



UnB

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

Síntese de 8,4'-Oxineolignanas e Análogos com Atividade Anticâncer

Gisele da Conceição Souza

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Z. Andrade

Brasília, DF

2017



UnB

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

Síntese de 8,4'-Oxineolignanas e Análogos com Atividade Anticâncer

Gisele da Conceição Souza

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como parte dos pré-requisitos para obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Área de Concentração: Química Orgânica

Brasília, DF

2017

Folha de Aprovação

Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese de Doutorado do (a) aluno (a) **Gisele da Conceição Souza**, matrícula nº **12/0178729**, intitulada “**Síntese de 8,4'-Oxineolignanas e Análogos com Atividade Anticâncer**”, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 29 de junho de 2017.

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade Presidente
de Banca (IQ/UnB)

Prof.^a Dra. Cecília Maria Alves de Olivera
Membro Titular (UFG)

Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof.^a Dra. Otilie Eichler Vercillo
Membro Titular (FUP/UnB)

Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira
Membro Suplente (IQ/UFG)

Em 29 de junho de 2017.

(61) 3107-3805 posgiq@unb.br

*À minha mãe, Rita de Cássia,
à minha irmã, Gleicyane Souza,
e ao meu marido, Christiano Borja, pois sem
eles nada disso teria sido possível.*

AGRADECIMENTOS

Foram muitos, os que me ajudaram a concluir este trabalho.

Meus sinceros agradecimentos...

- ... À Deus, por ter me guiado em todos os momentos;
- ... Ao Prof. Dr. Carlos Kleber Z. Andrade, pela orientação deste estudo e pela condução do seu desenvolvimento, com muita sabedoria e paciência;
- ... Ao CIPDI/UNICAMP, na pessoa do pesquisador Gilberto Franchi, pela colaboração com os ensaios biológicos;
- ... Aos Professores Lourivaldo Santos e Lauro S. Barata por todo o apoio e amizade;
- ... Ao meu amado marido, Christiano Borja, por me apoiar, amar e estar presente em todos os momentos;
- ... Aos meus pais, Rita de Cássia e Antônio Lizomar, por todo o amor que me dedicaram;
- ... À minha irmã Gleicy e meu cunhado James Alan por todo o apoio que me deram;
- ... A todos os funcionários do IQ-UnB, pela atenção disponibilizada;
- ... A todos os amigos que fiz no Instituto de Química, em especial aos amigos de laboratório: Angélica, Thaissa, George, Jean, Felipe, Verônica, Najla, Flávia, Saulo, Lennine, Lucília, João e Kadu;
- ... À todos os professores do IQ-UnB, por todo o conhecimento que me transmitiram;
- ... À Central Analítica, por todas as análises realizadas;
- ... Ao Cnpq e Capes, pelo auxílio financeiro, pelos recursos e infra-estrutura disponibilizados para a realização deste estudo;
- ... A todos que participaram direta e indiretamente, colaborando de forma positiva para o desenvolvimento deste trabalho.

Sumário

1.	Introdução.....	2
1.1.	Aspectos Gerais.....	2
1.2.	Câncer.....	6
1.2.1.	Neoplasia e Ciclo Celular.....	9
1.2.2.	Tratamento: Quimioterapia.....	11
1.2.3.	Agente Quimioterápicos.....	14
1.2.3.1.	Agentes Alquilantes.....	14
1.2.3.2.	Antimetabólitos.....	15
1.2.3.3.	Antibióticos.....	16
1.2.3.4.	Inibidores Mitóticos.....	18
1.3.	Neolignanas.....	18
1.3.1.	Definições.....	18
1.3.2.	Atividade Biológica de 8,4'-Oxineolignanas.....	21
1.4.	Hibridização Molecular.....	29
1.5.	1,2,3-Triazóis.....	29
1.6.	Ácidos cinâmicos.....	33
2.	Objetivos.....	37
2.1.	Geral.....	37
2.2.	Específicos.....	37
3.	Resultados e Discussão.....	38
3.1.	Síntese de 8,4'-oxineolignanas e análogos.....	38
3.1.1.	Síntese de α -Iodocetonas.....	38
3.1.2.	Síntese de α -bromocetonas aromáticas.....	41
3.1.3.	Síntese de 8,4'-Oxineolignanas e Análogos.....	44
3.2.	Síntese de Análogos Cinâmicos de Neolignanas.....	48
3.3.	Síntese de Análogos 8,4'-oxineolignanas contendo unidades 1,2,3- Triazólicas.....	60

3.3.1. Síntese de derivados triazólicos de 8,4'-oxineolignanas (Rotas A e B).....	61
3.3.2. Síntese de derivados triazólicos de 8,4'-oxineolignanas (Rotas C e D).....	64
3.3.2.1. Bromação das Azido-cetonas Aromáticas.....	66
3.3.3. Síntese de Azido-8,4'-oxineolignanas (Rota C).....	69
3.3.4. Síntese de Análogo triazólicos de 8,4'-oxineolignanas (Rota D).....	71
3.3.4.1. Reação Click.....	71
3.3.4.2. Obtenção de Análogos 1,2,3-triazólicos de 8,4'-oxineolignanas.....	74
3.4. Atividade Biológica.....	79
4. Conclusão e Perspectivas.....	88
5. Materiais e Métodos.....	89
5.1. Química: Especificação de materiais e equipamentos utilizados.....	89
5.2. Procedimentos Gerais.....	90
5.2.1. Procedimento geral para a síntese de α -bromocetonas.....	90
5.2.2. Procedimento geral para a síntese de 8,4'-oxineolignanas e análogos.....	90
5.2.3. Procedimento geral para a azidação.....	91
5.2.4. Procedimento geral para a síntese de anéis 1,2,3-triazólicos.....	91
5.2.5. Procedimento geral para a síntese de análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas.....	91
5.3. Procedimentos e dados espectroscópicos.....	92
5.4. Avaliação Biológica: Especificação de materiais e equipamentos utilizados.....	121
5.4.1. Cultura Celular e Tratamento.....	121
5.4.2. Ensaio da viabilidade celular e citotoxicidade– MTT.....	121
6. Bibliografia.....	123
7. Anexos.....	133

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Produtos naturais com atividade anticâncer.....	4
Figura 2. Comparação entre divisão em célula normal e cancerígena. (Figura adaptada da ref. 49)	9
Figura 3. Ciclo de replicação celular. (Figura adaptada da ref. 57)	10
Figura 4. Estruturas de mostardas nitrogenadas usadas como quimioterápicos. ¹²	13
Figura 5. Estruturas da aminoptertina e metotrexato.....	13
Figura 6. Estruturas ds principais fármacos alquilantes.	15
Figura 7. Estruturas de Antimetabólitos.....	16
Figura 8. Estruturas da Doxorubicina e Daunorrubicina.....	16
Figura 9. Estruturas das Mitomicina C, Actinomicina D e Bleomicina.	17
Figura 10. Subclasses de neolignanas ²⁰	20
Figura 11. Estrutura da Hispidacina.	21
Figura 12. 8,4'-Oxineolignanas com atividade anti-inflamatória.	22
Figura 13. 8,4'-Oxineolignanas com atividade anti-HIV.....	23
Figura 14. 8,4'-Oxineolignana isolada a partir de <i>Palhinhaea cernua</i>	23
Figura 15. 8,4'-Oxineolignanas com atividade anticâncer.....	24
Figura 16. Estruturas do Magnolol, Honoquinol e Magshinina.	24
Figura 17. Estruturas gerais dos triazóis.....	30
Figura 18. Estrutura de 1,2,3-triazol esteroidal ativo contra câncer de próstata. ¹¹³	30
Figura 19. Estrutura de 1,2,3-triazóis esteroidais ativos contra câncer de próstata. ¹¹⁴ ..	31
Figura 20. Estruturas do ácido cinâmico e alguns derivados	33
Figura 21. Híbridos moleculares de ácidos cinâmicos e escopoletina	35
Figura 22. Híbrido molecular de ácido cinâmico/bergenina	35
Figura 23. 8,4'-Oxineolignanas e análogos a serem sintetizados.....	37
Figura 24. Estruturas dos compostos 57d, 57e e 57f.....	43
Figura 25. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 57e.....	44
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 58a.....	47
Figura 27. Espectro de RMN ¹³ H (150 MHz, CDCl ₃) do composto 58a.	48
Figura 28. Composto 58a e seus valores de deslocamento químico de RMN de ¹³ C. ...	48
Figura 29. Ácidos cinâmicos utilizados na síntese de análogos de 8,4'-oxineolignanas	49
Figura 30. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 59b.	54

Figura 31. Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 59b.....	55
Figura 32. Espectro de RMN- ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 59b.....	55
Figura 33. Espectro de RMN-HSQC (600 MHz, CDCl_3) do composto 59b.....	56
Figura 34. Expansão do espectro de RMN-HSQC (600 MHz, CDCl_3) do composto 59b.	57
Figura 35. Espectro de HMBC do composto (600 MHz, CDCl_3) do composto 59b.	58
Figura 36. Espectro de IV (KBr) do composto 67b.....	65
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 67b.	66
Figura 38. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 68a.	68
Figura 39. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 69a.....	71
Figura 40. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 70a.....	73
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 71a.....	77
Figura 42. Região diagnóstica 8,3 a 6,8 ppm do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3), do composto 71a.....	77
Figura 43. Região diagnóstica 3,1 à 0,9 ppm do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 71a.....	78
Figura 44. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 71a.....	78
Figura 45. Avaliação da viabilidade celular dos compostos 61c, 61d e 64 frente a linhagens de células tumorais.	82
Figura 46. Avaliação da viabilidade celular dos compostos 59a e 59b frente a linhagens de células tumorais.	83
Figura 47. Avaliação da viabilidade celular dos compostos 59a, 61d e 64 frente a linhagens de células leucêmicas.	84
Figura 48. Avaliação da viabilidade celular dos compostos 59b e 61c frente a linhagens de células leucêmicas.....	85
Figura 49. Composto mais ativos na avaliação antiproliferativa.....	85

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Subdivisão das Ligninas. ²⁰	19
Esquema 2. Representação da definição de lignana de Haworth.	19
Esquema 3. Síntese geral de 8,4'-oxineolignanas. ^{94,100}	25
Esquema 4. Síntese de análogos oxigenados e sulfurados de neolignanas. ⁴¹	26
Esquema 5. Síntese diastereosseletiva de 8,4'-oxineolignana. ¹⁰¹	27
Esquema 6. Síntese estereosseletiva de 8,4'-oxineolignanas. ¹⁰²	28
Esquema 7. Primeira reação de cicloadição entre fenilazida e alcino substituído. ¹¹⁶ ...	32
Esquema 8. Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e acetilenos não-simétricos. ¹¹⁷	32
Esquema 9. Reação Click.	32
Esquema 10. Rota biossintética de formação dos ácidos cinâmicos. ¹²¹	34
Esquema 11. Obtenção de 8,4'-Oxineolignanas e Análogos.	38
Esquema 12. Halogenação de cetonas aromáticas.....	39
Esquema 13. Método para a preparação de α -iodocetonas. ¹³⁵	39
Esquema 14. Preparação de α -bromocetonas. ¹³⁴	41
Esquema 15. Síntese de 8,4'-oxineolignanas cinâmicas e análogos. Reagentes e condições: (i) Ácido hidroxicinâmico e derivados, K_2CO_3 , butanona, 80 °C, 24 h (ii) Ácido cinâmico e derivados/éster cinâmico e derivados, butanona, 80 °C, 12 h.	50
Esquema 16. Estratégias para a preparação de 8,4'-oxineolignanas triazólicas B-substituídas.	60
Esquema 17. Estratégias para a preparação de 8,4'-oxineolignanas triazólicas A-substituídas.	61
Esquema 18. Rota alternativa para síntese de análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas B-substituídos.	63
Esquema 19. Azidação de amino-acetofenonas.	64

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Síntese de α -iodocetonas. ¹³⁵	39
Tabela 2. Síntese de α -iodocetonas em diferentes condições reacionais.....	40
Tabela 3. Condições reacionais testadas para a obtenção de α -bromocetonas.....	41
Tabela 4. 8,4'-Oxineolignanas e Análogos.	45
Tabela 5. 8,4'-Oxineolignanas cinâmicas e análogos	51
Tabela 6. Correlações heteronucleares ^1H x ^{13}C observadas nos espectros bidimensionais HSQC e HMBC do composto 59b.	59
Tabela 7. Azidação de Fenóis.....	62
Tabela 8. Redução do grupo nitro de 8,4'-oxineolignanas e análogos.	63
Tabela 9. Síntese de azidocetonas aromáticas	64
Tabela 10. Bromação de azido-cetonas aromáticas.....	66
Tabela 11. Bromação de azido-cetonas aromáticas, usando CHCl_3 como solvente.....	67
Tabela 12. Síntese de azido-8,4'oxineolignanas.	69
Tabela 13. Condição para obtenção dos compostos triazólicos.	72
Tabela 14. Obtenção de análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas.....	74
Tabela 15. Avaliação da citotoxicidade dos compostos sintetizados em células de leucemia (% de inibição a 10 μM).	79
Tabela 16. Avaliação da citotoxicidade frente a células tumorais (% de inibição a 10 μM) para os compostos 59a, 59b, 61c, 61d e 64.	81
Tabela 17. Avaliação da citotoxicidade frente a células leucêmicas (% de inibição a 10 μM) para os compostos 59a, 59b, 61c, 61d e 64.	83
Tabela 18. Citotoxicidade in vitro do composto 61c contra diferentes tipos de leucemias.	86

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

AcOH Ácido acético

CC₅₀ Concentração Citolóxica a 50%

DME Dimetoxietano

DMF Dimetilformamida

DNA Ácido desoxirribonucleico

ESI Ionização por *electrospray*

EM Espectro de massas

EMAR Espectro de Massas de Alta Resolução

EtOH Etanol

EC₅₀ Concentração do fármaco que induz metade do efeito máximo

HIV Vírus da imunodeficiência humana

IC₅₀ Concentração inibitória para a metade da população

IV Infravermelho

Me Metila

OMe Metoxila

MO micro-ondas

RMN ¹H Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RNA Ácido ribonucleico

THF Tetrahidrofurano

TNF- α Fator de Necrose Tumoral

IL-6 Interleucina6

Resumo

Neolignanas são uma classe de produtos naturais com uma ampla gama de efeitos biológicos. Estas substâncias são de grande interesse sintético e biológico, especialmente na procura de novos agentes anticancerígenos. Neste estudo, é relatada a síntese de duas novas subclasses de análogos de 8,4'-oxineolignanas (análogos de 8,4'-oxineolignanas cinâmicas e análogos 1,2,3-triazólicos de 8,4'-oxineolignanas), assim como o seu ensaio de viabilidade celular contra vinte e quatro diferentes tipos de células câncer, dentre leucemias e carcinomas. Três compostos, prop-2-enoato de 2-oxo-2-feniletil (*2E*)-3-(4-(2-oxo-2-feniletóxi) fenila) (**59a**), acrilato de (*E*)-2-oxo-2-feniletil 3-(3-metóxi-4-(2-oxo-2-feniletóxi)fenila) (**59b**) e cinamato de 1-oxo-1-fenilpropan-2-ila (**61c**) inibiram o crescimento da maioria das células de câncer. O composto **59a** mostrou uma atividade antiproliferativa superior à doxorrubicina contra as linhagens celulares de glioblastoma (U-87, U-138 MG) e carcinoma pulmonar (H-1299), enquanto o composto **59b** foi bastante seletivo, demonstrando uma inibição de crescimento de 92,0% contra células de leucemia mielóide (KG-1). Além disso, o Composto **61c** exibiu atividade de inibição significativa em uma faixa de 52,2% a 91,2% contra doze tipos de leucemia, revelando resultados excelentes e muito comparáveis à droga de referência. Estes resultados mostram a potencialidade desses novos análogos e a importância química e biológica dessa subclasse de compostos.

Palavras-chaves: 8,4'-Oxineolignanas, atividade antiproliferativa, ensaio MTT, β -cetoéster, β -cetoéter, triazol, análogos cinâmicos, citotoxicidade.

Abstract

Neolignans are a class of natural products with a wide range of biological effects. These substances are of great synthetic and biological interest, especially in searching for novel anticancer agents. In this study, the synthesis of two new subclasses of 8,4'-oxyneolignan analogues is reported (8,4'-oxyneolignan cinnamic analogues and 8,4'-oxyneolignan 1,2,3-triazole analogues), as well as their cell viability assay on twenty four different cancer cells, among leukemias and carcinomas. Three compounds, 2-oxo-2-phenylethyl (2*E*)-3-(4-(2-oxo-2-phenylethoxy) phenyl)prop-2-enoate (**59a**), (2*E*)-2-oxo-2-phenylethyl 3-(3-methoxy-4-(2-oxo-2-phenylethoxy)phenyl)acrylate (**59b**) and 1-oxo-1-phenylpropan-2-yl cinnamate (**61c**) inhibited the growth of most human cancer cells. Compound **59a** showed an antiproliferative activity superior to doxorubicin against human glioblastoma cells (U-87 MG, U-138 MG) and human non-small cell lung carcinoma (NCI-H1299) and compound **59b** was found to be very selective, demonstrating a growth inhibition of 92.0% against human myeloid leukemia cells (KG-1). Furthermore, Compound **61c** exhibited significant inhibition activity in a range of 52.2% to 91.2% against twelve kinds of leukemia cell lines, revealing excellent results and very comparable to the reference drug. These results show the potential of these new analogues and the chemical and biological importance of this subclass of compounds.

Keywords: 8,4'-Oxyneolignans, antiproliferative activity, MTT assay, β -ketoester, β -ketoether, triazole, cinnamic analogues, cytotoxicity.

1. Introdução

1.1. Aspectos Gerais

Os metabólitos secundários, também chamados por Gottlieb¹ de metabólitos especiais, foram de grande importância no crescimento da Química Orgânica sintética moderna. De modo histórico, a síntese de compostos orgânicos se desenvolveu segundo a necessidade e curiosidade do homem e, também, de forma paralela à Química dos Produtos Naturais. O crescimento e descobrimento desses dois ramos da química, no início de século XIX, abriu caminho para o desenvolvimento científico e racional da Química Medicinal e criou uma forte relação entre Síntese Orgânica e Química Medicinal, que perdura até os dias atuais.^{1,2} A partir dessa combinação, inúmeros avanços e estudos foram feitos com o objetivo de se obter substâncias ativas, principalmente as provenientes de fontes naturais, para a cura de determinadas doenças. Algumas substâncias se consagraram como princípios ativos eficazes na terapêutica de diversos males e, até hoje, ainda são muito empregadas na medicina.^{3,4} Porém, no tratamento de algumas enfermidades, existe ainda a necessidade da busca contínua por fármacos que apresentem atividade biológica mais pronunciada e efeito tóxico reduzido para o organismo humano, dentre estas, o câncer.

Câncer é uma doença caracterizada por uma rápida e anormal divisão celular e pela migração de células tumorais para outros órgãos do corpo. As alterações do processo de divisão celular levam ao crescimento exagerado destas células, e conseqüentemente, à formação de tumores. Tal doença não possui fronteiras, chegando a atingir qualquer região ou grupo socioeconômico. Atualmente, ela é a segunda principal causa de morte no mundo, matando mais do que HIV/AIDS, tuberculose e malária juntas. Essa doença tem um enorme impacto econômico-social mundial, pois em 2010, foi responsável por um prejuízo econômico de aproximadamente 1,16 trilhão de dólares.⁵ Segundo dados da

¹ Gottlieb, O. R.; Kaplan, M. A.; Borin, M. R.; *Biodiversidade: um Enfoque Químico-biológico*; Editora UERJ; Rio de Janeiro, RJ, 1996.

² Correia, C. R. D.; Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 82.

³ (a) Canel, C.; Moraes, R. M.; Dayan, F. E.; Ferreira, D. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 115; (b) Srivastava, V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Gupta, M. M.; Khanuja, S. P. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5892; (c) Desbene, S.; Giorgi-Renault, S. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2002**, *2*, 71; (d) Lee, K. H. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 569.

⁴ Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Luqman, S.; Saikia, D.; Khanuja, S. P. S. *Med. Res. Rev.* **2010**, *30*, 603.

⁵ ACS, American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>> Acesso em 20/02/2017.

Organização Mundial de Saúde (OMS),⁶ 14,1 milhões de novos casos de câncer foram identificados e 8,8 milhões de pessoas morreram, no mundo todo, em 2015. Estima-se que esses números continuem aumentando e que nas duas próximas décadas a carga global de novos casos passe de 14 para 22 milhões, com 13,3 milhões de mortes

As principais terapias empregadas para o combate da enfermidade são a radioterapia, a quimioterapia, a terapia-alvo, a imunoterapia, a hormonioterapia e a cirurgia.^{7,8,9} Porém, cerca de 60 a 70% dos tumores podem ser tratados com antiblásticos,¹⁰ o que faz da quimioterapia a modalidade mais utilizada.^{11,12} Este tratamento consiste na administração de quimioterápicos que atuam em nível celular, agindo em várias fases do ciclo celular. Todavia, estas drogas não são seletivas, sendo tóxicas também aos tecidos saudáveis, principalmente aqueles de rápida proliferação celular,^{7,12,13,14} ratificando necessidade pela busca de novas drogas que atuem forma eficaz contra a doença.

As fontes naturais oferecem as melhores possibilidades de encontrar substâncias de interesse terapêutico, pois a história das drogas utilizadas no combate ao câncer está intimamente associada aos produtos naturais. Mais de 60% dos medicamentos comercializados atualmente têm, em alguma instância, sua origem ligada a alguma fonte natural. Dentre estes, encontram-se os medicamentos vimblastina (velban), vincristina (oncovin), podofilotoxina (wartec), etoposídeo (vepeside), teniposídeo (vumon) e plaxitaxel (taxol) (Figura 1).^{15,16}

⁶ World Health Organization. WHO Cancer Factsheet N°297. Updated February 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>> Acesso em 12/03/2017.

⁷ National Cancer Institute-NCI. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>>. Acesso em: 14/03/2017.

⁸ World Health Organization. Diagnosis and Treatment. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/treatment/en/http://www.who.int/cancer/treatment/en/>>. Acesso em: 14/03/2017.

⁹ Graham L. Patrick. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 4ª ed. Oxford University Press: Oxford, 2009.

¹⁰ Spence, R. A. J.; Jonhston, P. G. Em *Oncology*; Jonhston, P. G., Oxford University Press: Oxford, 2001; Chabner, B. A.; Longo, D. L. Em *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*; 2ª ed. Lippincott-Raven: Filadélfia, 1996.

¹¹ Twelves, C.; Jove, M.; Gombos, A.; Awada, A. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2016**, *100*, 74.

¹² Bonassa, EMA. *Enfermagem em Quimioterapia*. Atheneu, 1998.

¹³ Sawyers, C. *Nature* **2004**, *432*, 294.

¹⁴ Jimeno, A.; Hidalgo, M. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2006**, *59*, 150–158.

¹⁵ Bhushan, P.; Ashok, D. B. V.; Mukund, C. *Curr. Sci.* **2004**, *86*, 789.

¹⁶ Fumagali, E.; Gonçalves, R. A. C.; Machado, M. D. F. P. S.; Vidoti, G. J.; De Oliveira, A. J. B. *Braz. J. Pharmacogn.* **2008**, *18*, 627.

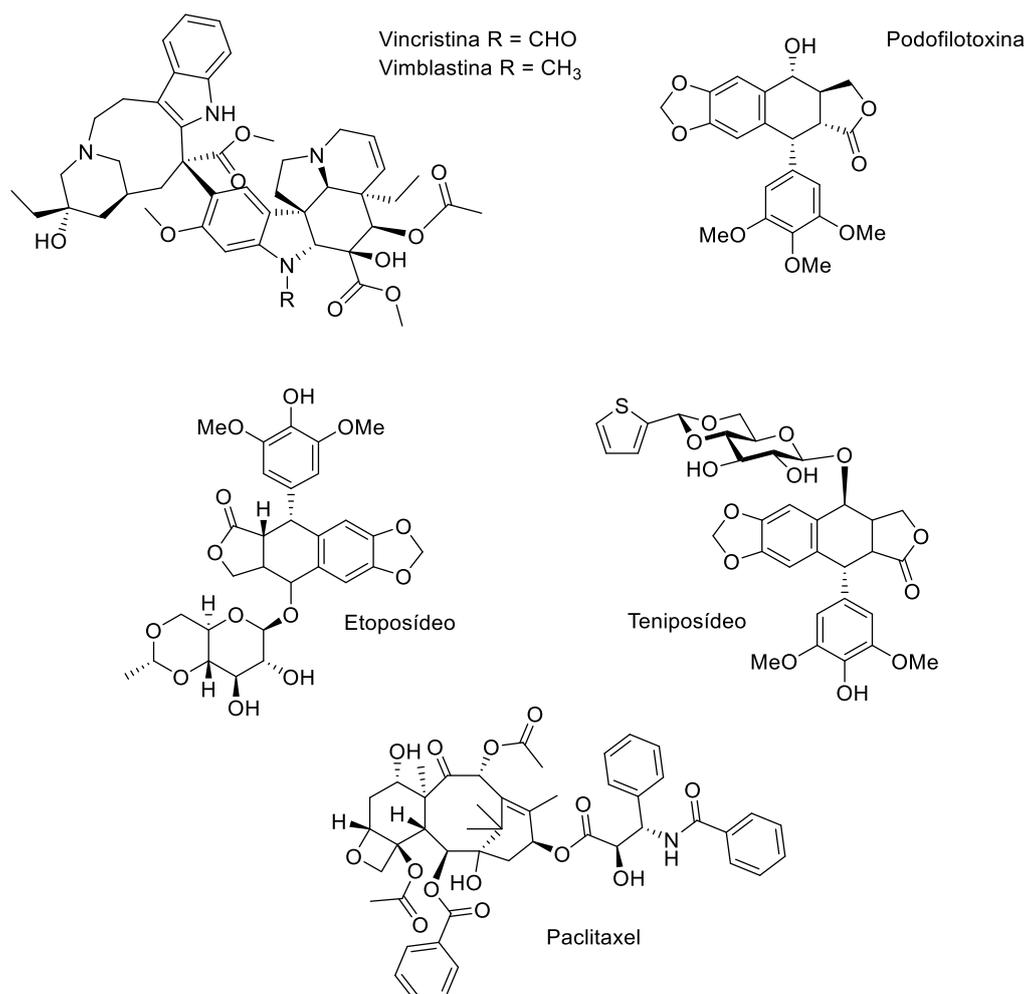


Figura 1. Produtos naturais com atividade anticâncer.

As substâncias químicas presentes nos vegetais podem ser agrupadas em metabólitos primários ou secundários. Os metabólitos primários são aqueles essenciais para a manutenção da vida celular nas plantas, com funções estruturais ou de armazenamento de energia e incluem os ácidos nucleicos e proteínas. Já os metabólitos secundários são aqueles produzidos com fins específicos, como para funções de defesa ou de atração/repulsão de insetos.¹⁷ Estima-se que existam mais de 500.000 metabólitos secundários, apresentando grande variedade estrutural e, dentre os principais, encontram-se os alcalóides, os terpenóides e os flavonoides.^{18,19} Porém, no início da década de 1980, os lignóides ficaram bastante evidenciados devido a sua ampla distribuição no reino vegetal, apresentando-se importantes tanto para as plantas, como também para o homem

¹⁷ Gottlieb, O. R. *Phytochemistry* **1990**, 29, 1715.

¹⁸ Mendelsohn, R.; Balick, M. *Econ. Bot.* **1995**, 49, 223.

¹⁹ Dixon, R. A. *Curr. Opin. Biotech.* **1999**, 10, 192.

que as extraia e sintetizava.²⁰ É um grupo que contribui para as mais diversas classes encontradas na natureza, como lignanas, neolignanas, alolignanas, norlignanas, oligolignóides e heterolignóides, sendo as lignanas e as neolignanas as classes mais numerosas.²⁰

As neolignanas são ótimos modelos para a síntese de novas substâncias químicas com potencial atividade biológica. Constituem uma classe de compostos orgânicos derivados do acoplamento oxidativo de alilfenóis e propenilfenóis, entre si ou cruzados e, são encontrados, principalmente, nos vegetais da família Miristicaceae.^{21,22,23} Esses compostos apresentam diversas atividades biológicas (Seção 1.3.2. Atividade Biológica), tais como anticâncer,^{31,24,25,26} antioxidante,^{27,28,29,30,31} antibacteriana,^{32,33,34} anti-

²⁰ Gottlieb, O. R.; Yoshida, M. *Quim. Nova* **1984**, 250.

²¹ Gottlieb, O. R. *Phytochemistry* **1972**, 11, 1537.

²² Barata, L. E. S.; Baker, P. M.; Gottlieb, O. R.; Rùveda, E. A. *Phytochemistry* **1978**, 17, 783.

²³ Vassão, D. G.; Kim, K.-W.; Davin, L. B.; Lewis, N. G.; Vassa, D. G.; Kim, K.-W.; Davin, L. B.; Lewis, N. G. *Compr. Nat. Prod. II Chem. Biol.* **2010**, 815.

²⁴ Syu, W. J.; Shen, C. C.; Lu, J. J.; Lee, G. H.; Sun, C. M. *Chem. Biodivers.* **2004**, 1, 530.

²⁵ Ponci, V.; Figueiredo, C. R.; Massaoka, M. H.; De Farias, C. F.; Matsuo, A. L.; Sartorelli, P.; Lago, J. H. G. *Molecules* **2015**, 20, 12757.

²⁶ Amblard, F.; Govindarajan, B.; Lefkove, B.; Rapp, K. L.; Detorio, M.; Arbiser, J. L.; Schinazi, R. F. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4428.

²⁷ Mollataghi, A.; Hadi, A. H. M.; Awang, K.; Mohamad, J.; Litaudon, M.; Mukhtar, M. R. *Molecules* **2011**, 16, 6582.

²⁸ Ribeiro, A. B.; Bolzani, V. D. S.; Yoshida, M.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Silva, D. H. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 526.

²⁹ Lee, W. S.; Baek, Y. I.; Kim, J. R.; Cho, K. H.; Sok, D. E.; Jeong, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5623.

³⁰ Salleh, W. M. N. H. W.; Ahmad, F.; Yen, K. H.; Zulkifli, R. M.; Sarker, S. D. *Phytochem. Lett.* **2016**, 15, 168.

³¹ Huang, X. X.; Zhou, C. C.; Li, L. Z.; Peng, Y.; Lou, L. L.; Liu, S.; Li, D. M.; Ikejima, T.; Song, S. J. *Fitoterapia* **2013**, 91, 217.

³² Scodro, R. B. L.; Pires, C. T. A.; Carrara, V. S.; Lemos, C. O. T.; Cardozo-Filho, L.; Souza, V. A.; Corrêa, A. G.; Siqueira, V. L. D.; Lonardoni, M. V. C.; Cardoso, R. F.; Cortez, D. A. G. *Phytomedicine* **2013**, 20, 600.

³³ Chen, S.; Huang, H. Y.; Cheng, M. J.; Wu, C. C.; Ishikawa, T.; Peng, C. F.; Chang, H. S.; Wang, C. J.; Wong, S. L.; Chen, I. S. *Phytochemistry* **2013**, 93, 203.

³⁴ León-Díaz, R.; Meckes-Fischer, M.; Valdovinos-Martínez, L.; Campos, M. G.; Hernández-Pando, R.; Jiménez-Arellanes, M. A. *Arch. Med. Res.* **2013**, 44, 99.

inflamatória^{30,35,36,37} antifúngica,^{38,39} antileishmania,^{40,41} tripanossomida,^{42,43} dentre outras.^{26,44,45,46} As neolignanas apresentam enorme variedade estrutural,⁴⁷ o que as transforma em um interessante alvo para a busca de novas substâncias com atividade anti-proliferativa, além da possibilidade de agregar às suas estruturas, sistemas ou grupos funcionais que atuem como farmacóforos, visando potencializar atividades farmacológicas já apresentadas por esta classe.

1.2. Câncer

Câncer, também chamado de tumor, neoplasma ou blastoma é o nome dado a um conjunto de mais de uma centena de doenças caracterizadas pelo crescimento celular desordenado, em que as células exibem reprodução acelerada e tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo por meio da corrente sanguínea e sistema linfático.^{6,7,9}

A palavra câncer tem origem no latim, pois significa caranguejo. A doença foi denominada dessa forma devido à facilidade com que o crustáceo adere a alguma superfície, da mesma forma como o tumor adere ao local do corpo onde se desenvolve.⁴⁸

³⁵ Shih, H. C.; Kuo, P. C.; Wu, S. J.; Hwang, T. L.; Hung, H. Y.; Shen, D. Y.; Shieh, P. C.; Liao, Y. R.; Lee, E. J.; Gu, Q.; Lee, K. H.; Wu, T. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1439.

³⁶ Kuo, W. L.; Chung, C. Y.; Hwang, T. L.; Chen, J. J. *Phytochemistry* **2013**, *85*, 153.

³⁷ Oh, J. H.; Kang, L. La; Ban, J. O.; Kim, Y. H.; Kim, K. H.; Han, S. B.; Hong, J. T. *Chem. Biol. Interact.* **2009**, *180*, 506.

³⁸ Koroishi, A. M.; Foss, S. R.; Cortez, D. A. G.; Ueda-Nakamura, T.; Nakamura, C. V.; Dias Filho, B. P. *J. Ethnopharmacol.* **2008**, *117*, 270.

³⁹ Pinheiro, A. A. C.; Borges, R. S.; Santos, L. S.; Alves, C. N. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2004**, *672*, 215.

⁴⁰ Nêris, P. L. N.; Caldas, J. P. A.; Rodrigues, Y. K. S.; Amorim, F. M.; Leite, J. A.; Rodrigues-Mascarenhas, S.; Barbosa-Filho, J. M.; Rodrigues, L. C.; Oliveira, M. R. *Exp. Parasitol.* **2013**, *135*, 307.

⁴¹ Aveniente, M.; Pinto, E. F.; Santos, L. S.; Rossi-Bergmann, B.; Barata, L. E. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7337.

⁴² Cassamale, T. B.; Costa, E. C.; Carvalho, D. B.; Casseiro, N. S.; Tomazela, C. C.; Marques, M. C. S.; Ojeda, M.; Matos, M. F. C.; Albuquerque, S.; Arruda, C. C. P.; Baroni, A. C. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 1217.

⁴³ Cabral, M. M. O.; Barbosa-Filho, J. M.; Maia, G. L. A.; Chaves, M. C. O.; Braga, M. V.; De Souza, W.; Soares, R. O. A. *Exp. Parasitol.* **2010**, *124*, 319.

⁴⁴ Moriyama, M.; Huang, J. M.; Yang, C. S.; Hioki, H.; Kubo, M.; Harada, K.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4243.

⁴⁵ Yang, E. J.; Lee, J. Y.; Park, S. H.; Lee, T.; Song, K. S. *Food Chem. Toxicol.* **2013**, *56*, 304.

⁴⁶ Kim, K. H.; Choi, J. W.; Ha, S. K.; Kim, S. Y.; Lee, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 409.

⁴⁷ a) Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1493-1523; b) Ayers, S.; Vlietinck, A.; Pieters, L. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 201.

⁴⁸ Bold, R.J.; Termulen, P.M.; Macconey, D.J. *Surg. Oncol.* **1997**, *6*, 133.

De acordo com o National Cancer Institute,⁴⁹ existem mais de 100 tipos de cânceres diferentes e a maioria é nomeada de acordo com o órgão ou tipo de célula no qual se origina. Os tipos de câncer podem ser agrupados em categorias mais amplas:

- Carcinoma – que tem início em células que revestem o corpo ou nos tecidos que recobrem os órgãos internos, como a pele, os revestimentos dos dutos mamários, próstata e pâncreas.
- Sarcoma – que se originam nos ossos, cartilagens, músculos, gordura, vasos sanguíneos e quaisquer tecidos conjuntivos;
- Leucemia – que têm origem na medula óssea;
- Linfoma e mieloma – que iniciam nas células do sistema imunológico;
- Câncer do sistema nervoso – que se origina em células cerebrais e medula espinhal.

Células cancerígenas se desenvolvem quando os mecanismos que regulam o crescimento e multiplicação celular são alterados. Em um indivíduo saudável, as células são produzidas, crescem e passam pelo processo de divisão e morte celular de forma controlada, conforme a necessidade do organismo. Quando anomalias genéticas causam modificações nos mecanismos celulares, afetando o crescimento e a divisão, as células deixam de sofrer apoptose (morte programada) e novas células são produzidas sem que o corpo as necessite. Estas células alteradas passam, então, a se comportar de forma descontrolada, multiplicando-se aceleradamente e tornando imprescindível a formação de novos vasos sanguíneos para a sua nutrição. A continuidade desse processo e o acúmulo celular formam uma massa no tecido ou órgão, gerando os tumores. Quando os tumores são constituídos de uma massa celular que se assemelha ao seu tecido original, multiplicando-se de forma mais lenta, são ditos benignos ou localizados e raramente oferecem risco à vida de um paciente. Por outro lado, quando as células de um tumor se multiplicam aceleradamente e possuem a capacidade de migrar para tecidos vizinhos e/ou alcançar regiões mais distantes do corpo, formando tumores secundários (processo denominado metástase), esses tumores são definidos como malignos e a esse tipo de tumor se aplica a denominação câncer ou neoplasia (Figura 2).^{5,6,49,50}

⁴⁹ National Cancer Institute-NCI. Disponível em:

<<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>>. Acesso em: 13/03/2017.

⁵⁰ Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. C. B.; Montanari, C. A.; Donicci, C. L.; Lopes, M. T. P. *Quim. Nova* **2005**, 28, 118.

As células tumorais malignas são, em geral, menos funcionalizadas que as saudáveis que lhes deram origem e, à medida que estas saudáveis são substituídas pelas células cancerosas, os tecidos e órgãos invadidos perdem sua função gradativamente. Dessa forma, podem ocorrer disfunções sérias que podem levar o órgão atingido à falência e, em casos mais graves, o paciente à morte.^{6, 7,49 ,50}

A carcinogênese é um processo de múltiplos estágios em nível genotípico e fenotípico que envolve alterações cumulativas, pois as modificações genéticas capazes de alterar os processos celulares são causadas por diversos fatores que podem ser internos, externos ou ambos e o surgimento da doença depende do tempo e da intensidade a que as células são expostas aos agentes causadores.^{51,52,53} No entanto, ao longo do tempo, as células também sofrem mutações espontâneas, independentemente do grau de exposição aos carcinógenos. Tais fenômenos envolvem danos oxidativos, erros na função enzimática (polimerases e recombinases) e redução/reordenamento cromossômico. Conclui-se, então, que o surgimento do câncer pode ocorrer de forma espontânea ou provocada pela ação de agentes carcinogênicos (químicos, físicos ou biológicos). Em ambos os casos, verifica-se a indução de alterações mutagênicas e não-mutagênicas ou epigenéticas nas células.⁵⁴

⁵¹ Murad, A.M.; Katz, A.; *Oncologia: Bases Clínicas do Tratamento*; Guanabara: Rio de Janeiro, 1996.

⁵² Fhehn, R. *Carcinogenesis* **1997**, *18*, 1439.

⁵³ Instituto Nacional do Câncer-INCA. Disponível em:

<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>>. Acesso em: 25/03/2017.

⁵⁴ Instituto Nacional de Câncer. *Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço*. 3ª ed. INCA: Rio de Janeiro, 2008.

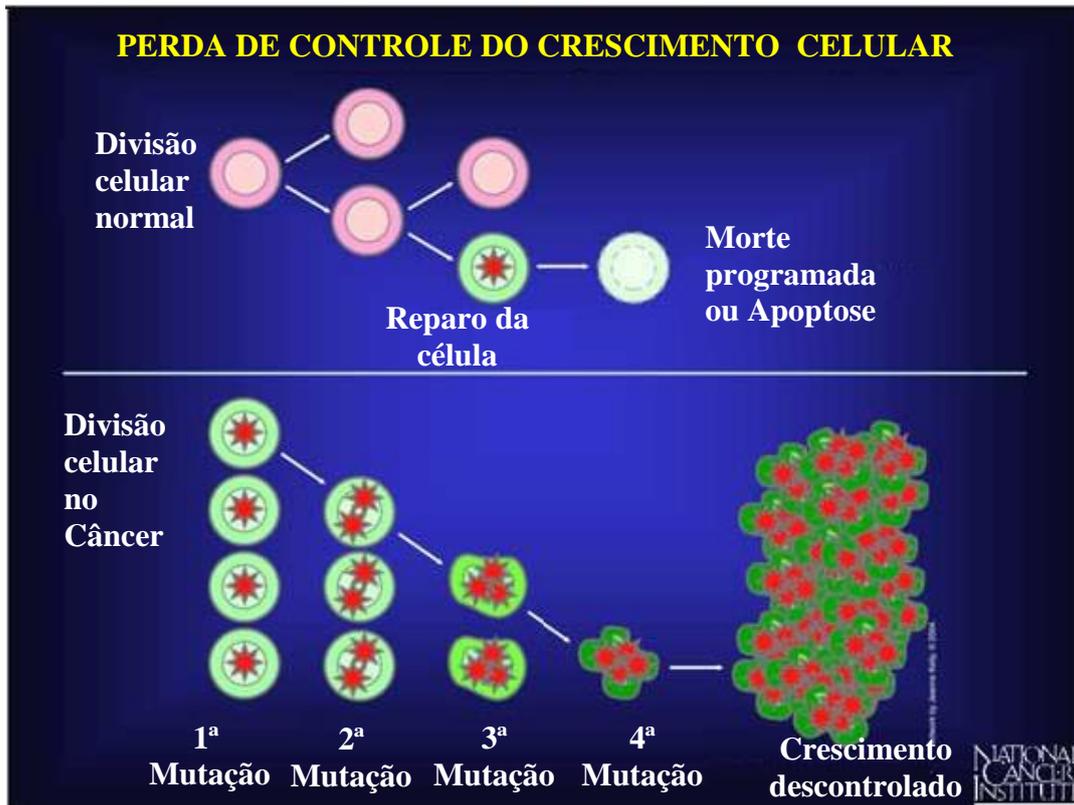


Figura 2. Comparação entre divisão em célula normal e cancerígena. (Figura adaptada da ref. 49)

Embora não se saiba a razão de uma pessoa desenvolver câncer e outra não, pesquisas mostram que os fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer podem ser encontrados no ambiente físico, assim como podem ser herdados ou serem resultado de hábitos ou costumes próprios de um determinado ambiente social e cultural e incluem o tabagismo, idade, hábitos alimentares, exposição solar, radiação, medicamentos, vírus, dentre outros.⁵³

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), 80% a 90% de todos os casos de câncer estão associados aos fatores de risco, outros estão em estudo, como alguns componentes dos alimentos que ingerimos, e muitos fatores são ainda completamente desconhecidos.⁵³

1.2.1. Neoplasia e Ciclo Celular

Existem diversos mecanismos envolvidos na transformação de uma célula saudável em uma célula cancerígena. O processo da gênese, crescimento e multiplicação

celular abrange uma série de eventos, cujo modelo é chamado ciclo celular e é composto pelas fases: G₁, S, G₂, M (mitose). Nesse processo, duas classes de genes são de fundamental importância para a regulação do ciclo: os protooncogenes e os genes de supressão tumoral. Os protooncogenes atuam na produção de proteínas que estimulam o bom andamento do processo celular, controlando a divisão, apoptose e diferenciação, enquanto os genes de supressão tumoral respondem pela inativação do ciclo, pois produzem proteínas capazes de suprimir alterações celulares.^{50,55} O equilíbrio na ação desses dois grupos de genes converge diretamente no perfeito funcionamento do ciclo celular⁹. Portanto, esses mecanismos de regulação são essenciais na produção de novas células e qualquer alteração ou defeito em um desses componentes, resultará na perda de controle e proliferação celular excessiva, possibilitando a formação de tumores.^{54,55,56}

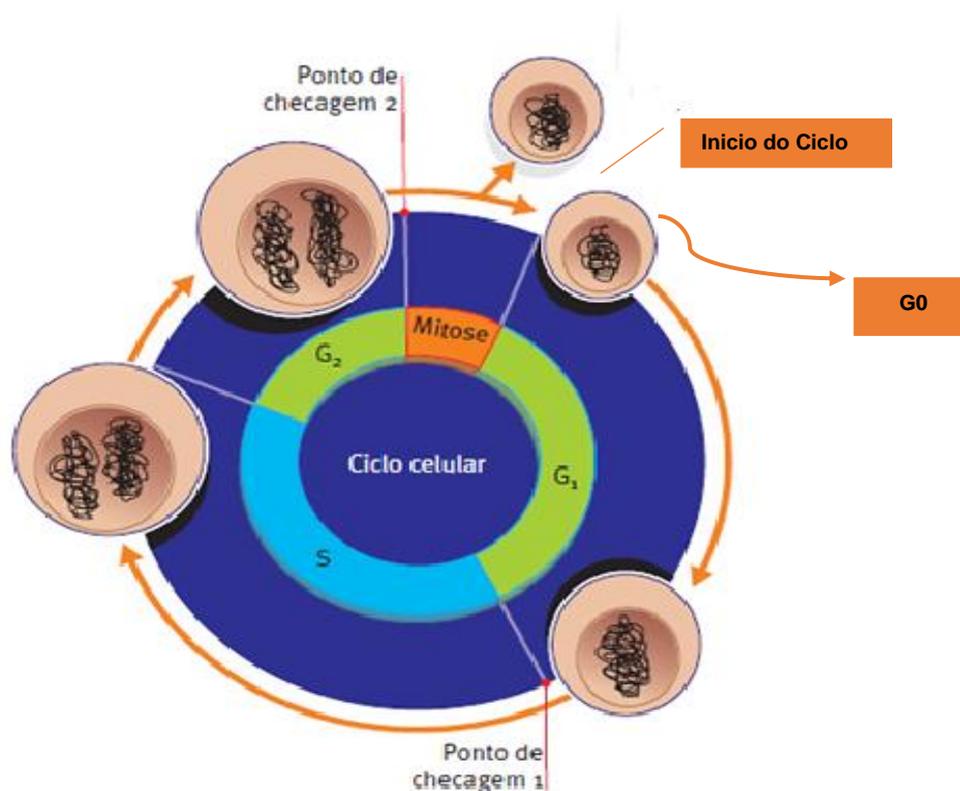


Figura 3. Ciclo de replicação celular. (Figura adaptada da ref. 57)

O ciclo celular abrange os procedimentos de duplicação do DNA e da mitose (divisão nuclear), culminando na formação de uma nova célula. Para que o mesmo seja

⁵⁵ Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J.; Renderson, G. *Rang & Dale Farmacologia*. 7ª ed. Elsevier Editora Ltda: Rio de Janeiro-RJ, 2012.

⁵⁶ Khodjakov, A.; Rieder, C. L. *J. Biol.* **2009**, 8, 88.

iniciado, a célula, em estágio de dormência ou repouso (fase G0), recebe estímulos de fatores de crescimento, que se ligam a receptores na membrana, desencadeando uma série de reações químicas e fenômenos morfológicos sucessivos e ordenados.^{50,54,57}

A fase G1 ou pré-sintética é onde a célula cresce efetivamente em tamanho e se prepara para ter seu DNA copiado. Na fase seguinte, denominada sintética ou fase S, o DNA é replicado, gerando duas novas cópias que serão repassadas às células-filhas no processo de mitose. No período pré-mitótico (fase G2), com o DNA já duplicado, a célula continua a crescer e se prepara para a divisão. Por fim, na fase M (mitose), o crescimento celular é cessado e a célula se divide em duas células-filhas, contendo cada uma, um par de cromossomos.^{9,58,59,60}

Dentro do ciclo celular, existem vários pontos de checagem, denominados *checkpoints*, nos quais os fatores de regulação, em geral proteicos, avaliam as condições da célula antes da transição para a fase seguinte, garantindo que o estágio antecedente tenha sido finalizado sem erros. Dentre essas proteínas, destacam-se as ciclinas, que controlam a passagem da fase G1 para a fase S e da fase G2 para a mitose (M).

A parada nos pontos de controle permite que as células reparem os defeitos, impedindo a sua transmissão para as células-filhas, contribuindo assim, para a manutenção da estabilidade genômica. Em caso de anomalias, o ciclo é interrompido pela produção de inibidores celulares, permitindo que haja tempo suficiente para reparos ao DNA. Caso o dano não seja passível de reparo, a célula sofre apoptose (morte celular programada), de modo que o DNA danificado não seja passado adiante. O conhecimento desses processos celulares é de fundamental importância para a compreensão do mecanismo de ação das drogas antineoplásicas.⁶⁰

1.2.2. Tratamento: Quimioterapia

A terapêutica do câncer é feita por meio de uma série de tratamentos que visam curar a doença, impedir a reincidência e/ou promover o efeito paliativo. A escolha de determinado tratamento depende do tipo e estágio do tumor. Dentre os procedimentos existentes para tratar a doença, pode-se listar: cirurgia, radioterapia, quimioterapia,

⁵⁷ Belizário, J. E. *Ciência Hoje* **2002**, 31, 50.

⁵⁸ Rivoire, W. A.; Corleta, H. V. E.; Brum, I. S.; *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.* **2006**, 6, 447.

⁵⁹ Ward, L. S. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **2002**, 46, 351.

⁶⁰ Malumbres, M.; Barbacid M. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, 9, 153.

hormonioterapia, imunoterapia e terapia-alvo. Porém, a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia, ainda permanecem como as principais formas de tratamento atualmente utilizadas.^{9,51,61}

A quimioterapia é um tipo de tratamento sistêmico do doente oncológico, mais recente que a cirurgia e a radioterapia, e consiste na utilização de medicamentos, de forma isolada ou combinada, que têm atividade prejudicial à célula tumoral, visando eliminar as neoplasias.^{62,63}

Os primeiros indícios de utilização efetiva da quimioterapia apontam para o final do século XIX, com a descoberta da solução de Fowler (arsenito de potássio) por Lissaver em 1885 e da toxina de Coley (combinação de produtos bacterianos), em 1890. Porém, foi no começo da década de 1940 que surgiram os primeiros resultados satisfatórios no tratamento de carcinomas.^{12,64}

Durante a 2ª guerra mundial, descobriu-se o efeito terapêutico de alguns agentes químicos, quando alguns marinheiros sofreram exposição ao gás mostarda e constataram alterações tóxicas nas células da medula óssea. Durante essa mesma época, o exército dos Estados Unidos promoveu pesquisas em torno de uma série de substâncias químicas correlacionadas ao gás mostarda e, como resultado desse trabalho, um composto chamado mostarda nitrogenada demonstrou ação biológica contra determinados linfomas. Esta descoberta serviu de modelo para a síntese de uma série de agentes semelhantes, contudo mais eficazes, chamados agentes alquilantes, que danificam o DNA das células cancerígenas, matando-as, rapidamente (Figura 4)¹²

Pouco tempo após a descoberta da atividade anticâncer das mostardas nitrogenadas, Sidney Farber,⁶⁵ testando os efeitos do ácido fólico e análogos, demonstrou que o composto aminopterina, provocava remissão temporária em alguns casos de leucemia. Tal composto agia como barreira, dificultando as reações químicas essenciais para a replicação de DNA. A aminopterina foi antecessora da ametopterina, usualmente conhecida como metotrexato (Figura 5). O metotrexato foi o responsável pelo primeiro

⁶¹Foye, W. O.; Sengupta, S. K. Em *Principles of Medicinal Chemistry*; Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A., eds. Williams & Wilkins: Baltimore, 1996.

⁶²Rubens, R.D; Coleman, R.E. *Cancer Treat. Rev.* **1999**, 25, 1.

⁶³Terwogt, J. M. M; Schellens, J.H.M; Huink, W.W.B; Beijnen, J. *Cancer Treat. Rev* **1998**, 25, 83.

⁶⁴National Cancer Institute-NCI. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer.html>>. Acesso em: 11/04/2017.

⁶⁵Farber S, Diamond, L.K.; Mercer, R. D.; Robert, S. F.; James, A.; Wolf. *N. Engl. J. Med.* **1948**, 238, 787.

relato de cura de um câncer metastático e continua, ainda hoje, sendo utilizado no tratamento de várias neoplasias, incluindo a leucemia linfocítica aguda.^{12,66}

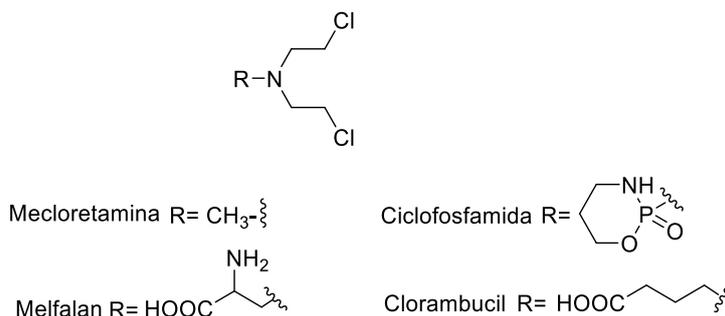


Figura 4. Estruturas de mostardas nitrogenadas usadas como quimioterápicos.¹²

Nas duas décadas seguintes, iniciou-se a era da quimioterapia mais racional, com o conhecimento dos processos celulares e da ação farmacológica das drogas. Muitas substâncias que afetavam a integridade da célula, agindo no bloqueio de diferentes funções do crescimento e replicação celular, foram desenvolvidas. O uso de vários medicamentos quimioterápicos associados (quimioterapia combinada) ao invés de um agente isolado, foi um dos grandes avanços desta época, pois vários tipos de câncer reagiram muito melhor à quimioterapia combinada.^{12,64,67}

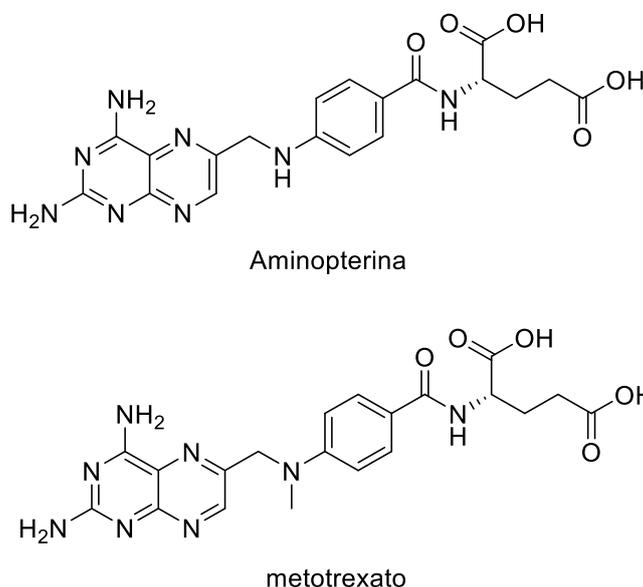


Figura 5. Estruturas da aminopterin e metotrexato

⁶⁶ American Cancer Society - ACS. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-chemo.html>>. Acesso em: 12/04/2017.

⁶⁷ Klareskog, L.; Van der Heijde, D.; de Jager, J. P.; Gough, A.; Kalden, J.; Malaise, M.; Martín Mola, E.; Pavelka, K.; Sany, J.; Settas, L.; Wajdula, J.; Pedersen, R.; Fatenejad, S.; Sanda, M. *Lancet*. **2004**, 363, 675.

1.2.3. Agente Quimioterápicos

Denominam-se agentes quimioterápicos antineoplásicos ou citostáticos, as drogas utilizadas na terapêutica do câncer. Destinam-se a curar, melhorar a sobrevida e/ou promover o efeito paliativo. Podem ser classificados em duas amplas categorias, de acordo como afetam as células no ciclo celular: ciclo-específicos (apresentam maior atividade em células que se encontram em determinada fase) e ciclo-inespecíficos (seu efeito citotóxico se dá em qualquer fase do ciclo celular). São também, classificados com base na sua estrutura química e mecanismo de ação.⁶⁸ Dentre essas classificações encontram-se os agentes alquilantes, os antimetabólitos, os antibióticos antitumorais e os inibidores mitóticos.^{69,70,71}

1.2.3.1. Agentes Alquilantes

Os agentes alquilantes foram os primeiros a serem introduzidos no tratamento de tumores e permanecem sendo bastante utilizados para tratar diferentes neoplasias.^{72,73} A atividade anticâncer desses compostos é explicada, principalmente, por danos causados diretamente ao DNA, impedindo a replicação e provocando a apoptose.⁷⁴ Essas drogas são altamente eletrofílicas e prejudicam a função celular devido à formação de ligação covalente com vários grupos nucleofílicos presentes na molécula de DNA.^{72,75,76,77} Estes

⁶⁸ Chabner, B. A.; Calabresi, P. Em *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*; Goodman, L. S.; Gilman, A., eds.; Mc Graw Hill: Rio de Janeiro, 1995.

⁶⁹ Azevedo, D. R.; De Barros, M. C. M.; Muller, M. C. *Pisconcologia e interdisciplinaridade: Uma experiência na educação a distância*. Ed Pucrs: Rio Grande do Sul, 2004.

⁷⁰ Fonseca, S.M.M.; Machado, R. C. L.; Paiva, D. R. S.; Almeida, E. P. M.; Massunaga, V. M.; Rotea Júnior, W.; Koike, C. T.; Tadokoro, H. *Manual de quimioterapia antineoplásica*, Reichmann & Affonso, Rio de Janeiro, 2000.

⁷¹ Chabner, B. A.; Longo, D.L. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. 4ª ed. Williams and Wilkens; Philadelphia, 2006.

⁷² (a) Hopkins, P. B.; Millard, J. T.; Woo, J.; Weidner, M. F.; Kirchner, J. J.; Sigurdsson, S. T.; Raucher, S.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2475; (b) Kohn, K. W. In *Topics in Structural & Molecular Biology: Molecular Aspects of Anti-cancer Drug Action*; Neidle, S.; Waring, M., eds.; Verlag Chemie: Weinheim, **1994**, 315; (c) Lawley, P. D.; *BioEssays* **1995**, *17*, 561; (d) Gniazdowski, M.; Cera, C.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 619; (e) Paustenbach, D. J.; Finley, B. L.; Kacew, S.; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1996**, *211*, 211.

⁷³ Gilman, A.; Phillips, F. S.; Haskel, C. M. *Science* **1946**, *103*, 409.

⁷⁴ Lash, B. W.; Gilman, P. B. In *Cancer Immunotherapy: Immune Suppression and Tumor Growth: Second Edition*; **2013**, 167.

⁷⁵ Rajski, S. R.; Williams, R. M.; *Chem Rev.* **1998**, *98*, 2723.

⁷⁶ Instituto nacional do Câncer - INCA. Disponível em:

<http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101>. Acesso em 11/11/2014.

⁷⁷ Chu, C. S.; Rubin, S. C. Basic Principles of Chemotherapy; In DiSaia, P. J.; Creasman, W. T.; Mannell, R. S.; McMeekin, S.; Mutch, D. G. *Clinical Gynecologic Oncology*, 4ª ed., Elsevier: Philadelphia, **2018**.

medicamentos são classificados como ciclo-inespecíficos e agem em qualquer fase do ciclo. As principais substâncias dessa categoria são as mostardas nitrogenadas, as nitrosuréias e complexos do tipo cisplatina (Figura 6).

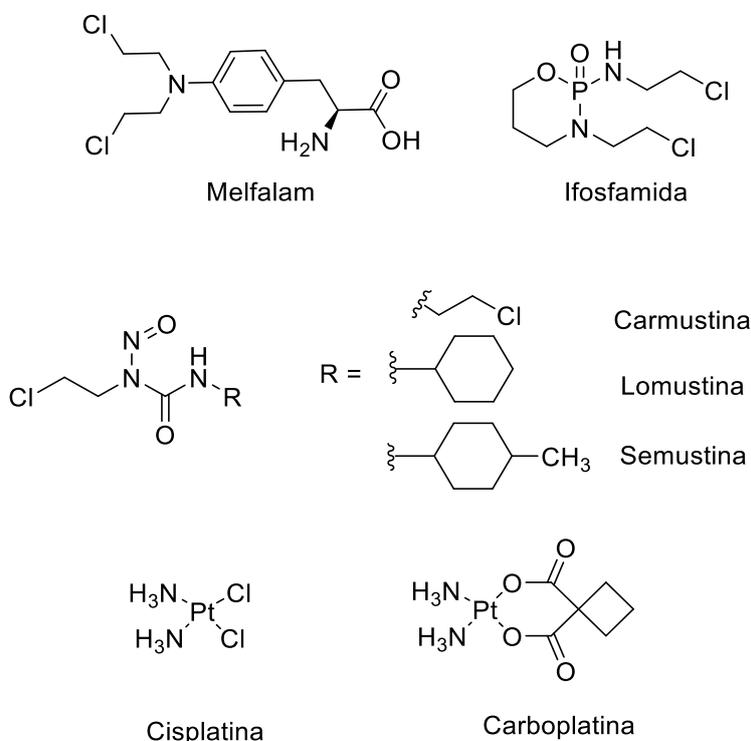


Figura 6. Estruturas ds principais fármacos alquilantes.

1.2.3.2. Antimetabólitos

Os antimetabólitos possuem ação sobre o metabolismo intermediário das células em processo de proliferação.⁵⁰ São compostos estruturalmente análogos a metabólitos (purinas e pirimidinas) que participam na biossíntese de ácidos nucleicos.⁷⁴ Afetam as células tumorais, pois incorporam-se a elas, bloqueando ou suprimindo a produção de enzimas necessárias à síntese de DNA. Devido ao mecanismo de ação, esses fármacos são mais ativos na fase S do ciclo celular e, portanto, são classificados como ciclo-específicos.^{9,71,74,77}

Citam-se na literatura^{50,76,77} alguns antimetabólitos mais utilizados no tratamento anticâncer que podem ser agrupados da seguinte forma:

- Análogo do ácido fólico: Metotrexato (Figura 5)
- Antagonistas das pirimidinas: Fluoracil (Figura 7)

- Análogos das purinas: 6-Mercaptopurina e 6-tioguanina. (Figura 7)

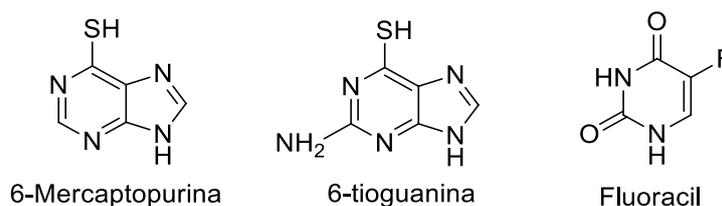


Figura 7. Estruturas de Antimetabólitos.

1.2.3.3. Antibióticos

São compostos que apresentam estruturas químicas diversas e seu modo de ação envolve interação direta com o DNA ou RNA, inibindo a síntese destes ácidos ou de suas proteínas.⁵⁵ São do tipo ciclo-inespecíficos e agem em todas as fases do ciclo celular.⁵⁴ Em sua estrutura, apresentam, geralmente, ciclos insaturados para possível incorporação do excesso de elétrons e formação de radicais livres reativos (em consequência de processos enzimáticos).⁵⁰ Os principais fármacos deste grupo são representados pela doxorrubicina e daunorrubicina (Figura 8), que têm seu efeito citotóxico principal no bloqueio da síntese dos ácidos nucleicos e consequente ruptura dos filamentos de DNA.⁷⁸

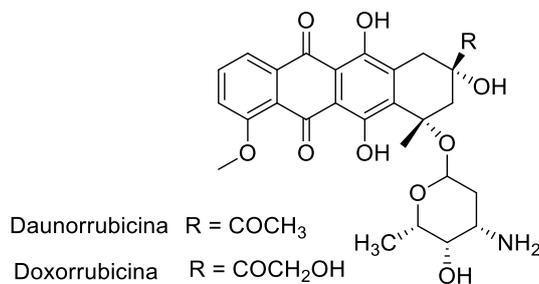


Figura 8. Estruturas da Doxorrubicina e Daunorrubicina.

Os outros antibióticos citotóxicos apresentam grupos funcionais capazes de agregar ação anticâncer por meio de mecanismos distintos, como por exemplo, a formação de metabólitos alquilantes como é o caso da mitomicina C, a inibição enzimática, causada pela actinomicina D e a fragmentação das cadeias de DNA, causada

⁷⁸ Cummings, J.; Cohen, A. S.; Hulse, R.; Post, D. E.; Redi, M. H.; Perkins, J.; *Eur. J. Cancer* **1991**, 27, 532.

pela bleomicina, pois apresenta propriedades quelantes de metal que degradam o DNA pré-formado de células em processo de divisão (Figura 9).^{50,55,76}

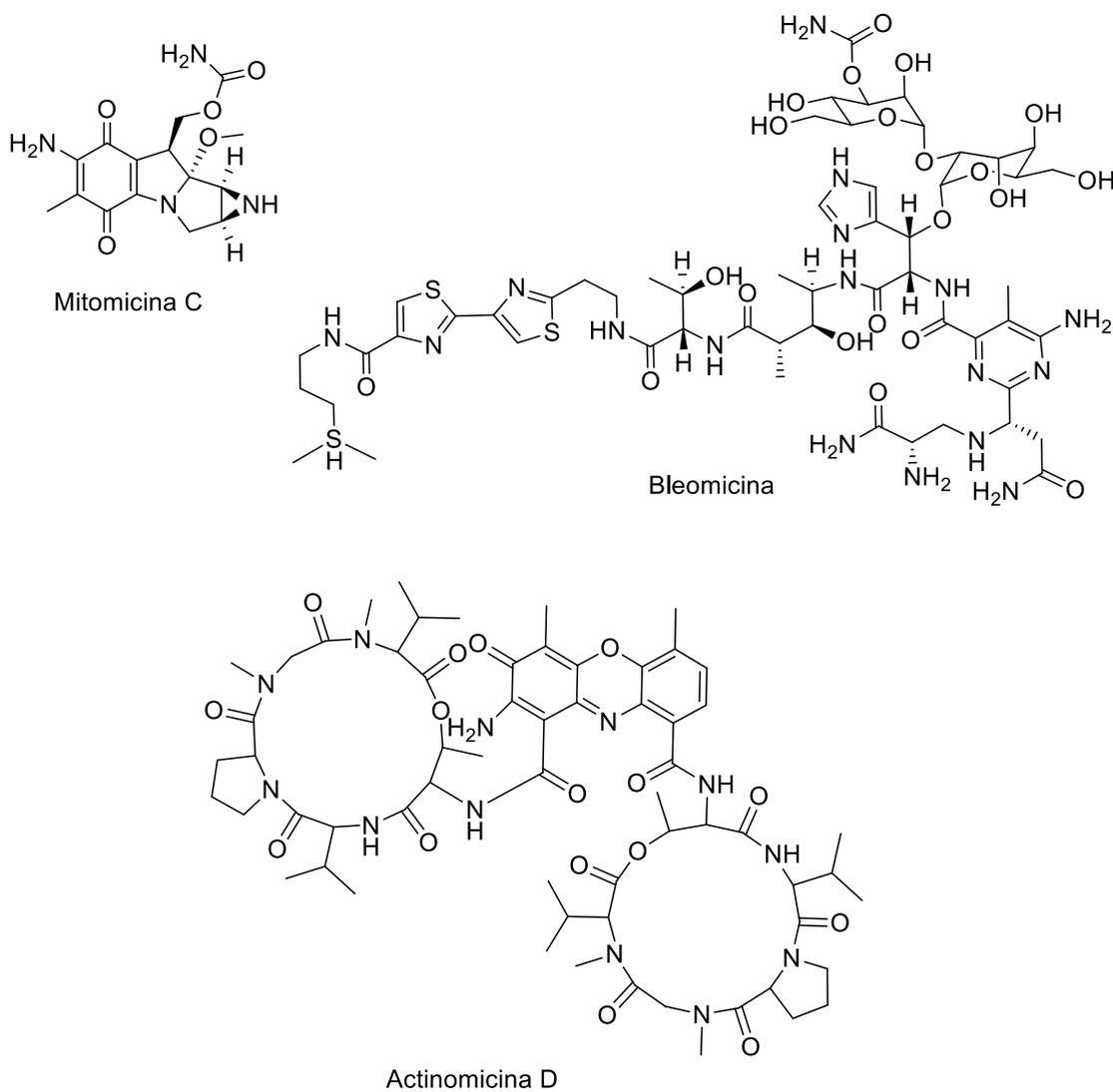


Figura 9. Estruturas das Mitomicina C, Actinomicina D e Bleomicina.

1.2.3.4. Inibidores Mitóticos

Esse grupo de compostos pode paralisar a mitose, devido à ligação com as proteínas dos microtúbulos, impedindo sua polimerização e evitando a formação do fuso espiralar pelo qual migram os cromossomos. Quando esse mecanismo ocorre, os cromossomos ficam impedidos de se movimentar, causando a interrupção da divisão celular^{79, 80, 81}

Devido ao seu modo de ação, são classificados como ciclo-específicos, tendo sua ação na fase M do ciclo celular. Esses antineoplásicos são conhecidos por apresentarem outras atividades celulares relacionadas aos microtúbulos, como transporte axonal de neurônios, quimiotaxia de leucócitos e, ainda, a fagocitose.^{50,53} Neste grupo de drogas, estão incluídos vários compostos de ocorrência natural, sendo os mais conhecidos, os alcalóides da vinca rósea: vincristina e vimblastina (Figura 1, pag.4).

A principal função da quimioterapia é a eliminação das células neoplásicas. Porém, os quimioterápicos tradicionalmente utilizados atuam de forma não seletiva, danificando tanto células malignas quanto normais, sendo tóxicos ao organismo e afetando principalmente os tecidos de constante renovação celular (tubo digestivo, mucosas e medula óssea).^{50,76} Por essa razão, as pesquisas devem ser direcionadas no sentido de se desenvolver novas drogas, mais ativas, mais seletivas e menos tóxicas ao organismo.⁸²

1.3. Neolignanas

1.3.1. Definições

Lignóide é uma denominação genérica das micromoléculas que constituem as ligninas e cujo esqueleto é formado, quase exclusivamente, por unidades fenilpropânicas $(C_6C_3)_n$, onde n é restrito a poucas unidades. São encontrados em plantas vasculares que são ricas em ligninas, macromoléculas dotadas de um esqueleto em $(C_6C_3)_n$, com n

⁷⁹ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Química Medicinal – As bases Moleculares da Ação dos Fármacos, 2º ed.; **2008**, ArtMed; Porto Alegre.

⁸⁰ Lemke, J. L.; Williams, D. A.; Roche, V. F.; Zito, S. W.; Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 7º ed.; **2013**, Lippincott Williams e Wilkins, Wolters Kluwer business, Philadelphia.

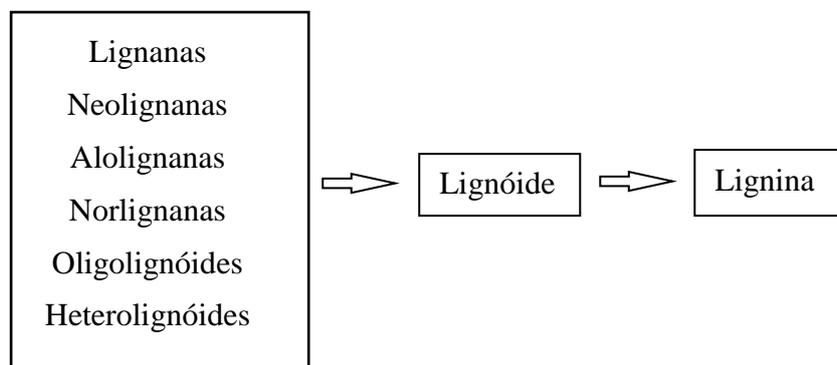
⁸¹ Discovery and development of tubulin inhibitors, disponível em:

<http://en.wikipedia.org/wiki/Discovery_and_development_of_tubulin_inhibitors#mw-navigation>

Acesso em 10 de Novembro de 2014.

⁸² Brandão, H. N.; David, J. P.; Couto, R. D.; Nascimento, J. A. P.; David, J. M. *Quim. Nova* **2010**, 33, 1359.

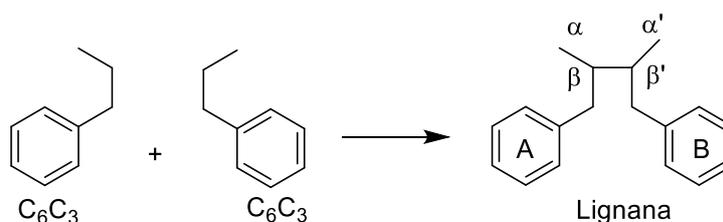
abrangendo usualmente muitas unidades, de 2 até talvez 5000, que se depositam nas paredes das células.²⁰ O esquema abaixo demonstra a subdivisão das ligninas:



Esquema 1. Subdivisão das Ligninas.²⁰

A maioria dos lignóides está contida nas classes das lignanas e neolignanas, que formam um impressionante grupo de produtos naturais. As lignanas são produtos da condensação oxidativa de álcoois cinâmicos entre si ou com ácidos cinâmicos e são encontrados em um grande número de plantas vasculares.

A primeira definição de lignana foi introduzida em 1936 por Haworth^{83,84} e utilizada para produtos vegetais que possuíam esqueletos carbônicos, onde as duas unidades propilbenzênicas ligavam-se pelos carbonos β de suas cadeias laterais (C_3), como no Esquema 2.



Esquema 2. Representação da definição de lignana de Haworth.

Em 1940, essa definição já estava estabelecida, porém o número de novas lignanas descobertas era crescente e com o avanço tecnológico na área espectroscópica e consequente elucidação estrutural, percebeu-se a existência dos diversos esqueletos com as mais variadas uniões entre as duas unidades fenilpropânicas (Figura 10), tornando a definição ultrapassada. Todos esses fatos incentivaram uma série de discussões e

⁸³ Haworth, R. D. *Natural Resins. Annu. Rep. Progr. Chem.* **1937**, 33, 266.

⁸⁴ Haworth, R. D. *J. Chem. Soc.* **1942**, 448.

propostas que levaram a uma nova definição, aceita pela maioria dos químicos orgânicos, onde o conceito de Haworth seria mantido, além de chamar todos os dímeros isentos de ligação β - β' de neolignanas.²⁰

O termo neolignana foi introduzido por Gottlieb⁸⁵ e representa os dímeros formados pelo acoplamento entre duas unidades fenilpropanóides, isentos da ligação β - β' . Esse conceito ainda inclui aqueles compostos nos quais a ligação entre as duas unidades é feita por meio de um oxigênio (oxineolignanas). Portanto, considerando esta definição, as neolignanas podem ser classificadas em diferentes subclasses, tomando por base o padrão de ligação entre as unidades C_6C_3 , como exemplificado na Figura 10.

O interesse nas 8,4'-oxineolignanas, apesar de uma subclasse relativamente pequena, se justifica pela diversidade de estruturas e de atividades biológicas apresentadas contra várias enfermidades, o que as transforma em um interessante alvo para a busca de novas substâncias com atividade anti-proliferativa.

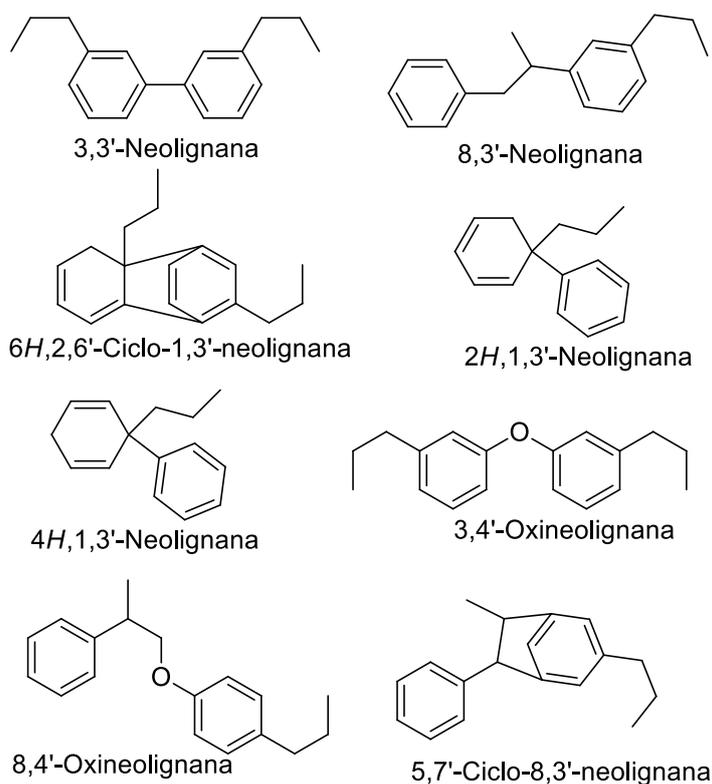


Figura 10. Subclasses de neolignanas²⁰

⁸⁵ Gottlieb, O. R. Fortschr. Chem. Org. Naturstoff. **1978**, 35, 1.

1.3.2. Atividade Biológica de 8,4'-Oxineolignanas

As neolignanas são conhecidas de longa data, porém suas atividades biológicas começaram a ser publicadas por volta da década de 1980.⁸⁶ A sua abundância no reino vegetal leva a crer que as propriedades biológicas desses compostos sejam fundamentais no desenvolvimento e manutenção do próprio vegetal.

Encontram-se na literatura informações de que as neolignanas concentram-se em partes da planta em reação a ferimentos e ataques de microrganismos, além de exibirem propriedades de defesa contra insetos.²⁰ Portanto, não surpreende que também essas substâncias possam ser utilizadas diretamente pelo homem ou que sirvam de modelo para a síntese de novos fármacos.

Recentemente,⁸⁷ uma nova 8,4'-oxineolignana (hispidacina, Figura 11) foi isolada das folhas e caule da planta *Ficus hispida* Linn, originária da Malásia. Esse composto foi avaliado quanto ao seu efeito vasorelaxante e também quanto à sua atividade antiproliferativa, frente a células de câncer de mama, intestino e pulmão. A hispidacina não apresentou boa atividade anticâncer, porém demonstrou um efeito relaxante moderado nas contrações induzidas com fenilefrina em aortas de ratos.

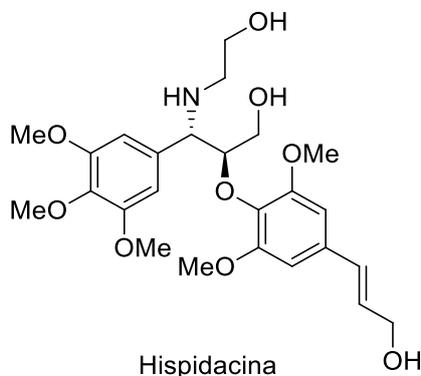


Figura 11. Estrutura da Hispidacina.

Ti e colaboradores⁸⁸ isolaram uma nova 8,4'-oxineolignana (**5**), juntamente com mais quatro compostos já conhecidos (**1-4**), a partir da planta *Epimedium pseudowushanense* B. L. Guo. Essa planta pertence à família Berberidaceae e é

⁸⁶ Gottlieb, O. R. *Revista Acta Amazon.* **1988**, *18*, 333.

⁸⁷ Alicia, V.; Loong, B.; Ting, K.; Loh, S. H.; Yong, K.; Low, Y.; Kam, T.; Lim, K. *Phytochemistry* **2015**, *109*, 96.

⁸⁸ Ti, H.; Wu, P.; Xu, L.; Wei, X. *Nat. Prod. Res.* **2017**, *2*, 1.

frequentemente utilizada na China para tratar diferentes enfermidades, incluindo osteoporose e doença coronariana. A atividade anti-inflamatória foi avaliada em culturas de RAW 264.7 (macrófagos de camundongo) estimuladas com lipopolissacarídeos e expostas aos cinco compostos. O efeito causado na produção das citocinas TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa) e IL-6 (isoleucina-6) foi determinado e os valores, comparados aos da droga de referência (quercetina). O composto **1** foi o mais promissor dos cinco compostos testados e sua atividade anti-inflamatória foi evidenciada pela redução significativa na produção de TNF- α e IL-6. O seu percentual inibitório à concentração de 50 μ M foi de 79% e bem semelhante ao da quercetina, que apresentou um valor de inibição da inflamação de 86%, na mesma concentração.

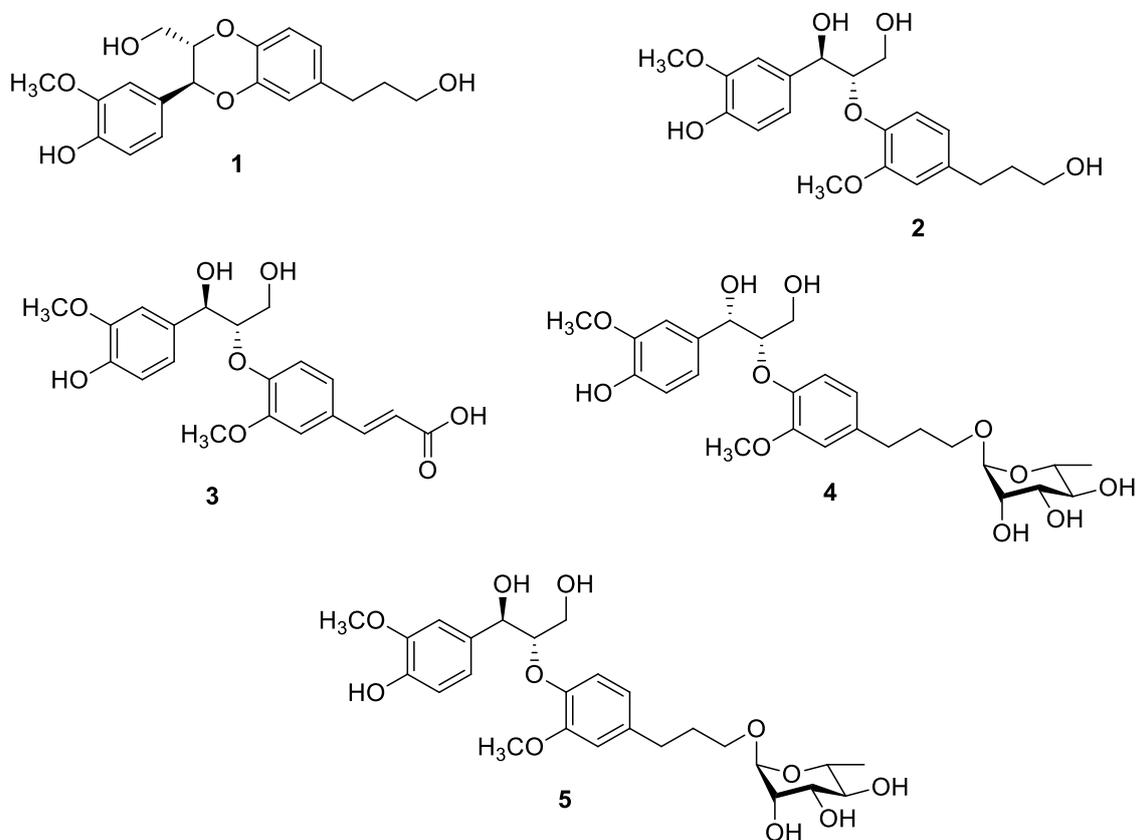


Figura 12. 8,4'-Oxineolignanas com atividade anti-inflamatória.

Yang e colaboradores⁸⁹ avaliaram a atividade anti-HIV de duas novas 8,4'-oxineolignanas (Figura 13), isoladas do caule de *Illicium difengpi*, planta nativa da China. Os dois compostos foram testados quanto à potência na prevenção de efeitos citopáticos

⁸⁹ Yang, Y.; Qin, Y.; Meng, Y.; Xia, C.; Gao, X.; Hu, Q. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, 52, 43.

em culturas de C8166 (human T cell line), infectadas com HIV-1. O teste de citotoxicidade foi feito paralelamente para determinação da atividade antiviral, utilizando o AZT (azidotimidina) como controle positivo. As neolignanas **6** e **7** apresentaram atividade anti-HIV-1 modesta com valores de EC_{50} de 2,26 e 2,16 $\mu\text{g/mL}$, CC_{50} de 215,8 e 247,2 $\mu\text{g/mL}$ e SI (Índice de Seletividade) de 95,5 e 114,4, respectivamente.

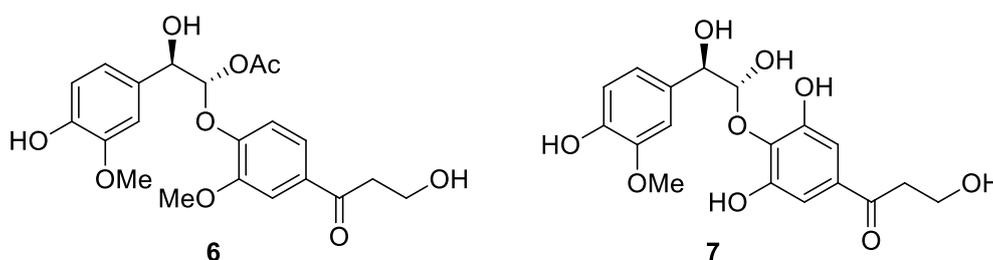


Figura 13. 8,4'-Oxineolignanas com atividade anti-HIV.

Encorajados a explorar a atividade anti-hiperuricêmica de produtos naturais, Li e colaboradores,⁹⁰ isolaram 12 compostos da planta *Palhinhaea cernua*, utilizada na medicina tradicional chinesa para tratar contusões e reumatismo.⁹¹ Dentre os doze compostos extraídos da planta, uma nova 8,4'-oxineolignana (Figura 14) foi isolada, caracterizada e avaliada quanto a sua atividade inibitória frente a enzima xantina oxidase (XO), responsável pela produção de ácido úrico. O composto **8** mostrou relevante efeito inibidor sobre a enzima XO quando comparado ao alopurinol (controle positivo, $IC_{50} = 25,12 \mu\text{M}$), apresentando valores de $IC_{50} = 35,33 \mu\text{M}$.

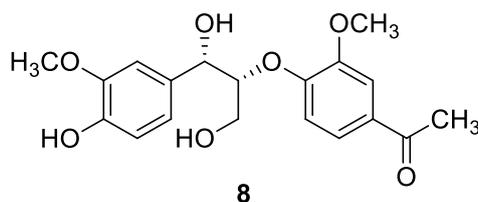


Figura 14. 8,4'-Oxineolignana isolada a partir de *Palhinhaea cernua*.

Em um estudo que visava a busca de agentes anticâncer, Huang *et. al.*⁹² isolaram nove 8,4'-oxineolignanas, juntamente com nove análogos, a partir das sementes de

⁹⁰ Li, J.; Xu, P.; Tan, L.; Zou, Z.; Wang, Y.; Long, H. *Fitoterapia* **2017**, *119*, 45.

⁹¹ Zhang, D. B.; Chen, J. J.; Zhang, L.; Song, Q. Y.; Gao, K. *Phytochem. Lett.* **2014**, *10*, 76.

⁹² Huang, X.; Zhou, C.; Li, L.; Li, F.; Lou, L.; Li, D.; Ikejima, T.; Peng, Y.; Song, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5599.

Crataegus pinnatifida. Cinco compostos (Figura 15) apresentaram potente citotoxicidade em linhagens de células cancerígenas do pulmão, inibindo o crescimento celular e podendo ser considerados ótimos agentes antitumorais, além de provavelmente, serem mais seguros que o controle positivo quanto ao efeito dose-dependente, pois os compostos não se mostraram tóxicos às células normais.

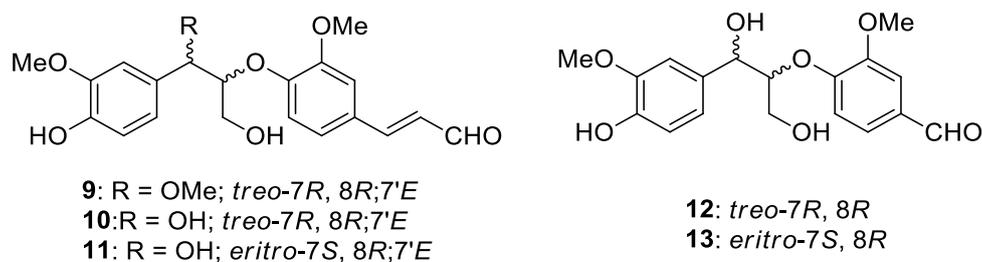


Figura 15. 8,4'-Oxineolignanas com atividade anticâncer.

Há ainda na literatura uma diversidade de trabalhos científicos que relatam a atividade biológica comprovada de vários tipos de neolignanas, dentre algumas pode-se citar o magnolol, que é sedativo, o honoquinol, relaxante muscular e a magnoshinina, anti-inflamatória (Figura 16).²⁰

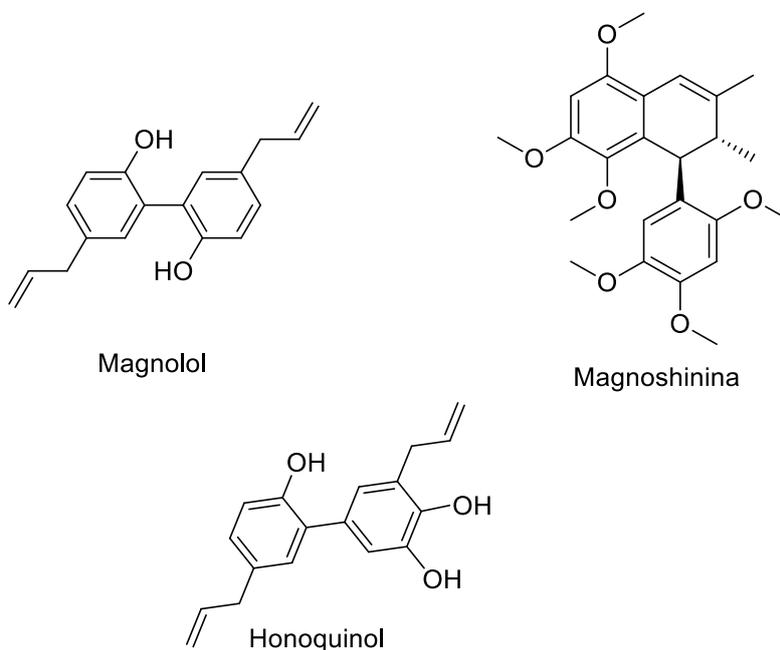


Figura 16. Estruturas do Magnolol, Honoquinol e Magshinina.

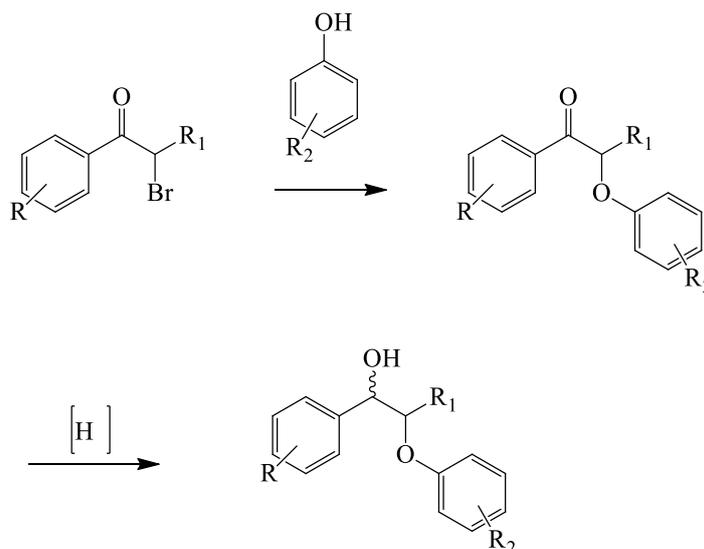
No entanto, poucos estudos exploram as atividades biológicas de neolignanas sintéticas, em especial as 8,4'-oxineolignanas. A síntese desse tipo de composto é

interessante, pois pode ser utilizada para obtenção de substâncias com várias propriedades farmacológicas e por meio de hibridização molecular, gerar substâncias ainda mais ativas que os compostos originais.

1.3.3. Obtenção de 8,4'-Oxineolignanas

A obtenção por via sintética de neolignanas teve início a partir de estudos mecanísticos que objetivavam um maior entendimento sobre as lignanas. Porém, hoje, existem diversos caminhos que levam à síntese de neolignanas e, em especial, às 8,4' oxineolignanas e derivados.^{93,94,95,96,97,98,99}

Os caminhos comumente encontrados na literatura, que levam a sínteses racêmicas de 8,4'-oxineolignanas, têm origem nos trabalhos de Forest *et. al.*⁹⁴ e Adler *et. al.*,¹⁰⁰ onde o produto de partida, uma α -bromocetona, reage com um derivado fenólico, que fornece a neolignana cetônica ou β -cetoéster. As neolignanas alcoólicas desejadas são obtidas por meio de reação de redução com hidretos metálicos (Esquema 3).



Esquema 3. Síntese geral de 8,4'-oxineolignanas.^{94,100}

⁹³ Barata, L. E. S.; Santos, L. S. *Cienc. Cult.* **1984**, *36*, 499.

⁹⁴ Forrest, J. E.; Heacock, R. A.; Forrest, T. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1974**, *1*, 205.

⁹⁵ Zanarotti, A. *J. Chem Res.* **1983**, *M*, 2619.

⁹⁶ Zanarotti, A. *J. Chem Res.* **1983**, *S*, 306.

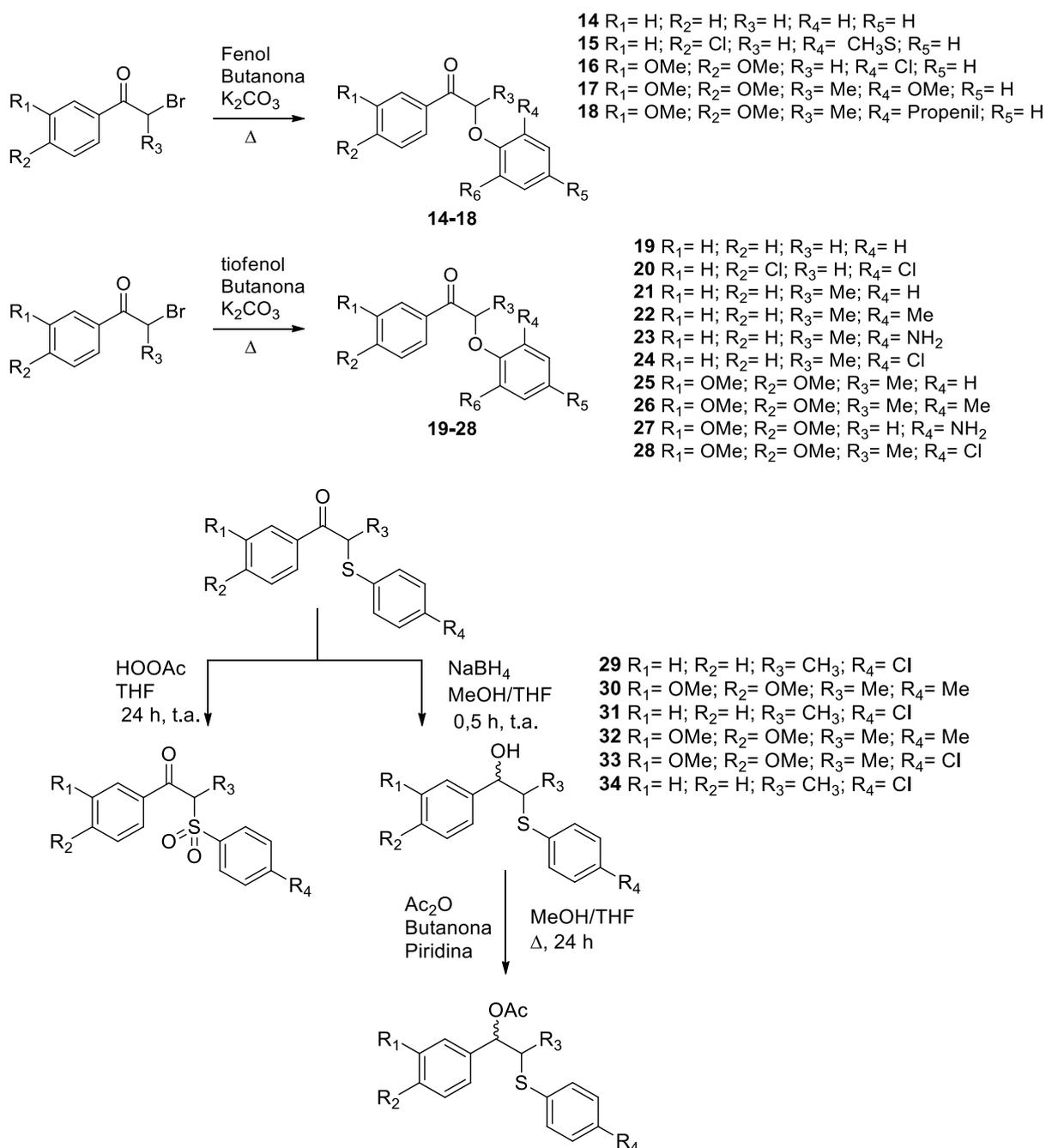
⁹⁷ Zachino, S. A.; Badano, H. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 830.

⁹⁸ Vaz, W. F.; Custodio, J. M. F.; Silveira, R. G.; Castro, A. N.; Campos, C. E. M.; Anjos, M. M.; Oliveira, G. R.; Valverde, C. *RSC Adv.* **2016**, 79215.

⁹⁹ Nishiyama, A.; Eto, H.; Terada, Y.; Iguchi, M.; Yamamura, S. *Chem. Farm. Bull.* **1983**, *31*, 2834.

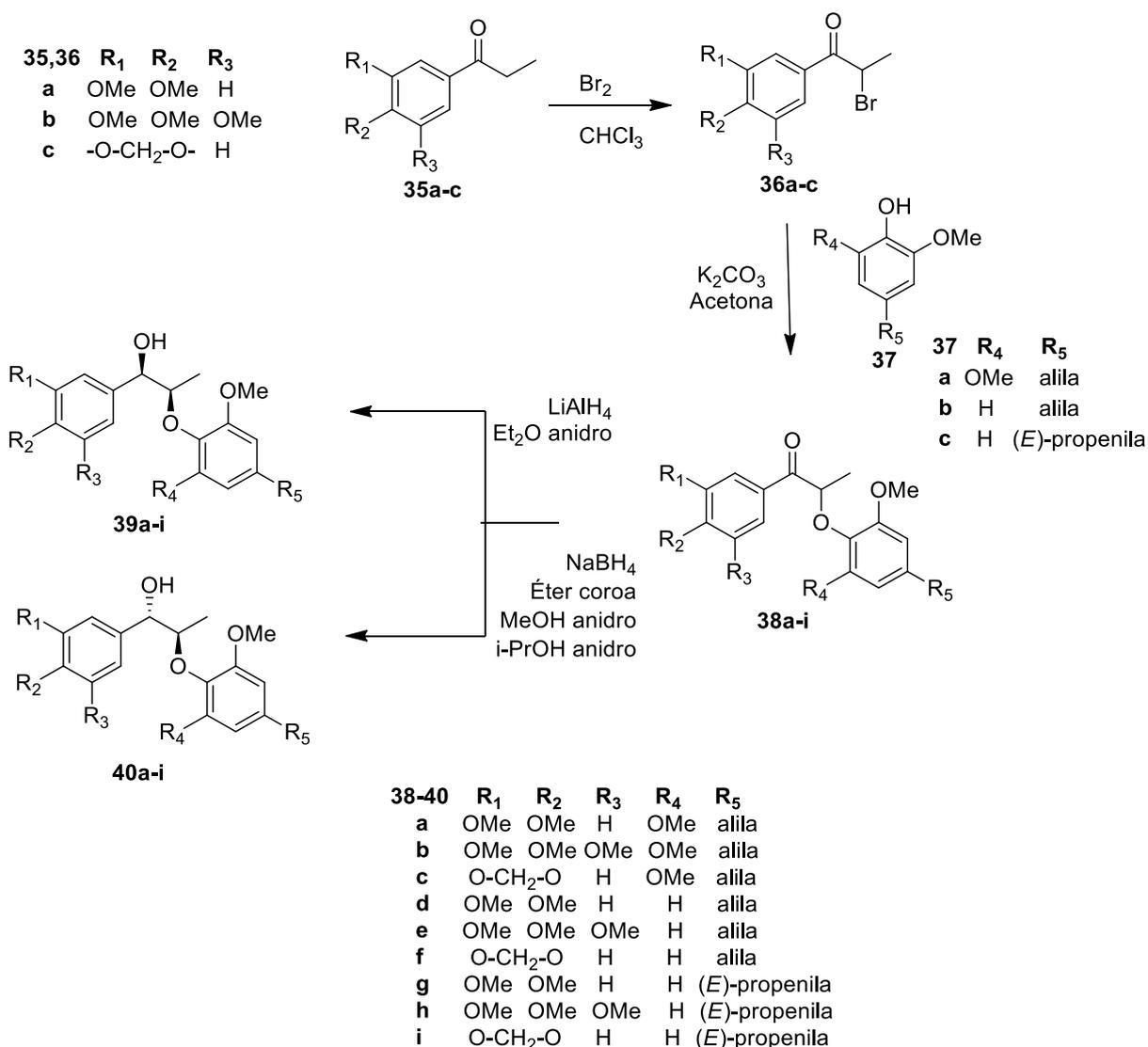
¹⁰⁰ Adler, E.; Delim, S.; Miksche, G. E.; *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 1035.

Aveniente e colaboradores,⁴¹ sintetizaram vinte e um compostos com o objetivo de investigar propriedades biológicas de análogos sintéticos de neolignan. Os análogos foram obtidos a partir da reação, em meio básico, entre α -bromocetonas com fenóis e tiofenóis, resultando em β -cetoeteres, β -cetossulfetos e β -cetossulfonas (Esquema 4), com rendimentos que variaram de 71-92%.



Esquema 4. Síntese de análogos oxigenados e sulfurados de neolignanas.⁴¹

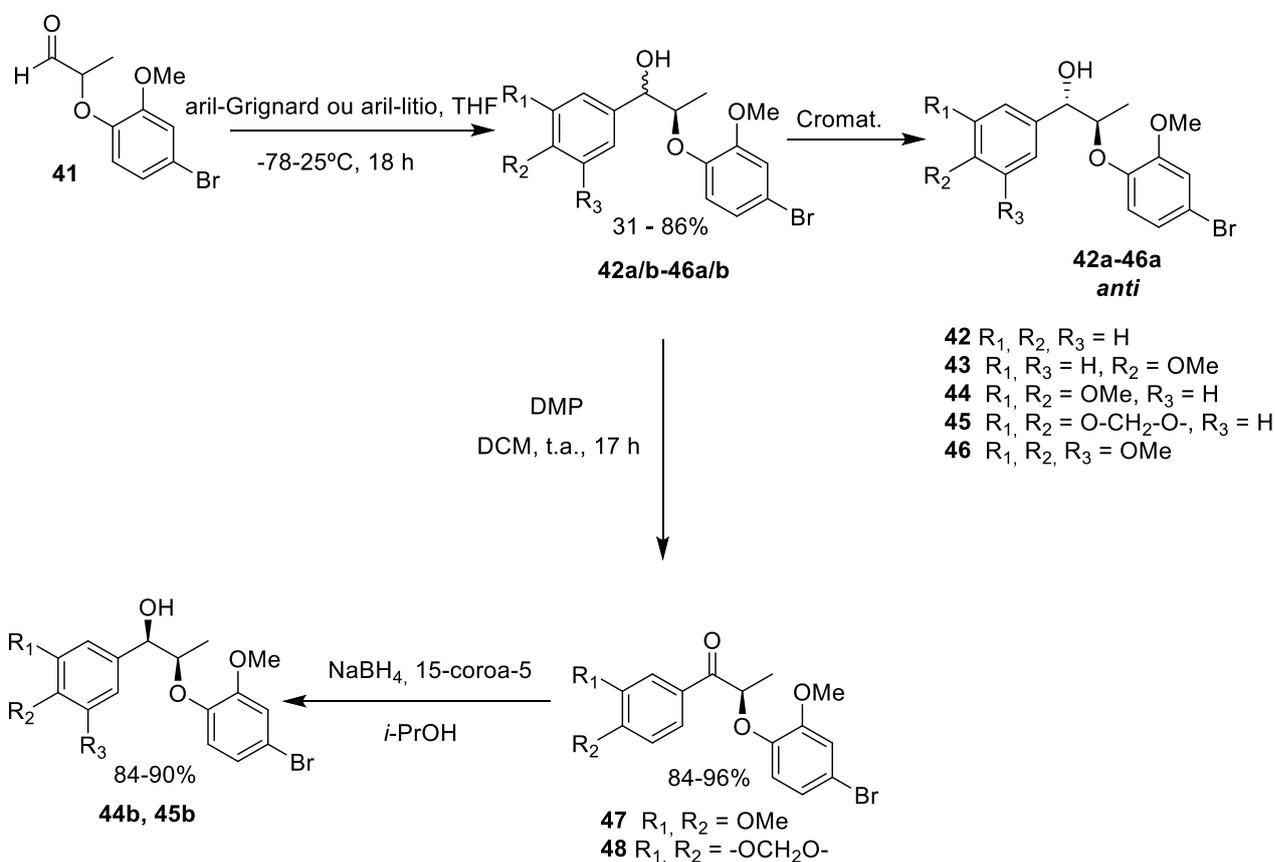
Kónya e colaboradores,¹⁰¹ apresentaram uma metodologia de síntese diastereosseletiva de derivados de 8,4'-oxineolignanas alcoólicas, em que essas moléculas são sintetizadas através da reação de um fenolato e uma α -bromopropiofenona, gerando as respectivas 8,4'-oxineolignanas cetônicas que, em seguida, são reduzidas a álcoois. As condições usadas na reação de redução permitem o controle da formação dos diastereoisômeros *syn* e *anti*: o primeiro é obtido através da redução da carbonila com hidreto de lítio e alumínio em éter anidro enquanto que o segundo pode ser obtido através da redução com boroidreto de sódio, na presença de éter de coroa (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese diastereosseletiva de 8,4'-oxineolignana.¹⁰¹

¹⁰¹ Konya, K.; Varga, Z.; Antus, A. *Phytomedicine* **2001**, *8*, 454

Rye e Barker,¹⁰² também desenvolveram uma rota estereosseletiva para a obtenção de 8,4'-oxineolignanas e uma série de análogos com diferentes padrões de substituição nos anéis A e B (Esquema 6), para fins de estudos biológicos. O ponto de partida foi um aldeído que possibilitasse a fácil alteração da molécula por adição de diferentes reagentes organometálicos arílicos. As 8,4'-oxineolignanas alcoólicas **42a/b** – **46a/b** foram obtidas como misturas isoméricas, sendo o isômero *anti* o majoritário. Somente os isômeros majoritários e menos polares *anti* (**42a** - **46a**) foram separados por cromatografia flash, mas não de forma eficiente. No entanto, a obtenção das 8,4'-oxineolignanas álcoólicas *sin* (**44b-45b**) foi possível após a oxidação dos compostos **44a/b** e **45a/b**, seguida da redução das cetonas geradas (**47** e **48**).



Esquema 6. Síntese estereosseletiva de 8,4'-oxineolignanas.¹⁰²

¹⁰² Rye, C.E.; Barker, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 240

1.4. Hibridização Molecular

A hibridização molecular (HM) é uma estratégia que tem sido utilizada para obtenção de moléculas mais ativas contra diversas doenças, inclusive o câncer. Essa técnica envolve a reunião de características estruturais de duas substâncias bioativas distintas em uma nova molécula. A nova molécula formada poderá apresentar a atividade de uma das substâncias originais ou conjugar ambas as atividades em um único composto.¹⁰³

A HM é uma alternativa eficaz para o *design* racional de estruturas moleculares de novos compostos protótipos, podendo gerar fármacos com melhores perfis terapêuticos. Quando se considera o uso de substâncias já conhecidas e avaliadas quanto às propriedades físico-químicas e farmacológicas, é possível gerar extensas bibliotecas químicas, constituídas por centenas ou mesmo milhares de híbridos moleculares que possuem um alto nível de informação estrutural, o que tende a tornar mais rápido e eficiente o desenvolvimento de novos medicamentos.¹⁰⁴

Nas seções seguintes serão abordados dois grupos de compostos com atividades farmacológicas já conhecidas e excelentes candidatos para a formação de híbridos moleculares de 8,4'-oxineolignanas: 1,2,3-triazóis e ácidos cinâmicos.

1.5. 1,2,3-Triazóis

Triazóis são sistemas heterocíclicos presentes em diversas moléculas sintéticas e são utilizados em vários compostos de uso farmacológico. Pertencem a uma classe geral de substâncias chamadas azóis e possuem em sua estrutura cíclica de cinco membros três átomos de nitrogênio. Os triazóis têm origem exclusivamente sintética e não existem informações até o momento de que possam ser encontrados na natureza.^{105,106,107}

Estes compostos possuem uma subclassificação que os denomina de vicinais (1,2,3-triazóis) ou como triazóis simétricos (1,2,4-triazóis - Figura 17), sendo que os

¹⁰³ Araújo, C. R. M.; Leite Filho, C. A.; Santos, V. L. A.; Maia, G. L. A.; Gonsalves, A. A. *Quim. Nova* **2015**, *38*, 868.

¹⁰⁴ Viegas-junior, C.; Danuello, A.; Bolzani, S.; Barreiro, E. J.; Alberto, C.; Fraga, M. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829.

¹⁰⁵ Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569.

¹⁰⁶ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

¹⁰⁷ Lundberg, P.; Hawker, C. J.; Hult, A.; Malkoch, M.; *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 998.

vicinais têm despertado enorme interesse da comunidade científica, devido à descoberta de métodos mais eficazes para a sua preparação e, principalmente, por apresentarem uma diversidade de aplicações, que vão desde a utilização dos mesmos como agroquímicos e fármacos e até mesmo como explosivos.^{108,109}

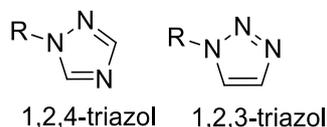


Figura 17. Estruturas gerais dos triazóis.

O maior interesse nos derivados 1,2,3-triazólicos se justifica por estes compostos agirem como bioisómeros de vários outros anéis heterocíclicos (imidazólico; 1,2,4-triazólico e tetrazólico)¹⁰⁵ e de grupos amida, além de agirem como grupo farmacofórico em várias substâncias com atividade biológica, atuando contra doenças tais como depressão, AIDS, Parkinson, Alzheimer e câncer.^{105,110,111,112,113}

A atividade anticâncer apresentada por sistemas triazólicos foi verificada por Böhm et. al.,¹¹⁴ pois esteroides contendo o ciclo 1,2,3-triazol (Figura 18) demonstraram significativa atividade frente a células de câncer de próstata, em especial o composto **49**.

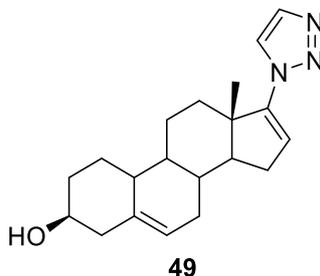


Figura 18. Estrutura de 1,2,3-triazol esteroidal ativo contra câncer de próstata.¹¹⁴

¹⁰⁸ Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696.

¹⁰⁹ Vieira, R. A. G.; Souza, R. T.; Melo, F. C. O.; Holanda, H. B. *Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação* **2014**, *1*, 50.

¹¹⁰ Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y. C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7697.

¹¹¹ Manetsch, R.; Krasinski, A.; Radic, Z.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809.

¹¹² Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López, O.; *Synthesis* **2007**, *11*, 1589.

¹¹³ Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Brondi, R.; Freitas, R. P.; Santos, L. J. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791.

¹¹⁴ a) Böhm, R.; Karov, C. *Pharmazie* **1981**, *36*, 243; b) Godovikova, T. I.; Ignat'eva, E. L.; Khmel'nitskii, L. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 113.

Além disso, Hager e colaboradores¹¹⁵ também comprovaram a atividade antiproliferativa pronunciada de alguns glicosídeos e acilonucleosídeos triazólicos (Figura 19), que se mostraram ativos contra algumas linhagens de células neoplásicas, tais como, leucemia, melanoma, câncer de útero, ovário, próstata, rins, mama, cérebro e pulmão.

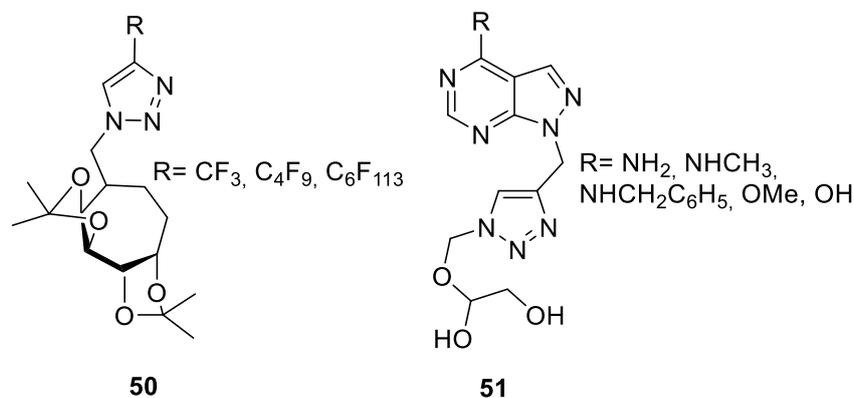


Figura 19. Estrutura de 1,2,3-triazóis esteroidais ativos contra câncer de próstata.¹¹⁵

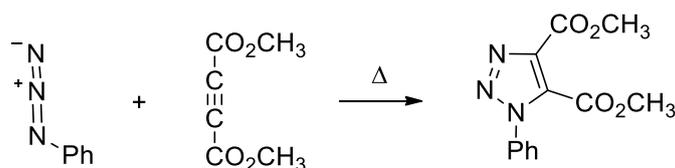
São descritos na literatura diversos métodos para a obtenção de triazóis e que são classificados de acordo com as características dos reagentes, intermediários e, em especial, com os mecanismos de reação envolvidos.¹¹⁶ Um dos métodos clássicos para a obtenção desses compostos é a cicloadição térmica 1,3-dipolar, onde os reagentes de partida são azidas orgânicas e alcinos terminais ou internos.¹¹³ O pesquisador Arthur Michael,¹¹⁷ em 1893, foi quem observou esta reação pela primeira vez, ao isolar o produto formado pela reação entre a fenil-azida e o acetilenodicarboxilato de etila, por meio de aquecimento (Esquema 7). Porém, foi Rolf Huisgen,¹¹⁸ em 1967, o primeiro pesquisador a entender o escopo dessa reação e desenvolver um método para a obtenção dos triazóis. A desvantagem dessa metodologia era a necessidade de longos períodos reacionais e altas temperaturas, além da formação dos produtos em rendimentos muito baixos e a formação de regioisômeros, quando alcinos não simétricos eram usados como reagentes de partida (Esquema 8).

¹¹⁵ Hager, C.; Miethchen, R.; Reinke, H. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 135.

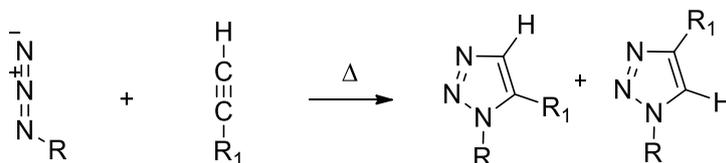
¹¹⁶ Saravanan, N.; Yusuff, K. K. M.; *Transition Met. Chem.* **1996**, *21*, 464.

¹¹⁷ Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94.

¹¹⁸ Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.



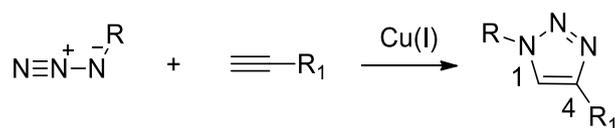
Esquema 7. Primeira reação de cicloadição entre fenilazida e alcino substituído.¹¹⁷



Esquema 8. Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e acetilenos não-simétricos.¹¹⁸

No entanto, em 2002, os grupos de pesquisa de Meldal¹¹⁹ e de Sharpless¹²⁰, estudando essa reação paralelamente, demonstraram que a utilização de uma fonte de Cu(I) tornava a reação fortuitamente mais rápida (sete vezes mais rápida), além de, nestas condições, fornecer exclusivamente o regioisômero 1,4-dissubstituído (Esquema 9).

A reação catalisada por metal constituiu um grande aprimoramento quando comparada com a cicloadição 1,3-dipolar térmica de Huisgen. A nova maneira de promover a reação gerou diversas vantagens, pois além de permitir a utilização de condições bem mais brandas e da obtenção de rendimentos maiores, os reagentes de partida (alcino e azida) eram de simples preparação e os heterociclos triazólicos gerados, estáveis. Diante dessas otimizações, a cicloadição de Huisgen tornou-se uma das reações mais utilizadas em estratégias para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, assim como também, converteu-se em um modelo de reação para a química click, tendo sido chamada desde então de reação click, pois a reação é termodinamicamente favorável, regioespecífica, fornece rendimentos elevados e possui grande aplicabilidade.¹¹³



Esquema 9. Reação Click.

¹¹⁹ Tornfe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

¹²⁰ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

A reação “click” é um instrumento sintético de grande importância, quando se trata da descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, principalmente porque possibilita modificações em moléculas já ativas, visando a melhoria das suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, podendo com esse objetivo, ser aplicada na modificação estrutural de 8,4'-oxineolignanas.

1.6. Ácidos cinâmicos

Os ácidos cinâmicos são um grupo de ácidos carboxílicos aromáticos (C_6C_3) que ocorrem naturalmente no reino vegetal (Figura 20). Esses compostos são formados pela via biossintética que leva a formação dos fenil-propanóides, cumarinas, lignanas, isoflavonoides, flavonóides, estilbenos, antocianinas, taninos, entre outros.^{121,122} A primeira etapa dessa rota é catalisada pela fenilalanina amônia-liase (PAL - principal enzima da via do ácido chiquímico), altamente distribuída em plantas, algas, fungos e até mesmo em alguns organismos procariontes. Essa enzima provoca a desaminação da L-fenilalanina, produzindo (*E*)-ácido cinâmico, o qual passa por outras transformações enzimáticas, formando uma diversidade de derivados cinâmicos.¹²²

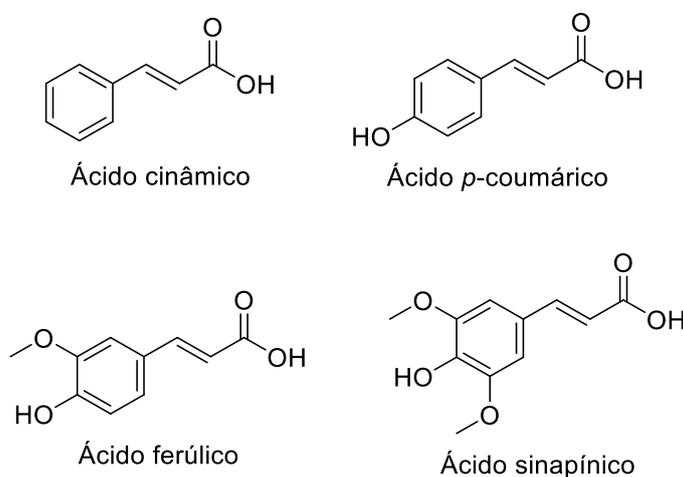
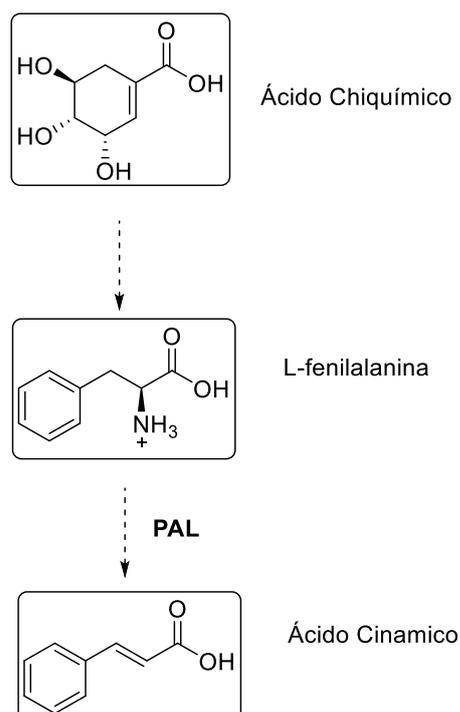


Figura 20. Estruturas do ácido cinâmico e alguns derivados

¹²¹ Liang, C.; Pei, S.; Ju, W.; Jia, M.; Tian, D.; Tang, Y.; Mao, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *133*, 319.

¹²² Vogt, T. *Mol. Plant* **2010**, *3*, 2.



Esquema 10. Rota biossintética de formação dos ácidos cinâmicos.¹²²

Nos últimos anos, os ácidos cinâmicos têm despertado enorme interesse científico em razão da variedade de atividades biológicas que apresentam,^{123,124} mas principalmente devido estes possuírem potente atividade antitumoral contra células neoplásicas como as de melanoma, glioblastoma, adenocarcinoma gástrico, câncer de próstata e pulmão,^{125,126,127,128}

Um estudo realizado por Machado-Santelli e colaboradores,¹²⁹ indicou que o ácido cinâmico induz a apoptose em células de melanoma humano (HT-144), pois causa danos irreversíveis ao DNA levando à morte celular e comprovando efetiva atividade antiproliferativa contra esse tipo de câncer.

Chen e colaboradores¹³⁰ planejaram e sintetizaram uma série de novos híbridos moleculares de ácidos cinâmicos e escopoletina, com o objetivo de avaliar suas propriedades anticancerígenas. Nesse estudo, os compostos **52-55**, demonstraram potente

¹²³ Gülçin, I. *Toxicology* **2006**, *217*, 213.

¹²⁴ Sova, M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 749.

¹²⁵ De, P.; Baltas, M.; Bedos-Belval, F. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1672.

¹²⁶ Li, Q. F.; Shi, S. L.; Liu, Q. R.; Tang, J.; Song, J.; Liang, Y. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2008**, *40*, 1918.

¹²⁷ Liang, C.; Pei, S.; Ju, W.; Jia, M.; Tian, D.; Tang, Y.; Mao, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *133*, 319.

¹²⁸ Marder, M.; Blank, V. C.; Roguin, L. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2966.

¹²⁹ Niero, E. L. O.; Machado-Santelli, G. M. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2013**, *32*, 31.

¹³⁰ Li, L.; Zhao, P.; Hu, J.; Liu, J.; Liu, Y.; Wang, Z.; Xia, Y.; Dai, Y.; Chen, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 300.

atividade citotóxica contra várias linhagens de células tumorais. O composto **53** foi o mais potente, exibindo um amplo espectro de atividade com valores de IC_{50} variando de 0,249 μ M a 0,684 μ M.

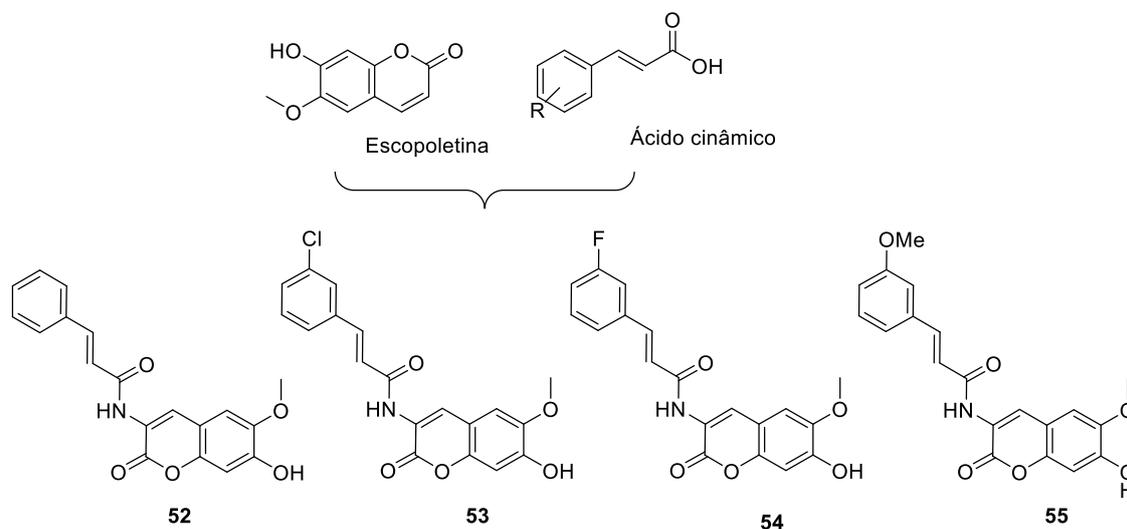


Figura 21. Híbridos moleculares de ácidos cinâmicos e escopoletina

Liang e colaboradores¹³¹ também sintetizaram novos híbridos de ácidos cinâmicos com a bergenina e avaliaram a atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo*. Dentre quatro novos híbridos sintetizados, o composto **56** foi o mais promissor, com IC_{50} 4,23 μ M e controlando a replicação celular na fase G2/M e induzindo a apoptose.

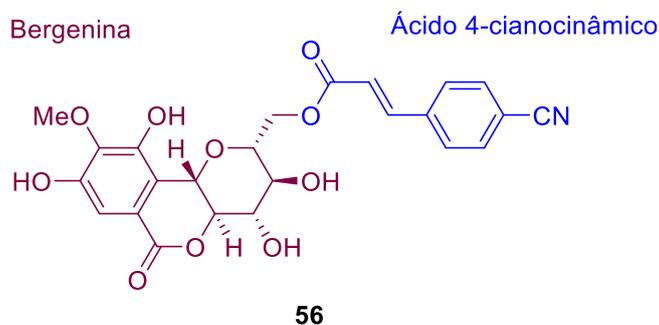


Figura 22. Híbrido molecular de ácido cinâmico/bergenina

Vários estudos têm comprovado que compostos naturais ou sintéticos, contendo uma porção cinâmica apresentam um aumento da atividade anticancerígena.¹³² Além

¹³¹ Liang, C.; Pei, S.; Ju, W.; Jia, M.; Tian, D.; Tang, Y.; Mao, G. ;*Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 133, 319.

¹³² Baltas, P. M.; Bedos-Belval, F. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 1672.

disso, moléculas contendo uma cetona α,β -insaturada, além da porção cinâmica são frequentemente utilizadas no planejamento racional de novas drogas antitumorais.^{133,134}

Essas descobertas indicam que a síntese de híbridos moleculares de ácidos cinâmicos e 8,4'-oxineolignanas pode levar à formação de agentes antitumorais com alta potência e baixa toxicidade.

¹³³ Fong, W. F.; Shen, X. L.; Globisch, C.; Wiese, M.; Chen, G. Y.; Zhu, G. Y.; Yu, Z. L.; Tse, A. K. W.; Hu, Y. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3694.

¹³⁴ Zhou, T.; Shi, Q.; Bastow, K. F.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8700.

2. Objetivos

2.1. Geral

- Sintetizar e avaliar a atividade anticâncer de 8,4'-oxineolignanas e análogos.

2.2. Específicos

- Sintetizar e caracterizar neolignanas (**A**), análogos cinâmicos (**B e C**) e triazólicos (**D**) que apresentem potencial atividade anticâncer
- Avaliar a atividade *in vitro* dos compostos sintetizados frente a células de câncer.

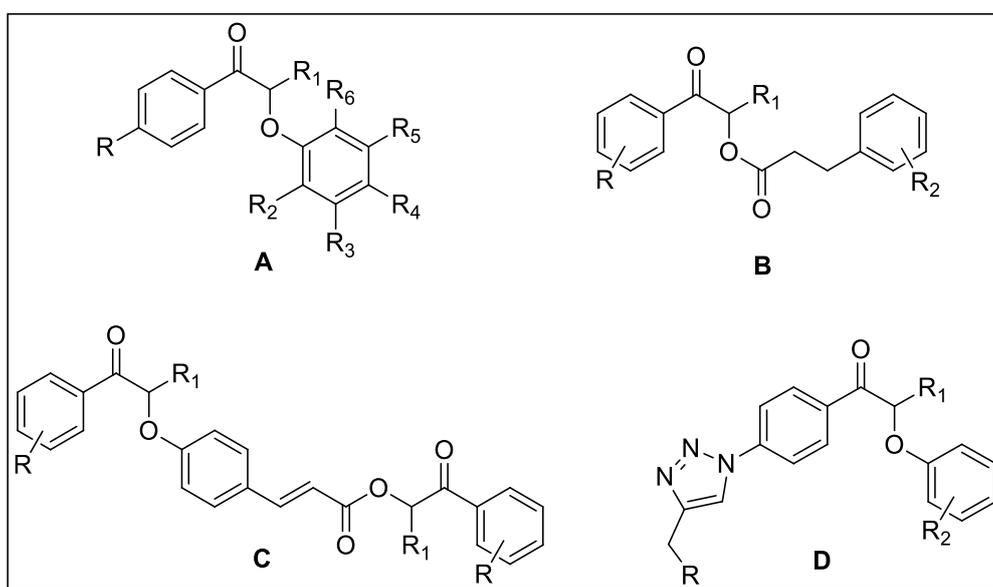


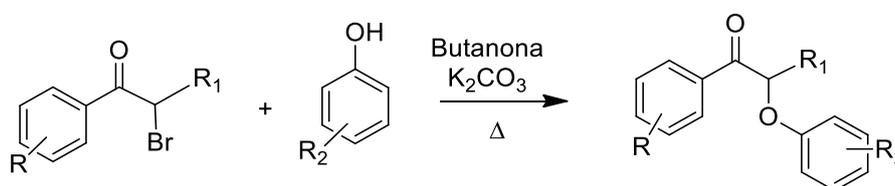
Figura 23. 8,4'-Oxineolignanas e análogos a serem sintetizados.

3. Resultados e Discussão

Este trabalho foi dividido em quatro partes que compreendem: a obtenção de 8,4'-oxineolignanas e análogos, obtenção de análogos cinâmicos, obtenção de análogos triazólicos e avaliação biológica.

3.1. Síntese de 8,4'-oxineolignanas e análogos

Para a obtenção das 8,4'-oxineolignanas e análogos (β -cetoéteres), adotou-se a metodologia utilizada por Barata e colaboradores,¹³⁵ onde uma α -bromocetona aromática reage com um fenolato gerado *in situ*, em meio básico (Esquema 11).



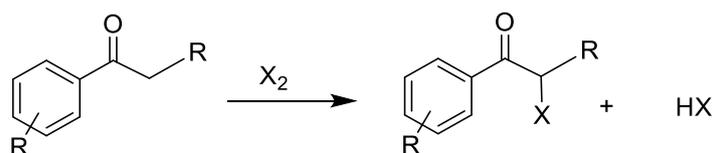
Esquema 11. Obtenção de 8,4'-Oxineolignanas e Análogos.

No entanto, para se obter as α -bromocetonas, foi necessário primeiramente a bromação da cetona aromática desejada. Visto que o bromo é extremamente tóxico, decidiu-se pela tentativa de preparar α -iodocetonas, já que o iodo é menos tóxico e melhor grupo de saída.

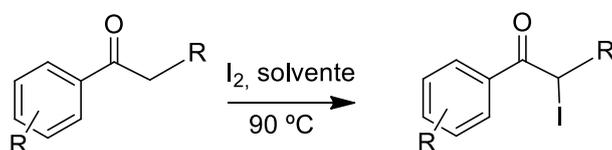
3.1.1. Síntese de α -Iodocetonas

A metodologia clássica para a formação de compostos carbonílicos α -halogenados baseia-se na halogenação de um enol oriundo da cetona aromática. A formação desse enol é favorecida pelo meio ácido gerado pela presença de HX, formado no meio reacional (Esquema 12).

¹³⁵ Barata, L. E. S.; Santos, L. S.; Ferri, P. H.; Phillipson, J. D.; Paine, A.; Croft, S. L. *Phytochemistry* **2000**, 55, 589.


Esquema 12. Halogenação de cetonas aromáticas.

Seguindo a metodologia apresentada por Rao & Jadhav,¹³⁶ que utilizaram diversos solventes para a obtenção dos intermediários α -iodocetonas, procedeu-se à iodinação das cetonas aromáticas utilizando THF ou DME como solventes, conforme demonstrado no Esquema 13 .

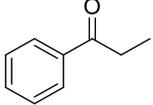
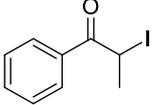
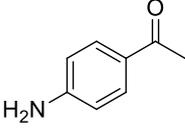
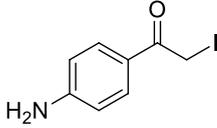

Esquema 13. Método para a preparação de α -iodocetonas.¹³⁶

Seguindo essa abordagem, para todas as cetonas utilizadas (Tabela 1) houve a formação do produto desejado, que foi verificado por RMN-¹H do bruto da reação, porém o processo de purificação foi impossibilitado, pois os mesmos degradavam à medida que eram purificados por cromatografia em coluna.

Tabela 1. Síntese de α -iodocetonas.¹³⁶

Cetona Aromática	Solvente	Produto Esperado	I ₂ (eq.)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
	THF		2	3	---
	DME		4	3	---
	THF		2	3	---

¹³⁶ Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6883.

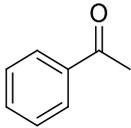
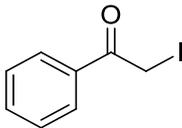
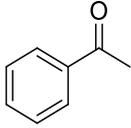
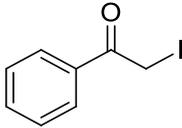
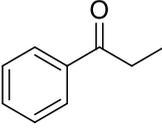
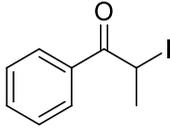
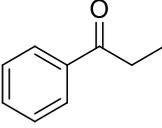
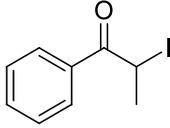
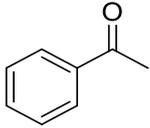
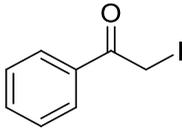
	DME		4	3	---
	DME		4	3	---

*Todas as reações foram feitas em duplicata.

^a Não foi possível purificar o produto.

Tendo em vista a dificuldade de se obter esses compostos de forma pura, por meio dessa metodologia, decidiu-se testar essa reação em três condições reacionais diferentes, segundo a Tabela 2.

Tabela 2. Síntese de α -iodocetonas em diferentes condições reacionais.

Cetona Aromática	Metodologia	Produto Esperado	Rend. (%) ^a
	0.5 eq. I ₂ , O ₂ , 0.03 equiv. NaNO ₂ , H ₂ SO ₄ -SiO ₂ , CH ₃ CN, 22 °C ¹³⁷		---
	CuO, I ₂ , MeOH, refluxo, 12 h ¹³⁸		---
	CuO, I ₂ , MeOH, refluxo, 12 h ¹³⁸		---
	NH ₄ I, Oxone, MeOH, t.a., 10h ¹³⁹		---
	NH ₄ I, Oxone, MeOH, t.a., 2,5h ¹³⁹		---

^a Não foi possível purificar o produto.

¹³⁷ Iskra, J.; Stavber, S.; Zupan, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 893.

¹³⁸ Yin, G.; Gao, M.; She, N.; Hu, S.; Wu, A.; Pan, Y. *Synthesis* **2007**, 1.

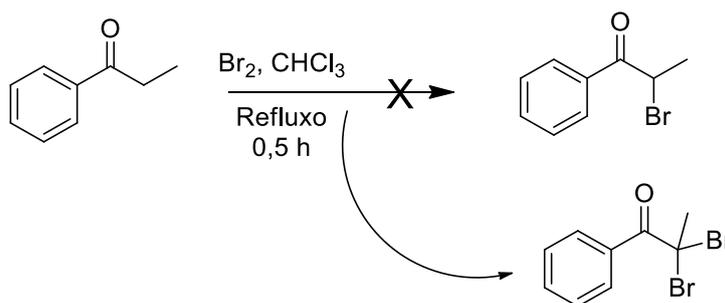
¹³⁹ Reddy, M. M.; Kumar, M. A.; Swamy, P.; Narender, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 5, 6554

Os produtos não puderam ser caracterizados, devido á rápida degradação. Por esse motivo, decidiu-se preparar novamente as α -iodocetonas já mencionadas na Tabela 1 e seguir para a etapa seguinte sem purificação, na tentativa de se obter as 8,4'-oxineolignanas, partindo desses reagentes iniciais. Porém, ainda assim, não foi possível a identificação do produto final por RMN ^1H .

Logo, optou-se pela síntese das α -bromocetonas que, apesar de envolver o uso de reagentes mais tóxicos, são mais estáveis.

3.1.2. Síntese de α -bromocetonas aromáticas

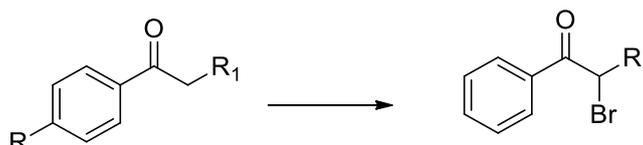
A metodologia inicialmente utilizada para a síntese dos intermediários α -bromocetonas foi descrita por Barata *et al.*¹³⁵ (Esquema 14), onde se goteja bromo diluído em clorofórmio diretamente em uma solução contendo a cetona aromática.



Esquema 14. Preparação de α -bromocetonas.¹³⁵

Porém, a reação acima forneceu o produto dibromado e optou-se, então, seguir as condições reacionais descritas por Kumar *et al.*,¹⁴⁰ Habeeb *et al.*,¹⁴¹ Kaila *et al.*,¹⁴² descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Condições reacionais testadas para a obtenção de α -bromocetonas.



¹⁴⁰ Kumar, S.; Prasant, A.; Krupadanam, D. G. L.; Kumar, K. A. *Indian J. Chem.* **2012**, *51 B*, 658.

¹⁴¹ Habeeb, A. G.; Rao, P. N. P. & Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039.

¹⁴² Kaila, N.; Janz, K.; DeBernardo, S.; Bedard, P. W.; Camphausen, R. T.; Tam, S.; Tsao, D. H. H.; Keith, J. C.; Nickerson-Nutter, C.; Shilling, A.; Young-Sciame, R.; Wang, Q. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 21.

Entrada	Cetona Aromática	Metodologia	Produto	Rend. (%)*
1	R, R ₁ = H	CH ₂ Cl ₂ , Br ₂ , t.a., 0,5 h ¹⁴⁰	57a	79 ^a
2	R = H R ₁ = Me	CH ₂ Cl ₂ , Br ₂ , t.a., 0,5 h ¹⁴⁰	57b	60 ^b
3	R = H R ₁ = NH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Br ₂ , t.a., 0,5 h ¹⁴⁰	57c	--- ^c
4	R, R ₁ = H	CH ₂ Cl ₂ , Br ₂ , t.a., 2 h ¹⁴¹	57a	81 ^a
5	R = H R ₁ = Me	CH ₂ Cl ₂ , Br ₂ , t.a., 2 h ¹⁴¹	57b	84 ^b
6	R = H R ₁ = NH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Br ₂ , t.a., 2 h ¹⁴¹	57c	--- ^c
7	R, R ₁ = H	CHCl ₃ , CuBr ₂ /acetato de etila, refluxo, 1,5 h ¹⁴²	57a	64 ^a
8	R = H R ₁ = Me	CHCl ₃ , CuBr ₂ /acetato de etila, refluxo, 1,5 h ¹⁴²	57b	52 ^b
9	R = H R ₁ = NH ₂	CHCl ₃ , CuBr ₂ /acetato de etila, refluxo, 1,5 h ¹⁴²	57c	--- ^c

^a Rendimento após purificação.

^b Rendimento do produto sem purificação

^c Não houve formação do produto.

As metodologias utilizadas geraram os produtos **57a** e **57b** em rendimentos de moderados a bons, sendo o método descrito por Habeeb *et. al.*¹⁴⁰ o que ofereceu melhores resultados e foi o método adotado a partir de então. O produto **57b** foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação, devido sua propriedade altamente lacrimogênica. Nas

entradas 3, 6 e 9, mesmo com a mudança nas condições experimentais, não houve a formação do produto esperado, devido à presença do grupo NH_2 que diminui a reatividade da cetona aromática.

Além dos compostos **57a** e **57b**, também foram sintetizados, seguindo o procedimento adotado, os compostos **57d**, **57e** e **57f** (Figura 24). As demais α -bromocetonas utilizadas foram adquiridas de fontes comerciais.

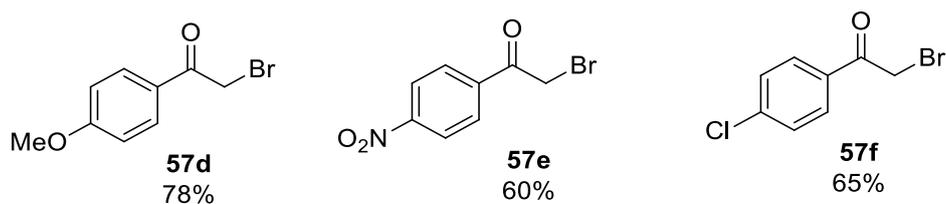


Figura 24. Estruturas dos compostos **57d**, **57e** e **57f**.

A principal evidência da formação dos compostos α -bromados foi observada no espectro de RMN ^1H (300 MHz), onde foi possível verificar um pico bastante deslocado na região de 5 ppm, referente aos hidrogênios próximos ao átomo de bromo.

Para fins de exemplificação, demonstra-se abaixo, na Figura 25, o espectro de RMN ^1H , onde é possível observar esse pico e outros referentes aos hidrogênios do composto **57e**.

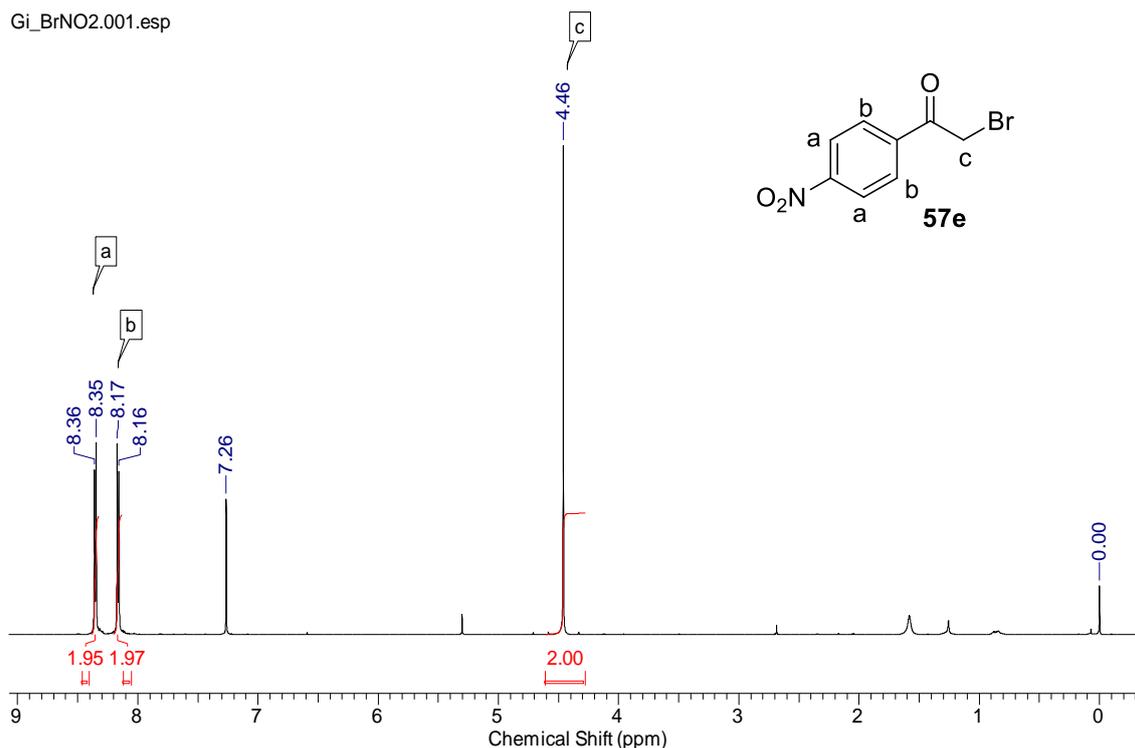


Figura 25. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **57e**.

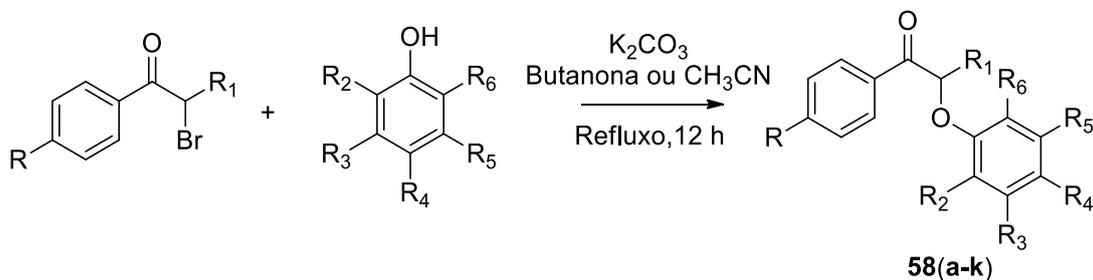
O composto **57e** apresentou, devido à simetria resultante dos grupos funcionais, uma simplificação na região aromática com apenas dois sinais, um duplete em 8,35 ppm ($J = 9,0$ Hz; 2H), relativo aos hidrogênios próximos ao grupo nitro e outro em 8,16 ppm ($J = 9,0$ Hz; 2H), atribuído aos hidrogênios próximos à carbonila, além do simpleto em 4,46 ppm, relativo aos hidrogênios ligados ao carbono halogenado, o que justifica o alto deslocamento desse sinal.

3.1.3. Síntese de 8,4'-Oxineolignanas e Análogos

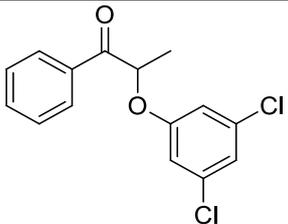
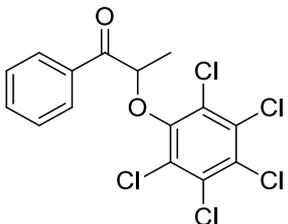
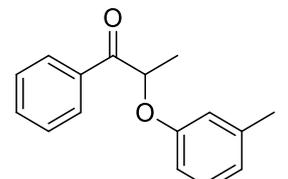
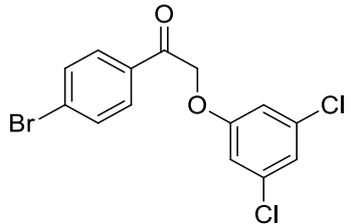
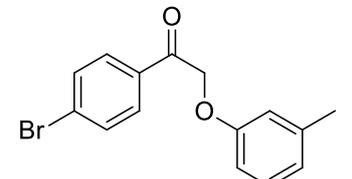
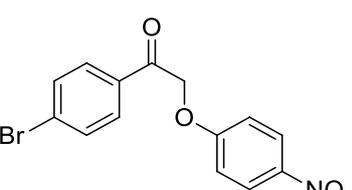
As α -bromocetonas obtidas foram utilizadas nas reações seguintes, onde reagem com um fenolato gerado *in situ* na presença de K_2CO_3 e butanona como solvente (Esquema 11, Tabela 4). Na tentativa de se obter os melhores rendimentos, foram utilizadas as modificações propostas por Barata *et al.*,¹³⁵ em que o derivado fenólico é adicionado ao meio reacional com um pequeno excesso de 2%. Finalizada a reação, o volume do solvente foi evaporado até 1/3 do volume inicial, uma vez que a ligeira solubilidade do solvente em água poderia dificultar o procedimento de isolamento. Os fenóis utilizados na reação, foram escolhidos devido a presença de grupos retiradores e

doadores de elétrons que pudessem gerar resposta biológica positiva, quanto à atividade anticâncer.

Tabela 4. 8,4'-Oxineolignanas e Análogos.



Entrada	Metodologia	Produto	Estrutura	Rend. (%)*
1	A	58a		84
2	A	58b		42
	B			22
3	A	58c		91
4	A	58d		100
5	A	58e		69

6	A	58f		54
7	A	58g		66
8	A	58h		54
9	A	58i		39
	B			27
10	A	58j		69
11	A	58k		57

*Rendimento após purificação por coluna cromatográfica ou recristalização.

Metodologia A: K₂CO₃, butanona, 80 °C.

metodologia B: K₂CO₃, acetonitrila, 85 °C.

Os produtos foram obtidos em rendimentos moderados a excelentes. As reações que geraram produtos em menores rendimentos foram refeitas com alteração das condições experimentais (condição B), porém tais modificações não forneceram uma melhora considerável nos valores dos rendimentos. Os compostos **58(a-k)** sintetizados tiveram suas estruturas confirmadas por RMN ¹H, ¹³C e espectrometria de massas. Para

fins de exemplificação, demonstram-se abaixo, na Figura 26 e 27, os espectros de RMN ^1H e ^{13}C , referentes ao composto **58a**.

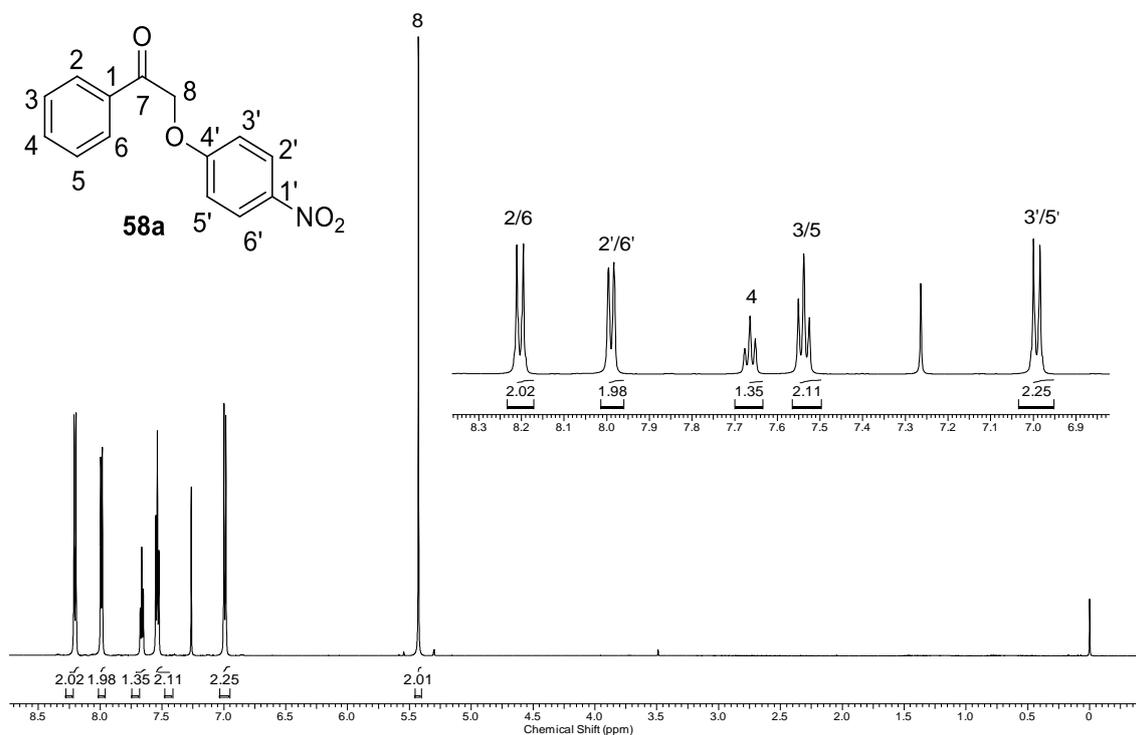


Figura 26. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **58a**.

No espectro de RMN ^1H do composto **58a**, observam-se três dupletos na região aromática: dois dupletos mais desprotegidos em 8,19 ($J = 9,0$ Hz, 2H) e 7,99 ppm ($J = 7,0$ Hz, 2H), referentes aos hidrogênios H-2'/H-6' e H-2/H-6, respectivamente, e um dupletos mais protegido em 6,98 ppm (9,0 Hz, 2H), referente aos hidrogênios H-3'/H-5'. Verifica-se, também, dois tripletos centrados em 7,67 e 7,54 ppm, referentes aos hidrogênios H-4 ($J = 7$ Hz, 1H) e H-3/H-5 ($J = 7,0$ Hz, 2H), respectivamente. Além desses, observa-se ainda, um simpleto em 5,44 ppm, atribuído aos hidrogênios H-8 (2H), sinal característico da formação do composto.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **58a** (Figura 27), observam-se dez sinais, como esperado. Dentre os picos mais característicos desse β -cetoéter, encontram-se o pico da carbonila em 192,8 ppm (C-7) e do carbono C-8 em 70,6 ppm, sinal que confirma a ligação C-O-C. Além destes, são observados 8 sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 162,9 e 114,8 ppm. As atribuições desses sinais constam na Figura 28 e foram feitas com base na literatura.⁹⁸

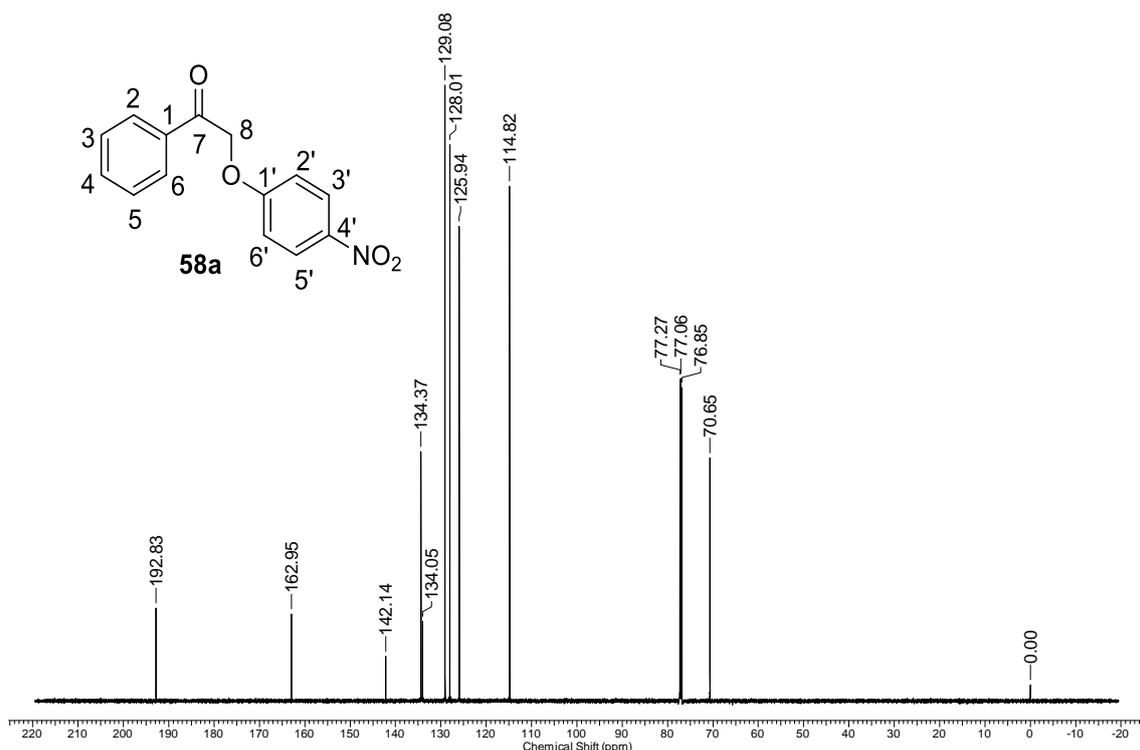


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **58a**.

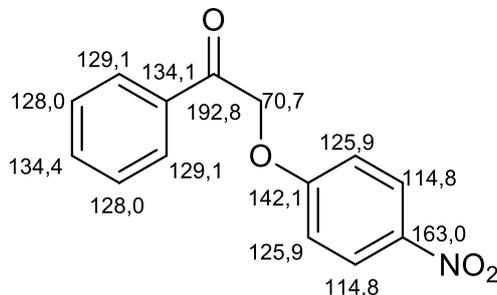


Figura 28. Composto **58a** e seus valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C .

3.2. Síntese de Análogos Cinâmicos de Neolignanas

Nesta etapa do estudo, foram sintetizados novos híbridos de 8,4'-oxineolignanas, contendo uma porção cinâmica em sua estrutura. A síntese dessas moléculas gerou uma nova subclasse de 8,4'-oxineolignanas, as quais denominamos 8,4'-oxineolignanas cinâmicas.¹⁴³

¹⁴³ Souza, G. C.; Nowill, A. E.; Santos, L. S.; Barata, L. E. S.; Andrade, C. K. Z. **2017**. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20170075>>.

A síntese desses compostos baseou-se na reação entre α -bromocetonas e uma variedade de ácidos cinâmicos (Figura 29, Esquema 15). A metodologia aplicada foi a mesma utilizada na seção 3.1.3 (Síntese de 8,4'-Oxineolignanas e Análogos), descrita por Barata *et al.*,¹³⁵ porém com algumas adaptações. Para os compostos **59(a-c)** e **60(a-b)**, foi utilizado 0,5 equivalentes para cada equivalente da cetona aromática e o tempo de reação foi duplicado. Para a obtenção dos compostos **62(a-c)** e **63**, foi necessária uma esterificação prévia com metanol e ácido sulfúrico para evitar a substituição nucleofílica do átomo de bromo pelo carboxilato, já que ésteres cinâmicos também são relatados por sua atividade antineoplásica.¹⁴⁴ Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 5.

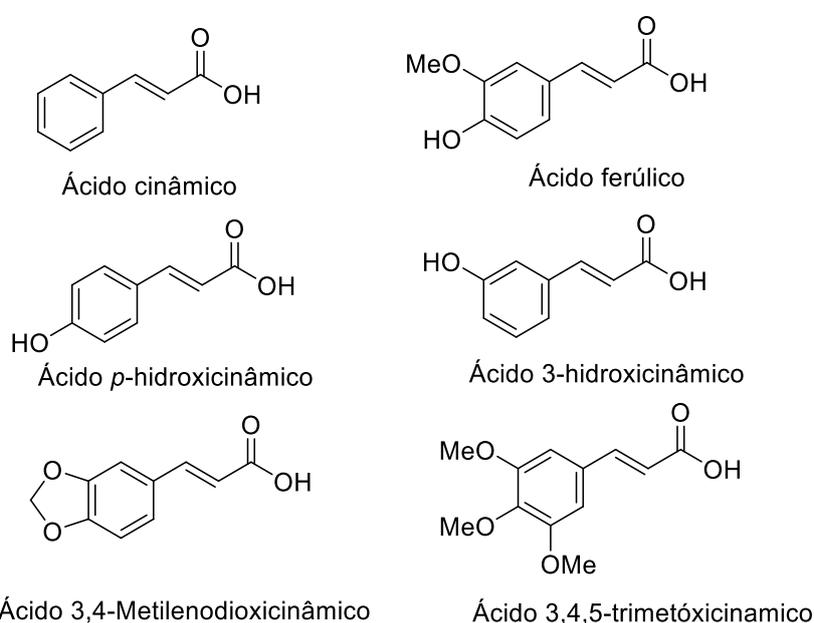
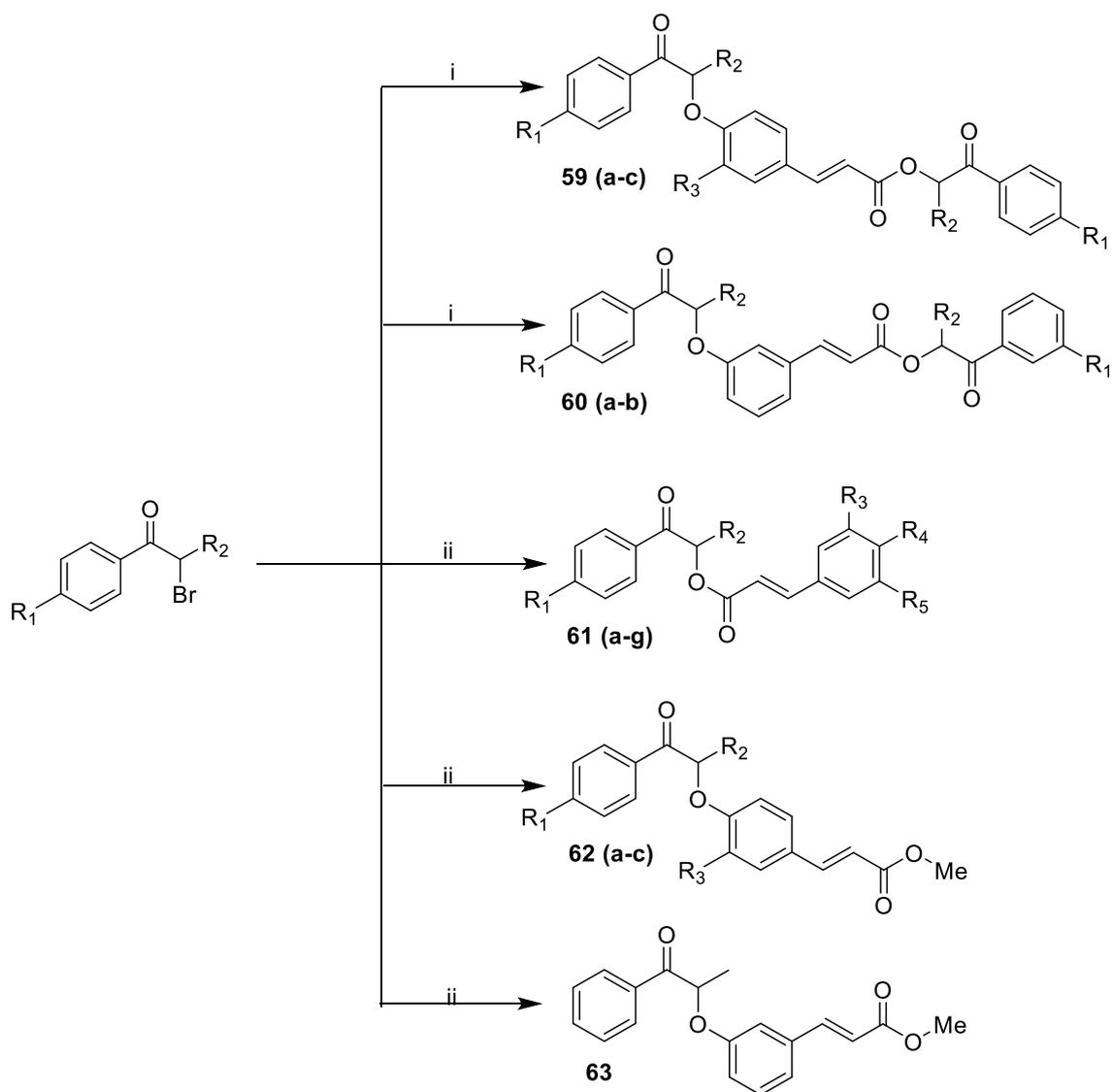


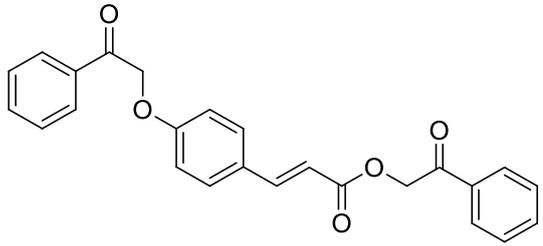
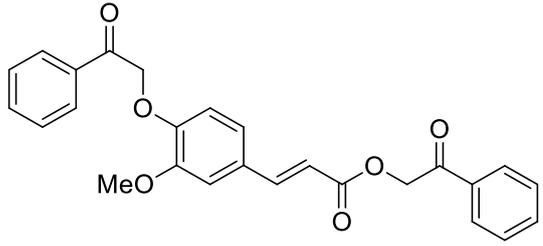
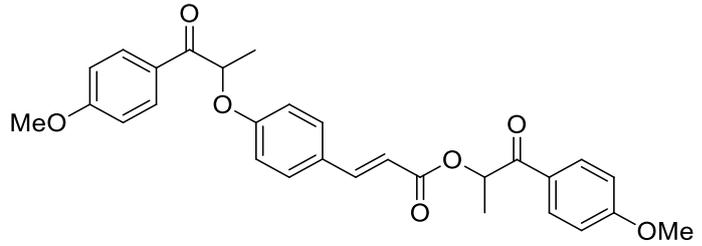
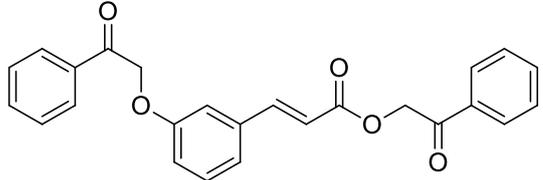
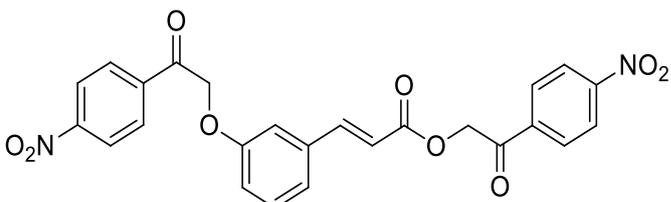
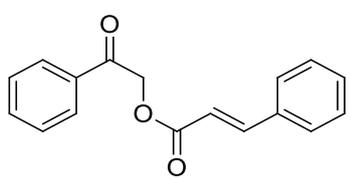
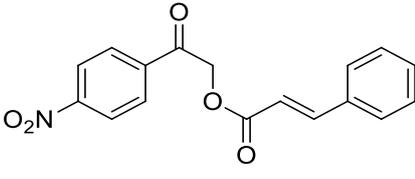
Figura 29. Ácidos cinâmicos utilizados na síntese de análogos de 8,4'-oxineolignanas

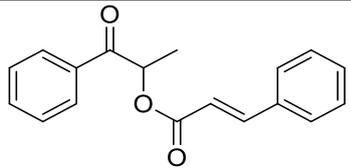
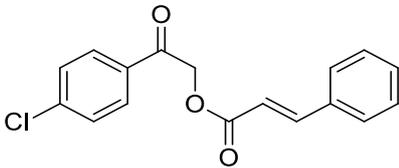
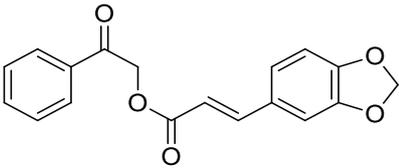
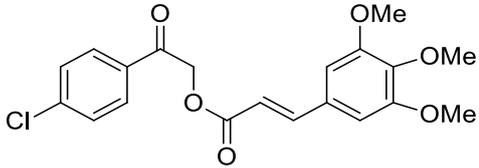
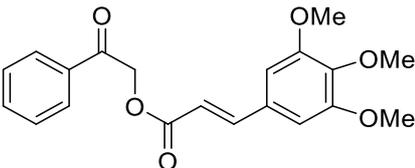
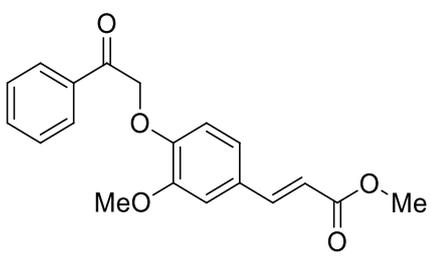
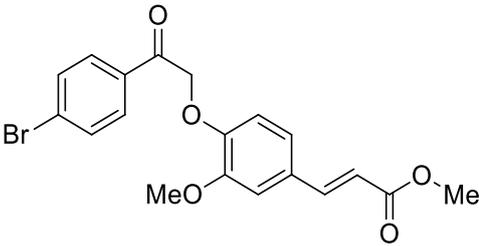
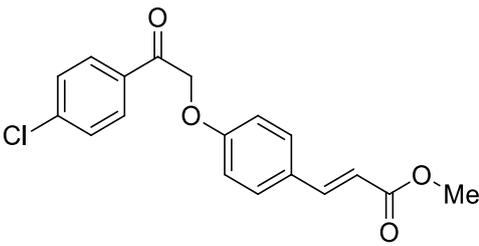
¹⁴⁴ Kovačević, I.; Popsavin, M.; Benedeković, G.; Kesić, J.; Kojić, V.; Jakimov, D.; Srdić-Rajić, T.; Bogdanović, G.; Divjaković, V.; Popsavin, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 293.



Esquema 15. Síntese de 8,4'-oxineolignanas cinâmicas e análogos. Reagentes e condições: (i) Ácido hidroxicinâmico e derivados, K₂CO₃, butanona, 80 °C, 24 h (ii) Ácido cinâmico e derivados/éster cinâmico e derivados, butanona, 80 °C, 12 h.

Tabela 5. 8,4'-Oxineolignanas cinâmicas e análogos

Produto	Estrutura	Rendimento (%)*
59a		55
59b		74
59c		71
60a		76
60b		45
61a		86
61b		75

61c		57
61d		59
61e		69
61f		45
61g		51
62a		53
62b		68
62c		65

63		88
64		41

* rendimento obtido após purificação por coluna cromatográfica ou recristalização

Os compostos **59(a-c)**, **60(a-b)**, **61(a-g)**, **62(a-c)**, **63** e **64** foram obtidos em rendimentos bons ou moderados. As estruturas foram identificadas por meio de espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C e, adicionalmente, espectrometria de massas de alta resolução. A análise dos espectros de RMN ^1H dos produtos apresenta a presença de um sinal (compostos **61(a-g)**, **62(a-c)**, **63** e **64**) ou dois sinais (compostos **59(a-c)**, **60(a-b)**) entre 5,12 e 6,14 ppm, que confirmam a formação da ligação C-O-C e, conseqüentemente a formação dos compostos esperados.

O composto **64**, apesar de não conter a porção cinâmica, foi sintetizado seguindo a mesma metodologia, gerando uma nova 8,4'-oxineolignana que também foi avaliada quanto à sua atividade anticâncer.

A título de exemplo, na Figura 30, apresenta-se o espectro de RMN ^1H do composto **59b**, no qual se observa a presença de dois simpletos em 5,47 ppm e 5,40 ppm, referentes a H-8 e H-8'', principal evidência da formação do produto. O simpleto em 3,93 ppm é relativo aos três hidrogênios da metoxila.

Observam-se, ainda, vários sinais na região aromática, como esperado para essa estrutura: dois dupletos centrados em 8,01 ppm ($J = 7,3$ Hz; 2H) e 7,96 ppm ($J = 7,3$ Hz; 2H), referentes aos hidrogênios H-2/H-6 e H-2''/H6'', respectivamente, e atribuídos de acordo com análise dos espectros em 2D, apresentados nas Figuras 33, 34 e 35.

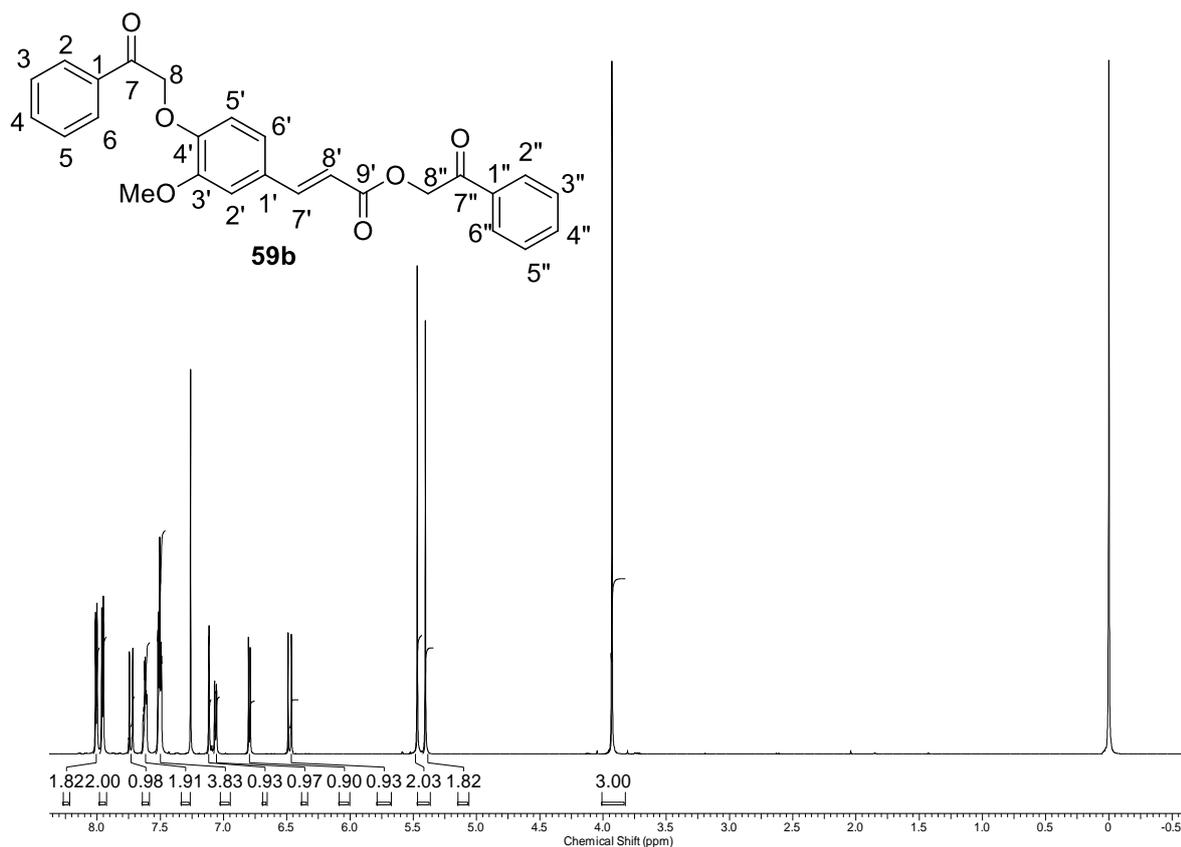


Figura 30. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **59b**.

De forma mais detalhada, na Figura 31, pode-se observar dois triplo-dupletos em 7,62 ppm ($J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz; 2H), devido aos hidrogênios H-4/H4'' e outro em 7,50 ppm ($J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz; 4H), relativos aos hidrogênios H-3/H-5 e H-3''/H-5''. O dupletos em 7,12 ppm ($J = 1,8$ Hz; 1H), o duplo dupletos em 7,06 ppm ($J_1 = 8,04$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz; 1H) e o dupletos em 6,80 ppm ($J_1 = 8,04$ Hz, 1H) são atribuídos aos hidrogênios H-2', H-6', e H-5', respectivamente, devido ao seu padrão de multiplicidade.

Além disso, ainda é possível atribuir aos hidrogênios H-7' e H-8' os dupletos em 7,73 ppm e 6,48 ppm, respectivamente, cujas constantes de acoplamento equivalem a 16,1 Hz, valor característico de sistema olefínico *trans*.

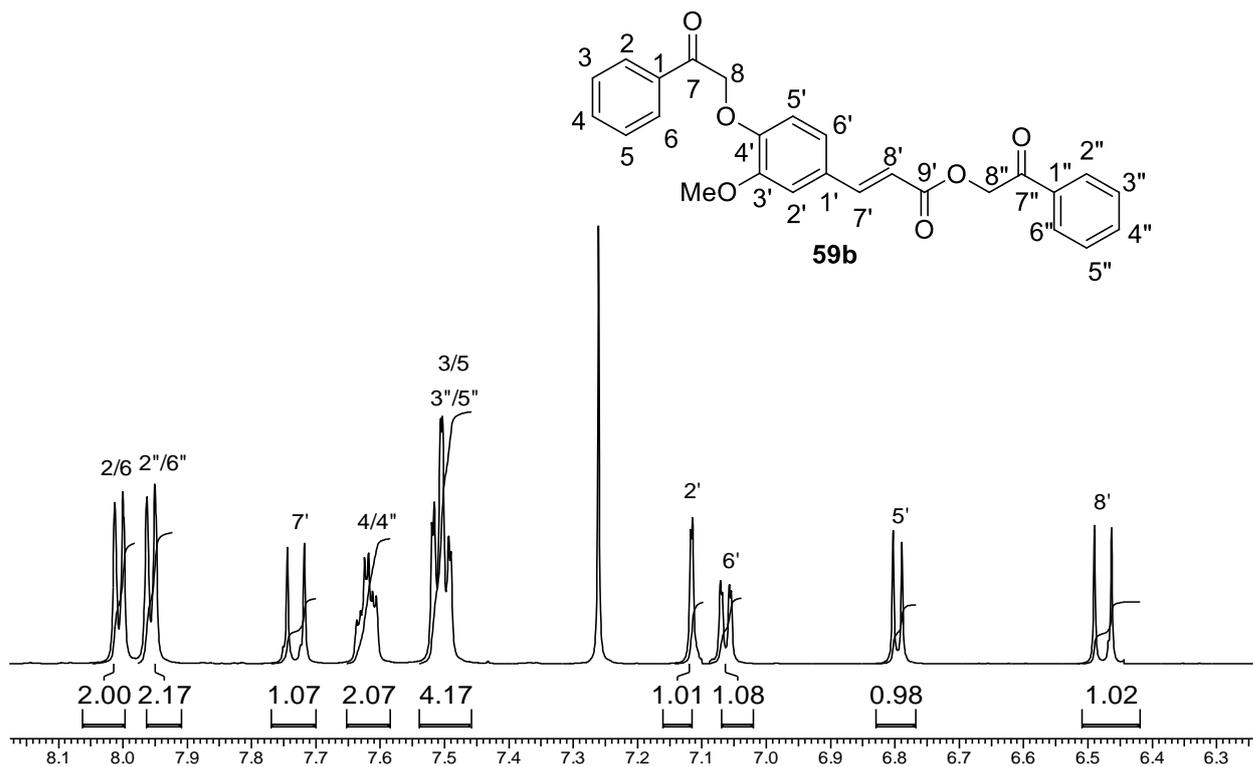


Figura 31. Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **59b**.

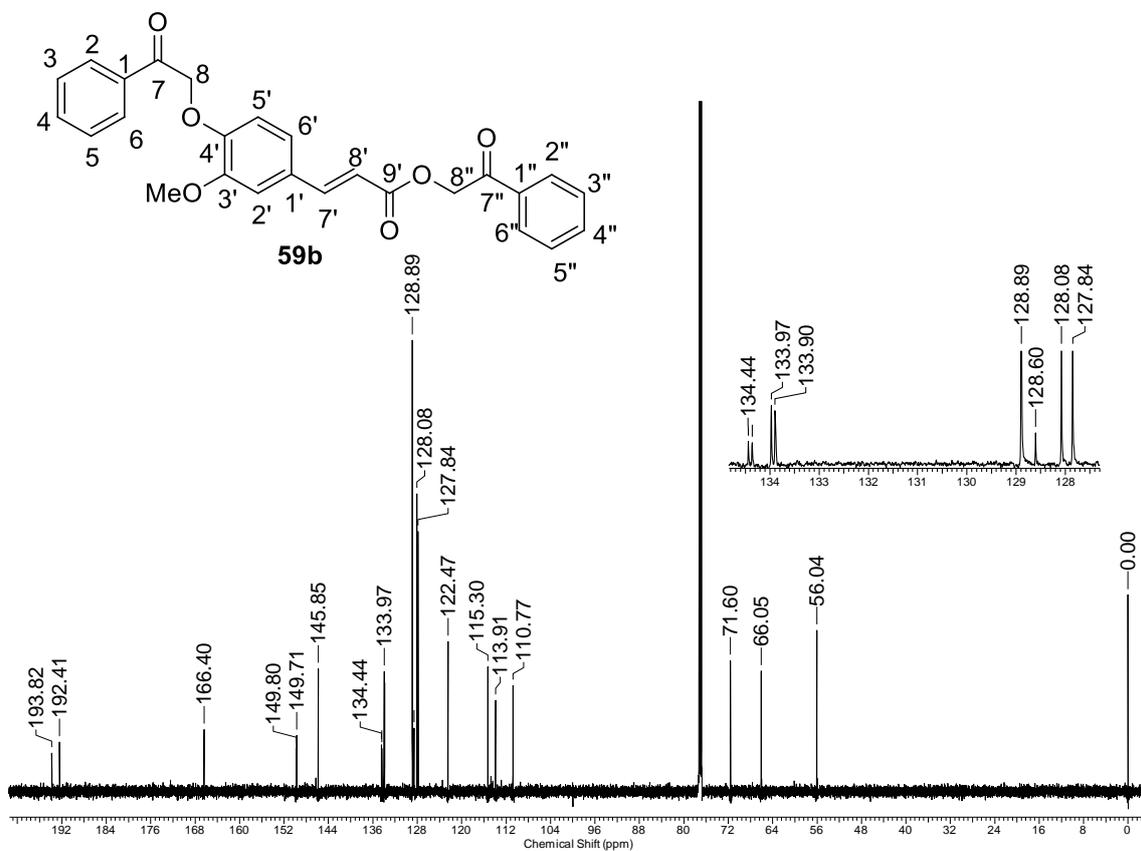


Figura 32. Espectro de RMN- ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **59b**.

Já no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 32), observa-se a presença de 21 sinais, sendo os mais característicos os das três carbonilas em 193,8 ppm, 192,4 ppm e 166,4 ppm, assim como a presença dos sinais dos dois carbonos alfa às carbonilas em 71,6 ppm e 66,1 ppm. As atribuições desses e dos demais sinais foram confirmadas por meio da análise bidimensional HSQC (Figura 33 e 34) e HMBC (Figura 35), que serão discutidas adiante.

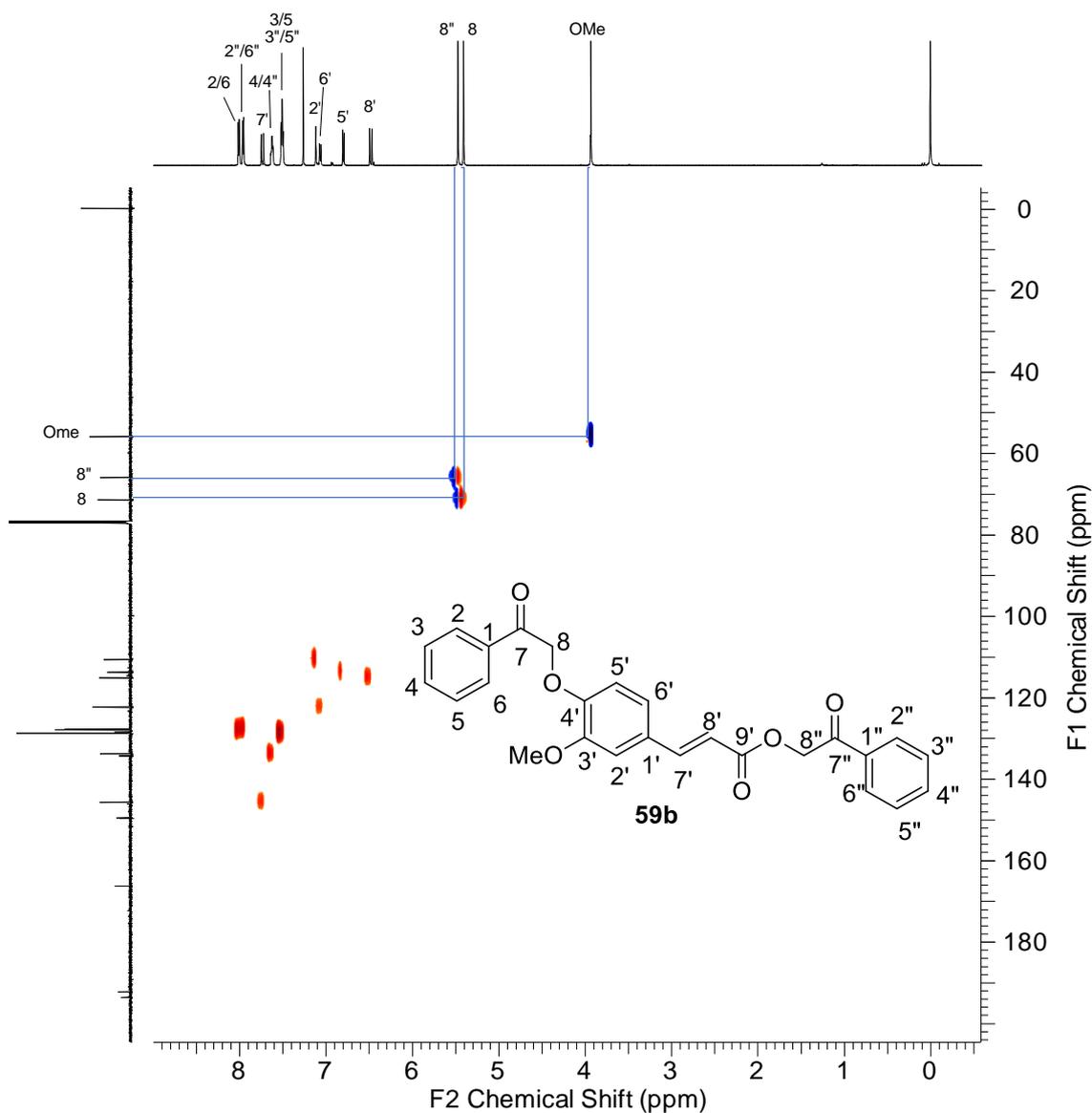


Figura 33. Espectro de RMN-HSQC (600 MHz, CDCl_3) do composto **59b**.

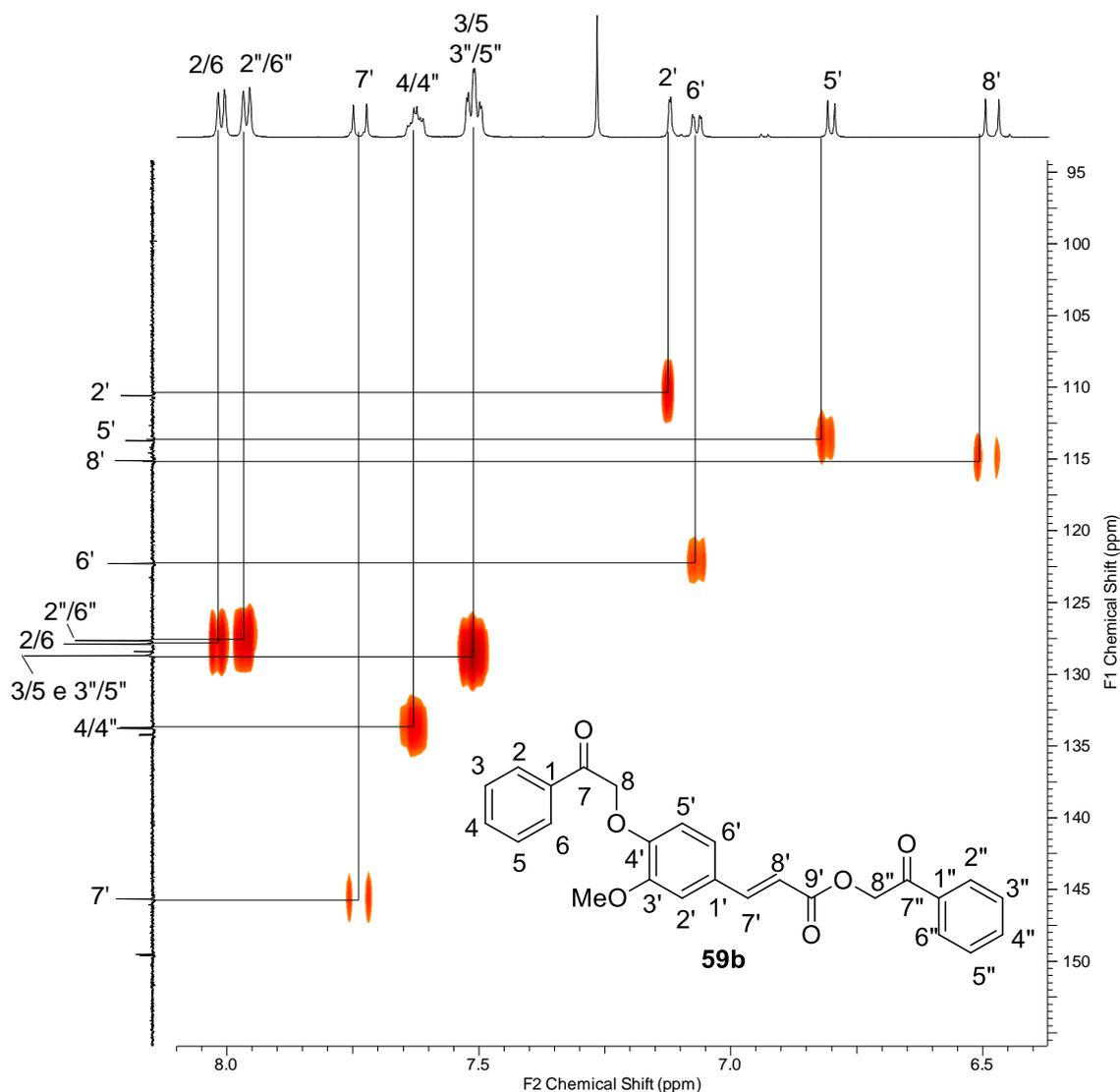


Figura 34. Expansão do espectro de RMN-HSQC (600 MHz, CDCl_3) do composto **59b**.

Pela análise de RMN bidimensional heteronuclear HSQC do composto **59b**, que correlaciona 1J H-C, pôde-se fazer as correlações dos hidrogênios H-8 e H-8'' com os respectivos carbonos C-8 e C-8''. Também foi possível observar as correlações dos hidrogênios aromáticos H-2', H-5' e H-6' com os carbonos em 110,8; 113,9 e 122,5 ppm, respectivamente. A correlação dos hidrogênios da ligação dupla (H-7' e H-8') também foi observada com os sinais em 145,8 ppm (C-7') e 115,3 ppm (C-8').

Após a análise do mapa de contornos HMBC e, recorrendo à análise das conectividades, foi possível diferenciar os hidrogênios das posições 8 e 8''. Foram obtidas as correlações entre C-7'' e H-2''/H-6'' e entre C-7 e H-2/H6, conforme destacado na Figura 35. E ainda foram confirmadas as correlações encontradas no espectro de HSQC.

Na Tabela 6, são apresentadas todas as correlações constatadas nos espectros de RMN-HSQC e HMBC.

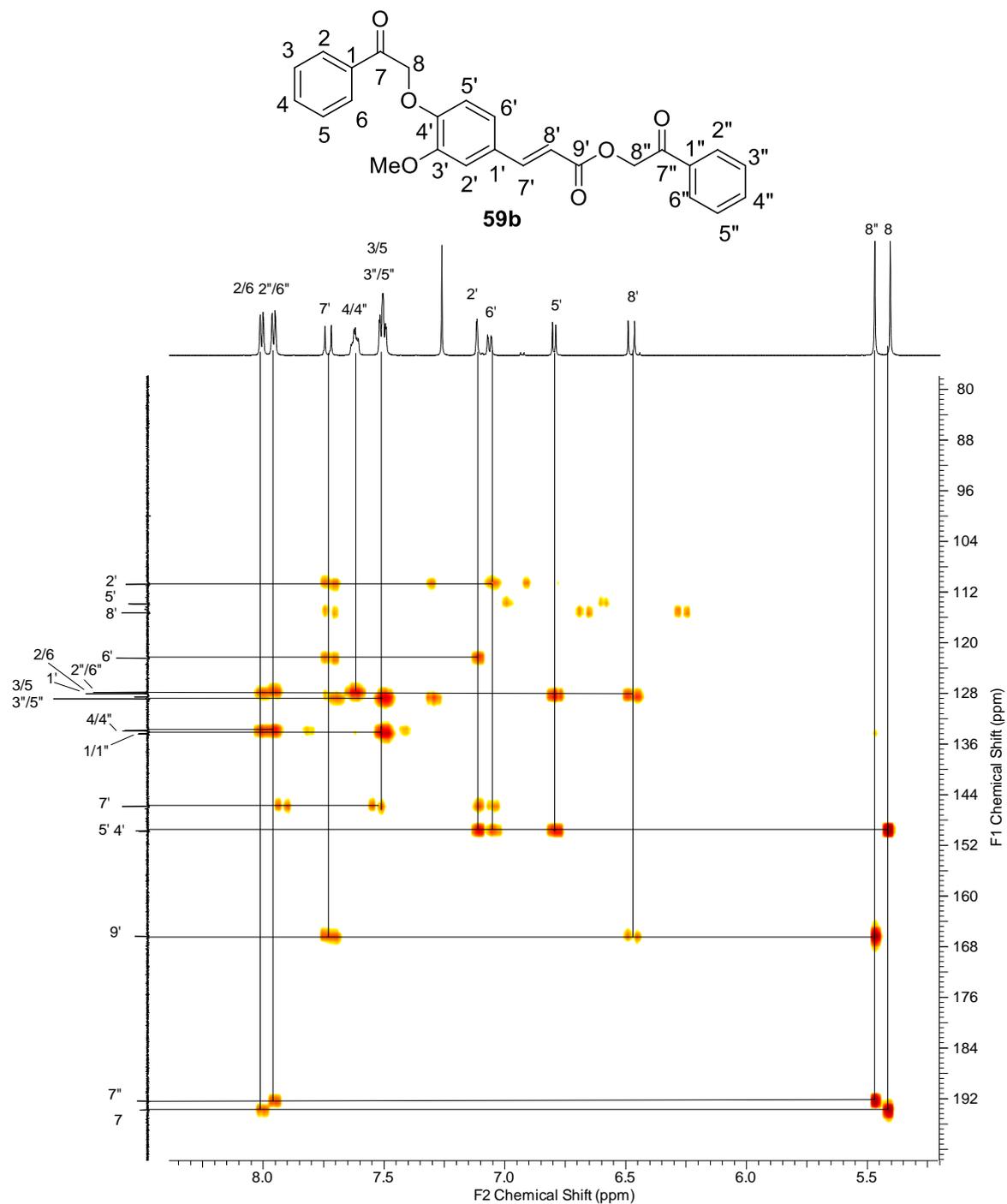


Figura 35. Espectro de HMBC do composto (600 MHz, CDCl_3) do composto **59b**.

Tabela 6. Correlações heteronucleares $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ observadas nos espectros bidimensionais HSQC e HMBC do composto **59b**.

Posição Carbono	$\delta ^{13}\text{C}$	$\delta ^1\text{H}$ (Mult., J , H)	Integração
C-2/C-6	128,1	8,01 ($J = 7,3$ Hz, H-2/H-6)	2H
C-2''/C-6''	127,8	7,96 ($J = 7,3$ Hz, H-2''/H-6'')	2H
C-4	133,9	7,62 ($J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, H-4/H-4'')	2H
C-4''	134,0		
C-3/C-5	128,9	7,50 ($J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, H-3/H-5 e H-3''/H-5'')	4H
C3''/C-5''			
C-8	66,1	5,41 (H-8)	2H
C-8''	71,6	5,47 (H-8'')	2H
C-6'	122,5	7,06 ($J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, H-6')	1H
C-5'	113,9	6,80 ($J = 8,4$ Hz; H-5')	1H
C-2'	110,8	7,12 ($J = 1,8$ Hz, H-2')	1H
C-7'	145,8	7,73 ($J = 16,1$ Hz; H-7')	1H
C-8'	115,3	6,48 ($J = 16,1$ Hz, H-8')	1H
C-9'	166,4	---	---
C-7	193,8	---	---
C-7''	192,4	---	---
C-1'	128,6	---	---
C-1	134,4	---	---
C-1''	134,4	---	---
C-4'	149,8	---	---
C-3'	149,7	---	---
OMe	56,0	3,93 (s, OMe)	3H

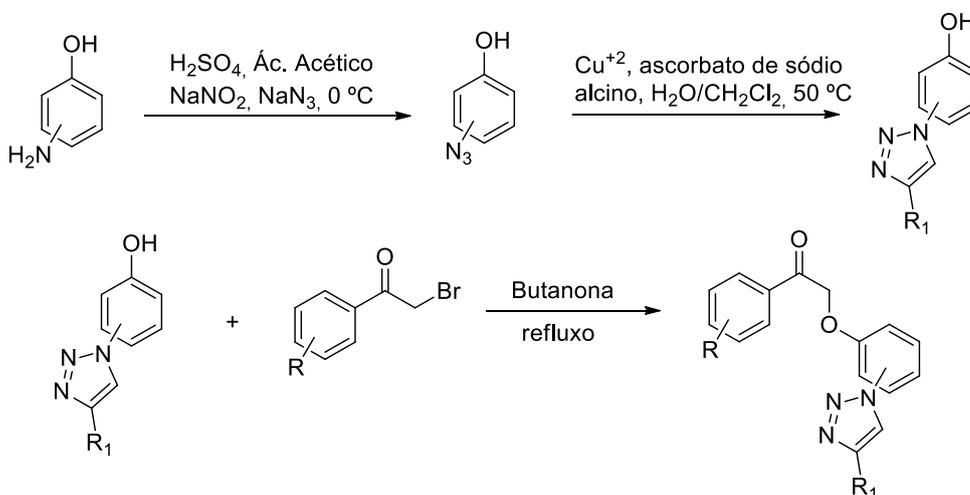
O pico do íon molecular sodiado $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 453,1309 também está de acordo com a fórmula molecular $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NaO}_6^+$ para o composto **59b**. Os demais compostos foram caracterizados seguindo a mesma sistemática e seus dados espectrais constam na Seção 5 (Materiais e Métodos) e nos anexos deste documento.

3.3. Síntese de Análogos 8,4'-oxineolignanas contendo unidades 1,2,3-Triazólicas

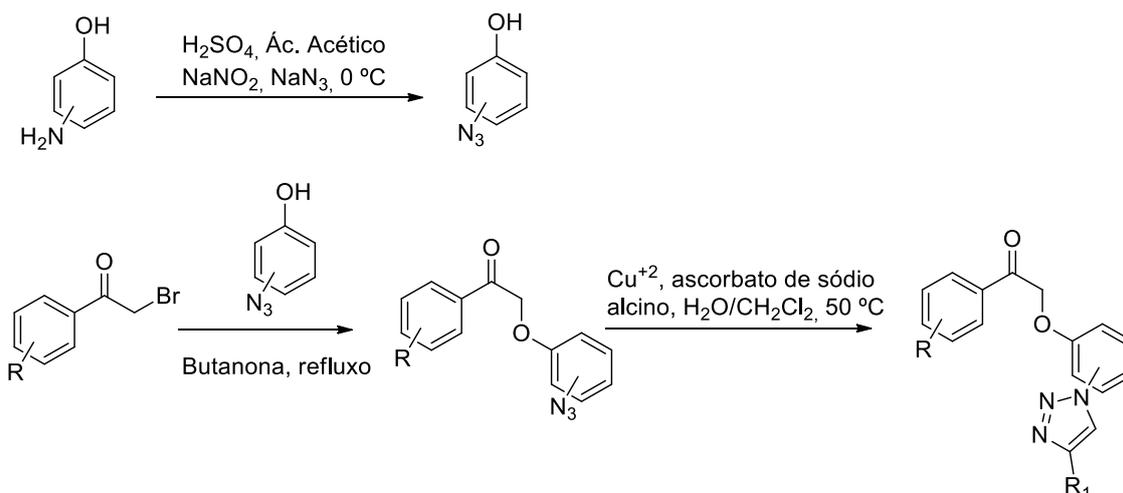
Nessa etapa do trabalho, deu-se continuidade ao processo de hibridização molecular, em que anéis 1,2,3-triazólicos foram vinculados a 8,4'-oxineolignanas, como estratégia para a produção de novas moléculas potencialmente mais ativas contra o câncer.

Para a preparação dos análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas, foram propostas quatro rotas sintéticas, com o objetivo de verificar as melhores condições reacionais e permitir a formação dos heterociclos tanto no anel B (Esquema 16), quanto no anel da A (Esquema 17) da estrutura das neolignanas.

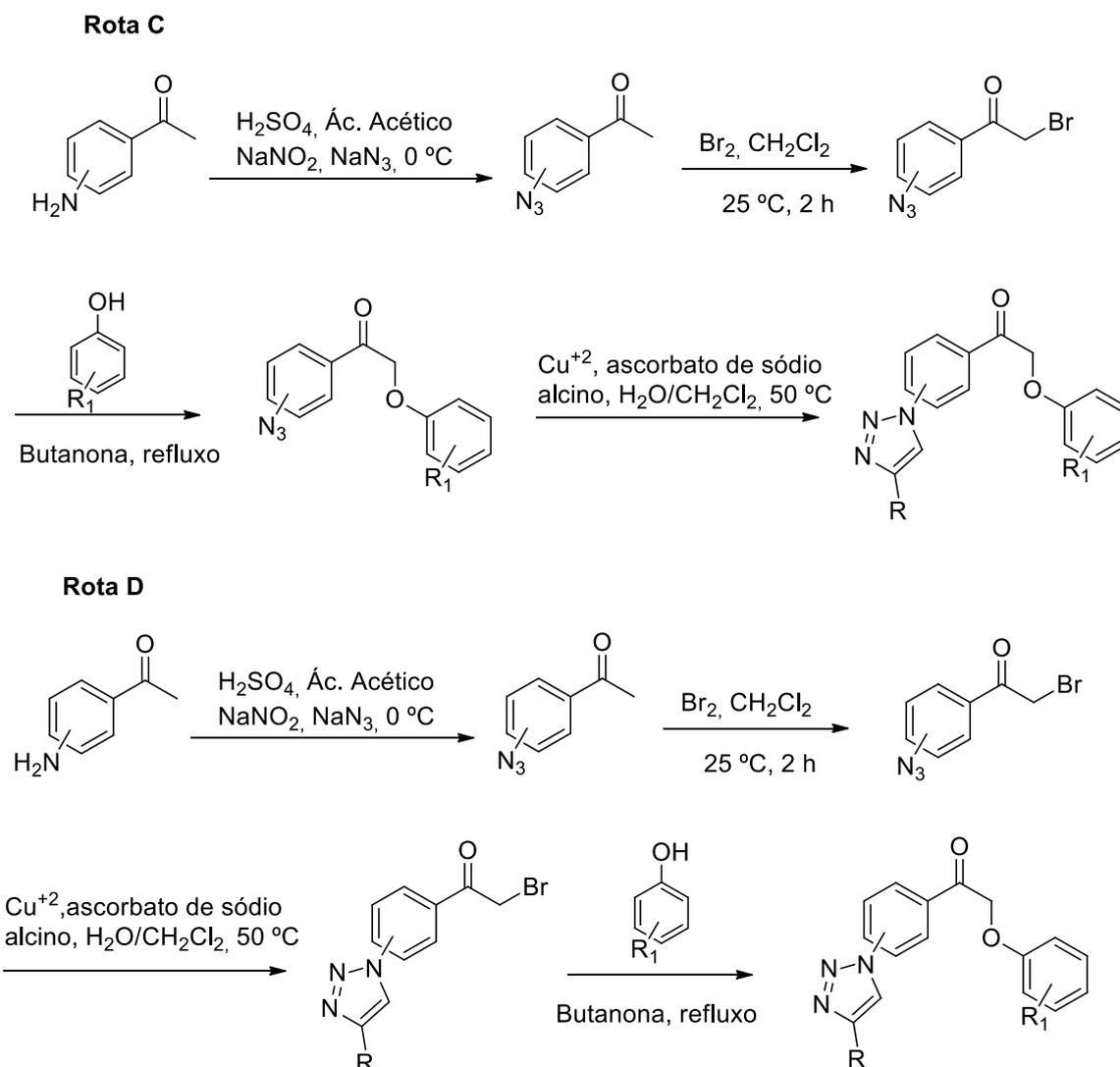
Rota A



Rota B



Esquema 16. Estratégias para a preparação de 8,4'-oxineolignanas triazólicas B-substituídas.



Esquema 17. Estratégias para a preparação de 8,4'-oxineolignanas triazólicas A-substituídas.

3.3.1. Síntese de derivados triazólicos de 8,4'-oxineolignanas (Rotas A e B).

O desenvolvimento das rotas A e B iniciou-se com a preparação dos azido-fenóis, como proposto no Esquema 16, visto que esses compostos não são comerciais. Uma estratégia sintética comumente utilizada para a obtenção de azido compostos aromáticos é a azidação das aminas correspondentes. Desse modo, o *p*-aminofenol e *m*-aminofenol foram utilizados em reação com NaNO_2 e NaN_3 , em meio ácido, para a obtenção dos

produtos desejados. Além dessa condição reacional, também foi utilizada a descrita por Bakunov *et al.*,¹⁴⁵ conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7. Azidação de Fenóis.

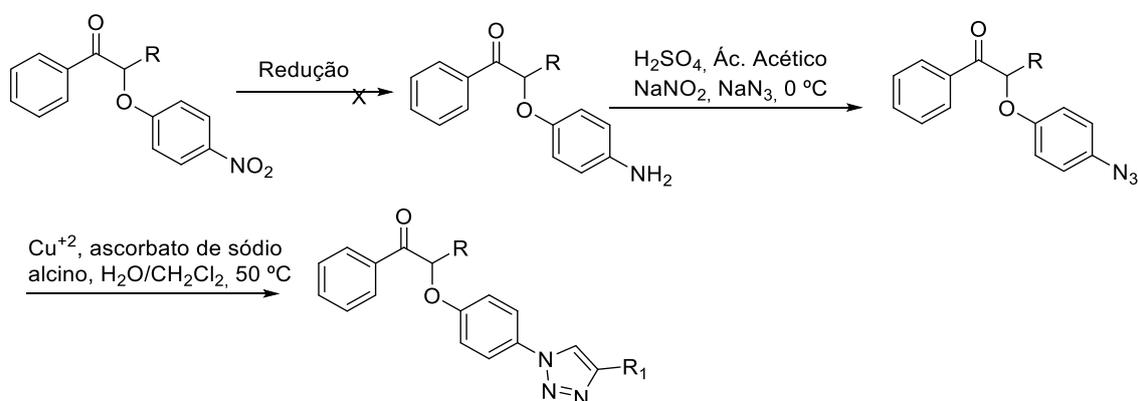
Entrada	Fenol	Condições	Produto Esperado	Rend. (%)
1		H ₂ SO ₄ , Ác. Acético glacial NaNO ₂ , NaN ₃ , 0 °C	 65a	---
2		HCl, NaNO ₂ , NaN ₃ , 0- 5 °C ¹⁴⁵	 65a	---
3		H ₂ SO ₄ , Ác. Acético glacial NaNO ₂ , NaN ₃ , 0 °C	 65b	---
4		HCl, NaNO ₂ , NaN ₃ , 0- 5 °C ¹⁴⁵	 65b	---

Essa reação, apesar de simples, demonstrou-se explosiva durante o processo de isolamento em todas as vezes que foi realizada. Por essa razão, não se pôde identificar a azida formada e a síntese desse tipo de fenol não foi mais realizada, por questões de segurança.

Como opção para contornar esse problema e, ainda assim obter os análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas B-substituídos, decidiu-se realizar uma reação de redução em grupos nitro que estivessem contidos no anel B de neolignanas já sintetizadas,

¹⁴⁵ Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Ghebru, M.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 254.

de modo que a azidação e a reação click pudessem ser feitas posteriormente, conforme o Esquema 18 e Tabela 8.



Esquema 18. Rota alternativa para síntese de análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas B-substituídos.

Tabela 8. Redução do grupo nitro de 8,4'-oxineolignanas e análogos.

Entrada	Cetonas	Condições	Produto Esperado*	Rend. (%)
1	 58a	Fe, H ₂ O/etanol, ác. acético glacial, NH ₄ Cl, 80 °C, 0,5 h ¹⁴⁶	 66a	---
2	 58c	Zn, ác. acético glacial, t.a., 1 h ¹⁴⁷	 66b	---

*As reações foram realizadas em duplicata

No entanto, as reações de redução não forneceram os produtos esperados com as condições reacionais utilizadas, recuperando-se ao final, apenas os reagentes de partida.

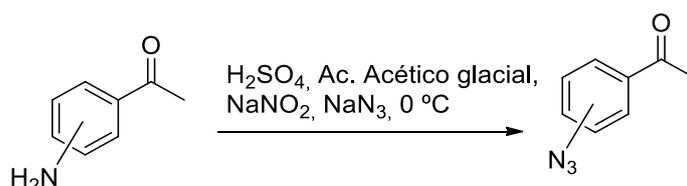
Tendo em vista que essa etapa não ocorreu como o esperado, decidiu-se seguir adiante apenas com as rotas C e D, inserindo o anel triazólico no anel A de 8,4'-oxineolignanas e análogos.

¹⁴⁶ Fang, X. *et al. Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, 346, 292.

¹⁴⁷ Hall, John J. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, 18 5146.

3.3.2. Síntese de derivados triazólicos de 8,4'-oxineolignanas (Rotas C e D).

A estratégia sintética utilizada para a síntese das azido-cetonas, assim como proposto no Esquema 17, foi a mesma utilizada na tentativa de azidação dos fenóis. Partindo dessa ideia, foram utilizadas a *p*-aminoacetofenona, *m*-aminoacetofenona e a *o*-aminoacetofenona em meio ácido (mistura 1:0,1 de ácido acético glacial e ácido sulfúrico) em reação com NaNO₂ e NaN₃, conforme o Esquema 19 e Tabela 9.



Esquema 19. Azidação de amino-acetofenonas.

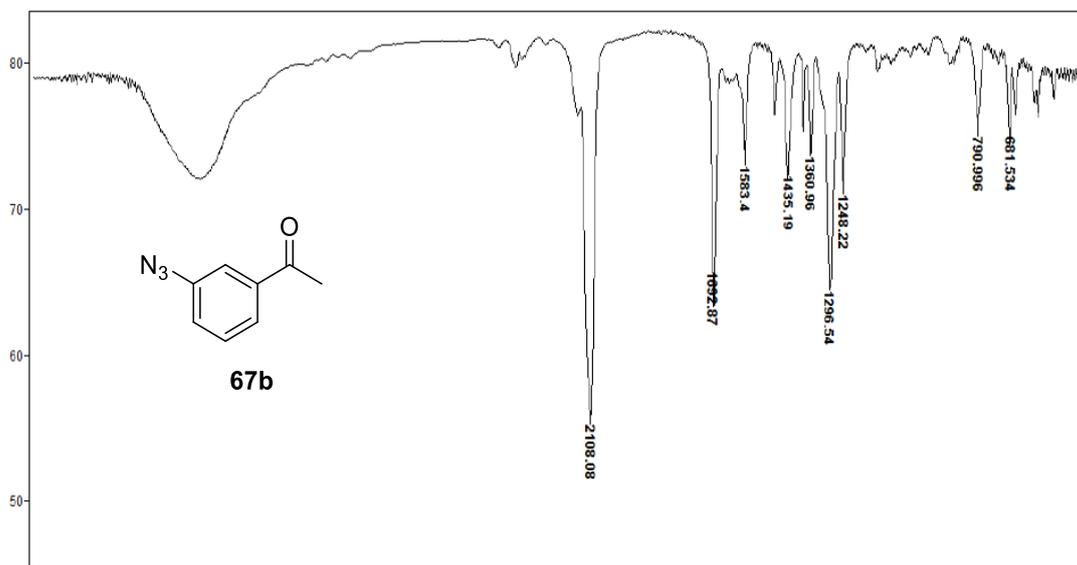
Tabela 9. Síntese de azidodocetonas aromáticas

Entrada	Cetona Aromática	Produto	Rend. (%)*
1		 67a	Quantitativo
2		 67b	74
3		 67c	50

*Rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna.

Seguindo essa abordagem, foi possível obter os produtos desejados em ótimos rendimentos. Os produtos **67(a-c)** foram purificados por cromatografia em coluna (eluente: CH₂Cl₂).

A principal evidência da formação dos azido-compostos pode ser observada no espectro de I.V., devido à presença da banda característica do estiramento das ligações N=N=N por volta de 2100 cm^{-1} . Para o composto **67b**, verifica-se essa banda em 2108 cm^{-1} , como mostrado na Figura 36.



A título de exemplo, na Figura 37, é apresentado o espectro de RMN de ^1H da azida **67b**, no qual se observa a presença de um duplete em 7,71 ppm ($J = 7,7\text{ Hz}$, 1H), relativo ao hidrogênio aromático H-6; um simpleto desblindado em 7,61 ppm, atribuído ao hidrogênio H-2 (1H), *orto* aos grupos carbonila e azida; um triplete em 7,46 ppm, referente ao hidrogênio H-5 ($J = 7,7\text{ Hz}$, 1H); um duplete em 7,22 ppm atribuído ao hidrogênio H-4 ($J = 7,7\text{ Hz}$, 1H) e, por fim, um simpleto em 2,60 ppm, relativo à metila.

As azidas aromáticas obtidas foram utilizadas nas reações seguintes para a obtenção dos derivados bromados, seguindo as rotas propostas anteriormente (rotas C e D).

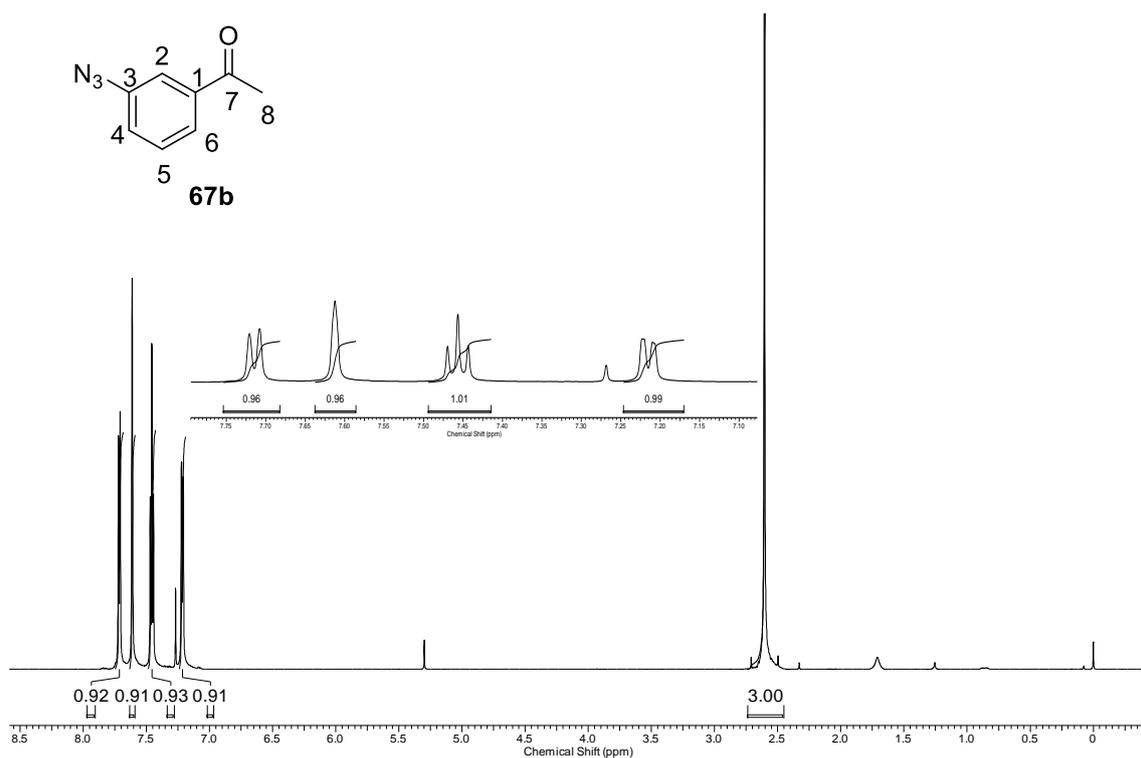
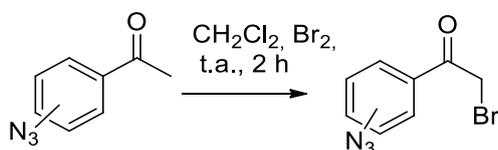


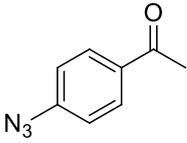
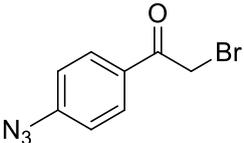
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **67b**.

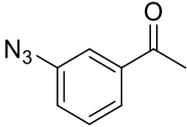
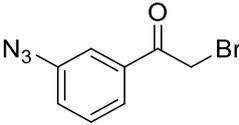
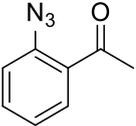
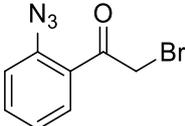
3.3.2.1. Bromação das Azido-cetonas Aromáticas

Tendo em vista que todas as bromações com o método utilizado na Seção 3.1.2 (Síntese de α -bromocetonas aromáticas)¹⁴¹ ocorreram de forma satisfatória, gerando os produtos desejados em bons rendimentos, decidiu-se utilizá-la na obtenção dos intermediários bromados, conforme Tabela 10.

Tabela 10. Bromação de azido-cetonas aromáticas.



Entrada	Azido-cetona Aromática	Produto esperado*	Rend. (%)**
1	 67a	 68a	---

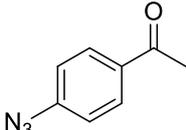
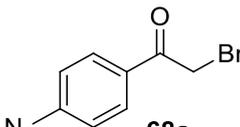
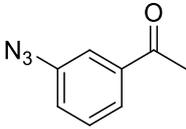
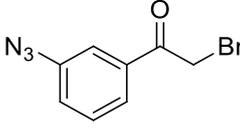
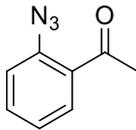
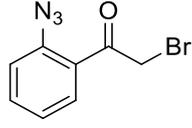
2	 67b	 68b	---
3	 67c	 68c	---

* As reações foram feitas em duplicata, obtendo-se o produto dibromado ao final.

Ao final de cada reação, o espectro de RMN ^1H do resíduo bruto foi obtido. No entanto, verificou-se que houve a formação do composto dibromado, identificado por um sinal em torno de 6,5 ppm, característico de compostos di-halogenados.

Considerando que o método de reação utilizado não foi eficaz na obtenção dos compostos desejados, decidiu-se trocar o solvente de CH_2Cl_2 para CHCl_3 , já que algumas sínteses de compostos α -halogenados, descritas na literatura, são realizadas nesse solvente.^{41,135} Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 11.

Tabela 11. Bromação de azido-cetonas aromáticas, usando CHCl_3 como solvente.

Entrada	Cetona Aromática	Metodologia	Produto	Rendimento (%)*
1	 67a	Br_2 , CHCl_3 , t.a., 2 h ¹⁴¹	 68a	68
2	 67b	Br_2 , CHCl_3 , t.a., 2 h ¹⁴¹	 68b	30
3	 67c	Br_2 , CHCl_3 , t.a., 2 h ¹⁴¹	 68c	32

* Rendimento após purificação por coluna cromatográfica.

Com a mudança de solvente, os produtos desejados foram obtidos em rendimentos de 30 a 68%. Foi possível observar que ainda houve a formação do subproduto dibromado, principalmente nas entradas 2 e 3, porém essa modificação de solvente possibilitou a obtenção do composto **68a** em maior quantidade que o subproduto, podendo ser facilmente removido por coluna cromatográfica. Os compostos **68b** e **68c** também foram purificados por coluna cromatográfica e identificadas por RMN ^1H .

A confirmação das estruturas foi feita por RMN ^1H , no qual se observa a presença de um sinal de CH_2 bastante desprotegido, na região de 5,5 ppm. Esse sinal caracteriza a proximidade dos hidrogênios ao átomo de bromo, confirmando o sucesso da reação.

Na Figura 38, consta o espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **68a**, onde é possível observar um duplete em 8,00 ppm ($J = 8,8$ Hz, 2H), relativo aos hidrogênios aromáticos H-2/H-6; outro duplete em 7,12 ppm ($J = 8,8$ Hz, 2H), atribuído aos hidrogênios H-3/H-5 e um simpleto em 4,40 ppm, referente aos hidrogênios H-8, integrando para 2 hidrogênios.

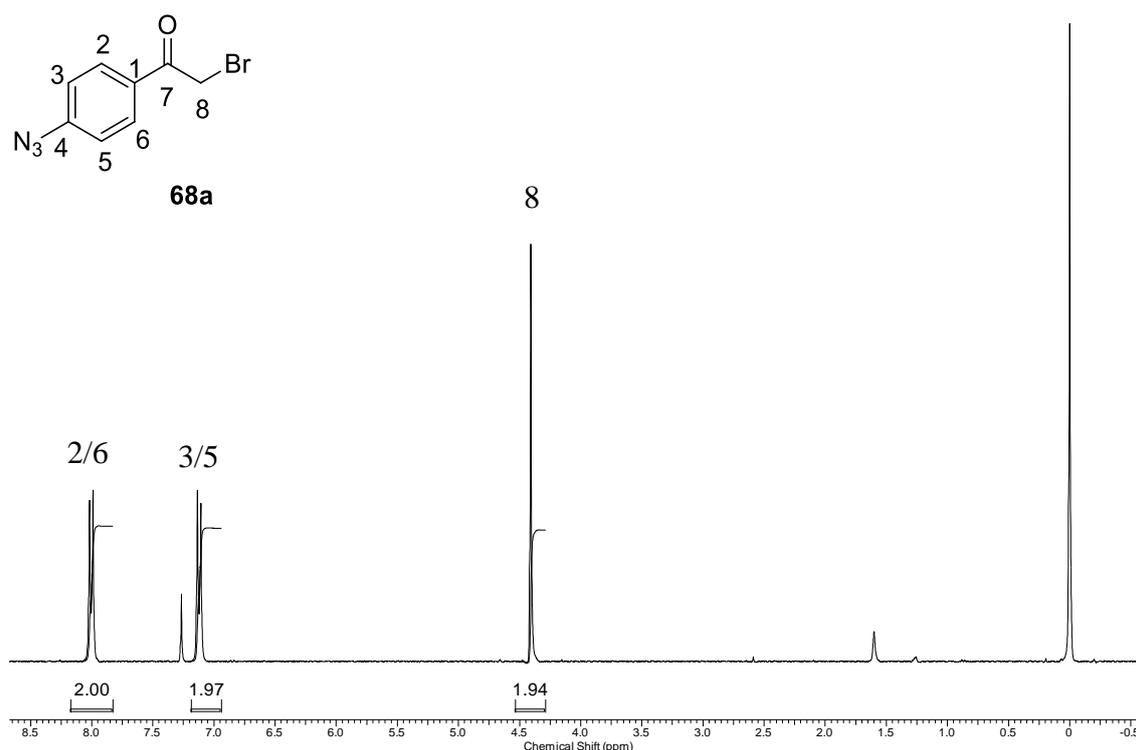
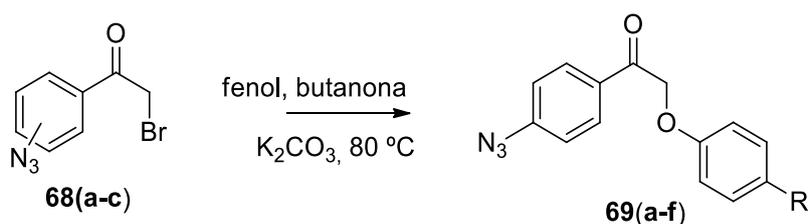


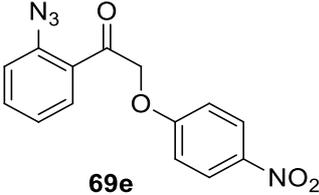
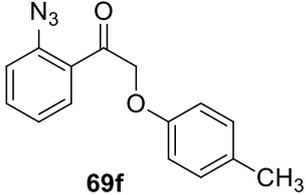
Figura 38. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **68a**.

3.3.3. Síntese de Azido-8,4'-oxineolignanas (Rota C)

Como especificado na Rota C, e tendo as azido-cetonas bromadas em mãos, realizou-se o acoplamento entre estes intermediários e o derivado fenólico, seguindo a mesma metodologia utilizada para a síntese de 8,4-oxineolignanas e análogos, descrita por Barata *et al.*¹³⁵ (Tabela 12)

Tabela 12. Síntese de azido-8,4'oxineolignanas.


Entrada	α -Bromo azido-cetona	Fenol	Produto Esperado	Rend. (%)*
1	68a	<i>p</i> -Nitrofenol		17
2	68a	<i>p</i> -cresol		---
3	68b	<i>p</i> -Nitrofenol		---
4	68b	<i>p</i> -cresol		---

5	68c	<i>p</i> -Nitrofenol	 69e	---
6	68c	<i>p</i> -cresol	 69f	---

* Rendimento após purificação por cromatografia em coluna.

O composto **69a** foi purificado por cromatografia em coluna e identificado por RMN ^1H e ^{13}C , apresentando o sinal característico em torno de 5 ppm, que evidencia a formação do produto. Porém, observou-se por análise de CCD que houve a formação de vários subprodutos ao final da reação, o que proporcionou a obtenção de **69a** em rendimento baixo e também o insucesso na obtenção dos produtos desejados nas entradas 2, 3 e 4, mesmo após várias tentativas e com a utilização de diferentes solventes como acetonitrila e DMF.

A título de exemplificação, o espectro de RMN ^1H , obtido após purificação do composto **69a**, consta na Figura 39, onde se pode observar a presença de quatro dupletos: dois deles centrados em 8,20 e 6,99 ppm, referentes aos hidrogênios H-2'/H-6' e H-3'/H-5', com cada sinal integrando para 2H e constante de acoplamento de 9,0 Hz e mais dois dupletos em 8,00 e 7,15 ppm, com integral de 2H e constante de acoplamento de 8,4 Hz, atribuídos aos hidrogênios H-2/H-6 e H-3/H-5, respectivamente. Além disso, observa-se o simpleto em 5,36 ppm, relativo aos hidrogênios H-8.

Os dados espectroscópicos completos do composto **69a**, assim como os espectros de RMN ^1H e ^{13}C estão listados na parte experimental e nos dados anexos.

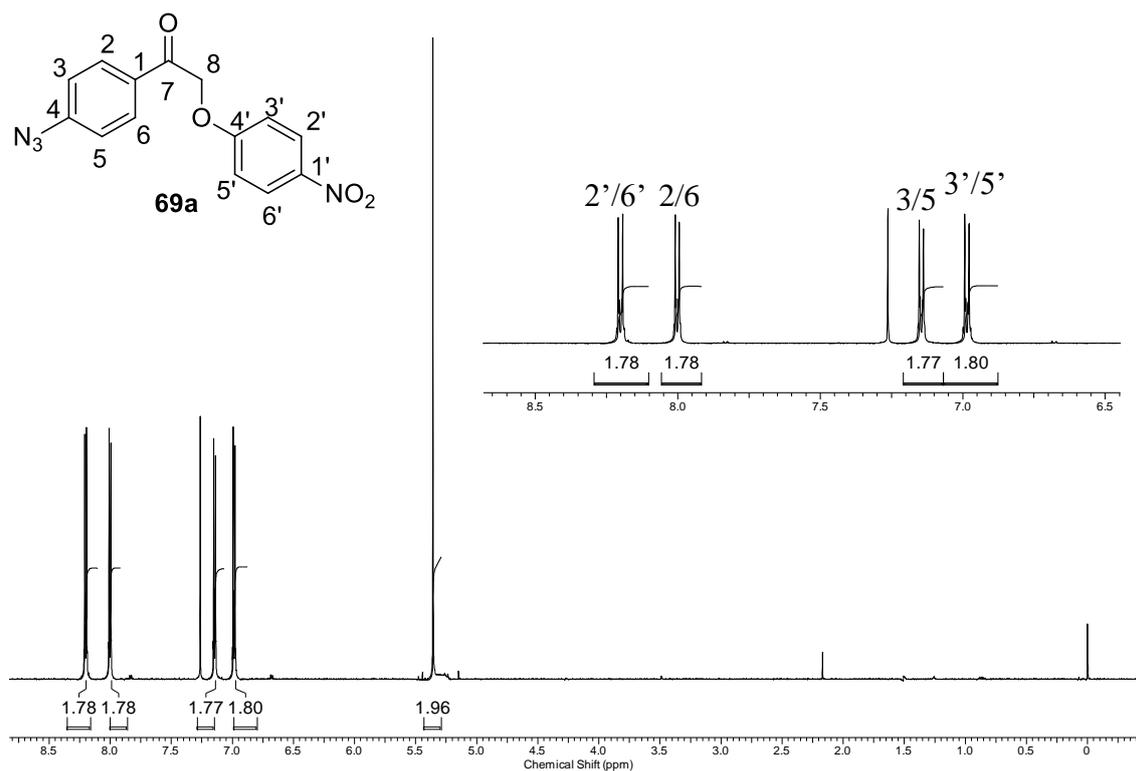


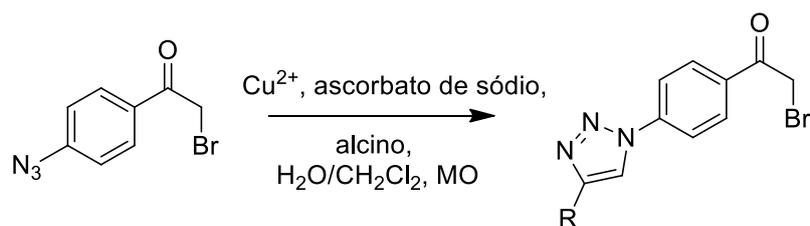
Figura 39. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **69a**.

Uma vez que na tentativa de síntese dos compostos **69(a-f)**, não se obteve os resultados esperados, mesmo após várias tentativas de reação, decidiu-se seguir para a rota D e inverter a ordem das reações, realizando a reação click das α -bromo-azidocetonas de forma anterior ao acoplamento com os derivados fenólicos.

3.3.4. Síntese de Análogo triazólicos de 8,4'-oxineolignanas (Rota D).

3.3.4.1. Reação Click

A α -bromo-azidocetona **68a** obtida na Subseção 3.3.2.1 (Bromação das Azidocetonas Aromáticas 3.3.2.1. Bromação das Azido-cetonas Aromáticas), foi submetida à reação click para a inserção de uma unidade 1,2,3-triazólica, a fim de se obter neolignanas triazólicas como produtos finais. Dessa forma, realizou-se a reação de cicloadição [3+2] de Huisgen catalisada por cobre, juntamente com ascorbato de sódio, sulfato de cobre (II) e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ à 50 °C por até 10 min, sob irradiação de microondas, variando-se os alcinos. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na tabela Tabela 13.

Tabela 13. Condição para obtenção dos compostos triazólicos.

Entrada	Alcino	Produto Esperado	Rend. (%)*
1			78
2			69
3			65

*Valores obtidos após isolamento.

De modo geral, os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos (65-78%), sem necessidade de purificação e tiveram suas estruturas elucidadas através da técnica de RMN ^1H .

O produto **70a** foi inicialmente sintetizado pelo método convencional, sem a utilização de micro-ondas, à temperatura ambiente e por 24 h. Nessas condições, o produto foi obtido com um rendimento de 68%. Porém o longo período dessa reação fez com que se fosse empregada a irradiação de micro-ondas, no intuito de se obter rendimentos melhores e, principalmente, diminuir os tempos reacionais. A partir dos resultados obtidos com o composto **70a**, as reações seguintes para obtenção de **70(b-c)** foram assistidas por micro-ondas.

Para fins de exemplificação, a discussão das atribuições dos sinais do composto **70a** no espectro de RMN ^1H , consta abaixo, na Figura 40.

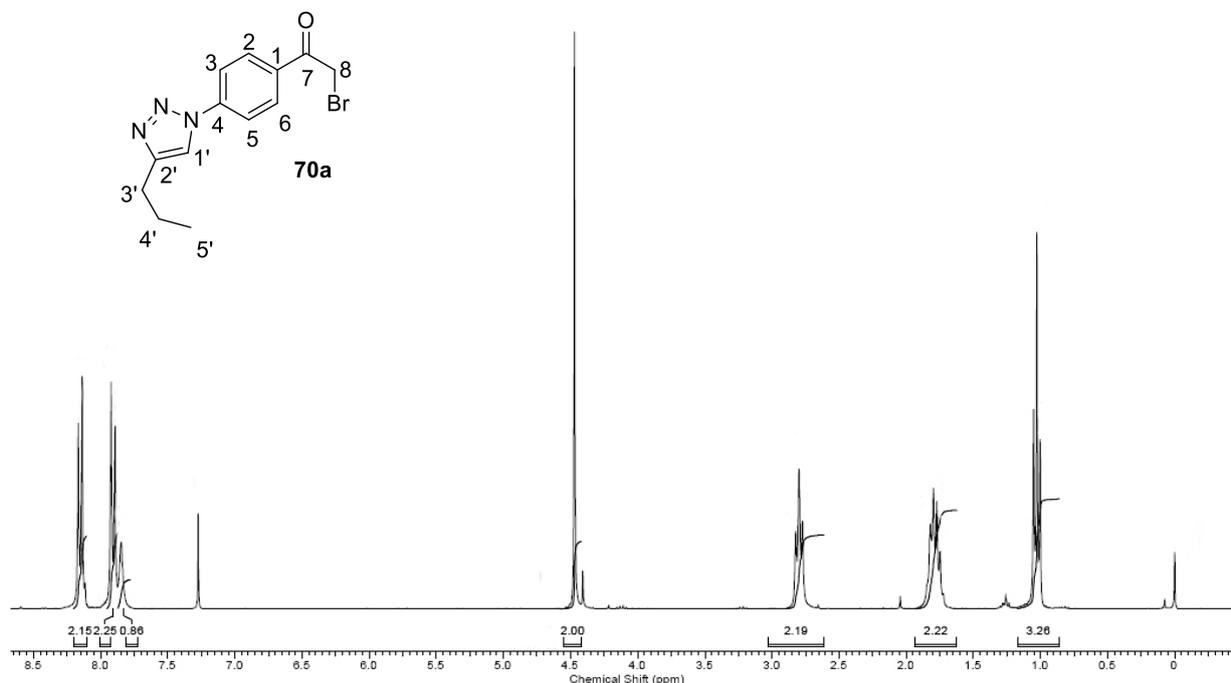


Figura 40. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **70a**.

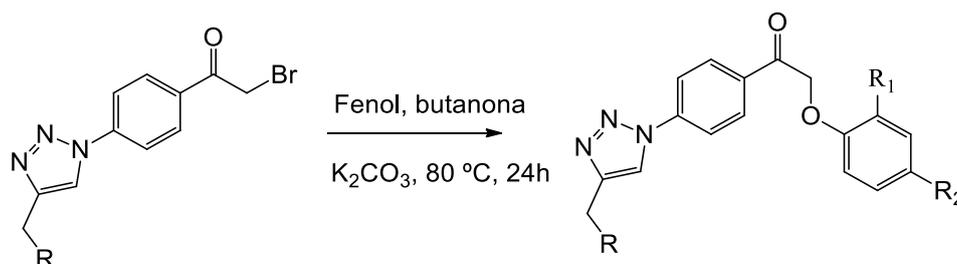
Todos os sinais esperados para a molécula preparada foram visualizados. Um duplete em 8,15 ppm ($J = 9,0$ Hz, 2H), referente aos hidrogênios H-2/H-6; outro duplete em 7,90 ppm ($J = 9,0$ Hz, 2H), relativo aos hidrogênio das posições H-3/H-5; um simpleto em 7,85 ppm, integrando para um hidrogênio, referente ao hidrogênio H-1' do heterociclo, principal evidência da formação do anel triazólico; um simpleto em 4,47 ppm, referente aos hidrogênios da posição 8 (2H); dois tripletos em 2,80 ppm ($J = 7,5$ Hz, 2H) e 1,03 ppm ($J = 7,5$ Hz, 3H), referentes aos hidrogênios H-3' e H-5', respectivamente, e um sexteto centrado em 1,78 ppm ($J = 7,5$ Hz, 2H), relativo aos hidrogênios da posição 4'.

Os compostos **70(b-c)** foram identificados, seguindo-se a mesma sistemática e seus dados constam na seção experimental e nos dados anexos. Os compostos obtidos foram utilizados em reação posterior para obtenção das neolignanas triazólicas como produtos finais.

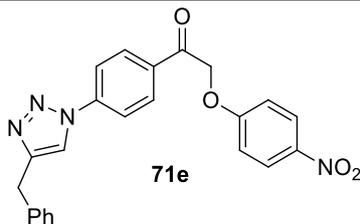
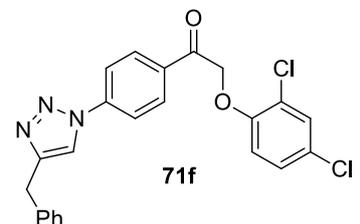
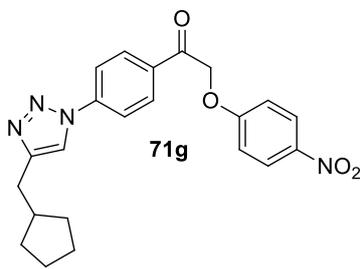
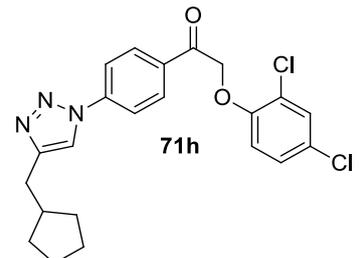
3.3.4.2. Obtenção de Análogos 1,2,3-triazólicos de 8,4'-oxineolignanas

As α -bromocetonas triazólicas sintetizadas na etapa anterior foram submetidas ao acoplamento com fenóis, via reação de Williamson, segundo a Tabela 14.

Tabela 14. Obtenção de análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas.



Entrada	Cetona	Fenol	Produto Esperado	Rend. %
1	70a	<i>p</i> -nitrofenol	71a	73
2	70a	<i>m</i> -cresol	71b	69
3	70a	2,4-diclorofenol	71c	58
4	70a	Fenol	71d	62

5	70b	<i>p</i> -nitrofenol	 71e	---
6	70b	2,4-diclorofenol	 71f	---
7	70c	<i>p</i> -nitrofenol	 71g	---
8	70c	2,4-diclorofenol	 71h	---

* Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna ou recristalização.

Para os produtos **71a** e **71b**, foram utilizadas, primeiramente, as condições reacionais descritas por Barata *et al.*,¹³⁵ onde a reação ocorreu entre a α -bromocetona e o derivado fenólico em excesso (2%), porém os rendimentos obtidos foram muito baixos, 30% e 20% para os compostos **71a** e **71b**, respectivamente. Então, decidiu-se realizar essas duas reações novamente, porém utilizando um excesso da α -bromocetona ao invés do derivado fenólico, segundo o método descrito por Alanazi e colaboradores¹⁴⁸ e que foi adaptado para esse experimento. Nas reações das entradas 1-8 passou-se a utilizar um excesso de 10% da α -bromocetona. Essa modificação causou um aumento considerável no rendimento dos produtos que já haviam sido sintetizados (**71a** e **71b**) e forneceu os

¹⁴⁸ Alanazi, A. M.; El-Azab, A. S.; Al-Swaidan, I. A.; Maarouf, A. R.; El-Bendary, E. R.; Abu El-Enin, M. A.; Abdel-Aziz, A. A. M. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 6129.

produtos **71c** e **71d** em rendimentos bons. Nas entradas de 5-8 não ocorreu reação, mesmo quando se aumentou o tempo para 48 e 72 h ou com o aumento do excesso de α -bromocetona de 10 para 50%. O acompanhamento dessas reações por CCD revelou que nenhum produto foi formado, observando-se apenas, na placa cromatográfica, os materiais de partida.

Os compostos obtidos foram identificados por espectroscopia de RMN ^1H , ^{13}C e, adicionalmente, espectrometria de massas de alta resolução.

Para exemplificação da elucidação estrutural, escolheu-se o composto **71a** para apresentação dos dados de RMN- ^1H (600 MHz, CDCl_3), conforme Figuras 41-43.

Todos os sinais esperados para a molécula sintetizada foram visualizados e comparados com os do material de partida. Observa-se nesse espectro: um duplete em 8,22 ppm ($J = 9,2$ Hz, 2H), relativo aos hidrogênios H-2'/H-6', um duplete em 8,16 ppm ($J = 8,4$ Hz, 2H), referente aos hidrogênios H-2/H-6; outro duplete em 7,94 ppm ($J = 8,4$ Hz, 2H), relativo aos hidrogênios das posições H-3/H-5 e outro duplete mais protegido em 7,01 ppm ($J = 9,2$ Hz, 2H) relativo aos hidrogênios H-3'/H-5'. Observa-se, também, um simpleto referente ao hidrogênio da posição 1'', pertencente ao anel triazólico e outro simpleto referente aos hidrogênios da posição 8 em 5,42 ppm (2H), valor que evidencia a formação do produto. Além disso, pode-se atribuir os dois tripletos centrados em 2,80 ppm ($J = 7,5$ Hz, 2H) e 1,03 ppm ($J = 7,5$ Hz, 3H), referentes aos hidrogênios 3'' e 5'', respectivamente, e por fim, um sexteto centrado em 1,78 ppm ($J = 7,5$ Hz, 2H), relativo aos hidrogênios da posição 4''.

Já no espectro de RMN- ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) (Figura 44), observa-se a presença de 16 sinais, como o esperado para essa molécula, sendo o sinal em 191,8 ppm, pertencente à carbonila; o sinal em 70,8 ppm, relativo ao C-8 e o sinal em 118,5, podendo ser atribuído ao carbono aromático do anel triazólico. Ainda se observa os três sinais referentes aos carbonos da cadeia lateral do anel triazólico em 27,6 ppm, 22,6 ppm e 13,8 ppm, atribuídos a C-3'', C-4'' e C-5'', respectivamente.

Os dados espectroscópicos desse composto e dos outros sintetizados nessa etapa, constam na seção experimental e, os espectros nos dados anexos.

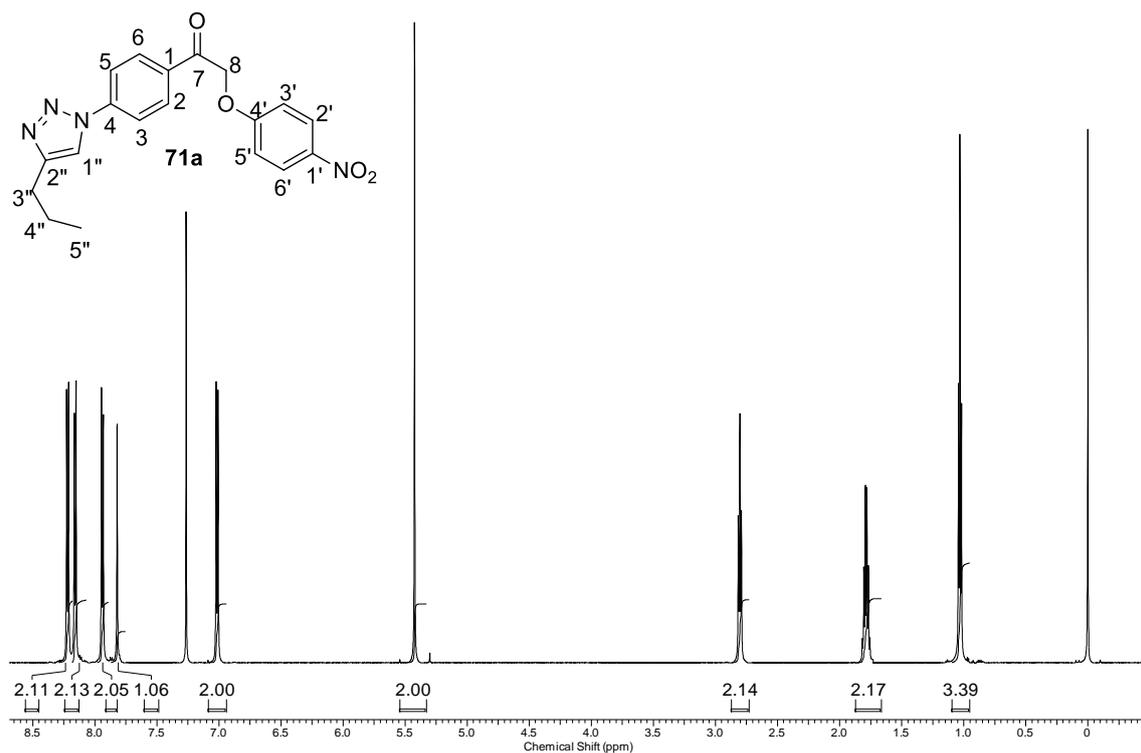


Figura 41. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **71a**.

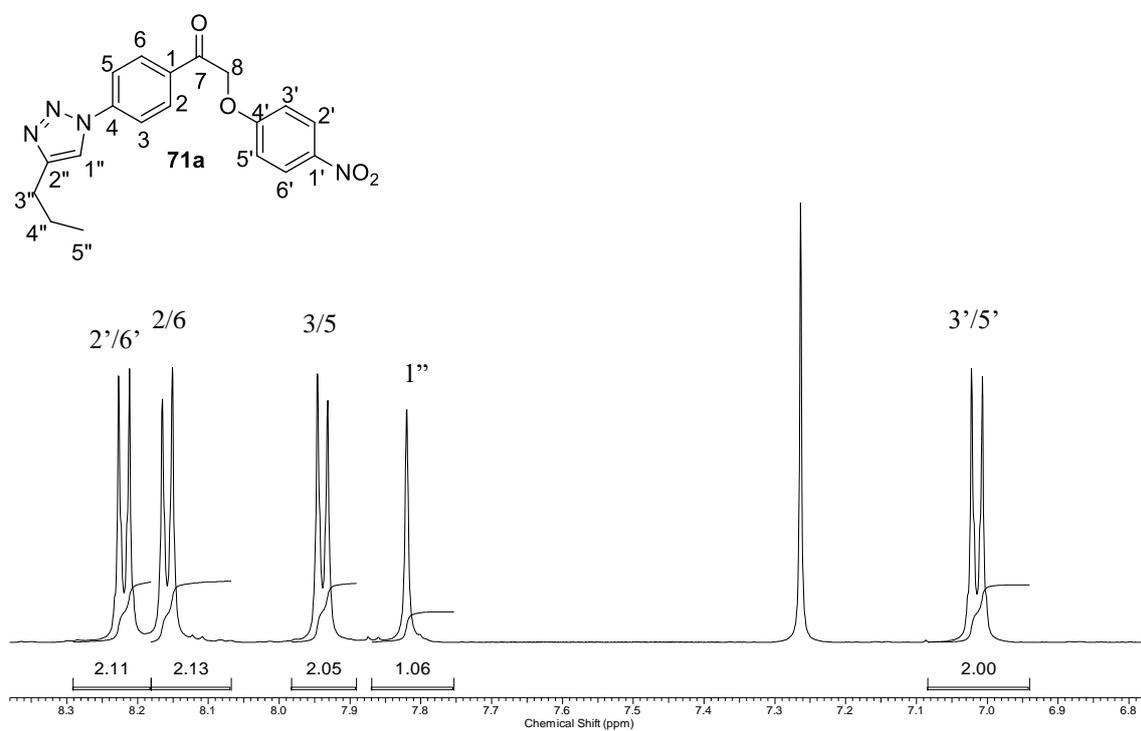


Figura 42. Região diagnóstica 8,3 a 6,8 ppm do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3), do composto **71a**.

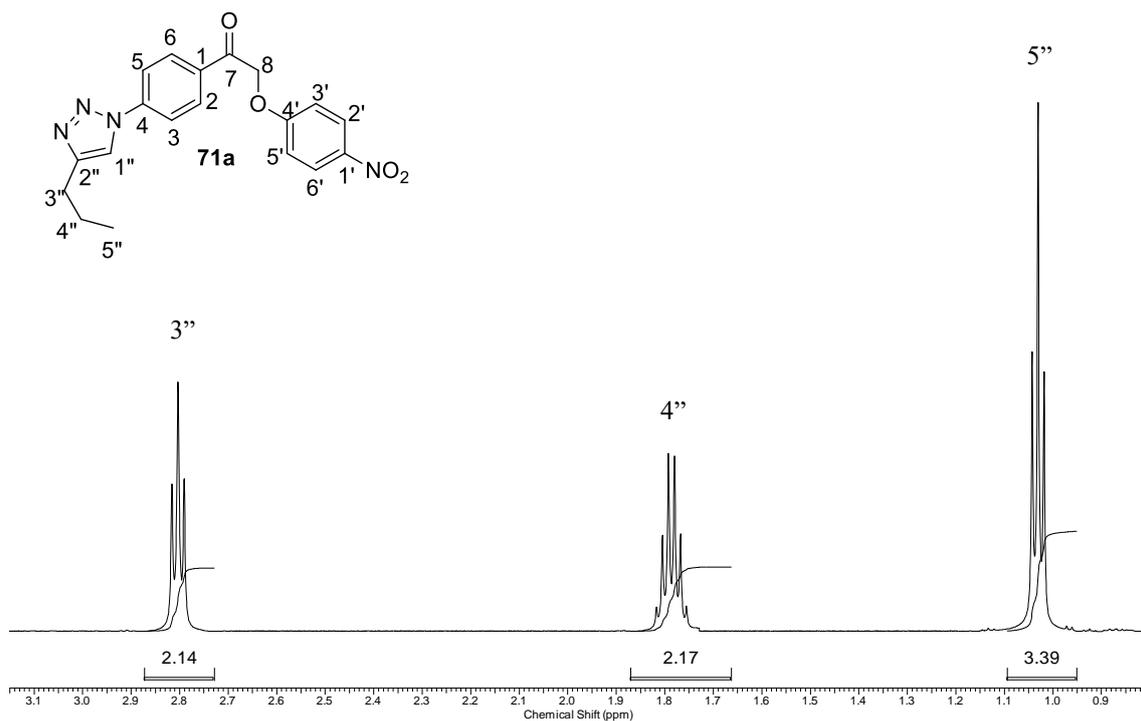


Figura 43. Região diagnóstica 3,1 à 0,9 ppm do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **71a**.

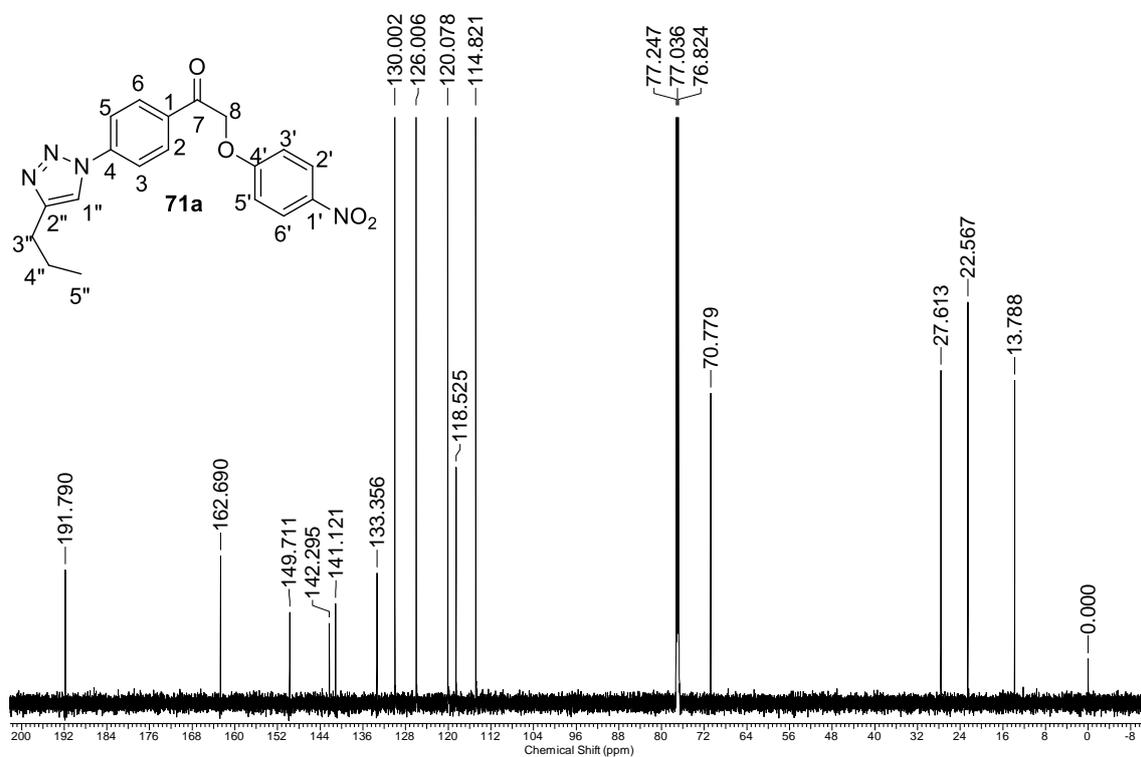


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do composto **71a**.

3.4. Atividade Biológica

Os ensaios biológicos foram feitos em parceria com o Laboratório de Ensaios pré-clínicos do CIPOI/Unicamp (Centro Integrado de pesquisas Oncoematológicas da Infância/ Universidade Estadual de Campinas) e realizados pelo pesquisador Gilberto Franchi.

As 8,4'-oxineolignanas e análogos sintetizados foram inicialmente avaliados quanto à sua atividade antiproliferativa frente à quatro tipos de linhagens celulares: leucemia mielóide (K-562, HL-60), linfoma de burkkit (Nalm-6) e leucemia linfóide aguda (Ramos).

Para avaliar a atividade, as culturas celulares foram expostas a uma concentração 10 μ M dos compostos sintetizados e a quantidade de células sobreviventes foi medida após 24 h de incubação. A quantificação foi feita pelo ensaio colorimétrico do MTT (Sigma 1288), conforme descrito por Mossmann.¹⁴⁹ Esse método teve como princípio a redução do sal solúvel brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-difenil tetrazolina (MTT), de coloração amarela, pela dehidrogenase mitocondrial de células viáveis, resultando em um precipitado insolúvel, de cor púrpura e liberado no meio celular, que então foi medido por espectrofotometria a 570 nm. Os resultados foram expressos como percentagem de inibição em relação ao controle (DMSO) e comparados com o da droga de referência. Os testes foram realizados em triplicata, utilizando a doxorrubicina como controle positivo e estes dados estão esquematicamente listados na Tabela 15.

Tabela 15. Avaliação da citotoxicidade dos compostos sintetizados em células de leucemia (% de inibição a 10 μ M).

Entrada	Composto	K-562	HL-60	Nalm-6	Ramos
1	58a	11,8	15,4	< 5	14,7
2	58b	15,6	4,8	5,8	21,0
3	58c	20,4	10,9	8,7	< 5
4	58d	28,3	26,1	13,4	29,8
5	58f	17,2	1,4	< 5	15,0
6	58g	34,4	6,5	< 5	18,6
7	58h	13,9	16,9	< 5	10,4

¹⁴⁹ Mosmann, T. J. *Immunol. Methods* **1983**, 65, 55.

8	58i	10,3	8,7	14,1	18,5
9	58j	27,4	38,1	< 5	17,6
10	58k	9,9	35,7	< 5	7,3
11	59a	34,1	52,1	56,7	48,6
12	59b	< 10	57,5	62,0	60,4
13	60a	21,6	< 5	12,4	17,9
14	60b	12,2	< 5	8,6	15,7
15	61a	39,3	34,1	32,6	43,7
16	61b	27,8	7,1	21,7	42,8
17	61c	52,2	86,3	73,2	84,6
18	61d	< 5	51,4	56,9	61,3
19	61e	43,6	33,2	38,5	38,3
20	61f	43,8	33,7	34,9	36,9
21	62b	13,7	16,3	< 5	9,9
22	62c	< 5	< 5	< 5	< 5
23	63	12,8	14,8	9,9	21,7
24	64	47,0	66,7	51,6	54,1
25	71a	10,1	< 5	< 5	< 5
26	71b	11,0	12,8	14,1	36,0
27	71c	6,1	< 5	4,4	6,9
28	71d	NT	NT	NT	NT
29	Doxorrubicina	71,1	97,7	65,4	81,3

^a Percentagens de inibição medidas na concentração de 10 µM.

*NT = Não testada.

Os resultados do ensaio de citotoxicidade mostraram que cinco compostos (**59a**, **59b**, **61c**, **61d** e **64**) apresentaram uma atividade antiproliferativa promissora ($\geq 50\%$ da inibição das células) contra as linhagens celulares utilizadas no ensaio. Os outros análogos foram menos ativos ou completamente inativos na dose de 10 µM. Os compostos **59a**, **59b**, **61c**, **61d** e **64** (entradas 11, 12, 17, 18 e 24, respectivamente) demonstraram valores de inibição do crescimento celular contra HL-60, Ramos e Nalm-6, em torno de 49-86%. As mesmas substâncias não revelaram um bom nível de inibição contra as células K-562. O melhor composto da série foi **61c** (entrada 20), o qual apresentou valores de inibição acima de 50% contra as quatro linhagens de leucemia,

quando comparado ao controle positivo (entrada 34). A percentagem de inibição do composto **61c** para as células Nalm-6 e Ramos, foi ainda superior à doxorrubicina, apresentando valores de 73,2% e 84,6%, respectivamente.

Para verificar o comportamento dos compostos mais ativos **59a**, **59b**, **61c**, **61d**, **64**, frente a diferentes linhagens de células de câncer, estes foram selecionados para serem avaliados quanto à sua atividade contra dezenove tipos diferentes de células, dentre tumores e leucemias. Esses testes foram realizados utilizando o método MTT, conforme mencionado anteriormente.¹⁴⁹ Os resultados dessa avaliação estão descritos a seguir e estão divididos em duas partes: avaliação da citotoxicidade frente a células tumorais e frente a células leucêmicas. As células utilizadas na avaliação estão listadas na seção 5. (Materiais e Métodos) e os resultados obtidos são apresentados nas Tabelas 16-18 e Figuras 45-48.

Tabela 16. Avaliação da citotoxicidade frente a células tumorais (% de inibição a 10 µM) para os compostos **59a**, **59b**, **61c**, **61d** e **64**.

Tumores	Compostos					
	59a	59b	61c	61d	64	doxorrubicina
PC3	82,9	67,3	57,1	47,1	47,5	85,1
LNCaP	64,3	67,6	74,9	50,6	50,0	86,0
NCI/ADR	76,2	56,5	60,1	42,6	58,4	94,0
MCF-7	39,7	35,2	59,0	31,2	36,5	72,1
HeLa	61,3	71,1	36,3	51,4	33,7	93,7
U-87	72,2	34,2	43,4	32,1	50,0	59,0
U-138 MG	75,7	5,4	29,8	27,0	53,0	73,2
HOS	76,3	66,6	68,3	65,0	27,5	91,5
U-2 OS	21,2	52,0	41,9	35,2	20,9	90,5
MG-63	71,7	59,4	70,2	36,9	54,0	74,5
H1299	73,4	24,8	15,0	23,1	35,5	65,4

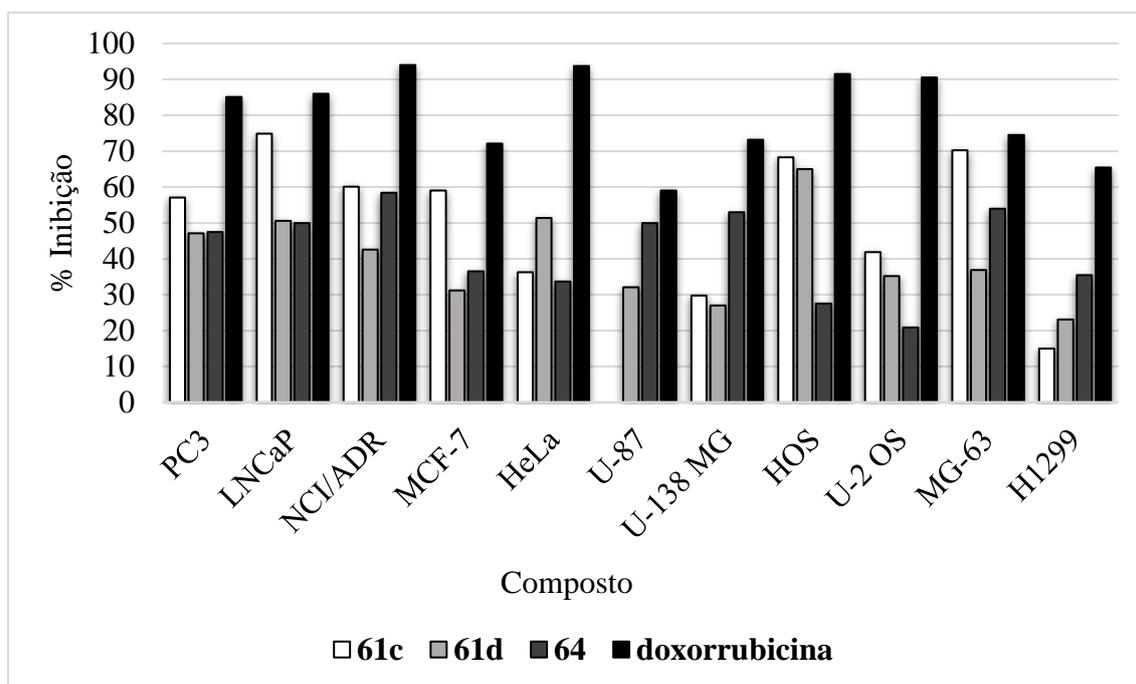


Figura 45. Avaliação da viabilidade celular dos compostos **61c**, **61d** e **64** frente a linhagens de células tumorais.

Conforme pode ser observado na Tabela 16 e Figuras 45 e 46, todos os compostos exibiram um certo grau de citotoxicidade contra as onze células tumorais utilizadas neste ensaio. O β -cetoester **61c** apresentou boa atividade antiproliferativa contra os tumores, especialmente contra LNCaP (74,9%), HOS (68,3%) e MG-63 (70,2%), enquanto que o composto **61d** apresentou uma taxa de inibição superior a 50% apenas para LNCaP (50,6%), HeLa (51,4%) e HOS (65,0%). O análogo **64** demonstrou uma redução considerável do crescimento celular em quatro tipos de células tumorais: LNCaP (50,0%), NCI/ADR (58,4%), U-138 MG (53,0%) e MG-63 (54,0%).

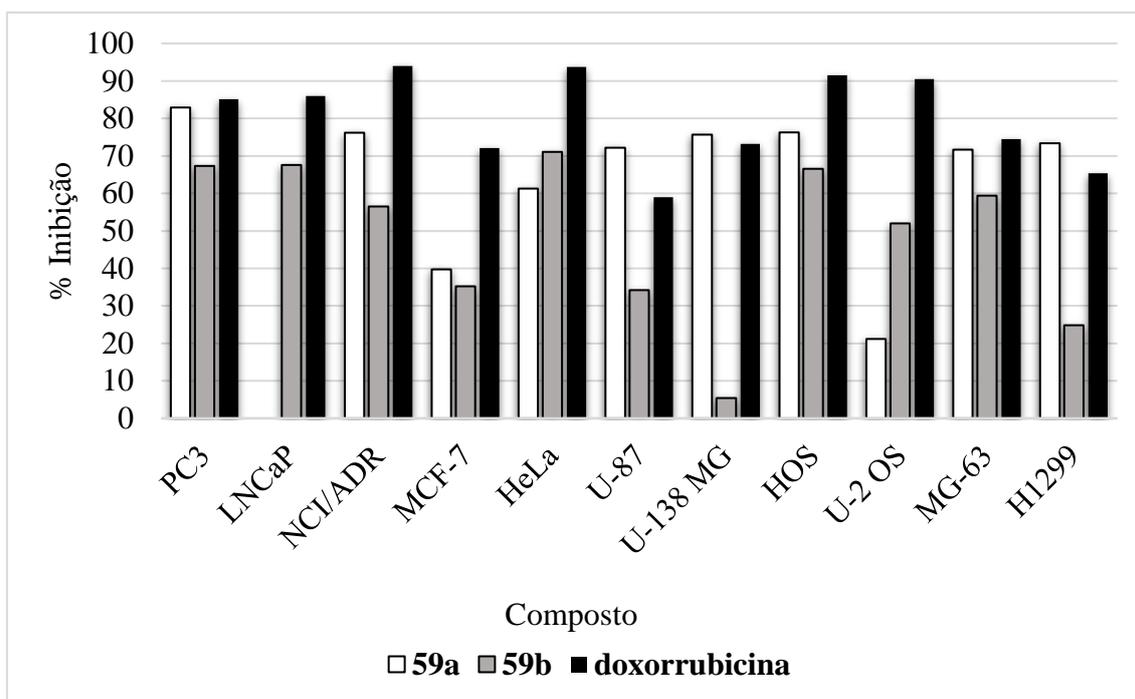


Figura 46. Avaliação da viabilidade celular dos compostos **59a** e **59b** frente a linhagens de células tumorais.

Os análogos cinâmicos de 8,4'-oxineolignanas **59a** e **59b** mostraram-se ativos contra a maioria das células, exibindo um bom perfil de inibição. O composto mais ativo foi **59a**, apresentando uma taxa de inibição significativa do crescimento celular contra os tumores PC3 (82,9%), MG-63 (71,7%), U-87 (72,2%), U-138 MG (75,7%) e H1299 (73,4%). Nos resultados destas últimas três linhagens celulares, a atividade do composto **59a** foi ainda superior a doxorrubicina, controle positivo utilizado no estudo.

Na Tabela 17 e Figuras 47 e 48, estão expressos os resultados da avaliação da viabilidade celular dos compostos **59a**, **59b**, **61c**, **61d** e **64** contra células leucêmicas.

Tabela 17. Avaliação da citotoxicidade frente a células leucêmicas (% de inibição a 10 μ M) para os compostos **59a**, **59b**, **61c**, **61d** e **64**.

Leucemias	Compostos					
	59a	59b	61c	61d	64	doxorubicina
KG-1	55,1	92,0	89,7	34,0	> 5	86,9
NB4	33,2	48,9	81,4	35,2	45,0	88,2

RAJI	19,6	37,9	65,5	46,3	37,1	90,8
JURKAT	56,8	62,2	91,2	51,9	40,8	97,5
CEM	5,4	61,7	91,1	45,6	57,8	98,4
MOLT-4	14,1	41,5	87,1	34,0	62,0	90,0
SUP-B15	48,5	57,4	64,4	51,7	56,4	89,4
RS4;11	53,0	40,5	89,6	35,8	50,5	95,2

Analisando a Tabela 17 e Figura 47, pode-se constatar que o composto **64** foi o mais ativo contra as células CEM, SUP-B15, MOLT-4 e RS4; 11, reduzindo o seu crescimento em 50,5% a 62,0%. O composto **59a** apresentou bons níveis de inibição celular contra KG-1, JURKAT, CEM, RS4; 11 em torno de 52,4% a 56,8%, enquanto que uma ótima seletividade e uma forte atividade antiproliferativa foram observadas para o composto **59b**, que exibiu 92,0% de inibição contra as células KG-1.

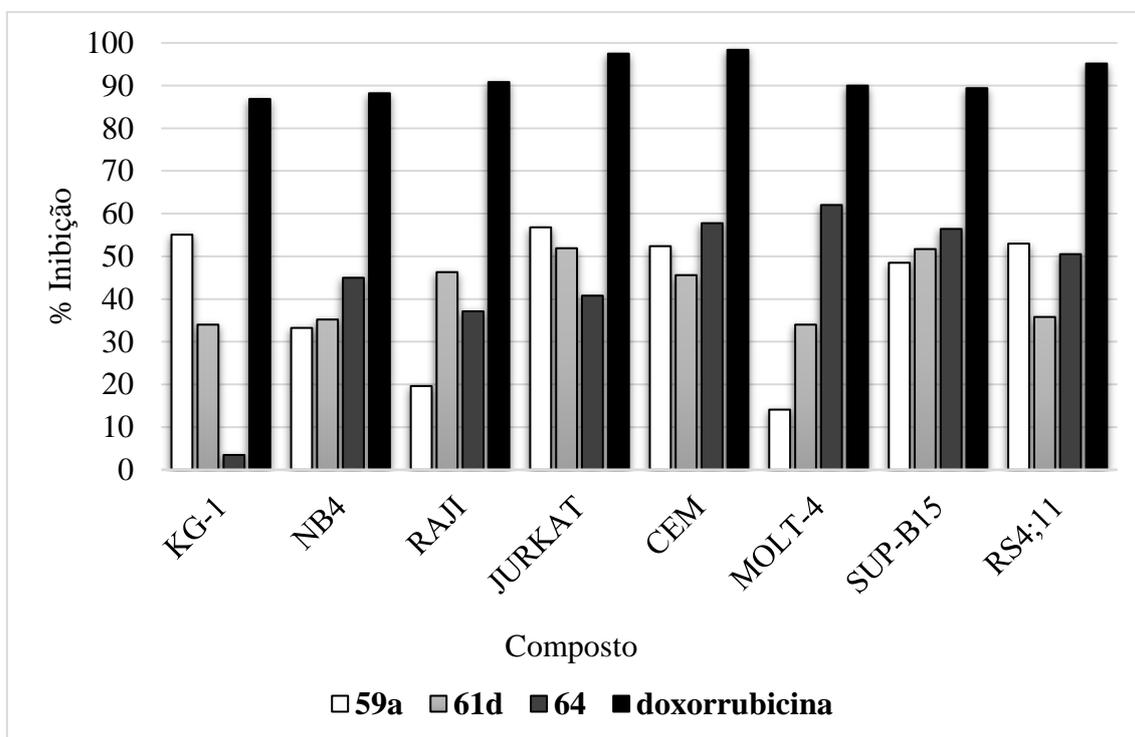


Figura 47. Avaliação da viabilidade celular dos compostos **59a**, **61d** e **64** frente a linhagens de células leucêmicas.

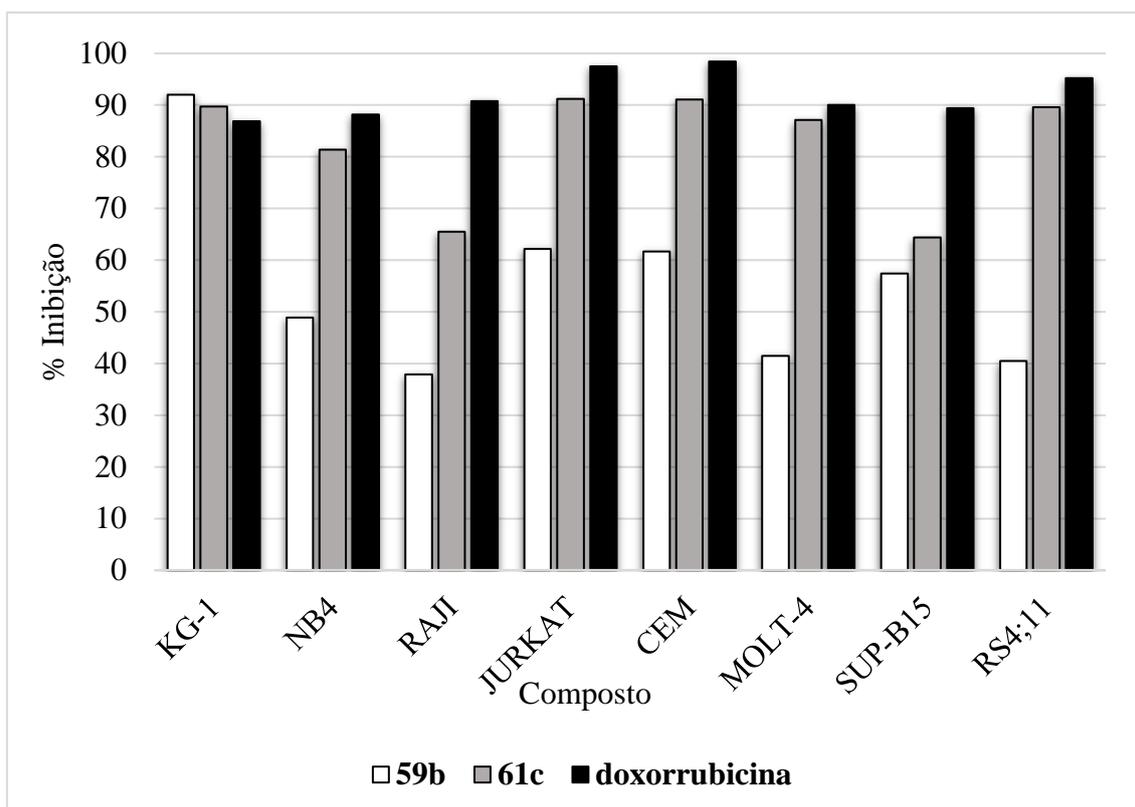


Figura 48. Avaliação da viabilidade celular dos compostos **59b** e **61c** frente a linhagens de células leucêmicas.

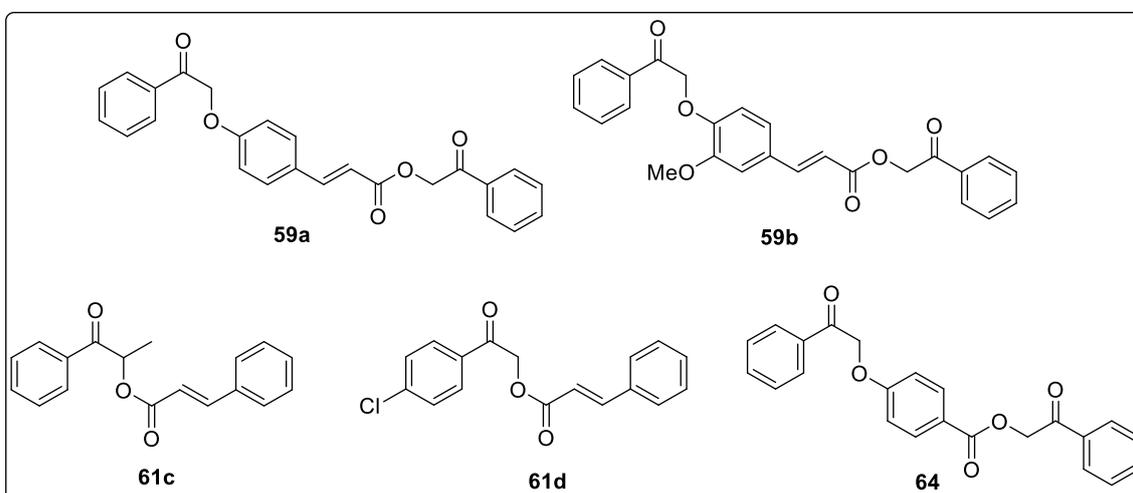


Figura 49. Composto mais ativos na avaliação antiproliferativa

Verificou-se, através dos dados expressos na Tabela 17 e Figura 48, que o composto **61c** foi o mais promissor da série de compostos testados, apresentando atividade antileucêmica superior a 50% para todas as linhagens de células utilizadas neste estudo e, exibindo resultados superiores ou similares aos obtidos para o fármaco de

referência. No caso das células KG-1, o grau de inibição provocado pelos compostos **59b** e **61c** foi ainda melhor que o da doxorrubicina, indicando a possível eficácia destas substâncias contra esse tipo de leucemia.

Tendo em vista os resultados obtidos para o composto **61c** nos testes antiproliferativos, foi realizado também o ensaio de citotoxicidade *in vitro* para avaliar a eficácia do composto mais potente. O análogo **61c** foi testado contra onze linhagens de células leucêmicas, sendo a doxorrubicina utilizada como droga de referência. A avaliação foi feita através do método colorimétrico do MTT¹⁴⁹, descrito anteriormente, variando-se a concentração até um ponto final biológico, determinado pela concentração que causou cinquenta por cento da inibição do crescimento celular (IC₅₀).

O composto **61c** apresentou valores semelhantes de IC₅₀ contra as células de leucemia utilizadas no teste (Tabela 18), demonstrando atividade anticâncer em níveis bons ou moderados, exceto em células K-562, para as quais o fármaco não mostrou atividade. O composto **61c** induziu melhores efeitos citotóxicos em células Ramos, exibindo um valor de IC₅₀ de 9,4 µM.

Tabela 18. Citotoxicidade *in vitro* do composto **61c** contra diferentes tipos de leucemias.

Leukemias	Doxorrubicina IC ₅₀ [*] (µM)	61c IC ₅₀ [*] (µM)
K-562	3,1	> 100
KG-1	0,8	12,0
HL-60	0,5	12,6
NB4	0,4	12,6
Ramos	5,7	9,4
RAJI	1,0	18,5
Nalm-6	0,2	13,5
JURKAT	0,5	14,2
MOLT-4	0,1	14,0
SUP-B15	0,5	33,7
RS4;11	0,1	13,3
CEM	NT	NT

A correlação preliminar entre as estruturas dos compostos sintetizados e sua atividade antiproliferativa leva à conclusão de que os compostos triazólicos sintetizados não demonstraram um bom perfil de inibição contra as células testadas. Já os compostos com uma porção cinâmica em sua estrutura, apresentaram melhor desempenho na avaliação realizada. Foi possível constatar que a presença da porção cinâmica na estrutura básica das 8,4'-oxineolignanas e a variação da sua posição no anel aromático afetam consideravelmente a atividade antiproliferativa.

Ao comparar os compostos **59(a-b)** e **60(a-b)**, **62(a-b)** e **63**, a melhor inibição contra as células cancerosas apresentada pelos compostos **59a** e **59b** poderia ser atribuída à porção cinâmica *p*-substituída, enquanto os compostos meta-substituídos **60(a-b)** não demonstraram uma expressiva porcentagem de inibição. Contudo, nos compostos **62(a-b)** e **63**, a porção cinamato e a ausência de um dos anéis aromáticos podem ser responsáveis pela drástica diminuição da atividade.

Nas 8,4'-oxineolignanas **58(a-k)**, os efeitos das substituições nos anéis aromáticos não foram claramente observados. Estes compostos não apresentaram atividade aumentada quando foram comparados os grupos de substituintes, posições e tamanho da cadeia lateral.

Entre os compostos **61(a-f)**, como mostrado nas Tabelas 15 e 16, o efeito da substituição da cadeia alquílica no composto **61c** provocou um aumento de atividade considerável, resultando em um bom nível de inibição do crescimento, quando comparado ao composto **61a**. No mesmo aspecto, a presença de um halo-substituinte no composto **61d** intensificou a atividade antiproliferativa em comparação com **61a** e **61b**, mesmo este último possuindo um grupo retirador de elétrons na mesma posição.

Estes resultados sugerem que as características eletrônicas dos grupos substituintes e da cadeia alquílica afetam a capacidade da molécula de interagir com o alvo bioativo, aumentando/diminuindo a atividade antiproliferativa.

4. Conclusão e Perspectivas

Ao realizar uma análise dos resultados obtidos e dos objetivos propostos para este trabalho, é possível inferir algumas observações importantes sobre o estudo realizado: foram sintetizadas neste estudo, um total de trinta e três compostos, sendo doze 8,4'-oxineolignanas e análogos, dezessete análogos cinâmicos e quatro análogos 1,2,3-triazólicos com o objetivo de submetê-los aos ensaios contra o câncer.

Em uma primeira etapa, foram realizadas as sínteses dos compostos **58(a-k)**, também chamados de β -cetoéteres. Estes compostos foram obtidos em bons rendimentos e, apesar de sua estrutura já ser conhecida na literatura, não existem muitos relatos de atividade anticâncer de neolignanas e análogos sintéticos. A partir desse estudo, também foi possível produzir duas novas subclasses de análogos de 8,4'-oxineolignanas: os análogos cinâmicos (**59**, **60**, **61**, **62** e **63**) e análogos 1,2,3-triazólicos (**76-79**).

Os compostos foram avaliados preliminarmente frente a 4 linhagens de leucemias e os mais potentes foram selecionados para avaliação contra uma variedade de linhagens celulares de câncer, sendo onze tumores e oito leucemias. Nos ensaios com células tumorais, identificou-se que o composto **59a** apresentou uma atividade antiproliferativa superior à doxorrubicina para os tipos de células U-87, U-138 MG e H1299. O composto **61c** exibiu uma atividade de inibição significativa numa faixa de 52,2% a 91,2% contra doze tipos de células leucêmicas, revelando excelentes resultados e muito comparáveis ao fármaco de referência. Também, verificou-se que o composto **59b** foi bastante seletivo em células KG-1, demonstrando uma porcentagem de inibição de crescimento de 92,0%. Adicionalmente, foi realizada a avaliação citotóxica (IC_{50}) do composto **61c**, o qual apresentou resultados bons e moderados contra células de leucemia, exceto em células K-562, para as quais não foi detectada atividade citotóxica relevante nesse ensaio biológico.

Por fim, os resultados obtidos neste estudo contribuíram para o enriquecimento das informações no campo das 8,4'-oxineolignanas, tanto no aspecto químico quanto no aspecto farmacológico, possibilitando a avaliação biológica de análogos sintéticos e abrindo espaço para a síntese de híbridos moleculares.

Os resultados biológicos sugerem como perspectiva para esse trabalho, uma investigação adicional, no sentido de elucidar as características subjacentes à atividade antiproliferativa destes análogos.

5. Materiais e Métodos

5.1. Química: Especificação de materiais e equipamentos utilizados

Todos os solventes foram destilados antes do uso e, quando necessário, secos conforme técnicas usuais.¹⁵⁰ Os reagentes líquidos foram purificados por destilação e os demais foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem tratamento prévio.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se cromatofolhas de alumínio, revestidas com sílica gel e indicador fluorescente de 250 nm da Merck (sílica gel 60 F₂₅₄), de 0,2 mm de espessura. Após eluição, as placas foram reveladas em luz ultravioleta, solução de ácido fosfomolibdico (10% em etanol) ou solução de vanilina sulfúrica. Os compostos foram purificados por recristalização ou cromatografia em coluna, tendo como fase estacionária sílica gel 60 (60-200 mesh) e a fase móvel consta nos procedimentos experimentais.

Os pontos de fusão foram determinados no aparelho PFM II apparatus (model 382). Os espectros de absorção no infravermelho foram obtidos no aparelho Varian 640-IR, com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram adquiridos nos seguintes aparelhos: Bruker AC 250/P, Varian Mercury Plus 300 MHz, Bruker Avance 600 MHz ou Varian Inova 500. Os valores de deslocamento químico (δ) foram reportados em partes por milhão (ppm), relativos ao TMS (tetrametilsilano), utilizado como referência interna (0,00 ppm). As multiplicidades dos espectros de RMN ¹H foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), dd (duplo-duplete), ddd (duplo duplo duplete), dt (duplo triplete), sxt (sexteto) e h (hepteto). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN ¹H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios).

Os espectros de massa de alta resolução foram realizados utilizando os equipamentos VG AutoSpec High Resolution Mass Spectrometer (Micromass Company) e triple TOF 5600+ High Resolution Mass Spectrometer (AB Sciex), ambos operando em modo ESI (Electron Spray Ionization).

¹⁵⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed.; Pergamon Press: New York, 1998.

As reações que foram assistidas por irradiação por micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.), equipado com sensor de infravermelho para monitoramento da temperatura, utilizando compressor da SCHULZ CSA 6,5 Silent (isento de óleo).

5.2. Procedimentos Gerais

5.2.1. Procedimento geral para a síntese de α -bromocetonas

A uma solução da cetona aromática (4,0 mmol) em CH_2Cl_2 ou CHCl_3 (20 mL) foi adicionado bromo (4,4 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Após a adição, a reação foi mantida sob agitação a 25 °C, pelo tempo de 2 h. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica ou recristalização.

5.2.2. Procedimento geral para a síntese de 8,4'-oxineolignanas e análogos

Em um balão bitubular (50 mL) de boca esmerilhada, foram adicionados 1,02 equivalente do derivado fenólico (ou 0,51 do derivado hidroxicinâmico), 1,8 equivalente de K_2CO_3 anidro (finamente pulverizado) e butanona anidra (4,0 mL de butanona/mmol do derivado fenólico). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente e após dez minutos adicionou-se 1 equivalente da α -bromocetona em butanona (1,5 ml/mmol da α -bromocetona). O sistema foi protegido com tubo de CaCl_2 e refluxado por 12 h. Ao final desse período, deixou-se a mistura reacional esfriar, filtrou-se e lavou-se o resíduo com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, adicionou-se H_2O e extraiu-se com CH_2Cl_2 (4x). Combinou-se as frações orgânicas, lavou-se com solução aquosa 5% de NaOH, H_2O destilada, solução saturada de NaCl e novamente com H_2O destilada. Secou-se, então, com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os resíduos obtidos foram purificados por recristalização ou cromatografia em coluna.

5.2.3. Procedimento geral para a azidação

Em um balão (50 mL) equipado com uma barra magnética, foi acrescentada a fonte de amina (0,39 mmol), seguida de ácido acético glacial (0,26 mL) e ácido sulfúrico (0,026 mL). A mistura reacional foi colocada em um banho de gelo, adicionando-se gota a gota uma solução de nitrito de sódio (0,43 mmol) solubilizado em uma quantidade mínima de água. Após 15-30 min., uma solução de azida de sódio (0,43 mmol) solubilizada em uma quantidade mínima de água foi acrescentada à reação. Depois de 15-30 min., neutralizou-se a reação com hidróxido de sódio 4N. Os produtos foram extraídos com diclorometano, secos com sulfato de sódio anidro e, após eliminação do solvente a vácuo, foram purificados por coluna cromatográfica ou recristalização.

5.2.4. Procedimento geral para a síntese de anéis 1,2,3-triazólicos

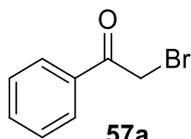
Um tubo selado (10 mL) contendo a fonte de azida (0,18 mmol), alcino (0,18 mmol), sulfato de cobre (20 %), (+)-L-ascorbato de sódio (10%), CH₂Cl₂/H₂O (quantidade mínima que solubiliza os substratos) foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas. O tubo permaneceu irradiado a 50 °C por 5-10 min (150 W). Os produtos foram extraídos com diclorometano, secos com sulfato de sódio anidro e, isolados mediante a eliminação do solvente sob pressão reduzida.

5.2.5. Procedimento geral para a síntese de análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas

Em um balão equipado com barra magnética, foram adicionados o derivado fenólico (0,01 mmol) e K₂CO₃ (0,01 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos e, então a solução de α -bromocetona (0,01 mL) foi adicionada gota a gota por 20 minutos e mantida por 24 h, sob refluxo. Ao final desse período, deixou-se a mistura reacional esfriar, filtrou-se e lavou-se o resíduo com CH₂Cl₂. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, adicionou-se H₂O e extraiu-se com CHCl₃ (4x). Combinou-se as frações orgânicas, secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os resíduos obtidos foram purificados por recristalização em solvente apropriado.

5.3. Procedimentos e dados espectroscópicos

2-Bromo-1-feniletanona (**57a**)

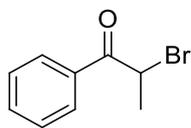


Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de α -bromocetonas, a partir de 1,20 g (10,0 mmol) de acetofenona em 50 mL de CH_2Cl_2 e 0,55 mL (11,0 mmol) de bromo e purificado por recristalização em acetona. O produto **57a** (1,61 g; 8,1 mmol) foi obtido em 81% de rendimento como cristais incolores. (pf. 48-51 °C).

(**Espectro 1.1**) RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 7,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 7,62 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,50 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 4,46 (s, 2H).

(**Espectro 1.2**) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 191,3; 133,9; 128,9; 128,8; 31,0.

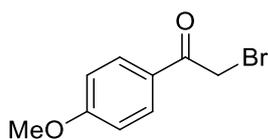
2-Bromo-propiofenona (**57b**)



Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de α -bromocetonas, a partir de 4,00 g (29,8 mmol) de propiofenona em 150 mL de CH_2Cl_2 e 1,6 mL (32,8 mmol) de bromo. O produto **57b** (5,33 g; 25,0 mmol) foi obtido em 84% de rendimento como um óleo viscoso amarelo e utilizado na reação seguinte sem prévia purificação.

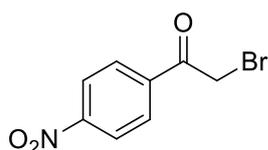
(**Espectro 2.1**) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,47 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H); 5,46 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H); 1,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

(**Espectro 2.2**) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 191,3; 133,9; 128,9; 128,8; 31,0.

2-Bromo-4'-metoxiacetofenona (57d)**57d**

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de α -bromocetonas, a partir de 1,52 g (10,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona em 50 mL de CH_2Cl_2 e 0,55 mL (11,0 mmol) de bromo e purificado por recristalização em metanol. O produto **57d** (1,81 g; 7,9 mmol) foi obtido em 79% de rendimento como sólido branco (pf. 70-72 °C).

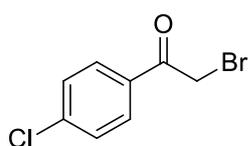
(Espectro 3.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,89 (s, 3H).

2-Bromo-4'-nitroxiacetofenona (57e)**57e**

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de α -bromocetonas, a partir de 2,43 g (10,0 mmol) de 4-nitroacetofenona em 50 mL de CH_2Cl_2 e 0,55 mL (11,0 mmol) de bromo e purificado por recristalização em metanol. O produto **57e** (1,46 g; 6 mmol) foi obtido em 60% de rendimento como sólido amarelo (pf. 96-98 °C).

(Espectro 4.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 4,46 (s, 2H).

(Espectro 4.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 189,9; 150,7; 138,4; 130,1; 124,0; 30,1.

2-Bromo-4'-cloroxiacetofenona (57f)**57f**

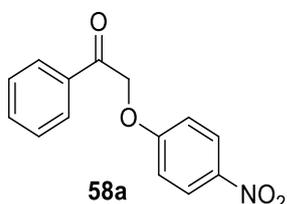
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de α -bromocetonas, a partir de 0,50 g (3,43 mmol) de 4-cloroacetofenona em 20 mL de CH_2Cl_2

e 0,02 mL (3,77 mmol) de bromo e purificado por recristalização em acetona. O produto **57f** (0,50 g; 2,1 mmol) foi obtido em 60% de rendimento como sólido amarelo (pf. 96-98 °C).

(Espectro 5.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 4,41 (s, 2H).

(Espectro 5.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 190,2; 140,6; 132,3; 130,4; 129,3; 30,4.

2-(4-Nitrofenoxi)-1-feniletanona (**58a**)

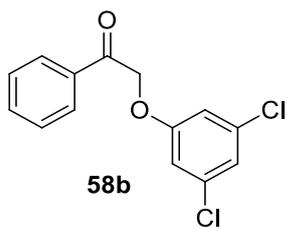


Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 1,50 g (10,76 mmol) de 4-nitrofenol; 2,10 g (10,55 mmol) de 2-bromoacetofenona (**57a**); 2,62 g (19,00 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização no sistema de solventes acetona/hexano. O produto **58a** (2,32 g; 9,03 mmol) foi obtido em 84% de rendimento como um sólido cristalino alaranjado (pf. 148-150 °C).

(Espectro 6.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 5,43 (s, 2H).

(Espectro 6.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 192,8; 163,0; 142,1; 134,4; 134,0; 129,1; 128,0; 125,9; 114,8; 70,6.

(Espectro 6.3) EMAR: m/z 280,0581 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NNaO}_4^+$, 280,0580).

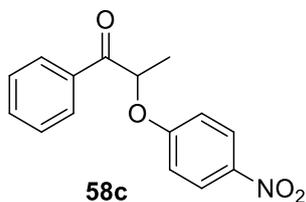
2-(2,4-Dicloro-fenoxi)-1-fenil-etanona (**58b**)

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,83 g (5,07 mmol) de 2,4-diclorofenol; 1,00 g (5,02 mmol) de 2-bromoacetofenona (**57a**); 1,25 g (9,04 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização no sistema de solventes acetona/hexano. O produto **58b** (0,60 g; 2,13 mmol) foi obtido em 42% de rendimento como um sólido cristalino castanho (pf. 74-75 °C).

(Espectro 7.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,13 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 5,34 (s, 2H).

(Espectro 7.2) RMN ^{13}C (150 MHz; $CDCl_3$): δ 193,7; 152,7; 134,3; 134,3; 130,4; 129,0; 128,3; 127,7; 127,0; 124,3; 115,1; 72,1.

(Espectro 7.3) EMAR: m/z 302,9949 $[M+Na]^+$ (calculado para $C_{14}H_{10}Cl_2NaO_2^+$, 302,9951).

2-(4-Nitro-fenoxi)-1-fenil-propan-1-ona (**58c**)

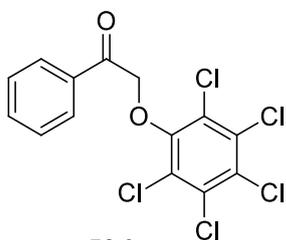
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,55 g (3,93 mmol) de 4-nitrofenol; 0,82 g (3,85 mmol) de 2-bromopropiofenona (**57b**); 0,96 g (6,93 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em metanol. O produto **58c** (0,97 g; 3,58 mmol) foi obtido em 91% de rendimento como um sólido cristalino branco (pf. 78-80 °C).

(Espectro 8.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 8,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,51 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 6,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 5,63 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H); 1,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

(Espectro 8.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 197,2; 162,4; 142,0; 134,2; 133,7; 129,0; 128,7; 126,0; 115,0; 76,9; 18,8.

(Espectro 8.3) EMAR: m/z 294,0737 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4^+$, 294,0737).

2-Pentaclorofeniloxi-1-fenil-etanona (**58d**)

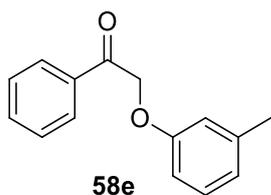


Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,68 g (2,56 mmol) de pentaclorofenol; 0,50 g (2,51 mmol) de 2-bromoacetofenona (**57a**); 0,62 g (4,52 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização no sistema de solventes metanol/ CH_2Cl_2 . O produto **58d** (0,69 g; 2,56 mmol) foi obtido em 100% de rendimento como um sólido cristalino branco (pf. 125-127 $^\circ\text{C}$).

(Espectro 9.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 5,30 (s, 2H).

(Espectro 9.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 192,1; 151,2; 134,3; 134,2; 132,2; 130,2; 129,1; 128,3; 128,2; 74,8.

(Espectro 9.3) EMAR: m/z 406,8745 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Cl}_5\text{NaO}_2^+$, 406,8752).

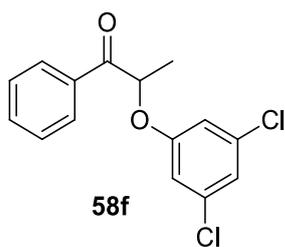
1-Fenil-2-m-toliloxi-etanona (58e)

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,28 g (2,56 mmol) de *m*-cresol; 0,50 g (2,51 mmol) de 2-bromoacetofenona (**57a**); 0,62 g (4,52 mmol) de K₂CO₃ e purificado por recristalização em metanol. O produto **58e** (0,40 g; 1,77 mmol) foi obtido em 69% de rendimento como um sólido cristalino amarelo (pf. 70-72 °C).

(Espectro 10.1) RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,74 (dd, *J*₁ = 7,8 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H); 5,24 (s, 2H); 2,32 (s, 3H).

(Espectro 10.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 194,7; 158,1; 139,7; 134,7; 133,8; 129,3; 128,8; 128,2; 122,5; 115,7; 111,6; 70,8; 21,5.

(Espectro 10.3) EMAR: *m/z* 249,0891 [M+Na]⁺ (calculado para C₁₅H₁₄NaO₂⁺, 249,0886).

2-(3,5-Diclorofenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (58f)

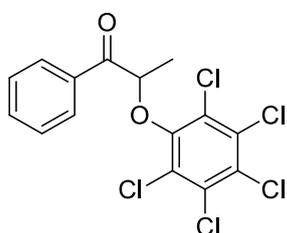
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,39 g (2,40 mmol) de 2,4-diclorofenol; 0,50 g (2,35 mmol) de 2-bromopropiofenona (**57b**); 0,58 g (4,23 mmol) de K₂CO₃ e purificado por coluna cromatográfica (20% AcOEt/ Hexano). O produto **58f** (0,86 g; 1,30 mmol) foi obtido em 54% de rendimento como um óleo viscoso incolor.

(Espectro 11.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 7,06 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H); 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,40 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H); 1,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H).

(Espectro 11.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 194,7; 158,1; 139,7; 134,7; 133,8; 129,3; 128,8; 128,2; 122,5; 115,7; 111,6; 70,8; 21,5.

(Espectro 11.3) EMAR: m/z 317,0115 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NaO}_2^+$, 317,0107).

2-Pentaclorofeniloxi-1-fenil-propan-1-ona (**58g**)



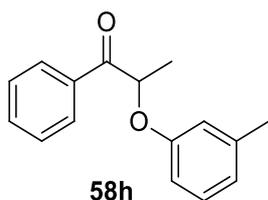
58g

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,64 g (2,40 mmol) de pentaclorofenol; 0,50 g (2,35 mmol) de 2-bromopropiofenona (**57b**); 0,58 g (4,23 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em metanol. O produto **58g** (0,63 g; 1,58 mmol) foi obtido em 66% de rendimento como um sólido cristalino castanho (pf. 111-112 °C).

(Espectro 12.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 5,70 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H); 1,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

(Espectro 12.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 196,2; 150,6; 134,3; 133,7; 132,0; 129,4; 129,0; 128,8; 128,2; 82,0; 18,7.

(Espectro 12.3) EMAR: m/z 420,8903 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_5\text{NaO}_2^+$, 420,8908).

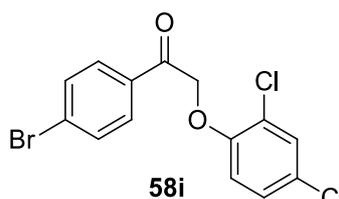
1-Fenil-2-m-tolyloxy-propan-1-one (58h)

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,26 g (2,40 mmol) de *m*-cresol; 0,50 g (2,35 mmol) de 2-bromopropiofenona (**57b**); 0,58 g (4,23 mmol) de K₂CO₃ e purificado por recristalização em metanol. O produto **58h** (0,31 g; 1,30 mmol) foi obtido em 54% de rendimento como um sólido cristalino castanho (pf. 109-111 °C).

(Espectro 13.1) RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,10 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,10 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,65 (dd, *J*₁ = 7,9 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H); 5,45 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H); 2,27 (s, 3H); 1,69 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

(Espectro 13.2) RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃): δ 199,0; 157,4; 139,7; 134,3; 133,6; 129,3; 128,9; 128,7; 122,3; 116,2; 111,8; 76,6; 21,5; 18,7.

(Espectro 13.3) EMAR: *m/z* 263,1051 [M+Na]⁺ (calculado para C₁₆H₁₆NaO₂⁺, 263,1043).

1-(4-Bromofenil)-2-(3,5-diclorofenoxy)etanona (58i)

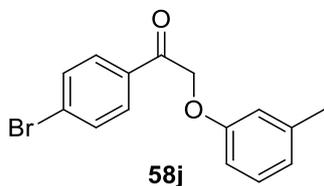
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,30 g (1,84 mmol) de 2,4-diclorofenol; 0,50 g (1,80 mmol) de 2,4'-dibromoacetofenona; 0,25 g (3,24 mmol) de K₂CO₃ e purificado por recristalização no sistema de solventes metanol/CH₂Cl₂. O produto **58i** (0,26 g; 0,72 mmol) foi obtido em 39% de rendimento como um sólido cristalino branco (pf. 99-101 °C).

(Espectro 14.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 7,14 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 5,25 (s, 2H).

(Espectro 14.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 193,1; 152,4; 132,9; 132,2; 130,4; 129,8; 129,5; 127,6; 127,2; 124,2; 114,9; 72,1.

(Espectro 14.3) EMAR: m/z 380,9042 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrCl}_2\text{NaO}_2^+$, 380,9056).

1-(4-Bromofenil)-2-(*m*-toliloxi)etanona (**58j**)

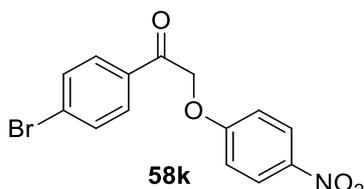


Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,10 g (0,92 mmol) de *m*-cresol; 0,25 g (0,90 mmol) de 2,4'-dibromoacetofenona; 0,23 g (1,62 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em metanol. O produto **58j** (0,19 g; 0,63 mmol) foi obtido em 69% de rendimento como um sólido cristalino castanho (pf. 91-93 °C).

(Espectro 15.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,17 (s, 2H); 2,32 (s, 3H).

(Espectro 15.2) RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3): δ 194,1; 157,9; 139,8; 133,4; 132,1; 129,8; 129,3; 129,1; 122,7; 115,6; 111,5; 70,9; 21,5.

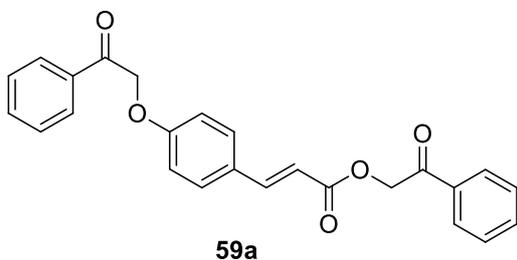
(Espectro 15.3) EMAR: m/z 326,9997 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrNaO}_2^+$, 326,9992).

1-(4-bromofenil)-2-(4-nitrofenoxi)etanona **58k**

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,26 g (1,84 mmol) de *p*-nitrofenol; 0,50 g (1,80 mmol) de 2,4'-dibromoacetofenona; 0,45 g (3,24 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização no sistema de solventes metanol/diclorometano. O produto **58k** (0,34 g; 1,03 mmol) foi obtido em 57% de rendimento como um sólido cristalino castanho (pf. 69-71 °C).

(Espectro 16.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 5,36 (s, 2H).

(Espectro 16.2) RMN ^{13}C (150 MHz; $CDCl_3$): δ 192,1; 162,7; 142,3; 132,7; 132,4; 129,7; 129,5; 126,0; 114,8; 70,6

Prop-2-enoato de 2-oxo-2-feniletil(2E)-3-(4-(2-oxo-2-feniletoksi) fenila) (**59a**)

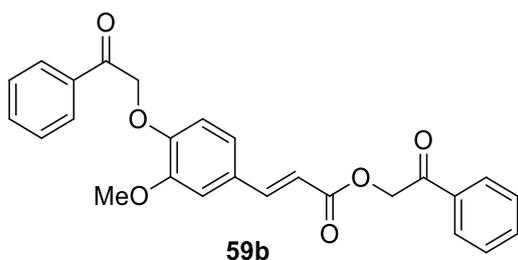
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,21 g (1,28 mmol) de ácido *p*-hidroxicinâmico; 0,50 g (2,51 mmol) de 2-bromoacetofenona; 0,62 g (4,52 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em acetona. O produto **59a** (0,19 g; 0,63 mmol) foi obtido em 55% de rendimento como um sólido cristalino incolor (pf. 145-147 °C).

(Espectro 17.1) RMN 1H (250 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,70 (t, $J = 8,8$ Hz, 4H; d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,50-7,63 (m, 4H); 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,65 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 5,68 (s, 2H); 5,60 (s, 2H).

(Espectro 17.2) RMN ^{13}C (62,5 MHz, DMSO- d_6): δ 194,2; 193,0; 165,9; 160,0; 145,1; 134,3; 134,0; 133,9; 130,2; 128,9; 128,9; 127,9; 127,8; 126,9; 115,1; 114,8; 70,2; 66,4.

(Espectro 17.3) EMAR: m/z 401,1389 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{O}_5^+$, 401,1384).

Acrilato de (*E*)-2-oxo-2-feniletil 3-(3-metóxi-4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenila) (**59b**)



59b

Preparado de acordo com o procedimento geral

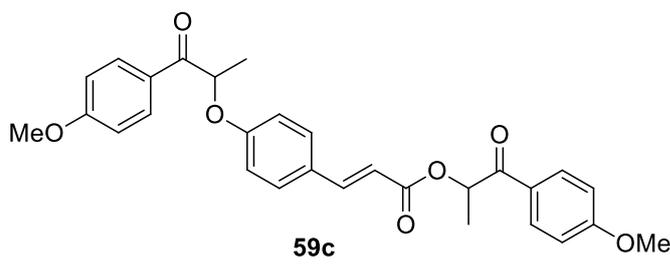
para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,25 g (1,28 mmol) de ácido ferúlico; 0,50 g (2,51 mmol) de 2-bromoacetofenona; 0,62 g (4,52 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em metanol. O produto **59b** (0,80 g; 1,86 mmol) foi obtido em 74% de rendimento como um sólido cristalino incolor (pf. 135-137 °C).

(Espectro 18.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,73 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 7,62 (td, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 2H); 7,50 (td, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 4H); 7,12 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H); 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,48 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 5,47 (s, 2H); 5,40 (s, 2H); 3,93 (s, 3H).

(Espectro 18.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 193,8; 192,4; 166,4; 149,8; 149,7; 145,8; 134,4; 134; 134,0; 133,9; 128,9; 128,6; 128,1; 127,8; 122,5; 115,3; 113,9; 110,8; 71,6; 66,1; 56,0.

(Espectro 18.3) EMAR: m/z 453,1307 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NaO}_6^+$, 453,1309).

Acrilato de (E)-1-(4-metóxiifenil)-1-oxopropan-2-il 3-(4-((1-(4-metóxiifenil)-1-oxopropan-2-il)oxi)fenila) (**59c**)



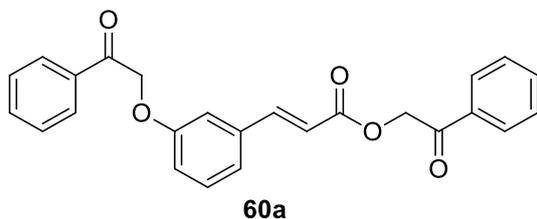
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,10 g (0,53 mmol) de ácido *p*-hidroxicinâmico; 0,25 g (1,03 mmol) de 4-metóxi-8-bromopropiofenona (**57d**); 0,62 g (4,52 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em metanol. O produto **59c** (0,18 g; 0,36 mmol) foi obtido em 71% de rendimento como um sólido cristalino incolor (pf. 142-144 °C).

(Espectro 19.1) RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,12 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,05 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,70 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,64 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,19-7,08 (*m*, 4H); 6,94 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,61 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,16-6,06 (*m*, 2H); 3,91 (*s*, 3H); 3,90 (*s*, 3H); 1,59 (*d*, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,52 (*d*, $J = 7,0$ Hz, 3H).

(Espectro 19.2) RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 196,1; 195,1; 165,8; 163,8; 163,6; 159,2; 144,9; 130,9; 130,8; 130,3; 126,9; 126,7; 126,7; 115,3; 115,0; 114,3; 114,2; 74,3; 71,2; 55,7; 18,5; 17,0.

(Espectro 19.3) EMAR: m/z 489,1941 $[M+H]^+$ (calculado para $C_{29}H_{29}O_7^+$, 489,1942).

Ácido 3-[3-(2-oxo-2-fenil-etóxi)-fenil]-acrílico (**60a**)



Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,42 g (2,56 mmol) de ácido 3-hidroxicinâmico; 1,00 g (5,02 mmol) de 2-bromoacetofenona (**57a**); 1,24 g (9,00 mmol)

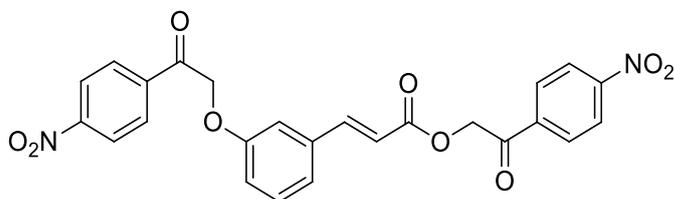
de K_2CO_3 e purificado por recristalização em metanol. O produto **60a** (0,76 g; 1,91 mmol) foi obtido em 76% de rendimento como um sólido cristalino branco (pf. 139-141 °C).

(Espectro 20.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,76 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H); 7,48-7,56 (m, 4H); 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H); 7,00 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H); 6,57 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H); 5,32 (s, 2H).

(Espectro 20.2) RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): δ 194,1; 192,4; 166,3; 158,5; 145,9; 135,9; 134,6; 134,4; 134,1; 134,0; 130,2; 129,0; 129,0; 128,2; 128,0; 122,0; 117,7; 117,3; 114,2; 70,9; 66,3.

(Espectro 20.3) EMAR: m/z 423,1208 $[M+Na]^+$ (calculado para $C_{25}H_{20}NaO_5^+$, 423,1203).

Acrilato de (E)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil 3-(3-(2-(4-nitrofenil)-2-oxoetoxi)fenila) (60b)



60b

Preparado de acordo com o

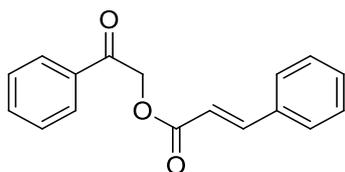
procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,09 g (0,52 mmol) de ácido 3-hidroxicinâmico; 0,25 g (1,02 mmol) de 2-bromo-4'-nitroacetofenona (**57e**); 0,25 g (1,84 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em metanol. O produto **60a** (0,11 g; 0,46 mmol) foi obtido em 45% de rendimento como um sólido cristalino castanho (pf. 101-103 °C).

(Espectro 21.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20-8,14 (m, 2H); 7,80-7,73 (m, 2H); 7,71-7,62 (m, 2H); 7,56-7,46 (m, 3H); 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,28 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,91 (s, 2H).

(Espectro 21.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 198,9; 197,4; 165,6; 157,5; 147,3; 146,3; 145,8; 135,5; 134,7; 134,4; 134,4; 134,2; 131,5; 131,4; 130,1; 128,8; 128,8; 124,0; 123,8; 122,2; 117,0; 116,8; 114,1; 72,0; 67,6.

(Espectro 21.3) EMAR: m/z 513,0901 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_9^+$, 513,0905).

Cinamato de 2-oxo-2-feniletila (**61a**)



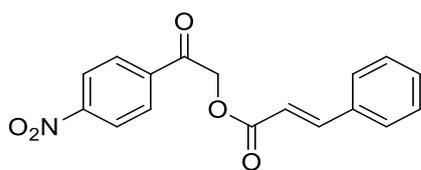
61a

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignan e análogos, a partir de 0,38 g (2,56 mmol) de ácido cinâmico; 0,50g (2,51 mmol) de 2-bromoacetofenona (**57a**); 0,62 g (4,52 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em acetona. O produto **61a** (0,57 g; 2,15 mmol) foi obtido em 86% de rendimento como um sólido cristalino castanho (pf. 141-143 °C).

(Espectro 22.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,81 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 7,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,55 (s, 2H); 7,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,40 (s, 3H); 6,60 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 5,80 (s, 2H).

(Espectro 22.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): 192,3; 166,3; 146,1; 134,5; 134,3; 134,3, 133,9; 130,5; 128,9; 128,9; 128,2; 127,8; 117,0; 66,1.

(Espectro 22.3) EMAR: m/z 289,0836 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NaO}_3^+$, 289,0836).

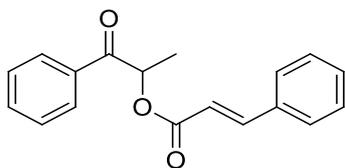
Cinamato de 2-(4-nitrofenil)-2-oxoetila (**61b**)**61b**

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,38 g (2,59 mmol) de ácido cinâmico; 0,62 g (2,54 mmol) de 2-bromo-4'-nitroacetofenona (**57e**); 0,63 g (4,56 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização no sistema de solventes acetona/hexano. O produto **61b** (0,59 g; 1,90 mmol) foi obtido em 75% de rendimento como um sólido cristalino castanho (pf. 157-158 °C).

(Espectro 23.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,81 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,52-7,63 (m, 2H); 7,36-7,45 (m, 3H); 6,58 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,46 (s, 2H).

(Espectro 23.2) RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): 191,3; 166,1; 150,7; 146,7; 138,8; 134,1; 130,7; 129,0; 129,0; 128,3; 127,9; 124,1; 116,4; 66,2.

(Espectro 23.3) EMAR: m/z) 334,0696 $[M+Na]^+$ (calculado para $C_{17}H_{13}NNaO_5^+$, 334,0686).

Cinamato de 1-oxo-1-fenilpropan-2-ila (**61c**)**61c**

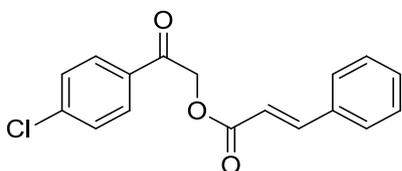
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,36 g (2,40 mmol) de ácido cinâmico; 0,50 g (2,35 mmol) de 2-bromopropiofenona (**57b**); 0,58 g (4,23 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em metanol. O produto **61c** (0,38 g; 1,34 mmol) foi obtido em 57% de rendimento como um sólido cristalino branco (pf. 70-71 °C).

(Espectro 24.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,74 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H); 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,51-7,55 (m, 2H); 7,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,37-7,40 (m, 3H), 6,54 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H); 6,12 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H); 1,61 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

(Espectro 24.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 196,9; 166,2; 145,9; 134,5; 134,3; 133,5; 130,5; 128,9; 128,8; 128,5; 128,2; 117,2; 71,4; 17,2.

(Espectro 24.3) EMAR: m/z 303,0996 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NaO}_3^+$, 303,0992).

Cinamato de 2-(4-Clorofenil)-2-oxoetila (**61d**)



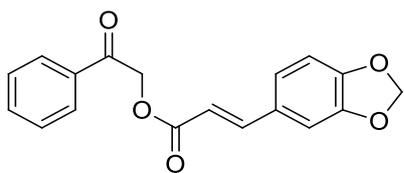
61d

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,34 g (2,32 mmol) de ácido cinâmico; 0,53 g (2,27 mmol) de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (**57f**); 0,57 g (4,10 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em acetona. O produto **61d** (0,40 g; 1,34 mmol) foi obtido em 59% de rendimento como um sólido cristalino branco (pf. 128-130 °C).

(Espectro 25.1) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,80 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,55 (dd, $J_1 = 6,3$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 2H); 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,38-7,41 (m, 3H); 6,58 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,42 (s, 2H).

(Espectro 25.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 191,2; 166,1; 146,2; 140,3; 134,1; 132,5; 130,5; 129,2; 128,9; 128,5; 128,2; 116,7; 65,9.

(Espectro 25.3) EMAR: m/z 323,0451 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClNaO}_3^+$, 323,0446).

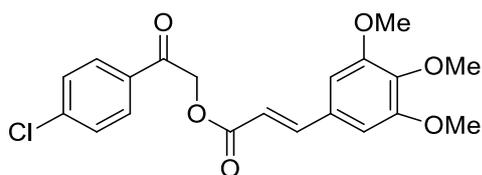
Acrilato de (*E*)-2-oxo-2-feniletil-3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ila) (**61e**)**61e**

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,49 g (2,56 mmol) de ácido metilenodioxicinâmico; 0,50 g (2,51 mmol) de 2-bromoacetofenona (**57a**); 0,59 g (4,52 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização no sistema de solventes acetona/hexano. O produto **61e** (0,54 g; 1,73 mmol) foi obtido em 69% de rendimento como um sólido cristalino incolor (pf. 144-146 °C).

(**Espectro 26.1**) RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,71 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,49 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,06-7,02 (m, 2H); 6,81 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,42 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,01 (s, 2H); 5,46 (s, 2H).

(**Espectro 26.2**) RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 192,4; 166,4; 149,8; 148,3; 145,8; 134,3; 133,8; 129,2; 128,8; 127,8; 124,7; 114,8; 108,5; 106,6; 101,6; 66,0.

(**Espectro 26.3**) EMAR: m/z 349,0478 $[M+K]^+$ (calculado para $C_{18}H_{14}KO_5^+$, 349,0473).

Acrilato de (*E*)-2-(4-clorofenil)-2-oxoetil-3-(3,4,5 trimetoxifenil) (**61f**)**61f**

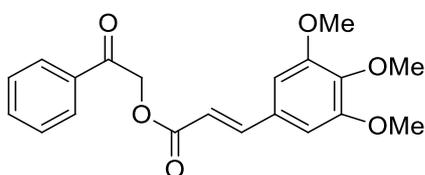
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 1,04 g (4,37 mmol) de ácido 3,4,5-trimetóxicinâmico; 1,00 g (4,28 mmol) de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (**57f**); 1,09 g (7,70 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em acetona. O produto **61f** (0,75 g; 1,93 mmol) foi obtido em 45% de rendimento como um sólido cristalino branco (pf. 117-119 °C).

(Espectro 27.1) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,71 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,48-7,46 (m, 2H); 6,78 (s, 2H); 6,50 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,44 (s, 2H); 3,89 (s, 9H).

(Espectro 27.1) RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 191,2; 166,1; 153,3; 146,2; 140,3; 140,3; 132,5; 129,6; 129,1; 115,9; 105,4; 65,8; 60,9; 56,1.

(Espectro 27.3) EMAR: m/z 391,0948 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClO}_6^+$, 391,0943).

Acrilato de (*E*)-2-oxo-2-feniletil 3-(3,4,5-trimetóxicifenila) (**61g**)

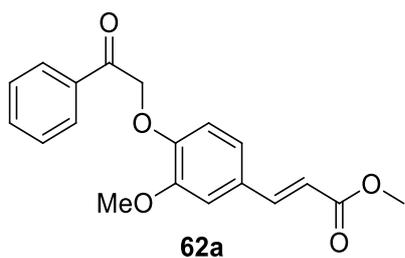


61g

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,61 g (2,56 mmol) de ácido 3,4,5-trimetóxicinâmico; 0,50 g (2,51 mmol) de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (**57f**); 0,63 g (4,52 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em acetona. O produto **61g** (0,47 g; 1,28 mmol) foi obtido em 51% de rendimento como um sólido cristalino branco (pf. 134-136 °C).

(Espectro 28.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,73 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 7,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 6,79 (s, 2H); 6,52 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 5,48 (s, 2H); 3,89 (s, 9H).

(Espectro 28.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 192,2; 166,1; 153,4; 146,0; 140,2; 134,2; 133,8; 129,7; 128,8; 127,7; 116,2; 105,3; 66,0; 60,9; 56,1.

Acrilato de (*E*)-metil-3-(3-metoxi-4-(2-oxo-2-feniletoksi) fenila) (**62a**)

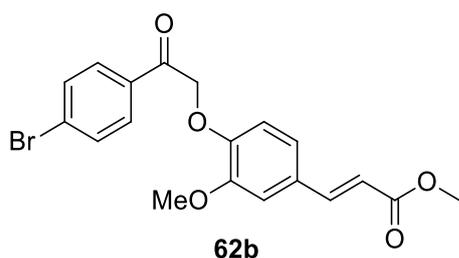
Preparado de acordo com o procedimento geral para

síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,75 g (3,59 mmol) de ferulato de metila; 0,70 g (3,52 mmol) de 2-bromoacetofenona (**57a**); 0,88 g (6,34 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em etanol. O produto **62a** (0,83 g; 2,40 mmol) foi obtido em 53% de rendimento como um sólido cristalino incolor (pf. 105-107 °C).

(Espectro 29.1) RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H); 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,07 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,02 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H); 6,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 6,31 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,41 (s, 2H); 3,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

(Espectro 29.2) RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 193,7; 167,5; 149,6; 149,3; 144,5; 134,2; 133,9; 128,8; 128,5 127,9; 122,0; 115,9; 113,6; 110,4; 71,3; 55,9; 51,6.

(Espectro 29.3) EMAR: m/z 327,1233 $[M+H]^+$ (calculado para $C_{19}H_{19}O_5^+$, 327,1227).

Acrilato de (*E*)-metil 3-(4-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetoksi)-3-metoxifenil) (**62b**)

Preparado de acordo com o procedimento geral para

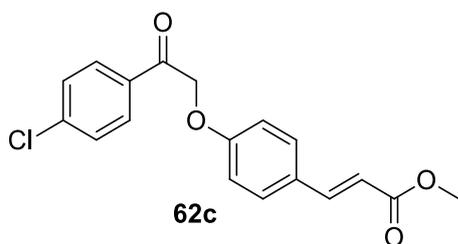
síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,75 g (3,59 mmol) de ferulato de metila; 0,70 g (3,52 mmol) de 2,4'-dibromoacetofenona; 0,88 g (6,34 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em etanol. O produto **62b** (0,83 g; 2,40 mmol) foi obtido em 53% de rendimento como um sólido cristalino incolor (pf. 105-107 °C).

(Espectro 30.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7,61 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H); 7,07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); 7,03 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 6,31 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H); 5,31 (s, 2H); 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

(Espectro 30.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 193,3; 167,5; 149,8; 149,2; 144,4; 133,1; 132,2; 129,7; 129,2; 128,9; 122,0; 116,3; 114,1; 110,7; 71,8; 56,0; 51,6.

(Espectro 30.3) EMAR: m/z 427,0158 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrNaO}_5^+$, 427,0152).

Acrilato de (*E*)-metil 3-(4-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetóxi)fenila) (62c)

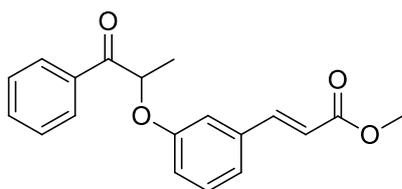


Preparado de acordo com o procedimento geral para

síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,84 g (4,36 mmol) de *p*-hidroxicinamato de metila; 1,00 g (4,28 mmol) de 4'-cloro-2-bromoacetofenona (**57f**); 1,06 g (7,70 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em acetona. O produto **62c** (0,94 g; 2,80 mmol) foi obtido em 65% de rendimento como um sólido cristalino incolor (pf. 118-120 °C).

(Espectro 31.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H); 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,31 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 5,25 (s, 2 H); 3,79 (s, 3H).

(Espectro 31.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 93,3; 167,8; 159,7; 144,4; 140,8; 132,9; 130,0; 129,9; 129,5; 128,4; 116,3; 115,3; 70,9; 51,9.

Acrilato de (*E*)-metil 3-(3-((1-oxo-1-fenilpropan-2-il)oxi)fenil) (63)

63

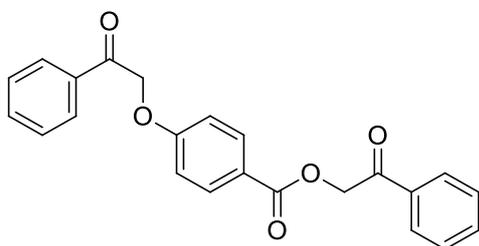
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,22 g (1,22 mmol) de *m*-hidroxicinamato de metila; 0,25 g (1,20 mmol) de 2-bromopropiofenona (**57b**); 0,30 g (2,16 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização no sistema de solventes acetona/ CH_2Cl_2 . O produto **63** (0,33 g; 1,10 mmol) foi obtido em 88% de rendimento como um sólido cristalino amarelo (pf. 115-117 °C).

(Espectro 32.1) RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,63-7,53 (m, 1H); 7,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,24 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,02 (s, 1H); 6,87 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H); 6,34 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 5,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 1,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

(Espectro 32.2) RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): δ 198,5; 167,2; 157,8; 144,4; 135,9; 134,1; 133,8; 130,0; 128,8; 128,8; 121,3; 118,3; 116,9; 114,7; 76,7; 51,7; 18,7.

(Espectro 32.3) EMAR: m/z 333,1099 $[M+Na]^+$ (calculado para $C_{19}H_{18}NaO_4^+$, 333,1098).

Benzoato de 2-oxo-2-feniletil-4-(2-oxo-2-feniletóxila) (64)



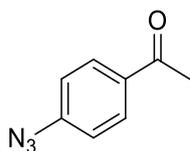
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,35 g (2,56 mmol) de ácido *p*-hidroxibenzóico; 0,50 g (2,51 mmol) de 2-bromoacetofenona (**57a**); 0,62 g (4,52 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em etanol. O produto **64** (0,19 g; 0,51 mmol) foi obtido em 41% de rendimento como um sólido cristalino branco (pf. 146-148 °C).

(Espectro 33.1) RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,46-7,52 (m, 4H); 6,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 5,54 (s, 2H); 5,37 (s, 2H).

(Espectro 33.2) RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 193,6; 192,3; 165,5; 162,0; 134,4; 134,3; 134,1; 133,8; 132,1; 128,9; 128,9; 128,1; 127,8; 122,7; 114,5; 70,5; 66,3.

(Espectro 33.3) EMAR: m/z 397,1052 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NaO}_5^+$, 397,1047).

1-(4-azidofenil)etanona (67a)



67a

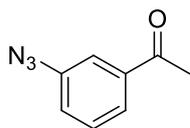
Preparado de acordo com o procedimento geral para azidação, partir de 1,05 g (7,77 mmol) de *p*-aminoacetofenona, 5,2 mL de ácido acético glacial, 0,52 mL de ácido sulfúrico, 0,56 g de azida de sódio (8,61 mmol) e 0,59 g de nitrito de sódio (8,61 mmol) e purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2). O produto **67a** (1,25 g; 7,77 mmol) foi obtido em rendimento quantitativo como um sólido amarelo (pf. 46-48 °C).

(Espectro 34.1) RMN ^1H (300 MHz): δ 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 2,58 (s, 3H).

(Espectro 34.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 195,7; 145,0; 133,9; 130,4; 119,1; 26,6.

(Espectro 34.3) IV (KBr): 3004, 2105, 1688, 1654, 1438, 1023, 797 cm^{-1} .

1-(3-azidofenil)etanona (67b)



67b

Preparado de acordo com o procedimento geral para azidação, partir de 1,05 g (7,77 mmol) de *m*-aminoacetofenona, 5,2 mL de ácido acético glacial, 0,52 mL de ácido

sulfúrico, 0,56 g de azida de sódio (8,61 mmol) e 0,59 g de nitrito de sódio (8,61 mmol) e purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2). O produto **67b** (0,95 g; 5,91 mmol) foi obtido em 76% de rendimento quantitativo como óleo amarelo.

(Espectro 35.1) RMN ^1H (600 MHz,): δ 7,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,46 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,22 (dd, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H); 2,61 (s, 3H).

(Espectro 35.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 197,1; 140,9; 138,6; 130,0; 124,8; 123,4; 118,4; 26,6.

(Espectro 35.3) IV (KBr): 2108, 1693, 1453, 1361, 791, 681 cm^{-1} .

1-(2-azidofenil)etanona (**67c**)

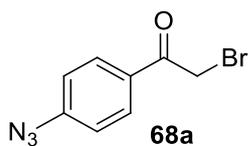


Preparado de acordo com o procedimento geral para azidação, partir de 1,05 g (7,77 mmol) de *o*-aminoacetofenona, 5,2 mL de ácido acético glacial, 0,52 mL de ácido sulfúrico, 0,56 g de azida de sódio (8,61 mmol) e 0,59 g de nitrito de sódio (8,61 mmol) e purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2). O produto **67c** (0,63 g; 3,90 mmol) foi obtido em 50% de rendimento quantitativo como óleo alaranjado.

(Espectro 36.1) RMN ^1H (600 MHz,): δ 7,72 (dd, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 7,53 (td, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,20 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 2,65 (s, 3H).

(Espectro 36.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 199,4; 138,8; 133,2; 130,5; 124,9; 119,3; 31,3.

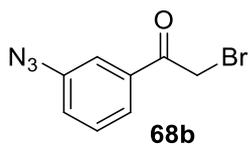
(Espectro 36.3) IV (KBr): 2124, 1680, 1479, 1279, 965 cm^{-1} .

1-(4-azidofenil)-2-bromoetanona (68a)

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de α -bromocetonas, a partir de 1,00 g (6,20 mmol) de 1-(4-azidofenil)etanona (**67a**) em 31 mL de CHCl_3 e 0,34 mL (6,80 mmol) de bromo e purificado por coluna cromatográfica (5% AcOEt/Hexano). O produto **68a** (1,01 g; 4,22 mmol) foi obtido em 68% de rendimento como sólido amarelo claro (pf. 68-70 °C).

(Espectro 37.1) RMN ^1H (300 MHz): δ 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 4,41 (s, 2H).

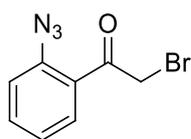
(Espectro 37.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 189,8; 145,8; 130,9; 130,4; 119,2; 30,4.

1-(3-azidofenil)-2-bromoetanona (68b)

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de α -bromocetonas, a partir de 1,00 g (6,20 mmol) de 1-(3-azidofenil)etanona (**67b**) em 31 mL de CHCl_3 e 0,34 mL (6,80 mmol) de bromo e purificado por coluna cromatográfica (5% AcOEt/Hexano). O produto **68b** (1,01 g; 4,22 mmol) foi obtido em 30% de rendimento como óleo viscoso castanho.

(Espectro 38.1) RMN ^1H (600 MHz): δ 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,27 (dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H).

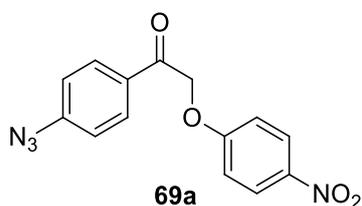
(Espectro 38.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 191,1; 140,8; 138,6; 130,0; 124,8; 123,4; 118,4; 30,8.

1-(2-azidofenil)-2-bromoetanona (68c)**68c**

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de α -bromocetonas, a partir de 1,00 g (6,20 mmol) de 1-(2-azidofenil)etanona (**67c**) em 31 mL de CHCl_3 e 0,34 mL (6,80 mmol) de bromo e purificado por coluna cromatográfica (5% AcOEt/Hexano). O produto **68c** (0,37 g; 1,55 mmol) foi obtido em 25% de rendimento como óleo marrom.

(Espectro 39.1) RMN ^1H (300 MHz): δ 7,78 (dd, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H); 7,58 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,25 (m, 2H).

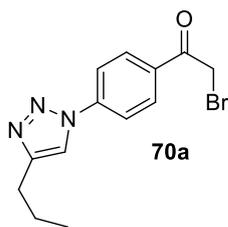
(Espectro 39.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 187,5; 138,5; 134,3; 133,9; 132,4; 125,4; 118,8; 43,6.

1-(4-azidofenil)-2-(4-nitrophenoxi)etanona (69a)**69a**

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de neolignanas e análogos, a partir de 0,12 g (1,75 mmol) de *m*-hidroxicinamato de metila; 0,41 g (1,71 mmol) de 1-(4-azidofenil)-2-bromoetanona (**68**); 0,21 g (3,10 mmol) de K_2CO_3 e purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2). O produto **71** (0,09 g; 0,29 mmol) foi obtido em 17% de rendimento como um sólido pastoso bege (pf. 58-60 °C).

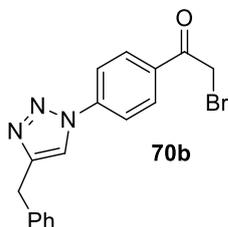
(Espectro 40.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 5,37 (s, 2H).

(Espectro 40.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 191,4; 162,8; 146,3; 142,2; 130,6; 130,1; 125,9; 119,4; 114,8; 70,6.

2-bromo-1-(4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona (70a)

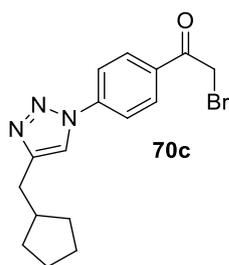
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos, a partir de 0,50 g (2,08 mmol) de 1-(4-azidofenil)-2-bromoetanona (**68a**), 0,14 g (2,08 mmol) de 1-pentino; 0,04 g (0,21 mmol) de (+)-L-ascorbato de sódio, 0,07 g (0,42 mmol) de sulfato de cobre, água/CH₂Cl₂ (4:4 mL). O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas e irradiado a 50 °C por 10 minutos. O composto **70a** (0,50 g; 1,62 mmol) foi obtido em 78% de rendimento, sendo utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.

(Espectro 41.1) RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 4,47 (s, 2H); 2,80 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 1,80 (s, *J* = 6,0 Hz, 2H); 1,03 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

1-(4-(4-benzil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-bromoetanona (70b)

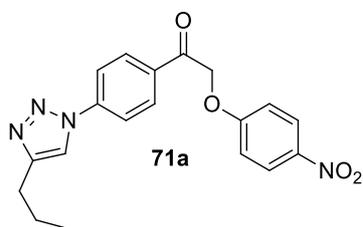
Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos, a partir de 0,10 g (0,416 mmol) de 1-(4-azidofenil)-2-bromoetanona (**68a**), 0,048 g (0,416 mmol) de 3-fenil-1-propino; 0,01 g (0,04 mmol) de (+)-L-ascorbato de sódio, 0,01 g (0,08 mmol) de sulfato de cobre, água/CH₂Cl₂ (1:1 mL). O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas e irradiado a 50 °C por 6 minutos. O composto **70b** (1,02 g; 2,87 mmol) foi obtido em 69% de rendimento, sendo utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.

(Espectro 42.1) RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,73 (s, 1H); 7,37-7,27 (m, 5H); 4,42 (s, 2H); 4,19 (s, 2H).

2-bromo-1-(4-(4-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona (**70c**)

Preparado de acordo com o procedimento geral para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos, a partir de 0,32 g (1,34 mmol) de 1-(4-azidofenil)-2-bromoetanona (**68a**), 0,15 g (0,416 mmol) de ciclopentil-1-propino; 0,03 g (0,13 mmol) de (+)-L-ascorbato de sódio, 0,04 g (0,27 mmol) de sulfato de cobre, água/CH₂Cl₂ (2:2 mL). O tubo foi introduzido na cavidade do reator de micro-ondas e irradiado a 50 °C por 10 minutos. O composto **70c** (0,30 g; 0,87 mmol) foi obtido em 65% de rendimento, sendo utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.

(Espectro 43.1) RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,81 (s, 1H); 4,41 (s, 2H); 4,42 (s, 2H); 2,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,27 (h, *J* = 7,0 Hz, 1H); 1,88-1,77 (m, 1H); 1,73-1,63 (m, 2H); 1,58-1,51 (m, 2H); 1,33-1,20 (m, 2H).

2-(4-nitrofenoxi)-1-(4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona **71a**

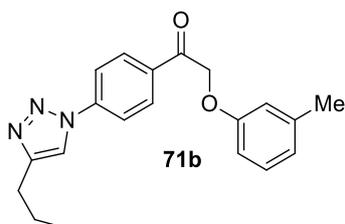
Preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas, a partir de 0,08 g (0,54 mmol) de *p*-nitrofenol, 0,18 g (0,59 mmol) de 2-bromo-1-(4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona **70a**; 0,07 g (0,54 mmol) de K₂CO₃ e purificado por cromatografia em coluna (CH₂Cl₂). O produto **71a** (0,14 g; 0,39 mmol) foi obtido em 73% de rendimento como um amarelo claro (pf 168-170 °C).

(Espectro 44.1) RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,82 (s, 1H); 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,42 (s, 2H); 2,80 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 1,79 (sxt, *J* = 7,7 Hz, 2H); 1,03 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H).

(Espectro 44.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 191,7; 162,7; 149,7; 142,3; 141,1; 133,3; 130,0; 126,0; 120,0; 118,5; 114,8; 70,7; 27,6; 22,5; 13,8.

(Espectro 44.3) EMAR: m/z 367,1413 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4^+$, 367,1401).

1-(4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(m-toliloxi)etanona (71b)

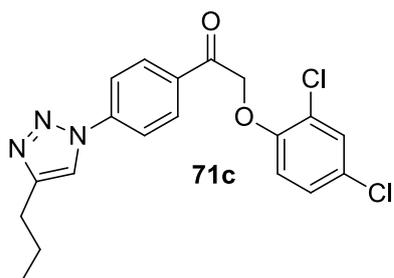


Preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas, a partir de 0,17 g (1,60 mmol) de *m*-cresol, 0,54 g (1,76 mmol) de 2-bromo-1-(4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona **70a**; 0,22 g (1,60 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em acetona. O produto **71b** (0,37 g; 1,10 mmol) foi obtido em 69% de rendimento como um sólido alaranjado (pf. 118-120 °C).

(Espectro 45.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,77 (s, 1H); 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,71 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H); 5,20 (s, 2H); 2,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,29 (s, 2H); 1,75 (sxt, $J = 7,8$ Hz, 2H); 0,99 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H).

(Espectro 45.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 193,8; 157,9; 149,6; 140,8; 139,9; 134,1; 130,2; 129,4; 122,7; 119,9; 118,6; 115,7; 111,5; 71,1; 27,6; 22,6; 21,5; 13,8.

(Espectro 45.3) EMAR: m/z 336,1703 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2^+$, 336,1707).

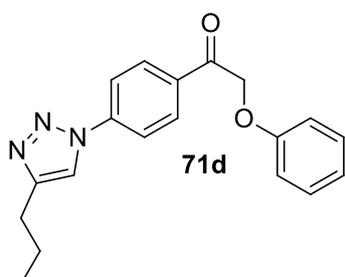
2-(2,4-diclorofenoxi)-1-(4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona **71c**

Preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas, a partir de 0,16 g (0,97 mmol) de 2,4-diclorofenol, 0,33 g (1,07 mmol) de 2-bromo-1-(4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona **70a**; 0,13 g (0,97 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em acetona. O produto **71c** (0,22 g; 0,56 mmol) foi obtido em 58% de rendimento como um sólido amarelo claro (pf. 140-142 °C).

(Espectro 46.1) RMN 1H (600 MHz, Acetona- d_6): δ 8,42 (s, 1H); 8,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,44 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 7,24 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,70 (s, 2H); 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,72 (st, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

(Espectro 46.2) RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): δ 193,1; 154,0; 149,8; 141,9; 134,8; 130,8; 130,5; 128,6; 126,5; 124,1; 120,5; 120,4; 116,0; 72,2; 28,2; 23,2; 14,0.

(Espectro 46.3) EMAR: m/z 390,0766 $[M+H]^+$ (calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2N_3O_2^+$, 390,0771).

2-Fenoxi-1-(4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona (**71d**)

Preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de análogos triazólicos de 8,4'-oxineolignanas, a partir de 0,09 g (0,97 mmol) de fenol, 0,33 g (1,07 mmol) de 2-bromo-1-(4-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona **70a**; 0,13 g (0,97 mmol) de K_2CO_3 e purificado por recristalização em acetona. O produto **71d**

(0,19 g; 0,56 mmol) foi obtido em 62% de rendimento como um sólido amarelo (pf. 113-116 °C).

(Espectro 47.1) RMN ^1H (600 MHz, Acetona- d_6): δ 8,46 (s, 1H); 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,48 (m, 2H); 7,39 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H); 7,28 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H); 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,70 (s, 2H); 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,72 (st, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

(Espectro 47.2) RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 193,2; 154,0; 141,8; 134,8; 130,8; 130,7; 130,5; 129,0; 128,6; 124,1; 120,5; 118,9; 116,0; 72,2; 28,2; 23,2; 14,0.

5.4. Avaliação Biológica: Especificação de materiais e equipamentos utilizados

5.4.1. Cultura Celular e Tratamento

As linhagens celulares de leucemia mielóide humana (KG-1, K-562, HL-60, NB4), linfoma de burkkit humano (RAMOS, RAJI), (JURKAT, CEM, MOLT-4), leucemia linfóide aguda da linhagem T humana (NALM-6, SUP-B15, RS4;11), adenocarcinoma de próstata humano (PC3, LNCaP), carcinoma de ovário humano (NCI/ADR), câncer do colo do útero humano (HeLa), adenocarcinoma de mamário humano (MCF-7), osteosarcoma humano (HOS, U-2 OS, MG-63), glioblastoma humano-astrocitoma (U-87 MG), glioblastoma humano (U-138 MG) e carcinoma pulmonar humano (NCI-H1299) foram encubadas com o meio RPMI suplementado com 10% de soro fetal bovino (Gibco 16000-044), 1% penicilina (10,000 IU/mL) e estreptomicina 10 mg/mL (15,070 Gibco) e mantidas a 37 °C em 95% de umidade, contendo 5% de CO_2 por 48 h.

5.4.2. Ensaio da viabilidade celular e citotoxicidade– MTT

Todas as etapas neste ensaio foram automatizadas por Liquid Handling Workstation epMotion[®] 5070 (Eppendorf, Vaudaux, Schonenbuch, Switzerland). As células foram distribuídas em 96 poços (100 μL cells/poço) e após o período de incubação de 48 h, foram expostas aos compostos sintetizados na concentração 10 μM . Após 24 h

de exposição a 37 °C, a viabilidade celular foi medida e determinada pelo método colorimétrico do MTT (brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil tetrazolium]), que tem como princípio a habilidade metabólica que células viáveis possuem de reduzir o sal solúvel tetrazolium (MTT) de coloração amarela, resultando em um produto chamado formazan, de cor púrpura. O formazan liberado no meio foi, então, dissolvido em uma solução contendo 150 µl de isopropanol e a densidade ótica foi medida por meio de um espectrofotômetro a 570 nm (Bio-Tek Power Wave XS). A absorbância dos poços contendo o controle (células tratadas com 0,1% de DMSO), o controle positivo (células tratadas com 10 µM de doxorrubicina) e dos poços contendo os compostos testados foram comparadas e a viabilidade celular foi então determinada. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição relativas ao controle (considerado como 100%) e a doxorrubicina foi utilizada como droga de referência. Os ensaios foram realizados em triplicata e os valores médios \pm DP foram utilizados para estimar a inibição da proliferação celular.

6. Bibliografia

1. Gottlieb, O. R.; Kaplan, M. A.; Borin, M. R.; *Biodiversidade: um Enfoque Químio-biológico*; Editora UERJ; Rio de Janeiro, RJ, 1996.
2. Correia, C. R. D.; Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 82.
3. (a) Canel, C.; Moraes, R. M.; Dayan, F. E.; Ferreira, D. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 115; (b) Srivastava, V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Gupta, M. M.; Khanuja, S. P. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5892; (c) Desbene, S.; Giorgi-Renault, S. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2002**, *2*, 71; (d) Lee, K. H. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 569.
4. Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Luqman, S.; Saikia, D.; Khanuja, S. P. S. *Med. Res. Rev.* **2010**, *30*, 603.
5. ACS, American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>> Acesso em 20/02/2017.
6. World Health Organization. WHO Cancer Factsheet N°297. Updated February 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>> Acesso em 12/03/2017.
7. National Cancer Institute-NCI. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>>. Acesso em: 14/03/2017.
8. World Health Organization. Diagnosis and Treatment. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/treatment/en/http://www.who.int/cancer/treatment/en/>>. Acesso em: 14/03/2017.
9. Graham L. Patrick. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 4ª ed. Oxford University Press: Oxford, 2009.
10. Spence, R. A. J.; Jonhston, P. G. Em *Oncology*; Jonhston, P. G., Oxford University Press: Oxford, 2001; Chabner, B. A.; Longo, D. L. Em *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*; 2ª ed. Lippincott-Raven: Filadélfia, 1996.
11. Twelves, C.; Jove, M.; Gombos, A.; Awada, A. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2016**, *100*, 74.
12. Bonassa, EMA. *Enfermagem em Quimioterapia*. Atheneu, 1998.
13. Sawyers, C. *Nature* **2004**, *432*, 294.
14. Jimeno, A.; Hidalgo, M. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2006**, *59*, 150–158.
15. Chabner, B. a; Roberts, T. G. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 65.

16. DeVita, V. T.; Chu, E. *Cancer Res.* **2008**, *68*, 8643.
17. Kumar, V.; Krishna, S.; Siddiqi, M. I. *Methods* **2015**, *71*, 64.
18. Kinghorn, A. D.; Carcache De Blanco, E. J.; Lucas, D. M.; Rakotondraibe, H. L.; Orjala, J.; Soejarto, D. D.; Oberlies, N. H.; Pearce, C. J.; Wani, M. C.; Stockwell, B. R.; Burdette, J. E.; Swanson, S. M.; Fuchs, J. R.; Phelps, M. A.; Xu, L.; Zhang, X.; Shen, Y. *Y. Anticancer Res.* **2016**, *36*, 5623.
19. Thakur, A.; Singla, R.; Jaitak, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 476.
20. Shah, U.; Shah, R.; Acharya, S.; Acharya, N. *Chin. J. Nat. Med.* **2013**, *11*, 16.
21. Montanari, C. A.; Bolzani, V. S. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 105.
22. Gottlieb, O. R. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1537.
23. Barata, L. E. S.; Baker, P. M.; Gottlieb, O. R.; Rùveda, E. A. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 783.
24. Vassão, D. G.; Kim, K.-W.; Davin, L. B.; Lewis, N. G.; Vassa, D. G.; Kim, K.-W.; Davin, L. B.; Lewis, N. G. *Compr. Nat. Prod. II Chem. Biol.* **2010**, 815.
25. Mollataghi, A.; Hadi, A. H. M.; Awang, K.; Mohamad, J.; Litaudon, M.; Mukhtar, M. *R. Molecules* **2011**, *16*, 6582.
26. Ribeiro, A. B.; Bolzani, V. D. S.; Yoshida, M.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Silva, D. H. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 526.
27. Lee, W. S.; Baek, Y. Il; Kim, J. R.; Cho, K. H.; Sok, D. E.; Jeong, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5623.
28. Salleh, W. M. N. H. W.; Ahmad, F.; Yen, K. H.; Zulkifli, R. M.; Sarker, S. D. *Phytochem. Lett.* **2016**, *15*, 168.
29. Huang, X. X.; Zhou, C. C.; Li, L. Z.; Peng, Y.; Lou, L. L.; Liu, S.; Li, D. M.; Ikejima, T.; Song, S. J. *Fitoterapia* **2013**, *91*, 217.
30. Scodro, R. B. L.; Pires, C. T. A.; Carrara, V. S.; Lemos, C. O. T.; Cardozo-Filho, L.; Souza, V. A.; Corrêa, A. G.; Siqueira, V. L. D.; Lonardoní, M. V. C.; Cardoso, R. F.; Cortez, D. A. G. *Phytomedicine* **2013**, *20*, 600.
31. Chen, S.; Huang, H. Y.; Cheng, M. J.; Wu, C. C.; Ishikawa, T.; Peng, C. F.; Chang, H. S.; Wang, C. J.; Wong, S. L.; Chen, I. S. *Phytochemistry* **2013**, *93*, 203.
32. León-Díaz, R.; Meckes-Fischer, M.; Valdovinos-Martínez, L.; Campos, M. G.; Hernández-Pando, R.; Jiménez-Arellanes, M. A. *Arch. Med. Res.* **2013**, *44*, 99.33.1 Shih, H. C.; Kuo, P. C.; Wu, S. J.; Hwang, T. L.; Hung, H. Y.; Shen, D. Y.; Shieh, P. C.; Liao, Y. R.; Lee, E. J.; Gu, Q.; Lee, K. H.; Wu, T. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1439.

34. Kuo, W. L.; Chung, C. Y.; Hwang, T. L.; Chen, J. J. *Phytochemistry* **2013**, *85*, 153.
35. Oh, J. H.; Kang, L. La; Ban, J. O.; Kim, Y. H.; Kim, K. H.; Han, S. B.; Hong, J. T. *Chem. Biol. Interact.* **2009**, *180*, 506.
36. Koroishi, A. M.; Foss, S. R.; Cortez, D. A. G.; Ueda-Nakamura, T.; Nakamura, C. V.; Dias Filho, B. P. *J. Ethnopharmacol.* **2008**, *117*, 270.
37. Pinheiro, A. A. C.; Borges, R. S.; Santos, L. S.; Alves, C. N. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2004**, *672*, 215.
38. Nêris, P. L. N.; Caldas, J. P. A.; Rodrigues, Y. K. S.; Amorim, F. M.; Leite, J. A.; Rodrigues-Mascarenhas, S.; Barbosa-Filho, J. M.; Rodrigues, L. C.; Oliveira, M. R. *Exp. Parasitol.* **2013**, *135*, 307.
39. Aveniente, M.; Pinto, E. F.; Santos, L. S.; Rossi-Bergmann, B.; Barata, L. E. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7337.
40. Cassamale, T. B.; Costa, E. C.; Carvalho, D. B.; Cassemiro, N. S.; Tomazela, C. C.; Marques, M. C. S.; Ojeda, M.; Matos, M. F. C.; Albuquerque, S.; Arruda, C. C. P.; Baroni, A. C. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 1217.
41. Cabral, M. M. O.; Barbosa-Filho, J. M.; Maia, G. L. A.; Chaves, M. C. O.; Braga, M. V.; De Souza, W.; Soares, R. O. A. *Exp. Parasitol.* **2010**, *124*, 319.
42. Syu, W. J.; Shen, C. C.; Lu, J. J.; Lee, G. H.; Sun, C. M. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 530.
43. Ponci, V.; Figueiredo, C. R.; Massaoka, M. H.; De Farias, C. F.; Matsuo, A. L.; Sartorelli, P.; Lago, J. H. G. *Molecules* **2015**, *20*, 12757.
44. Amblard, F.; Govindarajan, B.; Lefkove, B.; Rapp, K. L.; Detorio, M.; Arbiser, J. L.; Schinazi, R. F. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4428.
45. Moriyama, M.; Huang, J. M.; Yang, C. S.; Hioki, H.; Kubo, M.; Harada, K.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4243.
46. Yang, E. J.; Lee, J. Y.; Park, S. H.; Lee, T.; Song, K. S. *Food Chem. Toxicol.* **2013**, *56*, 304.
47. Kim, K. H.; Choi, J. W.; Ha, S. K.; Kim, S. Y.; Lee, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 409.
48. a) Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1493-1523; b) Ayers, S.; Vlietinck, A.; Pieters, L. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 201.
49. Bold, R.J.; Termulen, P.M.; Macconey, D.J. *Surg. Oncol.* **1997**, *6*, 133.

50. National Cancer Institute-NCI. Disponível em:
<<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>>. Acesso em:
13/03/2017.
51. Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. C. B.; Montanari, C. A.; Donicci, C. L.; Lopes, M. T. P. *Quim. Nova* **2005**, 28, 118.
52. Murad, A.M.; Katz, A.; *Oncologia: Bases Clínicas do Tratamento*; Guanabara: Rio de Janeiro, 1996.
53. Fhehn, R. *Carcinogenesis* **1997**, 18, 1439.
54. Instituto Nacional do Câncer-INCA. Disponível em:
<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>>. Acesso em:
25/03/2017.
55. Instituto Nacional de Câncer. *Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço*.3ª ed. INCA: Rio de Janeiro, 2008.
56. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J.; Renderson, G. *Rang & Dale Farmacologia*. 7ª ed. Elsevier Editora Ltda: Rio de Janeiro-RJ, 2012.
57. Khodjakov, A.; Rieder, C. L. *J. Biol.* **2009**, 8, 88.
58. Belizário, J. E. *Ciência Hoje* **2002**, 31, 50.
59. Rivoire, W. A.; Corleta, H. V. E.; Brum, I. S.; *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.* **2006**, 6, 447.
60. Ward, L. S. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **2002**, 46, 351.
61. Malumbres, M.; Barbacid M. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, 9, 153.
62. Foye, W. O.; Sengupta, S. K. Em *Principles of Medicinal Chemistry*; Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A., eds. Williams & Wilkins: Baltimore, 1996.
63. Rubens, R.D; Coleman, R.E. *Cancer Treat. Rev.* **1999**, 25, 1.
64. Terwogt, J. M. M; Schellens, J.H.M; Huink, W.W.B; Beijnen, J. *Cancer Treat. Rev* **1998**, 25, 83.
65. National Cancer Institute-NCI. Disponível em:
<<https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer.html>>. Acesso em:
11/04/2017.
66. Farber S, Diamond, L.K.; Mercer, R. D.; Robert, S. F.; James, A.; Wolf. *N. Engl. J. Med.* **1948**, 238, 787.

67. American Cancer Society - ACS. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-chemo.html>>. Acesso em: 12/04/2017.
68. Klareskog, L.; Van der Heijde, D.; de Jager, J. P.; Gough, A.; Kalden, J.; Malaise, M.; Martín Mola, E.; Pavelka, K.; Sany, J.; Settas, L.; Wajdula, J.; Pedersen, R.; Fatenejad, S.; Sanda, M. *Lancet*. **2004**, 363, 675.
69. Chabner, B. A.; Calabresi, P. Em *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*; Goodman, L. S.; Gilman, A., eds.; Mc Graw Hill: Rio de Janeiro, 1995.
70. Azevedo, D. R.; De Barros, M. C. M.; Muller, M. C. *Pisconcologia e interdisciplinaridade: Uma experiência na educação a distância*. Ed Pucrs: Rio Grande do Sul, 2004.
71. Fonseca, S.M.M.; Machado, R. C. L.; Paiva, D. R. S.; Almeida, E. P. M.; Massunaga, V. M.; Rotea Júnior, W.; Koike, C. T.; Tadokoro, H. *Manual de quimioterapia antineoplásica*, Reichmann & Affonso, Rio de Janeiro, 2000.
72. Chabner, B. A.; Longo, D.L. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. 4^a ed. Williams and Wilkens; Philadelphia, 2006.
73. (a) Hopkins, P. B.; Millard, J. T.; Woo, J.; Weidner, M. F.; Kirchner, J. J.; Sigurdsson, S. T.; Raucher, S.; *Tetrahedron* **1991**, 47, 2475; (b) Kohn, K. W. In *Topics in Structural & Molecular Biology: Molecular Aspects of Anti-cancer Drug Action*; Neidle, S.; Waring, M., eds.; Verlag Chemie: Weinheim, **1994**, 315; (c) Lawley, P. D.; *BioEssays* **1995**, 17, 561; (d) Gniazdowski, M.; Cera, C.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 619; (e) Paustenbach, D. J.; Finley, B. L.; Kacew, S.; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1996**, 211, 211.
74. Gilman, A.; Phillips, F. S.; Haskel, C. M. *Science* **1946**, 103, 409.
75. Lash, B. W.; Gilman, P. B. In *Cancer Immunotherapy: Immune Suppression and Tumor Growth: Second Edition*; **2013**, 167.
76. Rajski, S. R.; Williams, R. M.; *Chem Rev.* **1998**, 98, 2723.
77. Instituto nacional do Câncer - INCA. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101http://www.cancer.gov/cancertopic/cancerlibrary/what-is-cancer>. Acesso em 11/11/2014.
78. Chu, C. S.; Rubin, S. C. Basic Principles of Chemotherapy; In DiSaia, P. J.; Creasman, W. T.; Mannell, R. S.; McMeekin, S.; Mutch, D. G. *Clinical Gynecologic Oncology*, 4^a ed., Elsevier: Philadelphia, **2018**.

79. Cummings, J.; Cohen, A. S.; Hulse, R.; Post, D. E.; Redi, M. H.; Perkins, J.; *Eur. J. Cancer* **1991**, *27*, 532.
80. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Química Medicinal – As bases Moleculares da Ação dos Fármacos, 2° ed.; **2008**, ArtMed; Porto Alegre.
81. Lemke, J. L.; Williams, D. A.; Roche, V. F.; Zito, S. W.; Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 7° ed.; **2013**, Lippincott Williams e Wilkins, Wolters Kluwer business, Philadelphia.
82. Discovery and development of tubulin inhibitors, disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Discovery_and_development_of_tubulin_inhibitors#mw-navigation> Acesso em 10 de Novembro de 2014.
83. Brandão, H. N.; David, J. P.; Couto, R. D.; Nascimento, J. A. P.; David, J. M. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 1359.
84. Bhushan, P.; Ashok, D. B. V.; Mukund, C. *Curr. Sci.* **2004**, *86*, 789.
85. Fumagali, E.; Gonçalves, R. A. C.; Machado, M. D. F. P. S.; Vidoti, G. J.; De Oliveira, A. J. B. *Braz. J. Pharmacogn.* **2008**, *18*, 627.
86. Gottlieb, O. R. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1715.
87. Mendelsohn, R.; Balick, M. *Econ. Bot.* **1995**, *49*, 223.
88. Dixon, R. A. *Curr. Opin. Biotech.* **1999**, *10*, 192.
89. Gottlieb, O. R.; Yoshida, M. *Quim. Nova* **1984**, 250.
90. Haworth, R. D. Natural Resins. Annu. Rep. Progr. Chem. **1937**, *33*, 266.
91. Haworth, R. D. *J. Chem. Soc.* **1942**, 448.
92. Gottlieb, O. R. *Fortschr. Chem. Org. Naturstoff.* **1978**, *35*, 1.
93. Gottlieb, O. R. *Revista Acta Amazon.* **1988**, *18*, 333.
94. Alicia, V.; Loong, B.; Ting, K.; Loh, S. H.; Yong, K.; Low, Y.; Kam, T.; Lim, K. *Phytochemistry* **2015**, *109*, 96.
95. Ti, H.; Wu, P.; Xu, L.; Wei, X. *Nat. Prod. Res.* **2017**, *2*, 1.
96. Yang, Y.; Qin, Y.; Meng, Y.; Xia, C.; Gao, X.; Hu, Q. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, *52*, 43.
97. Li, J.; Xu, P.; Tan, L.; Zou, Z.; Wang, Y.; Long, H. *Fitoterapia* **2017**, *119*, 45.
98. Zhang, D. B.; Chen, J. J.; Zhang, L.; Song, Q. Y.; Gao, K. *Phytochem. Lett.* **2014**, *10*, 76.
99. Huang, X.; Zhou, C.; Li, L.; Li, F.; Lou, L.; Li, D.; Ikejima, T.; Peng, Y.; Song, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5599.

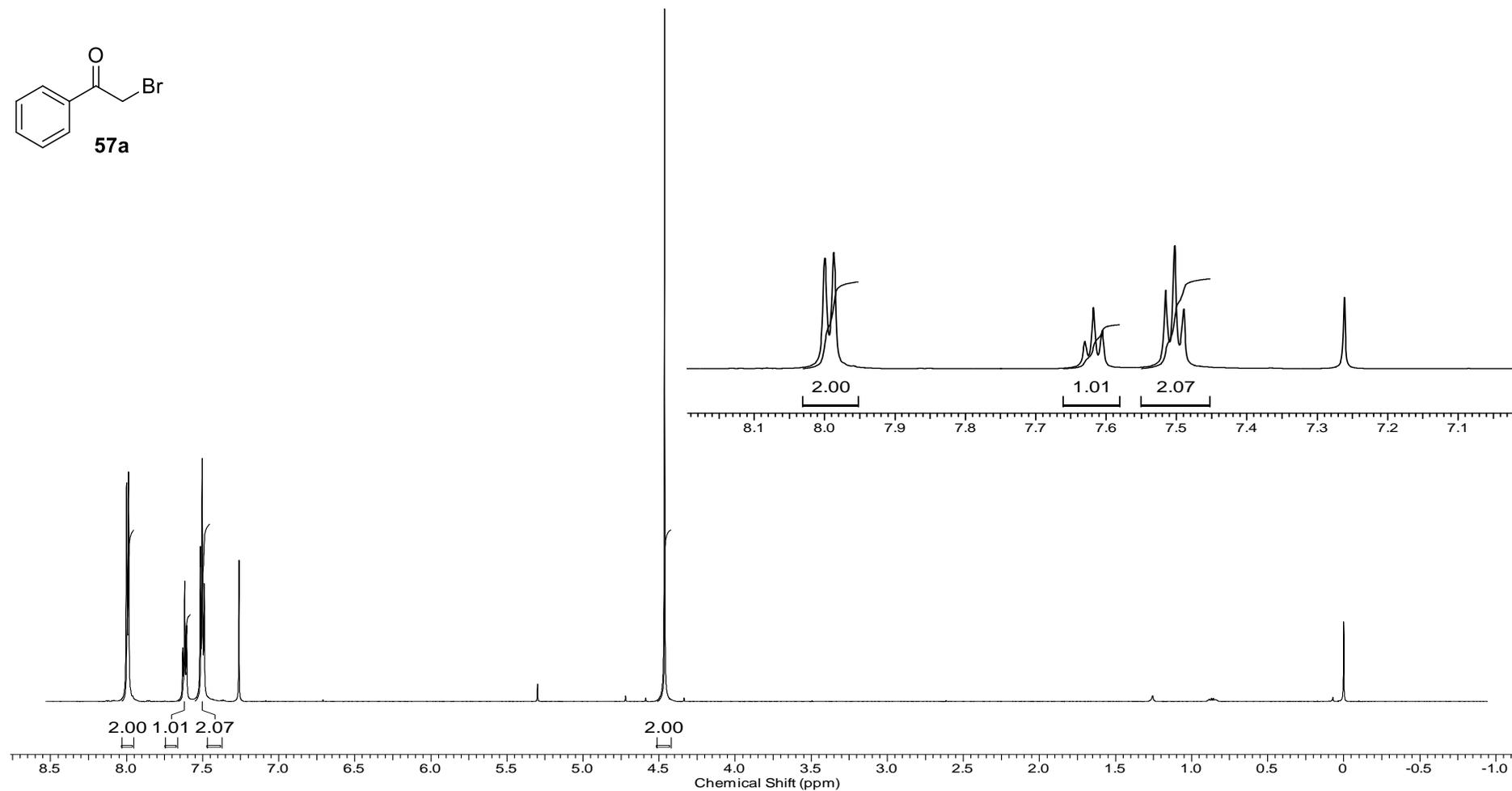
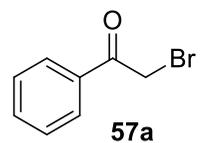
100. Barata, L. E. S.; Santos, L. S. *Cienc. Cult.* **1984**, *36*, 499.
101. Forrest, J. E.; Heacock, R. A.; Forrest, T. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1974**, *1*, 205.
102. Zanarotti, A. *J. Chem Res.* **1983**, *M*, 2619.
103. Zanarotti, A. *J. Chem Res.* **1983**, *S*, 306.
104. Zachino, S. A.; Badano, H. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 830.
105. Vaz, W. F.; Custodio, J. M. F.; Silveira, R. G.; Castro, A. N.; Campos, C. E. M.; Anjos, M. M.; Oliveira, G. R.; Valverde, C. *RSC Adv.* **2016**, 79215.
106. Nishiyama, A.; Eto, H.; Terada, Y.; Iguchi, M.; Yamamura, S. *Chem. Farm. Bull.* **1983**, *31*, 2834.
107. Adler, E.; Delim, S.; Miksche, G. E.; *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 1035.
108. Konya, K.; Varga, Z.; Antus, A. *Phytomedicine* **2001**, *8*, 454
109. Rye, C.E.; Barker, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 240
110. Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569.
111. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
112. Lundberg, P.; Hawker, C. J.; Hult, A.; Malkoch, M.; *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 998.
113. Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696.
114. Vieira, R. A. G.; Souza, R. T.; Melo, F. C. O.; Holanda, H. B. *Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação* **2014**, *1*, 50.
115. Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y. C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7697.
116. Manetsch, R.; Krasinski, A.; Radic, Z.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809.
117. Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López, O.; *Synthesis* **2007**, *11*, 1589.
118. Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Brondi, R.; Freitas, R. P.; Santos, L. J. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791.
119. Dzhuraev, A. D.; Mkshumov, A. G.; Karimukova, K. M.; *Russ. Pharmacol. Toxicol.* **1991**, *2*, 140.
120. Behbehani, H.; Ibrahim, H. M.; Makhseed, S.; Mahmoud, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1813.

121. Appendino, G.; Bacchiega, S.; Minassi, A.; Cascio, M. G.; Petrocellis, L.; Marzo, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9312.
122. Pagliali, F.; Pirali, T.; Del Grosso, E.; Brisco, R. D.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 467.
123. a) Böhm, R.; Karov, C. *Pharmazie* **1981**, *36*, 243; b) Godovikova, T. I.; Ignat'eva, E. L.; Khmel'nitskii, L. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 113.
124. Hager, C.; Miethchen, R.; Reinke, H. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 135.
125. Saravanan, N.; Yusuff, K. K. M.; *Transition Met. Chem.* **1996**, *21*, 464.
126. Pechmann, H. V.; *Ber.* **1888**, *21*, 2756.
127. a) Hauptman, S.; Wilde, H.; Moser, K.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3295. b) Sieler, J.; Wilde, H.; Hauptman, S.; *Z. Chem.* **1971**, *11*, 179.
128. Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94.
129. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.
130. Tornfe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
131. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
132. Barata, L. E. S.; Santos, L. S.; Ferri, P. H.; Phillipson, J. D.; Paine, A.; Croft, S. L. *Phytochemistry* **2000**, *55*, 589.
133. Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6883.
134. Iskra, J.; Stavber, S.; Zupan, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 893.
135. Yin, G.; Gao, M.; She, N.; Hu, S.; Wu, A.; Pan, Y. *Synthesis* **2007**, *1*.
136. Reddy, M. M.; Kumar, M. A.; Swamy, P.; Narender, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *5*, 6554
137. Kumar, S.; Prasant, A.; Krupadanam, D. G. L.; Kumar, K. A. *Indian J. Chem.* **2012**, *51 B*, 658.
138. Habeeb, A. G.; Rao, P. N. P. & Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039.
139. Kaila, N.; Janz, K.; DeBernardo, S.; Bedard, P. W.; Camphausen, R. T.; Tam, S.; Tsao, D. H. H.; Keith, J. C.; Nickerson-Nutter, C.; Shilling, A.; Young-Sciame, R.; Wang, Q. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 21.
- 140 Souza, G. C.; Nowill, A. E.; Santos, L. S.; Barata, L. E. S.; Andrade, C. K. Z. **2017**. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20170075>>.
141. Gülçin, I. *Toxicology* **2006**, *217*, 213.
142. Sova, M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 749.

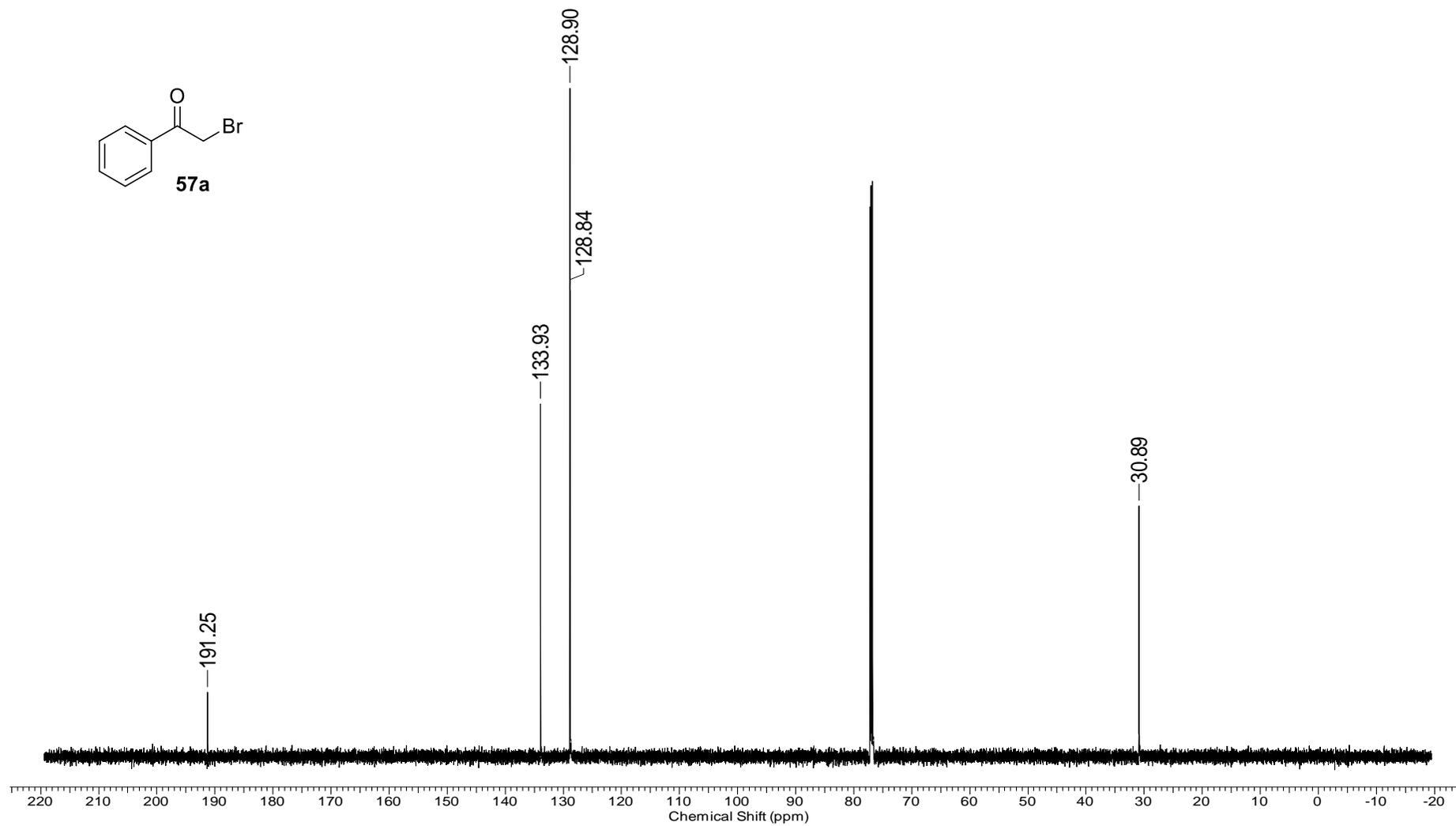
143. De, P.; Baltas, M.; Bedos-Belval, F. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1672.
144. Li, Q. F.; Shi, S. L.; Liu, Q. R.; Tang, J.; Song, J.; Liang, Y. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2008**, *40*, 1918.
145. Liang, C.; Pei, S.; Ju, W.; Jia, M.; Tian, D.; Tang, Y.; Mao, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *133*, 319.
146. Marder, M.; Blank, V. C.; Roguin, L. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2966.
147. Kovačević, I.; Popsavin, M.; Benedeković, G.; Kesić, J.; Kojić, V.; Jakimov, D.; Srđić-Rajić, T.; Bogdanović, G.; Divjaković, V.; Popsavin, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 293.
148. Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Ghebru, M.; Werbovets, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 254.
149. Fang, X. *et al. Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, *346*, 292.
150. Hall, John J. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5146.
151. Alanazi, A. M.; El-Azab, A. S.; Al-Swaidan, I. A.; Maarouf, A. R.; El-Bendary, E. R.; Abu El-Enin, M. A.; Abdel-Aziz, A. A. M. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 6129.
152. Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.
153. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed.; Pergamon Press: New York, 1998.

Anexos

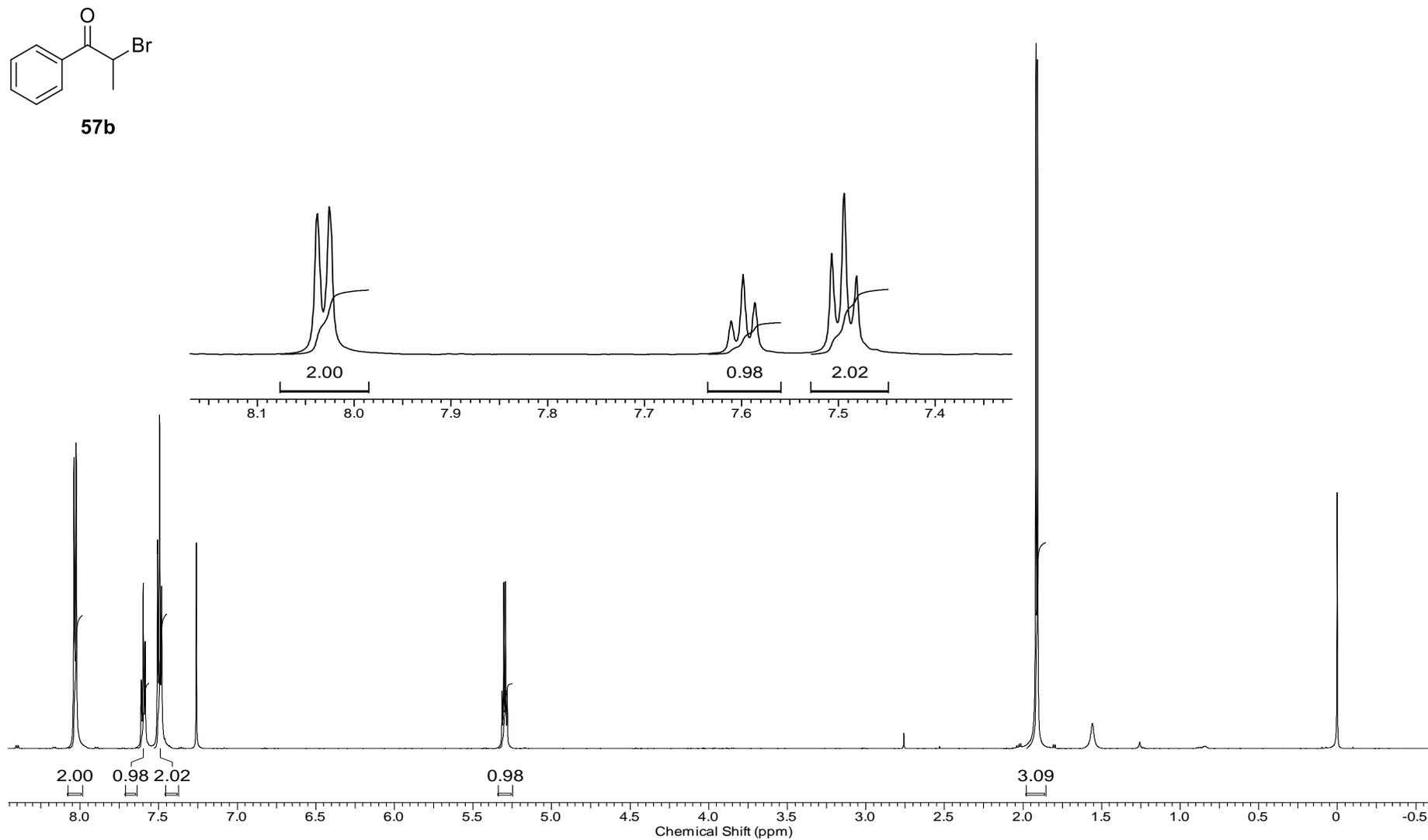
7. Anexos



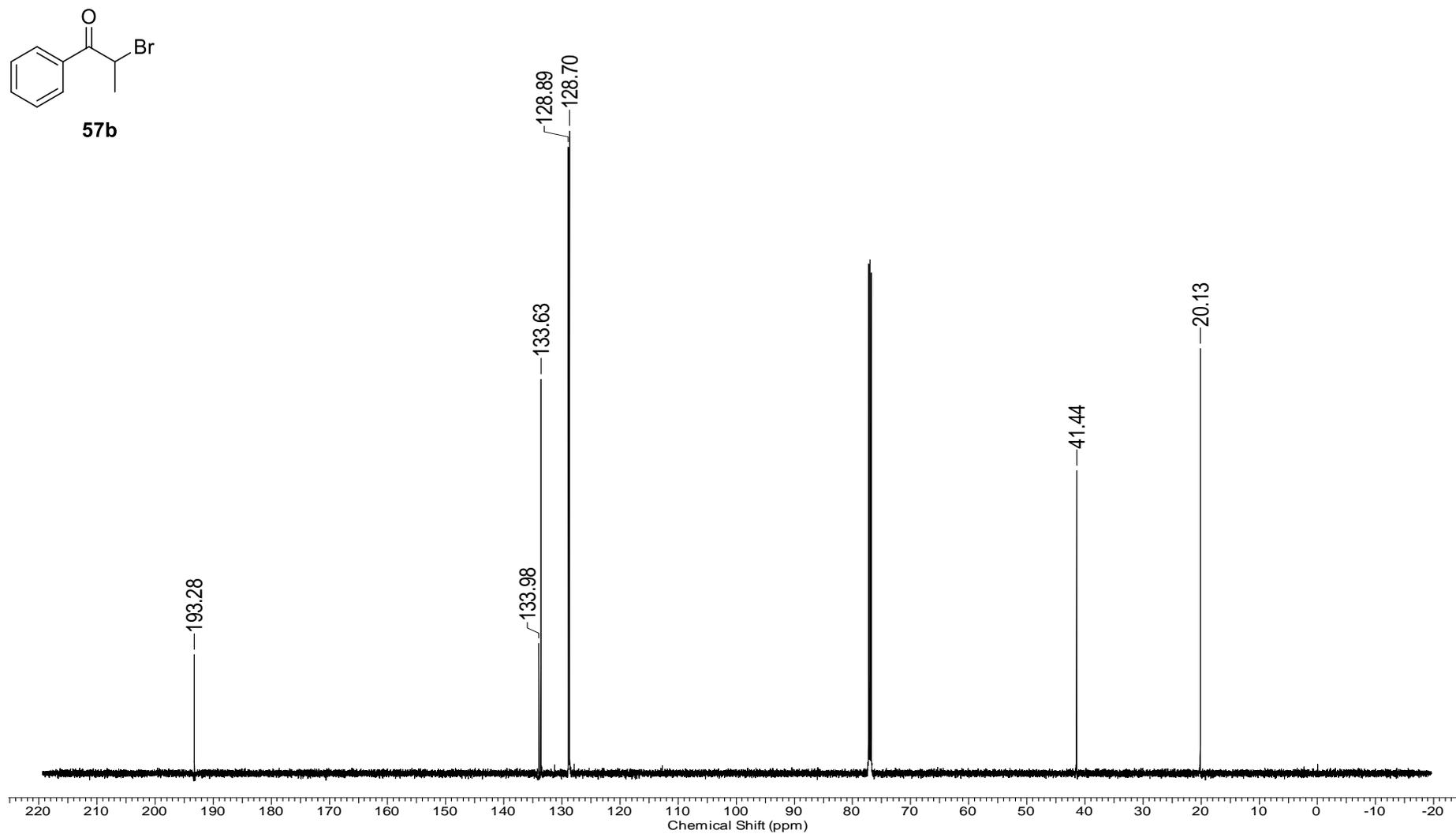
Espectro 1.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **57a**.



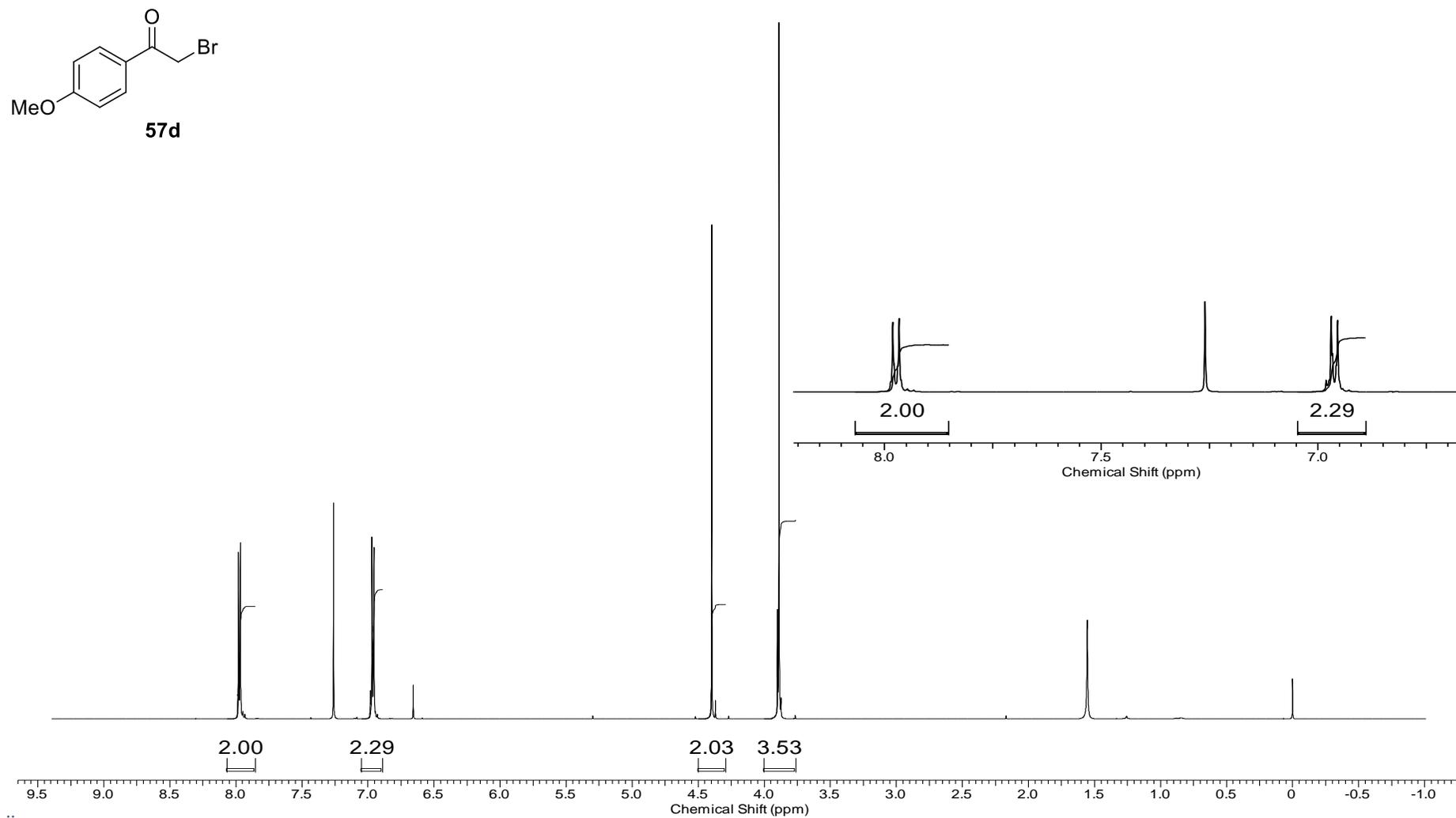
Espectro 1.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **57a**.



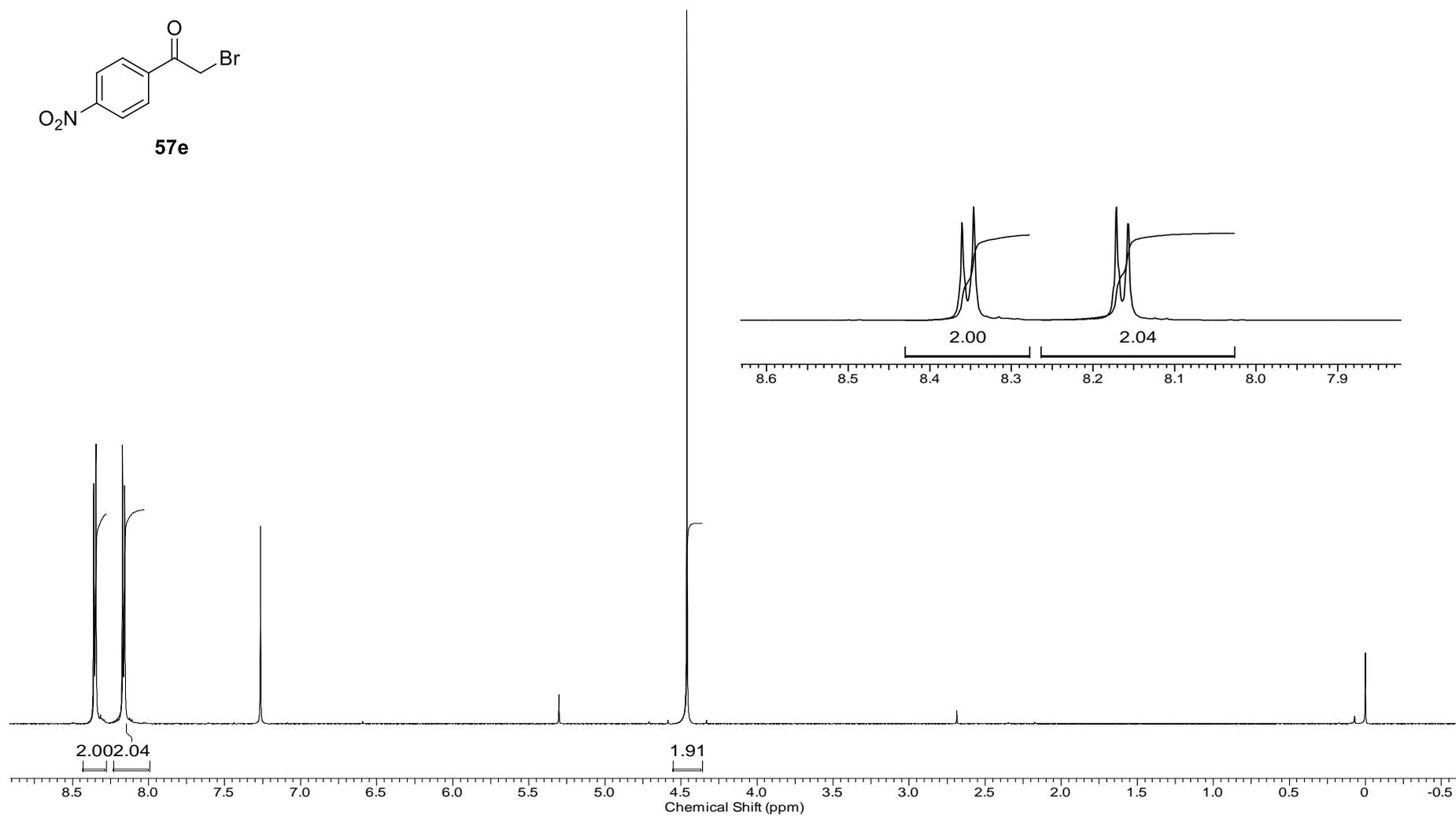
Espectro 2.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **57b**.



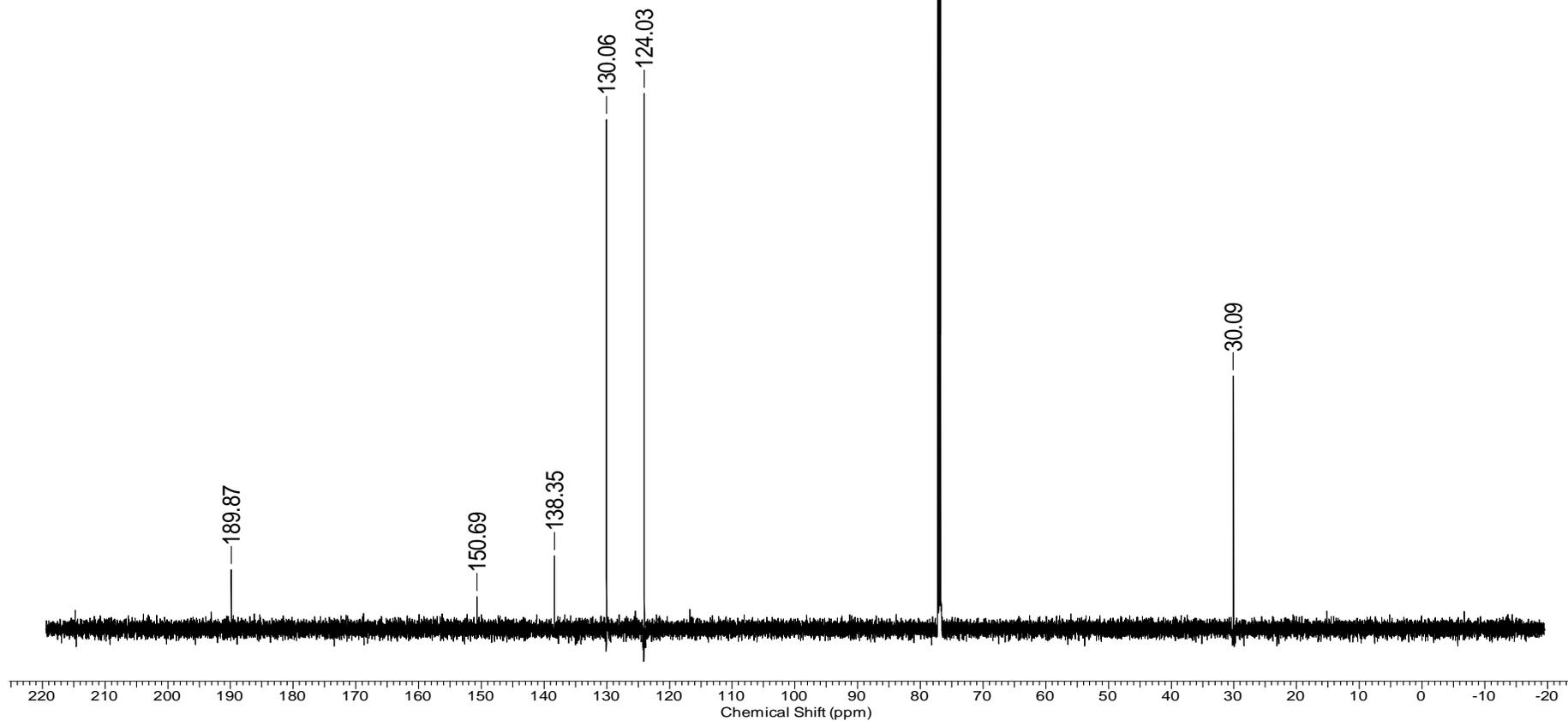
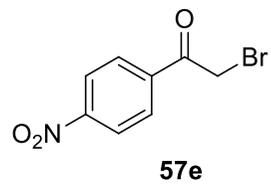
Espectro 2.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **57b**.



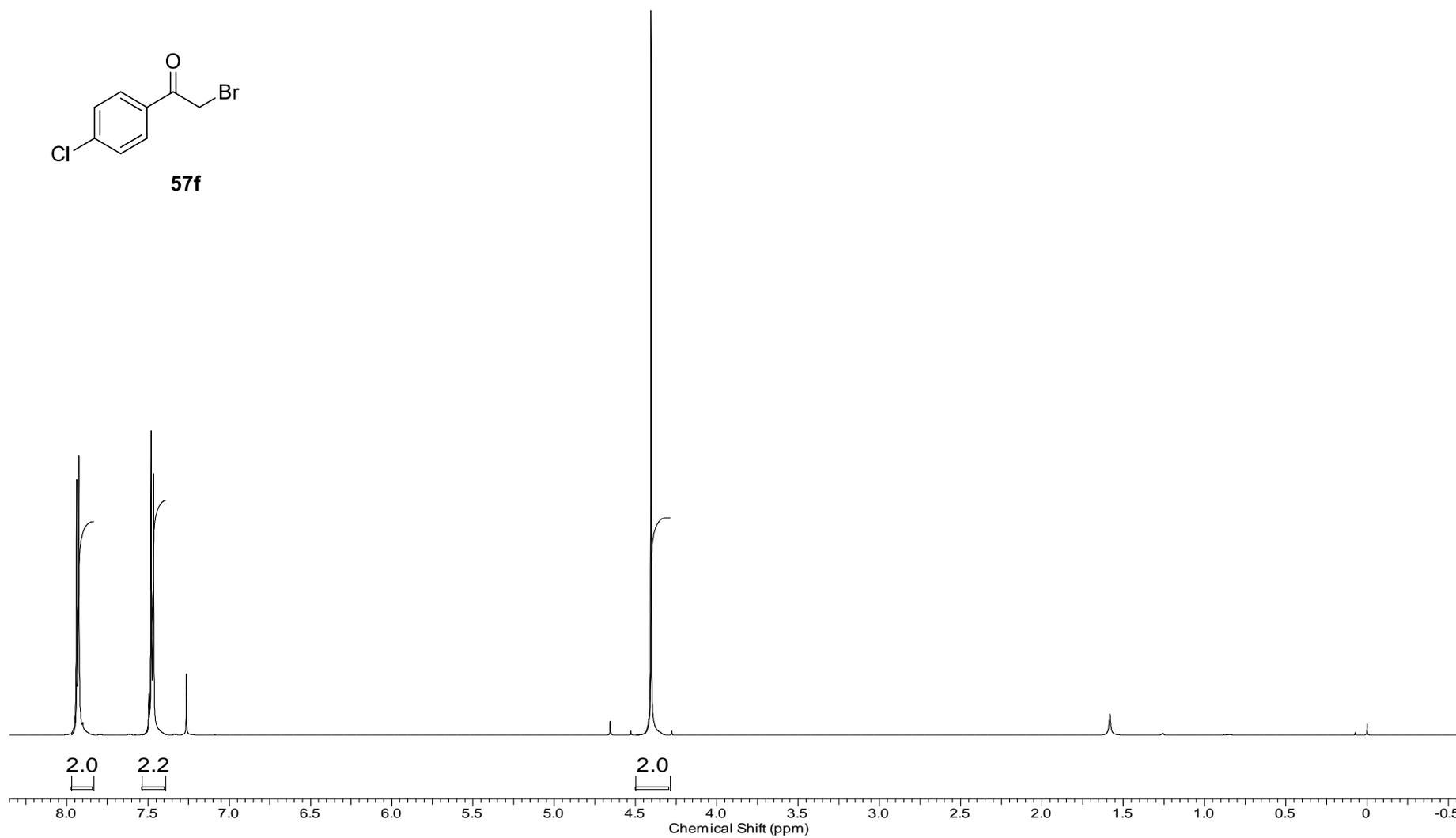
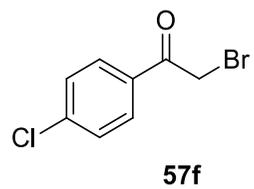
Espectro 3.1. Espectro de RMN 1H (600 MHz, CDCl₃) do composto **57d**.



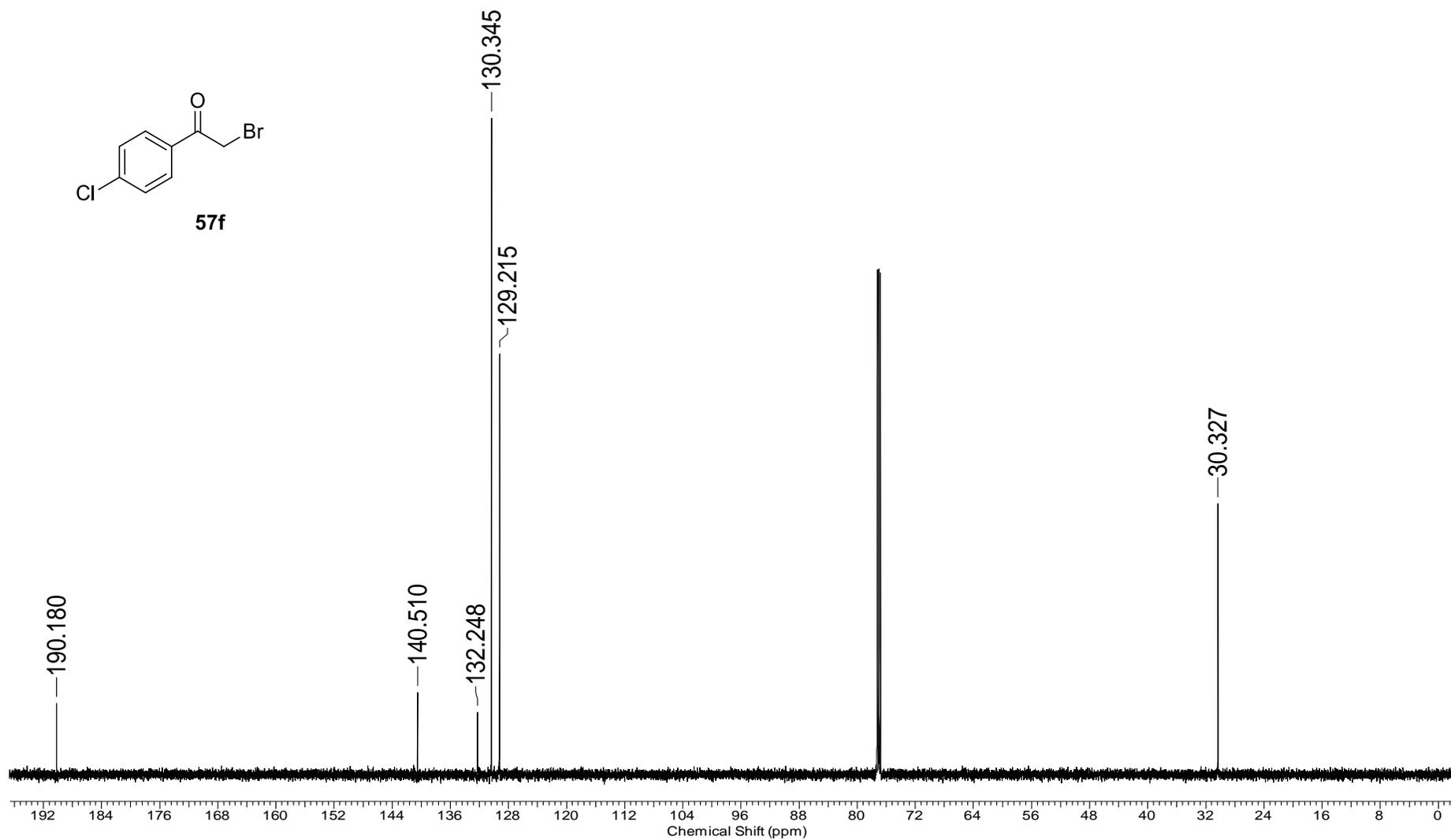
Espectro 4.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **57e**.



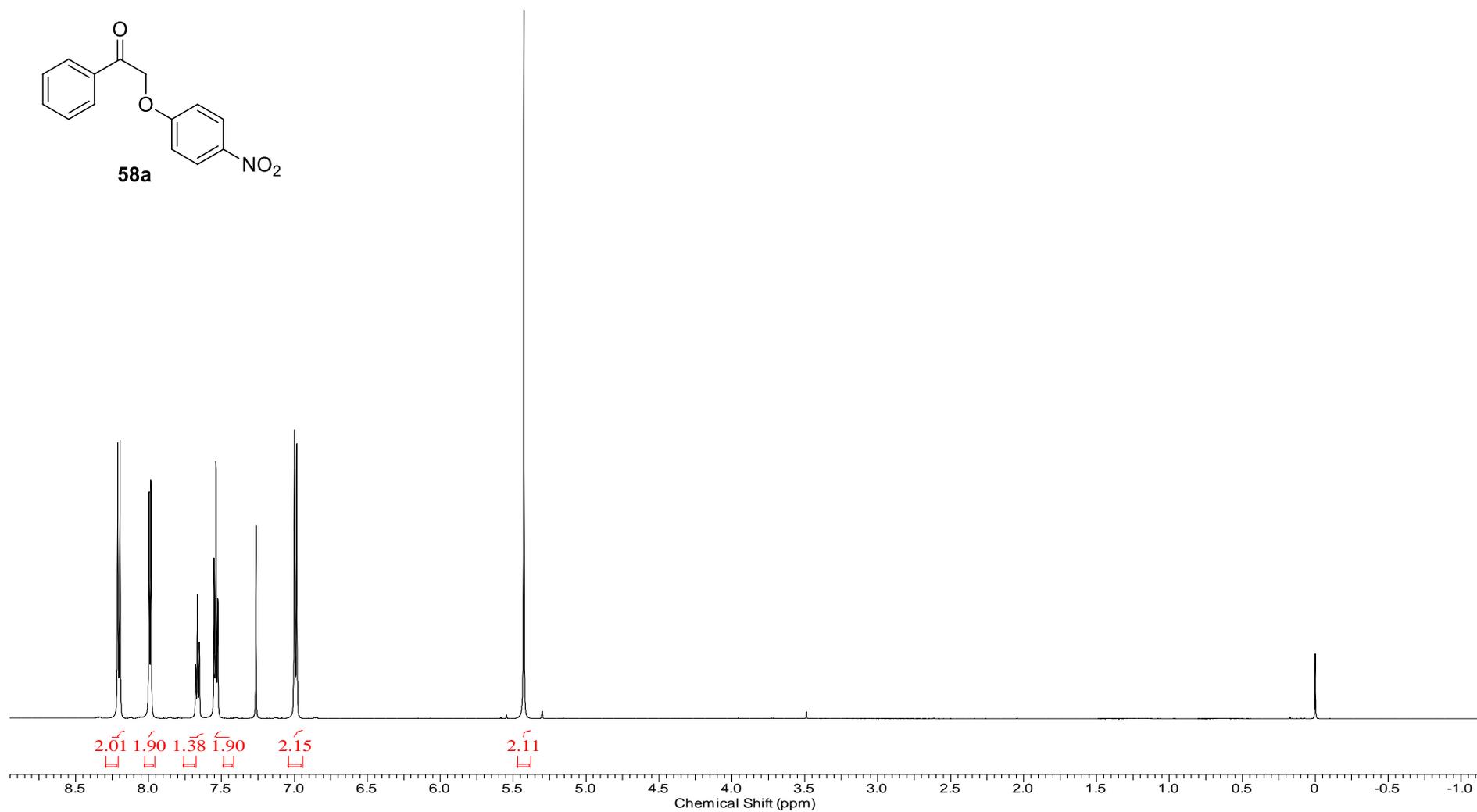
Espectro 4.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **57e**.



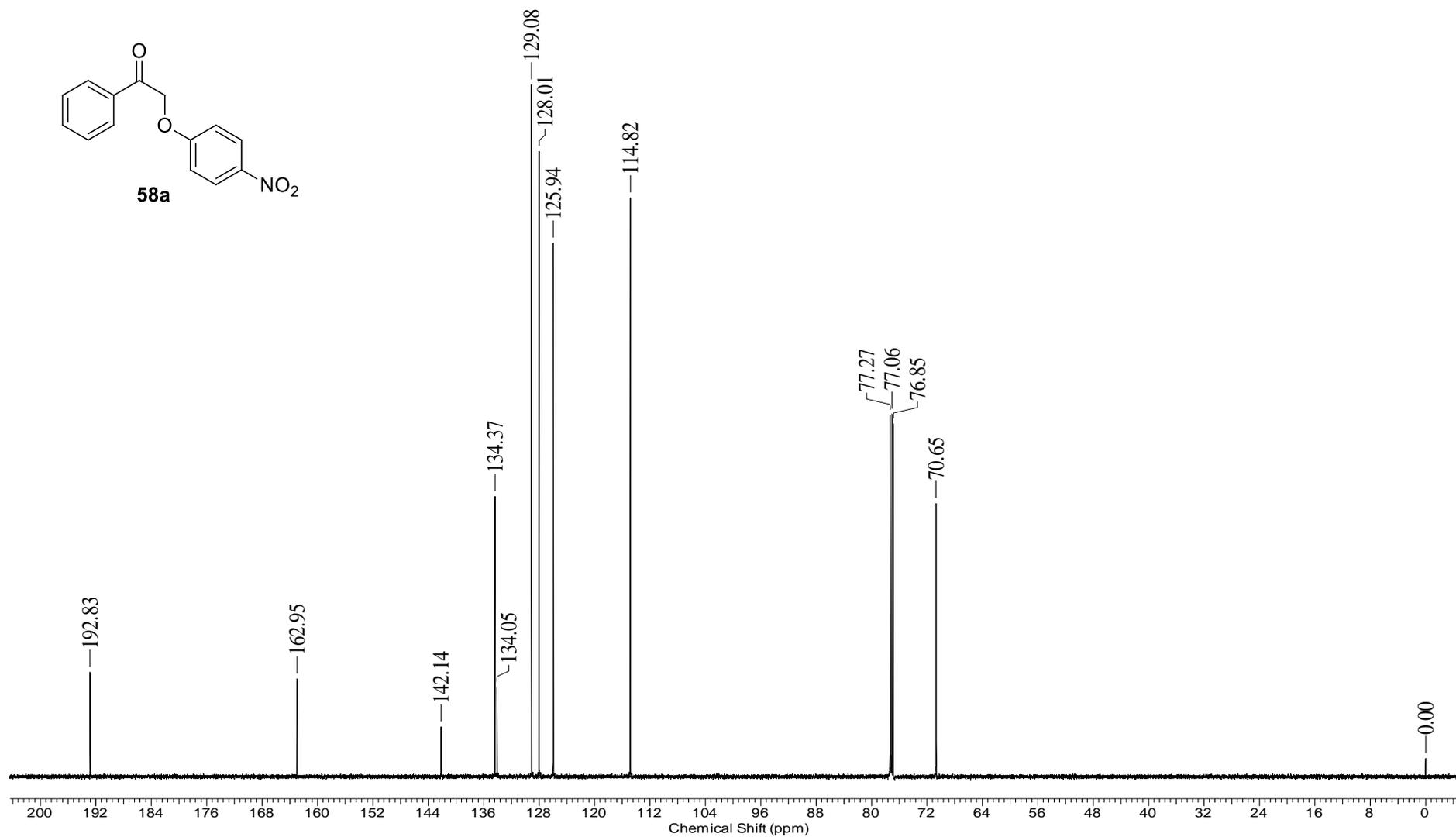
Espectro 5.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **57f**.



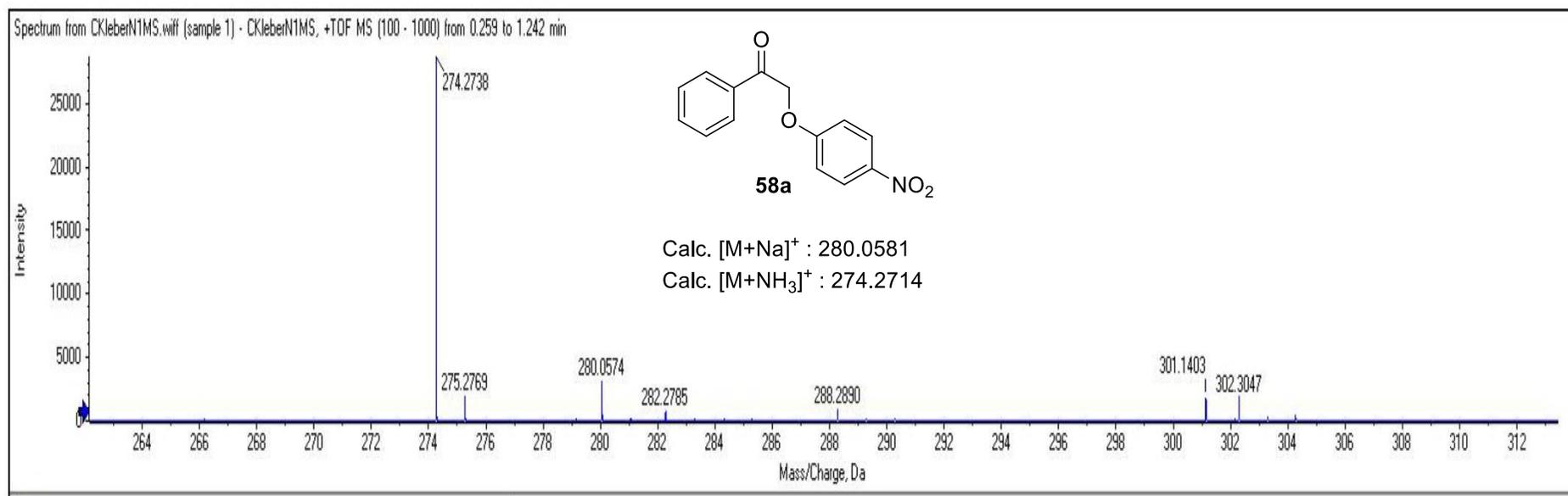
Espectro 5.2. Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **57f**.



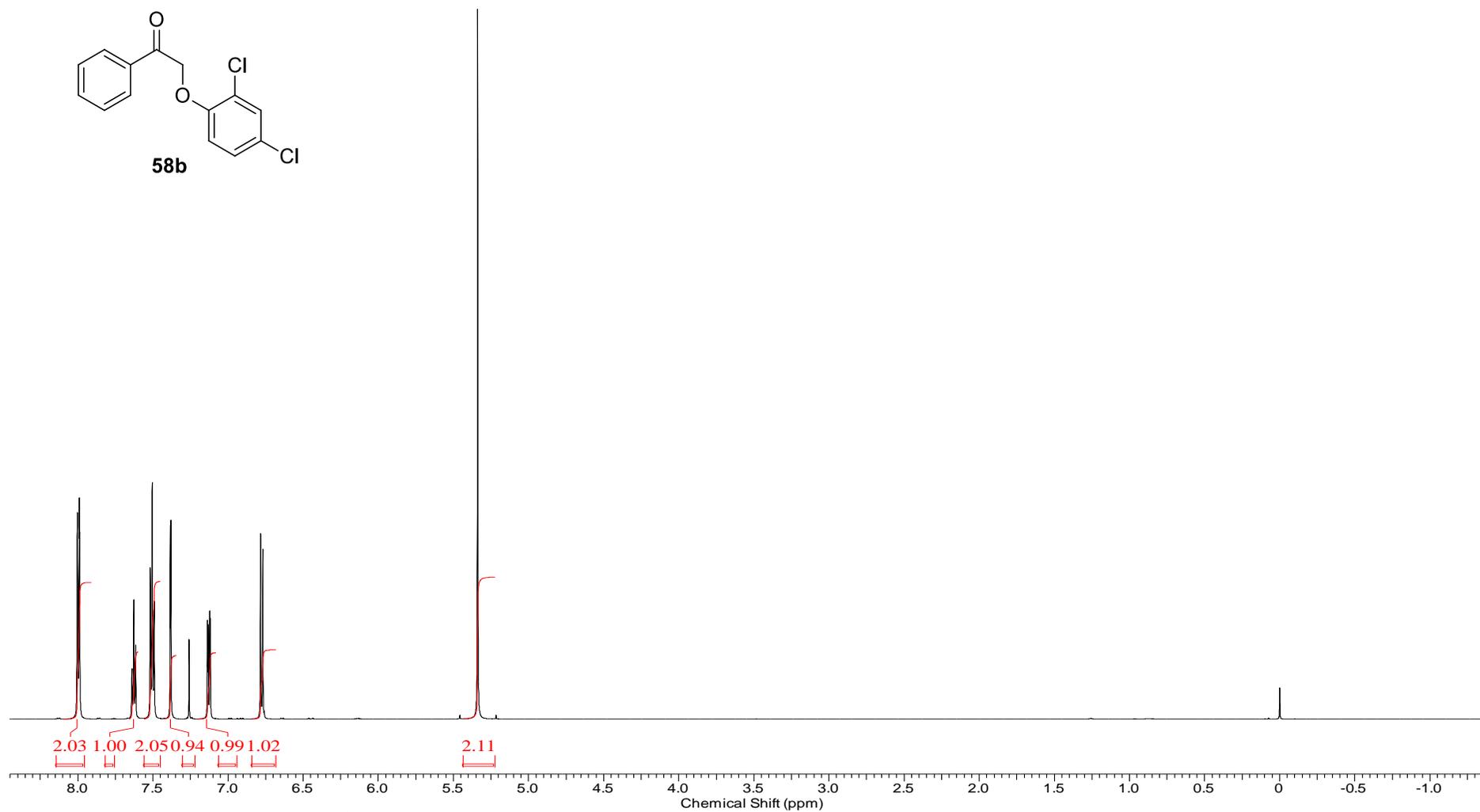
Espectro 6.1. Espectro de RMN 1H (600 MHz, CDCl₃) do composto **58a**.



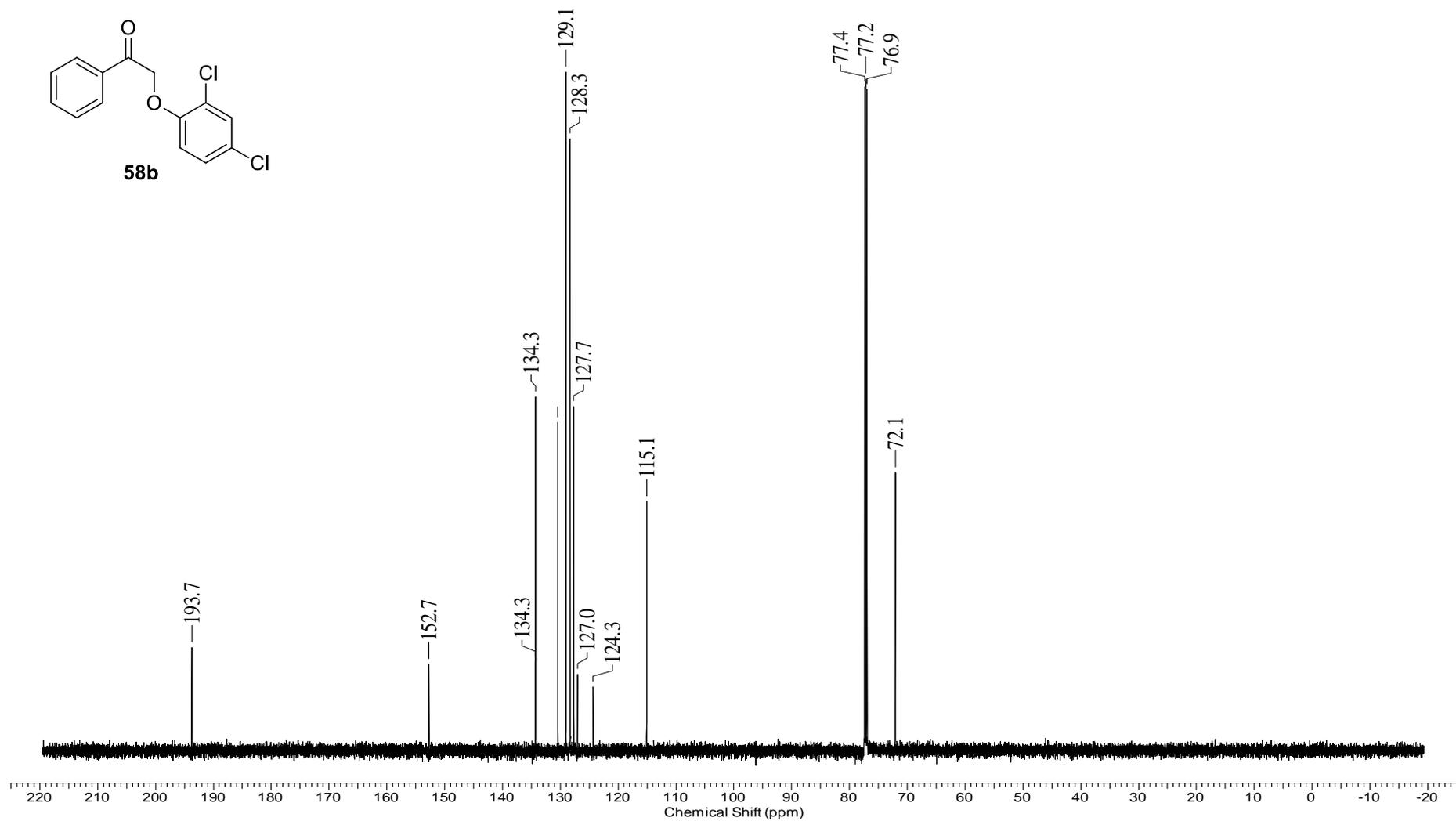
Espectro 6.2. Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **58a**.



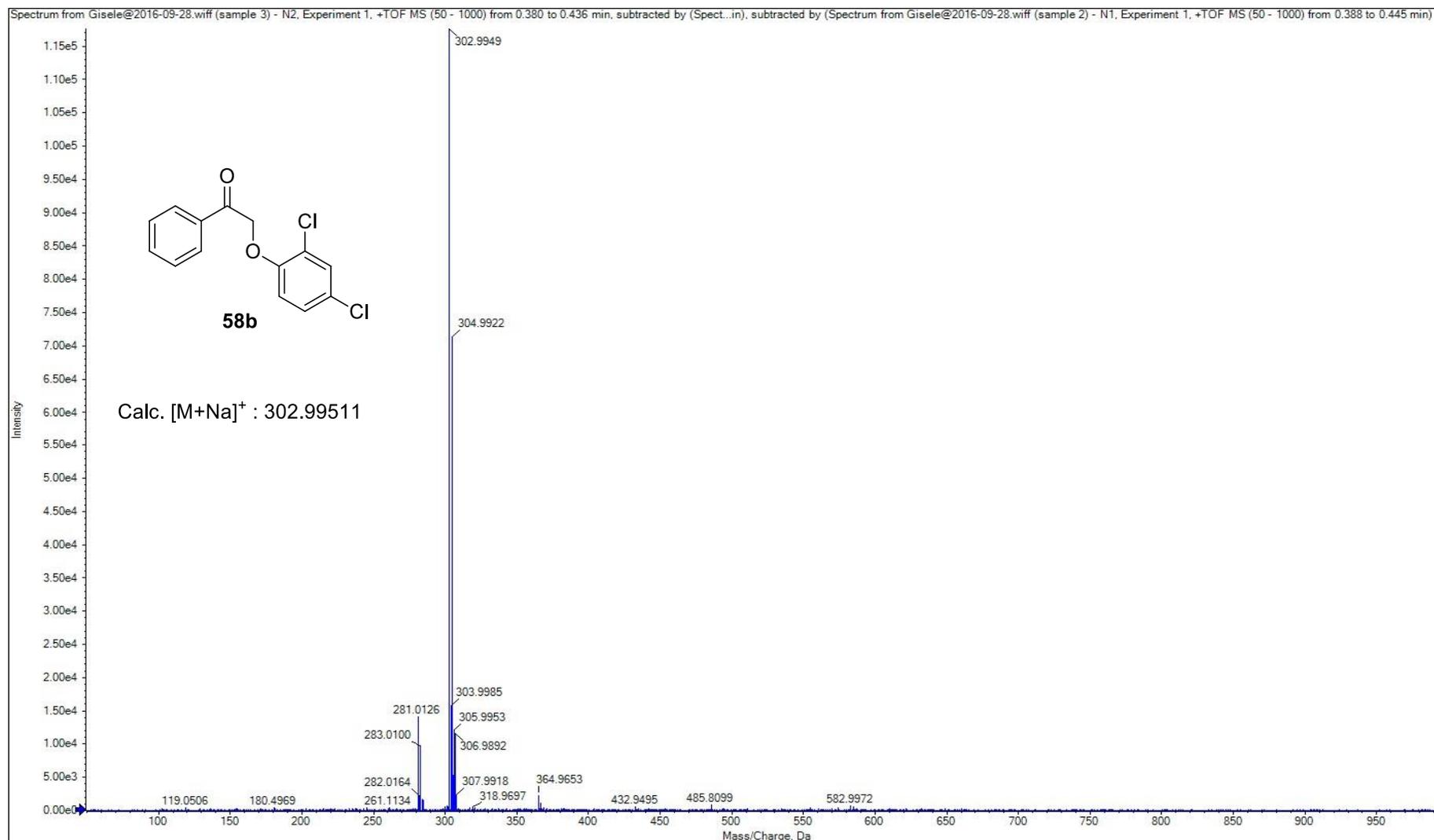
Espectro 6.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **58a**.



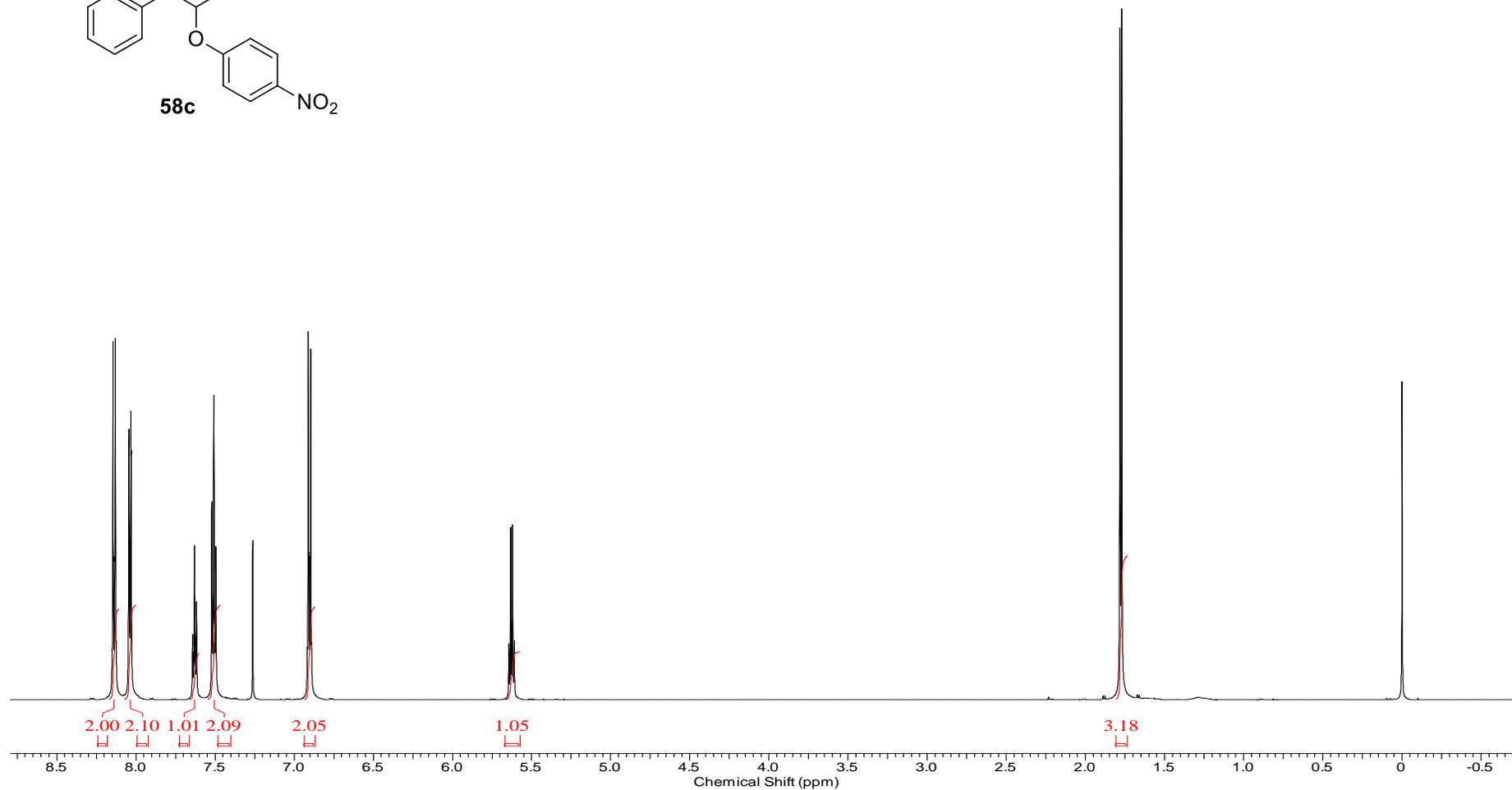
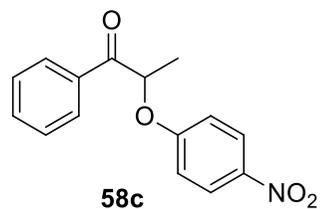
Espectro 7.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **58b**.



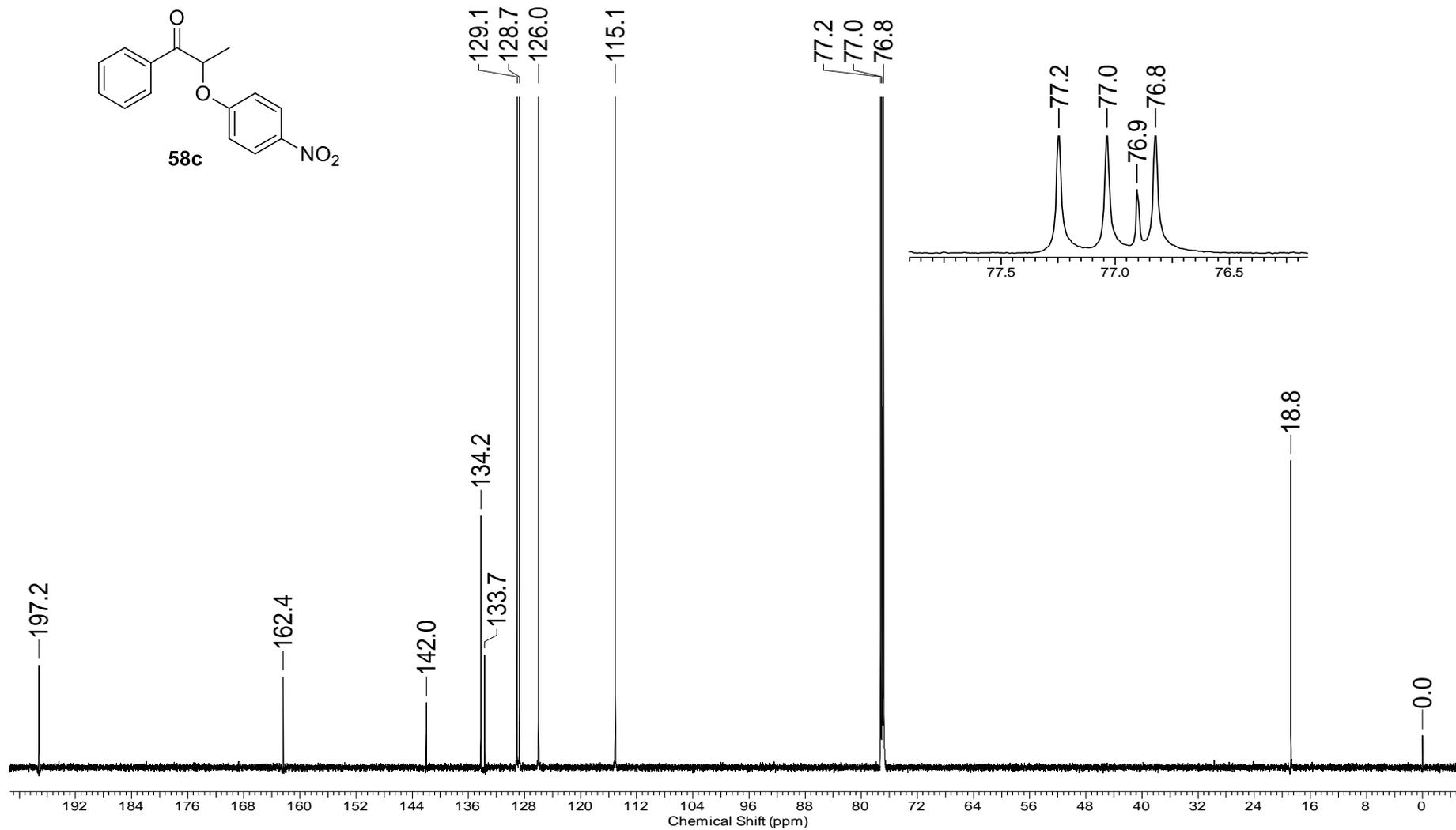
Espectro 7.2. Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **58b**.



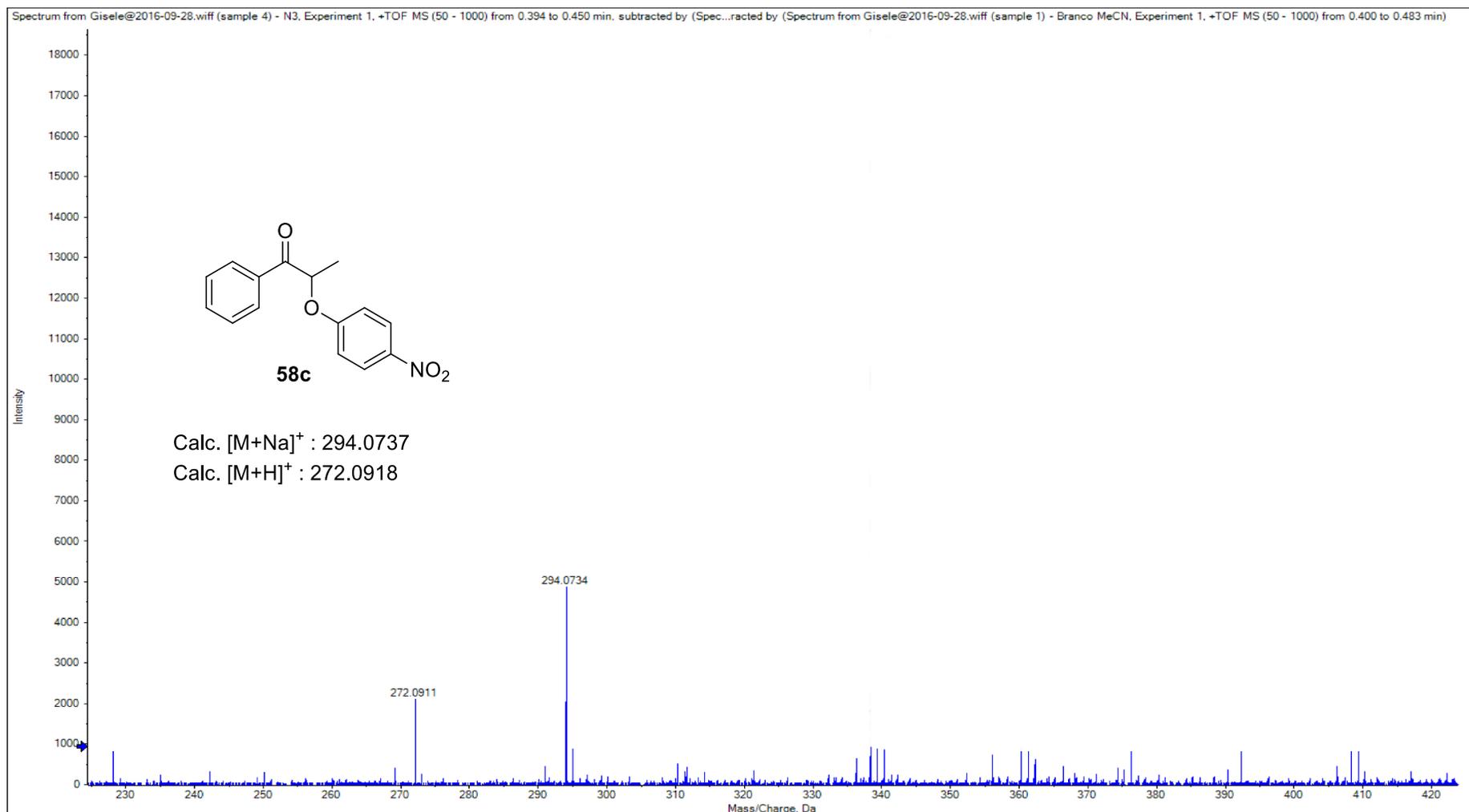
Espectro 7.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **58b**.



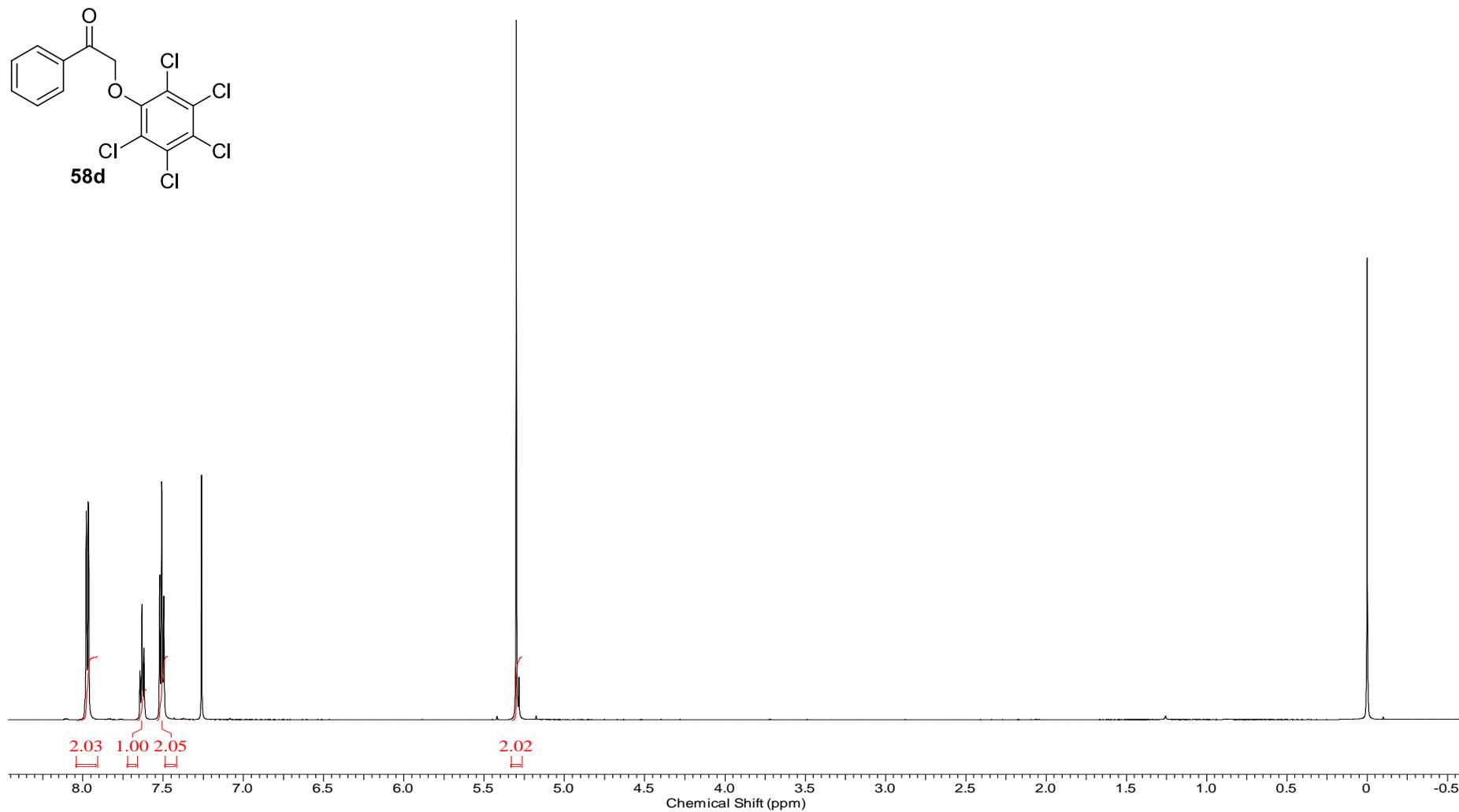
Espectro 8.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **58c**.



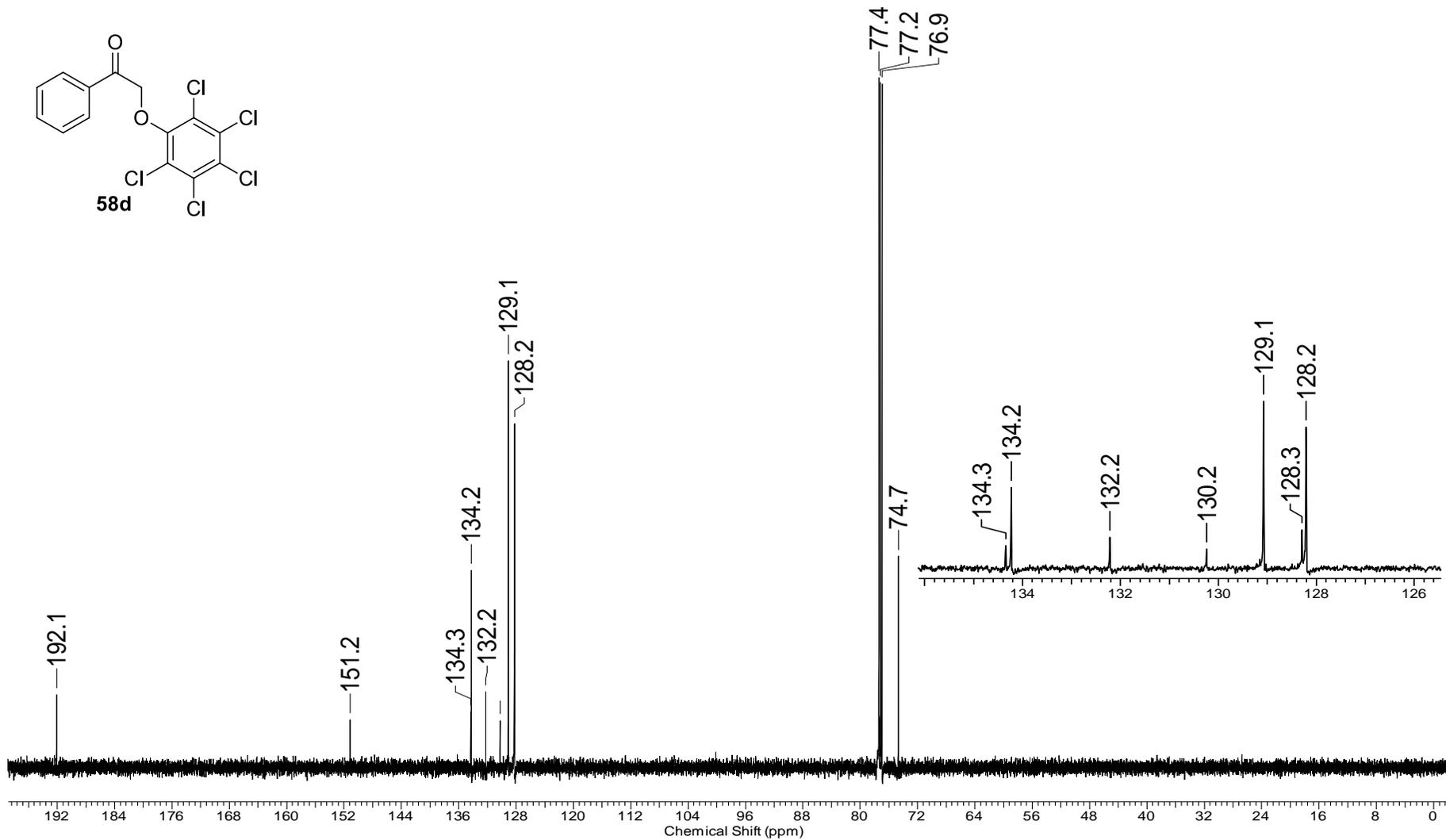
Espectro 8.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **58c**.



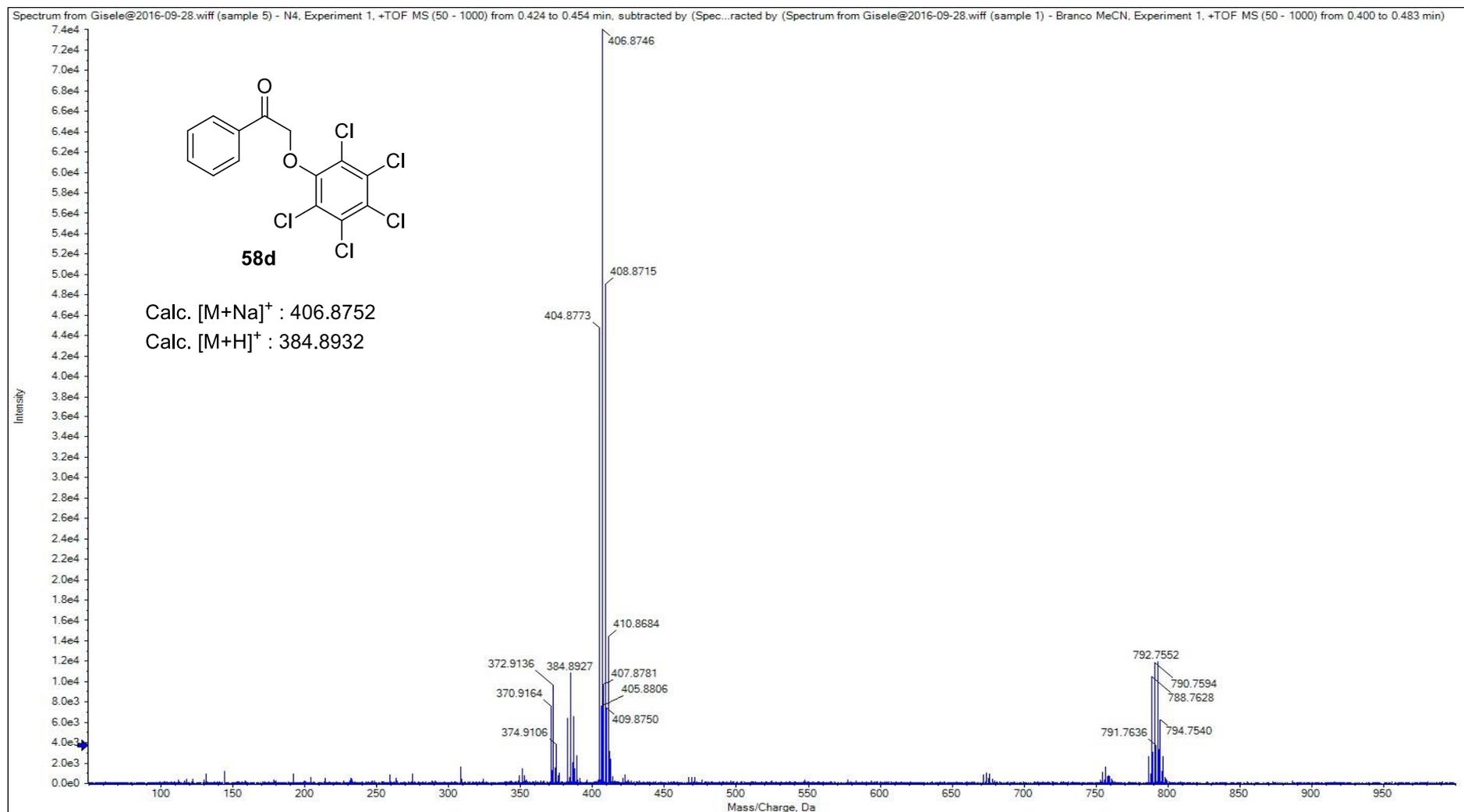
Espectro 8.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **58c**.



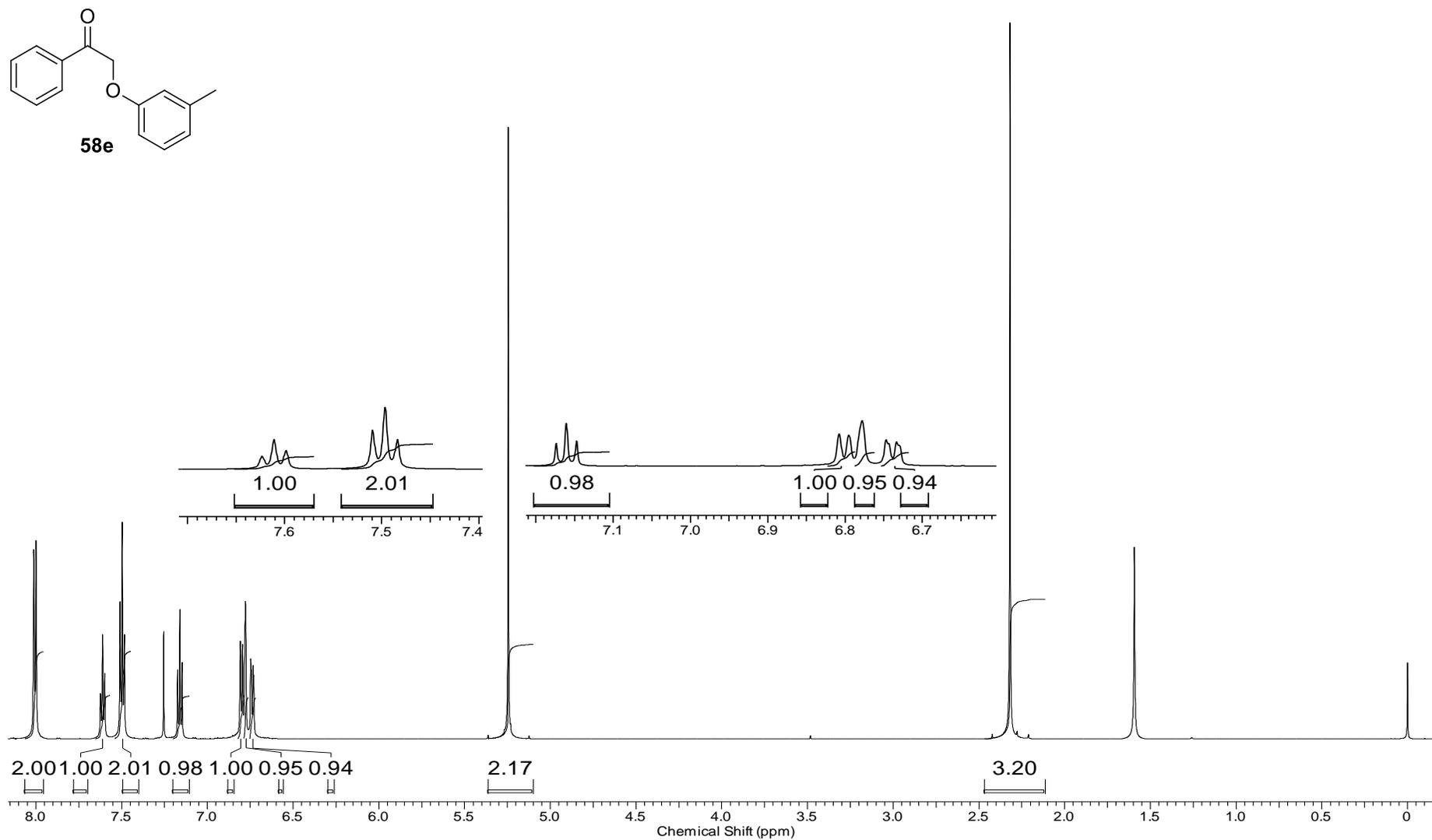
Espectro 9.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **58d**.



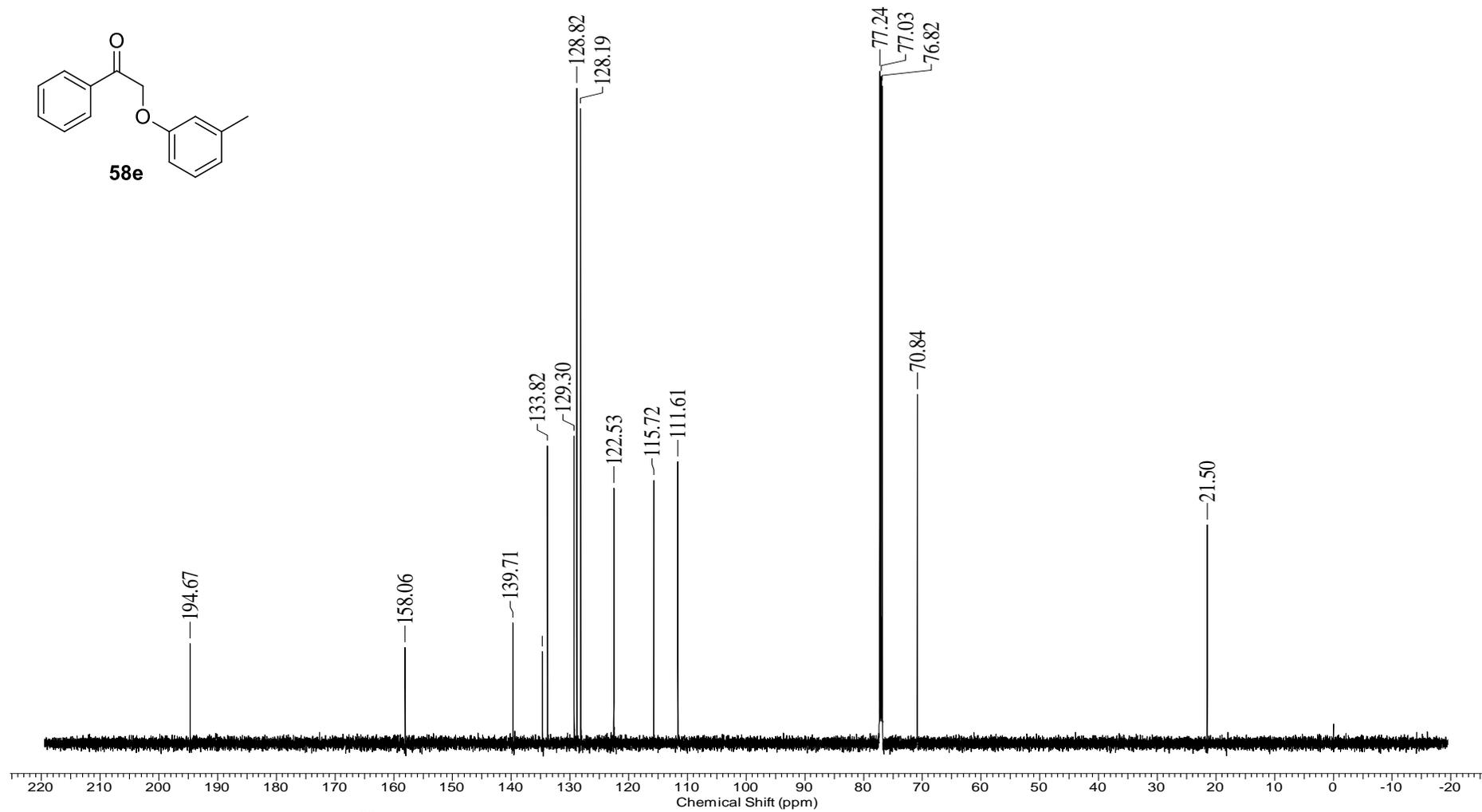
Espectro 9.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **58d**.



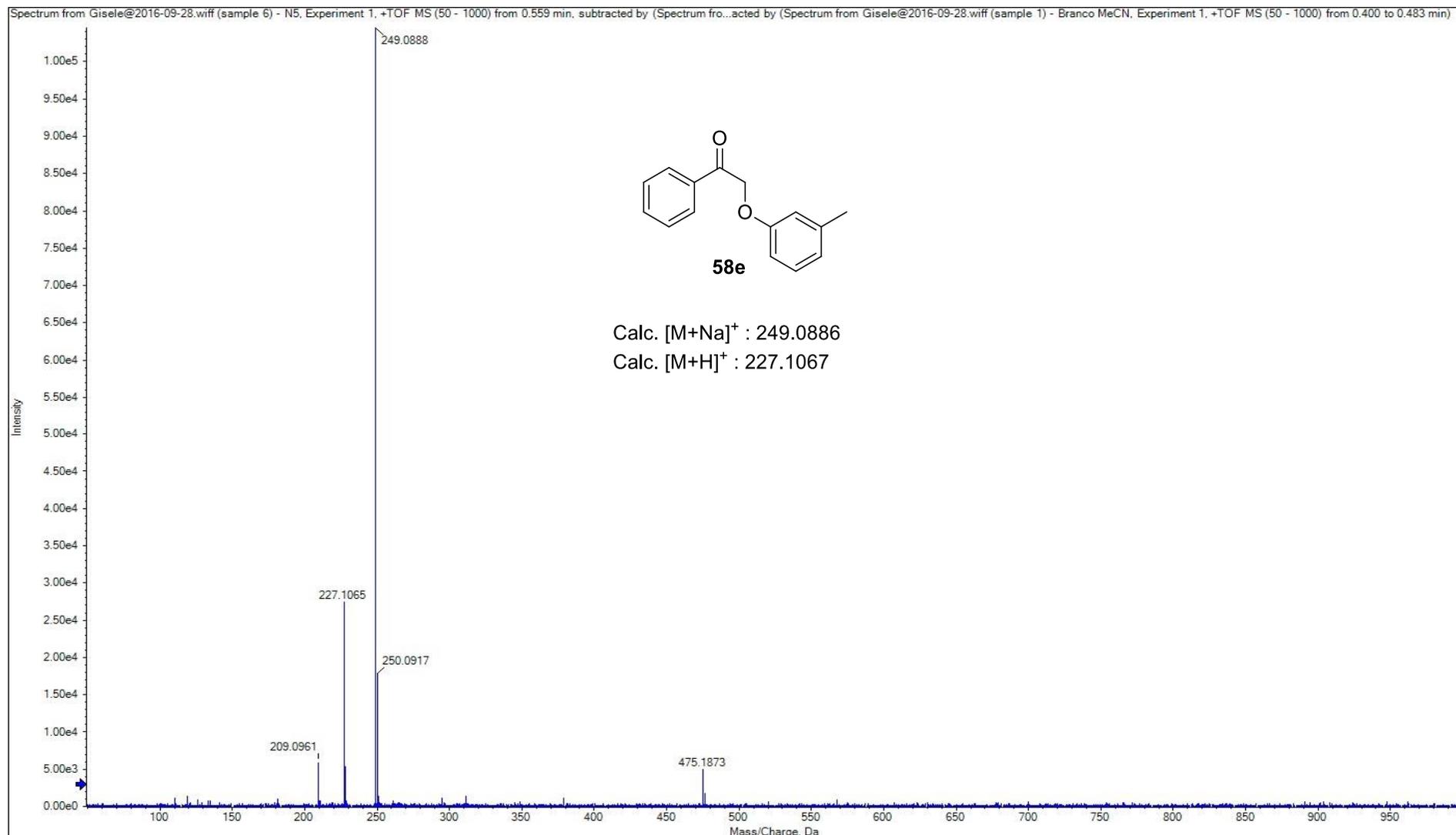
Espectro 9.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **58d**.



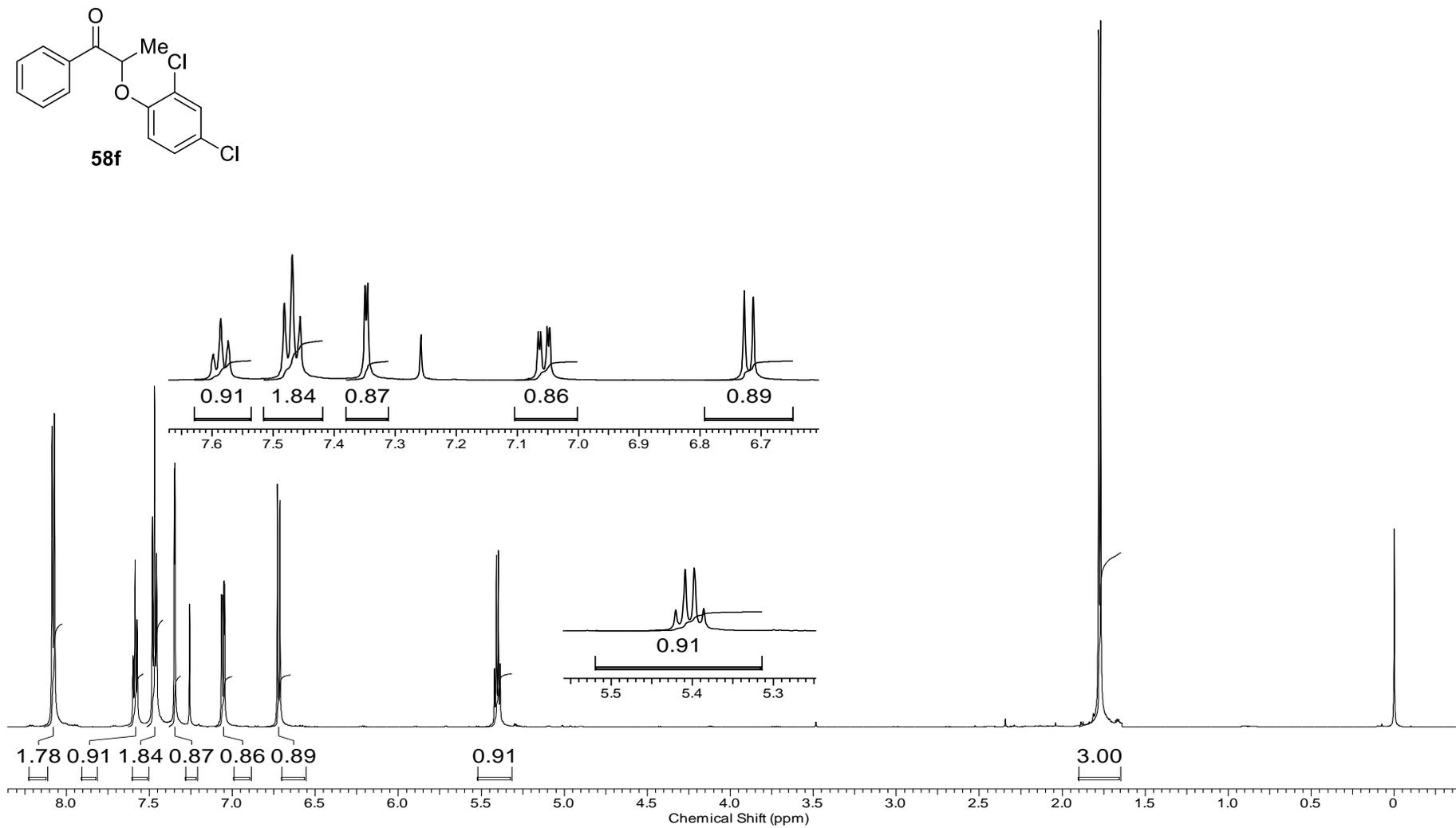
Espectro 10.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **58e**.



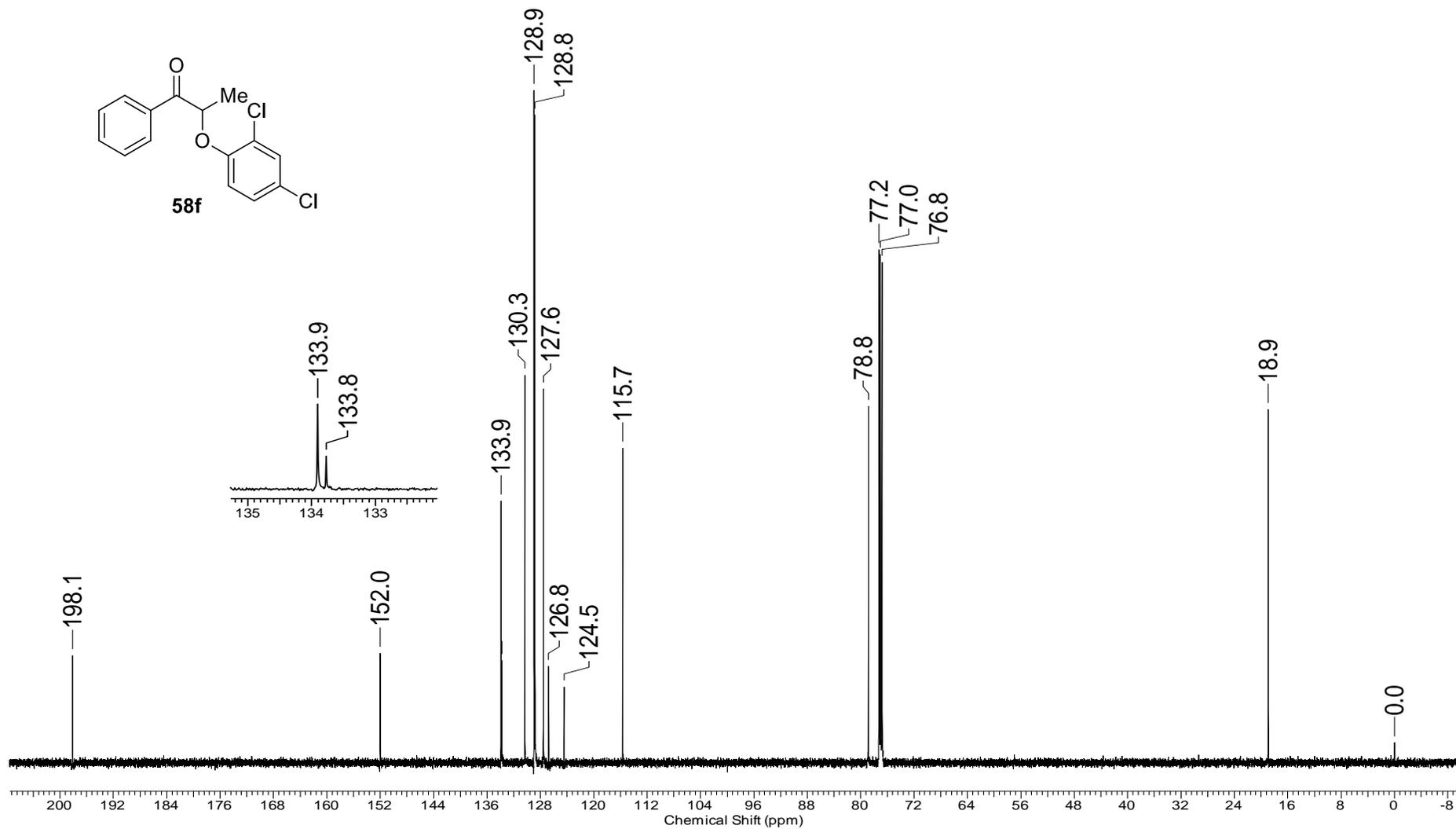
Espectro 10.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **58e**.



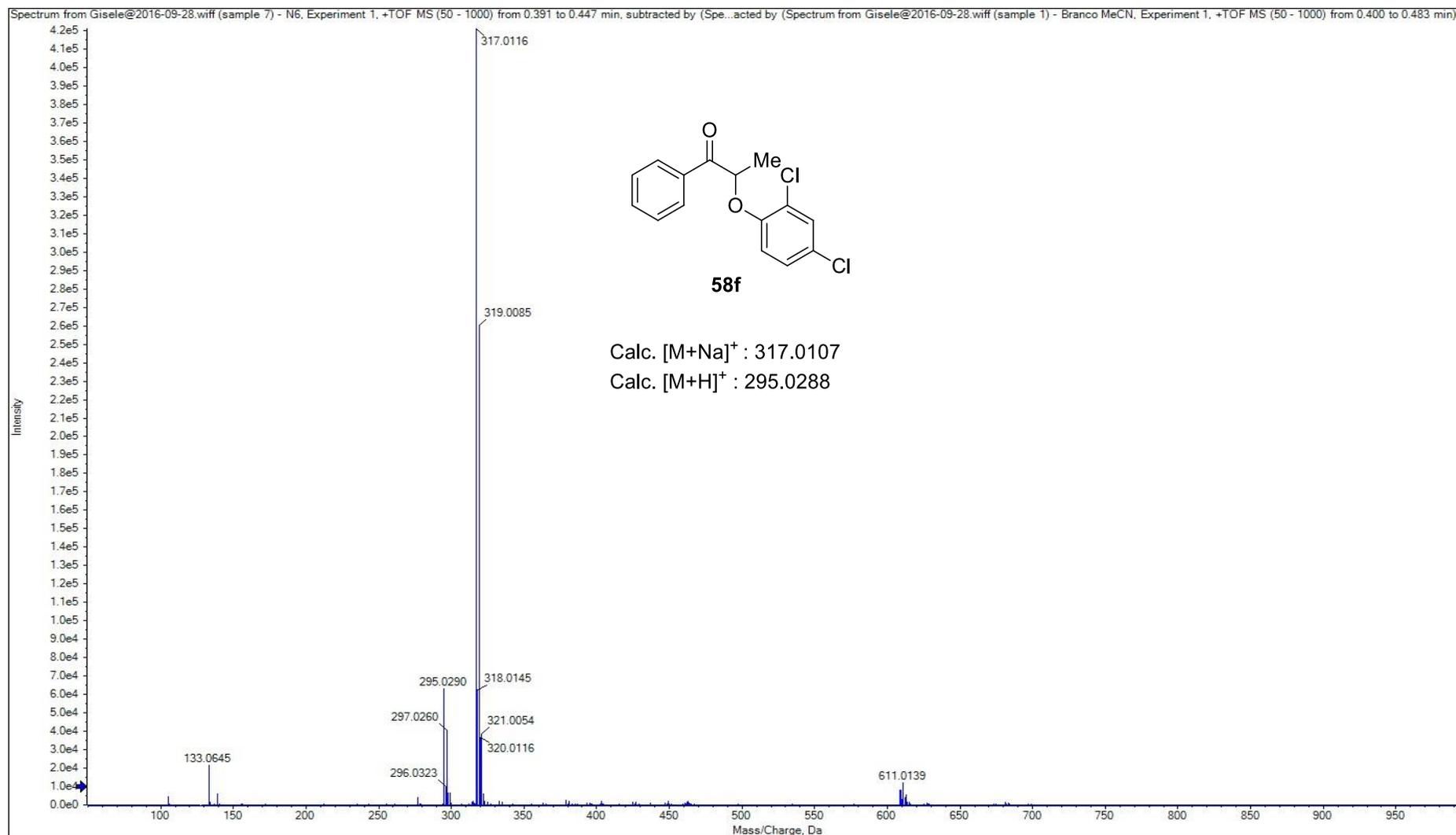
Espectro 10.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **58e**.



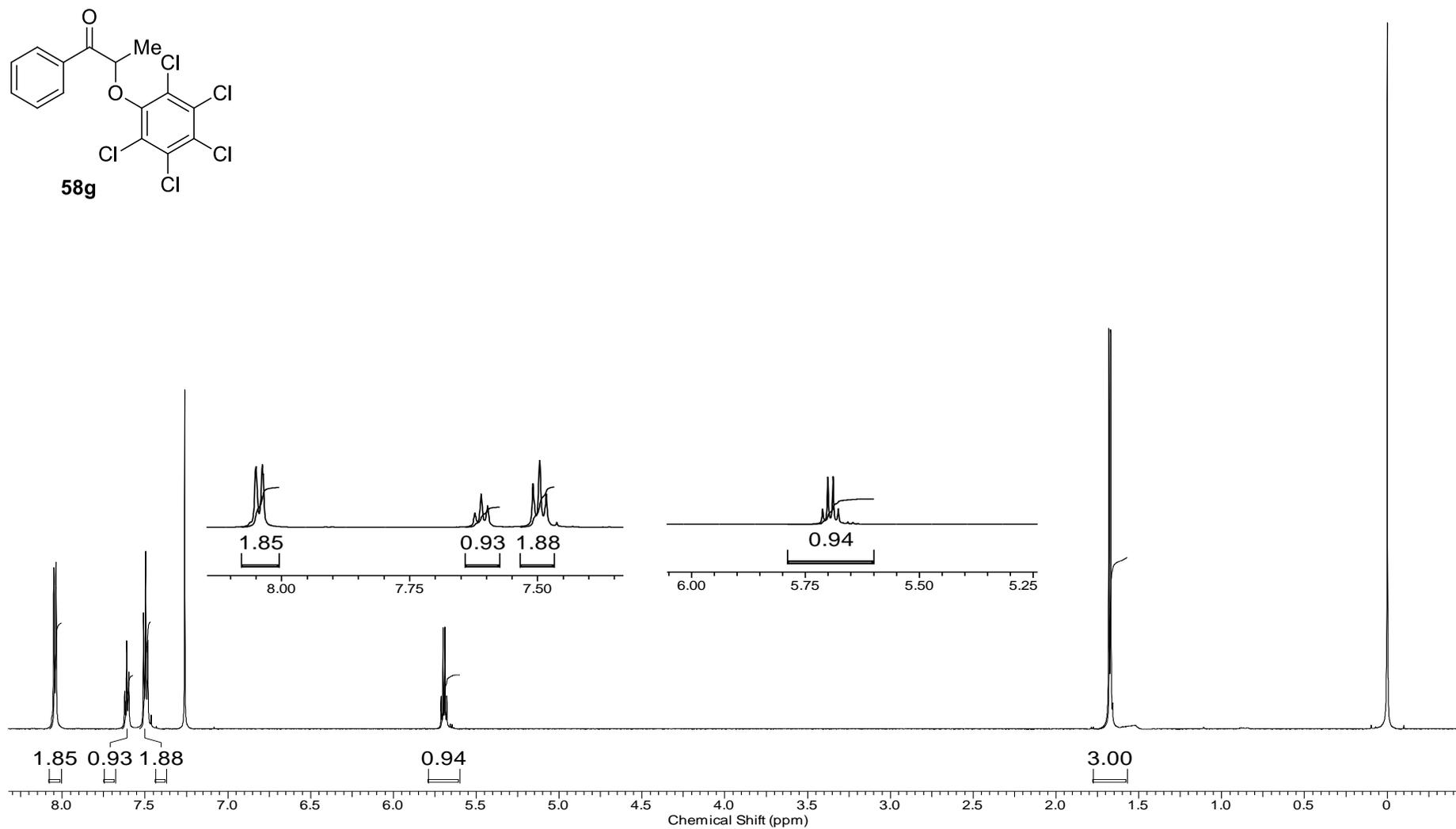
Espectro 11.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **58f**.



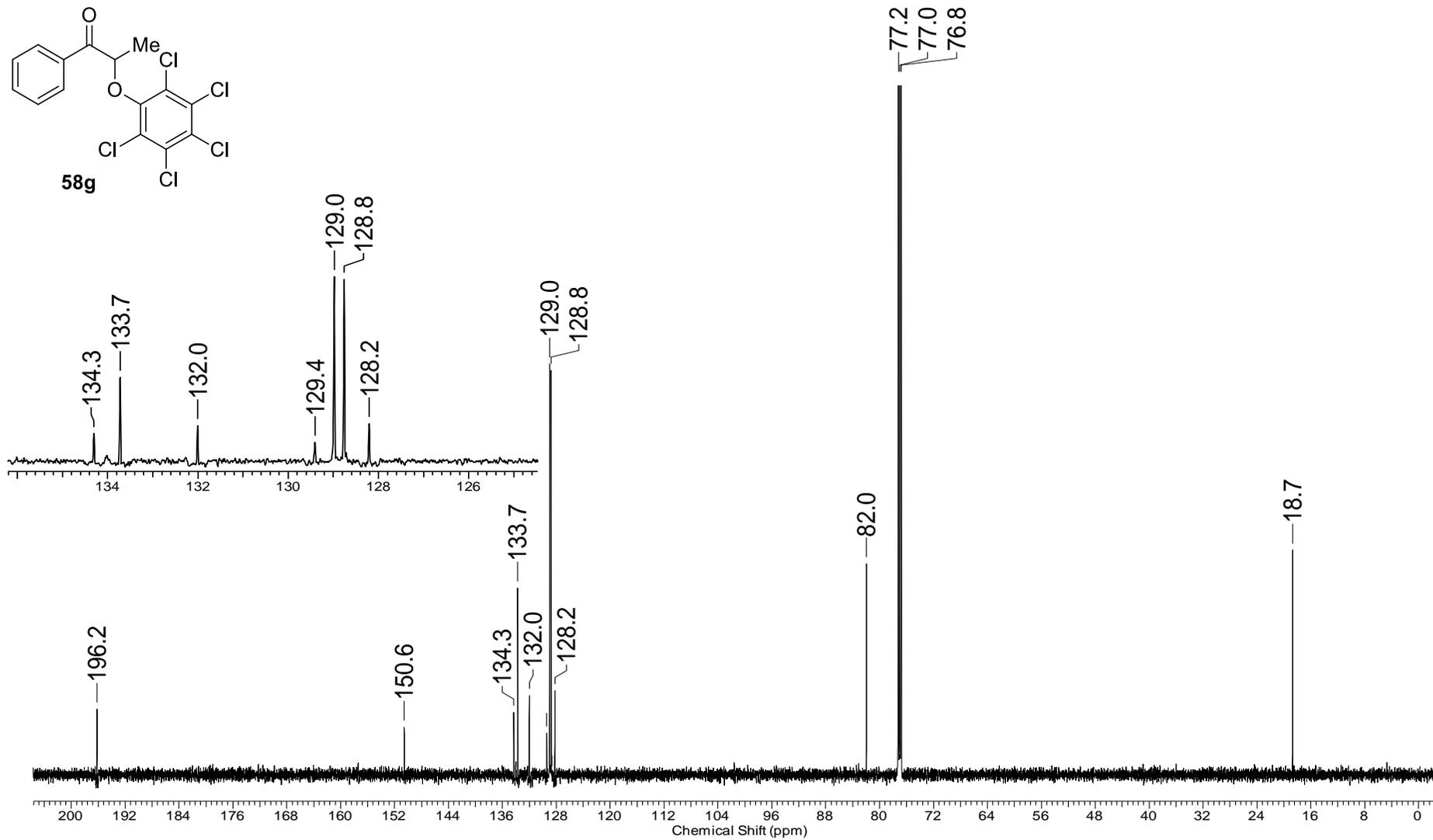
Espectro 11.2. Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **58f**.



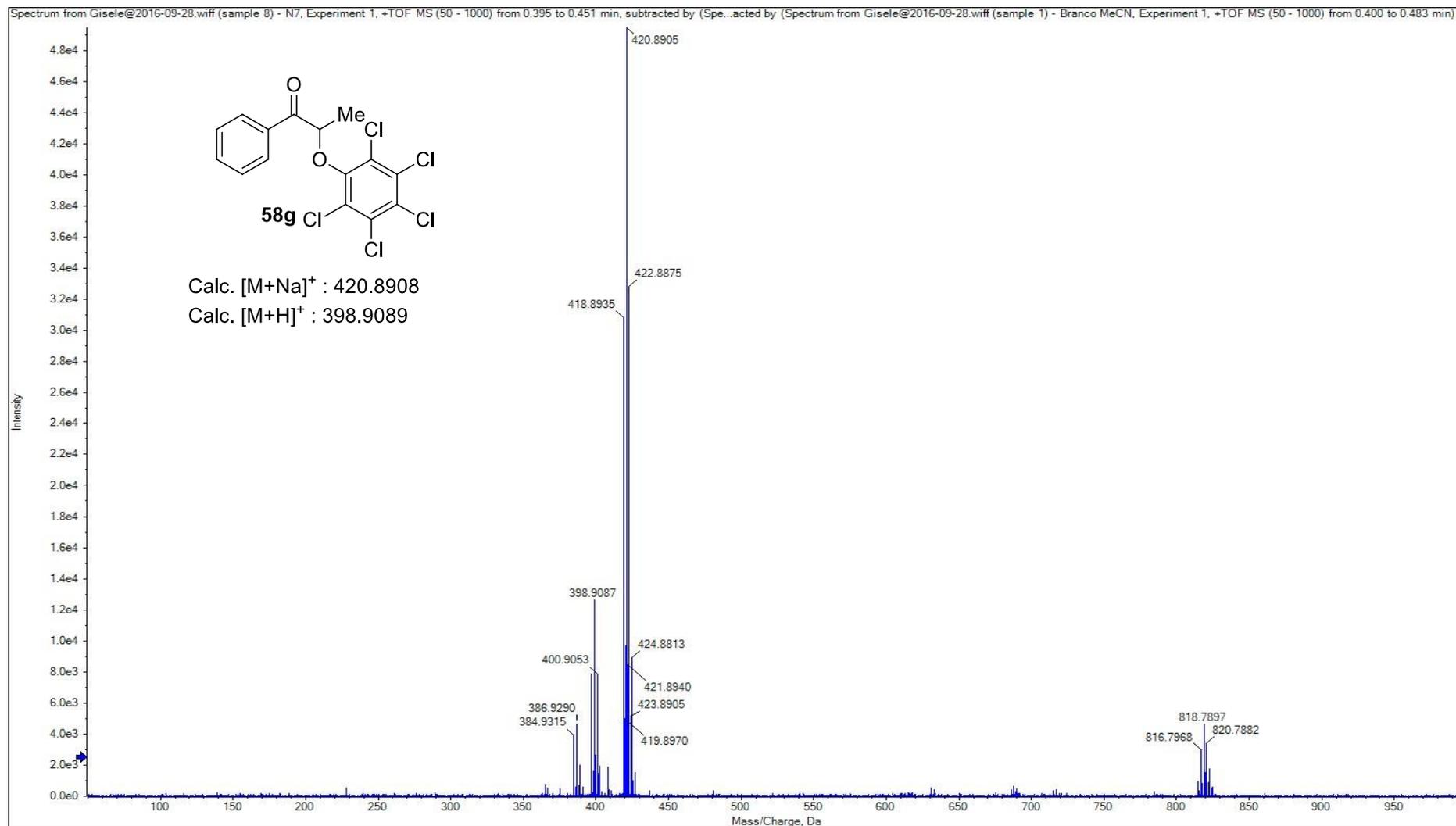
Espectro 11.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **58f**.



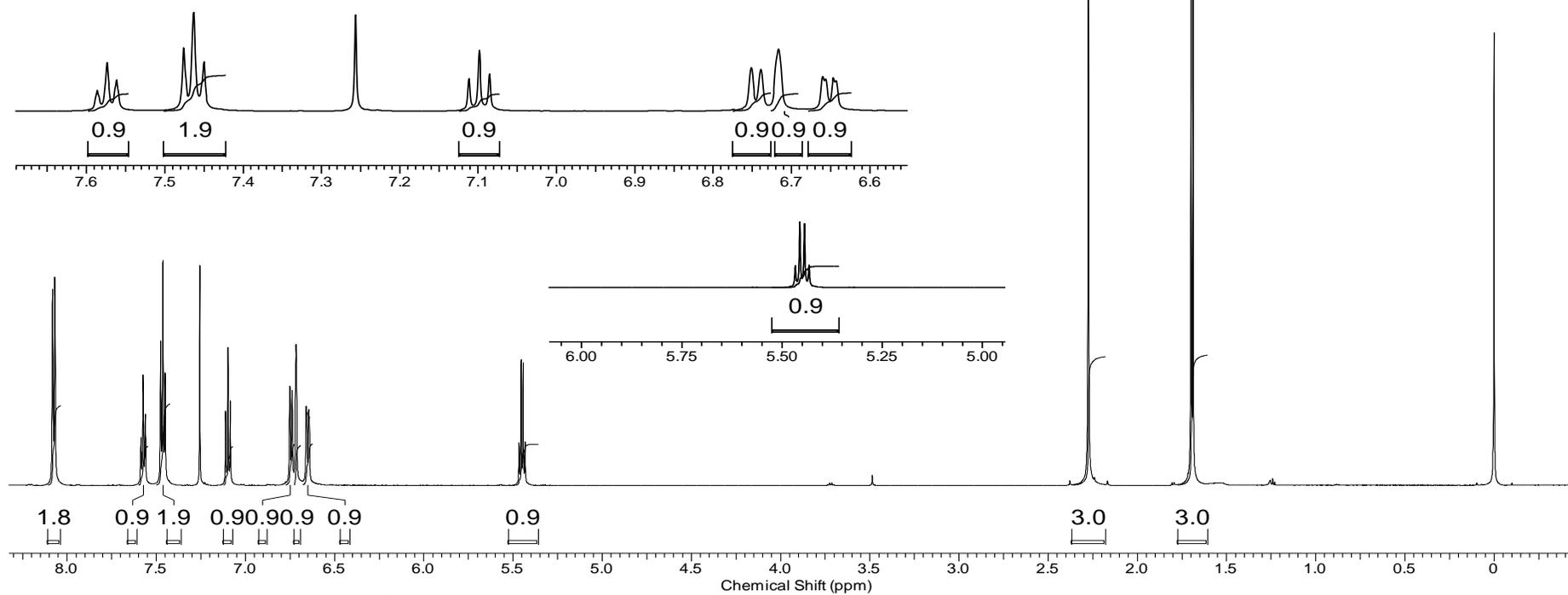
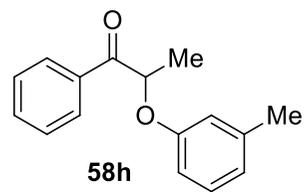
Espectro 12.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **58g**.



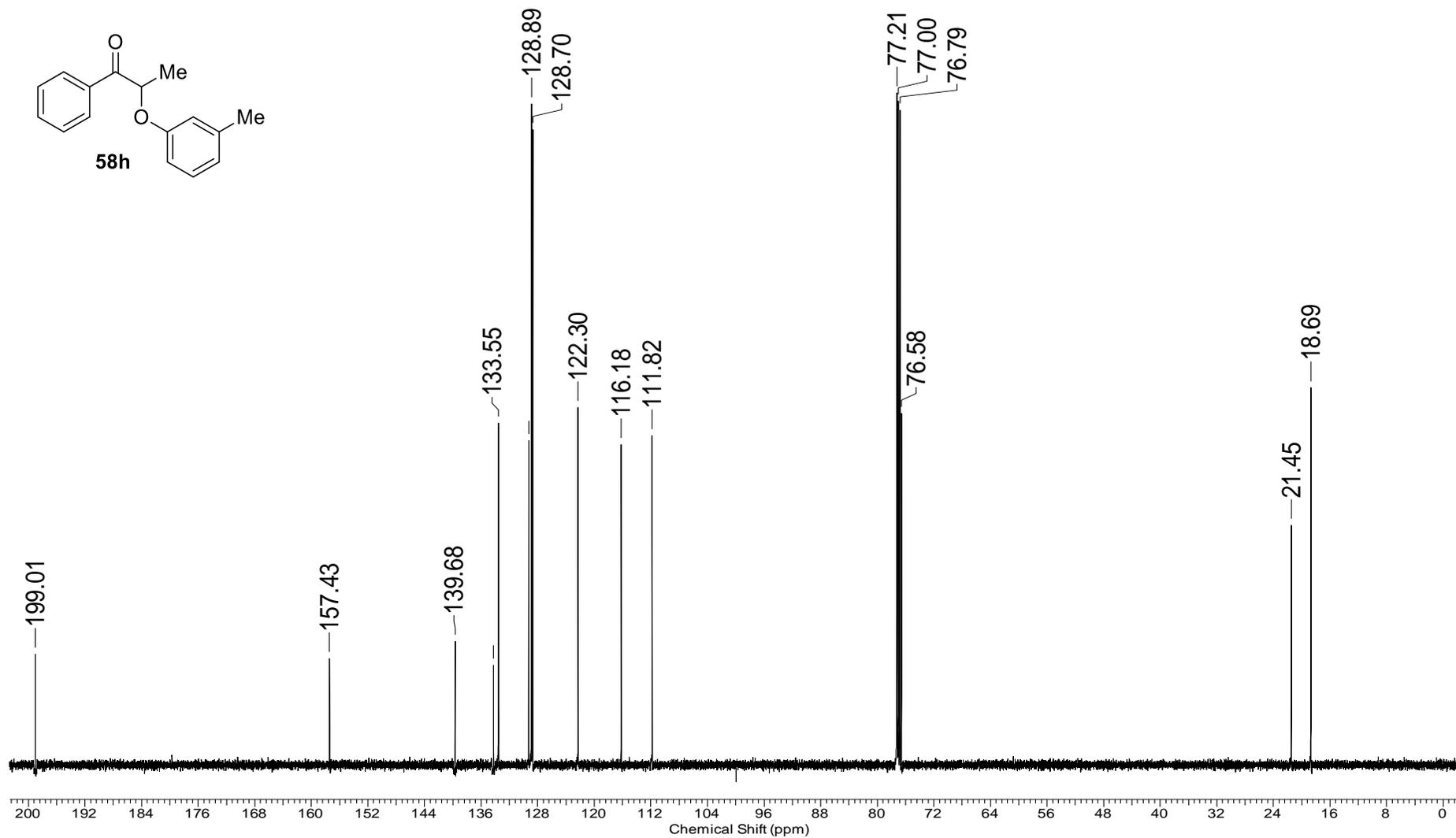
Espectro 12.1. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **58g**.



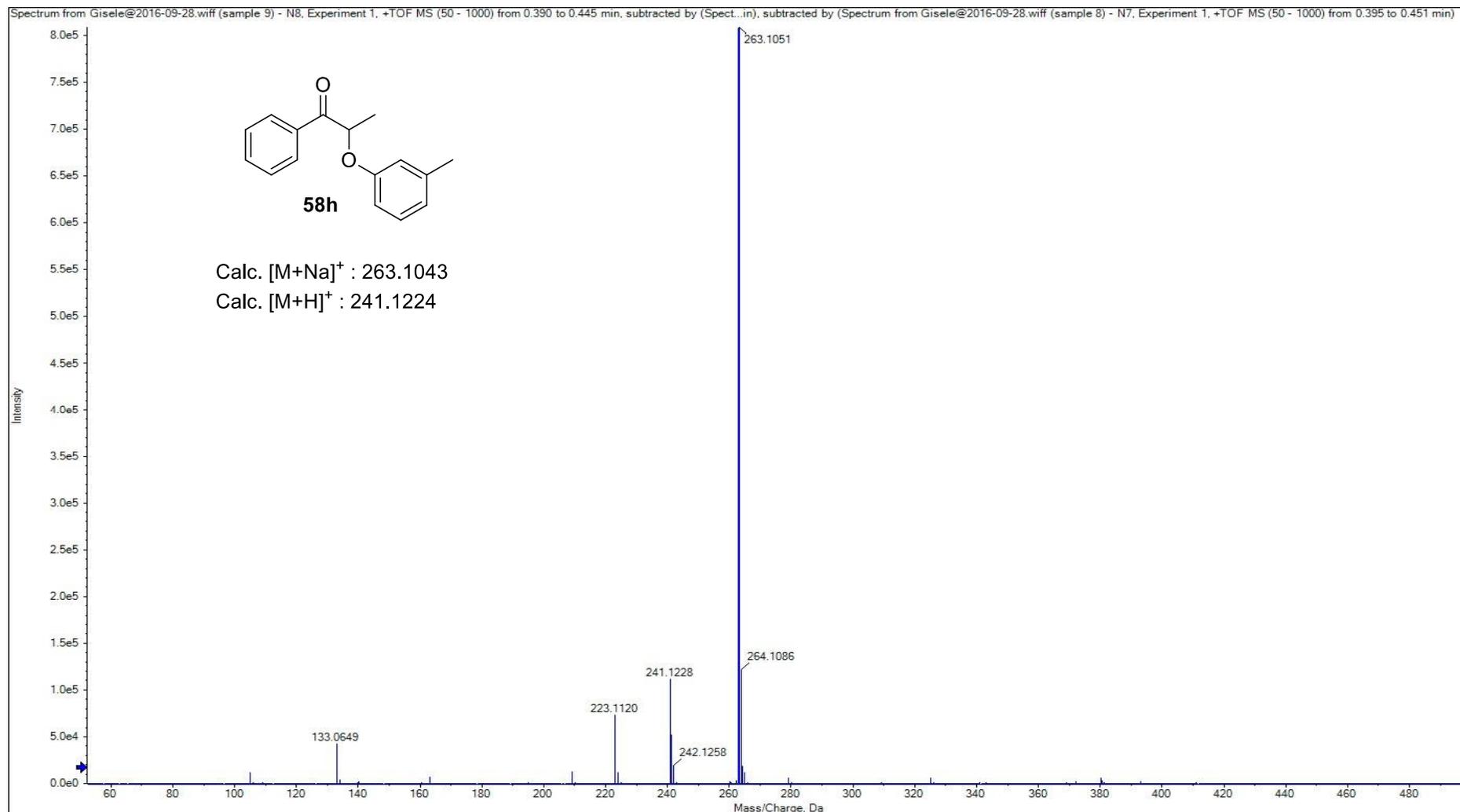
Espectro 12.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **58g**.



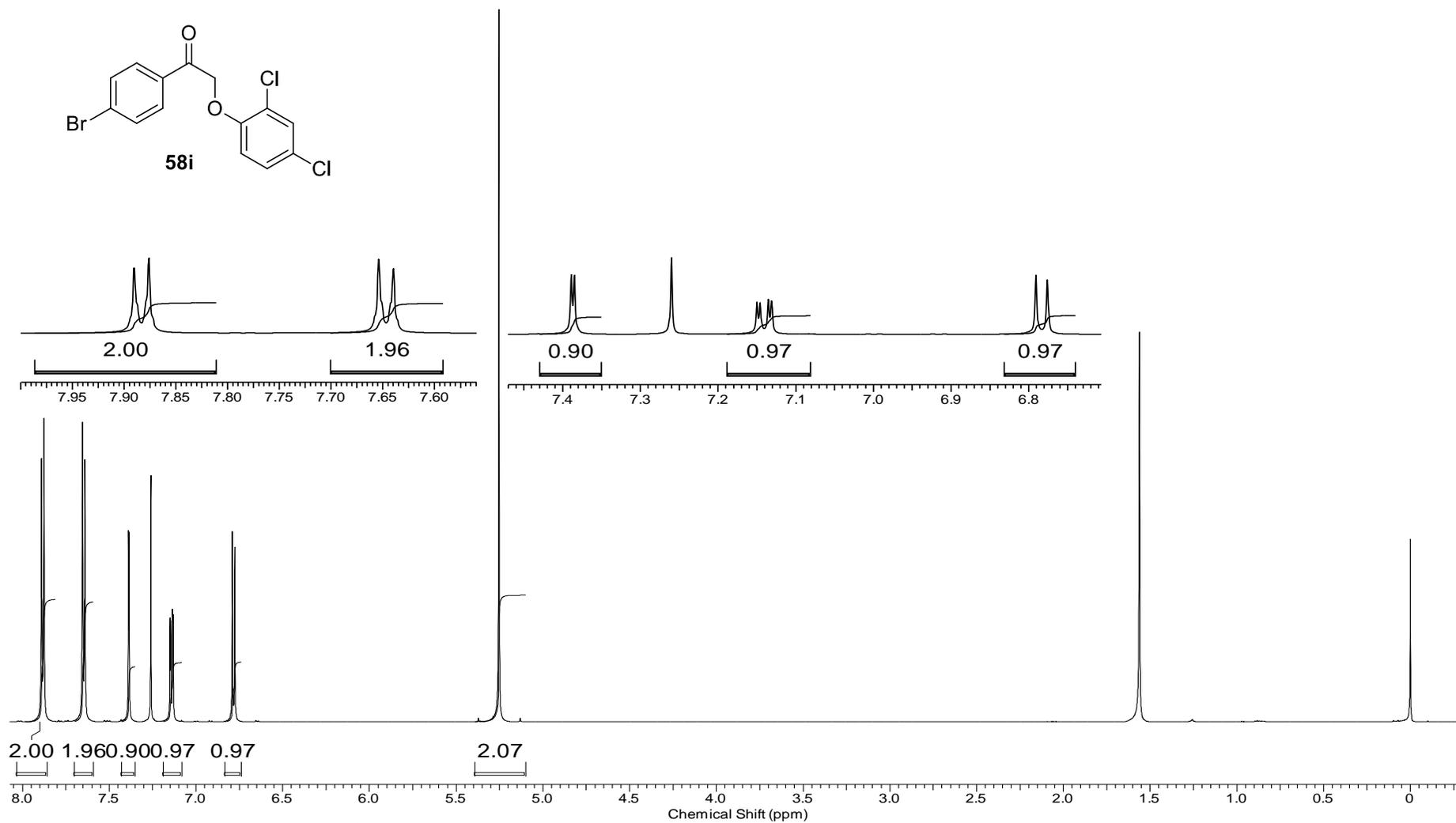
Espectro 13.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **58h**.



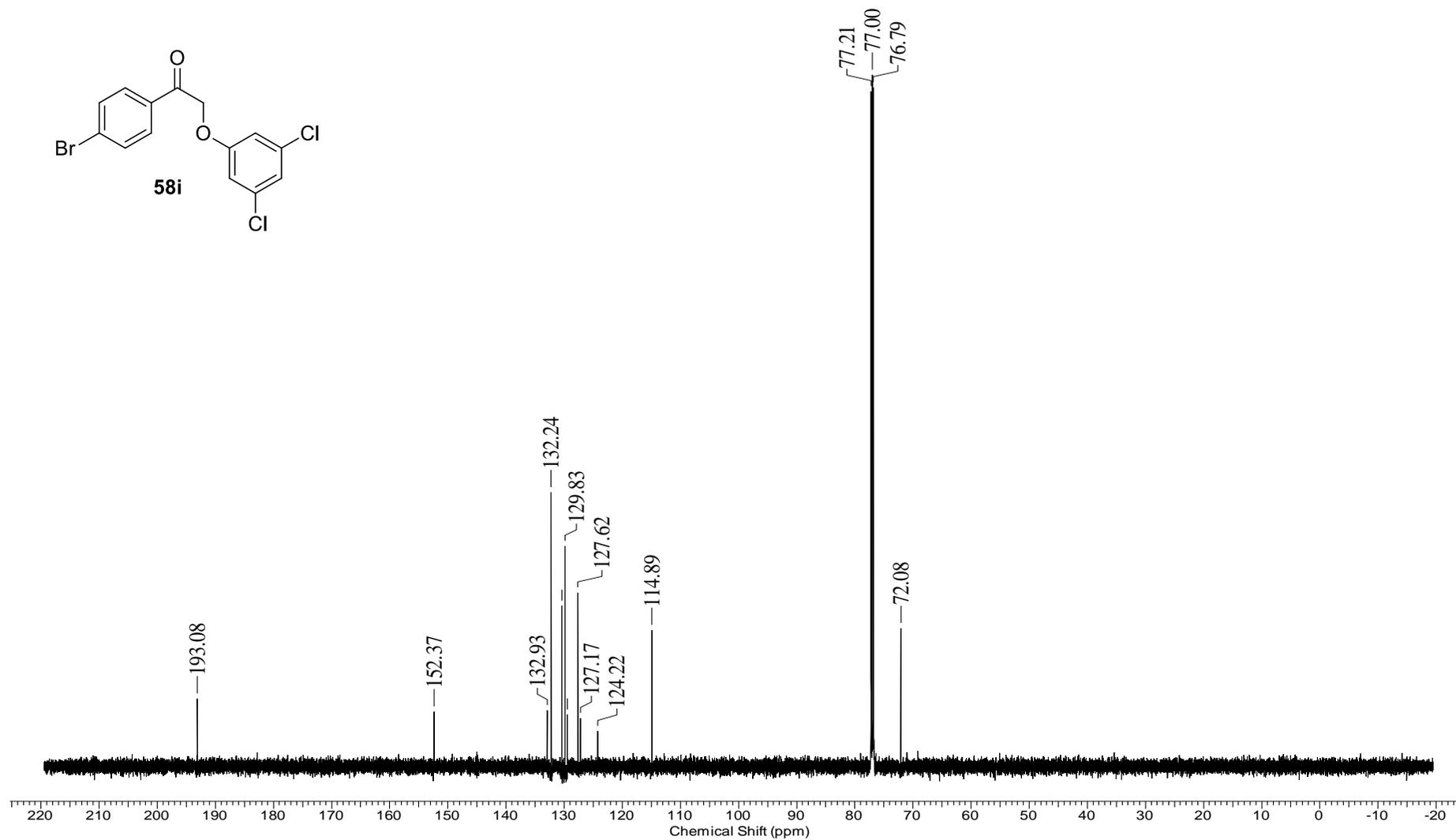
Espectro 13.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **58h**.



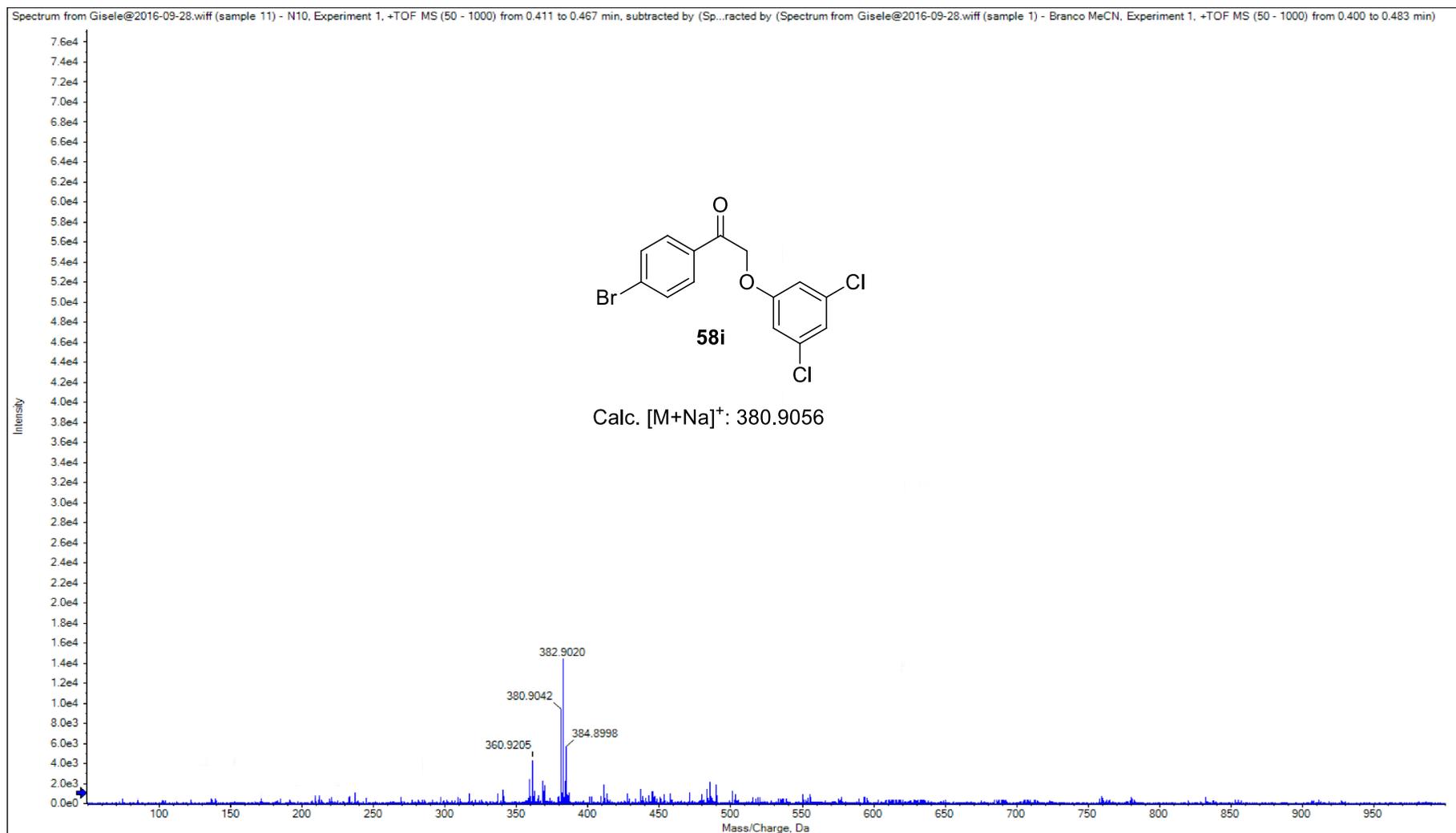
Espectro 13.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **58h**.



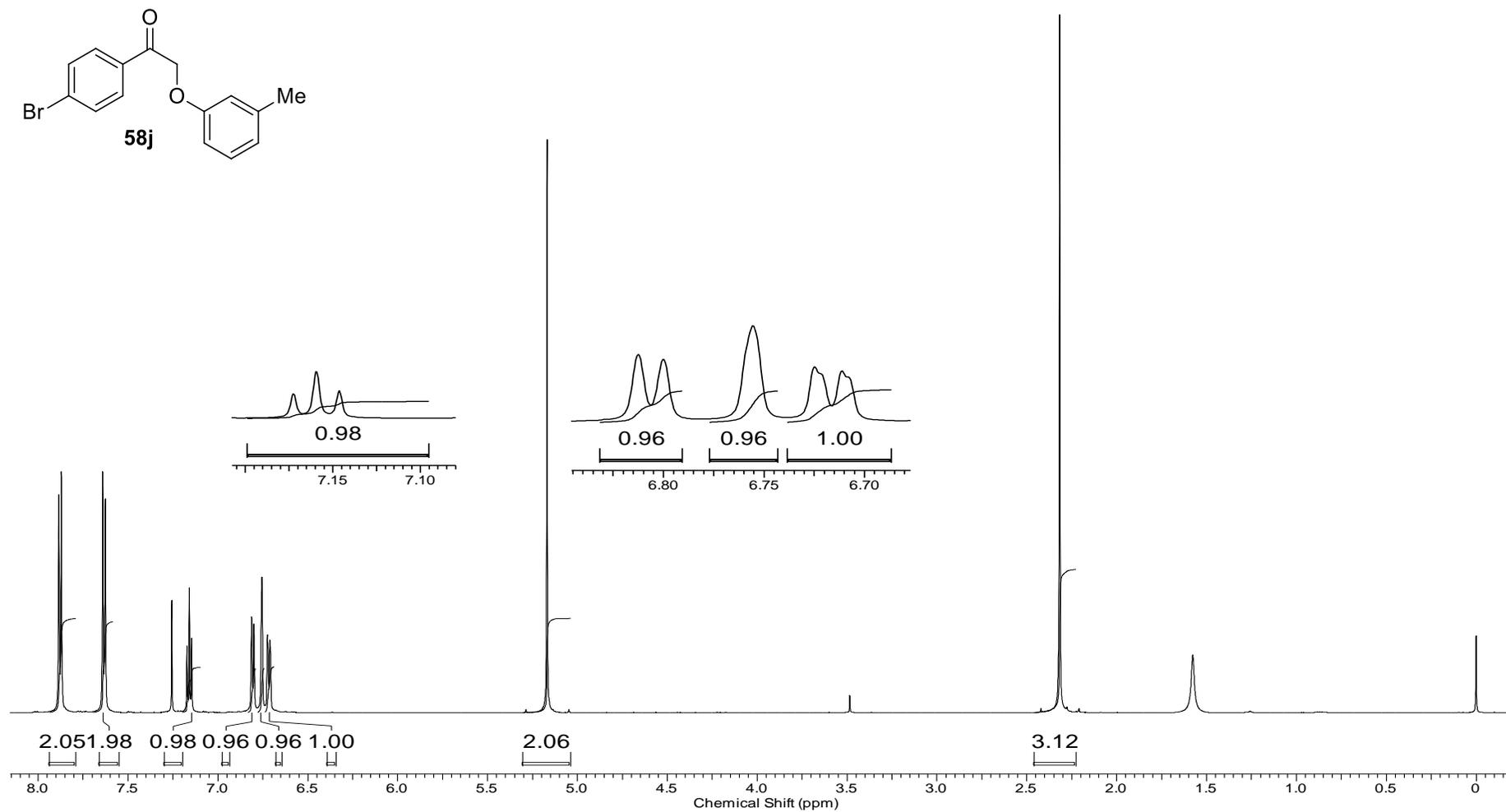
Espectro 14.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **58i**.



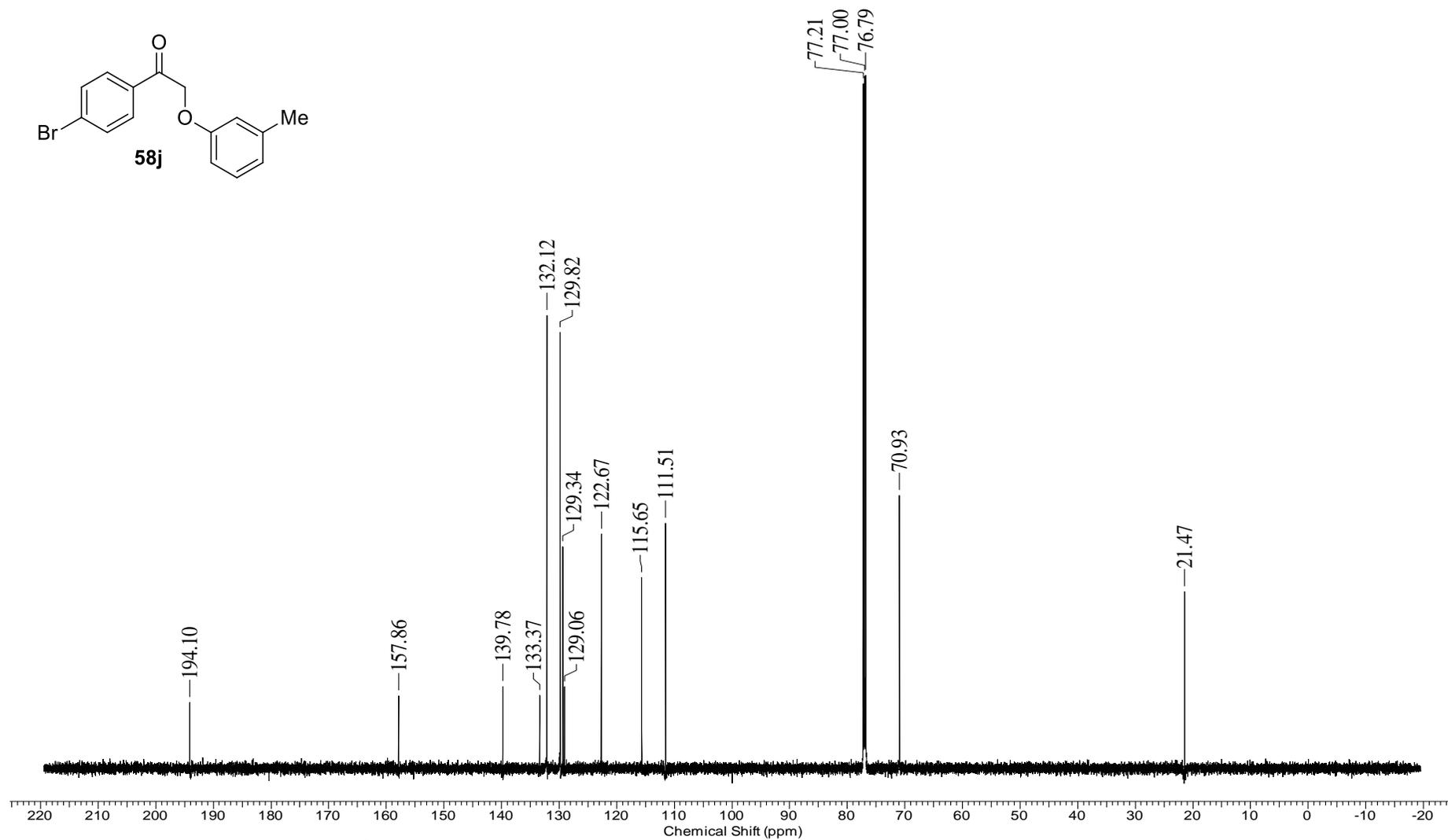
Espectro 14.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **58i**.



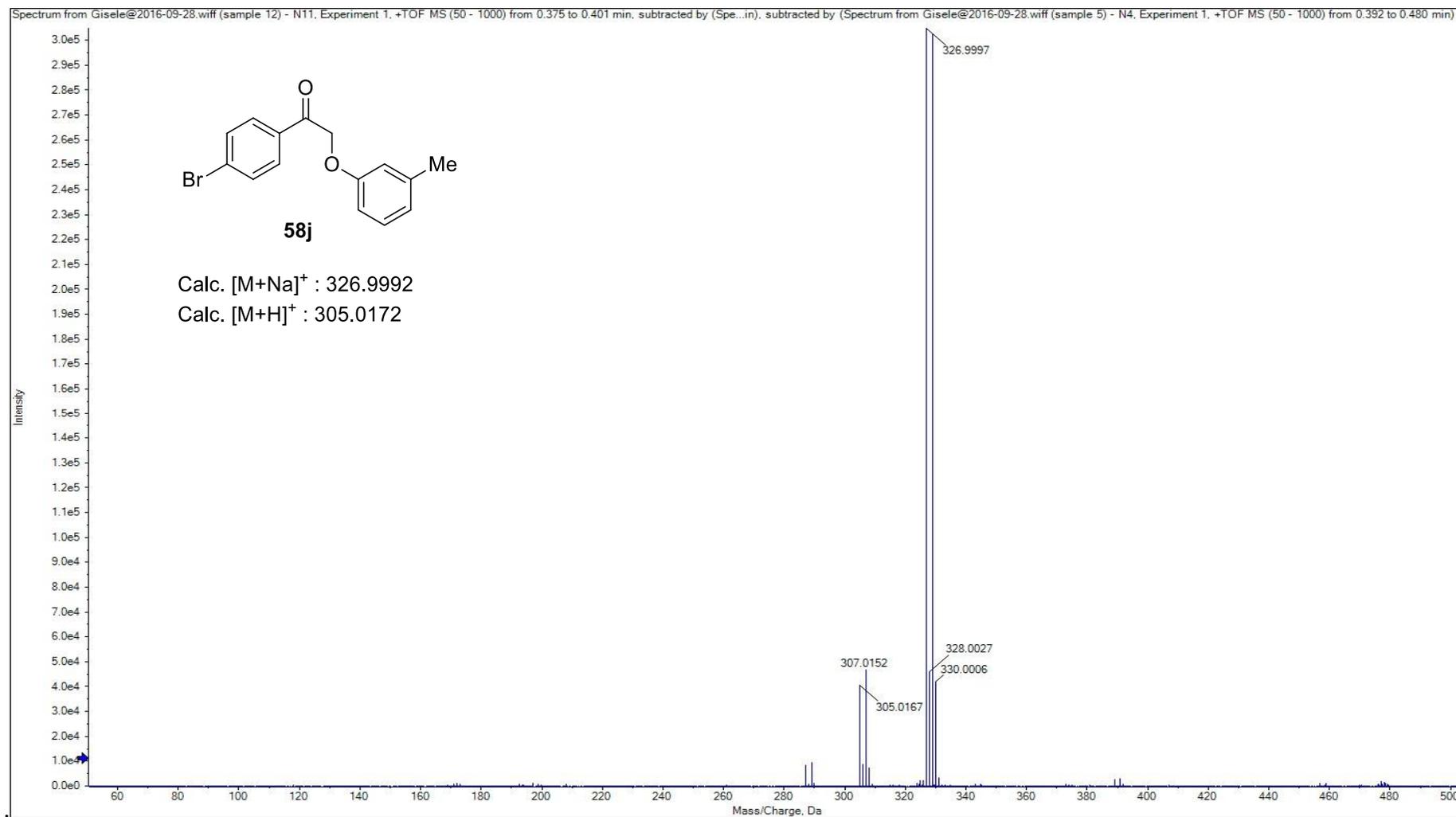
Espectro 14.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **58i**.



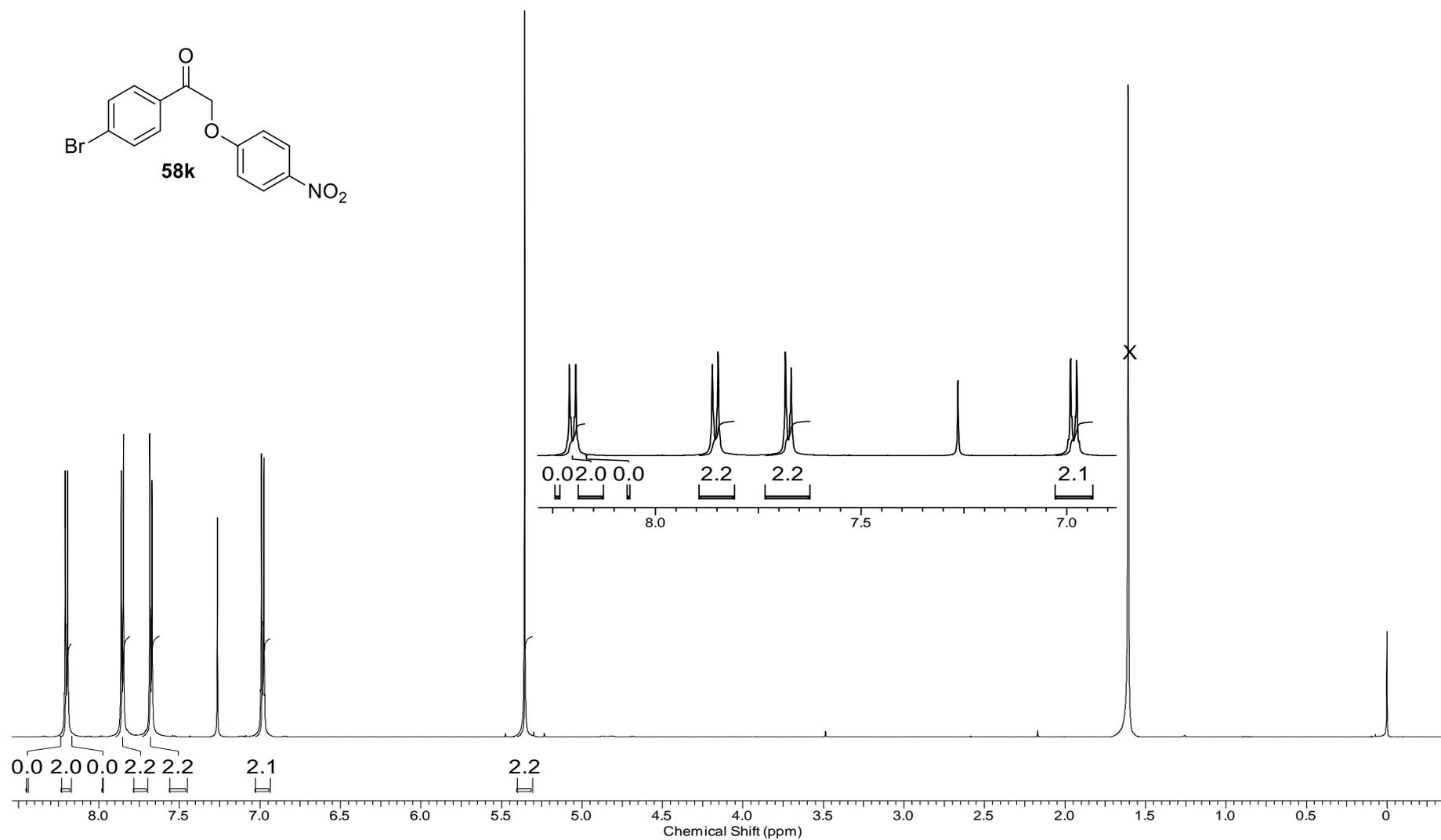
Espectro 15.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **58j**.



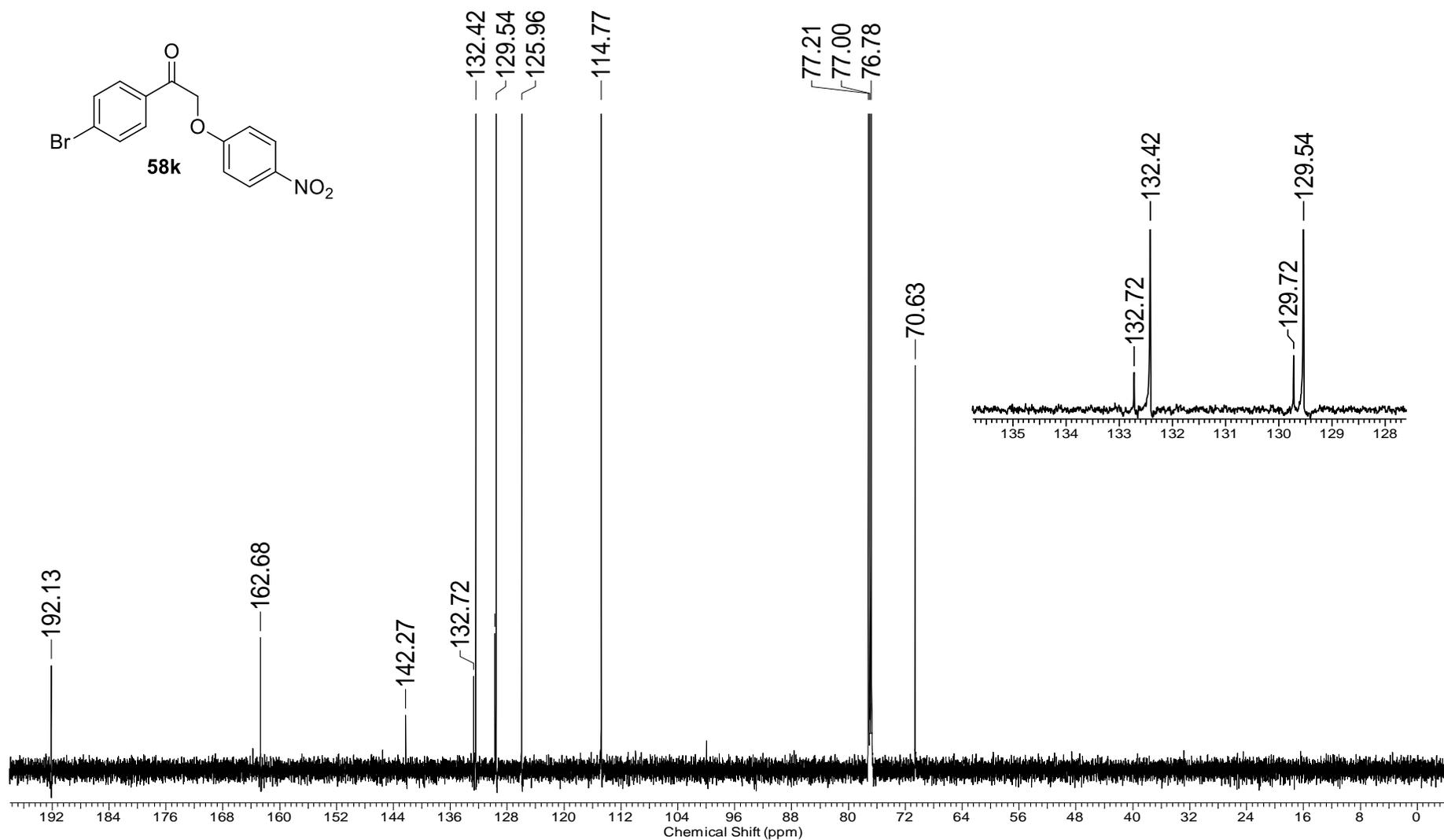
Espectro 15.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **58j**.



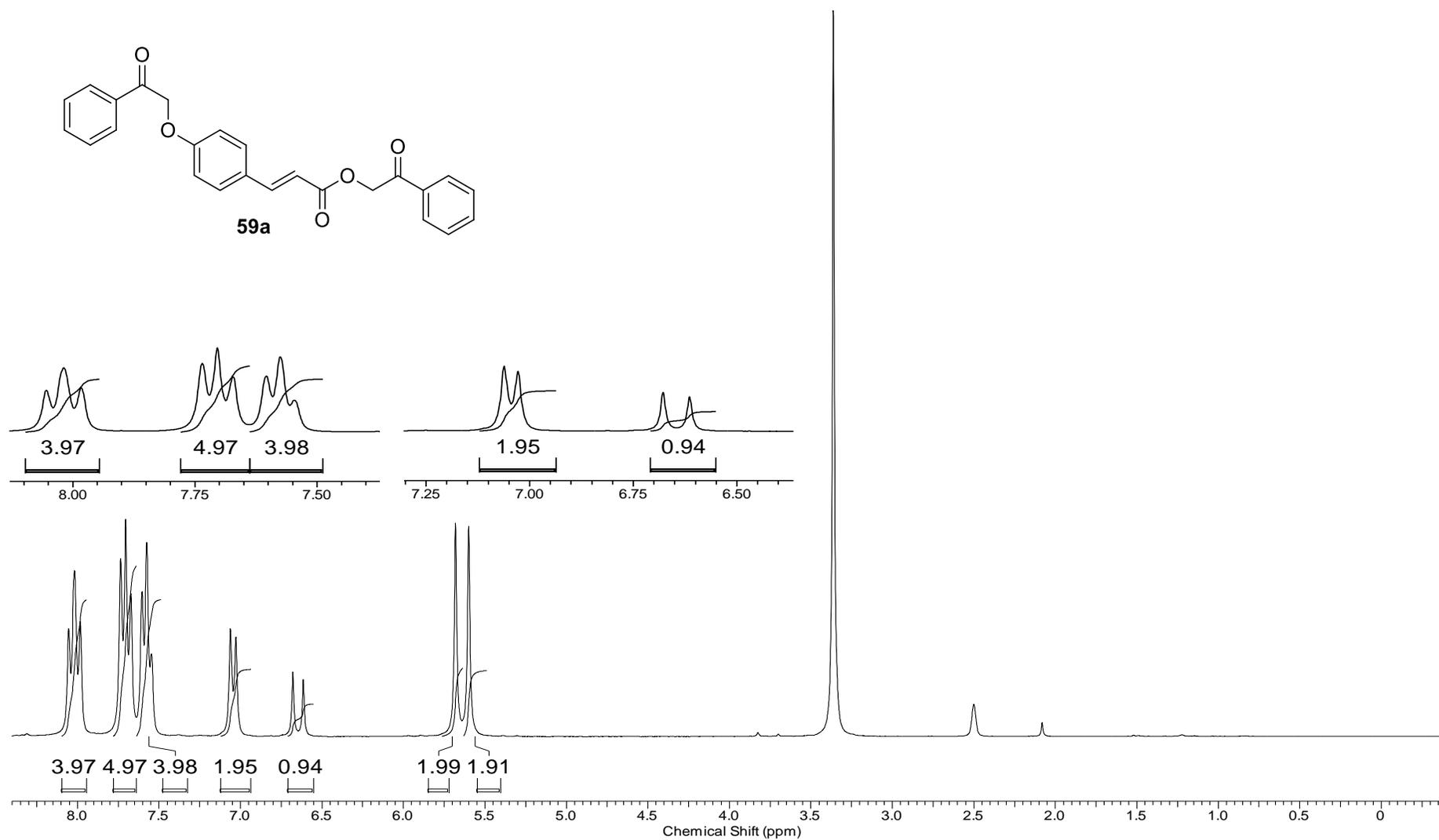
Espectro 15.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **58j**.



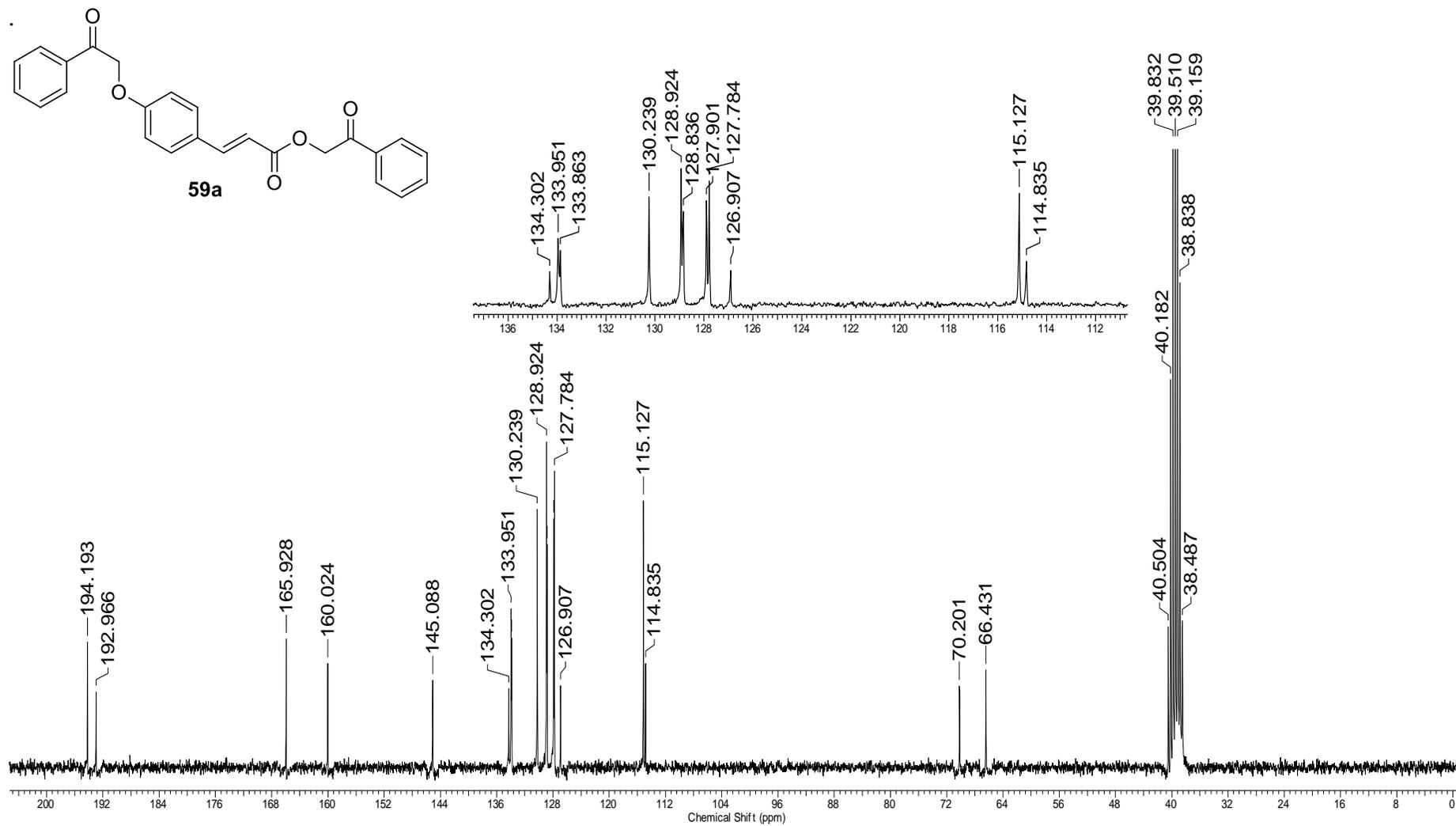
Espectro 16.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **58k**.



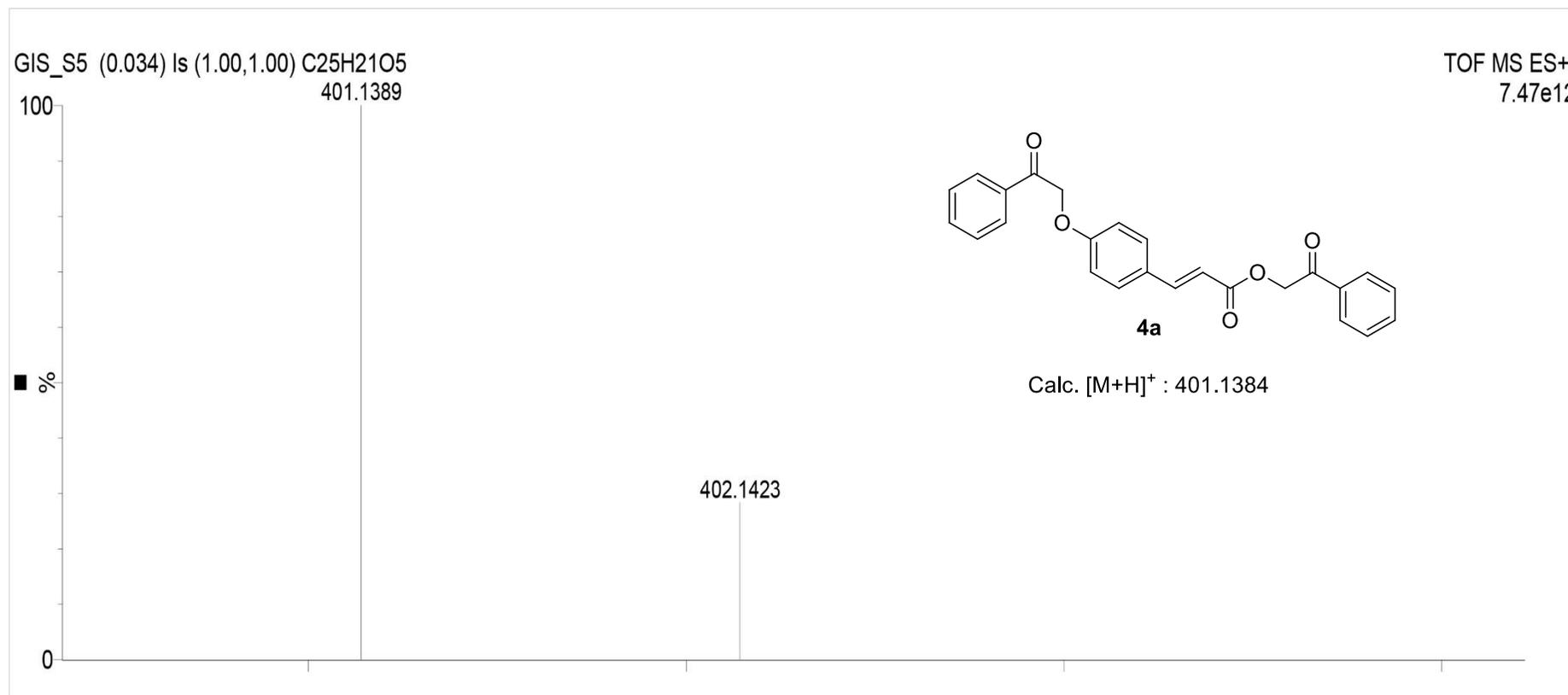
Espectro 16.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **58k**.



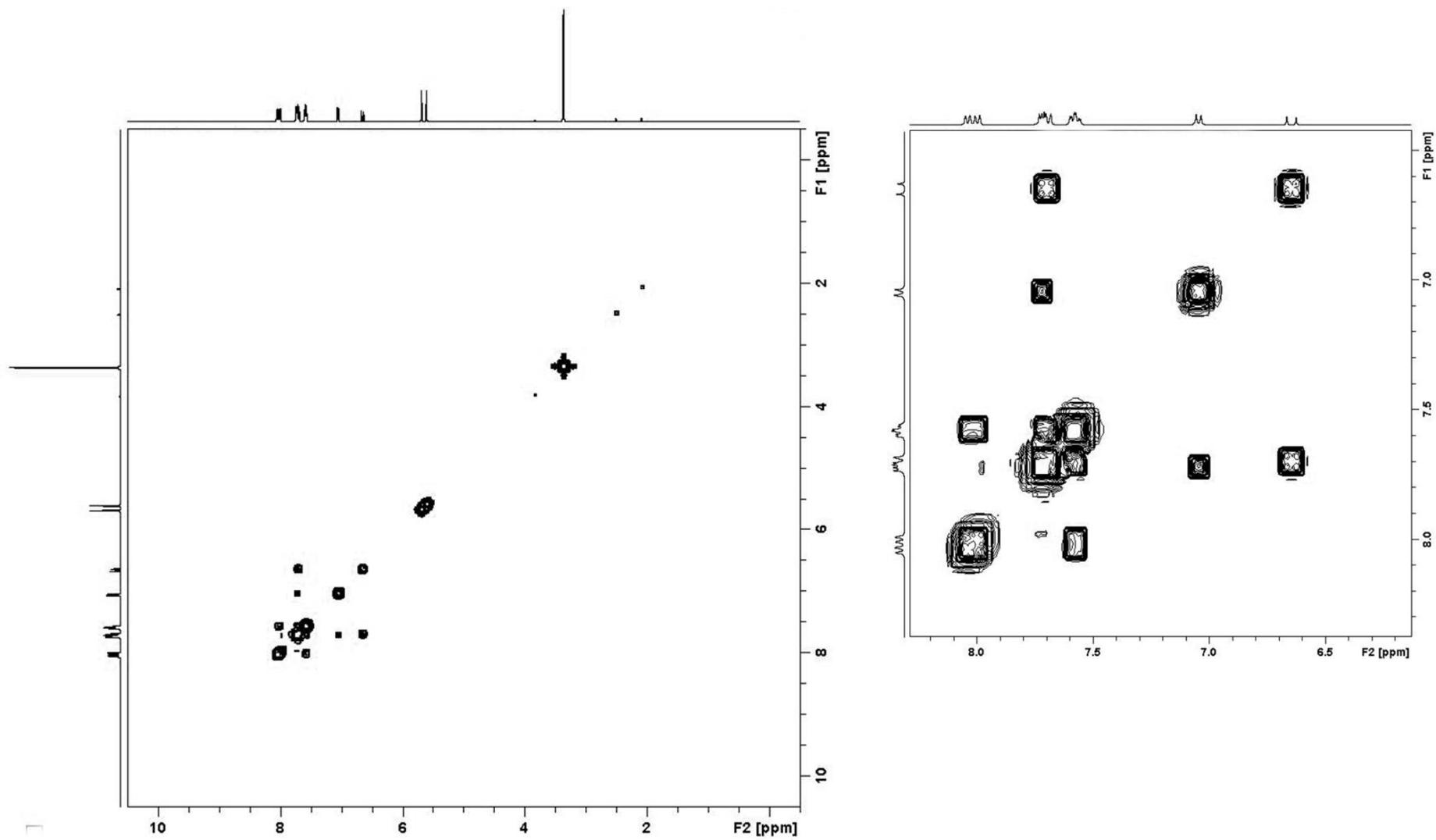
Espectro 17.1. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) do composto **59a**.



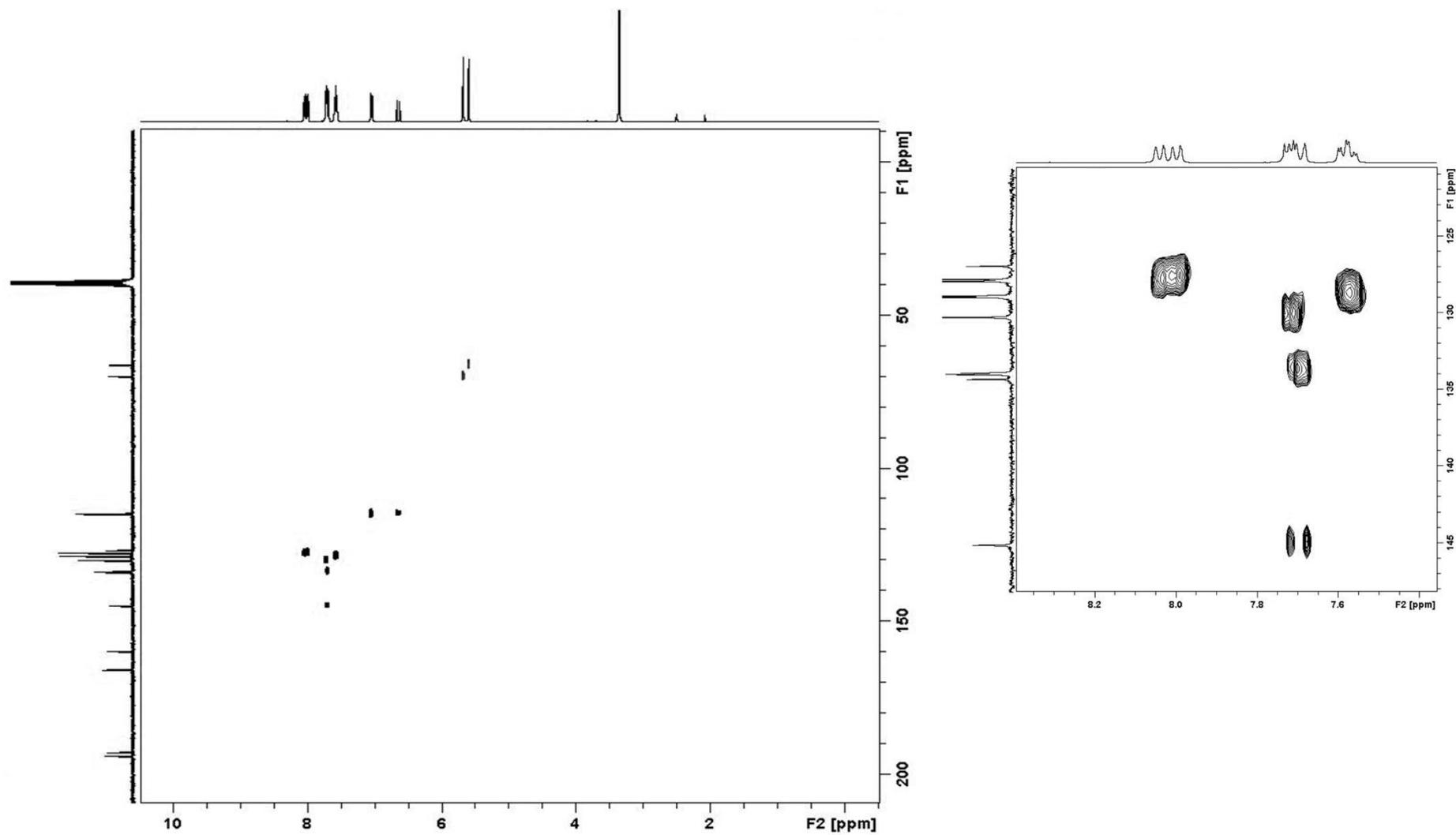
Espectro 17.2. Espectro de RMN ^{13}C (62.5 MHz, DMSO-d_6) do composto **59a**.



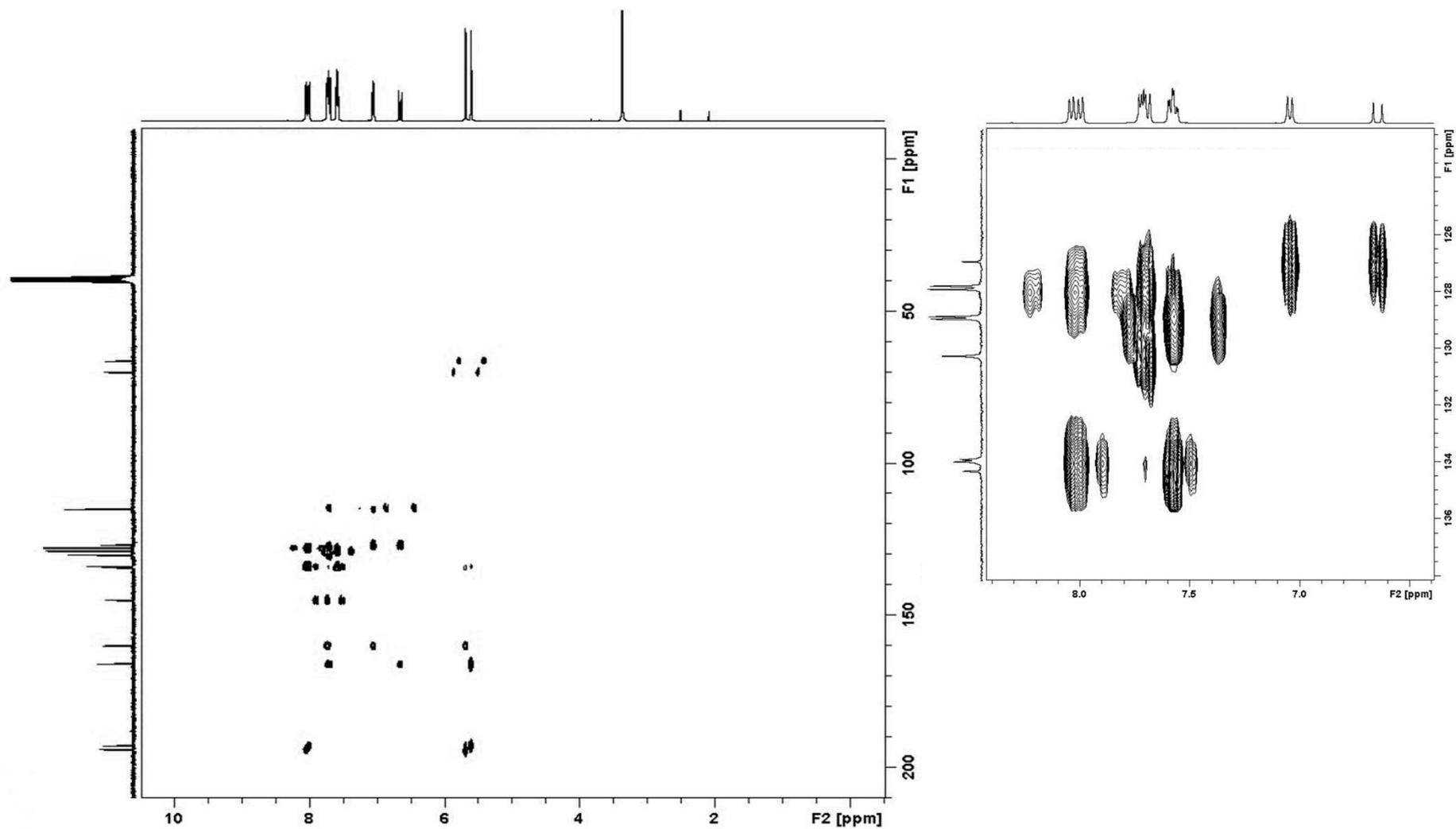
Espectro 17.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **59a**.



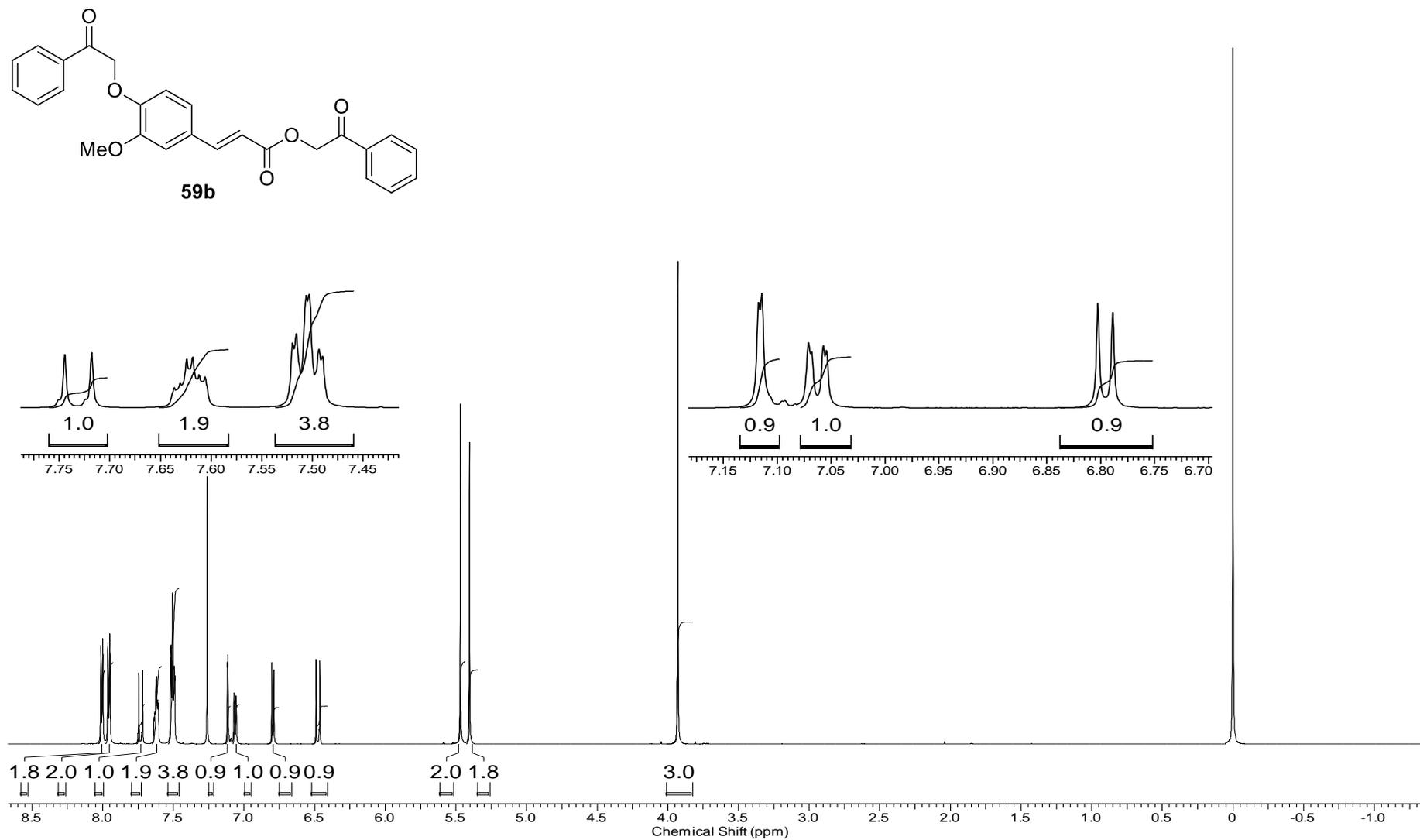
Espectro 17.4. Espectro de RMN-2D COSY (300 MHz, DMSO- d_6) do composto **59a**.



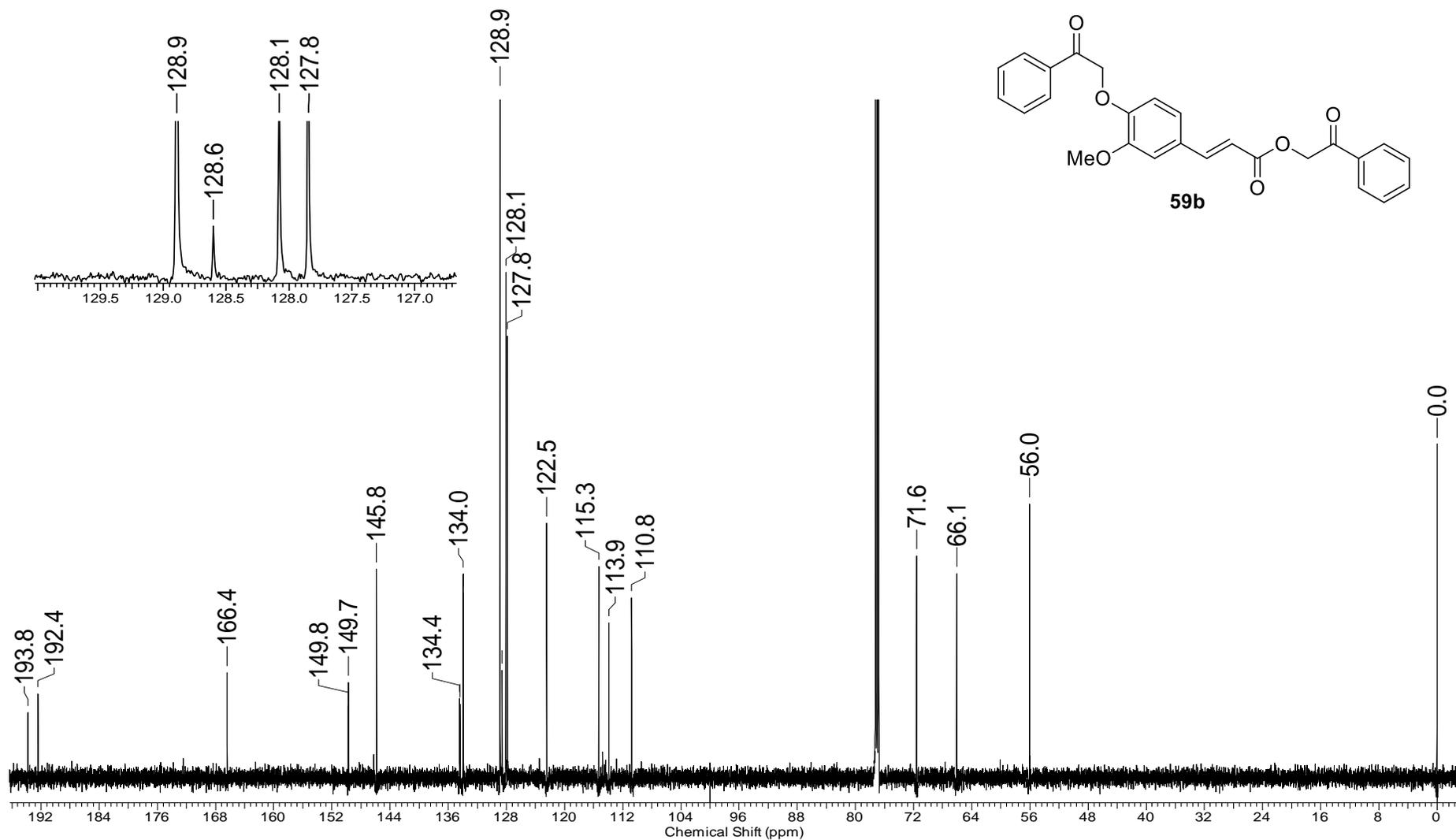
Espectro 17.5. Espectro de RMN-HSQC (300 MHz, DMSO-d₆) do composto **59a**.



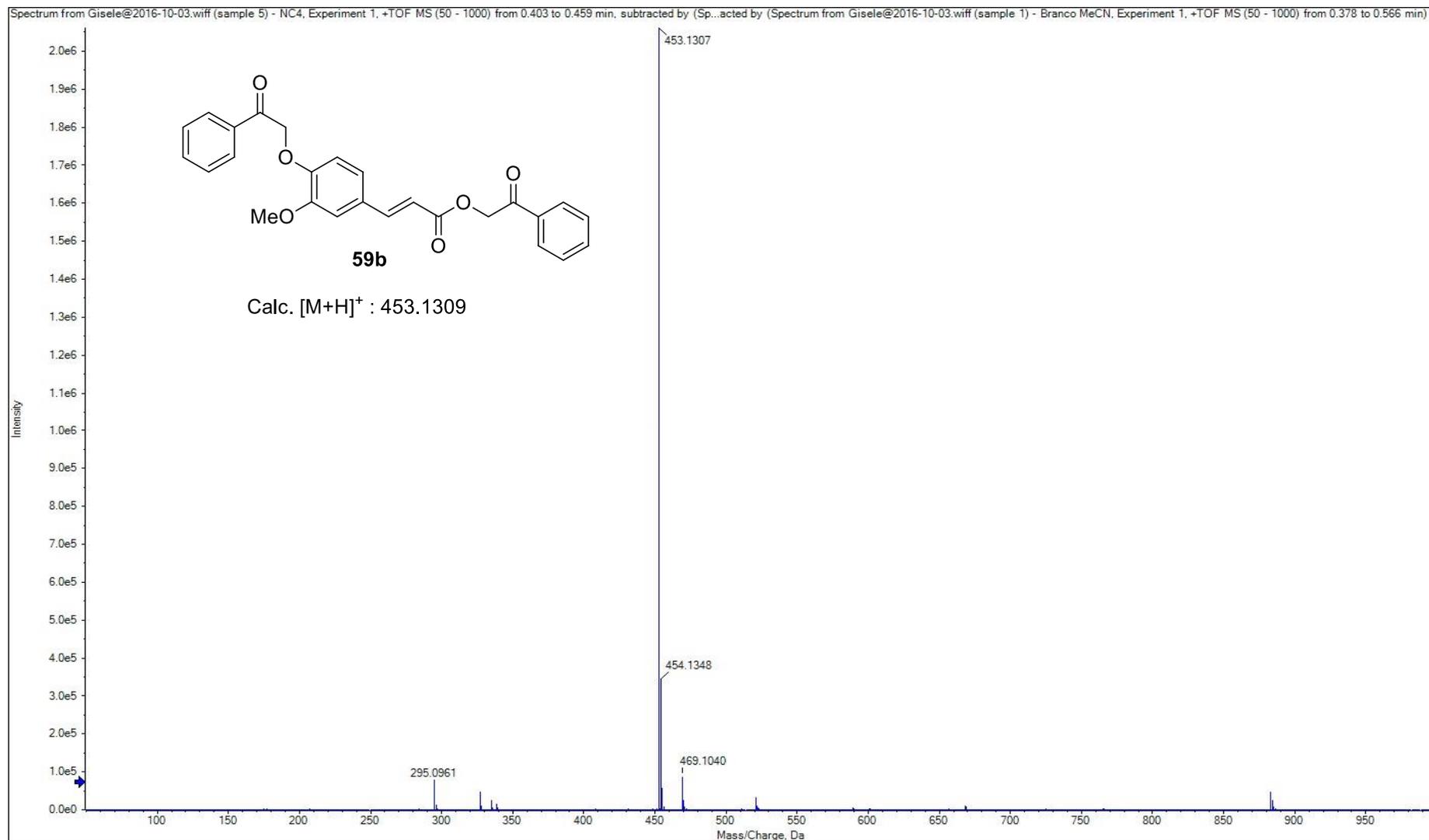
Espectro 17.6. Espectro de RMN-HMBC (300 MHz, DMSO-d₆) do composto **59a**.



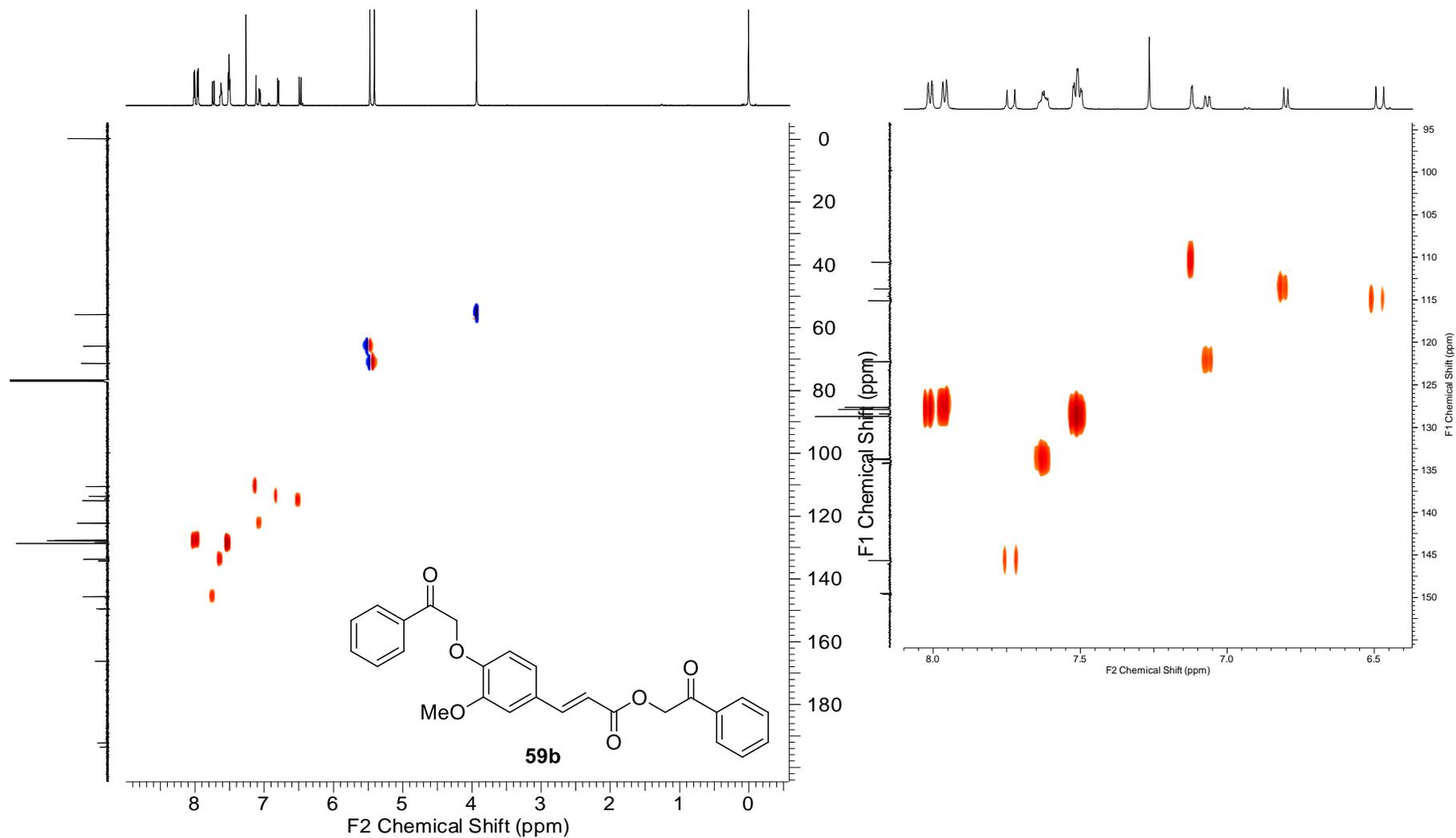
Espectro 18.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **59b**.



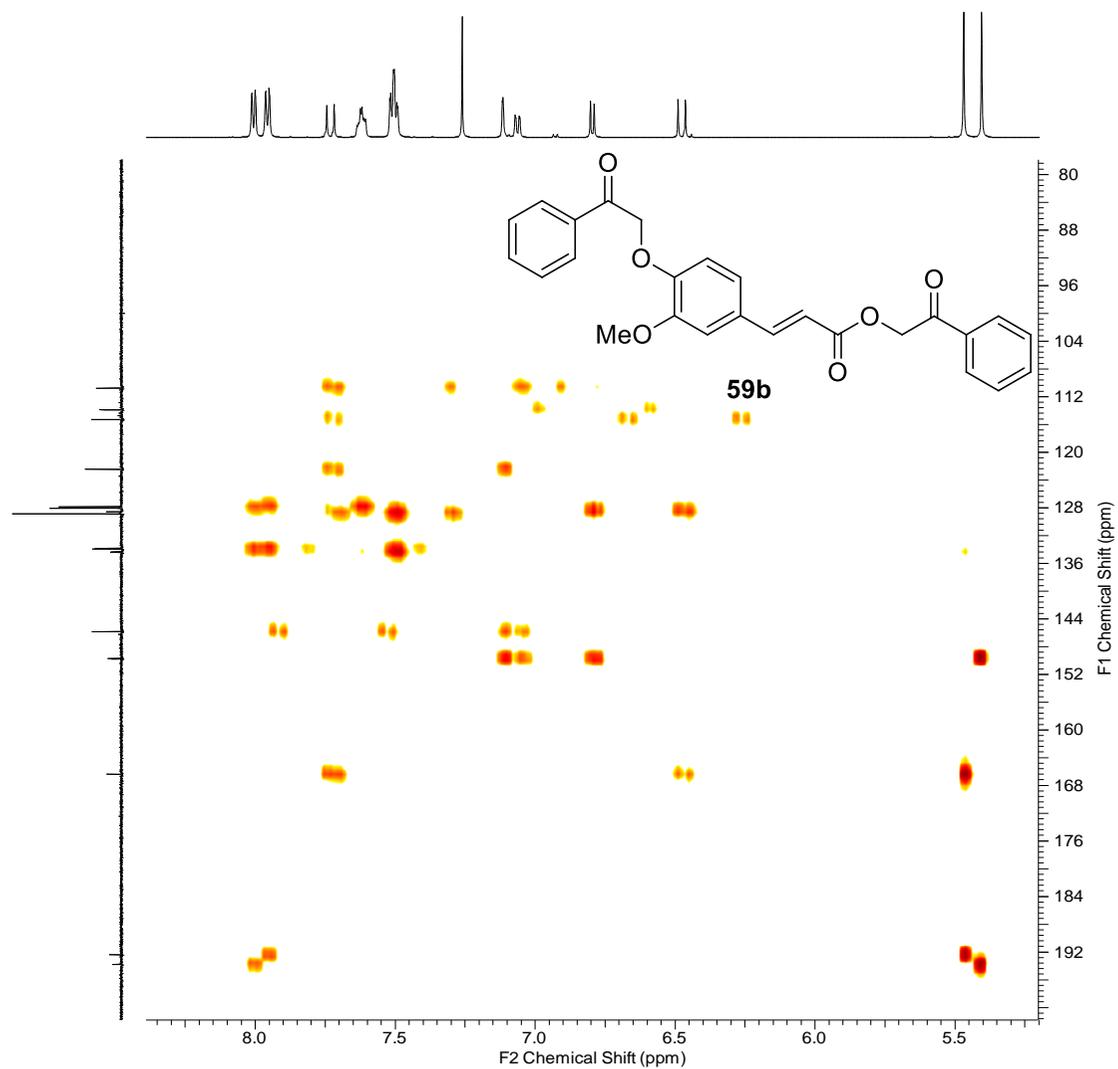
Espectro 18.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **59b**.



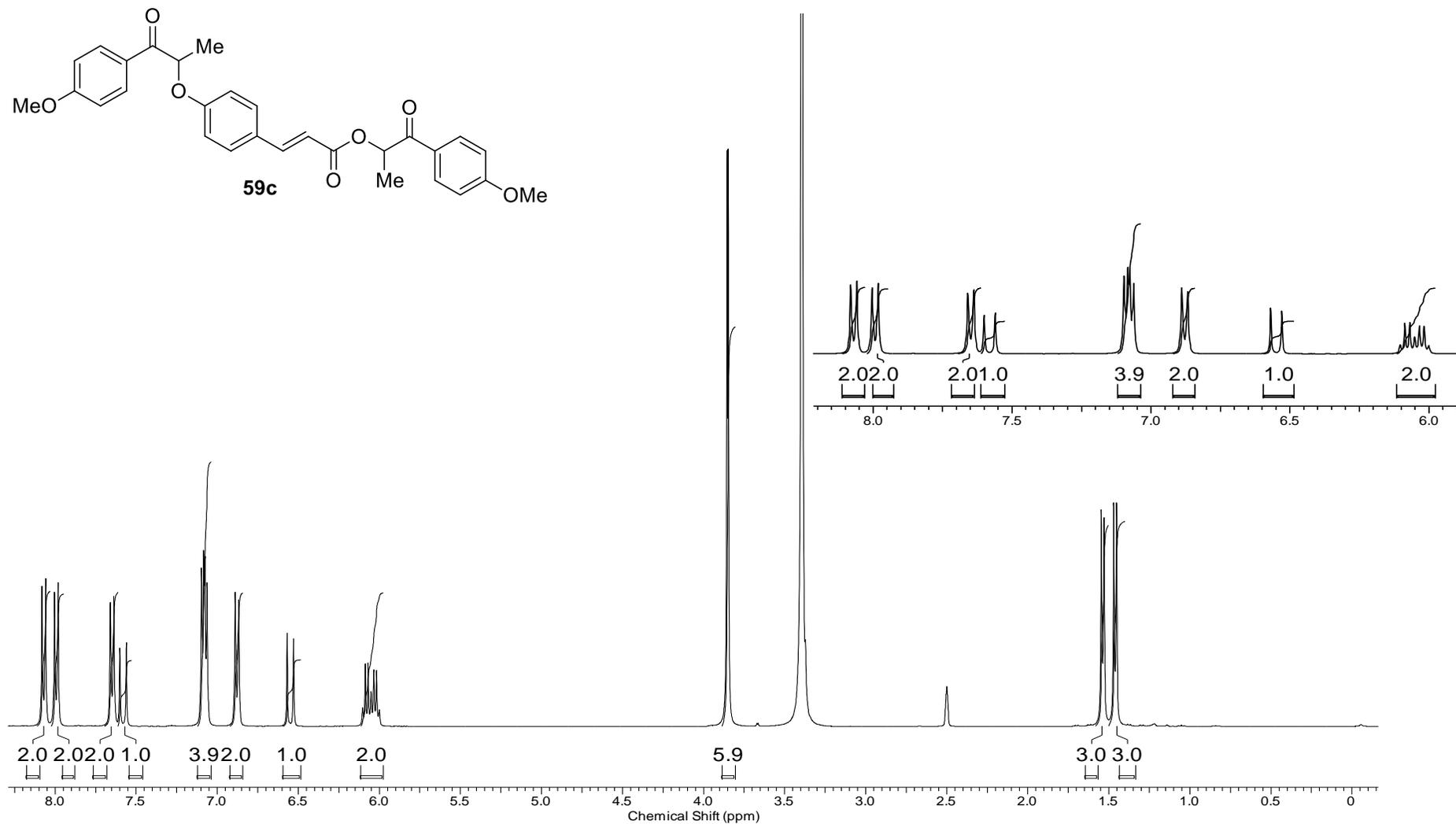
Espectro 18.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **59b**.



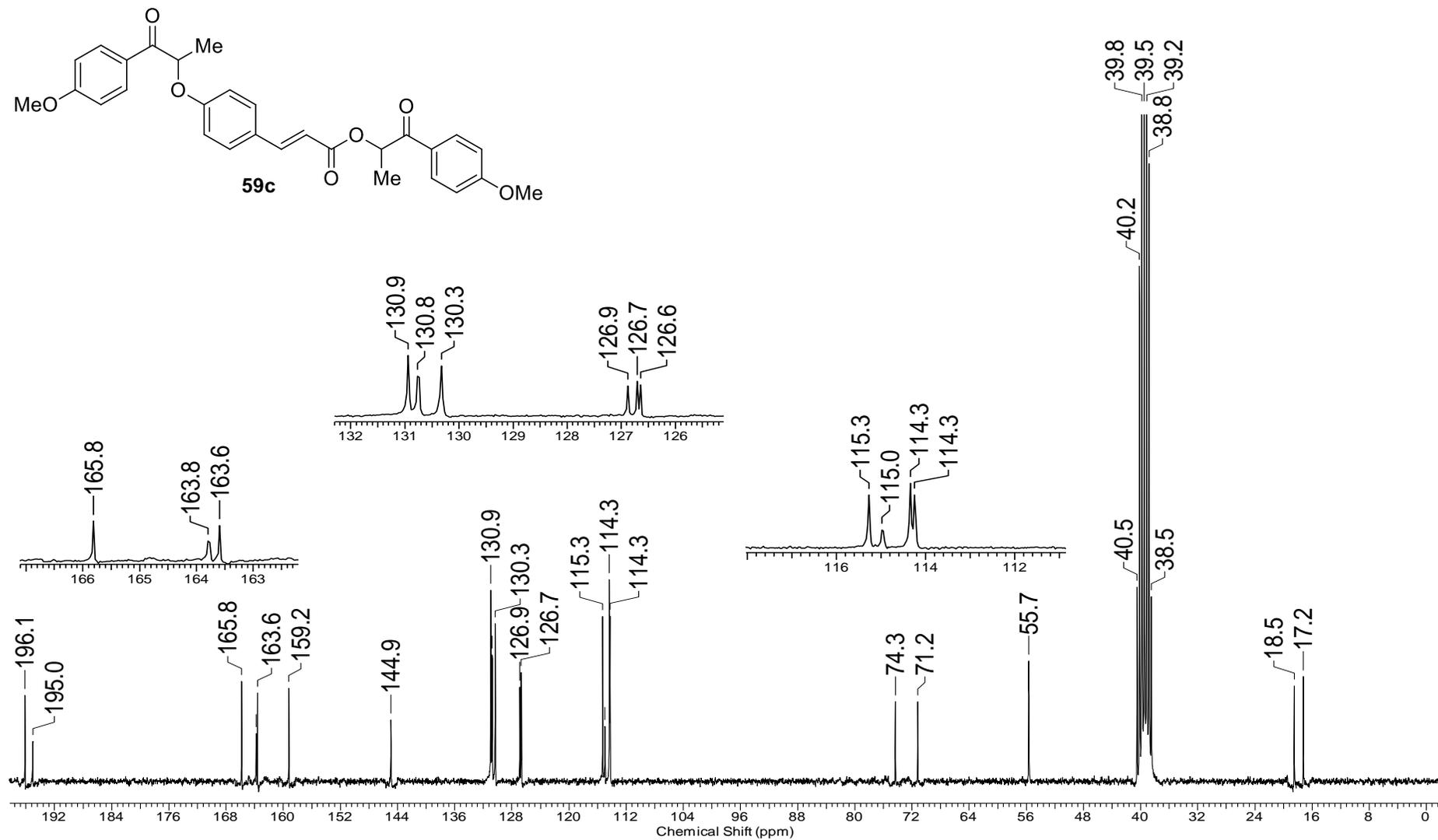
Espectro 18.4. Espectro de RMN-HSQC (600 MHz, CDCl_3) do composto **59b**.



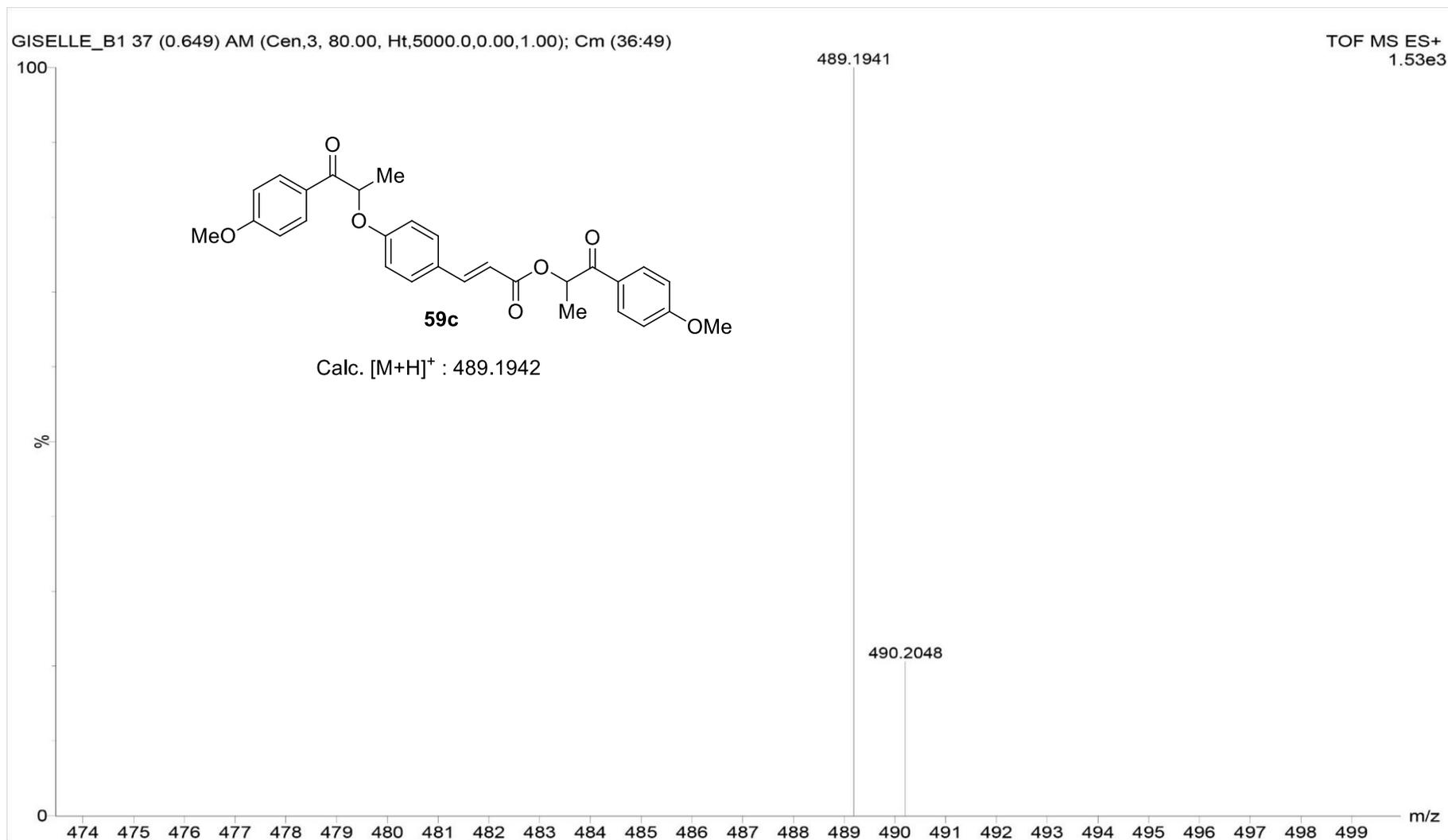
Espectro 18.5. Espectro de RMN-HMBC (600 MHz, CDCl₃) do composto **59b**.



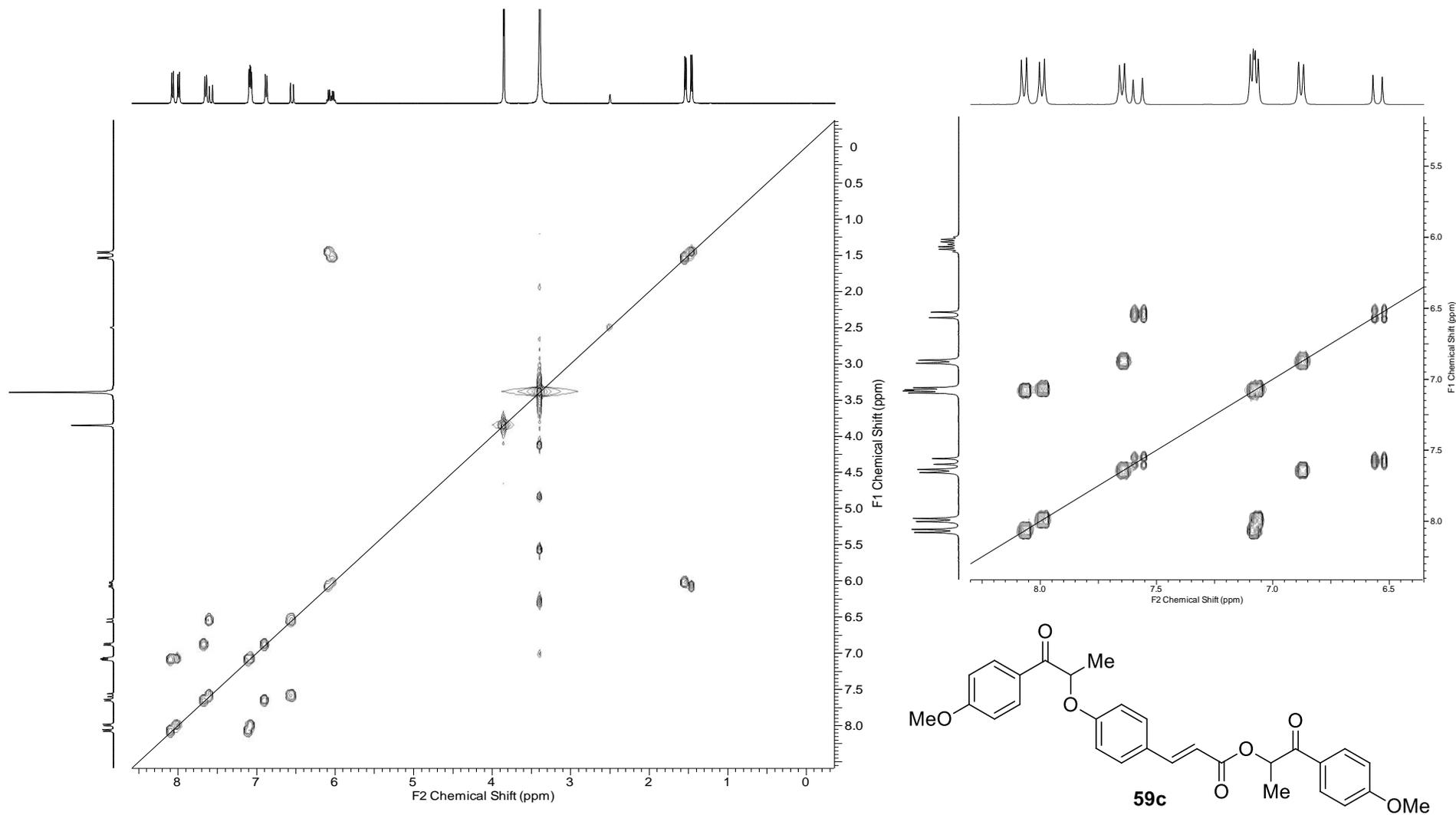
Espectro 19.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **59c**.



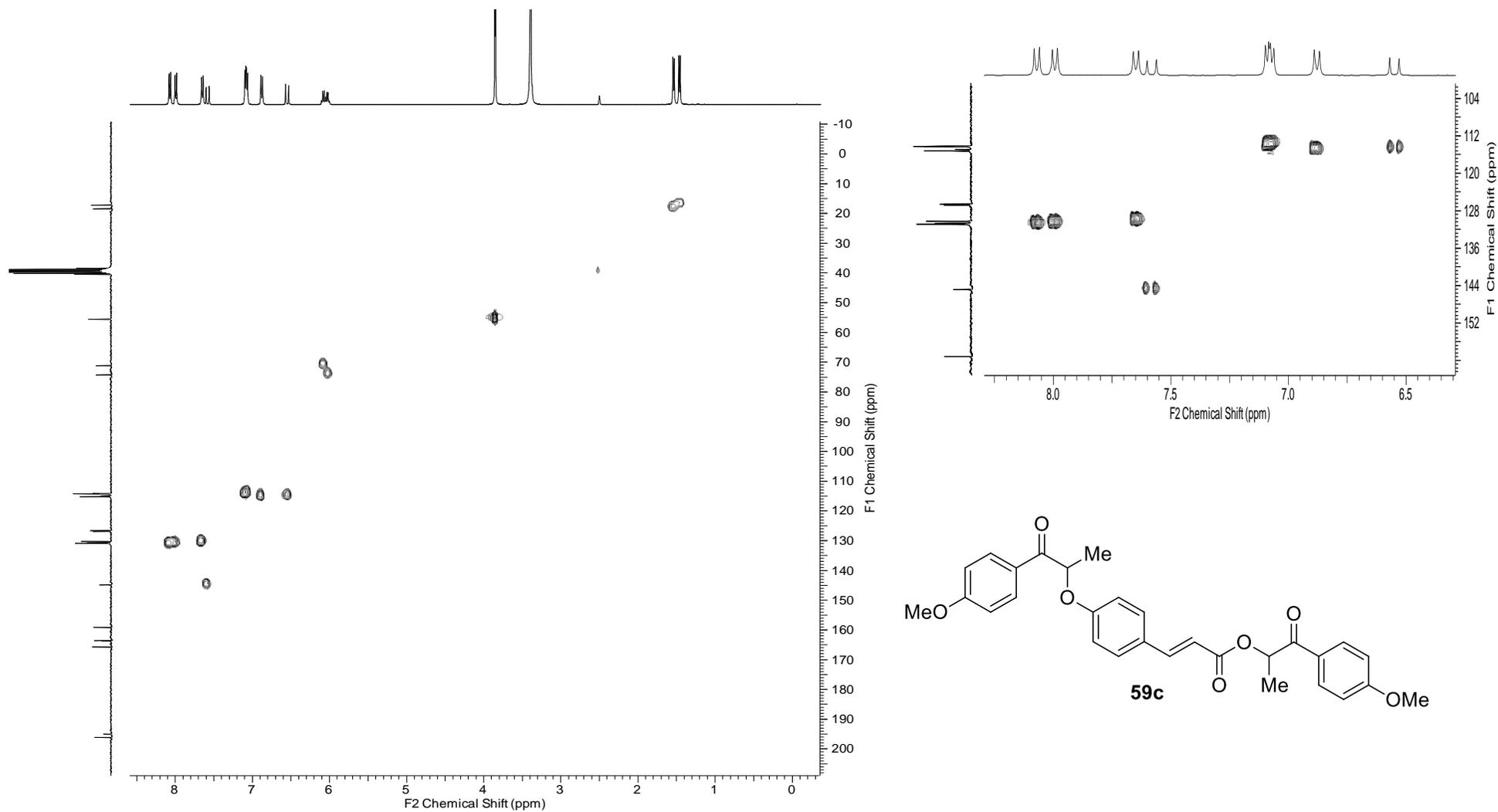
Espectro 19.2. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **59c**.



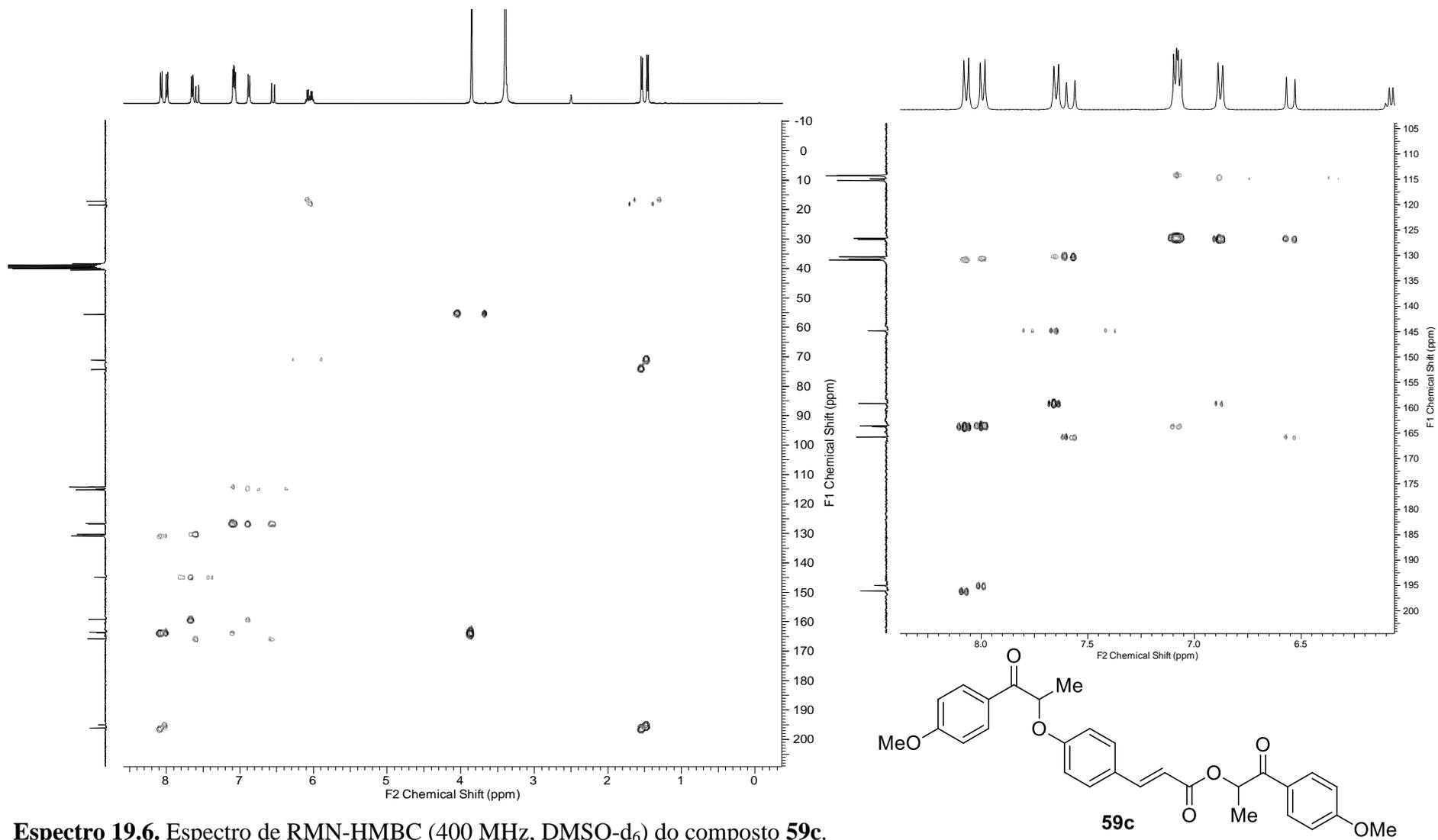
Espectro 19.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **59c**.



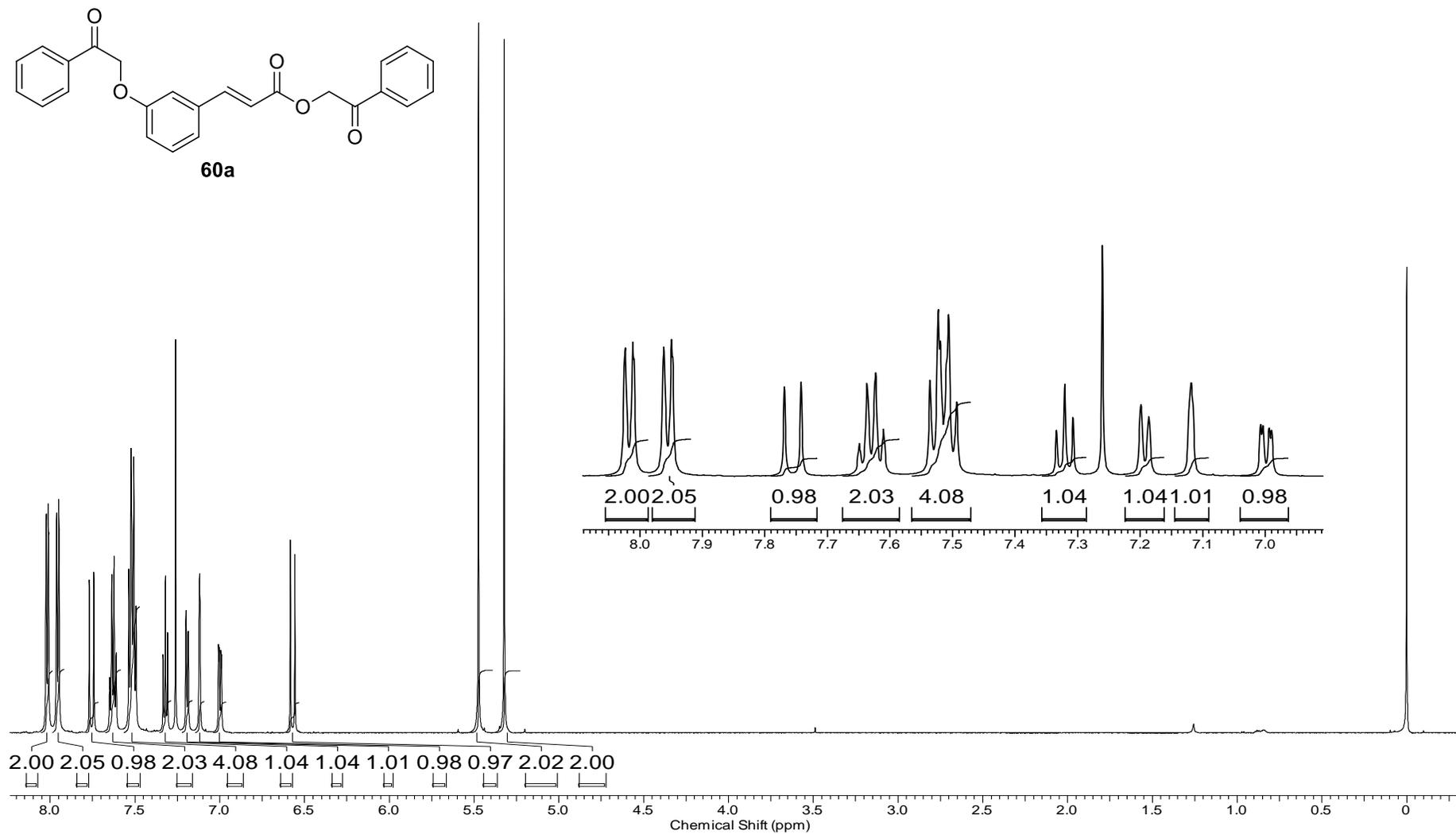
Espectro 19.4. Espectro de RMN-2D COSY (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **59c**.



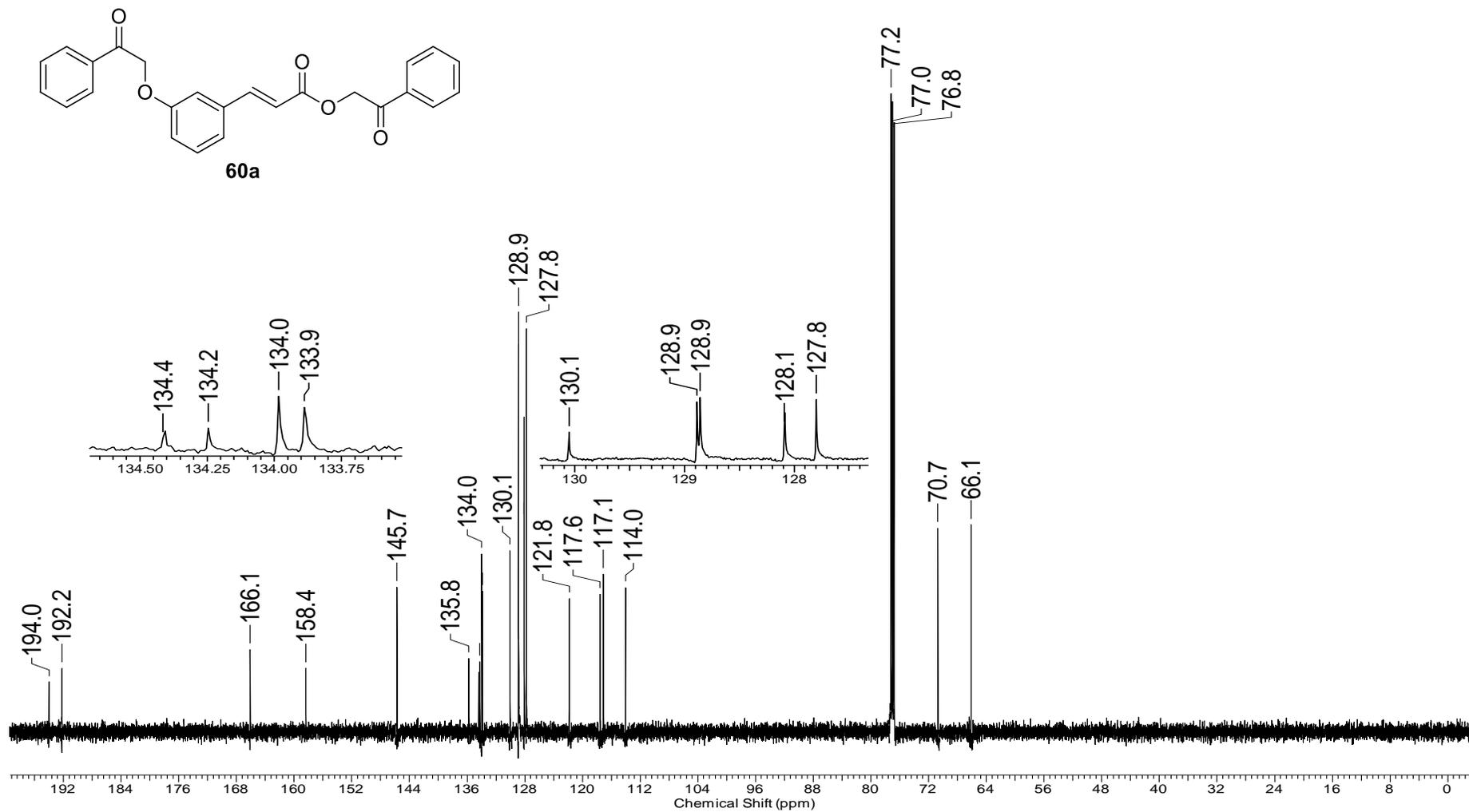
Espectro 19.5. Espectro de RMN-HSQC (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **59c**.



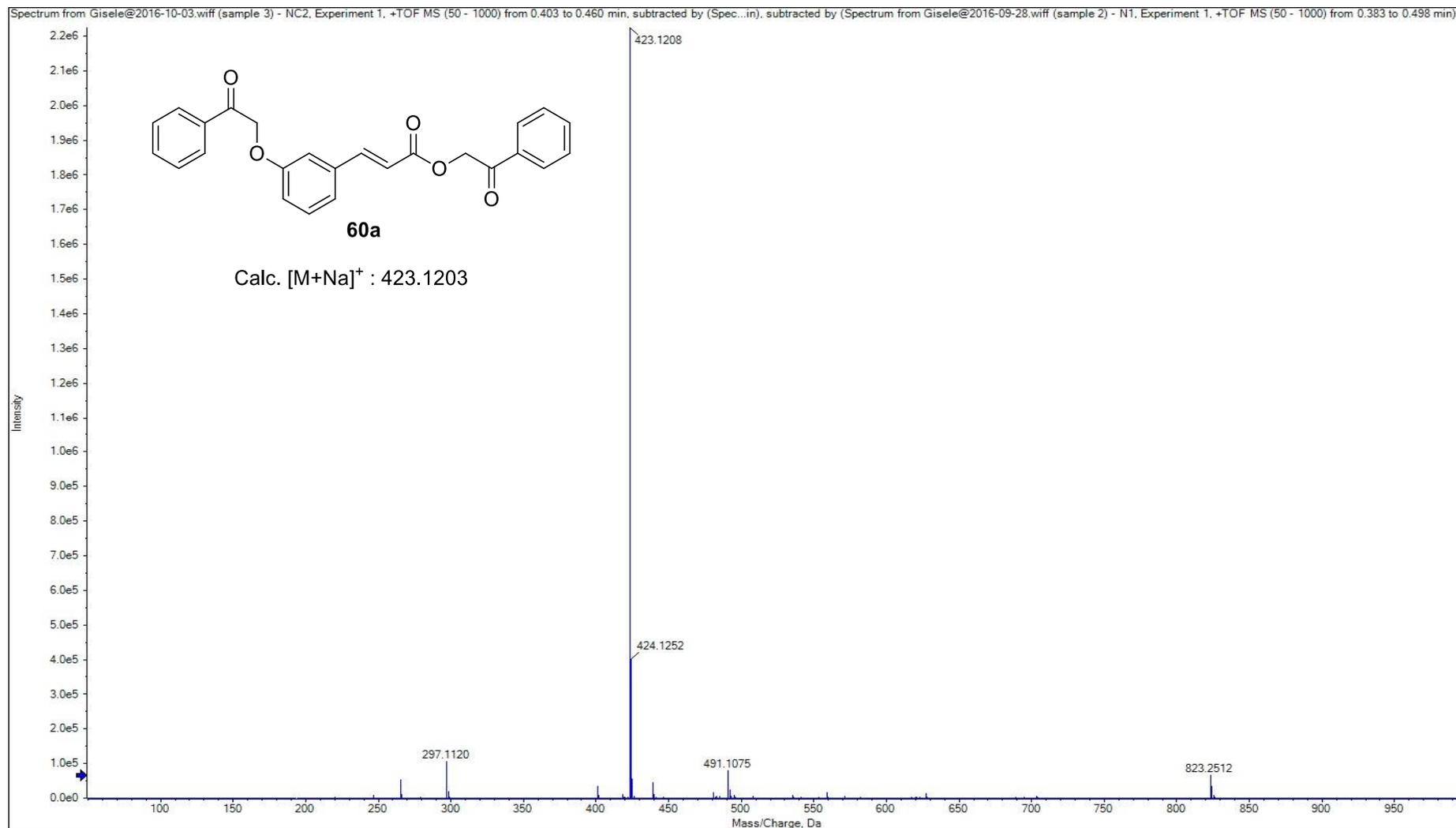
Espectro 19.6. Espectro de RMN-HMBC (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **59c**.



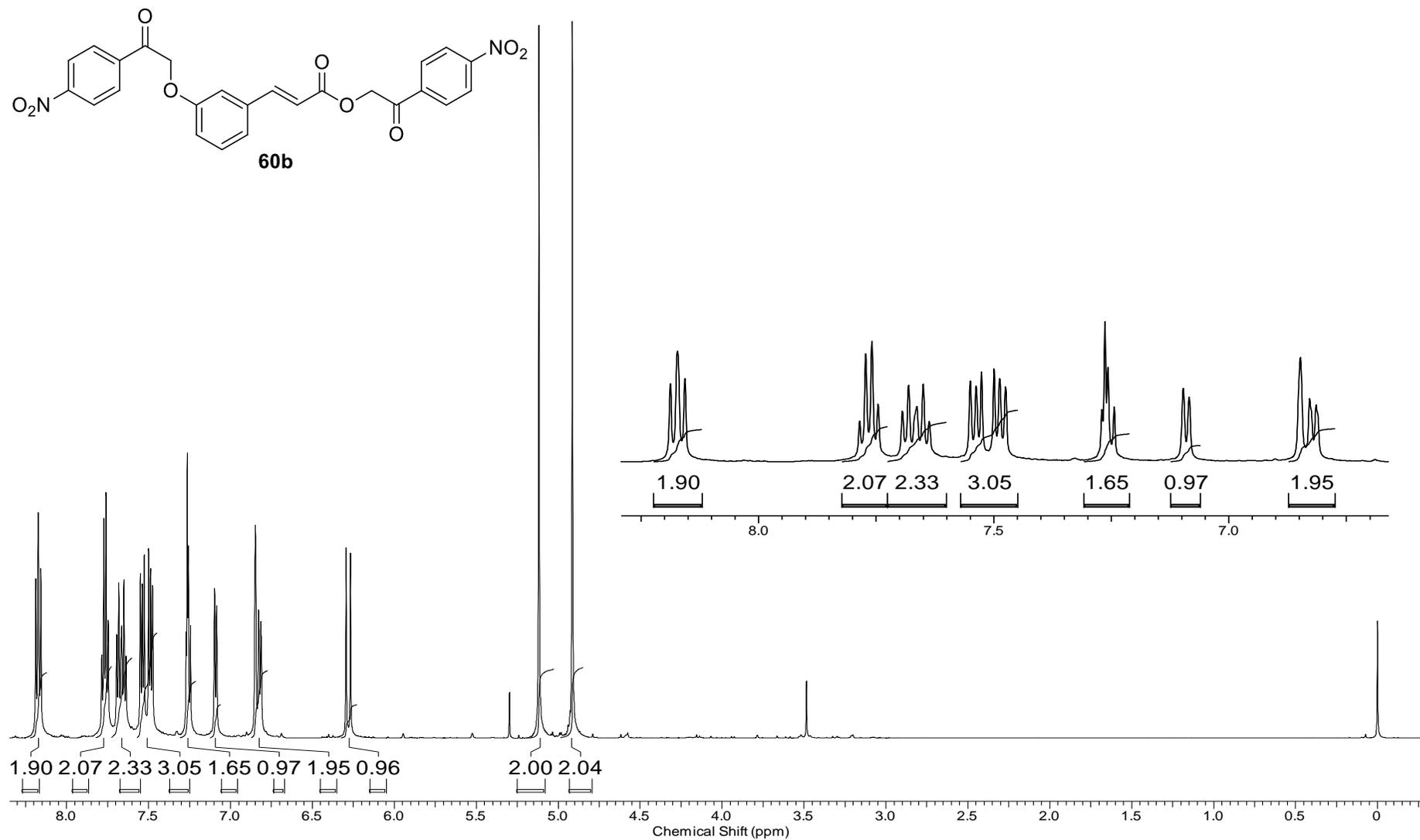
Espectro 20.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **60a**.



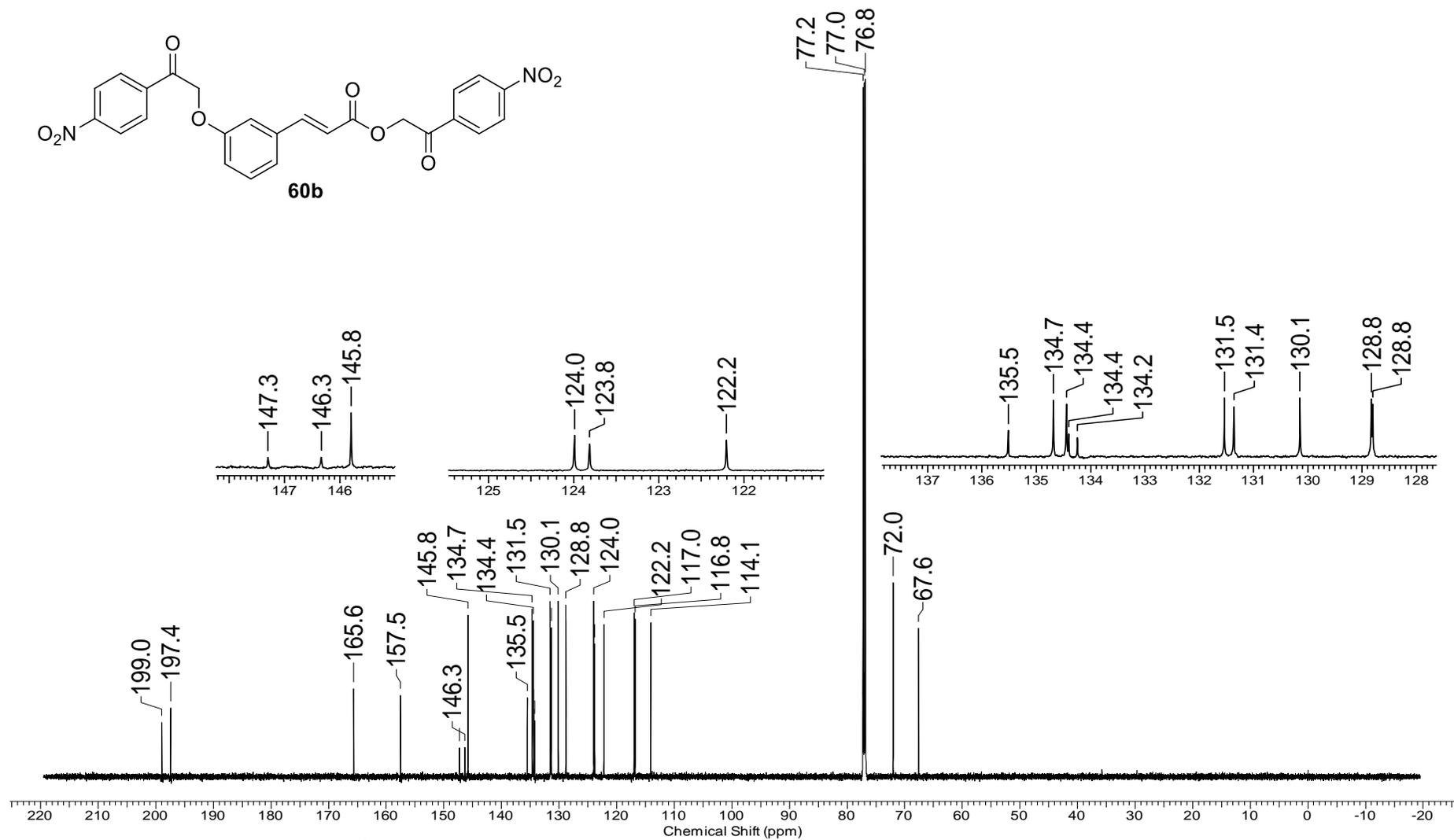
Espectro 20.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **60a**.



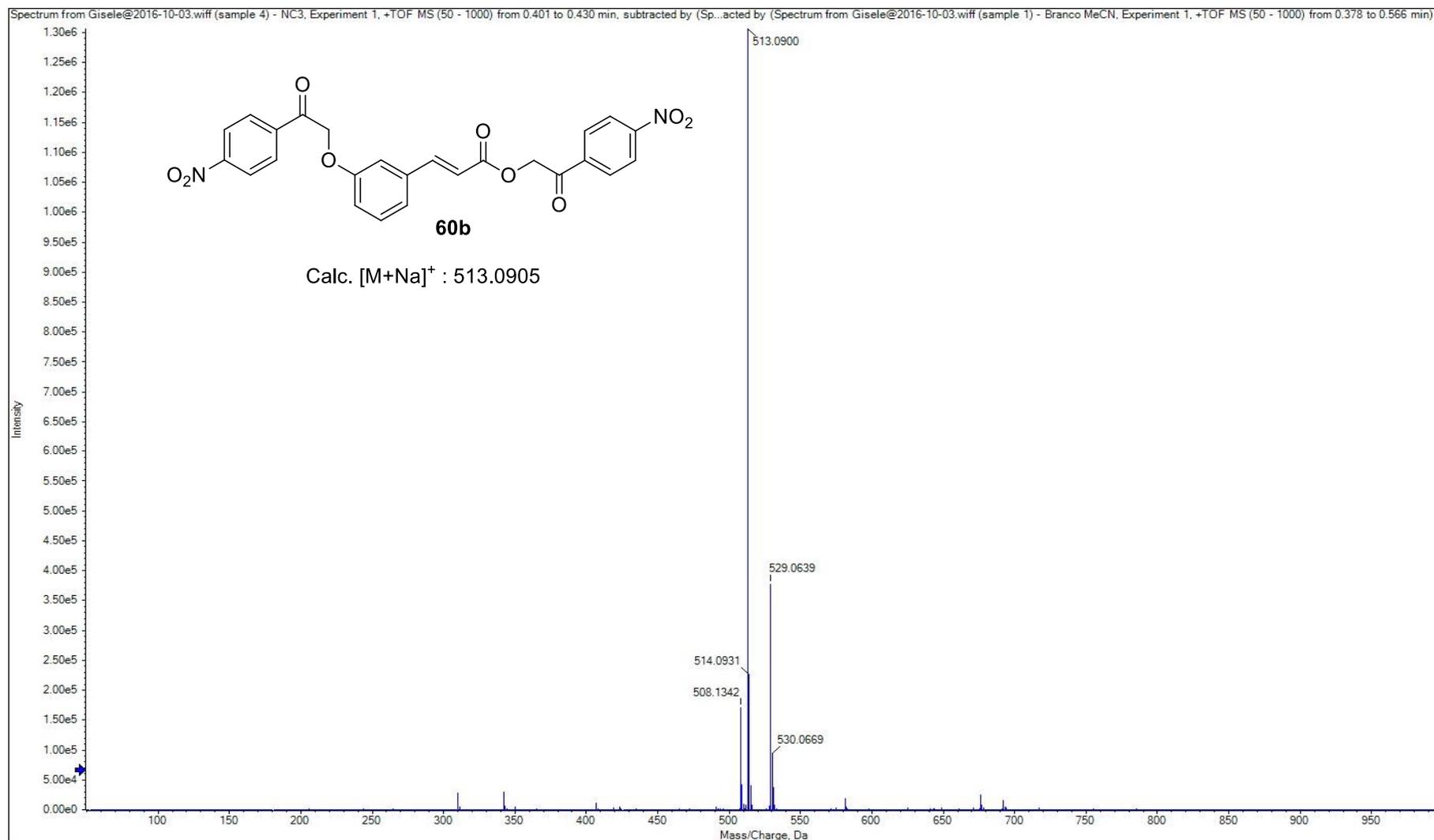
Espectro 20.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **60a**.



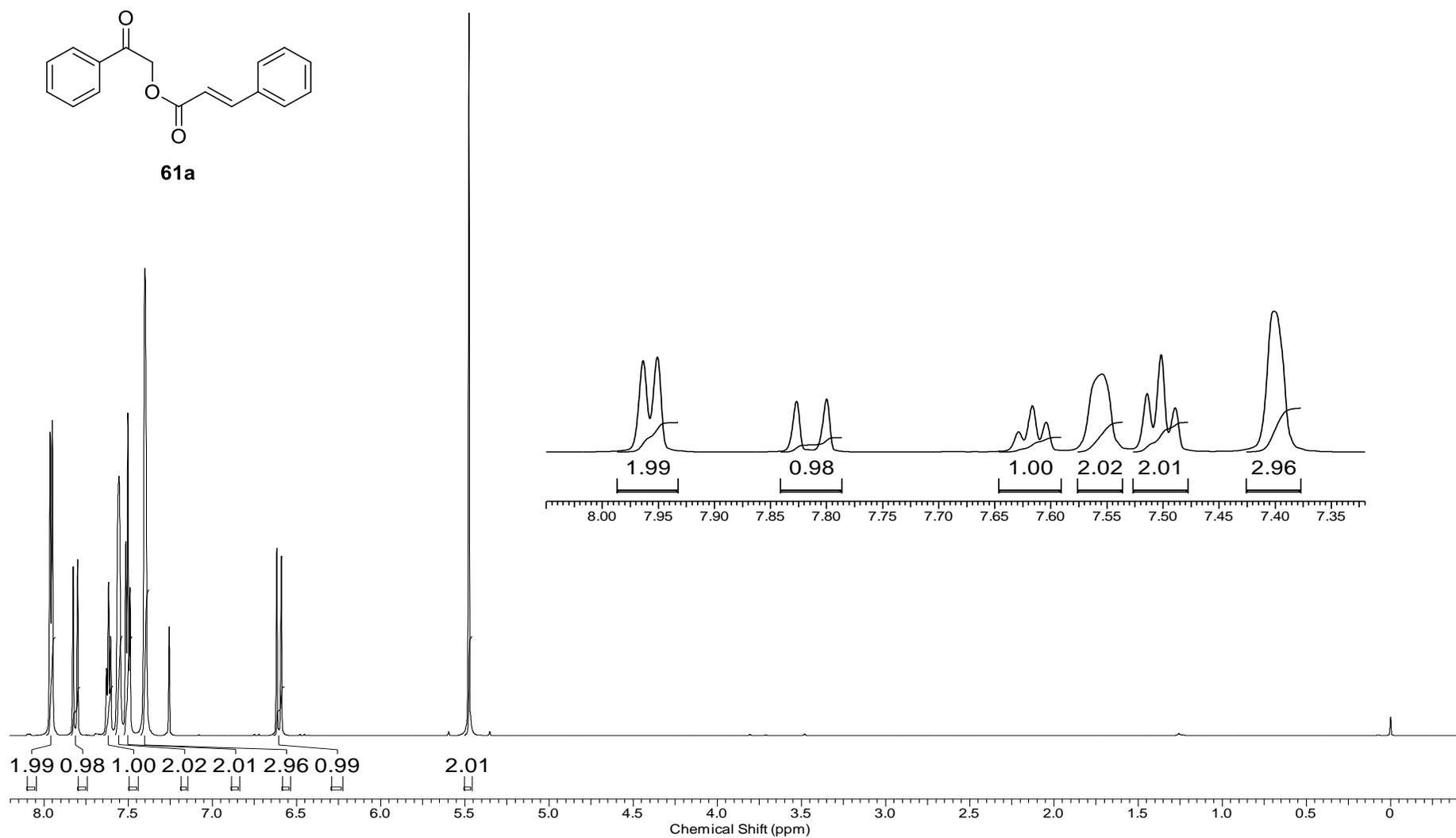
Espectro 21.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **60b**.



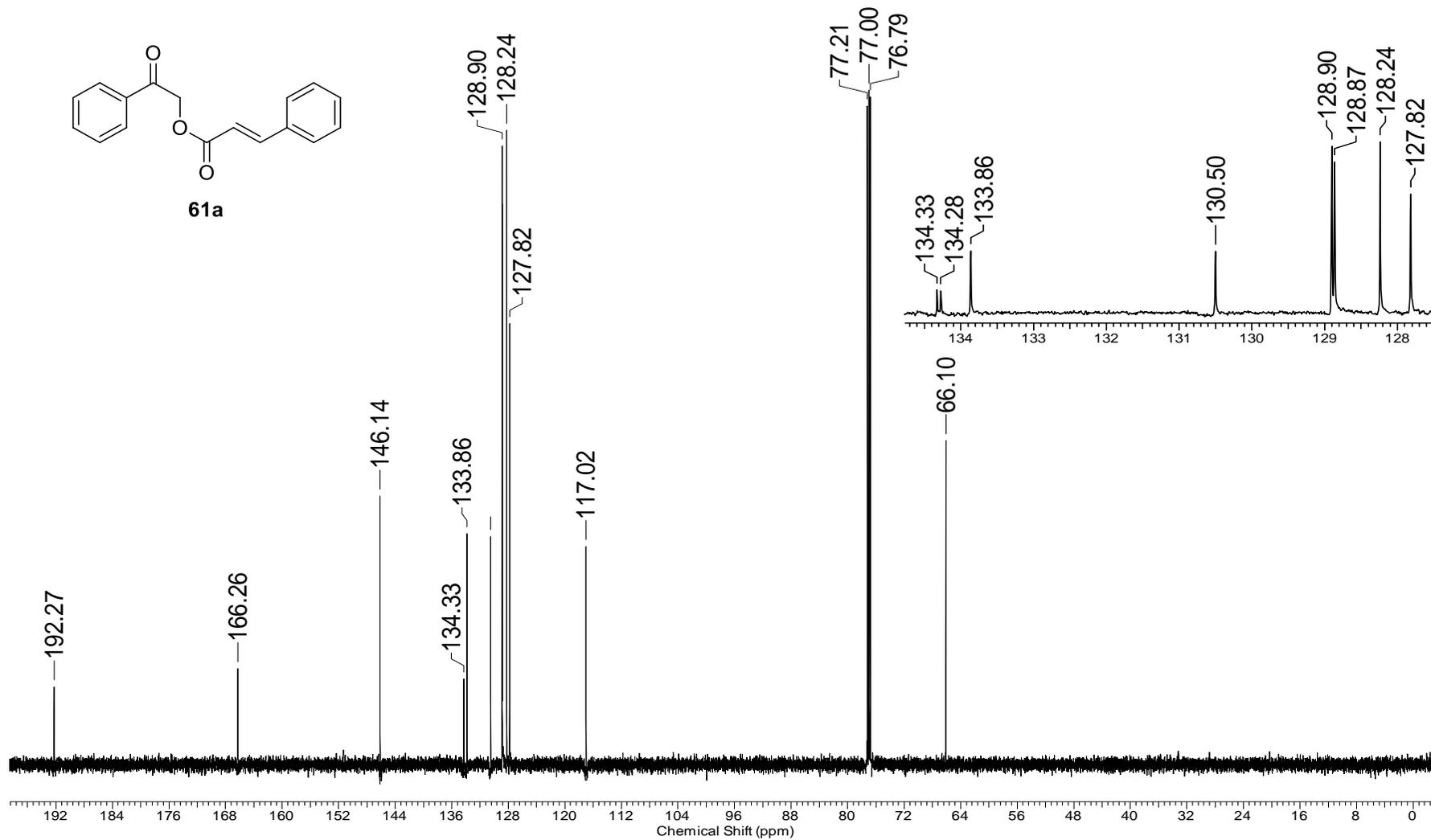
Espectro 21.2. Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **60b**.



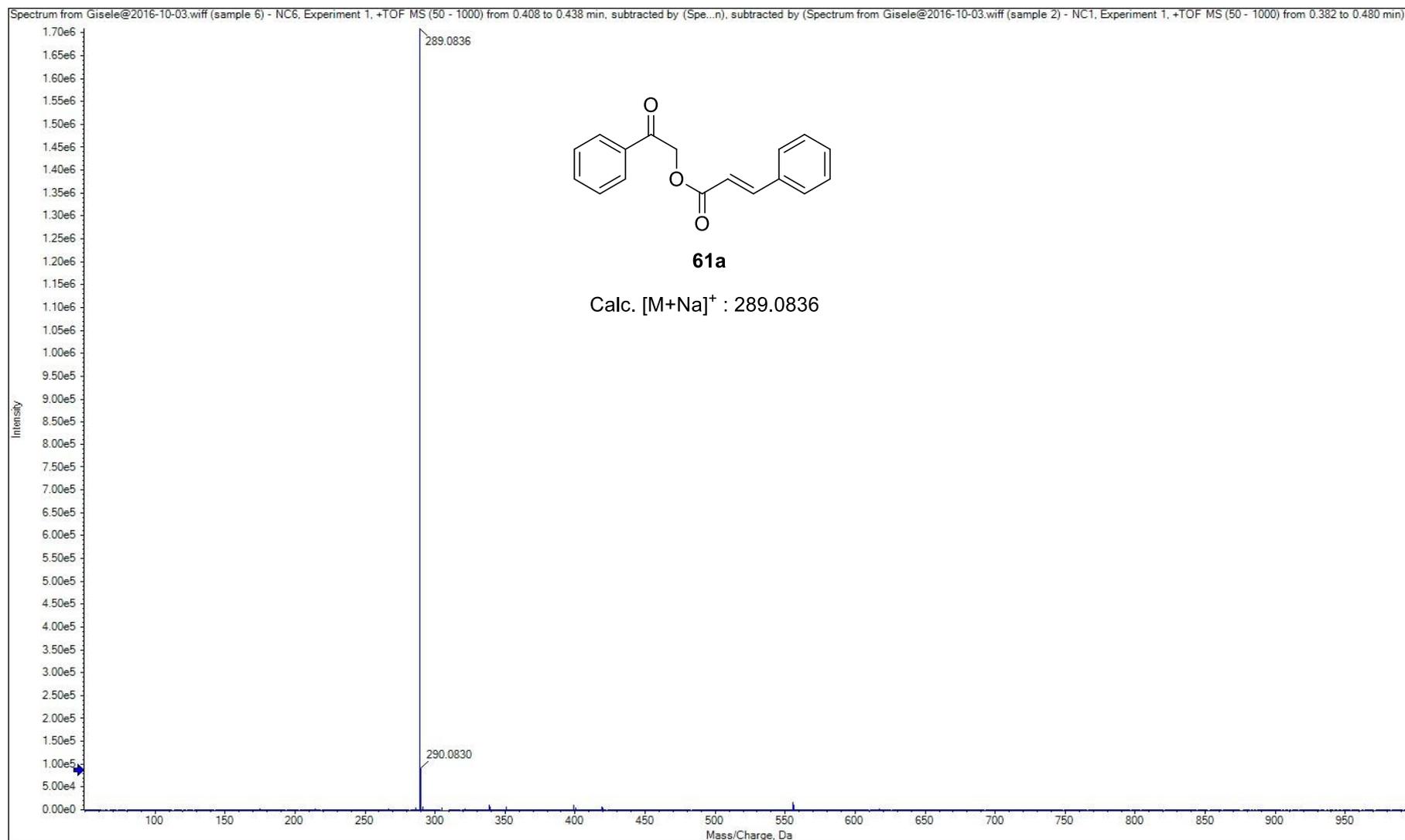
Espectro 21.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **60b**.



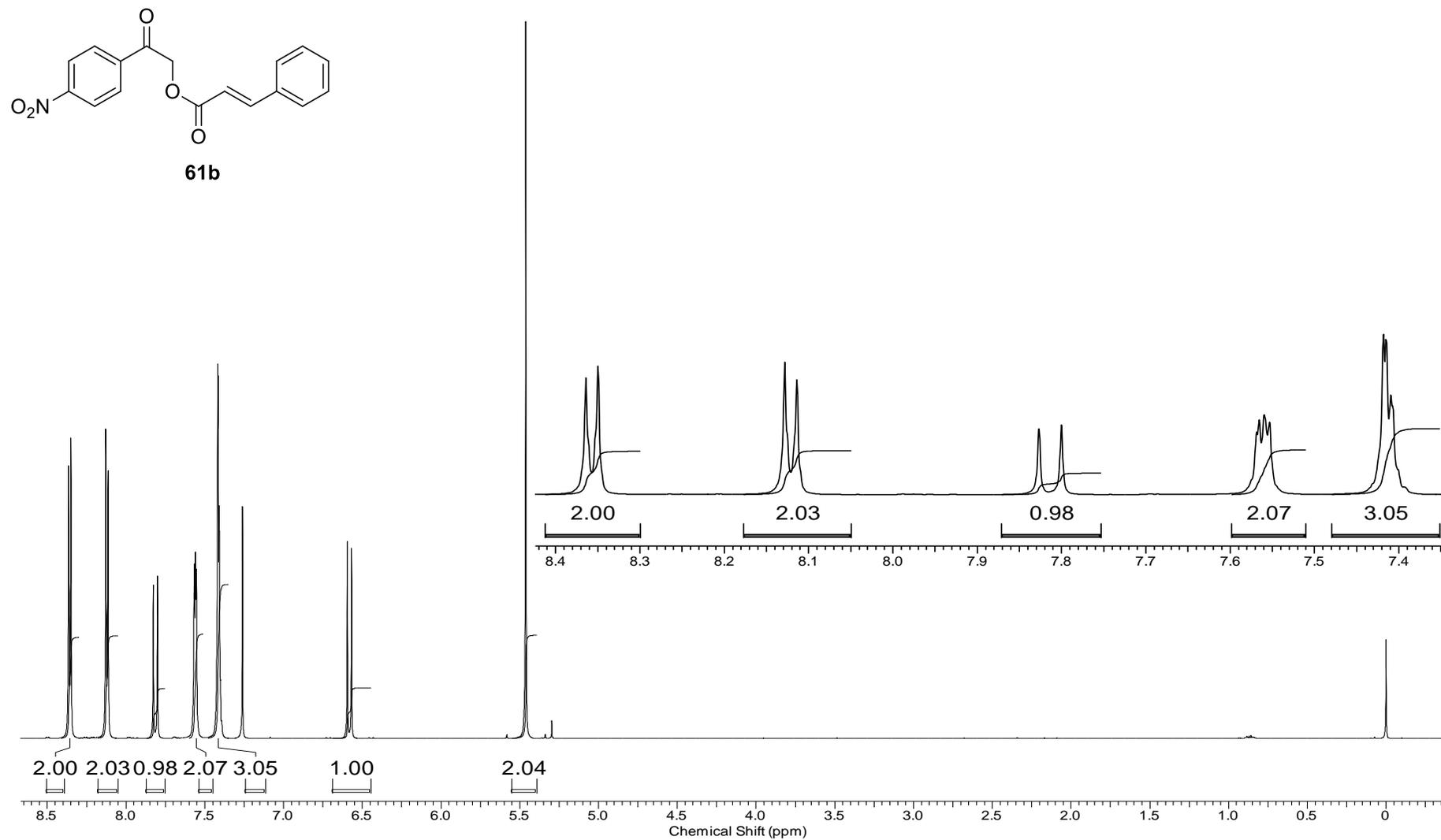
Espectro 22.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **61a**.



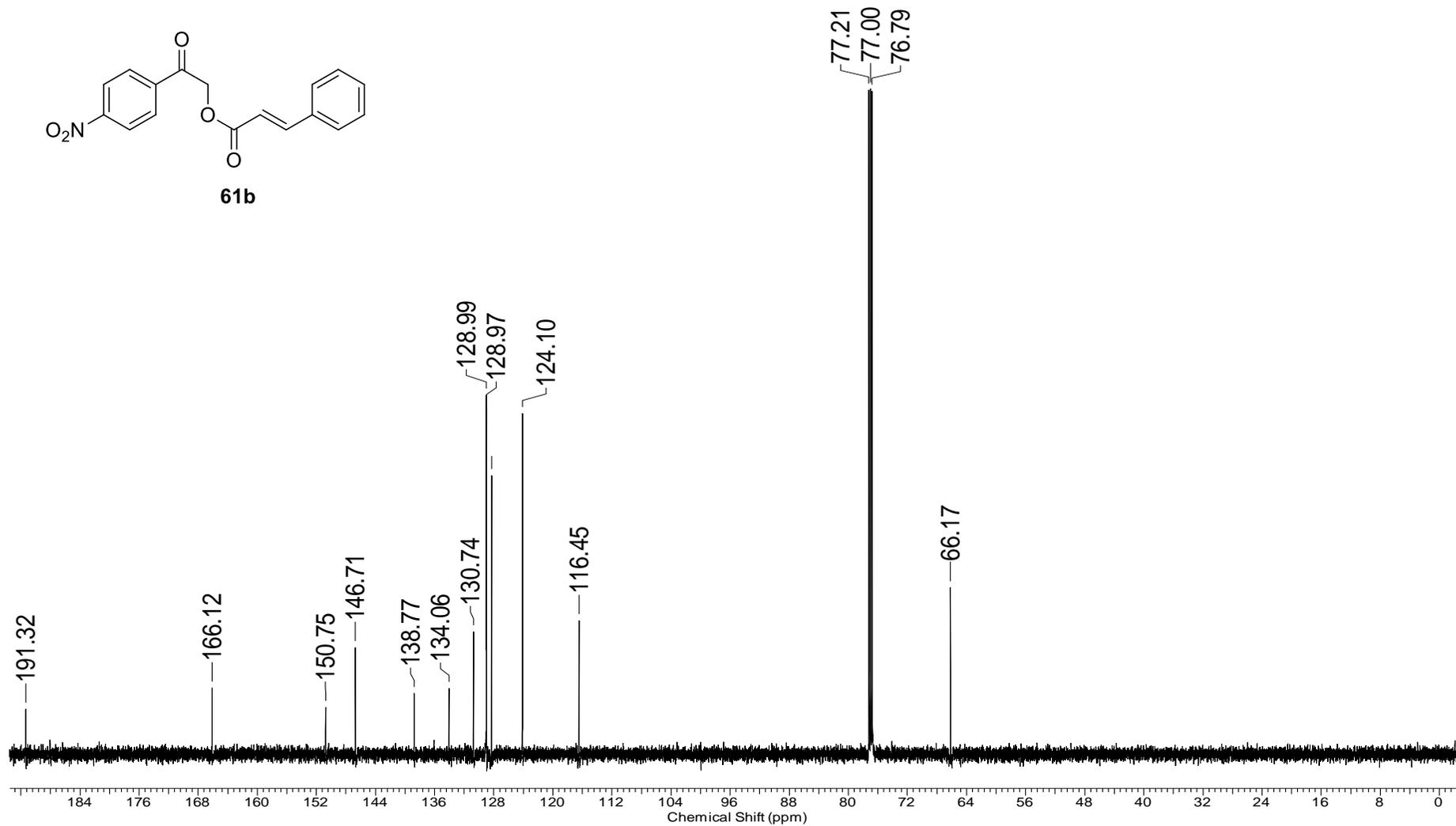
Espectro 22.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **61a**.



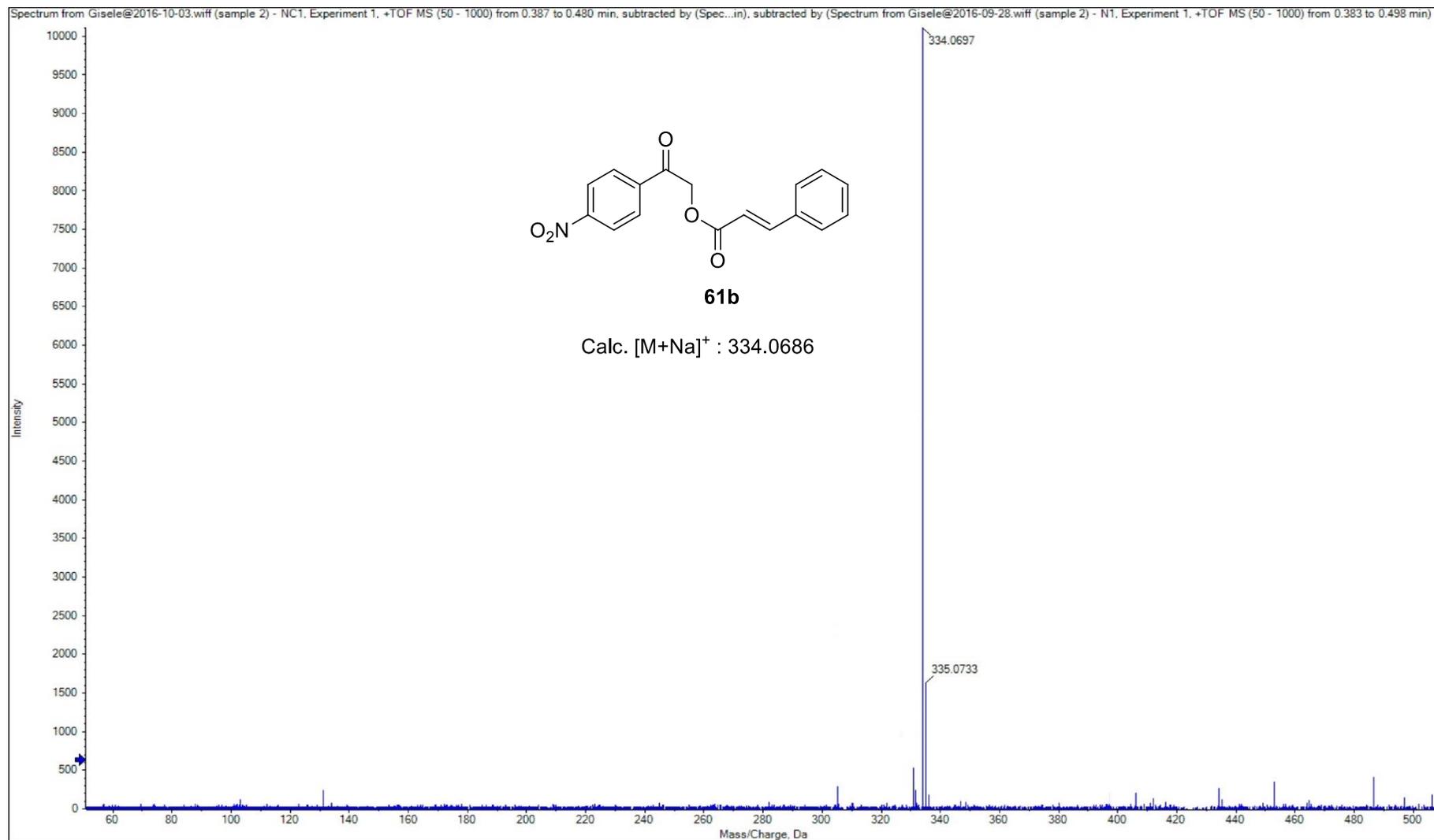
Espectro 22.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **61a**.



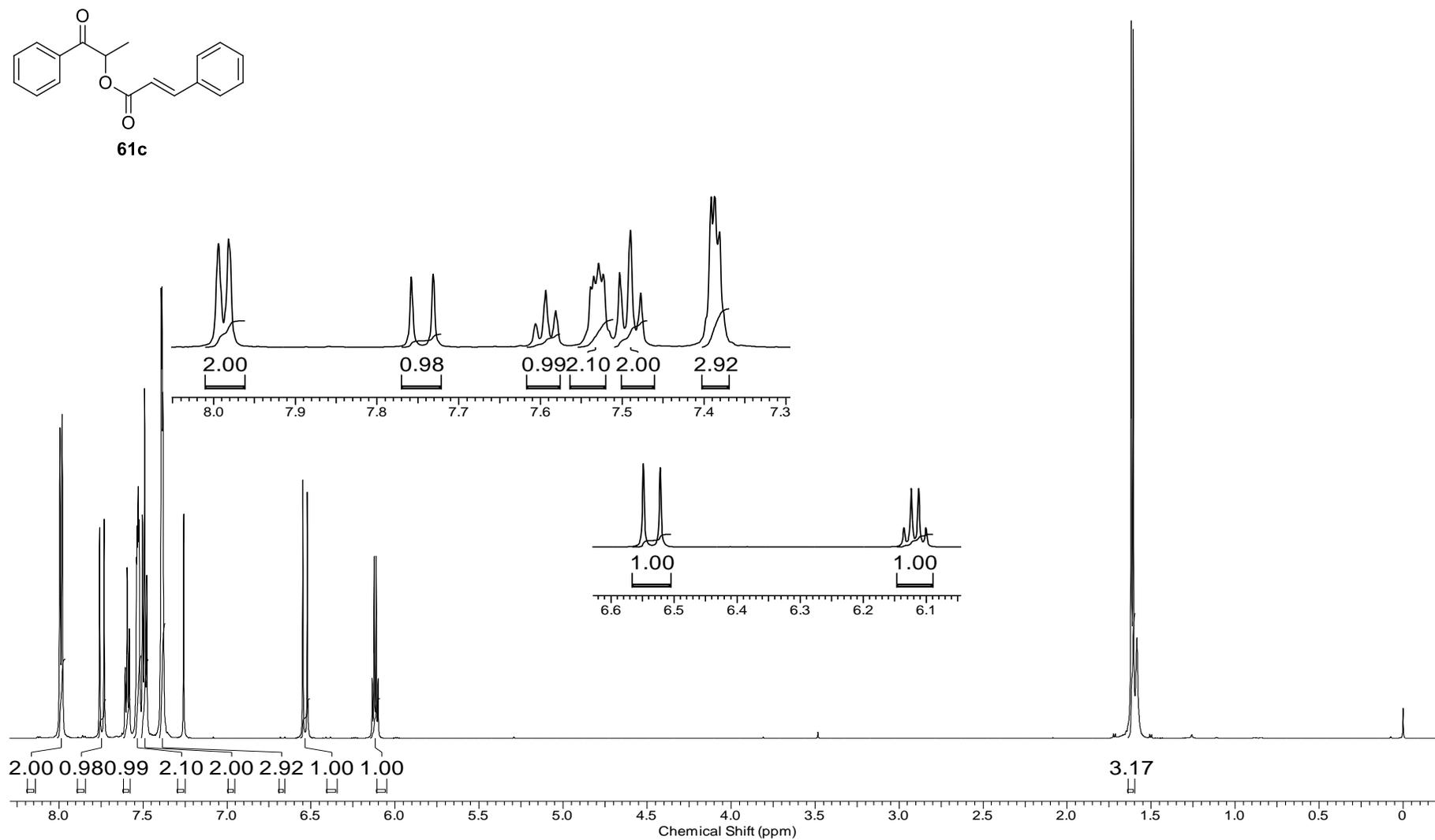
Espectro 23.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **61b**.



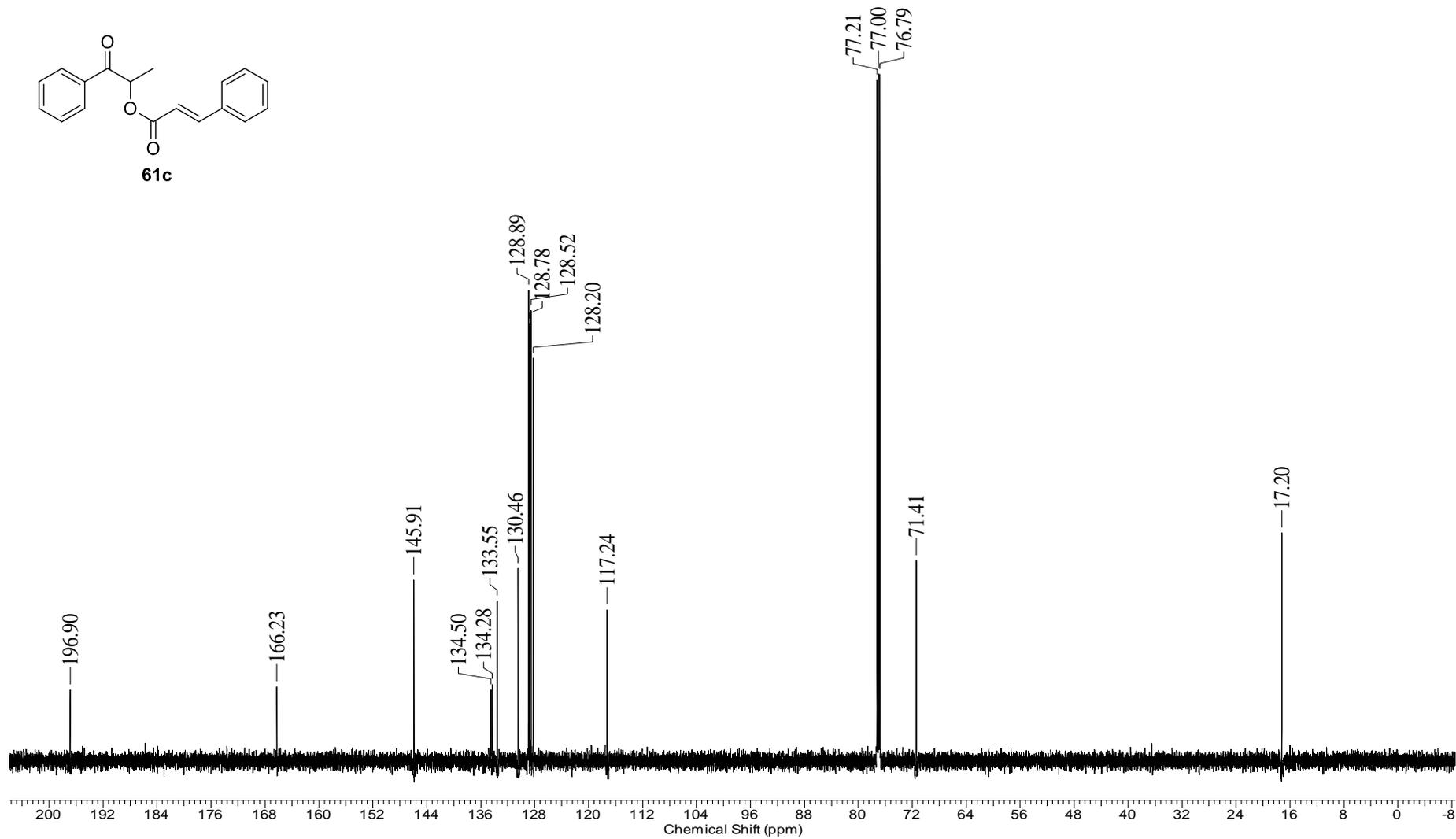
Espectro 23.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **61b**.



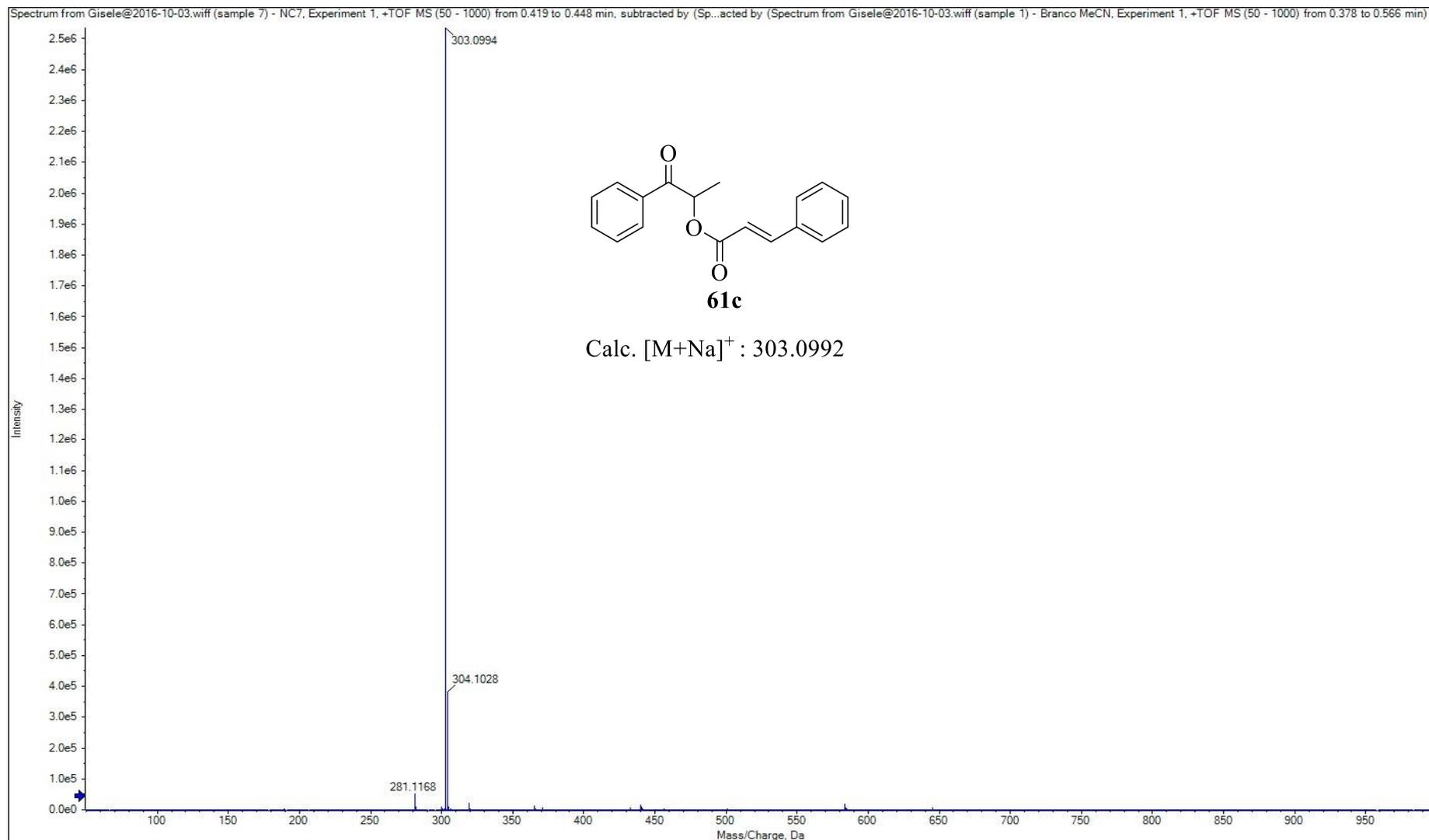
Espectro 23.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **61b**.



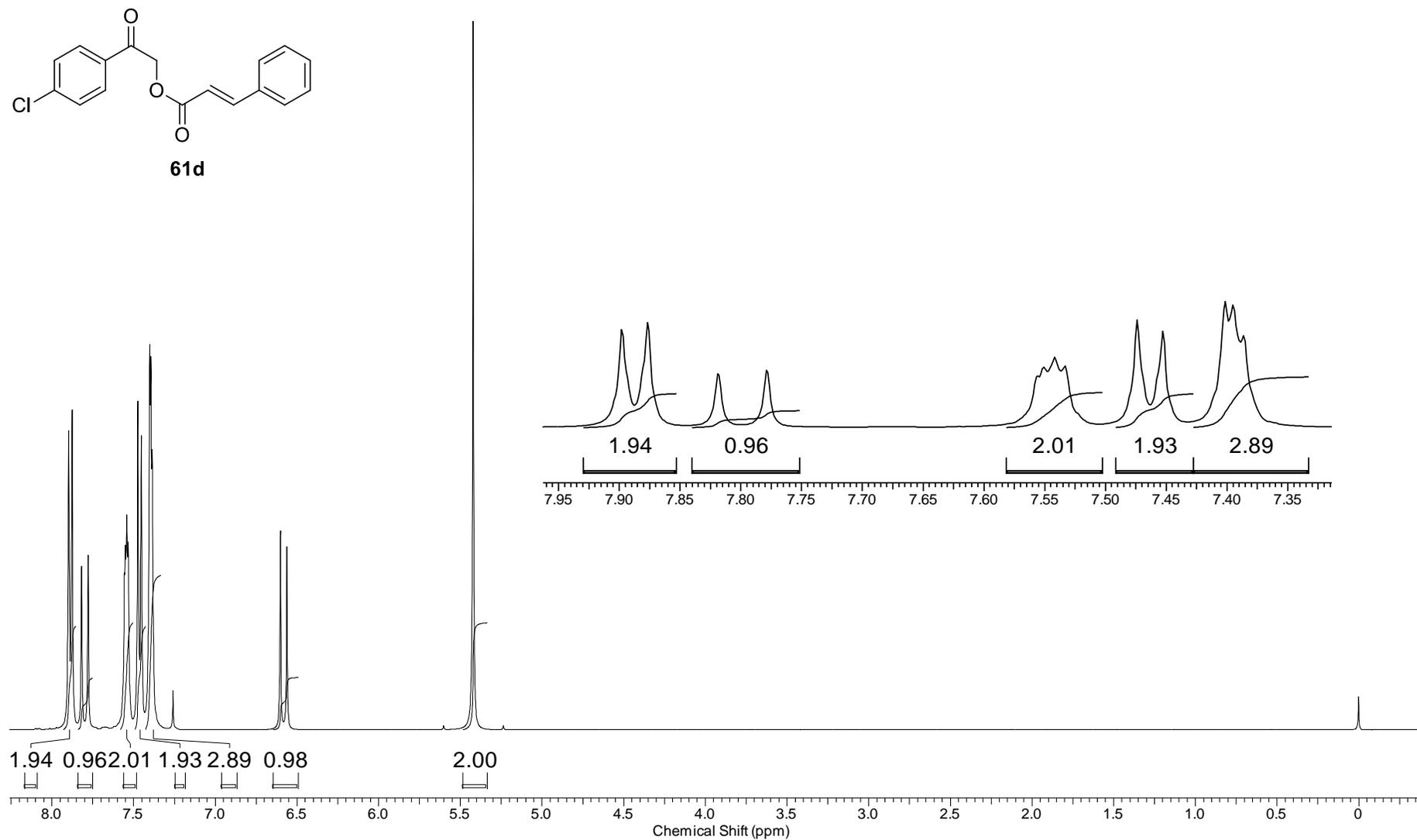
Espectro 24.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **61c**.



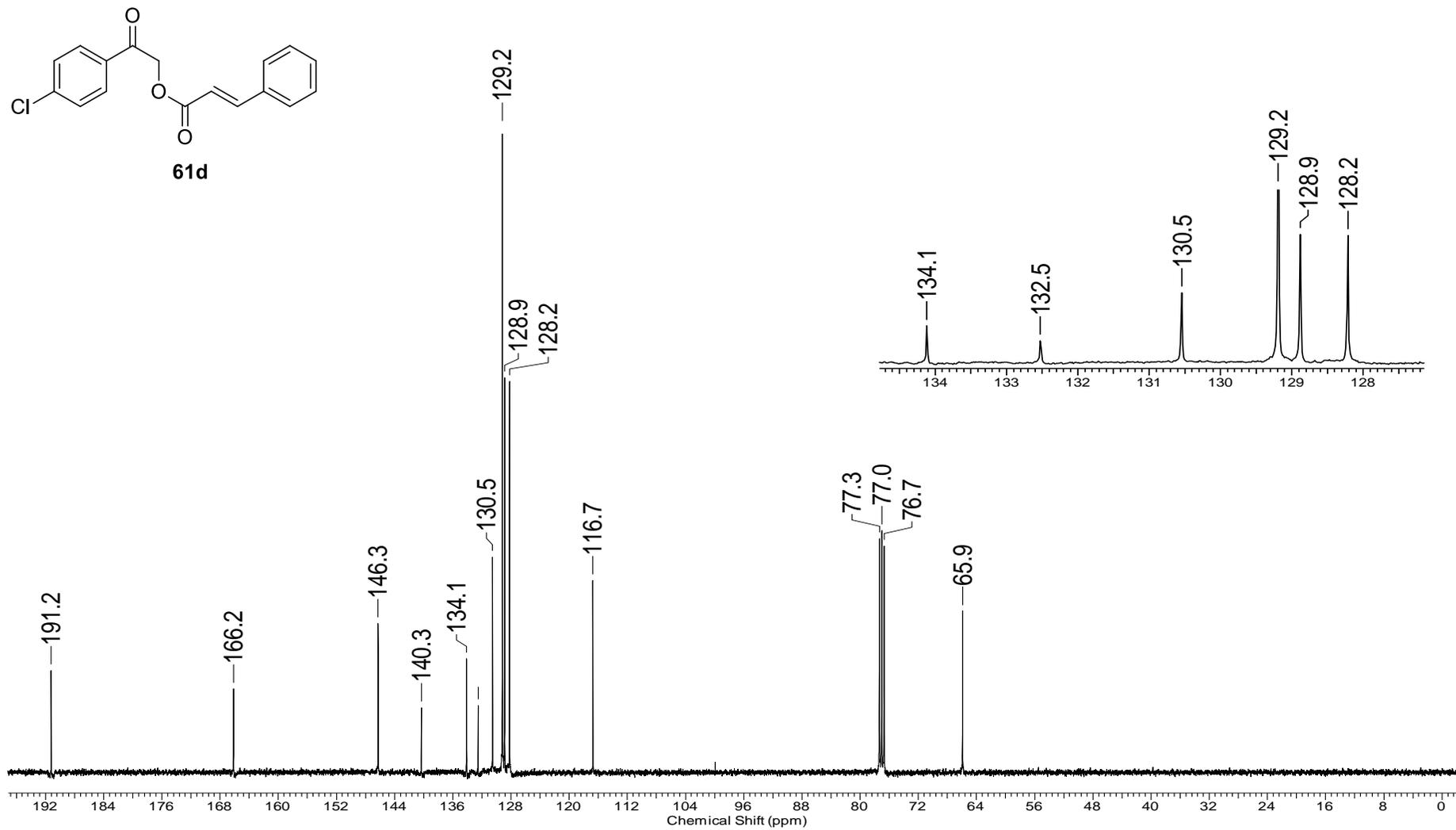
Espectro 24.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **61c**.



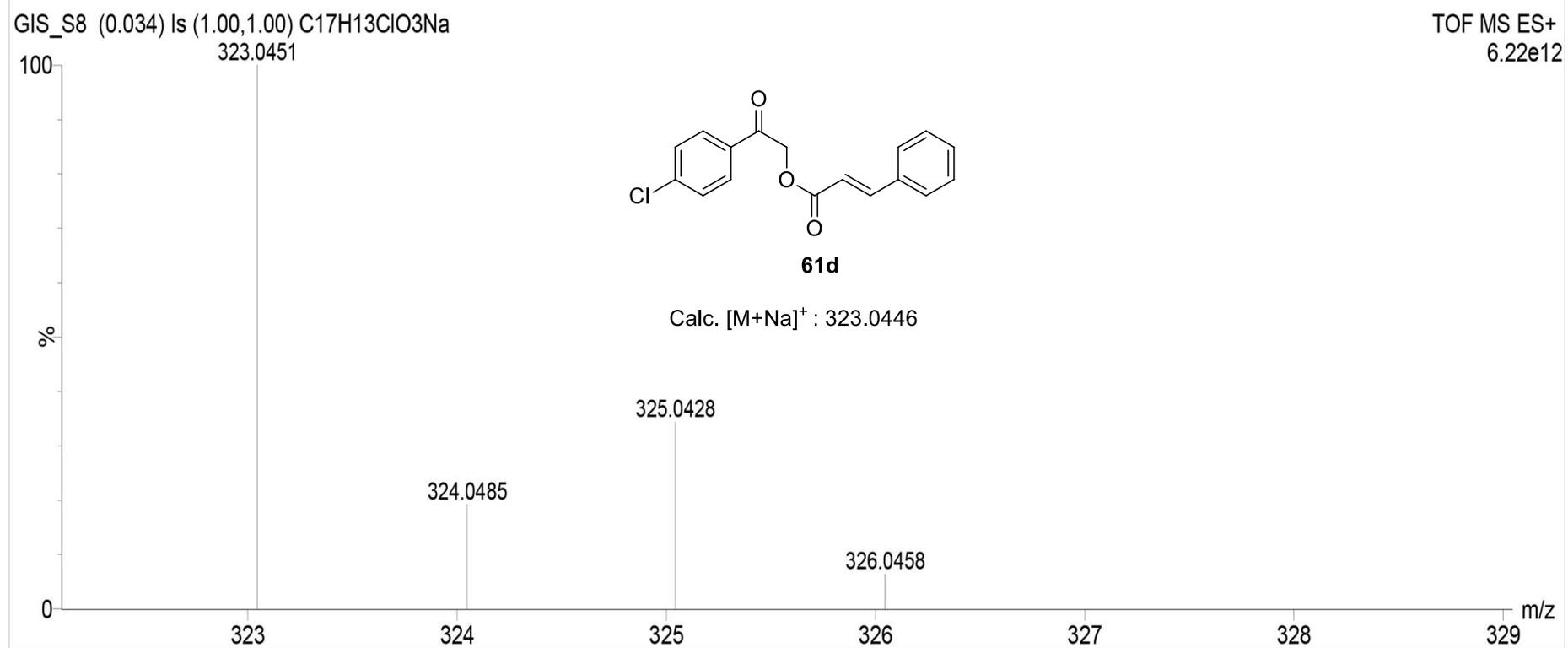
Espectro 24.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **61c**.



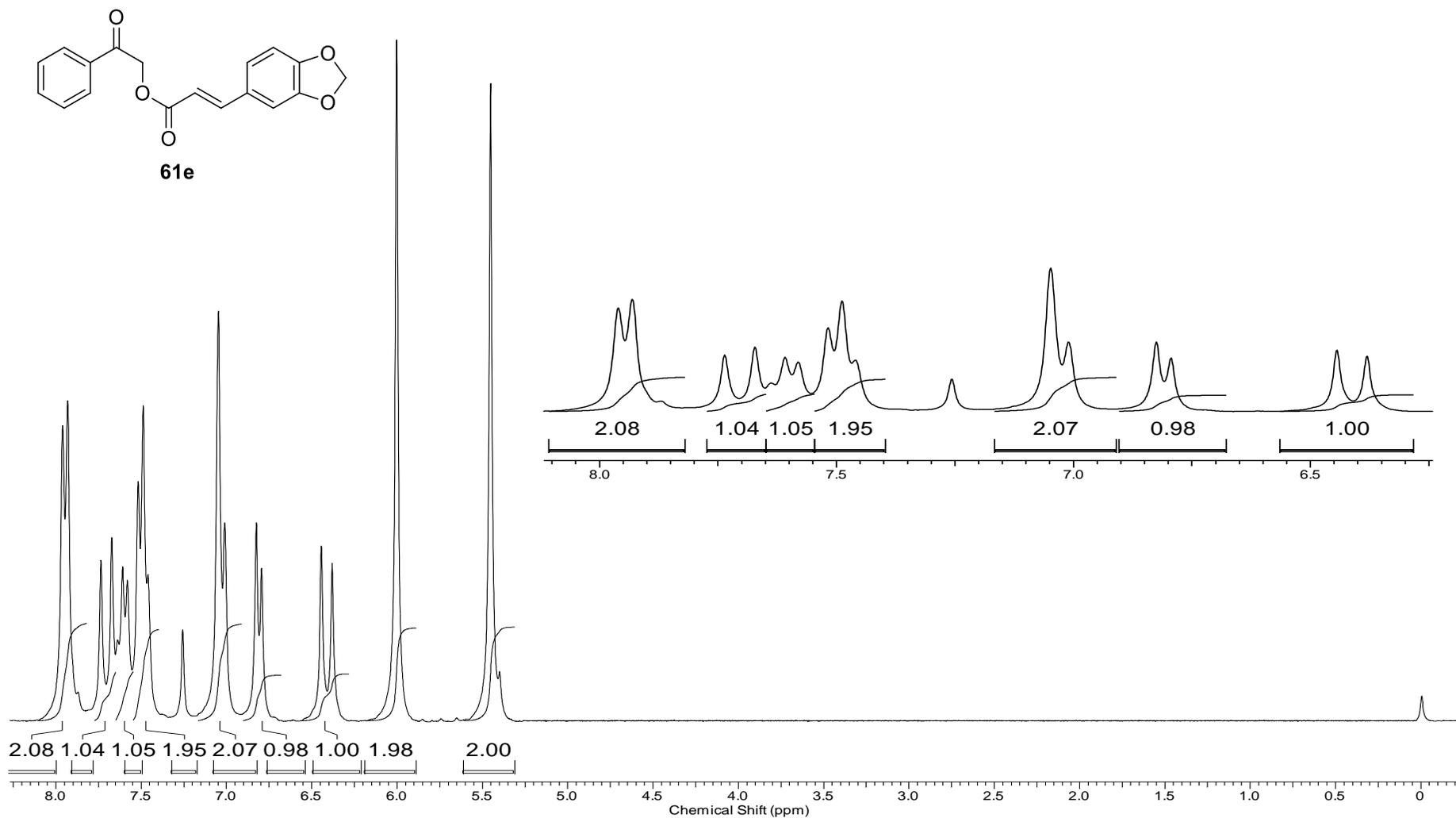
Espectro 25.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **61d**.



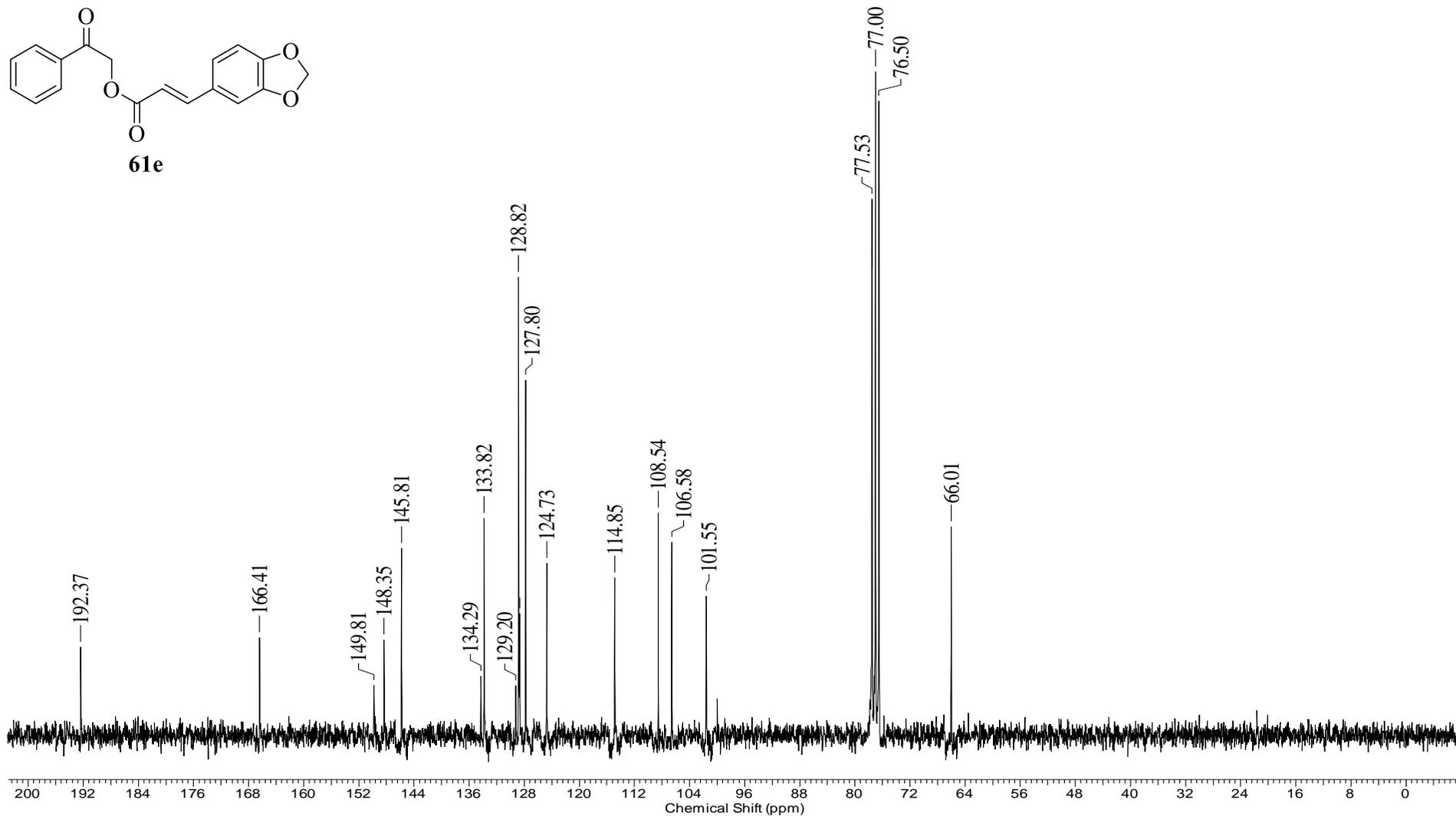
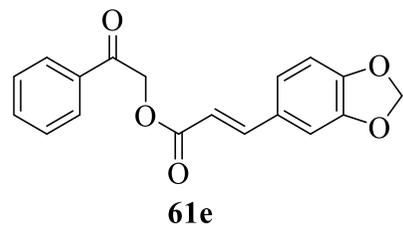
Espectro 25.2. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **61d**.



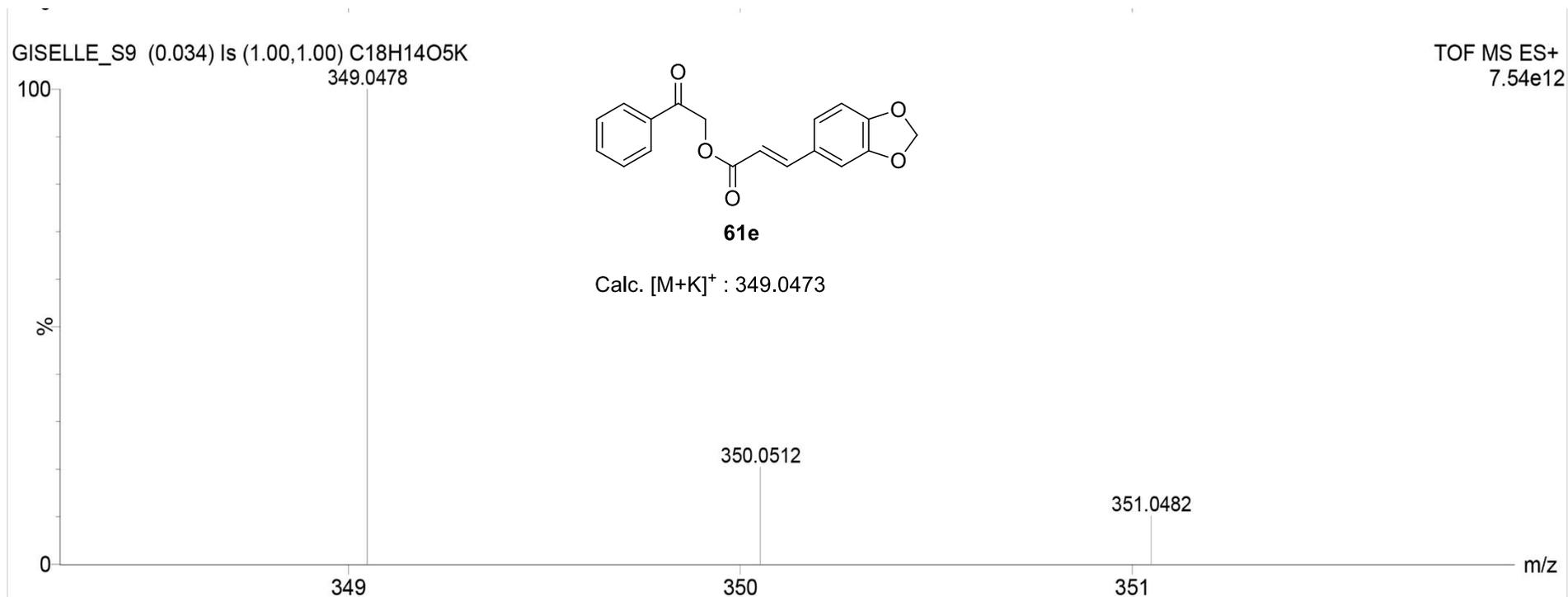
Espectro 25.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **61d**.



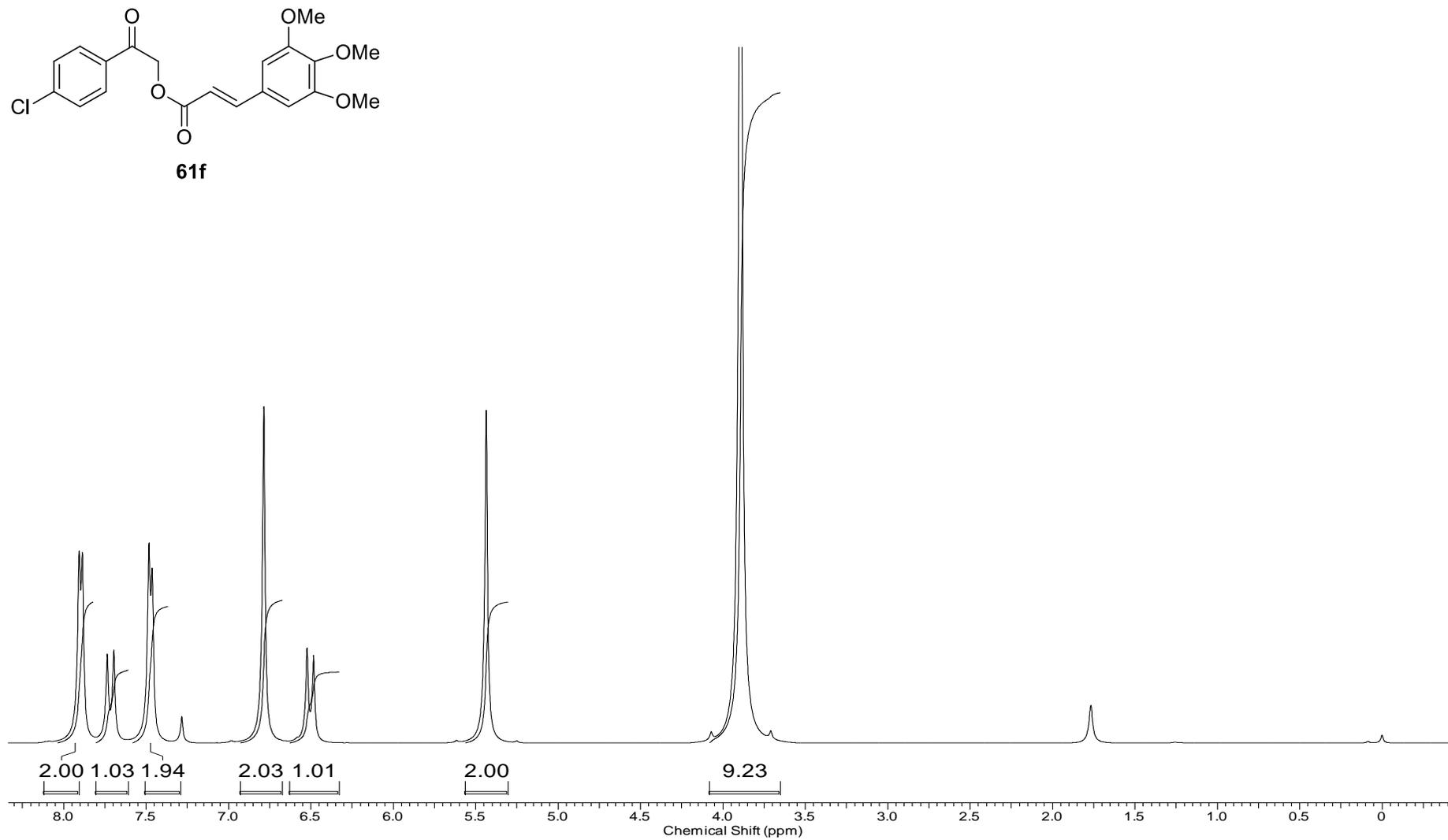
Espectro 26.1. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **61e**.



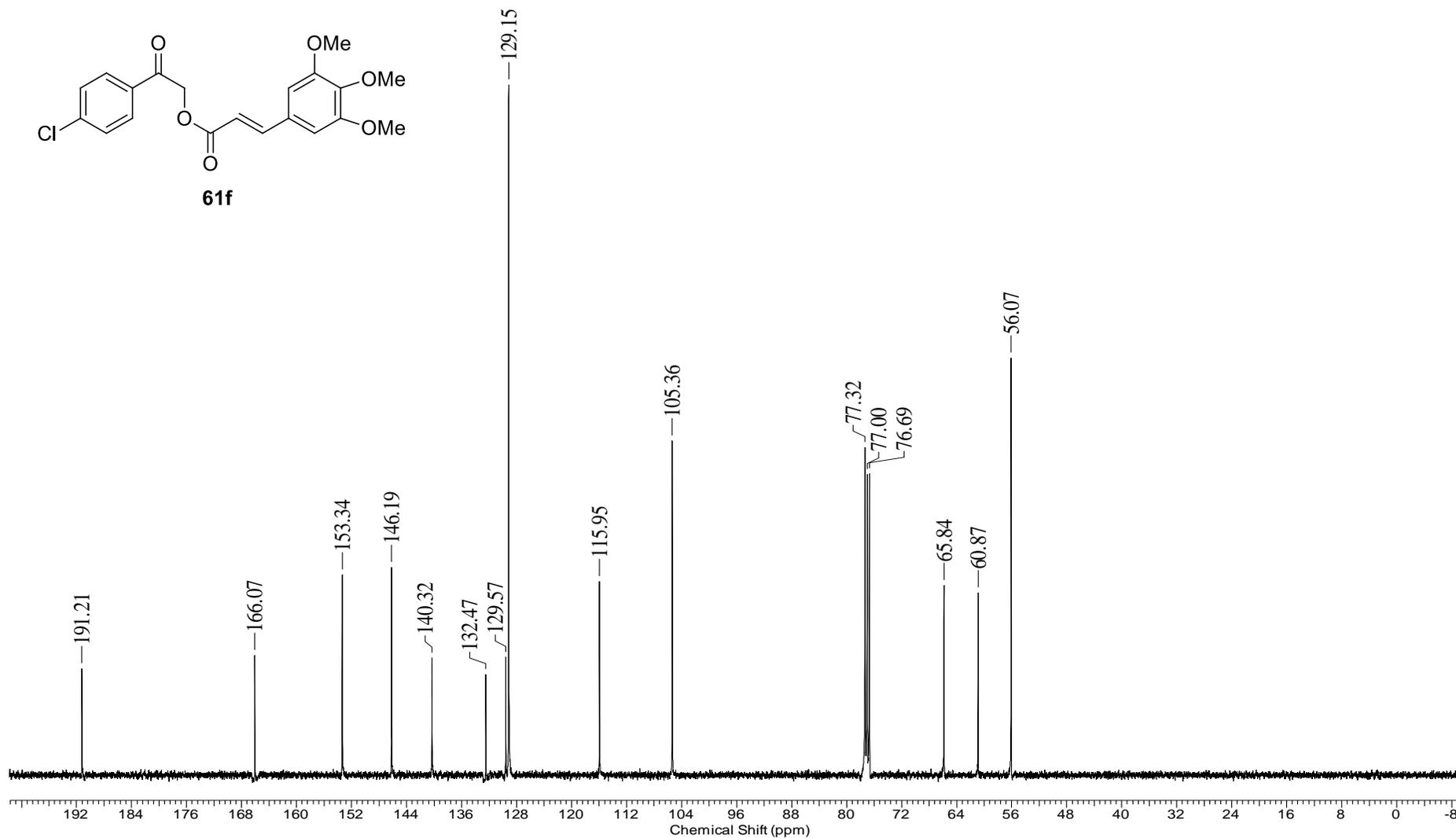
Espectro 26.2. Espectro de RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **61e**.



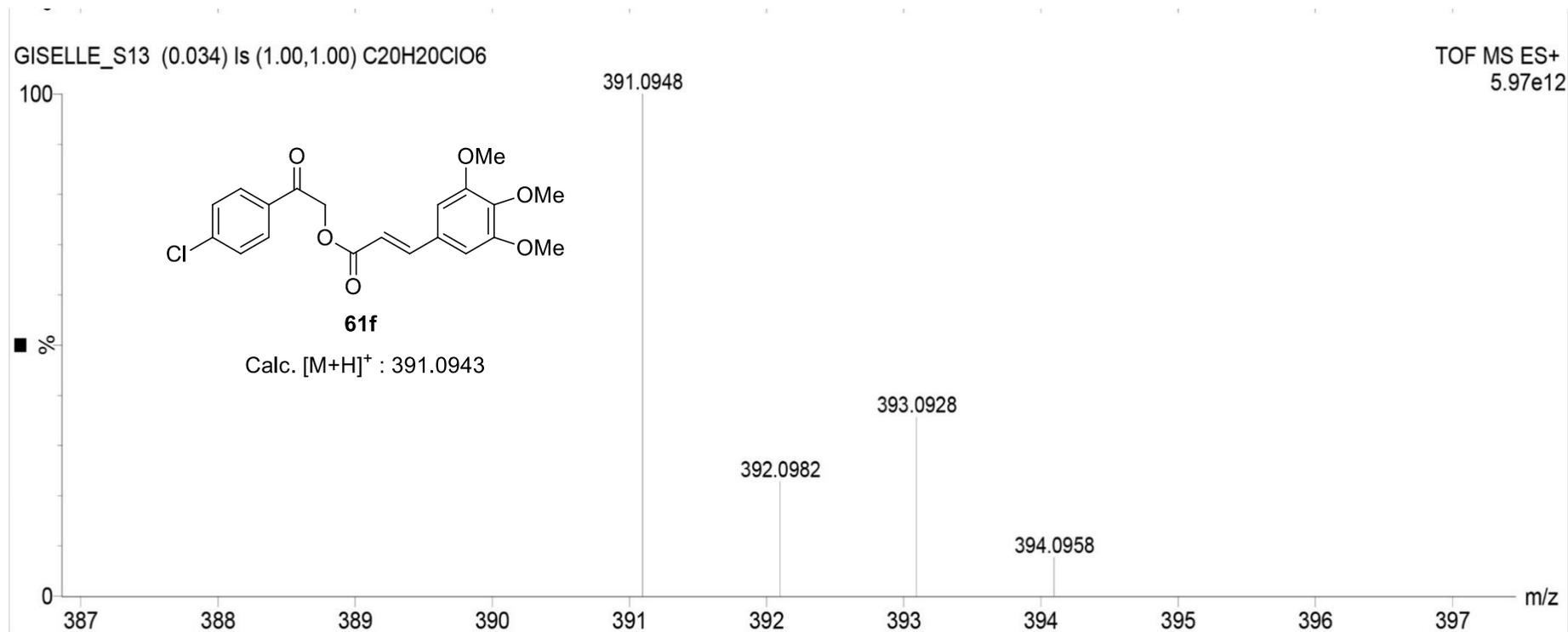
Espectro 26.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **61e**.



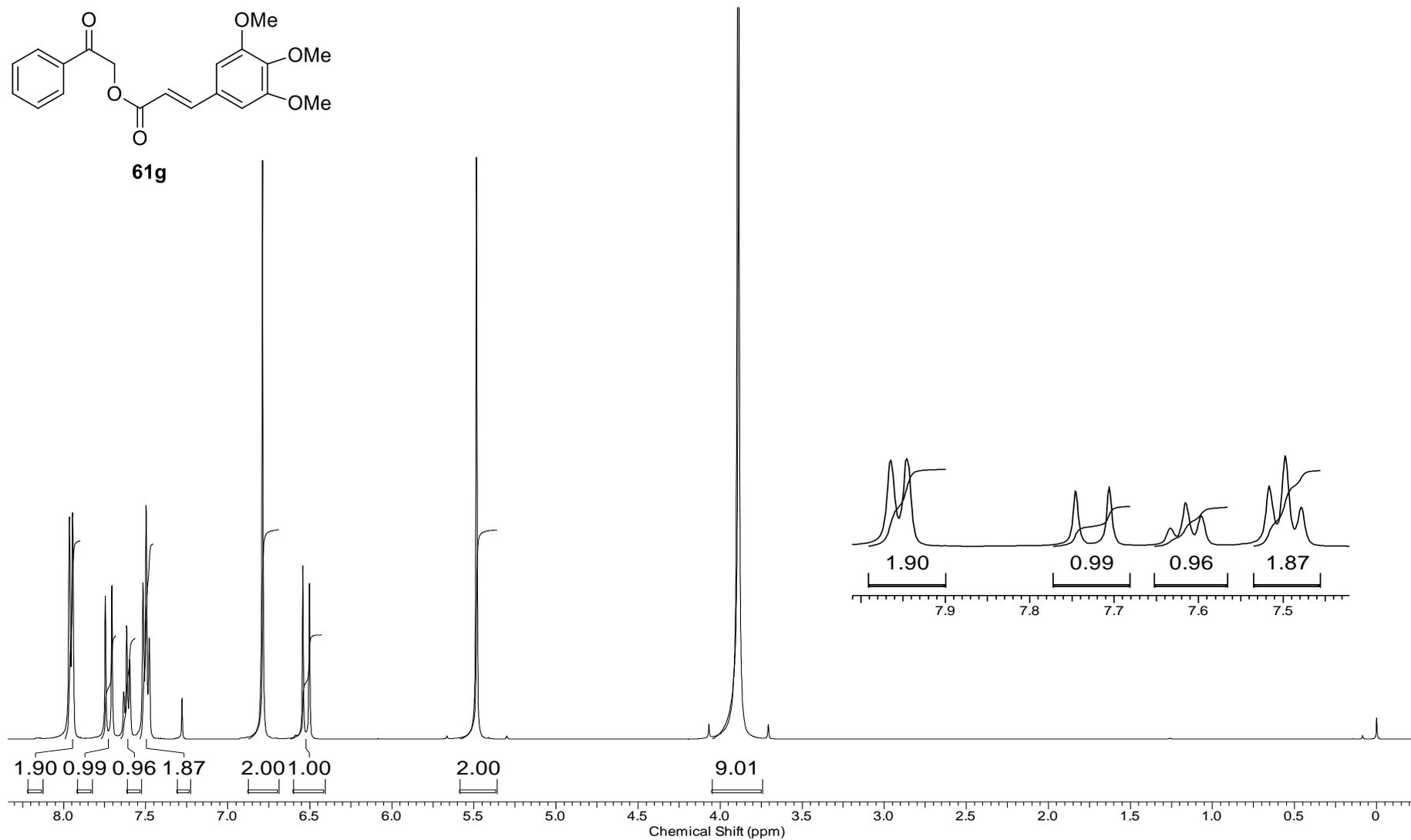
Espectro 27.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **61f**.



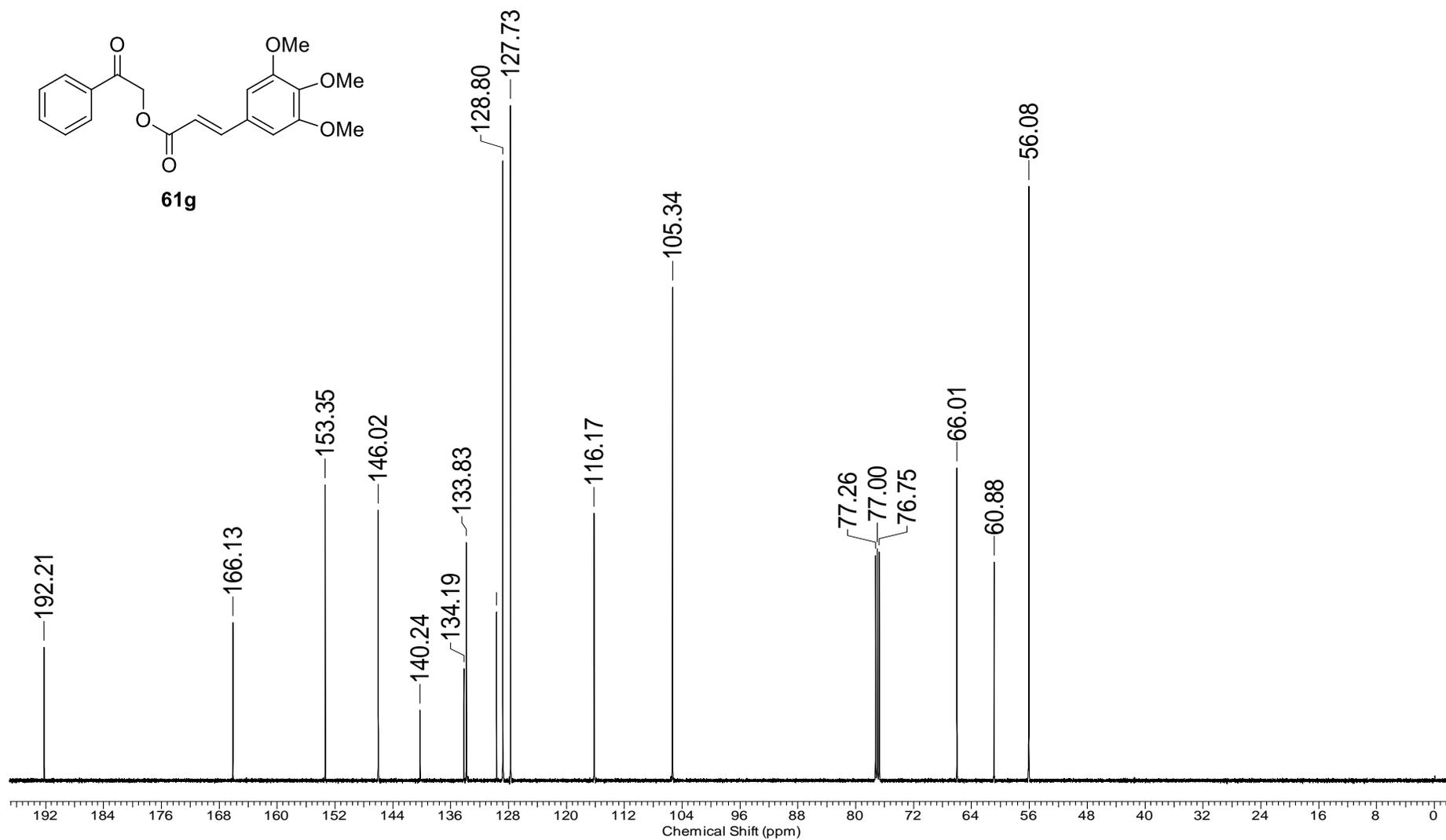
Espectro 27.2. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **61f**.



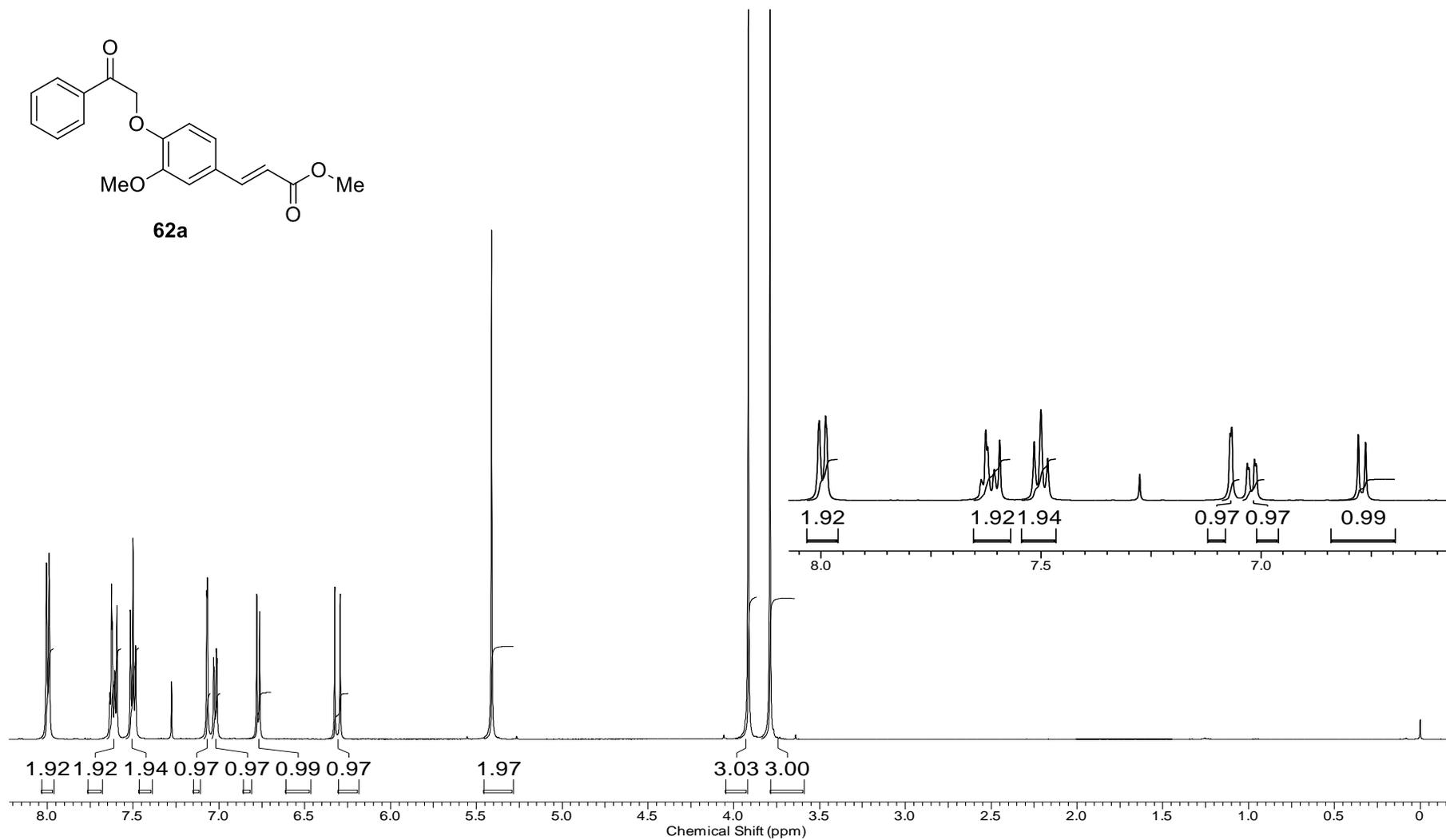
Espectro 27.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **61f**.



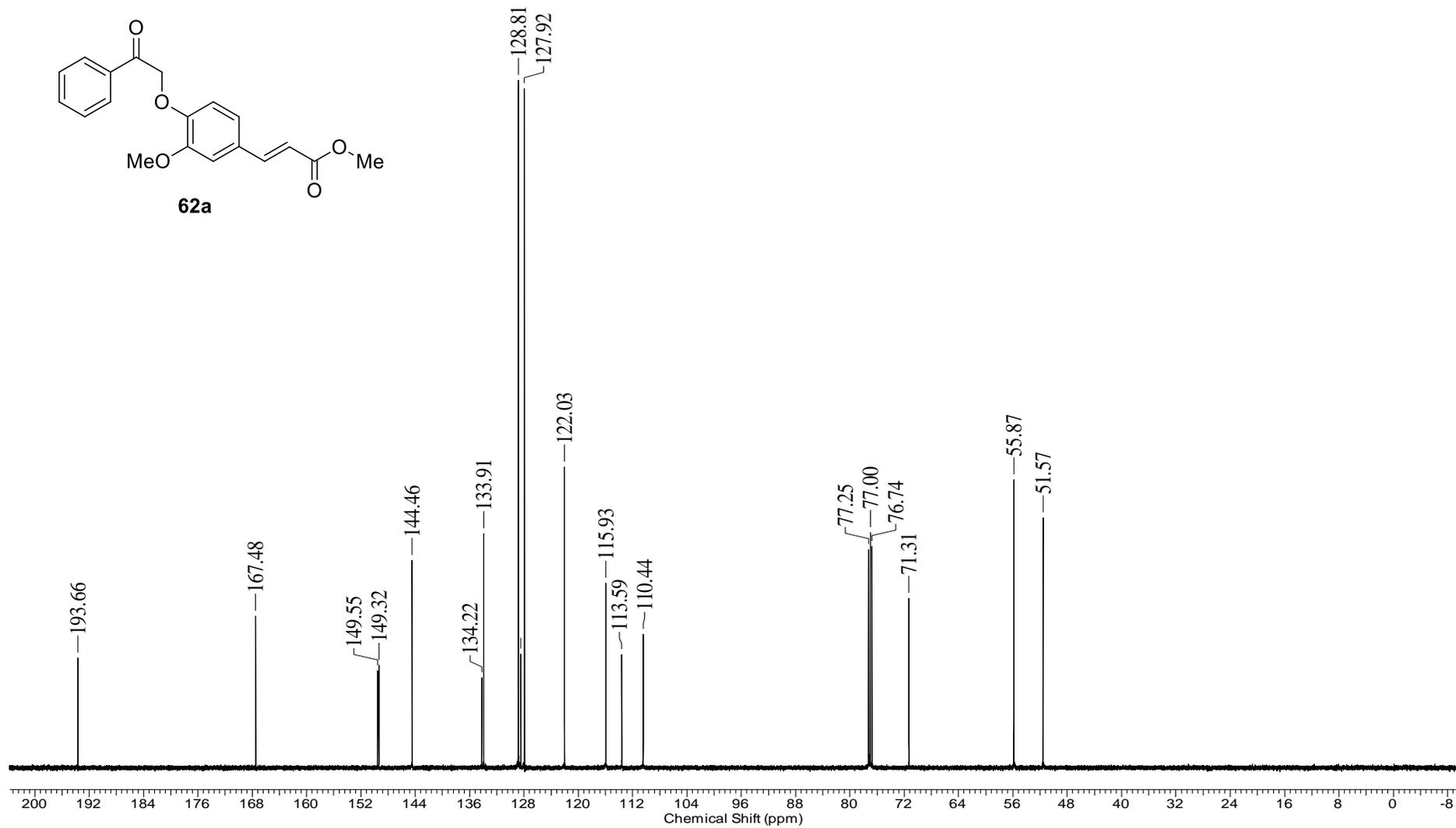
Espectro 28.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **61g**.



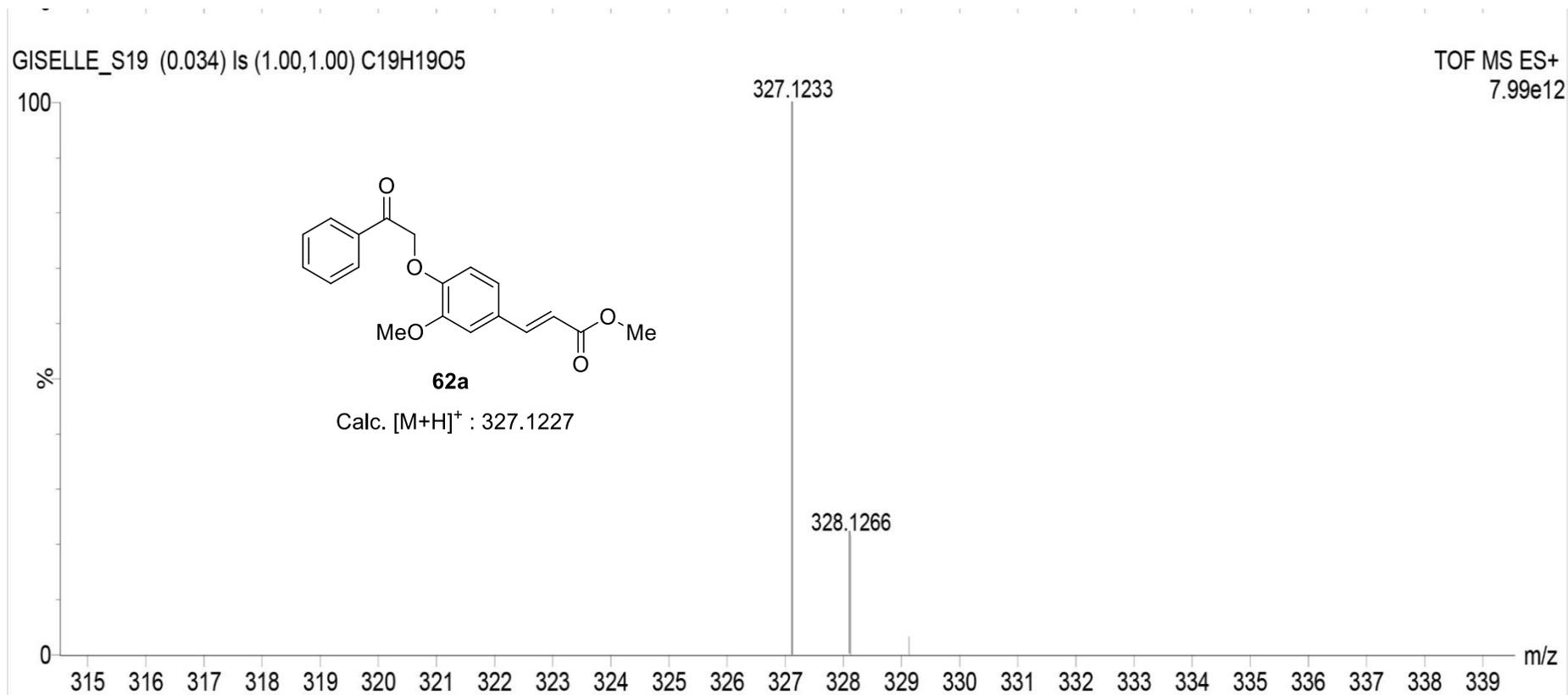
Espectro 28.2. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **61g**.



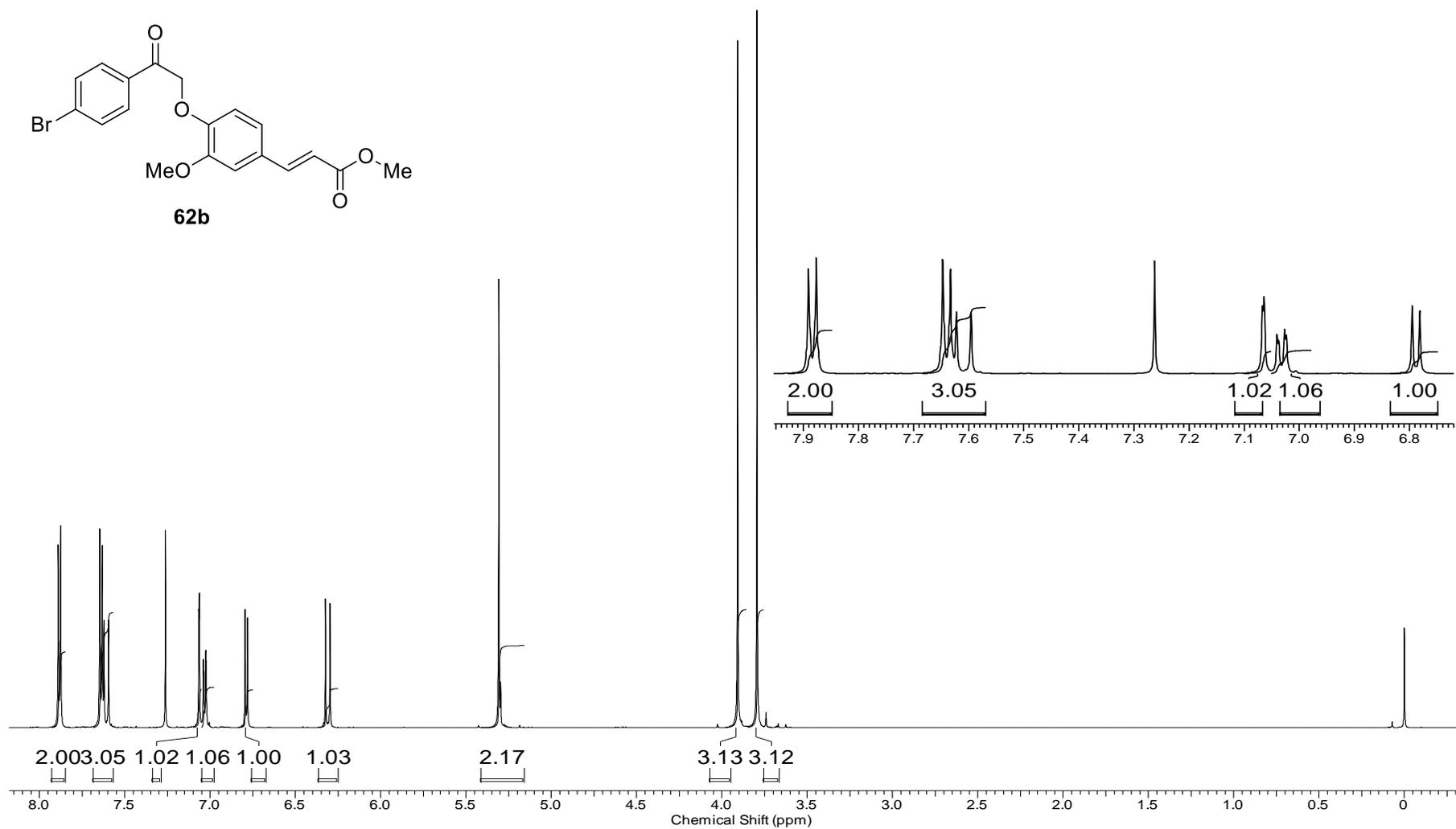
Espectro 29.1. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **62a**.



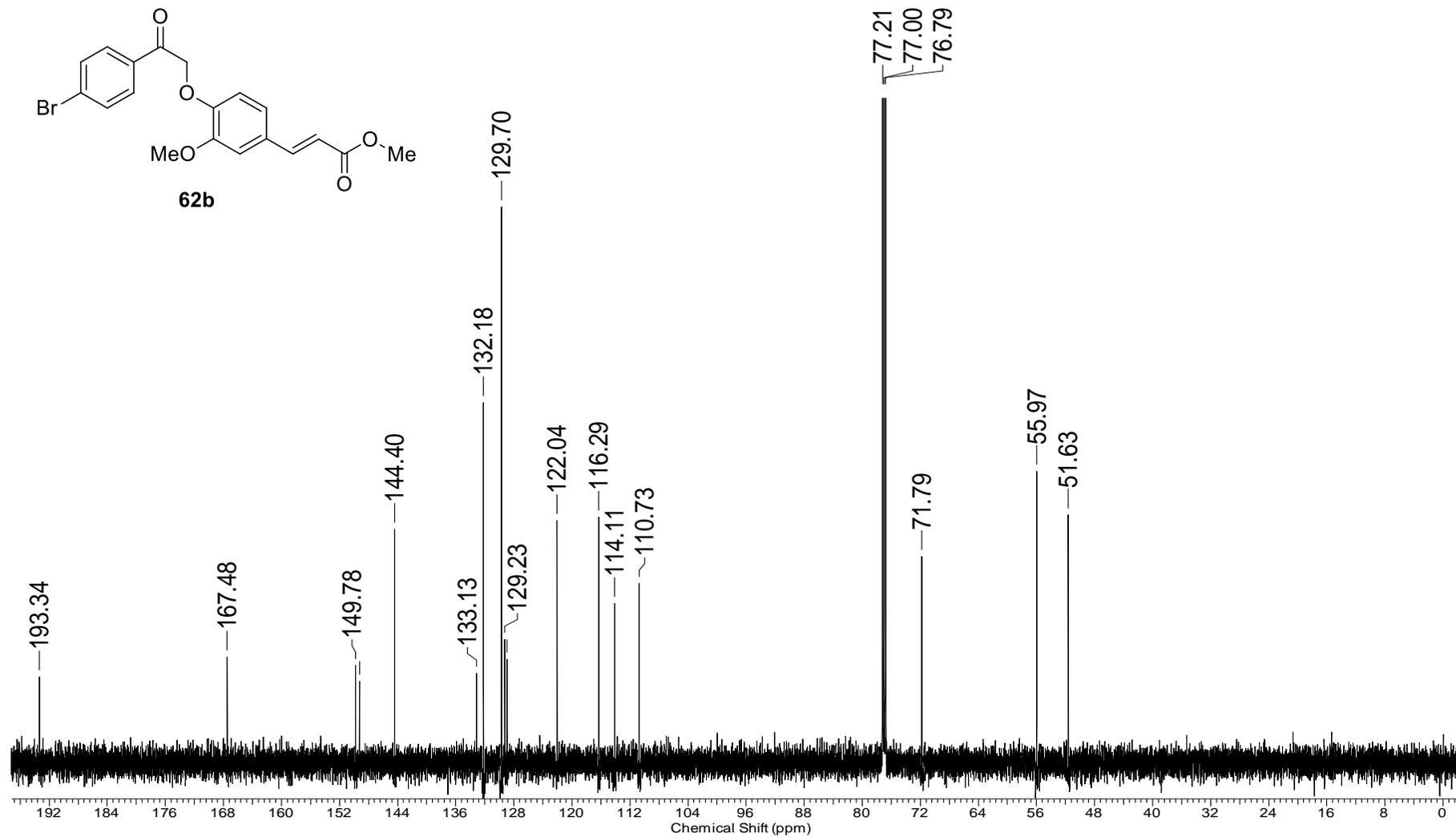
Espectro 29.2. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **62a**.



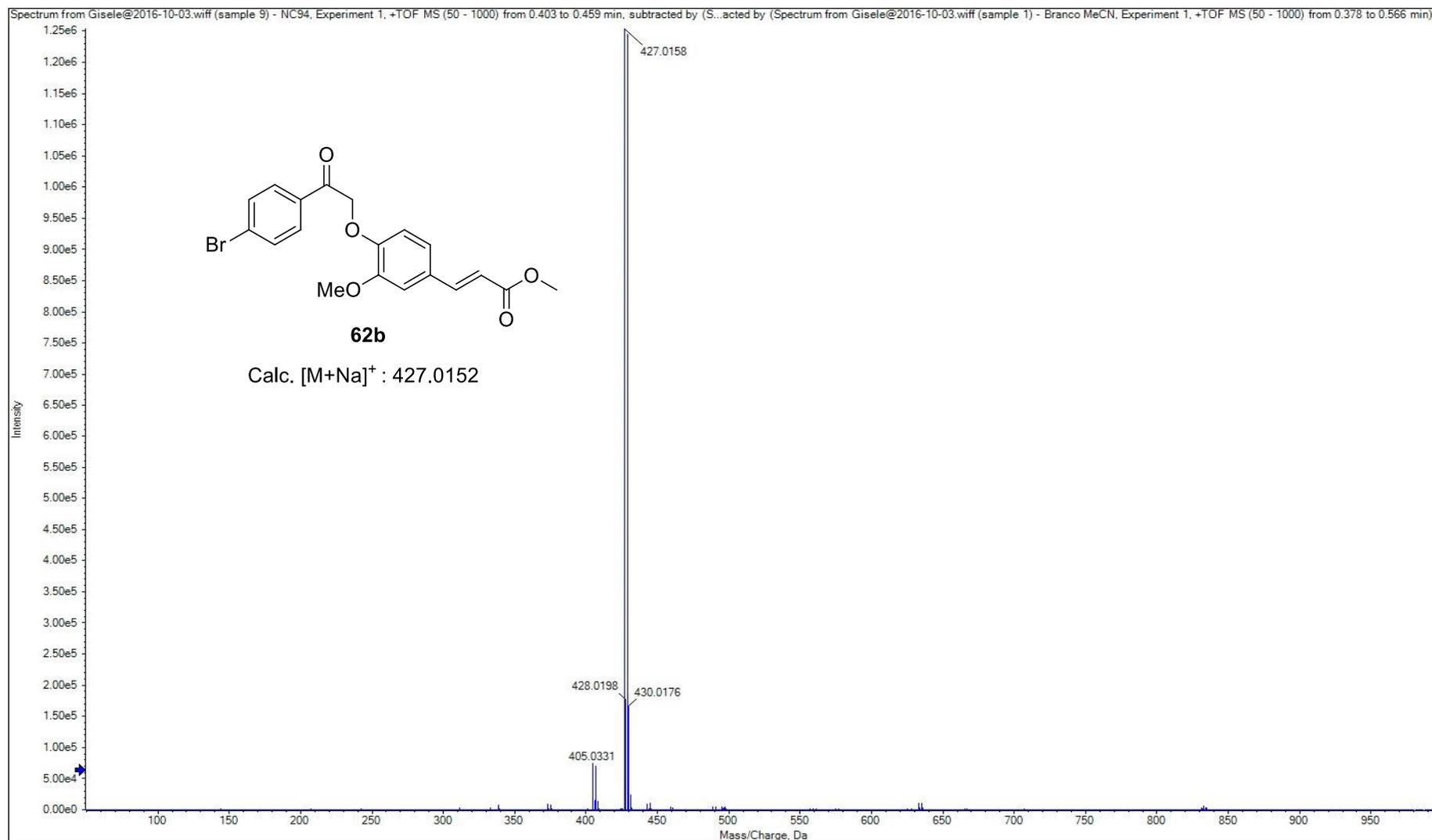
Espectro 29.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **62a**.



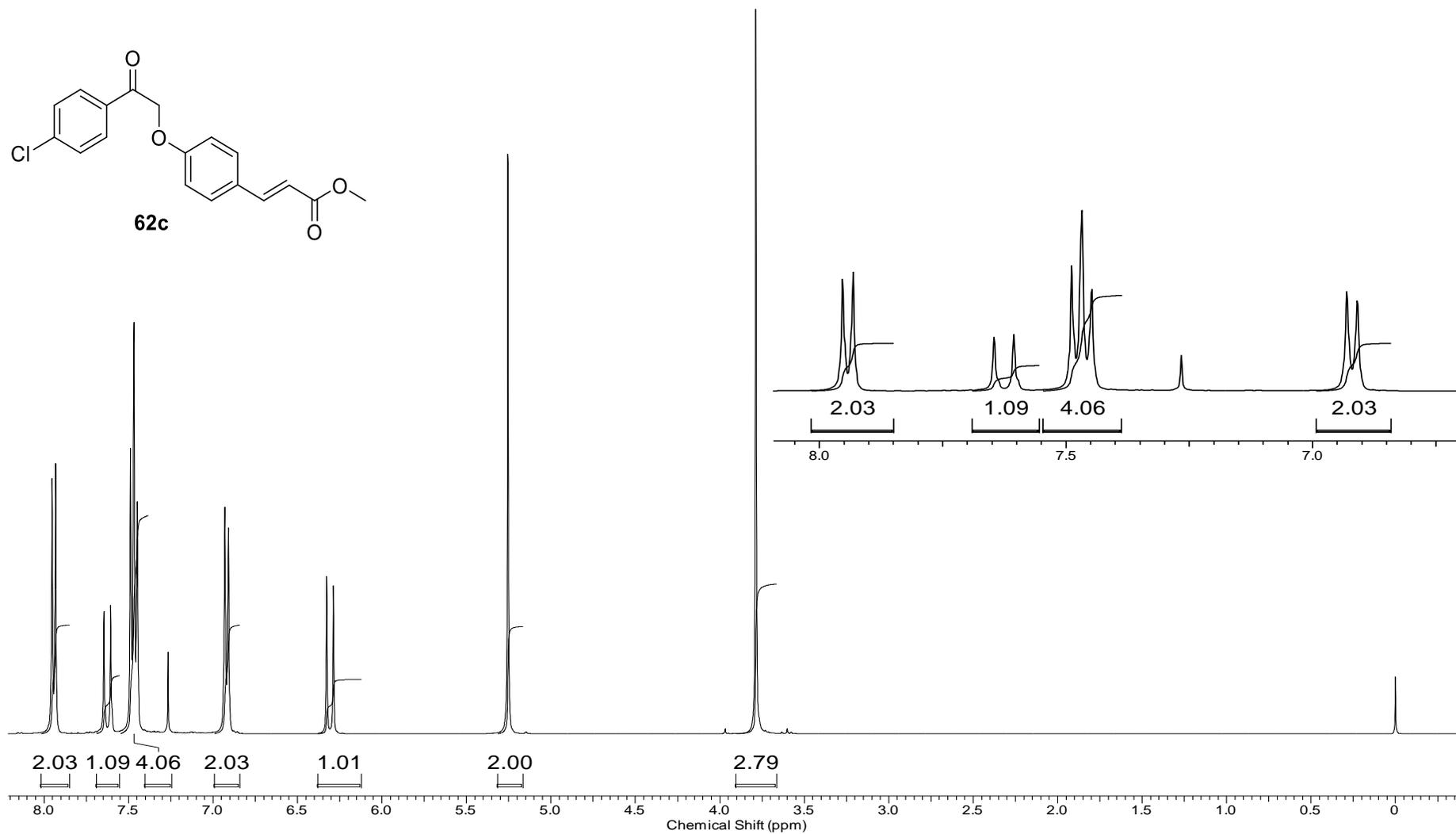
Espectro 30.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **62b**.



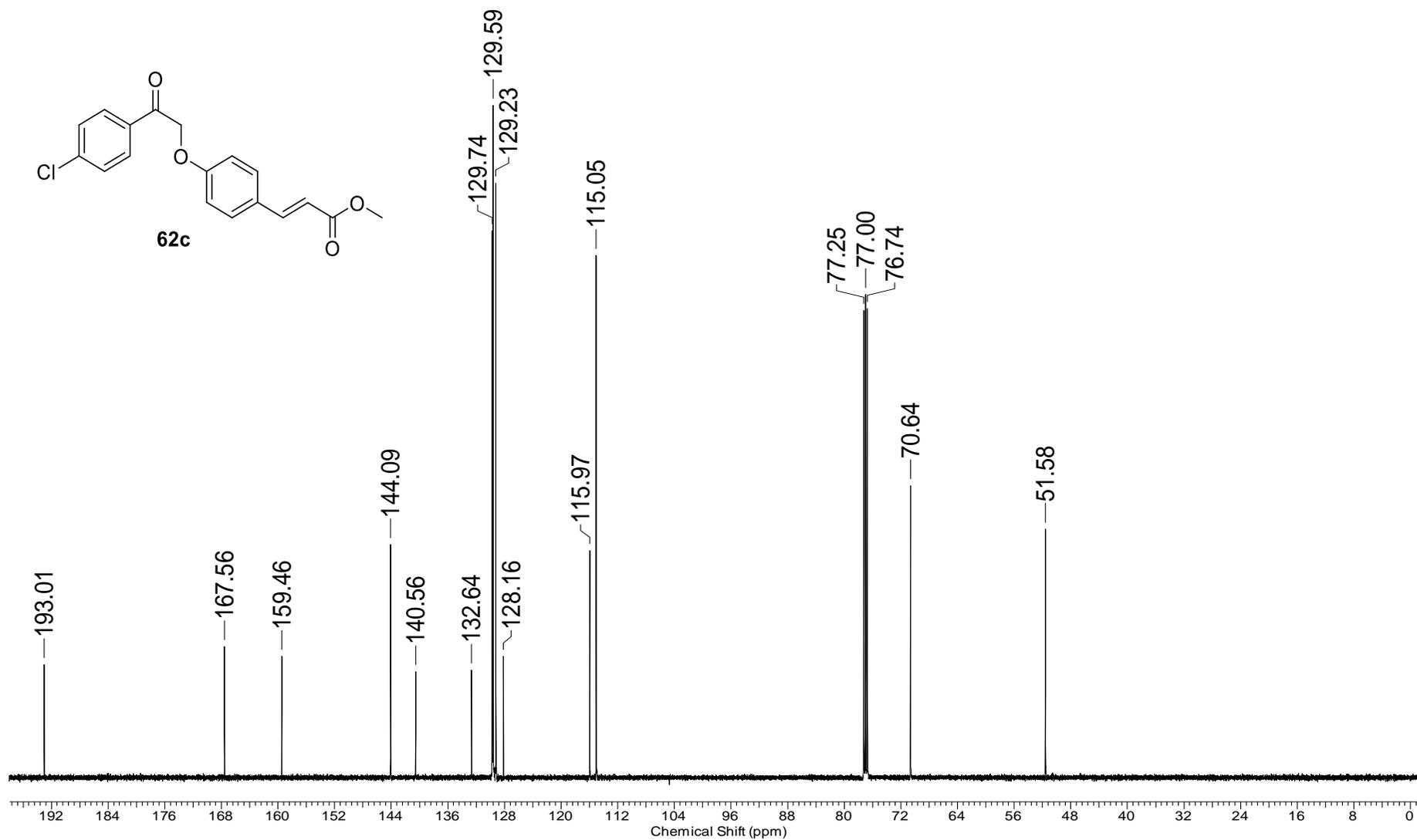
Espectro 30.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **62b**.



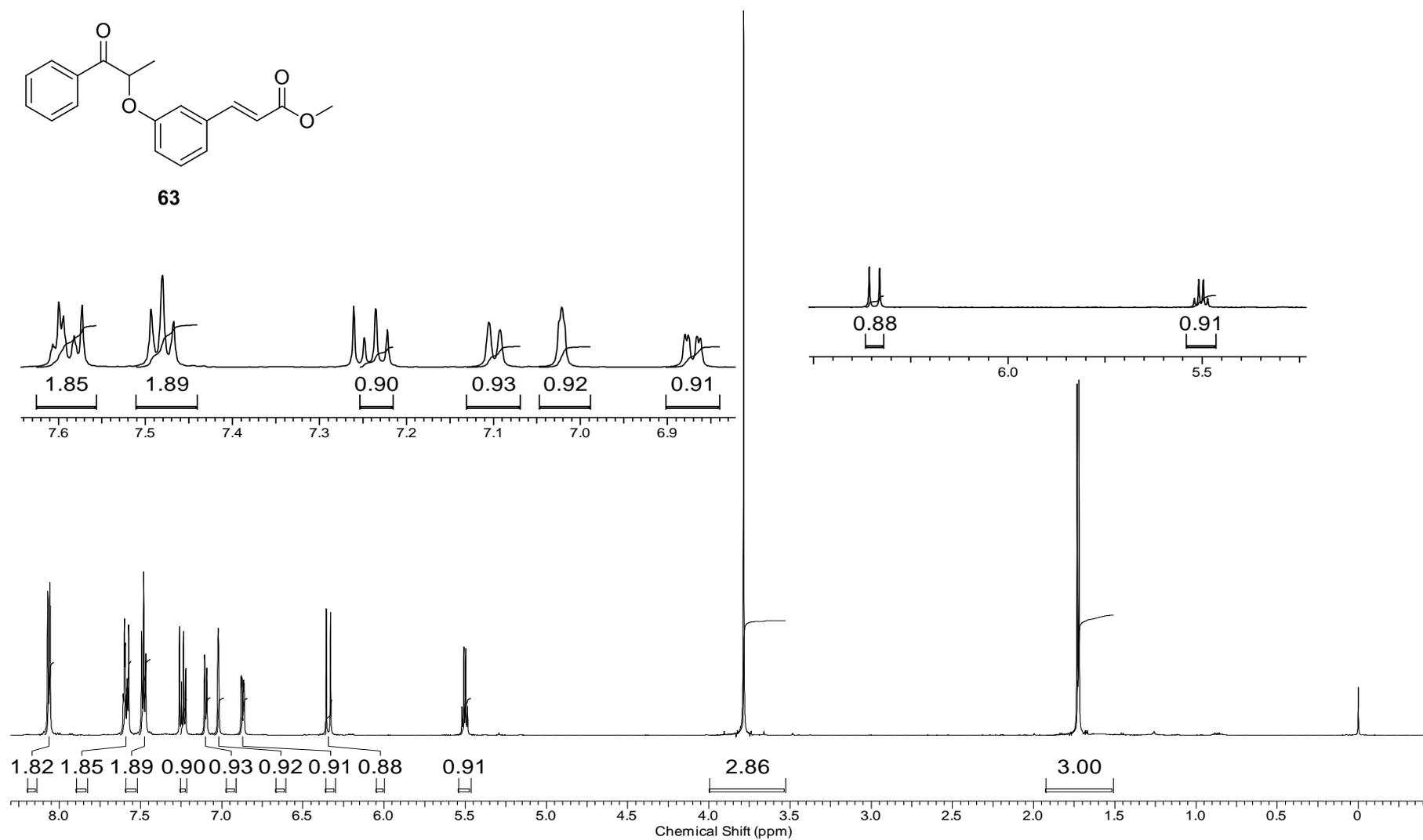
Espectro 30.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **62b**.



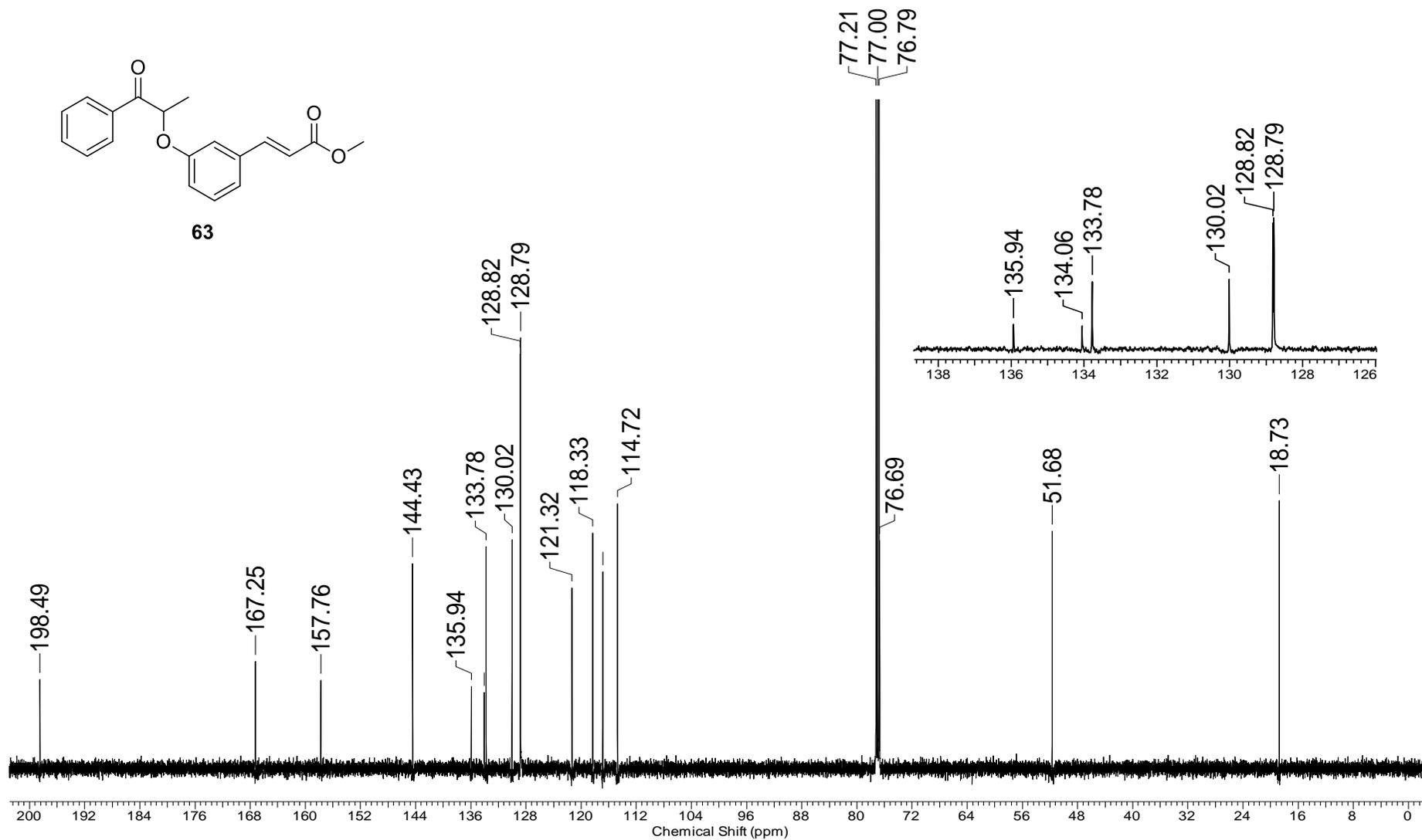
Espectro 31.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **62c**.



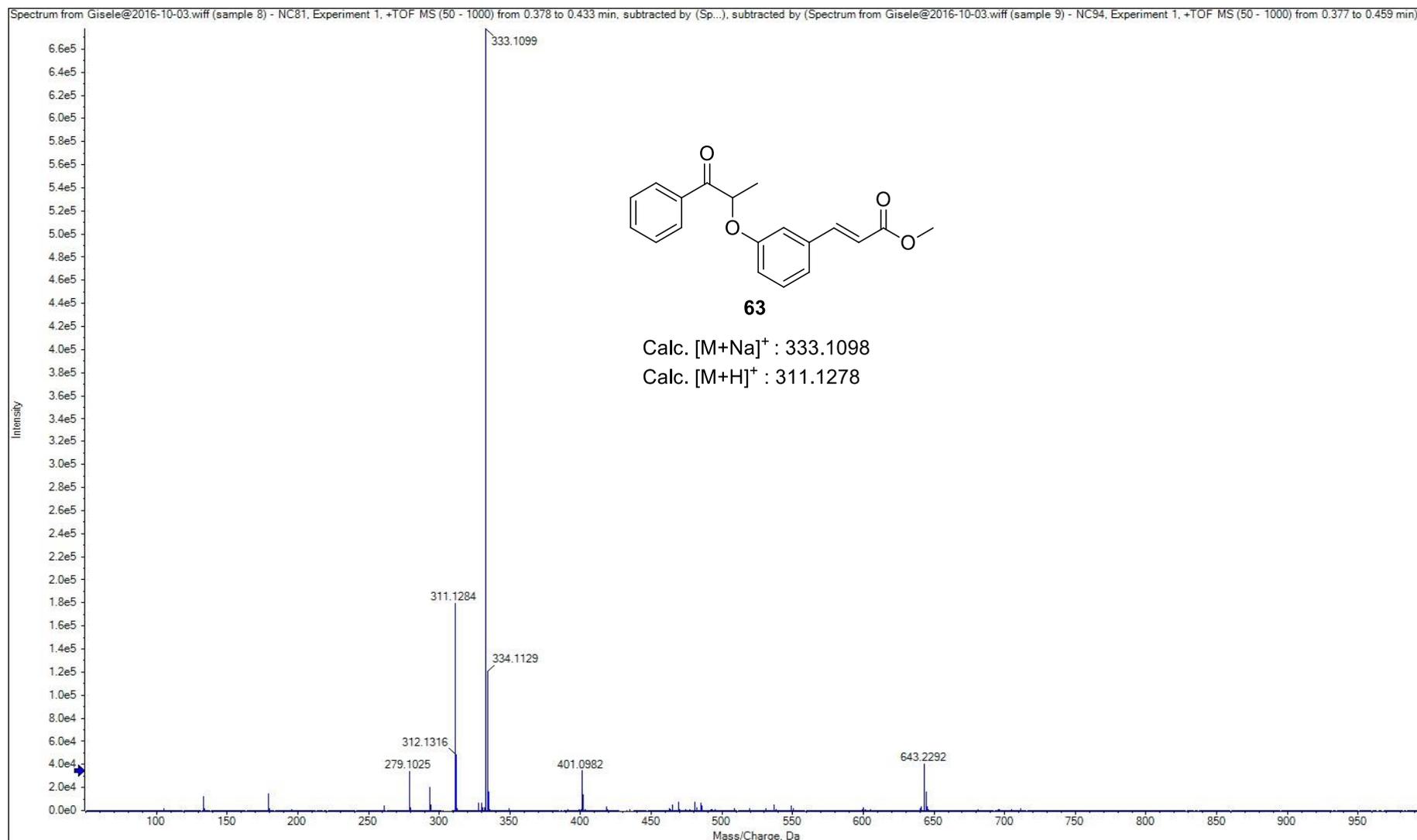
Espectro 31.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **62c**.



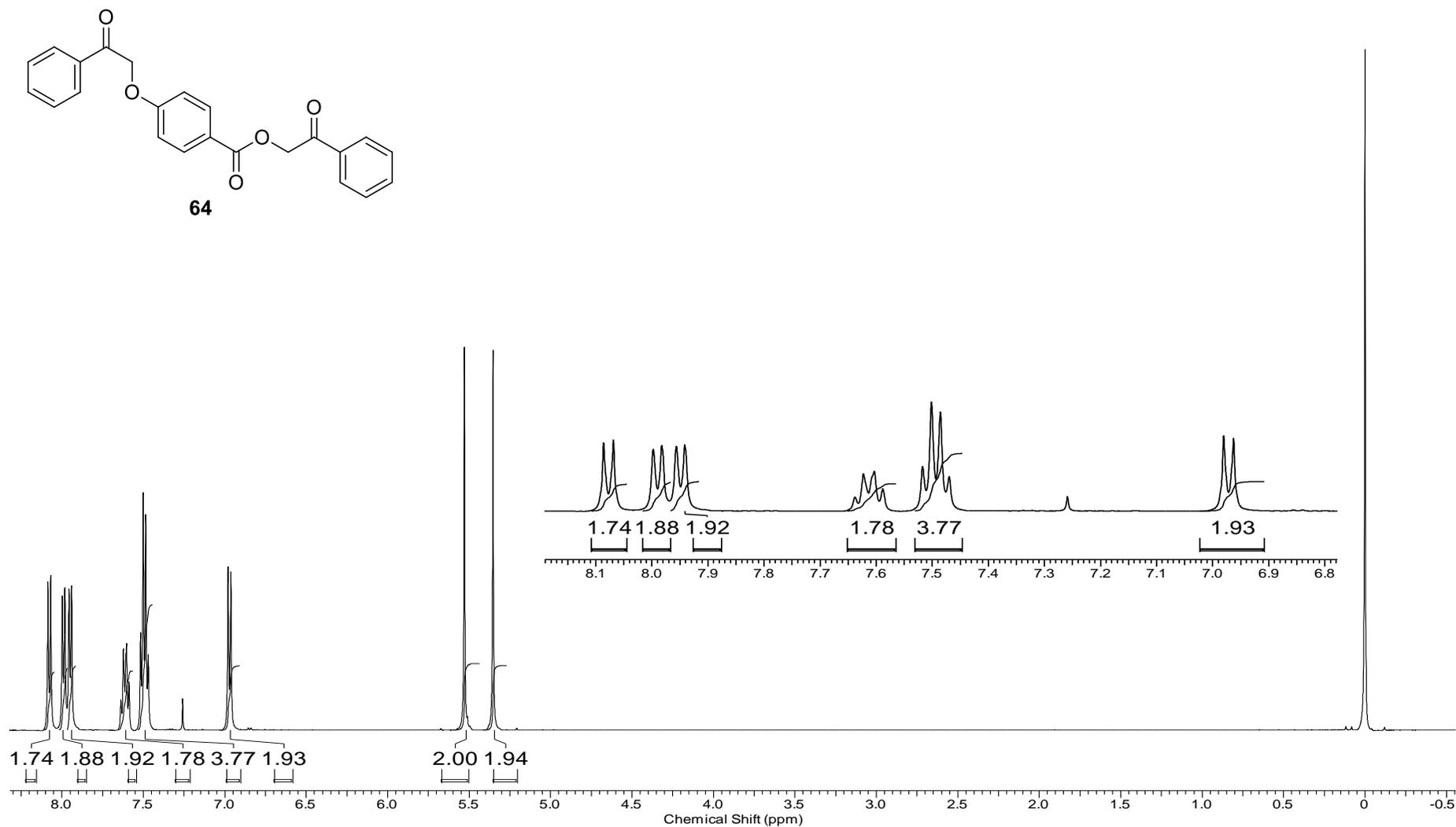
Espectro 32.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **63**.



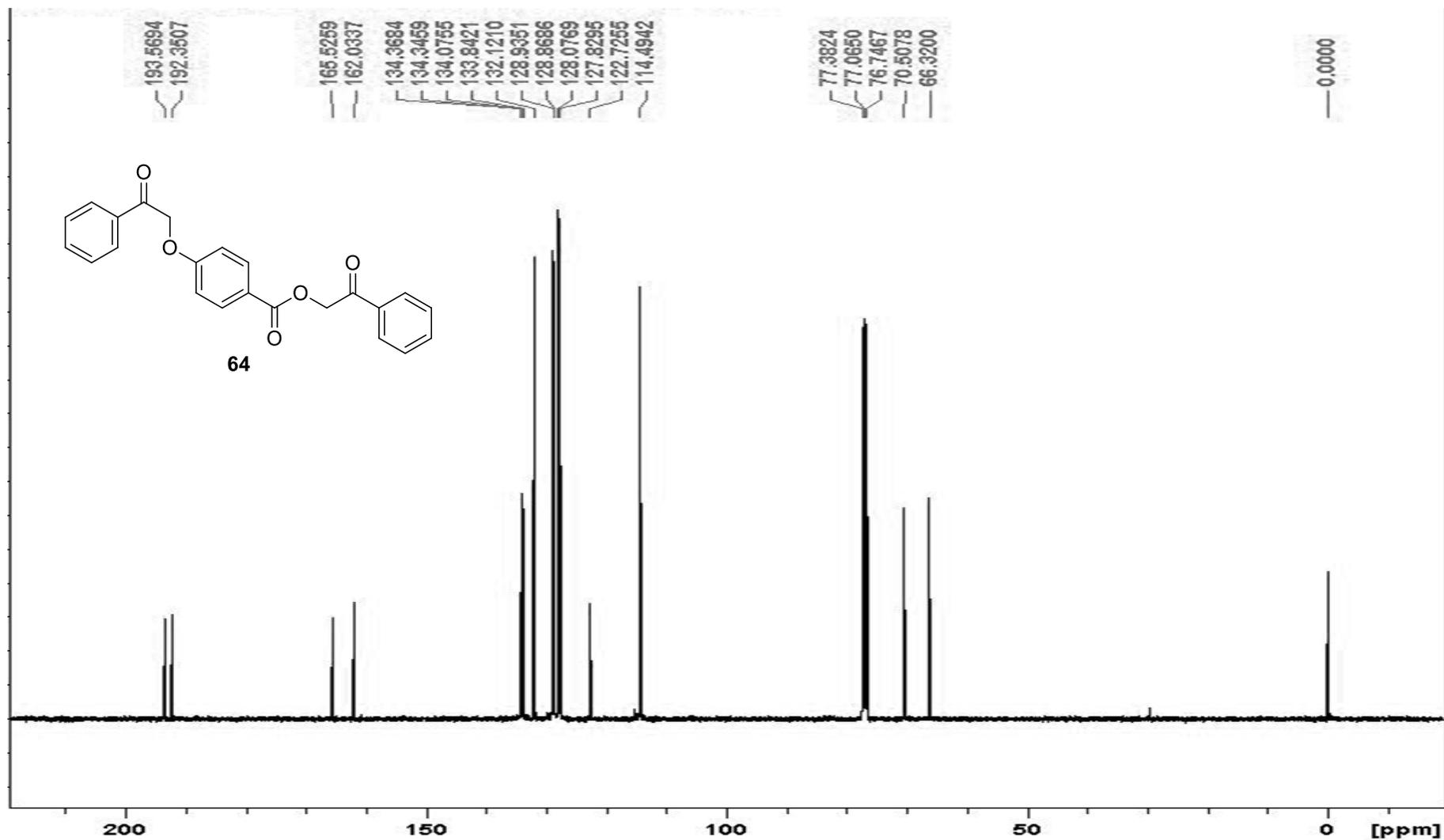
Espectro 32.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **63**.



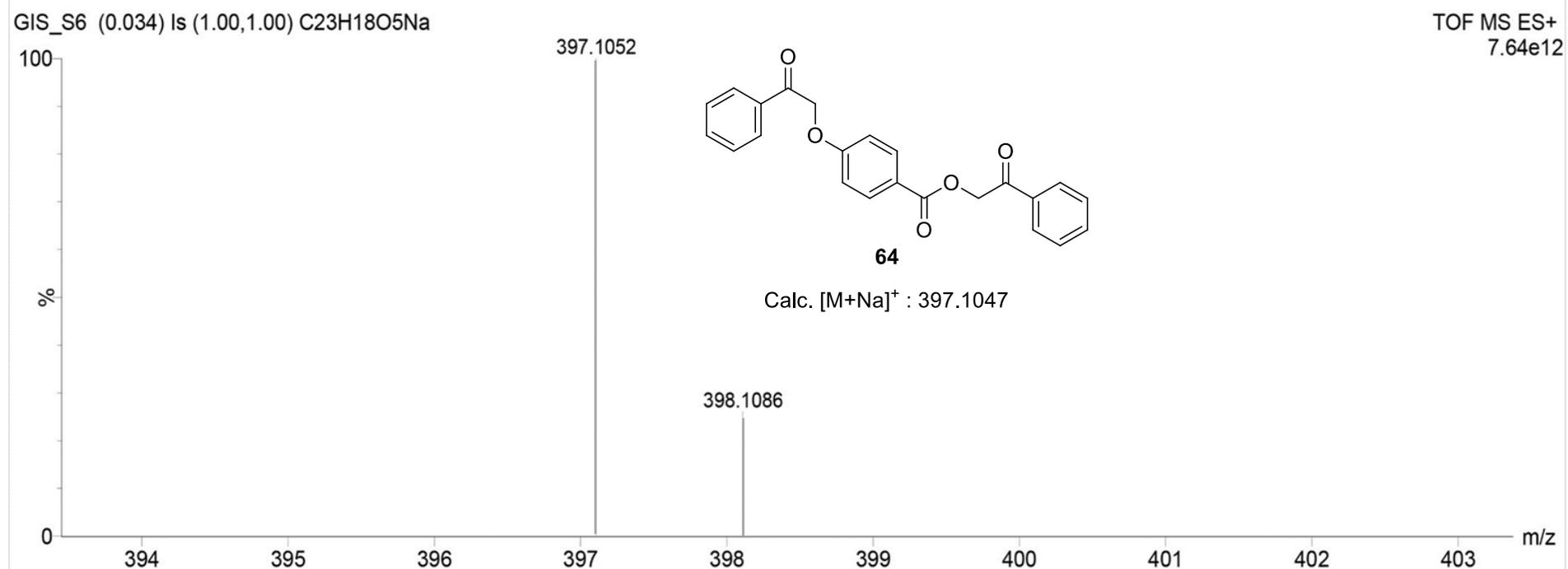
Espectro 32.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **63**.



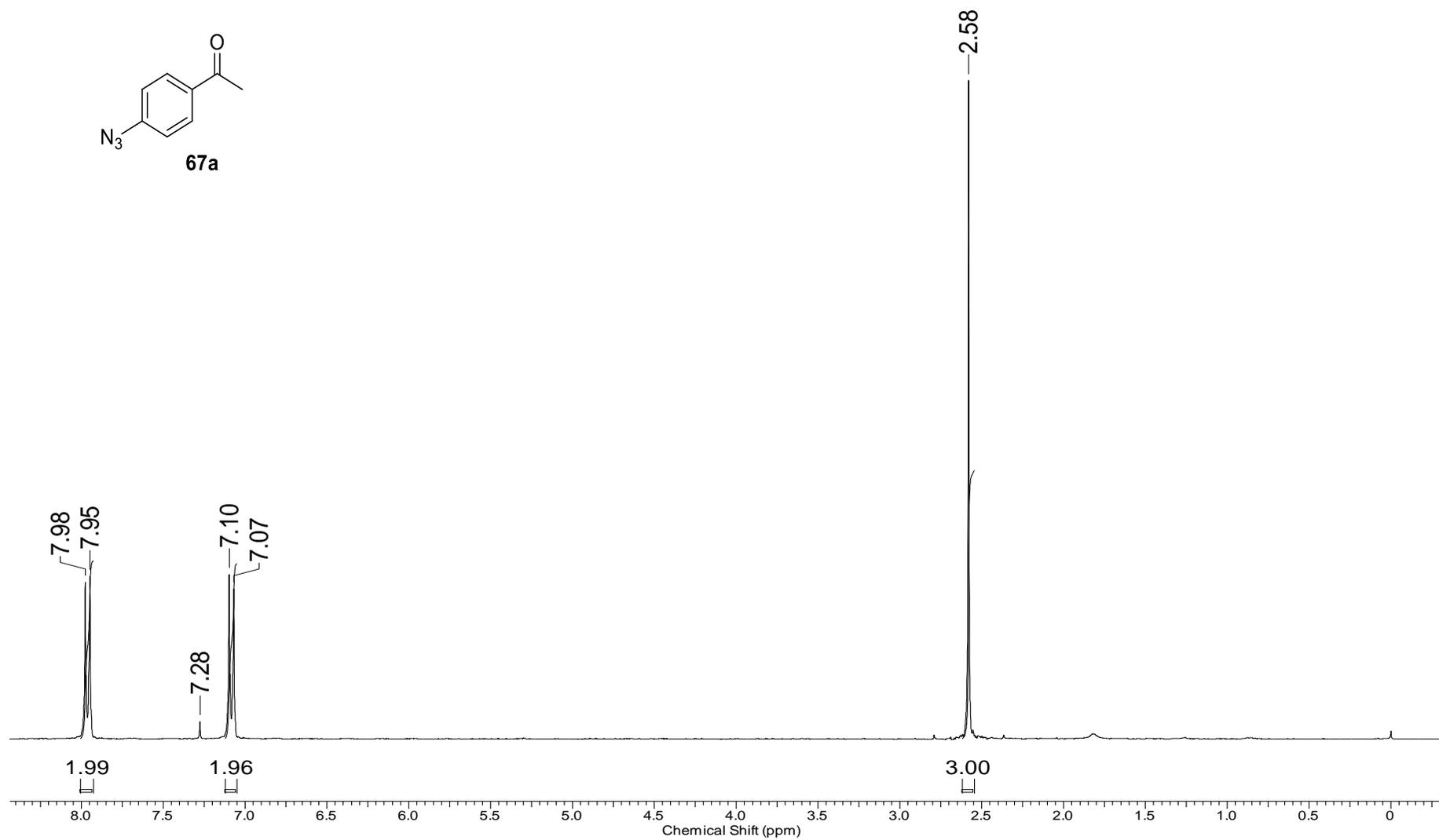
Espectro 33.1. Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **64**.



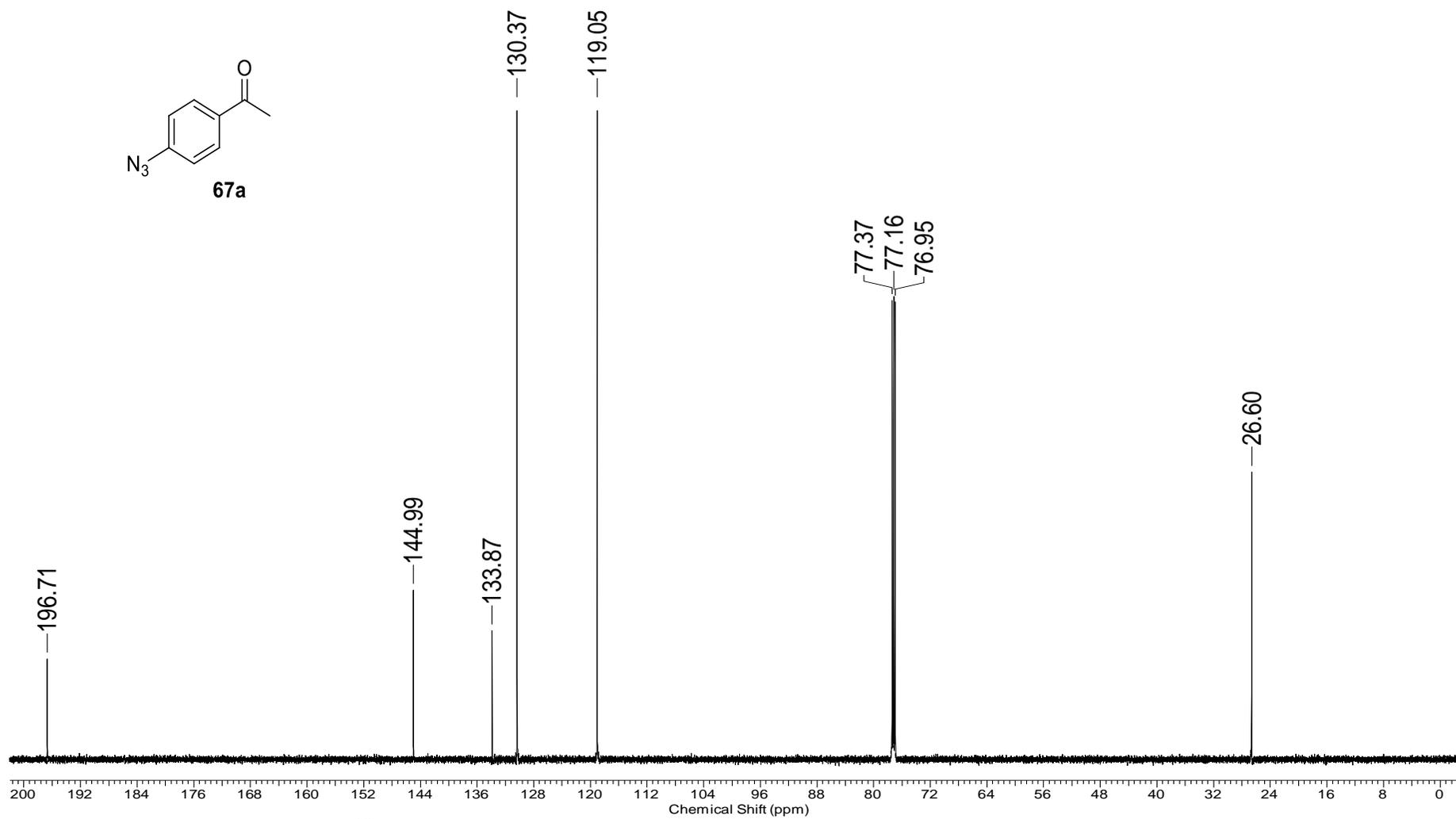
Espectro 33.2. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **64**.



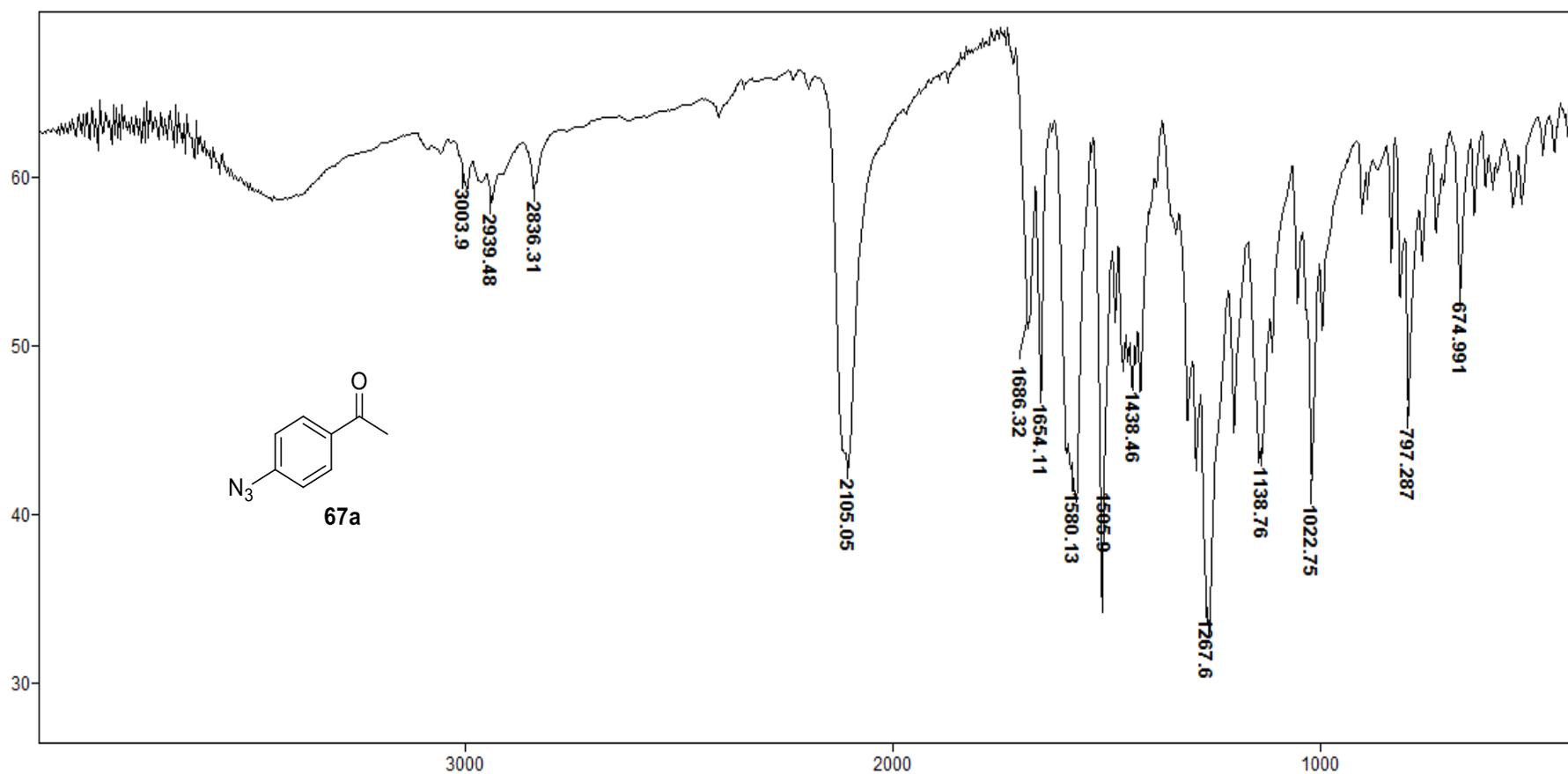
Espectro 33.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **64**.



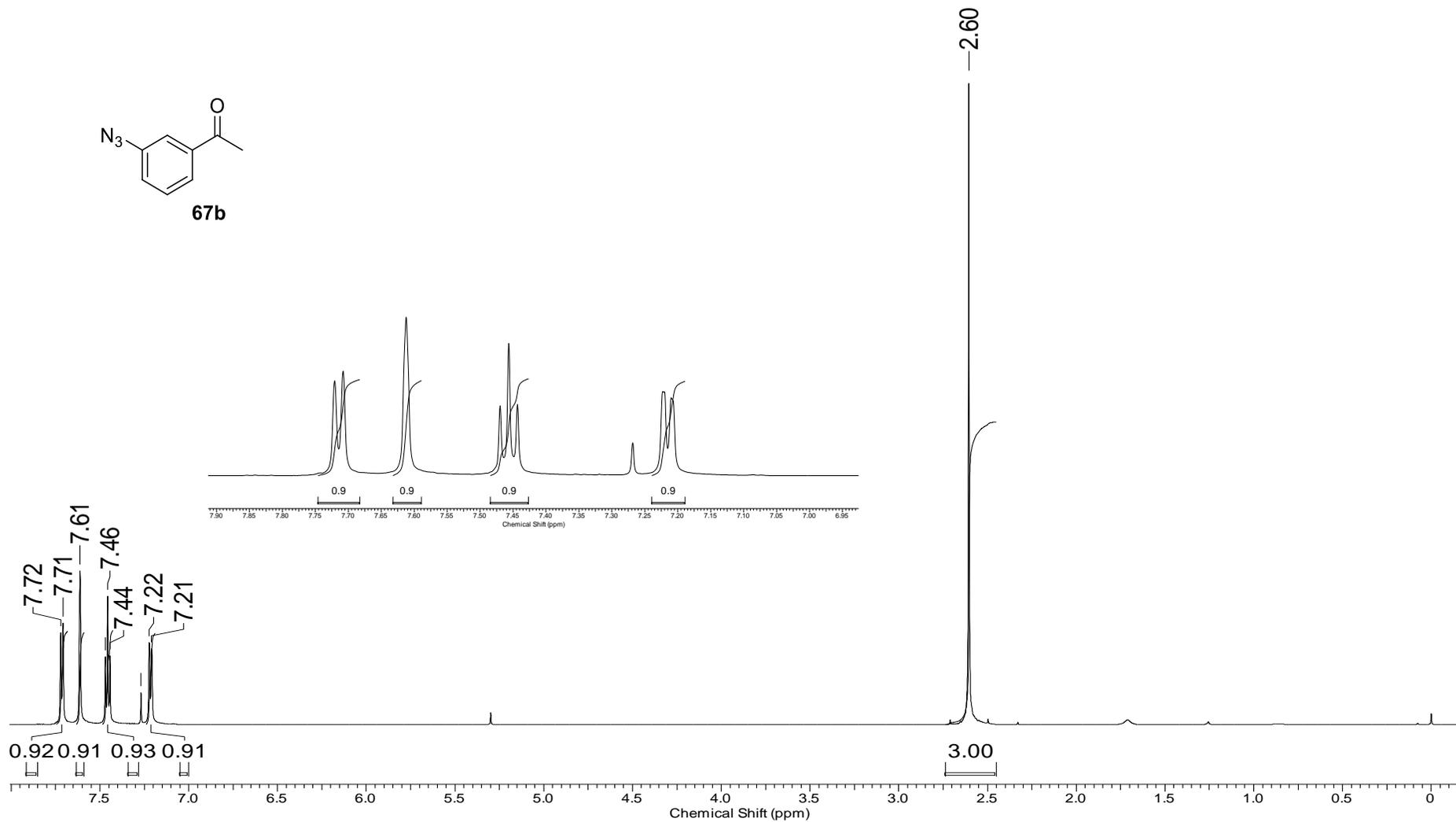
Espectro 34.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **67a**.



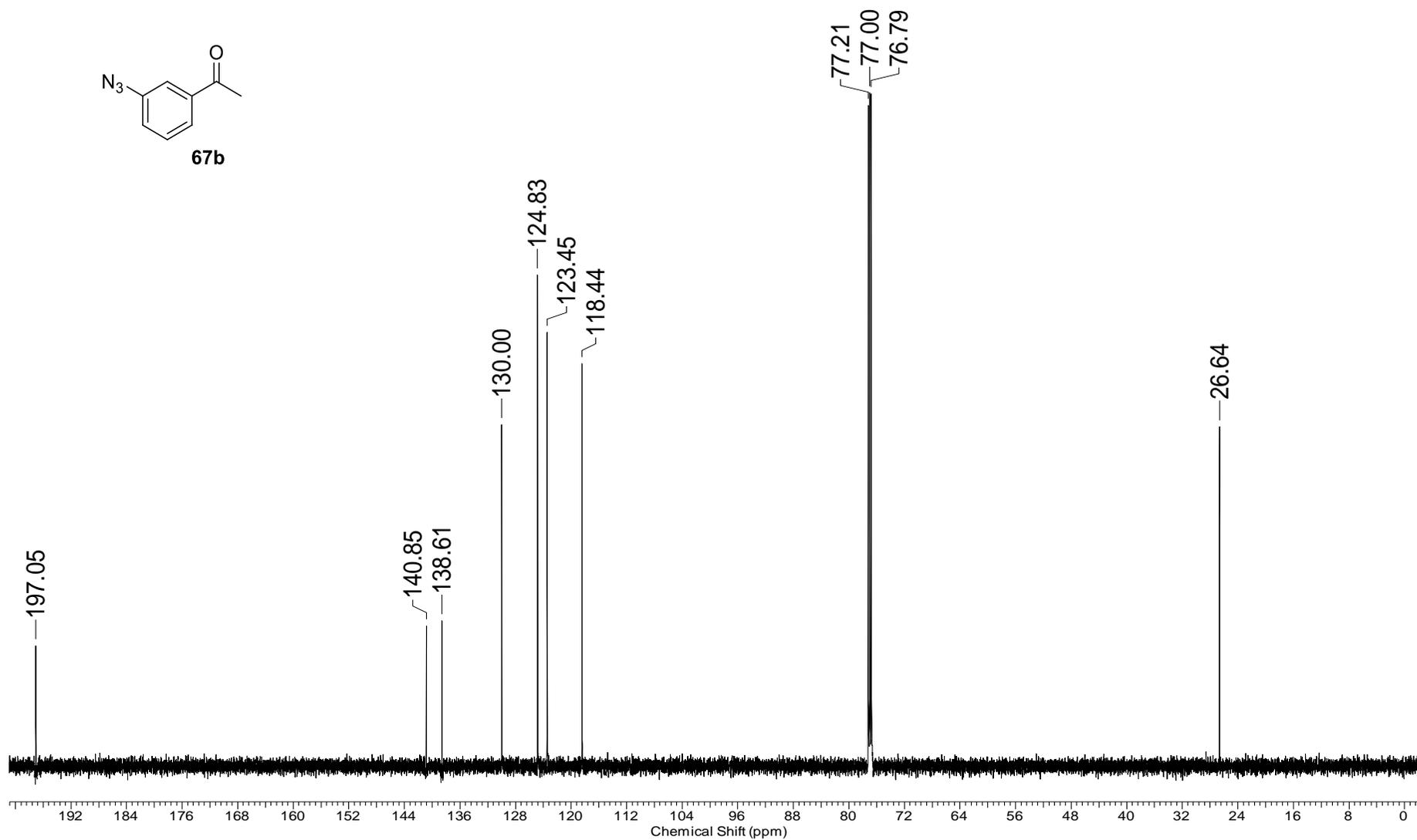
Espectro 34.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **67a**.



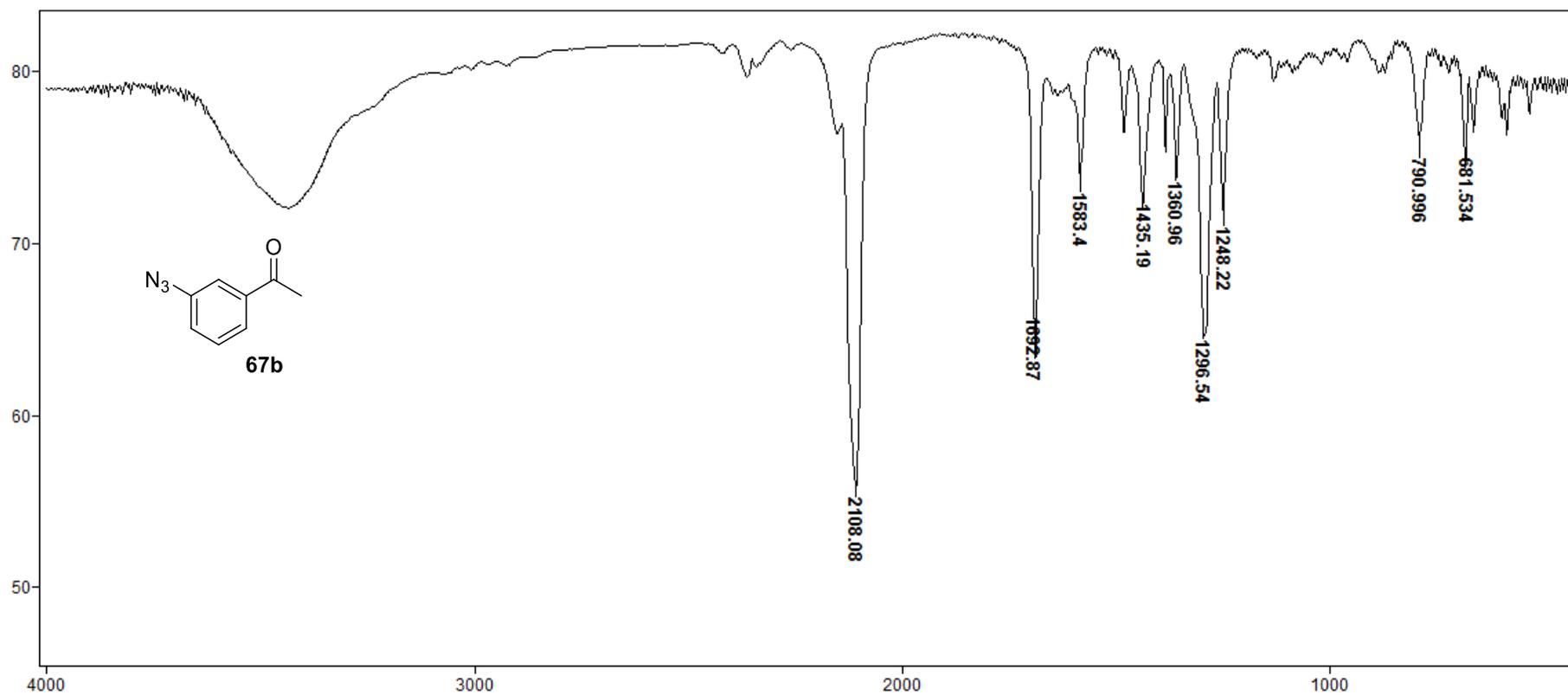
Espectro 34.3. Espectro de IV (KBr) do composto **67a**.



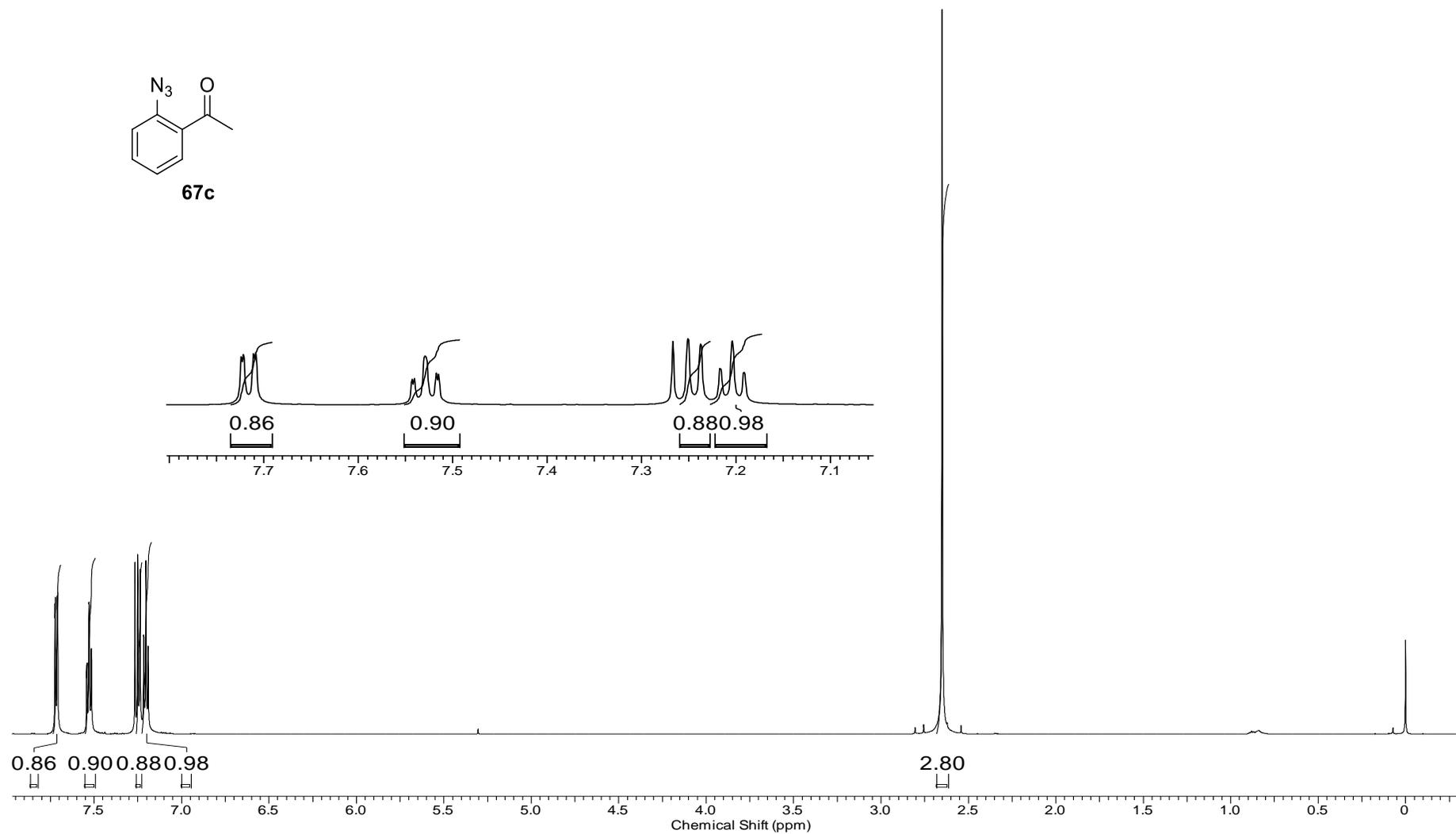
Espectro 35.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **67b**.



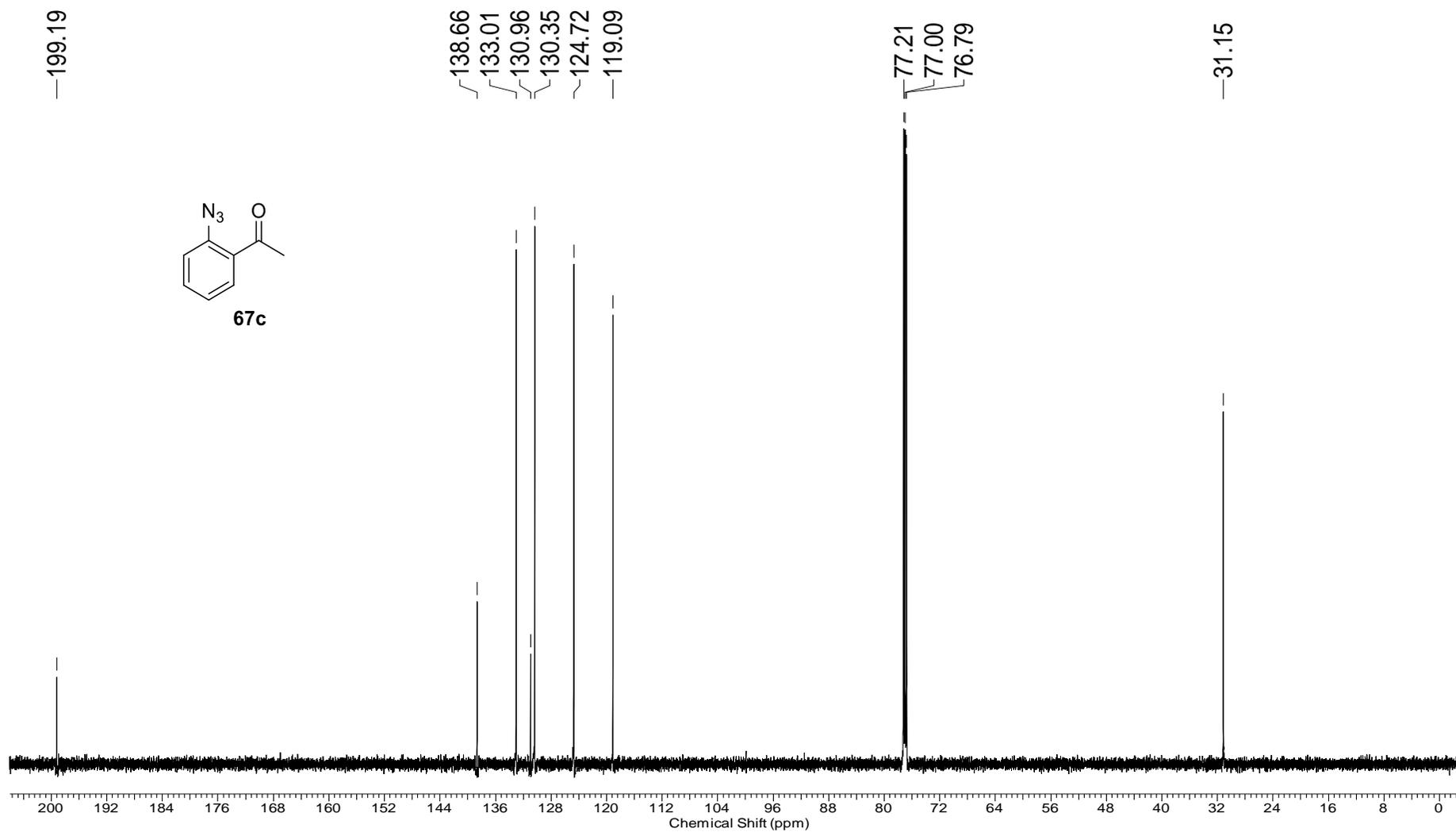
Espectro 35.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **67b**.



Espectro 35.3. Espectro de IV (KBr) do composto **67b**.

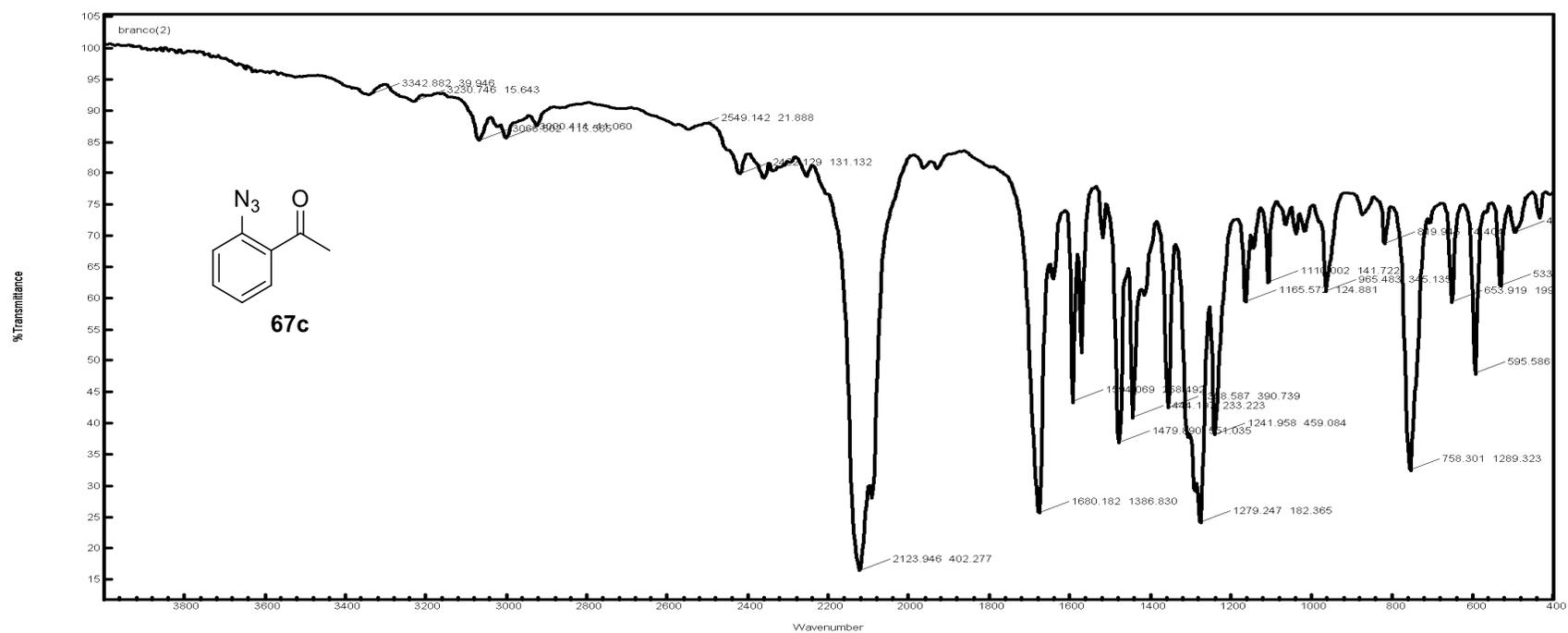


Espectro 36.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **67c**.



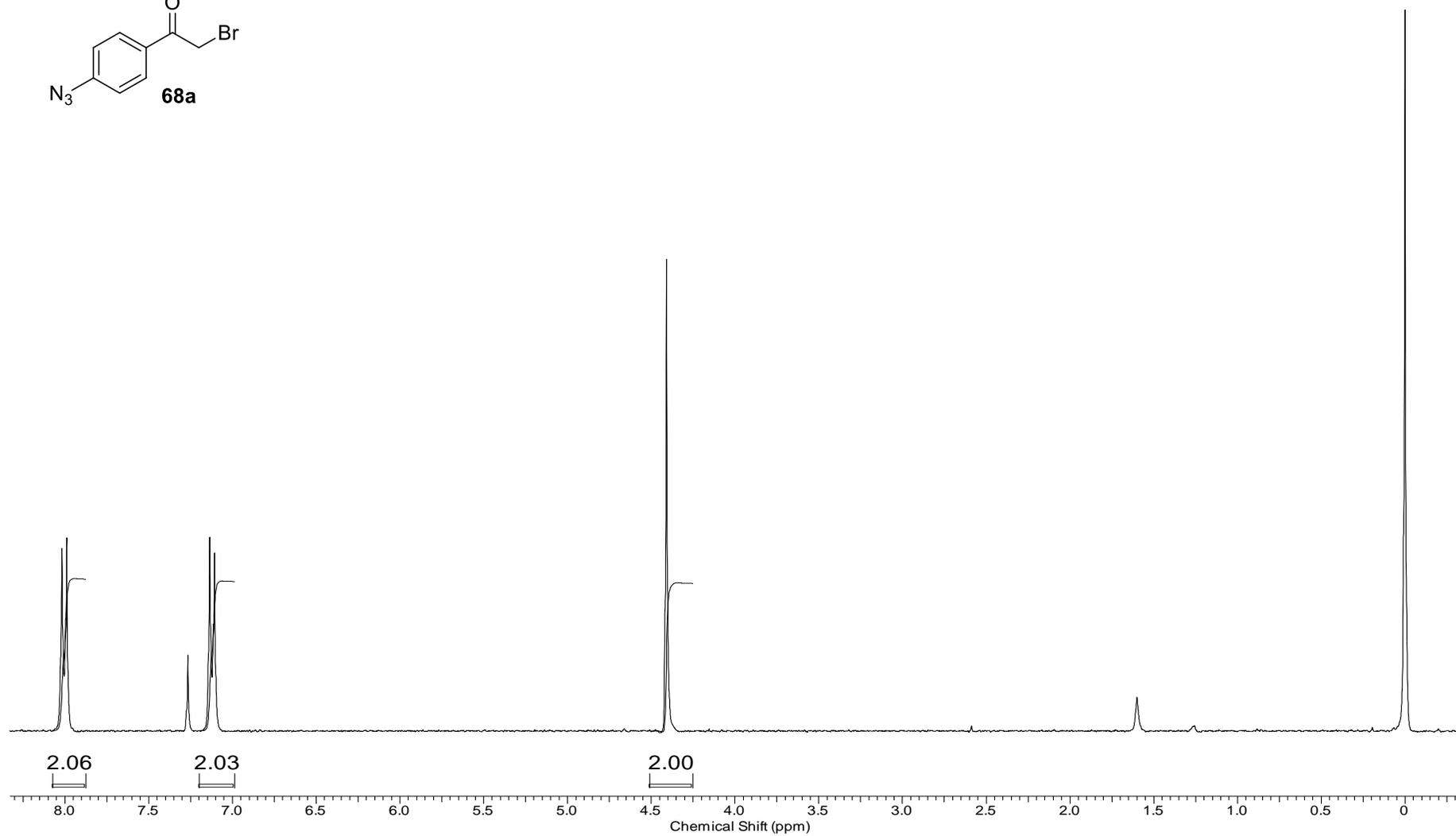
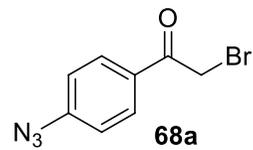
Espectro 36.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **67c**.

Varian Resolutions Pro

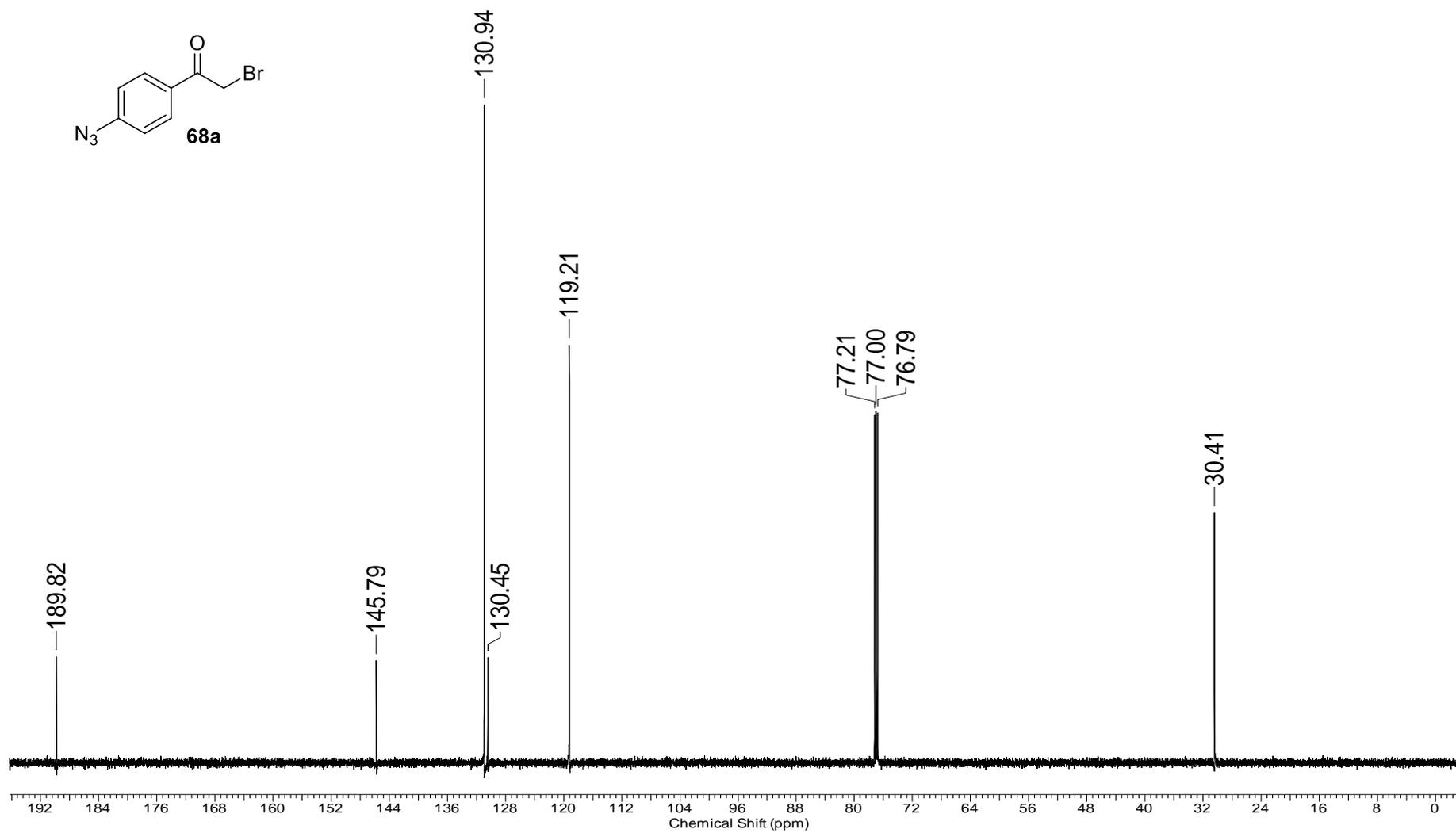


Name	
branco(2)	—

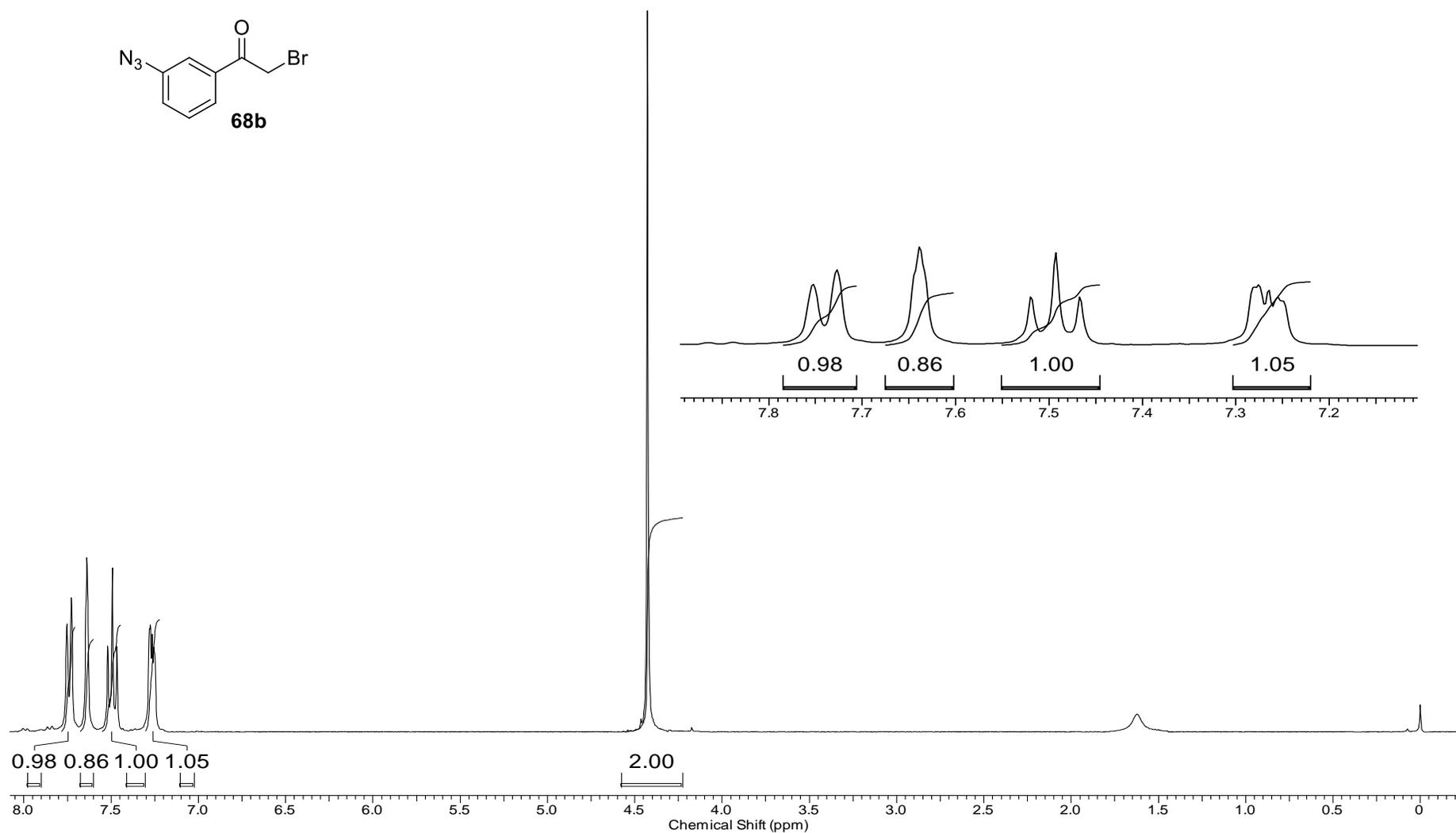
Espectro 36.3. Espectro de IV (KBr) do composto **67b**.



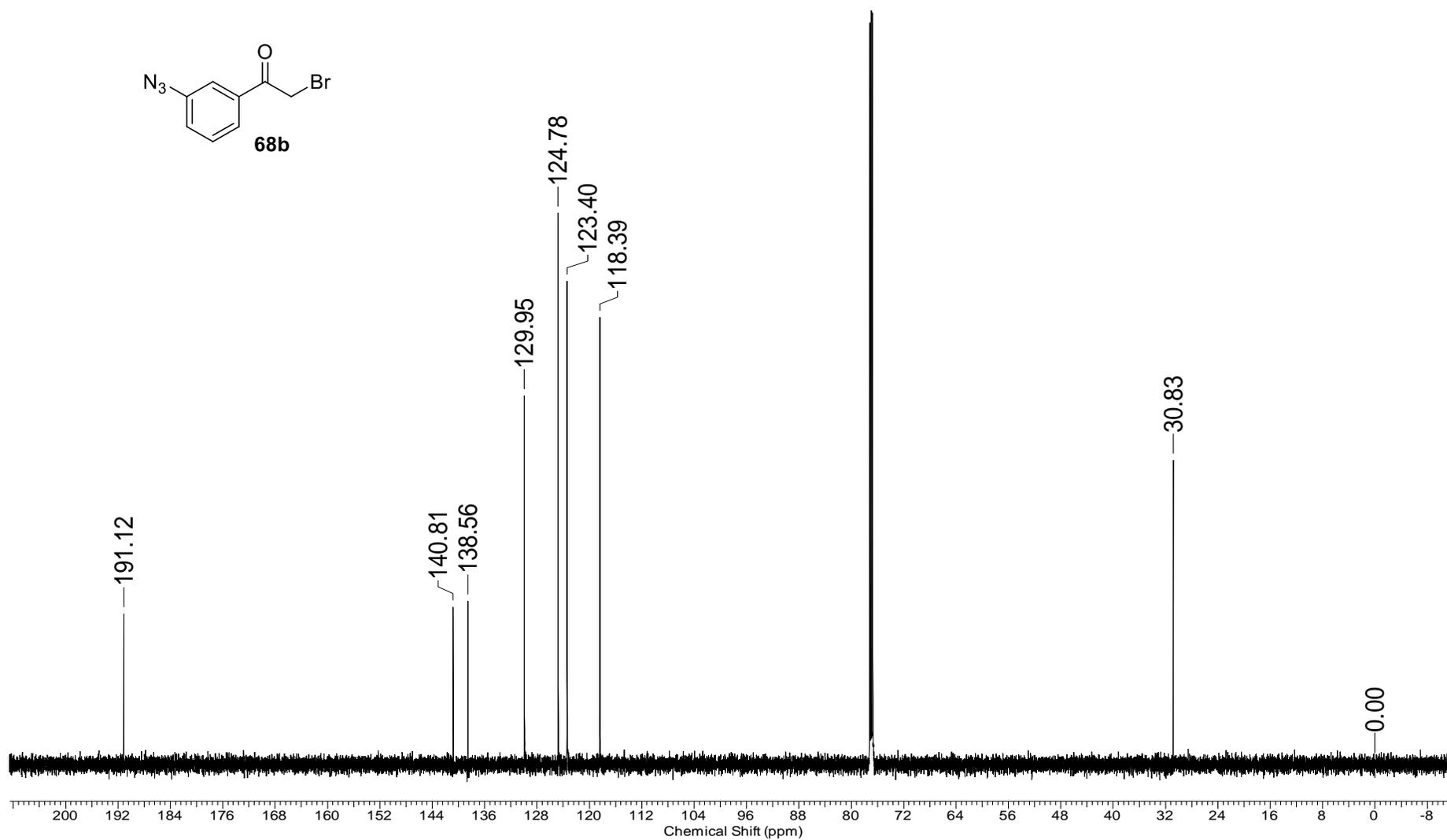
Espectro 37.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **68a**.



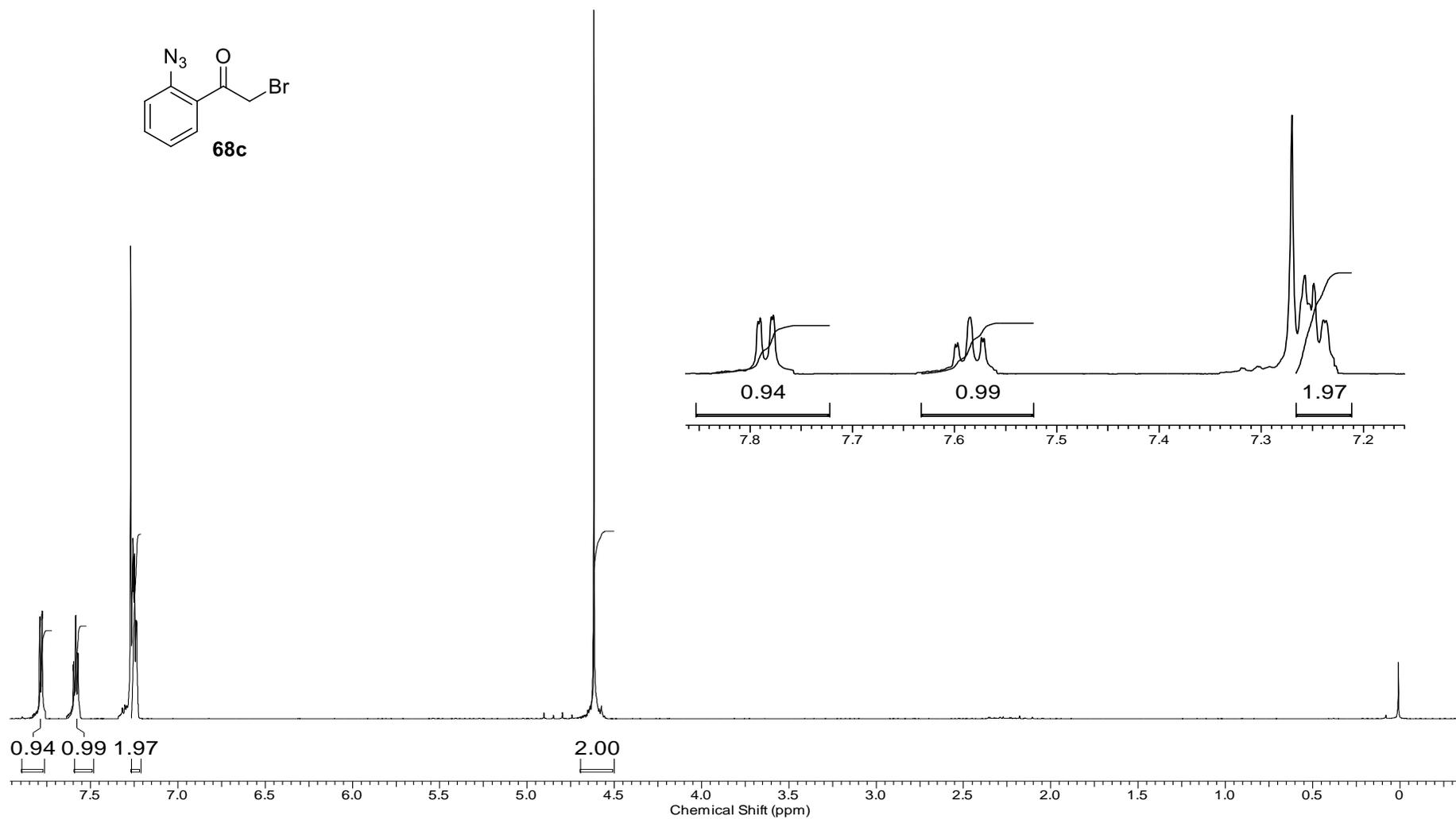
Espectro 37.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **68a**.



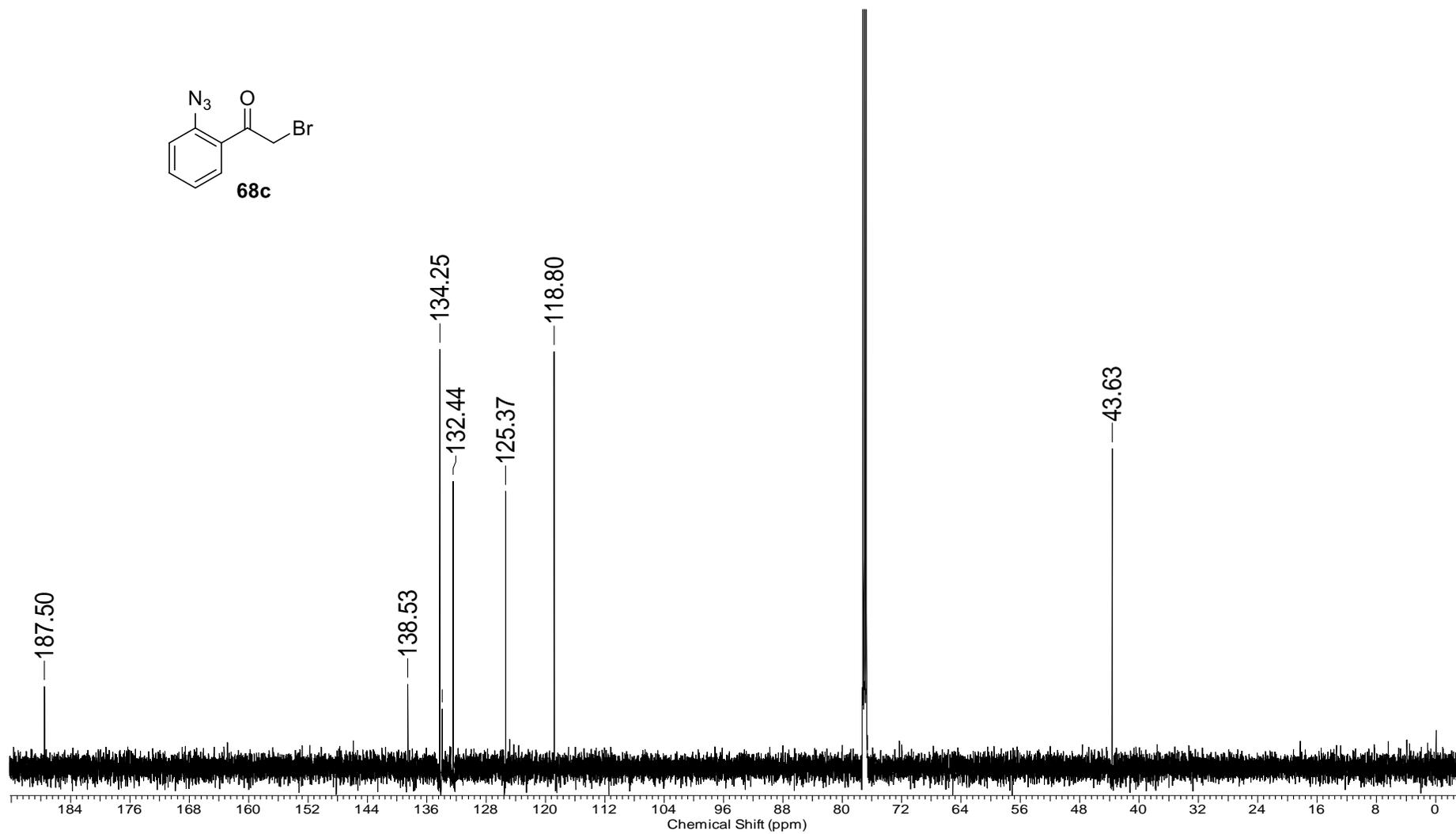
Espectro 38.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **68b**.



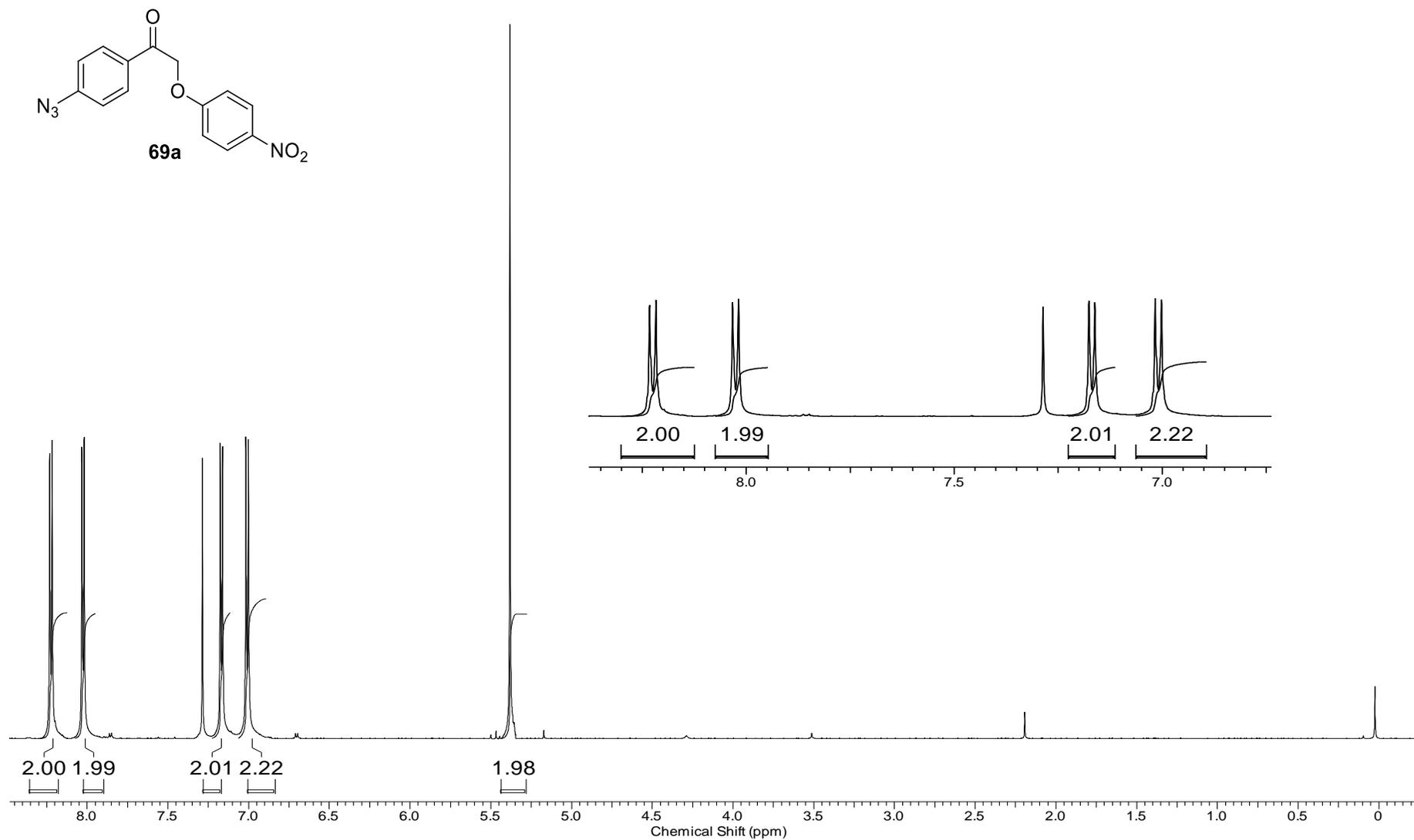
Espectro 38.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **68b**.



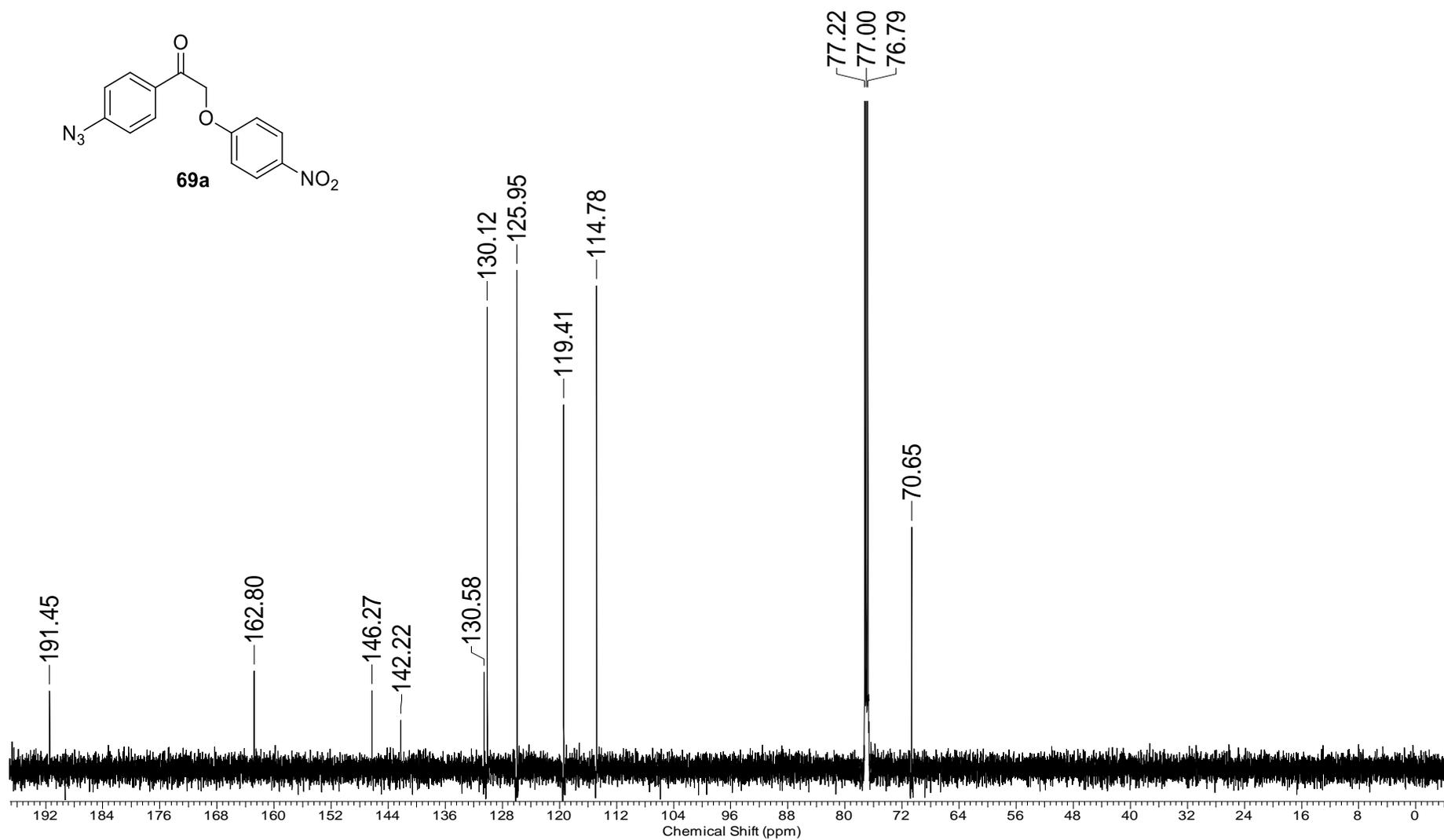
Espectro 39.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **68c**.



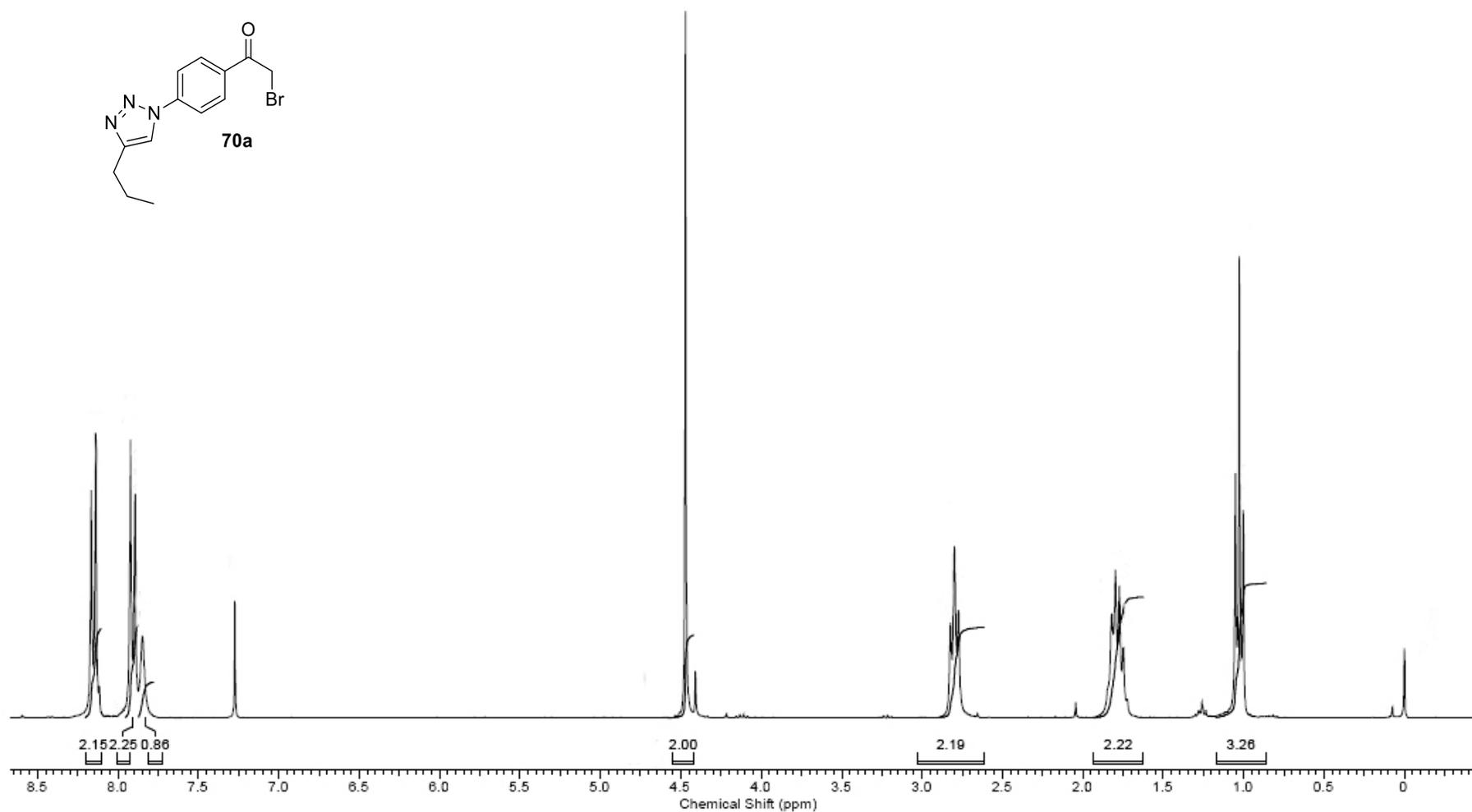
Espectro 39.2. Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **68c**.



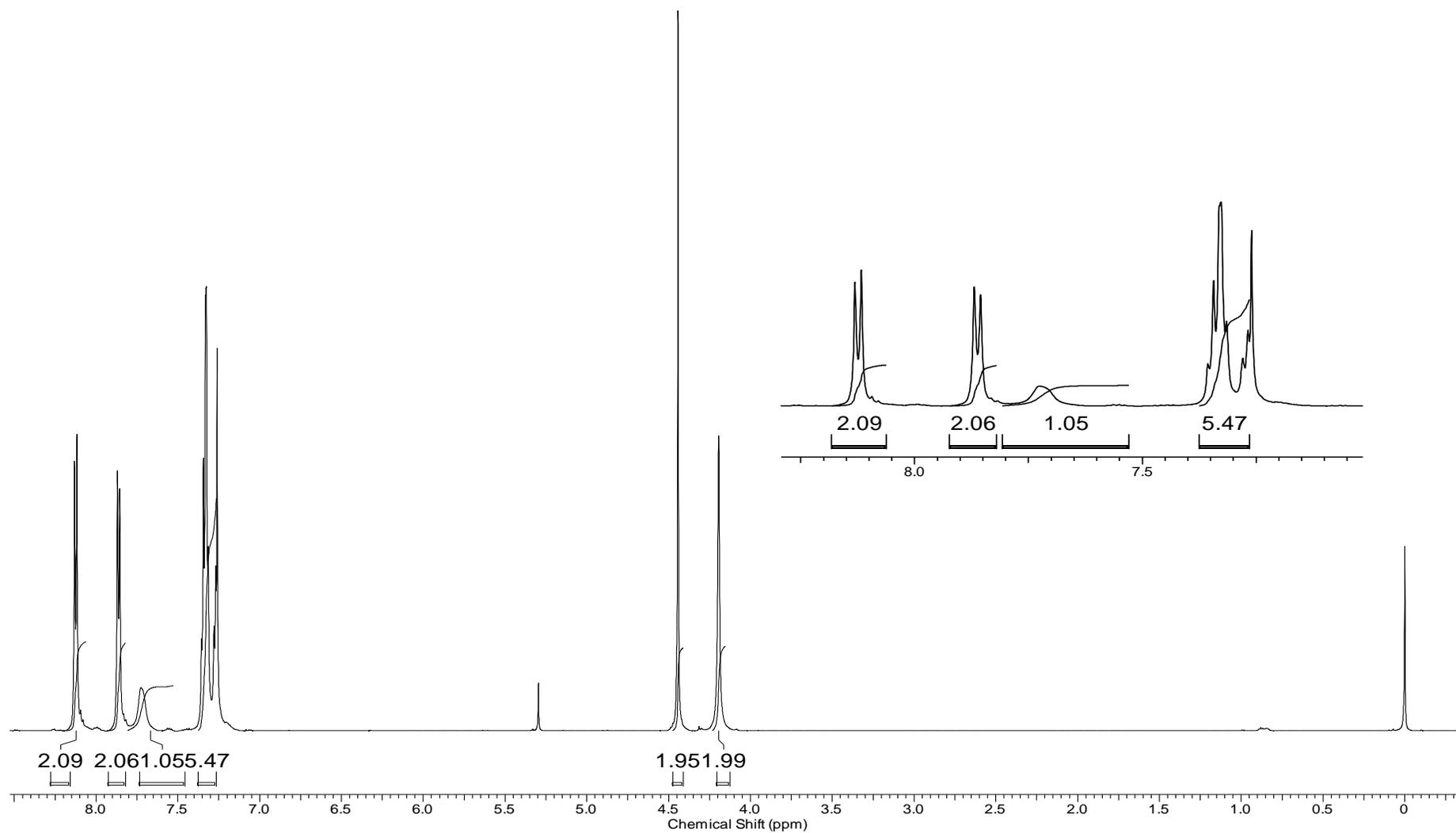
Espectro 40.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **69a**.



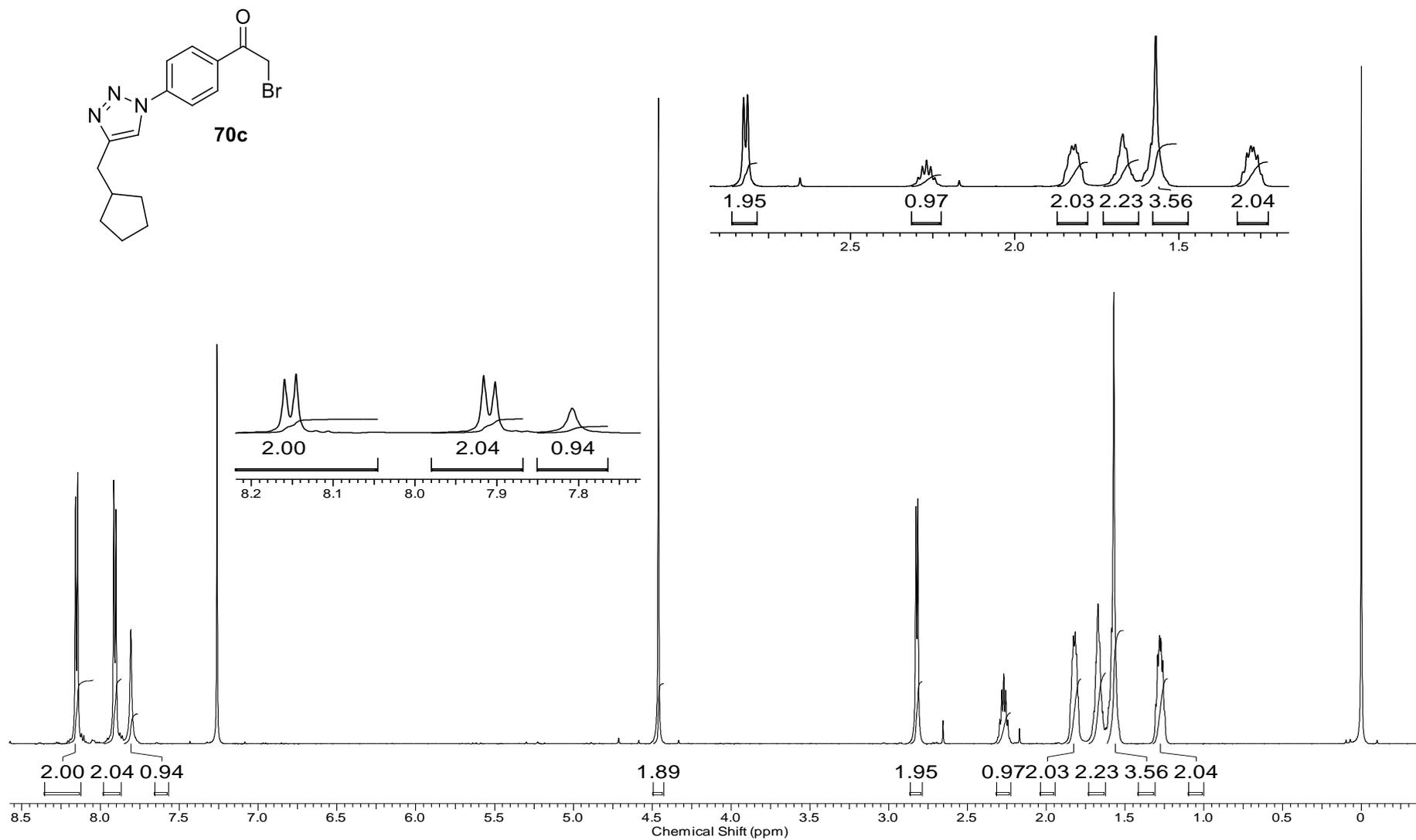
Espectro 40.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **69a**.



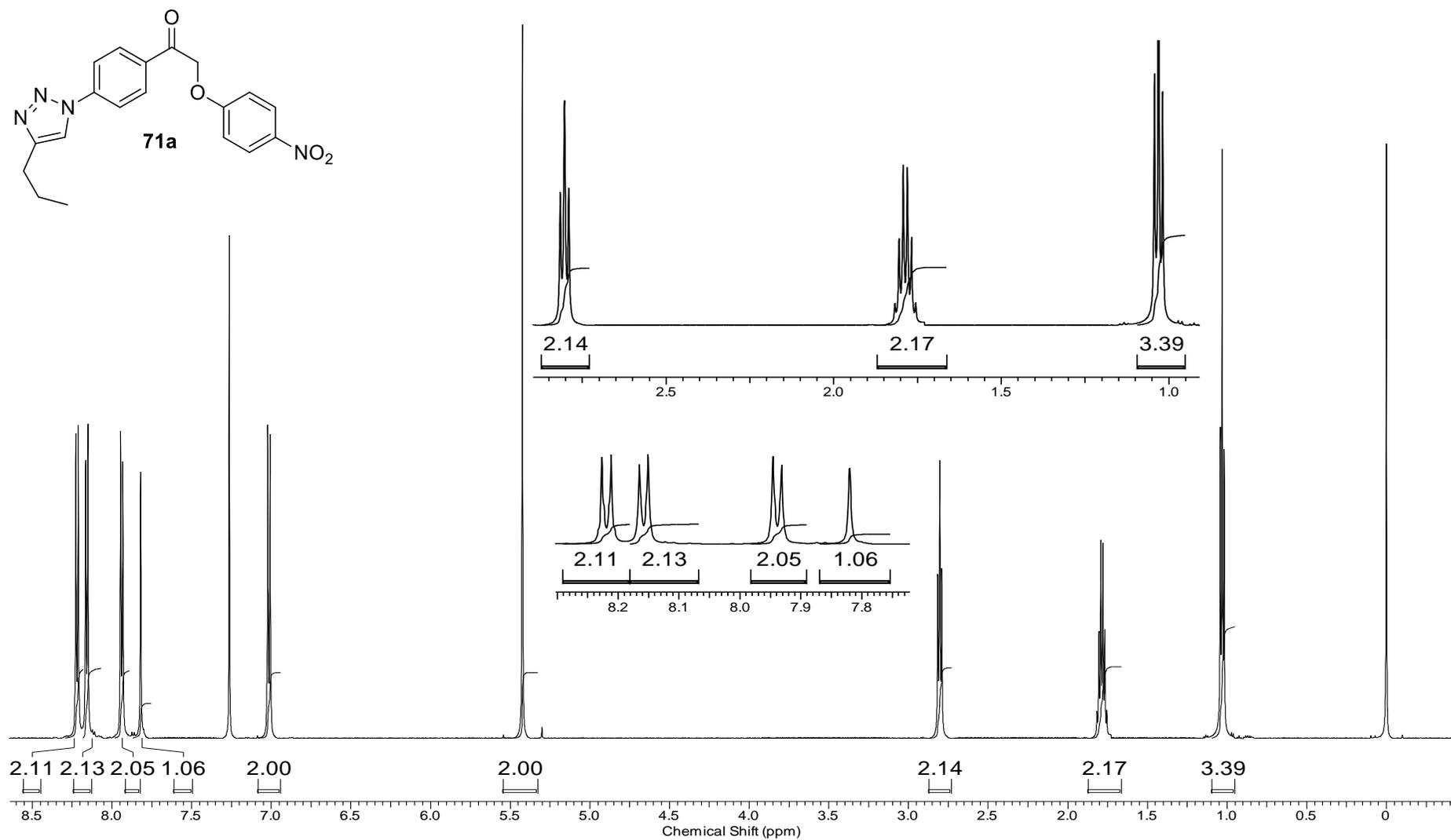
Espectro 41.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **70a**.



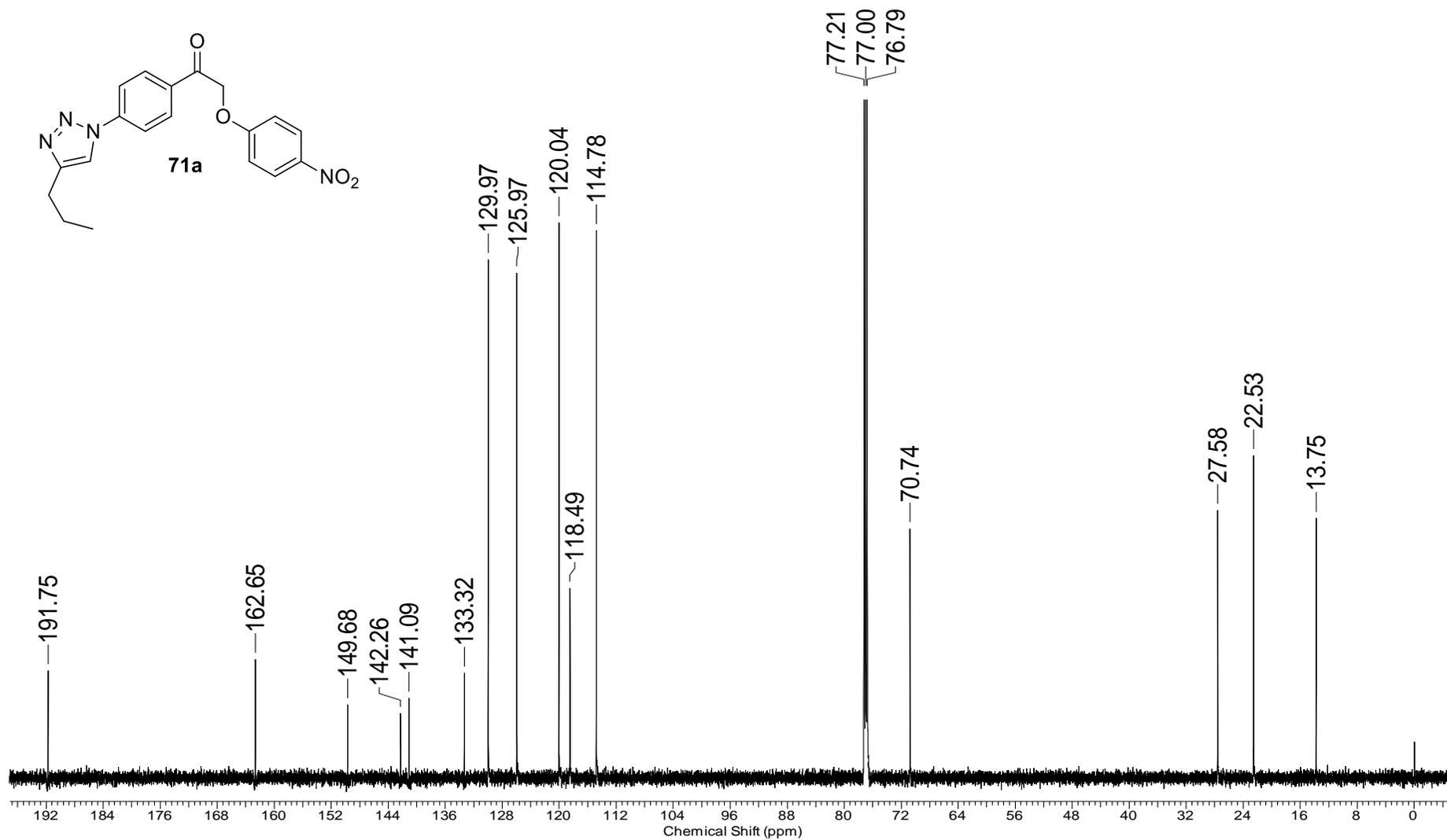
Espectro 42.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **70b**.



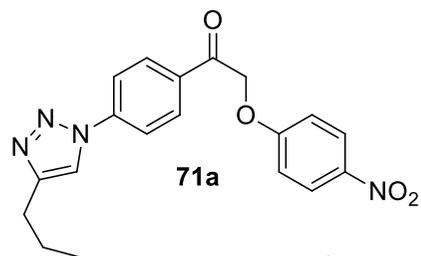
Espectro 43.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **70c**.



Espectro 44.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **71a**.

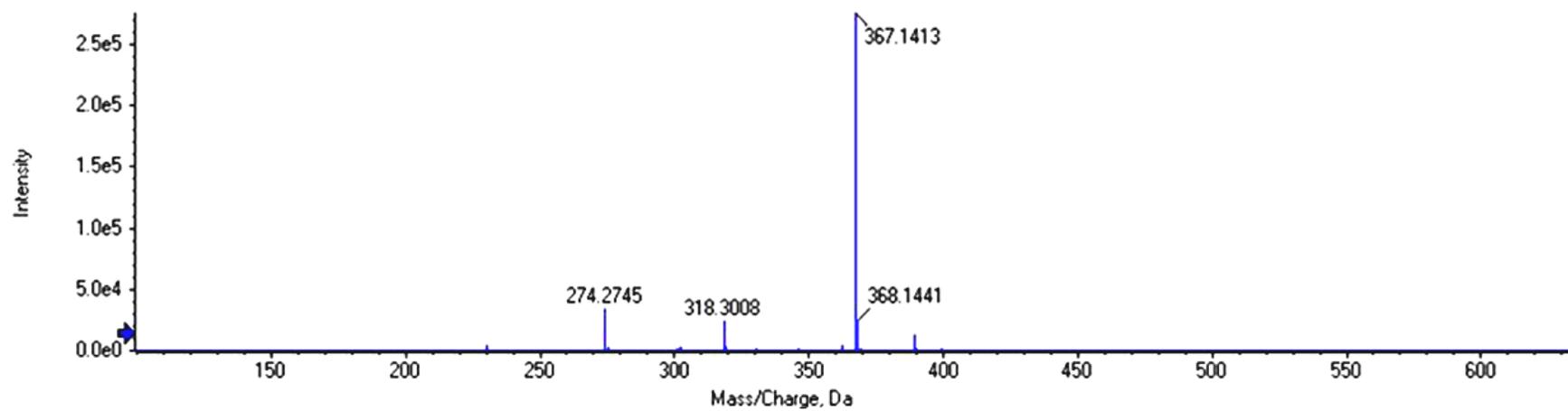


Espectro 44.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **71a**.

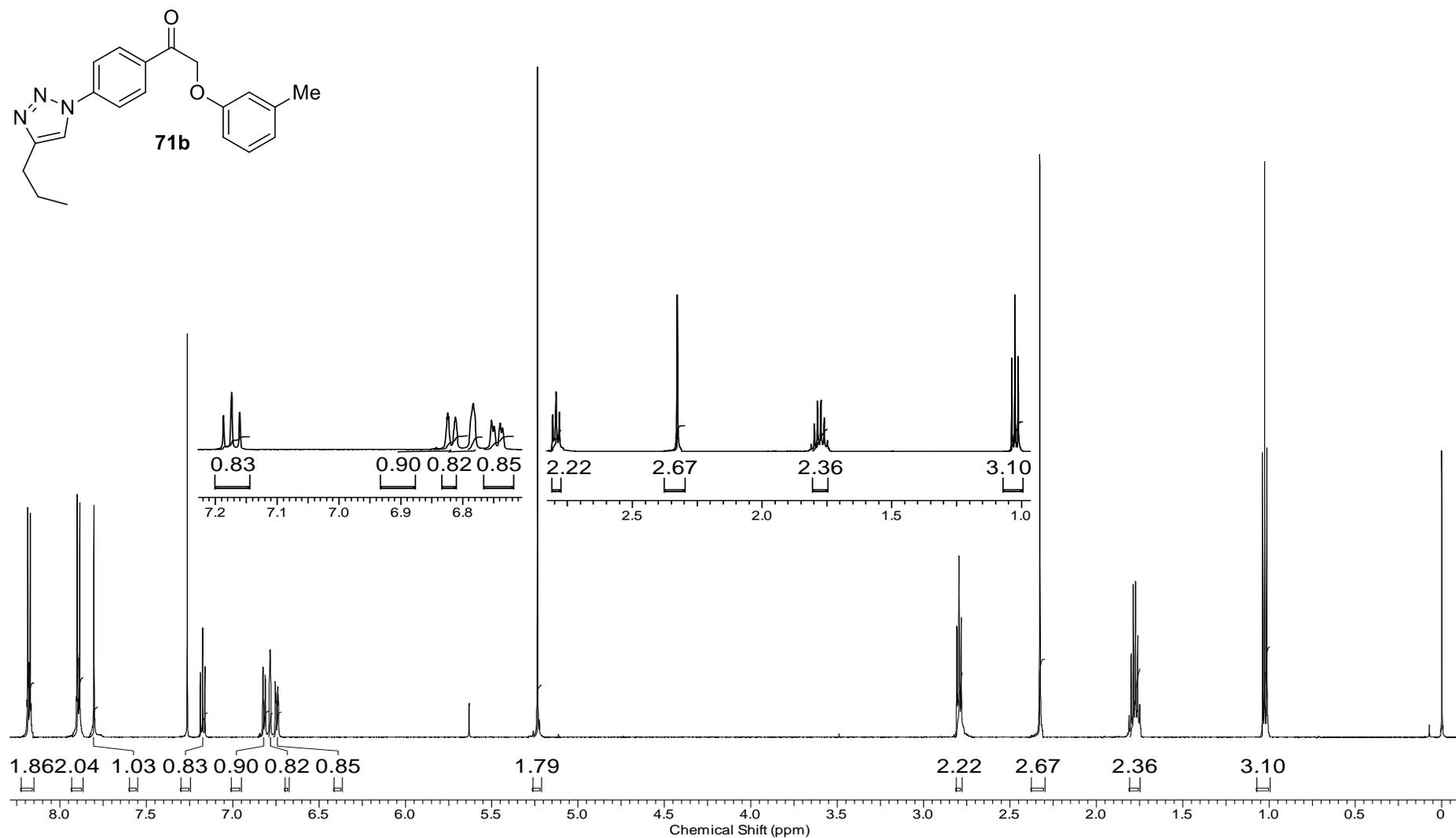


Calc. $[M+H]^+$: 367,1401

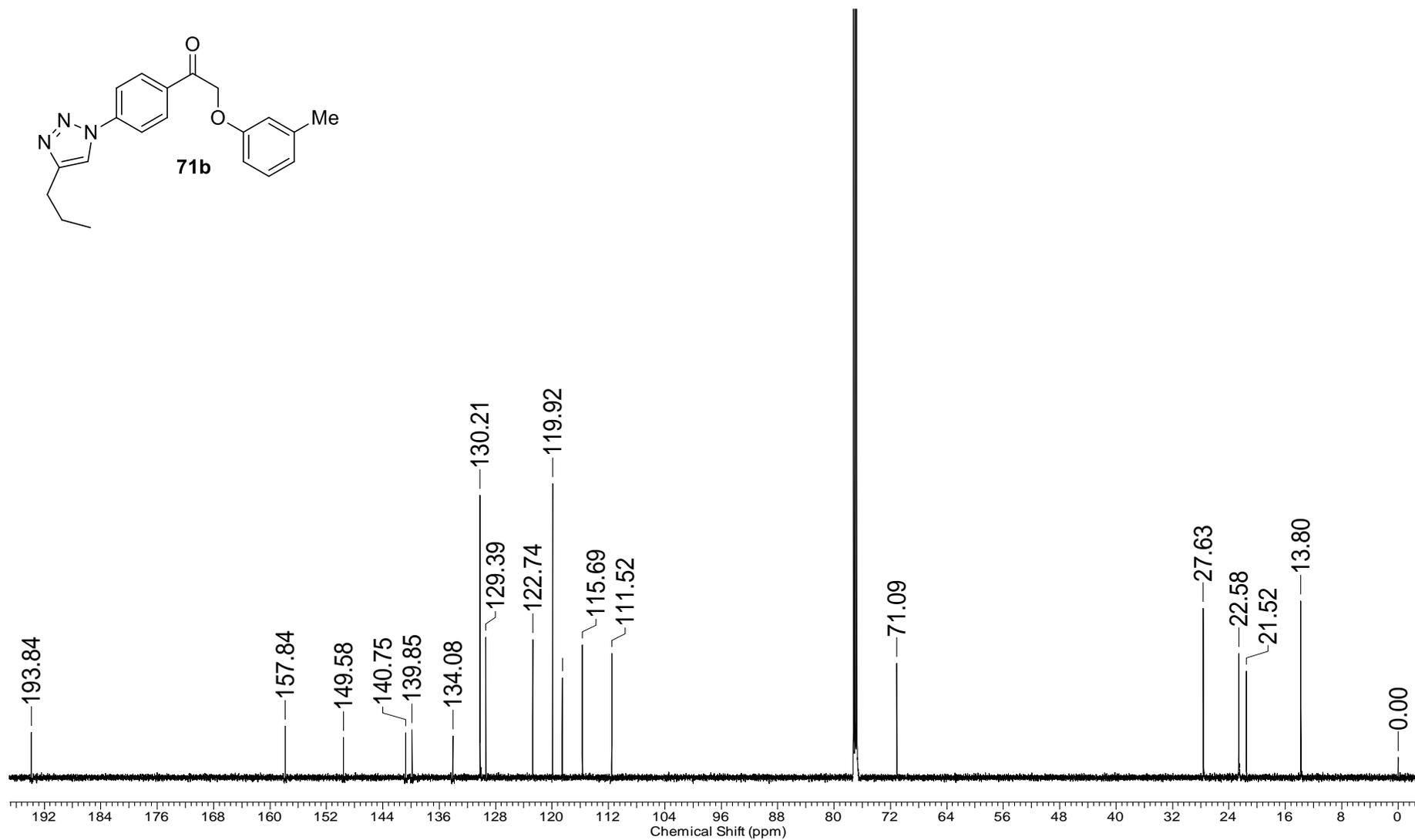
Spectrum from CKleberNT1MS.wif (sample 1) - CKleberNT1MS, +TOF MS (100 - 1000) from 0.264 to 0.982 min, Recalibrated



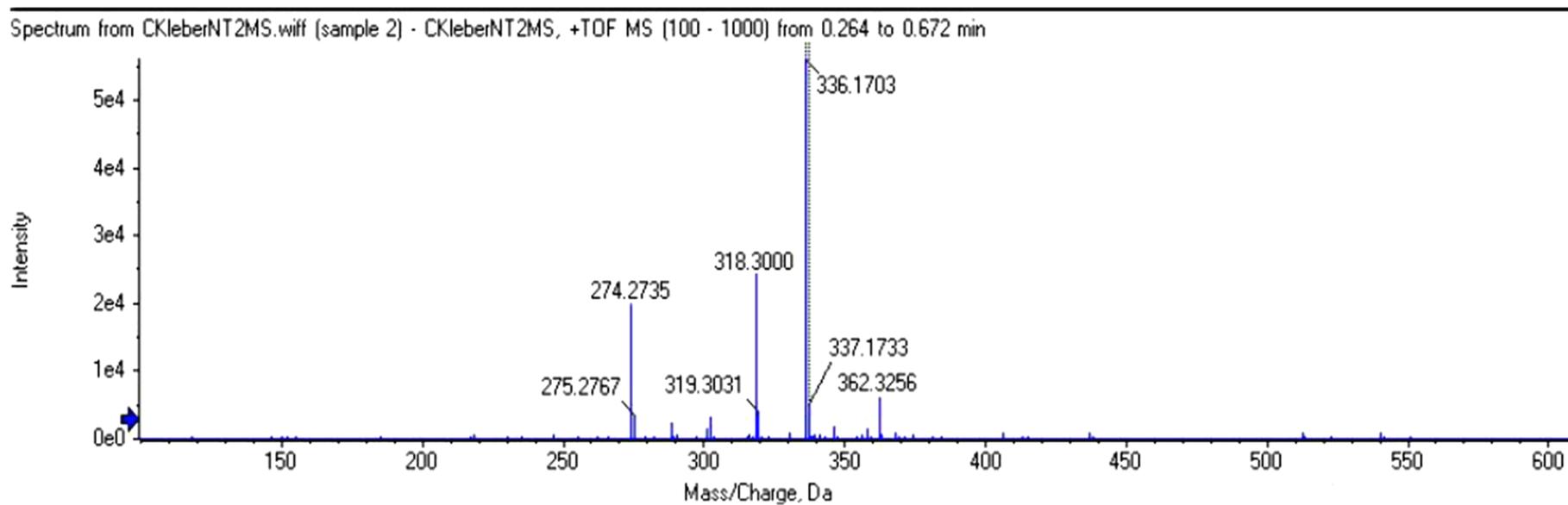
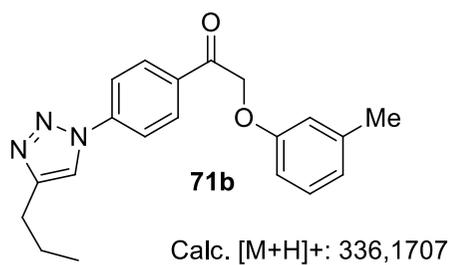
Espectro 44.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **71a**.



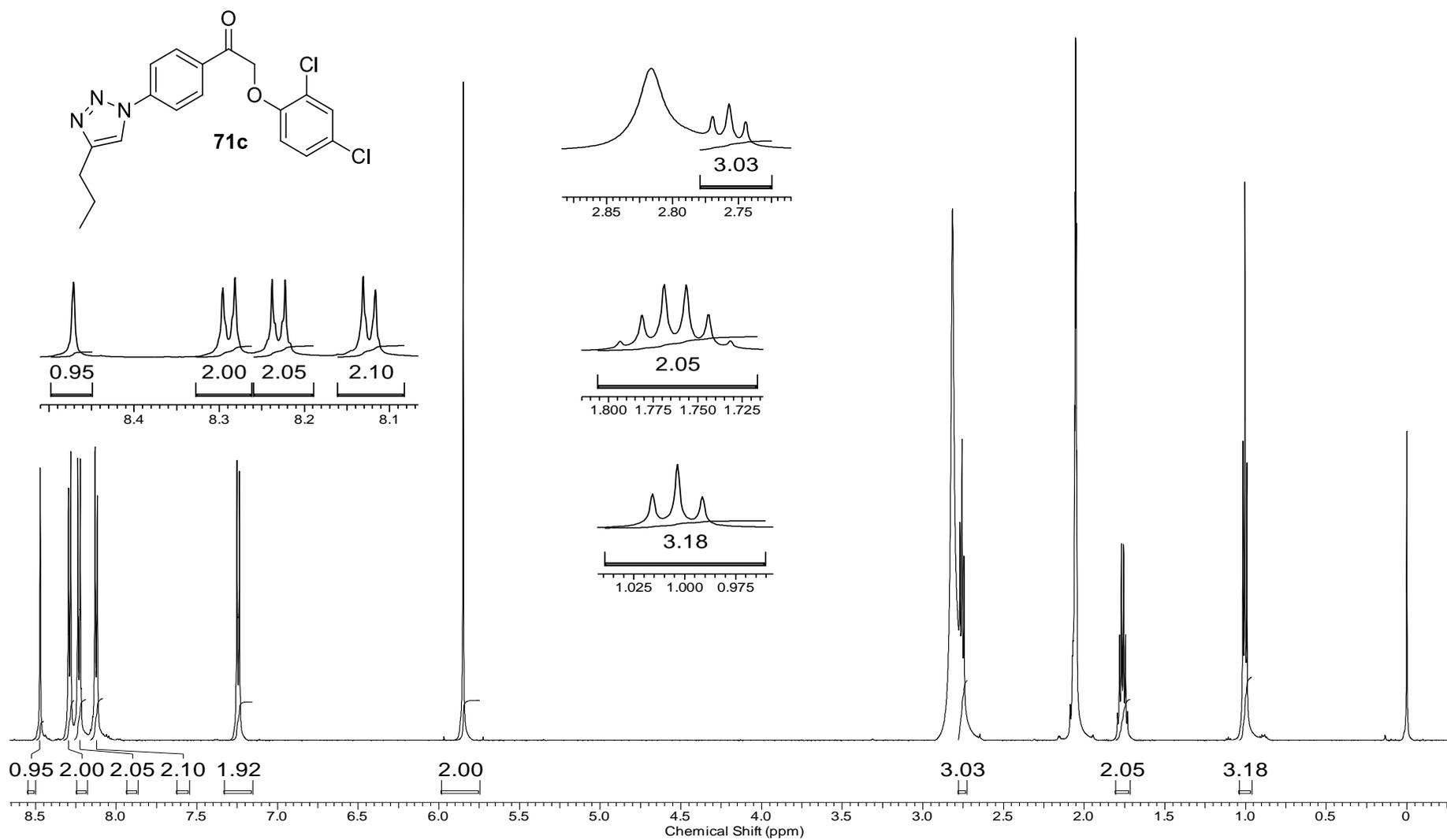
Espectro 45.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **71b**.



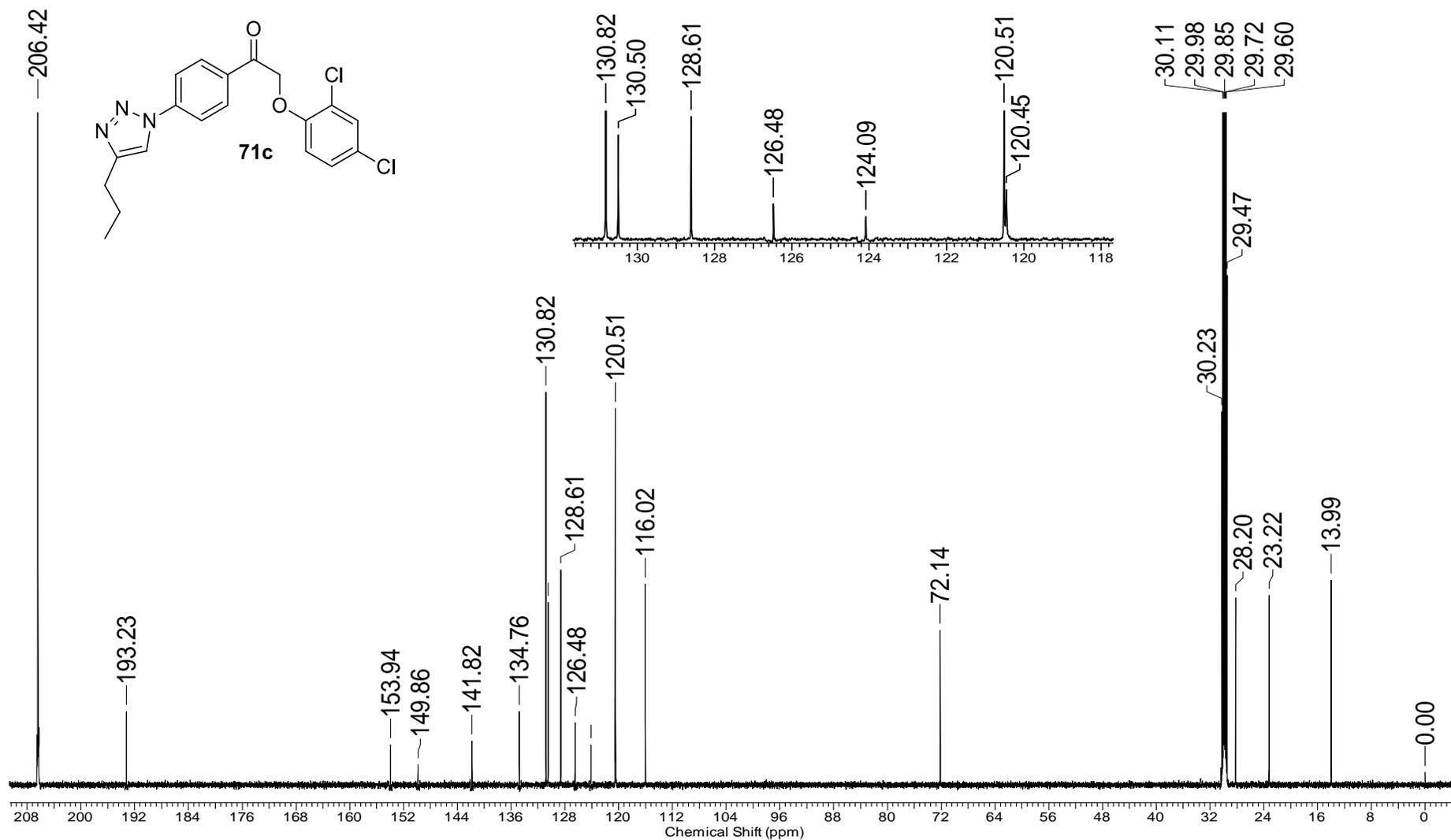
Espectro 45.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **71b**.



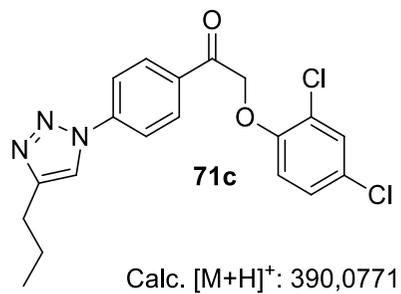
Espectro 45.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **71b**.



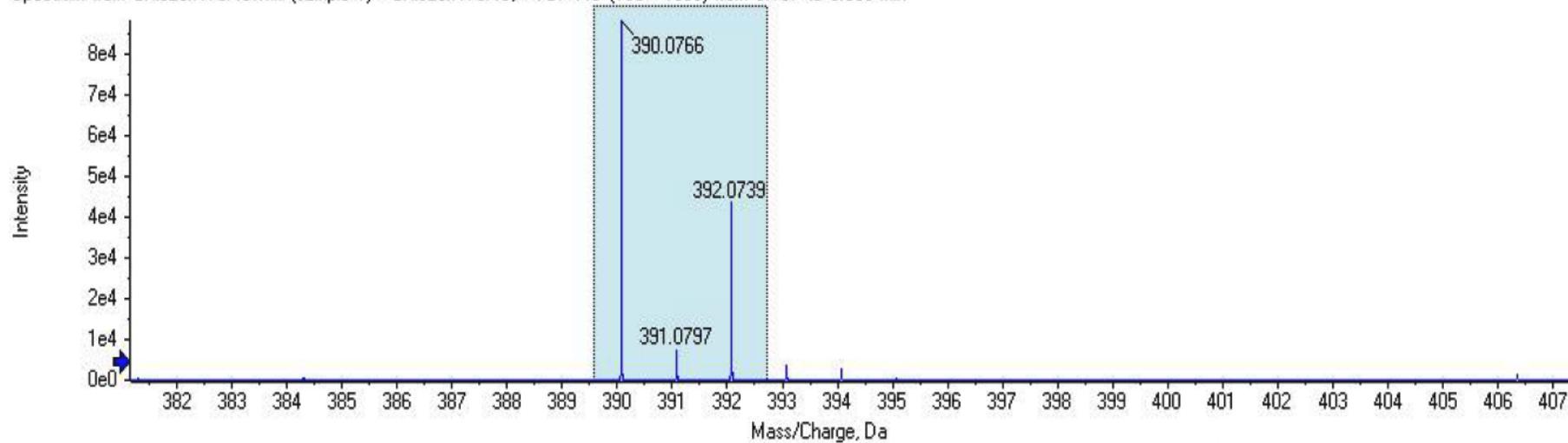
Espectro 46.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, acetona- d_6) do composto **71c**.



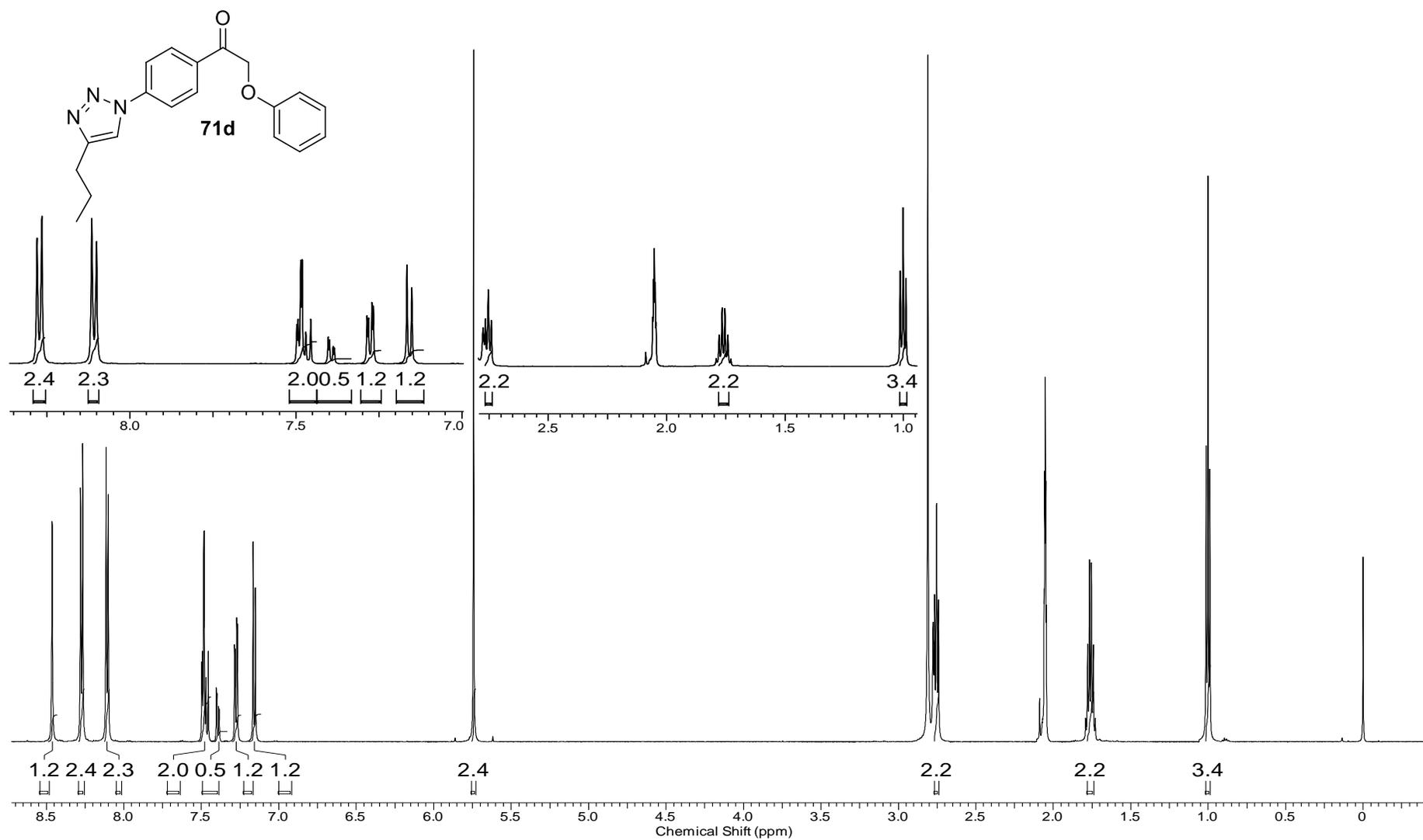
Espectro 46.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, acetona- d_6) do composto **71c**.



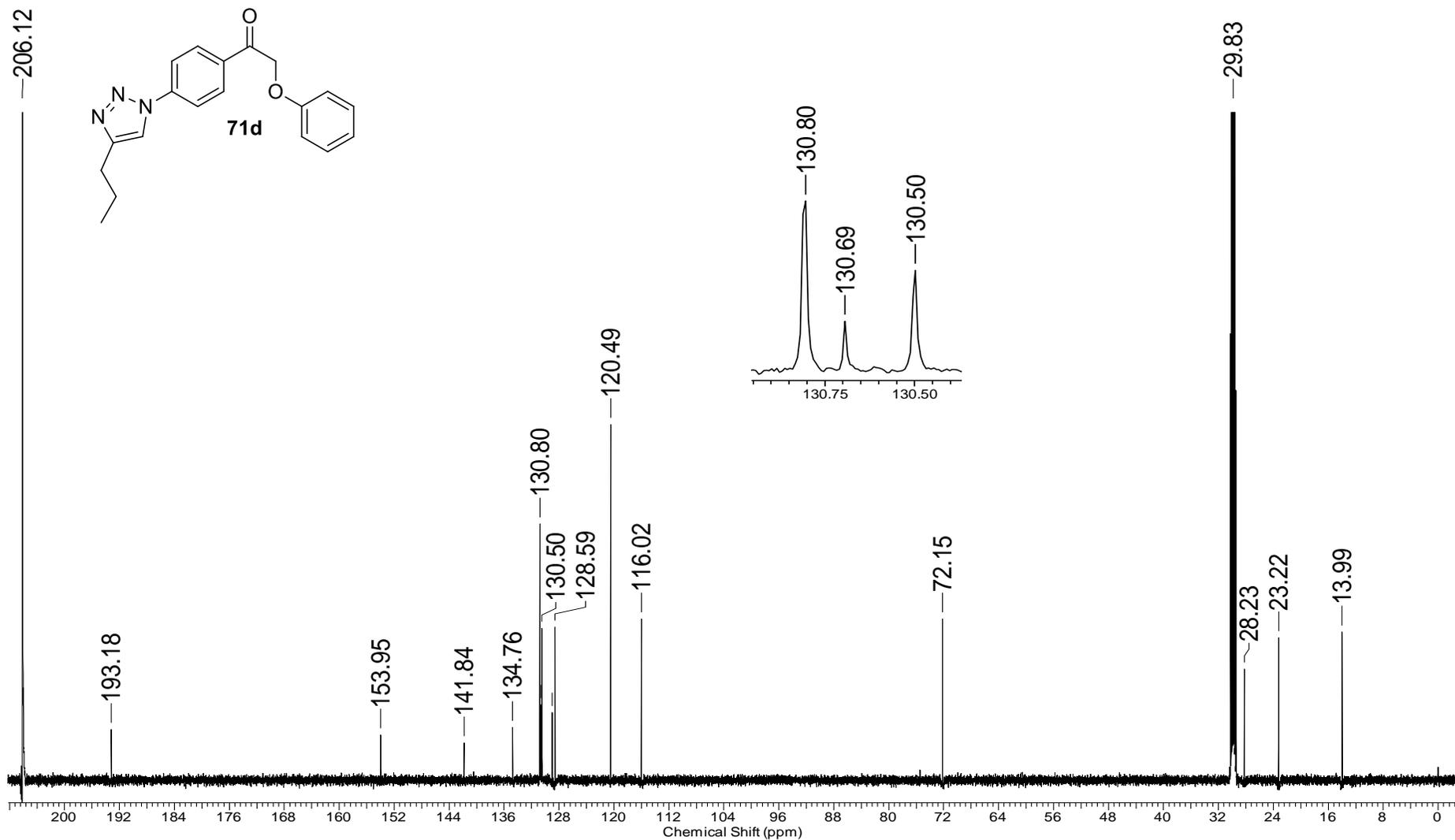
Spectrum from CKleberNT3MS.wiff (sample 1) - CKleberNT3MS, +TOF MS (100 - 1000) from 0.167 to 0.968 min



Espectro 46.3. Espectro de massa de alta resolução (EMAR) do composto **71c**.



Espectro 47.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, acetona- d_6) do composto **71d**.



Espectro 47.2. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, acetona- d_6) do composto **71d**.