

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Larissa Albuquerque de Oliveira Mendes

Síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados da naringenina

Juiz de Fora
2023

Larissa Albuquerque de Oliveira Mendes

Síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados da naringenina

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador: Dr. Mauro Vieira de Almeida

Juiz de Fora
2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Mendes, Larissa Albuquerque de Oliveira.

Síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados da naringenina / Larissa Albuquerque de Oliveira Mendes. -- 2023. 255 f.

Orientador: Mauro Vieira de Almeida

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2023.

1. Naringenina. 2. Derivados lipofílicos da naringenina. 3. Dengue e Zika. 4. Atividade Antiviral. 5. 1,2,3-Triazóis. I. Almeida, Mauro Vieira de, orient. II. Título.

Larissa Albuquerque de Oliveira Mendes

"Síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados da naringenina"

Tese apresentada ao
Programa de Pós
Graduação em
Química
da Universidade
Federal de Juiz de
Fora como requisito
parcial à obtenção do
título de Doutora em
Química. Área de
concentração: Química.

Aprovada em 10 de março de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior
Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Maurício Frota Saraiva
Universidade Federal de Itajubá

Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Adilson David da Silva
Universidade Federal de Juiz de Fora



Documento assinado eletronicamente por **Adilson David da Silva, Professor(a)**, em 10/03/2023, às 17:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Vieira de Almeida, Professor(a)**, em 10/03/2023, às 17:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauricio Frot Saraiva, Usuário Externo**, em 10/03/2023, às 17:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **celso de oliveira rezende júnior, Usuário Externo**, em 10/03/2023, às 17:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mara Rubia Costa Couri, Professor(a)**, em 10/03/2023, às 17:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1168278** e o código CRC **6E61BFB6**.

*Dedico este trabalho à minha família e amigos que estiveram presentes em minha caminhada,
me apoiando e me fortalecendo.*

AGRADECIMENTOS

À minha querida mãe, Neide, e ao meu querido pai, Reginaldo, que apesar de toda dificuldade sempre estiveram ao meu lado, me auxiliando, me dando apoio, me dedicando carinho e amor, conselhos, puxões de orelha e zelo. Amo vocês.

Aos meus amores e irmãs, Lídia, Letícia e Sara, por todo apoio, companheirismo, cumplicidade e confiança. Pela amizade além da irmandade, por me presentear com suas vidas, por me permitir estar junto compartilhando suas vidas. É um prazer tê-las ao meu lado. Vocês são extremamente importantes para mim. Amo vocês.

Aos meus queridos avós maternos, Neuza e Valdevino, por existirem na minha vida. Agradeço por todo amor, dedicação, preocupação e cuidado dedicados a mim, minha mãe e irmãs. Amor que passa de geração para geração. Amo vocês.

Aos meus queridos avós paternos, Benizeth e Renato, in memoriam, por me acolherem, pelo amor dedicado a mim sem restrições. Duas pessoas maravilhosas. Saudades eternas. Amo vocês.

Ao meu esposo, Rafael, por todo amor e carinho dedicado a mim, por se preocupar com meu bem estar, por acreditar em mim e se orgulhar, por me apoiar e incentivar a seguir cada vez mais em frente. Amo você.

À minha querida tia, Solange, segunda mãe e grande amiga, pelos conselhos de vida, pela amizade verdadeira, pelo companheirismo e confiança, pelo imenso apoio e incentivo, por me ouvir, por me ajudar a crescer de muitas formas. Amo você.

Ao meu tio caçula, Dr. Valdevino de Albuquerque Júnior, Juninho, por ser um exemplo e referência de dedicação, persistência e zelo nos estudos. Por sempre se lembrar com ternura de sua sobrinha mais velha e se orgulhar por eu ser quem sou hoje, dividir pensamentos e confiar em mim.

Às minhas primas, Angelina, Angélica e a pequena Aurora, pelo carinho, amizade e companheirismo, por estarem presentes e me permitir compartilhar a vida.

Aos meus queridos tios de coração, Andria e Artur, que me acolheram como sobrinha com muito amor e zelo.

Ao meu irmão, Douglas, in memoriam, por todo carinho, companheirismo, apoio, incentivo, por ser orgulhar de mim, pelo acolhimento e momentos juntos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida, que me deu oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa no início da minha graduação e me acompanhou desde então, da iniciação científica até a conclusão deste trabalho. Pela confiança e credibilidade,

por ter acreditado em mim, pelos conselhos, ensinamentos passados, pela paciência, dedicação, carinho e todo apoio a mim ofertados. Foram muitos anos de parceria e como já dito pessoalmente, é um orgulho enorme ter sido aluna do professor Mauro e fazer parte do seu grupo de pesquisa. Foi um prazer tê-lo por perto, pois além de seu papel como grande professor/orientador, dono de um conhecimento admirável, foi também um grande amigo. Nos momentos em que mais precisei pude contar com seu apoio. Muito obrigada!

Ao Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior que, durante seu doutorado, foi um grande mentor na minha caminhada científica, sendo base do meu aprendizado na iniciação científica. Agradeço imensamente toda paciência e todo ensinamento passado, pois me permitiram chegar onde não imaginava que poderia. Muito obrigada!

À aluna de iniciação científica, Carolina Ponciano, pela imensa contribuição no trabalho desenvolvido, paciência, desempenho, vontade de ir além e pela confiança no meu trabalho e ensinamentos. Muito obrigada!

Aos meus grandes amigos, Eloah, Lorena, Nerilson, Viviane, Vanessa, Talita, Rafaela e Priscila, conquistados durante meu trajeto de graduação, iniciação científica, mestrado e doutorado. Não sei o que seria de mim sem vocês na minha vida, sem o apoio, amizade, conselhos, risadas e choros. Amizade pra vida toda. Não abro mão de vocês, levo no coração.

Aos amigos de laboratório, Isabella, Marcelo, Andrés, Jorge, Gustavo, Amanda, Luan, Pedro, Dri, Larissinha, Bernardo, Juliana, Karine, Camille, Juliana, Taniris, Arthur, Adriana, Camilinha, Rodrigo, Aleixo, Jaque, Angelina e Rocio por todos os momentos juntos. Foram muitas trocas científicas, sentimentais, químicas!

Às queridas amigas, Laís, Regiane, Duda e Wessyla, amigas de longa e curta data que apesar da distância física, me deram todo apoio, carinho e sempre se fizeram presentes na minha vida.

Aos novos amigos, Jhonathan, Débora, Jefferson, Paulo, Tuanny, Luisa, Gabi, Thiago, Mateus, Hudson, Ludmila e Laiane que me acolheram com tanto carinho e admiração, compartilharam suas vidas comigo nesses últimos meses na Brasil Center Comunicações, me proporcionaram experiências únicas de vida, alegrando meus dias e me apoiando. Muito obrigada por tudo!

Aos atuais colegas de trabalho, Luiza, Samuel, Joelson, Júlio, Chico, Aloísio, Ronaldo e Maria, que me receberam de braços abertos e compartilham conhecimentos e experiências, sempre muito solícitos e dispostos a ajudar, sempre com muita alegria e respeito. Muito obrigada!

Aos professores do Departamento de Química da UFJF, por todo conhecimento transmitido e toda contribuição para minha formação. Muito obrigada!

Aos funcionários e técnicos do Departamento de Química da UFJF, em especial ao querido Fernando.

À CAPES, pela bolsa de estudos, CNPq, FAPEMIG, Rede Mineira de Química, UFJF, pelo apoio financeiro, sem o qual, mestrado e doutorado seriam quase que impossíveis de concretizar.

À UFJF, por ter me proporcionado essa experiência enorme de vida.

A todos que, de alguma forma, contribuíram e compartilham dessa conquista.

Sou imensamente grata!

RESUMO

A naringenina (NAR) é um importante flavonoide encontrado em frutas cítricas com amplas propriedades biológicas, sendo uma delas a atividade antiviral contra os vírus da dengue e Zika. Apesar do amplo espectro farmacológico, NAR exibe baixa biodisponibilidade, um problema que impede o prosseguimento com estudos clínicos. Para contornar esta limitação, a funcionalização do esqueleto flavanoídico da NAR poderia permitir modular as propriedades físico-químicas da estrutura e alcançar melhores propriedades biológicas. A inserção de grupos lipofílicos é capaz de melhorar a permeabilidade através da membrana celular e alcançar uma melhor resposta biológica, assim como grupos hidrofílicos podem aumentar a solubilidade no meio fisiológico. Dessa forma, a substituição das hidroxilas fenólicas da NAR por diferentes grupos funcionais pode delinear novos compostos candidatos a fármacos. No presente trabalho foram sintetizados 49 compostos, dentre eles alguns inéditos, a fim de aprimorar e potencializar a atividade biológica da NAR. Dentre os compostos sintetizados, foram preparados derivados mono e dialquilados, mono e diacilados, oxima, mono e di-hidroalquilados, mono e dialquilbromados e derivados 1,2,3- triazólicos. Os derivados alquilados e acilados foram submetidos a avaliação antitumoral, anti-trichomonas *vaginalis* e antiviral contra o vírus Zika. Os derivados alquilados da NAR apresentaram promissora atividade anti Zika, porém com alguma citotoxicidade presente para célula mamífera saudável.

Palavras-chave: Naringenina. Derivados da naringenina. Dengue. Zika. Atividade Antiviral. Atividade antitumoral. 1,2,3-Triazóis.

ABSTRACT

Naringenin (NAR) is an important flavonoid found in citrus fruits with broad biological properties, one of which is antiviral activity against dengue and Zika viruses. Despite its broad pharmacological spectrum, NAR exhibits poor bioavailability, a problem that prevents further clinical studies. To overcome this limitation, the functionalization of the flavonoid skeleton of NAR could modulate the physicochemical properties of the structure and achieve better biological properties. The insertion of lipophilic groups is able to improve permeability through the cell membrane and achieve a better biological response, as well as hydrophilic groups can increase solubility in the physiological environment. Thus, the replacement of NAR phenolic hydroxyls by different functional groups can delineate new drug candidate compounds. In the present work, 49 compounds were synthesized, among them some unpublished ones, in order to improve and potentiate the biological activity of NAR. Among the synthesized compounds, mono and dialkylated, mono and diacylated derivatives, oxime, mono and dihydroxyalkylated, mono and dialkyl brominated and 1,2,3-triazole derivatives were prepared. The alkylated and acylated derivatives underwent antitumor, anti-trichomonas *vaginalis* and antiviral evaluation against the Zika virus. NAR alkylated derivatives showed promising anti Zika activity, but with some cytotoxicity present for healthy mammalian cells.

Keywords: Naringenin. Naringenin derivatives. Dengue. Zika. Antiviral Activity. Antitumor activity. 1,2,3-Triazoles.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de transmissão da dengue.	24
Figura 2. Ciclo de vida <i>Aedes aegypti</i>	25
Figura 3. Organização genômica dos flavivírus.	26
Figura 4. Estrutura básica dos flavonoides e sua numeração.	29
Figura 5. Estrutura dos flavonoides, iso-, neo- e biflavonoides.	31
Figura 6. Estrutura química das subclasses dos flavonoides.	32
Figura 7. Estrutura do <i>O</i> -heterosídeo rutina e sua aglicona, quercetina.	33
Figura 8. Estrutura da NAR e seu heterosídeo, naringina.	33
Figura 9. Estrutura da NAR e seus confôrmeros C1 e C2.	34
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz) do composto 10.	43
Figura 11. Espectro de ^{13}C (acetona- d_6 , 125 MHz) do composto 10.	44
Figura 12. Expansão do mapa de correlação ^1H - ^1H , NOESY, para o composto 10.	45
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 11.	46
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 11.	47
Figura 15. Espectro de IV dos derivados mono (10) e diacilados (11) da NAR.	48
Figura 16. Expansão do mapa de correlação ^1H - ^1H , NOESY, do composto 11.	49
Figura 17. Expansão do mapa de correlação ^1H - ^1H , NOESY do composto 15a.	50
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 22.	52
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 22.	53
Figura 20. Expansão do mapa de contornos HMBC ^1H - ^{13}C para o composto 22.	54
Figura 21. Expansão do mapa de correlação NOESY ^1H - ^1H para o composto 22.	54
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 29.	59
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) do composto 29.	60
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) do composto 62.	63
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz) para o composto 62.	64
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) do composto 62a.	65
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz) do composto 62a.	66
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 68.	76
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 68.	77
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) do composto 69.	79
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz) do composto 69.	79
Figura 32. Esqueleto triazólico e sua respectiva numeração.	80

Figura 33. Derivados 1,2,3-triazólicos da NAR almejados.....	82
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 70.....	84
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 70.....	84
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) do composto 72.	88
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) do composto 72.	88
Figura 38. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 79.	89
Figura 39. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 79.	90
Figura 40. Ensaio de citotoxicidade em formas trofozoítas de <i>T. vaginalis</i> para os derivados alquilados e acilados da naringenina	99
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 2.....	158
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 2.....	158
Figura 43. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) do composto 2.....	159
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 3.....	159
Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 3.....	160
Figura 46. Mapa de contorno COSY (CDCl_3) do composto 3	160
Figura 47. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) do composto 3.....	161
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 4.....	161
Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 4.....	162
Figura 50. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) composto 4.....	162
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 5.....	163
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 5.....	163
Figura 53. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) composto 5.....	164
Figura 54. Mapa de contorno COSY (CDCl_3) composto 5.	164
Figura 55. Mapa de contorno HSQC (CDCl_3) composto 5.	165
Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 6.....	165
Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 6.....	166
Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 7.....	166
Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 7.....	167
Figura 60. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) composto 7.....	167
Figura 61. Mapa de contorno COSY (CDCl_3) composto 7.	168
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 8.....	168
Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 8.....	169
Figura 64. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) composto 8.....	169
Figura 65. Mapa de contorno COSY (CDCl_3) composto 8.	170

Figura 66. Mapa de contorno HSQC (CDCl ₃) composto 8.	170
Figura 67. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 9.....	171
Figura 68. Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) composto 9.....	171
Figura 69. Mapa de contorno COSY (CDCl ₃) composto 9.	172
Figura 70. Espectro de RMN de ¹ H (Acetona- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) composto 10.....	172
Figura 71. Espectro de RMN de ¹³ C (Acetona- <i>d</i> ₆ , 125 MHz) composto 10.....	173
Figura 72. Espectro de RMN DEPT 135 (Acetona- <i>d</i> ₆ , 125 MHz) composto 10.....	173
Figura 73. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 11.....	174
Figura 74. Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) composto 11.....	174
Figura 75. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl ₃) composto 11.....	175
Figura 76. Mapa de contorno HSQC (CDCl ₃) composto 11.	175
Figura 77. Mapa de contorno HMBC (CDCl ₃) composto 11	176
Figura 78. Mapa de contorno NOESY (CDCl ₃) composto 11.	176
Figura 79. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 12.....	177
Figura 80. Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) composto 12.....	177
Figura 81. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 13.....	178
Figura 82. Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) composto 13.....	178
Figura 83. Espectro de RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) composto 15a.....	179
Figura 84. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) composto 15a.....	179
Figura 85. Expansão Mapa de contorno HSQC (DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 15a.....	180
Figura 86. Mapa de contorno HMBC (DMSO- <i>d</i> ₆) composto 15a.	180
Figura 87. Mapa de contorno NOESY (DMSO- <i>d</i> ₆) composto 15a.	181
Figura 88. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 15.....	181
Figura 89. Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) composto 15.....	182
Figura 90. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl ₃) composto 15.....	182
Figura 91. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 17.....	183
Figura 92. Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) composto 17.....	183
Figura 93. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 19.....	184
Figura 94. Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) composto 19.....	184
Figura 95. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl ₃) composto 19.....	185
Figura 96. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 22.....	185
Figura 97. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) composto 22.....	186
Figura 98. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl ₃) composto 22.....	186
Figura 99. Mapa de contorno COSY (CDCl ₃) composto 22.	187

Figura 100. Mapa de contorno HMBC (CDCl ₃) composto 22.....	187
Figura 101. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 23.....	188
Figura 102. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) composto 23.....	188
Figura 103. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl ₃) composto 23.....	189
Figura 104. Espectro de RMN de ¹ H (Acetona- <i>d</i> 6, 500 MHz) composto 24.....	189
Figura 105. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, Acetona- <i>d</i> 6) composto 24.....	190
Figura 106. Espectro de RMN de ¹ H (Acetona- <i>d</i> 6, 500 MHz) composto 25.....	190
Figura 107. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, Acetona- <i>d</i> 6) composto 25.....	191
Figura 108. Espectro de RMN de ¹ H (Acetona- <i>d</i> 6, 500 MHz) composto 26.....	191
Figura 109. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, Acetona- <i>d</i> 6) composto 26.....	192
Figura 110. Mapa de contorno COSY (Acetona- <i>d</i> 6) composto 26.	192
Figura 111. Espectro de RMN de ¹ H (Acetona- <i>d</i> 6, 500 MHz) composto 27.....	193
Figura 112. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, Acetona- <i>d</i> 6) composto 27.....	193
Figura 113. Mapa de contorno COSY (Acetona- <i>d</i> 6) composto 27.	194
Figura 114. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 28.....	194
Figura 115. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) composto 28.....	195
Figura 116. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 29.....	195
Figura 117. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) composto 29.....	196
Figura 118. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl ₃) composto 29.....	196
Figura 119. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 36.....	197
Figura 120. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) composto 36.....	197
Figura 121. Mapa de contorno COSY (CDCl ₃) composto 36.	198
Figura 122. Mapa de contorno HSQC (CDCl ₃) composto 36.	198
Figura 123. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 37.....	199
Figura 124. Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) composto 37.....	199
Figura 125. Espectro de RMN de ¹ H (Metanol- <i>d</i> 4, 500 MHz) composto 62.....	200
Figura 126. Espectro de RMN de ¹³ C (Metanol- <i>d</i> 4, 125 MHz) composto 62.....	200
Figura 127. Espectro de RMN de ¹ H (Metanol- <i>d</i> 4, 500 MHz) composto 62a.....	201
Figura 128. Espectro de RMN de ¹³ C (Metanol- <i>d</i> 4, 125 MHz) composto 62a.....	201
Figura 129. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 68.....	202
Figura 130. Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) composto 68.....	202
Figura 131. Mapa de contorno COSY (CDCl ₃) composto 68.	203
Figura 132. Mapa de contorno HSQC (CDCl ₃) composto 68.	203
Figura 133. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) composto 68a.....	204

Figura 134. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 68a.....	204
Figura 135. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 125 MHz) composto 69.....	205
Figura 136. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz) composto 69.....	205
Figura 137. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 70.....	206
Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 70.....	206
Figura 139. Espectro de RMN DEPT 135 (CDCl_3 , 125 MHz) composto 70.....	207
Figura 140. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 70a.....	207
Figura 141. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 70a.....	208
Figura 142. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 72.....	208
Figura 143. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz) composto 72.	209
Figura 144. Mapa de contorno COSY ($\text{DMSO-}d_6$) composto 72.....	209
Figura 145. Mapa de contorno NOESY ($\text{DMSO-}d_6$) composto 72.	210
Figura 146. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 72.....	210
Figura 147. Mapa de contorno HSQC ($\text{DMSO-}d_6$) composto 72.....	211
Figura 148. Mapa de contorno HMBC ($\text{DMSO-}d_6$) composto 72.....	211
Figura 149. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 73.....	212
Figura 150. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 73.....	212
Figura 151. Espectro de RMN DEPT 135 (CDCl_3 , 125 MHz) composto 73.....	213
Figura 152. Mapa de contorno COSY (CDCl_3) composto 73.	213
Figura 153. Mapa de contorno HSQC (CDCl_3) composto 73.	214
Figura 154. Mapa de contorno HMBC (CDCl_3) composto 73.....	214
Figura 155. Mapa de contorno NOESY (CDCl_3) composto 73.	215
Figura 156. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 74.....	215
Figura 157. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 74.....	216
Figura 158. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) composto 75.....	216
Figura 159. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz) composto 75.....	217
Figura 160. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) composto 76.....	217
Figura 161. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz) composto 76.....	218
Figura 162. Espectro de RMN DEPT 135 ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz) composto 76.....	218
Figura 163. Mapa de contorno COZY ($\text{DMSO-}d_6$) composto 76.....	219
Figura 164. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 77.....	219
Figura 165. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 77.....	220
Figura 166. Espectro de RMN DEPT 135 (CDCl_3 , 125 MHz) composto 77.....	220
Figura 167. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 78.....	221

Figura 168. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 79.....	221
Figura 169. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 79.....	222
Figura 170. Espectro de RMN DEPT 135 (CDCl_3 , 125 MHz) composto 79.....	222
Figura 171. Mapa de contorno COSY (CDCl_3 , 125 MHz) composto 79.....	223
Figura 172. Mapa de contorno HSQC (CDCl_3 , 125 MHz) composto 79.	223
Figura 173. Mapa de contorno NOESY (CDCl_3) composto 79.	224
Figura 174. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 36.....	224
Figura 175. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 36.....	225
Figura 176. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 36'.	225
Figura 177. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 36'.	226
Figura 178. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 37.....	226
Figura 179. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 37.....	227
Figura 180. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 37'.	227
Figura 181. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 37'.	228
Figura 182. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 71.....	228
Figura 183. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 71.....	229
Figura 184. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 71'.	229
Figura 185. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 71'.	230
Figura 186. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto K.....	230
Figura 187. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto K.....	231
Figura 188. Espectro de massas do composto 62.	232
Figura 189. Espectro de massas do composto 62a.	232
Figura 190. Espectro de massas do composto 69.	233
Figura 191. Espectro de massas do composto 70.	233
Figura 192. Espectro de massas do composto 70a.	234
Figura 193. Espectro de massas do composto 72.	234
Figura 194. Espectro de massas do composto 73.	235
Figura 195. Espectro de massas do composto 74.	235
Figura 196. Espectro de massas do composto 75.	236
Figura 197. Espectro de massas do composto 76.	236
Figura 198. Espectro de massas do composto 77.	237
Figura 199. Espectro de massas do composto 79.	237
Figura 200. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) da Naringenina.	238
Figura 201. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 2.	238

Figura 202. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 4.	239
Figura 203. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 5.	239
Figura 204. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 6.	240
Figura 205. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 7.	240
Figura 206. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 8.	241
Figura 207. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 9.	241
Figura 208. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 10.	242
Figura 209. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 11.	242
Figura 210. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 12.	243
Figura 211. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 13.	243
Figura 212. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 15.	244
Figura 213. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 15a.	244
Figura 214. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 22.	245
Figura 215. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 23.	245
Figura 216. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 24.	246
Figura 217. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 25.	246
Figura 218. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 26.	247
Figura 219. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 27.	247
Figura 220. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 28.	248
Figura 221. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 62a.	248
Figura 222. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 70.	249
Figura 223. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 70a.	249
Figura 224. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 72.	250
Figura 225. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 73.	250
Figura 226. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 74.	251
Figura 227. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 75.	251
Figura 228. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 76.	252
Figura 229. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 77.	252
Figura 230. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 78.	253
Figura 231. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 79.	253
Figura 232. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 36'.	254
Figura 233. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 71.	254
Figura 234. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 37.	255
Figura 235. Espectro de IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 37'.	255

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação esquemática simplificada da biossíntese de flavonoides.	30
Esquema 2. Plano de síntese dos derivados acilados 2-21 da NAR.	38
Esquema 3. Plano de síntese dos derivados alquilados 22-35.	39
Esquema 4. Plano de síntese dos derivados heterosídicos 38-45 da NAR.	39
Esquema 5. Plano de síntese do derivado epóxido 46.	40
Esquema 6. Plano de síntese dos derivados <i>N</i> -alquilados 47-61.	40
Esquema 7. Síntese dos derivados acilados 2-13, 15, 17 e 19.	42
Esquema 8. Síntese dos derivados alquilados 22-28.	51
Esquema 9. Proposta de mecanismo para formação dos derivados alquilados da NAR.	55
Esquema 10. Proposta de mecanismo para a formação dos derivados acilados da NAR.	56
Esquema 11. Deslocalização eletrônica envolvida nas hidroxilas 7-OH e 4'-OH.	56
Esquema 12. Esquema geral da reação de isomerização da NAR ao chalconato (Ch).	57
Esquema 13. Plano de síntese de derivados hidroxialquilados da NAR.	62
Esquema 14. Síntese dos derivados 62 e 62a.	63
Esquema 15. Síntese de iodetos hidroxilados.	67
Esquema 16. Tentativa de síntese de iodetos 2-hidroxialquilados.	67
Esquema 17. Síntese de mesilatos 2- ou 8-hidroxialquilados.	68
Esquema 18. Tentativa de síntese dos derivados éteres hidroxialquilados.	69
Esquema 19. Formação de epóxido via reação intramolecular de éter de Williamson.	69
Esquema 20. Síntese do iodeto de D-galactose 36.	70
Esquema 21. Síntese do composto 37.	71
Esquema 22. Tentativa de síntese dos derivados 38 e 39.	71
Esquema 23. Tentativas de síntese compostos 40 e 41.	73
Esquema 24. Tentativa de síntese do epóxido 46.	74
Esquema 25. Síntese dos derivados <i>O</i> -alquilbromados 68 e 68a.	75
Esquema 26. Síntese da oxima 69 derivada da naringenina.	78
Esquema 27. Cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen.	81
Esquema 28. Reação click ou CuAAC.	81
Esquema 29. Modelo catalítico proposto para o CuAAC envolvendo intermediário de cobre (I) dinuclear.	82
Esquema 30. Síntese dos derivados propargilados da NAR.	83
Esquema 31. Síntese das azidas alquiladas.	85

Esquema 32. Síntese das azidas de carboidratos.	86
Esquema 33. Síntese de derivados 1,2,3-triazólicos da NAR.	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Constantes de dissociação ácida, pKa, da NAR.	35
Tabela 2. Valores de CI ₅₀ e índice de seletividade (IS) da NAR contra os vírus DENV1-4 e ZIKV.....	36
Tabela 3. Tentativas de síntese dos derivados dialquilados.	58
Tabela 4. Tentativas de síntese dos derivados éteres hidroalquilados.....	69
Tabela 5. Tentativas de síntese dos derivados glicosilados da naringenina.	72
Tabela 6. Tentativas de síntese do derivado epóxido 46.	75
Tabela 7. Valores de CI ₅₀ para os derivados da naringenina contra as células tumorais 4T1 e B16F0 e a célula normal BHK21.	92

LISTA DE SIGLAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em camada de sílica
CIM	Concentração Inibitória Mínima
COSY	^1H - ^1H Correlation Spectroscopy
CuAAC	<i>Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i> - cicloadição azida-alcino catalisada por Cu(I)
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsufóxido
EAE	Encefalomielite Autoimune Experimental
F.F.	Faixa de Fusão
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
F.M.	Fórmula Molecular
FT-IR-ATR	Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier e módulo de reflexão total atenuada
h	Hora
HMQC	H eteronuclear M ultiple- Q uantum C orrelation
Hz	Hertz
IV	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho
CI₅₀	Concentração Inibitória de 50% da viabilidade celular
IS	Índice de seletividade
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete
M.M.	Massa Molar
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
MO	Micro-ondas
Mmol	Milimol
NaAsc	Ascorbato de sódio
OMS	Organização Mundial de Saúde
p-	<i>Para</i>
pKa	Constante de dissociação ácida
ppm	Partes por milhão
Py	Piridina
qui	Quinteto
Rdt.	Rendimento
Rf	Fator de retenção
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
S_N2	Substituição Nucleofílica Bimolecular
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
td	Triplete de dupletos
NEt₃	Trietilamina

THF
TMS
μM
δ
UV-VIS

Tetraidrofurano
Tetrametilsilano
Micromolar
Deslocamento químico
Ultravioleta – Visível

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	23
1.1	DENGUE.....	23
1.1.1	Transmissão.....	24
1.1.2	Aspectos gerais e biológicos dos <i>flavivirus</i>	25
1.1.3	Prevenção.....	26
1.2	PRODUTOS NATURAIS	27
1.2.1	Flavonoides.....	28
1.2.2	Biossíntese dos flavonoides.....	29
1.2.3	Classificação dos flavonoides.....	30
1.3	NARINGENINA	33
1.3.1	Propriedades biológicas da NAR.....	35
2	OBJETIVOS.....	37
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	37
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	37
3	PLANO DE SINTESE	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ÉSTERES ALQUILADOS 2-21 DA NARINGENINA	41
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ALQUILADOS 22-35	51
4.3	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS HIDROXIALQUILADOS DA NAR.....	62
4.4	SÍNTESE DE IODETOS HIDROXILADOS (PARTINDO-SE DE DIÓIS TERMINAIS).....	66
4.5	TENTATIVA DE SÍNTESE DE IODETOS 2-HIDROXIALQUILADOS.....	67
4.6	SÍNTESE DE MESILATOS 2-HIDROXIALQUILADOS.....	68
4.7	TENTATIVA DE SÍNTESE DE DERIVADOS HIDROXIALQUILADOS DA NAR.....	68
4.8	SÍNTESE DO IODETO DE D-GALACTOSE 36 E D-GLICOPIRANOSÍDEO DE METILA 37	70
4.9	TENTATIVA DE SÍNTESE DOS DERIVADOS HETEROSÍDICOS DA NARINGENINA 38-41	71
4.10	TENTATIVA DE SÍNTESE DO DERIVADO EPÓXIDO DA NARINGENINA 46.....	73
4.11	SÍNTESE DE DERIVADOS <i>O</i> -ALQUILBROMADOS DA NAR.....	75
4.12	SÍNTESE DE OXIMA DA NAR	77
5	TRIAZÓIS	80
5.1	SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DA NAR.	82
6	AVALIAÇÃO BIOLÓGICA	91

6.1	ATIVIDADE CITOTÓXICA	91
6.2	ATIVIDADE ANTIVIRAL.....	94
6.3	AVALIAÇÃO ANTI-TRICHOMONAS VAGINALIS.....	98
7	PARTE EXPERIMENTAL.....	100
7.1	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS 7-O-ALQUILADOS 22-28	101
7.2	PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO DERIVADO 7,4'-O-ALQUILADO 29.....	105
7.3	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS 62 E 62a ...	106
7.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS 4'-O E 7,4'-O-ACILADOS 2-13, 15, 17 E 19	107
7.5	PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO DERIVADO 7-O-ACILADO 15a....	116
7.6	PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DOS DERIVADOS O-ALQUILBROMADOS 68 E 68a.....	116
7.7	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DA OXIMA 69	118
7.8	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS 70 E 70a..	119
7.9	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS 72-79.....	120
7.10	SINTESE 1,2:3,4-DI-O-ISOPROPILIDENO-A-D-GALACTOPIRANOSE 36a ..	125
7.11	SINTESE DO IODETO DE D-GALACTOSE 36	125
7.12	SINTESE DO IODETO DE D-GLICOPIRANOSÍDEO DE METILA 37	126
7.13	SINTESE DO IODETO DE D-RIBOSE 71	127
7.14	SINTESE DAS AZIDAS 36', 37' E 71'	128
8	CONCLUSÃO.....	142
	REFERÊNCIAS	144
	ANEXO – Relação dos compostos preparados neste trabalho.....	152
	APÊNDICE – Espectros de RMN, massas e IV.....	158

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho aborda a síntese de compostos derivados de produtos naturais, mais especificamente da NAR, um flavonoide de grande importância biológica por exibir diversas propriedades farmacológicas e importância sintética, por ser o precursor de outros vários flavonoides.

As modificações na estrutura da NAR visa aprimorar suas propriedades biológicas como antiviral, contra os vírus da dengue e Zika; antitumoral e, adicionalmente, outras potenciais atividades.

Dessa forma, serão abordados a seguir tópicos sobre os principais temas de importância deste trabalho, sendo eles relacionados às doenças causadas pelos vírus da dengue e Zika, produtos naturais, flavonoides em geral e à naringenina.

1.1 DENGUE

A Dengue é uma doença viral aguda, que compreende atualmente uma das doenças tropicais negligenciadas mais importantes do mundo (GUZMAN *et al.*, 2016) e a doença transmitida por mosquitos de mais rápida disseminação (FRABASILE *et al.*, 2017; SCOTT, 2016). Segundo a Organização mundial da saúde (OMS), nas últimas décadas, com o aumento da expansão geográfica para novos países, e do urbano para o rural, a incidência da doença aumentou 30 vezes. Estima-se que cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivam em áreas endêmicas de dengue, como países tropicais e subtropicais, sendo estimada também a ocorrência de 390 milhões de casos da doença por ano (HUI *et al.*, 2023) (BHATT *et al.*, 2013; SAÚDE, 2009).

O aspecto clínico da doença varia de uma infecção leve até formas mais graves. A forma leve da doença, conhecida como dengue clássica, abrange 95% dos casos apresentando sintomas desagradáveis como febre alta, dores musculares e nas articulações, náusea, vômito, entre outros. Já as formas mais graves, como a febre hemorrágica ou dengue grave, a qual representa 5% dos casos, apresenta sintomas como vazamento plasmático e sangramento graves ou falência de órgãos (BEHNAM *et al.*, 2016; ONG *et al.*, 2019; SÁNCHEZ *et al.*, 2000).

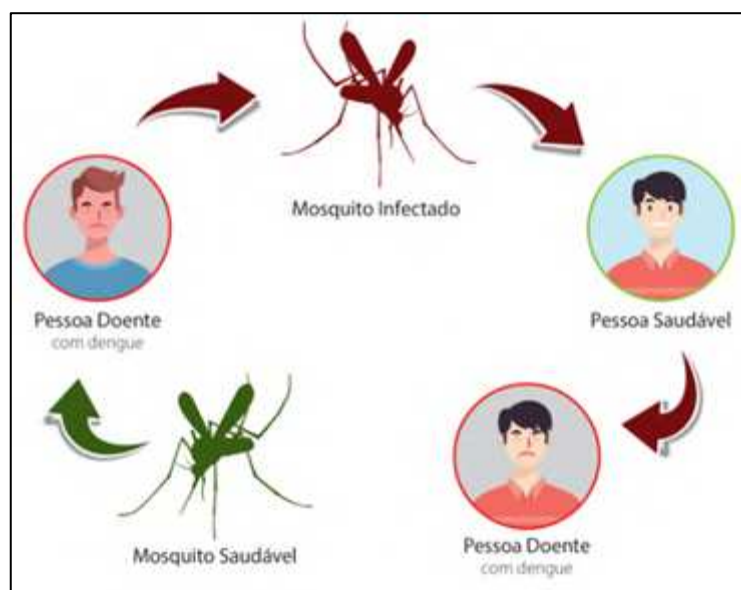
1.1.1 Transmissão

A dengue é uma arbovirose, ou seja, uma doença transmitida a humanos através da picada de insetos hematófagos como mosquitos, chamados de vetores. Os principais vetores da doença são mosquitos do gênero *Aedes aegypti* e, em menor ocorrência, os mosquitos do gênero *Aedes albopictus* (BEHNAM *et al.*, 2016) quando infectados pelo vírus dengue (DENV) e, aptos a infectar, ou seja, após a disseminação do vírus no organismo do inseto, que compreende um período de 10 a 12 dias após o mosquito ter picado uma pessoa infectada (FIOCRUZ).

A transmissão do vírus ocorre através da picada das fêmeas do mosquito a um indivíduo através do processo de hematofagia, que consiste em sugar o sangue da pessoa e utilizá-lo para o desenvolvimento dos ovos. Ao mesmo tempo em que faz a sucção do sangue, a fêmea do mosquito cospe saliva na corrente sanguínea do hospedeiro, sendo esse o momento em que o vírus é injetado (FIOCRUZ).

Uma vez infectados pelo vírus, os seres humanos tornam-se reservatórios de mais vírus originados durante a replicação viral no hospedeiro, além de atuarem como fonte do vírus para mosquitos não infectados. (FRABASILE *et al.*, 2017; QADIR *et al.*, 2015; ZANELLO *et al.*, 2015). Na figura 1 está ilustrado como ocorre o ciclo de transmissão da dengue.

Figura 1. Ciclo de transmissão da dengue.

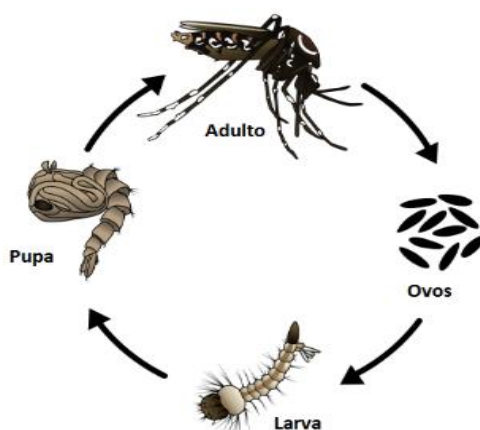


Fonte: Vigilância Ambiental em Saúde - Dengue / site Prefeitura de Botucatu, disponível em <https://www.botucatu.sp.gov.br/dengue>. Acessado em 3 nov. 2022.

Cerca de 1500 mosquitos podem ser gerados durante a vida de uma única fêmea, favorecendo a disseminação da dengue entre outras doenças arbovirais. Os principais meios de proliferação do mosquito *Aedes aegypti* são os criadouros, locais que contém água limpa e parada. Caixas d'água, vasos de plantas, garrafas, galões, entre outros, são locais onde as fêmeas depositam seus ovos para o desenvolvimento. Os ovos, entretanto, também conseguem sobreviver em recipientes secos, pois logo após a postura alcançam rápida resistência ao ressecamento, podendo ficar sem água até 450 dias, favorecendo a disseminação do mosquito (FIOCRUZ, 2016).

O ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti* compreende quatro etapas: ovo, larva, pupa e forma adulta (**Figura 2**), com duração de 7 a 10 dias até adquirir a forma adulta. (IOC/Fiocruz, 2019).

Figura 2. Ciclo de vida *Aedes aegypti*.



Fonte: Como é o ciclo de vida do mosquito 'Aedes aegypti'? - Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz). Disponível em <https://portal.fiocruz.br/pergunta/como-e-o-ciclo-de-vida-do-mosquito-aedes-aegypti> Acessado em 3 nov. 2022.

1.1.2 Aspectos gerais e biológicos dos *flavivirus*

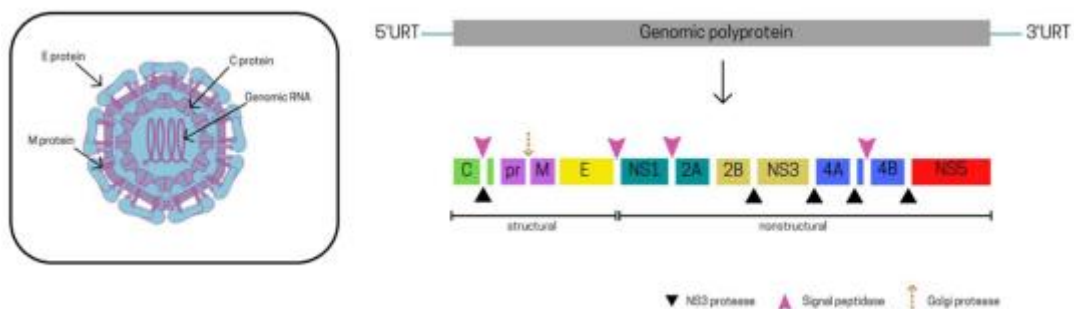
DENV é um RNA de cadeia simples (ONG et al., 2019) e compreende quatro sorotipos diferentes, sendo eles DENV-1, -2, -3 e -4, relacionados geneticamente (GUZMAN et al., 2016; SCOTT et al., 2016), tendo estes, a capacidade de causar a mesma doença em seres humanos (BARROWS et al., 2018; ZANELLO et al., 2015).

DENV é um arbovírus pertencente ao gênero *Flavivirus*, o maior gênero da família de vírus Flaviviridae, compreendendo mais de 70 vírus com características comuns como dimensão, estrutura e material genético (SOUSA et al., 2021), e que vem causando doenças graves e mortalidade em seres humanos e animais (LU & GONG, 2017; MIORIN et al.,

2016). Infecções causadas por *flavivirus* são as mais predominantes no mundo devido à capacidade de infectar mais pessoas do que qualquer outro gênero, embora sejam pouco priorizadas em relação a outras doenças virais, principalmente por afetarem países em desenvolvimento (RYU, 2017).

Os flavivírus possuem tamanho médio de 40 a 60 nm de diâmetro, são constituídos de um capsídeo proteico (C) com simetria icosaédrica, envolvidos por um envelope lipídico, derivado da célula hospedeira, onde estão ancoradas proteínas de membrana (M) e glicoproteínas virais de superfície. O genoma dos flavivírus é formado por RNA e possui uma única sequência aberta de leitura (open reading frame – ORF) em que codifica uma grande poliproteína que posteriormente é clivada por proteases celulares e virais em três proteínas estruturais: proteína C do capsídeo, proteína do envelope pré-M (precursora de M) e a proteína E. Além destas, o genoma codifica também sete proteínas não estruturais: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5, que desempenham funções reguladoras e de expressão do vírus, como replicação, virulência e patogenicidade (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014) (**Figura 3**).

Figura 3. Organização genômica dos flavivírus.



Fonte: Adaptado de SOUSA et al., 2021.

1.1.3 Prevenção

O desenvolvimento de vacinas eficazes para a prevenção da dengue conta com vários desafios. Dentre eles, a necessidade de fornecer imunidade simultânea frente a todos os sorotipos, uma vez que infecções primárias causadas por um dos sorotipos de DENV resultam na produção de anticorpos específicos para o qual foi infectado. Além disso, infecções subsequentes por outro sorotipo de DENV estão associadas ao desenvolvimento da doença na sua forma mais grave (artigo Carol). A Dengvaxia (CYD-TDV), tetravalente, é atualmente a única vacina aprovada para prevenção da dengue em populações endêmicas (SCOTT, 2016;

HUI et al., 2023). No entanto, alguns critérios sobre segurança e eficácia exigiram reconsideração após excessos de hospitalizações por dengue em crianças vacinadas na fase 3 do estudo (HADINEGORO et al., 2015; SRIDHAR et al., 2018).

Além da vacina, não existem medicamentos específicos para o tratamento da dengue, sendo aconselhado somente repouso, hidratação e uso de analgésicos não esteroidais (TEIXEIRA *et al.*, 2014). Dessa forma, devido à grande quantidade de indivíduos infectados e a falta de terapias específicas, é evidente a busca e a necessidade em desenvolver fármacos para o combate à dengue (ONG et al., 2019).

Nesse contexto, produtos naturais provenientes de plantas continuam sendo fonte e alternativa importantes para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos antivirais (THIRUMURUGAN *et al.*, 2018), ganhando cada vez mais espaço pelo fato de apresentarem poucos ou falta de efeitos adversos (PAULO et al., 2019; TEIXEIRA et al., 2014). A medicina tradicional é utilizada como recurso terapêutico pela maioria da população de alguns países africanos e asiáticos em razão da situação econômica e geográfica (TEIXEIRA *et al.*, 2014). No Brasil, o uso de plantas medicinais e seus derivados constitui um dos principais recursos utilizados pela população na atenção primária à saúde (SOUSA *et al.*, 2021).

1.2 PRODUTOS NATURAIS

Os produtos naturais representam uma ampla e heterogênea família de substâncias químicas, provindas de processos bioquímicos (metabolismo) de organismos vivos e que, frequentemente, apresentam algum tipo de atividade biológica (KATZ; BALTZ, 2016; THIRUMURUGAN et al., 2018). Essas substâncias são encontradas na natureza como metabólitos secundários e são provindos de bactérias, fungos, vegetais e animais marinhos (KATZ; BALTZ, 2016). Atualmente, são conhecidos mais de 2.140.000 metabólitos secundários classificados de acordo com sua estrutura, função e biossíntese (THIRUMURUGAN et al., 2018).

Os metabólitos secundários, diferentemente dos metabólitos primários, que são unidades fundamentais a toda matéria viva em sua manutenção e hereditariedade, não são essenciais para o crescimento de seus organismos produtores. Entretanto, desempenham um papel muito importante na proteção e defesa desses organismos, conferindo vantagens para sua sobrevivência, adaptação, perpetuação da espécie, entre outros (SIMOES, 2004; THIRUMURUGAN et al., 2018; KATZ; BALTZ, 2016).

Metabólitos secundários provenientes de plantas e vegetais são espécies de grande interesse econômico e importantes em várias áreas da ciência. Na área farmacêutica atuam

como antibióticos, antitumorais, imunomoduladores, inibidores de enzimas, entre outros. Na área alimentar atuam como pigmentos e nutracêuticos. Na agrônômica, como inseticidas e pesticidas. Além disso, atuam também na cosmetologia e perfumaria. (SIMOES, 2004; THIRUMURUGAN et al., 2018; PINTO et al., 2002).

1.2.1 Flavonoides

As plantas possuem alta capacidade biossintética de metabólitos secundários, tanto em quantidade quanto em variedade numa mesma espécie (SIMOES, 2004). Dentre eles, destacam-se os flavonoides, compreendendo o maior e importante grupo de metabólitos secundários encontrados em plantas, vegetais, sementes, frutas, especiarias, folhas, flores, entre outros, com mais de 10.000 substâncias isoladas e identificadas (ULLAH *et al.*, 2020).

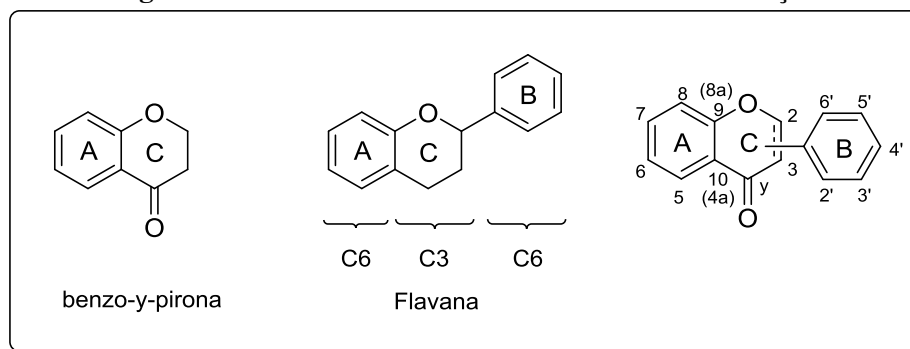
A presença de flavonoides nas plantas representam importantes funções: proteção contra insetos e micro-organismos patogênicos (fungos, bactérias e vírus); proteção contra a radiação ultravioleta; função antioxidante; atração de insetos para a polinização devido à sua coloração (ULLAH et al., 2020; SIMOES, 2004); atuam em resposta a fatores internos e externos, como frio e calor (HARBORNE; WILLIAMS, 2000), além de conferir valor medicinal à planta. Nesse quesito, vários flavonoides são aceitos como agentes terapêuticos, apresentando inúmeras propriedades biológicas, dentre elas, anticâncer, antiviral, antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, entre outras. (AHAMD et al., 2015; TAPAS; SAKARKAR; KAKDE, 2008).

Os flavonoides constituem componentes importantes da dieta humana, podendo ser ingeridos até dois gramas por dia dependendo do consumo de vegetais e frutas (HAVSTEEN, 2002; JR; VICENTINI; BARACAT, 2012). Em alguns países, os flavonoides são utilizados como suplementos alimentares, evidenciando que essas moléculas normalmente não são tóxicas para uso humano. Além da baixa toxicidade em células animais (CATANEO et al., 2021; HAVSTEEN, 2002), estudos epidemiológicos têm mostrado que o consumo de flavonoides favorece a diminuição de doenças degenerativas crônicas como doenças cardiovasculares, diabetes, osteoporose, câncer, insuficiência renal e hepática (PANDEY; RIZVI, 2009).

Estruturalmente, os flavonoides constituem um conjunto de compostos fenólicos que derivam da benzo- γ -pirona (HODEK; TREFIL; STIBOROVA, 2002) e apresentam um núcleo comum, flavânico, de estrutura básica, C₆-C₃-C₆, formado por 15 átomos de carbono. Este núcleo consiste em dois anéis aromáticos, A e B, conectados por um anel heterocíclico de seis membros chamado de C (**Figura 4**) (ZAKARYAN et al., 2017; OLIVEIRA; ESPESCHIT;

PELUZIO, 2006; SIMOES, 2004). A numeração dos átomos de carbono presentes nos anéis A e C é feita com números ordinários e, no anel B, com números ordinários seguidos por uma linha (‘), como pode ser observado na figura 4. A numeração 8a e 4a também pode ser encontrada, de forma equivalente, para designar os átomos de carbono 9 e 10, respectivamente (SIMOES, 2004).

Figura 4. Estrutura básica dos flavonoides e sua numeração.

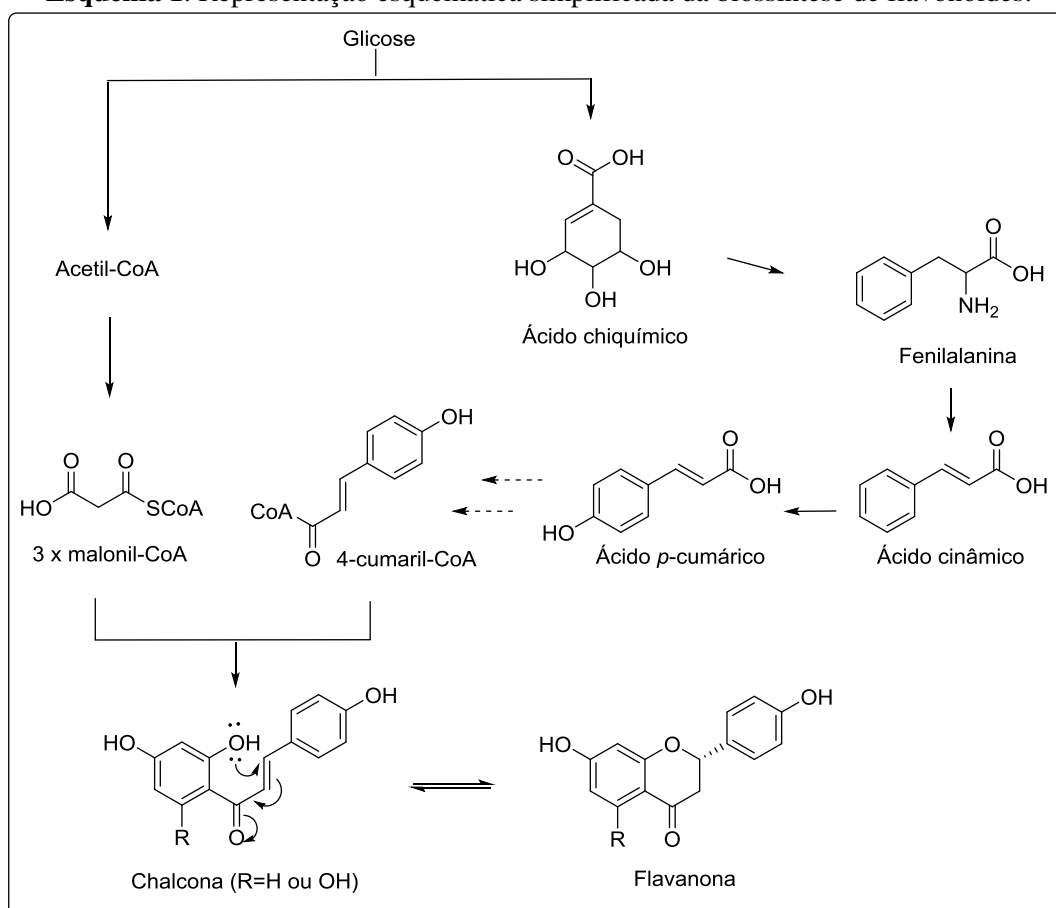


Fonte: elaborada pela própria autora, baseado em WALT; TERRE'BLANCHE, 2018).

1.2.2 Biossíntese dos flavonoides

Os flavonoides derivam da combinação de duas rotas biossintéticas: a do ácido chiquímico e a do acetato, ambos resultantes do metabolismo da glicose. Através do ácido chiquímico é produzida a fenilalanina, precursora do ácido cinâmico que, por sua vez, é precursor da maioria dos compostos aromáticos denominados fenilpropanoides, como o ácido cumárico. O ácido cumárico, por sua vez, é responsável pela formação de um dos anéis aromáticos (B) e pela cadeia alquílica, de três carbonos, presentes na estrutura dos flavonoides. O anel A é resultante da rota biossintética do acetato, que produz um intermediário reativo acetil-tio-coenzima A (acetil-SCoA ou acetil-CoA), precursor de inúmeras substâncias, como o derivado malonil-CoA (**Esquema 1**).

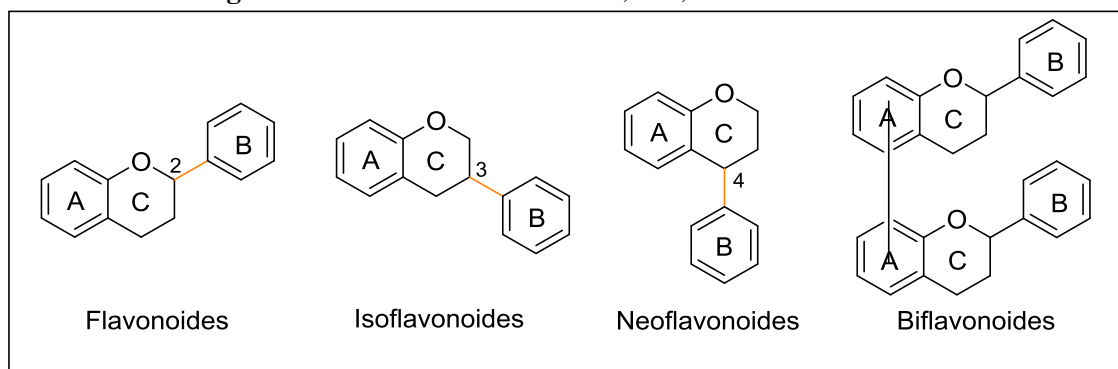
A junção do derivado 4-cumaril-CoA, obtido através da rota biossintética do ácido chiquímico, com três moléculas do derivado malonil-CoA, obtida através do intermediário acetil-CoA, resulta no precursor comum dos flavonoides, a chalcona, que através de uma reação nucleofílica do tipo Michael forma o anel heterocíclico de seis membros C do esqueleto flavonoídico (SIMÕES, 2014; DEWICK), levando à formação de seu isômero flavanona (**Esquema 1**).

Esquema 1. Representação esquemática simplificada da biossíntese de flavonoides.

Fonte: elaborada pela própria autora, baseada em SIMOES, 2014 e DEWICK.

1.2.3 Classificação dos flavonoides

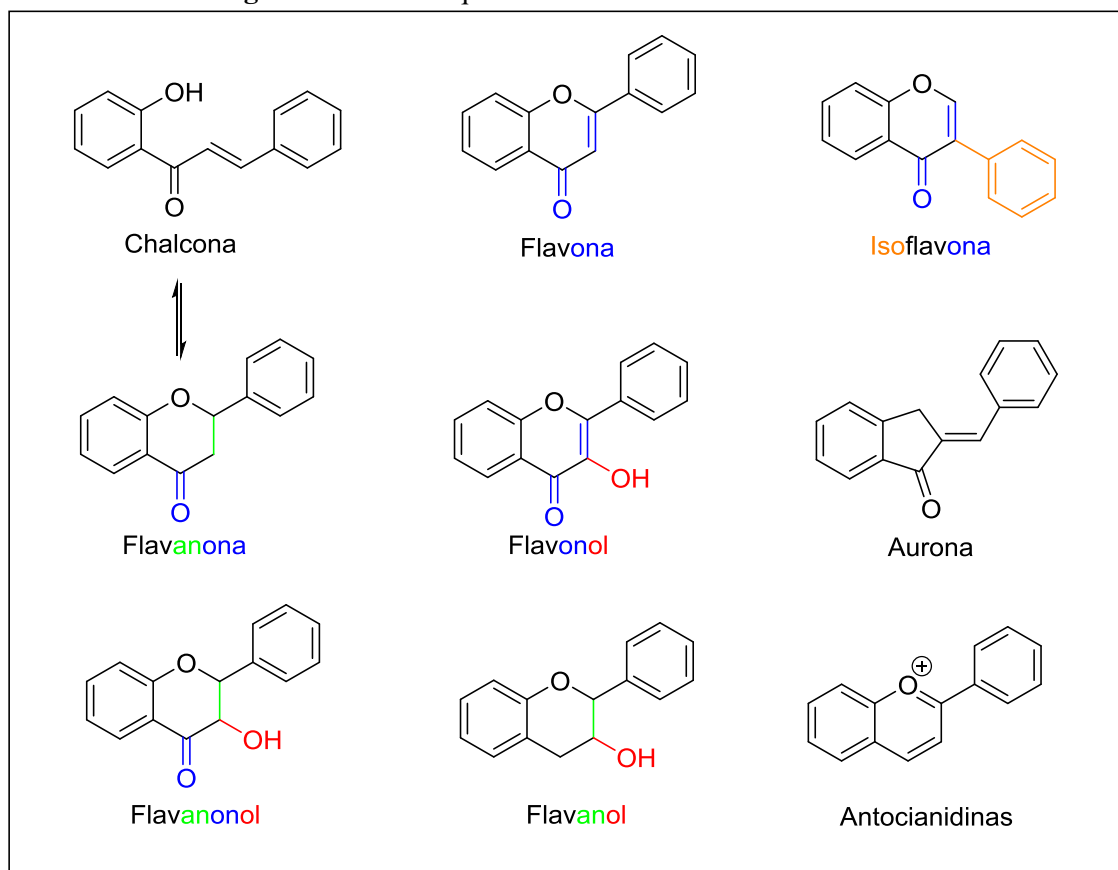
Diferentes classes de flavonoides são encontradas na natureza devido à posição do anel B, o grau de oxidação, saturação, hidroxilação e padrão de substituição no anel C em suas estruturas. Isso se deve à presença de grupos de enzimas, hidroxilases e redutases, presentes em algumas espécies vegetais que modificam o esqueleto flavonoídico (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016; AHAMD et al., 2015; ZAKARYAN et al., 2017). No que se refere ao anel B, quando este se encontra ligado ao átomo de carbono C3 do anel C, recebe a classificação de isoflavonoide. Aqueles em que o anel B está ligado ao carbono C4 do anel C, são chamados de neoflavonoides. Já os flavonoides possuem o anel B ligado na posição C2 do anel C. Existe ainda a classe dos biflavonoides, cujas moléculas são compostas por duas unidades flavonoídicas, idênticas ou não, ligadas entre si (ZAKARYAN et al., 2017) (**Figura 5**).

Figura 5. Estrutura dos flavonoides, iso-, neo- e biflavonoides.

Fonte: elaborada pela própria autora, baseado ZAKARYAN et al., 2017.

Os flavonoides podem ser subdivididos em vários grupos como flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanonóis, catequinas (flavanóis ou flavan-3-ol), antocianidinas, chalconas e auronas, os quais se diferem de acordo com modificações presentes no anel C (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016) (**Figura 6**).

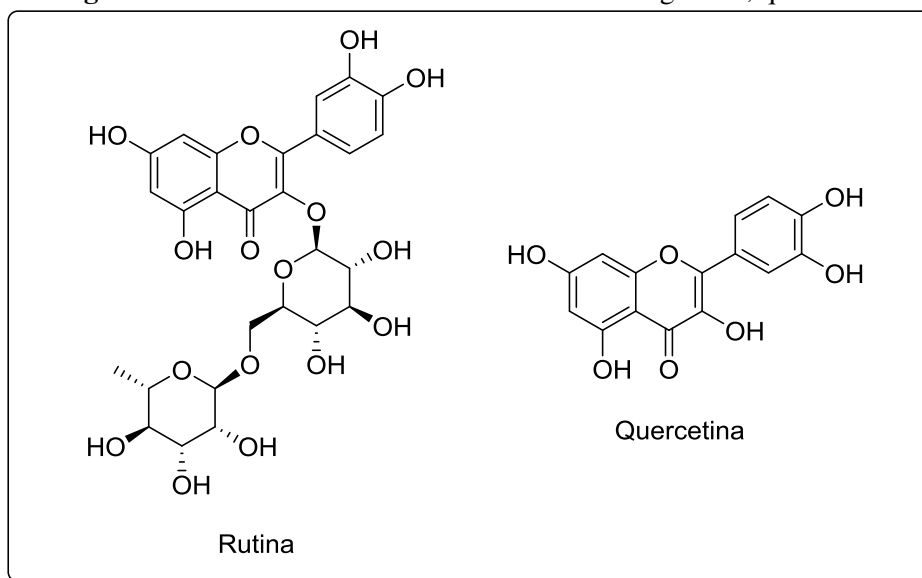
Com relação ao anel C, as flavonas e os flavonóis são subgrupos dos flavonoides que possuem insaturação entre os carbonos C2 e C3, além de uma carbonila no carbono C4. Simultaneamente, os flavonóis possuem um grupo hidroxila na posição C3 do anel C. Flavanonas e flavanonóis possuem uma ligação simples entre os carbonos C2 e C3 do anel C, uma carbonila no carbono C4 e diferem entre si devido à presença de um grupo hidroxila na posição C3 do anel C nos flavanonóis. Já os flavanóis, também chamados de catequinas, são semelhantes aos flavanonóis, diferindo somente na posição C4 do anel C, pela ausência da carbonila, assim como nas antocianidinas (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016; ERLUND, 2004). As chalconas também são uma subclasse dos flavonoides e são caracterizadas pela ausência do anel C em sua estrutura básica, podendo ser denominadas como flavonoides de cadeia aberta (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016). Além disso, as chalconas e flavanonas são isômeros. Tal isomerização acontece na natureza através de enzimas estereoespecíficas (chalcona isomerase) (WU *et al.*, 2014), que fazem a conversão da chalcona a um único enantiômero da flavanona (DEWICK).

Figura 6. Estrutura química das subclasses dos flavonoides.

Fonte: elaborada pela própria autora baseado DEWICK, SIMOES, 2016

Além da posição C3, as posições mais suscetíveis de hidroxilação são as referentes aos carbonos C5, C7, C3', C4' e C5' e, frequentemente, podem estar metilados, acetilados, sulfatados ou até mesmo ligados a carboidratos (HAVSTEEN, 2002; ERLUND, 2004). Os flavonoides ligados a carboidratos são denominados de heterosídeos e são as principais formas de ocorrência nas plantas apresentando-se, normalmente, como *C*- ou *O*-heterosídeos, ligados nas posições C3 ou C7. A forma livre, ou seja, sem o unidade açúcar, recebe o nome de aglicona ou genina e ocorre com menor frequência na natureza (ERLUND, 2004; SIMOES, 2016) (**Figura 7**).

Figura 7. Estrutura do *O*-heterosídeo rutina e sua aglicona, quercetina.

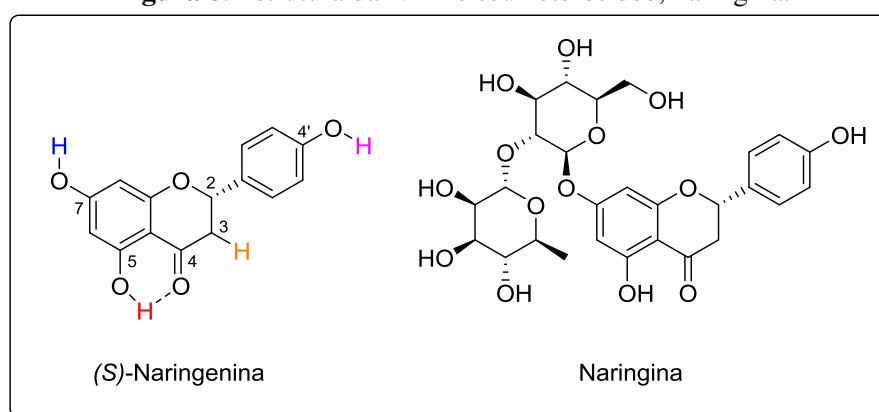


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

1.3 NARINGENINA

A NAR ou (+/-)-4',5,7-tri-hidroxi-flavanona é um dos flavonoides, da classe das flavanonas, de maior importância tanto pelo seu vasto espectro biológico quanto por ser o ponto de partida para a síntese de outros flavonoides (CARLETTI; NERVO; CATTIVELLI, 2014; WU et al., 2014). Amplamente encontrada em frutas cítricas, NAR também é encontrada na sua forma heterosídica, chamada de naringina (SALEHI *et al.*, 2019) (**Figura 8**). NAR pode ser encontrada na natureza nas formas dos enantiômeros R e S, entretanto, o enantiômero S é predominante (NESTEROV *et al.*, 2016) devido à estereoespecificidade da enzima chalcona-isomerase, responsável pela transformação da chalcona em NAR em uma das etapas biossintéticas (GAGGERI *et al.*, 2011).

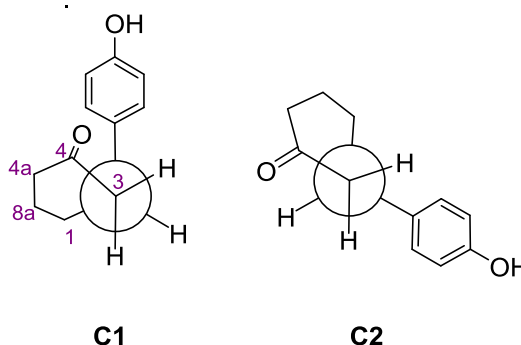
Figura 8. Estrutura da NAR e seu heterosídeo, naringina.



Fonte: elaborada pela própria autora, baseado em NESTEROV et al., 2016.

A estrutura da NAR consiste em dois anéis aromáticos, A e B, conectados por um anel γ -pirano, C, que assume conformação do tipo cadeira achatada (**Figura 9**). O anel B na NAR conecta-se ao heterociclo C através do carbono C2 e ocupa uma posição equatorial. Além disso, o anel B situa-se em um plano aproximadamente perpendicular ao heterociclo C (NESTEROV *et al.*, 2016).

Figura 9. Estrutura da NAR e seus confôrmeros C1 e C2.



Fonte: Adaptado de ÁVILA *et al.*, 2021.

NAR possui três hidroxilas fenólicas ionizáveis em sua estrutura, 7-OH, 5-OH e 4'-OH (ZHU *et al.*, 2019). As hidroxilas livres possibilitam interações intra e intermoleculares. A hidroxila 5-OH interage fortemente com o grupo carbonila em C4 através de ligação de hidrogênio intramolecular, formando um anel de seis membros. Interações do tipo ligação de hidrogênio e outras interações mais fracas entre moléculas isoladas de NAR levam à formação de dímeros e dímeros em rede (NESTEROV *et al.*, 2016).

Por estarem localizadas em regiões diferentes na NAR, as hidroxilas fenólicas presentes em sua estrutura possuem reatividades distintas. Além dos hidrogênios fenólicos em 7-OH, 5-OH e 4'-OH, NAR exibe hidrogênios α -carbonílicos em C3 e, embora os valores de pKa dos hidrogênios fenólicos já tenham sido relatados na literatura, até o momento não havia informações sobre o pKa para H-3 (ZHANG *et al.*, 2015)(ÁVILA *et al.*, 2021).

Na tabela 1 estão dispostos alguns valores das constantes de dissociação ácida, pKa, encontrados na literatura para a acidez dos hidrogênios fenólicos presentes na estrutura da NAR. A primeira desprotonação da NAR é favorecida na posição 7-OH, uma vez que esta se encontra na posição *para* em relação à carbonila, tornando a conjugação π na molécula mais eficiente (FARAJTABAR; GHARIB, 2012; SHUBINA; SHATALIN, 2013). A segunda desprotonação é atribuída ao grupo hidroxila do anel B, 4'-OH, que por estar posicionado de forma perpendicular ao anel C e não estar conjugado com outro sistema, inviabiliza a

conjugação π sobre toda a molécula (FARAJTABAR; GHARIB, 2012), enfraquecendo o caráter ácido desse hidrogênio. A terceira desprotonação corresponde ao hidrogênio do grupo hidroxila na posição 5-OH. O maior valor de pKa para esse hidrogênio é devido à forte interação do tipo ligação de hidrogênio deste com a carbonila adjacente, levando a um aumento da sua constante de dissociação e diminuição do seu caráter ácido. Sendo pKa e caráter ácido inversamente proporcionais, a ordem de acidez dos hidrogênios fenólicos da NAR é dada por 7-OH > 4'-OH > 5-OH e 7-OH > 4'-OH >> H-3 (FARAJTABAR; GHARIB, 2012; SHUBINA; SHATALIN, 2013; ÁVILA et al., 2021). As faixas de pH onde predominam a primeira, segunda e terceira ionização estão entre 5,50-8,00, 8,00-11,00 e 10,00-12,50, respectivamente (ZHU et al., 2019; FARAJTABAR; GHARIB, 2012).

Tabela 1. Constantes de dissociação ácida, pKa, da NAR.

pKa ₁	pKa ₂	pKa ₃	Referência
7.05 ± 0.05	8.85 ± 0.09	12.01 ± 0.38	SHUBINA; SHATALIN, 2013
7.05 ± 0.06	8.84 ± 0.08	-	ZHANG et al., 2015
6.79 ± 0.06	9.59 ± 0.05	11.60 ± 0.10	ZHU et al., 2019
6.84 ± 0.02	9.38 ± 0.08	11.64 ± 0.12	FARAJTABAR; GHARIB, 2012

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

1.3.1 Propriedades biológicas da NAR

NAR exhibe amplo espectro de atividades biológicas para a saúde humana (SALEHI *et al.*, 2019) incluindo o favorecimento do metabolismo de carboidratos, defesa antioxidante, eliminação de espécies reativas de oxigênio, ação anti-inflamatória, antibacteriana, efeitos anticancerígenos, antiproliferativos, cardioprotetivos, além de propriedades antivirais contra vários tipos de vírus causadores de doenças graves e mortalidade (SALEHI et al., 2019; ZAKARYAN et al., 2017; ALAM et al., 2014; FRABASILE et al., 2017; PINHO-RIBEIRO et al., 2016) como os vírus causadores da hepatite C (HCV) (GONÇALVES *et al.*, 2017) e COVID-19, sendo a atividade contra o SARS-CoV-2 desempenhada por um derivado ativo (LIMA *et al.*, 2021).

Estudos têm demonstrado promissora atividade antiviral da NAR contra alguns *flavivirus* como os vírus da dengue, Zika e febre amarela (SALEHI *et al.*, 2019). Um estudo realizado por Frabasile e colaboradores demonstrou a capacidade da naringenina em inibir a replicação de quatro sorotipos do DENV em dois tipos de células, a linha celular Huh7.5 e os monócitos humanos primários. A atividade antiviral da naringenina foi evidenciada mesmo sendo administrada 24 horas após a infecção com o DENV (FRABASILE et al., 2017).

Em relação à atividade anti-ZIKV, Cataneo e colaboradores reportaram a ação inibitória da NAR em células infectadas e a respectiva simulação da biomolécula com a protease viral da proteína não-estrutural NS2B-NS3. Foi demonstrado que a NAR impediu a infecção por ZIKV, *in vitro*, em células humanas A549 de modo dependente da concentração e independente da linhagem do ZIKV (CATANEO et al., 2019).

Uma vez que a protease viral é a responsável pelo processamento de poliproteínas virais durante a infecção, sua inibição resulta na cessão do ciclo viral (PHOO *et al.*, 2016). Com isso, as propriedades de ligação da NAR com a proteína NS2B-NS3 do ZIKV pode prejudicar a replicação viral. Estes resultados teóricos corroboraram com os resultados *in vitro*, cuja concentração inibitória (CI₅₀) foi de 58,79 µM. Portanto, os resultados suportam o potencial da NAR como uma molécula candidata a protótipo de novos fármacos para o tratamento anti-ZIKV.

Tabela 2. Valores de CI₅₀ e índice de seletividade (IS) da NAR contra os vírus DENV1-4 e ZIKV.

<i>Tratamento com</i> <i>Naringenina</i>	<i>Célula normal</i>			
	Huh7.5		A549	
	CC₅₀ = 311,3 µM		CC₅₀ = 693,6 µM	
Vírus	CI₅₀ / µM	IS	CI₅₀ / µM	IS
DENV-1	35,81	8,60	-	-
DENV-2	17,97	17,32	-	-
DENV-3	117,1	2,66	-	-
DENV-4	177,5	1,75	-	-
ZIKV	-	-	58,79	11,79

Fonte: Valores obtidos de FRABASILE et al., 2017 e CATANEO et al., 2019.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho teve como objetivo geral a síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados de produtos naturais farmacologicamente ativos, obtidos a partir da modificação estrutural da molécula da naringenina e avaliar as propriedades antivirais desses compostos contra os vírus da dengue e Zika, além de avaliar as propriedades antitumoral e anti-trichomonas *vaginalis*.

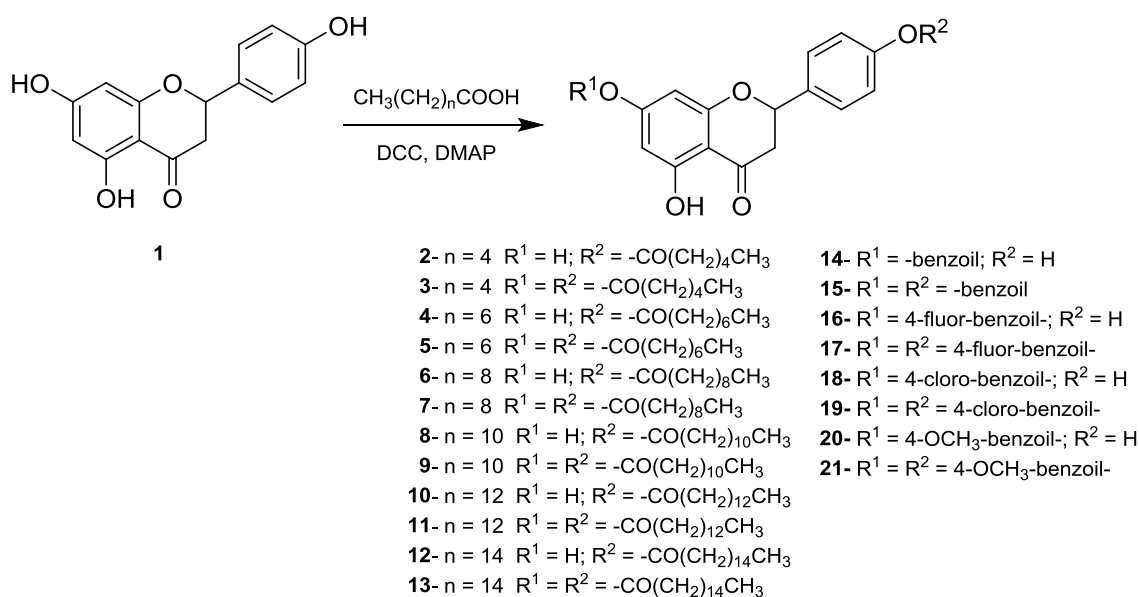
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) síntese e caracterização de derivados alquilados da NAR através de eterificação e esterificação das posições C-7 e C-4';
- b) síntese e caracterização de derivados heterosídicos da NAR;
- c) síntese e caracterização de derivados epóxido e aminoálcoois da NAR;
- d) síntese e caracterização de derivados triazólicos da NAR;
- e) avaliação antiviral dos derivados da NAR em parceria com o pesquisador Dr. Juliano Bordingon no Instituto Carlos Chagas, ICC/FIOCRUZ-PR;
- f) avaliação antitumoral dos derivados da NAR em parceria com a pesquisadora Prof^a Dra Heveline Silva da Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG;
- g) avaliação anti-trichomonas *vaginalis* dos derivados da NAR em colaboração com a pesquisadora Prof^a. Dra. Tiana Tasca da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

3 PLANO DE SINTESE

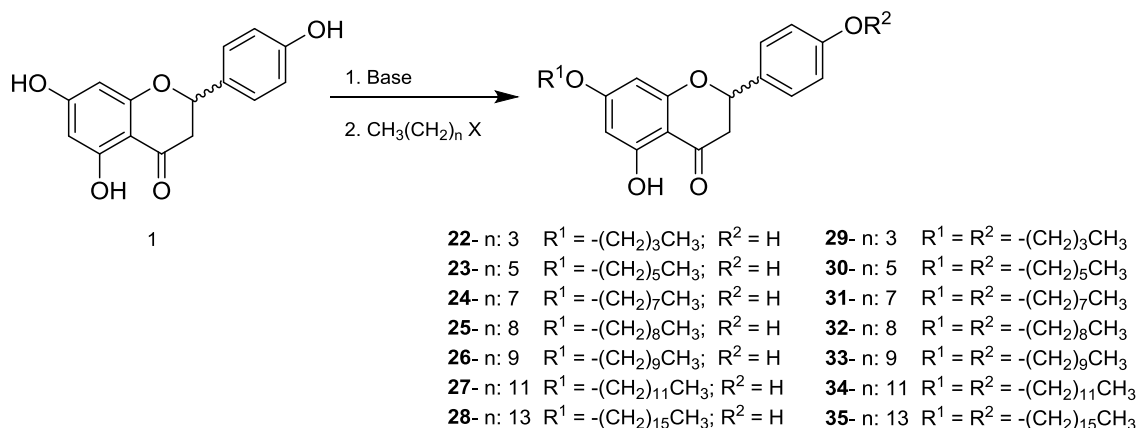
Inicialmente, foram planejadas as sínteses dos derivados ésteres lipofílicos **2-21**, empregando metodologia já utilizada em nosso grupo de pesquisa para a síntese de derivados da naringenina (CASTRO et al., 2012a), consistindo no tratamento da naringenina **1** com os ácidos de cadeia longa ou aromáticos, com substituintes doadores e retiradores de elétrons, e *N,N'*-dicicloexilcarbodiimida (DCC) em presença catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) (Esquema 2).

Esquema 2. Plano de síntese dos derivados acilados **2-21** da NAR.



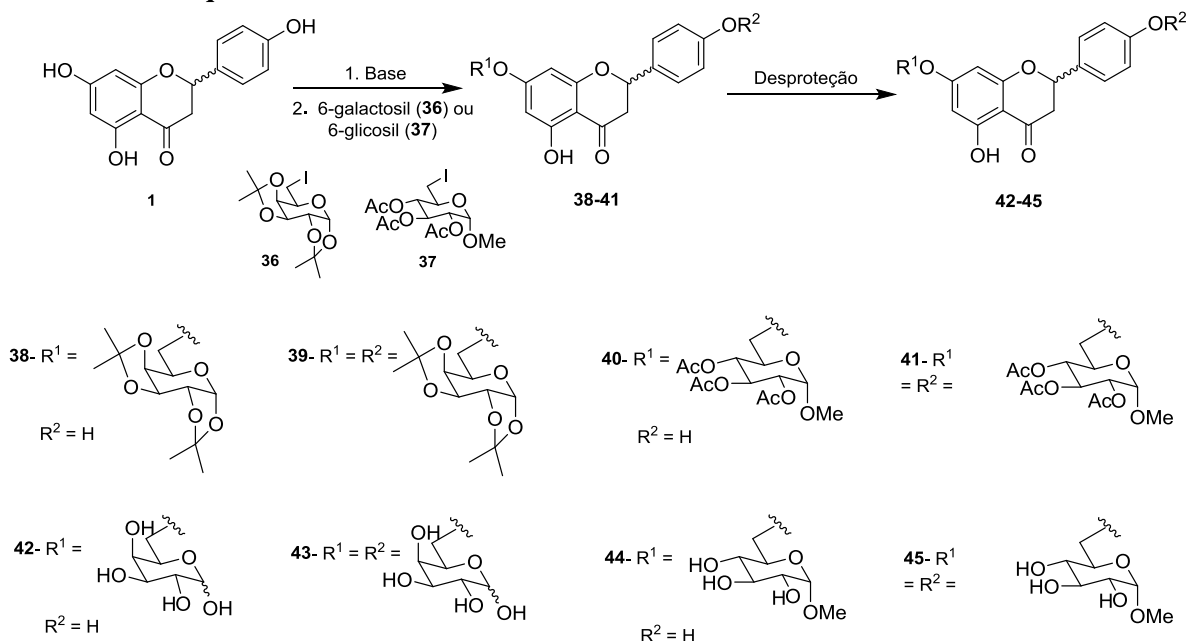
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

A síntese dos derivados éteres, monoalquilados **22-28** e dialquilados **29-35**, foi planejada a partir da *O*-alquilação da naringenina com haletos de alquila contendo de 4 a 16 átomos de carbono, em meio básico (Esquema 3). Os compostos monossustituídos **22**, **26**, **27**, **28** e dissustituídos **29**, **33** e **34** não são inéditos, entretanto, ainda não haviam sido avaliados quanto às suas propriedades antivirais.

Esquema 3. Plano de síntese dos derivados alquilados **22-35**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

Os derivados heterosídicos **38-45** foram planejados através da *O*-alquilação da naringenina com os iodetos da D-galactose (**36**) e D-glicose (**37**), em meio básico e, posterior desproteção das hidroxilas a partir da clivagem dos grupos isopropilidenos e acetilas, como mostrado no esquema 4.

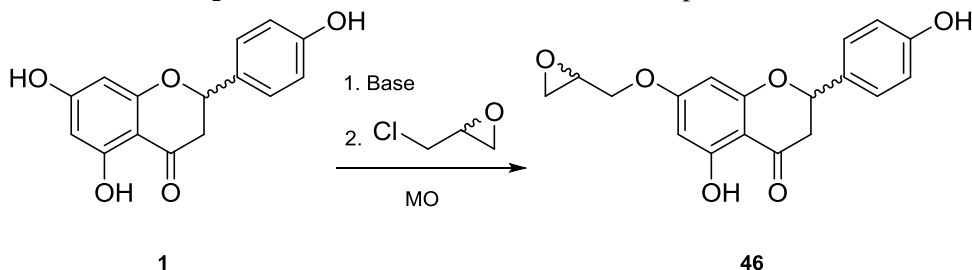
Esquema 4. Plano de síntese dos derivados heterosídicos **38-45** da NAR.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

Nosso grupo de pesquisa vem empregando, em algumas sínteses, a radiação de micro-ondas (MO) na preparação de intermediários epóxidos, partindo-se de compostos fenólicos (CORRÊA, 2014; DE OLIVEIRA, 2017). Sendo assim, planejou-se a síntese do intermediário epóxido **46** através da reação da naringenina com epiclorigrina, em meio básico, sob radiação

de MO (**Esquema 5**). Tais intermediários são suscetíveis à abertura por diferentes nucleófilos podendo gerar diversos derivados.

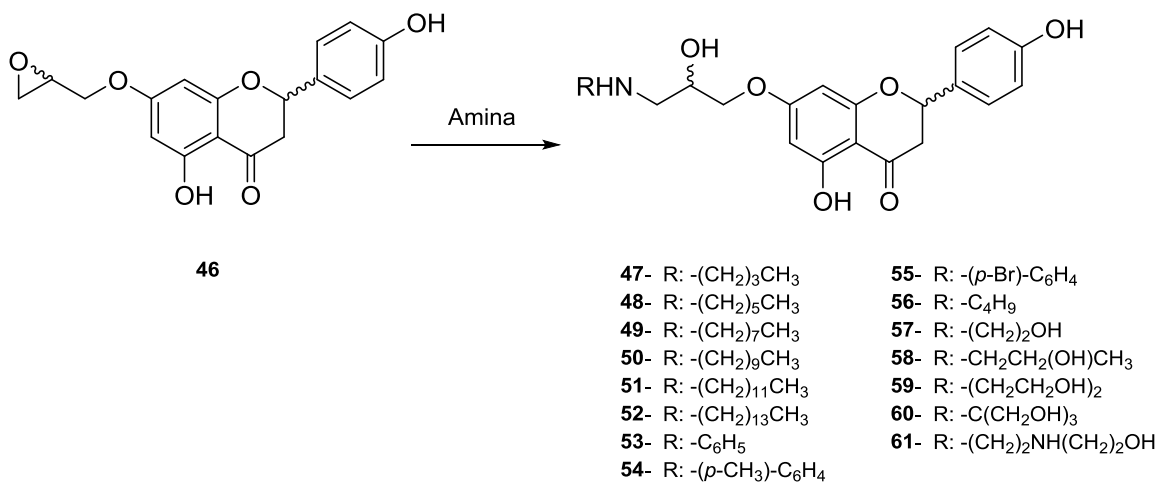
Esquema 5. Plano de síntese do derivado epóxido **46**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

Por fim, a síntese dos derivados *N*-alquilados **47-61** foi planejada via abertura do anel epóxido em **46**, utilizando-se como nucleófilos aminas alifáticas contendo entre 4 a 14 átomos de carbono, aminas aromáticas e aminoálcoois comerciais (CORRÊA, 2014) (**Esquema 6**).

Esquema 6. Plano de síntese dos derivados *N*-alquilados **47-61**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). Os compostos sintetizados foram purificados através de extração líquido/líquido, cromatografia em coluna de sílica (CCS) e/ou placa preparativa, além de recristalização para os sólidos.

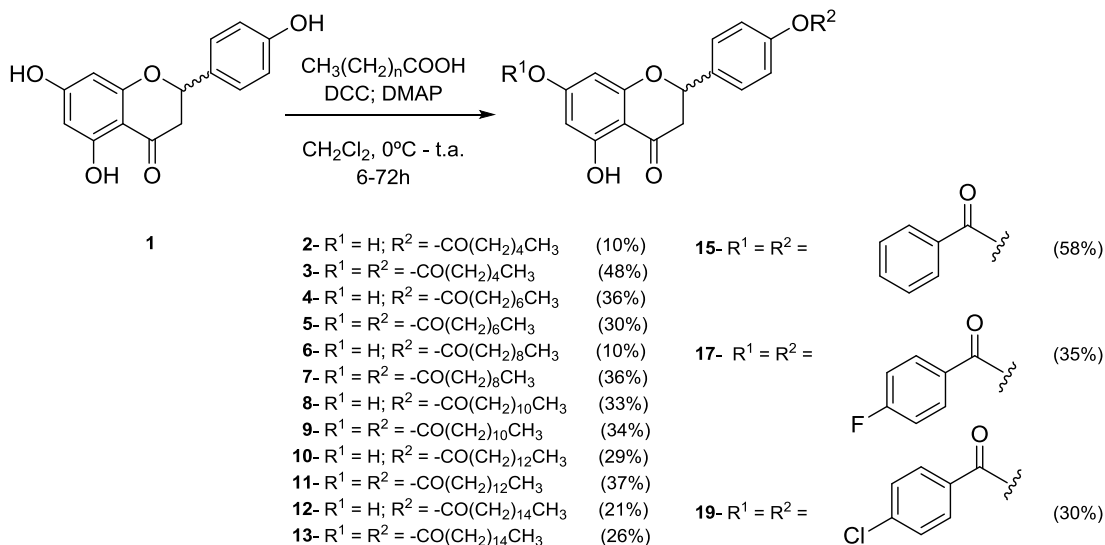
Os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , além da utilização das técnicas 2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY), quando necessário; Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) e faixa de fusão (FF) para os compostos sólidos.

Devido à semelhança estrutural entre os compostos, serão discutidos, para cada classe de substâncias análogas, os espectros de um dos derivados sintetizados. Para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , por motivos didáticos, utilizaram-se numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono que podem não corresponder àquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ÉSTERES ALQUILADOS 2-21 DA NARINGENINA

A introdução de grupos lipofílicos nas posições 7 e/ou 4' da naringenina para obter compostos alquilados e acilados teve como finalidade aumentar seu caráter lipofílico, para uma maior interação e melhor permeabilidade com as membranas celulares e conseqüentemente uma melhor resposta biológica (MIELCZAREK, 2005; THILAKARATHNA; RUPASINGHE, 2013; KOZLOWSKA et al., 2019).

Iniciou-se então o presente trabalho pela síntese dos derivados acilados da NAR (**Esquema 7**), seguindo metodologia já utilizada pelo nosso grupo de pesquisa na síntese de derivados acilados da genisteína (CASTRO et al., 2012a). As reações consistiram no tratamento da naringenina com os ácidos graxos (6 a 16 átomos de carbono) ou aromáticos (benzóico, 4-clorobenzóico e 4-fluorobenzóico) disponíveis comercialmente, na presença de dicitloexilcarbodiimida (DCC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) catalítico em diclorometano (DCM) à 0°C até temperatura ambiente. As reações se processaram entre 6 a 72 horas e os resíduos foram purificados por CCS.

Esquema 7. Síntese dos derivados acilados 2-13, 15, 17 e 19.

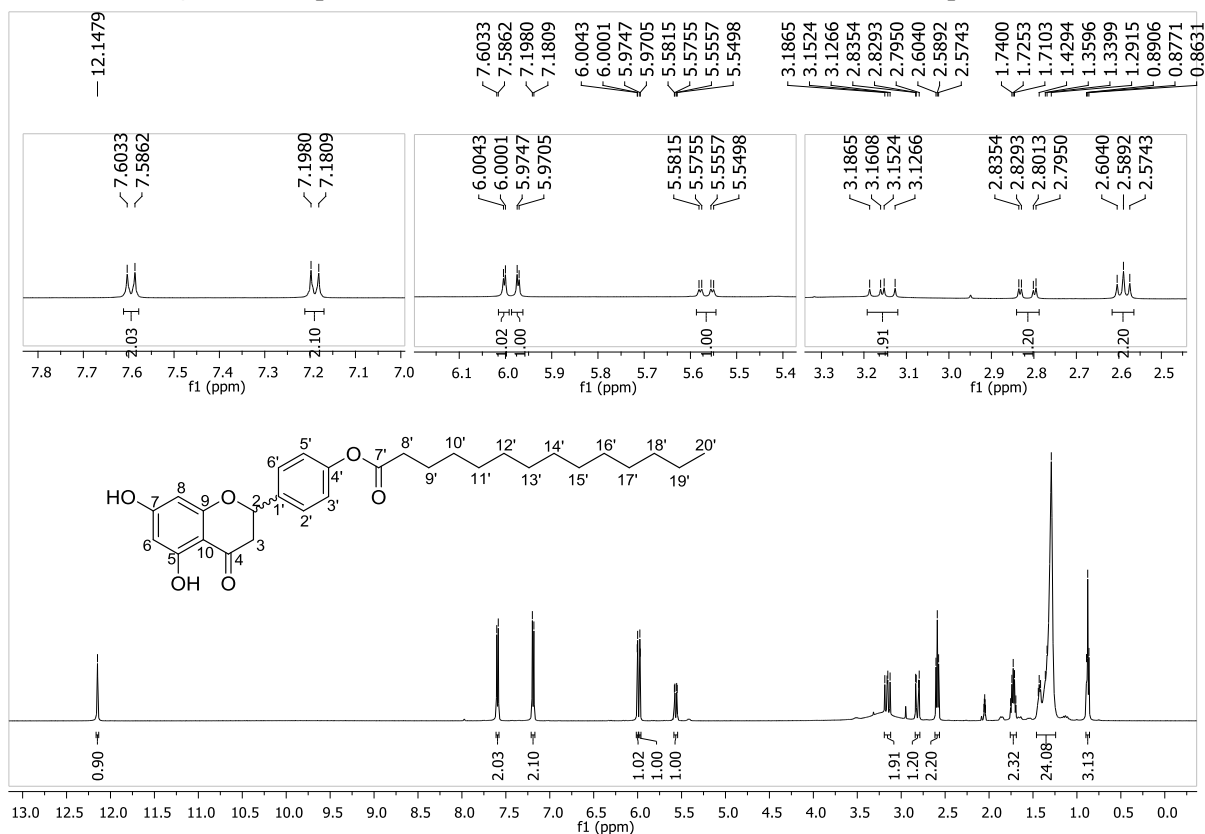
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Os compostos acilados **2-13** foram obtidos como sólidos brancos em rendimentos que variaram de 10-36% para os derivados monossustituídos e de 26-48% para os derivados dissustituídos.

Devido à semelhança estrutural entre os compostos, serão apresentados os espectros de RMN do composto monossustituído **10** (Figuras 10, 11 e 12) e do composto dissustituído **11** (Figuras 13, 14 e 15).

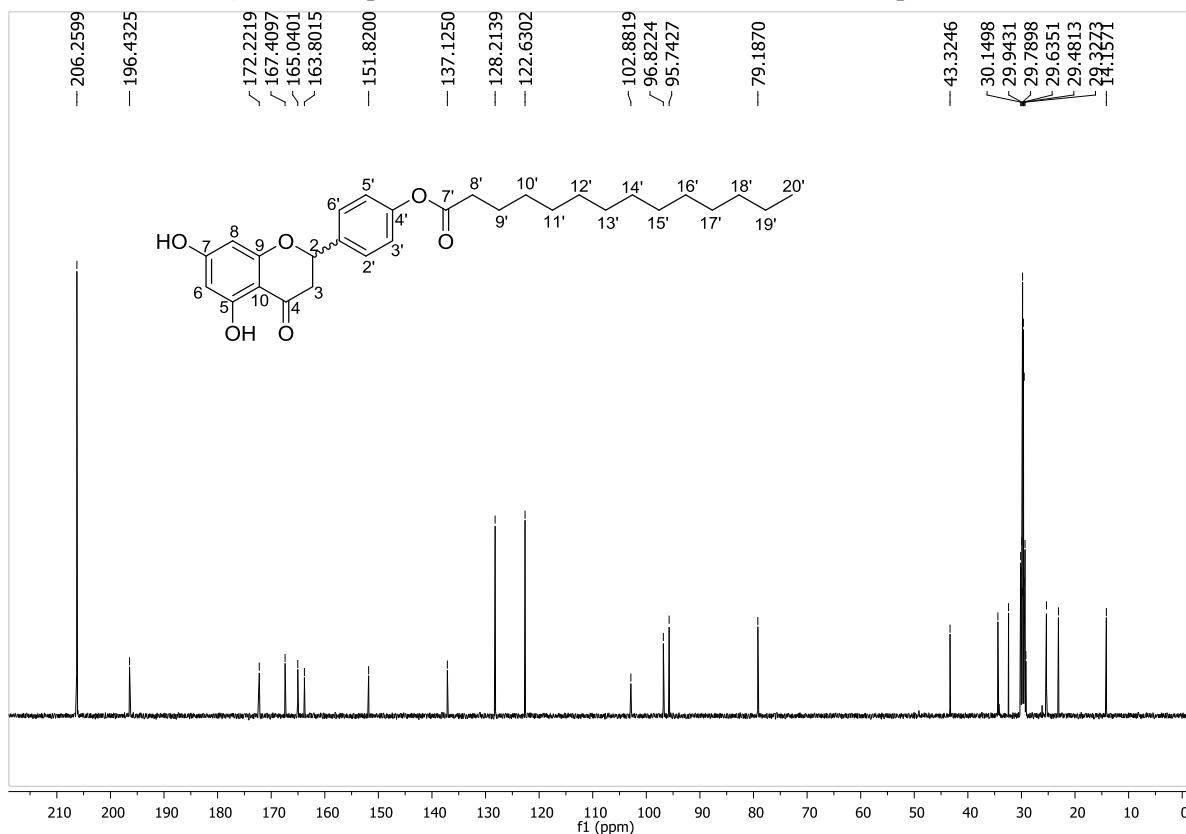
Pela análise do espectro de RMN de ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **10** observa-se um simpleto em δ 12,15 (1H) atribuído ao hidrogênio da hidroxila em C5-OH; quatro dupletos em δ 7,59 (2H, $J = 8,5$ Hz), δ 7,19 (2H, $J = 8,5$ Hz), δ 6,00 (1H, $J = 2,1$ Hz), δ 5,97 (1H, $J = 2,1$ Hz), correspondentes aos hidrogênios H2'-H6', H3'-H5', H6 e H8, respectivamente; três dupletos duplos centrados em δ 5,56 (1H, $J = 12,9$ Hz; $J = 3,0$ Hz), δ 3,16 (1H, $J = 17,1$ Hz; $J = 12,9$ Hz), δ 2,81 (1H, $J = 17,1$ Hz; $J = 3,1$ Hz), correspondentes aos hidrogênios H2, H3a e H3b; um tripleto centrado em δ 2,59 (2H, $J = 7,4$ Hz) referente aos hidrogênios H8', vicinais à carbonila, evidenciando a formação do derivado monossustituído; um quinteto em δ 1,72 (2H, $J = 7,4$ Hz) correspondente aos hidrogênios H9', um multipletto entre δ 1,44-1,29 (24H) e um tripleto em δ 0,88 (3H, $J = 6,9$ Hz) referentes aos hidrogênios metilênicos H10' a H19' e metílicos H20', respectivamente.

Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz) do composto **10**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

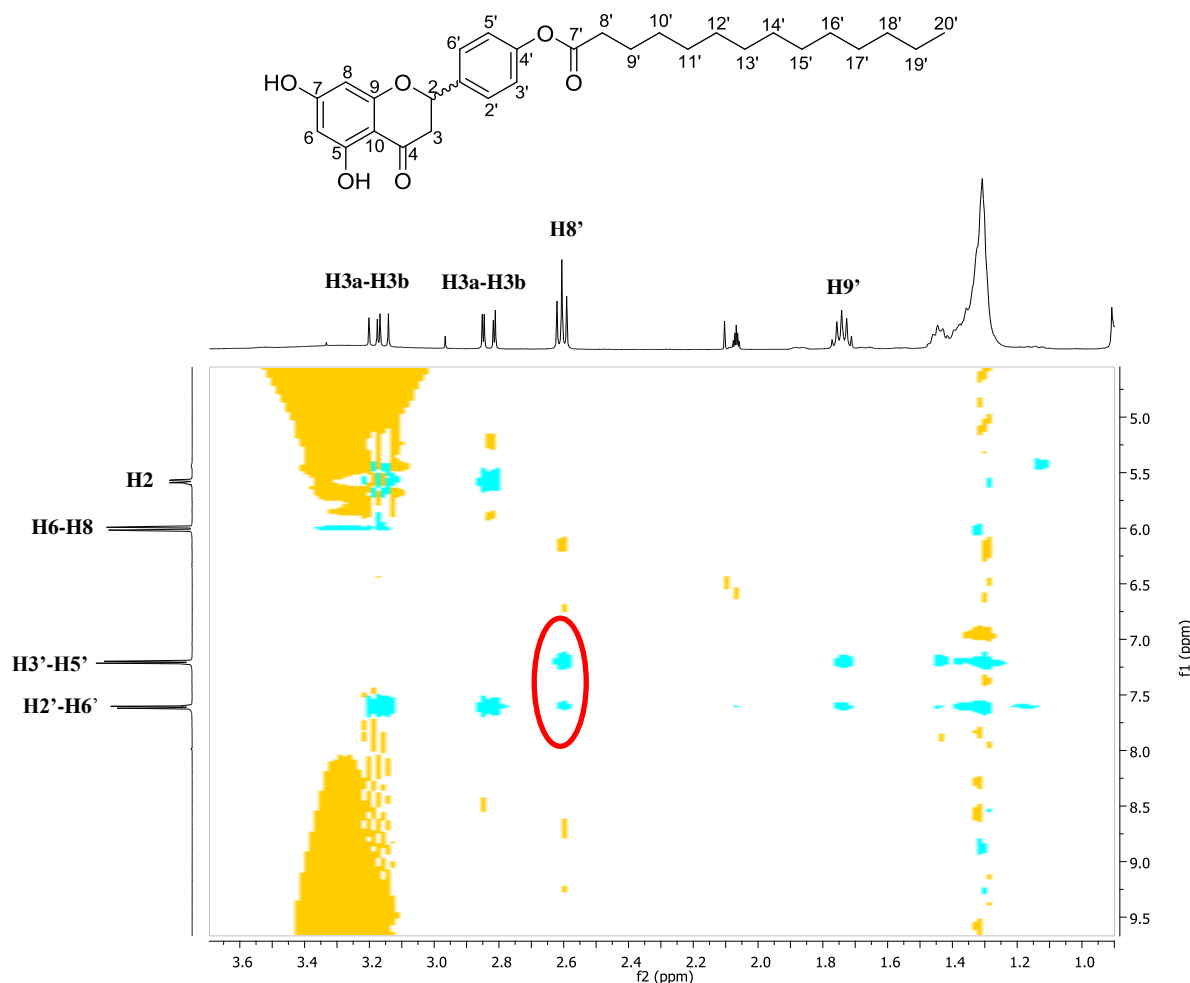
No espectro de RMN de ^{13}C (acetona- d_6 , 125 MHz) do composto **10** (Figura 11), observa-se sinais na região de δ 34,4-14,1 referentes aos carbonos da cadeia alifática, além de um sinal em δ 172,2 referente ao carbono carbonílico C7', evidenciando a formação do composto monossustituído. Em δ 43,3 e δ 79,2, observa-se dois sinais referentes aos carbonos C3 e C2 da naringenina, respectivamente; sinais em δ 95,7, δ 96,8 e δ 102,9 referentes aos carbonos C6, C8 e C10; sinais em δ 122,6, δ 128,2 e δ 137,1 correspondentes aos carbonos C2', C3' e C1' e quatro sinais entre δ 151,8-167,4 referentes aos carbonos C4', C9, C5 e C7, respectivamente.

Figura 11. Espectro de ^{13}C (acetona- d_6 , 125 MHz) do composto **10**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

A fim de averiguar a posição onde houve a substituição, realizou-se o experimento 2D, NOESY. Na expansão do mapa de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY, para o composto **10** (Figura **12**), observa-se uma mancha de correlação entre os hidrogênios H8' e os hidrogênios H2'-H6' e H3'-H5', o que evidencia que houve a *O*-substituição na posição C-4'.

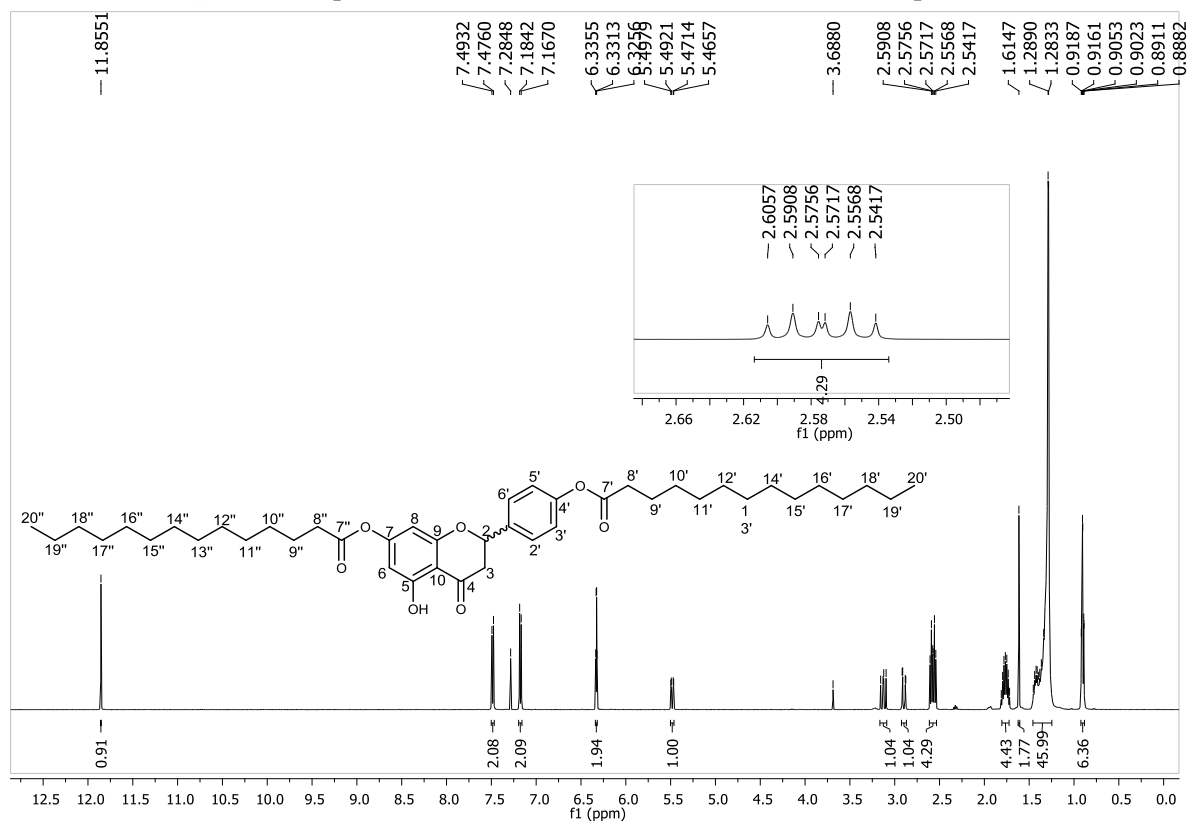
Figura 12. Expansão do mapa de correlação ^1H - ^1H , NOESY, para o composto **10**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **11** (Figura **13**) observa-se um simpleto em δ 11,85 (1H) referente ao hidrogênio da hidroxila em C5-OH; quatro dupletos em δ 7,48 (2H, $J = 8,6$ Hz), δ 7,17 (2H, $J = 8,6$ Hz), δ 6,33 (1H, $J = 2,1$ Hz) e δ 6,32 (1H, $J = 2,1$ Hz), correspondentes aos hidrogênios H2'-H6', H3'-H5', H6 e H8, respectivamente; três dupletos duplos centrados em δ 5,48 (1H, $J = 13,2$ Hz; $J = 2,9$ Hz), δ 3,13 (1H, $J = 17,2$ Hz; $J = 13,2$ Hz) e δ 2,89 (1H, $J = 17,2$ Hz; $J = 2,9$ Hz), correspondentes aos hidrogênios H2, H3a e H3b, respectivamente; dois tripletos centrados em δ 2,59 (2H, $J = 7,5$ Hz) e δ 2,56 (2H, $J = 7,5$ Hz) referentes aos hidrogênios H8' e H8'', vicinais aos carbonos carbonílicos C7' e C7'', evidenciando a formação do derivado dissustituído; além de dois multipletos em δ 1,81-1,72 (4H) e δ 1,45-1,28 (46H) referentes aos hidrogênios metilênicos H9'-H9'', H10'-H10'' a H19'-H19'' e um tripleto entre δ 0,88-0,92 (6H) referente aos hidrogênios metílicos H20' e H20''.

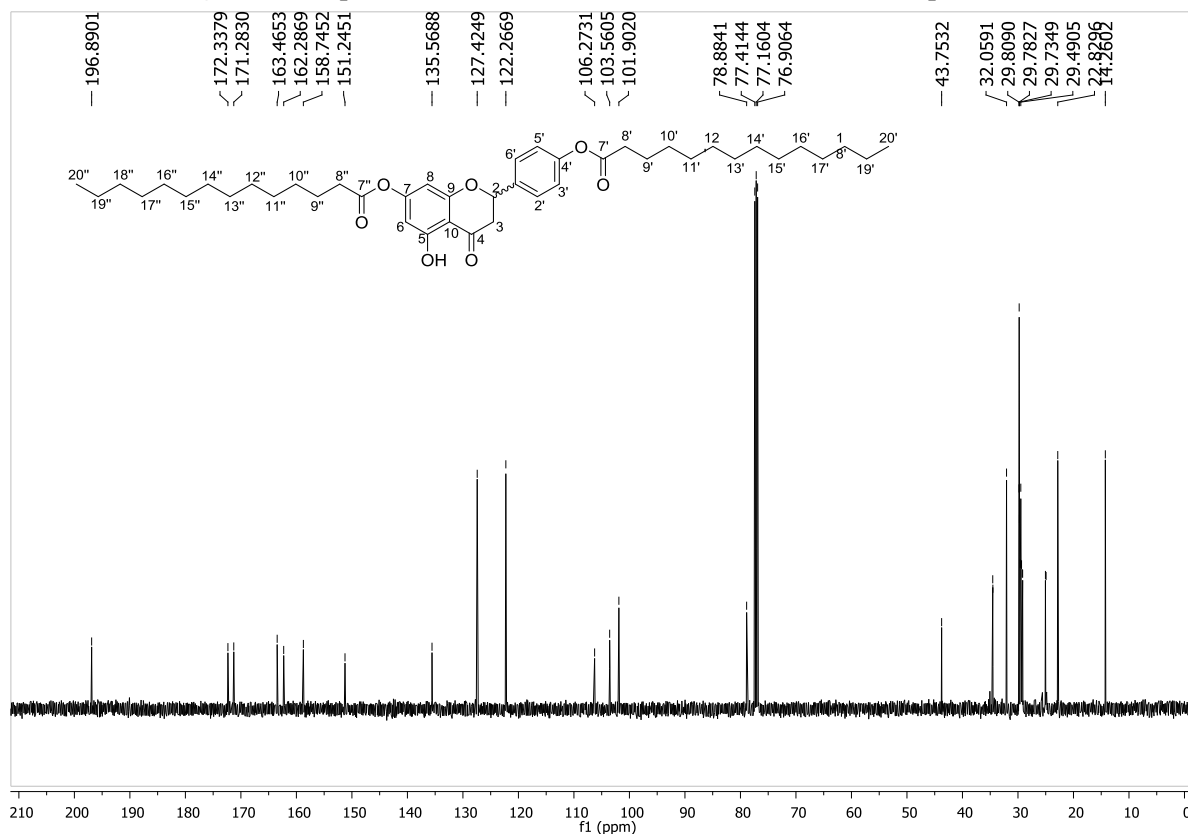
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **11**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) (**Figura 14**) para o mesmo composto observa-se, além dos sinais referentes ao núcleo naringenina, sinais na região de carbonos alifáticos entre δ 34,5-14,3 e dois sinais em δ 172,3 e δ 171,3 referentes aos carbonos carbonílicos $\text{C}7'$ e $\text{C}7''$, evidenciando a formação do composto dissustituído.

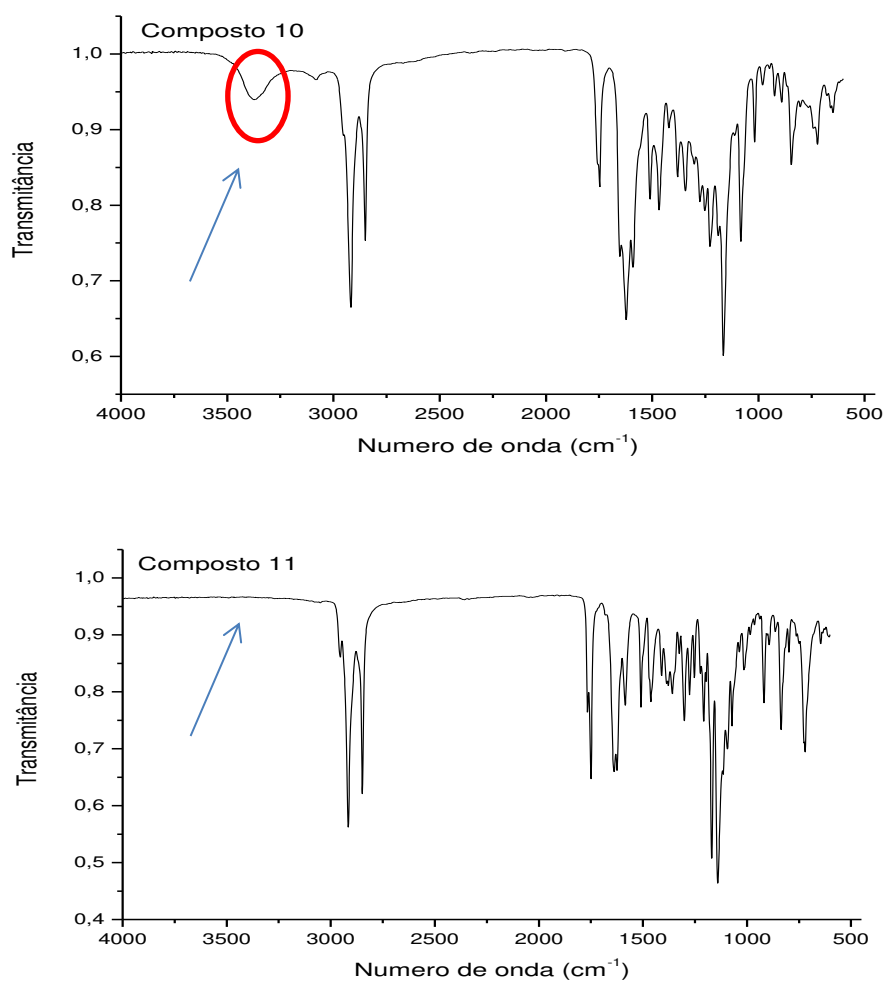
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **11**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Outra evidência da formação do composto diacilado pôde ser verificada através da Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV). No espectro de IV para o composto monossustituído **10** observou-se, além das bandas em, a presença de uma banda larga em 3378 cm^{-1} referente ao grupo hidroxila. Já no espectro de IV para o composto diacilado **11** não é observada essa banda, indicando que as duas hidroxilas estão substituídas (**Figura 15**).

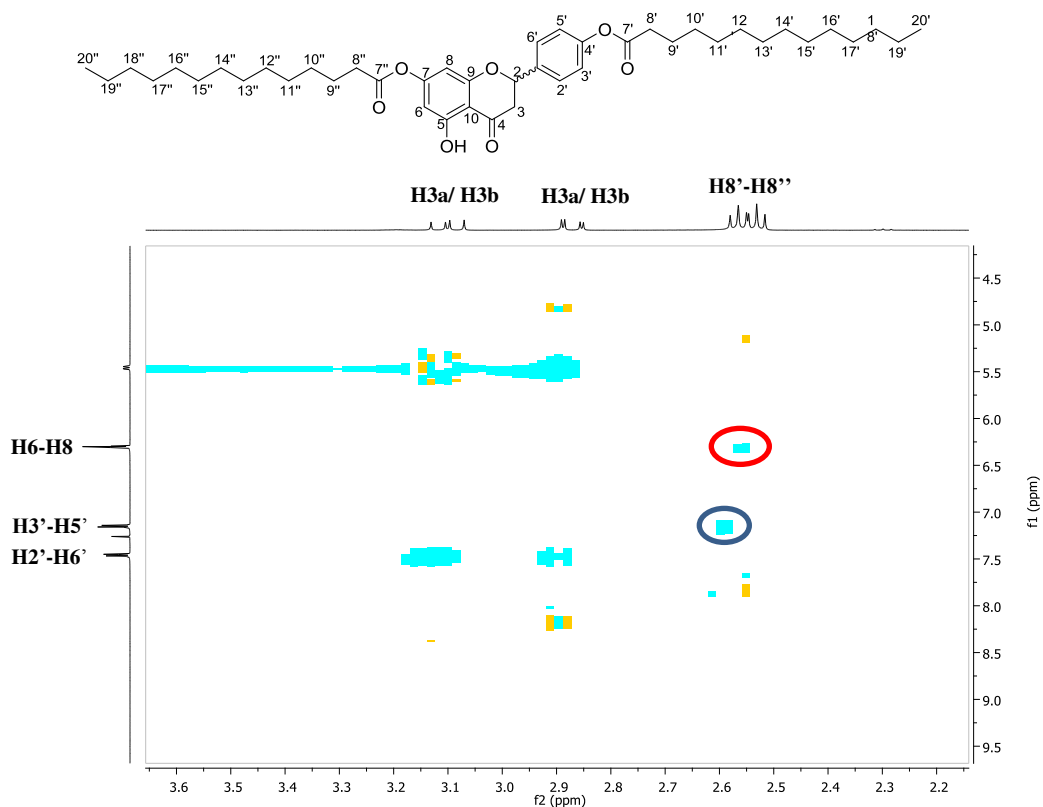
Figura 15. Espectro de IV dos derivados mono (**10**) e diacilados (**11**) da NAR.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

A fim de uma maior elucidação da estrutura, realizou-se o experimento NOESY para evidenciar a formação do composto diacilado. Dessa forma, observa-se na expansão do mapa de contornos NOESY para o derivado **11** (**Figura 16**), uma mancha de correlação importante entre os hidrogênios H8'-H8'' e H6-H8 (em vermelho) e uma mancha de correlação entre os hidrogênios H8'-H8'' e H2'-H6' (em azul) indicando a *O*-substituição nas posições C-7 e C-4', simultaneamente.

Figura 16. Expansão do mapa de correlação ^1H - ^1H , NOESY, do composto **11**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

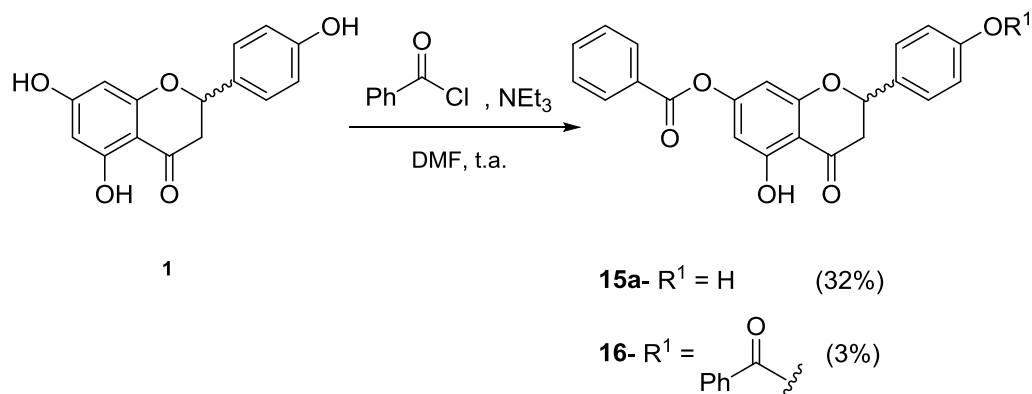
Para os compostos derivados dos ácidos benzóico, 4-clorobenzóico e 4-fluorbenzóico, foram obtidos somente os derivados dissustituídos **15**, **17** e **19** em rendimentos de 58%, 35% e 30%, respectivamente.

Através da reação entre a naringenina e cloreto de benzoíla na presença de trietilamina em dimetilformamida (DMF), o derivado acilado, monossustituído **15a**, foi obtido como um sólido em 32% de rendimento e, nessa mesma reação, o derivado dissustituído **16** foi obtido em 3% de rendimento (**Esquema 8**).

Em se tratando de reações e reagentes diferentes, realizou-se o experimento 2D NOESY para o composto monossustituído **15a**, a fim de averiguar a posição em que ocorreu a acilação, 7-*O* ou 4'-*O*. Na expansão do mapa de correlação ^1H x ^1H NOESY do composto monossustituído **15a** (**Figura 17**), observou-se uma mancha de correlação entre os hidrogênios H3-H5 e o hidrogênio da hidroxila 4'-OH (em vermelho), evidenciando que não houve substituição na hidroxila 4'-OH. Além disso, observou-se uma mancha de correlação entre os hidrogênios H6-H8 e os hidrogênios aromáticos provindos do cloreto de benzoíla (em azul), evidenciando a 7-*O*-substituição. Sendo assim, a reação utilizando-se cloreto de benzoíla e trietilamina levou à acilação na posição 7-*O* da NAR, gerando um composto

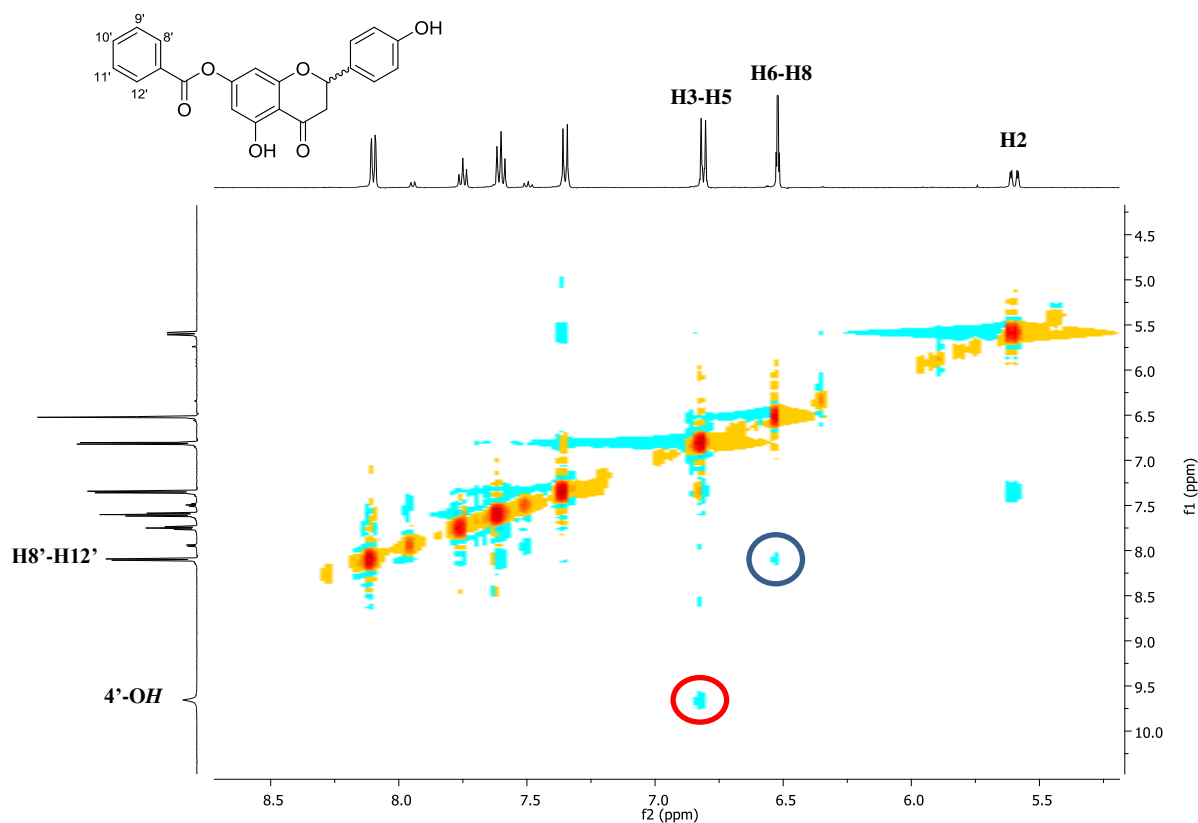
diferente do derivado **15**. Através dessa reação, o derivado **16** foi obtido em 3% de rendimento (**Esquema 8**).

Esquema 8. Síntese do derivado **15a** e **16**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 17. Expansão do mapa de correlação ^1H - ^1H , NOESY do composto **15a**.



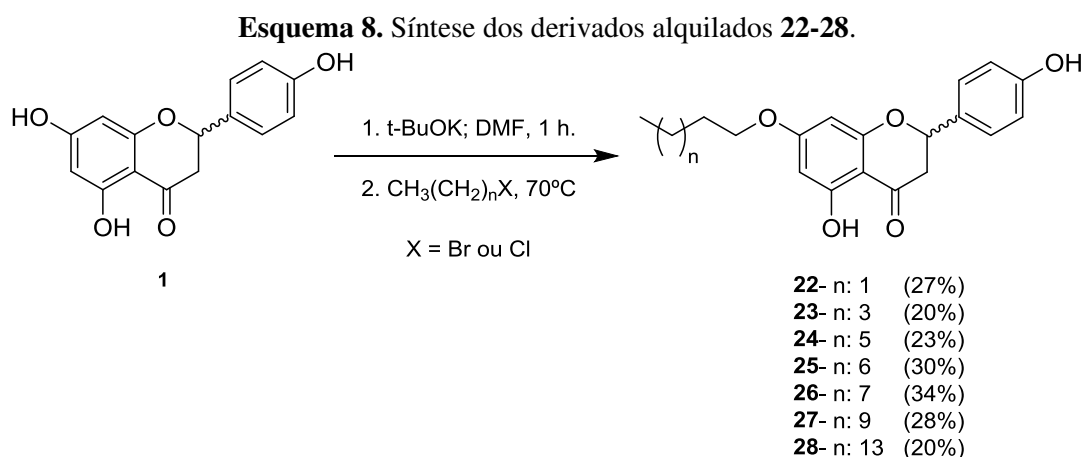
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ALQUILADOS 22-35

Os derivados alquilados **22-28** foram obtidos através do tratamento da naringenina com a base *tert*-butóxido de potássio (*t*-ButOK) seguido da adição dos respectivos brometos de alquila contendo de 4 a 16 átomos de carbono (CASTRO *et al.*, 2012a) (**Esquema 8**).

Os compostos foram purificados por extração líquido-líquido com éter e água e os resíduos gerados foram submetidos à purificação por CCS sendo utilizado como eluente uma mistura hexano e acetato de etila em gradiente de polaridade.

Em todas as reações foi observada, por CCD, a formação de subprodutos, dos quais esperava-se obter os derivados mono e dissustituídos. Entretanto, foram isolados somente os derivados éteres monoalquilados, os quais foram obtidos como sólidos amarelos claros em rendimentos que variaram de 20 a 34%.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

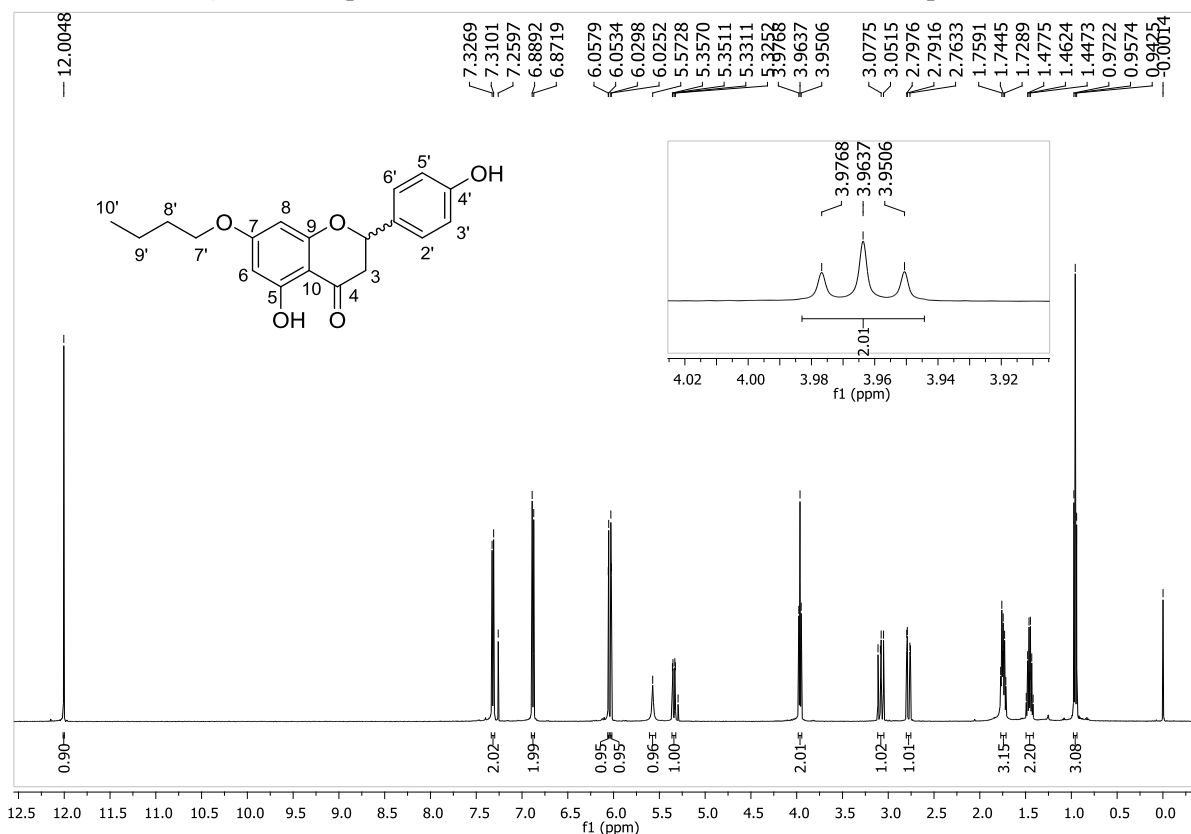
A base *tert*-butóxido de potássio foi utilizada na síntese dos derivados alquilados **22-28** devido a utilização desta em estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa na síntese de derivados alquilados da genisteína. No entanto, os compostos podem ser obtidos utilizando-se uma base mais fraca como carbonato de potássio.

Devido à semelhança estrutural entre os compostos, serão apresentados aqui os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **22**.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **22** (**Figura 18**) observa-se um simpleto em δ 12,0 (1H) referente ao hidrogênio da hidroxila em C5-OH; quatro dupletos em δ 7,32 (2H, $J = 8,4$ Hz), δ 6,88 (2H, $J = 8,6$ Hz), δ 6,05 (1H, $J = 2,2$ Hz) e δ 6,03 (1H, $J = 2,3$ Hz), correspondentes aos hidrogênios H2'-H6', H3'-H5', H6 e H8, respectivamente; um duplete duplo centrado em δ 5,34 (1H, $J = 12,9$ Hz; $J = 2,9$ Hz) correspondente ao hidrogênio H2; um tripleto centrado em δ 3,96 (2H, $J = 6,5$ Hz) referente

aos hidrogênios metilênicos H7' evidenciando a formação do composto monossubstituído; dois dupletos duplos em δ 3,08 (1H, $J = 17$ Hz; $J = 13$ Hz), δ 2,78 (1H, $J = 17$ Hz; $J = 3,0$ Hz), correspondentes aos hidrogênios diastereotópicos H3a e H3b, respectivamente; dois multipletos entre δ 1,77-1,71 (2H) e δ 1,49-1,42 (2H) referentes aos hidrogênios metilênicos H8' e H9' e um triplete centrado em δ 0,96 (3H, $J = 7,4$ Hz) correspondente aos hidrogênios metílicos H10'.

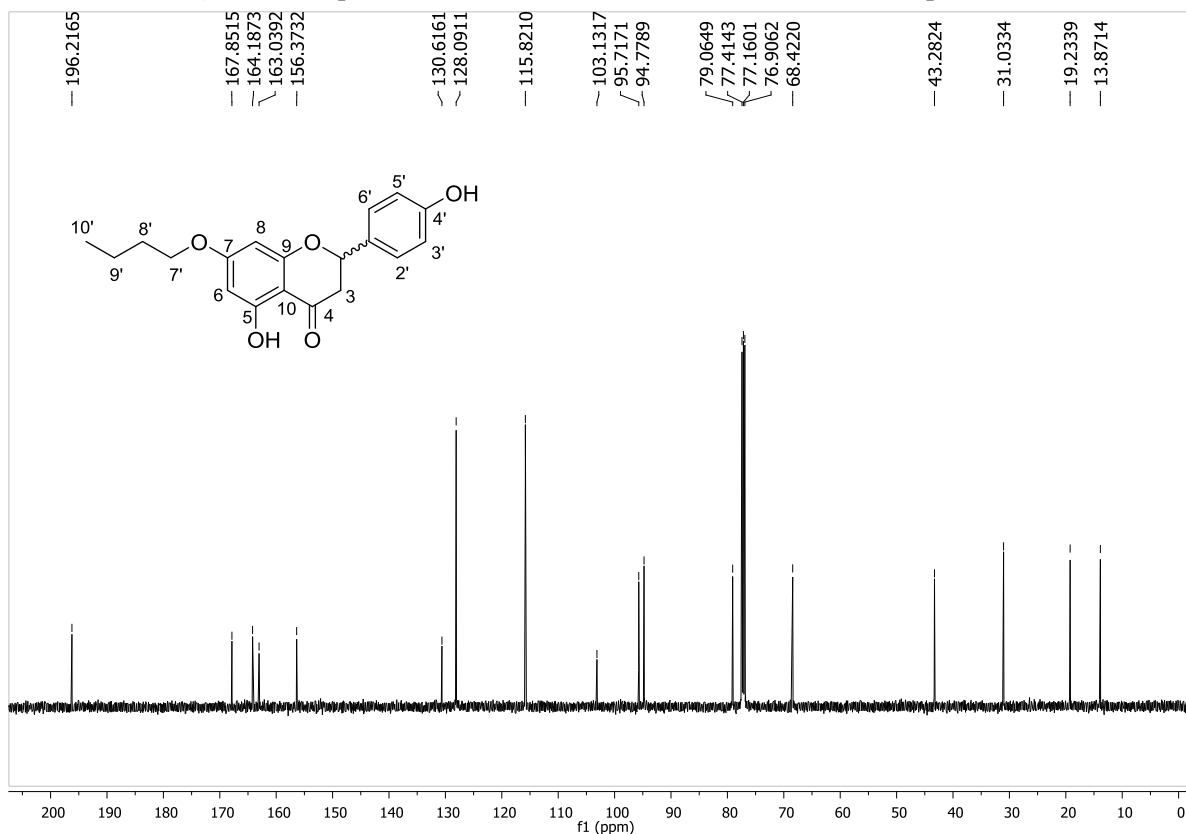
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **22**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 Hz) do composto **22** (**Figura 19**) observa-se, além dos sinais referentes ao núcleo naringenina, quatro sinais em δ 68,4, δ 31,0, δ 19,2 e δ 13,9 referentes aos carbonos da cadeia alifática C7', C8', C9' e C10', respectivamente. As atribuições dos sinais dos carbonos foram baseados nos espectros 1D, 13C e DEPT, e mapas de correlação, HSQC e HMBC.

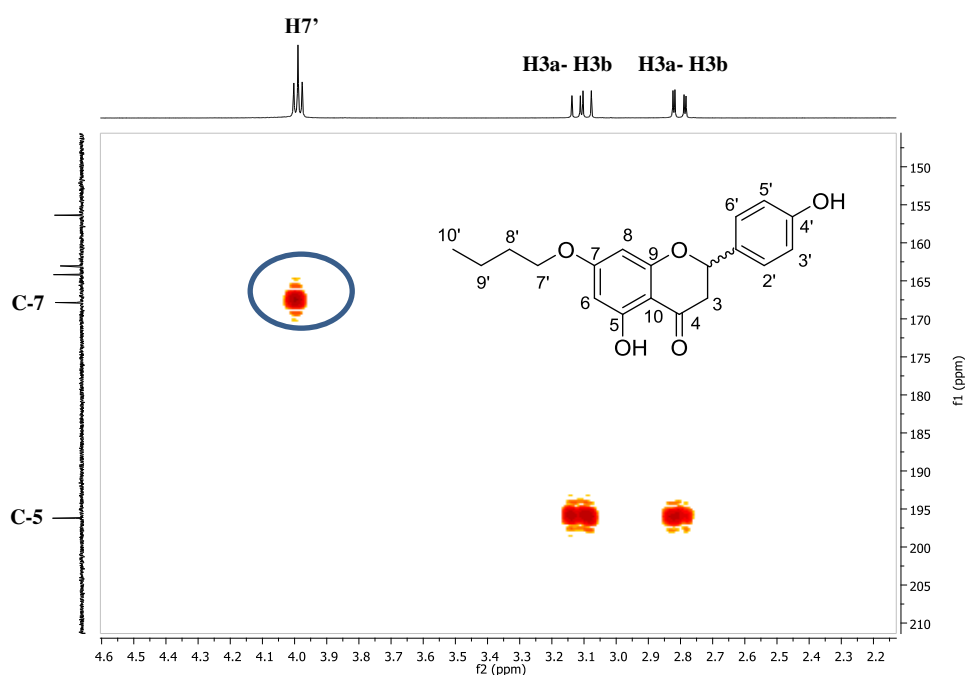
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **22**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

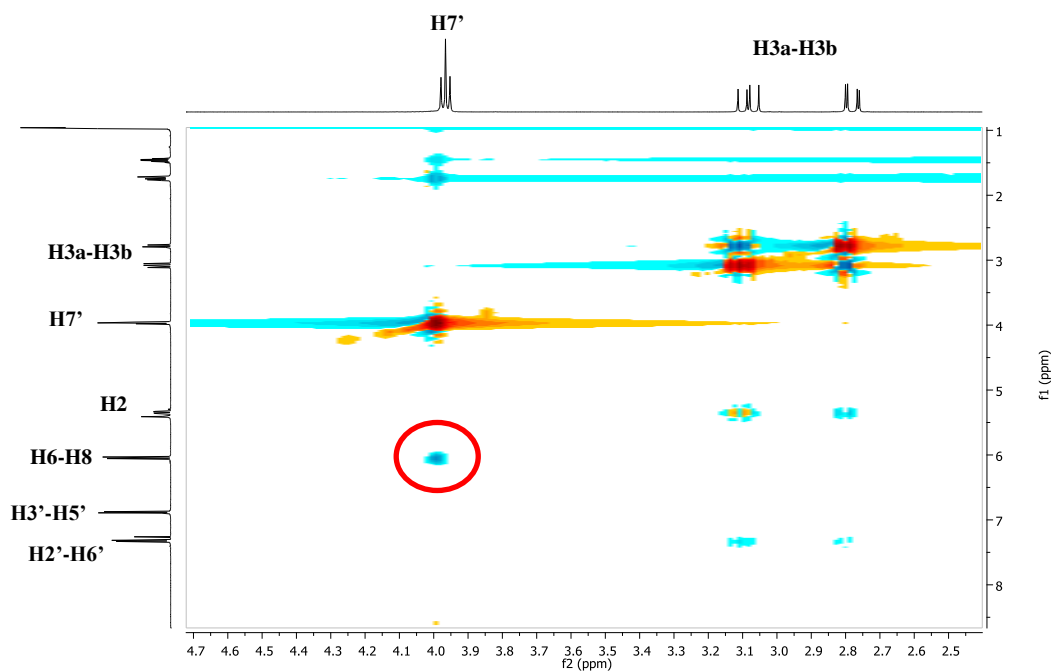
Através do mapa de contornos HMBC ^1H - ^{13}C (**Figura 20**) para o composto **22** observa-se uma mancha de correlação do tipo 3J entre o hidrogênio H7' e o carbono C-7, indicando a *O*-substituição na posição 7-OH. Além disso, através do mapa de contornos NOESY para o mesmo composto (**Figura 21**), observa-se uma mancha de correlação entre os hidrogênios H7' e H6-H8, evidenciando mais uma vez o sítio de alquilação em C-7.

Figura 20. Expansão do mapa de contornos HMBC ^1H - ^{13}C para o composto **22**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 21. Expansão do mapa de correlação NOESY ^1H - ^1H para o composto **22**.

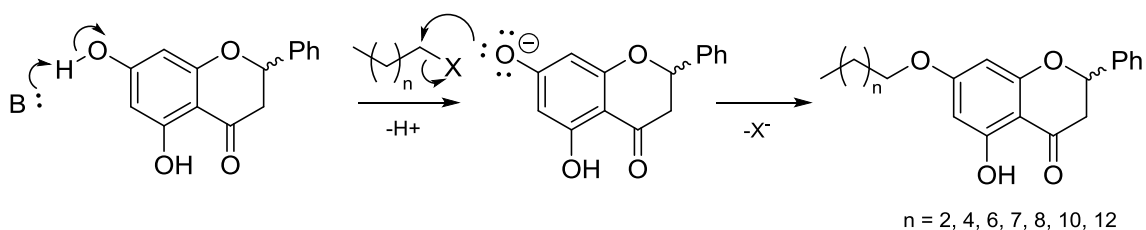


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Assim como descrito em um estudo anterior do nosso grupo de pesquisa com o isoflavonoide genistéina, observou-se neste trabalho a diferença nas reações de alquilação e acilação da NAR em relação à regiosseletividade.

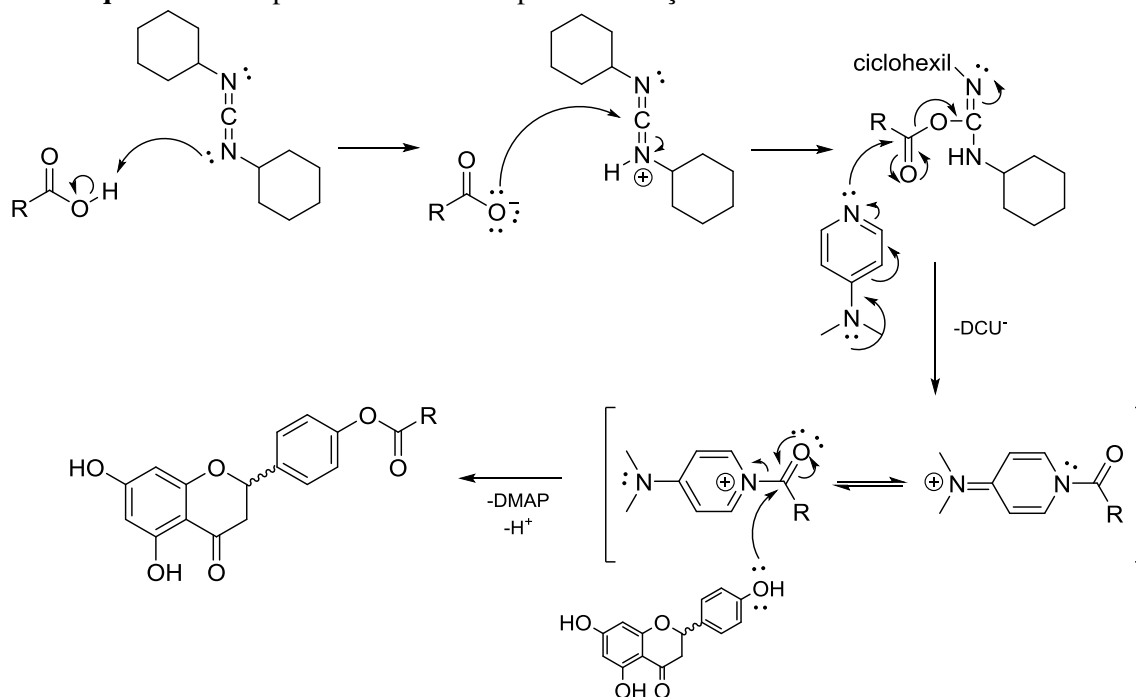
Uma justificativa para a regiosseletividade observada nesses compostos pode ser dada pelo mecanismo de reação envolvido na formação dos mesmos. Em relação à reação de alquilação, o mecanismo envolvido numa primeira etapa seria a formação de uma espécie aniônica, um fenóxido, na posição C-7, através de uma reação ácido-base com a desprotonação do hidrogênio em 7-OH, cujo pKa é menor em relação aos hidrogênios das hidroxilas 4'-OH e 5-OH. A espécie aniônica, por sua vez, prossegue com uma reação de S_N2 com o haleto de alquila (**Esquema 9**).

Esquema 9. Proposta de mecanismo para formação dos derivados alquilados da NAR.

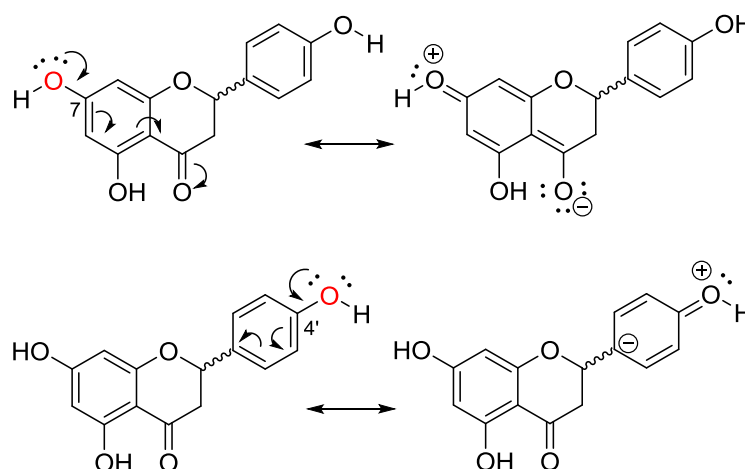


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Em relação à esterificação de Steglich, o mecanismo envolvido não ocorreria via formação de fenóxido e, sugere-se que a regiosseletividade possa estar atrelada a questões estéricas e o par de elétrons em 7-OH possa estar mais envolvido na ressonância enquanto que em 4'-OH esteja mais disponível para o ataque nucleofílico. Entretanto, outros estudos serão necessários.

Esquema 10. Proposta de mecanismo para a formação dos derivados acilados da NAR.

Fonte: Adaptado de GILLES et al., 2015.

Esquema 11. Deslocalização eletrônica envolvida nas hidroxilas 7-OH e 4'-OH.

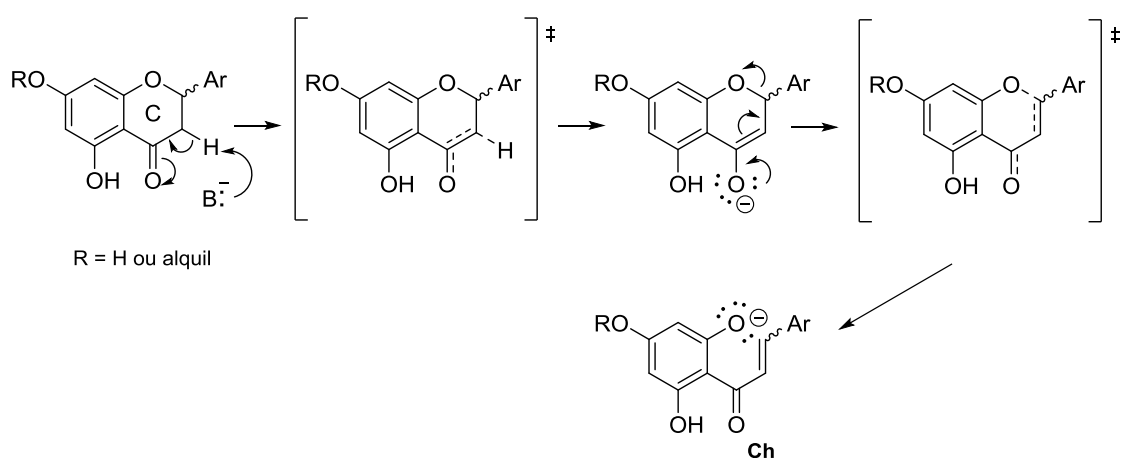
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Almejando-se a obtenção dos derivados dialquilados iniciou-se algumas tentativas de *O*-alquilação variando-se os parâmetros iniciais, uma vez que os derivados dialquilados não foram obtidos ou obtidos em rendimento insatisfatório. Dessa forma, variou-se a base utilizada e manteve-se a reação à temperatura ambiente (**Tab. 2**, entradas 1-3). Através das reações, verificou-se por CCD, a formação do composto monossustituído contendo cadeia alifática de 12 átomos de carbono e de subprodutos que não corresponderam ao composto dissustituído. Comparando as entradas 1 e 2 (**Tab. 2**), observou-se melhora no rendimento

na formação do composto monossustituído com o uso de K_2CO_3 (36,5%), entretanto, para as duas metodologias foram observadas a formação de subprodutos em maior quantidade e, após análise dos mesmos por RMN, pôde-se inferir que ocorrera a formação de chalconas substituídas, como também descrito por Hoang e colaboradores (2015) na síntese de derivados alquilados da hesperitina.

Flavanonas podem ser facilmente isomerizadas à chalconas através da abertura do anel C em meio básico, caracterizando uma perda de quimiosseletividade (CISAK; MIELCZAREK, 1992; KIM et al., 2007) (**Esquema 12**).

Esquema 12. Esquema geral da reação de isomerização da NAR ao chalconato (Ch).



Fonte: Elaborado pela própria autora, baseado em ÁVILA et al., 2021.

Ao se utilizar trietilamina (NEt_3) como base e temperatura ambiente (**Tab. 2**, entrada 3), observou-se somente a formação do composto monossustituído, não sendo observada a abertura do anel C. Diante disso, manteve-se a base NEt_3 em maior quantidade, por ser volátil e variou-se a temperatura e o tempo reacional (**Tab. 2**, entradas 4-6). Utilizando-se tetraidrofurano (THF) como solvente (**Tab. 2** entrada 4) não foi observada formação de produtos, mesmo após aquecimento. Ao trocar o solvente por DMF, aumento da temperatura de 70 para 120 °C e aumento do tempo reacional (**Tab. 2**, entradas 5 e 6), observou-se a formação do produto monossustituído e posterior abertura no anel C da naringenina, não sendo observada formação do produto dissustituído.

Na entrada 7, foi utilizado o composto monoalquilado **27** como material de partida, K_2CO_3 como base e acetona como solvente da reação (KIM *et al.*, 2007; KOZLOWSKA *et al.*, 2017, 2019). Observou-se a formação da chalcona (abertura do anel) e a formação de uma pequena quantidade de um composto de fator de retenção (*Rf*) muito próximo ao da chalcona, dificultando a separação e quantificação deste.

Testou-se a reação com brometo de butila (**Tab. 2**, entrada 8) utilizando a metodologia anterior (Entrada 7) porém, empregou-se a naringenina como material de partida e maior quantidade dos reagentes e tempo reacional. Neste ensaio, observou-se a formação do composto monossustituído, a abertura do anel C da naringenina através da formação de subproduto amarelo e novamente a formação de um composto (visível na luz ultravioleta) de *Rf* próximo ao da chalcona. O composto foi isolado através de placa preparativa, em baixo rendimento e, caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C , sendo este identificado como o derivado dialquilado.

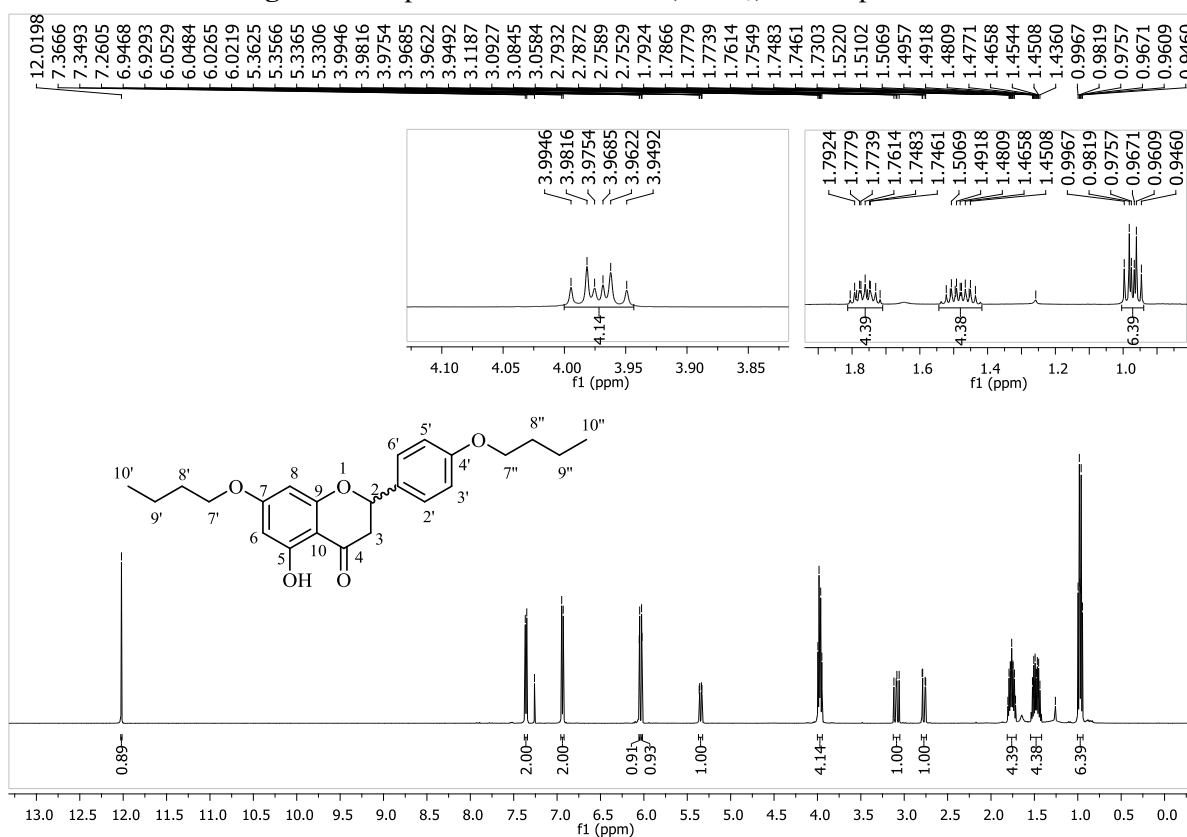
Tabela 3. Tentativas de síntese dos derivados dialquilados.

<i>Teste</i>	<i>Substrato</i>	<i>Base / equiv.</i>	<i>Haleta / equiv.</i>	<i>Solvente</i>	<i>T / °C</i>	<i>Tempo</i>
1	2 mmol de 1	<i>t</i> -ButOK 2	Br-Dodecila 2	DMF	t.a.	72 h
2	2 mmol de 1	K ₂ CO ₃ 2	Br-Dodecila 2	DMF	t.a.	72 h
3	1,1 mmol de 1	NEt ₃ 2	Br-Dodecila 2	DMF	t.a.	72 h
4	1,1 mmol de 1	NEt ₃ 2,2	Br-Dodecila 2	THF	a- t.a. b- 50-90	24h
5	1,1 mmol	NEt ₃ 4	Br-Dodecila 4	DMF	a- t.a. b- 70	96 h
6	1,1 mmol	NEt ₃ 4	Br-Dodecila 4	DMF	120	120 h
7	0,23 mmol de 27	K ₂ CO ₃ 1	Br-Dodecila 2	Acetona	a- t.a. b- 60	48 h
8	2 mmol	K ₂ CO ₃ 1,5	Br-butila 5	Acetona	a- t.a. b-50-60	144 h

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

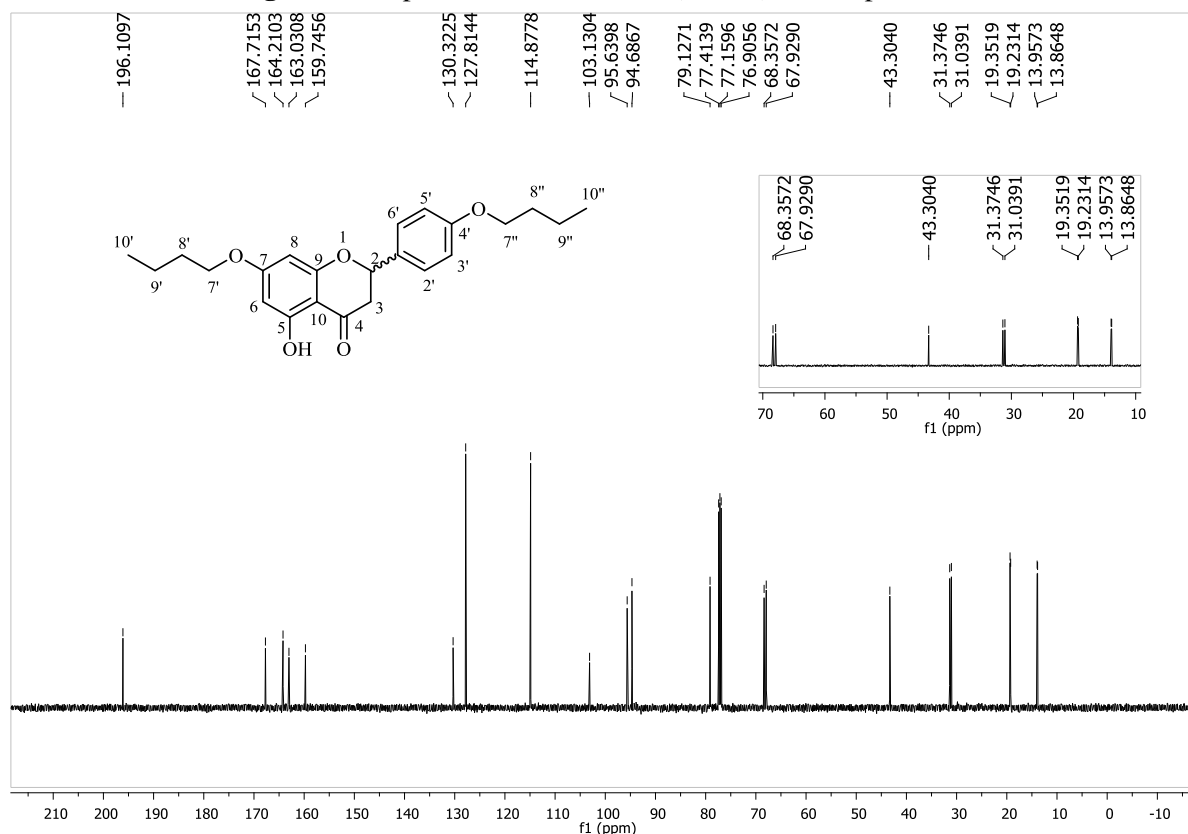
No espectro de RMN de ^1H do derivado dialquilado **29** (**Figura 22**) observa-se, além dos sinais referentes ao esqueleto naringenina, dois tripletos (4H) centrados em δ 3,98 (2H, $J = 6,5$ Hz) e δ 3,96 (2H, $J = 6,5$ Hz) referentes aos hidrogênios H7' e H7'' evidenciando a formação do composto dissustituído; dois multipletos em δ 1,79-1,74 (4H) e δ 1,50-1,45 (4H) correspondentes aos hidrogênios 8'-8'' e 9'-9'' e dois tripletos próximos (6H) em δ 0,98 (3H, $J = 7,4$ Hz) e δ 0,96 (3H, $J = 7,4$ Hz) referentes aos hidrogênios metílicos H10' e H10''.

Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **29**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

No espectro de RMN de ^{13}C para o composto **29** (Figura 23), observa-se a presença de sinais duplicados na região de alifáticos entre δ 68,9-13,9 referentes aos carbonos $\text{C}7'$ - $\text{C}10'$ e $\text{C}7''$ - $\text{C}10''$.

Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) do composto **29**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

A fim de um melhor estudo sobre a reatividade da NAR, ÀVILA e colaboradores realizaram um estudo teórico-experimental da reatividade da NAR em meio básico para investigar as seletividades em reações de alquilação. Os resultados mostraram que, na presença de um equivalente de base, a reação ocorre na posição 7-*O*, ou seja, a NAR monoalquilada foi obtida majoritariamente. Porém, na tentativa de uma dupla *O*-alquilação, a perda de quimiosseletividade foi observada através da reação de isomerização do 7-*O*-butil NAR. Os cálculos teóricos, realizados aplicando a teoria do funcional da densidade (DFT), mostraram que o modelo 7-*O*-Me apresentou uma barreira de energia para a abertura da piranona ($6,13 \text{ kcal mol}^{-1}$) menor do que a observada para a NAR monoaniônica ($8,44 \text{ kcal mol}^{-1}$), o que corrobora a hipótese experimental da formação de subprodutos de chalcona enquanto a monoalquilação foi regio- e quimiosseletiva (ÀVILA *et al.*, 2021).

Os derivados acilados (**2-13**) e monoalquilados (**22-28**) foram avaliados quanto aos seus potenciais biológicos como antivirais, citotóxicos e antimicrobianos (página 69). A síntese e resultados biológicos referentes a essa parte do trabalho foram publicados no artigo intitulado “The anti-Zika vírus and anti-tumoral activity of the citrus flavanone lipophilic naringenin-based compounds”, na revista *Chemico-Biological Interactions* em 2020.



Contents lists available at ScienceDirect

Chemico-Biological Interactions

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/cbi



The anti-Zika virus and anti-tumoral activity of the citrus flavanone lipophilic naringenin-based compounds

Larissa Albuquerque de Oliveira Mendes^a, Carolina Souza Ponciano^a, Allan Henrique Depieri Cataneo^b, Pryocilla Farini Wowk^b, Juliano Bordignon^b, Heveline Silva^c, Mauro Vieira de Almeida^a, Eloah Pereira Ávila^{a,*}

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36209-900, Brazil

^b Laboratório de Virologia Molecular, Instituto Carlos Chagas / Rectoria PR, Curitiba, Paraná, 81330-010, Brazil

^c Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 31270-901, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Naringenin derivatives
Mono-7-O-ethers
Anti-ZIKV activity
Antiproliferative activities

ABSTRACT

Flavonoids are natural products widely recognized for their plurality of applications such as antiviral, anti-proliferative, anticancer activities and, antioxidant properties. The flavanone naringenin is presented in citrus fruits and has been studied to combat recurrent diseases that still lack effective treatment. Research groups have been investing efforts to the development of new, safe and active candidates to combat these agents or conditions and despite good results recently reported against the Zika virus (ZIKV) and tumor cells, the use of citrus naringenin is limited due to its low bioavailability. Structural exchanges through functionalization, for example, attaching lipophilic groups instead of hydroxyl groups, can further enhance biological properties.

Here, the synthesis and characterization of regioselective naringenin mono-7-O-ethers and both mono and di-ethyl acid esters, structurally lipophilic ones were demonstrated. Finally, *in vitro* studies of anti-ZIKV action and antiproliferative activities against melanoma (B16-F10) and breast carcinoma (4T1) cells showed the ether derivatives were active, with IC_{50} ranging from 6.76, 16.5 and 22.6 μ M to 20.53, 45.1 and 32.3 μ M referring to ZIKV, B16-F10 and 4T1 cell lines, respectively. The lipophilic ethers present the ability to inhibit selectively ZIKV-replication in human cells and inhibitions.

This class of modifications in flavonoid molecules could be further explore in the future development of specific anti-ZIKV compounds.

1. Introduction

Natural products, such as flavonoids, represents a platform to develop new drugs with which can overcome problems caused by side effects from conventional treatments [1]. Due to their versatility, these groups of molecules are widely studied, whereas they present biological activity against bacteria and fungi, and present anti-cancer cells, and anti-inflammatory and antioxidants activities [1–5]. Besides, flavonoids have broad antiviral activity against herpes, HIV, influenza, dengue, and Zika virus (ZIKV) [6–10]. The antiviral action of flavonoids seems to occur through hydrogen bonds interactions of phenolic hydroxyls of flavonoids with viral proteins through their amino acid residues and/or RNA, or via its capacity to interfere in host cell defense [11–14].

Regarding their structure, flavonoids are polyphenolic compounds with a skeleton structure containing 15-carbons, a heterocyclic ring (ring C) and two phenyl rings (ring A and B), as illustrated in Scheme 1. As an example, naringenin (NAR) is a flavanone with several pharmacological properties, such as anticancer, antimutagenic, anti-inflammatory, analgesic, antioxidant and antiproliferative [9,15–17]. Recent studies had reported naringenin's antiviral action against the hepatitis C virus (HCV), dengue and Zika virus [9,10,18].

The Zika virus is an arthropod-borne virus, from *Flaviviridae* family and *Flavivirus* genus. It is transmitted by *Aedes* spp. mosquitoes and most of ZIKV-infected individuals presented similar symptoms of dengue disease, such as fever, macular rash, arthritis, conjunctivitis, myalgia, headache and vomiting [19,20]. The virus was first isolated in Africa in 1947, and after decades causing sporadic human cases of a self-limited

* Corresponding author.

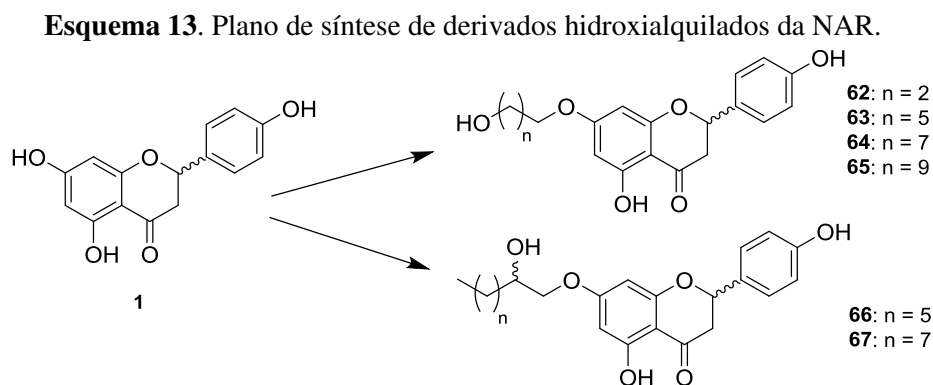
E-mail address: eloah.avila@ufjf.edu.br (E.P. Ávila).

<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109218>

Received 3 June 2020; Received in revised form 14 July 2020; Accepted 21 July 2020
Available online 8 September 2020

0009-2797/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

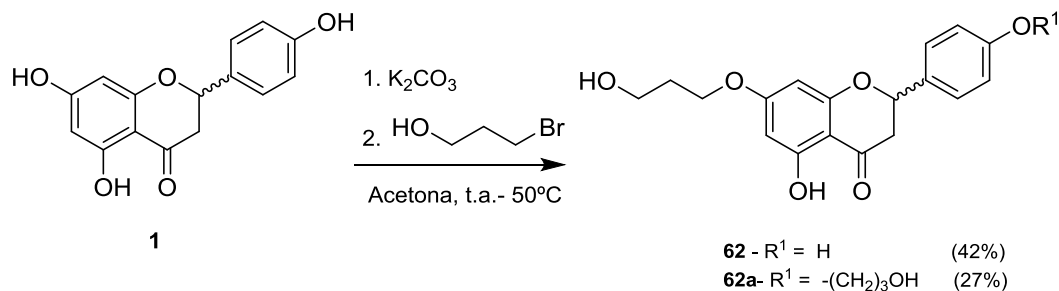
Após avaliação dos resultados obtidos para esses compostos, optou-se por descontinuar a síntese dos derivados éteres dialquilados e iniciar a síntese de análogos alquilados de maior caráter hidrofílico, através da introdução de grupos hidroxila na cadeia carbônica. Dessa forma, planejou-se a síntese de derivados hidroxialquilados através da reação entre iodetos ou mesilatos de hidroxialquila e a NAR (**Esquema 13**).



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

4.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS HIDROXIALQUILADOS DA NAR

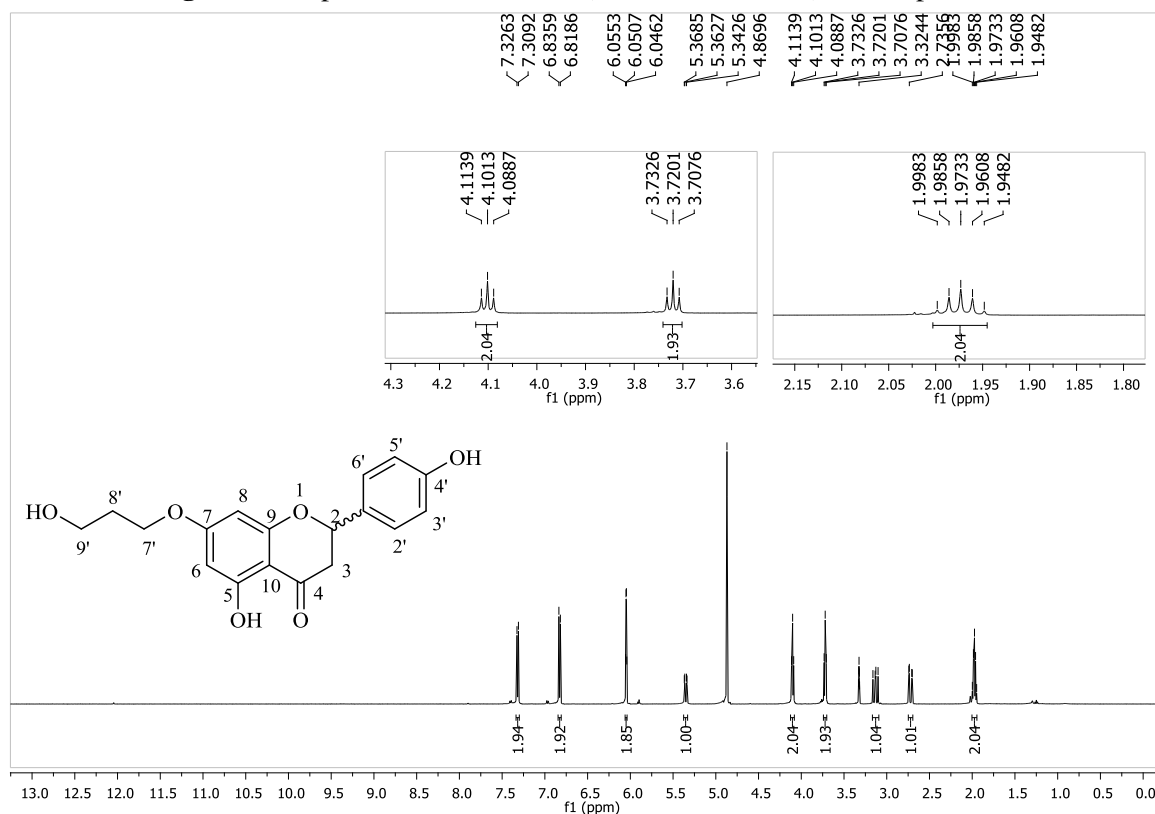
Tendo em vista a busca de derivados da NAR com maior caráter hidrofílico e havendo alguns reagentes disponíveis em laboratório, realizou-se a síntese entre a NAR e o 3-bromo-1-propanol em presença de K_2CO_3 em acetona a temperatura ambiente (**Esquema 14**). Observou-se a formação por CCD de um composto de maior polaridade que a NAR (eluente: hexano e acetato de etila 6:4; revelador: luz uv) indicando a formação do derivado monossustituído e, após aquecimento da reação, observou-se por CCD a formação de um segundo composto. Após 4 dias de reação, a reação foi purificada por CCS (eluente: hexano e acetato de etila, gradiente de polaridade). Os derivados mono e dissustituídos foram obtidos como sólidos amarelos claros em rendimentos de 42% e 27%, respectivamente.

Esquema 14. Síntese dos derivados **62** e **62a**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) do composto **62** (Figura 24) observa-se quatro dupletos em δ 7,32 (2H, $J = 8,5$ Hz), δ 6,83 (2H, $J = 8,6$ Hz), δ 6,05 (1H, $J = 2,3$ Hz) e δ 6,04 (1H, $J = 2,2$ Hz), correspondentes aos hidrogênios H2', H3', H6 e H8, respectivamente; um duplete duplo centrado em δ 5,35 (1H, $J = 12,9$ Hz; $J = 2,9$ Hz) correspondente ao hidrogênio H2; dois tripletos em δ 4,10 (2H, $J = 6,3$ Hz) e δ 3,72 (2H, $J = 6,2$ Hz) referentes aos hidrogênios H7' e H9', além de um quinteto em δ 1,97 (2H, $J = 6,2$ Hz) correspondente aos hidrogênios H8' evidenciando a formação do composto monossustituído; e dois dupletos duplos centrados em δ 3,13 (1H, $J = 17,1$ Hz; $J = 12,9$ Hz) e δ 2,72 (1H, $J = 17,1$ Hz; $J = 3,0$ Hz) referentes aos hidrogênios diastereotópicos H3a e H3b.

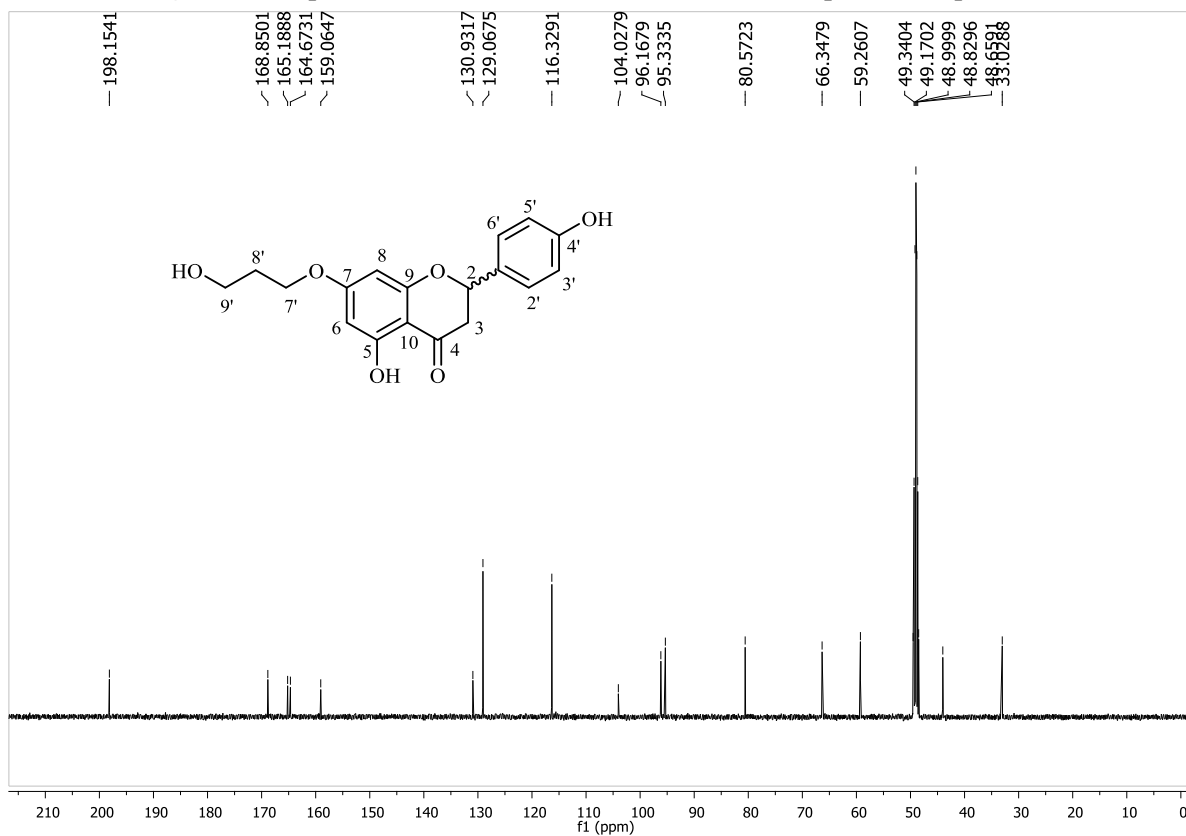
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) do composto **62**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

No espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 125 Hz) do composto **62** (**Figura 25**), além dos sinais característicos do núcleo da naringenina, observa-se a presença de três sinais em δ 66,3, δ 59,3 e δ 33,0 referentes aos carbonos $\text{C}7'$, $\text{C}9'$ e $\text{C}8'$, respectivamente.

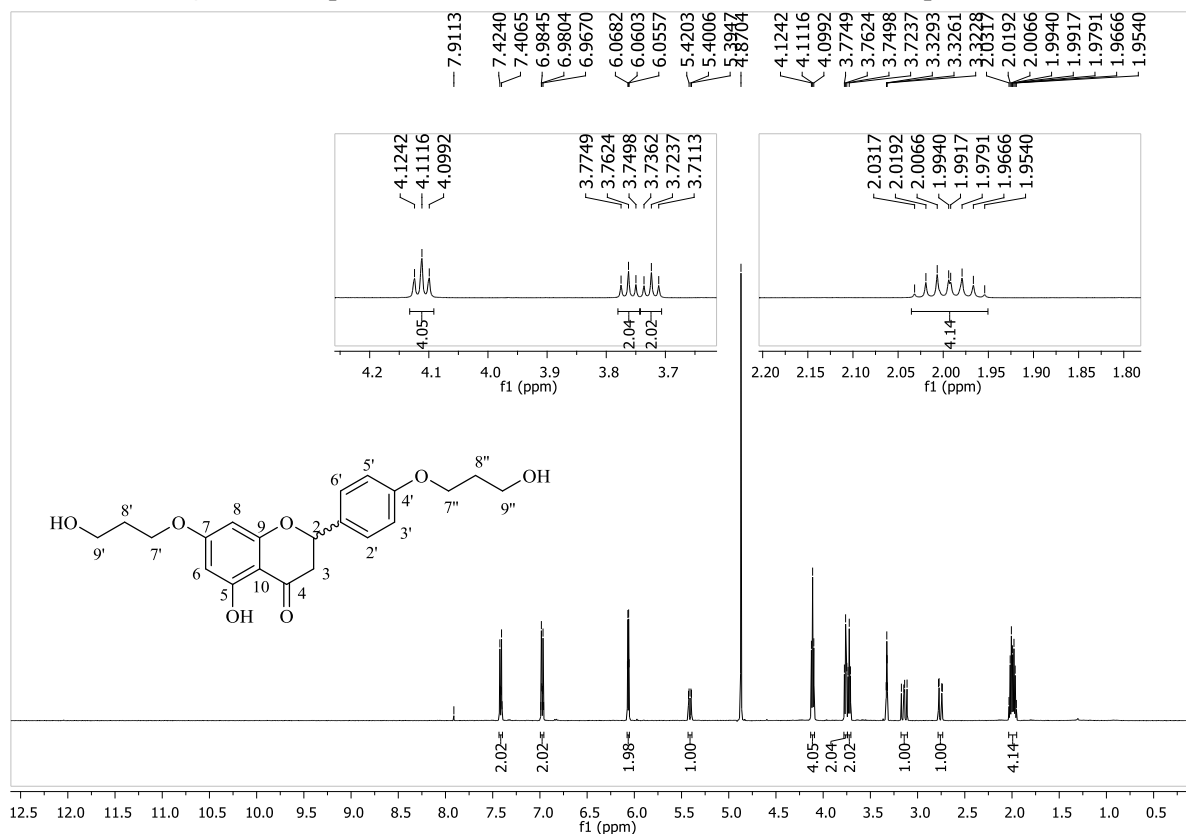
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz) para o composto **62**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

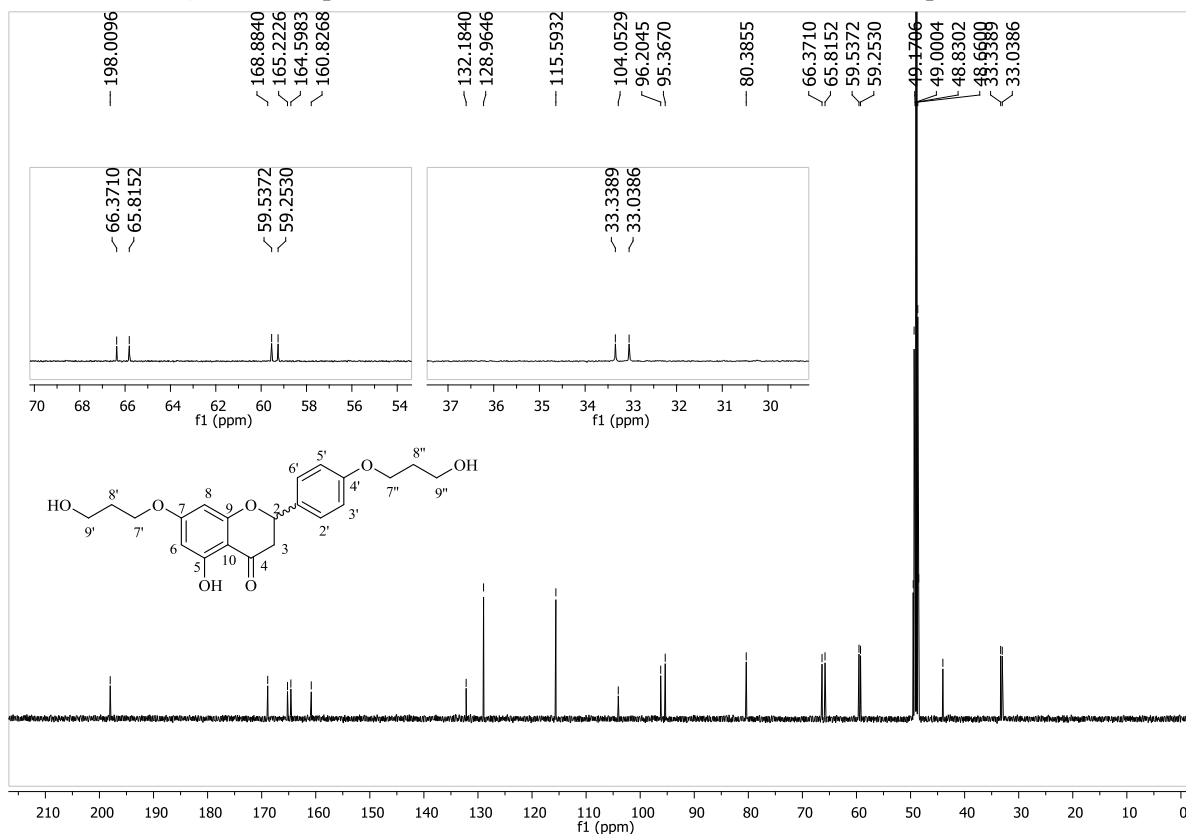
No espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) do composto dissustituído **62a** (**Figura 26**) observa-se, além dos sinais característicos da naringenina, um triplete em δ 4,11 (4H, $J = 6,2$ Hz) referentes aos hidrogênios $\text{H}7'$ e $\text{H}7''$; dois tripletos em δ 3,76 (2H, $J = 6,3$ Hz) e δ 3,72 (2H, $J = 6,2$ Hz) referentes aos hidrogênios $9'$ e $9''$, e um multipletto em δ 2,03-1,95 correspondente aos hidrogênios $8'$ e $8''$.

Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) do composto **62a**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 125 Hz) do composto **62a** (**Figura 27**), observa-se, além dos sinais característicos do núcleo da naringenina, a presença de seis sinais em δ 66,4, δ 65,8, δ 59,5, δ 59,2, δ 33,3 e δ 33,0 referentes aos carbonos $\text{C}7'/\text{C}7''$, $\text{C}9'/\text{C}9''$ e $\text{C}8'/\text{C}8''$, respectivamente.

Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz) do composto **62a**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

4.4 SÍNTESE DE IODETOS HIDROXILADOS (PARTINDO-SE DE DIÓIS TERMINAIS)

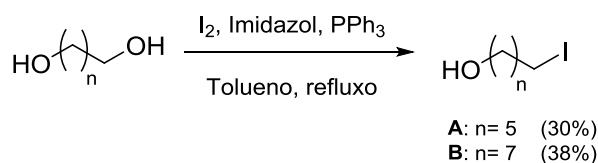
Após êxito na obtenção dos derivados hidroxialquilados **62** e **62a**, os passos seguintes consistiram em tentativas de síntese de haletos monohidroxilados, partindo-se dos dióis terminais disponíveis em laboratório, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol e 1,10-decanodiol (**Esquema 12**).

Iniciou-se a tentativa de síntese dos iodetos 1-iodohexanol e 1-iodo-octanol, utilizando um procedimento semelhante ao descrito por MCMINN e colaboradores (2016), porém sem a utilização de atmosfera inerte, no qual os dióis foram adicionados pouco a pouco à mistura reacional contendo trifenilfosfina, iodo molecular e imidazol em clorofórmio à temperatura ambiente, permanecendo sob agitação por 4 horas. A reação foi tratada com solução de tiosulfato de sódio e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e solvente da fase orgânica foi rotaevaporado. O resíduo foi submetido à CCS utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila em gradiente de polaridade.

Para a reação com 1,6-hexanodiol, não foi observada formação do composto desejado por RMN. Já para a reação com 1,8-octanodiol foi isolado o composto di-iodado em baixo rendimento, não sendo observada a formação do composto mono-iodado.

Não havendo sucesso na síntese dos iodetos hidroxilados utilizando-se clorofórmio como solvente à temperatura ambiente, optou-se pelo procedimento já utilizado na síntese de iodetos de glicosídeos sob refluxo de tolueno (Garegg, 1984). Dessa forma, os dióis 1,6-hexanodiol e 1,8-octanodiol foram tratados com trifetilfosfina, imidazol e iodo molecular em tolueno, sob agitação magnética à temperatura de aproximadamente 110°C (**Esquema 15**). Após os procedimentos de purificação, os iodetos hidroxilados, com 6 e 8 átomos de carbono, foram obtidos como líquidos marronzados em 30% e 38% de rendimento, respectivamente. O iodeto derivado do 1,10-decanodiol não foi sintetizado, assim como os derivados hidroxialquilados da NAR propostos **63-65**, sendo fonte para novas sínteses e estudos.

Esquema 15. Síntese de iodetos hidroxilados.

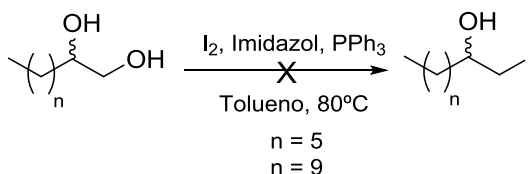


Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

4.5 TENTATIVA DE SÍNTESE DE IODETOS 2-HIDROXIALQUILADOS

Para a obtenção dos iodetos de hidroxialquilas foi empregada metodologia já utilizada no nosso grupo de pesquisa na preparação de iodetos de carboidratos (DE ALMEIDA et al., 2007; GARREGG, 1980; RYMOND; SCHROEDER, 1948). Sendo assim, os dióis 1,2-octanodiol e 1,2-dodecanodiol foram tratados com trifetilfosfina (PPh₃), imidazol e iodo molecular em tolueno (**Esquema 16**). Foi observada, através de RMN, a formação do iodeto, substituído no carbono primário e, o iodeto substituído no carbono secundário. Entretanto, a metodologia empregada não fora satisfatória para a obtenção dos iodetos em bons rendimentos, tendo em vista a quantidade de reagentes utilizada.

Esquema 16. Tentativa de síntese de iodetos 2-hidroxialquilados.

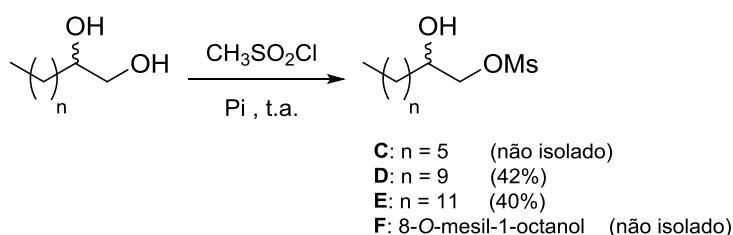


Fonte: Elaborado pela própria autora.

4.6 SÍNTESE DE MESILATOS 2-HIDROXIALQUILADOS

Tendo em vista o baixíssimo rendimento obtido para os iodetos 2-hidroxicilados para dar sequência às reações com a NAR, optou-se pela síntese de mesilatos 2- ou 8-hidroxicilados. Os dióis utilizados disponíveis em laboratório para a síntese dos mesilatos foram o 1,2-octanodiol, 1,2-dodecanodiol, 1,2-tetradecanodiol e 1,8-octanodiol. A síntese dos mesilatos consistiu no tratamento dos dióis com cloreto de metanossulfonila ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) e piridina (pi) em DCM a 0°C (**Esquema 17**). Após o término das reações, foi realizada extração líquido-líquido com DCM e água. Os derivados monomesilatos substituídos no carbono C-1 dos dióis 1,2-dodecanodiol e 1,2-tetradecanol foram purificados por recristalização em hexano, sendo obtidos como sólidos brancos em 42% e 40% de rendimento, respectivamente. Os monomesilatos derivados do 1,2-octanodiol e 1,8-octanodiol não foram purificados por recristalização em hexano devido à dificuldade de separação dos compostos formados. Além disso, devido à falta momentânea de solvente adequado em laboratório (diclorometano), os compostos não foram purificados por CCS.

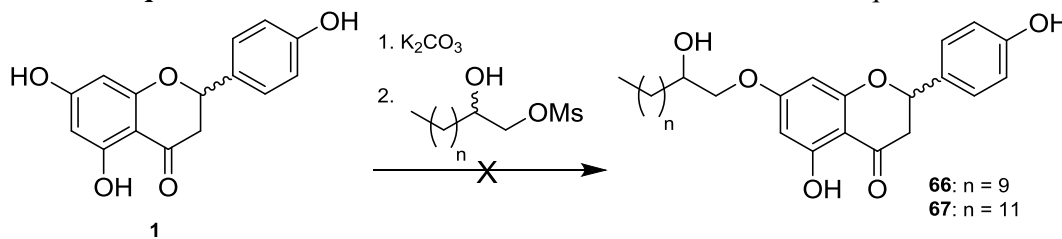
Esquema 17. Síntese de mesilatos 2- ou 8-hidroxicilados.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

4.7 TENTATIVA DE SÍNTESE DE DERIVADOS HIDROXIALQUILADOS DA NAR

Sendo obtidos os mesilatos **D** e **E**, foram realizadas tentativas de síntese dos éteres hidroxicilados através do tratamento da naringenina com K_2CO_3 e posterior adição dos respectivos mesilatos (**Esquema 18; Tab. 3**). Entretanto, não fora observada formação dos produtos desejados através das reações empregadas, sendo observada a formação de outros subprodutos (possível epóxido formado por reação intramolecular) e precipitação de sólidos não identificados.

Esquema 18. Tentativa de síntese dos derivados éteres hidroalquilados.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

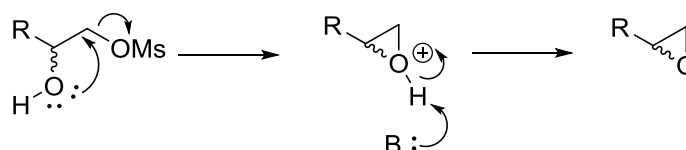
Tabela 4. Tentativas de síntese dos derivados éteres hidroalquilados.

<i>Teste</i>	<i>Naringenina</i>	<i>Mesilato</i>	K_2CO_3	<i>Solvente</i>	$T / ^\circ C$	<i>Tempo</i>
1	2,0 mmol	29 ; 1,1 equiv.	1,5 equiv.	DMF	80	72h
2	1,1 mmol	29 ; 1,2 equiv.	1,2 equiv.	CH ₃ CN	80-90	24h
3	1,1 mmol	30 ; 1,2 equiv.	1,2 equiv.	Acetona	refluxo	72h

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Utilizando-se acetonitrila (CH₃CN) como solvente, houve formação de um precipitado sólido branco que foi filtrado e, em seguida, foi testada sua solubilidade. O sólido formado foi solúvel em água a quente. A fim de averiguar se o sólido formado se tratava de um sal da naringenina acidificou-se com HCl uma pequena solução aquosa do sólido em questão havendo nova precipitação de um sólido que foi filtrado e solubilizado em acetona. O sólido filtrado e a naringenina foram comparados por CCD, os quais apresentaram mesmo *R_f*. A formação de um sal da naringenina pode ser uma das explicações para a não formação do composto desejado, uma vez que, não havendo naringenina suficiente disponível no meio reacional, a reação esperada não ocorre.

Além da formação de um sal da naringenina, observou-se a formação de um composto apolar, o qual foi purificado por CCS e caracterizado pela técnica de RMN, cuja análise sugere a formação de um epóxido, o qual pode ter se formado através de uma reação intramolecular de éter de Williamson do mesilato correspondente por conter, na mesma molécula, um nucleófilo e um bom abandonador (**Esquema 19**).

Esquema 19. Formação de epóxido via reação intramolecular de éter de Williamson.

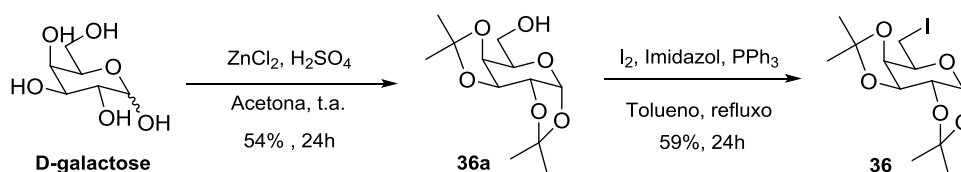
Fonte: Elaborado pela própria autora, baseado em VOLLHARDT, SCHORE, 2009.

4.8 SÍNTESE DO IODETO DE D-GALACTOSE **36** E D-GLICOPIRANOSÍDEO DE METILA **37**

A glicosilação é um método eficaz que contribui para o aumento da hidrofiliidade de compostos bioativos, levando a uma potencialização de seu perfil farmacocinético (LIM, 2005). A introdução de unidades de açúcares na estrutura da NAR teve como objetivo aumentar sua solubilidade em água e biodisponibilidade, uma vez que flavonóides tendem a apresentar baixa solubilidade aquosa e baixa biodisponibilidade (ZHENG et al., 2018). Muitos fármacos derivados de produtos naturais são glicosídeos, os quais apresentam em suas estruturas uma unidade açúcar ligada a uma aglicona através de uma ligação *O*- ou *C*-glicosídica (ZACHARIA; HAYASHI, 2012; ZHENG et al., 2018).

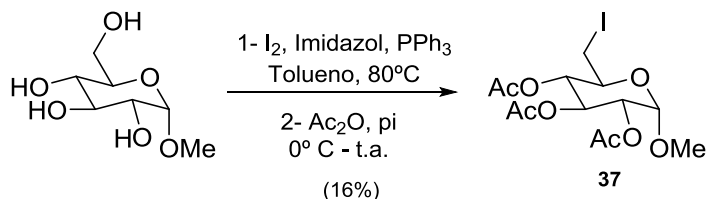
Para a síntese dos derivados heterosídicos da naringenina, realizou-se primeiramente, a síntese do iodeto de D-galactose utilizando-se metodologia descrita na literatura (DE ALMEIDA et al., 2007; GARREGG, 1980; RYMOND, SCHROEDER, 1948). A D-galactose inicialmente foi tratada com acetona, cloreto de zinco e ácido sulfúrico, à temperatura ambiente por 24 horas, para a proteção das hidroxilas em C-1, C-2, C-3 e C-4, levando à formação do intermediário de síntese protegido com os grupos isopropilidenos em 54% de rendimento. Após a etapa de purificação, o intermediário protegido sofreu reação de iodação no carbono C-6 a partir da reação com iodo, trifetilfosfina e imidazol em tolueno a 80°C durante 24 horas, levando à formação do iodeto **36** em 59% de rendimento (**Esquema 20**).

Esquema 20. Síntese do iodeto de D-galactose **36**



Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

Para a síntese do composto **37**, o D-glicopiranosídeo de metila foi submetido a uma reação de iodação no carbono C-6 com iodo, trifetilfosfina e imidazol em tolueno a 80°C durante 24 horas. Em seguida, sem algum tipo de purificação, realizou-se a acetilação das hidroxilas em C-2, C-3 e C-4 em uma reação com anidrido acético em piridina a 0°C segundo metodologia de ZIEF E HOCKETT, 1945 (**Esquema 21**).

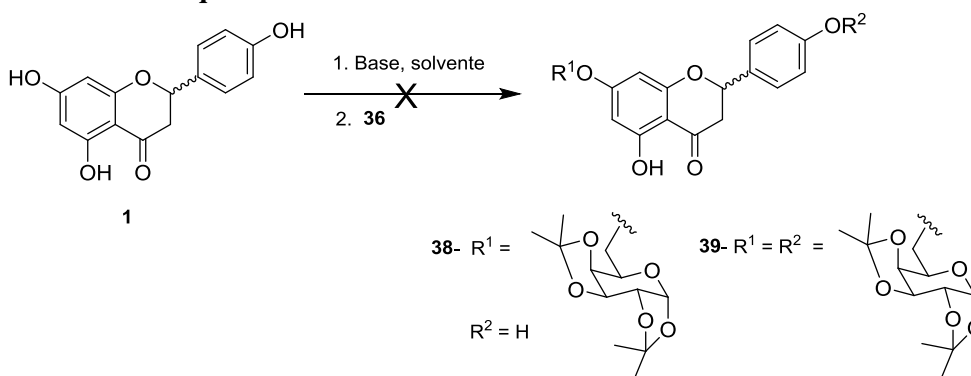
Esquema 21. Síntese do composto **37**

Fonte: elaborado pela própria autora (2023).

4.9 TENTATIVA DE SÍNTESE DOS DERIVADOS HETEROSÍDICOS DA NARINGENINA **38-41**

Após a síntese do iodeto **36**, as etapas seguintes consistiram em tentativas de síntese dos compostos **38** e **39** (**Tab. 4, esquema 22**).

Em todas as reações foi observada inicialmente, por CCD, uma mancha fraca referente à formação de um composto apolar em relação à naringenina (utilizando-se hexano/acetato de etila 7:3 como eluente) sendo este, associado ao derivado monossustituído. O composto em questão, quando isolado e caracterizado, apresentou baixíssimos rendimentos, espectros de RMN de ¹H e ¹³C contendo impurezas e alguns sinais não correspondentes aos dos produtos esperados.

Esquema 22. Tentativa de síntese dos derivados **38** e **39**.

Fonte: elaborado pela própria autora (2023).

Nas tentativas de 1 a 9 (**Tabela 4**) observou-se durante a reação, além da formação de alguns compostos mais apolares que a naringenina, a formação de compostos polares retidos na base da CCD. Nas tentativas, onde foi utilizada a base trietilamina, a formação de compostos era muito lenta, precisando de longos tempos de reação. Já nas tentativas utilizando K₂CO₃, a formação inicial desses compostos era mais rápida, entretanto, os longos

tempos de reação devem-se ao fato de que, no meio reacional, ainda estavam presentes tanto a naringenina quanto o iodeto de D-galactose.

Na entrada 7, foi utilizado aquecimento em micro-ondas e trietilamina como base. Nos primeiros 20 minutos, a reação foi mantida com potência de 50 watts, não sendo observada formação de produtos. Sendo assim, aumentou-se a potência do equipamento para 150 watts e manteve-se a reação por mais 20 minutos. Finalizados os 20 minutos seguintes de reação, observou-se, por CCD, uma mancha muito fraca indicando a formação de um composto, além de duas manchas fortes referentes aos materiais de partida. Não havendo o consumo total dos materiais de partida, adicionou-se 4 equivalentes da base trietilamina e manteve-se a potência à 150 watts por mais 20 minutos. Após esse procedimento, não foi observada mudança na reação. O composto em questão não foi purificado.

Tabela 5. Tentativas de síntese dos derivados glicosilados da naringenina.

<i>Teste</i>	<i>Naringenina</i>	<i>Base / equiv.</i>	<i>6-galactosil / equiv.</i>	<i>Solvente</i>	<i>T / °C</i>	<i>Tempo</i>
1	1,1 mmol	K ₂ CO ₃ 1,5	2	DMF	80	48h
2	2,0 mmol	K ₂ CO ₃ 1,5	2	DMF	80	6 dias
3	1,1 mmol	K ₂ CO ₃ 1,7 7	3	DMF	70	72h
4	1,1 mmol	<i>t</i> -ButOK 1,2	2	DMF	80	7 dias
5	1,1 mmol	Et ₃ N 2,0	2	DMF	a- t.a. b- 80	72h
6	1,1 mmol	Et ₃ N 10	1,5	DMF	80	4 dias
7	1,1 mmol	Et ₃ N 6,0	1,5	DMF	a- MO 50 W b- MO 150 W c- MO 150 W	20 min 20 min 20 min
8	1,1 mmol	K ₂ CO ₃ 1,5	1,5	DMF	MO 150W	1h
9	1,1 mmol	K ₂ CO ₃ 1,1	1	DMSO	120	24h
10	1,1 mmol	K ₂ CO ₃ 1,5	1	CH ₂ Cl ₂ EtOH	a- t.a. b- refluxo	72h 24h

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

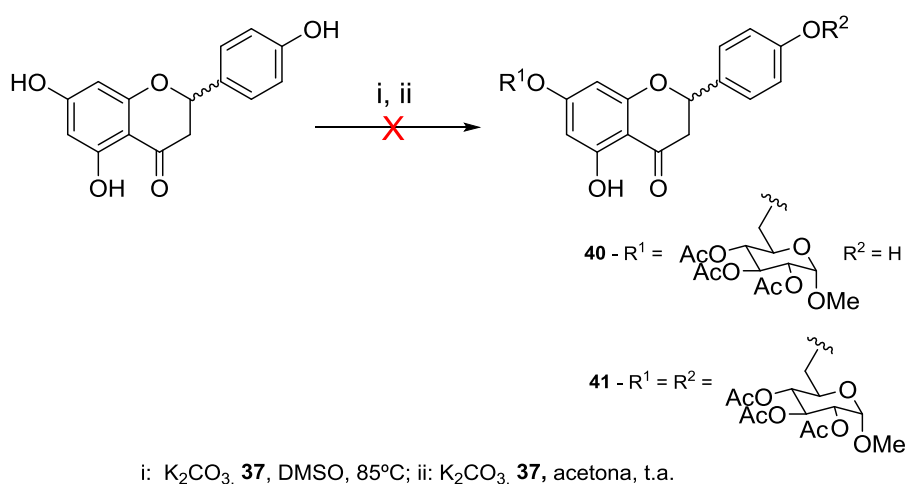
Utilizando-se K₂CO₃ como base e aquecimento por micro-ondas com potência de 150 Watts (Entrada 8), foi observada nos primeiros 20 minutos a formação de um composto mais apolar que a naringenina. Por não haver o consumo total dos reagentes, a reação se processou por mais dois períodos de 20 minutos, onde foi observada a formação de outros subprodutos e

o desaparecimento do composto inicialmente formado, o que pode indicar sua decomposição. Devido a grande quantidade de subprodutos formada não foi realizada separação dos mesmos.

A tentativa utilizando diclorometano como solvente à temperatura ambiente (Entrada 10a) não levou à formação de produtos, assim como a tentativa de síntese utilizando etanol sob refluxo (Entrada 10b).

Para a síntese dos derivados **40** e **41** foram realizadas duas tentativas. A primeira utilizou-se DMSO como solvente e aquecimento à 85°C e a segunda utilizou-se acetona como solvente e temperatura ambiente (**Esquema 23**).

Esquema 23. Tentativas de síntese compostos **40** e **41**.



Fonte: elaborado pela própria autora (2023).

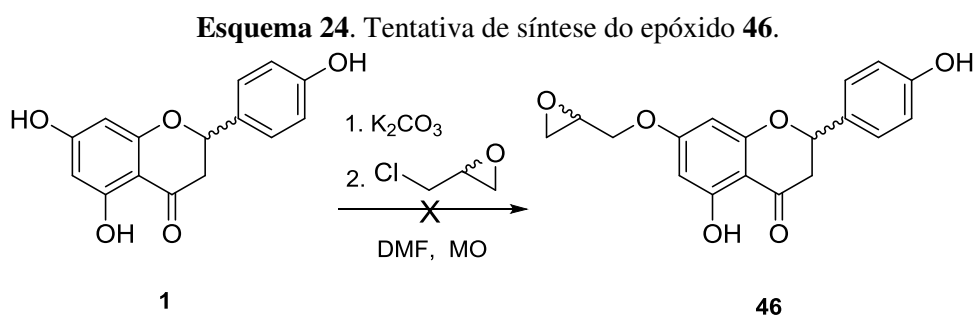
Na reação empregando DMSO, observou-se por CCD o consumo do iodeto **37**, porém não foi observada formação de composto. Na reação empregando acetona como solvente, também foi observado o consumo do iodeto **37** e uma mancha muito fraca indicando a formação de um composto. A quantidade isolada foi muito baixa e ainda com impurezas, apresentando espectro de RMN de 1H com muita impureza não sendo suficiente para obter o espectro de RMN de ^{13}C .

4.10 TENTATIVA DE SÍNTESE DO DERIVADO EPÓXIDO DA NARINGENINA **46**

Moléculas bioativas com unidades epóxido e aminoálcoois são descritas na literatura com promissoras propriedades antituberculose, antibacteriana, antitumoral (FERNANDES et al., 2016), baixa citotoxicidade e capacidade de inibição de mediadores inflamatórios (CORRÊA et al., 2013), atividade antidiabética (PRATAP et al., 2008), evidenciando a

importância desses grupos na atividade biológica dessas moléculas. Dessa forma, o objetivo em introduzir unidades epóxido e aminoálcoois na estrutura da NAR foi de potencializar a sua atividade biológica.

Iniciou-se a tentativa de síntese do derivado epóxido **46** empregando metodologia já utilizada pelo nosso grupo de pesquisa para a preparação de epóxidos oriundos de compostos fenólicos, como as antraquinonas (CORRÊA, 2014; DE OLIVEIRA, 2017). Dessa forma, a naringenina foi solubilizada em DMF e tratada com K_2CO_3 , sob agitação, à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se epícloridrina e a mistura de reação foi aquecida em micro-ondas com potência de 150 watts, levando a uma temperatura aproximada de $100^\circ C$ (Esquema 24).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

A reação apresentou formação de muitos subprodutos (polares), podendo este fato estar associado à formação de compostos derivados da abertura do anel epóxido da epícloridrina (PRATAP, et al., 2008). Após consumo da naringenina, o solvente foi rotaevaporado e realizada extração com éter ou DCM e água. Não foi realizada a purificação por CCS do resíduo gerado após extração devido à alta polaridade e complexidade da mistura (retido na sílica), a qual apresentou dificuldade de solubilização. Além disso, com a formação do epóxido esperava-se observar na CCD compostos de polaridade inferior à da NAR utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila, o que não foi observado.

Em nova tentativa, utilizando-se tetraidrofurano (THF) como solvente da reação e MO com potência de 60 a 100 watts, não foi observada formação de produtos (**Tab. 5**).

Utilizando-se butanona como solvente da reação e excesso de epícloridrina à temperatura de $90^\circ C$ em aquecimento convencional durante 24 horas, observou-se, mais uma vez, a formação de subprodutos polares de difícil separação.

Ao se utilizar acetonitrila como solvente observou-se, através de CCD, a formação de compostos de polaridade menor que a da NAR, visíveis na luz UV e a formação de compostos amarelos de R_f próximos. Os compostos das duas metodologias usando acetonitrila como

solvente foram isolados e através da análise de RMN sugere-se a formação de compostos dissustituídos e distintos.

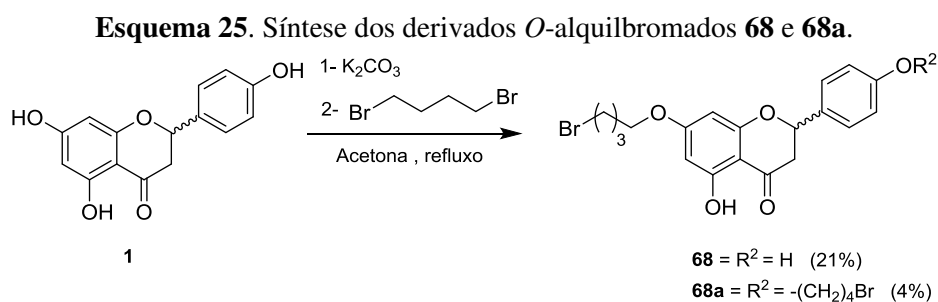
Tabela 6. Tentativas de síntese do derivado epóxido **46**.

Teste	Naring.(I)	Base/equiv.		Solvente	Epicloridrina	T / °C	Tempo
1	2 mmol	K ₂ CO ₃	1,5	DMF	6 equiv.	MO 150W	40 min
2	1 mmol	K ₂ CO ₃	4,0	THF	1,5 equiv.	MO 60-100W	1 h
3	2mmol	K ₂ CO ₃	1,1	Butanona	15 equiv.	90	24 h
4	2 mmol	K ₂ CO ₃	1,2	MeCN	15 equiv.	refluxo	24 h
5	2 mmol	DIPEA	1,5	MeCN	15 equiv.	refluxo	27 h

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

4.11 SÍNTESE DE DERIVADOS *O*-ALQUILBROMADOS DA NAR

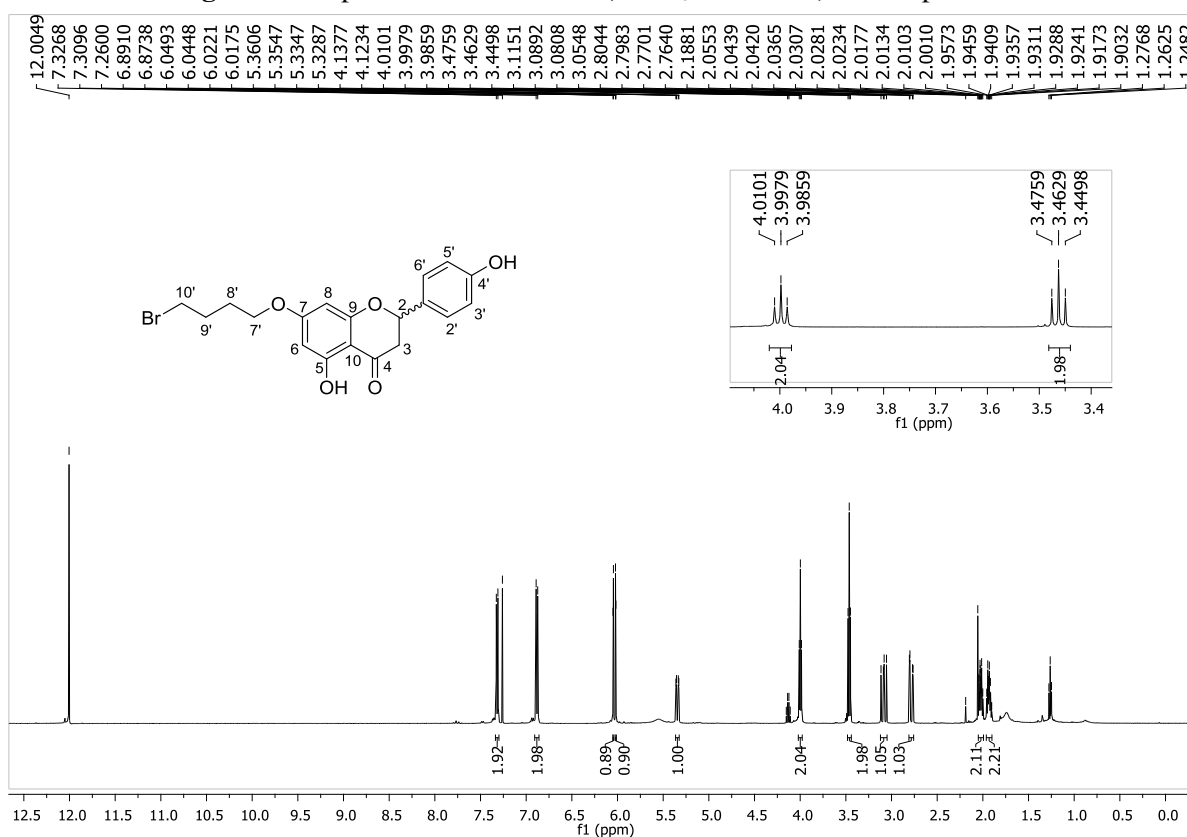
Como uma alternativa à síntese do derivado epóxido **46**, planejou-se a síntese do derivado bromoalquilado **68** através da reação entre a naringenina e o 1,4-dibromobutano, em meio básico e refluxo de acetona. Os derivados monoalquilado e dialquilado foram obtidos como sólidos em rendimentos de 21% e 4%, respectivamente (**Esquema 25**).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2023).

Pela análise do espectro de RMN de ¹H para o derivado **68** (**Figura 28**) observa-se, além dos sinais característicos da naringenina, dois tripletos centrados em δ 4,00 (2H, *J* = 6,0 Hz) e δ 3,46 (2H, *J* = 6,5 Hz) correspondentes aos hidrogênios H7' e H10', respectivamente, evidenciando a formação do composto **68**; e dois multipletos entre δ 2,04-1,90 (4H) referentes aos hidrogênios H8' e H9'. Sinais de RMN conferem com relatado na literatura (YANG *et al.*, 2022)

Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **68**.

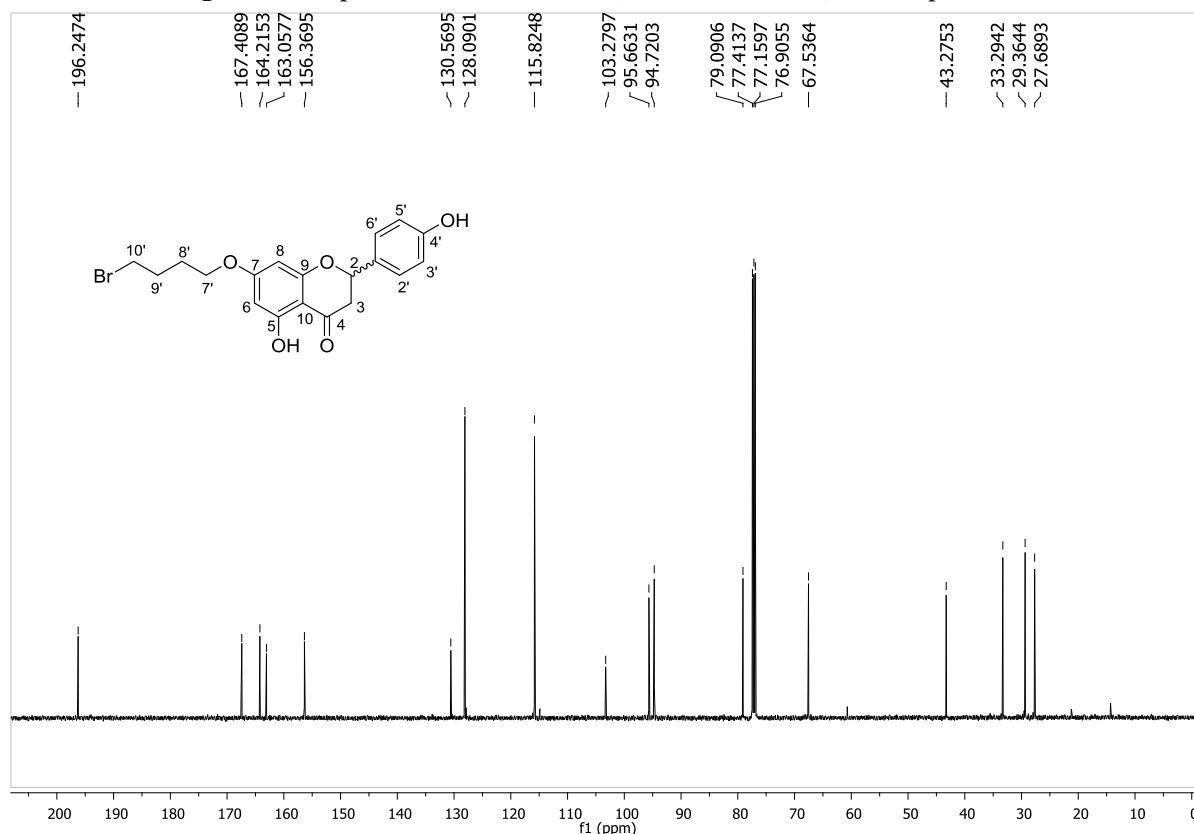


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Já no espectro de RMN de ^{13}C para o mesmo composto **68** (Figura 29), observa-se os sinais correspondentes ao carbono $\text{C}7'$ em δ 67,5, ligado diretamente ao átomo de oxigênio; em δ 33,3 o sinal do carbono $\text{C}10'$ ligado ao átomo de bromo e os sinais em δ 29,4 e δ 27,7, referentes aos carbonos $\text{C}9'$ e $\text{C}8'$.

O derivado bromoalquilado **68** poderá ser utilizado, em trabalhos posteriores, em reações $\text{S}_{\text{N}}2$ com aminas alifáticas, aromáticas e aminoálcoois conforme metodologia proposta no plano de síntese deste trabalho para o intermediário epóxido **46**.

Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **68**.



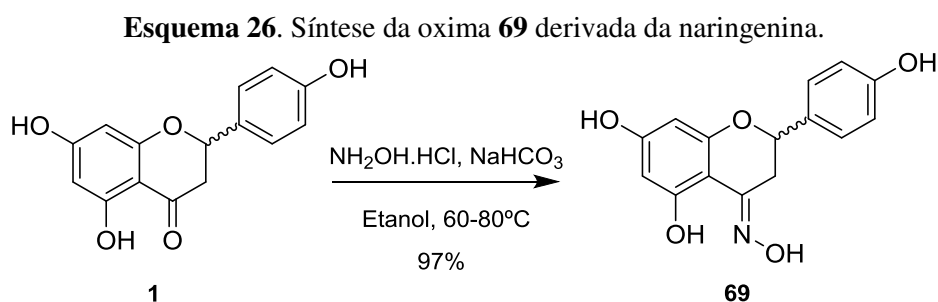
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

O próximo passo consistiria no tratamento dos derivados **68** e **68a** com aminas alifáticas, cíclicas e aromáticas para obter derivados alquilaminados da NAR. No entanto, a síntese não foi iniciada, servindo como fonte para estudos posteriores. Yang e colaboradores relataram recentemente a atividade de derivados alquilaminados contra o Alzheimer, sendo mais um indício de que essas substâncias possuem promissoras propriedades biológicas (YANG *et al.*, 2022).

4.12 SÍNTESE DE OXIMA DA NAR

Estudos na literatura revelam propriedades biológicas promissoras de derivados de oxima da naringenina como antimicrobianas (KOZLOWSKA *et al.*, 2017), antioxidantes (TURKKAN *et al.*, 2012) e anticâncer (KOZLOWSKA *et al.*, 2019). Um estudo realizado por Kul'magambetova e colaboradores (2002), através de experimentos *in vivo*, revelou atividade hepatoprotetora de oxima e hidrazona derivadas da pinostrobina, uma flavanona *O*-alquilada de estrutura semelhante à da naringenina. Tendo em vista a atividade antiviral da naringenina contra o vírus da Hepatite C demonstrada por SAJITHA e colaboradores (2015), além das

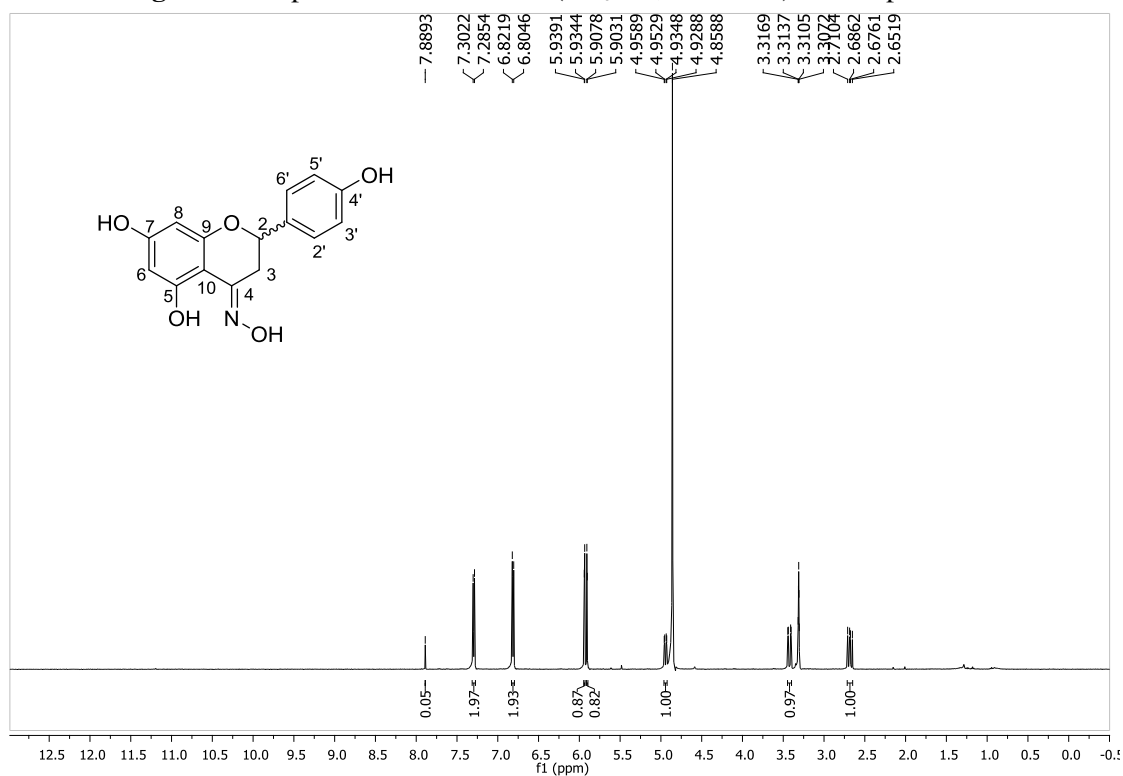
atividades antidengue e anti-Zika já mencionadas, a introdução de unidades oxima, iminas e hidrazonas na estrutura da naringenina tem como objetivo verificar uma possível atividade antiviral. Inicialmente realizou-se a síntese da oxima **69** utilizando metodologia descrita na literatura (KUL'MAGAMBETOVA et al., 2002), que consistiu na reação entre a naringenina e cloridrato de hidroxilamina, em presença de NaHCO₃ em etanol sob aquecimento (**Esquema 26**). A oxima **69** foi obtida como um sólido em 97% de rendimento. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C para a oxima **69** estão dispostos nas figuras **29** e **30**. A atividade antiviral da oxima **69** ainda não foi avaliada



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

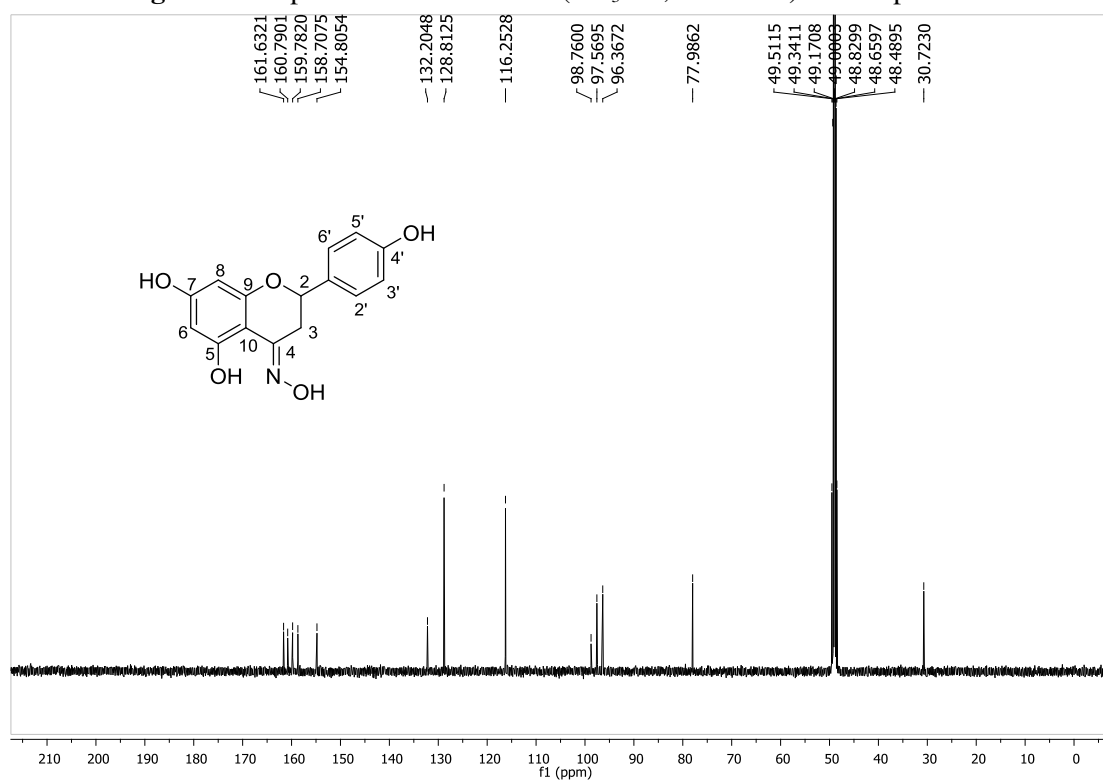
Analisando o espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) da oxima **69** (**Figura 30**), são observados os sinais referentes ao núcleo naringenina. No espectro de RMN de ¹³C (**Figura 31**), observa-se o desaparecimento do sinal em, aproximadamente, δ 196,0 ppm, atribuído ao carbono carbonílico e o aparecimento de um sinal em δ 154,8 ppm atribuído ao carbono C4, ligado diretamente ao átomo de nitrogênio, evidenciando a formação do composto através da substituição do grupo carbonílico pelo grupo oxima.

Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) do composto **69**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz) do composto **69**.

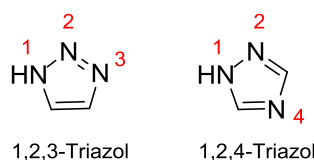


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

5 TRIAZÓIS

Os triazóis são importantes blocos construtores de moléculas. Constituem um grupo de compostos *N*-heterocíclicos de cinco membros de grande importância na química medicinal em decorrência de seu amplo espectro farmacológico, estando presente em várias moléculas biologicamente ativas e fármacos atualmente comercializados (FOREZI *et al.*, 2021; DHEER; SINGH; SHANKAR, 2017). A estrutura dos triazóis consiste em duas ligações duplas e três átomos de nitrogênio que podem estar arranjados em sequência, chamados de 1,2,3-triazol, ou intercalados com um átomo de carbono, 1,2,4-triazol (FOREZI *et al.*, 2021) (**Figura 32**).

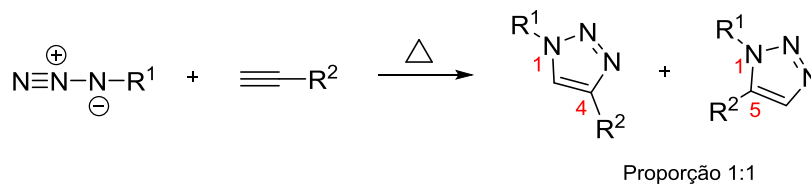
Figura 32. Esqueleto triazólico e sua respectiva numeração.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Há um interesse crescente na síntese de moléculas biologicamente ativas contendo o núcleo 1,2,3-Triazol decorrente de suas propriedades físico-químicas que lhes conferem versatilidade devido à alta capacidade de ligação de hidrogênio (BOZOROV; ZHAO; AISA, 2019), alta estabilidade química, boa solubilidade no meio biológico, além de poderem mimetizar as propriedades eletrônicas das ligações amida (FOREZI *et al.*, 2021). Assim, os 1,2,3-Triazóis podem ser utilizados como “substitutos”, bioisómeros, de peptídeos como fármacos, uma vez que apresentam melhores biodisponibilidades e maiores resistências à degradação enzimática (AGOURAM; MESTAFSA; HADRAMI, 2021) e hidrólise (FOREZI *et al.*, 2021).

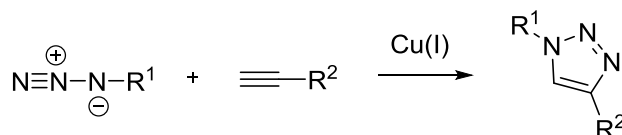
Uma das estratégias de síntese de 1,2,3-Triazóis foi desenvolvida por Huisgen e colaboradores em 1967 e consistiu em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas e alcinos internos ou terminais. No entanto, esse método envolveu problemas devido à necessidade de utilizar altas temperaturas e longos períodos de reação, além de exibir rendimentos baixos e a formação de mistura de regioisômeros triazólicos (**Esquema 27**) (FREITAS *et al.*, 2011).

Esquema 27. Cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen.

Fonte: elaborada pela própria autora, baseado em (FREITAS *et al.*, 2011).

Sharpless e colaboradores introduziram o conceito de química “click” (ou click chemistry) para designar reações de ampla aplicabilidade, termodinamicamente favoráveis com a capacidade de unir moléculas de forma simples e obter altos rendimentos. Ademais, com a introdução desse conceito, Sharpless enfatizou a necessidade de se atentar para reações simples a fim de obter bibliotecas de compostos para avaliação farmacêutica e na área de materiais (FREITAS *et al.*, 2011). Tamanha é a importância da química “click” para a pesquisa científica que K. Barry Sharpless, Carolyn R. Bertozzi e Morten Meldal foram os laureados com o prêmio Nobel de Química de 2022 pelo desenvolvimento da mesma.

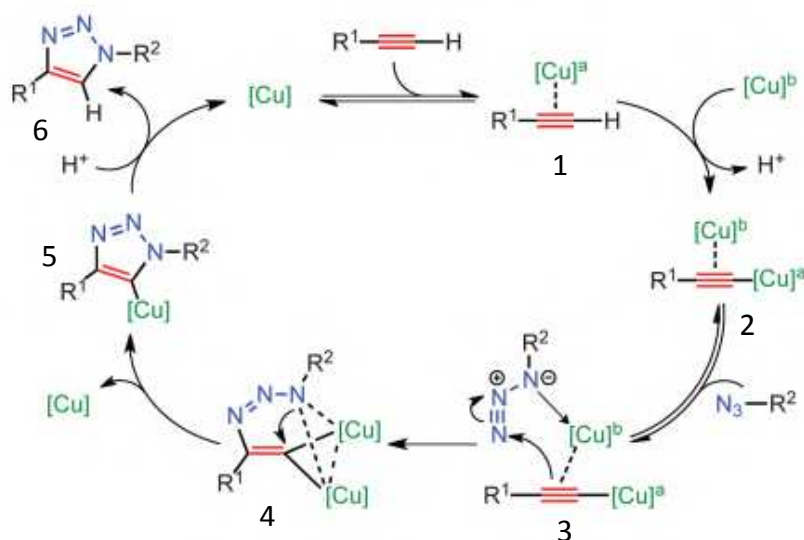
De modo geral, a reação ocorre a partir de uma cicloadição regioesletiva de azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC) na qual o catalisador ativo de Cu(I) é gerado *in situ* a partir de sais de Cu(II) (como CuSO₄), usando ascorbato de sódio como reagente redutor levando à formação regioespecífica de 1,2,3-Triazóis-1,4-dissubstituídos (**Esquemas 28 e 29**) (FREITAS *et al.*, 2011; WORRELL; MALIK; FOKIN, 2014).

Esquema 28. Reação click ou CuAAC.

Fonte: elaborada pela própria autora, baseado em FREITAS *et al.*, 2011.

O mecanismo proposto atualmente mais aceito para a reação click envolve dois átomos de cobre dentro das etapas de cicloadição (**Esquema 29**). A primeira etapa consiste na complexação de um átomo de cobre ao alcino formando o acetileto de cobre (espécie 1). Uma segunda complexação ocorre com mais um átomo de cobre eliminando um átomo de hidrogênio e formando um intermediário de cobre dinuclear (2) que se coordena a uma azida orgânica levando à formação do intermediário cíclico (3). Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio da azida ao carbono β do acetileto (4) havendo a eliminação dos átomos de cobre e formação do produto final (6) e início do ciclo novamente.

Esquema 29. Modelo catalítico proposto para o CuAAC envolvendo intermediário de cobre (I) dinuclear

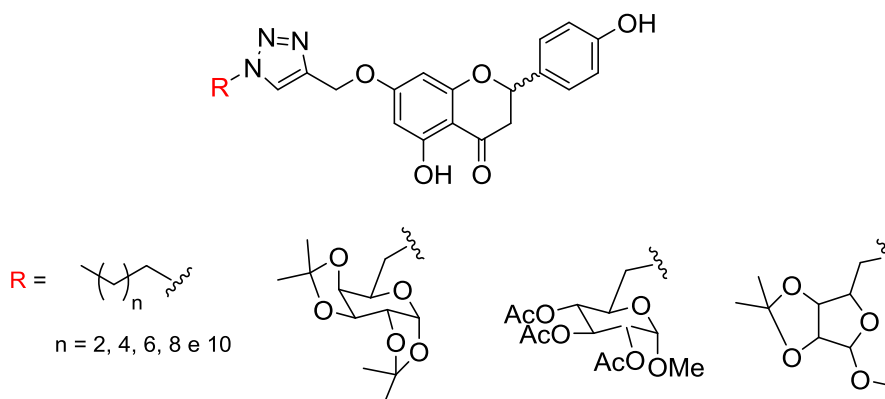


Fonte: (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2014)

5.1 SÍNTESE DE DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DA NAR.

Devido ao insucesso na síntese de alguns análogos da NAR como os derivados heterosídicos, epóxido e aminoalcoois, além da busca pela síntese de compostos de maior caráter hidrofílico para contornar os problemas relacionados à solubilidade e biodisponibilidade da NAR, planejou-se a síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos ilustrados na figura 33.

Figura 33. Derivados 1,2,3-triazólicos da NAR almeçados.

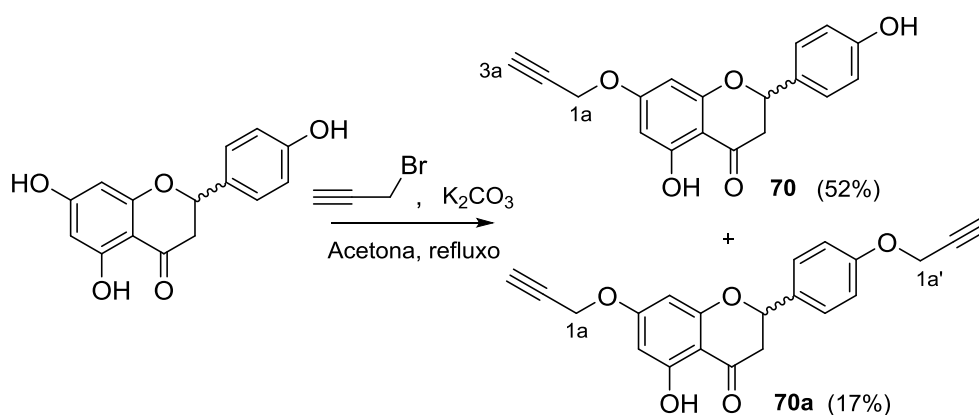


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Compostos contendo o heterociclo 1,2,3-triazólico têm sido amplamente explorados devido a importantes propriedades biológicas apresentadas como anti-HIV, anticancerígenas, antibacterianas, entre outras (DHEER; SINGH; SHANKAR, 2017).

Iniciou-se então a síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos da NAR a partir do intermediário propargilado **70**, obtido através do tratamento da NAR com brometo de propargila na presença de carbonato de potássio em acetona (**Esquema 30**). Os compostos 7-*O*-propargilnaringenina **70** e 7,4'-*O*-dipropargilnaringenina **70a** foram obtidos como sólidos amarelos claros em 52% e 17% de rendimento, respectivamente.

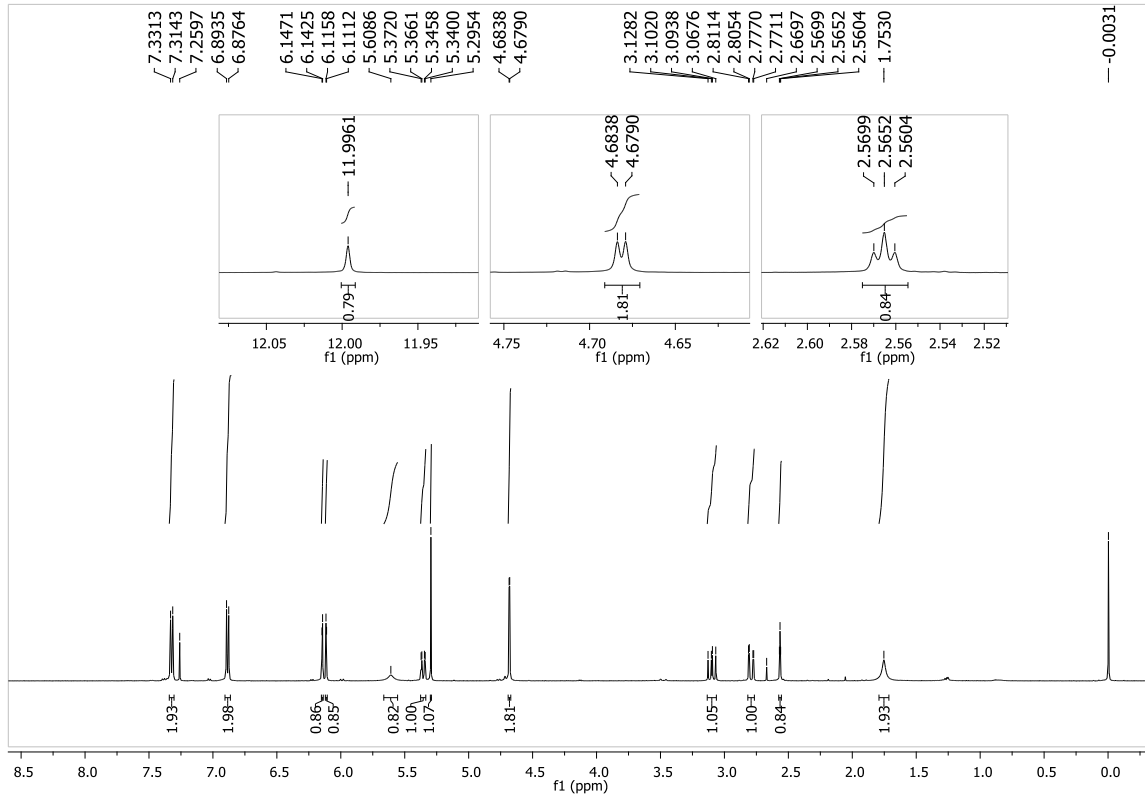
Esquema 30. Síntese dos derivados propargilados da NAR.



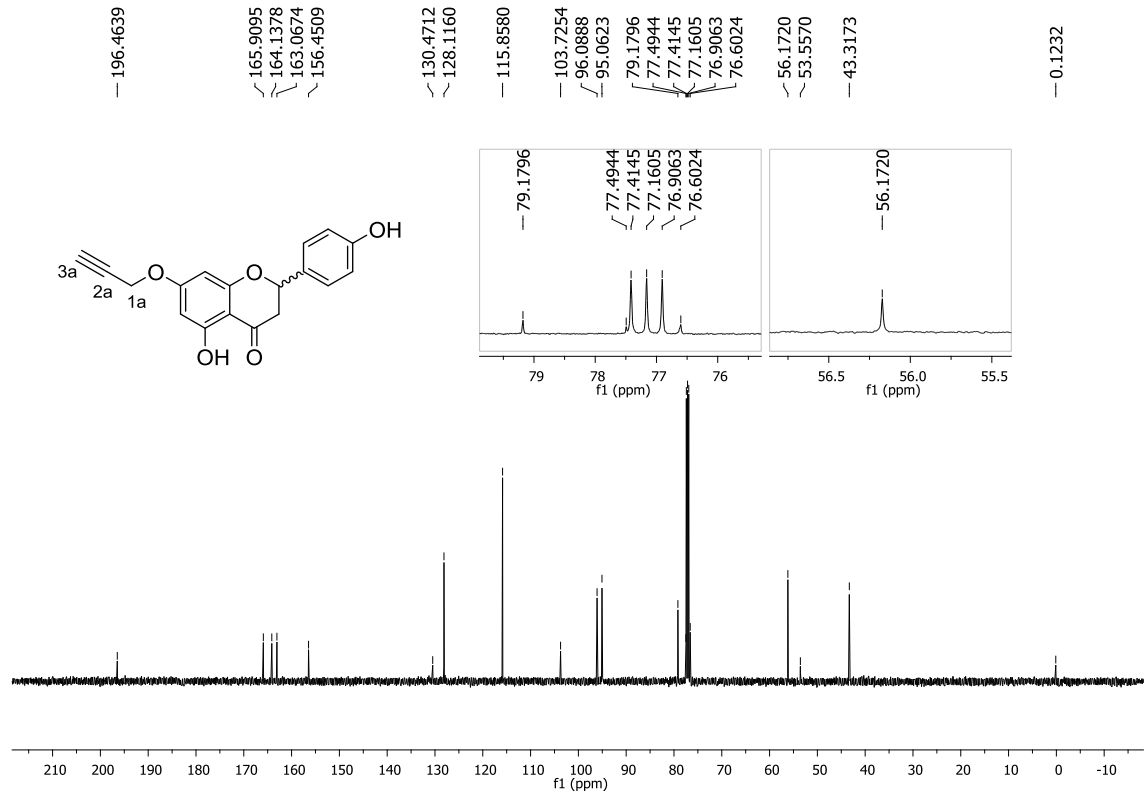
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

No espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 7-*O*-propargilnaringenina **70** (**Figura 34**) observa-se além dos sinais correspondentes à molécula da NAR, um duplete ($J = 2,4$ Hz, 2H) centrado em δ 4,68 ppm atribuído aos dois hidrogênios metilênicos H-1a e um tripleto ($J = 2,4$ Hz, 1H) centrado em δ 2,56 atribuído ao hidrogênio H-3a ligado ao carbono da tripla ligação, evidenciando a formação do derivado mono propargilado da NAR **70**. No espectro ainda possui um simpleto em δ 5,29 ppm referente a resíduo de solvente diclorometano.

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) para o mesmo composto (**Figura 35**), observa-se dois sinais em δ 77,5 e δ 76,6 atribuídos aos carbonos C-2a e C-3a, além de um sinal em δ 56,2 atribuído ao carbono C-1a (ALI *et al.*, 2020).

Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **70**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

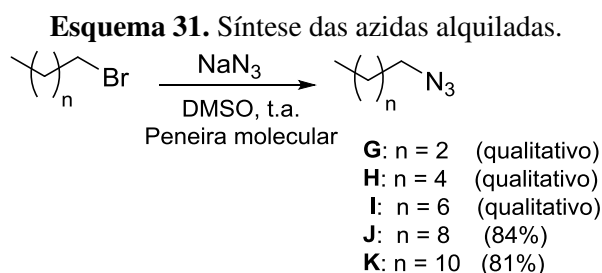
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **70**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Para dar sequência à síntese dos derivados triazólicos, foi preciso o preparo das azidas alquiladas e do carboidrato. Para a preparação das azidas alquiladas foram utilizados brometos contendo entre 4 a 12 átomos de carbono e para as azidas de carboidratos, os iodetos de D-galactose, D-ribose e D-glicopiranosídeo de metila.

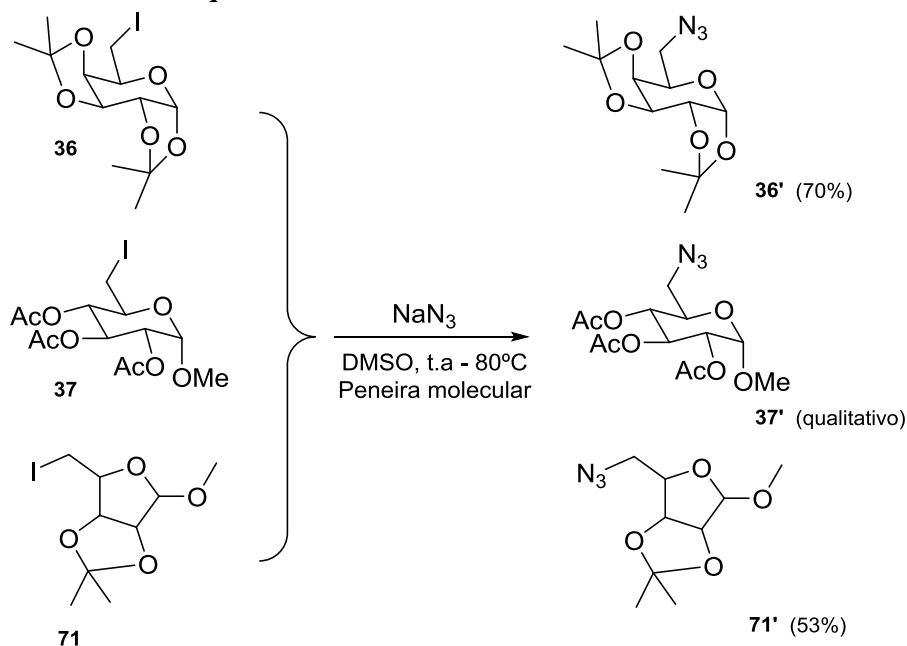
Num primeiro momento, foram utilizados como solventes, acetona e DMF nas reações de alquilação das azidas e aquecimento. No entanto, na purificação das reações observou-se perda de produto das azidas contendo 4 e 6 átomos de carbono, levando a rendimentos muito baixos (0 a 12%). A perda pode estar associada à volatilidade das azidas durante a reação e purificação devido ao aquecimento ou reação lateral devido à presença de água no solvente DMF.

Devido ao baixo rendimento das azidas acima, optou-se por sintetizá-las em DMSO com auxílio de peneira molecular sem posterior purificação (**Esquema 31**). Após o término das reações, observado por CCD, o derivado 7-*O*-propargilnaringenina foi adicionado ao bruto reacional das azidas para formação dos respectivos triazóis. Somente as azidas contendo 10 e 12 átomos de carbono foram purificadas previamente para a reação posterior do tipo click.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

As azidas de carboidratos foram obtidas a partir do tratamento dos respectivos iodetos de carboidratos com azida de sódio em DMSO e peneira molecular à temperatura de 80°C (**Esquema 32**). Os compostos **36'**, **37'** e **71'** foram obtidos como óleos após extração e cromatografia em coluna, em rendimentos de 70%, qualitativo e 53%, respectivamente.

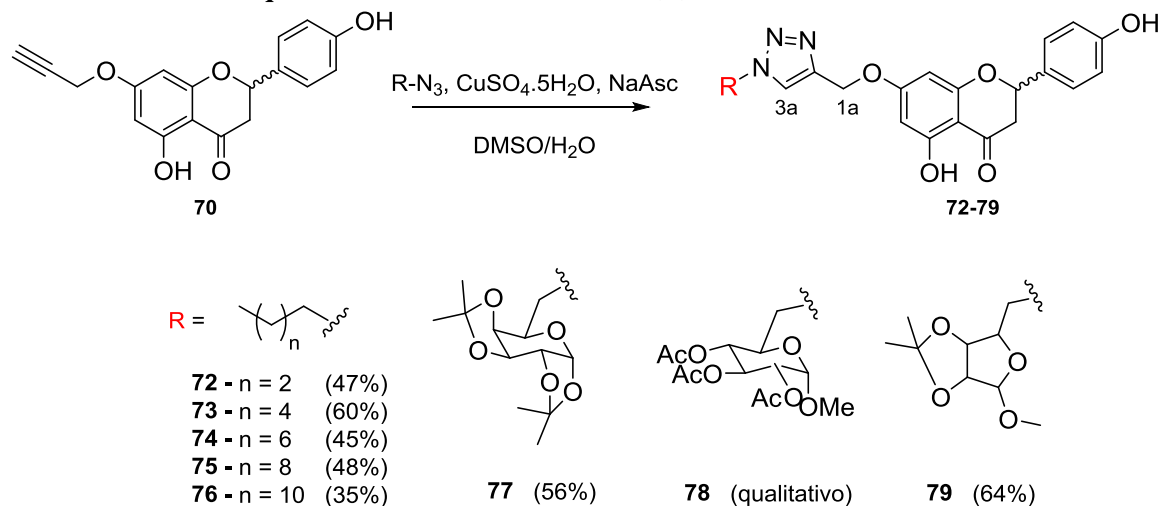
Esquema 32. Síntese das azidas de carboidratos.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Após o preparo das azidas, a síntese dos derivados triazólicos **72-79** procedeu-se de acordo com a metodologia estabelecida por Ferreira e colaboradores, partindo-se de um alcino da NAR (**70**) e azidas alquiladas ou derivadas de carboidratos na presença de CuSO_4 e (L)-ascorbato de sódio como catalisadores em diclorometano (DMSO para as azidas com 4, 6 e 8 carbonos) e água como solventes (FERREIRA et al., 2010) (**Esquema 33**).

Os derivados triazólicos, inéditos, foram obtidos como sólidos após extração líquido-líquido, cromatografia ou placa preparativa e, em alguns casos, recristalização, em rendimentos que variaram de 35% a 64%.

As massas exatas dos derivados triazólicos foram confirmadas através de espectrometria de massas de alta resolução.

Esquema 33. Síntese de derivados 1,2,3-triazólicos da NAR.

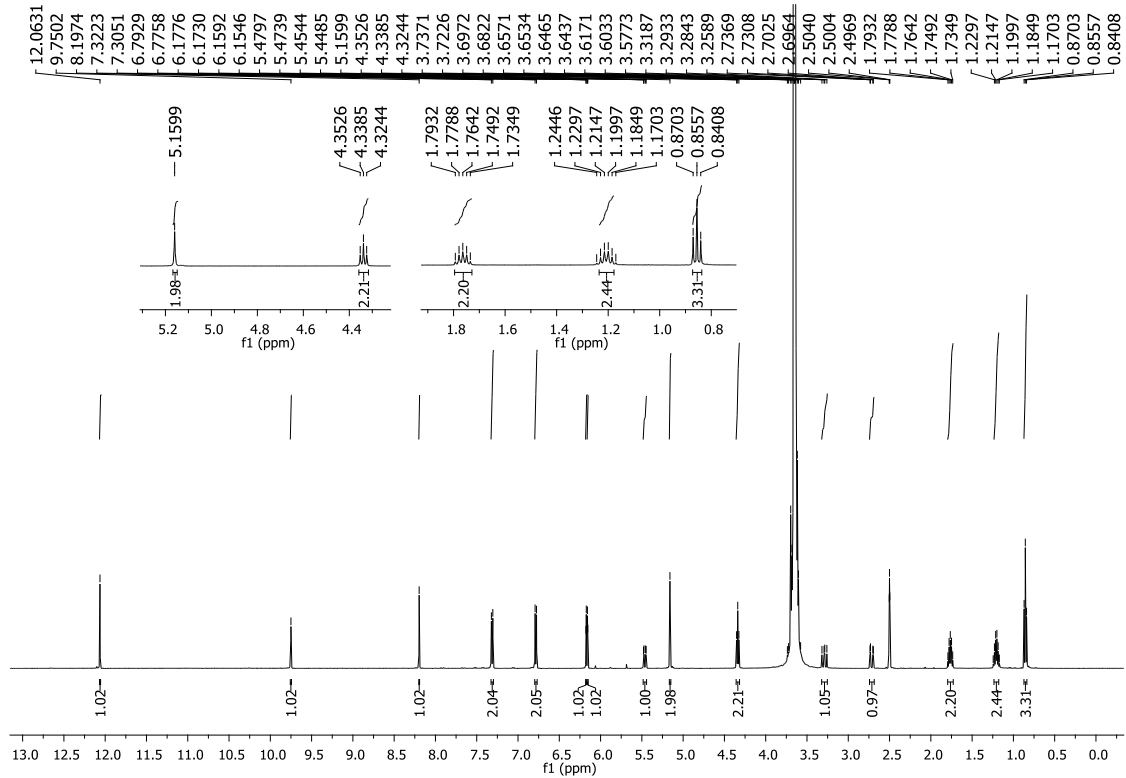
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Devido à semelhança estrutural entre os compostos, serão apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **72** (4C) e do composto **79**.

No espectro de RMN de ^1H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) do composto **72** (4C, **Figura 36**) foi observado um simpleto (1H) em δ 8,20 ppm atribuído ao hidrogênio triazólico H-3a; um simpleto (2H) em δ 5,16 ppm atribuído aos hidrogênios H-1a, evidenciando a formação do núcleo triazólico; um tripleto centrado em δ 4,33 ppm (2H, $J = 7,1$ Hz) referente aos hidrogênios H-4a, além de dois multipletos (2H cada) em δ 1,79-1,73 e δ 1,24-1,17 ppm atribuídos aos hidrogênios H-5a e H-6a e um tripleto (3H, $J = 7,4$ Hz) em δ 0,86 ppm correspondente aos hidrogênios metílicos H-7a.

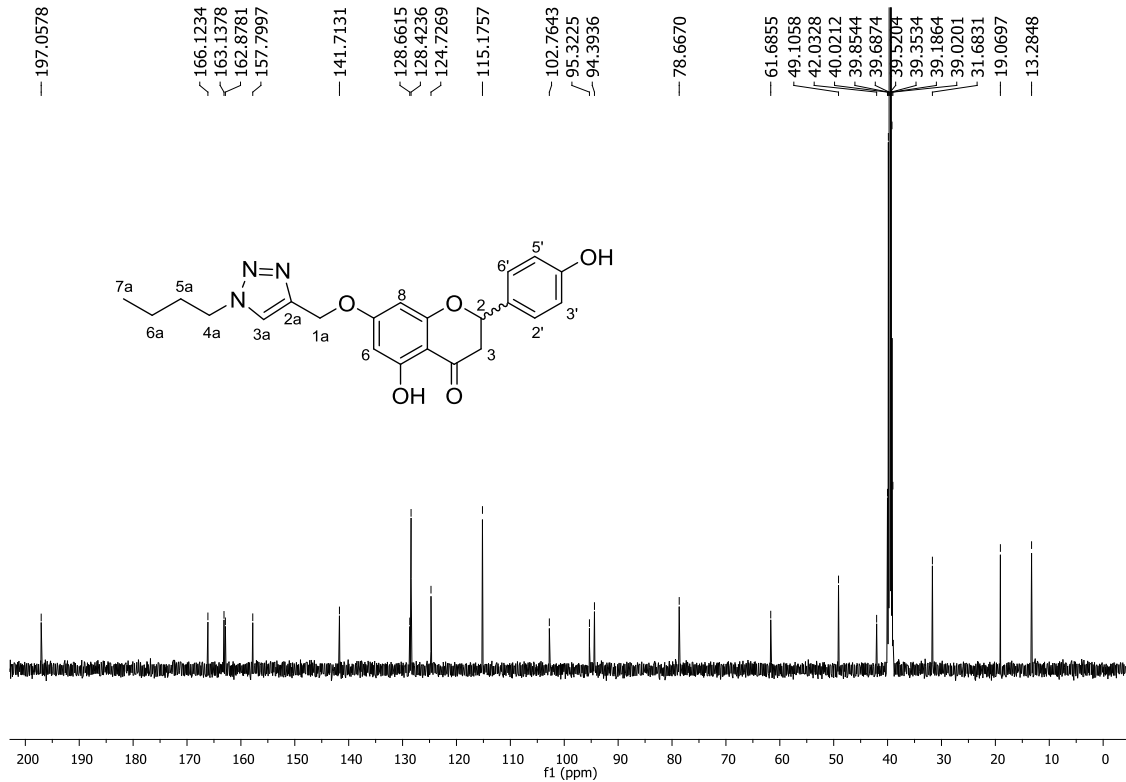
No espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-*d*₆, 125 MHz) para o mesmo composto (**Figura 37**), observa-se os sinais em δ 141,7, δ 124,7 e δ 61,7 ppm referentes aos carbonos C-2a, C-3a e C1a respectivamente, atribuídos com base nos mapas de contornos HSQC e HMBC, além dos sinais referentes aos carbonos alifáticos C-4a a C-7a na região de δ 42,0- 13,2 ppm.

Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto **72**.



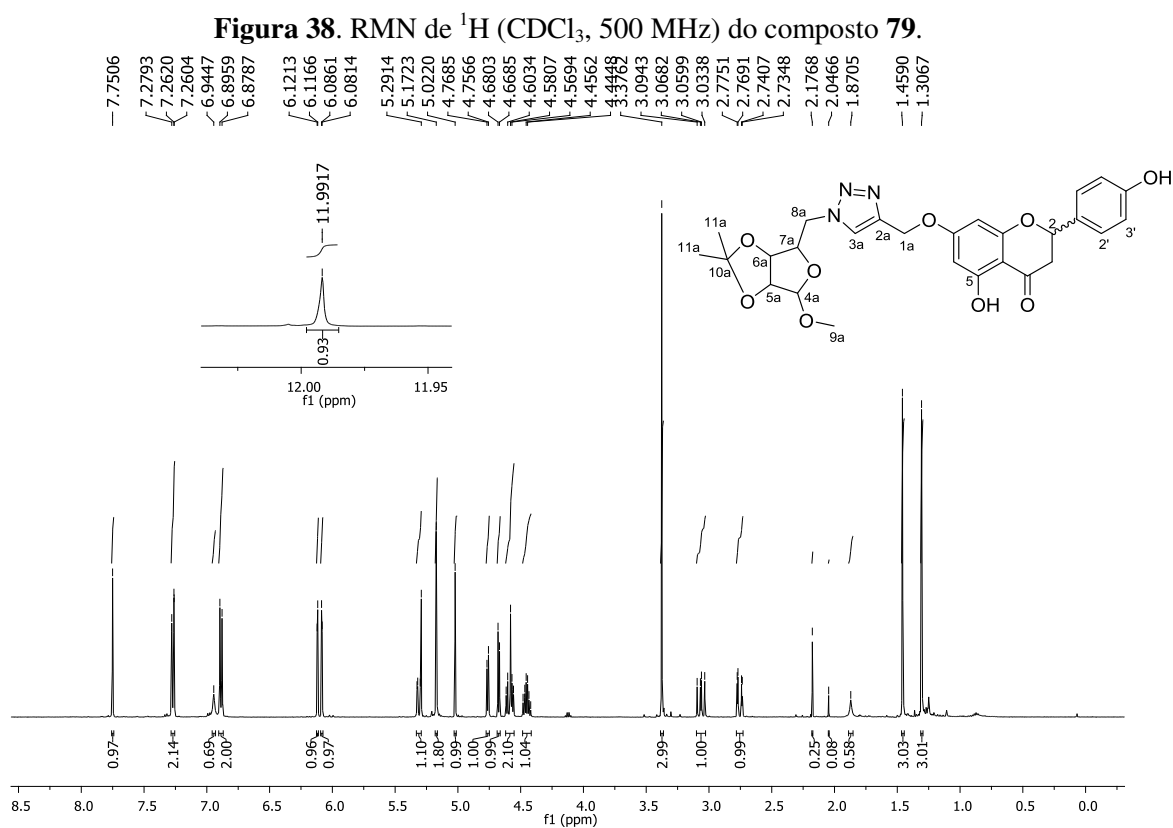
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto **72**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

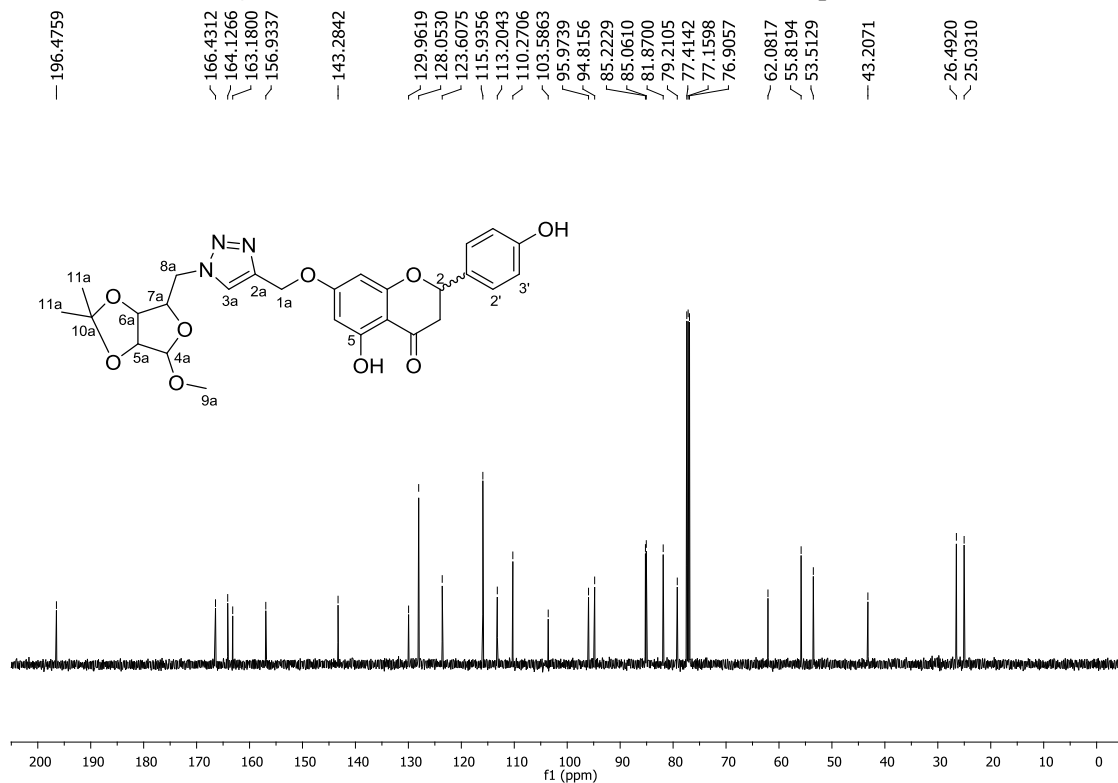
No espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) para o composto **79** (Figura 38), observou-se sinais como simpleto (1H) em δ 7.75 ppm atribuído ao hidrogênio H-3a do triazol, um simpleto (2H) em δ 5.17 ppm referente aos hidrogênios H-1a. Outra evidência da formação do composto **79** é a presença de três simpletos (9H) em δ 3.37, δ 1.46 e δ 1.31 ppm atribuídos aos hidrogênios metoxílicos H-9a e isopropilidênicos H-11a, além dos sinais característicos da ribose.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Através do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **79** (Figura 39), observa-se os sinais referentes aos carbonos triazólicos C-2a e C-3a em δ 143.9 e δ 123.6 ppm, respectivamente, além do sinal em δ 62.1 ppm atribuído ao carbono C-1a. Outra evidência da formação do composto **79** são os sinais atribuídos aos carbonos C-9a e C-11a em δ 53.5, δ 26.5 e δ 25.0 ppm, respectivamente. Os sinais foram atribuídos com base nos espectros de RMN 1D e 2D.

Figura 39. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **79**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Todos os compostos 1,2,3-triazólicos da NAR, sintetizados neste trabalho, são inéditos e ainda serão avaliados quanto suas propriedades antivirais, contra os vírus da dengue e Zika, e antitumorais.

6 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Neste estudo, objetivou-se avaliar a atividade biológica dos análogos da naringenina em relação às suas ações antivirais contra os vírus da dengue e Zika. Os ensaios antivirais foram realizados em colaboração com Dr. Juliano Bordignon no Instituto Carlos Chagas, ICC/FIOCRUZ-PR. Até o presente momento, os derivados da NAR foram testados em relação ao vírus Zika.

Além da avaliação antiviral, a atividade antitumoral e antimicrobiana desses compostos também foi avaliada. Os ensaios antitumorais foram realizados em parceria com a Prof^a. Dra. Heveline Silva (UFMG) e os ensaios antimicrobianos (antitrichomonas) foram realizados em colaboração com a Profa. Dra. Tiana Tasca da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

6.1 ATIVIDADE CITOTÓXICA

Os testes citotóxicos foram realizados em colaboração com a Profa. Dra. Heveline Silva na Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

A avaliação da atividade citotóxica dos compostos foi analisada através da concentração inibitória de 50% da viabilidade celular - CI50 como descrita na literatura (CHAVES, 2017). Neste trabalho foram utilizadas linhagens de células tumorais B16-F10, célula de melanoma murino metastático, 4T1 célula de carcinoma mamário murino e BHK-21, célula não tumoral de rim de hamster. As diferentes linhagens celulares utilizadas foram devidamente propagadas em meio de cultura RPMI 1640, pH 7,4, suplementado com soro fetal bovino (FBS-Fetal Bovine Serum) 10% v/v, Hepes (4,0 mmol/L), NaHCO₃ (14,0 mmol/L), ampicilina (0,27 mmol/L) e estreptomicina (0,06 mmol/L) em atmosfera úmida e 5 % (v/v) de CO₂. As células foram recolhidas da garrafa após serem lavadas com tampão PBS/EDTA pH 7,4 e desprendidas da superfície da garrafa de cultivo com solução de tripsina 0,02 % (v/v). A tripsina foi inativada com adição de 1,5 mL de meio de cultura (10% FBS).

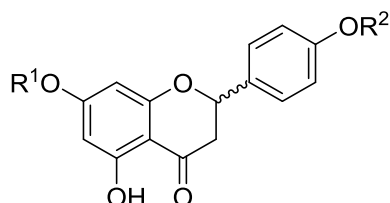
Para determinação da viabilidade celular foi feita a distribuição das células em meio de cultura RPMI 1640, adicionado de soro fetal bovino (FBS) 10% v/v, em densidades de $0,5 \times 10^3$ (BHK-21), $1,5 \times 10^3$ (B16F10) e $2,0 \times 10^3$ (4T1) células/poço/100 μ L em placas de 96 poços e foram devidamente incubadas a 37 °C em atmosfera úmida a 5% de CO₂ por 24 horas para total aderência. Nos poços das placas contendo as células aderidas, foram distribuídos 100 μ L de concentrações decrescentes (100 a 0,1 μ M) do composto a ser testado, em

quadruplicatas. Para controle negativo foi utilizado 100 μ L de meio de cultura suplementado com 10% de FBS.

Após exposição por 72h aos compostos em questão, as células foram incubadas com MTT (5 μ g/10 μ L/poço) por 4 horas. Em seguida, o sobrenadante foi removido por aspiração e 100 μ L de DMSO/poço foram adicionados. A viabilidade celular é determinada pela medida da absorbância a 570 nm em espectrofotômetro de microplacas, sendo proporcional à concentração de sais de formazan - produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis (MOSMANN, 1983).

Os resultados para os compostos estão dispostos na tabela 6. Os compostos foram divididos em grupos para uma melhor visualização dos resultados.

Tabela 7. Valores de CI_{50} para os derivados da naringenina contra as células tumorais 4T1 e B16F0 e a célula normal BHK21.



		R^1	R^2	<i>Células Tumorais</i>		<i>Célula Normal</i>
				<i>4T1</i>	<i>B16F10</i>	<i>BHK21</i>
				$CI_{50} / \mu M$		
	Naringenina	OH	OH	>100	>100	>100
Grupo 1 <i>(Éter)</i>	22	4C	OH	32,3 \pm 2,1	45,1 \pm 2,3	52,3 \pm 9,1
	23	6C	OH	24,0 \pm 0,8	25,1 \pm 0,7	26,3 \pm 0,6
	24	8C	OH	22,6 \pm 0,1	23,1 \pm 0,4	24,7 \pm 0,8
	25	9C	OH	23,8 \pm 0,1	26,7 \pm 0,1	24,8 \pm 0,4
	26	10C	OH	23,8 \pm 0,5	18,5 \pm 1,1	21,3 \pm 0,4
	27	12C	OH	25,4 \pm 0,7	24,6 \pm 0,8	23,9 \pm 0,3
	28	16C	OH	>100	1,2 \pm 0,2	>100
	Grupo 2 <i>(Éster)</i>	2	OH	6C	>100	>100
4		OH	8C	>100	>100	>100
6		OH	10C	>100	>100	>100
8		OH	12C	>100	>100	>100
10		OH	14C	>100	>100	>100
12		OH	16C	>100	>100	>100
Grupo 3 <i>(Éster)</i>	3	6C	6C	>100	>100	>100
	5	8C	8C	>100	>100	>100
	7	10C	10C	>100	>100	>100
	9	12C	12C	>100	>100	>100
	11	14C	14C	ND	ND	ND
	13	16C	16C	>100	>100	>100
Cisplatina				6.0 \pm 1.0	6.2 \pm 2.0	8.4 \pm 1.9

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Observou-se que apenas os compostos derivados do grupo 1, éteres lipofílicos monoalquilados na posição 7-OH, apresentaram atividade citotóxica contra as linhagens celulares testadas. Não houve diferença estatística nos valores de CI_{50} em relação aos diferentes tamanhos de cadeia carbônica, nas células 4T1, exceto para o composto **22** que dentre os ativos (Grupo 1, **Tab. 7**) foi o que apresentou menor atividade ($CI_{50} = 32,3 \mu\text{M}$) e tem a menor cadeia carbônica. Na linhagem B16F10, os compostos que apresentaram melhor atividade foram o **26** ($CI_{50} = 18,5 \mu\text{M}$) e **28** ($CI_{50} = 1,20 \mu\text{M}$) contendo 10 e 16 átomos de carbonos na cadeia lateral, respectivamente. O composto **26** ($CI_{50} = 18,5 \mu\text{M}$) é quase três vezes mais ativo que o derivado de menor cadeia carbônica, **22** ($CI_{50} = 45,1$). Já o derivado com maior cadeia carbônica lateral **28** ($CI_{50} = 1,20 \mu\text{M}$) é cerca de 38 vezes mais ativos que o análogo de menor cadeia carbônica e mais ativo que o composto de referência, cisplatina. Além disso, o composto é altamente seletivo para as células tumorais B16F10 frente às células normais. Tais resultados evidenciam a importância da introdução de cadeia carbônica na estrutura da NAR para resultar na atividade antitumoral desses compostos.

Os derivados ésteres monossustituídos na posição 4'-OH (grupo 2, **Tab. 7**) e dissustituídos (grupo 3, **Tab. 7**), não mostraram atividade citotóxica relevante até $100\mu\text{M}$. Uma explicação para a inatividade dos derivados ésteres é a alta reatividade desses compostos em meio aquoso na presença de enzimas hidrolases, como a estearase e a lipase (RAJENDRAN; PALANISAMY; THANGAVELU, 2009). Algumas células possuem estearases distribuídas, que catalisam reações de hidrólise, onde os ésteres se transformam em seu ácido e álcool ou fenol respectivo. No caso dos derivados ésteres da naringenina, a hidrólise em meio biológico pode resultar na clivagem da molécula e gerar novamente naringenina no meio e os respectivos ácidos graxos utilizados, não havendo atividade relevante, assim como o teste realizado para a naringenina isoladamente (**Tab. 7**).

Devido a possibilidade de clivagem dos derivados ésteres da naringenina não será possível no momento comparar a atividade das duas séries de compostos. Para um próximo estudo poderá ser realizada a síntese de derivados ésteres na posição 4'-OH para verificar a influência das hidroxilas livres (7-OH ou 4'-OH) na atividade antitumoral.

6.2 ATIVIDADE ANTIVIRAL

Os ensaios antivirais estão sendo realizados em colaboração com Dr. Juliano Bordignon no Instituto Carlos Chagas, ICC/FIOCRUZ-PR.

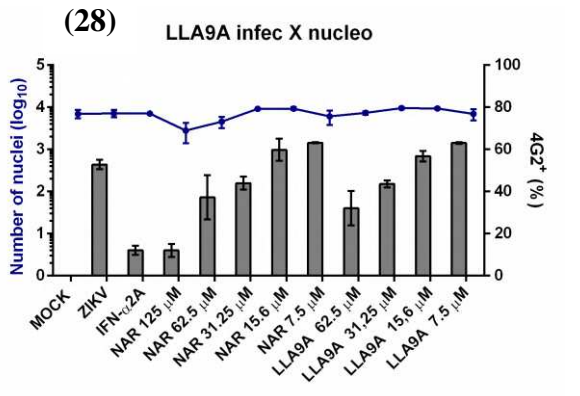
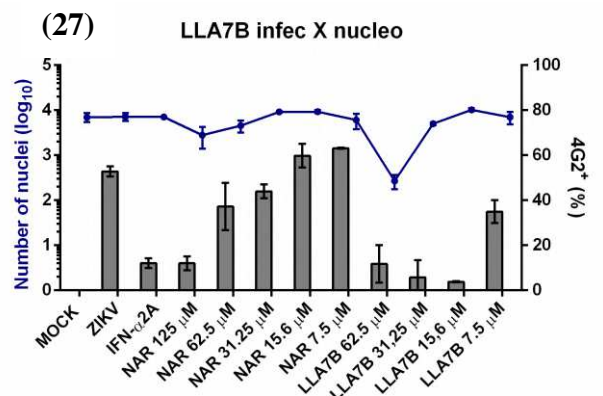
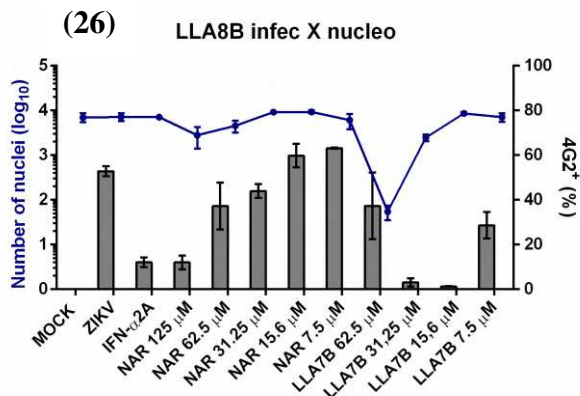
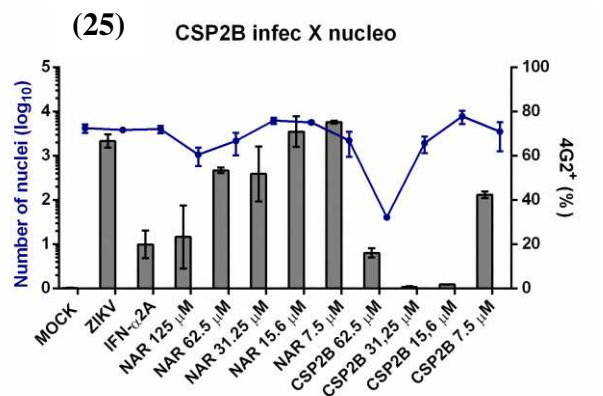
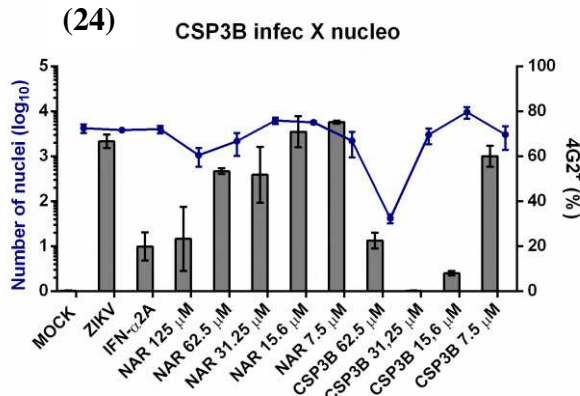
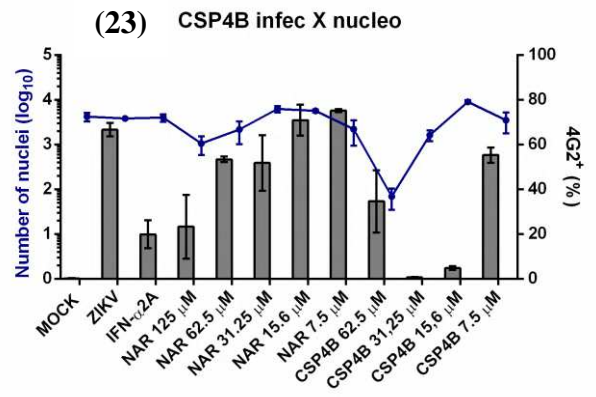
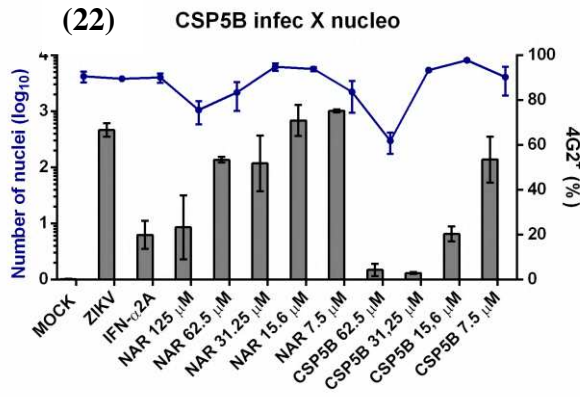
O ensaio antiviral realizado é inicial, sendo apenas uma triagem para avaliar o potencial antiviral desses compostos. Sendo assim, os melhores resultados precisarão de testes específicos de toxicidade para determinar a dose segura para uso em células, seguidos de experimentos adicionais.

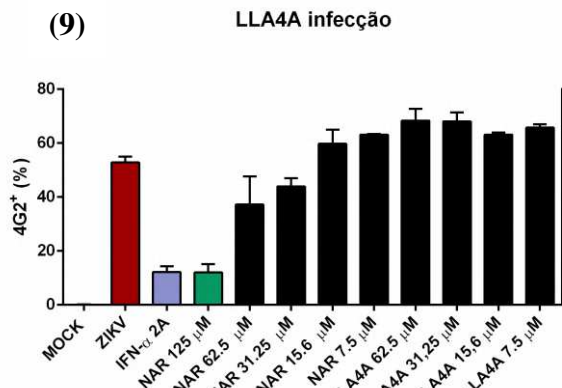
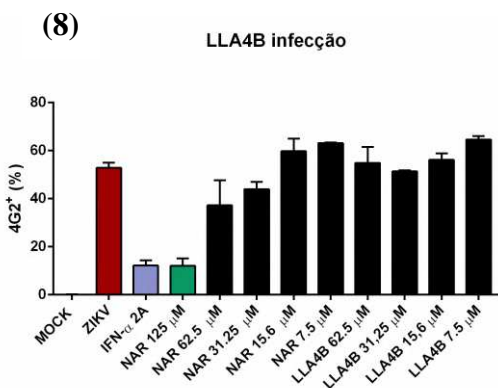
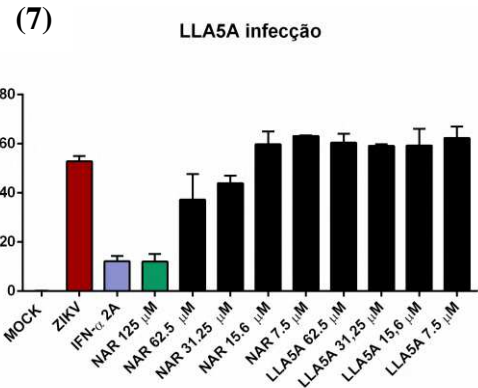
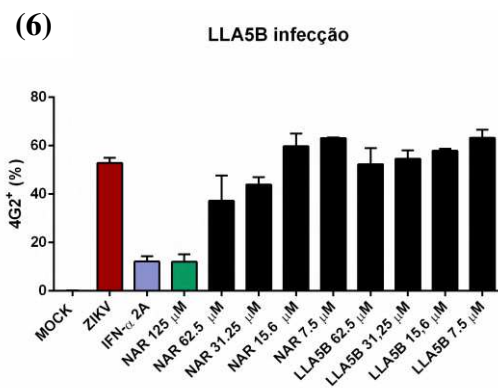
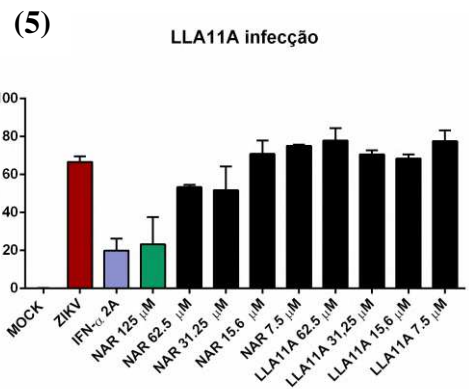
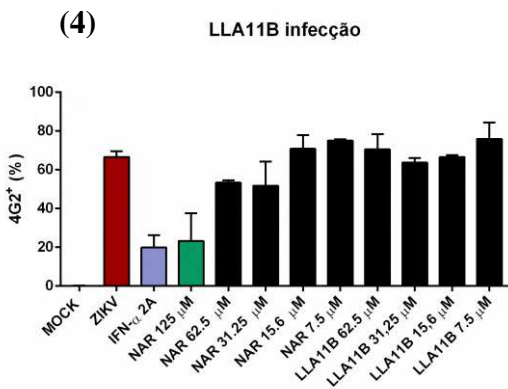
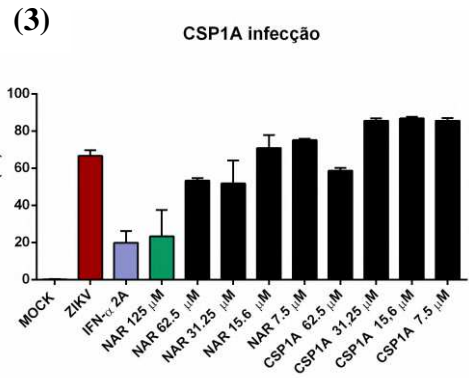
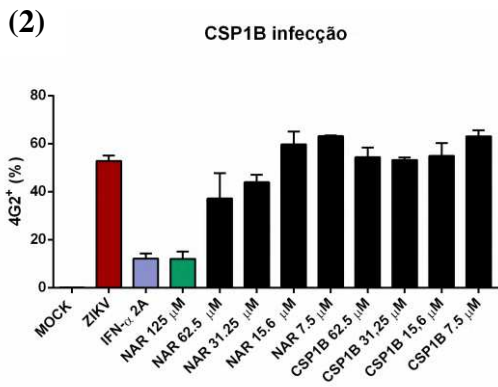
O ensaio antiviral foi realizado utilizando-se uma técnica de imagem (microscopia automatizada) para triagem, na qual marcou-se o vírus (anticorpo 4G2) e também o núcleo de células com DAPI. Usou-se uma curva de diluição para cada composto sendo possível no mesmo ensaio analisar a toxicidade do composto para as células e a inibição da infecção viral. Os gráficos em barra representam a infecção por Zika e, as linhas em azul, o número de núcleos/células por poço da placa, indicando a toxicidade. O MOCK representa o controle não infectado e o IFN- α 2A, o controle de referência de fármaco antiviral.

Através do ensaio é possível observar um efeito antiviral dos derivados da naringenina em concentrações não tóxicas. Embora ainda seja observada algum tipo de toxicidade, os compostos avaliados mostram-se mais promissores que a naringenina.

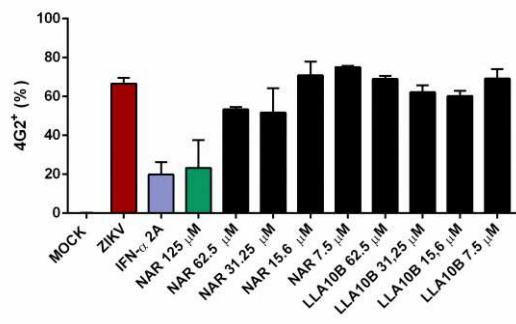
. Os derivados éteres monoalquilados apresentaram maior efeito antiviral que os análogos ésteres mono e dialquilados de igual tamanho em cadeia carbônica. Para os compostos **22**, **23** e **24** (4 a 8 átomos de carbono) observa-se atividade antiviral até a dose de 15,6 μ M e para os derivados **25**, **26** e **27** (9 a 12 átomos de carbono), efeito até a dose de 7,5 μ M. Aumentando o tamanho da cadeia carbônica para 16 átomos de carbono (composto **28**) observa-se uma menor toxicidade, porém diminuição do efeito antiviral quando comparado aos compostos com menor cadeia carbônica. Além disso, os compostos com exceção do derivado **28**, apresentaram atividade semelhante ou superior à do fármaco antiviral de referência IFN- α 2A, nas concentrações de 62,5 a 15,6 μ M evidenciando a importância da cadeia carbônica na atividade antiviral desses compostos.

Esses resultados foram publicados em um artigo científico intitulado “The anti-Zika vírus and anti-tumoral activity of the citrus flavanone lipophilic naringenin-based compounds”, na revista *Chemico-Biological Interactions* em 2020.

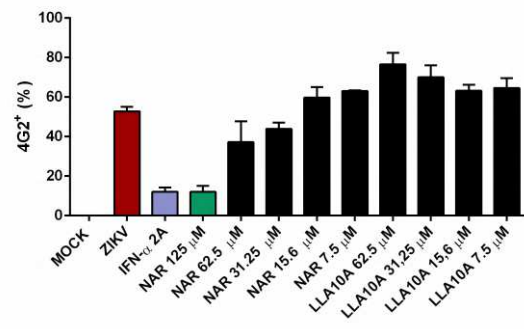




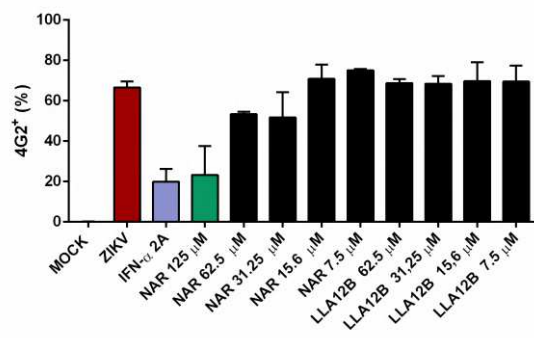
(10) LLA10B infecção



(11) LLA10A infecção



(12) LLA12B infecção



6.3 AVALIAÇÃO ANTI-TRICHOMONAS VAGINALIS

Os testes *in vitro* anti-trichomonas foram realizados em colaboração com a Prof^ª. Dra. Tiana Tasca da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

Os ensaios foram realizados com o objetivo de avaliar o potencial anti-trichomonas dos derivados éteres e ésteres mono e dialquilados contra o trofozoítos de *T. vaginalis*.

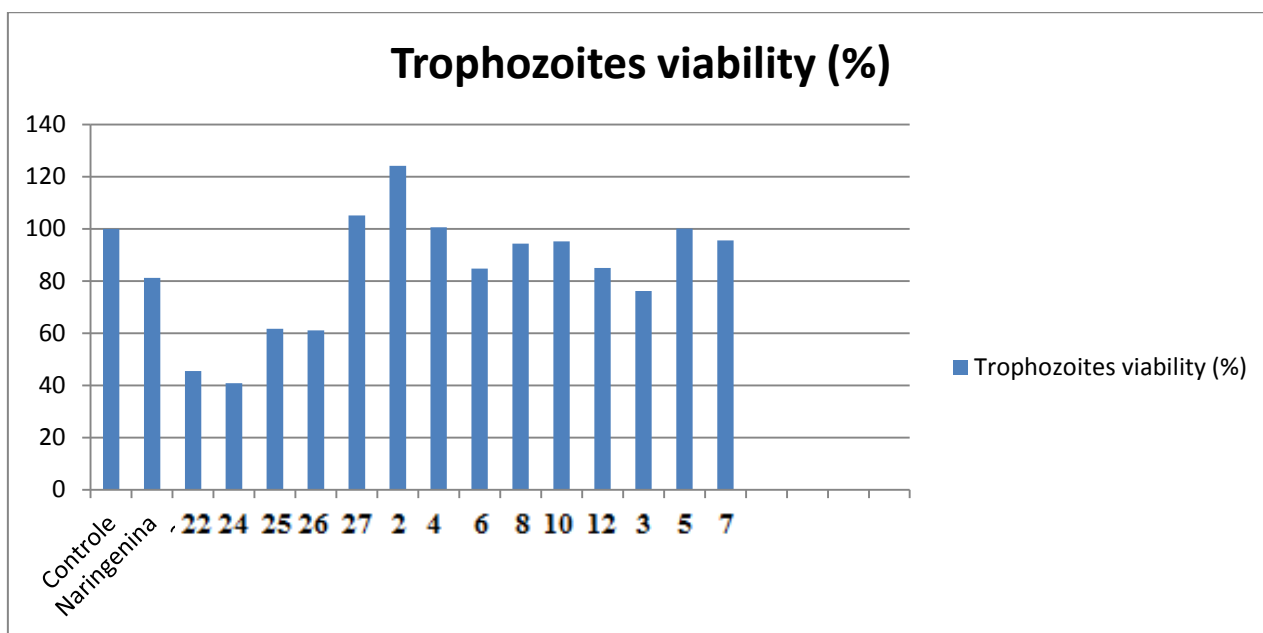
Foi utilizado o *T. vaginalis* isolado 30236 da American Type Culture Collection (ATCC), USA. Os parasitas foram cultivados *in vitro* em meio tripticase-extrato de levedo-maltose (TYM) pH 6.0, suplementado com 10% (v/v) de soro bovino inativado e incubado a 37 °C (DIAMOND, 1957). Os trofozoítos na fase logarítmica de crescimento que exibiam mais que 95% de viabilidade e morfologia normal foram colhidos, centrifugados e re-suspensos em um novo meio TYM para os ensaios experimentais.

A atividade dos compostos contra *T. vaginalis* foi realizada em microplacas de 96 poços, utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) como veículo de solubilização dos compostos com concentração final de 0,6%. A suspensão de trichomonas com densidade 2.0×10^5 trofozoítos/mL foi incubada com os compostos a 50 μ M por 24 horas em uma incubadora umidificada com 5% CO₂ a 37°C. A viabilidade dos parasitas foi determinada por uma câmara de Neubauer utilizando azul de tripan (0.2%) como corante de exclusão. Foram realizados três controles: controles negativos com trofozoítos somente em meio de cultura suplementado e veículo de controle em DMSO a 0.6%. Os resultados foram expressos em porcentagem de viabilidade de trofozoítos comparados com parasitas não tratados.

Os compostos que apresentassem as melhores atividades seriam testados para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) e a metade da concentração inibitória máxima (CI₅₀). Entretanto, os derivados alquilados da naringenina não apresentaram efeito antitrichomonas relevante através do screening realizado, apresentando atividade baixa ou nula.

Os derivados ésteres dissustituídos contendo 12, 14 e 16 átomos de carbono na cadeia lateral apresentaram dificuldade de solubilização, sendo assim, esses compostos não foram testados. O resultado para os derivados éteres monoalquilados (**22-28**), ésteres monoalquilados (**2, 4, 6, 8, 10 e 12**) e dialquilados (**3, 5 e 7**) estão mostrados na figura 26.

Figura 40. Ensaio de citotoxicidade em formas trofozoítas de *T. vaginalis* para os derivados alquilados e acilados da naringenina



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

As barras em azul indicam a viabilidade celular dos trofozoítos. A barra nomeada “controle” indica o controle negativo com trofozoítos somente em meio de cultura suplementado sem adição dos compostos, ou seja, sem tratamento. As demais barras, de naringenina ao número 7, indicam que houve tratamento dos trofozoítos com os respectivos derivados da naringenina na concentração de 50 μ M por 24 horas. Quanto menor a porcentagem referente à viabilidade dos trofozoítos melhor seria a atividade dos compostos.

Os compostos que mostraram alguma inibição na viabilidade dos trofozoítos foram os derivados **22**, **24**, **25** e **26** em relação aos demais compostos e à Naringenina, diminuindo a viabilidade celular dos trofozoítos de 100% para 40% (compostos **22** e **24**) e de 100% a 60% (compostos **25** e **26**).

Esperava-se haver uma redução de 100% da viabilidade celular dos trofozoítos para que tivesse uma atividade relevante.

7 PARTE EXPERIMENTAL

As faixas de fusão foram obtidas em aparelho digital MQAPF-Microquímica no Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas (ICE), UFJF.

Os espectros obtidos na região do infravermelho foram registrados em espectrômetro Bruker ALPHAFT-IR MB102, na região de 4000 – 400 cm^{-1} , utilizando-se a técnica de FT-IR-ATR (Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier e módulo de reflexão total atenuada). As análises foram realizadas no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C , mapa de contornos COSY, HSQC, HMBC e NOESY foram obtidos em espectrômetro BRUKER AVANCE III 500 MHz com frequência de 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos são relatados em ppm. Os espectros de RMN de ^1H foram referenciados a CDCl_3 (7,26 ppm), Acetona-*d*6 (2,05 e 2,84 ppm) e os espectros de RMN de ^{13}C foram referenciados a CDCl_3 (77,0 ppm) e Acetona-*d*6 (206,3 ppm). Como referência interna, também foi utilizado o tetrametilsilano (TMS). Todos os espectros de ^{13}C foram medidos com desacoplamento completo de prótons. Multiplicidades de pico são designadas pelas seguintes abreviaturas: s, simpleto; d, duplete; dd, duplete duplo; t, tripleto; tt, tripleto de tripletos; m, multiplete; qui, quinteto; e *J*, constante de acoplamento dada em Hertz (Hz).

Os espectros de massas dos compostos foram obtidos na Universidade de Brasília (UnB) através de espectrômetro de massas de alta resolução.

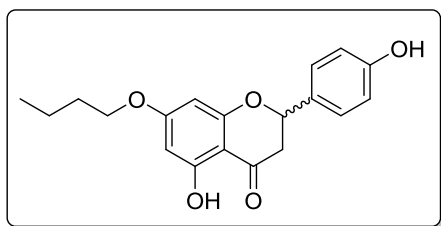
Para o acompanhamento das reações e análise de pureza dos compostos foram realizadas cromatografias em camada delgada de sílica (CCD) utilizando-se placas de alumínio de Kiesegel (cromatofolhas 60F254). Para cromatografia em coluna de sílica (CCS) utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200mm (70-230 mesh ASTM). Como reveladores, foram utilizados lâmpada de luz ultravioleta (UV, 254 nm), vapores de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico a 20%.

A marca dos solventes utilizados para a síntese e purificação dos compostos foram Sigma-Aldrich, Alphatec, Nox, Synth, Êxodo, Vetec, Dinâmica e CRQ sem pré-tratamento dos mesmos, exceto para o solvente hexano das marcas Êxodo e Alphatec, para os quais foi necessário realizar destilação simples.

7.1 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS 7-O-ALQUILADOS **22-28**

A uma solução de naringenina (1.1 ou 2.0 mmol) em DMF (5.0 mL), adicionou-se *tert*-butóxido de potássio (1.1 mol equivalente) e, sob agitação magnética, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 1 hora. Após, adicionou-se ao meio reacional o correspondente haleto de alquila (cloreto ou brometo, 1.1 mol equivalente) e a reação foi aquecida até 70 °C, permanecendo assim por 24 a 72 horas. Acompanharam-se as reações por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 8:2 v/v; reveladores: luz UV e iodo). Após o término das reações, o excesso de DMF foi evaporado e, em seguida, foi realizada extração líquido-líquido com éter (20 mL) e água (20 mL x 2). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi obtido após purificação por cromatografia em coluna (gradiente de eluição: hexano / acetato de etila).

7-butoxi-5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)croman-4-ona (**22**):



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 27% (88.7 mg)

Aspecto físico: sólido amarelo palha

F.F.: 65.9-66.7 °C

F.F. (Lit): 92-94 °C (KOZLOWSKA *et al.*, 2019)

145-146 °C (NGUYEN *et al.*, 2009)

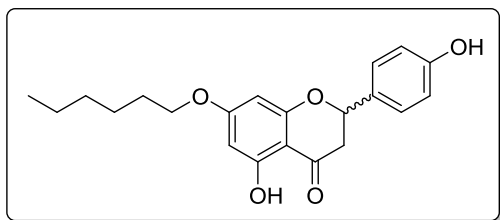
F.M.: C₁₉H₂₀O₅

M.M.: 328,364 g/mol

IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3360, 3027, 2960, 2937, 2874, 1637, 1570, 1519, 1165, 1089, 831.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.05 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.57 (sl, 1H), 5.34 (dd, 1H, J = 12.9, 2.9 Hz), 3.96 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.08 (dd, 1H, J = 17.0, 13.0 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.0, 3.0 Hz), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

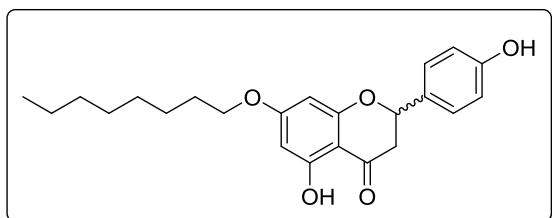
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.22, 167.85, 164.19, 163.04, 156.37, 130.62, 128.09, 115.82, 103.13, 95.72, 94.78, 79.06, 68.42, 43.28, 31.03, 19.23, 13.87.

7-(hexiloxi)-5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)croman-4-ona (**23**):**Tempo reacional:** 24 h**Rendimento:** 20% (145.0 mg)**Aspecto físico:** sólido amarelo palha**F.F.:** 113.4-113.9 °C**F.M.:** C₂₁H₂₄O₅**M.M.:** 356,418 g/mol

IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3234, 3029, 2963, 2929, 2869, 2859, 1641, 1615, 1593, 1571, 1518, 1165, 1089, 831, 741.

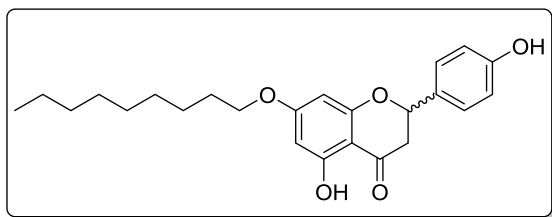
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.01 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.06 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.54 (s, 1H), 5.34 (dd, 1H, J = 13.0, 3.0 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.08 (dd, 1H, J = 17.2, 13.0 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 3.1 Hz), 1.78-1.73 (m, 3H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.20, 167.85, 164.20, 163.04, 156.37, 130.63, 128.09, 115.82, 103.13, 95.72, 94.78, 79.07, 68.74, 43.29, 31.59, 28.98, 25.69, 22.68, 14.14.

5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-7-(octiloxi)croman-4-ona (**24**):**Tempo reacional:** 24 h**Rendimento:** 23% (180.0 mg)**Aspecto físico:** sólido amarelo palha**F.F.:** 97.7-99.7 °C**F.M.:** C₂₃H₂₈O₅**M.M.:** 384,472 g/mol

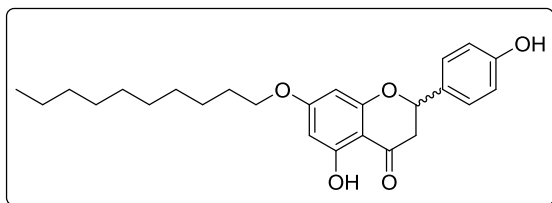
IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3312, 2942, 2920, 2863, 1626, 1594, 1160, 1094, 839, 731.

RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.39 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.04 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.47 (dd, 1H, J = 12.9, 3.0 Hz), 4.06 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.20 (dd, 1H, J = 17.1, 12.9 Hz), 2.75 (dd, 1H, J = 17.1, 3.1 Hz), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, J = 7.0 Hz). **RMN de ¹³C** (125 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 197.61, 168.44, 165.07, 164.26, 158.81, 130.79, 129.11, 116.27, 103.74, 95.95, 95.01, 80.09, 69.36, 43.58, 32.61, 30.05, 30.04, 26.68, 23.37, 14.42.

5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-7-(noniloxi)croman-4-ona (**25**):**Tempo reacional:** 24 h**Rendimento:** 30% (239.8 mg)**Aspecto físico:** sólido amarelo palha**F.F.:** 108.2-108.9 °C**F.M.:** C₂₄H₃₀O₅**M.M.:** 398,499 g/mol**IV (ATR) δ (cm⁻¹):** 3329, 2922, 2852, 1633, 1568, 1518, 1197, 1162, 1096.

RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.39 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.04 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.46 (dd, 1H, J = 12.9, 3.0 Hz), 4.05 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.20 (dd, 1H, J = 17.2, 12.9 Hz), 2.75 (dd, 2H, J = 17.1, 3.0 Hz), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, J = 6.9 Hz).

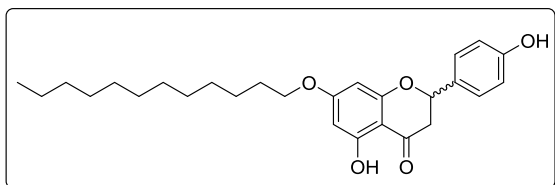
RMN de ¹³C (125 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 197.45, 168.24, 164.86, 164.06, 158.68, 130.50, 128.90, 116.07, 103.53, 95.75, 94.82, 79.90, 69.17, 43.37, 32.47, 30.12, 29.86, 29.55, 26.47, 23.19, 14.23.

7-(deciloxi)-5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)croman-4-ona (**26**):**Tempo reacional:** 24 h**Rendimento:** 34% (282.0 mg)**Aspecto físico:** sólido amarelo palha**F.F.:** 102.2-103.6 °C**F.F. (Lit):** 104-105°C (KOZLOWSKA *et al.*, 2019)106-107°C (NGUYEN *et al.*, 2009)**F.M.:** C₂₅H₃₂O₅**M.M.:** 412,526 g/mol**IV (ATR) δ (cm⁻¹):** 3320, 2922, 2853, 1635, 1595, 1571, 1198, 1163, 1094, 834, 731.

RMN de ¹H (500 MHz, Acetone-*d*₆) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.39 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.04 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.47 (dd, 1H, J = 12.9, 2.9 Hz), 4.06 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.20 (dd, 1H, J = 17.2, 12.9 Hz), 2.75 (dd, 1H, J = 17.1, 3.0 Hz), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 12H), 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetone-*d*6) δ (ppm): 197.60, 168.43, 165.06, 164.25, 158.81, 130.77, 129.09, 116.26, 103.72, 95.94, 95.00, 80.08, 69.35, 43.57, 32.68, 30.36, 30.10, 26.66, 23.38, 14.42.

7-(dodeciloxi)-5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)croman-4-ona (**27**):



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 28% (135.0 mg)

Aspecto físico: sólido amarelo palha

F.F.: 109.6-110.1 °C

F.F.(Lit): 101-105 °C (KOZLOWSKA et al., 2019)

F.M.: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_5$

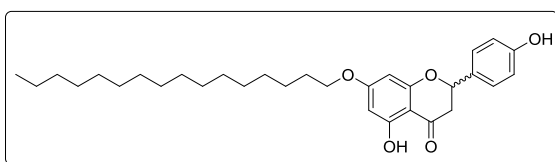
M.M.: 440,580 g/mol

IV (ATR) δ (cm^{-1}): 3335, 2943, 2918, 2849, 1625, 1612, 1594, 1567, 1518, 1470, 1454, 1375, 1347, 1297, 1262, 1212, 1194, 1161, 1094, 1054, 1027, 883, 835, 733, 718.

RMN de ^1H (500 MHz, Acetone-*d*6) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.39 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.04 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 6.02 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.46 (dd, 1H, $J = 12.9, 3.0$ Hz), 4.05 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.19 (dd, 1H, $J = 17.1, 12.9$ Hz), 2.75 (dd, 1H, $J = 17.1, 3.0$ Hz), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 19H), 0.87 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetone-*d*6) δ (ppm): 197.51, 168.33, 164.97, 164.16, 158.75, 130.64, 128.99, 116.17, 103.63, 95.85, 94.92, 79.99, 69.26, 43.49, 32.61, 30.35, 30.33, 30.29, 30.05, 26.58, 23.30, 14.34.

7-(hexadeciloxi)-5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)croman-4-ona (**28**):



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 20% (198.3 mg)

Aspecto físico: sólido amarelo palha

F.F.: 107.7-108.1 °C

F.F. (Lit): 114-117 °C (LEE et al., 2003a;

LEE et al., 2003b)

F.M.: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_5$

M.M.: 496,688 g/mol

IV (ATR) δ (cm^{-1}): 3327, 2916, 2849, 1632, 1614, 1596, 1571, 1518, 1469, 1455, 1375, 1348, 1297, 1268, 1212, 1197, 1164, 1095, 1068, 1057, 1027, 884, 833, 734, 720.

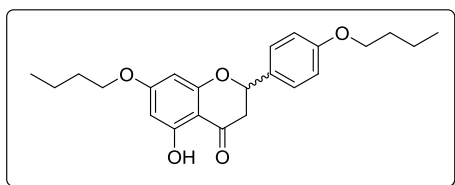
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.01 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.05 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.03 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.34 (dd, 1H, $J = 12.8, 2.6$ Hz), 3.95 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.08 (dd, 1H, $J = 17.1, 13.1$ Hz), 2.78 (dd, 1H, $J = 17.1, 2.9$ Hz), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 30H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.19, 167.85, 164.20, 163.03, 156.37, 130.64, 128.09, 115.82, 103.13, 95.72, 94.78, 79.09, 68.74, 43.30, 32.06, 29.83, 29.80, 29.71, 29.67, 29.50, 29.43, 29.02, 26.02, 22.83, 14.26.

7.2 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO DERIVADO 7,4'-*O*-ALQUILADO **29**

À uma solução de naringenina (2 mmol) em acetona (6.0 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1.5 mol equivalente) e, sob agitação magnética, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 1 hora. Após, adicionou-se à solução brometo de butila (5 mol equivalente) e após 24 horas, a reação foi aquecida até refluxo, permanecendo assim por mais 24 horas. Acompanhou-se a reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: luz UV e iodo). Após o término da reação evaporou-se o solvente e foi realizada extração líquido-líquido com éter (20 mL) e água (20 mL x 2). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi obtido após purificação por cromatografia em coluna (gradiente de eluição: hexano / acetato de etila).

7-butoxi-2-(4-butoxifenil)-5-hidroxicroman-4-ona (**29**):



Tempo reacional: 48 h

Rendimento: 17% (88.0 mg)

Aspecto físico: sólido amarelo claro

F.F.: 78.4-79.1 °C

F.F. (Lit): 72-75 °C (KOZLOWSKA et al., 2019)

F.M.: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5$

M.M.: 384,472 g/mol

IV (ATR) δ (cm^{-1}): 2956, 2930, 29,04, 2864, 1775, 1739, 1639, 1632, 1575, 1514, 1495, 1453, 1428, 1414, 1380, 1365, 1344, 1315, 1294, 1264, 1244, 1221, 1200, 1185, 1174, 1136, 1120, 1088, 1059, 1045, 1008, 880, 838, 764, 735, 723, 708, 618.

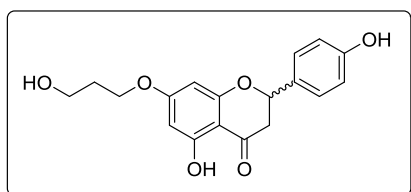
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.83 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 5.46 (dd, 1H, $J = 13.2, 2.9$ Hz), 3.10 (dd, 1H, $J = 17.2, 13.2$ Hz), 2.87 (dd, 1H, $J = 17.2, 3.0$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.53 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.42-1.36 (m, 8H), 0.95-0.91 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.88, 172.32, 171.27, 163.46, 162.28, 158.73, 151.24, 135.56, 127.43, 122.26, 106.27, 103.55, 101.89, 78.88, 43.74, 34.49, 34.47, 31.38, 31.29, 24.72, 24.61, 22.44, 22.41, 14.05, 14.02.

7.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS **62** E **62a**

A uma solução de naringenina (2.0 mmol) em acetona (6.0 mL), adicionou-se carbonato de potássio (1.2 mol equivalente) e, sob agitação magnética, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 1 hora. Após, adicionou-se ao meio reacional o 3-bromo-1-propanol (4 mmol) elevando-se a temperatura até o refluxo, permanecendo assim por 4 dias. Acompanhou-se a reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 8:2 v/v; reveladores: luz UV e iodo). Após o término da reação, o solvente foi evaporado. Os compostos **62** e **62a** foram obtidos após purificação por cromatografia em coluna (mistura de solvente: hexano e acetato de etila, gradiente de polaridade) como sólidos amarelos em 42% e 27% de rendimento.

5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-7-(3-hidroxipropoxi)croman-4-ona (**62**):



Tempo reacional: 96 h

Rendimento: 42% (283 mg)

Aspecto físico: sólido amarelo claro

F.F.: 153.2-154.0°C

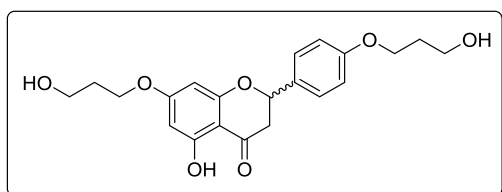
F.F. (Lit):

F.M.: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$

M.M.: 330,34 g/mol

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.32 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.05 (d, 2H, $J = 2.3$), 6.04 (d, 2H, $J = 2.2$), 5.35 (dd, 1H, $J = 13.0, 2.9$ Hz), 4.10 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.72 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 17$ e 13 Hz), 2.72 (dd, 1H, $J = 17$ e 3.0 Hz), 1.97 (qui, 2H, $J = 6.3$ Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 198.15, 168.85, 165.19, 164.67, 159.06, 130.93, 129.07, 116.33, 104.03, 96.17, 95.33, 80.57, 66.35, 59.26, 44.02, 33.03.

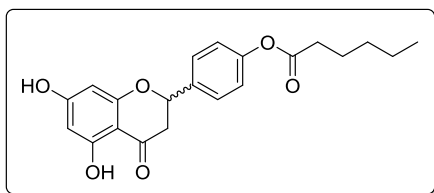
5-hidroxi-7-(3-hidroxiopropoxi)-2-(4-(3-hidroxiopropoxi)fenil)croman-4-ona (**62a**)**Tempo reacional:** 96 h**Rendimento:** 27% (210 mg)**Aspecto físico:** sólido amarelo claro**F.F.:** 128.7-129.5°C**F.F. (Lit):****F.M.:** C₂₁H₂₄O₇**M.M.:** 388,42g/mol

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.42 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.07 (d, 2H, J = 2.3), 6.06 (d, 2H, J = 2.3), 5.41 (dd, 1H, J = 13.0 e 3.0 Hz), 4.11 (t, 4H, J = 6.2 Hz), 3.76 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.72 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.14 (dd, 1H, J = 17 e 13 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17 e 3.1 Hz), 2.03-1.95 (m, 4H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 198.01, 168.88, 165.22, 164.60, 160.83, 132.18, 128.96, 115.59, 104.05, 96.20, 95.37, 80.38, 66.37, 65.81, 59.54, 59.25, 44.02, 33.34, 33.04.

7.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS 4'-O E 7,4'-O-ACILADOS **2-13, 15, 17 E 19**

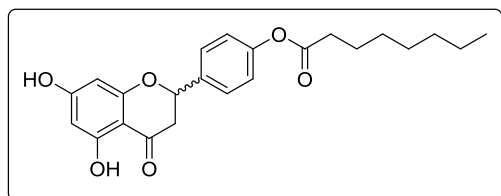
À uma solução de naringenina (1.1 mmol) em diclorometano (10 mL) foram adicionados o ácido graxo correspondente (1.4 mol equivalente), diciclocarbodiimida (DCC) (2 mol equivalente) e dimetilaminopiridina (DMAP) catalítico a 0 °C. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 a 72 horas, dependendo de cada reação. Acompanhou-se as reações por CCD (eluente: mistura hexano/acetato de etila 8:2 v/v; reveladores: luz UV e iodo). Após o término da reação, foi realizada extração líquido-líquido com água destilada (10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Foram obtidos os produtos mono e dissustituídos através de purificação por cromatografia em coluna (mistura de solventes hexano / acetato de etila, gradiente de eluição).

4-(5,7-dihidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil hexanoato (**2**):**Tempo reacional:** 24 h**Rendimento:** 37% (152.0 mg)**Aspecto físico:** sólido branco**F.F.:** 132.5-135.7 °C**F.F. (Lit):****F.M.:** C₂₁H₂₂O₆**M.M.:** 370,401 g/mol

IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3363, 2958, 2931, 2871, 1754, 1637, 1508, 1461, 1375, 1341, 1311, 1295, 1271, 1202, 1181, 1158, 1088, 1066, 1015, 890, 834, 740.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.95 (s, 2H), 5.36 (dd, 1H, J = 13.0, 3.0 Hz), 5.05 (s, 1H), 3.01 (dd, 1H, J = 17.2, 13.0 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 3.1 Hz), 2.57 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.76 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 1.42-1.36 (m, 4H), 0.93 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

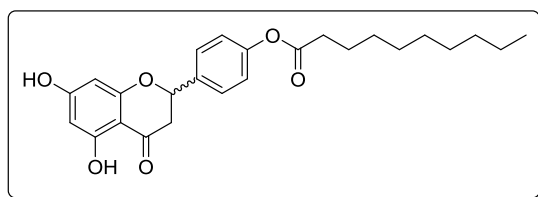
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.45, 172.80, 166.89, 164.36, 163.08, 150.98, 136.17, 127.48, 122.12, 102.70, 97.24, 96.06, 78.59, 43.34, 34.48, 31.36, 24.70, 22.42, 14.04.

4-(5,7-dihidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil octanoato (**4**):**Tempo reacional:** 48 h**Rendimento:** 36% (156.4 mg)**Aspecto físico:** sólido branco**F.F.:** 87.4-88.3 °C**F.F. (Lit):****F.M.:** C₂₃H₂₆O₆**M.M.:** 398,455 g/mol

IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3379, 2929, 2855, 1754, 1634, 1608, 1508, 1462, 1339, 1310, 1271, 1154, 1084, 1066, 1015, 979, 920, 889, 833, 735, 647.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.99 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.97 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.38 (dd, 1H, J = 13.0, 3.0 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 17.2, 13.0 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 3.1 Hz), 2.57 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.76 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 1.43-1.28 (m, 9H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

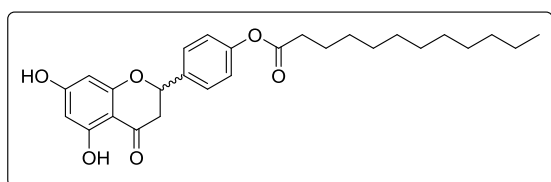
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.67, 172.82, 165.80, 164.36, 163.08, 151.02, 136.08, 127.49, 122.16, 102.98, 97.03, 95.77, 78.67, 43.39, 34.53, 31.77, 29.18, 29.03, 25.03, 22.72, 14.19.

Decanoato de 4-(5,7-di-hidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil (**6**):**Tempo reacional:** 72 h**Rendimento:** 10% (50.0 mg)**Aspecto físico:** sólido branco**F.F.:** 92.2-93.0 °C**F.F. (Lit):****F.M.:** C₂₅H₃₀O₆**M.M.:** 426,509 g/mol

IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3381, 2954, 2923, 2853, 1749, 1631, 1622, 1592, 1509, 1464, 1421, 1371, 1341, 1274, 1249, 1221, 1182, 1161, 1084, 1068, 1017, 891, 838, 740, 721, 660, 648.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.96 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.95 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.37 (dd, 1H, J = 13.1, 3.0 Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 17.2, 13.0 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 3.1 Hz), 2.58 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.76 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 1.43-1.28 (m, 16H), 0.89 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.69, 172.90, 165.68, 164.39, 163.11, 151.02, 136.08, 127.50, 122.17, 103.04, 97.07, 95.80, 78.68, 43.38, 34.55, 31.99, 29.54, 29.37, 29.23, 25.04, 22.80, 14.24.

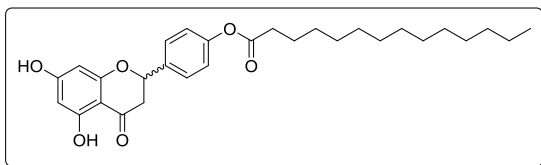
4-(5,7-dihidroxi-4-oxocroman-2-il)fenildodecanoato (**8**):**Tempo reacional:** 72 h**Rendimento:** 33% (165.0 mg)**Aspecto físico:** sólido branco**F.F.:** 93.5-94.1 °C**F.F. (Lit):****F.M.:** C₂₇H₃₄O₆**M.M.:** 454,563 g/mol

IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3502, 2923, 2852, 1756, 1632, 1609, 1588, 1509, 1462, 1422, 1377, 1344, 1310, 1294, 1272, 1254, 1217, 1184, 1163, 1084, 1068, 1017, 891, 835, 743, 721, 648.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.97 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.95 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.37 (dd, 1H, J = 13.0, 3.0 Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 17.2, 13.1 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 3.1 Hz), 2.57 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.76 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 1.43-1.27 (m, 20H), 0.88 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.70, 172.89, 165.64, 164.38, 163.10, 151.02, 136.08, 127.49, 122.16, 103.04, 97.05, 95.77, 78.67, 43.39, 34.54, 32.04, 29.73, 29.58, 29.46, 29.37, 29.23, 25.04, 22.92, 14.25.

Tetradecanoato de 4-(5,7-di-hidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil (**10**):



Tempo reacional: 48 h

Rendimento: 29% (152.2 mg)

Aspecto físico: sólido branco

F.F.: 100.9-101.7 °C

F.F. (Lit):

F.M.: C₂₉H₃₈O₆

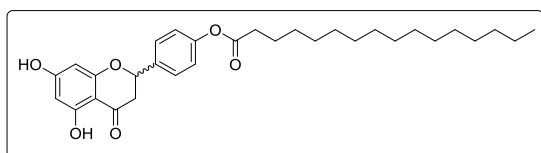
M.M.: 482,617 g/mol

IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3373, 3079, 2953, 2919, 2849, 1748, 1653, 1623, 1592, 1510, 1468, 1381, 1344, 1302, 1275, 1251, 1228, 1188, 1163, 1082, 1018, 891, 845, 743, 722, 661, 650.

RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.00 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.97 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.56 (dd, 1H, J = 12.9, 3.0 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 17.1, 12.9 Hz), 2.81 (dd, 1H, J = 17.1, 3.1 Hz), 2.59 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.72 (quint, 2H, J = 7.4 Hz), 1.44-1.29 (m, 24H), 0.88 (t, 3H, J = 6.9 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 196.43, 172.22, 167.41, 165.04, 163.80, 151.82, 137.13, 128.21, 122.63, 102.88, 96.82, 95.74, 79.19, 68.7, 43.32, 34.40, 32.40, 30.18, 30.15, 30.14, 29.99, 29.85, 29.51, 25.34, 23.10, 14.15.

Hexadecanoato de 4-(5,7-di-hidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil (**12**):



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 21% (119.0 mg)

Aspecto físico: sólido branco

F.F.: 100.9-101.7 °C

F.F. (Lit):

F.M.: C₃₁H₄₂O₆

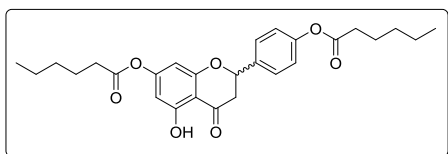
M.M.: 510,671 g/mol

IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3359, 3082, 2919, 2850, 1757, 1748, 1653, 1625, 1590, 1509, 1467, 1422, 1380, 1345, 1264, 1244, 1225, 1190, 1165, 1084, 1018, 891, 844, 743, 721, 648.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.01 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.00 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.98 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.41 (dd, 1H, J = 13.0, 2.9 Hz), 3.05 (dd, 1H, J = 17.2, 13.0 Hz), 2.81 (dd, 1H, J = 17.2, 3.1 Hz), 2.57 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.76 (qui, 2H, J = 7.5 Hz), 1.60 (s), 1.43-1.26 (m, 28H), 0.88 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.49, 172.63, 166.31, 164.43, 163.06, 151.04, 136.14, 127.46, 122.15, 102.87, 97.14, 95.87, 78.65, 43.46, 34.54, 33.94, 32.06, 29.83, 29.79, 29.74, 29.60, 29.50, 29.39, 29.24, 25.62, 25.05, 24.95, 22.83, 14.26.

4-(7-(hexanoiloxi)-5-hidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil hexanoato (**3**):



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 17% (88.0 mg)

Aspecto físico: sólido branco

F.F.: 43.0-44.0 °C

F.F. (Lit):

F.M.: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_7$

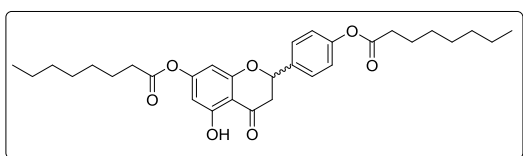
M.M.: 468,546 g/mol

IV (ATR) δ (cm^{-1}): 2956, 2930, 29,04, 2864, 1775, 1739, 1639, 1632, 1575, 1514, 1495, 1453, 1428, 1414, 1380, 1365, 1344, 1315, 1294, 1264, 1244, 1221, 1200, 1185, 1174, 1136, 1120, 1088, 1059, 1045, 1008, 880, 838, 764, 735, 723, 708, 618.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.83 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 5.46 (dd, 1H, $J = 13.2, 2.9$ Hz), 3.10 (dd, 1H, $J = 17.2, 13.2$ Hz), 2.87 (dd, 1H, $J = 17.2, 3.0$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.53 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.42-1.36 (m, 8H), 0.95-0.91 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.88, 172.32, 171.27, 163.46, 162.28, 158.73, 151.24, 135.56, 127.43, 122.26, 106.27, 103.55, 101.89, 78.88, 43.74, 34.49, 34.47, 31.38, 31.29, 24.72, 24.61, 22.44, 22.41, 14.05, 14.02.

5-hidroxi-2-(4-(octanoiloxi)fenil)-4-oxocroman-7-il octanoato (**5**):



Tempo reacional: 48 h

Rendimento: 30% (175.0 mg)

Aspecto físico: sólido branco

F.F.: 53.8-54.5 °C

F.F. (Lit):

F.M.: $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_7$

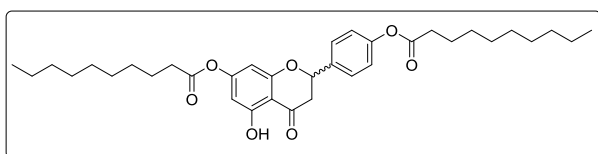
M.M.: 524,654 g/mol

IV (ATR) δ (cm^{-1}): 2955, 2926, 2855, 1759, 1648, 1631, 1582, 1509, 1441, 1421, 1374, 1341, 1294, 1265, 1202, 1182, 1167, 1124, 1088, 1065, 1013, 917, 887, 838, 777, 738, 727, 633.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.84 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.30-6.29 (m, 2H), 5.47-5.42 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 4H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.44-1.29 (m, 16H), 0.91-0.88 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.82, 172.21, 171.15, 163.38, 162.21, 158.65, 151.16, 135.52, 127.35, 122.17, 106.18, 103.45, 101.80, 78.89, 43.63, 34.44, 31.72, 31.68, 29.12, 29.03, 28.98, 28.94, 24.97, 24.85, 22.66, 22.65, 14.14, 14.12.

4-(7-(decanoiloxi)-5-hidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil decanoato (**7**):



Tempo reacional: 72 h

Rendimento: 36% (237.0 mg)

Aspecto físico: sólido branco

F.F.: 46.1-46.7 °C

F.F. (Lit):

F.M.: $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_7$

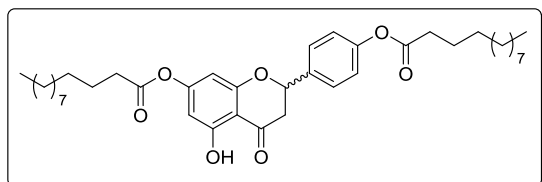
M.M.: 580,762 g/mol

IV (ATR) δ (cm^{-1}): 2955, 2926, 2855, 1759, 1648, 1631, 1582, 1509, 1441, 1421, 1374, 1341, 1294, 1265, 1202, 1182, 1167, 1124, 1088, 1065, 1013, 917, 887, 838, 777, 738, 727, 633.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.83 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 5.46 (dd, 1H, $J = 13.2, 2.9$ Hz), 3.10 (dd, 1H, $J = 17.2, 13.3$ Hz), 2.87 (dd, 1H, $J = 17.2, 3.0$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.53 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 30H), 0.90-0.86 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.88, 172.33, 171.28, 163.47, 162.29, 158.75, 151.25, 135.57, 127.43, 122.27, 106.28, 103.56, 101.90, 78.88, 43.75, 34.54, 34.52, 31.99, 31.98, 29.55, 29.52, 29.39, 29.35, 29.24, 29.15, 25.05, 24.94, 22.81, 14.24.

4-(7-(dodecanoiloxi)-5-hidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil dodecanoato (**9**):



Tempo reacional: 72 h

Rendimento: 34% (mg)

Aspecto físico: sólido branco

F.F.: 55,1-56,0 °C

F.F. (Lit):

F.M.: $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{O}_7$

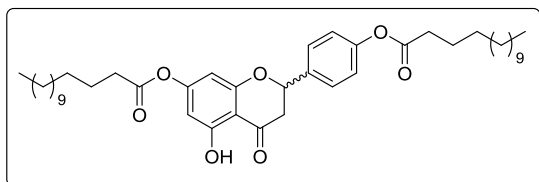
M.M.: 636,870 g/mol

IV (ATR) δ (cm^{-1}): 2955, 2926, 2855, 1759, 1648, 1631, 1582, 1509, 1441, 1421, 1374, 1341, 1294, 1265, 1202, 1182, 1167, 1124, 1088, 1065, 1013, 917, 887, 838, 777, 738, 727, 633.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.83 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 5.46 (dd, 1H, $J = 13.2, 2.9$ Hz), 3.10 (dd, 1H, $J = 17.2, 13.3$ Hz), 2.87 (dd, 1H, $J = 17.2, 3.0$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.53 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 30H), 0.90-0.86 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.88, 172.33, 171.28, 163.47, 162.29, 158.75, 151.25, 135.57, 127.43, 122.27, 106.28, 103.56, 101.90, 78.88, 43.75, 34.54, 34.52, 31.99, 31.98, 29.55, 29.52, 29.39, 29.35, 29.24, 29.15, 25.05, 24.94, 22.81, 14.24.

5-hidroxi-4-oxo-2-(4-(tetradecanoiloxi)fenil)croman-7-il tetradecanoato (**11**):



Tempo reacional: 48 h

Rendimento: 37% (285.8 mg)

Aspecto físico: sólido branco

F.F.: 68.8-69.2 °C

F.F. (Lit):

F.M.: $\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{O}_7$

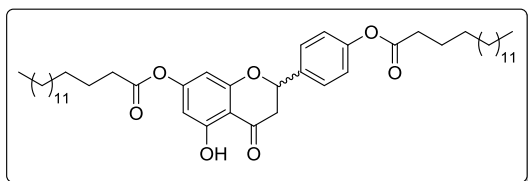
M.M.: 692,978 g/mol

IV (ATR) δ (cm^{-1}): 3327, 2916, 2849, 1632, 1613, 1596, 1198, 1163, 1095, 836.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.86 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.33 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.32 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 5.48 (dd, 1H, $J = 13.2, 2.9$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 17.2, 13.2$ Hz), 2.89 (dd, 1H, $J = 17.2, 2.9$ Hz), 2.59 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.56 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.45-1.28 (m, 46H), 0.92-0.89 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.89, 172.34, 171.28, 163.47, 162.29, 158.75, 151.25, 135.57, 127.42, 122.27, 106.27, 103.56, 101.90, 78.88, 43.75, 34.54, 34.52, 32.06, 29.82, 29.81, 29.78, 29.73, 29.60, 29.57, 29.49, 29.39, 29.36, 29.24, 29.16, 25.05, 24.94, 23.89, 23.12, 22.83, 14.26.

5-hidroxi-4-oxo-2-(4-(hexadecanoiloxi)fenil)croman-7-il hexadecanoato (**13**):



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 26% (212.0 mg)

Aspecto físico: sólido branco

F.F.: 72.8-73.6 °C

F.F. (Lit):

F.M.: C₄₇H₇₂O₇

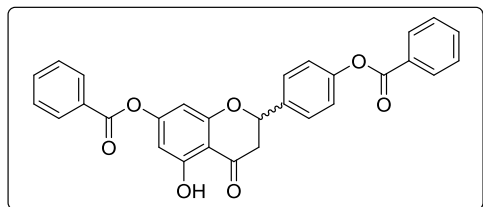
M.M.: 749,086 g/mol

IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3327, 2916, 2849, 1632, 1613, 1596, 1198, 1163, 1095, 836.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.83 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.31 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.47 (dd, 1H, J = 13.2, 2.9 Hz), 3.10 (dd, 1H, J = 17.2, 13.3 Hz), 2.87 (dd, 1H, J = 17.2, 3.0 Hz), 2.57 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.53 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.43-1.26 (m, 52H), 0.88 (t, 6H, J = 6.9 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.89, 172.34, 171.28, 163.47, 162.29, 158.75, 151.25, 135.57, 127.43, 122.27, 106.28, 103.57, 101.90, 78.89, 43.76, 34.55, 34.53, 32.07, 29.83, 29.80, 29.74, 29.73, 29.60, 29.57, 29.50, 29.40, 29.36, 29.25, 29.16, 25.05, 24.94, 22.84, 14.26.

benzoato de 4-(7-(benzoiloxi)-5-hidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil (**15**):



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 58%

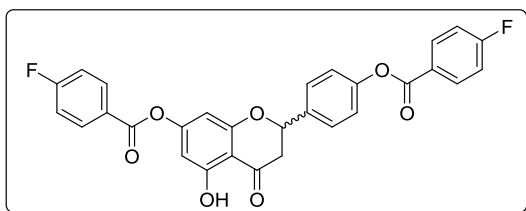
Aspecto físico: sólido branco

F.M.: C₂₉H₂₀O₇

M.M.: 480,47 g/mol

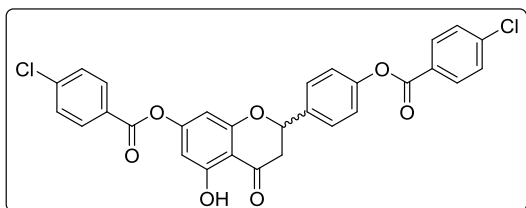
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.89 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 6H), 7.32-7.30 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 5.53 (dd, 1H, J = 13 e 2.9 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 17 e 13 Hz), 2.94 (dd, 1H, J = 17 e 3.0 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.94, 165.18, 164.17, 163.55, 162.37, 158.94, 151.44, 135.79, 134.15, 133.92, 130.45, 130.36, 129.41, 129.00, 128.83, 128.78, 127.54, 122.42, 106.43, 103.73, 102.07, 78.92, 43.80.

4-(7-((4-fluorobenzoyl)oxi)-5-hidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil-4-fluorobenzoato (**17**):**Tempo reacional:** 24 h**Rendimento:** 35%**Aspecto físico:** sólido branco**F.F.:** 144.6-146.0°C**F.M.:** C₂₉H₁₈F₂O₇**M.M.:** 516,45g/mol

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.88 (s, 1H), 8.24-8.17 (m, 4H), 7.54 (d, 2H, J = 8.4), 7.29 (d, 2H, J = 8.6), 7.21-7.17 (m, 4H), 6.45 (s, 2H), 5.53 (dd, 1H, J = 13 e 3.0 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 17 e 13 Hz), 2.93 (dd, 1H, J = 17 e 3.0 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.90, 167.54, 167.42, 165.50, 165.39, 164.21, 163.55, 163.19, 162.35, 158.72, 151.29, 135.87, 133.16, 133.08, 133.04, 132.96, 127.56, 127.58, 125.64, 125.23, 122.37, 116.19, 116.11, 116.01, 115.93, 106.46, 103.68, 101.99, 78.90, 43.77.

4-(7-((4-clorobenzoyl)oxi)-5-hidroxi-4-oxocroman-2-il)fenil-4-clorobenzoato (**19**):**Tempo reacional:** 24 h**Rendimento:** 30%**Aspecto físico:** sólido branco**F.F.:** 157.3-158.4°C**F.M.:** C₂₉H₁₈Cl₂O₇**M.M.:** 549,36 g/mol

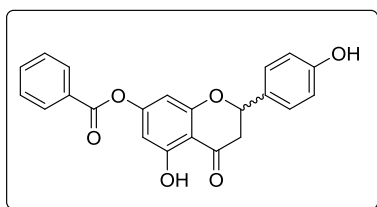
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.88 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.5), 7.64 (d, 2H, J = 8.6), 7.51-7.48 (m, 4H), 7.30 (d, 2H, J = 8.6), 5.53 (dd, 1H, J = 13 e 2.8 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 17 e 13 Hz), 2.94 (dd, 1H, J = 17 e 3.0 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.89, 164.35, 163.58, 163.35, 162.36, 158.65, 151.25, 140.79, 140.52, 135.92, 131.81, 131.73, 129.24, 129.18, 127.84, 127.58, 127.43, 122.35, 106.50, 103.67, 101.97, 78.90, 43.78.

7.5 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO DERIVADO 7-*O*-ACILADO **15a**

À uma solução de naringenina (2 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionada trietilamina (2 mol equivalente) e, sob agitação magnética, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 2 horas. Após, adicionou-se à solução cloreto de benzoíla (2 mol equivalente) e aquecimento. Acompanhou-se a reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: luz UV e iodo). Após o término da reação foi realizada extração líquido-líquido com éter (50 mL) e água (50 mL x 2). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi obtido após purificação por cromatografia em coluna (mistura de solventes hexano / acetato de etila, gradiente de eluição).

Benzoato de 5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-oxocroman-7-il (**15a**)



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 32%

Aspecto físico: sólido branco

F.M.: C₂₂H₁₆O₆

M.M.: 376,36 g/mol

IV (ATR) δ (cm⁻¹): 3419, 3176, 1738, 1625, 1240, 1176, 1131.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.99 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 8.11-8.09 (m, 2H); 7.77-7.73 (m, 1H); 7.62-7.58 (m, 2H); 7.35 (d, 2H, J = 8.6 Hz); 6.81 (d, 2H, J = 8.6 Hz); 6.52 (d, 1H, J = 2.1 Hz); 6.52 (d, 1H, J = 2.1 Hz); 5.59 (dd, 1H, J = 13 Hz, J = 2.8 Hz);

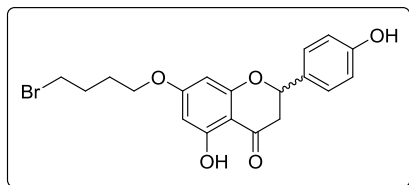
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 198.33, 163.70, 162.38, 162.31, 158.14, 157.94, 134.35, 129.99, 129.30, 129.06, 128.60, 128.53, 128.46, 115.28, 106.04, 102.86, 101.95, 78.89, 42.29.

7.6 PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DOS DERIVADOS *O*-ALQUILBROMADOS **68 E 68a**

A uma solução de naringenina (5.0 mmol) em acetona (30.0 mL), adicionou-se carbonato de potássio (1.2 mol equivalente) e, sob agitação magnética, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 1 hora. Após, adicionou-se ao meio reacional o 1,4-dibromobutano (1 mol equivalente) elevando-se a temperatura até o refluxo, permanecendo assim por 4 dias. Acompanhou-se a reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 8:2 v/v; reveladores: luz UV e iodo). Após o término da reação, o solvente foi evaporado. Os compostos **68 e 68a**

foram obtidos após purificação por cromatografia em coluna (mistura de solvente: hexano e acetato de etila, gradiente de polaridade) como sólidos amarelos em 21% e 4% de rendimento.

7-(4-bromobutoxi)-5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)croman-4-ona (**68**):



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 21% (420 mg)

Aspecto físico: sólido amarelo palha

F.F.: 115.4-116.8°C

F.F.(Lit):

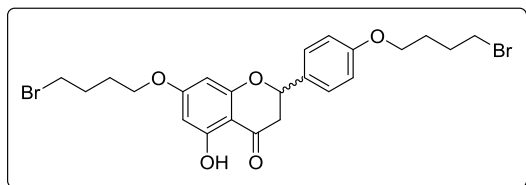
F.M.: C₁₉H₁₉BrO₅

M.M.: 407,260 g/mol

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.05 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.35 (dd, 1H, J = 13 e 3.0 Hz), 4.00 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.46 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 17 e 13 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17 e 3.0 Hz), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.25, 167.41, 164.21, 163.06, 156.37, 130.57, 128.09, 115.82, 103.28, 95.66, 94.72, 79.09, 67.54, 43.27, 33.29, 29.36, 27.69.

7-(4-bromobutoxi)-2-(4-(4-bromobutoxi)fenil)-5-hidroxicroman-4-ona (**68a**):



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 4% (94.0 mg)

Aspecto físico: sólido amarelo

F.F.: 86.0-86.9°C

F.F.(Lit):

F.M.: C₂₃H₂₆Br₂O₅

M.M.: 542,26 g/mol

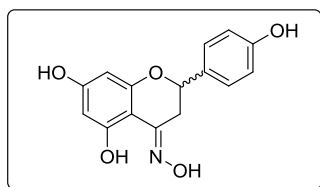
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.01 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.04 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.35 (dd, 1H, J = 13 e 2.9 Hz), 4.05-4.01 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 4H), 3.08 (dd, 1H, J = 17 e 13 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17 e 3.0 Hz), 2.10-2.03 (m, 4H), 1.99-1.95 (m, 4H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.11, 167.31, 164.23, 163.01, 159.44, 130.57, 127.86, 114.86, 103.27, 95.61, 94.66, 79.09, 67.50, 67.08, 43.28, 33.50, 33.28, 29.54, 29.36, 27.95, 27.68.

7.7 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DA OXIMA **69**

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0.300 g de NAR (1.1 mmol) e 10.0 mL de etanol. À solução, foram adicionados 0.201 g (2.9 mmol) de cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) e 0.250 g de bicarbonato de sódio. A reação permaneceu sob agitação e aquecimento a 80°C . Acompanhou-se a reação por CCD (eluente mistura de solventes diclorometano e metanol 9:1 v/v). Após o término da reação, a mesma foi tratada com solução de HCl 1%. Realizou-se extração líquido-líquido com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e rotaevaporada sob pressão reduzida. A oxima **69** foi obtida como um sólido marron claro em 97% de rendimento.

5,7-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)croman-4-ona oxima (**69**):



Tempo reacional: 48h

Rendimento: 97% (307 mg)

Aspecto físico: sólido marron claro

F.F.: 208.4-209.6°C

F.F. (Lit):

F.M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5$

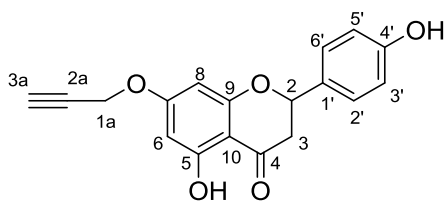
M.M.: 287,27 g/mol

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.29 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.94 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.90 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 4.94 (dd, 1H, $J = 12$ e 3.0 Hz), 3.42 (dd, 1H, $J = 17$ e 3.1 Hz), 2.68 (dd, 1H, $J = 17$ e 12 Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 161.63, 160.79, 159.78, 158.71, 154.80, 132.20, 128.81, 116.25, 98.76, 97.57, 96.37, 77.99, 30.72.

7.8 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS **70** E **70a**

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 4,18 mmol (1,14 g) de naringenina **1** e 4,60 mmol (0,64 g) de carbonato de potássio e 50,0 mL de acetona, deixando sob agitação por 30 minutos à temperatura ambiente. Após esse período, foram adicionados à solução, 4,60 mmol (0,55 g) de brometo de propargila e elevou-se a temperatura para aproximadamente 50 °C. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: Hexano/Acetato de etila, 7:3 v/v) sendo observada a formação de dois compostos. Após o término da reação, evaporou-se o solvente e realizou-se extração líquido-líquido com 100 mL de acetato de etila e 100 mL de solução 0,1 M de HCl. A fase orgânica foi lavada com solução Brine, seca com sulfato de sódio anidro e, evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à purificação por CCS (eluente: Hexano/Acetato de etila, gradiente), sendo obtidos dois compostos. O composto 7-*O*-propargilnaringenina **70** foi obtido como um sólido amarelo claro em 52% de rendimento e o composto 7,4'-*O*-dipropargilnaringenina **70a** foi obtido como um sólido amarelo em 17% (ou 34%) de rendimento.

5-hidroxi-2-(4'-hidroxifenil)-7-(prop-2a-iniloxi)croman-4-ona (**70**)

Tempo reacional: 40 h

Rendimento: 52%

Aspecto físico: sólido amarelo claro

F.F.: 132,4-133,2 °C

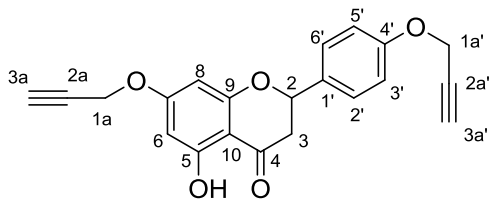
F.F. (Lit): 156-158 °C (ALI et al., 2020)

F.M.: C₁₈H₁₄O₅

M.M.: 310,31 g/mol

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,99 (s, 1H, OH, H-5); 7,32 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-2' e H-6'); 6,88 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-3' e H-5'); 6,14 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H-6/8); 6,11 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H-8/6); 5,35 (dd, 1H, *J* = 13 Hz, *J* = 2,9 Hz, H-2); 5,29 (s, 1H, resíduo CH₂Cl₂); 4,68 (d, 2H, *J* = 2,4 Hz, H-1a); 3,10 (dd, 1H, *J* = 17 Hz, *J* = 13 Hz, H-3); 2,79 (dd, 1H, *J* = 17 Hz, *J* = 3,0 Hz, H-3); 2,56 (t, 1H, *J* = 2,4 Hz, H-3a).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.5 (C-4); 165.9; 164.1; 163.1; 156.4; 130.5; 128.1; 115.8; 103.7; 96.1; 95.1; 79.2; 77.5; 76.6; 56.2; 53.6 (resíduo CH₂Cl₂); 43,3.

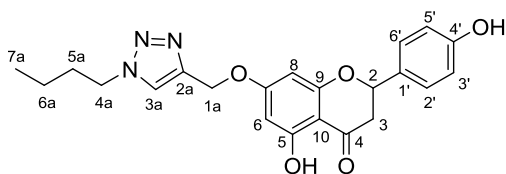
5-hidroxi-7-(prop-2-in-1-iloxi)-2-(4'-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)croman-4-ona (**70a**)**Tempo reacional:** 40 h**Rendimento:** 17% (34%)**Aspecto físico:** sólido amarelo claro**F.F.:** 89,3-91,2 °C**F.F. (Lit):****F.M.:** C₂₁H₁₆O₅**M.M.:** 348,35 g/mol

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,99 (s, 1H, OH, H-5); m ou d?; 6,15 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H-6/8); 6,12 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz, H-8/6); 5,39 (dd, 1H, *J* = 13 Hz, *J* = 2,9 Hz, H-2); 4,72 (d, 2H, *J* = 2,4 Hz, H-1a); 4,69 (d, 2H, *J* = 2,4 Hz, H-1a); 3,10 (dd, 1H, *J* = 17 Hz, *J* = 13 Hz, H-3); 2,80 (dd, 1H, *J* = 17 Hz, *J* = 3,0 Hz, H-3); 2,56 (t, 1H, *J* = 2,4 Hz, H-3a); 2,54 (t, 1H, *J* = 2,4 Hz, H-3a').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.2 (C-4); 165.8; 164.2; 162.9; 158.1; 131.4; 127.9; 115.4; 103.7; 96.1; 95.0; 79.1; 78.4; 76.6; 75.9; 56.2; 56.0; 43.4.

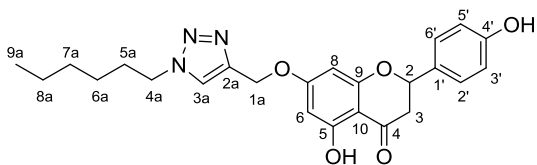
7.9 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS **72-79**

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se o derivado propargilado da naringenina **70** (0.32 a 0.39 mmol; 109 a 120 mg) e 3 mL de DMSO. Em seguida foram adicionados 1.2 mol equivalente da azida correspondente, CuSO₄·5H₂O (5.1 mg; 0.02 mmol), ascorbato de sódio (5.0 mg; 0.03 mmol) e 3 mL de água. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (mistura de eluente: hexano e acetato de etila, 7:3 e 1:1 v/v). Após o término da reação, a solução foi diluída em diclorometano e realizou-se extração líquido-líquido com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à purificação por CCS (eluente: Hexano/Acetato de etila, gradiente) e/ou placa preparativa (eluente: Hexano/Acetato de etila 1/1). Os derivados triazólicos foram obtidos como sólidos em rendimentos que variaram de 35 a 64%. Os compostos foram analisados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, espectroscopia vibracional na região de infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.

7-((1-butil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5-hidroxi-2-(4'-hidroxifenil)croman-4-ona (**72**)**Tempo reacional:** 5 dias**Rendimento:** 52%**Aspecto físico:** sólido amarelo claro**F.F.:** 158,8-160,9 °C**F.F. (Lit):** inédito**F.M.:** C₂₂H₂₃N₃O₅**M.M.:** 409,44 g/mol m/z [M+H]_{calc.} = 410,1710 m/z [M+H]_{exp.} = 410,1713

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,10 (s, 1H, OH, H-5); 9,60 (s, 1H, OH, H-4'); 8,24 (s, 1H, H-3a); 7,33 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-2' e H-6'); 6,80 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H-5' e H-8'); 6,21 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-6); 6,19 (d, 2H, *J* = 2,2 Hz, H-8); 5,49 (dd, 1H, *J* = 13 Hz, *J* = 2,7 Hz, H-2); 5,18 (s, 2H, H-1a); 4,36 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz, H-4a); 3,36-3,30 (H-3 junto com DMSO); 2,72 (dd, 1H, *J* = 17 Hz, *J* = 2,9 Hz, H-3); 1,79 (qui, 2H, *J* = 7,3 Hz, H-5a); 1,27-1,20 (m, 2H, *J* = 7,4 Hz, H-6a); 0,88 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, H-7a).

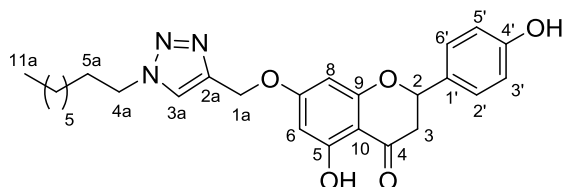
RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 197.0; 166.1; 163.1; 162.9; 157.8; 141.7; 128.7; 128.4; 124.7; 115.2; 102.8; 95.3; 94.4; 78.7; 61.9; 49.1; 42.0; 31.7; 19.1; 13.3.

7-((1-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5-hidroxi-2-(4'-hidroxifenil)croman-4-ona (**73**)**Tempo reacional:** 7 dias**Rendimento:** 60 %**Aspecto físico:** sólido amarelo claro**F.F.:** 71,9-73,9°C**F.F. (Lit):** inédito**F.M.:** C₂₄H₂₇N₃O₅**M.M.:** 437,50 g/mol m/z [M+H]_{calc.} = 438,2023 m/z [M+H]_{exp.} = 438,2029

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,00 (s, 1H, OH, H-5); 7,64 (s, 1H, H-3a); 7,26 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-2' e H-6'); 6,91 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H-5' e H-8'); 6,12 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-6); 6,09 (d, 2H, *J* = 2,2 Hz, H-8); 5,31 (dd, 1H, *J* = 13 Hz, *J* = 2,9 Hz, H-2); 5,17 (s, 2H, H-1a); 4,37 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, H-4a); 3,07 (dd, 1H, *J* = 17 Hz, *J* = 13 Hz, H-3); 2,75 (dd, 1H, *J* = 17 Hz, *J* = 2,9 Hz, H-3); 1,95-1,89 (m, 2H, H-5a); 1,35-1,26 (m, 6H, H-6a, -7a, -8a); 0,87 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, H-9a).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.4; 166.4; 163.9; 163.1; 156.9; 142.9; 129.7; 127.9; 122.9; 115.9; 103.5; 95.9; 94.7; 79.1; 62.0; 50.7; 43.1; 31.1; 30.2; 26.1; 22.4; 13.9.

5-hidroxi-2-(4'-hidroxifenil)-7-((1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)croman-4-ona (**74**)



Tempo reacional: 5 dias

Rendimento: 45 %

Aspecto físico: sólido amarelo claro

F.F.: 109,6-111,0 °C

F.F. (Lit): inédito

F.M.: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$

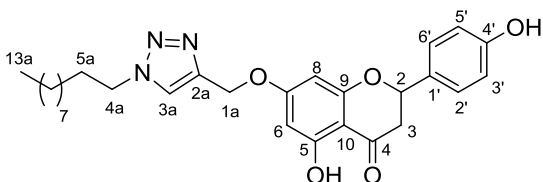
M.M.: 465,55 g/mol

m/z $[\text{M}+\text{H}]_{\text{calc.}} = 466,2336$ m/z $[\text{M}+\text{H}]_{\text{exp.}} = 466,2335$

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12,00 (s, 1H, OH, H-5); 7,62 (s, 1H, H-3a); 7,28 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2' e H-6'); 6,90 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-5' e H-8'); 6,13 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H-6); 6,09 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H-8); 5,32 (dd, 1H, $J = 13$ Hz, $J = 2,9$ Hz, H-2); 5,18 (s, 2H, H-1a); 4,36 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-4a); 3,07 (dd, 1H, $J = 17$ Hz, $J = 13$ Hz, H-3); 2,76 (dd, 1H, $J = 17$ Hz, $J = 3,0$ Hz, H-3); 1,92 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-5a); 1,32-1,23 (m, 10H, H-6a-10a); 0,87 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, H-11a).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.5; 166.5; 164.1; 163.2; 157.0; 143.0; 129.7; 130.0; 128.0; 123.0; 116.0; 103.6; 96.0; 94.8; 79.2; 62.2; 50.8; 43.2; 31.8; 30.4; 29.1; 29.0; 26.6; 22.7; 14.2.

7-((1-decil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5-hidroxi-2-(4'-hidroxifenil)croman-4-ona (**75**)



Tempo reacional: 7 dias

Rendimento: 48 %

Aspecto físico: sólido amarelo claro

F.F.: 68,9-70,7 °C

F.F. (Lit): inédito

F.M.: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$

M.M.: 493,60 g/mol

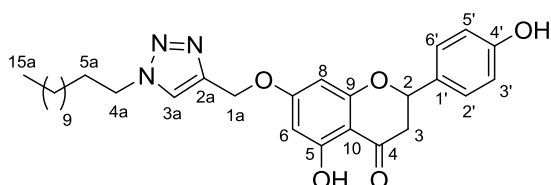
m/z $[\text{M}+\text{H}]_{\text{calc.}} = 494,2649$ m/z $[\text{M}+\text{H}]_{\text{exp.}} = 494,2650$

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,10 (s, 1H, OH, H-5); 9,61 (s, 1H, OH, H-4'); 8,23 (s, 1H, H-3a); 7,33 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2' e H-6'); 6,80 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-5' e H-8'); 6,21 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-6); 6,18 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-8); 5,49 (dd, 1H, $J = 13$ Hz, $J = 2,8$ Hz, H-2); 5,18 (s, 2H, H-1a); 4,34 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-4a); 3,32-3,29 (m, 1H, H-3); 2,73

(dd, 1H, $J = 17$ Hz, $J = 2,9$ Hz, H-3); 1,79 (qui, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-5a); 1,27-1,22 (m, 16H, H-6a-12a); 0,84 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, H-13a).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 197.0; 166.1; 163.1; 162.9; 157.8; 141.7; 128.6; 128.4; 124.7; 115.2; 102.8; 95.3; 94.4; 78.7; 61.7; 49.4; 42.0; 31.3; 29.7; 28.9; 28,8; 28.7; 28.4; 25.8; 22.1; 13.9.

7-((1-dodecil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5-hidroxi-2-(4'-hidroxifenil)croman-4-ona (**76**)



Tempo reacional: 48 h

Rendimento: 35 %

Aspecto físico: sólido amarelo claro

F.F.: 97,5-98,4 °C

F.F. (Lit): inédito

F.M.: C₃₀H₃₉N₃O₅

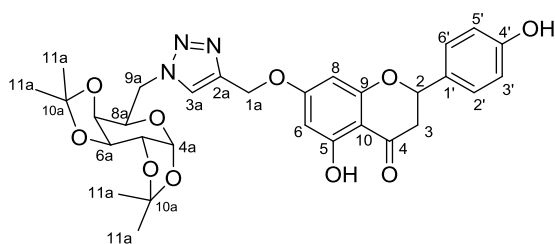
M.M.: 521,66 g/mol

m/z [**M+H**]_{calc.} = 522,2962 m/z [**M+H**]_{exp.} = 522,2951

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 12,10 (s, 1H, OH, H-5); 9,62 (s, 1H, OH, H-4'); 8,23 (s, 1H, H-3a); 7,32 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2' e H-6'); 6,80 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-5' e H-8'); 6,21 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-6); 6,18 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-8); 5,49 (dd, 1H, $J = 13$ Hz, $J = 2,8$ Hz, H-2); 5,18 (s, 2H, H-1a); 4,34 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-4a); 3,33-3,29 (m, 1H, H-3, junto solvente); 2,72 (dd, 1H, $J = 17$ Hz, $J = 2,9$ Hz, H-3); 1,79 (qui, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-5a); 1,27-1,22 (m, 20H, H-6a-15a); 0,84 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz, H-16a).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 197.0; 166.1; 163.1; 162.9; 157.8; 141.7; 128.6; 128.4; 124.7; 115.2; 102.8; 95.3; 94.4; 78.7; 61.7; 49.4; 42.0; 31.3; 29.7; 29.0; 28.9; 28.8; 28.7; 28.3; 25.8; 22.1; 13.9.

5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-7-((1-(((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetra metiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)croman-4-ona (**77**)



Tempo reacional: 48 h

Rendimento: 56 %

Aspecto físico: sólido amarelo claro

F.F.: 181,7-183,5 °C

F.F. (Lit): inédito

F.M.: C₃₀H₃₃N₃O₁₀

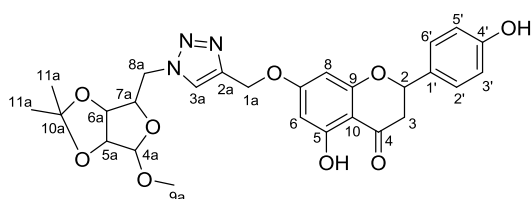
M.M.: 595,61 g/mol

m/z $[M+H]_{\text{calc.}} = 596, 2239$ m/z $[M+H]_{\text{exp.}} = 596, 2237$

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,99 (s, 1H, OH, H-5); 7,84 (s, 1H, H-3a); 7,27 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2' e H-6'); 6,89 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-5' e H-8'); 6,12 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-6); 6,09-6,08 (m, 2H, H-8); 5,52 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, H-); 5,31 (dd, 1H, $J = 13$ Hz, $J = 2,7$ Hz, H-2); 5,16 (d, 2H, $J = 2,6$ Hz, H-1a); 4,67-4,63 (m, 2H, H-); 4,76 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, H-); 4,67 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, H-); 4,61-4,56 (m, 2H, H-); 4,48-4,42 (m, 1H, H-); 3,38 (s, 3H, H-9a); 3,06 (dd, 1H, $J = 17$ Hz, $J = 13$ Hz, H-3); 2,75 (dd, 1H, $J = 17$ Hz, $J = 3,0$ Hz, H-3); 1,46 (s, 3H, H-11a); 1,31 (s, 3H, H-11a).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.4; 166.6; 164.1; 163.2; 156.9; 142.7; 130.0; 128.0; 124.6; 115.9; 110.1; 109.3; 103.5; 96.3; 96.0; 94.9; 79.2; 71.3; 70.8; 70.5; 67.3; 62.1; 50.9; 43.2; 26.1; 26.0; 25.0; 24.5.

5-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-7-((1-((6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)croman-4-ona (**79**)



Tempo reacional: 72 h

Rendimento: 64 %

Aspecto físico: sólido amarelo claro

F.F.: 117,5-120,0 °C

F.F. (Lit): inédito

F.M.: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_9$

M.M.: 539,54 g/mol

m/z $[M+H]_{\text{calc.}} = 540,1977$ m/z $[M+H]_{\text{exp.}} = 540,1992$

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,99 (s, 1H, OH, H-5); 7,75 (s, 1H, H-3a); 7,27 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2' e H-6'); 6,89 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-5' e H-8'); 6,12 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H-6); 6,08 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, H-8); 5,31 (dd, 1H, $J = 13$ Hz, $J = 2,9$ Hz, H-2); 5,17 (s, 2H, H-1a); 5,02 (s, 1H, H-); 4,76 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, H-); 4,67 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, H-); 4,61-4,56 (m, 2H, H-); 4,48-4,42 (m, 1H, H-); 3,38 (s, 3H, H-9a); 3,06 (dd, 1H, $J = 17$ Hz, $J = 13$ Hz, H-3); 2,75 (dd, 1H, $J = 17$ Hz, $J = 3,0$ Hz, H-3); 1,46 (s, 3H, H-11a); 1,31 (s, 3H, H-11a).

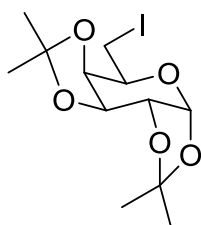
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.5; 166.4; 164.1; 163.2; 156.9; 143.3; 130.0; 128.0; 123.6; 115.9; 113.2; 110.3; 103.6; 96.0; 94.8; 85.2; 85.1; 81.9; 79.2; 62.1; 55.8; 53.5; 43.2; 26.5; 25.0.

7.10 SÍNTESE 1,2:3,4-DI-O-ISOPROPILIDENO-A-D-GALACTOPIRANOSE **36a**

Num balão de fundo redondo foram adicionados 24.0 g de cloreto de zinco anidro em 300 mL de acetona. À essa solução, foram adicionados 18.0 g de D-galactose e em seguida, adicionou-se lentamente 2.0 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi mantida sob agitação e temperatura ambiente por 24 horas. Acompanhou-se a reação por CCD (eluente mistura de solvente acetato de etila e metanol 8:2 v/v). Após o término da reação, adicionou-se uma solução saturada de carbonato de cálcio, sob agitação, até a neutralização. A mistura foi filtrada e a água mãe foi concentrada sob pressão reduzida. A pós evaporação realizou-se extração líquido-líquido com diclorometano e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e rotaevaporada sob pressão reduzida. A D-galactose protegida foi obtida como um óleo por CCS (eluente mistura dos solventes hexano e acetato de etila, em gradiente de eluição) em 54% de rendimento.

7.11 SÍNTESE DO IODETO DE D-GALACTOSE **36**

Em um balão de fundo redondo pesou-se 14.0 g do composto **36a** e adicionou-se 200 mL de tolueno, 21.14 g de trifenilfosfina, 5.49 g de imidazol e 20.48 g de iodo molecular. A mistura reacional permaneceu sob agitação e refluxo por 24 horas. Acompanhou-se a reação por CCD (eluente mistura de solvente hexano e acetato de etila 9:1 v/v). Após o término da reação, foi adicionada uma solução saturada de bissulfito de sódio e realizada extração líquido-líquido com diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por CCS (eluente mistura dos solventes hexano e acetato de etila, em gradiente de eluição) sendo obtido o composto **36** como um sólido branco em 59% de rendimento.



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 59 %

Aspecto físico: sólido branco

F.F.: 55.9-56.3 °C

F.F. (Lit): 72°C (Garegg, 1984)

F.M.: C₁₂H₁₉IO₅

M.M.: 370,18 g/mol

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.55 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 4.63 (dd, 1H, $J = 7.9$ e 2.5 Hz), 4.42 (dd, 1H, $J = 7.8$ e 1.8 Hz), 4.32 (dd, 1H, $J = 5.0$ e 2.5 Hz), 3.96 (td, 1H, $J = 7.0$ e 1.7 Hz), 3.34 (dd, 1H, $J = 10$ e 6.8 Hz), 3.22 (dd, 1H, $J = 10$ e 7.2 Hz), 1.56 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 109.67, 109.00, 96.83, 71.71, 71.25, 70.70, 69.09, 26.16, 26.09, 25.01, 24.58, 2.45.

7.12 SÍNTESE DO IODETO DE D-GLICOPIRANOSÍDEO DE METILA **37**

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 5.0 g (25.7 mmol) do α -D-glicopiranosídeo de metila e 30,0 mL de DMF. Em seguida foram adicionados à solução 9,89 g (39.0 mmol) de iodo, 10.2 g (39.0 mmol) de trifetilfosfina, 2.65 g (39.0 mmol) de imidazol. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 h à temperatura de 95°C. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente mistura de Acetato de etila e metanol 8:2 v/v, reveladores: iodo e solução etanólica de H_2SO_4 a 20%) e ao término da reação fez-se extração com acetato de etila e água, devido a dificuldade em evaporar DMF. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi solubilizado em 30.0 mL de piridina e, sob banho de gelo adicionou-se lentamente 30.0 mL de anidrido acético. A reação permaneceu por 96 h em agitação magnética. Após o término da reação, o resíduo obtido foi submetido à extração com éter etílico e água e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por CCS (eluente mistura de solventes hexano e acetato de etila), fornecendo o composto **37**, ainda impuro, em 16% de rendimento.

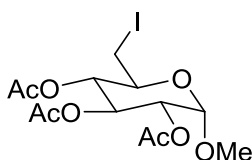
Tempo reacional: 96 h

Rendimento: 16 %

Aspecto físico: sólido branco

F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IO}_8$

M.M.: 430,19 g/mol



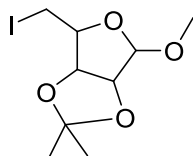
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.46 (dd, 1H, $J = 10$ e 9.3 Hz), 4.95 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 4.89-4.86 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.29 (dd, 1H, $J = 11$ e 2.6 Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 11$ e 8.3 Hz), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.24, 170.16, 169.79, 96.82, 72.59, 71.03, 69.79, 68.75, 55.88, 20.85, 20.84, 20.79, 3.76.

7.13 SÍNTESE DO IODETO DE D-RIBOSE 71

Em um balão adicionou-se 1.01 g (7.0 mmol) de D-ribose, 10.0 mL de acetona e 10.0 mL de metanol. Em seguida, acrescentou-se 0.3 mL de ácido clorídrico concentrado. A reação ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente e o término da reação foi acompanhado por CCD (hexano/Acetato de etila 7:3 e Acetato de etila/MeOH 8:2 v/v, revelador solução etanólica de H₂SO₄ a 20% v/v). O resíduo obtido foi submetido à extração com diclorometano e água, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. A D-ribose protegida foi obtida como óleo em 81% de rendimento.

Em outro balão, adicionou-se 1.11 g (5.5 mmol) de D-galactose protegida (síntese anterior), 50.0 mL de tolueno, 2.16 g (8.2 mmol) de trifetilfosfina, 0.558 g (8.2 mmol) de imidazol e 2.09 g (8.2 mmol) de iodo molecular. A reação permaneceu sob agitação e aquecimento a 80°C durante 24 horas. Após o término da reação o aquecimento foi retirado e adicionou-se solução saturada de bissulfito de sódio sob agitação. Realizou-se extração líquido-líquido com 100 mL de diclorometano e água (2x 100 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O iodeto de D-ribose foi obtido por CCD (eluente mistura de hexano e acetato de etila, gradiente de eluição) como um óleo em 78% de rendimento.



Tempo reacional: 24 h

Rendimento: 78 %

Aspecto físico: óleo

F.M.: C₉H₁₅IO₄

M.M.: 314,12g/mol

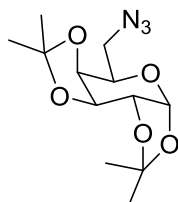
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.05 (s, 1H), 4.77 (dd, 1H, J = 5.9 e 0.6 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 4.46-4.42 (m, 1H), 3,37-3,36 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, J = 9.9 e 6.0 Hz), 3.16 (t, 1H, J = 10 Hz), 1.48 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 112.74, 109.73, 87.51, 85.41, 83.10, 55.32, 26.50, 25.07, 6.79.

7.14 SÍNTESE DAS AZIDAS **36'**, **37'** E **71'**

Em um balão previamente flambado e com peneira molecular, foi adicionado 1.0 mmol do respectivo iodeto (**36**, **37** ou **71**) e 10.0 mL de DMSO. À solução foi adicionado azida de sódio (1.5 mol equivalente) e sob agitação e aquecimento de 80°C manteve-se a reação por 72 a 96 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente mistura de solventes hexano e acetato de etila 9:1). Após o término da reação foi realizada extração líquido-líquido com éter e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. As azidas **36'** e **71'** foram obtidas em rendimentos de 70% e 53%, respectivamente. A azida da glicose **37'** foi obtida qualitativamente sem purificação e lançada na reação click.

(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-5-(azidometil)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pirano (**36'**)



Tempo reacional: 96 h

Rendimento: 70 %

Aspecto físico: óleo

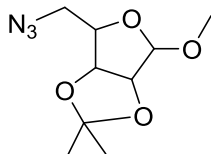
F.M.: C₁₂H₁₉N₃O₅

M.M.: 285,30 g/mol

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.54(d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.63 (dd, 1H, J = 7.9 e 2.5 Hz), 4.34 (dd, 1H, J = 5.0 e 2.5 Hz), 4.20 (dd, 1H, J = 7.9 e 2.0 Hz), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H, J = 13 e 7.9 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 13 e 5.3 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 109.71, 108.90, 96.44, 71.26, 70.89, 70.48, 67.10, 50.77, 26.11, 26.02, 24.97, 24.51.

4-(azidometil)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxole (**71'**)



Tempo reacional: 96 h

Rendimento: 70 %

Aspecto físico: óleo

F.M.: C₉H₁₅N₃O₄

M.M.: 229,24 g/mol

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.01(s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.31 (dd, 1H, J = 7.6 e 6.8 Hz), 3.46 (dd, 1H, J = 12 e 7.7 Hz), 3.39 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, J = 12 e 6.8 Hz), 1.50 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 112.74, 109.73, 87.51, 85.41, 83.10, 55.32, 26.50, 25.07, 6.79.

8 CONCLUSÃO

Os derivados acilados, monossubstituídos e dissustituídos **2-13**, **15**, **17** e **19** e os derivados alquilados monossustituídos **22-28** foram obtidos em rendimentos moderados através das estratégias propostas e avaliados quanto aos seus potenciais antiviral, antitumoral e antitrichomonas.

Dentre as duas séries de compostos avaliadas, os derivados alquilados **22-28** foram os que apresentaram promissora atividade antitumoral e antiviral, destacando a propriedade anti-Zika, em relação à NAR e aos derivados acilados de igual tamanho em cadeia carbônica.

Na avaliação antitumoral destacaram-se novamente os derivados éteres lipofílicos monoalquilados na posição 7-OH, apresentaram atividade citotóxica contra as linhagens celulares testadas. Não houve diferença estatística nos valores de CI_{50} em relação aos diferentes tamanhos de cadeia carbônica, nas células 4T1, exceto para o composto **22** que dentre os ativos foi o que apresentou menor atividade ($CI_{50} = 32,3 \mu M$) e tem a menor cadeia carbônica. Na linhagem B16F10, os compostos que apresentaram melhor atividade foram o **26** ($CI_{50} = 18,5 \mu M$) e **28** ($CI_{50} = 1,20 \mu M$) contendo 10 e 16 átomos de carbonos na cadeia lateral, respectivamente. O composto **26** ($CI_{50} = 18,5 \mu M$) foi quase três vezes mais ativo que o derivado de menor cadeia carbônica, **22** ($CI_{50} = 45,1$). Já o derivado com maior cadeia carbônica lateral **28** ($CI_{50} = 1,20 \mu M$) é cerca de 38 vezes mais ativos que o análogo de menor cadeia carbônica e mais ativo que o composto de referência, cisplatina. Além disso, o composto é altamente seletivo para as células tumorais B16F10 frente às células normais. Tais resultados evidenciam a importância da introdução de cadeia carbônica na estrutura da NAR para resultar na atividade antitumoral desses compostos.

Na avaliação antiviral, os derivados éteres também se mostraram promissores em relação aos derivados acilados. Para os compostos **22**, **23** e **24** (4 a 8 átomos de carbono) observou-se atividade antiviral até a dose de $15,6 \mu M$ e para os derivados **25**, **26** e **27** (9 a 12 átomos de carbono), efeito até a dose de $7,5 \mu M$. Com o aumento do tamanho da cadeia carbônica para 16 átomos de carbono (composto **28**) observou-se uma menor toxicidade, porém diminuição do efeito antiviral quando comparado aos compostos com menor cadeia carbônica. Além disso, os compostos, com exceção do derivado **28**, apresentaram atividade semelhante ou superior à do fármaco antiviral de referência, IFN- $\alpha 2A$, nas concentrações de $62,5$ a $15,6 \mu M$ evidenciando a importância da cadeia carbônica na atividade antiviral desses compostos.

Os compostos não apresentaram atividade relevante para trichomonas *vaginalis*.

Com base no resultado dos testes biológicos realizados para os compostos sintetizados, foram realizadas tentativas de síntese de moléculas de maior caráter hidrofílico para posterior avaliação antiviral. Foram obtidos dois derivados hidroxialquilados, **62** e **62a**, mono e dissustituídos.

Foram realizadas tentativas de síntese dos derivados heterosídicos **39-40** (derivados da D-galactose) não sendo obtido êxito através das metodologias adotadas.

Foram realizadas tentativas de síntese do intermediário epóxido **46**, das quais não foi observada a formação do mesmo para posterior continuação da síntese dos derivados *N*-alquilados. Através das estratégias adotadas, foi observada a formação de derivados dissustituídos que não são de interesse neste trabalho.

Em alternativa à síntese do derivado epóxido **46**, foi realizada a síntese do derivado bromado **68**, o qual é um intermediário importante para a preparação de novos derivados da NAR.

Com base em estudos já relatados, foi realizada a síntese da oxima **69** em ótimo rendimento com o objetivo de se obter compostos com maior atividade antiviral que a naringenina. A oxima também é um intermediário importante para a preparação de novos derivados da NAR.

Em alternativa à síntese dos derivados heterosídicos, foi realizada a síntese de derivados 1,2,3-triazólicos para a introdução de unidades de carboidratos na molécula de NAR, com o objetivo de melhorar as propriedades físicas da NAR e seu potencial biológico. Além disso, derivados 1,2,3-triazólicos alquilados também foram sintetizados, sendo todos inéditos.

Os demais compostos, incluindo os derivados 1,2,3-triazólicos, serão fonte de novos estudos e avaliação biológica.

Ademais, este trabalho proporcionou o desenvolvimento científico e acadêmico da discente bem como as disciplinas cursadas e o estágio à docência. Além disso, os compostos sintetizados e planejados, assim como os resultados deste trabalho, constituem material para novas sínteses e estudos futuros.

REFERÊNCIAS

AGOURAM, Naima; MESTAFI, El; HADRAMI, El. 1,2,3-Triazoles as Biomimetics in Peptide Science. **Molecules**, [s. l.], vol. 26, no. 10, p. 1–30, 2021.

AHAMD, Asif *et al.* Therapeutic Potential of Flavonoids and Their Mechanism of Action against Microbial and Viral Infections-A Review. **Food Research International**, [s. l.], vol. 77, p. 221–235, 2015. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2015.06.021>.

ALAM, M. A. *et al.* Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. **Advances in Nutrition**, v. 5, n. 4, p. 404-417, 2014. Doi: 10.3945/an.113.005603

ALI, Hassan *et al.* Bioorganic Chemistry Chemical constituents from *Parrotia persica*-Structural derivatization and their potential prolyl endopeptidase inhibition activity. **Bioorganic Chemistry**, [s. l.], vol. 96, p. 103526, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103526>.

ÁVILA, Eloah P *et al.* Conformational analysis and reactivity of naringenin. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], vol. 1245, p. 131027, 2021.

BARROWS, N. J. *et al.* **Chemical Reviews.**, v. 118, n. 8, p. 4448-4482, 2018. Doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00719

BEHNAM, Mira A M *et al.* The Medicinal Chemistry of Dengue Virus The Medicinal Chemistry of Dengue Virus. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], p. 1–99, 2016.

BHATT, Samir *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, [s. l.], vol. 496, no. 7446, p. 504–507, 2013. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>.

BOZOROV, Khurshed; ZHAO, Jiangyu; AISA, Haji A. Bioorganic & Medicinal Chemistry 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry : A recent overview. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s. l.], vol. 27, no. 16, p. 3511–3531, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005>.

CARLETTI, Giorgia; NERVO, Giuseppe; CATTIVELLI, Luigi. Flavonoids and Melanins : A Common Strategy across Two Kingdoms. **International Journal of Biological Sciences**, [s. l.], vol. 10, no. 10, p. 1159–1170, 2014.

CASTRO, S. B. R. *et al.* Synthesis of Lipophilic Genistein Derivatives and Their Regulation of IL-12 and TNF- α in Activated J774A. 1 Cells. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 79, n. 3, p. 347-352, 2012a. Doi: 10.1111/j.1747-0285.2011.01296.x

CASTRO, S. B. R. *et al.* Immunomodulatory effects and improved prognosis of experimental autoimmune encephalomyelitis after O-tetradecanoyl-genistein treatment. **International Immunopharmacology**, v. 12, n. 2, p. 465-470, 2012b. Doi: 10.1016/j.intimp.2011.12.025

CATANEO, Allan Henrique Depieri *et al.* Flavonoids as Molecules With Anti- Zika virus Activity. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], vol. 12, 2021.

CATANEO, Allan Henrique Depieri *et al.* The citrus flavonoid naringenin impairs the in vitro infection of human cells by Zika virus. **Scientific Reports**, [s. l.], vol. 9, no. 16348, p. 1–15, 2019.

CHAVES, J. D. *et al.* Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 127, p. 727-739, 2017. Doi: 10.1016/j.ejmech.2016.10.052

CISAK, Andrzej; MIELCZAREK, Cecylia. Practical and Theoretical Aspects of Flavanone-Chalcone Isomerisations. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, [s. l.], vol. 9, p. 1603–1607, 1992.

CORRÊA, T. A. Planejamento, Síntese e Avaliação Imunossupressora e Anti-inflamatória de Derivados Antraquinônicos. 2014, 237p. **Tese** (Doutorado em Química), UFJF/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.

CORREA, T. A. *et al.* Synthesis of 1,4-Anthracene-9,10-dione Derivatives and Their Regulation of Nitric Oxide, IL-1 β and TNF- α in Activated RAW264.7 Cells. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 82, p. 463-467, 2013.

DA COSTA, C. F. Síntese de diaminas e amino álcoois, potenciais agentes leishmanicidas. 2007, 137p. **Dissertação** (Mestrado em Química), UFJF/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2007.

DE ALMEIDA, M. V. *et al.* Synthesis of platinum complexes from sugar derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 1076-1083, 2007.

DE OLIVEIRA, L. A. Preparação, caracterização e avaliação de novos análogos da mitoxantrona com potenciais atividades biológicas. 2017, 143p. **Dissertação** (Mestrado em Química) UFJF/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

DHEER, Divya; SINGH, Virender; SHANKAR, Ravi. Bioorganic Chemistry Medicinal attributes of 1, 2, 3-triazoles : Current developments. **Bioorganic Chemistry**, [s. l.], vol. 71, p. 30–54, 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>.

DIAMOND, L. S. The establishment of various trichomonads of animals and man in axenic cultures. **Journal of Parasitology**, v. 43, n. 4, p. 488-490, 1957.

DINIZ, Larissa Regina. **Síntese de inibidores covalentes reversíveis da enzima cruzaina a partir de aminoácidos contendo núcleo indólico**. 2017. **Monografia**, Universidade de São Paulo (USP), São Carlos, 2017.

ERLUND, Iris. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. **Nutrition Research**, [s. l.], vol. 24, no. 10, p. 851–874, 2004.

FARAJTABAR, Ali; GHARIB, Farrokh. Spectral analysis of naringenin deprotonation in aqueous ethanol solutions. **Chemical Papers**, [s. l.], vol. 67, no. 5, 2012.

FERNANDES, F. S. *et al.* Synthesis and evaluation of antibacterial and antitumor activities of new galactopyranosylated amino alcohols. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 108, p. 203-210, 2016. Doi: 10.1016/j.ejmech.2015.11.037

FERREIRA, S. B. *et al.* Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of 1H-1,2,3-Triazole Derivatives of Carbohydrates as α -Glucosidases Inhibitors, **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, no 6, p. 2364-2375, 2010. Doi 10.1021/jm901265h

FIOCRUZ. **Aedes e dengue: vetor e doença**. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz. Disponível em: <https://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/aedesvetoredoenca.html>. Acesso em: 19 set. 2022

FIOCRUZ. **Quanto tempo o ovo do mosquito 'Aedes aegypti' resiste no ambiente?** Rio de Janeiro. 2016. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/pergunta/quanto-tempo-o-ovo-do-mosquito-aedes-aegypti-resiste-no-ambiente>>. Acesso: 19 set. 2022.

FOREZI, Luana S M *et al.* Bioactive 1,2,3-Triazoles : An Account on their Synthesis , Structural Diversity and Biological Applications. **The Chemical Record**, [s. l.], p. 1–27, 2021.

FRABASILE, Sandra *et al.* The citrus flavanone naringenin impairs dengue virus replication in human cells. **Scientific Reports**, [s. l.], vol. 7, no. 41864, p. 1–10, 2017. Doi: 10.1038/srep41864

FREITAS, Luiza Baptista de Oliveira *et al.* A REAÇÃO “CLICK” NA SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS: ASPECTOS QUÍMICOS E APLICAÇÕES. **Química Nova**, [s. l.], vol. 34, no. 10, p. 1791–1804, 2011.

GAGGERI, Raffaella *et al.* Quick development of an analytical enantioselective high performance liquid chromatography separation and preparative scale-up for the flavonoid. **Journal of Chromatography A**, [s. l.], vol. 1218, no. 32, p. 5414–5422, 2011. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2011.02.038>.

GAREGG, P. J. Some aspects of regio-, stereo-, and chemoselective reactions in carbohydrate chemistry **Pure and Applied Chemistry**, v. 56, p. 845, 1984.

GUZMAN, M. *et al.* Dengue infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 16055, p. 1-25, 2016. Doi: 10.1038/nrdp.2016.55

GILLES, Vitor *et al.* A New, Simple and Efficient Method of Steglich Esterification of Juglone with Long-Chain Fatty Acids: Synthesis of a New Class of Non-Polymeric Wax Deposition Inhibitors for Crude Oil. [s. l.], vol. 26, no. 1, p. 74–83, 2015.

GONÇALVES, Danielle *et al.* Orange juice as dietary source of antioxidants for patients with hepatitis C under antiviral therapy. **Food & Nutrition Research**, [s. l.], vol. 61, no. 1, p. 1296675, 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/16546628.2017.1296675>.

GUZMAN, Maria G *et al.* Dengue infection. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], vol. 2, no. 16055, p. 1–25, 2016. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.55>.

HADINEGORO, S. R. *et al.* Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, p. 1195-1206, 2015. Doi:10.1056/nejmoa1506223

HARBORNE, Je B; WILLIAMS, Christine A. Advances in Flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, [s. l.], vol. 55, p. 481–504, 2000.

HAVSTEEN, Bent H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], vol. 96, p. 67–202, 2002.

HOANG, T. K.-D.; HUYNH, T. K.-C.; NGUYEN, T.-D. Synthesis, characterization, anti-inflammatory and anti-proliferative activity against MCF-7 cells of O-alkyl and O-acyl flavonoid derivatives. **Bioorganic Chemistry**, v. 63, p. 45-52, 2015. Doi:10.1016/j.bioorg.2015.09.005

HODEK, Petr; TREFIL, Pavel; STIBOROVA, Marie. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. **Chemico-Biological Interactions**, [s. l.], vol. 139, no. 1, p. 1–21, 2002.

HUI, Boon *et al.* Dengue virus infection – a review of pathogenesis , vaccines , diagnosis and therapy. **Virus Research**, [s. l.], vol. 324, no. June 2022, p. 199018, 2023. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.199018>.

Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz). Como é o ciclo de vida do mosquito 'Aedes aegypti'? Rio de Janeiro: 2019. Disponível em <https://portal.fiocruz.br/pergunta/como-e-o-ciclo-de-vida-do-mosquito-aedes-aegypti>. Acessado em 3 nov. 2022.

JÚNIOR., C. O. R. *et al.* Synthesis of genistein coupled with sugar derivatives and their inhibitory effect on nitric oxide production in macrophages. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, p. 615-620, 2014. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.08.032

JR, Waldiceu A Verri; VICENTINI, Fabiana T M C; BARACAT, Marcela M. Flavonoids as Anti-Inflammatory and Analgesic Drugs : Mechanisms of Action and Perspectives in the Development of Pharmaceutical Forms. **Studies in Natural Products Chemistry**, [s. l.], vol. 36, p. 297–330, 2012. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53836-9.00026-8>.

KATZ, Leonard; BALTZ, Richard H. Natural product discovery : past , present , and future. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, [s. l.], vol. 43, no. (2-3), p. 155–176, 2016.

Kim, J.; Park, K-S.; Lee, C.; Chong, Y. Synthesis of a Complete Series of O-Methyl Analogues of Naringenin and Apigenin. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 28, n. 12, 2007.

KOZLOWSKA, J.; POTANIEC, B.; ZAROWSKA, B.; ANIOŁ, M. Synthesis and Biological Activity of Novel O-Alkyl Derivatives of Naringenin and Their Oximes. **Molecules**, v. 22, n. 9, p. 1485, 2017. Doi:10.3390/molecules22091485

KOZLOWSKA, J.; GRELA, E.; BACZYNSKA, D.; GRABOWIECKA, A.; ANIOŁ, M. Novel O-alkyl Derivatives of Naringenin and Their Oximes with Antimicrobial and Anticancer Activity. **Molecules**, v. 24, n. 4, p. 679, 2019. Doi:10.3390/molecules24040679

KUL'MAGAMBETOVA, E. A. *et al.* **Chemistry of Natural Compounds**, v. 38, n. 6, p. 527, 2002. Doi: 10.1023/A:1022622301506

LEE, Mi-kyung *et al.* Naringenin 7- O -cetyl Ether as Inhibitor of HMG-CoA Reductase and Modulator of Plasma and Hepatic Lipids in High Cholesterol-Fed Rats. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s. l.], vol. 11, no. 3, p. 393–398, 2003.

LEE, Sangku *et al.* Naringenin Derivatives as Anti-atherogenic Agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], vol. 13, no. 22, p. 3901–3903, 2003.

LIM, E-K. Plant Glycosyltransferases: Their Potential as Novel Biocatalysts. **Chemistry: A European Journal**, v. 11, n 19, p. 5486-5494, 2005.

LIMA, Nerilson M. *et al.* PHYTOCHEMICALS AS POTENTIAL ANTIVIRAL AGENTS IN SARS-COV-2 THERAPY: AN UPDATE. **Química Nova**, [s. l.], vol. 44, no. 5, p. 667–672, 2021.

LU, G. & GONG, P. A structural view of the RNA-dependent RNA polymerases from the Flavivirus genus. **Virus Research**, v. 234, p. 34-43. Doi:10.1016/j.virusres.2017.01.020

MCMINN, D.; JOHNSON, H.; BOWERS, S.; MOEBIUS, D. C. Tripeptide epoxy ketone protease inhibitors. Patente nº US 9.434,761 B2, 2016 (Exemplo 30).

MIELCZAREK, C. Acid-base properties of selected flavonoid glycosides. **European Journal of Pharmaceutical Sciences.**, v. 25, n. 2-3, p. 273-279, 2005. Doi: 10.1016/j.ejps.2005.03.002

MIORIN, L.; MAIURI, P.; MARCELLO, A. Visual detection of Flavivirus RNA in living cells. **Methods**, v. 98, p. 82-90, 2016. Doi:10.1016/j.ymeth.2015.11.002

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983. Doi: 10.1016/0022-1759(83)90303-4

NESTEROV, Volodymyr V *et al.* 5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one (naringenin): X-ray diffraction structures of the naringenin enantiomers and DFT evaluation of the preferred ground-state structures and thermodynamics for racemization. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], vol. 1130, p. 994–1000, 2016. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.10.068>.

NGUYEN, Tuyen Kim Pham *et al.* NMR of a series of novel hydroxyflavothiones. **Magnetic Resonance in Chemistry**, [s. l.], vol. 47, no. 12, p. 1043–1054, 2009.

OLIVEIRA, VANESSA PATROCÍNIO DE; ESPESCHIT, ANA CRISTINA ROCHA; PELUZIO, MARIA DO CARMO GOUVEIA. Flavonóides e doenças cardiovasculares: ação antioxidante. **Revista Médica de Minas Gerais**, [s. l.], vol. 16, no. 4, p. 234–238, 2006.

- ONG, Y. C.; ROY, S.; ANDREWS, P. C.; GASSER, G. Metal Compounds against Neglected Tropical Diseases. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 2, p. 730-796, 2019. Doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00338
- PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, [s. l.], vol. 5, no. 47, p. 1–15, 2016.
- PANDEY, Kanti Bhooshan; RIZVI, Syed Ibrahim. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], vol. 2, no. 5, p. 270–278, 2009.
- PAULO, Bruno S.; SIGRISTA, Renata; OLIVEIRA, Luciana G. de. AVANÇOS RECENTES EM BIOSÍNTESE COMBINATÓRIA DE POLICETÍDEOS: PERSPECTIVAS E DESAFIOS. **Química Nova**, [s. l.], vol. 42, no. 1, p. 71–83, 2019.
- PHOO, Wint Wint *et al.* Structure of the NS2B-NS3 protease from Zika virus after self-cleavage. **Nature Communications**, [s. l.], vol. 7, no. 1, p. 13410, 2016. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13410>.
- PINHO-RIBEIRO, F. A. *et al.* The citrus flavonone naringenin reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory pain and leukocyte recruitment by inhibiting NF- κ B activation. **Journal of Nutritional Biochemistry** v. 33, p. 8-14, 2016. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.03.013
- PINTO, Angelo C *et al.* PRODUTOS NATURAIS: ATUALIDADE, DESAFIOS E PERSPECTIVAS. **Química Nova**, [s. l.], vol. 25, no. supl. 1, p. 45–61, 2002.
- RYU, W-S. Chapter 12 - Flaviviruses. [s. l.], p. 165–175, 2017.
- PRATAP, R.. *et al.* S-(+)-7-[3-N-substituted amino-2-hydroxypropoxy]flavones. Patente nº WO 2008/018089 (EP 2 057 137 B1), 2008.
- QADIR, M. I. *et al.* Dengue fever: natural management. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 28, n. 2, p. 647-655, 2015.
- RAYMOND, A. L., SCHROEDER, E. F. Synthesis of Some Iodo-sugar Derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 8, 2785-2791, 1948. Doi: 10.1021/ja01188a045
- REZENDE Jr., C. O. Síntese de derivados do ácido quínico, genisteína e cluvenona, potenciais agentes antimicrobianos, antitumorais e contra a esclerose múltipla. 2014, 294p. **Tese** (Doutorado em Química), UFJF/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.
- SALEHI, Bahare *et al.* The Therapeutic Potential of Naringenin : A Review of Clinical Trials. **Pharmaceuticals (Basel)**, [s. l.], vol. 12, no. 1, p. 1–18, 2019.
- SÁNCHEZ, I.; GÓMEZ-GARIBAY, F.; TABOADA, J.; RUIZ, B. H. Antiviral Effect of Flavonoids on the Dengue Virus. **Phytotherapy Research**, v. 14, p. 89-92, 2000. Doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(200003)14:2<89::AID-PTR569>3.0.CO;2-C

SAJITHA L. *et al.* Naringenin and quercetin - potential anti-HCV agents for NS2 protease targets. **Natural Product Research**, v. 30, n. 4, p. 464-468, 2015. Doi:10.1080/14786419.2015.1020490

SAÚDE, Organização Mundial da. **Diretrizes da dengue para diagnóstico, tratamento, prevenção e controle: nova edição**. [s. l.], 2009. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>. Acessado em 3 de nov. 2022.

SCOTT, Lesley J. Tetravalent Dengue Vaccine : A Review in the Prevention of Dengue Disease. **Drugs**, [s. l.], vol. 76, no. 13, p. 1301–1312, 2016.

SHUBINA, V S; SHATALIN, Yu. V. ABSORPTION SPECTROSCOPY STUDY OF ACID-BASE AND METAL-BINDING PROPERTIES OF FLAVANONES. **Journal of Applied Spectroscopy**, [s. l.], vol. 80, no. 5, p. 771–776, 2013.

SOUSA, Carolina *et al.* CHEMISTRY Natural products and their derivatives as anti- fl avivirus drug candidates. **Medicinal Chemistry Research**, [s. l.], vol. 30, p. 1056–1073, 2021. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-021-02718-5>.

SRIDHAR, S. *et al.* Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. **The New England Journal of Medicine**., v. 379, n. 4, p. 327-340, 2018. Doi: 10.1056/NEJMoa1800820

TAPAS, A R; SAKARKAR, D M; KAKDE, R B. Flavonoids as Nutraceuticals : A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, [s. l.], vol. 7, no. 3, p. 1089–1099, 2008.

TEIXEIRA, Róbson Ricardo *et al.* Natural Products as Source of Potential Dengue Antivirals. **Molecules**, [s. l.], vol. 19, p. 8151–8176, 2014.

THILAKARATHNA, Surangi H; RUPASINGHE, H P Vasantha. Flavonoid Bioavailability and Attempts for Bioavailability Enhancement. **Nutrients**, [s. l.], vol. 5, no. 9, p. 3367–3387, 2013.

THIRUMURUGAN, Durairaj *et al.* An Introductory Chapter: Secondary Metabolites. **Secondary Metabolites - Sources and Applications**, [s. l.], p. 3–22, 2018.

TURKKAN, B *et al.* Synthesis, characterization and antioxidant capacity of naringenin-oxime. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 85, n. 1, p. 235-240, 2012. Doi:10.1016/j.saa.2011.09.06

ULLAH, Asad *et al.* Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. **Molecules**, [s. l.], vol. 25, no. 22, p. 1–39, 2020.

WALT, Mietha M Van Der; TERRE'BLANCHE, Gisella. Bioorganic Chemistry Benzopyrone represents a privilege scaffold to identify novel adenosine A 1 / A 2A receptor antagonists. **Bioorganic Chemistry**, [s. l.], vol. 77, p. 136–143, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.01.004>.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear. **Science**, [s.

l.], vol. 457, no. I, 2014.

WU, Junjun *et al.* Modular Optimization of Heterologous Pathways for De Novo Synthesis of (2S)-Naringenin in *Escherichia coli*. **PLoS One**, [*s. l.*], vol. 9, no. 7, p. e101494, 2014.

YANG, Jing *et al.* Development of naringenin- O -alkylamine derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer ' s disease. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [*s. l.*], vol. 37, no. 1, p. 792–816, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2041627>.

ZACHARIA, J. T.; HAYASHI, M. Facile synthesis of acacetin-7-*O*- β -D-galactopyranoside. **Carbohydrate Research.**, v. 348, p. 91-94, 2012. Doi: 10.1016/j.carres.2011.11.015

ZAKARYAN, Hovakim *et al.* Flavonoids : promising natural compounds against viral infections. **Archives of Virology**, [*s. l.*], vol. 162, no. 9, p. 2539–2551, 2017.

ZANELLO, P. R. *et al.* Quinic acid derivatives inhibit dengue virus replication *in vitro*. **Virology Journal**, v. 12, n. 223, 2015. Doi: 10.1186/s12985-015-0443-9

ZHANG, L. *et al.* Solubilities of Naringin and Naringenin in Different Solvents and Dissociation Constants of Naringenin. **Journal of Chemical & Engineering Data**, [*s. l.*], vol. 60, no. 3, p. 932–940, 2015.

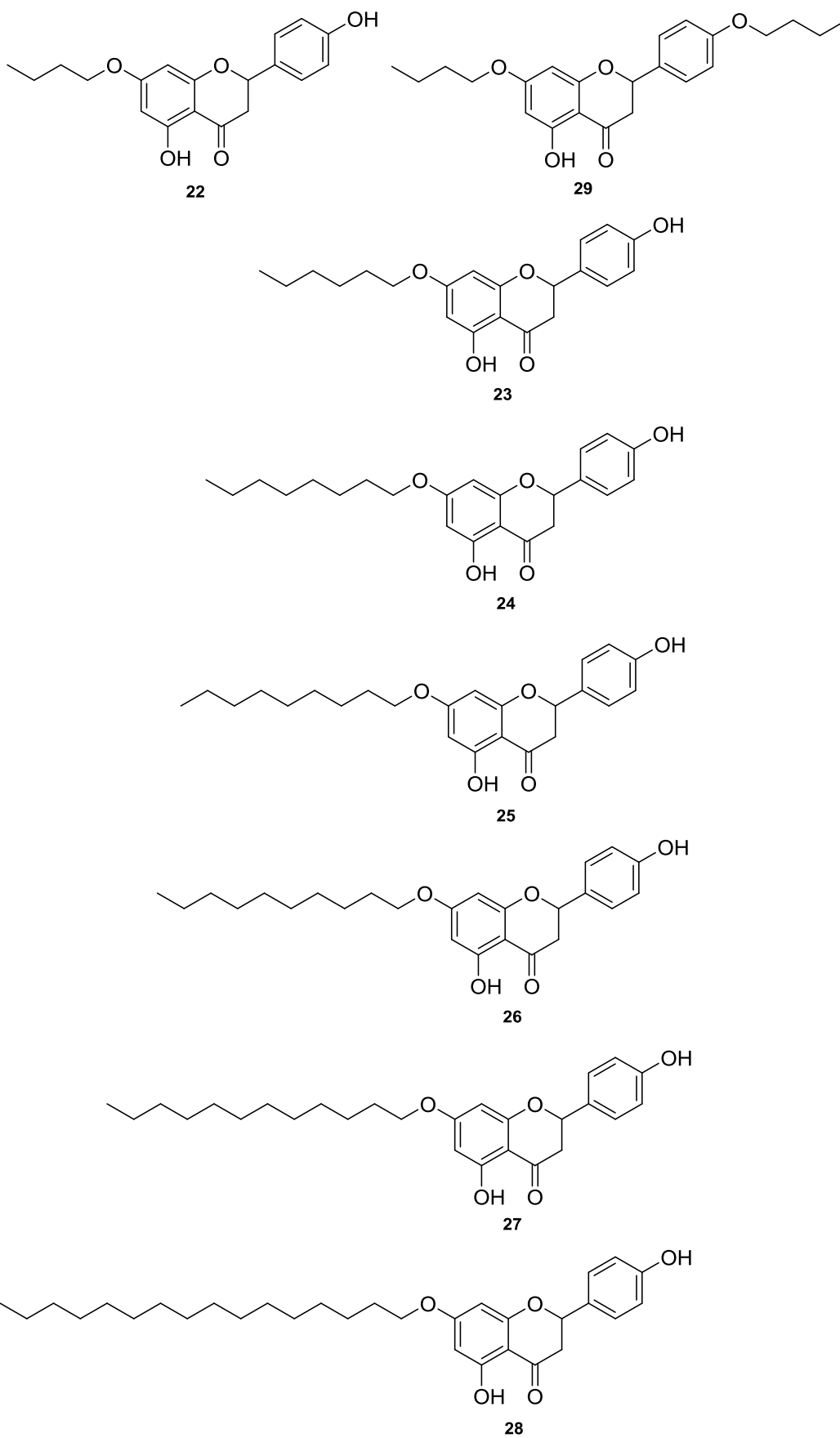
ZHENG, Z. *et al.* Highly regioselective dehexasoylation in fully hexanoylated flavonoids. **Tetrahedron Letters.**, v. 59, n. 50, p. 4442-4447, 2018. Doi: 10.1016/j.tetlet.2018.11.015

ZHU, Hongkai *et al.* Effect of pH on the reaction between naringenin and methylglyoxal: A kinetic study. **Food Chemistry**, [*s. l.*], vol. 298, p. 125086, 2019.

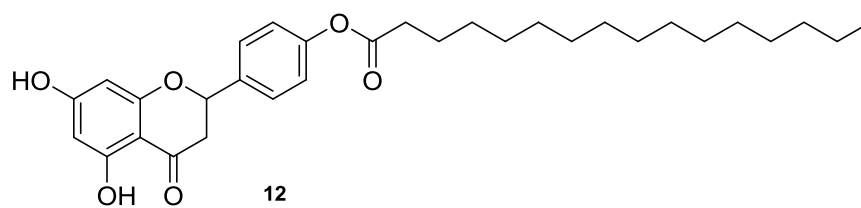
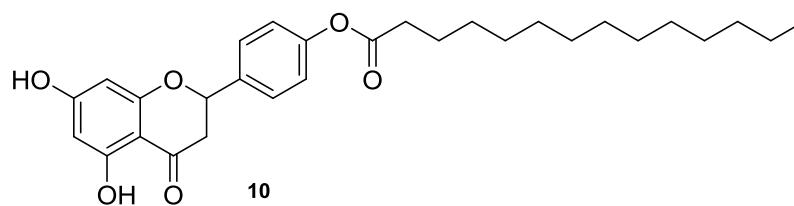
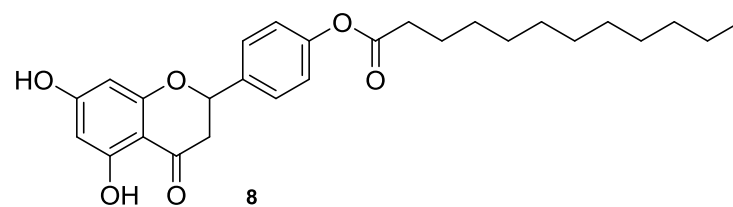
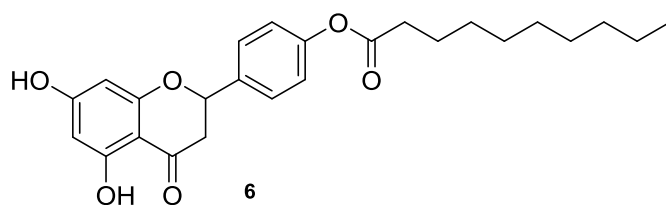
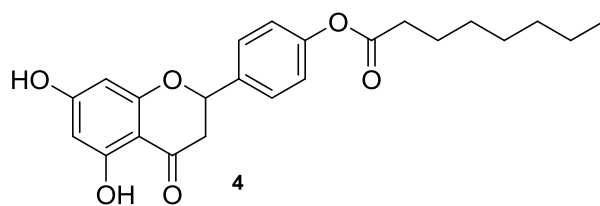
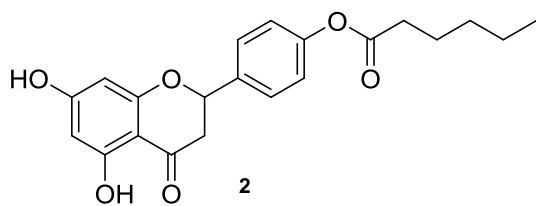
ZIEF, M.; HOCKETT, R.C. Methyl 6-Iodo-6-desoxy- α -D-glucopyranoside. **Journal of the American Chemical Society**, no 67, p. 1267, 1945.

WHO (2009). Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. URL of this document is http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf.

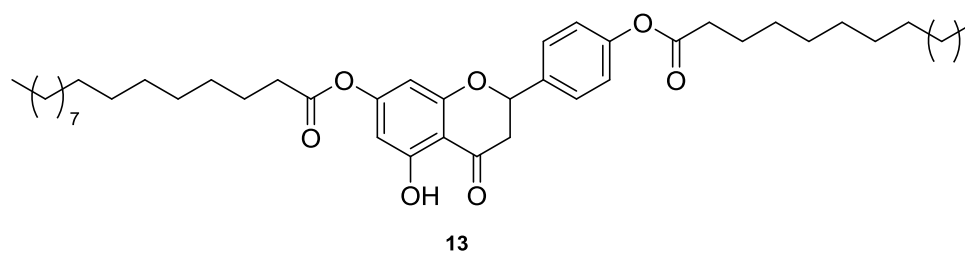
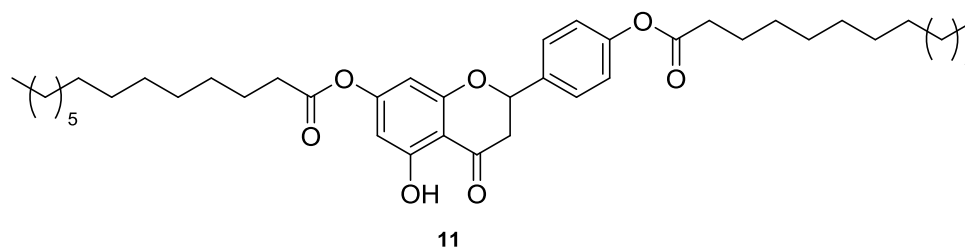
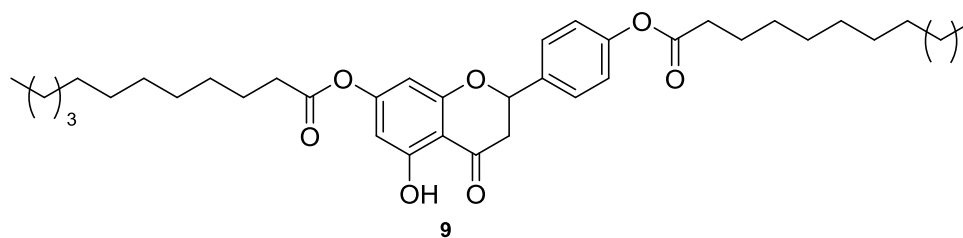
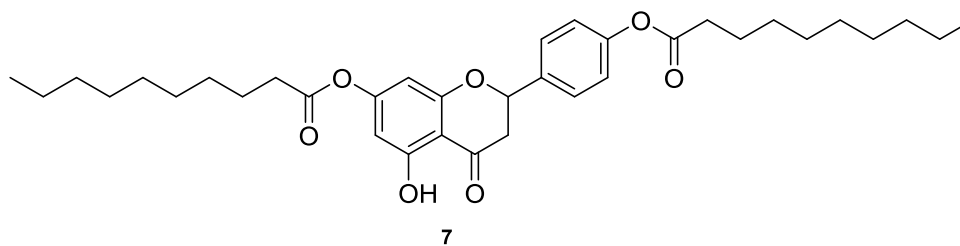
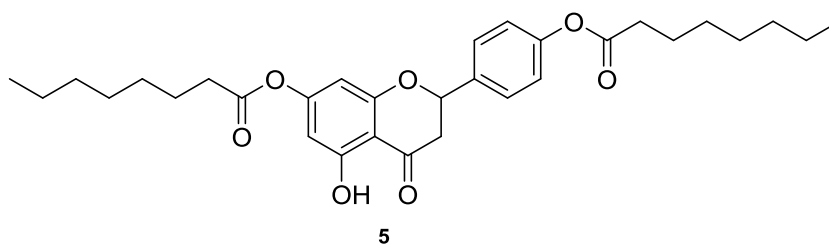
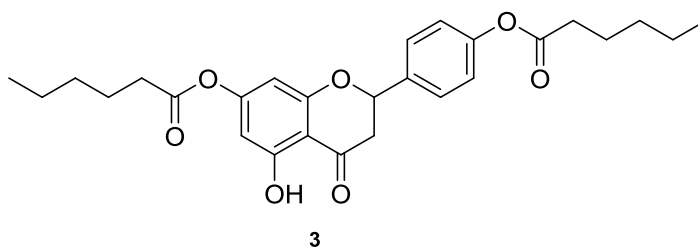
ANEXO – Relação dos compostos preparados neste trabalho



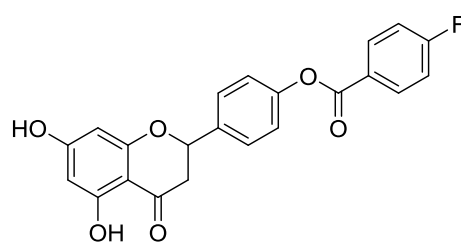
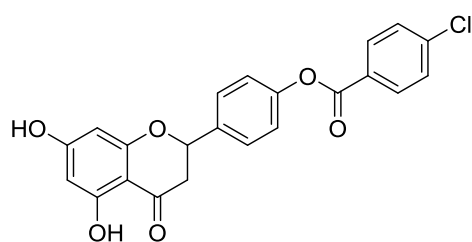
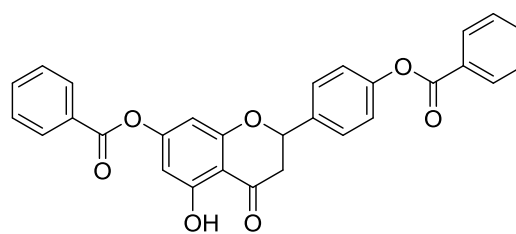
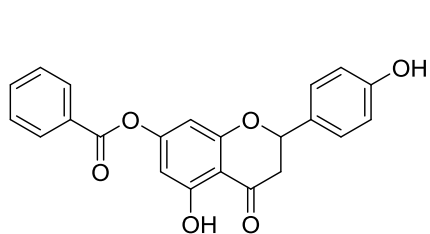
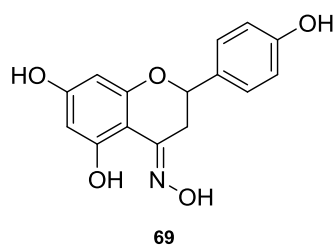
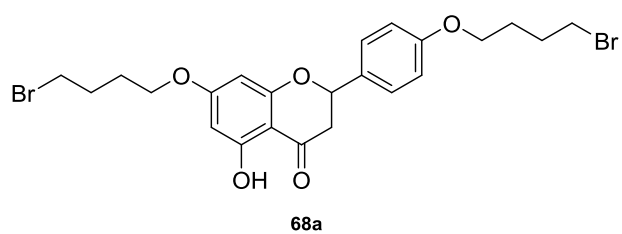
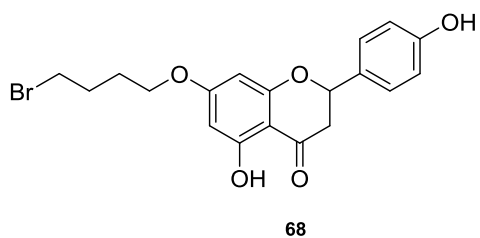
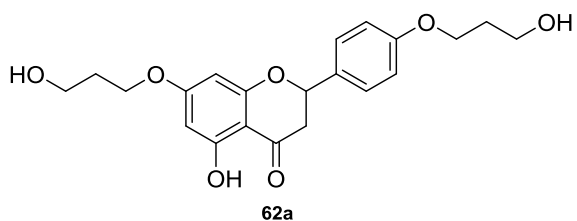
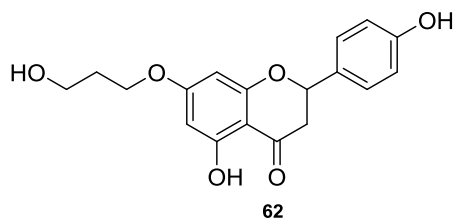
RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO



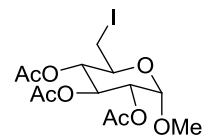
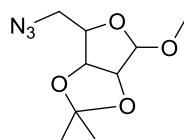
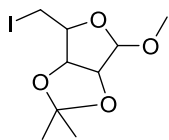
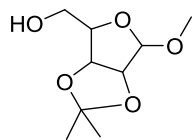
RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO



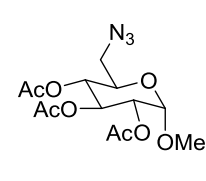
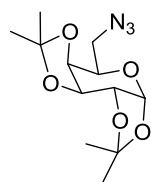
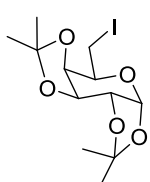
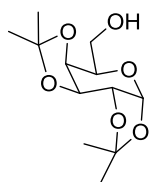
RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO



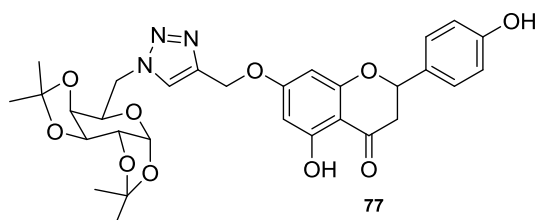
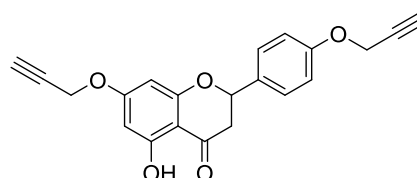
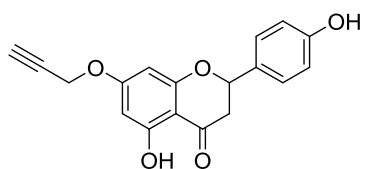
RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO



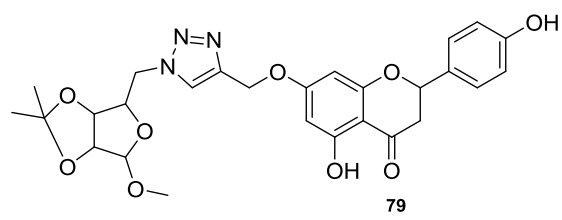
37



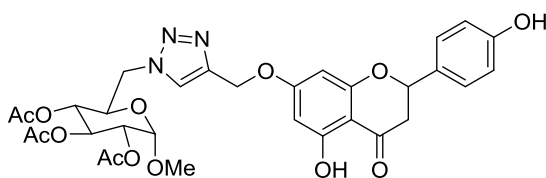
36



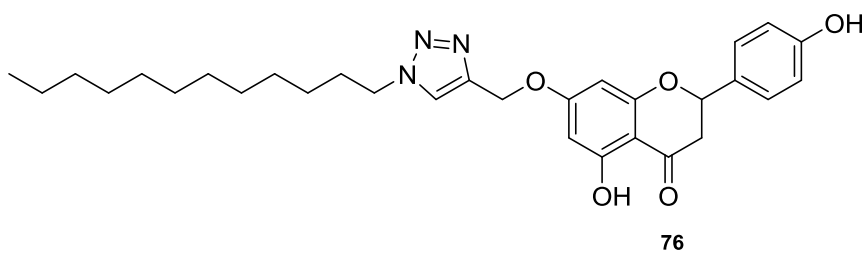
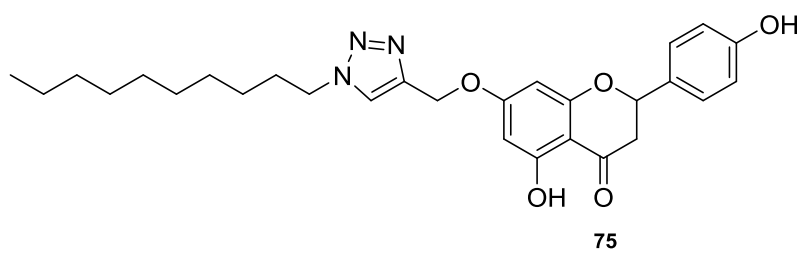
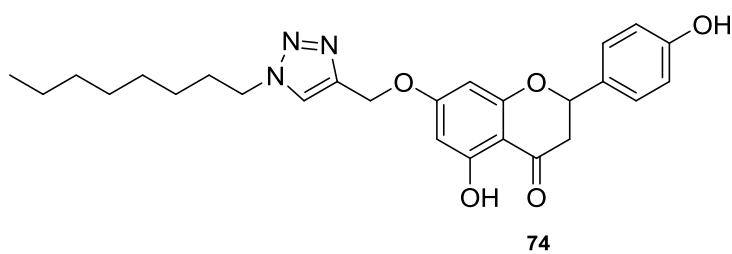
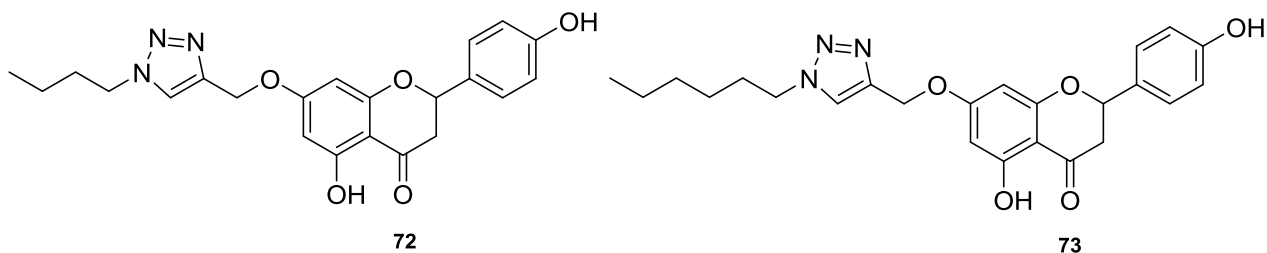
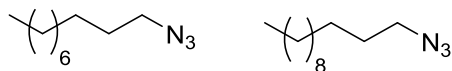
77



79

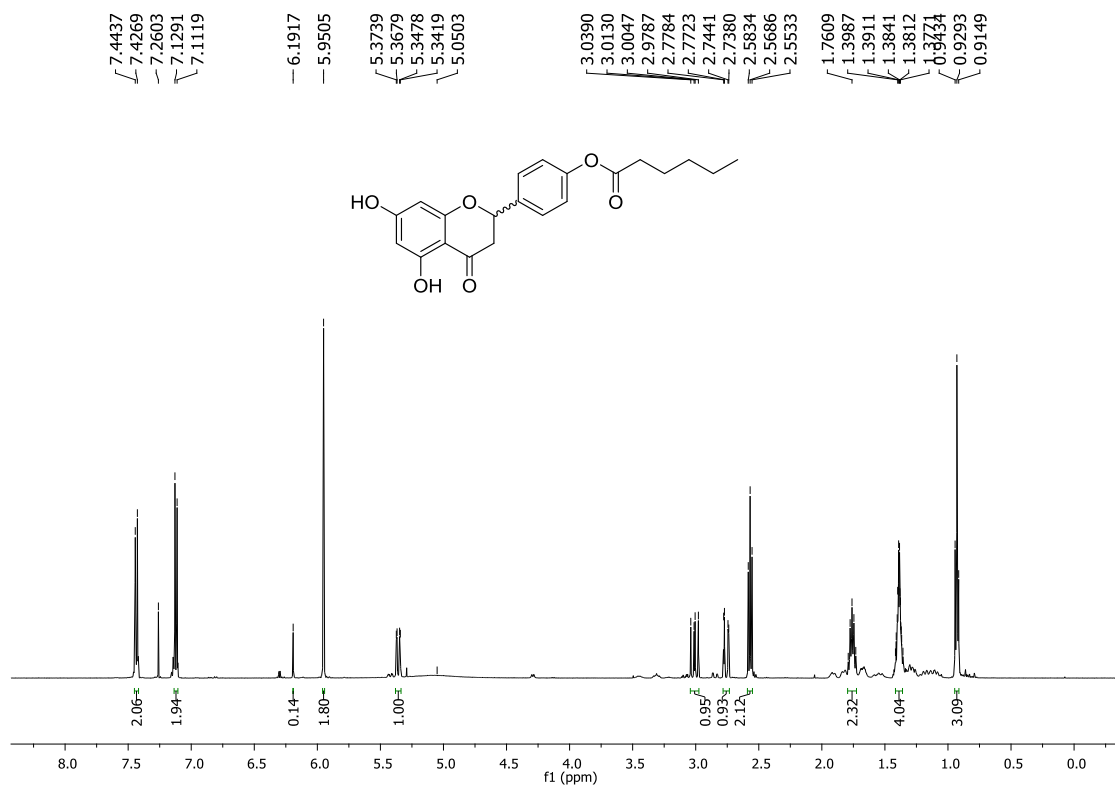


RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO



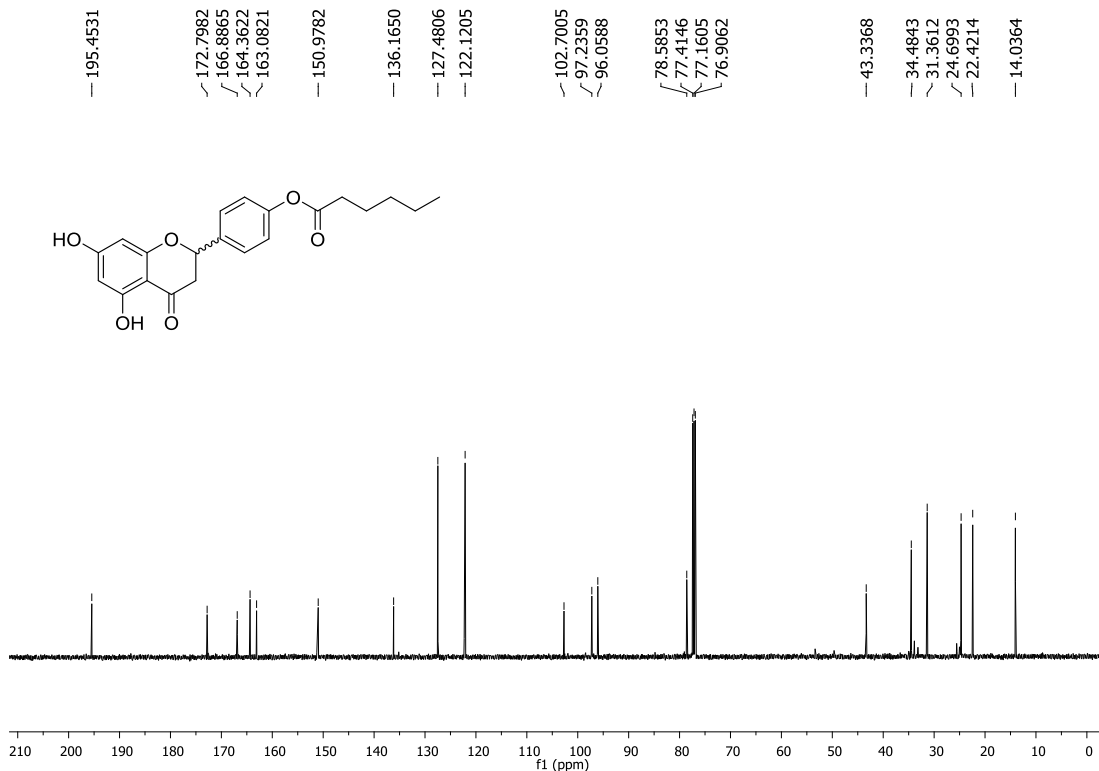
APÊNDICE – Espectros de RMN, massas e IV.

Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **2**



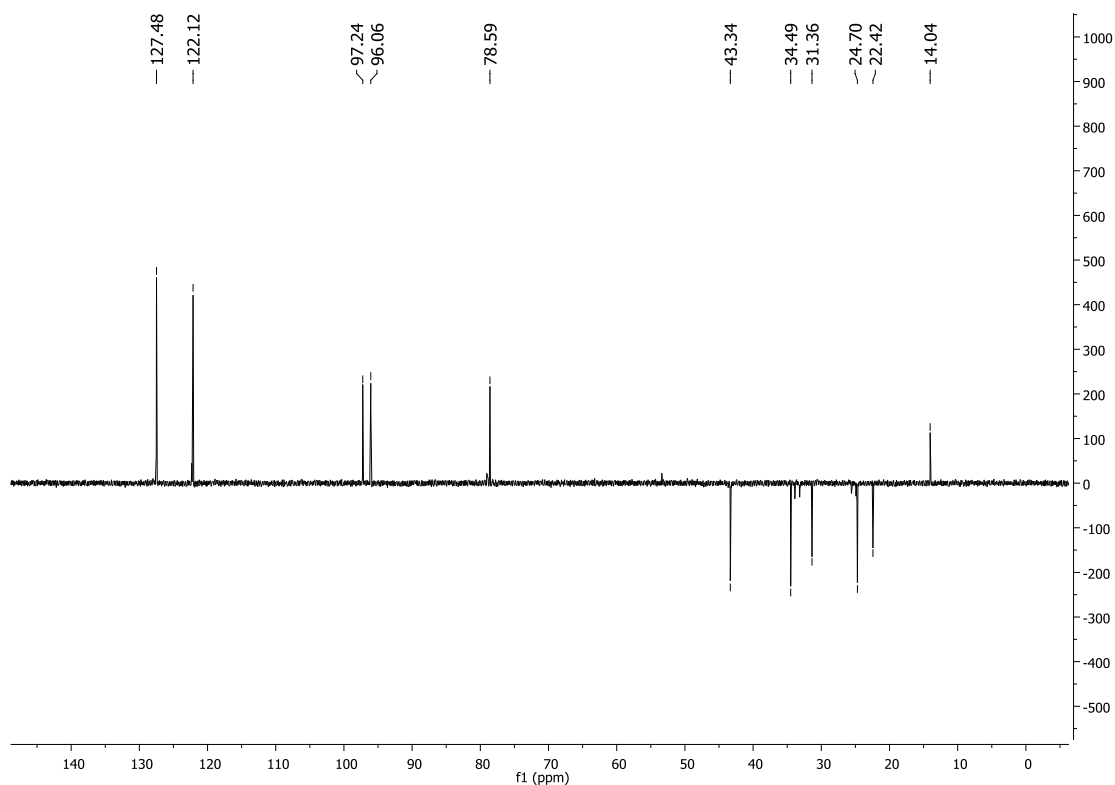
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **2**



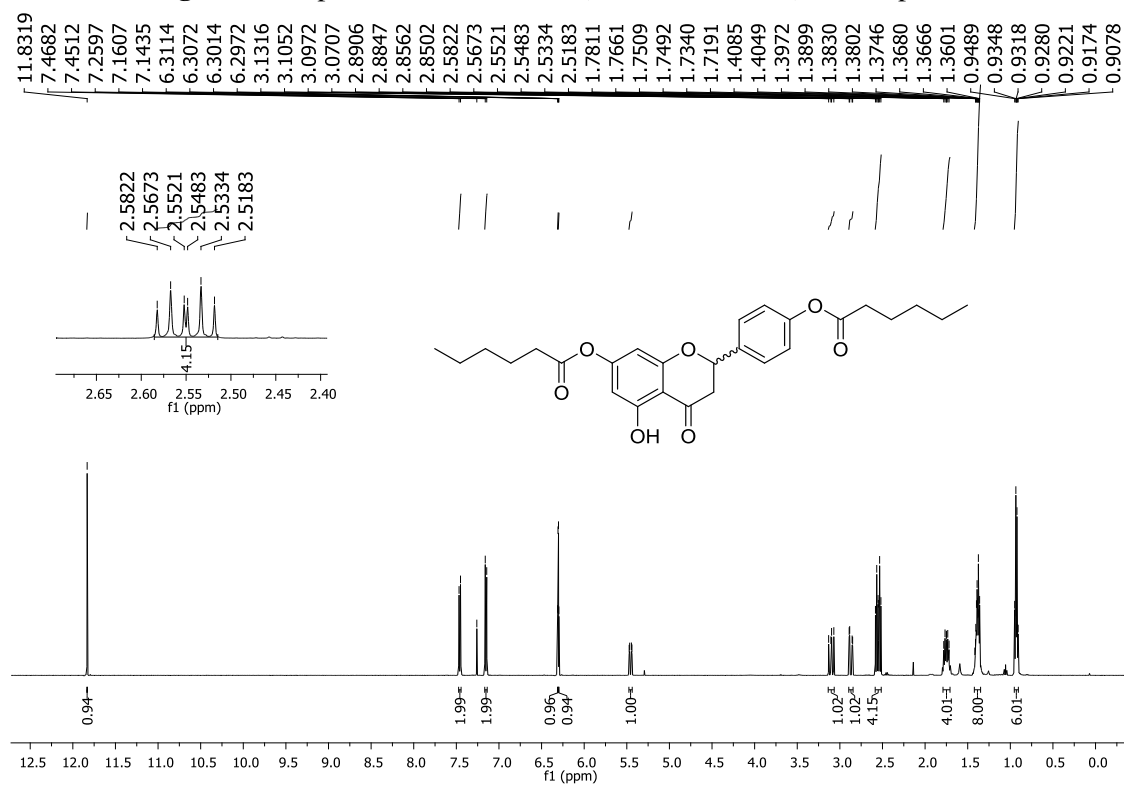
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 43. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl₃) do composto **2**



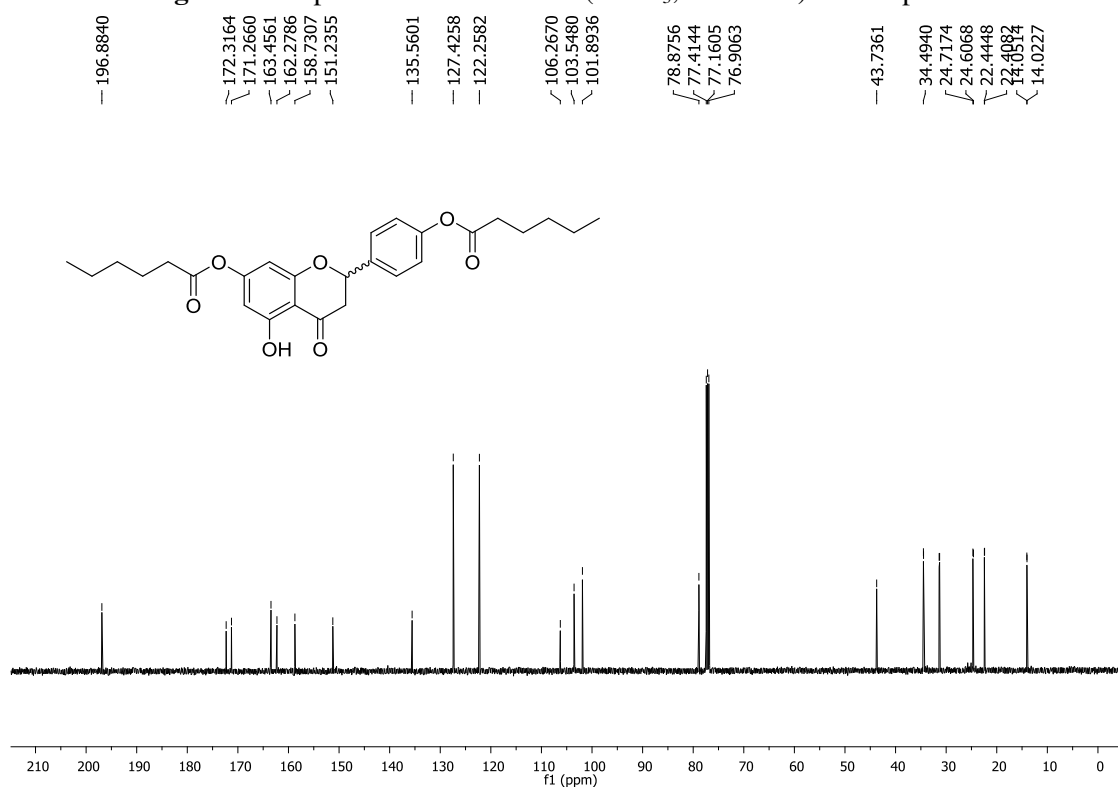
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 44. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **3**



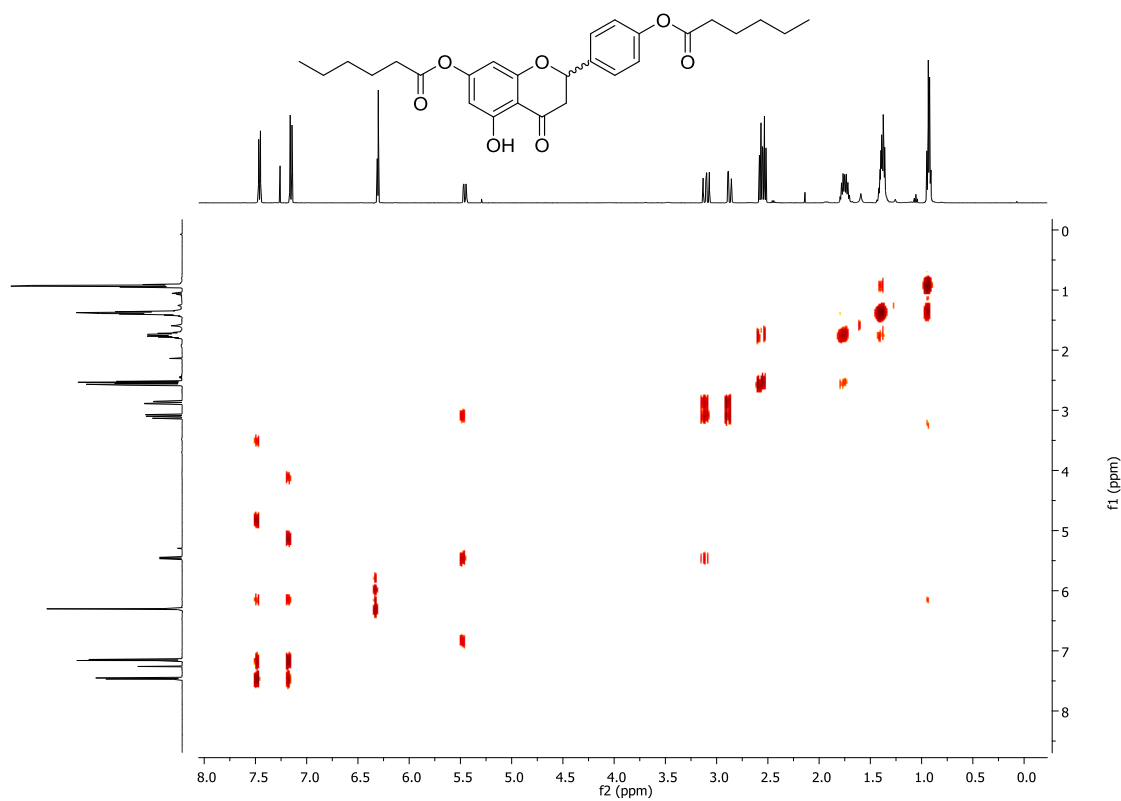
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **3**

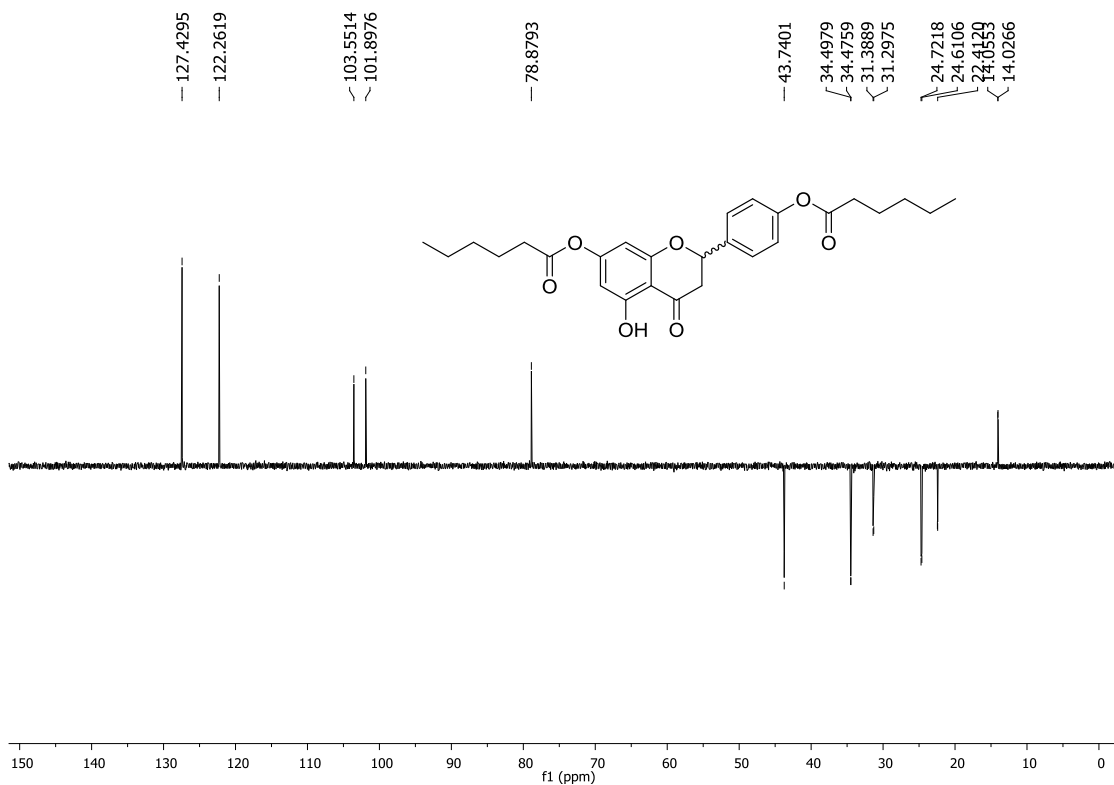


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

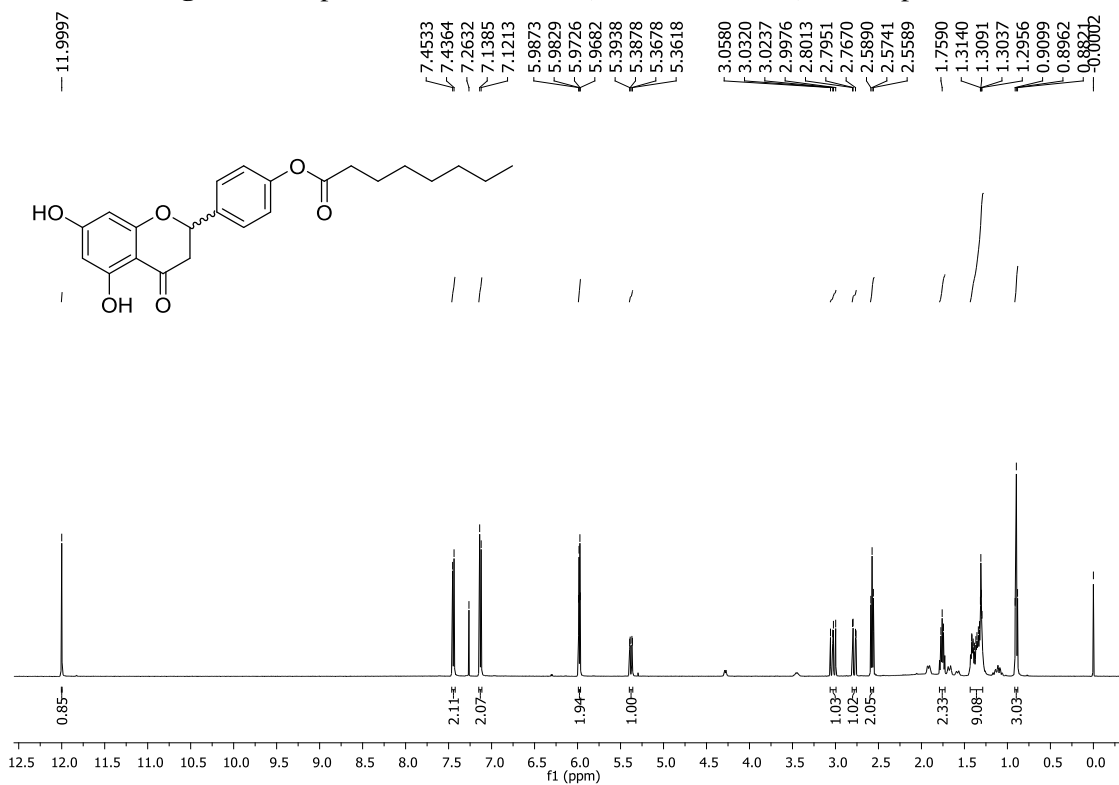
Figura 46. Mapa de contorno COSY (CDCl_3) do composto **3**



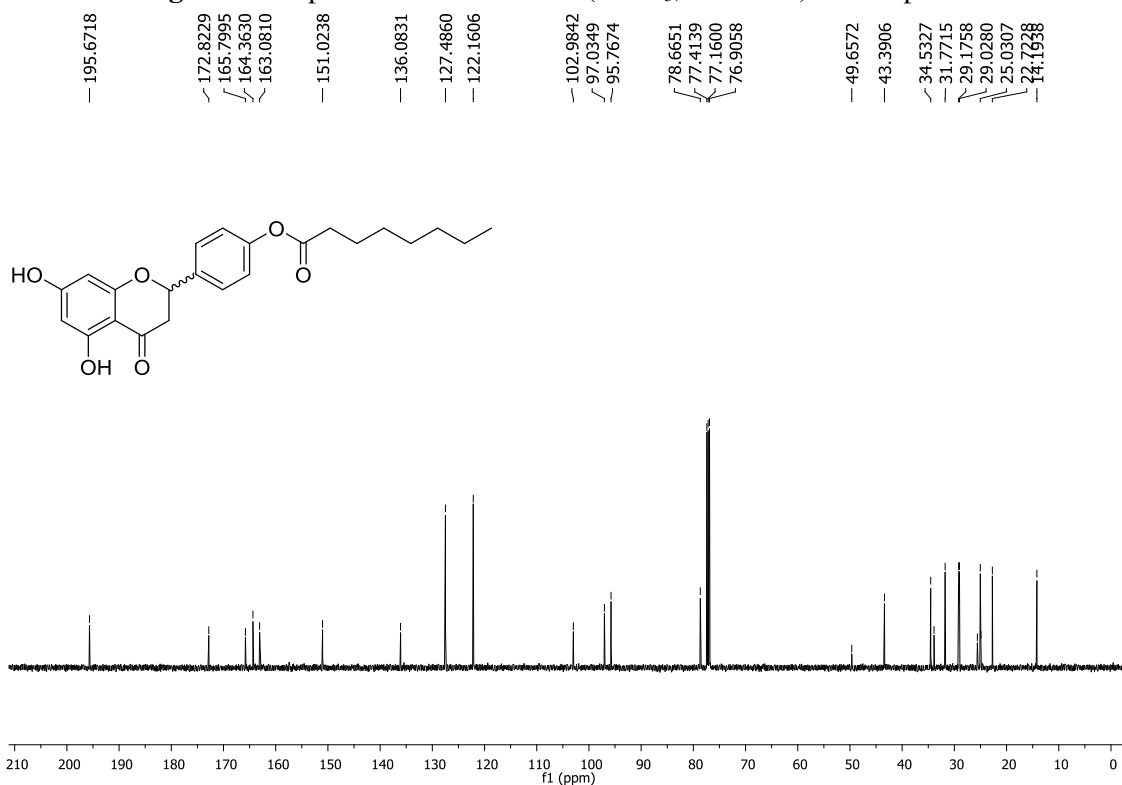
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 47. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) do composto **3**

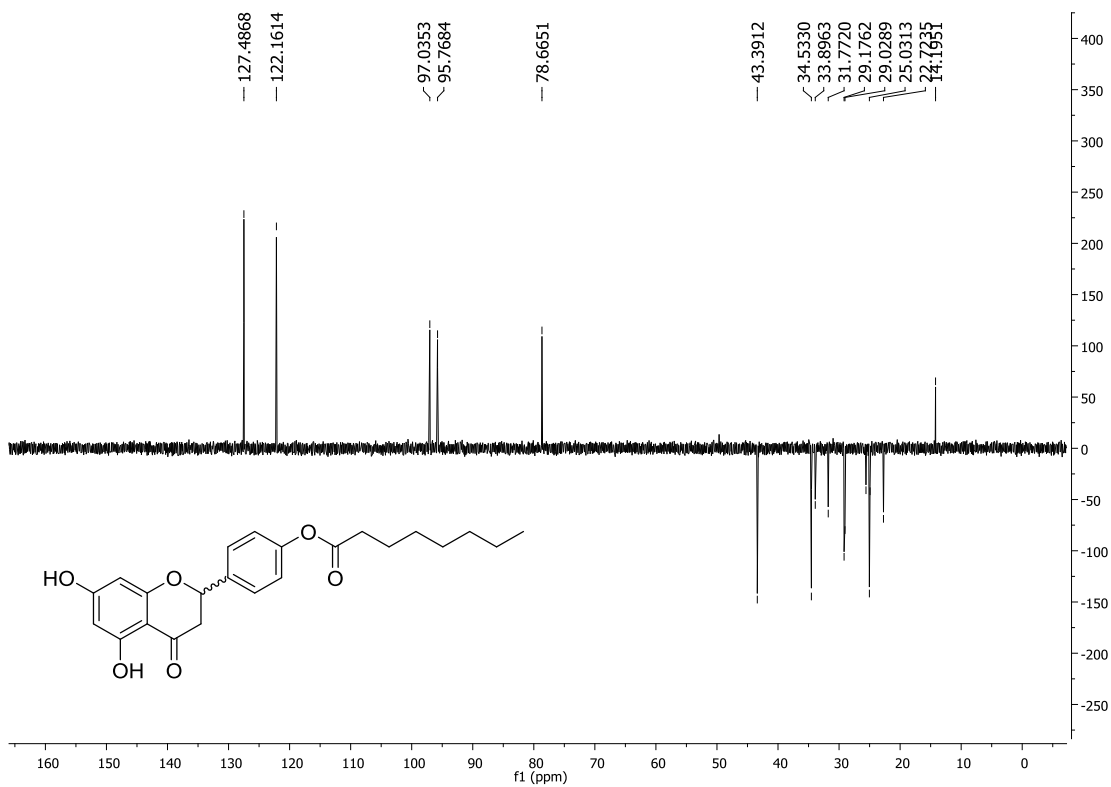
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **4**

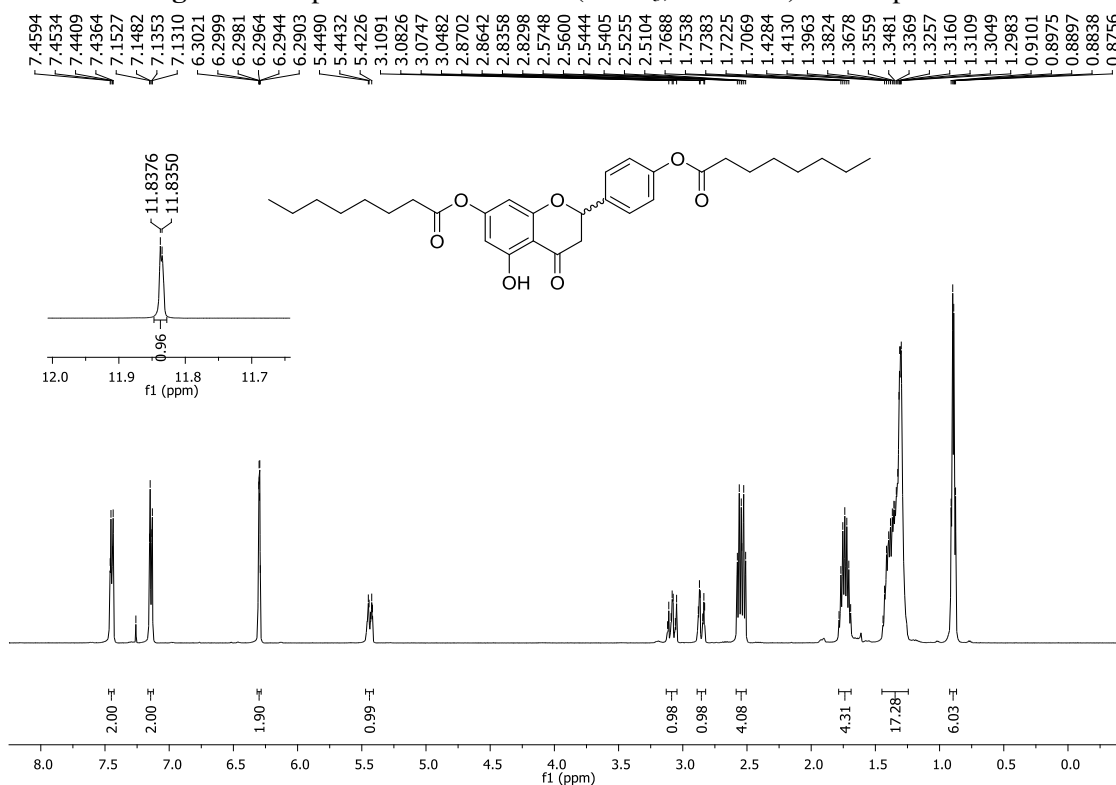
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **4**

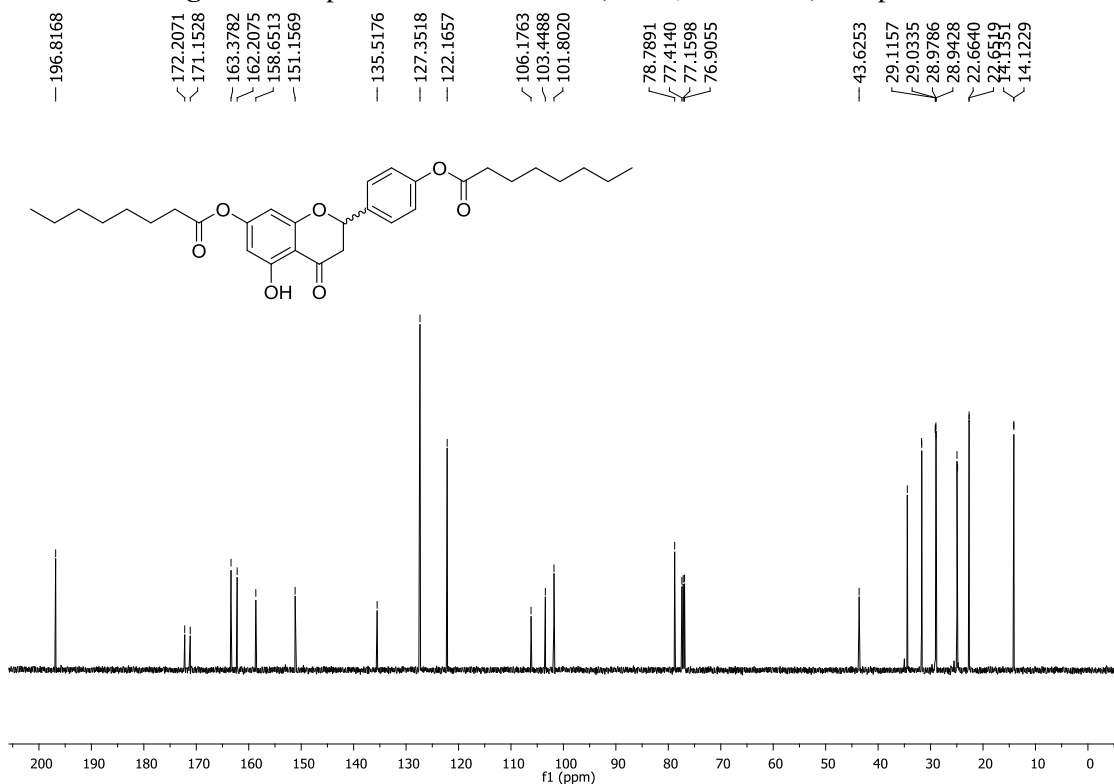
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 50. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) composto **4**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

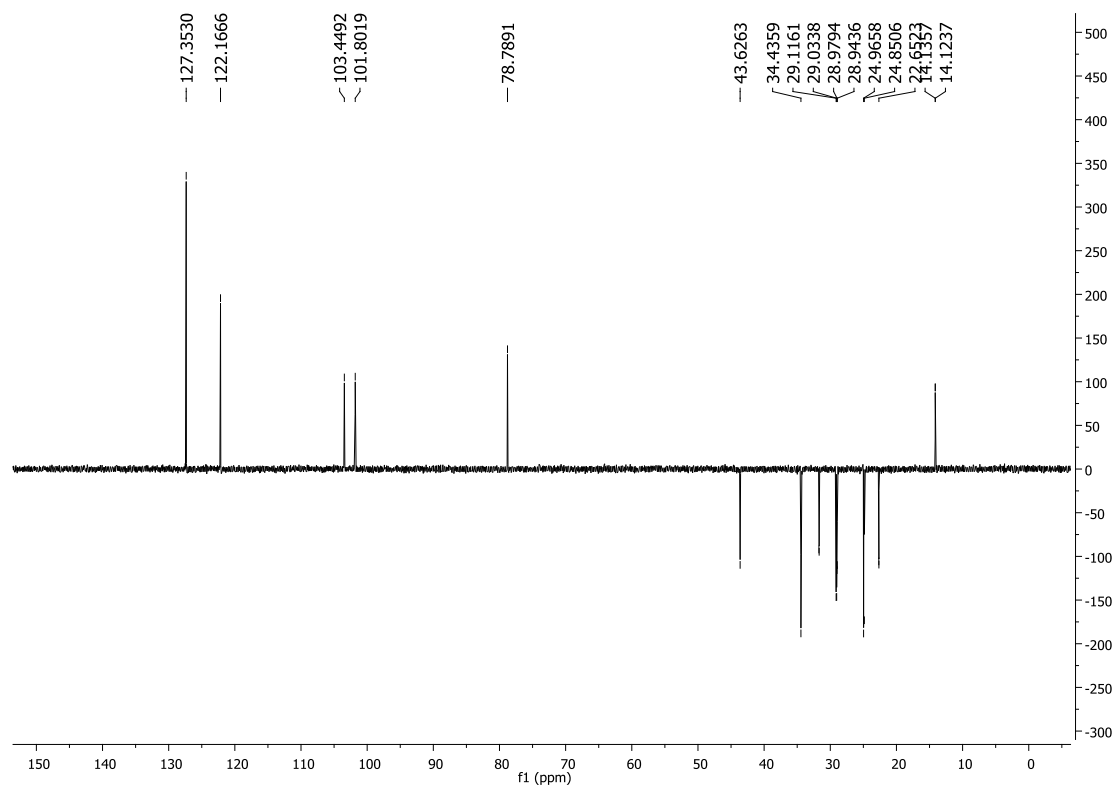
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **5**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **5**.

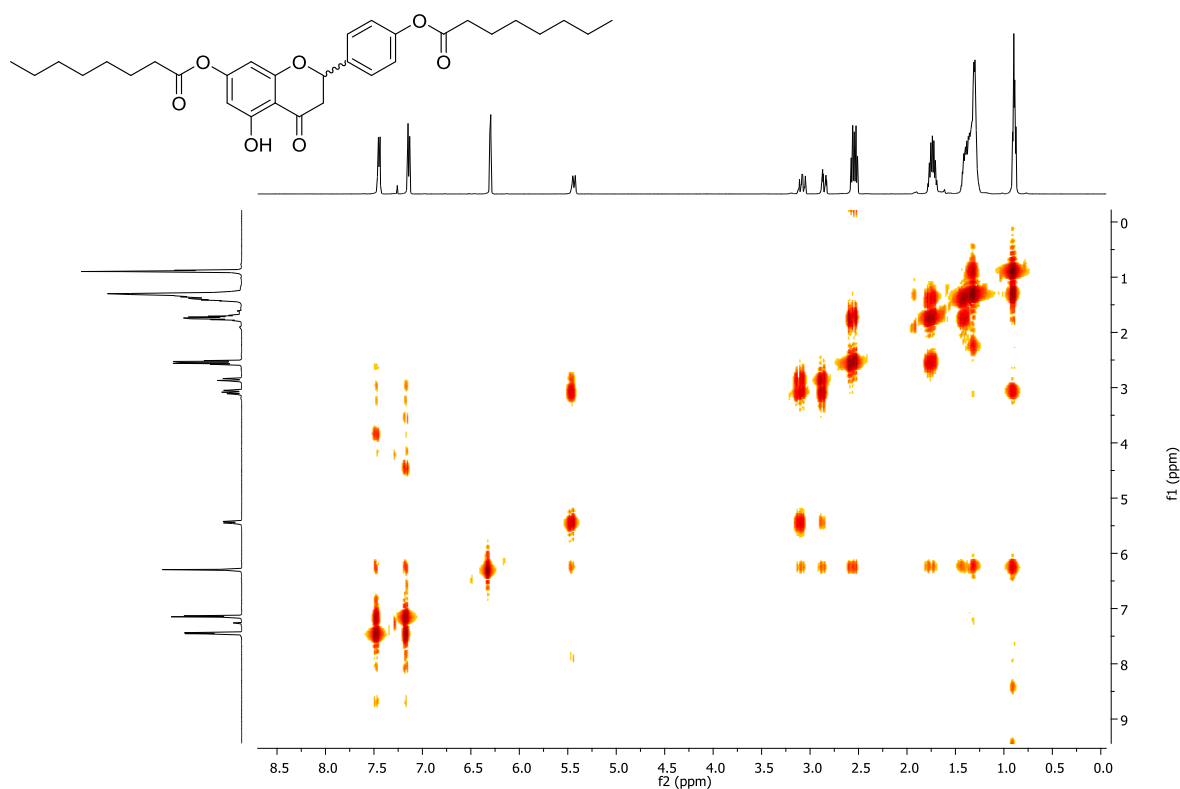
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 53. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl₃) composto 5.



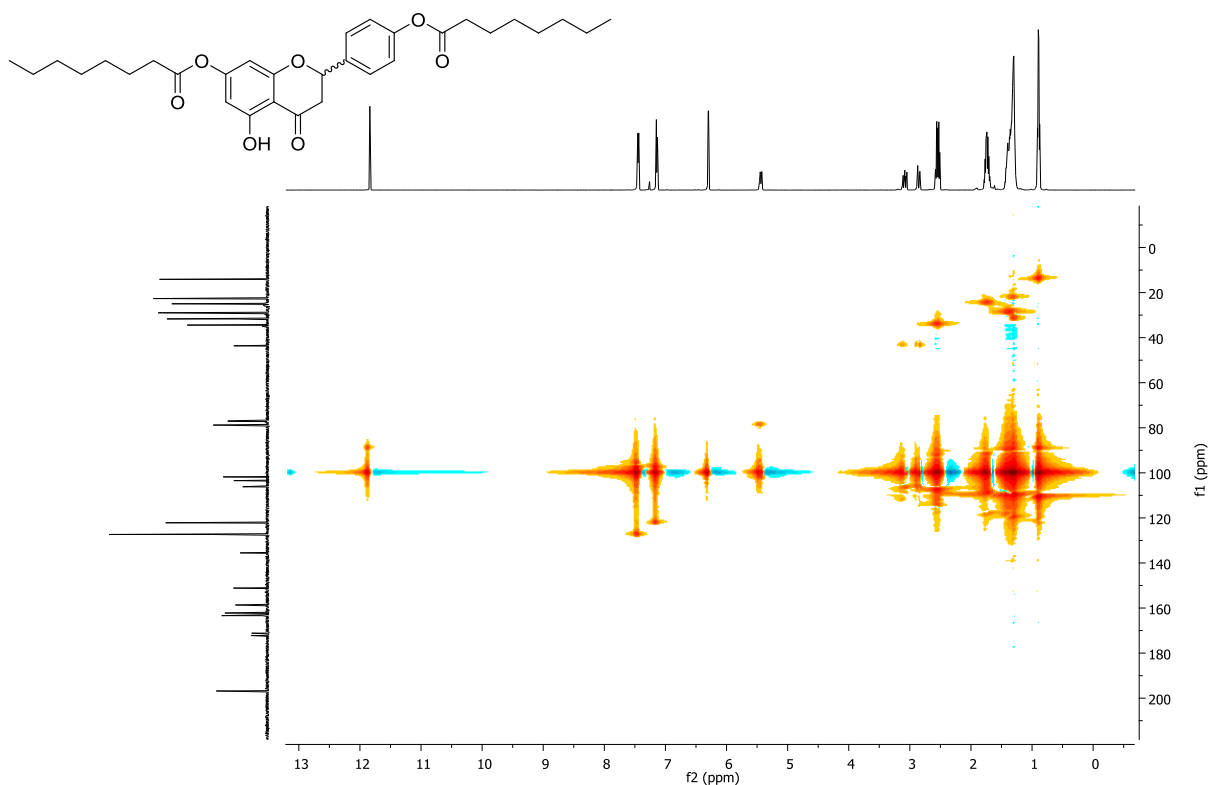
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 54. Mapa de contorno COSY (CDCl₃) composto 5.



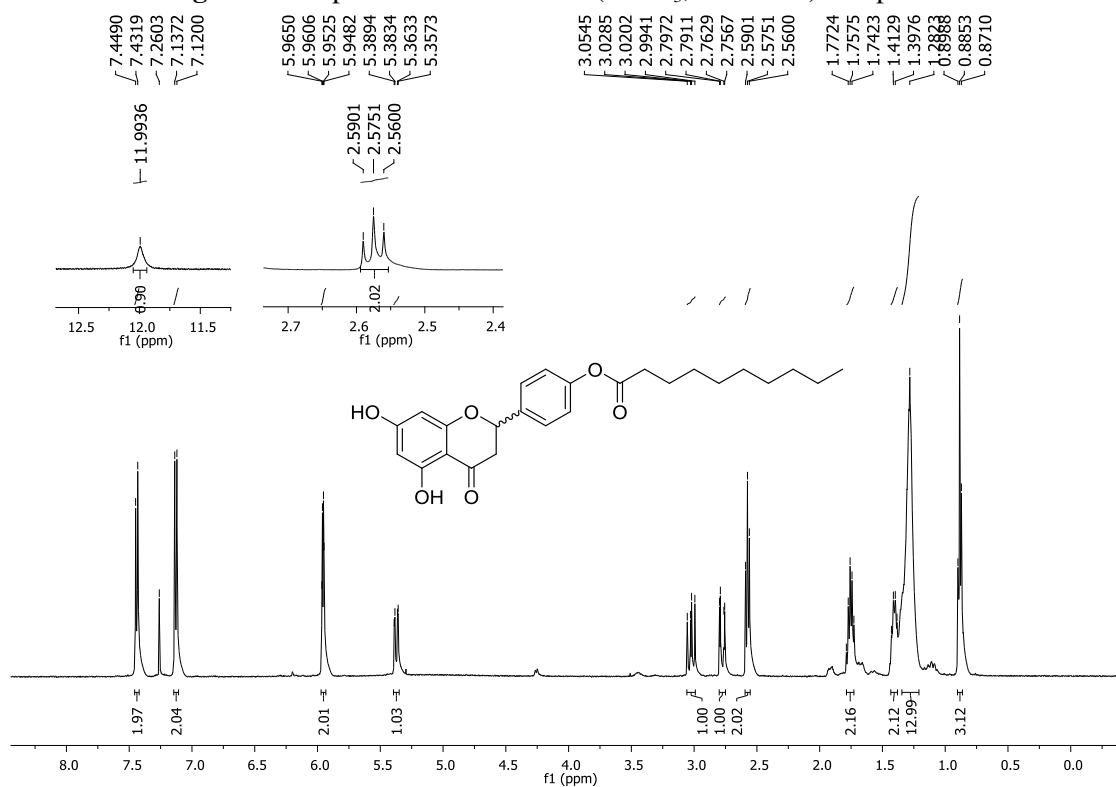
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 55. Mapa de contorno HSQC (CDCl_3) composto **5**.

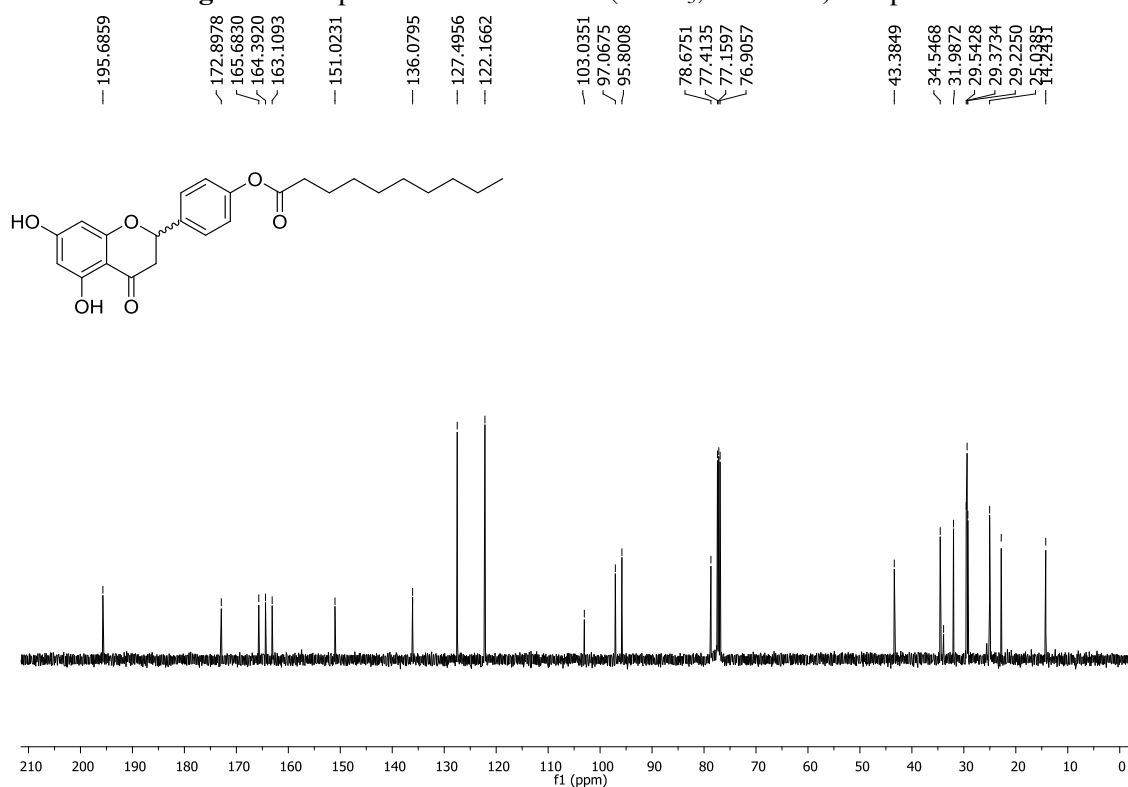


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

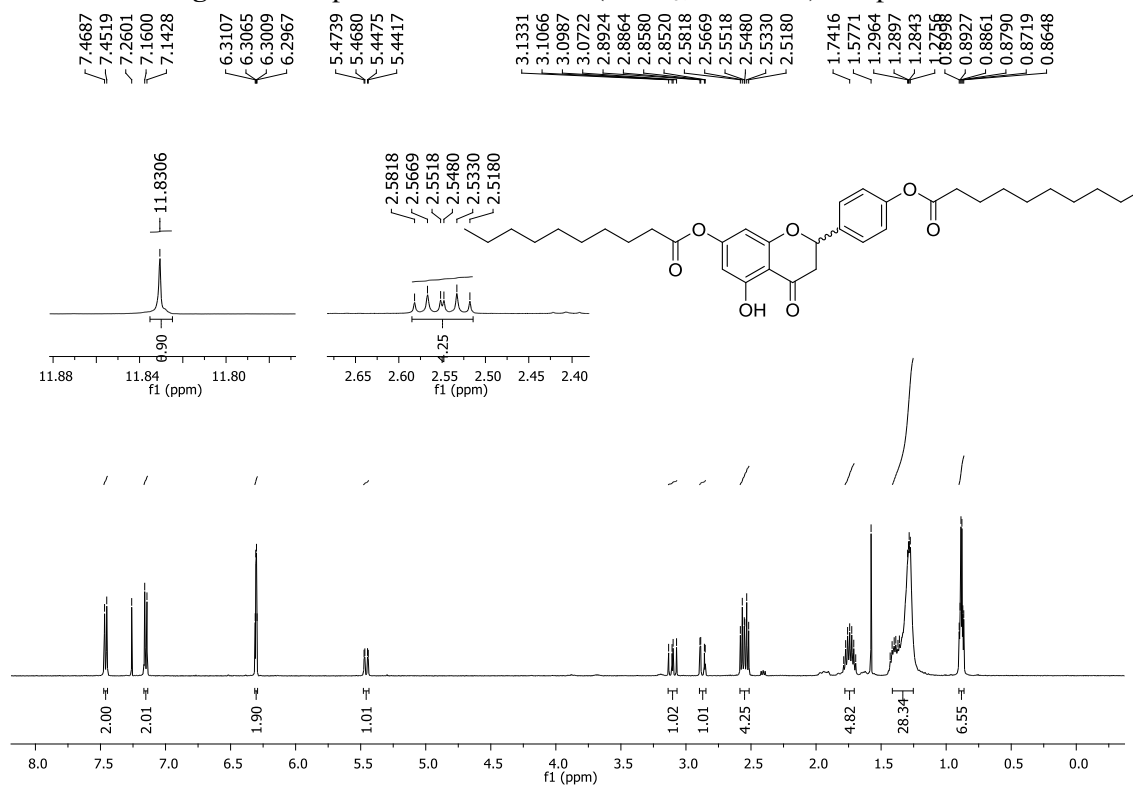
Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **6**.



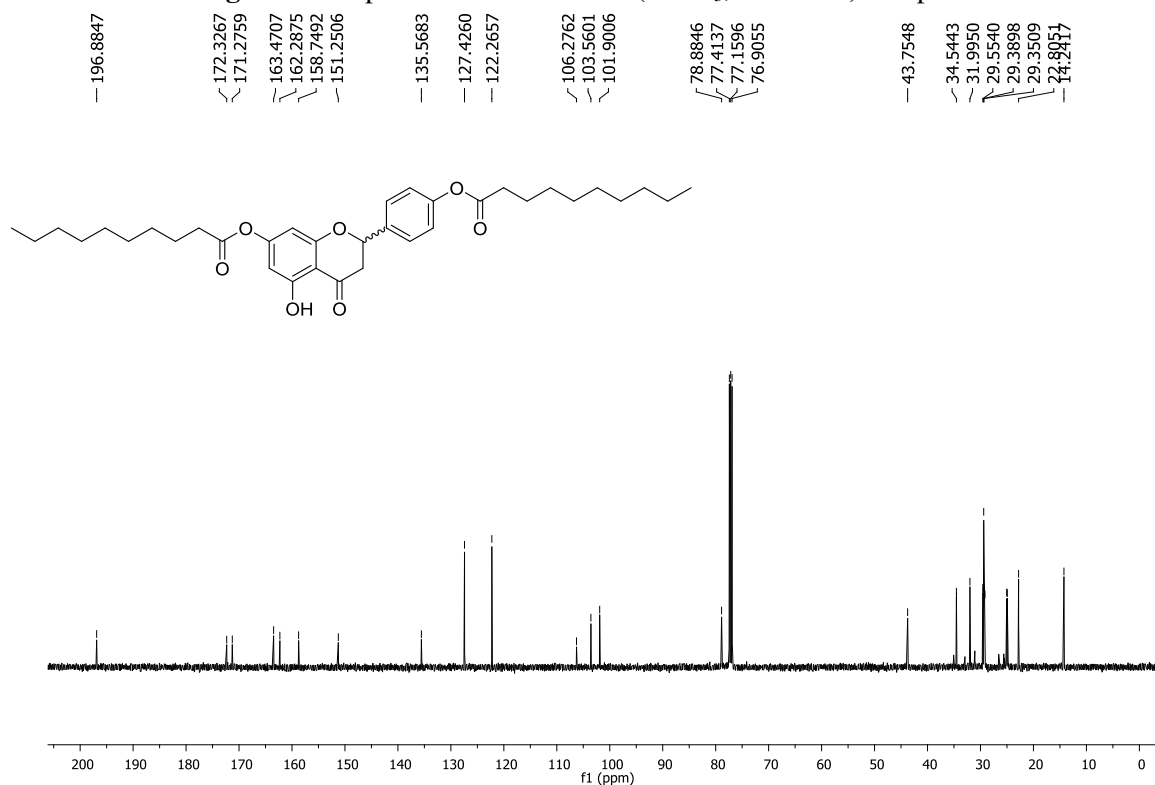
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 6.

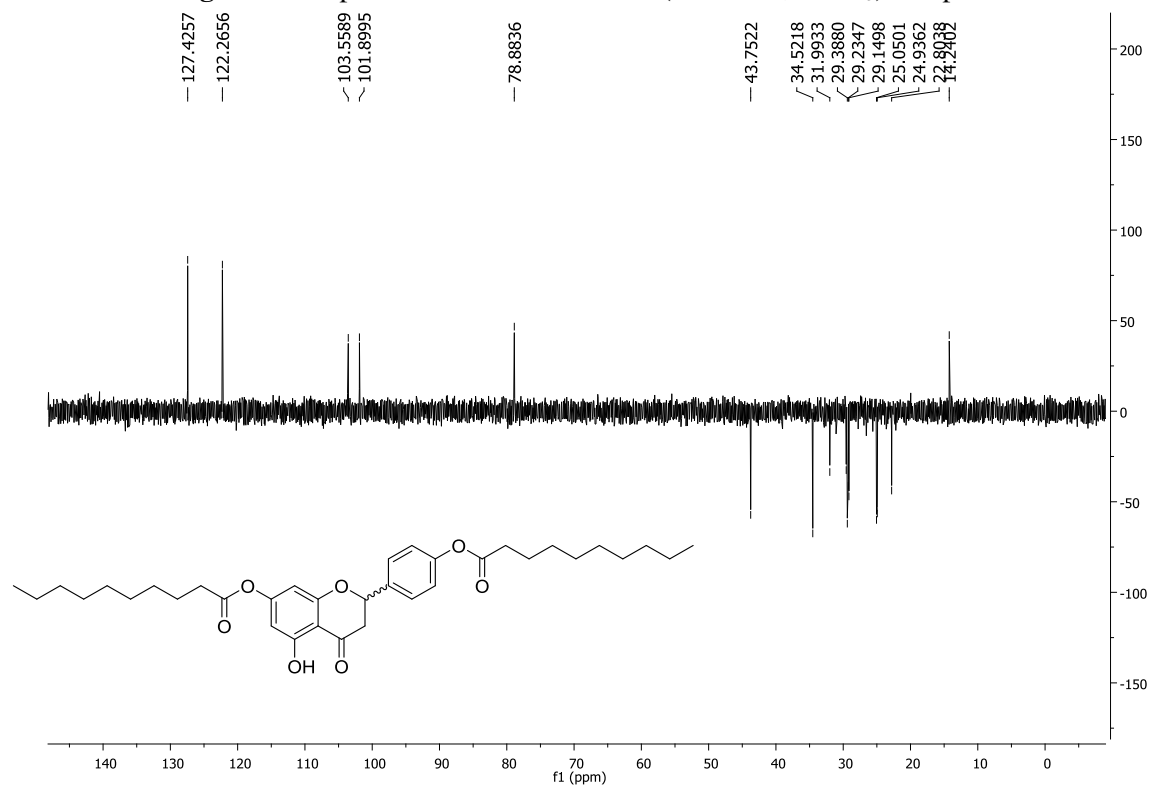
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 7.

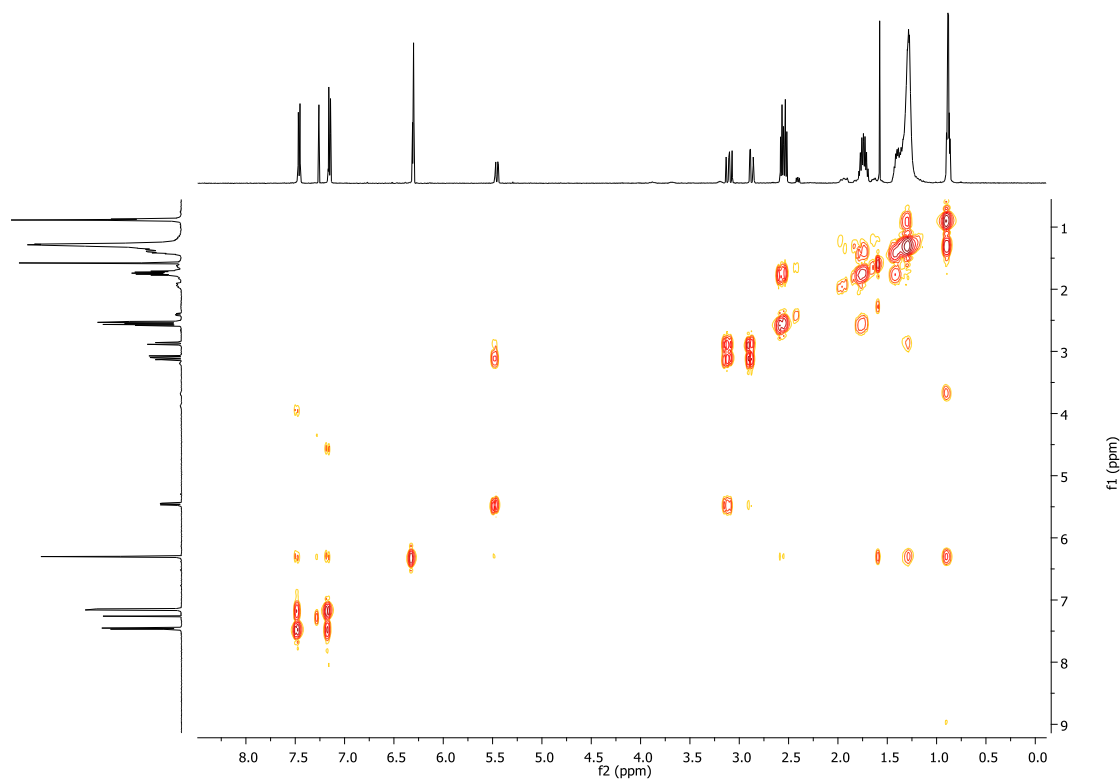
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 7.

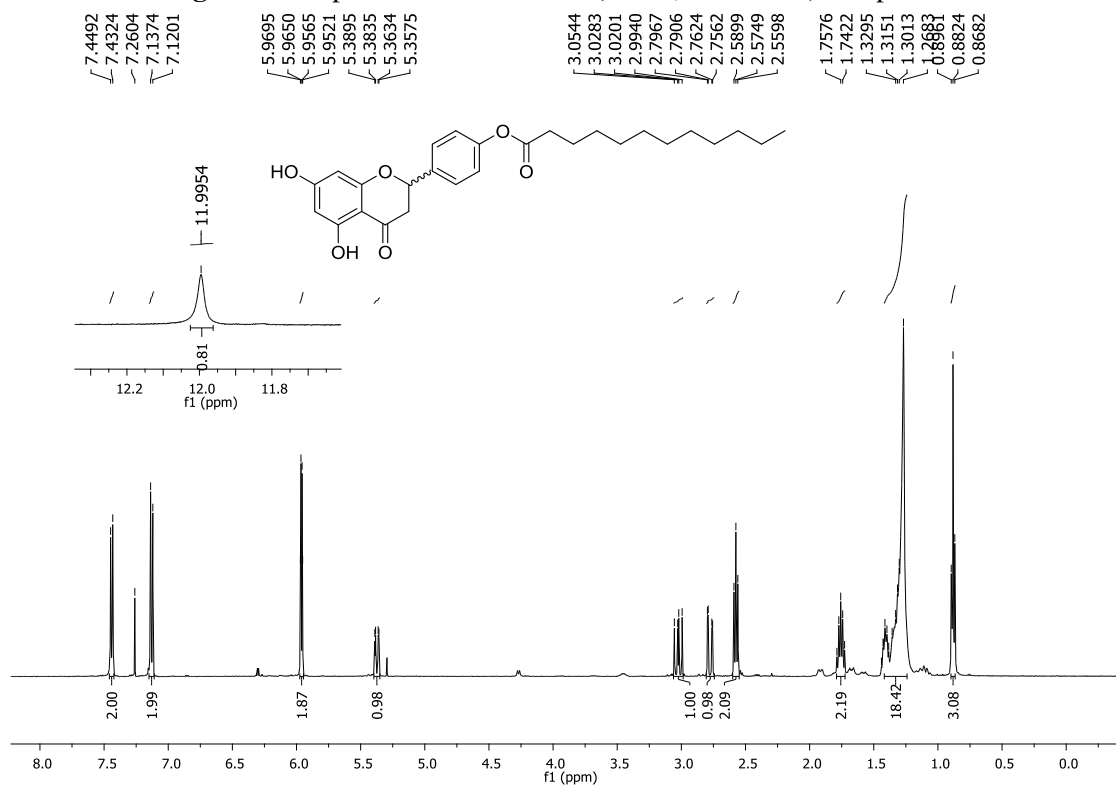
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 60. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) composto 7.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 61. Mapa de contorno COSY (CDCl₃) composto 7.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 62. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) composto 8.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

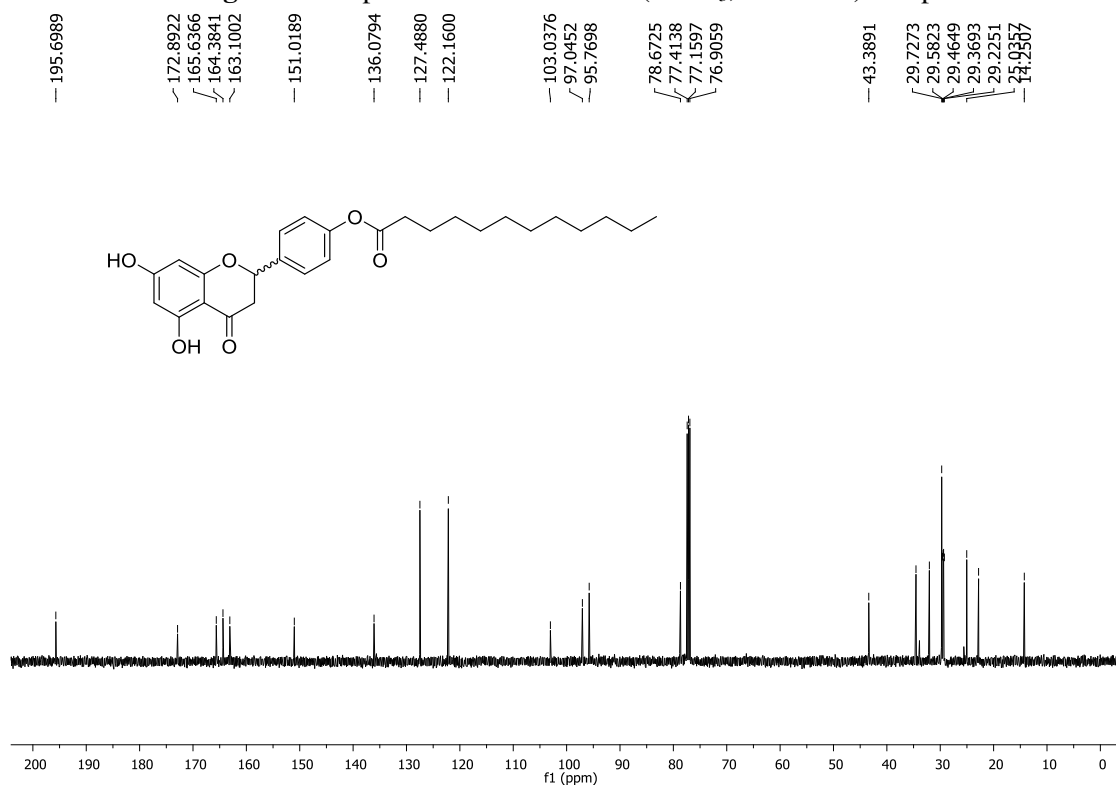
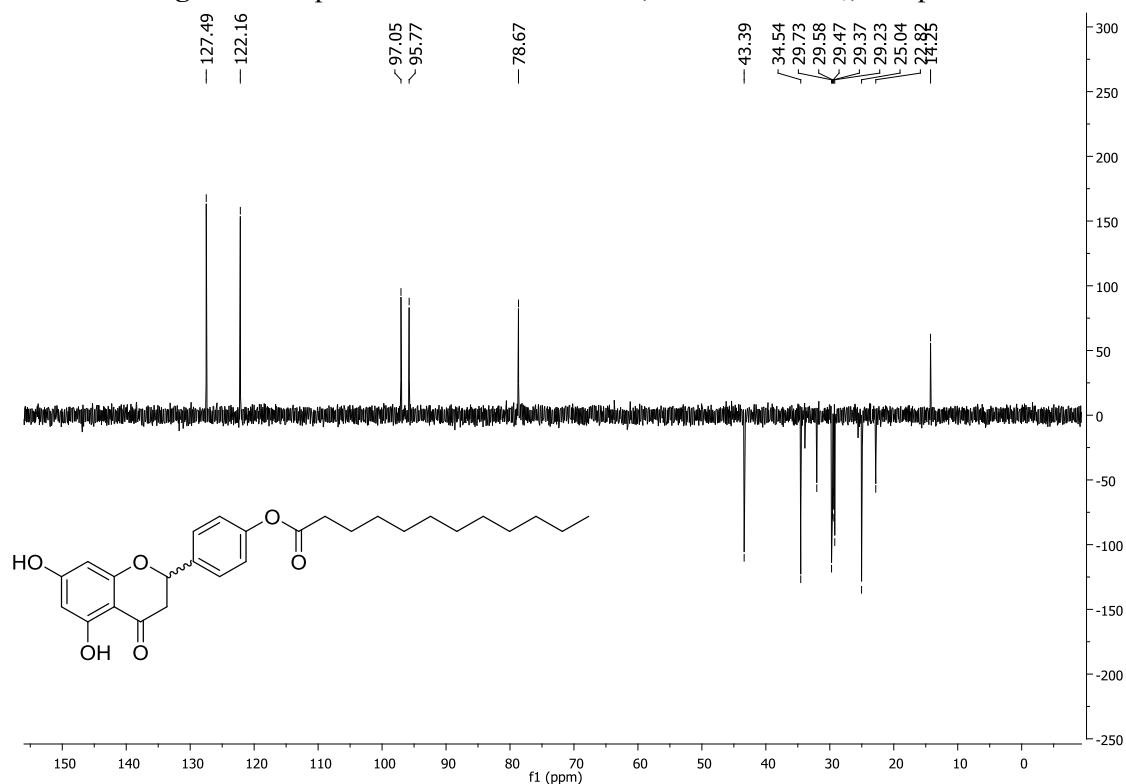
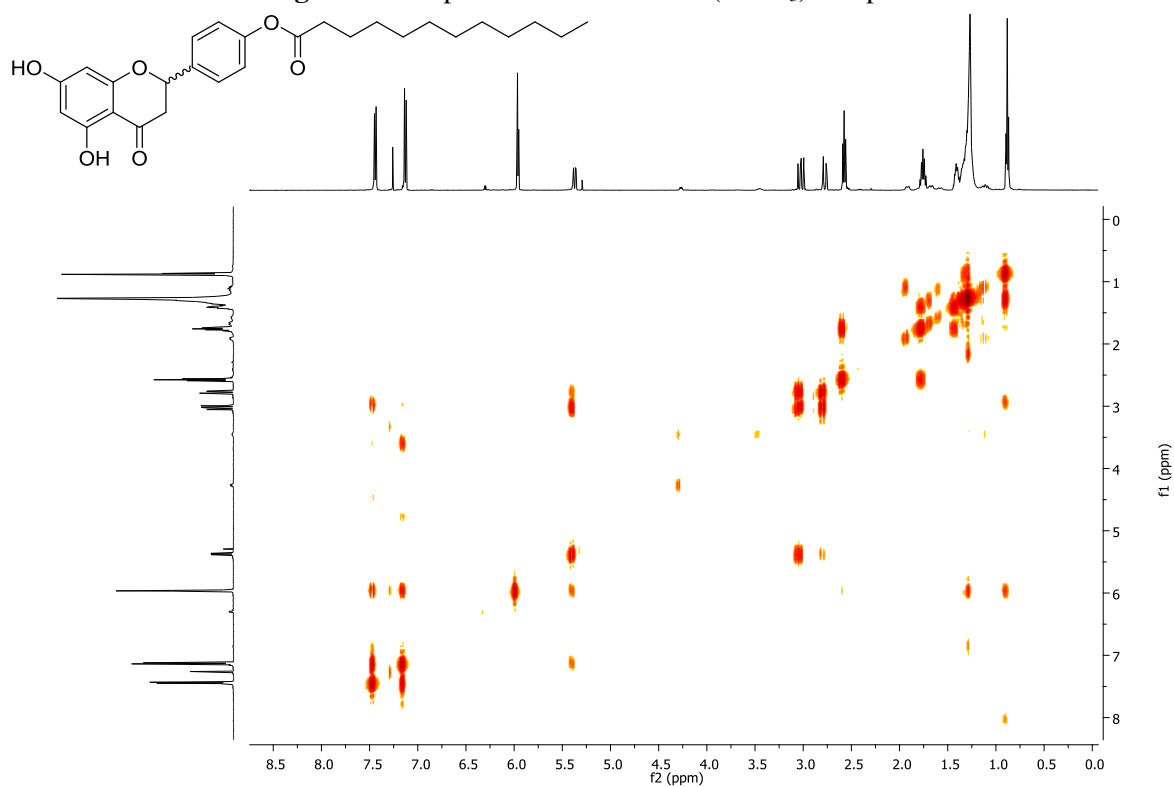
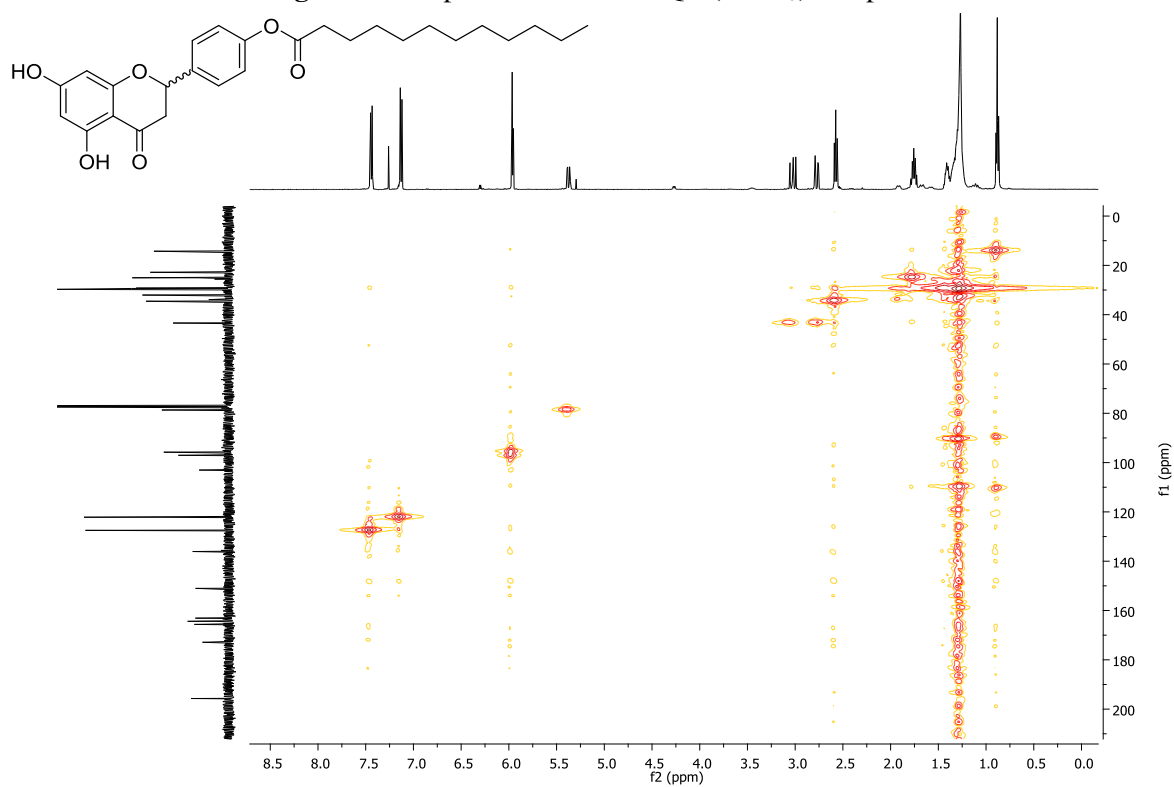
Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **8**.**Figura 64.** Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) composto **8**.

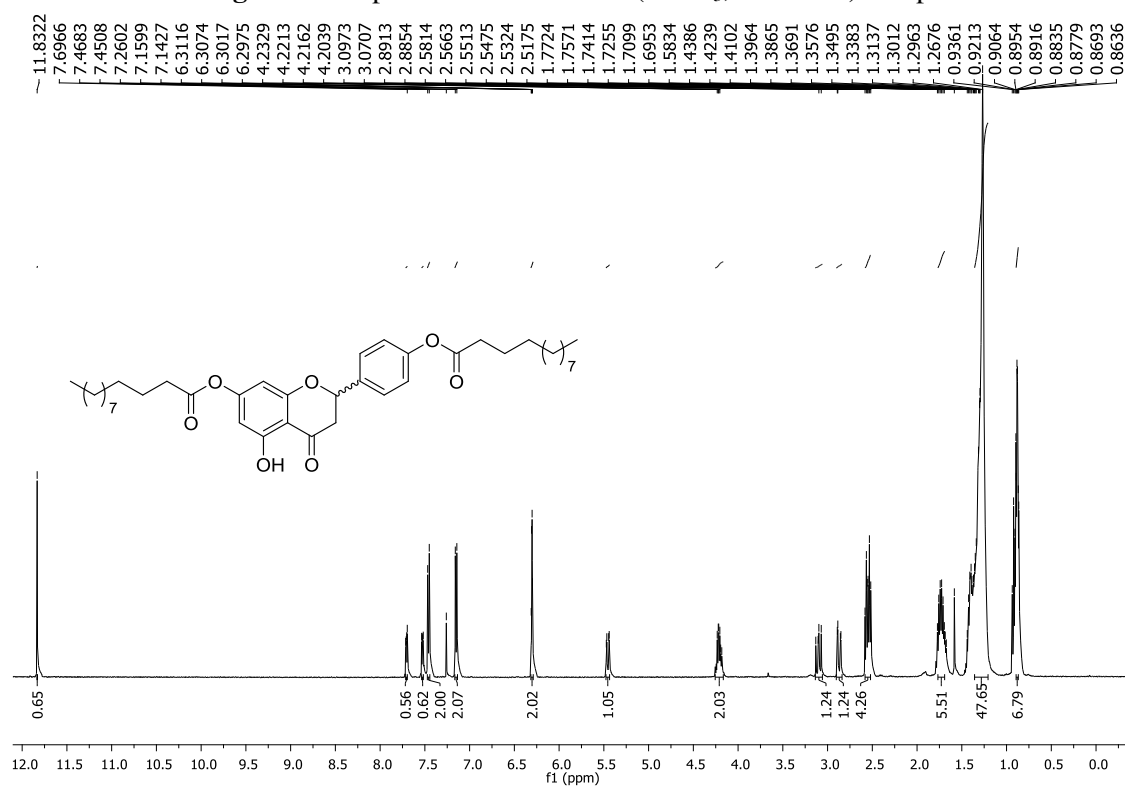
Figura 65. Mapa de contorno COSY (CDCl_3) composto **8**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 66. Mapa de contorno HSQC (CDCl_3) composto **8**.

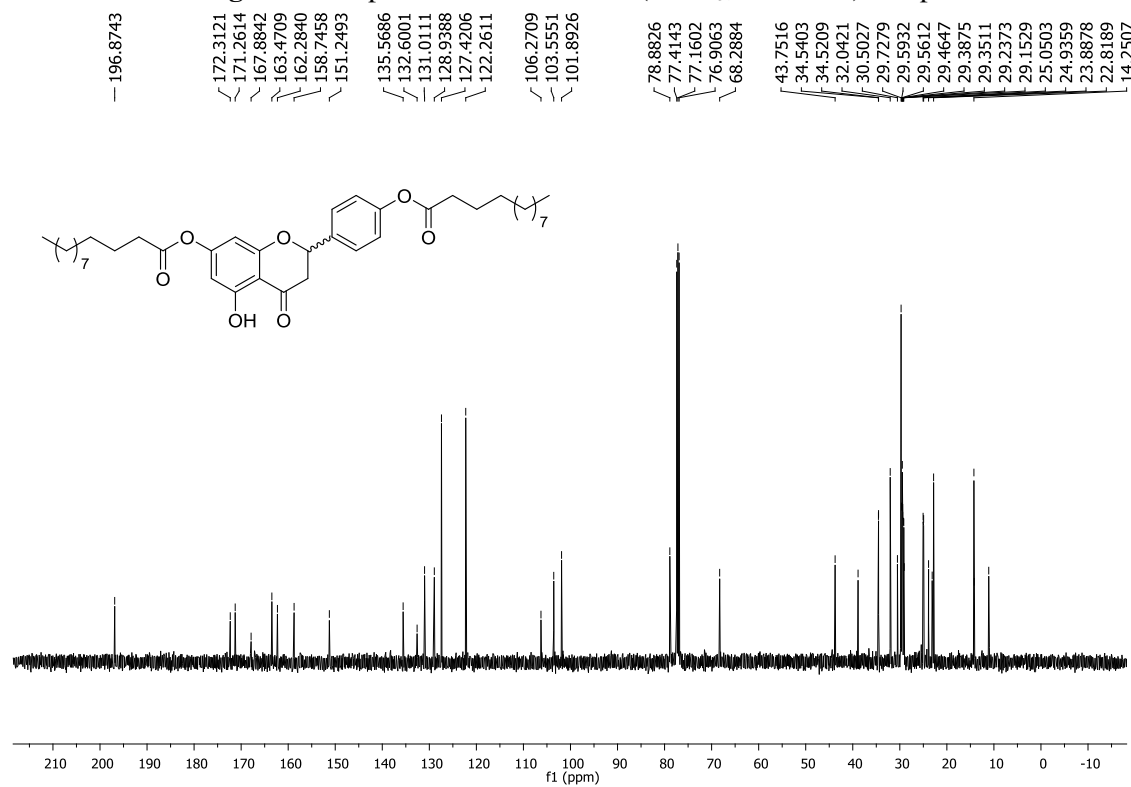
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 67. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **9**.

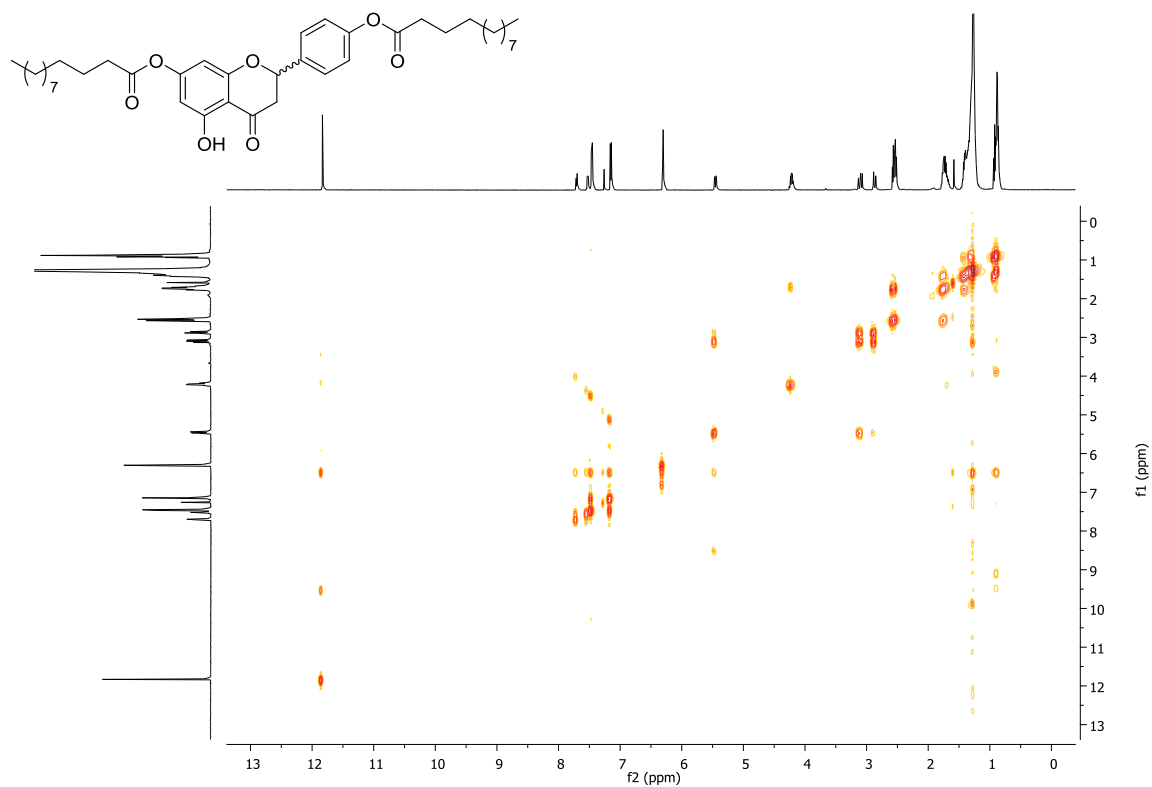


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

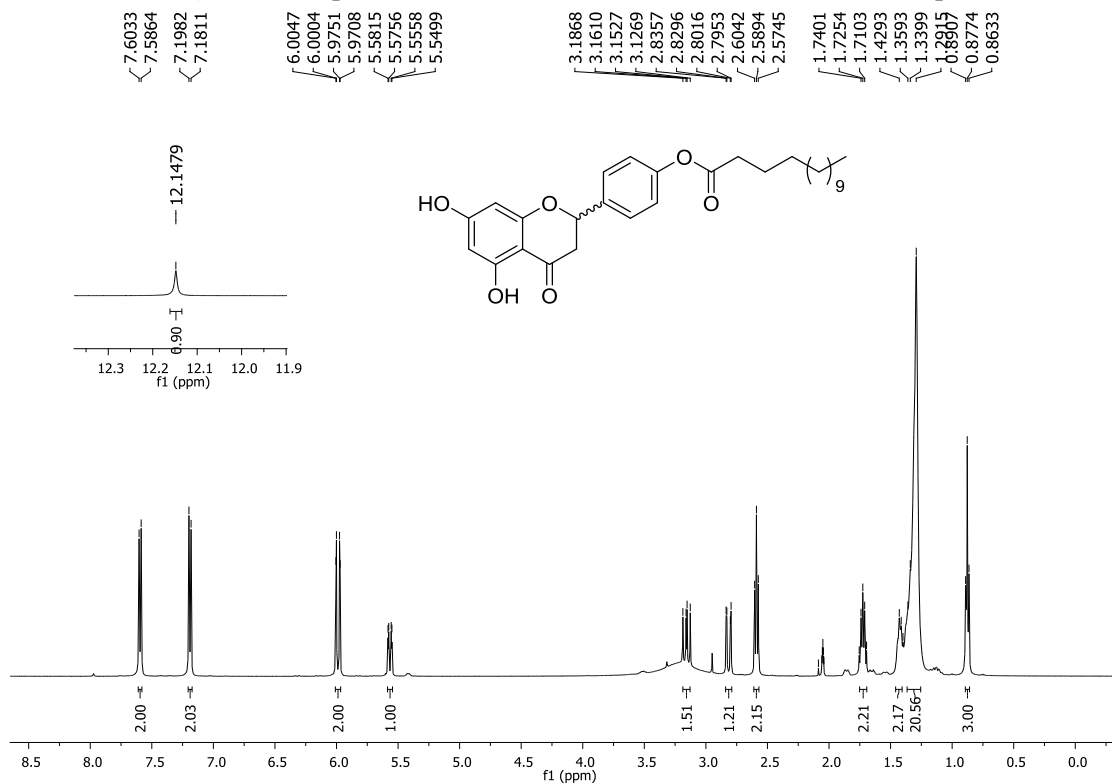
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **9**.



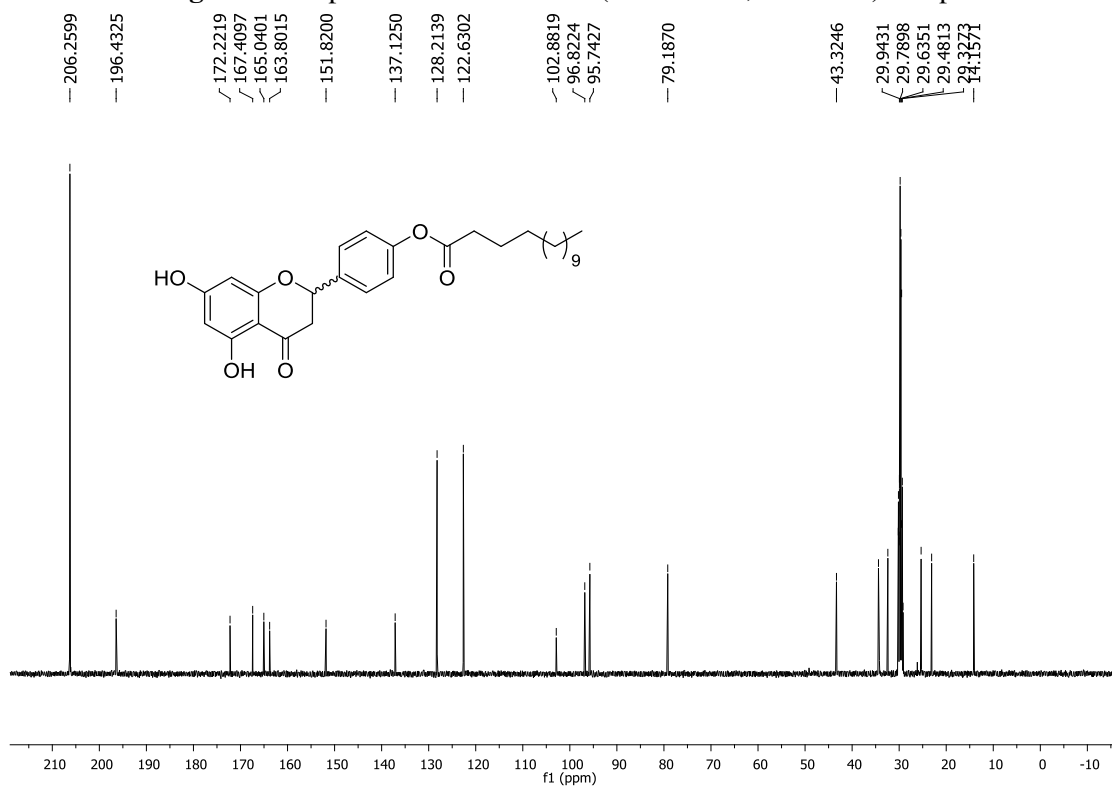
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 69. Mapa de contorno COSY (CDCl_3) composto **9**.

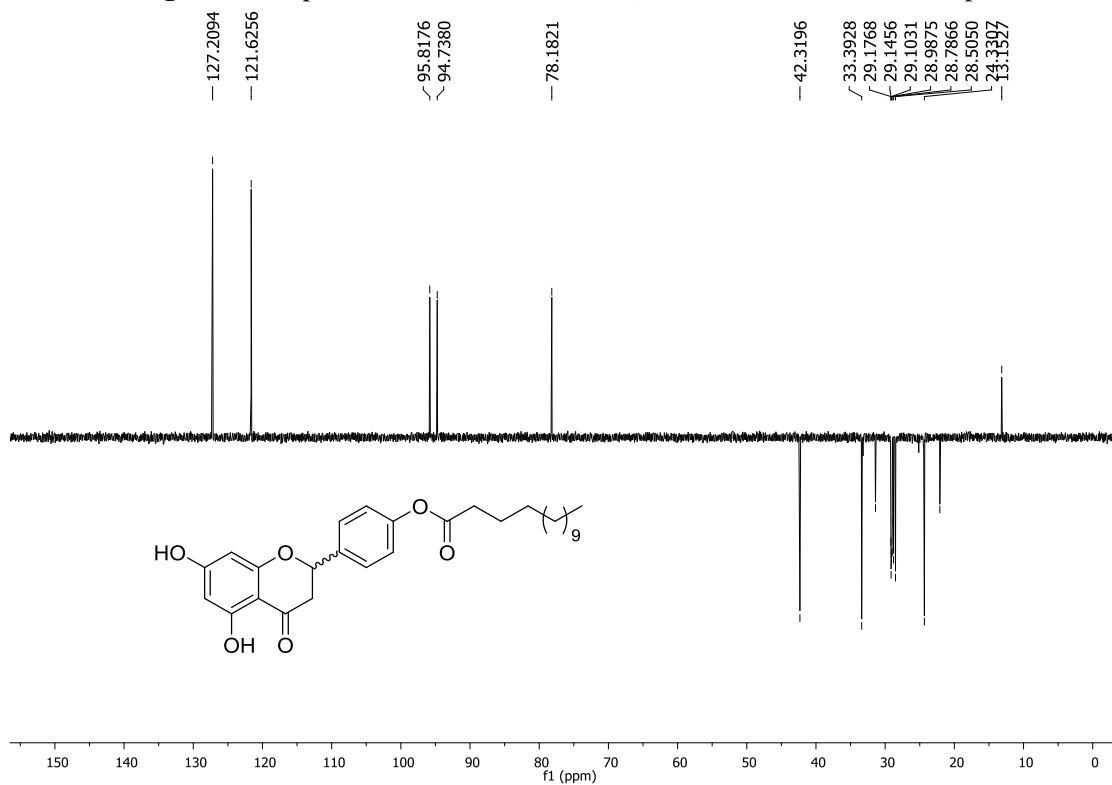
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) composto **10**.

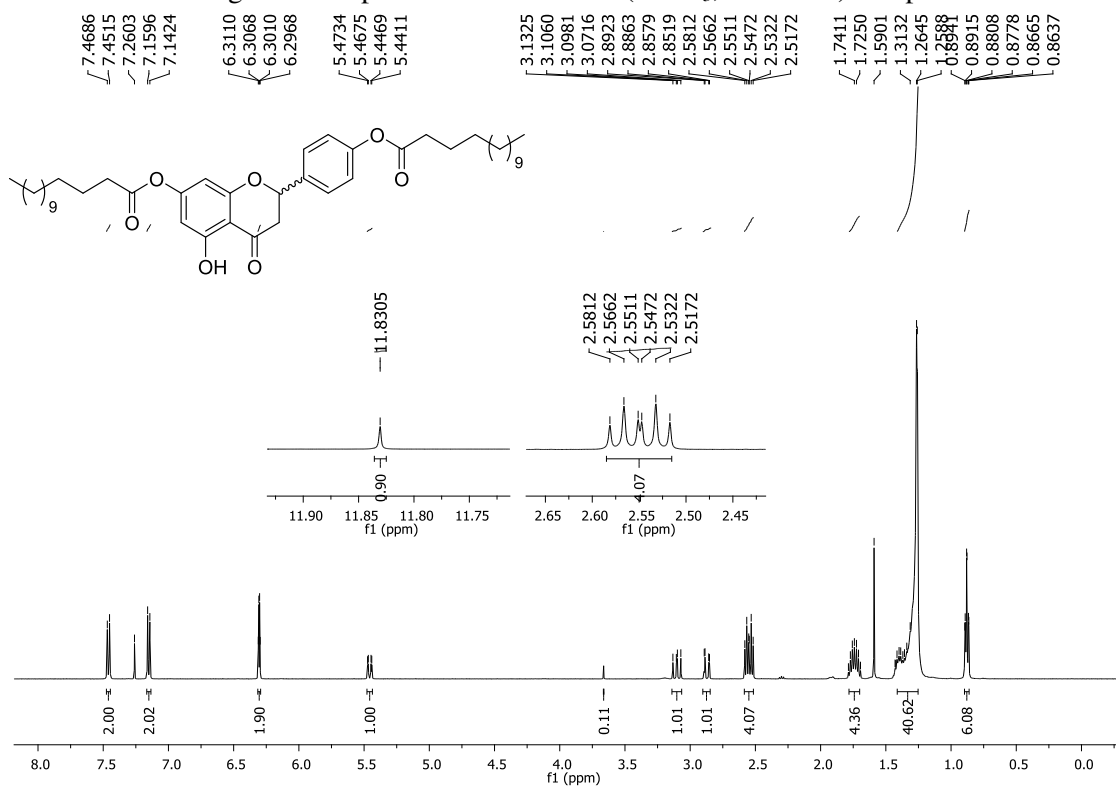
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 , 125 MHz) composto **10**.

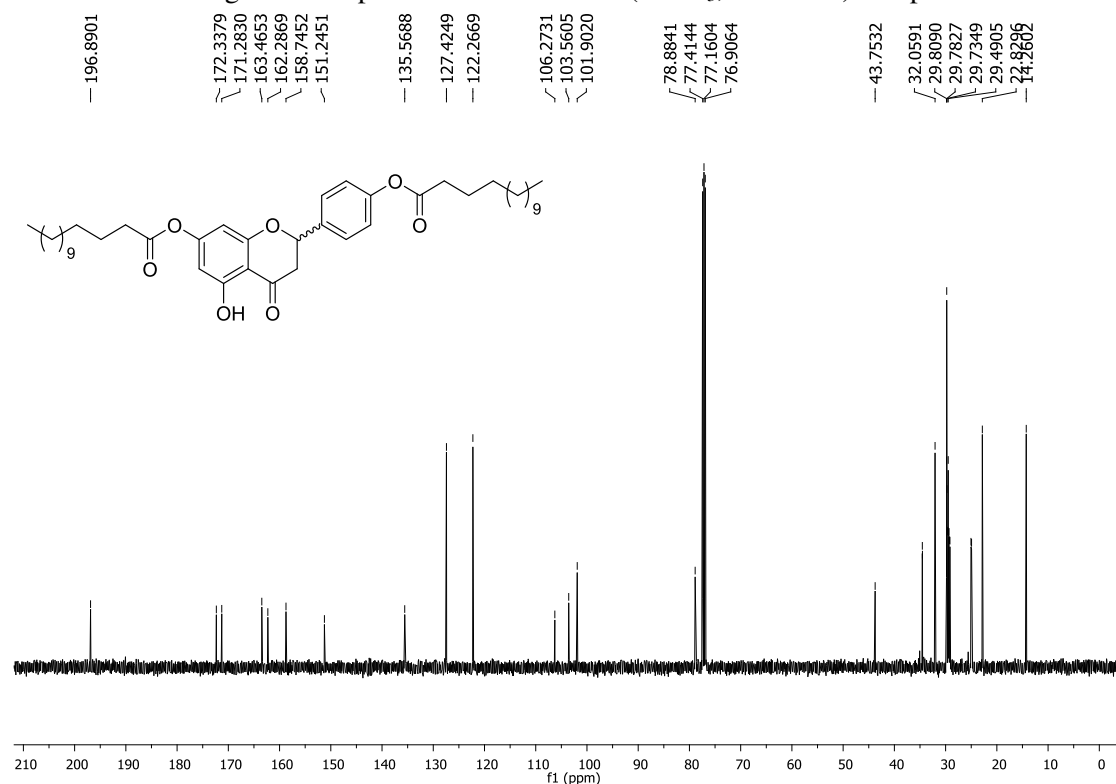
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 72. Espectro de RMN DEPT 135 (Acetona- d_6 , 125 MHz) composto **10**.

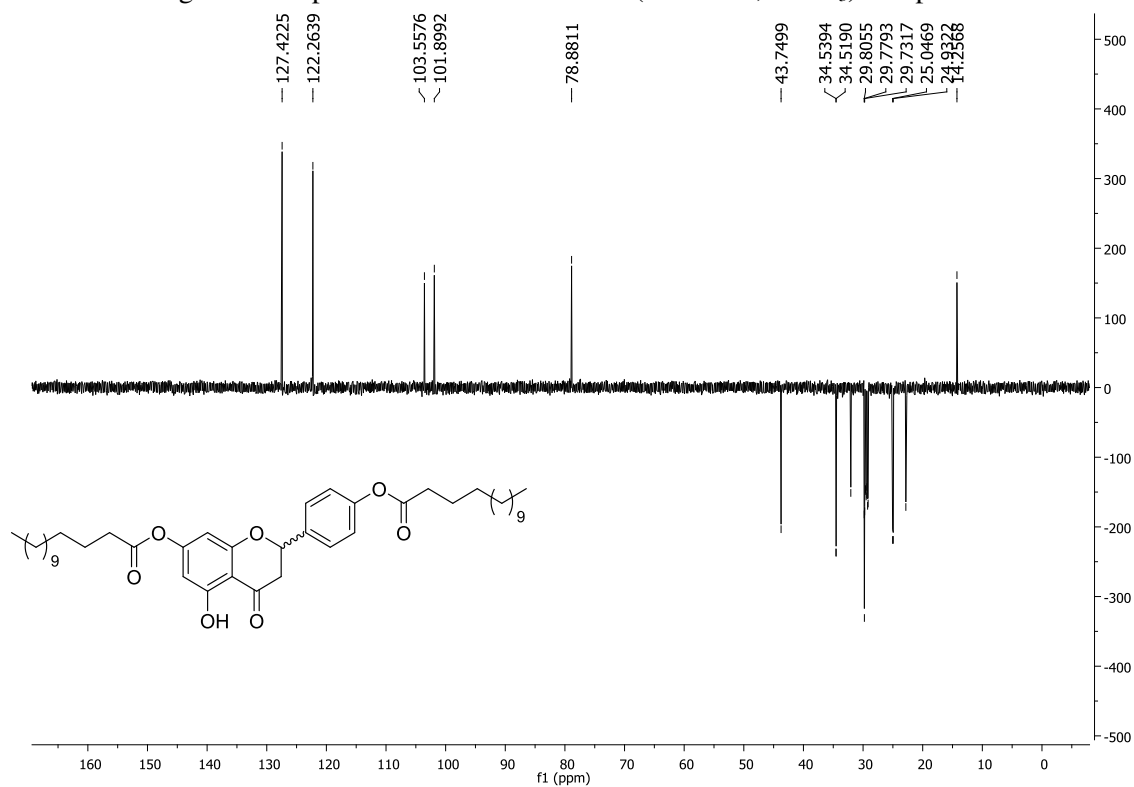
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **11**.

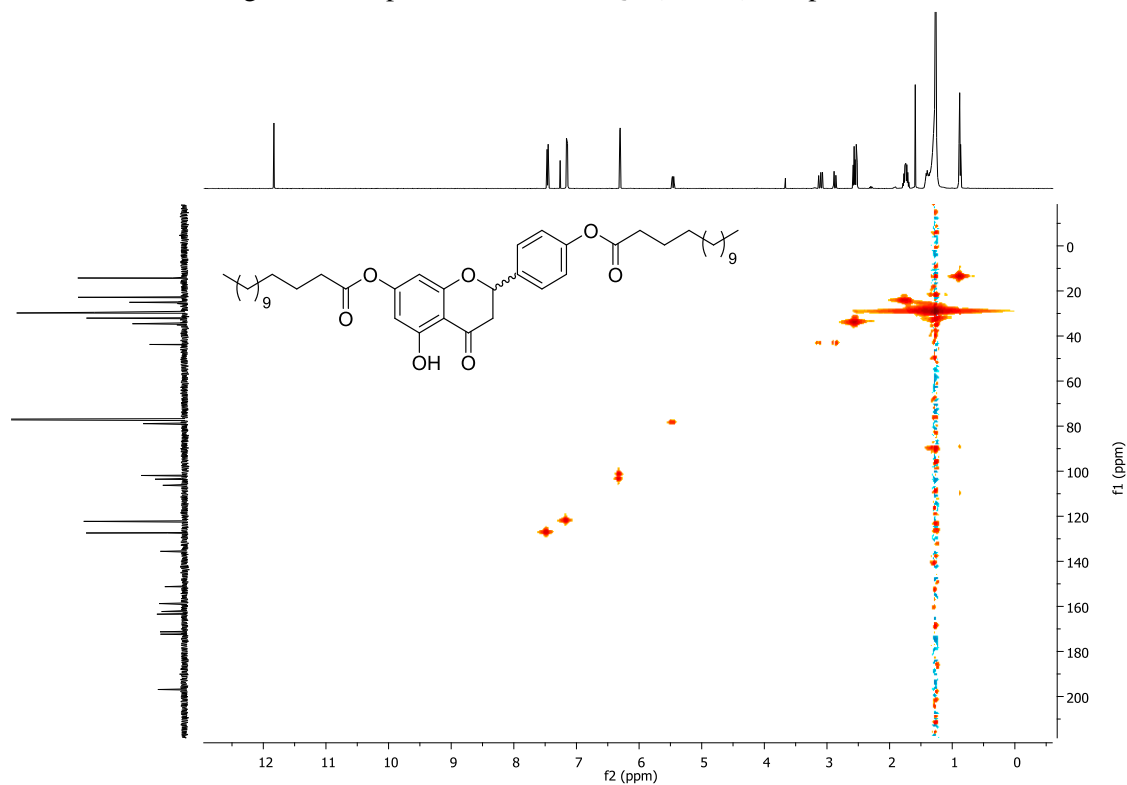
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **11**.

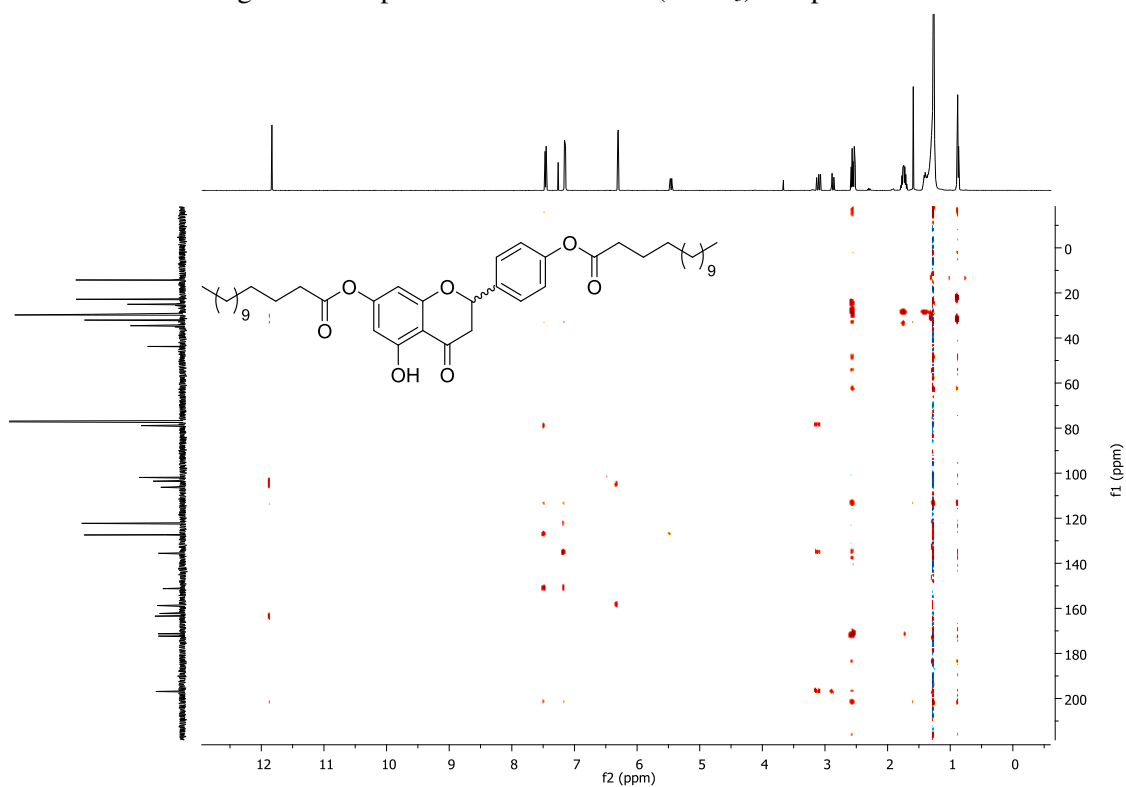
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 75. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl₃) composto **11**.

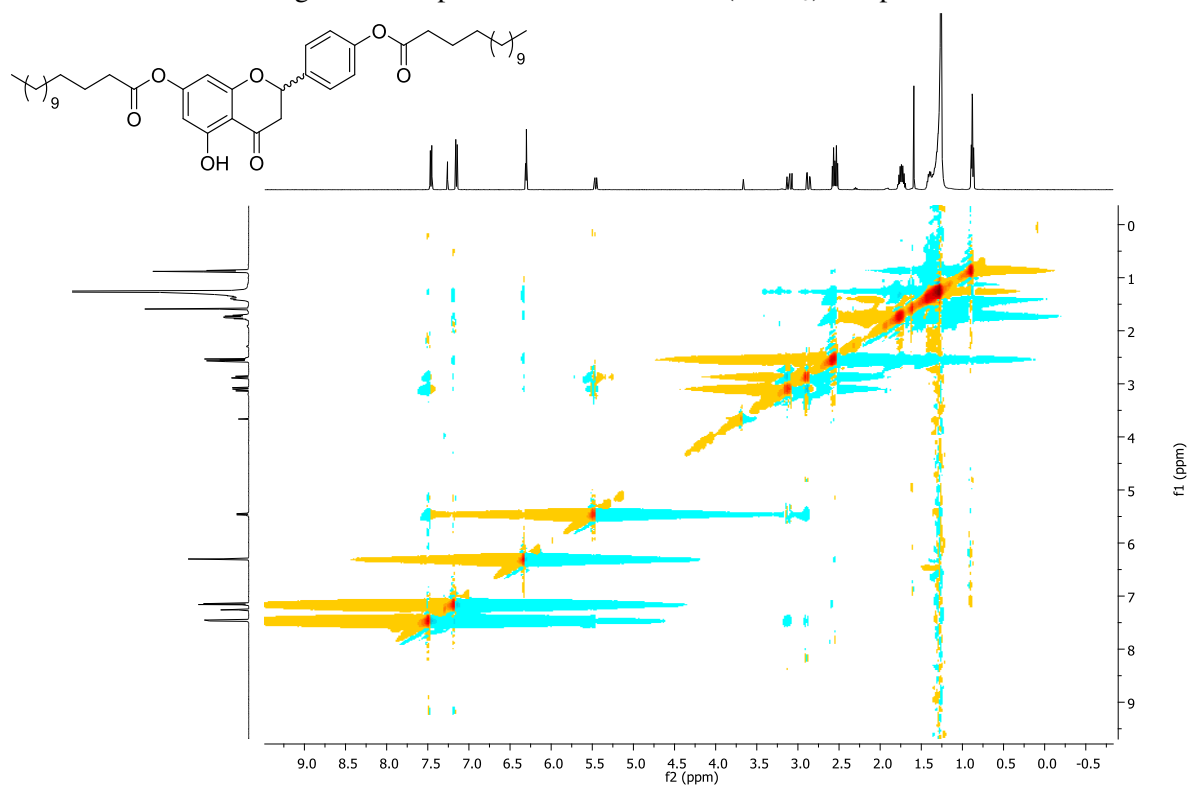
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 76. Mapa de contorno HSQC (CDCl₃) composto **11**.

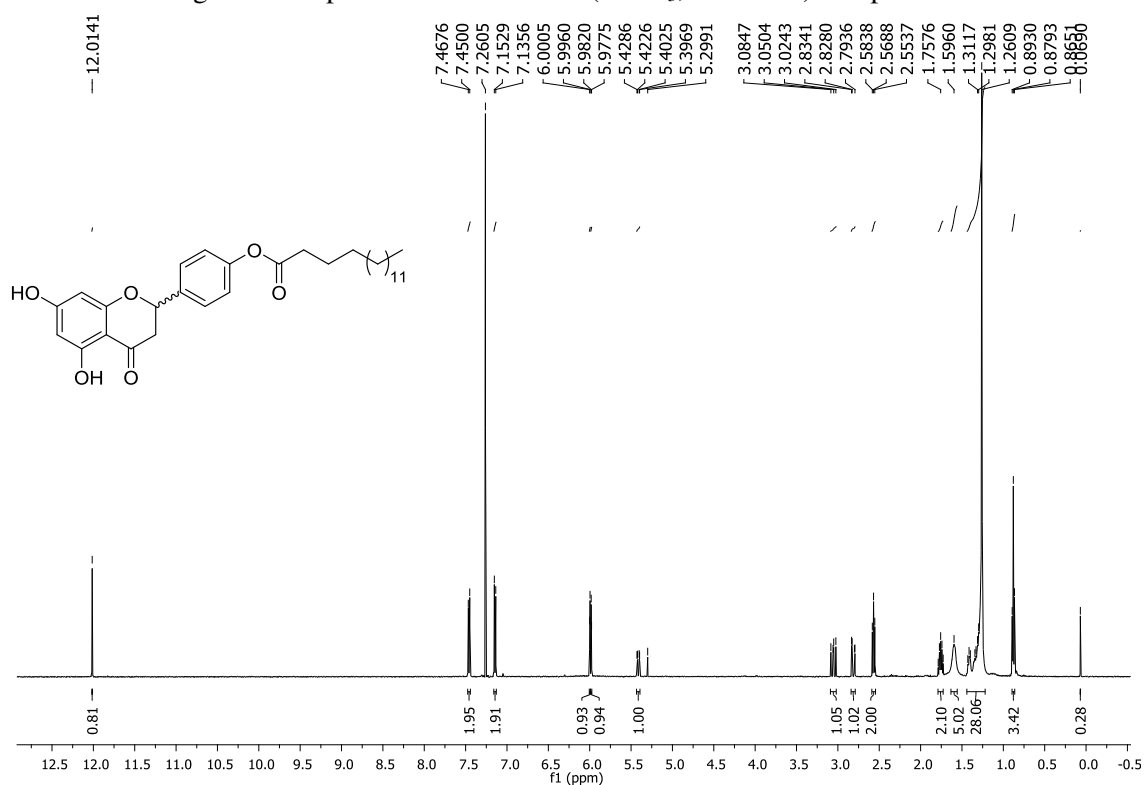
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 77. Mapa de contorno HMBC (CDCl_3) composto **11**.

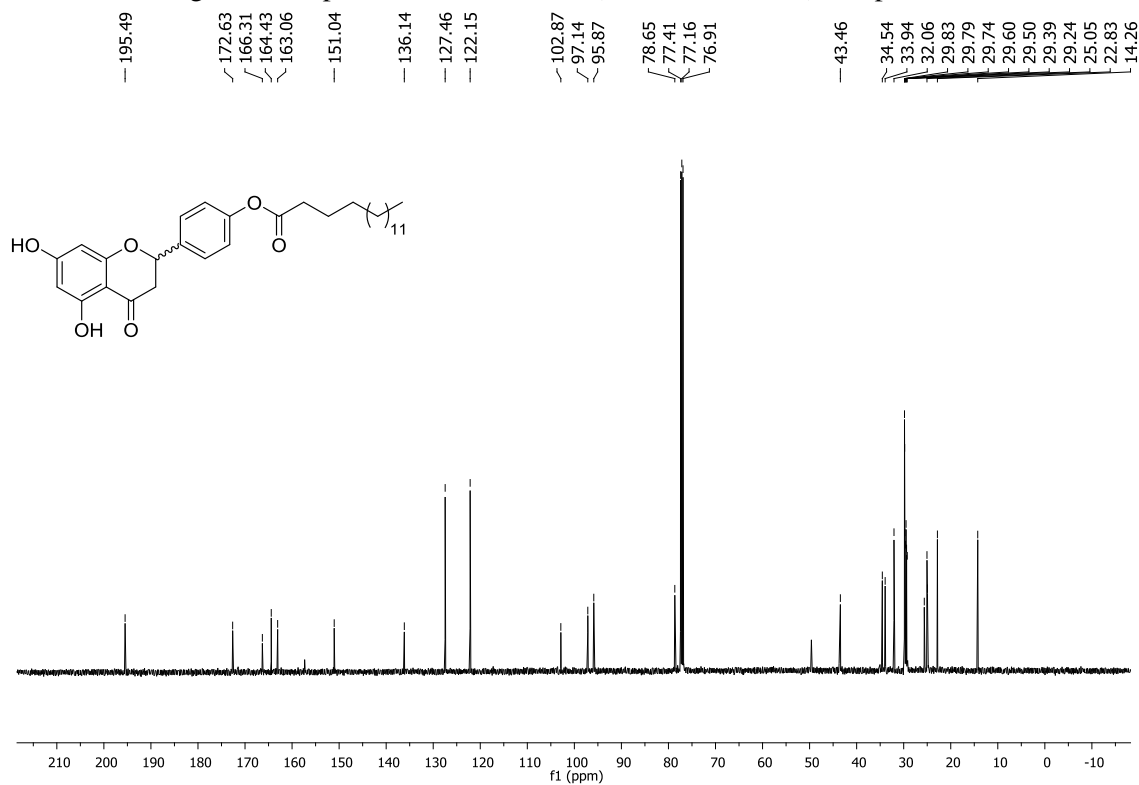
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 78. Mapa de contorno NOESY (CDCl_3) composto **11**.

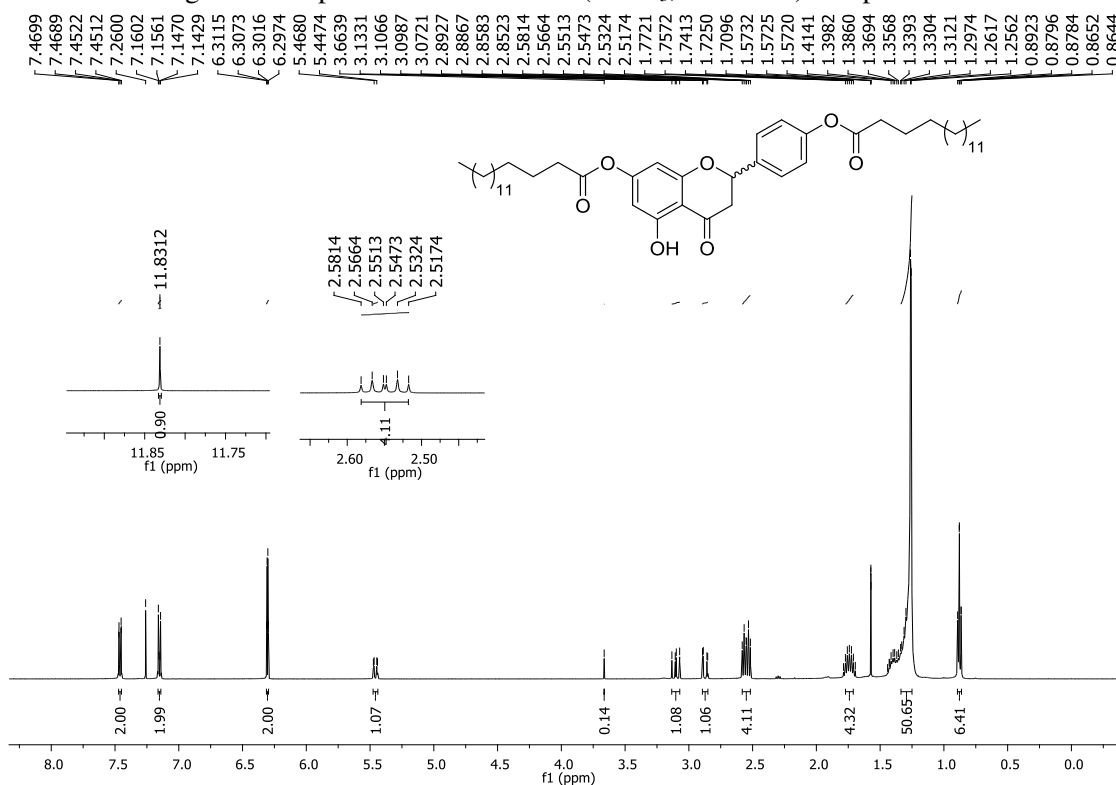
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **12**.

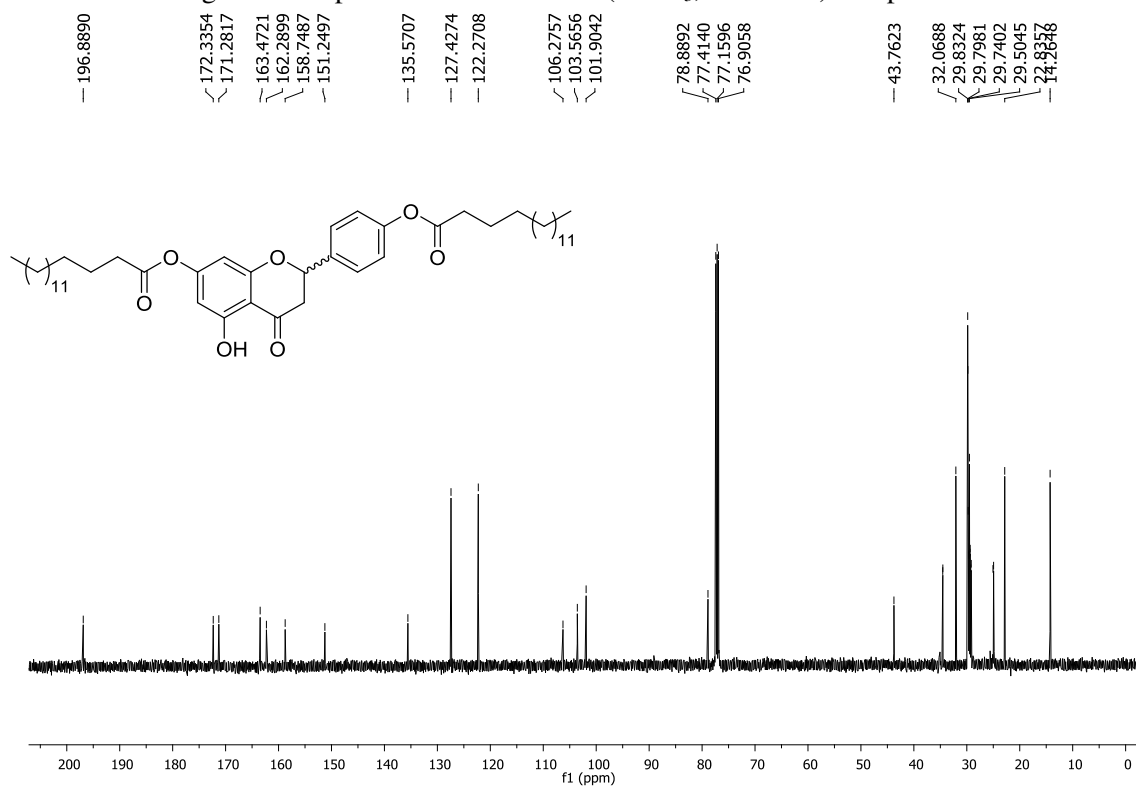
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **12**.

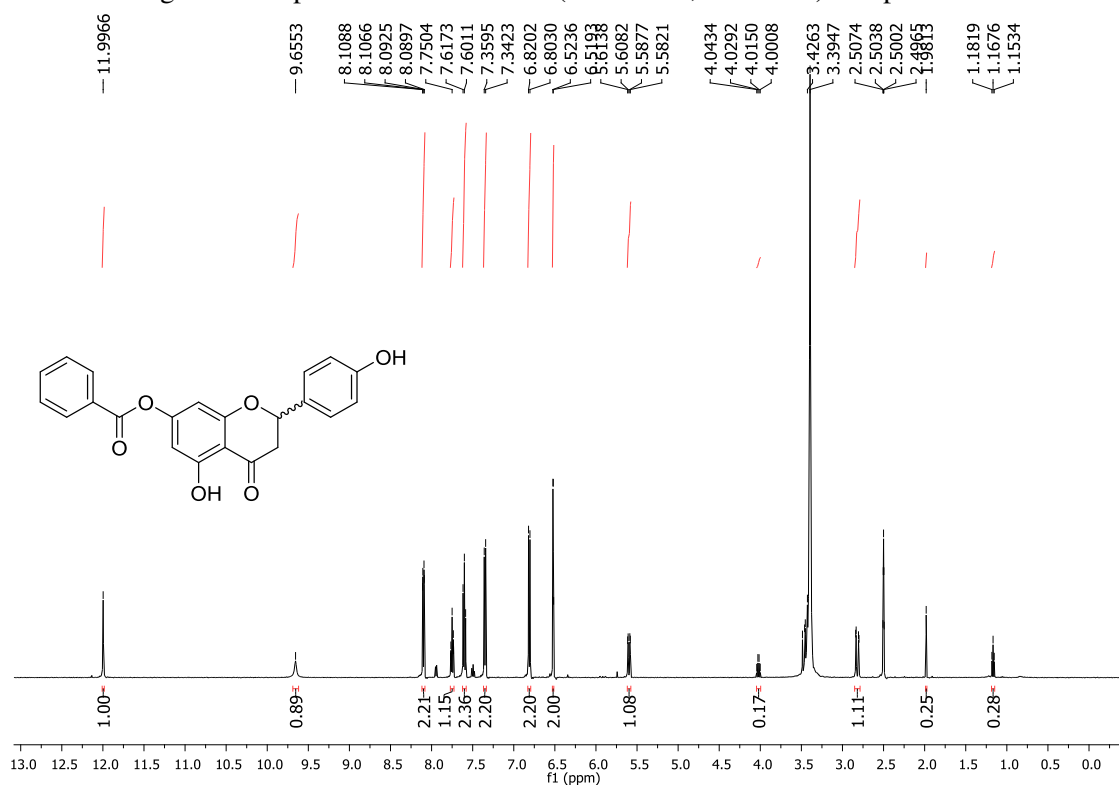
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 81. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **13**.

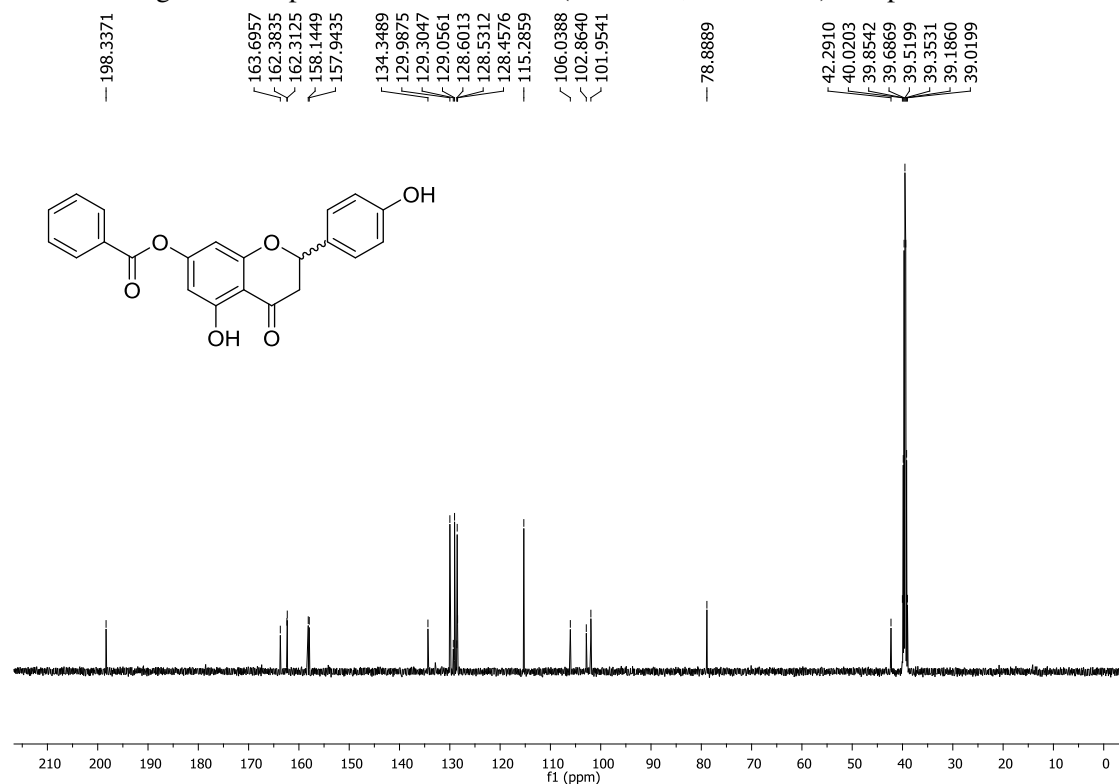
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **13**.

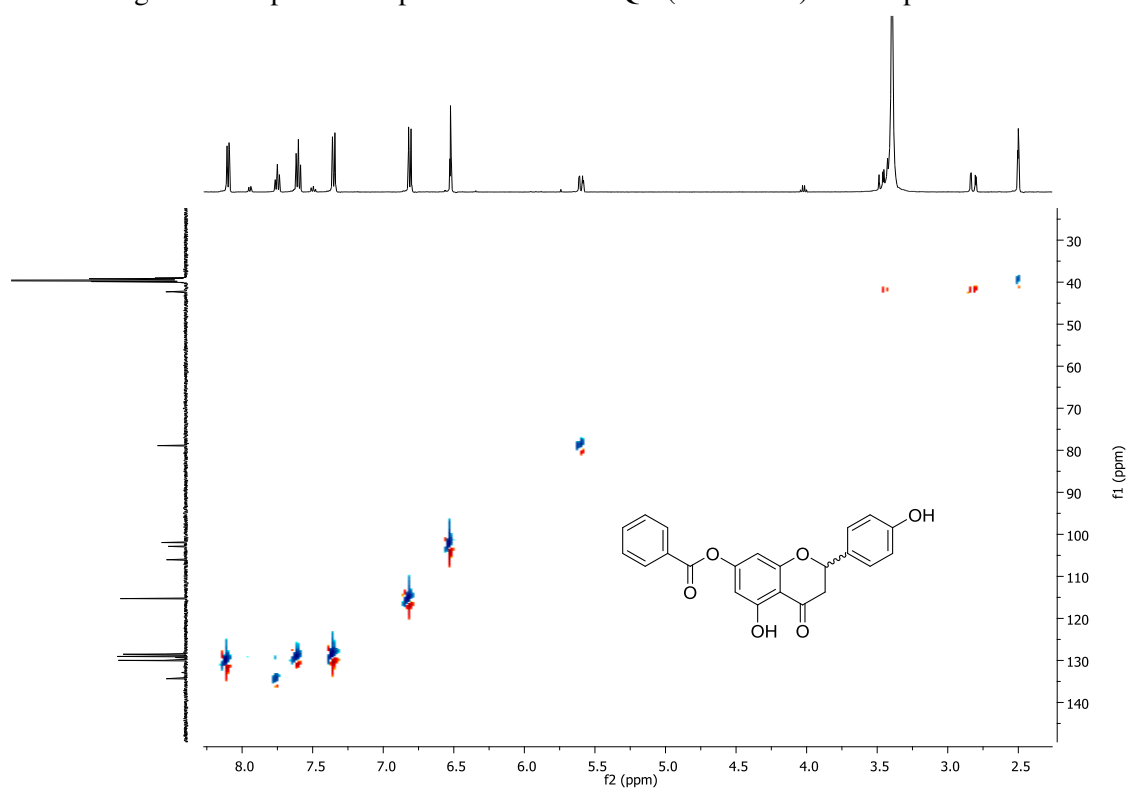
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 83. Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) composto **15a**.

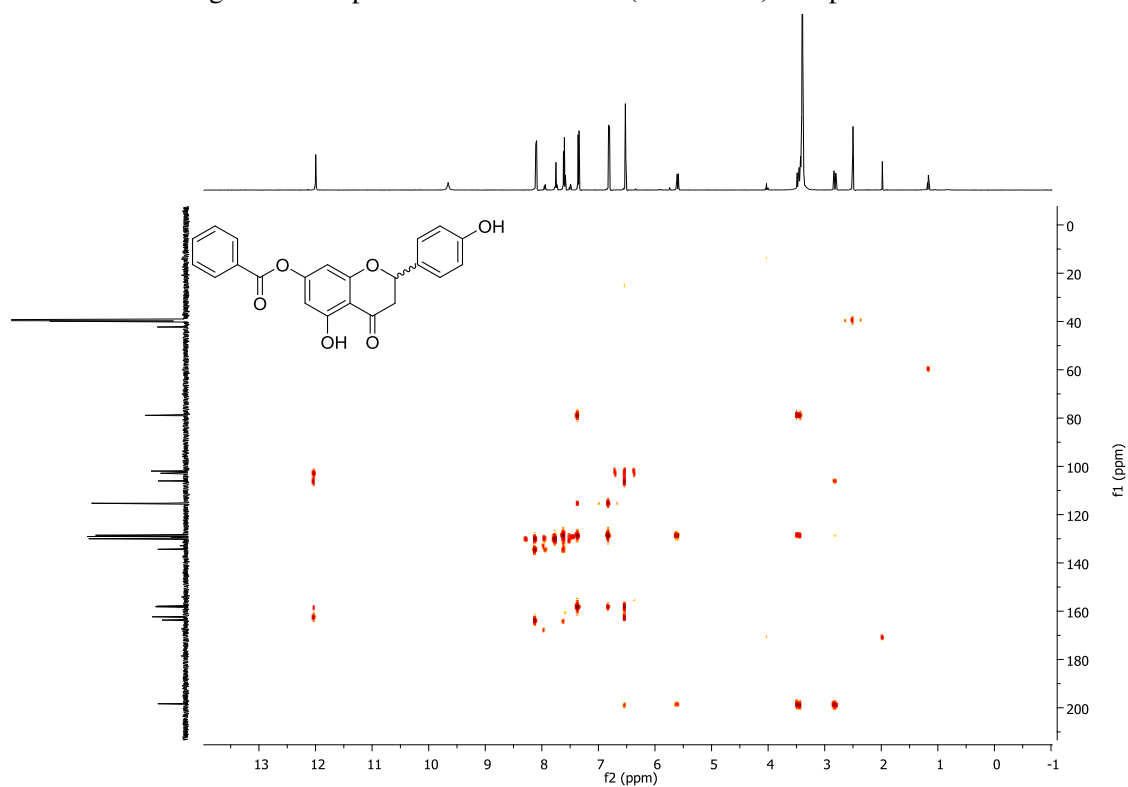
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) composto **15a**.

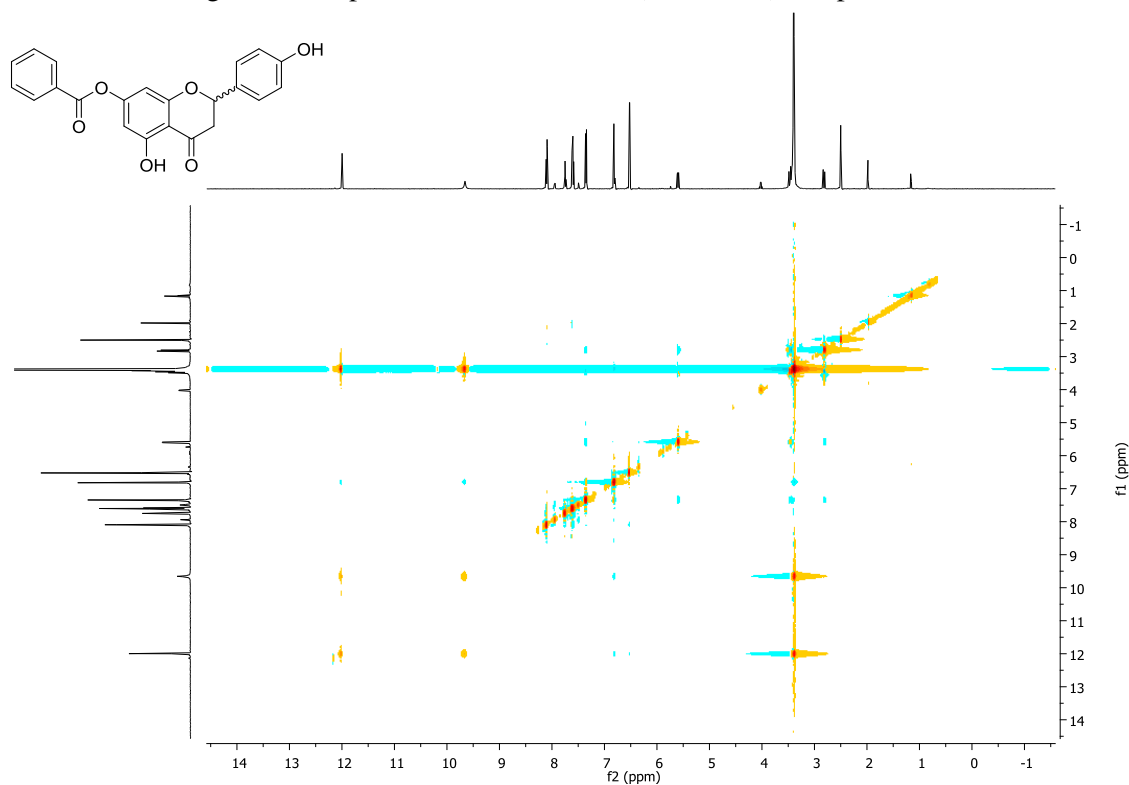
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 85. Expansão Mapa de contorno HSQC (DMSO-*d*₆) do composto **15a**.

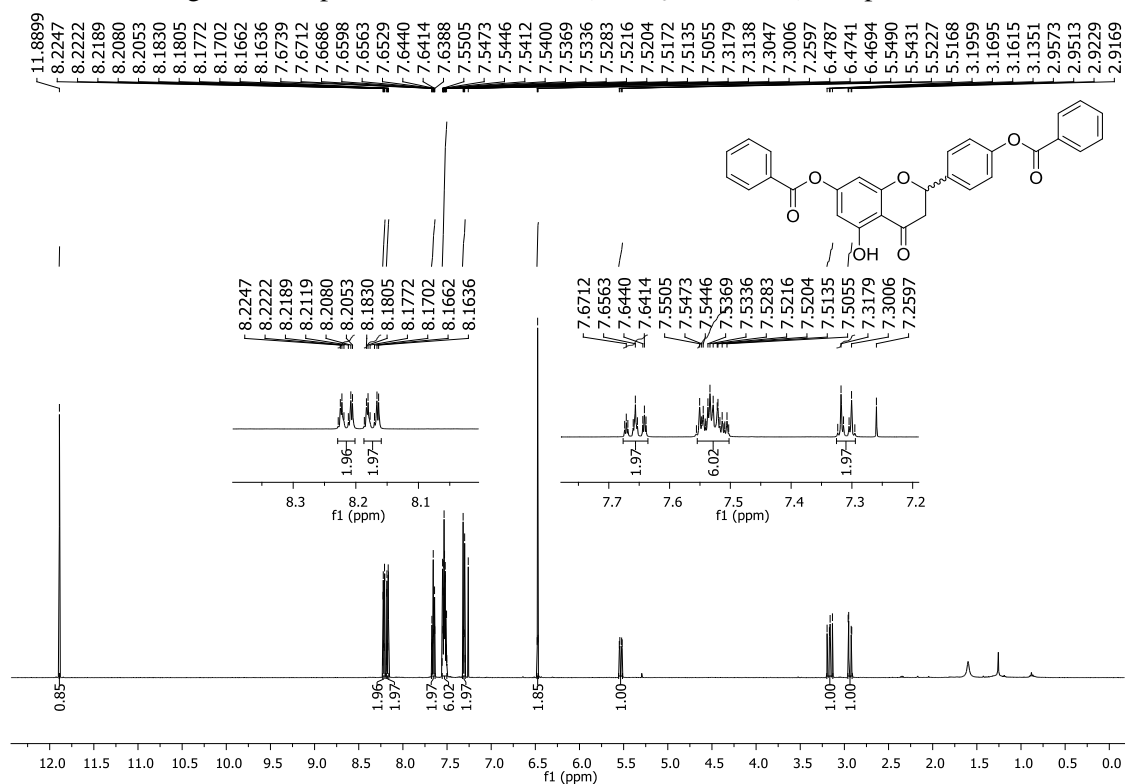
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 86. Mapa de contorno HMBC (DMSO-*d*₆) composto **15a**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

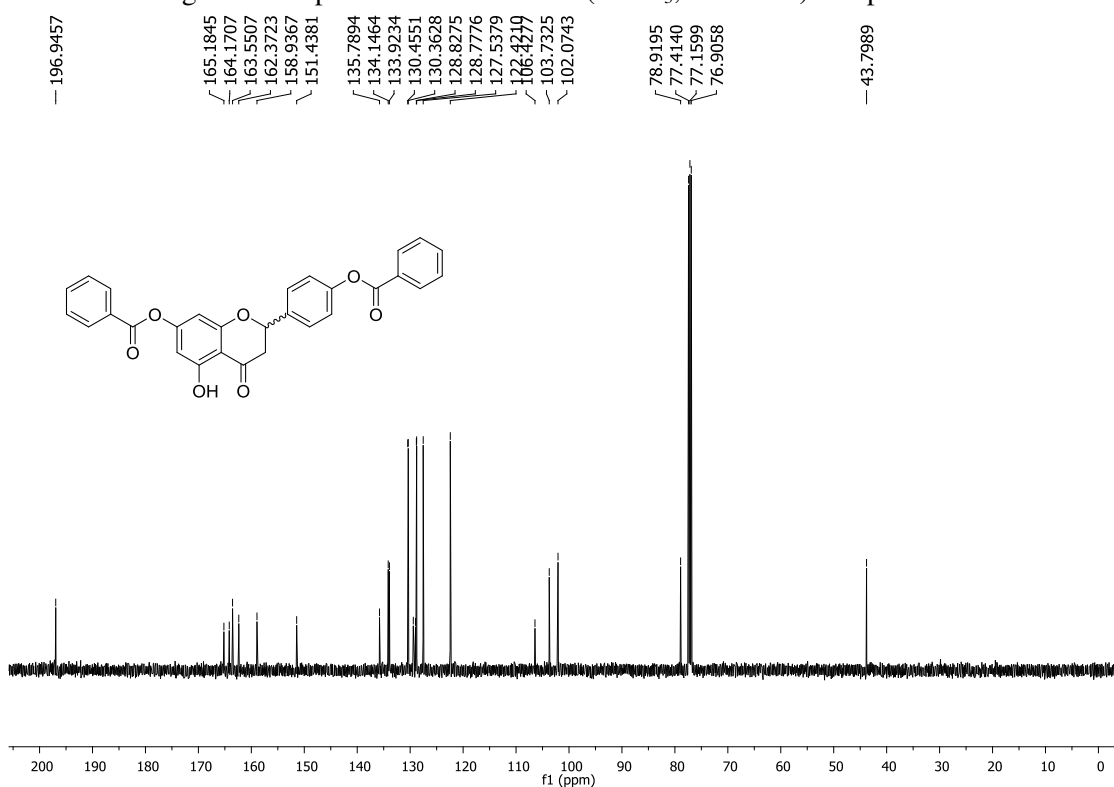
Figura 87. Mapa de contorno NOESY (DMSO-*d*₆) composto **15a**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 88. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) composto **15**.

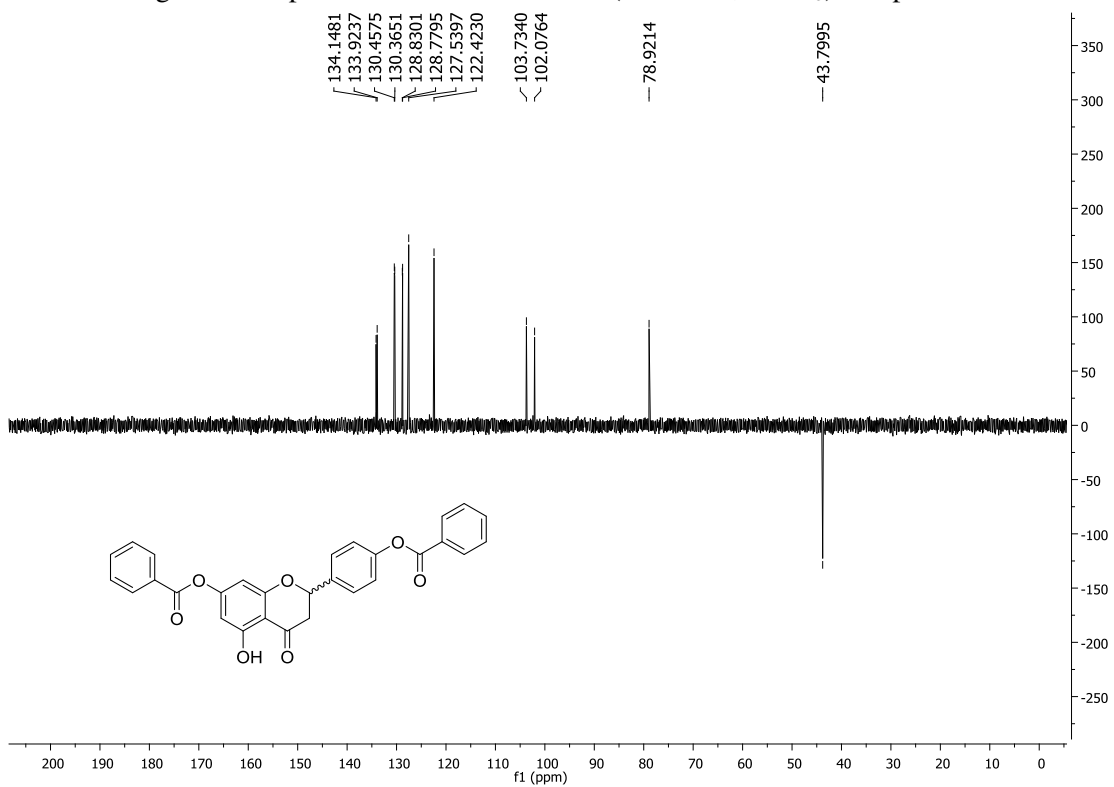
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **15**.

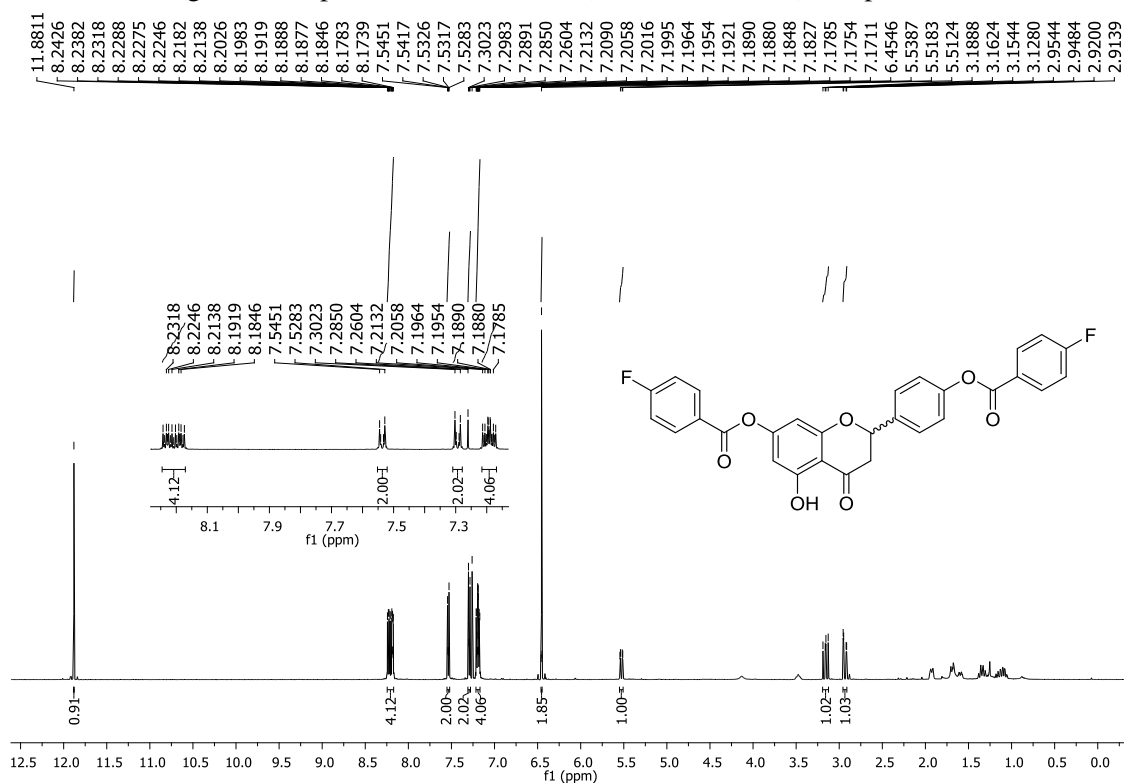


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

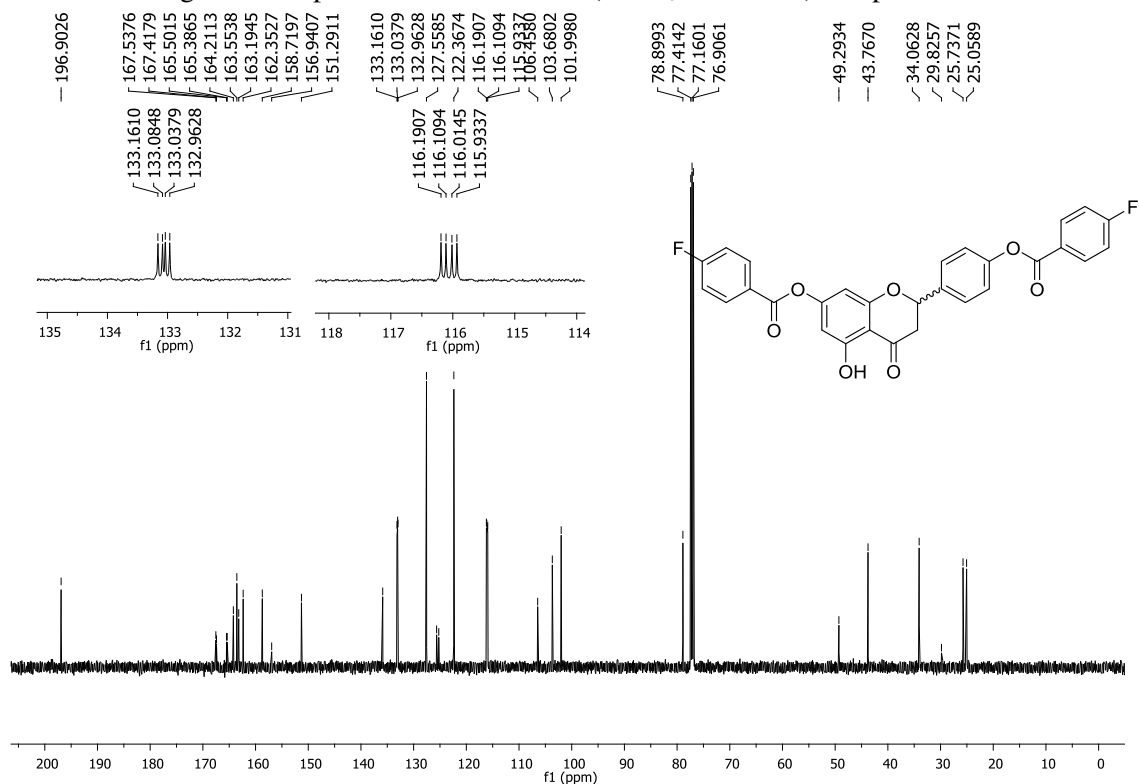
Figura 90. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) composto **15**.



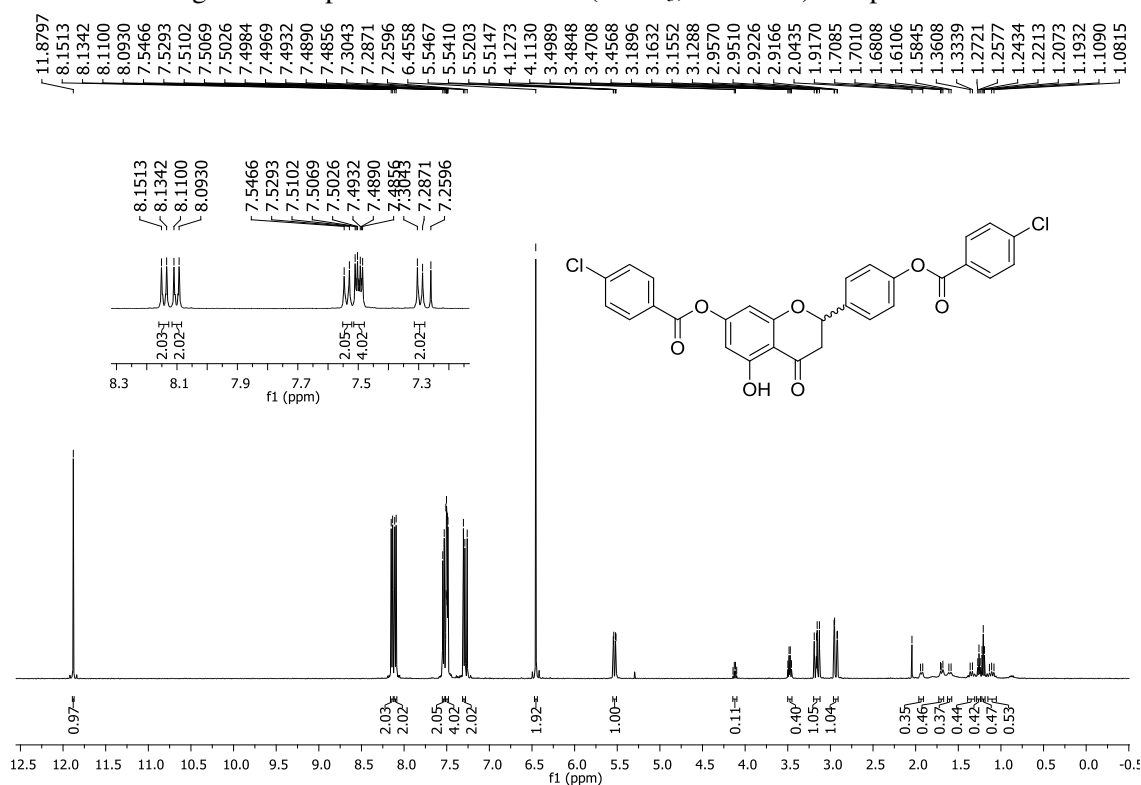
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 91. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **17**.

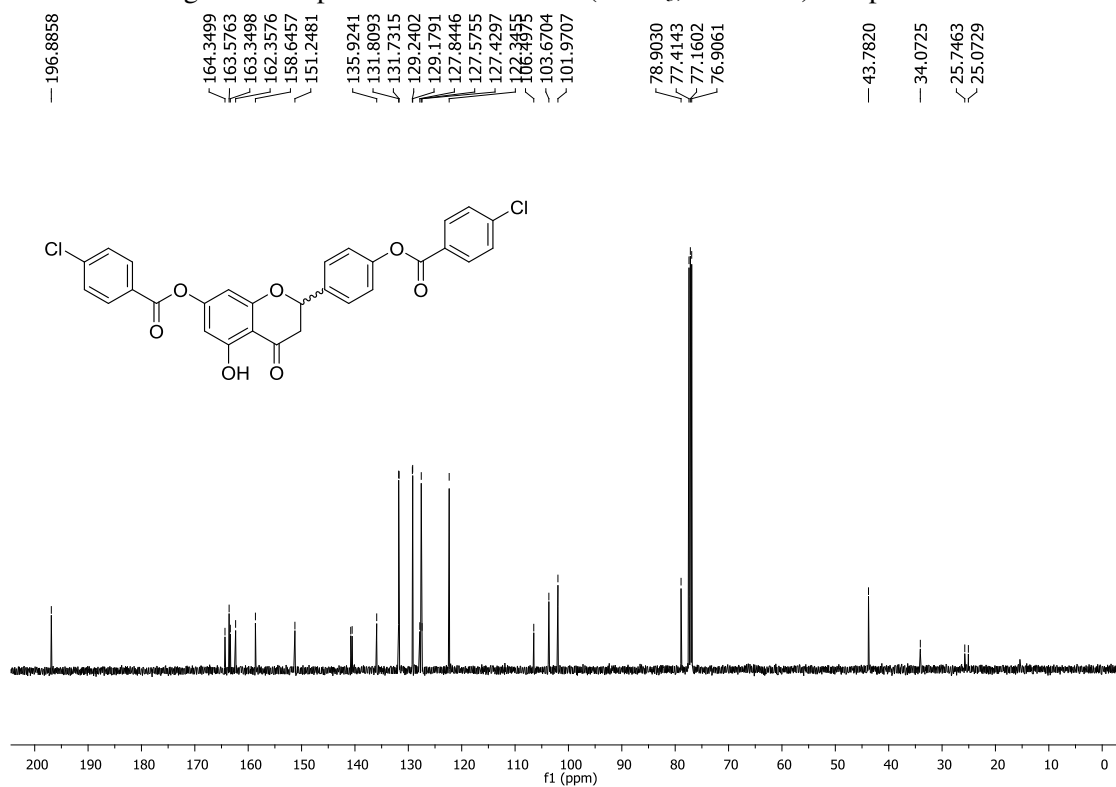
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **17**.

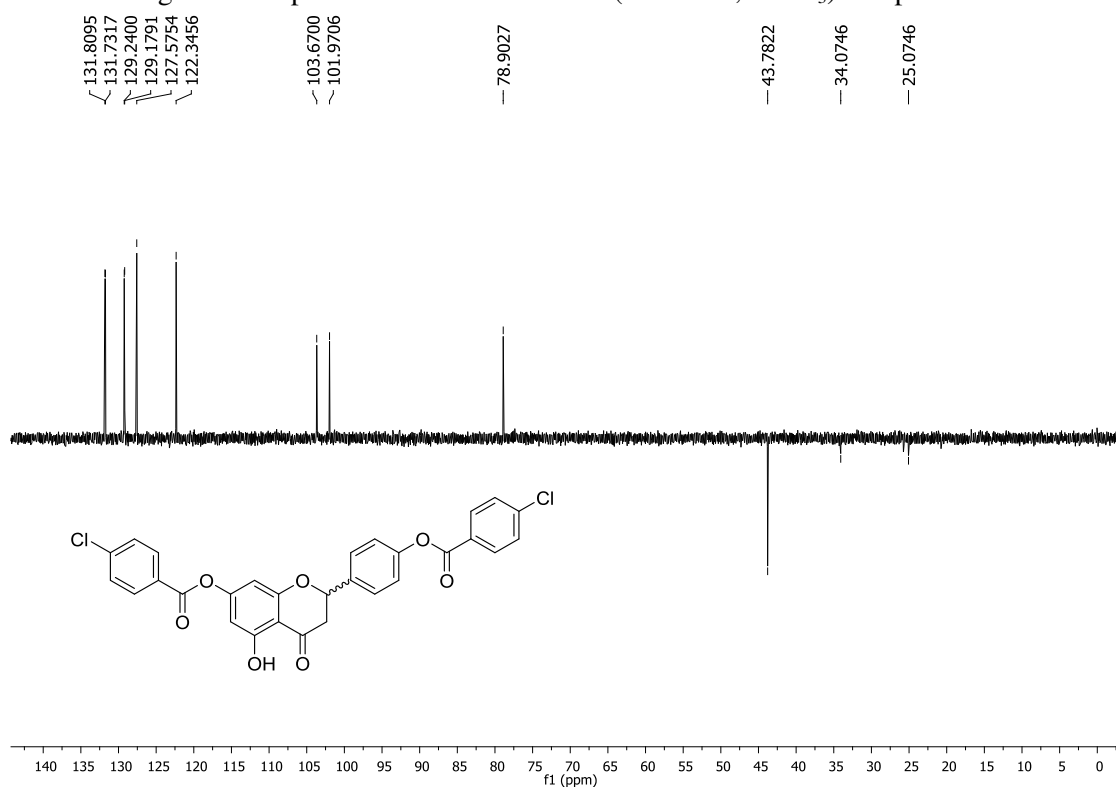
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 93. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **19**.

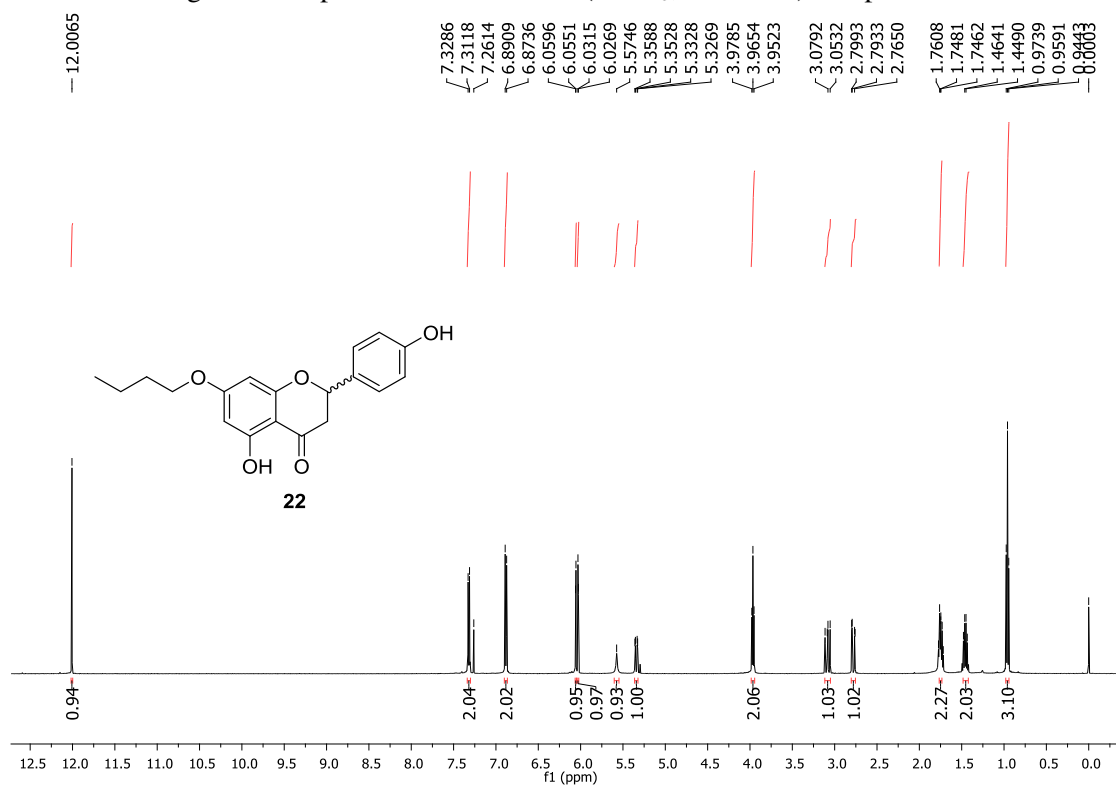
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **19**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

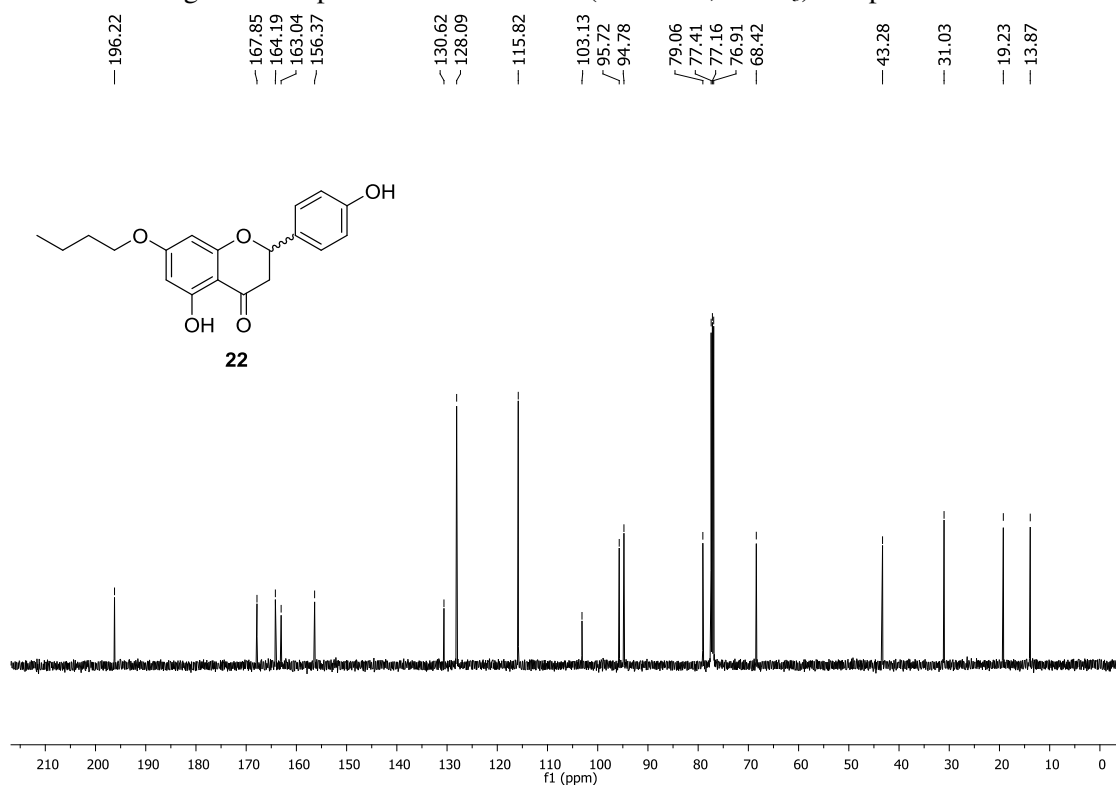
Figura 95. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl₃) composto **19**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 96. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) composto **22**.

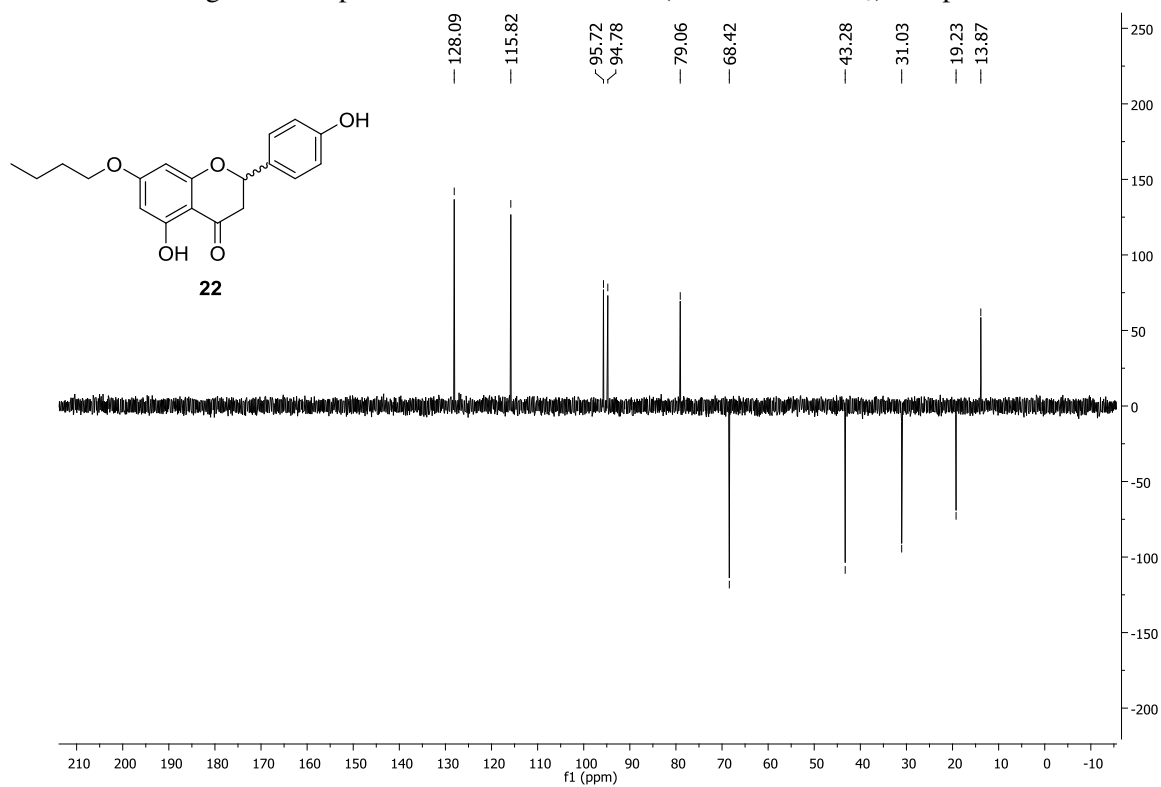
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 97. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **22**.

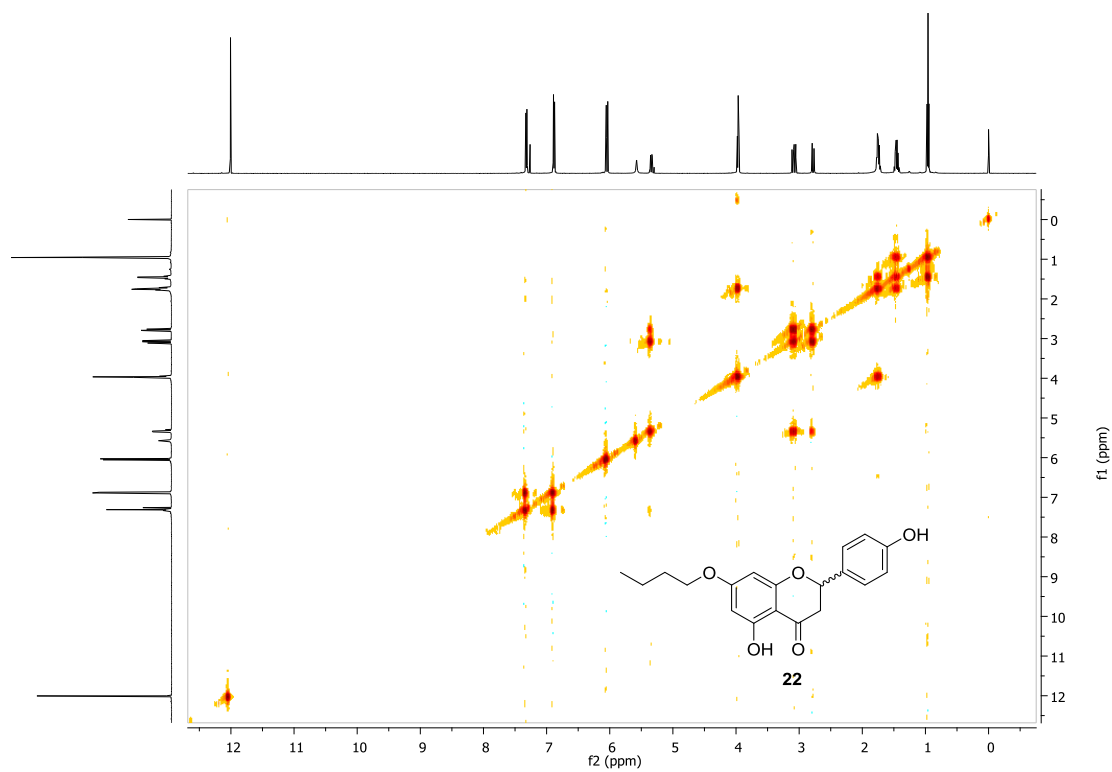


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

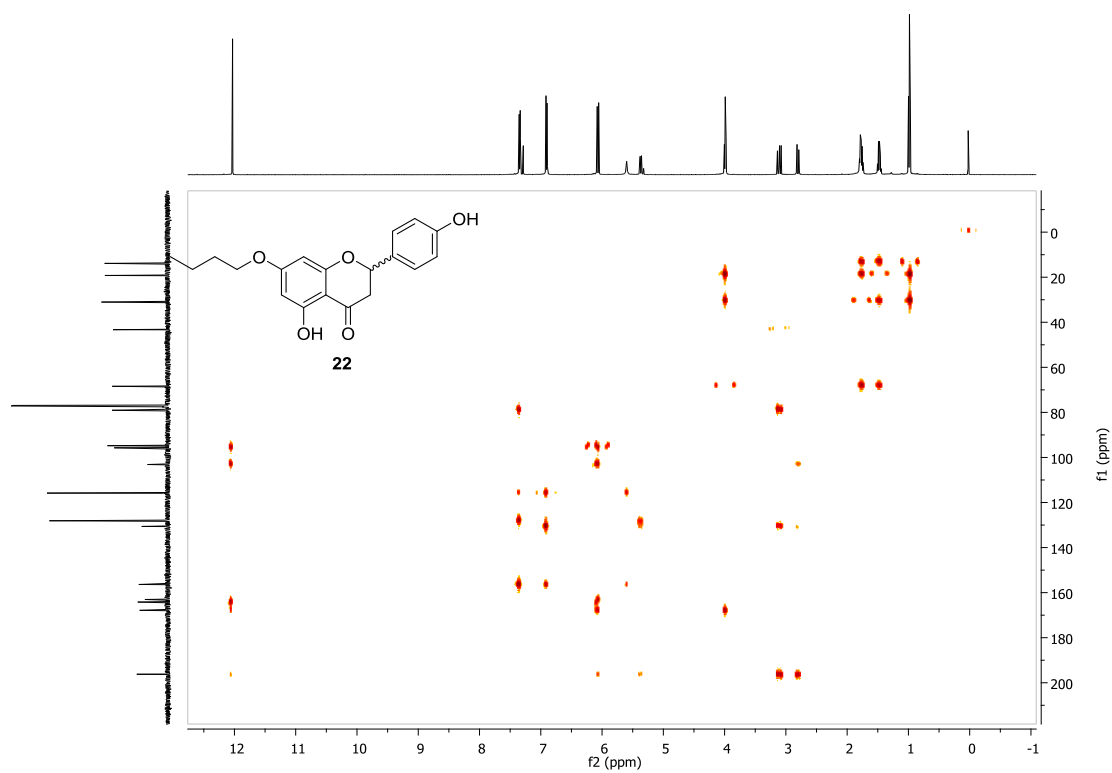
Figura 98. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) composto **22**.



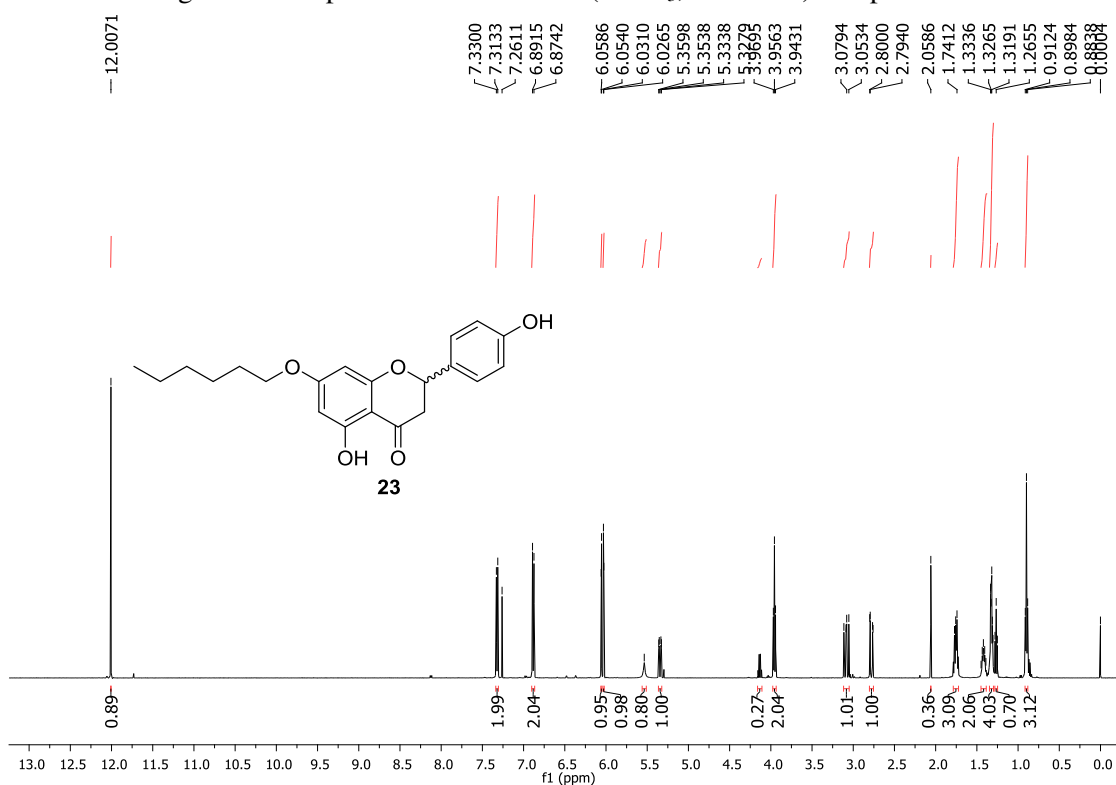
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 99. Mapa de contorno COSY (CDCl₃) composto **22**.

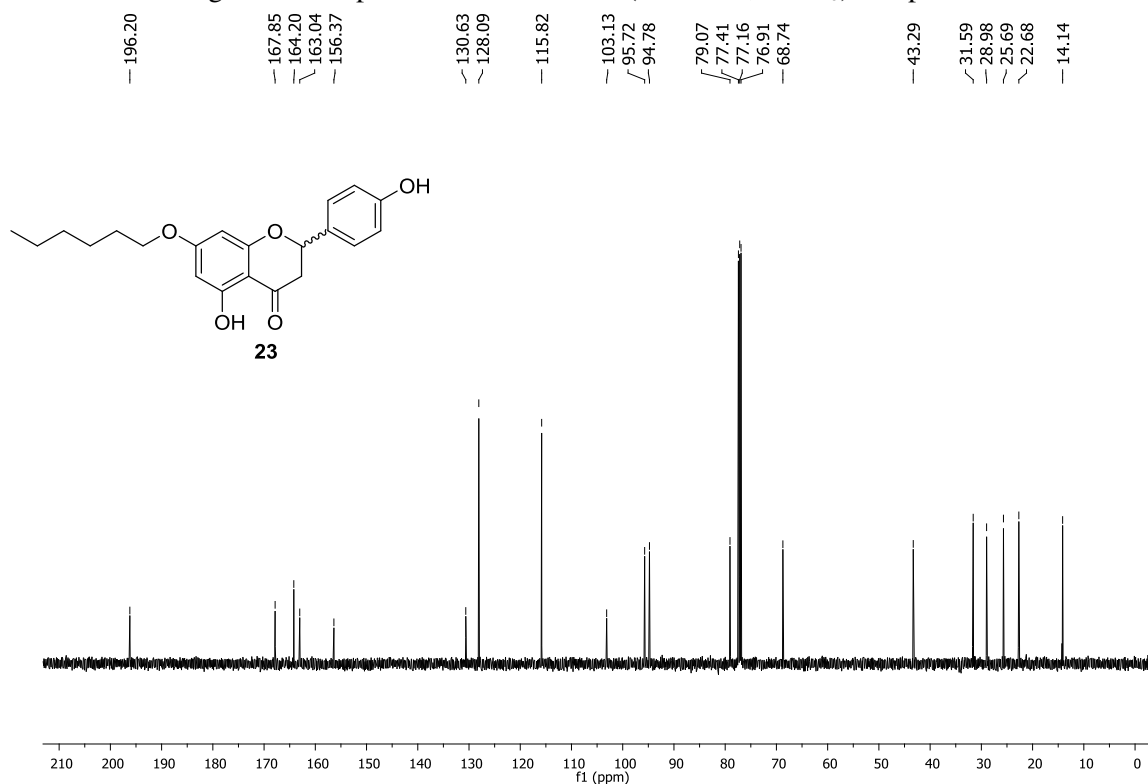
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 100. Mapa de contorno HMBC (CDCl₃) composto **22**.

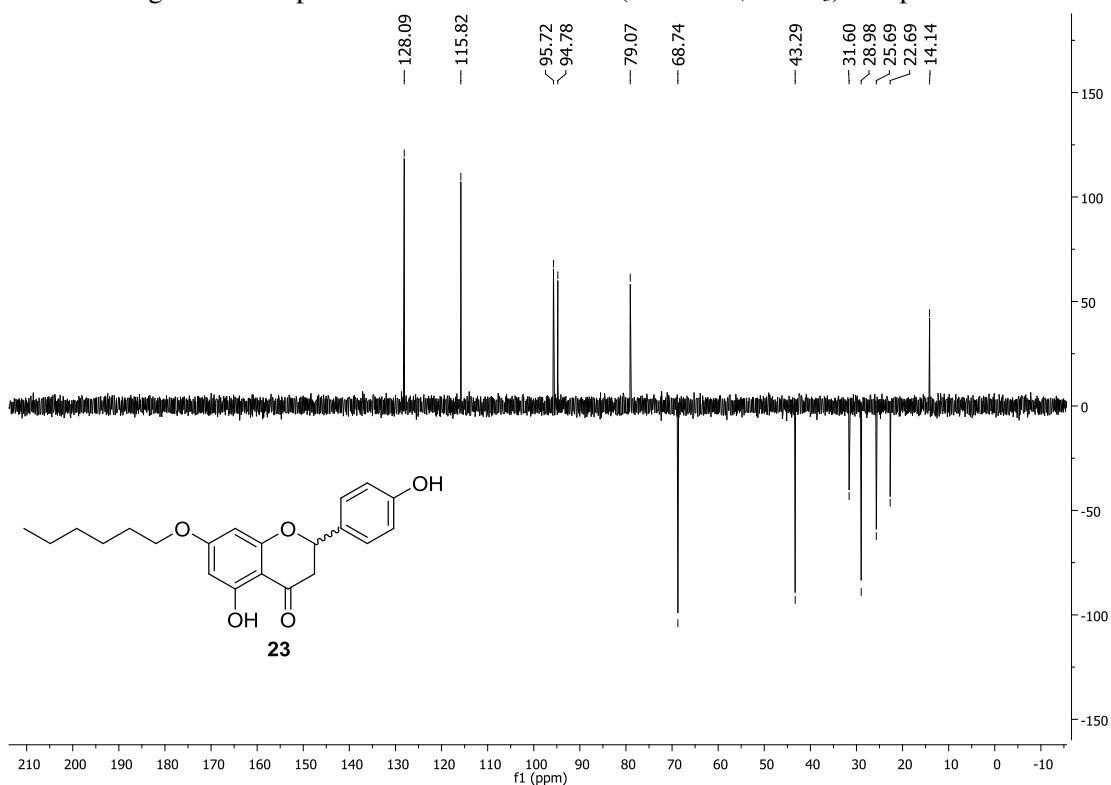
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **23**.

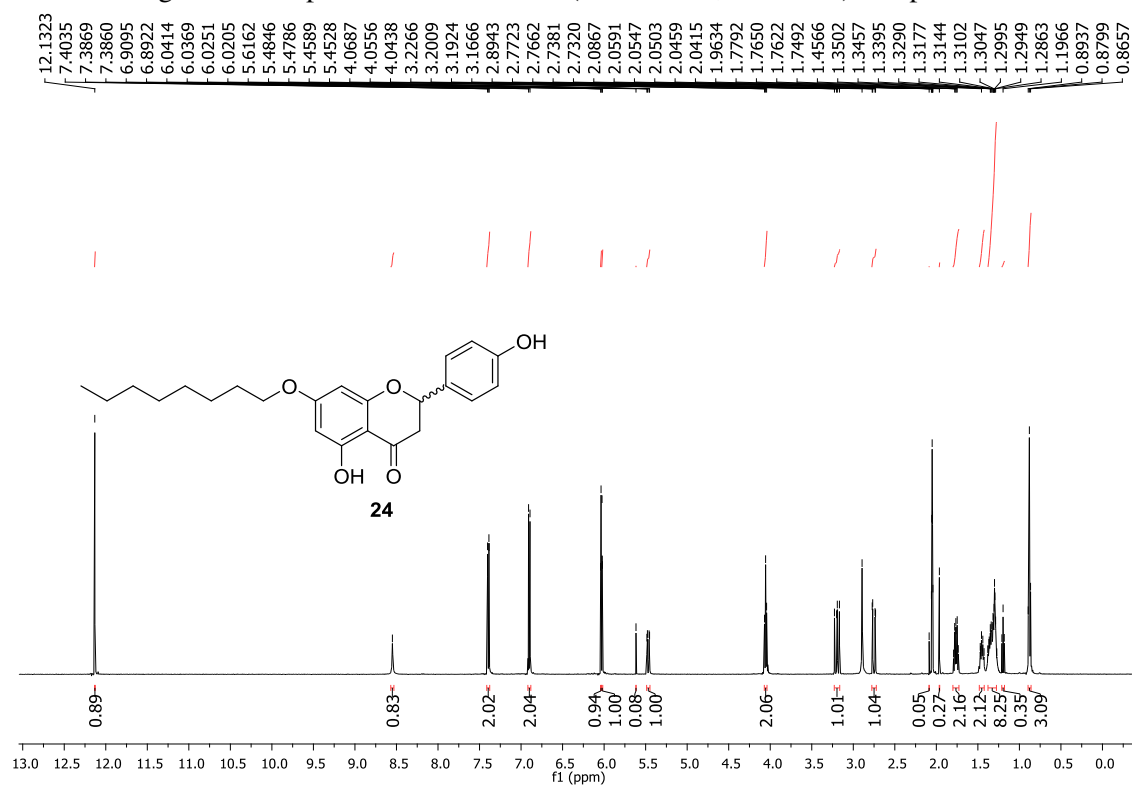
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **23**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

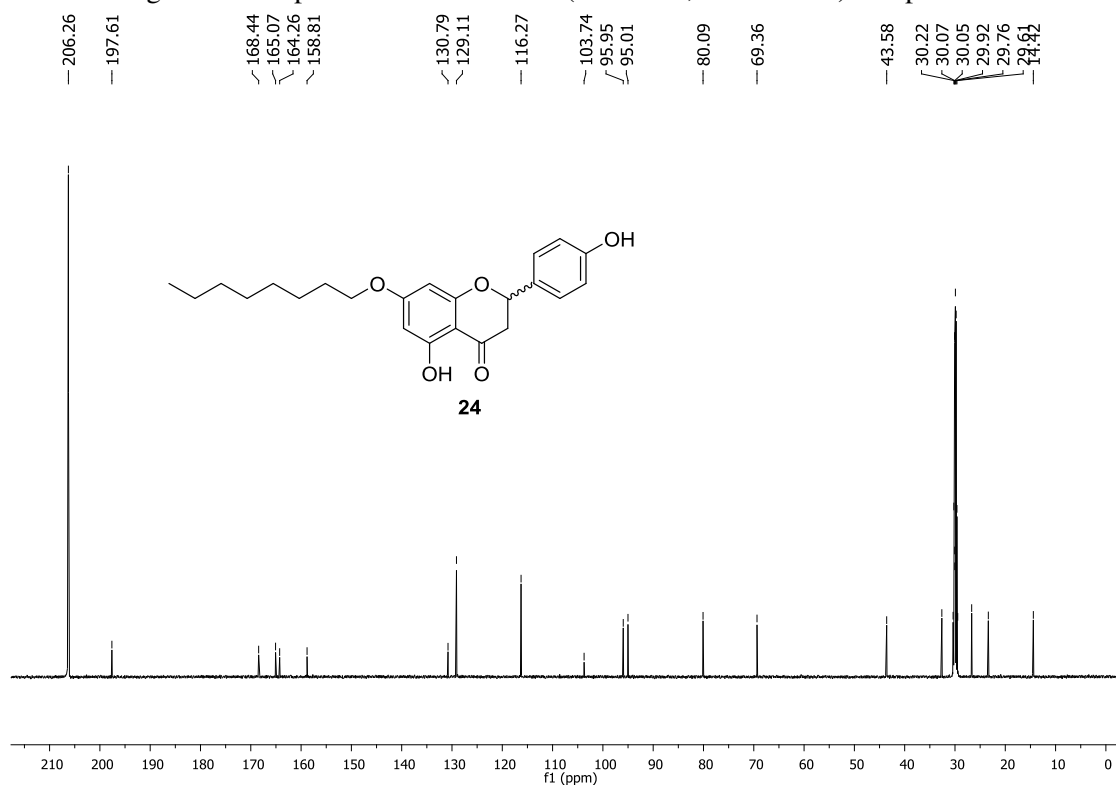
Figura 103. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl₃) composto **23**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 104. Espectro de RMN de ¹H (Acetona-*d*₆, 500 MHz) composto **24**.

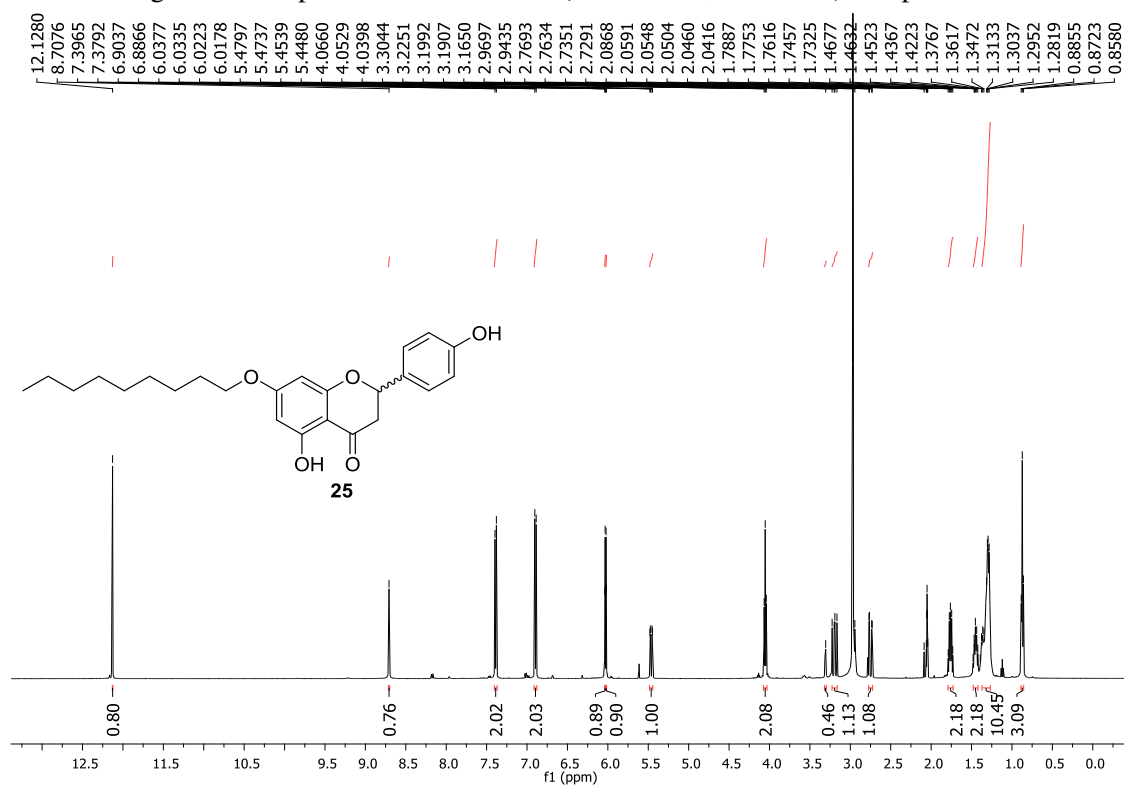
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 105. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetona- d_6) composto **24**.

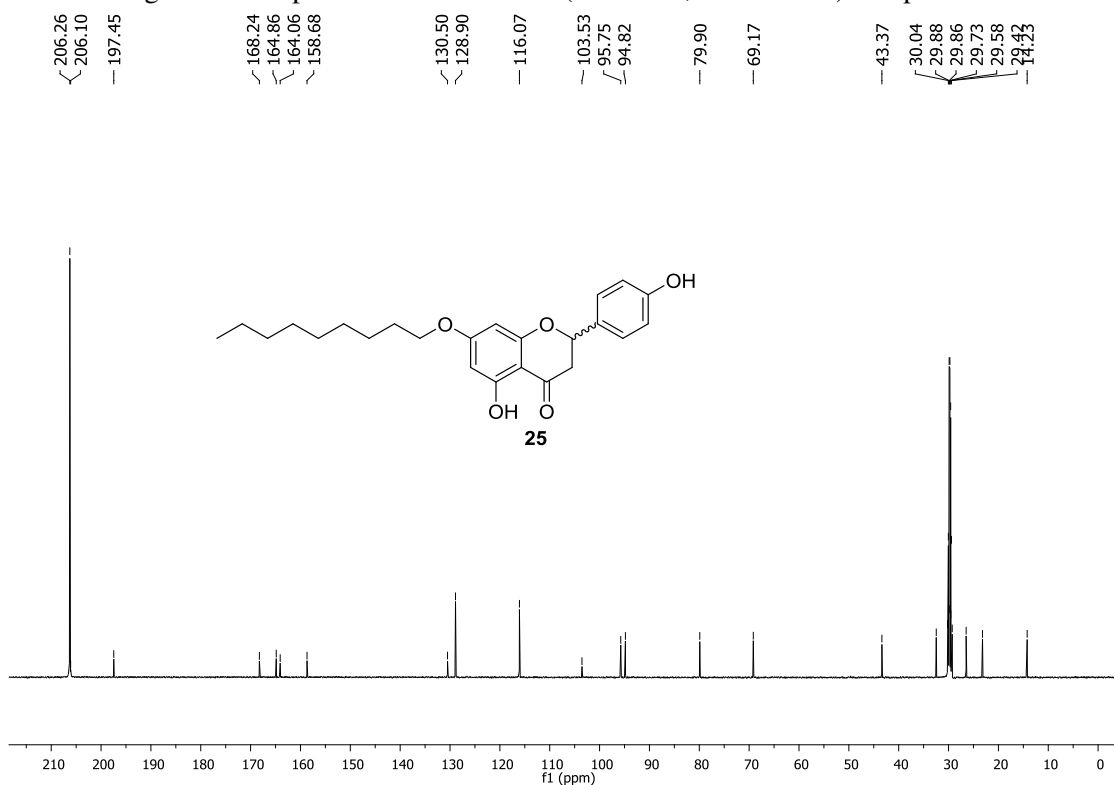


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

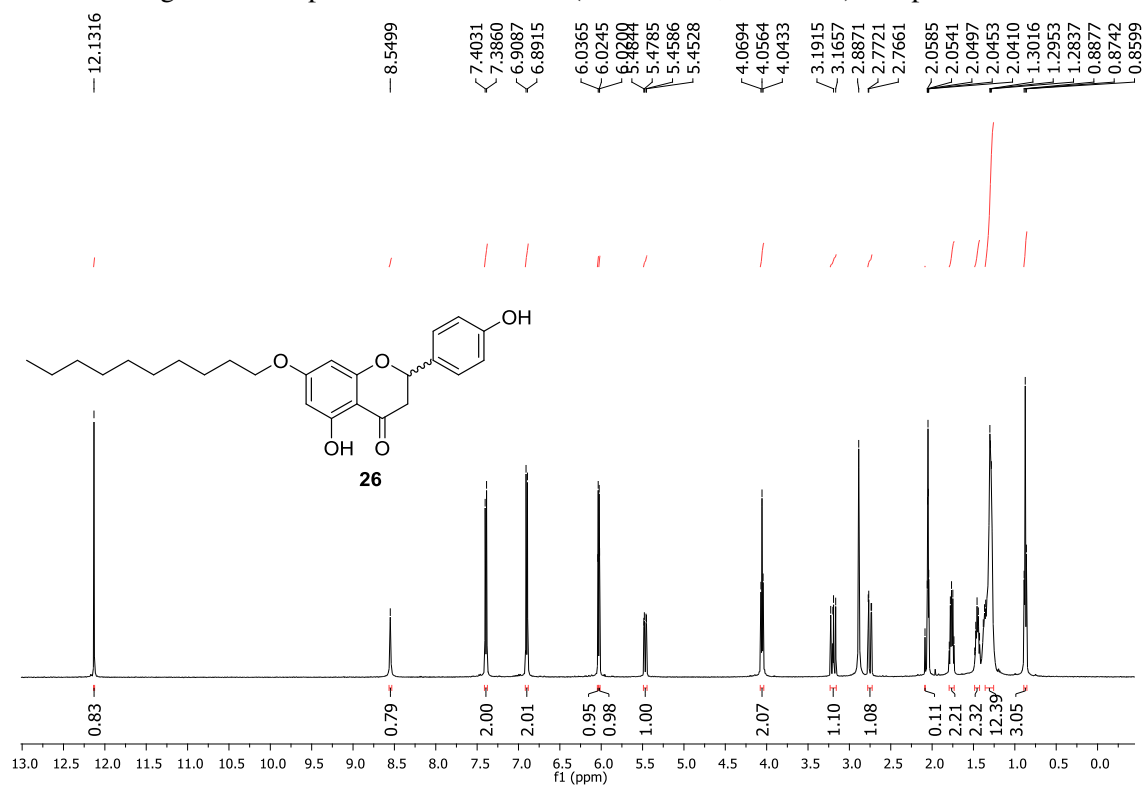
Figura 106. Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) composto **25**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

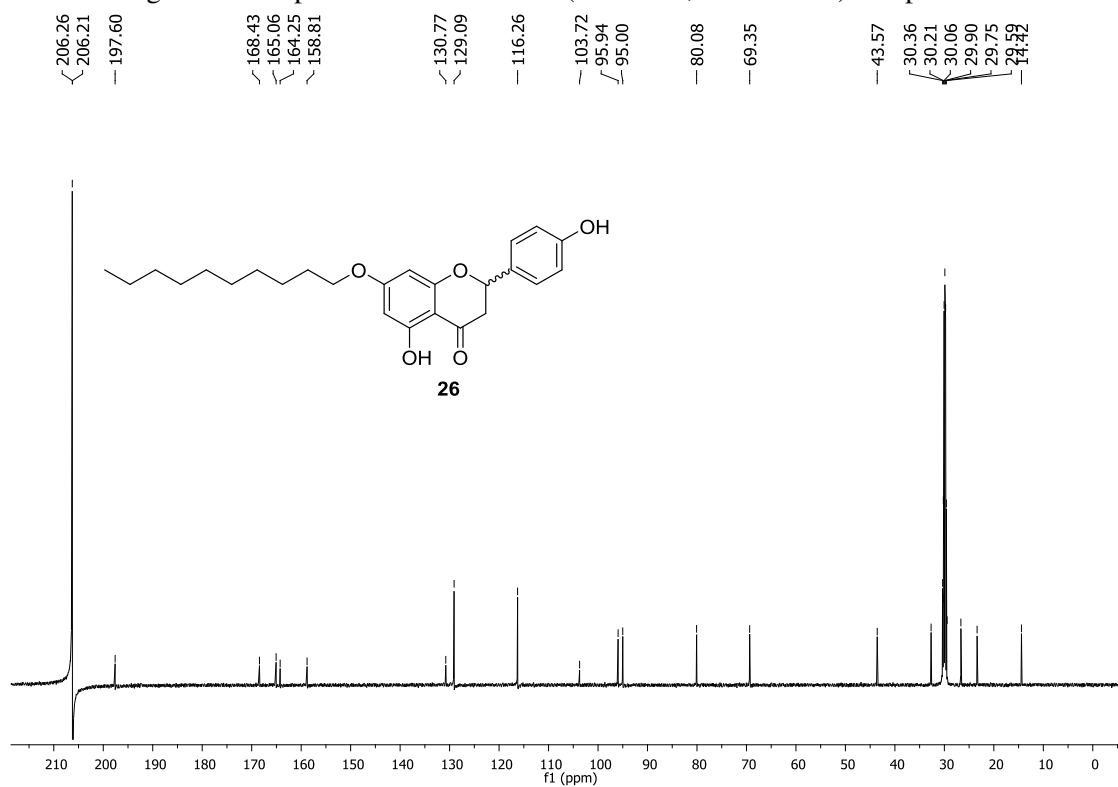
Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetona- d_6) composto **25**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 108. Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) composto **26**.

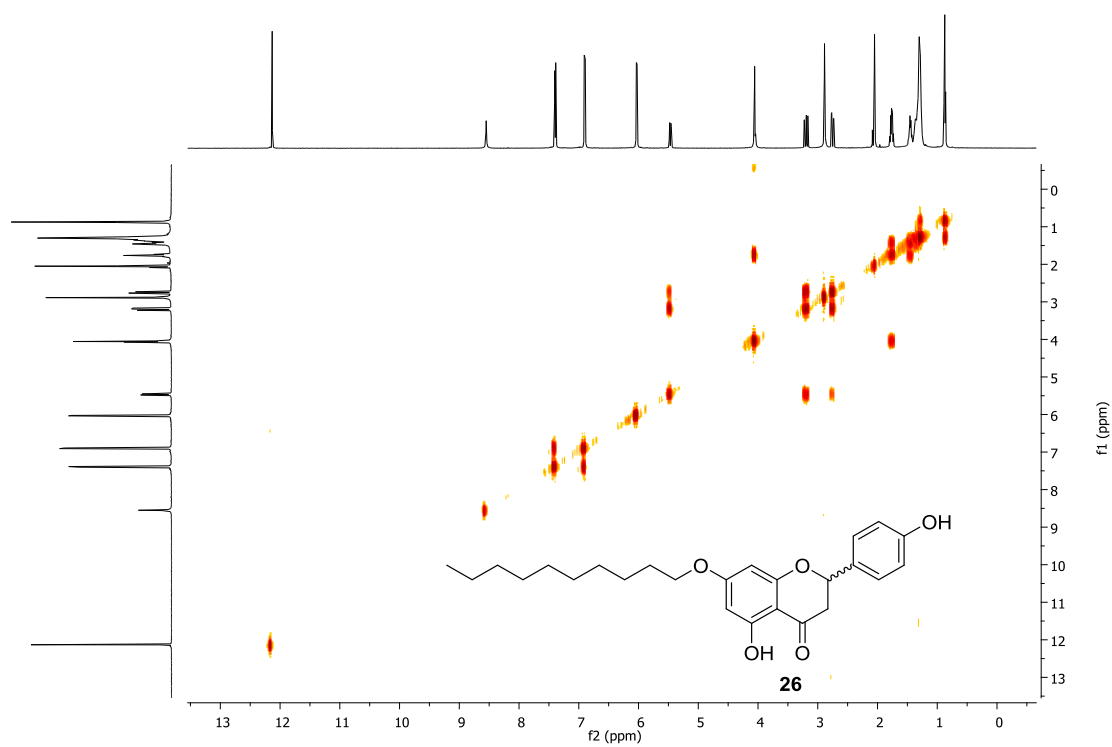
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 109. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetona- d_6) composto **26**.

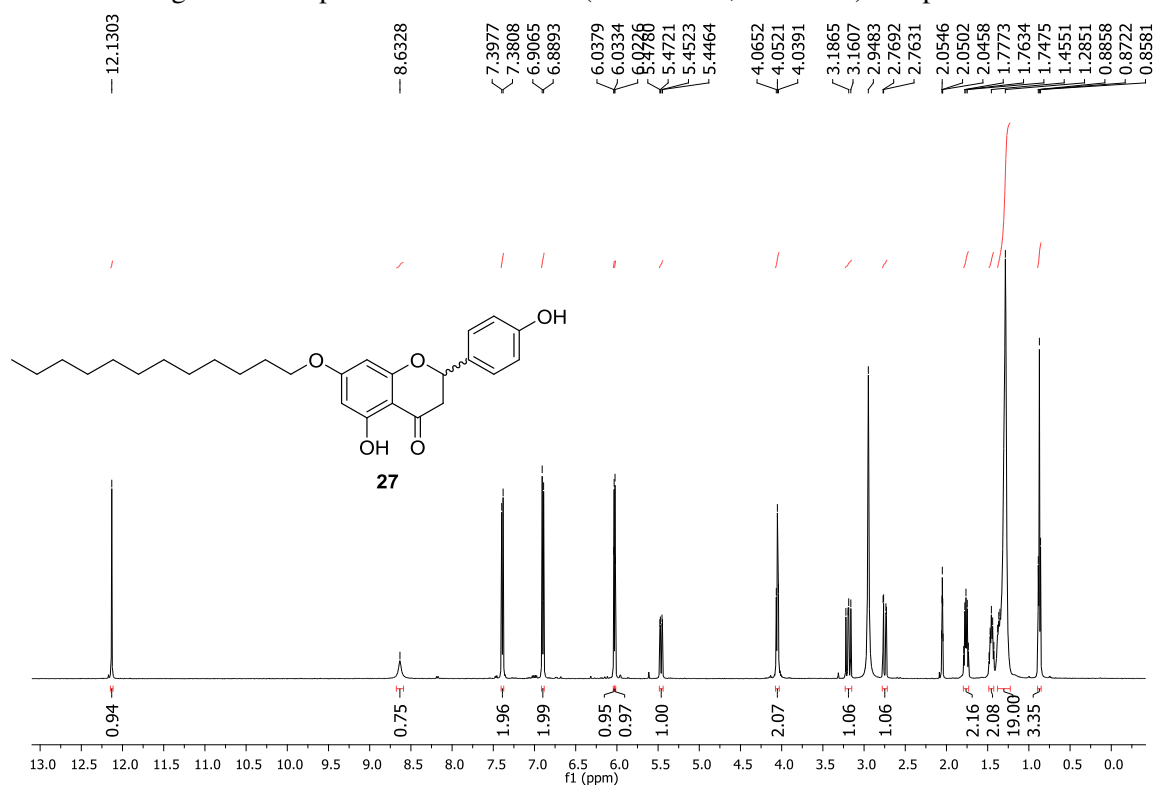


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

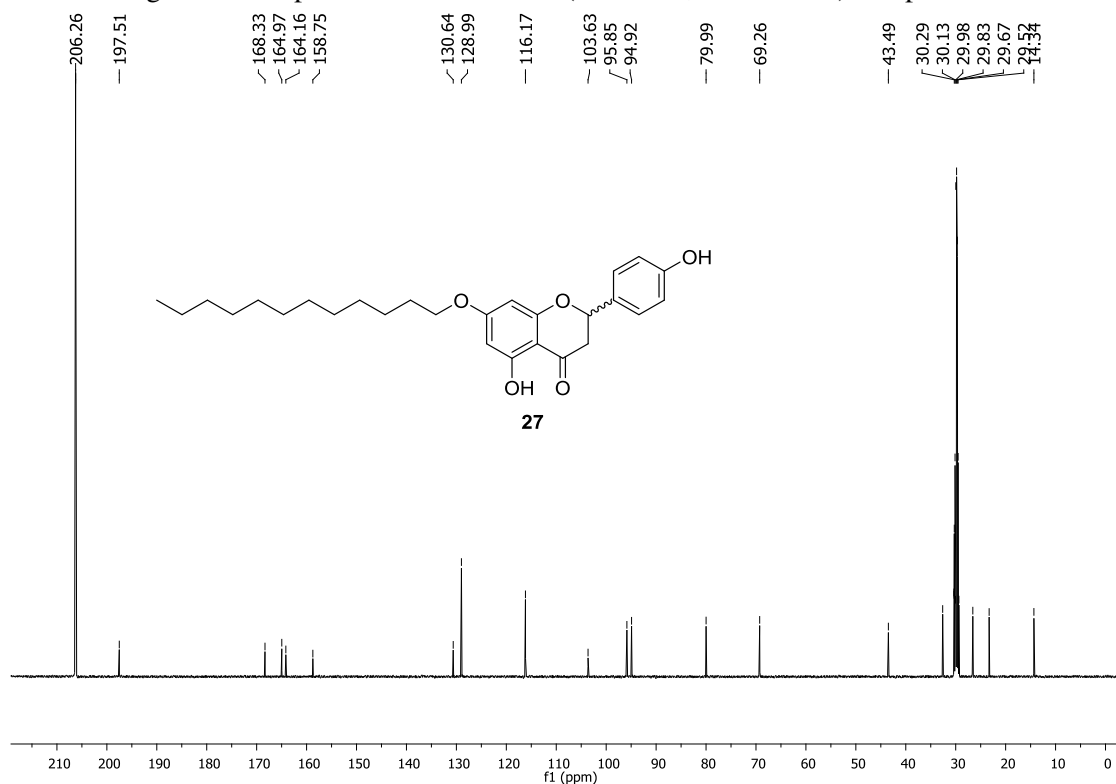
Figura 110. Mapa de contorno COSY (Acetona- d_6) composto **26**.



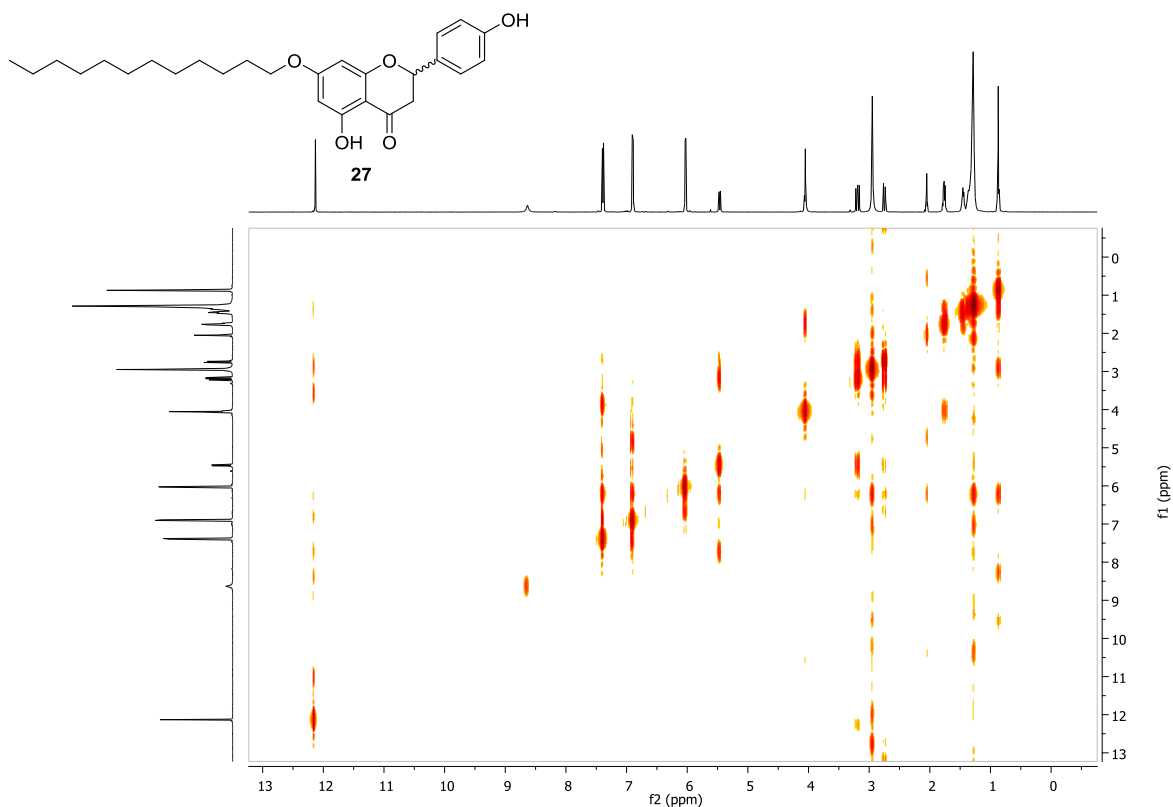
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 111. Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 , 500 MHz) composto **27**.

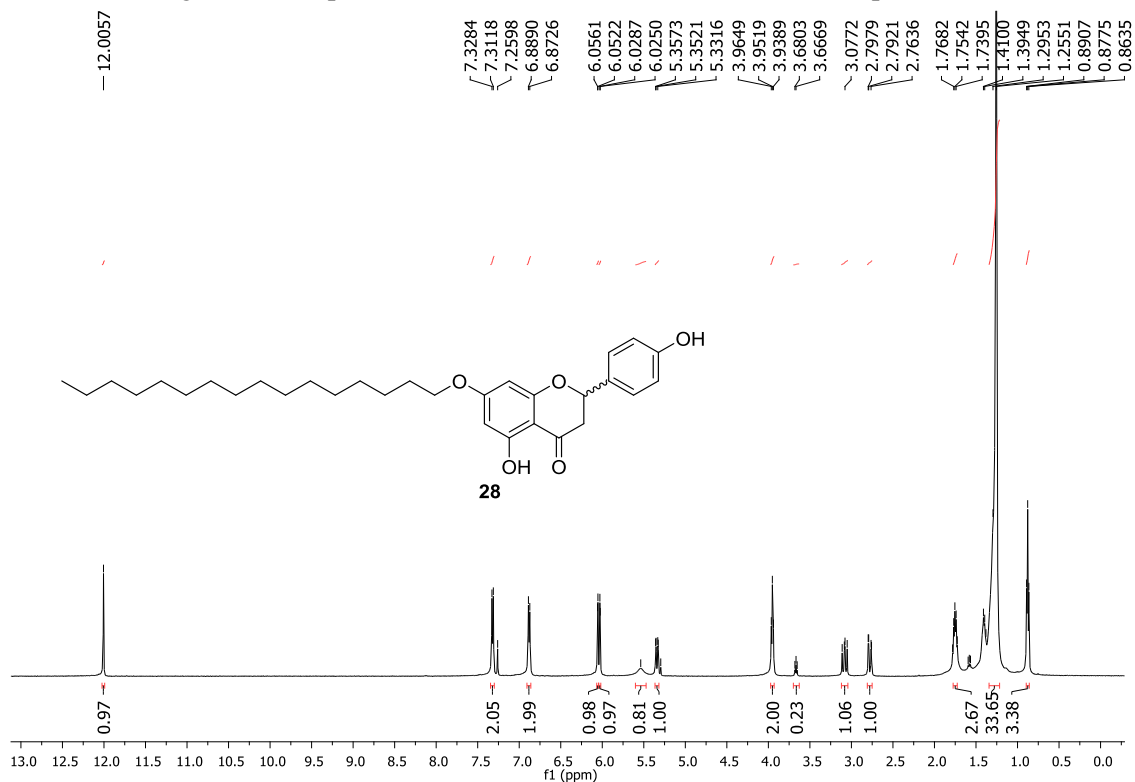
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 112. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, Acetona- d_6) composto **27**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

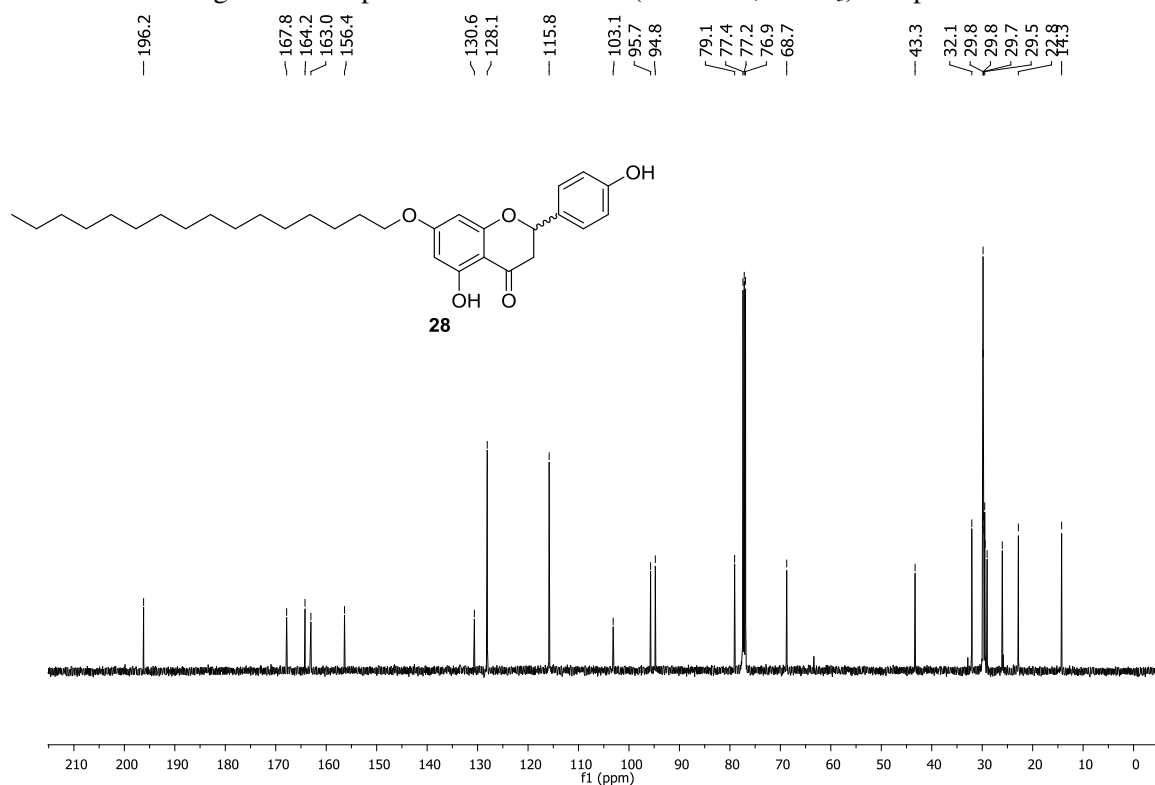
Figura 113. Mapa de contorno COSY (Acetona- d_6) composto **27**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 114. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **28**.

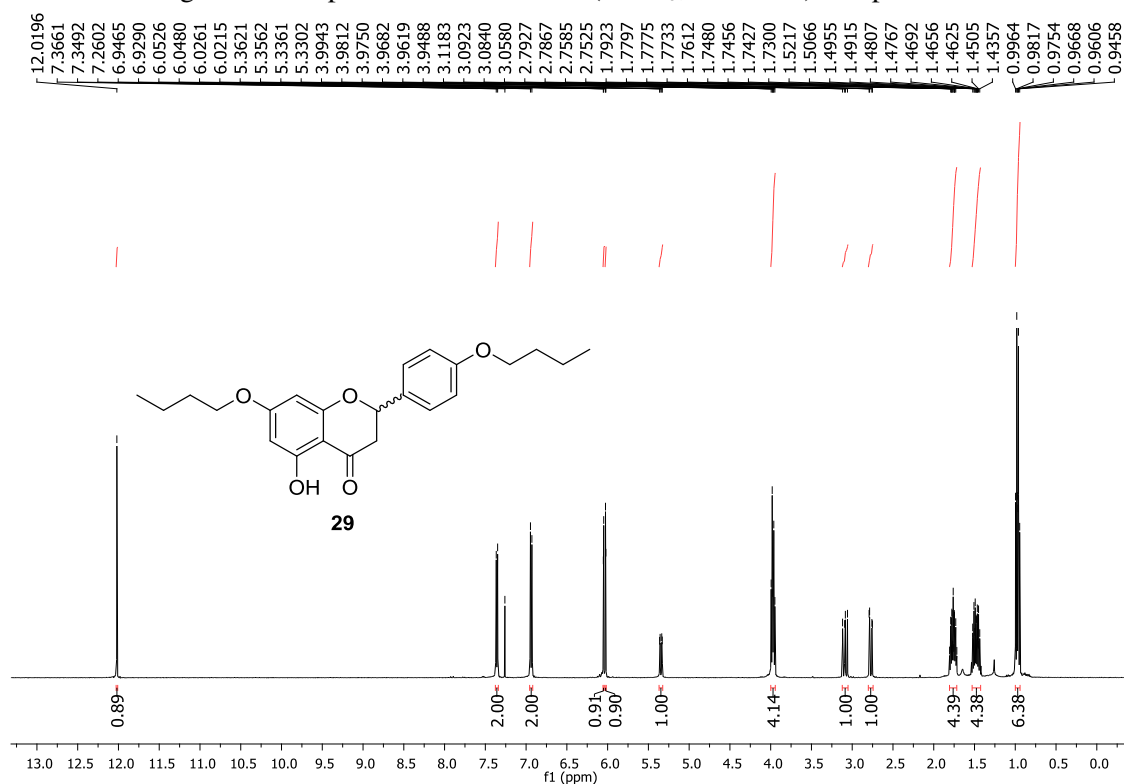
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 115. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **28**.



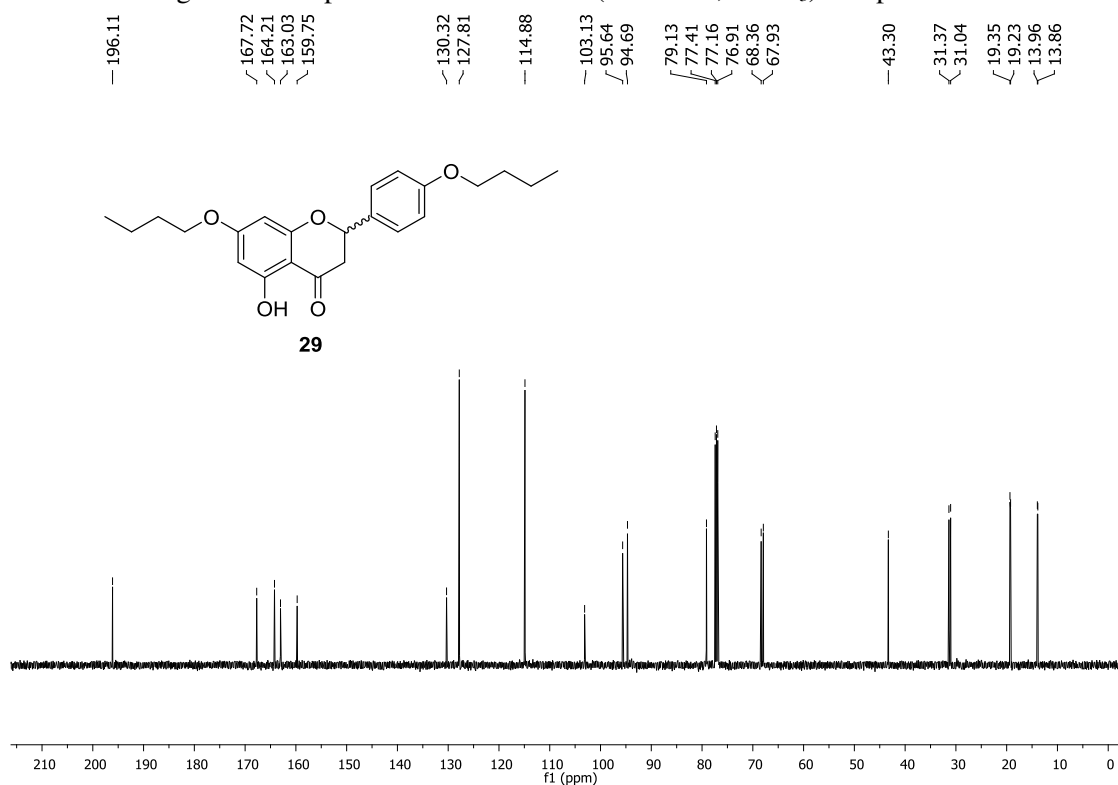
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 116. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **29**.



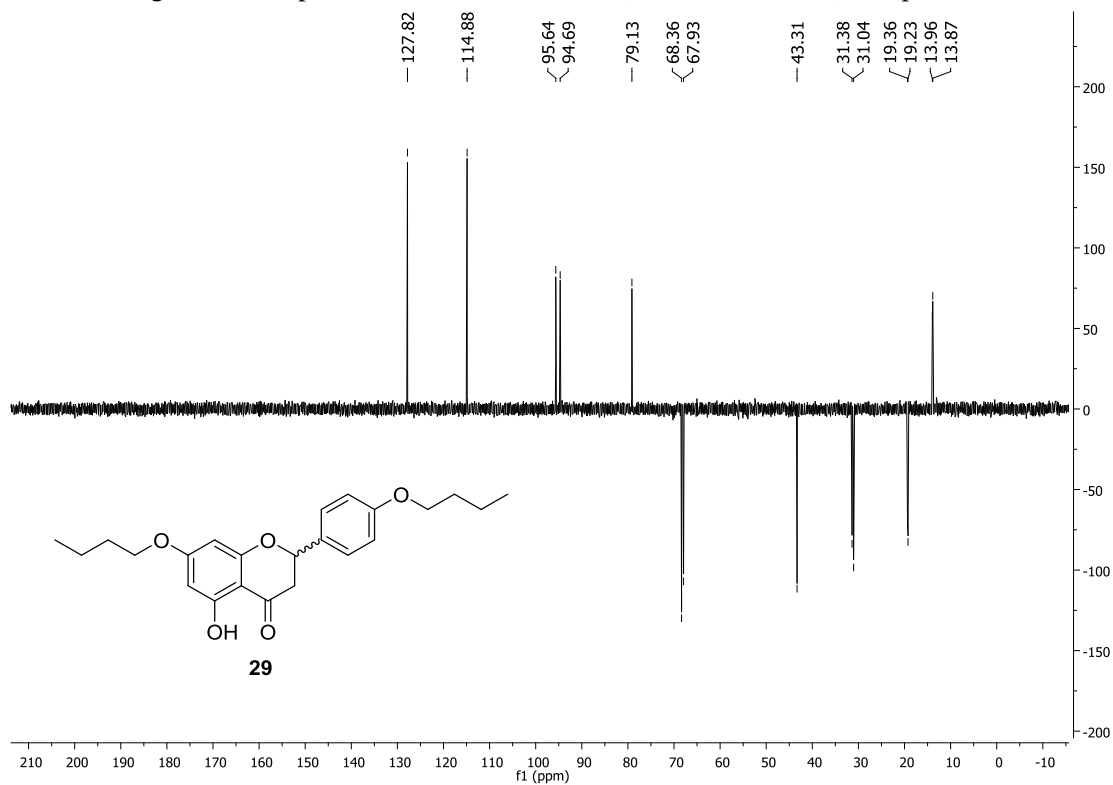
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 117. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **29**.



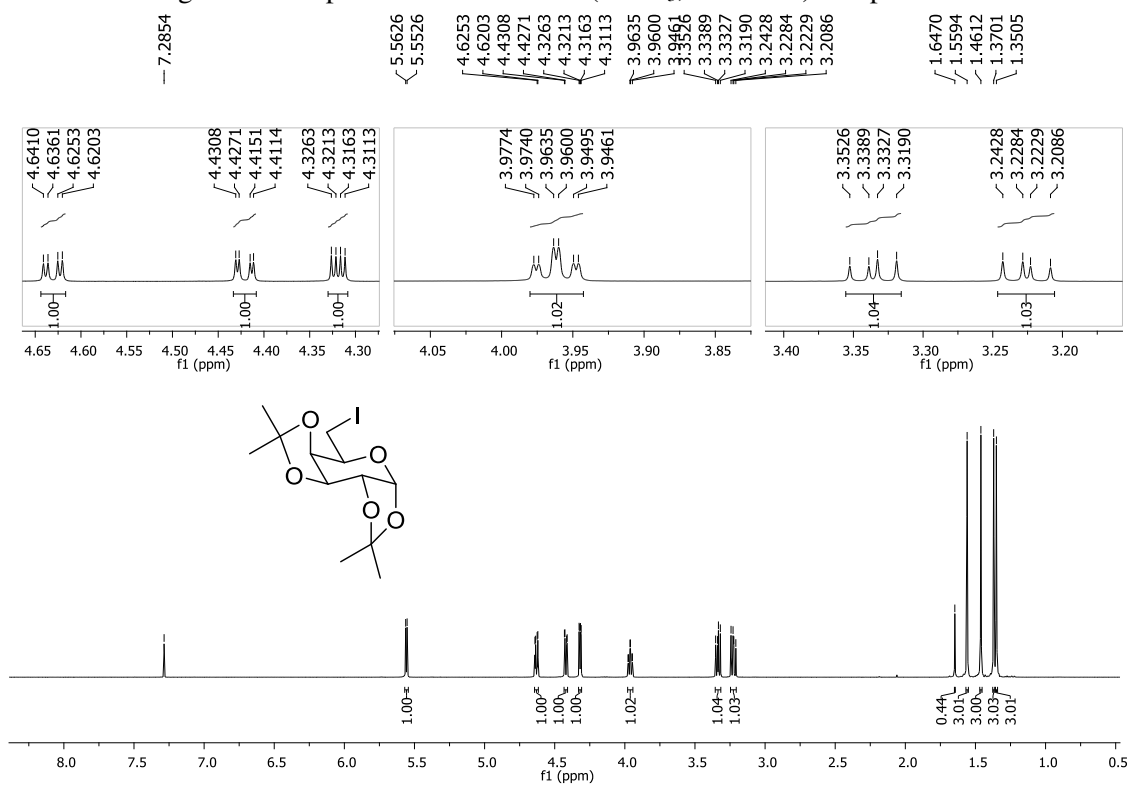
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 118. Espectro de RMN DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) composto **29**.



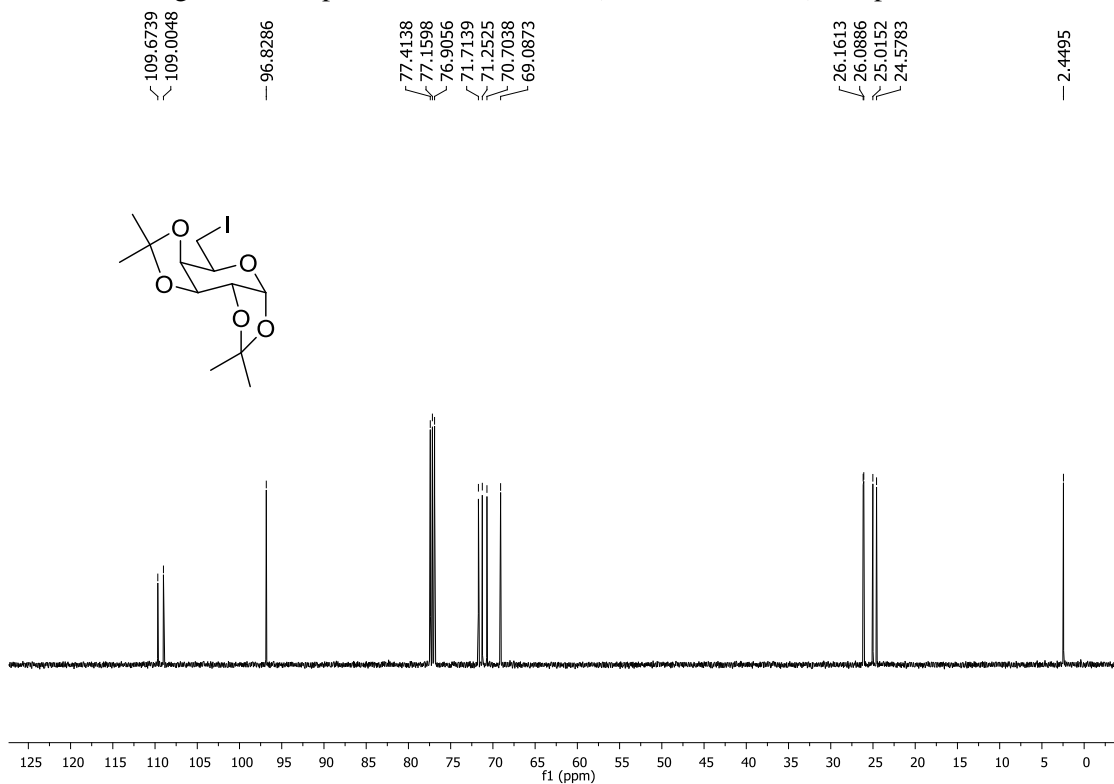
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 119. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **36**.

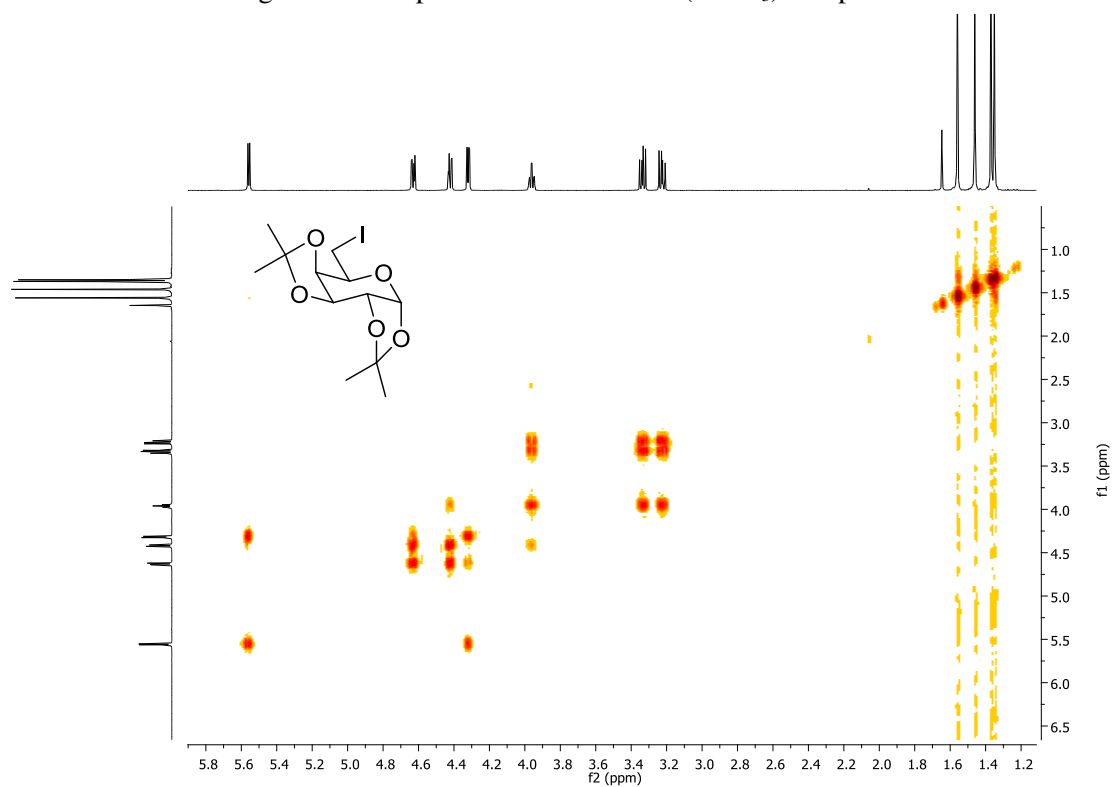


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

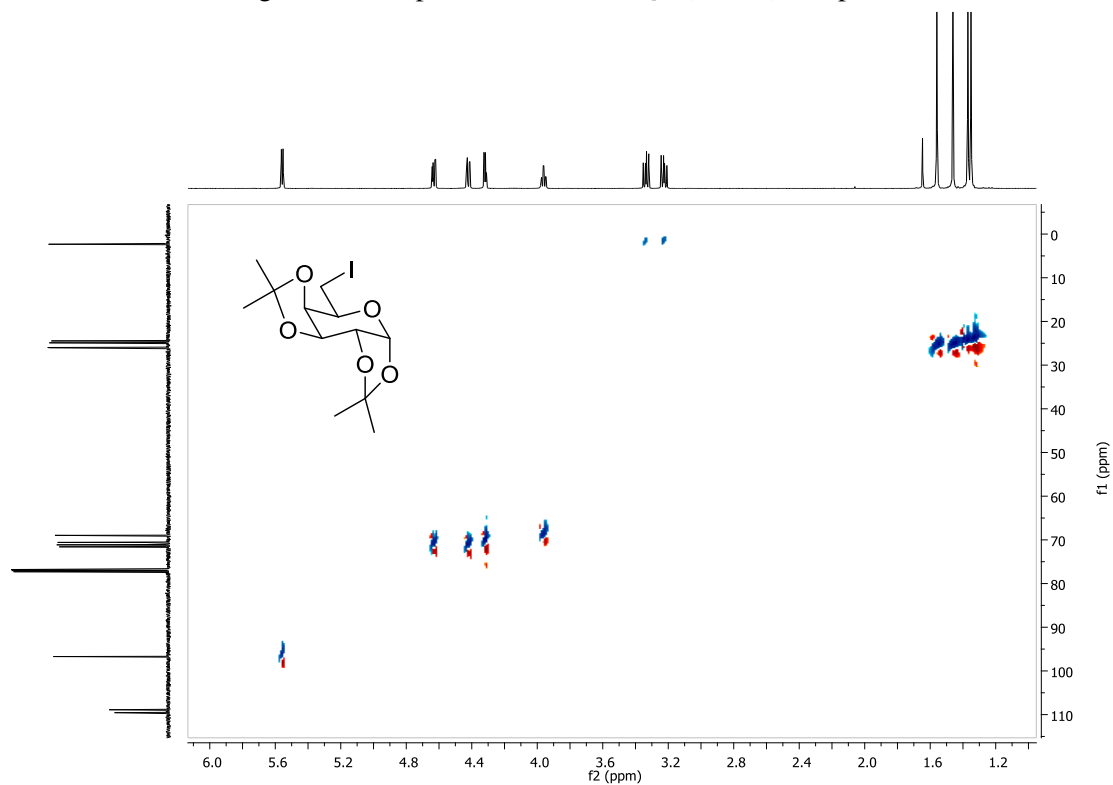
Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **36**.



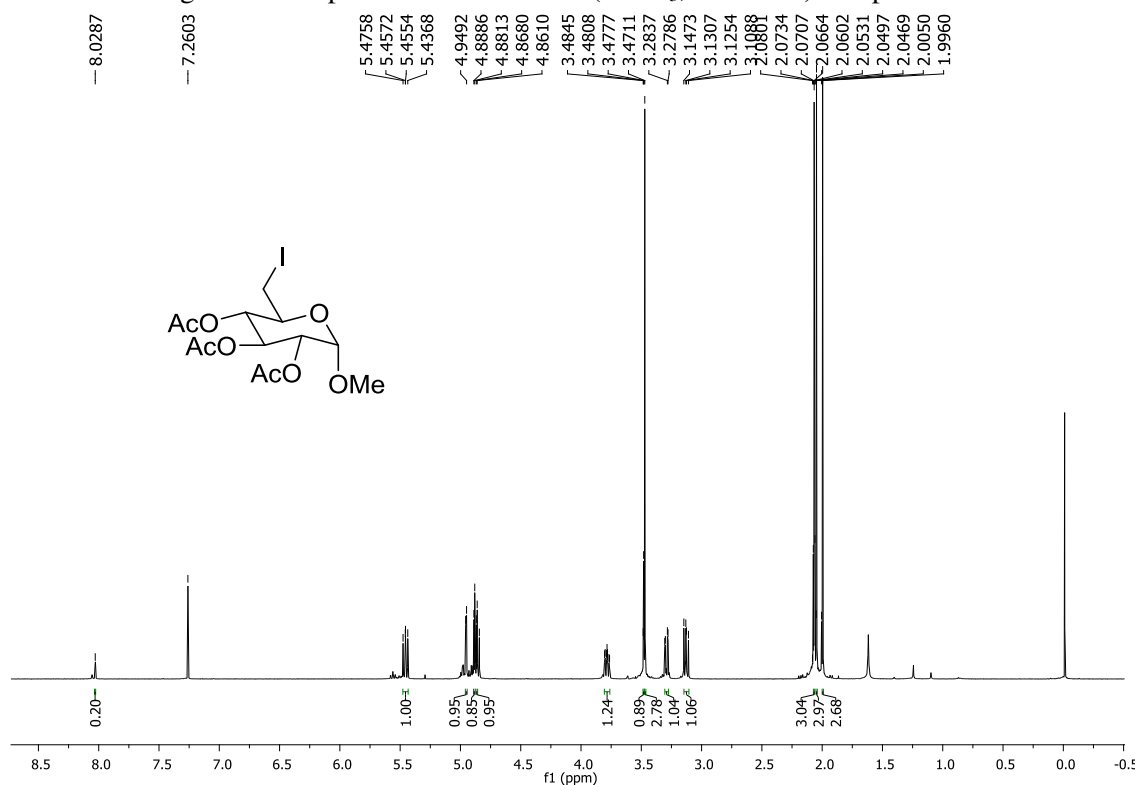
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 121. Mapa de contorno COSY (CDCl_3) composto **36**.

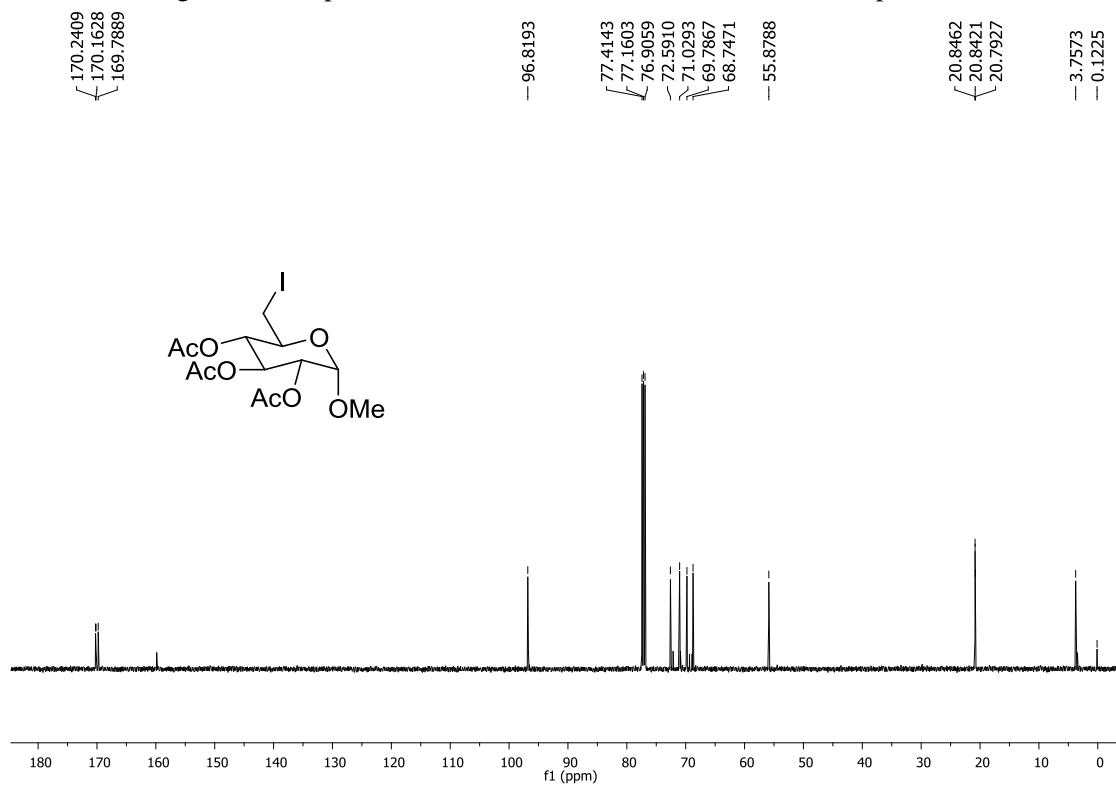
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 122. Mapa de contorno HSQC (CDCl_3) composto **36**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

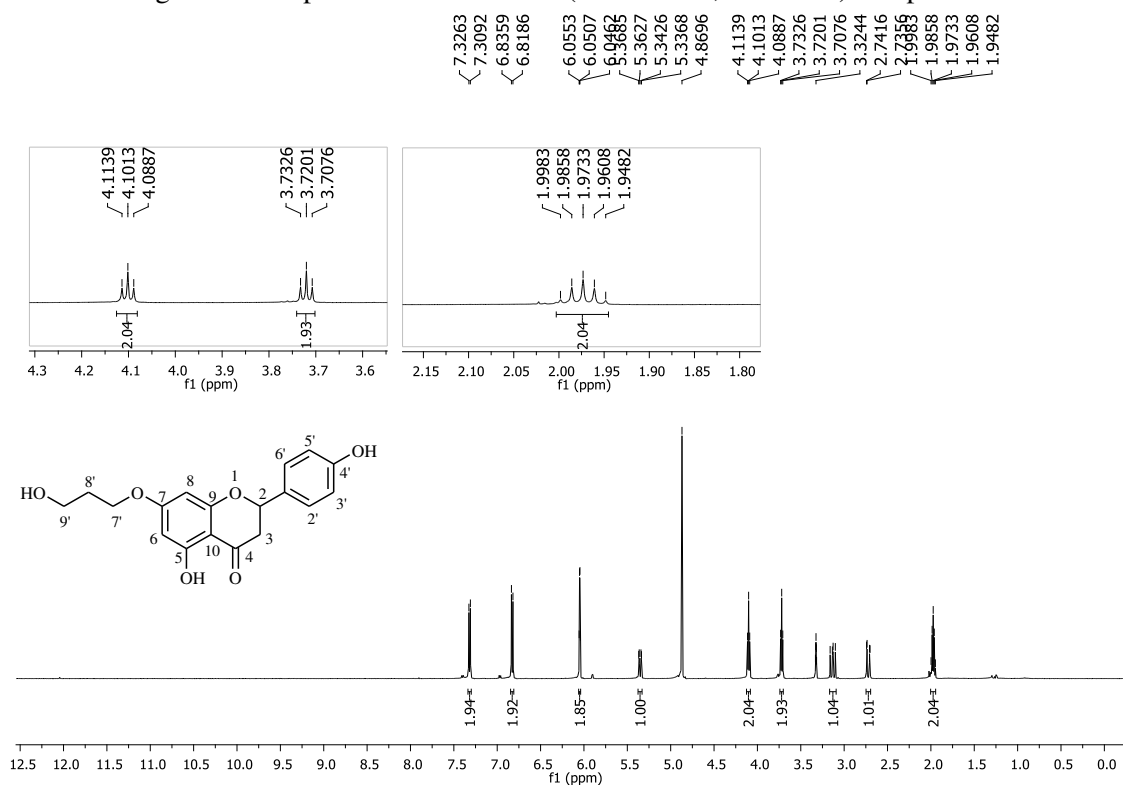
Figura 123. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **37**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **37**.

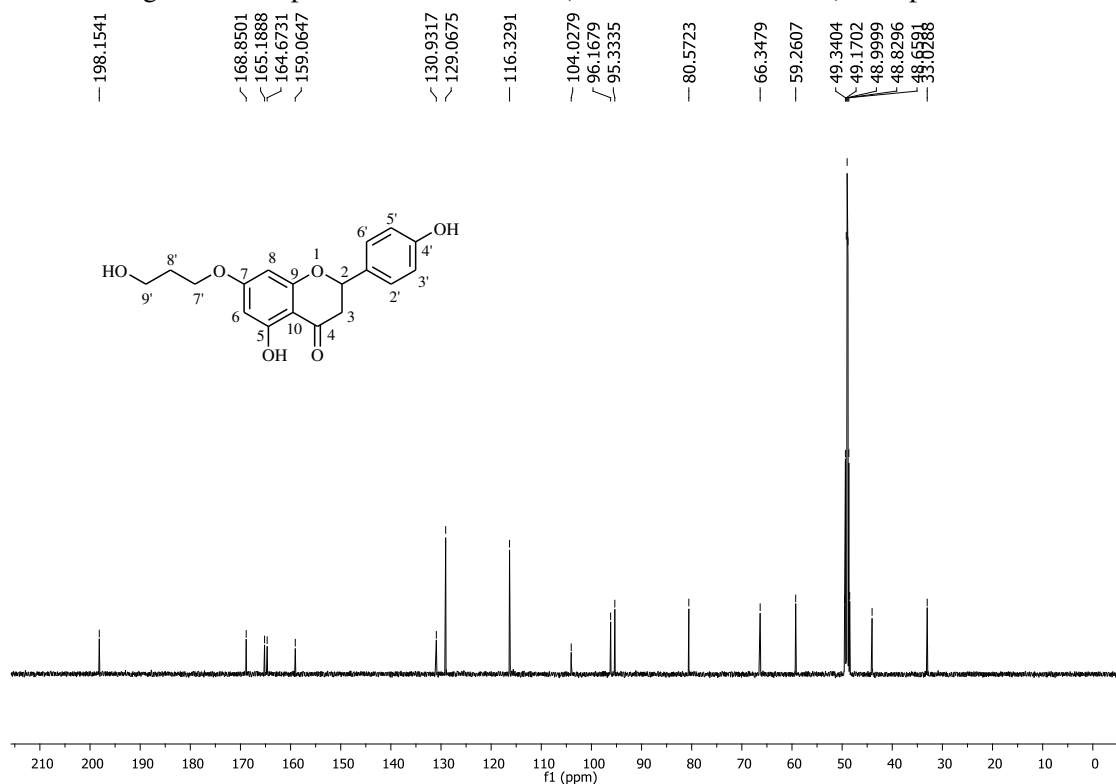
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 125. Espectro de RMN de ^1H (Metanol- d_4 , 500 MHz) composto **62**.

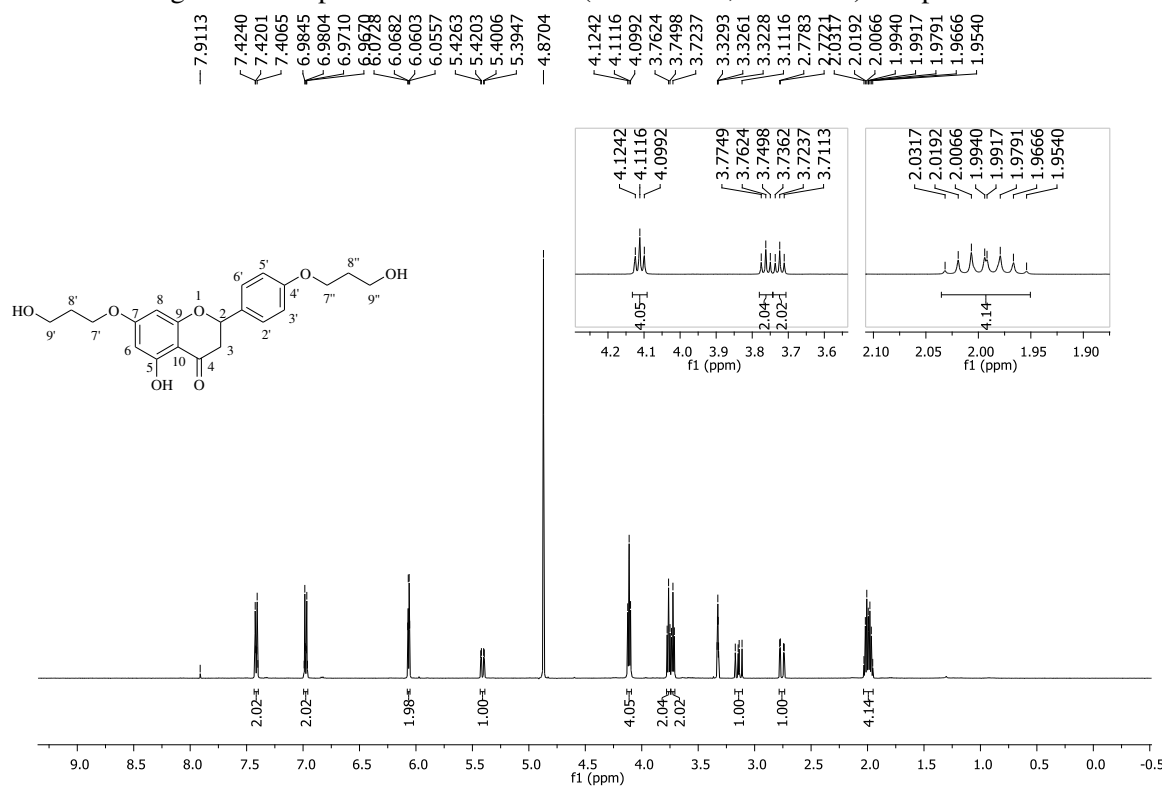


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

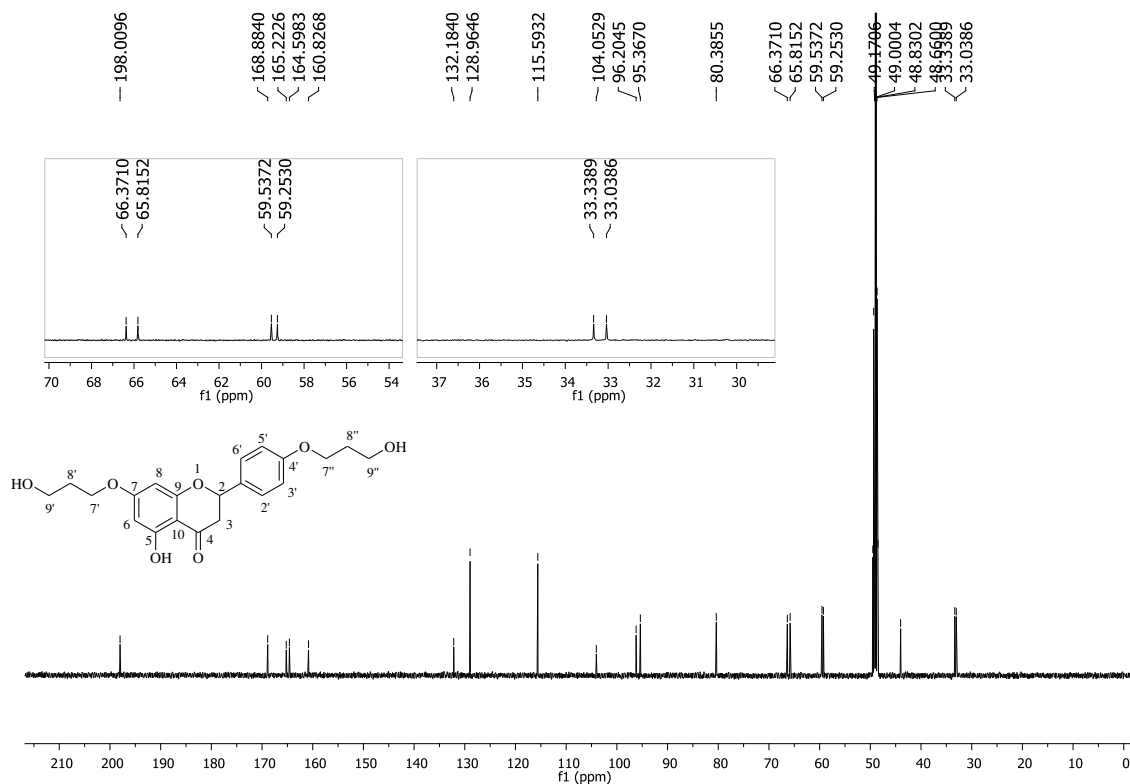
Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C (Metanol- d_4 , 125 MHz) composto **62**.



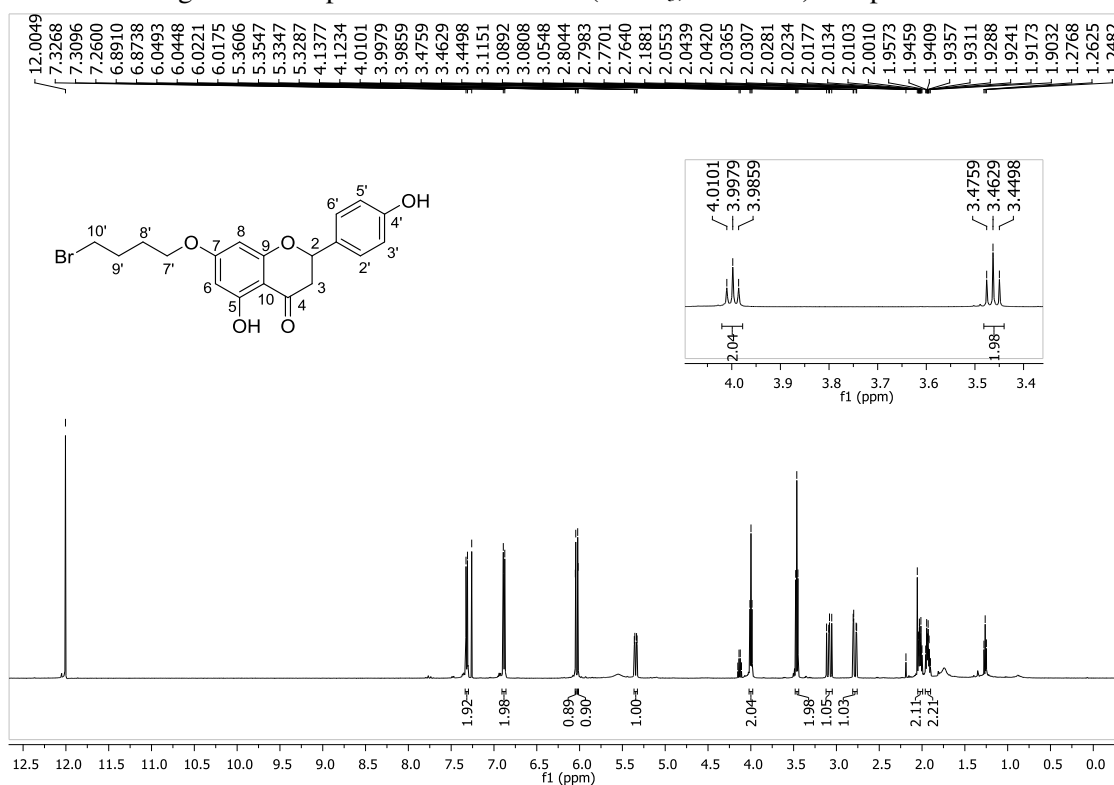
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 127. Espectro de RMN de ^1H (Metanol- d_4 , 500 MHz) composto **62a**.

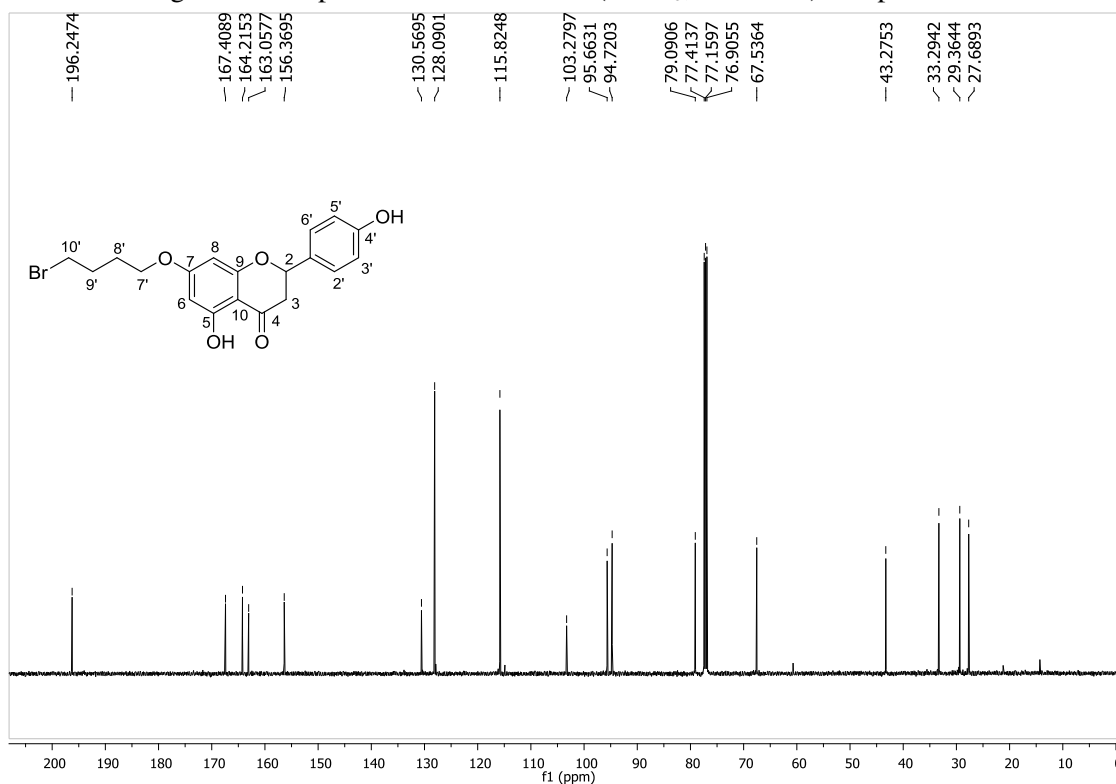
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 128. Espectro de RMN de ^{13}C (Metanol- d_4 , 125 MHz) composto **62a**.

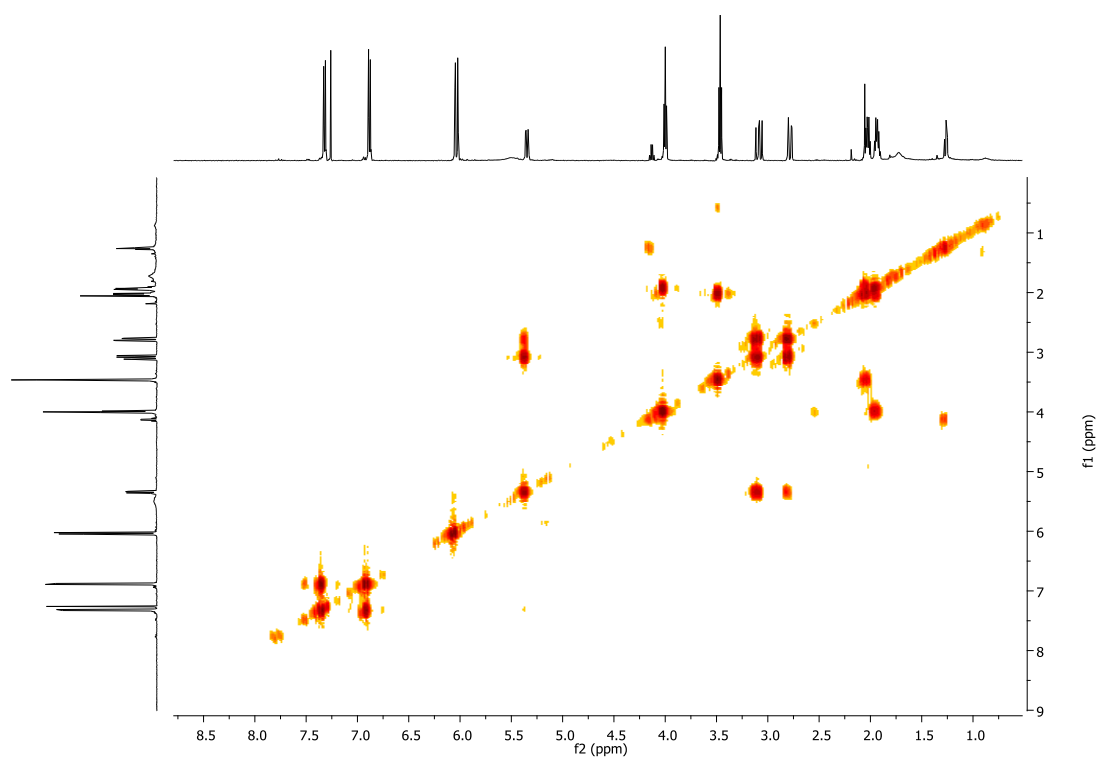
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 129. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **68**.

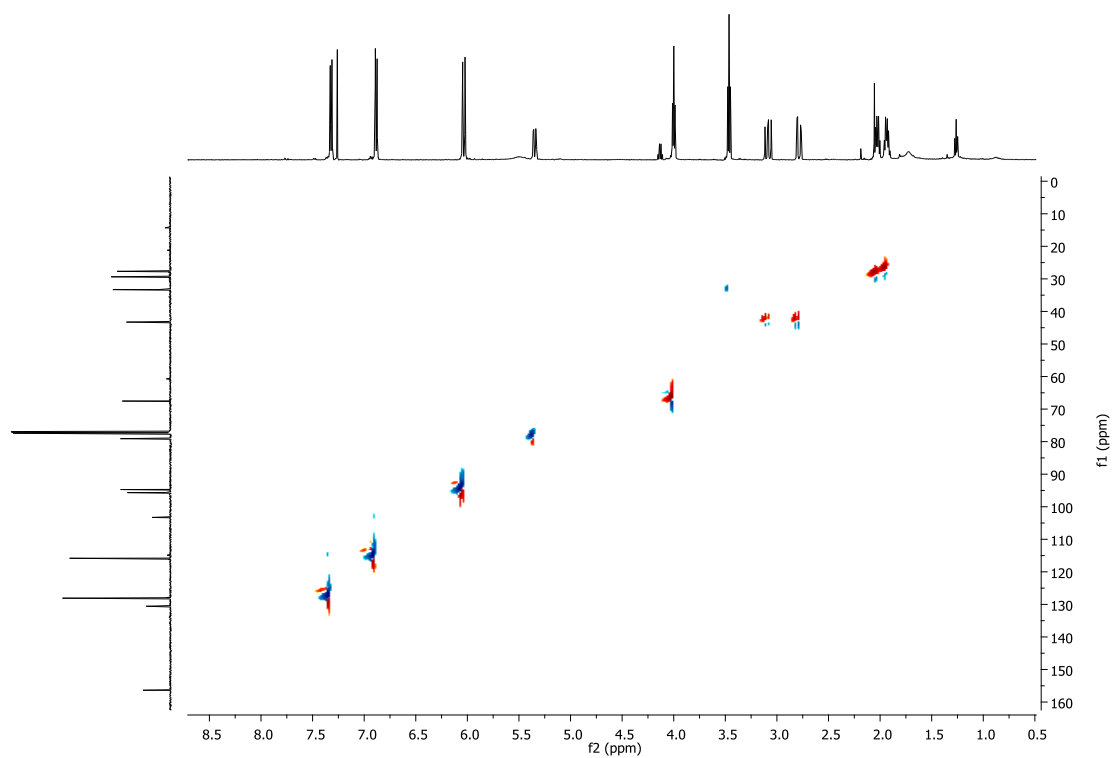
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 130. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **68**.

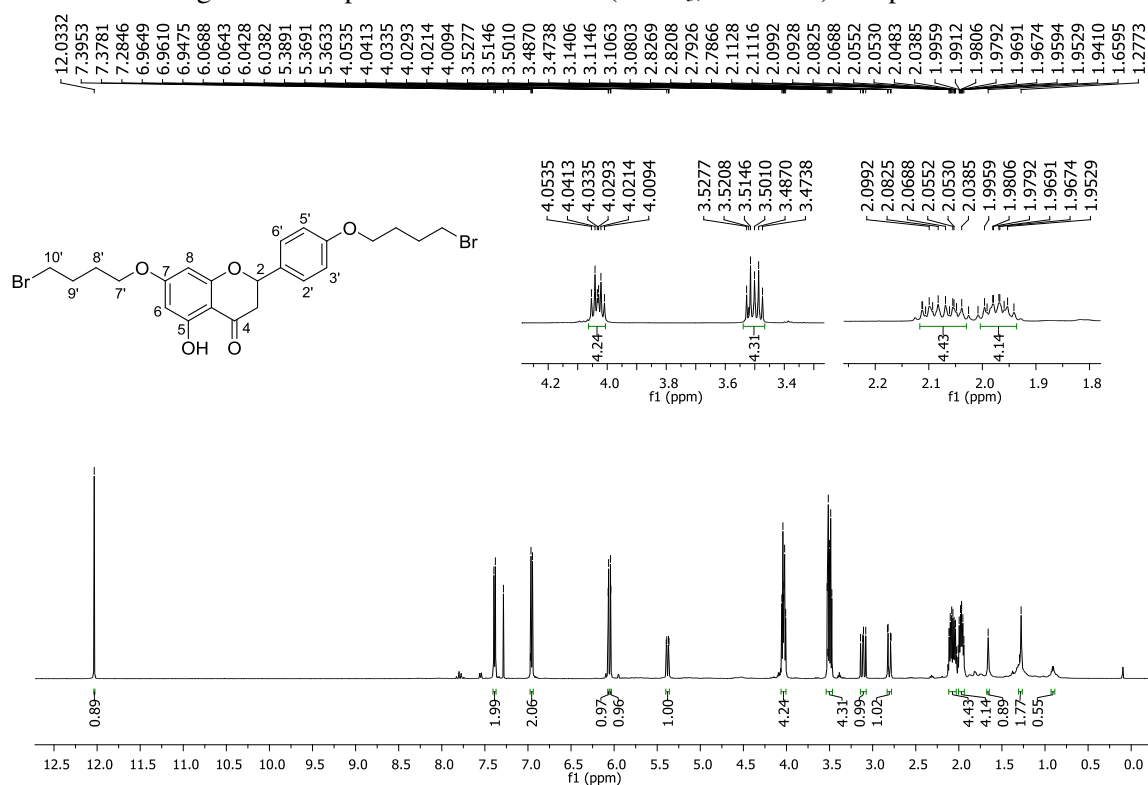
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 131. Mapa de contorno COSY (CDCl_3) composto **68**.

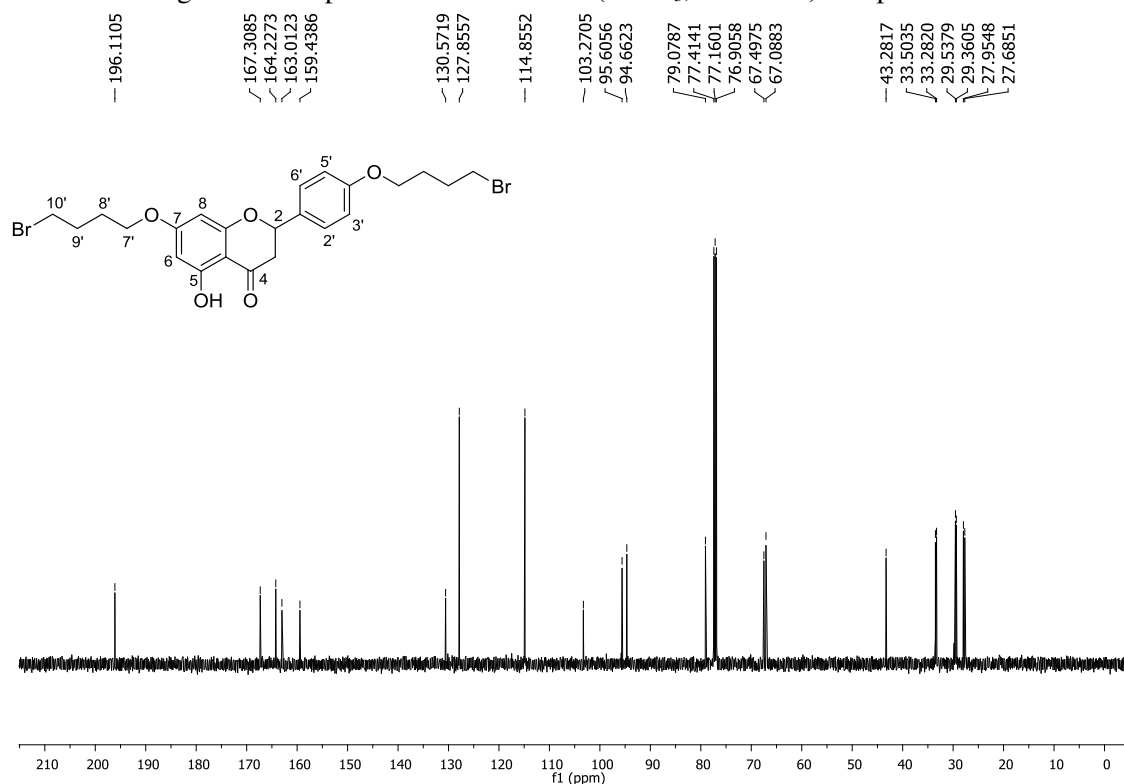
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 132. Mapa de contorno HSQC (CDCl_3) composto **68**.

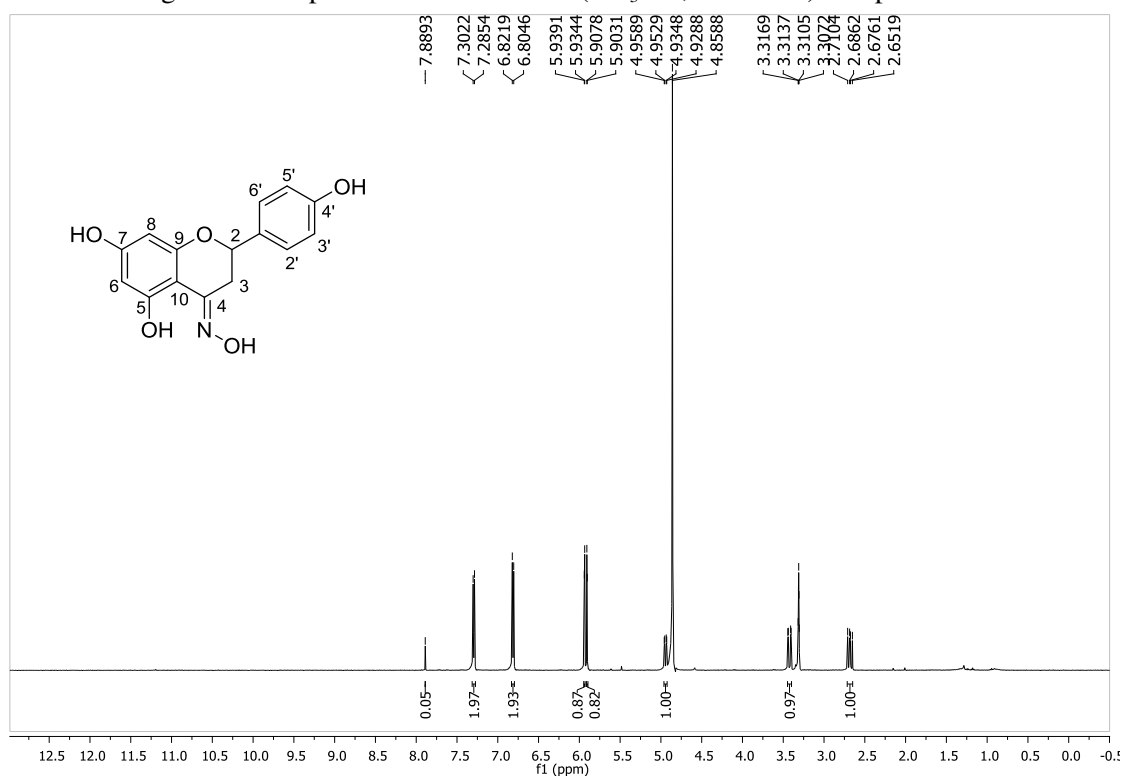
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 133. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **68a**.

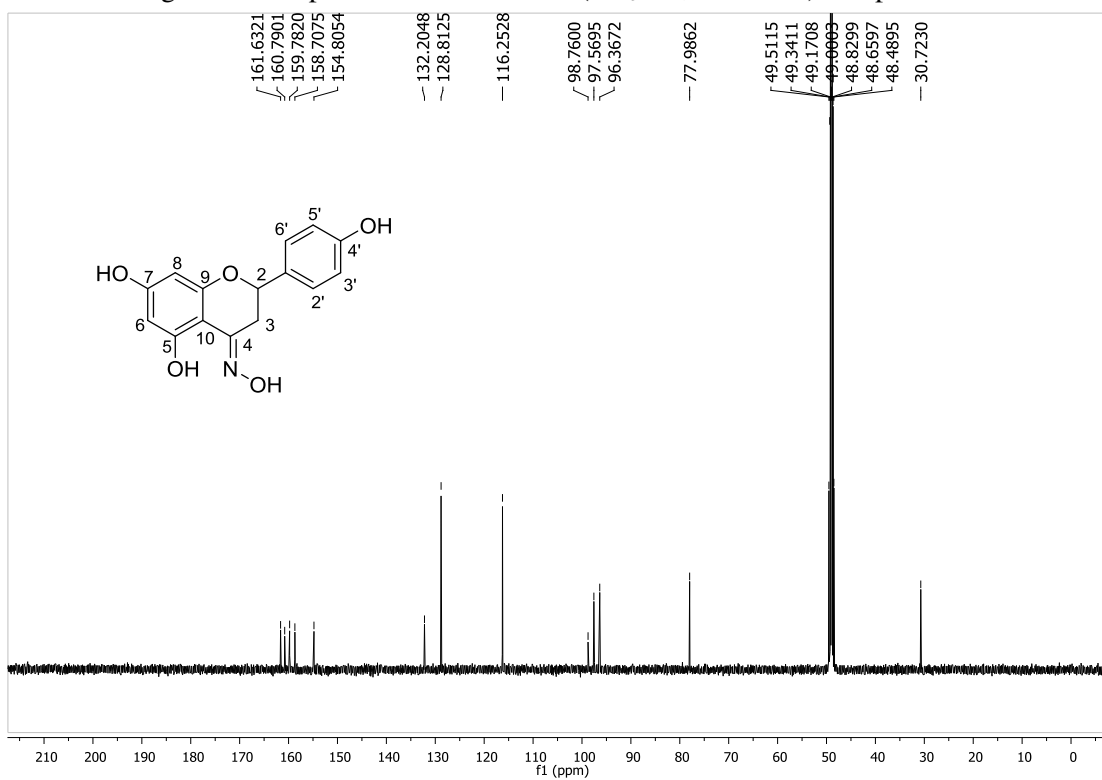
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 134. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **68a**.

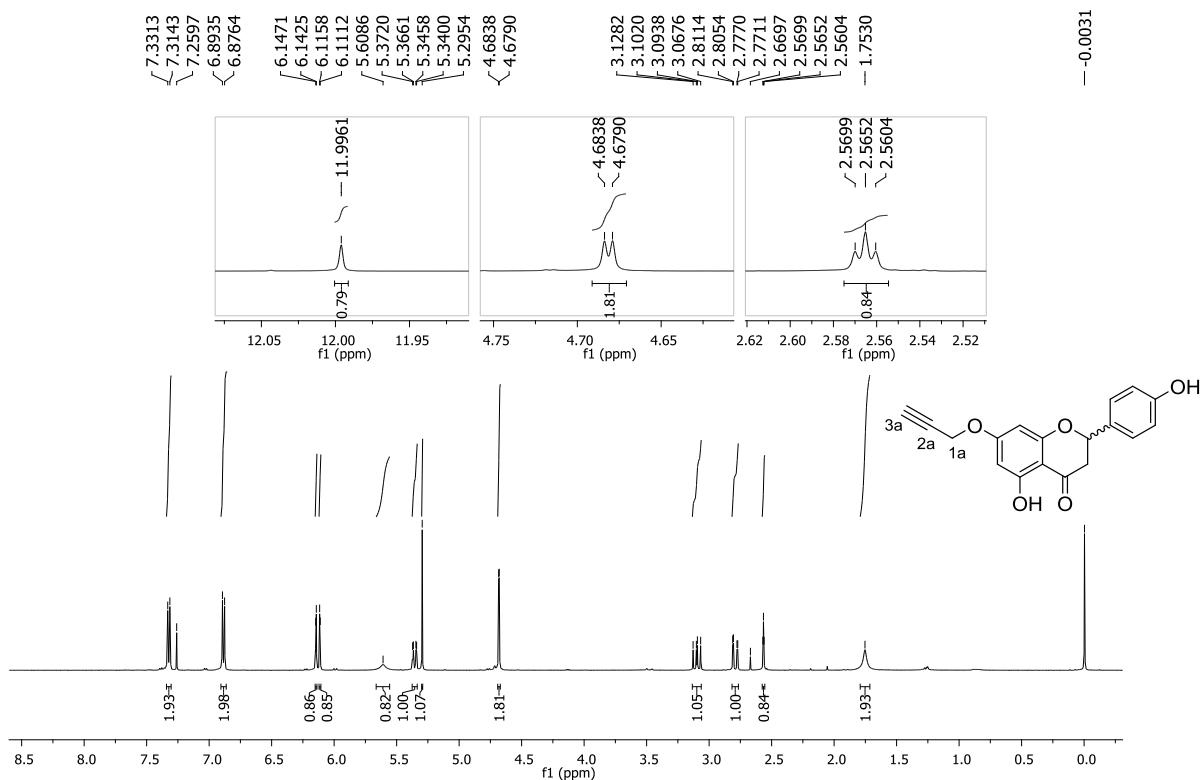
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 135. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 125 MHz) composto **69**.

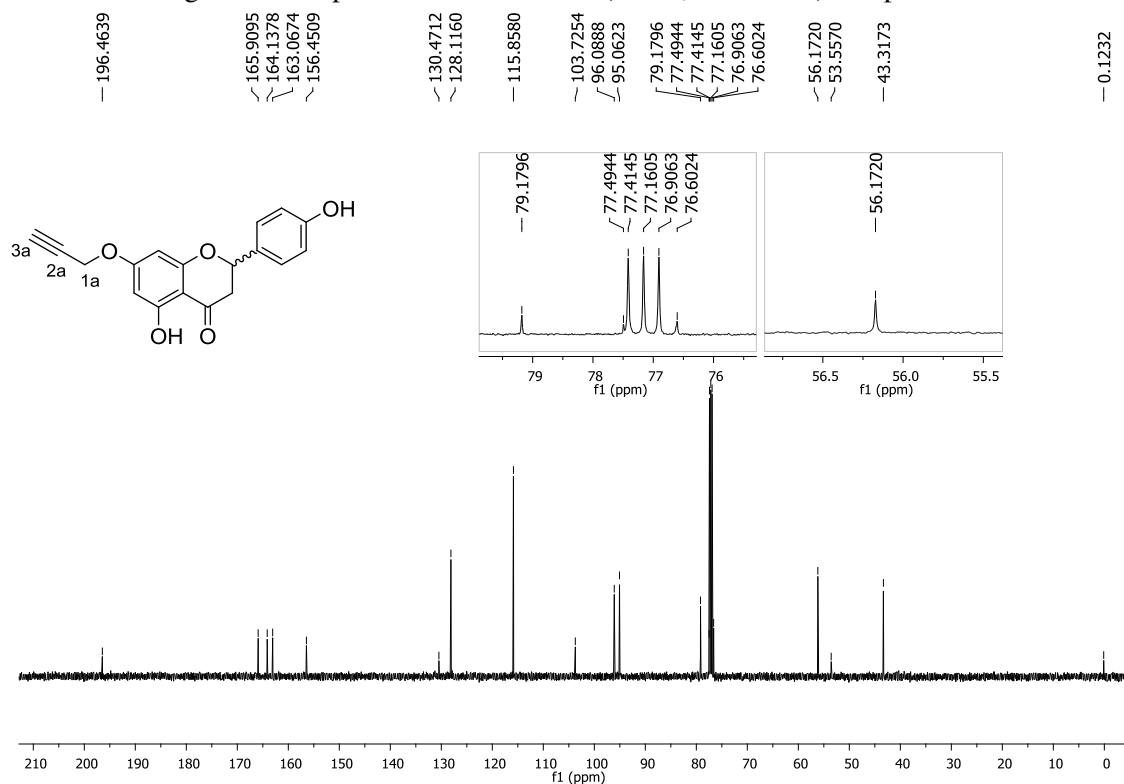
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 136. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz) composto **69**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

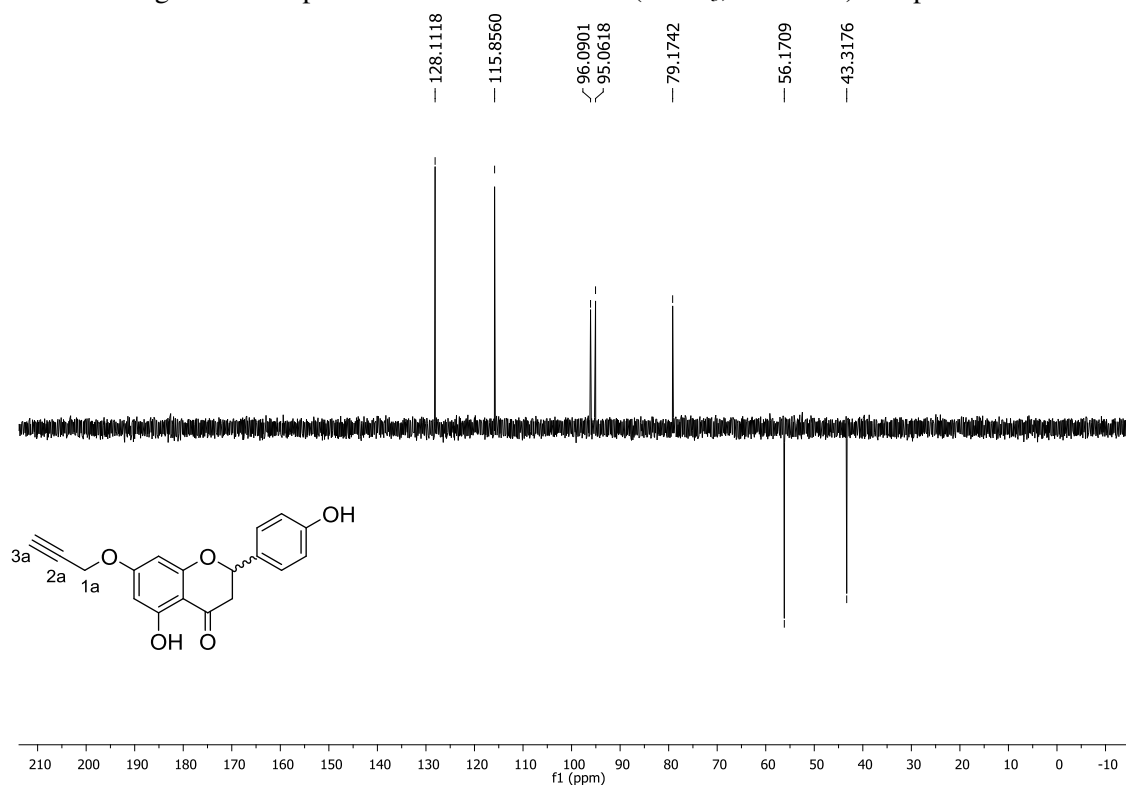
Figura 137. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **70**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **70**.

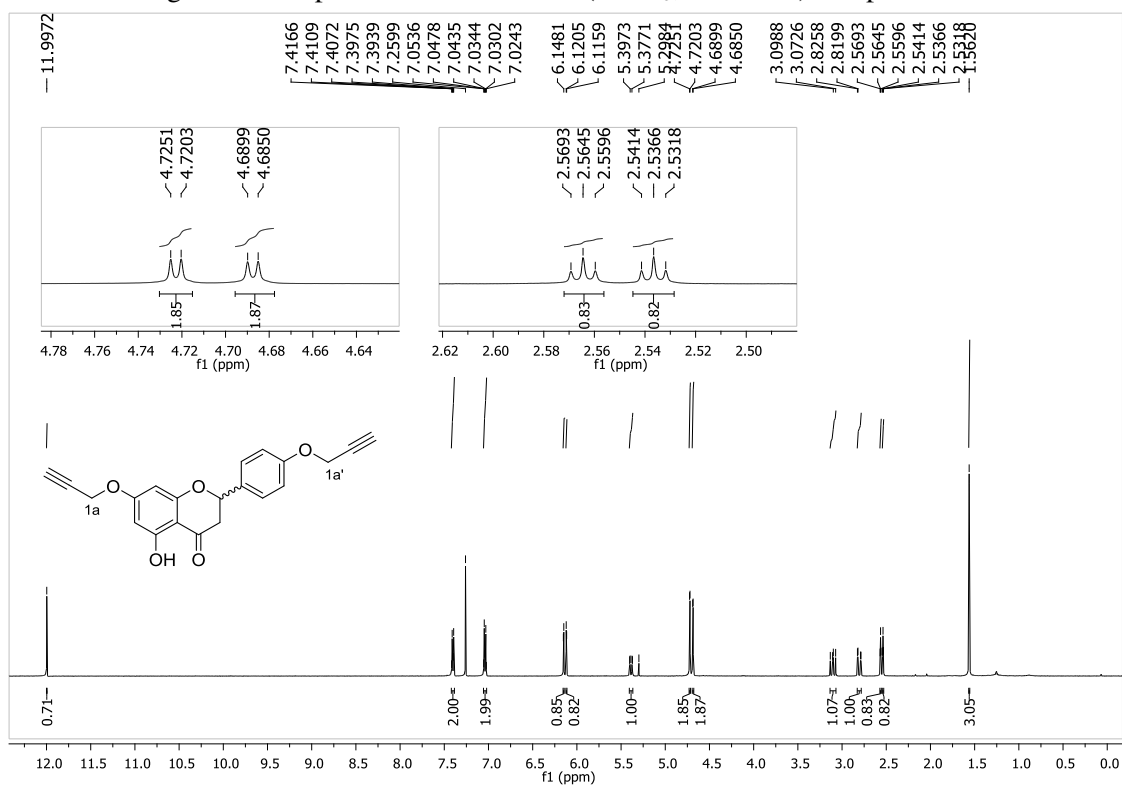
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 139. Espectro de RMN DEPT 135 (CDCl₃, 125 MHz) composto **70**.

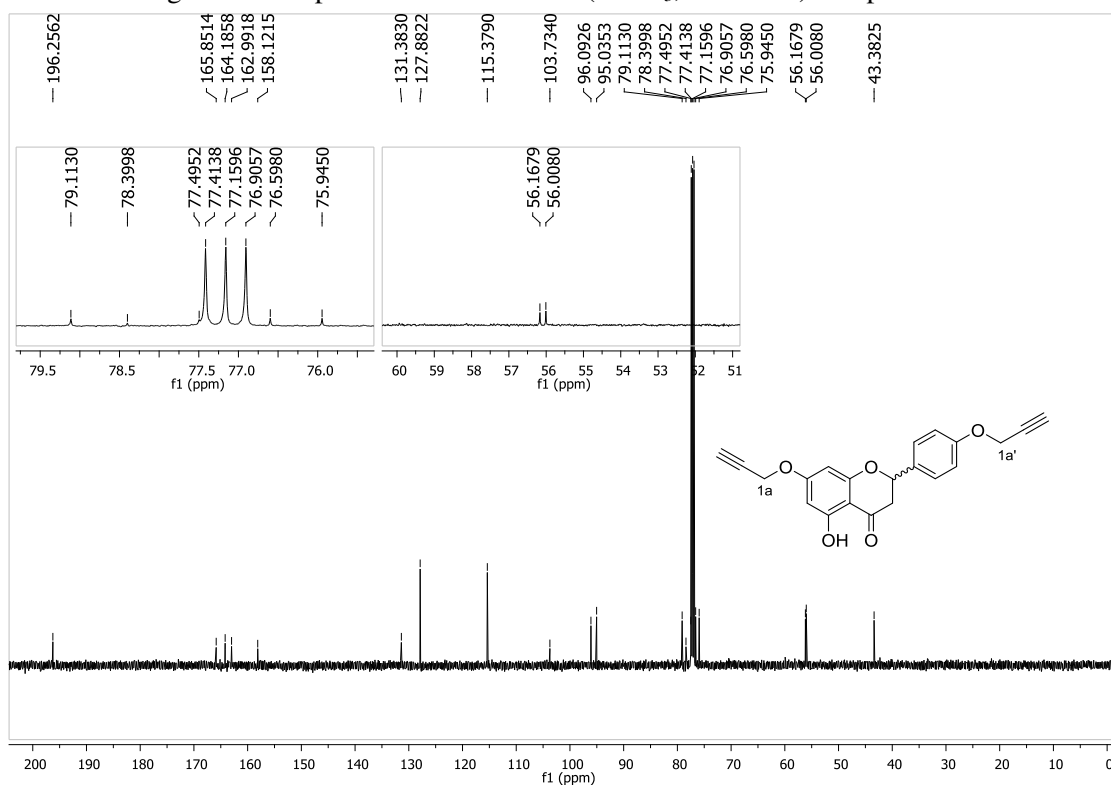


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

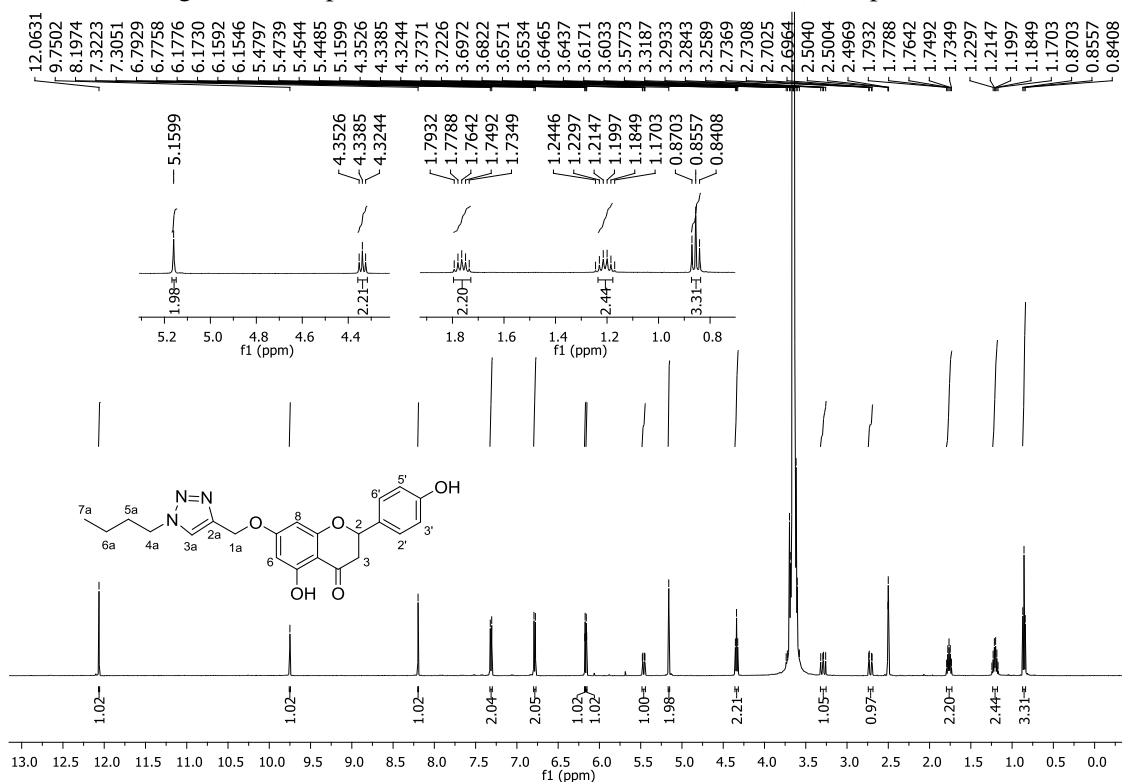
Figura 140. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) composto **70a**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

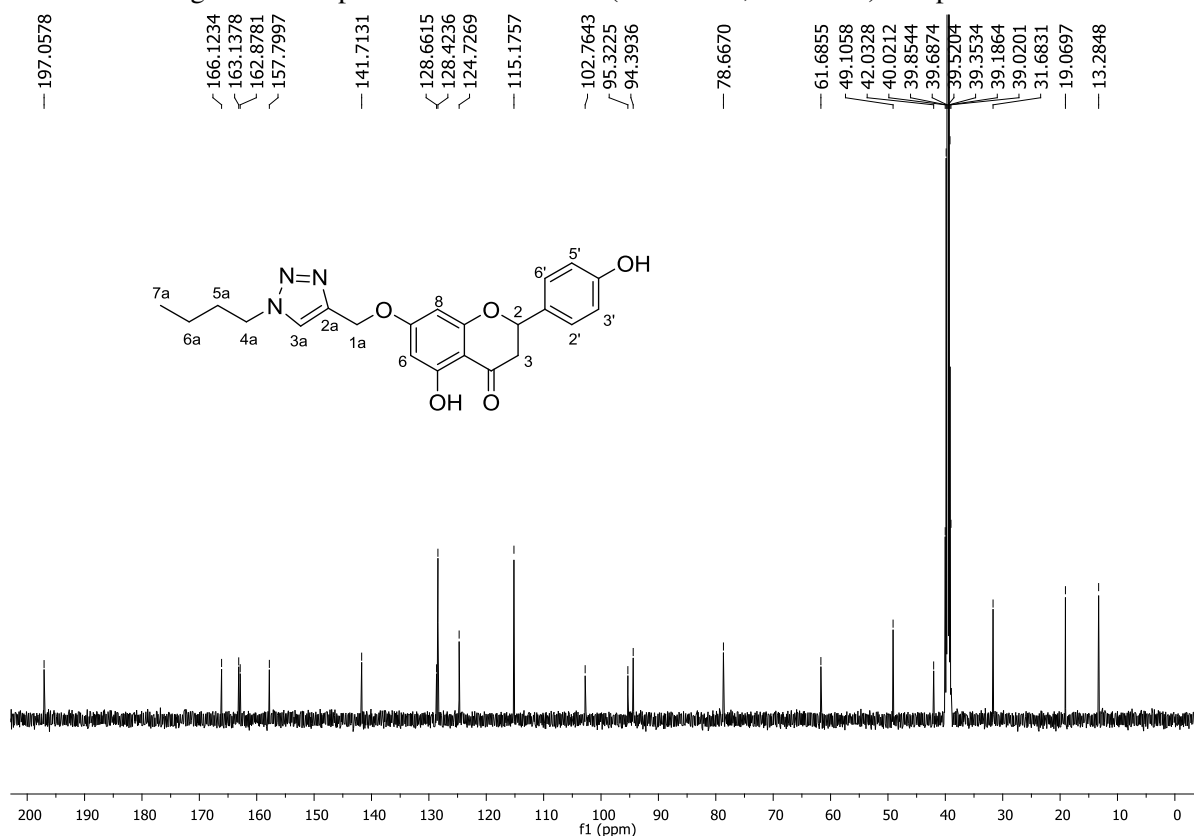
Figura 141. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **70a**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 142. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **72**.

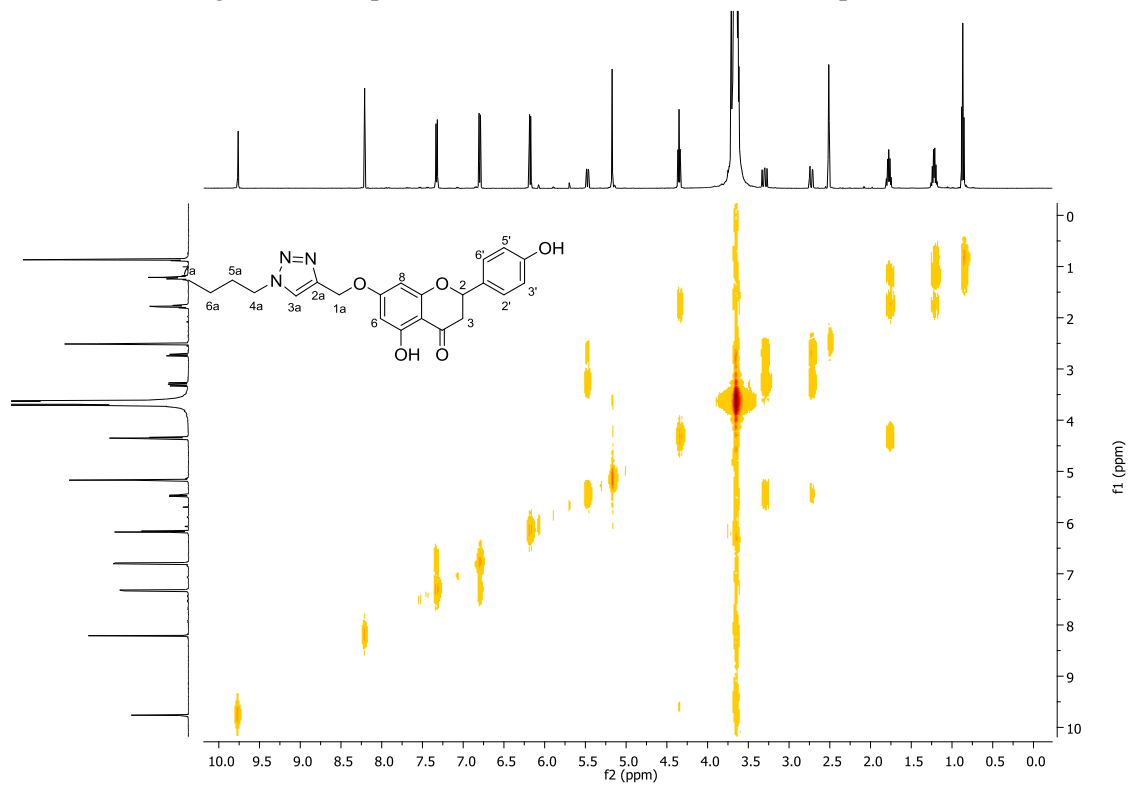
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 143. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) composto **72**.

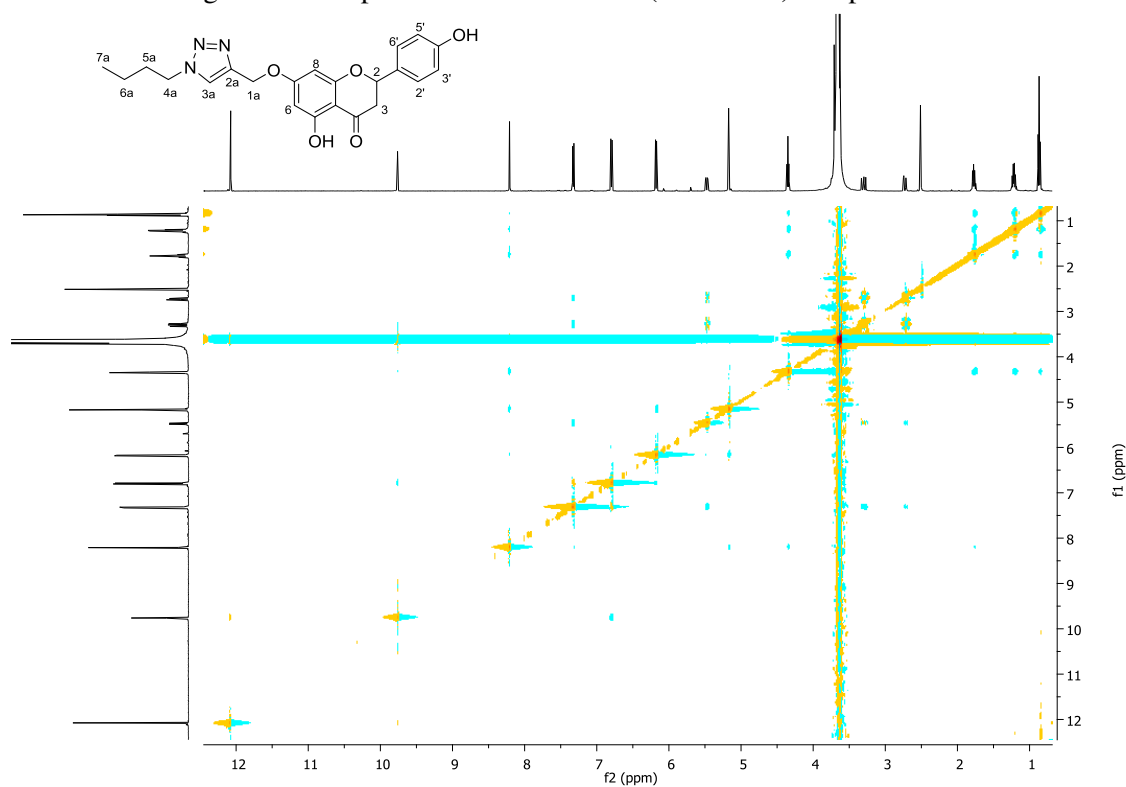


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

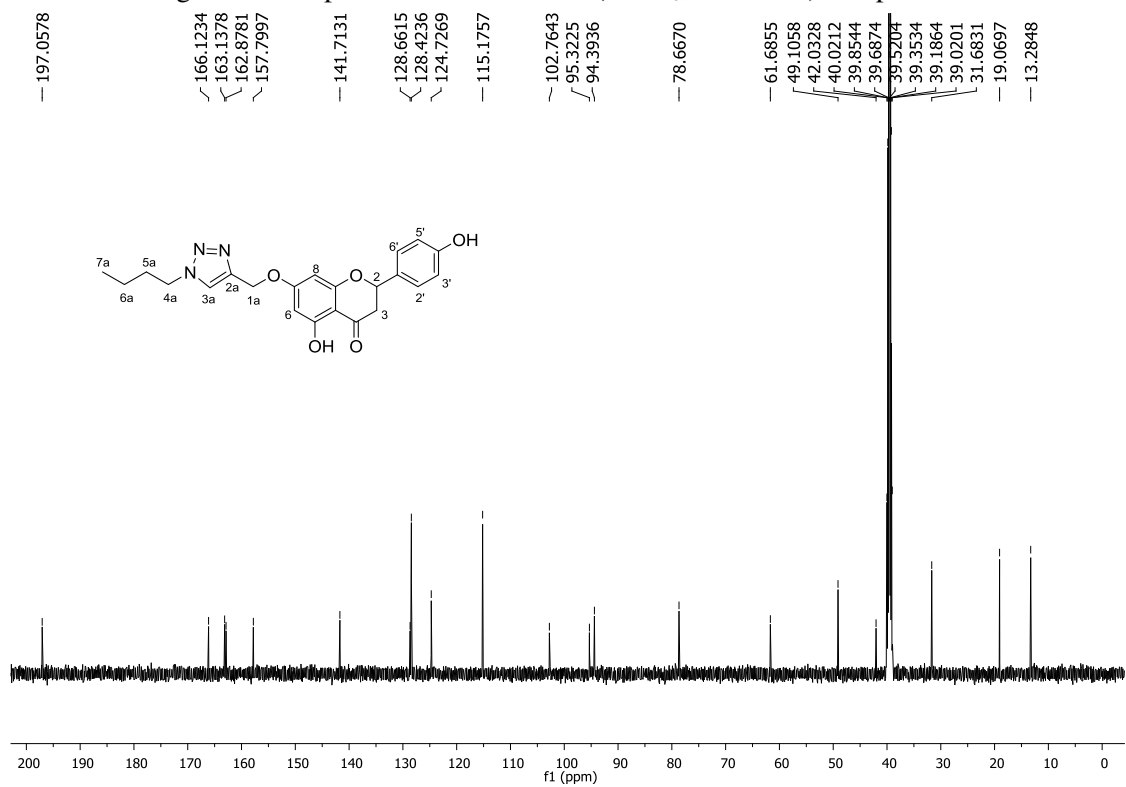
Figura 144. Mapa de contorno COSY (DMSO- d_6) composto **72**.



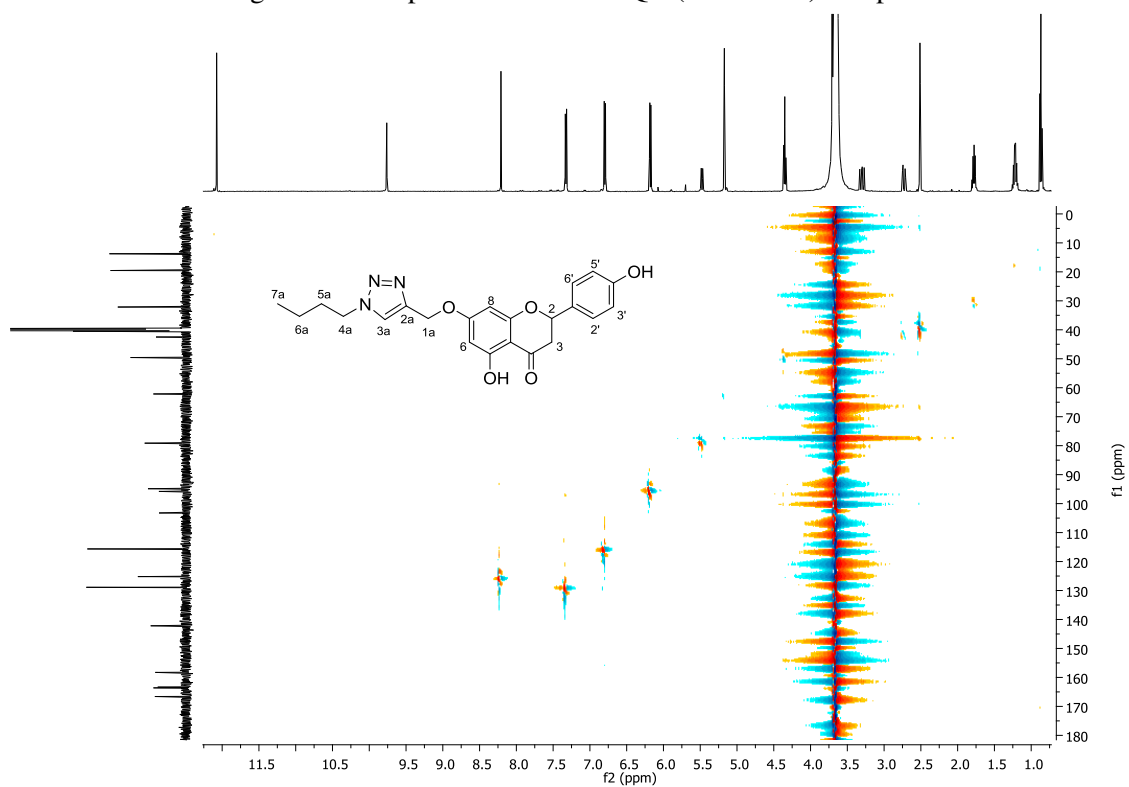
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 145. Mapa de contorno NOESY (DMSO-*d*₆) composto **72**.

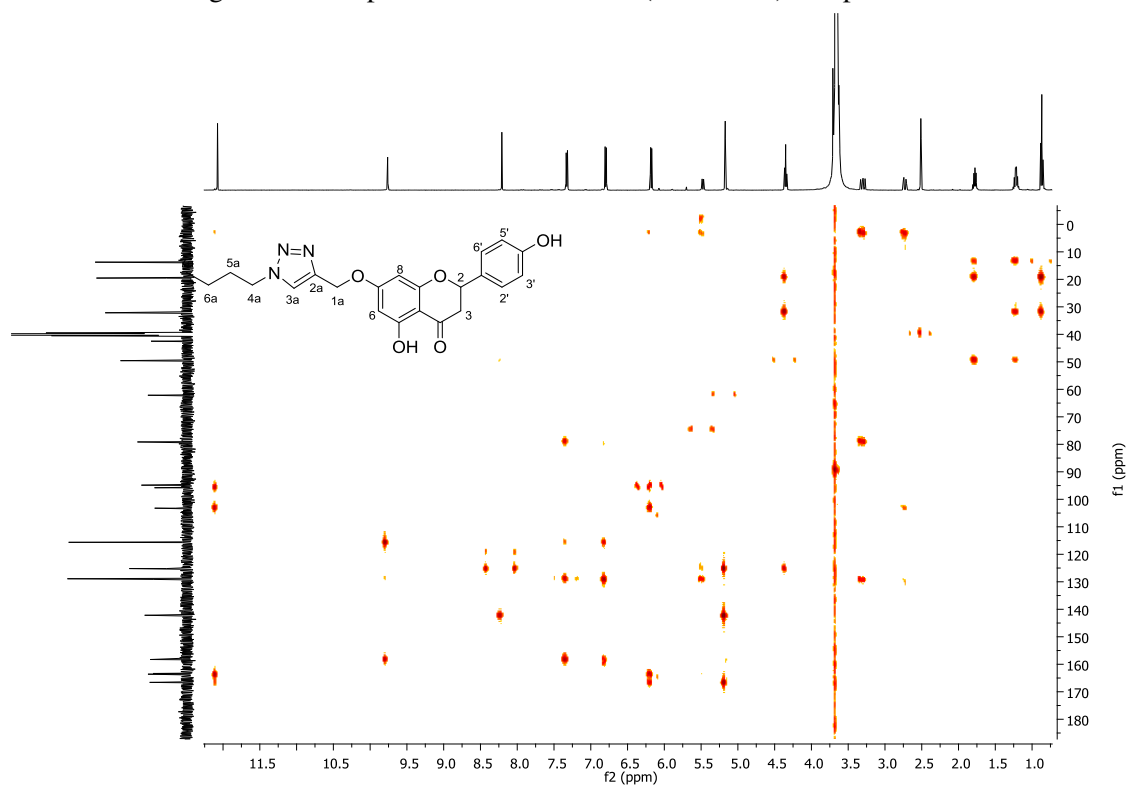
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 146. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) composto **72**.

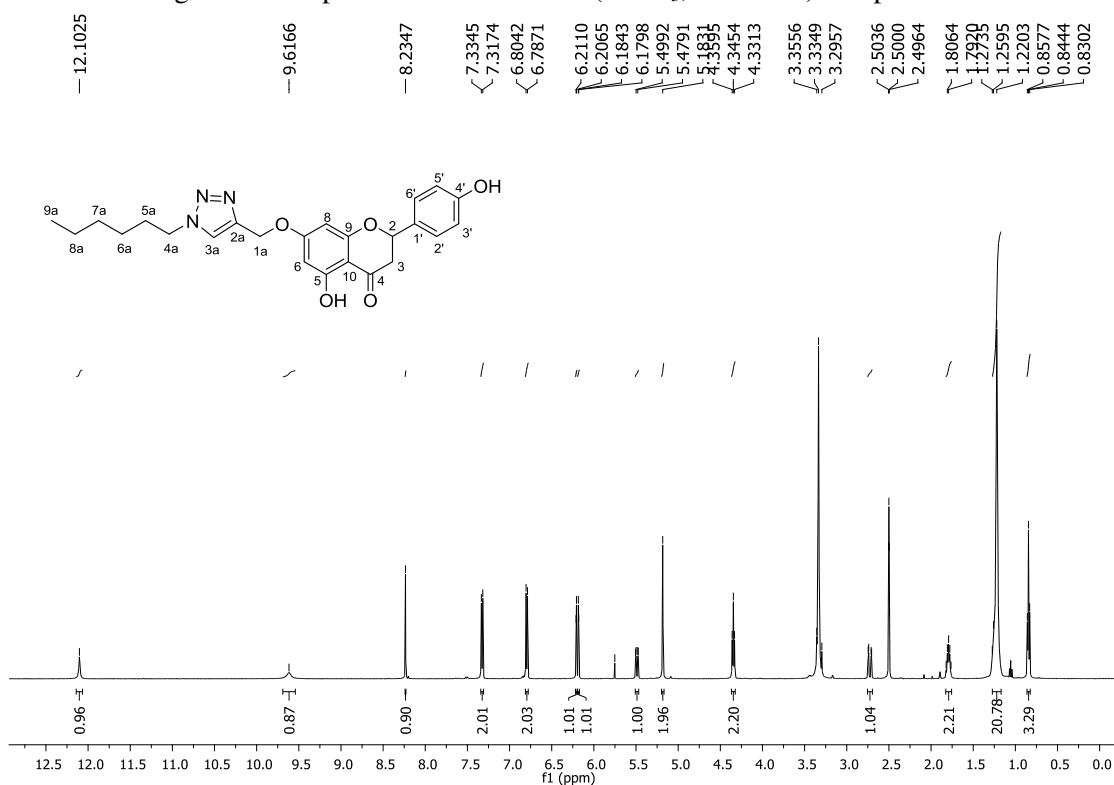
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 147. Mapa de contorno HSQC (DMSO-*d*₆) composto **72**.

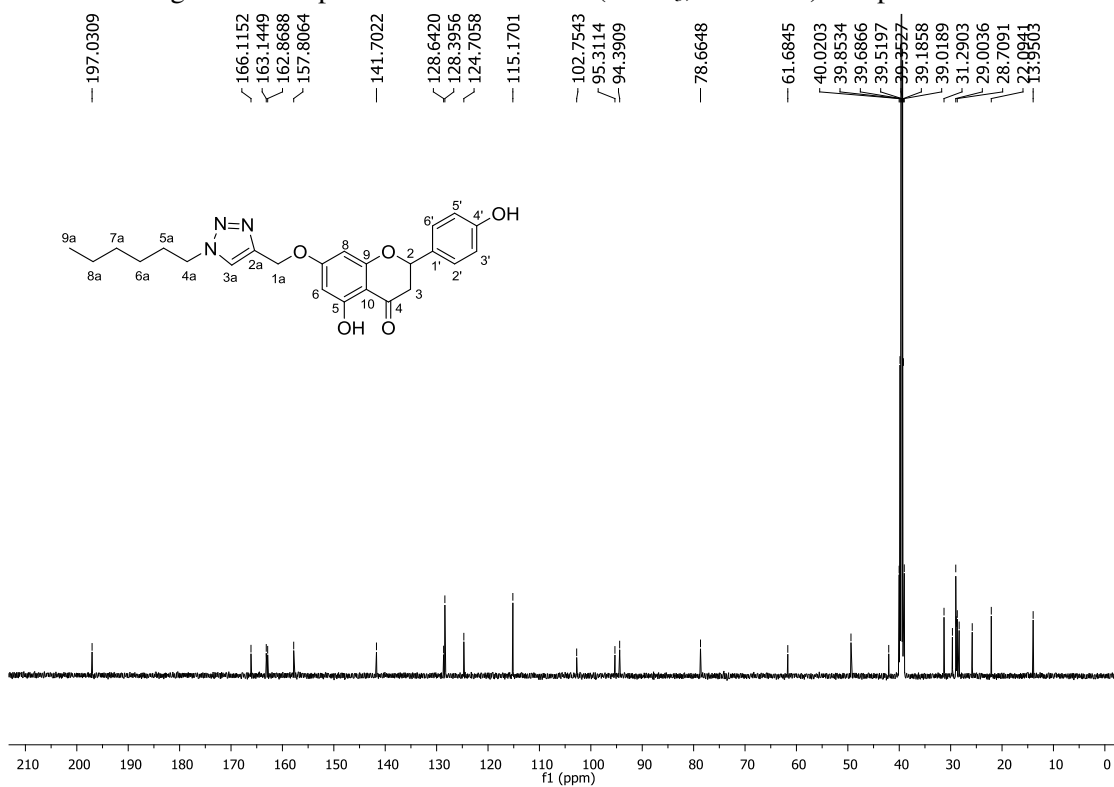
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 148. Mapa de contorno HMBC (DMSO-*d*₆) composto **72**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

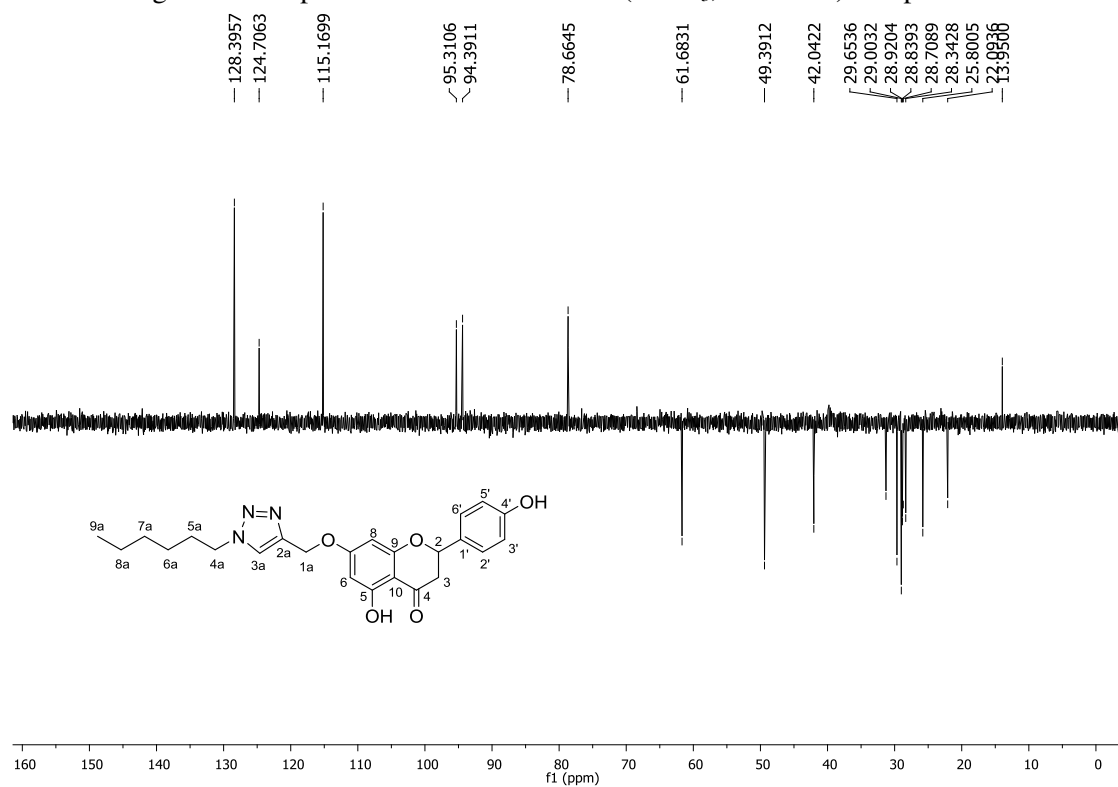
Figura 149. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto **73**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 150. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **73**.

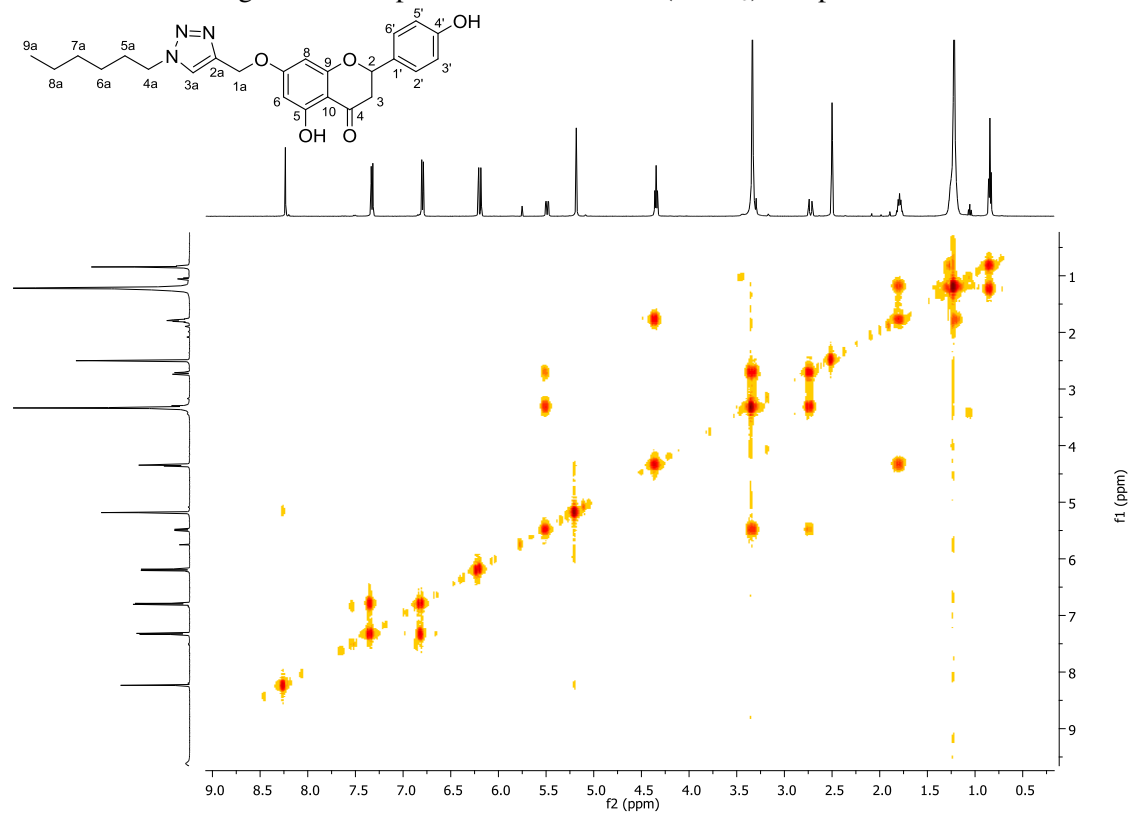
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 151. Espectro de RMN DEPT 135 (CDCl₃, 125 MHz) composto **73**.

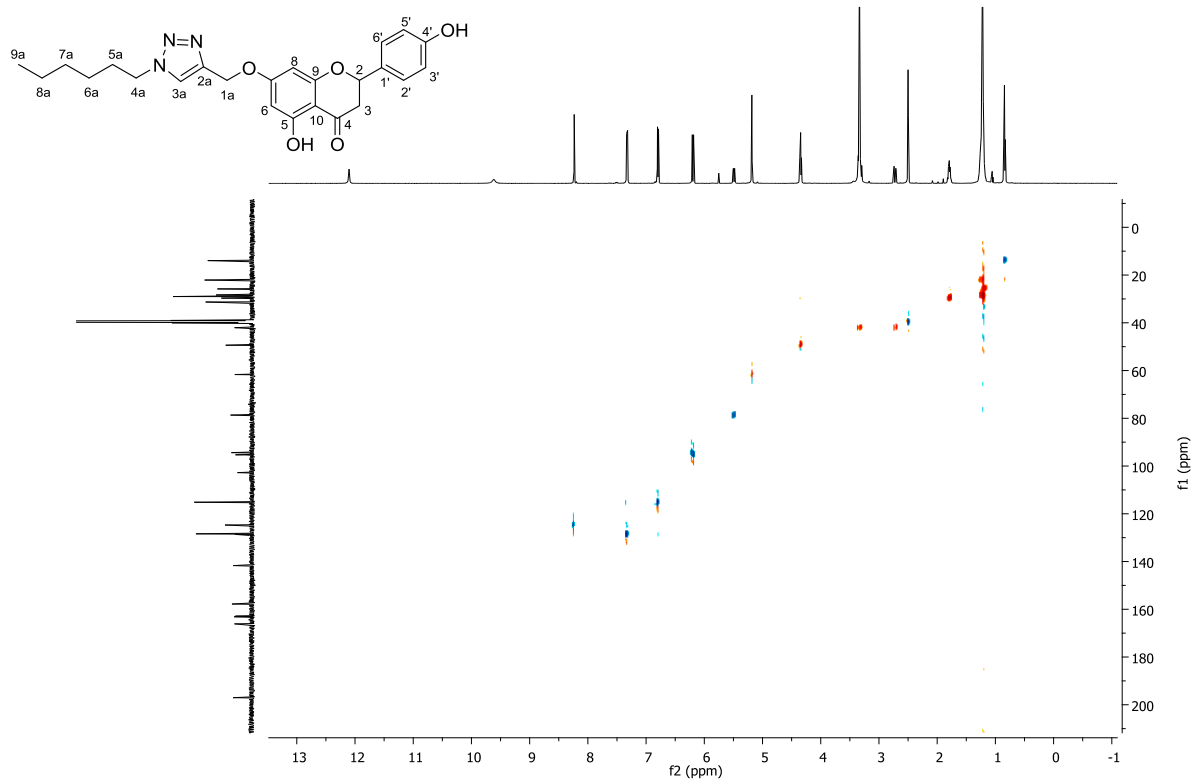


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

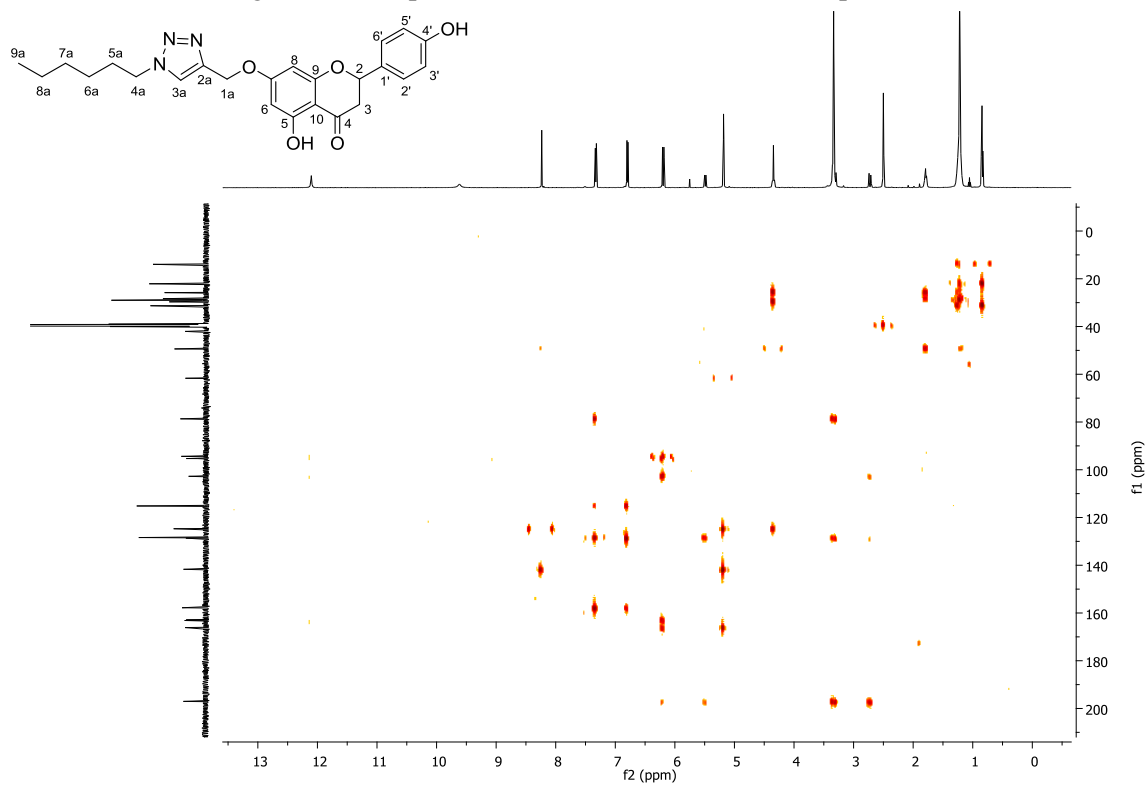
Figura 152. Mapa de contorno COSY (CDCl₃) composto **73**.



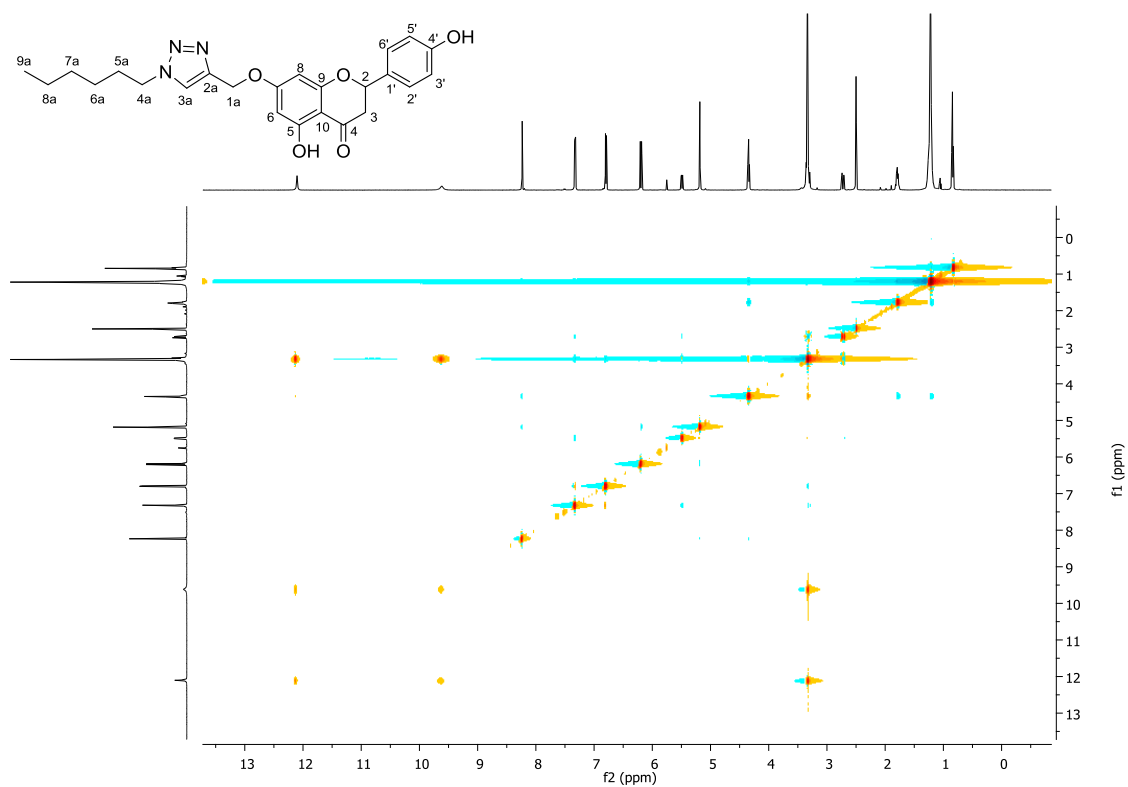
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 153. Mapa de contorno HSQC (CDCl₃) composto **73**.

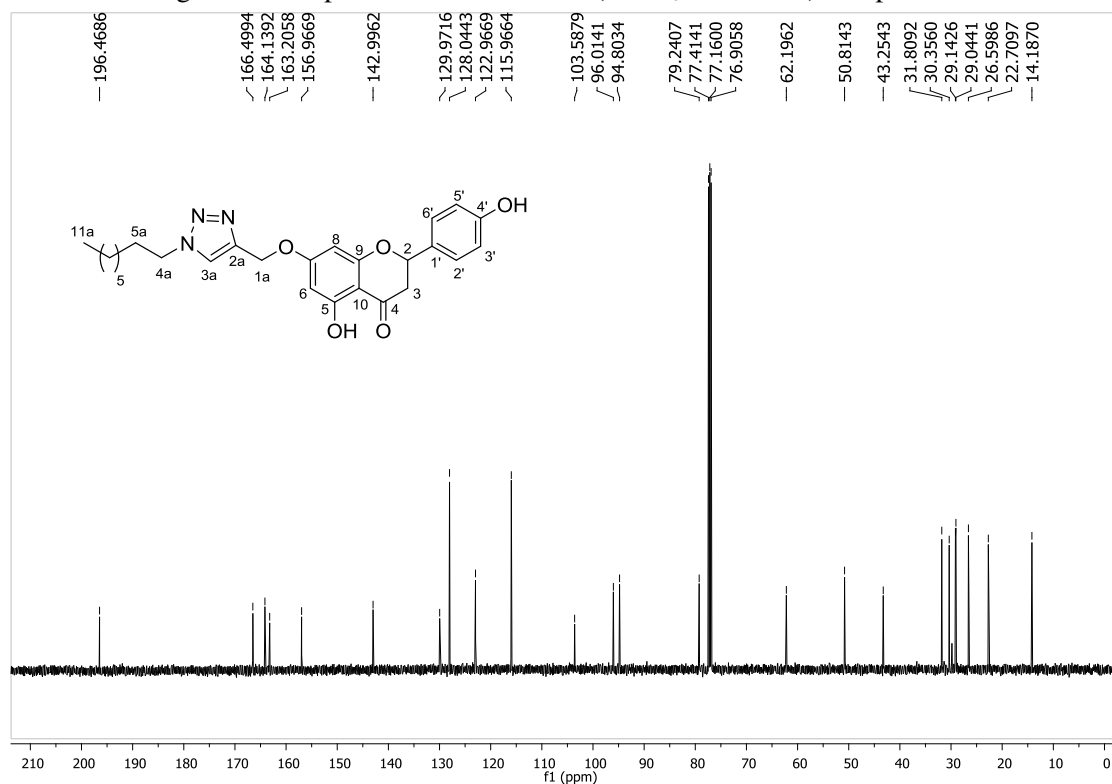
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 154. Mapa de contorno HMBC (CDCl₃) composto **73**.

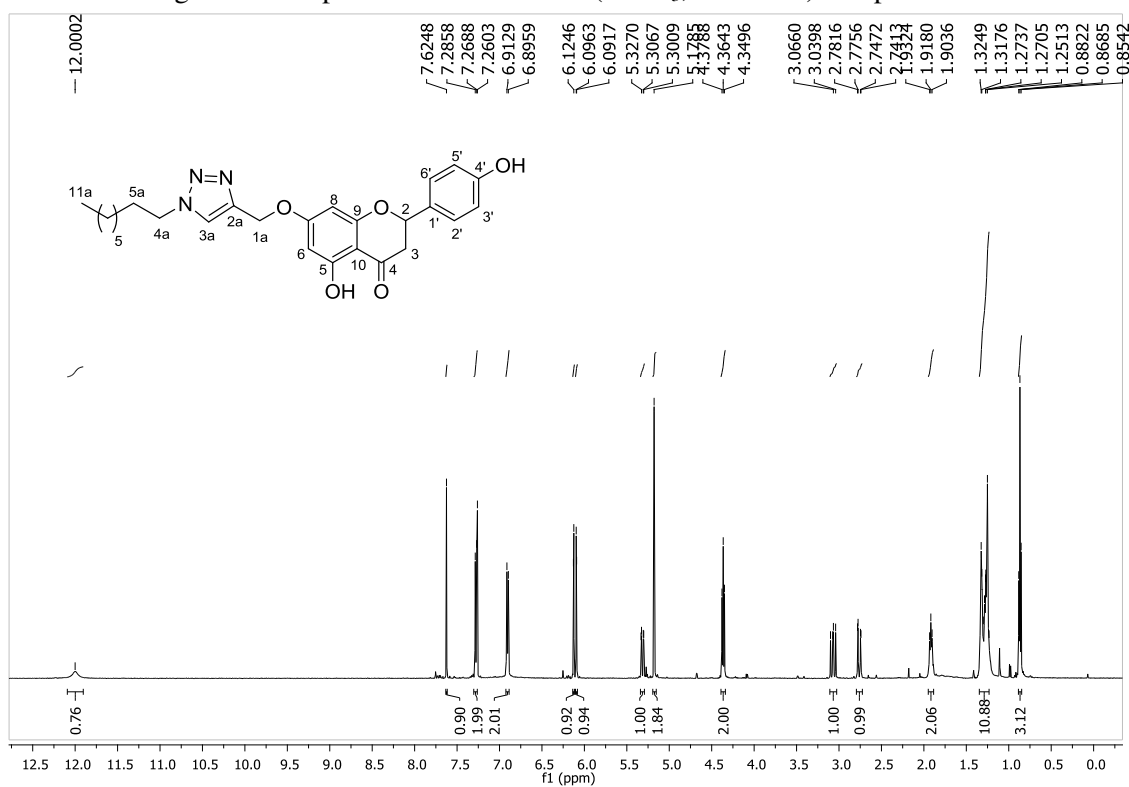
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 155. Mapa de contorno NOESY (CDCl₃) composto **73**.

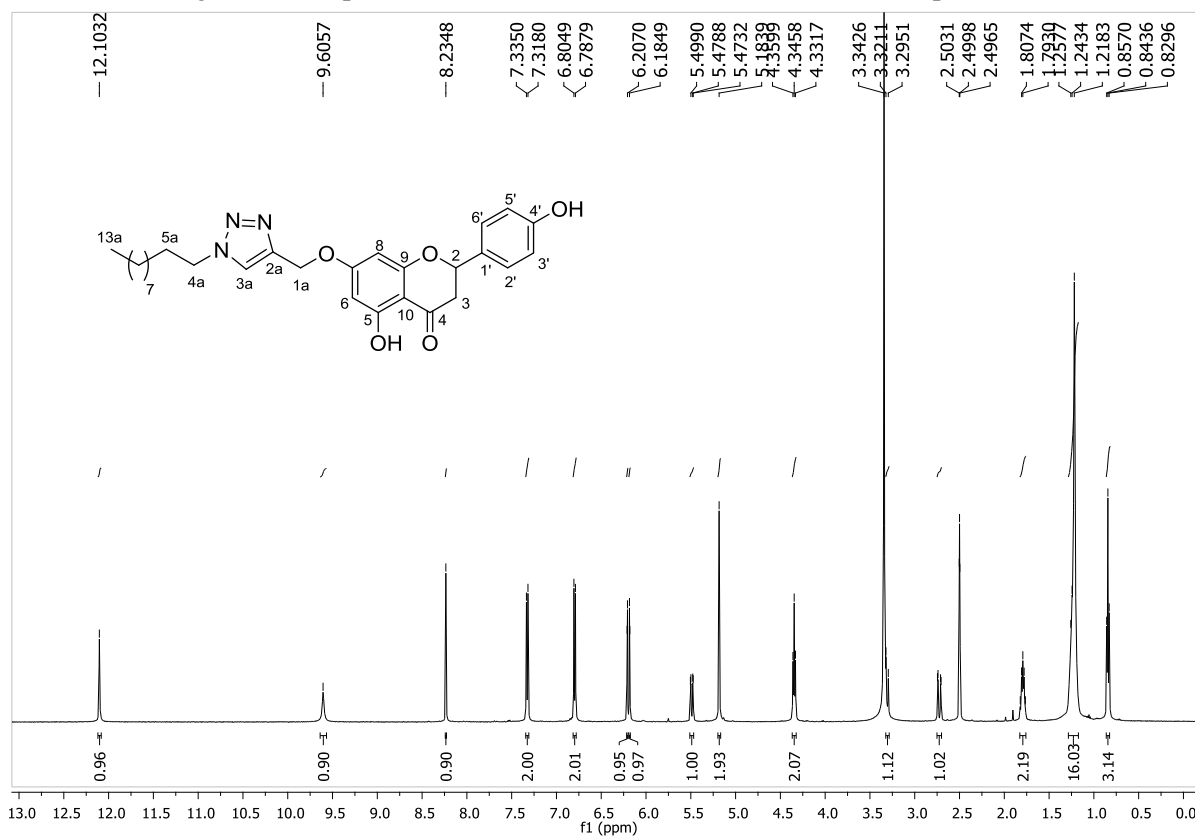
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 156. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) composto **74**.

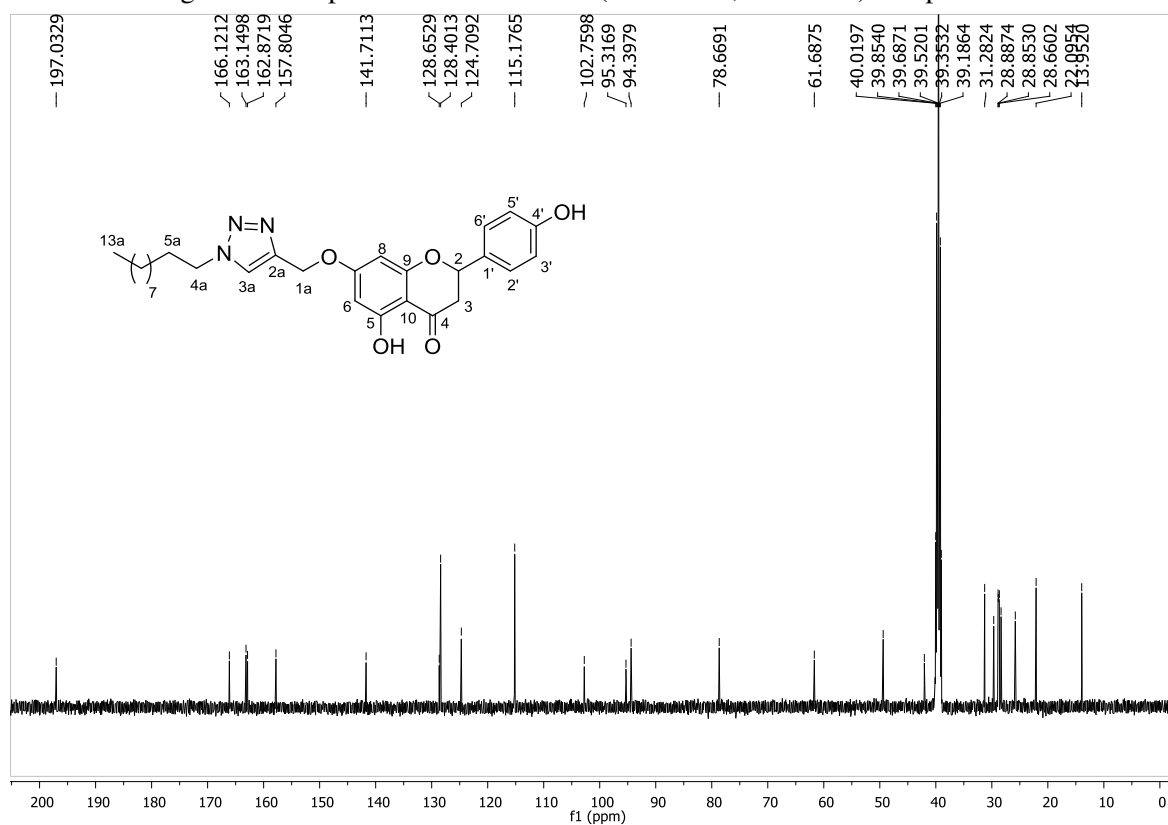
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 157. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto **74**.

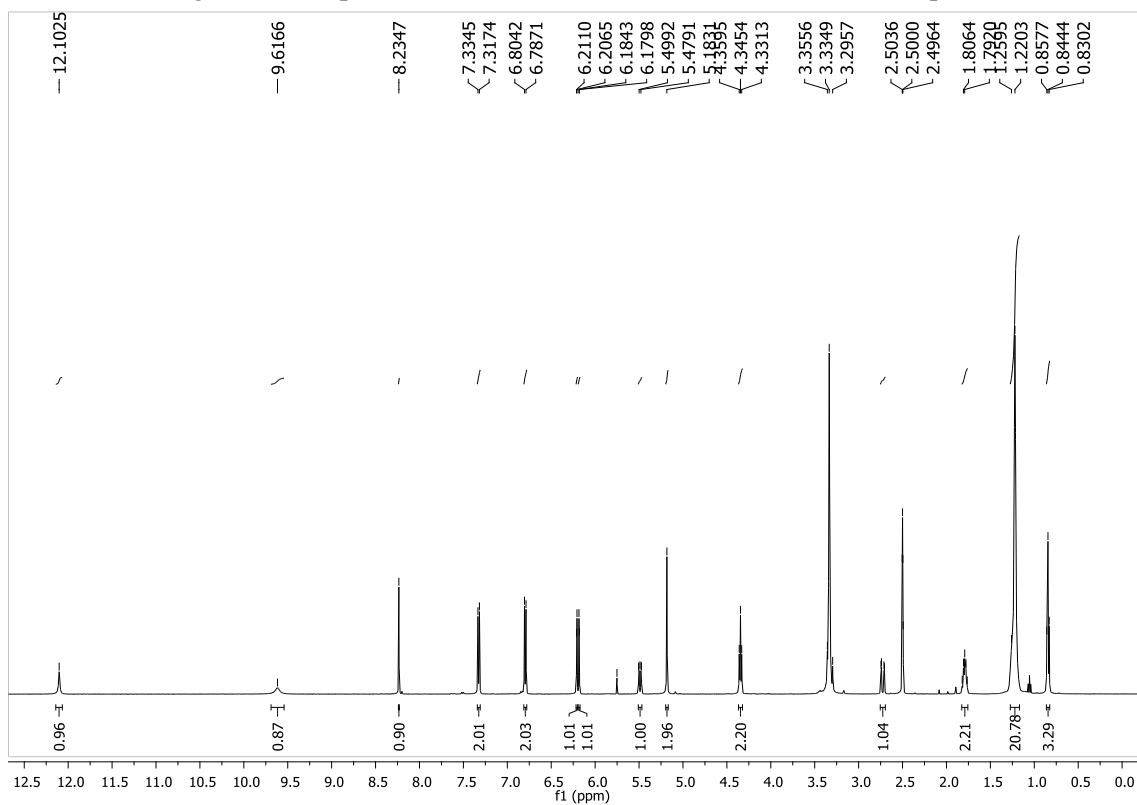
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 158. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) composto **75**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

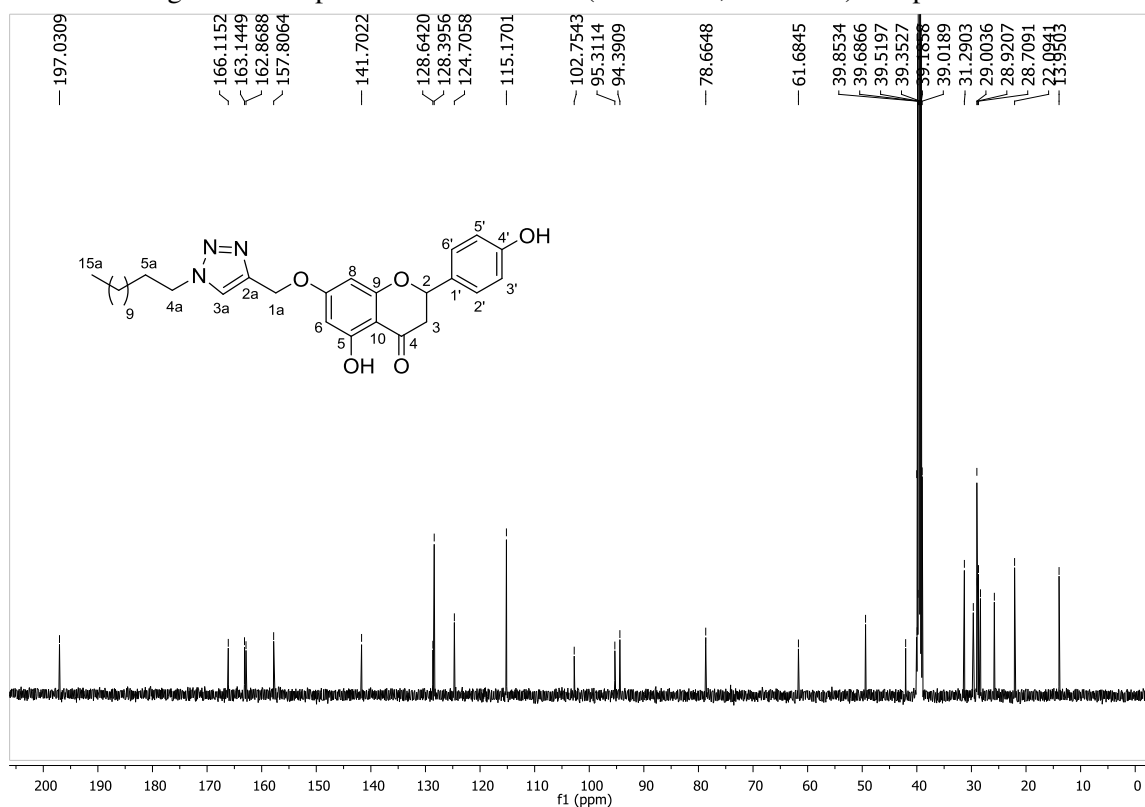
Figura 159. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) composto **75**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 160. Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) composto **76**.

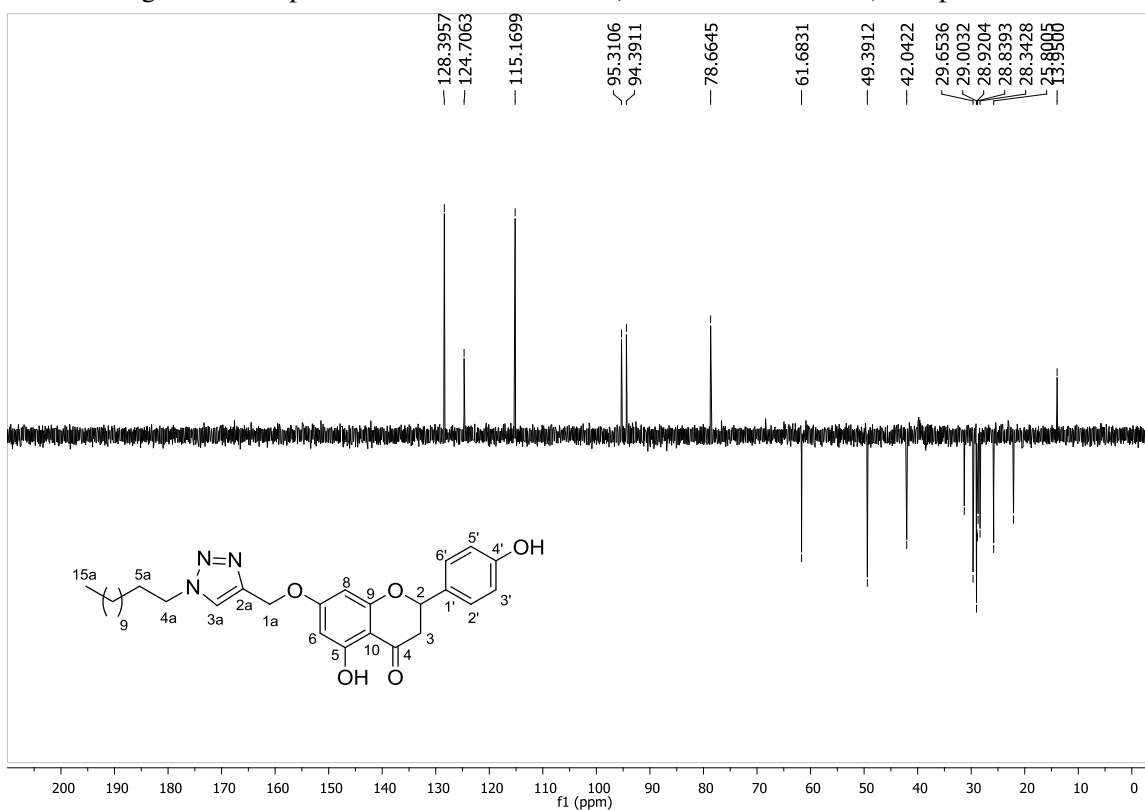
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 161. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) composto **76**.

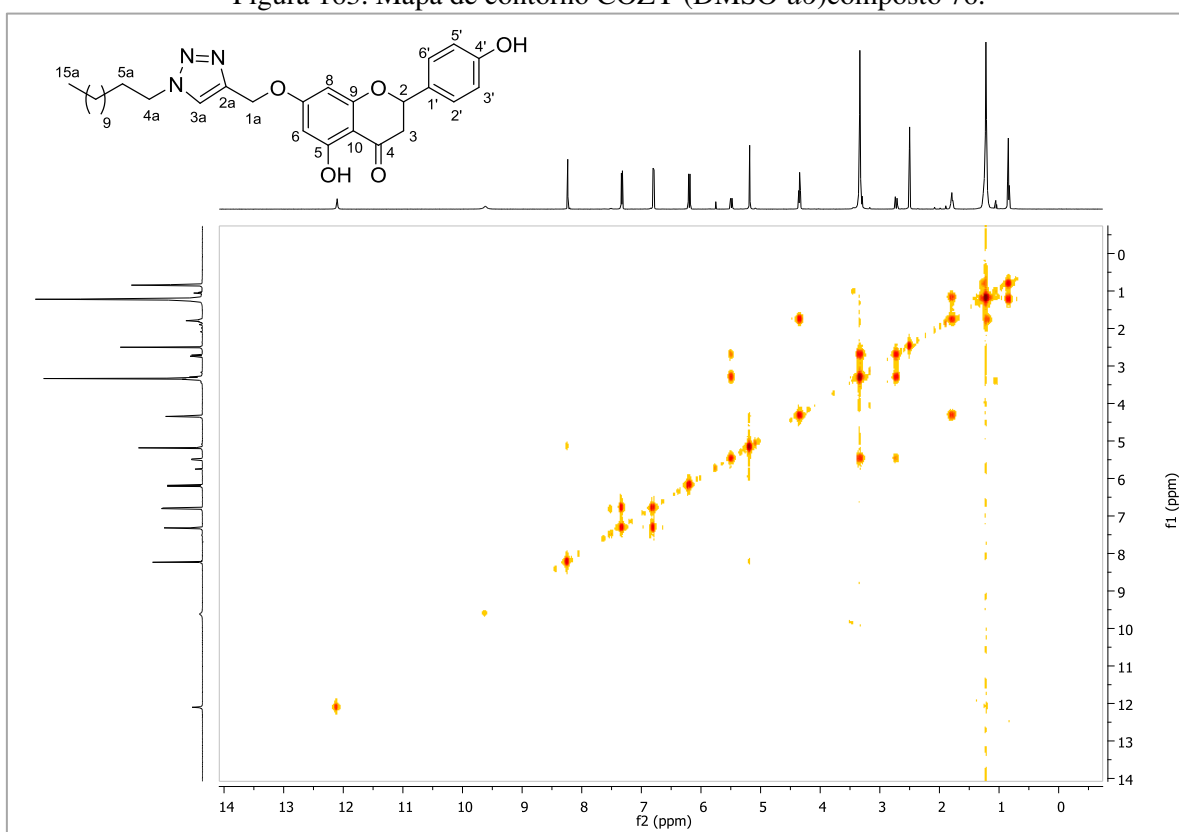


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

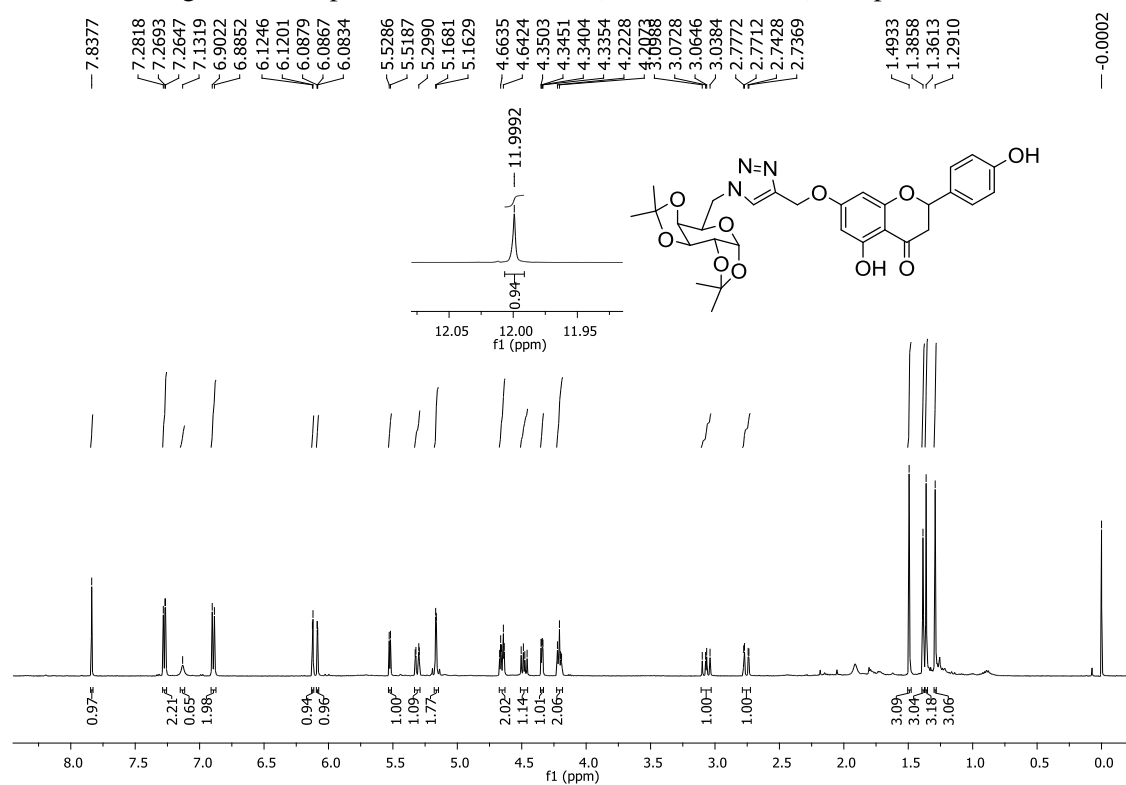
Figura 162. Espectro de RMN DEPT 135 (DMSO- d_6 , 125 MHz) composto **76**.



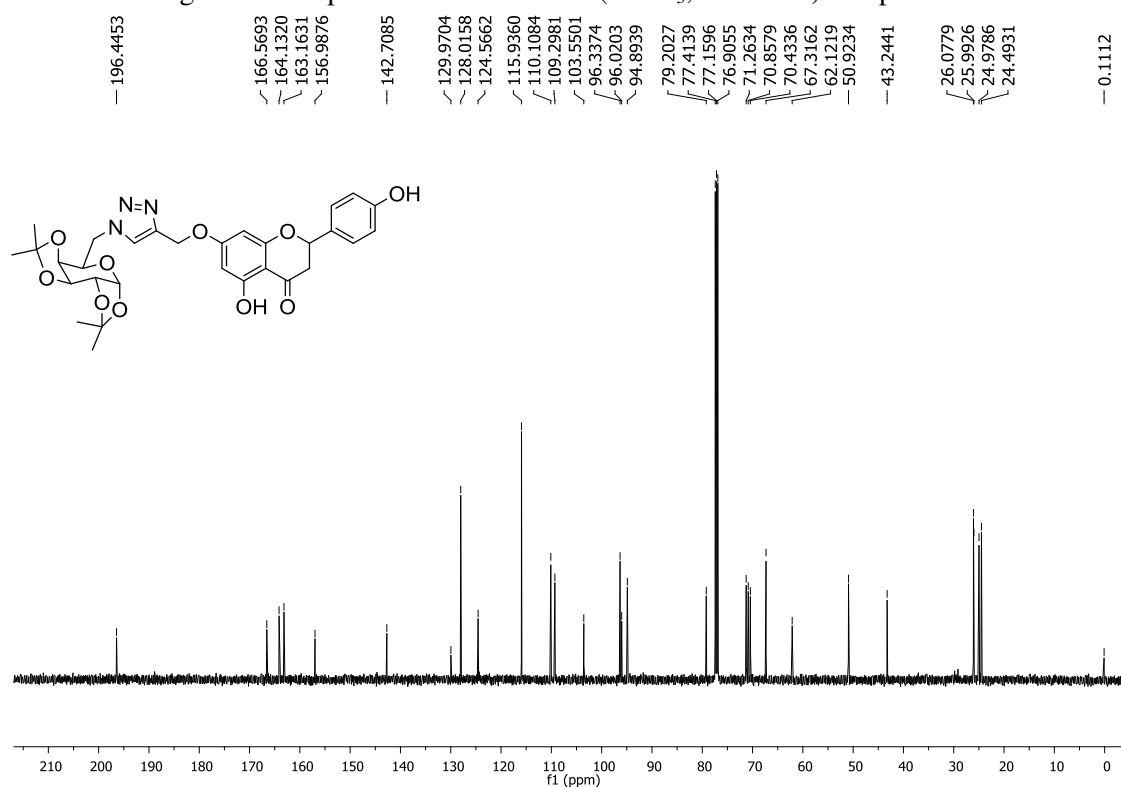
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 163. Mapa de contorno COZY (DMSO-*d*₆) composto 76.

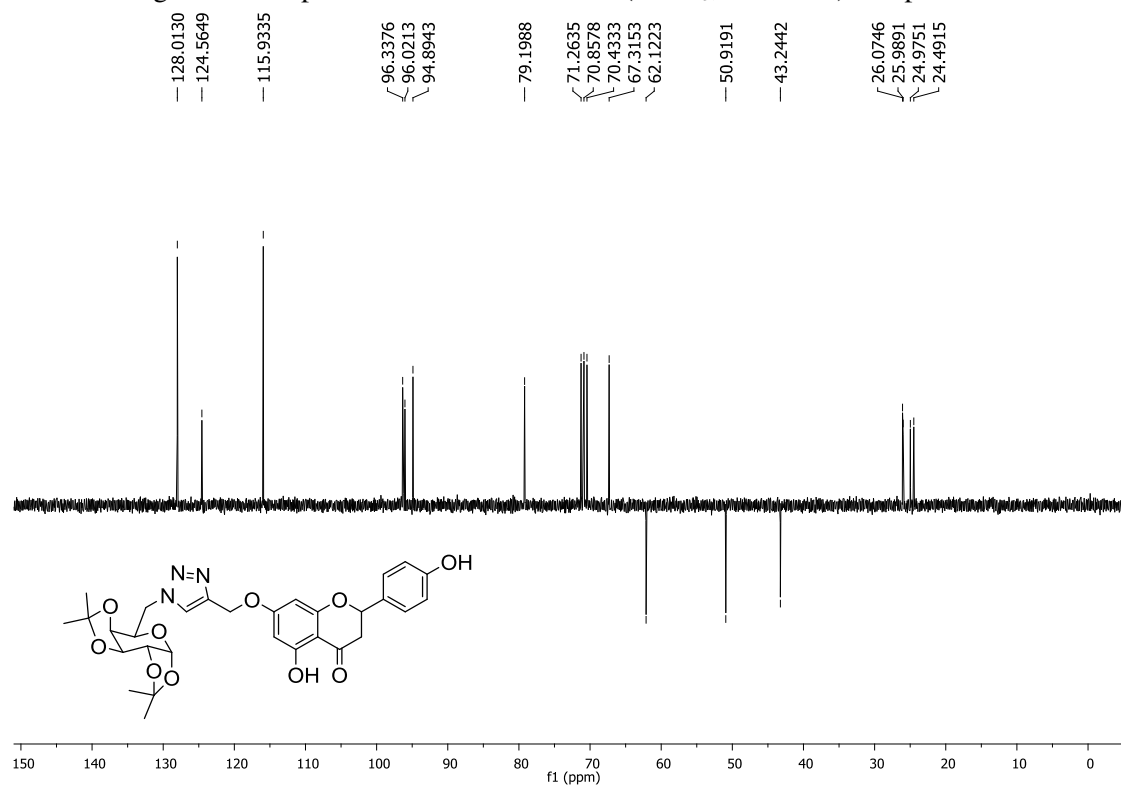
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 164. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) composto 77.

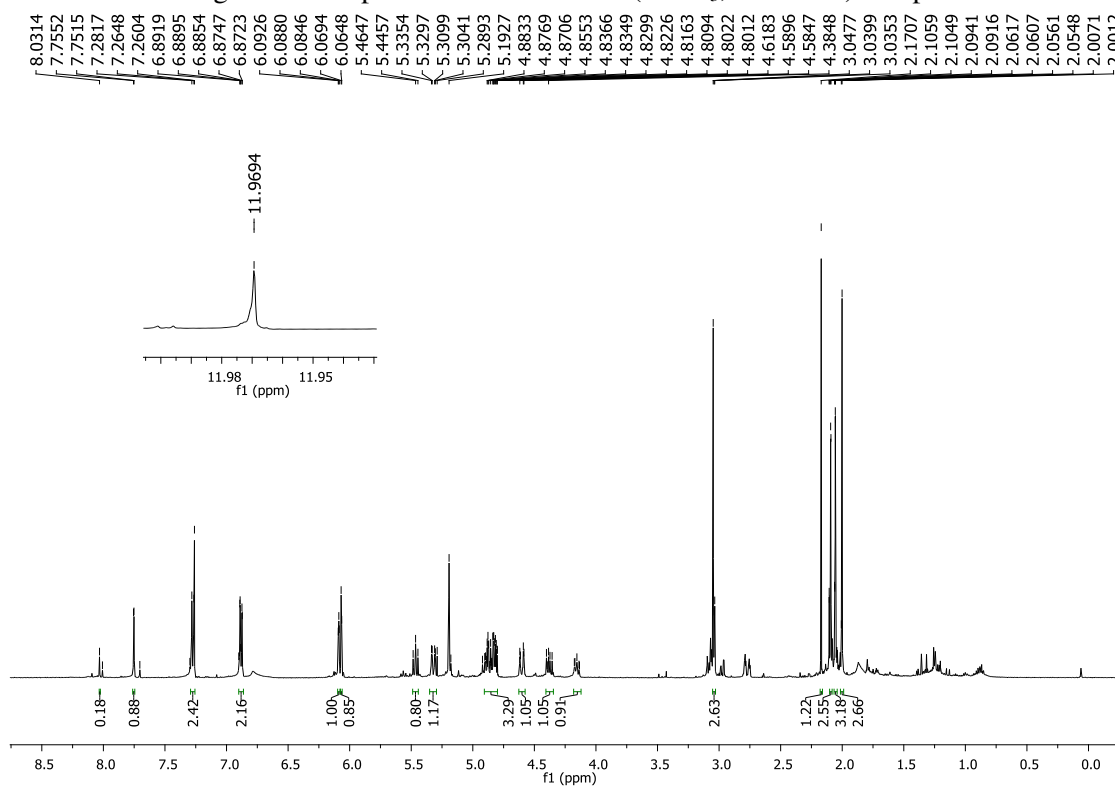
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 165. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 77.

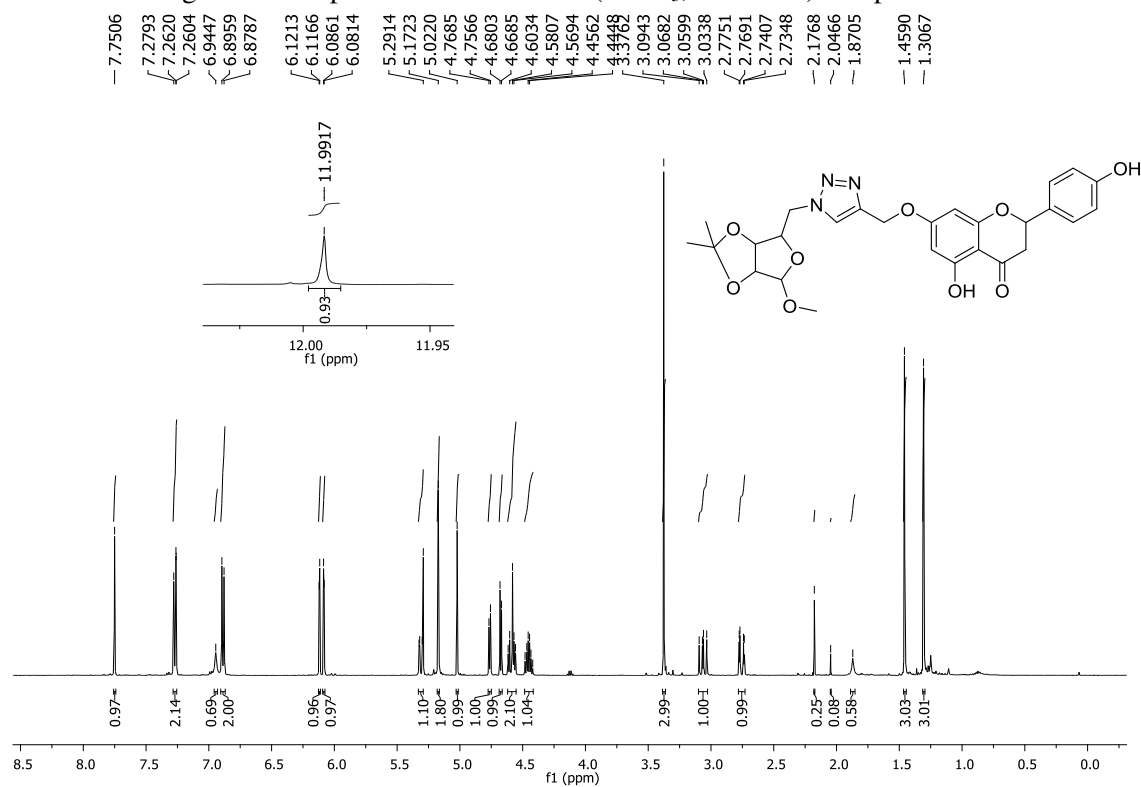
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 166. Espectro de RMN DEPT 135 (CDCl_3 , 125 MHz) composto 77.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

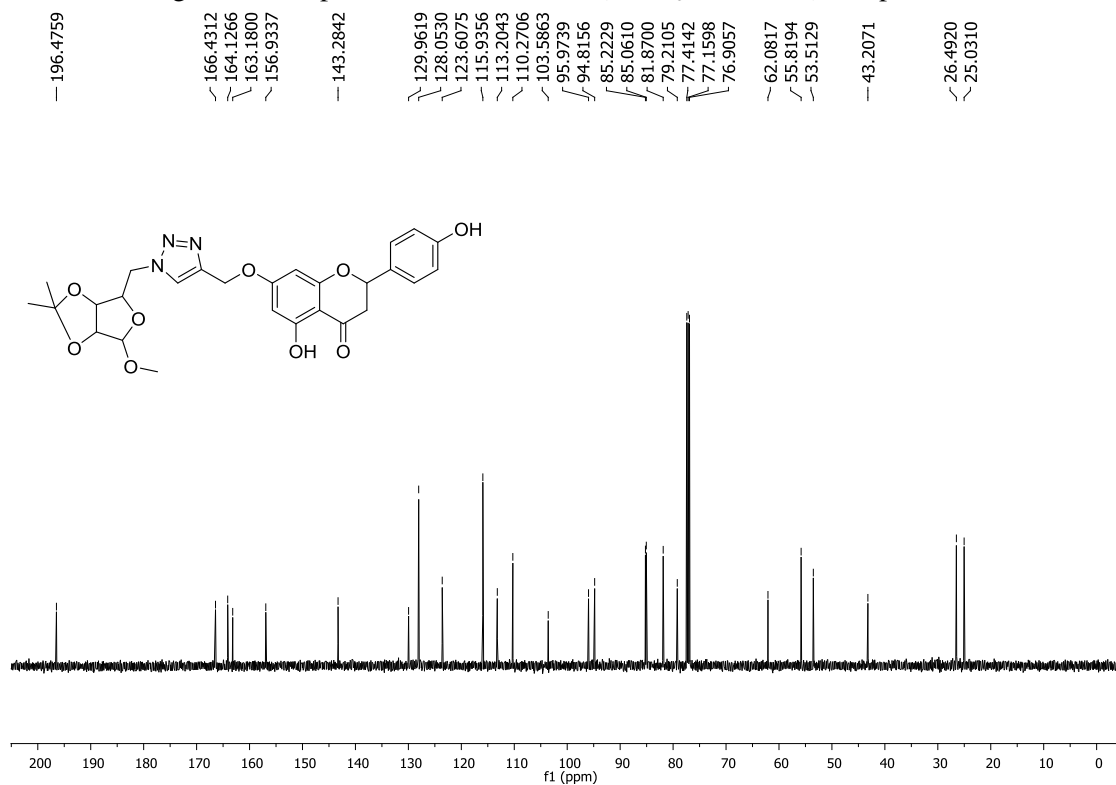
Figura 167. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 78.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 168. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 79.

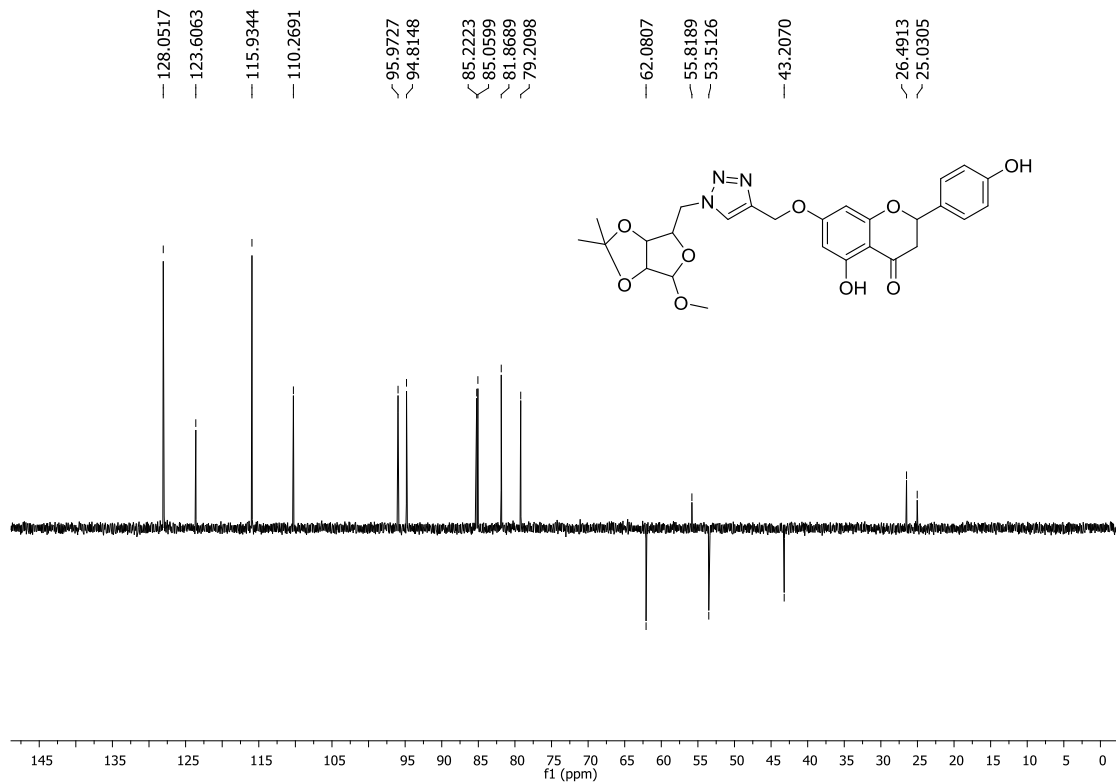
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 169. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 79.

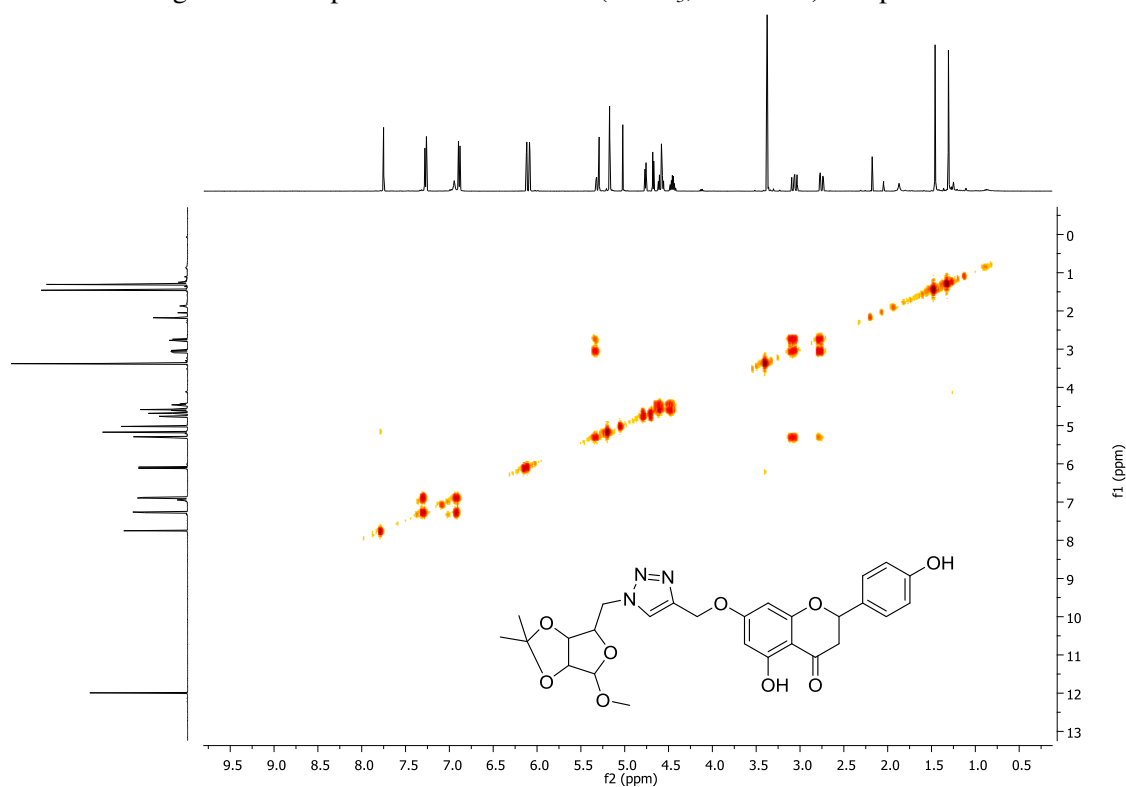


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

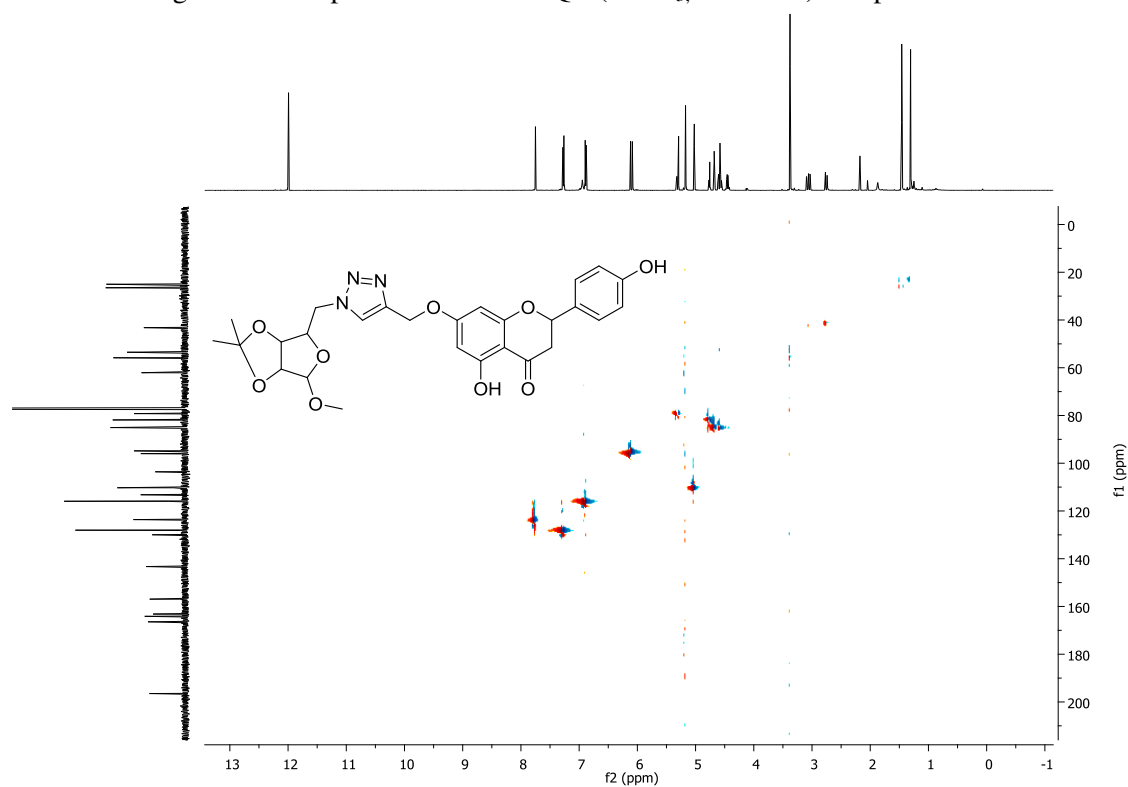
Figura 170. Espectro de RMN DEPT 135 (CDCl_3 , 125 MHz) composto 79.



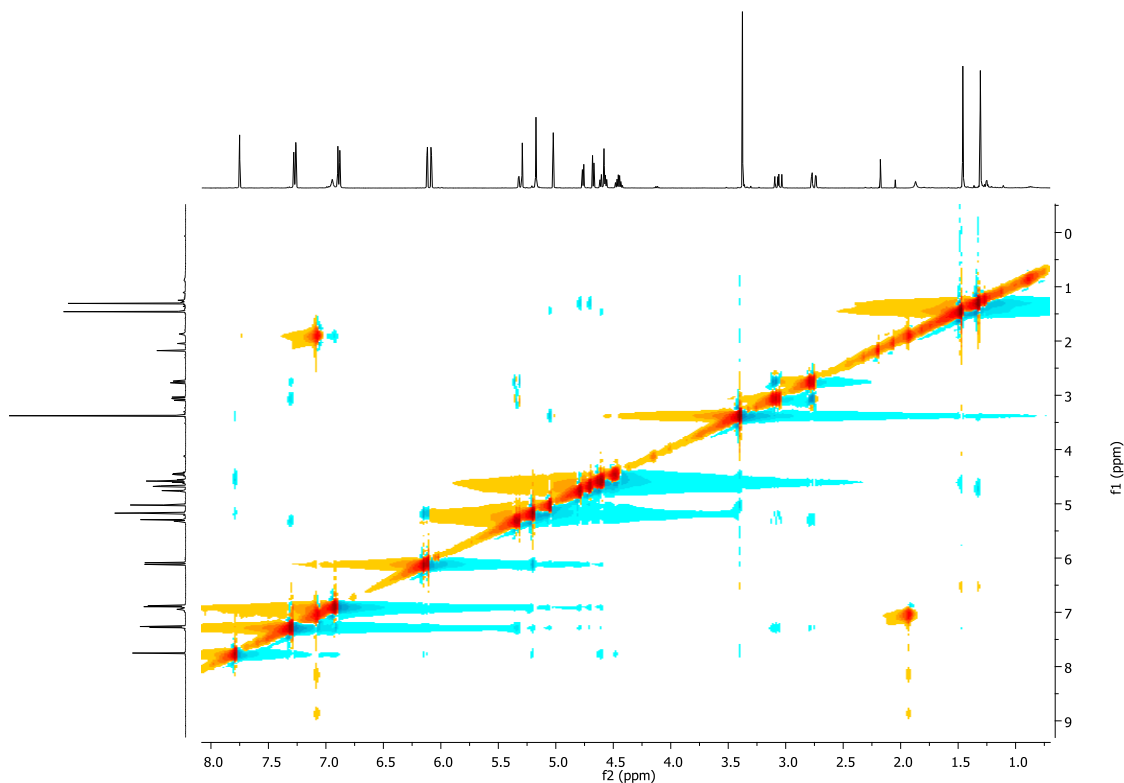
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 171. Mapa de contorno COSY (CDCl₃, 125 MHz) composto 79.

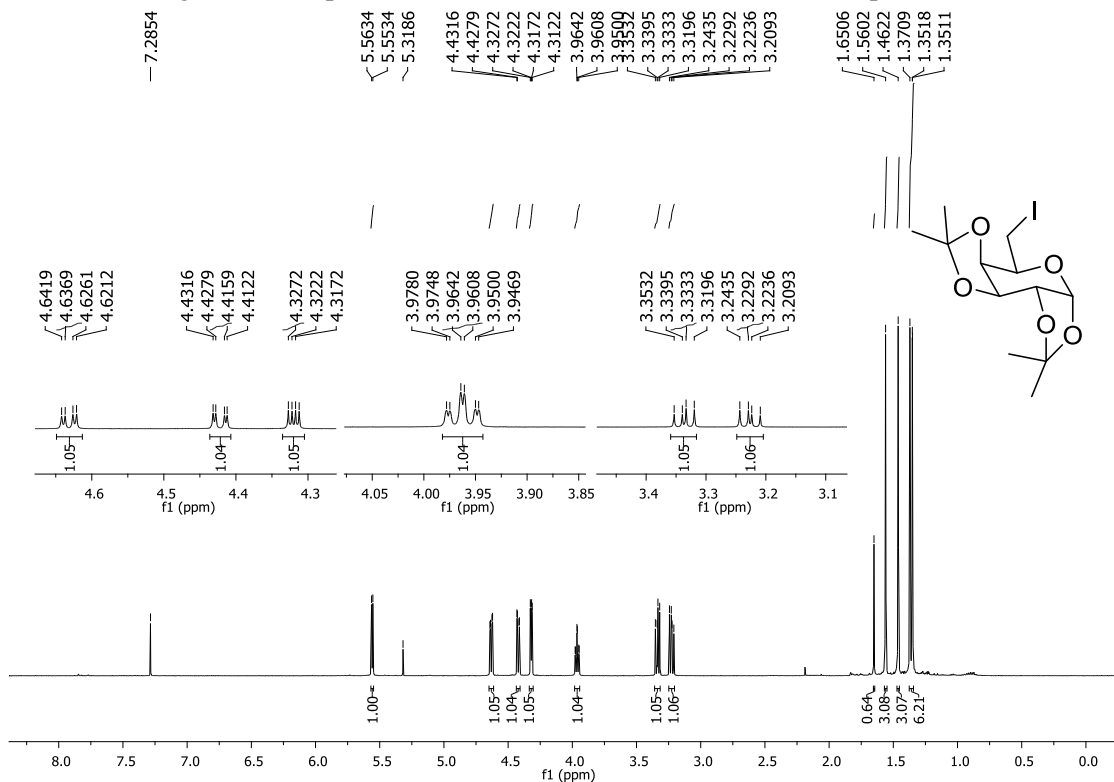
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 172. Mapa de contorno HSQC (CDCl₃, 125 MHz) composto 79.

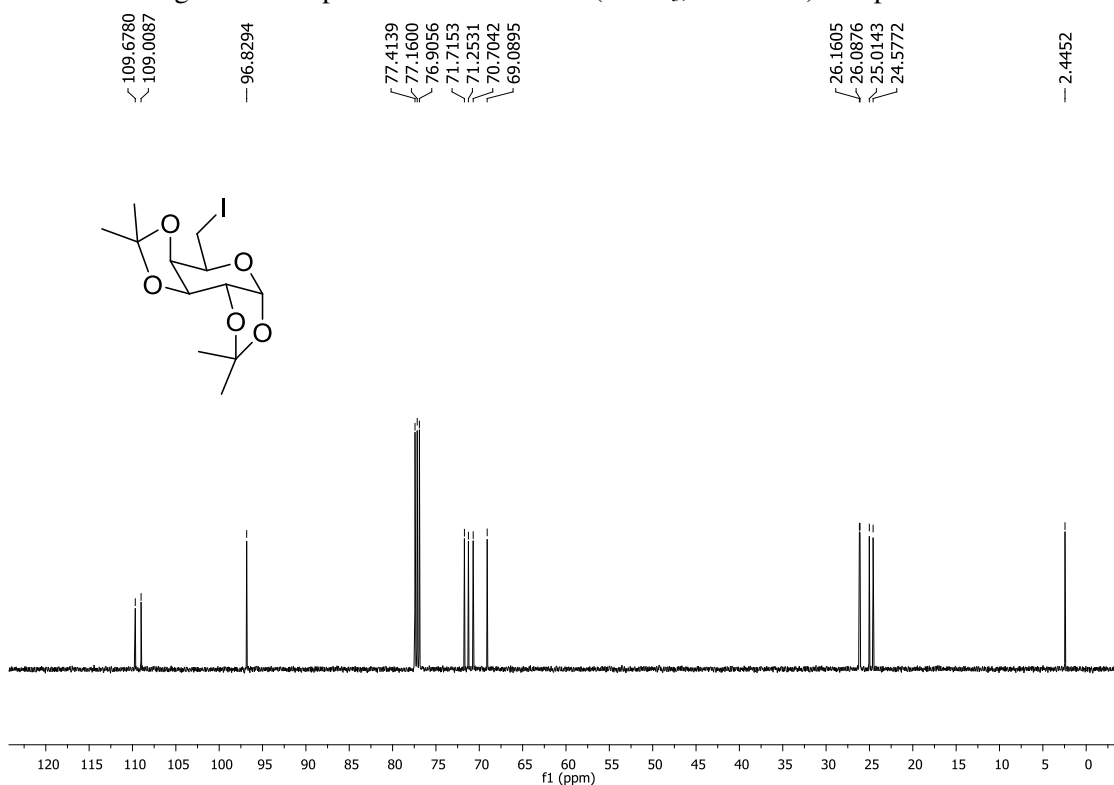
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 173. Mapa de contorno NOESY (CDCl₃) composto 79.

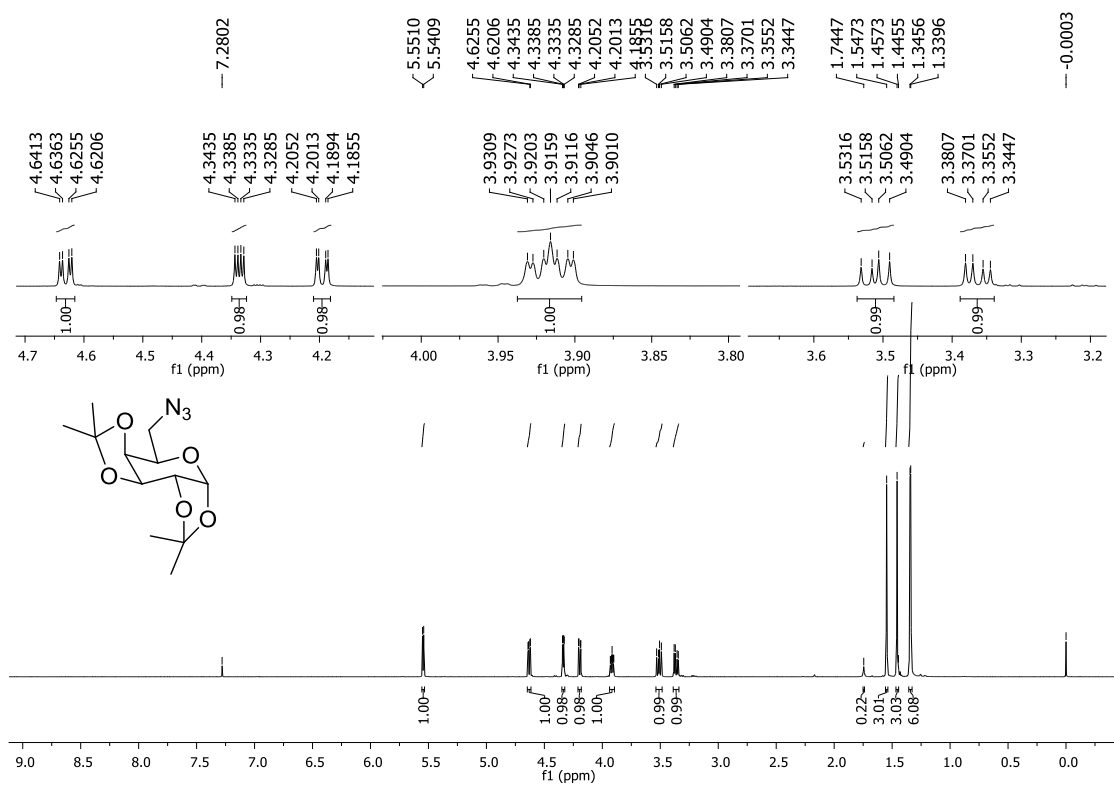
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 174. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) composto 36.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

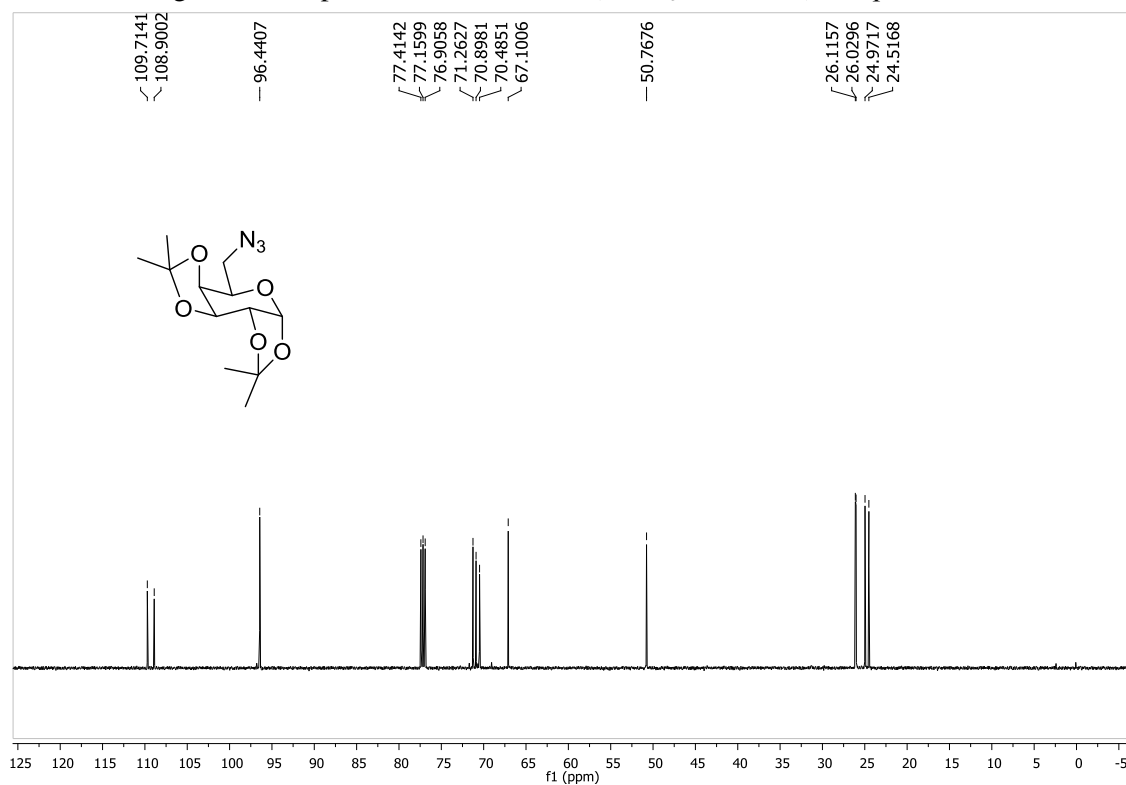
Figura 175. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 36.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 176. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 36'.

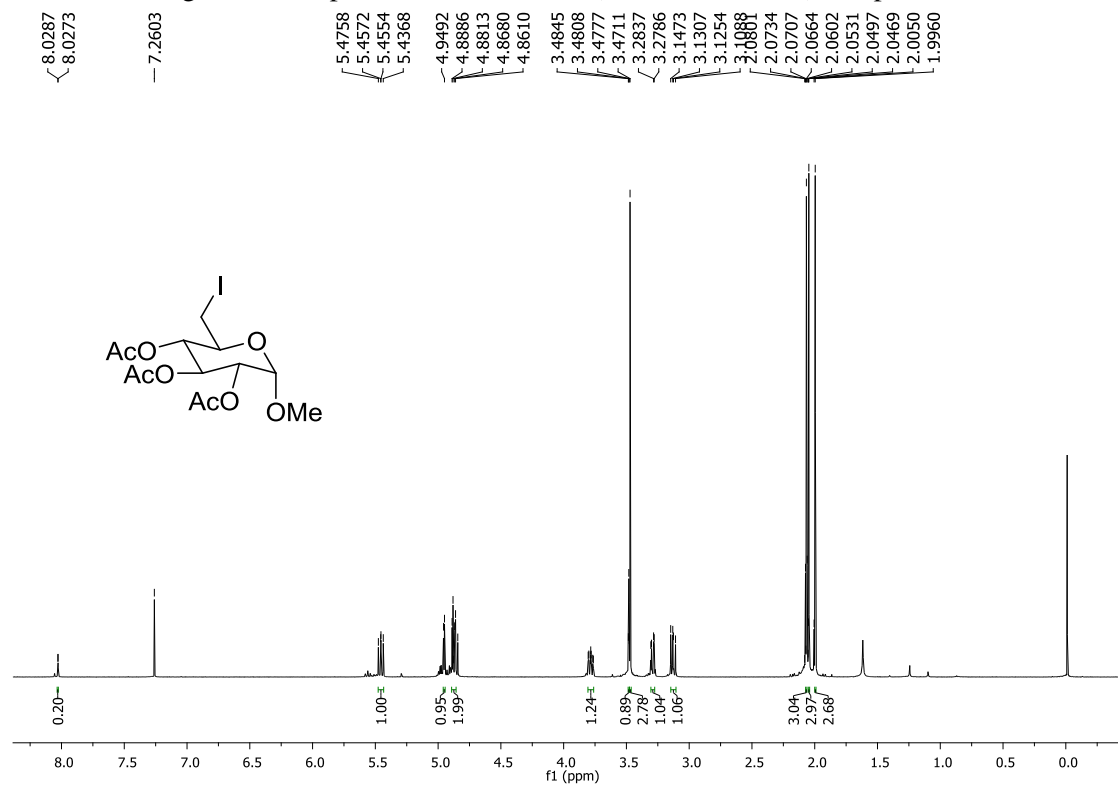
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 177. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 36'.



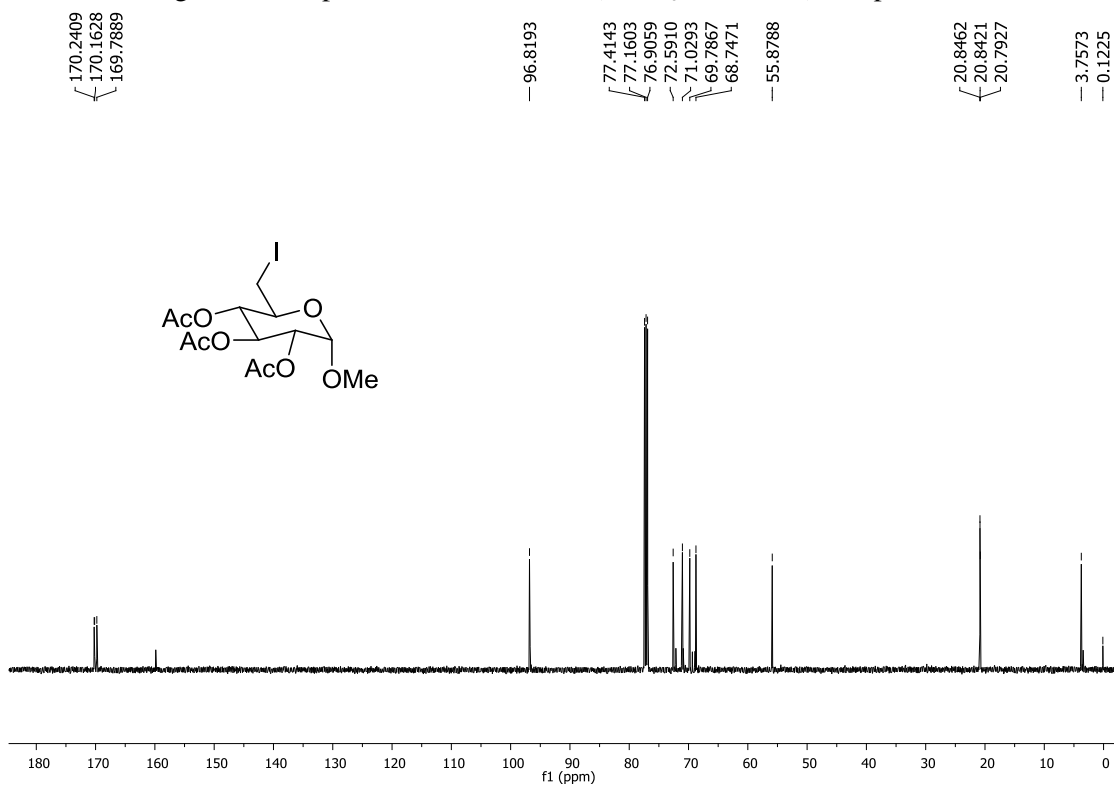
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 178. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 37.



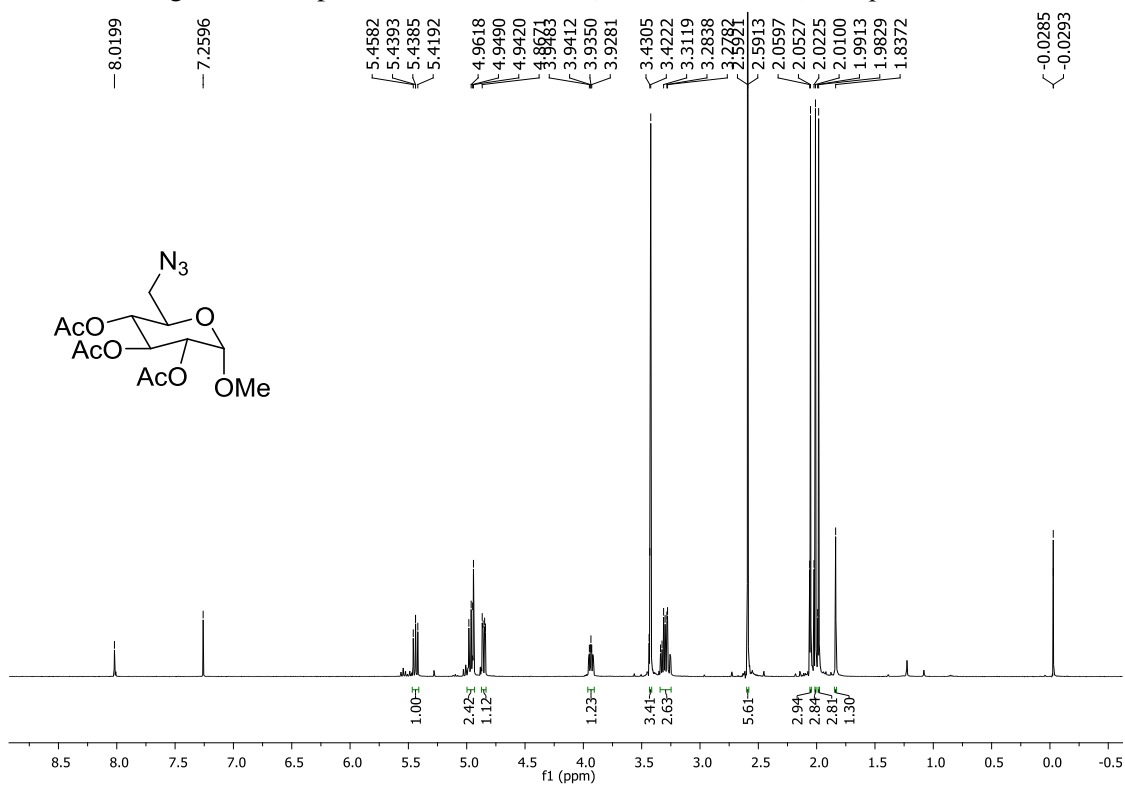
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 179. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 37.

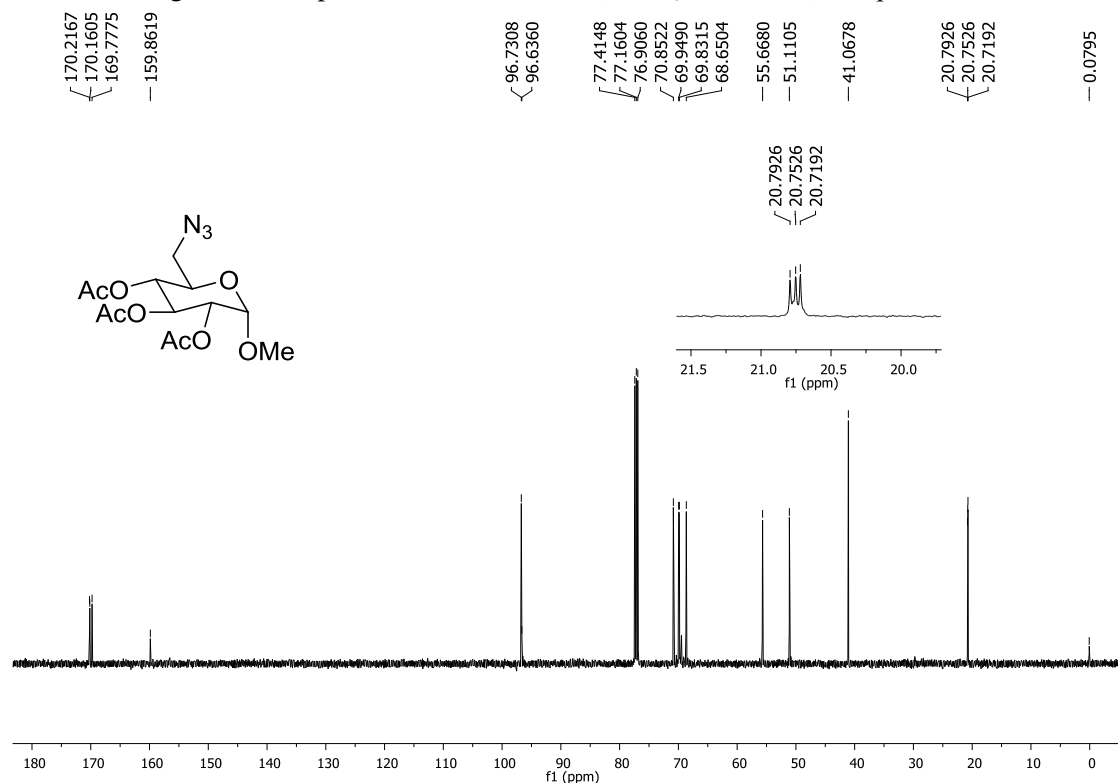


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

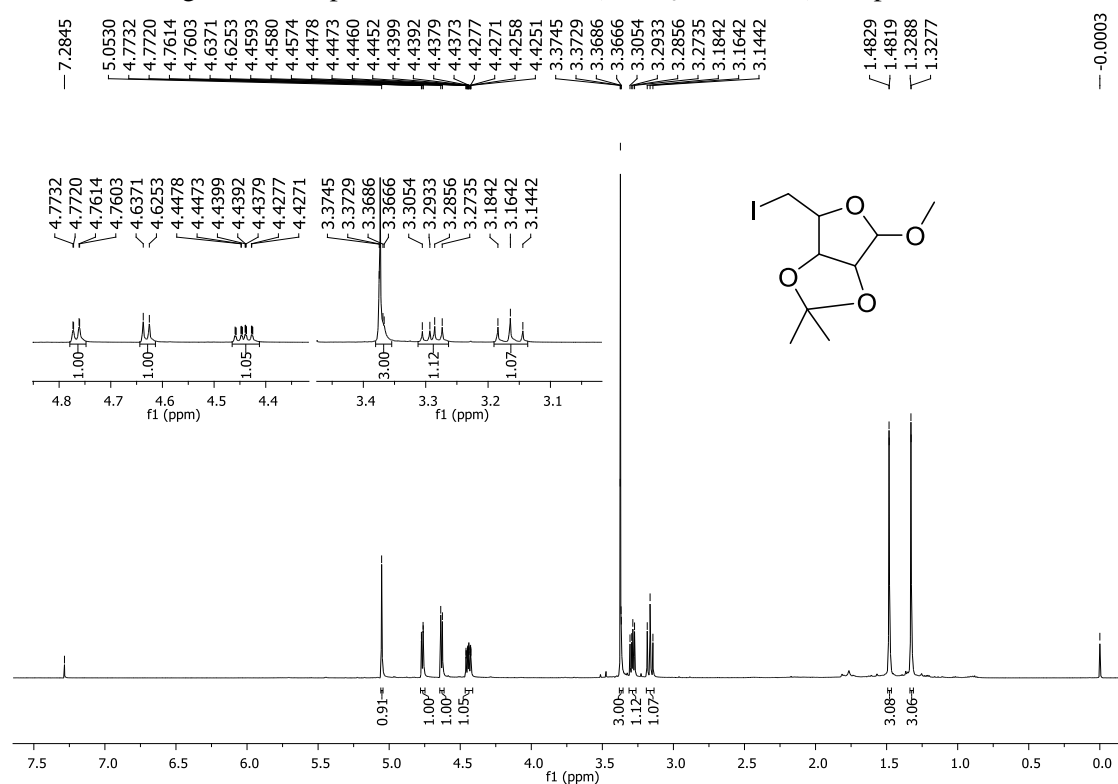
Figura 180. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 37'.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

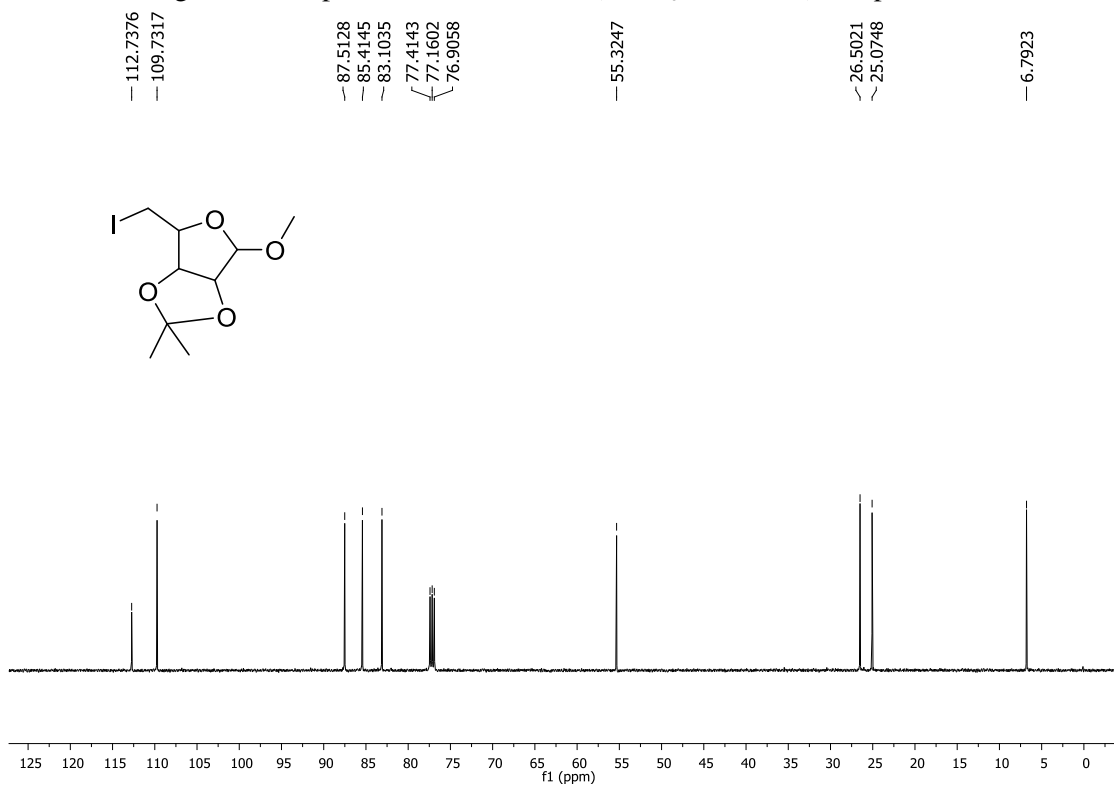
Figura 181. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 37'.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 182. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 71.

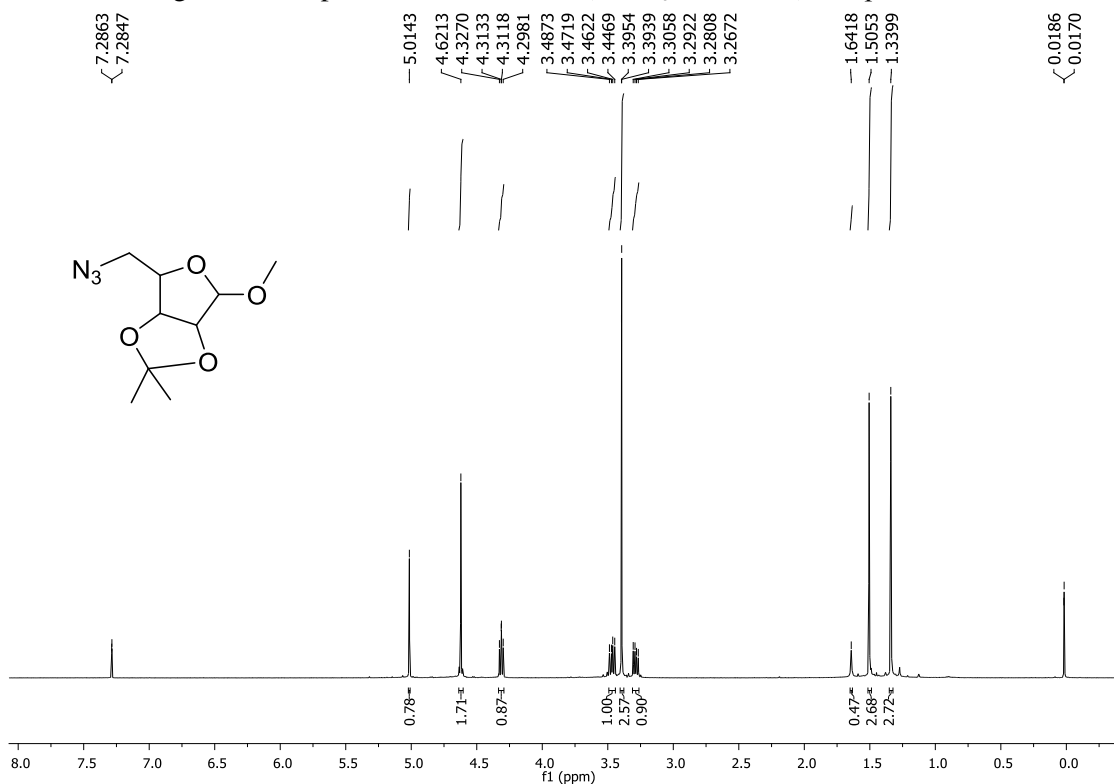
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 183. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 71.



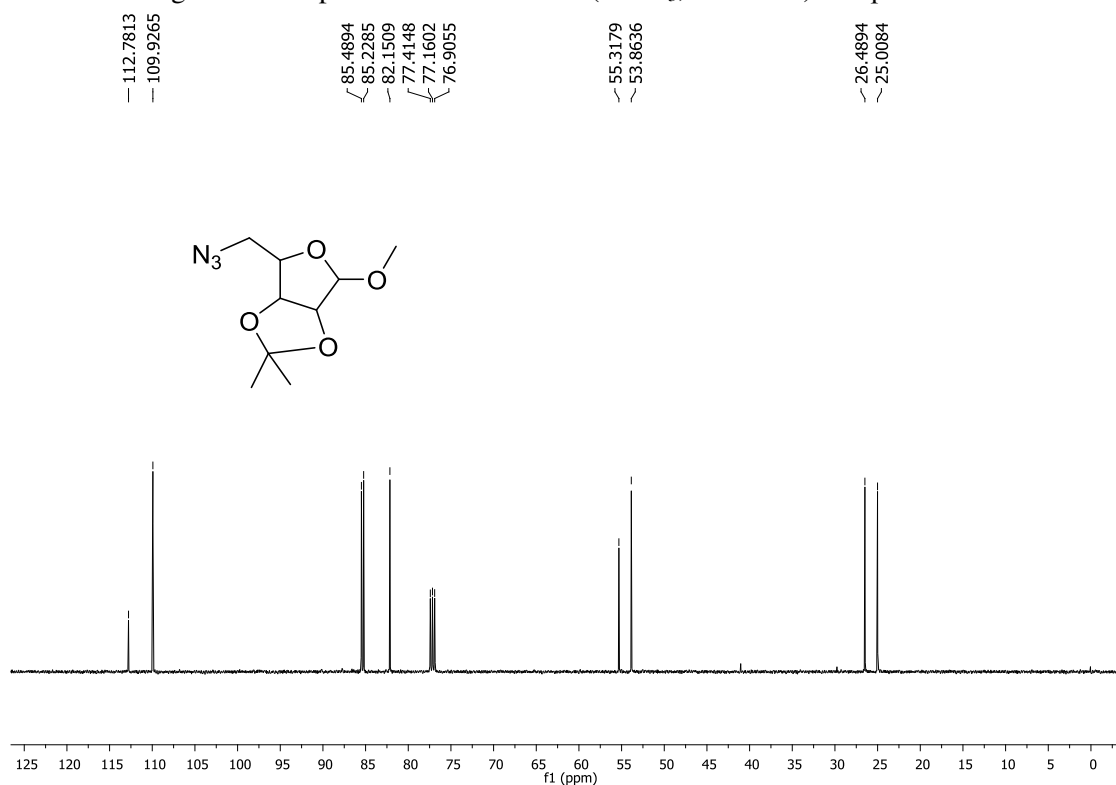
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 184. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto 71'.



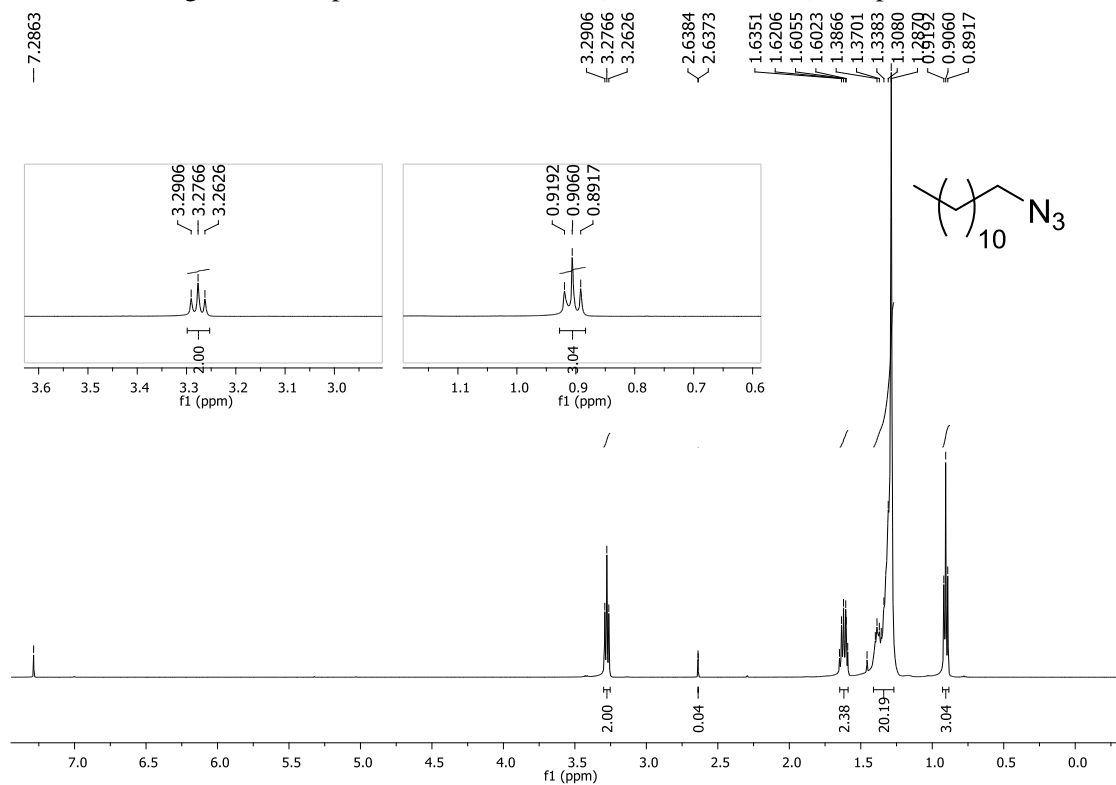
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 185. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto 71'.

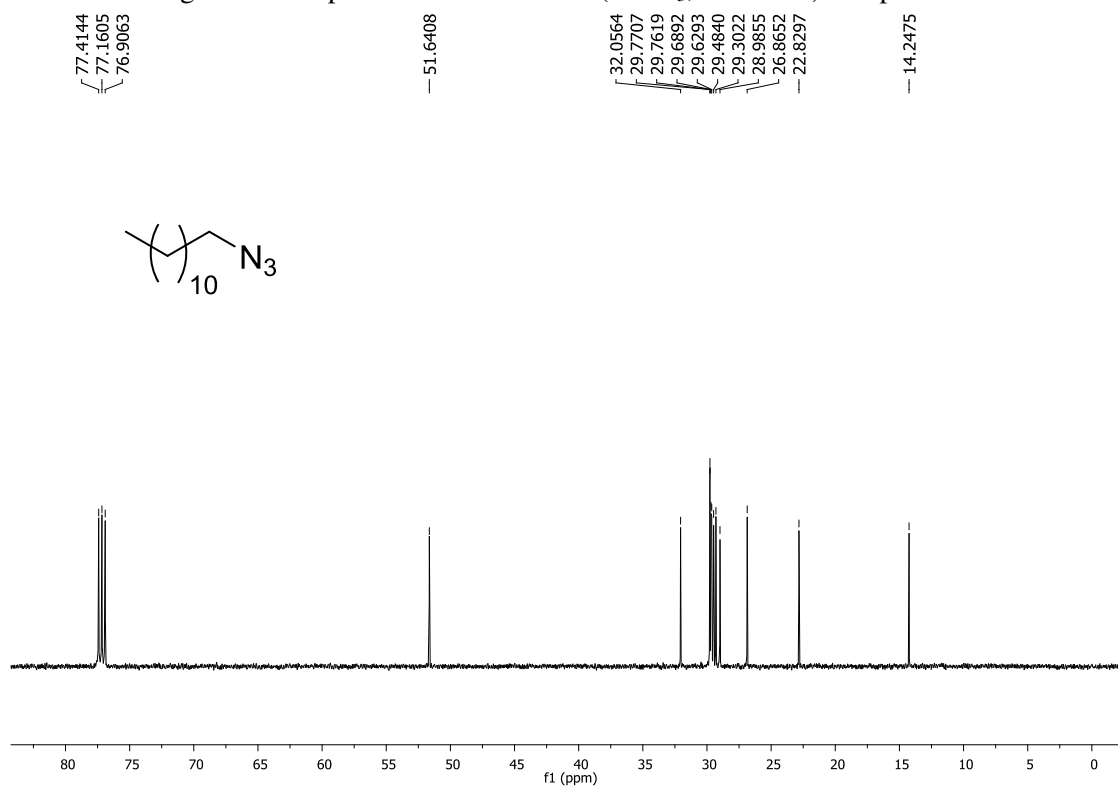


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 186. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) composto K.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

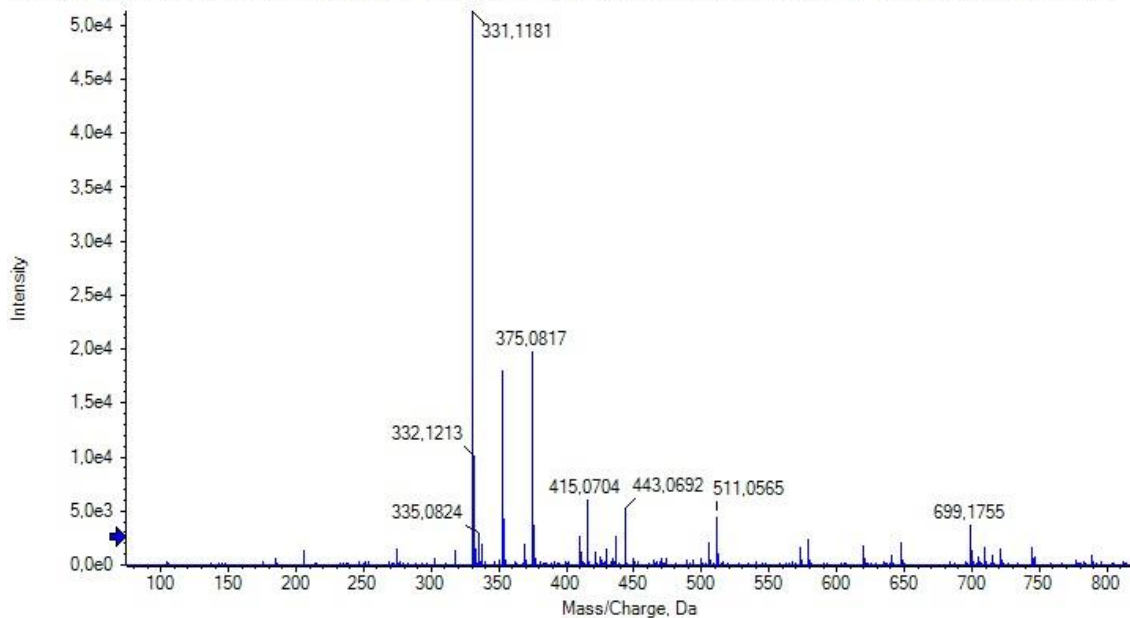
Figura 187. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) composto K.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

ESPECTRO DE MASSAS

Figura 188. Espectro de massas do composto **62**.

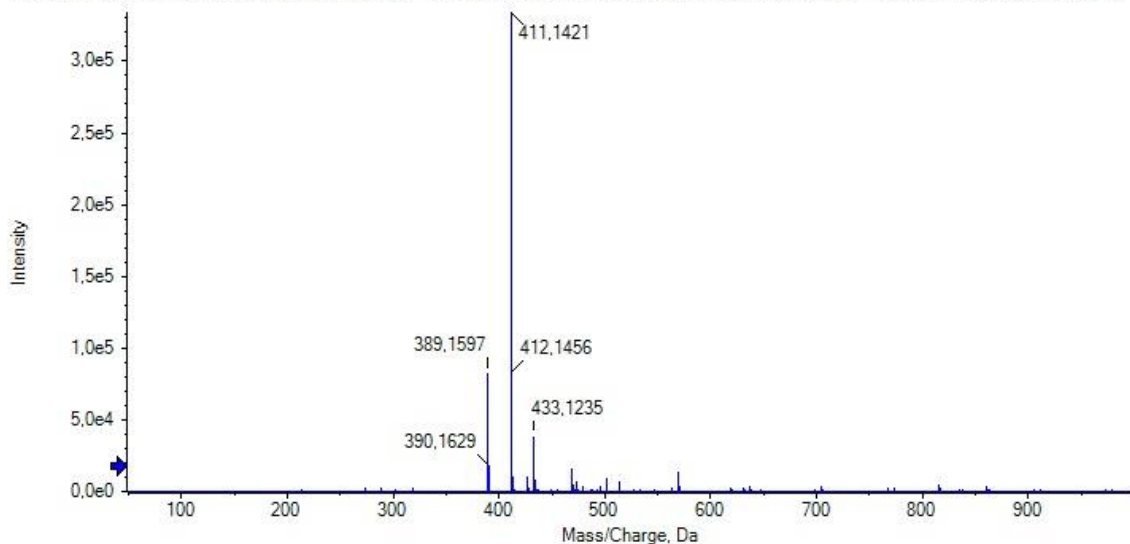
Spectrum from Eloah@2023-01-03.wiff (sample 34) - LLA 79-Mono, Exp...ranco, Experiment 1, +TOF MS (50 - 1000) from 0,395 to 0,461 min)



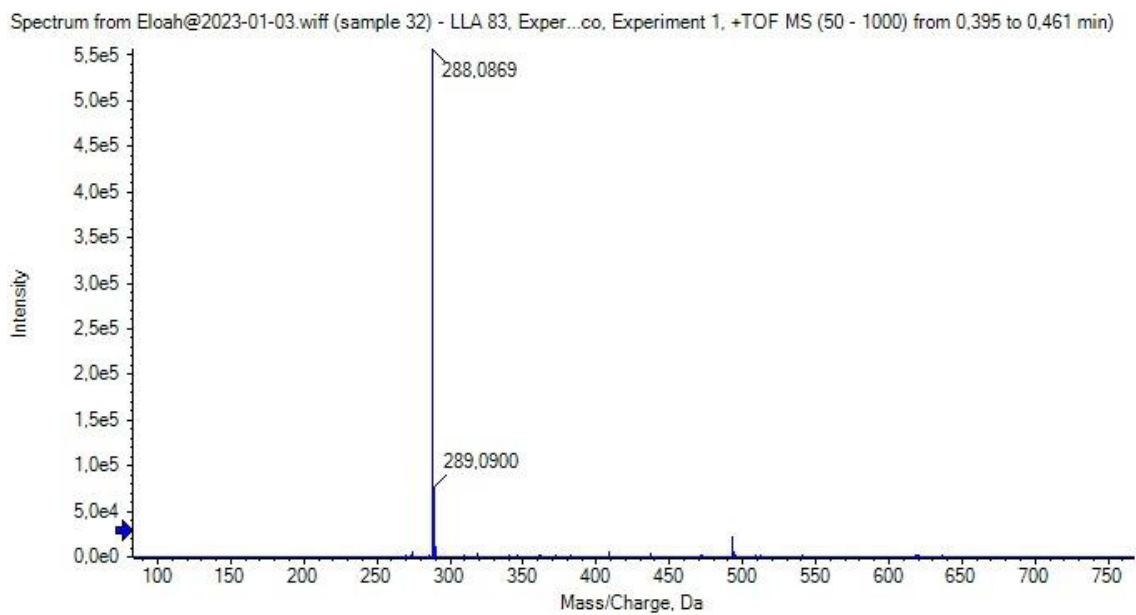
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 189. Espectro de massas do composto **62a**.

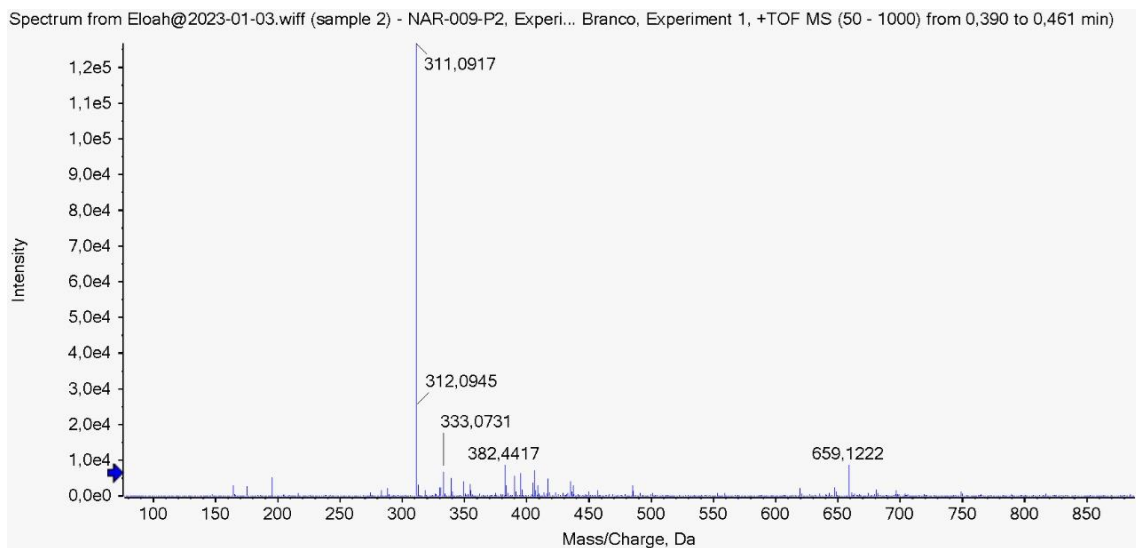
Spectrum from Eloah@2023-01-03.wiff (sample 33) - LLA 79a, Experim...ranco, Experiment 1, +TOF MS (50 - 1000) from 0,395 to 0,461 min)



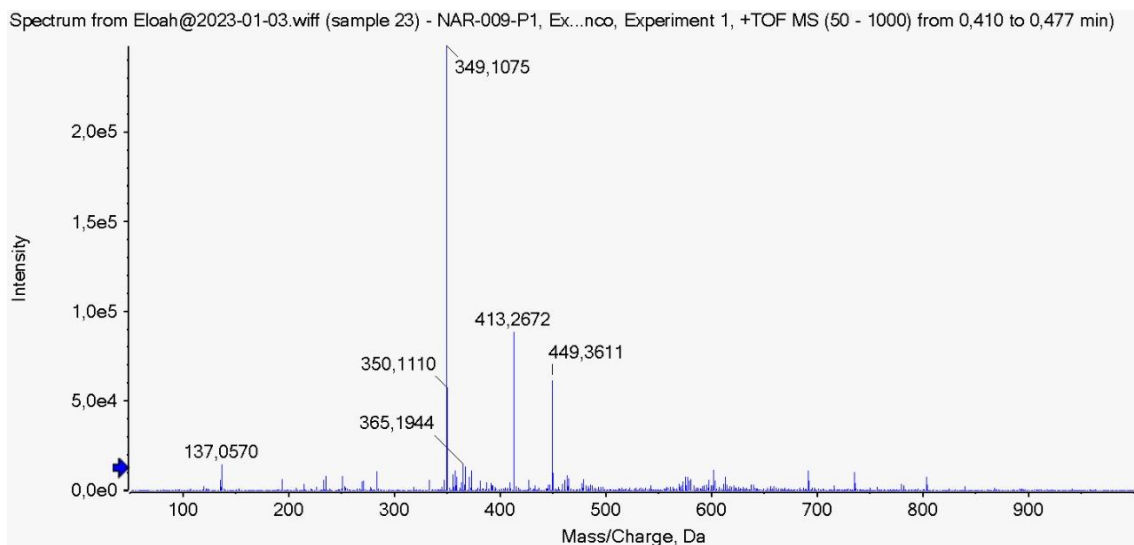
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 190. Espectro de massas do composto **69**.

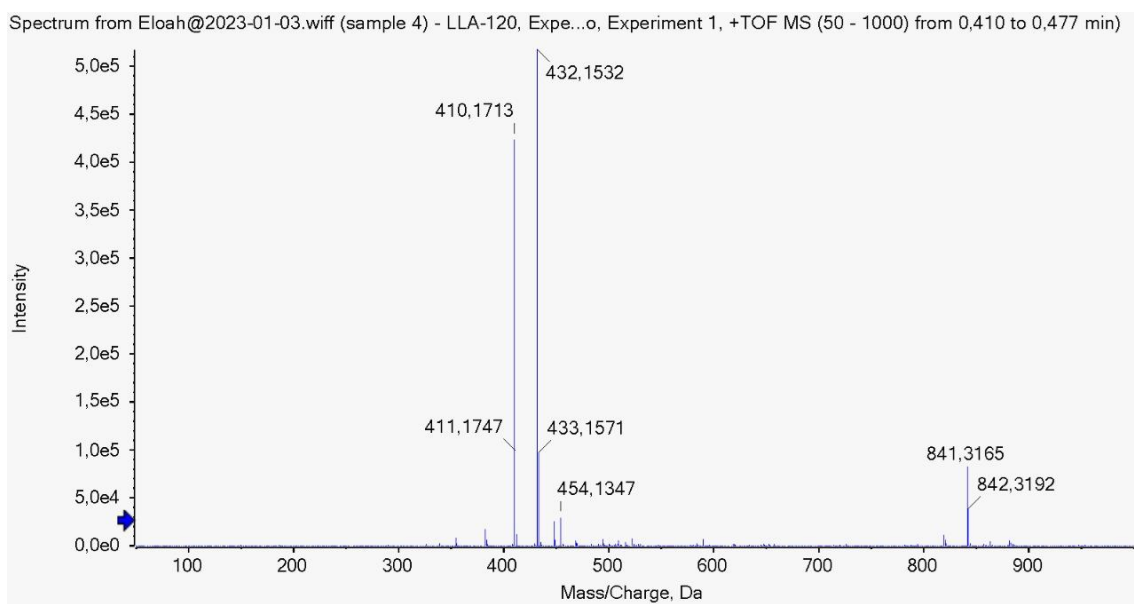
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 191. Espectro de massas do composto **70**.

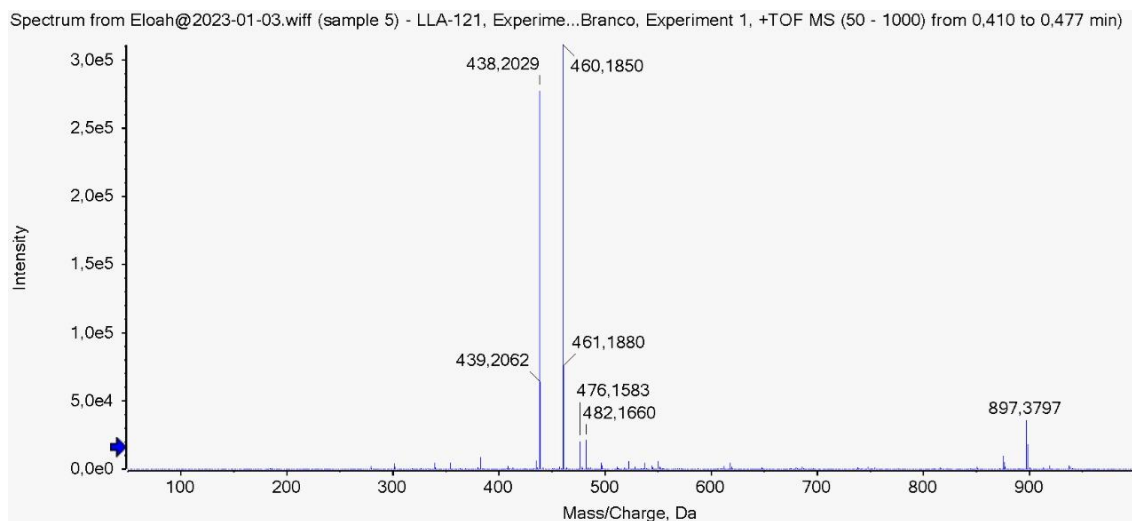
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 192. Espectro de massas do composto **70a**.

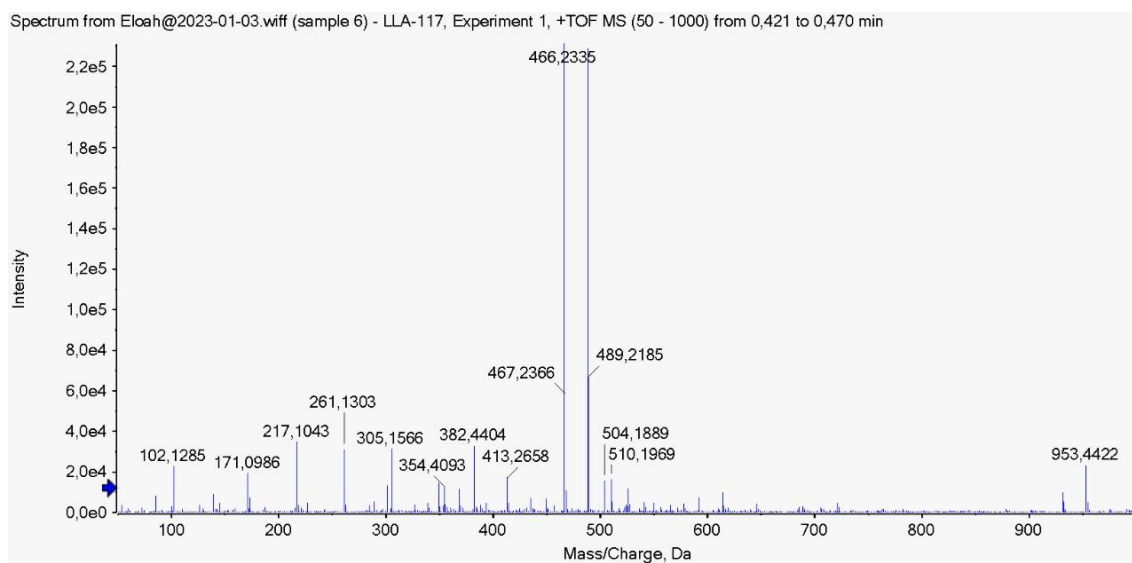
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 193. Espectro de massas do composto **72**.

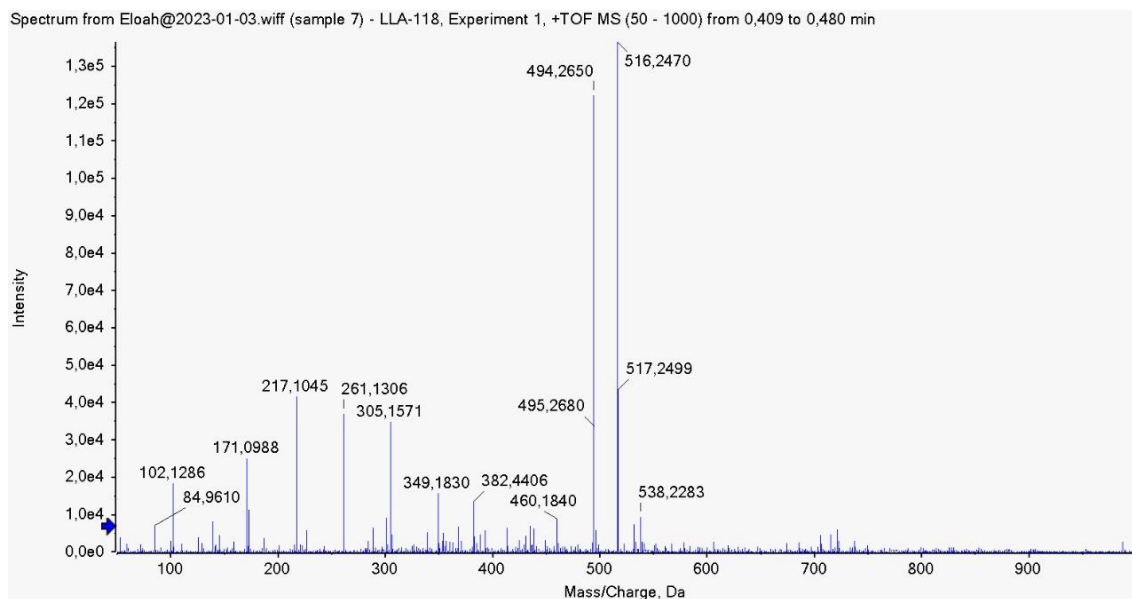
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 194. Espectro de massas do composto **73**.

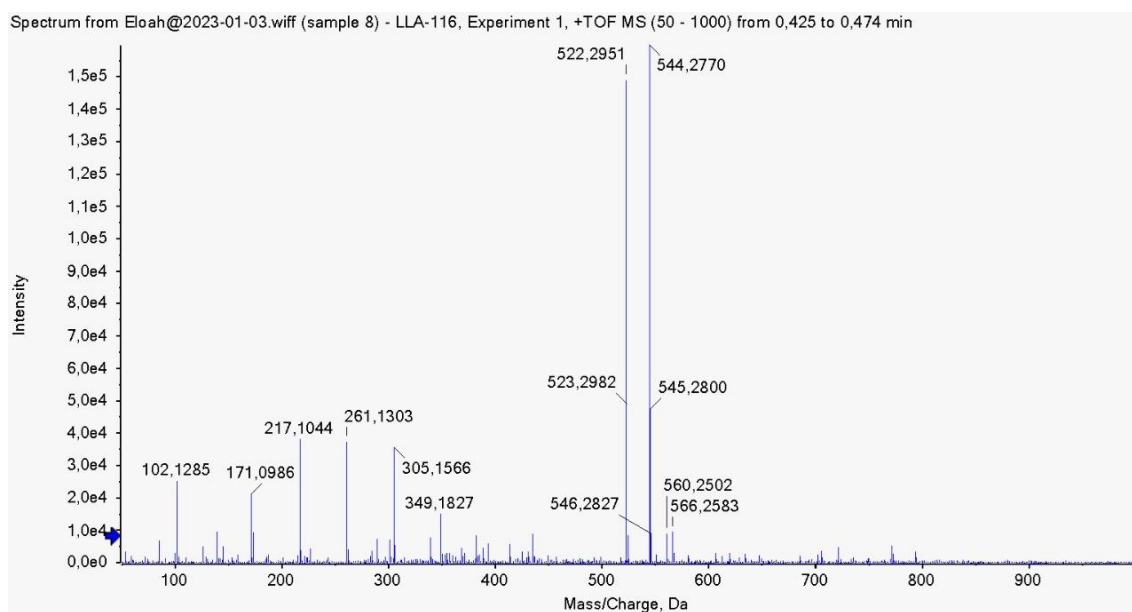
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 195. Espectro de massas do composto **74**.

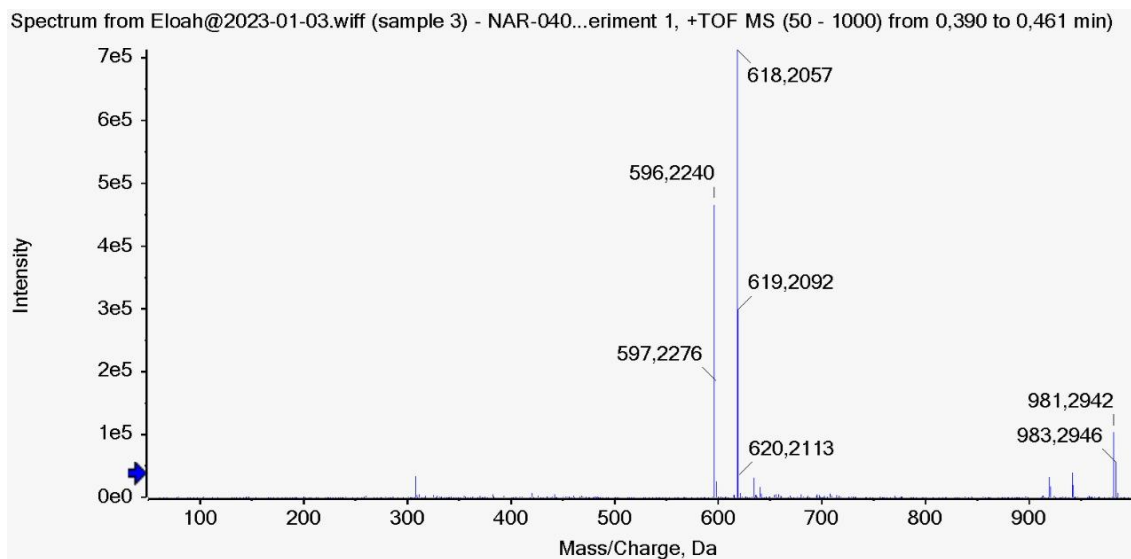
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 196. Espectro de massas do composto **75**.

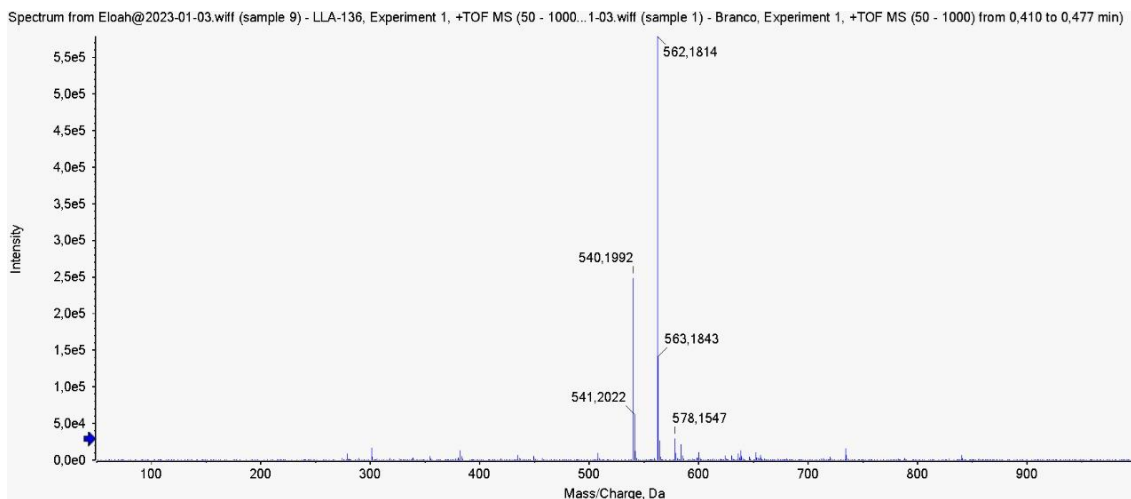
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 197. Espectro de massas do composto **76**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 198. Espectro de massas do composto **77**.

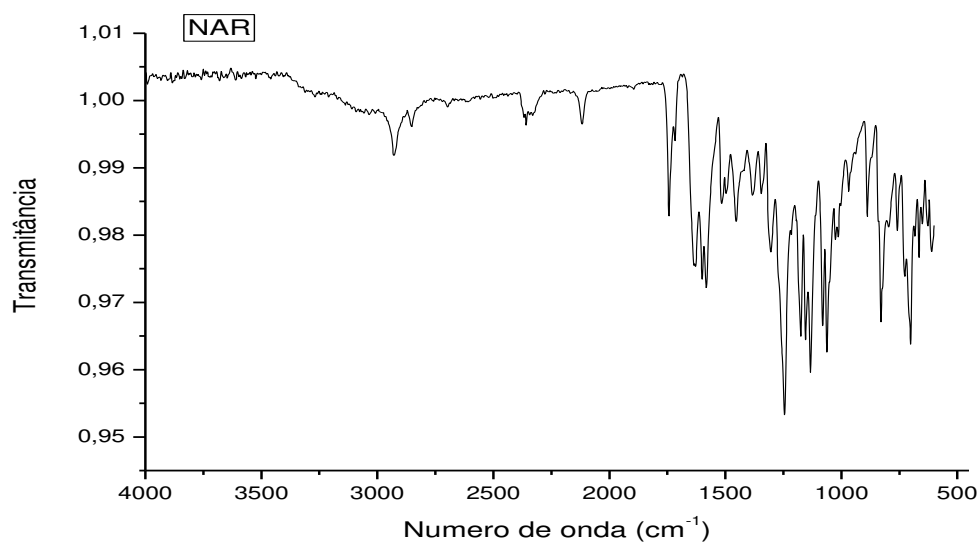
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 199. Espectro de massas do composto **79**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

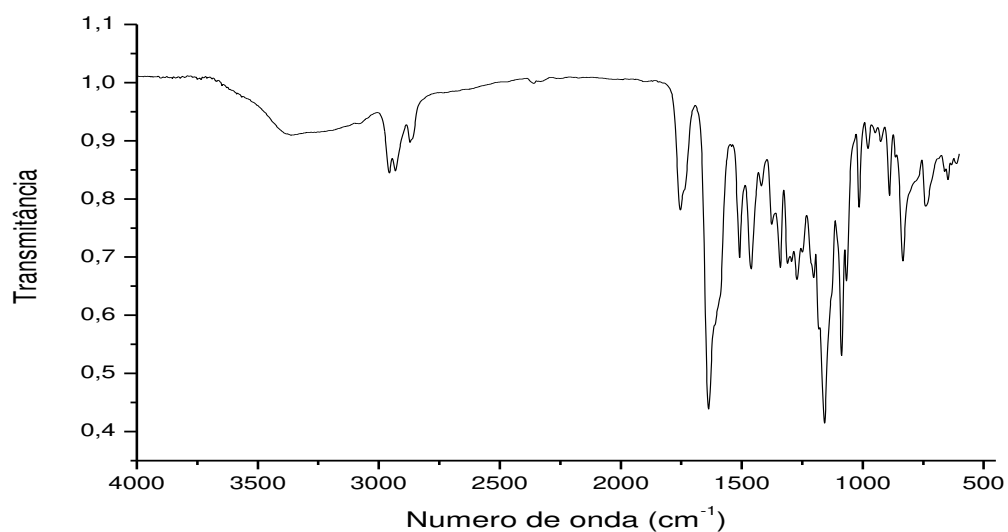
ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)

Figura 200. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) da Naringenina.



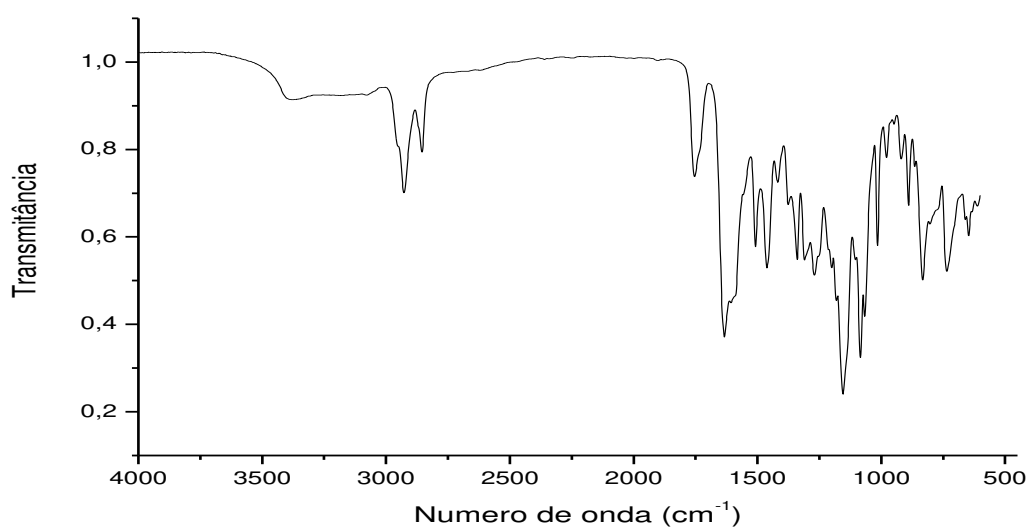
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 201. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **2**.



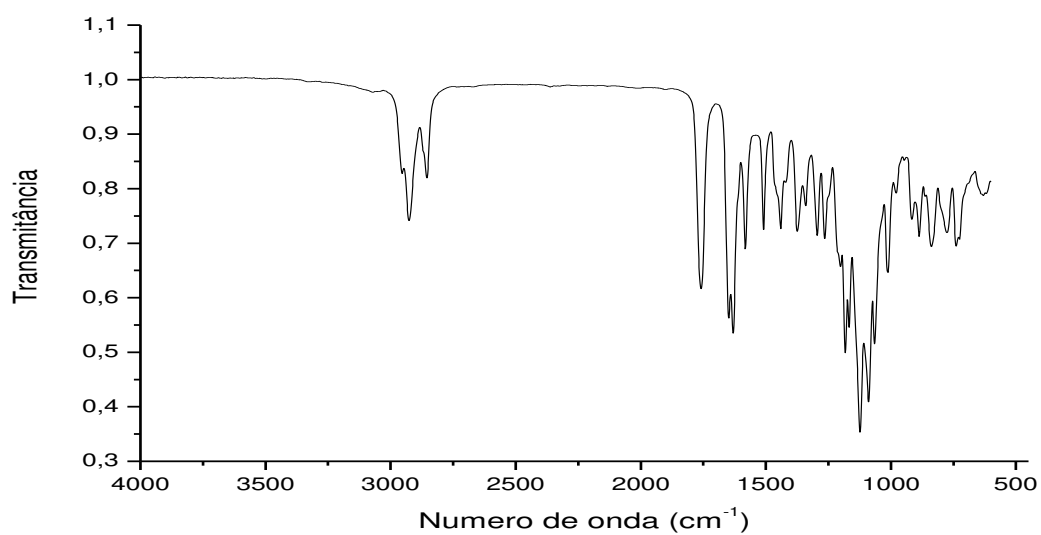
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 202. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **4**.



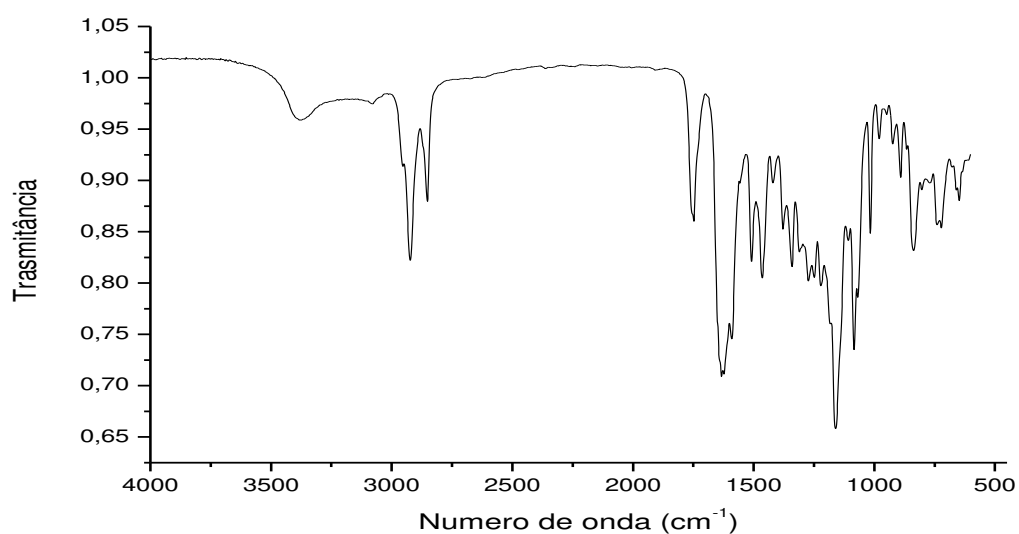
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 203. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **5**.



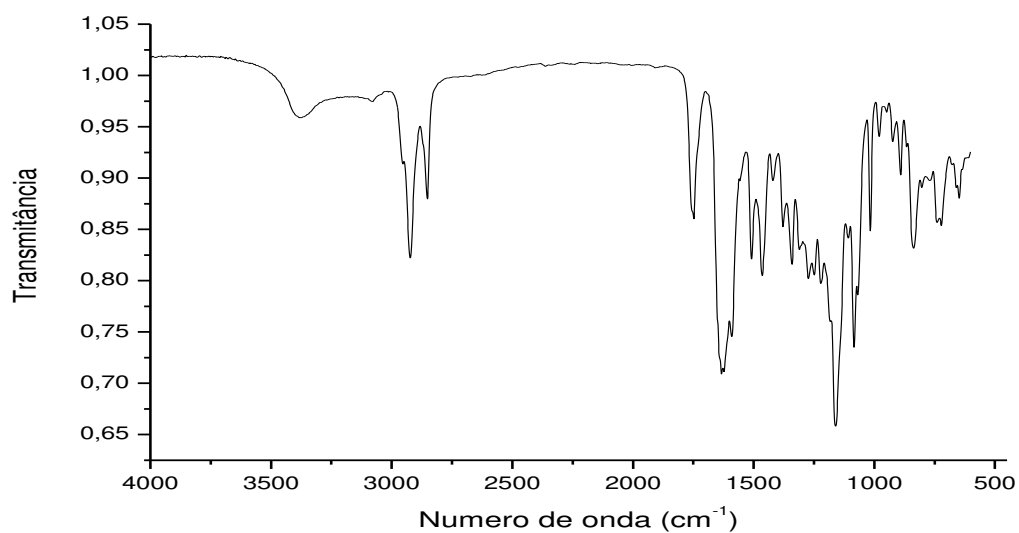
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 204. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **6**.

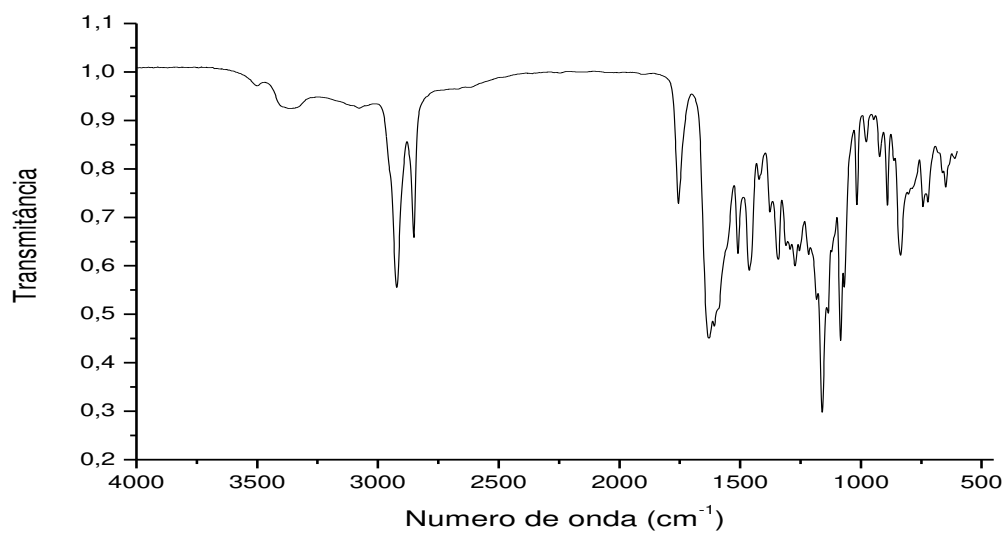


Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

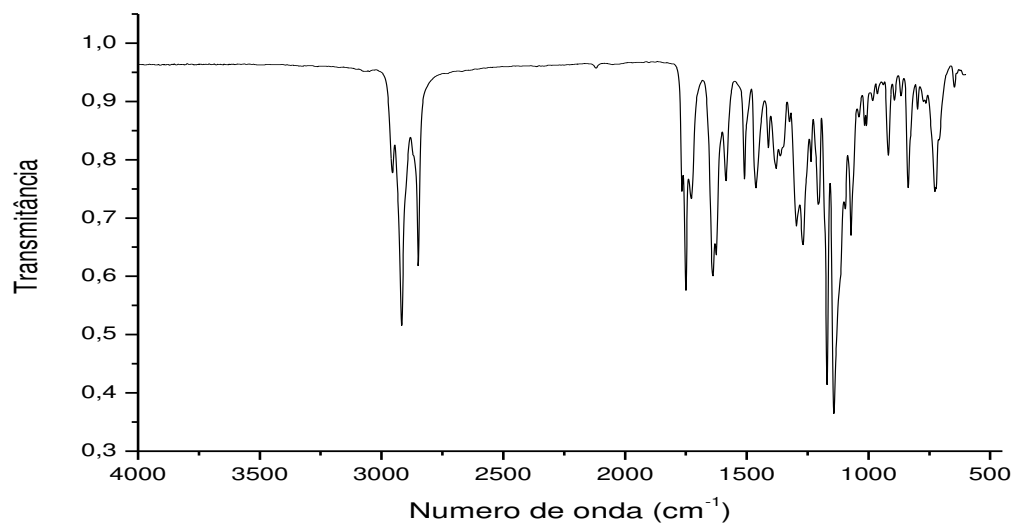
Figura 205. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **7**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

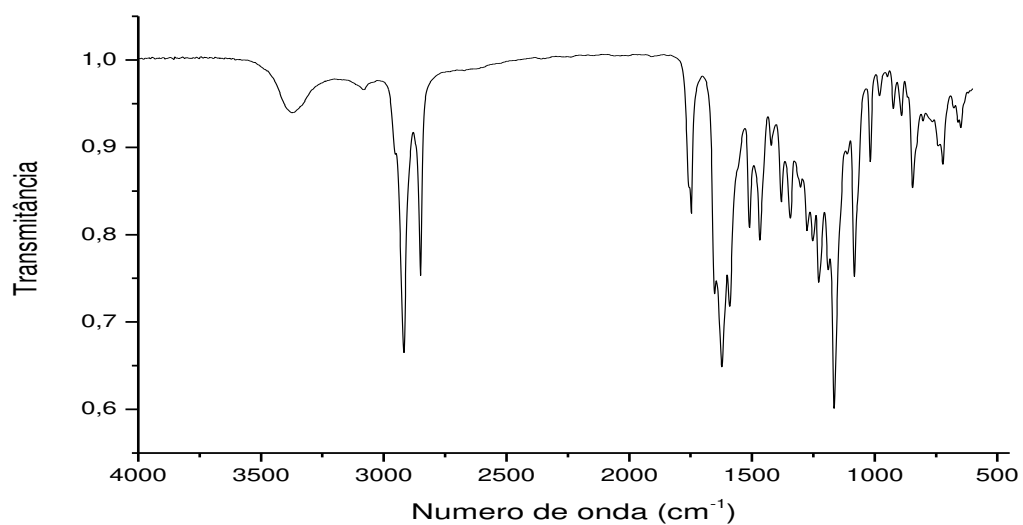
Figura 206. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **8**.

Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 207. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **9**.

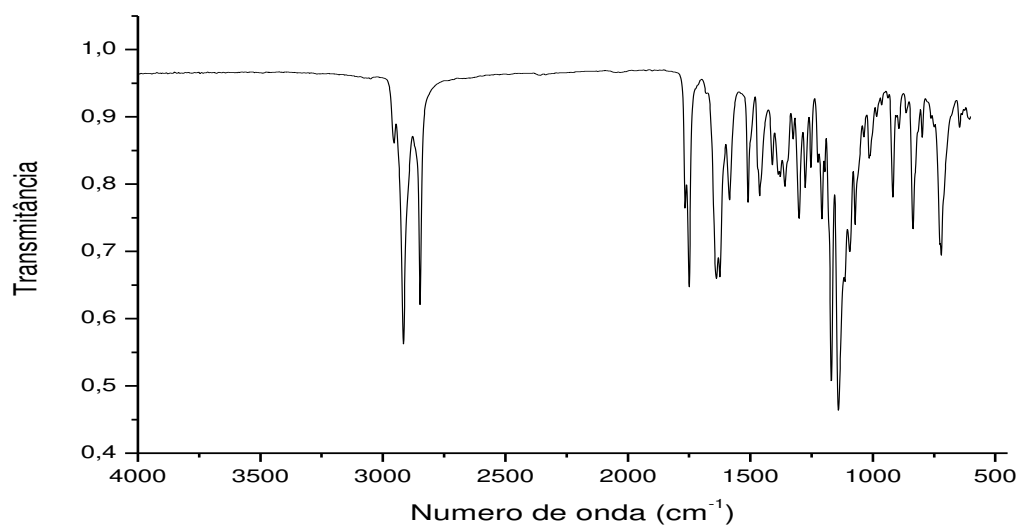
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 208. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **10**.



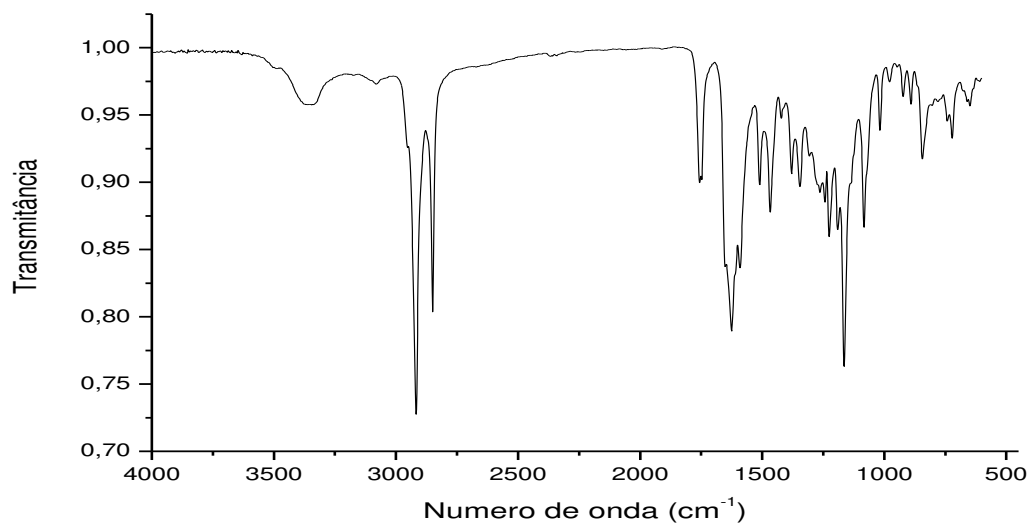
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 209. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **11**.



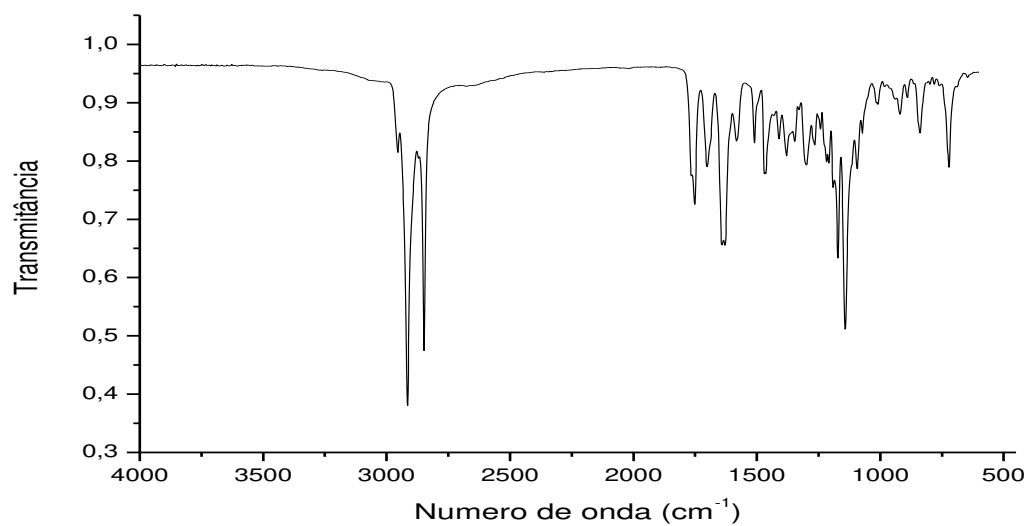
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 210. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **12**.



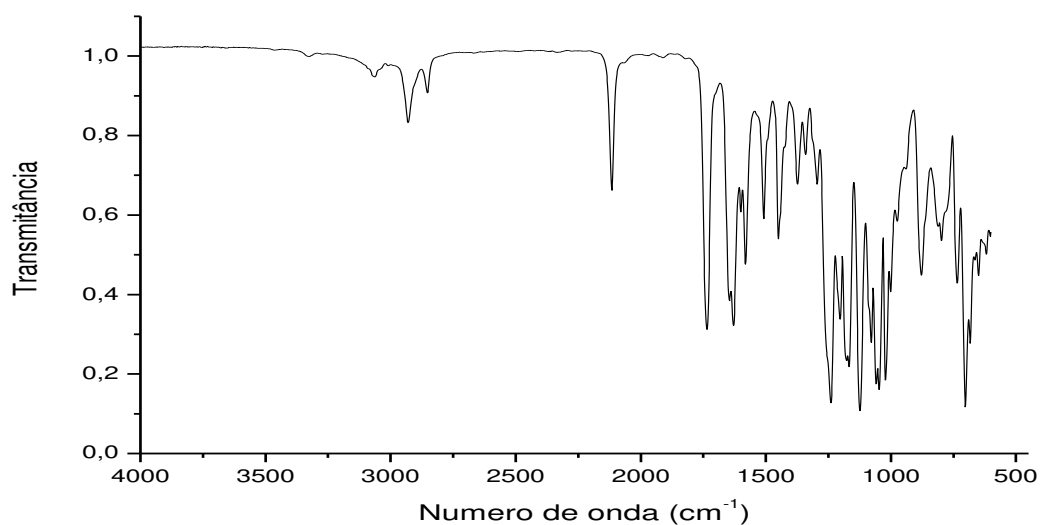
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 211. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **13**.



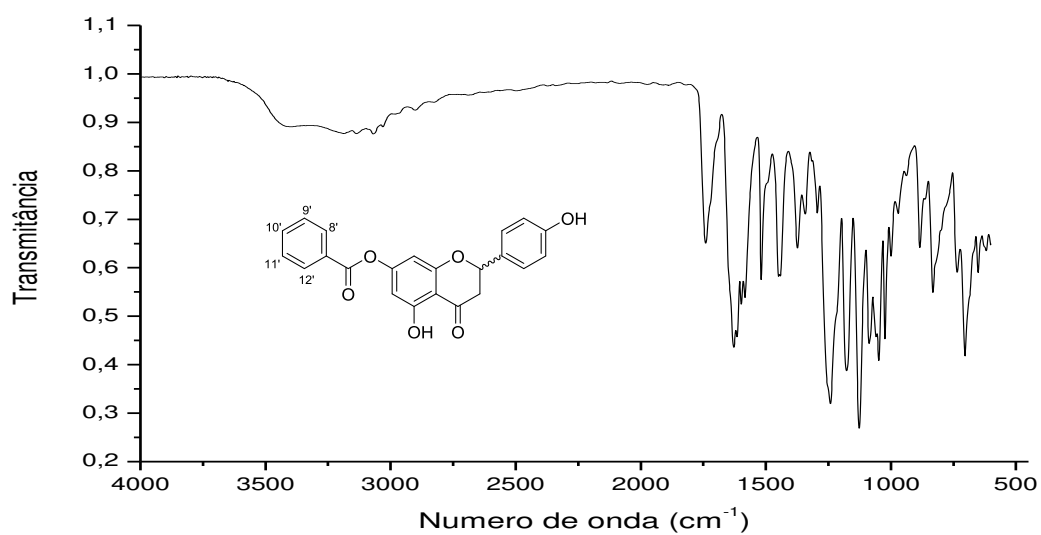
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 212. Espectro de IV (FT-IR-ATR) do composto **15**.



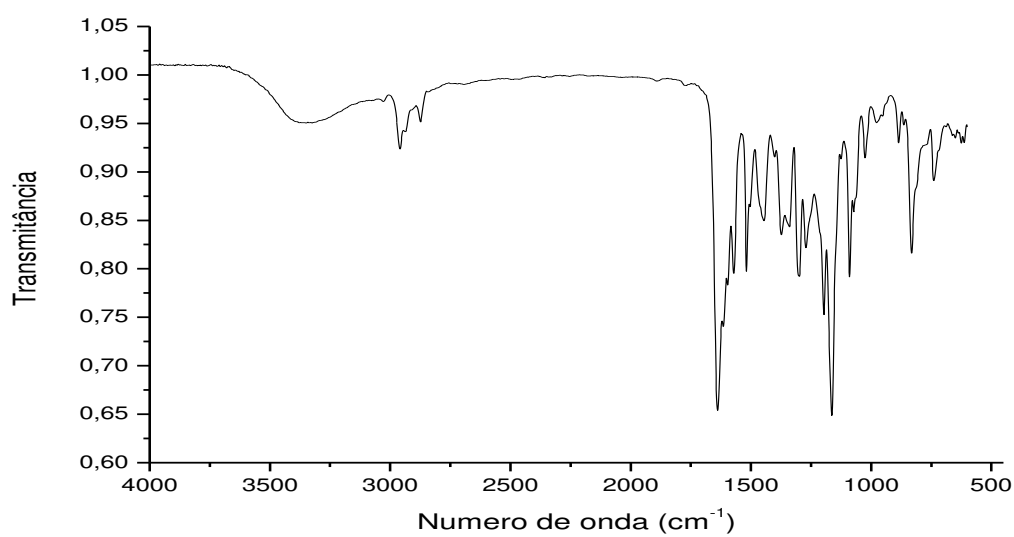
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 213. Espectro de IV (FT-IR-ATR) do composto **15a**.



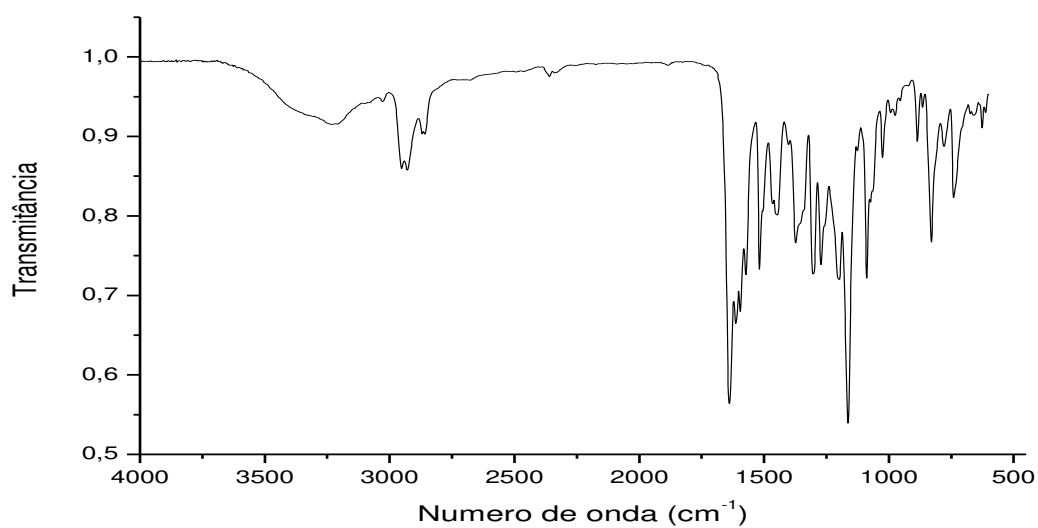
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 214. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **22**.



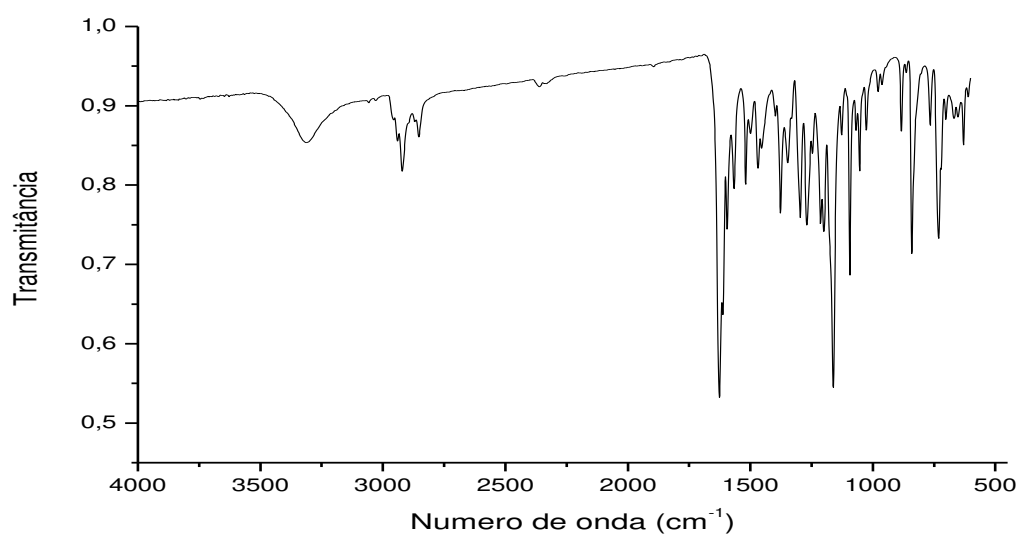
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 215. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **23**.



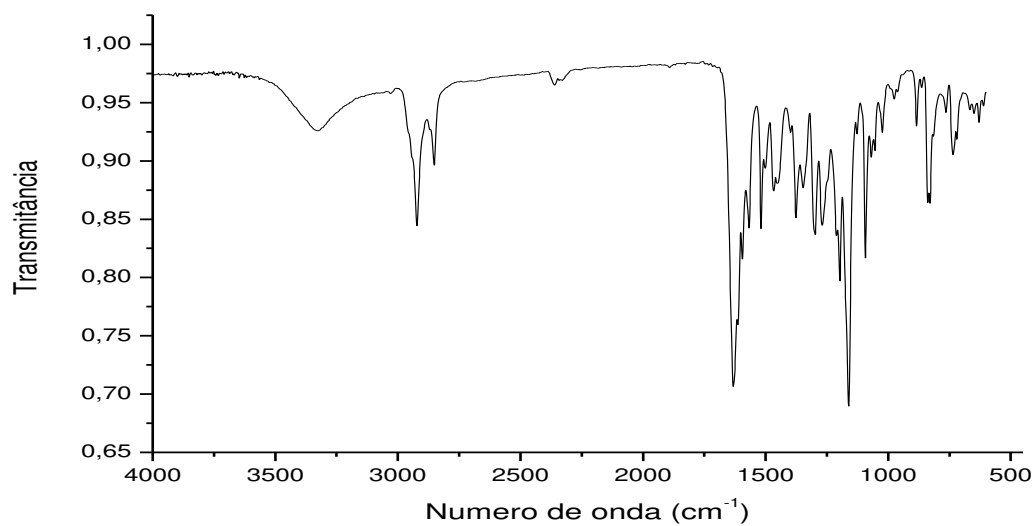
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 216. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **24**.



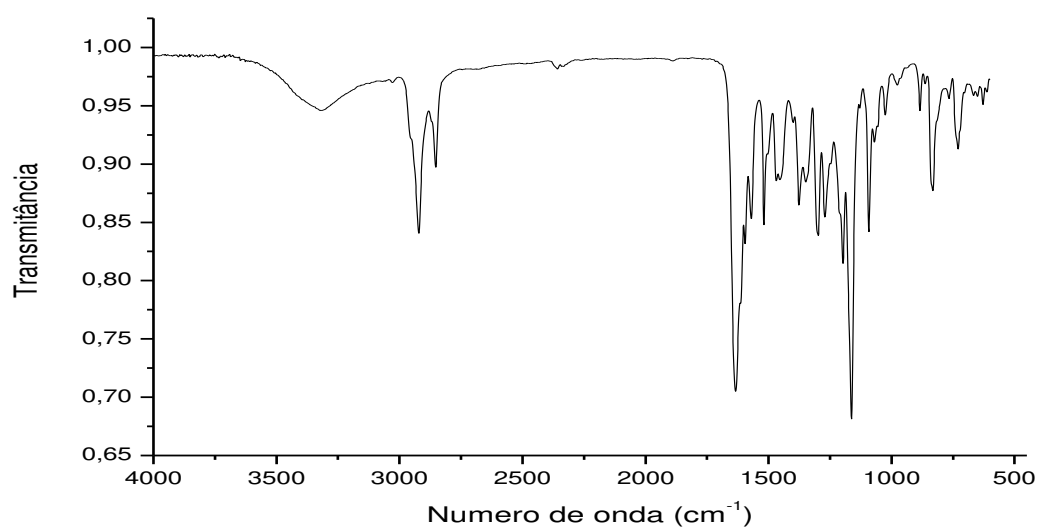
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 217. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **25**.



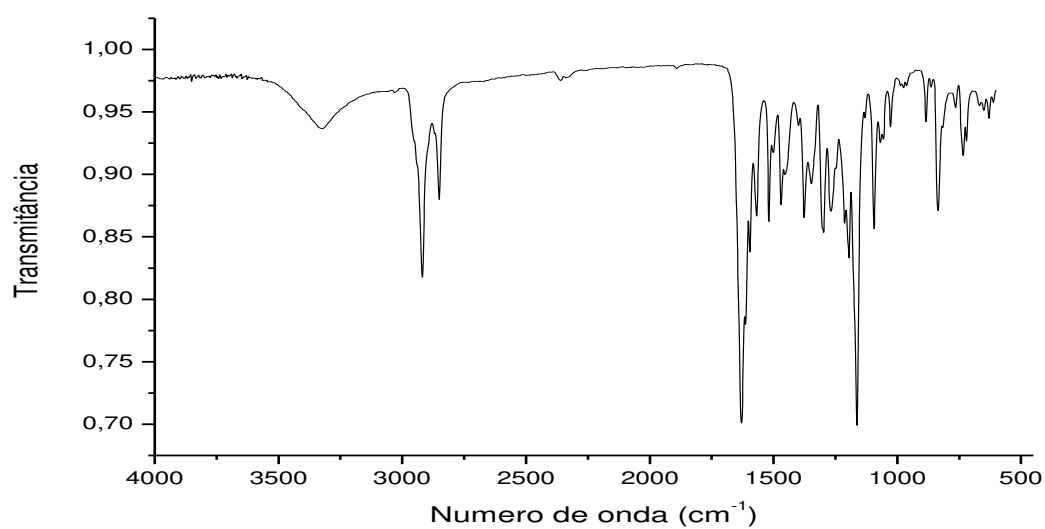
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 218. Espectro de IV (FT-IR-ATR) do composto **26**.



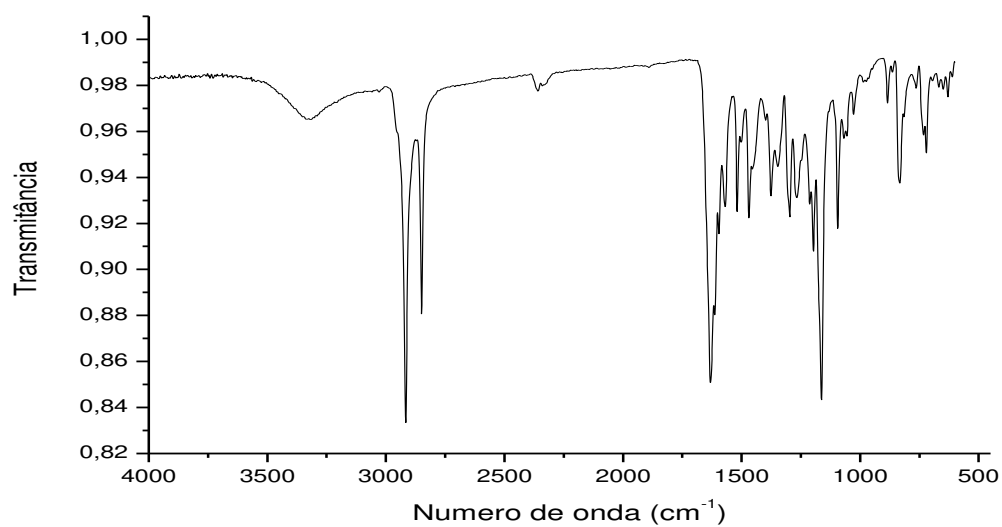
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 219. Espectro de IV (FT-IR-ATR) do composto **27**.



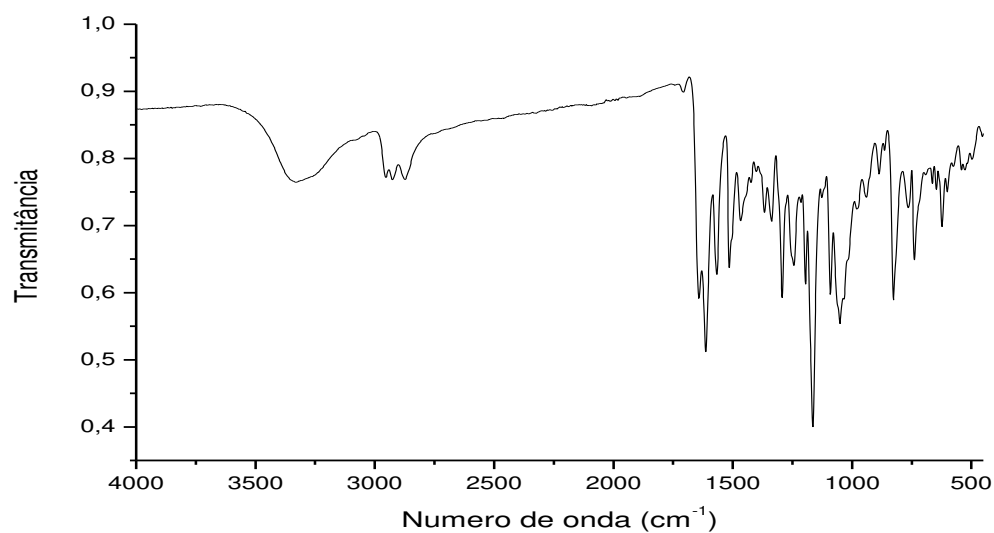
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 220. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **28**.



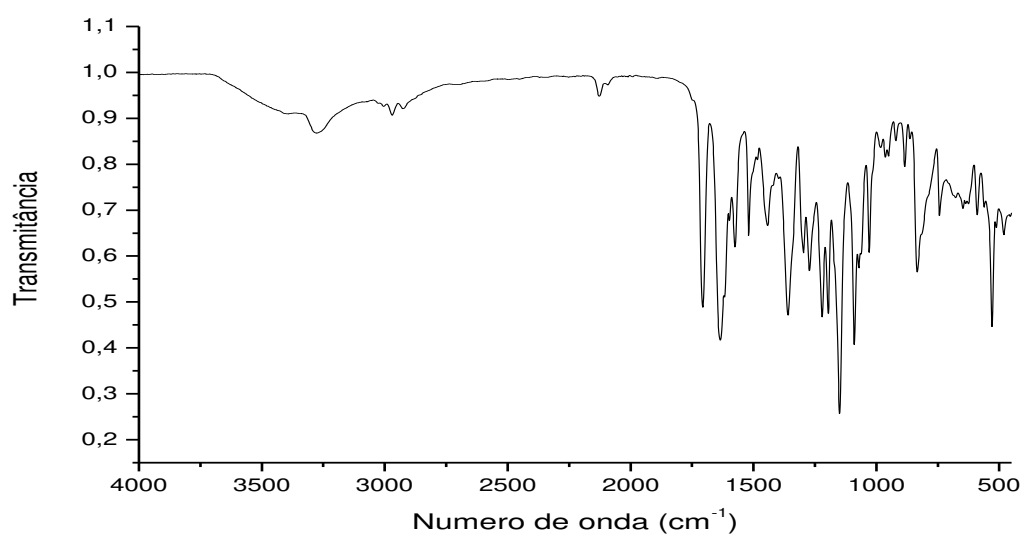
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 221. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **62a**.



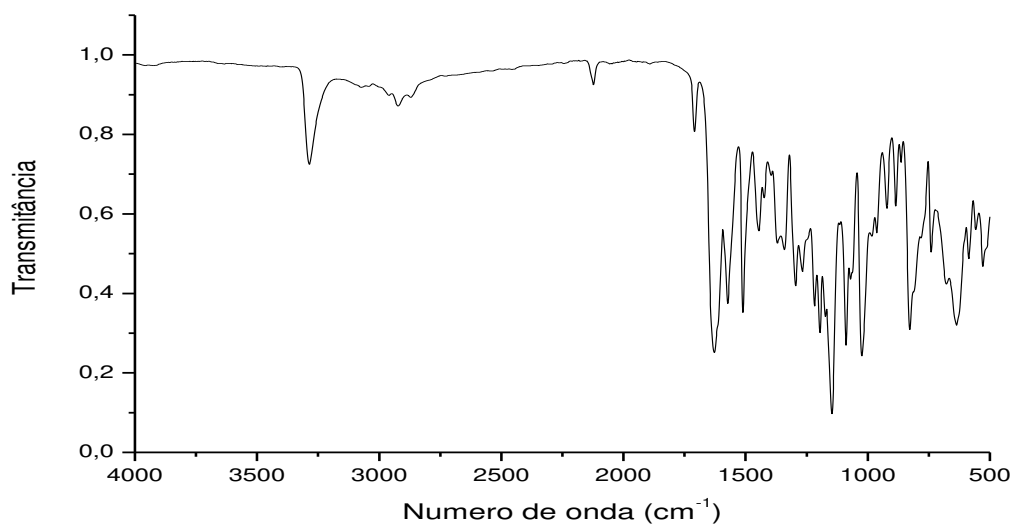
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 222. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **70**.



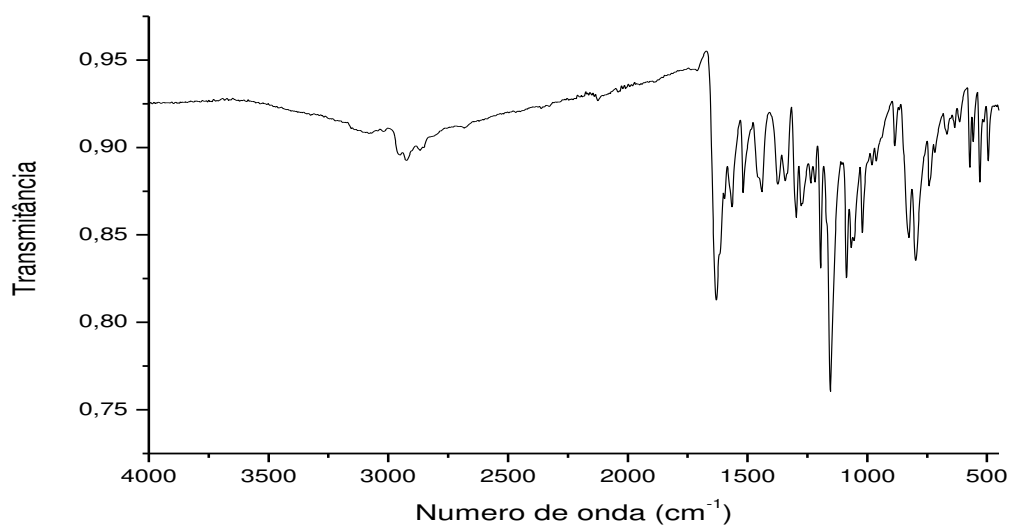
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 223. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **70a**.



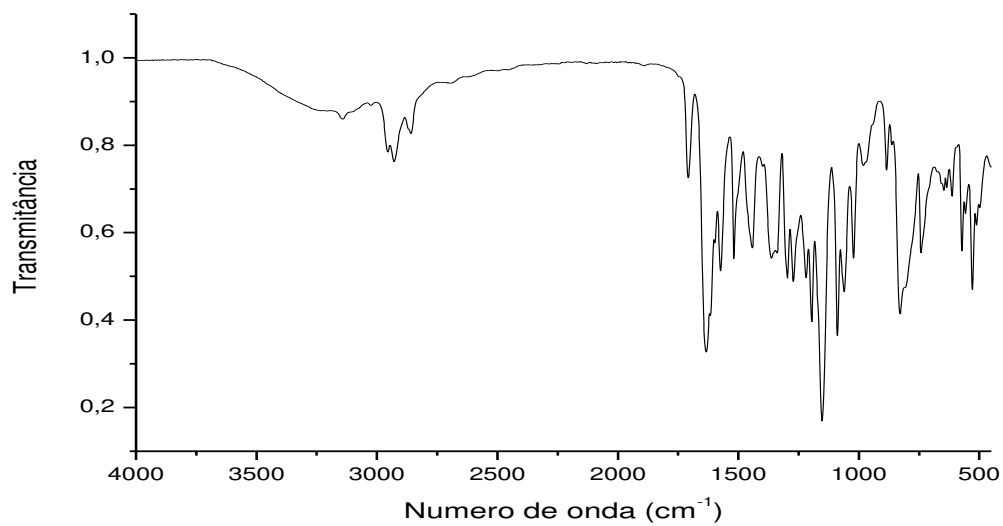
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 224. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **72**.



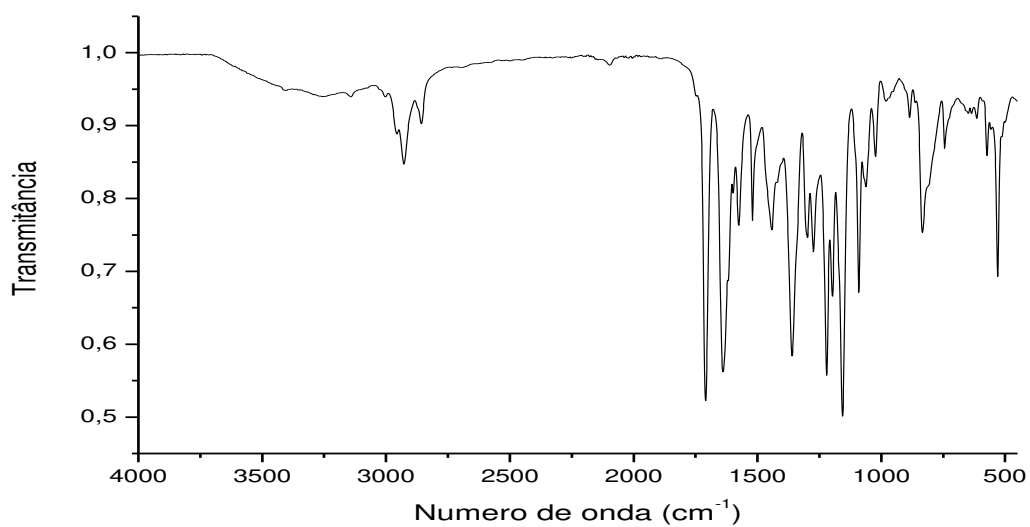
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 225. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **73**.



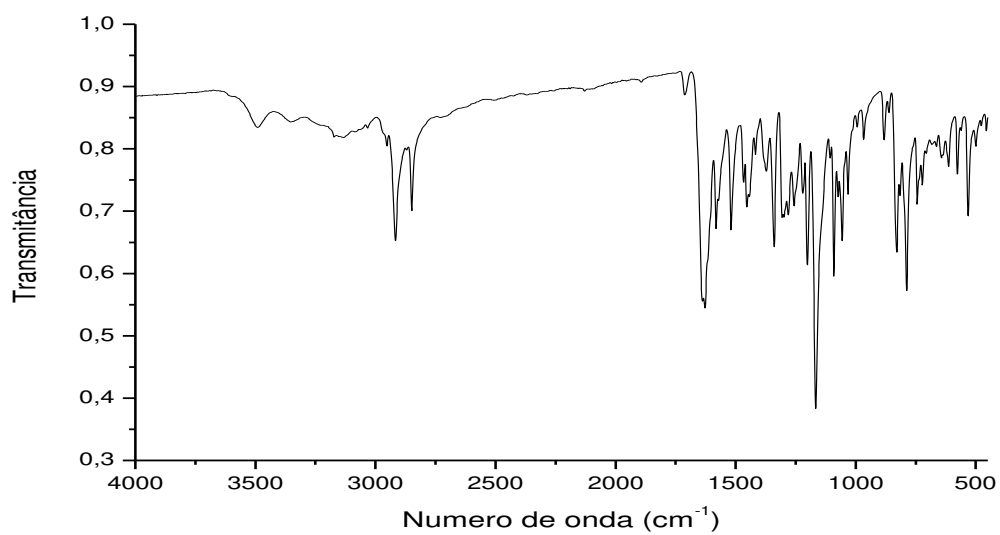
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 226. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **74**.



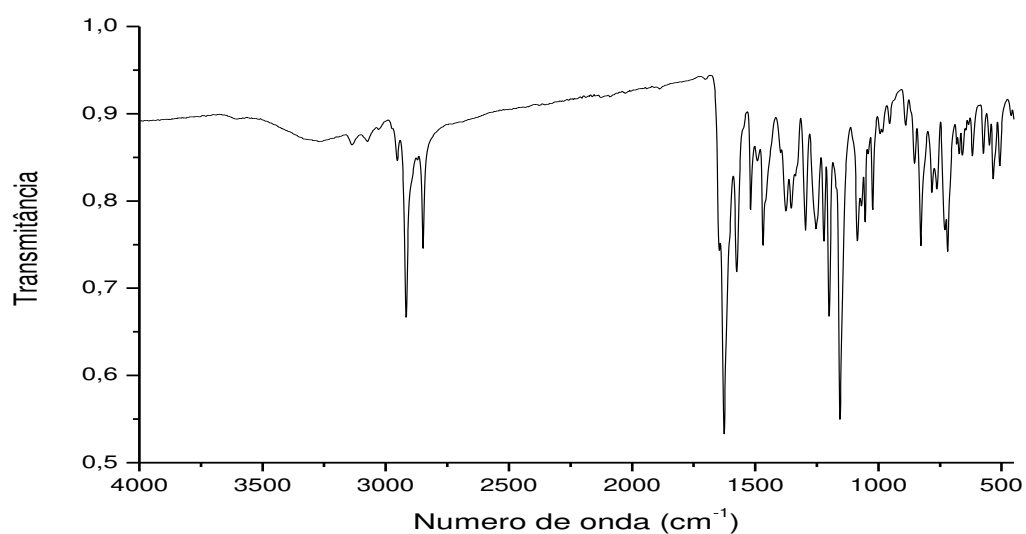
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 227. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **75**.



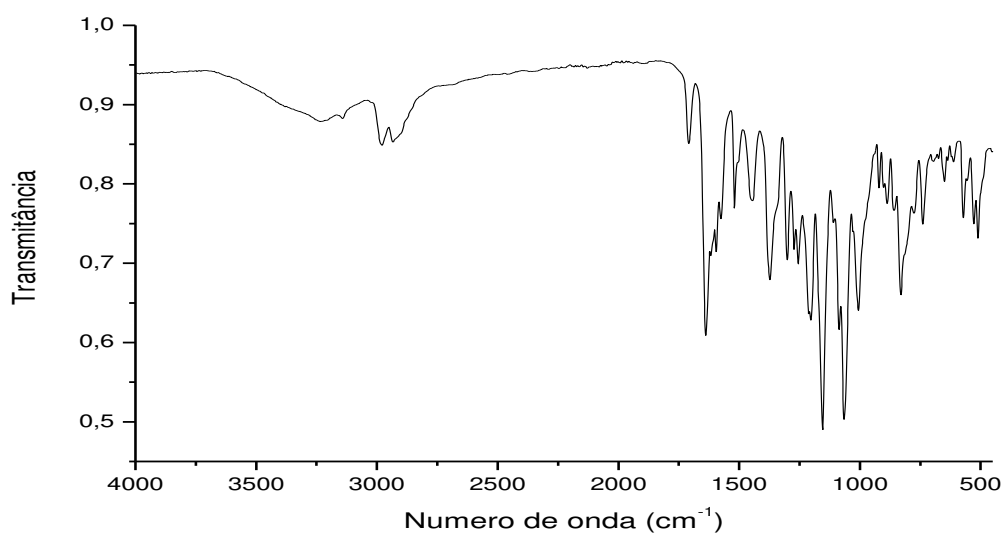
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 228. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **76**.



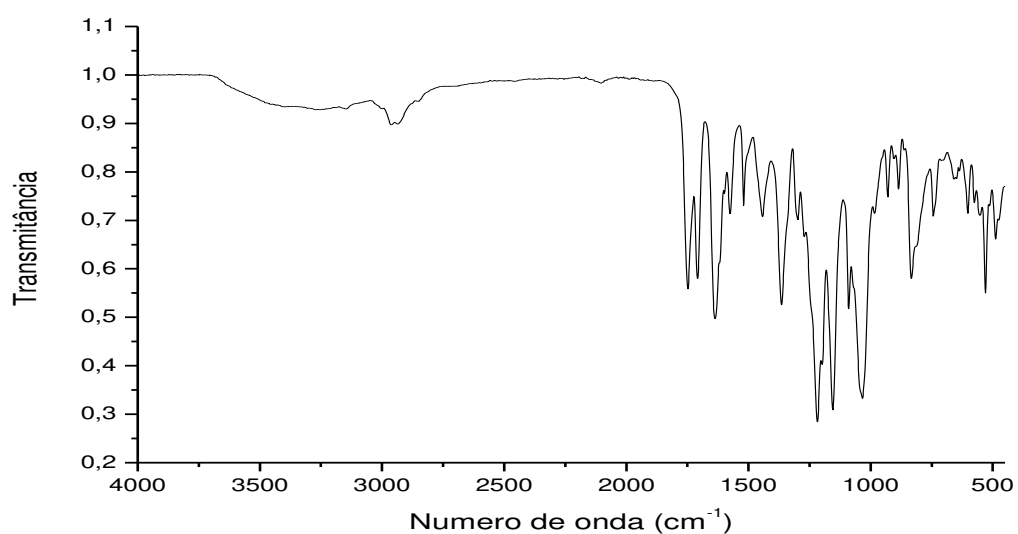
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 229. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **77**.



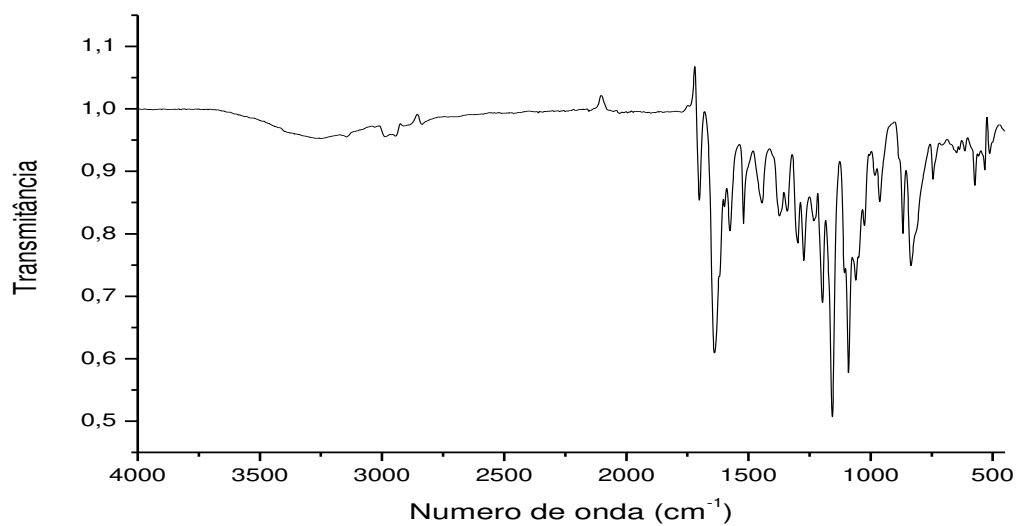
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 230. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **78**.



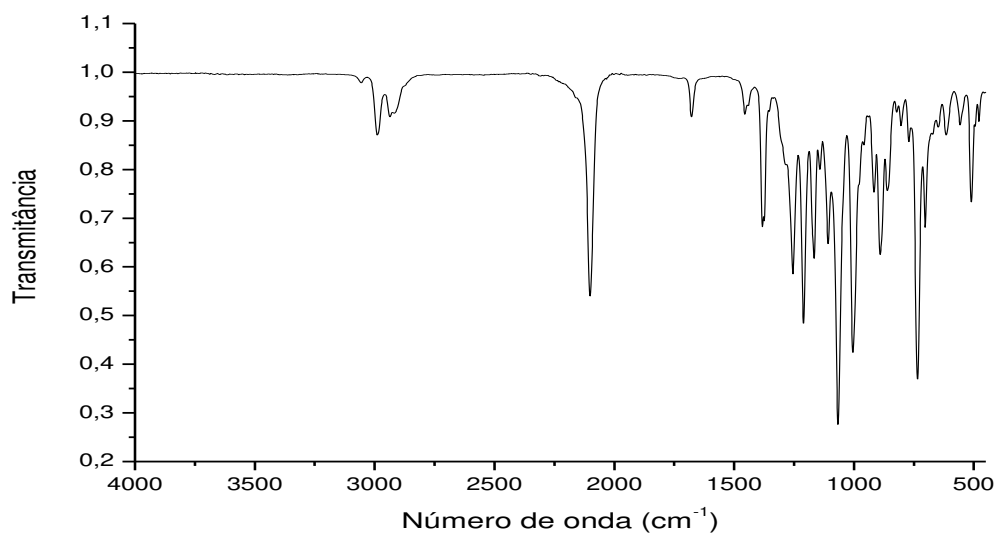
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 231. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **79**.



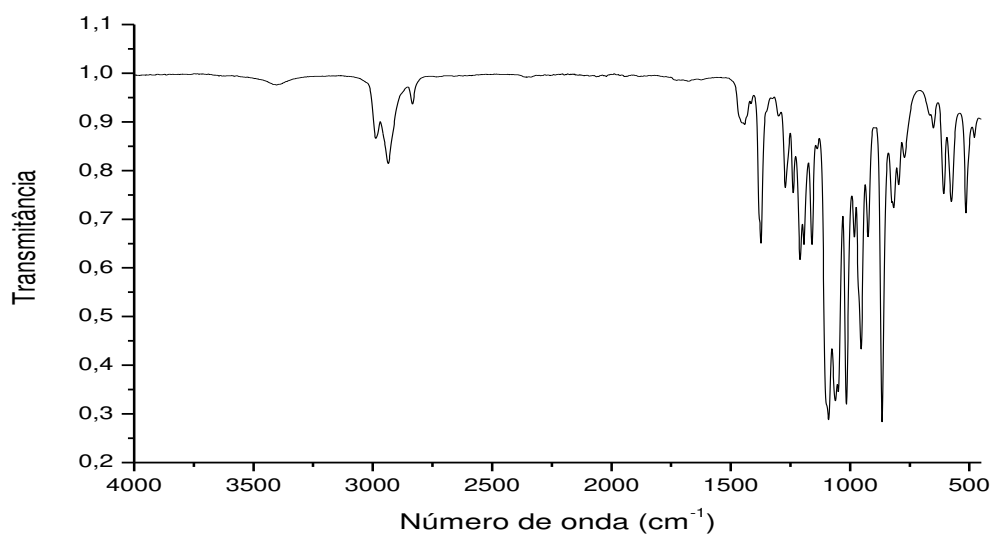
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 232. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **36'**.



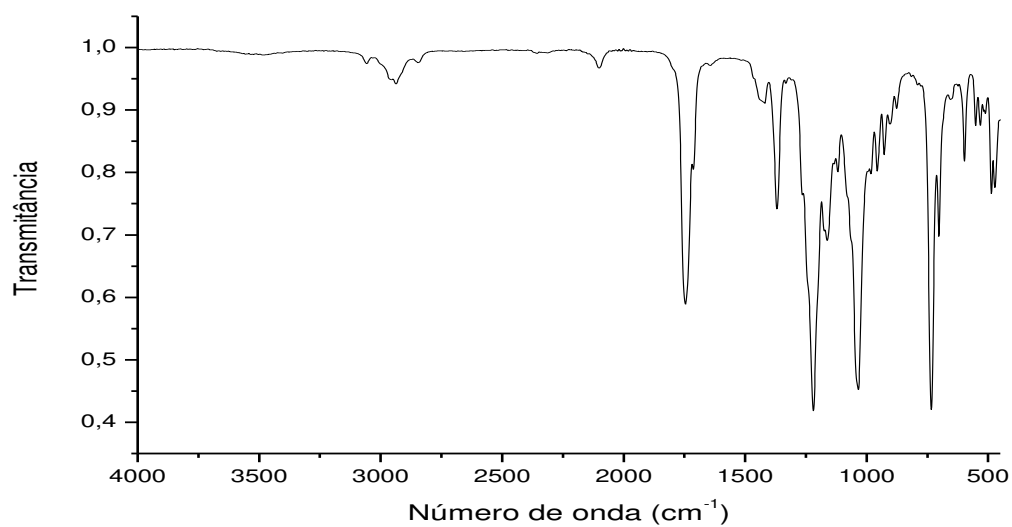
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 233. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **71**.



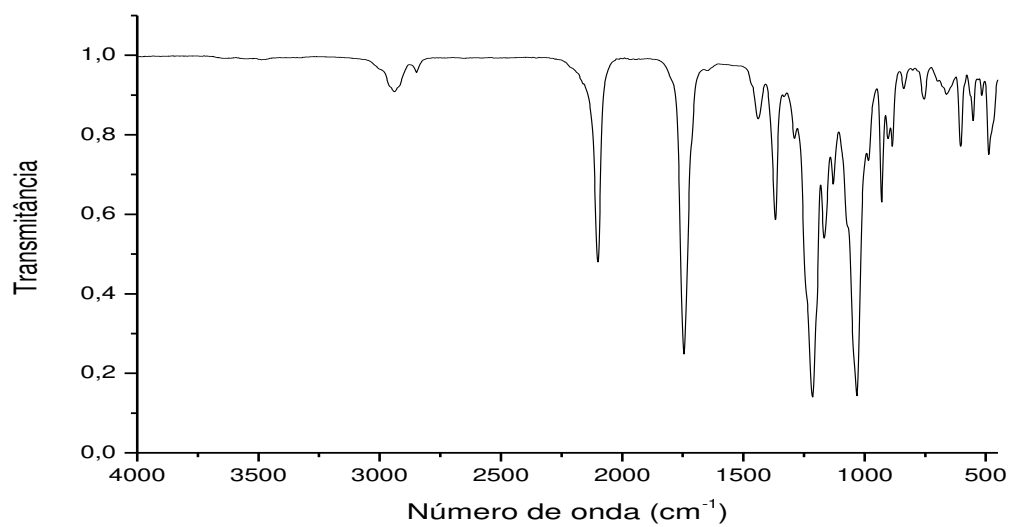
Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 234. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **37**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).

Figura 235. Espectro de IV (*FT-IR-ATR*) do composto **37'**.



Fonte: elaborada pela própria autora (2023).