

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CURSO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS TRIAZÓLICOS
AROTINOIDAIIS COMO POTENCIAIS LIGANTES PARA
RECEPTORES RAR E RXR RETINOIDAIIS**

Mariana Araújo Ajalla Aleixo

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado em Farmácia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Mestre em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Cesar de Moraes Baroni

Campo Grande – MS

2014

MARIANA ARAÚJO AJALLA ALEIXO

**SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS TRIAZÓLICOS
AROTINOIDAIIS COMO POTENCIAIS LIGANTES PARA
RECEPTORES RAR E RXR RETINOIDAIIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado em Farmácia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Mestre em Farmácia. Área de Concentração: Prospecção, Síntese, Controle de qualidade, tecnologia farmacêutica e toxicologia.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Adriano Cesar de Moraes Baroni

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Presidente)

Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

Universidade de São Paulo

Prof^a. Dr^a. Fernanda Rodrigues Garcez

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Dedico esta dissertação à minha mãe, Maria Elizabeth, por ser a pessoa responsável por tudo o que sou hoje e por tudo o que eu conquistei. Sempre me incentivando a seguir meus sonhos, é o meu maior exemplo, de pessoa e de profissional. Nem todas as palavras do mundo seriam suficientes para te agradecer.

Te amo mãe!

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a Deus, por todas as bênçãos recebidas até hoje. Por me guiar sempre pelo melhor caminho.

À minha mãe por me ensinar o amor pela Farmácia, e por todo conhecimento que dividiu comigo. Se serei mestre, é porque ela sempre esteve ao meu lado. E a toda a minha família pelo amor, carinho e força que sempre me deram.

Ao Daniel, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos, incluindo os momentos de loucura durante o mestrado. Sem você ao meu lado essa jornada iria ser bem mais dolorida.

Ao meu orientador, prof. Adriano Baroni, pelos ensinamentos no laboratório e na pesquisa. Conseguimos superar nossas diferenças e juntos construímos um trabalho, como ele mesmo diz, lindo e do qual tenho muito orgulho.

Aos meus amigos por fazerem parte da minha vida, sempre me apoiando, rindo e entendendo a minha ausência nesses dois anos de mestrado. Vocês são minha segunda família.

Aos amigos do laboratório, Diego, Déia, Eva, Amanda, Camila, Jessica, Marília, Jefferson, João Vitor e Nadla, pela amizade que guardarei para sempre e pelos momentos de descontração que serão lembrados sempre. Às minhas queridas ICs Silvia e Aline, muito obrigada por toda ajuda e amizade. Tati e Maria Leticia que se tornaram muito queridas para mim e que levarei nossa amizade para sempre. A Tais, que me ensinou muito do que eu sei sobre pesquisa, enquanto se tornava uma grande amiga. Sinto falta dos nossos dias juntas no laboratório. E a pessoa que aos poucos foi se tornando uma das minhas melhores amigas, Carla ou storvis, você tornou meus dias muito mais divertidos. A todos vocês muito obrigada!

À prof. Dra. Fernanda Rodrigues Garcez por ter gentilmente aceito o convite para compor a banca da minha qualificação e defesa e pelas contribuições que foram de grande valia. E por ser uma das melhores professoras que eu tive.

Ao prof. Dr. Flavio da Silva Emery da Universidade de São Paulo – USP/Ribeirão Preto por ter gentilmente aceito o convite para compor a banca.

À prof. Dra. Ana Camila Micheletti pelas contribuições durante o exame de qualificação.

À Luciana e Edilene pelos espectros de RMN. Especialmente a Lu, pela dedicação com que sempre fez seu trabalho, por sempre escutar nossos dilemas e pela amizade que construímos.

Ao Luiz Fernando, secretário do programa de Mestrado em Farmácia, pelas conversas inacabáveis e por toda a ajuda.

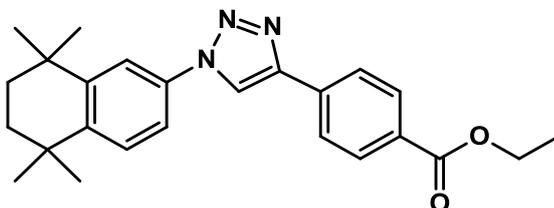
A prof. Dra. Maria de Fátima Cepa Matos e toda a equipe do Laboratório de Biologia Molecular e Cultura de Células da UFMS pela realização dos testes de atividade antiproliferativa.

Ao prof. Dr. Norberto Peporine Lopes e aos técnicos José Carlos Tomaz e Jacqueline Nakau Mendonça pelos espectros de massas de alta resolução.

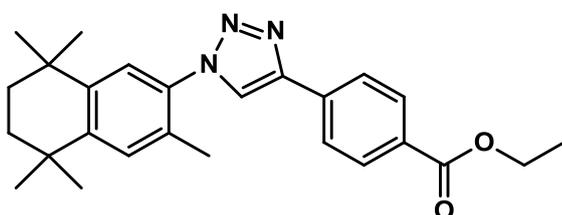
Ao Instituto de Química da Unicamp pelos espectros bidimensionais, especialmente à Amanda pela realização dos mesmos.

À CAPES, CNPq e FUNDECT pelo apoio financeiro.

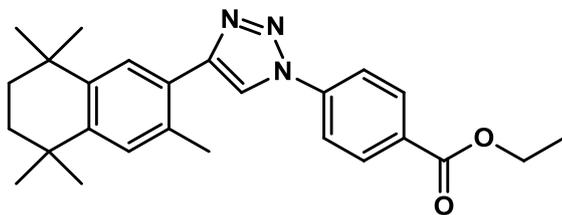
Derivados Triazólicos Arotinoidais Sintetizados



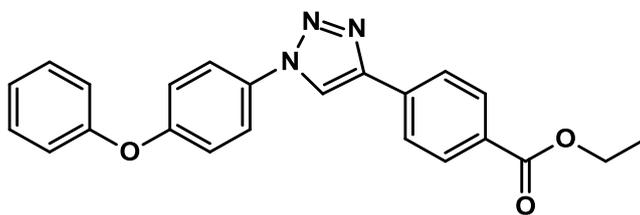
4-[1-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]benzoato de etila



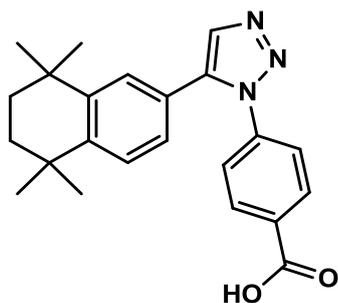
4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]benzoato de etila



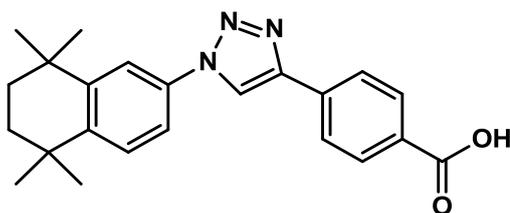
4-[4-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]benzoato de etila



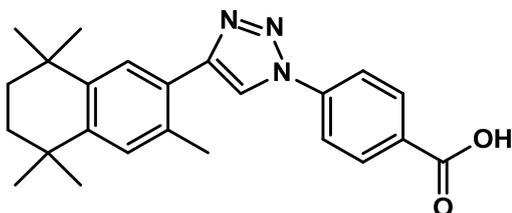
4-[1-(4-fenoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il] benzoato de etila



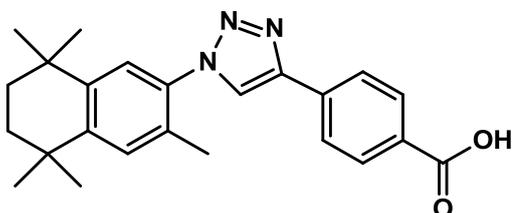
Ácido 4-[5-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il] benzoico



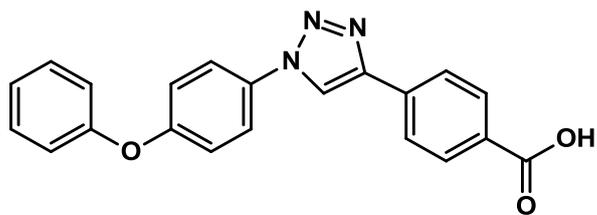
Ácido 4-[1-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il] benzoico



Ácido 4-[4-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il] benzoico



Ácido 4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il] benzoico



Ácido 4-[1-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] benzoico

SUMÁRIO

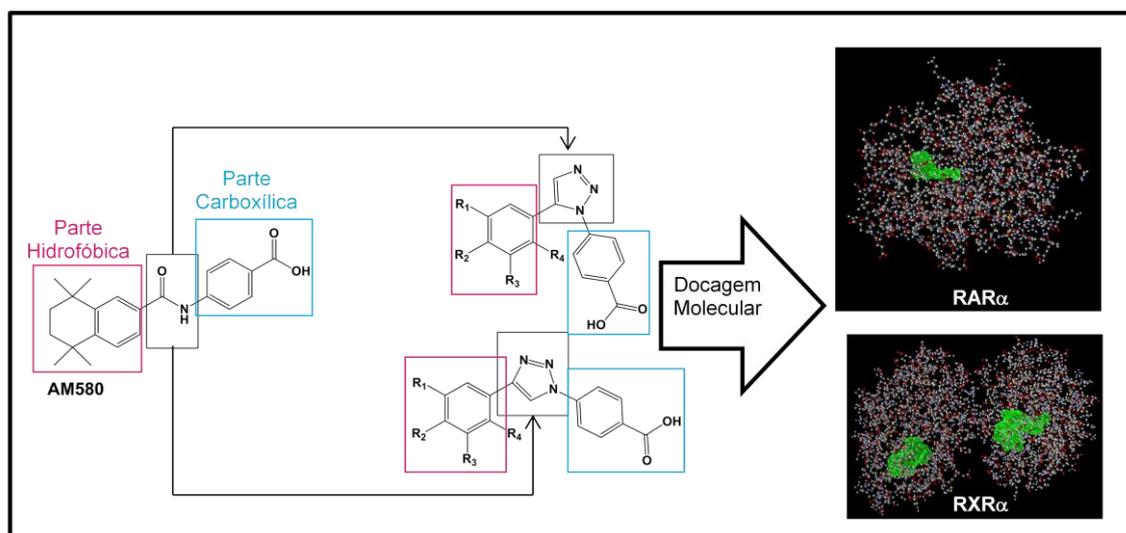
1	Introdução.....	27
2	Revisão Bibliográfica.....	31
	2.1 Câncer.....	33
	2.2 Retinoides no tratamento do câncer.....	35
	2.4 Bioisosterismo.....	37
	2.4 <i>Click Chemistry</i>.....	38
	2.5 Planejamento Estrutural.....	40
3	Objetivos.....	41
	3.1 Objetivo Geral.....	43
	3.2 Objetivos Específicos.....	43
4	Resultados e Discussão.....	45
	4.1 Obtenção dos Acetilenos Terminais.....	49
	4.1.1 Síntese dos Acetilenos Terminais 25a e 25b.....	49
	4.1.2 Síntese do Acetileno Terminal 28.....	57
	4.2 Obtenção das Azidas.....	58
	4.2.1 Síntese das Aminas 29a-b.....	59
	4.2.2 Síntese Geral das Azidas 30a-d.....	61
	4.3 Síntese dos Análogos 1,2,3-triazólicos Arotinoidais.....	63
	4.3.1 Síntese dos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-	
	dissubstituídos.....	63
	4.3.1.1 Síntese dos Análogos Arotinoidais Ácidos.....	65
	4.3.2 Síntese do Análogo 1,2,3-triazólico 1,5-dissubstituído	
	18.....	66
	4.4 Avaliação da Atividade Biológica.....	68
	4.5 Docagem Molecular.....	72
5	Conclusões e Perspectivas.....	79
6	Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais.....	83
	6.1 Apresentação e discussão dos dados espectrais do Cloreto	
	20.....	85
	6.2 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos tetra-	
	hidronaftalenos 22a-b.....	86
	6.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos	

brometos 23a-b.....	88
6.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos alcoóis acetilênicos 24a-b.....	91
6.5 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos acetilenos terminais 25a-b.....	93
6.6 Apresentação e discussão dos dados espectrais do álcool acetilênico 27.....	95
6.7 Apresentação e discussão dos dados espectrais do acetileno terminal 28.....	97
6.8 Apresentação e discussão dos dados espectrais das azidas 30a-b e seus precursores.....	99
6.9 Apresentação e discussão dos dados espectrais das azidas 30c-d.....	104
6.10 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos triazóis 14-18 e 57-60.....	106
6.11 Apresentação e discussão dos dados espectrais bidimensionais dos análogos 14 e 18.....	109
6.11.1 Discussão dos experimentos NOESY dos análogos triazólicos 14 e 18.....	116
7 Parte Experimental.....	121
7.1 Instrumentação e Procedimentos Gerais.....	123
7.2 Obtenção do 2,5-dicloro-2,5-dimetilhexano (20).....	124
7.3 Obtenção do 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (22a).....	124
7.4 Obtenção do 1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (22b).....	125
7.5 Obtenção dos brometos 23a-b.....	126
7.6 Obtenção dos nitros 50a-b.....	127
7.7 Obtenção das aminas 29a-b.....	128
7.8 Preparo do cloreto de bis-(trifenilfosfina) paládio II – pdcl ₂ (pph ₃) ₂	129
7.9 Obtenção do alcoóis acetilênicos 24a-b e 27.....	129

7.10	Obtenção dos acetilenos terminais 25a-b.....	131
7.11	Obtenção do 4-etinil-benzoato de etila (28).....	132
7.12	Obtenção das azidas 30a-d.....	133
7.13	Obtenção dos análogos 1,2,3-triazólicos-1,4- dissubstituídos 57-60.....	135
7.14	Obtenção dos análogos 1,2,3-triazólicos-1,4- dissubstituídos ácidos 14 -17.....	137
7.15	Obtenção do análogo 1,2,3-triazólico-1,5-dissubstituído 18	139
8	Referências Bibliográficas.....	141
9	Espectros Seleccionados.....	151

RESUMO

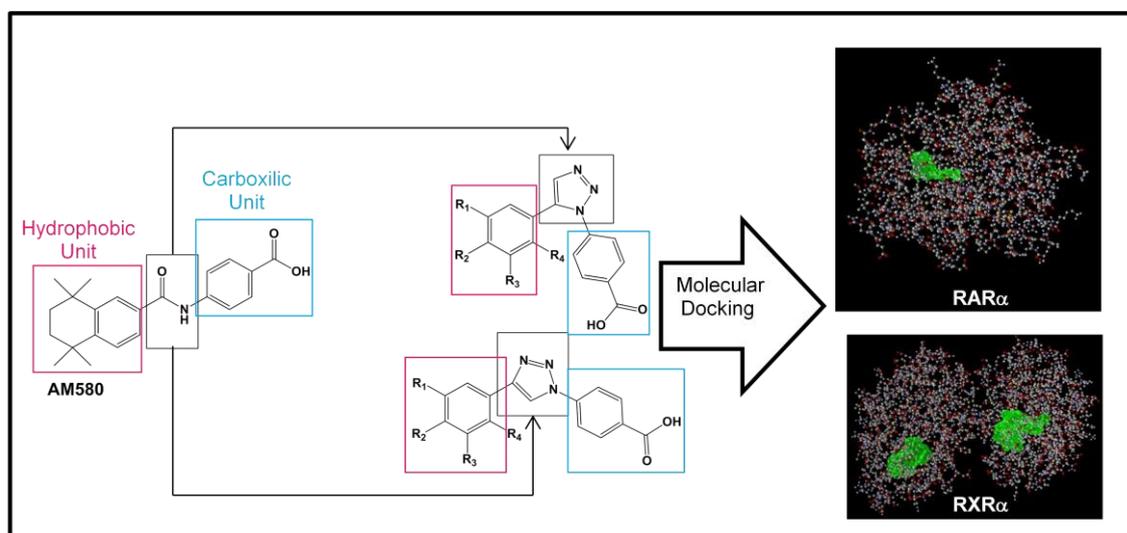
O câncer é a segunda maior causa de mortes no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS, sendo que 30% dessas mortes poderiam ser evitadas. Os retinóides possuem um papel importante na descoberta de novos agentes anticâncer por atuarem na diferenciação, proliferação e apoptose celular. Sua ação se deve por atuarem nos receptores ácido retinoidais (RAR) e X retinoidais (RXR). Neste trabalho foram sintetizados cinco análogos triazólicos arotinoidais 1,4 e 1,5-dissubstituídos derivados do agente retinoidal AM580 utilizando a metodologia de cicloadição [3+2] de Huisgen (*Click Chemistry*) para a formação do núcleo triazólico. Os produtos foram obtidos puros em altos rendimentos. Testes realizados em culturas de células neoplásicas demonstraram que os quatro análogos 1,4-dissubstituídos sintetizados possuem alta atividade antiproliferativa em pelo menos uma cultura de célula testada, sendo que dois deles demonstraram ser seletivos para algumas das células neoplásicas testadas em relação a células normais (fibroblastos). Estudos de docagem molecular mostraram que os análogos 1,4-dissubstituídos tem maior afinidade pelo receptor RAR α , enquanto que o análogo 1,5-dissubstituído tem maior afinidade pelo receptor RXR α .



Palavras-chave: Retinoides, 1,2,3-triazóis, docagem molecular.

ABSTRACT

Cancer is a leading cause of death worldwide, and 30% of cancer deaths could be prevented, according to World Health Organization – WHO. The retinoids have an important role in cell differentiation, proliferation and apoptosis, so are important in anticancer drugs discovery. Retinoids exert most of their effects by binding to specific nuclear retinoic acid receptors (RARs) and retinoid X receptors (RXRs). Five triazolic arotinoids analogues 1,4 and 1,5-dissubstituted derived from AM580 were synthesized using Huisgen [3+2] Cycloaddition (Click Chemistry) in order to form the triazolic ring. The products were obtained pure and in high yields. Antiproliferative activity was evaluated and results show that the four analogues 1,4-dissubstituted synthesized were highly active in at least one cell line, and two of them were more selective for some of the cancer cells tested instead normal cells (fibroblasts). Molecular docking studies demonstrated that the 1,4-dissubstituted analogues have more affinity with RAR α receptor, while 1,5-dissubstituted analogue has more affinity with RXR α receptor.



Keywords: Retinoids, 1,2,3-triazoles, molecular docking.

Índice de Figuras

Figura 1. Distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, em homens e mulheres, em Mato Grosso do Sul, para o período entre 2007-2011.....	34
Figura 2. Estrutura química da Vitamina A e seus derivados.....	36
Figura 3. Modificações estruturais realizadas a partir do TTNPB (4).....	37
Figura 4. Modificações estruturais propostas.....	40
Figura 5. Análogos traiazólicos arotinoidais propostos.....	43
Figura 6. Aminas obtidas comercialmente.....	61
Figura 7. Estrutura da Doxorrubicina.....	69
Figura 8. Tipos de interação entre o AM580 (7) e o receptor RAR α	73
Figura 9. Estrutura dos receptores RAR α e RXR α e seus sítios de ligação....	73
Figura 10. AM580 (7) e ácido <i>cis</i> -9-retinoico (2) no sítio de ligação dos receptores RAR α e RXR α	74
Figura 11. Interações por pontes de hidrogênio do AM580 (7) e do análogo 16 com os resíduos de aminoácidos do receptor RAR α	76
Figura 12. Interações por pontes de hidrogênio do ácido <i>cis</i> -9-retinóico e do análogo 18 com os resíduos de aminoácidos do receptor RXR α	77
Figura 13. Ampliação dos sinais referentes aos C1/C1'e C3/C3'do experimento DEPT-135 do brometo 23b.....	91
Figura 14. Comparação dos espectros de RMN ^1H (300MHz) do álcool acetilênico 27 e do acetileno terminal 28 em CDCl_3	98
Figura 15. Comparação entre os espectros de RMN ^1H da amina 29a e a azida 30a.....	103

Figura 16. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 da 1-azido-4-fenoxibenzeno (30d).....	106
Figura 17. Contribuintes de ressonância para os anéis triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos.....	108
Figura 18. Comparação dos espectros de RMN ^{13}C (75 MHz) em DMSO-d_6 dos triazóis 14 e 18	109
Figura 19. Experimento HSQC do análogo 14	111
Figura 20. Ampliação do experimento HSQC do análogo 14	112
Figura 21. Experimento HMBC do análogo 14	113
Figura 22. Experimento COSY do análogo triazólico 18	115
Figura 23. Experimento HSQC do análogo triazólico 18	116
Figura 24. Experimento NOESY do análogo 14	117
Figura 25. Experimento NOESY do análogo 18	118
Figura 26. Estruturas tridimensionais dos análogos 14 e 18	119

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Resultados obtidos para a síntese das azidas 30a-d	62
Tabela 2 – Resultados obtidos da síntese dos análogos triazólicos 57-60	64
Tabela 3 – Resultados obtidos da síntese dos triazóis ácidos 14-17	66
Tabela 4 – Atividade antiproliferativa dos análogos triazólicos 14-18	70
Tabela 5 – Resultados da docagem molecular, em <i>MolDock score</i> , para os análogos 14-18 e para os ligantes padrão AM580 (7) e ácido <i>cis</i> -9-retinóico (2) nos receptores RAR α e RXR α	75
Tabela 6 – Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 do 2,5-dicloro-2,5-dimetilhexano (20).....	85
Tabela 7 - Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos tetrahidronaftalenos 22a-b	87
Tabela 8 - Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos brometos 23a-b	89
Tabela 9 - Dados parciais de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos alcoóis acetilênicos 24a-b	92
Tabela 10 - Dados parciais de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos acetilenos terminais 25a-b	94
Tabela 11 - Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 do álcool acetilênico 27	96
Tabela 12 - Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 do acetileno terminal 28	97
Tabela 13 - Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 da azida 30a e seus precursores.....	99

Tabela 14 - Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 da azida 30b e seus precursores.....	101
Tabela 15 - Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 da azida 30c	104
Tabela 16 - Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 da azida 30d	105
Tabela 17 - Dados parciais de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) dos triazóis 14-18 e 57-60	107
Tabela 18 - Dados de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em DMSO-d_6 do análogo triazólico 14	110
Tabela 19 - Dados de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em DMSO-d_6 do análogo triazólico 18	114

Lista de Abreviaturas e Siglas

786-0	Linhagem de adenocarcinoma de Rim
AM580	Ácido 4-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftamido) benzóico
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	Homonuclear correlated spectroscopy
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
equiv.	Equivalente
ESI	Electron “spray” ionization
EtOH	Etanol
h	hora (unidade de tempo)
HL-60	Linhagem de leucemia promielocítica
HMBC	Heteronuclear multiple bond connectivity
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
HT-29	Linhagem de adenocarcinoma de cólon
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentração inibitória de crescimento de 50% das células
<i>J</i>	Constante de acoplamento
K562	Linhagem de leucemia mieloide crônica
m	Multiplete
M	Íon molecular
MCF-7	Linhagem de adenocarcinoma de mama
MHz	Megahertz
mmol	Milimols
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
NBS	N-bromo-succinimida
NIH/3T3	Linhagem de células normais murina – fibroblastos

PC-3	Linhagem de células de adenocarcinoma de próstata
ppm	Parte por milhão
RMN ¹ H	Ressonância magnética de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética de carbono 13
s	Singleto
sl	Singleto largo
sol.aq.	Solução aquosa
t	Tripleto
t.a	Temperatura ambiente
t-BuONO	<i>tert</i> -butilnitrito
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSN ₃	Azidotrimetilsilano
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
TTNPB	[(Tetrahydro-Tetrametil-Naftil)-Propenil]-ácido benzóico
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico
μM	Micromolar



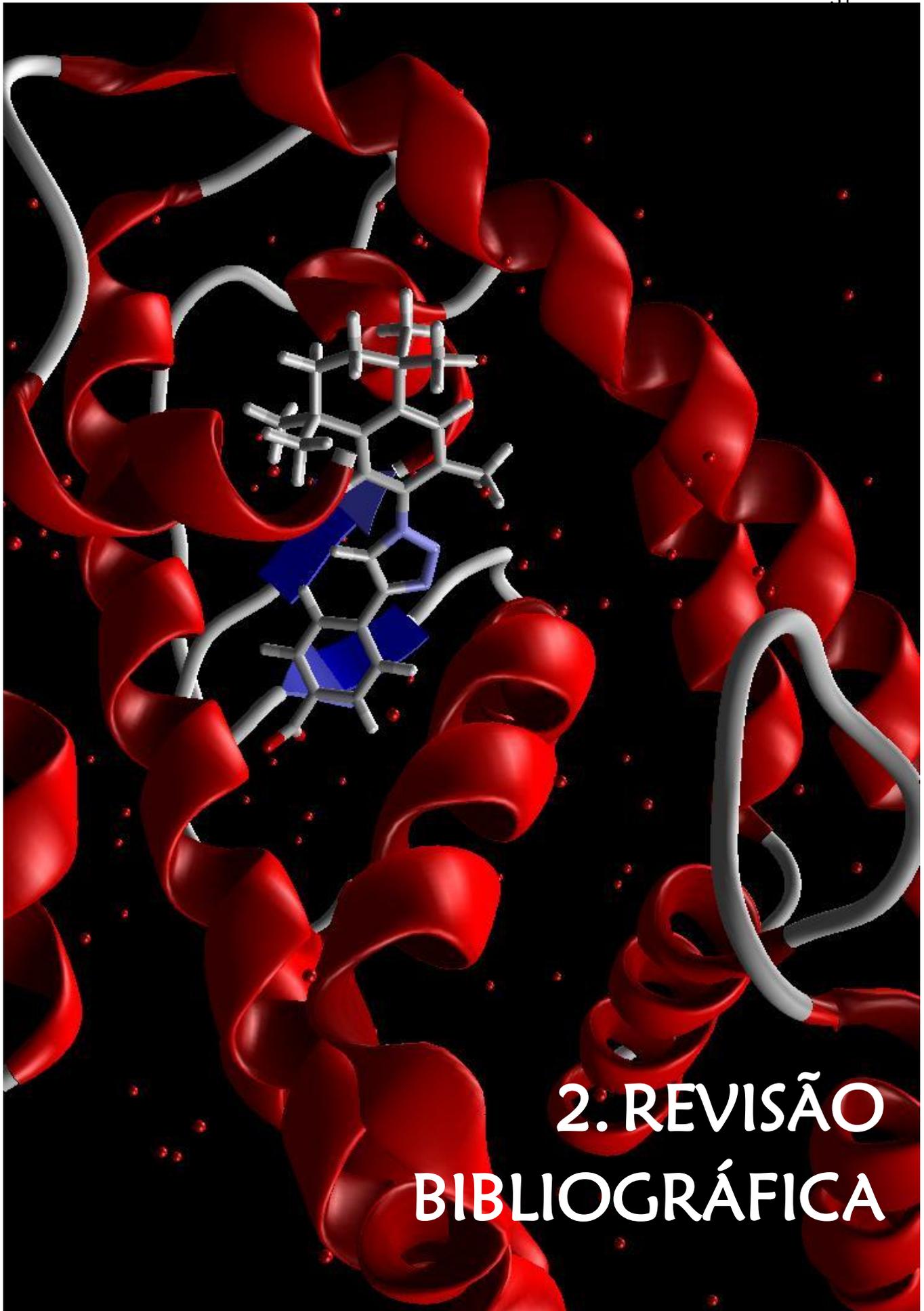
1. INTRODUÇÃO

Introdução

No Brasil e no mundo o câncer é a segunda causa de mortes, sendo que somente no ano de 2012, ele foi responsável por 8,2 milhões de mortes, conforme dados da Organização Mundial da Saúde – OMS [01]. Esses números refletem nas pesquisas, que buscam cada vez mais encontrar novos compostos que possuam atividade contra o câncer e ao mesmo tempo uma baixa toxicidade em relação as células normais.

Dentro dessas pesquisas, uma classe muito estudada é a dos retinoides, que são compostos estruturalmente relacionados à vitamina A. Os compostos retinoidais atuam em dois tipos de receptores nucleares: os receptores ácido retinoidais (RAR) e os receptores X retinoidais (RXR). Muitos dos retinoides descobertos são originados de modificações estruturais realizadas na vitamina A e seus derivados. Dessa forma, muitas metodologias de síntese conhecidas são empregadas, assim como ferramentas computacionais, como o *Molecular Docking*, que permitem um aprofundamento nos estudos da relação estrutura-atividade dos compostos a serem sintetizados.

Diante disso o presente trabalho visa contribuir para a descoberta de novos compostos bioativos para o tratamento do câncer, assim como estudos da relação estrutura-atividade, através da síntese de análogos triazólicos retinoidais inéditos, estudos de docagem molecular nos receptores retinoidais RAR e RXR e de testes de atividade antiproliferativa em culturas de células neoplásicas.



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Revisão Bibliográfica

2.1 CÂNCER

Câncer é uma denominação geral para um grande grupo de doenças relacionadas a um crescimento e proliferação desordenados de uma única célula, que podem invadir outros tecidos e órgãos (metástase), quando isso ocorre são chamados de tumores malignos ou neoplasias malignas; quando o crescimento é vagaroso, localizado e as células são semelhantes ao seu tecido de origem, são chamados de tumores benignos [01].

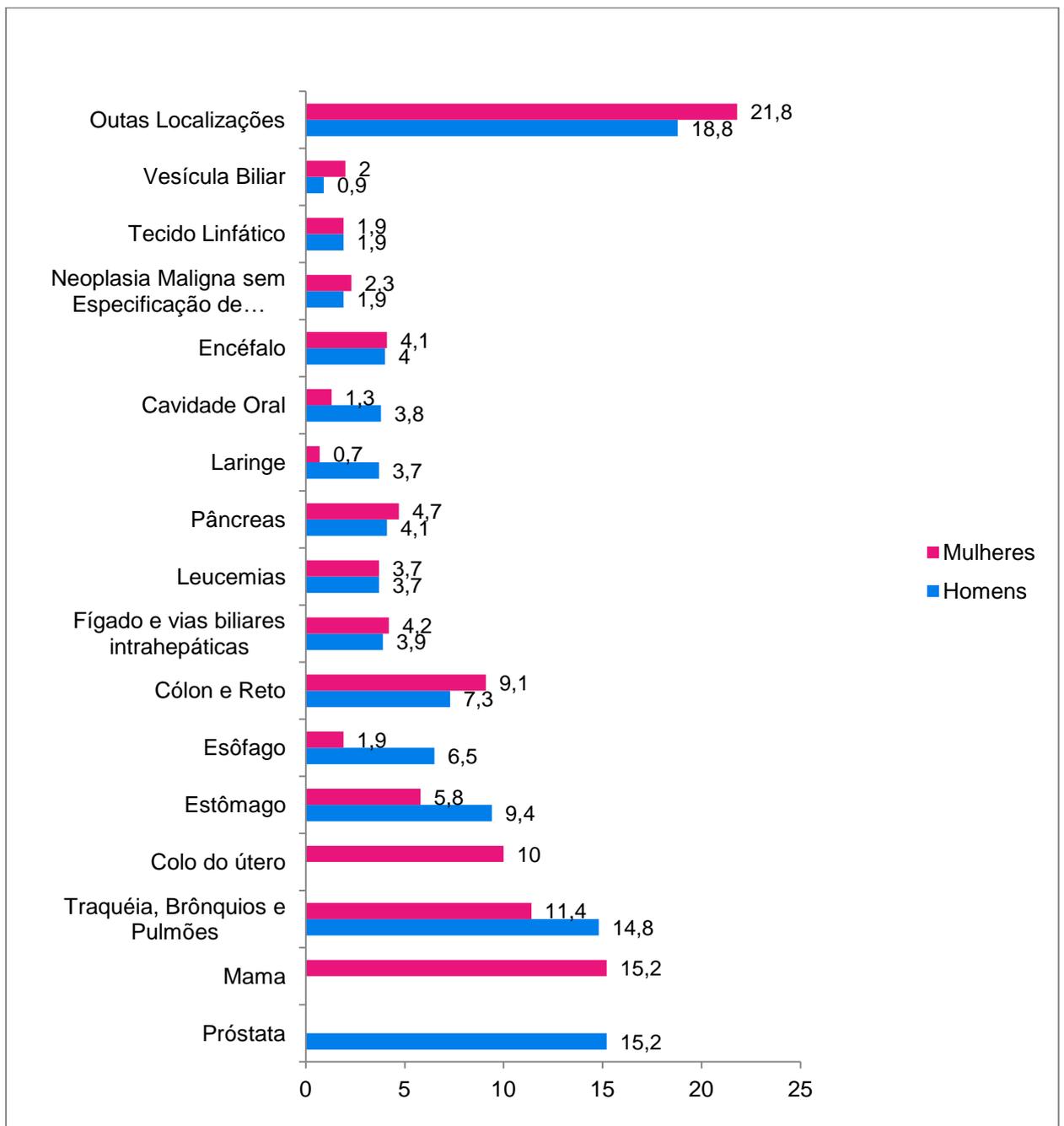
A transformação de células normais em células neoplásicas pode ser causada por diversos fatores: internos e externos, estando eles relacionados entre si. Entre os fatores internos estão principalmente pré-disposições genéticas e entre os fatores externos está a exposição a agentes físicos como radiação ultravioleta, agentes químicos como tabaco e benzeno e agentes biológicos como o Papiloma Vírus Humano (HPV). Outros fatores também estão envolvidos no surgimento do câncer, como hábitos alimentares e utilização de medicamentos [01, 02].

O câncer é a segunda maior causa de mortes no mundo e segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS 8,2 milhões de pessoas morreram em decorrência do câncer em 2012. No Brasil, a taxa de mortalidade do câncer de homens foi de 123/100 mil habitantes e de mulheres de 87/100 mil habitantes, em 2012 [01]. 65% (5,3 milhões) das mortes mundiais ocorreram em regiões de menor desenvolvimento [03], sendo que mais de 30% de todas as mortes por câncer poderiam ser evitadas com medidas de prevenção e diagnóstico precoce. No ano de 2012 foram diagnosticados 14,1 milhões de novos casos de câncer no mundo e estimativas da OMS indicam que esse número passará a 22 milhões de novos casos nas próximas duas décadas [01].

Na população mundial as maiores incidências de câncer são de mama e de pulmão, em mulheres e homens respectivamente, sendo que as neoplasias pulmonares foram a maior causa de mortes por câncer em 2012 (1,59 milhões, ao passo que o câncer de mama provocou 521 mil mortes) [01]. Em Mato Grosso do Sul ocorre uma inversão para a população masculina, uma vez que

o câncer de próstata foi o maior responsável pela morte de homens no estado (Figura 1), no período de 2007 a 2011 [04].

Figura 1. Distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, em homens e mulheres, em Mato Grosso do Sul, para o período entre 2007-2011.



Fonte: INCA, 2013.

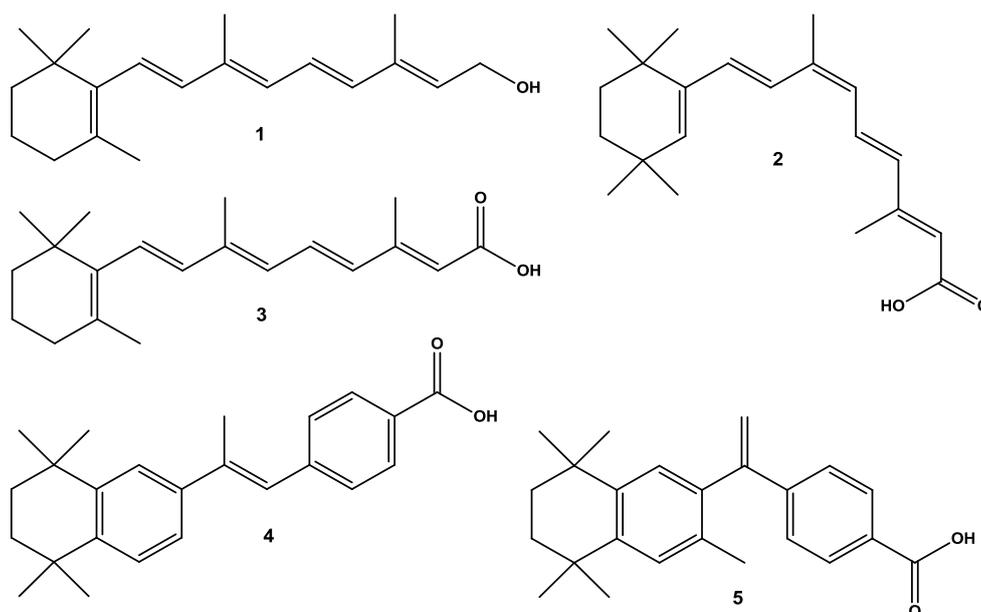
Revisão Bibliográfica

No ano de 2012, o Governo brasileiro, através do Ministério da Saúde, investiu R\$2,4 bilhões em oncologia, que inclui medicação, diagnóstico e cirurgias. Dentro deste investimento está a ampliação da utilização do Rituximabe, medicamento utilizado no tratamento de linfoma não-Hodgking, que irá gerar um custo anual de R\$ 28 milhões. Em junho de 2013 o Ministério da Saúde anunciou parcerias para a produção de seis medicamentos biológicos para o tratamento do câncer, incluindo o Rituximabe, ou seja, além da aquisição do medicamento industrializado também se investiu na sua produção. Estima-se que em cinco anos os laboratórios parceiros (Instituto Vital Brasil, Biomanguinhos e Butantan) terão domínio total da cadeia produtiva do Rituximabe o que gerará uma economia de R\$85,3 milhões aos cofres públicos [05].

Sendo assim, avanços na terapêutica contra o câncer com o desenvolvimento de novos medicamentos e novos métodos de diagnóstico, principalmente produtos nacionais, são essenciais para diminuição das mortes, uma melhora na sobrevida dos pacientes e uma diminuição dos gastos.

2.2 RETINOIDES NO TRATAMENTO DO CÂNCER

Os retinóides fazem parte de uma classe de compostos relacionados à vitamina A (1) que podem ser de origem natural, como o ácido *cis*-9-retinoico (2) e o ácido *trans*-retinoico (ATRA) (3), ou de origem sintética, como o [(*Tetrahydro-Tetramethyl-Naphtyl*)-*Propenyl*]-*Benzoic acid* (TTNPB) (4) e o bexaroteno (Targretin[®]) (5) (Figura 2), todos eles relacionados estrutura e funcionalmente com o ATRA (3) [06-13]. Retinoides sintéticos que contenham um ou mais anéis aromáticos são chamados arotinoides, como o TTNPB (4) e o bexaroteno (5) [06, 13].

Figura 2. Estrutura química da Vitamina A e seus derivados.

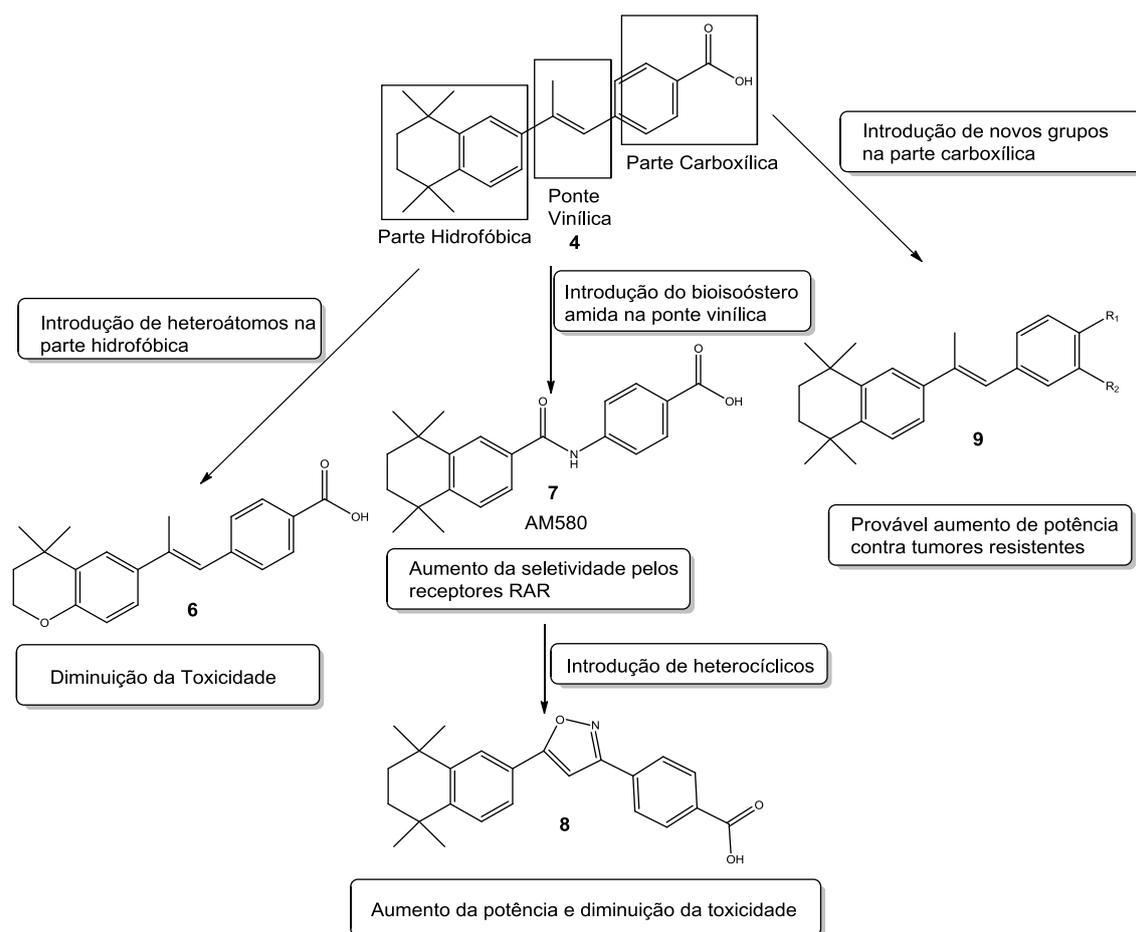
Os retinóides atuam na fisiologia da visão, na diferenciação, proliferação e apoptose celular e durante o processo de embriogênese [06, 07, 09-12]. Sua atividade se deve principalmente à ligação dos retinóides a dois tipos de receptores nucleares: os receptores do ácido retinoico (RAR) e os receptores X retinóides (RXR), cada um subdividido em três subclasses: α , β e γ [06-12]. Estudos de cristalografia mostram que existe uma diferença estrutural entre os dois receptores principalmente na região em que acontece a ligação do retinoide ao receptor, ou seja, dependendo da estrutura de cada composto pode haver uma seletividade para um certo tipo de receptor. Por exemplo, o ATRA (**3**), por ter uma estrutura linear, possui seletividade para os receptores RAR, já o ácido *cis*-9-retinoico (**2**) consegue se ligar tanto aos receptores RAR como aos receptores RXR [06].

Devido à sua capacidade de regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular, os retinóides tem se mostrado como agentes anticâncer promissores, isolados ou em conjunto com outros quimioterápicos [07, 09, 11-14], sendo um exemplo o ATRA (**3**), usado no tratamento de leucemia promielocítica aguda [07,14]. Entretanto, compostos retinóides possuem uma variedade de efeitos adversos que limitam o seu uso, como irritação mucocutânea, hiperlipidemia, redução da visão noturna, toxicidade óssea e teratogenicidade [06-08, 13, 14].

Revisão Bibliográfica

Em vista da necessidade de aprimoramento dessas moléculas, ou seja, a obtenção de compostos retinoidais de melhor atividade e menor toxicidade diversas modificações moleculares foram feitas com resultados promissores (Figura 3) [06-13].

Figura 3. Modificações estruturais realizadas a partir do TTNPB (4).



2.3 BIOISOSTERISMO

Bioisosterismo é uma estratégia de modificação molecular, que refere-se a moléculas ou subunidades de moléculas com atividade biológica que apresentem volumes moleculares, quantidade de elétrons na camada de valência e propriedades físico-químicas semelhantes e que assim sejam capazes de produzir uma resposta biológica similar [15]. O bioisosterismo é muito utilizado como uma forma de obtenção de novas moléculas bioativas a partir de um composto protótipo com atividade já conhecida.

Em 1970, Alfred Burger subdividiu o bioisosterismo em duas categorias: clássico e não-clássico. Conceitua-se o bioisosterismo clássico como troca de átomos ou grupos funcionais por outros com mesmo número de elétrons na camada de valência e o não-clássico como troca entre grupos interconversíveis que possuam mesmo tipo de volume molecular e que não se enquadrem na definição de bioisosterismo clássico, mas que possuam atividade biológica semelhante [15].

Um exemplo do uso do bioisosterismo na descoberta de novas substâncias com atividade antineoplásica é a grande variedade de modificações possíveis na molécula do TTNPB (**4**), considerado protótipo dos análogos arotinoidais sintéticos. Essas modificações podem acontecer nas três partes de sua estrutura: 1) parte hidrofóbica, 2) ponte vinílica (*linker*) 3) parte carboxílica [06] (Figura 3).

A introdução de heteroátomos na parte hidrofóbica demonstrou uma diminuição da toxicidade dos retinoides (composto **6**) [06, 13, 17]. Já a substituição bioisostérica na ponte vinílica pelo grupamento amida gerou um composto altamente seletivo para os receptores RAR, o AM580 (**7**) [17] e sua troca por um anel heterocíclico diminuiu a toxicidade e aumentou a potência de ação anticâncer (composto **8**) [07, 10]. Modificações na parte carboxílica do TTNPB (**4**) geraram compostos mais potentes contra neoplasias resistentes aos tratamentos convencionais (Figura 3) [10].

2.4 CLICK CHEMISTRY

O conceito de *click chemistry* foi introduzido por K. Barry Sharpless e colaboradores, em 2001, para descrever reações entre duas moléculas simples, termodinamicamente favoráveis e que sejam efetivas tanto em pequena como em grande escala [18].

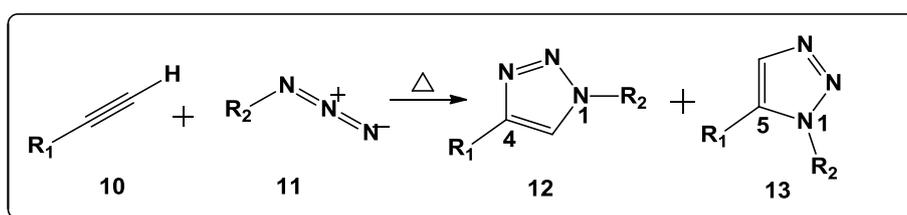
As reações do tipo *click* possuem características em comum: geram produtos em altos rendimentos (próximo a 100%), utilizam-se de nenhum solvente ou quando necessário solventes pouco tóxicos e de fácil remoção, os subprodutos, quando gerados, são pouco tóxicos e também de fácil remoção, a

Revisão Bibliográfica

purificação dos produtos, quando necessária, é feita por métodos não cromatográficos como cristalização e destilação [18-20].

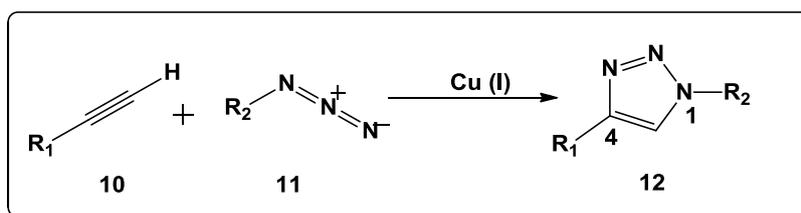
Dentre as reações que compõem o universo da *click chemistry*, o exemplo perfeito é a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre acetilenos terminais **10** e azidas **11** para a formação de anéis 1,2,3-triazólicos dissustituídos [19, 22].

Essa reação em presença de calor produz uma mistura dos regioisômeros 1,4 (**12**) e 1,5-dissustituídos (**13**) (Esquema 1).



Esquema 1. Reação de cicloadição de Huisgen em temperaturas elevadas.

Estudos realizados por Medal e Sharpless, em 2002, mostraram que a cicloadição torna-se seletiva para o isômero 1,4 (**12**) quando utiliza-se cobre como catalisador [18, 19, 21]. A presença do cobre também permite uso de condições mais brandas e um tempo menor de reação (Esquema 2). Estudos posteriores indicam que a utilização de rutênio como catalisador da reação produz uma seletividade para o isômero 1,5-dissustituído (**13**).



Esquema 2. Reação de cicloadição de Huisgen utilizando cobre como catalisador.

Dessa forma, a utilização de diferentes catalisadores permite a obtenção dos regioisômeros dos anéis 1,2,3-triazólicos 1,4 (**12**) e 1,5-dissustituídos (**13**) de forma específica, tornando essas reações de grande importância na pesquisa de novas moléculas candidatas a novos fármacos.

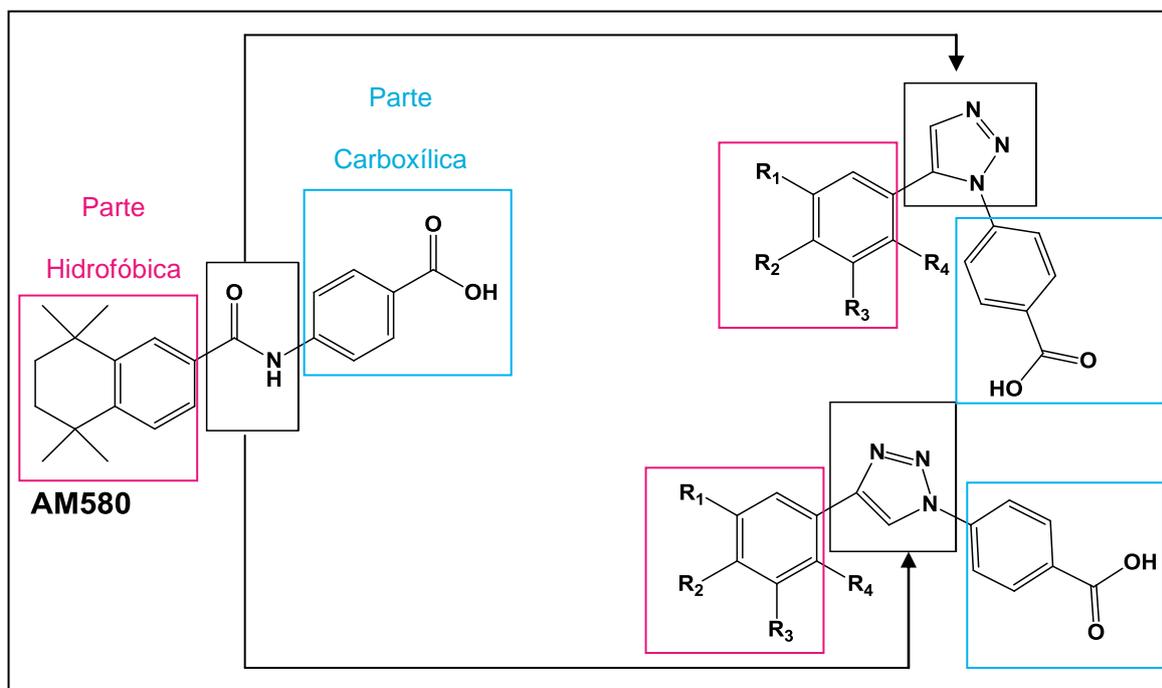
2.5 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

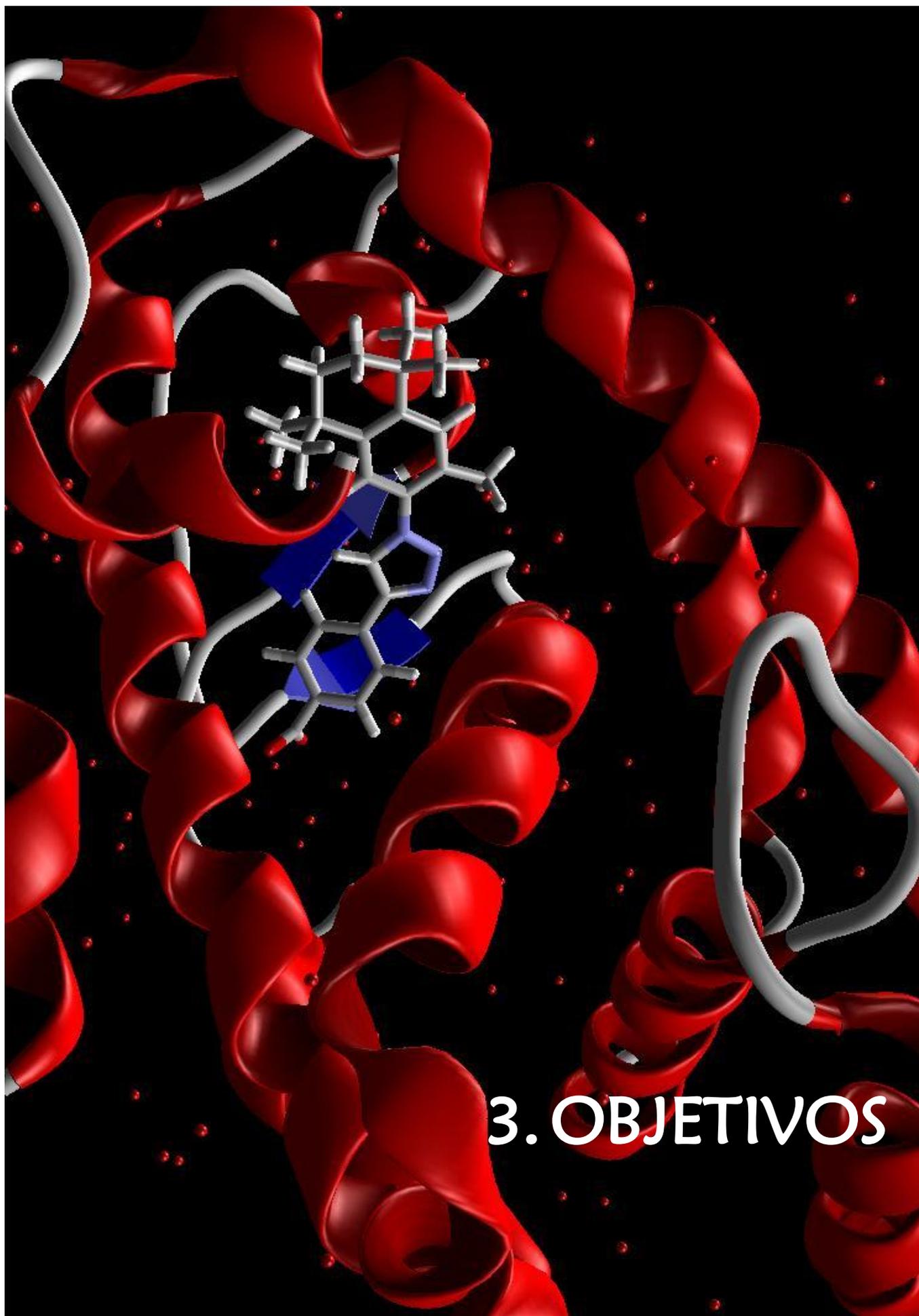
O planejamento estrutural dos análogos triazólicos arotinoidais propostos **14-18** foi realizado utilizando a estratégia do bioisosterismo e tendo como composto protótipo o AM580 (**7**).

Visando uma melhoria na atividade antitumoral dos compostos assim como uma diminuição da toxicidade e a geração de moléculas mais estáveis as modificações propostas se concentram na troca bioisostérica do *linker* amida pelo anel triazólico tornando a molécula resistente a clivagem por hidrólise, e em modificações estruturais tanto na parte hidrofóbica como na parte carboxílica, contudo sem a perda do grupamento ácido carboxílico, pois estudos anteriores demonstraram que a substituição do grupo ácido carboxílico gerou uma perda na atividade antiproliferativa (Figura 4) [23].

Para os estudos da relação estrutura-atividade foi proposto a síntese tanto de anéis 1,2,3-triazólicos 1,4 quanto 1,5-dissubstituídos.

Figura 4. Modificações estruturais propostas.





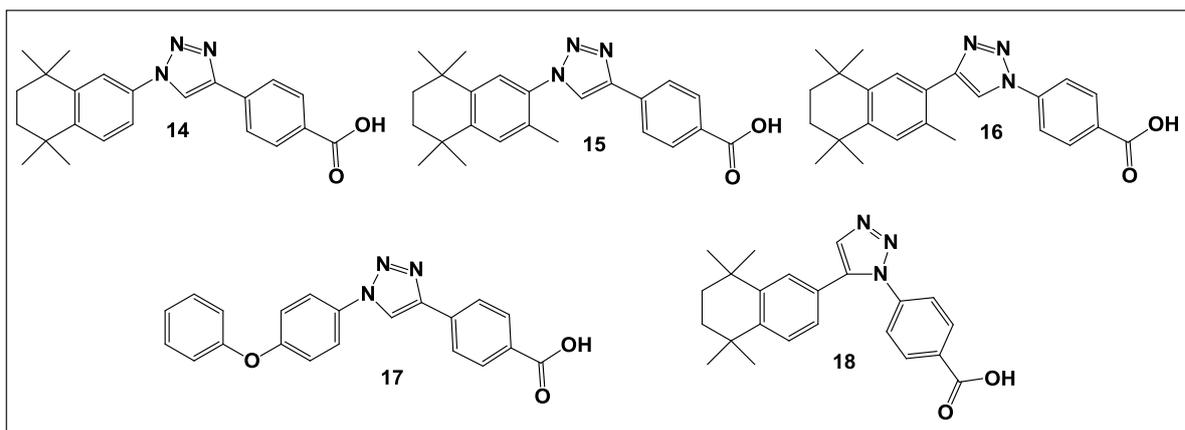
3. OBJETIVOS

Objetivos

2.1 OBJETIVO GERAL

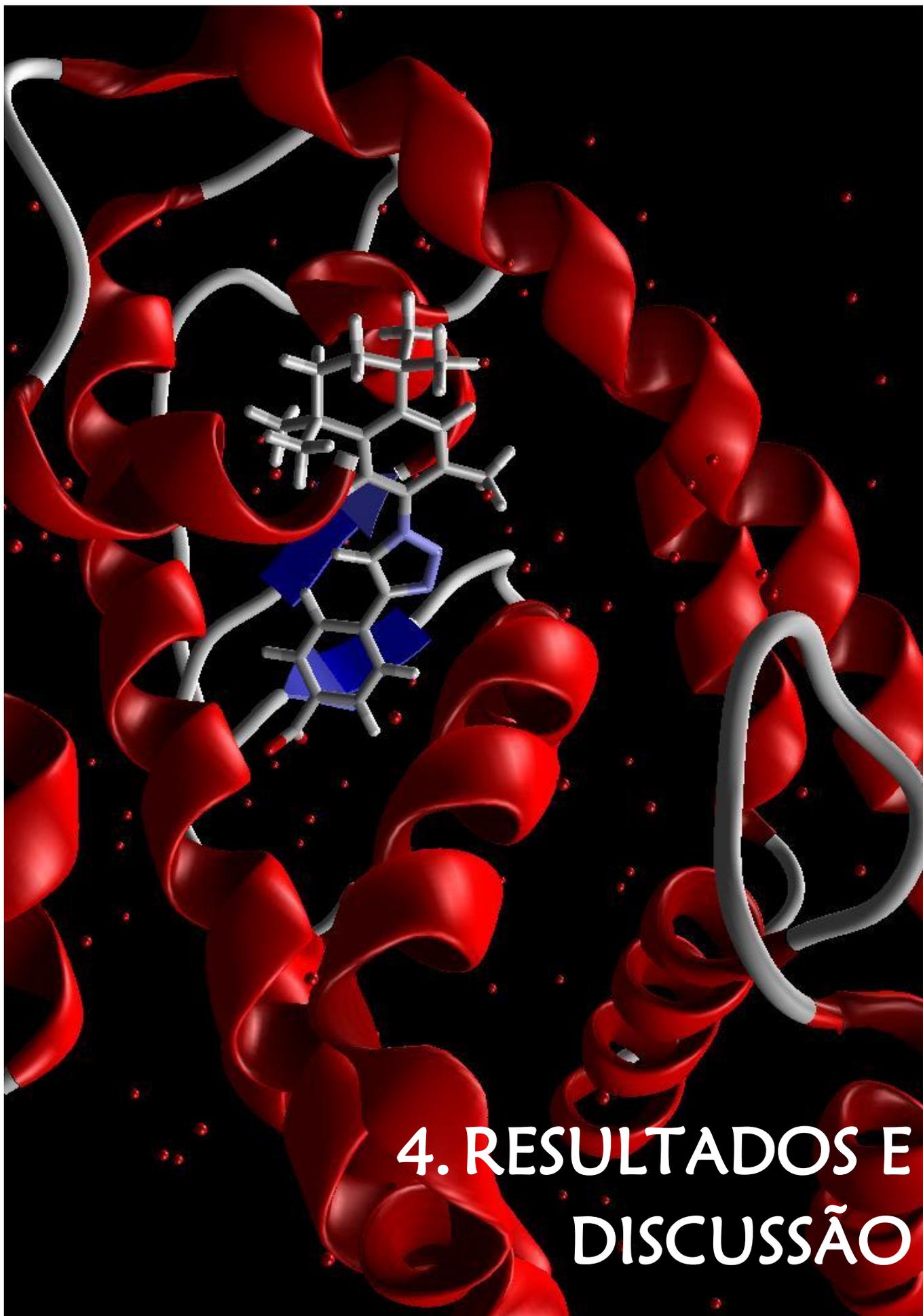
Sintetizar 5 análogos triazólicos arotinoidais, utilizando a abordagem *Click chemistry* para a construção do *linker* 1,2,3-triazólico central.

Figura 5. Análogos triazólicos arotinoidais propostos.



2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar a síntese dos compostos utilizados como material de partida para a obtenção dos análogos triazólicos propostos, investigando a metodologia sintética mais adequada para cada composto;
- Obtenção e identificação dos análogos triazólicos propostos com alto grau de pureza;
- Avaliar a atividade biológica antiproliferativa de todos os análogos sintetizados utilizando as linhagens celulares de câncer de mama, rim, próstata, cólon e leucemias mieloide crônica e promielocítica, e uma linhagem de célula normal (fibroblasto murino);
- Realizar os estudos de *Molecular Docking* dos análogos sintetizados com os receptores nucleares para o ácido retinóico (RAR) e o receptores X retinoidais (RXR).

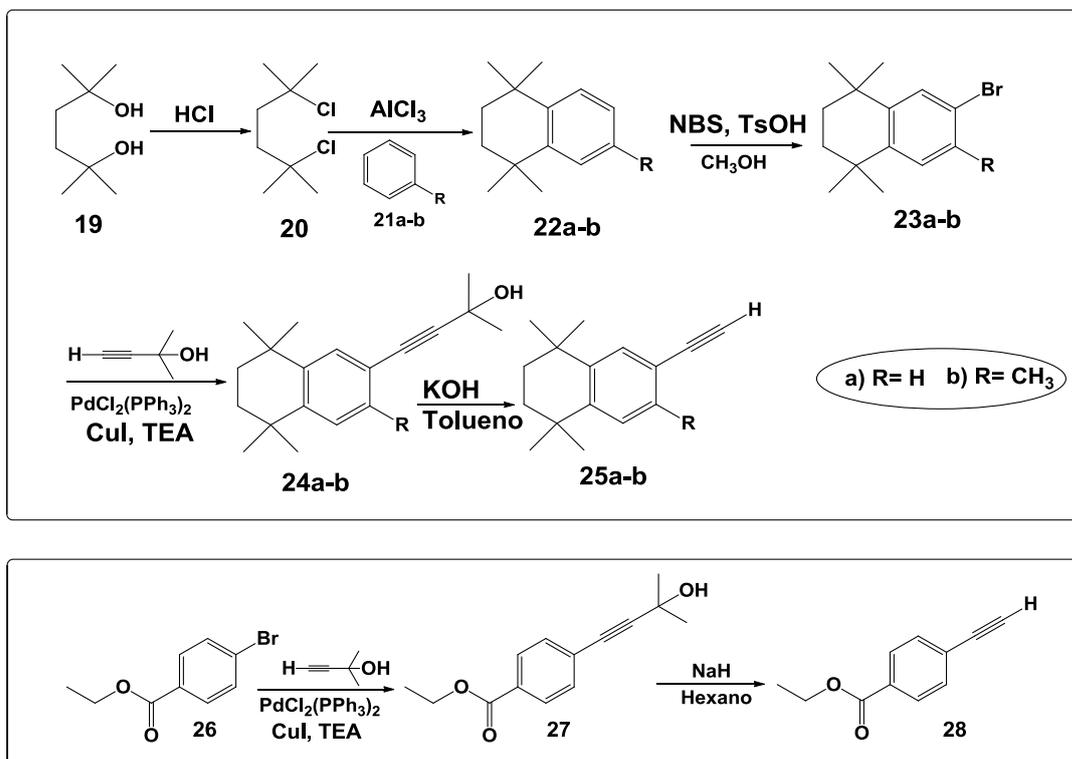


4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

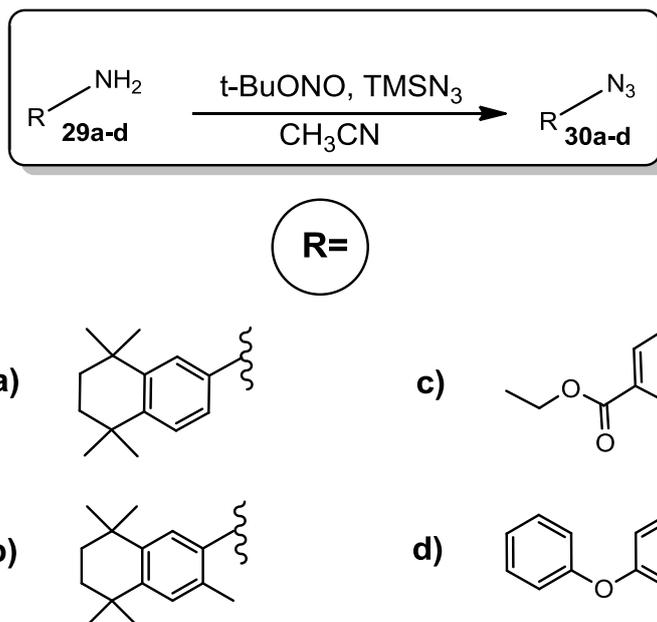
Resultados e Discussão

A proposta sintética geral para a síntese dos análogos está representada nos esquemas 3, 4 e 5.

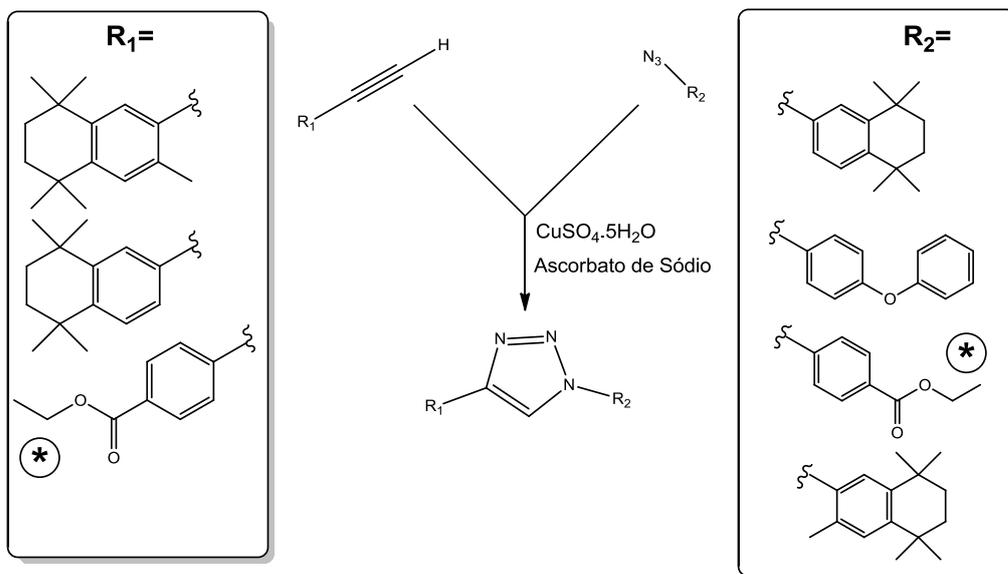
Para a obtenção dos análogos 1,2,3-triazólicos propostos, primeiro é necessária a síntese dos “blocos de construção” acetilenos terminais (Esquema 3) e das azidas aromáticas (Esquema 4), para posteriormente realizar as reações de cicloadição [3+2] (Esquema 5). Testes realizados por Garcia [23] demonstraram que a cicloadição realizada com compostos contendo o grupo ácido carboxílico não foi eficiente, enquanto que essa mesma reação utilizando-se do equivalente éster do composto foi realizada com sucesso e em altos rendimentos. Portanto, para a síntese dos análogos ácidos propostos, primeiro foi realizada a síntese do análogo éster e posteriormente sua hidrólise para obtenção do composto ácido.



Esquema 3. Proposta sintética para os acetilenos terminais **25a-b** e **28**.



Esquema 4. Proposta sintética para a síntese das azidas **30a-d**.



(*) O grupamento éster foi hidrolizado à ácido carboxílico após a formação do anel triazólico.

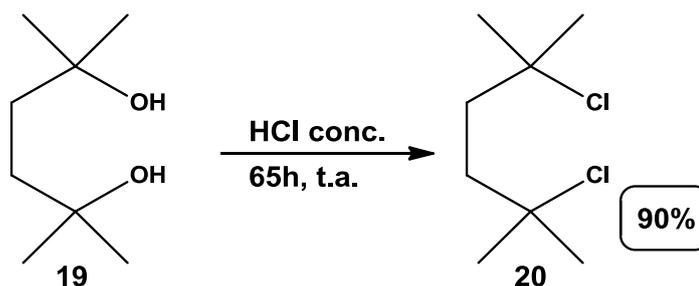
Esquema 5. Proposta sintética para a síntese dos análogos triazólicos.

4.1 OBTENÇÃO DOS ACETILENOS TERMINAIS

Os acetilenos terminais **25a-b** e **28** são essenciais para a formação dos anéis triazólicos, sendo um dos “blocos de construção” necessários para sua formação. Para a sua síntese foi necessária a produção de alguns materiais de partida.

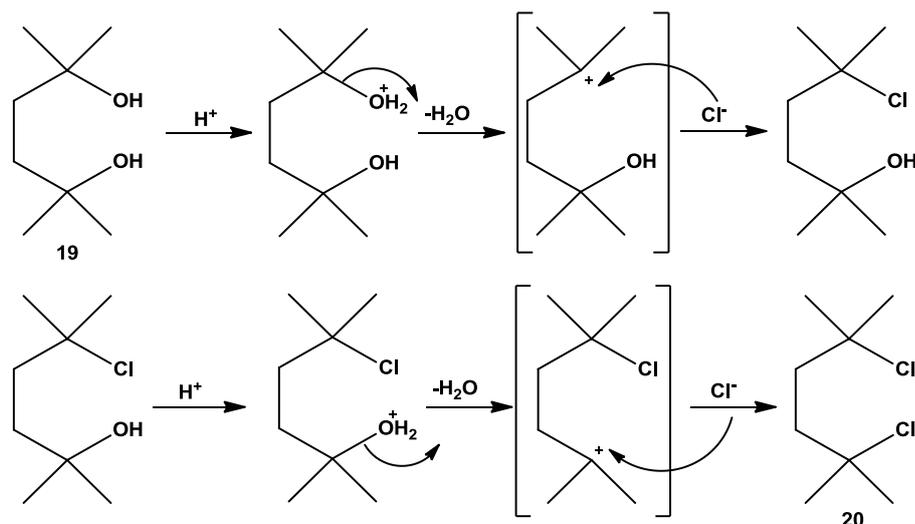
4.1.1 Síntese dos acetilenos terminais **25a** e **25b**

O primeiro a ser sintetizado foi o 2,5-dicloro-2,5-dimetil-hexano (**20**) a partir do 2,5-dimetil-hexanodiol (**19**), em uma reação com HCl 37%, em temperatura ambiente e tempo reacional de 65 horas (Esquema 6) [24,25]. O produto foi purificado por recristalização utilizando hexano como solvente e foi obtido em 90% de rendimento. Foram realizados os experimentos de RMN ^1H e ^{13}C e os deslocamentos químicos observados estão de acordo com a literatura [25].



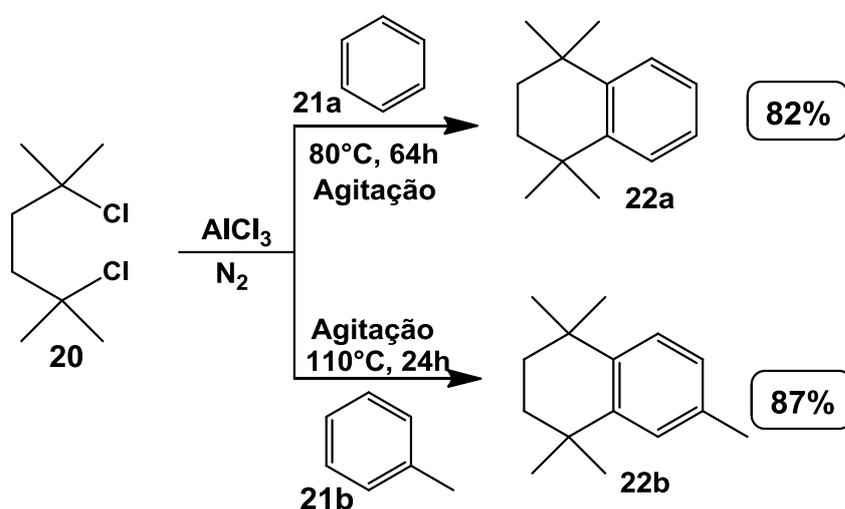
Esquema 6. Síntese do 2,5-dicloro-2,5-dimetil-hexano **20**.

A reação ocorre pelo mecanismo de substituição nucleofílica unimolecular ($\text{S}_{\text{N}}1$). Esse tipo de reação ocorre em duas etapas, sendo que na primeira, mais lenta, ocorre a formação do intermediário carbocátion e na segunda a adição do nucleófilo. Assim, para a formação do cloreto **20**, na primeira etapa a hidroxila é protonada pelo H^+ liberado no meio pelo HCl e liberada na forma de água, formando o intermediário carbocátion terciário. Em seguida, ocorre a adição do nucleófilo Cl^- no carbocátion. Isso ocorre para as duas hidroxilas formando assim o produto **20** (Esquema 7) [26].



Esquema 7. Mecanismo de formação do cloreto **20**.

Em seguida, foi realizada a reação do tipo Friedel-Crafts do 2,5-dicloro-2,5-dimetil-hexano (**20**) com benzeno (**21a**) em excesso para obtenção do 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**22a**), e com tolueno (**21b**) em excesso para obtenção do 1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**22b**), sendo que em ambas reações foi utilizado AlCl_3 como catalisador (Esquema 8) [27].



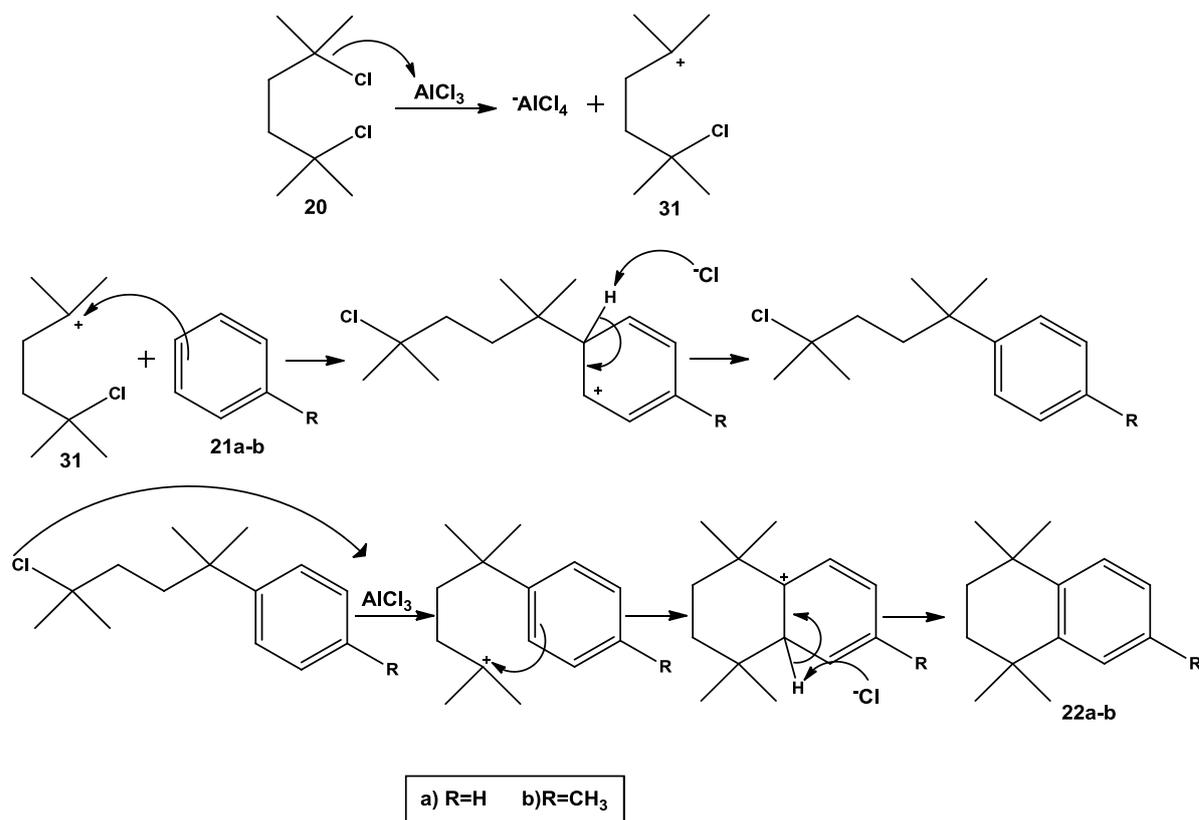
Esquema 8. Obtenção dos tetra-hidronaftalenos **22a** e **22b**.

Para a obtenção do 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**22a**), a reação foi mantida sob refluxo a 80°C e agitação magnética por 64 horas. O produto foi obtido em 82% de rendimento após purificação por destilação em pressão reduzida (0,5 mmHg) entre as temperaturas de 90 a 120°C .

Resultados e Discussão

Já para a obtenção do 1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**22b**) a reação foi mantida sob refluxo a 110°C e agitação magnética por 24 horas. A destilação do tetra-hidronaftaleno **22b** não mostrou-se eficiente, portanto o produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica 230-454nm como fase estacionária e hexano como eluente e obteve-se um rendimento de 87%.

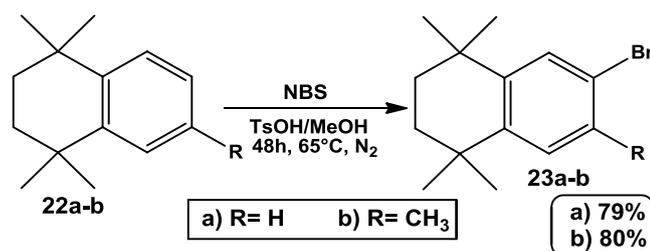
A reação de Friedel-Crafts é uma substituição aromática eletrofílica em que o catalisador é o ácido de Lewis AlCl_3 , responsável pela captação do Cl^- e formação do carbocátion terciário e a espécie $^-\text{AlCl}_4$. Então os elétrons π do anel aromático **21a-b** atacam o intermediário **31**, e em seguida o Cl^- capta o H^+ do anel, liberando HCl e reconstituindo a sua aromaticidade e formando os compostos **22a-b** (Esquema 9).



Esquema 9. Mecanismo da reação de substituição aromática eletrofílica do tipo Friedel-Crafts.

Foram realizados os experimentos de RMN ^1H e ^{13}C e os dados obtidos comprovaram que se tratava dos produtos **22a** e **22b** [28].

Com o sucesso da síntese dos tetra-hidronaftalenos **22a** e **22b**, a próxima etapa foi a obtenção do 6-bromo-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**23a**) e do 6-bromo-1,1,4,4,7-pentametil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**23b**). As reações foram feitas a partir dos compostos **22a** e **22b** utilizando o NBS (N-bromosuccinimida) como agente doador de bromo em um sistema com TsOH e metanol como solvente [29, 30]. A mistura reacional ficou sob refluxo em 80°C por 48 horas (Esquema 10).

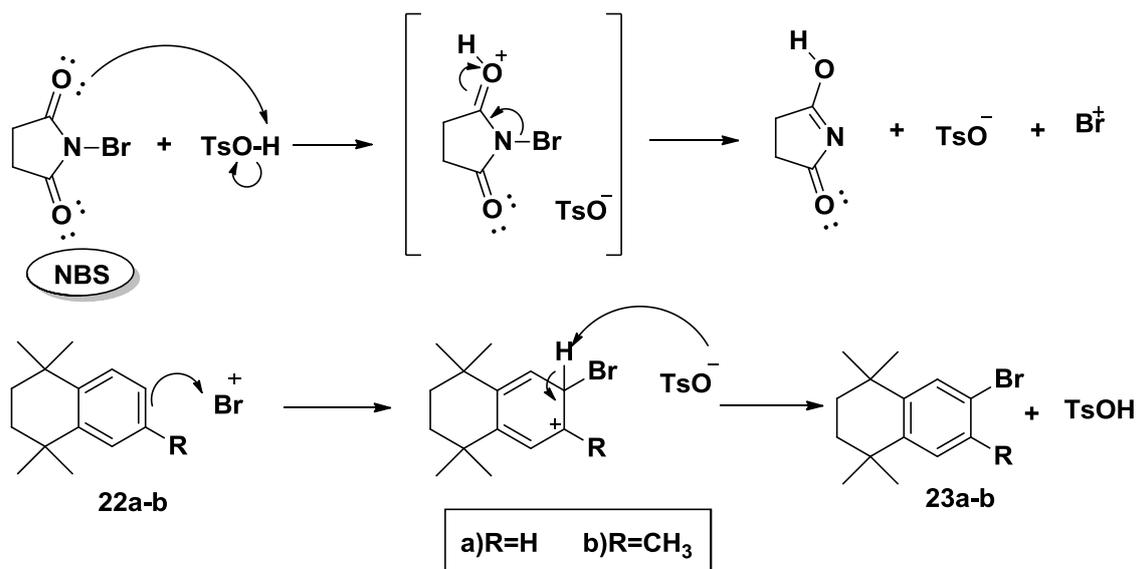


Esquema 10. Reação para os brometos **23a** e **23b**.

A purificação do brometo **23a** foi realizada por destilação em pressão reduzida (0,5 mmHg), sendo que o produto foi obtido na segunda fração recolhida entre 90 e 155°C com rendimento de 79%. Já a purificação do brometo **23b** foi realizada em coluna cromatográfica utilizando Sílica *Flash* como fase estacionária e hexano como eluente com rendimento de 80%.

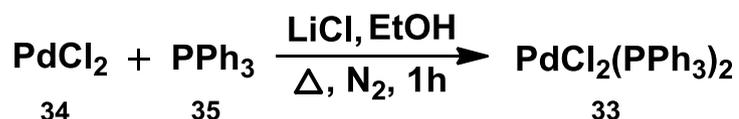
No esquema 11 é possível observar o mecanismo proposto para a reação de substituição aromática eletrofílica e formação dos brometos **23a** e **23b**.

Resultados e Discussão



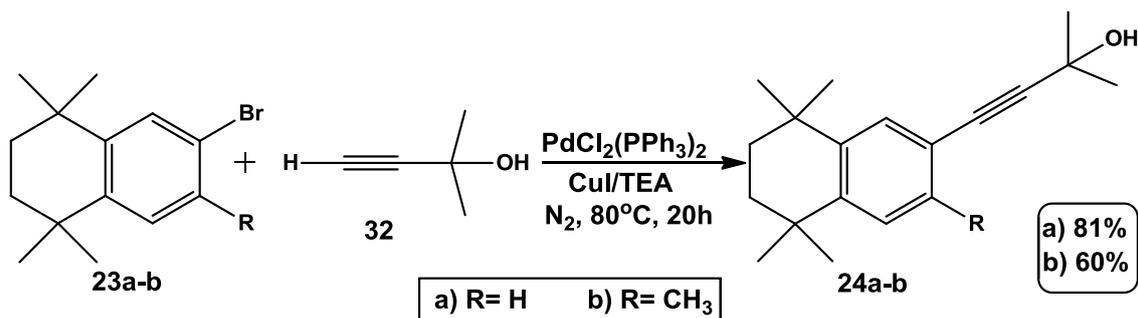
Esquema 11. Mecanismo da substituição aromática eletrofílica utilizando NBS.

Para a realização do acoplamento entre os brometos **23a-b** e o 2-metil-3-buten-2-ol (**32**) foi necessária primeiro a síntese do catalisador de paládio $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ usado nessa reação. O cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II) (**33**) foi sintetizado reagindo-se PdCl_2 (**34**) com a trifenilfosfina (PPh_3) (**35**), utilizando etanol como solvente e LiCl como catalisador (Esquema 12) [31].



Esquema 12. Síntese do cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II).

A reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira [32] entre os brometos **23a-b** e o 2-metil-3-buten-2-ol (**32**) envolveu o catalisador de paládio, o iodeto de cobre (CuI) como co-catalisador, e trietilamina como base e solvente (Esquema 13) [33]. A reação foi mantida sob refluxo (80°C) por 20 horas. Como foi utilizada em excesso, ao término da reação, a trietilamina foi destilada, para recuperação posterior.



Esquema 13. Reação de Sonogashira.

Tanto o álcool acetilênico **24a** quanto o **24b** foram purificados em coluna cromatográfica utilizando sílica *Flash* como fase estacionária e hexano como eluente inicial. Após a separação de impurezas apolares, aumentou-se gradativamente a polaridade do solvente utilizando uma proporção de 99,5:0,5 até 99:1 de hexano:acetato de etila. Após eluído da coluna, os produtos foram recristalizados em hexano e obtidos em rendimento de 81% para o álcool **24a** e 60% para o álcool **24b**. Os dados obtidos com os experimentos de RMN ¹H e ¹³C estão de acordo com a literatura, indicando que os produtos foram formados com sucesso [34].

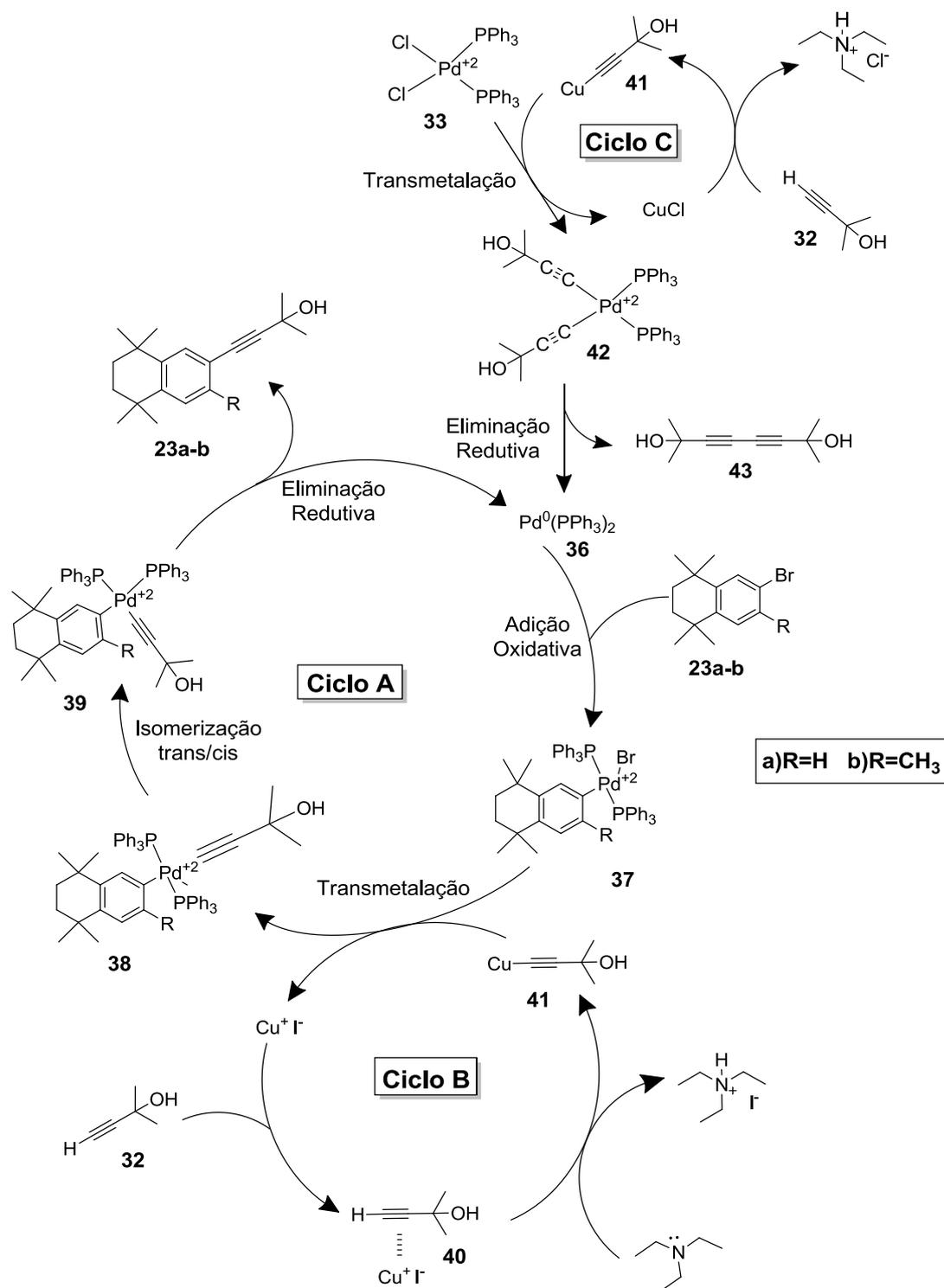
O mecanismo exato da reação de Sonogashira ainda não é totalmente conhecido, mas acredita-se que se baseia em ciclos catalíticos independentes: o ciclo do paládio (Ciclo A) e o ciclo do cobre (Ciclo B) (Esquema 14).

No ciclo A ocorre a adição oxidativa do carbono *sp*² presente nos brometos de arila **23a-b** e o catalisador de paládio Pd⁰(PPh₃)₂ (**33**) previamente formado pela catálise do Pd(PPh₃)₂Cl₂ dando origem ao intermediário **77**. Em seguida o intermediário **37** sofre uma transmetalção na presença do acetileno de cobre **41**, formado no ciclo B, formando o derivado alquínilpaládio (II) **38**, com seus ligantes orientados na posição *trans*. Esse derivado sofre uma isomerização *trans/cis* para formar **39**. Em seguida ocorre uma eliminação redutiva liberando o álcool acetilênico e regenerando o catalisador Pd⁰(PPh₃)₂ (**36**).

No ciclo B ou ciclo do cobre, ainda que não muito bem compreendido, acredita-se que ocorra a retirada do hidrogênio acetilênico de **32** pela trietilamina para formação do acetileno de cobre **41** na presença de sal de cobre (I). Isso seria possível pela formação do complexo π -alcino-cobre **40** que torna esse hidrogênio mais ácido.

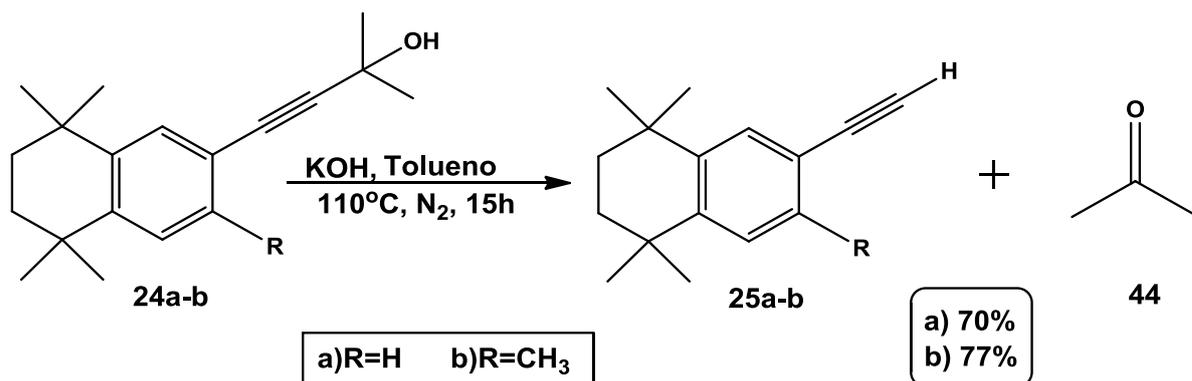
Resultados e Discussão

O ciclo C demonstra reações concomitantes à reação de Sonogashira e possivelmente a origem dos primeiros catalisadores $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$. Neste ciclo ocorrem reações de homoacoplamento do tipo Glaser com formação do dímero acetilênico **43**, um subproduto da reação de Sonogashira (Esquema 14).



Esquema 14. Mecanismo acoplamento cruzado de Sonogashira.

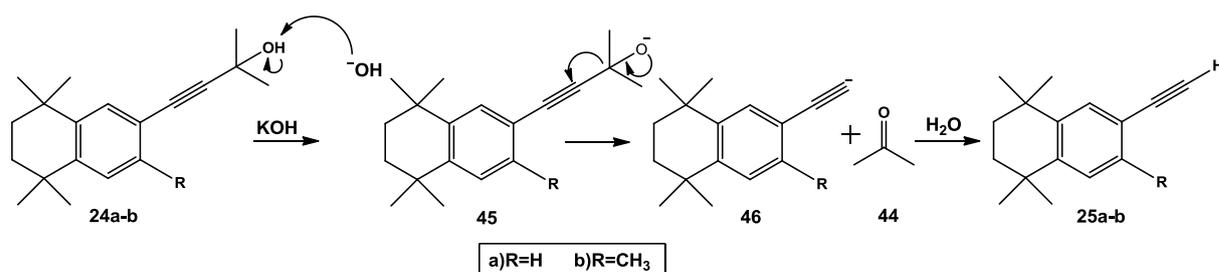
A próxima reação realizada foi a desproteção dos álcoois acetilênicos **24a-b** utilizando a metodologia do tipo retro Favorski-Babayan com KOH e tolueno [32], visando a preparação dos acetilenos terminais **25a-b** (Esquema 15). As reações ficaram sob aquecimento a 110°C e agitação magnética por 15 horas. Assim como na reação anterior com a trietilamina, aqui o tolueno também foi utilizado em excesso, e ao final da reação foi destilado para posterior recuperação.



Esquema 15. Reação de obtenção do acetileno terminal **25a-b**.

Após extração os produtos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando como eluente o hexano com rendimento de 70% para o acetileno **25a** e 77% para o acetileno **25b**. Dados espectrais de RMN ¹H foram comparados com os da literatura confirmando a formação do produto [33, 34].

O mecanismo da reação de retro-Favorski ocorre primeiramente com a retirada do próton do álcool acetilênico **25a-b** pelo ânion hidróxido produzindo um alcóxido instável **45** que sofre rearranjo liberando uma molécula de cetona **44** e um acetileto **46**. Com a adição de água ao meio reacional, o acetileto **46**, retira um próton da água para se estabilizar e formar o acetileno terminal **25a-b** (Esquema 16).



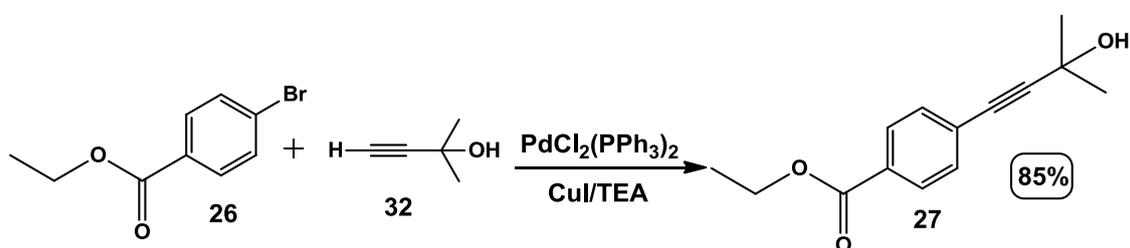
Esquema 16. Mecanismo da reação de retro-Favorsk-Babayan.

Resultados e Discussão

4.1.2 Síntese do acetileno terminal 28

A síntese do acetileno terminal **28** possui um número menor de etapas reacionais, uma vez que o 4-bromo-benzoato de etila (**26**) está disponível comercialmente.

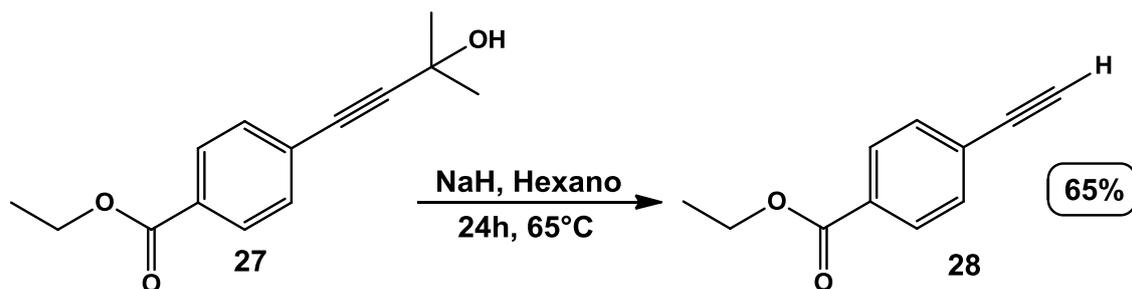
Portanto, a primeira reação foi o acoplamento cruzado de Sonogashira, cujo mecanismo está representado no esquema 14, utilizando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (**33**) e CuI como catalizadores da reação entre o 4-bromo-benzoato de etila (**26**) e o 2-metil-3-butin-2-ol (**32**) e trietilamina como solvente para obtenção do álcool acetilênico **27** (Esquema 17).



Esquema 17. Síntese do álcool acetilênico **27**.

O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *Flash* como fase estacionária e hexano como eluente com rendimento de 85%. Os experimentos de RMN ^1H e ^{13}C confirmam a obtenção o álcool acetilênico **27** [35].

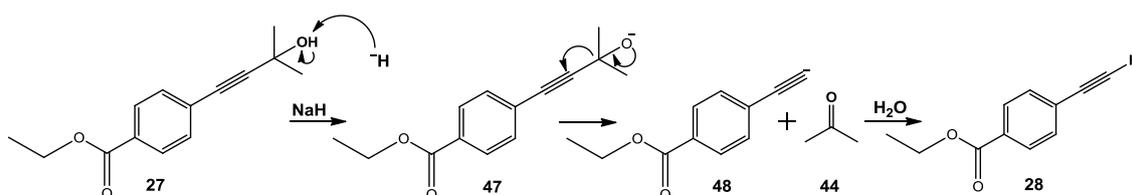
Devido à presença do grupamento éster na molécula do álcool acetilênico **27** o uso da metodologia com KOH pode levar à sua hidrólise, formando o grupamento ácido carboxílico. Como dito anteriormente, a presença do grupo ácido carboxílico torna a reação seguinte de cicloadição ineficiente. Portanto, optou-se por uma nova metodologia utilizando hidreto de sódio (NaH) e hexano como solvente (Esquema 18) [36].



Esquema 18. Síntese do acetileno terminal **28**.

A reação foi mantida em refluxo a 65°C, com agitação magnética e atmosfera de nitrogênio por 24 horas. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica *Flash* e como eluente hexano com rendimento de 65%. Dados dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C confirmam a estrutura do produto.

Essa metodologia é a escolhida, pois ocorre liberação de hidreto no meio, que atua como uma ótima base, retirando o próton da hidroxila (mecanismo de retro-Favorski, Esquema 19), Porém o hidreto, um péssimo nucleófilo, e assim não ocorre o ataque à carbonila e hidrólise do éster, enquanto que bases como o KOH geram ^-OH , que pode atuar como base para a retirada do próton e como nucleófilo, atacando a carbonila e promovendo a hidrólise do éster.



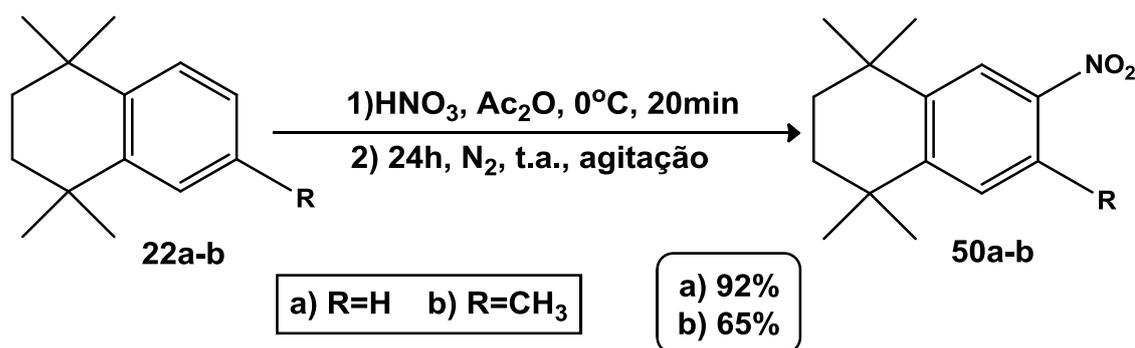
Esquema 19. Mecanismo da reação de retro-Farvorski utilizando NaH.

4.2 OBTENÇÃO DAS AZIDAS

As azidas, assim como os acetilenos terminais **25a-b** e **28**, são essenciais para a formação dos anéis 1,2,3-triazólicos, sendo o segundo “bloco de construção” a ser sintetizado. Assim como os acetilenos, antes da reação de preparação das azidas **30a-d** foi necessária a síntese de alguns materiais de partida.

4.2.1 Síntese das aminas 29a-b

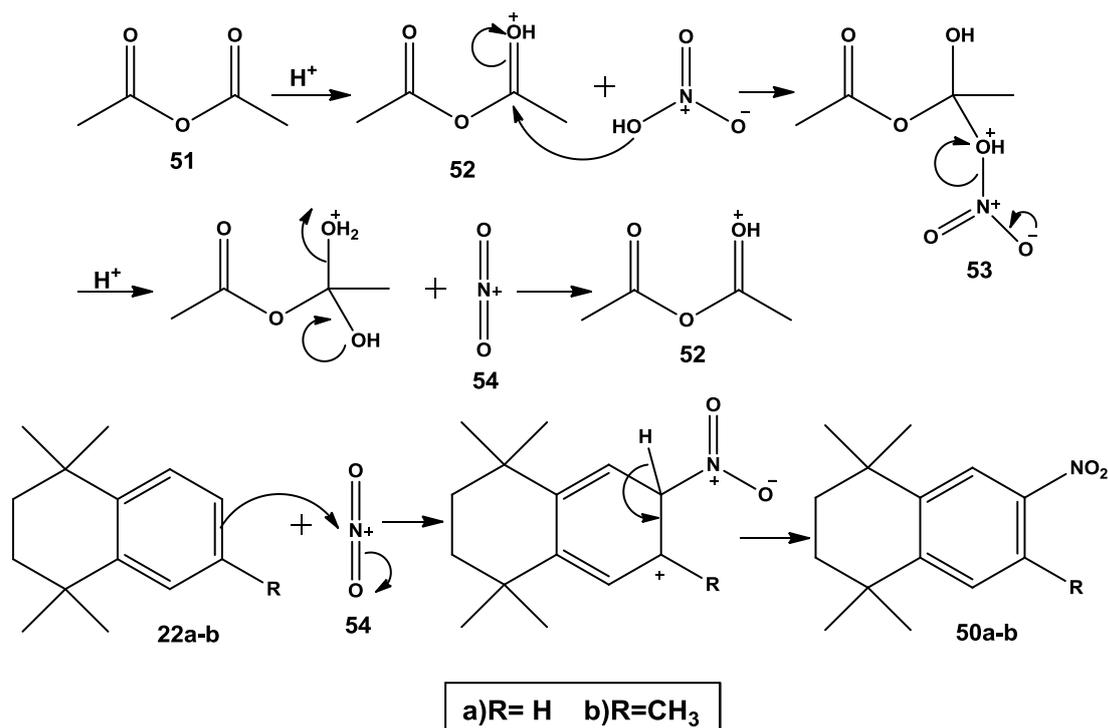
Para a obtenção das aminas **29a-b** foram utilizados como material de partida os tetra-hidronaftalenos **22a-b**. A primeira reação realizada foi a nitração dos tetra-hidronaftalenos **22a-b**, utilizando anidrido acético e ácido nítrico e obtenção do 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-nitro-naftaleno (**50a**) e do 1,1,4,4,6-pentametil-7-nitro-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**50b**) (Esquema 20) [37].



Esquema 20. Síntese dos nitro-tetra-hidronaftalenos **50a-b**.

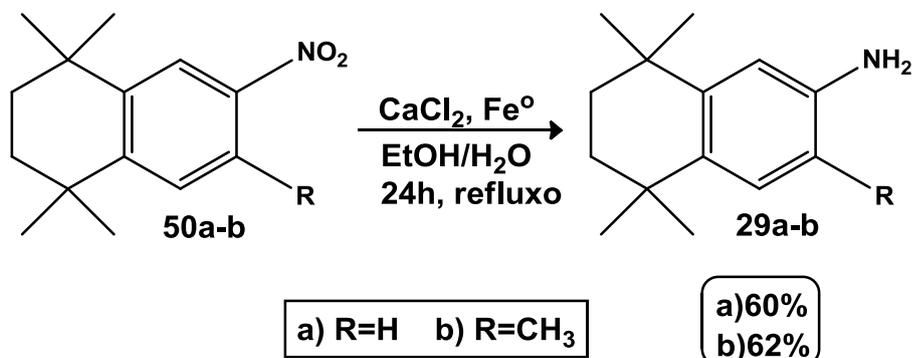
Por ser uma reação exotérmica, a adição do HNO_3 é realizada a 0°C com auxílio de banho de gelo; depois de todos os componentes misturados, o banho de gelo é retirado e a reação é mantida em agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio durante 24 horas. Ao término da reação, durante a extração, foi adicionado carbonato de cálcio (CaCO_3) para a total retirada do anidrido acético da fase orgânica, para fase aquosa. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica *Flash* como fase estacionária e hexano como eluente e teve rendimento de 92% para o nitro **50a** e 65% de rendimento para o nitro **50b**. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C comprovaram a estrutura dos produtos [37].

O mecanismo proposto para a nitração inicia-se com a formação do eletrófilo NO_2^+ (**54**). Primeiro ocorre a protonação do oxigênio da carbonila do anidrido acético (**51**) formando a espécie **52**, em seguida ocorre o ataque nucleofílico do oxigênio da hidroxila do ácido nítrico à carbonila com a formação do intermediário **53** e depois a formação da espécie $^+\text{NO}_2$ (**54**). Então o anel benzênico de **22a-b** ataca o nitrogênio positivo íon nitrônio (**54**) dando origem aos compostos **50a** e **50b** (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismo da reação de nitração.

A partir dos nitrocompostos **50a-b** foi realizada a redução gerando as anilinas **29a-b** (Esquema 22) [38].



Esquema 22. Síntese do das aminas **29a-b**.

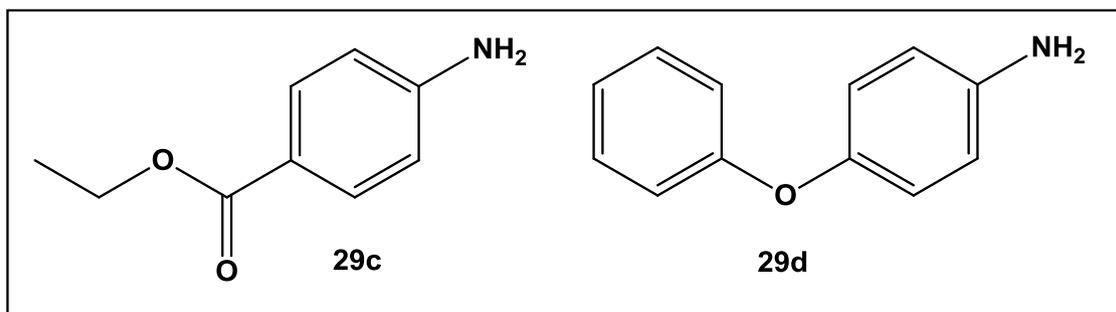
A reação ocorreu utilizando cloreto de cálcio e ferro moído como catalisadores e uma mistura de etanol/água como solvente e sob refluxo por 24 horas. Após a extração os produtos **29a-b** foram purificados em coluna cromatográfica com fase estacionária de sílica *Flash* e eluente hexano, tendo sido obtido um rendimento de 60% para **29a** e 62% para **29b**. Os dados dos experimentos de RMN ¹H e ¹³C corresponderam com os encontrados na literatura [38].

Resultados e Discussão

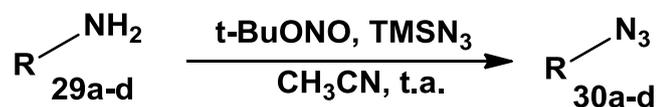
4.2.2 Síntese geral das azidas 30a-d

Para a síntese das azidas, além das aminas sintetizadas **29a-b** também foram utilizadas as aminas obtidas comercialmente: benzocaína (**29c**) e a 4-fenoxi-anilina (**29d**) apresentadas na figura 6.

Figura 6. Aminas obtidas comercialmente.



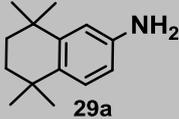
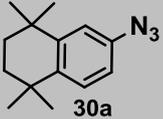
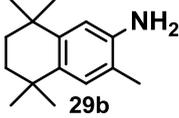
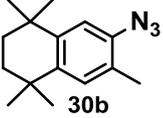
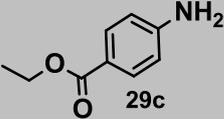
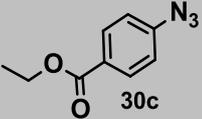
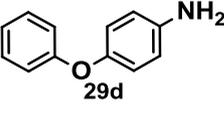
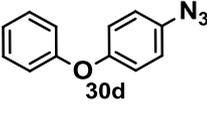
O procedimento geral para a síntese das azidas **30a-d** se baseia na reação das aminas **29a-d** com nitrito de *tert*-butila (*t*-BuONO) e azido trimeilsilano (TMSN₃) em acetonitrila (Esquemas 4 e 23) [40]. Esta foi a metodologia de escolha por utilizar reagentes mais seguros e por ser de fácil reprodutibilidade.



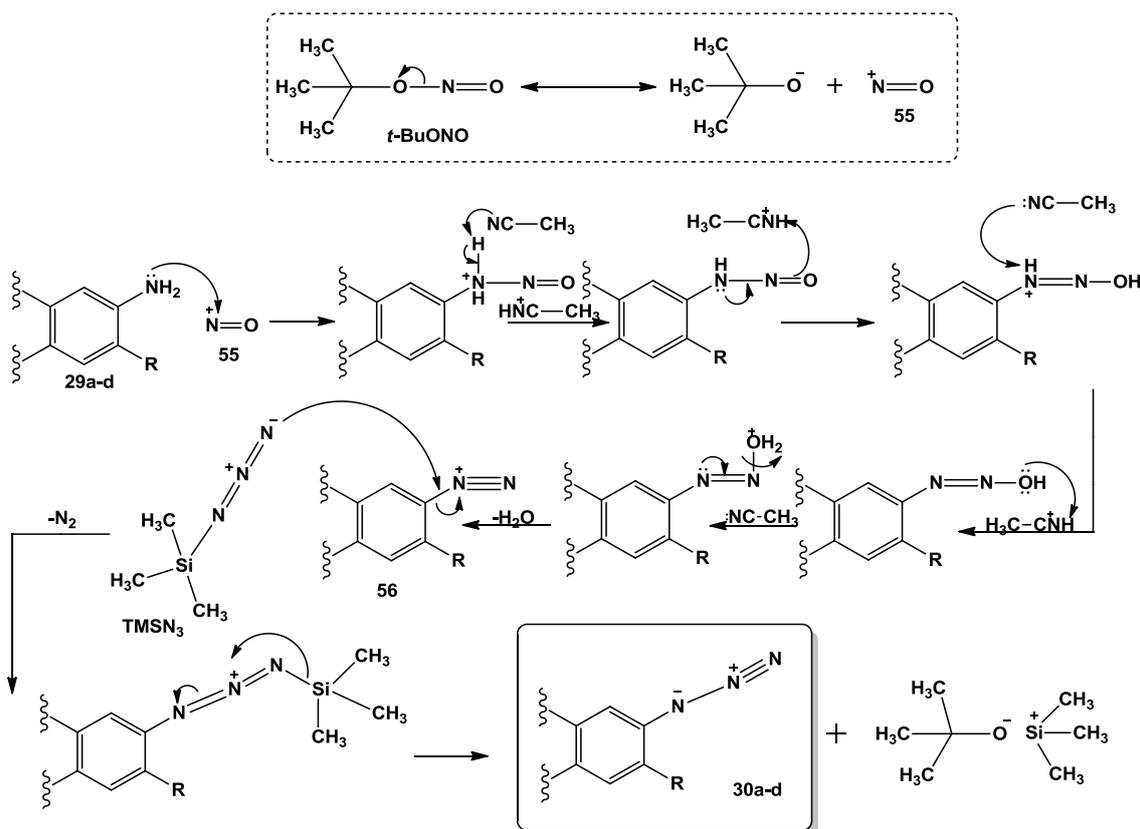
Esquema 23. Síntese geral das azidas **30a-d**.

Todas as azidas foram purificadas em coluna cromatográfica utilizando sílica *Flash* como fase estacionária e hexano como eluente e seus rendimentos e tempo de reação estão na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados obtidos para a síntese das Azidas.

Linha	Amina	Tempo	Azida	Rendimento (%)
1		1h		86
2		2h		65
3		24h		94
4		1h		77

O mecanismo desta reação começa com a formação do íon nitrosônio **55**, liberado pelo *t*-BuONO, que reage com as aminas originando o sal de diazônio **56** que será então atacado pela porção nucleofílica do TMSN₃, liberando uma molécula de N₂ e formando as azidas de interesse **30a-d** (Esquema 24) [40].



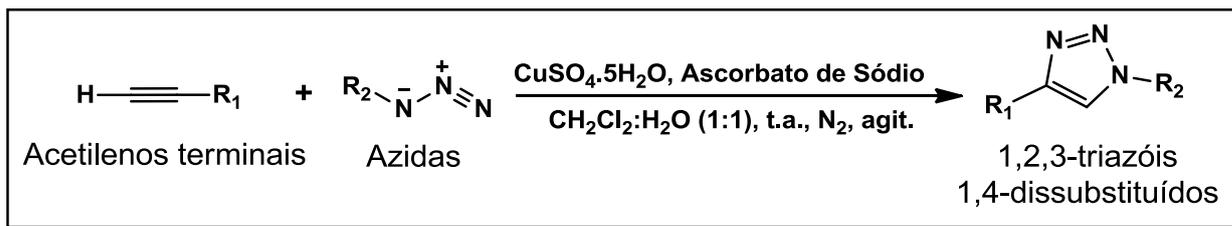
Esquema 24. Mecanismo proposto para a síntese das azidas **30a-d**.

4.3 SÍNTESE DOS ANÁLOGOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS AROTINOIDAI

Com o objetivo de obter novos compostos arotinoidais que possam se ligar tanto aos receptores RAR quanto aos receptores RXR, que possuem diferenças estruturais [06], foram sintetizados compostos 1,2,3-triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos.

4.3.1 Síntese dos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos

A metodologia utilizada para a síntese régioespecífica do isômero 1,4 foi descrita por Moses e colaboradores [40] e consiste na reação dos acetilenos terminais **25a-b** e **28** com as azidas aromáticas **30a-d** utilizando CuSO₄·5H₂O como fonte de cobre, ascorbato de sódio como agente redutor *in situ* do Cu(II) para Cu(I) em uma mistura de água e CH₂Cl₂ à temperatura ambiente (Esquema 25).



Esquema 25. Síntese dos triazóis 1,4-dissubstituídos.

Os dados sobre as reações realizadas encontram-se na Tabela 2. As estruturas dos compostos sintetizados **57-60** foram confirmadas após análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 2. Resultados obtidos da síntese dos análogos triazólicos **57-60**.

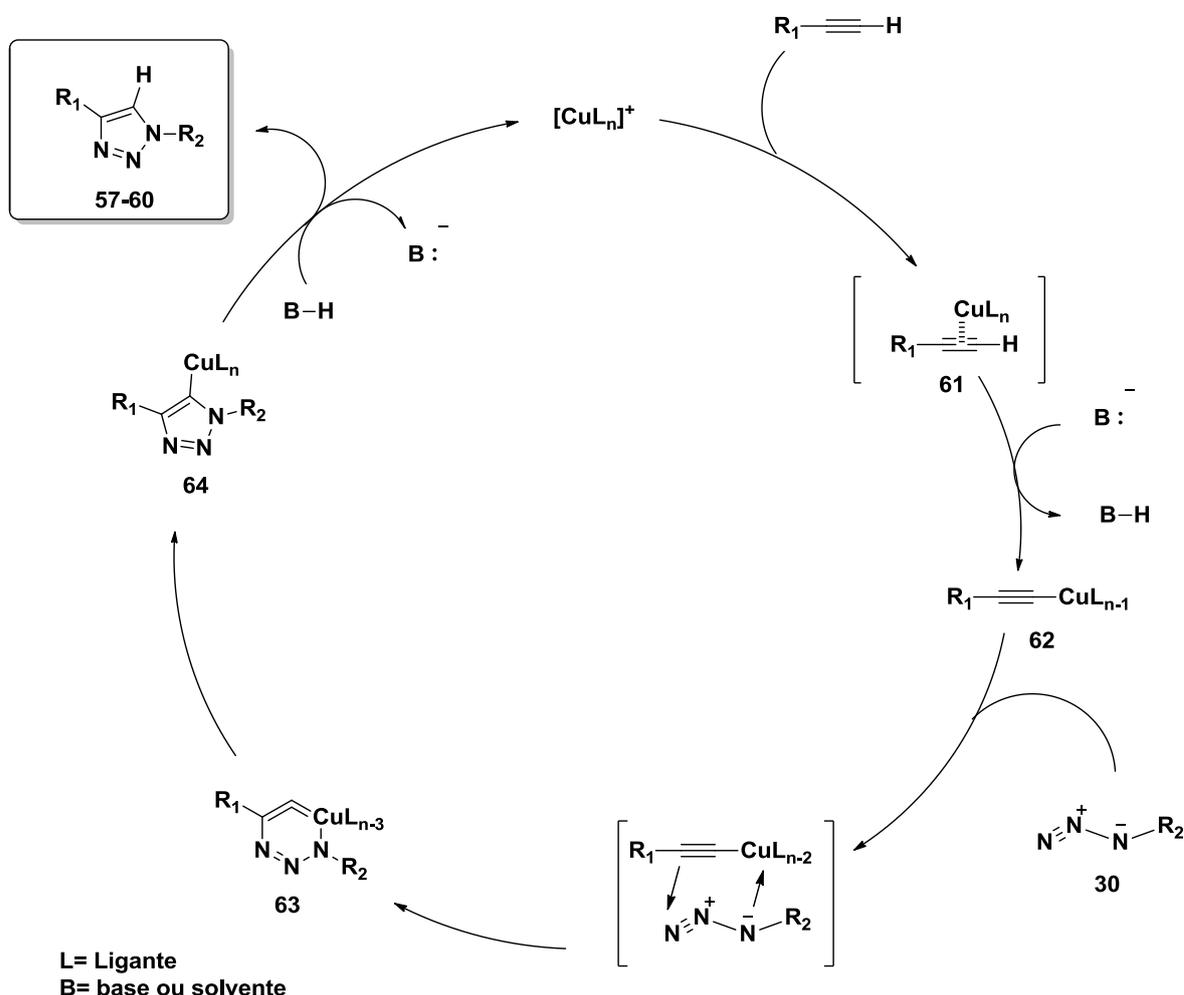
Linha	Azida	Acetileno	Tempo	Triazol	Rendimento (%) ^b
1			48h		85
			7d		52
3			4d		55
4			48h		90

a- As extrações dos triazóis foram realizadas com acetato de etila; **b-** O rendimentos foram calculados após purificação por recristalização em acetato de etila:hexano.

O mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, apesar de não estar totalmente estabelecido, pode ser demonstrado como no esquema 26. Primeiro ocorre a formação do complexo **61** para em seguida formar o acetileno de Cu **62**. Em seguida ocorre o ataque do nitrogênio nucleofílico da azida **30** ao acetileno de cobre **62** e o ataque do carbono do acetileno de cobre **62** no nitrogênio eletrofílico da azida **30** formando um anel de seis membros metalocíclico **63** instável.

Resultados e Discussão

Então ocorre a contração do anel formando a chamada triazolila de cobre **64**, que depois de um protonólise forma o anel 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído **57-60**.

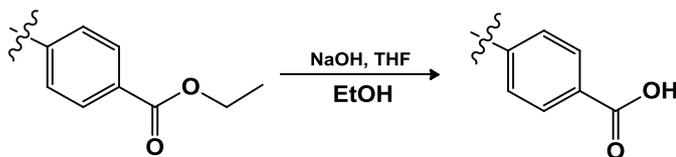


Esquema 26. Mecanismo proposto para formação dos anéis 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituídos.

4.3.1.1 Síntese dos análogos triazólicos arotinoidais ácidos

Como o objetivo deste trabalho é a síntese de análogos triazólicos contendo o grupamento ácido carboxílico em sua molécula, a etapa final para obtenção desses compostos é a hidrólise básica do grupamento éster dos triazóis **57-60** (Esquema 27).

A hidrólise ocorreu pela reação dos triazóis **57-60** com NaOH em uma mistura de etanol e THF. Ao término da reação, a solução final foi acidificada com ácido clorídrico e o precipitado foi filtrado (Tabela 3) [41].



Esquema 27. Síntese dos análogos triazólicos ácidos **14-17**

Tabela 3. Resultados obtidos da síntese dos triazóis ácidos **14-17**^{a,b}.

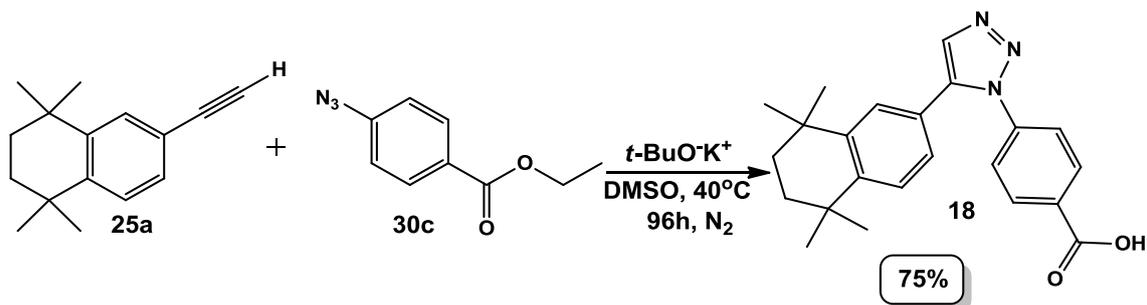
Linha	Triazol	Tempo	Rendimento (%) ^c
1		24h	93
2		16h	80
3		24h	82
4		6h	90

a- A metodologia empregada utiliza triazol éster (1,0 equiv.) / NaOH (18,74 eq.) / EtOH:THF(6:4,5ml/mmol de triazol); **b-** ao final, o produto foi acidificado e filtrado a vácuo com auxílio de etanol gelado; **c-** Os rendimentos foram calculados após purificação por recristalização em acetato de etila:hexano.

4.3.2 Síntese do análogo 1,2,3-triazólico 1,5-dissubstituído **18**

O análogo triazólico **18** foi sintetizado por uma reação do acetileno **25a** com a azida **30c**, utilizando *tert*-butóxido de potássio e DMSO como solvente (Esquema 28) [42].

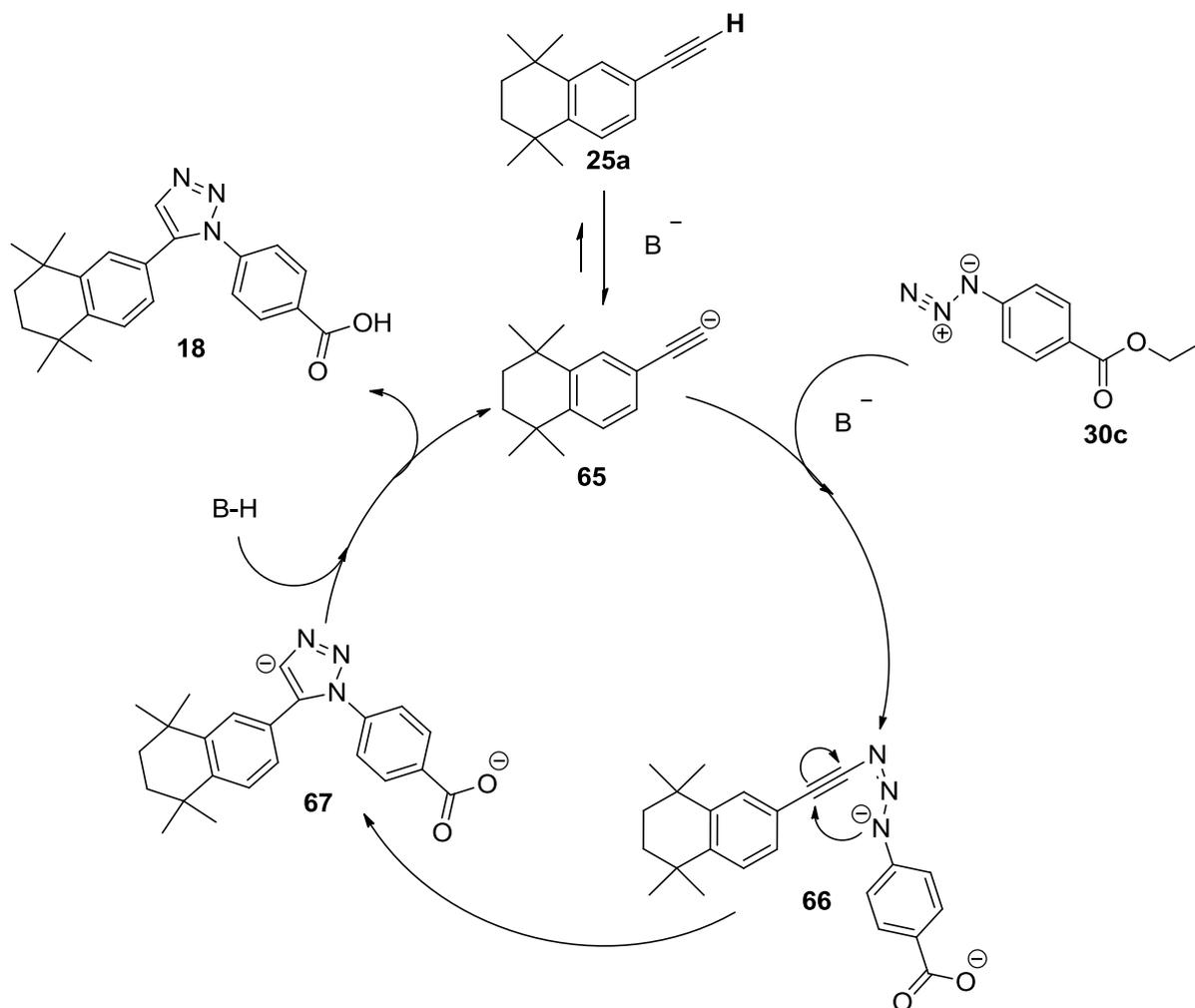
Resultados e Discussão



Esquema 28. Síntese do análogo 1,2,3-triazólico-1,5-dissubstituído **18**.

A reação ficou sob aquecimento e agitação magnética por 96 horas. Como foi utilizado um excesso da base $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$, além da formação do anel triazólico 1,5-dissubstituído também ocorreu a hidrólise do grupo éster para ácido carboxílico, formando o análogo triazólico **18** e diminuindo assim uma etapa reacional.

Embora, não totalmente elucidado, o mecanismo proposto para a formação do anel 1,5-dissubstituído encontra-se no esquema 29. Primeiramente ocorre uma desprotonação do acetileno terminal **25a**, formando assim o acetileno **65**, que atua como um nucleófilo atacando o nitrogênio terminal da azida **30c**. O intermediário **66** irá realizar ou uma 6π -eletrociclicização ou uma 5-*endo*-dig ciclicização para formar o ânion **67**, que em seguida é protonado pelo ácido conjugado, formando assim o análogo triazólico **18** (Esquema 29) [42].



Esquema 29. Mecanismo proposto para a formação do anel 1,2,3-triazólico 1,5-dissubstituído.

A confirmação da estrutura do análogo **18** foi realizada pela análise dos experimentos de RMN 1H , ^{13}C e experimentos bidimensionais discutidos nos próximos capítulos.

4.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA

Ensaio biológico é um experimento científico que permite a avaliação da ação de uma determinada substância ou fármaco, através da concentração necessária para a produção de um efeito biológico [43].

Assim, os análogos triazólicos, devidamente purificados, foram enviados para a realização dos testes de atividade antiproliferativa em culturas celulares, sob responsabilidade da Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Cepa Matos, no Laboratório de

Resultados e Discussão

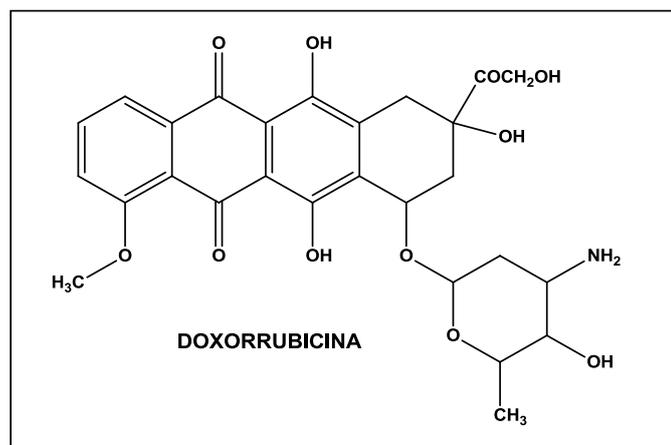
Biologia Molecular e Cultura de Células da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Foram realizados testes em culturas de células neoplásicas humanas aderentes: MCF-7 (ATCC-HTB-22, adenocarcinoma de mama), PC-3 (ATCC-CRL-1435, adenocarcinoma de próstata), 786-0 (ATCC-CRL-1932, adenocarcinoma de rim), HT-29 (ATCC-HTB-38 adenocarcinoma de cólon) e não aderentes: HL-60 (leucemia promielocítica) e K-562 (leucemia mieloide crônica). Também foi utilizada uma linhagem de células não neoplásicas - NIH/3T3 (ATCC-CRL-1658, fibroblasto murino) para a determinação do Índice de Seletividade.

Foram utilizadas duas metodologias distintas para os testes: para as células aderentes foi utilizado o método de coloração pelo corante sulforrodamina B (SRB) que tem como princípio a coloração das proteínas de membrana celular [44,45]; e para as células não aderentes foi utilizada a metodologia do MTT (*3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-dipheniltetrazolium bromide*) que se baseia na redução metabólica por enzimas mitocondriais, do composto MTT [46].

Foi utilizado como controle positivo a Doxorrubicina (Figura 7), uma antraciclina clinicamente utilizada no tratamento de diversos tipos de câncer como mama e próstata [47].

Figura 7. Estrutura da Doxorrubicina.

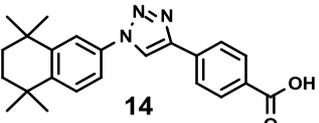
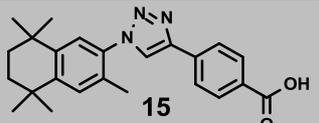
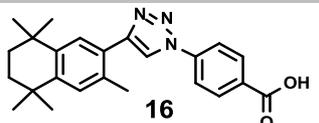
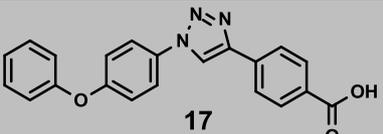
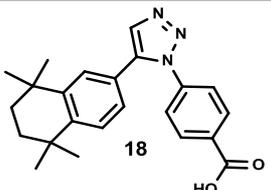


Após 24h a 37°C e 5% de CO₂ em atmosfera úmida, as células foram expostas a 4 concentrações dos análogos triazólicos 0,25 , 2,5, 25 e 250 µg/mL

durante 48hs, sendo que as concentrações de doxorrubicina foram: 0,025, 0,25 , 2,5 e 25 µg/mL. O resultado óptico foi obtido em 540nm. A inibição de crescimento - (%) de cada amostra-teste foi calculada em programa Excel 2007 [44]. A partir desses dados a dose que inibe 50% do crescimento celular (IC₅₀) foi determinada em programa de análises de dados - Origin Versão 6.0 – como mostrado na Tabela 4.

Dados da literatura indicam que compostos retinoidais com IC₅₀ menor que 30µM possuem uma atividade antiproliferativa alta, enquanto que resultados de IC₅₀ entre 30µM e 100µM possuem atividade moderada e resultados acima de 100µM são considerados sem atividade [07].

Tabela 4. Atividade antiproliferativa dos análogos triazólicos 14-18.

Amostras	IC ₅₀ (µM)						
	PC-3	MCF-7	786-0	HT-29	HL-60	K562	NIH/3T3
DOXORRUBICINA	0,46	0,31	0,52	0,48	0,11	0,48	0,85
 14	>665,85	76,68	66,70	19,55	39,68	76,60	17,34
 15	6,65	8,42	162,70	7,50	5,39	26,75	20,87
 16	7,88	9,88	129,48	8,70	14,84	14,94	14,86
 17	6,24	>699,57	66,88	>699,57	0,67	>699,57	62,12
 18	41,36	79,45	66,72	97,64	49,27	504,71	71,89

Resultados e Discussão

Considerando os resultados apresentados na Tabela 4 foi possível determinar que os compostos **15** e **16** demonstraram uma atividade considerada alta para todos os tipos de células neoplásicas, com valores de IC_{50} abaixo de $30\mu M$, com a exceção do adenocarcinoma de rim (786-0) em que esses compostos foram considerados inativos. Já o análogo **14** demonstrou atividade considerada alta somente para adenocarcinoma de cólon (HT-29), atividade moderada para adenocarcinoma de mama (MCF-7), de rim (786-0) e para as leucemias promielocítica (HL-60) e mieloide crônica (K562) e foi considerado inativo para adenocarcinoma de próstata (PC-3). Estes resultados indicam que a presença da metila como substituinte na parte hidrofóbica dos retinóides promove um aumento na atividade proliferativa para uma maior variedade de células.

O análogo triazólico **17** demonstrou a melhor atividade antiproliferativa frente as células neoplásicas com um IC_{50} de $0,67\mu M$ para as células de leucemia promielocítica (HL-60), resultado que mais se aproxima do controle positivo doxorrubicina (IC_{50} de $0,11\mu M$), também demonstrou uma atividade alta para as células de adenocarcinoma de próstata (PC-3), uma atividade moderada para adenocarcinoma de rim (786-0) e inativo para as demais células. Estes resultados indicam que mudanças na parte hidrofóbica da molécula, como a substituição da estrutura do tetra-hidronaftaleno, que está presente na maioria dos compostos retinoidais, por uma contendo um heteroátomo pode significar compostos altamente ativos frente a leucemia promielocítica.

O análogo **18**, que possui em sua estrutura o anel triazólico 1,5-dissubstituído, teve sua atividade antiproliferativa moderada a inativa para as linhagens celulares testadas.

O Índice de Seletividade foi calculado pela razão da IC_{50} encontrada para a linhagem não neoplásica (NIH/3T3) e a IC_{50} encontrada para cada linhagem neoplásica de cada composto (IC_{50} NIH/3T3 / IC_{50} célula neoplásica). Resultados acima de 2,0 indicam que o composto é mais seletivo para a célula neoplásica que para as células normais [48].

Em relação ao Índice de Seletividade o análogo triazólico **15** foi considerado seletivo para as seguintes linhagens: adenocarcinoma de próstata (PC-3),

adenocarcinoma de mama (MCF-7), adenocarcinoma de cólon (HT-29) e leucemia promielocítica (HL-60); já o análogo triazólico **17** foi considerado seletivo para adenocarcinoma de próstata (PC-3) e leucemia promielocítica (HL-60). Os demais compostos não foram considerados seletivos.

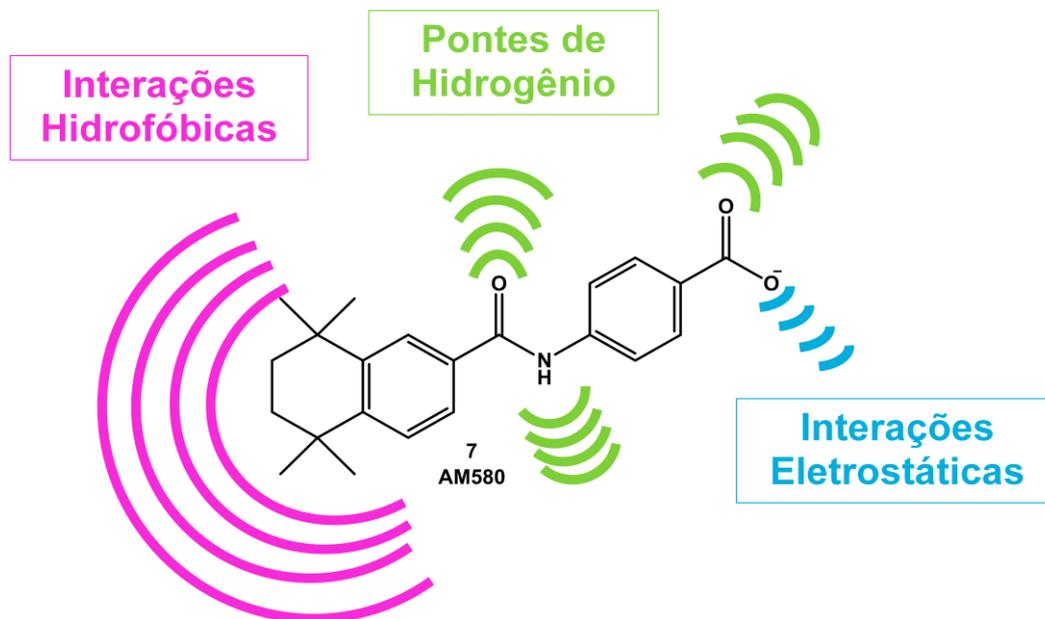
4.5 DOCAGEM MOLECULAR

Docagem molecular é uma ferramenta computacional capaz de prever a interação entre um ligante (micromolécula) e seu receptor (macromolécula alvo) através da classificação e modo de ligação propostos, ou seja, prevê a interação do complexo receptor-ligante [49]. Essas características fazem com que a docagem molecular seja muito utilizada em química medicinal tanto no planejamento de novos candidatos a fármacos quanto como complemento aos estudos da Relação Estrutura-Atividade (REA)

Os ligantes são compostos, capazes ou não, de produzir uma resposta biológica ao ligar-se a um receptor biológico específico, possibilitando assim a descoberta de inovações terapêuticas para diversas doenças [50]. Os receptores, em sua maioria proteínas, são escolhidos para os estudos de docagem de acordo com a atividade biológica desejada e suas estruturas tridimensionais podem ser encontradas em bancos de dados estruturais como o *protein data bank* (PDB).[49,51]

Quando ocorre o encaixe da micromolécula em seu alvo biológico, podem ocorrer interações entre eles de três formas: hidrofóbicas, pontes de hidrogênio e eletrostáticas [15]. Isso pode ser exemplificado quando observa-se as interações que ocorrem entre o receptor RAR α e a molécula do AM580, considerado seu ligante padrão (Figura 8).

Figura 8. Tipos de interação entre o AM580 (7) e o receptor RAR α .



Os estudos de docagem molecular foram realizados utilizando o programa Molegro Virtual Docker 5.0. Como moléculas alvo foram utilizados os receptores retinoidais RAR α (código PDB: 3KMR) e RXR α (código PDB: 1LDB) (Figura 9) e como ligantes padrão foram utilizados o AM580 (7) para RAR α e o ácido *cis*-9-retinoico (2) para RXR α (Figura 10). Observa-se que o receptor RXR α é um dímero, ou seja, composto por duas proteínas RXR e em cada uma há um sítio de ligação para o ácido *cis*-9-retinoico (2), entretanto só é considerada ativa a ligação com a proteína B (na figura 9, o sítio de ligação da proteína da direita)

Figura 9. Estrutura dos receptores RAR α e RXR α e seus sítios de ligação.

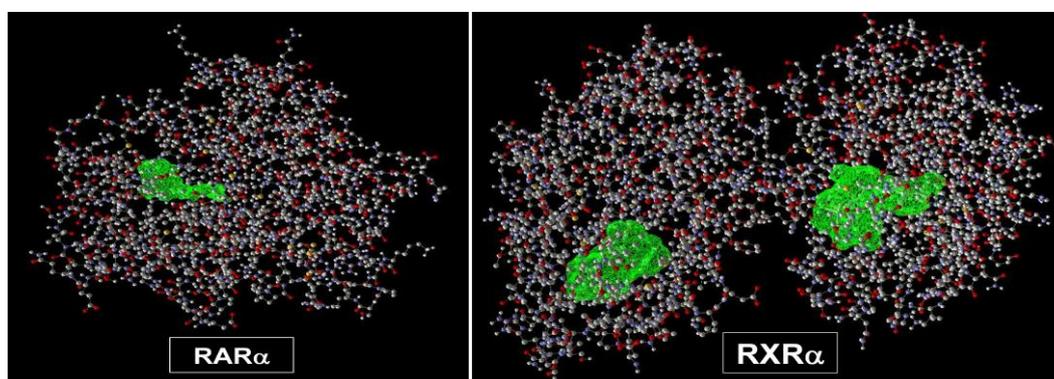
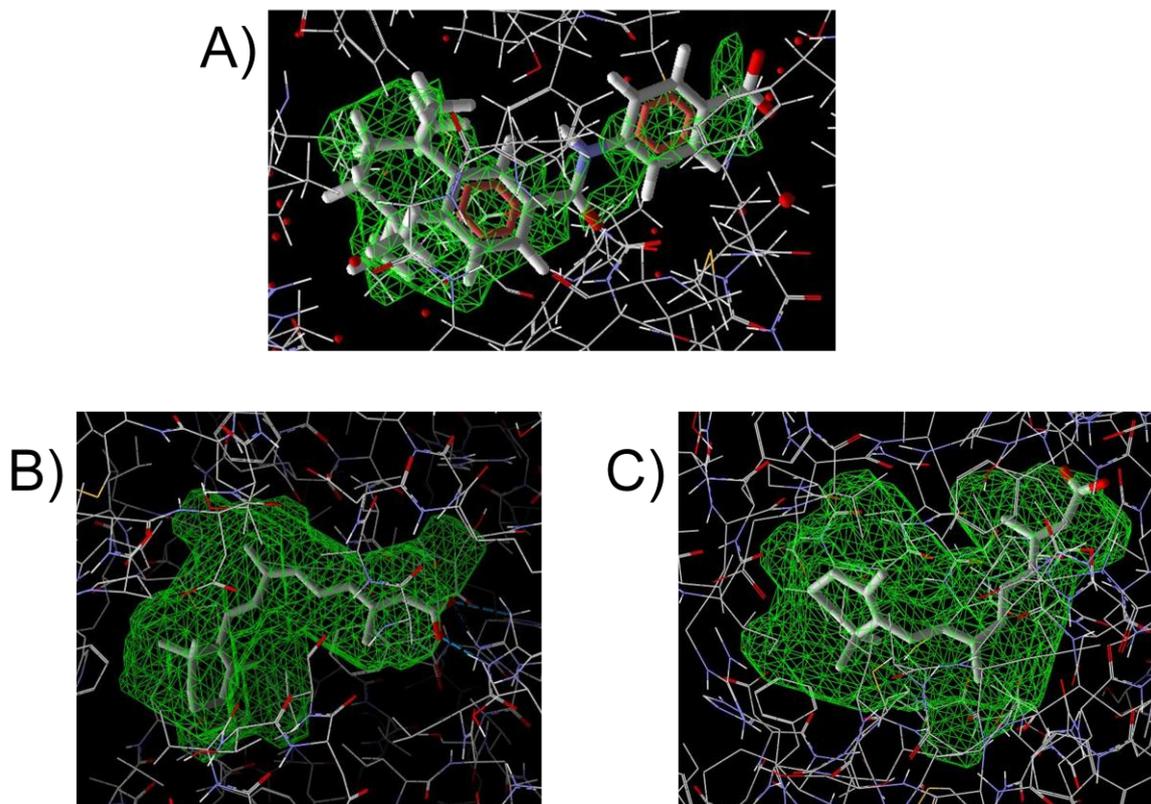


Figura 10. AM580 (**7**) e ácido *cis*-9-retinoico (**2**) no sítio de ligação dos receptores RAR α e RXR α .



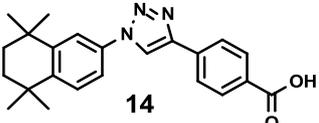
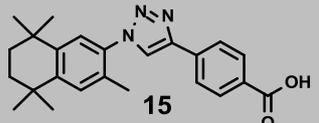
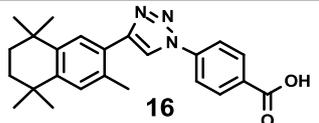
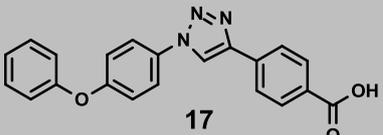
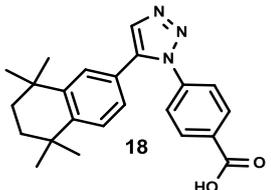
A) AM580 em seu sítio de ligação do receptor RAR alfa. B) Ácido *cis*-9-retinoico no sítio de ligação da proteína A do receptor RXR alfa. C) Ácido *cis*-9-retinoico no sítio de ligação da proteína B do receptor RXR alfa (sítio ativo).

As estruturas foram desenhadas no programa ChemBio Draw Ultra 14, e transferidas para o programa ChemBio 3D Ultra 14, onde foi realizada a minimização da energia utilizando a ferramenta MM2.

Nos estudos foram realizadas as docagens dos cinco análogos ácidos sintetizados **14-18** no receptor RAR α e nas duas cavidades do receptor RXR α . Ao realizar a docagem das moléculas escolhidas, são consideradas as conformações em que ocorre o melhor encaixe ligante-receptor, ou seja, as melhores poses, sendo que estes resultados são obtidos em *MolDock score* e estão apresentados na tabela 5.

Resultados e Discussão

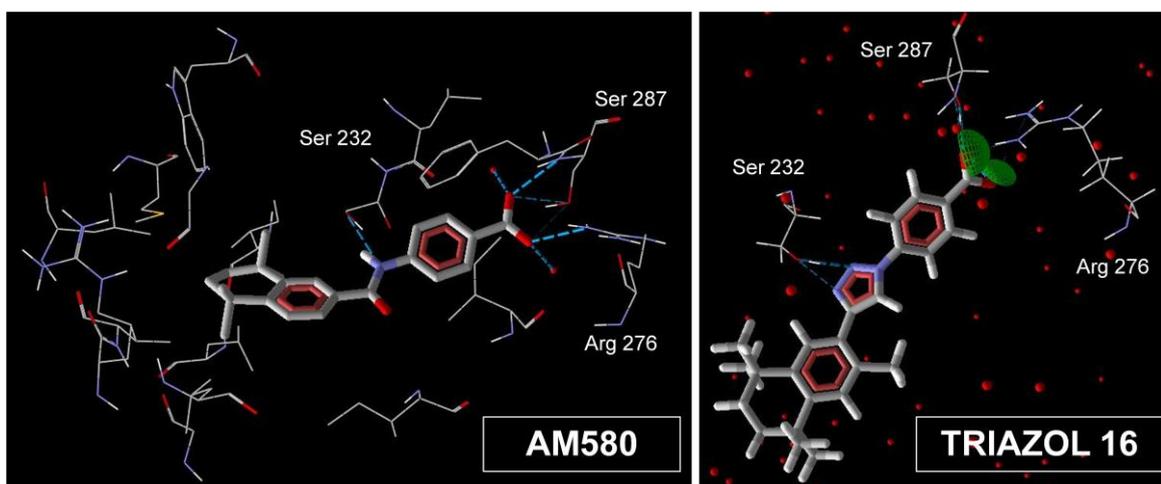
Tabela 5. Resultados da docagem molecular, em *MolDock score*, para os análogos triazólicos **14-18** e para os ligantes padrão AM580 (**7**) e ácido *cis*-9-retinóico (**2**) nos receptores RAR α e RXR α .

Compostos	Receptores		
	RAR α	RXR α Proteína A	RXR α Proteína B
AM580	-159,545	-----	-----
Ácido <i>cis</i> -9-retinóico	-----	-146,528	-136,014
 14	-161,364	-104,814	-96,2239
 15	-167,282	-111,095	-92,5214
 16	-170,638	-134,108	-130,228
 17	-109,534	-129,922	-118,866
 18	-122,83	-147,911	-143,348

Os valores de *MolDock score* encontram-se negativos pois referem-se a energia necessária para que ocorra a interação ligante-receptor, ou seja, quanto menor essa energia, maior afinidade o ligante tem pelo receptor, pois menor energia é necessária para que ocorra o melhor encaixe.

Diante disso, foi possível observar que os análogos triazólicos 1,4-dissubstituídos **14-16** possuem uma maior afinidade pelo receptor RAR α , e mostraram melhores resultados que o ligante padrão AM580, sendo que o análogo **16** foi o que teve a maior afinidade pelo receptor. No experimento foi possível perceber que as interações por pontes de hidrogênio que ocorrem entre o AM580 e os resíduos de aminoácidos Serina 232 (Ser 232), Serina 287 (Ser 287) e Arginina 276 (Arg 276) do receptor repetem-se para os análogos **14-17** (Figura 11). Já os análogos **17** e **18** tiveram resultados inferiores aos do ligante padrão (AM580), no receptor RAR α .

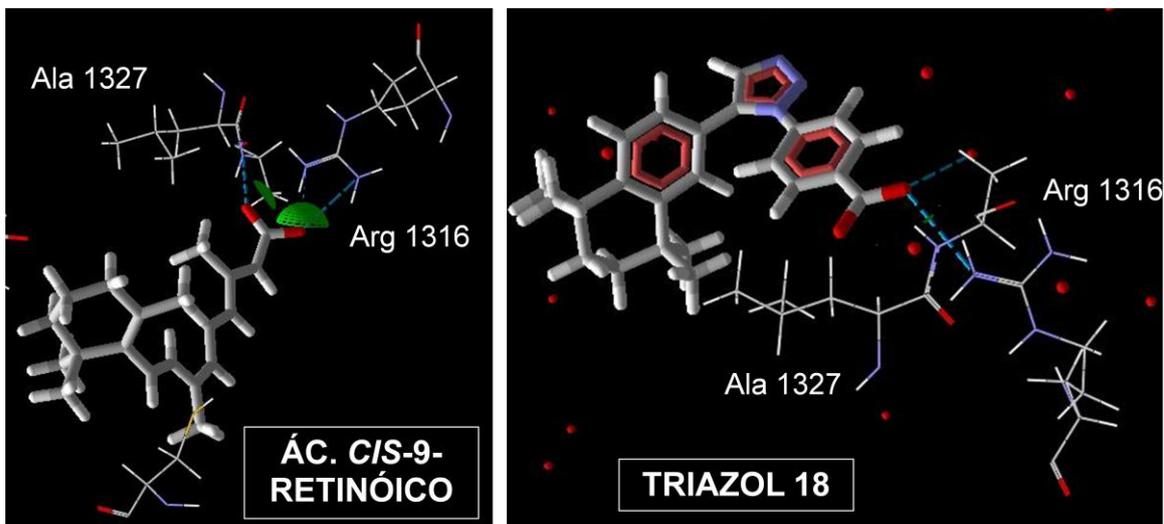
Figura 11. Interações por pontes de hidrogênio do AM580 (**7**) e do análogo **16** com os resíduos de aminoácidos do receptor RAR α .

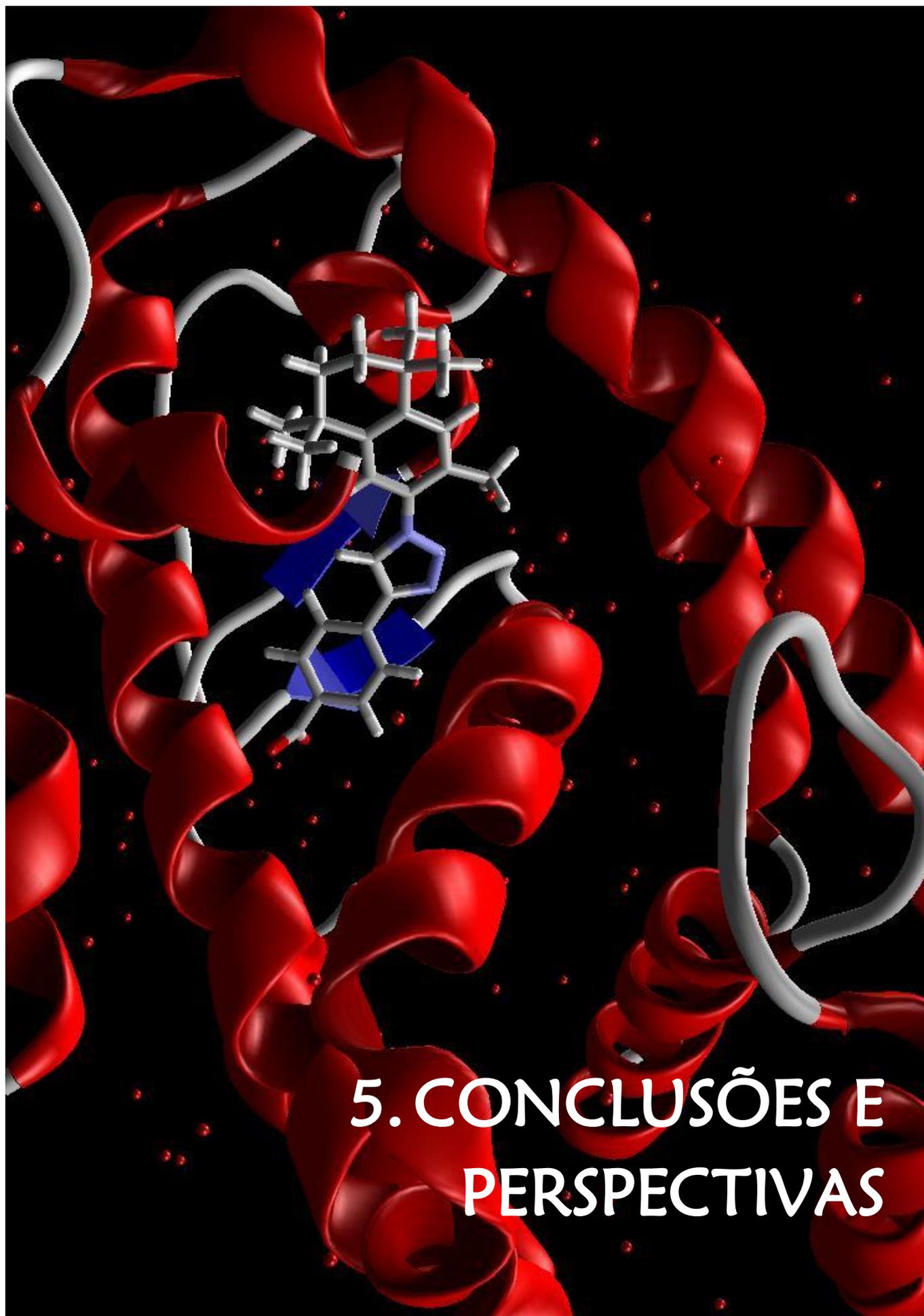


Para o receptor RXR α o melhor resultado para os dois sítios de ligação foi o do análogo triazólico **18** 1,5-dissubstituído, sendo que os demais tiveram resultados inferiores ao do ligante padrão. As interações por pontes de hidrogênio também se repetem entre o análogo **18** e o ligante padrão ácido *cis*-9-retinóico (**2**) com os resíduos de aminoácidos Arginina 1316 (Arg 1316) e Alanina 1327 (Ala 1327) (Figura 12).

Resultados e Discussão

Figura 12. Interações por pontes de hidrogênio do ácido *cis*-9-retinóico e do análogo **18** com os resíduos de aminoácidos do receptor RXR α .





Conclusões e Perspectivas

Foram sintetizados com sucesso todos os compostos utilizados como blocos de construção para a síntese dos anéis triazólicos: as azidas **30a-d** e os acetilenos terminais **25a-b** e **28**; assim como seus precursores.

Foi possível a síntese seletiva dos análogos triazólicos 1,4-dissubstituídos **57-60** pela cicloadição [3+2], utilizando cobre como catalisador, e em seguida a hidrólise ácida destes, forneceu os análogos de interesse **14-17**.

Foi realizada a síntese seletiva do análogo triazólico 1,5-dissubstituído **18** sem a utilização de catalisadores metálicos.

Os testes biológicos utilizando culturas de células neoplásicas demonstraram que os análogos contendo o grupo tetrahidronaftaleno na região hidrofóbica da molécula tiveram uma atividade antiproliferativa considerada de moderada a alta. O análogo triazólico **14**, foi considerado com uma alta atividade antiproliferativa somente para adenocarcinoma de cólon (HT-29), inativo para adenocarcinoma de próstata e com atividade moderada para as demais culturas.

Já os análogos 1,4-dissubstituídos que possuem, além do grupo tetrahidronaftaleno, a presença da metila na posição 7 (**15** e **16**) foram considerados com alta atividade antiproliferativa para todas as células neoplásicas, exceto adenocarcinoma de rim (786-0), indicando que a metila nessa posição produz um aumento da atividade antiproliferativa destes compostos sobre a maioria das células testadas. Além disso o análogo triazólico **15**, isômero de posição do análogo **16**, mostrou-se com um Índice de Seletividade maior que 2,0 para quatro (04) dos cinco (05) tipos de culturas celulares testados (adenocarcinoma de próstata, mama, cólon e leucemia promielocítica), ou seja, ele possui uma maior afinidade para as células neoplásicas do que para as células normais e pode ser considerado menos tóxico.

Isso indica que mudanças estruturais pequenas, como a mudança na posição dos átomos de nitrogênio dentro do anel triazólico, podem interferir tanto na atividade destes compostos quanto na sua toxicidade.

O análogo triazólico 1,5-dissubstituído **18** teve uma atividade considerada moderada para todos os tipos de culturas das células neoplásicas, exceto para leucemia mielóide crônica (K562) para a qual foi considerado inativo. Portanto a

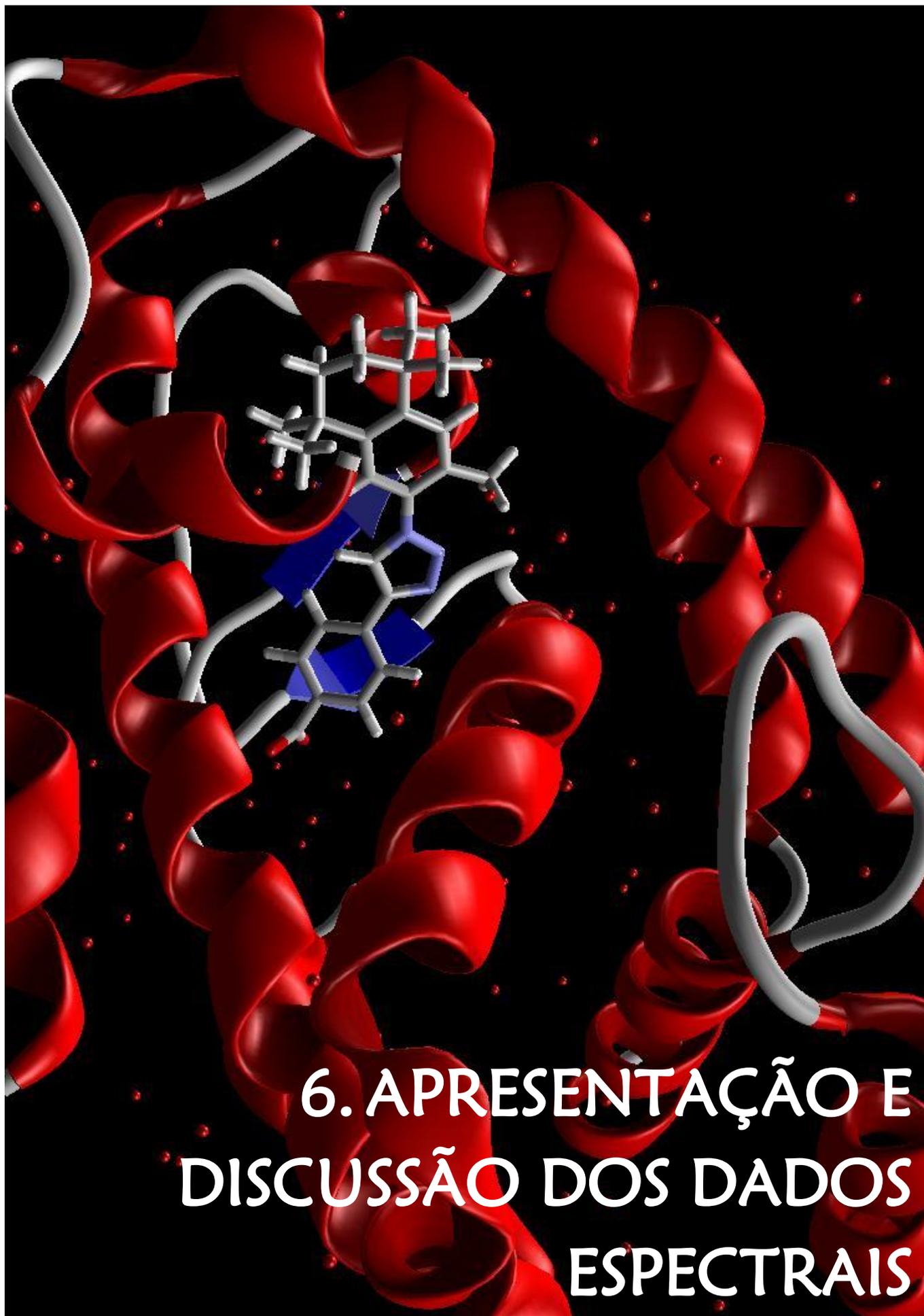
formação do isômero 1,5-dissubstituído provocou uma diminuição da atividade quando comparado aos análogos 1,4-dissubstituídos.

O análogo triazólico **17**, o único que não possui o grupamento tetrahidronaftaleno, teve uma atividade antiproliferativa alta, com um IC₅₀ muito próximo do controle positivo para leucemia promielocítica (HL-60), e também foi alta para adenocarcinoma de próstata. Seu Índice de Seletividade foi alto para essas duas linhagens celulares, indicando uma menor toxicidade. Esses resultados indicam que alterações na parte hidrofóbica da molécula, como a troca do grupo tetrahidronaftaleno por estruturas contendo heteroátomos, podem tornar o composto seletivo para determinado tipo de célula neoplásica.

Em relação aos estudos de docagem molecular foi observada uma maior afinidade dos análogos triazólicos 1,4-dissubstituídos (**14-16**) pelo receptor RAR alfa, enquanto que o análogo 1,5-dissubstituído **18** possui uma maior afinidade pelo receptor RXR alfa. Já o análogo **17** que contém o grupo 4-fenoxi possuiu uma afinidade inferior para ambos os receptores, indicando que sua alta atividade para HL-60 pode não estar relacionada com os receptores estudados.

O trabalho realizado mostrou que a classe dos retinóides, apesar de amplamente estudada, ainda pode fornecer compostos inéditos com possibilidade de atividade antiproliferativa e a utilização de metodologias conhecidas e de fácil reprodutibilidade, como a cicloadição [3+2] de Huisgen, podem dar origem a uma grande biblioteca de compostos retinoidais.

Uma área a ser pesquisada mais profundamente será a síntese de compostos contendo heteroátomos eletronegativos na parte hidrofóbica dos retinoides, para a confirmação dos resultados obtidos com o análogo **17**.

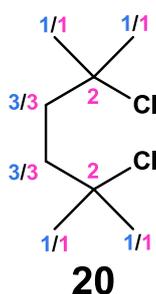


Neste capítulo serão apresentados e discutidos os dados espectrais dos compostos sintetizados neste trabalho, obtidos através dos experimentos de Ressonância Magnética Nuclear ^1H (300MHz), ^{13}C (75 MHz) e DEPT-135.

6.1 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DO CLORETO 20

O espectro de RMN ^1H do cloreto **20** mostrou dois singletos, sendo um em δ 1,58 ppm e o outro em δ 1,93 ppm. O primeiro sinal mostrou-se proporcional aos doze hidrogênios (H-1) relativos às quatro metilas (C-1) quimicamente equivalentes, uma vez que a molécula é simétrica. O segundo sinal é proporcional aos quatro hidrogênios metilênicos (H-3) (Tabela 6).

Tabela 6. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 do 2,5-dicloro-2,5-dimetilhexano (20)



	1	2	3
δ_{H}	1,58 (12H, s)	-----	1,93(4H, s)
δ_{C}	32,52	70,35	41,14

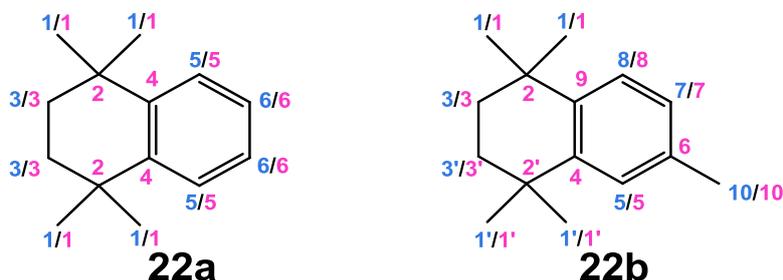
No espectro de RMN ^{13}C é possível observar a presença de três sinais referentes à carbonos levemente desprotegidos. Esse efeito é decorrente da presença de átomos de cloro na molécula, que produz um efeito indutivo retirador de elétrons, e ocorre com mais intensidade nos C-2, por estarem

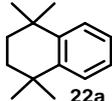
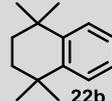
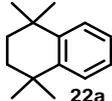
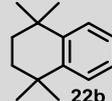
diretamente ligados ao cloro (δ 70,35 ppm). Ao analisar o experimento DEPT-135 observou-se o sinal em fase oposta em δ 41,14 ppm referente aos metilenos C-3.

6.2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS TETRA-HIDRONAFTALENOS 22a-b

No experimento de RMN ^1H do tetrahidronaftaleno **22a** foram identificados além dos singletos referentes às metilas e aos metilenos em δ 1,33 e δ 1,73 ppm respectivamente, os sinais relativos aos hidrogênios do anel aromático. É possível observar os acoplamentos entre os H-5 e H-6 formando dois multipletos (Tabela 7).

Já com o composto **22b** que possui uma metila ligada ao C-6 (C-10, δ 2,33 ppm, 3H) ocorrem diferenças entre as metilas H-1 e H-1', uma vez que a molécula deixa de ser simétrica, os sinais aparecem como dois singletos com deslocamentos químicos muito semelhantes, assemelhando-se a um dubleto. Os metilenos H-3 e H-3' apesar de não serem quimicamente equivalentes apresentaram seus sinais com o mesmo deslocamento químico, aparecendo no espectro como um singleto em δ 1,70 ppm. A metila H-10 aparece também como um singleto em δ 2,33 ppm; e entre os hidrogênios aromáticos observa-se o padrão de desdobramento de anéis trissubstituídos com acoplamentos ^3J (*orto*) entre o H-8 e H-7 (dubleto, J 8,1Hz), ^4J (*meta*) entre H-7 e H-5 (dubleto, J 1,5Hz) e acoplamento *orto* e *meta* do H-7 com H-8 e H-5 respectivamente (duplo dubleto, J 8,1Hz e J 1,5 Hz).

Tabela 7. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos tetraidronaftalenos 22a-b

δ_{H}		
H-1	1,33 (12H, s)	1,300 (6H, s) ^c
H-1'	-----	1,309 (6H, s) ^c
H-3	1,73 (4H, s)	1,70 (4H, s) ^a
H-3'	-----	----- ^a
H-5	7,16 (2H, m)	7,14 (1H, sl)
H-6	7,35 (2H, m)	-----
H-7	-----	6,98 (1H, dd, J 8,1Hz, J 1,5 Hz)
H-8	-----	7,24 (1H, d, J 8,1Hz)
H-10	-----	2,33 (3H, s)
δ_{C}		
C-1	31,88	31,92 ^d
C-1'	-----	31,86 ^d
C-2	34,19	34,04 ^e
C-2'	-----	33,82 ^e
C-3	35,10	35,25 ^f
C-3'	-----	35,19 ^f

C-4	144,74	141,65
C-5	125,52	126,89 ^b
C-6	126,45	134,57
C-7	-----	126,55 ^b
C-8	-----	125,95 ^b
C-9	-----	144,46
C-10	-----	21,10

a- Os hidrogênios H-3/H-3' do composto **22b** caíram juntos apesar de não serem equivalentes. **b, c, d, e, f**- Os Valores podem estar trocados.

No experimento de RMN ¹³C do composto **22a**, observa-se a mudança do sinal dos C-2 para a região mais a direita do espectro em δ 34,19 ppm (no cloreto **28** o deslocamento de C-2 era δ 70,35), isso ocorre porque o grupo retirador de elétrons foi substituído pelo anel aromático. Também é importante salientar que os C-5 estão levemente mais protegidos que C-6 devido ao efeito γ que as metilas (C-1) exercem sobre eles.

É possível observar também que os deslocamentos químicos referentes aos carbonos C-1/C-1', C-2/C-2' e C-3/C-3' encontram-se separados, por esta não ser mais uma molécula simétrica.

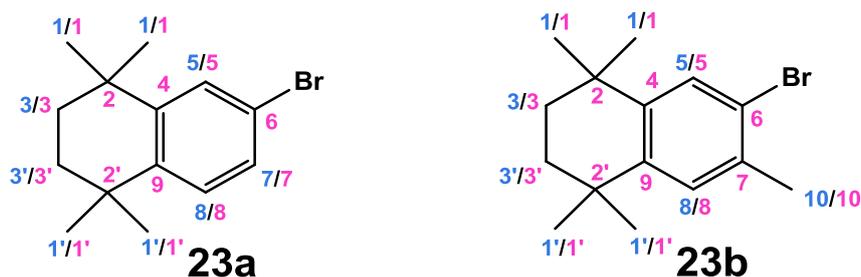
6.3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS BROMETOS 23a-b

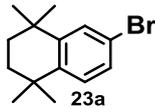
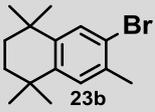
No experimento de RMN ¹H do brometo **23a** destacam-se as mudanças dos sinais relativos aos hidrogênios do anel aromático, se comparado com o material de partida **22a**, para um padrão de anel aromático trissubstituído com acoplamentos ³J (*orto*) entre o H-8 e H-7 (dubleto, J 8,5Hz), ⁴J (*meta*) entre H-7 e H-5 (dubleto, J 2,1Hz) e acoplamento *orto* e *meta* de H-7 com H-8 e H-5 respectivamente (duplo dubleto, J 8,5Hz, J 2,1 Hz). Outros sinais importantes são os da porção alifática da molécula, principalmente os sinais das metilas H-

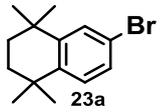
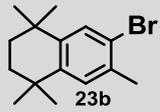
1 e H-1' que duplicam-se (H-1 δ 1,25 ppm; H-1' δ 1,26 ppm), devido à molécula não ser mais simétrica (Tabela 8).

No experimento de RMN ^1H do brometo **23b** destaca-se o padrão de anel aromático tetrassubstituído com dois singletos referentes aos hidrogênios H-5 e H-8 (δ 7,42 ppm e δ 7,14 ppm respectivamente), sendo que o H-5 está mais desprotegido, pois encontra-se na posição *orto* em relação ao bromo, que por ser um átomo retirador de elétrons, desprotege essa posição. As metilas H-1 e H-1' e os metilenos H-3 e H-3' apesar de não serem equivalentes seus sinais apareceram com o mesmo deslocamento, sendo um singlete em δ 1,25 ppm (H-1 e H-1') e um singlete em δ 1,65 ppm (H-3 e H-3').

Tabela 8. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos brometos 23a-b



δ_{H}		
H-1	1,25 (6H, s)	1,25 (12H, s) ^a
H-1'	1,26 (6H, s)	----- ^a
H-3	1,66 (2H, s) ^a	1,65 (4H, s) ^a
H-3'	1,66 (2H, s) ^a	----- ^a
H-5	7,40 (1H, d, J 2,1Hz)	7,42 (1H, s)
H-7	7,23 (1H, dd, J 8,5Hz, J 2,1Hz)	-----
H-8	7,16 (1H, d, J 8,5Hz)	7,14 (1H, s)

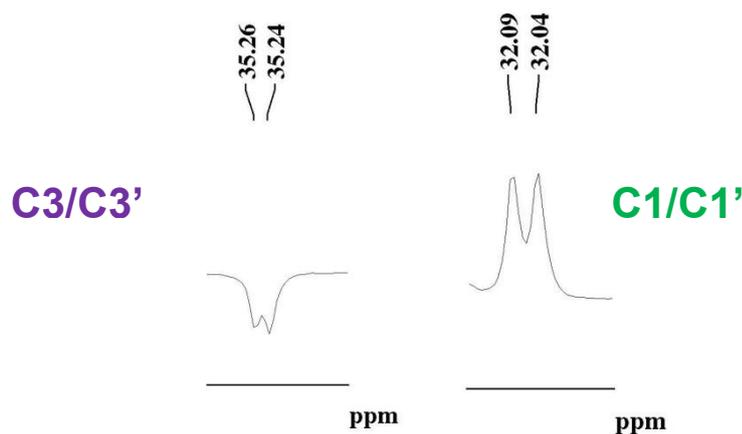
H-10	-----	2,33 (3H, s)
δ_C		
C-1	31,72 ^b	32,09 ^b
C-1'	31,88 ^b	32,04 ^b
C-2	34,06 ^c	33,99 ^c
C-2'	34,46 ^c	34,10 ^c
C-3	34,83 ^d	35,26 ^d
C-3'	34,86 ^d	35,24 ^d
C-4	147,36	144,72
C-5	129,42	130,23
C-6	119,40	122,16
C-7	128,65	134,66
C-8	128,45	129,26
C-9	143,82	144,18
C-10	-----	22,91

a- Os hidrogênios H-1/H-1' e H-3/H-3' dos compostos **23a-b** apareceram sobrepostos apesar de não serem equivalentes. **b, c, d**- Os sinais podem estar trocados.

No experimento de RMN ^{13}C da molécula **23a** também é possível observar a separação dos sinais dos carbonos C-1/C-1', C-2/C-2' e C-3/C-3' devido à presença do bromo na molécula com seus valores representados na Tabela 6. Quando comparado com os sinais do tetra-hidronaftaleno **22a** observa-se um deslocamento dos sinais do anel aromático para a esquerda, indicando uma desproteção desses carbonos pela presença do bromo. Entretanto o sinal do carbono C-6, ou carbono *ipso* (ligado ao bromo), mostrou-se deslocado para a direita, devido ao “efeito do átomo pesado” em que o bromo é capaz de blindar o carbono ao qual está ligado devido ao tamanho da sua nuvem eletrônica [52, 53].

Para a estrutura do composto **23b** a separação dos sinais dos carbonos C-1/C-1' e C-3/C-3' é melhor observado no experimento DEPT-135 (Figura 13). A metila C-10 aparece em δ 22,91 ppm.

Figura 13. Ampliação dos sinais referentes aos C1/C1' e C3/C3' do experimento DEPT-135 do brometo **23b**.

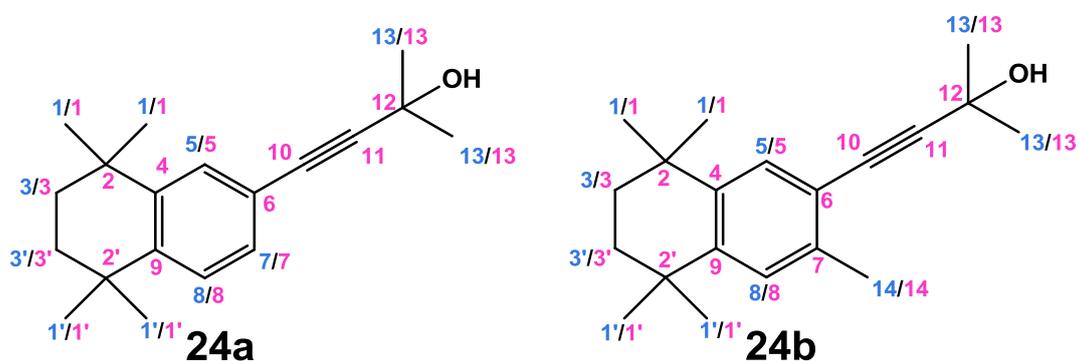


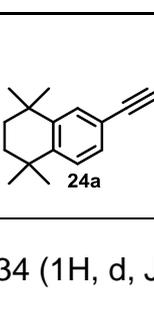
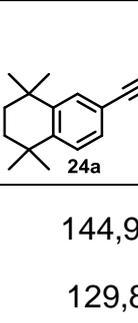
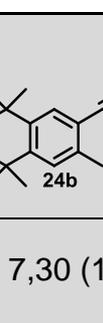
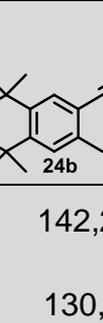
Também se destaca o “efeito do átomo pesado” no carbono C-6 que encontra-se mais protegido (δ 122,16 ppm) do que os demais carbonos substituídos do anel aromático.

6.4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DO ÁLCOOIS ACETILÊNICOS **24a-b**

Além dos deslocamentos químicos de hidrogênios e carbonos referentes à parte tetra-hidronaftaleno da molécula, já apresentados no capítulo anterior, no experimento RMN ^1H pôde-se observar um singleto intenso em δ 1,60 ppm para **24a** e em 1,61 ppm para **24b** proporcional aos seis hidrogênios referentes às metilas H-13. Também foi possível observar um singleto largo referente à hidroxila ligada ao carbono C-12 no espectro do composto **24a** (Tabela 9).

Tabela 9. Dados parciais de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos alcoóis acetilênicos 24a-b



δ_{H}		
H-5	7,34 (1H, d, J 1,6Hz)	7,30 (1H, s)
H-7	7,14 (1H, dd, J 8 Hz, J 1,6 Hz)	-----
H-8	7,21 (1H, d, J 8,1 Hz)	7,08 (1H, s)
H-13	1,60 (6H, s)	1,61 (6H, s)
H-14	-----	2,33 (3H, s)
OH	1,98 (1H, s)	2,10 (1H, s)
δ_{C}		
C-4	144,92 ^a	142,28 ^a
C-5	129,89	130,01
C-6	119,56	119,64
C-7	128,66	136,81
C-8	126,54	127,42
C-9	145,41 ^a	145,46 ^a

C-10	82,56	81,44
C-11	92,54	96,57
C-12	65,66	65,79
C-13	31,56	31,79
C-14	-----	20,24

a- Os valores podem estar trocados.

No experimento de RMN ^{13}C observou-se o sinal das metilas C-13 em torno de δ 31 ppm e destacam-se os valores dos deslocamentos químicos atribuídos aos carbonos *sp*, C-11 na região de δ 90-95 ppm e C-10 na região de δ 81-83 ppm, sendo que o C-11 encontra-se mais desprotegido devido o efeito β exercido pelas metilas C-13 ligadas ao C-12.

Quanto aos sinais relativos aos carbonos do anel aromático destaca-se o sinal em δ 119 ppm atribuído ao carbono *ipso* C-6, protegido pelo efeito anisotrópico da ligação tripla.

6.5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS ACETILENOS TERMINAIS 25a-b

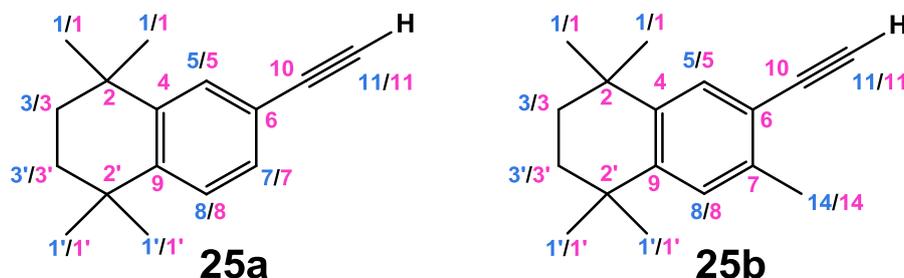
A síntese dos acetilenos terminais **25a-b** foi confirmada através dos experimentos de RMN ^1H , ^{13}C e DEPT realizados em CDCl_3 (Tabela 10) e os dados mais importantes serão discutidos a seguir.

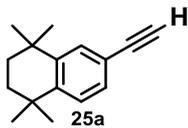
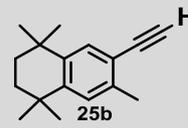
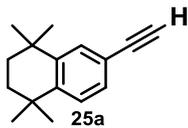
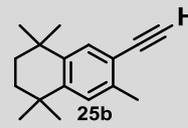
Quando comparado o espectro de RMN ^1H dos acetilenos **25a-b** com os dos seus materiais de partida **24a-b**, destaca-se o desaparecimento dos sinais relativos às metilas H-13 e o sinal relativo à hidroxila e também o aparecimento de um singlete em torno de δ 3,00 ppm proporcional a um hidrogênio, relativo ao hidrogênio acetilênico H-11.

Com relação aos hidrogênios do anel aromático do acetileno **25a** ocorreu uma mudança no padrão dos sinais, uma vez que os valores relativos

aos deslocamentos dos hidrogênios H-7 e H-8 foram tão próximos que o desdobramento dos sinais se tornou diferente do esperado. Dessa forma não foi possível observar o padrão de desdobramento de sinais para anéis aromáticos trissubstituídos e denominou-se multipeto o sinal em δ 7,23 ppm proporcional a dois hidrogênios (H-7 e H-8). O esperado para esses hidrogênios era um dubleto para o H-8 e um duplo dubleto para H-7. Também não foi possível observar o acoplamento *meta* do H-5, que apareceu como um singlete largo em δ 7,43 ppm (Tabela 10).

Tabela 10. Dados parciais de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos acetilenos terminais 25a-b



δ_{H}		
H-5	7,43 (1H, sl)	7,39 (1H, s)
H-7	7,23 (2H, m) ^a	-----
H-8	----- ^a	7,10 (1H, s)
H-11	2,99 (1H, s)	3,18 (1H, s)
δ_{C}		
C-5	130,49	130,82
C-6	118,96	119,16

C-7	126,61 ^b	137,36
C-8	129,11 ^b	127,58
C-10	84,22	83,05
C-11	75,92	79,54

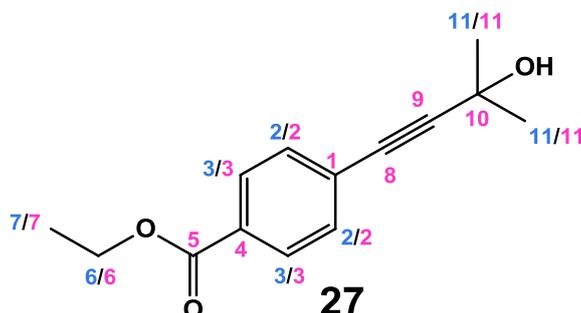
a- Os deslocamentos dos hidrogênios H-7 e H-8 apareceram com um único sinal em δ 7,23 ppm proporcional a 2 hidrogênios. **b-** Os valores podem estar invertidos.

Já para os dados de RMN ^{13}C observou-se uma diferença significativa entre os valores de deslocamento químico dos carbonos C-10 e C-11 do acetileno terminal **25a** com relação aos valores do álcool acetilênico **24a**, isso porque ao retirar a hidroxila e os carbonos C-12 e C-13 da molécula o carbono C-11 deixa de sofrer efeitos desprotetores desses substituintes tornando-se mais protegido (C-10 δ 84,22 ppm e C-11 δ 75,92 ppm para **25a** e C-10 δ 83,05 ppm e C-11 δ 79,54 ppm para **25b**). Os valores de deslocamento químico dos demais carbonos dos compostos **25a-b** não mostraram diferenças significativas quando comparados ao dos alcoóis acetilênicos **24a-b**.

6.6 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DO ÁLCOOL ACETILÊNICO 27

A síntese do álcool acetilênico **27** foi confirmada através dos experimentos de RMN ^1H , ^{13}C e DEPT realizados em CDCl_3 (Tabela 11) e os dados mais importantes serão discutidos a seguir.

Tabela 11. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 do álcool acetilênico 27



δ_{H}					
H-2	H-3	H-6	H-7	H-11	OH
7,42 (2H, d, J 9Hz)	7,94 (2H, d, J 9Hz)	4,34 (2H, q, J 7,2Hz)	1,35 (3H, t, J 7,2Hz)	1,60 (6H, s)	2,41 (1H, sl)
δ_{C}					
C-1	127,35	C-7	14,23		
C-2	131,46	C-8	81,39		
C-3	129,33	C-9	96,70		
C-4	129,81	C-10	65,52		
C-5	166,06	C-11	31,31		
C-6	61,12				

No experimento de RMN ^1H é possível observar a presença de um tripleto em δ 1,35 ppm e um quarteto em δ 4,34 ppm referentes aos hidrogênios da metila (H-7) e do metileno (H-6) do grupamento éster, respectivamente. Ainda na região dos hidrogênios alquílicos, observa-se um singlete em δ 1,60 ppm referente às metilas H-11 e um singlete largo em δ 2,41 ppm referente à hidroxila.

Na região dos hidrogênios do anel aromático observam-se dois dubletos em δ 7,42 e δ 7,94 ppm referentes aos hidrogênios H-2 e H-3 respectivamente.

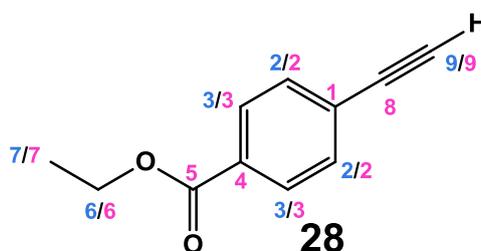
No espectro de RMN ^{13}C destacam-se os sinais atribuídos aos carbonos acetilênicos em δ 81,39 e δ 96,60 ppm (C-8 e C-9 respectivamente), em que C-9 está mais desprotegido devido ao mesmo efeito exercido pela hidroxila e pelas metilas C-11, assim como nos alcoóis acetilênicos **25a-b** descritos anteriormente. O carbono C-1 encontra-se protegido pelo efeito anisotrópico da ligação tripla do carbono C-8 ligado diretamente a ele.

O sinal do deslocamento químico da carbonila C-5 aparece em δ 166,06 ppm e em δ 61,12 ppm e δ 14,23 ppm aparecem os sinais relativos aos carbonos C-6 e C-7, respectivamente.

6.7 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DO ACETILENO TERMINAL 28

Os dados espectrais dos experimentos de RMN ^1H , ^{13}C e DEPT estão listados na Tabela 12 e os sinais mais importantes serão discutidos a seguir.

Tabela 12. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 do acetileno terminal 28

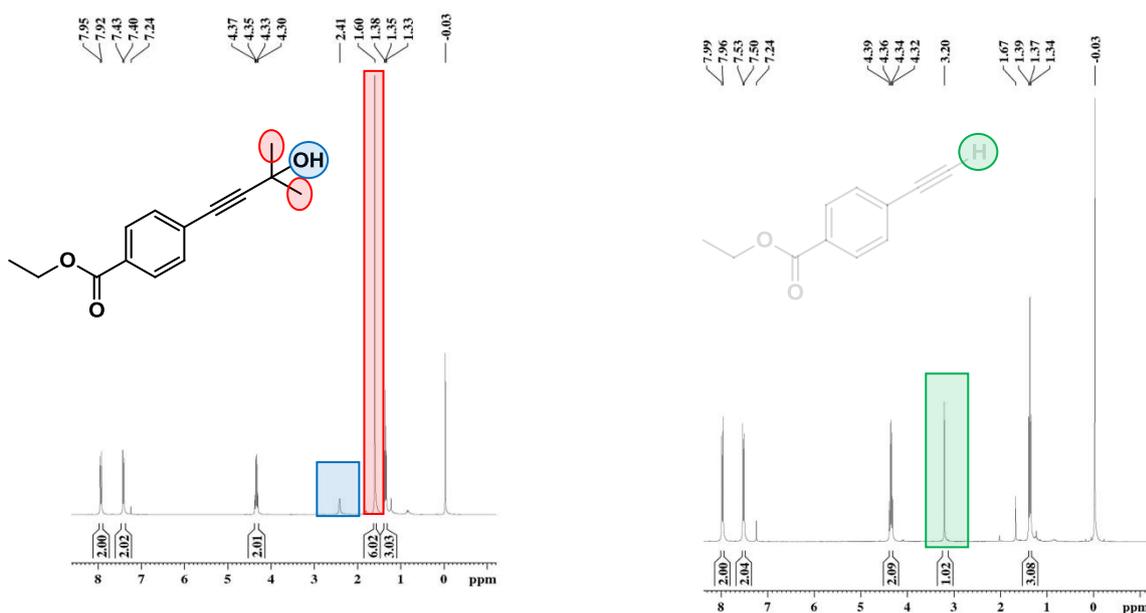


δ_{H}				
H-2	H-3	H-6	H-7	H-9
7,52 (2H, d, J 9Hz)	7,97 (2H, d, J 9Hz)	4,35 (2H, q, J 6Hz)	1,37 (3H, t, J 6Hz)	3,20 (1H, s)
δ_{C}				
C-1	126,59	C-6	61,18	
C-2	132,01	C-7	14,27	

C-3	129,59	C-8	82,83
C-4	130,48	C-9	79,93
C-5	165,91		

Assim como nos espectros discutidos anteriormente para os acetilenos terminais **25a-b** destaca-se o sinal em δ 3,20 ppm, um singlete proporcional a um hidrogênio, referente ao hidrogênio acetilênico H-9 e o desaparecimento dos sinais em δ 1,60 ppm das metilas H-11 e em δ 2,14 ppm da hidroxila (Figura 14).

Figura 14. Comparação dos espectros de RMN ^1H (300MHz) do álcool acetilênico **27** e do acetileno terminal **28** em CDCl_3 .



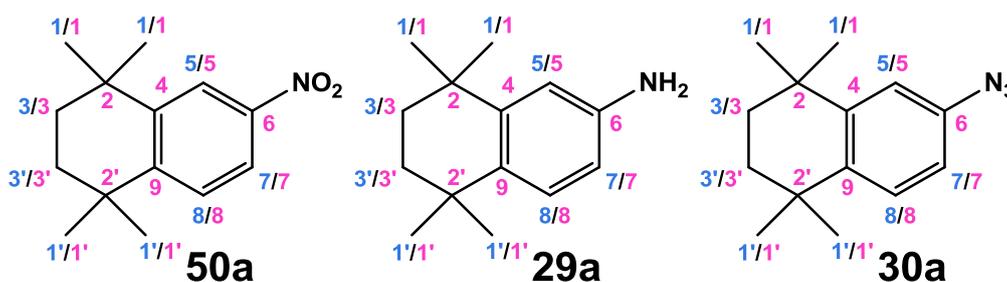
No experimento de RMN ^{13}C foi observado o deslocamento químico dos carbonos acetilênicos C-9 em δ 79,93 ppm e C-8 em δ 82,83 ppm e a carbonila C-5 em 165,91 ppm. Os sinais referentes aos deslocamentos dos carbonos do anel aromático estão entre δ 132,01 e δ 126,59 ppm.

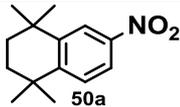
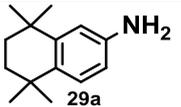
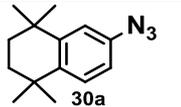
6.8 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DAS AZIDAS 30a-b E SEUS PRECURSORES

Neste tópico serão apresentados e discutidos os espectros de RMN ^1H , ^{13}C e DEPT dos compostos 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-nitro-naftaleno (**50a**), 1,1,4,4-tetrametil-6-nitro-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**50b**), 6-amino-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**29a**), 3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-amina (**29b**), 6-azido-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**30a**) e 6-azido-1,1,4,4,7-pentametil-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (**30b**) por possuírem estruturas semelhantes, apenas com a mudança do grupo substituinte. Os dados encontram-se nas Tabelas 13 e 14.

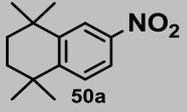
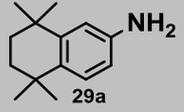
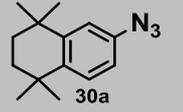
Como observado nos compostos tetra-hidronaftalenos com substituição no carbono C-6, discutidos anteriormente, os hidrogênios referentes às metilas H-1 e H-1' aparecem como dois singletos proporcionais a seis hidrogênios cada, com deslocamentos entre δ 1,20 e δ 1,32 ppm e os hidrogênios H-3 e H-3' aparecem como um singlete proporcional a quatro hidrogênios entre δ 1,65 e δ 1,72 ppm.

Tabela 13. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 da azida 30a e seus precursores



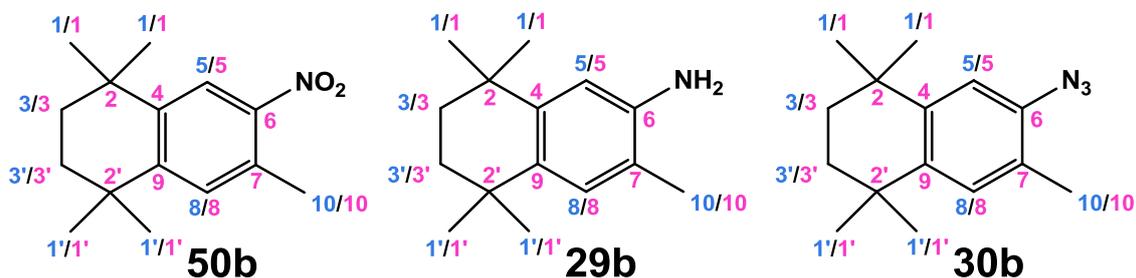
δ_{H}			
H-1/H-1'	1,29 (6H, s) 1,31 (6H, s)	1,21 (6H, s) 1,23 (6H, s)	1,24 (6H, s) 1,25 (6H, s)
H-3/H-3'	1,71 (4H, s)	1,62 (4H, s)	1,66 (4H, s)
H-5	8,16 (1H, d, J	6,61 (1H, d,	6,90 (1H, d, J

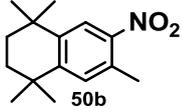
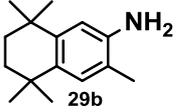
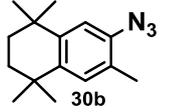
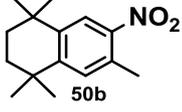
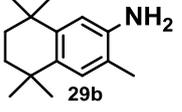
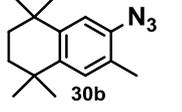
Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

	2,4Hz)	2,7Hz)	2,4Hz)
H-7	7,92 (1H, dd, J 8,7Hz, J 2,4Hz)	6,50 (1H, dd, J 8,1Hz, J 2,7Hz)	6,81 (1H, dd, J 8,4Hz, J 2,4Hz)
H-8	7,42 (1H, d, J 8,7Hz)	7,08 (1H, d, J 8,1Hz)	7,27 (1H, d, J 8,4Hz)
NH₂	-----	3,48 (sl)	-----
δ_C			
C-1/C-1'	31,51 31,63	31,80 32,00	31,74 31,86
C-2/C-2'	34,71 34,89	33,53 34,20	34,96
C-3/C-3'	34,48	35,23	35,28
C-4	146,03	143,58	141,89
C-5	121,84	113,62 ^a	116,46
C-6	152,73	145,82	146,83
C-7	120,42	112,88 ^a	116,90
C-8	127,67	127,37	128,08
C-9	146,71	135,38	137,01

a- Os valores podem estar trocados

Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

Tabela 14. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 da azida 30b e seus precursores

δ_{H}			
H-1/H-1'	1,27 (12H, s)	1,23 (12H, s)	1,23 (6H, s) 1,26 (6H, s)
H-3/H-3'	1,68 (4H, s)	1,62 (4H, s)	1,56 (2H, s) 1,65 (2H, s)
H-5	7,94 (1H, s)	6,67 (1H, s)	6,98 (1H, s)
H-8	7,19 (1H, s)	6,97 (1H, s)	7,05 (1H, s)
H-10	2,54 (3H, s)	2,15 (3H, s)	2,14 (3H, s)
δ_{C}			
C-1/C-1'	31,51 31,54	31,87 31,99	31,82
C-2/C-2'	34,26	33,50 33,93	33,85 34,28
C-3/C-3'	34,54 34,60	35,22 35,29	35,00
C-4	----- ^a	140,37	141,54
C-5	123,14	113,65	115,72
C-6	151,16	143,67	144,12
C-7	130,44	121,44	126,85
C-8	130,92 ^a	128,55	129,23
C-9	144,36	136,49	135,53

C-10	20,49	17,23	16,96
-------------	-------	-------	-------

a- O sinal referente ao carbono C-4 teve o mesmo deslocamento químico que C-8.

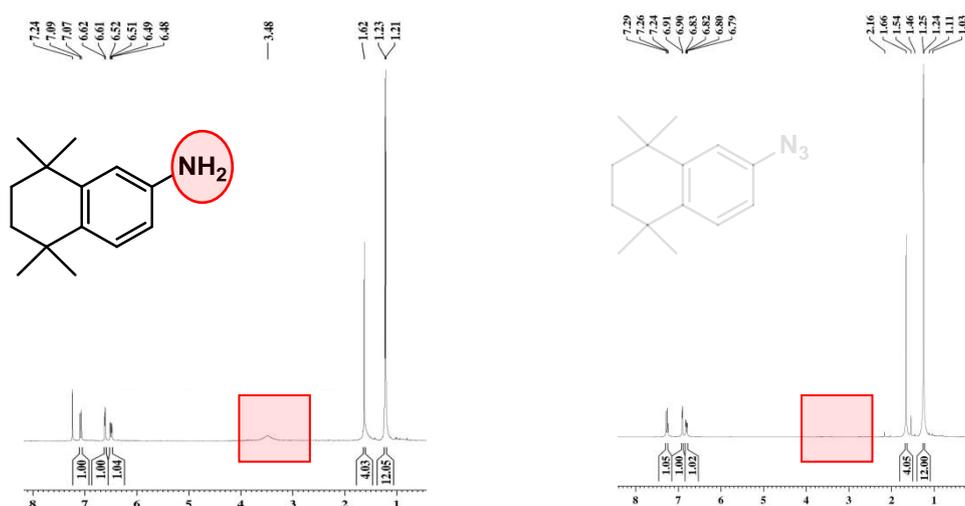
Para a confirmação da formação do composto **50a** foi observado no espectro de RMN ^1H a presença de sinais com padrão de substituição referente à anéis aromáticos trissubstituídos, sendo eles: H-5 um dubleto *meta*, proporcional a um hidrogênio em δ 8,16 ppm (J_{meta} 2,4Hz), H-7 um duplo dubleto com acoplamento *orto* e *meta*, proporcional a um hidrogênio em δ 7,92 ppm (J_{orto} 8,7Hz e J_{meta} 2,4Hz) e H-8 um dubleto *orto*, proporcional a um hidrogênio em δ 7,42 ppm (J_{orto} 8,7Hz). Para o composto **50b** observou-se os sinais referentes a anéis aromáticos tetrassubstituídos, dois singletos referentes aos hidrogênios H-5 e H-8 (δ 7,94 e δ 7,19 ppm, respectivamente).

Os experimentos de RMN ^1H foram utilizados na comprovação da formação da amina **29a** através da observação da mudança de valores dos deslocamentos químicos dos hidrogênios H-5, H-7 e H-8 para **29a** e H-5 e H-8 para **29b** e do aparecimento do singlete largo em δ 3,48 ppm referente aos hidrogênios do grupamento amina (**29a**). Dessa forma, quando comparados os deslocamentos dos hidrogênios das moléculas **50a-b** com os da molécula **29a-b** observou-se que eles estão mais deslocados para a direita do espectro, pois, o grupamento nitro é um forte retirador de elétrons, desprotegendo os hidrogênios ligados aos carbonos adjacentes (deslocamentos entre δ 7,10 e δ 8,20 ppm), enquanto que o grupamento amina é doador de elétrons, exercendo uma proteção sobre esses mesmos hidrogênios (deslocamentos entre δ 6,50 e δ 7,10 ppm).

O grupamento azida desprotege o anel por efeito indutivo e de campo – que é a polarização do sistema π pelo campo elétrico originado de dipolos ou cargas localizadas; mas o efeito protetor por ressonância se sobressai. Entretanto essa proteção é menor do que a ocasionada pelo grupamento amina, dessa forma os hidrogênios das azidas **30a-b** aparecem mais desprotegidos do que o seu precursor, porém, mais protegidos do que os dos compostos contendo o grupamento nitro **50a-b**.

Então a comprovação de que as azidas **30a-b** foram formadas se deu pelo desaparecimento do singlete largo em δ 3,48 ppm (**29a**) e o deslocamento dos sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático para a esquerda do espectro, porém mais protegidos do que os dos compostos contendo o grupamento nitro **50a-b** (Figura 15).

Figura 15. Comparação entre os espectros de RMN ^1H da amina **29a** e a azida **30a**.



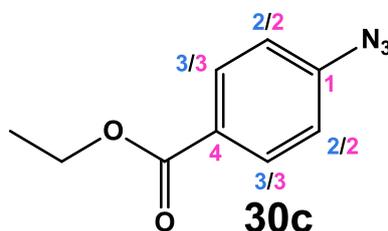
Nos espectros de ^{13}C observou-se o mesmo efeito observado nos espectros de RMN ^1H , os carbonos do anel aromático das aminas **29a-b** encontram-se mais protegidos em relação aos compostos nitrados **50a-b**, pois o grupamento amina promove a proteção dos carbonos em *orto* e em *para*. O carbono C-6 encontra-se mais desprotegido, pois o nitrogênio por ser um átomo eletronegativo retira elétrons do carbono *ipso*, desprotegendo-o, o mesmo ocorre nas substâncias **50a-b** e **30a-b**.

Os carbonos do anel aromático das azidas **30a-b**, C-5, C-7 e C-9, assim como seus hidrogênios correspondentes, encontram-se mais desprotegidos que os carbonos das aminas **29a-b**, porém mais protegidos do que os dos derivados nitro **50a-b**.

6.9 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DAS AZIDAS 30c-d

Os dados de RMN ^1H , ^{13}C e DEPT foram utilizados para a confirmação da síntese das azidas **30cd** e os valores atribuídos aos hidrogênios e carbonos estão listados a seguir nas Tabelas 15 e 16.

Tabela 15. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 da azida **30c**.



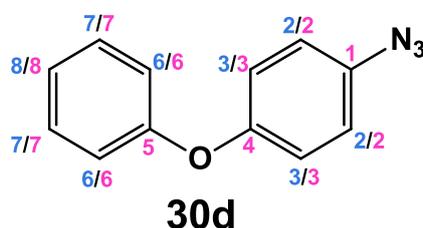
δ_{H}			
CH₃-CH₂- 1,37 (3H, t, J 6Hz) 4,34 (2H, q, J 6Hz)	H-2 7,04 (2H, d, J 8,6Hz)	H-3 8,01 (2H, d, 8,6Hz)	
δ_{C}			
C-1	144,59	C-4	127,01
C-2	118,76	C=O	165,81
C-3	131,34	CH₃-CH₂-	14,32 61,05

No experimento de RMN ^1H observou-se o desaparecimento do sinal referente ao grupamento amina. Foi confirmado o padrão de sinais para anéis aromáticos dissubstituídos em *para* com dois dubletos em δ 7,04 e δ 8,01 ppm referentes aos hidrogênios H-2 e H-3, respectivamente.

Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

No experimento de RMN ^{13}C foram observados os sinais relativos ao grupamento éster em δ 14,32 ppm para a metila, em δ 61,05 ppm para o metileno e em δ 165,81 ppm para a carbonila. Os carbonos C-3 mostraram-se mais desprotegidos em relação aos C-2, pois estão na posição *orto* ao grupamento éster, que é um grupo retirador de elétrons por deslocalização eletrônica.

Tabela 16. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 da azida 30d.



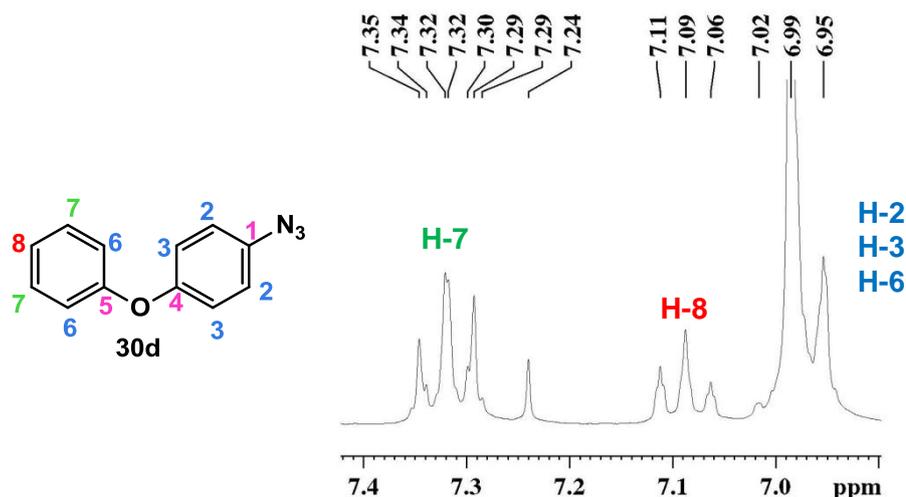
δ_{H}			
H-2/H-3/H-6		H-7	H-8
6,97 (6H, m)		7,32 (2H, tl, J 7,9, 6Hz e J 7,5Hz)	7,09 (1H, tl, J 7,5Hz)
δ_{C}			
C-1	134,95	C-5	157,26 ^a
C-2	120,33	C-6	120,20
C-3	118,54	C-7	129,77
C-4	154,28 ^a	C-8	123,31

a- Os valores podem estar trocados

No espectro de RMN ^1H foi possível observar o duplo dubleto, proporcional a dois hidrogênios, em δ 7,32 ppm referente aos hidrogênios H-7 (J_{orto} 8,6Hz e J_{orto} 7,5Hz). O hidrogênio H-8 aparece como um tripleto largo em δ 7,09 ppm (J 7,5 Hz), quando o esperado seria um duplo dubleto com acoplamentos *orto* e *meta*. Os hidrogênios H-2, H-3 e H-6 aparecem com

deslocamentos químicos muito semelhantes, formando um único sinal, aqui considerado um multiplete em δ 6,97 ppm (Figura 16). Os hidrogênios H-3 e H-6 encontram-se mais protegidos por estarem na posição *orto* ao átomo de oxigênio.

Figura 16. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 da 1-azido-4-fenoxibenzeno (**30d**).

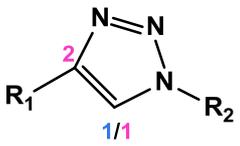
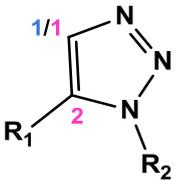


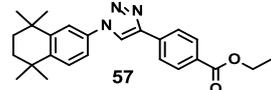
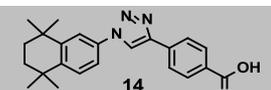
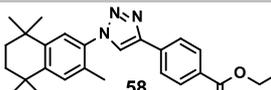
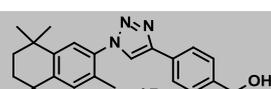
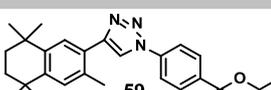
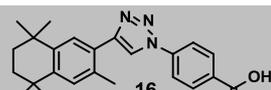
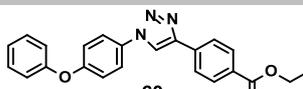
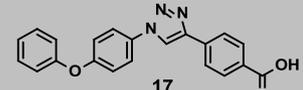
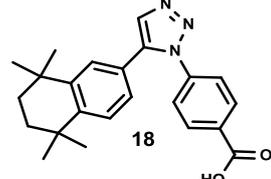
Nos experimentos de RMN ^{13}C , observou-se que os carbonos C-4 e C-5 encontram-se desprotegidos (δ 157,26 e δ 154,26 ppm, respectivamente), pois o oxigênio ligado a eles é um elemento altamente eletronegativo, que exerce o efeito de desblindagem do carbono ao qual está ligado. Já os carbonos C-3 e C-6 (δ 118,54 e δ 120,20 ppm, respectivamente) encontram-se protegidos, por estarem sobre o efeito de ressonância exercido pelo substituinte oxigenado.

6.10 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS TRIAZÓIS 14-18 e 57-60

Para a comprovação da síntese dos triazóis foi observado nos experimentos de RMN ^1H , ^{13}C e DEPT-135 o desaparecimento do singlete próximo a 3,0 ppm, referente ao hidrogênio acetilênico e o aparecimento dos sinais referentes ao hidrogênio H-1 e os carbonos C-1 e C-2 (Tabela 17). Os demais sinais mantiveram seus padrões descritos anteriormente, por isso, neste tópico não serão discutidos novamente.

Tabela 17. Dados parciais de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) dos triazóis 14-18 e 57-60^a.

Triazol	δ_{H}	δ_{C}	
	H-1	C-1	C-2
	8,20 (1H, s)	125,54	134,64
	9,42 (1H, s)	120,75	134,36
	8,00 (1H, s)	122,04	134,72
	8,99 (1H, s)	124,11	134,96
	8,08 (1H, s)	126,63	132,62
	9,11 (1H, s)	121,43	132,82
	8,21 (1H, s)	124,26	134,35
	9,43 (1H, s)	124,64	132,39
	8,15 (1H, s)	133,40	123,43

a- Os espectros dos triazóis **57-60** foram obtidos em CDCl_3 , os demais foram obtidos em DMSO-d_6 .

Os sinais referentes aos hidrogênios do anel triazólico apareceram como um singletto entre δ 8,0 e δ 9,0 ppm. Estes hidrogênios se encontram desprotegidos devido ao efeito indutivo exercido pelos átomos de nitrogênio do anel.

Nos triazóis 1,4-dissubstituídos o experimento de RMN ^{13}C demonstrou que os carbonos C-1 encontram-se mais protegidos que C-2.

Quando comparados os valores de C-1 para os triazóis 1,4-dissubstituídos em relação a C-1 de **18** observa-se que eles encontram-se mais protegidos, em torno de δ 120 ppm para 1,4-dissubstituídos e δ 132,79 ppm para o 1,5-dissubstituído; isso ocorre devido ao efeito de ressonância no anel triazólico (Figura 17) [54]. É possível observar que para o triazol **14** ocorre um contribuinte de ressonância **70** com carga negativa em C-1 enquanto que para o triazol **18** não ocorrem contribuintes de ressonância com carga em C-1, mas sim em C-2 (Figura 17 e 18).

Figura 17. Contribuintes de ressonância para os anéis triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos

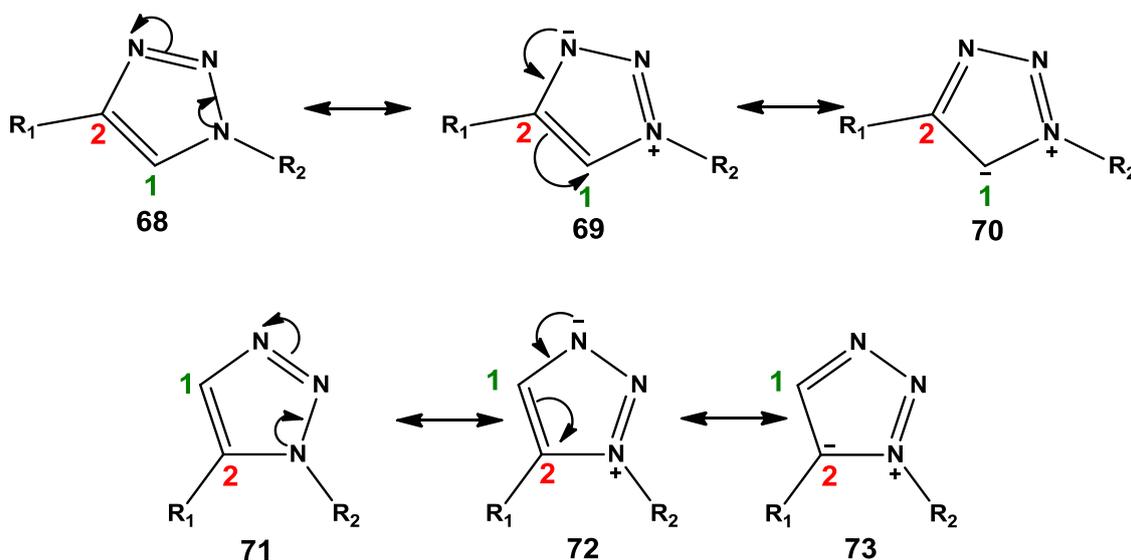
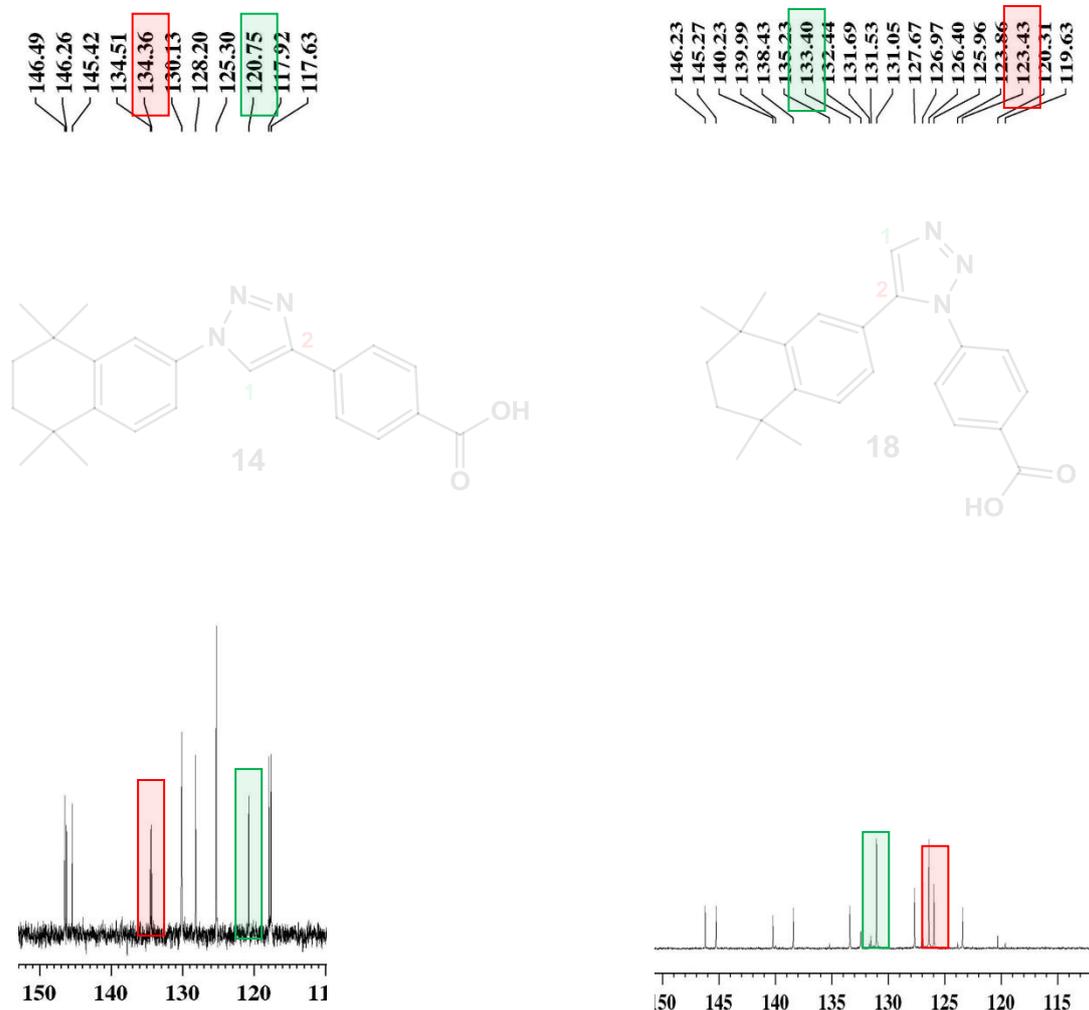


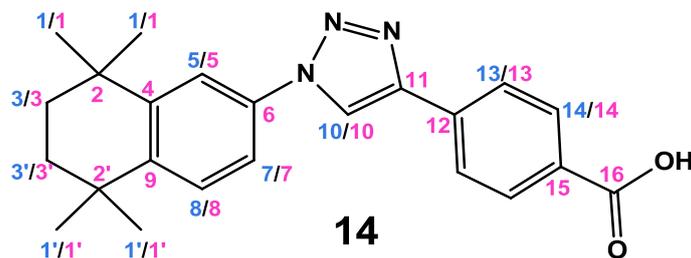
Figura 18. Comparação dos espectros de RMN ^{13}C (75 MHz) em DMSO- d_6 dos triazóis **14** e **18**



6.11 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS BIDIMENSIONAIS DOS ANÁLOGOS TRAZÓLICOS **14** E **18**

Os experimentos bidimensionais COSY ^1H - ^1H , NOESY, HSQC e HMBC confirmaram os acoplamentos e correlações entre os hidrogênios e os carbonos e provam por comparação entre os espectros das duas substâncias a obtenção dos isômeros 1,4-dissubstituído e 1,5-dissubstituído. As atribuições realizadas encontram-se nas tabelas 18 e 19.

Tabela 18. Dados de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em DMSO- d_6 do análogo triazólico 14



δ_{H}			
H-1	1,33 (6H, s)		
H-1'	1,29 (6H, s)		
H-3/H-3'	1,69 (4H, s)		
H-5	7,84 (1H, d, J 2,4Hz)		
H-7	7,70 (1H, dd, J 8,7Hz e J 2,4Hz)		
H-8	7,58 (1H, d, J 8,4Hz)		
H-10	9,42 (1H, s)		
H-13/H-14	8,07 (4H, s)		
δ_{C}			
C-1/C-1'	31,47	C-9	145,42
C-2/C-2'	34,05	C-10	120,75
C-3/C-3'	34,42	C-11	134,36
C-4	146,49	C-12	146,26 ^a
C-5	117,92	C-13	125,30
C-6	134,51	C-14	130,13
C-7	117,63	C-15	----- ^a
C-8	128,20	C-16	167,06

a- Os deslocamentos dos carbonos C-12 e C-15 apareceram com um único sinal em δ 146,26 ppm.

No experimento HSQC para o análogo **14** destaca-se a correlação $J_{\text{C-H}}$ entre os hidrogênios H-3/H-3' e os carbonos metílenos em 34,42 ppm que aparece na cor vermelha, diferente das demais, por se tratar de fase negativa (Figura 19). Também pelo experimento HSQC, foi possível confirmar que o hidrogênio H-10 está diretamente ligado ao carbono em 120,75 ppm, o H-5 ao carbono em 117,92 ppm e H-7 ao carbono em 117,63 e que os H-13 e H-14 estão ligados aos carbonos em 125,30 e 130,13 ppm, respectivamente (Figura 20)

Figura 19. Experimento HSQC do análogo 14.

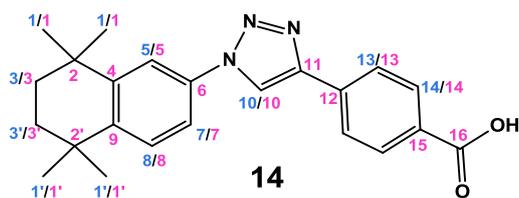
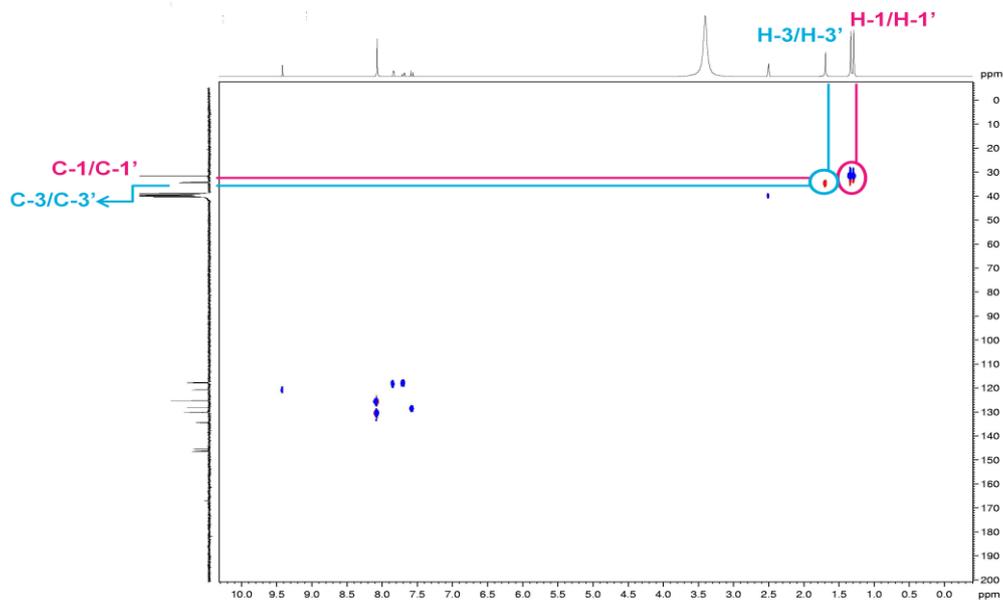
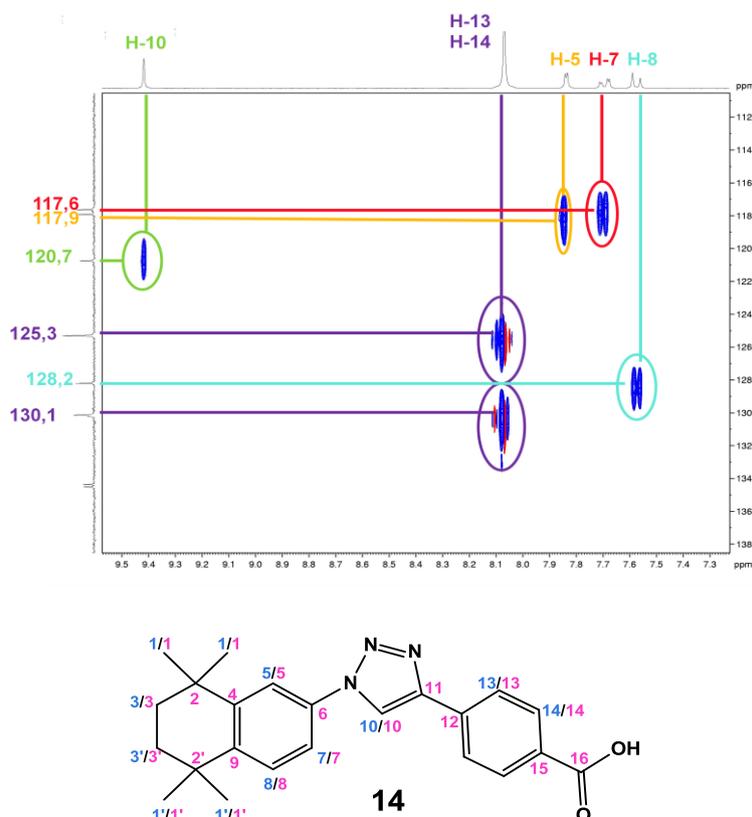
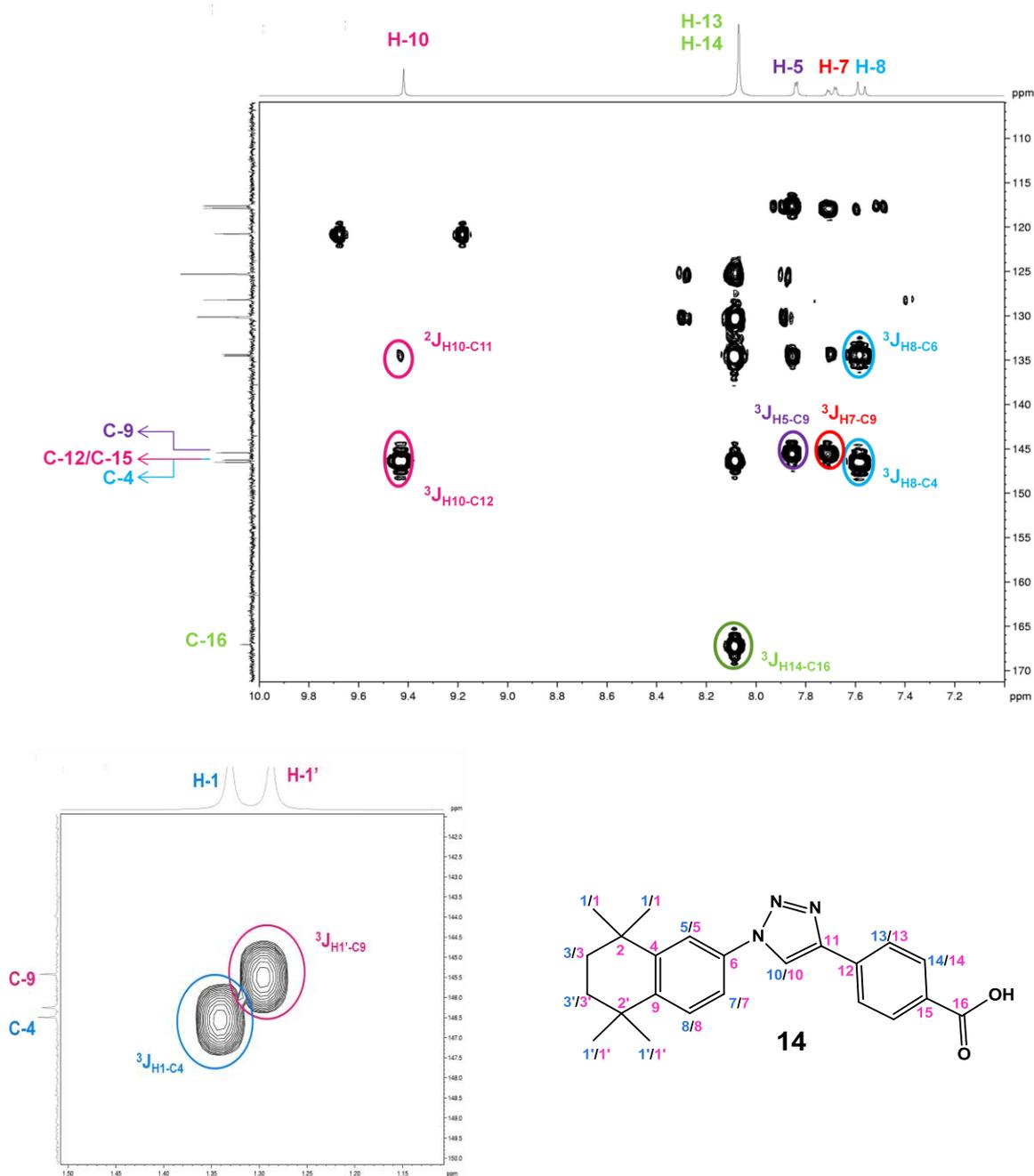


Figura 20. Ampliação do experimento HSQC do análogo **14**.

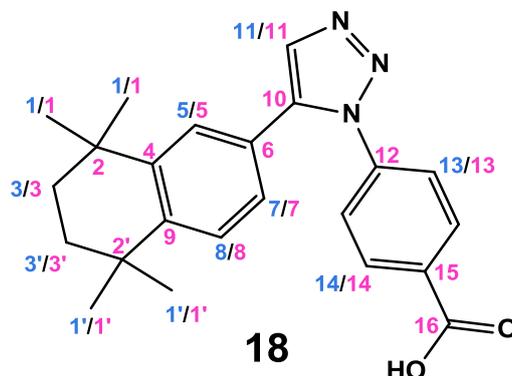
No experimento HMBC do análogo **14** foi possível confirmar que C-4 encontra-se em 146,5 ppm e C-9 em 145,4 ppm, por C-4 se correlacionar com o hidrogênio do anel aromático H-8 e C-9 com H-5 e H-7. Observou-se também as correlações entre o H-10 do anel triazólico com os carbonos C-11 ($^2J_{C-H}$) e C-12 ($^3J_{C-H}$), demonstradas na figura 15. O HMBC permitiu a diferenciação dos hidrogênios das metila H-1 e H-1' (1,30 e 1,29 ppm; respectivamente).

Figura 21. Experimento HMBC do análogo 14.



Para o análogo **18** foram realizados os experimentos bidimensionais que permitiram a atribuição correta dos deslocamentos químicos de seus carbonos e hidrogênios, os quais se encontram listados na tabela 18.

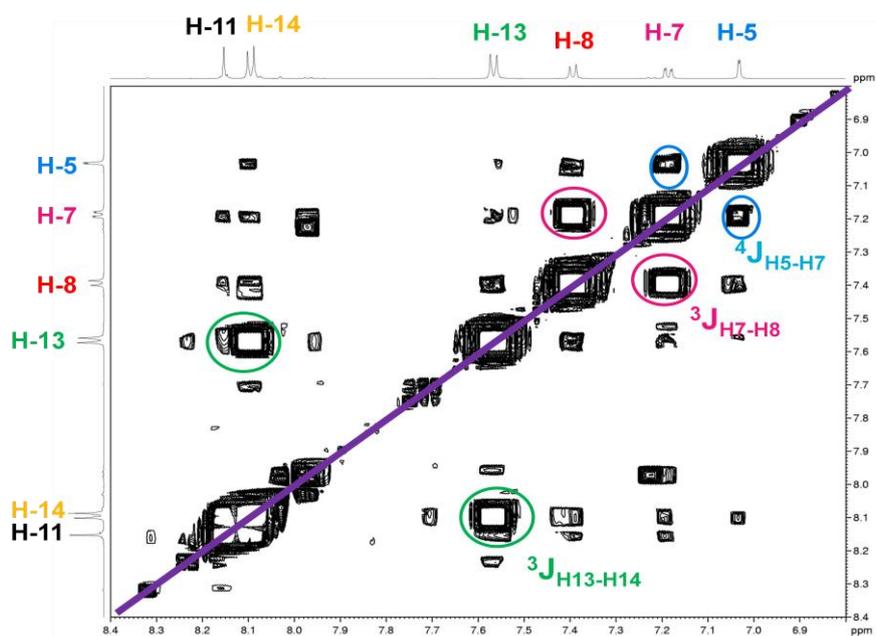
Tabela 19. Dados de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em DMSO- d_6 do análogo triazólico **18**



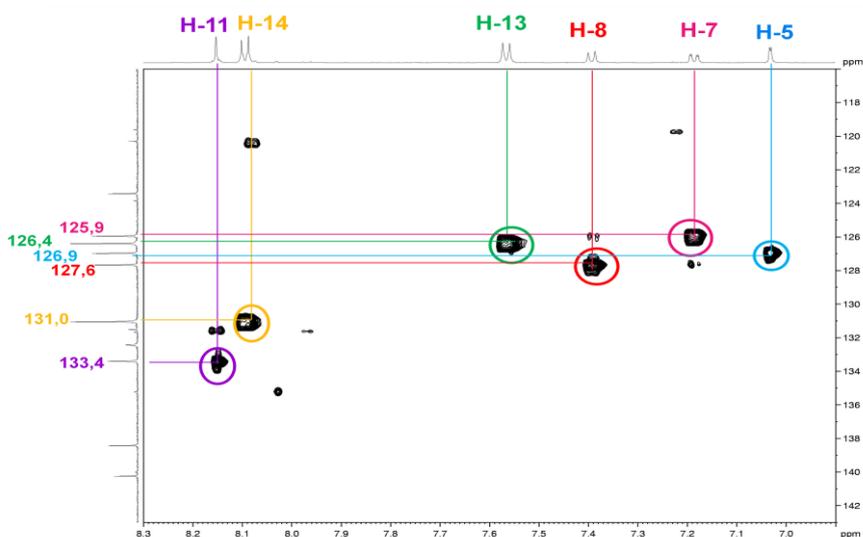
δ_{H}			
H-1	0,97 (6H, s)		
H-1'	1,22 (6H, s)		
H-3/H-3'	1,56 (4H, m)		
H-5	7,03 (1H, d, J 1,5Hz)		
H-7	7,18 (1H, dd, J 8,1Hz e J 1,8Hz)		
H-8	7,38 (1H, d, J 8,4Hz)		
H-11	8,15 (1H, s)		
H-13	7,56 (2H, d, J 8,4Hz)		
H-14	8,09 (2H, d, J 8,4Hz)		
δ_{C}			
C-1	31,53	C-8	127,67
C-1'	31,80	C-9	145,27
C-2	34,39	C-10	123,43
C-2'	34,19	C-11	133,40
C-3	34,72	C-12	140,23
C-3'	34,64	C-13	126,40
C-4	146,23	C-14	131,05
C-5	126,97	C-15	132,44
C-6	138,43	C-16	166,92
C-7	125,96		

As correlações encontradas para o composto **18** foram semelhantes às apresentadas para a molécula **14**, sendo que no experimento COSY ^1H - ^1H foi possível observar as correlações entre os hidrogênios H-13 e H-14 e as correlações do H-7 com H-8 e H-5 (Figura 22).

Figura 22. Experimento COSY do análogo trazólico 18.



No experimento HSQC foi possível confirmar que o carbono C-11 do anel triazólico é o sinal em 133,4 ppm pela correlação deste com o hidrogênio H-11, além dos deslocamentos químicos dos demais carbonos dos anéis aromáticos (Figura 23).

Figura 23. Experimento HSQC do análogo triazólico **18**.

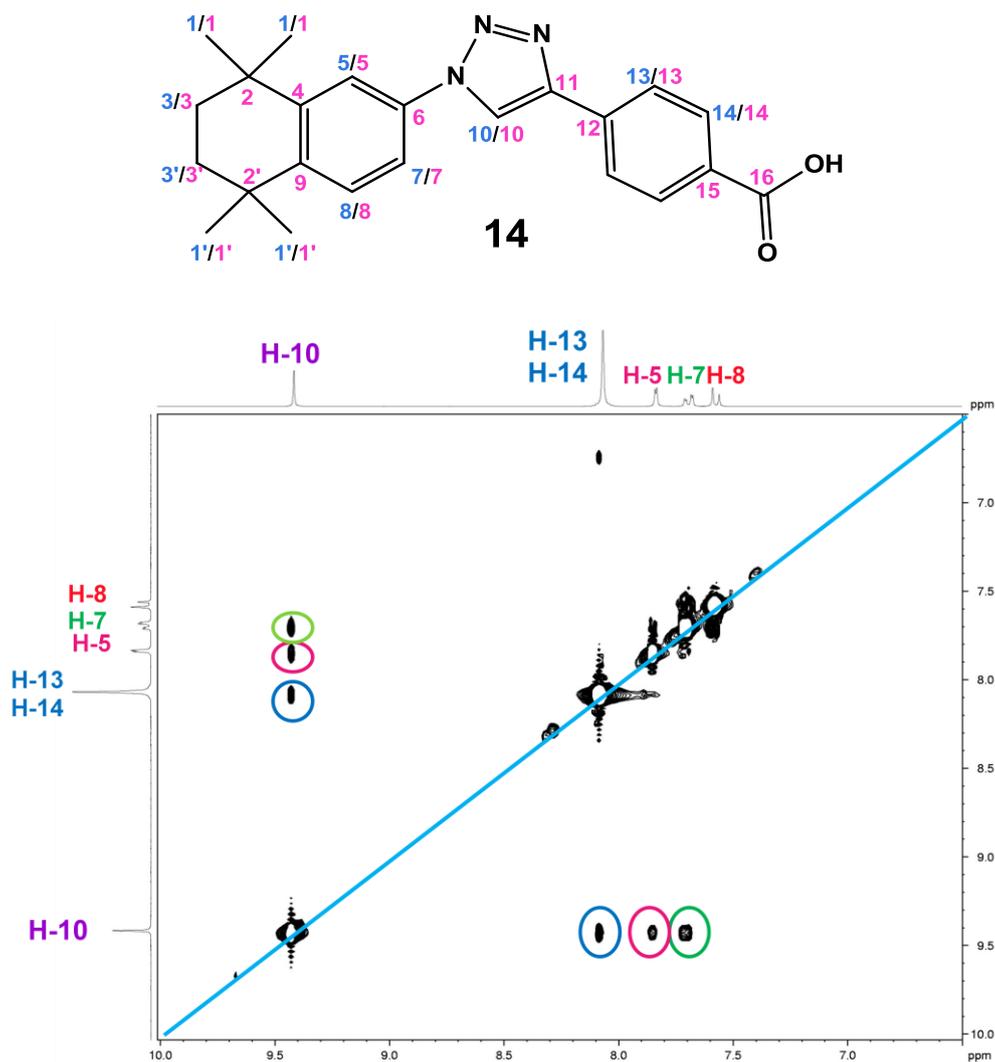
A confirmação dos deslocamentos químicos desses dois análogos auxiliou nas atribuições para os demais compostos triazólicos.

6.11.1 Discussão dos experimentos NOESY dos análogos triazólicos **14** e **18**

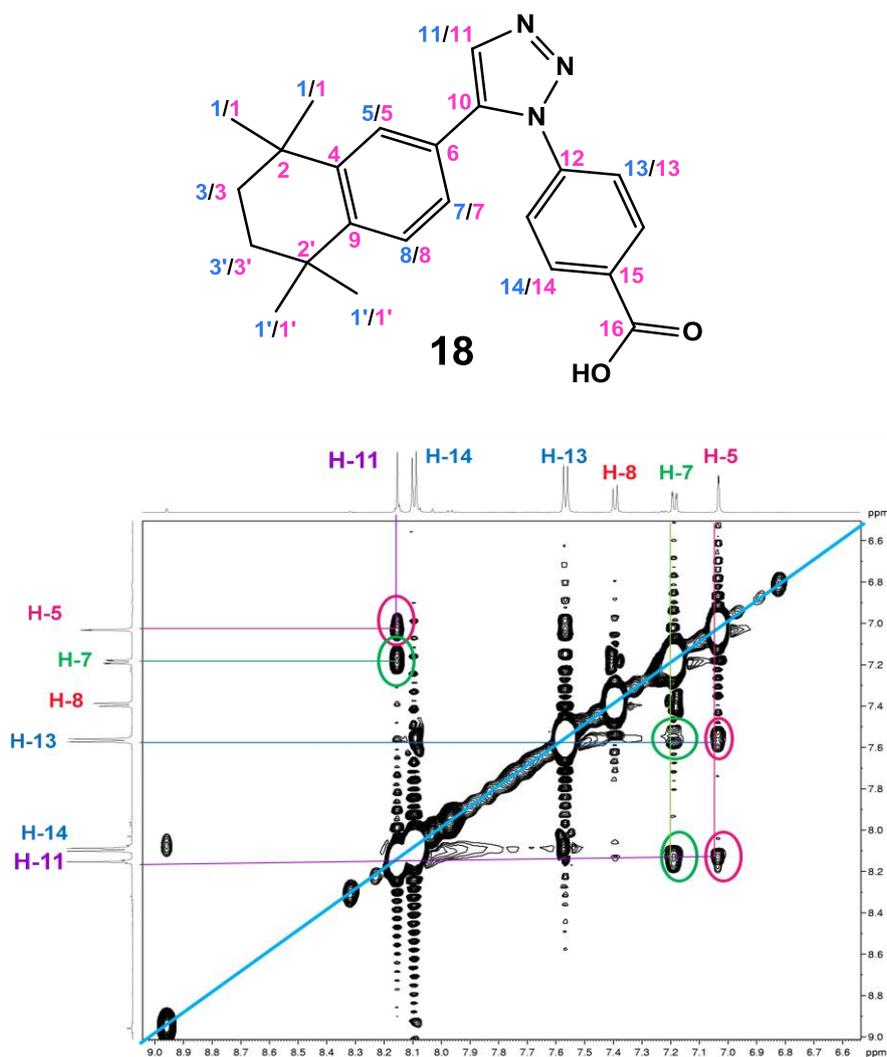
Dentre os experimentos bidimensionais realizados, o NOESY pode ser considerado o mais importante, pois através das correlações espaciais nos auxilia a identificar se a molécula sintetizada corresponde ao regioisômero triazólico 1,4 ou 1,5-dissubstituído.

Dessa forma, ao analisar o experimento para o análogo triazólico **14** observa-se a correlação do hidrogênio H-10, referente ao anel triazólico com os hidrogênios H-7 e H-5 do tetra-hidronaftaleno e com os hidrogênios H-13 da parte carboxílica da molécula (Figura 24).

Figura 24. Experimento NOESY do análogo 14

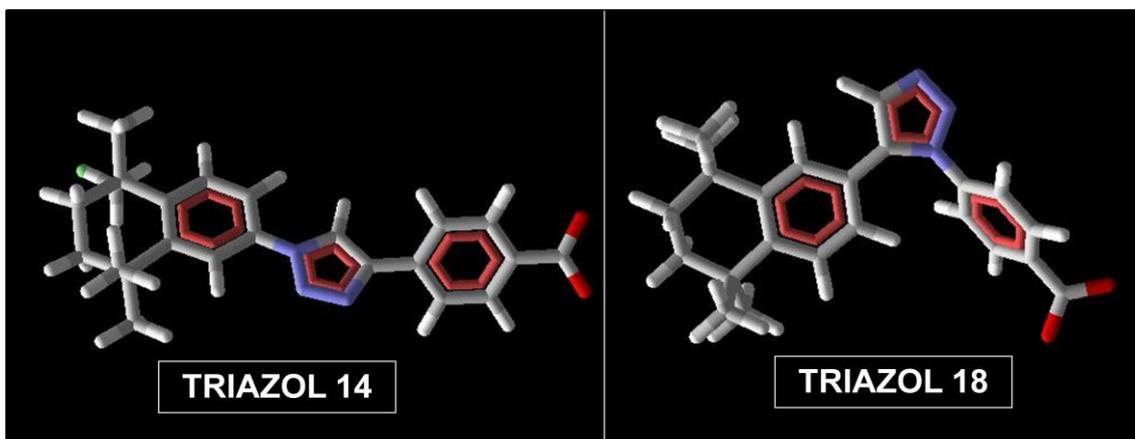


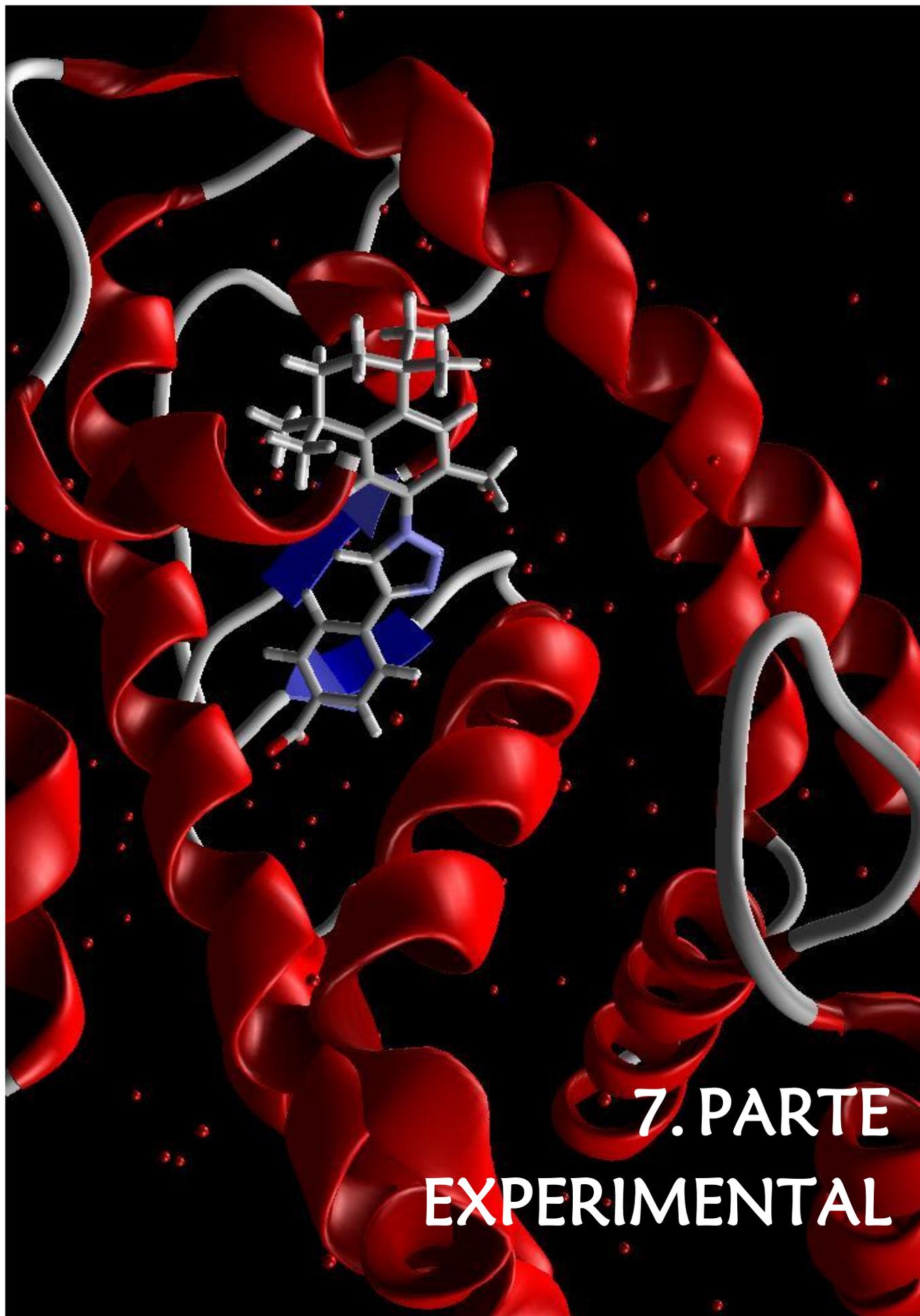
Porém, ao analisar o experimento NOESY para o análogo triazólico **18** observa-se as correlações do hidrogênio triazólico (H-11) somente com os hidrogênios H-5 e H-7. Também é possível observar as correlações entre os hidrogênios H-5 e H-7 com H-13 (Figura 25).

Figura 25. Experimento NOESY do análogo **18**

Essa diferença espacial pode ser melhor compreendida quando são analisadas as figuras tridimensionais dos análogos **14** e **18**. Observa-se que no isômero 1,4 mesmo com a otimização dos ângulos de ligação, o hidrogênio triazólico encontra-se muito próximo aos dois anéis aromáticos, enquanto no isômero 1,5 ele encontra-se afastado do anel da parte carboxílica da molécula (Figura 26).

Figura 26. Estruturas tridimensionais dos análogos 14 e 18.





7. PARTE EXPERIMENTAL

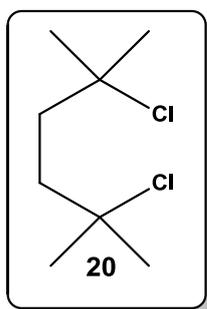
Parte Experimental

7.1 INSTRUMENTAÇÃO E PROCEDIMENTOS GERAIS

- Os solventes utilizados foram tratados conforme as metodologias previstas por Perrin & Armarego [55].
- Para as cromatografias em camada delgada (CCD) foram utilizadas cromatofolhas de alumínio sílica gel 60 F₂₅₄.
- As purificações em coluna cromatográfica utilizaram sílica *Flash* (230-400 Mesh) como fase estacionária.
- Para as revelações cromatográficas foram utilizados solução de vanilina/ácido sulfúrico/etanol, lâmpada ultravioleta com λ UV_{254nm} e vapor de iodo.
- Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram obtidos em espectrômetro Bruker DPX-300 (300 / 75 MHz).
- Os espectros de RMN ¹H, ¹³C, DEPT-135 e bidimensionais foram obtidos em CDCl₃ e/ou DMSO-d₆, tendo como referência interna os sinais relativos ao hidrogênio residual do solvente e/ou tetrametilsilano (TMS).
- Os espectros apresentados foram processados através do programa TOPSPIN 1.3 e 3.2 da Bruker.
- Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro de massa, modelo microTOF II – ESI – TOF da Bruker Daltonics, sob as seguintes condições: - Bomba de infusão, fluxo 300 μ l/h; - Fase móvel para solubilização: MeOH:H₂O (1:1); - Modo de detecção positivo.
- O ponto de fusão das substâncias foi realizado em um aparelho modelo 430 D da Fisatom, sendo os valores relatados, uma média aritmética das três leituras realizadas.

7.2 OBTENÇÃO DO 2,5-DICLORO-2,5-DIMETILHEXANO (20)

A um balão reacional de duas bocas foram adicionados 50g de 2,5-dimetil-2,5-hexanodiol (**19**) (342,5 mmol) e 535 mL de HCl 37%. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética durante 65 horas, em temperatura ambiente. A extração foi realizada com acetato de etila e, em seguida, a fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ 5%, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por recristalização em hexano.



O produto foi obtido como um sólido cristalino branco em 90% de rendimento.

Ponto de fusão: 68°C.

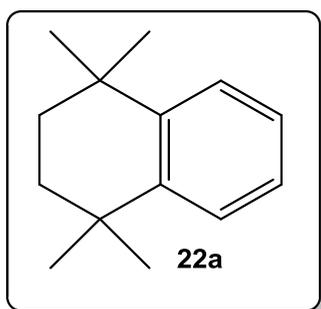
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,58 (12H, s); 1,93 (4H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 32,52; 41,14; 70,35.

7.3 OBTENÇÃO DO 1,1,4,4-TETRAMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENO (22a)

A um balão reacional de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, aquecimento e sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 37g de 2,5-dicloro-2,5-dimetilhexano (**20**) (202,35 mmol), 405 mL de benzeno (**21a**) (2mL/mmol) e 2,7g de AlCl₃ (20,235 mmo). Foi colocada uma solução de NaOH na saída de ar do sistema de nitrogênio para a neutralização do HCl produzido na reação. O sistema foi mantido sob refluxo por 64 horas. Ao término da reação, o excesso de benzeno utilizado foi recuperado por destilação e posteriormente foi adicionada água destilada ao meio reacional cuidadosamente. A extração foi realizada com acetato de etia e, em seguida, a fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ 5%, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado através de destilação sob alto vácuo (0,5 mmHg).

Parte Experimental



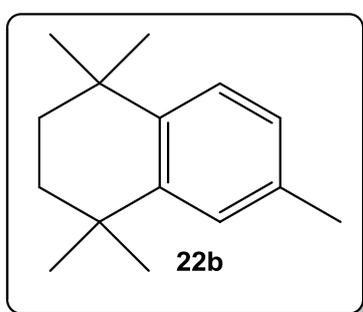
O produto foi obtido, entre 90 e 120°C, como um óleo incolor em 82% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,30 (12H, s); 1,71 (4H, s); 7,15 (2H, m); 7,33 (2H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 31,88; 34,19; 35,10; 125,52; 126,45; 144,74.

7.4 OBTENÇÃO DO 1,1,4,4,6-PENTAMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENO (22b)

A um balão reacional de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, aquecimento e sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 37g de 2,5-dicloro-2,5-dimetilhexano (**20**) (202,35 mmol), 405 mL de tolueno (**21b**) (2mL/mmol) e 2,7g sistema de nitrogênio para a neutralização do HCl produzido na reação. O sistema foi mantido sob refluxo por 24 horas. Ao término da reação, o excesso de tolueno utilizado foi recuperado por destilação e posteriormente foi adicionada água destilada ao meio reacional cuidadosamente. A extração foi realizada com acetato de etila e, em seguida, a fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 5%, seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação do composto deu por coluna cromatográfica de sílica Flash utilizando hexano como eluente, com rendimento de 87%.



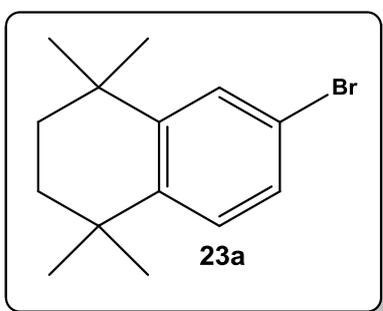
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.300 (6H, s); 1,309 (6H, s); 1,70 (4H, s); 2,33 (3H, s); 6,98 (1H, dd, J 8,1Hz, J 1,5 Hz); 7,14 (1H, sl); 7,24 (1H, d, J 8,1Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21,10; 31,86; 31,92; 33,82; 34,04; 35,19; 35,25; 125,95; 126,55; 126,89; 134,57; 141,65; 144.46.

7.5 OBTENÇÃO DOS BROMETOS 23a-b

A um balão reacional de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, aquecimento, agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 20g de tetrahidronaftaleno de interesse **22a-b** (106,4 mmol), 266 mL de MeOH (2,5 mL/mmol), 27, 41 g NBS (144,7 mmol) e 2,5g de TsOH (13,15 mmol). O sistema foi mantido a 65°C por 48 horas. Ao término da reação foi adicionada uma solução de NaHCO₃ 5% até que cessasse a liberação de CO₂. A extração foi realizada com acetato de etila, a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

- **6-bromo-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23a)**



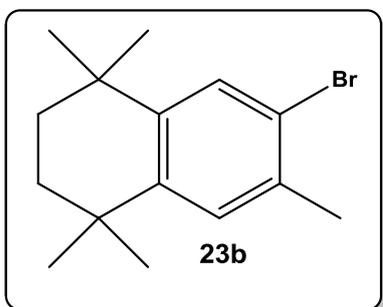
O produto foi purificado através de destilação sob alto vácuo (0,5 mmHg) e foi obtido, entre 90 e 155°C, como um óleo incolor em 79% de rendimento.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,25 (6H, s); 1,26 (6H, s); 1,66 (4H, s); 7,16 (1H, d, *J* 8,5 Hz); 7,23

(1H, dd, *J* 2,1 Hz e *J* 8,5 Hz); 7,40 (1H, d, *J* 2,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 31,72; 31,88; 34,06; 34,46; 34,83; 34,86; 119,40; 128,44; 128,65; 129,42; 143,82; 147,36.

- **6-bromo-1,1,4,4,7-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23b)**



O produto foi purificado em coluna cromatográfica de Sílica Flash, utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila de proporções variadas como eluente. O composto foi obtido como um óleo amarelo em 80% de rendimento.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,25 (12H, s); 1,65

(4H, s); 2,33 (3H, s); 7,14 (1H, s); 7,42 (1H, s)

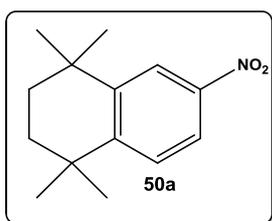
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 32,04; 32,09; 33,99; 34,10; 35,24; 35,26; 122,16; 129,26; 130,23; 134,66; 144,18; 144,72.

Parte Experimental

7.6 OBTENÇÃO DOS NITROS 50a-b

A um balão de duas bocas adicionou o tetrahidronaftaleno de interesse **20a-b** (70 mmol) e 42mL de anidrido acético (1mL/mmol); em um segundo balão foi adicionado 8,4 mL de ácido nítrico (84 mmol) e o restante do anidrido acético (28mL). Os dois balões foram resfriados em banho de gelo e a mistura anidrido acético/ácido nítrico foi adicionada lentamente ao primeiro balão. A reação foi mantida em agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio por 72 horas. Ao final da reação a mistura reacional foi vertida em gelo, e adicionado Na_2CO_3 até que cessasse a liberação de CO_2 . Posteriormente foi realizada a extração com éter etílico, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

- **1,1,4,4-tetrametil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidronftaleno (50a)**

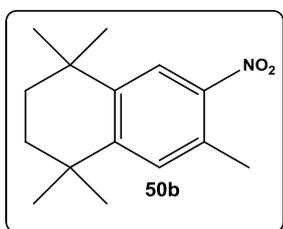


A purificação foi feita em coluna cromatográfica de sílica Flash utilizando hexano como eluente com rendimento de 92%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,29 (6H, s); 1,31 (6H, s); 1,71 (4H, s); 7,42 (1H, d, J 8,7Hz); 7,92 (1H, dd, J 8,7Hz, J 2,4Hz); 8,16 (1H, d, J 2,4Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 31,51; 31,63; 34,48; 34,60; 34,71; 120,42; 121,84; 127,67; 144,71; 146,71; 152,73

- **1,1,4,4-tetrametil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidronftaleno (50b)**



A purificação foi feita em coluna cromatográfica de sílica Flash utilizando hexano como eluente com rendimento de 65%.

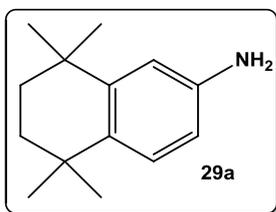
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,27 (12H, s); 1,68 (4H, s); 2,54 (3H, s); 7,19 (1H, s); 7,94 (1H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 20,49; 31,51; 31,54; 34,26; 34,54; 34,60; 123,14; 130,44; 130,92; 144,36; 151,16.

7.7 OBTENÇÃO DAS AMINAS 29a-b

A um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 5mmol do composto nitrado de interesse **50a-b**, uma mistura de água (8,5mL) e etanol (166,5mL), excesso de ferro em pó (150mmol) e CaCl_2 (50mmol). A reação ficou em agitação e aquecimento por 48 horas. Ao término da reação a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e a extração ocorreu com acetato de etila, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

- **5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina (29a)**



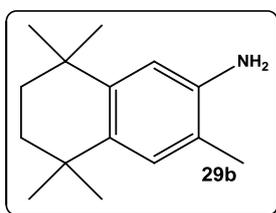
A purificação do composto foi realizada em coluna cromatográfica de sílica Flash utilizando uma mistura hexano:acetato de etila em proporção aumentada gradativamente. O composto foi obtido com 60% de

rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,21(6H, s); 1,23 (6H, s); 1,62 (4H, s); 3,48 (sl); 6,61 (1H, d, 2,7Hz); 6,50 (1H, dd, J 8,1Hz, J 2,7Hz); 7,08 (1H, d, J 8,1Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 31,80; 32,00; 33,53; 34,20; 35,23; 112,88; 113,62; 127,37; 135,38; 143,58; 145,82.

- **3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina (29b)**



A purificação do composto foi realizada em coluna cromatográfica de sílica Flash utilizando uma mistura hexano:acetato de etila em proporção aumentada gradativamente. O composto foi obtido como um sólido marrom claro em 62% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,23 (12H, s); 1,62 (4H, s); 2,15 (3H, s); 6,67 (1H, s); 6,97 (1H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 17,23; 31,87; 31,99; 33,50; 33,93; 35,22; 35,29; 113,65; 121,44; 128,55; 136,49; 140,37; 143,67.

Parte Experimental

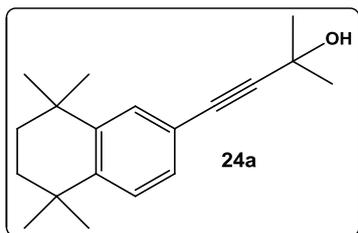
7.8 PREPARO DO CLORETO DE BIS-(TRIFENILFOSFINA) PALÁDIO II – PdCl₂(PPh₃)₂

Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e atmosfera de N₂ foi colocado PdCl₂ (1,419g; 8 mmols/1,0 equiv.), LiCl (1,017g; 24mmols/3,0 equiv.) e etanol (30mL), deixando sob meio de nitrogênio, agitação magnética e aquecimento até a completa solubilização das substâncias. Em seguida foi desligado o refluxo e adicionada PPh₃ (5,246g; 20 mmols/ 2,5 equiv.) em pequenas porções, retomando-se o refluxo por uma hora. Ao final desse processo o obtido o catalisador PdCl₂(PPh₃)₂ formado foi filtrado à vácuo lavando o resíduo sólido com etanol. O rendimento foi de 97% (3,40g).

7.9 OBTENÇÃO DO ALCOÓIS ACETILÊNICOS 24a-b E 27

A um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, aquecimento, sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, foram adicionado 29,97 mmol do brometo de interesse **23a-b** ou **26**, 134 mL de trietilamina, 0,5259g de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,74925 mmol), 0,2854g de CuI (1,4985 mmol), 0,7861g de trifenilfosfina (2,997 mmol) e por último 10,7 mL de 2-metil-3-butin-2-ol (110,3 mmol / d=0,868 g/mL). O sistema reacional foi mantido em refluxo por 20 horas. A reação foi acompanhada por CCD utilizando hexano:acetato de etila (9,4:0,6) como eluente. O excesso de trietilamina foi recuperado por destilação. A extração foi realizada com acetato de etila, a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

- **2-metil-4-(5,5,8,8-tetrametilnaftalen-2-il)but-3-in-2-ol (24a)**

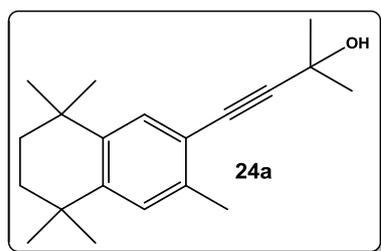


A purificação do composto **24a** foi realizada em coluna cromatográfica de sílica *Flash* como fase estacionária e como eluente foi utilizado primeiramente hexano puro, em seguida uma mistura hexano:acetato de etila (99,5:0,5) e por último hexano:acetato de etila (99:1). O produto retirado da coluna foi posteriormente recristalizado em hexano e filtrado em funil de Buchner. O produto foi obtido como um sólido amarelo pálido em 81% de rendimento. Ponto de fusão: 95°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,23 (6H, s); 1,25 (6H, s); 1,60 (6H, s); 1,65 (4H, s) 1,98 (1H, s, OH); 7,14 (1H, dd, J 8,1Hz, J 1,6Hz); 7,21 (1H, d, J 81,Hz); 7,34 (1H, d, J 1,6Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 31,56; 31,67; 31,72; 34,15; 34,26; 34,85; 34,92; 65,66; 82,56; 92,54; 119,56; 126,54; 128,66; 129,89; 145,41.

- **2-metil-4-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)but-3-in-2-ol (24b)**



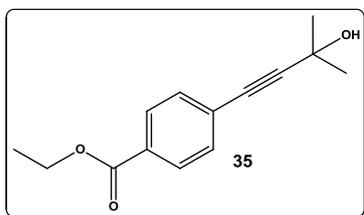
A purificação do composto **24b** foi realizada em coluna cromatográfica de sílica *Flash* como fase estacionária e como eluente foi utilizado primeiramente hexano puro, em seguida uma mistura hexano:acetato de etila com aumento gradativo da polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 60% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,23 (12H, s); 1,61 (6H, s); 1,63 (4H, s); 2,10 (1H, s); 2,33 (3H, s); 7,08 (1H, s); 7,30 (1H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 20,24; 31,68; 31,79; 33,82; 34,16; 34,98; 65,79; 81,44; 96,57; 119,64; 127,42; 130,01; 136,81; 142,28; 145,46.

Parte Experimental

- **4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzoate de etila (27)**



A purificação do composto **32a** foi realizada em coluna cromatográfica de sílica *Flash* como fase estacionária e como eluente foi utilizado hexano. O produto foi obtido como um sólido amarelo escuro em 70% de rendimento.

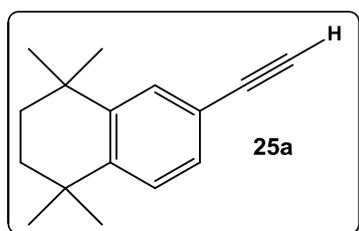
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,35 (3H, t, J 7,2Hz); 1,60 (6H, s); 2,41 (1H, sl, OH); 4,34 (2H, q, J 7,2Hz); 7,42 (2H, d, J 9Hz); 7,94 (2H, d, J 9Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14,23; 31,31; 61,12; 65,52; 81,39; 96,70; 127,35; 129,33; 129,81; 131,46; 166,06.

7.10 OBTENÇÃO DOS ACETILENOS TERMINAIS 25a-b

A um balão reacional de duas bocas foram adicionados 25,926 mmol do álcool de interesse **24a-b**, 200 mL de tolueno, previamente tratado. Sob atmosfera de nitrogênio adicionou-se 4,3555g de KOH (77,777 mmol) triturado rapidamente, em gral de vidro. A mistura reacional ficou sob refluxo e agitação magnética por 15 horas. O tolueno foi recuperado por evaporação sob pressão reduzida. À mistura foi adicionada uma solução de NH_4Cl para neutralização. A extração foi realizada com acetato de etila, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

- **6-etinil-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (25a)**

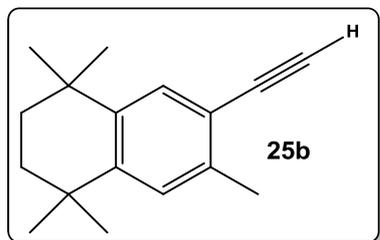


A purificação foi realizada em coluna cromatográfica utilizando sílica *Flash* como fase estacionária e hexano como eluente. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro em 70% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,25 (12H, sl); 1,66 (4H, s); 2,99 (1H, s); 7,23 (2H, m); 7,43 (1H, sl).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 31,65; 31,71; 34,15; 34,31; 34,81; 34,86; 75,92; 84,22; 118,96; 126,61; 129,11; 130,49; 145,03; 146,03.

• **6-etinil-1,1,4,4,7-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (25b)**



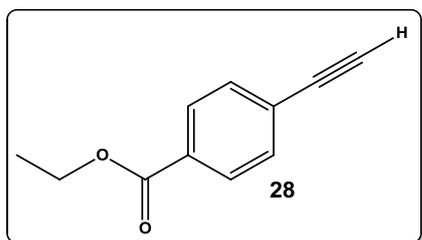
A purificação foi realizada em coluna cromatográfica utilizando sílica *Flash* como fase estacionária e hexano como eluente. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro em 77% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,23 (12H, s); 1,64 (4H, s); 2,41 (3H, s); 3,18 (1H, s); 7,10 (1H, s); 7,39 (1H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 20,39; 31,77; 31,91; 34,20; 34,31; 34,94; 79,54; 83,05; 119,16; 127,58; 130,82; 137,36; 142,34; 145,98.

7.11 OBTENÇÃO DO 4-ETINIL-BENZOATO DE ETILA (28)

A um balão reacional de duas bocas foi adicionado 0,232g de álcool acetilênico **27** (1mmol) e 11,6 mL de hexano e em seguida 0,0746g de hidreto de sódio (1,79 mmol). A mistura reacional ficou sob refluxo a 65°C, agitação magnética sob atmosfera de nitrogênio por 24 horas. A extração foi realizada com acetato de etila, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.



A purificação ocorreu em coluna cromatográfica de sílica *Flash* com hexano como eluente. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro em rendimento de 65%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,37 (3H, t, J 6Hz); 3,20 (1H, s); 4,35 (2H, q, J 6Hz); 7,52 (2H, d, J 9Hz); 7,97 (2H, d, J 9Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14,27; 61,18; 79,93; 82,83; 126,59; 129,59; 130,48; 132,01; 165,91.

Parte Experimental

7.12 OBTENÇÃO DAS AZIDAS 30a-d

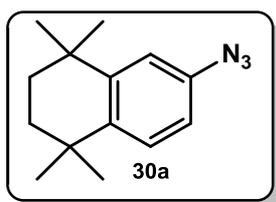
Em um balão de duas bocas, equipado com atmosfera de nitrogênio, foram adicionadas as aminas **29a-d** de interesse (20 mmols) e a acetonitrila (76 mL), deixando sob agitação até a solubilização total do composto.

Em seguida, a reação foi colocada em banho de gelo até atingir a temperatura de 0°C e permaneceu por 15 minutos. Então com o auxílio de uma seringa, foi adicionado o t-BuONO (5,68mL; 43,0 mmols/2,15 equiv.) gota a gota. Após a adição de todo este reagente, o processo foi repetido com o TMSN₃ (4,55 mL; 32,6mmols/1,63 equiv.), também gota a gota. O banho de gelo foi mantido por mais 15 minutos após a adição do TMSN₃. A reação ficou sob agitação magnética de uma a 24 horas, conforme a amina.

Ao término da reação foram adicionados 40 mL de água, e a extração foi realizada com acetato de etila, a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

A purificação ocorreu em coluna cromatográfica de sílica *Flash* com hexano como eluente.

- **6-azido-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (30a)**

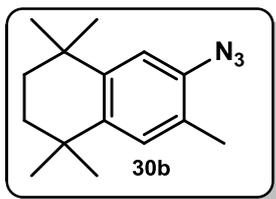


O produto foi obtido como um óleo marrom em 86% de rendimento.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,24 (6H, s); 1,25 (6H, s); 1,66 (4H, s); 6,81 (1H, dd, J 8,4Hz, J 2,4Hz); 6,90 (1H, d, J 2,4Hz); 7,27 (1H, d, J 8,4Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 31,74; 31,86; 34,51; 34,96; 35,28; 116,46; 116,90; 128,08; 137,01; 141,89; 146,83.

- **6-azido-1,1,4,4,7-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (30b)**

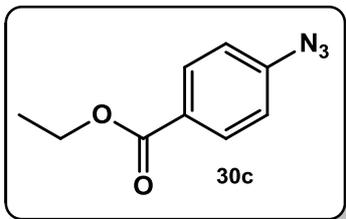


O produto foi obtido como um sólido amarelo em 65% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,23 (6H, s); 1,26 (6H, s); 1,56 (2H, s); 1,65 (2H, s); 2,14 (3H, s); 6,98 (1H, s); 7,05 (1H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 16,96; 31,82; 33,85; 34,28; 35,00; 115,72; 126,85; 129,23; 135,53; 141,46; 144,12.

- **4-azidobenzoato de etila (30c)**

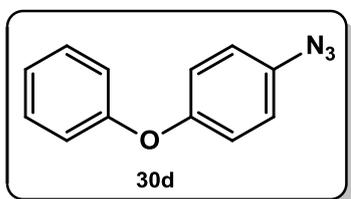


O produto foi obtido como um sólido alaranjado escuro em 94% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,37 (3H, t, J 6Hz); 4,34 (2H, q, J 6Hz); 7,04 (2H, d, J 8,6Hz); 8,01 (2H, d, 8,6Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14,32; 61,05; 118,76; 127,01; 131,34; 144,59; 165,81.

- **1-azido-4-fenoxibenzeno (30d)**



O produto **30d** foi obtido como um sólido amarelo em 77% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,97 (6H, m); 7,09 (1H, t, J 7,5Hz); 7,32 (2H, dd, J 78,6Hz e J 7,5Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 118,54; 120,20; 120,33; 123,31; 129,77; 134,95; 154,28; 157,26.

Parte Experimental

7.13 OBTENÇÃO DOS ANÁLOGOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS 57-60

Em um balão de duas bocas, montado com agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, foi adicionada a azida **30a-d** de interesse (2,2134 mmols/1,1067 equiv.), o acetileno terminal selecionado (2,0 mmols/ 1,0 equiv.), CH₂Cl₂ (2,0 mL) e H₂O (2,0 mL) deixando sob agitação até a solubilização total dos materiais de partida.

Em seguida, foram adicionados o CuSO₄.5H₂O (0,029g; 0,1272 mmols/0,0636 equiv.) e o ascorbato de sódio (0,0706g; 0,3528 mmols/0,1764 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 48 horas. Os produtos foram extraídos utilizando acetato de etila (3 X 50ml) e lavados com solução de NH₄Cl 10% para a retirada do cobre do meio reacional. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida. A purificação dos compostos foi feita por recristalização em hexano:acetato de etila (1:2).

- **4-[1-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]benzoato de etila (57)**

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 85% de rendimento. Ponto de

Fusão: 162°C.

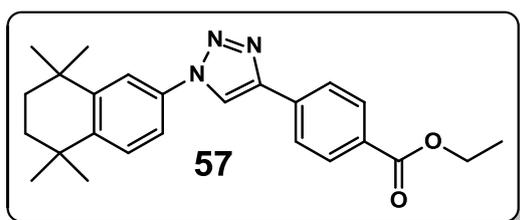
[M+H]⁺ calc.: 404,2332.

[M+H]⁺ observado: 404,2332.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,31 (6H, s); 1,34 (6H, s); 1,40 (3H, t, 6Hz); 1,73

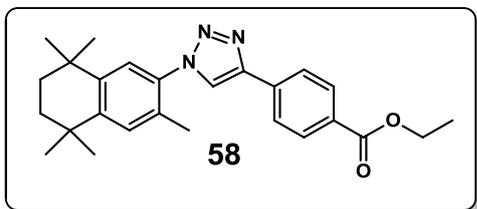
(4H, s); 4,39 (2H, q, J 6Hz); 7,46 (2H, m); 7,68 (1H, sl), 7,98 (2H, d, J 8,4Hz); 8,13 (2H, d, J 8,4Hz); 8,20 (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 14,36; 31,80; 34,37; 34,69; 34,76; 34,79; 61,07; 118,07; 118,92; 125,54; 128,11; 130,07; 130,23; 134,64; 146,25; 147,05; 166,32.



• **4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de etila (58)**

O produto foi obtido como um sólido branco rosado em 52% de rendimento.



Ponto de Fusão: 210 °C.

[M+H]⁺ calc.: 418,2489. [M+H]⁺ observado: 418,2489.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,27 (6H, s); 1,31 (6H, s); 1,40 (3H, t, J 6Hz); 1,70 (4H, s);

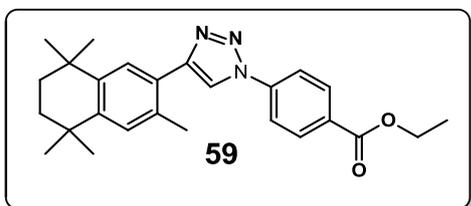
2,19 (3H, s); 4,38 (2H, q, J 6Hz); 7,26 (2H, m); 7,98 (3H, m); 8,12 (2H, d, 8,7Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 14,36; 17,56; 31,80; 34,20; 34,27; 34,76; 34,84; 61,06; 122,04; 123,94; 129,59; 130,01; 130,25; 134,05; 134,72; 144,17; 147,23; 166,34.

• **4-(4-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoate de etila (59)**

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro em 55% de rendimento.

Ponto de Fusão: 170°C. [M+H]⁺ calc.: 418,2489. [M+H]⁺ observado: 418,2497.



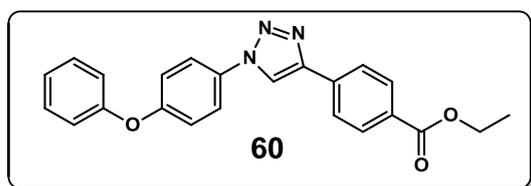
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,30 (6H, s); 1,32 (6H, s); 1,39 (3H, t, J 6Hz); 1,70 (4H, s); 2,47 (3H, s); 4,41 (2H, q, J 6Hz); 7, 22 (1H, s); 7,75 (1H, s); 7,89 (2H, d, J 6Hz);

8,08 (1H, s); 8,21 (2H, d, J 6Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 14,32; 21,14; 31,80; 31,88; 34,04; 34,12; 35,07; 35,12; 61,44; 119,77; 126,63; 127,26; 129,05; 130,40; 131,32; 132,58; 140,13; 142,97; 145,58; 165,50.

• **4-[1-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] benzoato de etila (60)**

O produto foi obtido como um sólido branco em 90% de rendimento. Ponto de Fusão: 165°C. [M+H]⁺ calc.: 386,1499. [M+H]⁺ observado: 386,1498.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,40 (3H, t, J 6Hz); 4,38 (2H, q, J 6Hz); 7,06 (2H, d, J 7,8Hz); 7,14 (3H, m); 7,38 (2H, t, J

Parte Experimental

7,8Hz); 7,72 (2H, d, J 9Hz); 7,97 (3H, d, J 8,4Hz); 8,12 (2H, d, J 8,4Hz); 8,21 (1H, s).

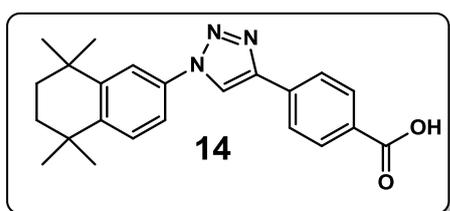
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14,35; 61,08; 119,29; 119,52; 122,36; 124,26; 125,57; 130,06; 130,26; 132,00; 134,35; 156,21; 158,17; 166,25.

7.14 OBTENÇÃO DOS ANÁLOGOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS ÁCIDOS 14 -17

A um balão reacional de duas bocas foram adicionados o material de partida triazol éster (1mmol) **57-60**, 0,75g de NaOH (18,755 mmol) em 1,5 mL de água e 6 mL de etanol, foi adicionado 4,5 mL de THF para auxiliar na solubilização dos reagentes. A reação ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente. A solução final foi acidificada com HCl concentrado até atingir pH 2. O precipitado foi filtrado em funil de Buchner com etanol gelado.

- **4-[1-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il] ácido benzóico (14)**

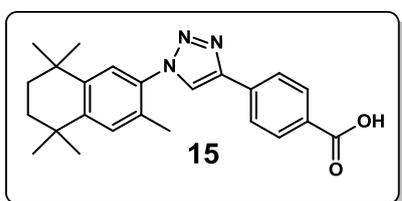
O tempo de reação foi de 24 horas e o produto foi obtido puro como um sólido branco em 93 % de rendimento. Ponto de Fusão: 219°C. $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc.: 376,2019. $[\text{M}+\text{H}]^+$ observado: 376,2019.



RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 1,29 (6H, s); 1,33 (6H, s); 1,69 (4H, s); 7,58 (1H, d, J 8,4Hz); 7,70 (1H, dd, J 8,7Hz e J 2,4Hz); 7,84 (1H, d, J 2,4Hz); 8,07 (4H, s); 9,42 (1H, s).

RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz): δ 31,47; 34,05; 34,42; 117,63; 117,92; 120,75; 125,30; 128,20; 130,13; 134,36; 134,51; 145,42; 146,26; 146,49; 167,06

- **4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il] ácido benzoico (15)**



O tempo de reação foi de 16 horas e o produto foi obtido puro como um sólido amarelo claro em 80% de rendimento. Ponto de Fusão: 259°C.

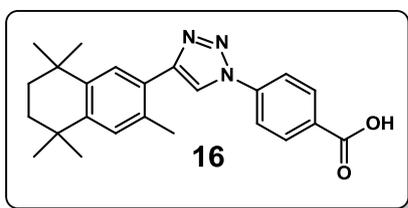
$[M+H]^+$ calc.: 390,2176. $[M+H]^+$ observado: 390,2176.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,24 (6H, s); 1,28 (6H, s); 1,65 (4H, s); 2,12 (3H, s); 7,40 (2H, d, J 8,4Hz); 8,03 (4H, s); 8,99 (1H, s).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 17,51; 25,54; 31,82; 31,88; 34,31; 34,38; 34,77; 124,11; 124,55; 125,71; 129,82; 130,23; 130,52; 130,63; 134,39; 134,96; 144,09; 145,88; 146,92; 167,56.

• **4-[4-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il] ácido benzóico (16)**

O tempo de reação foi de 24 horas e o produto foi obtido puro como um



sólida clara em 82% de rendimento. Ponto de Fusão: 264°C. $[M+H]^+$ calc.: 390,2176.

$[M+H]^+$ observado: 390,2177.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,20 (12H, s); 1,65 (4H, s); 2,45 (3H, s); 7,26 (1H, s); 7,68 (1H,

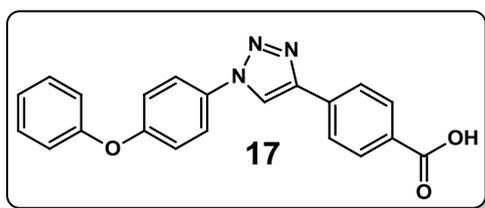
s); 8,15 (4H, s); 9,11 (1H, s).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 21,50; 31,97; 32,09; 34,06; 34,16; 35,06; 120,25; 121,43; 126,98; 127,11; 129,23; 130,52; 130,99; 131,52; 132,82; 140,05; 142,55; 145,03; 147,97; 166,91.

• **4-[1-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] ácido benzoico (17)**

O tempo de reação foi de 6 horas e o produto purificado por recristalização em acetato de etila:hexano como um sólido cor-de-rosa em 90% de rendimento.

Ponto de Fusão: 285°C. $[M+H]^+$ calc.: 358,1186. $[M+H]^+$ observado: 358,1189.



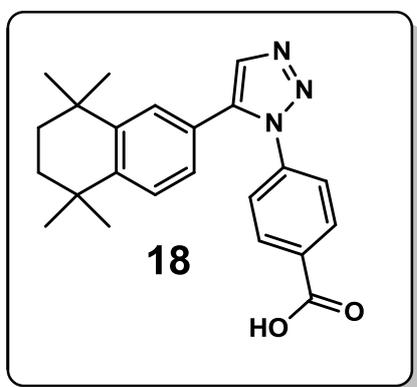
RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,13 (2H, d, J 9Hz); 7,23 (3H, m); 7,46 (2H, dd, J 9Hz e J 6Hz); 7,97 (2H, d, J 9Hz); 8,06 (4H, s); 9,43 (1H, s).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 14,35; 61,08; 119,29; 119,52; 122,36; 124,26; 125,57; 130,06; 130,26; 132,00; 134,35; 156,21; 158,17; 166,25.

Parte Experimental

7.15 OBTENÇÃO DO ANÁLOGO 1,2,3-TRIAZÓLICO-1,5-DISSUBSTITUÍDO 18

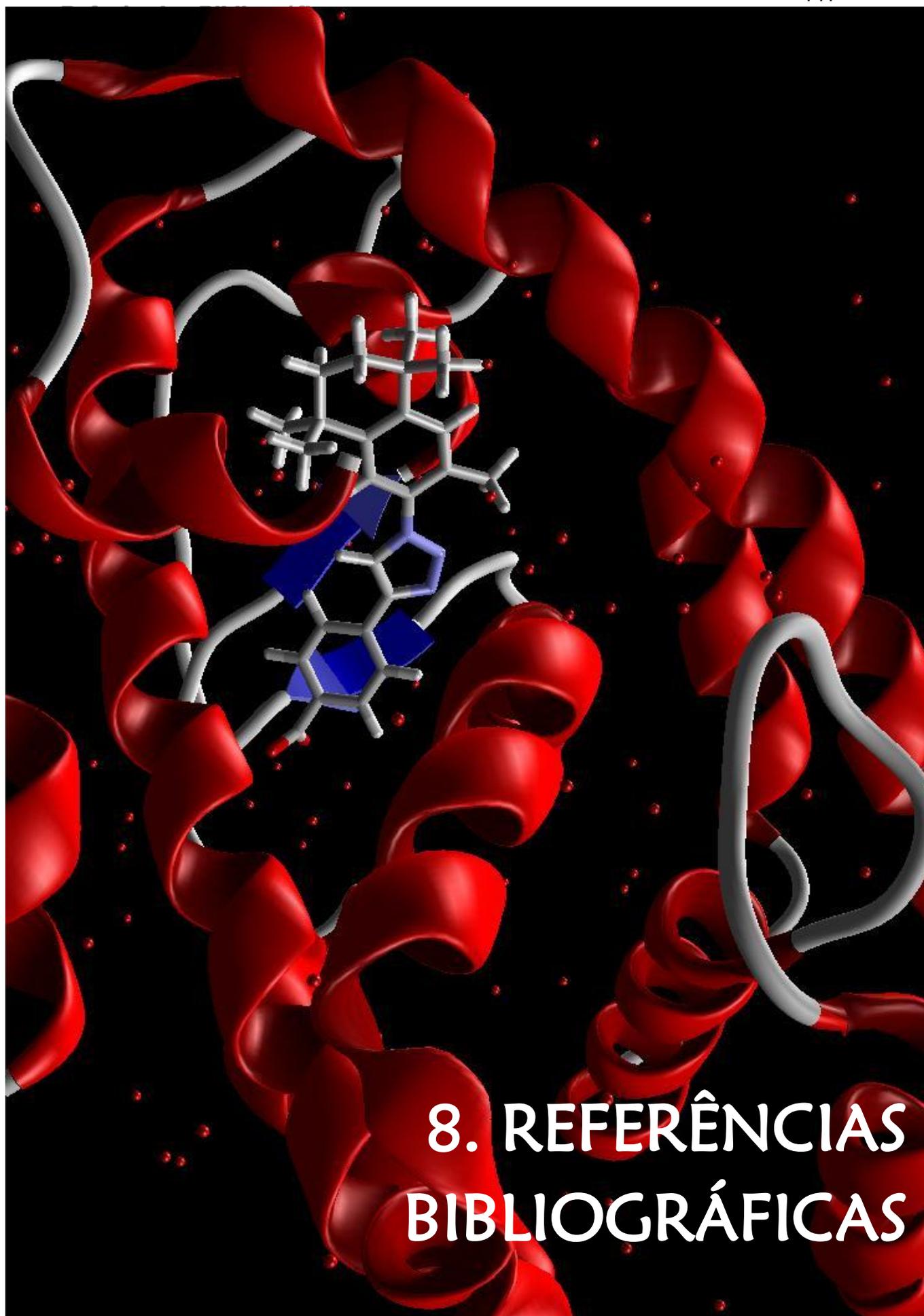
A um balão reacional de duas bocas foram adicionados 0,186g do acetileno terminal **25a** (1mmol), 0,229g da azida **30c** (1mmol), 3 mL de DMSO e 0,0224g de *tert*-butóxido de potássio (0,1 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação magnética, aquecimento a 40°C, sob atmosfera de nitrogênio por 96 horas. Ao término da reação, a solução final foi acidificada até pH 3 com HCl e a extração foi realizada em acetato de etila e posteriormente lava com água. O produto foi purificado por recristalização em acetato de etila:hexano e obtido como um sólido amarelo pálido em 75% de rendimento.



RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 0,95 (6H, s); 1,20 (6H, s); 1,56 (4H, s); 7,01 (1H, d, J 1,5Hz); 7,17 (1H, dd, J 8,1Hz e J 1,8Hz); 7,38 (1H, d, J 8,4Hz); 7,55 (2H, d, J 8,4Hz); 8,08 (2H, d, J 8,4Hz); 8,15 (1H, s).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 31,53; 31,80; 34,19; 34,39; 34,64; 34,72; 123,43; 125,96; 126,40; 126,97; 127,67; 131,05; 132,44; 133,40;

138,43; 140,23; 145,27; 146,23; 166,92.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[01] World Health Organization, disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>> acessado dia 20 de maio de 2014.

[02] Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer, disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322> acessado dia 20 de maio de 2014.

[03] International Agency for Research On Cancer, disponível em <<http://www.iarc.fr/>> acessado dia 20 de maio de 2014.

[04] Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer, disponível em: <<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo01.action>> acessado em 20 de maio de 2014.

[05] Ministério da Saúde, Portal da Saúde, disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/8426-ministerio-da-saude-amplia-uso-do-rituximabe-no-sus>> acessado em 20 de maio de 2014.

[06] Barnard, J. H. et al. Synthetic retinoids : structure-activity relationships. **Chem. Eur. J.** 2009, 15, 11430 –11442

[07] Simoni D. et al. Retinoic acid and analogs as potent inducers of differentiation and apoptosis. New promising chemopreventive and chemotherapeutic agents in oncology. **J. Med. Chem.** 2001, 44, 2308.

[08] Anding, A. L. et al. 4-hydroxybenzyl modifications of the highly teratogenic retinoid, 4-[(1*E*)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl)-1-propen-1-yl]benzoic acid (TTNPB), yields a compound that induces apoptosis in breast cancer cells and shows reduced teratogenicity. **Chem. Res. Toxicol.** 2011, 24, 1853–1861.

[09] Pérez-Rodríguez, S. et al. Highly twisted adamantyl arotinoids : synthesis, antiproliferative effects and RXR transactivation profiles. **Eur. J. Med. Chem.** 2009, 44, 2434–2446.

[10] Simoni D. et al. Programmed cell death (PCD) associated with the stilbene motif or arotinoids: discovery of novel apoptosis inducer agents possessing activity on multidrug resistant tumor cells. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 2000, 10, 2669-2673.

[11] Clifford, J. L. et al. Retinoid receptor-dependent and –independent effects of *N*-(4-hydroxyphenyl)retinamide in F9 embryonal carcinoma cells. **Cancer Res.** 1999, 59, 14-18.

[12] Li, Y. et al. Molecular determinants of AHPN (CD437)-induced growth arrest and apoptosis in human lung cancer cell lines. **Mol. Cell. Biol.** 1998, 18, 4719-4731.

[13] Benbrook, D. M. et al. biologically active heteroarotinoids exhibiting anticancer and decreased toxicity. **J. Med. Chem.** 1997, 40, 3567-3583.

[14] Jácomo, R. H., Figueiredo-Pontes, L. L., Rego, E. M. Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. **Ver. Assoc. Med. Bras.** 2008, 54(1), 82-89.

Referências Bibliográficas

[15] Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

[16] Thomas G. Química Medicinal: uma introdução. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

[17] Kukushi, K. et al. Synthesis and structure-activity relationships of 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethy-2-quinoline derivatives with retinoic acid receptor α agonistic activity. **J. Med. Chem.** 2000, 43, 409-419.

[18] Sharpless, K. B., Kolb, H. C., Finn, M. G. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **Angew. Chem. Int. Ed.** 2001, 40, 2004-2021.

[19] Freitas, L. B. O. et al. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Quim. Nova.** 2011, 34, 10, 1791-1804.

[20] Kumar, A., Kumar, P., Joshi, H. Click chemistry: an approach to sustainable development in drug synthesis. **Inter J. Current Res. and Rev.** 2012, 4(2), 21-31.

[21] Tornøe, C. W., Christensen, C., Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioespecific copper (I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **J. Org. Chem.** 2002, 67, 3057-3064.

[22] Huisgen, R. In 1,3-dipolar cycloaddition chemistry; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984; Vol. 1, pp 1-176.

[23] Garcia, T. M. Síntese de novos análogos triazólicos arotinoidais via *click chemistry* com potencial atividade anticâncer [dissertação]. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS, 2012.

[24] Bruson, H. A., Kroeger, J. W. Cycli-alkylation of aromatic compounds by the friedel and crafts reaction. **J. Am. Chem. Soc.** 1940, 62, 36-44.

[25] Bercaw, J. E. Miller, S. A. Mechanism of isotactic polypropylene formation with c_1 -symmetric metallocene catalysts. **Organometallics** 2006, 25, 3576-3592.

[26] Bruice, P. Y. Organic Chemistry. 4th ed. Upper Saddle River, N. J.: Pearson Prentice Hall, 2007.

[27] Kagechika, H. et al. Retinobenzoic acids. 1. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal activity. **J. Med. Chem.** 1988, 31, 2182-2192.

[28] Ledneczki, I.; Forgo, P.; Molnár, Á. Fused Polycyclic Hydrocarbons Through Superacid-Induced Cyclialkylation of Aromatics. **Catal Lett.** 2007, 119, 296-303.

[29] Bovonsombat, P.; McNelis, Ring Halogenations of Polyalkylbenzenes with *N*-Halosuccinimide and Acidic Catalysts **E. Synthesis.** 1993, 237-240.

[30] Adhikari, M. V.; Samat, S. D. Sonochemical bromination of acetophenones using *p*-toluenesulfonic acid-*N*-bromosuccinimide. **Ultras. Sonochem.** 2002, 9, 107-111.

Referências Bibliográficas

[31] Nazario, C. E. D. et al. Synthesis of (*Z*)-tributylstannyl enynes: systematic studies of Sonogashira cross-coupling reactions between (*E*)-1-iodovinyl-1-tributylstannanes and terminal acetylenes using amines or tetrabutylammonium hydroxide (TBAOH) as activator. **Tetrahedron Lett** 2011, 52, 4177-4181.

[32] Sonogashira, K. Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides. **J. Organometallic Chem.** 2002, 653, 46-49.

[33] Vuligonda, V.; Thacher, S. M.; Chandraratna. R. A. S. Enantioselective syntheses of potent retinoid X receptor ligands: differential biological activities of individual antipodes. **J. Med. Chem.** 2001, 44, 2298-2303.

[34] Christie, V. B. et al. Synthesis and evaluation of synthetic retinoid derivatives as inducers of stem cell differentiation. **Org. Biomol. Chem.**, 2008,6, 3497-3507.

[35] Feng, K. et al. Silica- and polymer-supported platinum(II) polypyridyl complexes: synthesis and application in photosensitized oxidation of alkenes. *Dalton Trans.*, 2009, 9794-9799.

[36] Fortin, J. S. Selective alkylation of β II-tubulin and thioredoxin-1 by structurally related subsets of aryl chloroethylureas leading to either anti-microtubules or redox modulating agents. **Bioorg. Med. Chem.**, 2008, 16, 7277-7290.

[37] Chandrappa, S. et al. An efficient method for aryl nitro reduction and cleavage of azo compounds using iron powder/calcium chloride. **Synlett.** 2010, 20, 3019-3022.

[38] Friis, S. D. Andersen, T. L. Skrydstrup, T. Palladium-catalyzed synthesis of aromatic carboxylic acids with silacarboxylic acids. **Org. Lett.** 2013, 15, 1378-1381.

[39] Andrei, C. C.; Ferreira, D. T.; Faccione, M.; Faria, T. J. Da química medicinal à química combinatória e modelagem molecular: um curso prático. 2ªed. Barueri: Manole, 2012.

[40] Barral K.; Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. Efficient conversion of aromatic amines into azides: a one-pot synthesis of triazole linkages. **Org. Lett.**, 2007, 9, 1809-1811.

[41] Yoshimura, H.; et al. Discovery of novel and potent retinoic acid receptor α agonists: syntheses and evaluation of benzofuranyl-pyrrole and benzothiophenyl-pyrrole derivatives. **J. Med. Chem.** 2000, 43, 2929-2937.

[42] Kwok, S. W. et al. Transition-metal-free catalytic synthesis of 1,5-diaryl-1,2,3-triazoles. **Org. Lett.** 2010, 12, 19, 4217–4219.

[43] Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Moore, P. K. Farmacologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

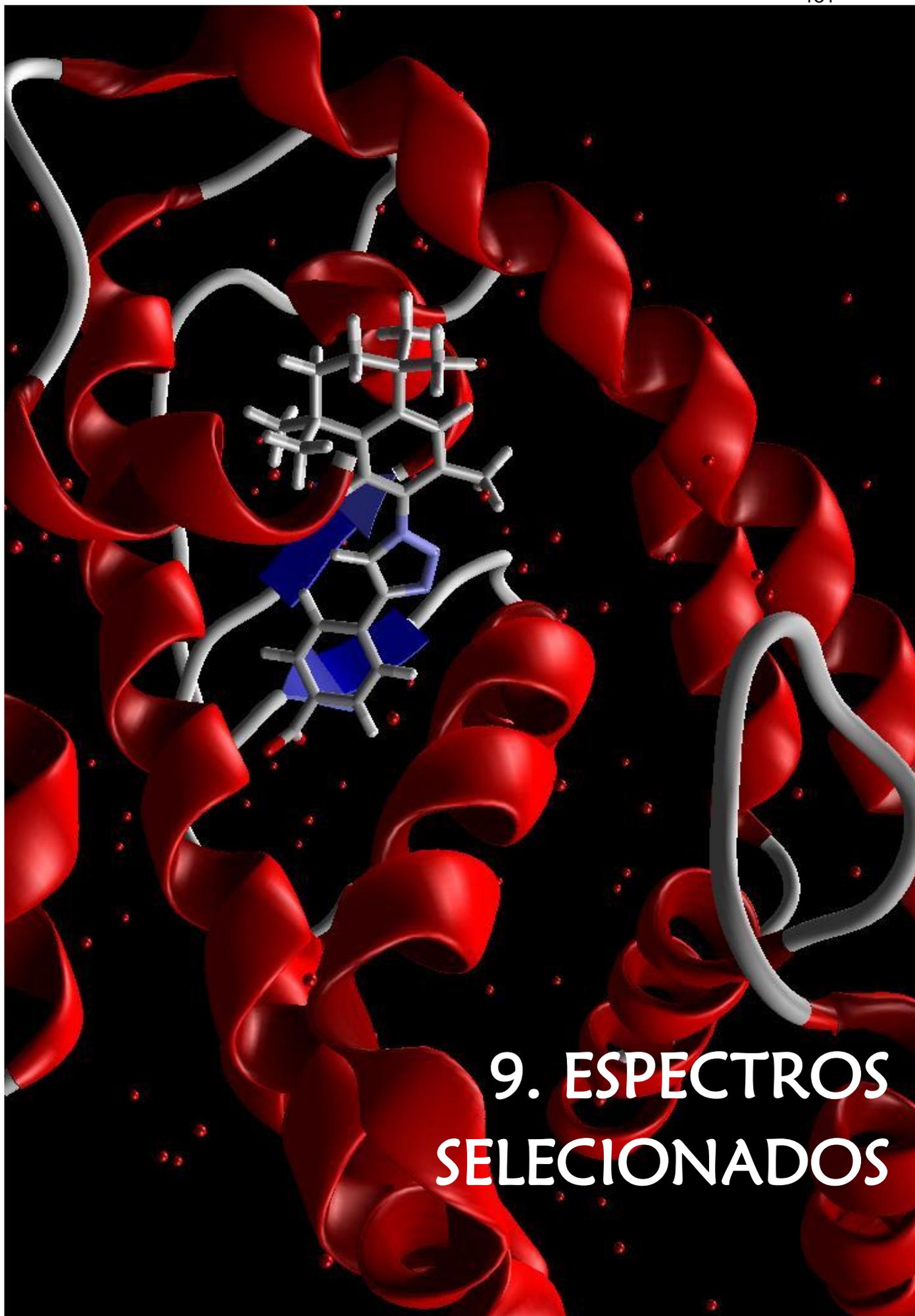
[44] Monks, A. et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. **J. Natl. Cancer Inst.** 1991, 83, 757-766.

[45] Skehan, P. et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. **J. Natl. Cancer Inst.** 1990, 82, 1107-1112.

Referências Bibliográficas

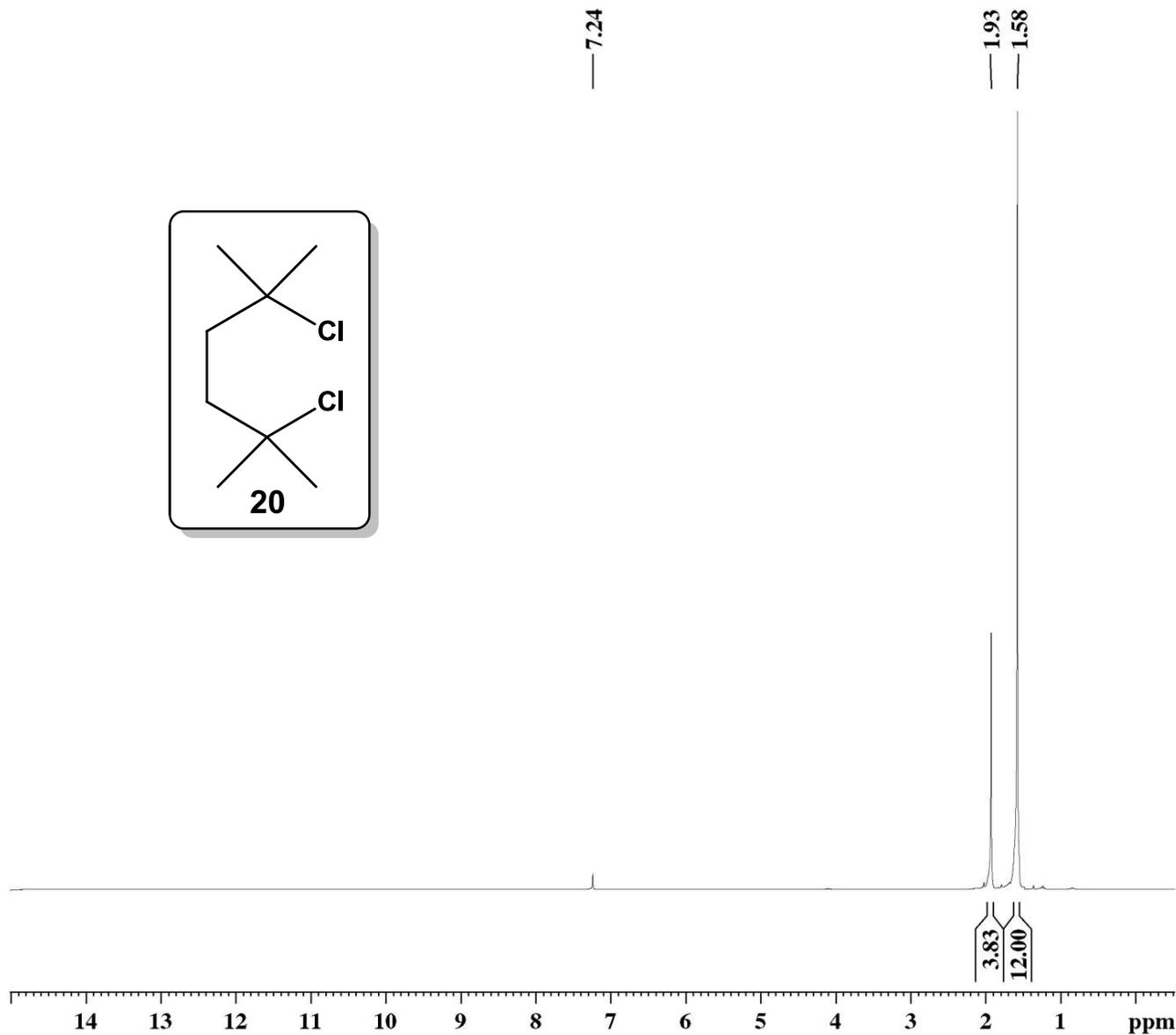
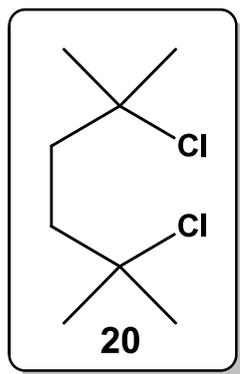
- [46] Ribeiro, S. S. et al. Evaluation of the cytotoxic activity of some brazilian Medicinal plants. **Planta Med** 2012, 78, 1601–1606.
- [47] Almeida, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. **Quím. Nova**, 2005, 28, 118-130.
- [48] Houghton, P. et al. The sulphorhodamine (SRB) assay and other approaches to testing plant extracts and derived compounds for activities related to reputed anticancer activity. **Methods**, 2007, 42, 377-387.
- [49] Dias, R.; Azevedo Jr, W. F. Molecular Docking Algorithms. **Current Drug Targets**, 2008, 9, 1040-1047.
- [50] Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D. ; Oliva, G. **Estudos Avançados**, 2010, 24, 81.
- [51] Protein Data Bank. Disponível em:
<<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>>
- [52] Pavia, D. L.; Lampman, G.M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. Introdução à Espectroscopia. 4ª Ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.
- [53] Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 7ª Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.
- [54] Creary, X. et al. Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles. **J. Org. Chem.** 2012, 77, 8756–8761.

[55] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3rd ed. Oxford: Pergamon Press, 1988.



Espectros Seleccionados

Espectros Seleccionados



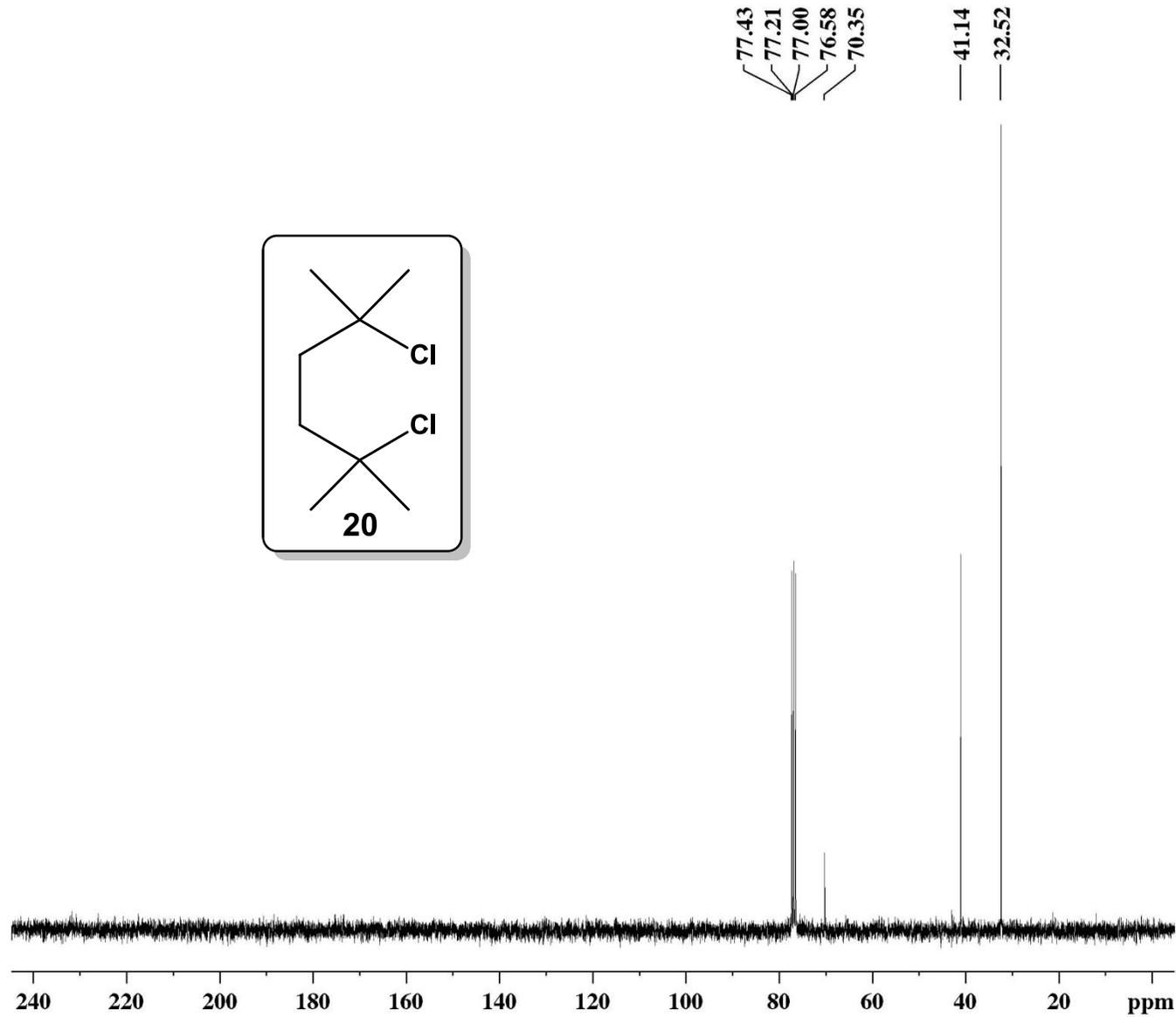
Current Data Parameters
 NAME CL2502
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120302
 Time 6.22
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4664.179 Hz
 FIDRES 0.071170 Hz
 AQ 7.0254593 sec
 RG 181
 DW 107.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.40 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1321864 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME CL2502
 EXPNO 3
 PROCNO 1

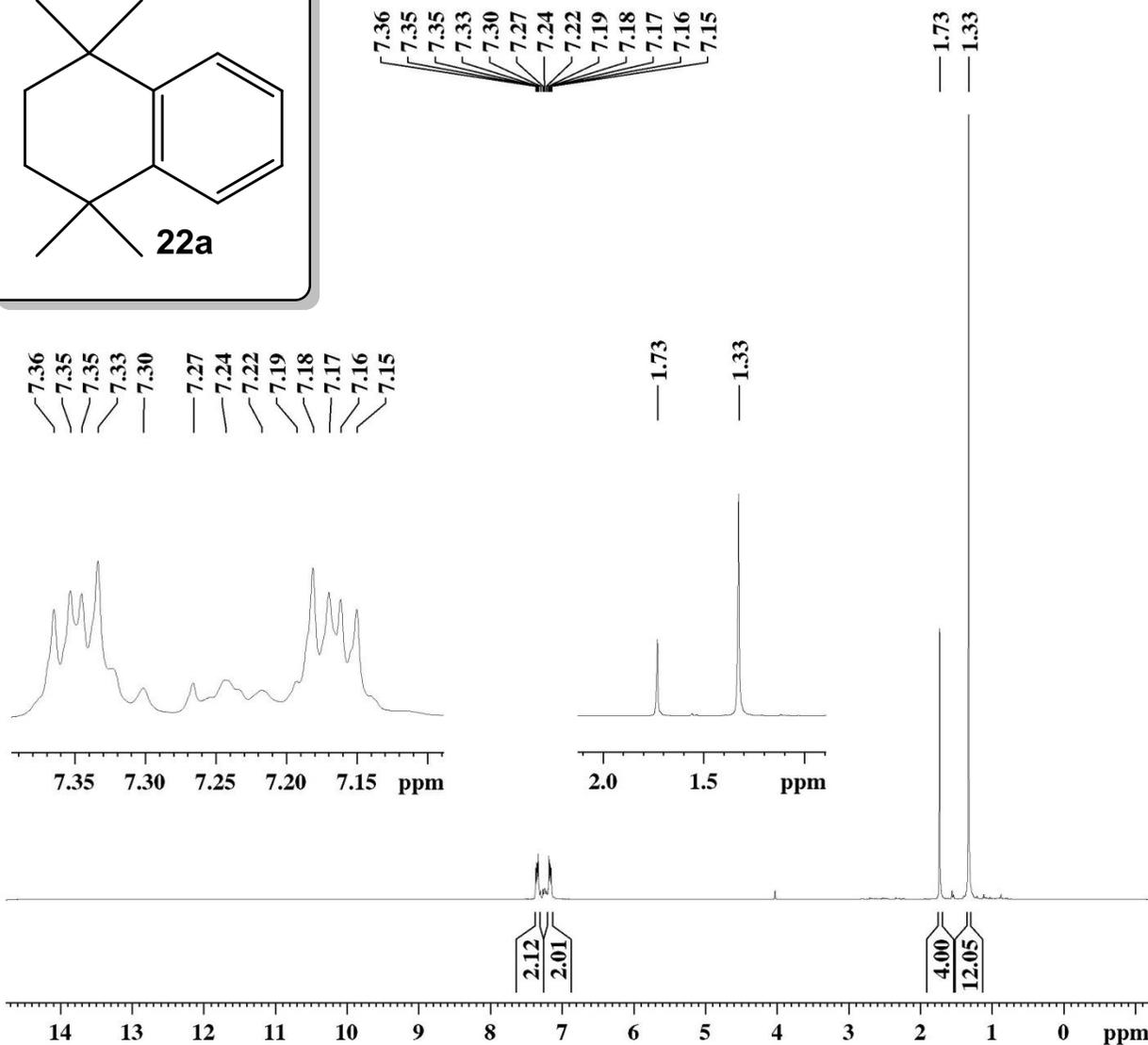
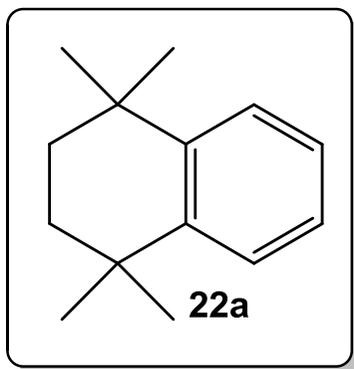
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120304
 Time 14.33
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1034
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 14596.5
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



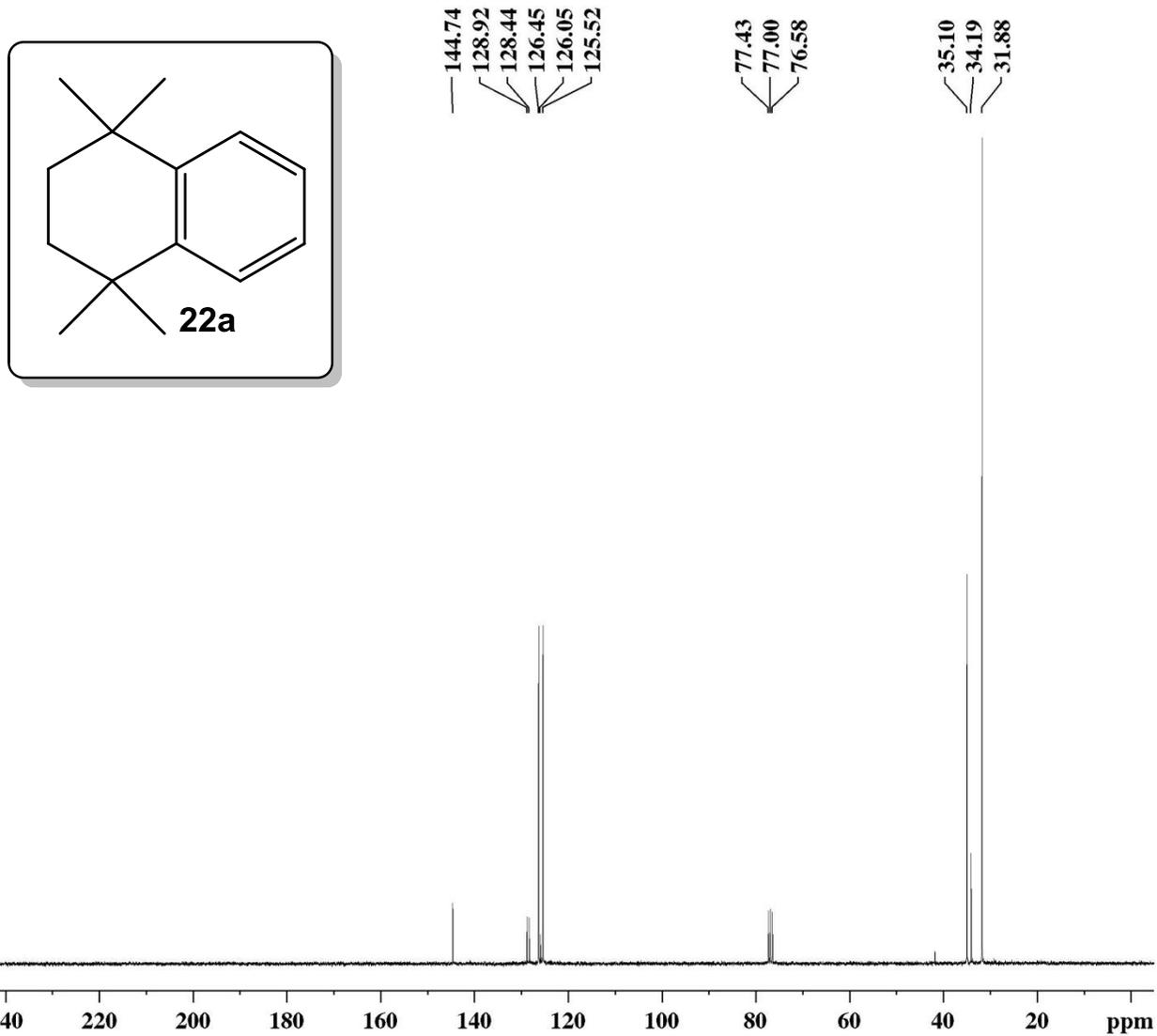
Current Data Parameters
 NAME NAFF2
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120928
 Time 15.32
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 71.8
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300040 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME NAFF2
 EXPNO 3
 PROCNO 1

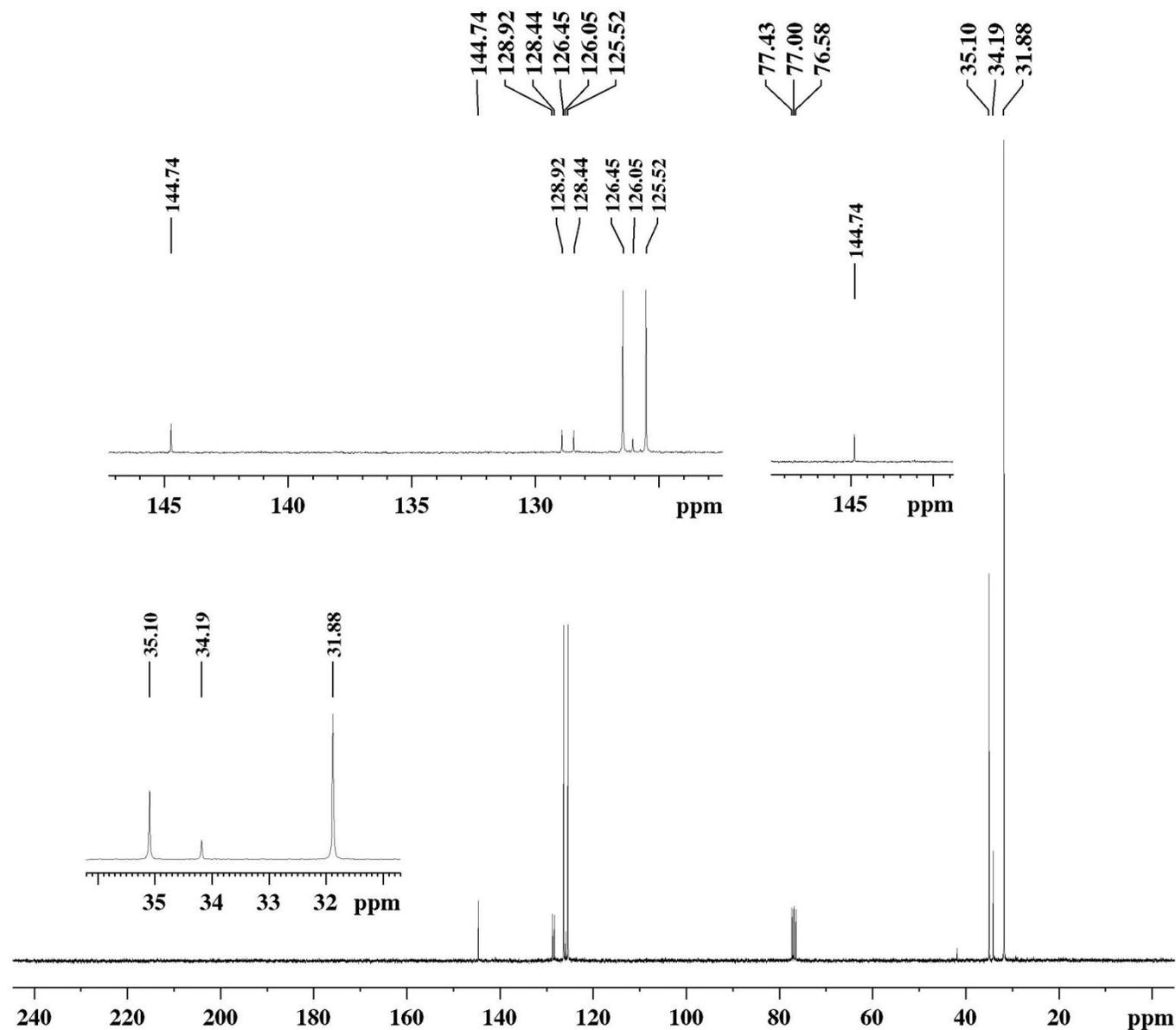
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120928
 Time 8.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1010
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.1500001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677561 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME NAFF2
 EXPNO 3
 PROCNO 1

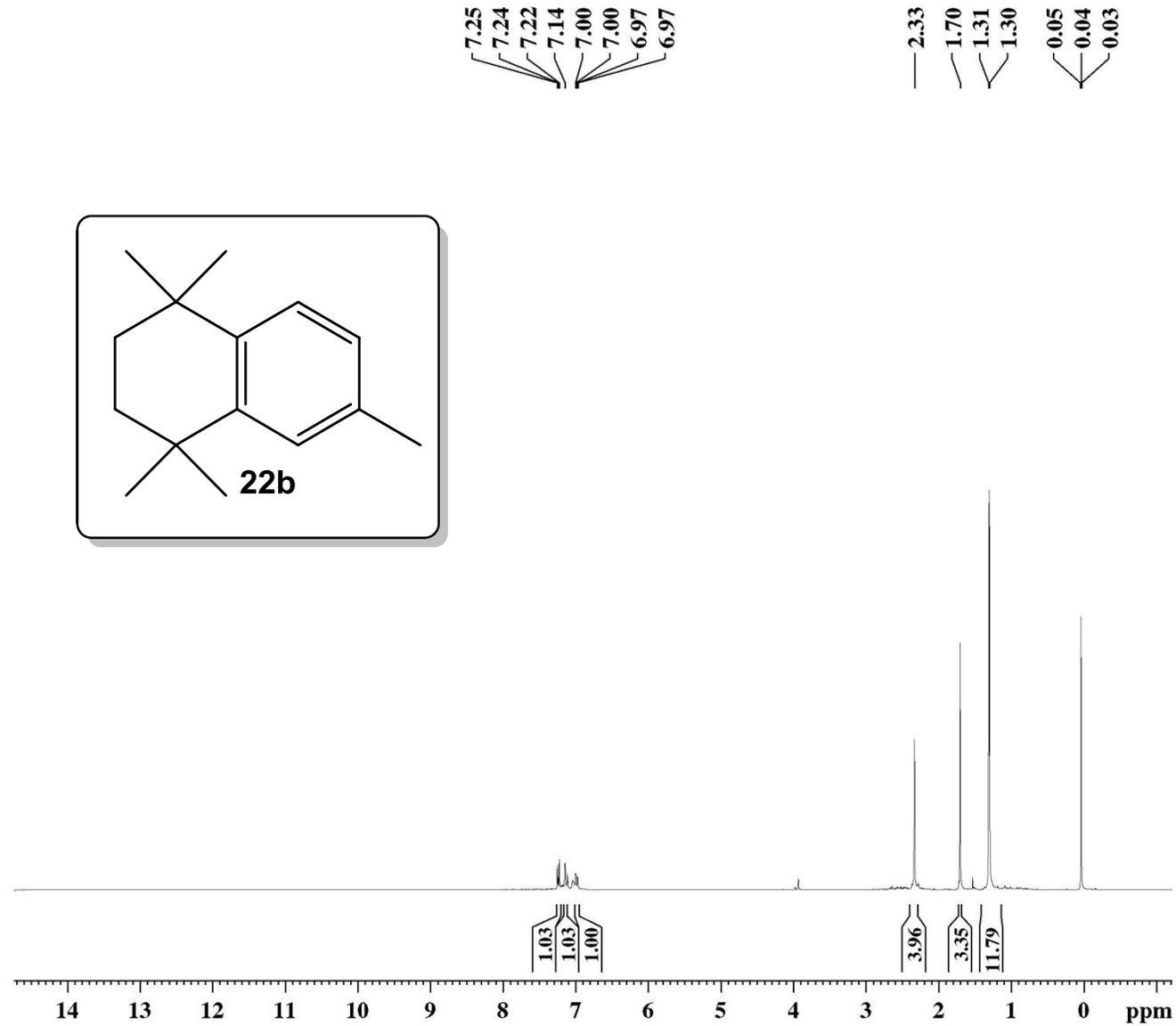
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120928
 Time 8.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1010
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677561 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



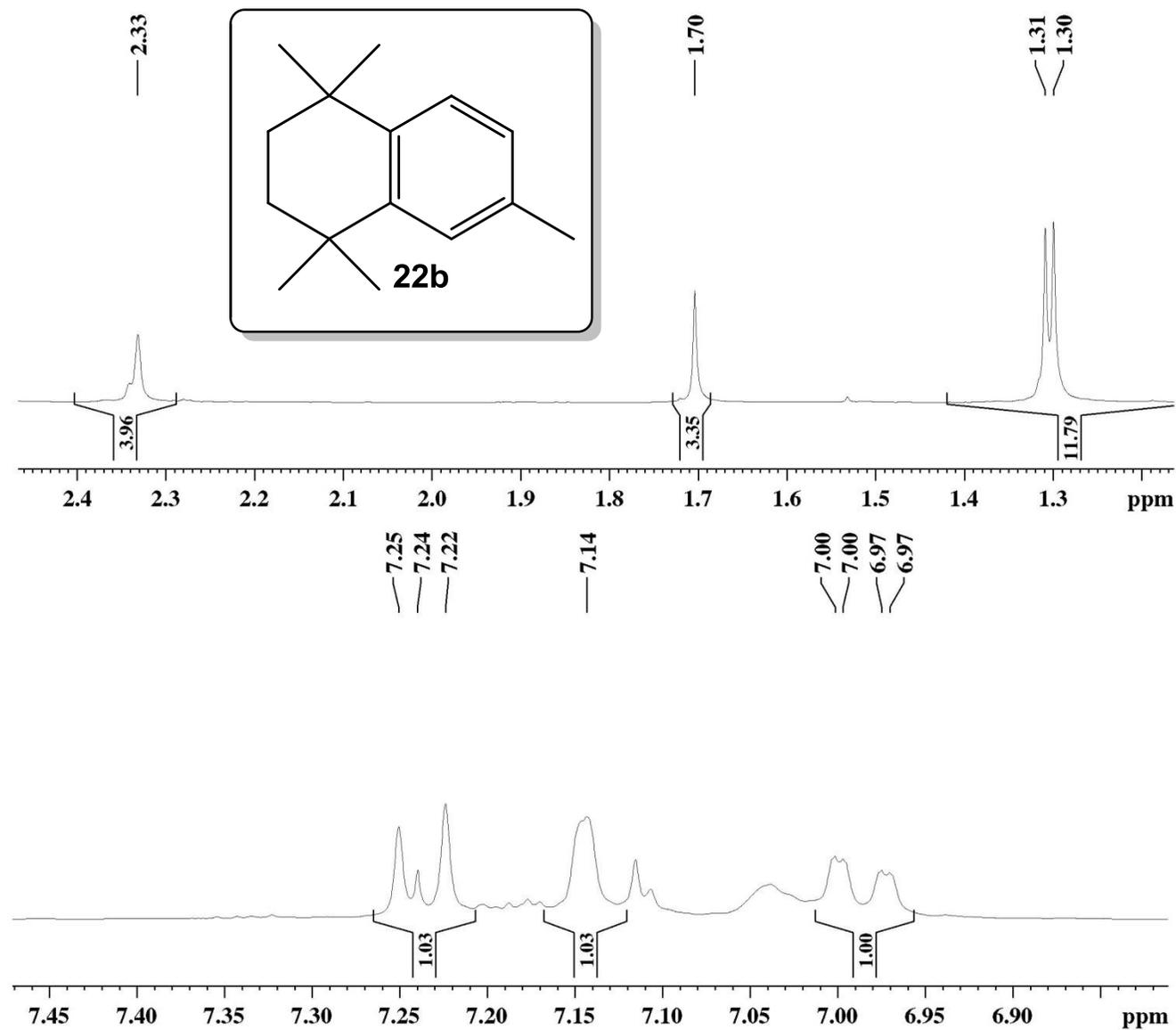
Current Data Parameters
 NAME MARI-030
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130306
 Time 16.06
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 45.3
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



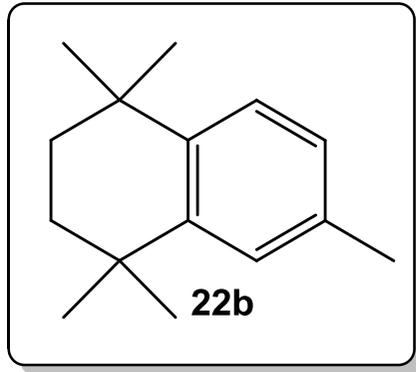
Current Data Parameters
 NAME MARI-030
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130306
 Time 16.06
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 45.3
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

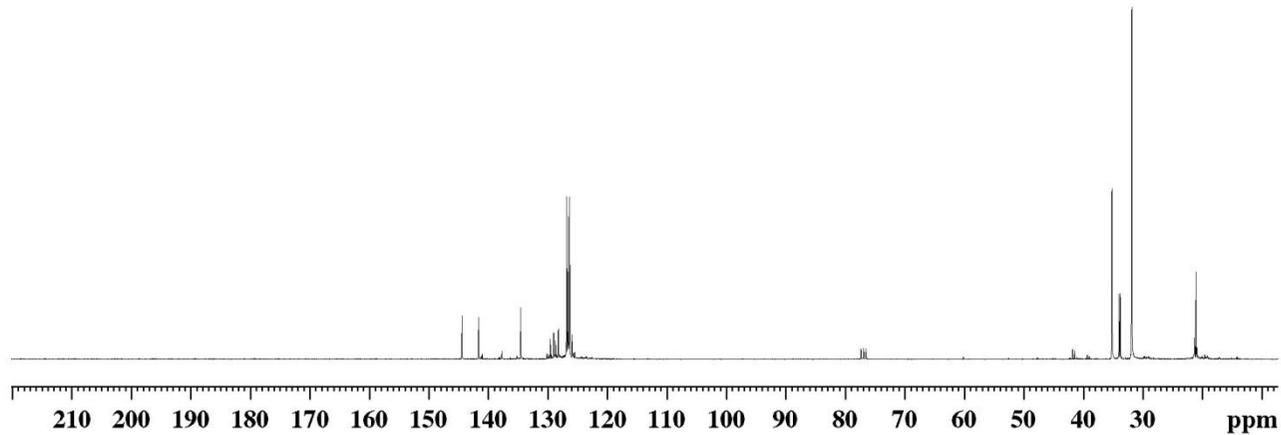
Espectros Seleccionados



144.46
141.65
134.57
126.89
126.55
126.35

77.40
76.97
76.55

35.25
35.19
34.04
33.82
31.91
31.86
21.09



Current Data Parameters
NAME MARI-030
EXPNO 3
PROCNO 1

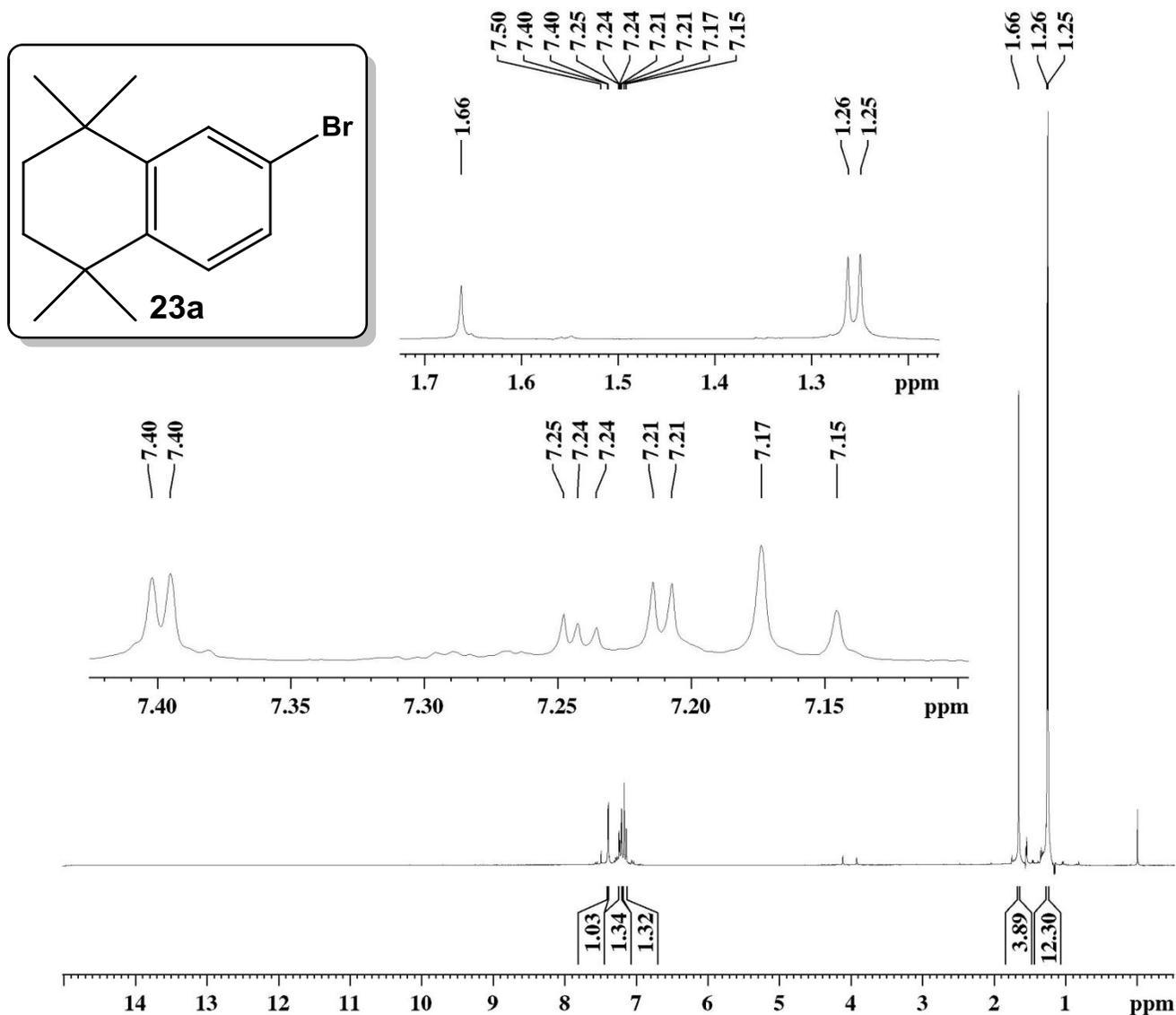
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20131106
Time 13.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 5605
DS 2
SWH 18832.393 Hz
FIDRES 0.574719 Hz
AQ 0.8699904 sec
RG 9195.2
DW 26.550 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.15000001 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 0.05000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
NUC1 13C
P1 8.50 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -4.00 dB
PL12 12.83 dB
PL13 12.83 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677851 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Espectros Seleccionados



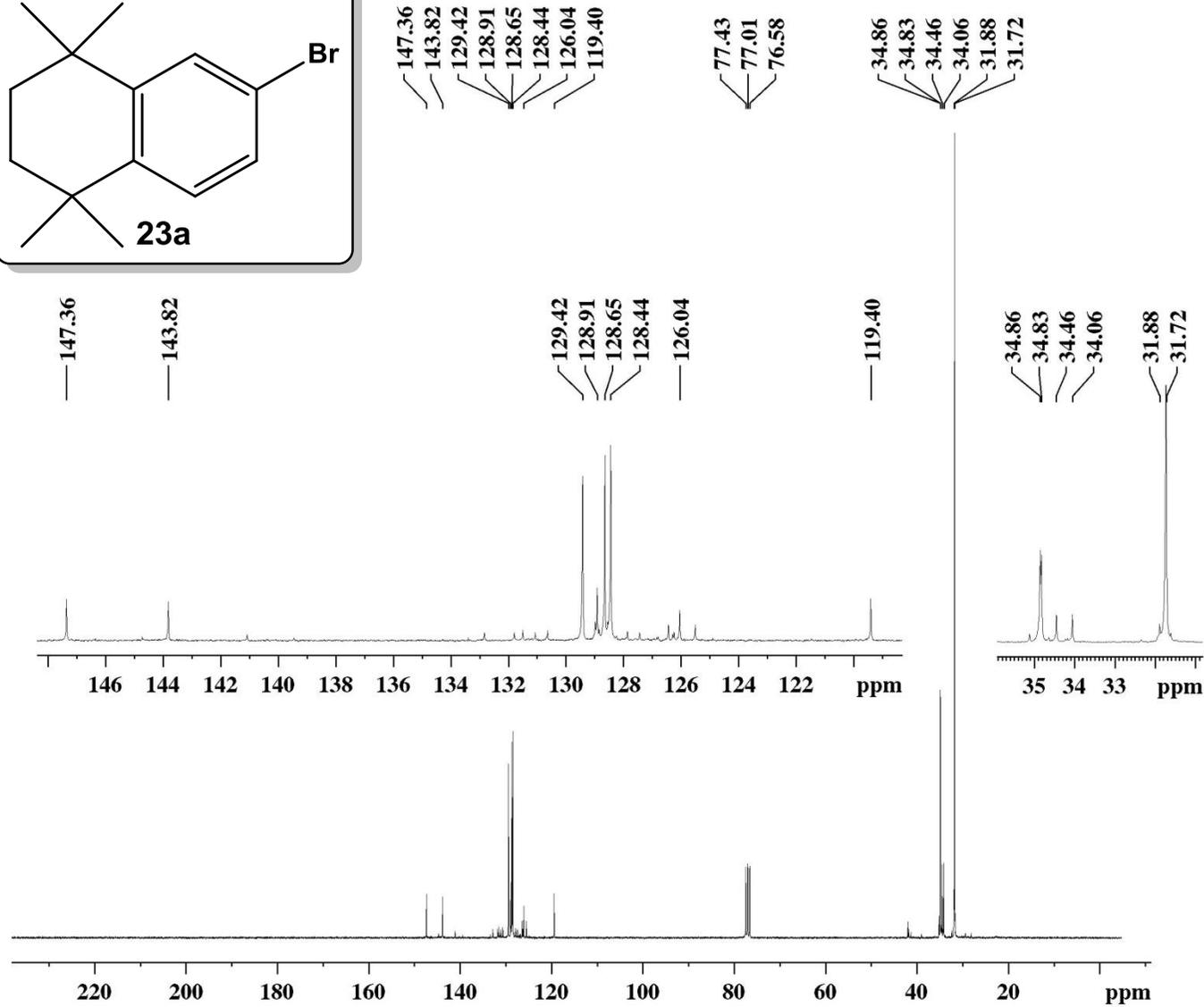
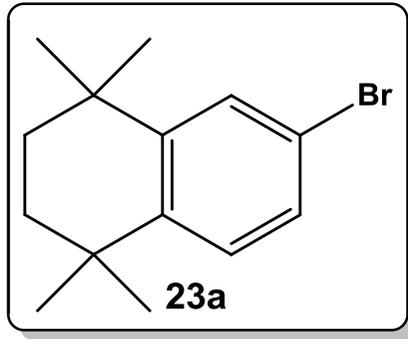
Current Data Parameters
 NAME BR1005F3-2
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120514
 Time 8.44
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl₃
 NS 1
 DS 0
 SWH 4664.179 Hz
 FIDRES 0.071170 Hz
 AQ 7.0254593 sec
 RG 90.5
 DW 107.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.40 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1321864 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300100 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME BR1005-F2-2
 EXPNO 3
 PROCNO 1

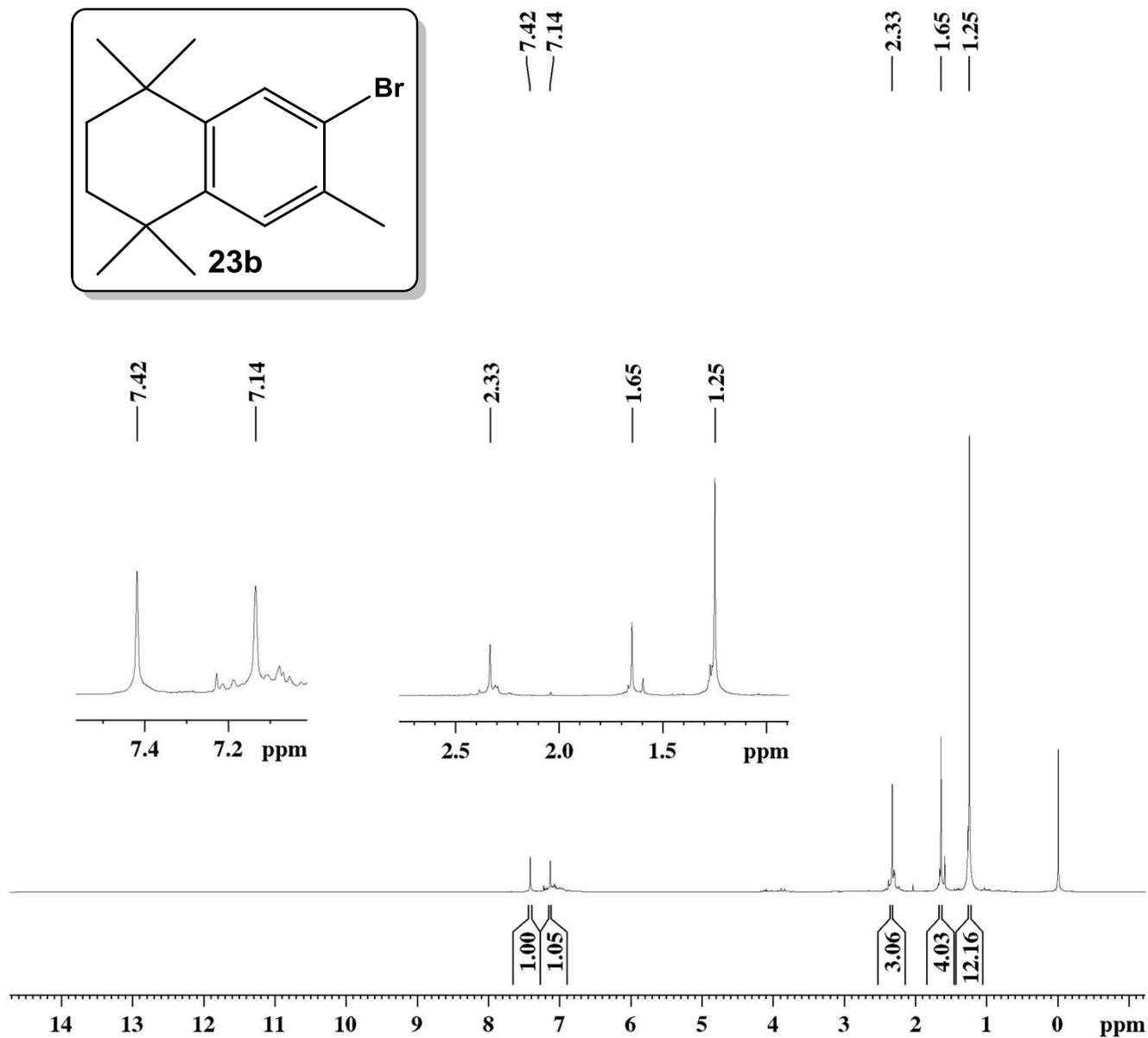
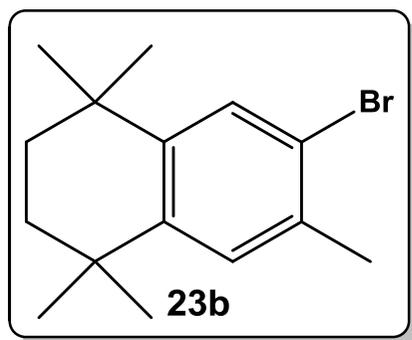
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120616
 Time 12.35
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 5819
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677536 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



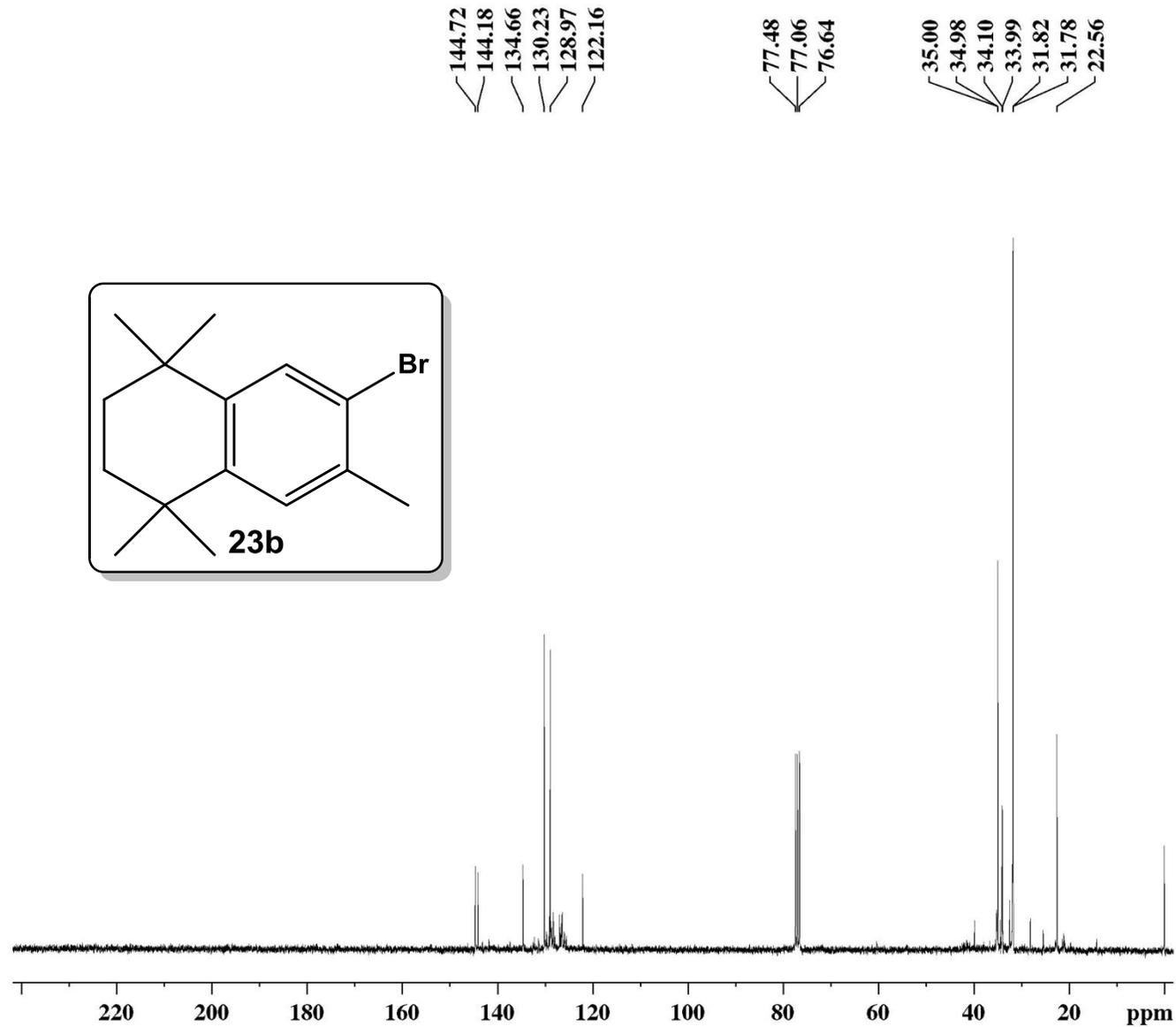
Current Data Parameters
 NAME MARI-040
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130514
 Time 16.48
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 45.3
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.40 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300155 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-040
 EXPNO 3
 PROCNO 1

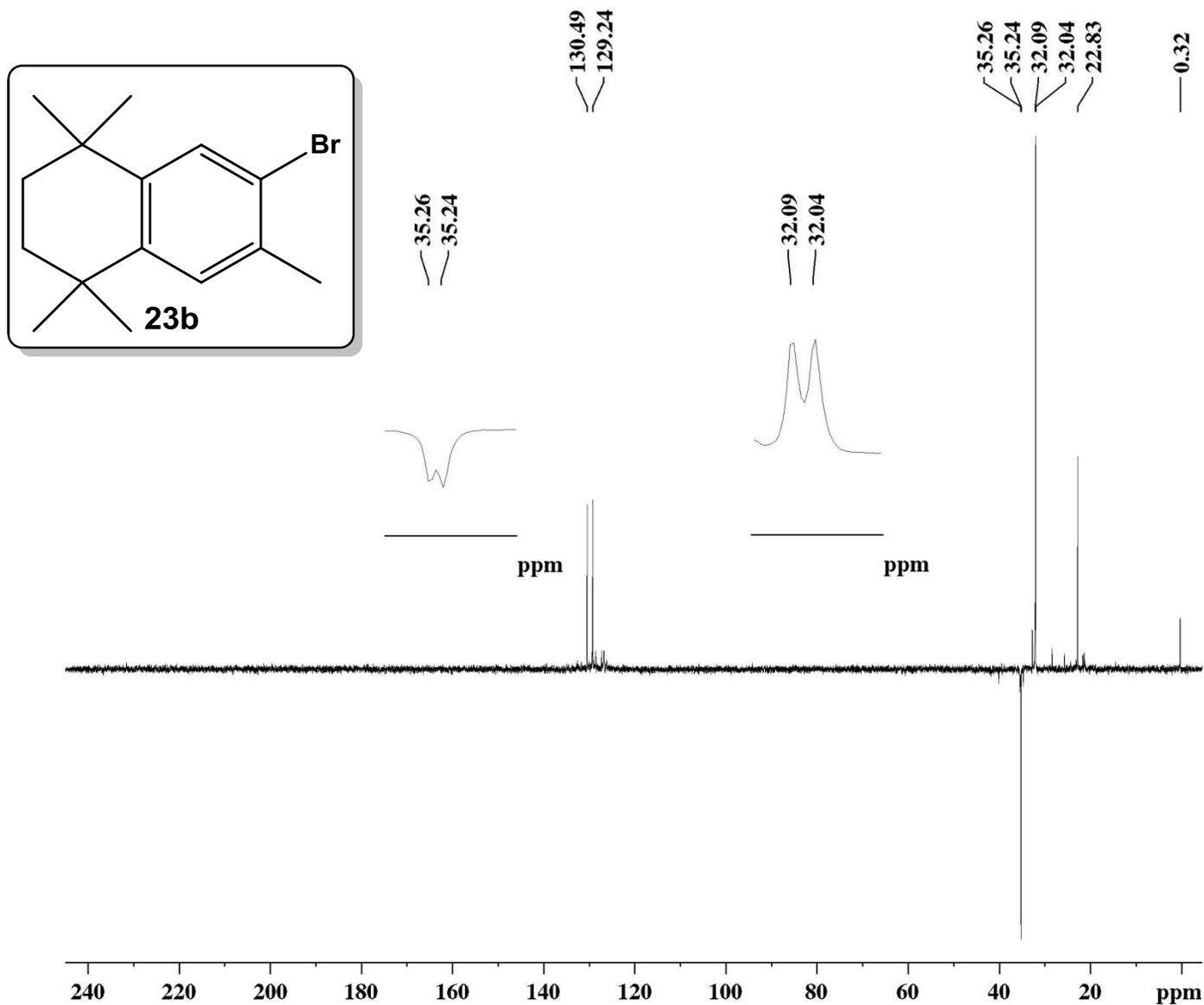
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130521
 Time 18.48
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1172
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters

NAME MARI-040
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20130521
Time 19.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG dept135
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 192
DS 8
SWH 18832.393 Hz
FIDRES 0.287360 Hz
AQ 1.7399808 sec
RG 2896.3
DW 26.550 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
CNST2 145.0000000
D1 2.00000000 sec
d2 0.00344828 sec
d12 0.00002000 sec
DELTA 0.00001082 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 ==

NUC1 13C
P1 8.50 usec
p2 17.00 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 75.4768036 MHz

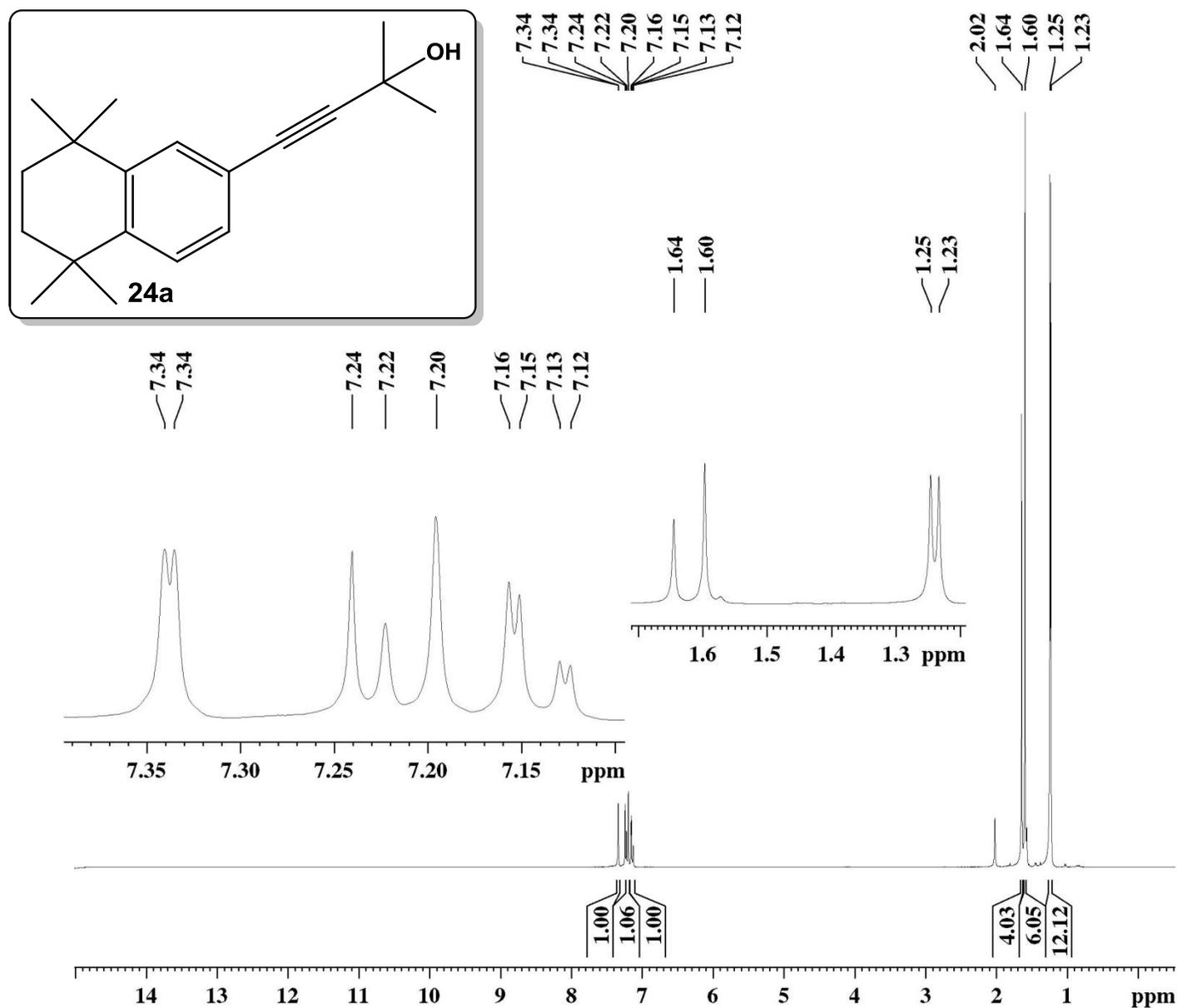
===== CHANNEL f2 ==

CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P3 14.40 usec
p4 28.80 usec
PCPD2 100.00 usec
PL2 -4.00 dB
PL12 12.83 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 75.4677299 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Espectros Seleccionados



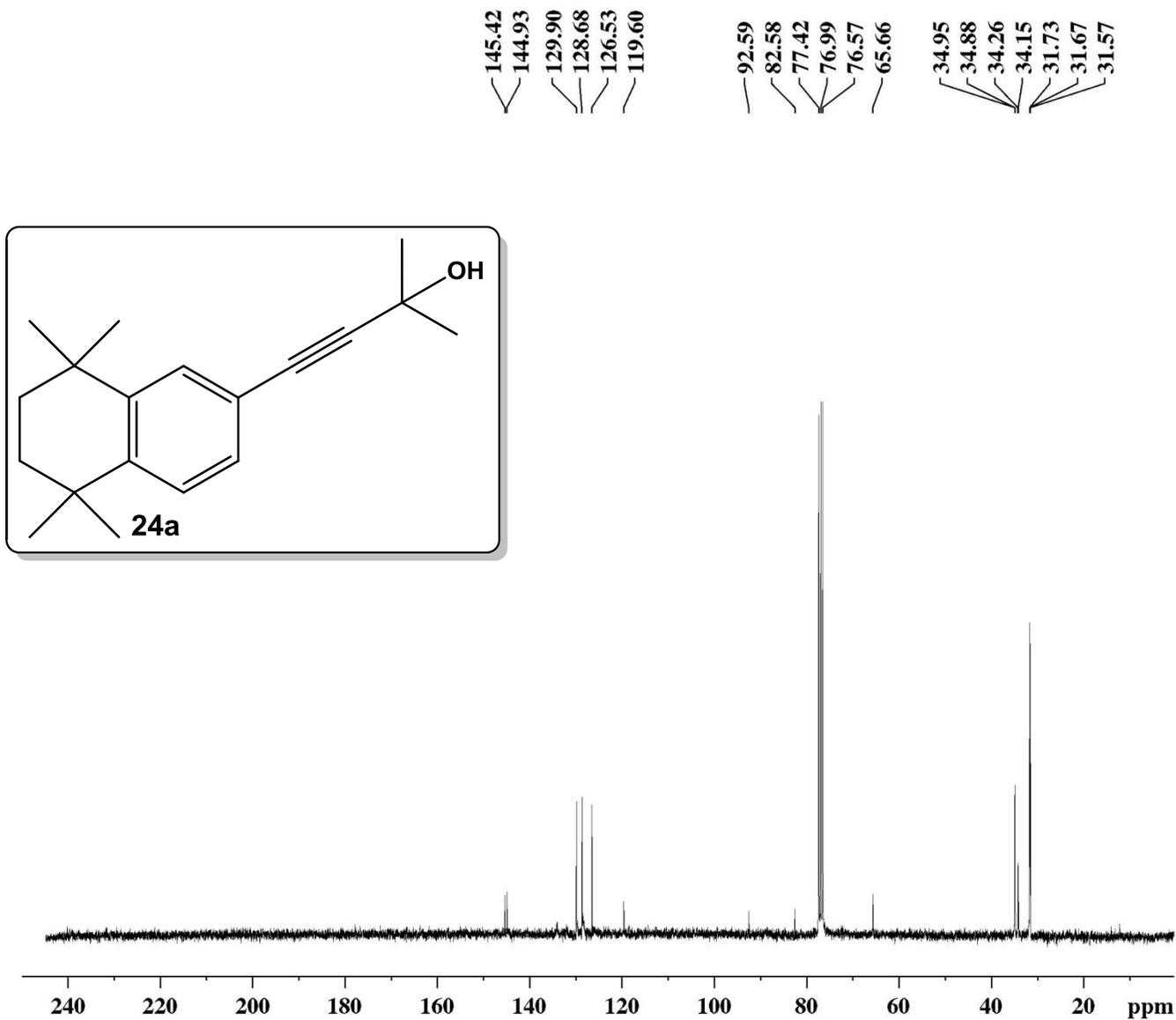
Current Data Parameters
 NAME ALCOOLACET
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120903
 Time 8.36
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4664.179 Hz
 FIDRES 0.071170 Hz
 AQ 7.0254593 sec
 RG 161.3
 DW 107.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.40 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1321864 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME ALCOOLACET
 EXPNO 3
 PROCNO 1

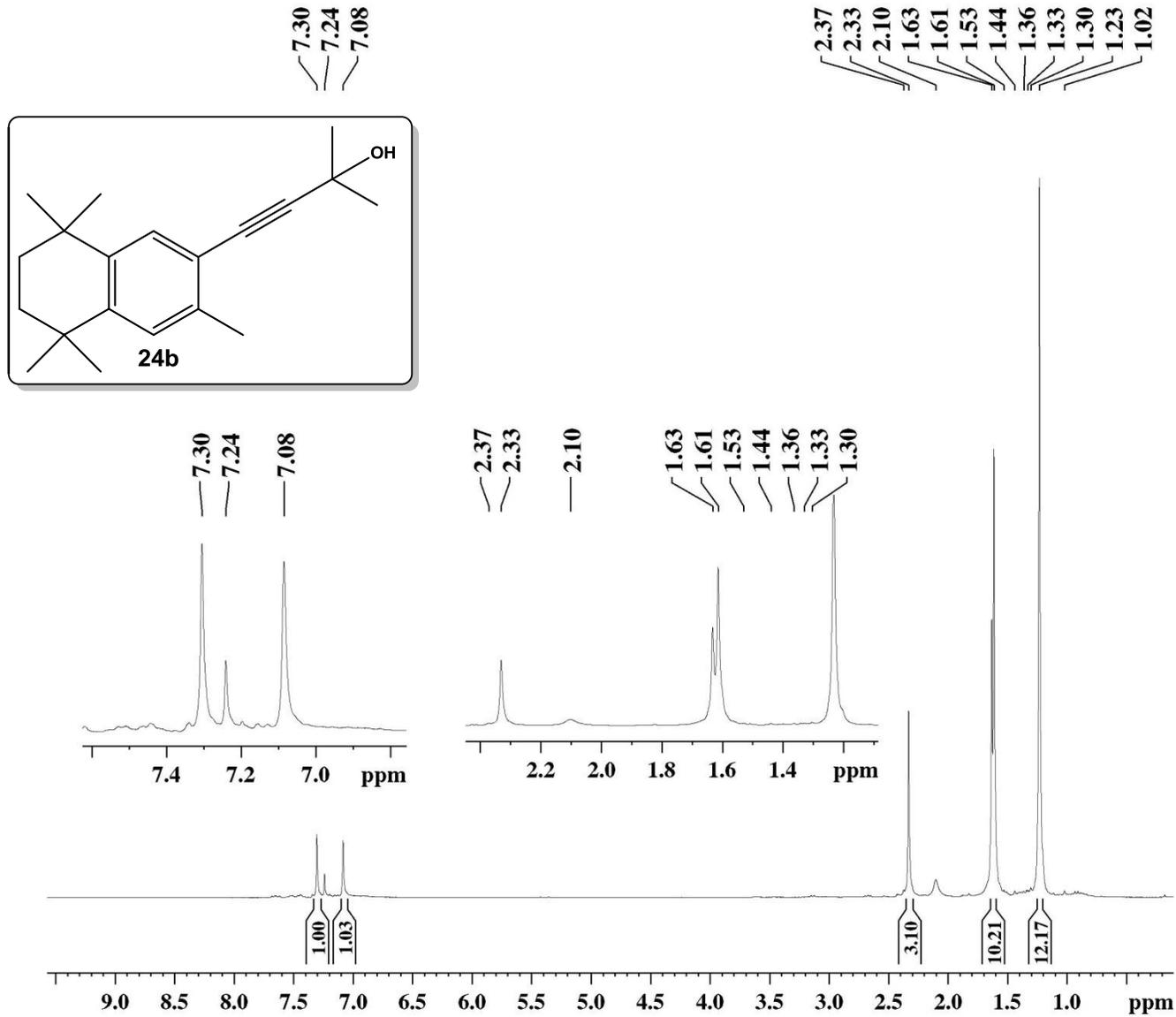
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120903
 Time 9.17
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 5757
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 5792.6
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



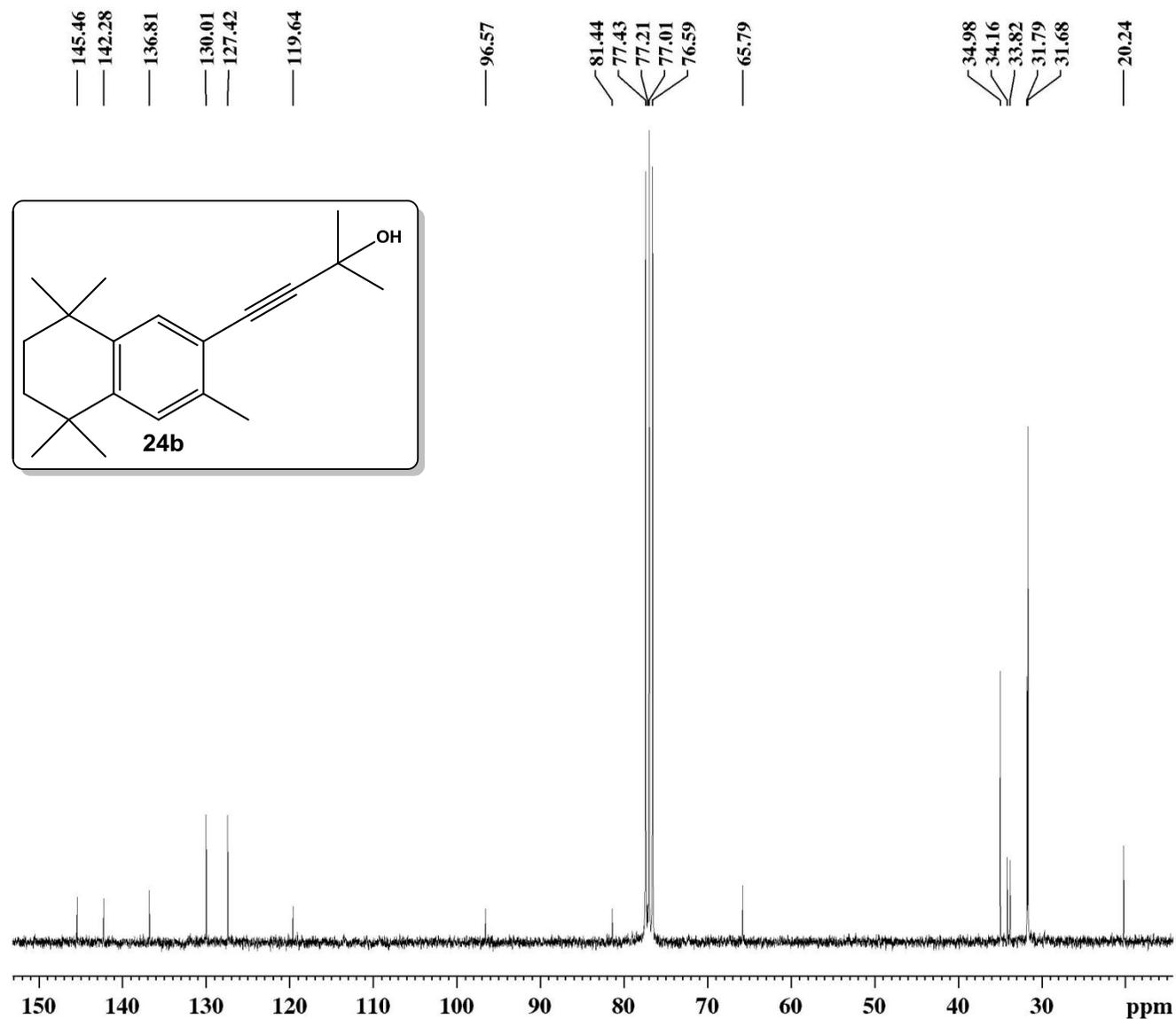
Current Data Parameters
 NAME MARI-113
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140522
 Time 14.40
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 80.6
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-114
 EXPNO 3
 PROCNO 1

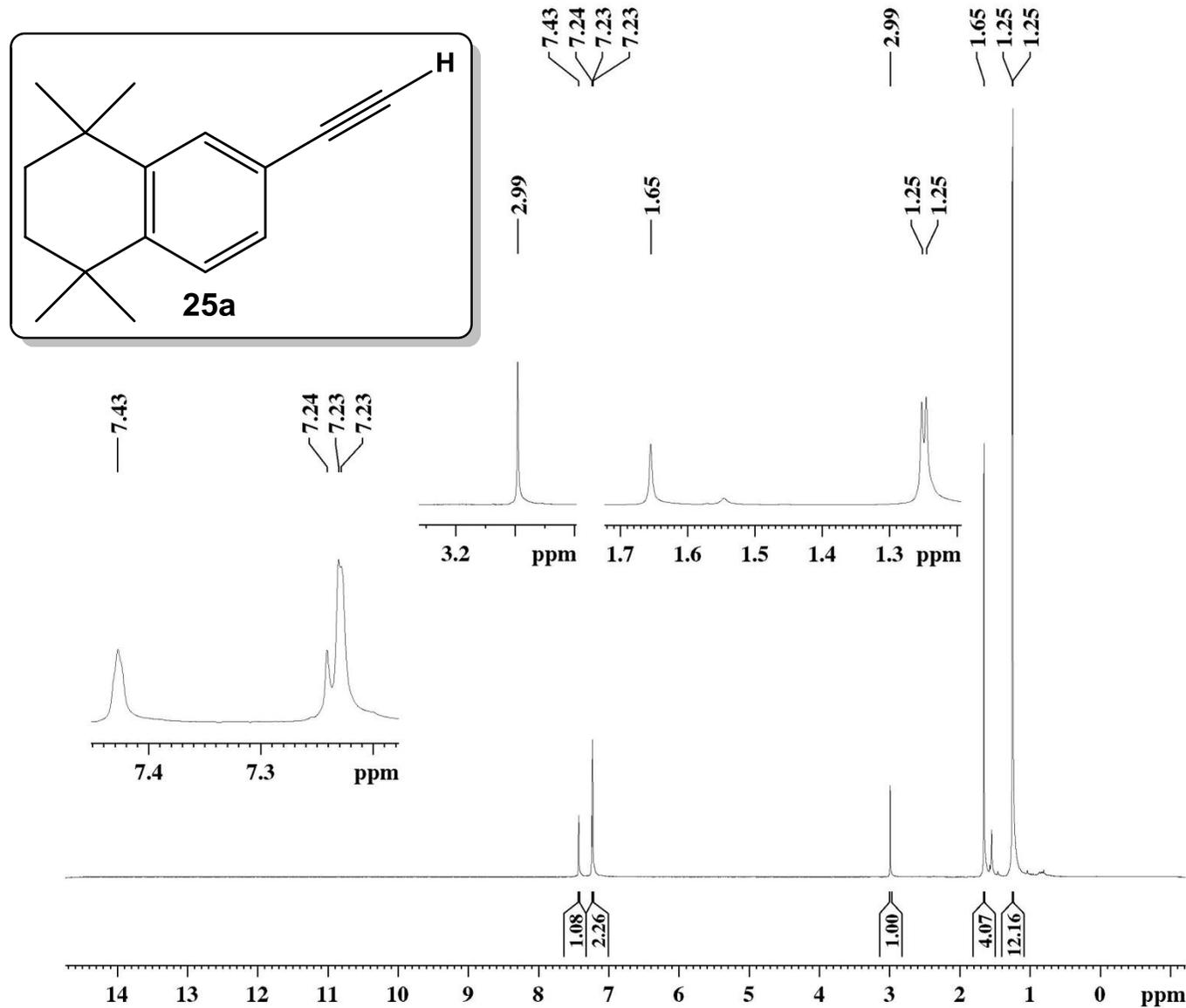
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140604
 Time 12.12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 4056
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.1500001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



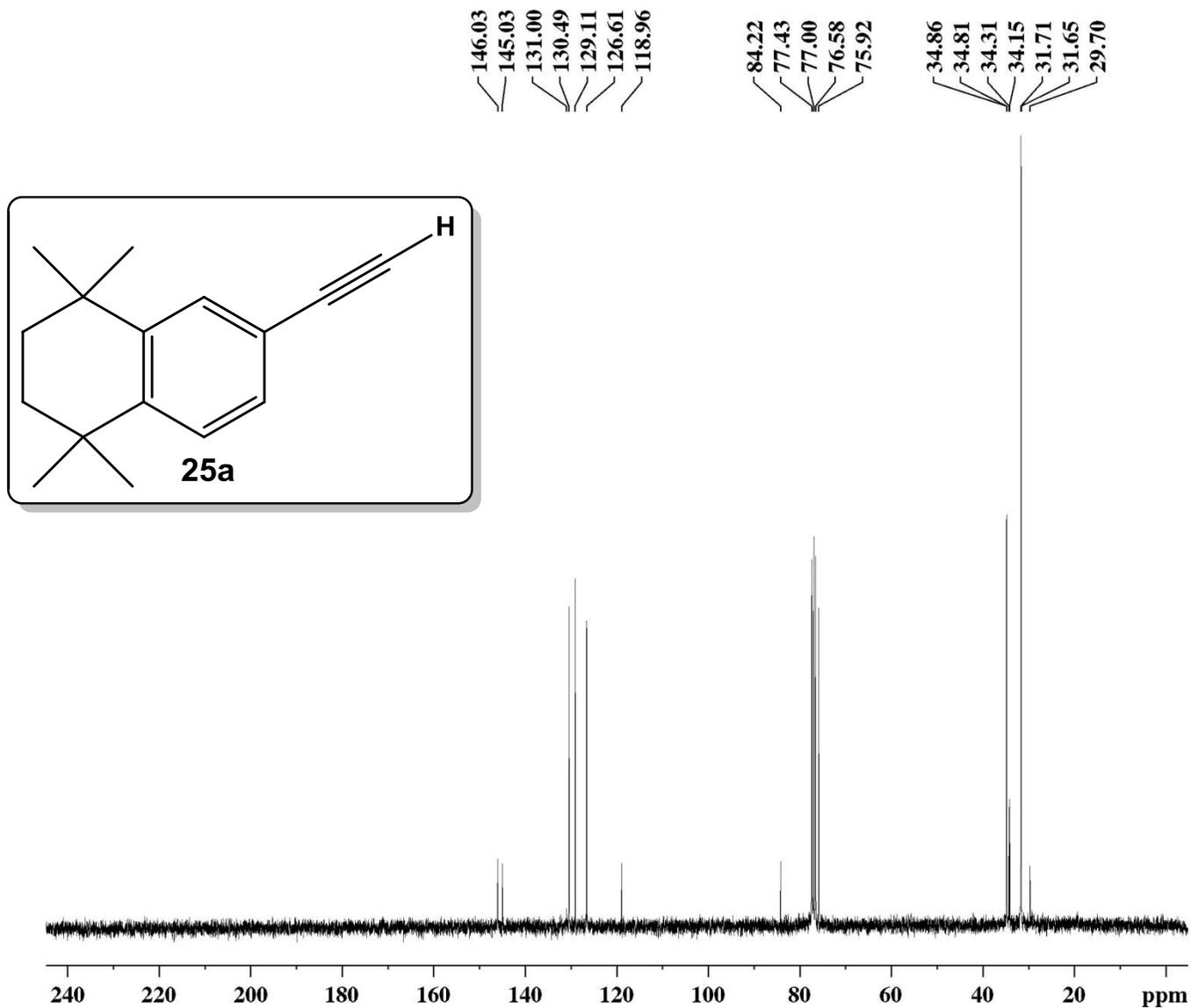
Current Data Parameters
 NAME ACETTERM0109C1
 EXPNO 13
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120426
 Time 9.32
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 256
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.40 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME ACETTERM0109
 EXPNO 3
 PROCNO 1

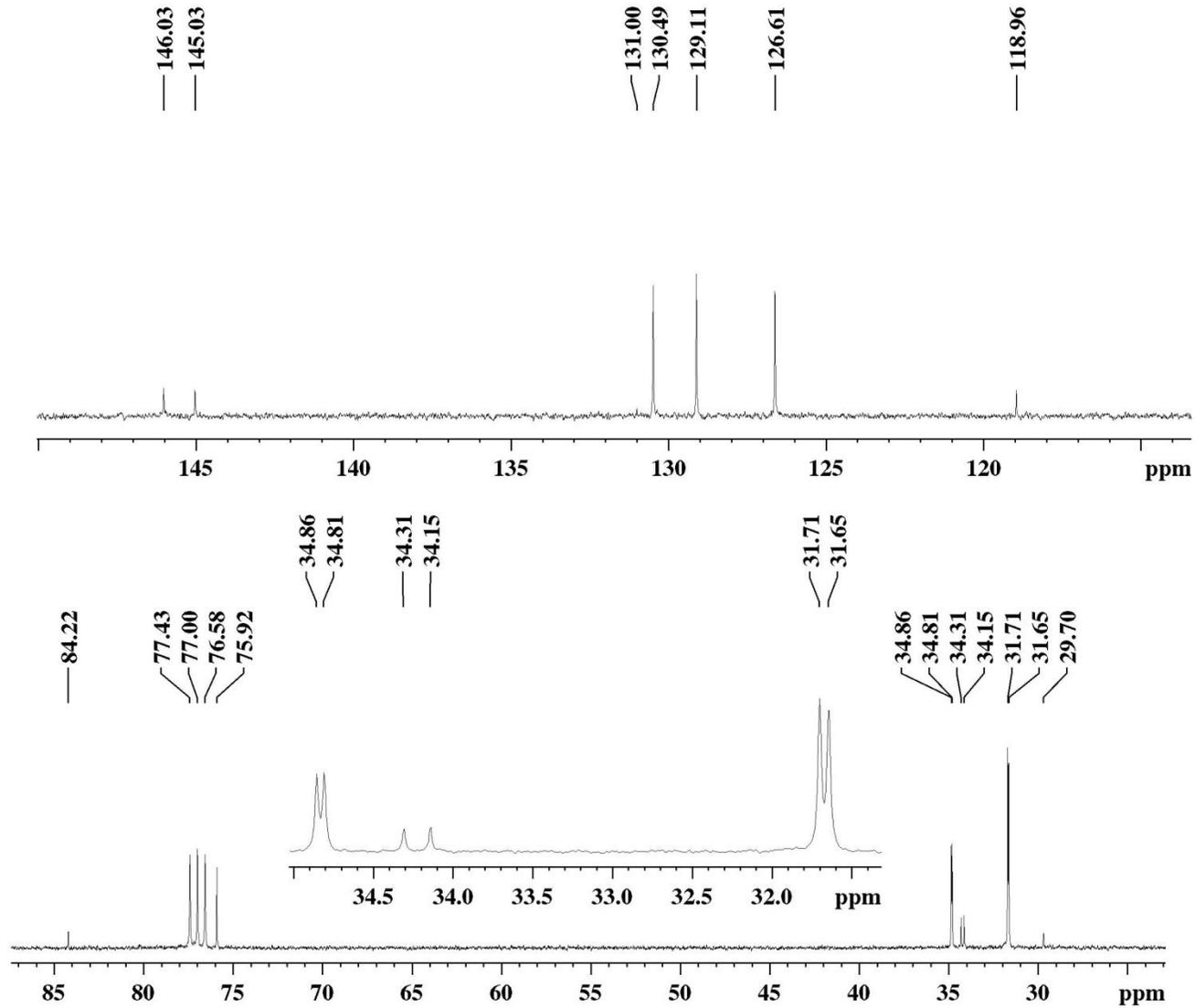
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120930
 Time 12.44
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1124
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677515 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME ACETTERM0109
 EXPNO 3
 PROCNO 1

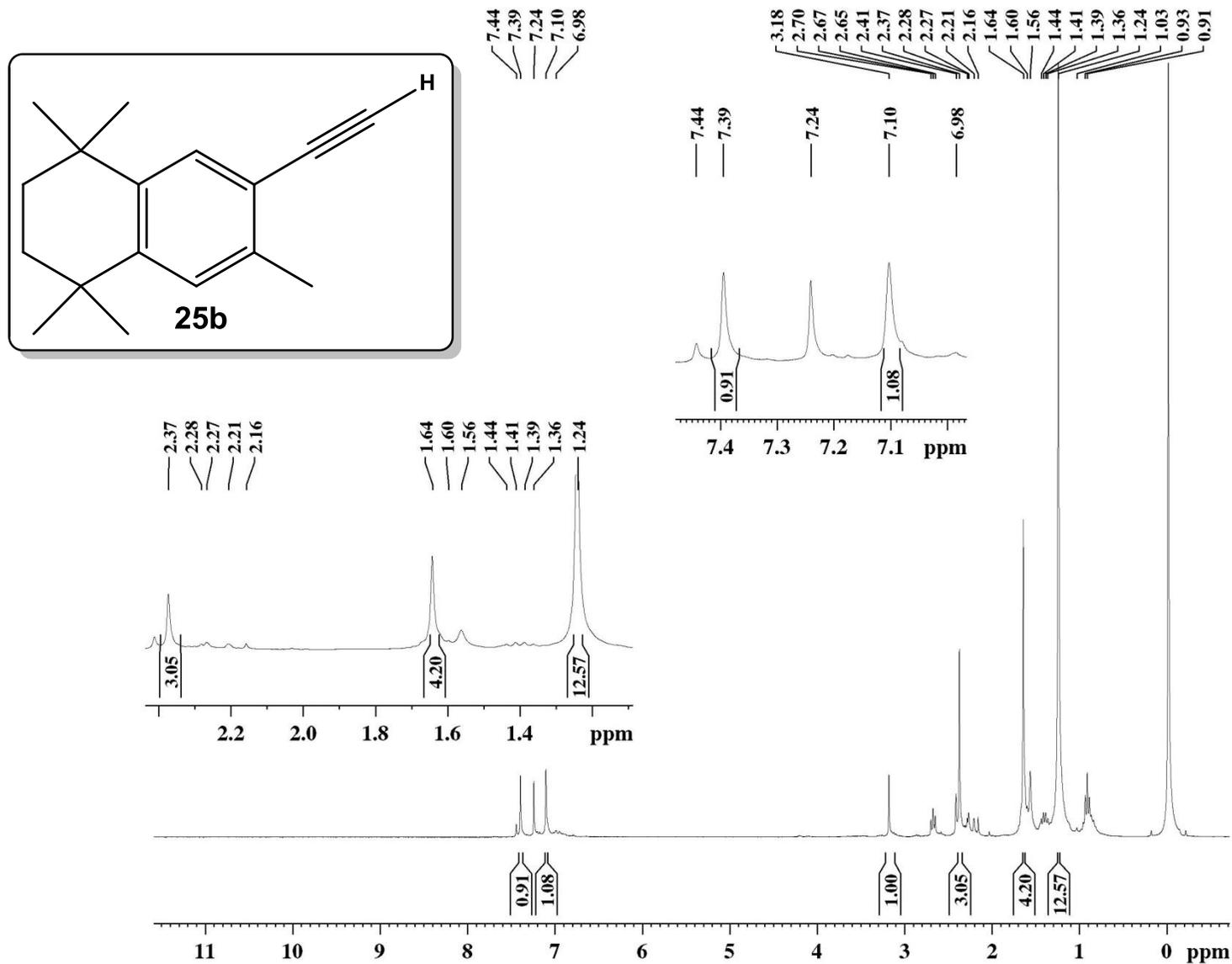
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120930
 Time 12.44
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1124
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677515 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



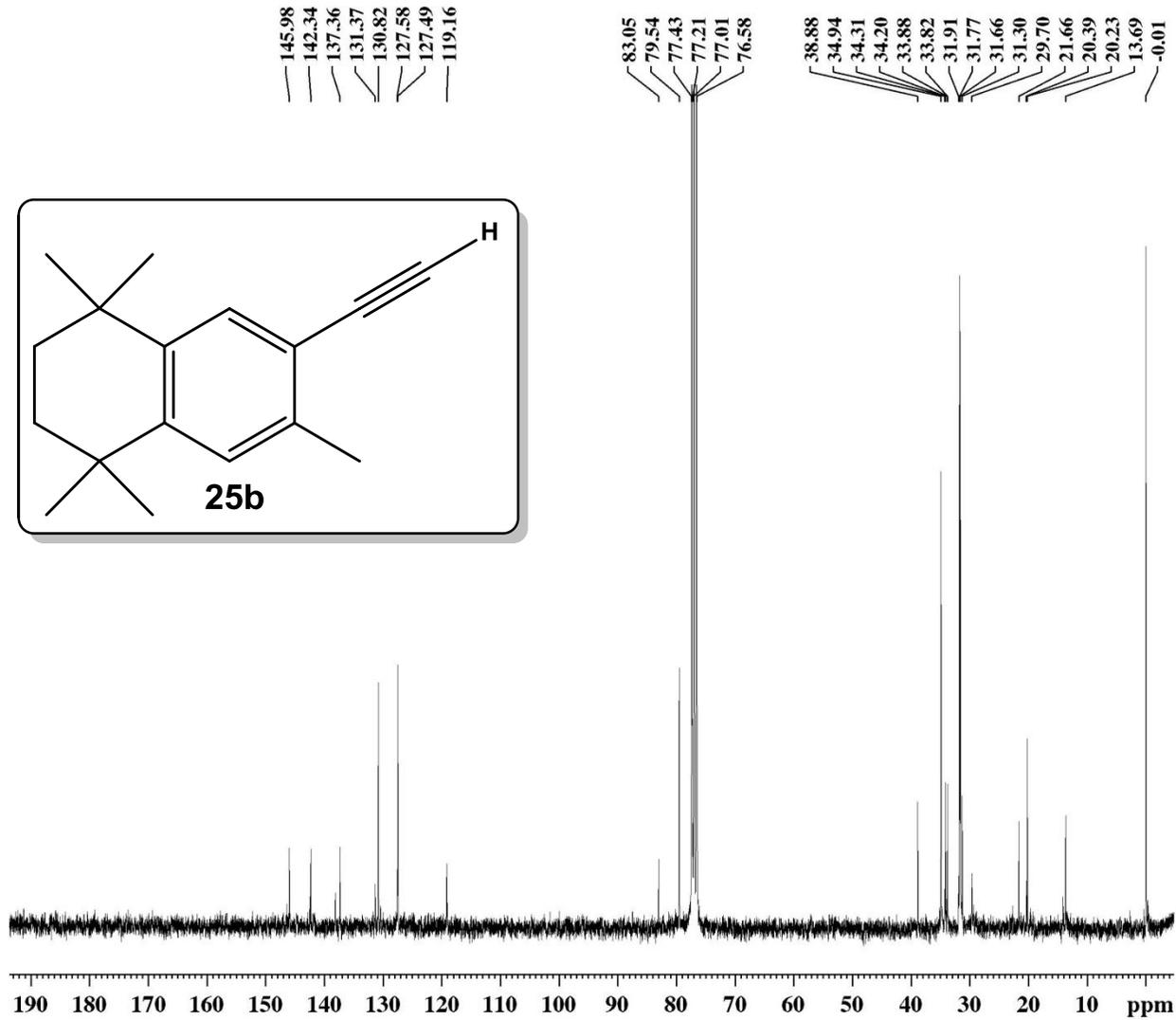
Current Data Parameters
 NAME MARI-116
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140603
 Time 9.15
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 181
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-116
 EXPNO 3
 PROCNO 1

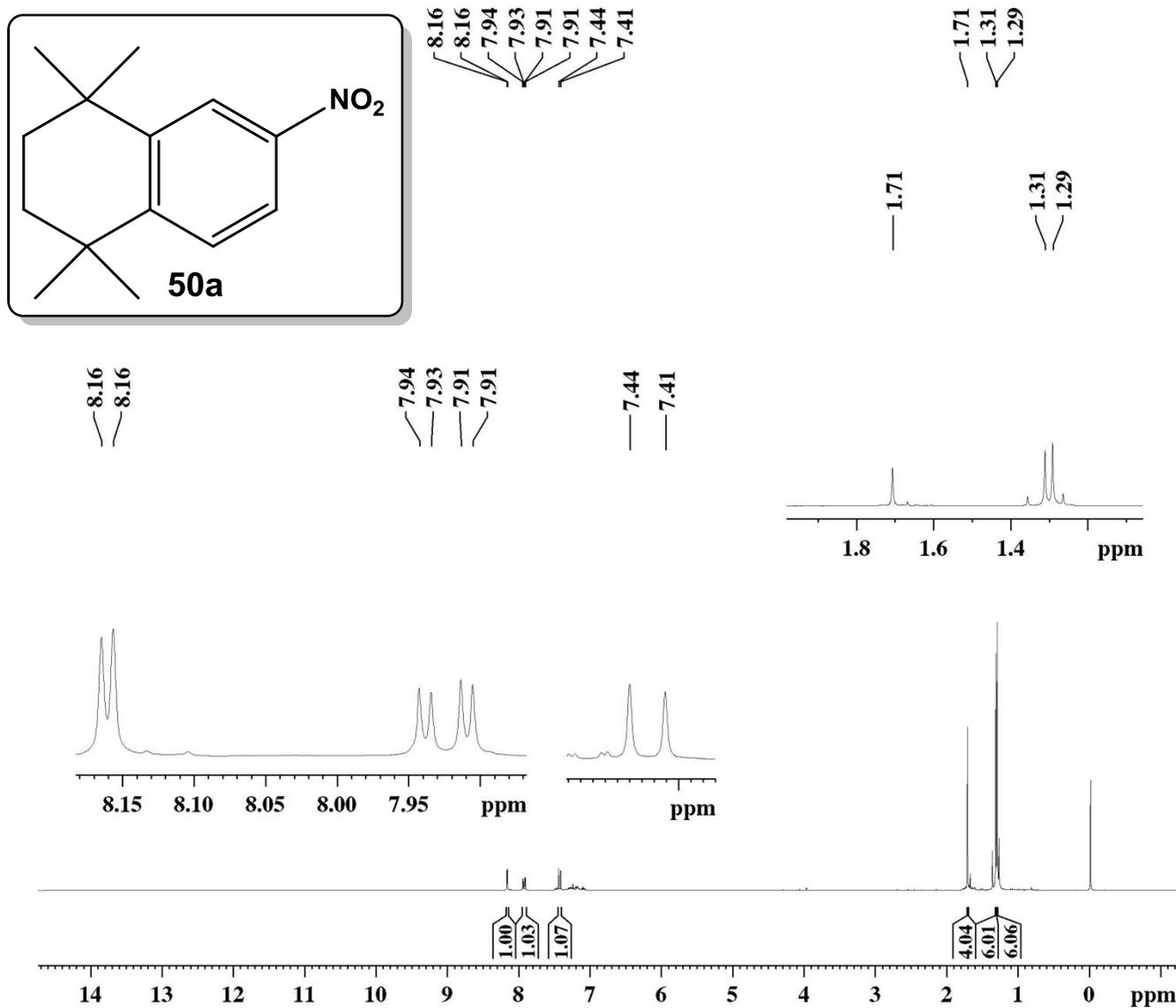
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140603
 Time 9.25
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 10969
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



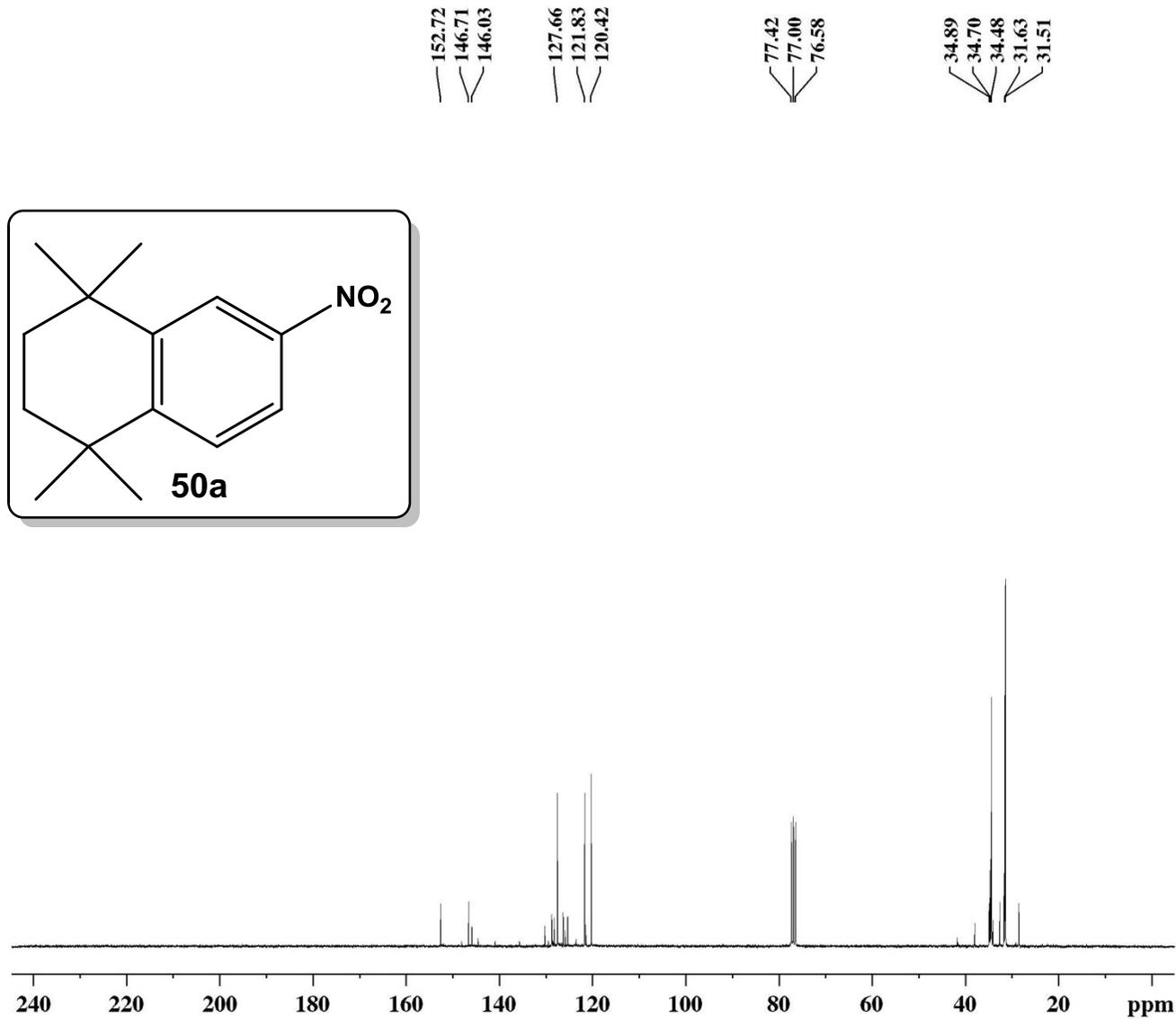
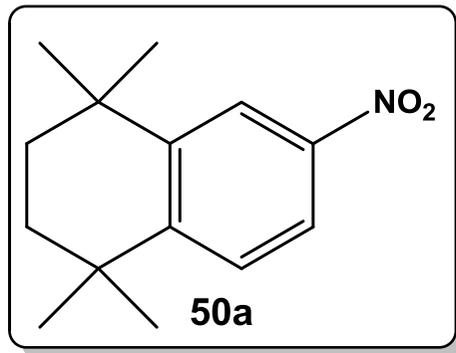
Current Data Parameters
 NAME MARI-0255
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131010
 Time 15.40
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 40.3
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-025
 EXPNO 3
 PROCNO 1

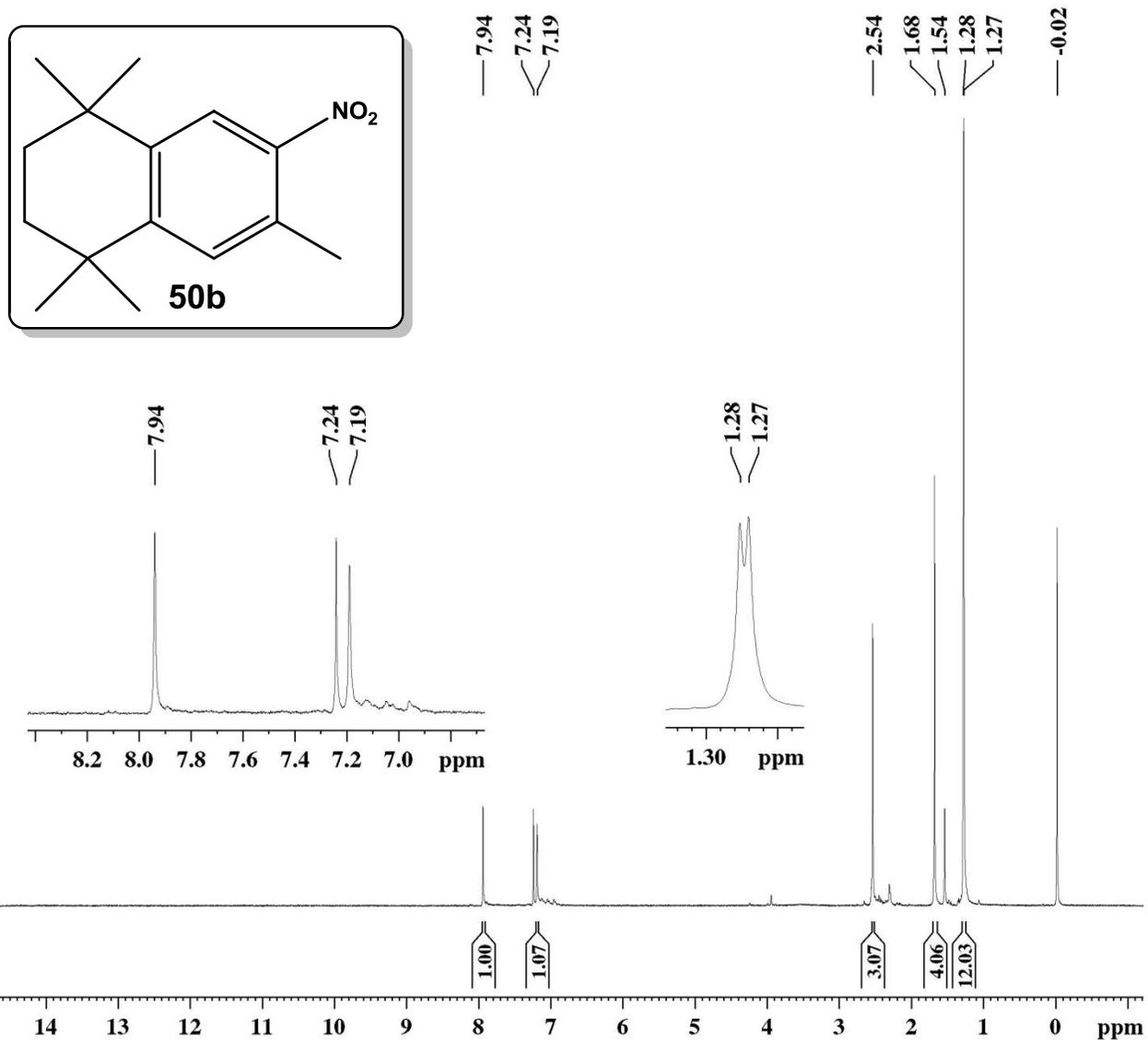
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130314
 Time 16.00
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 4936
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677526 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



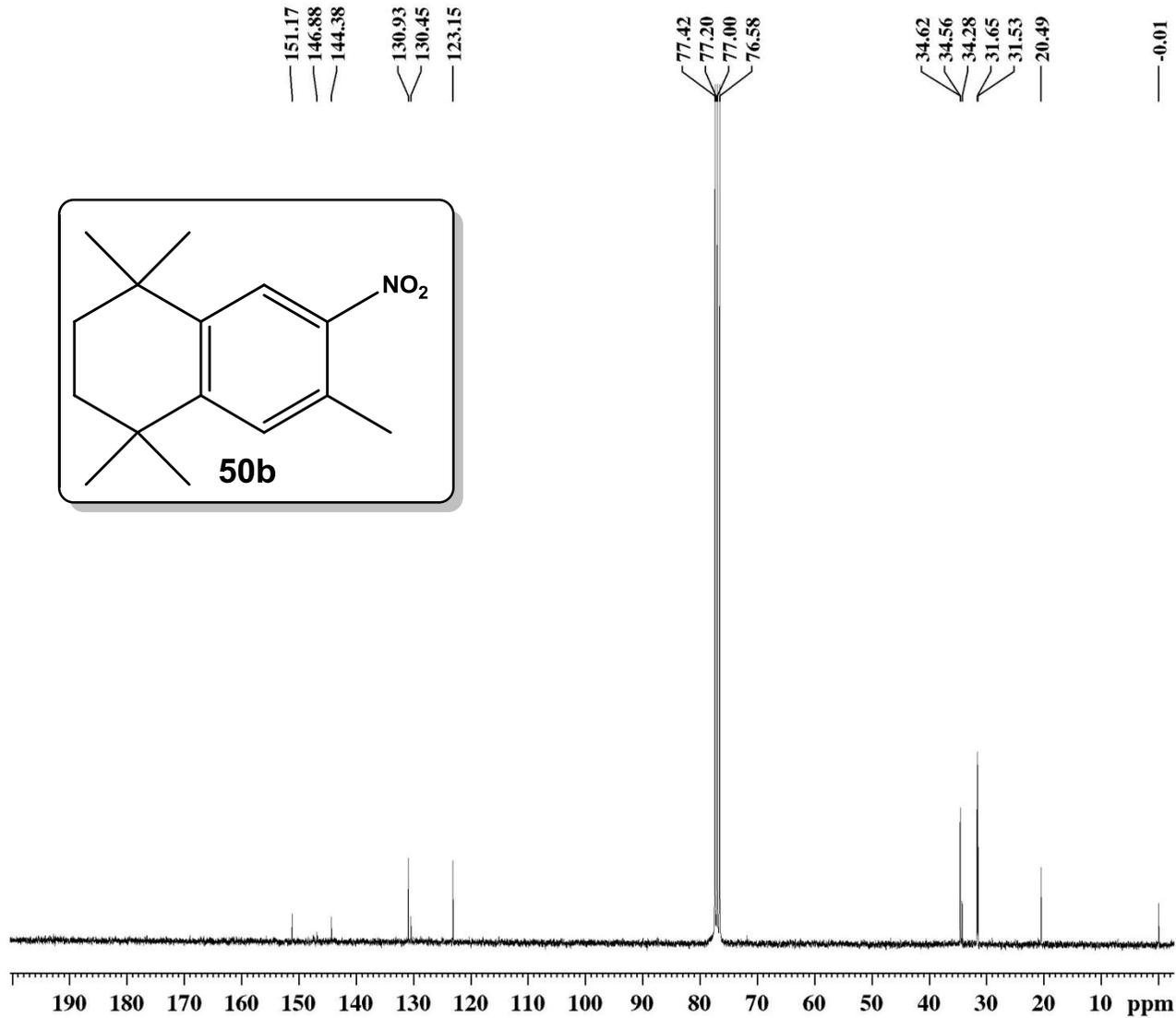
Current Data Parameters
 NAME MARI-074
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140114
 Time 10.23
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 574.7
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-074
 EXPNO 3
 PROCNO 1

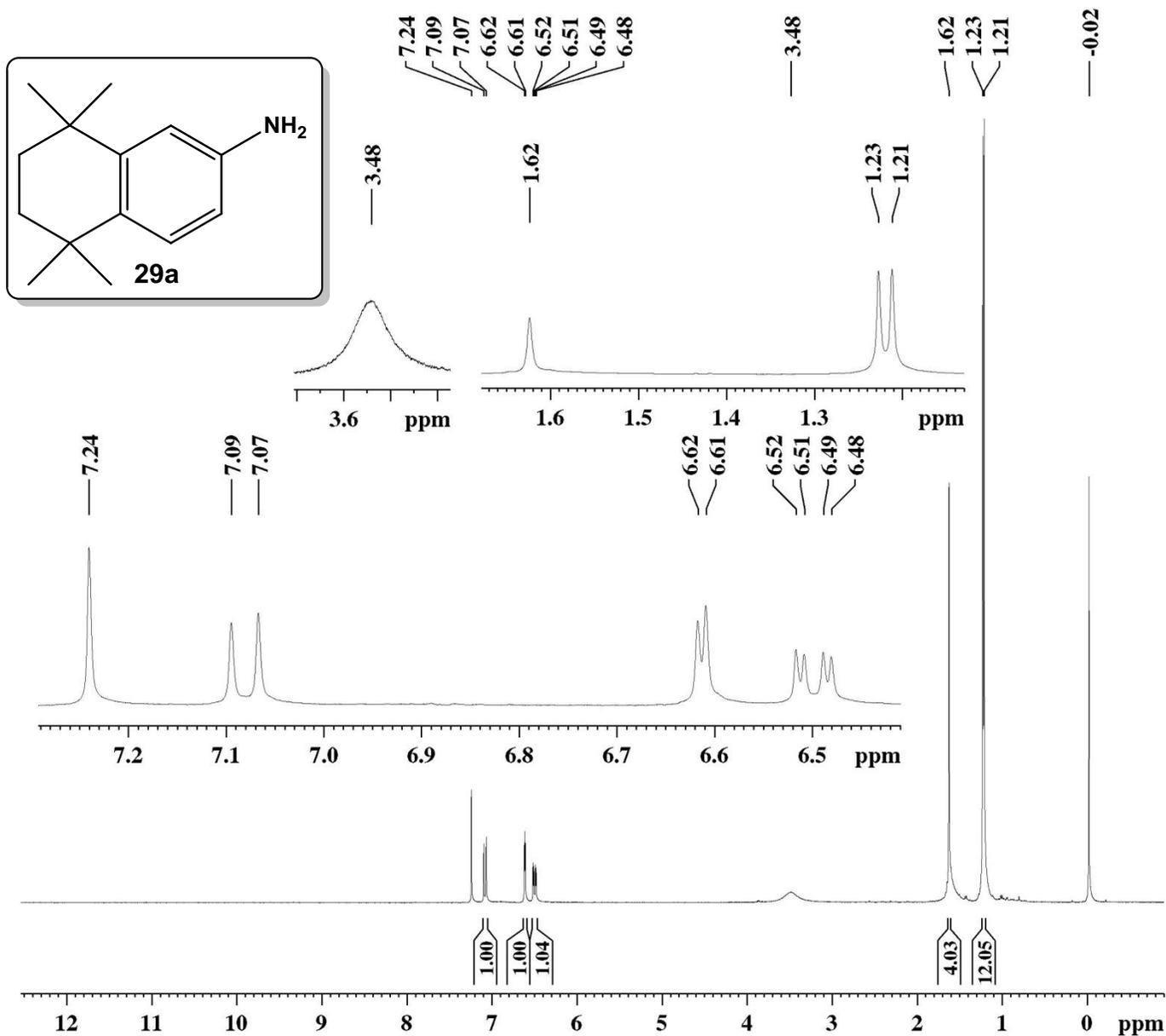
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140114
 Time 14.32
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 11878
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



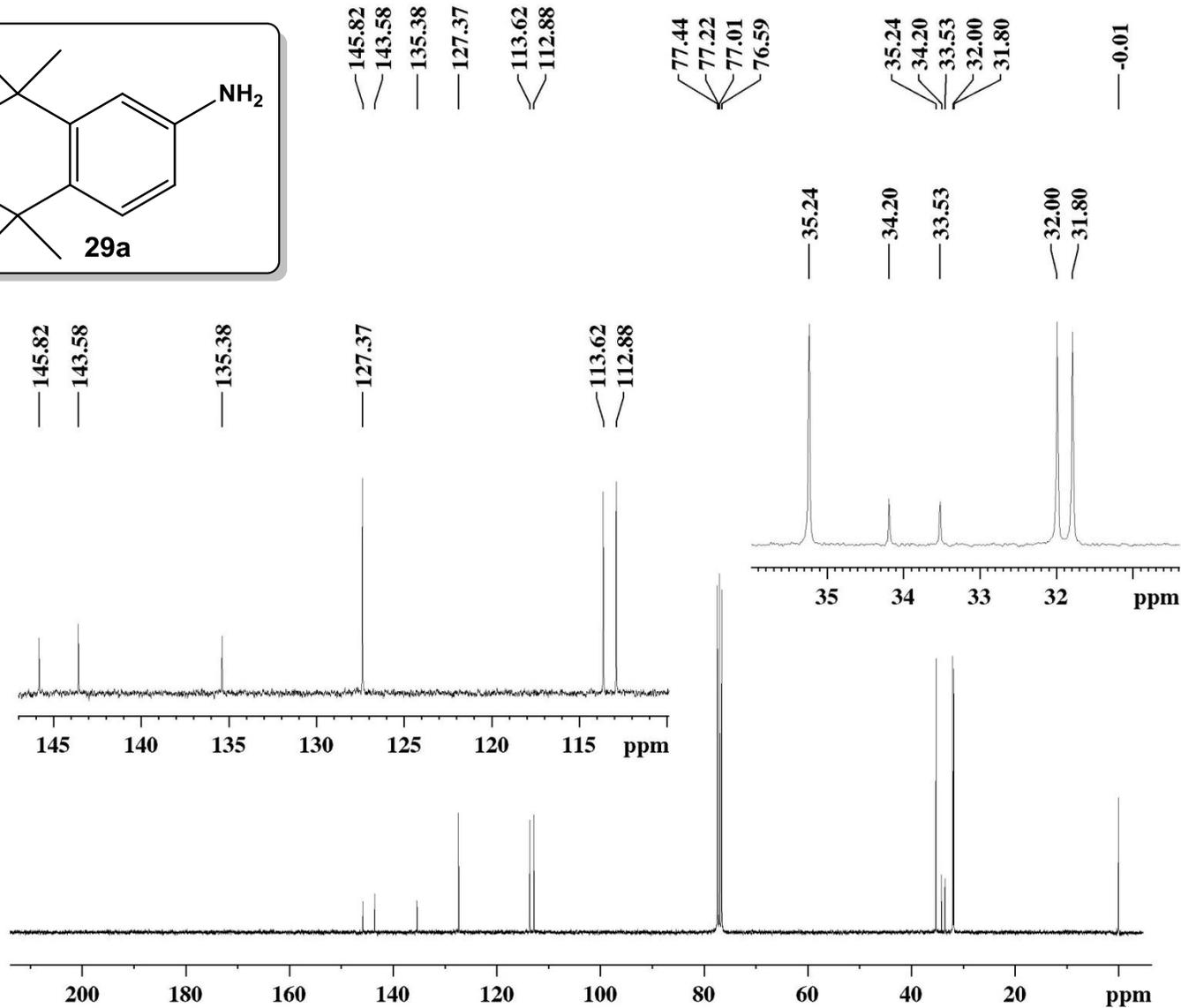
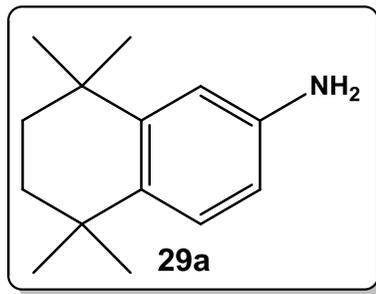
Current Data Parameters
 NAME MARI-046
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130710
 Time 10.05
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 362
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-046
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20130806
 Time 13.38
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 7487
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==

NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

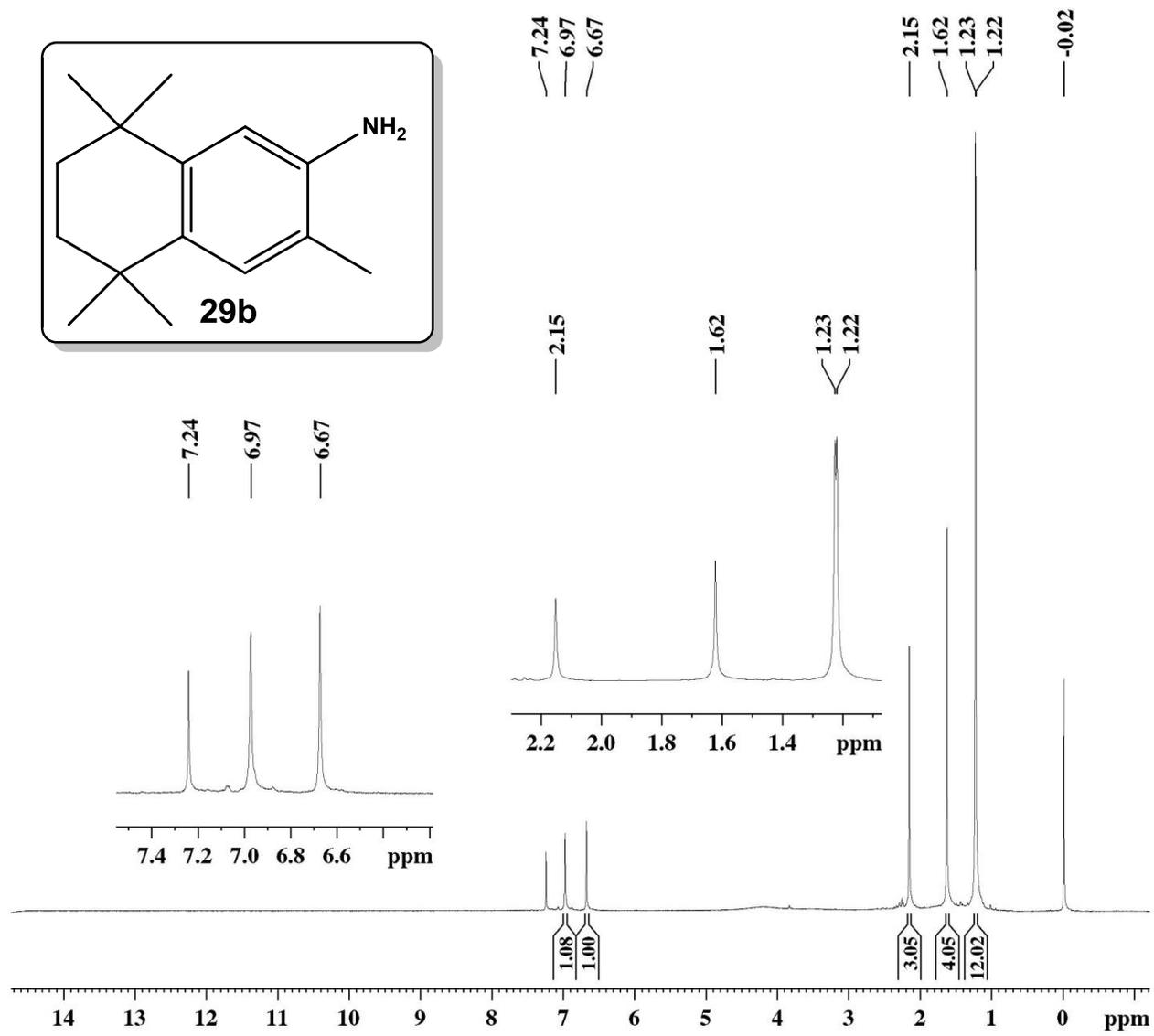
===== CHANNEL f2 ==

CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters

SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



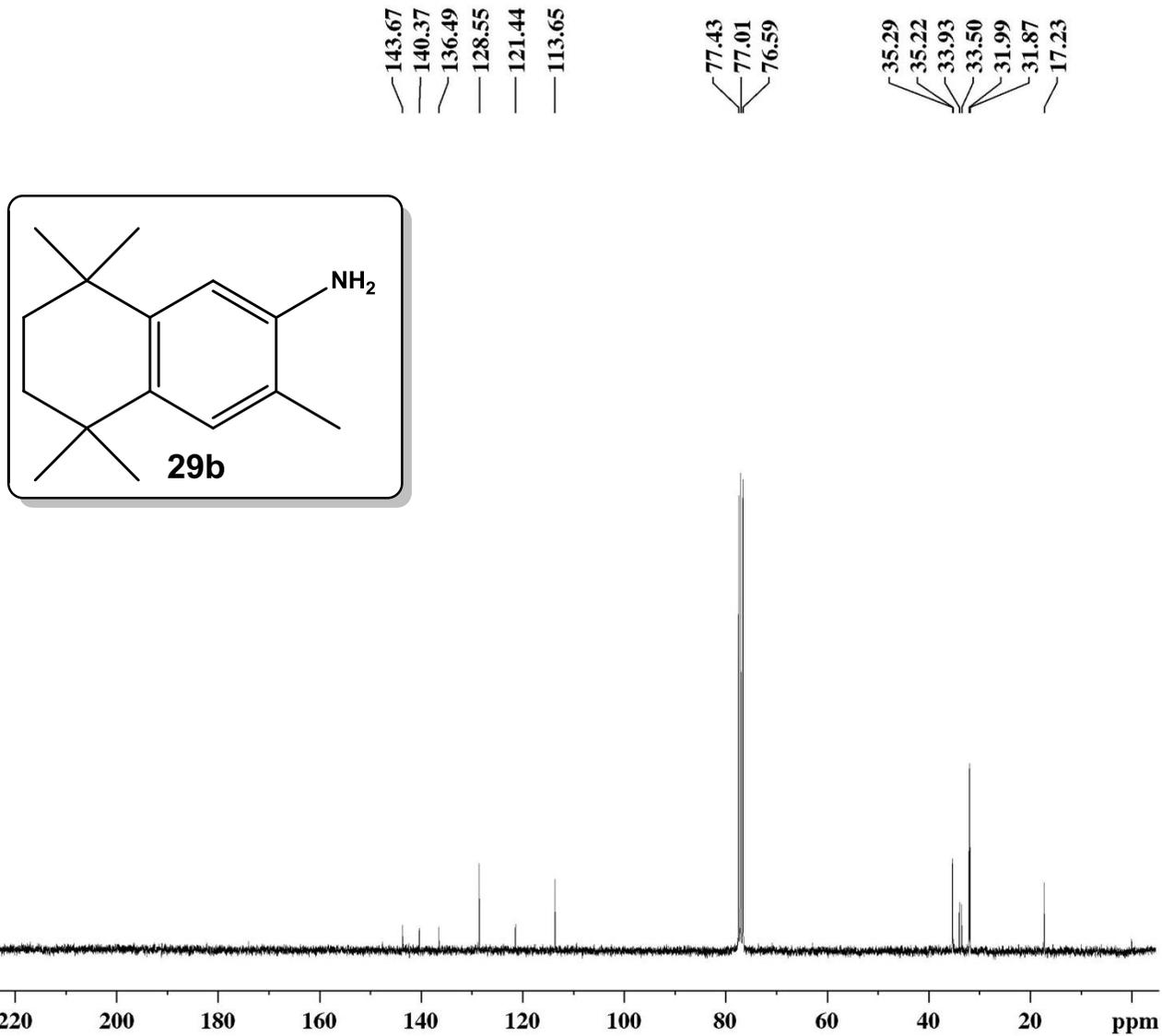
Current Data Parameters
 NAME MARI094
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140227
 Time 16.59
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 406.4
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 0.50

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI094
 EXPNO 22
 PROCNO 1

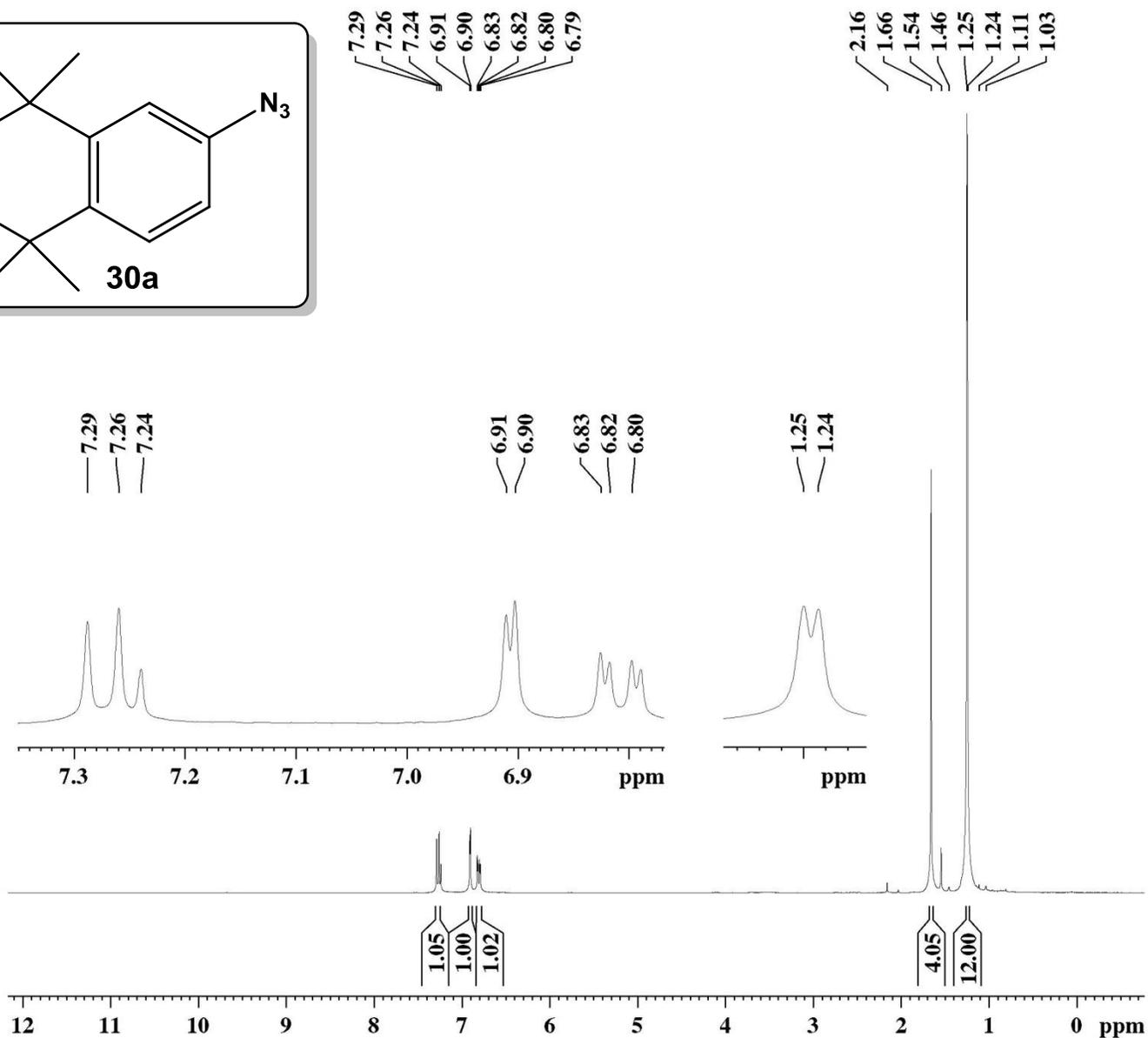
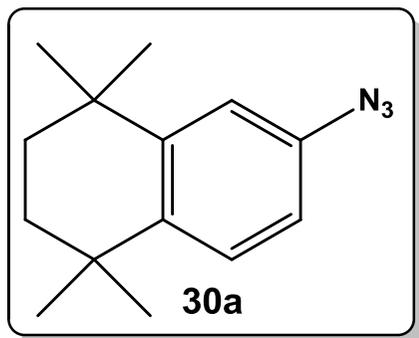
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140311
 Time 14.32
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 3895
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



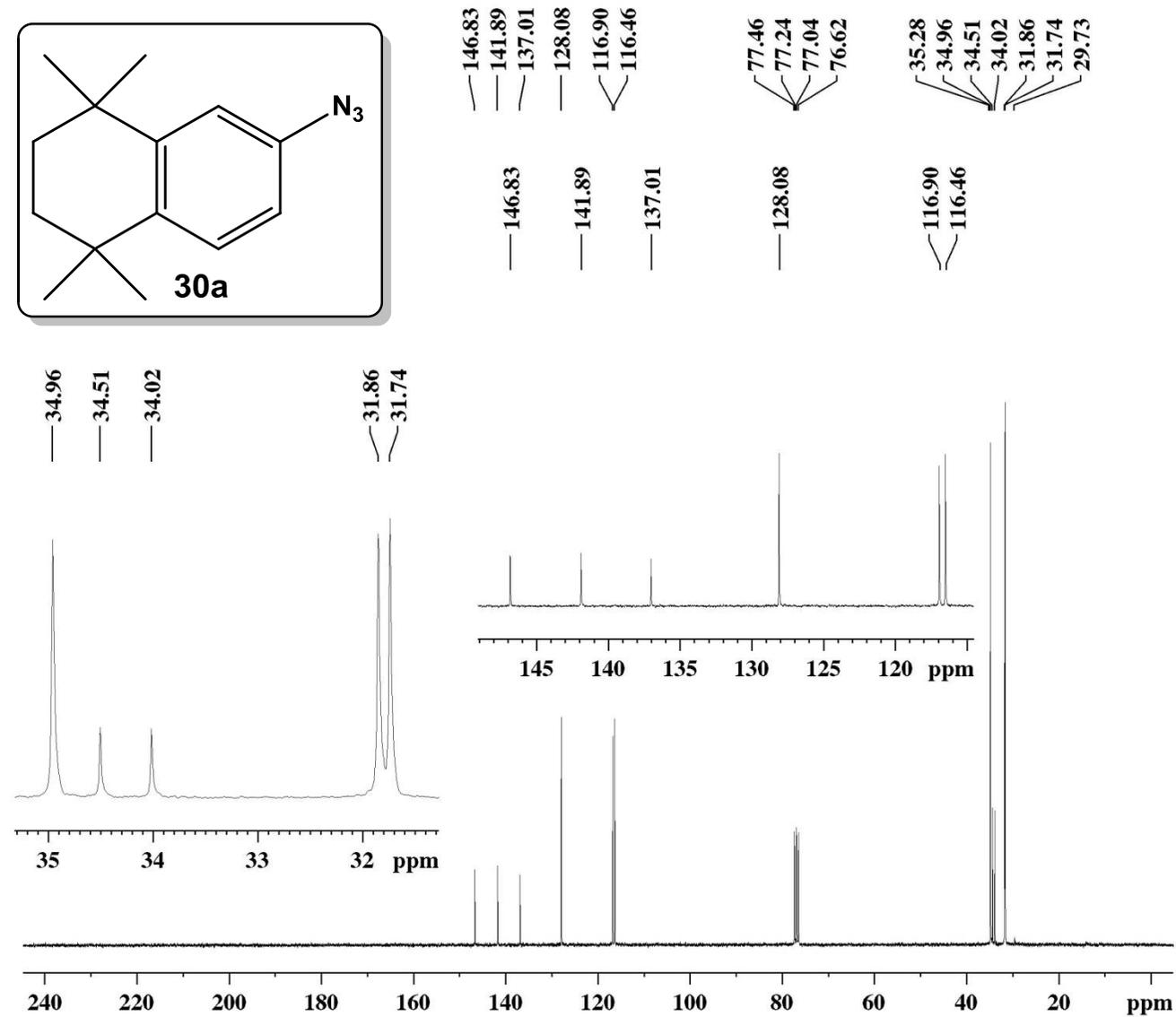
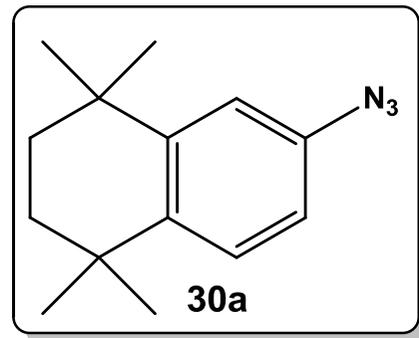
Current Data Parameters
 NAME MARI-051
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130821
 Time 14.14
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 128
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-051
 EXPNO 3
 PROCNO 1

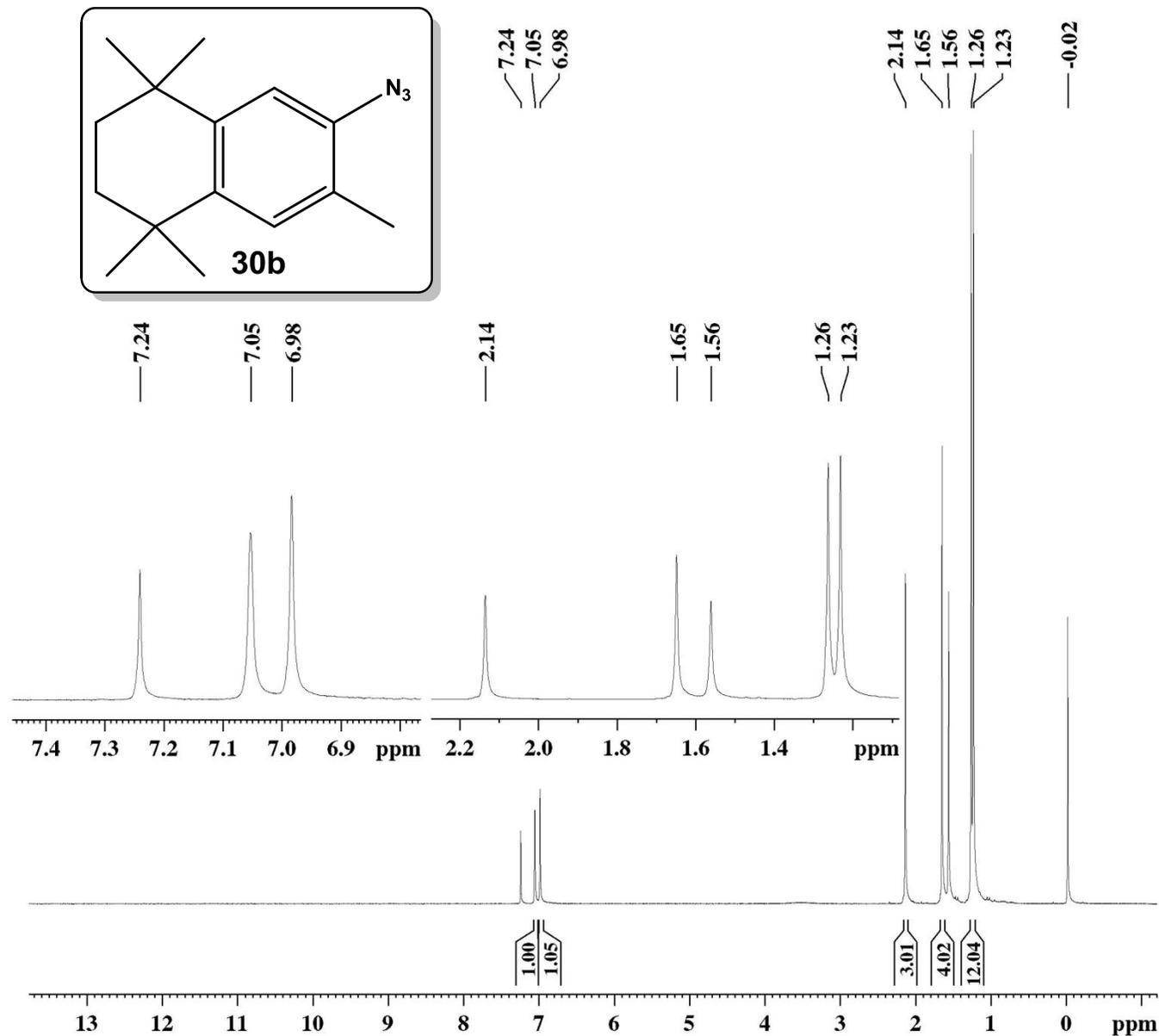
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130830
 Time 19.19
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 3050
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



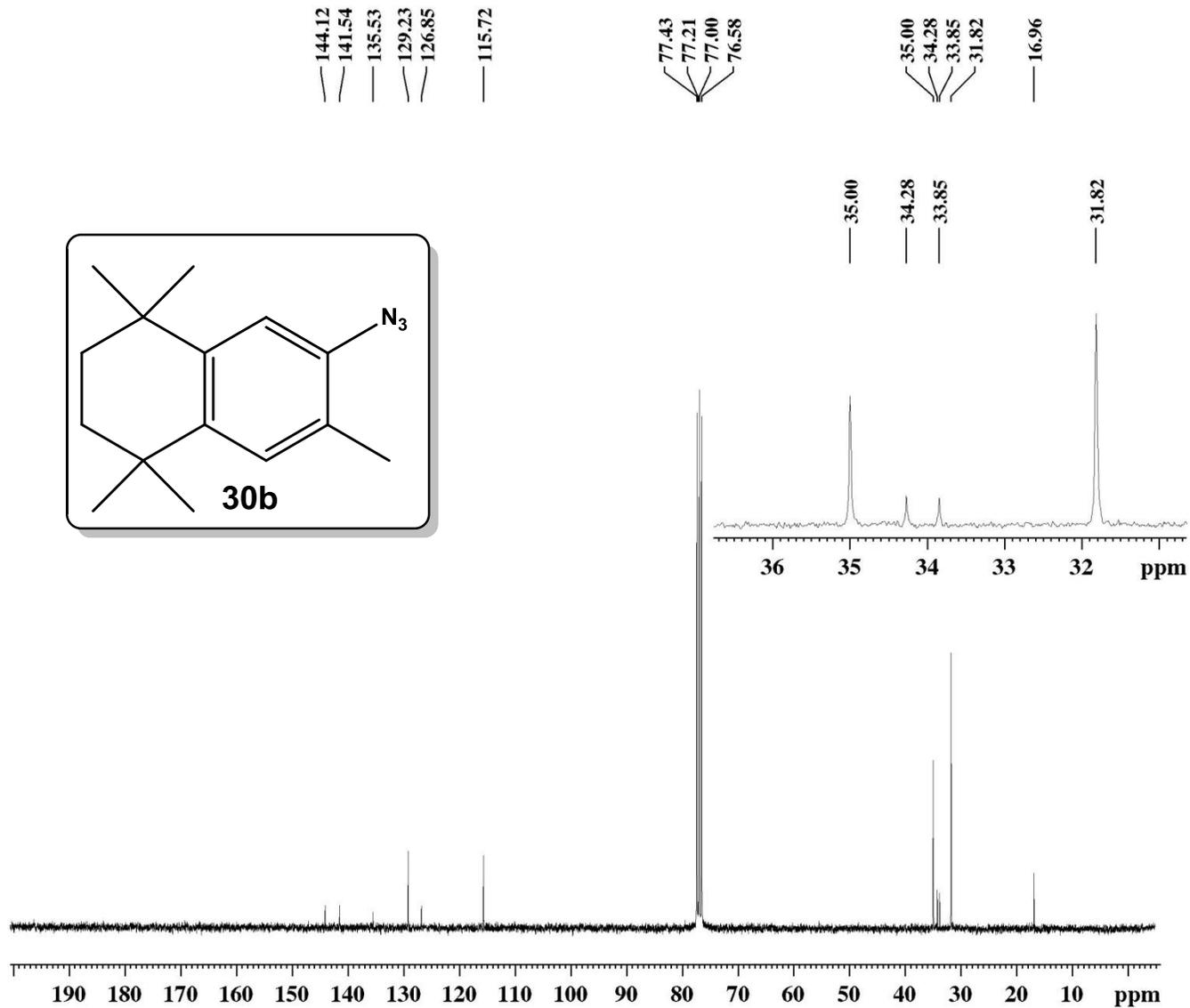
Current Data Parameters
 NAME MARI097
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140311
 Time 17.48
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 406.4
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI097
 EXPNO 3
 PROCNO 1

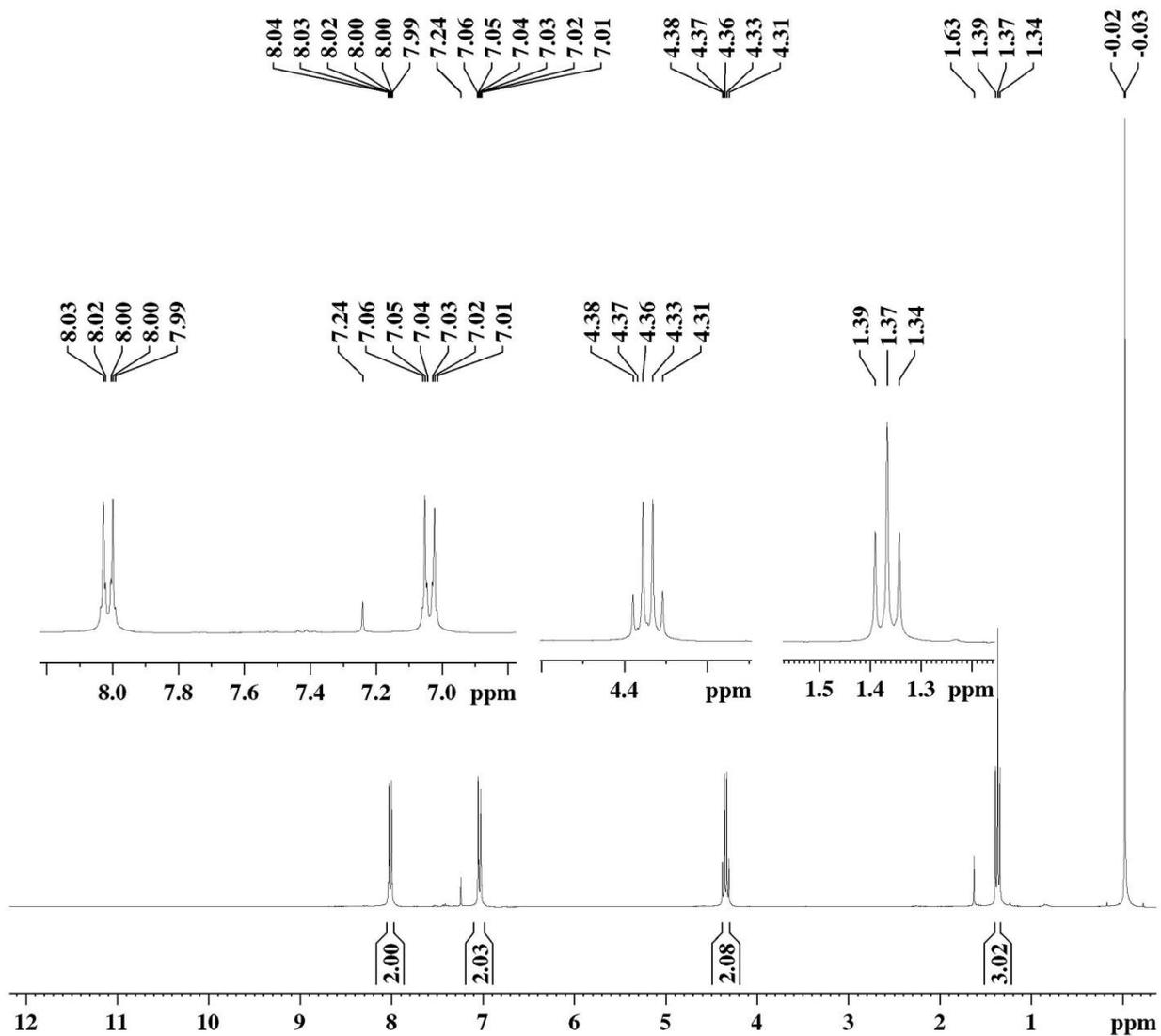
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140416
 Time 13.55
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 4676
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.1500001 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 0.0500000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados

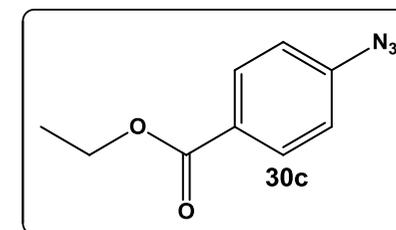


Current Data Parameters
 NAME MARI-034
 EXPNO 1
 PROCNO 1

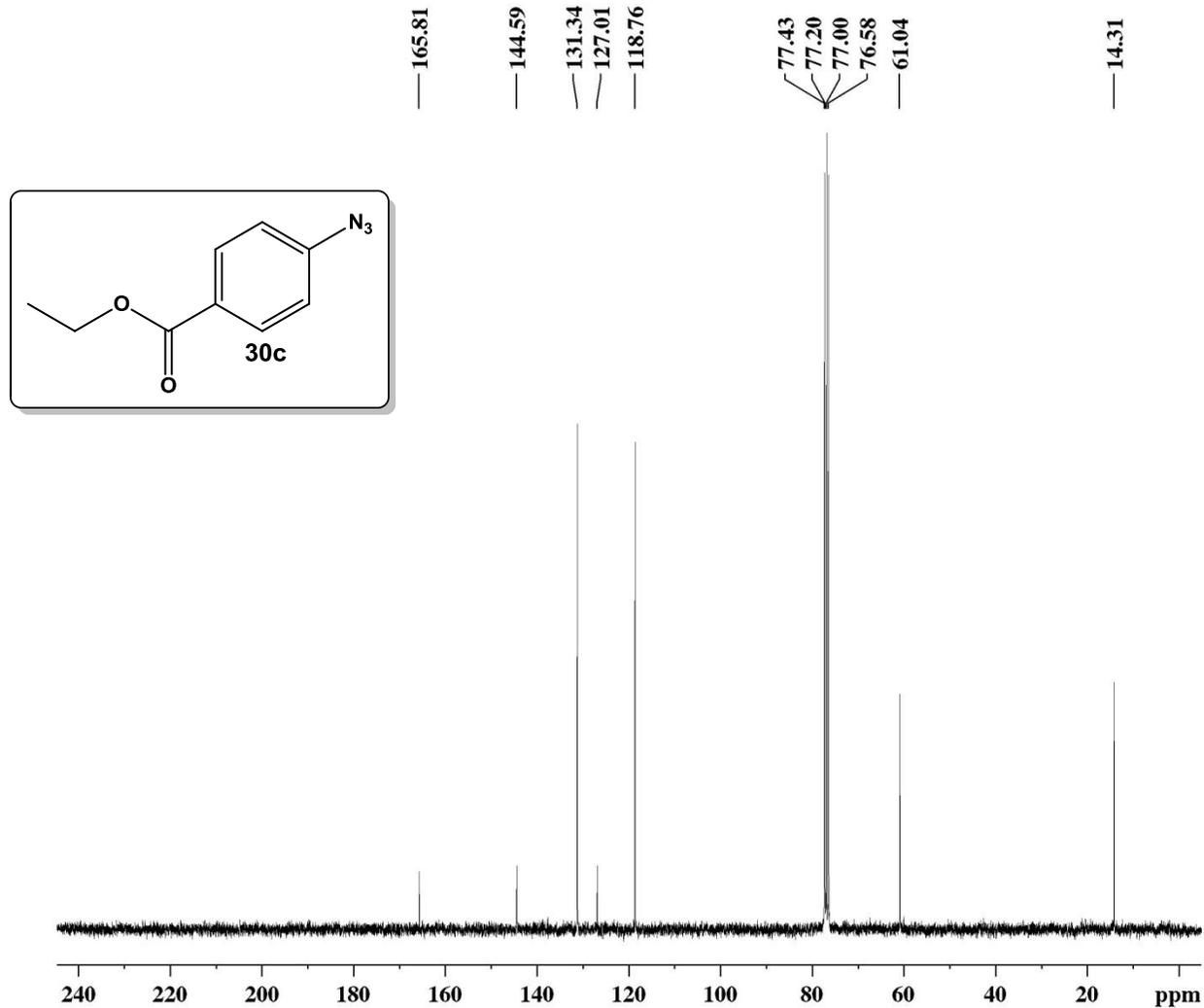
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130325
 Time 15.15
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 114
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 0.50



Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME 123TAT12010
 EXPNO 3
 PROCNO 1

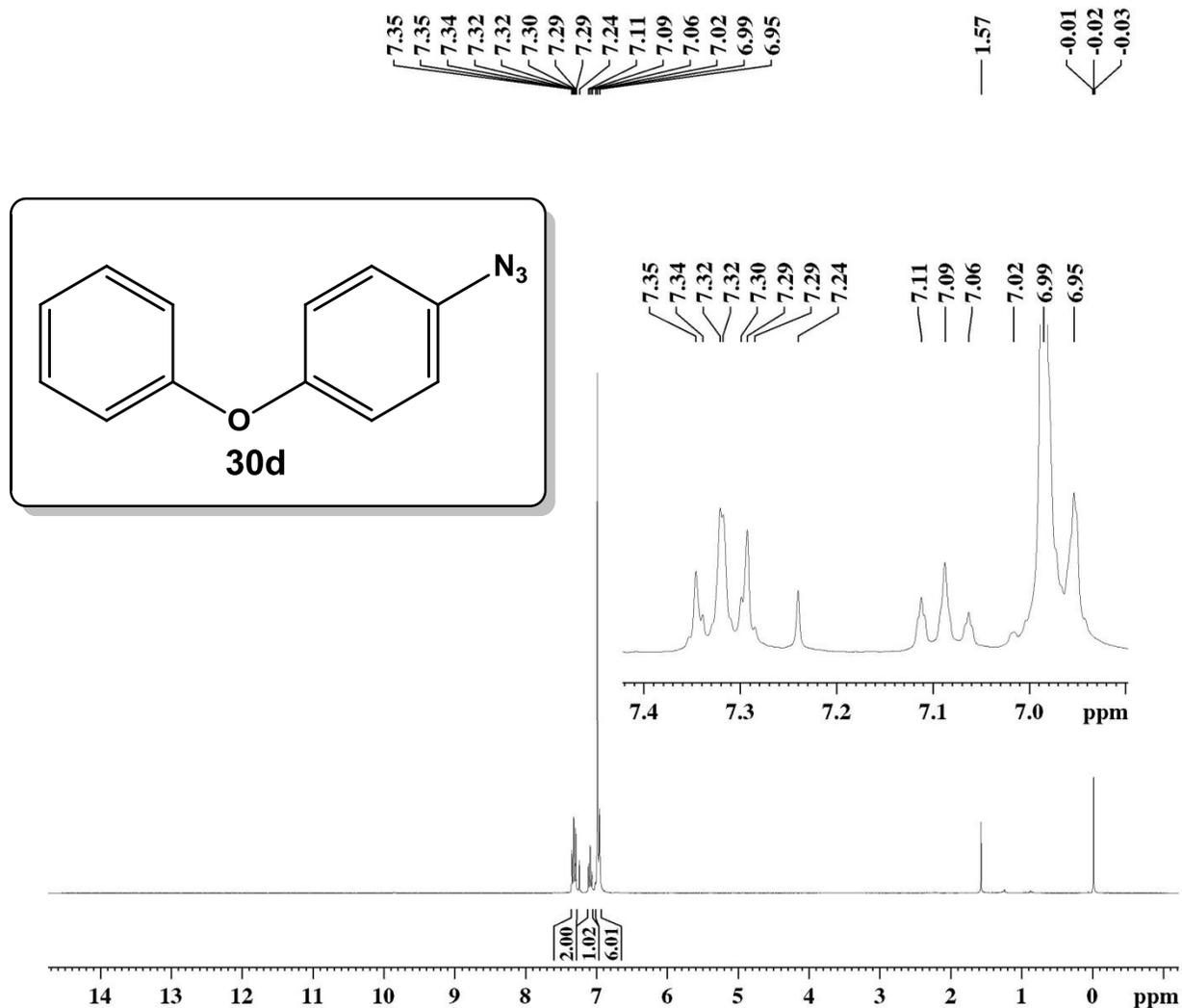
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20111108
 Time 10.30
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1851
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.8000001 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 0.69999999 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677510 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



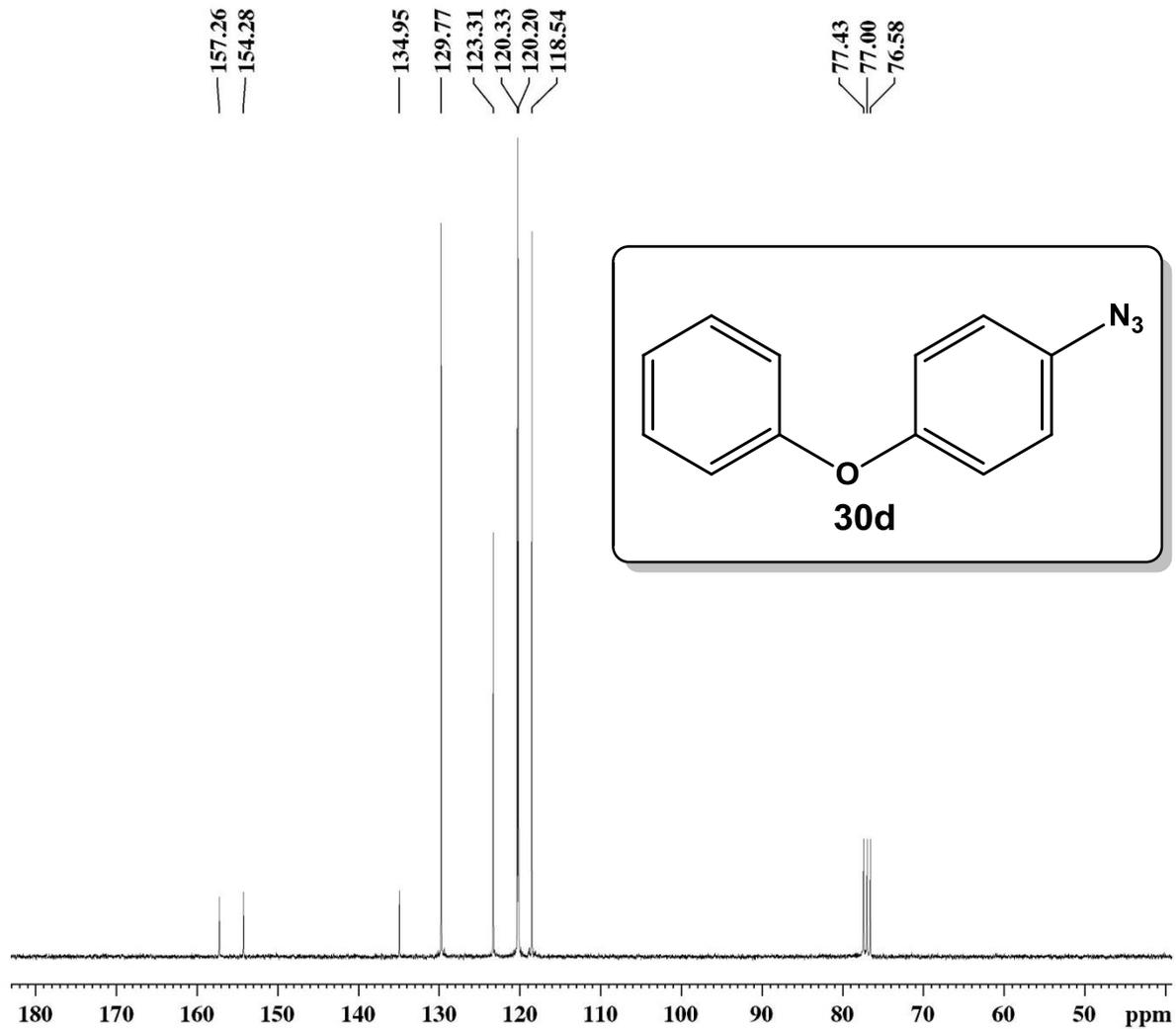
Current Data Parameters
 NAME MARI-049
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130806
 Time 10.37
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 228.1
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-049
 EXPNO 3
 PROCNO 1

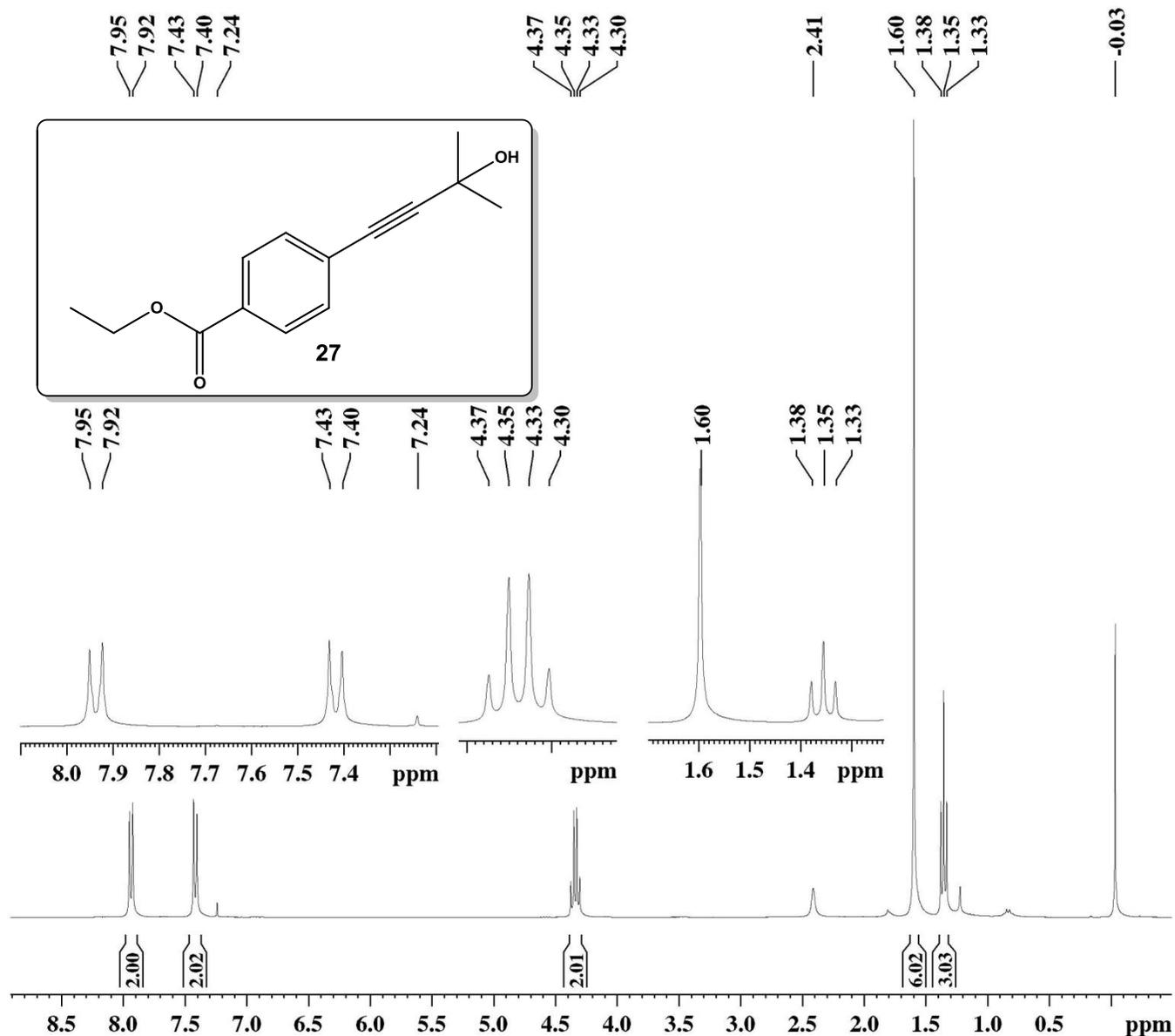
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130814
 Time 15.46
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 2941
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677544 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



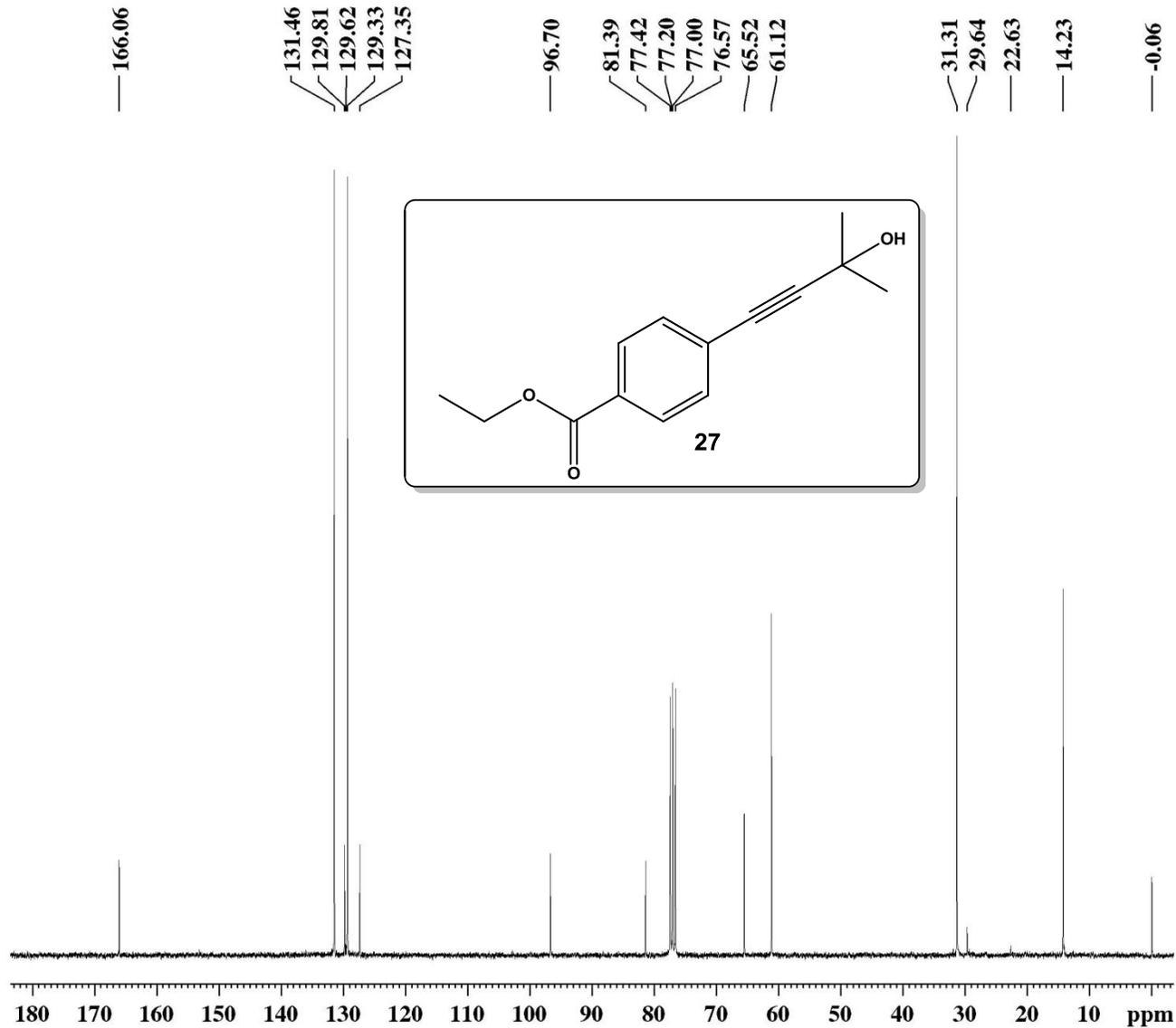
Current Data Parameters
 NAME MARI-029
 EXPNO 13
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130405
 Time 9.48
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 64
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-029
 EXPNO 3
 PROCNO 1

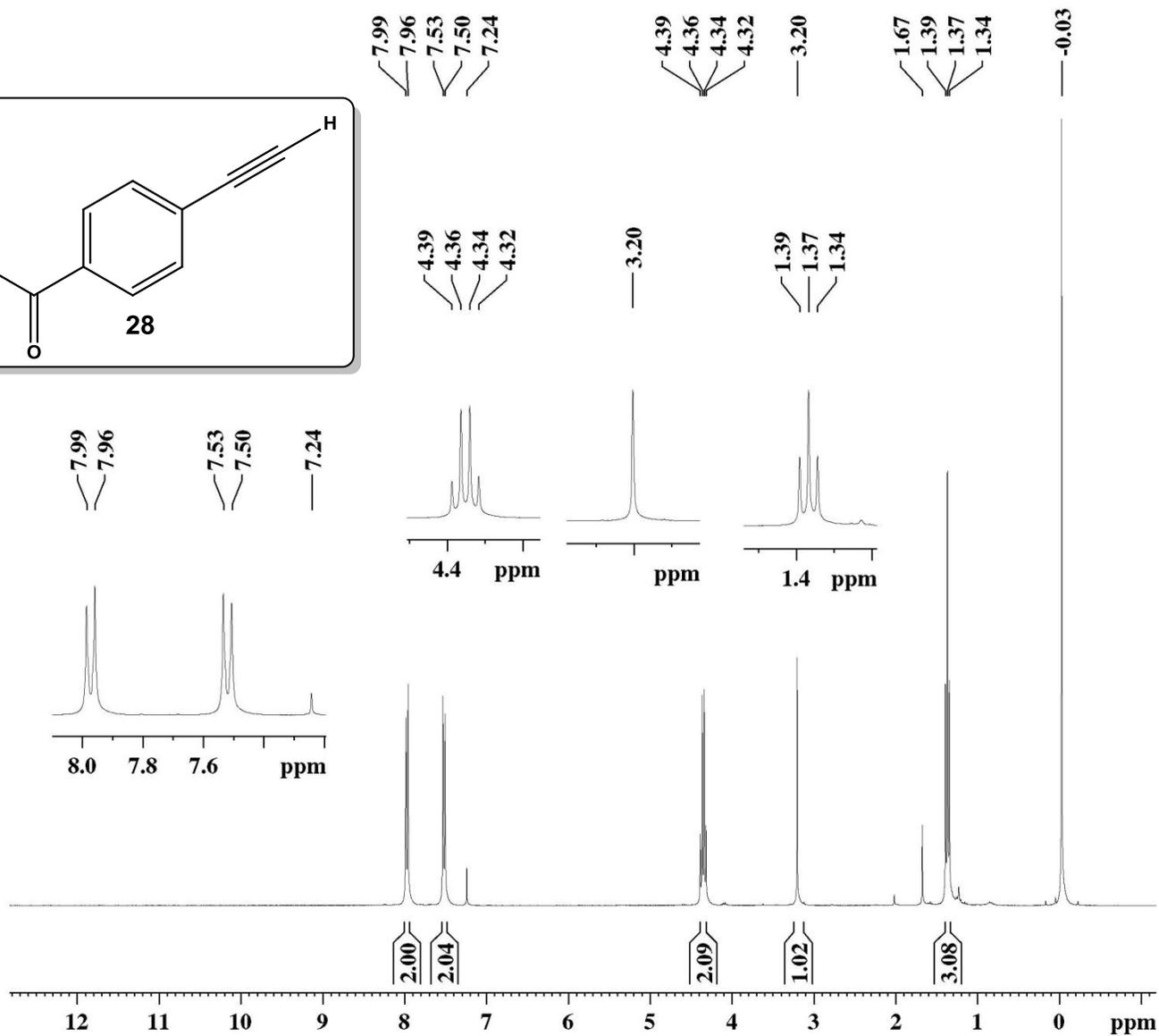
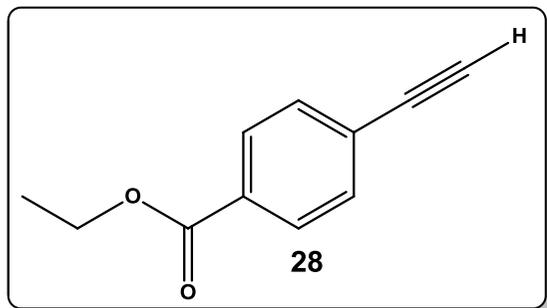
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130326
 Time 9.12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 2911
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677524 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



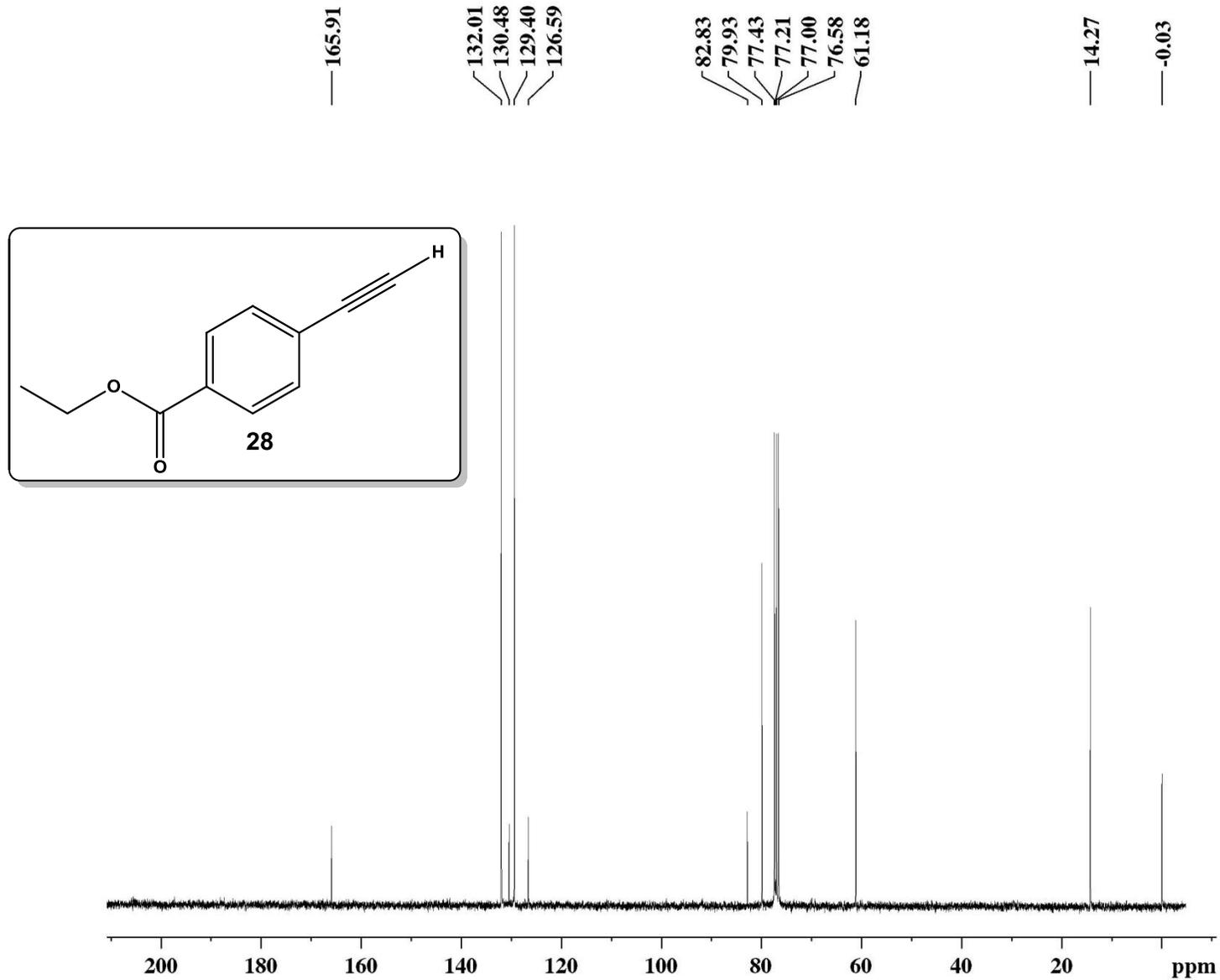
Current Data Parameters
 NAME MARI-043
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130618
 Time 13.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 114
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-043
 EXPNO 3
 PROCNO 1

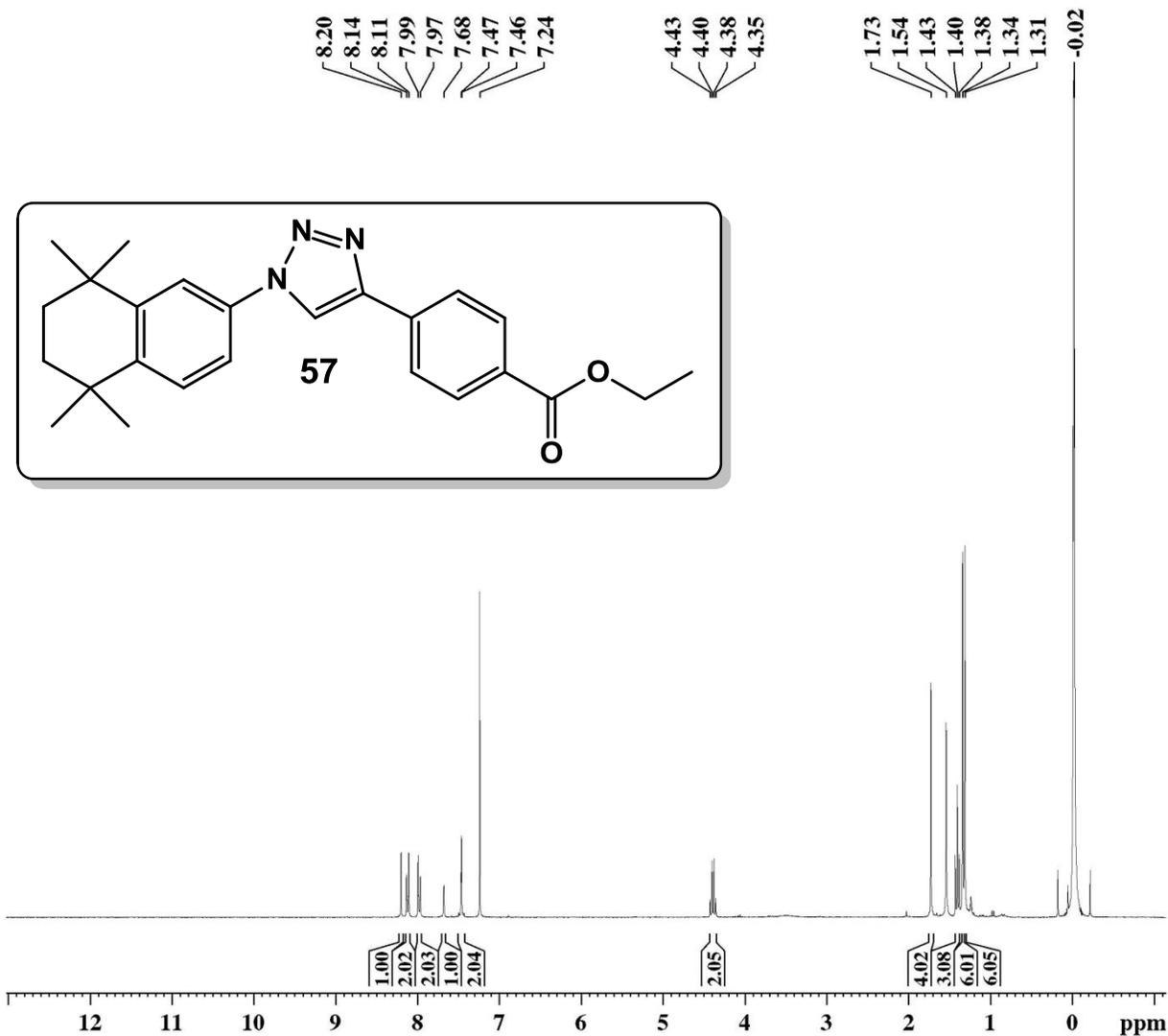
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130621
 Time 10.00
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 2249
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 5792.6
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677505 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



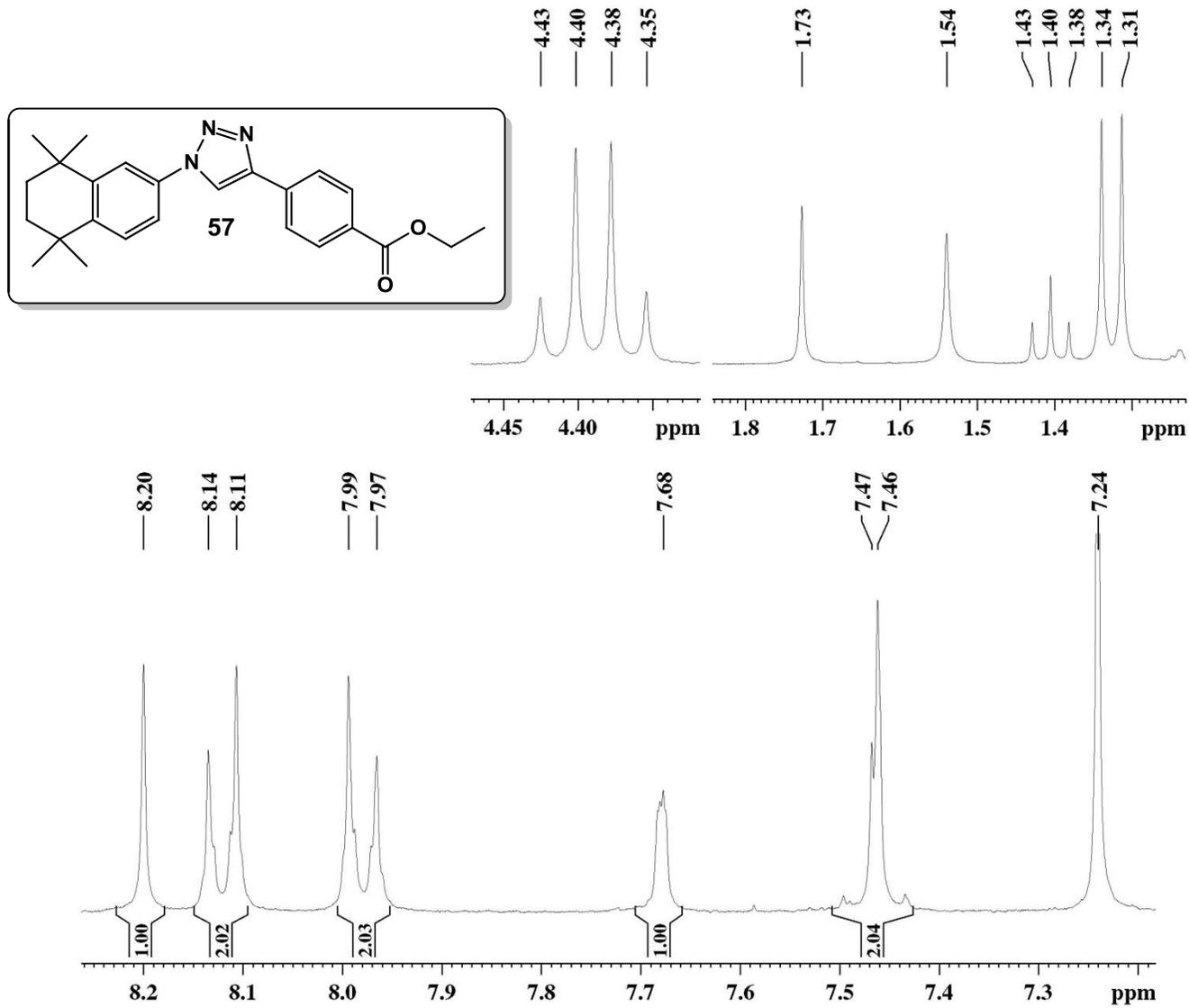
Current Data Parameters
 NAME MARI-053
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130904
 Time 15.51
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 256
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



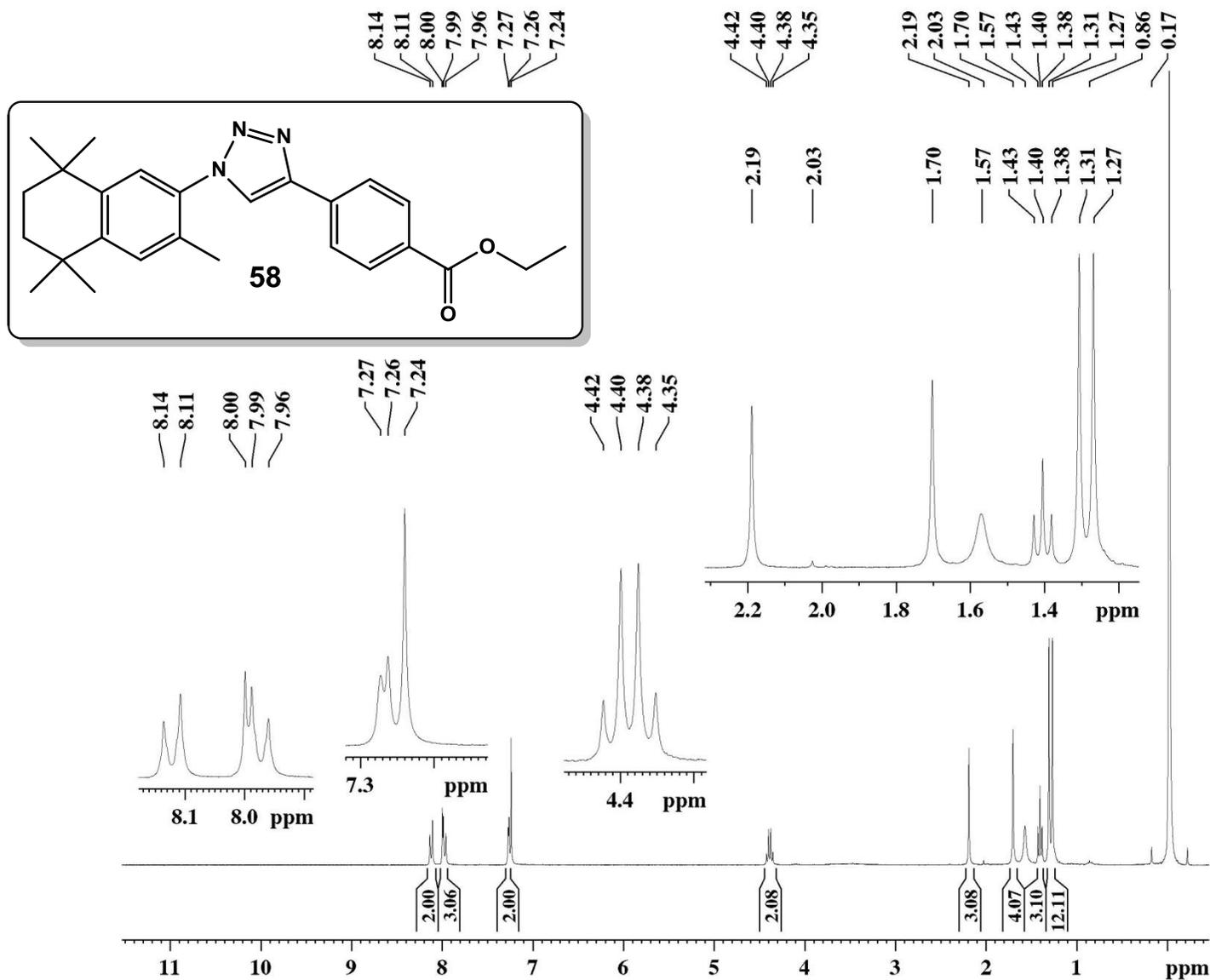
Current Data Parameters
 NAME MARI-053
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130904
 Time 15.51
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 256
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



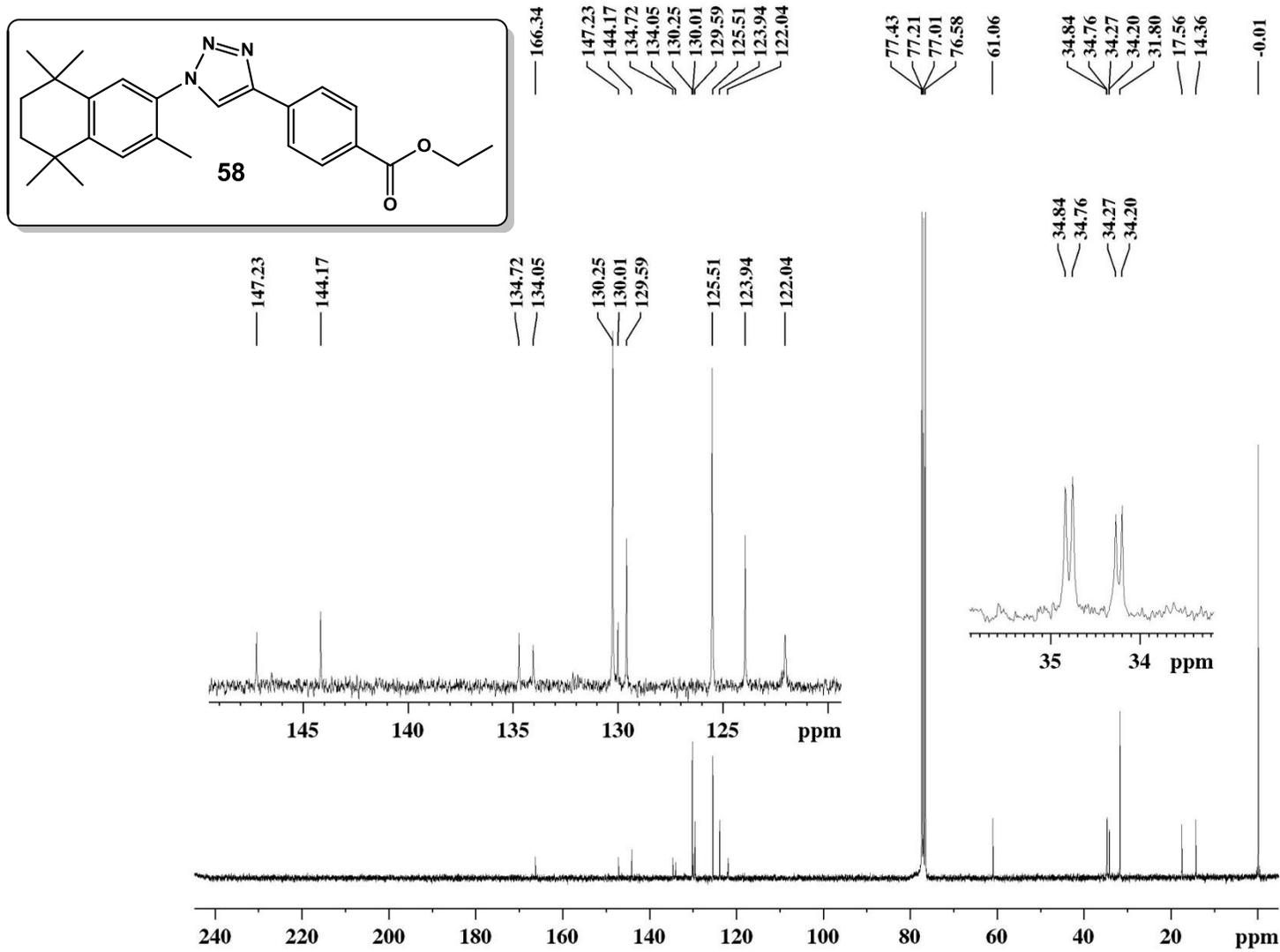
Current Data Parameters
 NAME MARI-104R
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140513
 Time 18.27
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 203.2
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-104R
 EXPNO 3
 PROCNO 1

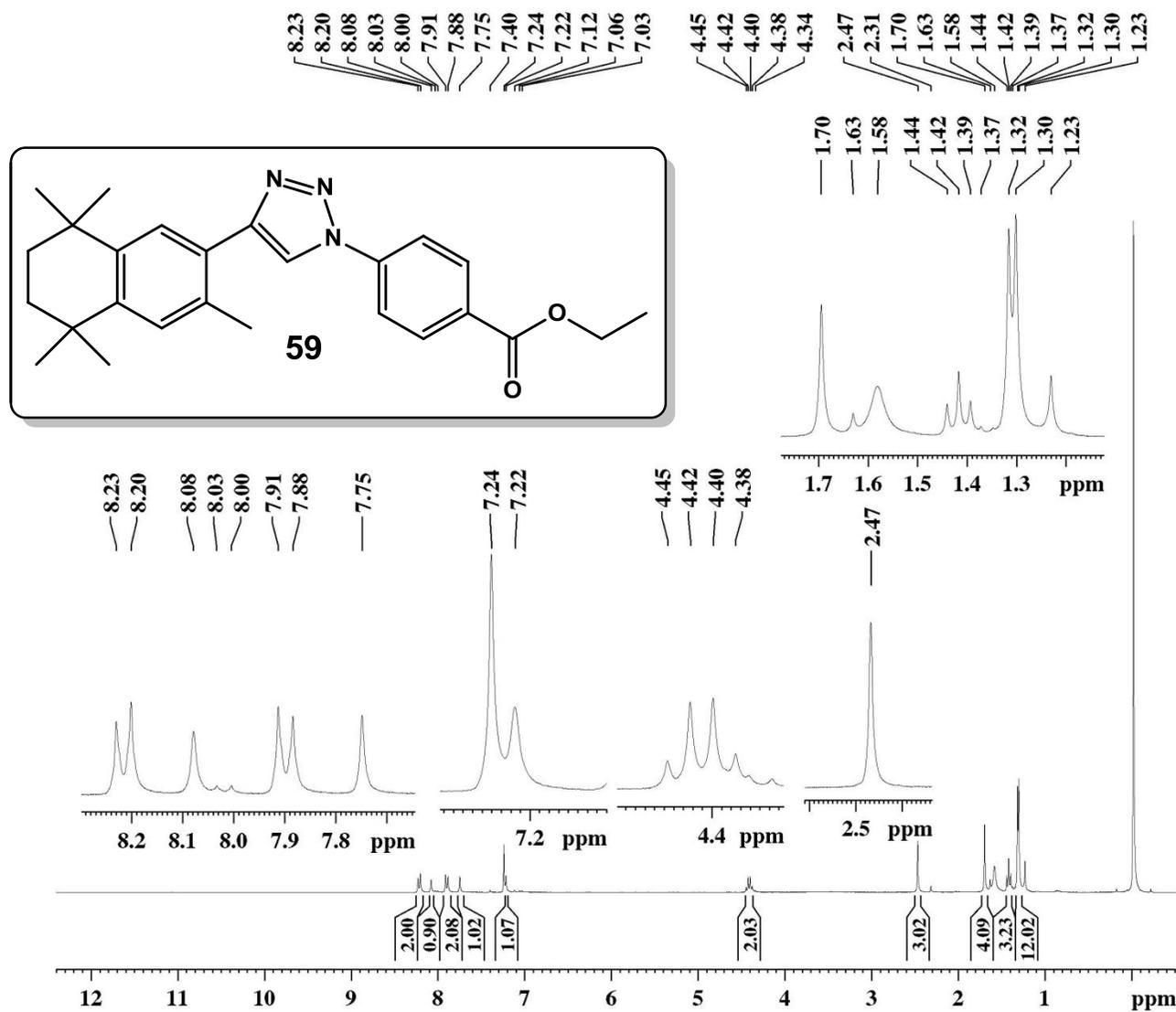
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140523
 Time 8.47
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 23775
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



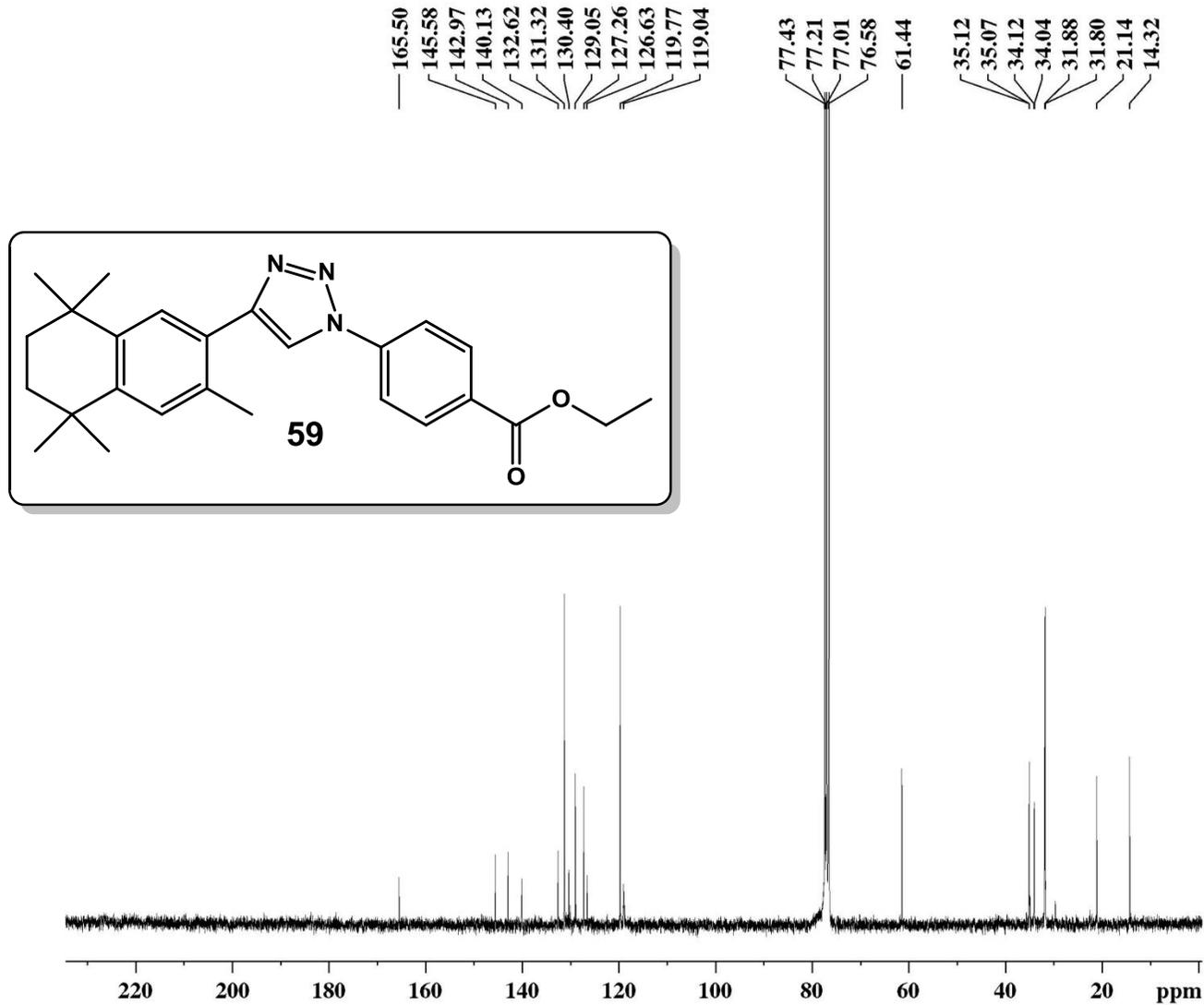
Current Data Parameters
 NAME MARI-103
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140411
 Time 10.10
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 362
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-103
 EXPNO 3
 PROCNO 1

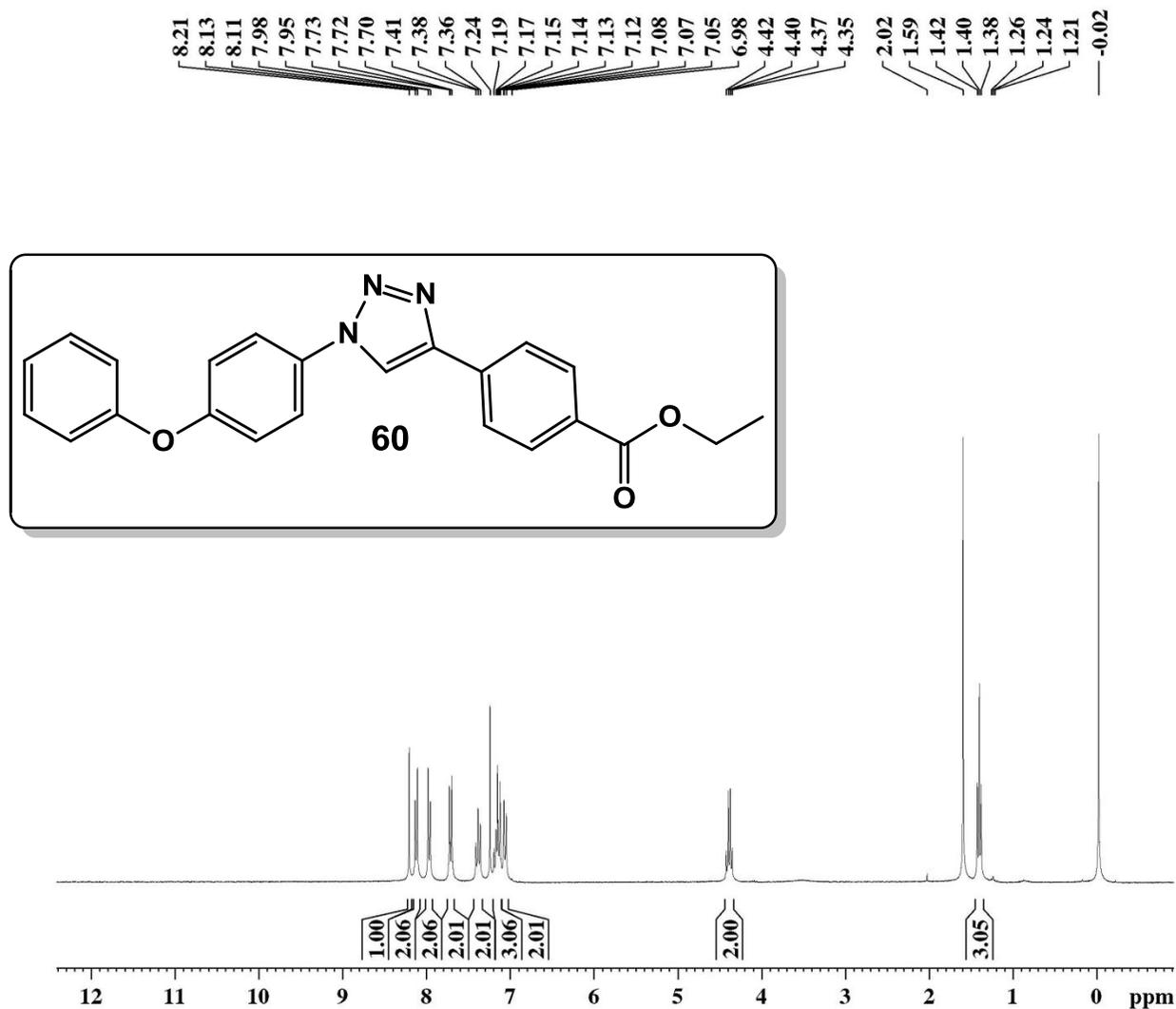
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140528
 Time 9.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 34402
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



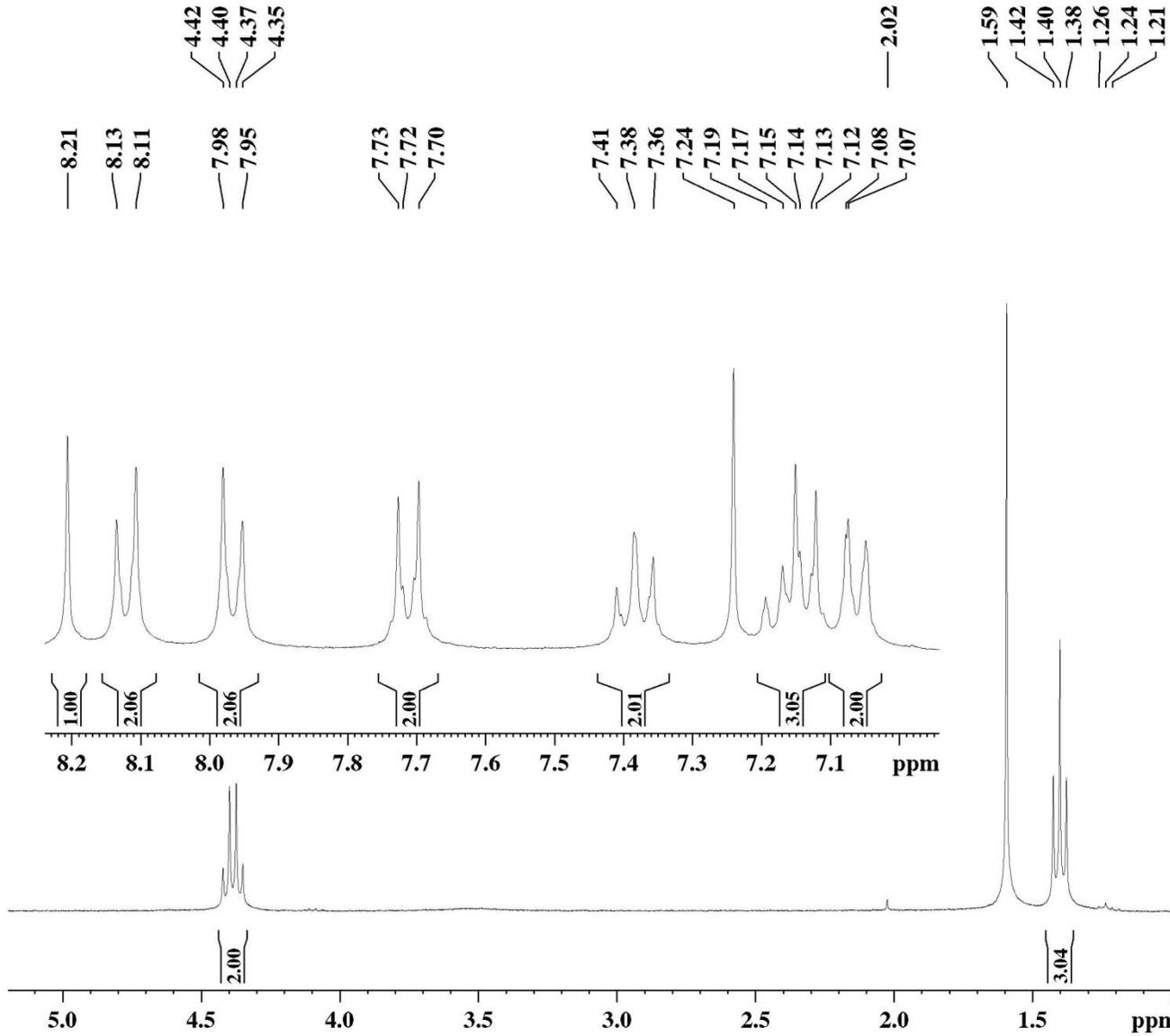
Current Data Parameters
 NAME MARI-050
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130814
 Time 16.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 645.1
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



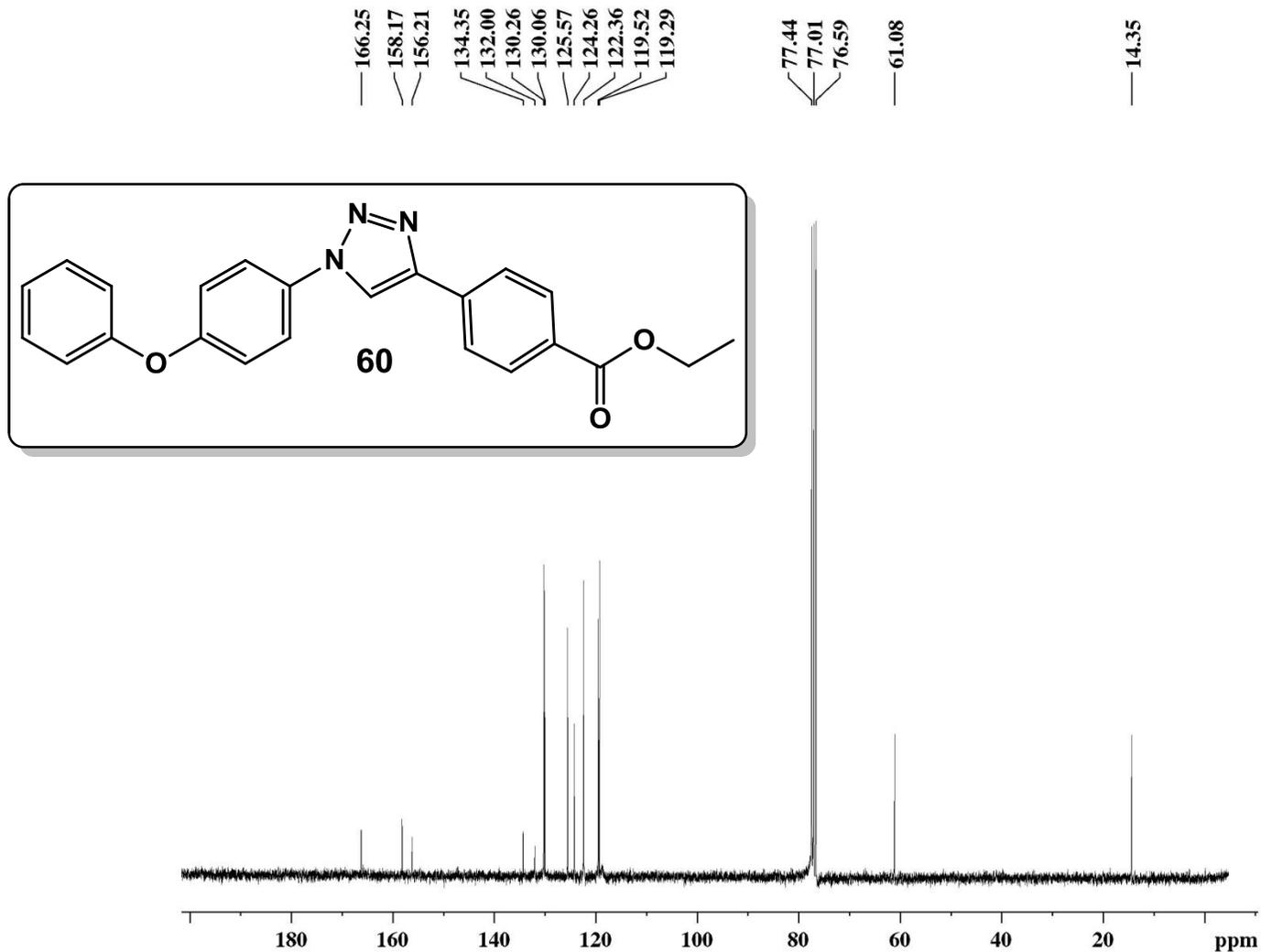
Current Data Parameters
 NAME MARI-050
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130814
 Time 16.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 645.1
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300121 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-050
 EXPNO 3
 PROCNO 1

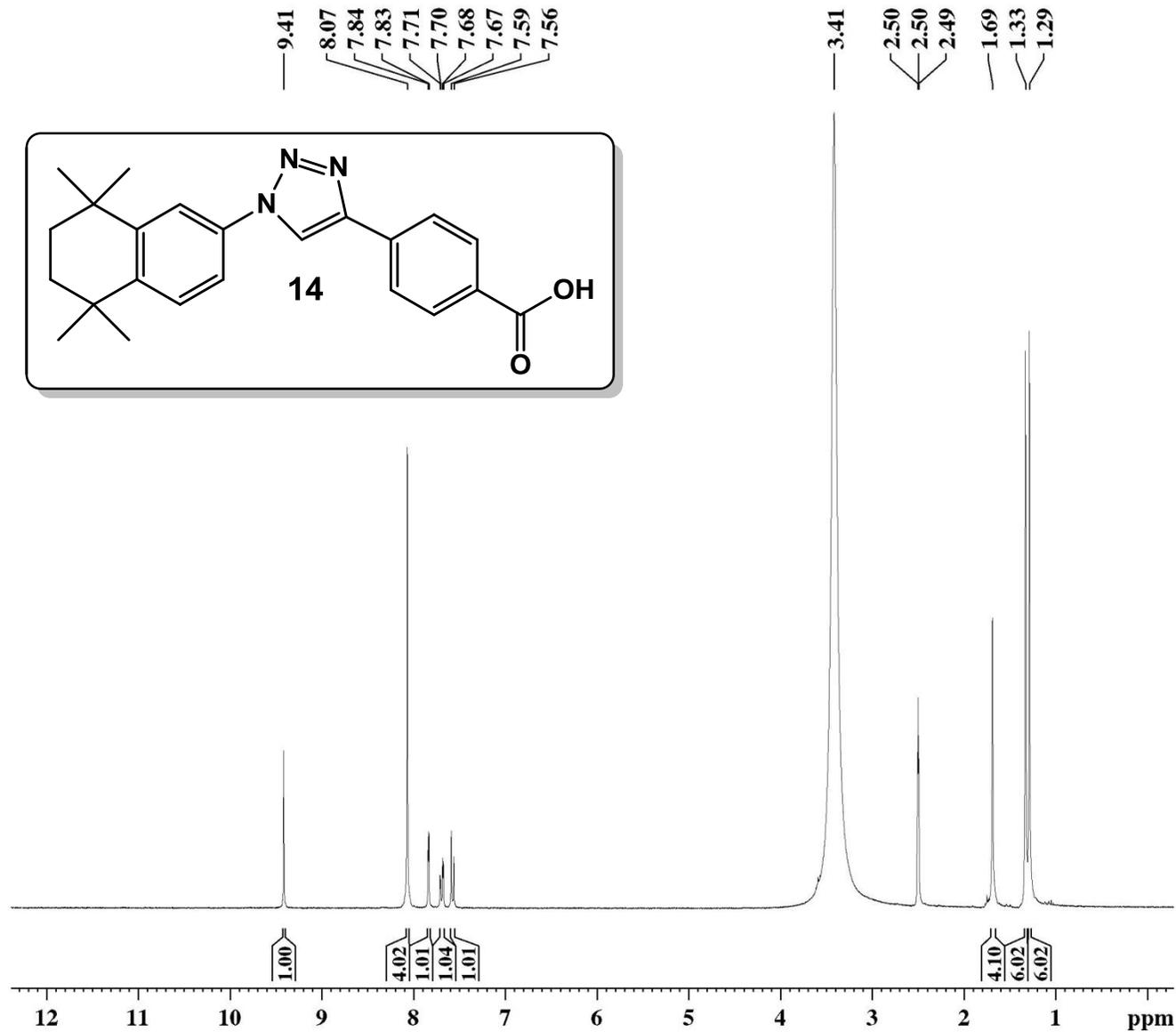
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130918
 Time 11.20
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 3281
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 6502
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



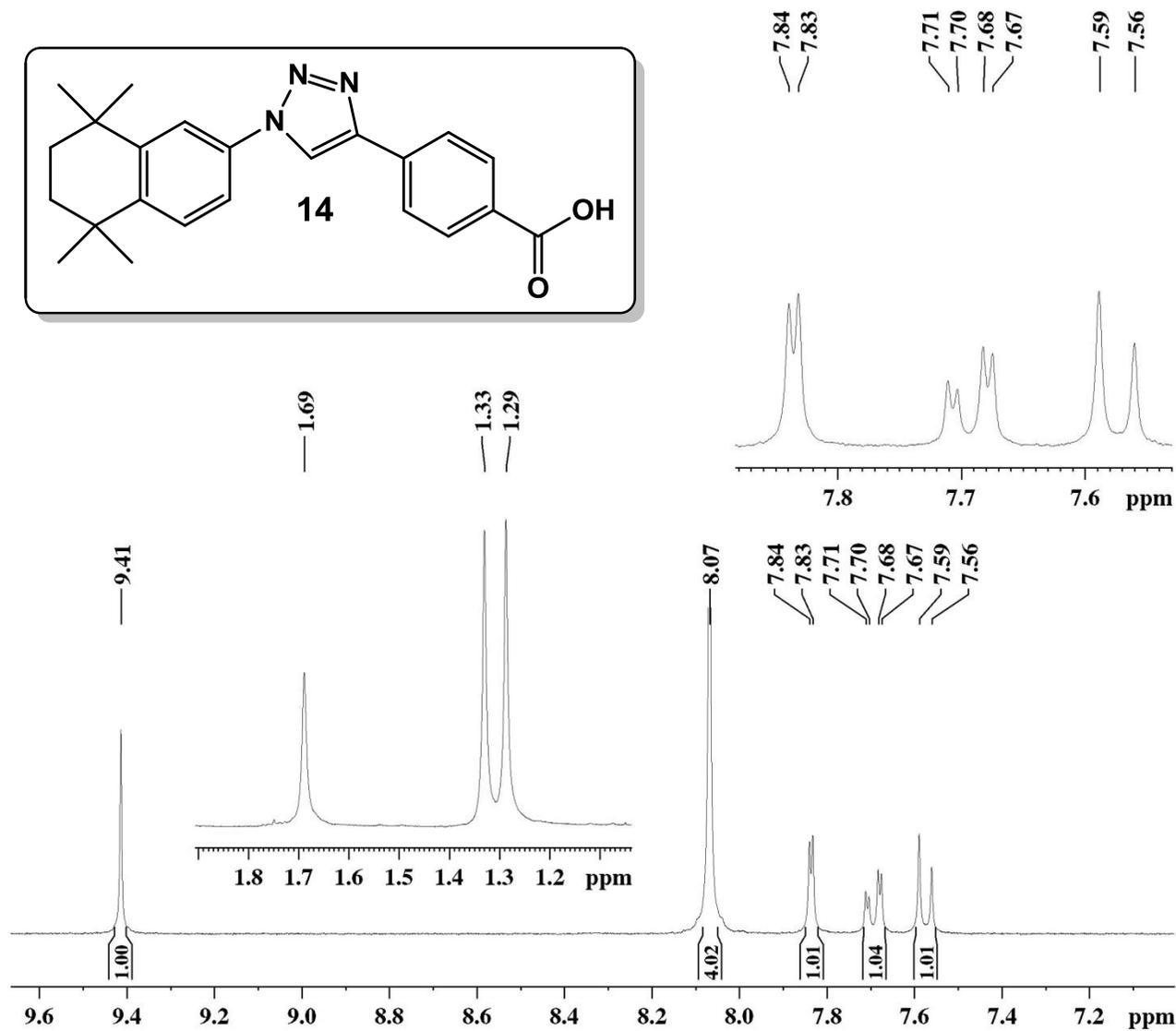
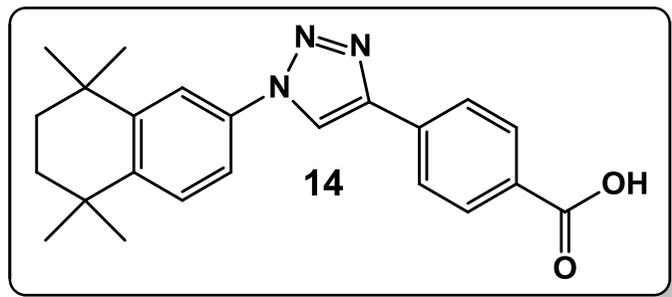
Current Data Parameters
 NAME MARI-061
 EXPNO 13
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131029
 Time 12.31
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 161.3
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300010 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 0.50

Espectros Seleccionados



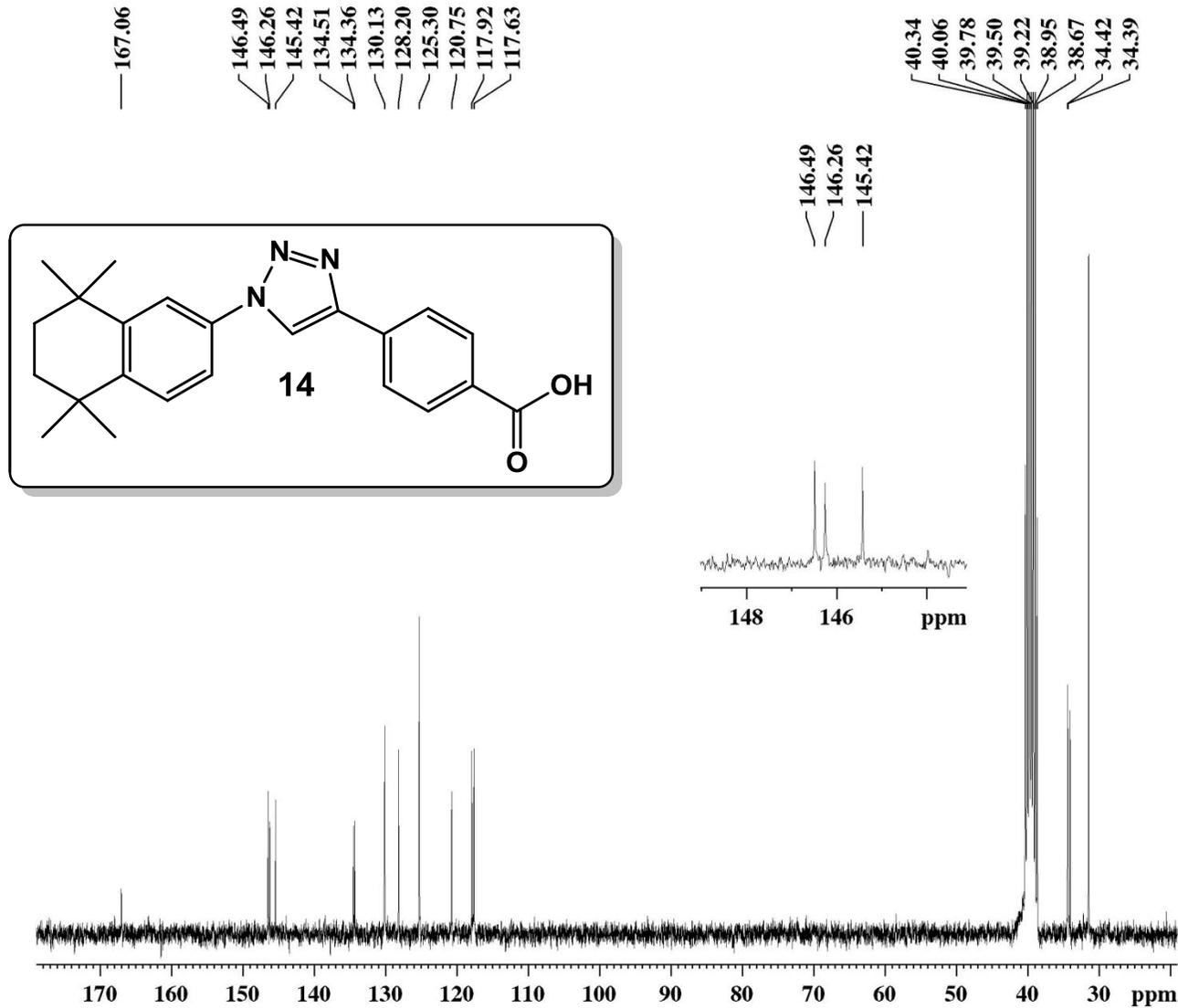
Current Data Parameters
 NAME MARI-061
 EXPNO 13
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131029
 Time 12.31
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 161.3
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300010 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 0.50

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-061
 EXPNO 3
 PROCNO 1

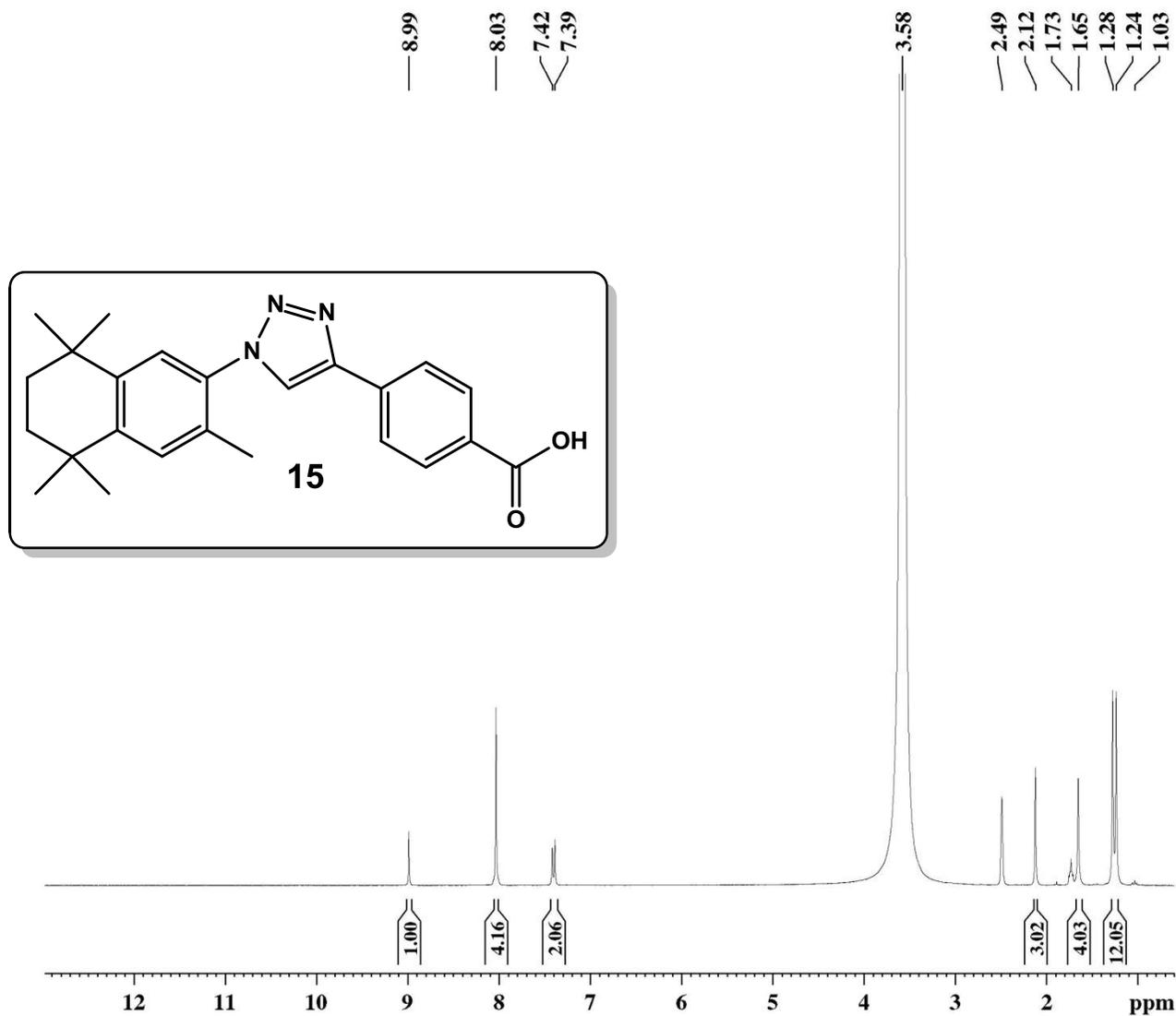
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131029
 Time 14.29
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 4981
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677806 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



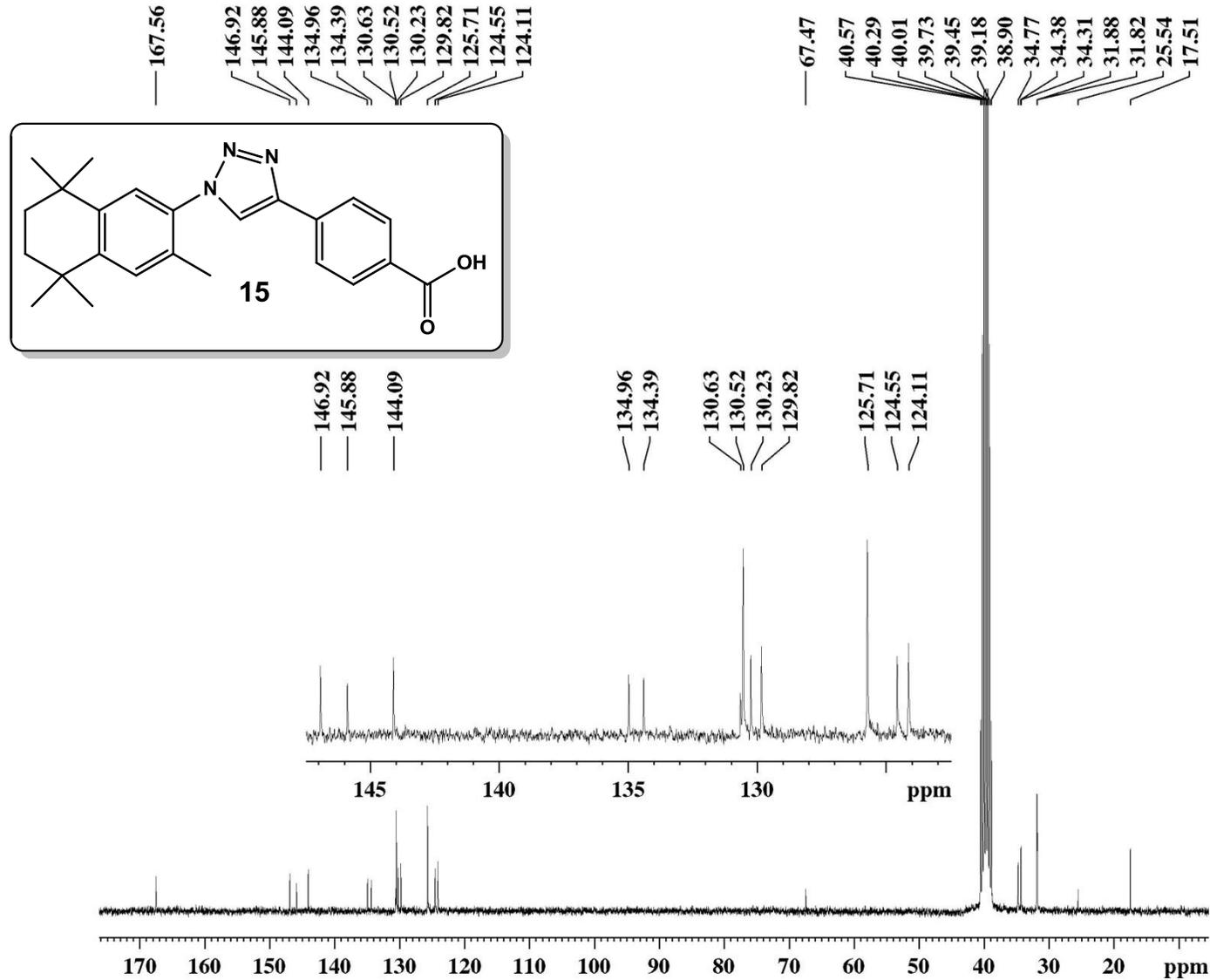
Current Data Parameters
 NAME MARI-107
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140424
 Time 11.49
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 57
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300037 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 0.75

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME MARI-107
 EXPNO 3
 PROCNO 1

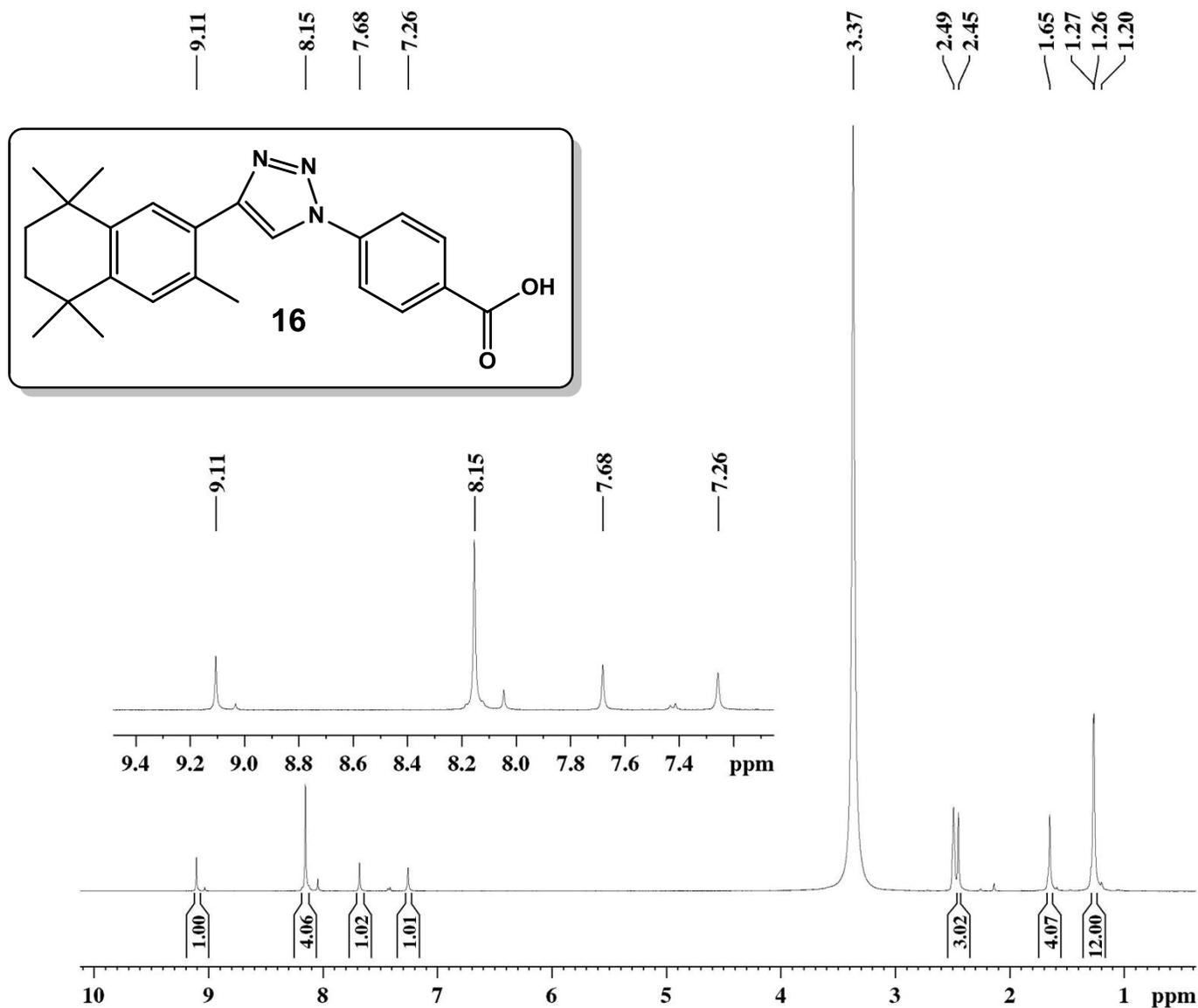
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140515
 Time 9.55
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 9842
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.83 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



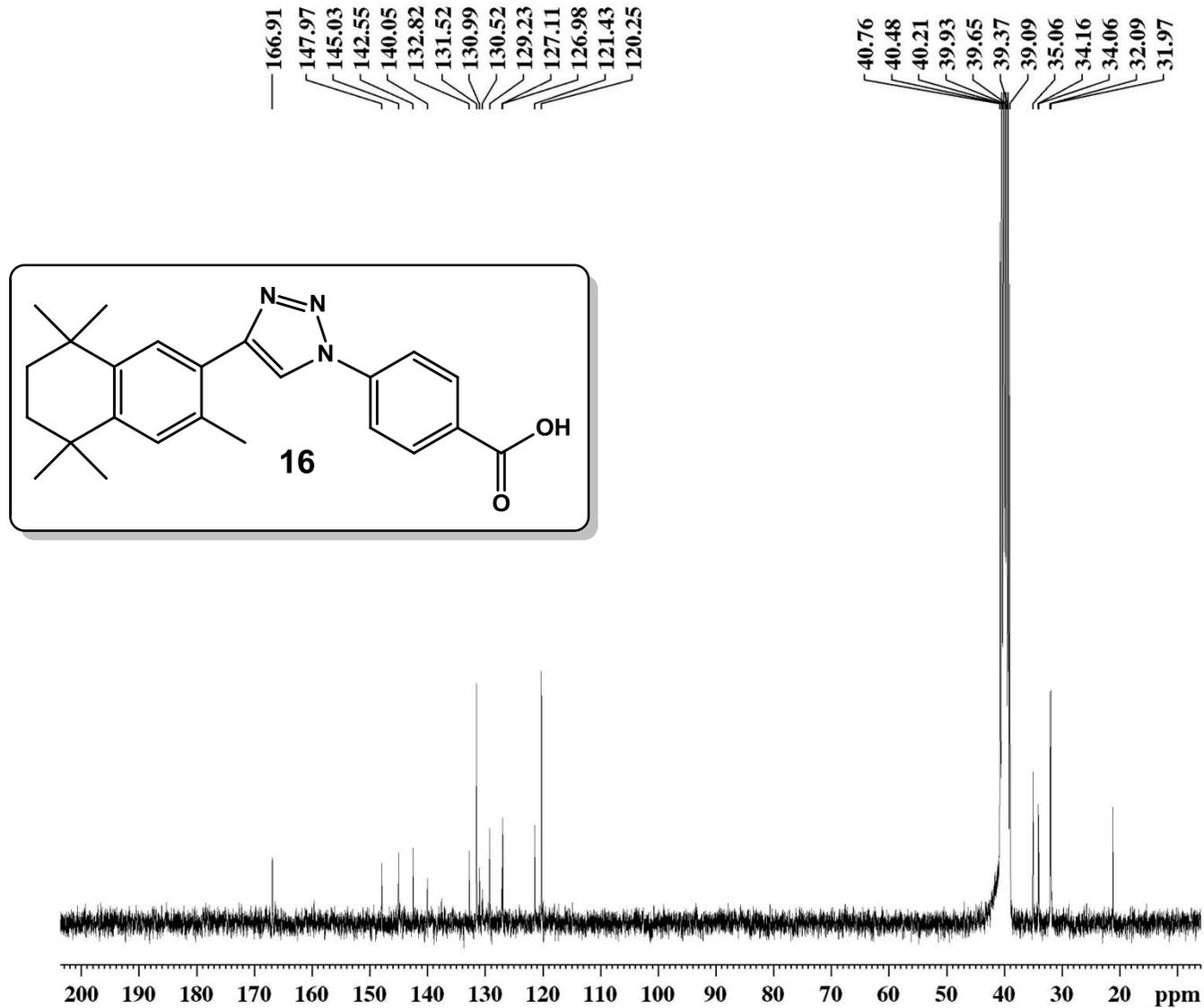
Current Data Parameters
 NAME MARI-110
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140430
 Time 9.06
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 256
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

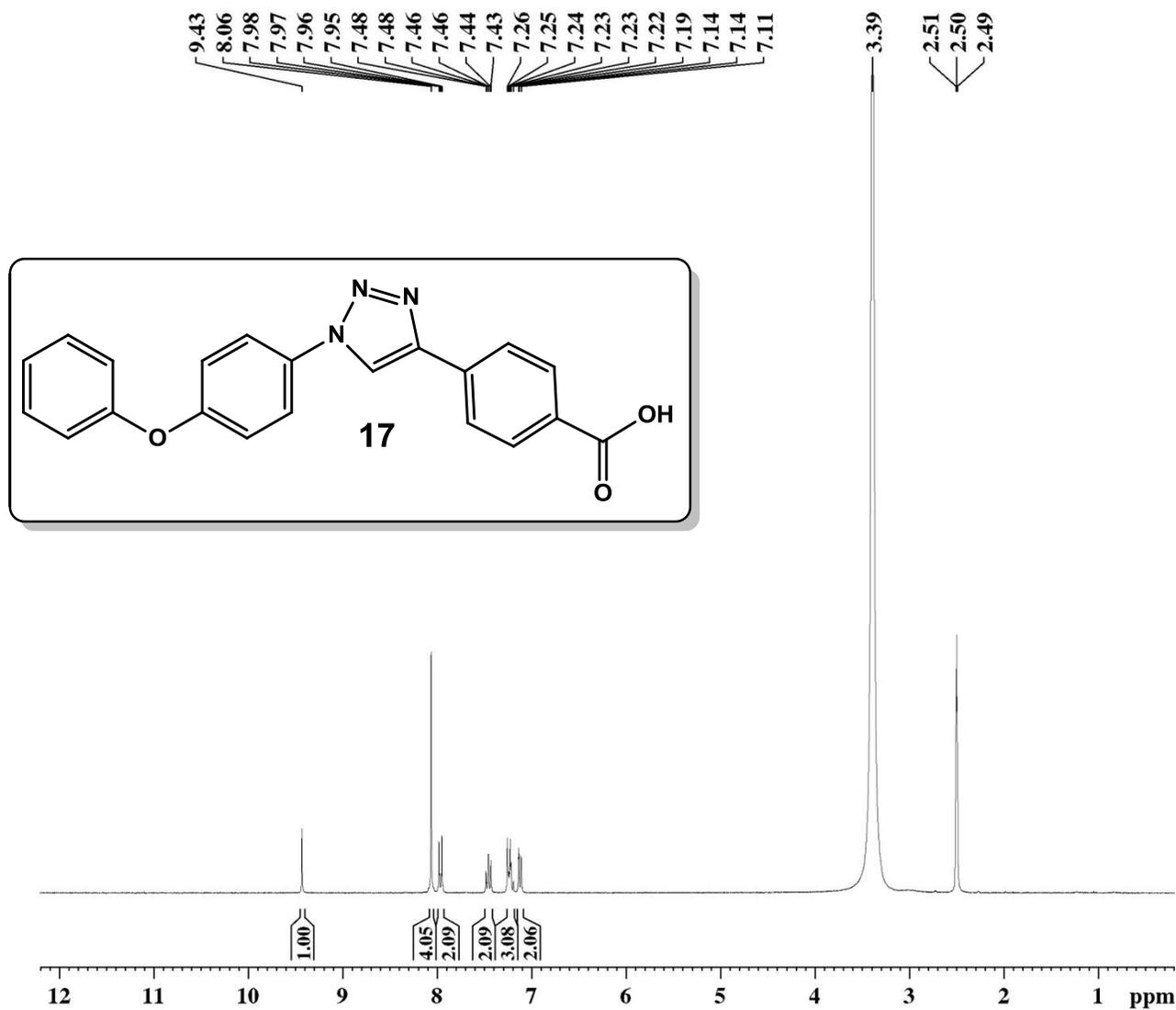
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300036 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Espectros Seleccionados



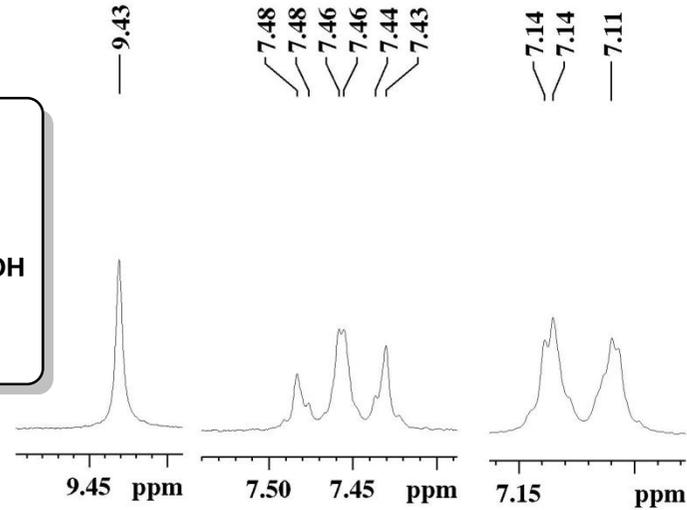
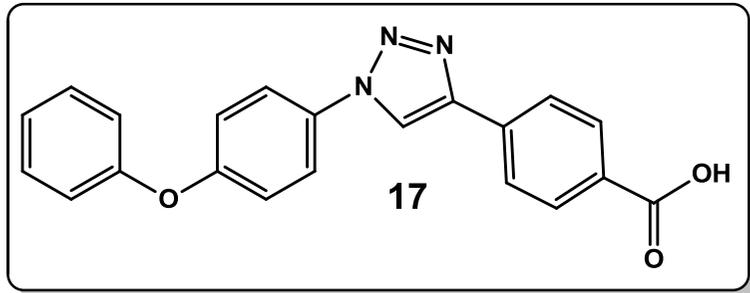
Current Data Parameters
 NAME MARI-057
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130919
 Time 10.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 256
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300010 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 0.50

Espectros Seleccionados

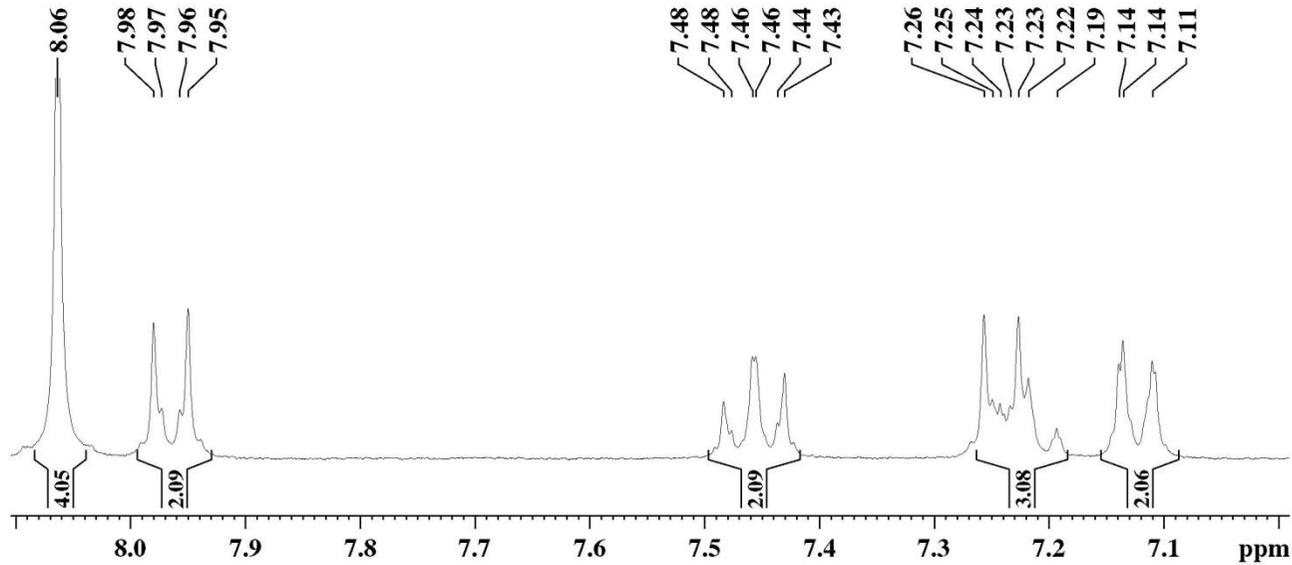


Current Data Parameters
 NAME MARI-057
 EXPNO 1
 PROCNO 1

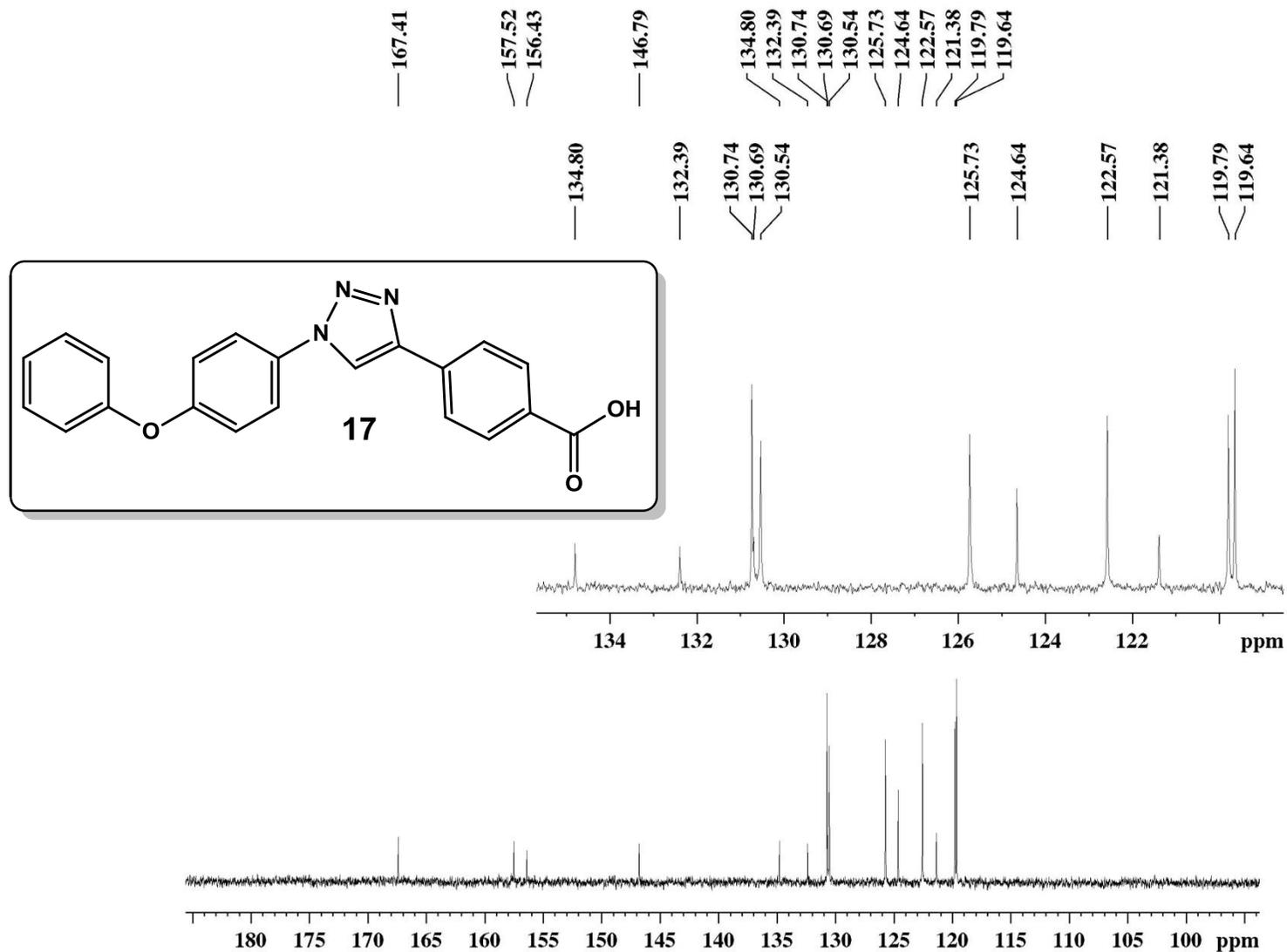
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130919
 Time 10.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 256
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300010 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 0.50



Espectros Seleccionados



Current Data Parameters

NAME MARI-057
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20131015
Time 9.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 3210
DS 2
SWH 18832.393 Hz
FIDRES 0.574719 Hz
AQ 0.8699904 sec
RG 13004
DW 26.550 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.15000001 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 0.05000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 ==

NUC1 13C
P1 8.50 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 75.4768036 MHz

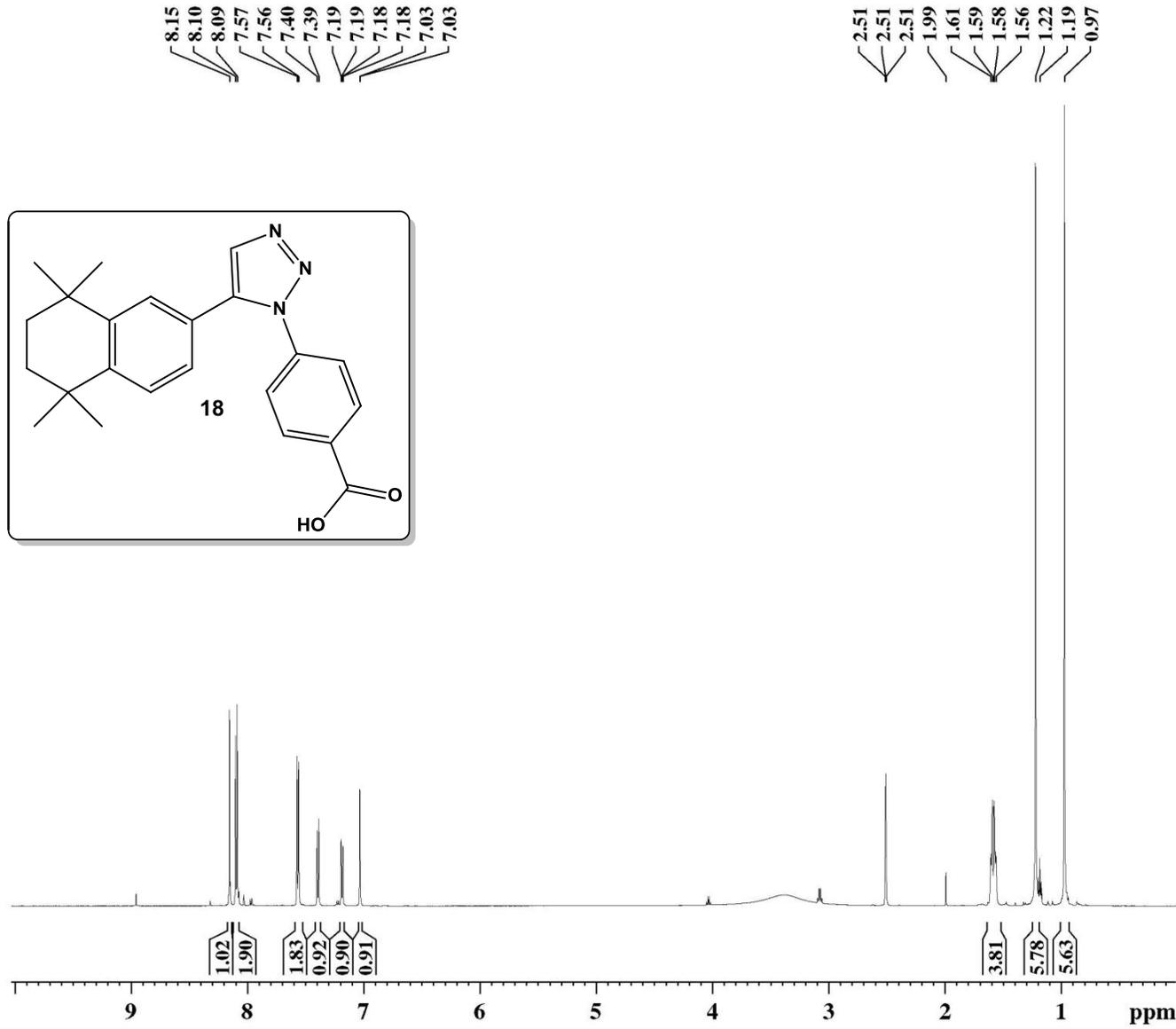
===== CHANNEL f2 ==

CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -4.00 dB
PL12 12.83 dB
PL13 12.83 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 75.4677498 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Espectros Seleccionados



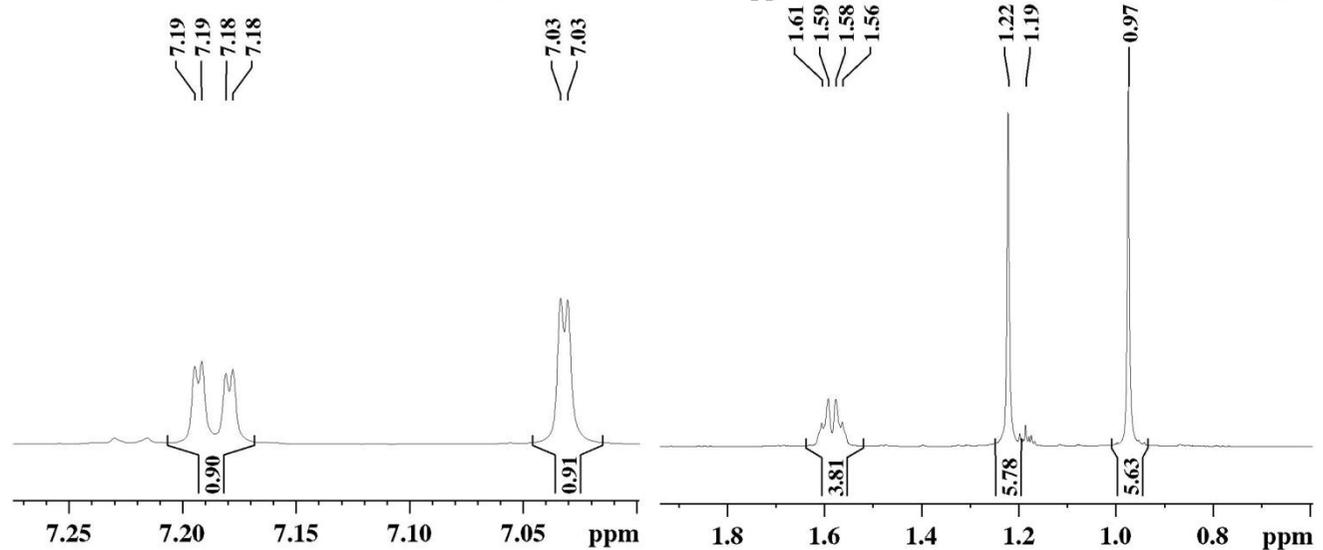
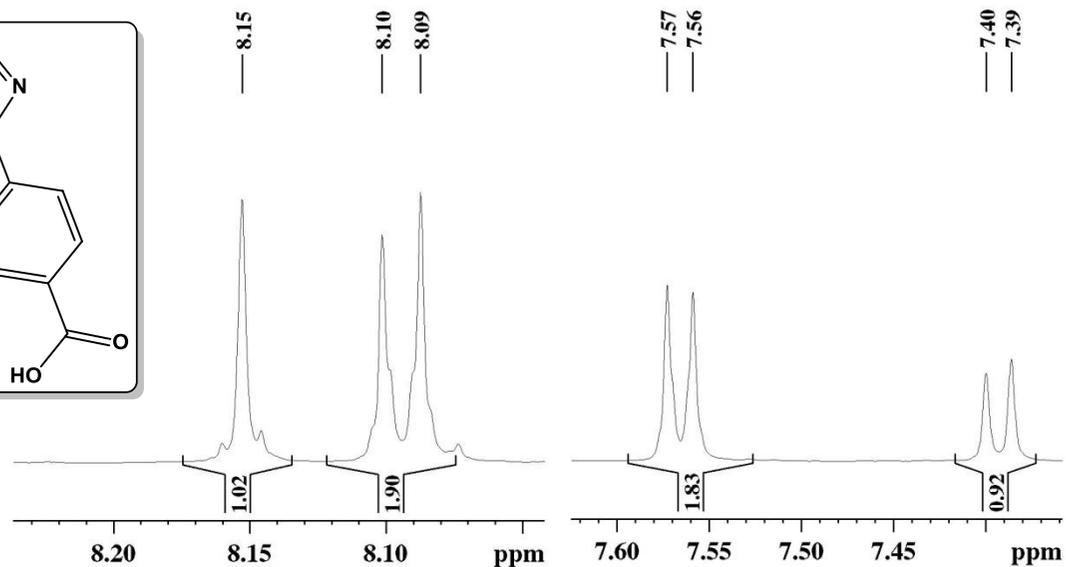
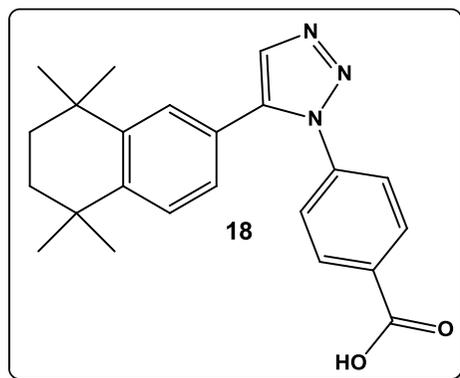
Current Data Parameters
 NAME MARI-060-2D
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131007
 Time 6.22
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TBI 1H/13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 12335.526 Hz
 FIDRES 0.188225 Hz
 AQ 2.6563926 sec
 RG 64
 DW 40.533 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.1 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 600.1737063 MHz
 NUC1 1H
 P1 7.38 usec
 PLW1 9.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 600.1700000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



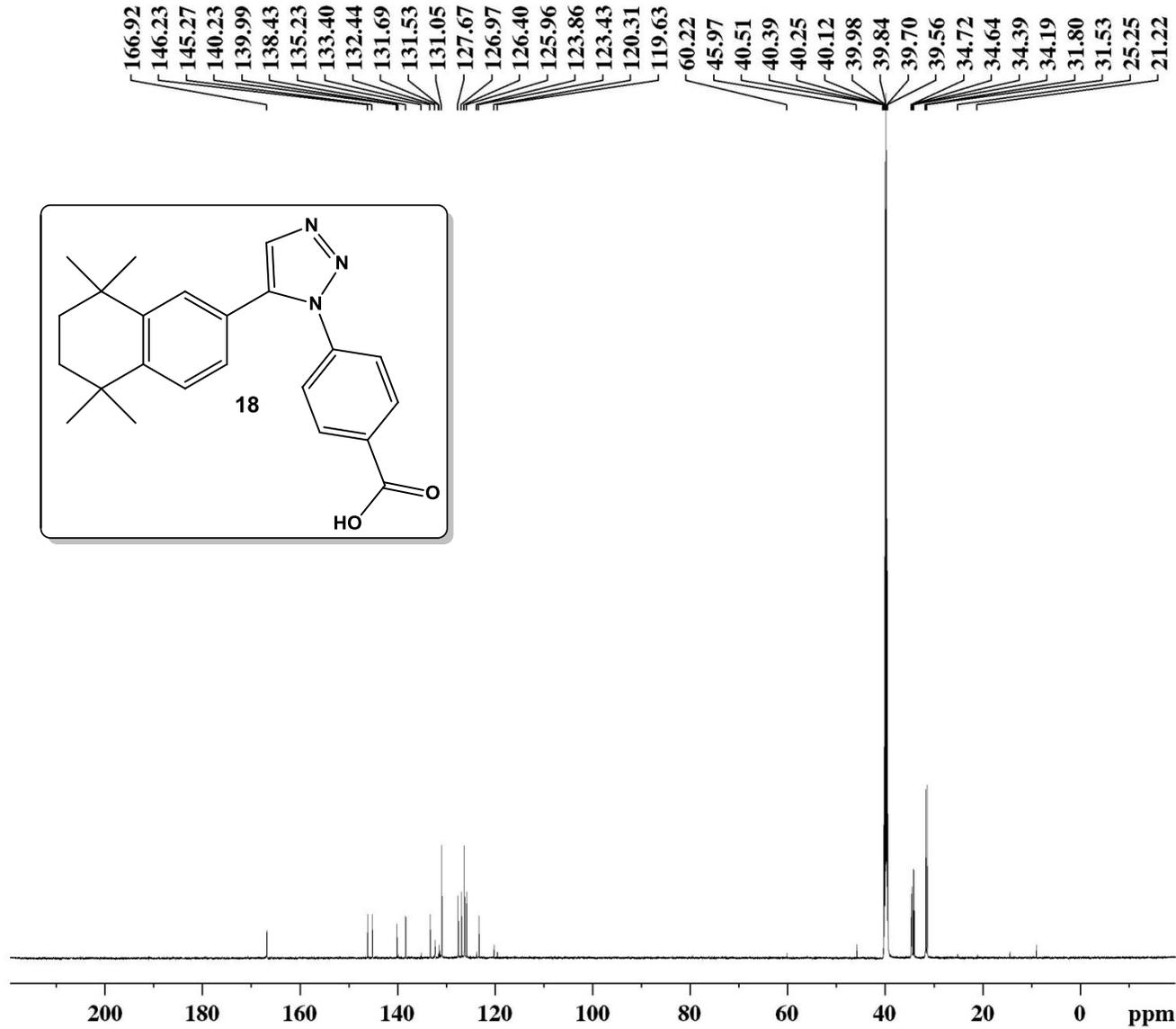
Current Data Parameters
 NAME MARI-060-2D
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131007
 Time 6.22
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TBI 1H/13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 12335.526 Hz
 FIDRES 0.188225 Hz
 AQ 2.6563926 sec
 RG 64
 DW 40.533 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 600.1737063 MHz
 NUC1 1H
 P1 7.38 usec
 PLW1 9.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 600.1700000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME out07assH1_lu
 EXPNO 4
 PROCNO 1

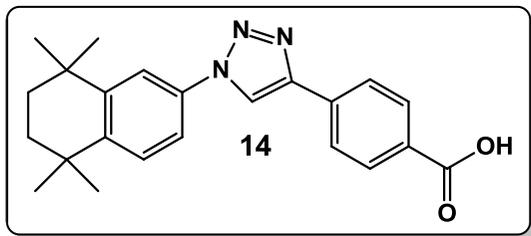
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131008
 Time 6.34
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TBI 1H/13
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 4228
 DS 0
 SWH 36057.691 Hz
 FIDRES 1.100393 Hz
 AQ 0.4543829 sec
 RG 203
 DW 13.867 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.1 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 SFO1 150.9279571 MHz
 NUC1 13C
 P1 16.50 usec
 PLW1 95.00000000 W

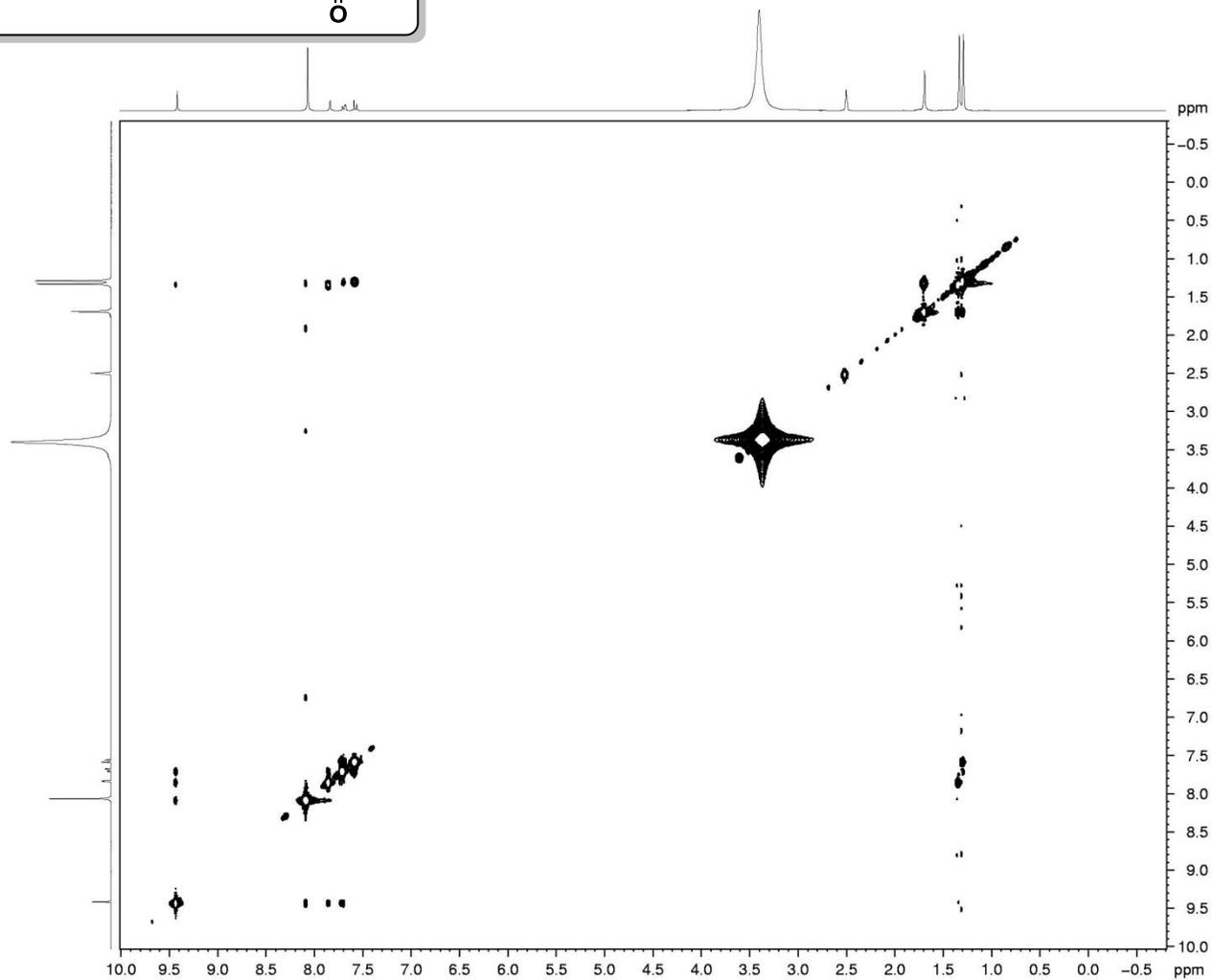
===== CHANNEL f2 ==
 SFO2 600.1724007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 9.00000000 W
 PLW12 0.09990100 W
 PLW13 0.04895200 W

F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 150.9128670 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 2.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Espectros Seleccionados



NOESY



Current Data Parameters
 NAME out07assH1-1_lu
 EXPNO 6
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131007
 Time_ 8.58
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TBI 1H/13
 PULPROG noesygpphpp
 TD 4096
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 16
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 1.510771 Hz
 AQ 0.3310068 sec
 RG 71.8
 DW 80.800 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.2 K
 D0 0.00007010 sec
 D1 1.00000000 sec
 D8 0.80000001 sec
 D11 0.03000000 sec
 D12 0.00002000 sec
 D16 0.00020000 sec
 IN0 0.00016160 sec

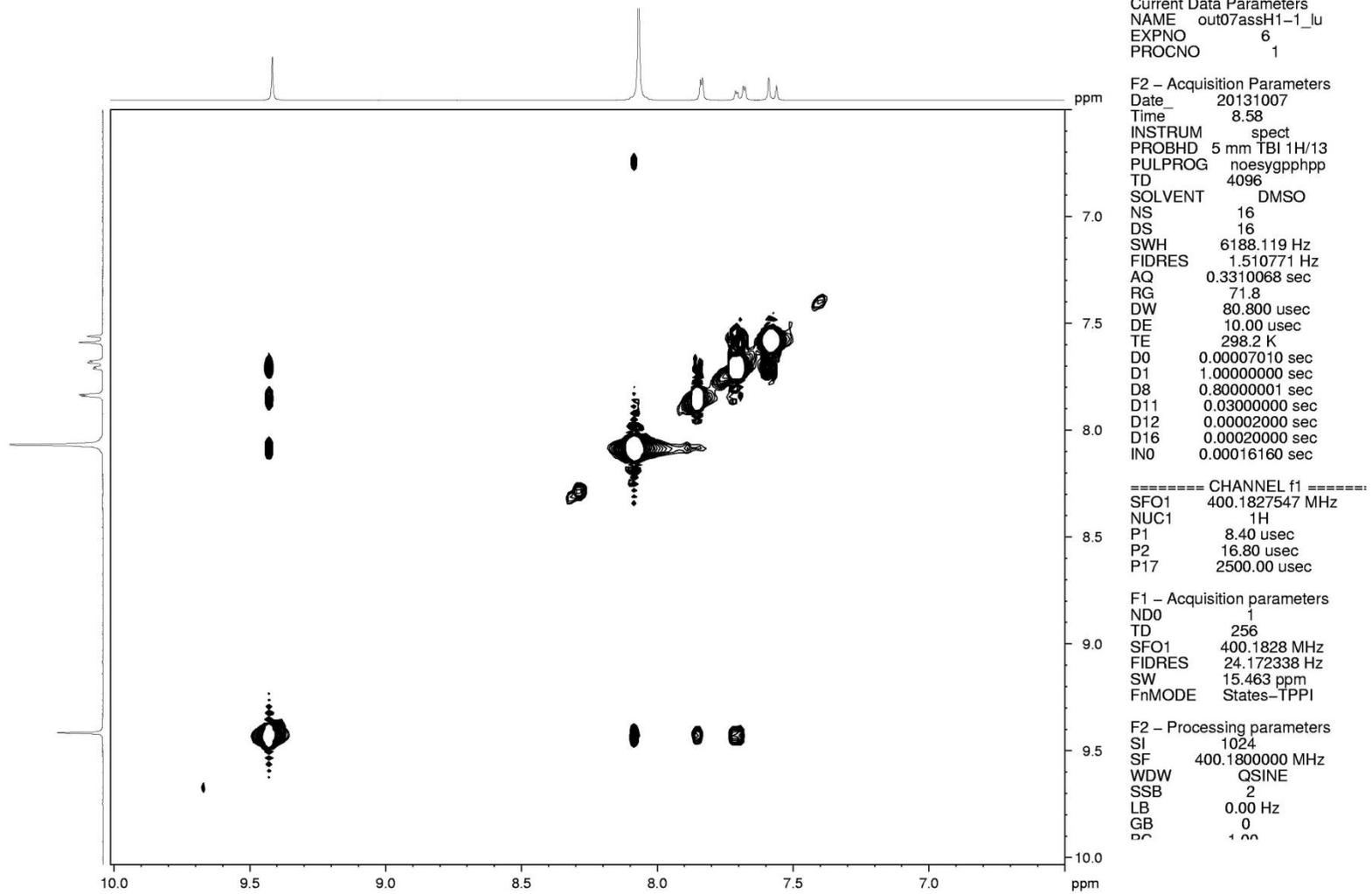
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.1827547 MHz
 NUC1 1H
 P1 8.40 usec
 P2 16.80 usec
 P17 2500.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 1
 TD 256
 SFO1 400.1828 MHz
 FIDRES 24.172338 Hz
 SW 15.463 ppm
 FnMODE States-TPPI

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 400.1800000 MHz
 WDW QSINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

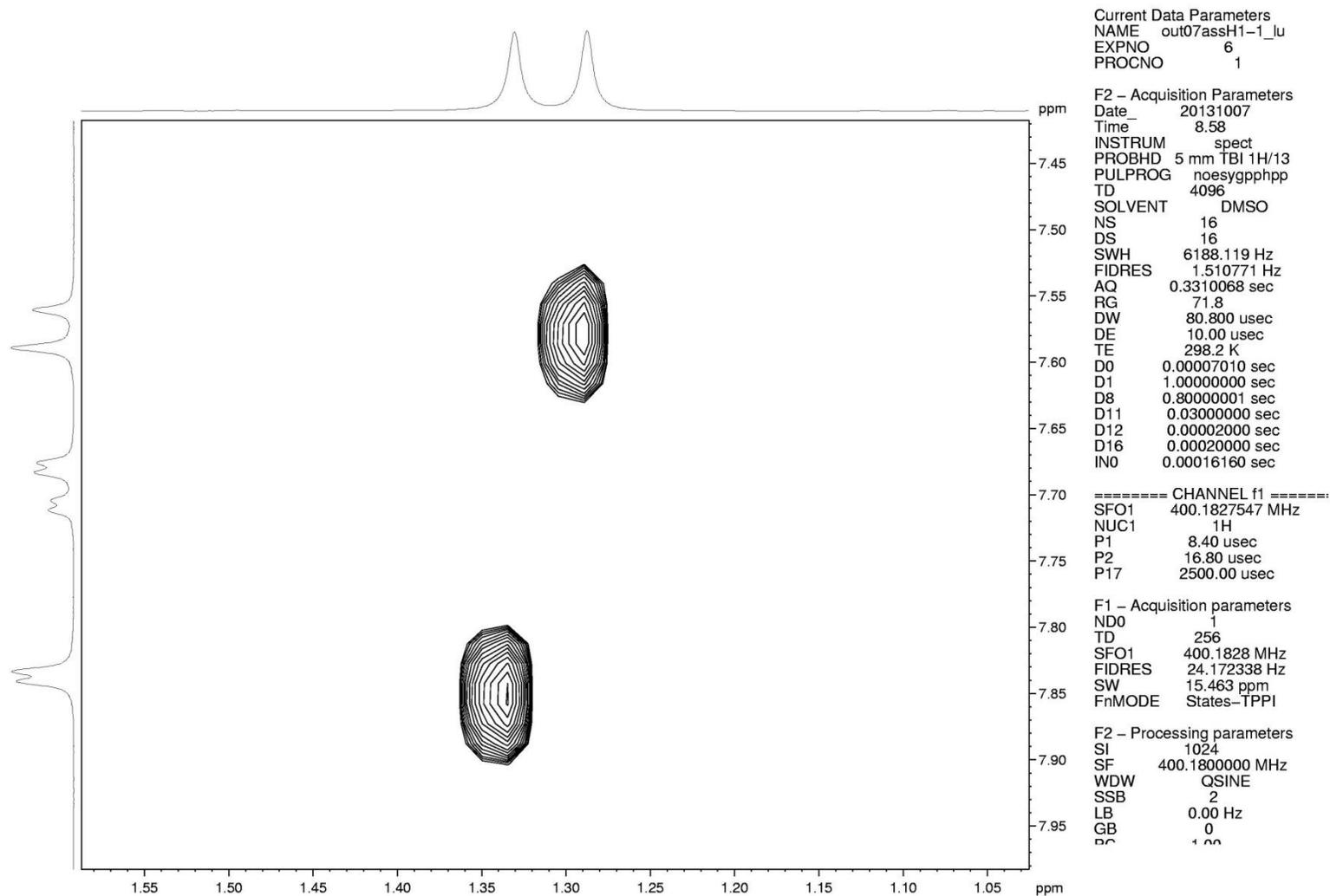
Espectros Seleccionados

NOESY



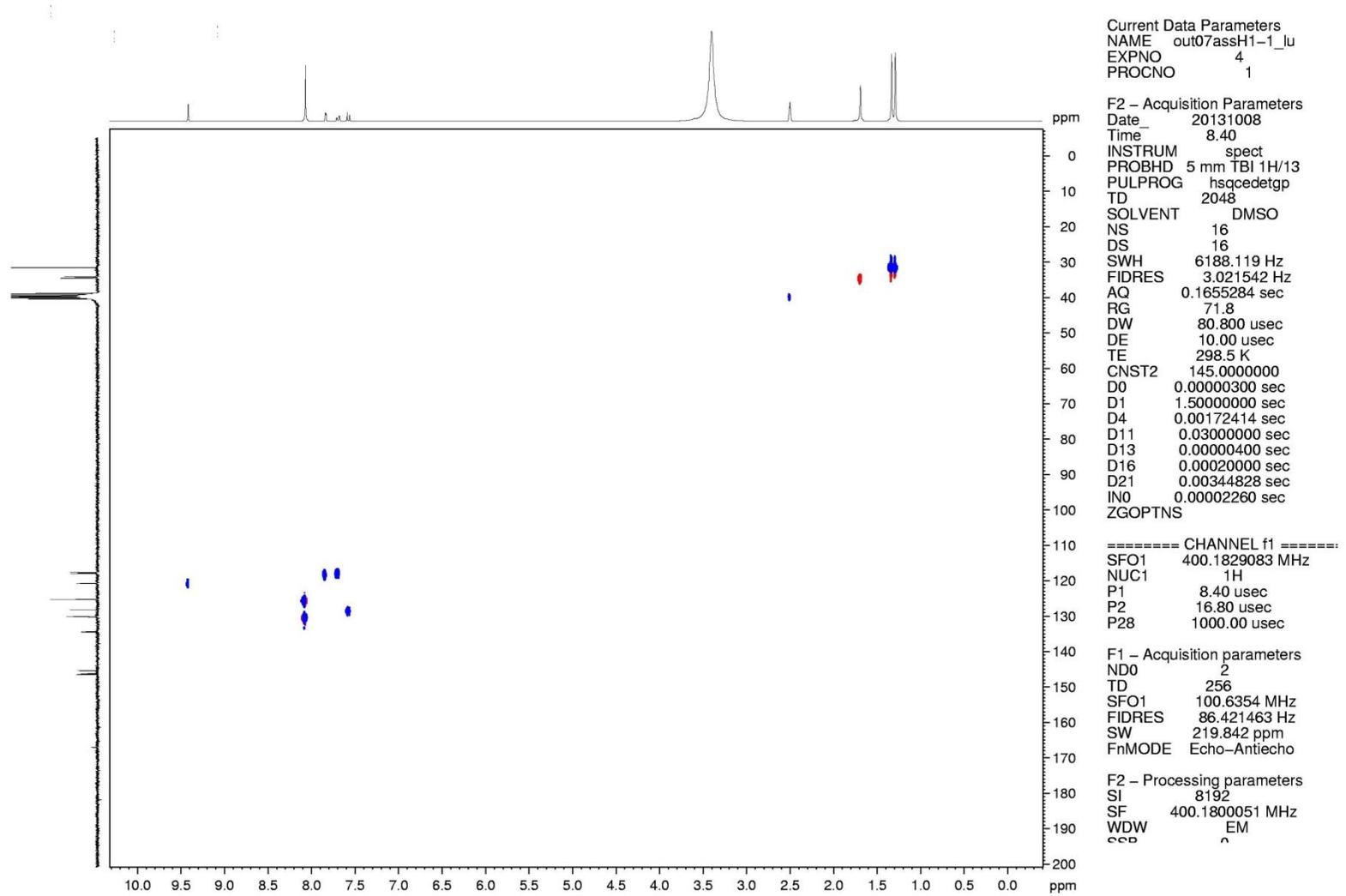
NOESY

Espectros Seleccionados



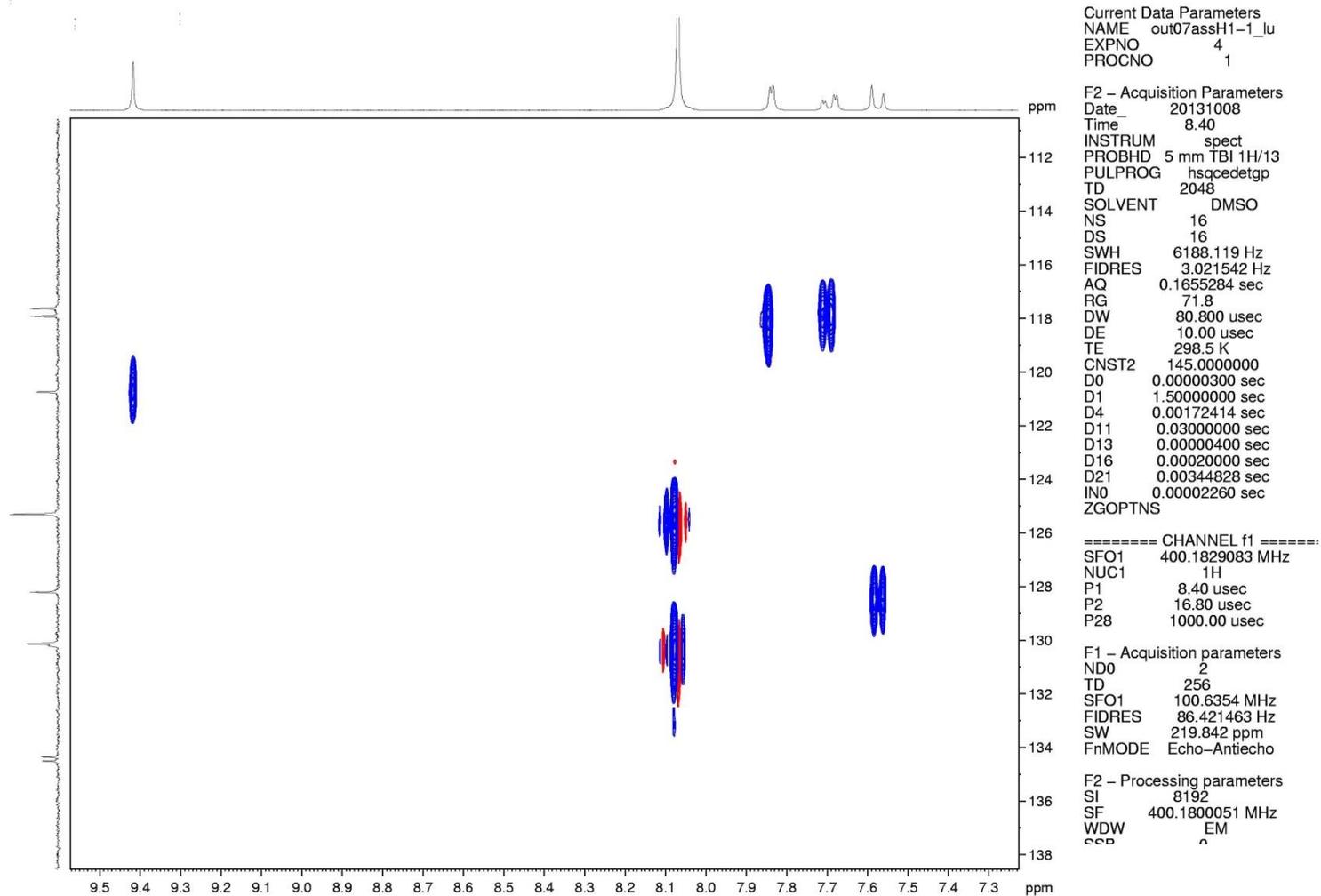
HSQC

Espectros Seleccionados



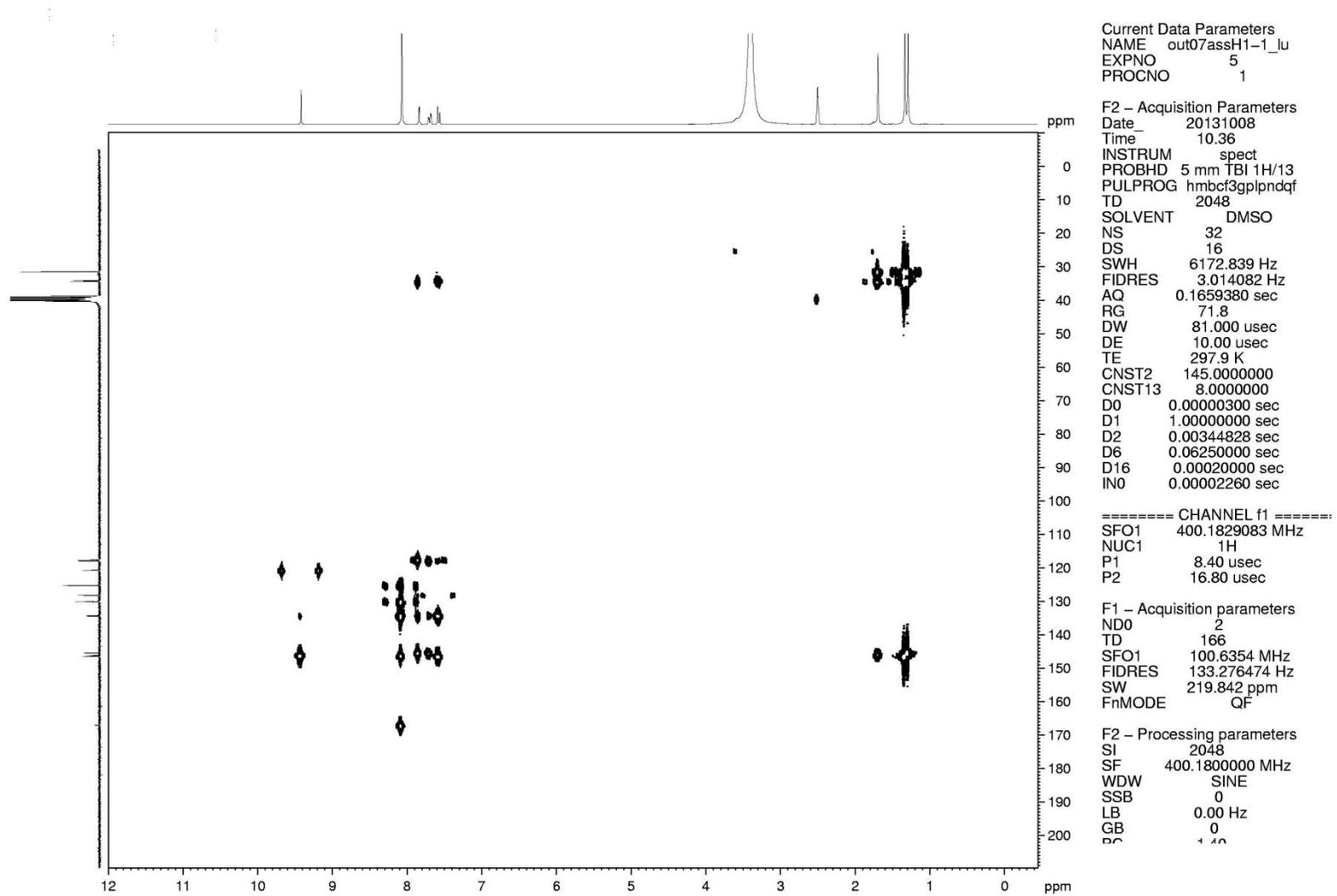
HSQC

Espectros Seleccionados



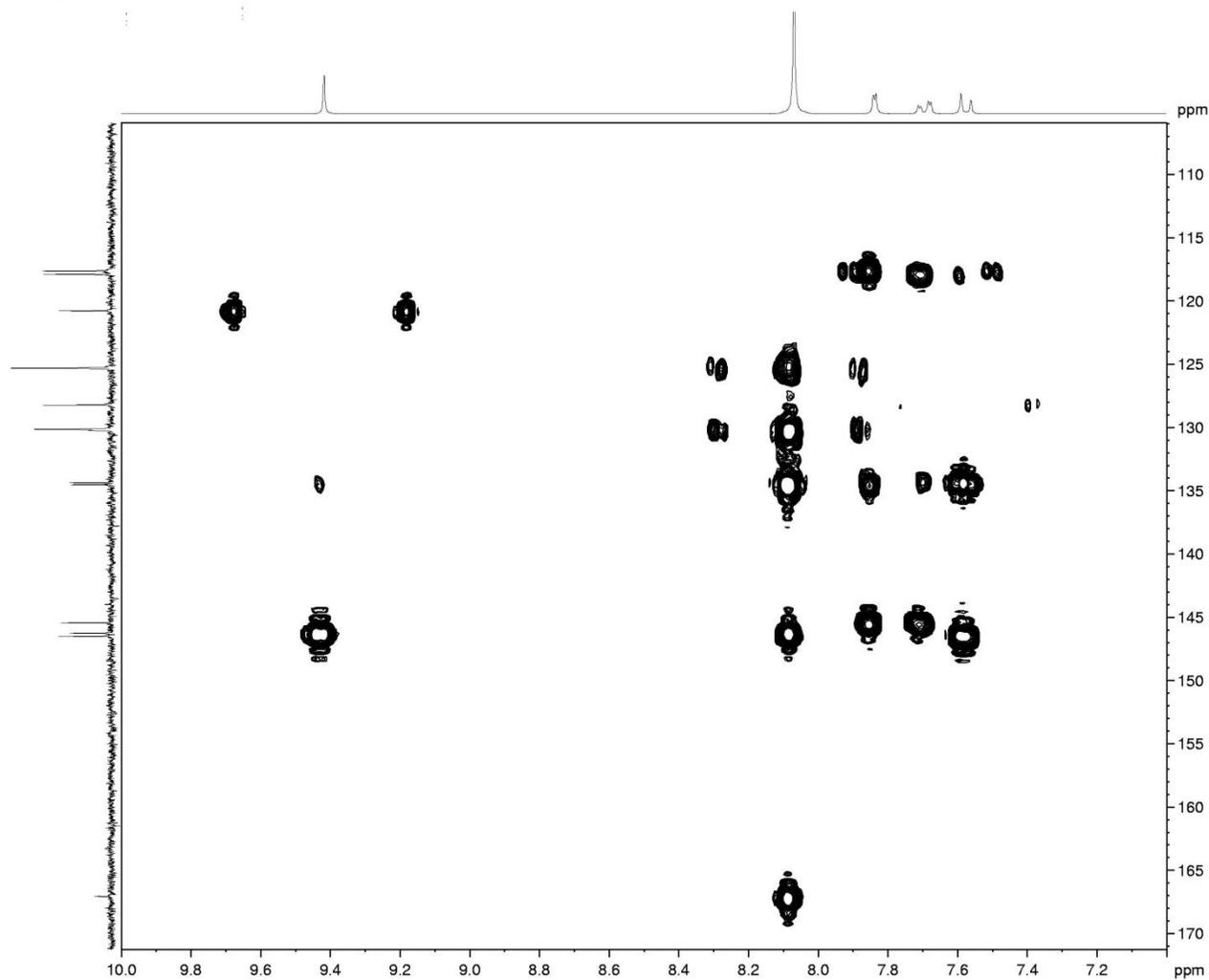
HMBC

Espectros Seleccionados



HMBC

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME out07assH1-1_lu
 EXPNO 5
 PROCNO 1

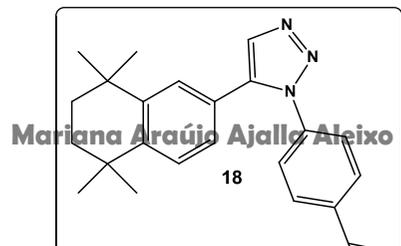
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131008
 Time 10.36
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TBI 1H/13
 PULPROG hmbcf3gplpndqf
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 16
 SWH 6172.839 Hz
 FIDRES 3.014082 Hz
 AQ 0.1659380 sec
 RG 71.8
 DW 81.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 297.9 K
 CNST2 145.000000
 CNST13 8.000000
 D0 0.00000300 sec
 D1 1.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D6 0.06250000 sec
 D16 0.00020000 sec
 IN0 0.00002260 sec

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.1829083 MHz
 NUC1 1H
 P1 8.40 usec
 P2 16.80 usec

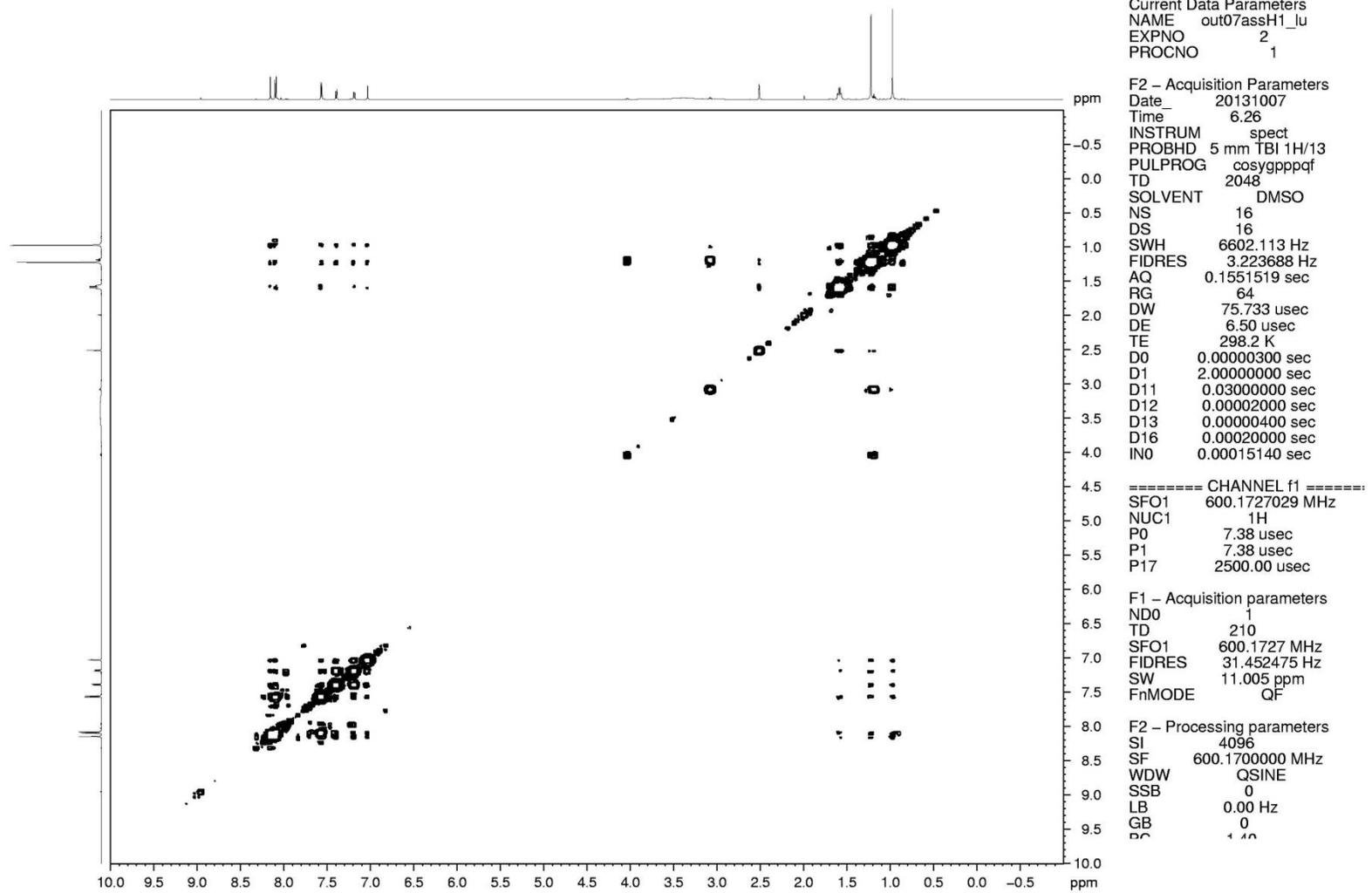
F1 - Acquisition parameters
 ND0 2
 TD 166
 SFO1 100.6354 MHz
 FIDRES 133.276474 Hz
 SW 219.842 ppm
 FnMODE QF

F2 - Processing parameters
 SI 2048
 SF 400.1800000 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

COSY



Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME out07assH1_lu
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date 20131007
 Time 6.26
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TBI 1H/13
 PULPROG cosygpppqf
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 16
 SWH 6602.113 Hz
 FIDRES 3.223688 Hz
 AQ 0.1551519 sec
 RG 64
 DW 75.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.2 K
 D0 0.0000300 sec
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D12 0.00002000 sec
 D13 0.0000400 sec
 D16 0.00020000 sec
 IN0 0.00015140 sec

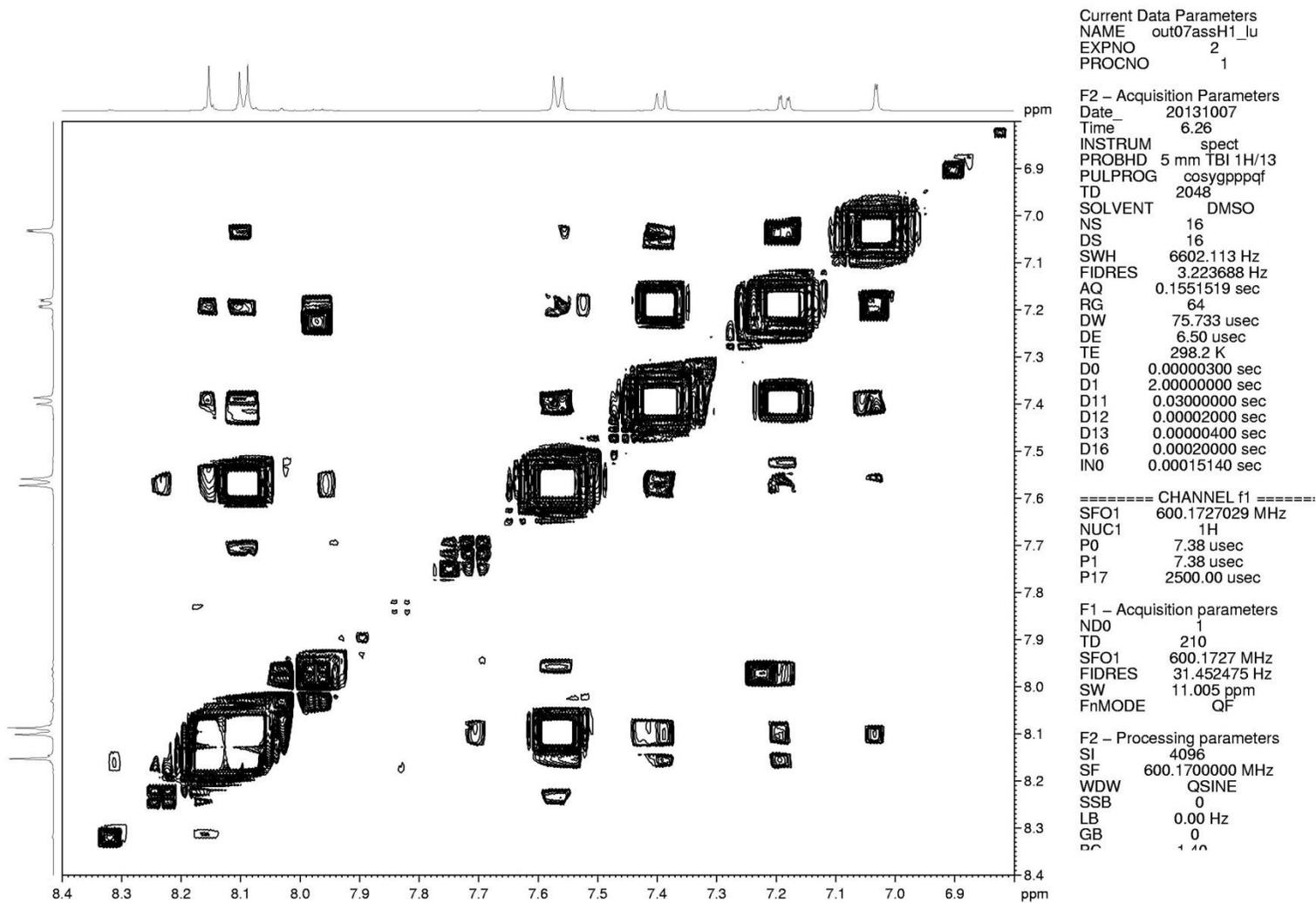
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 600.1727029 MHz
 NUC1 1H
 P0 7.38 usec
 P1 7.38 usec
 P17 2500.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 1
 TD 210
 SFO1 600.1727 MHz
 FIDRES 31.452475 Hz
 SW 11.005 ppm
 FhMODE QF

F2 - Processing parameters
 SI 4096
 SF 600.1700000 MHz
 WDW QSINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

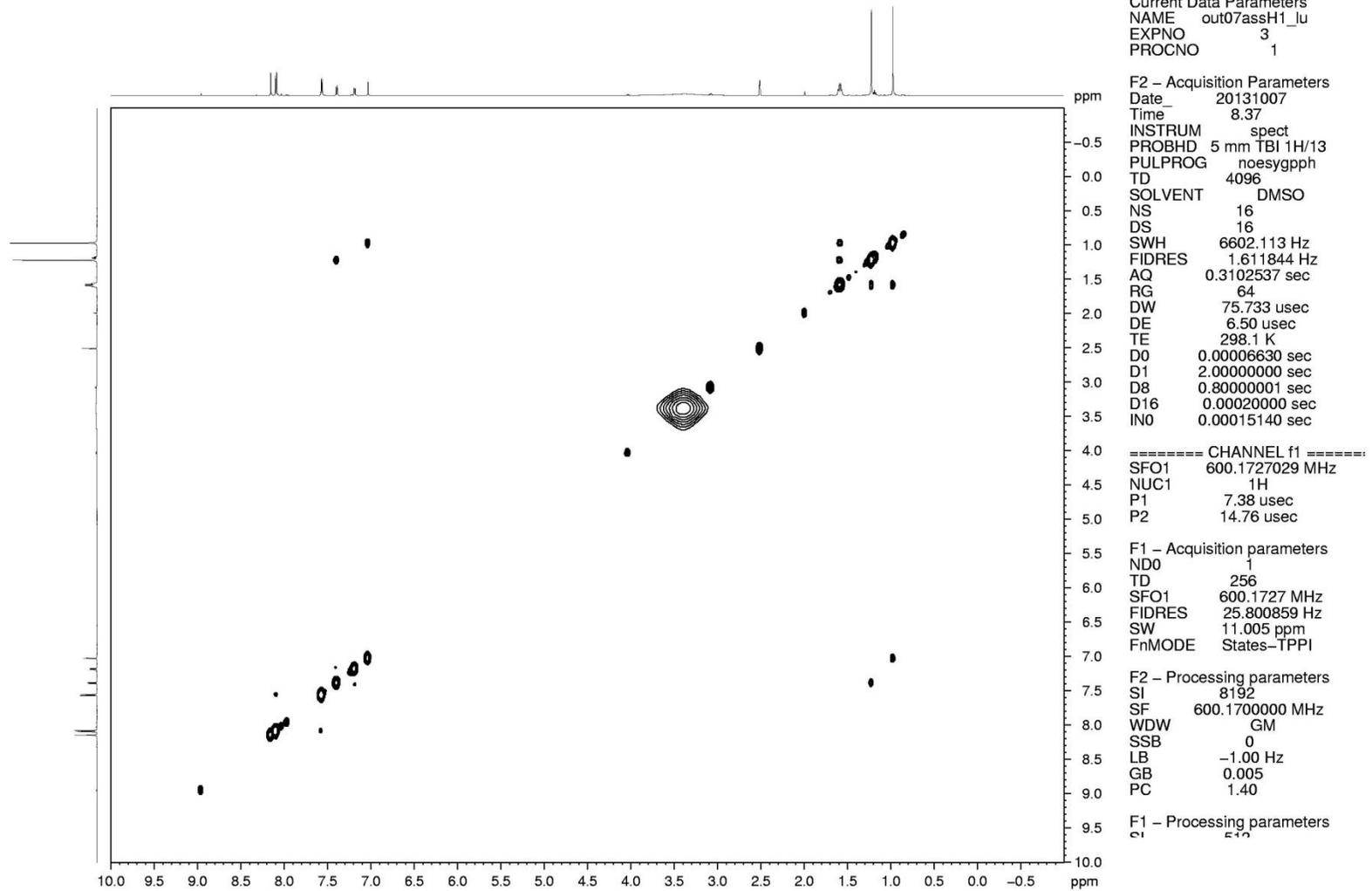
COSY

Espectros Seleccionados



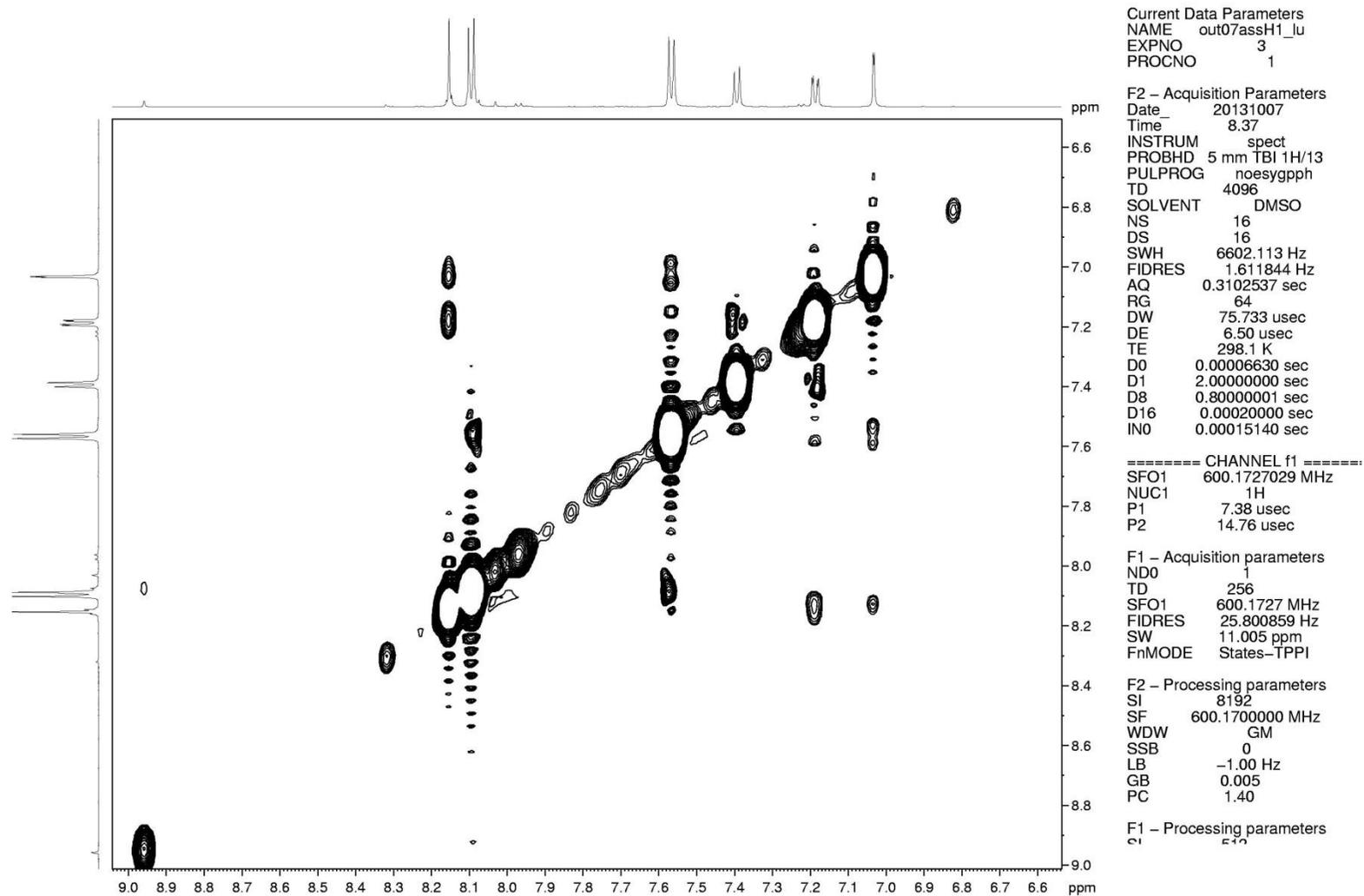
NOESY

Espectros Seleccionados



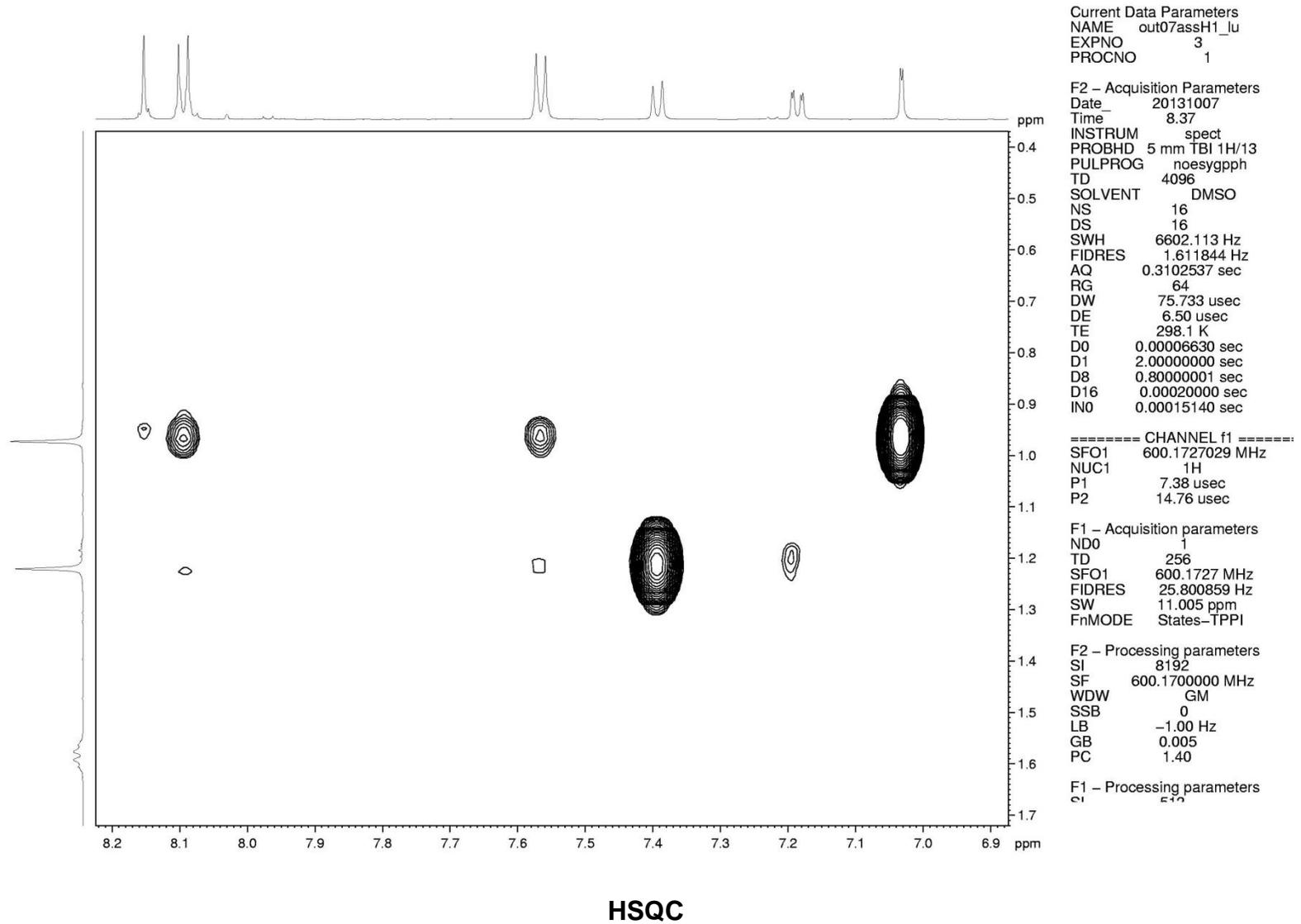
NOESY

Espectros Seleccionados

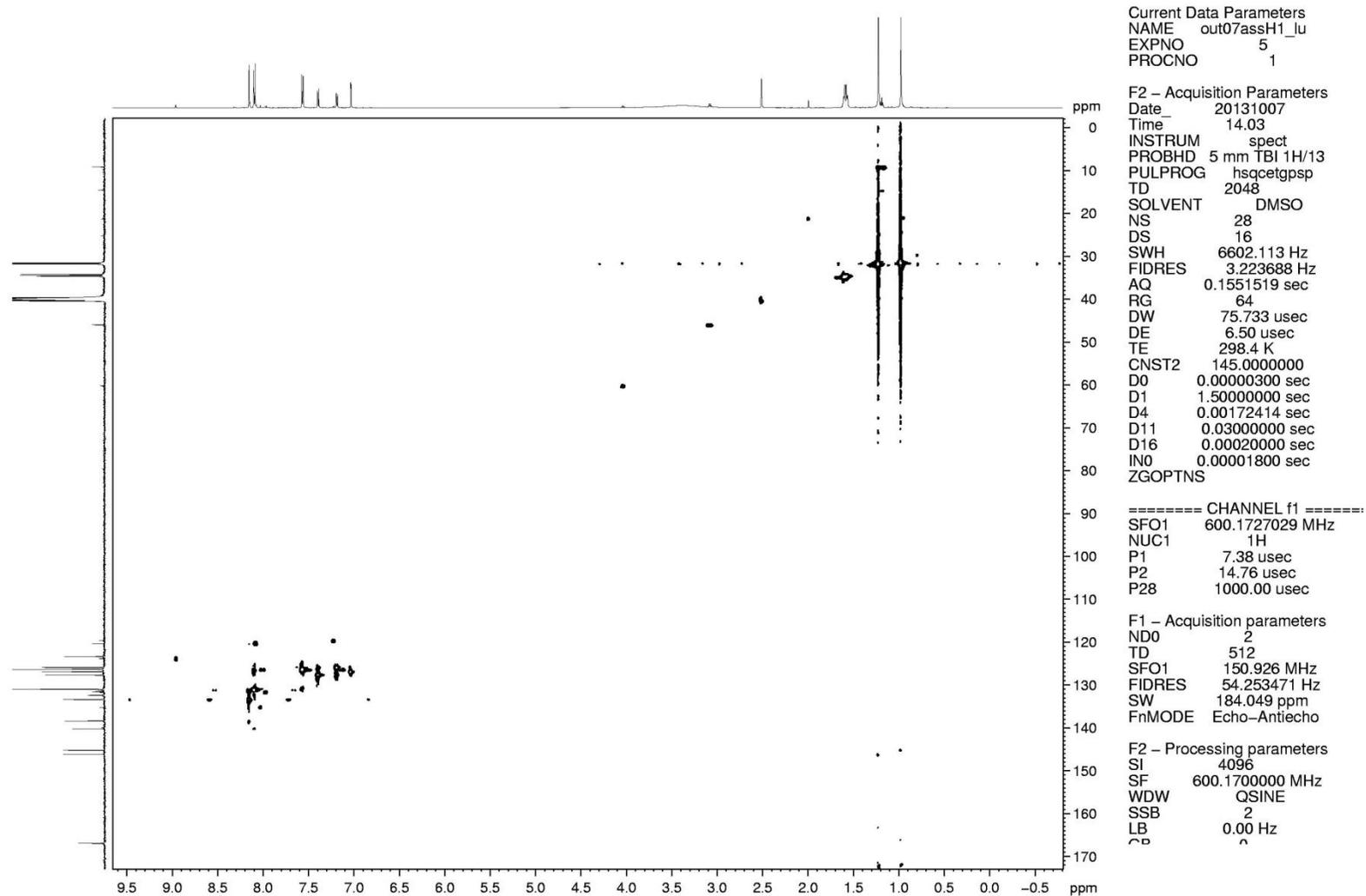


NOESY

Espectros Seleccionados

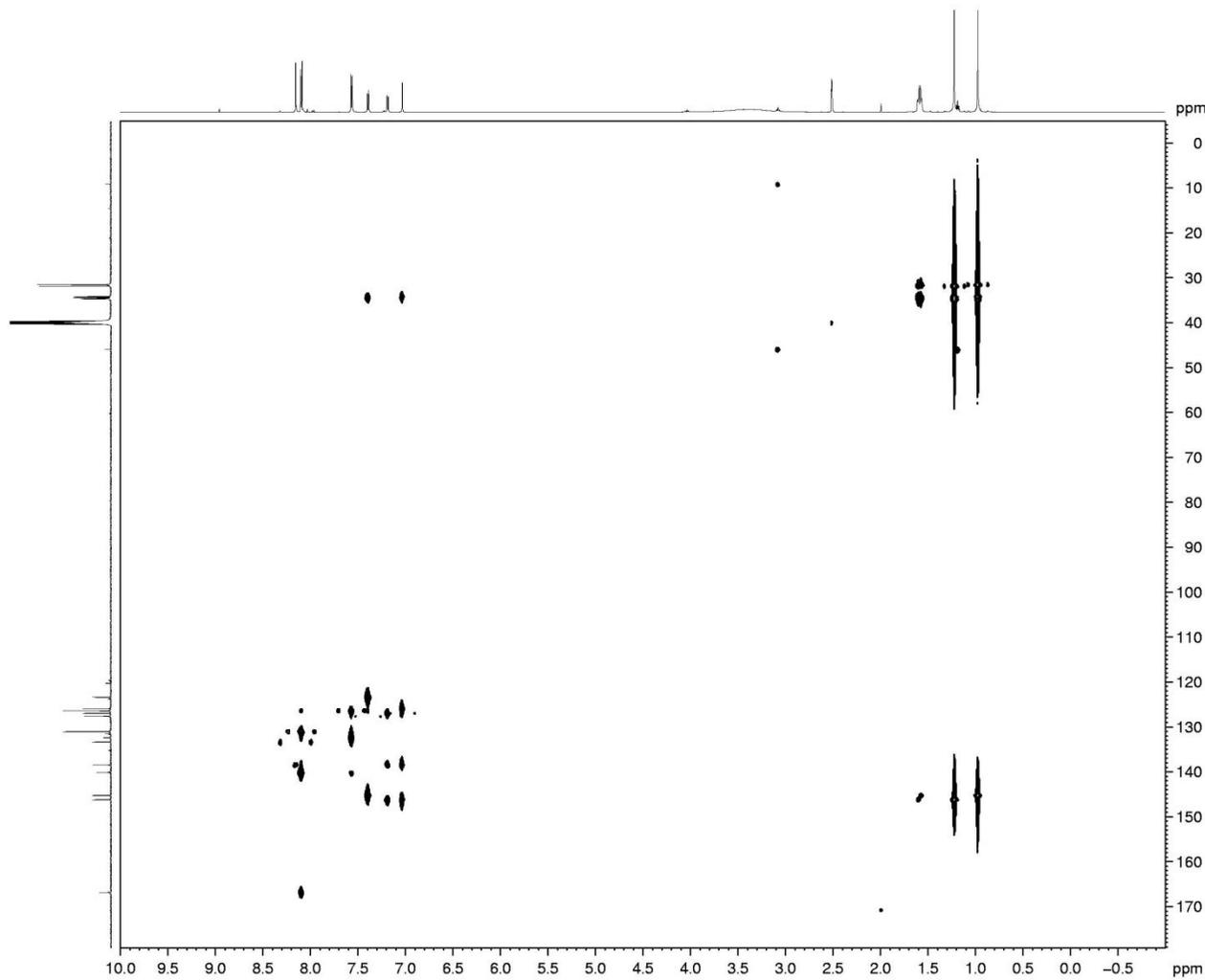


Espectros Seleccionados



HMBC

Espectros Seleccionados



Current Data Parameters
 NAME out07assH1_lu
 EXPNO 6
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131007
 Time 20.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TBI 1H/13
 PULPROG hmbcgp1pndqf
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 28
 DS 16
 SWH 6602.113 Hz
 FIDRES 3.223688 Hz
 AQ 0.1551519 sec
 RG 64
 DW 75.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.000000
 CNST13 8.0000000
 D0 0.00000300 sec
 D1 2.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D6 0.06250000 sec
 D16 0.00020000 sec
 IN0 0.00001800 sec

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 600.1727029 MHz
 NUC1 1H
 P1 7.38 usec
 P2 14.76 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 2
 TD 512
 SFO1 150.926 MHz
 FIDRES 54.253471 Hz
 SW 184.049 ppm
 FnMODE QF

F2 - Processing parameters
 SI 4096
 SF 600.1700000 MHz
 WDW SINE
 SSB 4
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.10

Espectros Seleccionados

HMBC

