

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

Viviane Guedes de Oliveira

**Síntese e avaliação biológica de derivados de bergenina e crisina como
potenciais agentes antitumorais**

**JUIZ DE FORA
2024**

Viviane Guedes de Oliveira

Síntese e avaliação biológica de derivados de bergenina e crisina como potenciais agentes antitumorais

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito à obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

JUIZ DE FORA

2024

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

Oliveira, Viviane Guedes de.

Síntese e avaliação biológica de derivados de bergenina e crisina como potenciais agentes antitumorais / Viviane Guedes de Oliveira. – 2024.

178 f.

Orientador: Mauro Vieira de Almeida

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

1. bergenina . 2. crisina. 3. atividade antitumoral. 4. derivados de bergenina. 5. melanoma metatástico. I. Almeida, Mauro Vieira de, orient. II. Título.

Viviane Guedes de Oliveira

Síntese e avaliação biológica de derivados de bergenina e crisina como potenciais agentes antitumorais

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 25 de outubro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Ricardo José Alves

Universidade Federal de Minas Gerais

Profa. Dra. Camilla Djenne Buarque Muller

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Prof. Dr. José Celestino de Barros Neto

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Ademar Alves da Silva Filho

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 23/10/2024.



Documento assinado eletronicamente por **José Celestino de Barros Neto, Usuário Externo**, em 25/10/2024, às 18:17, 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 26/10/2024, às 08:33, 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 **Ademar Alves da Silva Filho, Professor(a)**, em 26/10/2024, às 09:56, 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 **Ricardo José Alves, Usuário Externo**, em 30/10/2024, às 12:32, 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 **Camilla Djenne Buarque Muller, Usuário Externo**, em 31/10/2024, às 21:41, 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 **2059384** e o código CRC **3E008DF9**.

Dedico este trabalho aos meus avós Francisco e Raimunda (*in memoriam*), que foram muito amados, nos deixaram em meio à pandemia e que ficariam muito orgulhosos com esta conquista.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sua infinita bondade e misericórdia, por me conceder até aqui o dom da vida e por ter cuidado de mim nos mínimos detalhes.

À minha amada mãe, Neise Pantoja, que mesmo à distância sempre me colocava em suas orações e se preocupava em como eu estava, se tinha comido, dormido bem e por quê demorava a respondê-la.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida, que sempre foi de uma calma impensável nos momentos em que eu precisava e que me acolheu sem nunca ter me visto cinco anos atrás.

À Dra. Eloah Pereira Àvila, que foi amiga, conselheira, quase co-orientadora e quem me auxiliou em muitos aspectos durante o tempo em que nos conhecemos.

Aos meus filhos de quatro patas, Cléo, Beatriz e Bartolomeu, que foram e são minhas companhias nas noites de solidão, de diversão e de escrita.

À Laura Lisboa Borges, minha companheira mais próxima de laboratório, de almoço, de conversas e de reações que davam muito erradas.

Aos meus amigos de longa data, Merlotti Fabiano, Nara Leão e Alexandre Alecrim, que apesar da distância Humaitá - Juiz de Fora sempre estiveram comigo em pensamentos e ligações, principalmente nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos da UFJF e da vida, Larissa Ribeiro, Larissa Albuquerque, Isabela Flores, Daniel Golpe, Daniel Galdino, Daniel Quintanilha.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Química.

Aos técnicos e funcionários de Departamento de Química da UFJF.

À UFJF, pela oportunidade da realização deste curso.

À FAPEAM, pela bolsa concedida.

RESUMO

Os polifenóis são compostos presentes em uma diversidade de espécies vegetais e apresentam uma variedade de atividades biológicas relatadas. A bergenina e a crisina são compostos polifenóis de origem natural e tem atividade anti-inflamatória, antifúngica, antidiabética, neuroprotetora, hepatoprotetora, antioxidante e anticâncer. O câncer é uma doença que acomete várias populações ao redor no mundo e ainda se busca novos candidatos ao seu tratamento que sejam seguros, de baixa toxicidade e seletivos. De forma a melhorar a biodisponibilidade da bergenina e da crisina, para a realização de avaliação antitumoral, foram realizadas funcionalizações no esqueleto desses polifenóis. Os compostos 1,2,3-triazólicos de crisina foram sintetizados com a aplicação da CuAAC e, além disso, foi realizado o estudo da aminólise da bergenina para obtenção de benzamidas. Contudo, a alquilação de hidroxilas fenólicas e acilação da unidade glicosídica da bergenina foram os derivados mais promissores, sendo inéditos muitos dos compostos sintetizados. Seus valores de citotoxicidade foram avaliados pelo ensaio MTT na inibição de células 4T1 (adenocarcinoma mamário murino), B16F10 (melanoma metastático murino) e BHK21 (células renais de hamster) *in vitro*. Foram obtidos resultados promissores para os compostos **3**, **13**, **14**, mais seletivos para a melanoma metatástico, sendo os compostos **13** e **14** com alto índice de seletividade.

Palavras-chave: bergenina; crisina; atividade antitumoral; derivados de bergenina; melanoma metatástico.

ABSTRACT

Polyphenols are compounds present in a variety of plant species and have a variety of reported biological activities. Bergenin and chrysin are naturally occurring polyphenol compounds with anti-inflammatory, antifungal, antidiabetic, neuroprotective, hepatoprotective, antioxidant and anticancer activities. Cancer is a disease that affects several populations around the world and new candidates for its treatment that are safe, low toxicity and selective are still being sought. In order to improve the bioavailability of bergenin and chrysin, for the purpose of performing antitumoral evaluation, functionalizations were performed on the skeleton of these polyphenols. The 1,2,3-triazole compounds of chrysin were synthesized with the application of CuAAC and, in addition, the study of the aminolysis of bergenin to obtain benzamides was carried out. However, the alkylation of phenolic hydroxyls and acylation of the glycosidic unit of bergenin were the most promising derivatives, with many of the synthesized compounds being new. Their cytotoxicity values were evaluated by the MTT assay in the inhibition of 4T1 cells (murine mammary adenocarcinoma), B16F10 (murine metastatic melanoma) and BHK21 (hamster kidney cells) *in vitro*. Promising results were obtained for compounds 3, 13, 14, which were more selective for metastatic melanoma, with compounds 13 and 14 showing a high selectivity index.

Key-words: bergenin; chrysin; antitumor activity; bergenin derivatives; metastatic melanoma.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rota sintética para 1,2,3-triazóis.	31
Esquema 2 - Plano de Síntese dos derivados éteres de bergenina 2 a 10	35
Esquema 3 - Plano de síntese dos derivados ésteres de bergenina 15 a 18	36
Esquema 4 - Plano de síntese da amina 21 tendo como substrato a bergenina.	36
Esquema 5 - Plano de síntese das benzamidas derivadas de bergenina 22 a 24 . ..	37
Esquema 6 - Plano de síntese dos derivados éteres de crisina 25 a 29	37
Esquema 7 - Plano de síntese dos derivados ésteres de crisina 30 a 33	38
Esquema 8 - Plano de síntese de triazóis de crisina 37-39 e 45-48	38
Esquema 9 - Síntese dos derivados éteres lipofílicos de bergenina 2 a 10	43
Esquema 10 - Síntese dos derivados acilados de bergenina 11-18	53
Esquema 11 - Síntese do composto 21	63
Esquema 12 - Síntese dos derivados éteres lipofílicos de crisina 25 a 29	66
Esquema 13 - Síntese dos derivados ésteres lipofílicos de crisina 30 a 33	69
Esquema 14 - Síntese das azidas de D-galactose e D-frutose.	73
Esquema 15 - Síntese da azida de D-ribose.	73
Esquema 16 - Metodologia sintética para obtenção de azidas aromáticas a partir de anilinas.	74
Esquema 17 - Síntese de derivados 1,2,3-triazólicos de crisina.	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Compostos de origem natural empregados na clínica médica	22
Figura 2 - Fontes naturais comuns de crisina e atividade biológica relatada.	24
Figura 3 - Compostos derivados de crisina como agentes anticâncer.	26
Figura 4 - Várias fontes vegetais de bergenina.	27
Figura 5 - Estrutura química da bergenina, algumas atividades biológicas relatadas e derivados com atividade antitumoral.	28
Figura 6 - Bioatividade de 1,2,3-triazóis obtidos por Reação "Click".	30
Figura 7 - Ciclo catalítico proposto para o CuAAC.	32
Figura 8 - Estruturas dos compostos almejados neste trabalho.	34
Figura 9 - Coleta e processo de obtenção dos cristais de bergenina.	39
Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) de bergenina.	41
Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) de bergenina.	41
Figura 12 - Espectro no infravermelho (FT-IR-ATR) da bergenina.....	42
Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 4	44
Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto 4	44
Figura 15 - Espectro no infravermelho (FT-IR-ATR) do composto monoalquilado 4	45
Figura 16 - Expansão do mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY para o composto 4	45
Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 5	46
Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto 5	47
Figura 19 - Espectro no infravermelho (FT-IR-ATR) do composto monoalquilado 5	47
Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 10	48
Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto 10	49
Figura 22 - Espectro no infravermelho (FT-IR-ATR) do composto 10	49
Figura 23 - Perfil de energia livre (ΔG) para a primeira alquilação e valores de pK_a calculados no solvente DMF. Unidades em kcal mol^{-1} , estado padrão 1 mol L^{-1} , 25°C	51
Figura 24 - Perfil de energia livre (ΔG) para a segunda alquilação em solvente DMF. Unidades em kcal mol^{-1} , estado padrão 1 mol L^{-1} , 25°C	52
Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 11	54

Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 11	54
Figura 27 - Espectro no infravermelho (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 11	55
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 15	56
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 15	57
Figura 30 - Espectro no infravermelho (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 15	57
Figura 31 - Espectros no infravermelho (<i>FT-IR-ATR</i>) dos compostos 11 e 15	58
Figura 32 - RMN de ^1H ($\text{DMSO} - d_6$, 500 MHz) do composto teste Bz1 (Entrada 1 – Tabela 2).....	59
Figura 33 - RMN de ^{13}C ($\text{DMSO} - d_6$, 125 MHz) do composto teste Bz1 (Entrada 1 – Tabela 2).....	60
Figura 34 - (a) Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO} - d_6$, 500 MHz) do composto 9 ; (b) Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO} - d_6$, 125 MHz) do composto 21	64
Figura 35 - (c) Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO} - d_6$, 500 MHz) do composto 9 ; (d) Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO} - d_6$, 125 MHz) do composto 21	65
Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 25	67
Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 25	68
Figura 38 - Espectro no infravermelho (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 25	68
Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 32	70
Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 32	71
Figura 41 - Espectro de infravermelho (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 32	71
Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 37	76
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 37	77
Figura 44 - Espectro no infravermelho (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 37	77
Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 45	78
Figura 46 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 45	79
Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) dos compostos 46 (a), 47 (b) e 48 (c).....	79
Cont. Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) dos compostos 46 (a), 47 (b) e 48 (c).....	80
Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) do composto 1	127
Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) do composto 1	127
Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) do composto 2	128
Figura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) do composto 2	128

Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 3	129
Figura 54 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 3	129
Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 4	130
Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 4	130
Figura 57 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 5	131
Figura 58 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 5	131
Figura 59 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 6	132
Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 6	132
Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 7	133
Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 7	133
Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 8	134
Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 8	134
Figura 65 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 9	135
Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 9	135
Figura 67 - Expansão do mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY para o composto 4	136
Figura 68 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 10	136
Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 10	137
Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 11	137
Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 11	138
Figura 72 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 12	138
Figura 73 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 12	139
Figura 74 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 13	139
Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 13	140
Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 14	140
Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 14	141
Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 15	141
Figura 79 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 15	141
Figura 80 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 16	142
Figura 81 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 16	142
Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17	143
Figura 83 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 17	143
Figura 84 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 18	144
Figura 85 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 18	144

Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 19	145
Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 19	146
Figura 88 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 20	146
Figura 89 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 20	147
Figura 90 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 21	147
Figura 91 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 21	148
Figura 92 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto Bz1	148
Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto Bz1	149
Figura 94 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 25	149
Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 25	150
Figura 96 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 26	150
Figura 97 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 26	151
Figura 98 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 27	151
Figura 99 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 27	152
Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 28	152
Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 28	153
Figura 102 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 29	153
Figura 103 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 29	154
Figura 104 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 30	154
Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 30	155
Figura 106 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 31	155
Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 31	155
Figura 108 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 32	156
Figura 109 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 32	157
Figura 110 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 33	157
Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 33	158
Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 34	158
Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 34	159
Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 36	159
Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 36	160
Figura 116 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 37	160
Figura 117 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 37	161
Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 38	161
Figura 119 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 38	162

Figura 120 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 39	162
Figura 121 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 38	163
Figura 122 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 45	163
Figura 123 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 45	164
Figura 124 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 46	164
Figura 125 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 47	165
Figura 126 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 48	165
Figura 127 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 1	166
Figura 128 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 2	166
Figura 129 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 3	166
Figura 130 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 4	166
Figura 131 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 5	167
Figura 132 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 6	167
Figura 133 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 7	168
Figura 134 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 8	168
Figura 135 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 9	168
Figura 136 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 10	169
Figura 137 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 11	169
Figura 138 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 12	169
Figura 139 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 13	170
Figura 140 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 14	170
Figura 141 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 15	170
Figura 142 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 16	171
Figura 143 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 17	171
Figura 144 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 18	171
Figura 145 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 19	172
Figura 146 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 20	172
Figura 147 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 21	172
Figura 148 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 25	173
Figura 149 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 26	173
Figura 150 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 27	173
Figura 151 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 28	174
Figura 152 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 29	174
Figura 153 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 30	174

Figura 154 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 31	175
Figura 155 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 32	175
Figura 156 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 33	175
Figura 157 - Espectro no IV (<i>FT-IR-ATR</i>) do composto 37	176
Figura 158 - Principais interações 3D do complexo composto 3-Trx	176
Figura 159 - Principais interações 3D do complexo composto 4-Trx	176
Figura 160 - Principais interações 3D do complexo composto 5-Trx	177
Figura 161 - Principais interações 3D do complexo composto 13-Trx	177
Figura 162 - Principais interações 3D do complexo composto 14-Trx	177
Figura 163 - Principais interações 3D do complexo composto 19-Trx	178
Figura 164 - Principais interações 3D do complexo composto 20-Trx	178

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (500 MHz) e RMN de ^{13}C (125 MHz) em $\text{DMSO-}d_6$ da bergenina.....	40
Tabela 2 - Condições reacionais das tentativas de aminólise da bergenina.....	61
Tabela 3 - Citotoxicidade expressa como IC_{50} ($\mu\text{M}\pm\text{DP}$) para os derivados 2-21 obtidos contra as células tumorais 4T1, B16F0 e BHK21, e seus índices de seletividade (IS).....	81
Tabela 4 - Constante de inibição calculada pelo <i>Autodock</i> para os compostos mais ativos (Morris <i>et al.</i> , 2009).....	84

SIGLAS

AM	Amazonas
Bz1	composto teste benzamida
CCDS	Cromatografia em camada delgada de sílica
CI	Concentração Inibitória
CI ₅₀	Concentração Inibitória de 50% da viabilidade celular
CuAAC	Cu(I)-catalyzed azide–alkyne cycloaddition - cicloadição azida- alcino catalisada por Cu(I)
d	duplete
DCM	diclorometano
dd	duplete duplo
ddd	duplo duplete duplo
DEN	<i>N</i> -nitrosodietilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsufóxido
F.F.	Faixa de Fusão
F.M.	Fórmula Molecular
Fe-NTA	nitrilotriacetato férrico
FT-IR-ATR	Espectroscopia infravermelho com transformada de Fourier e módulo de reflexão total atenuada
g	grama
h	Hora
Hz	Hertz
ICE	Instituto de Ciências Exatas
IEAA	Instituto de Educação, Agricultura e Ambiente
IS	Índice de seletividade
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry – União Internacional de Química Pura e Aplicada
IV	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LLC	Leucemia linfócita crônica
m	multiplete
M.M.	Massa Molar

MHz	Megahertz
mmol	milimol
NaAsc	Ascorbato de sódio
nm	nanômetro
Pi	Piridina
pKa	Constante de dissociação ácida
ppm	partes por milhão
q	quarteto
qui	quinteto
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	simpleto
S _N 2	Substituição Nucleofílica Bimolecular
t	triplete
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UFSJ	Universidade Federal de São João del Rei
UV-VIS	Ultravioleta – Visível
μM	Micromolar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1. ATIVIDADE BIOLÓGICA DE PRODUTOS NATURAIS E DERIVADOS	22
1.2. CRISINA: ASPECTOS ESTRUTURAIS E ATIVIDADE BIOLÓGICA	24
1.3. BERGENINA: ASPECTOS ESTRUTURAIS E ATIVIDADE BIOLÓGICA	26
1.4. CLICK CHEMISTRY: CICLOADIÇÃO AZIDA-ALCINO E A PREPARAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS	29
2. OBJETIVOS	33
2.1. OBJETIVO GERAL	33
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3. PLANO DE SÍNTESE	35
3.1. DERIVADOS DE BERGENINA	35
3.2. DERIVADOS DE CRISINA	37
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
4.1. BERGENINA	39
4.1.1. OBTENÇÃO DA BERGENINA DAS CASCAS DE <i>Endopleura uchi</i> (Huber) Cautrec.	39
4.1.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ÉTERES ALQUILADOS DA BERGENINA (2-10)	42
4.1.3. ÉSTERES LIPOFÍLICOS DE BERGENINA (15–18)	52
4.1.4. TENTATIVA DE SÍNTESE DE BENZAMIDAS DE BERGENINA EMPREGANDO AMINÓLISE.....	58
4.1.5 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA AMINA PRIMÁRIA DE BERGENINA (21)	62
4.2. CRISINA	66
4.2.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ÉTERES ALQUILADOS DA CRISINA (25-29).....	66
4.2.2. ÉSTERES DE CRISINA (30-33).....	69
4.2.3. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE TRIAZOIS DE CRISINA.....	72
4.2.3.1. PREPARAÇÃO DE AZIDAS.....	72
4.2.3.1.1. SÍNTESE DE AZIDAS DE D-GALACTOSE, D-FRUTOSE E D-RIBOSE. .	72

4.2.3.1.2. OBTENÇÃO DE AZIDAS ORGÂNICAS A PARTIR DE ANILINAS	73
4.2.3.1.3. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DE CRISINA	74
5. AVALIAÇÃO BIOLÓGICA.....	81
5.1. ATIVIDADE CITOTÓXICA.....	81
5.2. ANCORAGEM MOLECULAR (DOCKING MOLECULAR).....	83
5.2.1. INSIGHTS SOBRE O MECANISMO DE AÇÃO	83
5.2.2. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DAS CADEIAS LIPOFÍLICAS NAS INTERAÇÕES COM ENZIMAS ALVO.....	85
7. PARTE EXPERIMENTAL	86
7.1. INFORMAÇÕES GERAIS.....	86
7.2. EXTRAÇÃO DE BERGENINA E SÍNTESE DE COMPOSTOS LIPOFÍLICOS (2- 18).....	87
7.2.1. PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO DA BERGENINA (1) OBTIDA DAS CASCAS DE <i>Endopleura uchi</i> (Huber) Cautrec.	87
7.2.2. PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO PARA DERIVADOS DE ÉTER MONO E DI-ALQUIL BERGENINA (2-10).....	88
7.2.3. PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO PARA OS DERIVADOS DE ÉSTERES DE BERGENINA (11-18).....	93
7.2.4. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA AMINA PRIMÁRIA DE BERGENINA (21)	98
7.3. SÍNTESE DE DERIVADOS DE CRISINA	101
7.3.1. PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO PARA DERIVADOS ÉTER DE CRISINA (25-29)	101
7.3.2. PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO PARA DERIVADOS ÉSTERES DE CRISINA (30-33)	103
7.3.3. PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO DAS AZIDAS DE CARBOIDRATOS PROTEGIDOS GALACTOSE, FRUTOSE E RIBOSE (34- 36).....	106
7.3.4. PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DAS AZIDAS AROMÁTICAS (40-44)	108
7.3.5. PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO DE 1,2,3- TRIAZÓIS DE CRISINA (37-39; 45-48)	109

7.4. AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE CITOTÓXICA.....	114
7.5. CÁLCULOS DFT DO MECANISMO DE ALQUILAÇÃO E pKa DA BERGENINA	115
7.6. ANCORAGEM MOLECULAR – COLEÇÃO DE LIGANTES.....	115
8. CONCLUSÃO	116
REFERÊNCIAS.....	118
APÊNDICES	127

1 INTRODUÇÃO

As moléculas sintetizadas pelos organismos vivos sempre fascinaram e inspiraram químicos orgânicos sintéticos. A partir do momento em que as habilidades e ferramentas progrediram, os compostos escolhidos para síntese se tornaram cada vez mais desafiadores. Muitos alvos escolhidos nos dias de hoje são encontrados entre substâncias naturais complexas já relatadas, como metabólitos secundários produzidos por plantas e microrganismos. Nesse sentido, muito esforço tem sido aplicado para obter quantidades, mesmo que pequenas, dessas moléculas extraordinárias (Bozorov *et al.*, 2019; Kolb *et al.*, 2001; Nicolaou *et al.*, 1996)

A estratégia de modificação estrutural de moléculas já descritas é amplamente utilizada e procurada pela indústria. A química medicinal fica a cargo de identificar, descobrir e, muitas vezes, preparar muitos dos compostos e sistemas a serem aplicados na indústria farmacêutica (Barreiro e Fraga, 2008; Blass, 2015). Muito conhecimento é necessário nesse aspecto, que vão desde o conhecimento básico de funções químicas até o entendimento de processos biológicos.

Embora uma enorme quantidade de bibliotecas de compostos exista para auxiliar no processo de busca e desenvolvimento de novos candidatos a fármacos, ainda se fazem muitas vezes necessárias as alterações estruturais propostas pelo campo da síntese e da semi-síntese. Muitos fármacos são integralmente oriundos de forma sintética, muitos tendo origem de fontes naturais. Para as modificações guiadas com foco em uma determinada atividade biológica, faz -se necessário o conhecimento da relação estrutura-atividade como guia (Korolkovas e Burckhalter, 1988; Barreiro e Fraga, 2008).

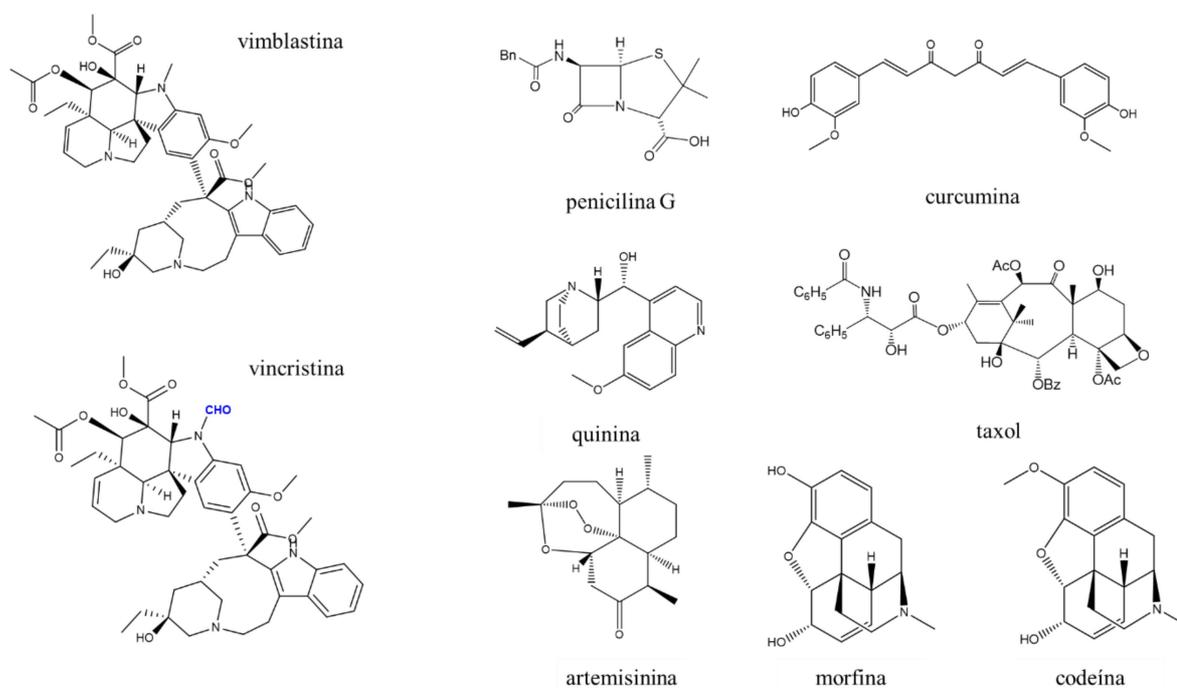
A extração de fontes naturais, triagem e, semi-síntese de um composto já conhecido, o planejamento racional e o desenvolvimento do protótipo compreendem as etapas de um projeto de desenvolvimento de fármacos. Entre os candidatos a fonte de novos fármacos, podemos citar a bergerina e a crisina, ambos compostos de origem natural que apresentam propriedades biológicas promissoras segundo os preceitos da química medicinal.

1.1 ATIVIDADE BIOLÓGICA DE PRODUTOS NATURAIS E DERIVADOS

A descoberta de fármacos a partir de produtos naturais desempenha um papel essencial na superação dos desafios globais de saúde. O combate às doenças, assim como a busca por fármacos eficazes, com mínimos ou nenhum efeito colateral, continua sendo um dos maiores desafios enfrentados pela ciência médica (Thomford *et al.*, 2018).

Doenças como diabetes, malária, hipertensão, câncer, entre outras continuam a afetar diversos grupos populacionais apresentando altas taxas de mortalidade. A natureza já desempenhou um papel crucial na descoberta de novos fármacos, alguns exemplos notáveis de derivados de produtos naturais incluem os antibacterianos penicilina e curcumina, os analgésicos codeína e morfina, os anticancerígenos taxol, vincristina e vimblastina e os antimaláricos quinina e artemisinina (Figura 1). Diante dos desafios globais de saúde pública, a pesquisa e desenvolvimento de produtos naturais continua a ser uma via promissora para a descoberta de fármacos inovadores. (Bahar *et al.*, 2007; Dai *et al.*, 2022; Dhyani *et al.*, 2022; Nathwani e Wood, 1993).

Figura 1 - Compostos de origem natural empregados na clínica médica



Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Entre as várias classes de metabólitos secundários com atividades biológicas amplamente descritas na literatura, podemos destacar os polifenólicos.

A relevância dos compostos polifenólicos para a saúde humana é amplamente descrita da literatura, sendo esses compostos comuns em uma variedade de alimentos e com características químicas relacionadas a bioatividades relatadas, como a modulação do estresse oxidativo e inflamatório, entre outras. São os antioxidantes mais abundantes em nossas dietas. Juntamente com outros agentes redutores dietéticos, como vitaminas C e E e carotenoides, atuam como protetores de tecidos do corpo contra o estresse oxidativo, podendo prevenir inúmeras doenças associadas, como câncer, doenças cardiovasculares, inflamação e outras (Bertelli *et al.*, 2021; Scalbert e Williamson, 2000).

Suas estruturas variam de pequenas e simples, com um único anel aromático, a taninos condensados de alto peso molecular. A reatividade dos compostos polifenólicos se deve, em parte, à acidez de seus grupos hidroxila fenólicos, e, por outro lado, à ressonância entre os pares de elétrons livres do oxigênio fenólico e o anel benzênico. Essa ressonância intensifica a deslocalização eletrônica, conferindo à posição adjacente ao grupo hidroxila uma carga negativa parcial, o que lhe atribui um caráter nucleofílico.

A afinidade dos polifenóis por proteínas está relacionada principalmente ao número de grupos fenólicos, que atuam como os principais pontos de interação na molécula. Além disso, a presença de múltiplos anéis fenólicos em uma única molécula facilita a formação de ligações, tanto com proteínas quanto com outros polifenóis. Entretanto, observa-se uma discrepância entre as atividades *in vitro* e *in vivo*, o que se deve ao problema de biodisponibilidade dos polifenóis que pode ser atribuída à absorção e ao metabolismo desses compostos (Dangles e Dufour, 2006; Williamson e Manach, 2005).

Muitas abordagens sobre a modificação química do OH fenólico hidrofílico torna as moléculas mais hidrofóbicas e aumenta sua estabilidade metabólica no intestino. Estudos relataram que as vantagens de diversas flavonas metoxiladas na quimioprevenção do câncer e a estabilização da (-)-epigallocatequina em pH neutro através da metilação (Henning *et al.*, 2008; Walle, 2007).

A esterificação é outra estratégia utilizada para aumentar a absorção de polifenóis, como a quercetina. Os ésteres são hidrolisados por esterases dentro das células, liberando as moléculas originais e atuando como pró-fármacos. No entanto, a

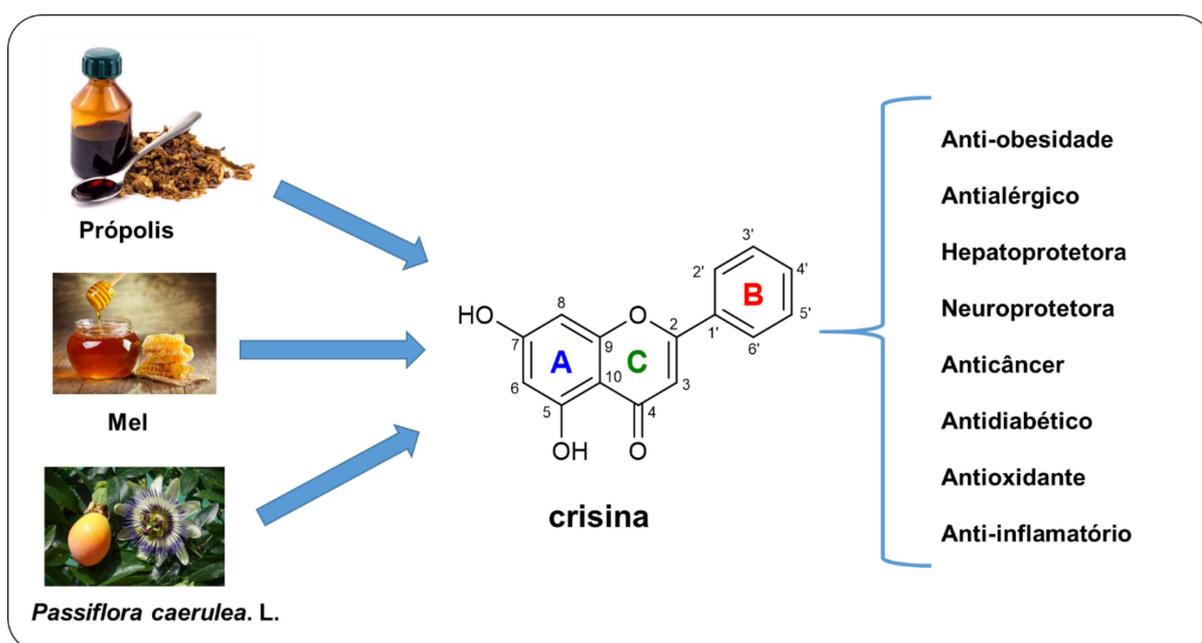
abordagem principal para otimizar a absorção de polifenóis envolve melhorar sua estabilidade e solubilidade no meio celular e trato intestinal, o que pode ser alcançado através de modificações químicas no grupo hidroxila fenólico, efeitos de matriz, e inibição de enzimas responsáveis por seu metabolismo (Bagchi *et al.*, 2010).

Além dos estudos supracitados, muitos estudos têm empregado esforços na melhora da biodisponibilidade e atividade biológica de compostos de origem natural através de estratégias de modificação estrutural. Destarte, os polifenóis podem ser considerados alvos interessantes para o desenho e desenvolvimento de novos candidatos a fármacos.

1.2 CRISINA: ASPECTOS ESTRUTURAIS E ATIVIDADE BIOLÓGICA

Os flavonóides são metabólitos secundários polifenólicos e desempenham uma ampla importância devido à pluralidade de bioatividades. Estes polifenóis são amplamente encontrados em frutas cítricas e, especialmente, possuem atividade biológica contra uma grande variedade de vírus (Badshah *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2019). Como exemplo deste grupo, as flavonas se destacam por suas inúmeras bioatividades, tais como ações antibióticas, antifúngicas, antiproliferativas, anti-inflamatórias, antivirais e antioxidante (Cataneo *et al.*, 2019; Ponciano *et al.*, 2021).

Figura 2 - Fontes naturais comuns de crisina e atividade biológica relatada.



Fonte: Adaptado de Naz *et al.*, 2019.

A crisina (5,7-dihidroxi-flavona), pode ser encontrada em alimentos como o mel, própolis e em algumas plantas como o maracujá (*Passiflora caerulea*. L.) entre outras espécies vegetais (Figura 2). É um flavonoide do grupo das flavonas cuja estrutura é composta por 15 carbonos, consistindo de dois anéis fundidos, A e C, e um anel fenila, B, ligado à segunda posição do anel C, além de grupos hidroxila nas posições 5 e 7 do anel A (Figura 2) (Mani e Natesan, 2018; Naz *et al.*, 2019).

Assim como outros flavonoides, a atividade biológica da crisina é diversa (Figura 2). Apesar dos inúmeros estudos sobre as aplicações da crisina nas mais diversas desordens de saúde, uma em específico nos chama a atenção, a atividade antitumoral.

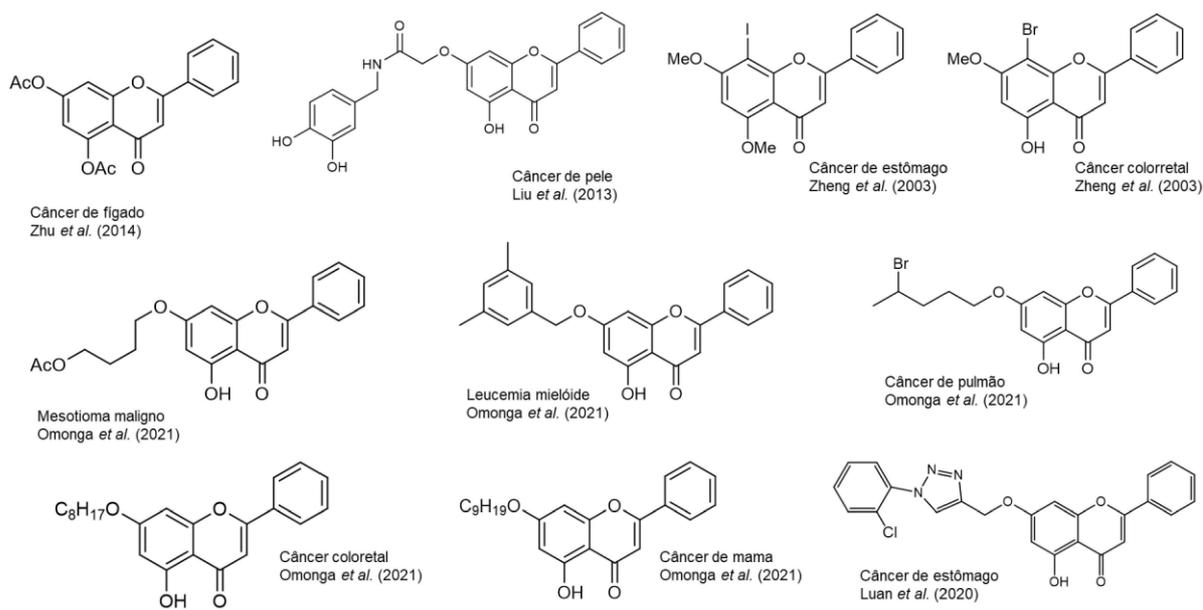
O efeito da crisina foi investigado frente a linfócitos B de leucemia linfocita crônica (LLC) e suas mitocôndrias isoladas, onde foi observado o aumento seletivo e importante da citotoxicidade, assim como a de espécies reativas de oxigênio intracelular, além da apoptose de linfócitos B de LLC (Salimi *et al.*, 2017). Outro estudo foi realizado induzindo o câncer renal em ratos e verificando o mecanismo molecular envolvido na atividade antitumoral quando administrada a crisina, sendo investigados os marcadores de promoção tumoral e de inflamação (Rehman *et al.*, 2013). Como resultado, ocorreu a inibição em todos os indivíduos do estudo quando ocorreu um pré-tratamento de animais com crisina nas doses 20 e 40 mg/kg de peso corporal. Esses resultados sugerem que a crisina atuou como um agente quimiopreventivo eficaz inibindo a carcinogênese renal iniciada por DEN (*N*-nitrosodietilamina) e promovida por Fe-NTA (nitrilotriacetato férrico) em modelo animal.

Pode-se citar ainda estudos realizados com derivados de crisina como agentes anticâncer (Figura 3). Entre os estudos estão descritas as atividades de derivados ativos contra o câncer de fígado (Zhu *et al.*, 2014), pele (Liu *et al.*, 2013), estômago (Luan *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2003), colorretal (Zheng *et al.*, 2003), pulmão, mama, mesotoma maligno e leucemia mielóide (Omonga *et al.*, 2021).

Além dos trabalhos supracitados, destaca-se o potencial de derivados benzimidazólicos de crisina como agentes anticâncer frente a linhagem de células de carcinoma de estômago anterior de camundongo MFC. Os resultados deste trabalho mostraram que um dos compostos induziu a apoptose de células MFC de forma dose-dependente e fez com que o ciclo celular fosse interrompido na fase G0/G1, além dos estudos *in vivo* em camundongos que confirmaram seu potencial (Wang *et al.*, 2018). Já derivados benzotiazólicos de crisina foram examinados quanto agentes

antitumorais *in vitro* de três linhagens celulares consistindo de HeLa (câncer cervical), CaSki (câncer cervical) e SK-OV-3 (câncer ovariano), e mostraram potencial como agentes anticâncer cervical (Mistry *et al.*, 2015).

Figura 3 - Compostos derivados de crisina como agentes anticâncer.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

1.3 BERGENINA: ASPECTOS ESTRUTURAIS E ATIVIDADE BIOLÓGICA

A bergenina, também chamada bergenita, cuscutina, ácido arsídico B, é uma isocumarina isolada de uma variedade de espécies vegetais (Figura 4), cujo nome deriva de uma de suas fontes, a *Bergenia crassifolia* L.. A maioria das plantas das quais foi isolada são de origem asiática, entretanto, no Brasil foi relatada na espécie *Endopleura uchi*, estando seus exemplares encontrados em sua maioria na Amazônia (Bajracharya, 2015; Salimo *et al.*, 2023).

A estrutura da bergenina (Figura 5) é composta por três anéis de seis membros, sendo um anel aromático (A), um anel de δ -lactona anelado (B) e um anel glicopiranosose (C) que exibe pequena diferenciação de uma cadeira ideal. Em sua estrutura é possível observar ligações hidrogênio intramoleculares e intermoleculares, que formam uma grande rede de ligações no cristal (Rastogi, 2008).

Figura 4 - Várias fontes vegetais de bergenina.



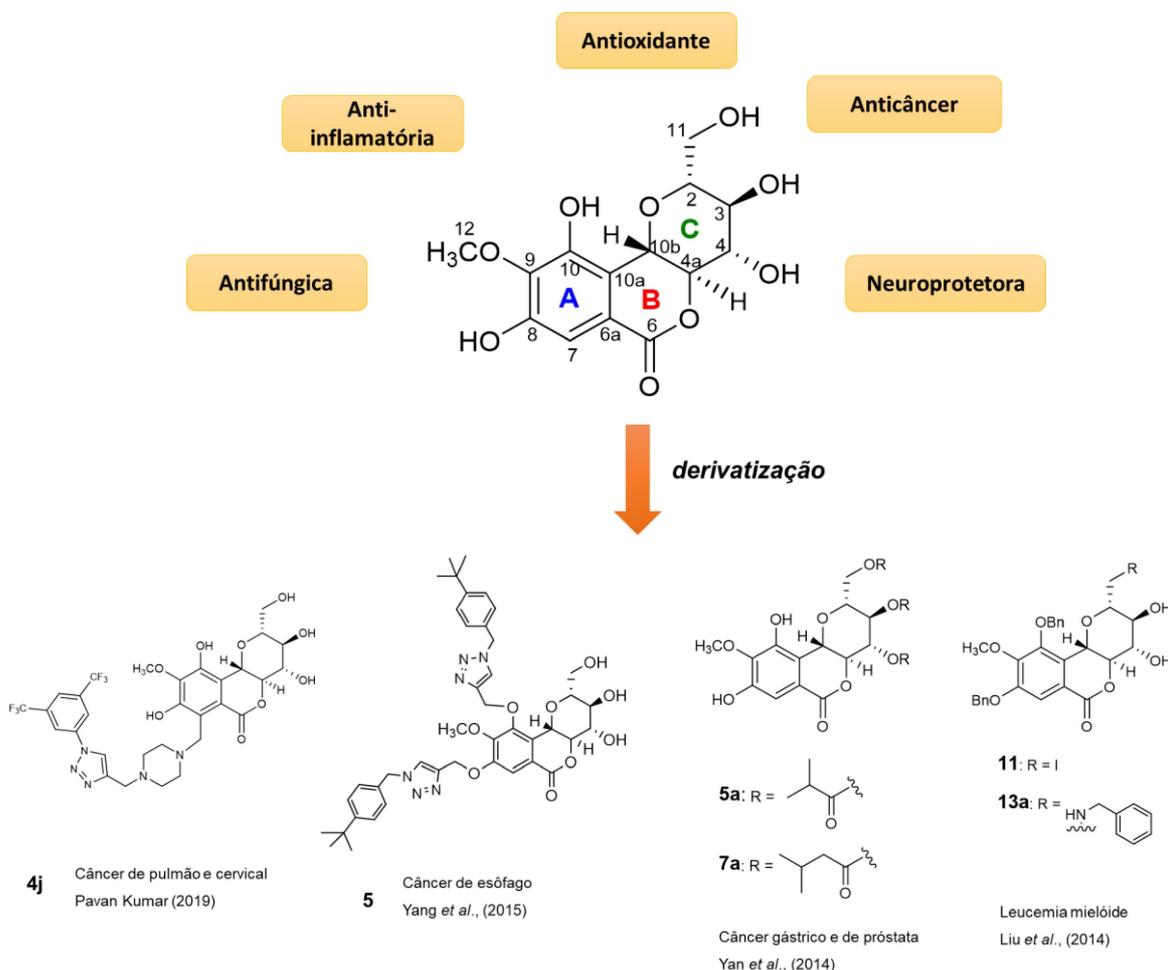
Fonte: Mehta *et al.*, 2022.

Entre as atividades biológicas relatadas (Figura 5) podemos destacar a atividade antifúngica (da Silva *et al.*, 2009; Raj *et al.*, 2012), anti-inflamatória, (Gao *et al.*, 2015; Nunomura *et al.*, 2009), antioxidante (de Oliveira *et al.*, 2017; Nazir *et al.*, 2011), neuprotetora (Barai *et al.*, 2019; Ji *et al.*, 2019) e a anticâncer (Gan *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2021; Shi *et al.*, 2019).

A atividade antitumoral da bergenina há muito tem sido estudada, atuando principalmente como um pró-oxidante, mas o que tem chamado a atenção pelos resultados promissores como candidatos a novos agentes antitumorais são seus derivados sintéticos.

Pavan Kumar e colaboradores (2019) reportaram a síntese e avaliação de série de derivados de bergenina 1,2,3-triazólicos contra uma variedade de células cancerígenas (Figura 5). Vários desses derivados apresentaram atividade superior ao composto de origem com especial atividade do composto 4j, que demonstrou atividade contra linhagens de células A-549 (câncer de pulmão) e HeLa (câncer cervical humano) com valores de IC₅₀ de 1,86 e 1,33 µM, respectivamente, apresentando valores semelhantes ao controle positivo doxorrubicina.

Figura 5 - Estrutura química da bergenina, algumas atividades biológicas relacionadas e derivados com atividade antitumoral.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Em outro estudo com derivados triazólicos de bergenina (Yang *et al.*, 2015), suas atividades antitumorais foram avaliadas contra EC9706 (câncer de esôfago), MGC803 (câncer gástrico) e B16 (melanoma) *in vitro*. Vários compostos mostraram potente atividade antitumoral, especialmente o composto 5 (Figura 5) com valor de IC₅₀ reduzido para 6,28 $\mu\text{mol L}^{-1}$ contra EC970.

Ésteres de bergenina modificados em 3-, 4- e/ ou 11-tri-hidroxi foram sintetizados por Yan e colaboradores (2014) e avaliados quanto à sua atividade citotóxica *in vitro*. Seus valores de citotoxicidade foram avaliados na inibição de células DU-145 (câncer de próstata) e BGC-823 (câncer gástrico humano) *in vitro*. Vários derivados de bergenina tri- e dissustituídos exibiram maior atividade citotóxica

que a bergenina, com valores significativos para os compostos 5a e 7a (Figura 5), para ambas as linhagens celulares.

Liu e colaboradores (2014) descreveram as atividades antitumorais de vários derivados da bergenina modificados principalmente no grupo hidroxila primário, contra duas linhagens celulares de leucemia mielóide. Os análogos 11 e 13 (Figura 5) mostraram as melhores atividades antitumorais para ambas as linhagens K562 e HL60.

Os efeitos anticâncer da bergenina e derivados são principalmente devidos à indução de apoptose e parada do ciclo celular na fase G0/G1; inibição da polimerização da tubulina e parada prolongada do ciclo celular em G2/M; e a geração de estresse oxidativo. A parada ou interrupção do ciclo celular impede que a célula cancerígena se desenvolva em tumores e se espalhe para outras do organismo, por isso alguns fármacos anticâncer podem interromper a evolução das células de uma fase do ciclo celular para outra, visando proteínas específicas, levando ao acúmulo de células cancerígenas em um estágio particular (Pavan Kumar *et al.*, 2019; Shi *et al.*, 2019). Por este motivo, neste trabalho serão exploradas as interações entre derivados sintetizados e algumas enzimas marcadoras mitóticas.

1.4 CLICK CHEMISTRY: Cicloadição azida-alcino e a preparação de 1,2,3-triazóis

O termo “*Click chemistry*” foi introduzido por Karl Barry Sharpless em 2001 para descrever reações que apresentam amplo escopo, altos rendimentos, cujos produtos possam ser facilmente removidos, estereoespecíficas, que utilizam solventes benignos e facilmente removíveis e que sejam de simples execução. Com isso, vários tipos de reações foram identificadas de acordo com essas características, como adições a ligações múltiplas carbono-carbono e reações de cicloadição. Com o advento da “*click chemistry*”, os 1,2,3-triazóis vêm ganhando espaço em diversas áreas, tais como biologia molecular, descoberta de novos fármacos e ciência de materiais e até mesmo como blocos de construção de interesse industrial (Kolb e Sharpless, 2003).

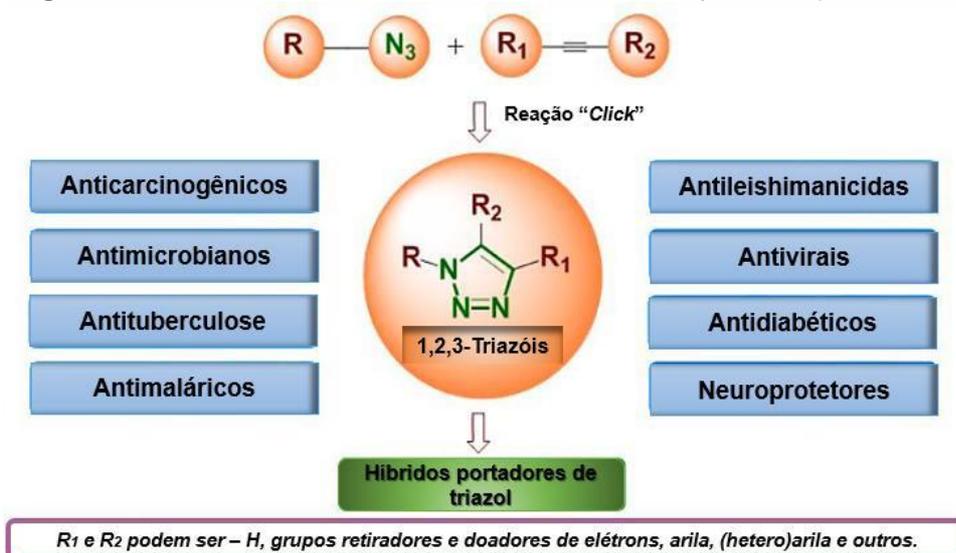
Os compostos triazólicos apresentam uma estrutura heterocíclica que é um anel de cinco membros, com três nitrogênios no anel. Os triazóis são subclassificados como vicinais (1,2,3-triazóis) ou como triazóis simétricos (1,2,4-triazóis). Devido às descobertas mais recentes de métodos de obtenção mais eficientes e de diversas

atividades biológicas e aplicações para 1,2,3-triazóis, este interesse relativo vem aumentando (Ferreira *et al.*, 2010; Da Silva *et al.*, 2014)

As rotas sintéticas existentes para preparação de 1,2,3-triazóis usualmente são eficientes, envolvendo a utilização de reagentes sem grande complexidade. Já fora relatada a possibilidade de obtenção de triazóis funcionalizados com uma grande variedade de substituintes e possuindo diversos padrões estruturais (mono-, bis- e poli-cíclicos). Os 1,2,3-triazóis são heterociclos de grande importância, essa unidade está presente em moléculas atividade biológica diversificada (Figura 6) como HIV, câncer e Alzheimer e Parkinson (Bozorov *et al.*, 2019; Luan *et al.*, 2020; El Malah *et al.*, 2020; Melo *et al.*, 2006).

Em relação às características, suas principais propriedades físico-químicas lhes conferem versatilidade devido à alta capacidade de ligação de hidrogênio, comportamento como unidades de ligação rígida e estabilidade metabólica. Adicionalmente, os triazóis são considerados bioisósteros de amidas, assim podem ser utilizados como “substitutos” de peptídeos como fármacos, uma vez que apresentam melhores biodisponibilidades e maiores resistências à degradação enzimática (Agouram *et al.*, 2021; Bozorov *et al.*, 2019).

Figura 6 - Bioatividade de 1,2,3-triazóis obtidos por Reação “Click”.

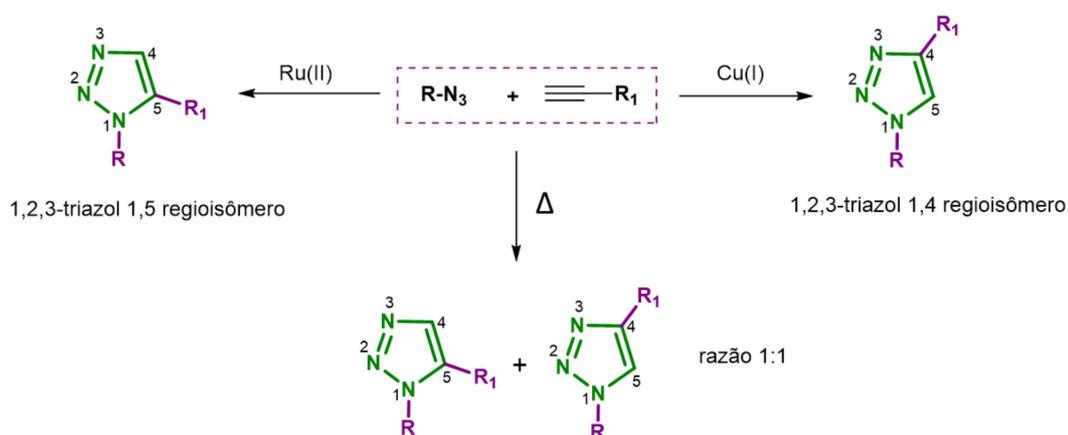


Fonte: Bozorov *et al.*, 2019.

De um modo geral, a reação ocorre a partir de uma cicloadição regioseletiva 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 (Koroniak-Szejn *et al.*, 2019) (Esquema 1). Além disso, adicionando uma quantidade excessiva de ascorbato de sódio, a formação de produtos de homoacoplamento oxidativo pode ser evitada no estágio final da reação.

Esquema 1 - Rota sintética para 1,2,3-triazóis.



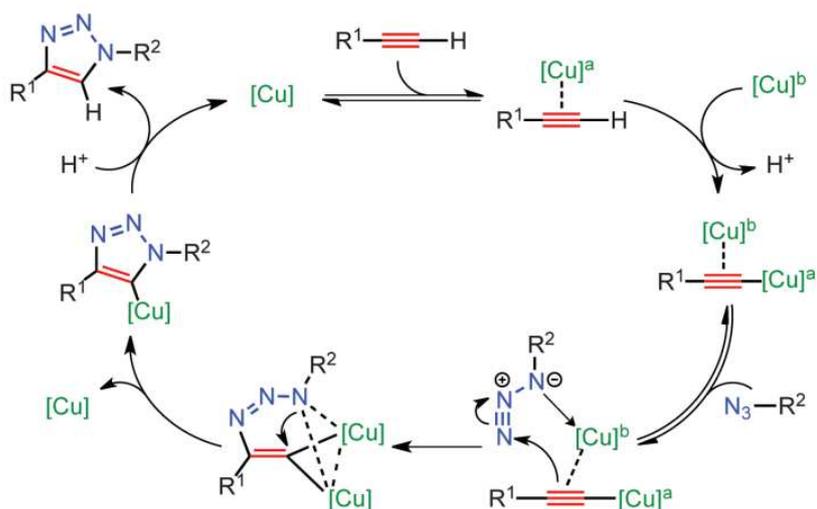
Fonte: Bozorov *et al.*, 2019.

A reação deve ser modular, ampla em escopo, fornecer rendimentos altos, gerar apenas subprodutos inofensivos que podem ser removidos por métodos não cromatográficos e ser estereoespecífica (mas não necessariamente enantiosseletiva). As características de processo necessárias incluem condições de reação simples (idealmente, o processo deve ser insensível ao oxigênio e à água), requerer materiais de partida e reagentes prontamente disponíveis, dispensar o uso de solvente ou necessitar apenas de um solvente que seja benigno (como água) ou facilmente removido e isolamento simples do produto. A purificação, se necessária, deve ser por métodos não cromatográficos, como cristalização ou destilação, e o produto deve ser estável em condições fisiológicas. Esses processos prosseguem rapidamente até a conclusão e também tendem a ser altamente seletivos para um único produto (Bahsis *et al.*, 2019; Jiang *et al.*, 2011; El Malah *et al.*, 2020).

Com o advento da “*click chemistry*”, laureada em 2022 com o prêmio Nobel de química, os 1,2,3-triazóis vêm ganhando espaço em diversas áreas, tais como biologia molecular, descoberta de novos fármacos, ciência de materiais e até mesmo como blocos de construção de interesse industrial (Kolb e Sharpless, 2003).

Estudos afirmam que seu mecanismo utiliza dois átomos de cobre quimicamente equivalentes (Figura 7). Primeiramente ocorre a interação entre o alcino e primeira espécie de cobre, após a formação do complexo cobre-alcino ocorre a participação do segundo cobre, levando à formação do complexo binuclear. Este complexo binuclear se coordena à azida orgânica favorecendo o ataque nucleofílico do carbono do acetileno a um dos nitrogênios da azida, seguido com uma interação do par de elétrons não-ligantes do nitrogênio com o orbital antiligante do carbono do acetileno, formando a triazolida cuprosa; ocorre então a segunda ligação C-N, completando o processo de formação do ciclo. Ocorre então a protonação do intermediário gerando o produto 1,4-disubstituído e a recuperação de Cu(I) ao ciclo catalítico.

Figura 7 - Ciclo catalítico proposto para o CuAAC.



Fonte: Worrell *et al.*, 2013.

2 OBJETIVOS

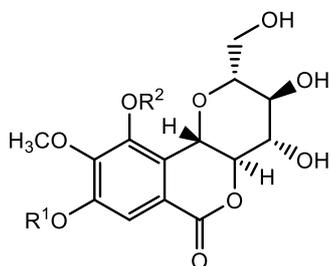
2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo geral planejar, sintetizar e caracterizar compostos derivados dos polifenóis bergenina e crisina (Figura 8), que apresentem propriedades físico-químicas distintas e avaliar suas atividades antitumorais.

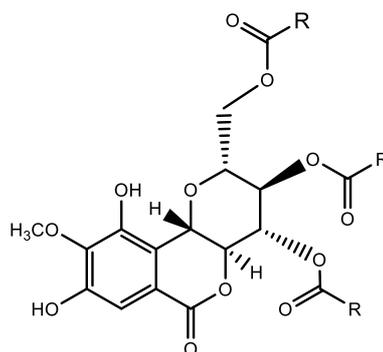
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) síntese e caracterização de derivados alquilados de bergenina pela alquilação das hidroxilas fenólicas;
- b) síntese e caracterização de ésteres lipofílicos de bergenina através da esterificação das posições C-3, C-4 e C-11;
- c) utilização de aminólise empregando aminas alifáticas para a obtenção e caracterização de diferentes amidas do anel lactônico B da bergenina;
- d) síntese e caracterização da amina primária de bergenina na posição C-11 pela substituição da hidroxila primária do anel C pelo grupo amina;
- e) síntese e caracterização de derivados alquilados de crisina através da alquilação da hidroxila em C-7;
- f) síntese e caracterização de ésteres lipofílicos de crisina através da esterificação da posição C-7;
- g) síntese e caracterização de derivados triazólicos de crisina;
- f) avaliação antitumoral dos derivados de bergenina e crisina em parceria com a pesquisadora Profa. Dra. Heveline Silva da Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG;
- g) estudo de ancoragem molecular de compostos derivados de bergenina em parceria com o Prof. Dr. Hélio F. dos Santos.

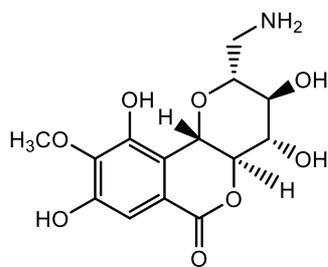
Figura 8 - Estruturas dos compostos almejados neste trabalho.

BERGENINA

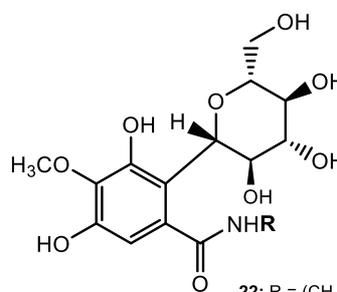
- 1: $R^1 = R^2 = H$ 6: $R^1 = (CH_2)_{11}CH_3$; $R^2 = H$
 2: $R^1 = (CH_2)_7CH_3$; $R^2 = H$ 7: $R^1 = R^2 = (CH_2)_{11}CH_3$
 3: $R^1 = R^2 = (CH_2)_7CH_3$ 8: $R^1 = (CH_2)_{13}CH_3$; $R^2 = H$
 4: $R^1 = (CH_2)_9CH_3$; $R^2 = H$ 9: $R^1 = R^2 = (CH_2)_{13}CH_3$
 5: $R^1 = R^2 = (CH_2)_9CH_3$ 10: $R^1 = R^2 = \text{benzil}$



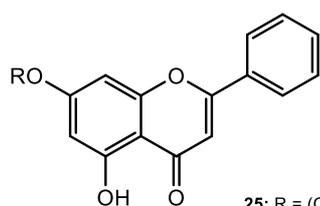
- 15: $R = (CH_2)_6CH_3$
 16: $R = (CH_2)_8CH_3$
 17: $R = (CH_2)_{10}CH_3$
 18: $R = (CH_2)_{12}CH_3$



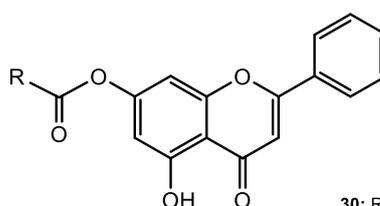
21



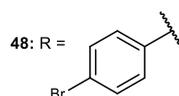
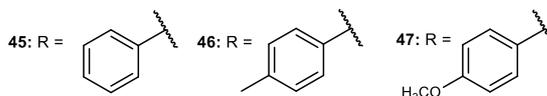
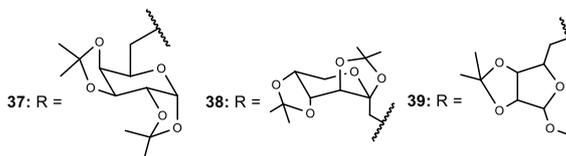
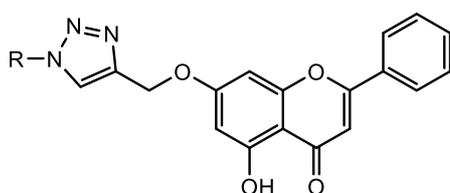
- 22: $R = (CH_2)_3CH_3$
 23: $R = (CH_2)_7CH_3$
 24: $R = (CH_2)_{11}CH_3$

CRISINA

- 25: $R = (CH_2)_7CH_3$
 26: $R = (CH_2)_9CH_3$
 27: $R = (CH_2)_{11}CH_3$
 28: $R = (CH_2)_{13}CH_3$
 29: $R = \text{propargil}$



- 30: $R = (CH_2)_6CH_3$
 31: $R = (CH_2)_8CH_3$
 32: $R = (CH_2)_{10}CH_3$
 33: $R = (CH_2)_{12}CH_3$



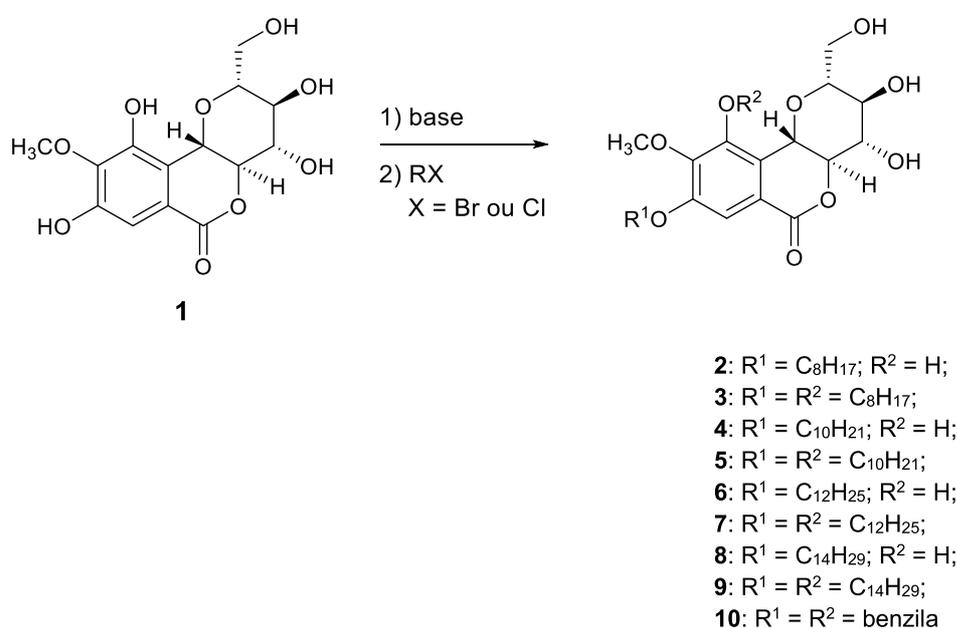
3 PLANO DE SÍNTESE

3.1 DERIVADOS DE BERGENINA

Para que um fármaco alcance seu local de ação, ele precisa interagir com dois tipos de ambientes distintos: lipofílico (como as membranas) e aquoso (como o citoplasma). A lipofilicidade tende a aumentar conforme o comprimento de sua cadeia alquílica, sendo um fator crucial a ser levado em conta. Isso porque ela promove uma maior afinidade pela região hidrofóbica da bicamada lipídica, afetando, conseqüentemente, a localização do composto dentro da célula (Godlewska-żyłkiewicz *et al.*, 2020; Masaki *et al.*, 1997).

A bergeninina (**1**) foi obtida das cascas de *Endopleura uchi* (Huber) Cautrec., e, conforme metodologia previamente descrita (Shah *et al.*, 2012), inicialmente foram planejadas as sínteses de seus éteres mono e dialquilados (**2** a **10**), buscando aumento da lipofilicidade, utilizando haletos de alquila contendo de 8 a 14 átomos de carbono, em meio básico (Esquema 2).

Esquema 2 - Plano de Síntese dos derivados éteres de bergeninina **2** a **10**.

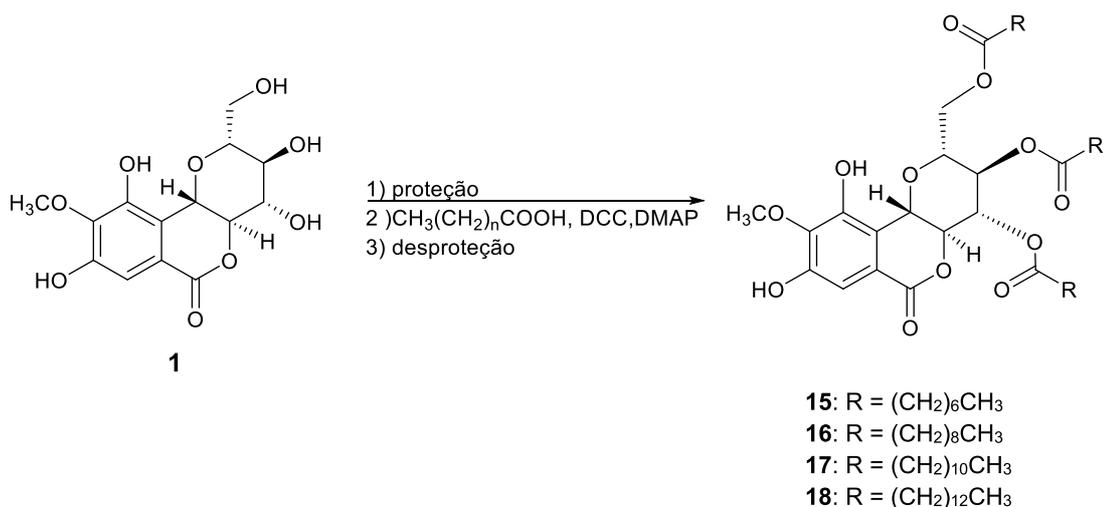


Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Em seguida, foram planejadas as sínteses dos derivados ésteres lipofílicos nas hidroxilas da unidade açúcar (**15** a **18**). Utilizando-se a bergeninina, primeiramente planejou-se a proteção das hidroxilas fenólicas pela reação com cloreto de benzila em

meio básico (Esquema 3). Em seguida seria aplicada a metodologia de esterificação de Steglich, muito previamente utilizada em nosso grupo de pesquisa, na qual são empregados ácidos graxos de cadeia saturada, *N,N'*-dicicloexilcarbodiimida (DCC) e dimetilaminopiridina (DMAP) (Castro *et al.*, 2012) (Esquema 3). Por fim, a desproteção das hidroxilas fenólicas por hidrogenólise.

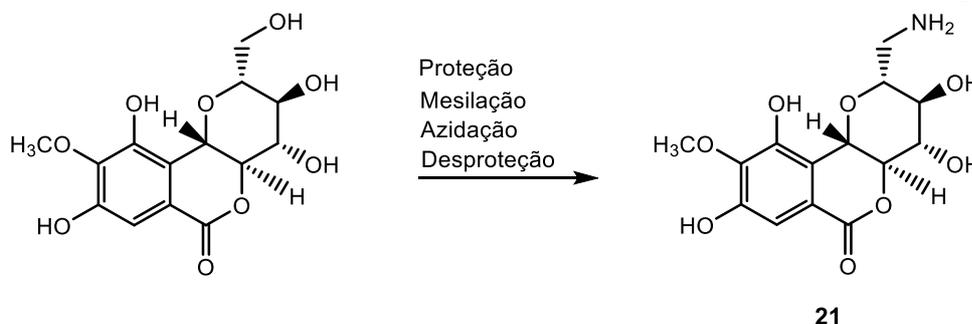
Esquema 3 - Plano de síntese dos derivados ésteres de bergenia **15 a **18**.**



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Foi proposta também a transformação da hidroxila primária da unidade carboidrato da bergenia em bom grupo abandonador, mesilato. Posteriormente, seguida de azidação e, por fim, a redução do grupamento azido a amino por hidrogenação e desproteção das hidroxilas fenólicas por hidrogenólise (Esquema 4).

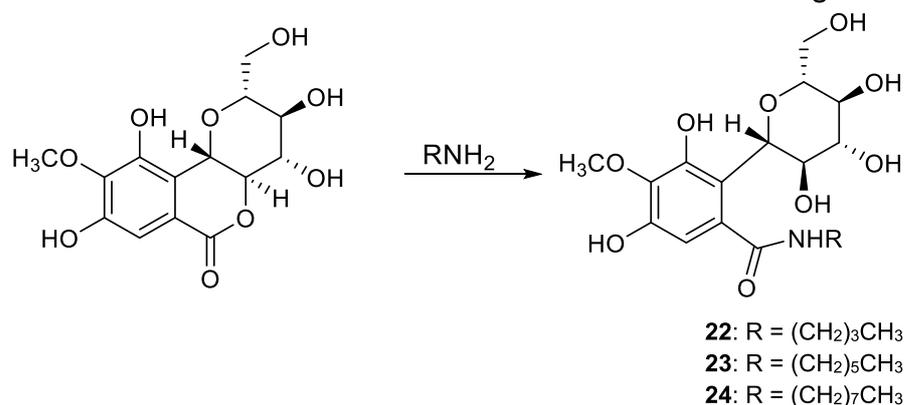
Esquema 4 - Plano de síntese da amina **21 tendo como substrato a bergenia.**



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os derivados benzamidas apresentam uma série de atividades biológicas significativas, entre elas antifúngicas, anti-inflamatórias e antitumorais. Dessa forma, e considerando o anel lactônico presente na bergenina, propôs-se a aminólise a fim de gerar amidas **22** a **24** derivadas de bergenina com potencial atividade biológica (Carbonnelle *et al.*, 2005; Suzuki *et al.*, 2005; Sener *et al.*, 2000; Lesimple e Bigg, 1991) (Esquema 5).

Esquema 5 - Plano de síntese das benzamidas derivadas de bergenina **22** a **24**.

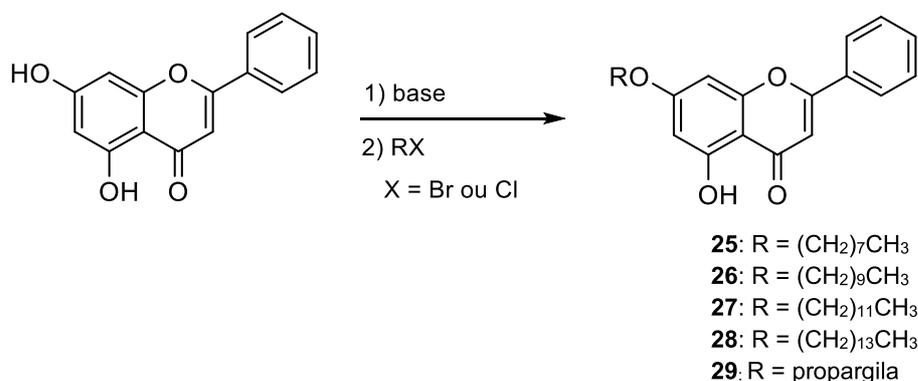


Fonte: Elaborado pela autora (2024).

3.2 DERIVADOS DE CRISINA

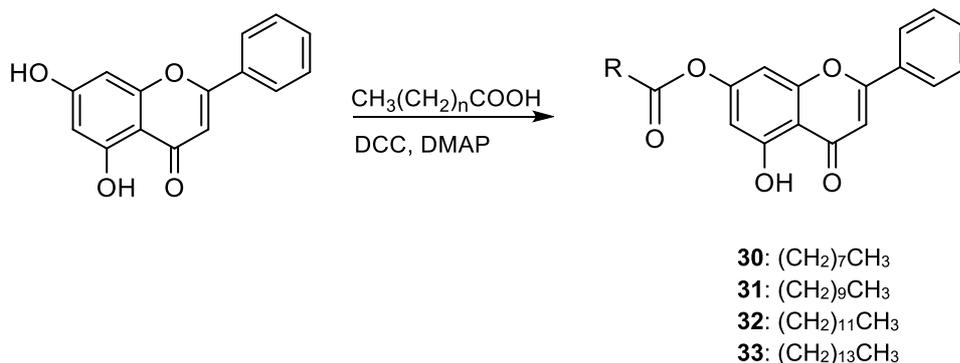
A crisina utilizada neste trabalho foi adquirida comercialmente. Assim como realizado com a bergenina, foram propostas a preparação de éteres (Esquema 6) e ésteres lipofílicos (Esquema 7) de crisina, com o emprego das mesmas metodologias (Shah *et al.*, 2012; Castro *et al.*, 2012).

Esquema 6 - Plano de síntese dos derivados éteres de crisina **25** a **29**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

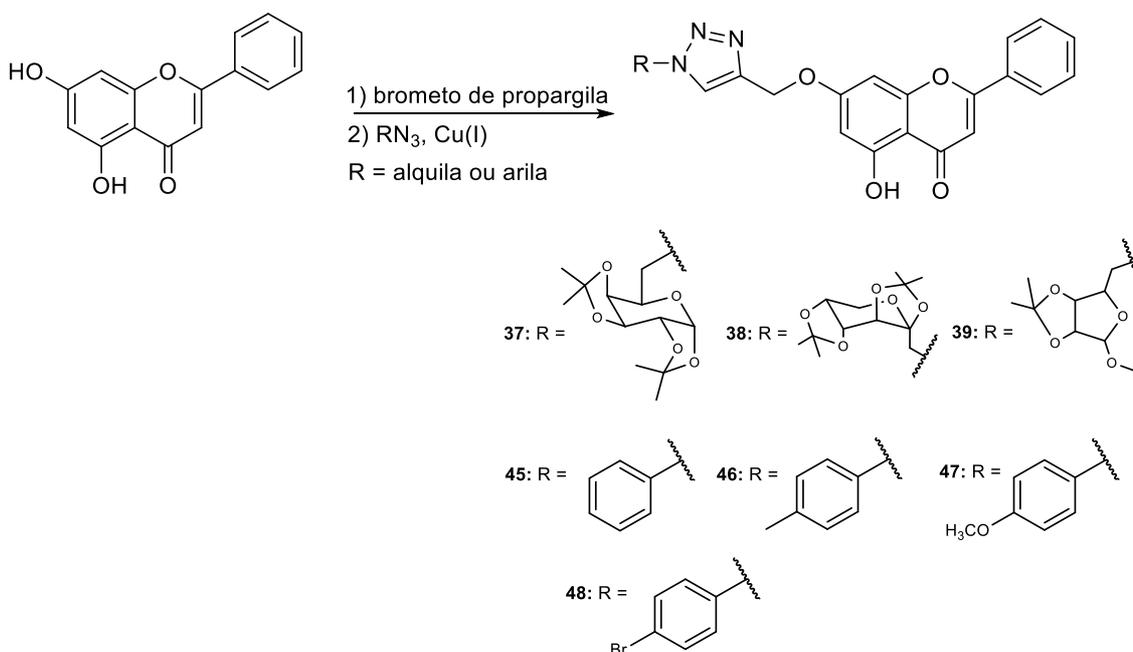
Esquema 7 - Plano de síntese dos derivados ésteres de crisina **30 a **33**.**



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Foram propostas as preparações de triazóis de crisina utilizando o flavonóide propargilado e azidas de monossacarídeos protegidos (galactose, ribose e frutose) e alquílicas, visando a funcionalização da crisina com grupos lipofílicos e hidrofílicos conectados por triazóis. A síntese dos triazóis (Esquema 8) seria realizada de acordo com a metodologia estabelecida por Ferreira e colaboradores (2010), partindo de alcino da crisina, azidas oxofílicas na presença de CuSO₄ e ascorbato de sódio como catalisadores em diclorometano e água como solventes (reação *click*).

Esquema 8 - Plano de síntese de triazóis de crisina **37-39 e **45-48**.**



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 BERGENINA

4.1.1 OBTENÇÃO DA BERGENINA DAS CASCAS DE *Endopleura uchi* (Huber) Cautrec.

Foram coletadas cascas de *Endopleura uchi* no município de Humaitá – AM. O material vegetal foi separado, seco em estufa de circulação de ar e moído em moinho de facas para extração em aparelhagem Soxhlet. A extração se deu sequencialmente em hexano e metanol. Somente o extrato em metanol foi utilizado para obtenção da bergenina. Foi possível observar a precipitação de sólido no extrato metanólico obtido. O sólido foi filtrado e recristalizado em etanol. Por fim, foi feita coluna cromatográfica (Merck, 70-230mesh) utilizando diclorometano e metanol (8:2) e obtida a bergenina em estado puro (Figura 9).

Figura 9 - Coleta e processo de obtenção dos cristais de bergenina.



Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Para obtenção da bergenina, partiu-se de 406,08 g de material vegetal obtendo-se 15 g de cristais puros (3,7% de rendimento). A estrutura foi confirmada com base na comparação da faixa de fusão (232–240 °C, Hay e Haynes, 1958) e dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras 10 e 11) obtidos com os dados já relatados na literatura (Nazir *et al.*, 2007; Nunomura *et al.*, 2009) (Tabela 1). O espectro no

infravermelho (IV) (Figura 12) de cristais de bergenina (sólido branco) foi obtido em um espectrofotômetro ATR do módulo Bruker ALPHA FTIS MB102, na região 4000–400 cm^{-1} região. A literatura registra também dados a respeito das bandas de absorção no infravermelho (*FT-IR-ATR*) da bergenina. Segundo De Abreu e colaboradores (2008), o espectro da bergenina apresentou bandas 3450 cm^{-1} e 3200 cm^{-1} (OH), 1702 cm^{-1} (C=O), 1612 cm^{-1} , 1528 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} e 1375 cm^{-1} (C-C) 1090 cm^{-1} a 1070 cm^{-1} (C-O). Bandas equivalentes puderam ser observadas no espectro para o composto isolado, como 3392 cm^{-1} , 3193 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} , 1462 cm^{-1} , 1333 cm^{-1} e 1093 a 992 cm^{-1} (Figura 12), referentes aos mesmos grupamentos identificados.

Tabela 1 - Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (500 MHz) e RMN de ^{13}C (125 MHz) em $\text{DMSO}-d_6$ da bergenina.

Posição	$\delta\text{H}(\text{ppm})$	$\delta\text{C}(\text{ppm})$
2	3,45 (m, 1H)	82,19
3	3,20 (m, 1H)	71,13
4	3,58 (ddd, 9,7; 7,6; 2,1, 1H)	74,12
4a	4,00 (dd, 9,5; 10, 1H)	80,22
6	----	163,8
6a	----	118,5
7	7,0 (s, 1H)	109,9
8	8,45 (s, 1H, OH)	151,4
9	----	141,0
10	9,75 (s, 1H, OH)	148,5
10a	----	116,4
10b	4,98 (d, 10,5,1H)	72,5
11	3,88 – 3,82 (m, 1H) 3,66 (m, 1H)	61,5
12	3,97 (s, 3H, OMe)	60,2

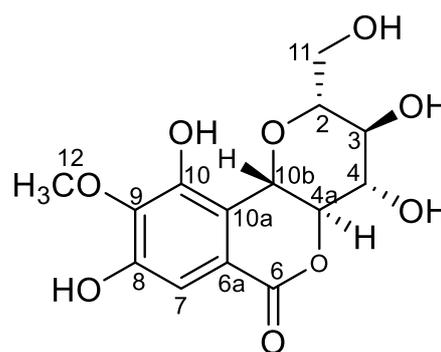
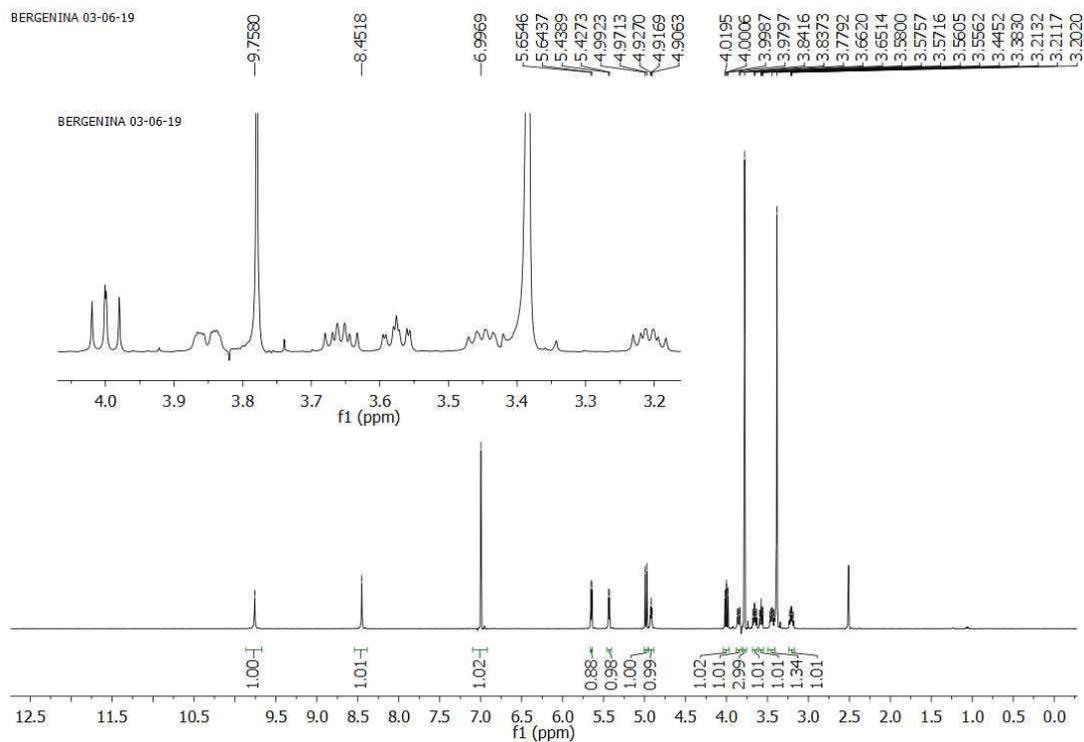
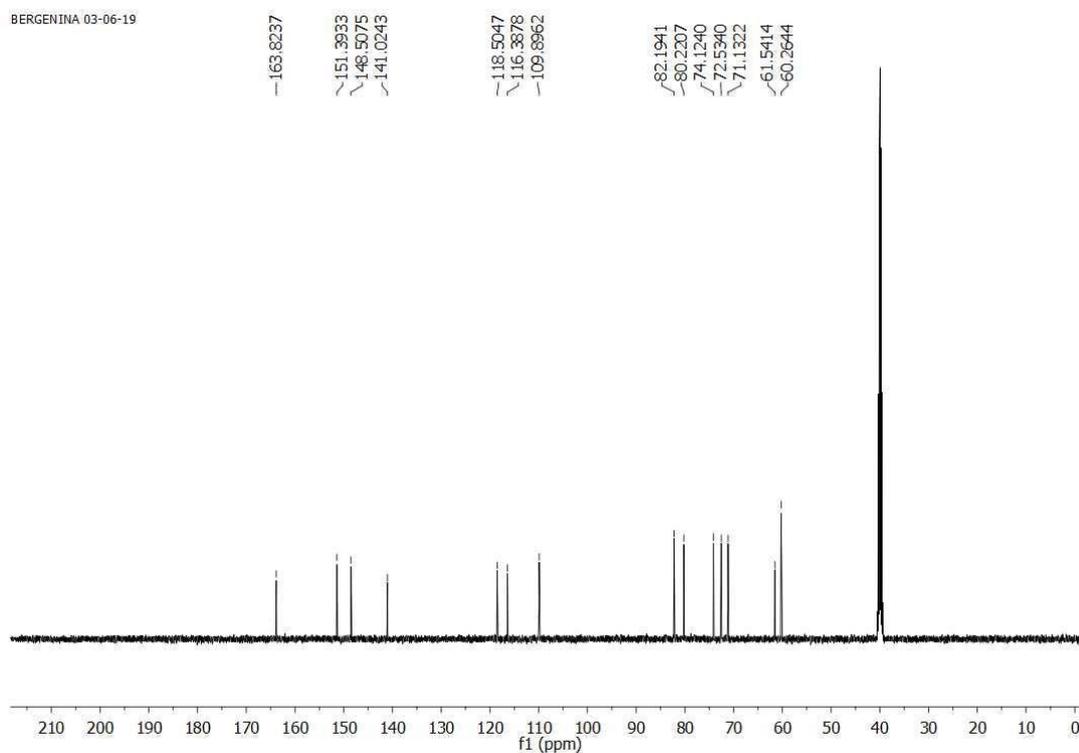


Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) de bergenina.



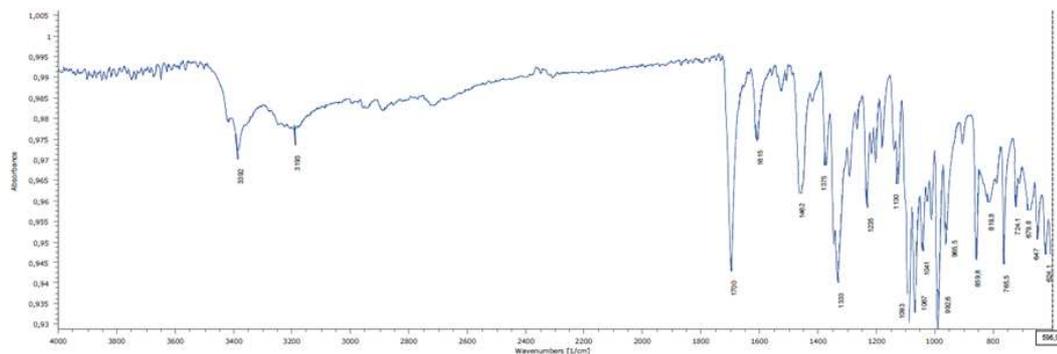
Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) de bergenina.



Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Figura 12 - Espectro no infravermelho (FT-IR-ATR) da bergeninina.



Fonte: Elaborada pela autora (2024).

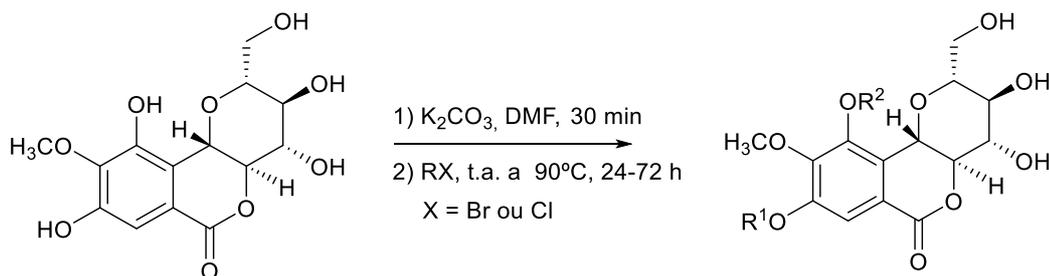
4.1.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ÉTERES ALQUILADOS DA BERGENINA (2-10)

Os derivados éteres lipofílicos de bergeninina **2** a **10** (Esquema 9) foram preparados por meio da reação S_N2 entre grupos hidroxila fenólicos de **1** e diferentes agentes alquilantes, como cloretos ou brometos de alquila. A reação iniciou-se utilizando carbonato de potássio (1,5 mol equivalente) em dimetilformamida (DMF). Deixou-se sob agitação por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados os cloretos ou brometos de alquila contendo de 8 a 14 átomos de carbono ou cloreto de benzila (1,5 a 2 mol equivalente). A mistura reacional foi deixada de 24-72 horas sob agitação de t.a. a 90°C (CASTRO *et al.*, 2012). As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada de sílica (CCD).

Após o tempo reacional, os compostos passaram por extração líquido-líquido com acetato de etila e água. A fase orgânica evaporada e posteriormente, foram purificados por cromatografia em coluna de sílica utilizando-se hexano/ acetato de etila (3:7).

Foram obtidos os compostos mono e dialquilados na mesma reação para cada haleto de alquila utilizado, apresentando rendimentos que variaram de 23 a 99%. Devido à semelhança estrutural, apenas uma das estruturas será utilizada na discussão da elucidação estrutural. Para os derivados monoalquilados de bergeninina será discutida a estrutura do composto **4**. Para os derivados dialquilados, será utilizado o composto **5**.

Esquema 9 - Síntese dos derivados éteres lipofílicos de bergenina 2 a 10.



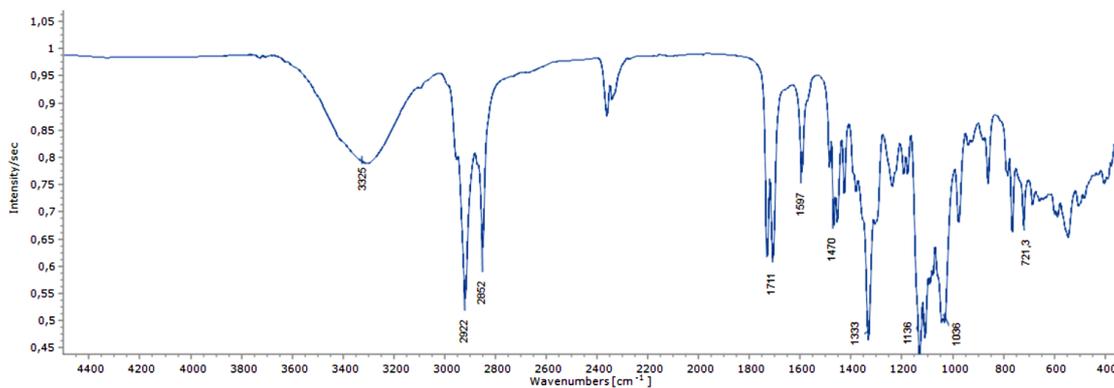
2: R ¹ = C ₈ H ₁₇ ; R ² = H	(31%)
3: R ¹ = R ² = C ₈ H ₁₇	(23%)
4: R ¹ = C ₁₀ H ₂₁ ; R ² = H	(71%)
5: R ¹ = R ² = C ₁₀ H ₂₁	(29%)
6: R ¹ = C ₁₂ H ₂₅ ; R ² = H	(37%)
7: R ¹ = R ² = C ₁₂ H ₂₅	(54%)
8: R ¹ = C ₁₄ H ₂₉ ; R ² = H	(46%)
9: R ¹ = R ² = C ₁₄ H ₂₉	(39%)
10: R ¹ = R ² = Benzil	(99%)

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

O espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) do composto monoalquilado **4** (Figura 13) apresentou um singlete em δ 8,52 referente a um hidrogênio da hidroxila em C10, confirmado posteriormente através do mapa de contornos NOESY, sugerindo que a hidroxila permanece inalterada na estrutura e indicando a mono substituição ocorrida e um singlete em δ 7,09, referente ao hidrogênio aromático H7. Foram observados ainda os sinais do núcleo glicosídico da bergenina H10b (δ 5,02, d, *J* = 10,5 Hz, 1H), H2 (δ 4,02, m, 1H), H3 (δ 3,21, m, 1H), H4 (δ 3,62 – 3,55, m, 1H), H4a (δ 4,92, t, *J* = 5,3 Hz, 1H), e H11 (δ 3,85, ddd, *J* = 6,3, 4,8, 2,0 Hz, 1H; δ 3,6, m, 1H); os três hidrogênios da metoxila como um singlete em δ 3,78. Por fim, a presença da cadeia alifática inserida foi evidenciada pelos sinais de hidrogênio H8' (δ 4,02, qui, 2H), H9' (δ 1,73, qui, 2H), H10' (δ 1,43, qui, 2H), H11' a H16' (δ 1,26, m, 12H) e H17' (δ 0,86, t, 3H).

No espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz) (Figura 14) observam-se os sinais referentes à cadeia carbônica alifática adicionada. São nove sinais compreendidos entre δ 31,7 e δ 14,4, que se referem aos carbonos C9', C10', C11', C12', C13', C14', C15', C16' e C17'. O sinal em δ 68,9 refere-se ao carbono metilênico C8' ligado ao oxigênio em C8. O espectro no IV do composto mostrou a existência de grupo hidroxila na estrutura pela presença da banda em 3325 cm⁻¹, característica do grupo. Também foram observadas as bandas em 2922 e 2852 cm⁻¹, características

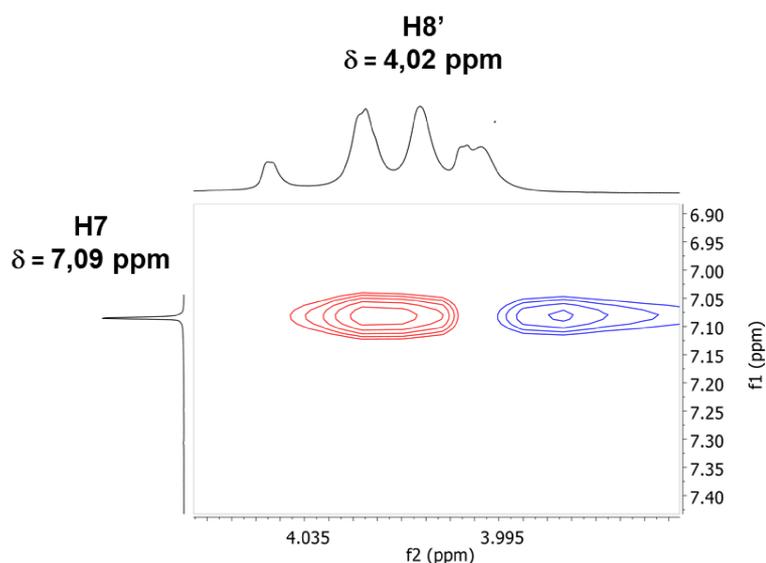
Figura 15 - Espectro no infravermelho (FT-IR-ATR) do composto monoalquilado **4**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

A dúvida gerada nesta estrutura deve-se ao carbono onde ocorreu a alquilação. Para a resolução da estrutura do composto foi realizado o experimento 2D NOESY. Na expansão do mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY, para o composto **4** (Figura 16), observa-se uma mancha de correlação entre os hidrogênios H7 e H8' confirmando a alquilação em C8.

Figura 16 - Expansão do mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY para o composto **4**.

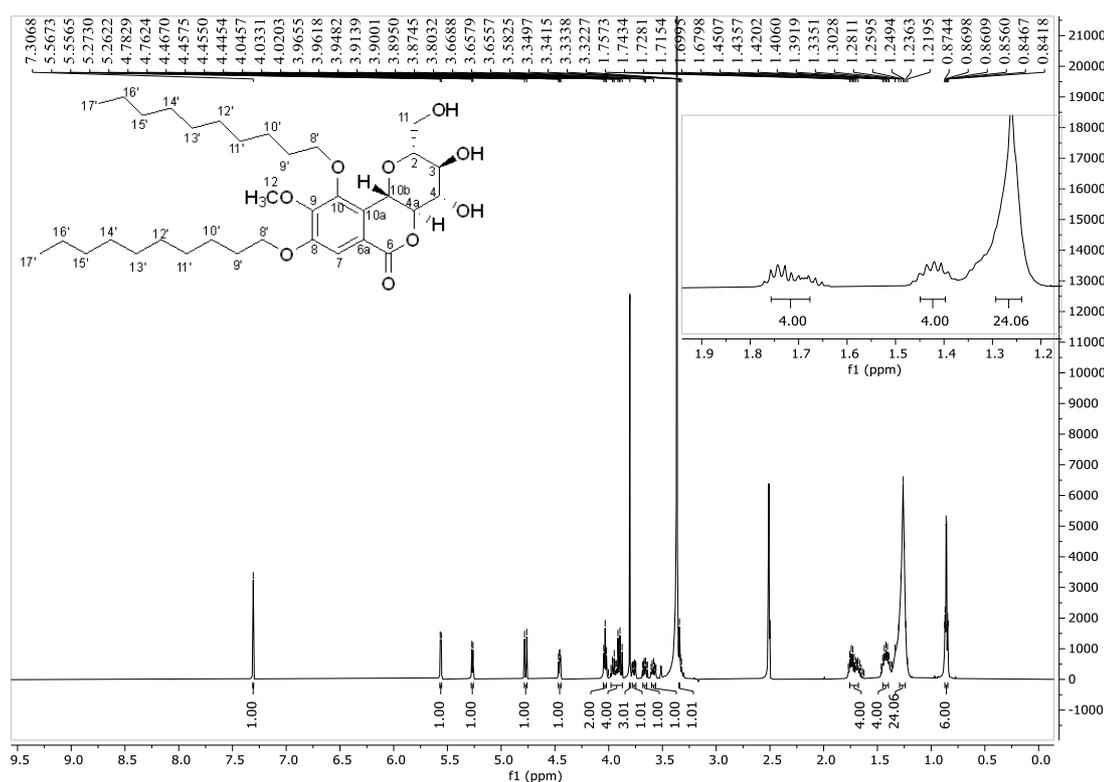


Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Quanto ao composto dialquilado **5**, o espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) (Figura 17) apresentou um singlete em δ 7,31 (s, 1H) referente ao hidrogênio aromático H7; não apresentou os singletos com sinais acima de 7 ppm, o que sugere

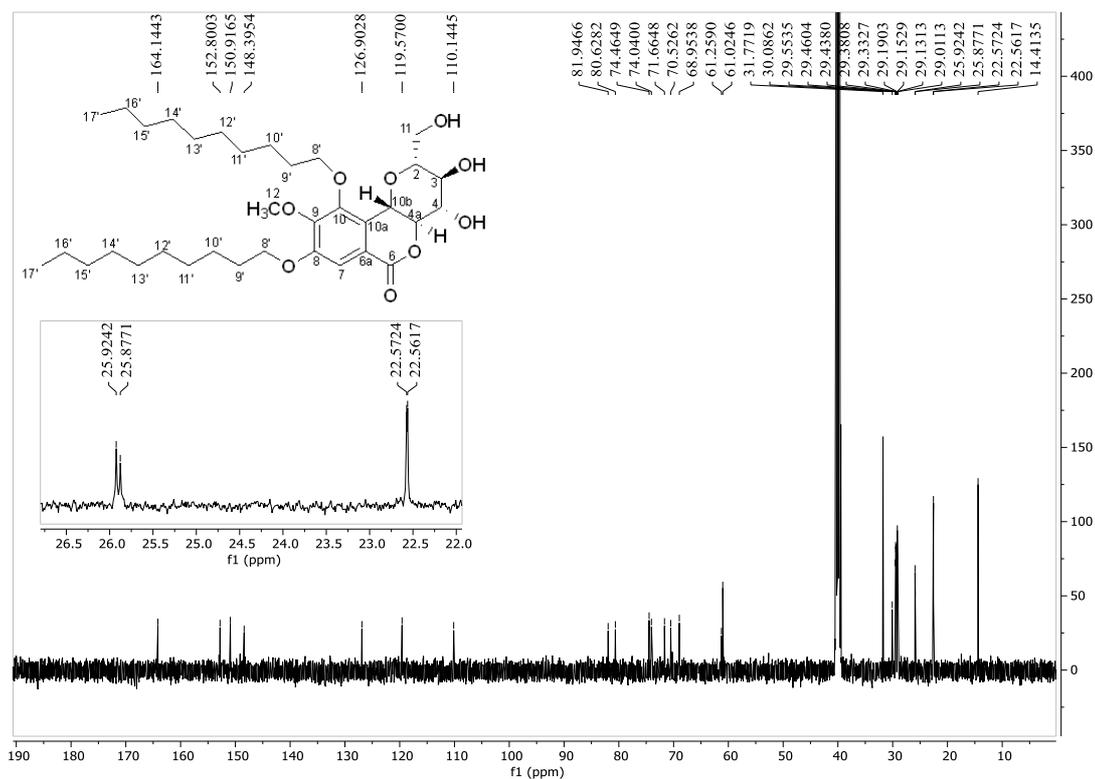
que ambas as hidroxilas aromáticas foram alquiladas; apresentou um multipeto centrado em δ 1,28 (s, 24H) referente aos hidrogênios das duas cadeias alquílicas adicionadas (H11' a H16'); um tripleto em δ 4,03 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) e um sinal em δ 3,92 (m, 4H), referentes aos dois hidrogênios H8'. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18) observam-se dois sinais em δ 70,5 e δ 68,9 referentes aos dois carbonos alquílicos vizinhos aos oxigênios substituídos (C8'); doze sinais compreendidos entre δ 30-26 referentes aos demais carbonos metilênicos da cadeia alquílica; e dois sinais em δ 14,41 e δ 14,43 referentes a ambos os carbonos metílicos C17'. O espectro IV do composto mostrou a presença de grupo hidroxila na estrutura pela presença da banda em 3313 cm^{-1} . Também foram observadas as bandas intensas em 2920 e 2854 cm^{-1} , características de C-H de grupos alquila e bandas em 1329 e 719 cm^{-1} , indicando ligação C-H de grupos metilênicos de cadeia longa (Figura 19).

Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto **5**.



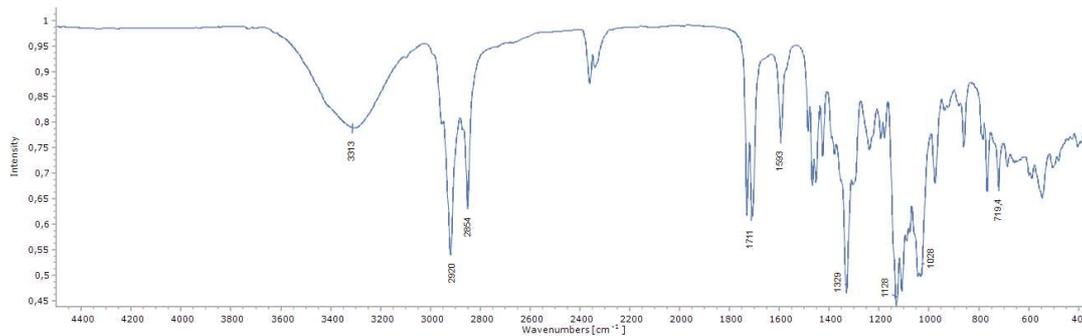
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **5**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 19 - Espectro no infravermelho (FT-IR-ATR) do composto monoalquilado **5**.



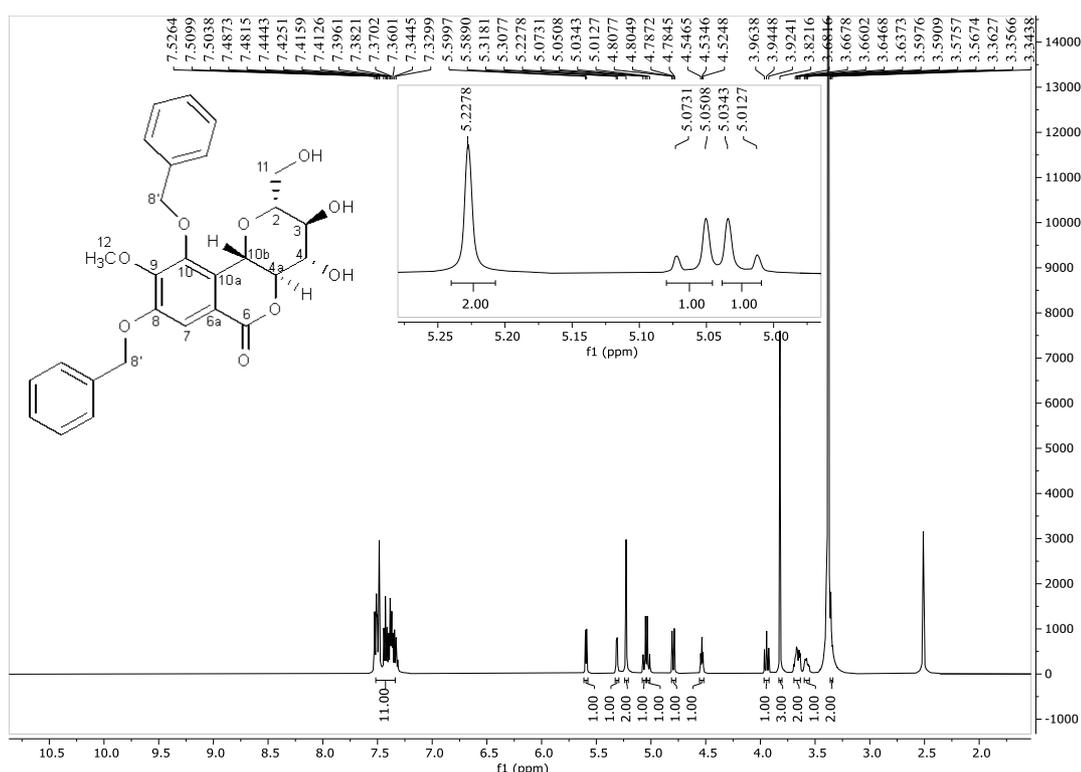
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Com o intuito de realizar modificações estruturais restritas ao núcleo glicosídico da bergenina, fez-se necessária a proteção de suas hidroxilas fenólicas com a preparação do derivado dibenzilado **10**. A utilização do grupo benzila como protetor se deu após observação de trabalhos anteriores, em que esta metodologia já havia sido aplicada na norbergenina e fornecera bons rendimentos (Takahashi *et al.*, 2003).

Procedeu-se a caracterização do composto **10** por RMN de ^1H e de ^{13}C e infravermelho. No espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (Figura 20) foi possível observar um multipletto centrado em δ 7,43 referente aos dez hidrogênios aromáticos dos dois grupos benzila adicionados e a um hidrogênio H7; um singletto em 5,23 (s, 2H) referente aos hidrogênios metilênicos de um dos grupo benzila, além de dois dupletos em δ 5,06 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H) e δ 5,02 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H) que também se referem aos hidrogênios metilênicos do outro grupo benzila; um simpleto em δ 3,82 (s, 3H) referente aos hidrogênios do grupo metoxila; os demais sinais observados entre δ 5,59 e δ 3,36, referem-se aos hidrogênios constituintes da unidade glicosídica da bergenina.

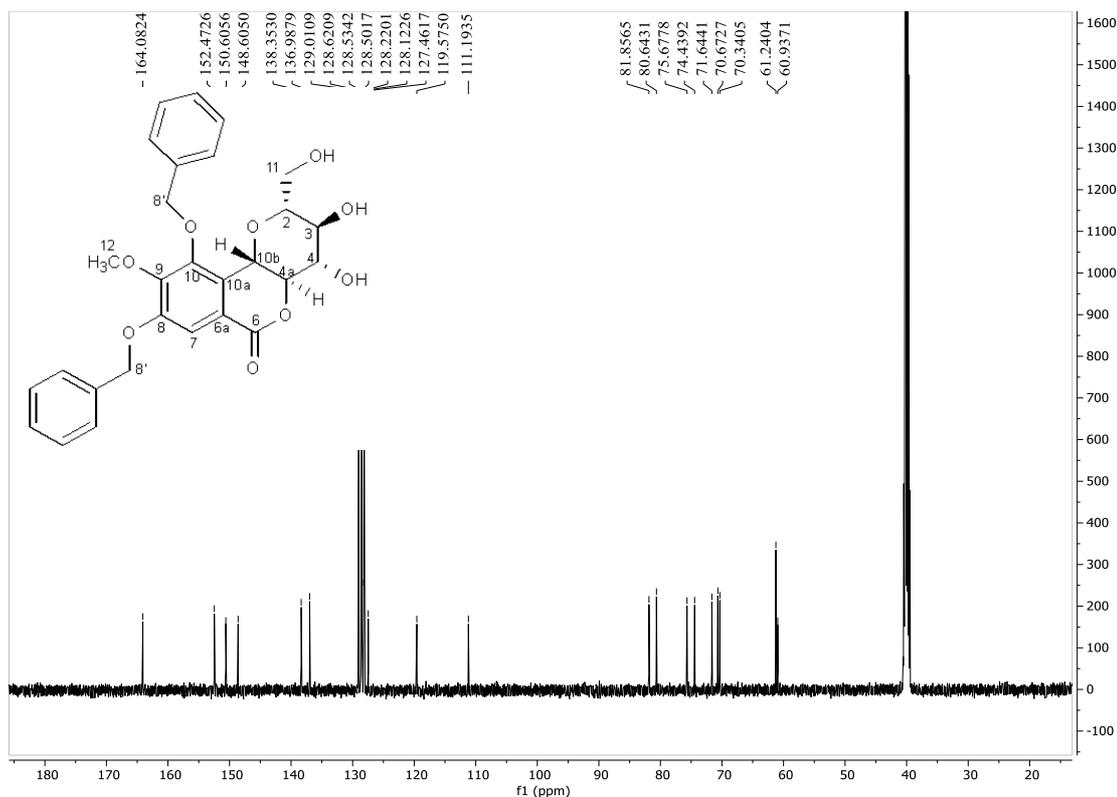
No espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (Figura 21), observam-se dez sinais de carbono na região δ 138,3 a δ 127,4 que se referem aos carbonos aromáticos de ambos os grupos benzila, além dos sinais de carbono do núcleo isocumarínico. Também foram observados dois sinais entre δ 75,7 e 60,9 (além dos sinais da unidade glicosídica da bergenina) que se referem aos carbonos metilênicos dos grupos benzila adicionados. O espectro IV do composto mostrou a presença de grupo hidroxila na estrutura pela presença da banda em 3313 cm^{-1} (Figura 22).

Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) do composto **10**.



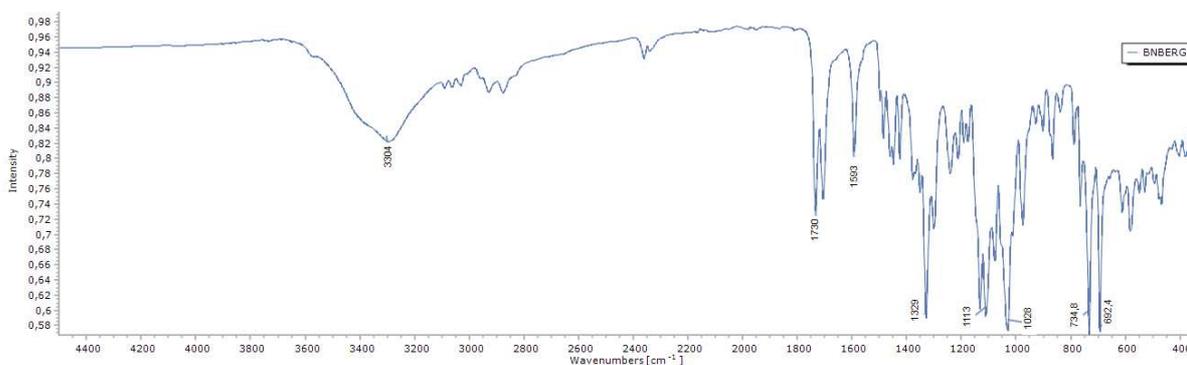
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 22 - Espectro no infravermelho (*FT-IR-ATR*) do composto **10**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os rendimentos nas obtenções de derivados éteres lipofílicos de bergenia variaram de 23 a 99% sendo o melhor rendimento para o composto dibenzilado e o menor rendimento para o composto dialquilado de oito carbonos **3** (8,10-dioctilbergenina).

Os compostos mono e di-alquilados foram preparados de forma a avaliar a influência da lipofilicidade, o que por sua vez poderá interferir na difusão nas

membranas plasmáticas celulares, fornecendo um sistema de “entrega” dos compostos mais interessante, do ponto de vista biológico. Em estudo anterior, Shah e colaboradores (2012), obtiveram uma série de derivados de bergenina, entre eles o composto **3** (derivado dialquilado com 8 C), o qual apresentou moderada atividade anti-inflamatória. Segundo esses autores, alguns dos derivados de bergenina poderiam ser uma pista para inibidores potenciais de óxido nítrico (NO). As moléculas de bergenina poderiam ionizar principalmente em ambientes fisiológicos neutros e alcalinos. Moléculas não ionizadas, como os éteres, mostram-se mais lipossolúveis nos sistemas biológicos o que, por sua vez, favorece a absorção gastrointestinal dos compostos (Luger *et al.*, 1996).

Considerando a formação dos dois produtos (mono e dialquilado) de interesse em cada reação, os rendimentos poderiam ter sido melhores com a limitação do haleto de alquila e obtenção apenas do composto monoalquilado ou a utilização de excesso de haleto de alquila, o que geraria o aumento da formação do dialquilado. Duas constantes de dissociação em metanol foram observadas para a bergenina, $pK_a^1 = 5,46$ e $pK_a^2 = 5,74$ (Zhou *et al.*, 2008). A observação dessas constantes sugere que é difícil evitar a formação do produto dialquilado, uma vez que os valores de pK_a são muito próximos, sendo difícil o controle da regioseletividade da reação.

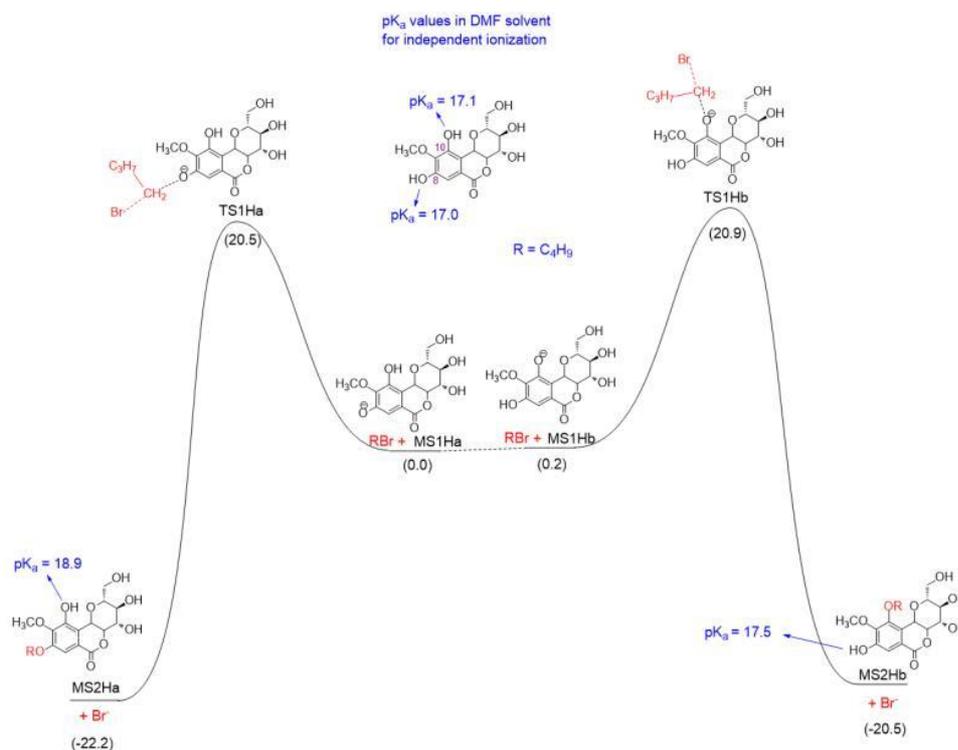
Em parceria com o Dr. Josefredo Pliego (UFSJ), foi realizada investigação teórica da reação de alquilação. O primeiro passo da análise foi determinar os valores de pK_a dos grupos fenólicos nos carbonos 8 e 10 em DMF, que não estão disponíveis experimentalmente. Os valores de pK_a previstos na foram 17,0 e 17,1, para 8-OH e 10-OH, respectivamente (Figura 23). Os resultados mostram que ambos os íons fenóxido podem ser formados com uma base suficientemente forte em DMF, sugerindo uma baixa seletividade na reação de alquilação.

De fato, ambas as estruturas MS1Ha (8-O-monofenóxido) e MS1Hb (10-O-monofenóxido) estão em equilíbrio (Figura 23). As respectivas barreiras ΔG^\ddagger para a alquilação via TS1Ha e TS1Hb são muito próximas, com diferença de apenas 0,4 kcal mol⁻¹ em ΔG^\ddagger , reafirmando uma baixa seletividade. Entretanto, a alquilação na posição 8 é mais favorável ($\Delta G^\ddagger = 20,5$ kcal mol⁻¹). Previmos que à temperatura ambiente a alquilação em 8-O e 10-O tem uma razão de 2:1. Os produtos formados, MS2Ha (mono-8 O-alkil) e MS2Hb (mono-10 O-alkil), são termodinamicamente estáveis e

podem sofrer uma nova desprotonação, com valores de pK_a calculados de 18,9 e 17,5, respectivamente.

A similaridade dos valores de pK_a previstos obtidos para ambos os grupos hidroxila poderia ser justificado pelas mesmas características eletrônicas, uma vez que ambos apresentam a mesma tendência e formam ligações de hidrogênio com um átomo de oxigênio vizinho. No entanto, foi observado um comportamento diferente à medida que as espécies monoalquiladas foram geradas, com uma diminuição ainda maior na acidez do 10-OH em relação ao 8-OH (ΔpK_a de 1,4). O efeito eletrônico após a inserção de grupos doadores de elétrons afetou diretamente o ambiente químico na posição 10. Isso poderia ser explicado pela estabilização da base conjugada, uma vez que a posição 10 poderia sofrer uma repulsão eletrônica maior por dois átomos de oxigênio, em comparação a apenas um do 8-O.

Figura 23 - Perfil de energia livre (ΔG) para a primeira alquilação e valores de pK_a calculados no solvente DMF. Unidades em kcal mol^{-1} , estado padrão 1 mol L^{-1} , 25°C .

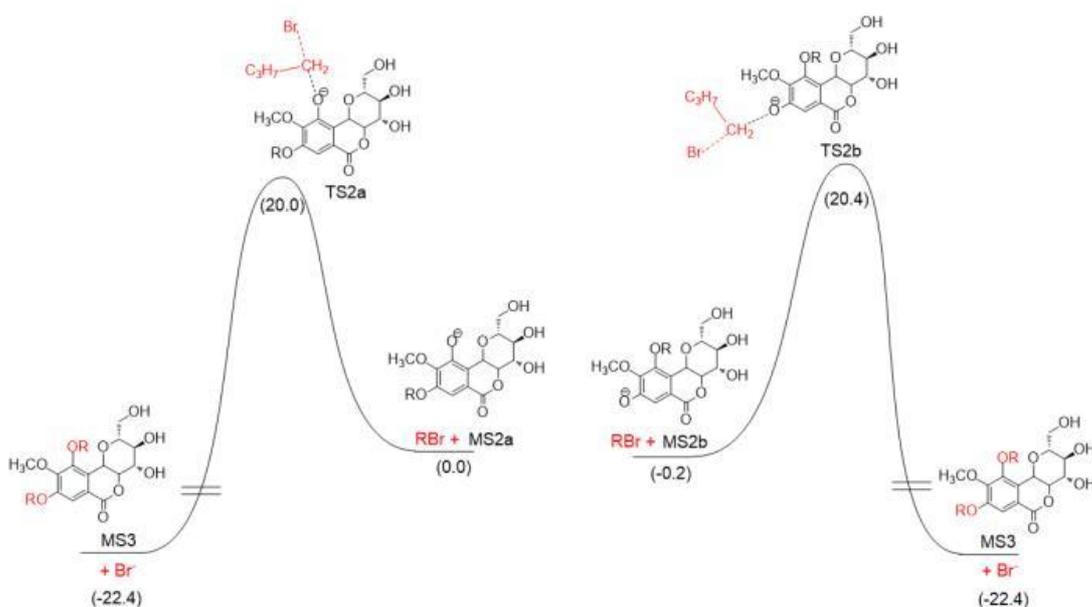


Fonte: Dr. Josefredo Pliego (UFSJ).

Ambos os produtos $MS2Ha$ e $MS2Hb$ também podem ser desprotonados para formar $MS2a$ e $MS2b$ e reagir via alquilação (Figura 24). A barreira ΔG^\ddagger é de 20,0 kcal

mol⁻¹ via TS2a do MS2a e de 20,6 kcal mol⁻¹ via TS2b do MS2b. Assim, enquanto a alquilação do MS2b (em 8-OH) deve prosseguir rapidamente, formando o produto dialquilado, a segunda alquilação do MS2a (em 10-OH) deve ocorrer mais lentamente. Em resumo, os cálculos indicam uma baixa seletividade da alquilação nas posições 8-OH e 10-OH, o que poderia levar a ambos os produtos mono alquilados que, por sua vez, sofrem uma segunda alquilação. No entanto, o pK_a mais alto de MS2Ha (18,9) atrasa a segunda alquilação em 10-OH, explicando a observação do produto monoalquilado MS2Ha.

Figura 24 - Perfil de energia livre (ΔG) para a segunda alquilação em solvente DMF. Unidades em kcal mol⁻¹, estado padrão 1 mol L⁻¹, 25 °C.



Fonte: Dr. Josefredo Pliego (UFSJ).

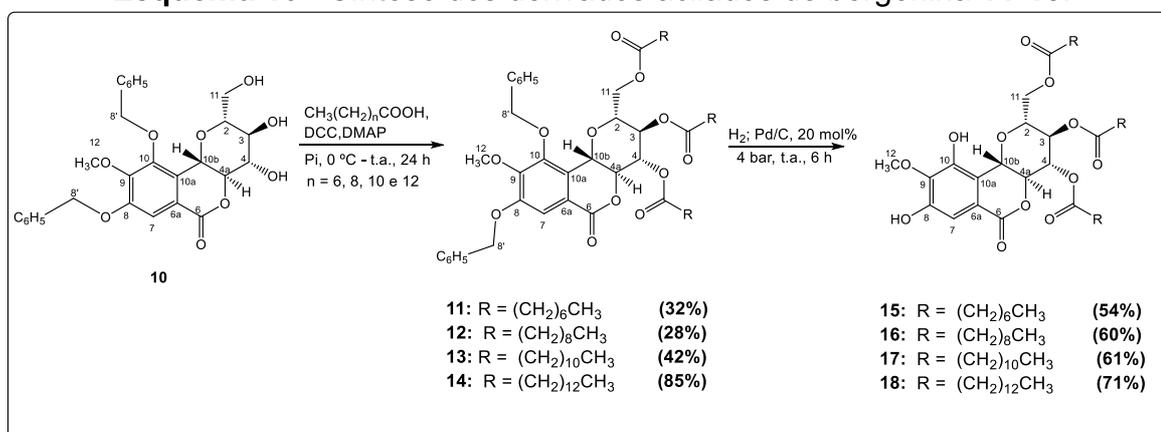
4.1.3 ÉSTERES LIPOFÍLICOS DE BERGENINA (15–18)

Com esse objetivo, e de posse da bergenina dibenzilada, procedeu-se a preparação dos ésteres de bergenina. Os ésteres lipofílicos C-glicosídeos foram obtidos pela reação de esterificação de Steglich, pela condensação do álcool primário e dois secundários com ácidos graxos contendo 8, 10, 12 e 14 átomos de carbono, resultando nos respectivos ésteres de ácidos graxos. Foram utilizados 7 equivalentes

de DCC, DMAP catalítico, 7 equivalentes do ácido graxo de interesse em piridina (Rezende Jr., 2014). Para as reações foram utilizados ácidos graxos saturados disponíveis no grupo de pesquisa. As reações deram-se sob agitação e entre 0°C até temperatura ambiente por 24 horas (Esquema 10).

Após esse tempo, foi realizada a extração com diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e submetida à separação cromatográfica em coluna de sílica (hexano/ acetato de etila 9:1). Os ésteres de bergenina foram obtidos e caracterizados.

Esquema 10 - Síntese dos derivados acilados de bergenina 11-18.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

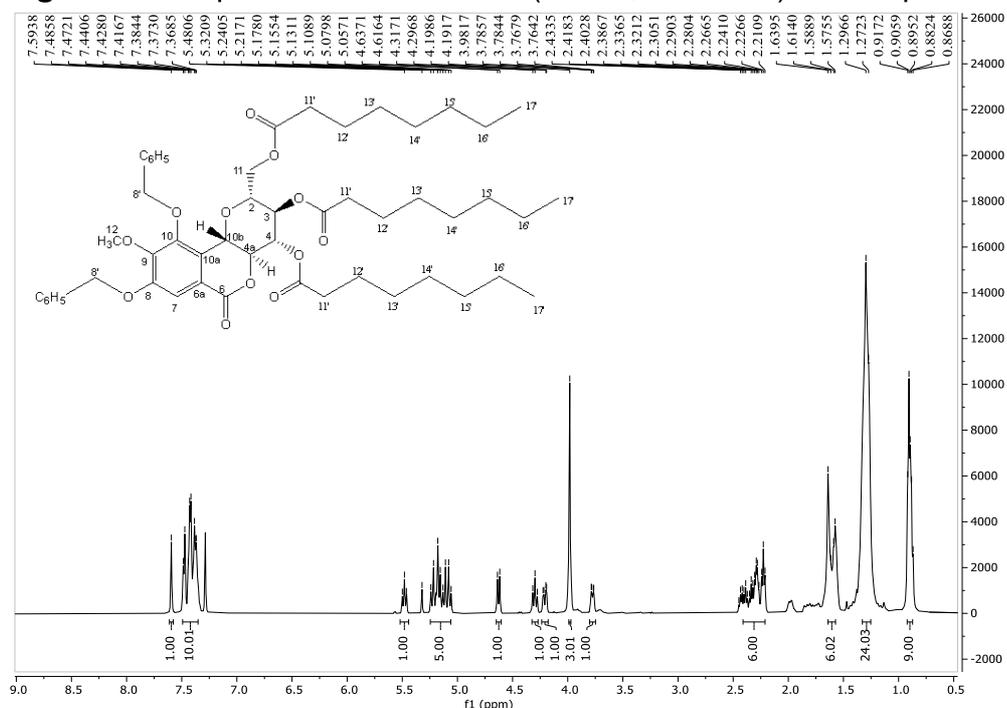
Devido à semelhança estrutural entre os tri-ésteres apenas a caracterização de **11** será utilizada na discussão da elucidação estrutural.

No espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) (Figura 25) foi possível observar um singlete em δ 7,59 (s, 1H) referente ao hidrogênio H7; um multipeto centrado em δ 7,42 (m, 10H), referente aos hidrogênios aromáticos das unidades benzila em C8 e C10; e quatro multipletos centrados em δ 2,32 (m, 6H), δ 1,60 (m, 6H), δ 1,28 (m, 24H) e δ 0,90 (m, 9H) referentes aos hidrogênios α-carbonílicos, β-carbonílicos, metilênicos e metílicos, respectivamente, dos três grupos ésteres adicionados.

No espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) (Figura 26) foi possível observar os sinais δ 173,3, δ 172,8 e δ 172,3, referentes aos três carbonos das carbonilas de éster adicionadas à unidade glicosídica; três sinais em δ 34,9, δ 33,9 e δ 33,8, referentes aos três carbonos α-carbonílicos; nove sinais entre δ 31,6 e δ 22,6, referente aos carbonos metilênicos; e, por fim, um sinal em δ 14,0 referente aos carbonos metílicos. O espectro IV do composto (Figura 27) apresentou duas bandas

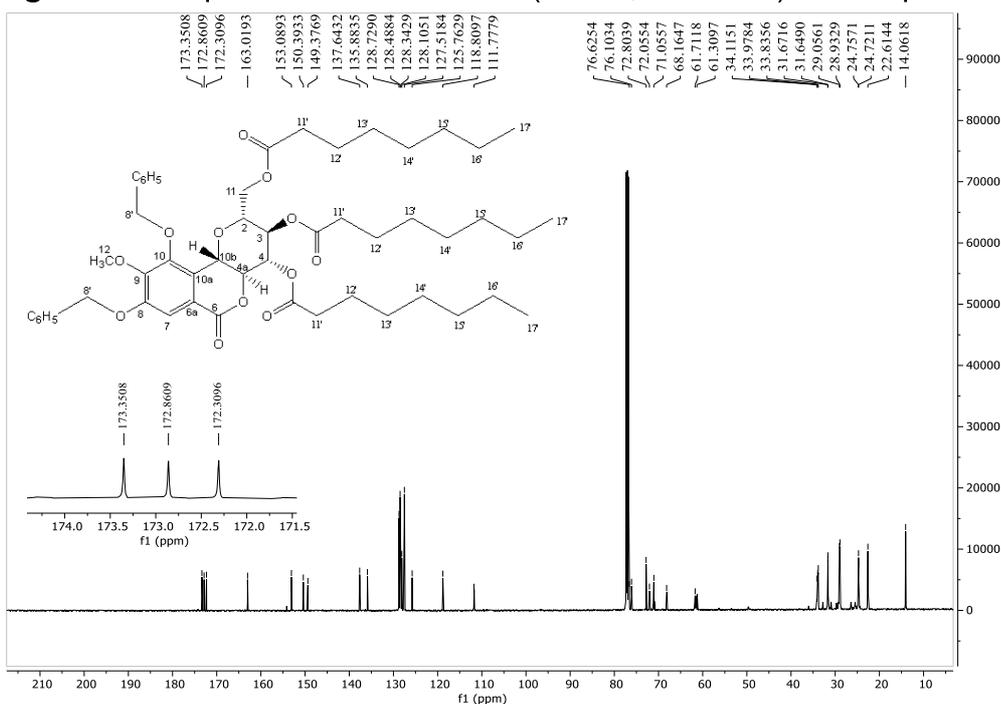
em 2920 e 2852 cm^{-1} , característico de ligações C-H de grupos alquila. Também foram observadas bandas em 1769 cm^{-1} , características de C=O de éster, e banda em 1265 cm^{-1} , indicando ligação C-O também de ésteres.

Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 11.



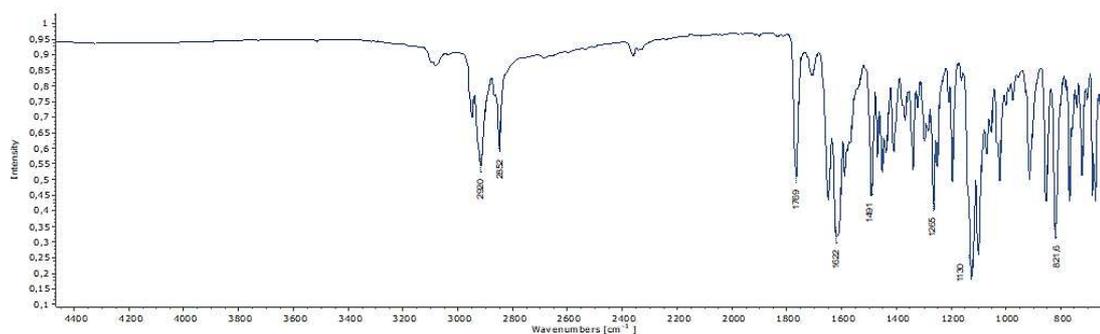
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 11.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 27 - Espectro no infravermelho (FT-IR-ATR) do composto **11**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os rendimentos obtidos para os ésteres preparados ficaram entre 32% e 85%, sendo o menor rendimento para o éster de oito carbonos (**11**) e o maior para o éster com quatorze carbonos (**14**). Como na preparação de éteres, o melhor rendimento foi para o composto derivado de maior cadeia carbônica.

Os derivados ésteres podem ser clivados após difusão celular fornecendo um sistema de entrega destes compostos diferenciado dos éteres lipofílicos, pois podem ser hidrolisados em meio ácido ou básico (Singh *et al.*, 2017).

Jung e colaboradores (2011), utilizaram cloretos de acila na preparação dos derivados per acilados da bergenina, compostos estruturalmente semelhantes, obtendo de 59 a 95% de rendimentos. Esses derivados mostraram atividade anti-inflamatória aumentada em relação à bergenina e efeitos anti-narcóticos superiores à morfina. Além deste, outros trabalhos relataram uma grande variedade de ésteres de bergenina, com atividade biológica significativa (Tiwari e Khosa, 2012; Nazir *et al.*, 2011; Kumar *et al.*, 2011; Kashima e Miyazawa, 2012).

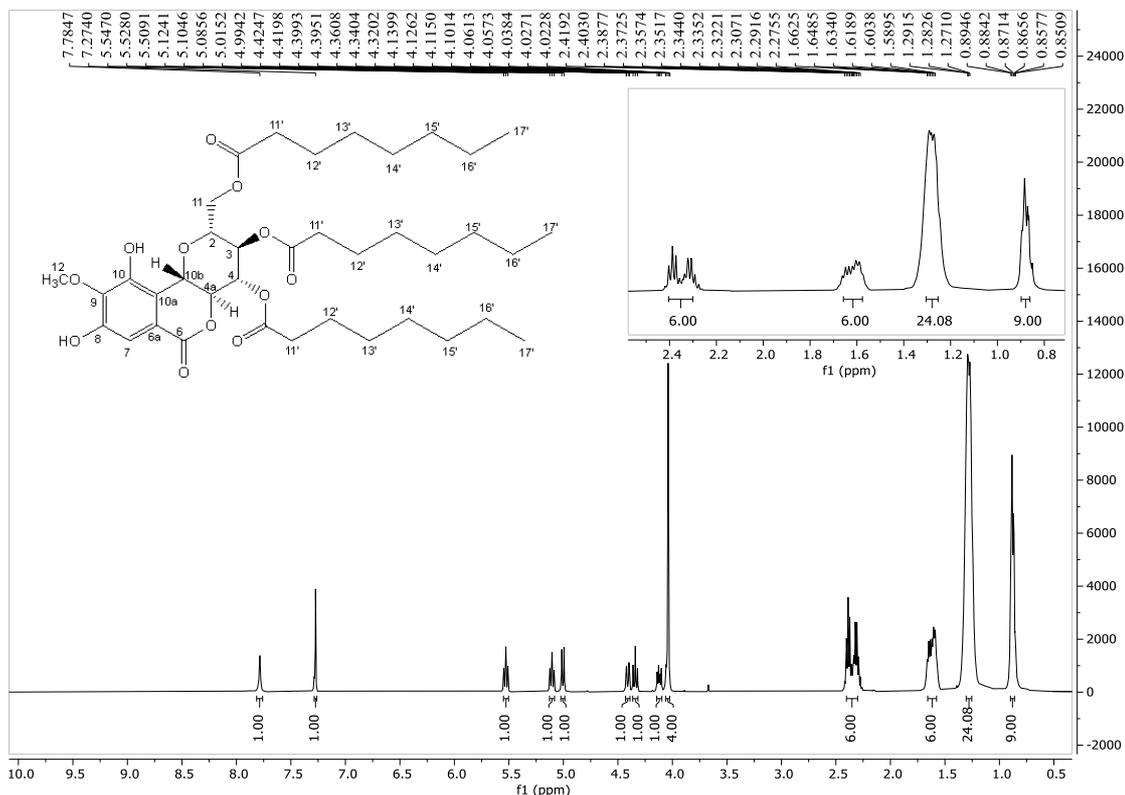
A etapa seguinte realizada foi clivagem por hidrogenólise dos grupos benzílicos para fornecer os compostos **15** a **18**, bergenina funcionalizada com cadeias de ácidos graxos ligadas ao C-glicosídeo. A reação ocorreu em alta pressão de gás hidrogênio (4 bar) combinado a 20 mol % de Pd/C em DCM/ EtOH (1:1) durante 6 horas e à temperatura ambiente (Li *et al.*, 2006; Takahashi *et al.*, 2003).

Devido à semelhança estrutural, apenas a caracterização de **15** será discutida.

No espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) (Figura 28) foi possível observar apenas um sinal singlete δ 7,27 (s, 1H) referente ao hidrogênio aromático H7, não sendo mais observados sinais na região característica de hidrogênios aromáticos, o que evidencia a remoção dos grupos benzila. É possível observar ainda quatro sinais

centrados em δ 2,35 (m, 6H), δ 1,63 (m, 6H), δ 1,28 (m, 24H) e δ 0,87 (m, 9H) referentes aos hidrogênios α -carbonílicos, β -carbonílicos, metilênicos e metílicos, respectivamente, dos três grupos ésteres adicionados.

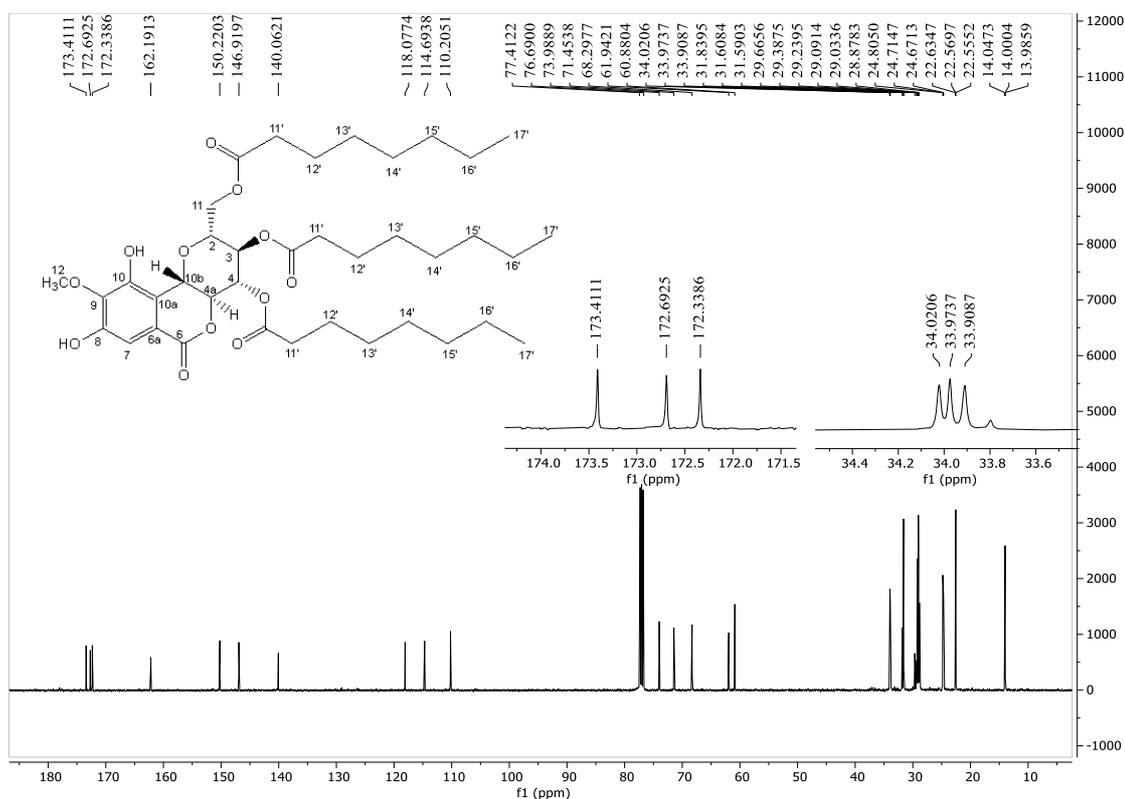
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **15**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

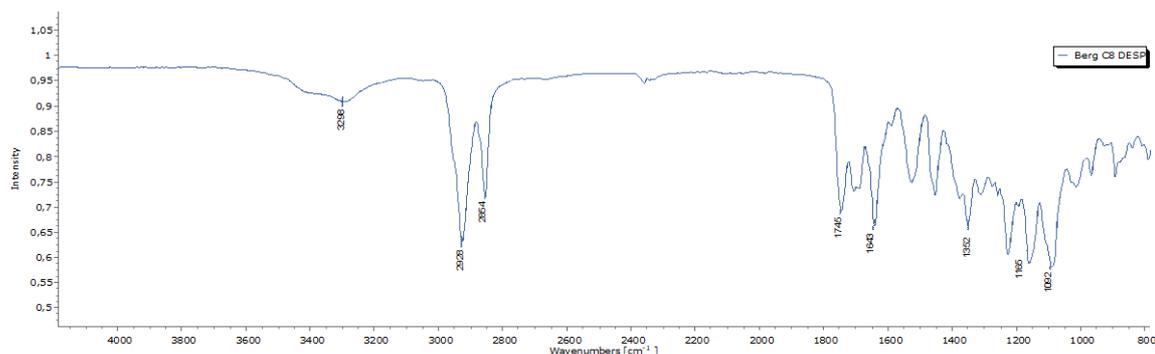
No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) (Figura 29) do composto **15** foi possível observar os sinais δ 173,4, δ 172,7 e δ 172,3 referentes aos três carbonos das carbonilas de éster adicionadas à unidade glicosídica; três sinais em δ 34,0, δ 33,9 e δ 33,9, referentes aos três carbonos α -carbonílicos das cadeias carbônicas; quinze sinais entre δ 31,6 e δ 22,6, referente aos carbonos metilênicos; e, por fim, um sinal alargado em δ 14,0 e um em δ 13,9 referente aos carbonos metílicos. O espectro IV do composto (Figura 30) apresentou uma banda alargada em 3398 cm^{-1} , o que evidencia a presença de hidroxila no composto, duas bandas em 2928 e 2854 cm^{-1} , característico de ligações C-H de grupos alquila. Também foram observadas bandas em 1745 cm^{-1} , características de C=O de éster, e banda em 1352 cm^{-1} , indicando ligação C-O também de ésteres.

Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **15**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

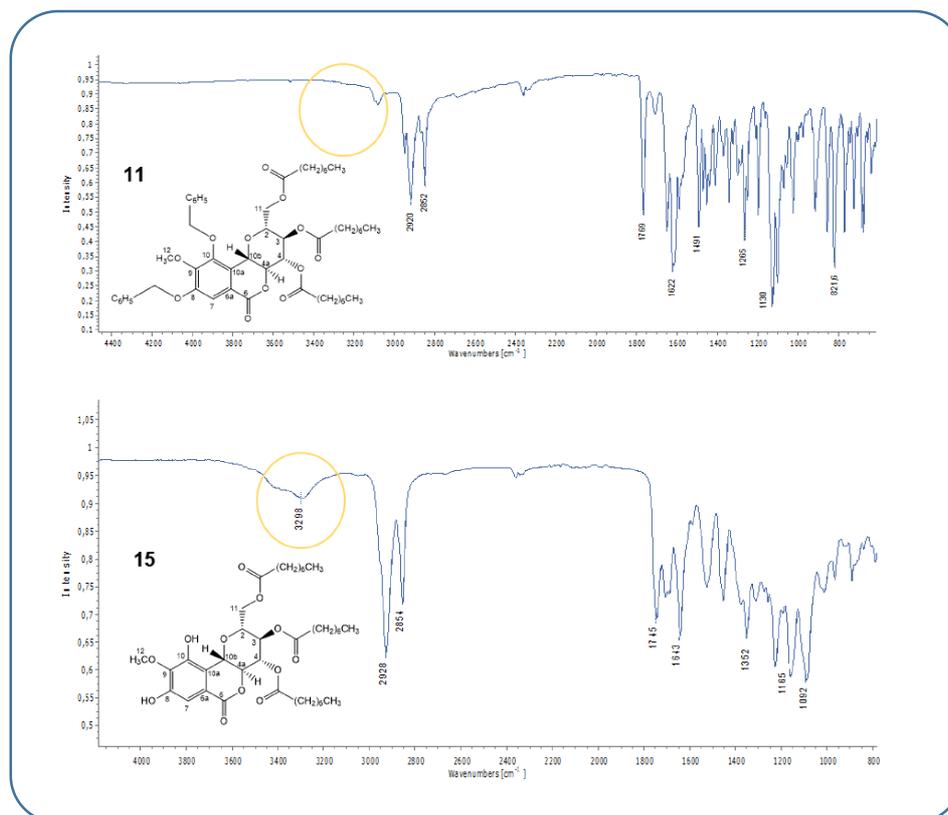
Figura 30 - Espectro no infravermelho (*FT-IR-ATR*) do composto **15**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

A desproteção das hidroxilas fenólicas pode ser observada ainda quando comparamos os espectros no IV dos compostos **11** e **15** (Figura 31), onde, no espectro superior (composto **11**) observamos na região 3400 a 3200 cm^{-1} a ausência de bandas indicativas da presença de hidroxilas na estrutura, já no espectro inferior (composto **15**) podemos observar a existência de hidroxilas na estrutura pela presença da banda larga em 3398 cm^{-1} .

Figura 31 - Espectros no infravermelho (*FT-IR-ATR*) dos compostos **11** e **15**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os ésteres propostos derivam da modificação na unidade glicosídica da bergenina (anel C), com preservação das hidroxilas aromáticas livres, e foram obtidos com rendimentos entre 54 e 71%. Compostos semelhantes foram obtidos por Takahashi e colaboradores (2003), para a norbergenina, em que a atividade sequestradora de radicais DPPH dos derivados de bergenina, que possuíam grupos ésteres com cadeias alquilantes C6 e C8, apresentaram a maior atividade entre uma série de derivados triéster, sugerindo que podem ser obtidos ésteres com atividade biológica superior à bergenina no presente estudo.

4.1.4 TENTATIVA DE SÍNTESE DE BENZAMIDAS DE BERGENINA EMPREGANDO AMINÓLISE

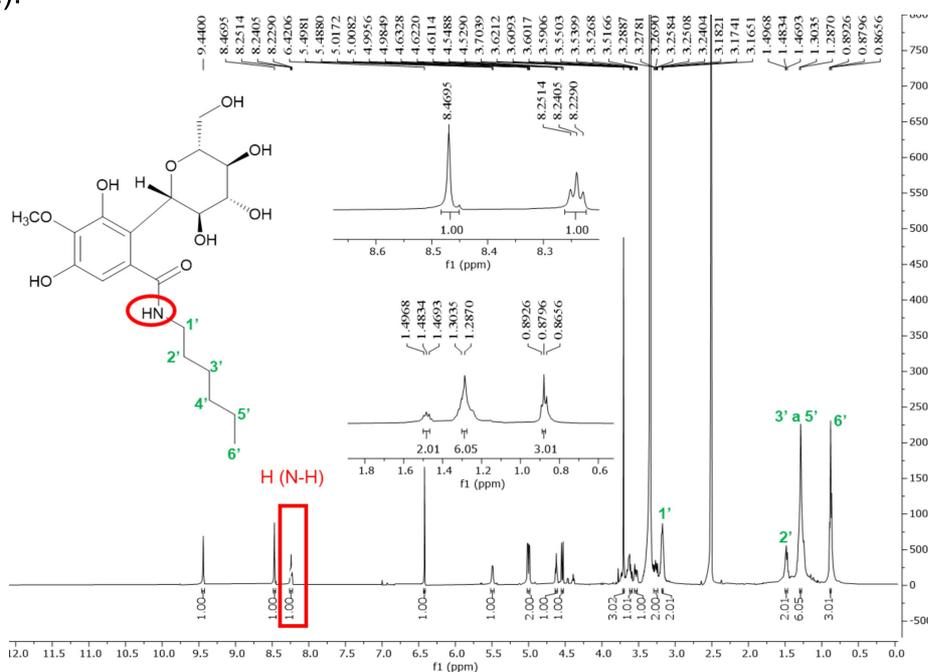
Seguindo o plano de síntese proposto neste projeto, foram iniciadas as tentativas de abertura do anel lactônico da bergenina utilizando aminas alifáticas.

Entretanto, tais reações se mostraram as mais delicadas deste projeto, pois requisitaram condições bastante severas e várias tentativas diferentes.

Inicialmente, acreditava-se que apenas um excesso de amina fosse necessário à abertura da lactona, porém, foi observado que eram necessárias altas temperaturas, excesso significativo de aminas ou a presença de catalisadores (Lesimple e Bigg, 1991; Robins *et al.*, 1996; Liu *et al.*, 2001; Hilty *et al.*, 2004)

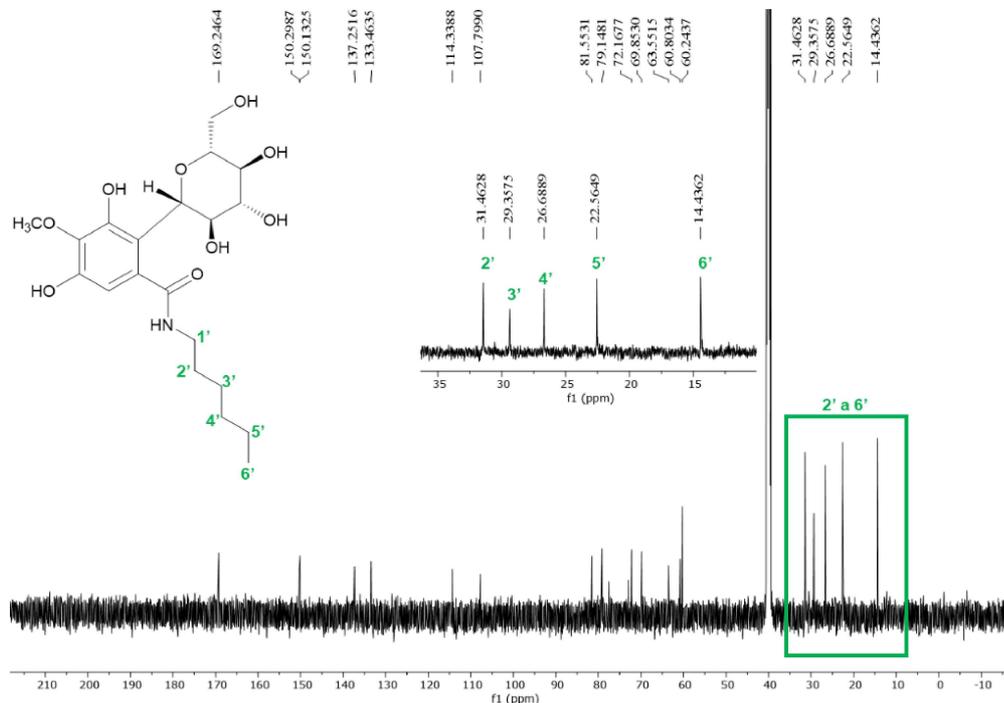
As tentativas de obtenção das benzamidas por aminólise iniciaram-se com a utilização da bergenina como substrato, hexilamina e utilizando como solvente o etanol em refluxo (Entrada 1 – Tabela 2). A reação foi monitorada por 120 horas por CCD até o consumo total do substrato. A separação por CCS deste primeiro produto não forneceu bom rendimento. Entretanto, foi possível obter os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto teste **Bz1** (Figuras 32 e 33). No espectro de RMN ^1H é possível observar um tripleto em δ 8,24 referente ao hidrogênio N-H da amida formada além dos sinais compreendidos entre δ 3,18 – 0,86 referentes ao hidrogênio metilênicos H2'-H5', e aos hidrogênios metílicos H6'. Já no espectro de RMN de C^{13} verificou-se a existência de cinco sinais de carbono entre δ 31,4 – 14,4 referentes aos carbonos C2' a C6' da amida formada.

Figura 32 - RMN de ^1H (DMSO – d_6 , 500 MHz) do composto teste **Bz1** (Entrada 1 – Tabela 2).



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 33 - RMN de ^{13}C (DMSO – d_6 , 125 MHz) do composto teste **Bz1** (Entrada 1 – Tabela 2).



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Diante dos resultados obtidos acima empregando a hexilamina resolveu-se ampliar o escopo para esta reação de aminólise e realizar a síntese dos compostos **22** a **24**, preparados a partir das reações das aminas butilamina, octilamina e dodecilamina com a bergenina.

Na tentativa de preparação da amida **22** foi realizada reação utilizando bergenina e butilamina em etanol em refluxo (Entrada 2 – Tabela 2). A reação foi monitorada por CCD e ao final das 120 horas, observou-se que o material de partida não havia sido consumido. Optou-se então por trocar a butilamina pela octilamina, reduzir a quantidade da mesma e continuar utilizando como solvente o etanol (Entrada 3 – Tabela 2). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 24 horas e, após esse tempo, observando ainda o material de partida e a não formação do produto, a temperatura foi aumentada para refluxo. A cada 24 horas a reação era monitorada por CCD e ao final das 120 horas de reação, observou-se que o produto não havia sido formado e a manutenção do material de partida.

Tabela 2 - Condições reacionais das tentativas de aminólise da bergenina.

Teste	Substrato	Reagentes	Catalisador	Solvente	T	Tempo
1	BER	Hexilamina (5 eq)		EtOH	refluxo	120 h
2	BER	Butilamina (5 eq)		EtOH	refluxo	120 h
3	BER	octilamina (2,5 eq)		EtOH	t.a. a refluxo	120 h
4	BER	Butilamina (2,5 eq)		tolueno	t.a.a refluxo	120 h
5	BER	Butilamina (2,5 eq)		DMSO	130 °C	120 h
6	BER	butilamina (2,5 eq)	AlCl ₃ (1,3 eq)	EtOH	refluxo	72 h
7	BER	butilamina (2,5 eq)	AlCl ₃ (1,3 eq)	tolueno	t.a. a 70°C	72 h
8	BER	butilamina (2,5 eq)	AlCl ₃ (1,3 eq)	tolueno	refluxo	72 h
9	BER	butilamina (5 eq)	AlCl ₃ (1,3 eq)	tolueno	t.a. a refluxo	72 h
10	BER	Butilamina (2,5 eq)	ZnCl ₂ (1,3 eq)	tolueno	t.a. a refluxo	72 h
11	BER	Butilamina (2,5 eq)	Ácido tosílico ^a	DMSO	130 °C	120 h
12	BER	octilamina (2,5 eq)	Ácido tosílico ^a	DMSO	130 °C	48 h
13	BER	dodecilamina (2,5 eq)	Ácido tosílico ^a	DMSO	130 °C	24 h
14	BERBn	Butilamina (2,5 eq)		DMSO	130 °C	72 h
15	BERBn	Butilamina (2,5 eq)	Ácido tosílico ^a	DMSO	130 °C	120 h
16	BERBn	Butilamina (2,5 eq)	ZnCl ₂ (1,3 eq)	DMSO	t.a. a 130°C	72 h

^a catalítico

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Optando então por uma mudança no caráter do solvente (aprótico e apolar) e pelo da temperatura da reação, optou-se pela utilização do tolueno (Entrada 4 – Tabela 2). A reação iniciou-se a temperatura ambiente e foi mantida por 24 horas, não sendo observado o consumo do substrato, e então aumentou-se a temperatura para o refluxo, mantendo-se por 120 horas. Mais uma vez não houve a formação do produto de interesse. Novamente optando pela troca do caráter do solvente e em aumentar a temperatura da reação, trocou-se o solvente para DMSO e manteve-se o substrato, a amina e sua quantidade (Entrada 5 – Tabela 2). Não ocorrendo a formação do produto, optou-se então pela adição de um catalisador.

Seguindo metodologia descrita no trabalho de Lesimple e Bigg (1991), foi utilizado o cloreto de alumínio como catalisador (Entradas 6 a 9 – Tabela 2), com variação da concentração butilamina (2,5 ou 5 equivalentes) e do solvente (etanol ou tolueno). Após 72 horas de reação, não foi observado o consumo do substrato em nenhuma das condições. Em outra tentativa, alterando o ácido de Lewis (Entrada 10 – Tabela 2) empregando cloreto de zinco em tolueno, a conversão ao produto também não foi alcançada.

Nas entradas 11 a 13 (Tabela 2), como alternativa ao ácido de Lewis, decidiu-se aplicar como catalisador um ácido de Brønsted, o ácido p-toluenossulfônico. Em

contraste aos ácidos de Lewis, os ácidos de Brønsted têm sido empregados principalmente como catalisadores para a formação e clivagem de ligações C-O, como hidrólise e formação de ésteres e acetais, e ativam grupos carbonila, imina, alceno, alcino e hidroxila para formar sal de imínio, carbocátion, carbocátion vinílico, entre outros, todos os quais promovem reações nucleofílicas. O ácido para-toluenossulfônico é comumente utilizado para catalisar reações desse tipo, sendo um sólido estável e sendo um ácido tão forte quanto o ácido sulfúrico. É amplamente disponível e barato porque é produzido como um subproduto na síntese de sacarina (Akiyama e Mori, 2015; Clayden, 2001). Com a troca do catalisador, as reações com as aminas alifáticas de 4, 8 e 12 carbonos apresentaram consumo total do substrato em até 120 horas. O decréscimo do tempo reacional se deu quanto menor a cadeia da amina.

Mesmo com a observação do consumo do substrato para as reações 11 a 13, o fator complicante deu-se na separação dos produtos formados. As técnicas mais comuns de purificação como extração, recristalização, coluna cromatográfica de sílica e de camada delgada preparativa, nenhuma forneceu os produtos isolados para que pudessemos realizar a caracterização.

Por fim, foi realizada a tentativa com a bergenina dibenzilada como substrato (Entradas 14 a 16 - Tabela 2). A mudança do substrato se deu pois a bergenina dibenzilada, por ser menos polar, poderia ter o produto formado separado com maior facilidade. Entretanto, as tentativas de obtenção de produtos não tiveram sucesso.

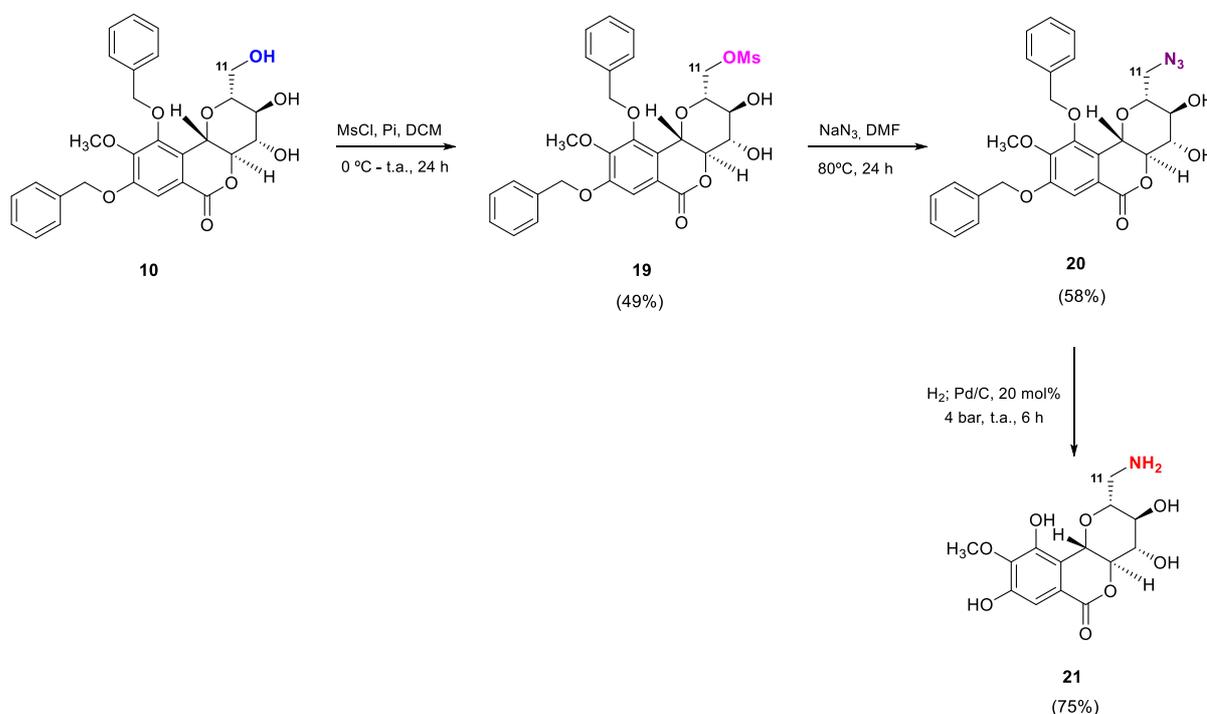
4.1.5 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA AMINA PRIMÁRIA DE BERGENINA (21)

A funcionalização da posição C11 iniciou-se pela substituição do álcool primário por um grupo mesilato. A síntese do mesilato **19** consistiu no tratamento de **10** com cloreto de mesila ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) (7 eq) e piridina (Pi) em DCM a 0°C , por 24 horas. A mesilação do composto **10** (Esquema 11) ocorreu de forma regioseletiva, resultando exclusivamente na formação do mono mesilato primário **19** com um rendimento de 49%.

É importante destacar que o composto **19** foi concebido como um intermediário sintético que poderia ser um potencial candidato a inibidor enzimático, uma vez que pode atuar como uma espécie eletrofílica na presença de aminoácidos nucleofílicos presentes nas enzimas-alvo podendo, por fim, conduzir a uma interação do tipo

covalente entre o alvo e a biomolécula (Shahidi e Dissanayaka, 2023; Tsukiji *et al.*, 2009). Adicionalmente, a relevância da descoberta de novos inibidores covalentes tem ganhado destaque, até mesmo no desenvolvimento de novos fármacos para quimioterapia anticâncer (Guardiola *et al.*, 2018; Jörg e Scammells, 2016). Pesquisas na literatura já mostraram que derivados de grupos sulfonila podem agir como grupos de saída, reagindo com várias cadeias laterais de aminoácidos. Um exemplo é o dexametasona-21-mesilato, que reage irreversivelmente com cisteína, formando uma nova ligação CS (Dinkova-Kostova *et al.*, 2002).

Esquema 11 - Síntese do composto 21.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

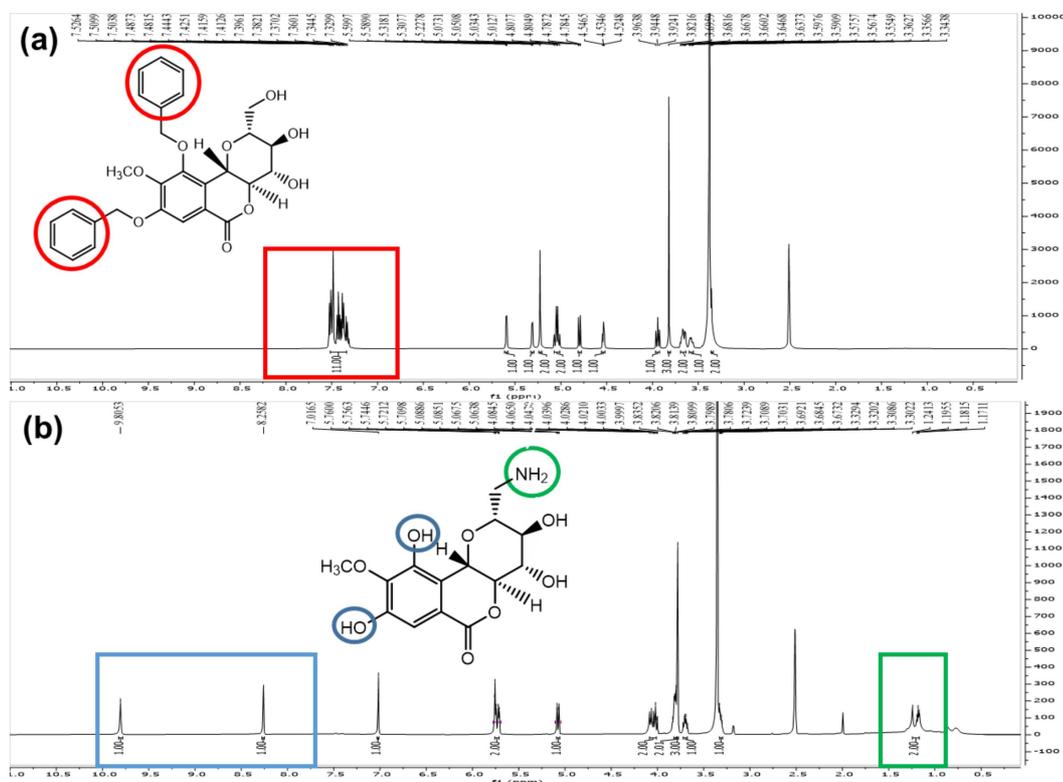
A derivatização do esqueleto bergenina foi continuada com a conversão do composto 19 a 20, por meio de uma reação S_N2 com azida de sódio em DMSO a 80 °C por 24 horas, fornecendo um rendimento de 58%. Esta abordagem é fundamentada na importância de incorporar esse grupo funcional em biomoléculas, visto que compostos com a porção N₃ frequentemente exibem alta estabilidade cinética, resistência à oxidação e estabilidade em ambientes fisiológicos, entre outras vantagens. Moléculas contendo o grupo azido têm surgido como novos candidatos

para a quimioterapia de células cancerígenas, como MCF-7 (adenocarcinoma de mama humano) e células tumorais BJAB (células de linfoma tipo Burkitt) (Bräse *et al.*, 2005; Nicolaus *et al.*, 2010; Prescher e Bertozzi, 2005).

Por fim, as reações de redução e hidrogenólise foram realizadas simultaneamente em DCM/ EtOH (1:1) e H₂ sob pressão (4 bar) combinado a 20 mol % de Pd/C, durante 6h, resultando na formação da amina primária **21**, com um rendimento de 75%.

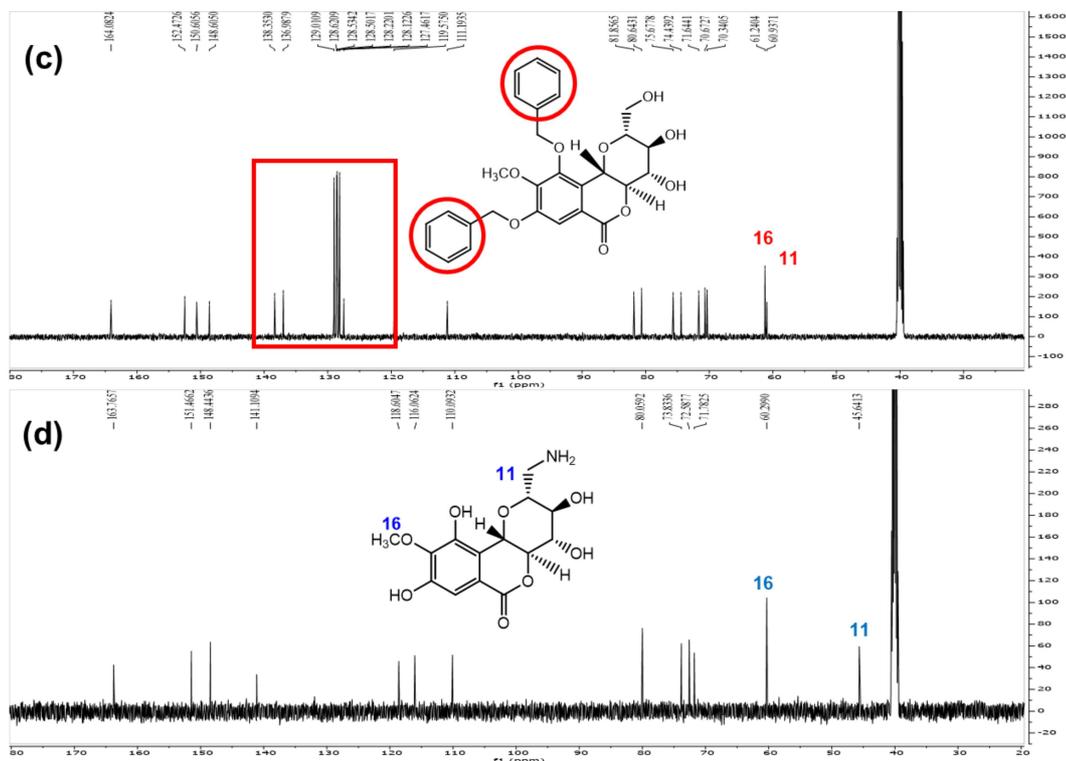
No espectro de RMN de ¹H (DMSO – d₆, 500 MHz) (Figura 34 - a) do composto **21** foi possível observar um multipletto em δ 1,29 – 1,12 (2H) referente aos dois hidrogênios do grupo amina inserido em C11. Estes valores são característicos de hidrogênios de amina primária (Pavia *et al.*, 2007). Ao observarmos o espectro de RMN de ¹³C (DMSO – d₆, 125 MHz) (Figura 35 - d) do composto é possível observar o sinal em δ 45,6 para C11 (CH₂NH₂), evidenciando a formação da amina nesta posição.

Figura 34 - (a) Espectro de RMN de ¹H (DMSO – d₆, 500 MHz) do composto **9**; (b) Espectro de RMN de ¹³C (DMSO – d₆, 125 MHz) do composto **21**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 35 - (c) Espectro de RMN de ^1H (DMSO – d_6 , 500 MHz) do composto **9**; (d) Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO – d_6 , 125 MHz) do composto **21**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

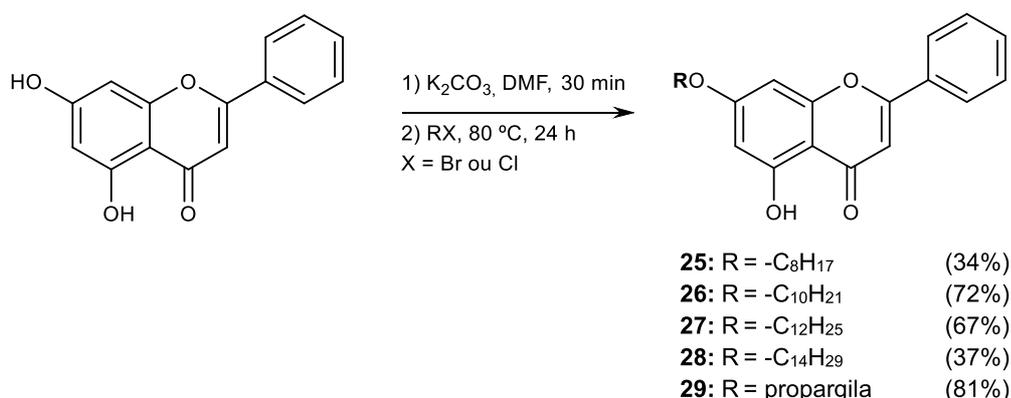
Comparando os espectros de RMN de ^1H do material de partida **9** e do composto **21** (Figura 34 – a e b), podemos observar o desaparecimento dos sinais dos H aromáticos dos grupos benzila do composto **9** em (a) enquanto observamos os sinais dos hidrogênios da amina **21** em (b), assim como a presença de sinais referentes aos hidrogênios das hidroxilas em C8 e C10. Ao observarmos os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos (Figura 35 – c e d), é possível acompanhar a modificação estrutural ocorrida pela redução de sinais na faixa de carbonos aromáticos ao compararmos (c) e (d), o que mostra a desproteção das hidroxilas fenólicas ocorrida. Também é possível observar as diferenças entre os C11 e C16 nos espectros, onde temos em (d) um sinal mais blindado para C11 causado pelo grupo amino naquela posição.

4.2 CRISINA

4.2.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS ÉTERES ALQUILADOS DA CRISINA (25-29)

A síntese dos derivados éteres lipofílicos de crisina (Esquema 12) foi iniciada utilizando carbonato de potássio em DMF. Deixou-se sob agitação por 30 minutos a 80°C. Em seguida, foram adicionados os cloretos ou brometos de alquila, que variaram de 8 a 14 carbonos, ou propargila. A mistura reacional foi deixada por 24 horas sob agitação à 80°C (CASTRO *et al.*, 2012). As reações foram acompanhadas por CCD e após o término do tempo reacional foi observado o consumo total do substrato. A reação foi extraída utilizando água e diclorometano, e após a remoção do solvente foi realizada a separação por CCS (hexano/ acetato de etila 7:3) e obtidos os produtos **25** a **29**.

Esquema 12 - Síntese dos derivados éteres lipofílicos de crisina **25** a **29**.



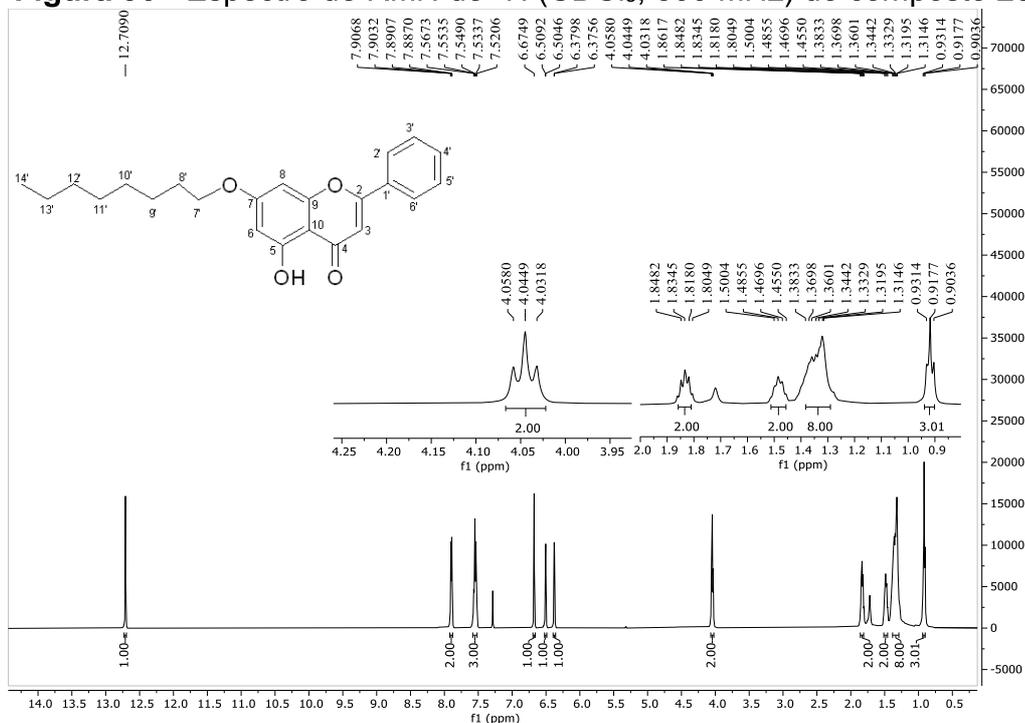
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Devido à semelhança estrutural entre os compostos alquilados, serão apresentados os espectros de RMN de um dos compostos, o éter substituído com 8 átomos de carbono na cadeia lateral (**25**).

Foi possível observar somente compostos monosubstituídos na posição 7, visto que existe uma ligação hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio da hidroxila na posição 5 e o oxigênio da carbonila na posição 4. Os compostos foram evidenciados a partir da análise dos espectros de RMN. Pela análise do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **25** (Figura 36) observa-se um simpleto em δ 12,71

(1H) referente ao hidrogênio da hidroxila em C5; um duplete duplo em δ 7,90 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz) referente aos hidrogênios em H2' e H6'; um multiplete centrado em δ 7,55 referente aos 3 hidrogênios aromáticos H3', H4' e H5'; um singlete em δ 6,67 referente ao H3; dois dupletos em δ 6,51 e δ 6,38 referentes aos hidrogênios H6 e H8. A obtenção do éter pôde ser evidenciada pela presença dos sinais de hidrogênios da cadeia alquílica lateral: um tripleto em δ 4,04 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H) referentes os hidrogênios metilênicos em H7'; um quinteto em δ 1,83, referentes aos dois hidrogênios H8'; um quinteto em δ 1,48 referentes aos dois hidrogênios H9'; um multiplete centrado em δ 1,33 (8H) referentes aos hidrogênios H10', H11', H12' e H13'; e por fim um tripleto referente aos três hidrogênios metílicos em δ 0,92 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **25**.



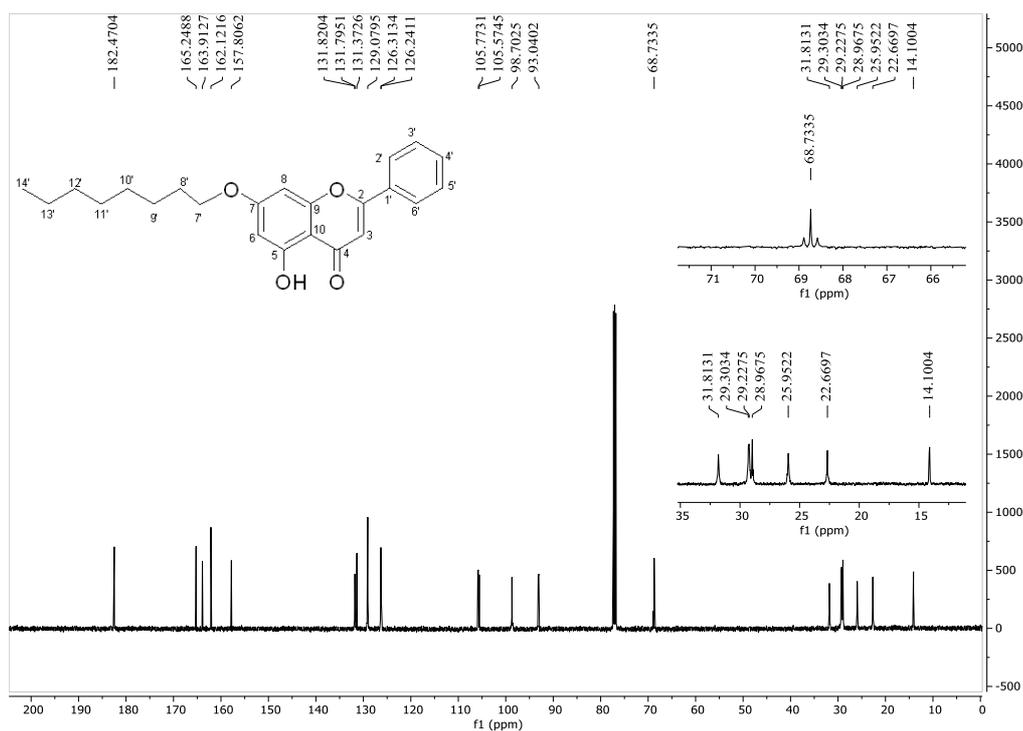
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) (Figura 37) do composto **25** observaram-se os oito sinais de carbono da cadeia alifática lateral em δ 68,7 a δ 14,1 (C7' a C14'). O sinal em δ 182,4, refere-se ao carbono carbonílico em C4. Os carbonos olefínicos apresentaram sinais em δ 163,9 (C2) e δ 105,8 (C3). Os carbonos aromáticos do anel B do derivado foram observados em δ 131,8 a δ 126,24 (C1' a C6'). Os sinais dos carbonos do anel A de **25** foram observados em δ 165,2 (C7), δ

162,1 (C5) e δ 157,8, para os carbonos ligados aos oxigênios e, δ 105,9 (C6), δ 98,7 (C8) e δ 93,0 (C10) para os demais.

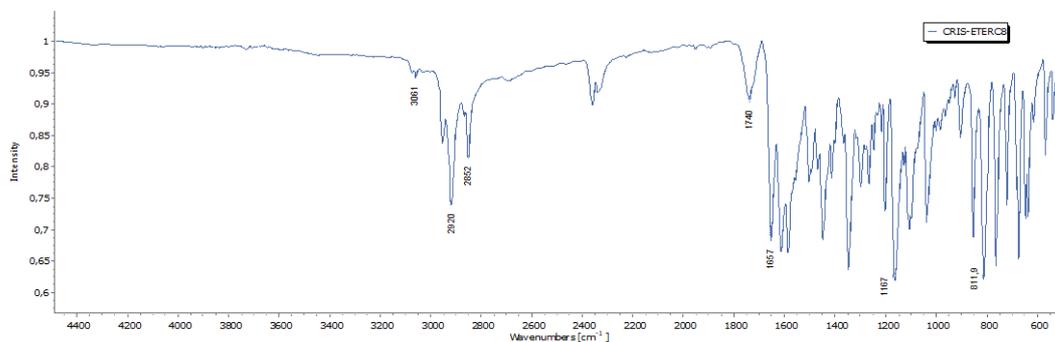
O espectro no IV do composto mostrou a existência de duas bandas em 2920 e 2852 cm^{-1} referentes a C-H de grupos alquila e duas bandas em 1657 cm^{-1} e 812 cm^{-1} referente a C=C de aromáticos (Figura 38).

Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **25**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 38 - Espectro no infravermelho (FT-IR-ATR) do composto **25**.

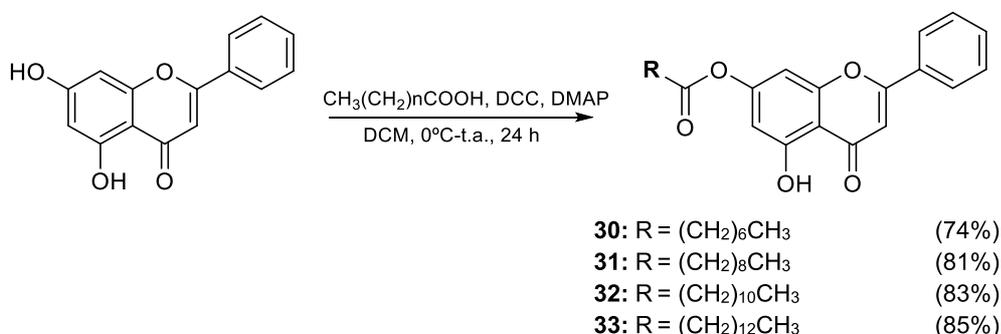


Fonte: Elaborado pela autora (2024).

4.2.2 ÉSTERES DE CRISINA (30-33)

Na preparação de ésteres de crisina **30** a **33**, foram utilizados 2 mol equivalente de DCC, DMAP catalítico e 2 mol equivalentes do ácido graxo de interesse em diclorometano (Rezende Jr., 2014). Para as reações foram utilizados ácidos graxos saturados de oito a quatorze átomos de carbono disponíveis no grupo de pesquisa. As reações ocorreram sob agitação, à temperatura de 0°C - t.a., utilizando como solvente o diclorometano, com tempo reacional de 24 horas (Esquema 13).

Esquema 13 - Síntese dos derivados ésteres lipofílicos de crisina **30** a **33**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

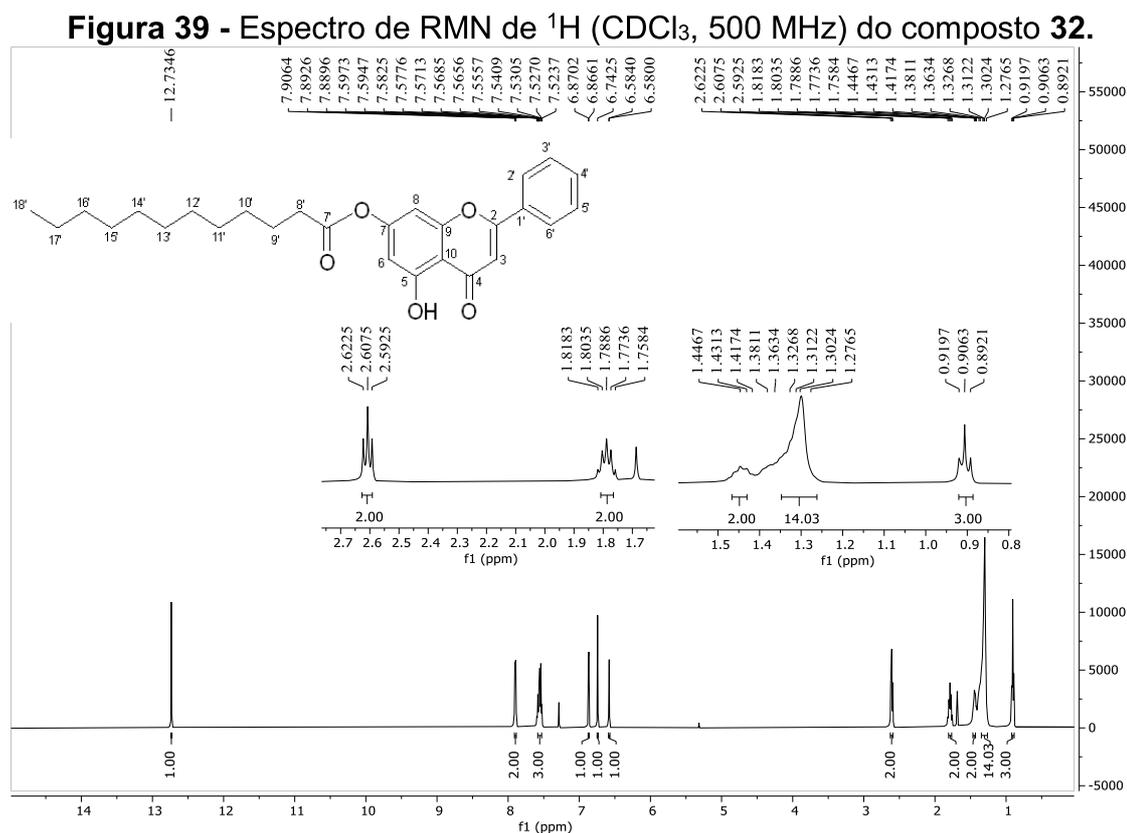
Após o tempo reacional, foi realizada a extração com diclorometano e água. A fração orgânica foi evaporada, o resíduo submetido à separação cromatográfica em coluna de sílica (diclorometano 100%). Por fim, obtidos os ésteres de crisina, estes foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C e espectroscopia IV.

Todos os ésteres de crisina apresentavam-se como sólidos amorfos amarelos. Os rendimentos obtidos variaram entre 74 e 85%.

Devido à semelhança estrutural, apenas uma das substâncias será utilizada na discussão da elucidação estrutural.

Ao analisarmos o espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) (Figura 39) do composto **32**, é possível observar um simpleto em δ12,73 (1H) atribuído ao hidrogênio da hidroxila em C5-OH; um duplete em δ 7,90 (*J* = 7,7 Hz), correspondente aos hidrogênios H2'-H6'; um multiplete referente aos hidrogênios H3', H4' e H5' em δ 7,93 – 7,87; dois dupletos em δ 6,87 (*J* = 2,0 Hz) e δ 6,58 (*J* = 2,0 Hz), correspondentes aos hidrogênios H3 e H6; um simpleto em δ 6,74 (1H) referente ao H8; um tripleto em δ 2,61 (*J* = 7,5 Hz) referente aos dois hidrogênios H8' vicinais à carbonila do éster,

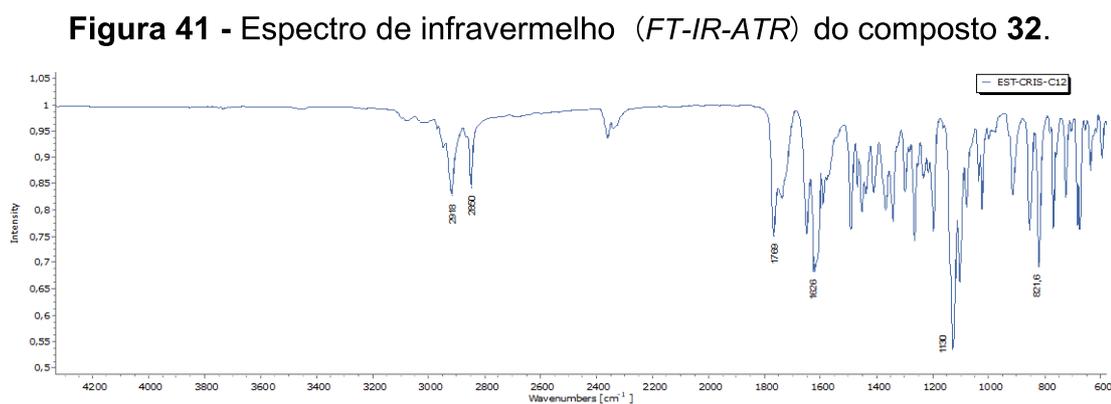
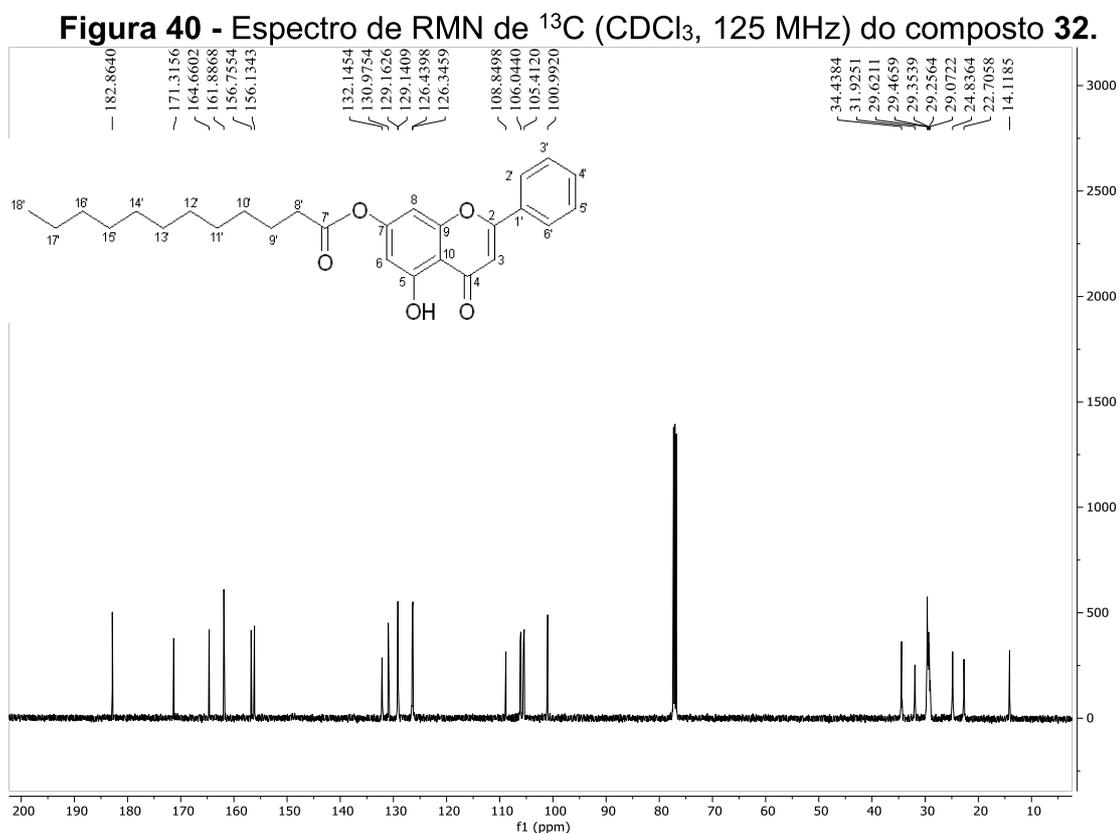
evidenciando a formação do derivado pretendido; um quinteto em δ 1,79 (2H, $J=15,1$, 7,5 Hz) referente aos hidrogênios H9'; um multiplete em δ 1,44 referente aos hidrogênios H10'; um multiplete centrado em δ 1,31 (14H) referente aos hidrogênios metilênicos H11', H12', H13', H14', H15', H16' e H17' e, por fim, um triplete em δ 0,91 (3H, $J = 6,9$ Hz), referente aos hidrogênios metílicos H18'.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

No espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **32** (Figura 40) observam-se sinais na região δ 34,4-14,1, referentes aos carbonos da cadeia lateral alifática, assim como o sinal em δ 171,3, referente ao carbono carbonílico C7', mostrando a formação do éster pretendido. Os sinais em δ 164,6 e δ 105,4, correspondem a C2 e C3 da crisina, respectivamente. Os sinais compreendidos entre δ 132,1 e δ 126,3, referem-se aos carbonos do anel B do flavonoide; sinal em δ 182,8 refere-se ao carbono carbonílico C4 do anel C; sinais em δ 161,9 (C5), δ 106,0 (C6), δ 156,8 (C7), δ 100,9 (C8), δ 156,1 (C9) e δ 108,9 (C10) referem-se ao anel A do flavonoide. Por fim, os sinais δ 31,9, δ 24,8, δ 22,7, referem-se aos carbonos C16', C9', C17', nesta ordem. O espectro IV do composto mostrou a existência de duas bandas em 2918 e 2850 cm^{-1} referentes a C-H de grupos alquila; uma banda em 1769

cm^{-1} referente a $\text{C}=\text{O}$ de ésteres; uma banda em 1626 cm^{-1} , referente a $\text{C}=\text{C}$ de aromáticos; uma banda em 1130 cm^{-1} , referente à $\text{C}-\text{O}$ de ésteres e uma banda em 822 cm^{-1} , referente à anel aromático presente na estrutura (Figura 41).



4.2.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE TRIAZOIS DE CRISINA

Tratando-se dos triazóis de crisina, buscou-se a funcionalização da crisina com grupos lipofílicos (anel aromático) ou hidrofílicos (açúcares) conectados por uma unidade triazólica, uma vez que, teoricamente, apresentam melhores biodisponibilidades e maiores resistências à degradação enzimática que os peptídeos utilizados como fármacos na atualidade (Agouram *et al.*, 2021; Kumari *et al.*, 2020).

Foram planejados neste trabalho, a preparação e caracterização de alguns triazóis de crisina. Para as reações fez-se necessário o preparo das azidas de interesse. Neste trabalho, as azidas de carboidratos D-galactose, D-frutose e D-ribose, e as azidas derivadas de anilinas foram preparadas conforme descrito a seguir.

4.2.3.1 PREPARAÇÃO DE AZIDAS

4.2.3.1.1 SÍNTESE DE AZIDAS DE D-GALACTOSE, D-FRUTOSE E D-RIBOSE.

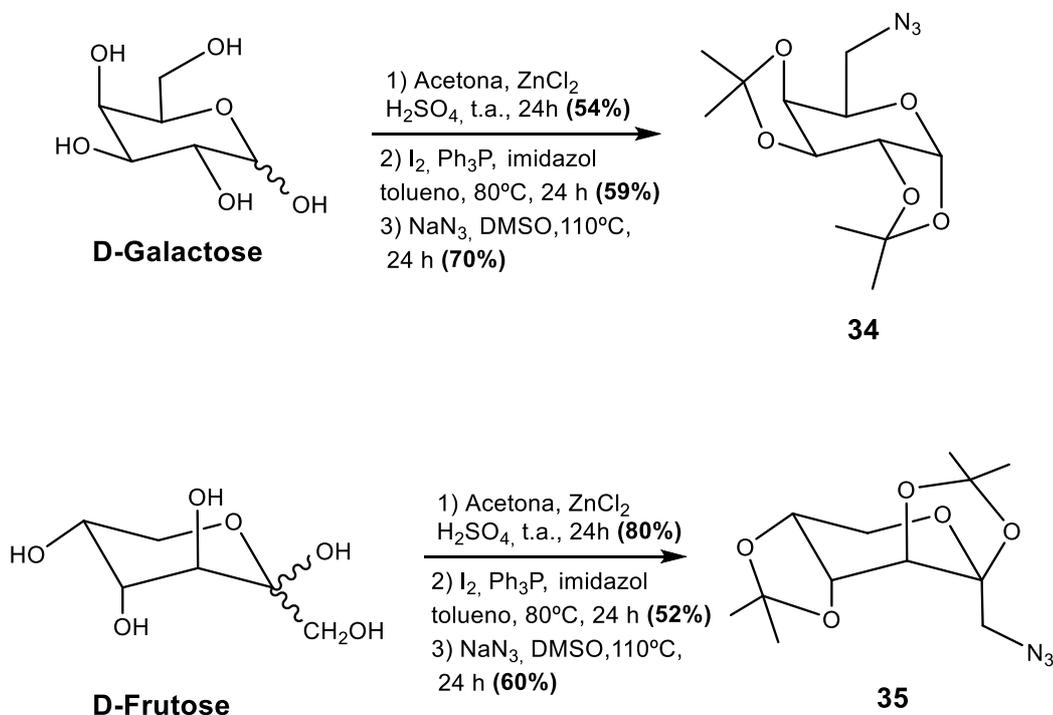
Para a obtenção de azidas de D-galactose e D-frutose inicialmente realizou-se a proteção das hidroxilas secundárias e anomérica com grupos isopropilideno através da reação do carboidrato de interesse com acetona, cloreto de zinco e ácido sulfúrico a temperatura ambiente durante 24 horas, conforme metodologia descrita na literatura e previamente empregada em nosso grupo de pesquisa (De Almeida *et al.*, 2000; Raymond e Schroeder, 1948).

Após a verificação do total consumo do material de partida por CCD, procedeu-se a purificação dos carboidratos protegidos formados por coluna cromatográfica e, em seguida, realizou-se a iodação do carbono primário a partir de uma reação com iodo, trifenílfosfina e imidazol em tolueno, a 80°C por 24 horas. Após a verificação do consumo total do material de partida por CCD, procedeu-se a purificação dos compostos iodados e, após a obtenção, foi realizada a azidação utilizando azida de sódio em DMSO a 130 °C por 24 horas (Esquema 14). Os produtos **34** e **35** foram obtidos após purificação por CCS, com rendimentos de 70 e 60% respectivamente, e foram armazenados em geladeira e sob o abrigo de luz (Raymond e Schroeder, 1948).

Para a D-ribose, a proteção das hidroxilas secundárias não anoméricas seguiu o mesmo procedimento, adicionando metanol à primeira etapa para a glicosidação (O-metilação) em C1 (Esquema 15) (Calinaud e Gelas, 1997). O composto **36** foi obtido,

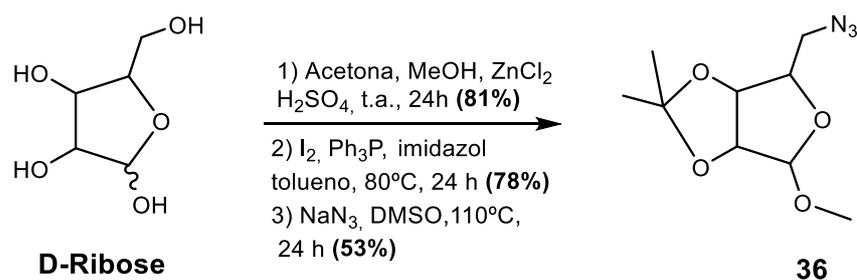
após as demais etapas de iodação e subsequente azidação, com 53% de rendimento e foi armazenado em geladeira e sob abrigo de luz.

Esquema 14 - Síntese das azidas de D-galactose e D-frutose.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Esquema 15 - Síntese da azida de D-ribose.



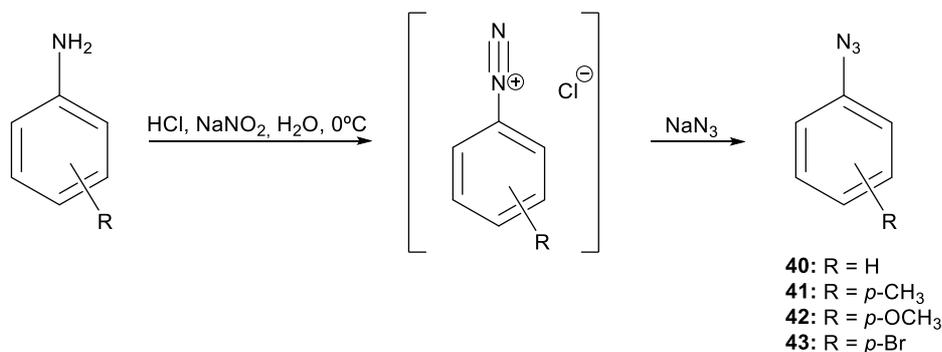
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

4.2.3.1.2 OBTENÇÃO DE AZIDAS ORGÂNICAS A PARTIR DE ANILINAS

Para a preparação de 1,2,3-triazóis de crisina propostos, inicialmente foram também preparados azidas aromáticas a partir da diazotação de anilinas aromáticas

comerciais disponíveis no laboratório de pesquisa e obtidas comercialmente (Chen *et al.*, 2023)

Esquema 16 - Metodologia sintética para obtenção de azidas aromáticas a partir de anilinas.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

As reações de preparação se deram a partir da anilina de interesse, mantendo o sistema em banho de gelo e com controle de temperatura (0 - 5 °C). Foi inicialmente adicionada a solução de ácido clorídrico seguida de adição de solução nitrito de sódio, empregando a reação de formação de sais de diazônio *in situ*. Após a formação do sal de diazônio, adicionou-se lentamente solução de azida de sódio para a obtenção das azidas como produto de substituição (Esquema 16). A reação levou cerca que uma hora até que não fosse mais observado por CCD o material de partida.

Todas as azidas foram obtidas em rendimentos quantitativos e em forma de óleos de coloração marrom, exceto pela 1-azido-4-nitrobenzeno, que se apresentou como um sólido de coloração amarela.

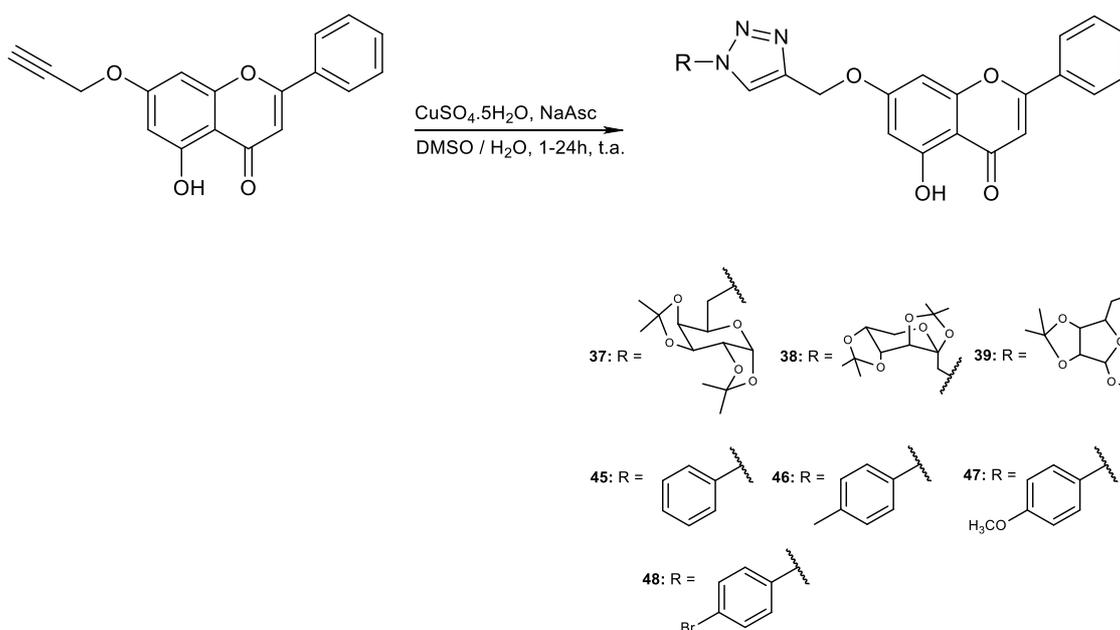
Observou-se ainda que apesar de azidas aromáticas formadas serem produtos estáveis, melhores rendimentos foram obtidos quando a remoção do solvente em evaporador rotativo fora realizada a temperatura abaixo de 40 °C.

4.2.3.1.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DE CRISINA

Para a obtenção dos compostos 1,2,3-triazólico derivados de crisina **37-39** e **45-48** (Esquema 17), foi empregada a metodologia descrita por Ferreira e colaboradores (2010), onde ocorre a reação da azida dos açúcares protegidos **34, 35**

e **36** e a crisina propargilada **29** em DMSO, utilizando sulfato de cobre e ascorbato de sódio como catalisadores. Os tempos de reação variaram de 1 a 24 horas. Após a purificação em CCS, os compostos foram obtidos com rendimentos entre 5-10%.

Esquema 17 - Síntese de derivados 1,2,3-triazólicos de crisina.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Foi possível observar nos sistemas a formação de precipitado, que acreditava-se ser o respectivo triazol formado. Como um dos princípios das reações *click* seria a separação facilitada, evitando métodos cromatográficos, foi realizada a extração em DCM ou a lavagem do precipitado com éter etílico e água gelada. Em ambas as tentativas, parte significativa do triazol era perdido, ou mesmo o precipitado restante ainda continha subprodutos.

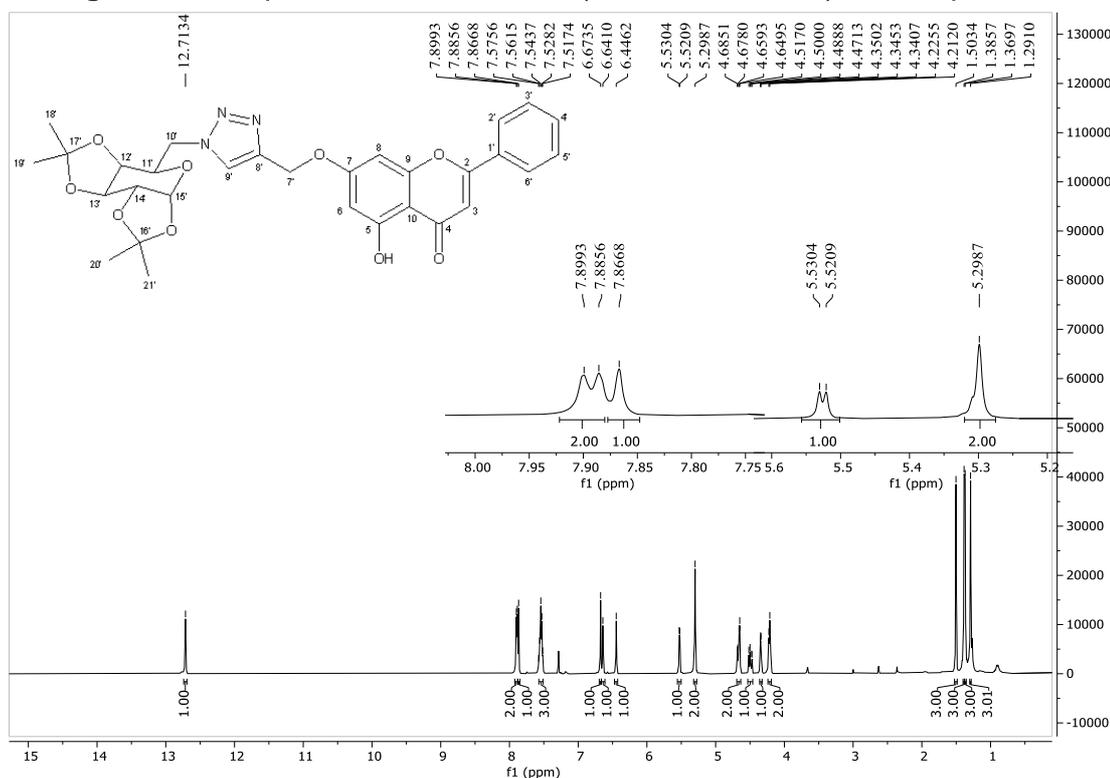
A tentativa de purificação por CCS foi a última alternativa aplicada após mais algumas tentativas de separações não cromatográficas.

A reação de formação dos compostos triazólicos almejados neste trabalho foi tentada ainda nos solventes DCM, DCM/ água (1:1) e acetonitrila. Em nenhuma dessas tentativas foram obtidas melhorias significativas no processo de purificação.

Devido à semelhança estrutural entre os compostos **37-39**, serão apresentados e discutidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **37**.

A análise do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 42) do composto **37** apresentou um singlete em δ 12,71 (s, 1H), referente ao hidrogênio da hidroxila em C5; um duplete em δ 7,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H) e um multiplete centrado em δ 7,53 (m, 3H), referentes aos hidrogênios aromáticos do anel C da unidade flavona; um singlete em δ 7,87 (s, 1H), referente ao hidrogênio H9' do triazol formado; três singletos em δ 6,67 (s, 1H), δ 6,64 (s, 1H), δ 6,45 (s, 1H), referentes aos hidrogênios H8, H3 e H6; dois singletos em δ 5,53 (s, 1H), δ 5,30 (s, 2H), referentes aos hidrogênios oximetilênicos H15' e H7', respectivamente; quatro sinais entre δ 4,67 e δ 4,22, referentes aos hidrogênios H11', H12', H13' e H14'; e por fim, de δ 1,50 a 1,29, os quatro sinais referentes aos 12 hidrogênios metílicos dos isopropilidenos.

Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **37**.

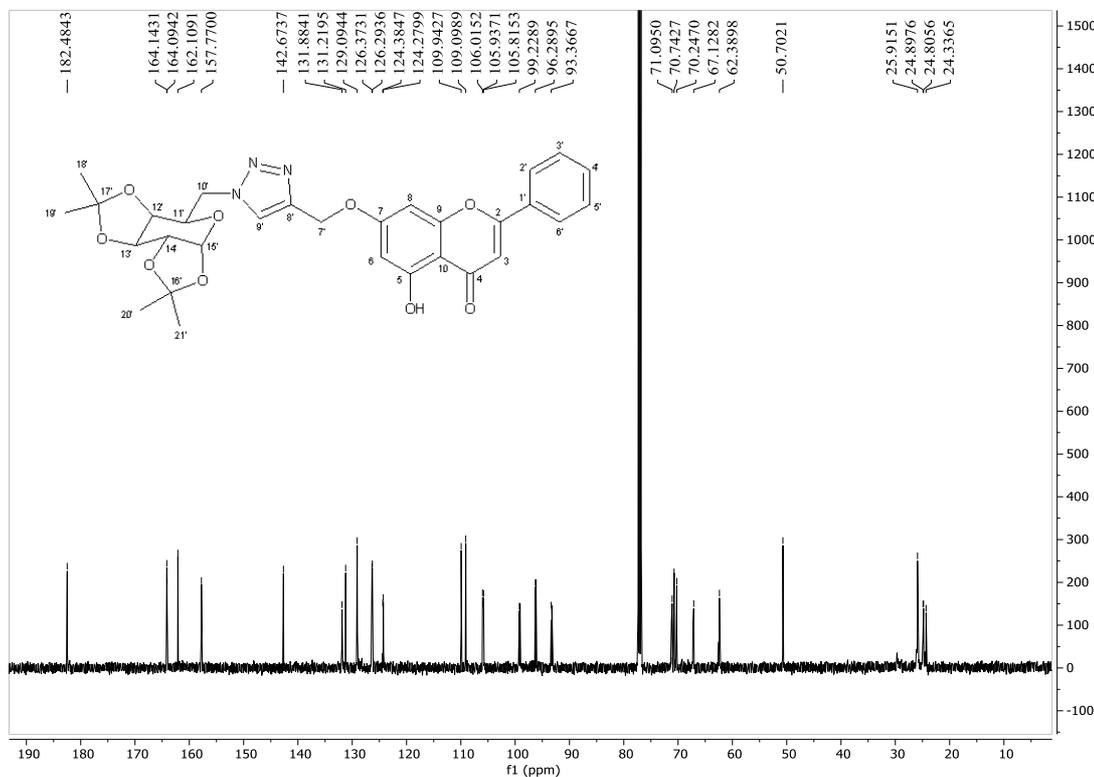


Fonte: Elaborado pela autora (2024).

O espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figura 43) apresentou, além dos carbonos do esqueleto flavona, os quatro sinais das metilas dos isopropilidenos em δ 25,9, δ 24,9, δ 24,8, δ 24,3; um sinal de δ 50,7 do carbono C10' e um sinal do carbono C8' do triazol formado em δ 142,7. No espectro no IV do composto **24** (Figura 44), foi possível identificar uma banda fraca de C-H alifático em 2928 cm^{-1} ; 1165 e 1065 cm^{-1} referente a ligações C-O de éter; e duas bandas em 1659 e 1616 cm^{-1} de

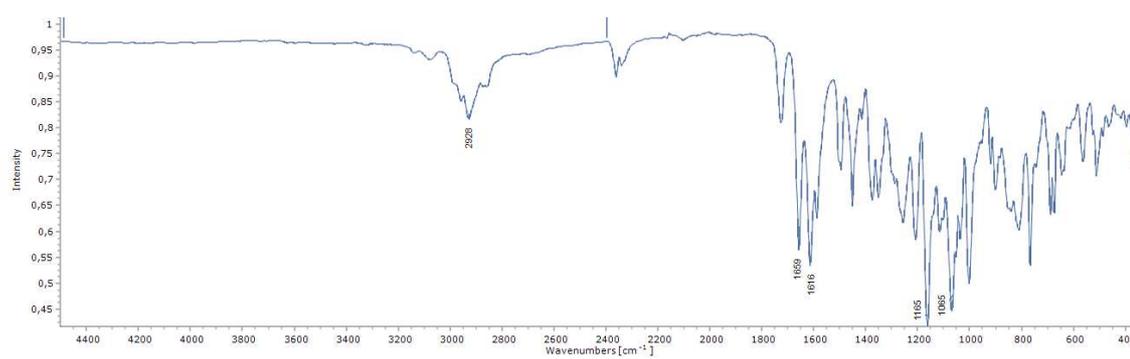
ligações C-C de aromáticos. O composto obtido ainda se encontra com as hidroxilas da unidade galactose protegidas.

Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **37**.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 44 - Espectro no infravermelho (*FT-IR-ATR*) do composto **37**.



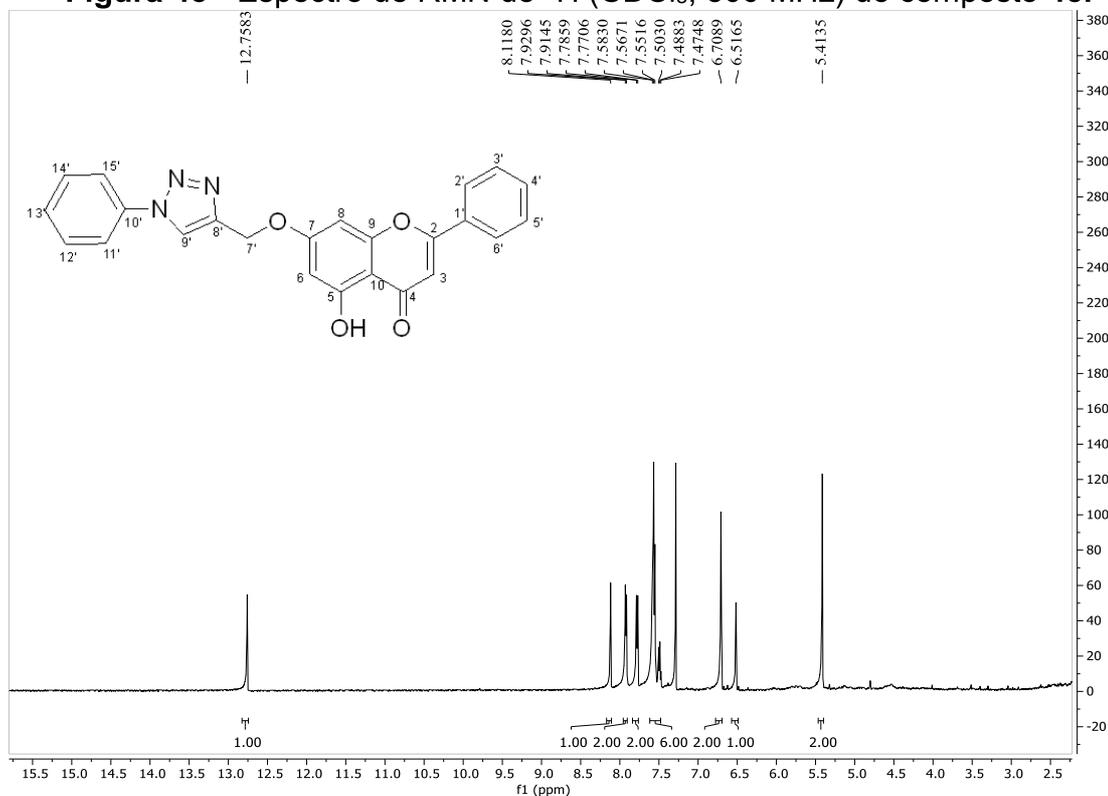
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os compostos 1,2,3-triazólicos **45-48** foram obtidos em rendimentos qualitativos, entre 5-10%.

Pela semelhança estrutural, será discutido aqui a caracterização do composto **45**. No seu espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 45) foi possível observar, além dos sinais de hidrogênio referentes ao núcleo da crisina, o sinal em δ 5,41 (s) com integral para dois hidrogênios referentes ao H7'; também é possível observar o sinal δ 8,11 (s) do H9' do anel triazólico; por fim, observamos um multipletto centrado a δ 7,53 (6H) e dois dupletos em δ 7,92 (2H) e δ 7,78 (2H), totalizando dez hidrogênios, cinco do anel benzênico C do núcleo crisina e mais cinco do anel aromático ligado ao anel triazólico. No espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figura 46) foi possível verificar além dos sinais referentes a presença de mais um anel aromático na estrutura da crisina, um sinal em δ 143,9 referente ao C8' e um sinal em δ 120,7 referente ao C9', ambos do anel triazólico formado.

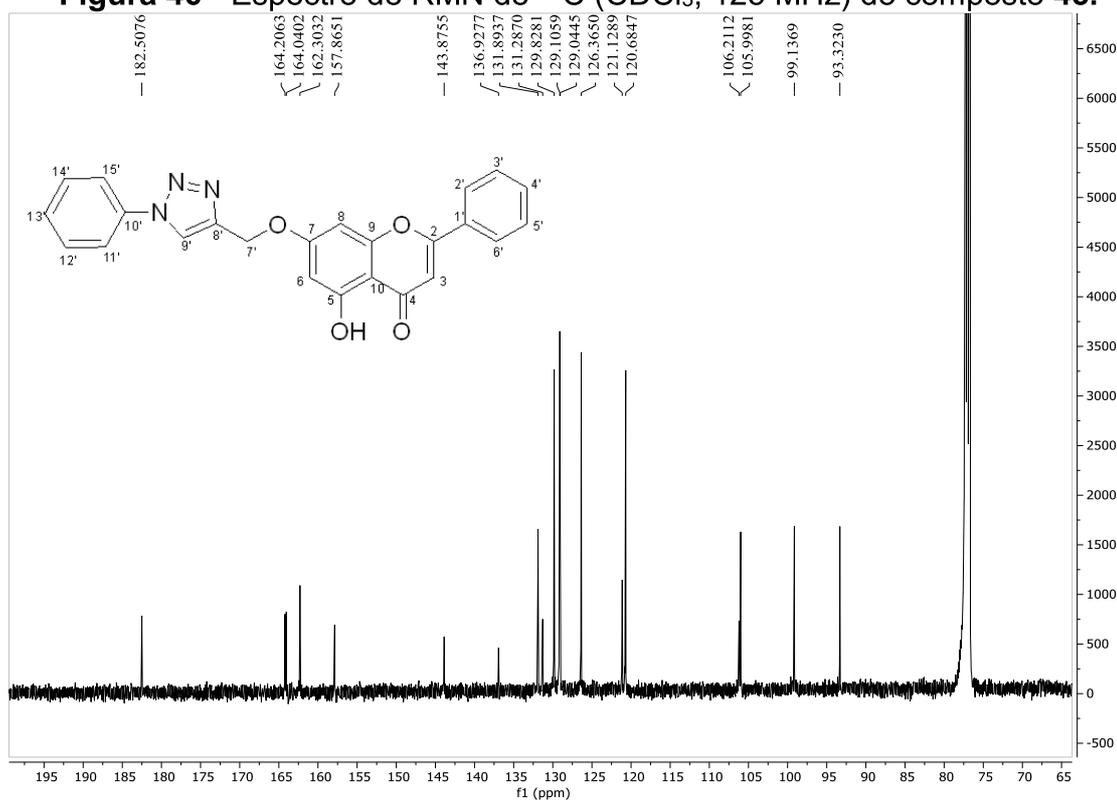
Na figura 47 estão os espectros de RMN de ^1H dos triazóis **46-48**, que devido aos baixos rendimentos não puderam ser caracterizados pela demais técnicas.

Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **45**.



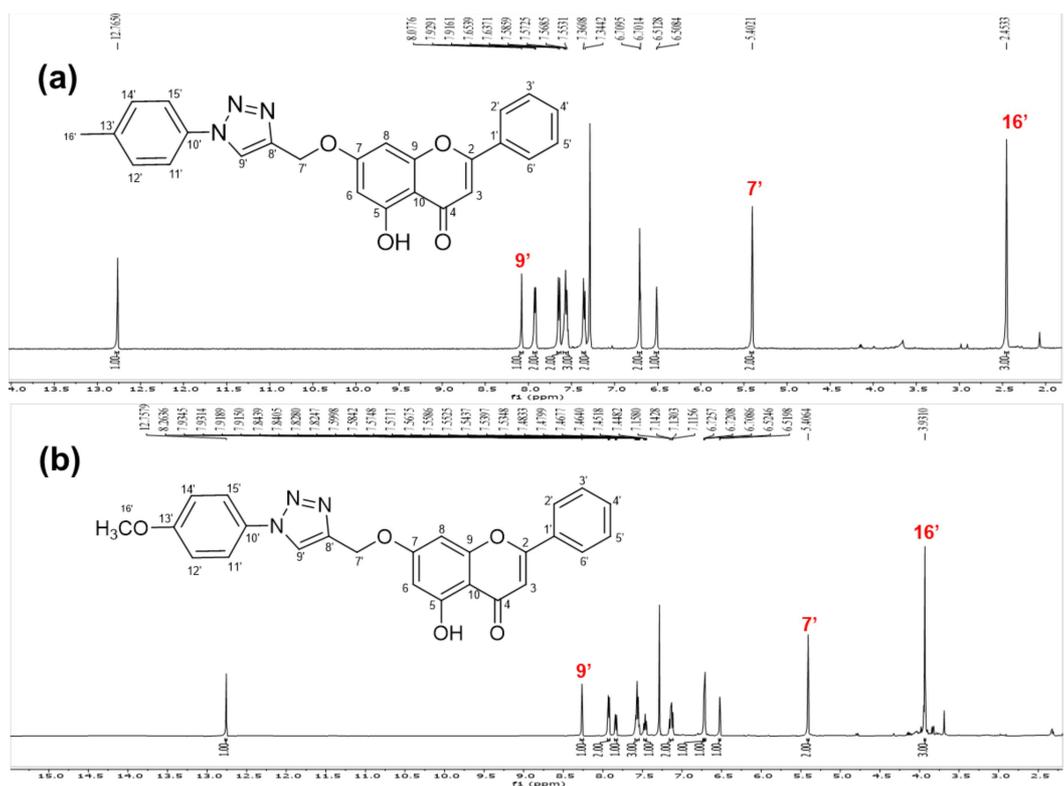
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 46 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 45.

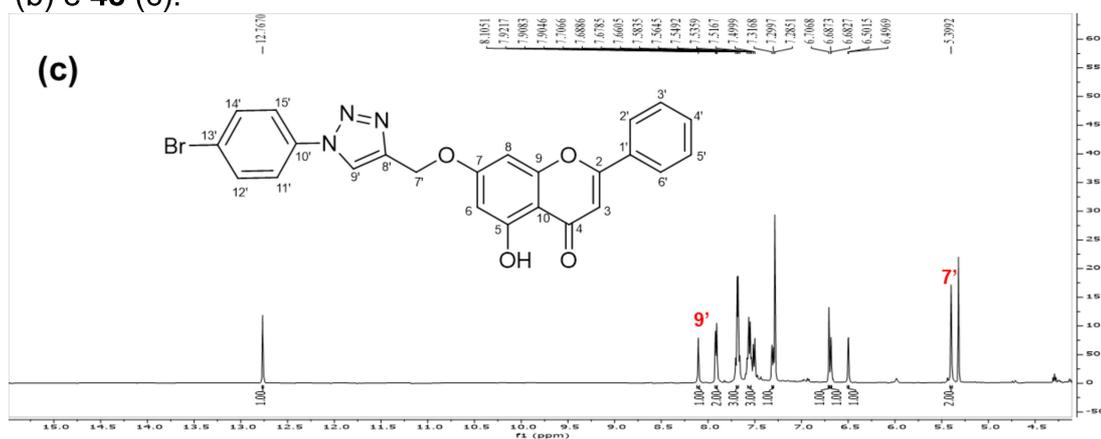


Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) dos compostos 46 (a), 47 (b) e 48 (c).



Cont. Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) dos compostos **46** (a), **47** (b) e **48** (c).



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

5 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

5.1 ATIVIDADE CITOTÓXICA

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

Nos ensaios realizados foram avaliados *in vitro* nas linhas de células tumorais B16F10 (melanoma metastático murino) e 4T1 (adenocarcinoma mamário murino), bem como na linha de células normais BHK21 (células renais de hamster). As células foram expostas a cada composto por um período de incubação de 72 horas em diferentes concentrações (100, 50, 10, 5 e 1 μM). Para os ensaios realizados foi utilizada a cisplatina como controle positivo.

Os resultados foram expressos em IC_{50} que é definida como a concentração do composto necessária para inibir 50% do crescimento celular. Os dados são mostrados como o valor médio de dois experimentos independentes realizados em quadruplicado com os desvios padrão (DP) correspondentes.

Tabela 3 - Citotoxicidade expressa como IC_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{DP}$) para os derivados **2-21** obtidos contra as células tumorais 4T1, B16F0 e BHK21, e seus índices de seletividade (IS).

Compostos	4T1 ^a	IS	B16F10 ^a	IS	BHK21
2	26,4 \pm 1,9	1,9	11,6 \pm 1,3	4,4	50,6 \pm 1,1
3	2,4 \pm 0,1	1,9	3,1 \pm 0,1	1,5	4,5 \pm 0,1
4	16,3 \pm 1,2	1,9	13,4 \pm 0,5	2,3	30,3 \pm 0,5
5	6,8 \pm 0,9	3,0	19,8 \pm 0,4	1,0	20,4 \pm 0,3
6	88,8 \pm 0,8	0,8	86,2 \pm 1,9	0,9	74,9 \pm 1,9
7	>100	-	>100	-	>100
8	34,0 \pm 3,6	1,8	26,7 \pm 1,3	2,3	60,4 \pm 1,5
9	22,3 \pm 1,1	>1,0	81,7 \pm 1,5	>1,2	>100
10	>100	-	77,9 \pm 1,6	>1,3	>100
11	>100	-	83,0 \pm 2,7	>1,2	>100
12	50,5 \pm 3,4	>2,0	27,5 \pm 1,8	>3,6	>100
13	27,5 \pm 0,7	>3,6	4,3 \pm 0,5	>23,3	>100
14	32,6 \pm 3,1	>3,1	7,8 \pm 0,2	>12,8	>100
15	75,9 \pm 3,1	>1,3	>100	-	>100
16	>100	-	>100	-	76,6 \pm 0,8
17	>100	-	36,1 \pm 2,5	>2,8	>100
18	89,6 \pm 1,1	>1,1	48,3 \pm 3,6	>2,1	>100
19	22,3 \pm 1,1	1,0	22,0 \pm 0,4	1,0	22,1 \pm 0,4
20	16,6 \pm 0,6	1,4	19,6 \pm 0,6	1,2	23,7 \pm 0,3
21	>100	-	>100	-	>100
Cisplatina*	9,6 \pm 0,7	1,5	3,4 \pm 0,1	4,4	14,7 \pm 2,0

* Fármaco de referência na mesma condição (Querino *et al.*, 2020). a. IC_{50} (μM)

Fonte: Dra. Heveline Silva – UFMG.

Aqui é possível esclarecer que todos os compostos derivados de crisina que foram encaminhados para o ensaio (**25-33**) não apresentaram atividade frente aos ensaios realizados e foram retirados desta discussão. Os resultados obtidos para os derivados de bergenina **2-21** resumidos na Tabela 3.

Dentre os compostos de bergenina avaliados nos ensaios, o composto éter lipofílico dialquilado **3** foi o mais ativo contra as três linhagens celulares após as 72 horas, apresentando valores de IC 50 de $2,4 \pm 0,1$, $3,1 \pm 0,1$ e $4,5 \pm 0,1$ μM para 4T1, B16F10 e BHK21, respectivamente (Tabela 3).

Analisaremos aqui os resultados obtidos para cada classe sintetizada, para melhor entendimento.

Considerando os éteres mono e di alquilados de bergenina (**2 a 10**) (Tabela 3), foi observado que a atividade para as linhagens celulares não foi linear. De maneira geral, os compostos contendo cadeias de C8 e C10 apresentam valores de IC50 menores do que os contendo C12 e C14. Além disso, para as linhagens 4T1 (tumoral) e BHK-21 (não tumoral), observou-se menores valores de IC50 para derivados dissustituídos **3, 5, 7 e 9**.

A adição de dois carbonos ao esqueleto do composto **5** resultou em uma redução das atividades citotóxicas (Tabela 3). A bioatividade em cadeias mais longas geralmente diminui, podendo o aumento do comprimento da cadeia lateral de carbono reduzir a permeabilidade celular e a solubilidade em água. Compostos lipofílicos tendem a penetrar mais facilmente nas membranas celulares, mas esse efeito é menos pronunciado tanto em cadeias muito curtas ou mesmo excessivamente longas, o que se aplicaria aos éteres dialquilados C8 e C10 (**3 e 5**), cujo comportamento pode ser atribuído ao aumento da permeabilidade celular fornecida pelos dois grupos contendo cadeias mais curtas (He *et al.*, 2012)

Numa comparação monoéter **2** e seu respectivo diéter **3**, ambos com cadeias C8, verificou-se maior atividade do diéter numa ordem de 11 vezes frente a linhagens 4T1. Já o triéster protegido **11** e o desprotegido **15**, ambos com C8, apresentaram atividade nula ou baixa. Porém, esse comportamento não foi aplicado a todos os compostos quando realizadas as mesmas comparações.

Para a classe dos compostos ésteres (**11 a 18**) (Tabela 3), observou-se que o aumento do tamanho da cadeia alifática incrementa a atividade dos compostos contra as linhagens de células B16-F10 e 4T1. Para a linhagem de células não tumorais, na concentração máxima de 100 μM , não foi observada toxicidade, resultando em valores

elevados de índice de seletividade (IS). Destacam-se os compostos **13** e **14**, que apresentaram índices de seletividade de 3,6 e 3,1, respectivamente, para a linhagem 4T1, e 23,3 e 12,8 para a linhagem B16F10, o que mostrou uma atividade específica contra células de melanoma. O análogo triéster desprotegido **17** também mostrou moderada atividade, com IC₅₀ de 36,1±2,5µM e índice de seletividade maior que 2,8.

Os compostos **19**, **20** e **21** não apresentaram atividade significativa contra nenhuma linhagem, com valores elevados de IC₅₀ e baixo índice de seletividade (Tabela 3).

Sendo assim, além dos éteres de cadeia C8 e C10, os ésteres de cadeia longa protegidos C12 e C14 estão surgindo como candidatos promissores para o planejamento de novos agentes antitumorais, especialmente contra células metastáticas de melanoma.

5.2 ANCORAGEM MOLECULAR (*DOCKING MOLECULAR*)

5.2.1 *INSIGHTS* SOBRE O MECANISMO DE AÇÃO

Os estudos de ancoragem molecular foram realizados em parceria com o Prof. Dr. Hélio dos Santos e o aluno de pós-graduação Daniel Quintanilha, ambos da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF.

Os principais modos de ação dos derivados bioativos da bergenina no ciclo celular envolvem a geração de estresse oxidativo e apoptose tardia, além de processos de regulação das principais proteínas marcadoras mitóticas, principalmente em células HeLa. Pavan Kumar e Rao (2019) relataram que o mecanismo mais provável de ação antimitótica dos derivados de bergenina foi baseado no bloqueio da divisão celular tumoral. No caso das células HeLa, observou-se que essas células, quando tratadas com alguns análogos bioativos, permaneceram no meio da mitose (fase G2/M) indicando que o principal modo de ação foi baseado na desabilitação da progressão da divisão celular (alvos em Ciclina-B1 e Plk-1) (Zhou *et al.*, 2018).

Foram avaliadas as afinidades de ligação entre compostos lipofílicos com as principais enzimas alvo de proteínas marcadoras mitóticas por *docking molecular*. Cinco principais proteínas foram selecionadas como receptores promissores para compostos sintetizados. Quanto à associação com replicação/ divisão do DNA o alvo Plk-1 (*Polo-like kinase*) (PDB:2RKU), considerado um proto-oncogene; a Tubulina (PDB:1SA0), cuja dinâmica dos microtúbulos é necessária principalmente para a

segregação do DNA; a Ciclina-B1 (PDB:4LVT) e a Caspase-3 (PDB:1RE1) que estão associadas à clivagem do DNA (Al-Oudat *et al.*, 2019; Gan *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2021; Yan *et al.*, 2014)

Já a seleção de TrxR (tioredoxina redutase) (PDB:2J3N) deu-se por ser um regulador de ROS (*Reactive Oxygen Species* – Espécies reativas de oxigênio) e ser constituinte do sistema antioxidante celular (Quintanilha e Dos Santos, 2024). A Tabela 4 mostra os valores da constante de inibição (K_i) calculadas para os complexos ligante-receptor, obtidos para os compostos mais ativos. Os valores de K_i foram obtidos a partir da energia de ligação entre o respectivo composto e a proteína e estão associados à estabilidade do complexo ligante-receptor. Os menores valores estão associados a melhores interações e, portanto, maior estabilidade.

Como os compostos **3**, **4**, **5**, **13** e **14** são candidatos promissores a novos protótipos a fármacos quimioterápicos para células cancerígenas, a discussão será focada em suas principais interações com as enzimas alvo, que são descritas na literatura. Também foram avaliados os compostos funcionalizados em C11, **19** e **20**, que não foram compostos ativos nos testes *in vitro*, porém mostraram interações com as enzimas alvos no estudo teórico.

Tabela 4 - Constante de inibição calculada pelo *Autodock* para os compostos mais ativos (Morris *et al.*, 2009).

Composto	Plk-1	Tubulina	Ciclina-B1	Caspase-3	TrxR
2	3,40	44,21	> 100	57,92	6,79
3	> 100	> 100	> 100	> 100	24.08
4	> 100	3.23	69,73	> 100	1,56
5	> 100	> 100	> 100	> 100	9,68
13	> 100	> 100	> 100	> 100	28.03
14	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
19	7.39	21,39	> 100	5,73	6,56
20	1,79	2,34	> 100	6,90	2,59

Todas as energias estão em μ M

5.2.2 AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DAS CADEIAS LIPOFÍLICAS NAS INTERAÇÕES COM ENZIMAS ALVO

De forma geral, observou-se que os compostos bioativos apresentaram boas interações com a enzima TrxR (Tabela 4), que desempenha um papel fundamental na manutenção do equilíbrio redox dentro das células, reduzindo a tiorredoxina, uma pequena proteína que ajuda a desintoxicar oxidantes prejudiciais, e regulando várias funções celulares como síntese e reparo do DNA, dobramento de proteínas e expressão gênica (Arnér e Holmgren, 2006; Zhong *et al.*, 2000).

Em relação às outras enzimas alvo, o monoéter **2**, com destaque para sua atividade contra células B16F10, apresentou bons valores de constante de inibição com o alvo Plk-1 ($K_i = 3,40 \mu\text{M}$), já o composto **4** apresentou constante de inibição referente à Tubulina ($K_i = 3,23 \mu\text{M}$). À medida que uma ou mais cadeias *O*-alquil ou *O*-acil são anexadas, a tendência dos compostos de se ligarem aos alvos diminui.

Notou-se que, entre os derivados C11 funcionalizados não lipofílicos, tanto o mesilato **19** quanto a azida **20** apresentaram boas interações com a maioria das enzimas alvo, exceto para a Ciclina-B1

No caso de TrxR, embora haja alguma proximidade a um resíduo nucleofílico de lisina, a posição não é próxima o suficiente para promover a interação. Finalmente, a presença do grupo azido do composto **20** conferiu não apenas interações de ligação de H, mas também interações eletrostáticas atrativas estabilizadoras entre carboxilato de resíduos de aminoácidos e o nitrogênio contendo uma carga positiva parcial.

Os melhores candidatos anticâncer promissores nos testes *in vitro*, di-éteres **3** e **5**, e di-*O*-benzil ésteres **13** e **14**, promissores agentes anti-B16F10, apresentaram interações desfavoráveis, aos alvos enzimáticos citados no *docking molecular* ($K_i > 100$), sugerindo que o mecanismo de ação dos compostos não está associado à replicação ou divisão celular (Plk-1, Tubulina, Ciclina-B1 e Caspase-3), sugerindo que essas enzimas não deveriam se ligar a moléculas muito volumosas, porque os efeitos desestabilizadores estéricos são mais pronunciados do que as forças atrativas.

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 INFORMAÇÕES GERAIS

As atividades descritas neste trabalho foram realizadas inicialmente no Laboratório de Pesquisa de Química Orgânica do Instituto de Educação, Agricultura e Meio ambiente (IEAA) na Universidade Federal do Amazonas (UFAM), posteriormente, sendo dada continuidade no Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas (ICE) na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

Os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos na forma comercial dos fornecedores Sigma-Aldrich, Merck, Neon, Acros Organics, TCI, Reatec, CRQ ou Vetec. As reações foram monitoradas utilizando placas de cromatografia em camada delgada (CCD) de sílica gel e reveladas sob luz ultravioleta (UV) 254 nm.

As preparações e purificações dos compostos foram realizadas em bancada sob atmosfera ambiente. Também foram utilizados para os procedimentos agitador magnético com aquecimento (IKA C-MAG HS7); evaporador rotatório digital (IKA RV-10) e banho de aquecimento digital (IKA HB 10); capela de exaustão; balança analítica (Bioscale FA 2204) e ponto de fusão (Microquímica MQAPF-302). Os espectros na região do infravermelho (IV) dos compostos obtidos foram obtidos em um espectrômetro ATR do módulo Bruker ALPHA FTIS MB102, na região 4000–400 cm^{-1} . As hidrogenólises foram realizadas em um Aparato de hidrogenação Parr modelo 3911.

As identificações dos compostos foram realizadas a partir dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) obtidos utilizando um espectrômetro Bruker Avance III, operado a 500 MHz para ^1H e a 125 MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos foram reportados em partes por milhão (ppm- δ). A multiplicidade dos sinais será expressa segundo as seguintes abreviações: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), dd (duplete duplo), ddd (duplo duplete duplo), q (quarteto), quinteto (qui) e m (multiplete).

As numerações utilizadas nas estruturas são apenas didáticas e podem não corresponder àquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

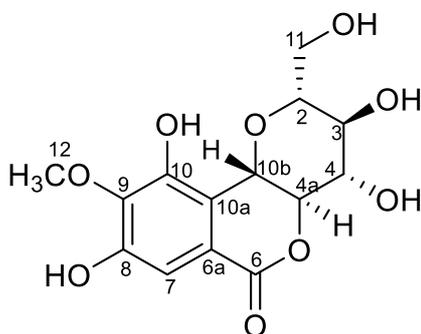
7.2 EXTRAÇÃO DE BERGENINA E SÍNTESE DE COMPOSTOS LIPOFÍLICOS (2-18)

7.2.1 PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO DA BERGENINA

(1) OBTIDA DAS CASCAS DE *Endopleura uchi* (Huber) Cautrec.

Cascas de *Endopleura uchi* (406,08 g) foram coletadas em Humaitá – AM - Brasil. O material vegetal foi separado, seco em estufa com circulação de ar e moído em moinho de facas para extração em aparelho Soxhlet, utilizando hexano e posteriormente metanol. Foi possível observar a precipitação de sólido no extrato metanólico obtido. O sólido foi filtrado e recristalizado em etanol. Por fim, preparou-se uma coluna cromatográfica (Merck, 70-230 mesh) utilizando diclorometano e metanol (8:2) e obteve-se a bergeninina pura (15 g).

Bergeninina (1):



Rendimento: 3,7% (15g)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 236-238 °C

F.F. (Lit.): 232–240 °C (Hay e Haynes, 1958)

F.M.: C₁₄H₁₆O₉

M.M.: 328,27 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.76 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.4, 9.5 Hz, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 11.7, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 9.8, 7.7, 2.1 Hz, 1H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 3.21 (m, 1H).

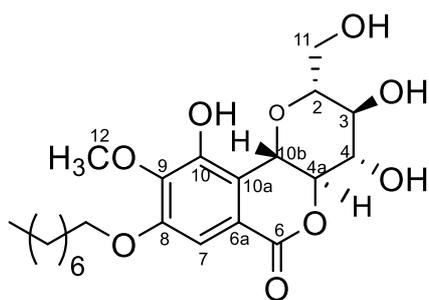
RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.82, 151.39, 148.51, 141.03, 118.51, 116.39, 109.90, 82.20, 80.22, 74.12, 72.54, 71.13, 61.54, 60.27.

IV (cm⁻¹): 3392, 3193, 1700, 1615, 1462, 1333, 1093.

7.2.2 PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO PARA DERIVADOS DE ÉTER MONO E DI-ALQUIL BERGENINA (2-10)

A uma solução de bergenina (1 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,5 mol equivalente) e mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após este tempo, foi adicionado haleto de alquila (cloreto ou brometo) ou cloreto de benzila (1,5 ou 2 mol equivalente), e a mistura reacional foi mantida sob agitação de t.a. a 90 °C por 24-72 horas. Após a conclusão, foi realizada extração utilizando acetato de etila e água. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e aquecimento. Os produtos foram obtidos após purificação em coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 3:7).

8-Octil-bergenina (2):



Rendimento: 31% (136 mg)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 140-142 °C

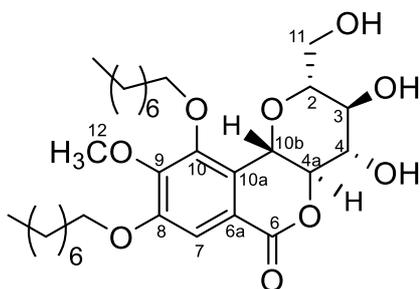
F.M.: C₂₂H₃₂O₉

M.M.: 440,49 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.52 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.02 (m, 3H), 3.85 (dd, *J* = 11.7, 1.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz, 2H), 3.22 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.48 – 1.38 (m, 2H), 1.31 (m, 8H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

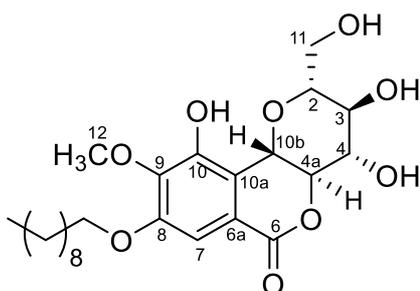
RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.76, 152.92, 148.44, 142.09, 118.53, 118.49, 106.62, 82.25, 80.18, 74.12, 72.43, 71.11, 68.93, 61.51, 60.45, 31.68, 29.11, 29.04, 25.91, 22.54, 14.42.

IV (cm⁻¹): 3351, 2923, 2853, 1701, 1601, 1123.

8,10-Dioctil-bergenina (3):**Rendimento:** 23% (127 mg)**Aspecto físico:** pó branco**F.F.:** 95-97 °C**F.M.:** C₃₀H₄₈O₉**M.M.:** 552,71 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.42 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 5H), 3.98 (ddd, *J* = 14.4, 9.3, 2.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (dd, *J* = 4.5, 2.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.7, 8.7 Hz, 1H), 3.51 (ddd, *J* = 9.8, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 4.2, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 1.89 – 1.71 (m, 5H), 1.57 – 1.47 (m, 4H), 1.41 – 1.30 (m, 16H), 0.93 (m, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 164.60, 153.08, 150.40, 148.70, 126.27, 118.98, 110.22, 81.06, 80.29, 74.49, 74.24, 71.86, 69.93, 68.84, 60.90, 60.24, 31.67, 31.60, 29.95, 29.23, 29.11, 29.05, 29.00, 28.87, 25.82, 25.75, 22.37, 22.34, 13.11, 13.10.

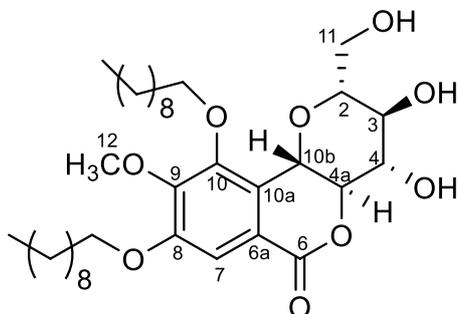
IV (cm⁻¹): 3316, 2922, 2858, 1732, 1329.8-Decil-bergenina (4):**Rendimento:** 71% (332 mg)**Aspecto físico:** pó branco**F.F.:** 184-186 °C**F.M.:** C₂₄H₃₆O₉**M.M.:** 468,54 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.52 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 4H), 3.85 (ddd, *J* = 6.3, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.26 – 3.05 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.43 (dt, *J* = 14.9, 7.5 Hz, 2H), 1.36 – 1.18 (m, 12H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.76, 152.92, 148.43, 142.08, 118.53, 118.49, 106.61, 82.24, 80.18, 74.11, 72.43, 71.11, 68.93, 61.51, 60.44, 31.76, 29.45, 29.39, 29.15, 29.14, 29.04, 25.89, 22.56, 14.42.

IV (cm⁻¹): 3361, 2921, 2850, 1702, 1123.

8,10-Didecil-bergenina (5):



Rendimento: 29% (176 mg)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 91-93 °C

F.M.: C₃₄H₅₆O₉

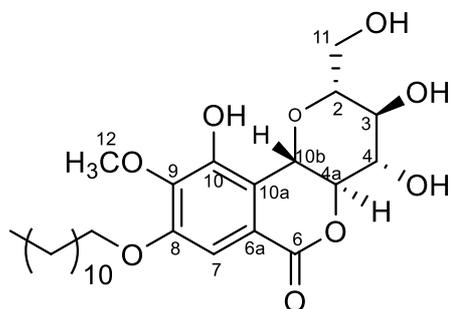
M.M.: 608,81 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.31 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 6.0, 4.8 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.99 – 3.86 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (ddd, *J* = 11.5, 4.5, 1.7 Hz, 1H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.34 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 4H), 1.49 – 1.37 (m, 4H), 1.37 – 1.14 (m, 24H), 0.86 (m, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 164.14, 152.80, 150.92, 148.40, 126.90, 119.57, 110.14, 81.95, 80.63, 74.46, 74.04, 71.66, 70.53, 68.95, 61.26, 61.02, 31.77, 30.09, 29.55, 29.46, 29.44, 29.38, 29.33, 29.19, 29.15, 29.13, 29.01, 25.92, 25.88, 22.57, 22.56, 14.41.

IV (cm⁻¹): 3297, 2919, 2850, 1731, 1132.

8-Dodecil-bergenina (6):



Rendimento: 37% (183 mg)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 190-192 °C

F.M.: C₂₆H₄₀O₉

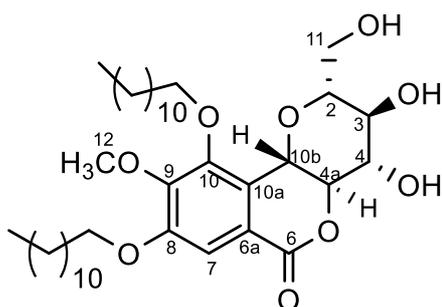
M.M.: 496,60 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.52 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 3H), 3.85 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.48 – 3.43 (m, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 18.2, 9.6, 5.4 Hz, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.24 (s, 16H), 0.88 – 0.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 163.73, 152.93, 148.45, 142.17, 118.53, 106.73, 82.28, 80.21, 74.16, 72.48, 71.16, 69.00, 61.55, 60.45, 31.75, 29.48, 29.46, 29.43, 29.41, 29.15, 29.12, 29.06, 25.89, 22.54, 14.39.

IV (cm^{-1}): 3362, 2920, 2849, 1702, 1122.

8,10-Didodecil-bergenina (7):



Rendimento: 54% (359 mg)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 60-62 °C

F.M.: $\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{O}_9$

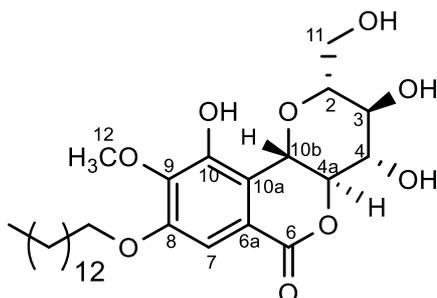
M.M.: 664,92 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7.30 (s, 1H), 5.55 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 12.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.58 (dt, $J = 11.1, 5.2$ Hz, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 1.70 (ddq, $J = 26.0, 13.6, 6.6$ Hz, 4H), 1.41 (dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 4H), 1.24 (s, 32H), 0.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 6H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 164.08, 152.81, 150.92, 148.47, 126.92, 119.57, 110.24, 81.97, 80.66, 74.51, 74.03, 71.73, 70.64, 69.01, 61.35, 60.95, 31.77, 30.08, 29.53, 29.49, 29.42, 29.40, 29.33, 29.17, 29.13, 29.04, 28.91, 25.94, 25.89, 22.55, 14.35.

IV (cm^{-1}): 3323, 2922, 2849, 1731, 1131.

8-Tetradecil-bergenina (8):



Rendimento: 46% (241 mg)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 100-102 °C

F.M.: $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_9$

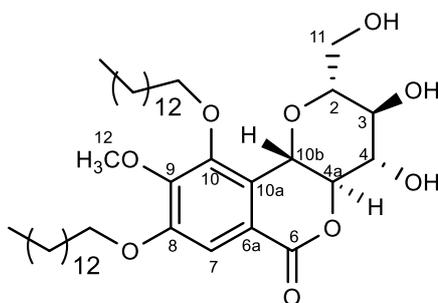
M.M.: 524,65 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.52 (s, 0H), 7.09 (s, 1H), 5.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 3H), 3.85 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.45 (qui, *J* = 7.5, 6.7 Hz, 0H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 20H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.73, 152.93, 148.45, 142.16, 118.51, 106.71, 82.28, 80.21, 74.15, 72.48, 71.16, 68.99, 61.54, 60.44, 31.75, 29.49, 29.46, 29.42, 29.40, 29.15, 29.13, 29.06, 25.89, 22.54, 14.39.

IV (cm⁻¹): 3273, 2916, 2849, 1701, 1111.

8,10-Ditetradecil-bergenina (9):



Rendimento: 39% (281 mg)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 85-87 °C

F.M.: C₄₂H₇₂O₉

M.M.: 721,03 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.31 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.96 (q, *J* = 7.4, 6.8 Hz, 1H), 3.90 (q, *J* = 9.9, 8.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 11.0, 5.2 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 2H), 1.79 – 1.63 (m, 4H), 1.48 – 1.37 (m, 4H), 1.24 (s, 40H), 0.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H).

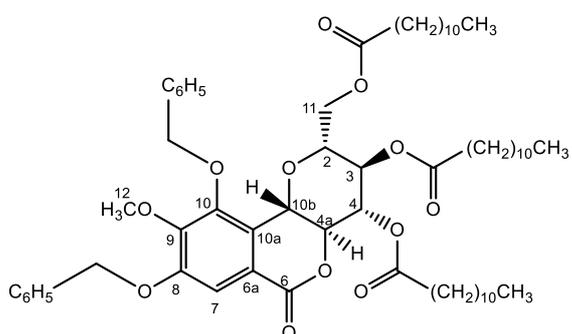
RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 164.12, 152.82, 150.93, 148.47, 126.92, 119.58, 110.27, 81.96, 80.66, 74.51, 74.04, 71.71, 70.64, 69.04, 61.34, 61.02, 31.75, 30.07, 29.48, 29.45, 29.37, 29.35, 29.28, 29.15, 29.08, 29.01, 25.91, 25.86, 22.54, 14.38.

IV (cm⁻¹): 3396, 2917, 2850, 1729, 1129.

125.78, 118.73, 111.79, 77.43, 77.22, 77.18, 76.92, 76.60, 76.01, 72.66, 72.04, 61.16, 35.61, 34.09, 34.04, 33.91, 33.76, 32.54, 31.82, 30.82, 29.38, 29.34, 29.24, 29.10, 29.07, 29.05, 29.03, 26.21, 25.52, 25.48, 25.32, 24.83, 24.72, 24.70, 24.67, 22.61, 14.02.

IV (cm⁻¹): 2918, 2851, 1740, 1158.

8,10-Di-O-benzil-3,4,11-tri-O-dodecanoil-bergenina (13):



Rendimento: 42% (443 mg)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 60-62 °C

F.M.: C₆₄H₉₄O₁₂

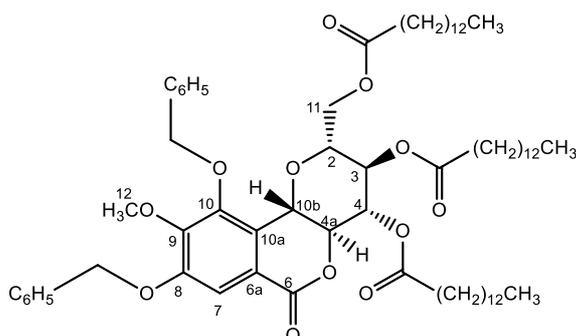
M.M.: 1055,44 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (s, 1H), 7.51 – 7.32 (m, 11H), 5.48 (t, *J* = 9,5Hz, 1H), 5.27 – 5.05 (m, 6H), 4.62 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (ddd, *J* = 10.2, 4.2, 2.2 Hz, 1H), 2.45 – 2.18 (m, 6H), 1.68 – 1.50 (m, 6H), 1.38 – 1.24 (m, 48H), 0.96 – 0.85 (m, 9H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.36, 172.86, 172.32, 163.02, 153.09, 150.39, 149.38, 137.64, 135.88, 128.73, 128.49, 128.35, 128.11, 127.52, 125.76, 118.81, 76.11, 72.81, 71.06, 68.17, 34.12, 33.99, 33.84, 31.95, 29.69, 29.51, 29.39, 29.31, 29.14, 24.74, 22.71, 14.12.

IV (cm⁻¹): 2920, 2852, 1769, 1130.

8,10-Di-O-benzil-3,4,11-tri-O-tetradecanoil-bergenina (14):



Rendimento: 85% (968 mg)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 86-88 °C

F.M.: C₇₀H₁₀₆O₁₂

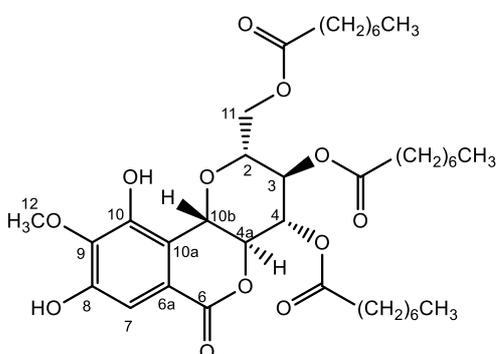
M.M.: 1139,61 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (s, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 11H), 5.48 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.25 – 5.05 (m, 6H), 4.62 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.6, 4.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (ddd, *J* = 9.0, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 2.39 – 2.17 (m, 6H), 1.65 – 1.53 (m, 6H), 1.34 – 1.19 (m, 60H), 0.93 – 0.88 (m, 9H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.36, 172.86, 172.31, 163.02, 153.09, 150.39, 149.38, 137.64, 135.88, 128.73, 128.49, 128.34, 128.11, 127.52, 118.81, 111.77, 76.11, 72.81, 72.04, 71.06, 61.24, 34.12, 33.99, 33.84, 31.93, 29.64, 29.49, 29.30, 29.13, 24.73, 22.70, 14.12.

IV (cm⁻¹): 2917, 2850, 1736, 1112.

3,4,11-Tri-O-octanoil-bergenina (15):



Rendimento: 54% (68 mg)

Aspecto físico: óleo amarelo

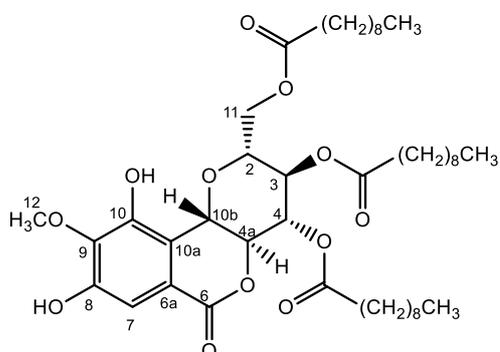
F.M.: C₃₈H₅₈O₁₂

M.M.: 706,87 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 4.07 – 4.01 (m, 4H), 2.43 – 2.25 (m, 6H), 1.70 – 1.54 (m, 6H), 1.37 – 1.18 (m, 24H), 0.87 (t, *J* = 7.3, 4.3, 3.4 Hz, 9H).

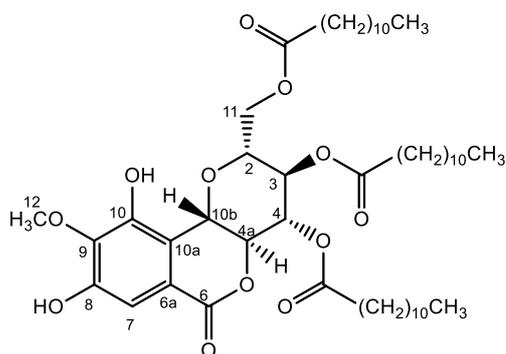
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.41, 172.69, 172.34, 162.19, 150.22, 146.92, 140.06, 118.08, 114.69, 110.21, 77.41, 76.69, 73.99, 71.45, 68.30, 61.94, 60.88, 34.02, 33.97, 33.91, 31.84, 31.61, 31.59, 29.67, 29.39, 29.24, 29.09, 29.03, 28.88, 24.80, 24.71, 24.67, 22.63, 22.57, 22.56, 14.05, 14.00, 13.99.

IV (cm⁻¹): 3298, 2928, 2854, 1745, 1643, 1352, 1165, 1092.

3,4,11-Tri-O-decanoil-bergenina (16):**Rendimento:** 60% (74 mg)**Aspecto físico:** óleo amarelo**F.M.:** C₄₄H₇₀O₁₂**M.M.:** 791,03 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.80 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 12.4, 1.8 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 – 4.02 (m, 1H), 2.40 (qui, *J* = 7.9 Hz, 3H), 2.32 (qui, *J* = 7.9 Hz, 3H), 1.71 – 1.55 (m, 6H), 1.38 – 1.21 (m, 36H), 0.89 (tt, *J* = 6.9, 3.1 Hz, 9H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.37, 172.64, 172.32, 162.12, 150.16, 146.86, 140.00, 118.12, 114.72, 110.14, 77.48, 76.70, 74.05, 71.44, 68.32, 61.95, 60.91, 34.04, 33.99, 33.93, 31.84, 31.82, 29.39, 29.24, 29.10, 29.08, 24.82, 24.73, 24.69, 22.64, 22.62, 14.05.

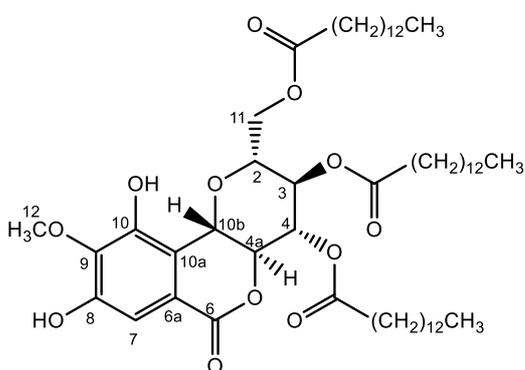
IV (cm⁻¹): 3365, 2924, 2854, 1736, 1360, 1149, 1076.3,4,11-Tri-O-lauroil-bergenina (17):**Rendimento:** 61% (128 mg)**Aspecto físico:** pó branco**F.F.:** 60-62°C**F.M.:** C₅₀H₈₂O₁₂**M.M.:** 875,19 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.79 (s, 1H), 5.54 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 4H), 2.46 – 2.26 (m, 6H), 1.70 – 1.58 (m, 6H), 1.43 – 1.19 (m, 48H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 9H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.40, 172.68, 172.34, 162.16, 150.21, 146.90, 140.04, 118.11, 114.70, 110.22, 77.44, 76.70, 74.02, 71.46, 68.33, 61.96, 60.88, 34.04, 33.98, 33.96, 33.92, 31.90, 31.88, 29.68, 29.60, 29.57, 29.44, 29.41, 29.33, 29.30, 29.25, 29.22, 29.11, 29.08, 29.06, 24.82, 24.73, 24.70, 22.65, 14.05.

IV (cm⁻¹): 3421, 2918, 2850, 1747, 1705, 1358, 1178, 1103.

3,4,11-Tri-O-tetradecanoil-bergenina (18):



Rendimento: 71% (212 mg)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 86-88°C

F.M.: C₅₆H₉₄O₁₂

M.M.: 959,36 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.81 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.54 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 12.5, 2.4 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 2.48 – 2.26 (m, 6H), 1.71 – 1.55 (m, 6H), 1.40 – 1.18 (m, 60H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 9H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.36, 172.63, 172.32, 162.09, 150.13, 146.82, 139.94, 118.14, 114.71, 110.11, 77.49, 76.68, 74.08, 71.41, 68.31, 61.96, 60.94, 34.05, 34.00, 33.94, 31.92, 31.91, 29.69, 29.66, 29.64, 29.46, 29.36, 29.34, 29.27, 29.24, 29.12, 29.10, 24.83, 24.74, 24.70, 22.68, 14.08.

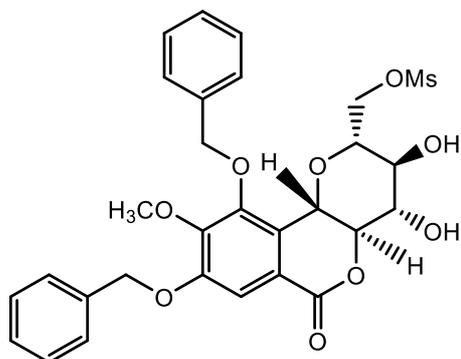
IV (cm⁻¹): 3414, 2918, 2850, 1745, 1354, 1178, 1107.

7.2.4 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA AMINA PRIMÁRIA DE BERGENINA (21)

Inicialmente foi preparado o mesilato primário em C11 a partir da bergenina benzilada **10**. A síntese do mesilato **19** consistiu no tratamento de **10** (1,9 mmol) com cloreto de metanossulfonila (CH₃SO₂Cl) (13,5 mmol) e piridina (Pi) em DCM, inicialmente a 0°C até a temperatura ambiente, por 24 h. Após o término da reação, foi realizada extração líquido-líquido com DCM e água. Os voláteis foram secos com

sulfato de sódio anidro e evaporados sob pressão reduzida. O mesitato **19** foi obtido como um pó branco após purificação em coluna cromatográfica utilizando hexano: acetato de etila (2:8).

8,10-Di-O-benzil-11-O-mesil-bergenina (**19**):



Rendimento: 49% (562mg)

Aspecto físico: pó branco

F.F.: 188-190 °C

F.M.: C₂₉H₃₀O₁₁S

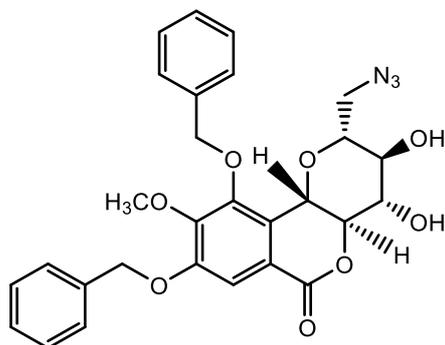
M.M.: 586,61 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.52 – 7.32 (m, 11H), 5.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.03 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.04 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.86, 152.57, 150.29, 148.66, 138.03, 136.99, 128.98, 128.68, 128.48, 128.37, 128.28, 128.08, 126.79, 119.47, 111.48, 80.28, 78.30, 75.54, 74.11, 71.85, 70.84, 69.93, 69.47, 61.23, 37.01.

IV (cm⁻¹): 3443, 2915, 1713, 1336, 1134.

O composto **20** foi obtido após o tratamento de **19** (0,5 mmol) com azida de sódio (NaN₃) (0,5 mmol) em DMF a 80 °C por 24 h. Após o término da reação, um óleo marrom foi obtido. Foi então realizada uma extração líquido-líquido com DCM e água. A fase orgânica foi separada e evaporada sob pressão reduzida. O composto **20** foi obtido com um pó branco após purificação em coluna cromatográfica utilizando hexano: acetato de etila (3:7).

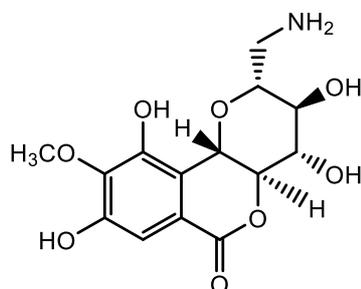
8,10-Di-O-benzil-11-desoxi-11-azido-bergenina (20):**Rendimento:** 58% (147 mg)**Aspecto físico:** pó branco**F.F.:** 58-60 °C**F.M.:** C₂₈H₂₇N₃O₈**M.M.:** 533,54 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.57 (s, 1H), 7.52 – 7.32 (m, 10H), 5.23 – 5.12 (m, 3H), 5.08 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.54 (dt, *J* = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.3, 2.6 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.09, 152.94, 150.43, 149.62, 137.84, 135.98, 128.69, 128.41, 128.29, 127.86, 127.54, 127.36, 126.47, 118.59, 111.76, 79.69, 78.65, 75.49, 74.81, 72.21, 71.14, 70.54, 61.26, 51.02.

IV (cm⁻¹): 3377, 2101, 1652, 1130.

Por fim, o composto de interesse **21** foi obtido através de hidrogenólise e redução do composto **20** (0,27 mmol) realizadas em um reator de alta pressão (4 bar), onde foram utilizados 20 mol % Pd/C em 15 mL de diclorometano/ etanol (1:1) e hidrogênio gasoso por 6h, seguidos de filtração simples e evaporação sob pressão reduzida.

11-Desoxi-11-azido-bergenina (21):**Rendimento:** 75% (68 mg)**Aspecto físico:** pó branco**F.F.:** DEGRADA >220°C**F.M.:** C₁₄H₁₇NO₈**M.M.:** 327,29 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.81 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.78 – 5.69 (m, 2H), 5.08 (dd, *J* = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.32 (dd, *J* = 9.7, 3.9 Hz, 1H), 1.29 – 1.12 (m, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.77, 151.47, 148.44, 141.11, 118.60, 116.06, 110.09, 80.06, 80.01, 73.83, 72.59, 71.78, 60.30, 45.64.

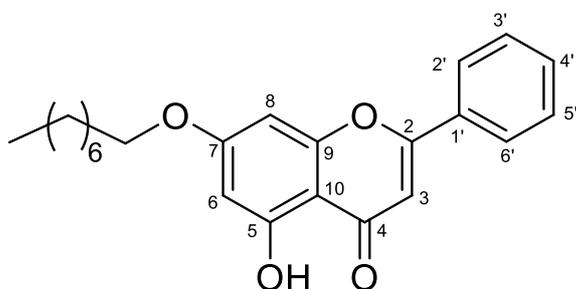
IV (cm⁻¹): 3476, 3378, 3305, 1662, 1098.

7.3 SÍNTESE DE DERIVADOS DE CRISINA

7.3.1 PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO PARA DERIVADOS ÉTER DE CRISINA (25-29)

A uma solução de crisina (1 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,5 mol equivalente) e mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após este tempo, foi adicionado haleto de alquila ou propargila (cloreto ou brometo) (1,5 mol equivalente) e a mistura reacional foi mantida a 80 °C e agitada por 24 h. Após a conclusão, foi realizada a extração utilizando diclorometano (30 mL) e água (30 mL). A fase orgânica foi evaporada e o produto foi obtido após purificação em coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 7:3).

2-Fenil-5-hidroxi-7-(octiloxi) -4H-cromen-4-ona (25):



Rendimento: 34% (124 mg)

Aspecto físico: pó amarelo

F.F.: 95-97 °C

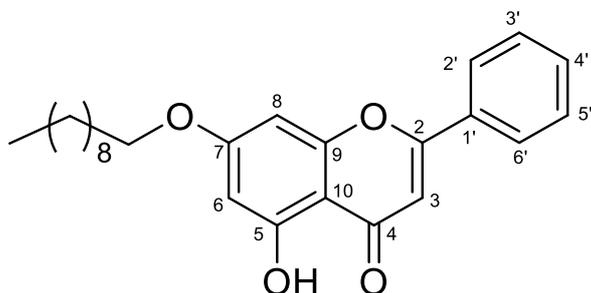
F.M.: C₂₃H₂₆O₄

M.M.: 366,46 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.71 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.83 (qui, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.48 (qui, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.39 – 1.27 (m, 8H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

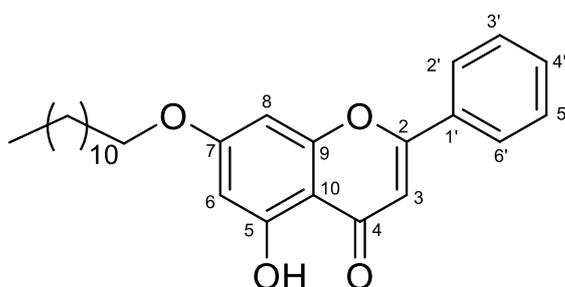
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.47, 165.25, 163.91, 162.12, 157.81, 131.82, 131.80, 131.37, 129.08, 126.31, 126.24, 105.77, 105.57, 98.70, 93.04, 68.73, 31.81, 29.30, 29.23, 28.97, 25.95, 22.67, 14.10.

IV (cm⁻¹): 2920, 2852, 1740, 1657, 1167, 812.

2-Fenil-5-hidroxi-7-(deciloxi) -4H-cromen-4-ona (26):**Rendimento:** 72% (284 mg)**Aspecto físico:** pó amarelo**F.F.:** 87-89 °C**F.M.:** C₂₅H₃₀O₄**M.M.:** 394,51 g.mol⁻¹

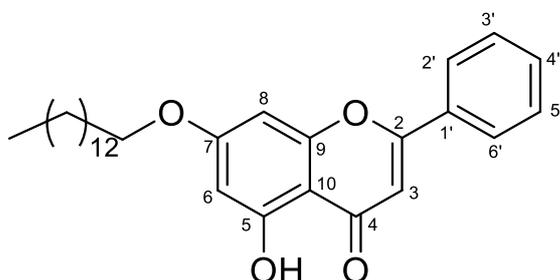
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.71 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.84 (qui, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.48 (qui, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.42 – 1.16 (m, 12H), 0.97 – 0.80 (m, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.49, 165.26, 163.94, 162.14, 157.82, 131.82, 131.80, 131.39, 129.08, 126.33, 126.26, 105.91, 105.80, 98.58, 93.06, 68.74, 31.91, 29.56, 29.33, 28.96, 25.94, 22.69, 14.11.

IV (cm⁻¹): 2920, 2850, 1618, 1171, 823.7-(dodeciloxi)- 2-fenil-5-hidroxi- -4H-cromen-4-ona (27):**Rendimento:** 67% (283 mg)**Aspecto físico:** pó amarelo**F.F.:** 88-90 °C**F.M.:** C₂₇H₃₄O₄**M.M.:** 422,56 g.mol⁻¹

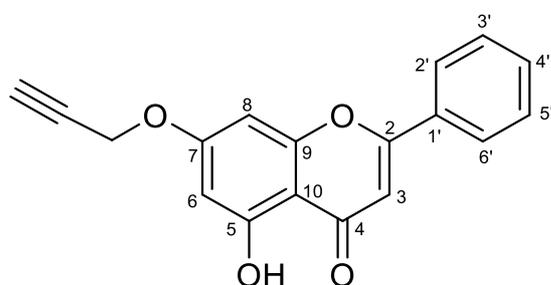
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.72 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 1.83 (qui, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.48 (qui, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.43 – 1.26 (m, 16H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.47, 165.25, 163.91, 162.14, 157.81, 131.82, 131.79, 131.39, 129.10, 126.32, 126.24, 105.91, 105.79, 98.69, 93.18, 68.73, 31.93, 29.63, 29.60, 29.36, 28.97, 28.90, 28.62, 28.52, 25.95, 22.71, 14.11.

2-fenil-5-hidroxi-7-(tetradeciloxi)-4H-chromen-4-one (28):**Rendimento:** 37% (167 mg)**Aspecto físico:** pó amarelo**F.F.:** 83-85 °C**F.M.:** C₂₉H₃₈O₄**M.M.:** 450,62 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.72 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.83 (qui, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.48 (qui, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.46, 165.25, 163.89, 162.15, 157.81, 131.81, 131.78, 131.39, 129.10, 126.31, 126.24, 105.91, 105.79, 98.56, 93.04, 68.73, 31.94, 29.71, 29.68, 29.61, 29.57, 29.38, 29.34, 29.04, 28.97, 28.90, 25.95, 22.71, 14.15.

2-fenil-5-Hidroxi-7-(prop-2a-iniloxi)- 4H-cromen-4-ona (29)**Rendimento:** 81% (191 mg)**Aspecto físico:** pó amarelo**F.M.:** C₁₈H₁₂O₄**M.M.:** 292,29 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.76 (s, 1H), 7.91 (dt, *J* = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 6H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

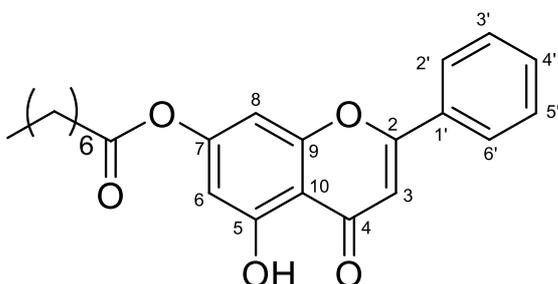
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.53, 164.18, 163.39, 162.26, 157.68, 131.90, 131.29, 129.11, 126.45, 126.35, 106.24, 105.98, 98.97, 93.59, 77.42, 76.54, 56.21.

7.3.2 PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO PARA DERIVADOS ÉSTERES DE CRISINA (30-33)

À solução de crisina (1 mmol) em diclorometano (15 mL) foram adicionados 2 mol equivalente de DCC, DMAP catalítico e 2 mol equivalentes do ácido graxo de

interesse a 0 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. As reações foram acompanhadas por CCD. Após o término da reação foi realizada extração utilizando diclorometano (20 mL) e água (20 mL). A fase orgânica foi separada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Por fim, foi feita separação por cromatografia em coluna de sílica (hexano/ acetato de etila 7:3) e obtidos os produtos.

2-Fenil-5-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-7-il octanoato (30):



Rendimento: 74% (282 mg)

Aspecto físico: pó amarelo

F.F.: 122-124 °C

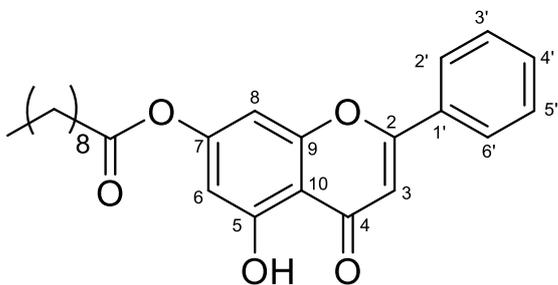
F.M.: C₂₃H₂₄O₅

M.M.: 380,44 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.74 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.79 (qui, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 6H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.88, 171.33, 164.68, 161.89, 156.77, 156.14, 132.19, 132.15, 130.99, 129.15, 126.45, 126.36, 108.86, 106.06, 105.42, 101.01, 34.44, 31.65, 29.03, 28.92, 24.84, 22.62, 14.11.

2-Fenil-5-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-7-il decanoato (31):



Rendimento: 81% (331 mg)

Aspecto físico: pó amarelo

F.F.: 125-127 °C

F.M.: C₂₅H₂₈O₅

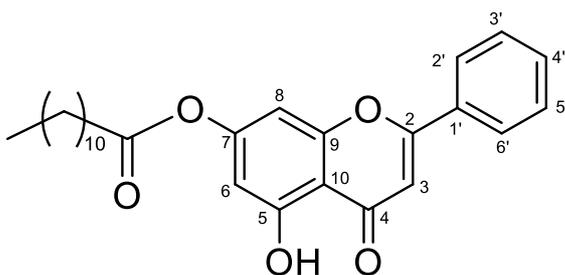
M.M.: 408,49 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.74 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.79 (qui, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 2H), 1.42 – 1.25 (m, 10H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.89, 171.32, 164.68, 161.89, 156.77, 156.15, 132.15, 130.98, 129.16, 126.44, 126.36, 108.86, 106.05, 105.42, 101.00, 77.31, 77.06, 76.80, 34.45, 31.87, 29.27, 29.07, 24.84, 24.75, 22.70, 14.11.

IV (cm⁻¹): 2918, 2850, 1765, 1616, 1128, 819.

2-Fenil-5-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-7-il dodecanoato (32):



Rendimento: 83% (362 mg)

Aspecto físico: pó amarelo

F.F.: 130-132 °C

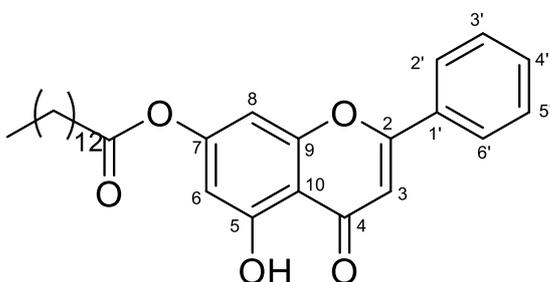
F.M.: C₂₇H₃₂O₅

M.M.: 436,55 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.73 (s, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.79 (qui, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 14H), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.86, 171.32, 164.66, 161.89, 156.76, 156.13, 132.15, 130.98, 129.16, 129.14, 126.44, 126.35, 108.85, 106.04, 105.41, 100.99, 34.44, 31.93, 29.62, 29.47, 29.35, 29.26, 29.07, 24.84, 22.71, 14.12.

2-Fenil-5-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-7-il tetradecanoato (33):



Rendimento: 90% (418 mg)

Aspecto físico: pó amarelo

F.F.: 116-118 °C

F.M.: C₂₉H₃₆O₅

M.M.: 464,60 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.73 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.82 – 1.76 (m, 2H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 1.39 – 1.26 (m, 18H), 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.90, 171.33, 164.70, 161.88, 156.77, 156.15, 132.19, 132.16, 130.99, 129.20, 129.17, 126.46, 126.37, 108.86, 106.06, 105.43,

101.01, 34.44, 31.94, 29.70, 29.66, 29.62, 29.46, 29.37, 29.26, 29.07, 24.84, 22.71, 14.12

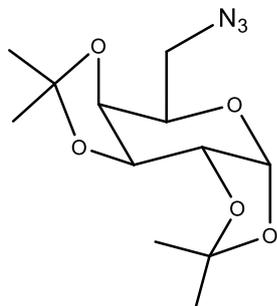
7.3.3 PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO DAS AZIDAS DE CARBOIDRATOS PROTEGIDOS GALACTOSE, FRUTOSE E RIBOSE (34-36)

Para a D-galactose e D-frutose, a um balão de fundo redondo foram adicionados 12 g de cloreto de zinco anidro em 200 mL de acetona. À essa solução, foram adicionados 9 g de carboidrato seguida de adição lenta de 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi mantida sob agitação e temperatura ambiente por 24 horas. Após o término da reação, que foi acompanhada por CCD, foi adicionada solução saturada de carbonato de sódio (10 mL) até a neutralização. A mistura foi filtrada e a água mãe foi concentrada sob pressão reduzida. Após evaporação realizou-se extração líquido-líquido com diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o produto obtido após CCS utilizando como eluente hexano e acetato de etila em gradiente de eluição. Para a D-ribose, o procedimento seguiu as mesmas condições, porém ocorrendo a adição de metanol (75 mL) após a adição do carboidrato.

De posse dos carboidratos protegidos, seguiu-se a iodação utilizando 11 mmol do isopropilideno de interesse, 75 mL de tolueno, 16,4 mmol de trifenilfosfina, 16,4 mmol de imidazol e 16,4 mmol de iodo molecular. A reação foi mantida a 80 °C, sob agitação, por 24 horas e foi acompanhada por CCD. Após o tempo reacional, foi adicionada solução saturada bissulfito de sódio. Foi então realizada a extração com diclorometano e água (2 x 100 mL cada). A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o produto obtido após CCS utilizando como eluente hexano e acetato de etila em gradiente de eluição. Os iodetos foram diretamente empregados na próxima etapa.

Por fim, para obtenção das azidas, foi adicionado 2 mmol do respectivo iodeto de carboidrato protegido e 3 mmol de azida de sódio a 15 mL de DMSO. A reação foi mantida sob agitação e aquecimento de 80°C por 72-96 horas. Após o término da reação, observada por CCD, foi realizada extração líquido-líquido com diclorometano e água (20 mL cada). A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. As azidas de galactose, frutose e ribose protegidas foram obtidas em rendimentos de 70% e 53%, respectivamente.

(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-5-(azidometil)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pirano (34)



Rendimento: 70 %

Aspecto físico: óleo amarelo

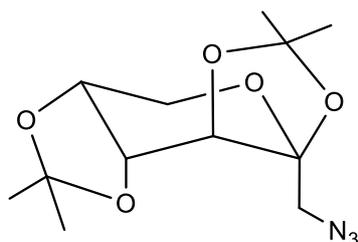
F.M.: C₁₂H₁₉N₃O₅

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, 70.90, 70.49, 67.10, 50.77, 26.12, 26.03, 24.97, 24.52.

(3aS,5aR,8aR,8bS)-3a-(azidometil)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pirano (35)



Rendimento: 60 %

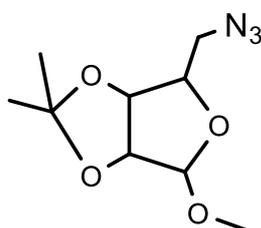
Aspecto físico: óleo amarelo

F.M.: C₁₂H₁₉N₃O₅

M.M.: 285,30 g/mol

A formação deste produto foi observada por CCD através do consumo do substrato e comparado com padrão disponível em nosso grupo de pesquisa.

4-(azidometil)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxole (36)



Rendimento: 53 %

Aspecto físico: óleo amarelo

F.M.: C₉H₁₅N₃O₄

M.M.: 229,24 g/mol

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.02 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.31 (dd, $J = 8.5$, 6.7 Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 12.5$, 7.7 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 12.5$, 6.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

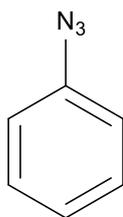
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 112.70, 109.83, 85.40, 85.14, 82.06, 55.23, 53.77, 26.40, 24.92.

7.3.4 PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DAS AZIDAS AROMÁTICAS (40-44)

A um balão de 125 mL foi adicionada a anilina de interesse (10 mmol) e manteve-se esse balão em banho de gelo e sob agitação. Em seguida foram adicionados lentamente ao sistema 5 mL de solução HCl 6M, sempre acompanhando a temperatura, para que se mantivesse entre 0 – 5 °C. Após a adição da solução ácida, foi adicionada uma solução de nitrito de sódio (10 mmol) preparada em 10 mL de água destilada. A adição desta solução ao sistema deu-se lentamente e, após isto, foi adicionada lentamente uma solução de azida de sódio (20 mmol) preparada em 10 mL de água destilada gelada. Ao fim da adição desta solução de azida de sódio, o balão foi retirado do banho de gelo e deixado sob agitação por uma hora. Após este tempo, foi feito o acompanhamento da reação por CCD e verificada se houve o total consumo do material de partida. Ao verificar o total consumo do reagente, foram adicionados 15 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e, em seguida, realizada a extração com 3 porções de 20 mL de diclorometano. A fase orgânica foi separada e evaporada sob pressão reduzida atentando-se à temperatura do banho para que se mantivesse a no máximo 40 °C.

As azidas preparadas foram obtidas em rendimentos quantitativos e foram armazenadas em geladeira para a utilização na preparação dos compostos **45** a **49**.

Azido-benzeno (40)

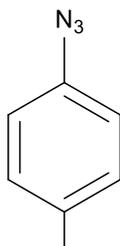
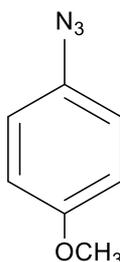
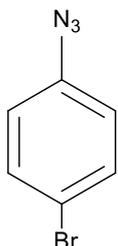
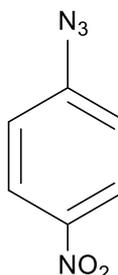


Rendimento: 98%

Aspecto físico: óleo marrom

F.M.: $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3$

M.M.: 119,13 g/mol

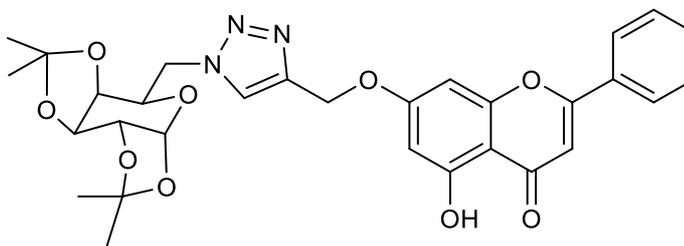
1-Azido-4-metil-benzeno (41)**Rendimento:** 98%**Aspecto físico:** óleo marrom**F.M.:** C₇H₇N₃**M.M.:** 133,15 g/mol1-Azido-4-metoxi-benzeno (42)**Rendimento:** 97%**Aspecto físico:** óleo marrom**F.M.:** C₇H₇N₃O**M.M.:** 149,15 g/mol1-Azido-4-bromo-benzeno (43)**Rendimento:** 98%**Aspecto físico:** óleo marrom**F.M.:** C₆H₄N₃Br**M.M.:** 198,02 g/mol1-Azido-4-nitro-benzeno (44)**Rendimento:** 98%**Aspecto físico:** sólido amarelo**F.M.:** C₆H₄N₄O**M.M.:** 164,12 g/mol

7.3.5 PROCEDIMENTO GERAL E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS DE CRISINA (37-39; 45-48)

Em um balão de 25 mL, foram colocados 0,5 mmol de crisina propargilada, 5 mL de DMSO e 1,5 mol equivalente da azida orgânica de interesse. Em seguida foram adicionados 10 mol % de sulfato de cobre pentahidratado dissolvido em algumas

gotas de água e, em seguida 20 mol % de ascorbato de sódio também dissolvido em gotas de água. A reação foi deixada sob agitação e a temperatura ambiente entre 1-24 horas. Não foi possível selecionar um método para a purificação dos produtos. Os rendimentos obtidos estão entre 5-10%.

2-Fenil-5-hidroxi-7-((1-(((5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahydro-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)-4*H*-cromen-4-ona (37)



Rendimento: 10% (29 mg)

Aspecto físico: sólido verde

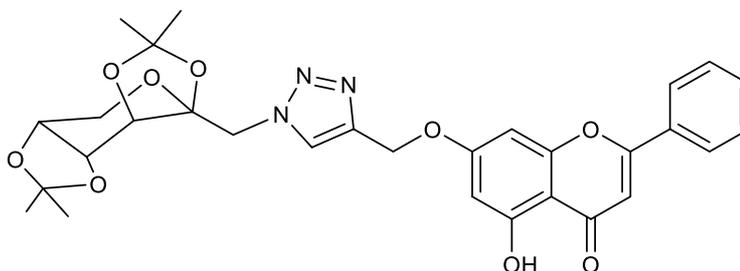
F.M.: C₃₀H₃₁N₃O₉

M.M.: 577,59 g/mol

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.71 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.67 (dd, *J* = 13.6, 4.2 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J* = 14.2, 8.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.48, 164.14, 164.09, 162.11, 157.77, 142.67, 131.88, 131.22, 129.09, 126.37, 126.29, 124.38, 124.28, 109.94, 109.10, 106.02, 105.94, 105.82, 99.23, 96.29, 93.37, 71.10, 70.74, 70.25, 67.13, 62.39, 50.70, 25.92, 24.90, 24.81, 24.34.

2-Fenil-5-hidroxi-7-((1-(((3a*S*,5a*R*,8a*R*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3a*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-3a-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-4*H*-cromen-4-ona (38)



Rendimento: 5% (14,5 mg)

Aspecto físico: sólido verde

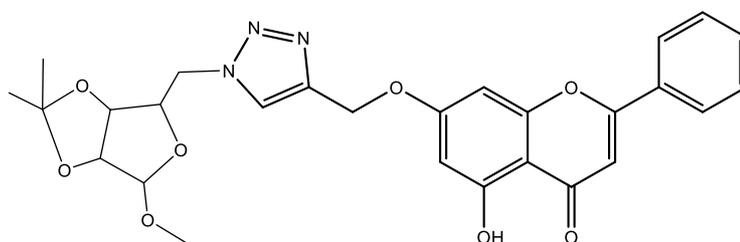
F.M.: C₃₀H₃₁N₃O₉

M.M.: 577,59 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.67 (s, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 3H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 6.70 – 6.60 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 13.0, 2.1 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.43, 164.09, 164.07, 162.09, 157.72, 142.75, 131.89, 131.16, 129.07, 126.30, 126.02, 109.55, 109.30, 105.97, 105.82, 100.70, 99.09, 93.24, 70.72, 70.53, 70.05, 62.27, 61.88, 55.15, 26.36, 26.00, 24.21, 23.97.

5-Hidroxi-7-((1-((6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*]1,3)dioxol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2-fenil-4*H*-cromen-4-ona (39)



Rendimento: 6% (15,7 mg)

Aspecto físico: sólido verde

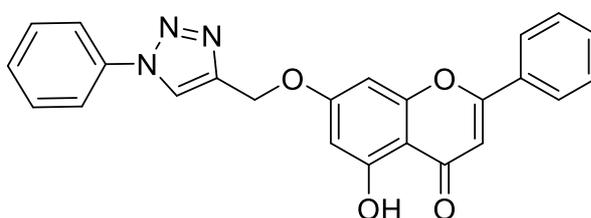
F.M.: C₂₇H₂₇N₃O₈

M.M.: 521,53 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.74 (s, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.66 – 4.58 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 12.3, 6.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.50, 164.17, 164.09, 162.24, 157.83, 143.32, 131.89, 131.32, 129.11, 126.36, 123.28, 113.06, 110.19, 106.14, 105.97, 99.11, 93.31, 85.18, 85.00, 81.83, 62.44, 55.65, 53.35, 26.40, 24.95.

2-Fenil-5-hidroxi-7-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-4*H*-cromen-4-ona (45)



Rendimento: 6% (12,3 mg)

Aspecto físico: sólido amarelado

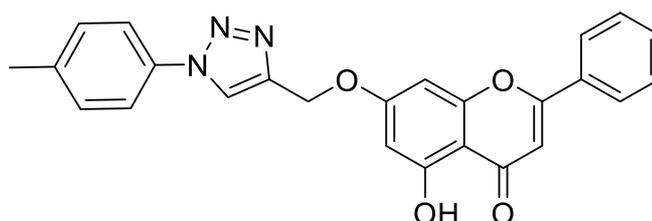
F.M.: C₂₄H₁₇N₃O₄

M.M.: 411,42 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.76 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.61 – 7.45 (m, 6H), 6.71 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.41 (s, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 182.51, 164.21, 164.04, 162.30, 157.87, 143.88, 136.93, 131.89, 131.29, 129.83, 129.11, 129.04, 126.37, 121.13, 120.68, 106.21, 106.00, 99.14, 93.32.

2-Fenil-5-hidroxi-7-((1-(*p*-toluol)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-4*H*-cromen-4-ona (46)



Rendimento: 5% (10,6 mg)

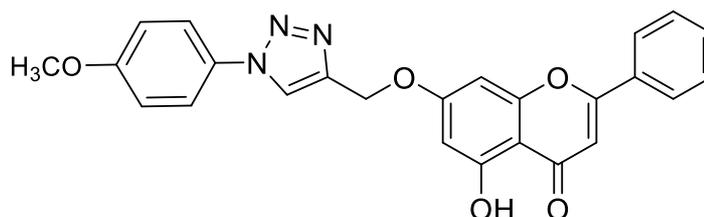
Aspecto físico: sólido amarelado

F.M.: C₂₅H₁₉N₃O₄

M.M.: 425,44 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

5-hidroxi-7-((1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2-fenil-4*H*-cromen-4-ona
(47)



Rendimento: 5% (11 mg)

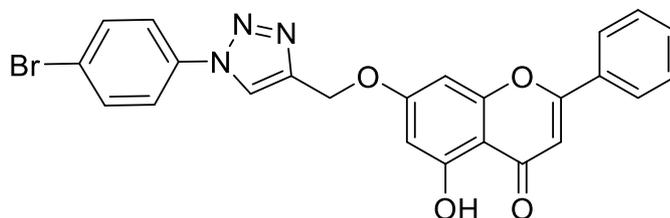
Aspecto físico: sólido amarelado

F.M.: C₂₅H₁₉N₃O₅

M.M.: 441,44 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

7-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5-hidroxi-2-fenil-4*H*-cromen-4-ona
(48)



Rendimento: 5% (12,3 mg)

Aspecto físico: sólido verde

F.M.: C₂₄H₁₆N₃O₄Br

M.M.: 490,31 g.mol⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.56 (q, *J* = 8.1, 6.6 Hz, 3H), 7.30 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H).

7.4 AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE CITOTÓXICA

Realizada em colaboração com a Profa. Dra. Heveline Silva e a aluna de pós-graduação Patrícia Salvador Tessaro, no SIBLab - Laboratório de Síntese e Interações Bioinorgânicas, na Universidade Federal de Belo Horizonte.

Para determinação da viabilidade celular foram utilizadas as linhagens: B16-F10, melanoma murinho metastático; 4T1, células de carcinoma mamário murino; BHK-21, fibroblastos de rim de hamster recém-nascidos. As células foram distribuídas em meio de cultura RPMI 1640, suplementado com sorofetal bovino (FBS) 10% v/v, sendo $1,0 \times 10^3$ células/poço/100 µL para as células B16-F10 e 4T1 e $0,8 \times 10^3$ células/poço/100 µL para a célula BHK-21, em placas com 96 poços que foram devidamente incubadas a 37 °C em atmosfera úmeda a 5% de CO₂ por 24 horas para total aderência. Nos poços da placa contendo as células já aderidas, foram distribuídos 100 µL de concentrações decrescentes (100, 50, 10, 5 e 1 µM) da substância a ser testada, em quadruplicatas. As soluções estoque dos compostos foram preparadas em DMSO e diluídas em meio de cultura com no máximo 1%v/v de DMSO. Para controle negativo foi utilizado 100 µL de meio de cultura suplementado com 10% de FBS. Após a exposição aos compostos de investigação por 72 horas, as células foram incubadas com MTT (5 µg/10 µL/poço) durante 4 horas. A seguir, todo o líquido sobrenadante foi removido por aspiração e foram adicionados 100 µL de DMSO/poço, sendo a viabilidade celular (proporcional à concentração dos sais de formazan – produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis) determinada pela medida de absorbância a 570 nm em espectrofotômetro de microplacas (Mosmann, 1983). Os dados obtidos através dos ensaios citotóxicos foram normalizados considerando-se a viabilidade celular do controle negativo como 100% utilizando o software GraphPad Prism 8.0.

7.5 CÁLCULOS DFT DO MECANISMO DE ALQUILAÇÃO E pKa DA BERGENINA

As otimizações de geometria (estado mínimo e de transição) foram feitas com o funcional X3LYP com descrições aprimoradas de interações não ligadas e propriedades termodinâmicas de sistemas moleculares e o conjunto de base ma-def2-SVP. Essas otimizações foram seguidas por cálculos de frequência harmônica e energia de ponto único usando o funcional ω B97M-V confiável e o conjunto de base ma-def2-TZVPP estendido. O efeito do solvente (DMF, dimetilformamida) foi incluído pelo método CPCM e pelas densidades X3LYP. As cavidades de soluto usadas nos cálculos do CPCM foram definidas pela superfície SES com raios atômicos escalonados em 1,35. Essas cavidades atômicas são adequadas para reações íon-molécula em solventes apróticos polares e superam o modelo SMD conforme relatado na literatura. O pKa dos grupos fenólicos do BER foi calculado pelo esquema de troca de prótons usando o 4-cloro-fenol como espécie âncora. O pKa desta espécie na solução DMF é 16,8 conforme compilado por Cox.

7.6 ANCORAGEM MOLECULAR – COLEÇÃO DE LIGANTES

As estruturas para os compostos presentes neste trabalho foram construídas e otimizadas como um ponto mínimo na superfície de energia potencial (PES) em fase gasosa no nível semi-empírico do Modelo Austin 1 (AM1) empregando o programa GAUSSIAN 03. Para os receptores, cinco possíveis alvos para os derivados de BER foram selecionados, e a estrutura cristalina de todos foi baixada do Protein Data Bank (PDB: 2RKU, 1SA0, 2J3N, 4LVT e 1RE1). As simulações de *docking* foram realizadas usando o software Autodock 4.2.6. Os receptores foram totalmente protonados, e o espaço de *docking* foi definido em cada sítio ativo como uma caixa cúbica com aresta de 60 Å. Para Plk-1 (PDB:2RKU) o sítio foi localizado no centro do sítio ativo (x, y, z: -46,751, 19,995, 11,026); para a Tubulina (PDB:1SA0, cadeia A) foi definido o mesmo centro proposto por Pavan Kumar e colaboradores (x, y, z: 126,808, 93,785, 13,163); para o TrxR (PDB: 2J3N, cadeia C e D) o sítio foi centrado em S da Cys498 (x, y, z: -22,444, 30,700, 30,894); para a Ciclina B (PDB: 4LVT, cadeia A) o sítio foi localizado no sítio ativo (x, y, z: 7,056, -4,434, -3,513); e para a Caspase-3 (PDB: 1RE1) o sítio foi localizado no sítio ativo (x, y, z: 37,305, 92,553, 15,343). Os parâmetros de encaixe foram mantidos em seus valores padrão, e as 10 melhores poses foram selecionadas para cada local de acordo com a energia de ligação ligante-receptor.

8 CONCLUSÃO

A estratégia de modificação estrutural dos compostos polifenólicos bergenina e crisina e sua avaliação citotóxica pôde ser realizada no presente trabalho.

Considerando primeiramente a bergenina como substrato, os derivados éteres lipofílicos (**2** a **10**) puderam ser sintetizados com rendimentos entre 23 e 99%. Foram preparados éteres mono e dialquilados, de forma que os mono alquilados com cadeias C8, C10, C12 e C14, compostos **3**, **5**, **7** e **9**, puderam ser relatados pela primeira vez e são considerados inéditos.

Os ésteres de bergenina **15** a **18** puderam ser preparados com rendimentos que variaram de 54 a 71% após as hidrogenólises realizadas dos compostos **11** a **14**, observando que a formação desses compostos apresentou melhores rendimentos com o aumento das cadeias *O*-acil adicionadas. Esses compostos até o presente momento não foram relatados na literatura.

O composto **21** obtido da modificação do C11 da unidade glicosídica (11-Desoxi-11-amino-bergenina) foi obtido com 75% de rendimento a partir das etapas de benzilação, azidação, hidrogenólise e redução. Este produto com a modificação almejada desde o plano de síntese não foi descrito até o momento na literatura.

Nas tentativas de aminólise, onde não foram formadas as benzamidas de interesse, fica a análise dos dados obtidos para futuros estudos que envolvam outros catalisadores, líquidos iônicos ou mesmo um melhor método de separação/purificação.

Com uma grande quantidade de compostos não relatados previamente na literatura, a verificação da atividade biológica era inevitável e sempre foi o objetivo deste trabalho. A escolha por ensaios de atividade citotóxica se deu pelo grande interesse científico na descoberta de novos agentes antitumorais e pela colaboração do grupo de pesquisa com a Profa. Dra. Heveline Silva. Os compostos **3** e **5**, éteres dialquilados com cadeias C8 e C10, foram os compostos mais ativos contra células 4T1 (adenocarcinoma mamário murino), B16F10 (melanoma metastático murino) e BHK21 (células renais de hamster, não tumorais). Entretanto, além do composto **3**, que não apresentou boa seletividade, verificou-se os compostos ésteres protegidos **13** e **14** como seletivos para o melanoma, com valores menores de IC50 e com excelentes índices de seletividade.

Vale ressaltar que nenhum estudo sobre a citotoxicidade de derivados de bergenina em células B16F10, 4T1 e BHK21 foi relatado previamente na literatura. Novos ensaios também serão realizados.

Os resultados do *docking molecular* mostraram que a maioria dos alvos descritos experimentaram efeitos estéricos desestabilizadores devido às longas cadeias alquílicas. Portanto, mais estudos são necessários para descobrir enzimas alvo promissoras. Sendo assim, foi possível avaliar a relação estrutura-atividade entre os compostos de bergenina sintetizados e a influência da lipofilicidade sobre alguns alvos possíveis e citotoxicidade em células tumorais.

Ao tratarmos da crisina como substrato, foi possível preparar os éteres de interesse com rendimentos entre 34 e 81%, sendo o melhor rendimento para o composto **27** propargilado. Quanto aos ésteres (**30 a 33**), os rendimentos ficaram entre 74 e 85%, onde os rendimentos foram maiores à medida em que havia o aumento da cadeia acila lateral.

Quanto aos derivados 1,2,3-triazólicos (**37 a 39; 45 a 48**), não foi obtido êxito em suas preparações/ purificações. Muitas tentativas foram realizadas sem sucesso, o que pode ser melhor trabalhado no futuro de modo que esses compostos de notável interesse possam ser preparados, isolados e caracterizados, sendo fontes de novos estudos e avaliação biológica.

Ao se tratar da avaliação biológica dos compostos de crisina almejados neste trabalho, as citotoxicidades ficaram muito distantes do esperado, visto que a crisina é representante dos flavonoides e estes são conhecidos por suas atividades biológicas. Sendo assim, outras atividades biológicas podem ser investigadas para os derivados preparados.

Os resultados expostos neste trabalho foram divulgados em dois artigos publicados e podem constituir material para estudos futuros.

REFERÊNCIAS

- AFANASYEV, O. I. *et al.* Reductive amination in the synthesis of pharmaceuticals. **Chemical reviews**, v. 119, n. 23, p. 11857–11911, 2019.
- AGOURAM, N.; EL HADRAMI, E. M.; BENTAMA, A. 1,2,3-triazoles as biomimetics in peptide science. **Molecules**, v. 26, n. 10, p. 2937, 2021.
- AKIYAMA, T.; MORI, K. Stronger Brønsted acids: Recent progress. **Chemical reviews**, v. 115, n. 17, p. 9277–9306, 2015.
- AL-OU DAT, B. A. *et al.* Design, synthesis, and biologic evaluation of novel chrysin derivatives as cytotoxic agents and caspase-3/7 activators. **Drug design, development and therapy**, v. 13, p. 423–433, 2019.
- ARNÉR, E. S. J.; HOLMGREN, A. The thioredoxin system in cancer. **Seminars in cancer biology**, v. 16, n. 6, p. 420–426, 2006.
- BADSHAH, S. L. *et al.* Antiviral activities of flavonoids. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 140, p. 111596, 2021.
- BAGCHI, D.; LAU, F. C.; GHOSH, D. K. (EDS.). **Biotechnology in functional foods and nutraceuticals**. CRC Press, 2010.
- BAHAR, M. *et al.* Plant-derived natural products in drug discovery and development: An overview. In: **Selected Topics in the Chemistry of Natural Products**. World Scientific, 2007. p. 11–48.
- BAHSIS, L. *et al.* Clicking azides and alkynes with poly (pyrazolyl)borate-copper(I) catalysts: An experimental and computational study. **Catalysts**, v. 9, n. 8, p. 687, 2019.
- BAJRACHARYA, G. B. Diversity, pharmacology and synthesis of bergenin and its derivatives: potential materials for therapeutic usages. **Fitoterapia**, v. 101, p. 133–152, 2015.
- BLASS B.E. **Basic principles of drug discovery and development**. Philadelphia: Academic Press, 2015.
- BARAI, P. *et al.* Neuroprotective effects of bergenin in Alzheimer's disease: Investigation through molecular docking, in vitro and in vivo studies. **Behavioural brain research**, v. 356, p. 18–40, 2019.
- BARREIRO E. J.; FRAGA C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 2ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- BERTELLI, A. *et al.* Polyphenols: From theory to practice. **Foods**, v. 10, n. 11, p. 2595, 2021.

BOZOROV, K.; ZHAO, J.; AISA, H. A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 27, n. 16, p. 3511–3531, 2019.

BRÄSE, S. *et al.* Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds. **Angewandte Chemie**, v. 44, n. 33, p. 5188–5240, 2005.

CARBONNELLE, D. *et al.* A new carboxamide compound exerts immuno-suppressive activity by inhibiting dendritic cell maturation. **European journal of immunology**, v. 35, n. 2, p. 546–556, 2005.

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: Genistein derivatives regulate J774A.1. **Chemical biology & drug design**, v. 79, n. 3, p. 347–352, 2012.

CATANEO, A. H. D. *et al.* The citrus flavonoid naringenin impairs the in vitro infection of human cells by Zika virus. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 16348, 2019.

CAULINAUD, P.; GELAS, J. Synthesis of Isopropylidene, Benzylidene, and Related Acetals. *In*: HANESSIAN, S. **Preparative Carbohydrate Chemistry**. 1^a edição. CRC Press, 1997. p.3-34.

CHEN, L.J.; KUO, C.J.; LIANG, C.F. Synthesis of aryl amides from acyl-Bunte salts and aryl azides. **The Journal of organic chemistry**, v. 88, n. 15, p. 10501–10507, 2023.

CLAYDEN, J. *et al.* **Organic Chemistry**. New York. Oxford University Press Inc., 2001.

DA SILVA, S. L. *et al.* Antimicrobial activity of bergenin from *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec. **Acta amazonica**, v. 39, n. 1, p. 187–191, 2009.

DA SILVA, F. *et al.* Biological properties of 1H-1,2,3- and 2H-1,2,3-triazoles. *In*: **Topics in Heterocyclic Chemistry**. Springer International Publishing, 2014. p. 117–165.

DAI, C. *et al.* The natural product curcumin as an antibacterial agent: Current achievements and problems. **Antioxidants**, v. 11, n. 3, p. 459, 2022.

DANGLES, O.; DUFOUR, C. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry, and Applications *In*: ANDERSEN, O. M.; MARKHAM, K. R. **Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications**. Boca Raton. CRC Press, 2006.

DE ABREU, H. A. *et al.* Antioxidant activity of (+)-bergenin: a phytoconstituent isolated from the bark of *Sacoglottis uchi* Huber (Humireaceae). **Organic & biomolecular chemistry**, v. 6, n. 15, p. 2713–2718, 2008.

DE ALMEIDA, M. V. *et al.* Synthesis of platinum complexes from sugar derivatives. **Journal of carbohydrate chemistry**, v. 19, n. 3, p. 323–329, 2000.

DE OLIVEIRA, G. A. L. *et al.* Bergenin from *Peltophorum dubium*: Isolation, characterization, and antioxidant activities in non-biological systems and erythrocytes. **Medicinal chemistry**, v. 13, n. 6, p. 592–603, 2017.

DHYANI, P. *et al.* Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine. **Cancer cell international**, v. 22, n. 1, p. 206, 2022.

DINKOVA-KOSTOVA, A. T. *et al.* Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 18, p. 11908–11913, 2002.

EL MALAH, T. *et al.* Copper(I)-catalysed azide–alkyne cycloaddition and antiproliferative activity of mono- and bis-1,2,3-triazole derivatives. **New journal of chemistry**, v. 44, n. 42, p. 18256–18263, 2020.

FERREIRA, S. B. *et al.* Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates as alpha-glucosidases inhibitors. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 6, p. 2364–2375, 2010.

GAN, Y. *et al.* Targeting Mcl-1 degradation by bergenin inhibits tumorigenesis of colorectal cancer cells. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 2, p. 241, 2023.

GAO, X.-J. *et al.* Bergenin plays an anti-inflammatory role via the modulation of MAPK and NF- κ B signaling pathways in a mouse model of LPS-induced mastitis. **Inflammation**, v. 38, n. 3, p. 1142–1150, 2015.

GODLEWSKA-ŻYŁKIEWICZ, B. *et al.* Biologically active compounds of plants: Structure-related antioxidant, microbiological and cytotoxic activity of selected carboxylic acids. **Materials**, v. 13, n. 19, p. 4454, 2020.

GUARDIOLA, S. *et al.* Targeted covalent inhibition of prolyl oligopeptidase (POP): Discovery of sulfonylfluoride peptidomimetics. **Cell chemical biology**, v. 25, n. 8, p. 1031–1037, 2018.

HANESSIAN, S. (ED.). **Preparative carbohydrate chemistry**. CRC Press, 1997.

HAY, J. E.; HAYNES, L. J. Bergenin, a C-glycopyranosyl derivative of 4-O-methylgallic acid. **Journal of the Chemical Society**, p. 2231, 1958.

HE, S. *et al.* Formulation and evaluation of novel coated floating tablets of bergenin and cetirizine dihydrochloride for gastric delivery. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 38, n. 10, p. 1280–1288, 2012.

HENNING, S. M.; CHOO, J. J.; HEBER, D. Nongallated compared with galled flavan-3-ols in green and black tea are more bioavailable. **The journal of nutrition**, v. 138, n. 8, p. 1529S–1534S, 2008.

- HILTY, F. M.; BRUN, K. A.; HEIMGARTNER, H. A new 2*H*-azirin-3-amine as a synthon for α -methyl glutamate. **Helvetica chimica acta**, v. 87, n. 10, p. 2539–2548, 2004.
- JI, Y. *et al.* Bergenin ameliorates MPTP-induced Parkinson's disease by activating PI3K/Akt signaling pathway. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 72, n. 3, p. 823–833, 2019.
- JIANG, Y. *et al.* Ultrasonic-assisted synthesis of chrysin derivatives linked with 1,2,3-triazoles by 1,3-dipolar cycloaddition reaction. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 18, n. 2, p. 527–533, 2011.
- JÖRG, M.; SCAMMELLS, P. J. Guidelines for the synthesis of small-molecule irreversible probes targeting G protein-coupled receptors. **ChemMedChem**, v. 11, n. 14, p. 1488–1498, 2016.
- JUNG, J.-C. *et al.* Practical synthesis and biological evaluation of bergenin analogs: Biological evaluation of bergenin analogs. **Chemical biology & drug design**, v. 78, n. 4, p. 725–729, 2011.
- KASHIMA, Y.; MIYAZAWA, M. Synthesis and biological evaluation of bergenin analogues as mushroom tyrosinase inhibitors. **Archives of pharmacal research**, v. 35, n. 9, p. 1533–1541, 2012.
- KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. **Angewandte Chemie**, v. 40, n. 11, p. 2004–2021, 2001.
- KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. **Drug discovery today**, v. 8, n. 24, p. 1128–1137, 2003.
- KOROLKOVAS A.; BURCKHALTER J.H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan S.A., 1988.
- KORONIAK-SZEJN, K. *et al.* Long chain alkyl and fluoroalkyl glucose and glucosamine derivatives as hyaluronic acid subunits—Scaffolds for drug delivery. **Journal of fluorine chemistry**, v. 219, p. 98–105, 2019.
- KUMAR, T. V. *et al.* Synthesis and antiglycation potentials of bergenin derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 21, n. 16, p. 4928–4931, 2011.
- KUMARI, S. *et al.* Amide bond bioisosteres: Strategies, synthesis, and successes. **Journal of medicinal chemistry**, v. 63, n. 21, p. 12290–12358, 2020.
- LEE, J.; KIM, D.-H.; KIM, J. H. Combined administration of naringenin and hesperetin with optimal ratio maximizes the anti-cancer effect in human pancreatic cancer via down regulation of FAK and p38 signaling pathway. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 58, p. 152762, 2019.

LESIMPLE P.; BIGG D. C. H. Aluminum chloride mediated aminolysis of lactones: A general method for the preparation of ω -hydroxyalkylamides. **Synthesis**, n. 4, p. 306–308, 1991.

LI, Y. *et al.* More Efficient Palladium Catalyst for Hydrogenolysis of Benzyl Groups. **Synthetic communications**, v. 36, n. 7, p. 925–928, 2006.

LIU, H. *et al.* A chrysin derivative suppresses skin cancer growth by inhibiting cyclin-dependent kinases. **The journal of biological chemistry**, v. 288, n. 36, p. 25924–25937, 2013.

LIU, J. *et al.* Bergenin inhibits bladder cancer progression via activating the PPAR γ /PTEN/Akt signal pathway. **Drug development research**, v. 82, n. 2, p. 278–286, 2021.

LIU, N. N. *et al.* Synthesis and cytotoxic activities of novel bergenin derivatives. **Medicinal chemistry research: an international journal for rapid communications on design and mechanisms of action of biologically active agents**, v. 23, n. 11, p. 4803–4813, 2014.

LIU W., XU D.D., REPIC O., BLACKLOCK T. J. A mild method for ring-opening aminolysis of lactones. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 2439–2441, 2001.

LUAN, T. *et al.* Design, synthesis and antiproliferative activity of chrysin derivatives bearing triazole moieties. **Youji huaxue**, v. 40, n. 2, p. 440, 2020.

LUGER, P. *et al.* Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 4, n. 3, p. 175–187, 1996.

MANI, R.; NATESAN, V. Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action. **Phytochemistry**, v. 145, p. 187–196, 2018.

MASAKI, H. *et al.* Protective effects of hydroxybenzoic acids and their esters on cell damage induced by hydroxyl radicals and hydrogen peroxides. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 20, n. 4, p. 304–308, 1997.

MEHTA, S. *et al.* A fresh look on bergenin: Vision of its novel drug delivery systems and pharmacological activities. **Future Pharmacology**, v. 2, n. 1, p. 64–91, 2022.

MELO, J. O. F. *et al.* Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Quimica nova**, v. 29, n. 3, p. 569–579, 2006.

MISTRY, B. M. *et al.* Chrysin-benzothiazole conjugates as antioxidant and anticancer agents. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 25, n. 23, p. 5561–5565, 2015.

MKHONAZI, B. D. *et al.* Solvent-free iron(III) chloride-catalyzed direct amidation of esters. **Molecules**, v. 25, n. 5, p. 1040, 2020.

MORRIS, G. M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of computational chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, 2009.

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.

NATHWANI, D.; WOOD, M. J. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use: A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. **Drugs**, v. 45, n. 6, p. 866–894, 1993.

NAZ, S. *et al.* Chrysin: Pharmacological and therapeutic properties. **Life sciences**, v. 235, n. 116797, p. 116797, 2019.

NAZIR, N. *et al.* Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of Bergenin and its derivatives obtained by chemoenzymatic synthesis. **European journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 6, p. 2415–2420, 2011.

NICOLAOU, K. C.; SORENSON, E. **Classics in total synthesis: Targets, strategies, methods**. 1ª edição. Weinheim. Wiley-VCH Verlag, 1996.

NICOLAUS, N. *et al.* Azides derived from colchicine and their use in library synthesis: A practical entry to new bioactive derivatives of an old natural drug. **ChemMedChem**, v. 5, n. 5, p. 661–665, 2010.

NUNOMURA, R. C. S. *et al.* Characterization of bergenin in Endopleura uchi bark and its anti-inflammatory activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 6, p. 1060–1064, 2009.

OMONGA, N. *et al.* Facile synthesis and biological evaluation of chrysin derivatives. **Journal of chemical research**, v. 45, n. 11–12, p. 1083–1092, 2021.

PAVIA, D. L. *et al.* (2007). **Introdução à Espectroscopia**. Tradução da 4ª edição norte-americana. Cengage Learning, 2007.

PAVAN KUMAR, P. *et al.* Synthesis and biological evaluation of bergenin-1,2,3-triazole hybrids as novel class of anti-mitotic agents. **Bioorganic chemistry**, v. 91, n. 103161, p. 103161, 2019.

PONCIANO, C. S. *et al.* Natural products and their derivatives as anti-flavivirus drug candidates. **Medicinal chemistry research**, v. 30, p. 1056–1073, 2021.

PRESCHER, J. A.; BERTOZZI, C. R. Chemistry in living systems. **Nature chemical biology**, v. 1, n. 1, p. 13–21, 2005.

QUERINO, A. L. DE A. *et al.* Modified pyrazole platinum (II) complex can circumvent albumin and glutathione: Synthesis, structure and cytotoxic activity. **Bioorganic chemistry**, v. 100, n. 103936, p. 103936, 2020.

QUINTANILHA, D.; DOS SANTOS, H. Pharmacophore Modeling for Pleurotin Derivatives Targeting Human Thioredoxin Reductase. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 35, n. 7, p. 1–11, 2024.

RAJ, M. K. *et al.* Antimicrobial activity of bergenin isolated from *Peltophorum pterocarpum* DC. flowers. **Asian pacific journal of tropical biomedicine**, v. 2, n. 2, p. S901–S904, 2012.

RASTOGI S.; RAWATS K. A comprehensive review on bergenin, a potential hepatoprotective and antioxidative phytoconstituent. **Herba Polonica**, v. 54, n. 2, p. 66–79, 2008.

RAYMOND, A. L.; SCHROEDER, E. F. Synthesis of some iodo-sugar Derivatives¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 8, p. 2785–2791, 1948.

REHMAN, M. U. *et al.* Chrysin suppresses renal carcinogenesis via amelioration of hyperproliferation, oxidative stress and inflammation: plausible role of NF- κ B. **Toxicology letters**, v. 216, n. 2–3, p. 146–158, 2013.

REZENDE JR, Celso Oliveira. **Síntese de derivados do ácido quínico, genisteína e cluvenona, potenciais agentes antimicrobianos, antitumorais e contra a esclerose múltipla**. 2014. Tese (Doutorado em Química), Programa de Pós-graduação em Química. UFJF-Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.

ROBINS M. J., *et al.* Synthesis of 2',3'-fused (3.3.0) γ -butyrolactone-nucleosides and coupling with amino-nucleosides to give amide-linked nucleotide-dimer analogues. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 23, p. 3921-3924, 1996.

SALIMI, A. *et al.* Chrysin as an anti-cancer agent exerts selective toxicity by directly inhibiting mitochondrial complex II and V in CLL B-lymphocytes. **Cancer investigation**, v. 35, n. 3, p. 174–186, 2017.

SALIMO, Z. M. *et al.* Chemistry and pharmacology of bergenin or its derivatives: A promising molecule. **Biomolecules**, v. 13, n. 3, 2023.

SCALBERT, A.; WILLIAMSON, G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. **The journal of nutrition**, v. 130, n. 8, p. 2073S-2085S, 2000.

SCHILLER, G. J. *et al.* High-dose vincristine sulfate liposome injection, for advanced, relapsed, or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in an adolescent and young adult subgroup of a Phase 2 clinical trial. **Journal of adolescent and young adult oncology**, v. 7, n. 5, p. 546–552, 2018.

SENER, E. A. *et al.* Synthesis and microbiological activity of some N-(*o*-hydroxyphenyl)benzamides and phenylacetamides as the possible metabolites of

antimicrobial active benzoxazoles: part II. **II Farmaco**, v. 55, n. 6–7, p. 469–476, 2000.

SHAH, M. R. *et al.* Synthesis of new bergenin derivatives as potent inhibitors of inflammatory mediators NO and TNF- α . **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 22, n. 8, p. 2744–2747, 2012.

SHAHIDI, F.; DISSANAYAKA, C. S. Phenolic-protein interactions: insight from in-silico analyses – a review. **Food Production, Processing and Nutrition**, v. 5, n. 1, 2023.

SHI, X. *et al.* Anticancer activity of bergenin against cervical cancer cells involves apoptosis, cell cycle arrest, inhibition of cell migration and the STAT3 signalling pathway. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 17, n. 5, p. 3525–3529, 2019.

SINGH, R. *et al.* Synthesis, pH dependent, plasma and enzymatic stability of bergenin prodrugs for potential use against rheumatoid arthritis. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 25, n. 20, p. 5513–5521, 2017.

SUZUKI, K. *et al.* Naphthalimidobenzamide DB-51630: a novel DNA binding agent inducing p300 gene expression and exerting a potent anti-cancer activity. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 13, n. 12, p. 4014–4021, 2005.

TAKAHASHI, H. *et al.* Synthesis and neuroprotective activity of bergenin derivatives with antioxidant activity. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 11, n. 8, p. 1781–1788, 2003.

THOMFORD, N. E. *et al.* Natural products for drug discovery in the 21st century: Innovations for novel drug discovery. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 6, 2018.

TIWARI B. K.; KHOSA R. L. Studies on *Viburnum nervosum* Hook: chemistry and spectroscopy of bergenin and its derivatives. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 3, p. 1361–1363, 2012.

TSUKIJI, S. *et al.* Ligand-directed tosyl chemistry for protein labeling in vivo. **Nature chemical biology**, v. 5, n. 5, p. 341–343, 2009.

WALLE, T. Methoxylated flavones, a superior cancer chemopreventive flavonoid subclass? **Seminars in cancer biology**, v. 17, n. 5, p. 354–362, 2007.

WANG, Z. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of chrysin benzimidazole derivatives as potential anticancer agents. **Natural product research**, v. 32, n. 24, p. 2900–2909, 2018.

WEI, D. *et al.* A computational study on the reaction mechanisms of N-formylation of amines under a Lewis acid catalysis. **Theochem**, v. 951, n. 1–3, p. 89–92, 2010.

WILLIAMSON, G.; MANACH, C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 1 Suppl, p. 243S-255S, 2005.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. **Science**, v. 340, n. 6131, p. 457–460, 2013.

YAN, D.-B. *et al.* Synthesis and cytotoxic activity of 3, 4, 11-trihydroxyl modified derivatives of bergenin. **Chinese journal of natural medicines**, v. 12, n. 12, p. 929–936, 2014.

YANG, Y. X.; ZHUANG, F. F.; YAN, F. L. Synthesis and anti-tumour activity evaluation of bergenin derivatives. **Journal of Xixiang Medical University**, v. 36, n. 9, p. 819–823, 2015

YUAN, Y. *et al.* Doxorubicin-loaded environmentally friendly carbon dots as a novel drug delivery system for nucleus targeted cancer therapy. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 159, p. 349–359, 2017.

ZHENG, X. *et al.* Synthesis and anticancer effect of chrysin derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 13, n. 5, p. 881–884, 2003.

ZHONG, L.; ARNÉR, E. S.; HOLMGREN, A. Structure and mechanism of mammalian thioredoxin reductase: the active site is a redox-active selenolthiol/selenenylsulfide formed from the conserved cysteine-selenocysteine sequence. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 11, p. 5854–5859, 2000.

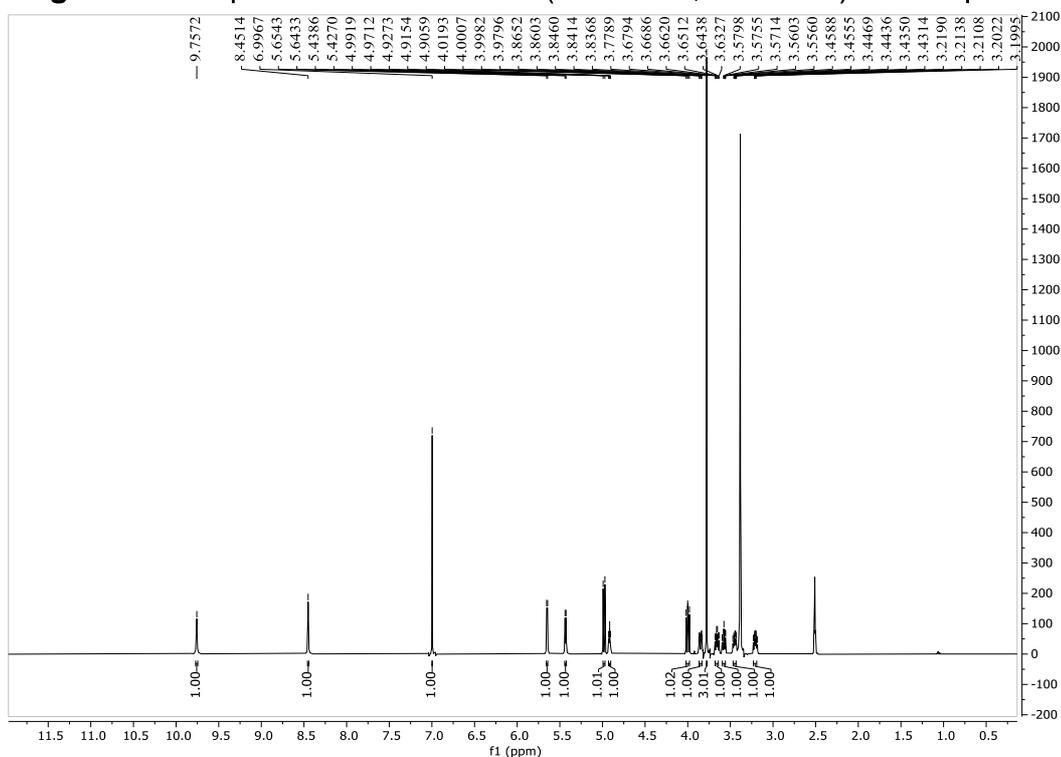
ZHOU, D. *et al.* Physicochemical properties of bergenin. **Pharmazie**, v. 63, n. 5, p. 366–371, 2008.

ZHOU, M. *et al.* Caspase-3 regulates the migration, invasion and metastasis of colon cancer cells. **International journal of cancer**, v. 143, n. 4, p. 921–930, 2018.

ZHU, Z.-Y. *et al.* Synthesis and antitumor activity evaluation of chrysin derivatives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 75, p. 297–300, 2014.

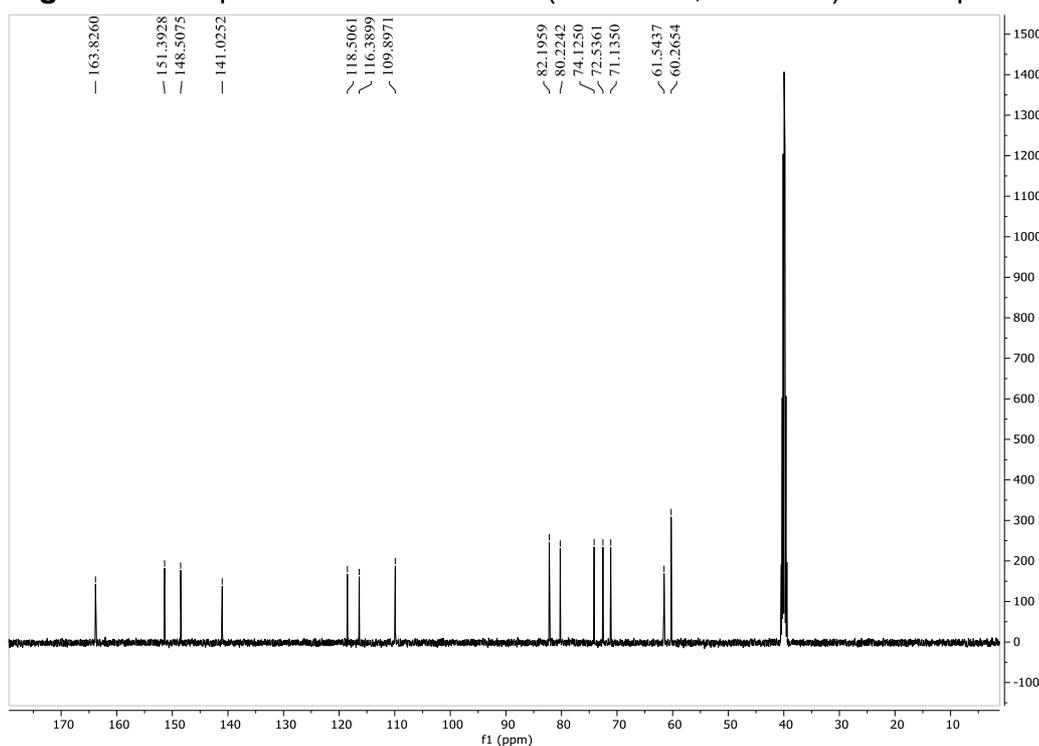
APÊNDICES – ESPECTROS DE RMN, MAPA DA CORRELAÇÃO NOESY E IV.

Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 1.



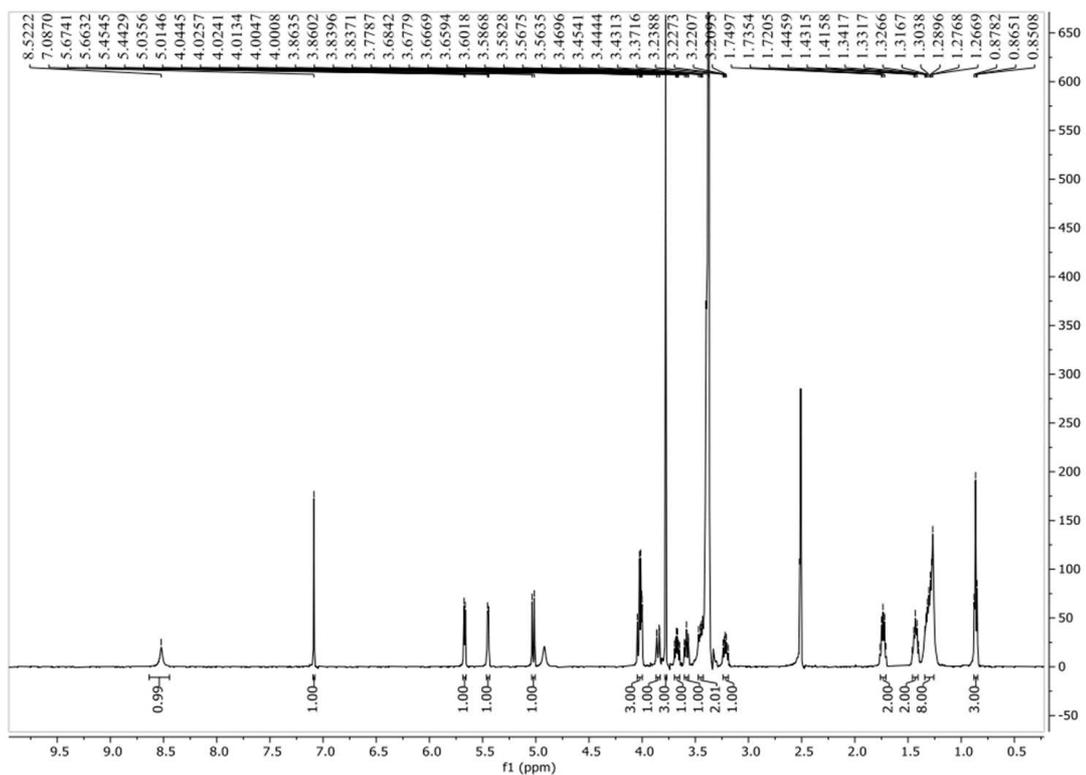
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 1.



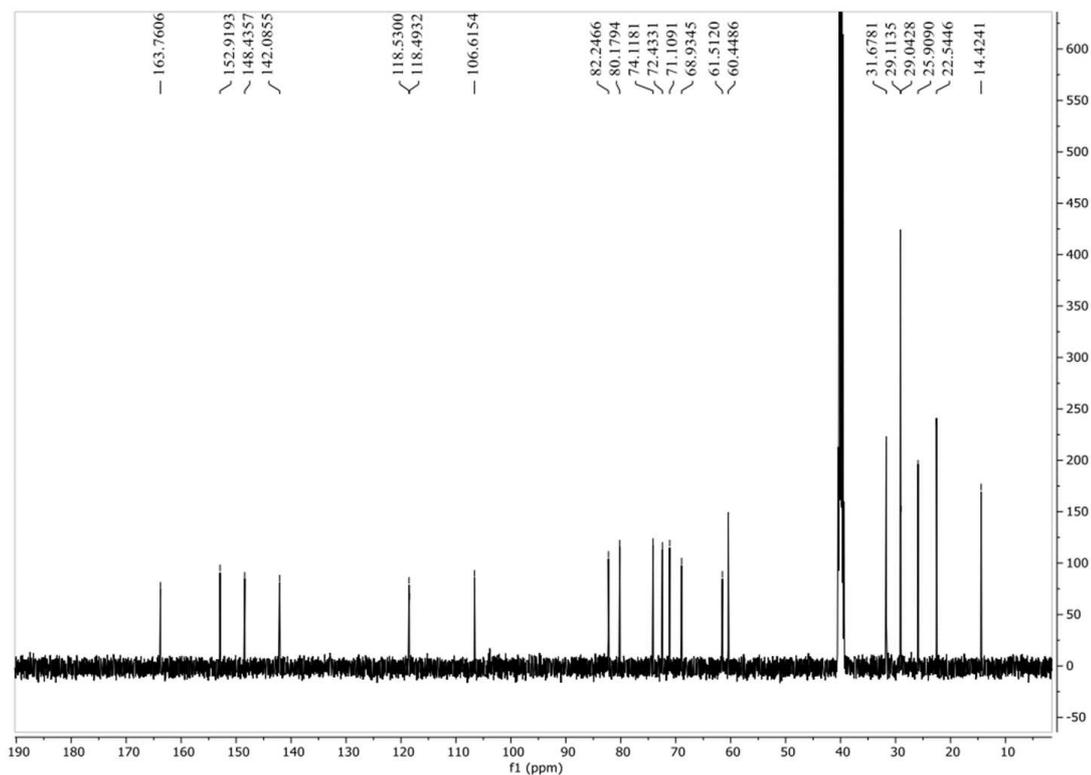
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto **2**.



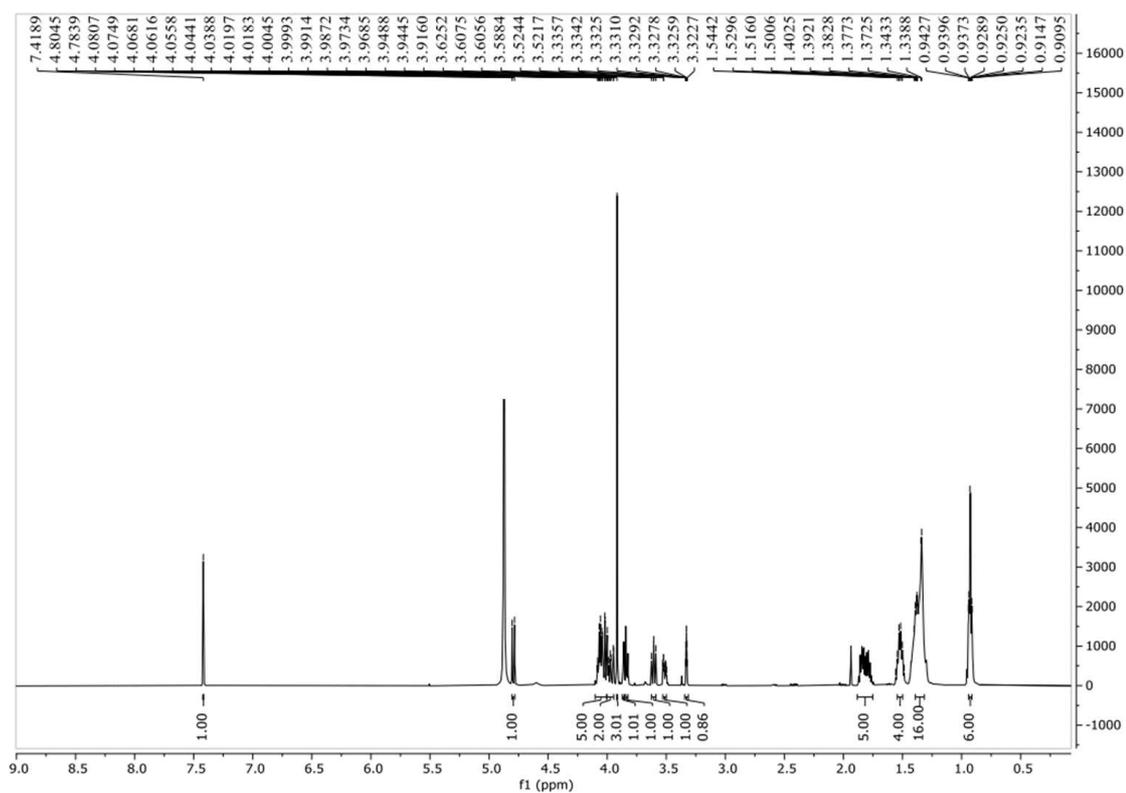
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto **2**.



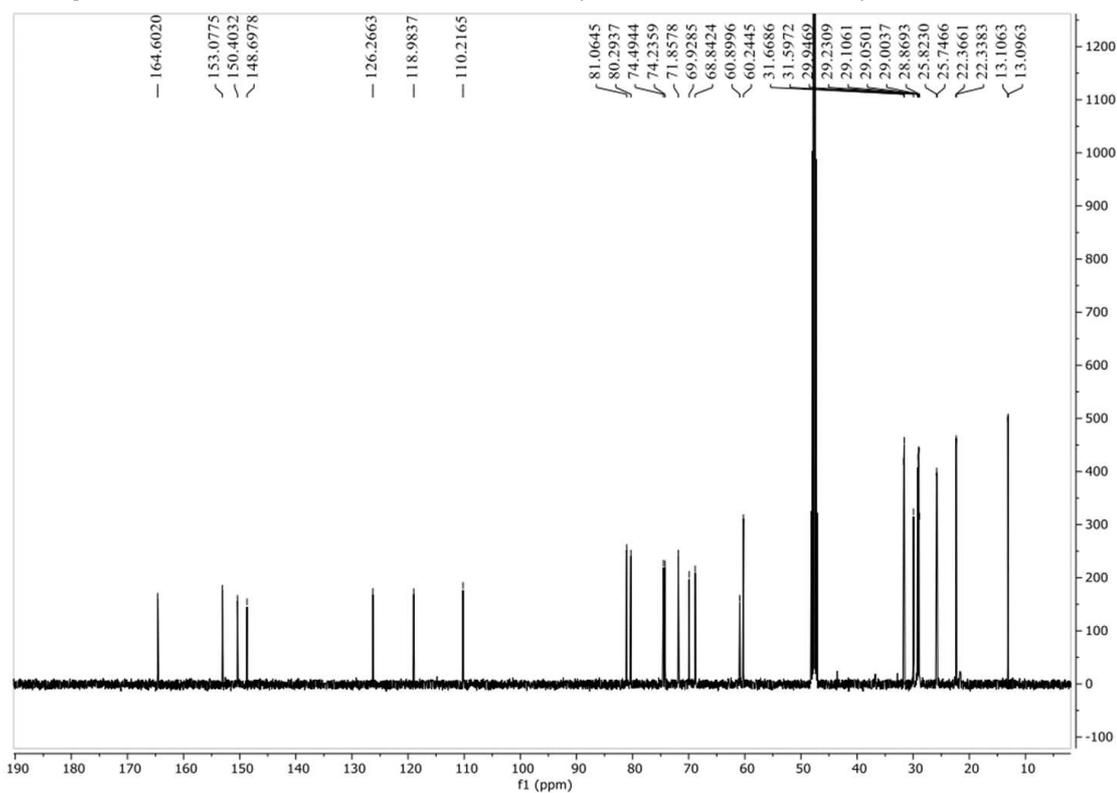
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto **3.**



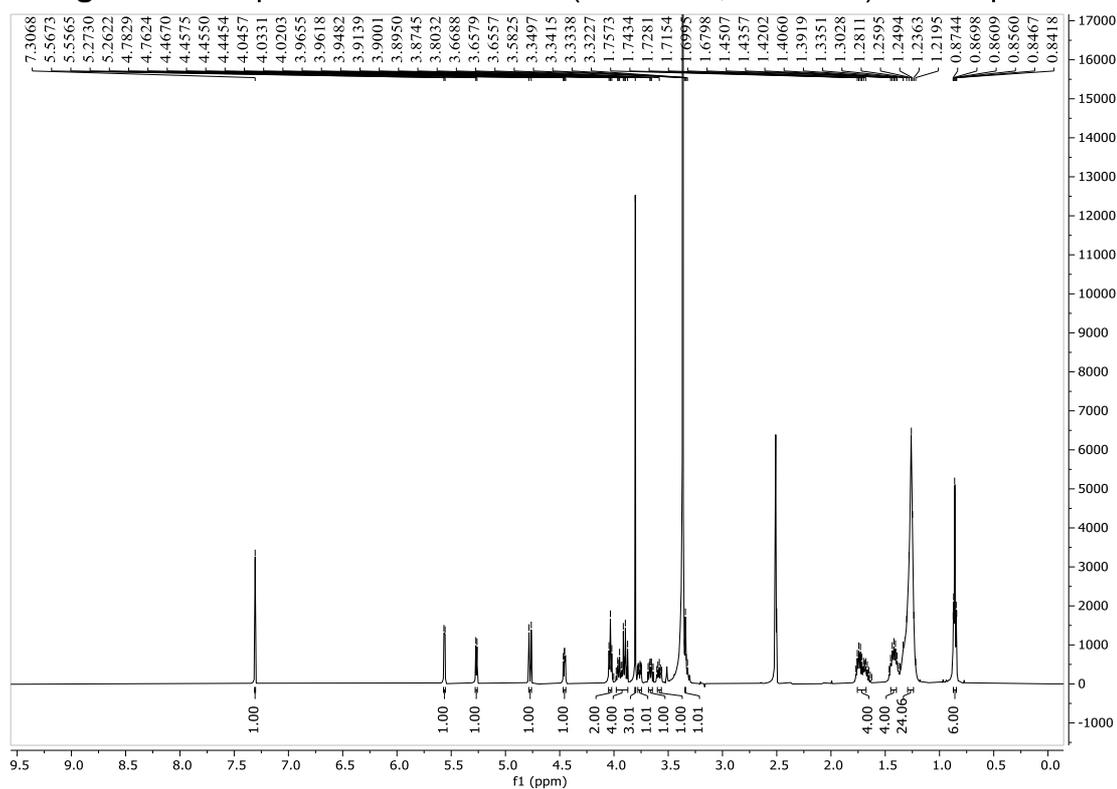
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 54 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto **3.**



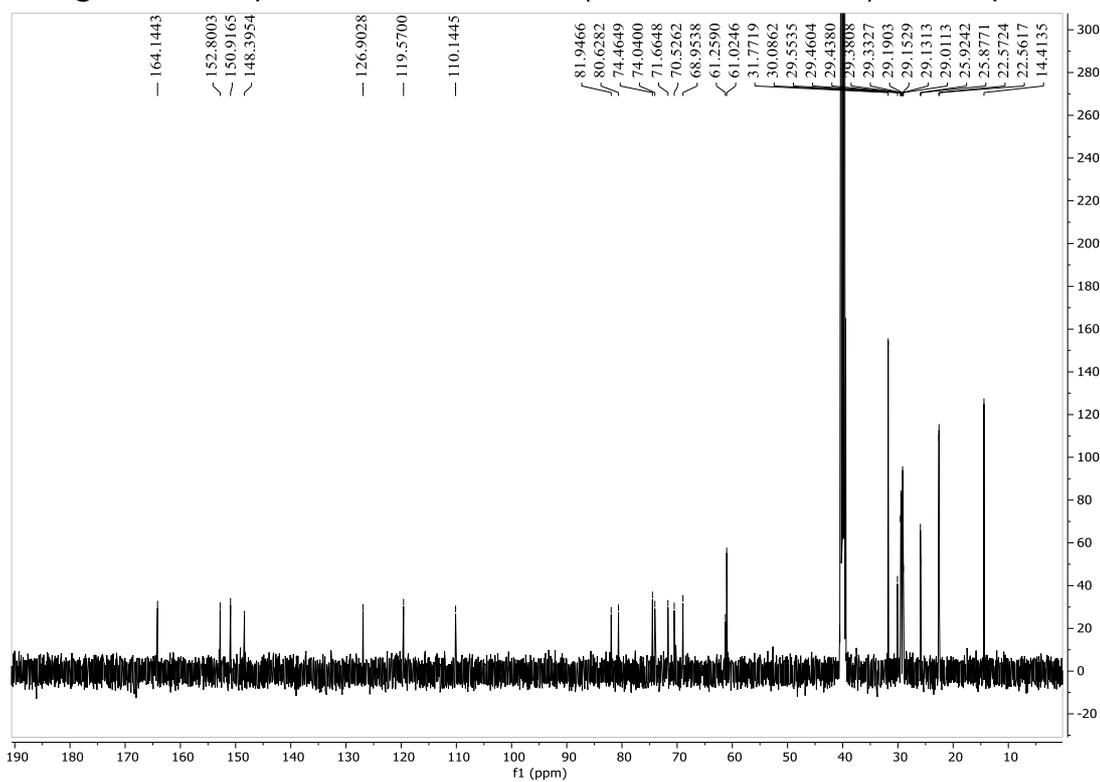
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 57 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 5.



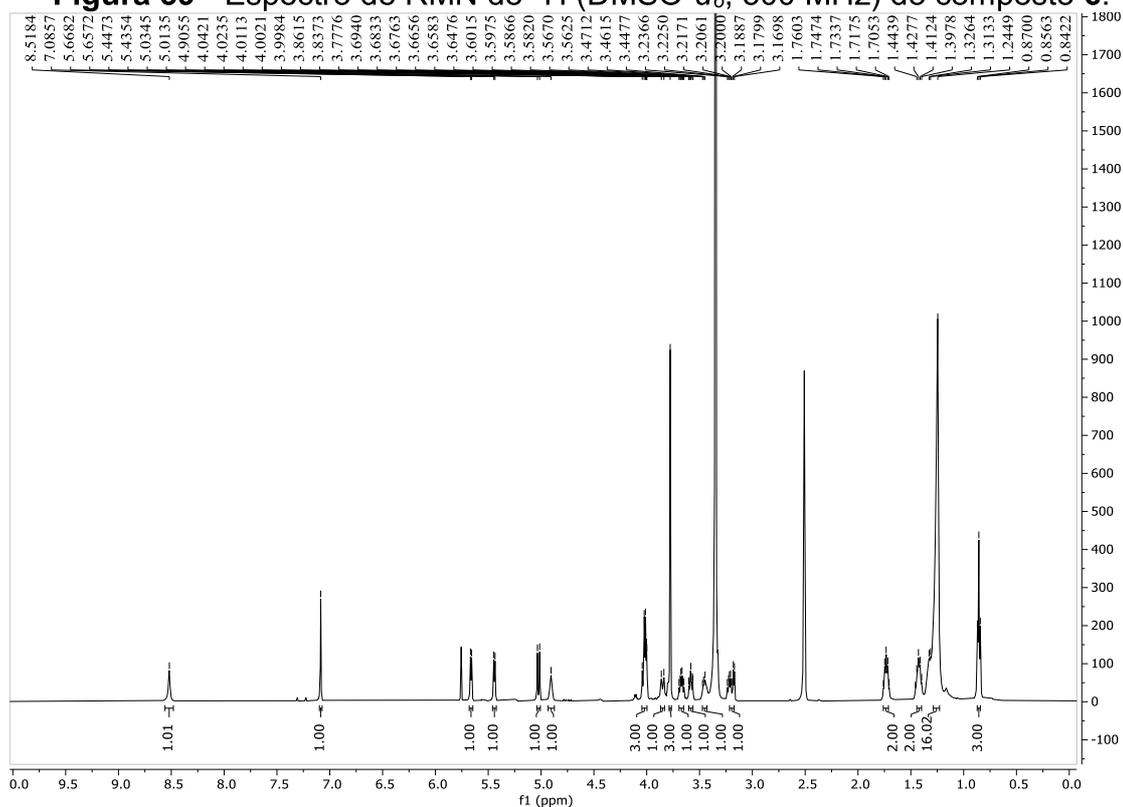
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 58 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 5.



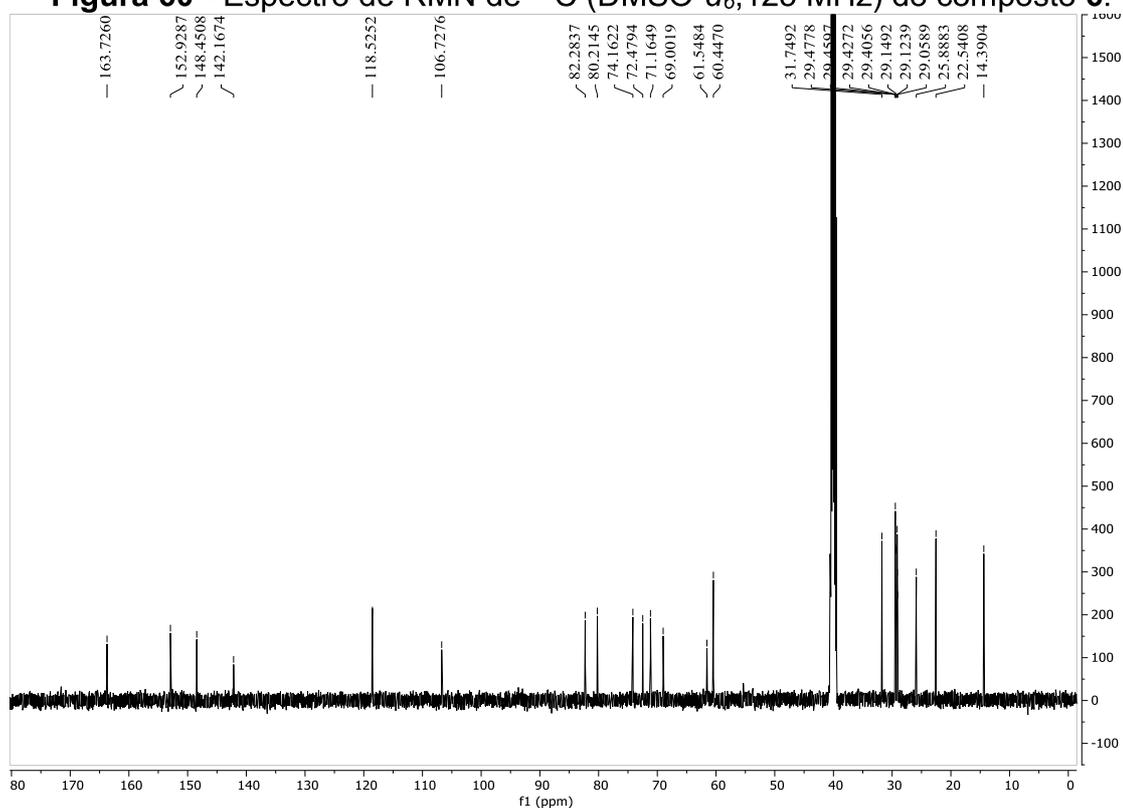
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 59 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 6.



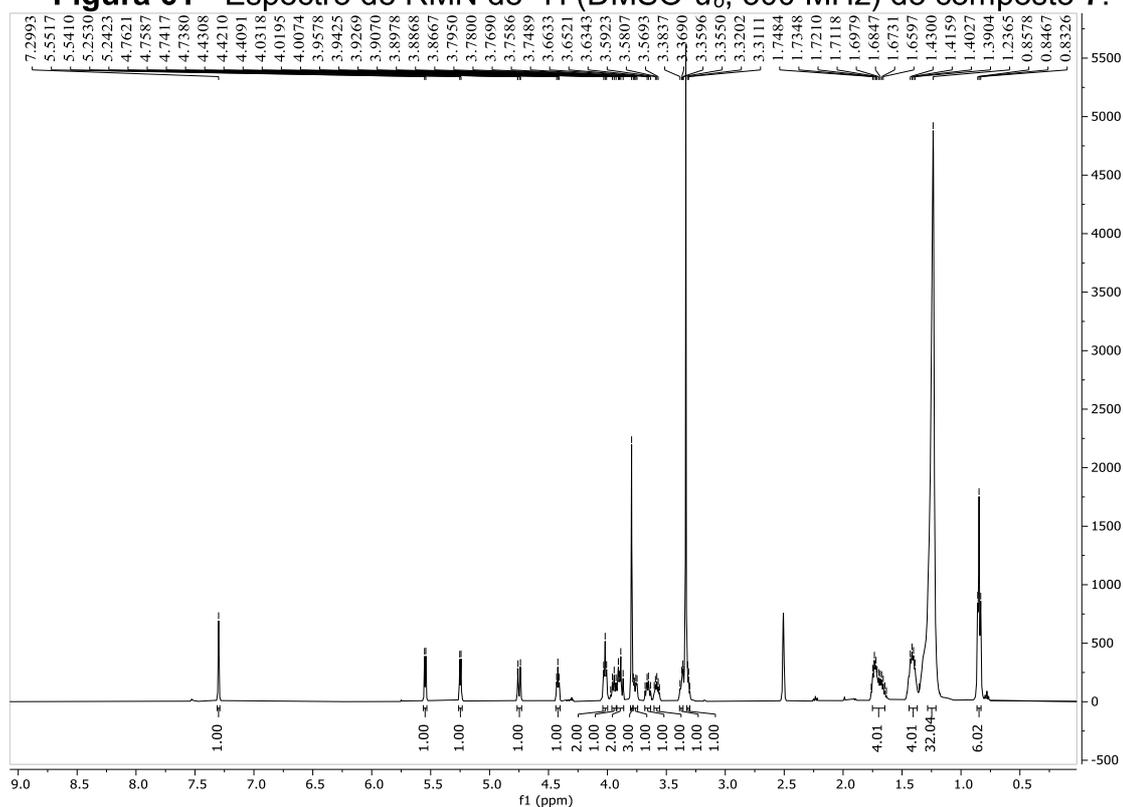
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 6.



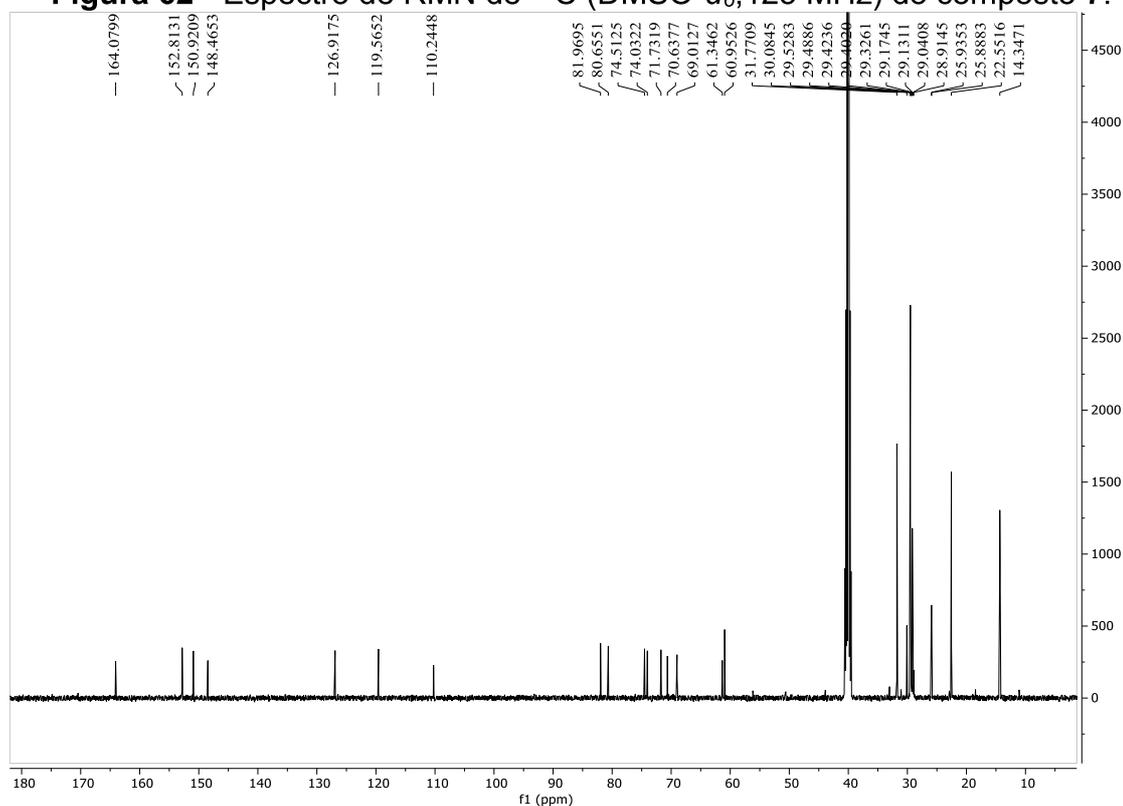
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 7.



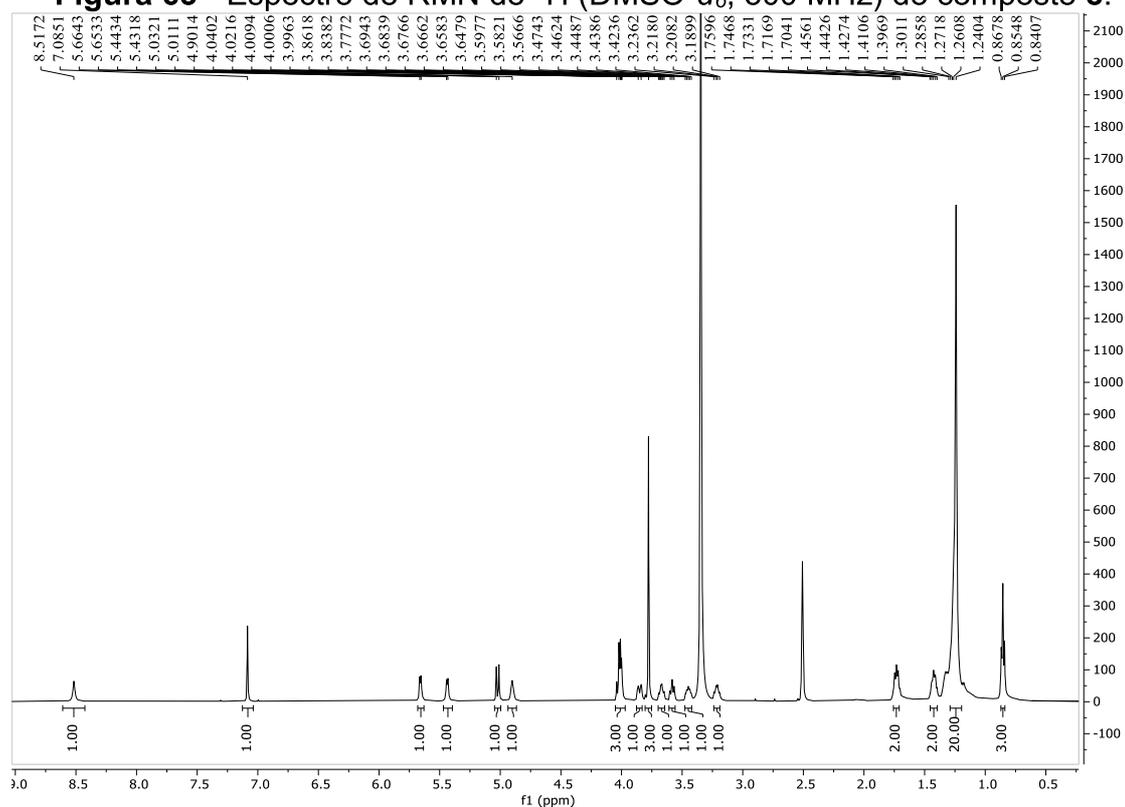
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 7.



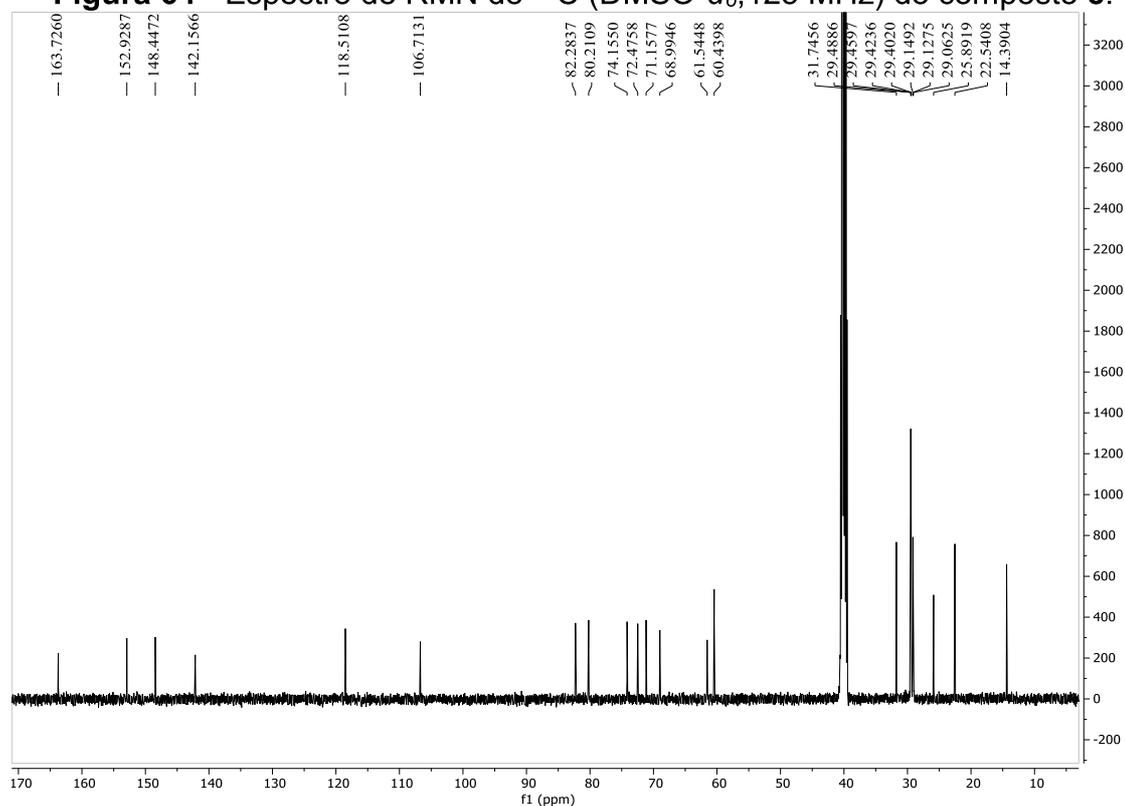
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 8.



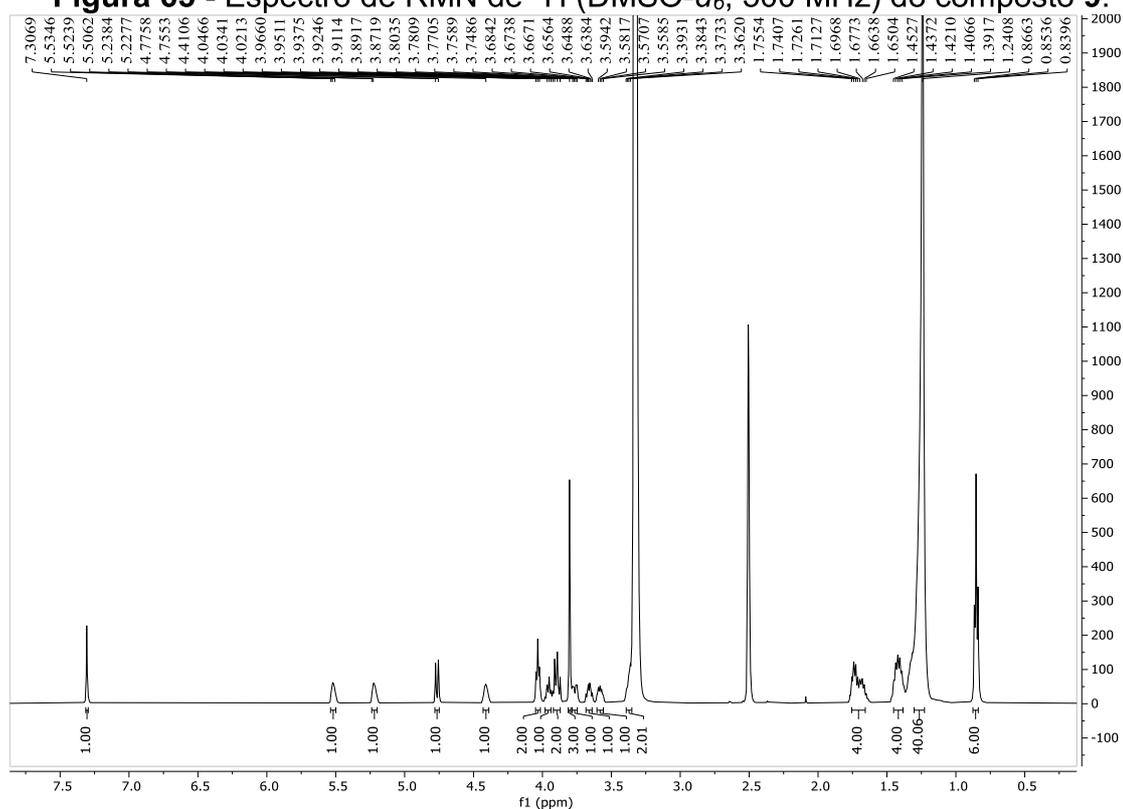
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 8.



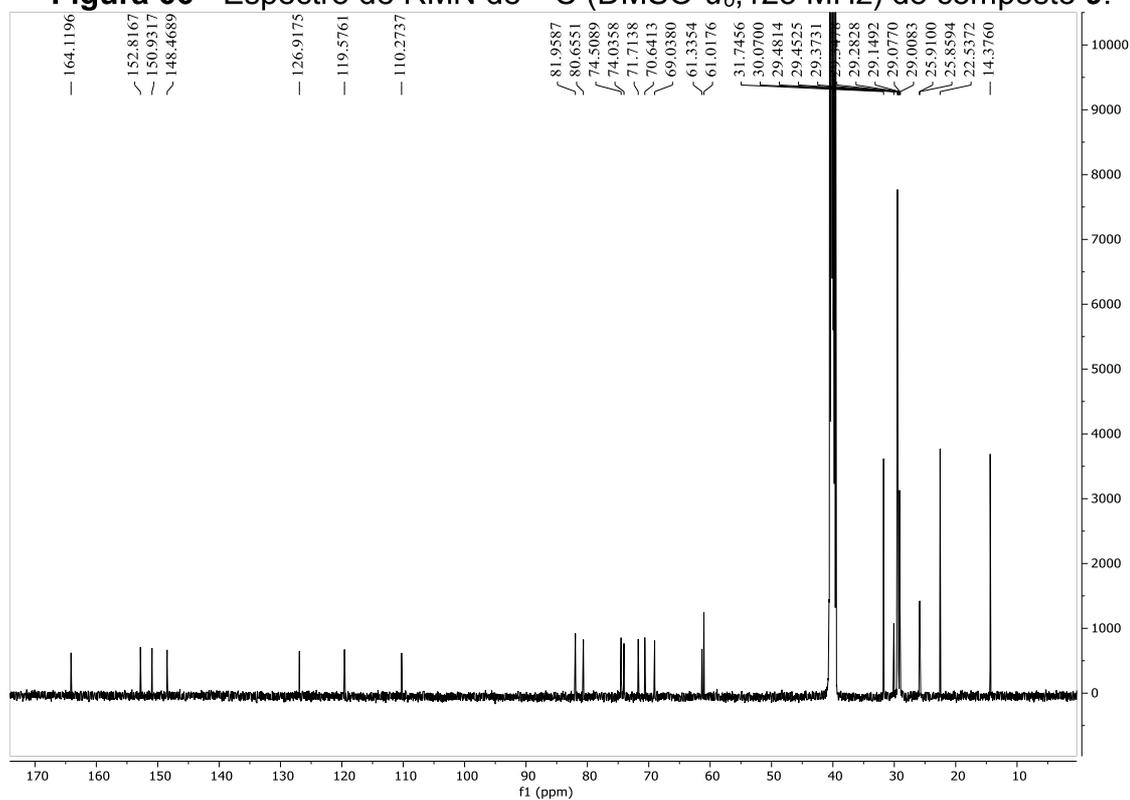
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 65 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto **9.**



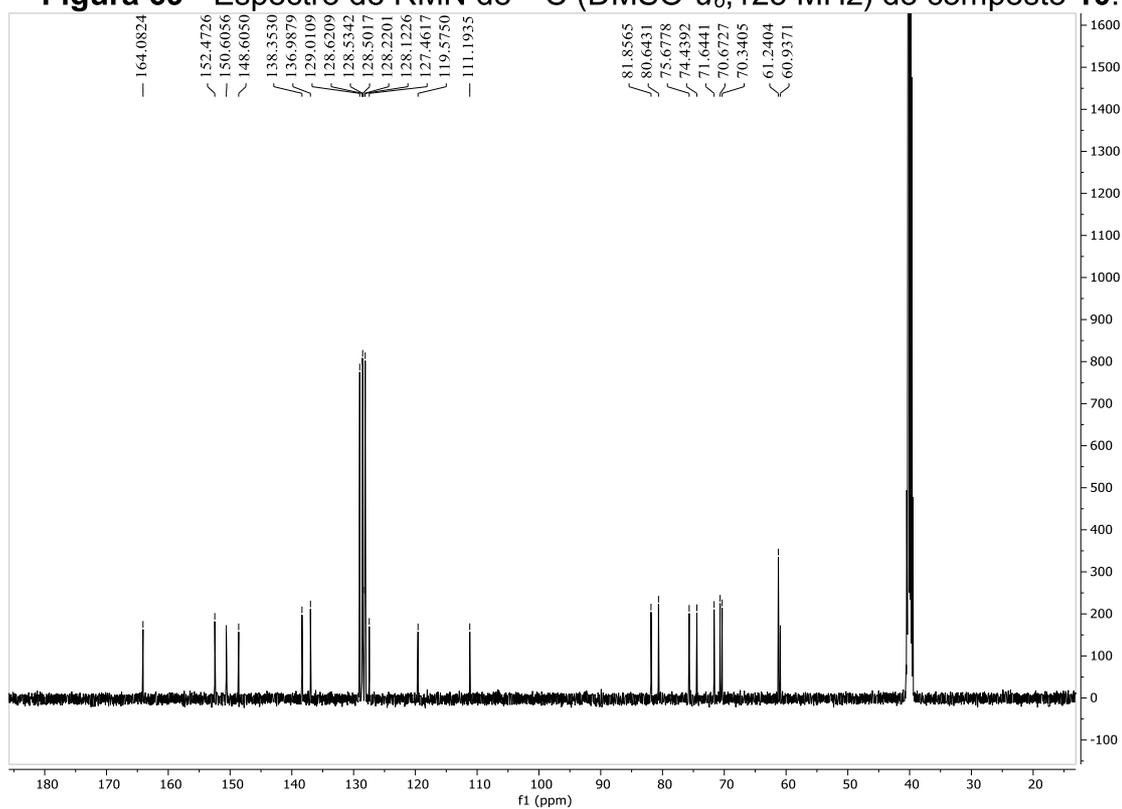
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto **9.**



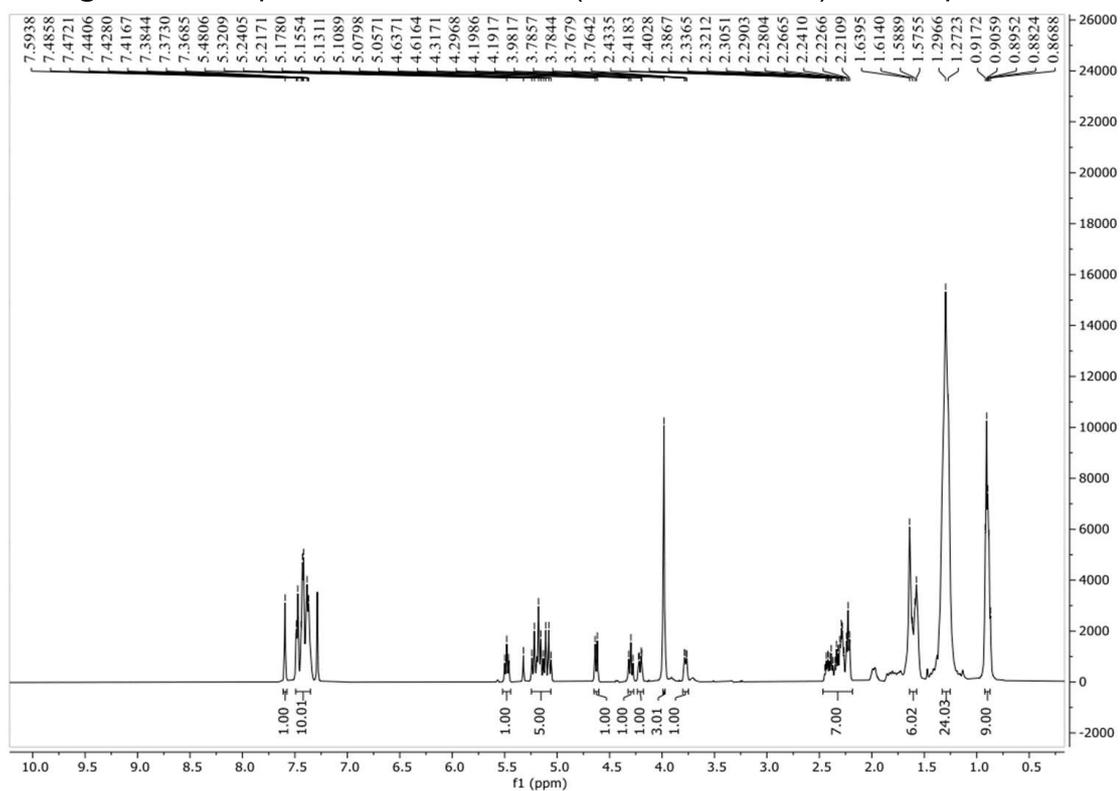
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto **10.**



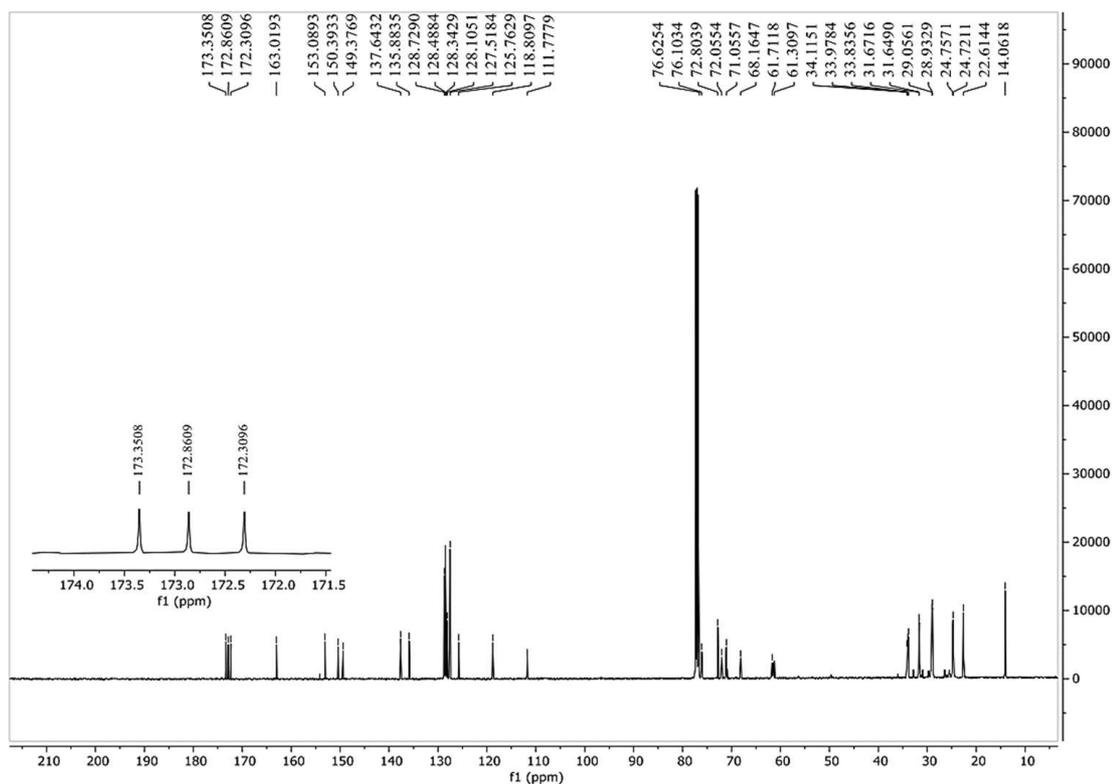
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **11.**



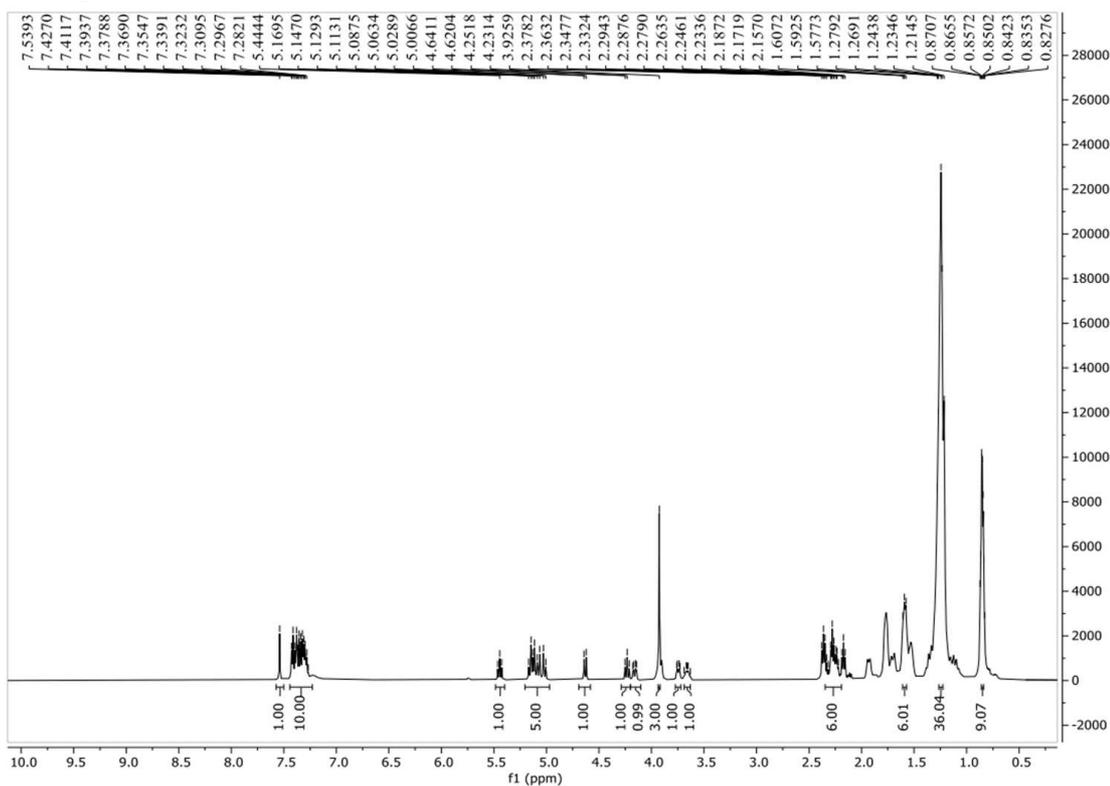
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 11.



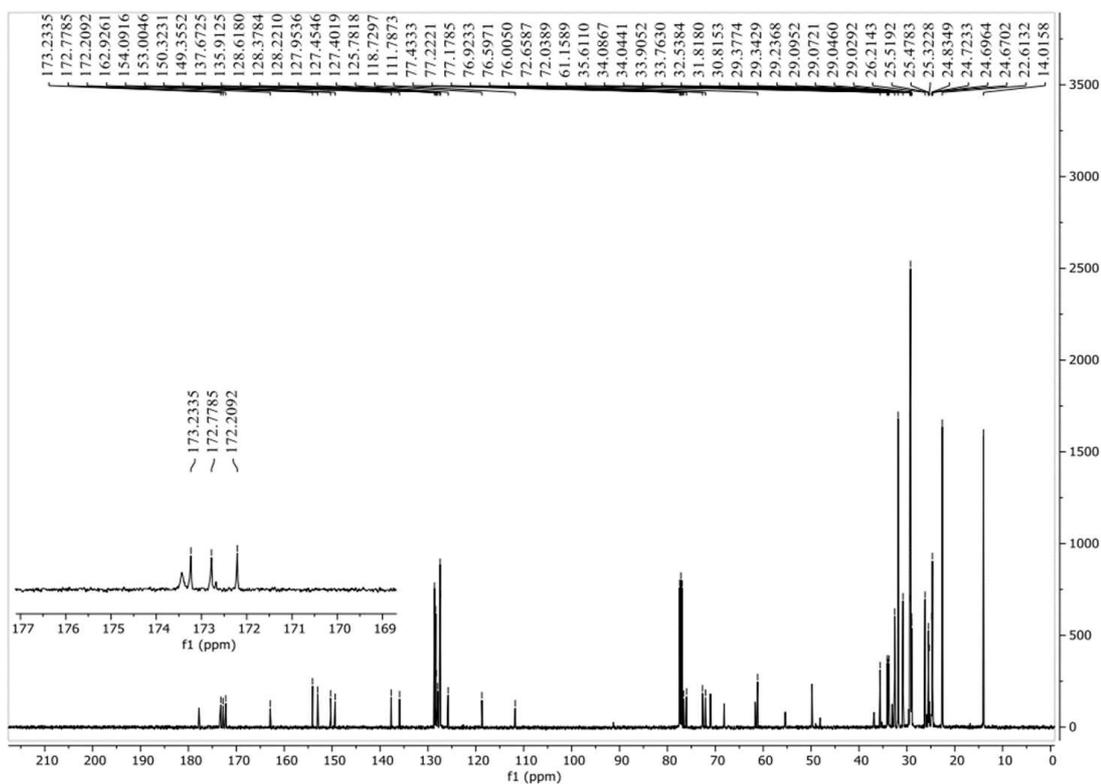
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 72 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 12.



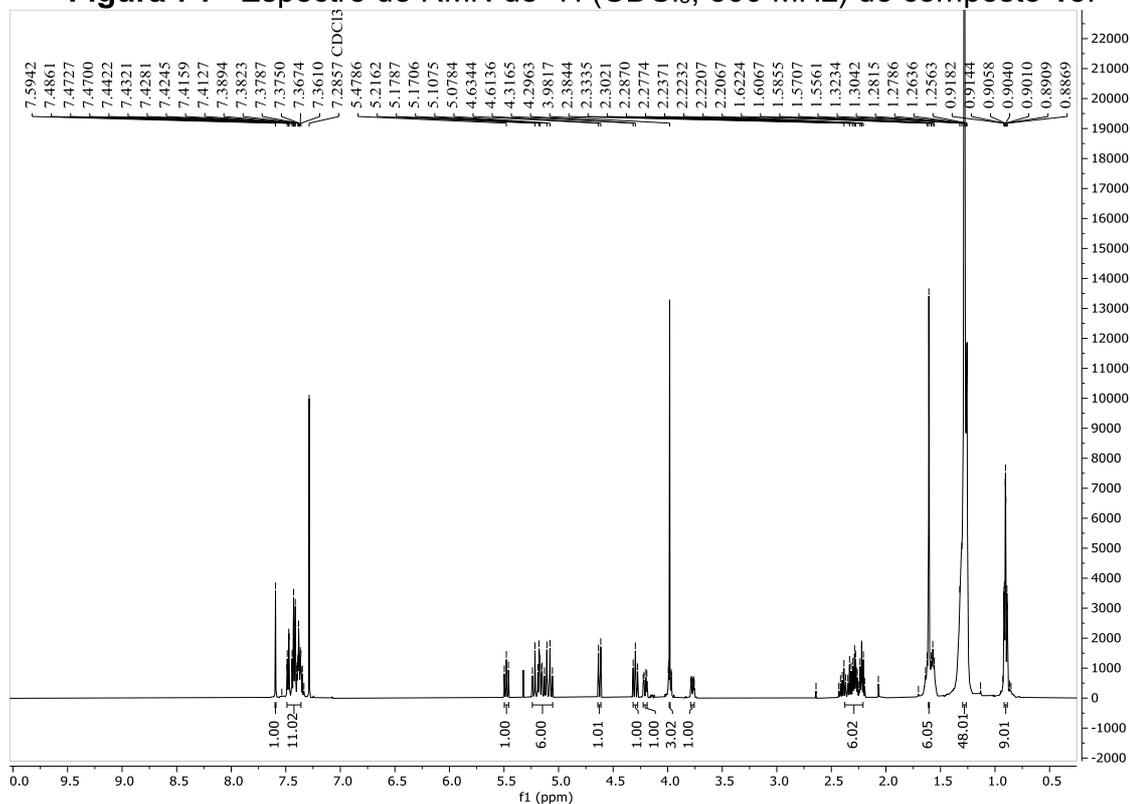
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 73 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **12.**



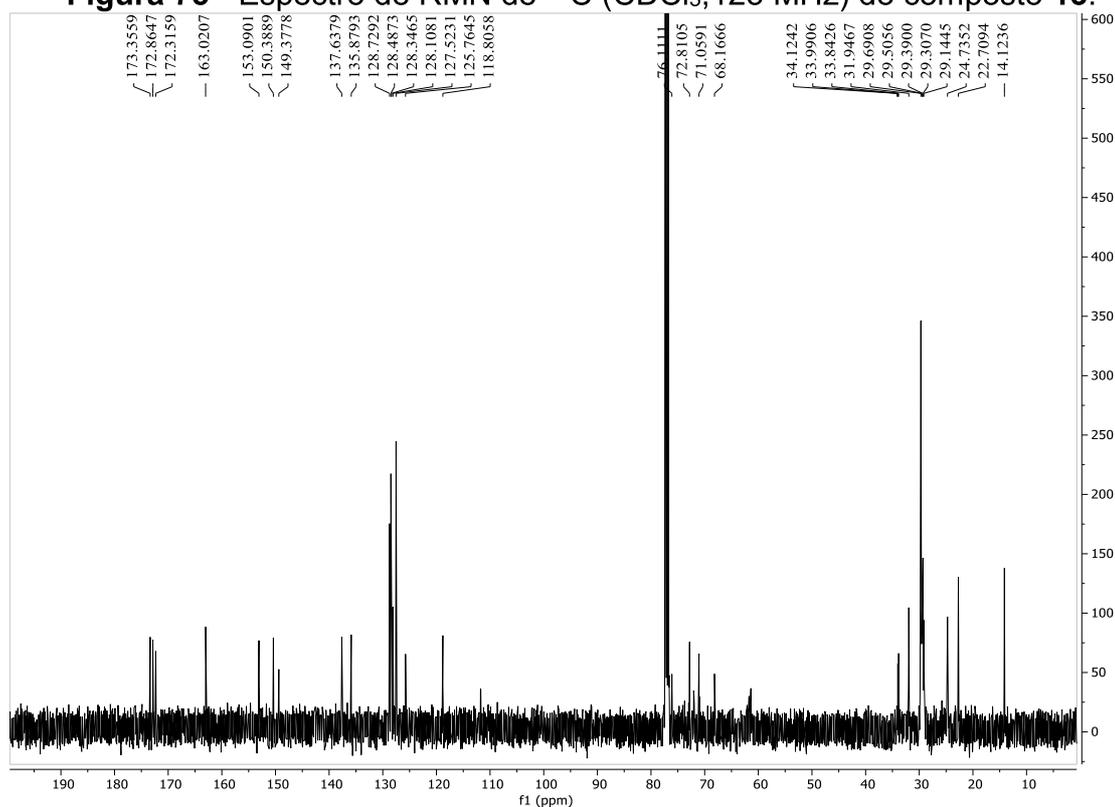
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 74 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **13.**



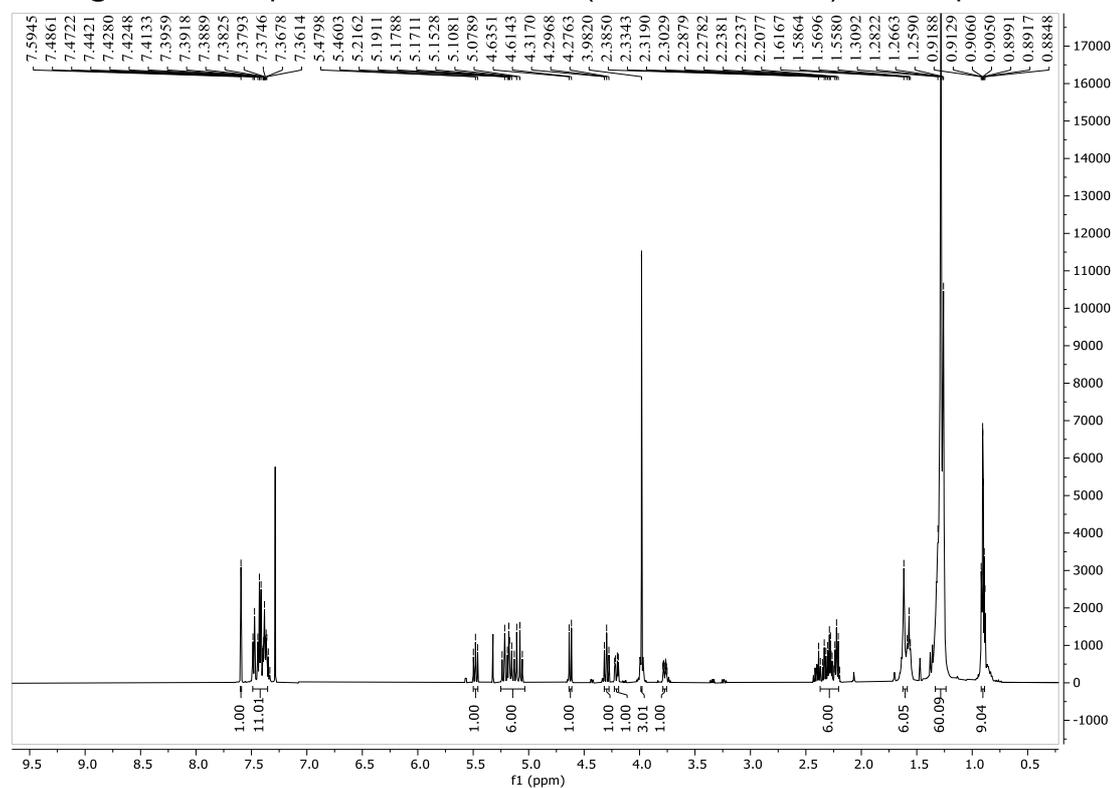
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **13**.

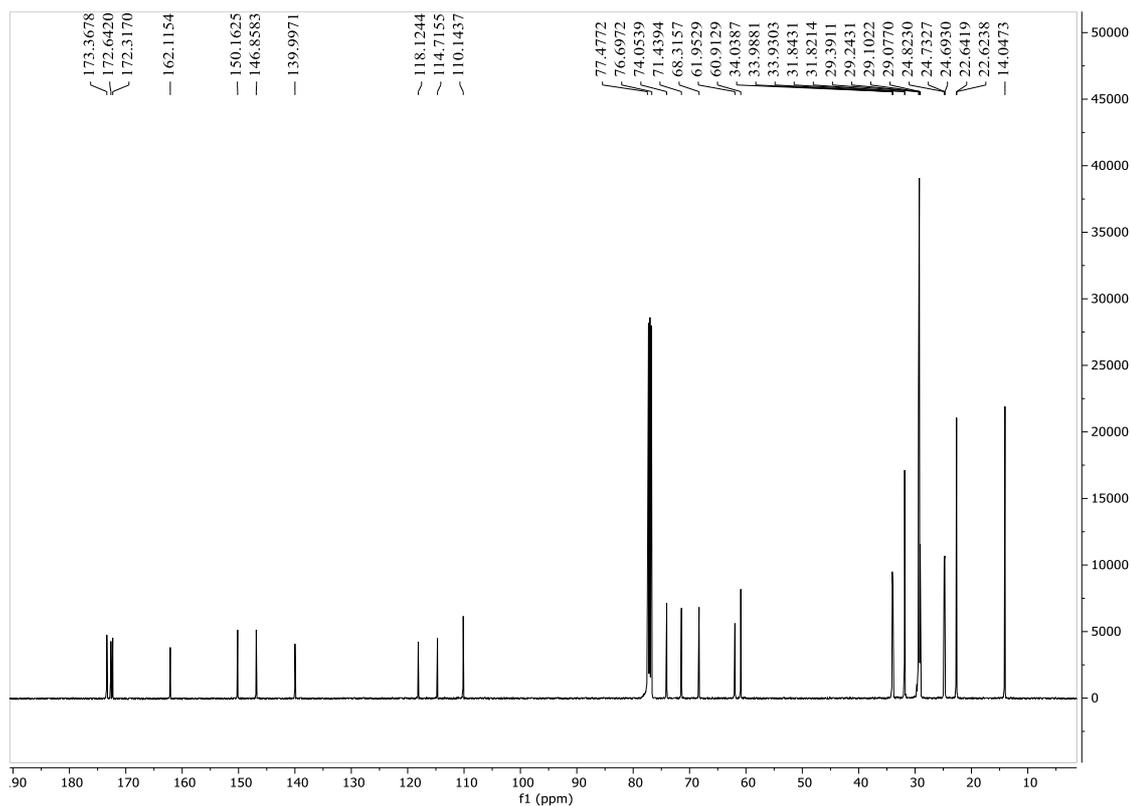


Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **14**.

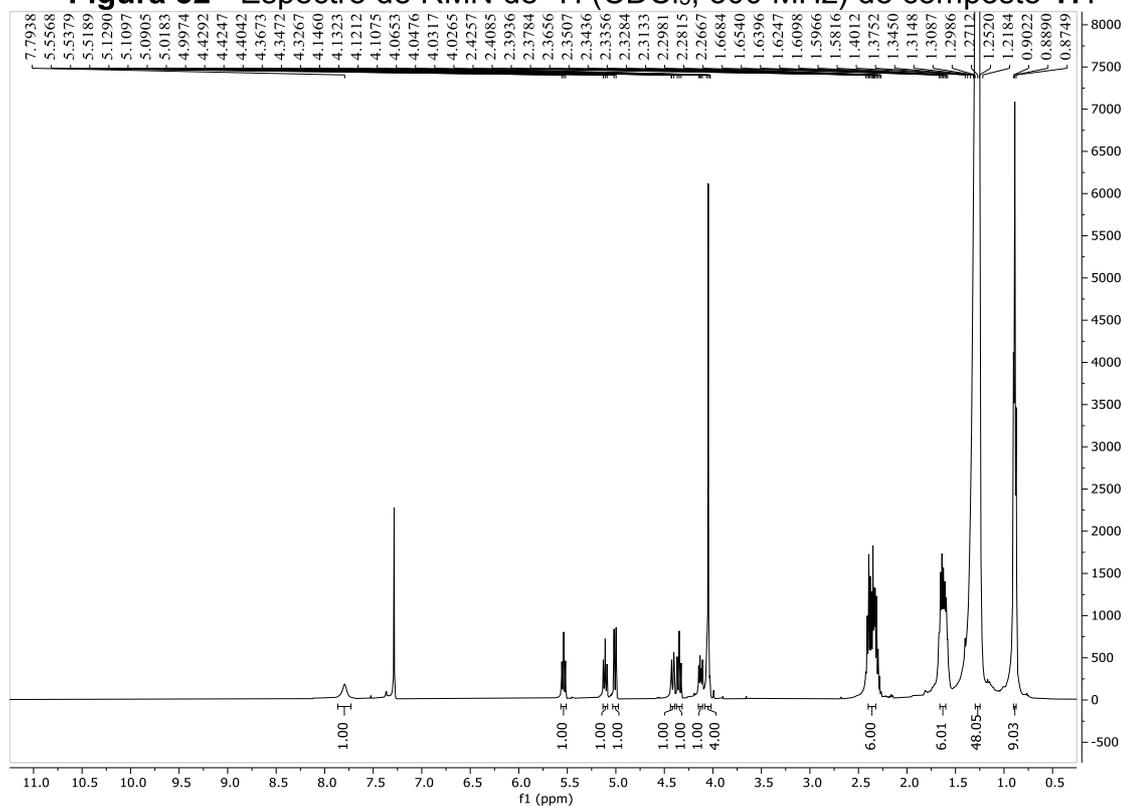


Fonte: Elaborado pela autora (2024).



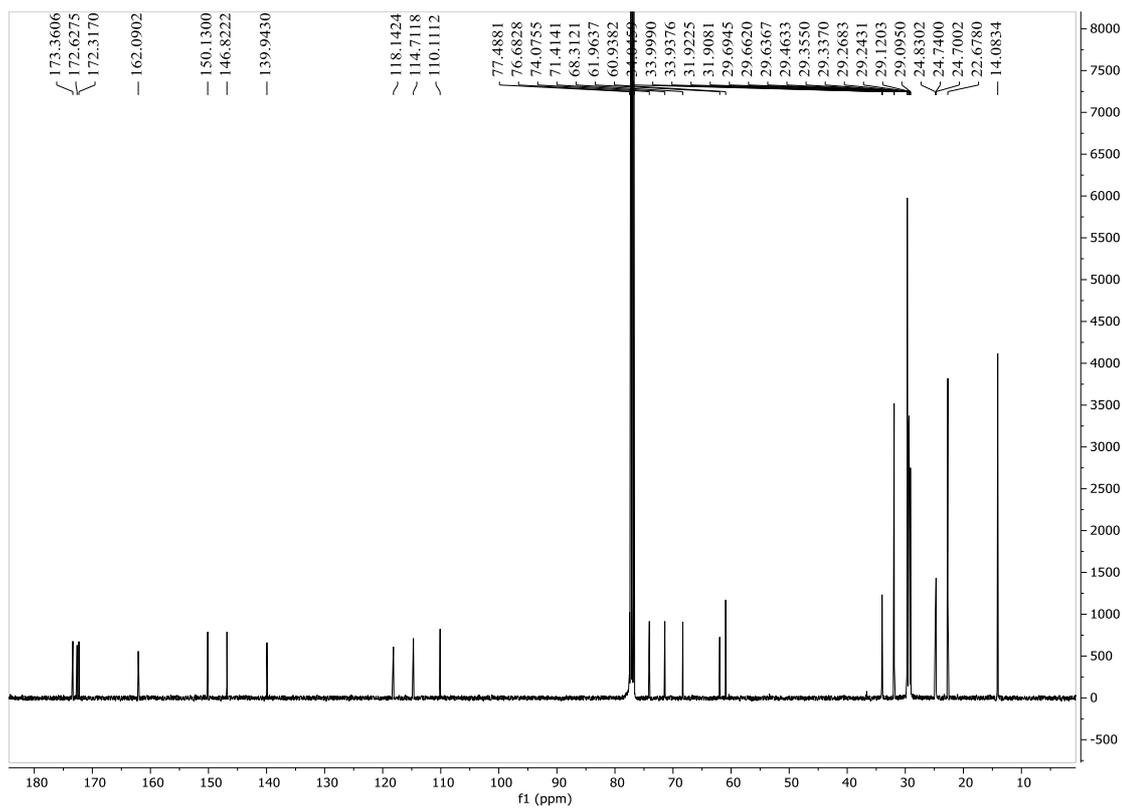
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17.



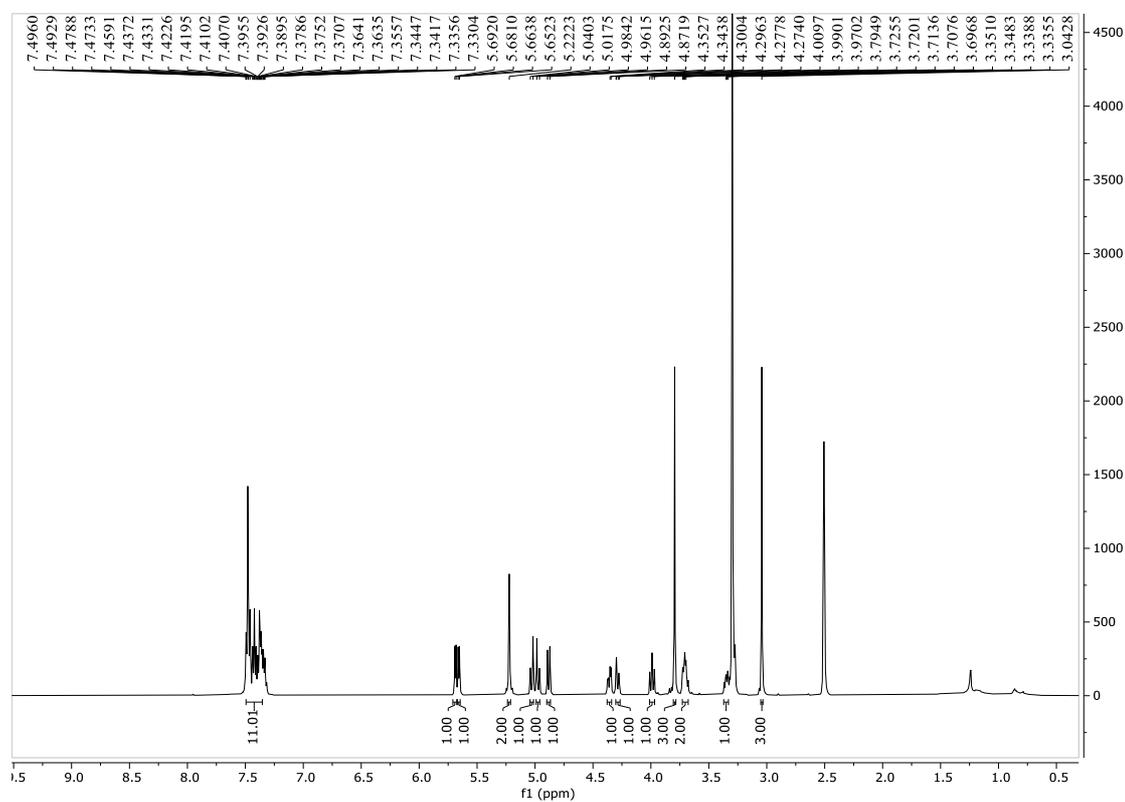
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 83 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 17.



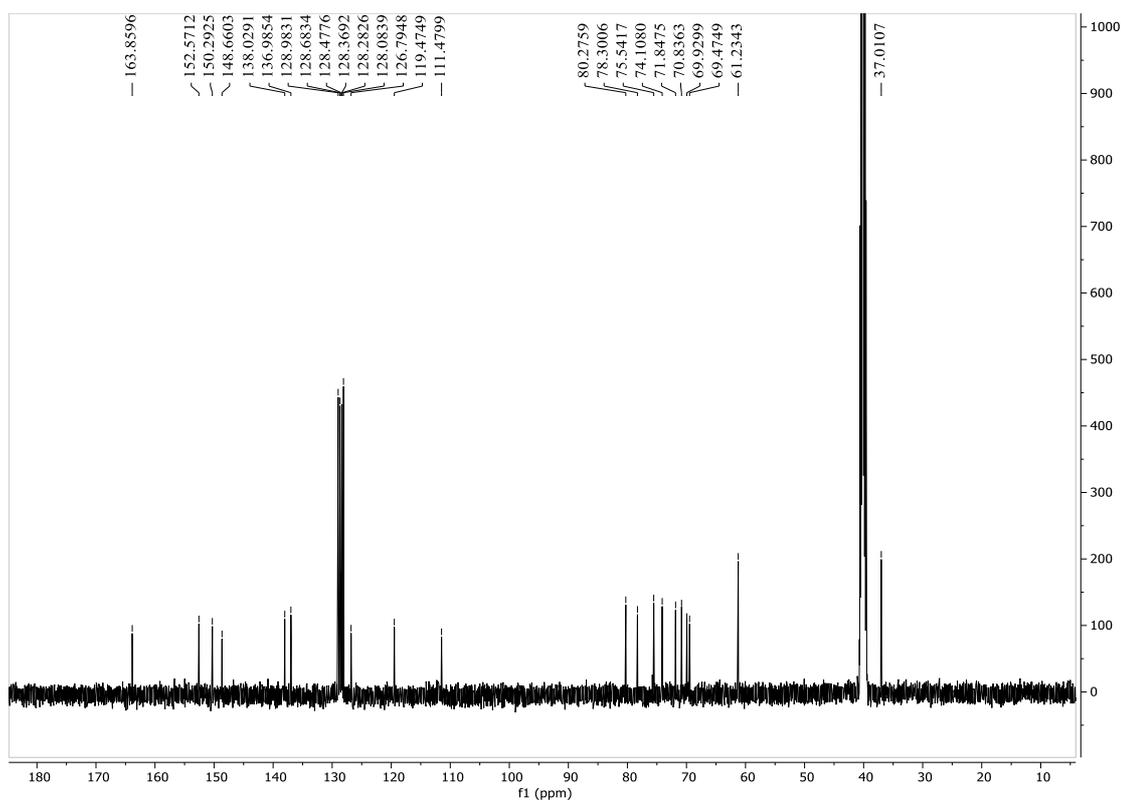
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 19.



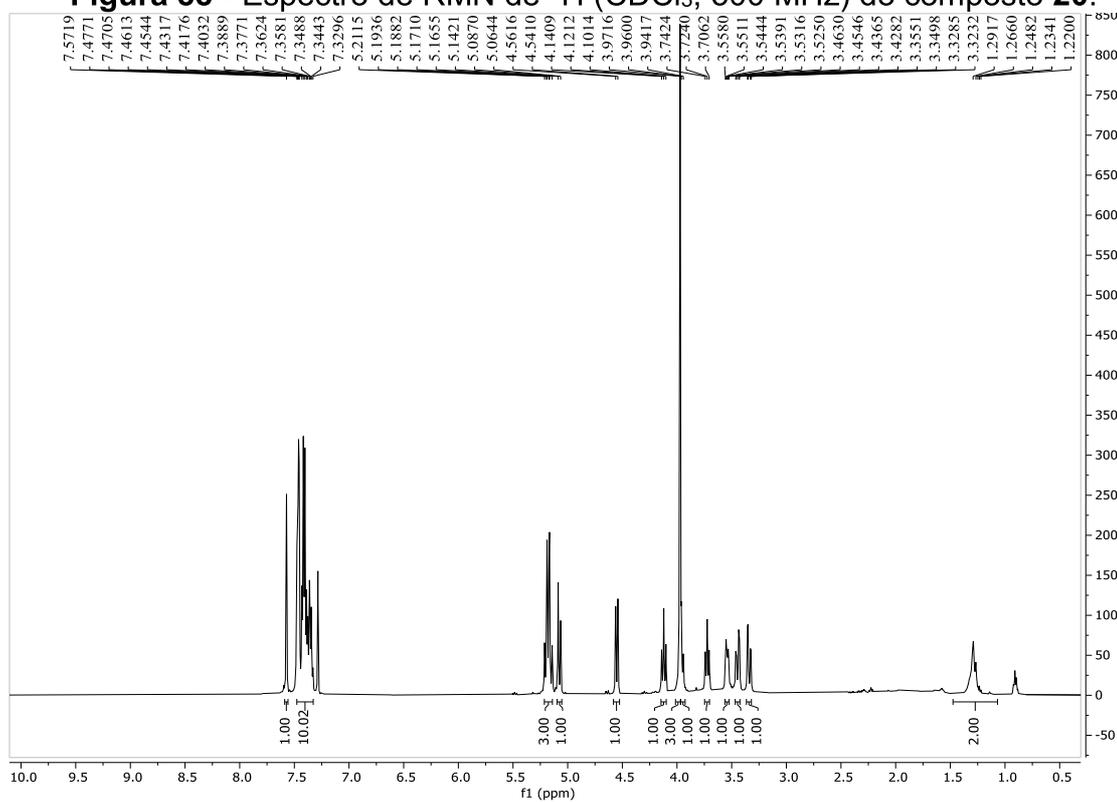
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 19.



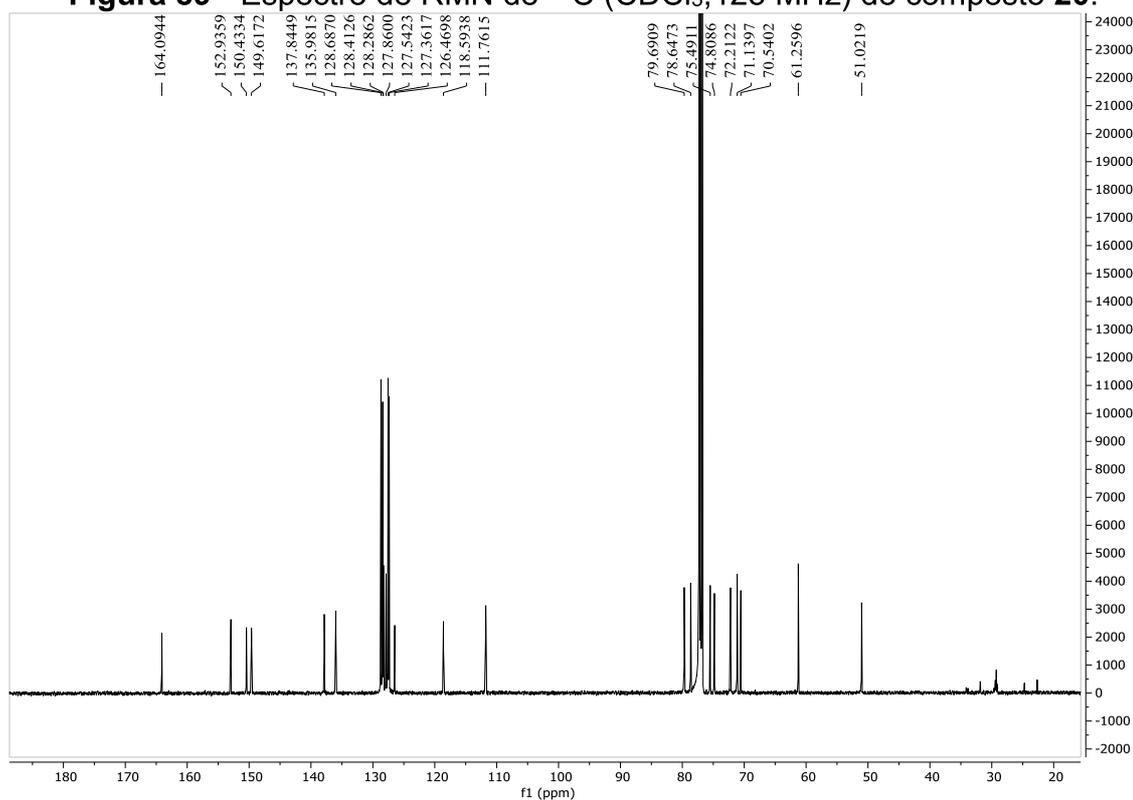
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 88 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 20.



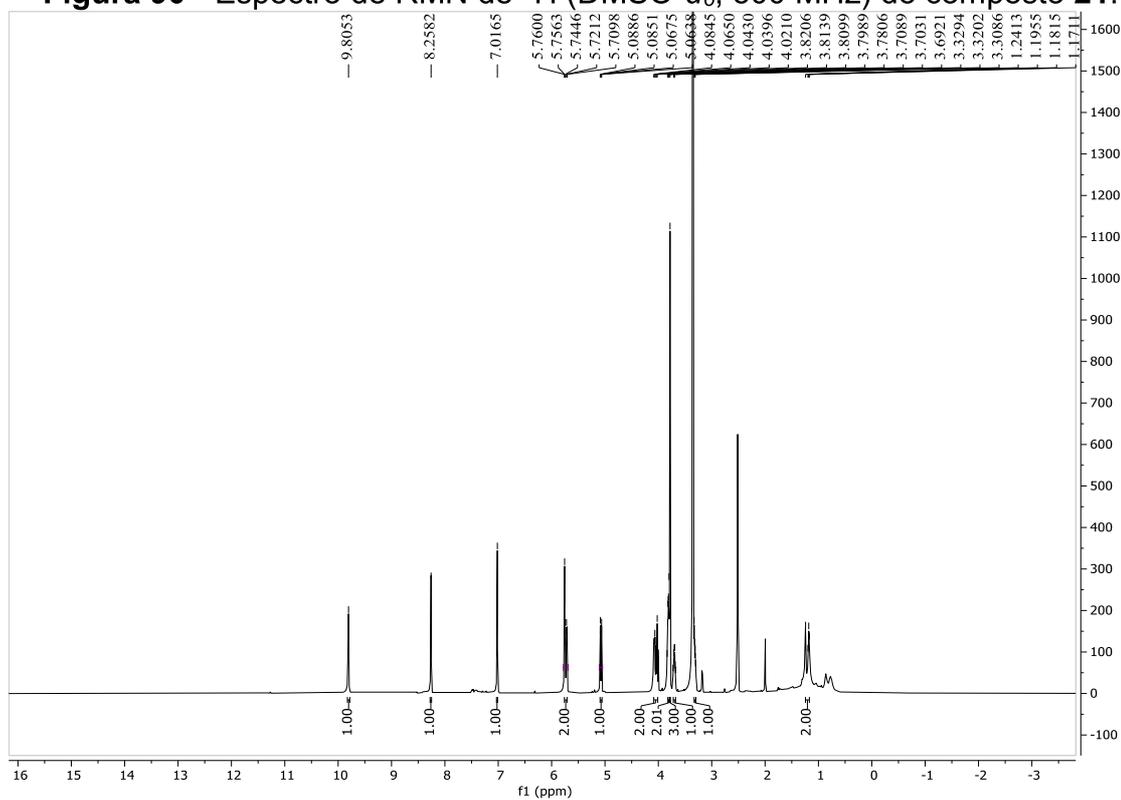
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 89 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **20**.



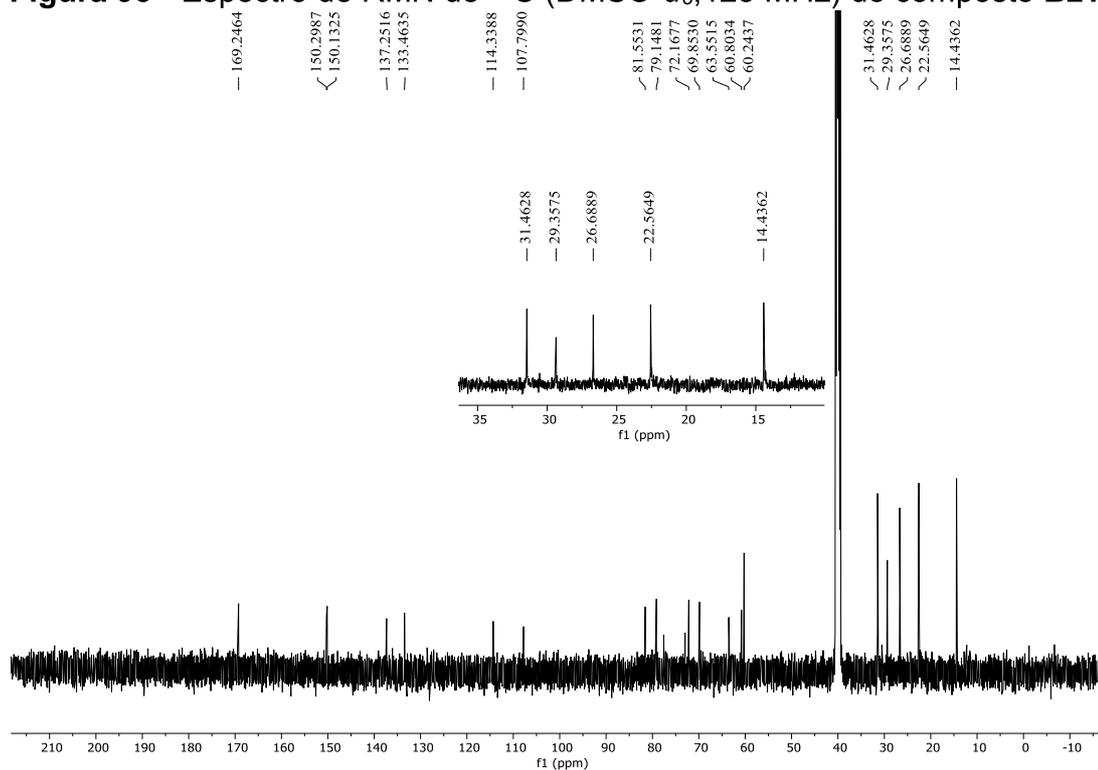
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 90 - Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) do composto **21**.



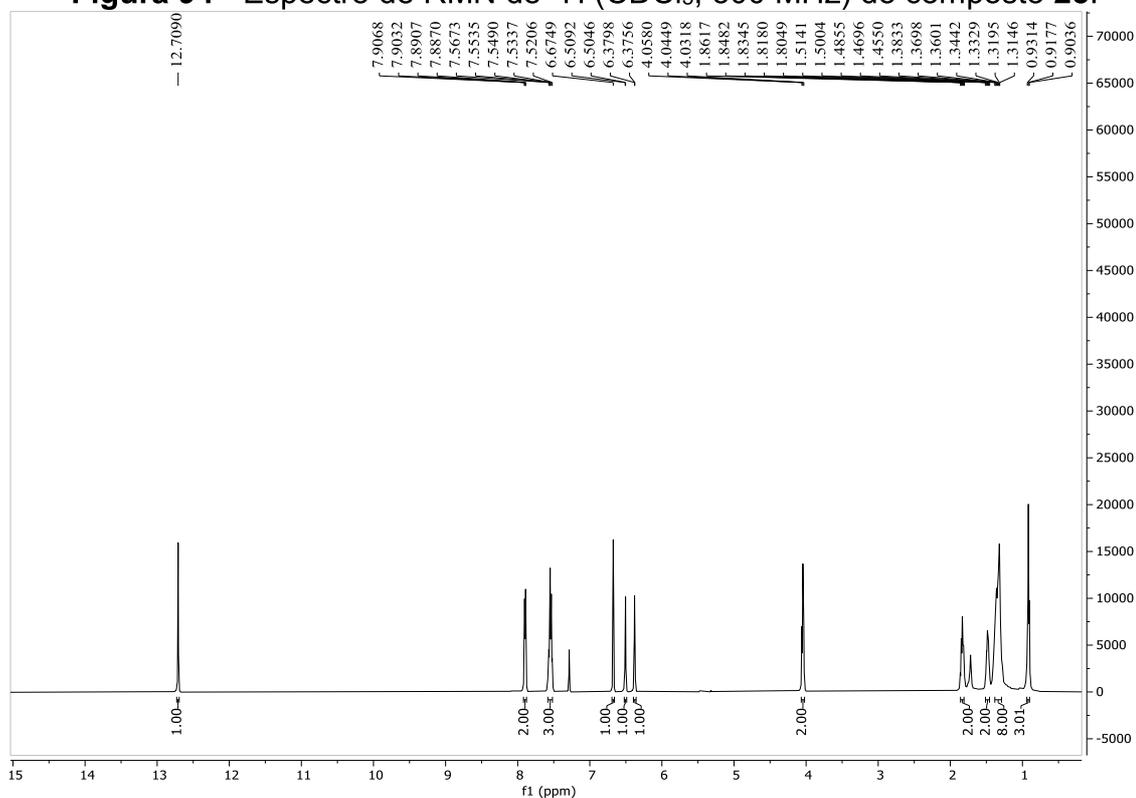
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 93 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto **Bz1**.



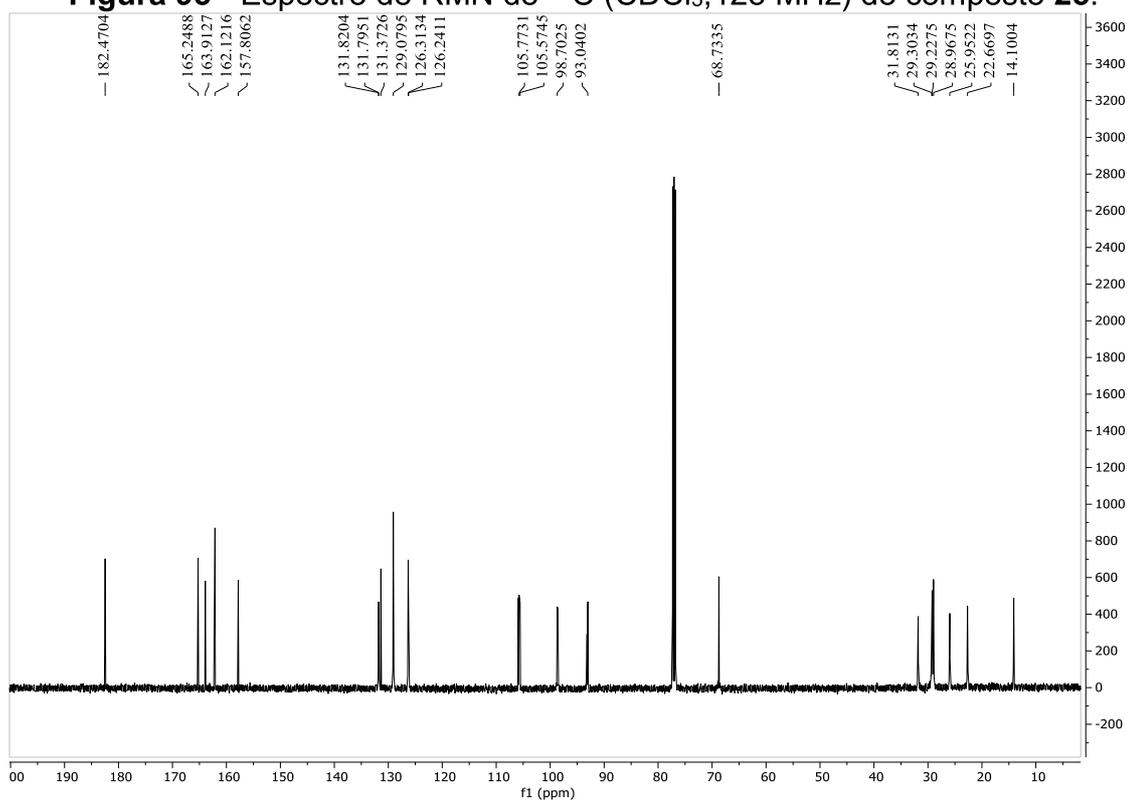
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 94 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **25**.



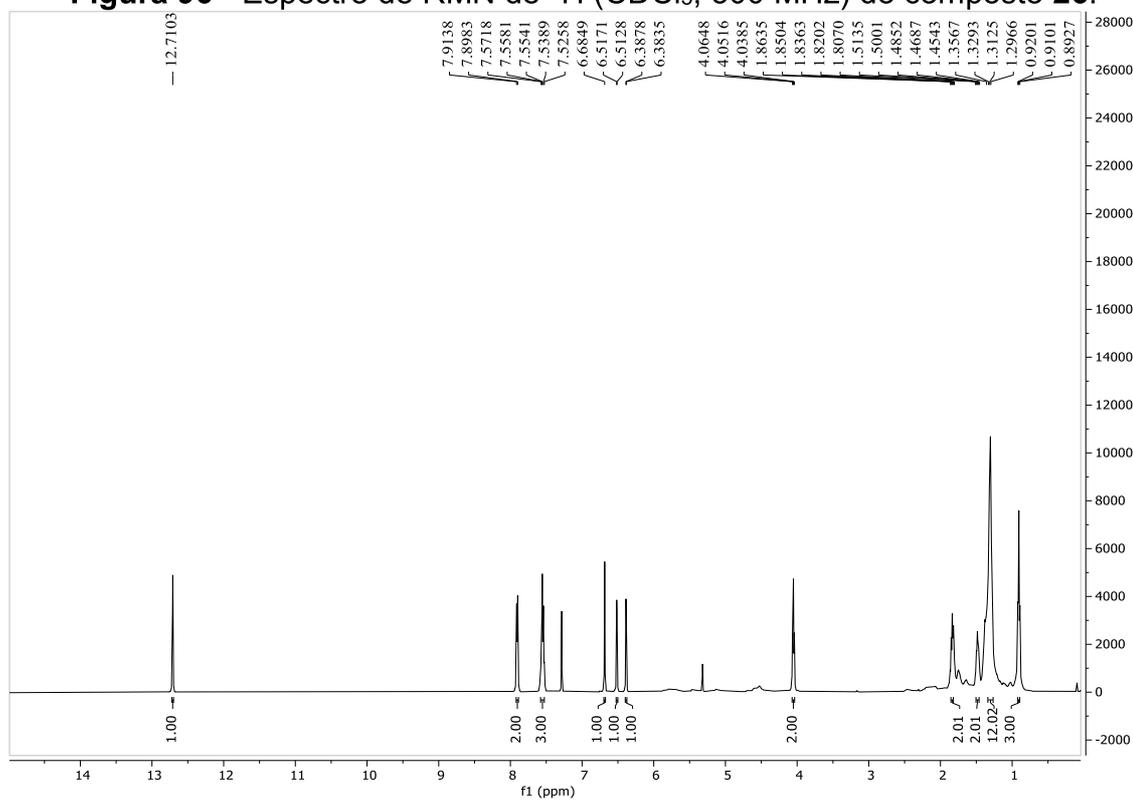
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 25.



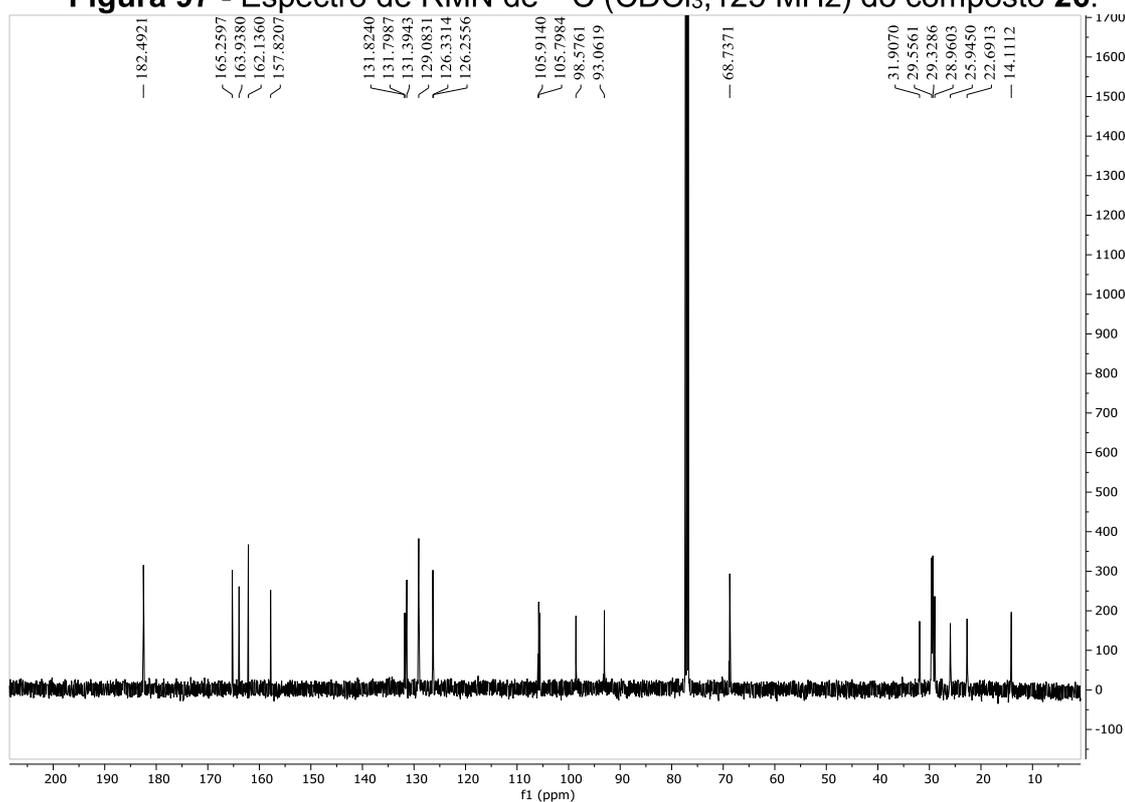
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 96 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 26.



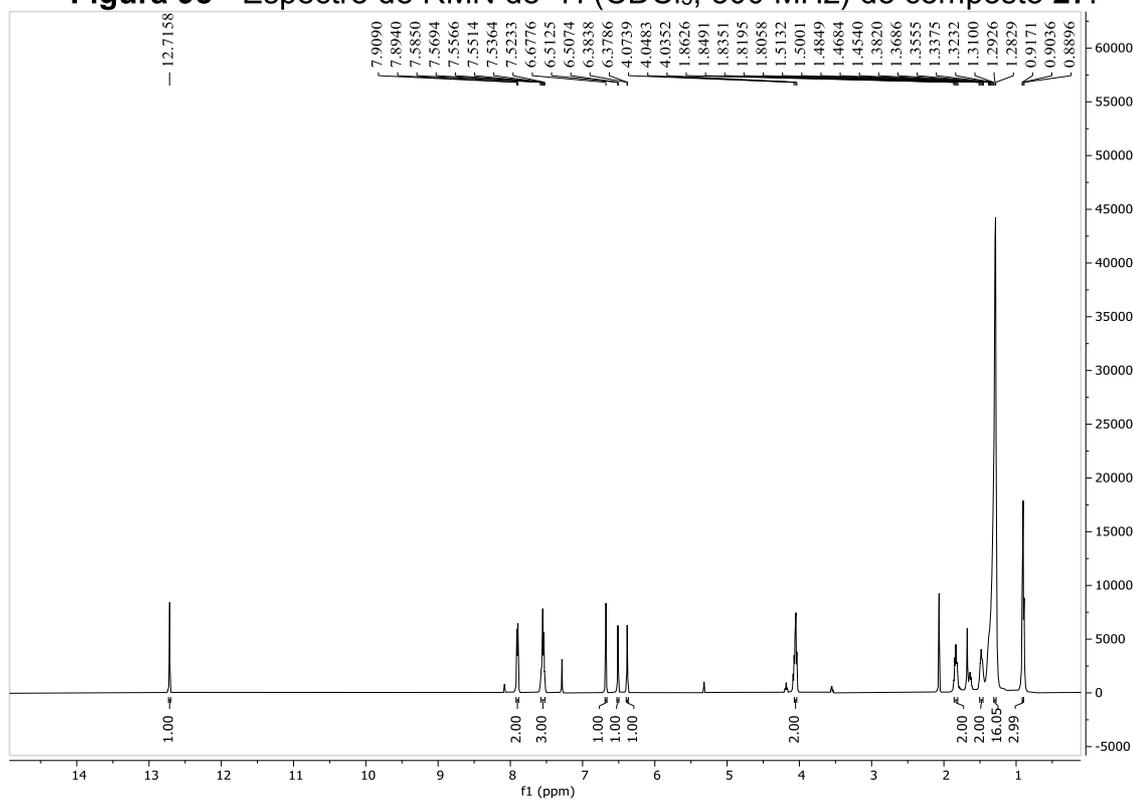
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 97 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 26.



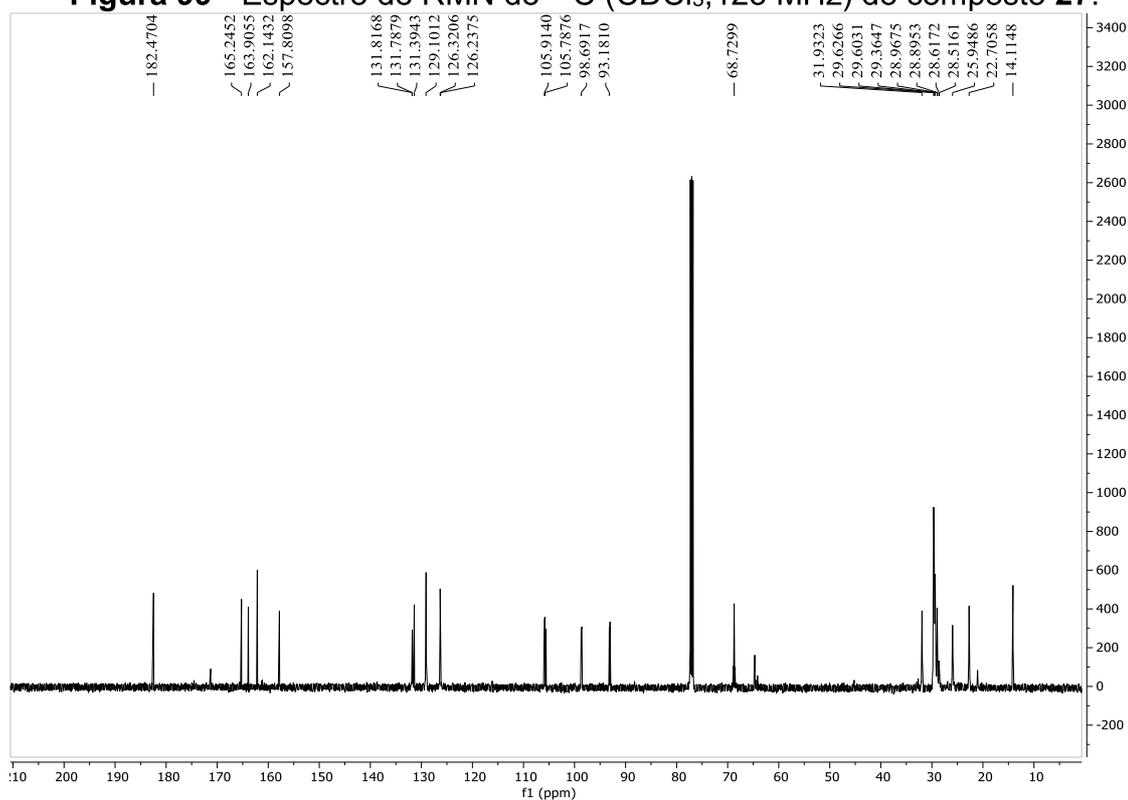
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 98 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 27.



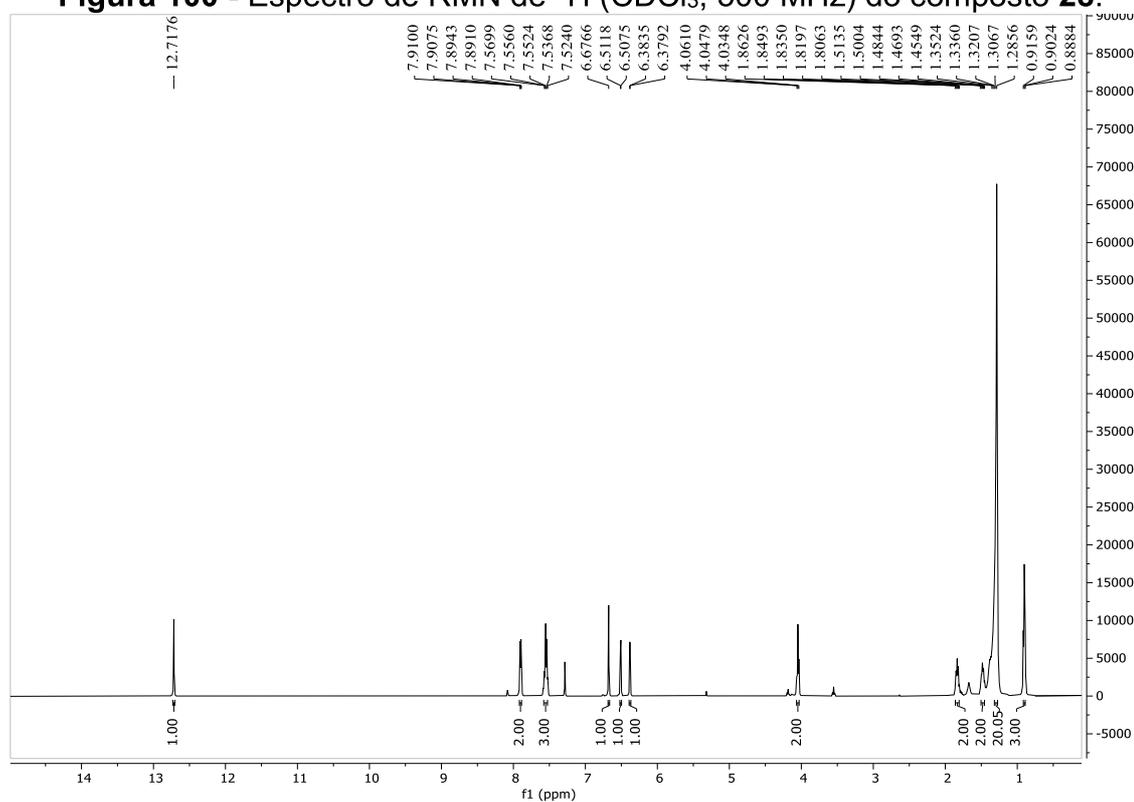
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 99 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **27**.



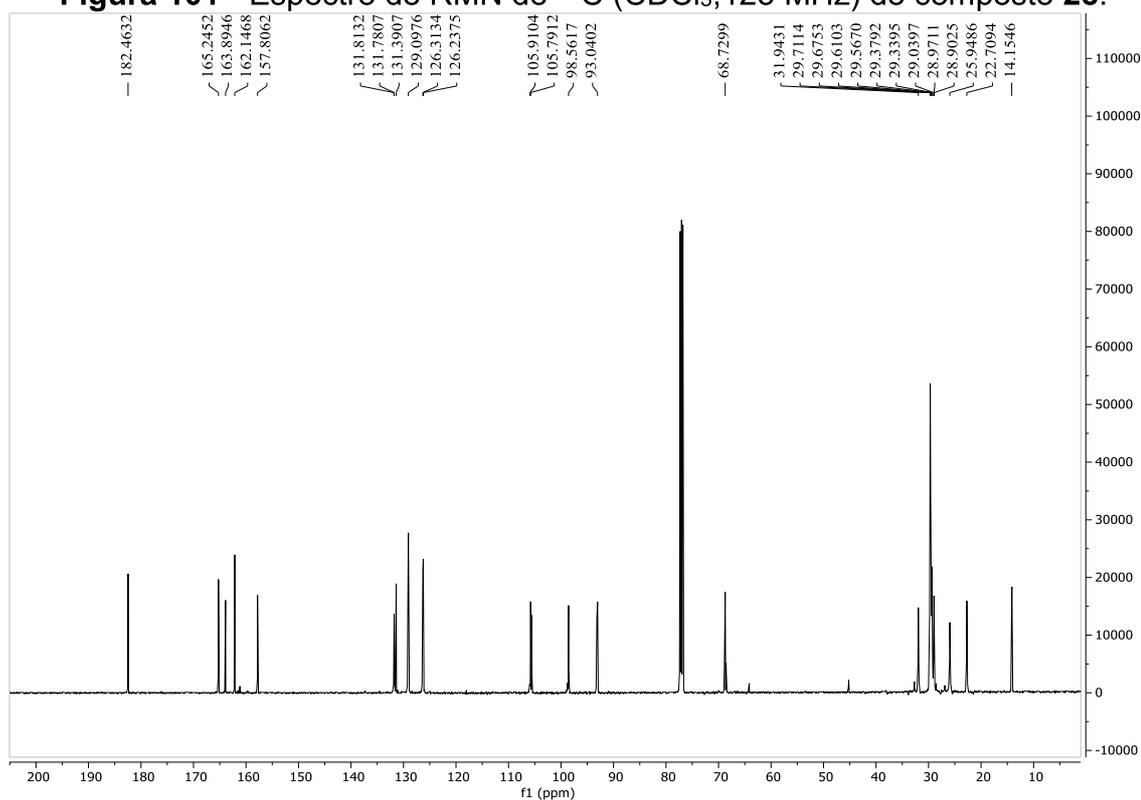
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **28**.



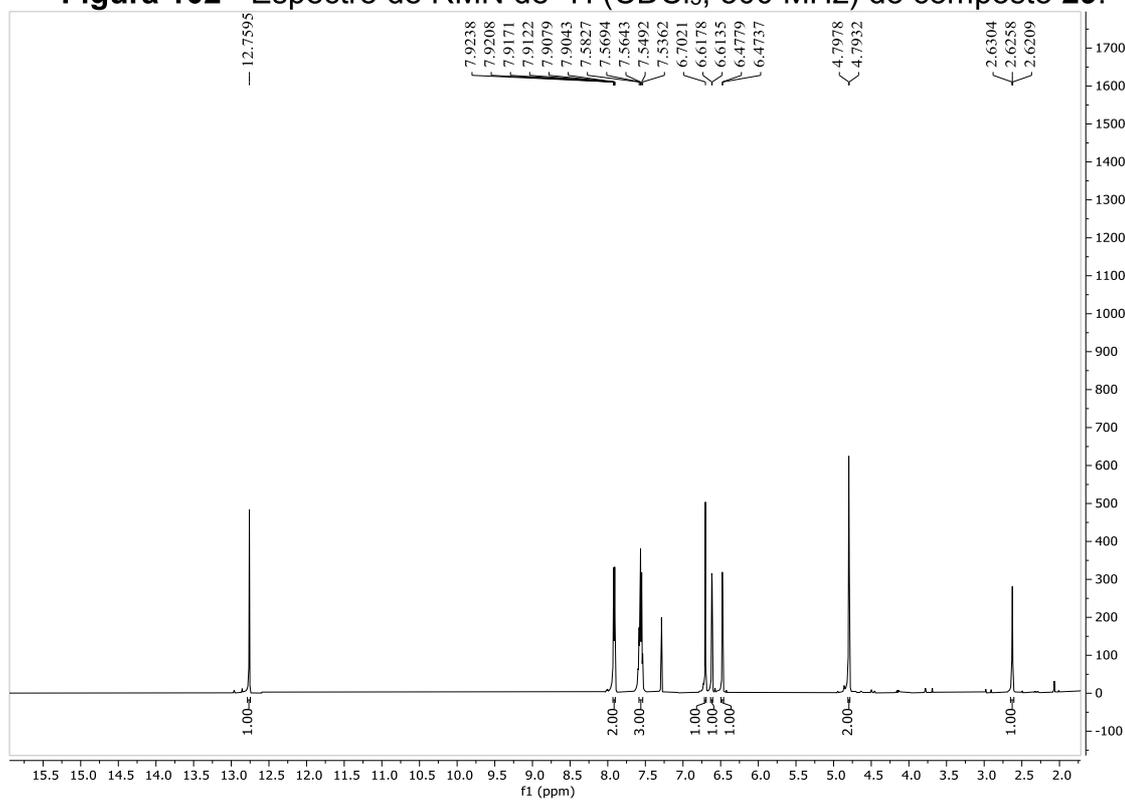
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 28.



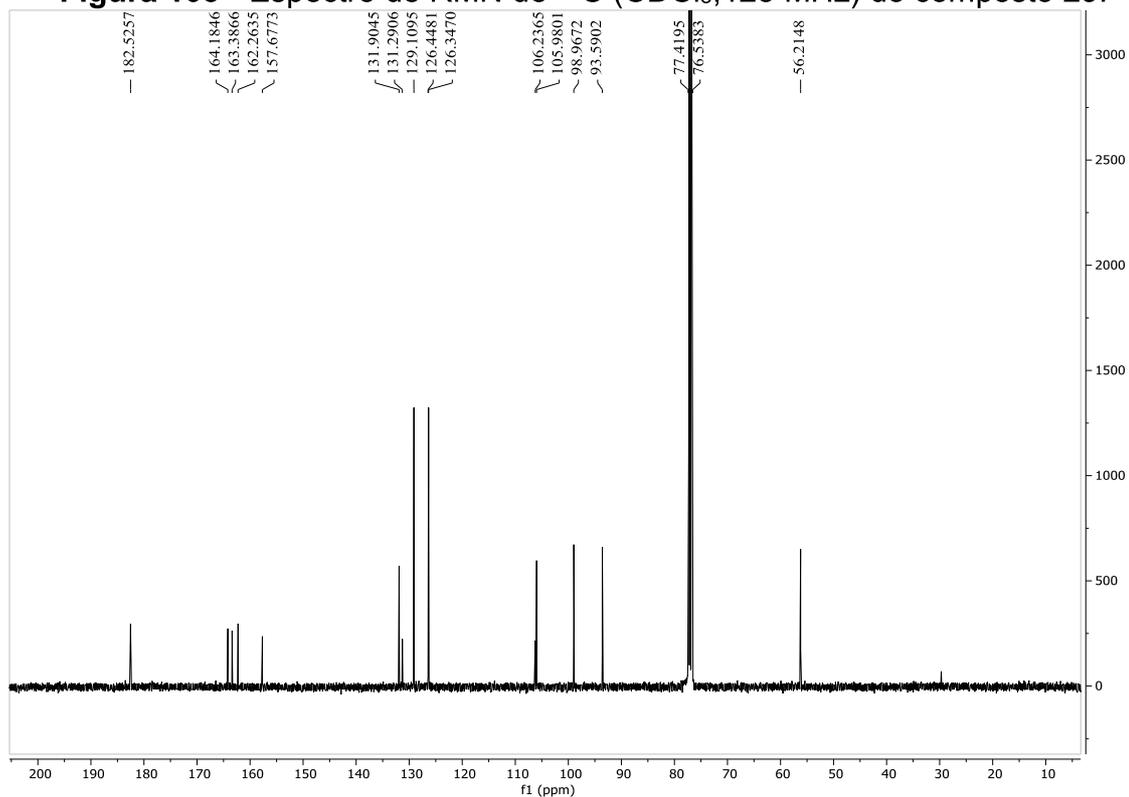
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 102 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 29.



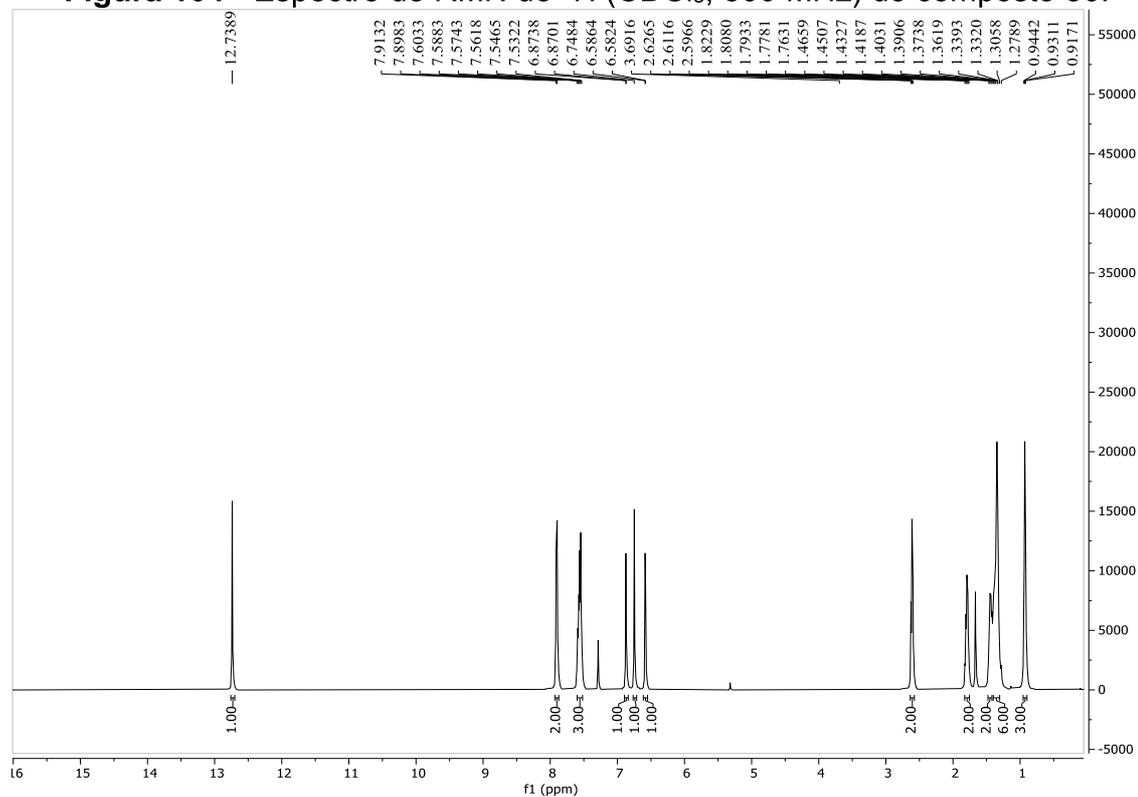
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 103 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **29.**



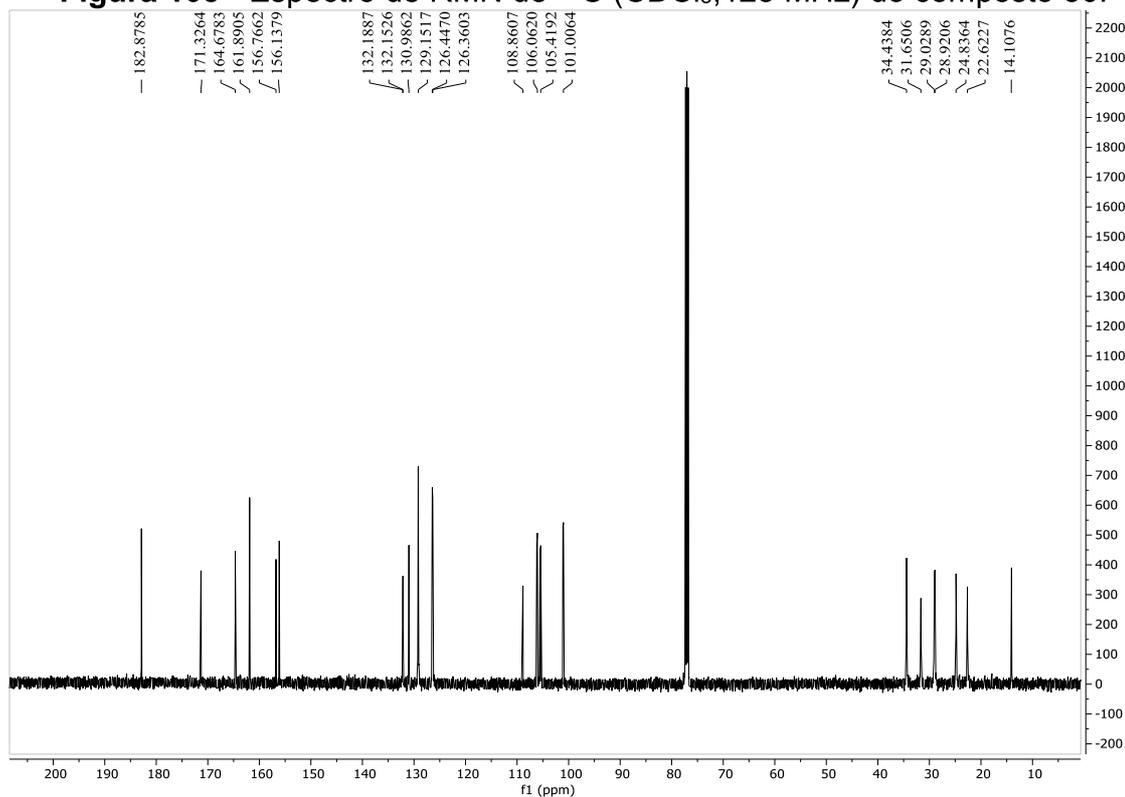
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 104 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **30.**



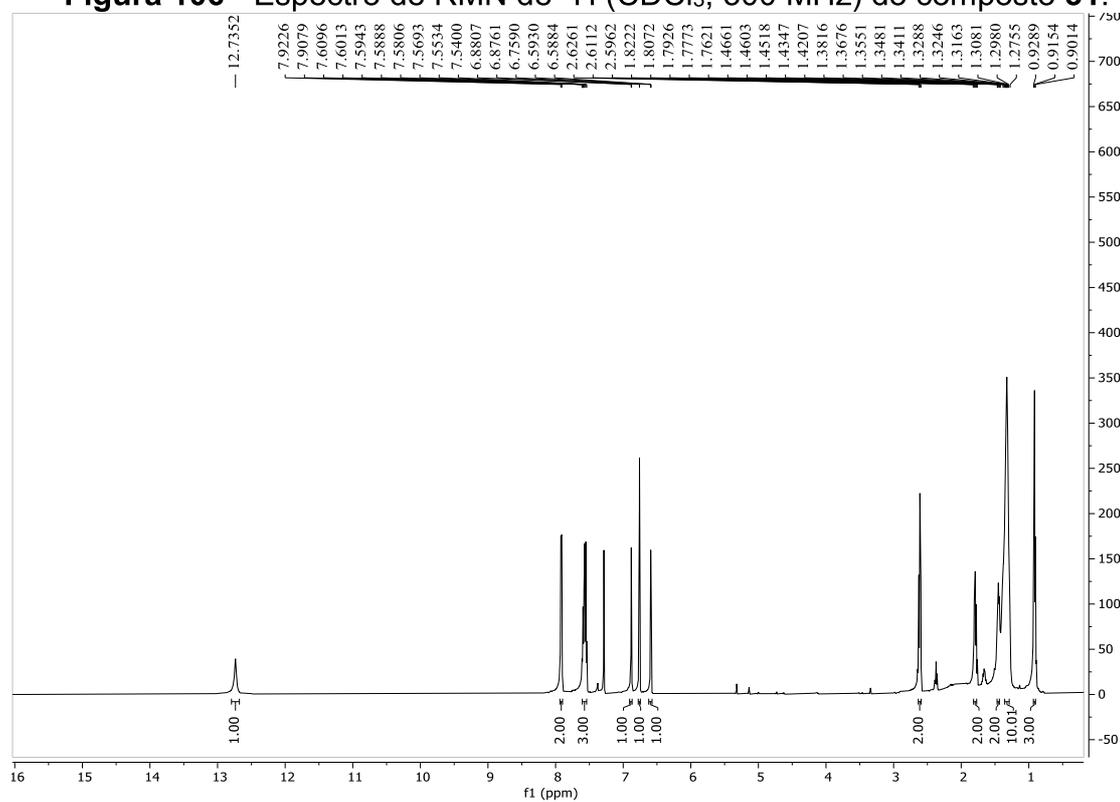
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **30.**



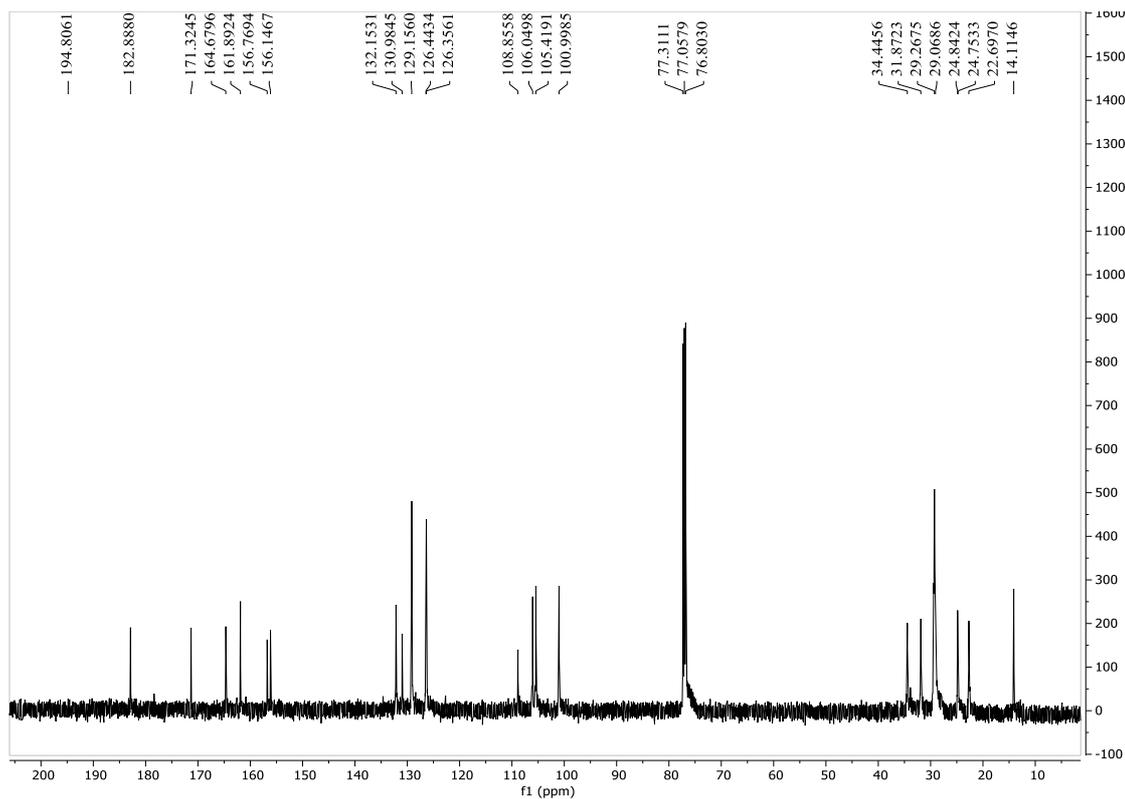
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 106 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **31.**



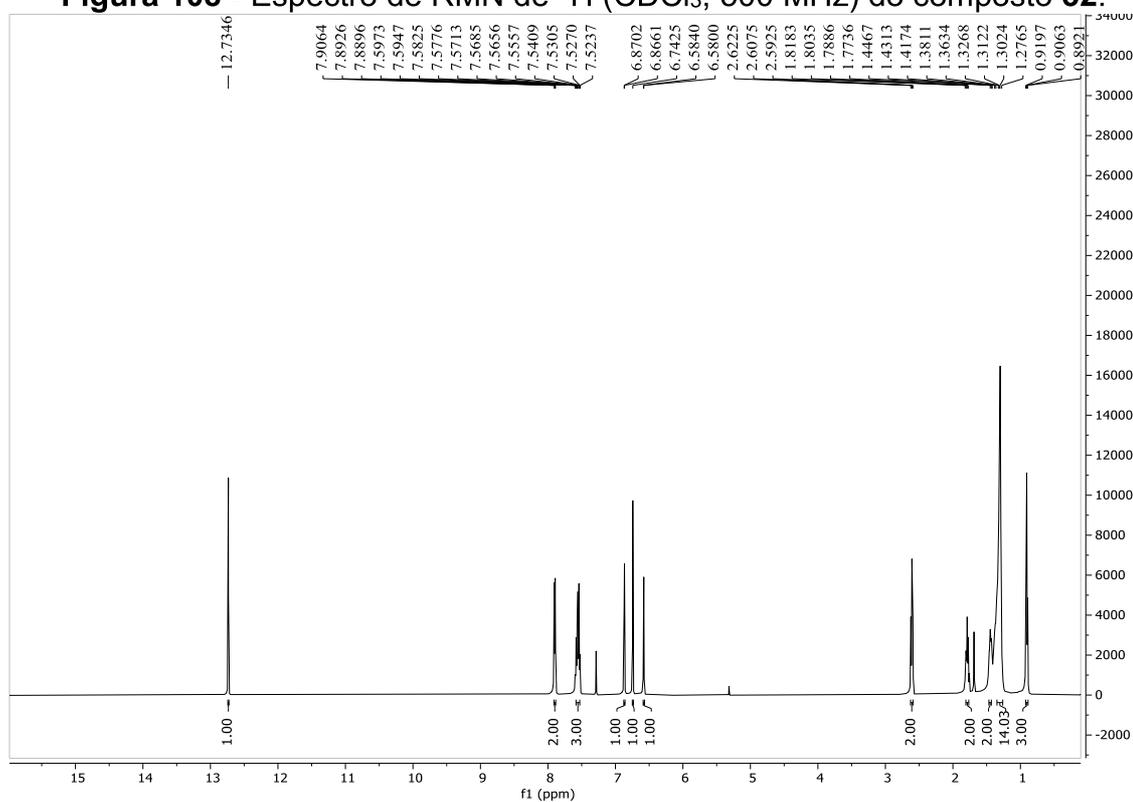
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **31.**



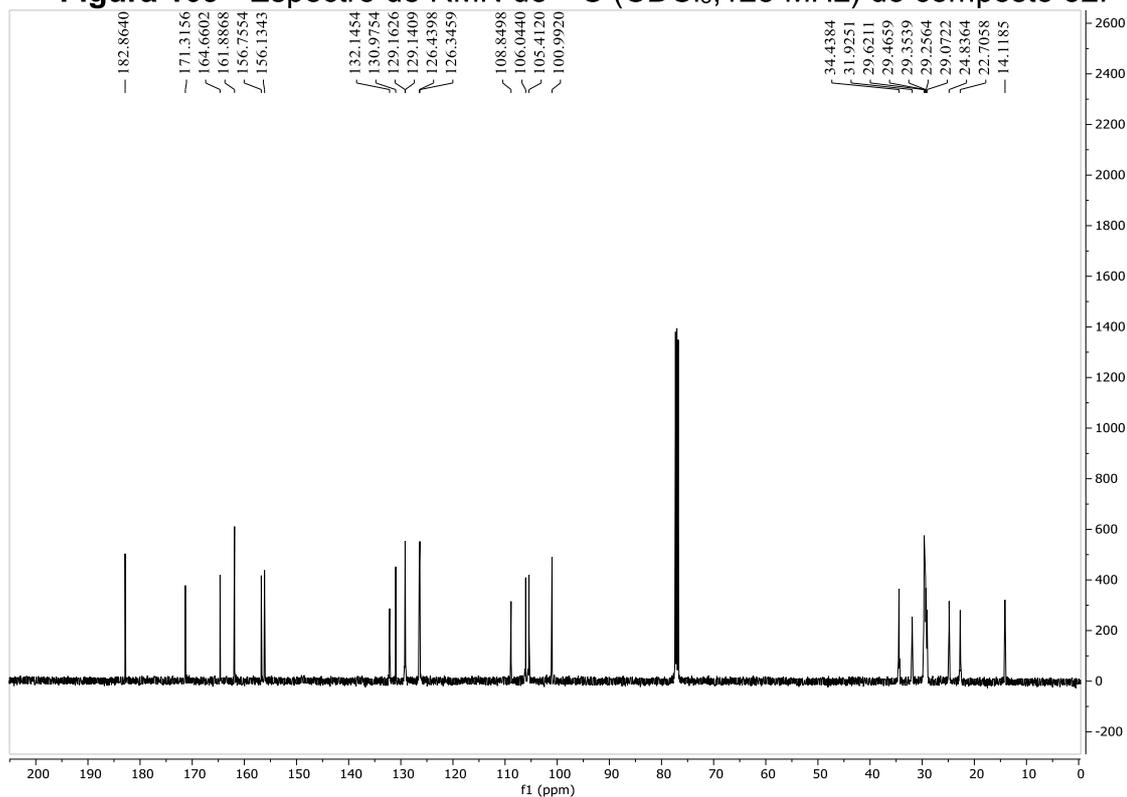
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 108 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **32.**



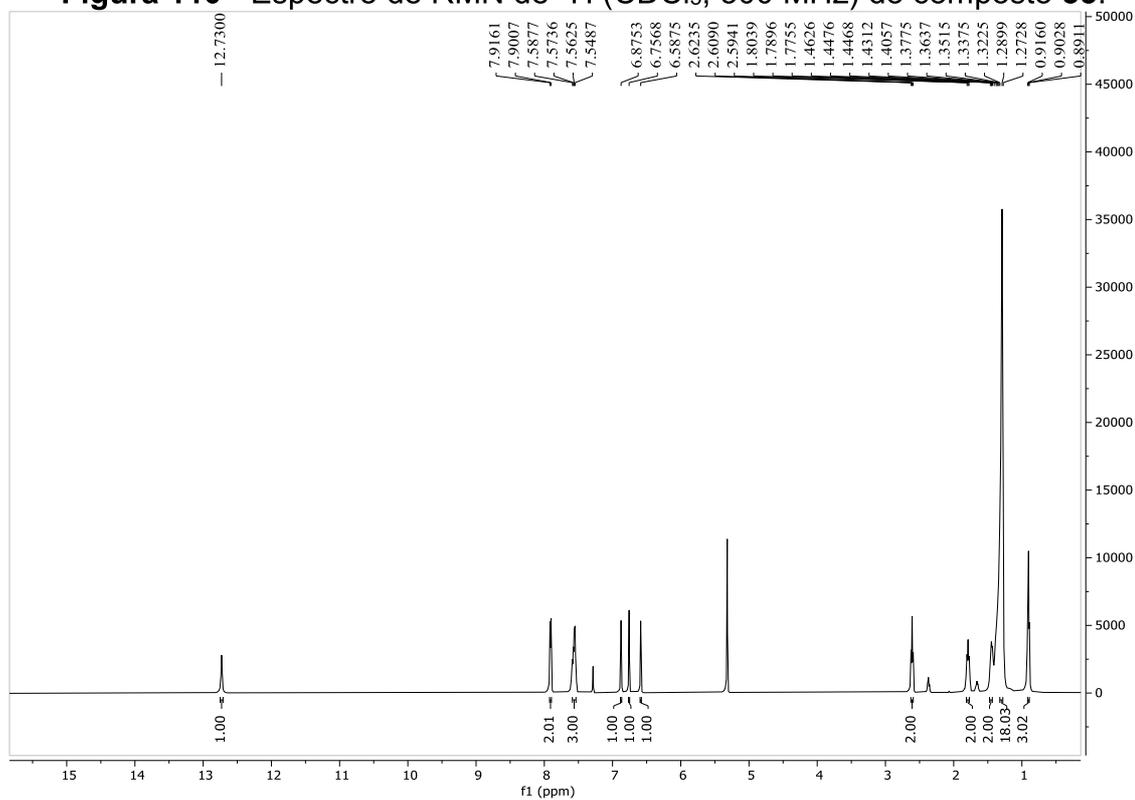
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 109 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **32.**



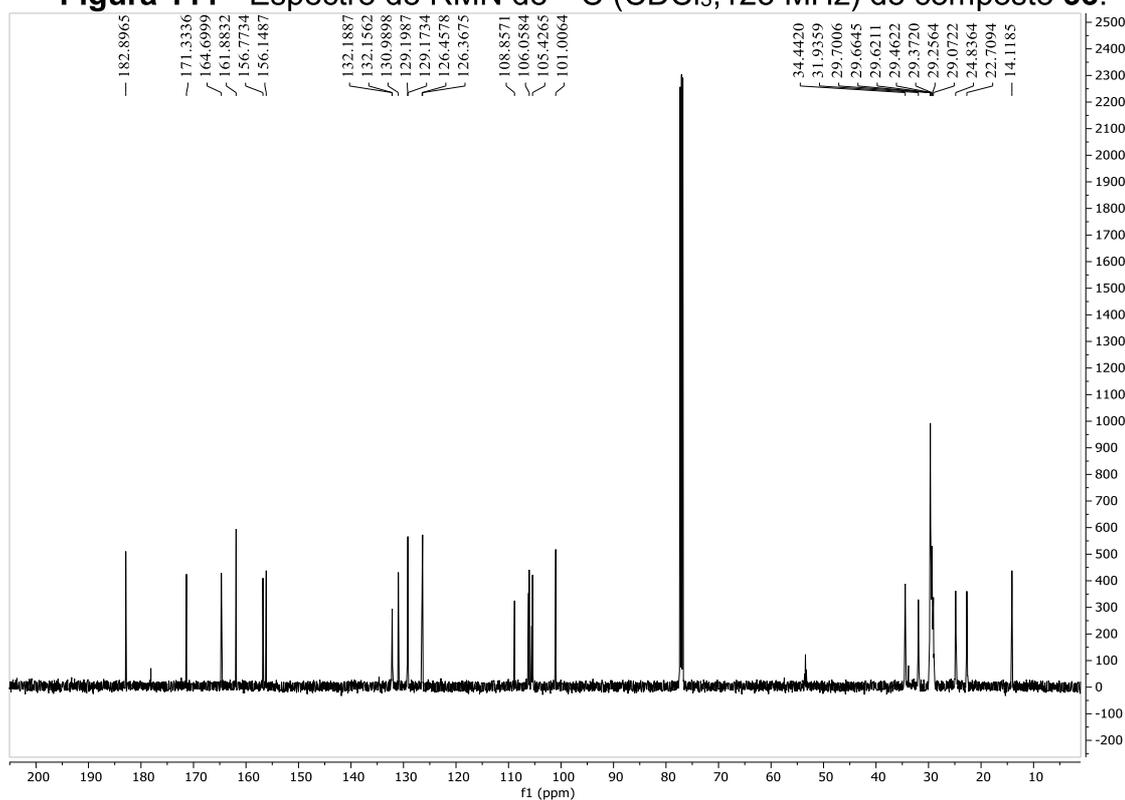
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 110 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **33.**



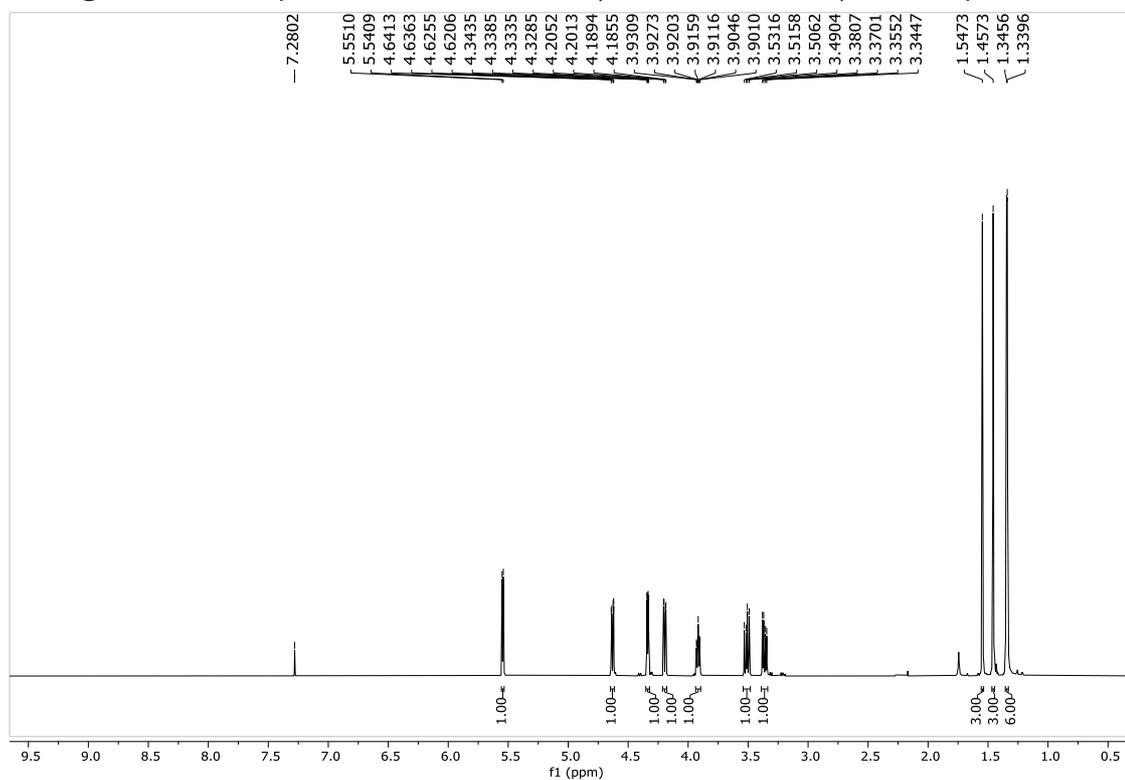
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **33**.



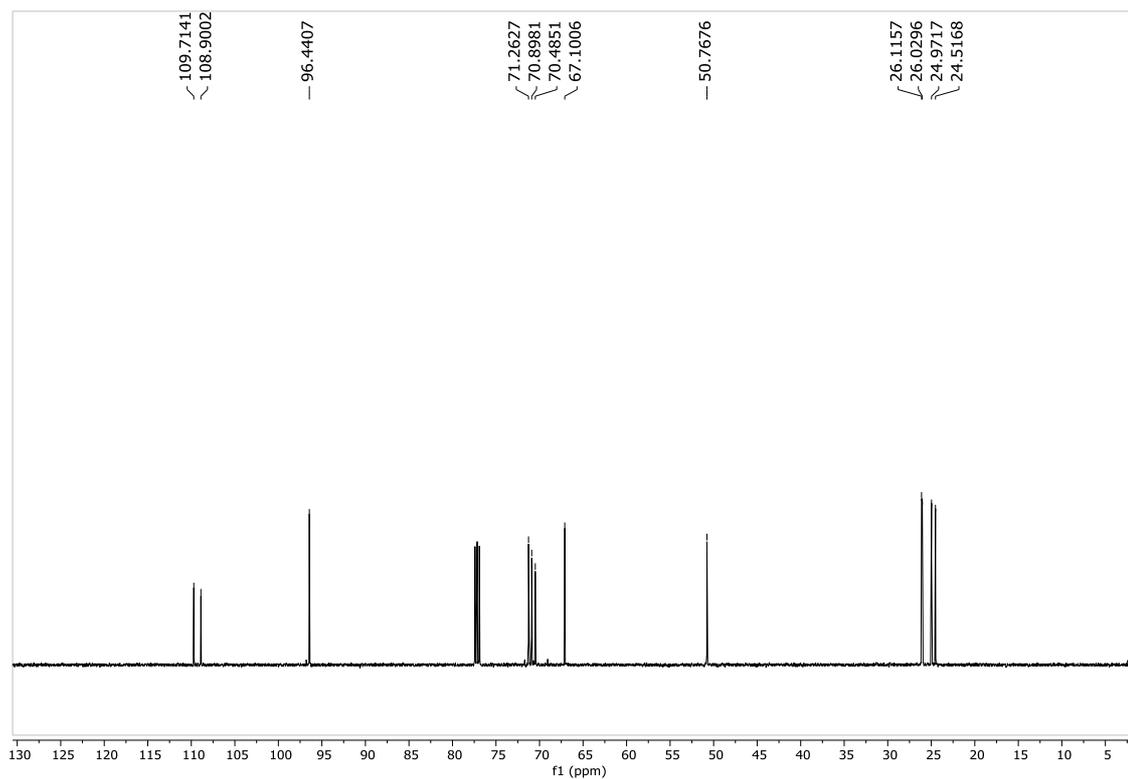
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **34**.



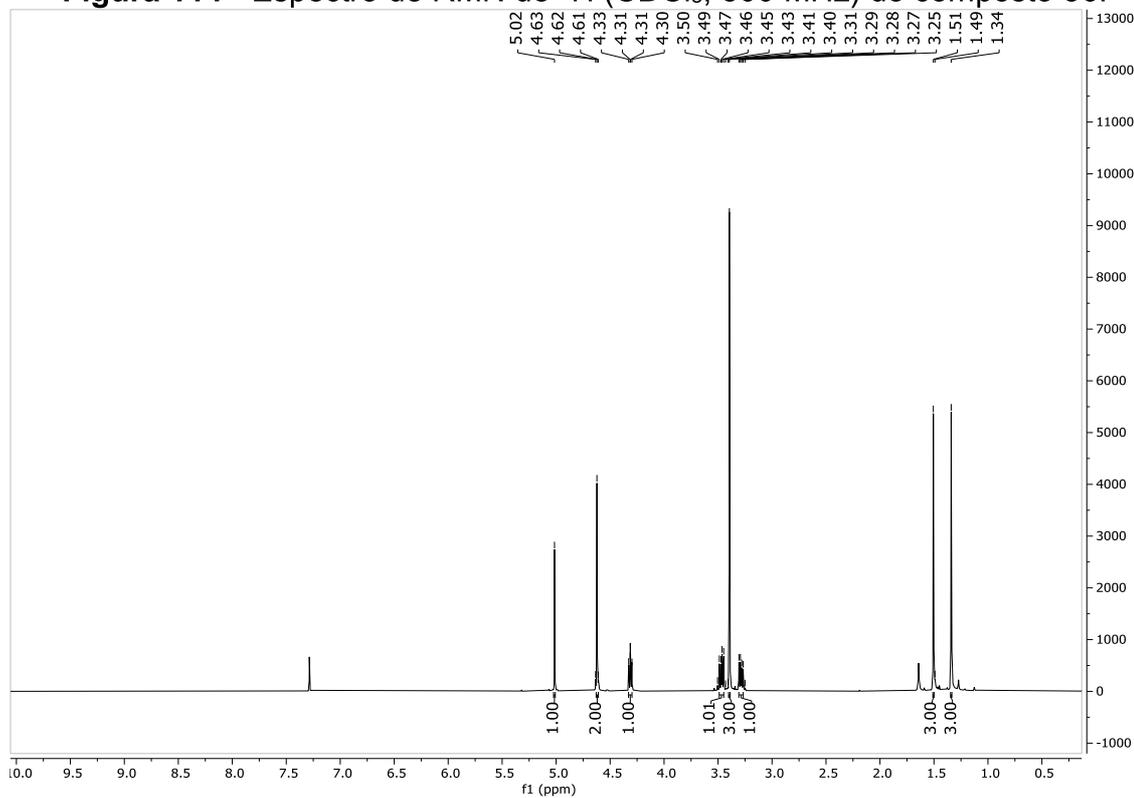
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **34**.



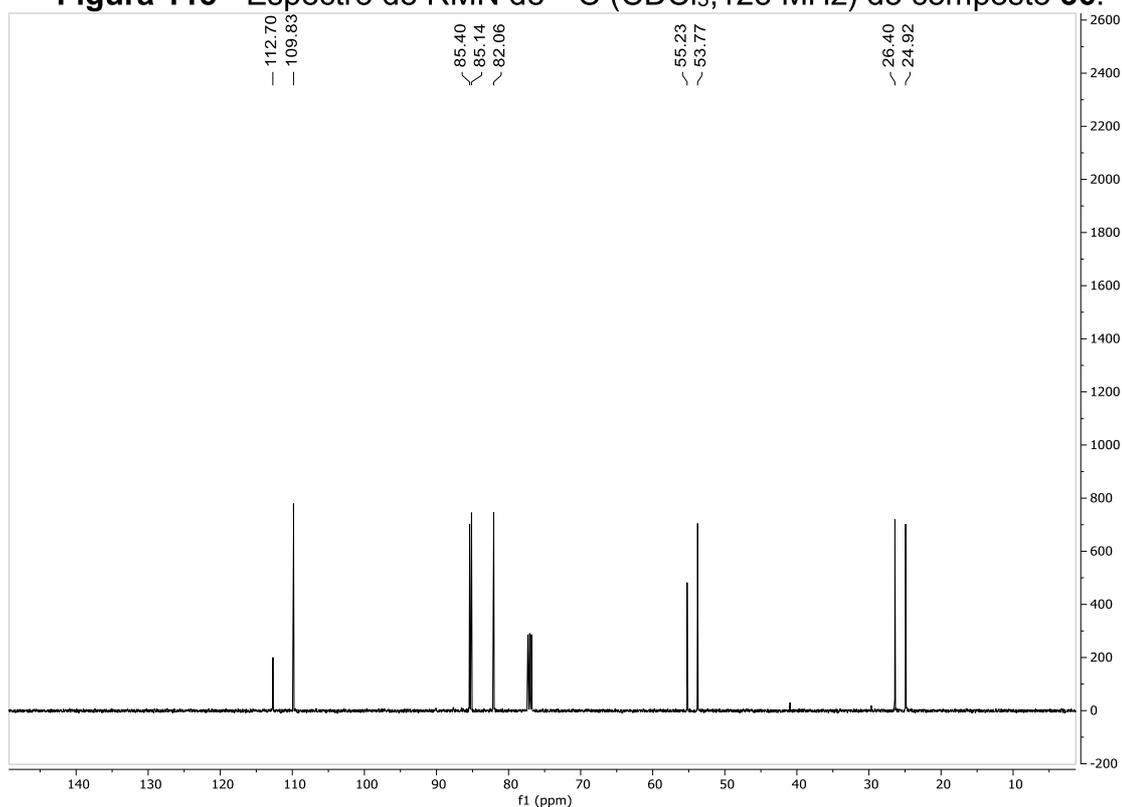
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **36**.



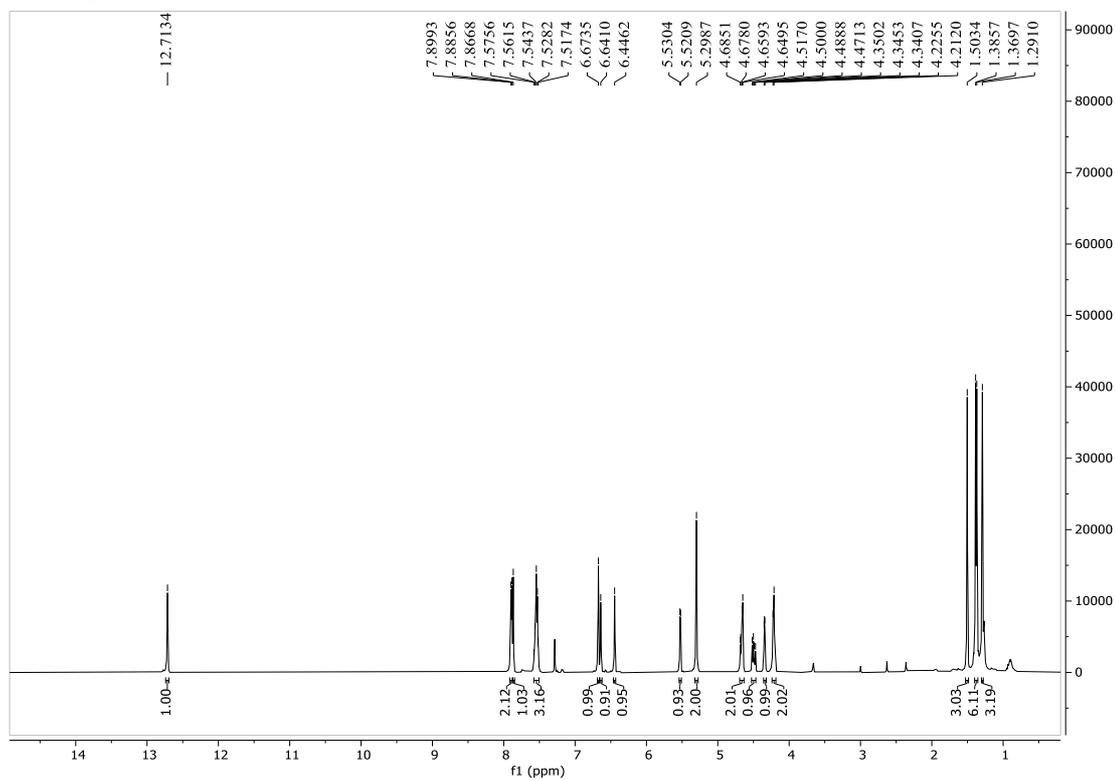
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **36**.



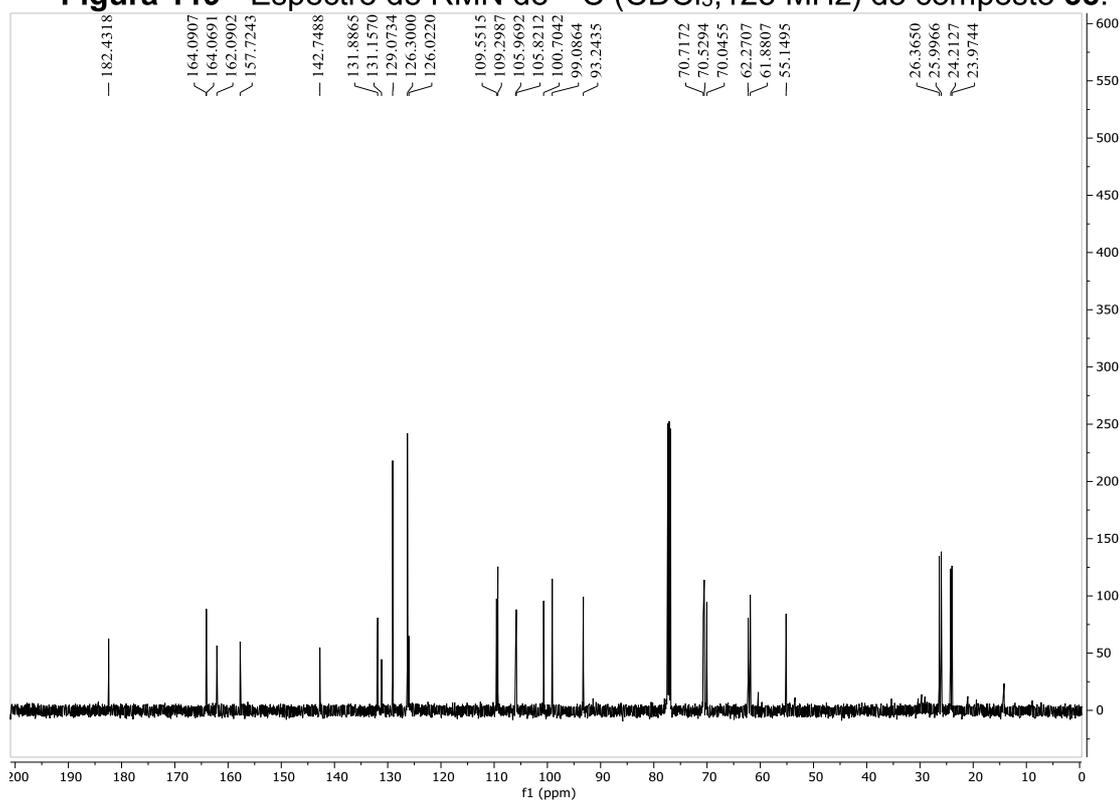
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 116 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **37**.



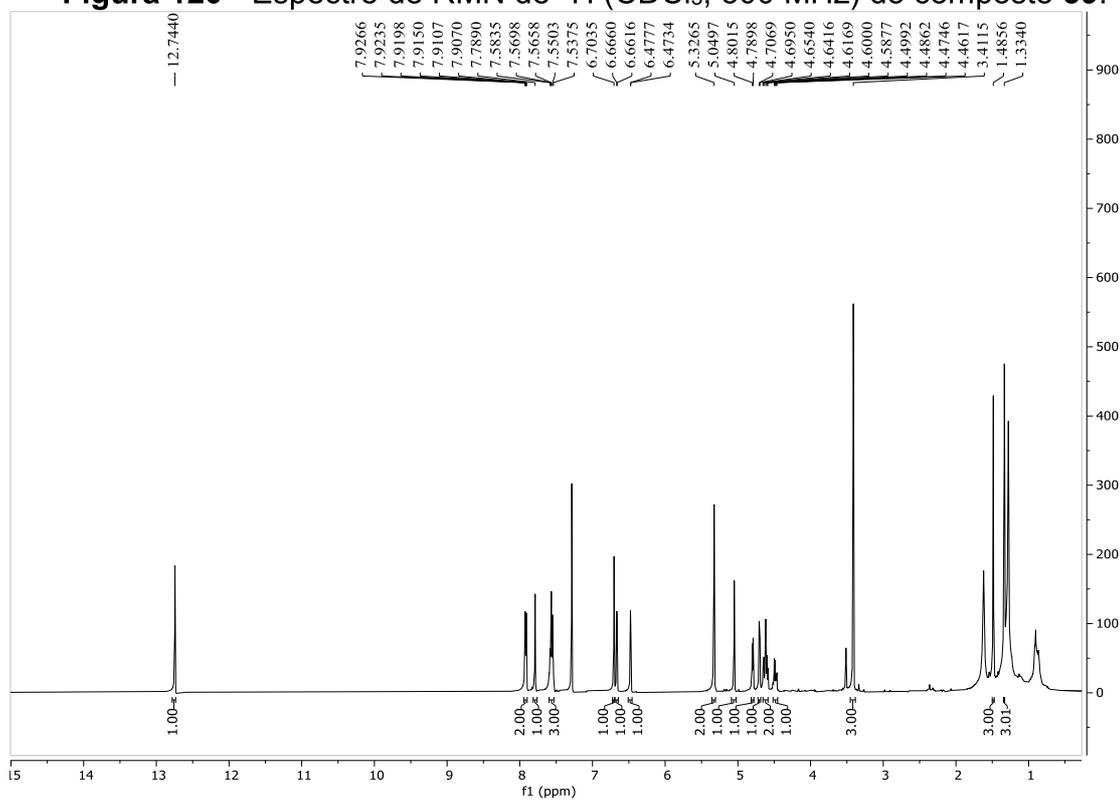
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 119 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **38**.



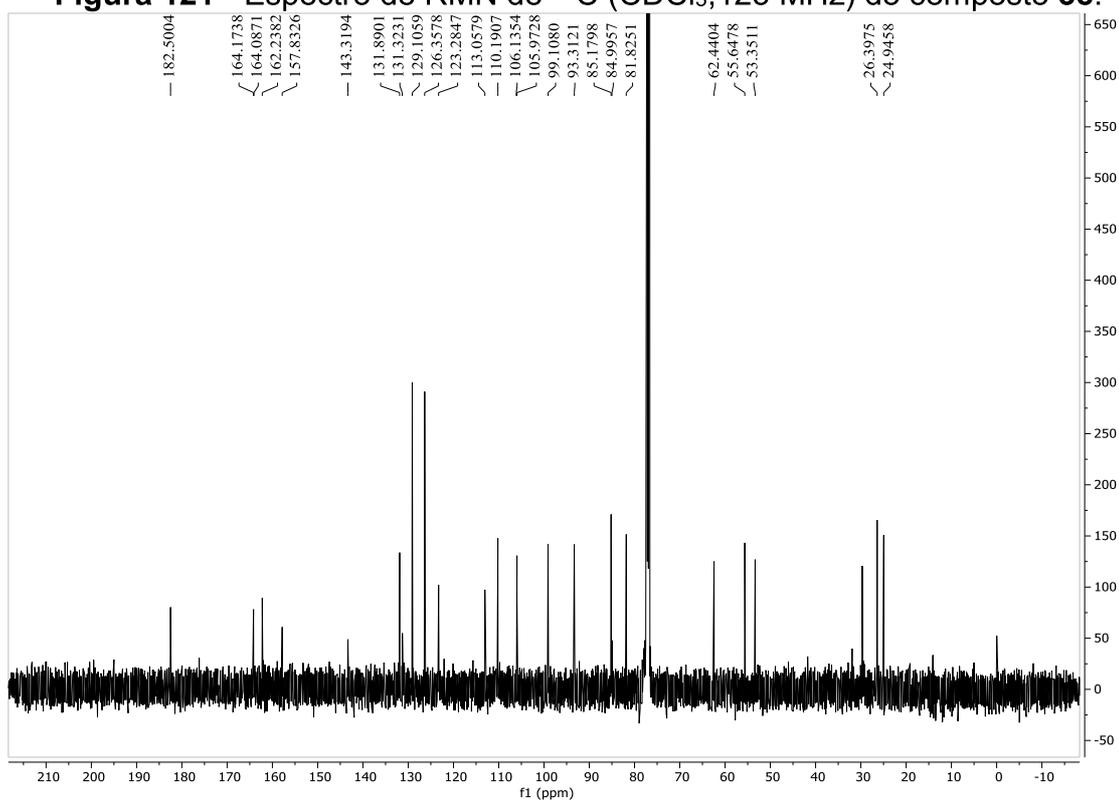
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 120 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **39**.



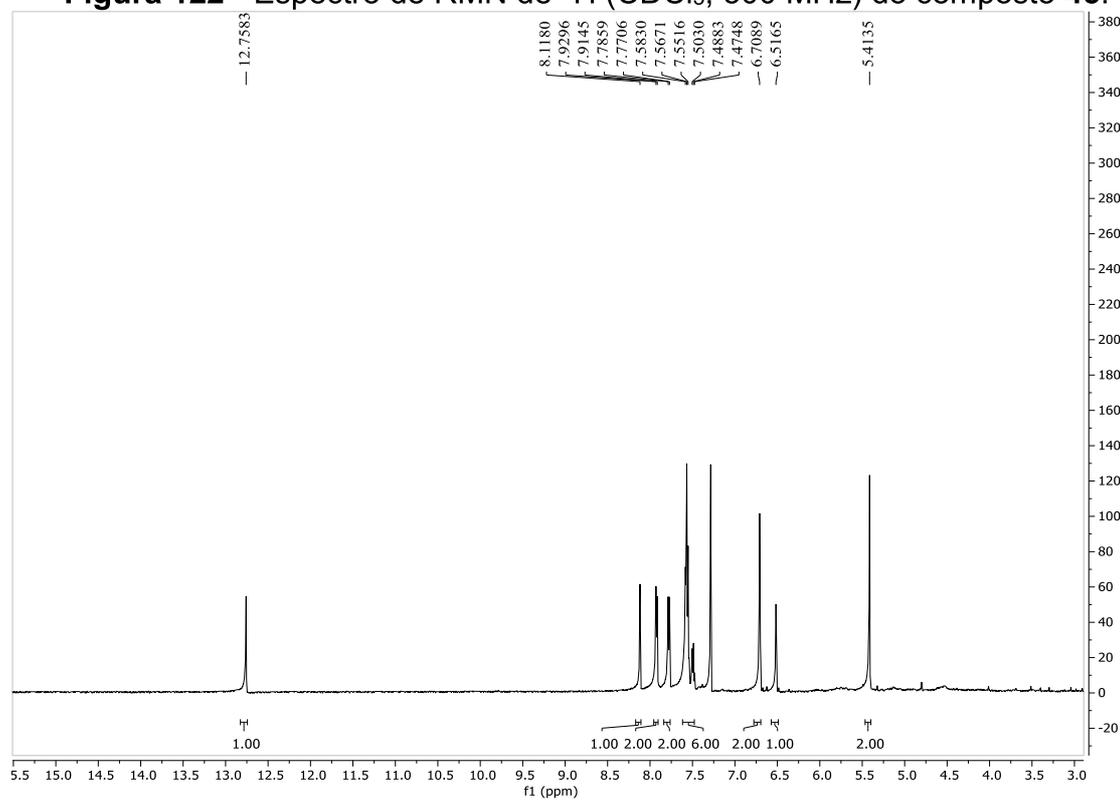
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 121 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **38**.



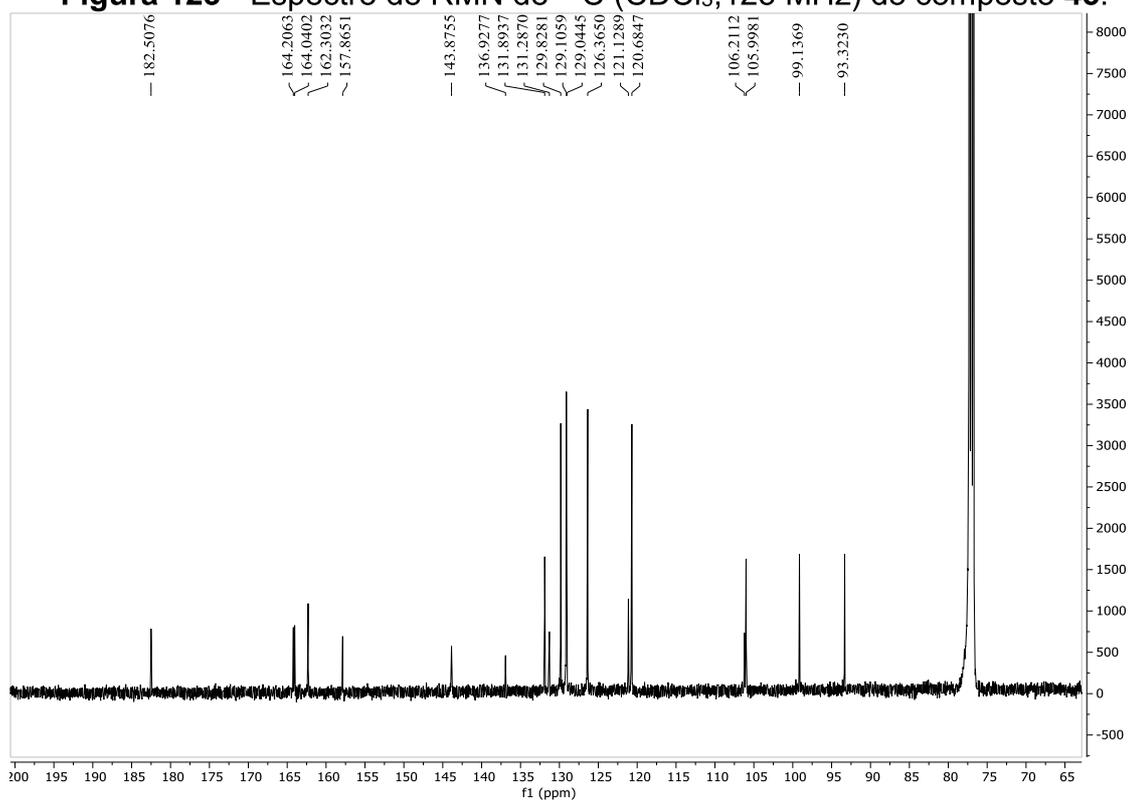
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 122 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **45**.



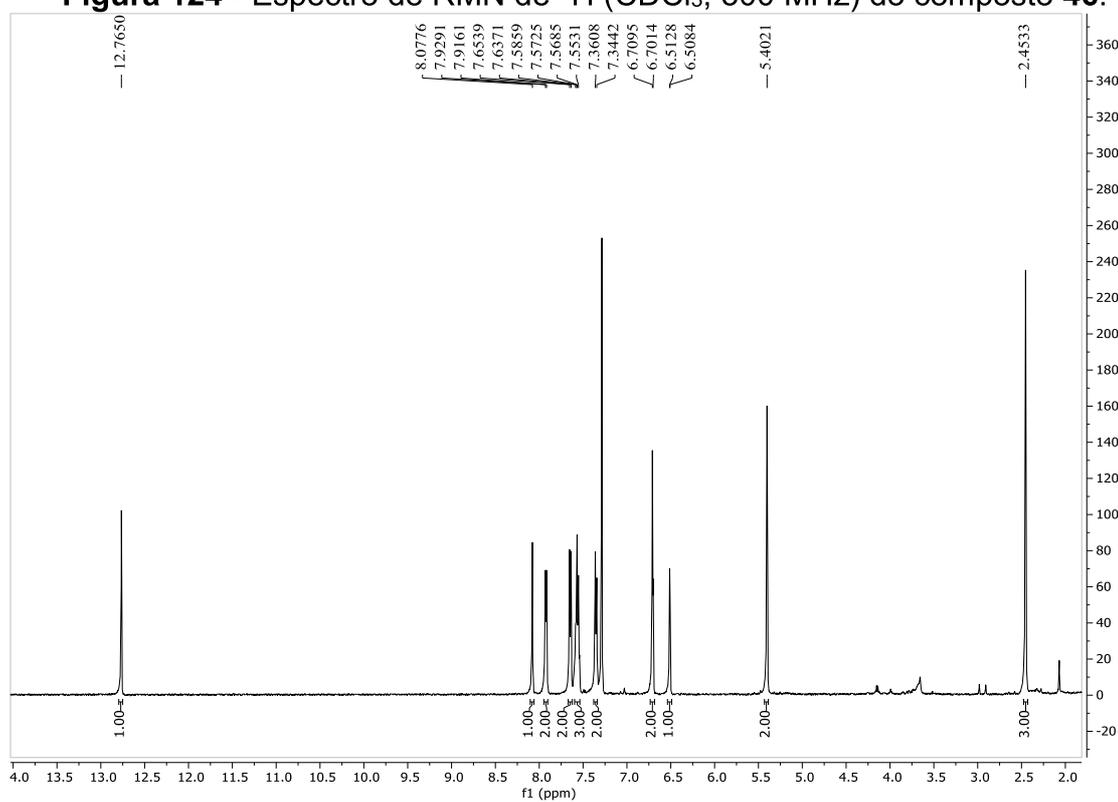
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 123 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **45**.



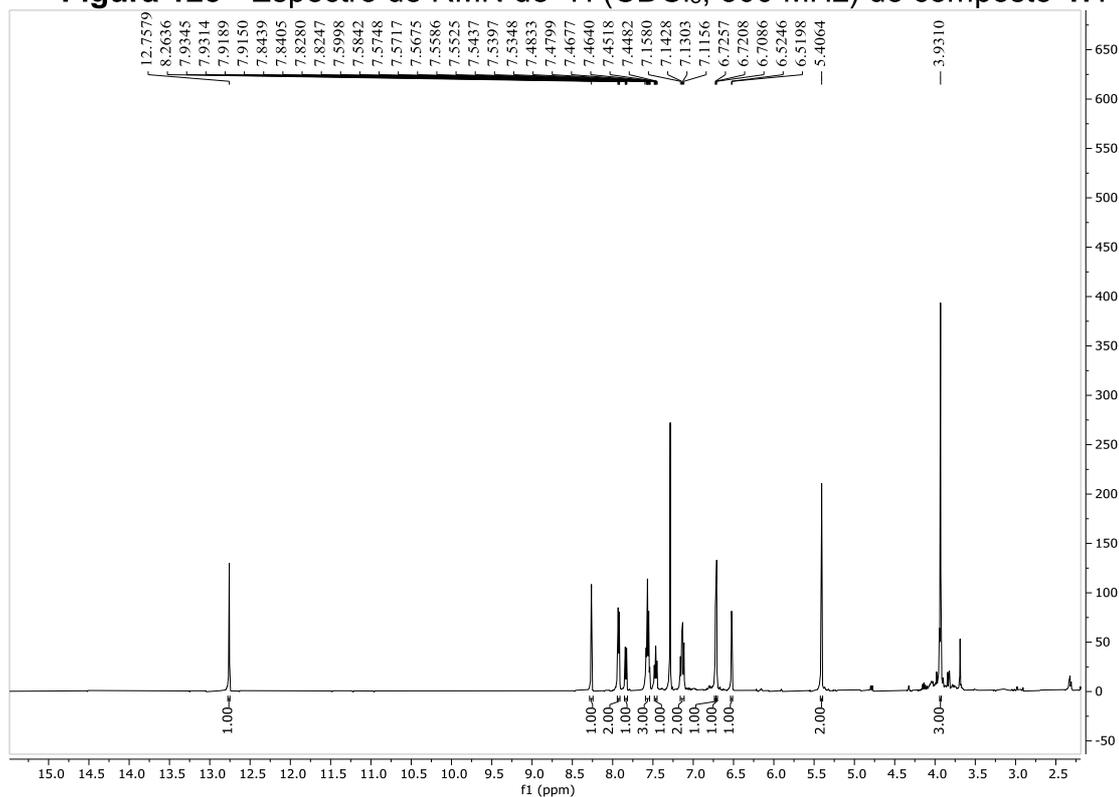
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 124 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **46**.



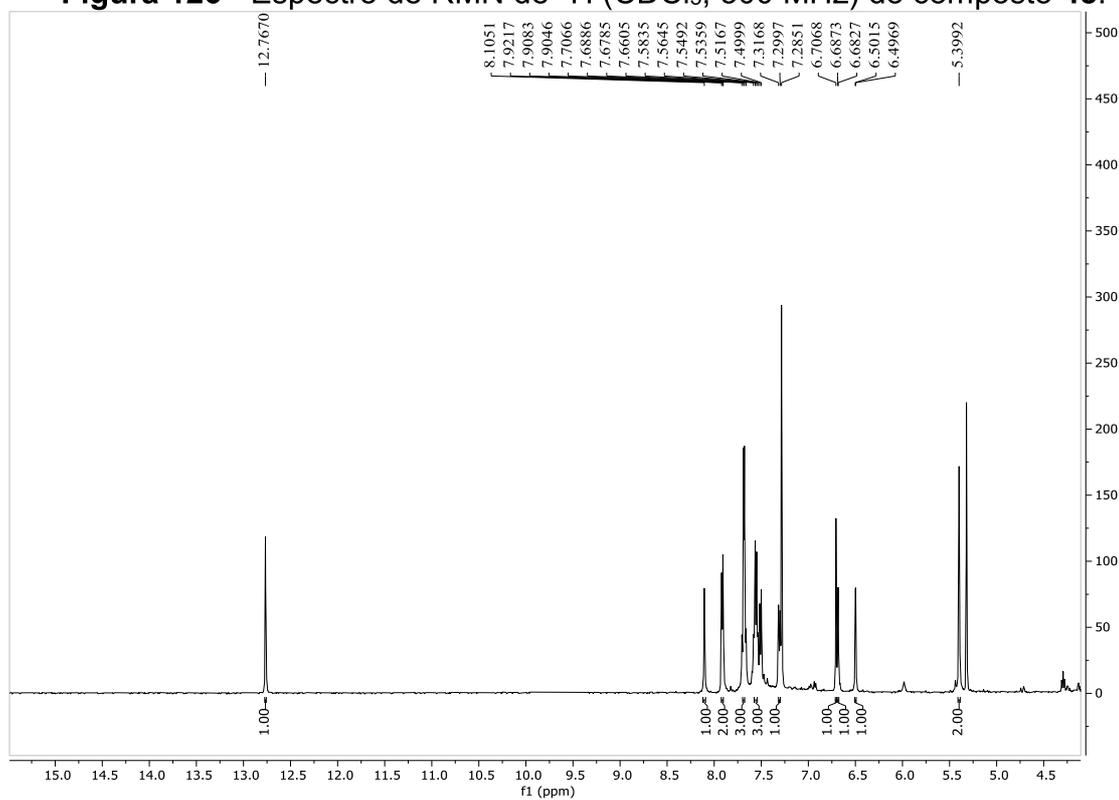
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 125 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 47.



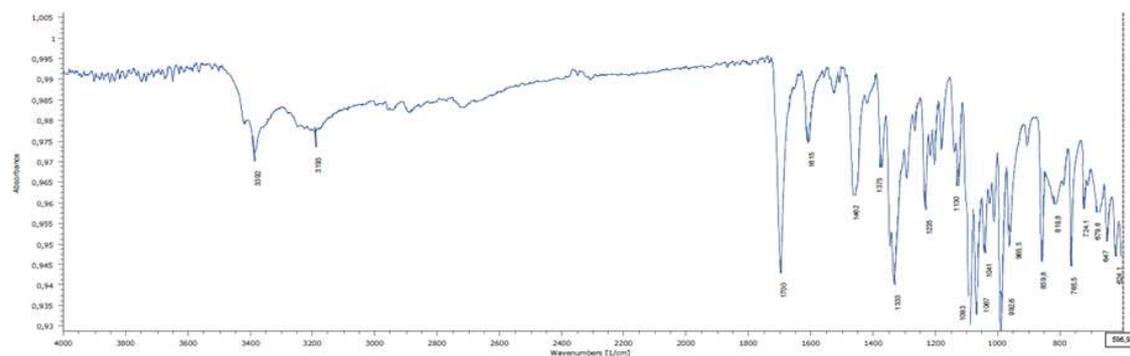
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 126 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 48.



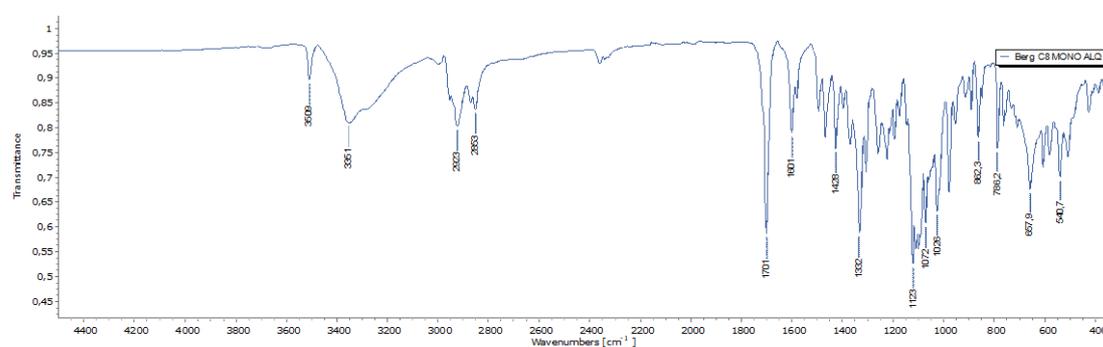
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 127 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 1.



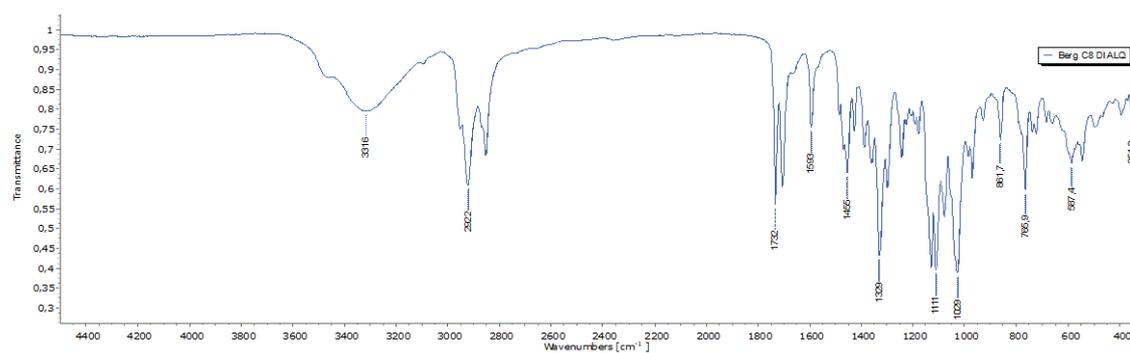
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 128 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 2.

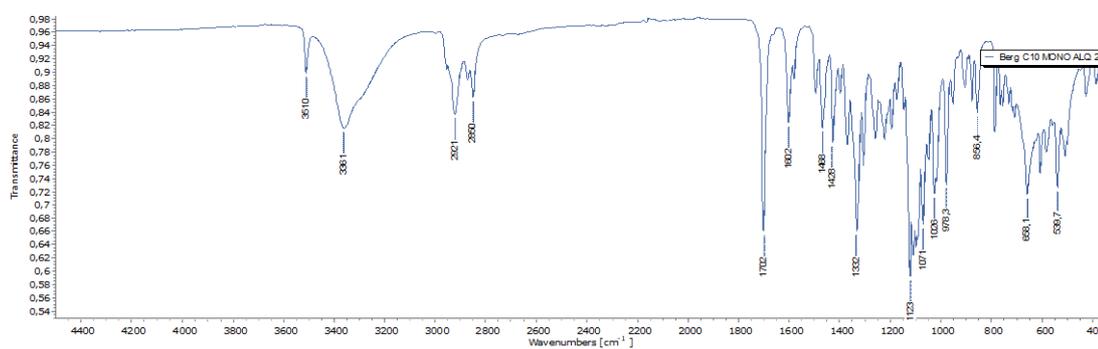


Fonte: Elaborado pela autora (2024).

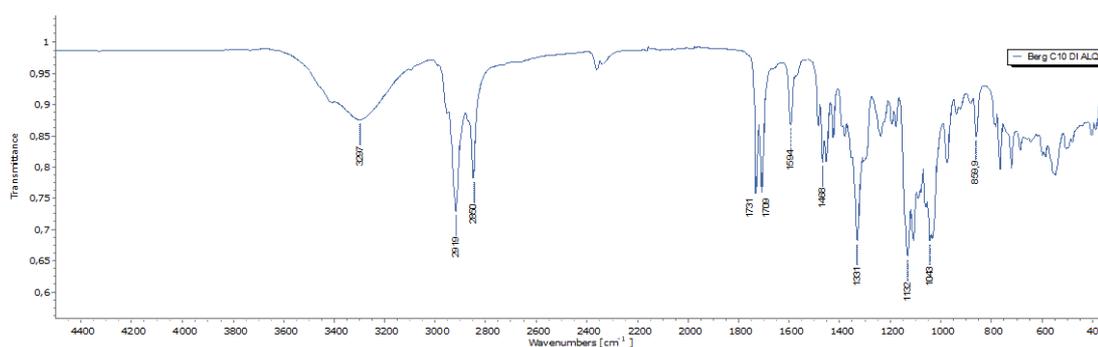
Figura 129 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 3.



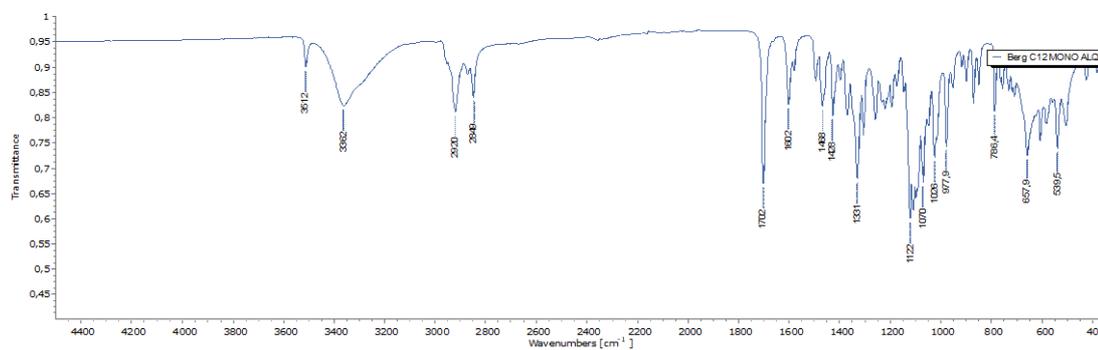
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 130 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 4.

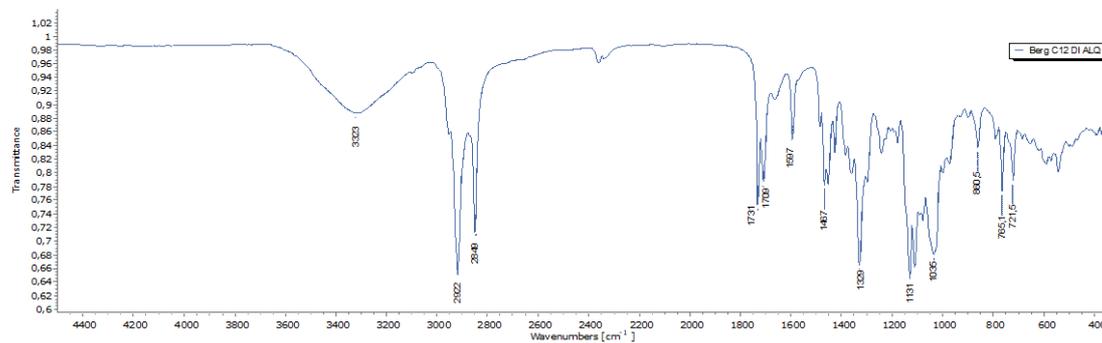
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 131 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 5.

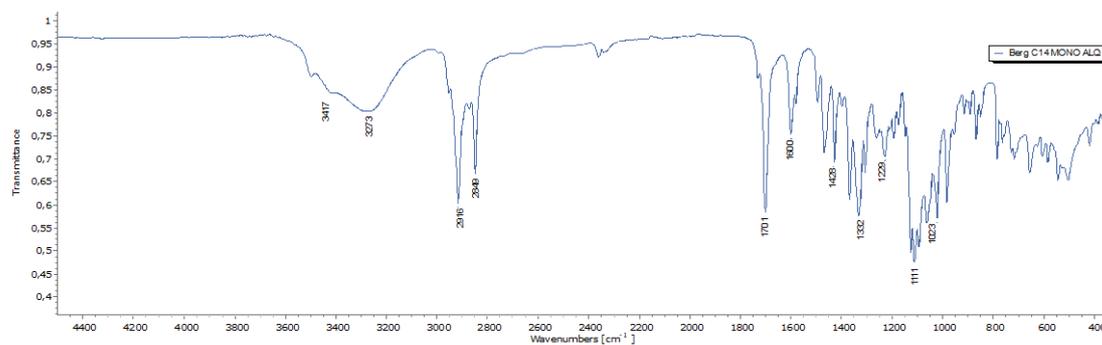
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 132 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 6.

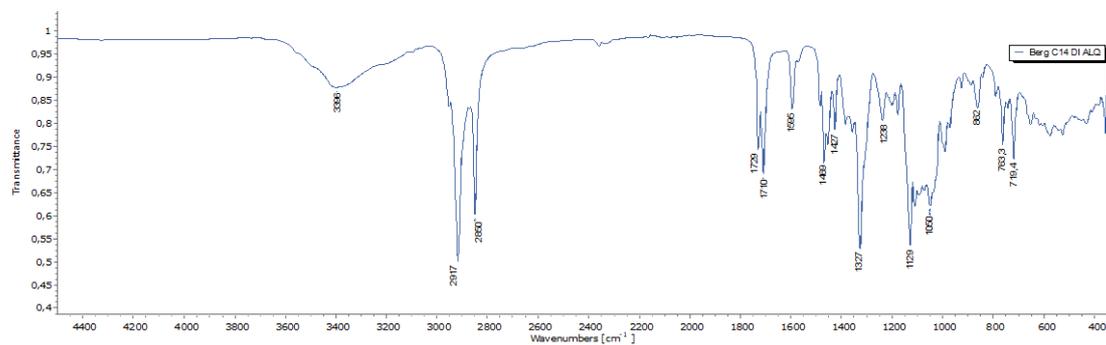
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 133 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 7.

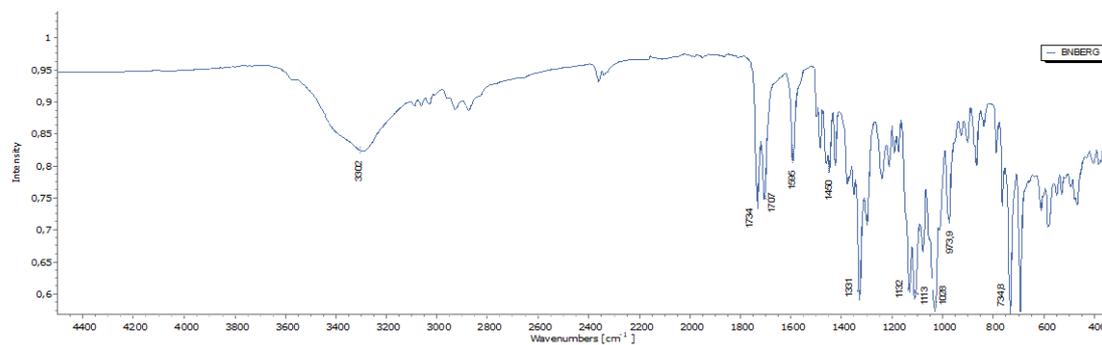
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 134 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 8.

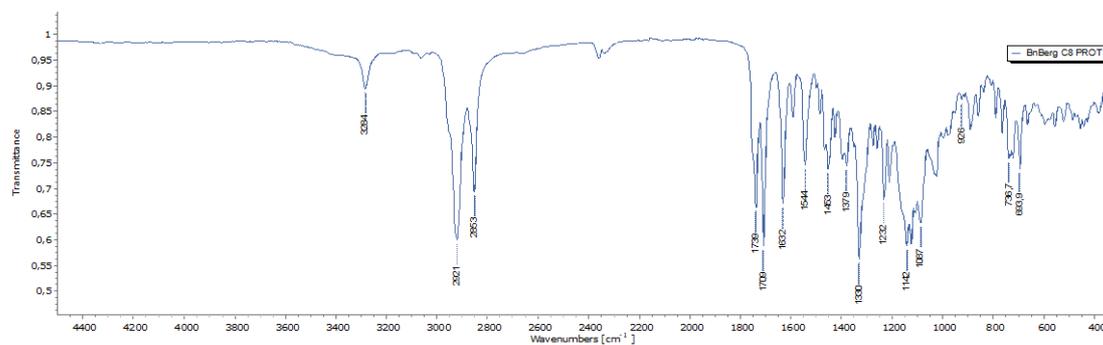
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 135 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 9.

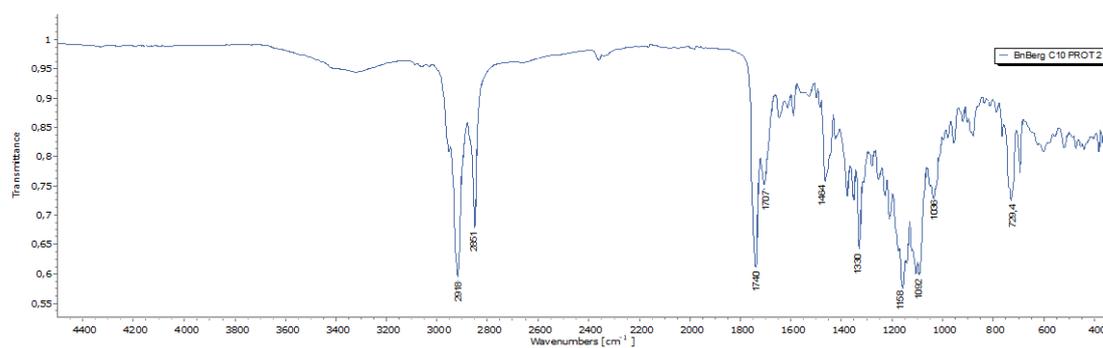
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 136 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 10.

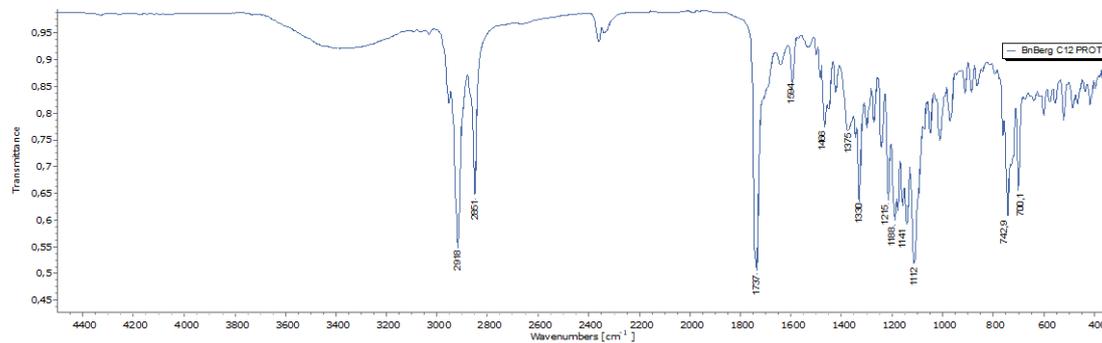
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 137 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 11.

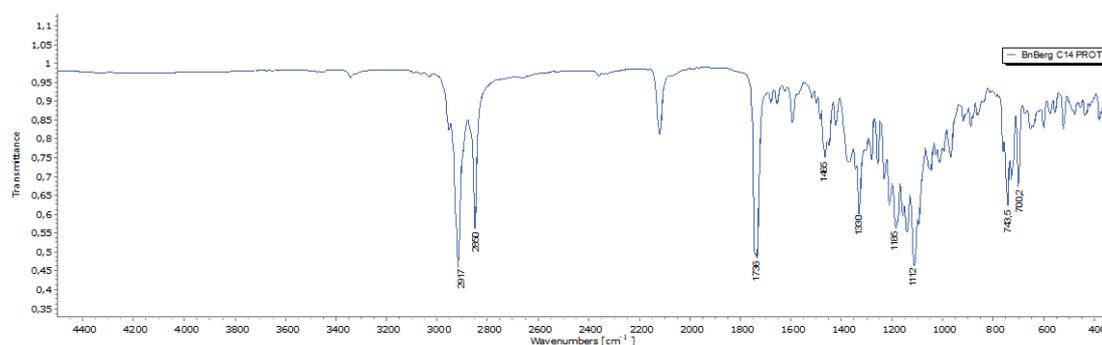
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 138 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 12.

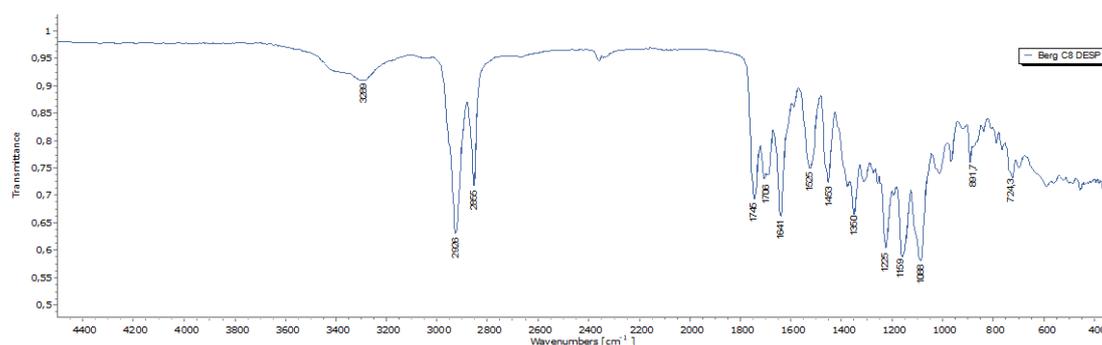
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 139 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 13.

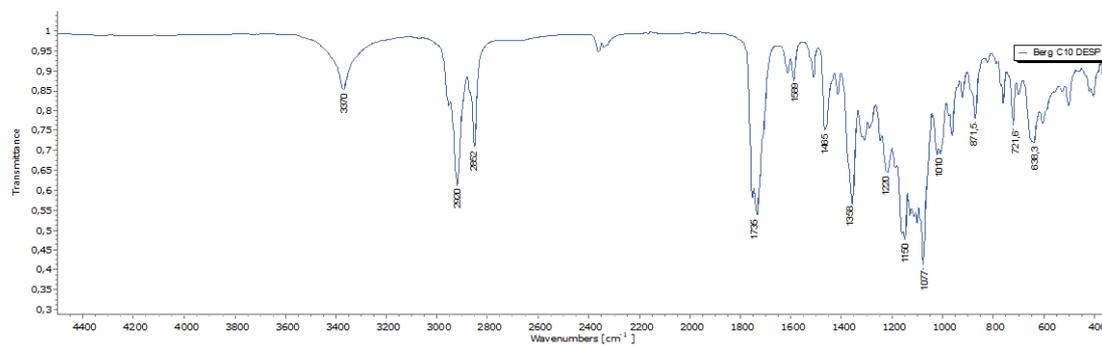
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 140 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 14.

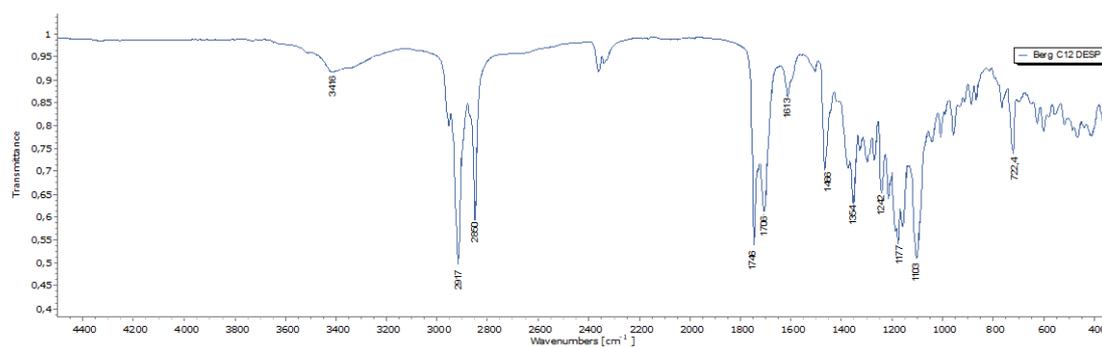
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 141 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 15.

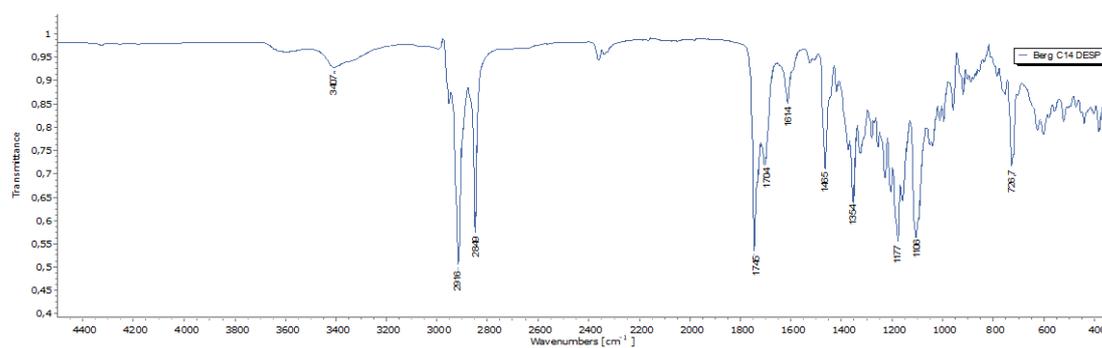
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 142 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 16.

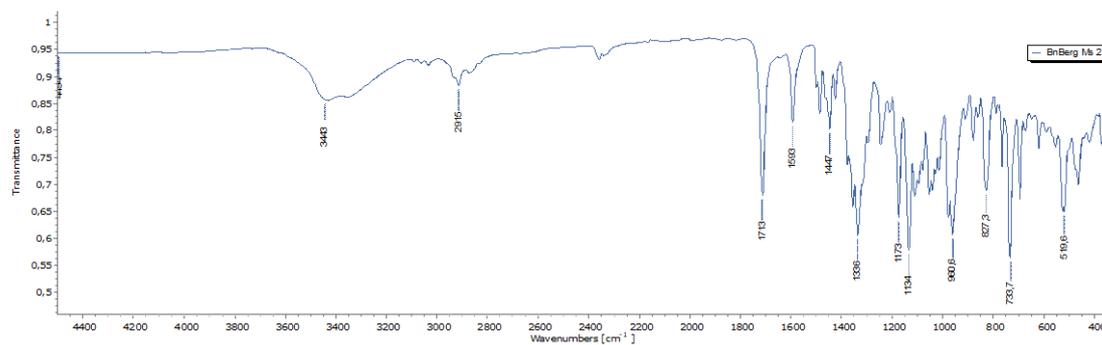
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 143 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 17.

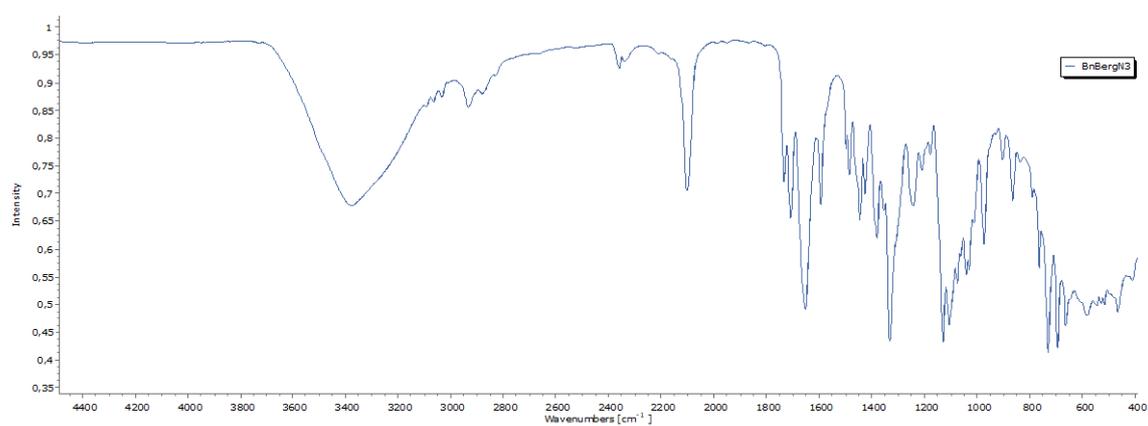
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 144 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 18.

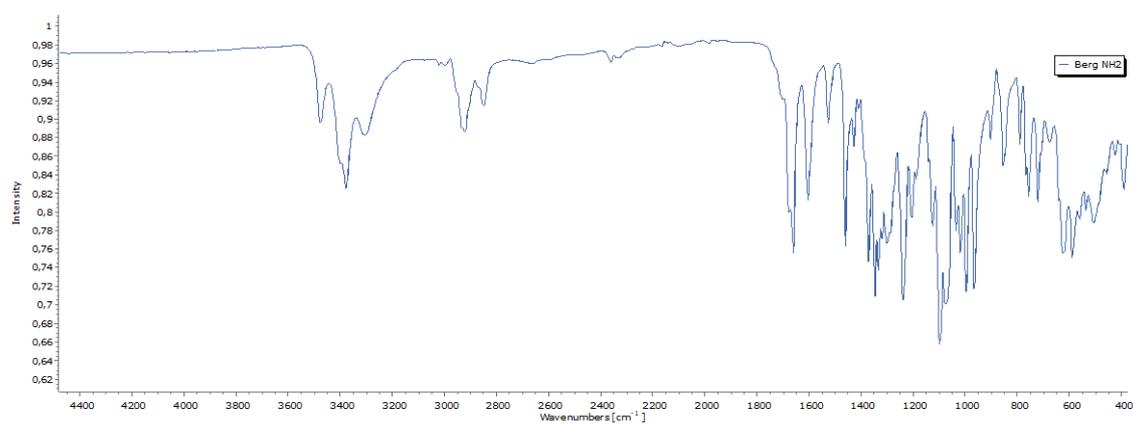
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 145 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 19.

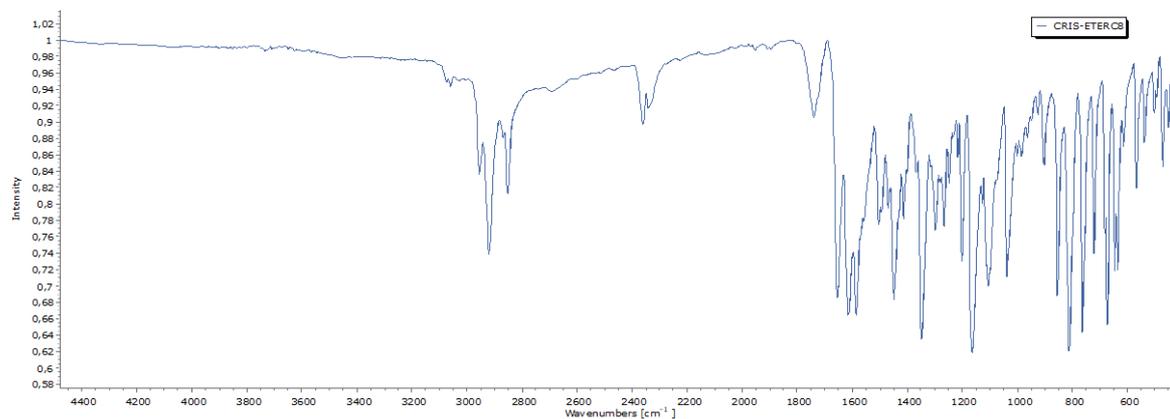
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 146 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 20.

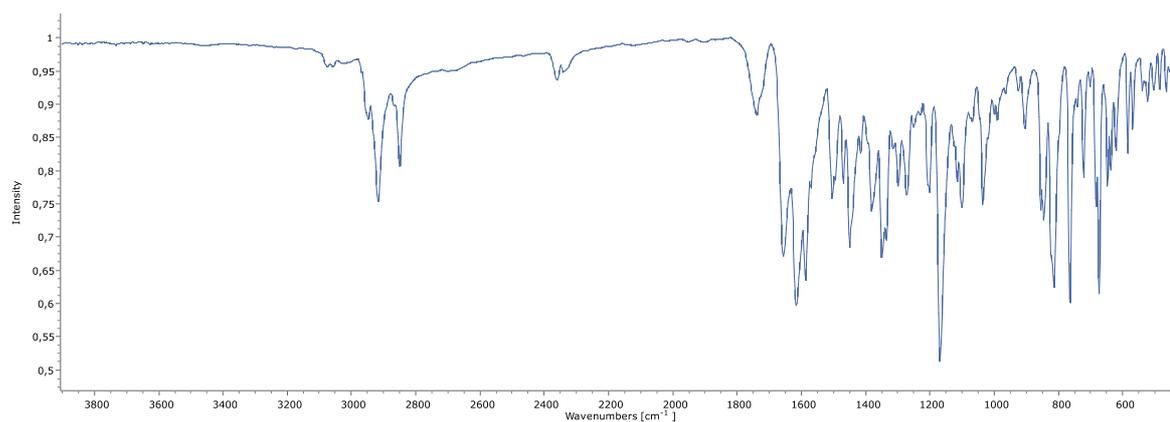
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 147 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 21.

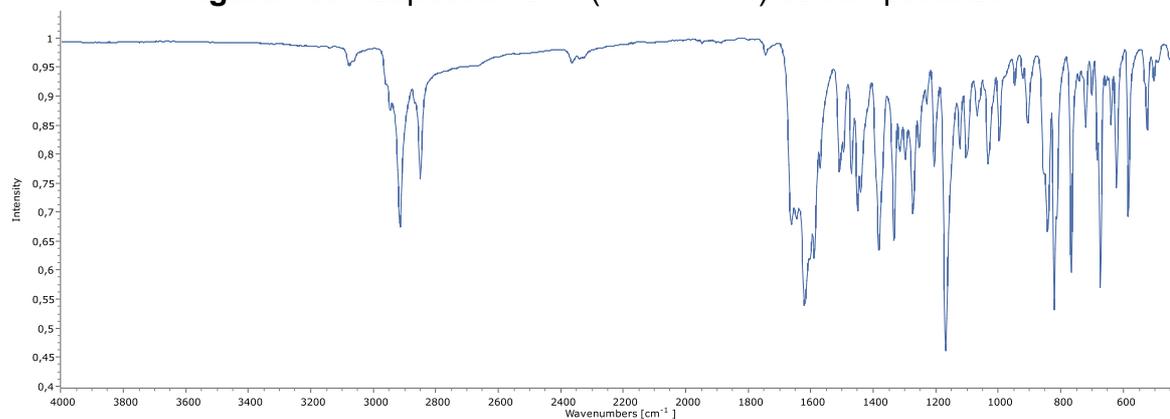
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 148 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 25.

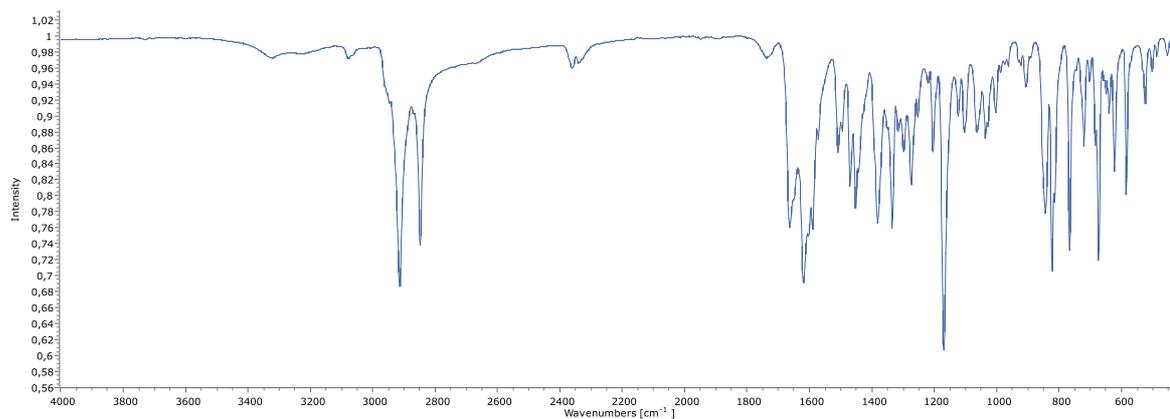
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 149 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 26.

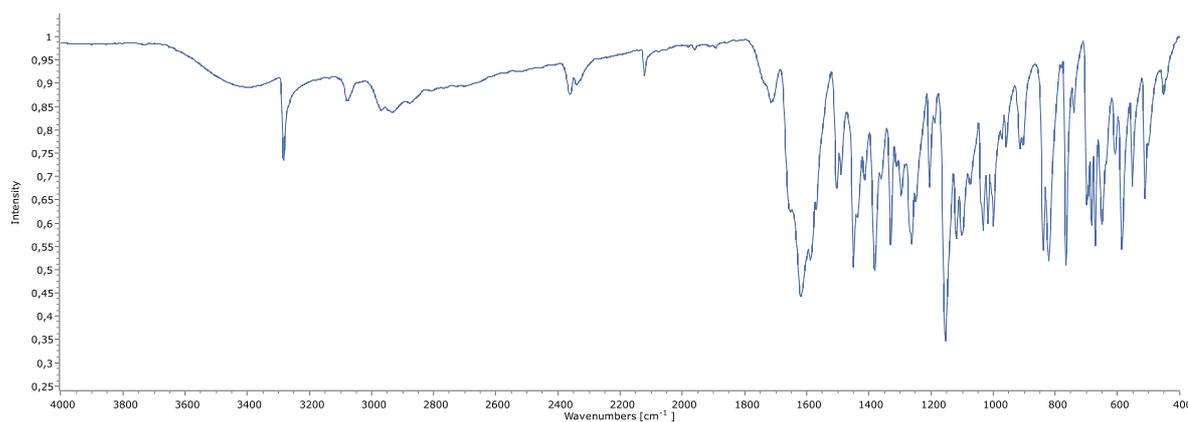
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 150 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 27.

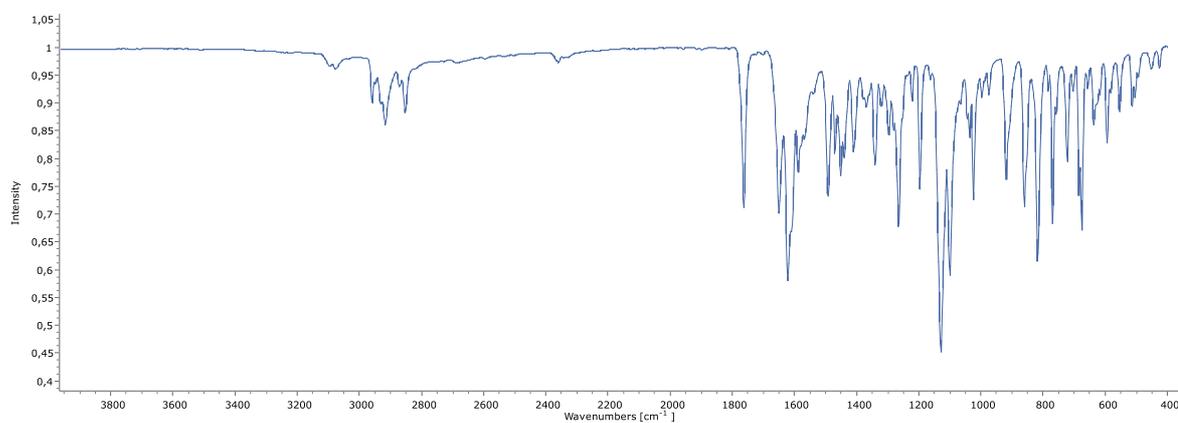
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 151 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 28.

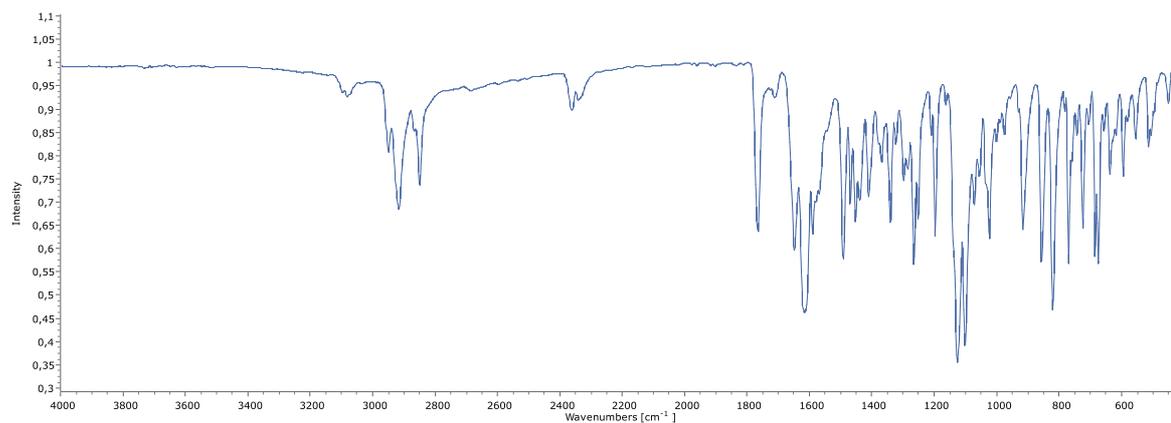
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 152 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 29.

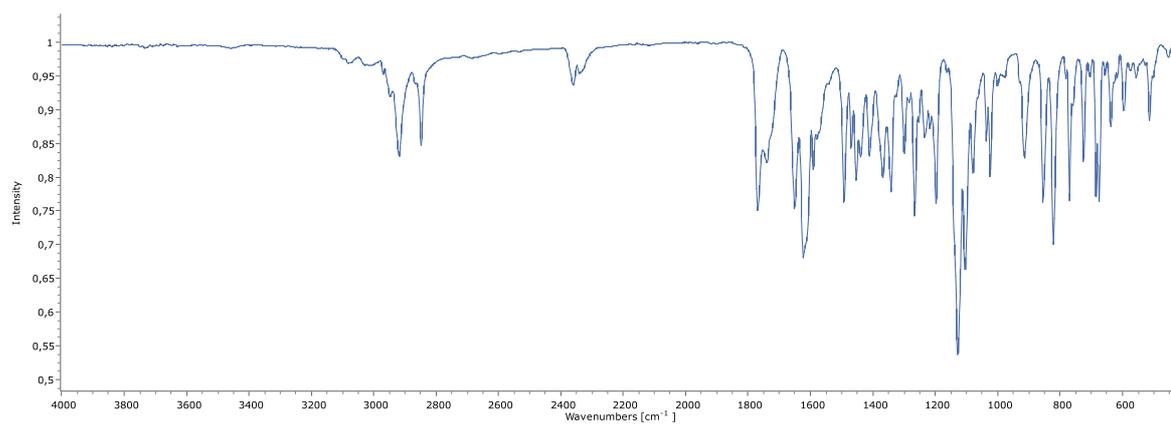
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 153 - Espectro no IV (FT-IR-ATR) do composto 30.

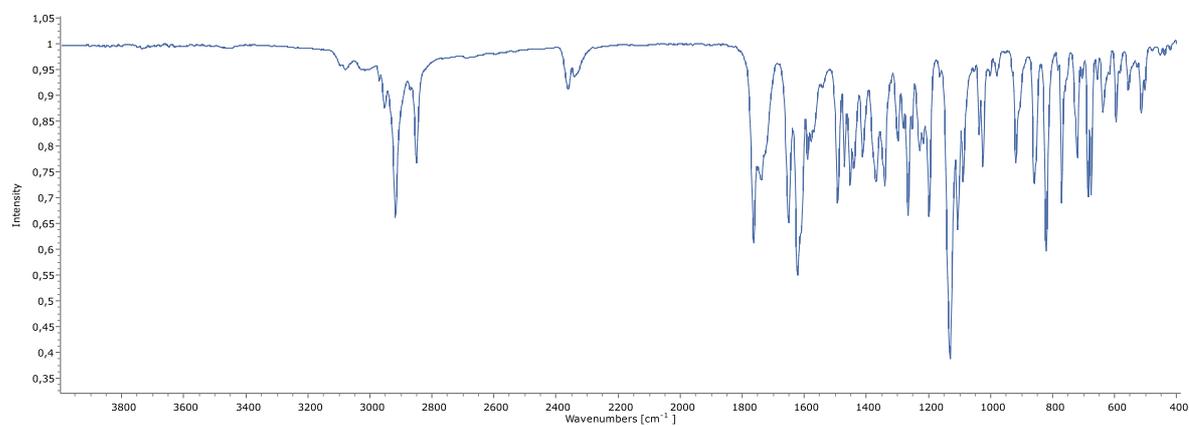
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 154 - Espectro no IV (*FT-IR-ATR*) do composto 31.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

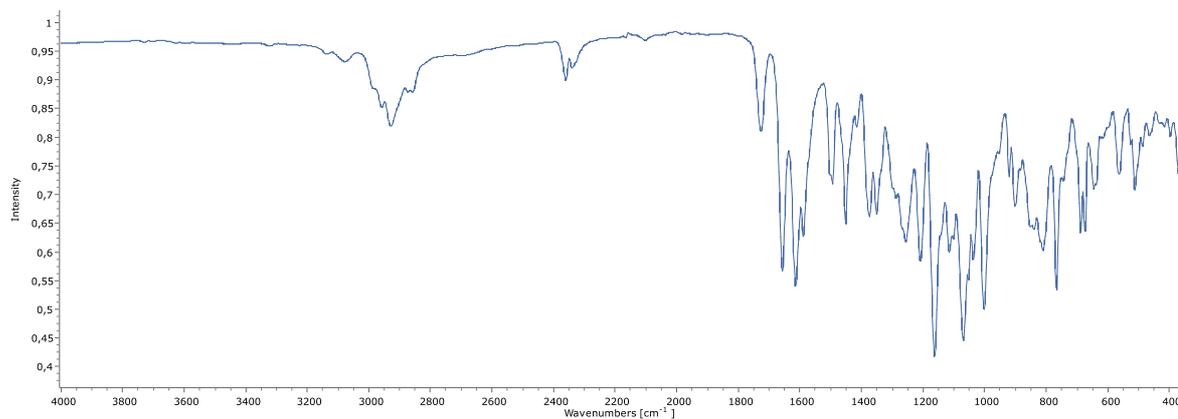
Figura 155 - Espectro no IV (*FT-IR-ATR*) do composto 32.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 156 - Espectro no IV (*FT-IR-ATR*) do composto 33.

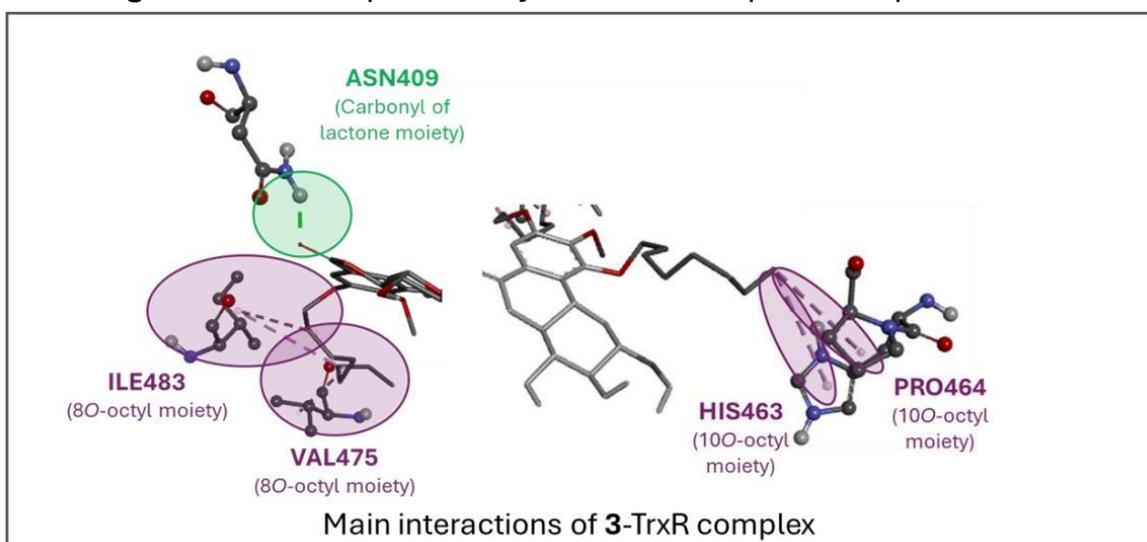
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 157 - Espectro no IV (*FT-IR-ATR*) do composto **37**.



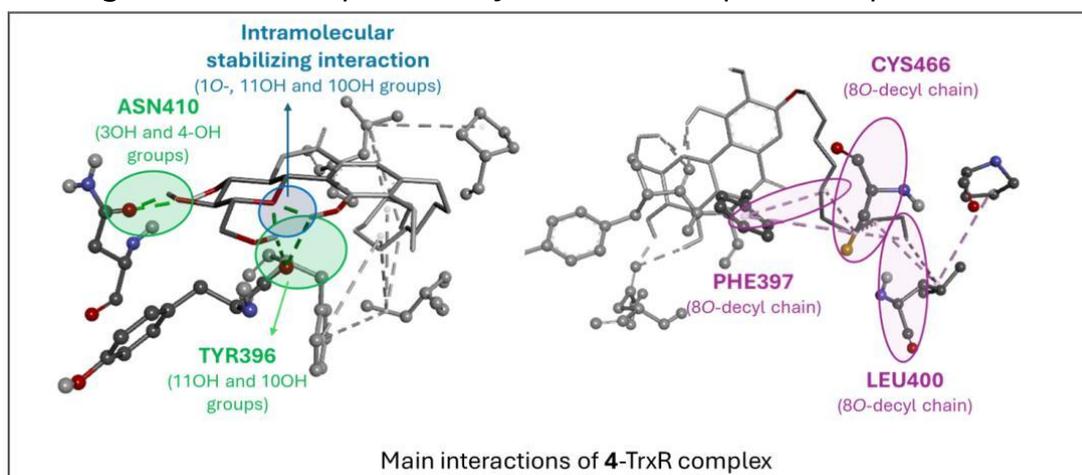
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 158 - Principais interações 3D do complexo composto **3-Trx**.



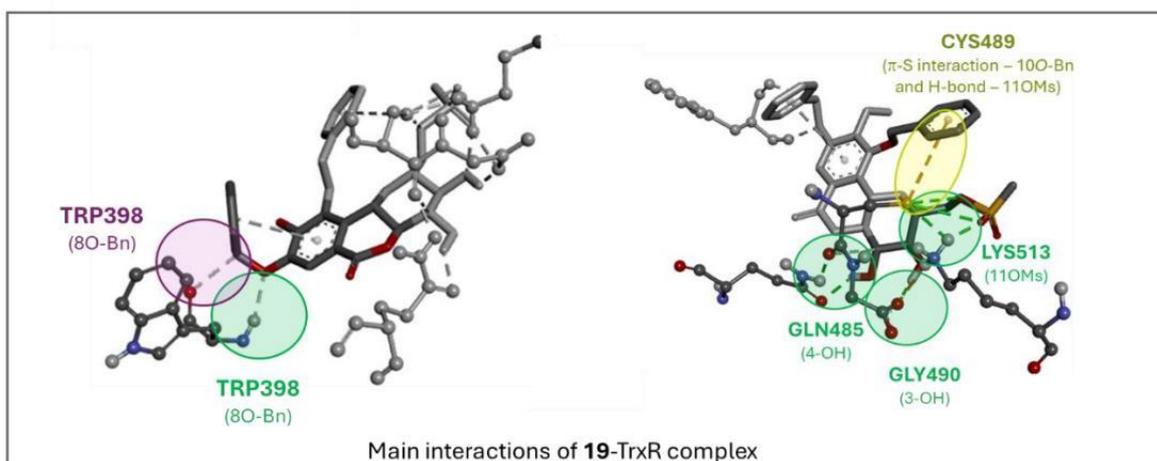
Fonte: Prof. Dr. Hélio dos Santos – UFJF.

Figura 159 - Principais interações 3D do complexo composto **4-Trx**.



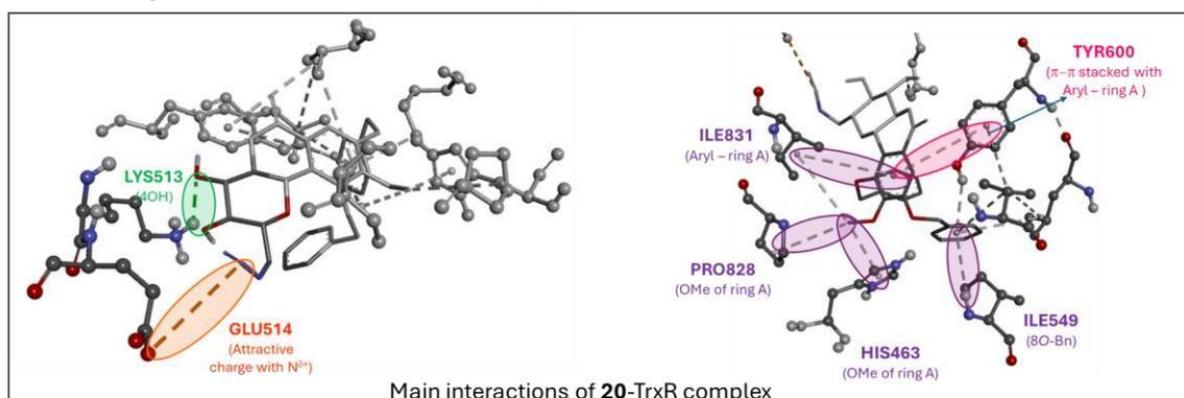
Fonte: Prof. Dr. Hélio dos Santos – UFJF.

Figura 163 - Principais interações 3D do complexo composto **19**-Trx.



Fonte: Prof. Dr. Hélio dos Santos – UFJF.

Figura 164 - Principais interações 3D do complexo composto **20**-Trx.



Fonte: Prof. Dr. Hélio dos Santos – UFJF.