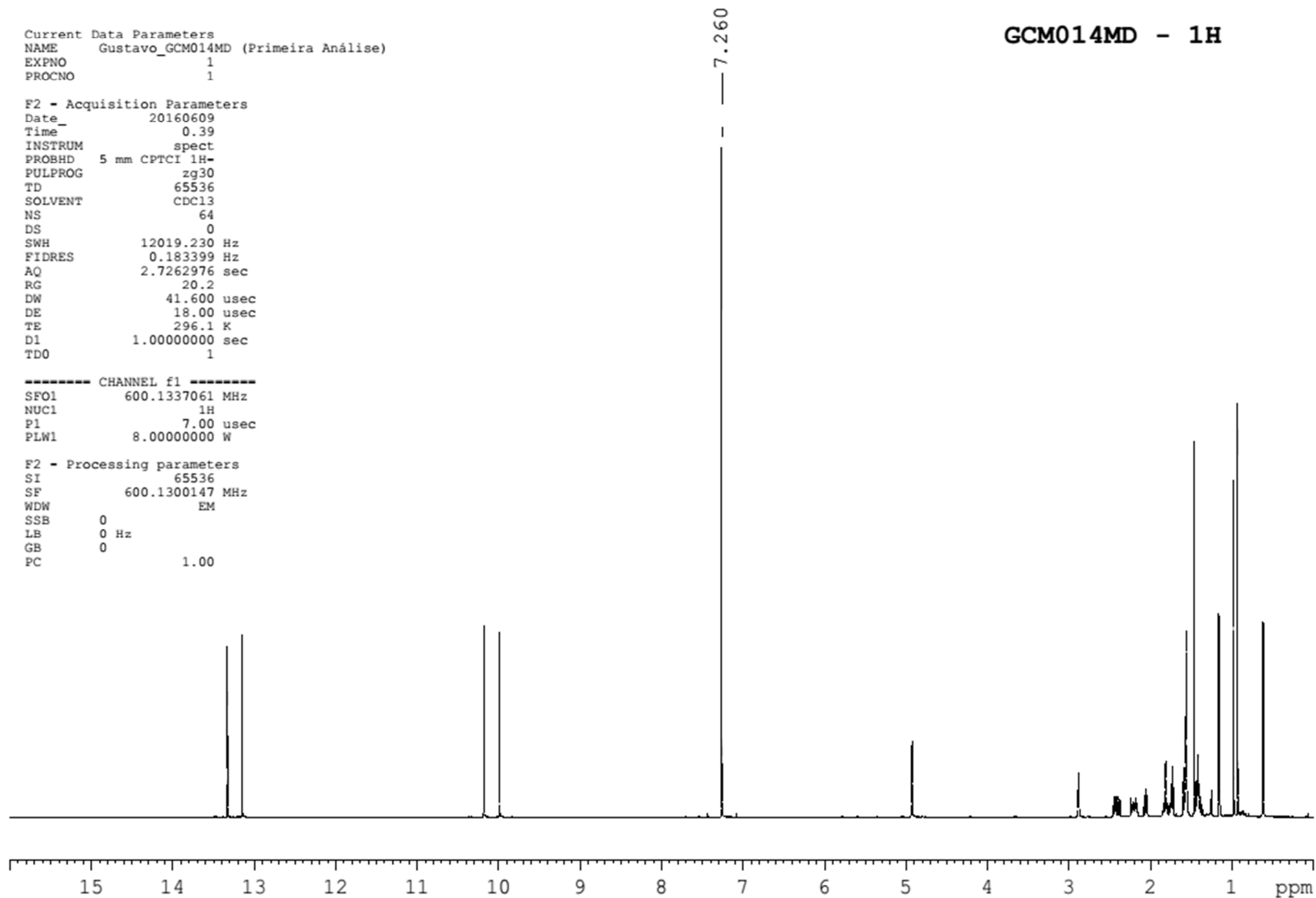
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028090 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



EP19: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (8).



EP20: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (8).

EP21: ^1H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (14).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM014MD (Primeira Análise)
EXPNO 5
PROCNO 1

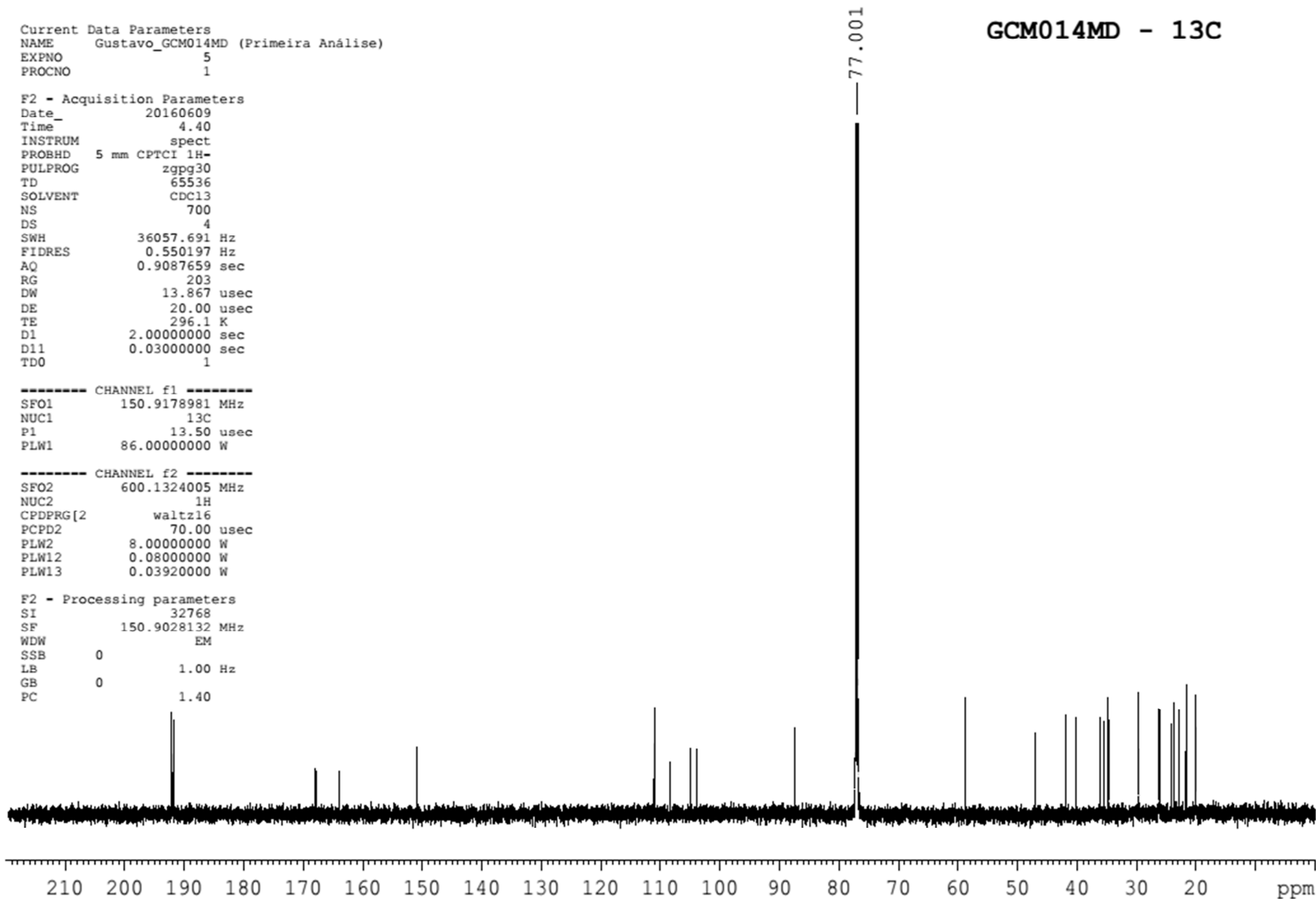
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160609
Time 4.40
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 700
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 296.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
PLW1 86.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.00000000 W
PLW12 0.08000000 W
PLW13 0.03920000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028132 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

GCM014MD - 13C

EP22: ¹³C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (14).

GCM014MD - DEPT 135

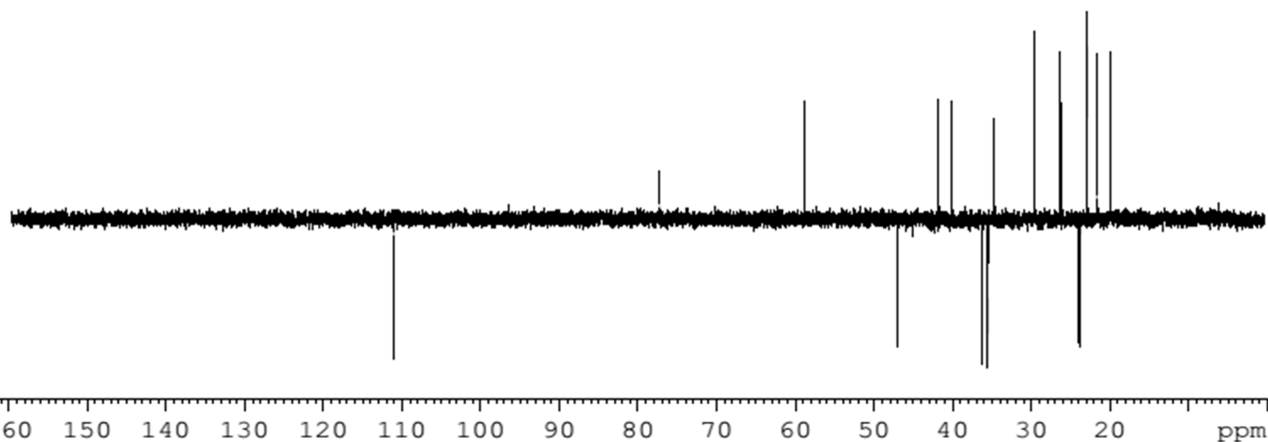
Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM014MD (Primeira Análise)
 EXPNO 7
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160609
 Time 9.28
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptspl35
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 400
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 203
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 296.1 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

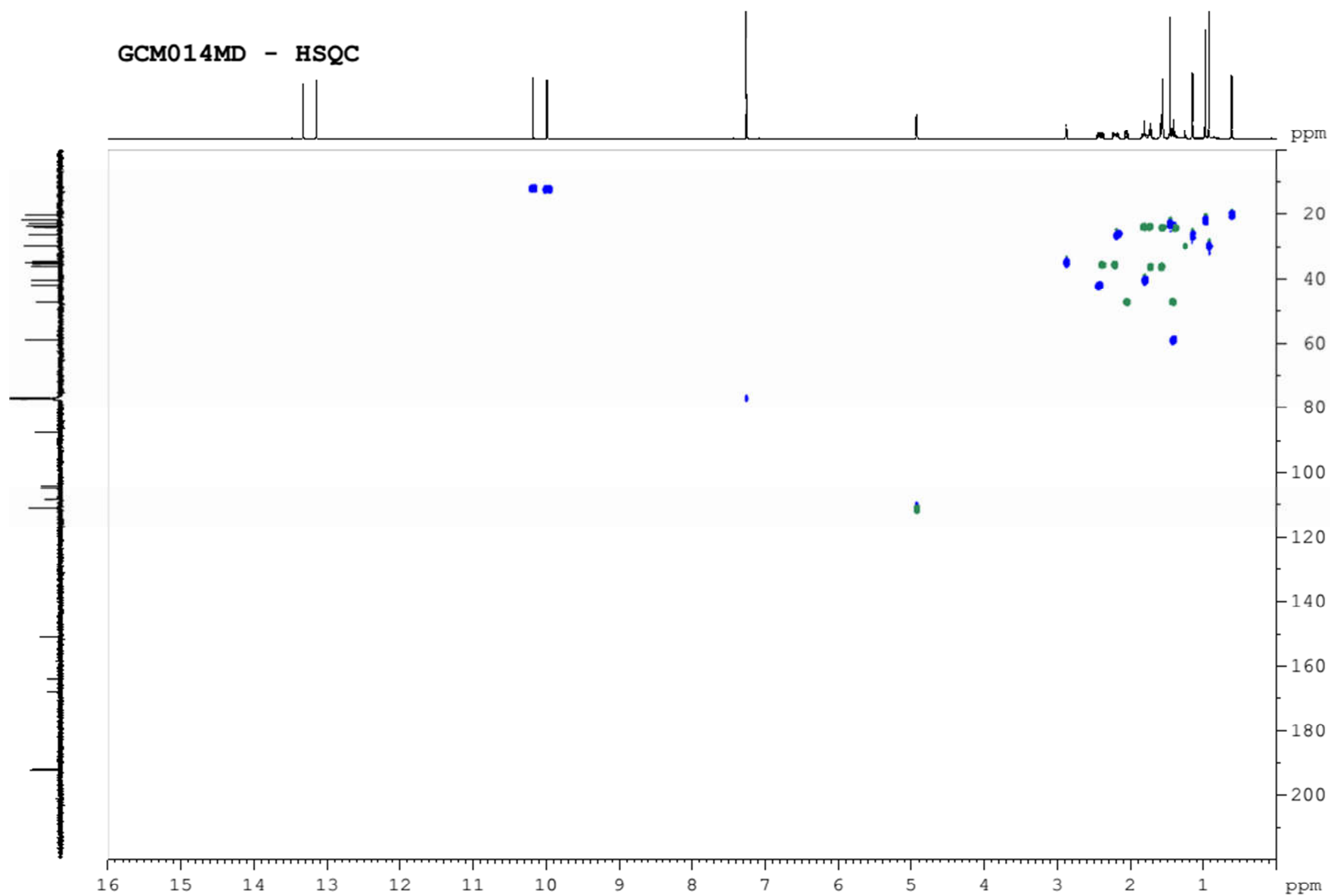
----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOALS 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

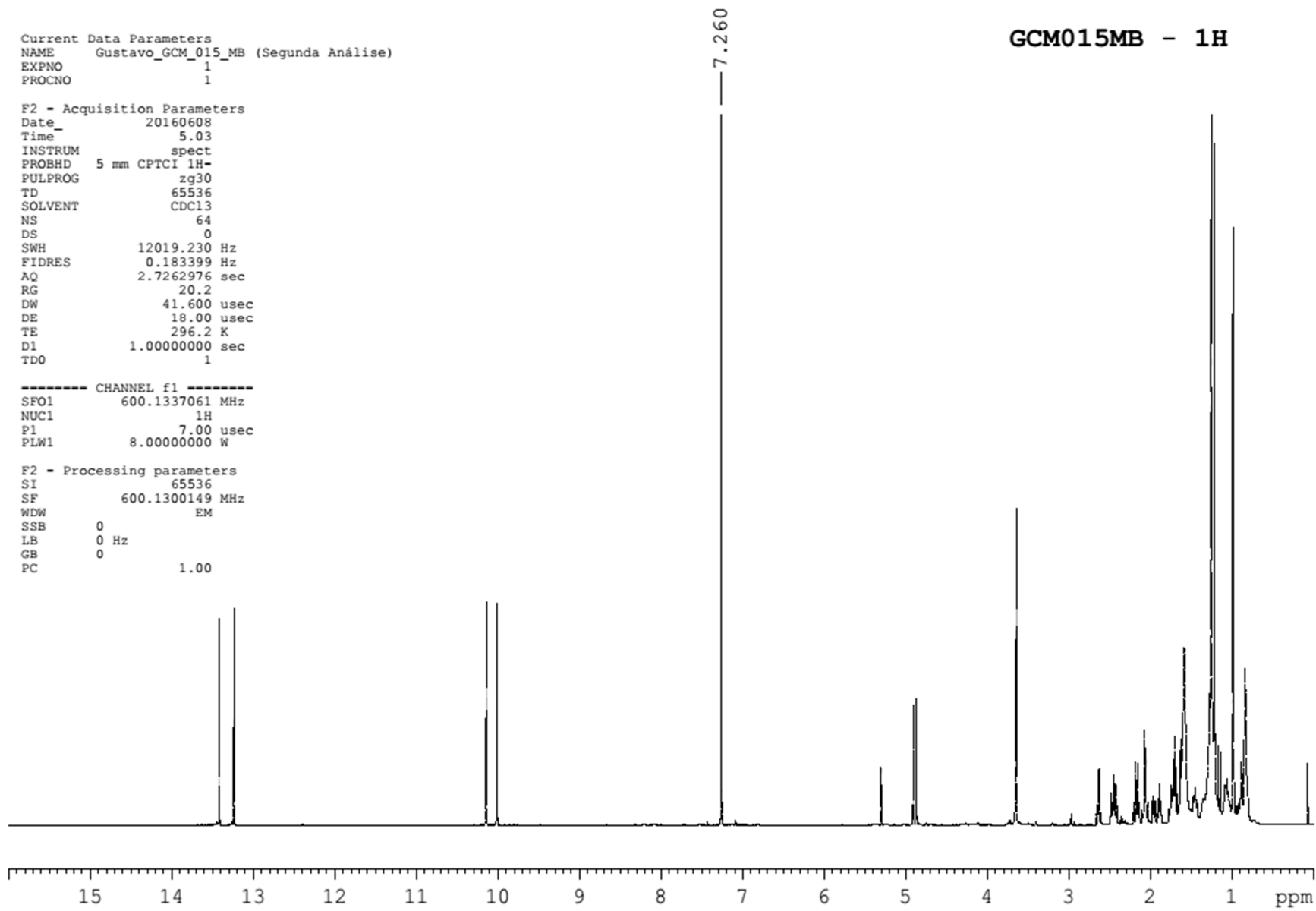
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028090 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



EP23: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (14).



EP24: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (14).

EP25: ¹H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (17).

Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM_015_MB (Terceira Análise)
 EXPNO 20
 PROCNO 1

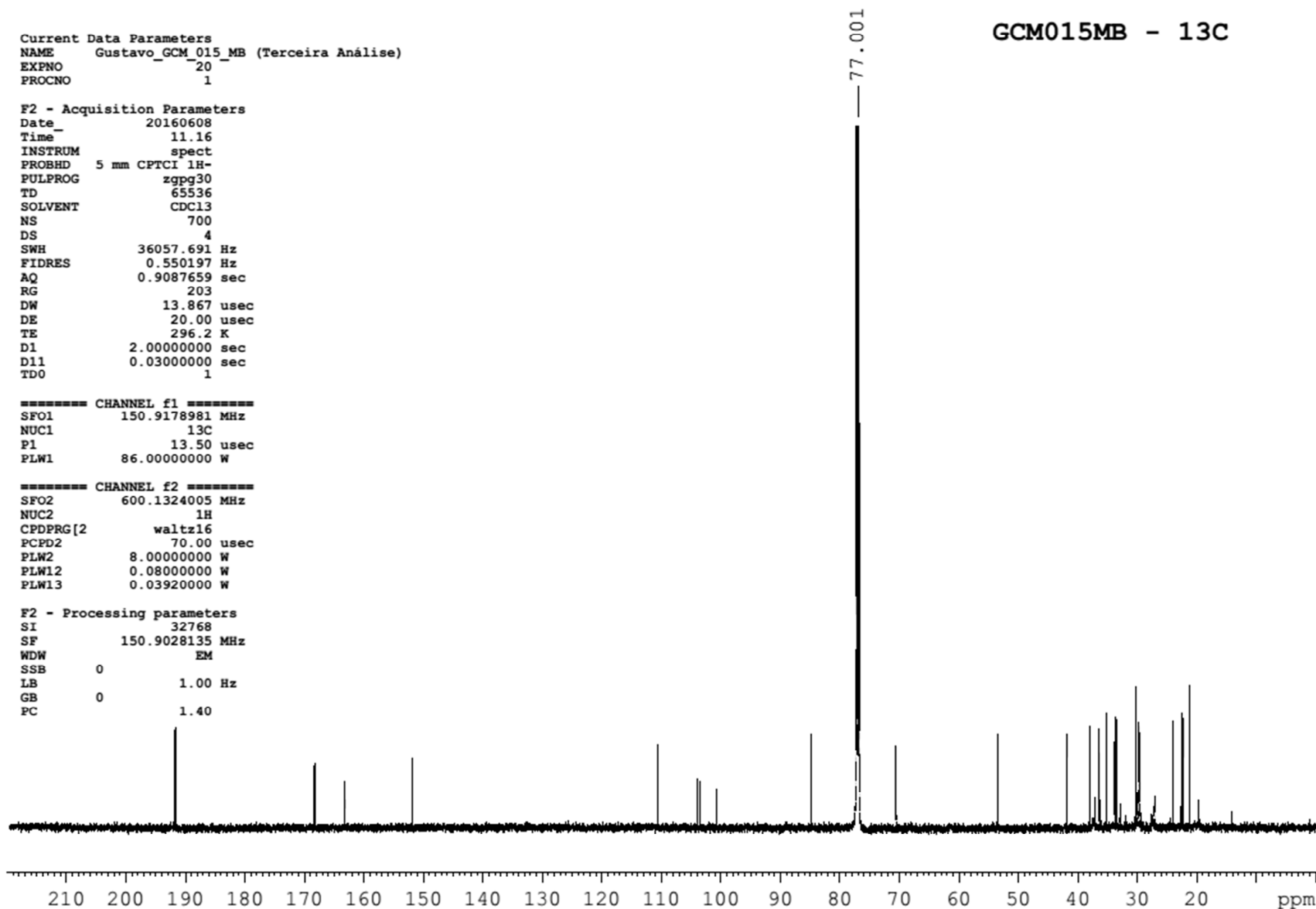
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160608
 Time_ 11.16
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 700
 DS 4
 SWH 36057.691 Hz
 FIDRES 0.550197 Hz
 AQ 0.9087659 sec
 RG 203
 DW 13.867 usec
 DE 20.00 usec
 TE 296.2 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 150.9178981 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 PLW1 86.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 600.1324005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W
 PLW13 0.03920000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028135 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

GCM015MB - 13C



EP26: ¹³C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (17).

GCM015MB - DEPT 135

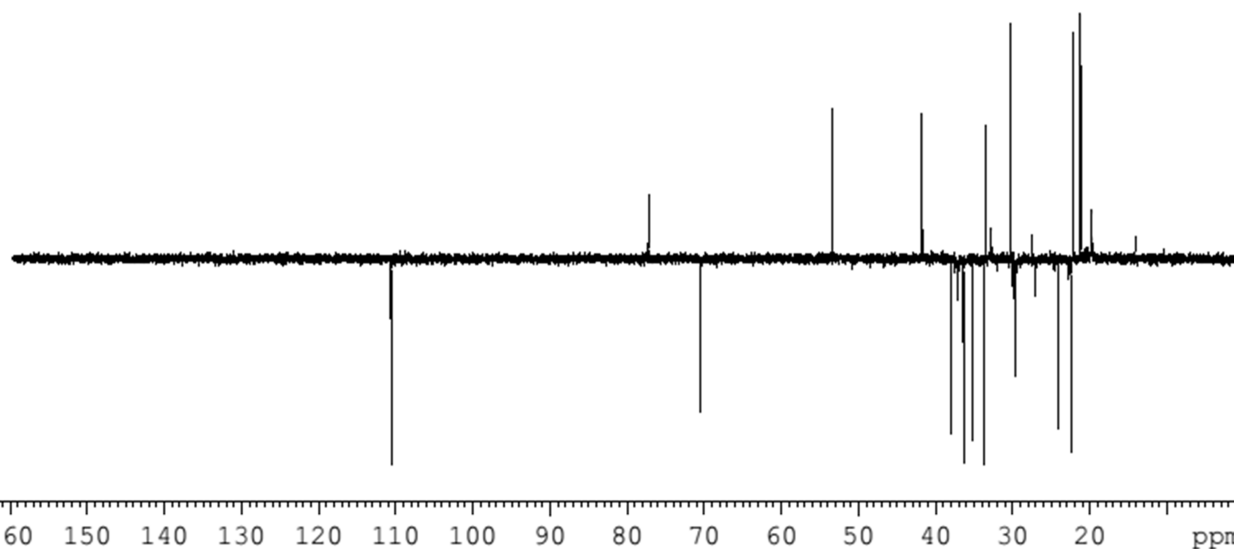
Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM_015_MB (Terceira Análise)
 EXPNO 30
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160608
 Time_ 12.19
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 500
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 203
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 296.2 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.0000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

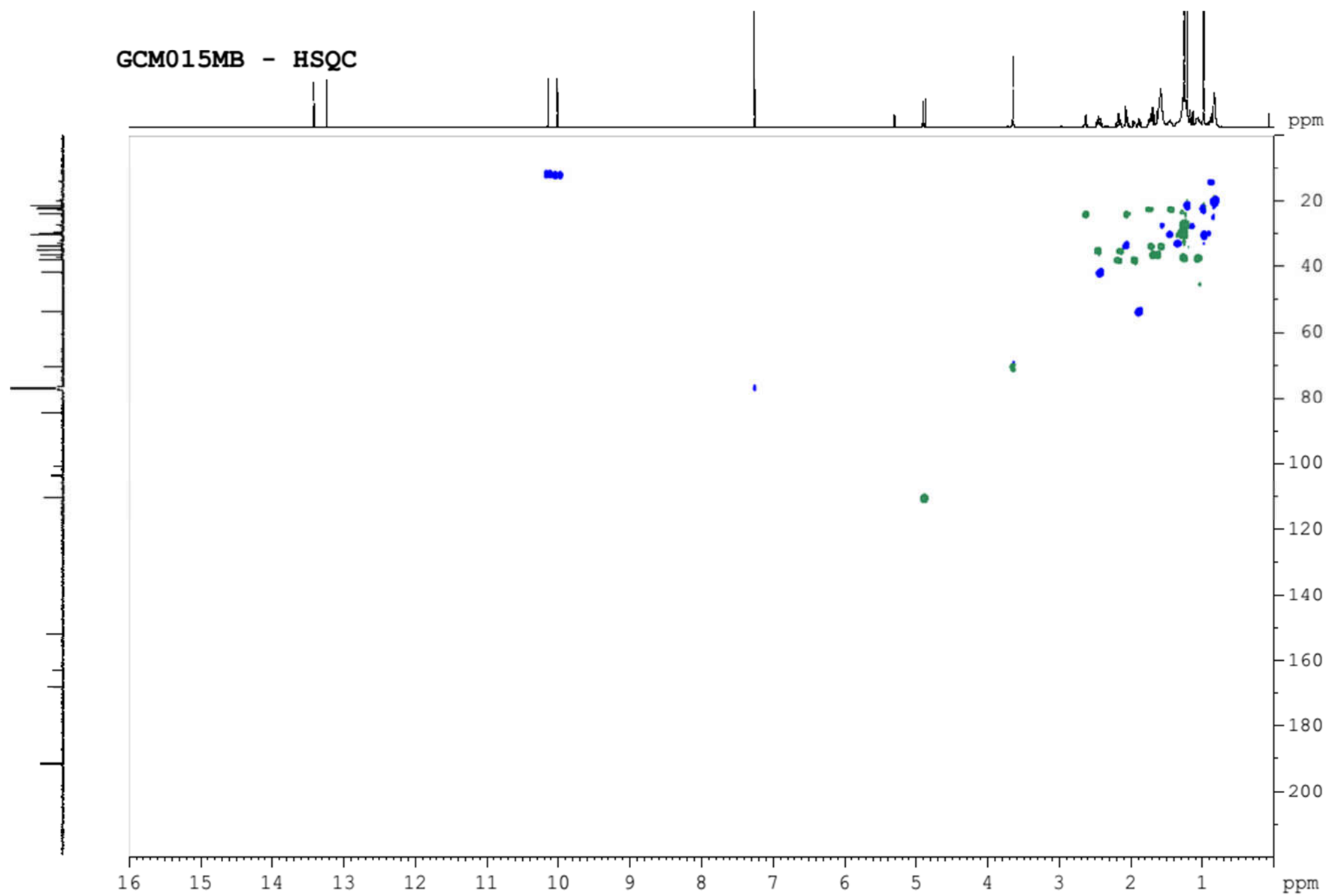
----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOAL5 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

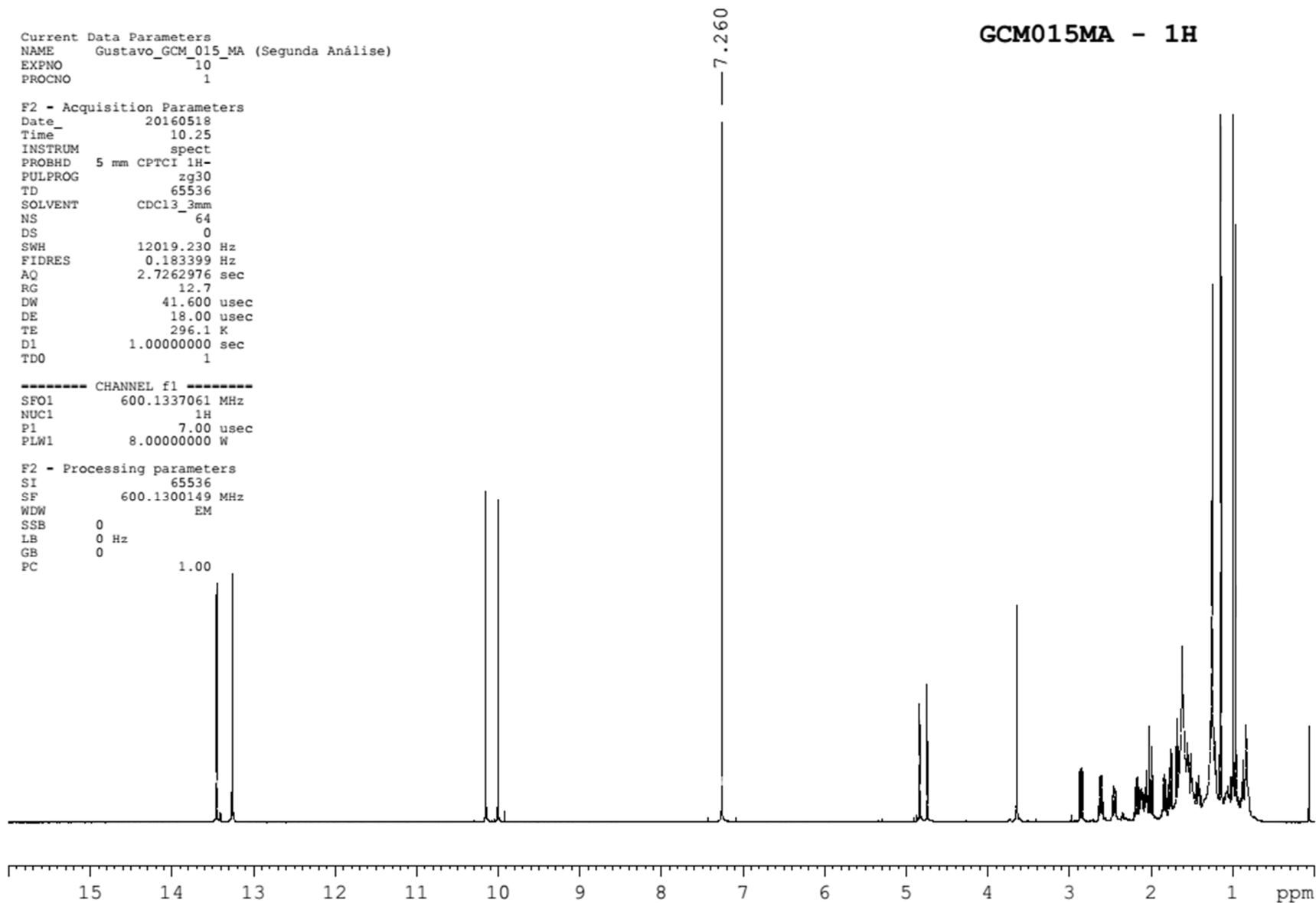
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028090 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



EP27: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (17).



EP28: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (17).

EP29: ¹H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (18).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM_015_MA (Segunda Análise)
EXPNO 20
PROCNO 1

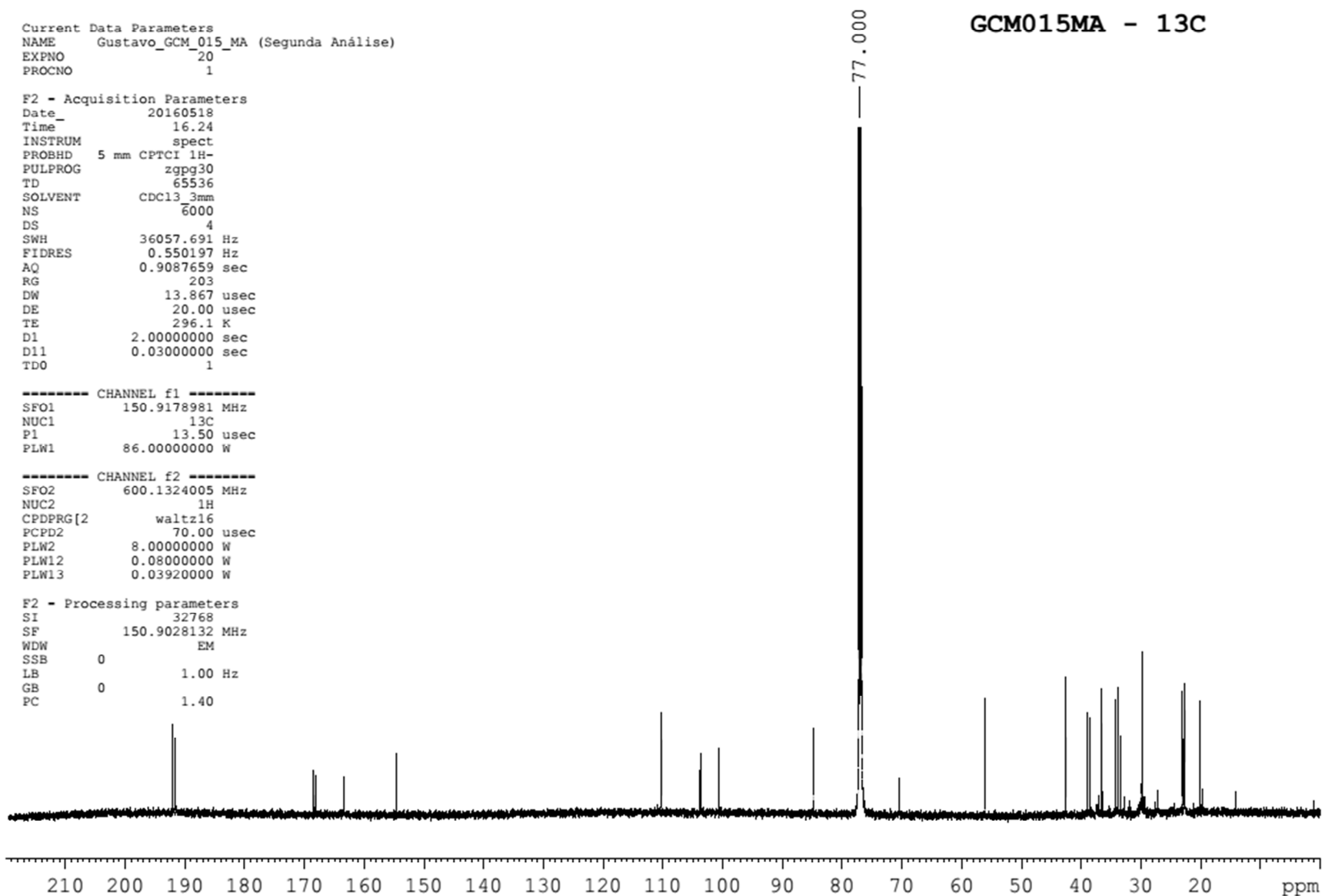
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160518
Time 16.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13_3mm
NS 6000
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 296.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
PLW1 86.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.00000000 W
PLW12 0.08000000 W
PLW13 0.03920000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028132 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

GCM015MA - 13C

EP30: ¹³C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (18).

GCM015MA - DEPT 135

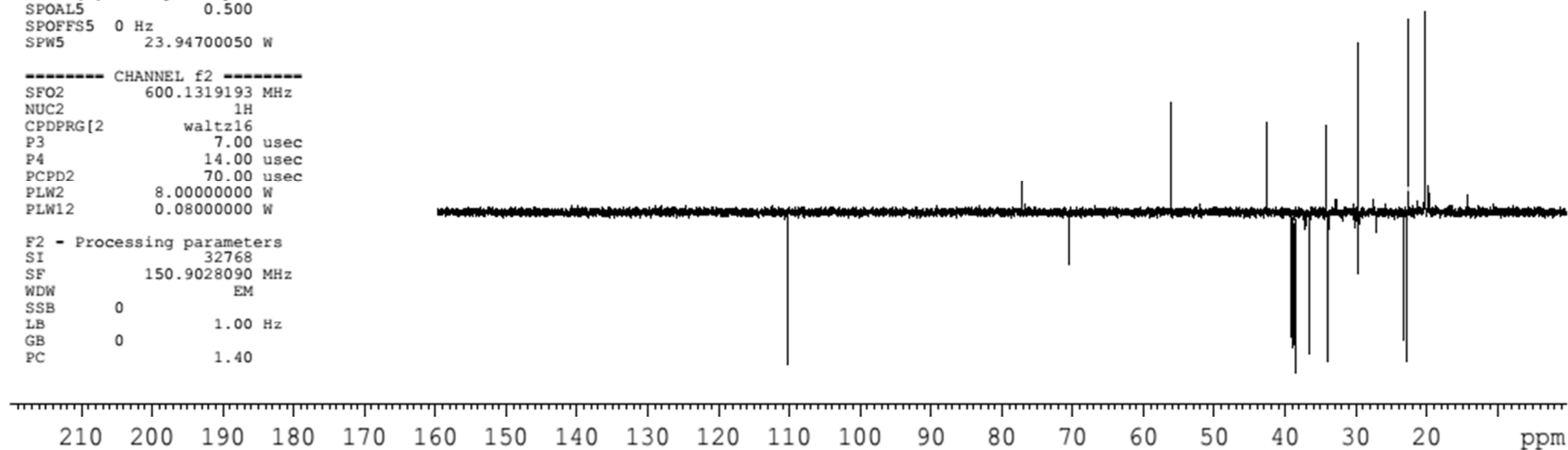
Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM_015_MA (Segunda Análise)
 EXPNO 30
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160519
 Time 0.11
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3_3mm
 NS 3000
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 203
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 296.1 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.0000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

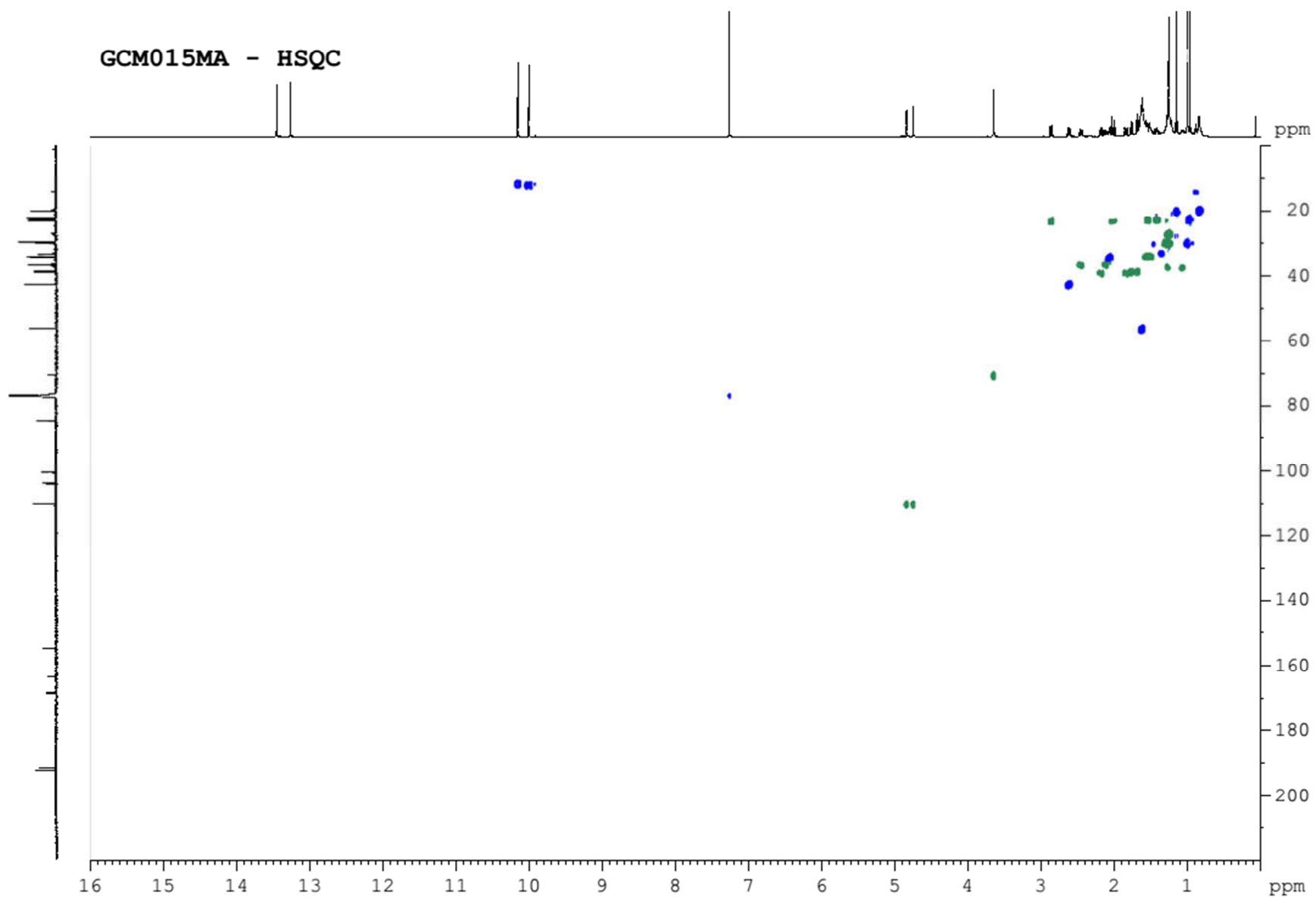
----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOALS 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028090 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



EP31: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (18).



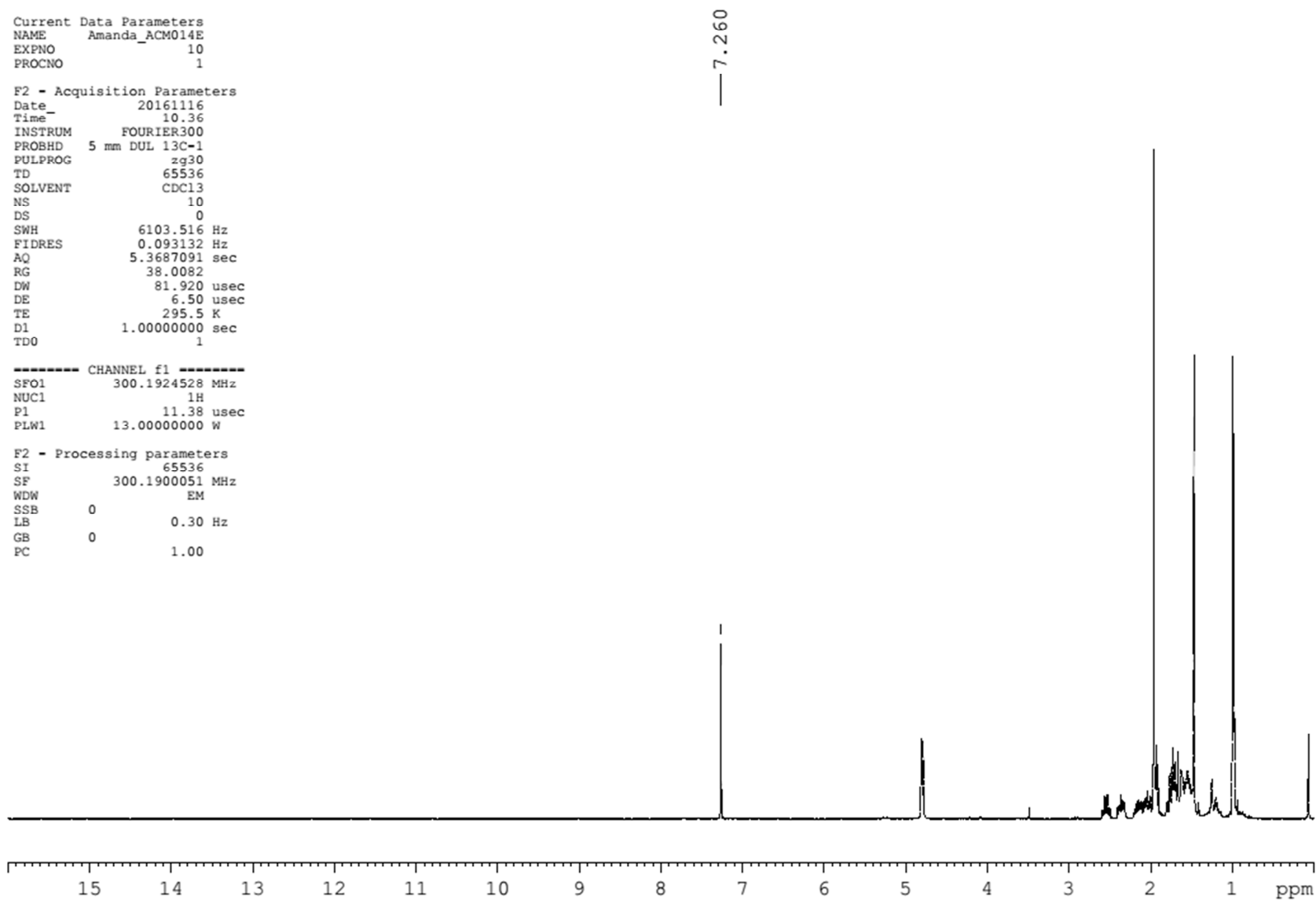
EP32: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (18).

Current Data Parameters
NAME Amanda_ACM014E
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161116
Time_ 10.36
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 10
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.093132 Hz
AQ 5.3687091 sec
RG 38.0082
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 295.5 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1924528 MHz
NUC1 1H
P1 11.38 usec
PLW1 13.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1900051 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



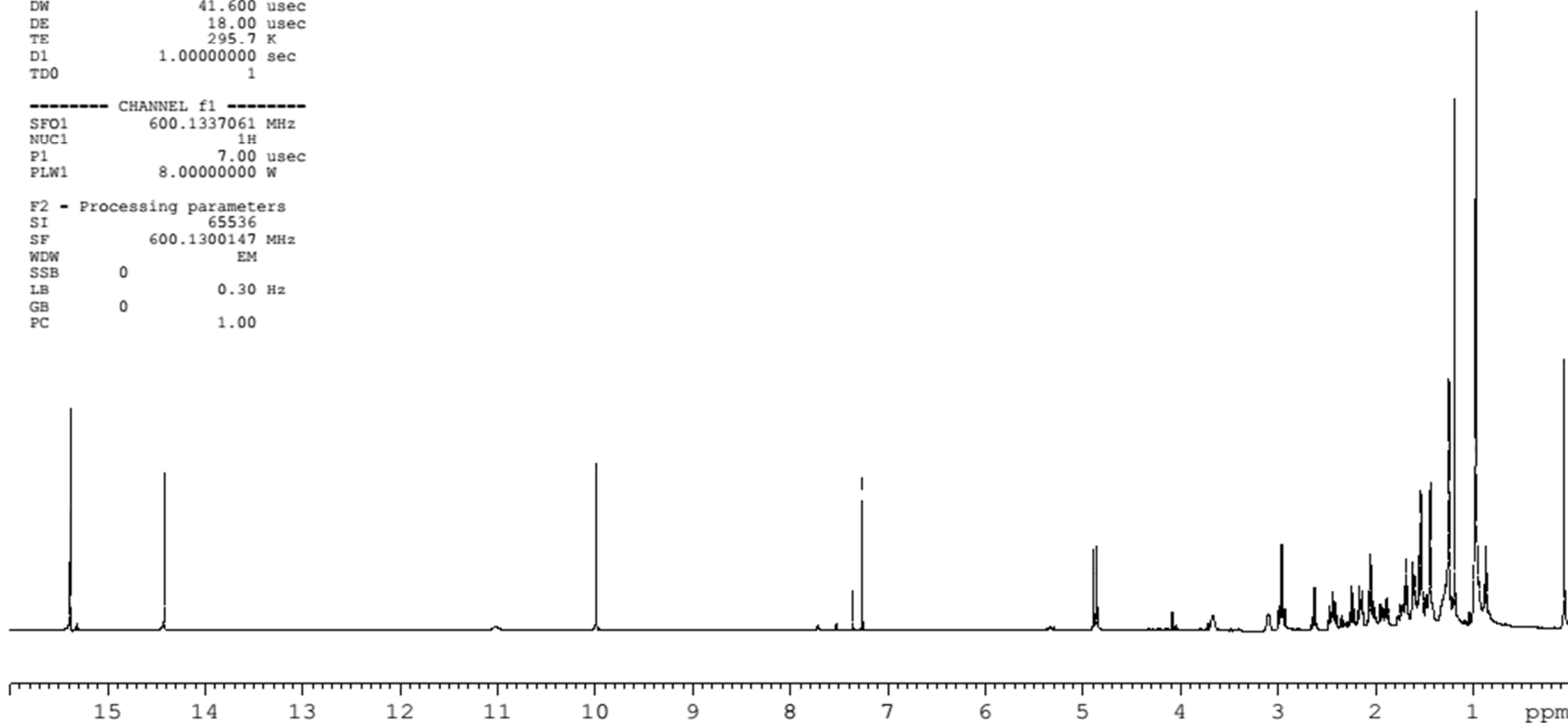
EP33: ^1H RMN (300 MHz) Dímero β -cariofileno.

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM032MH (Segunda Analise)
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170408
Time_ 6.53
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3_3mm
NS 32
DS 0
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 18
DW 41.600 usec
DE 18.00 usec
TE 295.7 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 600.1337061 MHz
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PLW1 8.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300147 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



EP34: ^1H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (27).

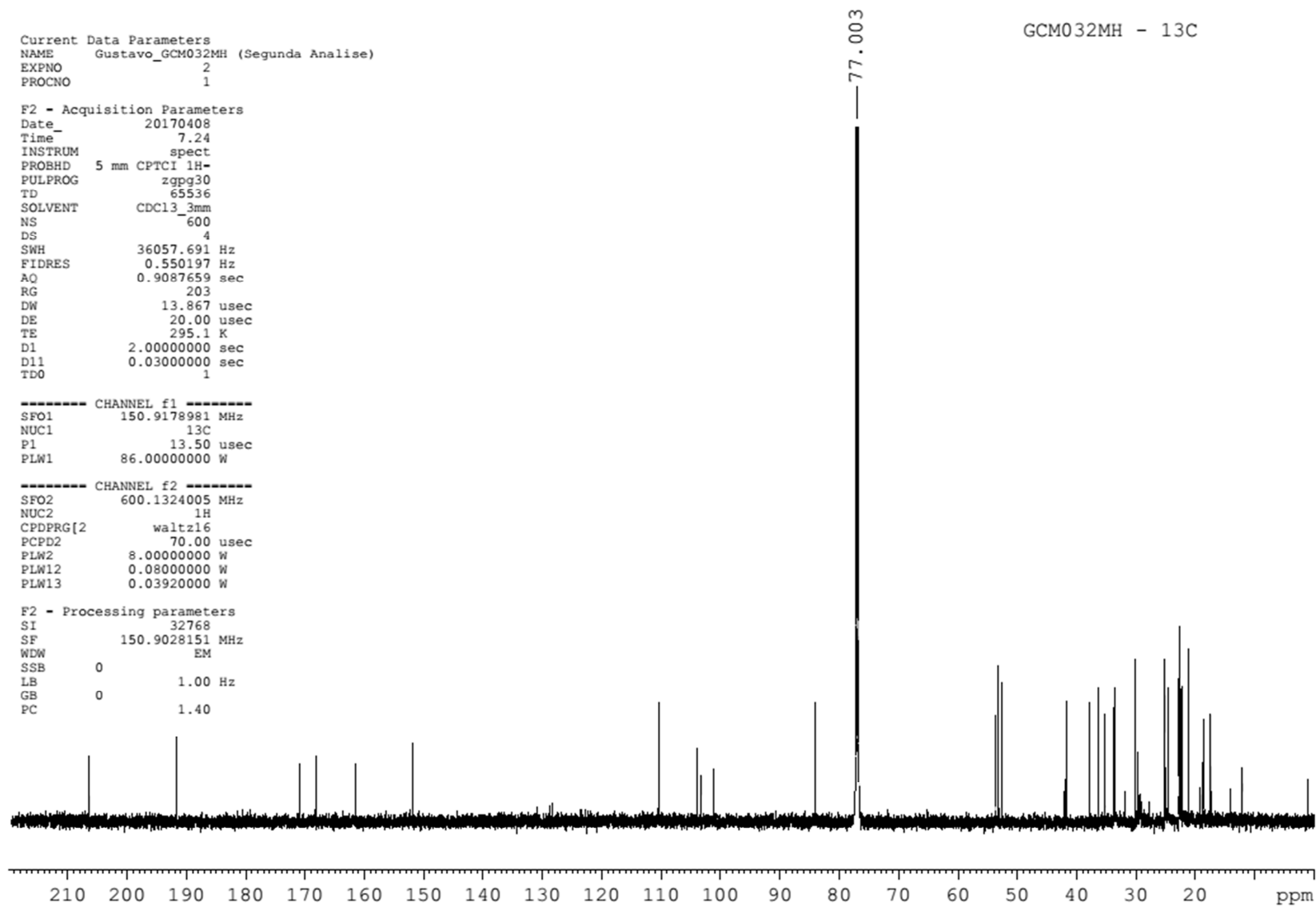
Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM032MH (Segunda Analise)
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170408
Time 7.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3_3mm
NS 600
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 295.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
PLW1 86.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.00000000 W
PLW12 0.08000000 W
PLW13 0.03920000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028151 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



EP35: ^{13}C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (27).

GCM032MH - DEPT 135

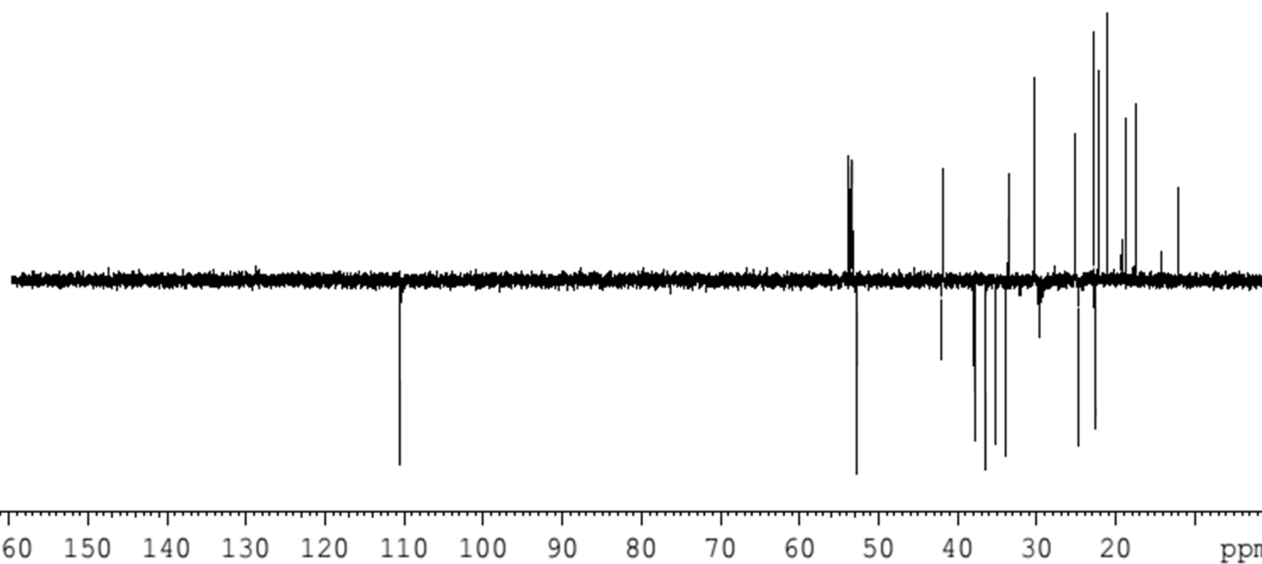
Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM032MH (Segunda Analise)
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170408
 Time 7.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT CDC13_3mm
 NS 300
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 2050
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 295.1 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

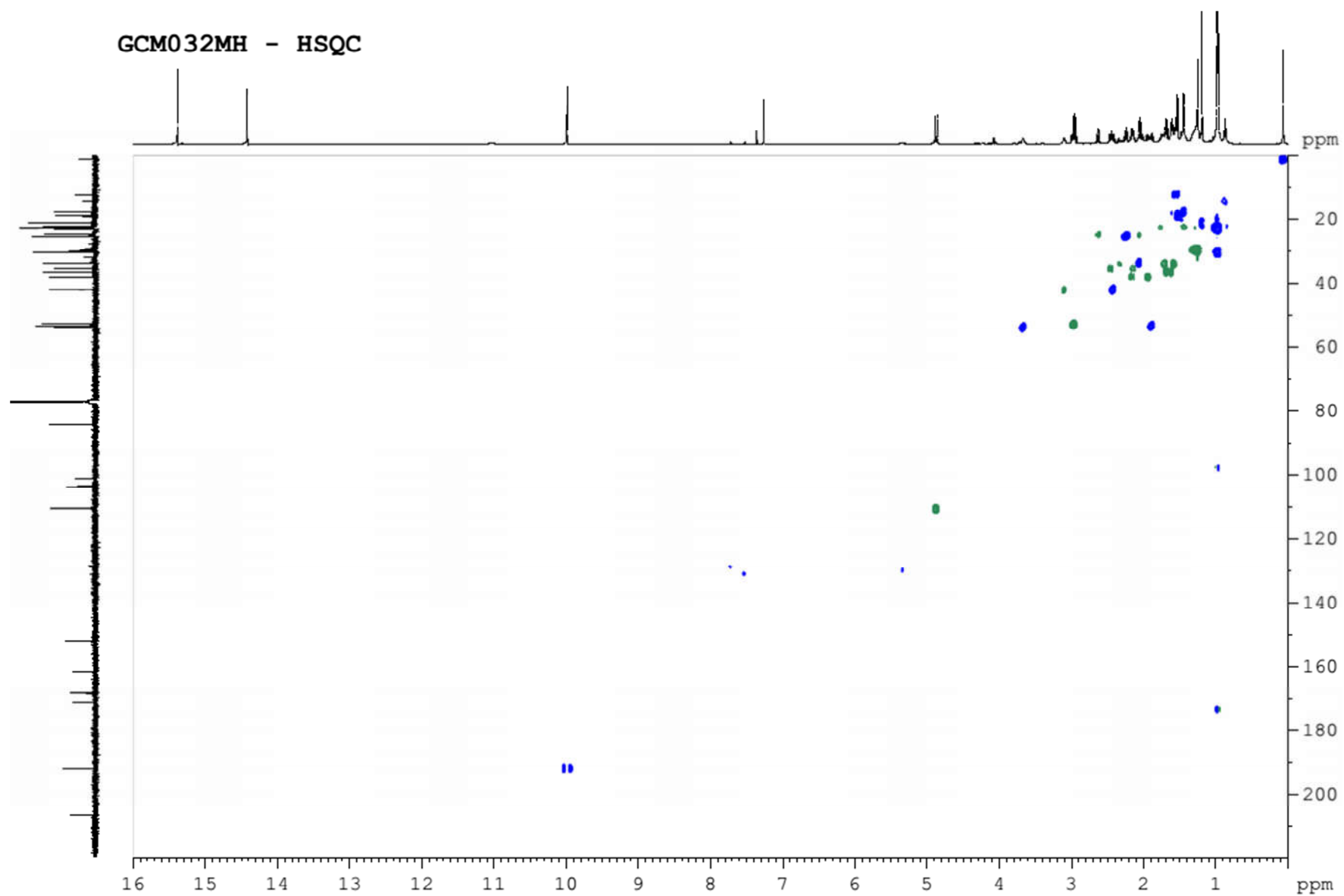
----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOALS 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028090 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



EP36: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (27).



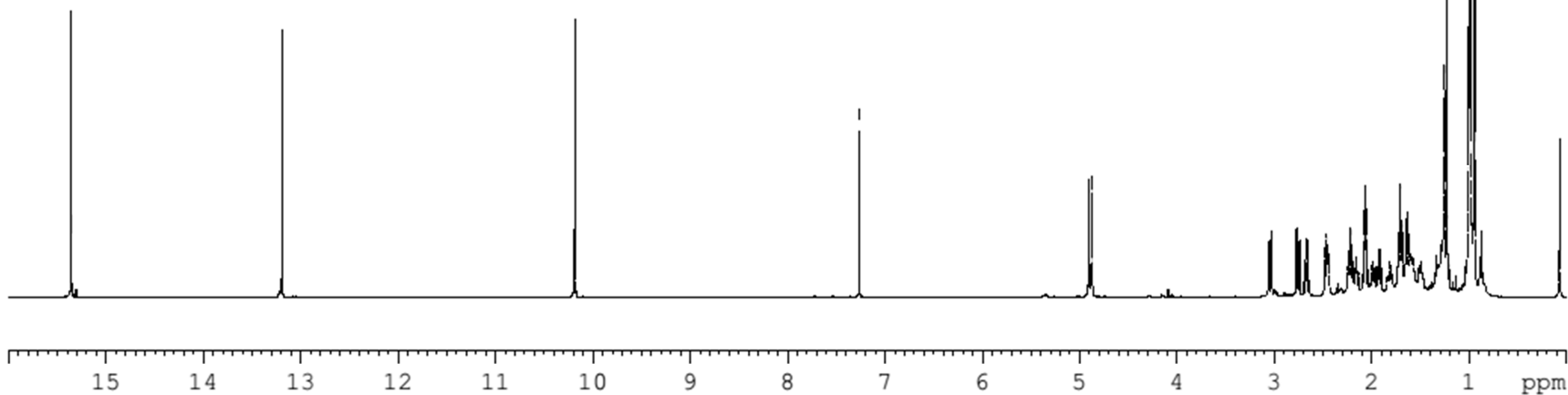
EP37: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (27).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM032MC (Terceira Analise)
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170408
Time 9.01
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13_3mm
NS 32
DS 0
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 18
DW 41.600 usec
DE 18.00 usec
TE 295.1 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 600.1337061 MHz
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PLW1 8.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300146 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



EP38: ^1H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (28).

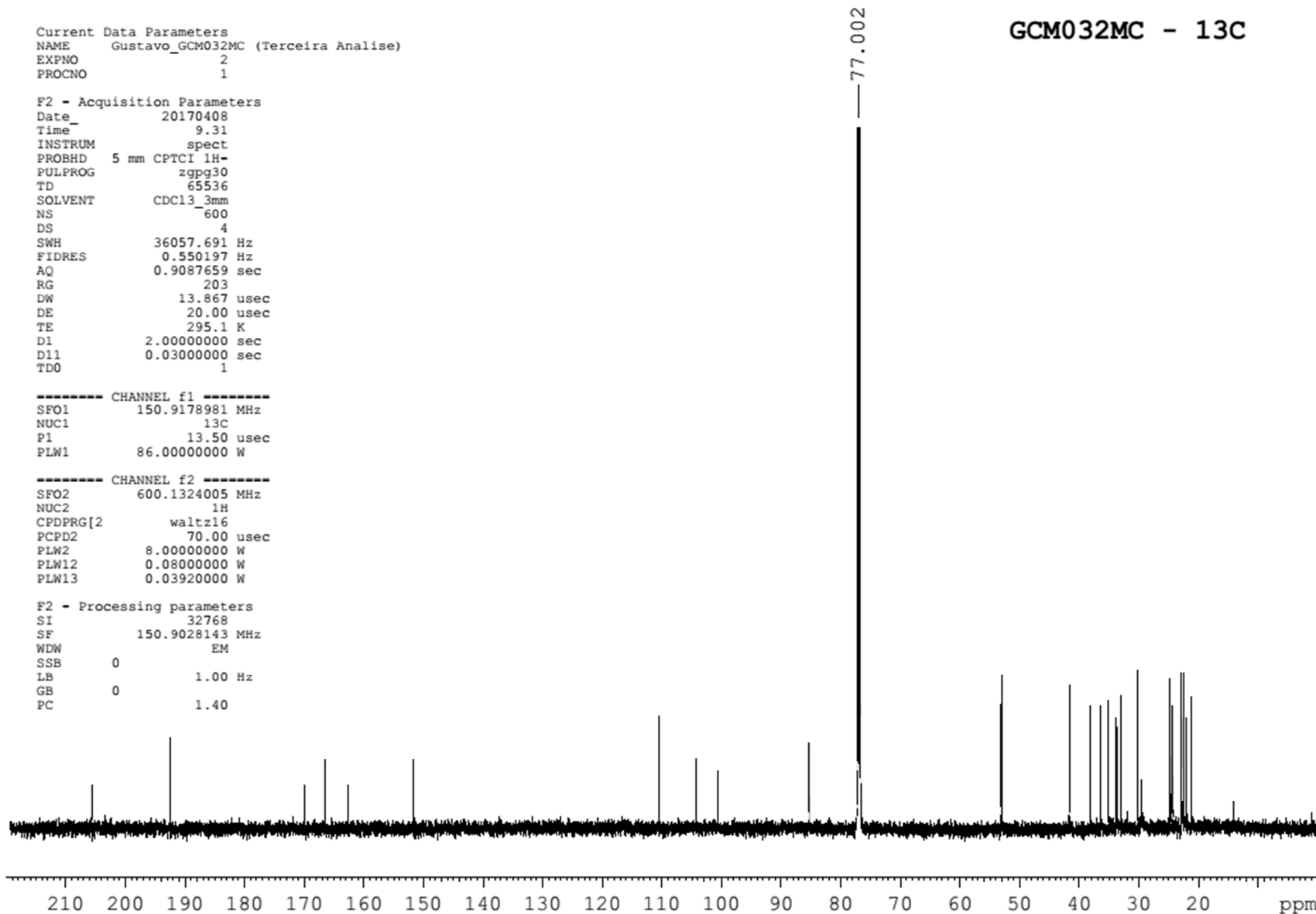
Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM032MC (Terceira Analise)
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170408
Time_ 9.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3_3mm
NS 600
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 295.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
PLW1 86.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.00000000 W
PLW12 0.08000000 W
PLW13 0.03920000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028143 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



EP39: ¹³C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (28).

GCM032MC - DEPT 135

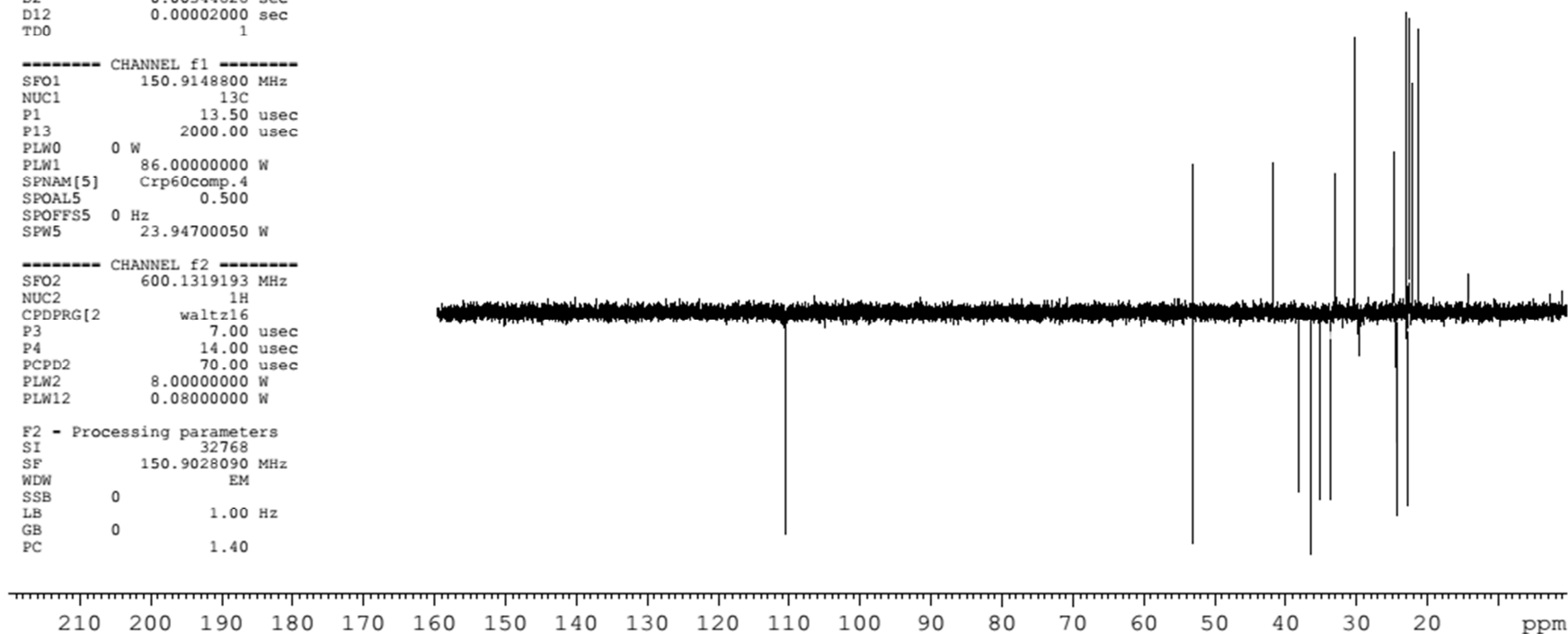
Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM032MC (Terceira Analise)
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170408
 Time_ 9.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3_3mm
 NS 300
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 2050
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 295.2 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

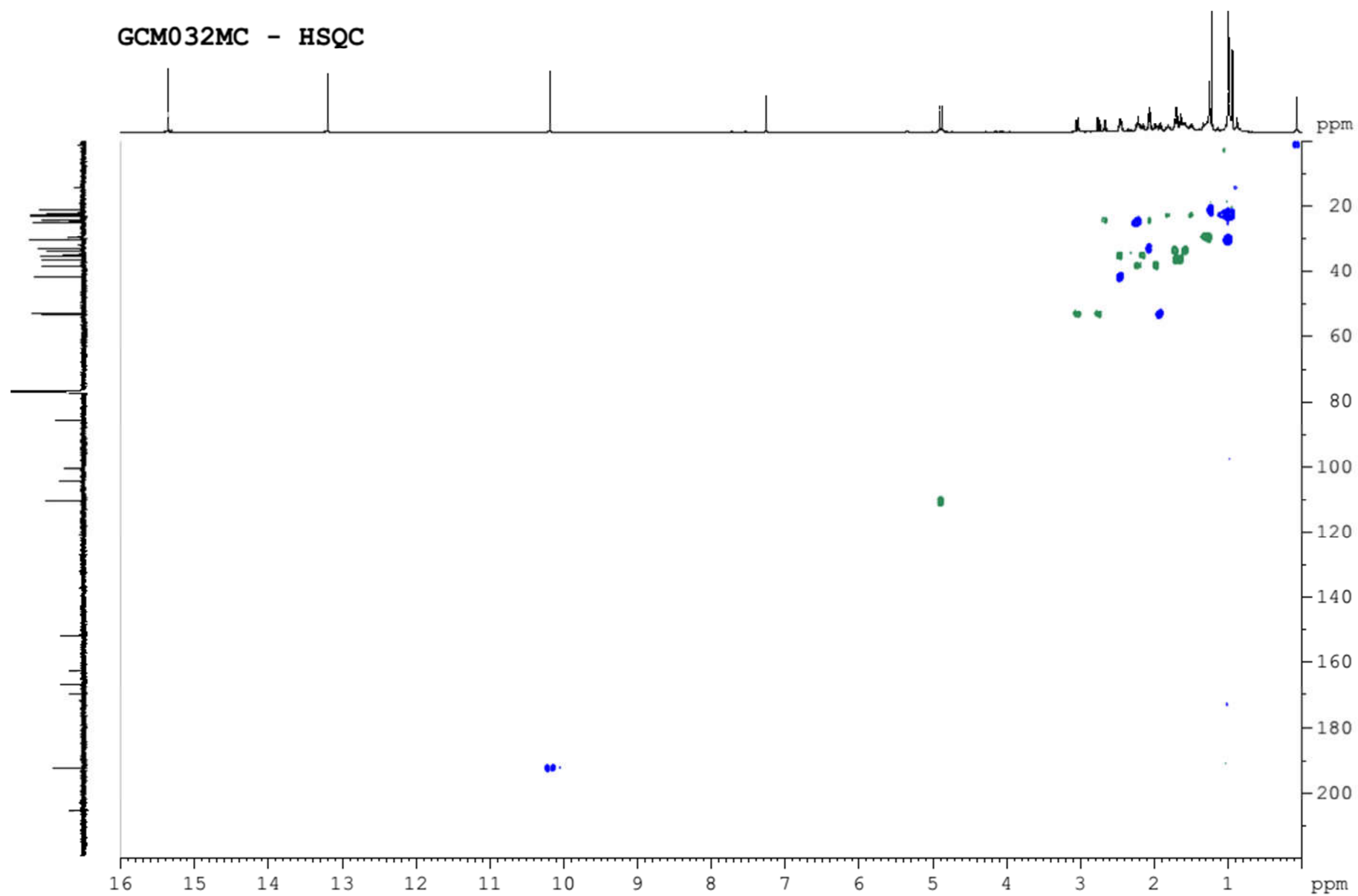
----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOAL5 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028090 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



EP40: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (28).



EP41: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (28).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM031MJ (Segunda Analise)
EXPNO 1
PROCNO 1

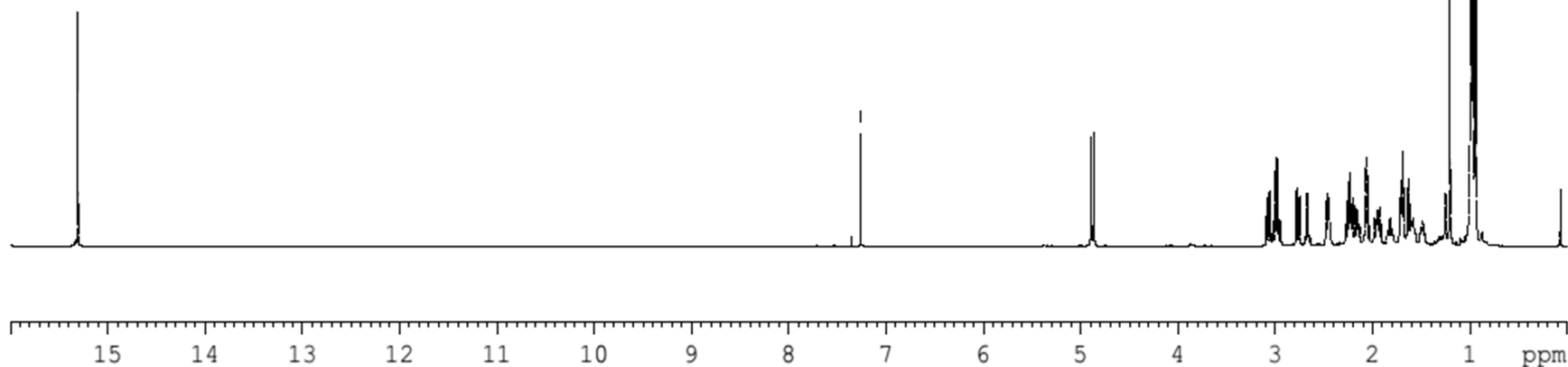
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170408
Time_ 11.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3_3mm
NS 32
DS 0
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 16
DW 41.600 usec
DE 18.00 usec
TE 295.1 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 600.1337061 MHz
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PLW1 8.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300147 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

GCM031MJ - 1H

—7.260

EP42: ¹H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (31).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM031MJ (Segunda Analise)
EXPNO 2
PROCNO 1

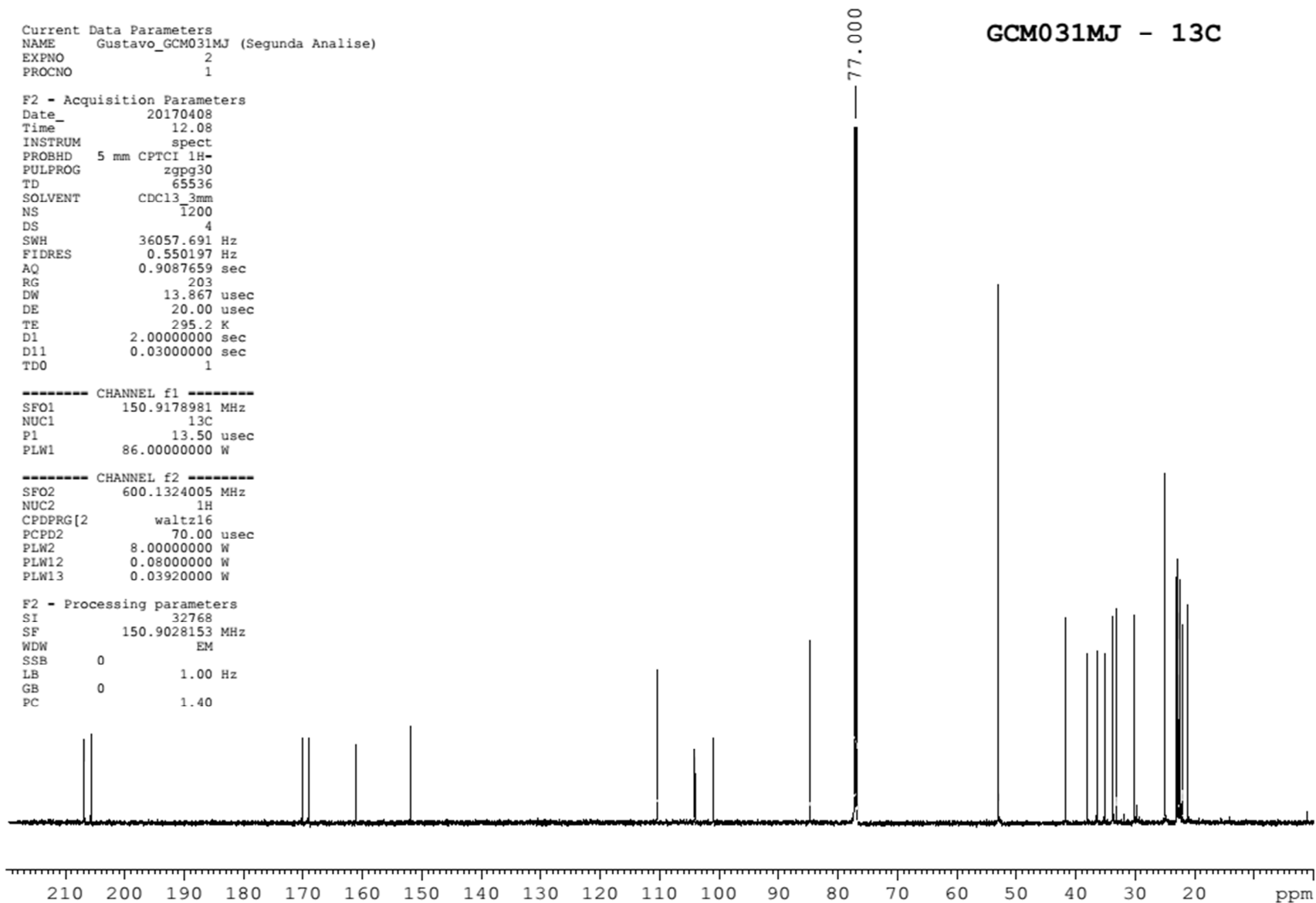
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170408
Time 12.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3 3mm
NS 1200
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 295.2 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
PLW1 86.0000000 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.0000000 W
PLW12 0.0800000 W
PLW13 0.0392000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028153 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

GCM031MJ - 13C

EP43: ¹³C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (31).

GCM031MJ - DEPT 135

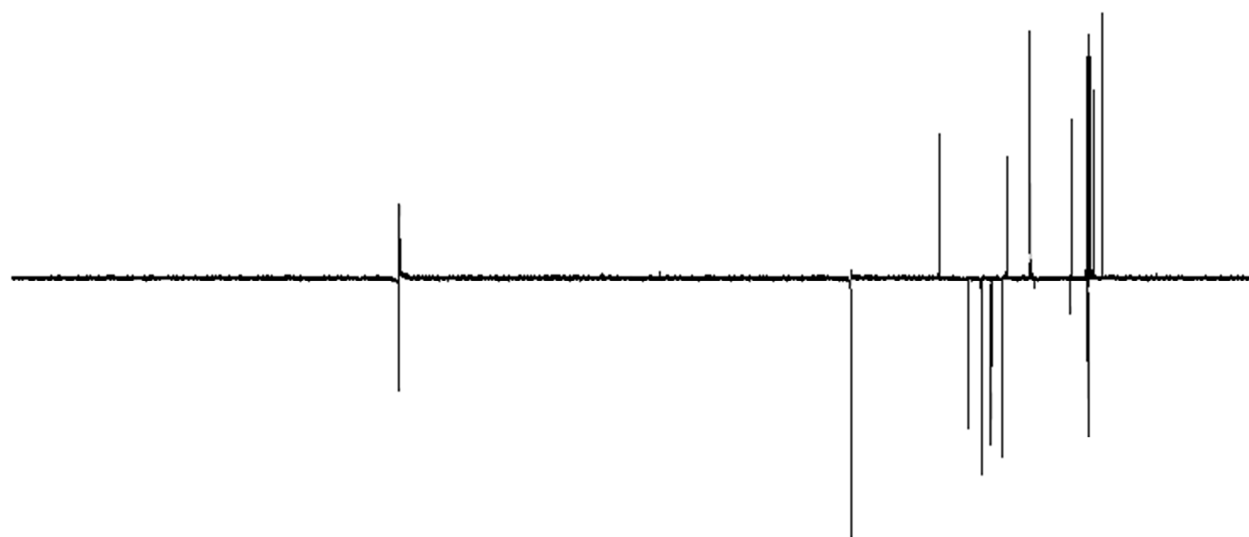
Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM031MJ (Segunda Analise)
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170408
 Time 12.27
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT CDC13_3mm
 NS 300
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 2050
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 295.2 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.0000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOALS 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

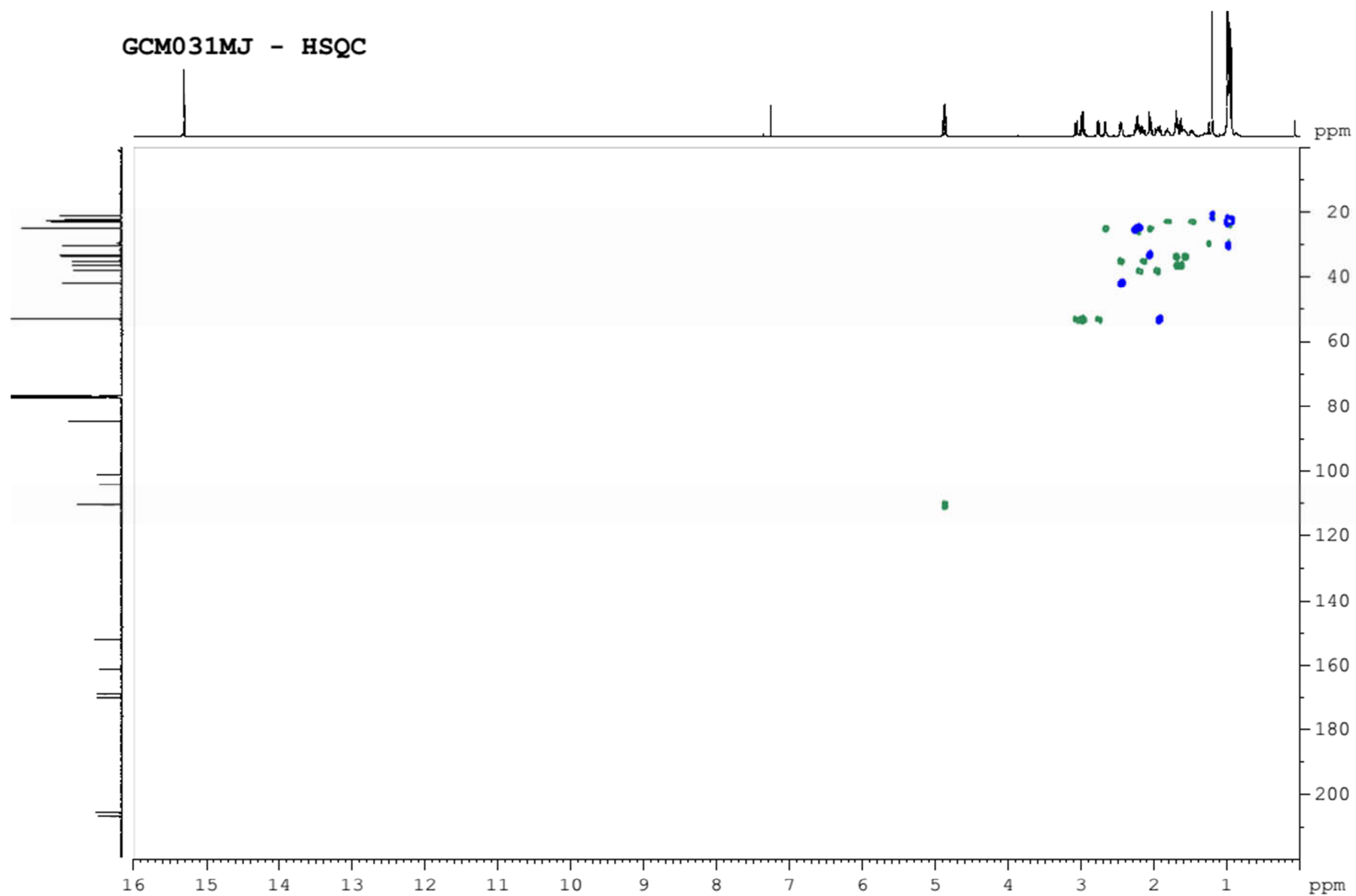
----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028090 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

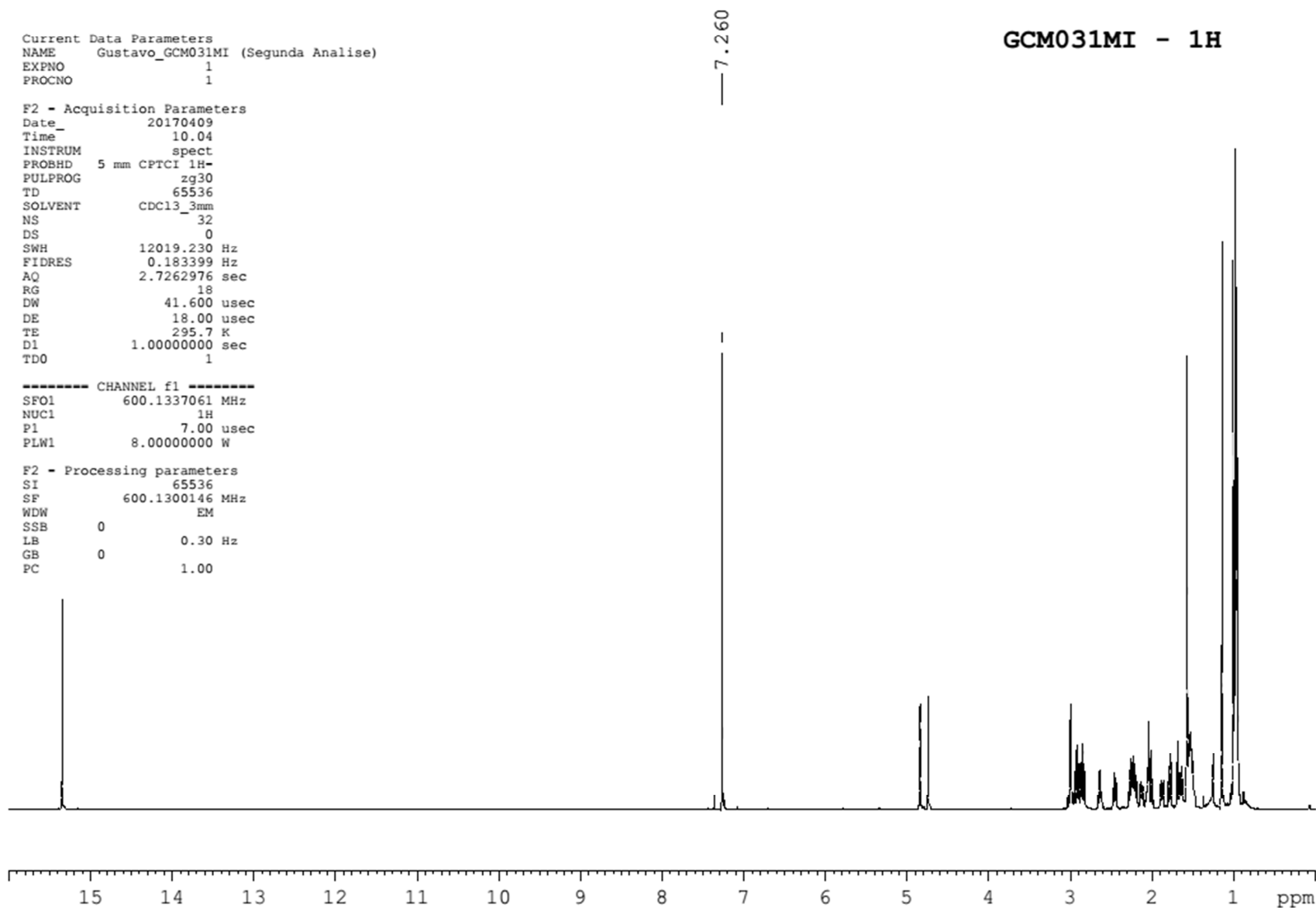


210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

EP44: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (31).



EP45: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (31).



EP46: ^1H RMN (600 MHz) Análogo estrutural (32).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM031MI (Segunda Analise)
EXPNO 2
PROCNO 1

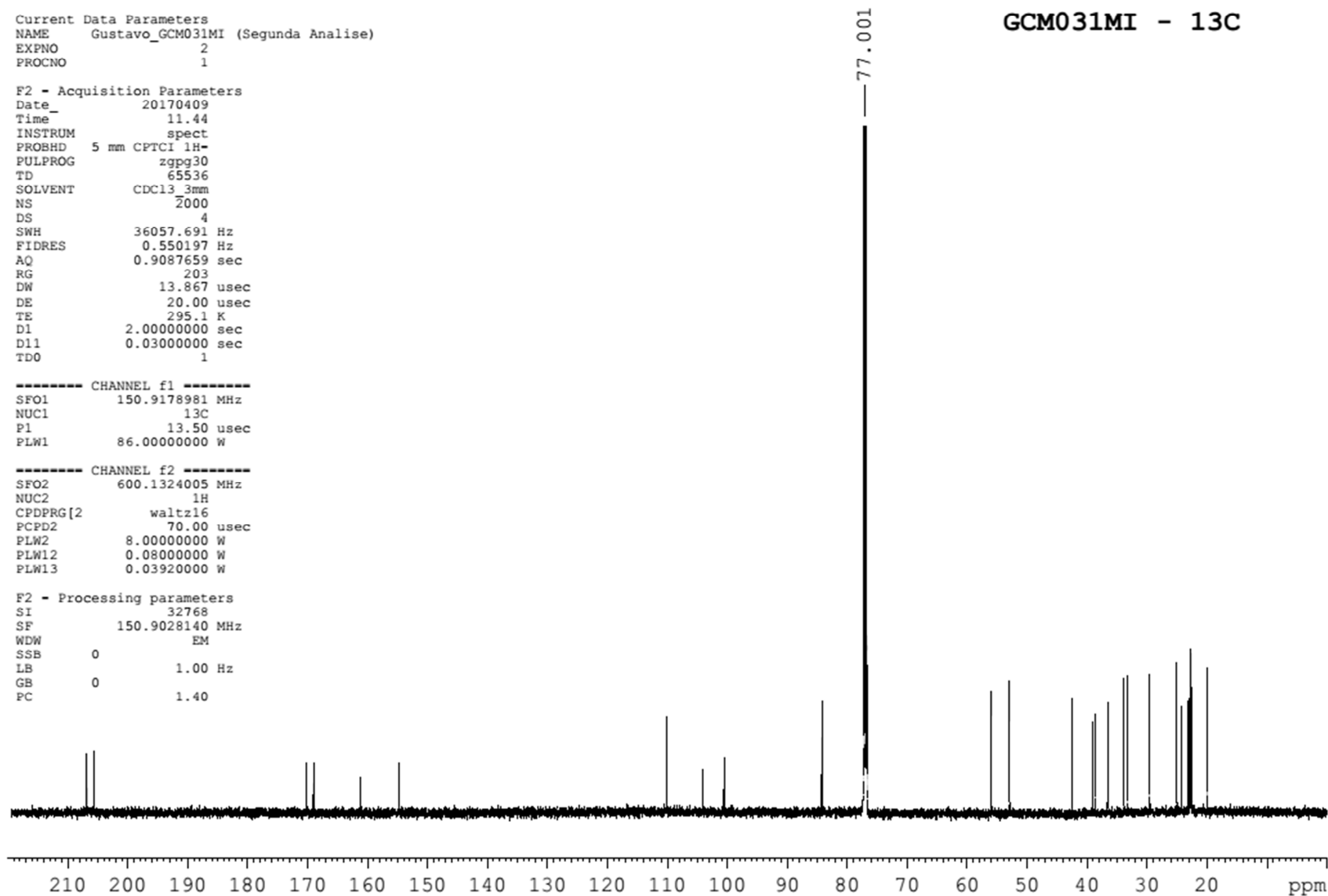
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170409
Time 11.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3 3mm
NS 2000
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 20.00 usec
TE 295.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 13.50 usec
PLW1 86.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 8.00000000 W
PLW12 0.08000000 W
PLW13 0.03920000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028140 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

GCM031MI - 13C

EP47: ¹³C RMN (150 MHz) Análogo estrutural (32).

GCM031MI - DEPT 135

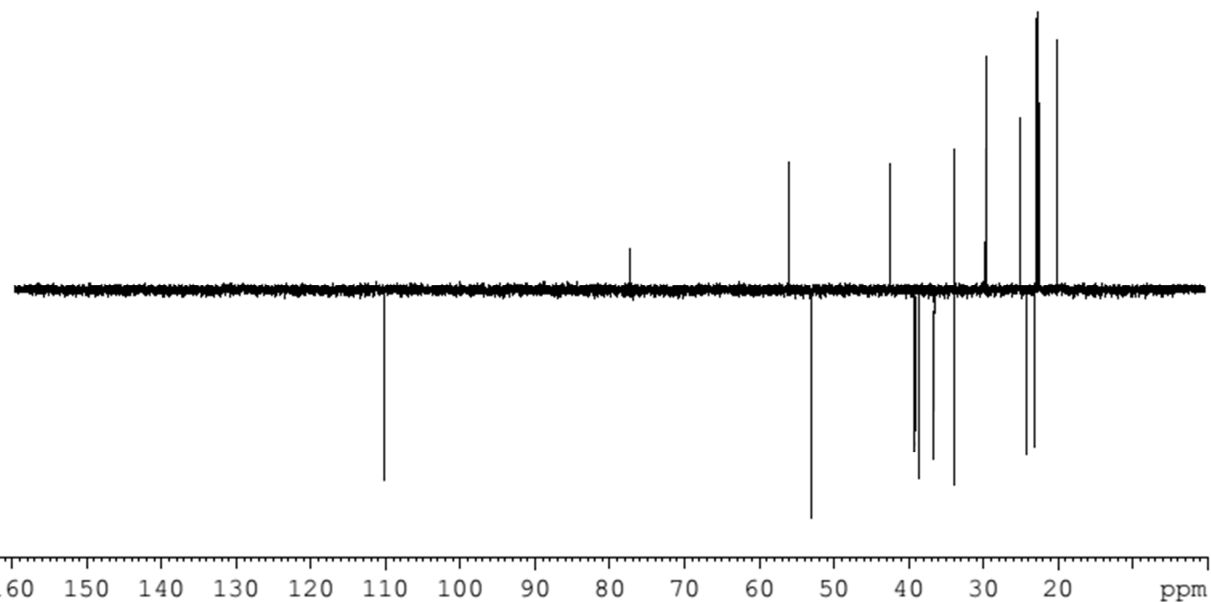
Current Data Parameters
 NAME Gustavo_GCM031MI (Segunda Analise)
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170409
 Time_ 12.42
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPTCI 1H-
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT CDC13_3mm
 NS 1000
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 2050
 DW 20.800 usec
 DE 20.00 usec
 TE 295.2 K
 CNST2 145.0000000
 D1 2.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

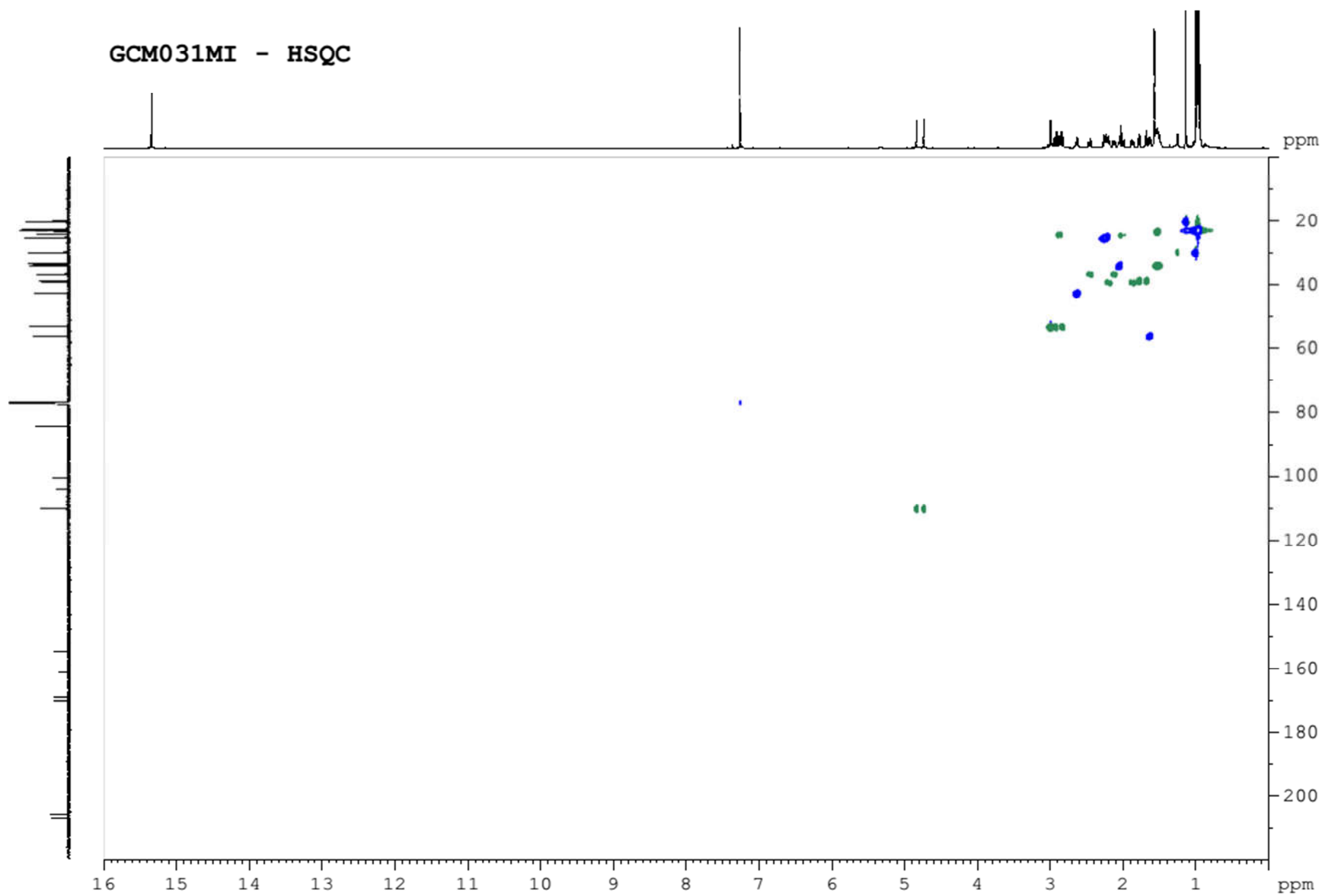
----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 150.9148800 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.50 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 86.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOAL5 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 23.94700050 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 600.1319193 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 7.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 8.00000000 W
 PLW12 0.08000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9028090 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



EP48: DEPT-135 (600 MHz) Análogo estrutural (32).



EP49: HSQC (600 MHz) Análogo estrutural (32).

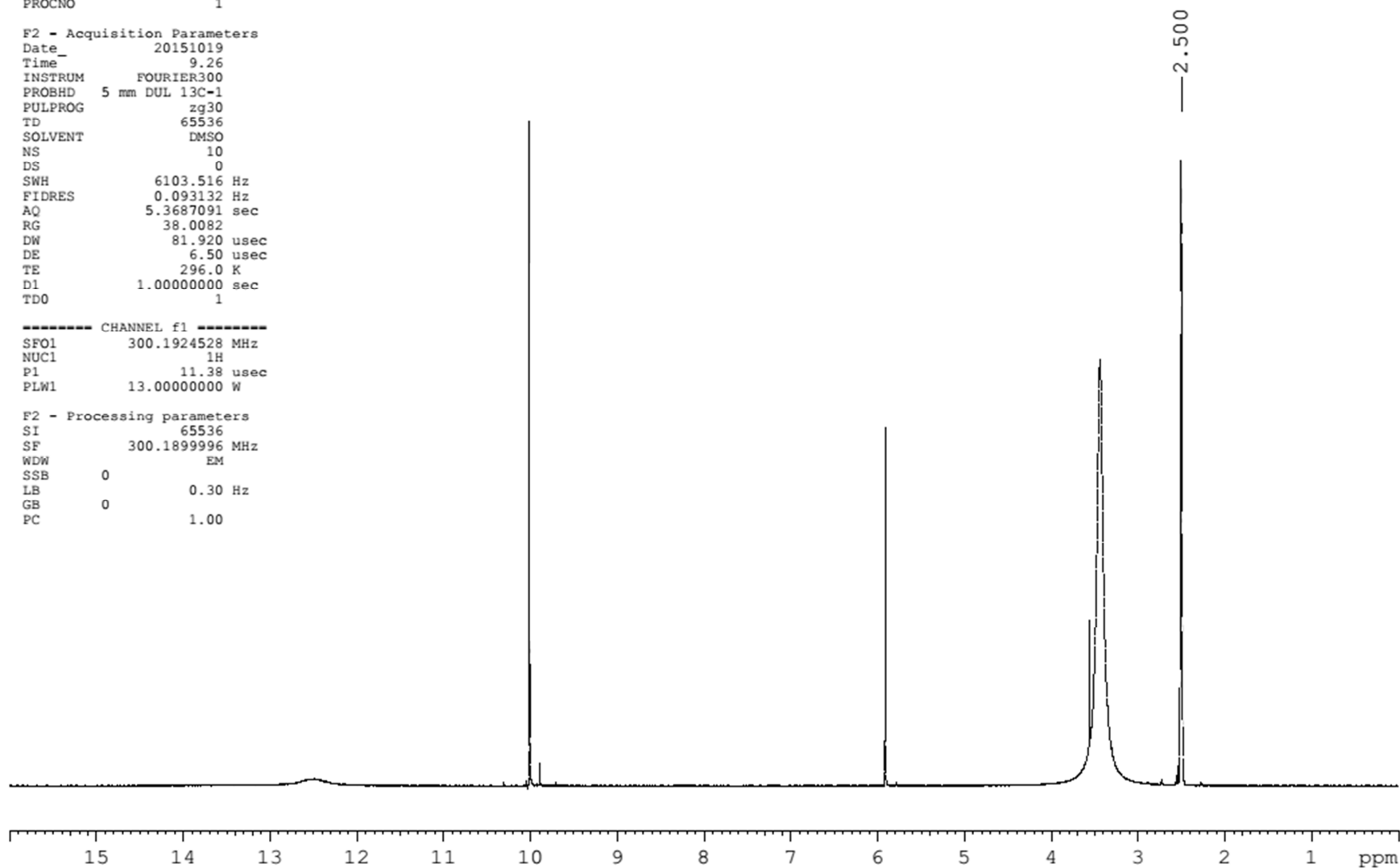
GCM001 1H

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM001M
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20151019
Time 9.26
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 10
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.093132 Hz
AQ 5.3687091 sec
RG 38.0082
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SF01 300.1924528 MHz
NUC1 1H
P1 11.38 usec
PLW1 13.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1899996 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



EP50: ¹H RMN (300 MHz) Intermediário aromático (3).

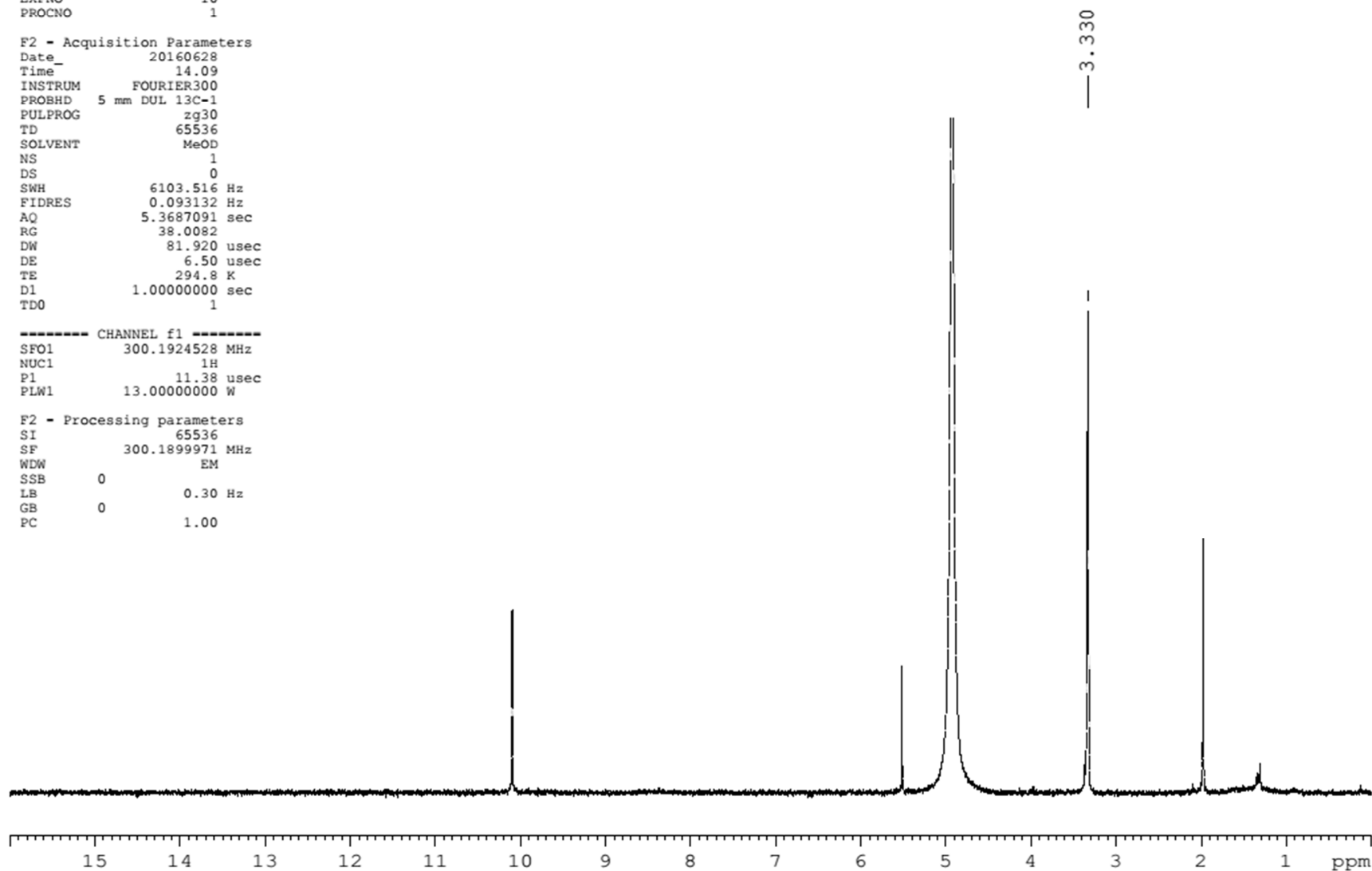
GCM016 1H

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM016MA
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160628
Time_ 14.09
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT MeOD
NS 1
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.093132 Hz
AQ 5.3687091 sec
RG 38.0082
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 294.8 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1924528 MHz
NUC1 1H
P1 11.38 usec
PLW1 13.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1899971 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



EP51: ^1H RMN (300 MHz) Intermediário aromático (16).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_AMC005
EXPNO 10
PROCNO 1

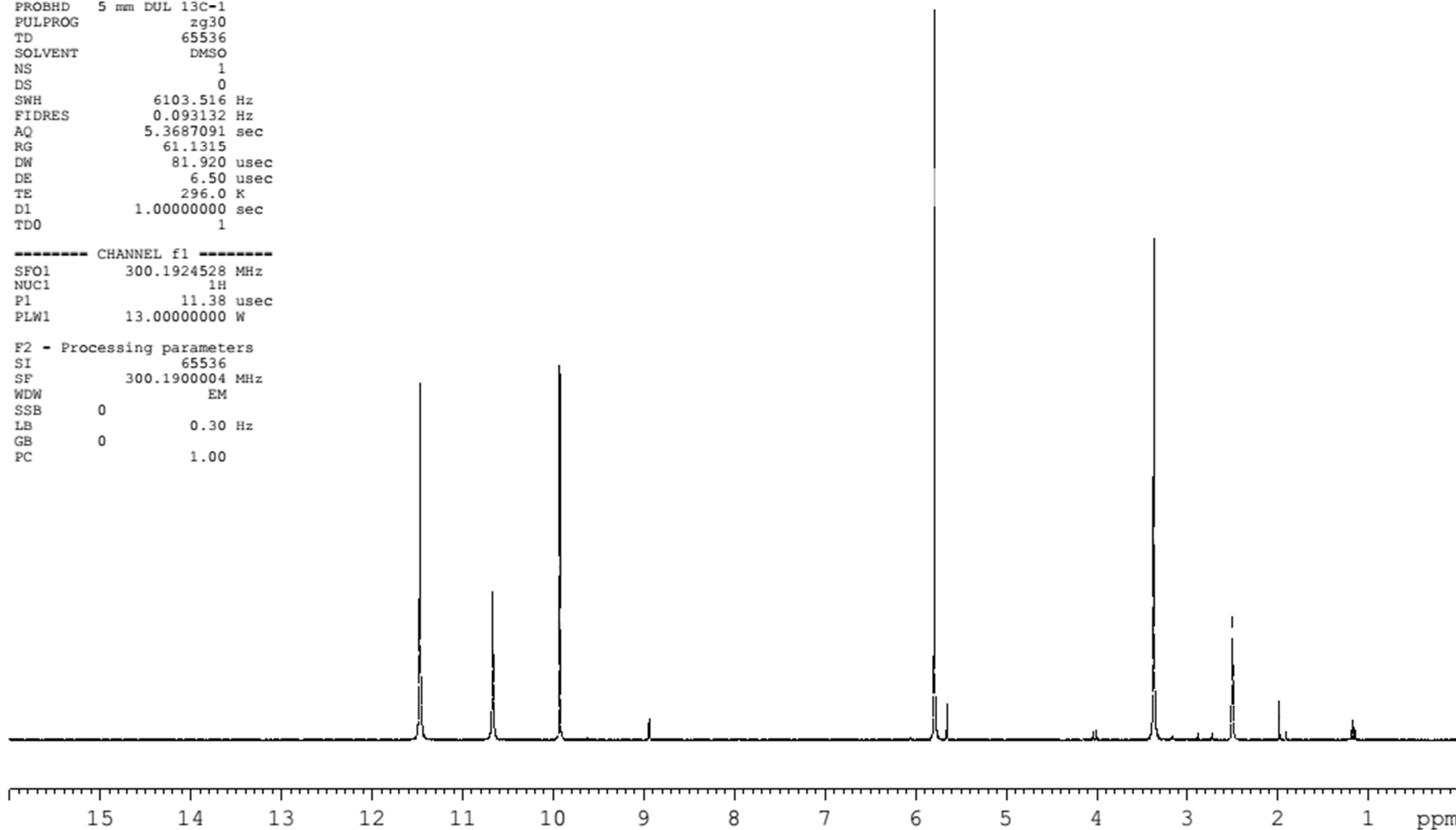
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160930
Time 10.04
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 1
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.093132 Hz
AQ 5.3687091 sec
RG 61.1315
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1924528 MHz
NUC1 1H
P1 11.38 usec
PLW1 13.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1900004 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

AMC005 1H

— 2.500

EP52: ¹H RMN (300 MHz) Intermediário aromático (21).

Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM027MB
EXPNO 10
PROCNO 1

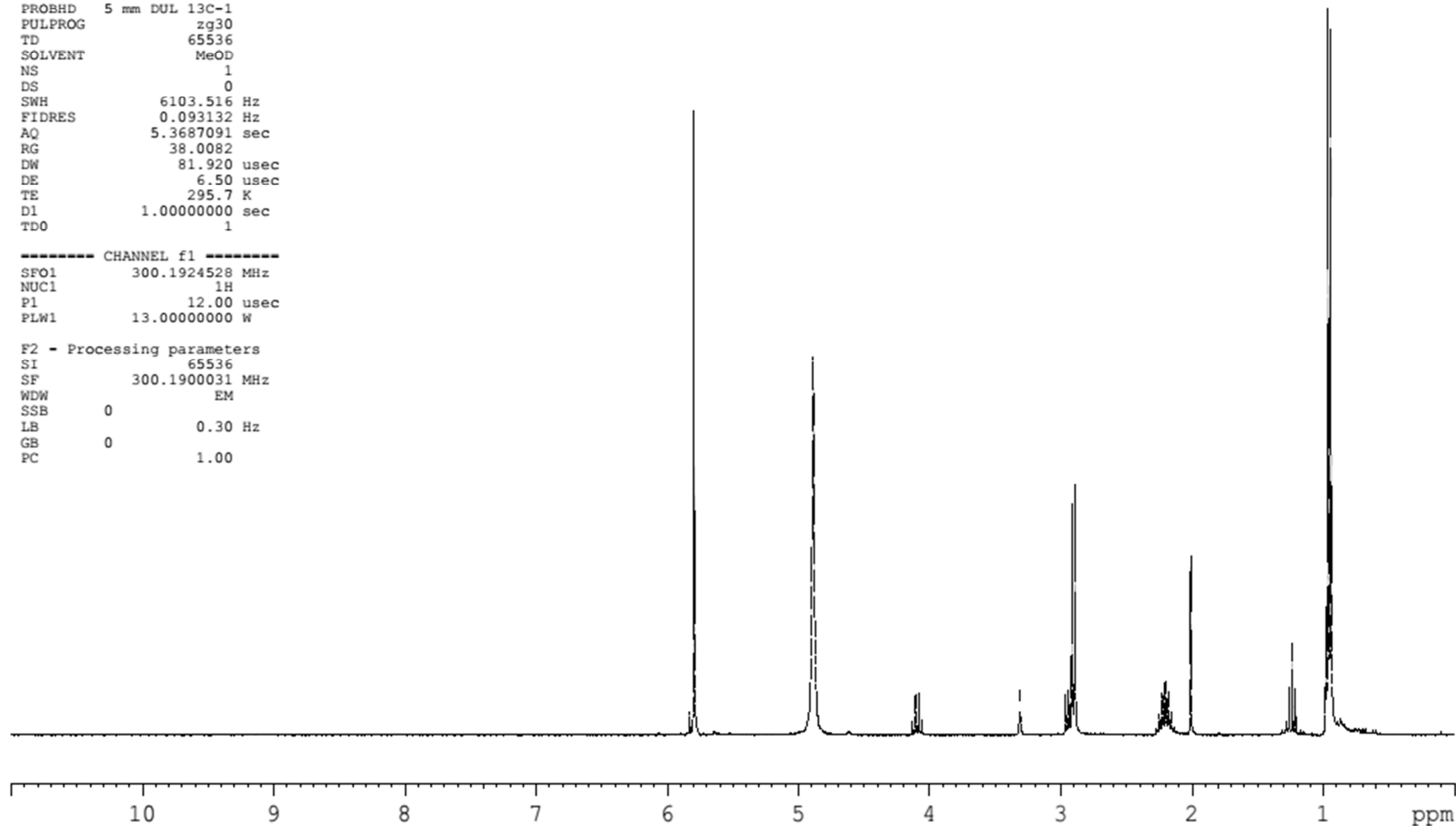
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161219
Time_ 16.30
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT MeOD
NS 1
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.093132 Hz
AQ 5.3687091 sec
RG 38.0082
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 295.7 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1924528 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PLW1 13.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1900031 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

GCM027B 1H

— 3.310

EP53: ¹H RMN (300 MHz) Intermediário aromático (24).

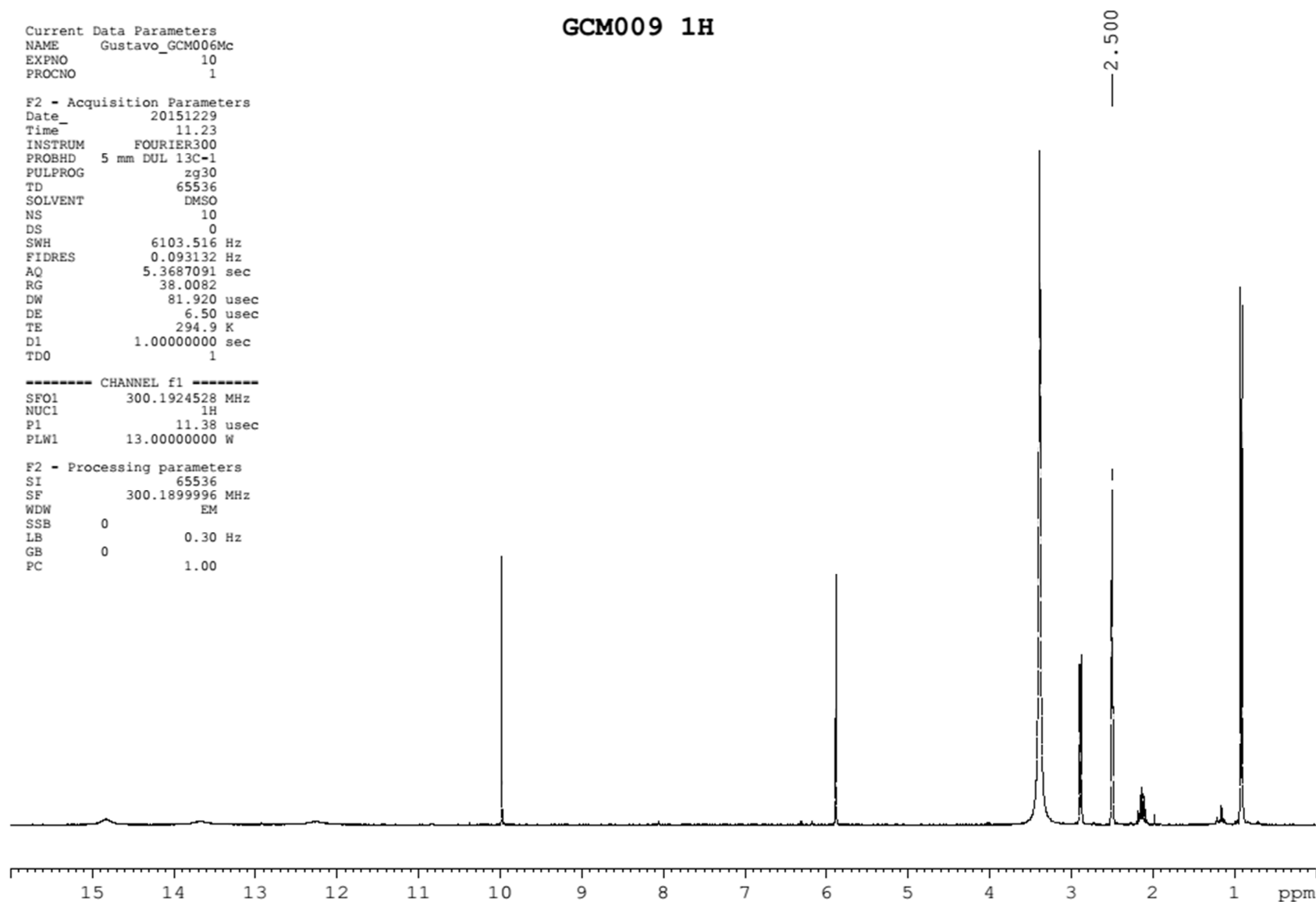
GCM009 1H

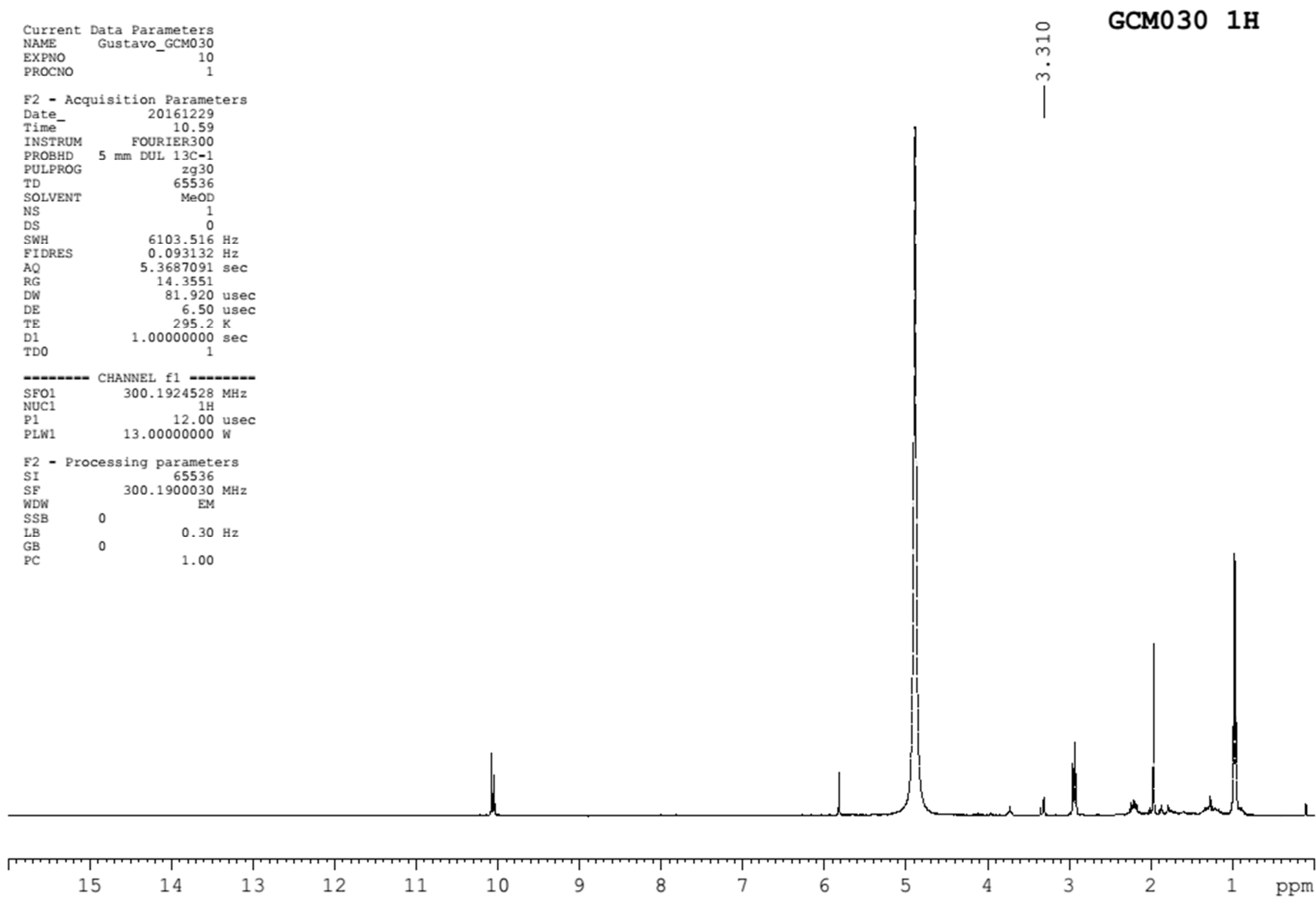
Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM006Mc
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20151229
Time_ 11.23
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 10
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.093132 Hz
AQ 5.3687091 sec
RG 38.0082
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 294.9 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

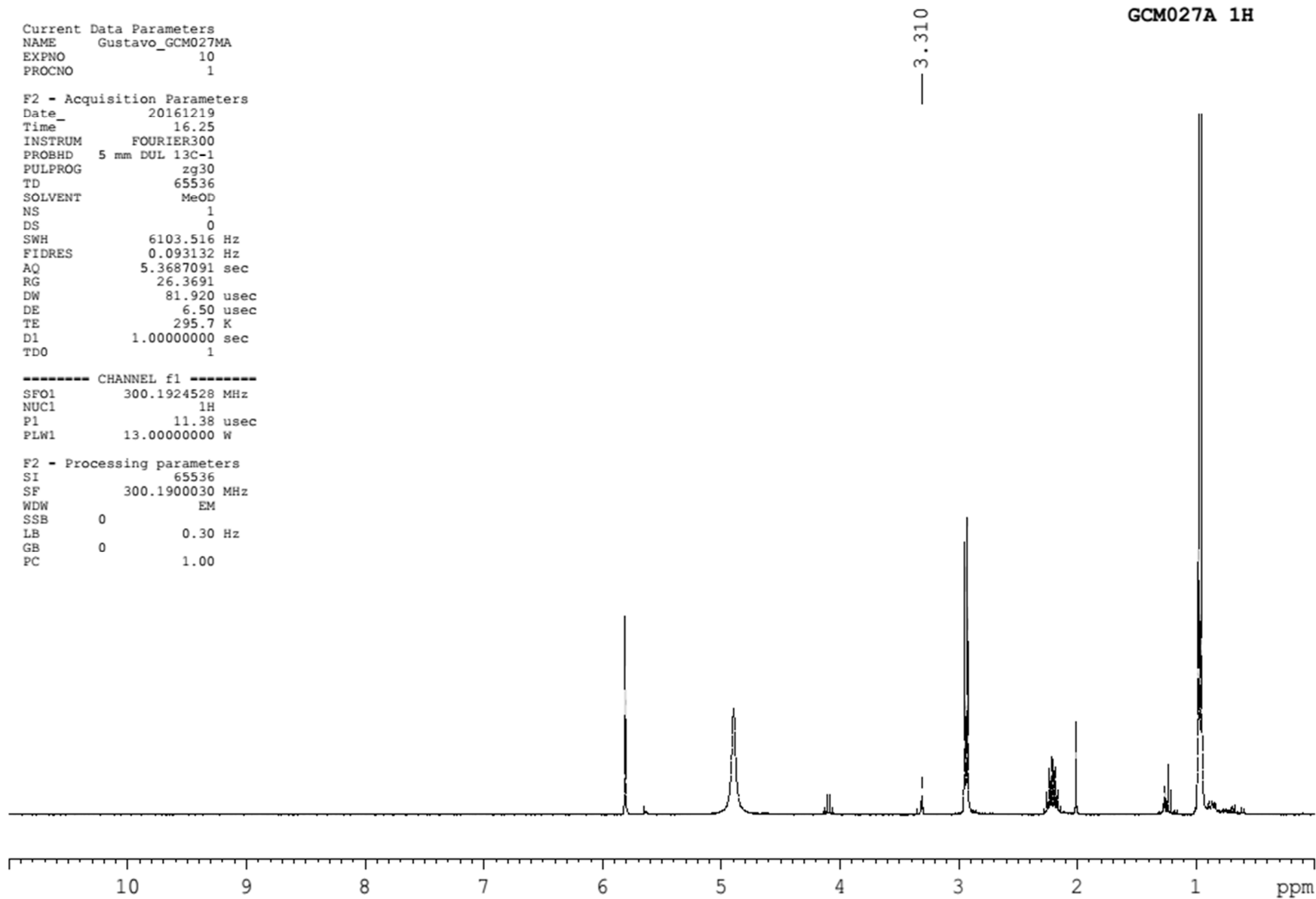
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1924528 MHz
NUC1 1H
P1 11.38 usec
PLW1 13.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1899996 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

EP54: ^1H RMN (300 MHz) Intermediário aromático (25).



EP55: ^1H RMN (300 MHz) Intermediário aromático (26).



EP56: ^1H RMN (300 MHz) Intermediário aromático (29).

GCM028D 1H

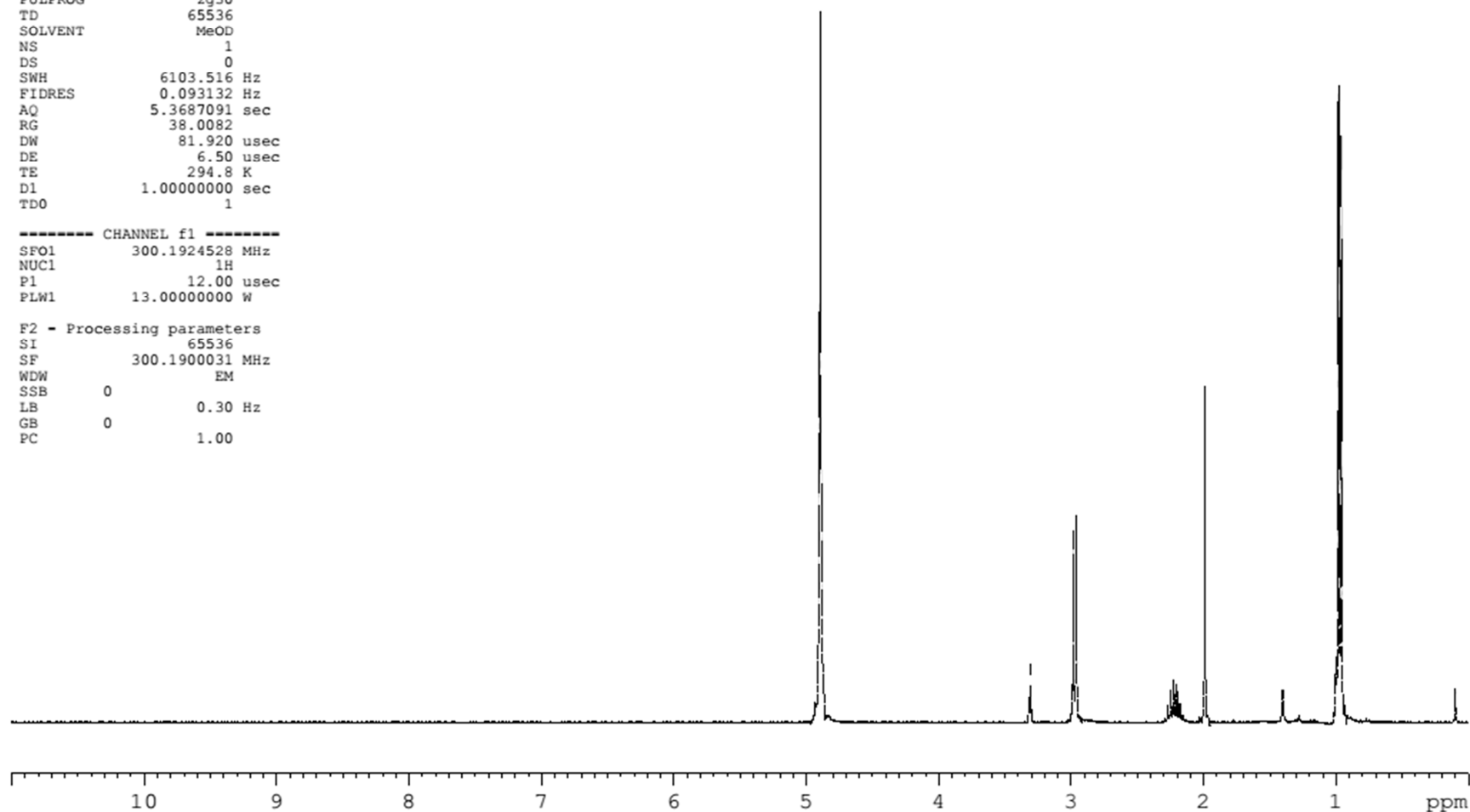
Current Data Parameters
NAME Gustavo_GCM028MD
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161223
Time_ 11.09
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT MeOD
NS 1
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.093132 Hz
AQ 5.3687091 sec
RG 38.0082
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 294.8 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1924528 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PLW1 13.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1900031 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

— 3.310

EP57: ¹H RMN (300 MHz) Intermediário aromático (30).

3. Espectros de Massas de Alta Resolução (HRMS)

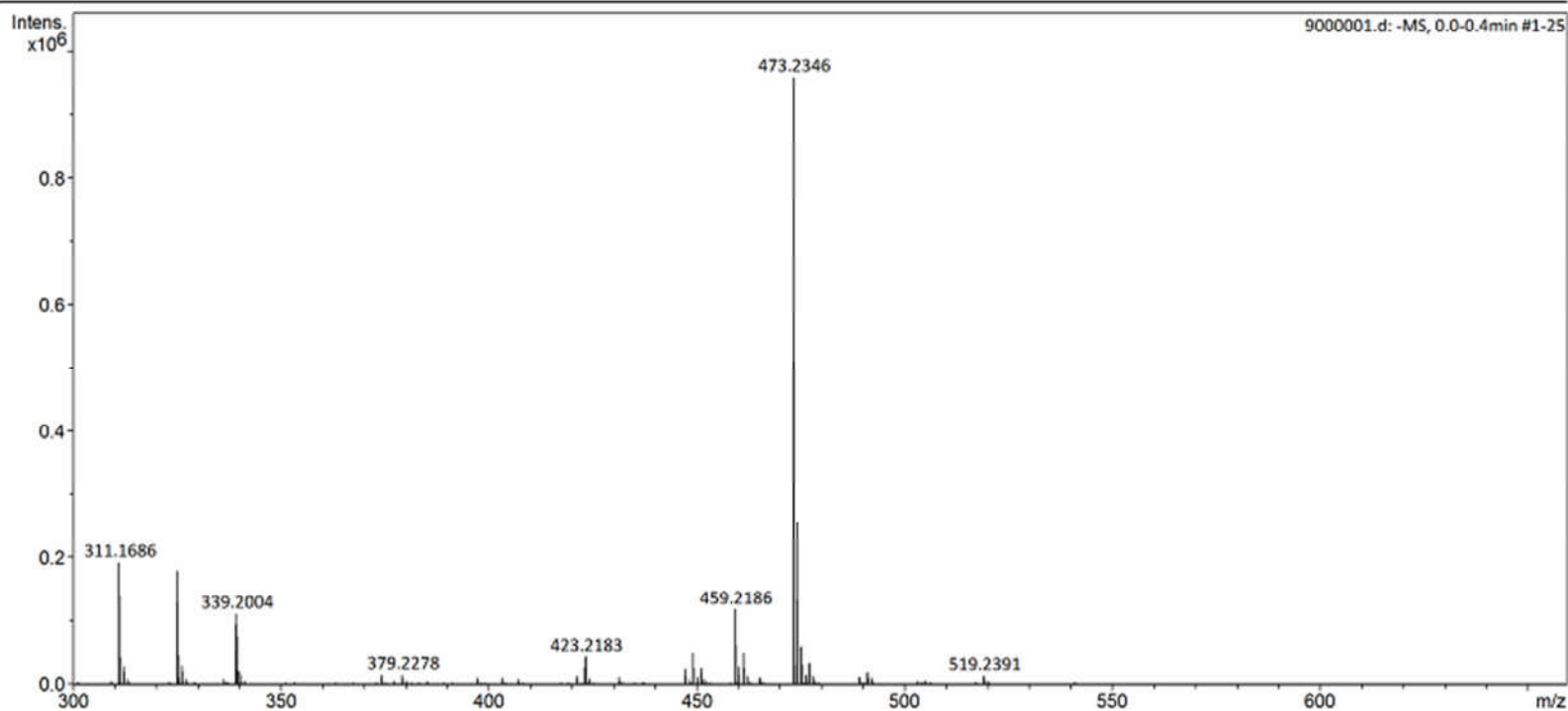
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Profa Vanderlan\Gustavo\9000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 9
Comment

Acquisition Date 6/7/2017 2:48:50 PM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	300 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



9000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:47:13 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS1: HRMS - Análogo estrutural (4) - psidial A.

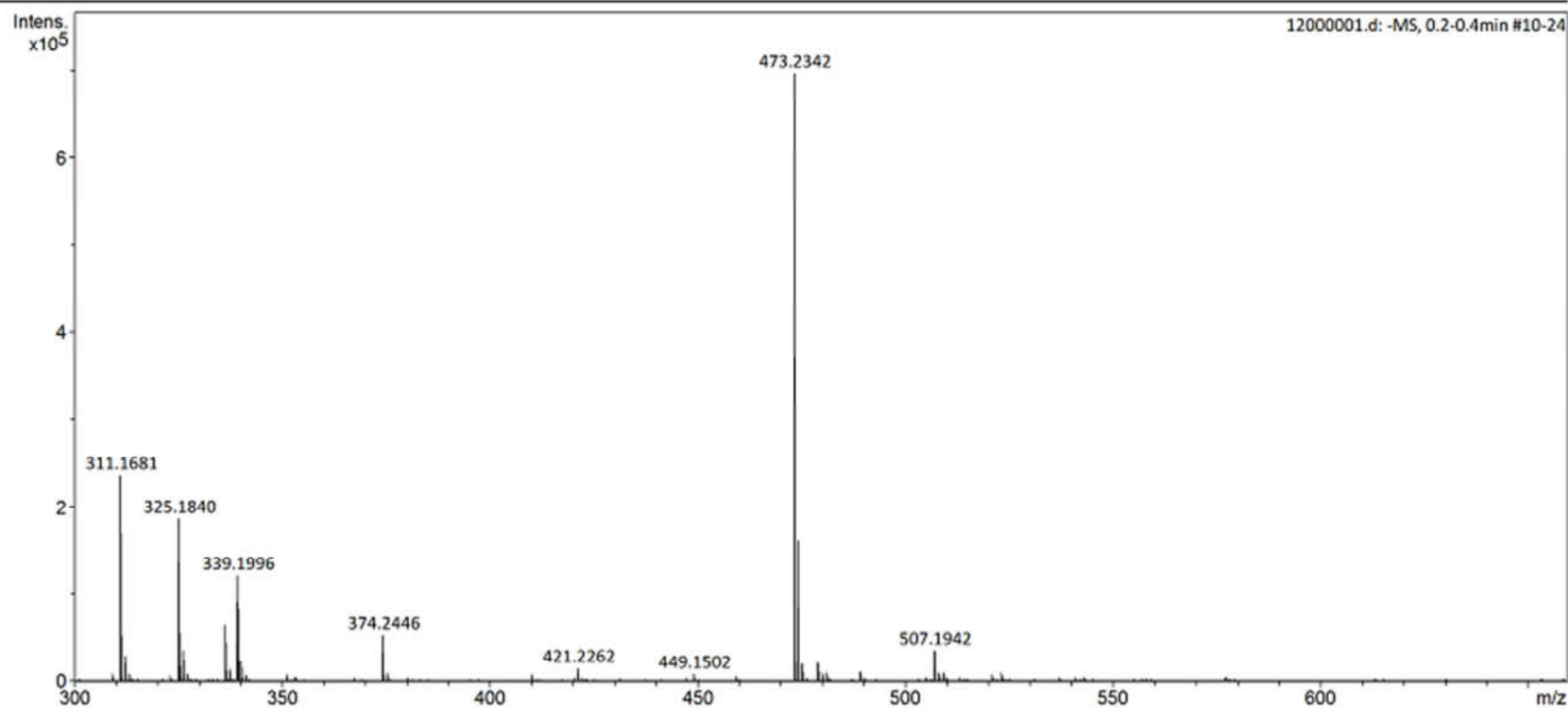
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Profa Vanderlan\Gustavo\12000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 12
Comment

Acquisition Date 6/7/2017 3:15:04 PM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	300 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



12000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:48:22 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS2: HRMS - Análogo estrutural (7).

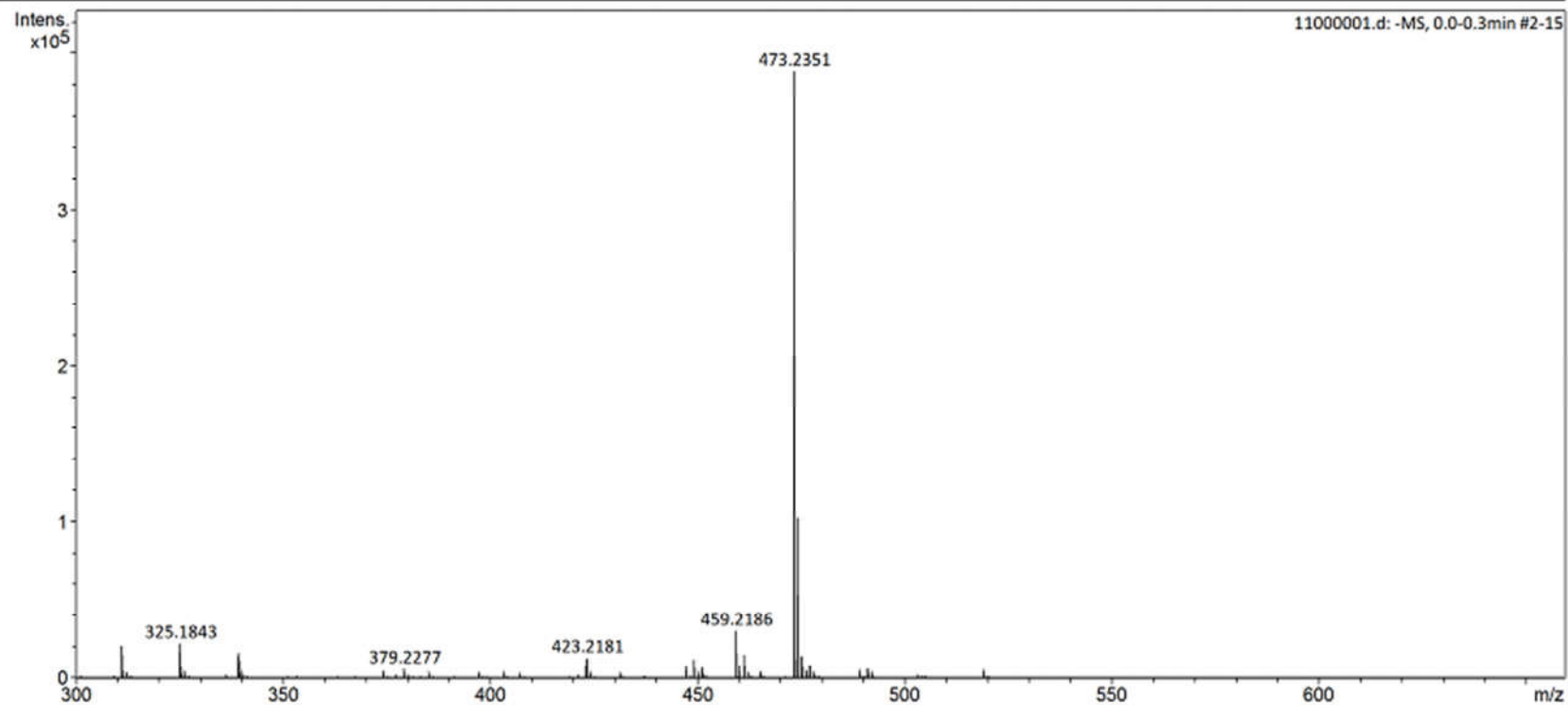
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Profa Vanderlan\Gustavo\11000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 11
Comment

Acquisition Date 6/7/2017 2:56:17 PM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	300 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



11000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:47:53 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS3: HRMS - Análogo estrutural (5).

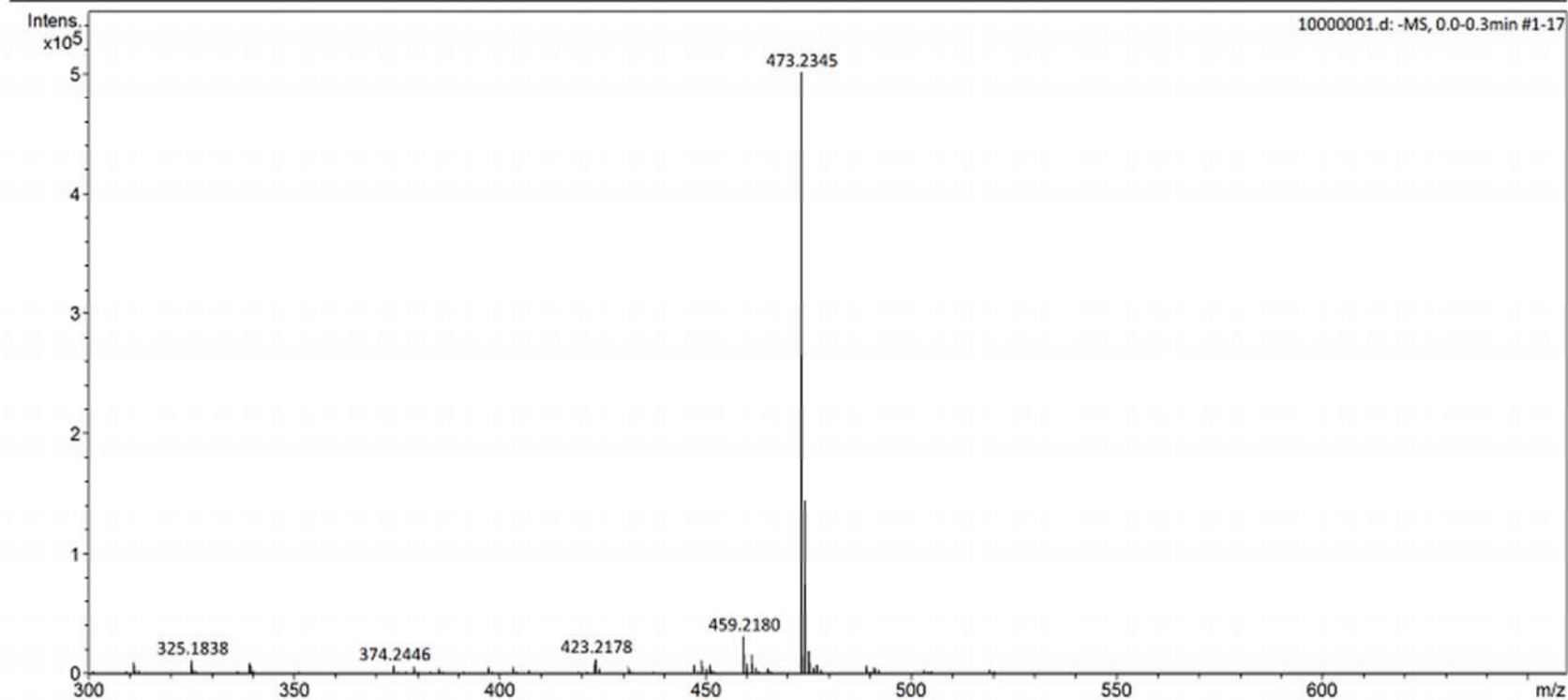
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Profa Vanderlan\Gustavo\10000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 10
Comment

Acquisition Date 6/7/2017 2:52:12 PM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	300 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



10000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:47:33 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS4: HRMS - Análogo estrutural (6).

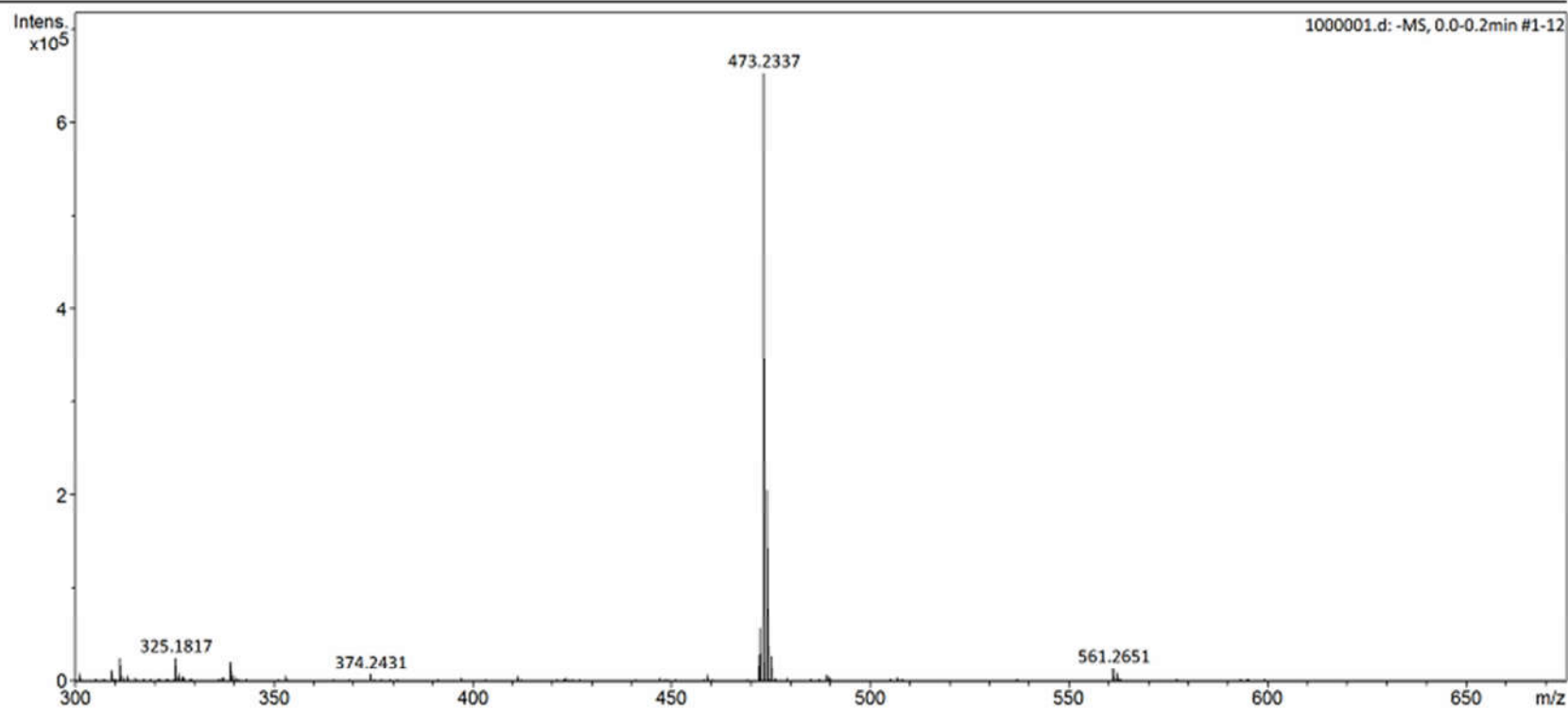
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Profa Vanderlan\Gustavo\1000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 1
Comment

Acquisition Date 5/31/2017 4:58:51 PM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



1000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:40:41 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS5: HRMS - Análogo estrutural (8).

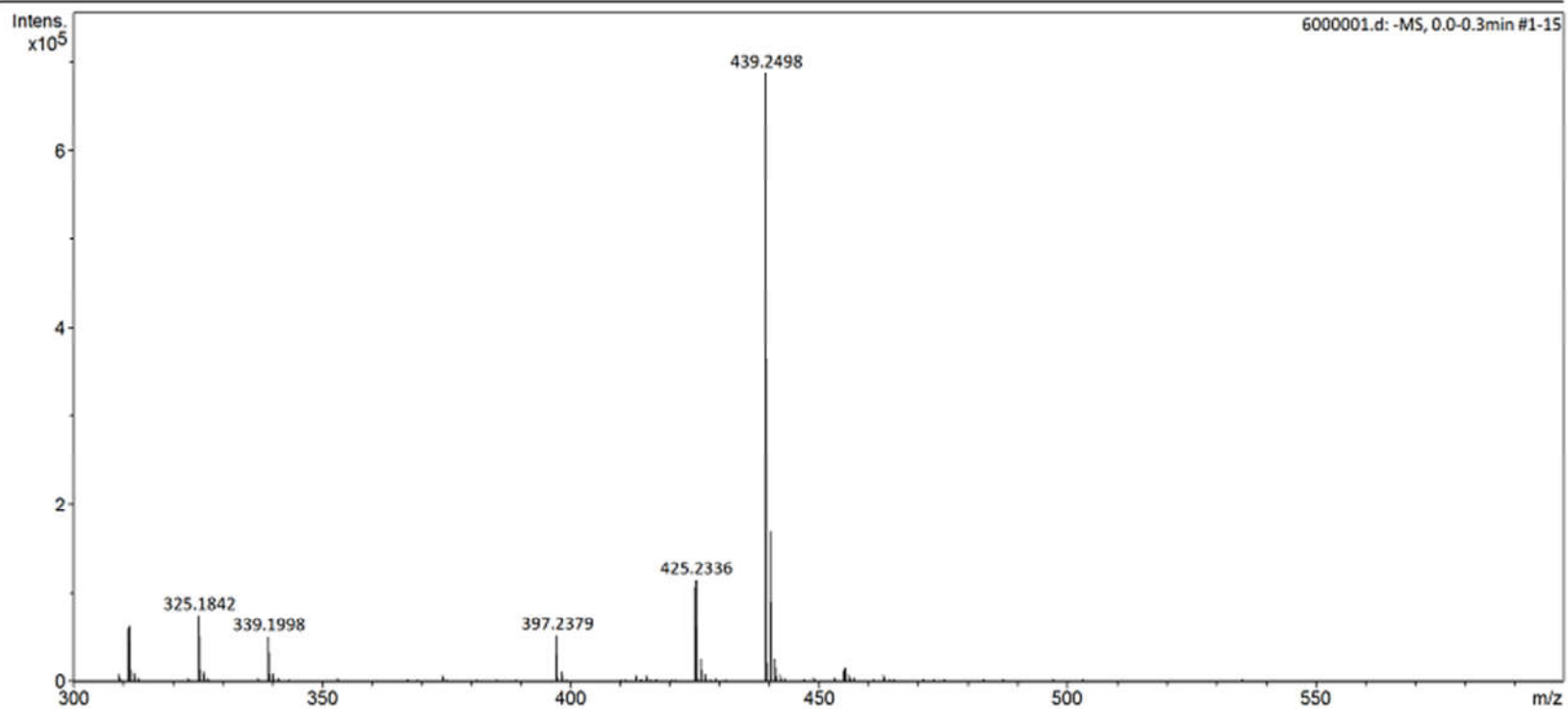
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Profa Vanderlan\Gustavo\6000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 6
Comment

Acquisition Date 6/7/2017 2:35:02 PM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3300 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	300 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



6000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:43:24 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS6: HRMS - Análogo estrutural (14).

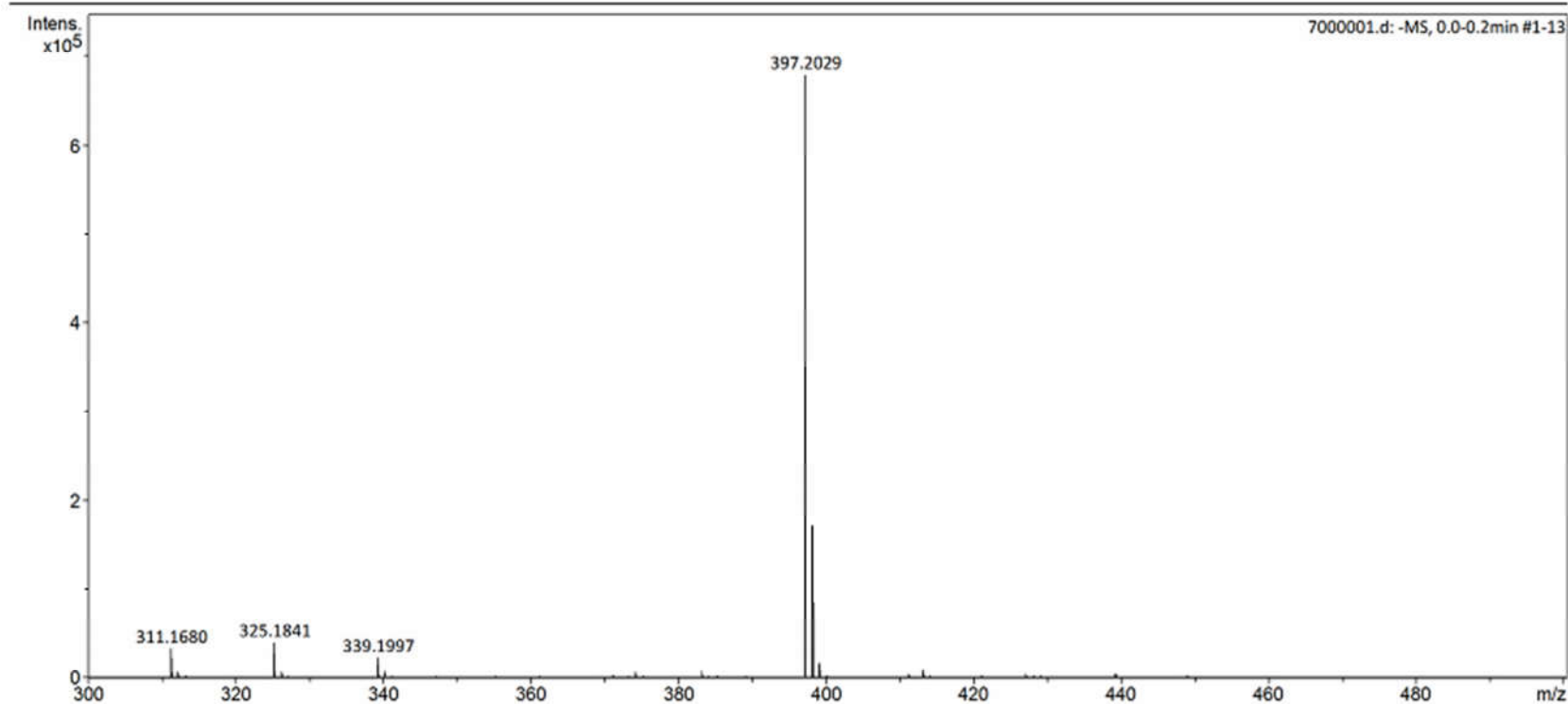
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Profa Vanderlan\Gustavo\7000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 7
Comment

Acquisition Date 6/7/2017 2:38:39 PM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	300 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



7000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:46:16 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS7: HRMS - Análogo estrutural (17).

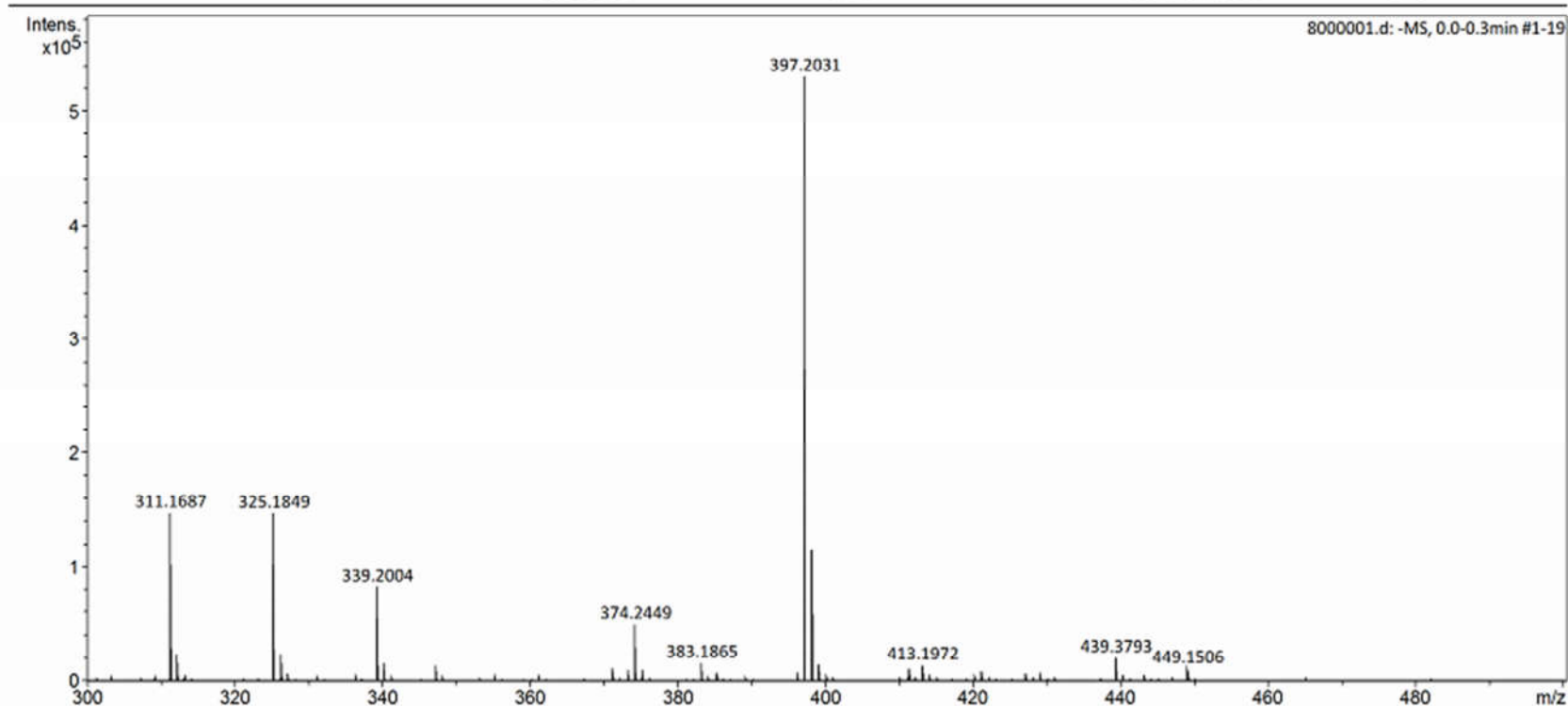
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maiol\Profa Vanderlan\Gustavo\8000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 8
Comment

Acquisition Date 6/7/2017 2:45:39 PM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	300 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



8000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:46:47 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS8: HRMS - Análogo estrutural (18).

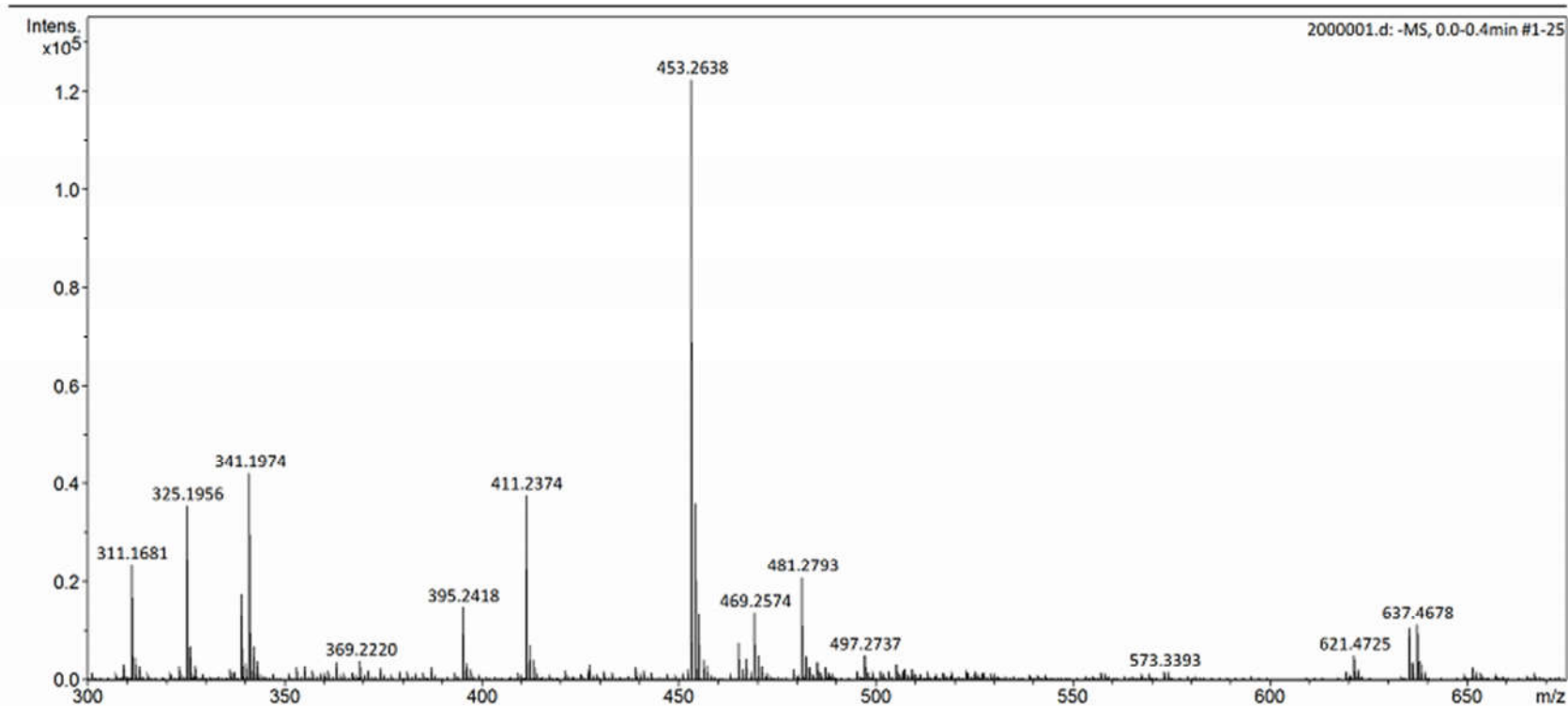
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Profa Vanderlan\Gustavo\2000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 2
Comment

Acquisition Date 6/1/2017 3:06:08 PM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



2000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:41:01 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS9: HRMS - Análogo estrutural (27).

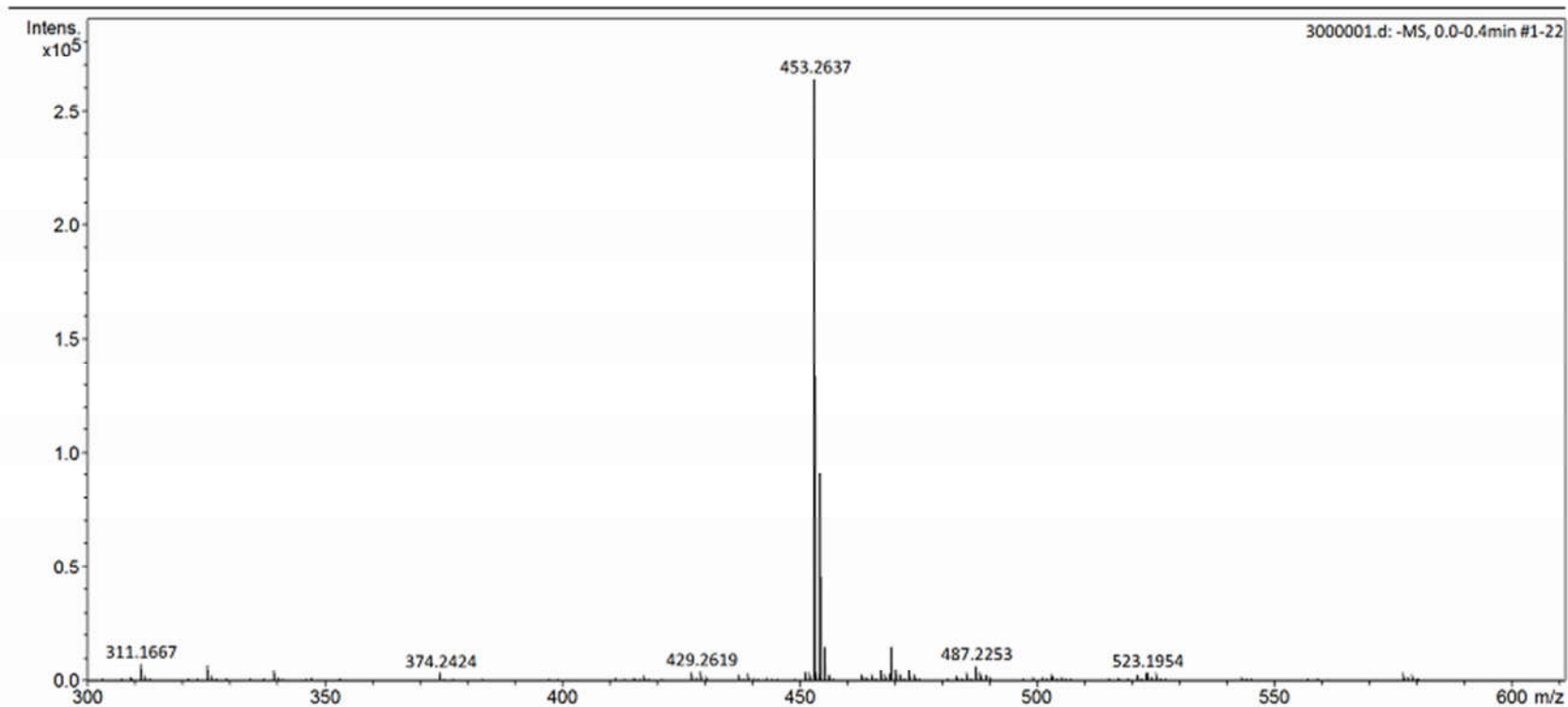
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Profa Vanderlan\Gustavo\3000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 3
Comment

Acquisition Date 6/1/2017 3:30:15 PM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



3000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:41:26 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS10: HRMS - Análogo estrutural (28).

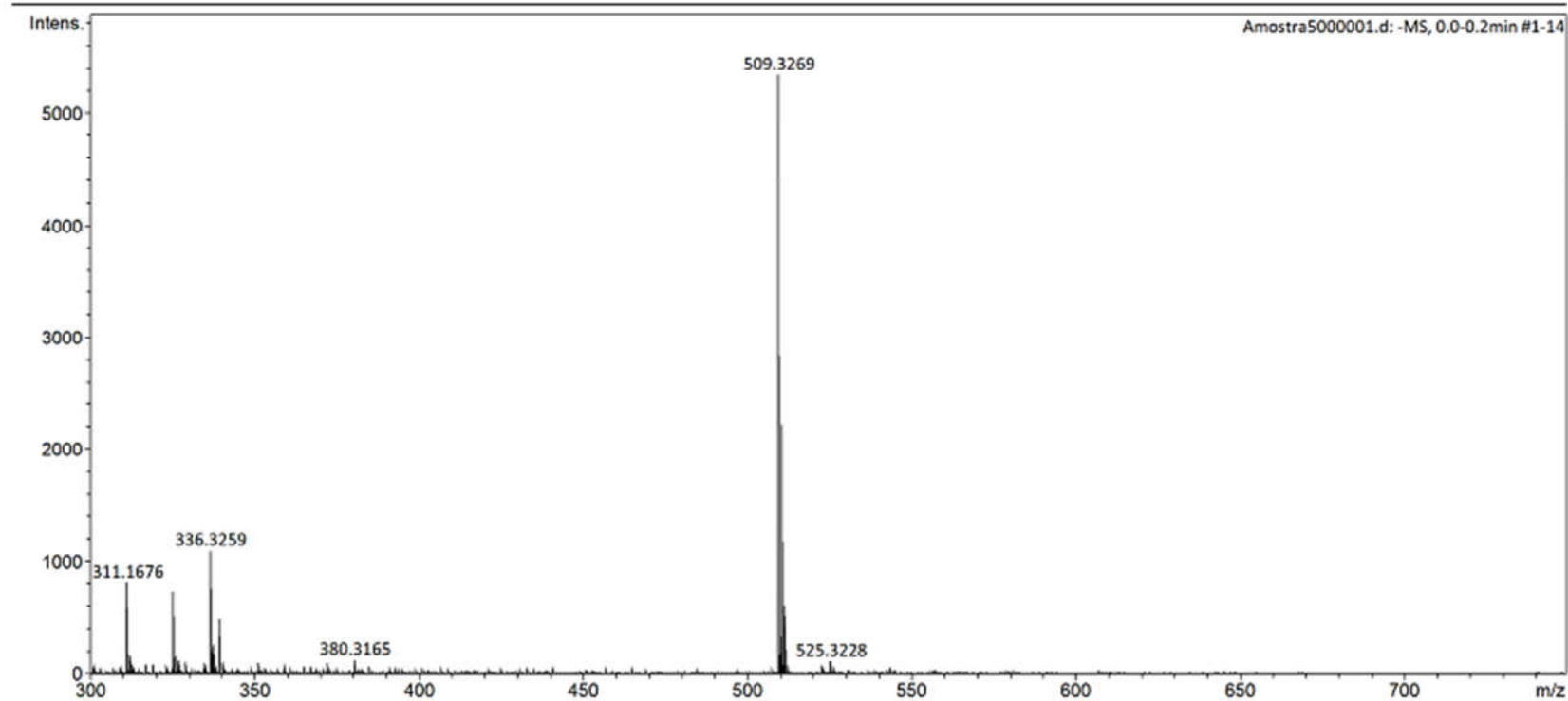
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Teste Modo Neg\Amostra5000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name Amostra5
Comment

Acquisition Date 6/7/2017 11:30:15 AM
Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



Amostra5000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:44:24 PM

by: BDAL@DE

Page 1 of 1

MS11: HRMS - Análogo estrutural (31).

Analysis Info

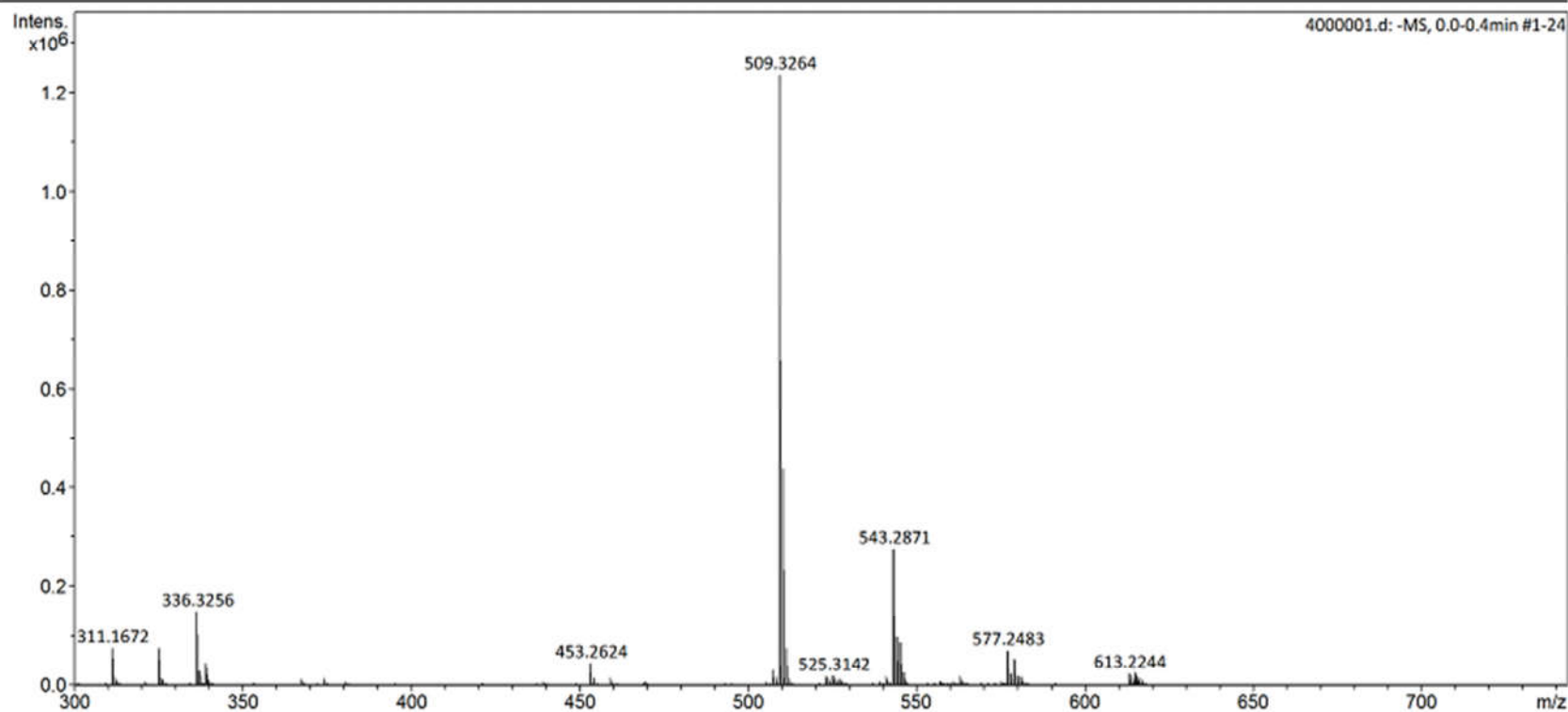
Analysis Name D:\Data\Analises\2017\Analises Maio\Profa Vanderlan\Gustavo\4000001.d
Method Tune_neg_Standard.m
Sample Name 4
Comment

Acquisition Date 6/1/2017 4:25:58 PM

Operator BDAL@DE
Instrument maXis impact 282001.00121

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.2 Bar
Focus	Active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



4000001.d

Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 6/7/2017 3:41:55 PM

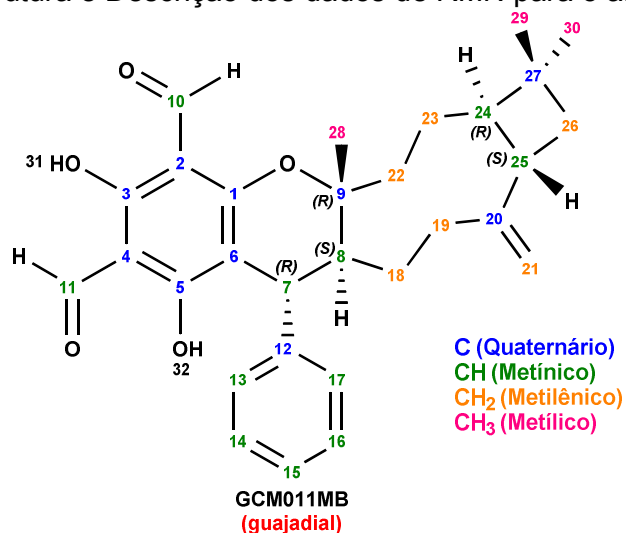
by: BDAL@DE

Page 1 of 1

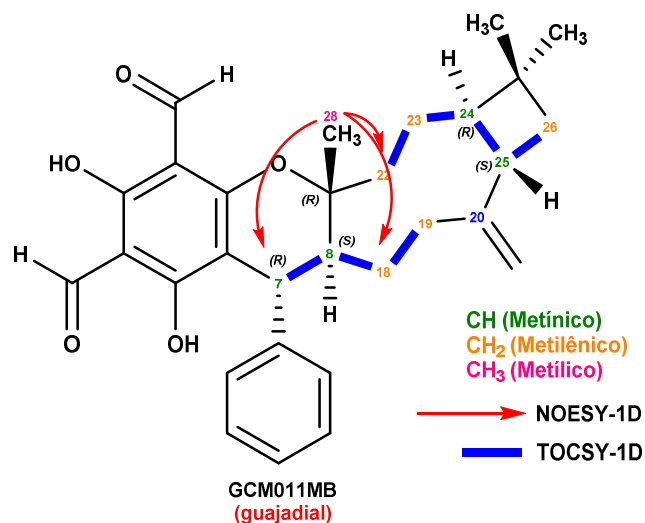
MS12: HRMS - Análogo estrutural (32).

4. Estruturas e Planilhas de Correlações dos Experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para os Análogos Sintetizados

PN1: Estrutura e Descrição dos dados de RMN para o análogo (5)



Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	163,33	C
2	---	104,14	C
3	---	168,33	C
4	---	104,31	C
5	---	169,51	C
6	---	105,48	C
7*	3,37	43,42	CH
8*	2,22	43,42	CH
9*	---	84,33	C
10	10,06	191,51	CH
11	10,09	192,09	CH
12	---	143,70	C
13	7,11	128,76	CH
14	7,24	127,93	CH
15	7,18	126,20	CH
16	7,24	127,93	CH
17	7,11	128,76	CH
18	1,66a; 1,58b	30,37	CH ₂
19	1,90	35,42	CH ₂
20	---	150,66	C
21	4,53a; 4,03b	110,17	CH ₂
22	2,15a; 1,96b	37,10	CH ₂
23	1,44a; 1,89b	22,19	CH ₂
24*	1,86	53,26	CH
25*	2,33	43,42	CH
26	1,54	36,69	CH ₂
27	---	33,80	C
28	1,26	21,20	CH ₃
29	0,97	22,20	CH ₃
30	1,00	30,42	CH ₃
31	13,05	---	OH
32	13,43	---	OH



TOCSY-1D (sistema 1)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7*	3,37	43,42	CH
8*	2,22	43,42	CH
18	1,66a; 1,58b	30,37	CH ₂
19	1,90	35,42	CH ₂

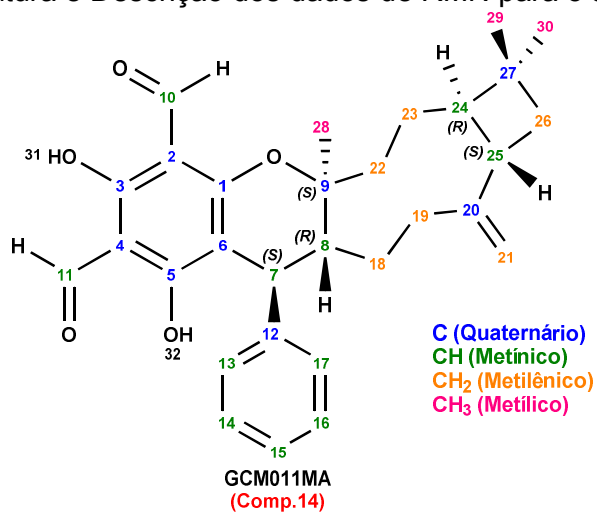
TOCSY-1D (sistema 2)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
22	2,15a; 1,96b	37,10	CH ₂
23	1,44a; 1,89b	22,19	CH ₂
24*	1,86	53,26	CH
25*	2,33	43,42	CH
26	1,54	36,69	CH ₂

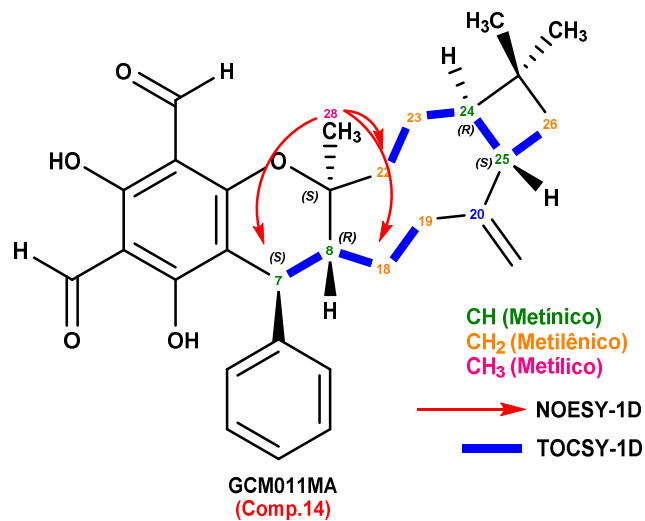
NOESY-1D (Átomo 28)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7	3,37(forte)	43,42	CH
18	1,58(forte) + 1,66(fraco)	30,37	CH ₂
22	1,96(forte) + 2,15(fraco)	37,10	CH ₂

PN2: Estrutura e Descrição dos dados de RMN para o análogo (6)



Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	163,76	C
2	---	104,13	C
3	---	168,40	C
4	---	104,17	C
5	---	169,42	C
6	---	104,95	C
7*	3,41	44,30	CH
8*	2,29	43,82	CH
9*	---	84,69	C
10	10,072	191,55	CH
11	10,077	192,20	CH
12	---	144,08	C
13	7,19	128,36	CH
14	7,27	128,36	CH
15	7,20	126,46	CH
16	7,27	128,36	CH
17	7,19	128,36	CH
18	1,47a; 1,71b	33,56	CH ₂
19	2,03a; 1,05b	37,21	CH ₂
20	---	154,93	C
21	4,59	109,63	CH ₂
22	2,15a; 1,80b	38,69	CH ₂
23	1,56	22,37	CH ₂
24*	1,54	57,44	CH
25*	2,20	42,20	CH
26	1,63a; 1,54b	38,69	CH ₂
27	---	33,32	C
28	1,20	20,09	CH ₃
29	0,98	22,45	CH ₃
30	0,98	29,57	CH ₃
31	13,08	---	OH
32	13,47	---	OH



TOCSY-1D (sistema 1)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7*	3,41	44,30	CH
8*	2,29	43,82	CH
18	1,47a; 1,71b	33,56	CH ₂
19	2,03a; 1,05b	37,21	CH ₂

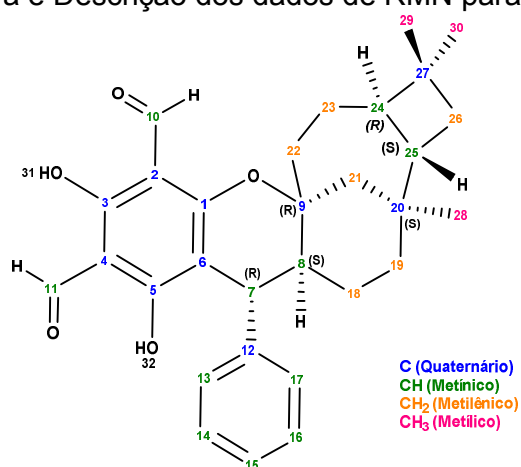
TOCSY-1D (sistema 2)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
22	2,15a; 1,80b	38,69	CH ₂
23	1,56	22,37	CH ₂
24*	1,54	57,44	CH
25*	2,20	42,20	CH
26	1,63a; 1,54b	38,69	CH ₂

NOESY-1D (Átomo 28)

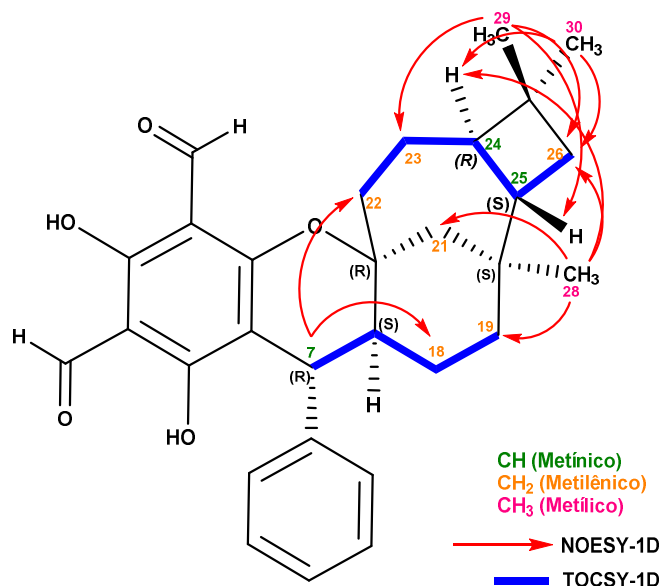
Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7	3,41(forte)	44,30	CH
18	1,47(forte) + 1,71(fraco)	33,56	CH ₂
22	1,80(forte) + 2,15(fraco)	38,23	CH ₂

PN3: Estrutura e Descrição dos dados de RMN para o análogo (8)



Mero L

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	163,48	C
2	---	104,62	C
3	---	169,64	C
4	---	104,13	C
5	---	168,51	C
6	---	105,70	C
7*	3,48	40,41	CH
8*	1,67	50,06	CH
9*	---	84,12	C
10	10,07	191,54	CH
11	10,07	192,38	CH
12	---	143,59	C
13	7,20	126,23	CH
14	7,25	128,16	CH
15	7,24	126,23	CH
16	7,25	128,16	CH
17	7,20	126,23	CH
18	1,49a; 1,49b	23,89	CH ₂
19	1,37a; 1,04b	37,58	CH ₂
20*	---	33,43	C
21	2,09a; 1,25b	47,44	CH ₂
22	1,63a; 1,92b	29,34	CH ₂
23	1,66a; 1,41b	20,09	CH ₂
24*	1,81	44,08	CH
25*	2,12	37,02	CH
26	1,49a; 1,33b	35,31	CH ₂
27	---	35,06	C
28	0,85	26,11	CH ₃
29	1,00	20,72	CH ₃
30	1,01	30,67	CH ₃
31	13,09	---	OH
32	13,50	---	OH



TOCSY-1D (sistema 1)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7*	3,48	40,41	CH
8*	1,67	50,06	CH
18	1,49a; 1,49b	23,89	CH ₂
19	1,37a; 1,04b	37,58	CH ₂

TOCSY-1D (sistema 2)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
22	1,63a; 1,92b	29,34	CH ₂
23	1,66a; 1,41b	20,09	CH ₂
24*	1,81	44,08	CH
25*	2,12	37,02	CH
26	1,49a; 1,33b	35,31	CH ₂

NOESY-1D (Átomo **28**)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
19	1,04(fraco) + 1,37(fraco)	37,58	CH ₂
21	2,09(fraco) + 1,25(forte)	47,44	CH ₂
24*	1,81(fraco)	44,08	CH
26	1,49(fraco) + 1,33(forte)	35,31	CH ₂

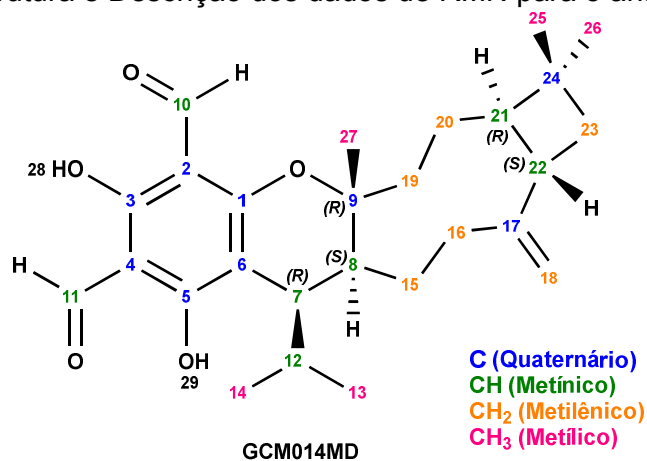
NOESY-1D (Átomo 7)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
18	1,49(forte) + 1,49(forte)	23,89	CH₂
22	1,63(fraco) + 1,92(forte)	29,34	CH₂

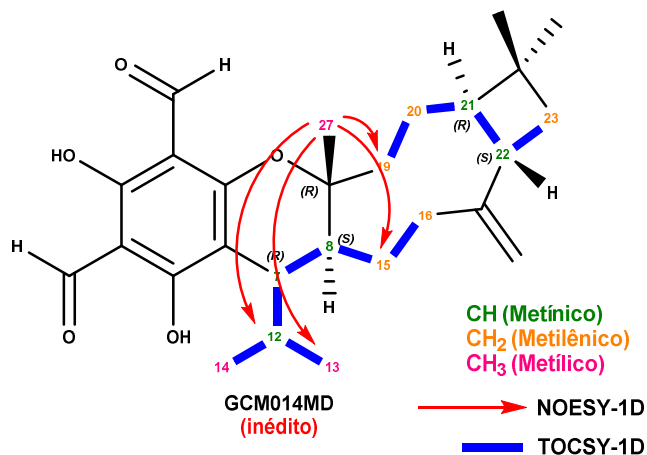
NOESY-1D (Átomo 29/30)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
23	1,66(fraco) + 1,41(forte)	20,09	CH₂
24*	1,81(forte)	44,08	CH
25*	2,12(forte)	37,02	CH
26	1,49(forte) + 1,33(forte)	35,31	CH₂

PN4: Estrutura e Descrição dos dados de RMN para o análogo (14)



Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	163,86	C
2	---	103,92	C
3	---	167,89	C
4	---	104,93	C
5	---	168,02	C
6	---	108,43	C
7*	2,87	34,84	CH
8*	1,80	40,23	CH
9*	---	87,42	C
10	9,98	191,86	CH
11	10,18	192,17	CH
12	2,17	26,12	CH
13	0,61	20,00	CH ₃
14	1,15	26,38	CH ₃
15	1,74a; 1,81b	23,69	CH ₂
16	2,37a; 2,22b	35,48	CH ₂
17	---	150,91	C
18	4,92	111,03	CH ₂
19	2,05a; 1,41b	46,97	CH ₂
20	1,55a; 1,38b	24,07	CH ₂
21*	1,41	58,79	CH
22*	2,42	41,82	CH
23	1,73a; 1,58b	36,18	CH ₂
24	---	34,63	C
25	0,97	21,67	CH ₃
26	0,92	26,62	CH ₃
27	1,46	22,84	CH ₃
28	13,14	---	OH
29	13,33	---	OH



TOCSY-1D (sistema 1)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7*	2,87	34,84	CH
8*	1,80	40,23	CH
15	1,74a; 1,81b	23,69	CH₂
16	2,37a; 2,22b	35,48	CH₂

TOCSY-1D (sistema 2)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
19	2,05a; 1,41b	46,97	CH₂
20	1,55a; 1,38b	24,07	CH₂
21*	1,41	58,79	CH
22*	2,42	41,82	CH
23	1,73a; 1,58b	36,18	CH₂

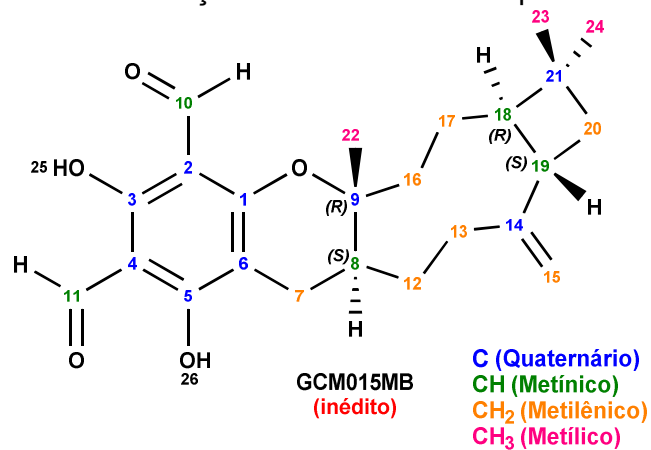
TOCSY-1D (sistema 2)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
12	2,17	26,12	CH
13	0,61	20,00	CH₃
14	1,15	26,38	CH₃

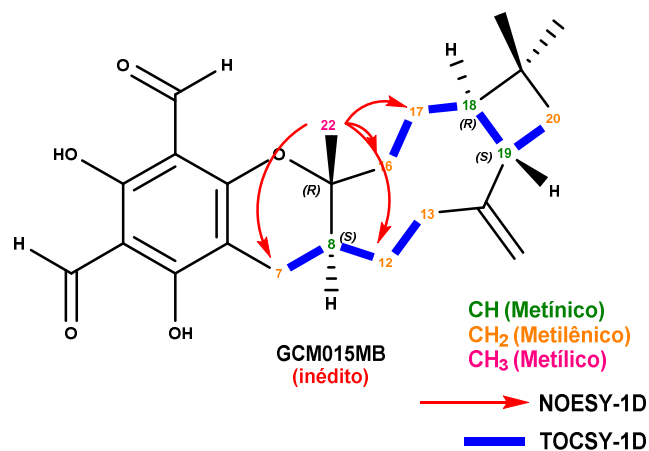
NOESY-1D (Átomo **27**)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
12	2,17(forte)	26,12	CH
13	0,61(forte)	20,00	CH₃
15	1,81(forte) + 1,74(forte)	23,69	CH₂
19	2,05(forte) + 1,41(forte)	46,97	CH₂

PN5: Estrutura e Descrição dos dados de RMN para o análogo (17)



Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	163,16	C
2	---	100,78	C
3	---	168,15	C
4	---	103,56	C
5	---	168,40	C
6	---	104,00	C
7	2,07a; 2,63b	24,02	CH ₂
8*	2,06	33,83	CH
9*	---	84,74	C
10	10,01	191,62	CH
11	10,14	191,91	CH
12	1,60a; 1,74b	33,73	CH ₂
13	2,18a; 2,48b	35,21	CH ₂
14	---	151,85	C
15	4,88	110,57	CH ₂
16	1,98a; 2,20b	37,96	CH ₂
17	1,45a; 1,76b	22,45	CH ₂
18*	1,88	53,35	CH
19*	2,43	41,84	CH
20	1,64a; 1,71b	36,36	CH ₂
21	---	33,78	C
22	1,21	21,23	CH ₃
23	0,97	22,20	CH ₃
24	0,98	30,26	CH ₃
25	13,23	---	OH
26	13,41	---	OH



TOCSY-1D (sistema 1)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7*	2,07a; 2,63b	24,02	CH ₂
8*	2,06	33,83	CH
12	1,60a; 1,74b	33,73	CH ₂
13	2,18a; 2,48b	35,21	CH ₂

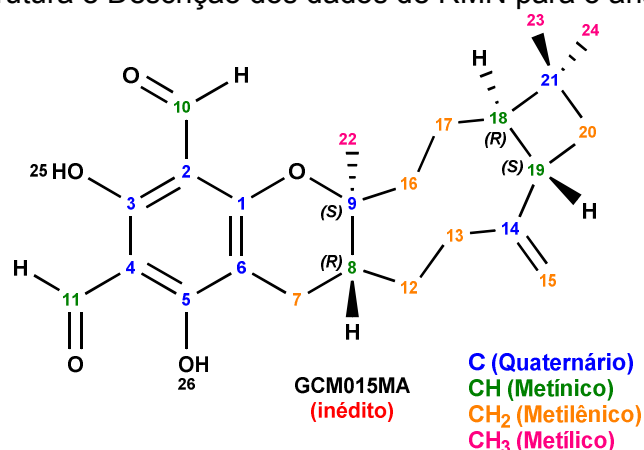
TOCSY-1D (sistema 2)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
16	1,98a; 2,20b	37,96	CH ₂
17	1,45a; 1,76b	22,45	CH ₂
18*	1,88	53,35	CH
19*	2,43	41,84	CH
20	1,64a; 1,71b	36,36	CH ₂

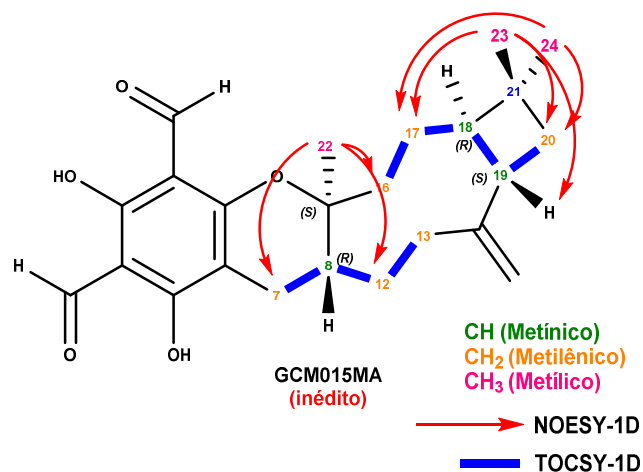
NOESY-1D (Átomo 22)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7	2,07(forte) + 2,63(fraco)	24,02	CH ₂
12	1,74(forte) + 1,60(fraco)	33,73	CH ₂
16	2,20(forte) + 1,98(forte)	37,96	CH ₂
17	1,76(forte) + 1,45(fraco)	22,45	CH ₂

PN6: Estrutura e Descrição dos dados de RMN para o análogo (18)



Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	163,42	C
2	---	100,57	C
3	---	168,20	C
4	---	103,58	C
5	---	168,45	C
6	---	103,94	C
7	2,00a; 2,86b	23,15	CH ₂
8*	2,06	34,23	CH
9*	---	84,76	C
10	10,00	191,63	CH
11	10,15	192,07	CH
12	1,55	33,88	CH ₂
13	2,11a; 2,45b	36,49	CH ₂
14	---	154,57	C
15	4,74a; 4,83b	110,19	CH ₂
16	1,83a; 2,18b	39,00	CH ₂
17	1,43a; 1,56b	22,74	CH ₂
18*	1,61	56,14	CH
19*	2,61	42,57	CH
20	1,67a; 1,76b	38,57	CH ₂
21	---	33,41	C
22	1,15	20,19	CH ₃
23	0,96	22,59	CH ₃
24	0,99	29,72	CH ₃
25	13,16	---	OH
26	13,45	---	OH



TOCSY-1D (sistema 1)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7*	2,00a; 2,86b	23,15	CH₂
8*	2,06	34,23	CH
12	1,55	33,88	CH₂
13	2,11a; 2,45b	36,49	CH₂

TOCSY-1D (sistema 2)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
16	1,83a; 2,18b	39,00	CH₂
17	1,43a; 1,56b	22,74	CH₂
18*	1,61	56,14	CH
19*	2,61	42,57	CH
20	1,67a; 1,76b	38,57	CH₂

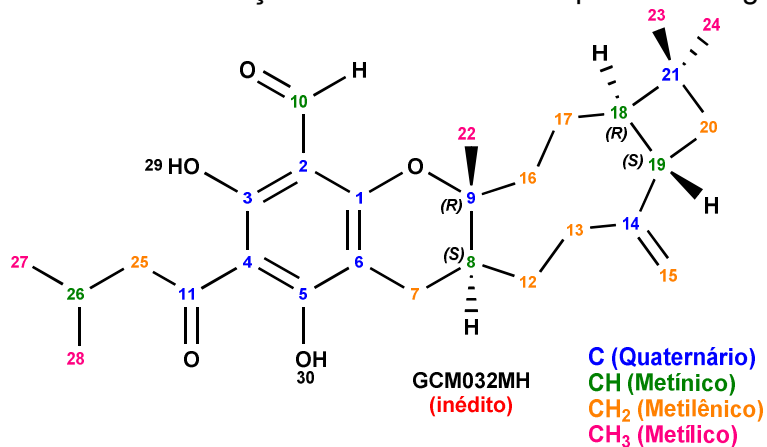
NOESY-1D (Átomo **22**)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7	2,00(forte)	23,15	CH₂
12	1,55(forte)	33,88	CH₂
16	1,83(forte) + 2,18(forte)	39,00	CH₂

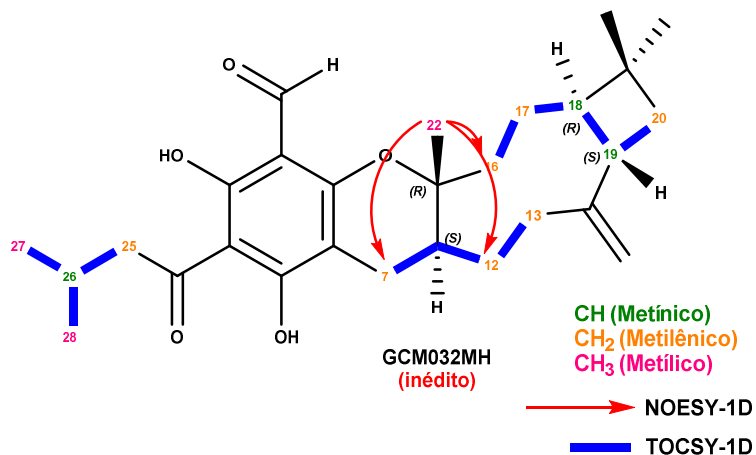
NOESY-1D (Átomo **23,24**)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
17	1,56(forte) + 1,43(forte)	22,74	CH₂
19	2,61(forte)	42,57	CH
20	1,67(forte) + 1,76(forte)	38,57	CH₂

PN7: Estrutura e Descrição dos dados de RMN para o análogo (27)



Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	161,51	C
2	---	101,19	C
3	---	168,28	C
4	---	103,27	C
5	---	171,03	C
6	---	103,93	C
7	2,64a; 2,05b	24,66	CH ₂
8*	2,06	33,58	CH
9*	---	84,15	C
10	9,98	191,72	CH
11	---	206,42	C
12	1,68a; 1,55b	33,87	CH ₂
13	2,44a; 2,15b	35,28	CH ₂
14	---	152,02	C
15	4,87	110,48	CH ₂
16	2,15a; 1,94b	37,89	CH ₂
17	1,77a; 1,46b	22,50	CH ₂
18*	1,89	53,24	CH
19*	2,42	41,72	CH
20	1,68a; 1,61b	36,41	CH ₂
21	---	33,79	C
22	1,18	21,13	CH ₃
23	0,97	22,17	CH ₃
24	0,96	30,22	CH ₃
25	2,96	52,70	CH ₂
26	2,24	25,17	CH
27	0,97	22,71	CH ₃
28	0,97	22,77	CH ₃
29	15,38	---	OH
30	14,41	---	OH



TOCSY-1D (sistema 1)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
25	2,96	52,70	CH₂
26	2,24	25,17	CH
27	0,97	22,71	CH₃
28	0,97	22,77	CH₃

TOCSY-1D (sistema 2)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7	2,64a; 2,05b	24,66	CH₂
8*	2,06	33,58	CH
12	1,68a; 1,55b	33,87	CH₂
13	2,44a; 2,15b	35,28	CH₂

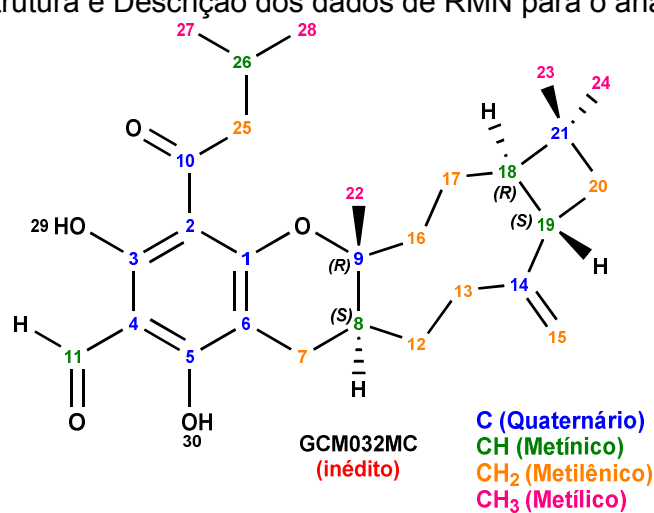
TOCSY-1D (sistema 3)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
16	2,15a; 1,94b	37,89	CH₂
17	1,77a; 1,46b	22,50	CH₂
18*	1,89	53,24	CH
19*	2,42	41,72	CH
20	1,68a; 1,61b	36,41	CH₂

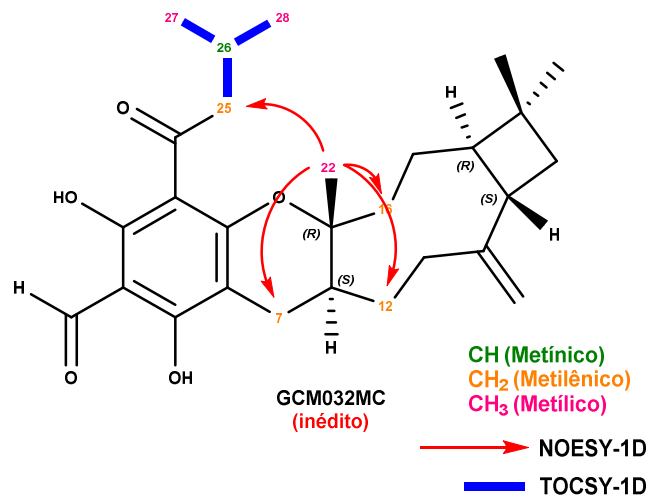
NOESY-1D (Átomo **22**)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7	2,64(fraco) + 2,05(forte)	24,66	CH₂
12	1,68(forte) + 1,55(fraco)	33,87	CH₂
16	2,15(forte) + 1,94(forte)	37,89	CH₂

PN8: Estrutura e Descrição dos dados de RMN para o análogo (28)



Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	162,78	C
2	---	100,65	C
3	---	166,64	C
4	---	104,36	C
5	---	169,98	C
6	---	104,36	C
7	2,67a; 2,06b	24,40	CH ₂
8*	2,06	33,05	CH
9*	---	85,36	C
10	---	205,70	C
11	10,18	192,45	CH
12	1,71a; 1,58b	33,69	CH ₂
13	2,46a; 2,16b	35,14	CH ₂
14	---	151,84	C
15	4,89	110,56	CH ₂
16	2,21a; 1,98b	38,21	CH ₂
17	1,81a; 1,49b	22,90	CH ₂
18*	1,92	53,03	CH
19*	2,45	41,80	CH
20	1,70a; 1,63b	36,46	CH ₂
21	---	33,86	C
22	1,22	21,22	CH ₃
23	0,99	22,12	CH ₃
24	0,99	30,22	CH ₃
25	3,04a; 2,75b	53,07	CH ₂
26	2,22	24,80	CH
27	0,96	22,51	CH ₃
28	1,01	22,86	CH ₃
29	15,36	---	OH
30	13,19	---	OH



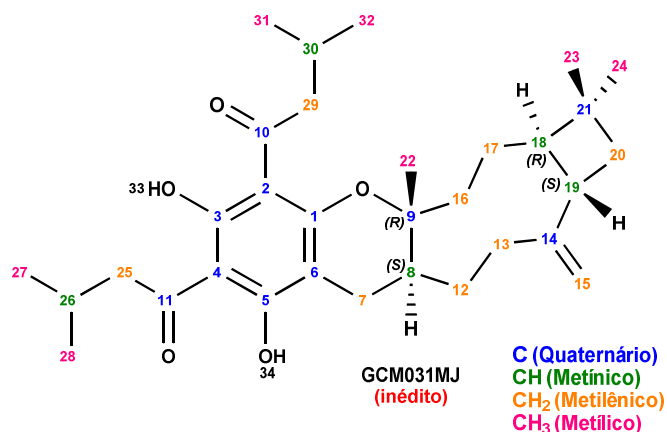
TOCSY-1D (sistema 1)

Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
25	3,04a; 2,75b	53,07	CH₂
26	2,22	24,80	CH
27	0,96	22,51	CH₃
28	1,01	22,86	CH₃

NOESY-1D (Átomo **22**)

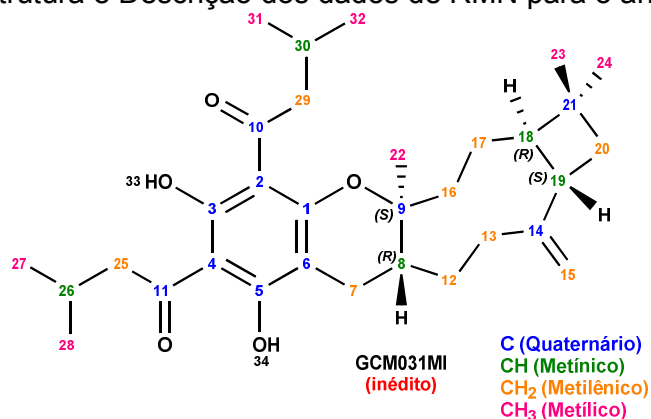
Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
7	2,67(fraco) + 2,06(forte)	24,40	CH₂
12	1,71(forte) + 1,58(fraco)	33,69	CH₂
16	2,21(forte) + 1,98(forte)	38,21	CH₂
25	3,04(forte) + 2,75(fraco)	53,07	CH₂

PN9: Estrutura e Descrição dos dados de RMN para o análogo (31)



Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	161,08	C
2	---	100,94	C
3	---	168,94	C
4	---	104,10	C
5	---	170,10	C
6	---	104,19	C
7	2,67a; 2,05b	25,04	CH ₂
8*	2,05	33,28	CH
9*	---	84,67	C
10	---	205,63	C
11	---	206,81	C
12	1,70a; 1,58b	33,75	CH ₂
13	2,46a; 2,15b	35,14	CH ₂
14	---	151,92	C
15	4,87	110,40	CH ₂
16	2,20a; 1,93b	38,06	CH ₂
17	1,81a; 1,48b	22,87	CH ₂
18*	1,92	53,09	CH
19*	2,45	41,77	CH
20	1,69a; 1,62b	36,43	CH ₂
21	---	33,80	C
22	1,20	21,13	CH ₃
23	0,94	22,11	CH ₃
24	0,98	30,23	CH ₃
25	2,98	53,00	CH ₂
26	2,23	24,98	CH
27	0,97	22,51	CH ₃
28	0,97	22,81	CH ₃
29	3,07a; 2,76b	53,00	CH ₂
30	2,23	24,98	CH
31	0,96	22,76	CH ₃
32	0,96	23,02	CH ₃
33	15,30	---	OH
34	15,30	---	OH

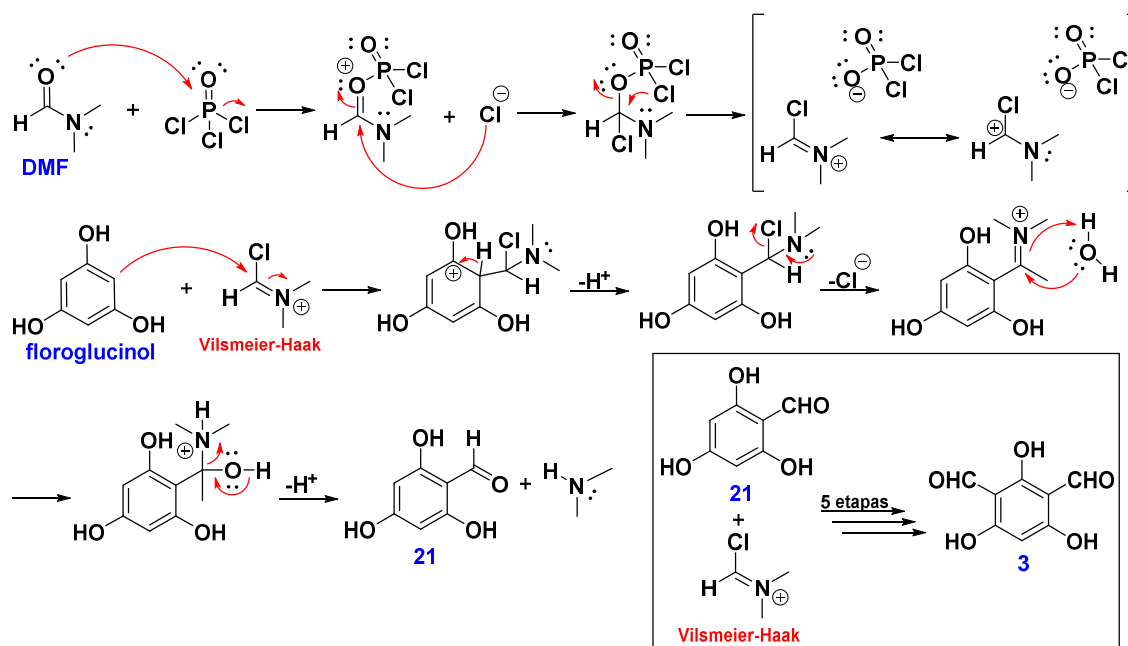
PN10: Estrutura e Descrição dos dados de RMN para o análogo (32)



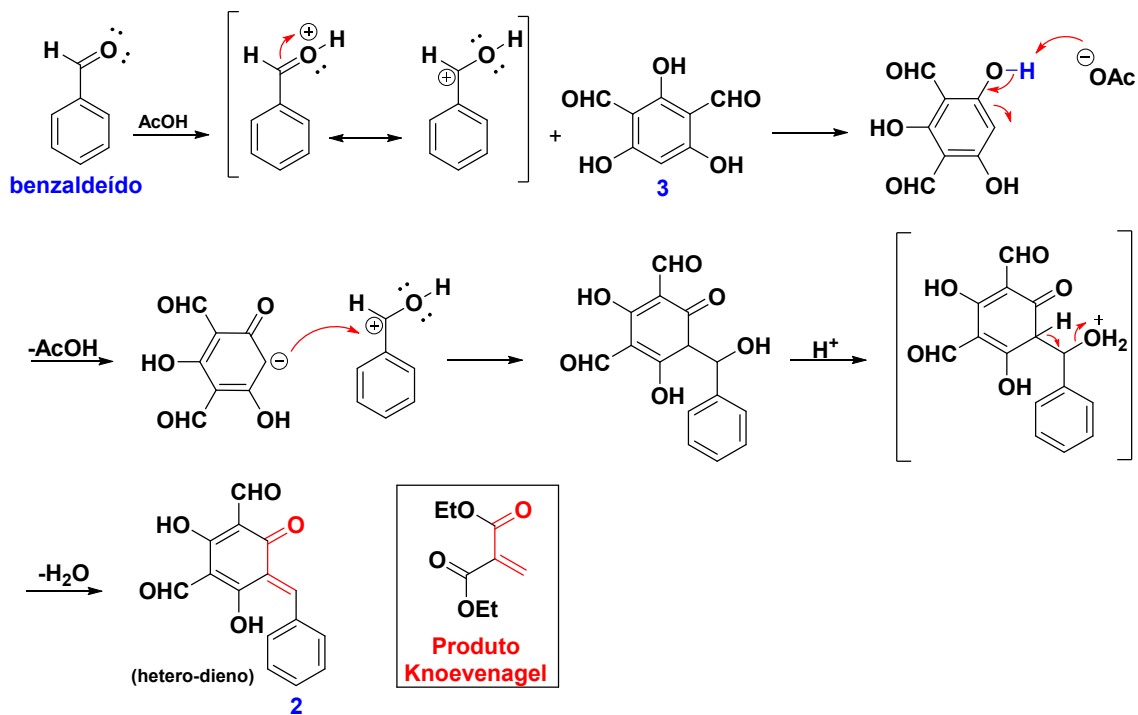
Átomo	σ ppm (H)	σ ppm (C)	Tipo de C
1	---	161,22	C
2	---	100,58	C
3	---	169,06	C
4	---	104,10	C
5	---	170,19	C
6	---	104,15	C
7	2,86a; 2,00b	24,21	CH ₂
8*	2,04	33,96	CH
9*	---	84,28	C
10	---	205,73	C
11	---	206,84	C
12	1,53	33,91	CH ₂
13	2,45a; 2,12b	36,58	CH ₂
14	---	154,73	C
15	4,83a; 4,73b	110,09	CH ₂
16	2,20a; 1,87b	39,11	CH ₂
17	1,53	23,15	CH ₂
18*	1,64	56,08	CH
19*	2,63	42,56	CH
20	1,78a; 1,68b	38,64	CH ₂
21	---	33,33	C
22	1,14	20,09	CH ₃
23	0,95	22,51	CH ₃
24	1,00	29,73	CH ₃
25	2,99	53,00	CH ₂
26	2,25	25,13	CH
27	0,95	22,62	CH ₃
28	0,97	22,77	CH ₃
29	2,91a; 2,85b	52,95	CH ₂
30	2,25	25,13	CH
31	0,97	22,83	CH ₃
32	0,98	22,94	CH ₃
33	15,34	---	OH
34	15,34	---	OH

5. Mecanismos de Reação

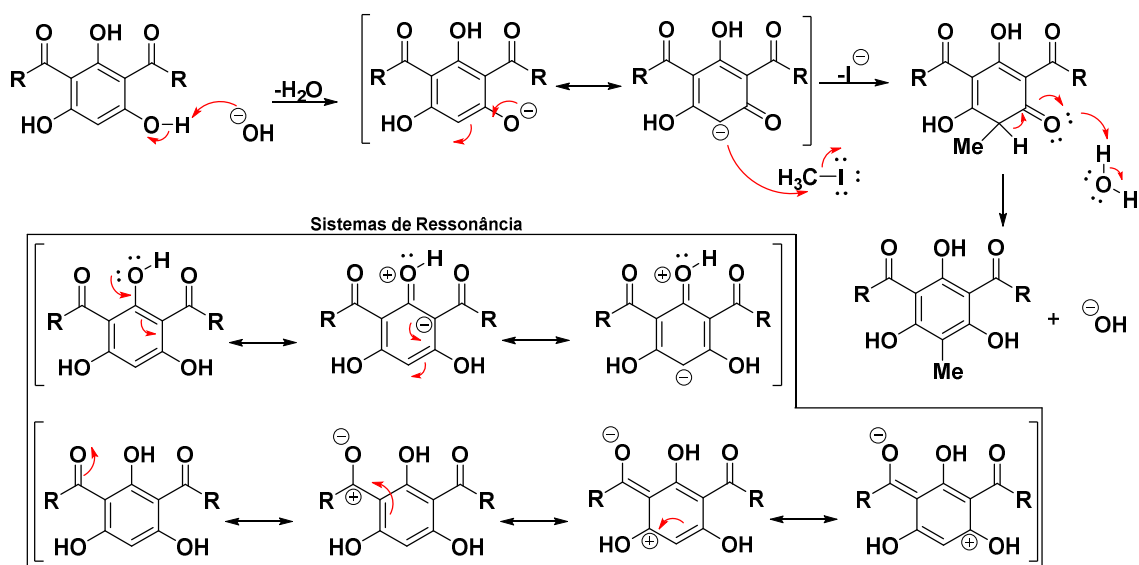
MR1: Reação de Vilsmeier-Haack



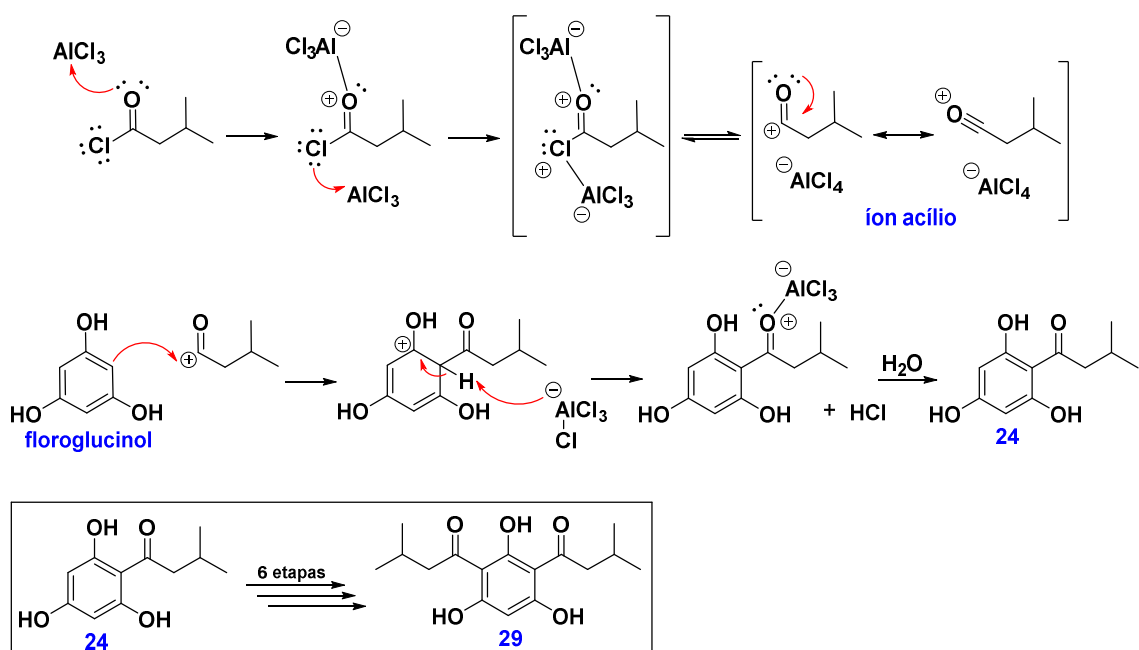
MR2: Acoplamento de Knoevenagel



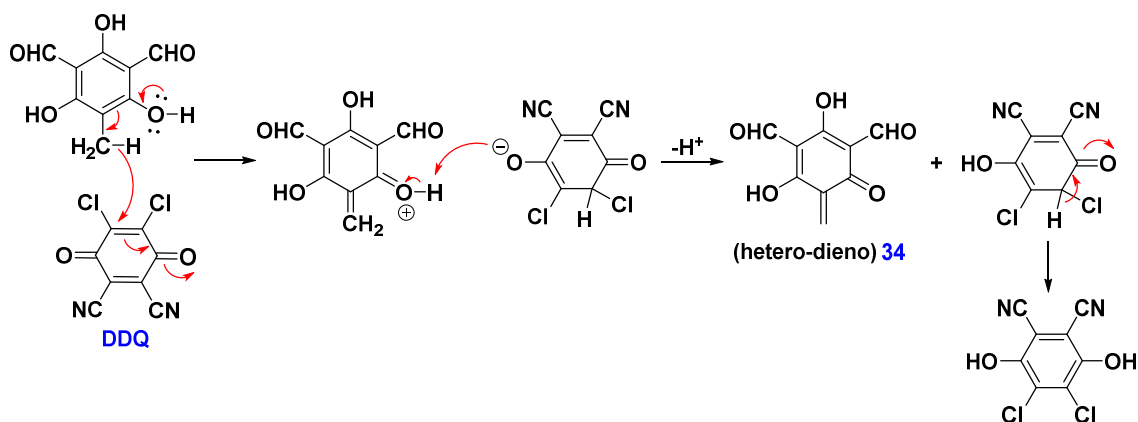
MR3: Reação de Metilação



MR4: Reação de Acilação Friedels-Craft



MR5: Reação de Oxidação DDQ



MR6: Reação de Diels-Alder

