



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA
NÍVEL MESTRADO

LUCAS FELIPE OLIVEIRA VIEIRA

**SEMISSÍNTESE DE DERIVADOS DE O-METIL-OLIVETOL ISOLADO DE
EUGENIA CATHARINAE O. BERG.**

Florianópolis

2020

LUCAS FELIPE OLIVEIRA VIEIRA

**SEMISSÍNTESE DE DERIVADOS DE O-METIL-OLIVETOL ISOLADO DE
EUGENIA CATHARINAE O. BERG.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Farmácia.

Orientadora: Profa. Lílian Sibelle Campos Bernardes, Dra.

Coorientadora: Profa. Miriam de Barcellos Falkenberg, Dra.

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Vieira, Lucas Felipe Oliveira

Semissíntese de derivados de O-metil-olivetol isolado de
Eugenia catharinae O. Berg. / Lucas Felipe Oliveira Vieira
; orientadora, Lílian Sibelle Campos Bernardes,
coorientadora, Miriam de Barcellos Falkenberg, 2020.

135 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. O-metil-olivetol. 3. *Eugenia
catharinae*. 4. Desenvolvimento de fármacos. 5.
Bioatividade. I. Bernardes, Lílian Sibelle Campos. II.
Falkenberg, Miriam de Barcellos. III. Universidade Federal
de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia.
IV. Título.

LUCAS FELIPE OLIVEIRA VIEIRA
**SEMISSÍNTESE DE DERIVADOS DE O-METIL-OLIVETOL ISOLADO DE
EUGENIA CATHARINAE O. BERG.**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Karin Silva Caumo, Dra.
UFSC - Membro Titular

Prof. Ricardo Ferreira Affeldt, Dr.
UFSC - Membro Titular

Profa. Miriam de Barcellos Falkenberg, Dra.
UFSC - Coorientadora

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Farmácia.

Profa. Elenara Maria Teixeira Lemos Senna, Dra.
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Profa. Lílian Sibelle Campos Bernardes, Dra.
Orientadora

Florianópolis, 2020.

Este trabalho é dedicado aos meus queridos avós Francisco (*in memoriam*) e Herondina (*in memoriam*), José João (*in memoriam*) e Benedita. Todos os ensinamentos, carinho e apoio fomentam minhas conquistas. Saudades.

AGRADECIMENTOS

Nenhum sucesso é fruto de trabalho isolado. Muitas pessoas estiveram ao meu lado, me dando suporte e contribuindo para que eu conseguisse desenvolver este trabalho e chegar até aqui.

Aos meus pais Marlene e Agnaldo, por sempre apoiarem minhas escolhas, por me incentivarem a sempre perseguir meus sonhos, e por colaborarem em todos os aspectos para a concretização da minha formação acadêmica. Aos meus irmãos Matheus e João Marcos, pelo apoio, amizade e pelos momentos alegres sempre que estamos reunidos.

Ao meu companheiro Ramon, por todo o amor e carinho, em cada momento que compartilhamos. Agradeço pela compreensão, apoio, por acreditar em mim e me fazer enxergar o meu potencial, e por sempre me encorajar de que tudo daria certo. A vida é muito melhor com você.

À Profa. Dra. Lílian Bernardes, por aceitar ser minha orientadora, por todo o auxílio e dedicação à realização deste trabalho. Sou grato pelos ensinamentos, conhecimentos compartilhados, pela amizade e por todas as conversas, que sempre me motivaram e me fizeram acreditar que eu estava no caminho certo.

À minha coorientadora Profa. Dra. Miriam Falkenberg, pela oportunidade de ter integrado seu grupo de pesquisa e pela confiança depositada em todos esses anos de orientação, desde a iniciação científica até o mestrado, pelos ensinamentos, pela paciência, pela motivação e preocupação dedicada a mim.

Aos grupos colaboradores que realizaram os ensaios biológicos e contribuíram para os resultados deste trabalho: Me. Luiz Otávio Zamoner e Profa. Dra. Ivone Carvalho, do Laboratório de Química Farmacêutica e Medicinal da FCFRP-USP; e técnica Camila Zanini e Prof. Dr. Rafael V. C. Guido, do Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos do IFSC-USP.

Aos membros da banca, por terem aceitado avaliar este trabalho e estarem contribuindo para o melhoramento do mesmo.

Agradeço enormemente aos meus colegas do Laboratório de Química Farmacêutica e Medicinal da UFSC, Lara, Rafael, Maria Izabel, Roberto, Daniel, Camila, Pâmela, Victor, Suellen, Cássio e a técnica Carol, pelos auxílios durante o

desenvolvimento deste trabalho, pela amizade e por todos os conhecimentos e momentos de descontração compartilhados.

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina, ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia pela oportunidade proporcionada de realizar meu mestrado e à CAPES pelo suporte financeiro através da bolsa concedida.

Por fim, a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação até aqui, meu muito obrigado!

*Por um mundo onde sejamos socialmente iguais,
humanamente diferentes e totalmente livres.*

(Rosa Luxemburgo)

RESUMO

Produtos naturais são importantes no planejamento de fármacos, pois podem ser protótipos para novas entidades químicas e, através de modificações moleculares, levar ao desenvolvimento de novos medicamentos. Nesse contexto, o O-metil-olivetol, composto majoritário encontrado nas folhas de *Eugenia catharinae* O. Berg. (Myrtaceae) é uma molécula relevante a ser explorada, pois apresenta atividades biológicas interessantes, como antibacteriana, antifúngica, antiprotozoária e inibitória das enzimas acetilcolinesterase e α -glicosidase. No processo de planejamento de novas moléculas, estratégias para extensão de cadeia, como a introdução de porções glicosídicas ou heterociclos em compostos naturais, são ferramentas que devem ser levadas em consideração para modificar e melhorar propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas. Este trabalho inclui o isolamento do protótipo O-metil-olivetol e a semissíntese de uma biblioteca de compostos, dividida em duas séries de análogos, O-glicosídeos e triazóis, que exploram diferentes abordagens de modificação molecular. A semissíntese de derivados O-glicosídeos envolveu a preparação de doadores de unidades monossacarídicas protegidos, reações de glicosilação, usando um agente de transferência de fase como catalisador, seguido de uma etapa de desproteção. Os derivados 1,2,3-triazólicos foram sintetizados por reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre, entre um intermediário azida do produto natural e uma série de alcinos terminais. No total, foram obtidos sete O-glicosídeos e dezesseis 1,2,3-triazóis, todos compostos inéditos. A identificação do produto natural, bem como a caracterização dos intermediários e produtos finais, foi realizada por espectroscopia de RMN. Os compostos foram avaliados quanto às suas propriedades físico-químicas, utilizando ferramentas *in silico*, bem como foram submetidos a testes de inibição das enzimas α e β -glicosidase e atividade antiplasmodial. Até o momento, os compostos avaliados não se apresentaram ativos, porém, novos ensaios *in vitro* serão conduzidos a fim de explorar outras atividades biológicas.

Palavras-chave: O-metil-olivetol; *Eugenia catharinae*; desenvolvimento de fármacos; modificação molecular; O-glicosídeos; triazóis; bioatividade.

ABSTRACT

Semisynthesis of derivatives of O-methyl-olivetol isolated from *Eugenia catharinae* O. Berg.

Natural products are important in drug design, since they can be prototypes for new chemical entities and, through molecular modifications, lead to the development of new medicines. In this context, O-methyl-olivetol, the major compound found in leaves of *Eugenia catharinae* O. Berg. (Myrtaceae) is a relevant molecule to be explored, as it shows interesting biological activities, such as antibacterial, antifungal, antiprotozoal, and inhibitory of the enzymes acetylcholinesterase and α -glucosidase. In the process of planning new molecules, strategies to chain extension, such as the introduction of glycosyl moieties or heterocycles in natural compounds, are tools that should be taken into account to modify their pharmacokinetic and/or pharmacodynamics properties. This work includes isolation of the prototype O-methyl-olivetol and semisynthesis of a library of compounds, divided in two series of analogs, O-glycosides and triazoles, exploring different approaches to molecular modification. Semisynthesis of O-glycosyl derivatives involved the preparation of protected monosaccharide unit donors and glycosylation reactions using a phase-transfer catalyst, followed by a deprotection step. Triazole derivatives were synthesized by 1,3-dipolar cycloaddition reactions between an azide intermediate of the natural product and a series of terminal alkynes. In total, seven O-glycosides and sixteen 1,2,3-triazoles were obtained, all being novel compounds. Identification of the natural product, as well as characterization of intermediates and final products were made by NMR spectroscopy. The compounds were evaluated for their physicochemical properties, using *in silico* tools, and were tested for their inhibitory ability towards the enzymes α and β -glucosidase and for antiplasmodial activity. Until now, the tested compounds were considered not active, however, new *in vitro* assays will be conducted aiming the exploration of other biological activities.

Keywords: O-methyl-olivetol; *Eugenia catharinae*; drug development; molecular modification; O-glycosides; triazole derivatives; bioactivity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Folhas de <i>Eugenia catharinae</i>	22
Figura 2 Compostos isolados de <i>Eugenia catharinae</i>	23
Figura 3 Compostos estruturalmente relacionados ao O-metil-olivetol.....	24
Figura 4 Exemplos de fármacos que contém porções glicosídicas.....	27
Figura 5 Estrura dos anéis 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol.....	29
Figura 6 Exemplos de compostos bioativos e fármacos que contém anéis triazólicos.	30
Figura 7 Séries de derivados semissintéticos propostos a partir do O-metil-olivetol (1).....	65
Figura 8 Espectro de RMN ¹ H do composto O-metil-olivetol (1) (CDCl ₃ , 300 MHz). 67	
Figura 9 Espectro de RMN ¹³ C do composto O-metil-olivetol (1) (CDCl ₃ , 75 MHz). 67	
Figura 10 Espectro de RMN ¹ H do composto 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-galactopiranosil (21b) (CDCl ₃ , 300 MHz). 71	
Figura 11 Detalhe ampliado do espectro de RMN ¹ H do composto 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-galactopiranosil (21b), evidenciando as constantes de acoplamento (<i>J</i>) dos hidrogênios anoméricos (H-1) dos anômeros α e β (CDCl ₃ , 300 MHz). 72	
Figura 12 Comparação estrutural de anômeros α e β -glicosídeos.....	72
Figura 13 Espectro de RMN ¹ H do composto brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosil (22b) (CDCl ₃ , 300 MHz). 74	
Figura 14 Detalhe ampliado da comparação entre os espectros de RMN ¹ H dos compostos 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-galactopiranosil (21b) e brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosil (22b) (CDCl ₃ , 300 MHz). 75	
Figura 15 Estruturas dos compostos utilizados como aceptores nas reações de O-glicosilação, O-metil-olivetol (1) e vanilina (23). 77	
Figura 16 Espectro de RMN ¹ H do composto O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)-vanilina (24b) (CDCl ₃ , 300 MHz). Em destaque, o duplete do hidrogênio ligado ao carbono anomérico (H-1')..... 79	
Figura 17 Espectro de RMN ¹³ C do composto O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)-vanilina (24b) (CDCl ₃ , 75 MHz). 79	
Figura 18 Espectro de RMN ¹ H do composto O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-O-metil-olivetol (25a) (CDCl ₃ , 300 MHz). Em destaque, o duplete do hidrogênio ligado ao carbono anomérico (H-1')..... 82	
Figura 19 Espectro de RMN ¹³ C do composto O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-O-metil-olivetol (25a) (CDCl ₃ , 75 MHz). 82	

Figura 20 Espectro de RMN ¹ H do composto O-(β-D-galactopiranosil)-O-metil-olivetol (26b) (CD ₃ OD, 300 MHz). Em destaque, o duplete do hidrogênio ligado ao carbono anomérico (H-1').....	86
Figura 21 Espectro de RMN ¹³ C do composto O-(β-D-galactopiranosil)-O-metil-olivetol (26b) (CD ₃ OD, 75 MHz).	86
Figura 22 Comparação entre os espectros de RMN ¹ H do material de partida O-metil-olivetol (1) e do produto O-metil-olivetol-4-bromobutanoato (27) (CDCl ₃ , 300 MHz). Estão destacados os deslocamentos dos hidrogênios da cadeia butirila introduzida.....	90
Figura 23 Espectro de RMN ¹³ C do composto O-metil-olivetol-4-bromobutanoato (27) (CDCl ₃ , 300 MHz). Estão destacados os deslocamentos dos carbonos da cadeia butirila introduzida.	90
Figura 24 Comparação entre os espectros de RMN ¹ H do material de partida O-metil-olivetol-4-bromobutanoato (27) e do produto O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (28) (CDCl ₃ , 300 MHz). Estão destacados os deslocamentos dos hidrogênios da cadeia butirila.	93
Figura 25 Comparação entre os espectros de RMN ¹³ C do material de partida O-metil-olivetol-4-bromobutanoato (27) e do produto O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (28) (CDCl ₃ , 300 MHz). Estão destacados os deslocamentos dos carbonos da cadeia butirila.....	94
Figura 26 Estruturas químicas dos derivados 1,2,3-triazólicos do O-metil-olivetol 29-44 . Os átomos destacados em azul são advindos dos reagentes alcinos empregados.	95
Figura 27 Diagrama de Craig, de intercorrelação π x σ em substituição aromática.	96
Figura 28 Comparação entre os espectros de RMN ¹ H do material de partida O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (28) e do produto O-metil-olivetol-4-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (29) (CDCl ₃ , 300 MHz). Em destaque, os deslocamentos dos hidrogênios das porções introduzidas.	98
Figura 29 Comparação entre os espectros de RMN ¹³ C do material de partida O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (28) e do produto O-metil-olivetol-4-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (29) (CDCl ₃ , 300 MHz). Em destaque, os deslocamentos dos carbonos das porções introduzidas.....	99

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 Esquema geral de síntese de O-glicosídeos.	28
Esquema 2 Esquemas gerais para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos.....	31
Esquema 3 Esquema geral de reação para síntese de derivados O-glicosídeos de O-metil-olivetol (1).	68
Esquema 4 Reação de acetilação das unidades monossacarídicas.	69
Esquema 5 Mecanismo da reação de acetilação catalisada por iodo.	70
Esquema 6 Síntese dos doadores monossacarídicos funcionalizados com bromo em C-1.	73
Esquema 7 Estabilização molecular do anômero α pela transferência de um par de elétrons do heteroátomo X para o orbital antiligante $\sigma^*_{C-1/Y}$	76
Esquema 8 Estabilização molecular do anômero α pela repulsão dos vetores de momentos dipolo das ligações X/C-1/Y.	76
Esquema 9 Reação de O-glicosilação utilizando vanilina (23) comoceptor.	77
Esquema 10 Reação de O-glicosilação do O-metil-olivetol (1) com o doador monossacarídico acetobromo-D-glicose (22a), segundo metodologia proposta por Souza e colaboradores (2018).	80
Esquema 11 Reação de O-glicosilação do O-metil-olivetol (1) com os doadores monossacarídicos 22a-d , segundo metodologia proposta por Kröger e Thiem (2003).	83
Esquema 12 Mecanismo de reação proposto para formação de β -glicosídeos, com participação do grupo protetor acetila.	84
Esquema 13 Reação de desacetilação dos produtos O-glicosilados 25a-d , segundo metodologia proposta por Osborn (2003).	85
Esquema 14 Esquema geral para síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos do O-metil-olivetol (1).	88
Esquema 15 Reação de acilação do O-metil-olivetol com cloreto de 4-bromobutirila.	89
Esquema 16 Mecanismo de acilação do O-metil-olivetol com cloreto de 4-bromobutirila e DMAP.	91
Esquema 17 Reação de síntese do derivado azida 28	92
Esquema 18 Mecanismo de reação do O-metil-olivetol-4-bromobutanoato (27) com azida sódica.	92
Esquema 19 Reação de síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos de O-metil-olivetol 29-44	96

Esquema 20 Mecanismo de reação simplificado de reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre para formação do anel 1,2,3-triazol-1,4-disubstituído. 97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Esquema de eluição para cromatografia líquida a vácuo do extrato diclorometânico das folhas de <i>E. catharinae</i>	36
Tabela 2 Condições reacionais testadas para reação de O-glicosilação.....	80
Tabela 3 Parâmetros físico-químicos selecionados para predição <i>in silico</i> e respectivos valores limites, segundo as regras de Lipinski <i>et al.</i> (2001) e Veber <i>et al.</i> (2002).....	100
Tabela 4 Dados associados com a biodisponibilidade oral de um composto, segundo regras de Lipinski <i>et al.</i> (2001) e Veber <i>et al.</i> (2002), para os derivados O-glicosídeos.	101
Tabela 5 Dados associados com a biodisponibilidade oral de um composto, segundo regras de Lipinski <i>et al.</i> (2001) e Veber <i>et al.</i> (2002), para os derivados 1,2,3-triazóis.	102
Tabela 6 Avaliação da atividade antiplasmodial frente à <i>P. falciparum</i> , cepa 3d7 cloroquina sensível, de derivados 1,2,3-triazólicos selecionados.	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATCC *American Type Culture Collection*

CCD Cromatografia em camada delgada

CI₅₀ Concentração inibitória de 50%

δ Deslocamento químico em partes por milhão em relação ao trimetilsilano (0 ppm)

d Duplete

dd Duplo duplete

DMAP *N,N*-dimetilaminopiridina

DMF Dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfóxido

DNA Ácido desoxirribonucleico

EC *Enzyme Commission*

EDTA Ácido etilenodiamino tetra-acético

FM Fórmula molecular

HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfônico

J Constante de acoplamento

MM Massa molecular

m Multiplete

nALH Número de aceptores de ligações de hidrogênio

nDLH Número de doadores de ligações de hidrogênio

nLR Número de ligações rotacionáveis

PF Ponto de fusão

PIPES Piperazina-*N,N'*-bis(ácido 2-etanosulfônico)

PSA Área de superfície polar

quint Quinteto

R_f Índice de retenção

RMN Ressonância Magnética Nuclear

s Simpleto

t Tripleto

t.a. Temperatura ambiente

THC Tetra-hidrocanabinol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
1.1. Produtos naturais na descoberta e desenvolvimento de fármacos	19
1.1.1. Família Myrtaceae e gênero <i>Eugenia</i>	20
1.1.2. <i>Eugenia catharinae</i> O. Berg.	21
1.1.3. O-metil-olivetol	23
1.2. Química medicinal e estratégias de modificação molecular	25
1.2.1. Glicosídeos	26
1.2.2. Triazóis	29
2. OBJETIVOS	33
2.1. Objetivo geral	33
2.2. Objetivos específicos	33
3. MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1. Materiais	34
3.1.1. Solventes, adsorventes e reagentes	34
3.1.2. Equipamentos	34
3.2. Métodos	35
3.2.1. Isolamento do protótipo O-metil-olivetol (1) a partir das folhas de <i>E. catharinae</i>	35
3.2.2. Semissíntese de análogos O-glicosídeos	37
3.2.2.1. Síntese dos doadores de unidades monossacarídicas	37
3.2.2.2. Síntese dos derivados O-glicosídeos	41
3.2.3. Semissíntese de análogos triazólicos	49
3.2.3.1. Síntese do intermediário azida	49
3.2.3.2. Síntese dos derivados 1,2,3-triazóis	51
3.2.4. Predição <i>in silico</i> de propriedades físico-químicas dos derivados semissintetizados	61
3.2.5. Ensaio biológicos	62
3.2.5.1. Atividade inibitória das enzimas α e β-glicosidase	62
3.2.5.2. Atividade antiplasmodial contra <i>Plasmodium falciparum</i>	63
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	65
4.1. Isolamento do protótipo O-metil-olivetol (1) a partir das folhas de <i>E. catharinae</i>	65
4.2. Semissíntese de análogos O-glicosídeos	67
4.2.1. Síntese dos doadores de unidades monossacarídicas	69

4.2.2. Síntese dos derivados O-glicosídeos	76
4.3. Semissíntese de análogos triazólicos	87
4.3.1. Síntese do intermediário azida	88
4.3.2. Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos	94
4.4. Predição <i>in silico</i> de propriedades físico-químicas dos derivados semissintetizados	99
4.5. Ensaio biológicos	103
4.5.1. Atividade inibitória das enzimas α e β -glicosidase	103
4.5.2. Atividade antiplasmodial (<i>Plasmodium falciparum</i>)	103
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	106
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
7. APÊNDICE	116
7.1. Espectros de RMN dos análogos O-glicosídeos de O-metil-olivetol.....	116
7.2. Espectros de RMN dos análogos 1,2,3-triazólicos de O-metil-olivetol..	121

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Produtos naturais na descoberta e desenvolvimento de fármacos

Compostos de origem natural desempenham um papel essencial no processo de desenvolvimento de fármacos. Organismos vivos como plantas, animais, bactérias, fungos, algas, entre outros, são fontes ricas de compostos químicos, muitos com reconhecida bioatividade. A estrutura química de tais metabólitos bioativos pode ser bastante complexa, devido à conformação tridimensional e presença de centros quirais. O estudo destes compostos é interessante, pois os mesmos servem como fonte de inspiração, sendo utilizados como protótipos para o planejamento e síntese de novas entidades químicas, podendo levar ao desenvolvimento de novos fármacos (NEWMANN; CRAGG, 2016; PATRICK, 2017; WERMUTH, 2015).

Nas plantas, a rota metabólica que ocorre nas células vegetais leva à biossíntese de compostos que podem ser classificados como metabólitos primários ou secundários. Os metabólitos primários são essenciais à manutenção da vida vegetal, como aminoácidos, lipídeos, monossacarídeos, entre outros. Já os metabólitos secundários estão relacionados a processos adaptativos e de defesa das plantas, e por terem algum tipo de ação sobre alvos biológicos, são os responsáveis pelas propriedades terapêuticas das diversas espécies vegetais (ANARAT-CAPPILLINO; SATTELY, 2014; PATRA *et al.*, 2013).

O uso popular de plantas como remédios para o tratamento de enfermidades que acometem a espécie humana remonta à antiguidade e continua a ser empregada tradicionalmente por populações diversas, principalmente na forma de infusões e extratos hidroalcoólicos (BALUNAS; KINGHORN, 2005; VIEGAS; BOLZANI; BARREIRO, 2006). Através destas observações, as plantas se tornaram alvos cada vez mais interessantes para pesquisas científicas, as quais levaram ao isolamento e identificação de inúmeras substâncias com diferentes atividades biológicas. Com isso, diversos fármacos foram descobertos, como por exemplo: morfina, analgésico opióide isolado de *Papaver somniferum*; ácido salicílico, analgésico e anti-inflamatório isolado de *Salix alba*; quinina, antimalárico isolado de *Cinchona officinalis*. Assim, nota-se que a química de produtos naturais contribuiu para o surgimento de muitos medicamentos amplamente utilizados na

clínica e o desenvolvimento das indústrias farmacêuticas, pois desempenha um papel importante no processo de descoberta, planejamento e desenvolvimento de novos fármacos (BARREIRO; FRAGA, 2015; KINCH; HOYER, 2015; NEWMAN; CRAGG, 2016).

Com o passar do tempo, inovações científicas envolvendo a química e biologia, levaram a um avanço importante no desenvolvimento de novos fármacos. A criação e/ou aperfeiçoamento de técnicas de síntese de compostos orgânicos, equipamentos para análise estrutural [Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e espectrometria de massas] e purificação (cromatografia líquida de alta eficiência e cromatografia gasosa), além de ensaios biológicos automatizados [*High Throughput Screening (HTS)*] , possibilitaram o progresso de projetos de pesquisas que objetivam o estudo do potencial dos produtos naturais – e seus análogos – na química medicinal (BARREIRO; FRAGA, 2015; SIMÕES *et al.*, 2017).

O Brasil é o país com a maior biodiversidade vegetal do mundo e muitas destas plantas são utilizadas popularmente no tratamento de doenças agudas e crônicas. Os estudos de suas constituições químicas tem sido essencial para a descoberta de compostos responsáveis pela bioatividade, os quais podem ser utilizados como fármacos ou serem protótipos para a semissíntese de análogos estruturais com atividade aprimorada, que sejam mais potentes, seletivos e menos tóxicos (DUTRA *et al.*, 2016).

1.1.1. Família Myrtaceae e gênero *Eugenia*

A família Myrtaceae inclui cerca de 130 gêneros e 4000 espécies, sendo uma das maiores famílias botânicas do Brasil, com 23 gêneros e aproximadamente 1000 espécies (SOUZA; LORENZI, 2008). Do ponto de vista etnobotânico, destacam-se alguns gêneros: *Eugenia*, *Psidium*, *Plinia*, *Syzygium*, *Eucalyptus* e *Melaleuca* (FORZZA *et al.*, 2010; LAGO *et al.*, 2011). Diversas espécies desta família fornecem importantes produtos, como óleos essenciais, temperos, alimentos e, além disso, são utilizados na medicina tradicional (STASI; HIRUMA-LIMA, 2002). Em geral, os principais usos das mirtáceas são com finalidade antirreumática, anti-inflamatória, hipoglicemiante, antitérmica, diurética e reguladora do trato digestivo (LAGO *et al.*, 2011).

Em estudos sobre a constituição química das várias espécies de Myrtaceae,

foram isolados taninos, flavonoides, ácidos elágico e ursólico, leucoantocianinas, triterpenos, sesquiterpenos e saponinas, além de glicosídeos cianogênicos e alcaloides, em menor proporção (CHIRINOS *et al.*, 2010; LAGO *et al.*, 2011; STASI; HIRUMA-LIMA, 2002).

O gênero *Eugenia* é o gênero da família Myrtaceae com o maior número de representantes na América tropical (FORZZA *et al.*, 2010; GOVAERTS *et al.*, 2008). Entre as espécies mais conhecidas, destacam-se *E. uniflora* (pitanga), *E. jambolana* (jambolão), *E. brasiliensis* (grumixama) e *E. caryophyllata* (cravo-da-índia), sendo muitas cultivadas devido aos seus frutos comestíveis ou por serem ricas em óleos essenciais (FLORES *et al.*, 2012). Muitas espécies são utilizadas na medicina popular para o tratamento de diversas enfermidades, como artrite, reumatismo, diabetes, entre outras (COLE; HARBER; SETZER, 2007; SOUZA *et al.*, 2018).

A composição química e atividades biológicas de muitas espécies de *Eugenia* já foram estudadas. Em extratos das folhas foi observada a presença de flavonoides, chalconas, antocianinas, taninos, triterpenos, quinonas, ácidos fenólicos, esteroides e carotenoides. Há relatos de avaliação de bioatividade de extratos (e frações) e óleos essenciais, que apresentaram marcante atividade antioxidante, além de antibacteriana, antifúngica, antiviral, anti-inflamatória, antidiabética, anticolinesterásica, entre outras (ARANHA *et al.*, 2019; ARAÚJO *et al.*, 2019; DEWI *et al.*, 2019; DEXHEIMER; POZZOBON, 2017; FAMUYIDE *et al.*, 2019; JASMINE; DAISY, 2011; RIBEIRO *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2018; TENFEN *et al.*, 2017; TENFEN *et al.*, 2019).

1.1.2. *Eugenia catharinae* O. Berg.

Eugenia catharinae é conhecida popularmente como “guamirim mole”. Segundo a base de dados Tropicos, a espécie possui a seguinte classificação taxonômica: reino Plantae; divisão Magnoliophita; classe Equisetopsida; ordem Myrtales; família Myrtaceae; e gênero *Eugenia*.

Em geral, esta planta cresce como um arbusto de 1 a 2 metros de altura e, ocasionalmente, como uma árvore de porte pequeno de 3 a 4 metros de altura. No Brasil, ela é amplamente distribuída ao longo da costa do estado de Santa Catarina, onde comumente sua madeira é utilizada como lenha (LEGRAND; KLEIN, 1969).

Figura 1 Folhas de *Eugenia catharinae*.

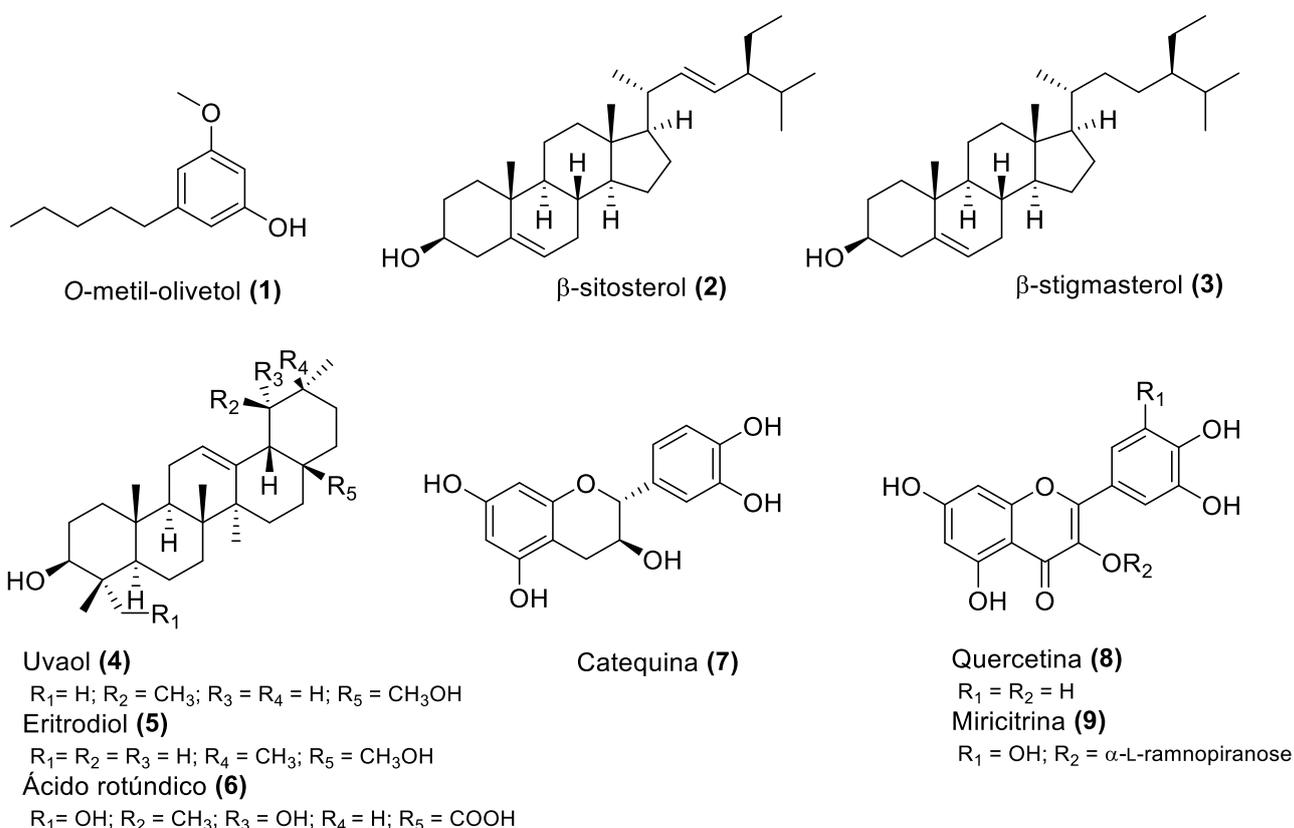


Fonte: foto do autor.

Apesar do gênero *Eugenia* ser bastante estudado, revelando a interessante composição química mencionada, há poucos relatos do estudo fitoquímico e investigação de atividades biológicas com material vegetal da espécie *E. catharinae*. Moresco e colaboradores (2016) relataram o isolamento de 9 compostos a partir do extrato alcoólico das folhas: *O*-metil-olivetol **(1)**, β -sitosterol **(2)**, β -stigmasterol **(3)**, uvaol **(4)**, eritrodiool **(5)**, ácido rotundico **(6)**, catequina **(7)**, quercetina **(8)** e miricitrina **(9)**, cujas estruturas estão representadas na figura 2.

A avaliação de bioatividade de extratos brutos da espécie *E. catharinae* mostraram atividade tóxica para ensaio com *Artemia salina* e atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase de 92%. Além disso, foram realizados testes de atividade antibacteriana de diferentes extratos das folhas contra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, para os quais foi considerado inativo, de modo geral, com exceção da fração hexano, que foi moderadamente ativa contra *S. aureus* (MORESCO, 2014).

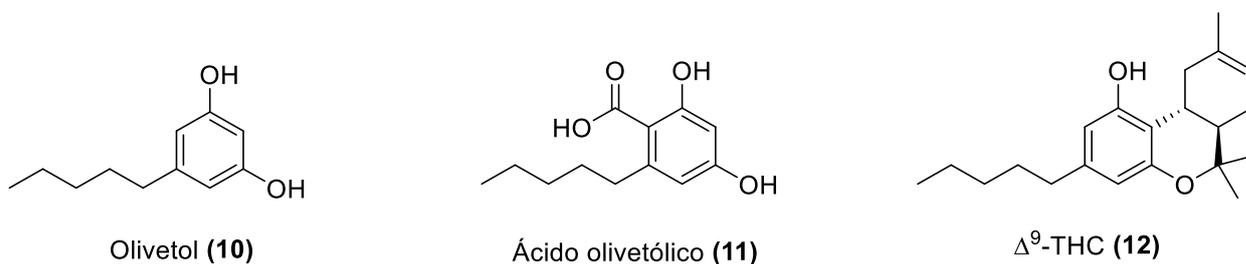
Figura 2 Compostos isolados de *Eugenia catharinae*.



1.1.3. O-metil-olivetol

O O-metil-olivetol (1), um 5-*n*-alquilresorcinol, é o composto majoritário encontrado nas folhas de *E. catharinae* (MORESCO *et al.*, 2016). Esta substância foi isolada das folhas de outra espécie do mesmo gênero, *E. hiemalis* (FALKENBERG, 1996; ZATELLI, 2015), bem como de plantas de outras famílias *Ardisia virens* (Myrsinaceae) (CHANG *et al.*, 2009), *Ardisia cornudentata* (CHANG *et al.*, 2011), *Embelia ribes* (Myrsinaceae) (DANG *et al.*, 2014), do fungo endofítico *Annulohyphoxylon* sp. (CHENG *et al.*, 2013) e de líquens da espécie *Cladina macaronesica* (GONZÁLEZ; BARRERA; PÉREZ, 1991). O-metil-olivetol é estruturalmente relacionado ao olivetol (10), e assim como ele, outros compostos bioativos análogos são frequentemente encontrados em espécies de plantas e líquens. O ácido olivetólico (11), um destes derivados, tem um papel fundamental nas espécies de *Cannabis*, por ser intermediário na biossíntese de canabinóides, como o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) (12) (figura 3) (GIANINI *et al.*, 2008; LUO *et al.*, 2019; WHITING *et al.*, 2015).

Figura 3 Compostos estruturalmente relacionados ao O-metil-olivetol.



O-metil-olivetol (**1**) apresentou atividade antibacteriana contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*, e antifúngica contra *Candida albicans*, utilizando metodologia de disco-difusão em ágar. No mesmo trabalho, foi testada atividade contra *Klebsiella pneumoniae* e *Salmonella typhimurium*, para as quais foi inativo (AYER; BROWNE; LOVELL, 1983). Ensaio biológico contra *Mycobacterium tuberculosis* foi testada por Chang e colaboradores (2011), sendo observada fraca atividade, cerca de dez vezes menor do que o observado para etambutol, o controle positivo. Atividade de inibição da enzima acetilcolinesterase foi observada, sendo de 49,3% em concentração de 100 ppm (MORESCO, 2014). Segundo Dang e colaboradores (2014), O-metil-olivetol inibiu a enzima α -glicosidase. Há, ainda, relato de triagem de atividade antiamebiana contra *Acanthamoeba castellanii*, para a qual o O-metil-olivetol apresentou-se promissor em tempo de exposição de 48 horas, com Cl_{50} de 1,31 mg.mL⁻¹, para cepa ATCC, e 1,04 mg.mL⁻¹ para um isolado clínico regional de genótipo T4 (CASARA, 2019).

Considerando seu potencial de bioatividade, o O-metil-olivetol (**1**) se torna promissor como protótipo, a partir do qual podem ser realizadas modificações estruturais, visando a obtenção de análogos semissintéticos com propriedades terapêuticas otimizadas, aumentando o potencial para desenvolvimento de novos fármacos (NEWMAN; CRAGG, 2016; WERMUTH, 2015). Neste sentido, estratégias como a variação de grupos funcionais bem como a extensão de cadeias, são muito utilizadas para derivatização e estudos de relação estrutura-atividade, uma vez que permitem a substituição e/ou introdução de grupos funcionais ou cadeias alquílicas com características estruturais que possam melhorar propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas (GUO, 2017; LEMKE *et al.*, 2008; YAO *et al.*, 2017).

1.2. Química medicinal e estratégias de modificação molecular

Como mencionado, muitos metabólitos secundários isolados de fontes naturais são bioativos. Alguns deles apresentam características adequadas para serem utilizados como fármacos, entretanto, a grande maioria apresenta pouca atividade biológica, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas inadequadas e/ou provoca efeitos colaterais indesejados. No entanto, produtos naturais podem ser utilizados como protótipos, a partir dos quais são realizadas modificações estruturais, que visam a obtenção de análogos com propriedades terapêuticas otimizadas, aumentando o potencial para se tornarem novos fármacos (NEWMAN; CRAGG, 2016; WERMUTH, 2015). Neste sentido, no processo de desenvolvimento de novos fármacos, diferentes estratégias de modificação molecular podem ser utilizadas para melhorar as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas de um composto, como por exemplo, variação de grupos funcionais, extensão ou contração de cadeia, variação de anéis, bioisosterismo, simplificação molecular, latenciação, dentre outras (PATRICK, 2017; WERMUTH, 2015).

Dentre essas estratégias, a variação de grupos funcionais bem como a extensão de cadeias, são muito utilizadas para derivatização e estudos de relação estrutura-atividade, uma vez que permitem a substituição e/ou introdução de grupos funcionais ou cadeias alquílicas com características estruturais que possam favorecer as interações com um determinado alvo molecular, assim como levar à alterações de características físico-químicas, que modificam a lipo- e hidrossolubilidade, e por consequência, a capacidade de atravessar membranas biológicas (LEMKE *et al.*, 2008).

Ao longo do processo de desenvolvimento de novos fármacos, para aumentar a probabilidade de sucesso e diminuir custos, é essencial não focar apenas na busca de moléculas altamente bioativas, mas também explorar aquelas que possuam propriedades *druglike*, mesmo que com menor atividade. Estas propriedades estão relacionadas às características farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolização e excreção) ideais para garantirem a biodisponibilidade e ação de um fármaco. A *druglikeness* está diretamente ligada a características físico-químicas da molécula, como massa molecular, hidrossolubilidade, lipofilicidade, área de superfície polar, número de heteroátomos capazes de realizar interações de hidrogênio, entre outras. O avanço de técnicas para predição de parâmetros físico-

químicos através de métodos computacionais, *in silico*, é importante e tem impactado o planejamento de novos candidatos a fármacos, por antecipar o conhecimento destas características à síntese dos compostos (BLAKE, 2000; DI; KERNS; CARTER, 2009).

Nosso grupo de pesquisa vem trabalhando com a semissíntese de derivados de produtos naturais, empregando diferentes estratégias de modificação molecular para obtenção de análogos. Entre elas, extensões de cadeia com a introdução de unidades monossacarídicas e de anéis heterocíclicos, são exploradas. Estes grupamentos são altamente polares e podem levar a melhorias das propriedades físico-químicas do composto, bem como proporcionar novas interações intermoleculares com moléculas-alvos e ampliar a possibilidade de atividades biológicas (KREN; MARTÍNKOVÁ, 2001; MELO *et al.*, 2006).

O presente trabalho descreve a semissíntese de duas séries de análogos do O-metil-olivetol, uma série de derivados glicosídicos e outra de derivados triazólicos.

1.2.1. Glicosídeos

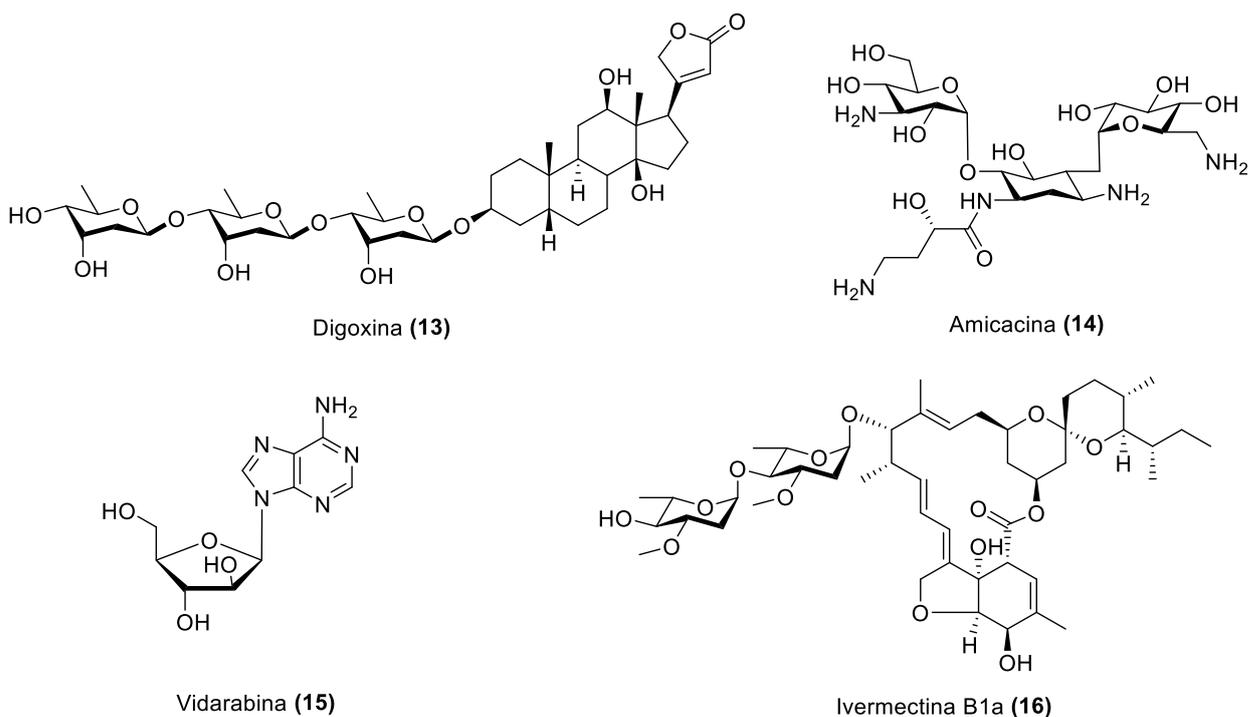
A obtenção de derivados glicosilados de produtos naturais é uma possibilidade relevante, considerando que as unidades monossacarídicas são altamente polares e podem levar a melhorias das propriedades físico-químicas destes compostos, bem como, favorecer a atividade biológica. Sabe-se que os glicosídeos são mais hidrossolúveis em comparação com suas respectivas agliconas, assim, a estratégia de glicosilação leva a um aumento da hidrofiliidade de um composto e influencia suas propriedades farmacocinéticas (KREN; MARTÍNKOVÁ, 2001; NOGUEIRA *et al.*, 2009).

A introdução de uma porção glicosídica é uma ferramenta interessante para a modificação estrutural de compostos. Muitos produtos naturais glicosilados são bioativos, como hormônios, alcaloides, flavonoides, antibióticos, entre outros, nos quais o resíduo glicosídico pode ser essencial para a interação com um alvo biológico ou melhorar os parâmetros farmacocinéticos (KREN; MARTÍNKOVÁ, 2001).

Inúmeros fármacos utilizados atualmente são glicosídeos ou possuem porções glicosídicas em suas estruturas, como por exemplo: a digoxina (**13**), um glicosídeo isolado de *Digitalis lanata*, amplamente utilizado no tratamento de

cardiopatas (HOLLMAN, 1996); os aminoglicosídeos, classe de antibióticos importante no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas, que possui representantes de origem natural, como a estreptomicina, isolada *Streptomyces griseus*, e semissintéticos, como a amicacina (**14**), sintetizado a partir da canamicina (KRAUSE *et al.*, 2016); o fármaco antiviral vidarabina (**15**), análogo sintético dos nucleosídeos espongotimidina e espon gouridina, isolado da esponja *Tectitethya crypta* (BERGMANN; FEENEY, 1951); e o antiparasitário ivermectina (**16**), derivado semissintético da classe das avermectinas, inicialmente encontradas em *Streptomyces avermitilis* (CAMPBELL *et al.*, 1984) (figura 4).

Figura 4 Exemplos de fármacos que contém porções glicosídicas.



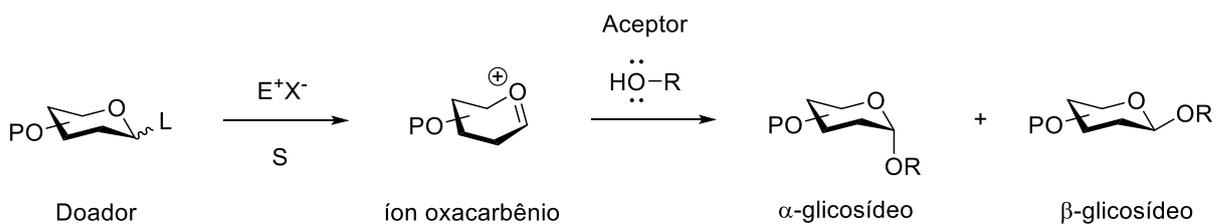
É importante notar que o aumento da hidrofiliçidade influencia, principalmente, o transporte através de membranas. Neste sentido, a glicosilação pode, em alguns casos, restringir ou inibir a captação celular do composto, assim como a passagem das moléculas através da barreira hemato-encefálica, que dificulta a passagem de moléculas com baixa lipossolubilidade para o sistema nervoso central. Um contraponto interessante se dá no fato de que alguns glicosídeos podem ser ativamente transportados por membranas biológicas, através de sistemas transportadores de monossacarídeos. Além disso, porções glicosídicas podem

interagir com receptores ou lectinas nas superfícies celulares, tanto humanas quanto de microrganismos, o que facilita a captação celular de tais moléculas, o que torna a glicosilação uma alternativa interessante de modificação estrutural (KREN; MARTÍNKOVÁ, 2001).

Reações de O-glicosilação tem sido um tópico de pesquisa desde o final do século XIX, com a primeira síntese de ligação glicosídica realizada por Michael, em 1879, que acoplou uma unidade de glicose peracetilada a um fenol (MICHAEL, 1879 apud DAS; MUKHOPADHYAY, 2016). Desde então, a síntese de carboidratos vem se desenvolvendo, com o crescente estudo de métodos para formação de ligações glicosídicas (DAS; MUKHOPADHYAY, 2016; KREN; MARTÍNKOVÁ, 2001).

De maneira geral, três componentes são necessários para a reação de O-glicosilação: um *doador* de unidade monossacarídica, que contém um grupo de saída; um *aceptor*, molécula que possui a hidroxila livre; e um *promotor*, catalisador da reação (esquema 1). Um quarto elemento importante é o *grupo protetor*, que protege as hidroxilas do doador glicosídico, promovendo a seletividade da reação. Inicialmente, o mecanismo de reação envolve a ativação do grupo abandonador do doador monossacarídico por um promotor eletrofílico. Com a saída do grupo abandonador, há formação de um íon oxacarbênio, que sofre ataque nucleofílico da hidroxila do aceptor. Devido à conformação adquirida pelo íon oxacarbênio, este ataque pode acontecer por ambos os lados do anel, levando à formação de dois anômeros: α -glicosídeo, quando o ataque ocorre pela face de baixo do açúcar; e β -glicosídeo, quando o ataque ocorre pela face de cima (DAS; MUKHOPADHYAY, 2016).

Esquema 1 Esquema geral de síntese de O-glicosídeos.



P = Grupo protetor; L = Grupo de saída; E^+X^- = Promotor; S = Solvente

As condições da reação, como a eletroflicidade do promotor, o solvente

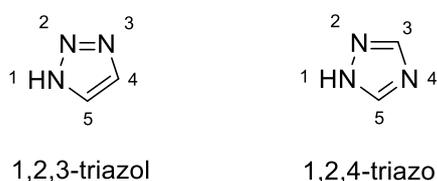
(prótico ou aprótico), além de características do grupo de saída e do grupo protetor do doador monossacarídico, podem influenciar o mecanismo de formação de ligações glicosídicas, favorecendo reações de substituição nucleofílica do tipo 2 (S_N2) ou do tipo I (S_N1), assim como a posição da ligação glicosídica nos produtos (formação preferencial de anômeros α ou β) (DAS; MUKHOPADHYAY, 2016; DAVIS; FAIRBANKS, 2002; JACOBSSON; MALMBERG; ELLERVIK, 2006).

1.2.2. Triazóis

Compostos *N*-heterocíclicos são heterociclos que tem como membros do anel um ou mais átomos de nitrogênio. Estes anéis estão presentes em muitos produtos naturais, e são encontrados em estruturas de moléculas importantes para o funcionamento dos organismos vivos, como nas bases nitrogenadas do DNA e RNA, no grupo heme da hemoglobina, na clorofila, em aminoácidos e vitaminas (GILCHRIST, 1997). Além disso, diversas moléculas bioativas, de origem natural ou sintética, contém pelo menos um anel *N*-heterocíclico em sua estrutura, e possuem um amplo espectro de atividade biológica e farmacológica, tais como antibacteriana, antifúngica, antiparasitária, antidepressiva e antiviral, o que mostra a importância na química medicinal (DUA *et al.*, 2011; KHARB; SHARMA; YAR, 2011; MELO *et al.*, 2006).

Uma classe importante é a dos triazóis, heterociclos de cinco membros, que possuem três átomos de nitrogênio e podem ser subclassificados como vicinais (1,2,3-triazóis) ou simétricos (1,2,4-triazóis) (figura 5). Estas moléculas são exclusivamente de origem sintética, e, até o momento, não há relatos de anéis triazólicos encontrados na natureza (KHARB; SHARMA; YAR, 2011; KOLB; SHARPLESS, 2003; MELO *et al.*, 2006).

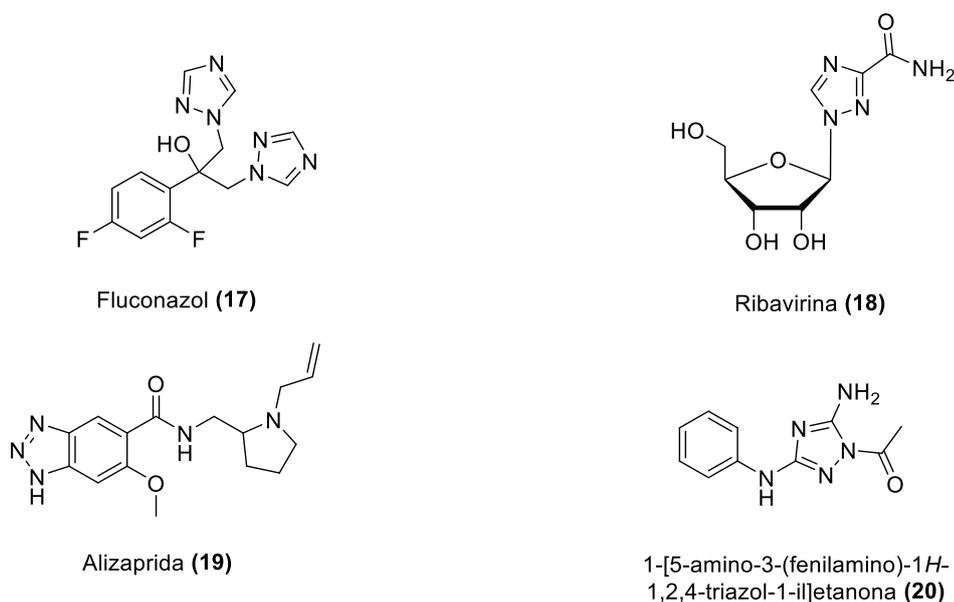
Figura 5 Estrutura dos anéis 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol.



Alguns fármacos bastante utilizados possuem heterociclos triazólicos em suas estruturas, podendo ser citados: os antifúngicos da classe dos azólicos, como o fluconazol (**17**) (FROMTLING, 1988); o antiviral ribavirina (**18**), que tem papel fundamental no tratamento da infecção por hepatite C (THOMAS; GHANY; LIANG, 2012); e o fármaco alizaprida (**19**), um antagonista dopaminérgico, utilizado no tratamento de náuseas e vômitos (BLEIBERG *et al.*, 1988). Além dos fármacos atualmente no mercado, a atividade biológica de muitos compostos triazólicos tem sido avaliada e mostrado a relevância e o espectro de ação farmacológica destes derivados (DUA *et al.*, 2011; KHARB; SHARMA; YAR, 2011). As propriedades antineoplásicas, por exemplo, são provavelmente atribuídas à sua afinidade a alvos biológicos relacionadas a patofisiologia do câncer, como é o caso dos derivados sintetizados por Lin e colaboradores (2005), que reportaram a síntese de uma série de análogos 1-acil-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (**20**), que apresentaram atividade potente e seletiva de inibição de quinases dependentes de ciclina (CDK1 e CDK2), além de inibir a proliferação celular *in vitro* (figura 6).

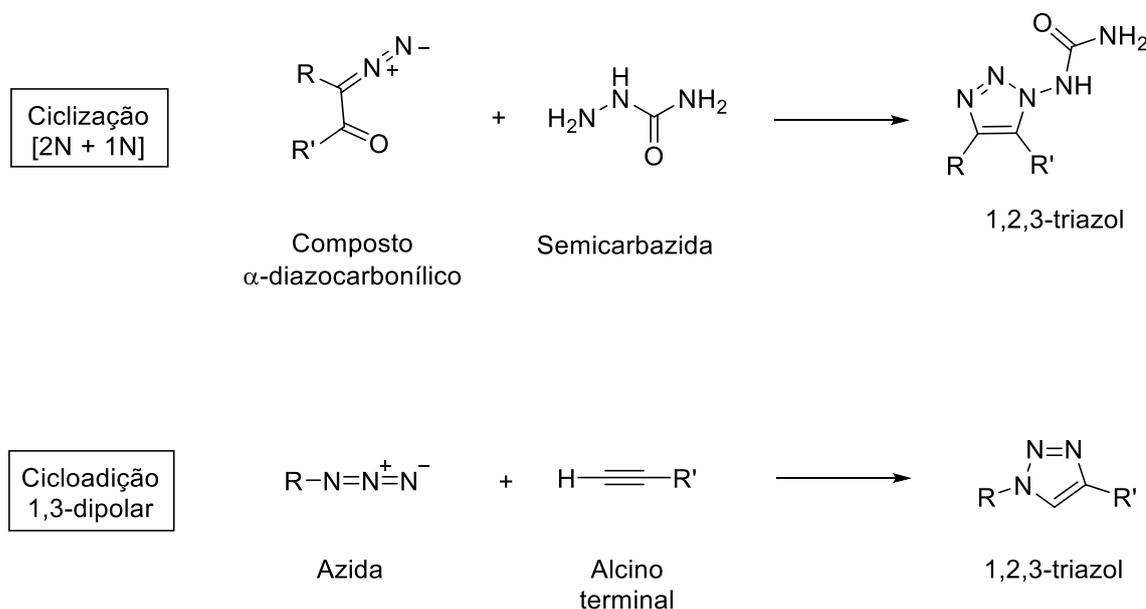
O potencial farmacológico de compostos 1,2,3-triazóis tem despertado interesse na área farmacológica, por serem bioisómeros do anel 1,2,4-triazol, por possuírem capacidade de fazer interações de hidrogênio e por serem estáveis *in vivo* (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011; MELO *et al.*, 2006).

Figura 6 Exemplos de compostos bioativos e fármacos que contém anéis triazólicos.



A primeira rota sintética de anel triazol foi realizada por Pechmann, em 1888, que propôs a síntese de 2-aryl-1,2,3-2*H*-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazonas. Desde então, o desenvolvimento de metodologias para obtenção de triazóis vem sendo explorado, podendo ser destacadas duas abordagens metodológicas: a ciclização [2N+1N] e a cicloadição 1,3-dipolar (esquema 2) (MELO *et al.*, 2006).

Esquema 2 Esquemas gerais para síntese de anéis 1,2,3-triazólicos.



A metodologia denominada [2N + 1N] foi primeiramente descrita por Wolf, em 1902. Em resumo, ela consiste em combinar um reagente contendo dois átomos de nitrogênio (α -diazocarbonílico) com outro que possui um átomo de nitrogênio (semicarbazida), levando a formação de 1,2,3-triazóis em bom rendimento (MELO *et al.*, 2006).

A metodologia via cicloadição 1,3-dipolar foi inicialmente estudada por Arthur Michael, em 1893, que sintetizou um composto com o anel 1,2,3-triazol a partir de fenil-azida e o acetilenodicarboidato de etila (GOTHELF; JØRGENSEN, 1998; MELO *et al.*, 2006). Essa metodologia envolve a reação entre azidas orgânicas (dipolo) e alcinos terminais ou internos (dipolarófilo), e passou a ser conhecida, também, como reação de Huisgen, quando, em 1967, ele padronizou a aplicação desta rota sintética (GOTHELF; JØRGENSEN, 1998; HUISGEN, SZEIMIES, MÖBIUS, 1967).

A reação ocorre quando quatro elétrons do 1,3-dipolo (dipolo) e dois elétrons

do sistema do alcino (dipolarófilo) reagem entre si, envolvendo um estado de transição de seis elétrons, com formação de um ciclo-aduto (GOTHELF; JØRGENSEN, 1998).

A partir dos estudos com a adição de Cu(I) na reação, a aplicabilidade da metodologia de Huisgen foi favorecida (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001; MELDAL; TORNØE, 2008). O conceito de *click chemistry* foi introduzido em 2001 por Sharpless e colaboradores, para reações capazes de conectar duas moléculas, gerando bons rendimentos (HIMO *et al.*, 2005; KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001). A reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I), CuAAC (*copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition*), se tornou uma metodologia mais rápida que a convencional, proporcionou condições mais brandas de reação, elevou os rendimentos e se tornou regioseletiva com a formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído (FREITAS *et al.*, 2011; ROSTOVTSEV *et al.*, 2002).

Assim a metodologia de *click chemistry* tem se destacado como uma estratégia sintética para a conjugação de moléculas funcionalizadas e na preparação de bibliotecas de compostos, o que fez com que esta reação se tornasse uma das mais utilizadas atualmente (ARAGÃO-LEONETI *et al.*, 2010; FREITAS *et al.*, 2011; HIMO *et al.*, 2005).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Semissíntese de uma biblioteca de compostos, incluindo duas séries de derivados, O-glicosídeos e triazóis, do O-metil-olivetol (**1**), isolado a partir de folhas de *Eugenia catharinae* para posterior avaliação de atividades biológicas.

2.2. Objetivos específicos

- Isolamento do material de partida O-metil-olivetol (**1**) a partir de folhas de *Eugenia catharinae*;
- Semissíntese de análogos O-glicosídeos;
- Semissíntese de análogos 1,2,3-triazóis;
- Identificação estrutural dos derivados sintetizados utilizando técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .
- Avaliação *in silico* das propriedades físico-químicas dos derivados sintetizados;
- Avaliação de atividades biológicas dos derivados sintetizados frente as enzimas α e β -glicosidase e triagem antiplastimodial contra *Plasmodium falciparum*.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais

3.1.1. Solventes, adsorventes e reagentes

Os solventes e reagentes utilizados para extração, fracionamento cromatográfico e análise por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) foram tratados e purificados de acordo com métodos descritos na literatura (ARMAREGO; PERRIN, 1996).

Para os fracionamentos cromatográficos, foram utilizados como fase estacionária o gel de sílica 60 Å (Sigma-Aldrich), com tamanho de partículas na faixa de 0,04-0,063 mm.

Para as cromatografias em camada delgada, foram utilizadas cromatoplaças de alumínio com gel de sílica 60 F₂₅₄ (SiliCycle). Os reagentes utilizados para revelação cromatográfica foram luz ultravioleta (UV) em 254 e 366 nm, e solução de anisaldeído-sulfúrico (0,5 mL de anisaldeído e 5 mL de ácido sulfúrico em 10 mL de ácido acético glacial e 85 mL de metanol).

A obtenção de espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foi realizada com clorofórmio deuterado (CDCl₃) ou metanol deuterado (CD₃OD) (Cambridge Isotope Laboratories, Inc.).

3.1.2. Equipamentos

A evaporação de solventes para concentração do extrato bruto, frações obtidas nos procedimentos cromatográficos, e produtos das reações foi realizada em evaporador rotativo Büchi, modelo R-210. Os fracionamentos foram realizados utilizando colunas abertas.

Foram utilizadas balanças analíticas e semi-analíticas: And, modelo GR-202; Denver, modelo APX-200; Bioprecisa, modelo FA2104N. E agitadores magnéticos da marca IKA-C MAG HS7.

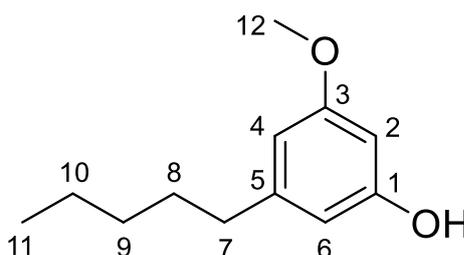
As análises de RMN foram realizadas em equipamentos Bruker, modelo Ultrashield-300.

Os pontos de fusão foram aferidos em equipamento Microquímica MQAFP-

301, com visor digital.

3.2. Métodos

3.2.1. Isolamento do protótipo *O*-metil-olivetol (1) a partir das folhas de *E. catharinae*



O material vegetal de *Eugenia catharinae* foi coletado em junho de 2018, na região da Lagoa Pequena, no município de Florianópolis. A identificação botânica foi realizada pelo Prof. Dr. Daniel de Barcellos Falkenberg (BOT/CCB/UFSC).

As folhas de *E. catharinae* (636,7 g) foram rasuradas, a fim de aumentar a superfície de contato com o líquido extrator, e em seguida submetidas a maceração em diclorometano (10 L). Após sete dias em contato com o solvente, as folhas foram filtradas e o extrato foi concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Ao final, a massa total de extrato bruto foi de 13,2 g, representando um rendimento de 2% (m/m).

O fracionamento cromatográfico do extrato diclorometânico iniciou-se com a cromatografia líquida a vácuo, em funil com placa de vidro sinterizado, utilizando gel de sílica 60 como fase estacionária. A fase móvel foi constituída por misturas dos solventes hexano, diclorometano e acetato de etila, adotando o esquema de eluição apresentado na tabela 1.

Tabela 1 Esquema de eluição para cromatografia líquida a vácuo do extrato diclorometânico das folhas de *E. catharinae*.

N. da fração	Fase móvel
1	Hexano
2	Hexano/Diclorometano 7:3 (v/v)
3	Hexano/Diclorometano 7:3 (v/v)
4	Hexano/Diclorometano 6:4 (v/v)
5	Hexano/Diclorometano 1:1 (v/v)
6	Hexano/Diclorometano 3:7 (v/v)
7	Hexano/Diclorometano 3:7 (v/v)
8	Diclorometano
9	Diclorometano
10	Diclorometano/Acetato de etila 7:3 (v/v)
11	Diclorometano/Acetato de etila 1:1 (v/v)
12	Acetato de etila

A etapa seguinte foi a realização de cromatografias em coluna aberta da fração 8, que continha majoritariamente o composto de interesse. A fase estacionária foi sílica gel 60 e como fase móvel, misturas de diferentes proporções dos solventes hexano e acetato de etila, em esquema de polaridade crescente. A separação cromatográfica do composto foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD), e a revelação realizada sob luz ultravioleta, em 254 e 366 nm, e com solução reveladora de anisaldeído-sulfúrico.

Ao final do isolamento, foi obtido 1,49 g de *O*-metil-olivetol (**1**), composto com aspecto oleoso e coloração acastanhada, em rendimento de 11% (m/m) em relação ao extrato bruto. A identificação estrutural foi realizada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , através de comparação com dados da literatura (GONZÁLEZ; BARREIRA; PÉREZ, 1991; HORPER; MARNER, 1995; MCCLANAHAN; ROBERTSON, 1985; ZATELLI, 2015).

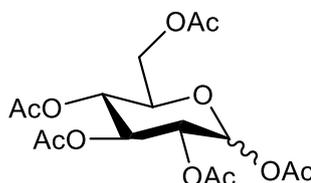
Dados do composto: FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$; MM: 194,27 g.mol $^{-1}$; Rf: 0,40 (CH_2Cl_2); δ ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): 6,33 (1H, dd, $J = 1,6$; 1,9 Hz, H-4), 6,27 (1H, dd, $J = 1,4$; 2,1 Hz, H-6), 6,24 (1H, dd, $J = 2,1$; 2,2 Hz, H-2), 5,14 (1H, sl, -OH), 3,76 (3H, s, H-

12), 2,50 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, H-7), 1,58 (2H, m, H-8), 1,30 (4H, m, H-9, H-10), 0,88 (3H, t, $J = 6,8$ Hz, H-11); δ ^{13}C (CDCl_3 ; **75 MHz**): 160,7 (C-3), 156,5 (C-1), 145,8 (C-5), 108,0 (C-6), 106,8 (C-4), 98,7 (C-2), 55,2 (C-12), 36,0 (C-7), 31,5 (C-9), 30,9 (C-8), 22,6 (C-10), 14,0 (C-11).

3.2.2. Semissíntese de análogos O-glicosídeos

3.2.2.1. Síntese dos doadores de unidades monossacarídicas

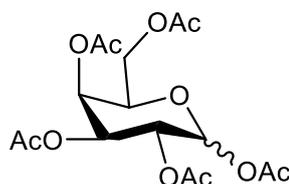
1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glicopirranose (21a)



Uma suspensão de D-glicose (2,0 g; 11,1 mmol) em anidrido acético (10 mL) foi tratada com iodo molecular (100,0 mg; 0,394 mmol), utilizado como catalisador. A mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por quatro hora. A reação foi monitorada por CCD [hexano/acetato de etila 1:1 (v/v)], até observação da formação de um único produto. A mistura reacional foi diluída em diclorometano (10 mL) e extraída com solução de tiosulfato de sódio 5% e gelo (2 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de carbonato de sódio (2 x 10 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo o produto de interesse **21a** como um sólido branco, com rendimento de 96% (4,2 g; 10,7 mmol).

Dados do composto: **FM:** $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$; **MM:** 390,34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rf:** 0,56 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; **PF:** 99,1-103,6 $^{\circ}\text{C}$; δ ^1H (CDCl_3 ; **300 MHz**): 6,33 (1H, d, $J = 3,7$ Hz); 5,48 (1H, t, $J = 10,3$ Hz); 5,15 (1H, d, $J = 10,3$ Hz); 5,10 (1H, dd, $J = 10,3$; 3,7 Hz); 4,29 (1H, m); 4,12 (2H, m) 2,19-2,02 (15H, 5s).

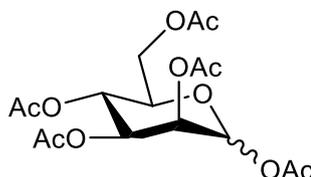
1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-galactopiranoose (21b)



O monossacarídeo **21b** foi obtido seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **21a**, a partir da reação com D-galactose (2,0 g; 11,1 mmol). O produto de interesse **21b** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 95% (4,1 g; 10,5 mmol).

Dados do composto: **FM:** C₁₆H₂₂O₁₁; **MM:** 390,34 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,62 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; **PF:** 69,0-72,8 °C; δ ¹H (CDCl₃; 300 MHz): 6,38 (1H, d, *J* = 1,9 Hz); 5,44 (1H, dd, *J* = 3,3; 0,7 Hz); 5,34 (1H, dd, *J* = 8,4; 10,6 Hz); 5,08 (1H, dd, *J* = 10,2; 3,3 Hz); 4,15 (2H, m); 4,05 (1H, m) 2,17-2,01 (15H, 5s).

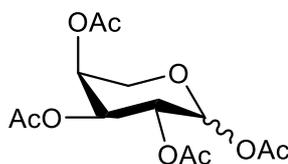
1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-manose (21c)



O monossacarídeo **21c** foi obtido seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **21a**, a partir da reação com D-manose (2,0 g; 11,1 mmol). O produto de interesse **21c** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 98% (4,3 g; 10,9 mmol).

Dados do composto: **FM:** C₁₆H₂₂O₁₁; **MM:** 390,34 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,60 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; δ ¹H (CDCl₃; 300 MHz): 6,10 (1H, d, *J* = 1,8 Hz); 5,37 (2H, m); 5,27 (1H, m); 4,30 (1H, m); 4,15 (1H, dd, *J* = 2,5; 12,0 Hz); 4,07 (1H, m) 2,19-2,02 (15H, 5s).

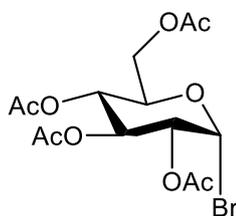
1,2,3,4-tetra-O-acetil-L-arabinose (21d)



O monossacarídeo **21d** foi obtido seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **21a**, a partir da reação com L-arabinose (2,0 g; 13,3 mmol). O produto de interesse **21d** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 96% (4,0 g; 12,7 mmol).

Dados do composto: **FM:** C₁₃H₁₈O₉; **MM:** 318,28 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,44 [Hex/AcOEt 6:4 (v/v)]; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 6,29 (1H, d, *J* = 3,1 Hz); 5,33 (3H, m); 4,00 (1H, dd, *J* = 1,9; 13,4 Hz); 3,76 (1H, dd, *J* = 2,0; 13,4 Hz); 2,10-1,97 (12H, 4s).

Brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosila (22a)

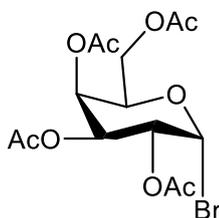


Em banho de gelo, uma solução de D-glicose peracetilada **21a** (1,0 g; 2,56 mmol) em ácido acético glacial (5 mL) foi tratada com excesso de solução de ácido bromídrico 33% (4 mL). A solução foi submetida a agitação por cinco horas e a reação foi monitorada por CCD, a qual indicou a formação de um produto majoritário, mais apolar que o material de partida, além de subprodutos. A mistura reacional foi mantida em geladeira durante a noite, e em seguida, foi diluída em diclorometano (10 mL) e vertida sobre água e gelo em funil de separação. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (1 x 10 mL) e as frações orgânicas reunidas foram lavadas com solução de bicarbonato de sódio (3 x 10 mL), secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação foi feita por cromatografia em coluna de gel de sílica 60, utilizando como

eluente misturas de hexano/acetato de etila, em esquema de polaridade crescente. O produto de interesse **22a** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 41% (437,4 mg; 1,06 mmol).

Dados do composto: FM: C₁₄H₁₉BrO₉; **MM:** 411,20 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,52 [Hex/AcOEt 6:4 (v/v)]; δ ¹H (CDCl₃; 300 MHz): 6,49 (1H, d, *J* = 3,9 Hz); 5,44 (1H, d, *J* = 9,5 Hz); 5,04 (1H, dd, *J* = 10,1; 9,5 Hz); 4,72 (1H, dd, *J* = 9,9; 10,1 Hz); 4,19 (2H, m); 4,02 (1H, dd, *J* = 1,9; 12,5 Hz); 2,11-2,04 (12H, 4s).

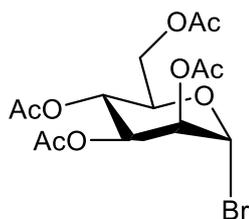
Brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosila (22b)



O doador monossacarídico **22b** foi obtido seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **22a**, a partir da reação com D-galactose peracetilada (**21b**) (1,0 g; 2,56 mmol). O produto de interesse **22b** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 50% (521,6 mg; 1,27 mmol).

Dados do composto: FM: C₁₄H₁₉BrO₉; **MM:** 411,20 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,67 [Hex/AcOEt 6:4 (v/v)]; δ ¹H (CDCl₃; 300 MHz): 6,73 (1H, d, *J* = 3,8 Hz); 5,44 (1H, d, *J* = 9,5 Hz); 5,04 (1H, dd, *J* = 10,1; 9,5 Hz); 4,72 (1H, dd, *J* = 9,9; 10,1 Hz); 4,19 (2H, m); 4,02 (1H, dd, *J* = 1,9; 12,5 Hz); 2,16-2,01 (12H, 4s).

Brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosila (22c)

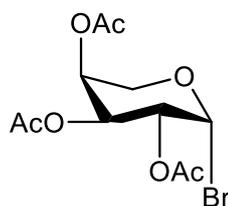


O doador monossacarídico **22c** foi obtido seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **22a**, a partir da reação com D-manose peracetilada (**21c**)

(1,3 g; 3,38 mmol). O produto de interesse **22c** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 31% (434,7 mg; 1,06 mmol).

Dados do composto: FM: C₁₄H₁₉BrO₉; **MM:** 411,20 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,58 [Hex/AcOEt 6:4 (v/v)]; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 6,30 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 5,30 (3H, m), 4,28 (3H, m), 2,12-2,07 (12H, 4s).

Brometo de 2,3,4-tri-O-acetil- α -L-arabinopiranosila (22d)

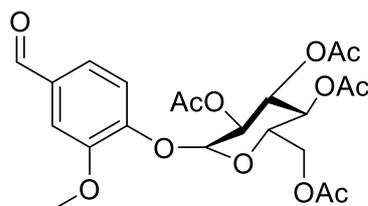


O doador monossacarídico **22d** foi obtido seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **22a**, a partir da reação com L-arabinose peracetilada (**21d**) (1,1 g; 3,48 mmol). O produto de interesse **22d** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 59% (699,4 mg; 2,06 mmol).

Dados do composto: FM: C₁₁H₁₅BrO₇; **MM:** 339,14 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,78 [Hex/AcOEt 6:4 (v/v)]; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 6,49 (1H, d, *J* = 3,4 Hz); 5,42 (1H, dd, *J* = 3,4; 10,2 Hz); 5,35 (1H, m); 5,20 (1H, dd, *J* = 3,4; 10,3 Hz); 4,20 (1H, dd, *J* = 1,2; 13,1 Hz); 3,72 (1H, dd, *J* = 2,5; 13,1 Hz); 2,15-2,03 (9H, 3s).

3.2.2.2. Síntese dos derivados O-glicosídeos

O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-vanilina (24a)

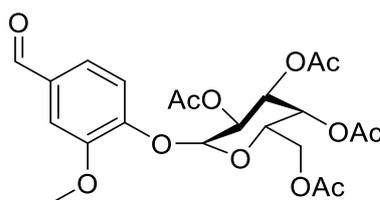


Uma solução de acetobromo-D-glicose (**22a**) (90,1 mg; 0,219 mmol) em acetona (4 mL) foi adicionada à uma solução de vanilina (**23**) (100,0 mg; 0,657

mmol) em hidróxido de lítio 1 M (2 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente. Após duas horas, foi observada a formação do produto através de CCD. Assim, a acetona foi totalmente removida sob pressão reduzida em rotaevaporador. A suspensão resultante foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fração orgânica foi reunida e lavada com hidróxido de sódio 10% (2 x 10 mL), com água (1 x 10 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir, foi realizada filtração e remoção do solvente em rotaevaporador. A mistura bruta foi purificada através de coluna em gel de sílica 60, com fase móvel hexano/acetato de etila 1:1 (v/v). O produto **24a** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 18% (19,1 mg; 0,040 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₂H₂₆O₁₂; **MM:** 482,43 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,44 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; δ ¹H (CDCl₃; 300 MHz): 9,90 (1H, s), 7,43 (2H, m); 7,22 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 5,32 (2H, m), 5,18 (1H, m), 5,11 (1H, t, *J* = 7,7 Hz), 4,28 (1H, dd, *J* = 5,1; 12,2 Hz), 4,19 (1H, dd, *J* = 2,6; 12,3 Hz), 3,90 (3H, s), 3,85 (1H, m), 2,08-2,05 (12H, 4s); δ ¹³C (CDCl₃; 75 MHz): 191,0; 170,5-169,3 (4C); 151,1; 151,0; 132,8; 125,4; 118,1; 110,7; 99,7; 72,3; 72,2; 71,0; 68,2; 61,8; 56,1; 20,7-20,6 (4C).

***O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)-vanilina (**24b**)**

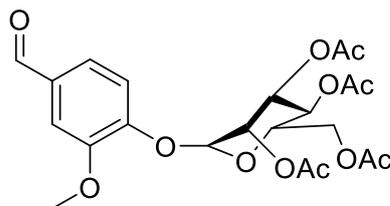


O derivado **24b** foi obtido a partir da reação da vanilina (**23**) (141,0 mg; 0,926 mmol) com o doador monossacarídico acetobromo-D-galactose (**22b**) (127,0 mg, 0,309 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **24a**. O produto **24b** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 18% (26,5 mg; 0,055 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₂H₂₆O₁₂; **MM:** 482,43 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,50 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; δ ¹H (CDCl₃; 300 MHz): 9,90 (1H, s), 7,43 (2H, m); 7,24 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 5,57 (1H, dd, *J* = 7,9; 10,7 Hz), 5,47 (1H, dd, *J* = 0,8; 3,5 Hz), 5,13 (1H, dd, *J* = 3,4; 10,5 Hz), 5,06 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 4,22 (2H, m), 4,08 (1H, m), 3,90

(3H, s), 2,18-2,03 (12H, 4s); δ ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): 191,0; 170,4-169,4 (4C); 151,2; 150,9; 132,7; 125,5; 117,8; 110,6; 100,3; 71,2; 70,5; 68,4; 66,8; 61,3; 56,1; 20,7-20,6 (4C).

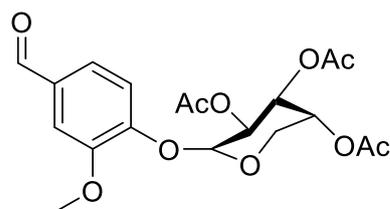
***O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-manopiranosil)-vanilina (24c)**



Para obtenção do composto **24c** foi empregada a reação da vanilina (**23**) (141,6 mg; 0,931 mmol) com a acetobromo-D-manose (**22c**) como doador monossacarídico (127,6 mg, 0,310 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **24a**. O produto **24c** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 15% (21,8 mg; 0,045 mmol).

Dados do composto: FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{12}$; MM: 482,43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Rf: 0,23 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; δ ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): 9,90 (1H, s), 7,43 (2H, m); 7,24 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,57 (1H, dd, $J = 7,9$; 10,7 Hz), 5,47 (1H, dd, $J = 0,8$; 3,5 Hz), 5,13 (1H, dd, $J = 3,4$; 10,5 Hz), 5,06 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,22 (2H, m), 4,08 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,18-2,03 (12H, 4s); δ ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz): 191,0; 170,6-169,9 (4C); 150,9; 150,6; 132,3; 125,6; 116,9; 110,4; 98,2; 72,1; 71,9; 71,1; 68,3; 62,2; 56,0; 20,9-20,7 (4C).

***O*-(2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-arabinopiranosil)-vanilina (24d)**

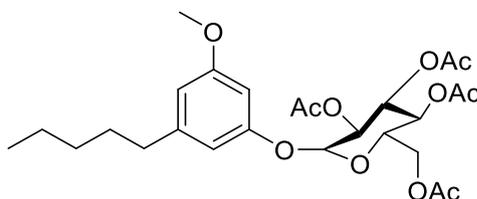


O composto **24d** foi obtido a partir da reação da vanilina (**23**) (287,0 mg; 1,88 mmol) com a acetobromo-L-arabinose (**22d**) (213,0 mg, 0,628 mmol), utilizando a

mesma metodologia empregada para obtenção de **24a**. O produto **24d** foi obtido como um óleo amarelo com rendimento de 25% (64,2 mg; 0,156 mmol).

Dados do composto: FM: C₁₉H₂₂O₁₀; **MM:** 410,37 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,45 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; **δ ¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 9,89 (1H, s), 7,43 (2H, m); 7,24 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,48 (1H, dd, *J* = 5,6; 8,1 Hz), 5,34 (1H, m), 5,19 (2H, m), 4,13 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, dd, *J* = 2,5; 12,6 Hz); 2,14-2,12 (9H, 3s); **δ ¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 191,0; 170,2-169,4 (3C); 151,1; 150,7; 132,2; 125,7; 117,0; 110,3; 98,7; 69,1; 68,6; 66,6; 56,0; 20,9-20,7 (3C).

***O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glicopiranosil)-*O*-metil-olivetol (25a)**

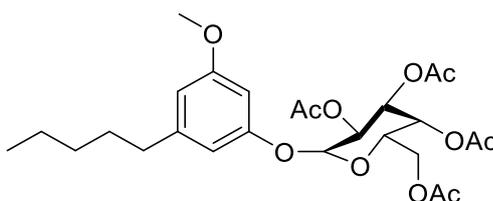


À uma mistura de *O*-metil-olivetol (**1**) (56,7 mg; 0,292 mmol), acetobromo-*D*-glicose (**22a**) (60,0 mg; 0,146 mmol) e brometo de tetrabutilamônio (47,0 mg; 0,146 mmol) em diclorometano (1,0 mL), foi adicionado 1,0 mL de solução de hidróxido de sódio 1 M. A mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por quatro horas. A reação foi acompanhada por CCD, por meio da qual foi possível observar o consumo total do doador monossacarídico e formação de produto, além de subprodutos. Ao final do tempo reacional, a reação foi diluída com acetato de etila (10,0 mL) e lavada com solução de hidróxido de sódio 1 M (3 x 10 mL), água destilada (3 x 10,0 mL) e, finalmente, solução saturada de cloreto de sódio (1 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador. A mistura reacional foi purificada através de colunas cromatográficas de sílica gel 60, utilizando como eluente misturas com polaridade crescente de ciclohexano/acetona. O produto final **25a** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 3% (5,5 mg; 0,010 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₆H₃₆O₁₁; **MM:** 524,56 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,40 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; **PF:** 72,0-75,7 °C; **δ ¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 6,45 (1H, dd, *J* = 1,6; 1,9 Hz), 6,41 (1H, dd, *J* = 1,4; 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, *J* = 2,2; 2,3 Hz), 5,27 (2H, m), 5,15 (1H, t, *J* = 9,3 Hz), 5,07 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,27 (1H, dd, *J* = 5,7; 12,0

Hz), 4,18 (1H, dd, $J = 2,5; 12,1$ Hz), 3,87 (1H, m), 3,77 (3H, s), 2,53 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,08-2,03 (12H, 4s), 1,59 (2H, m), 1,31 (4H, m), 0,89 (3H, t, $J = 6,9$ Hz); δ ^{13}C (CDCl_3 ; **75 MHz**): 170,6-169,3 (4C); 160,6; 157,8; 145,6; 109,2; 108,7; 100,6; 99,0; 72,8; 72,0; 71,2; 68,4; 62,1; 55,3; 36,2; 31,5; 30,9; 22,5; 20,7-20,6 (4C); 14,0.

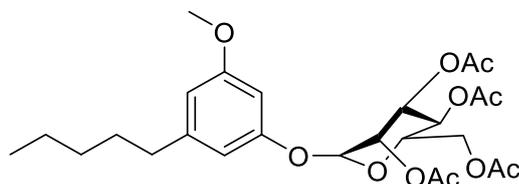
***O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25b**)**



O derivado **25b** foi obtido a partir da reação do *O*-metil-olivetol (**1**) (83,6 mg; 0,430 mmol) com o doador monossacarídico acetobromo-D-galactose (**22b**) (88,5 mg, 0,215 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **25a**. O produto **25b** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 30% (33,9 mg; 0,065 mmol).

Dados do composto: FM: $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_{11}$; **MM:** 524,56 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rf:** 0,45 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; **PF:** 77,1-78,9 $^{\circ}\text{C}$; δ ^1H (CDCl_3 ; **300 MHz**): 6,45 (1H, dd, $J = 1,4; 1,7$ Hz), 6,43 (1H, dd, $J = 1,4; 2,0$ Hz), 6,40 (1H, d, $J = 2,2; 2,2$ Hz), 5,47 (2H, m), 5,11 (1H, dd, $J = 3,6; 10,6$ Hz), 5,04 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,19 (2H, dd, $J = 3,2; 6,6$ Hz), 4,07 (1H, dd, $J = 6,1; 7,5$ Hz), 3,77 (3H, s), 2,54 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,18-2,02 (12H, 4s), 1,59 (2H, m), 1,31 (4H, m), 0,89 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); δ ^{13}C (CDCl_3 ; **75 MHz**): 170,5-169,5 (4C); 160,5; 157,8; 145,6; 109,1; 108,7; 100,5; 99,4; 71,0; 70,8; 68,6; 66,9; 61,6; 55,3; 36,2; 31,5; 30,9; 22,5; 20,8-20,6 (4C); 14,1.

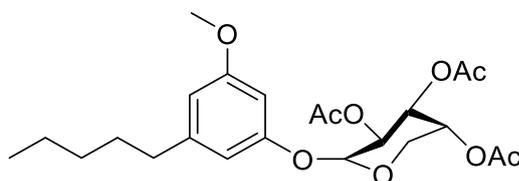
***O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-manopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25c**)**



Para obtenção do composto **25c** foi empregada a reação do *O*-metil-olivetol (**1**) (121,0 mg; 0,576 mmol) com a acetobromo-D-manose (**22c**) (118,5 mg, 0,288 mmol) como doador monossacarídico, seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **25a**. O produto **25c** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 3% (4,7 mg; 0,009 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₆H₃₆O₁₁; **MM:** 524,56 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,40 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 6,52 (1H, dd, *J* = 1,4; 1,6 Hz), 6,48 (1H, dd *J* = 2,1; 2,2 Hz), 6,38 (1H, dd, *J* = 1,4; 2,1 Hz), 5,56 (1H, dd, *J* = 3,4; 9,9 Hz), 5,52 (1H, d, *J* = 1,7 Hz), 5,42 (1H, dd, *J* = 1,3; 3,4 Hz), 5,35 (1H, d, *J* = 9,8 Hz); 4,30 (1H, dd, *J* = 4,7; 11,9 Hz), 4,09 (2H, m), 3,77 (3H, s), 2,53 (2H, t, *J* = 7,5 Hz), 2,20-2,04 (12H, 4s), 1,59 (2H, m), 1,31 (4H, m), 0,89 (3H, t, *J* = 7,0 Hz); δ **¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 170,6-169,8 (4C); 160,6; 156,6; 145,7; 109,1; 108,6; 99,8; 95,8; 69,5; 62,2; 55,3; 36,2; 31,5; 30,9; 22,5; 20,9-20,6 (4C); 14,0.

***O*-(2,3,4-tri-*O*-acetil- β -D-arabinopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25d**)**

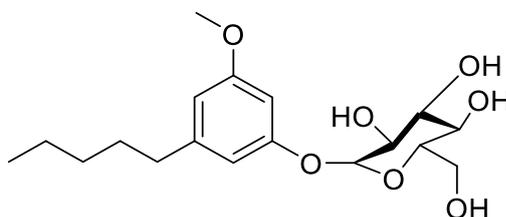


O composto **25d** foi obtido a partir da reação do *O*-metil-olivetol (**1**) (131,2 mg; 0,675 mmol) com a acetobromo-L-arabinose (**22d**) (114,5 mg, 0,338 mmol), utilizando a mesma metodologia empregada para obtenção de **25a**. O produto **25d** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 39% (59,9 mg; 0,132 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₃H₃₂O₉; **MM:** 452,49 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,50 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 6,44 (2H, m), 6,40 (1H, dd, *J* = 2,0;

2,3 Hz), 5,42 (1H, dd, $J = 6,7; 8,9$), 5,32 (1H, m), 5,15 (1H, dd, $J = 3,4; 9,0$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,12 (1H, dd, $J = 3,1; 12,9$ Hz), 3,77 (3H, s), 3,75 (1H, dd, $J = 1,8; 13,1$ Hz), 2,54 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,15-2,07 (9H, 3s), 1,59 (2H, m), 1,32 (4H, m), 0,88 (3H, t, $J = 6,9$ Hz); δ ^{13}C (CDCl_3 ; **75 MHz**): 170,3-169,5 (3C); 160,5; 157,7; 145,6; 109,2; 108,7; 100,4; 98,9; 69,9; 69,0; 67,3; 62,9; 55,3; 36,1; 31,5; 30,9; 22,5; 20,9-20,7 (3C); 14,0.

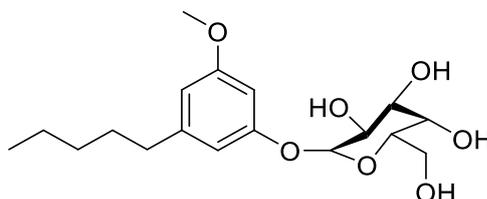
***O*-(β -D-glicopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26a**)**



O derivado glicosídico peracetilado **25a** (4,2 mg; 0,008 mmol) foi solubilizado em metanol (1,0 mL) seguido do tratamento com solução de metóxido de sódio 1 mol.L⁻¹ até pH 9. O sistema reacional foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a 0 °C para adição de resina Dowex 50WX8-200, em quantidade suficiente para a neutralização (pH 7). O produto bruto da reação foi filtrado, concentrado e purificado por coluna cromatográfica com sistema de solventes acetato de etila/metanol 6:4 (v:v). O produto final de interesse **26a** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 70% (2,0 mg; 0,006 mmol).

Dados do composto: **FM:** C₁₈H₂₈O₇; **MM:** 356,42 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,62 [AcOEt/CH₃OH 9:1 (v/v)]; **PF:** 98,5-99,3 °C; δ ^1H (CD_3OD ; **300 MHz**): 6,53 (1H, dd, $J = 1,4; 2,2$ Hz); 6,51 (1H, dd, $J = 2,2; 2,4$ Hz); 6,41 (1H, dd, $J = 1,4; 2,0$ Hz); 4,86 (1H, dd, $J = 7,0$ Hz); 3,89 (1H, dd, $J = 2,0; 11,9$ Hz); 3,75 (3H, s); 3,69 (1H, dd, $J = 5,3; 11,9$ Hz); 3,43 (4H, m); 2,54 (2H, t, $J = 7,7$ Hz); 1,60 (2H, quint, $J = 7,6$ Hz); 1,32 (4H, m); 0,90 (3H, t, $J = 7,0$ Hz); δ ^{13}C (CD_3OD ; **75 MHz**): 162,0; 160,1; 146,4; 110,1; 109,4; 102,3; 101,1; 78,2; 78,0; 74,9; 71,5; 62,5; 55,7; 37,1; 32,6; 32,1; 23,6; 14,4.

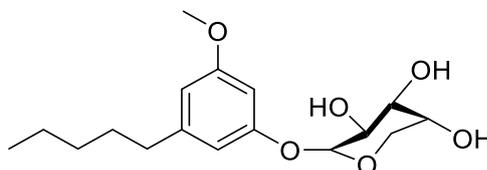
O-(β -D-galactopiranosil)-O-metil-olivetol (26b)



O produto **26b** foi obtido a partir da desacetilação de O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)-O-metil-olivetol (**25b**) (11,6 mg, 0,022 mmol), utilizando a mesma metodologia empregada para obtenção de **26a**. O produto final **26b** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 94% (7,4 mg; 0,021 mmol).

Dados do composto: **FM:** C₁₈H₂₈O₇; **MM:** 356,42 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,38 [AcOEt/CH₃OH 9:1 (v/v)]; **PF:** 129,3-132,2 °C; δ **¹H (CD₃OD; 300 MHz):** 6,54 (1H, dd, *J* = 1,6; 2,0 Hz); 6,53 (1H, dd, *J* = 2,1; 2,5 Hz); 6,41 (1H, dd, *J* = 1,6; 1,7 Hz); 4,82 (1H, dd, *J* = 7,8 Hz); 3,89 (1H, dd, *J* = 0,8; 3,2 Hz); 3,76 (3H, m); 3,75 (3H, s); 3,67 (1H, m); 3,57 (1H, dd, *J* = 3,4; 9,7 Hz); 2,53 (2H, t, *J* = 7,5 Hz); 1,60 (2H, quint, *J* = 7,7 Hz); 1,32 (4H, m); 0,90 (3H, t, *J* = 7,0 Hz); δ **¹³C (CD₃OD; 75 MHz):** 162,0; 160,2; 146,4; 110,2; 109,3; 103,0; 101,2; 77,0; 74,9; 72,3; 70,2; 62,4; 55,7; 37,1; 32,6; 32,2; 23,6; 14,4.

O-(β -L-arabinopiranosil)-O-metil-olivetol (26d)



O produto **26d** foi obtido a partir da desacetilação de O-(2,3,4-tri-O-acetil- β -L-arabinopiranosil)-O-metil-olivetol (**25d**) (18,2 mg, 0,040 mmol), utilizando a mesma metodologia empregada para obtenção de **26a**. O produto final **26d** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 71% (9,3 mg; 0,028 mmol).

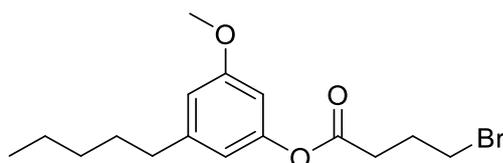
Dados do composto: **FM:** C₁₇H₂₆O₆; **MM:** 326,39 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,32 (AcOEt); **PF:** 97,5-98,4 °C; δ **¹H (CD₃OD; 300 MHz):** 6,50 (1H, dd, *J* = 1,4; 2,1 Hz);

6,46 (1H, dd, $J = 2,2; 2,3$ Hz); 6,42 (1H, dd, $J = 1,4; 2,2$ Hz); 4,81 (1H, d, $J = 7,1$ Hz); 3,93 (1H, dd, $J = 2,8; 12,3$ Hz); 3,87 (1H, ddd, $J = 1,2; 2,3; 3,5$ Hz); 3,79 (1H, dd, $J = 7,1; 9,0$ Hz); 3,75 (3H, s); 3,69 (1H, dd, $J = 1,4; 12,3$ Hz); 3,62 (1H, dd, $J = 3,4; 9,0$ Hz); 2,54 (2H, t, $J = 7,6$ Hz); 1,60 (2H, quint, $J = 6,8$ Hz); 1,32 (4H, m); 0,90 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); δ ^{13}C (CD_3OD ; 75 MHz): 162,0; 160,0; 146,4; 110,2; 109,1; 102,8; 101,5; 74,1; 72,3; 69,6; 67,1; 55,7; 37,1; 32,6; 32,2; 23,6; 14,4.

3.2.3. Semissíntese de análogos triazólicos

3.2.3.1. Síntese do intermediário azida

O-metil-olivetol-4-bromobutanoato (**27**)

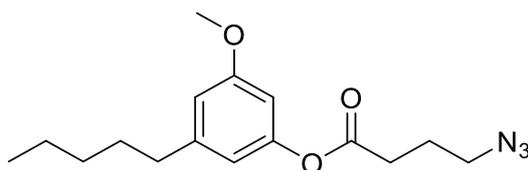


Em banho de gelo, uma solução de *O*-metil-olivetol (**1**) (118,9 mg; 0,612 mmol) em diclorometano (0,5 mL), foi submetida à agitação. A esta solução adicionou-se piridina (10 μL ; 0,122 mmol) pelas paredes do balão, uma ponta de espátula de DMAP e, por fim, cloreto de 4-bromobutirila (708 μL ; 6,12 mmol). Após 15 minutos, o banho de gelo foi retirado e a reação ocorreu por 48 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi, então, extraída com ácido clorídrico 1 mol.L $^{-1}$, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação em coluna cromatográfica, com sistema de solventes hexano/acetato de etila, em esquema de polaridade crescente, o produto **27** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 76% (160,3 mg; 0,467 mmol).

Dados do composto: FM: C $_{16}$ H $_{23}$ BrO $_3$; MM: 343,26 g.mol $^{-1}$; Rf: 0,50 [Hex/AcOEt 9:1 (v/v)]; δ ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz): 6,61 (1H, dd, $J = 1,6; 1,9$ Hz); 6,51 (1H, dd, $J = 1,4; 1,7$ Hz); 6,46 (1H, dd, $J = 2,0; 2,2$ Hz); 3,78 (3H, s); 3,54 (2H, t, $J = 6,4$ Hz); 2,75 (2H, t, $J = 7,2$ Hz); 2,56 (2H, t, $J = 7,5$ Hz); 2,29 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz); 1,60 (2H, quint, $J = 7,7$ Hz); 1,31 (4H, m); 0,89 (3H, t, $J = 6,9$ Hz); δ ^{13}C (CDCl_3 ; 75

MHz): 171,1; 160,3; 151,3; 145,5; 113,7; 112,0; 104,6; 55,4; 35,9; 32,6; 31,5; 31,4; 30,7; 27,6; 22,5; 14,0.

***O*-metil-olivetol-4-azidobutanoato (28)**

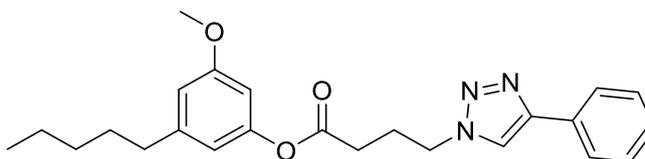


O intermediário *O*-metil-olivetol-4-bromobutanoato (**27**) (89,6 mg; 0,261 mmol) foi solubilizado em DMF (0,2 mL) e tratado com azida sódica (33,9 mg; 0,522 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 4 h, à temperatura ambiente. O DMF da reação foi evaporado sob pressão reduzida e, posteriormente, a mistura foi ressuspensa com acetato de etila (10,0 mL) e extraída com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 10,0 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em rotaevaporador. Após separação em coluna cromatográfica, com sistema de solventes hexano/acetato de etila, em esquema de polaridade crescente, obteve-se este produto **28** como um óleo incolor, com rendimento de 82% (65,0 mg, 0,213 mmol).

Dados do composto: FM: C₁₆H₂₃N₃O₃; **MM:** 305,38 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,49 [Hex/AcOEt 9:1 (v/v)]; **δ ¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 6,61 (1H, dd, *J* = 1,6; 2,0 Hz); 6,51 (1H, dd, *J* = 1,5; 1,8 Hz); 6,46 (1H, dd, *J* = 2,0; 2,2 Hz); 3,78 (3H, s); 3,44 (2H, t, *J* = 6,5 Hz); 2,65 (2H, t, *J* = 7,2 Hz); 2,56 (2H, t, *J* = 7,4 Hz); 2,02 (2H, quint, *J* = 7,1 Hz); 1,60 (2H, quint, *J* = 6,4 Hz); 1,32 (4H, m); 0,89 (3H, t, *J* = 7,1 Hz); **δ ¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 171,2; 160,3; 151,3; 145,5; 113,7; 112,0; 104,5; 55,4; 50,6; 35,9; 31,4; 31,3; 30,8; 24,2; 22,5; 14,0.

3.2.3.2. Síntese dos derivados 1,2,3-triazóis

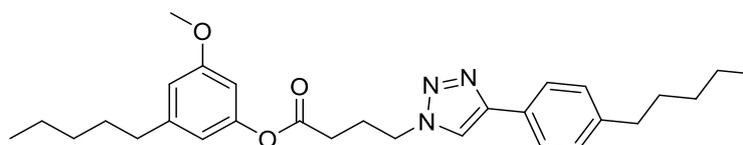
***O*-metil-olivetol-4-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (29)**



Em balão de vidro, o intermediário *O*-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (23,7 mg; 0,078 mmol) e etinilbenzeno (17 μ L; 0,155 mmol) foram solubilizados em DMF (0,2 mL). A seguir, adicionou-se à mistura, solução aquosa (0,2 mL) contendo ascorbato de sódio (3,8 mg; 0,019 mmol) e sulfato de cobre (6,2 mg; 0,039 mmol). A reação foi conduzida à temperatura ambiente por 1 h. Após, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila, transferida para um funil de separação e extraída com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à separação em coluna cromatográfica de sílica, com sistema de solventes hexano/acetato de etila, em esquema de polaridade crescente. O produto final **29** foi obtido como um sólido amarelo, com rendimento de 78% (24,7 mg; 0,061 mmol).

Dados do composto: **FM:** C₂₄H₂₉N₃O₃; **MM:** 356,42 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,62 [Hex/AcOEt 6:4 (v/v)]; **PF:** 61,2-64,2 °C; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 7,84 (2H, dt, J = 1,4; 7,2 Hz); 7,80 (1H, s); 7,43 (2H, tt, J = 1,4; 7,0 Hz); 7,33 (1H, tt, J = 1,2; 7,2 Hz); 6,61 (1H, dd, J = 1,7; 1,8 Hz); 6,50 (1H, dd, J = 1,5; 1,8 Hz); 6,45 (1H, dd, J = 2,1; 2,2 Hz); 4,55 (2H, t, J = 6,9 Hz); 3,76 (3H, s); 2,63 (2H, t, J = 7,0 Hz); 2,55 (2H, t, J = 7,6 Hz); 2,38 (2H, quint, J = 7,0 Hz); 1,59 (2H, m); 1,30 (4H, m); 0,88 (3H, t, J = 6,9 Hz); δ **¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 171,0; 160,3; 151,2; 148,0; 145,5; 130,5; 128,9 (2C); 128,2; 125,7 (2C); 119,8; 113,7; 112,1; 104,5; 55,4; 49,2; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

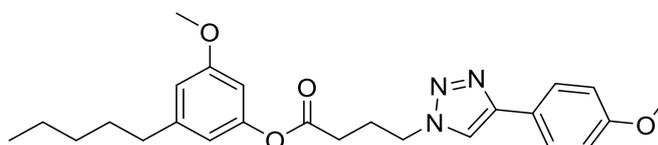
O-metil-olivetol-4-(4-(4-pentilfenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (30)



O composto **30** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (38,3 mg; 0,125 mmol) e 1-etinil-4-pentilbenzeno (49 μL ; 0,250 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **30** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 57% (32,8 mg; 0,069 mmol).

Dados do composto: **FM:** $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$; **MM:** 477,64 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rf:** 0,43 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; **PF:** 57,5-59,4 $^{\circ}\text{C}$. δ ^1H (CDCl_3 ; **300 MHz**): 7,76 (1H, s); 7,74 (2H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,24 (2H, d, $J = 8,0$ Hz); 6,60 (1H, dd, $J = 1,4$; 1,7 Hz); 6,49 (1H, dd, $J = 1,4$; 1,3 Hz); 6,44 (1H, dd, $J = 2,2$; 2,2 Hz); 4,54 (2H, t, $J = 7,0$ Hz); 3,76 (3H, s); 2,62 (2H, t, $J = 7,0$ Hz); 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz); 2,37 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz); 1,61 (4H, m); 1,32 (8H, m); 0,89 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); 0,88 (3H, t, $J = 6,9$ Hz); δ ^{13}C (CDCl_3 ; **75 MHz**): 171,0; 160,3; 151,2; 148,1; 145,5; 143,2; 128,9 (2C); 127, 9; 125,6 (2C); 119,5; 113,7; 112,1; 104,5; 55,4; 49,1; 35,9; 35,7; 31,5; 31,4; 31,1; 30,8; 30,7; 25,4; 22,6; 22,5; 14,0 (2C).

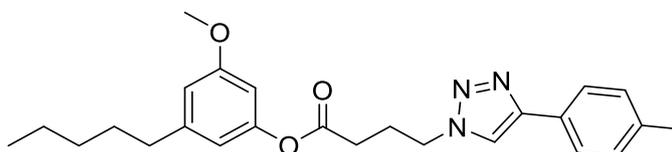
O-metil-olivetol-4-(4-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (31)



O composto **31** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (54,3 mg; 0,178 mmol) e 1-etinil-4-metoxibenzeno (46 μL ; 0,356 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **31** foi obtido como um sólido amarelo, com rendimento de 94% (73,6 mg; 0,168 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₅H₃₁N₃O₄; **MM:** 437,54 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,56 [Hex/AcOEt 6:4 (v/v)]; **PF:** 74,6-76,1 °C; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 7,76 (2H, d, *J* = 8,5 Hz); 7,72 (1H, s); 6,95 (2H, d, *J* = 8,5 Hz); 6,60 (1H, dd, *J* = 1,3; 1,4 Hz); 6,49 (1H, dd, *J* = 1,2; 1,4 Hz); 6,45 (1H, dd, *J* = 1,9; 2,2 Hz); 4,51 (2H, t, *J* = 6,9 Hz); 3,83 (3H, s); 3,76 (3H, s); 2,62 (2H, t, *J* = 7,2 Hz); 2,54 (2H, t, *J* = 7,4 Hz); 2,35 (2H, quint, *J* = 6,9 Hz); 1,58 (2H, m); 1,30 (4H, m); 0,88 (3H, t, *J* = 6,7 Hz); δ **¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 171,0; 160,3; 159,6; 151,2; 147,8; 145,5; 127,0 (2C); 123,2; 119,1; 114,3 (2C); 113,7; 112,1; 104,5; 55,4; 55,3; 49,1; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

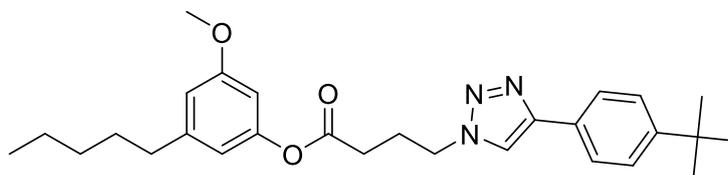
***O*-metil-olivetol-4-(4-(*p*-toluil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (32)**



O composto **32** foi obtido a partir da reação entre o intermediário *O*-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (37,5 mg; 0,123 mmol) e 1-etinil-4-metilbenzeno (31 μ L; 0,246 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **32** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 70% (36,5 mg; 0,086 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₅H₃₁N₃O₃; **MM:** 421,53 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,34 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; **PF:** 50,6-52,6 °C; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 7,76 (1H, s); 7,72 (2H, d, *J* = 8,2 Hz); 7,23 (2H, d, *J* = 7,9 Hz); 6,61 (1H, dd, *J* = 1,5; 1,7 Hz); 6,50 (1H, dd, *J* = 1,5; 1,7 Hz); 6,44 (1H, dd, *J* = 2,2; 2,2 Hz); 4,53 (2H, t, *J* = 6,6 Hz); 3,76 (3H, s); 2,62 (2H, t, *J* = 7,2 Hz); 2,55 (2H, t, *J* = 7,6 Hz); 2,38 (3H, s); 2,37 (2H, quint, *J* = 7,0 Hz); 1,59 (2H, m); 1,30 (4H, m); 0,88 (3H, t, *J* = 6,9 Hz); δ **¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 171,0; 160,3; 151,2; 148,0; 145,5; 138,1; 129,5 (2C); 127,7; 125,6 (2C); 119,5; 113,7; 112,1; 104,5; 55,4; 49,1; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 21,3; 14,0.

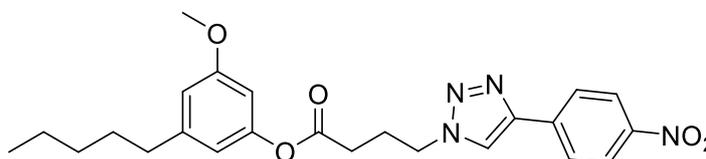
O-metil-olivetol-4-(4-(4-(*terc*-butil)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (33)



O composto **33** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (49,1 mg; 0,161 mmol) e 1-(*terc*-butil)-4-etinilbenzeno (58 μ L; 0,322 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **33** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 83% (62,2 mg; 0,134 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₈H₃₇N₃O₃; **MM:** 463,62 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,32 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; **PF:** 55,8-57,7 °C; δ ¹H (CDCl₃; **300 MHz**): 7,78 (1H, s); 7,76 (2H, d, *J* = 8,2 Hz); 7,45 (2H, d, *J* = 8,4 Hz); 6,60 (1H, dd, *J* = 1,5; 2,0 Hz); 6,50 (1H, dd, *J* = 1,4; 1,9 Hz); 6,45 (1H, dd, *J* = 2,2; 2,2 Hz); 4,53 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 3,75 (3H, s); 2,61 (2H, t, *J* = 7,2 Hz); 2,55 (2H, t, *J* = 7,3 Hz); 2,36 (2H, quint, *J* = 6,9 Hz); 1,59 (2H, m); 1,34 (9H, s); 1,30 (4H, m); 0,88 (3H, t, *J* = 7,0 Hz); δ ¹³C (CDCl₃; **75 MHz**): 171,0; 160,3; 151,3; 151,2; 147,9; 145,5; 127,7; 125,8 (2C); 125,5 (2C); 119,6; 113,7; 112,1; 104,5; 55,4; 49,1; 35,9; 34,7; 31,4; 31,3 (3C); 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

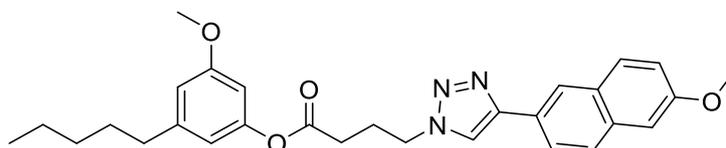
O-metil-olivetol-4-(4-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (34)



O composto **34** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (49,0 mg; 0,160 mmol) e 1-etinil-4-nitrobenzeno (47,1 mg; 0,320 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **34** foi obtido como um sólido amarelo, com rendimento de 90% (64,9 mg; 0,143 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₄H₂₈N₄O₅; **MM:** 452,51 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,29 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; **PF:** 79,4-81,2 °C; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 8,28 (2H, m); 8,00 (3H, m); 6,61 (1H, dd, *J* = 1,3; 2,2 Hz); 6,50 (1H, dd, *J* = 1,4; 1,8 Hz); 6,45 (1H, dd, *J* = 2,1; 2,2 Hz); 4,60 (2H, t, *J* = 6,7 Hz); 3,77 (3H, s); 2,67 (2H, t, *J* = 7,0 Hz); 2,55 (2H, t, *J* = 7,3 Hz); 2,41 (2H, quint, *J* = 6,7 Hz); 1,59 (2H, m); 1,32 (4H, m); 0,88 (3H, t, *J* = 7,0 Hz); δ **¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 170,9; 160,3; 151,1; 147,3; 145,7; 145,6; 136,8; 126,2 (2C); 124,3 (2C); 121,4; 113,6; 112,0; 104,6; 55,4; 49,4; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,3; 22,5; 14,0.

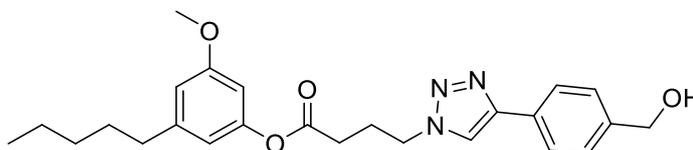
***O*-metil-olivetol-4-(4-(6-metoxinaftalen-2-il)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (35)**



O composto **35** foi obtido a partir da reação entre o intermediário *O*-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (37,5 mg; 0,123 mmol) e 2-etinil-6-metoxinaftaleno (44,8 mg; 0,246 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **35** foi obtido como um sólido amarelo, com rendimento de 92% (55,4 mg; 0,114 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₉H₃₃N₃O₄; **MM:** 487,60 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,31 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; **PF:** 115,9-119,0 °C; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 8,25 (1H, sl); 7,88 (1H, dd, *J* = 1,7; 8,6 Hz); 7,85 (1H, s); 7,77 (2H, dd, *J* = 1,9; 8,7 Hz); 7,15 (2H, m); 6,60 (1H, dd, *J* = 1,4; 2,1 Hz); 6,50 (1H, dd, *J* = 1,5; 1,8 Hz); 6,45 (1H, dd, *J* = 2,1; 2,2 Hz); 4,53 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 3,91 (3H, s); 3,74 (3H, s); 2,63 (2H, t, *J* = 7,2 Hz); 2,53 (2H, t, *J* = 7,4 Hz); 2,37 (2H, quint, *J* = 6,8 Hz); 1,58 (2H, m); 1,30 (4H, m); 0,87 (3H, t, *J* = 6,9 Hz); δ **¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 171,0; 160,3; 158,0; 151,2; 148,1; 145,5; 134,4; 129,7; 129,0; 127,4; 125,8; 124,4; 124,3; 119,8; 119,3; 113,7; 112,1; 105,8; 104,5; 55,4; 55,3; 49,2; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

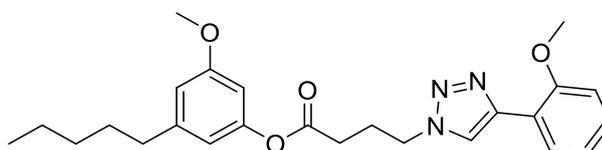
O-metil-olivetol-4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (36)



O composto **36** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (33,3 mg; 0,109 mmol) e (4-etinilfenil)metanol (28,8 mg; 0,218 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **36** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 78% (37,0 mg; 0,084 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₅H₃₁N₃O₄; **MM:** 437,54 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,37 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; **PF:** 77,4-79,2 °C; **δ ¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 7,80 (1H, s); 7,79 (2H, d, *J* = 7,9 Hz); 7,40 (2H, d, *J* = 7,9 Hz); 6,60 (1H, dd, *J* = 1,3; 2,0 Hz); 6,50 (1H, dd, *J* = 1,5; 1,8 Hz); 6,44 (1H, dd, *J* = 2,1; 2,2 Hz); 4,71 (2H, s); 4,53 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 3,76 (3H, s); 2,63 (2H, t, *J* = 7,1 Hz); 2,55 (2H, t, *J* = 7,4 Hz); 2,36 (2H, quint, *J* = 6,8 Hz); 1,88 (1H, sl); 1,59 (2H, m); 1,31 (4H, m); 0,88 (3H, t, *J* = 6,8 Hz); **δ ¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 171,0; 160,3; 151,2; 147,7; 145,5; 141,1; 129,7; 127,4 (2C); 125,8 (2C); 119,9; 113,7; 112,1; 104,5; 64,9; 55,4; 49,2; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

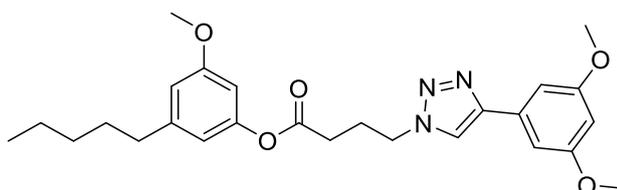
O-metil-olivetol-4-(4-(2-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (37)



O composto **37** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (36,8 mg; 0,120 mmol) e 1-etinil-2-metoxibenzeno (31 μL; 0,240 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **37** foi obtido como um sólido amarelo, com rendimento de 88% (46,2 mg; 0,106 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₅H₃₁N₃O₄; **MM:** 437,54 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,34 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; **PF:** 65,4-67,2 °C; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 8,36 (1H, dd, *J* = 1,7; 7,8 Hz); 8,08 (1H, s); 7,31 (1H, m); 7,08 (1H, m); 6,98 (1H, d, *J* = 8,3 Hz); 6,60 (1H, dd, *J* = 1,5; 1,7 Hz); 6,50 (1H, dd, *J* = 1,4; 1,6 Hz); 6,45 (1H, dd, *J* = 2,1; 2,2 Hz); 4,54 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 3,93 (3H, s); 3,76 (3H, s); 2,63 (2H, t, *J* = 7,3 Hz); 2,55 (2H, t, *J* = 7,5 Hz); 2,38 (2H, quint, *J* = 6,9 Hz); 1,59 (2H, quint, *J* = 7,5 Hz); 1,30 (4H, m); 0,88 (3H, t, *J* = 6,7 Hz); δ **¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 171,1; 160,3; 155,6; 151,2; 145,5; 143,3; 129,0; 127,6; 123,3; 121,0; 119,3; 113,7; 112,1; 110,8; 104,5; 55,4 (2C); 48,9; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

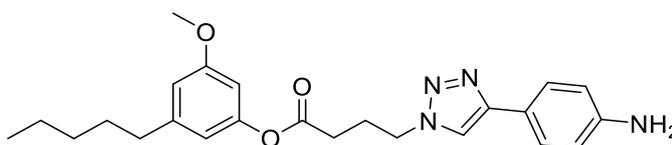
***O*-metil-olivetol-4-(4-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (38)**



O composto **38** foi obtido a partir da reação entre o intermediário *O*-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (27,9 mg; 0,091 mmol) e 1-etinil-3,5-dimetoxibenzeno (29,6 mg; 0,183 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **38** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 83% (35,4 mg; 0,076 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₆H₃₃N₃O₅; **MM:** 467,57 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,66 [Hex/AcOEt 6:4 (v/v)]; **PF:** 49,0-50,8 °C; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 7,78 (1H, s); 7,01 (2H, dd, *J* = 0,64; 2,4 Hz); 6,61 (1H, dd, *J* = 1,6; 2,0 Hz); 6,50 (1H, dd, *J* = 1,5; 1,9 Hz); 6,45 (1H, dd, *J* = 1,8; 2,1 Hz); 6,45 (1H, t, *J* = 2,2 Hz); 4,54 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 3,84 (6H, s); 3,77 (3H, s); 2,63 (2H, t, *J* = 7,2 Hz); 2,55 (2H, t, *J* = 7,5 Hz); 2,37 (2H, quint, *J* = 6,9 Hz); 1,59 (2H, quint, *J* = 7,5 Hz); 1,30 (4H, m); 0,88 (3H, t, *J* = 6,9 Hz); δ **¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 171,1; 161,2 (2C); 160,3; 151,2; 147,8; 145,5; 132,3; 120,1; 113,7; 112,1; 104,5; 103,6 (2C); 100,6; 55,5 (2C); 55,4; 49,2; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

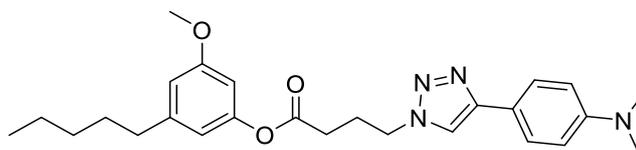
O-metil-olivetol-4-(4-(4-aminofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (39)



O composto **39** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (29,5 mg; 0,097 mmol) e 4-etinilanilina (22,6 mg; 0,193 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **39** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 74% (30,1 mg; 0,071 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₄H₃₀N₄O₃; **MM:** 422,53 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,39 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 7,66 (1H, s); 7,62 (2H, d, *J* = 8,5 Hz); 6,73 (2H, d, *J* = 8,4 Hz); 6,60 (1H, dd, *J* = 1,6; 1,8 Hz); 6,50 (1H, dd, *J* = 1,5; 1,8 Hz); 6,44 (1H, dd, *J* = 2,0; 2,2 Hz); 4,52 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 3,77 (3H, s); 2,62 (2H, t, *J* = 7,3 Hz); 2,55 (2H, t, *J* = 7,5 Hz); 2,36 (2H, quint, *J* = 6,8 Hz); 1,59 (2H, quint, *J* = 7,3 Hz); 1,31 (4H, m); 0,88 (3H, t, *J* = 6,8 Hz); δ **¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 171,0; 160,3; 151,2; 148,3; 146,6; 145,5; 126,9 (2C); 121,0; 118,5; 115,3 (2C); 113,7; 112,1; 104,5; 55,4; 49,0; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

O-metil-olivetol-4-(4-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (40)

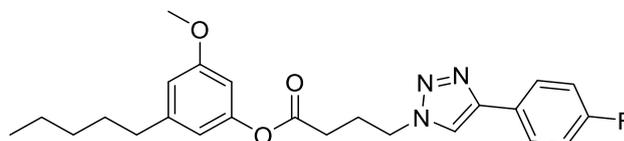


O composto **40** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (27,8 mg; 0,091 mmol) e 4-etinil-*N,N*-dimetilamnilina (26,4 mg; 0,182 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **40** foi obtido como um sólido amarelo, com rendimento de 72% (29,3 mg; 0,065 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₆H₃₄N₄O₃; **MM:** 450,57 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,66 [Hex/AcOEt 1:1 (v/v)]; **PF:** 92,6-94,3 °C; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 7,70 (2H, d, *J* = 8,9

Hz); 7,66 (1H, s); 6,77 (2H, d, $J = 8,9$ Hz); 6,60 (1H, dd, $J = 1,5; 1,8$ Hz); 6,50 (1H, dd, $J = 1,5; 2,0$ Hz); 6,45 (1H, dd, $J = 2,2; 2,2$ Hz); 4,51 (2H, t, $J = 6,8$ Hz); 3,76 (3H, s); 2,98 (6H, s); 2,62 (2H, t, $J = 7,4$ Hz); 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz); 2,36 (2H, quint, $J = 6,7$ Hz); 1,59 (2H, quint, $J = 7,4$ Hz); 1,30 (4H, m); 0,88 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); δ ^{13}C (CDCl_3 ; **75 MHz**): 171,0; 160,3; 151,2; 150,4; 148,5; 145,5; 126,7 (2C); 118,7; 118,3; 113,7; 112,5 (2C); 112,1; 104,5; 55,4; 49,0; 40,5 (2C); 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

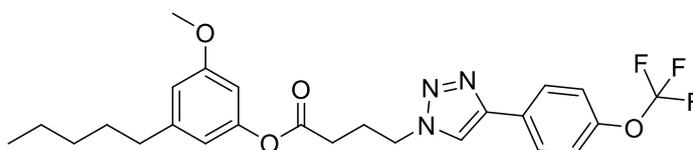
O-metil-olivetol-4-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (41)



O composto **41** foi obtido a partir da reação entre o intermediário *O*-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (32,8 mg; 0,107 mmol) e 1-etinil-4-fluorobenzeno (25,7 mg; 0,214 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **41** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 80% (36,2 mg; 0,085 mmol).

Dados do composto: **FM:** $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3$; **MM:** 425,50 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rf:** 0,27 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; **PF:** 79,6-80,7 $^{\circ}\text{C}$; δ ^1H (CDCl_3 ; **300 MHz**): 7,80 (2H, qt, $J = 5,4; 2,0$ Hz); 7,77 (1H, s); 7,12 (2H, tt, $J = 8,6; 1,8$ Hz); 6,60 (1H, dd, $J = 1,5; 1,9$ Hz); 6,49 (1H, dd, $J = 1,6; 1,9$ Hz); 6,44 (1H, dd, $J = 2,1; 2,2$ Hz); 4,55 (2H, t, $J = 6,8$ Hz); 3,77 (3H, s); 2,64 (2H, t, $J = 7,0$ Hz); 2,55 (2H, t, $J = 7,5$ Hz); 2,38 (2H, quint, $J = 6,7$ Hz); 1,59 (2H, quint, $J = 7,2$ Hz); 1,31 (4H, m); 0,88 (3H, t, $J = 6,7$ Hz); δ ^{13}C (CDCl_3 ; **75 MHz**): 171,0; 162,7 (1C, d, $^1J_{\text{CF}} = 247,5$ Hz); 160,3; 151,2; 147,1; 145,6; 127,4 (2C, d, $^3J_{\text{CF}} = 7,9$ Hz); 126,8 (1C, d, $^4J_{\text{CF}} = 3,0$ Hz); 119,6; 115,8 (2C, d, $^2J_{\text{CF}} = 21,4$ Hz); 113,6; 112,1; 104,5; 55,4; 49,2; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

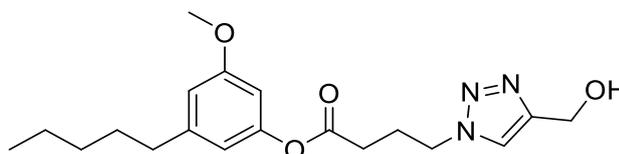
O-metil-olivetol-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (42)



O composto **42** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (30,1 mg; 0,099 mmol) e 1-etinil-4-(trifluorometoxi)benzeno (30 μ L; 0,197 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **42** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 94% (45,3 mg; 0,092 mmol).

Dados do composto: FM: C₂₅H₂₈F₃N₃O₄; **MM:** 491,51 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,45 [Hex/AcOEt 7:3 (v/v)]; **PF:** 62,6-65,0 °C; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 7,86 (2H, dt, *J* = 8,7; 2,0 Hz); 7,81 (1H, s); 7,28 (2H, d, *J* = 8,2 Hz); 6,61 (1H, dd, *J* = 1,5; 1,7 Hz); 6,49 (1H, dd, *J* = 1,6; 1,7 Hz); 6,44 (1H, dd, *J* = 2,1; 2,2 Hz); 4,56 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 3,76 (3H, s); 2,64 (2H, t, *J* = 7,2 Hz); 2,55 (2H, t, *J* = 7,5 Hz); 2,39 (2H, quint, *J* = 6,9 Hz); 1,59 (2H, quint, *J* = 7,2 Hz); 1,30 (4H, m); 0,88 (3H, t, *J* = 6,6 Hz); δ **¹³C (CDCl₃; 75 MHz):** 171,0; 160,3; 151,2; 149,0; 146,7; 145,6; 129,3; 127,1 (2C); 122,2; 121,4 (2C); 120,0; 113,6; 112,0; 104,6; 55,4; 49,2; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 14,0.

O-metil-olivetol-4-(4-(hidroximetil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (43)

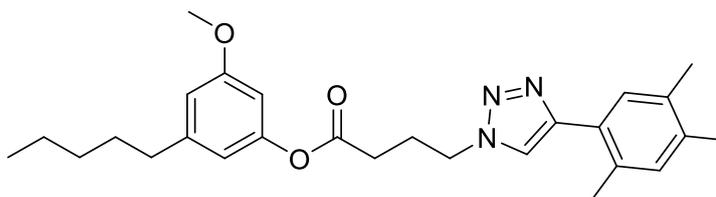


O composto **43** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (29,8 mg; 0,098 mmol) e álcool propargílico (11 μ L; 0,195 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **43** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 64% (22,5 mg; 0,062 mmol).

Dados do composto: FM: C₁₉H₂₇N₃O₄; **MM:** 361,44 g.mol⁻¹; **Rf:** 0,42 [Hex/AcOEt 2:8 (v/v)]; δ **¹H (CDCl₃; 300 MHz):** 7,59 (1H, s); 6,61 (1H, dd, *J* = 1,6; 1,8

Hz); 6,50 (1H, dd, $J = 1,4; 1,8$ Hz); 6,45 (1H, dd, $J = 2,1; 2,2$ Hz); 4,79 (2H, s); 4,50 (2H, t, $J = 6,8$ Hz); 3,78 (3H, s); 3,04 (1H, sl); 2,60 (2H, t, $J = 7,1$ Hz); 2,56 (2H, t, $J = 8,0$ Hz); 2,33 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz); 1,60 (2H, quint, $J = 7,4$ Hz); 1,31 (4H, m); 0,89 (3H, t, $J = 6,7$ Hz); δ ^{13}C (CDCl_3 ; **75 MHz**): 170,9; 160,3; 151,2; 147,9; 145,5; 121,9; 113,7; 112,1; 104,5; 56,4; 55,4; 49,1; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,3; 22,5; 14,0.

O-metil-olivetol-4-(4-(2,4,5-trimetilfenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (44)



O composto **44** foi obtido a partir da reação entre o intermediário O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (23,8 mg; 0,078 mmol) e 1-etinil-2,4,5-trimetilbenzeno (22,5 mg; 0,156 mmol), seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção de **29**. O produto final **44** foi obtido como um óleo incolor, com rendimento de 39% (13,8 mg; 0,031 mmol).

Dados do composto: FM: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$; **MM:** 449,60 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rf:** 0,40 [Hex/AcOEt 6:4 (v/v)]; δ ^1H (CDCl_3 ; **300 MHz**): 7,65 (1H, s); 7,59 (1H,s); 7,04 (1H, s); 6,60 (1H, dd, $J = 1,3; 2,0$ Hz); 6,49 (1H, dd, $J = 1,4; 2,0$ Hz); 6,45 (1H, dd, $J = 2,0; 2,2$ Hz); 4,56 (2H, t, $J = 6,9$ Hz); 3,76 (3H, s); 2,64 (2H, t, $J = 6,9$ Hz); 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz); 2,40 (3H, s); 2,39 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz); 2,27 (3H, s); 2,26 (3H, s); 1,59 (2H, quint, $J = 6,9$ Hz); 1,30 (4H, m); 0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz); δ ^{13}C (CDCl_3 ; **75 MHz**): 171,0; 160,3; 151,2; 147,3; 145,5; 136,6; 134,2; 132,5; 132,2; 129,9; 127,1; 121,7; 113,7; 112,1; 104,5; 55,4; 49,0; 35,9; 31,4; 30,8; 30,7; 25,4; 22,5; 20,8; 19,4; 19,2; 14,0.

3.2.4. Predição *in silico* de propriedades físico-químicas dos derivados semissintetizados

As propriedades físico-químicas de todos os derivados semissintetizados foram preditas *in silico* através do programa de acesso livre “OSIRIS DataWarrior

v.5.2.1” (SANDER *et al.*, 2015), cujas informações sobre métodos de cálculos estão disponíveis no website <http://www.openmolecules.org>.

Seis descritores foram selecionados para cálculo, com base nas regras propostas por Lipinski e colaboradores (2001) e Veber e colaboradores (2002), que associam propriedades físico-químicas de compostos com uma predição de biodisponibilidade em administração por via oral. São eles: massa molecular (MM); log P; número de doadores de ligação de hidrogênio (nDLH); número de aceptores de ligação de hidrogênio (nALH); área de superfície polar (PSA) e número de ligações rotacionáveis (nLR).

3.2.5. Ensaios biológicos

3.2.5.1. Atividade inibitória das enzimas α e β -glicosidase

Os ensaios de inibição das enzimas α -glicosidase e β -glicosidase foram realizados em colaboração com o Laboratório de Química Farmacêutica e Medicinal da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, pelo Me. Luiz Otávio Zamoner, sob orientação da Profa. Dra. Ivone Carvalho.

A atividade inibitória foi testada para as enzimas α -glicosidase de levedura (EC 3.2.1.20) e β -glicosidase de amêndoa (EC 3.2.1.21) através de ensaio baseado em placas de 96 poços (ZAMONER, 2012). Todos os reagentes foram adquiridos da Sigma. Para os ensaios, foram utilizados: 20 mM de acetato de sódio pH 6,8 (α -glicosidase) e pH 6,2 (β -glicosidase), 10 mM de PIPES, 0,1 mM de EDTA, α -glicosidase (5 μ g/mL), β -glicosidase (6 μ g/mL), e os compostos testados (0,1 – 1,0 mM). As enzimas e os compostos foram mantidos à 37 °C por 30 minutos. Em seguida, a reação foi iniciada pela adição de *p*-nitrofenol- α -D-glicopiranosídeo (200 μ M) ou *p*-nitrofenol- β -D-glicopiranosídeo (200 μ M), e então, finalizada com 100 μ L de carbonato de sódio 3,0 M após 25 minutos de incubação a 37 °C. Após, absorbância foi medida em 405 nm utilizando um espectrofotômetro SpectraMax M2 Molecular Devices®. Os ensaios foram repetidos em triplicata e calculada a média e desvio padrão.

3.2.5.2. Atividade antiplasmodial contra *Plasmodium falciparum*

O ensaio biológico de atividade antiplasmodial foi realizado no Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos – CIBFar-CEPID, no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC/USP). Os experimentos foram conduzidos pela pesquisadora Camila Zanini, sob coordenação do Prof. Dr. Rafael V. C. Guido.

A atividade inibitória dos compostos foi avaliada contra o parasito sanguíneo *Plasmodium falciparum* da linhagem 3d7, cloroquina sensível (GONRING-SALARINI *et al.*, 2019). Uma alíquota da linhagem 3d7 foi obtida do Malaria Research and Reference Reagent Resource Center (MR4-BEI Resources) e cultivada em meio RPMI completo [meio RPMI 1640 suplementado com 25 mM de HEPES (pH 7,4), 21 mM de bicarbonato de sódio, 11 mM de D-glicose, 3,67 mM de hipoxantina, 40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ de penicilina-estreptomicina e 0,5% (m/v) de Albumax®] (TRAGER; JENSEN, 1976).

Inicialmente, os compostos foram solubilizados em 0,05% de DMSO (v/v) na concentração de 20 mM, obtendo soluções-estoque, que foram mantidas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Para realização dos ensaios, alíquotas das soluções-estoque foram diluídas até concentração de 10 μM e distribuídas em placas de 96 poços. Culturas sincronizadas no estágio de trofozoíto jovem (forma de anel) foram adicionadas à placa até parasetímia final de 0,5% e hematócrito de 2%. A sincronização no estágio de anel foi realizada pelo método do sorbitol (LAMBROS; VANDERBERG, 1979). Em cada placa foi incluído um poço de controle positivo e um negativo, que consistiam de hemácias infectadas sem os compostos teste e hemácias não infectadas, respectivamente. Artesunato foi utilizado em cada experimento como controle positivo antimalárico. Todos os compostos foram testados em duplicata em dois experimentos independentes.

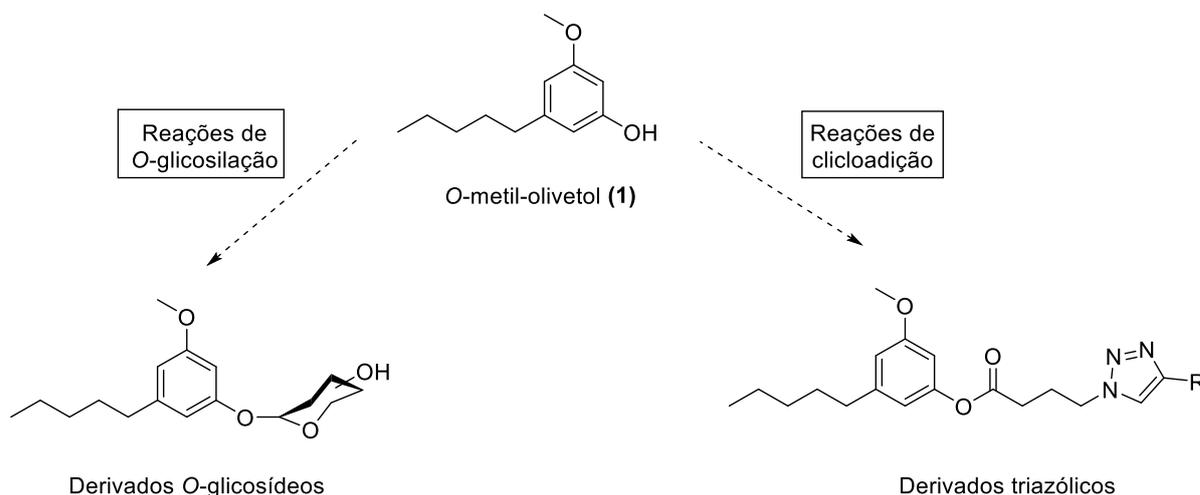
Os efeitos dos compostos sobre o crescimento do parasito foram medidos através do ensaio com SYBR® green (SMILKSTEIN *et al.*, 2004). Resumidamente, o meio foi removido, seguido da adição de tampão fosfato-salino (PBS) e incubação por 30 minutos com tampão de lise [20 mM de UltruPure™ TRIS, pH 7,5; 5 mM de EDTA; 0,008% (m/v) de saponina; 0,08% de Triton X-100; água tipo I] e corante de DNA SYBR® green I (em diluição de 1:20.000). A fluorescência foi adquirida em fluorímetro SpectraMax 340PC384 em 485/535 nm. A fluorescência de cada poço foi

utilizada para calcular a viabilidade normalizada em comparação com o controle positivo (100% de viabilidade) e negativo (0% de viabilidade). As porcentagens de inibição apresentadas são os valores médios de dois experimentos independentes.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando a importância dos produtos naturais no processo de desenvolvimento de fármacos, o trabalho compreendeu o uso de um composto de origem natural, *O*-metil-olivetol (**1**), como protótipo para a obtenção de uma biblioteca de análogos, a fim de identificar compostos potencialmente ativos. Foram preparadas duas séries de análogos: derivados *O*-glicosídeos e triazóis, explorando diferentes propostas de modificação molecular (figura 7).

Figura 7 Séries de derivados semissintéticos propostos a partir do *O*-metil-olivetol (**1**).



Assim, esta seção está dividida em: 4.1. Isolamento do protótipo *O*-metil-olivetol (**1**) a partir das folhas de *E. catharinae*; 4.2. Semissíntese dos análogos *O*-glicosídeos; 4.3. Semissíntese dos análogos triazólicos; 4.4. Predição *in silico* das propriedades físico-químicas dos análogos semissintetizados; e 4.5. Ensaios biológicos.

4.1. Isolamento do protótipo *O*-metil-olivetol (**1**) a partir das folhas de *E. catharinae*

Num primeiro momento, o *O*-metil-olivetol (**1**) foi isolado de frações obtidas a partir do extrato diclorometânico das folhas de *E. catharinae* já disponíveis no

laboratório. Posteriormente, uma nova coleta de material vegetal foi realizada e o procedimento de extração foi feito de acordo com metodologia padronizada no laboratório (ZATELLI, 2015).

Após fracionamento cromatográfico do extrato, foram obtidas 12 frações e análise por CCD mostrou que a fração 8 apresentava o *O*-metil-olivetol (**1**) como constituinte majoritário. Portanto, esta fração foi submetida a sucessivos procedimentos cromatográficos em coluna aberta, que permitiram o isolamento de 1,49 g do metabólito de interesse, representando um rendimento de 11% (m/m) em relação ao extrato.

A identificação do composto foi realizada por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C , através de comparação com dados da literatura (GONZÁLEZ; BARREIRA; PÉREZ, 1991; HORPER; MARNER, 1995; MCCLANAHAN; ROBERTSON, 1985; ZATELLI, 2015). A estrutura química do composto é formada por 12 carbonos, sendo 3 quaternários, 2 metílicos, 4 metilenos e 3 metinos, e ao todo 17 hidrogênios ligados a estes carbonos mais um hidrogênio hidroxílico.

A análise do espectro de RMN ^1H , apresentado na figura 8, evidencia os sinais dos hidrogênios do anel aromático em δ 6,33 (H-4), δ 6,27 (H-6) e δ 6,24 (H-2), o sinal dos hidrogênios do grupo metoxila em δ 3,76 (H-12), e os sinais dos hidrogênios da cadeia alquílica, com deslocamentos entre δ 2,50-1,00 para os quatro metilenos (H-7 – H-10) e δ 0,88 para o tripleto dos hidrogênios da metila terminal (H-11). No espectro de RMN ^{13}C (figura 9), destacam-se os sinais dos três carbonos terciários do anel aromático em δ 108,0 (C-6), δ 106,8 (C-4) e δ 98,7 (C-2); os carbonos quaternários ligados à átomos de oxigênio, que correspondem aos dois sinais mais desblindados do espectro, em δ 160,7 (C-3) e δ 156,5 (C-1), e o carbono quaternário ligado à cadeia alquílica em δ 145,8 (C-5). Os sinais dos carbonos dos grupos metílicos são encontrados em δ 55,2, para o carbono do grupo metoxila (C-12), e δ 14,0 para a metila terminal da cadeia alquílica (C-11).

Figura 8 Espectro de RMN ^1H do composto *O*-metil-olivetol (**1**) (CDCl_3 , 300 MHz).

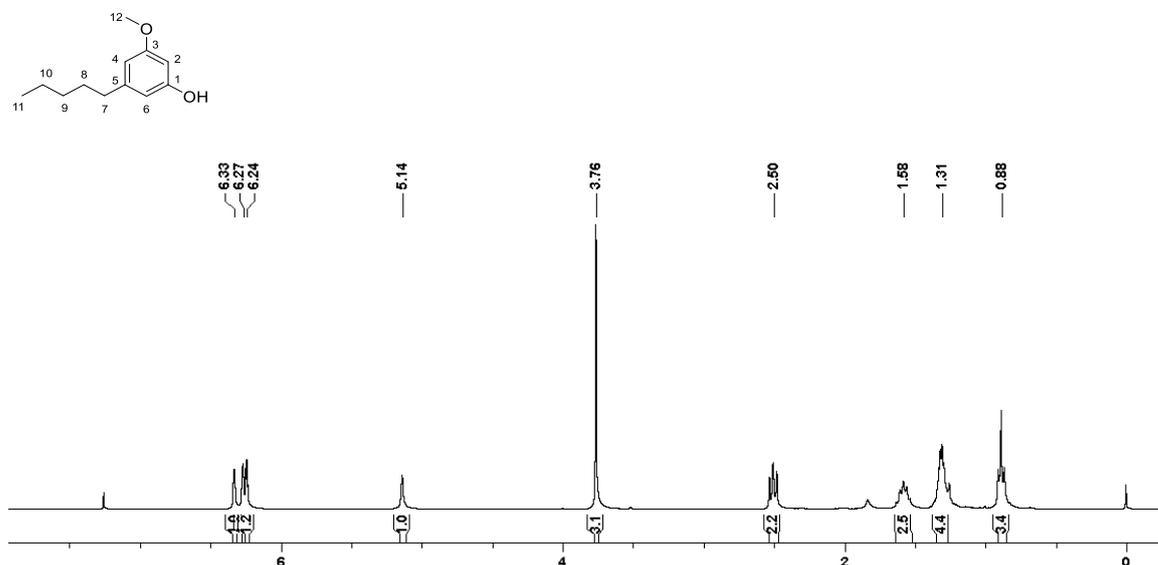
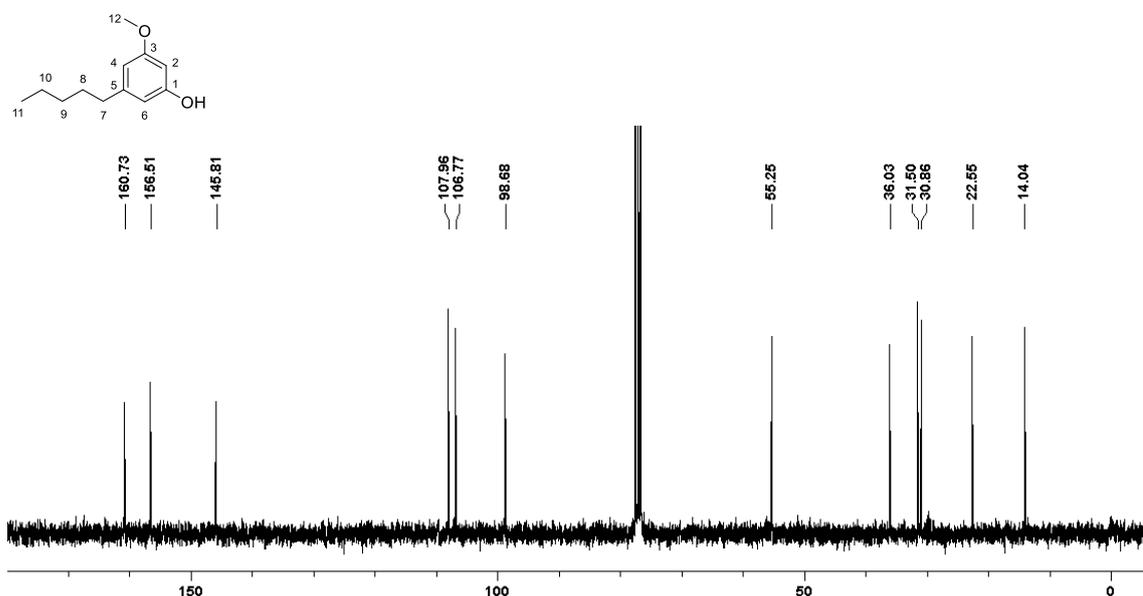


Figura 9 Espectro de RMN ^{13}C do composto *O*-metil-olivetol (**1**) (CDCl_3 , 75 MHz).



4.2. Semissíntese de análogos *O*-glicosídeos

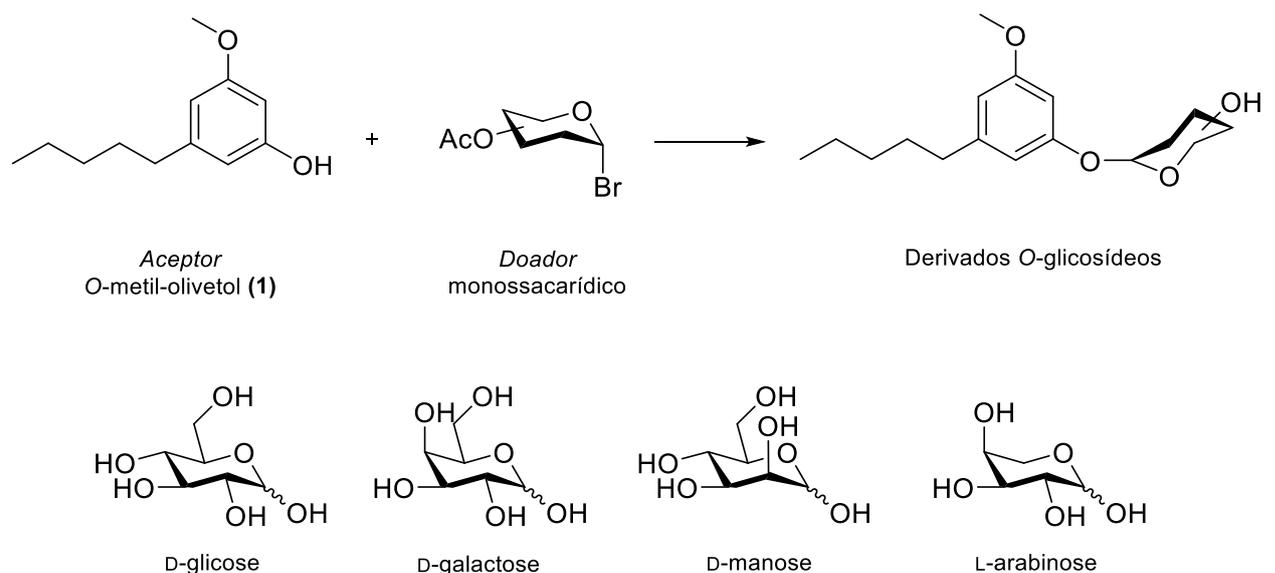
Inicialmente, foi planejada a obtenção de uma série de análogos *O*-glicosilados do *O*-metil-olivetol (**1**), levando em consideração o fato de que a introdução de uma porção glicosídica na molécula poderia levar a uma modificação

de suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, relacionadas principalmente com o aumento da hidrofiliidade e possibilidades de interações com receptores de superfície celulares, tanto humanos quanto de microrganismos (KREN; MARTÍNKOVÁ, 2001; NOGUEIRA *et al.*, 2009).

Para que reações de O-glicosilação ocorram, é essencial a participação de dois componentes: um *doador* de unidade monossacarídica, que contém um grupo de saída na posição anomérica, o qual sofrerá um ataque nucleofílico; e um *aceptor*, uma molécula que possui a hidroxila que promoverá este ataque, recebendo o doador e assim formando um O-glicosídeo. Um terceiro componente importante é um *promotor*, que facilita a saída do grupo abandonador e o ataque nucleofílico por parte do aceitador (DAVIS; FAIRBANKS, 2002).

Tendo como perspectiva a avaliação de atividades biológicas para os derivados sintetizados, foram selecionadas quatro diferentes unidades monossacarídicas como doadores, a fim de analisar a influência das mesmas sobre a bioatividade. Assim, foram preparados doadores monossacarídicos a partir de D-glicose, D-galactose, D-manose e L-arabinose, todos obtidos comercialmente e disponíveis no laboratório (esquema 3).

Esquema 3 Esquema geral de reação para síntese de derivados O-glicosídeos de O-metil-olivetol (1).



A seguir serão descritas as etapas realizadas para preparação dos doadores

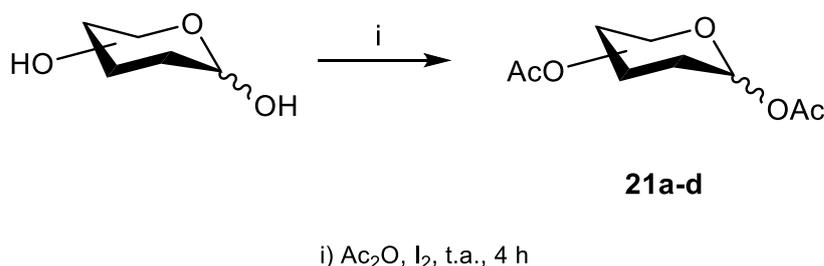
de unidades monossacarídicas e, posteriormente, as reações de O-glicosilação.

4.2.1. Síntese dos doadores de unidades monossacarídicas

A síntese dos doadores envolveu etapas de proteção com anidrido acético e funcionalização do carbono anomérico com bromo, conforme metodologias descritas na literatura e padronizadas em nosso laboratório (MACHADO *et al.*, 2015; MOROTTI *et al.*, 2014; OSBORN, 2003).

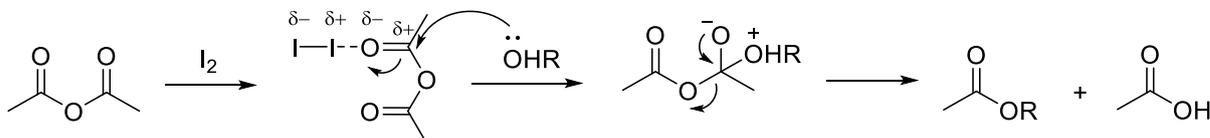
Na primeira etapa de preparação, os materiais de partida, monossacarídeos obtidos comercialmente, tiveram suas hidroxilas protegidas através de reação com anidrido acético em excesso, catalisada por iodo molecular, à temperatura ambiente (esquema 4).

Esquema 4 Reação de acetilação das unidades monossacarídicas.



A acetilação catalisada por iodo é possível pois este átomo é volumoso e pouco eletronegativo, sendo capaz de interagir com os centros ricos em elétrons do anidrido acético. Desta forma, ocorre a polarização do anidrido, o que aumenta a eficiência do ataque nucleofílico das hidroxilas do açúcar (OSBORN, 2003) (esquema 5). O uso do iodo como catalisador se mostra vantajoso devido ao emprego de condições reacionais amenas, alto rendimento, baixo custo e baixa toxicidade, quando comparado com outros promotores muito utilizados, como a piridina (BORAH; DEKA; SARMA, 1997).

Esquema 5 Mecanismo da reação de acetilação catalisada por iodo.

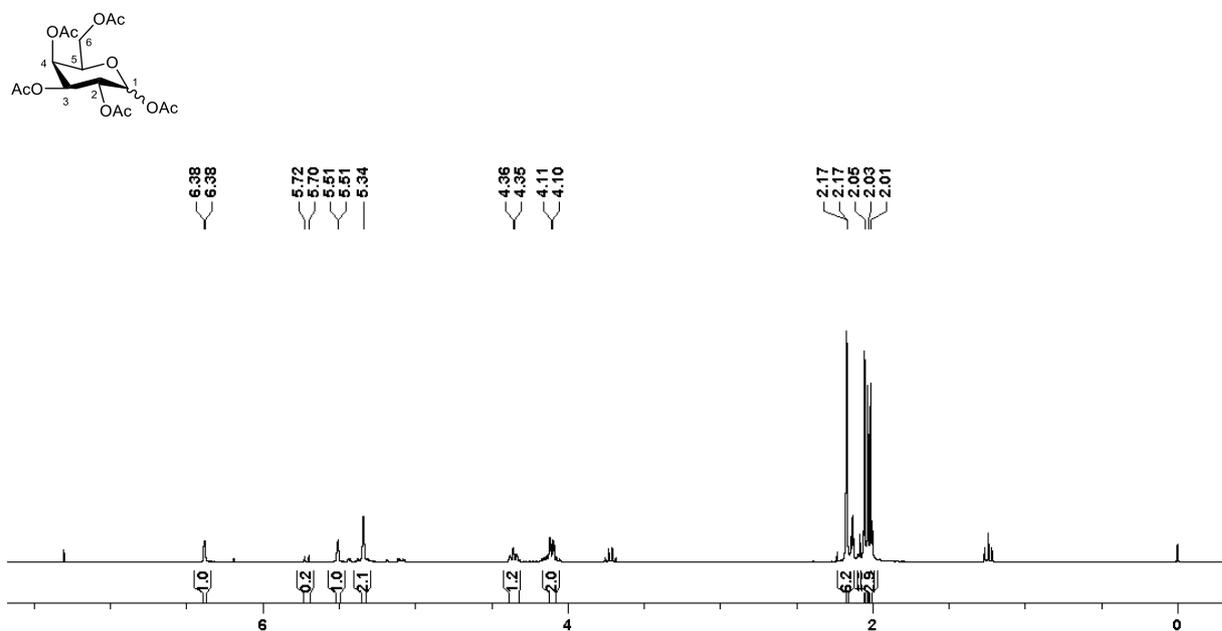


No início, a reação foi caracterizada como uma suspensão de cor castanho-clara, pelo fato do material de partida não ser solúvel em anidrido acético. No decorrer do tempo, foi observada mudança no aspecto da mistura reacional, de uma suspensão castanho-clara para uma solução castanho-escura, que pode ser correlacionada com a formação do produto peracetilado. O progresso da reação foi acompanhado por análise de CCD, sendo os produtos formados em quatro horas de reação. Como houve conversão total do material de partida e os derivados protegidos **21a-d** foram obtidos em rendimentos satisfatórios (acima de 95%), não foi necessária a purificação antes de seguir para a próxima etapa. A confirmação dos produtos foi feita por análises de RMN ^1H e comparação com dados encontrados na literatura (MOROTTI, 2014).

Os espectros de RMN ^1H evidenciaram a presença de 5 simpletos, para os derivados 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-*D*-glicose (**21a**), 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-*D*-galactose (**21b**) e 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-*D*-manose (**21c**), e 4 simpletos para 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-*L*-arabinose (**21d**), com deslocamentos na região de δ 2,20 – 1,97. Cada simpleto tem integração para três hidrogênios e refere-se aos hidrogênios metílicos dos grupamentos acetilas, que foram introduzidos nas moléculas durante a reação para proteção das hidroxilas.

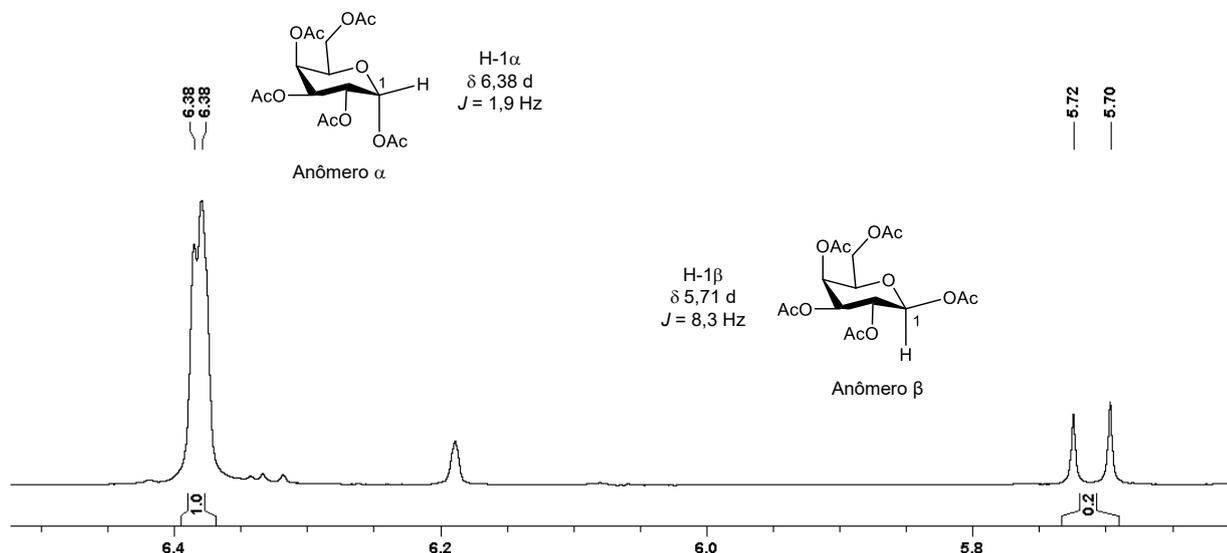
Para exemplificar, a figura 10 mostra o espectro de RMN ^1H do derivado 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-*D*-galactopirranose (**21b**). Os sinais dos hidrogênios metílicos dos grupos acetilas são observados nos deslocamentos δ 2,17, δ 2,16, δ 2,05, δ 2,03 e δ 2,01. Para o hidrogênio ligado ao carbono anomérico (H-1), foram observados dois sinais na forma de duplete, na região entre δ 6,50 - 5,60.

Figura 10 Espectro de RMN ^1H do composto 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-galactopiranosose (**21b**) (CDCl_3 , 300 MHz).



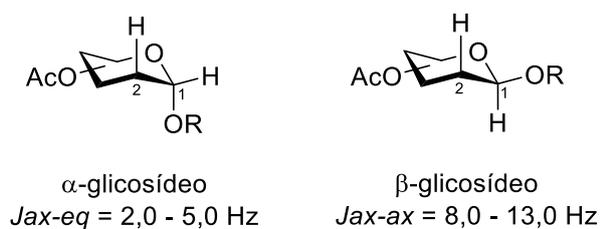
Através da medida das constantes de acoplamento dos dupletos, foi constatada a formação dos anômeros α e β , permitindo identificar os hidrogênios anoméricos como sendo: anômero α em δ 6,38 com $J = 1,9$ Hz; e anômero β em δ 5,71, com $J = 8,3$ Hz (figura 11).

Figura 11 Detalhe ampliado do espectro de RMN ^1H do composto 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-galactopiranosse (**21b**), evidenciando as constantes de acoplamento (J) dos hidrogênios anoméricos (H-1) dos anômeros α e β (CDCl_3 , 300 MHz).



A diferenciação entre os anômeros α e β é possível através da medida da constante de acoplamento (J) no RMN ^1H , por este refletir o ângulo entre o hidrogênio anomérico H-1 e o hidrogênio vizinho H-2. Quando estes hidrogênios encontram-se em posição axial-equatorial, um relação ao outro, como em anômeros α , é esperado $J_{ax-eq} = 2,0 - 5,0$ Hz. Para os anômeros β , os hidrogênios H-1 e H-2 encontram-se em posição axial-axial, sendo esperado $J_{ax-ax} = 8,0 - 13,0$ Hz (figura 12) (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006).

Figura 12 Comparação estrutural de anômeros α e β -glicosídeos.



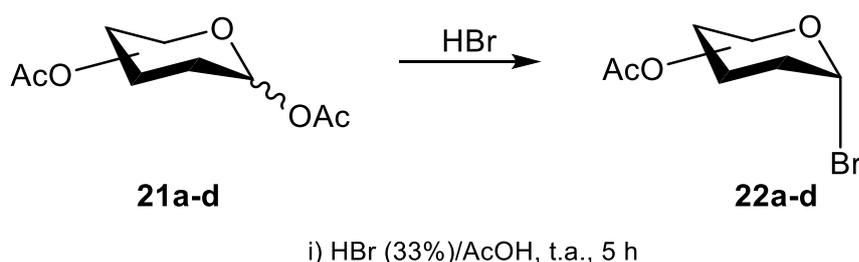
Ao analisar a integração dos sinais, observou-se maior formação do anômero α em relação ao β , em proporção cinco vezes maior, no caso do derivado galactosídico, o que é esperado para esta reação (OSBORN, 2003). Os outros

derivados peracetilados, **21a**, **21c** e **21d**, apresentaram padrão semelhante de deslocamentos químicos nos espectros de RMN ^1H .

A etapa seguinte foi a obtenção de derivados contendo bromo na posição anomérica (C-1) como doadores monossacarídicos. As proposições iniciais de derivados haletos como doadores, foram feitas pelos trabalhos de Koenigs e Knorr (1901) e Fischer e Armstrong (1901), que exploravam reações entre cloretos ou brometos de glicopiranosila e álcoois, na presença de prata (Ag_2O ou AgCO_3). Desde então, derivados haletos estão entre os intermediários mais utilizados na química de carboidratos. Tanto metodologias para preparação de doadores haletos quanto suas aplicações em reações de O-glicosilação, tem sido extensivamente estudadas (DAS; MUKHOPADHYAY, 2016; HAYNES; NEWTH, 1955).

Neste trabalho, a síntese destes doadores foi realizada através da reação do monossacarídeo peracetilado **21a-d** com excesso de ácido bromídrico (33%) em ácido acético glacial (esquema 6). Esta reação ocorre à medida em que o bromo, mais reativo, desloca o acetato da posição anomérica, resultando em dois produtos: ácido acético e o brometo de glicopiranosila **22a-d** (DAVIS; FAIRBANKS, 2002; HAYNES; NEWTH, 1955).

Esquema 6 Síntese dos doadores monossacarídicos funcionalizados com bromo em C-1.



A reação foi acompanhada por CCD, onde pode-se observar a formação de um produto majoritário mais apolar em relação ao material de partida, além de subprodutos. Os compostos de interesse foram purificados e obtidos em rendimentos razoáveis: 41% para brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosila (**22a**), 50% para brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosila (**22b**), 31% para brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-

manopiranosila (**22c**) e 59% para brometo de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -L-arabinopiranosila (**22d**). A estrutura química dos produtos foi confirmada por análise dos espectros de RMN ^1H e comparação com dados da literatura (MOROTTI, 2014).

Como exemplo, a figura 13 apresenta o espectro de RMN ^1H do brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactopiranosila (**22b**) e a figura 14 traz uma comparação da região de deslocamento químico do H anomérico entre o material de partida peracetilado **21b** e o produto **22b**. Na análise dos dados espectrais, puderam ser observados quatro simpletos em δ 2,16, δ 2,12, δ 2,06 e δ 2,01, com integração para três hidrogênios cada, que se referem aos hidrogênios metílicos dos grupos acetilas. Também pode ser observada a desblindagem do hidrogênio anomérico (H-1), quando comparado ao material de partida, de δ 6,38 para δ 6,73, o que ocorre devido à substituição do grupo acetila pelo bromo, átomo com maior eletronegatividade, em C-1. A constante de acoplamento do duplete em δ 6,73 referente ao hidrogênio anomérico, $J = 3,8$ Hz, mostrou que houve a formação do anômero α , sendo este o único produto (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006). Para os espectros de RMN ^1H dos outros derivados funcionalizados com bromo na posição anomérica, compostos **22a**, **22c** e **22d**, foram observados padrões semelhantes de deslocamentos químicos.

Figura 13 Espectro de RMN ^1H do composto brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactopiranosila (**22b**) (CDCl_3 , 300 MHz).

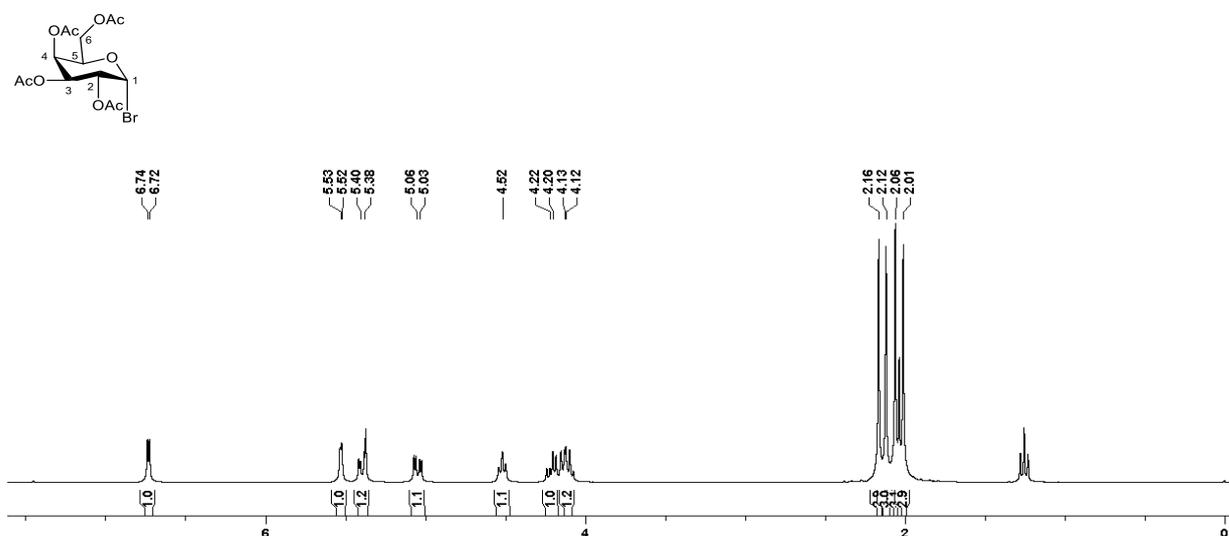
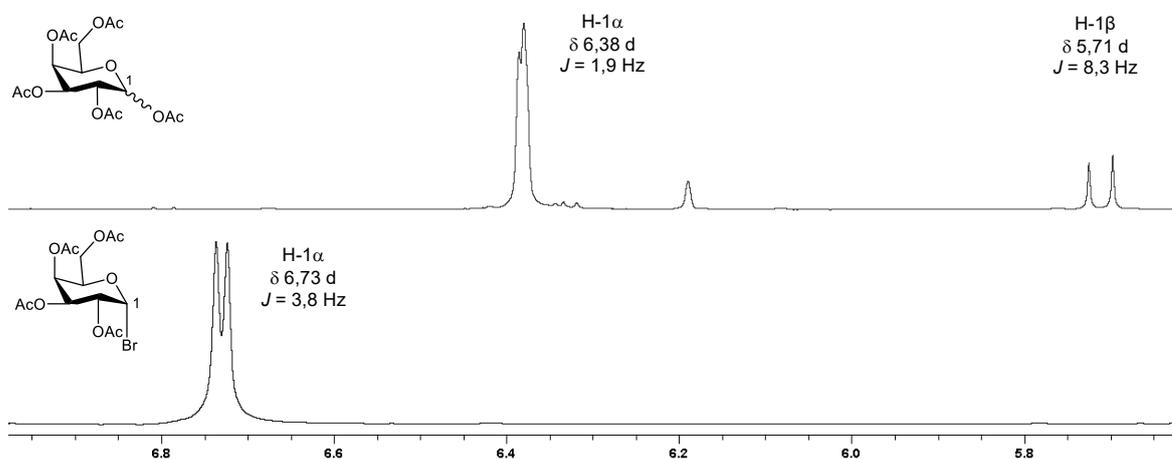


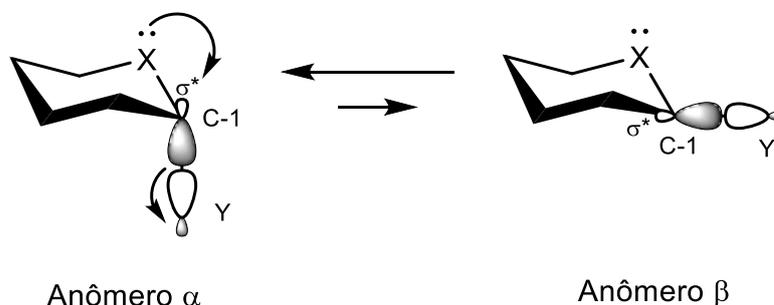
Figura 14 Detalhe ampliado da comparação entre os espectros de RMN ^1H dos compostos 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-galactopiranosose (**21b**) e brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosila (**22b**) (CDCl_3 , 300 MHz).



A formação majoritária do anômero α nas duas reações de preparação dos doadores monossacarídicos é esperada devido ao efeito anomérico, no qual um substituinte eletronegativo ao ligar-se ao carbono C-1 de um carboidrato, tende a assumir a orientação axial (anômero α) em muito maior abundância, em relação a orientação equatorial (anômero β), onde teria um menor impedimento estérico (IUPAC, 2014). Tal efeito, batizado por Lemieux e Chü (1958), descreve a preferência termodinâmica pela conformação axial de compostos que contenham a sequência de átomos C-X-C-Y, onde X e Y são heteroátomos que contém pares de elétrons não-ligantes (X = N, O ou S, e Y = Br, Cl, F, N, O ou S) (HUANG *et al.*, 2011; SILVA, 2011).

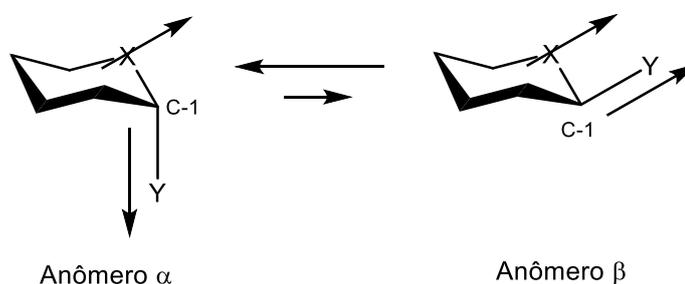
Na química de carboidratos, uma das explicações mais aceitas para o efeito anomérico leva em conta o modelo da hiperconjugação, que propõe que um dos pares de elétrons livres de X, no caso um átomo de oxigênio heterocíclico, é deslocalizado para o orbital antiligante (σ^*) não ocupado da ligação entre o carbono anomérico C-1 e o substituinte eletronegativo Y. O átomo eletronegativo Y atrai o par de elétrons da ligação C-1/Y para si, o que facilita esta interação entre elétrons livres do heteroátomo com orbital antiligante $\sigma^*_{\text{C-1/Y}}$. Esta interação eletrônica auxilia na estabilização da molécula e é favorecida na conformação axial, muito mais do que na conformação equatorial (esquema 7) (HUANG *et al.*, 2011; SILVA, 2011).

Esquema 7 Estabilização molecular do anômero α pela transferência de um par de elétrons do heteroátomo X para o orbital antiligante $\sigma^*_{C-1/Y}$.



Outra hipótese aceita para explicar a natureza do efeito anomérico é o modelo eletrostático. Este modelo mostra que a estabilidade do substituinte eletronegativo na posição axial é maior devido à diminuição da desestabilização que ocorre quando o momento dipolar resultante entre os vetores dos dipolos das ligações X/C-1 e C-1/Y não possui um caráter aditivo, como aconteceria se o substituinte estivesse na posição equatorial (esquema 8). Em resumo, o alinhamento dos dipolos causa um efeito aditivo que desestabiliza a molécula, já a repulsão, favorece a estabilização e um estado de menor energia (HUANG *et al.*, 2011; SILVA, 2011).

Esquema 8 Estabilização molecular do anômero α pela repulsão dos vetores de momentos dipolo das ligações X/C-1/Y.

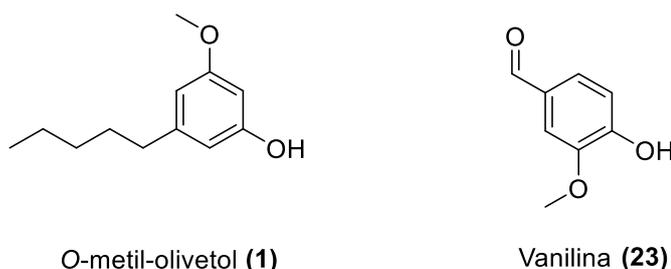


4.2.2. Síntese dos derivados O-glicosídeos

Para melhor compreensão e prática da metodologia a ser empregada, inicialmente as reações de O-glicosilação foram conduzidas utilizando a vanilina (**23**)

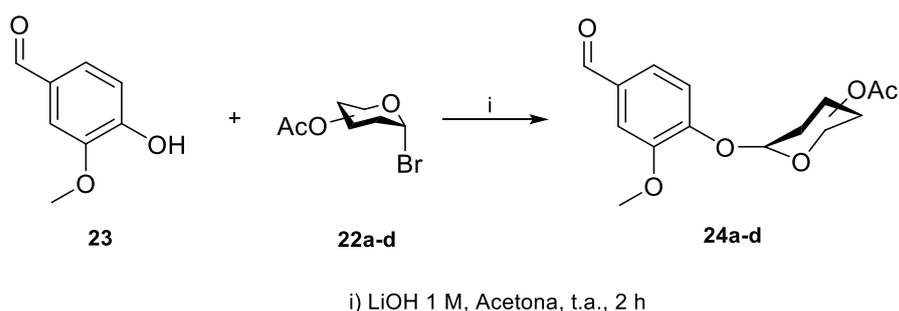
como acceptor. Esta foi escolhida por apresentar uma hidroxila fenólica semelhante à molécula do *O*-metil-olivetol (**1**) (figura 15).

Figura 15 Estruturas dos compostos utilizados como aceptores nas reações de *O*-glicosilação, *O*-metil-olivetol (**1**) e vanilina (**23**).



Neste sentido, a vanilina (**23**) foi submetida à reação com os correspondentes doadores monossacarídicos bromados **22a-d**, na presença de hidróxido de lítio e acetona (esquema 9). Segundo Souza e colaboradores (2018), para esta metodologia emprega-se um equivalente de doador monossacarídico para três equivalentes de acceptor, com tempo reacional total de duas horas.

Esquema 9 Reação de *O*-glicosilação utilizando vanilina (**23**) como acceptor.



A reação ocorreu no decorrer de duas horas, ao longo das quais foi possível acompanhar, por análise de CCD, o consumo do doador monossacarídico e formação do produto glicosilado e de subprodutos. Após finalização, a mistura bruta foi submetida à coluna de gel de sílica, e os compostos de interesse foram obtidos em rendimentos variados: 18% para o derivado *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glicopiranosil)-vanilina (**24a**), 18% para o *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-galactopiranosil)-vanilina (**24b**), 14% para o *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-

manopiranosil)-vanilina (**24c**) e 25% para o O-(2,3,4-tri-O-acetil- β -L-arabinopiranosil)-vanilina (**24d**). O rendimento foi inferior ao demonstrado por Souza e colaboradores (2018) para os derivados glicosídeo e galactosídeo da vanilina, que foram 57% e 60%, respectivamente.

A confirmação estrutural dos compostos foi realizada pela análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C e comparação com a literatura (SOUZA *et al.*, 2018). Como exemplo, as figuras 16 e 17 apresentam os espectros do produto O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)-vanilina (**24b**). Para os demais derivados glicosilados, **24a**, **24c** e **24d**, foram observados espectros de RMN com padrão semelhante ao exemplificado.

Com a análise do espectro de RMN ^1H foram observados os sinais característicos da vanilina: um simpleto em δ 9,90, correspondente ao hidrogênio do grupo aldeído (H-7); três sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos em δ 7,43 (H-2 e H-6) e δ 7,24 (H-5); e um simpleto em δ 3,90 com integração para três hidrogênios, correspondente aos hidrogênios metílicos do grupamento metoxila (H-8). Além disso, foi demonstrada a formação da ligação glicosídica pela presença de um duplete em δ 5,06, que corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono anomérico (H-1'), cuja constante de acoplamento, $J = 7,9$ Hz, o que sugere se tratar de um β -glicosídeo. Também foi possível observar os simpletos correspondentes aos hidrogênios das metilas dos quatro grupamentos acetilas da porção galactosídica, com deslocamentos em δ 2,18, δ 2,09, δ 2,06 e δ 2,03.

No espectro de RMN ^{13}C , foram constatados os 22 carbonos da molécula, e destacaram-se os sinais da porção aglicona: em δ 191,0, o carbono mais desblindado do espectro, correspondente ao carbono da função aldeído ligada ao anel aromático (C-7); os carbonos aromáticos quaternários ligados a átomos de oxigênio, em δ 151,2 (C-4) e δ 150,9 (C-3). Para a porção glicosídica destacam-se os sinais do carbono anomérico, com deslocamento em δ 100,3 (C-1') e os sinais dos carbonos dos grupamentos acetilas, sendo quatro quaternários, na região de δ 170,0 e quatro metílicos, na região de δ 20,0.

Figura 16 Espectro de RMN ^1H do composto *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)-vanilina (**24b**) (CDCl_3 , 300 MHz). Em destaque, o duplete do hidrogênio ligado ao carbono anomérico ($\text{H-1}'$).

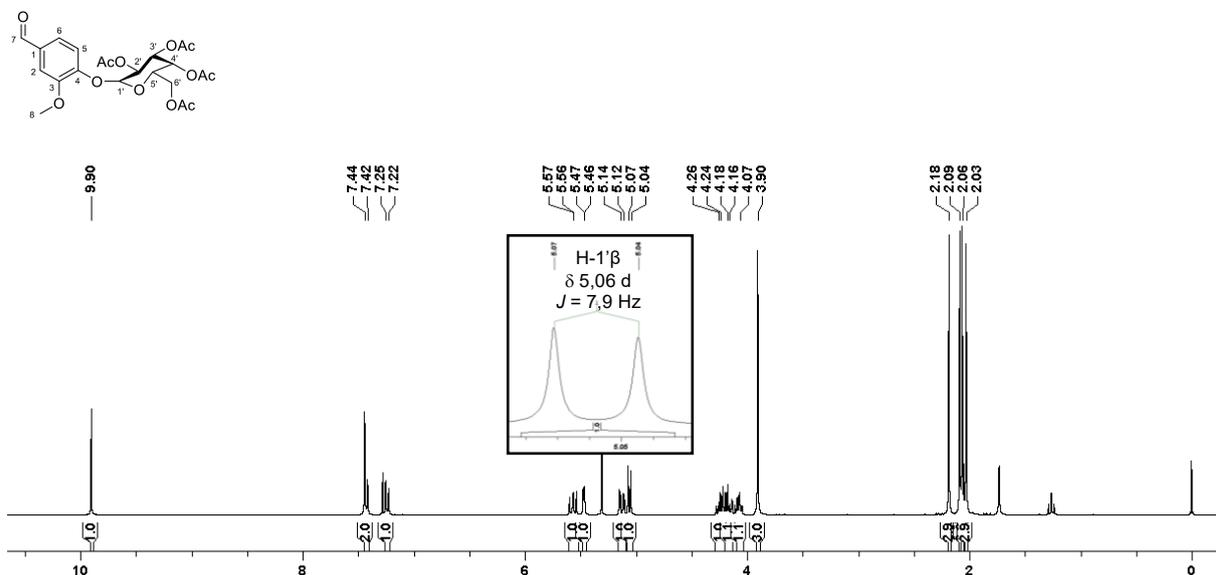
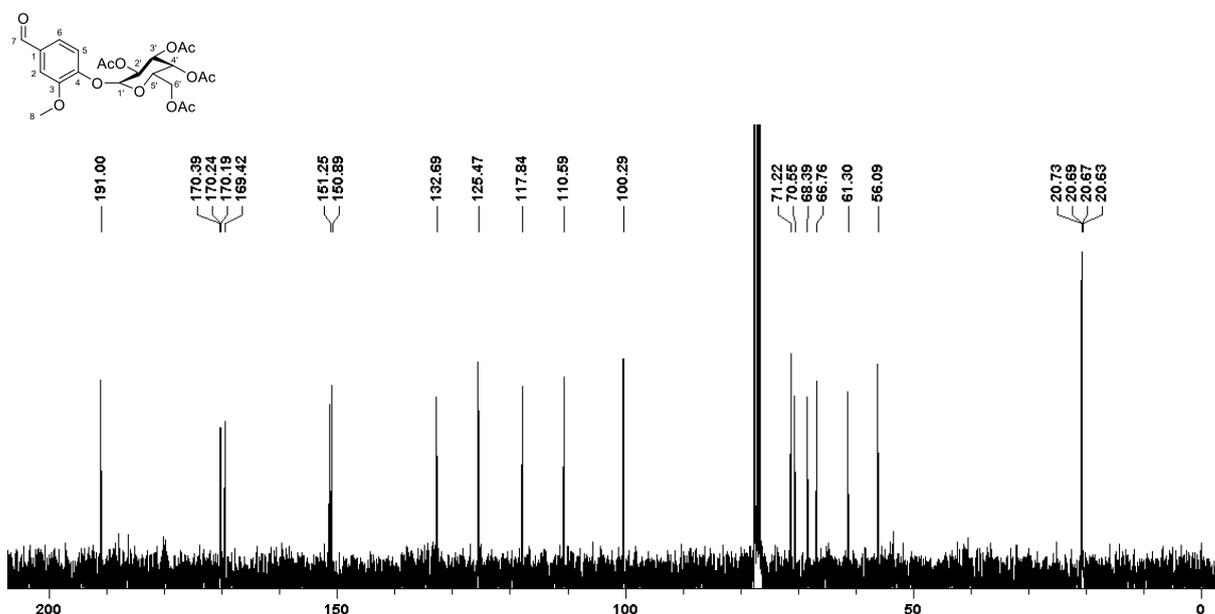


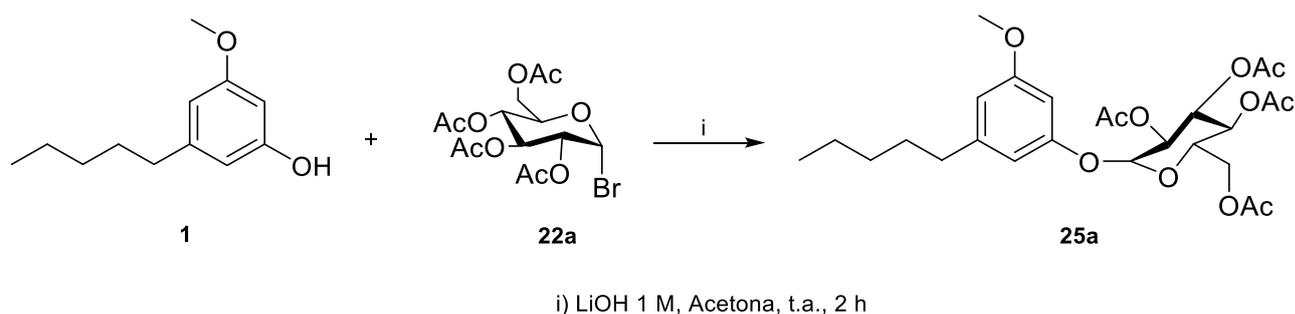
Figura 17 Espectro de RMN ^{13}C do composto *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)-vanilina (**24b**) (CDCl_3 , 75 MHz).



Na sequência, o trabalho foi conduzido para a obtenção dos derivados glicosilados do produto natural *O*-metil-olivetol (**1**). Inicialmente, a reação foi realizada seguindo a metodologia descrita anteriormente (SOUZA *et al.*, 2018), utilizando como doador monossacarídico a acetobromo-D-glicose (**22a**) (esquema

10).

Esquema 10 Reação de O-glicosilação do O-metil-olivetol (**1**) com o doador monossacarídico acetobromo-D-glicose (**22a**), segundo metodologia proposta por Souza e colaboradores (2018).



A reação foi acompanhada por análise de CCD, pela qual, em tempo reacional de 2 h, foi possível observar a formação do produto de interesse e de subprodutos. Após a purificação em coluna aberta de sílica gel, o composto O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-O-metil-olivetol (**25a**) foi obtido com rendimento de 1,9%.

Considerando o baixo rendimento obtido, a reação foi repetida variando algumas condições reacionais, como o tempo de reação e o número de equivalentes do doador e aceptor, conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 2 Condições reacionais testadas para reação de O-glicosilação.

	Condição	Equiv. de acetobromo-D-glicose	Equiv. de O-metil-olivetol	Tempo reacional	Rendimento
Souza et al., 2018	LiOH 1 M; Acetona	1	3	2 h	1,9 %
a	LiOH 1 M; Acetona	1	3	4 h	2,0 %
b	LiOH 1 M; Acetona	3	1	3 h	5,0 %
c	LiOH 1 M; Acetona	4	1	3 h	4,6 %

Em nenhuma das condições testadas foi possível obter melhora significativa do rendimento do produto glicosilado **25a**, que variou de: (a) 2,0%; (b) 5,0%; e (c)

4,6%. A metodologia empregada é uma das mais utilizadas para glicosilação de fenóis, por ter baixo custo e ser facilmente executada. Apesar disso, o rendimento da reação pode ser bastante variável, dependendo da substituição do anel aromático, o que pode ser uma das alternativas para justificar a diferença de rendimento entre as reações de *O*-glicosilação com a vanilina (**23**) e com o *O*-metil-olivetol (**1**) utilizando o mesmo doador monossacarídico (JACOBSSON; MALMBERG; ELLERVIK, 2006).

Apesar dos baixos rendimentos, pode-se constatar a formação do produto *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25a**), a partir da análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , apresentados nas figuras 18 e 19.

Com a análise do espectro de RMN ^1H foi possível visualizar os sinais característicos para a porção da estrutura referente à aglicona **1**: sinais dos três hidrogênios do anel aromático em δ 6,45 (H-4), δ 6,41 (H-6) e δ 6,38 (H-2); um simpleto com integração para os três hidrogênios do grupo metoxila em δ 3,77 (H-12); e os sinais dos hidrogênios da cadeia alquílica, com deslocamentos entre δ 2,55 - 1,30 para os quatro metilenos (H-7 – H-10) e δ 0,89 para o tripleto dos hidrogênios da metila terminal (H-11). Além disso, foi possível observar os sinais característicos do resíduo glicosídico introduzido: um duplete em δ 5,07 correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono anomérico (H-1'), com constante de acoplamento $J = 7,6$ Hz, que sugere a formação de um β -glicosídeo; e sinais dos hidrogênios metílicos dos quatro grupamentos acetilas em δ 2,08, δ 2,06, δ 2,05 e δ 2,03.

No espectro de RMN ^{13}C , foram notados os 26 carbonos da molécula e destacam-se os sinais referentes à porção aglicona: carbonos aromáticos quaternários ligados à átomos de oxigênio, em δ 160,6 (C-3) e δ 157,8 (C-1); sinais dos carbonos dos grupos metílicos, encontrados em δ 55,3, para o carbono do grupo metoxila (C-12) e δ 14,0 para a metila terminal da cadeia alquílica (C-11). Para a porção glicosídica, foi possível observar o carbono anomérico (C-1'), com deslocamento em δ 99,0 e os sinais dos carbonos dos grupamentos acetilas, sendo quatro quaternários carbonílicos, na região de δ 170,0, e quatro metílicos, na região de δ 20,0.

Figura 18 Espectro de RMN ^1H do composto *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25a**) (CDCl_3 , 300 MHz). Em destaque, o duplete do hidrogênio ligado ao carbono anomérico ($\text{H-1}'$).

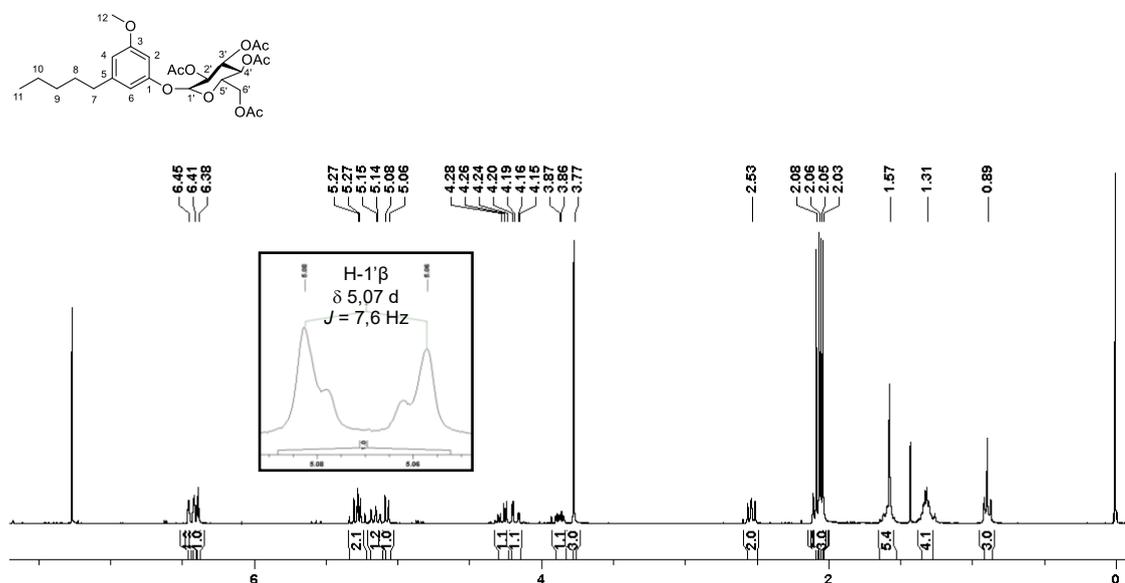
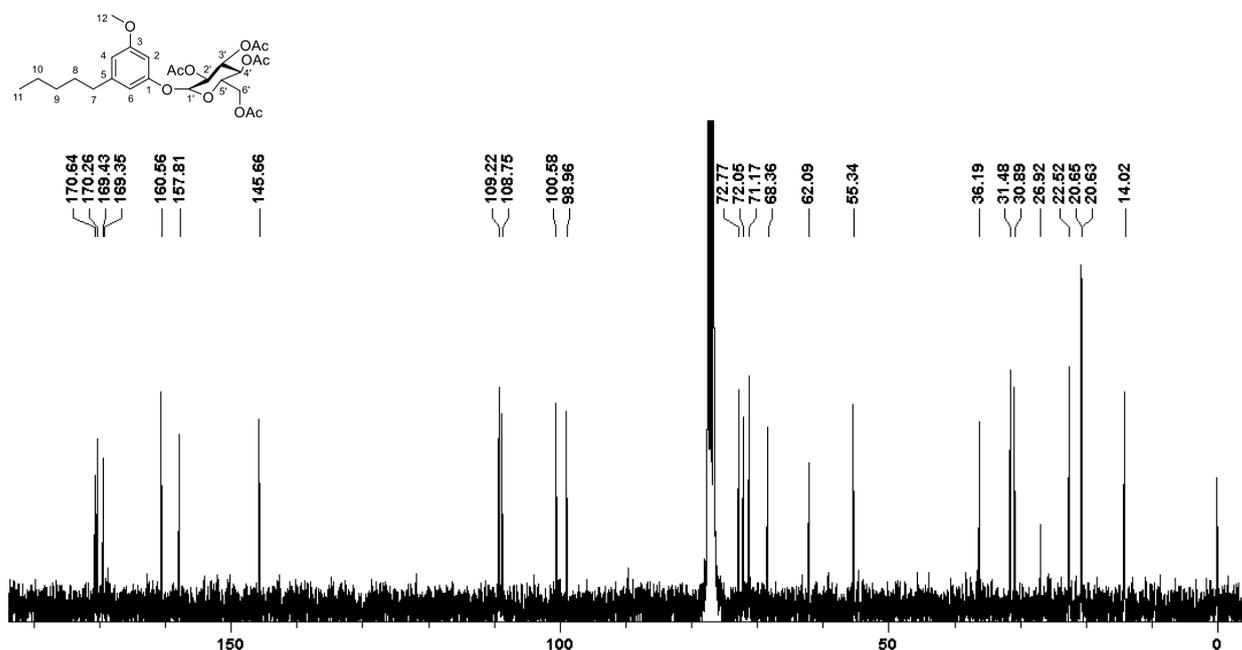


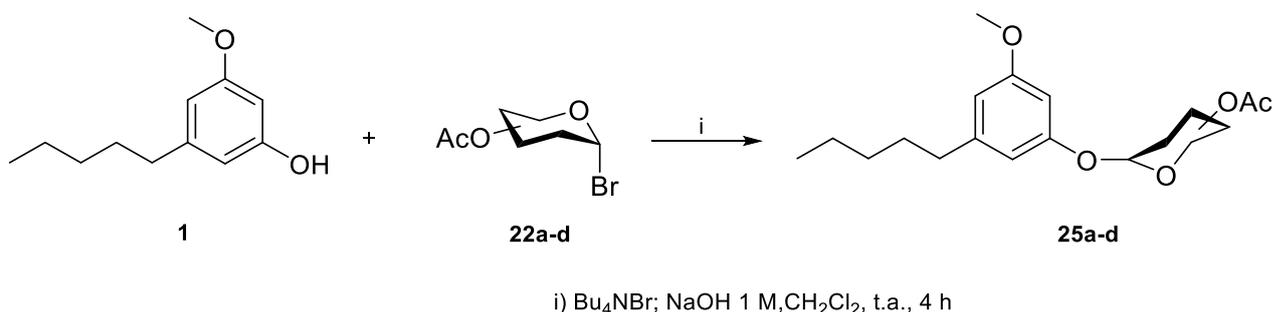
Figura 19 Espectro de RMN ^{13}C do composto *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25a**) (CDCl_3 , 75 MHz).



Na tentativa de melhorar o rendimento dos derivados glicosilados, a metodologia proposta por Kröger e Thiem (2003) foi estudada. Esta metodologia também envolve a reação entre um doador monossacarídico funcionalizado com

bromo na posição anomérica e uma hidroxila fenólica. Porém, esta reação é realizada em um sistema heterogêneo, uma fase aquosa básica (hidróxido de sódio 1 M) e uma fase orgânica (diclorometano) e catalisada por um reagente de transferência de fase, o brometo de tetrabutilamônio (Bu_4NBr). A catálise por transferência de fase é um método bastante conhecido para promover reações entre agentes com solubilidades opostas. Neste sistema, cada reagente é solubilizado no solvente apropriado e o agente catalítico facilita o transporte do reagente de uma fase para outra (SELVI; NANTHINI; SUKANYAA, 2012). Com esta metodologia foi realizada a semissíntese dos derivados glicosilados do *O*-metil-olivetol (**1**) com doadores monossacarídicos bromados de D-glicose **22a**, D-galactose **22b**, D-manose **22c** e L-arabinose **22d** (esquema 11).

Esquema 11 Reação de *O*-glicosilação do *O*-metil-olivetol (**1**) com os doadores monossacarídico **22a-d**, segundo metodologia proposta por Kröger e Thiem (2003).



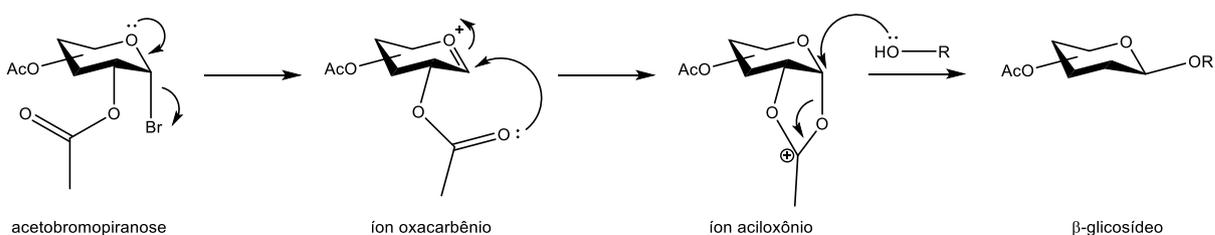
As reações foram acompanhadas por CCD, sendo observado o consumo dos materiais de partida e formação do produto, com tempo reacional total de até 4 horas. Para todos os produtos, foi necessária a purificação através de colunas cromatográficas de sílica gel. Os rendimentos dos derivados variaram de: 3,1% para *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25a**); 30% para *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25b**); 3,1% para *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-manopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25c**) e 39% para *O*-(2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-arabinopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25d**).

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C , confirmaram a formação dos produtos desejados e os dados espectrais assemelham-se ao que foi discutido para o derivado contendo a porção glicosídica (Seção 7.1, Apêndice). A ligação glicosídica foi confirmada em todos os produtos pela presença do duplete com integração para

um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio (H-1") ligado ao carbono anomérico (C-1"), com deslocamentos, respectivamente, de: δ 5,07 e δ 99,0 (**25a**); δ 5,04 e δ 99,4 (**25b**); δ 5,35 e δ 95,8 (**25c**); e δ 5,07 e δ 98,9 (**25d**). Para os quatro produtos, tais dupletos apresentam constante de acoplamento (J) acima de 6 Hz, o que sugeriu a formação apenas de β -glicosídeos. Ainda foi possível observar os sinais dos hidrogênios metílicos dos grupamentos acetilas, na região de 2,00 ppm.

A preferência pela formação do anômero β , tanto para os derivados glicosilados de vanilina quanto de *O*-metil-olivetol obtidos, pode ser explicada pela presença do grupamento protetor acetila na posição C-2 do doador monossacarídico, capaz de influenciar na estereoquímica da ligação glicosídica formada. Isto se dá quando o íon oxacarbênio, originado pela saída do grupo abandonador (bromo), interage com o grupo acetila vizinho, formando o íon aciloxônio. A posição adotada pelo complexo permite que a hidroxila aceptora ataque o carbono anomérico por apenas uma das faces do heterociclo, obtendo-se apenas o anômero β (esquema 12) (DAS; MUKHOPADHYAY, 2016).

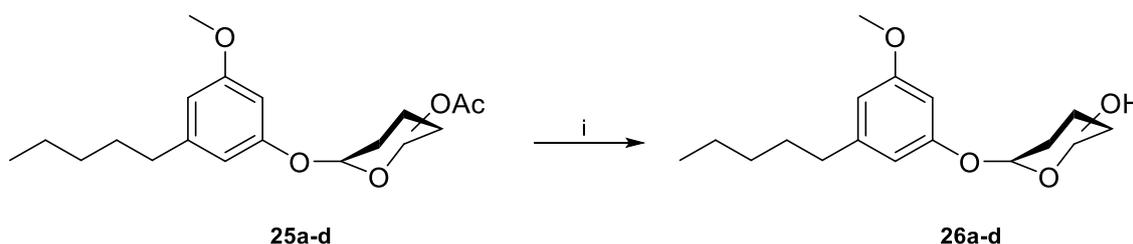
Esquema 12 Mecanismo de reação proposto para formação de β -glicosídeos, com participação do grupo protetor acetila.



Como etapa final, foi realizada a desproteção das hidroxilas das porções monossacarídicas, com o emprego de metodologia para desacetilação dos derivados obtidos (OSBORN, 2003). Para tanto, os compostos **25a-d** foram submetidos ao tratamento com metóxido de sódio ($1,0 \text{ mol.L}^{-1}$) em metanol, até que a mistura atingisse pH 9. A reação foi mantida à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. A formação do produto foi observada após 1 h, sendo a reação resfriada até $0 \text{ }^\circ\text{C}$ e neutralizada com resina de troca iônica DOWEX 50WX8-200, para troca dos íons Na^+ e H^+ , interrompendo a reação (esquema 13). Após filtração do produto bruto, a separação cromatográfica em coluna de sílica gel

conduziu à purificação dos produtos finais *O*-(β -D-glicopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26a**), *O*-(β -D-galactopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26b**), *O*-(β -D-manopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26c**) e *O*-(β -L-arabinopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26d**), com rendimentos que variaram de 70 a 95%.

Esquema 13 Reação de desacetilação dos produtos *O*-glicosilados **25a-d**, segundo metodologia proposta por Osborn (2003).



i) MeONa/MeOH 1 M, Resina DOWEX 50WX8-200, t.a., 1 h

A análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C permitiram confirmar as estruturas dos produtos finais desprotegidos **26a**, **26b** e **26d**, sendo observados os sinais característicos da aglicona **1** e dos resíduos glicosídicos. Entretanto, os espectros do derivado **26c** apresentaram uma complexidade de sinais, os quais sugerem uma possível degradação do composto, assim, não sendo possível caracterizá-lo. Para exemplificar, as figuras 20 e 21 apresentam os espectros de RMN ^1H e ^{13}C do produto *O*-(β -D-galactopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26b**).

Figura 20 Espectro de RMN ^1H do composto *O*-(β -D-galactopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26b**) (CD_3OD , 300 MHz). Em destaque, o duplete do hidrogênio ligado ao carbono anomérico ($\text{H-1}'$).

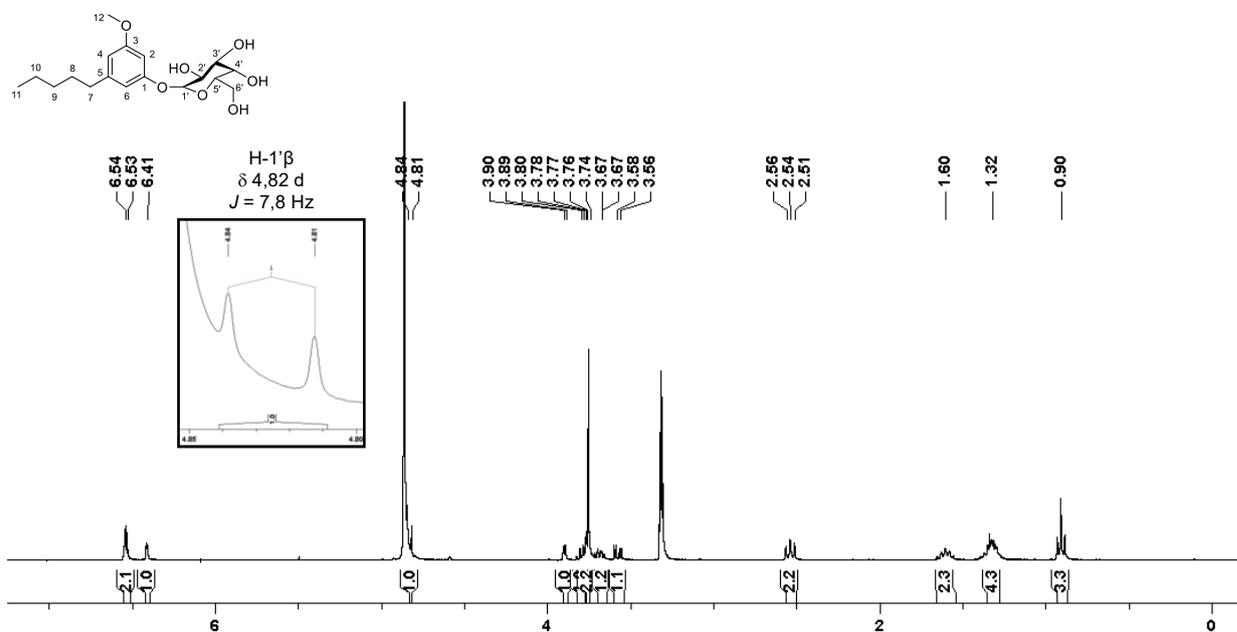
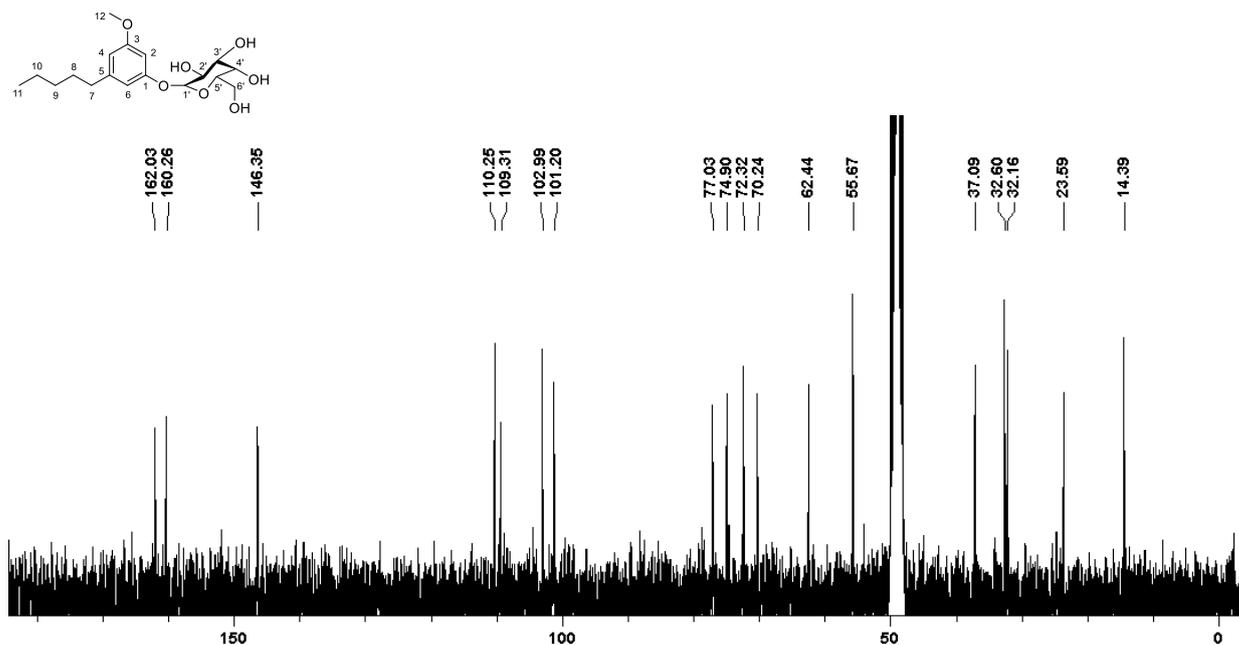


Figura 21 Espectro de RMN ^{13}C do composto *O*-(β -D-galactopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26b**) (CD_3OD , 75 MHz).



No espectro de RMN ^1H de **26b** podem ser visualizados os sinais dos três hidrogênios do anel aromático em δ 6,54 (H-4), δ 6,53 (H-6) e δ 6,41 (H-2); um

simpleto com integração para os três hidrogênios do grupo metoxila em δ 3,76 (H-12); e os sinais dos hidrogênios da cadeia alquílica, com deslocamentos entre δ 2,53 - 1,30 para os metilenos (H-7 – H-10) e δ 0,90 para o tripleto dos hidrogênios da metila terminal (H-11). Além disso, foi possível observar os sinais característicos do resíduo galactosídico introduzido: o duplete em δ 4,82 correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono anomérico (H-1'), com constante de acoplamento $J = 7,8$ Hz, que sugere a manutenção da ligação β -glicosídica formada. Os sinais dos demais hidrogênios ligados aos carbonos do galactosídeo foram visualizados na região de δ 4,00 – 3,00 (H-2' – H-6'). Ainda foi notada a ausência dos sinais dos hidrogênios metílicos dos grupamentos acetilas, resultante da etapa de desproteção.

No espectro de RMN ^{13}C , foram notados os 18 carbonos da molécula e destacaram-se os sinais referentes à porção aglicona: carbonos aromáticos quaternários ligados à átomos de oxigênio, em δ 162,0 (C-3) e δ 160,2 (C-1); sinais dos carbonos dos grupos metílicos, encontrados em δ 55,7, para o carbono do grupo metoxila (C-12) e δ 14,4 para a metila terminal da cadeia alquílica (C-11). Para a porção galactosídica, foi possível observar o carbono anomérico (C-1'), com deslocamento em δ 103,0, além dos sinais dos outros cinco carbonos do heterociclo na região de δ 80,0 – 60,0 (C-2' – C-6').

Para os demais produtos finais, foram observados padrões semelhantes nos espectros de RMN obtidos (Seção 7.1, Apêndice). Os sinais correspondentes ao hidrogênio e ao carbono anoméricos foram, respectivamente, δ 4,86 e 102,3 (**26a**); e δ 4,81 e 102,8 (**26d**).

4.3. Semissíntese de análogos triazólicos

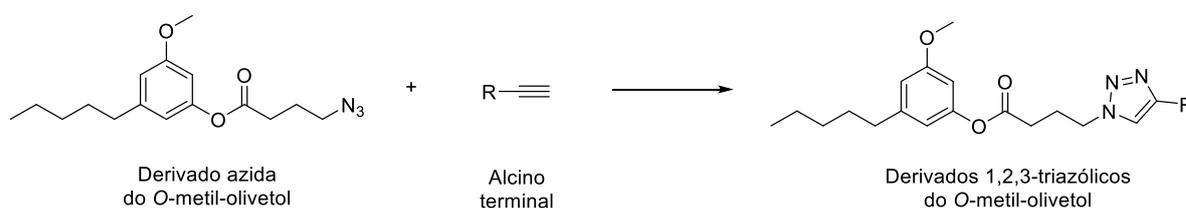
A segunda série de derivados foi planejada visando o acoplamento do O-metil-olivetol (**1**) a unidades aromáticas contendo diferentes substituintes, que favoreçam estudos de relação estrutura-atividade. Para isso, como estratégia de modificação molecular, foi utilizada a introdução de um grupamento 1,2,3-triazol, como extensor de cadeia.

A inserção de um anel triazol é relevante visto que este heterociclo apresenta propriedades interessantes, do ponto de vista químico, que refletem na sua contribuição para ampliar a possibilidade de atividades farmacológicas. Isto se dá

pelo anel triazólico não atuar apenas como grupo espaçador, de maneira passiva, mas também interagir com alvos biológicos, através de ligações de hidrogênio e interações dipolo (KOLB; SHARPLESS, 2003).

A metodologia escolhida para a obtenção dos derivados triazólicos faz parte de um conjunto de reações conhecido como *click chemistry*. Este termo engloba reações estereoespecíficas, simples, rápidas, que utilizam pouco solvente e proporcionam bons rendimentos do produto esperado. Uma das reações compreendidas neste universo é a cicloadição 1,3-dipolar, que ocorre entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre [Cu(I)], com formação regioespecífica de 1,2,3-triazol-1,4-disubstituído como produto final (esquema 14) (FREITAS *et al.*, 2011; KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001; KOLB; SHARPLESS, 2003).

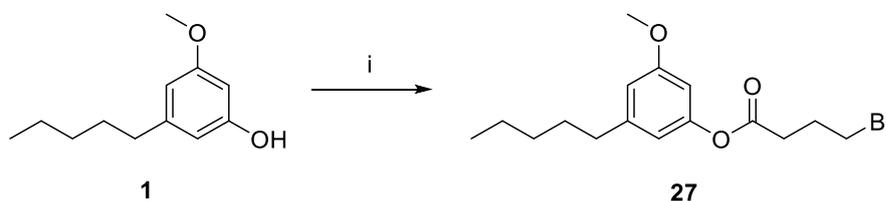
Esquema 14 Esquema geral para síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos do O-metil-olivetol (**1**).



4.3.1. Síntese do intermediário azida

Para possibilitar a reação de cicloadição 1,3-dipolar, um derivado azida foi preparado, contendo uma extensão de cadeia através de uma ligação do tipo éster à hidroxila do O-metil-olivetol (**1**) (esquema 15). A primeira etapa envolveu uma reação de acilação do material de partida **1** na presença de cloreto de 4-bromobutirila, catalisada por *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) e piridina, à temperatura ambiente (MOROTTI *et al.*, 2014). A reação foi acompanhada por CCD, através da qual foi possível visualizar a formação de um produto mais apolar. Após 48 horas, foi observado o desaparecimento completo do material de partida. O produto bruto foi diluído com diclorometano e extraído com HCl 1 M, para retirada da piridina e do DMAP. O intermediário O-metil-olivetol-4-bromobutanoato (**27**) foi purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica, com rendimento de 76%.

Esquema 15 Reação de acilação do *O*-metil-olivetol com cloreto de 4-bromobutirila.



i) Cloreto de 4-bromobutirila, Piridina, DMAP, CH_2Cl_2 , t.a., 48 h

A estrutura do composto **27** foi confirmada por análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (figuras 22 e 23). Em comparação com o espectro de RMN ^1H do material de partida **1**, pode-se destacar a desblindagem dos sinais dos três hidrogênios aromáticos, de δ 6,33 (H-4), δ 6,27 (H-6) e δ 6,24 (H-2) do precursor **1**, para δ 6,61 (H-4), δ 6,51 (H-6) e δ 6,46 (H-2) do produto **27**, que pode ser explicado pela introdução da função éster, grupo retirador de elétrons do anel aromático. Os hidrogênios da cadeia butirila introduzida foram observados em três sinais: um tripleto, mais desblindado, em δ 3,54 (H-4'), referente ao metileno ligado diretamente ao átomo de bromo; um tripleto em δ 2,75 (H-2'), do metileno vizinho à carbonila do éster; e um quinteto em δ 2,29 (H-3'), de um terceiro metileno.

Na análise do espectro de RMN ^{13}C pode-se destacar o blindagem do carbono aromático no qual foi ligada a função éster, de δ 156,5 (C-1) no precursor **1**, para δ 151,3 (C-1). Para os carbonos da porção butirila foram observados quatro sinais: em δ 171,1 (C-1'), característico da carbonila do éster formado; em δ 32,6 (C-4') do carbono metilênico ligado ao átomo de bromo; em δ 31,4 (C-2'), o sinal do metileno adjacente à função carbonila; e δ 27,6 (C-3'), sinal do terceiro carbono metilênico da cadeia introduzida.

Figura 22 Comparação entre os espectros de RMN ^1H do material de partida *O*-metil-olivetol (**1**) e do produto *O*-metil-olivetol-4-bromobutanoato (**27**) (CDCl_3 , 300 MHz). Estão destacados os deslocamentos dos hidrogênios da cadeia butirila introduzida.

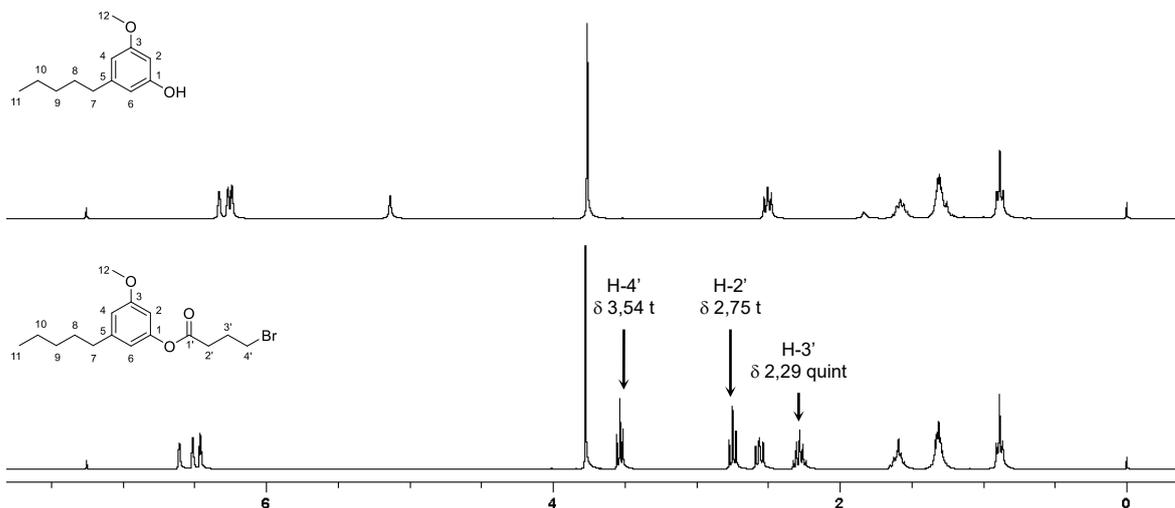
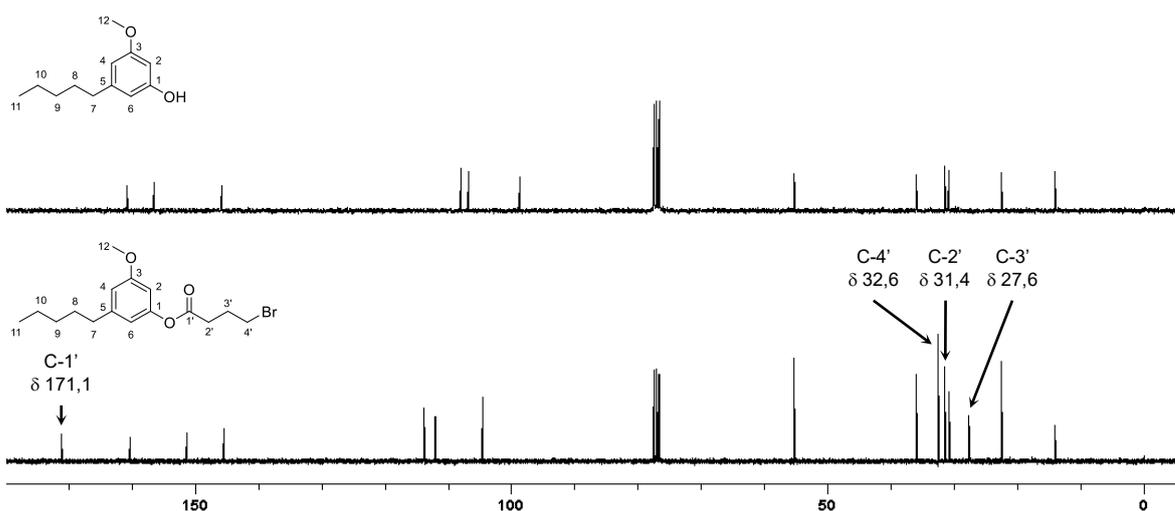


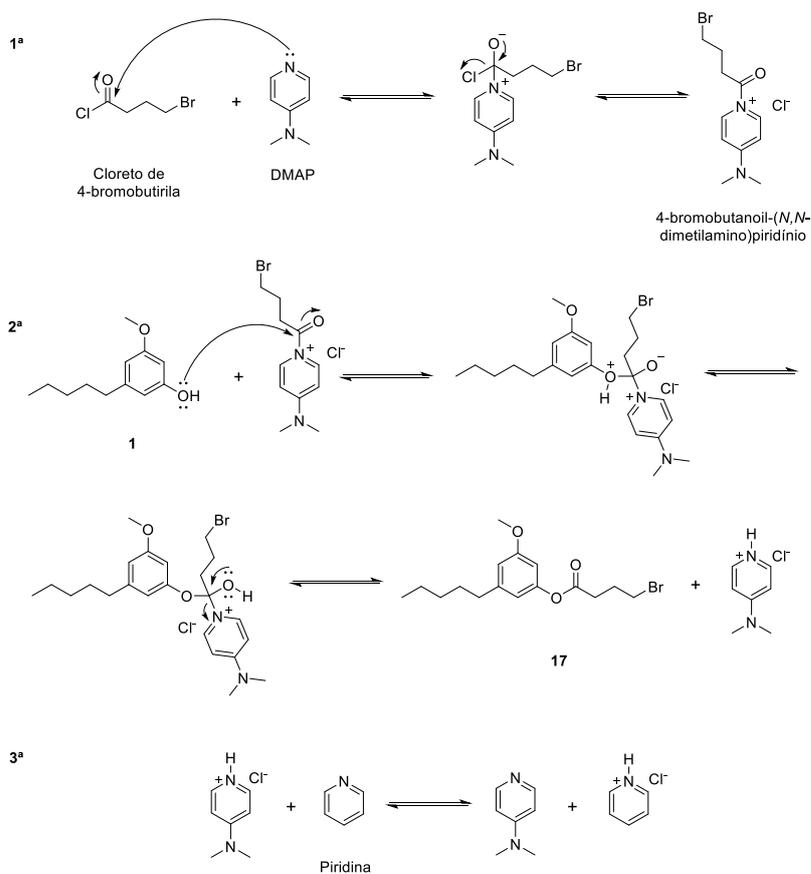
Figura 23 Espectro de RMN ^{13}C do composto *O*-metil-olivetol-4-bromobutanoato (**27**) (CDCl_3 , 300 MHz). Estão destacados os deslocamentos dos carbonos da cadeia butirila introduzida.



O mecanismo da reação de acilação do material de partida **1** com cloreto de 4-bromobutirila envolve, resumidamente, três etapas, conforme apresentado no esquema 16. Num primeiro momento, o catalisador DMAP reage com o cloreto de 4-bromobutirila para formação do intermediário catiônico 4-bromobutanoil-(*N,N*-

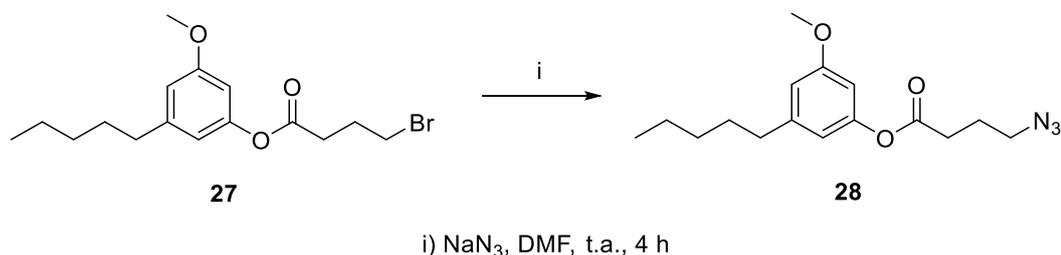
dimetilamino)piridínio. Em seguida, a hidroxila fenólica do O-metil-olivetol ataca o cátion gerado, levando à formação do produto esterificado, juntamente com o catalisador protonado (desativado). Ao término da reação, a piridina atua como base auxiliar, que desprotona e regenera o catalisador (XU *et al.*, 2005).

Esquema 16 Mecanismo de acilação do O-metil-olivetol com cloreto de 4-bromobutirila e DMAP.



Na etapa seguinte, o intermediário **27** foi submetido à reação com azida sódica para formação do derivado O-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (esquema 17) (DUBOIS *et al.*, 1982).

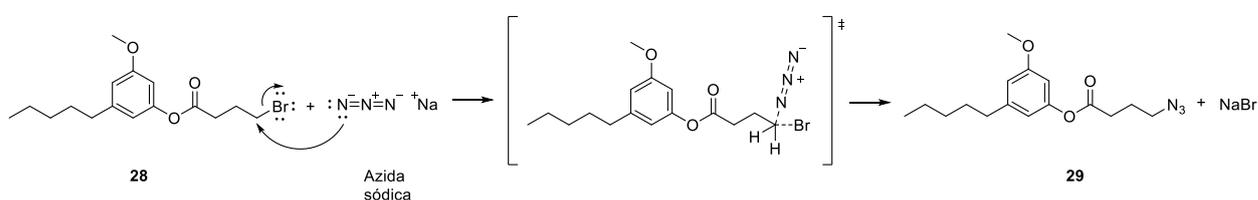
Esquema 17 Reação de síntese do derivado azida **28**.



Para tanto, o precursor **27** foi subilizado em dimetilformamida (DMF), sendo, à solução, adicionada a azida sódica. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. O perfil cromatográfico do produto foi bastante semelhante ao do material de partida. Ambos apresentavam o mesmo R_f, entretanto, a utilização de anisaldeído sulfúrico como solução reveladora permitiu a diferenciação dos dois compostos, que adquiriam colorações distintas. Assim, após 4 h de reação, foi observado o consumo do material de partida e formação do produto. Após evaporação do solvente, o produto **28** foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, com rendimento de 82%.

A extensão de cadeia contendo um bromo terminal possibilitou a síntese de um derivado azida através de reação de substituição nucleofílica clássica do tipo S_N2. Esta reação ocorre em um único passo, o ataque nucleofílico da azida ao carbono ligado ao átomo de bromo, que leva à saída deste, por ser um bom grupo abandonador (esquema 18). Após o ataque, o mecanismo da reação S_N2 envolve a formação de um estado de transição, no qual nem o nucleófilo nem o grupo abandonador estão completamente ligados ao carbono. Conforme a reação prossegue, a ligação entre o carbono e o nucleófilo é formada, enquanto a ligação entre o carbono e o grupo de saída é quebrada (OUELLETTE; RAWN, 2018).

Esquema 18 Mecanismo de reação do O-metil-olivetol-4-bromobutanoato (**27**) com azida sódica.



O espectro de RMN ^1H de **28** (figura 24) apresentou poucas mudanças significativas em relação ao do material de partida **27**. Foi possível observar o deslocamento dos sinais referentes à porção butirila, devido à blindagem dos hidrogênios metilênicos: de δ 3,54 (H-4'), 2,75 (H-2') e 2,29 (H-3'), no precursor **27**, para δ 3,44 (H-4'), 2,65 (H-2') e 2,02 (H-3'), no produto **28**.

A análise do espectro de RMN ^{13}C foi importante na confirmação do produto (figura 25). Através dele, foi possível observar a desblindagem do carbono terminal da cadeia butirila: no produto **28**, o deslocamento do carbono metilênico ligado à azida é δ 50,4 (C-4'), enquanto para material de partida **27**, o deslocamento do carbono que se encontra ligado ao bromo é δ 32,6 (C-4'). Os sinais dos outros dois carbonos metilênicos do produto **28** puderam ser observados em δ 31,3 (C-2') e δ 24,2 (C-3').

Figura 24 Comparação entre os espectros de RMN ^1H do material de partida *O*-metil-olivetol-4-bromobutanoato (**27**) e do produto *O*-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (CDCl_3 , 300 MHz). Estão destacados os deslocamentos dos hidrogênios da cadeia butirila.

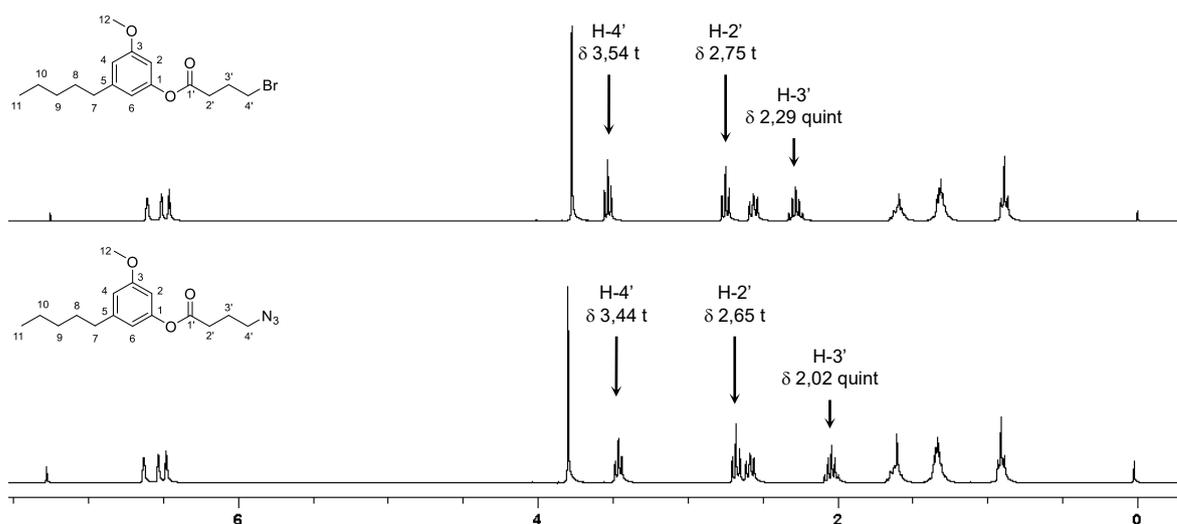
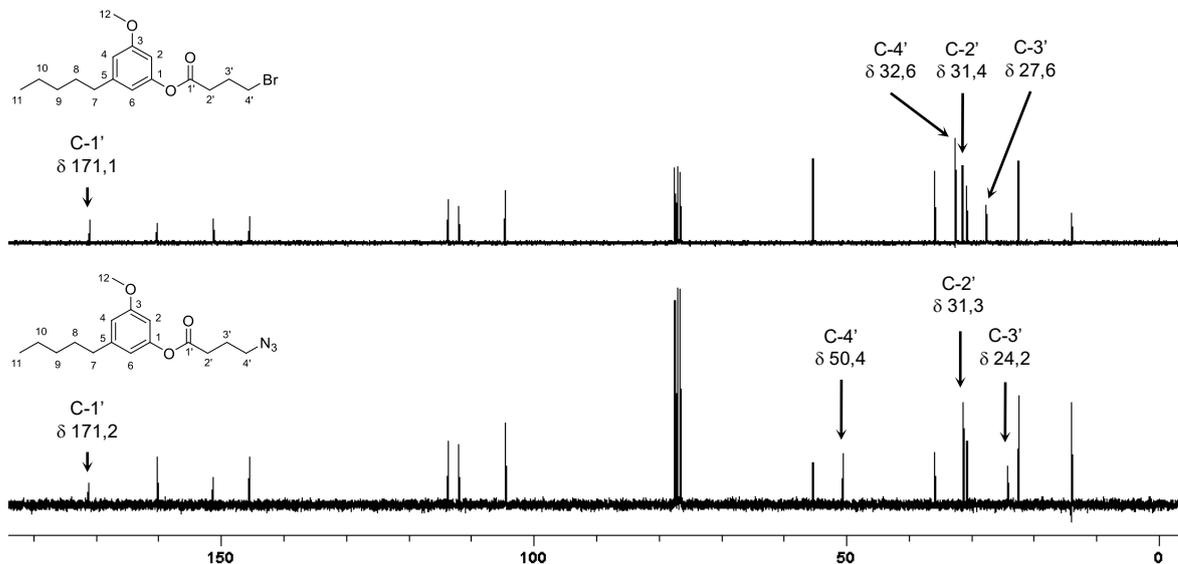


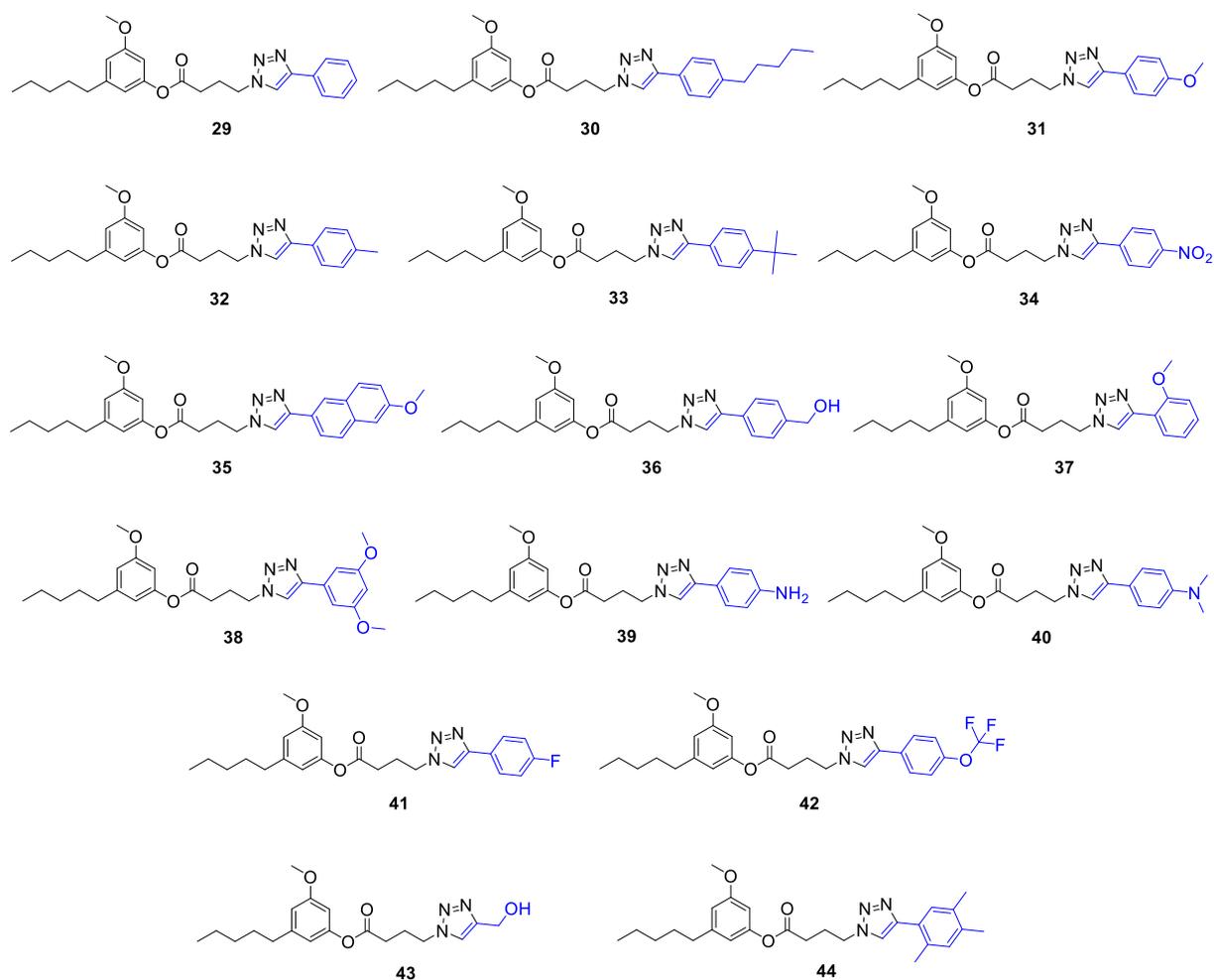
Figura 25 Comparação entre os espectros de RMN ^{13}C do material de partida *O*-metil-olivetol-4-bromobutanoato (**27**) e do produto *O*-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) (CDCl_3 , 300 MHz). Estão destacados os deslocamentos dos carbonos da cadeia butirila.



4.3.2. Síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos

Os derivados triazólicos foram obtidos a partir do intermediário azida **28**, pela reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (I). Empregando diferentes alcinos, obtidos comercialmente, foram sintetizados dezesseis derivados 1,2,3-triazólicos do *O*-metil-olivetol, compostos **29** a **44**, cujas estruturas são apresentadas na figura 26.

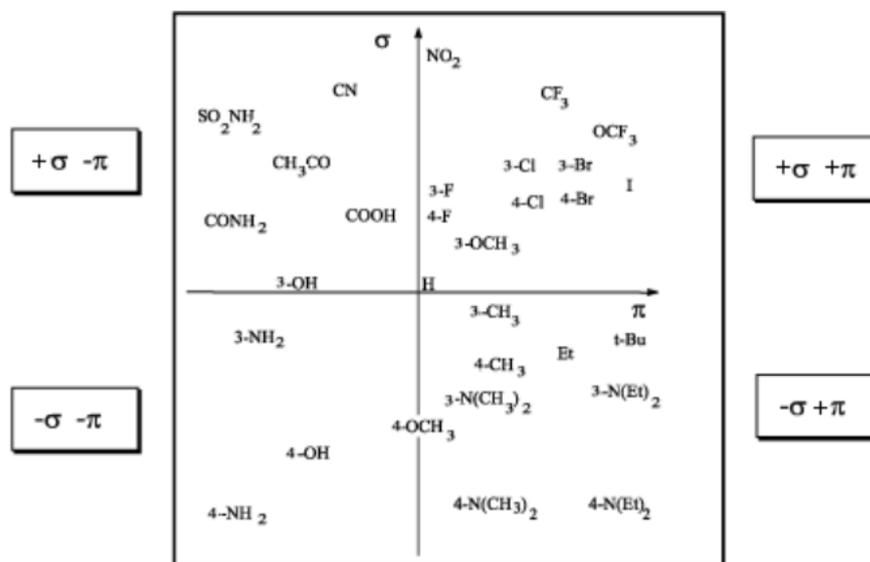
Figura 26 Estruturas químicas dos derivados 1,2,3-triazólicos do O-metil-olivetol **29-44**. Os átomos destacados em azul são advindos dos reagentes alcinos empregados.



A ampla diversidade estrutural dos alcinos selecionados é importante por levar à obtenção de análogos com significativas diferenças nas propriedades físico-químicas, o que auxilia em estudos de relação estrutura-atividade. A escolha dos grupos substituintes dos alcinos foi feita com base no Diagrama de Craig (figura 27). Craig (1971) propôs um diagrama em duas dimensões fundamentado na correlação de parâmetros físico-químicos do substituinte que contribuem para a atividade biológica de um composto, por exemplo, π (parâmetro de Hansch, de contribuição hidrofóbica do grupo substituinte) \times σ (parâmetro de Hammett, de efeito eletrônico do grupo substituinte). Assim, com base nesta abordagem, para o planejamento de uma série de análogos com o objetivo de estudar a relação estrutura-atividade, a escolha dos substituintes deve ser feita buscando a maior dispersão possível no diagrama, o

que, dentro das possibilidades, foi explorado (CRAIG, 1971; TAVARES, 2004).

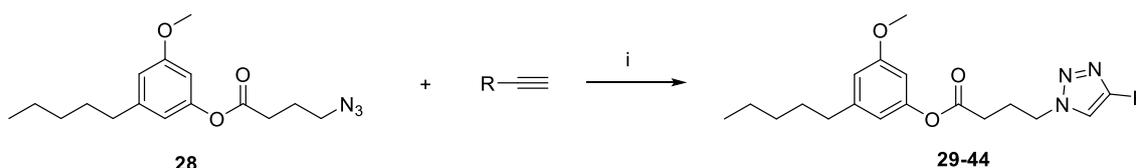
Figura 27 Diagrama de Craig, de intercorrelação π x σ em substituição aromática.



Fonte: TAVARES, 2004.

As reações entre o derivado azida **28** e os alcinos foram conduzidas na presença de CuSO_4 e ascorbato de sódio, em DMF, à temperatura ambiente (esquema 19) (HIMO *et al.*, 2005). As reações foram acompanhadas por CCD, sendo, em todos os casos, verificada, em aproximadamente 1 h, a formação de um produto majoritário de maior polaridade. Os produtos brutos das reações foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel, permitindo a obtenção dos derivados triazólicos propostos **29-44**.

Esquema 19 Reação de síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos de *O*-metil-olivetol **29-44**.



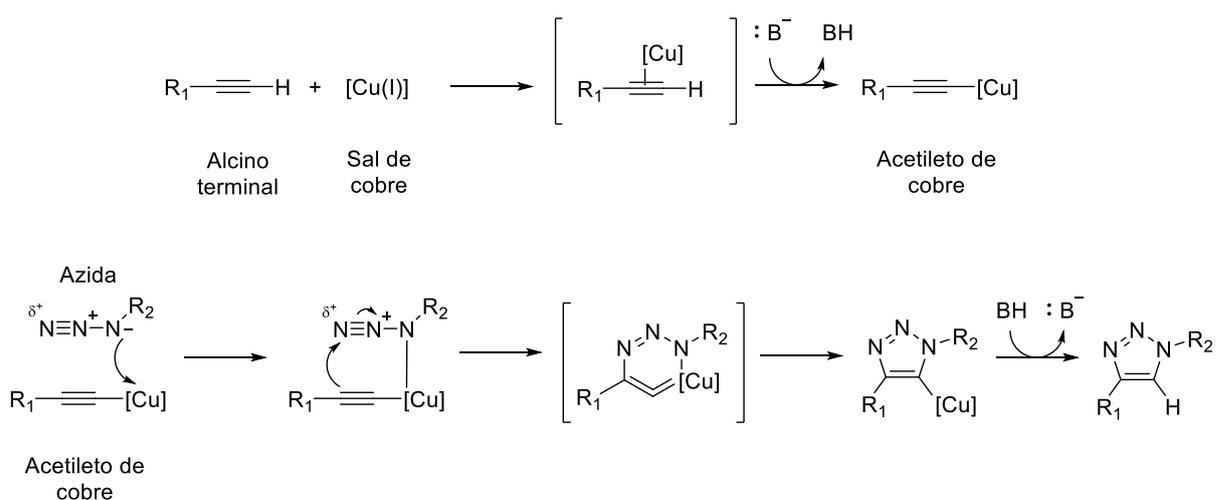
i) CuSO_4 , Ascorbato de sódio, DMF, t. a., 1 h

Os rendimentos variaram entre 70 – 94%, exceto para os compostos **30**, **43** e

44, que tiveram rendimentos, respectivamente, de: 57%, 64% e 39%. Essas diferenças de rendimento podem estar relacionadas a perdas de composto durante os processos de extração e/ou purificação cromatográfica. Dentro das reações de cicloadição realizadas, não foi possível notar um padrão de influência dos grupos substituintes dos alcinos no desenvolvimento da reação, seja por serem retiradores ou doadores de elétrons ou pelas posições de substituição no anel aromático.

O mecanismo proposto para a reação de cicloadição envolve a participação de um composto 1,3-dipolar (azida) e um dipolarófilo (alcino), que reagem formando um ciclo de cinco membros, e é catalisada por cobre (esquema 20). Inicialmente, o ascorbato de sódio age sobre o cobre II, reduzindo-o para cobre I. Assim, [Cu(I)] interage com o alcino terminal, formando o acetileto de cobre, que, por sua vez, se complexa ao nitrogênio nucleofílico da azida. Em seguida, o carbono β -vinilidênico do acetileto de cobre ataca o nitrogênio eletrofílico terminal da azida, levando à formação da primeira ligação C-N e gerando um metalociclo instável de seis membros. Por último, ocorre a contração do anel, que resulta na formação de triazolila de cobre, que sofre protonólise, levando à formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (FREITAS *et al.*, 2011; HIMO *et al.*, 2005).

Esquema 20 Mecanismo de reação simplificado de reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre para formação do anel 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído.

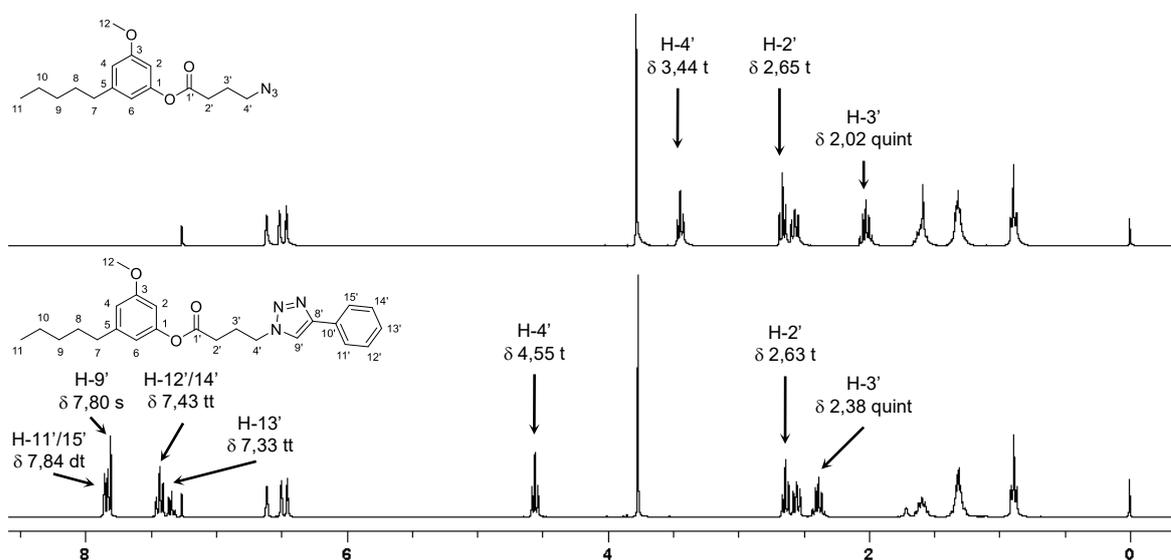


A confirmação estrutural dos derivados triazóis foi feita pelas análises de RMN de 1H e ^{13}C . Como exemplo, a seguir serão apresentados e discutidos os

dados do composto *O*-metil-olivetol-4-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**29**), uma vez que os compostos **30-44** apresentam características espectroscópicas semelhantes (Seção 7.2, Apêndice).

Na comparação entre os espectros de RMN ^1H do produto final **29** e seu precursor **28** (figura 28) foi possível observar as seguintes diferenças significativas: um simpleto em δ 7,80 (H-9'), referente ao hidrogênio do anel triazólico formado; os sinais dos cinco hidrogênios do anel benzênico, advindo do alcino terminal etinilbenzeno, em δ 7,84 (H-11' e H-15'); δ 7,43 (H-12' e H-14') e δ 7,33 (H-13'); e desblindagem do sinal dos hidrogênios do metileno terminal da cadeia butirila, de δ 3,44 (H-4'), no derivado azida **28**, para δ 4,55 (H-4'), no produto **29**. Além destes, puderam ser visualizados sinais característicos advindos do produto natural *O*-metil-olivetol (**1**), conservada em todos os compostos.

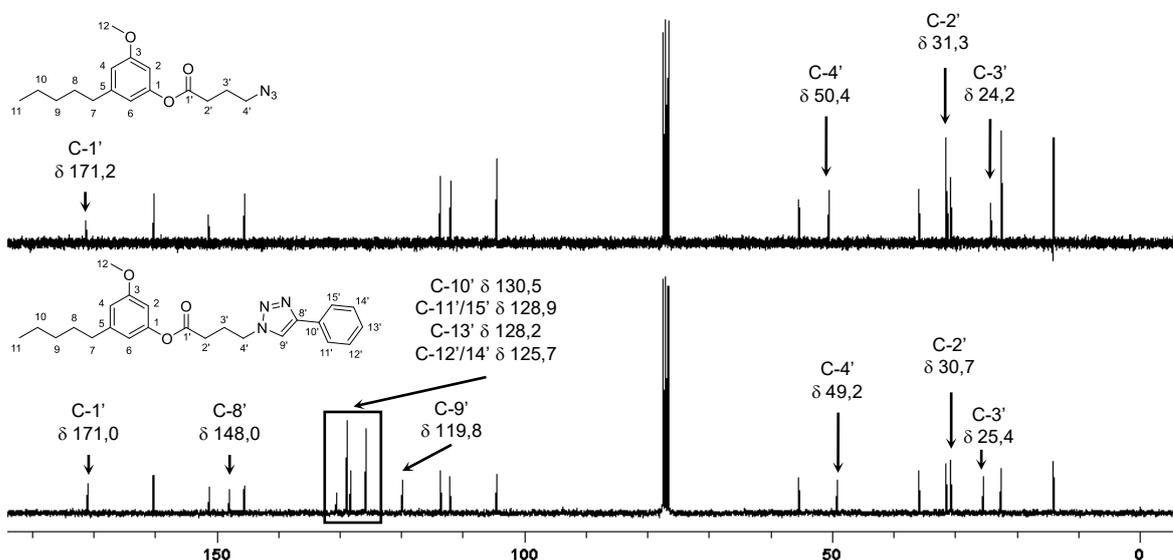
Figura 28 Comparação entre os espectros de RMN ^1H do material de partida *O*-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) e do produto *O*-metil-olivetol-4-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**29**) (CDCl_3 , 300 MHz). Em destaque, os deslocamentos dos hidrogênios das porções introduzidas.



Da mesma forma, através da comparação dos espectros de RMN ^{13}C do produto final **29** e seu precursor **28** (figura 29) foi possível observar os sinais dos dois carbonos que fazem parte do anel triazólico, um quaternário em δ 148,0 (C-8') e um terciário em δ 119,8 (C-9'). Os sinais dos carbonos do anel aromático introduzido

podem ser visualizados em: δ 130,5 (C-10'), um carbono quaternário; δ 128,9 (C-11' e C-15'), δ 128,2 (C-13') e δ 125,7 (C-12' e C-14'), os outros cinco carbonos terciários.

Figura 29 Comparação entre os espectros de RMN ^{13}C do material de partida *O*-metil-olivetol-4-azidobutanoato (**28**) e do produto *O*-metil-olivetol-4-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**29**) (CDCl_3 , 300 MHz). Em destaque, os deslocamentos dos carbonos das porções introduzidas.



4.4. Predição *in silico* de propriedades físico-químicas dos derivados semissintetizados

A fim de obter informações relacionadas as propriedades *druglike* dos derivados semissintetizados a partir do *O*-metil-olivetol, foi utilizado o programa “OSIRIS DataWarrior v5.2.1” (SANDER *et al.*, 2015) para o cálculo de seis descritores físico-químicos, os quais estão associados com a solubilidade e a predição de boa biodisponibilidade em administração por via oral, com base nas regras propostas por Lipinski e colaboradores (2001) e Veber e colaboradores (2002), apresentadas na tabela 3. Segundo os autores, moléculas que violam uma ou mais destas regras podem ter problemas relacionados a biodisponibilidade por via oral (LIPINSKI *et al.*, 2001; VEBER *et al.*, 2002).

Tabela 3 Parâmetros físico-químicos selecionados para predição *in silico* e respectivos valores limites, segundo as regras de Lipinski *et al.* (2001) e Veber *et al.* (2002).

Parâmetro	Valor limite
Regras de Lipinski	
Massa Molecular (MM)	$\leq 500 \text{ g.mol}^{-1}$
Log P	≤ 5
N. de Doadores de Ligação de Hidrogênio (nDLH)	≤ 5
N. de Aceptores de Ligação de Hidrogênio (nALH)	≤ 10
Regras de Veber	
Área de Superfície Polar (PSA)	$\leq 140 \text{ \AA}^2$
N. de Ligações Rotacionáveis (nLR)	≤ 10

O trabalho realizado por Lipinski e colaboradores (2001) estabeleceu os valores limites para quatro descritores físico-químicos, MM, Log P, nDLH e nALH (tabela 3), com base na análise de uma biblioteca contendo 2.245 compostos, selecionados a partir da base de dados *World Drug Index* (Derwent Co.). A escolha da massa molecular como parâmetro a ser avaliado se deve a relatos da literatura a respeito da baixa permeabilidade através de bicamadas lipídicas correlacionada ao aumento da massa molecular de compostos, que pode refletir em baixa absorção pelo trato gastrointestinal. O Log P ou coeficiente de partição (razão entre a solubilidade de um composto em meio orgânico, octanol, e em meio aquoso) avalia a lipofilicidade/hidrofiliicidade de um composto, que deve ser lipofílico o suficiente para permear a bicamada lipídica intestinal, mas não tão lipofílico a ponto de impedi-lo de ser absorvido. A quantidade de átomos capazes de realizar interações de hidrogênio reflete o Log P, de modo que um número excessivo de doadores ou receptores de ligações de hidrogênio representa alta hidrofiliicidade, o que prejudica a permeação através da membrana plasmática e a absorção (LIPINSKI *et al.*, 2001).

Veber e colaboradores (2002) sugeriram valores limites para os dois parâmetros físico-químicos adicionais, que influenciam na biodisponibilidade de

compostos por via oral. Através da análise de 1.100 candidatos a fármacos em estudo pela GlaxoSmithKline, os autores encontraram a correlação entre os parâmetros PSA e nLR (tabela 3) e uma boa absorção oral. Uma área de superfície polar elevada está diretamente relacionada com alta hidrofiliabilidade e grande número de átomos capazes de interações de hidrogênio; e um alto número de ligações rotacionáveis indica compostos com alta massa e baixa rigidez molecular. Em ambos os casos, há prejuízo na permeação da molécula através das membranas celulares do trato gastrointestinal, na absorção e, por consequência, na biodisponibilidade (VEBER *et al.*, 2002).

Os dados obtidos para os derivados O-glicosídeos e 1,2,3-triazóis, através de cálculos *in silico*, são apresentados nas tabelas 4 e 5, respectivamente.

Tabela 4 Dados associados com a biodisponibilidade oral de um composto, segundo regras de Lipinski *et al.* (2001) e Veber *et al.* (2002), para os derivados O-glicosídeos.

Composto	MM (g.mol ⁻¹)	Log P	nDLH	nALH	PSA (Å ²)	nLR	N. de violações
25a	524,56	3,32	0	11	132,89	16	3
25b	524,56	3,32	0	11	132,89	16	3
25c	524,56	3,32	0	11	132,89	16	3
25d	452,50	3,43	0	9	106,59	13	1
26a	356,41	1,38	4	7	108,61	8	0
26b	356,41	1,38	4	7	108,61	8	0
26d	326,39	1,98	3	6	88,38	7	0

Analisando os dados obtidos computacionalmente, para a série de derivados O-glicosilados, foi observado que os produtos finais, com as hidroxilas da porção glicosídica livres **26a-d**, estão enquadrados nos requisitos propostos para uma boa biodisponibilidade por via oral. Entretanto, seus precursores, compostos contendo as hidroxilas glicosídicas acetiladas, violaram uma ou três das regras. O derivado **25d** apresenta número de ligações rotacionáveis maior que 10, já os derivados **25a-c**, além desta violação, também possuem massa molecular maior do que 500 g.mol⁻¹ e

número de aceptores de ligações de hidrogênio maior que 10.

Tabela 5 Dados associados com a biodisponibilidade oral de um composto, segundo regras de Lipinski *et al.* (2001) e Veber *et al.* (2002), para os derivados 1,2,3-triazóis.

Composto	MM (g.mol ⁻¹)	Log P	nDLH	nALH	PSA (Å ²)	nLR	N. de violações
29	407,51	5,00	0	6	66,24	12	1
30	477,65	7,13	0	6	66,24	16	2
31	437,54	4,93	0	7	75,47	13	1
32	421,54	5,35	0	6	66,24	12	2
33	463,62	6,59	0	6	66,24	13	2
34	452,51	4,08	0	9	112,06	13	1
35	487,60	6,13	0	7	75,47	13	2
36	437,54	4,41	1	7	86,47	13	1
37	437,54	4,93	0	7	75,47	13	1
38	467,56	4,86	0	8	84,70	14	1
39	422,53	4,33	1	7	92,26	12	1
40	450,58	4,90	0	7	69,48	13	1
41	425,50	5,10	0	6	66,24	12	2
42	491,51	6,10	0	7	75,47	14	2
43	361,44	2,71	1	7	86,47	12	1
44	449,59	6,04	0	6	66,24	12	2

Para a série de derivados 1,2,3-triazóis, todos os derivados violaram pelo menos uma regra, por apresentarem o número de ligações rotacionáveis maior que 10. Os compostos **30**, **32**, **33**, **35**, **41**, **42** e **44**, também apresentaram log P maior que 5, violando dois dos parâmetros avaliados.

A violação desses parâmetros representa uma maior probabilidade de que haja má absorção ou permeação destes compostos, quando administrados por via oral, em ensaios realizados *in vivo*. Este problema pode ser contornado por modificação da via de administração ou pela elaboração de uma forma farmacêutica adequada (HETAL; BINDESH; SNEHA, 2010; SHARMA; SHARMA; JAIN, 2016).

É importante salientar que os parâmetros físico-químicos avaliados pelas regras de Lipinski e Veber não avaliam as interações das estruturas químicas sobre alvos moleculares, não diminuindo a possibilidade de compostos que violem as regras serem biologicamente ativos. Portanto, na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, é interessante não limitar o espaço químico de estudo apenas para moléculas que estejam de acordo com as regras estabelecidas (DEGOEY *et al.*, 2017).

4.5. Ensaios biológicos

4.5.1. Atividade inibitória das enzimas α e β -glicosidase

Os ensaios de inibição das enzimas α -glicosidase e β -glicosidase foram realizados em colaboração com o Laboratório de Química Farmacêutica e Medicinal da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, pelo Me. Luiz Otávio Zamoner, sob orientação da Profa. Dra. Ivone Carvalho.

Seis derivados O-glicosídeos (**25a**, **25b**, **25d**, **26a**, **26b** e **26d**) e nove 1,2,3-triazóis (**29-37**) foram avaliados frente à atividade inibitória das enzimas α -glicosidase e β -glicosidase utilizando como substrato o composto 4-nitrofenol- α -D-glicopiranosídeo ou 4-nitrofenol- β -D-glicopiranosídeo e como padrão positivo a 1-desoxojirimicina, um inibidor competitivo (JUNGE; MATZKE; STLTEFUSS, 1996).

Os ensaios foram realizados em triplicata nas concentrações de 1,00 mM, 0,10 mM e 0,01 mM. Os compostos não apresentaram valores de inibição satisfatórios em nenhuma das concentrações avaliadas.

Posteriormente, esses ensaios serão novamente realizados, pois, durante os experimentos, foi possível observar que alguns dos compostos apresentaram problemas de solubilização no tampão utilizado (PIPES, pH 6,2 ou 6,8), o que pode ter comprometido a real atividade dos compostos.

4.5.2. Atividade antiplasmodial (*Plasmodium falciparum*)

O ensaio biológico de atividade antiplasmodial foi realizado em colaboração com o Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos – CIBFar-

CEPID, no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC/USP), sob coordenação do Prof. Dr. Rafael V. C. Guido.

Seis derivados triazólicos, **29**, **30**, **34**, **36**, **40** e **42**, foram avaliados quanto à atividade antiplasmodial, contra *Plasmodium falciparum*-3d7 (cloroquina sensível). Para tanto, foi utilizado o método SYBR GREEN I, que se baseia na utilização do reagente SYBR para quantificação de parasitos viáveis, a partir da marcação do DNA. A triagem dos compostos foi realizada em concentração única de 10 μ M, e os resultados são apresentados na tabela 6.

Tabela 6 Avaliação da atividade antiplasmodial frente à *P. falciparum*, cepa 3d7 cloroquina sensível, de derivados 1,2,3-triazólicos selecionados.

Composto	% de redução de parasitemia [10 μ M] ^a
29	0
30	0
34	13 \pm 2
36	0,3 \pm 0,1
40	0,3 \pm 0,2
42	0,7 \pm 0,2

^a Os resultados são expressos como média \pm desvio padrão de duplicatas.

De modo geral, os derivados testados tiveram atividade antiplasmodial considerada baixa, sendo a maior redução de parasitemia apresentada pelo composto O-metil-olivetol-4-(4-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**34**), com redução de 13%. Também foram observados dois compostos inativos, **29** e **30**.

É possível que a baixa atividade encontrada para estes compostos esteja relacionada à pouca hidrossolubilidade, que pode dificultar os ensaios biológicos. É requisito que ensaios biológicos sejam realizados em meio aquoso, assim, a baixa solubilidade neste meio é uma questão importante e pode impossibilitar a interação do composto em teste com uma molécula-alvo, levando a uma medida errônea (maior ou menor) da atividade biológica (DI; KERNS, 2006). Desta forma, para avaliar a atividade antiplasmodial deste esqueleto químico e poder realizar um

estudo de relação estrutura-atividade, é necessário testar a bioatividade de um maior número de análogos.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

– O composto natural O-metil-olivetol (**1**), utilizado como protótipo para a semissíntese de duas séries de derivados, O-glicosídeos e triazóis, foi isolado a partir do extrato diclorometânico das folhas de *E. catharinae*, em rendimento de 11% (m/m), possibilitando a realização das reações de modificação molecular.

– Ao todo, foram sintetizados vinte e três análogos do O-metil-olivetol, entre O-glicosídeos e 1,2,3-triazóis. Todos possuem estrutura inédita e foram caracterizados por técnicas de RMN.

– Para a série de O-glicosídeos, foram obtidos quatro análogos O-glicosilados protegidos, **25a-d**, com rendimentos de 3 a 40%; e três análogos O-glicosilados desprotegidos **26a**, **26b** e **26d**, com rendimentos de 70 a 95%.

– Para a série de 1,2,3-triazóis, dezesseis análogos **29-44** foram semissintetizados, com rendimentos que variaram de 39 a 94%.

– Parâmetros físico-químicos relacionados com a solubilidade, permeação e absorção em administração por via oral, segundo regras de Lipinski e Veber, foram preditas *in silico* para todos os análogos sintetizados. Os três O-glicosídeos desprotegidos, **26a**, **26b** e **26d**, se enquadraram nas regras propostas, enquanto os quatro derivados O-glicosídeos acetilados (**25a-d**) apresentaram uma ou três violações das regras. Todos os 1,2,3-triazóis (**29-44**) apresentaram pelo menos uma violação, com número de ligações rotacionáveis maior que 10.

– Alguns dos produtos finais obtidos foram enviados para testes de atividades biológicas em colaboração com grupos parceiros. Os compostos testados, tanto para atividade de inibição das enzimas α e β -glicosidase quanto a triagem para atividade antiplasmodial apresentaram bioatividade considerada baixa ou foram inativos.

– O trabalho possui perspectivas de continuidade no sentido de expandir a biblioteca de compostos análogos ao O-metil-olivetol, o que amplificará a possibilidade de desenvolvimento de compostos *hit* ou líderes, visando o desenvolvimento de novos fármacos.

– Para a série de derivados O-glicosilados é possível explorar outras porções monossacarídicas (p. ex. N-acetilglicosamina, glicol, xilose, ribose) como substituintes. Para a série de triazóis, há possibilidade de modificação do tamanho

e/ou função química do grupo espaçador (de éster para éter, amina, amida, sulfonamida, entre outros), assim como substituição do anel triazólico por outros heterociclos (furano, isoxazol, tetrazol, tiofeno, entre outros).

– A avaliação de outros testes de atividades biológicas para os análogos do *O*-metil-olivetol sintetizados neste trabalho também é uma perspectiva a ser explorada.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. **Chemistry – An Asian Journal**, v. 6, p. 2696-2718, 2011.

ANARAT-CAPPILLINO, G.; SATTELY, E. S. The chemical logic of plant natural product biosynthesis. **Current Opinion in Plant Biology**, v. 19, p. 51-58, 2014.

ARAGÃO-LEONETI, V. *et al.* Application of copper(I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) 'click chemistry' in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis. **Tetrahedron**, v. 66, p. 9475-9492, 2010.

ARANHA, E. S. P. *et al.* Essential oils from *Eugenia* spp.: In vitro antiproliferative potential with inhibitory action of metalloproteinases. **Industrial Crops & Products**, v. 141, n. 111736, p. 1-7, 2019.

ARAÚJO, F. F. *et al.* Wild Brazilian species of *Eugenia* genera (Myrtaceae) as an innovation hotspot for food and pharmacological purposes. **Food Research International**, v. 121, p. 57-72, 2019.

AYER, W. A.; BROWNE, L. M.; LOVELL, S. H. Biological active phenolic metabolites of a *Verticicladiella* species. **Phytochemistry**, v. 22, n. 10, p. 2267-2271, 1983.

BALUNAS, M. J.; KINGHORN, A. D. Drug discovery from medicinal plants. **Life Sciences**, v. 78, n. 5, p. 431-441, 2005.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal. As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. São Paulo: Artmed, 2015.

BERGMANN, W.; FEENEY, R. J. Contributions to the study of marine products. XXXII. The nucleosides of sponges. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 981-987, 1951.

BLAKE, J. F. Chemoinformatics: predicting the physicochemical properties of 'drug-like' molecules. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 11, p. 104-107, 2000.

BLEIBERG, H. *et al.* Activity of a new antiemetic agent: alizapride. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 22, p. 316-320, 1988.

BORAH, R.; DEKA, N.; SARMA, J. C. Iodine as an acetyl transfer catalyst. **Journal of Chemical Research**, v. S, n. 3, p. 110-111, 1997.

CAMPBELL, W. C. *et al.* The Discovery of ivermectin and other avermectins. **Pesticide Synthesis through Rational Approaches**, v. 255, n.1, p. 5-20, 1984.

CASARA, F. **Investigação do potencial amebicida do extrato bruto e compostos isolados de *Eugenia hiemalis* frente a *Acanthamoeba* spp.** 76 p. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2019.

CHANG, H. *et al.* Cytotoxic alkyl benzoquinones and alkyl phenols from *Ardisia virens*. **Phytochemistry**, v. 70, p. 2064-2071, 2009.

CHANG, C. *et al.* Antitubercular resorcinol analogs and benzenoid C-glucoside from the roots of *Ardisia cornudentata*. **Planta Medica**, v. 77, n. 1, p. 60-65, 2011.

CHENG, M. *et al.* A new furan-3-one derivative from the endophytic fungus *Annulohyphoxylon* sp. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 49, n. 3, p. 446-449, 2013.

CHIRINOS, R. *et al.* Antioxidant compounds and antioxidant capacity of Peruvian camu camu (*Myrciaria dubia* (H.B.K.) McVaugh) fruit at different maturity stages. **Food Chemistry**, v. 120, n. 4, p. 1019-1024, 2010.

COLE, R. A.; HABER, W. A.; SETZER, A. N. Chemical composition of essential oils of seven species of *Eugenia* from Monteverde, Costa Rica. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 35, n. 12, p. 877-886, 2007.

CRAIG, P. N. Interdependence between physical parameters and selection of substituent groups for correlation studies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 8, p. 680-684, 1971.

DANG, P. H. *et al.* α -glucosidase inhibitors from the stems of *Embelia ribes*. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 11, p. 1632-1636, 2014.

DAS, R.; MUKHOPADHYAY, B. Chemical O-glycosylations: an overview. **Chemistry Open**, v. 5, n. 5, p. 401-433, 2016.

DAVIS, B. G.; FAIRBANKS, A. J. **Carbohydrate Chemistry**. 1. ed. Oxford University Press: New York, 2002.

DEGOEY, D. A. *et al.* Beyond the rule of 5: lessons learned from AbbVie's drugs and compound collection. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, p. 2636-2651, 2018.

DEWI, B. E. *et al.* Antiviral activity of *Ceiba pentandra* and *Eugenia uniflora* leaf extracts to dengue virus serotype-2 in Huh 7it-1 cell line. **AIP Conference Proceedings**, v. 2193, n. 030003, p. 1-7, 2019.

DEXHEIMER, G. M.; POZZOBON, A. Atividade biológica de plantas da família Myrtaceae: revisão sistemática de artigos entre 1989 e 2015. **Revista Cubana de Plantas**, v. 22, n. 2, p. 1-22, 2017.

DI, L.; KERNS, E. H. Biological assay challenges from compound solubility: strategies for bioassay optimization. **Drug Discovery Today**, v. 11, n. 9/10, p. 446-451, 2006.

DI, L.; KERNS, E. H.; CARTER, G.T. Drug-like property concepts in pharmaceutical design. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 19, p. 2184-2194, 2009.

DUTRA *et al.*, Medicinal plants in Brazil: pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4-29, 2016.

DUA, R. *et al.* Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: a review. **Advances in Biological Research**, v. 5, n. 3, p. 120-144, 2011.

DUBOIS, G. E. *et al.* Observations on the chemistry of α -azido esters. Efficient synthesis of a potently sweet homoserine-dihydrochalcone conjugate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 47, p. 1319-1323, 1982.

FALKENBERG, M. B. **Chinone und andere Inhaltstoffe aus *Eugenia hiemalis* Cambessèdes und *Paramyrciaria glazioviana* (Kiaerskou) Sobral (Myrtaceae)**. 1996. 84p. Tese (Doutorado em Pharmazeutische Chemie). Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, Universität Bonn, Bonn, 1996.

FAMUYIDE, I. M. *et al.* Antibacterial and antibiofilm activity of acetone extracts of nine under-investigated South African *Eugenia* and *Syzygium* (Myrtaceae) species and their selectivity indices. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, n. 141, p. 1-13, 2019.

FLORES, G. *et al.* Anthocyanins from *Eugenia brasiliensis* edible fruits as potential therapeutics for COPD treatment. **Food Chemistry**, v. 134, n. 3, p. 1256-1262, 2012.

FORZZA, R. C. *et al* (Orgs.). **Catálogo de plantas e fungos do Brasil**. v. 1. Rio de Janeiro: Andrea Jakobsson Estúdio, Instituto de Pesquisa Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2010.

FREITAS, L. B. O. *et al.* A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.

FROMTLING, R. A. Overview of medically important antifungal azole derivatives. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 1, n. 2, p. 187-217, 1988.

GIANINI, A. S. *et al.* Activities of 2,4-dihydroxy-6-n-pentylbenzoic acid derivatives. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 63c, p. 29-34, 2008.

GILCHRIST, T. L. **Heterocyclic Chemistry**. 3rd ed. Harlow (England): Longman, 1997.

GONRING-SALARINI, K. L. *et al.* In vitro antiplasmodial activities of alkaloids isolated from the roots of *Wosleya procera* (Lem.) Traub (Amaryllidaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 8, p. 1624-1633, 2019.

GONZÁLEZ, A. G.; BARRERA, J. B.; PÉREZ, E. M. R. Chemical constituents of the lichen *Cladina macaronesica*. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 46c, p. 12-18, 1991.

GOTHELF, K. V.; JØRGENSEN, K. A. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. **Chemical Reviews**, v. 98, p. 863, 1998.

GOVAERTS, R. *et al.* **World Checklist of Myrtaceae**, Royal Botanic Garden: Kew, 2008.

GUO, Z. The modification of natural products for medical use. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 7, n. 2, p. 119-136, 2017.

HAYNES, L. J.; NEWTH, F. H. The glycosyl halides and their derivatives. **Advances in Carbohydrate Chemistry**, v. 10, p. 207-256, 1955.

HETAL, T.; BINDESH, P.; SNEHA, T. A review on techniques for oral bioavailability enhancement of drugs. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 4, n. 3, p. 203-223, 2010.

HIMO, F. *et al.* Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210-216, 2005.

HOLLMAN, A. Digoxin comes from *Digitalis lanata*. **The BMJ**, v. 312, p. 912, 1996.

HORPER, W.; MARNER, F. Phenols and quinones from leaves of *Primula obconica*. **Natural Product Letters**, v. 6, n. 3, p. 163-170, 1995.

HUANG, Y. *et al.* Origin of anomeric effect: a density functional steric analysis. **The Journal of Chemical Physics**, v. 134, n. 8, p. 084103-1-9, 2011.

HUISGEN, R.; SZEIMIES, G.; MÖBIUS, L. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. **Chemische Berichte**, v. 100, p. 2494-2507, 1967.

IUPAC. Compendium of chemical terminology. 2nd ed. Last update: 2014-02-24. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org>>. Acesso em: 25 jan 2020.

JACOBSSON, M.; MALMBERG, J.; ELLERVIK, Aromatic O-glycosilation. **Carbohydrate Research**, v. 341, p. 1266-1281, 2006.

JASMINE, R.; DAISY, P. Regeneration of the β -cells in the islets of Langerhans by *Eugenia jambolana* in streptozotocin-diabetic rats. **Pharmacologyonline**, v. 3, p. 283-289, 2011.

JUNGE, B.; MATZKE, M.; STLTEFUSS, J. Chemistry and structure-activity relationships of glucosidase inhibitors. In: KUHLMANN, J.; PULS, W. **Handbook of Experimental Pharmacology**. New York: Springer-Verlag, 1996. p. 411-482.

KHARB, R.; SHARMA, P. C.; YAR, M. S. Pharmacological significance of triazole scaffold. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 1, p. 1-21, 2011.

KINCH, M. S.; HOYER, D. A history of drug development in four acts. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 10, p. 1163-1168, 2015.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **Angewandte Chemie**, v. 40, p. 2004-2021, 2001.

KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 24, p. 1126-1137, 2003.

KRAUSE, K. M. *et al.* Aminoglycosides: an overview. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 6, p. 1-18, 2016.

KREN, V.; MARTÍNKOVÁ, L. Glycosides in medicine: "the role of glycosidic residue in biological activity". **Current Medicinal Chemistry**, v. 8, p. 1303-1328, 2001.

KRÖGER, L.; THIEM, J. Convenient multigram scale glycosylations of scented alcohols employing phase-transfer reactions. **Journal of Carbohydrate Chemistry**, v. 22, n. 1, p. 9-23, 2003.

LAGO, J. H. *et al.* Chemical and biological evaluation of essential oils from two species of Myrtaceae – *Eugenia uniflora* L. and *Plinia trunciflora* (O. Berg) Kausel. **Molecules**, v. 16, n. 12, p. 9827-9837, 2011.

LAMBROS, C.; VANDERBERG, J. P. Synchronization of *Plasmodium falciparum* erythrocytic stages in culture. **The Journal of Parasitology**, v. 65, n. 3, p. 418-420, 1979.

LEGRAND, C. D. J., KLEIN, R. M. Mirtáceas. In: Reitz, R. (ed.). **Flora ilustrada catarinense**. Itajaí: Herbário Barbosa Rodrigues. p. 156–160, 1969.

LEMKE, T. L. *et al.* (Eds.). **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 6th ed., Baltimore/ Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

LIN, R. *et al.* 1-acyl-1*H*-[1,2,4]triazole-3,5-diamine analogues as novel and potent anticancer cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis and evaluation of biological activities. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 13, p. 4208-4211, 2005.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, p. 3-26, 2001.

LUO, X. *et al.* Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. **Nature**, v. 567, p. 123-126, 2019.

MACHADO, V. R. *et al.* Dihydrocucurbitacin B: semisynthesis of new glycoside derivatives. **Química Nova**, v. 38, p. 37-41, 2015.

MCCLANAHAN, R. H.; ROBERTSON, L. W. Microbial transformation of olivetol by *Fusarium roseum*. **Journal of Natural Products**, v. 48, n. 4, p. 660-663, 1985.

MELDAL, M.; TORNØE, C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 8, p. 2952-3015, 2008.

MELO, J. O. F. *et al.* 1,2,3-triazolic heterocycles: history, preparations, applications and pharmacological activities. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006.

MORESCO, H. H. **Estudo fitoquímico e biológico de quatro espécies da família Myrtaceae**. 190 p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2014.

MORESCO, H. H. *et al.* Chemical constituents of *Eugenia catharinae* and their antioxidant activity. **Natural Product Research**, v. 30, n. 22, p. 2624-2628, 2016.

MOROTTI, A. L. M. **Síntese de derivados glicosídeos da dihidrocucurbitacina B**. 2014. 203 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2014.

MOROTTI, A. L. M. *et al.* Semi-synthesis of new glycosidic triazole derivatives of dihydrocucurbitacin B. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 303-307, 2014.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, p. 629-661, 2016.

NOGUEIRA, C. M. *et al.* A importância crescente dos carboidratos em química medicinal. **Revista Virtual de Química**, v. 1; p. 149-159, 2009.

OSBORN, H. M. I. **Carbohydrates**. 1st ed. Oxford (UK): Elsevier Science Ltd, 2003.

OUELLETTE, R. J.; RAWN, J. D. Nucleophilic substitution and elimination reaction. In: OUELLETTE, R. J.; RAWN, J. D. **Organic Chemistry: structure, mechanism, synthesis**. 2nd ed. London: Academic Press, 2019. p. 299-319.

PATRA, B. *et al.* Transcriptional regulation of secondary metabolite biosynthesis in plants. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1829, n. 11, p. 1236-1247, 2013.

PATRICK, G. L. **An introduction to medicinal chemistry**. 6th ed. Oxford (UK): Oxford University Press, 2017.

RIBEIRO, P. H. S. *et al.* Seasonal chemical composition of the essential oils of two *Eugenia* species and their acaricidal properties. **Química Nova**, v. 39, n. 1, p. 38-43, 2016.

ROSTOVTSEV, V. V. *et al.* A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie**, v. 41, p. 2596-2599, 2002.

SANDER, T. *et al.* DataWarrior: an open-source program for chemistry aware data visualization and analysis. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 55, n. 2, p. 369-373, 2015.

SELVI, R. S.; NANTHINI, R.; SUKANYAA, G. The basic principle of phase-transfer catalysis, some mechanistic aspects and important applications. **International Journal of Scientific & Technology**, v. 1, n. 3, p. 61-63, 2012.

SHARMA, M.; SHARMA, R.; JAIN, D. K. Nanotechnology based approaches for enhancing oral bioavailability of poorly water-soluble antihypertensive drugs. **Scientifica**, v. 2016, p. 1-11, 2016.

SILVA, C. O. Efeito anomérico em carboidratos: fatos e hipóteses. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 4, p. 235-246, 2011.

SILVA, J. K. R. *et al.* Chemical composition of four essential oils of *Eugenia* from Brazilian Amazon and their cytotoxic and antioxidant activity. **Medicines**, v. 4, n. 3, p. 51-60, 2017.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

SIMÕES, C. M. O., *et al.* (Orgs.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SMILKSTEIN, M. *et al.* Simple and inexpensive fluorescence-based technique for high-throughput antimalarial drug screening. **Antimicrobial agentes and Chemotherapy**, v. 48, n. 5, p. 1803-1806, 2004.

SOUZA, A. M. *et al.* Traditional uses, phytochemistry, and antimicrobial activities of *Eugenia* species – a review. **Planta Medica**, v. 84, n. 17, p. 1232-1238, 2018.

SOUZA, T. B. *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of glycosylated 2-aryl-5-amidinobenzimidazoles. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, n. 6, p. 1304-1317, 2018.

SOUZA, V. C.; LORENZI, H. **Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG II**. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

STASI, L. C.; HIRUMA-LIMA, C. A. Myrtales medicinais. In: STASI, L. C.; HIRUMA-LIMA, C. A. **Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. 2.ed. São Paulo: Editora UNESP, 2002.

TAVARES, L. C. QSAR: a abordagem de Hansch. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 631-639, 2004.

THOMAS, E.; GHANY, M. G.; LIANG, T. J. The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**, v. 23, n. 1, p. 1-12, 2012.

TENFEN, A. *et al.* Chemical composition, antibacterial and antimycoplasma activities of four *Eugenia* species growing in Brazil. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 11, n. 39, p. 596-602, 2017.

TENFEN, A. *et al.* Phenolic profile by HPLC-ESI-MS/MS of six Brazilian *Eugenia* species and their potential as cholinesterase inhibitors. **Natural Product Research**, p. 1-4, 2019.

TRAGER, W.; JENSEN, J. B. Human malaria parasites in continuous culture. **Science**, v. 193, n. 4254, p. 673-675, 1976.

TROPICOS. Missouri Botanical Garden. Disponível em: <<http://tropicos.org>>. Acesso em: 24 jan 2020.

VEBER, D. F., *et al.* Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 2615-1623, 2002.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

WERMUTH, C. G. **The Practice of Medicinal Chemistry**. 4th ed. London: Elsevier Academic Press, 2015.

WHITING, P. F. *et al.* Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015.

XU, S. *et al.* The DMAP-catalyzed acetylation of alcohols: a mechanistic study. **Chemistry – A European Journal**, v. 11, p. 4751-4757, 2005.

YAO, H. *et al.* The structural modification of natural products for novel drug discovery. **Expert opinion on drug discovery**, v. 12, n. 2, p. 121-140, 2017.

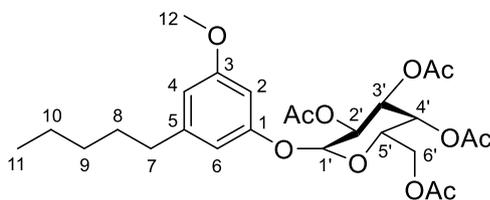
ZAMONER, L. O. B. **Síntese de iminoaçúcares modificados e avaliação da atividade biológica**. 81 p. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Ribeirão Preto, 2012.

ZATELLI, G. A. **Investigação fitoquímica e biológica de *Eugenia hiemalis* Cambessèdes (Myrtaceae)**. 217 p. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2015.

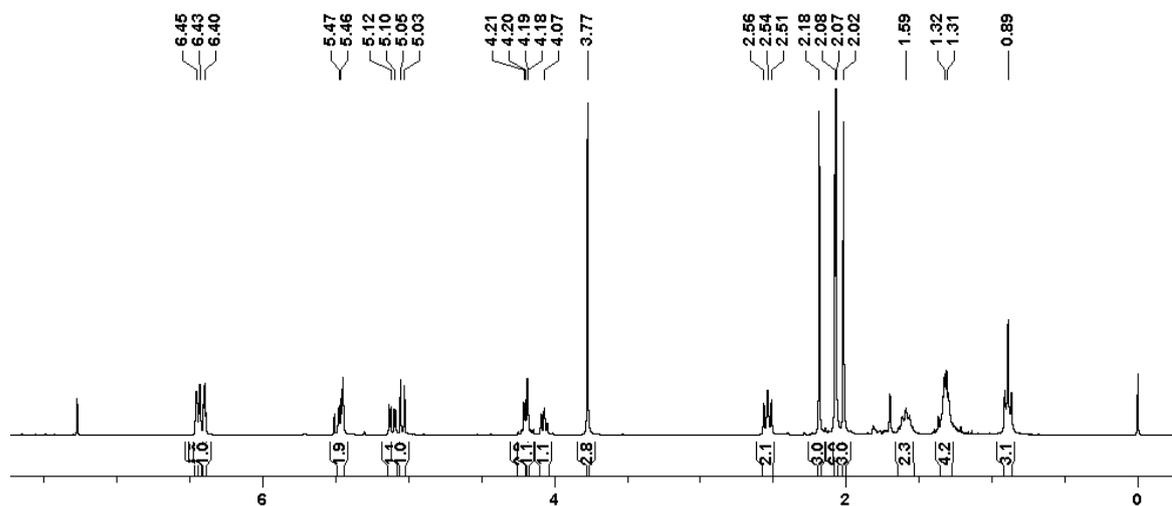
7. APÊNDICE

7.1. Espectros de RMN dos análogos *O*-glicosídeos de *O*-metil-olivetol

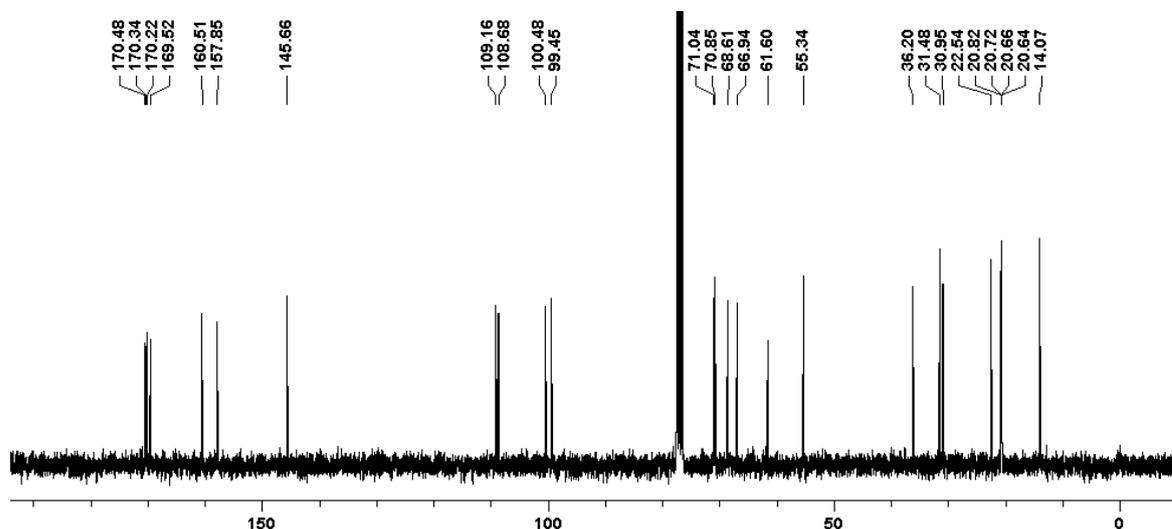
O-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25b**)



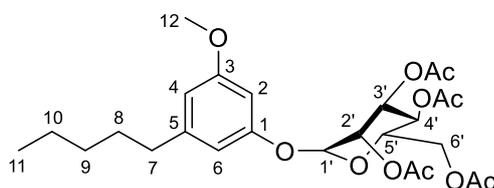
Espectro de RMN ^1H de *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25b**) (CDCl_3 , 300 MHz).



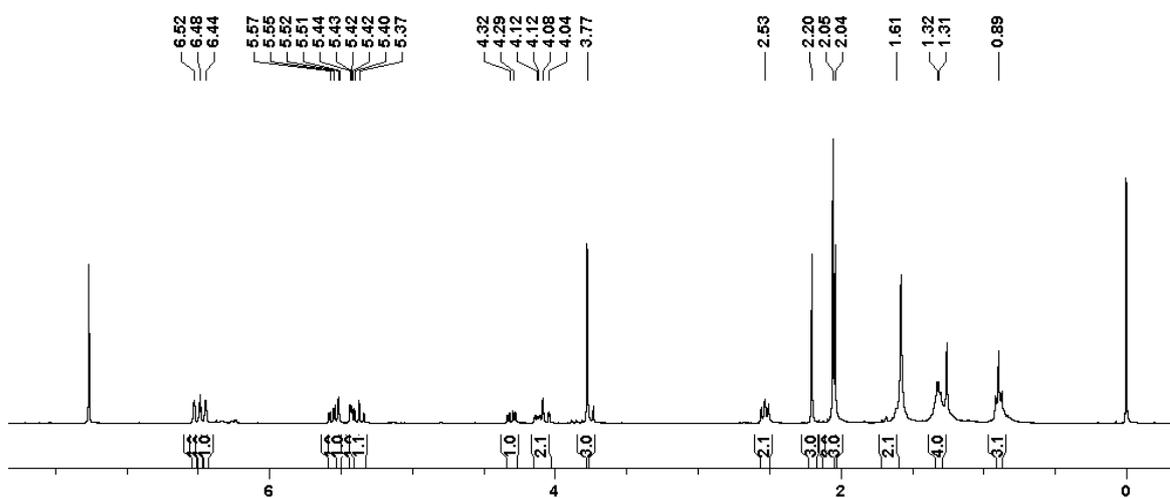
Espectro de RMN ^{13}C de *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25b**) (CDCl_3 , 75 MHz).



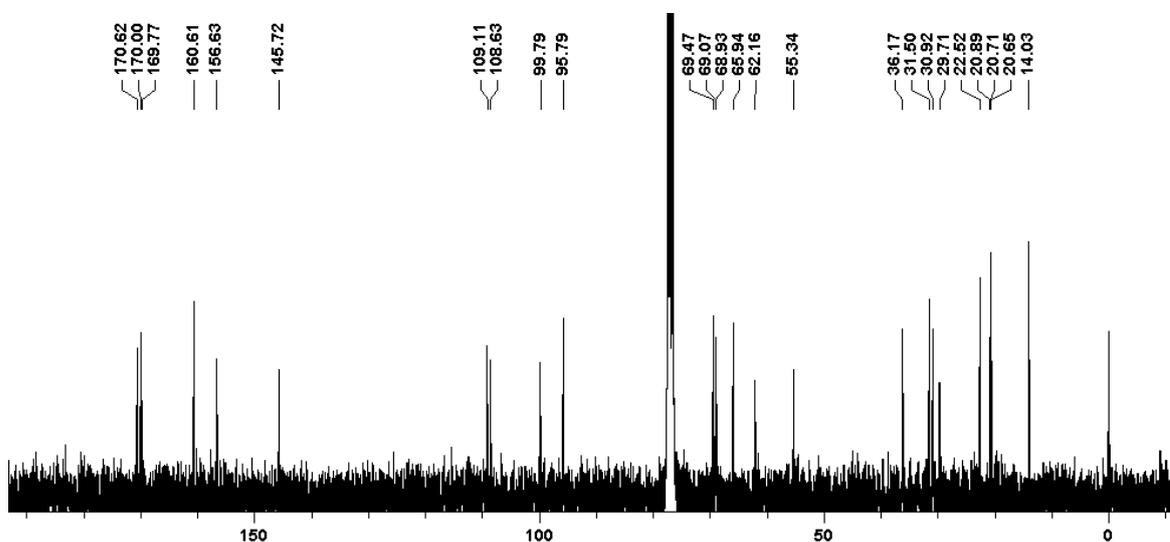
***O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-manopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25c**)**



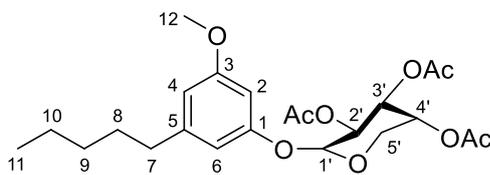
Espectro de RMN ^1H de *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-manopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25c**) (CDCl_3 , 300 MHz).



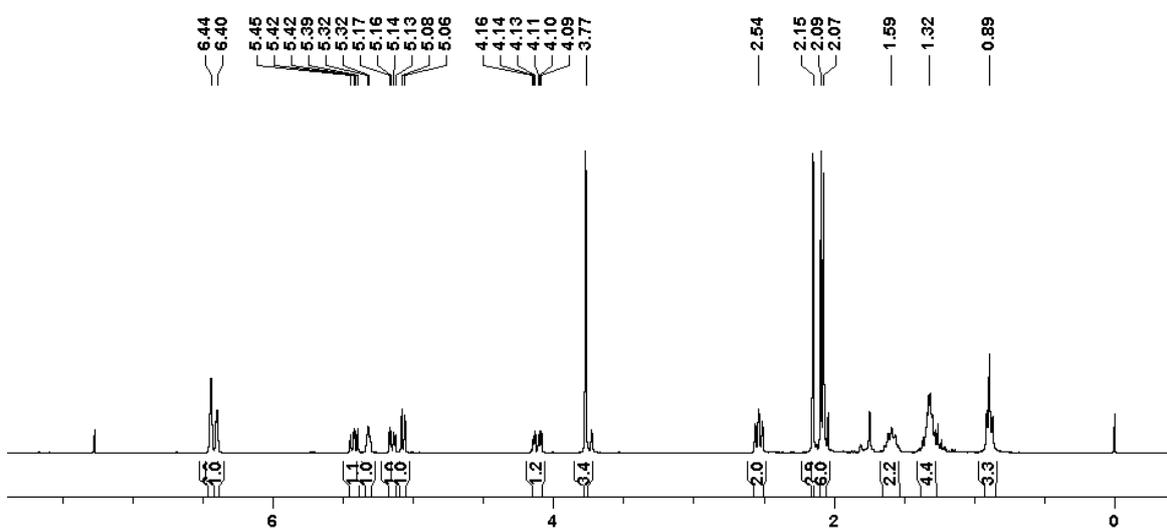
Espectro de RMN ^{13}C de *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-manopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25c**) (CDCl_3 , 75 MHz).



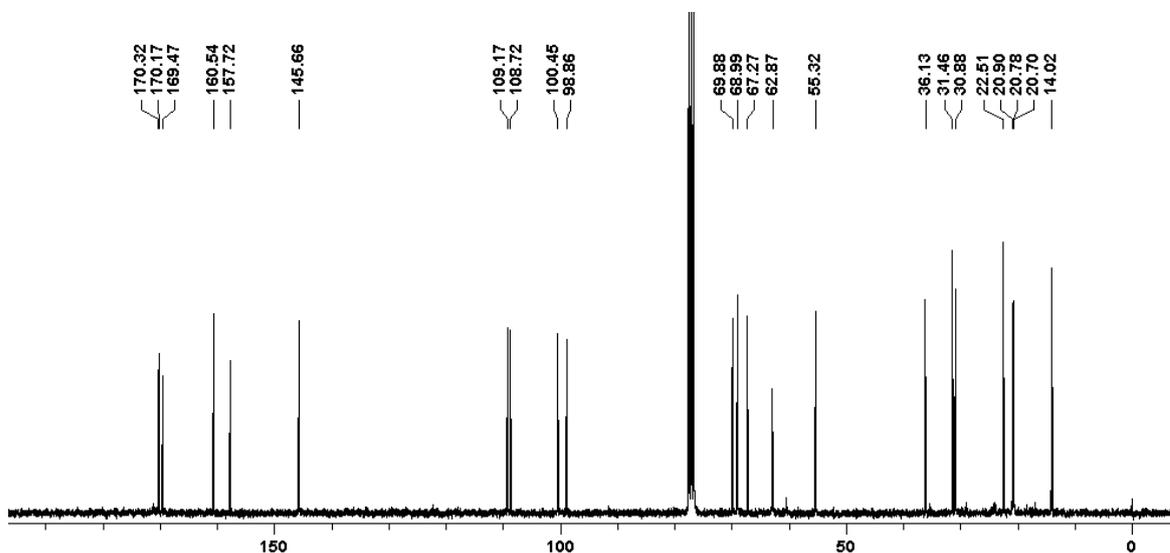
***O*-(2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-arabinopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25d**)**



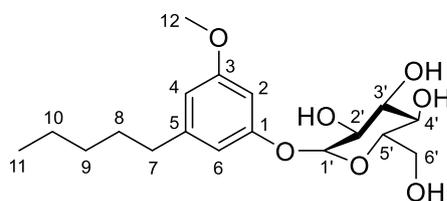
Espectro de RMN ^1H de *O*-(2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-arabinopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25d**) (CDCl_3 , 300 MHz).



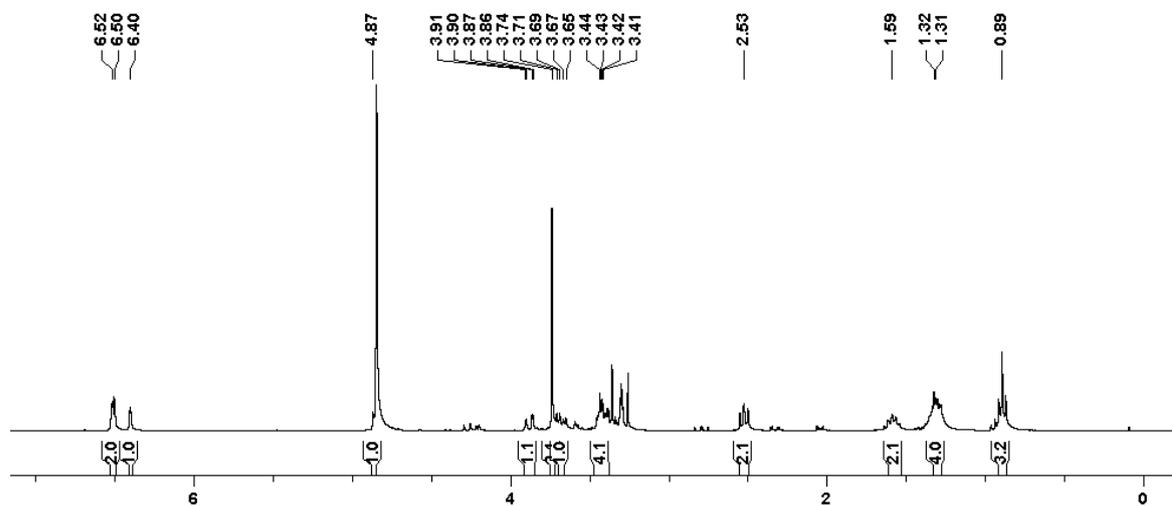
Espectro de RMN ^{13}C de *O*-(2,3,4-tri-*O*-acetil- β -L-arabinopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**25d**) (CDCl_3 , 75 MHz).



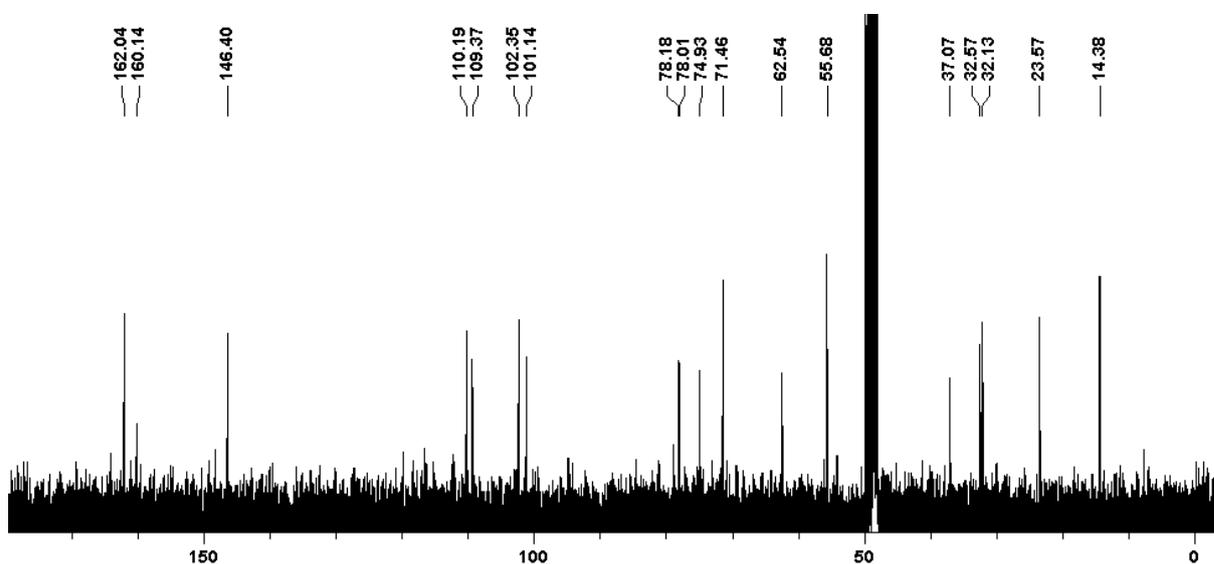
***O*-(β -D-glicopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26a**)**



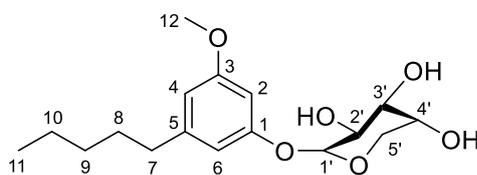
Espectro de RMN ^1H de *O*-(β -D-glicopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26a**) (CD_3OD , 300 MHz).



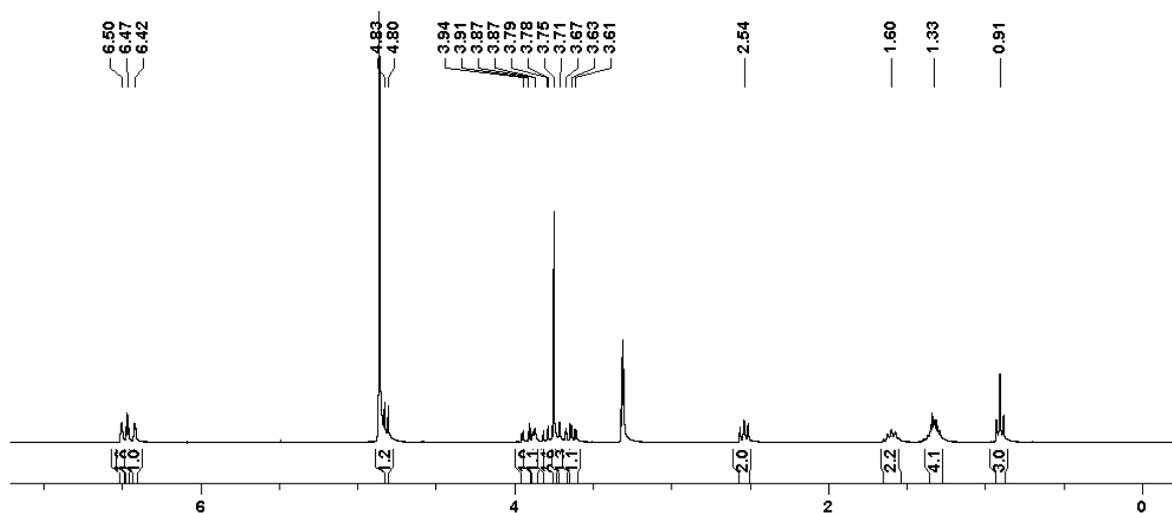
Espectro de RMN ^{13}C de *O*-(β -D-glicopiranosil)-*O*-metil-olivetol (**26a**) (CD_3OD , 75 MHz).



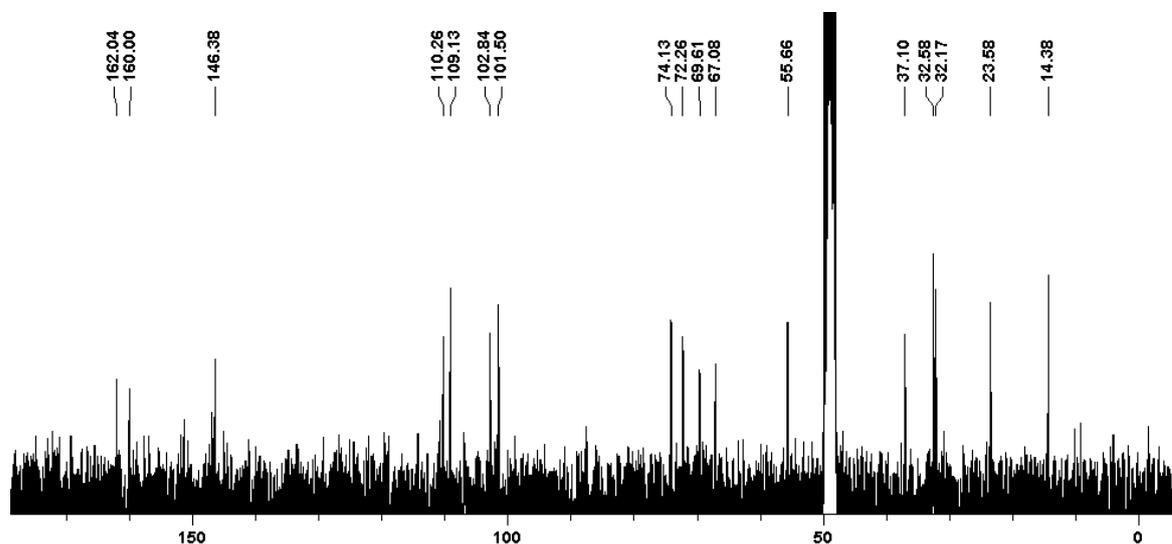
O-(β -L-arabinopiranosil)-O-metil-olivetol (26d)



Espectro de RMN ^1H de O-(β -L-arabinopiranosil)-O-metil-olivetol (**26d**) (CD_3OD , 300 MHz).

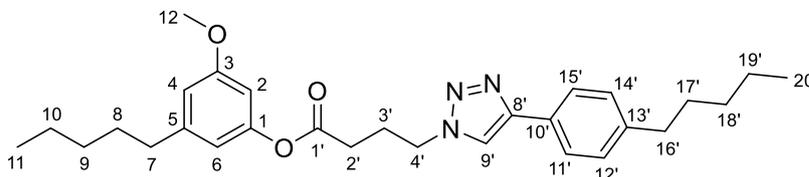


Espectro de RMN ^{13}C de O-(β -L-arabinopiranosil)-O-metil-olivetol (**26d**) (CD_3OD , 75 MHz).

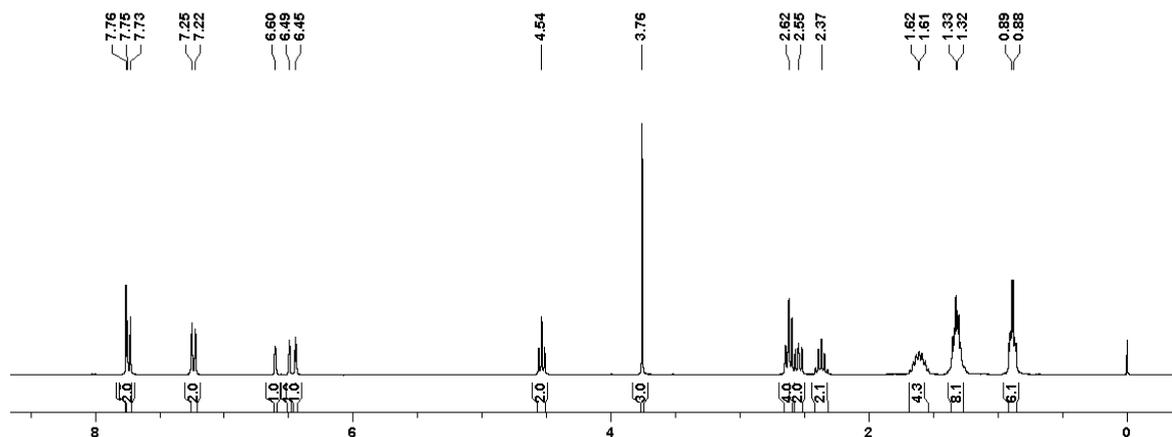


7.2. Espectros de RMN dos análogos 1,2,3-triazólicos de *O*-metil-olivetol

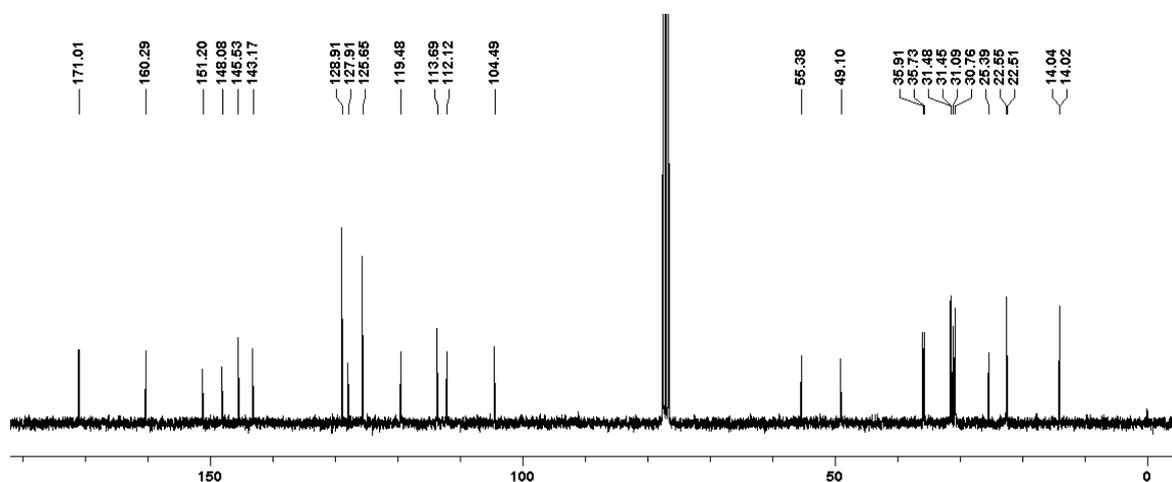
O-metil-olivetol-4-(4-(4-pentilfenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**30**)



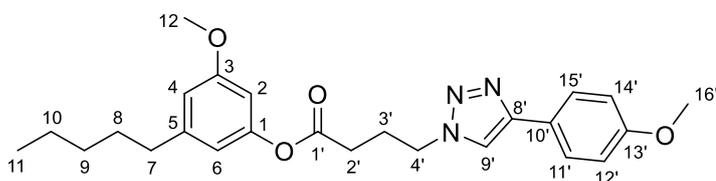
Espectro de RMN ^1H de *O*-metil-olivetol-4-(4-(4-pentilfenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**30**) (CDCl_3 , 300 MHz).



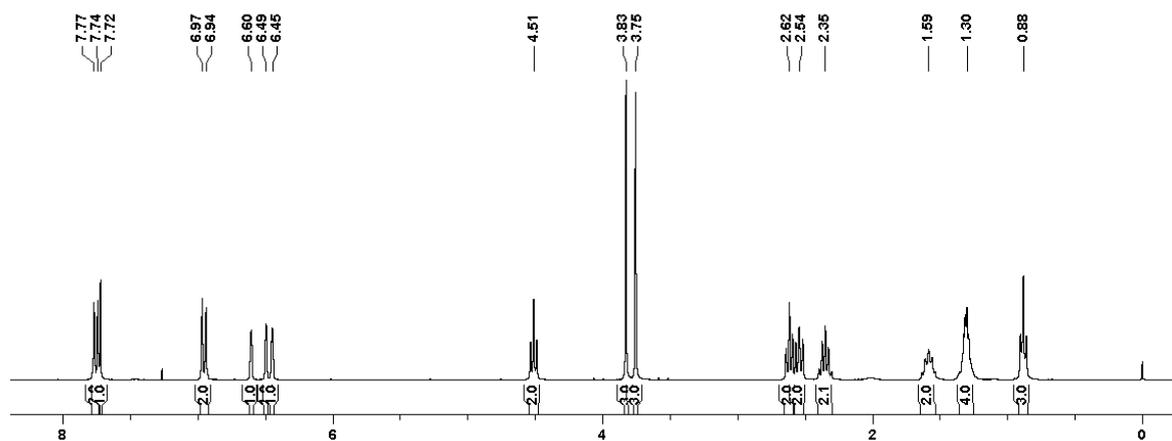
Espectro de RMN ^{13}C de *O*-metil-olivetol-4-(4-(4-pentilfenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**30**) (CDCl_3 , 75 MHz).



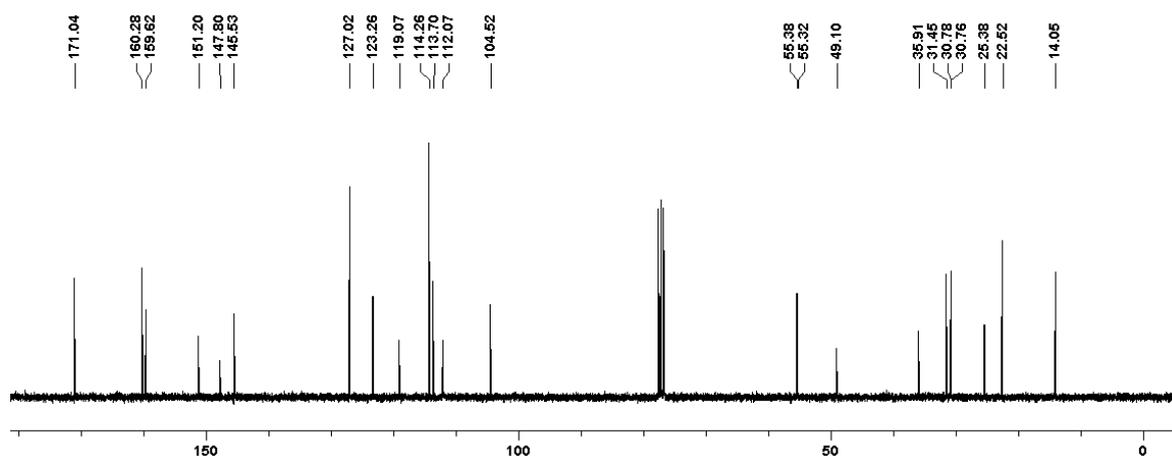
O-metil-olivetol-4-(4-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (31)



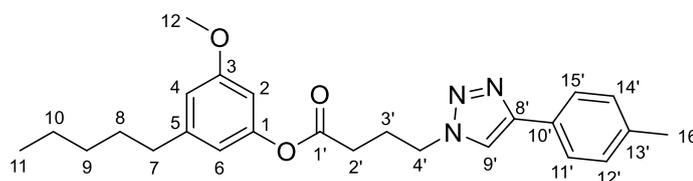
Espectro de RMN ^1H de O-metil-olivetol-4-(4-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**31**) (CDCl_3 , 300 MHz).



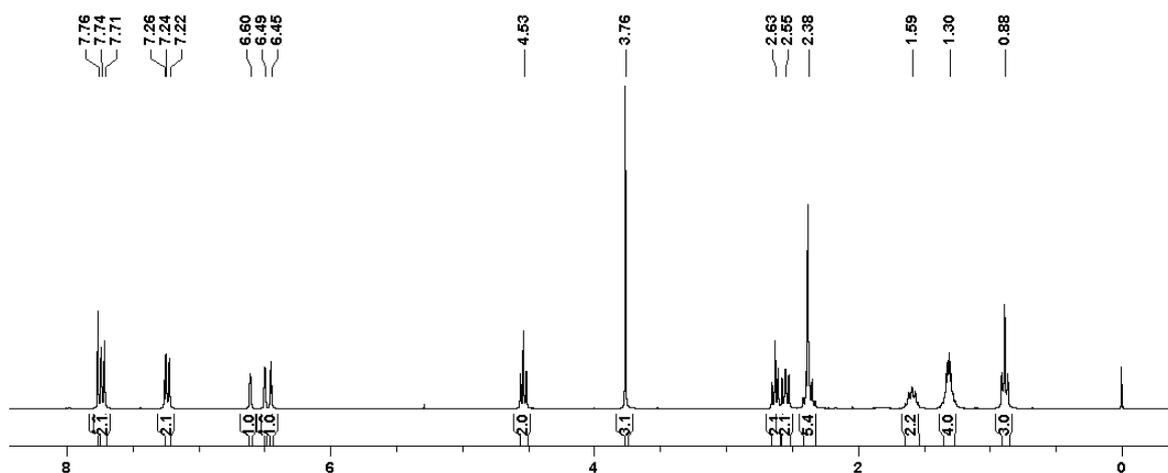
Espectro de RMN ^{13}C de O-metil-olivetol-4-(4-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**31**) (CDCl_3 , 75 MHz).



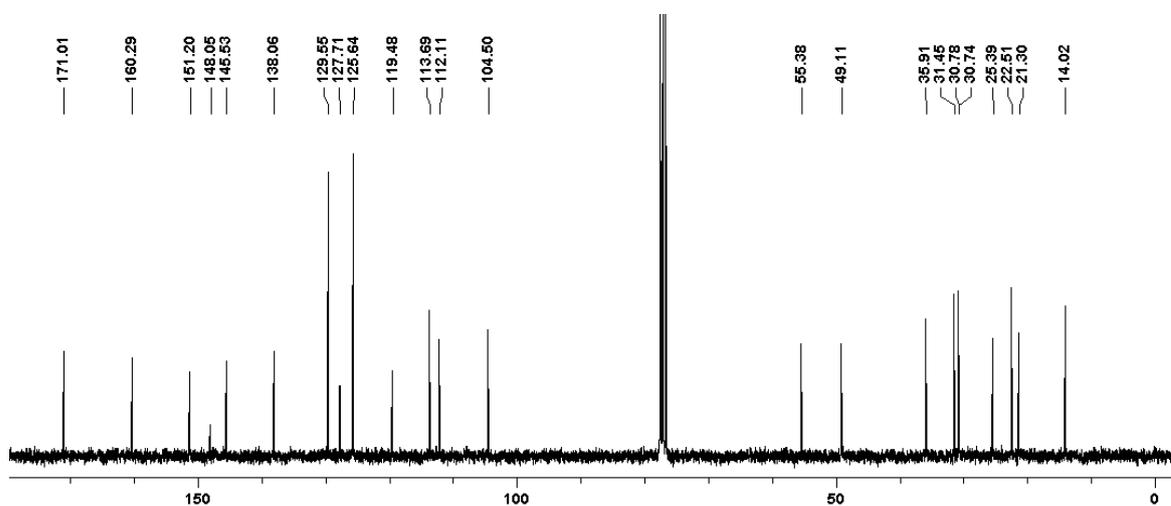
***O*-metil-olivetol-4-(4-(*p*-toluil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (32)**



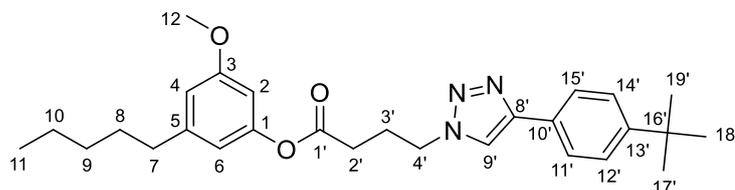
Espectro de RMN ^1H de *O*-metil-olivetol-4-(4-(*p*-toluil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (32) (CDCl_3 , 300 MHz).



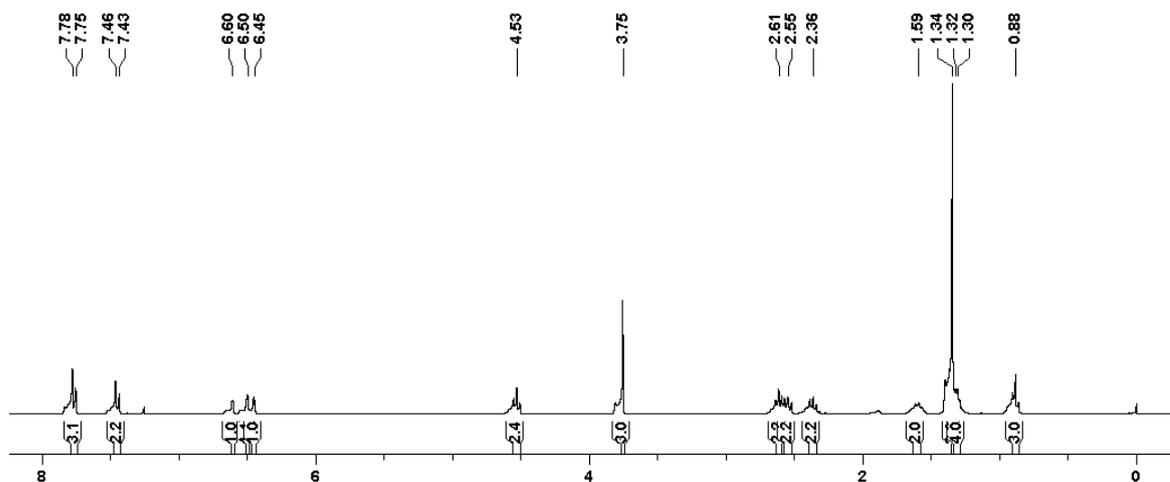
Espectro de RMN ^{13}C de *O*-metil-olivetol-4-(4-(*p*-toluil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (32) (CDCl_3 , 75 MHz).



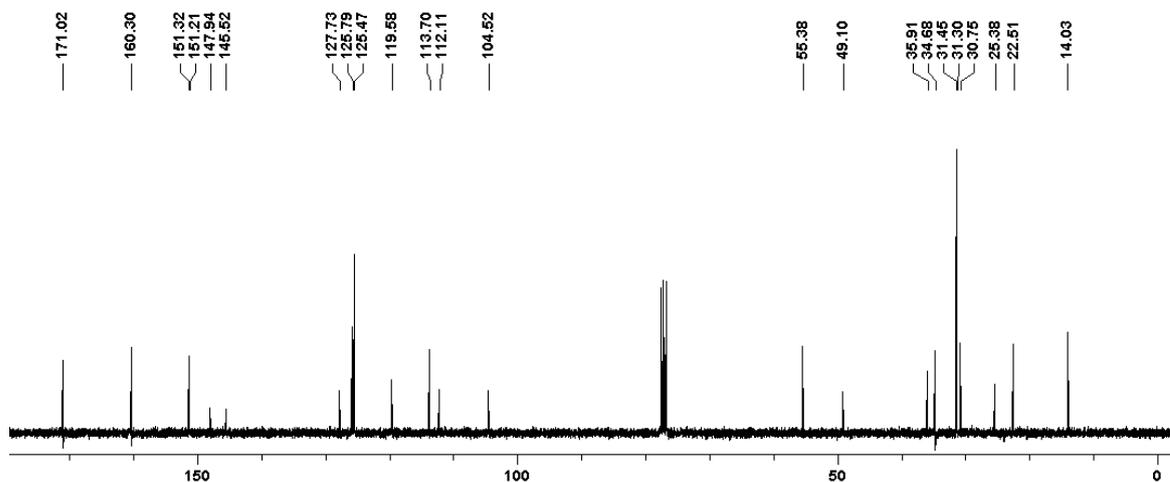
O-metil-olivetol-4-(4-(4-(*terc*-butil)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (33)



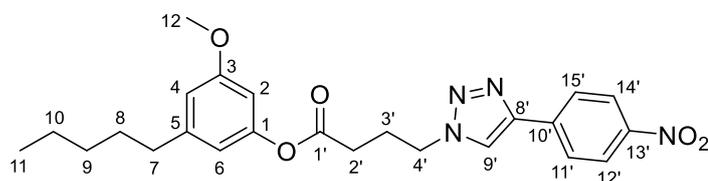
Espectro de RMN ^1H de O-metil-olivetol-4-(4-(4-(*terc*-butil)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**33**) (CDCl_3 , 300 MHz).



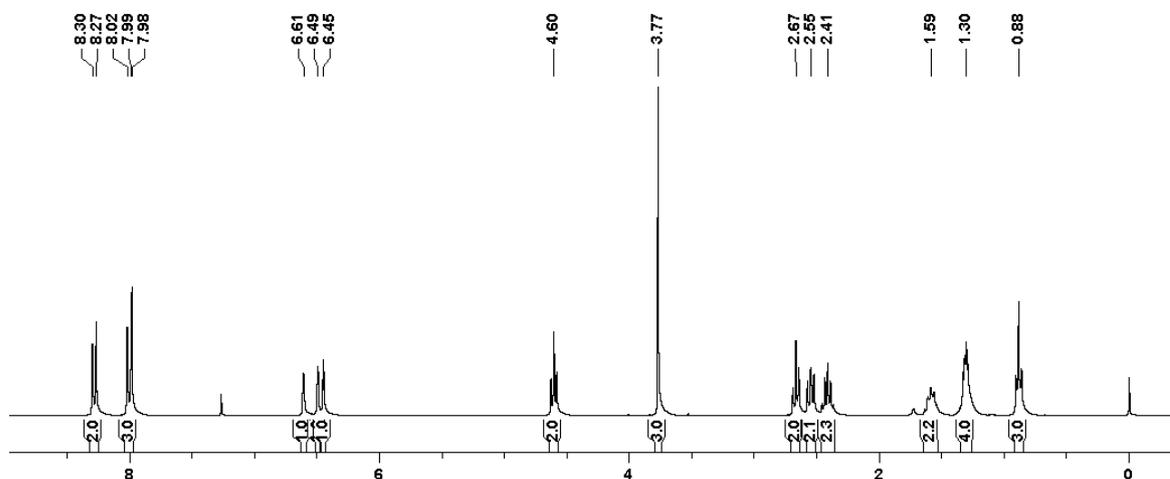
Espectro de RMN ^{13}C de O-metil-olivetol-4-(4-(4-(*terc*-butil)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**33**) (CDCl_3 , 75 MHz).



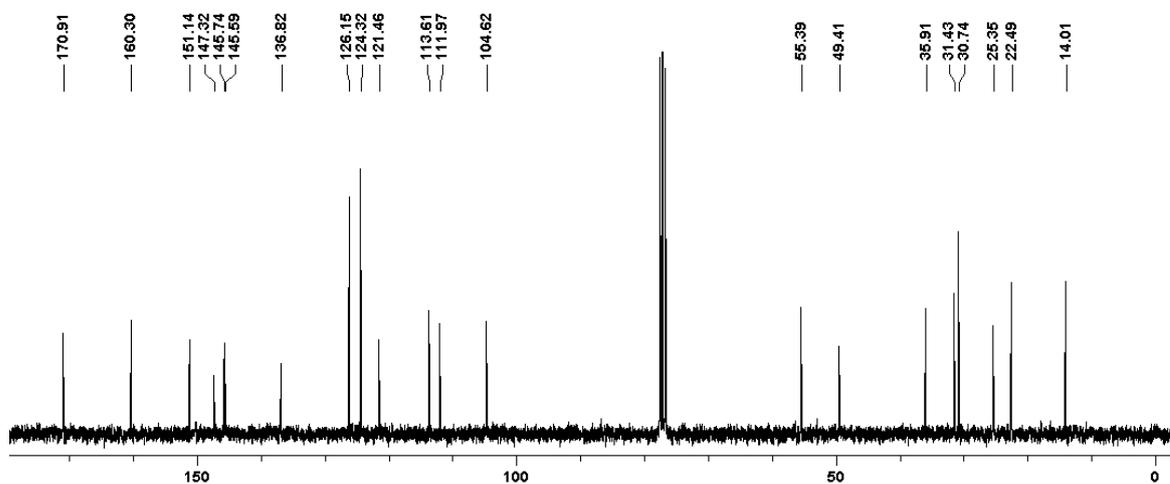
***O*-metil-olivetol-4-(4-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (34)**



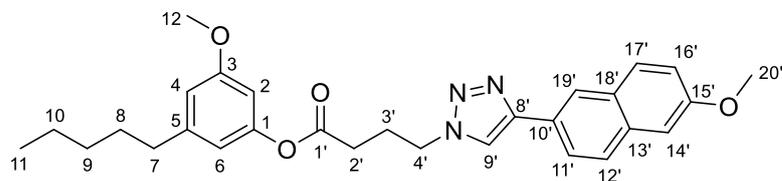
Espectro de RMN ^1H de *O*-metil-olivetol-4-(4-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (34) (CDCl_3 , 300 MHz).



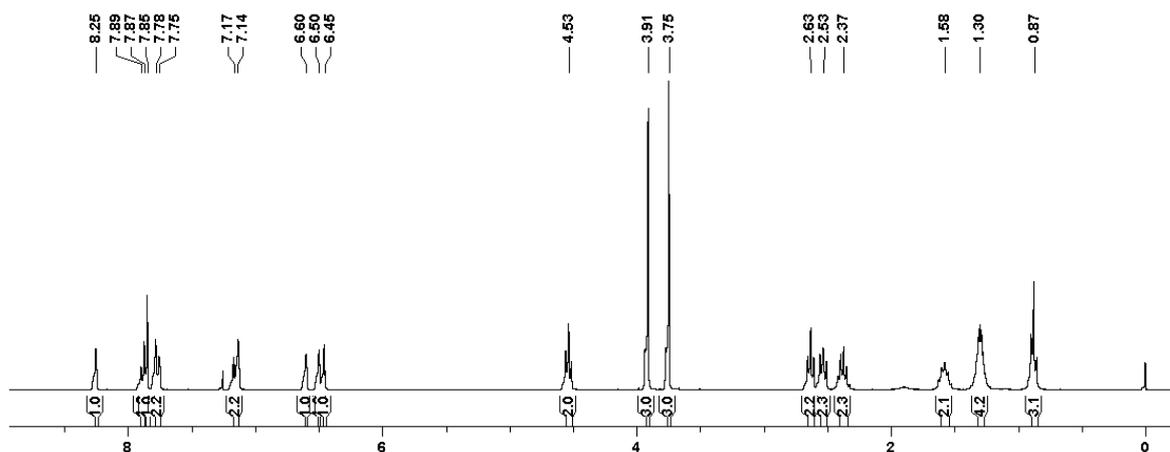
Espectro de RMN ^{13}C de *O*-metil-olivetol-4-(4-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (34) (CDCl_3 , 75 MHz).



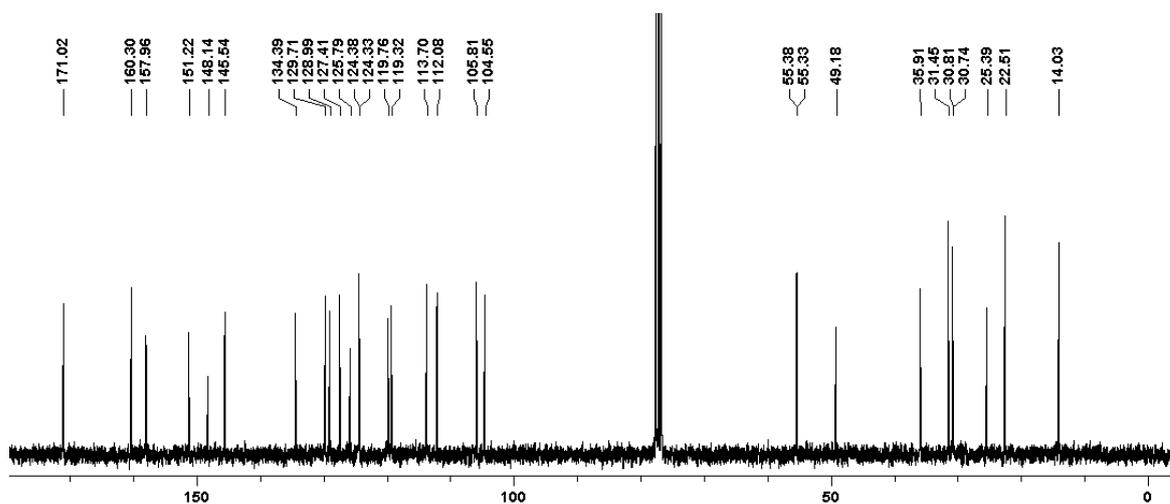
O-metil-olivetol-4-(4-(6-metoxinaftalen-2-il)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (35)



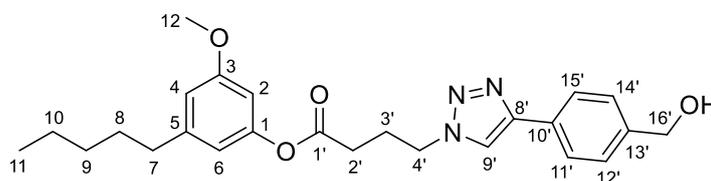
Espectro de RMN ^1H de O-metil-olivetol-4-(4-(6-metoxinaftalen-2-il)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**35**) (CDCl_3 , 300 MHz).



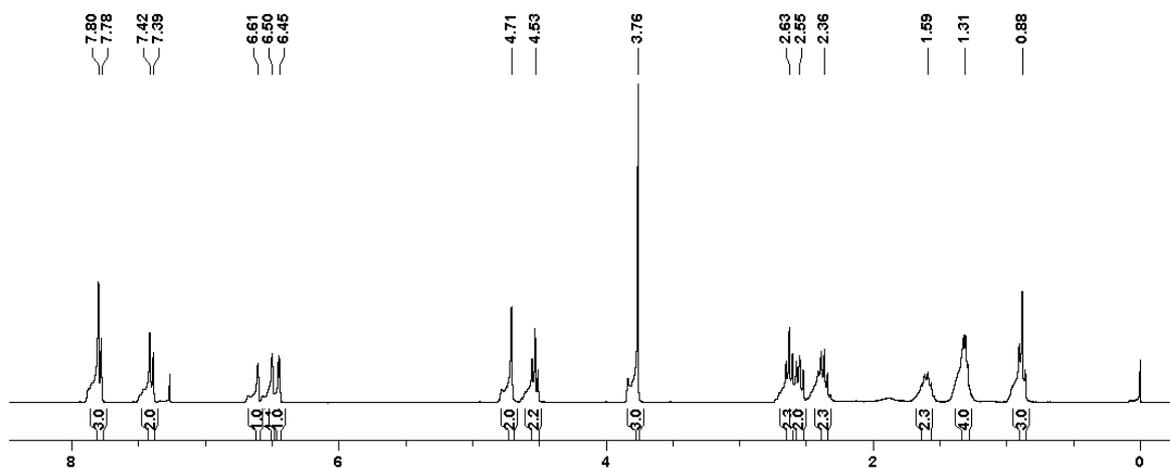
Espectro de RMN ^{13}C de O-metil-olivetol-4-(4-(6-metoxinaftalen-2-il)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**35**) (CDCl_3 , 75 MHz).



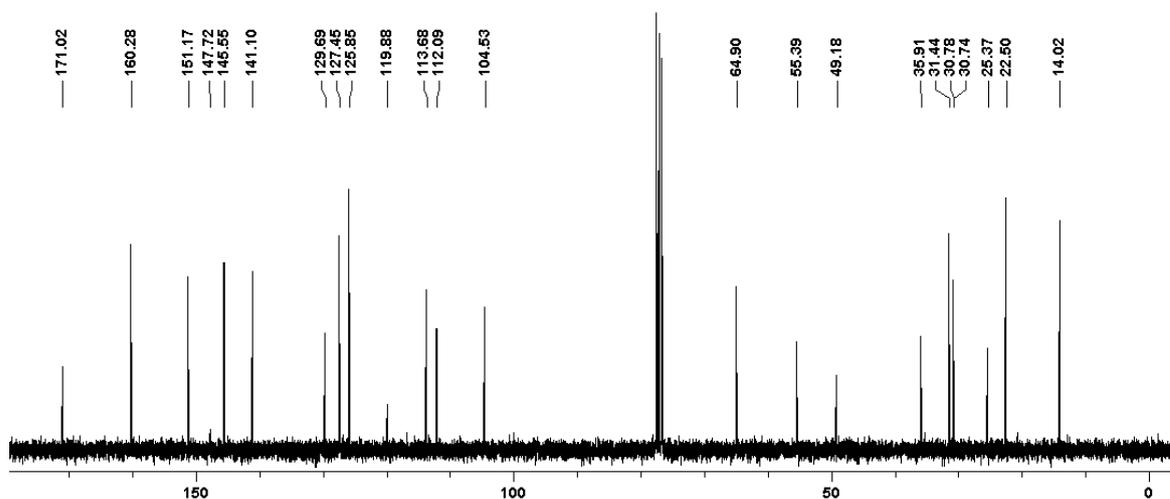
O-metil-olivetol-4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (36)



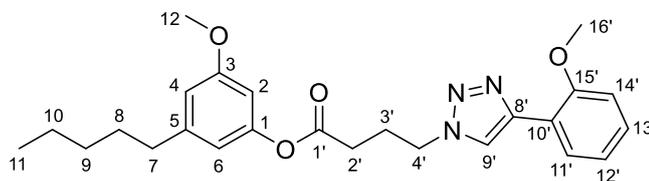
Espectro de RMN ^1H de O-metil-olivetol-4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**36**) (CDCl_3 , 300 MHz).



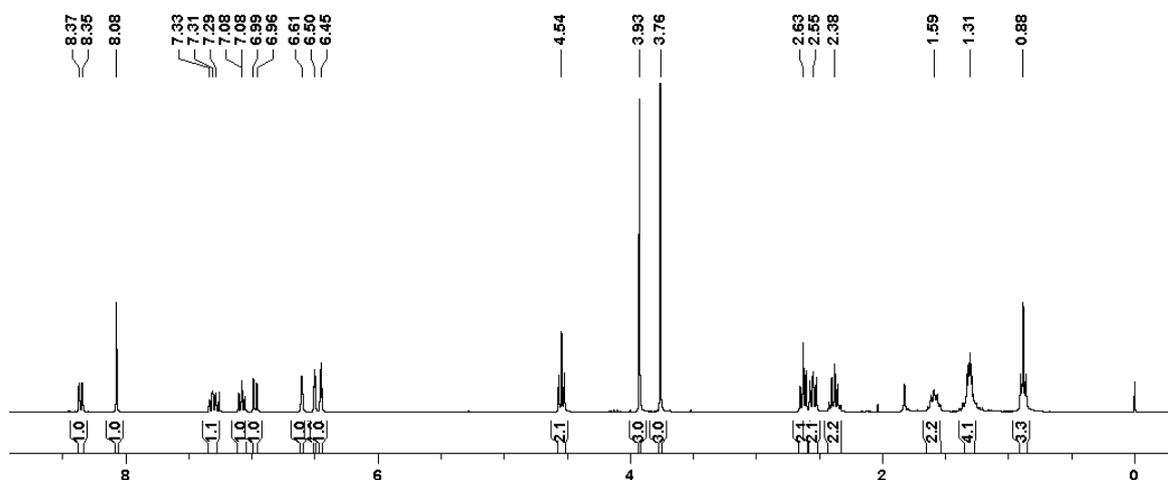
Espectro de RMN ^{13}C de O-metil-olivetol-4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**36**) (CDCl_3 , 75 MHz).



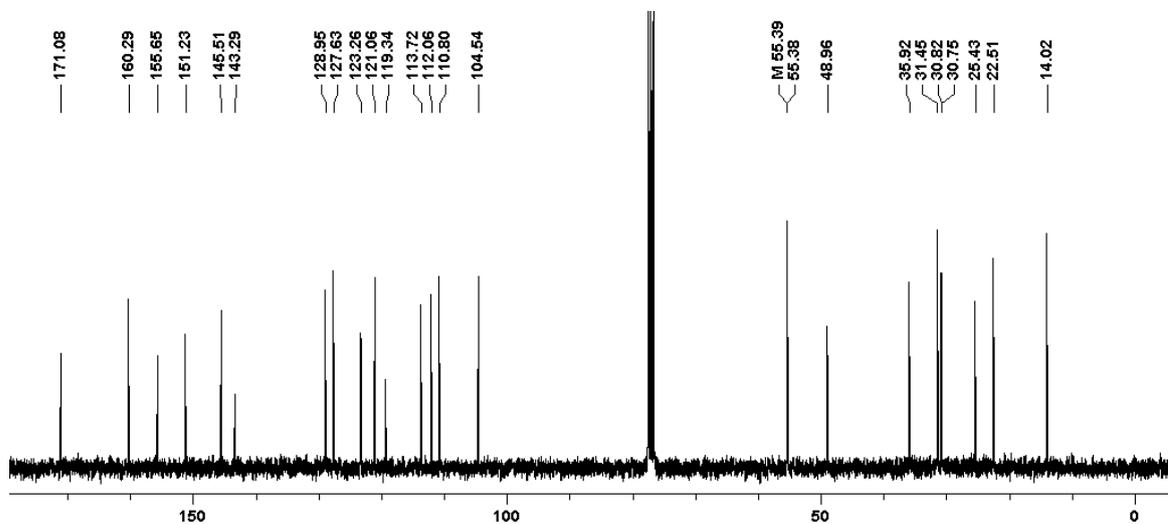
***O*-metil-olivetol-4-(4-(2-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (37)**



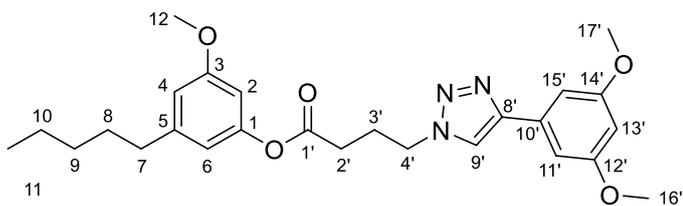
Espectro de RMN ^1H de *O*-metil-olivetol-4-(4-(2-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (37) (CDCl_3 , 300 MHz).



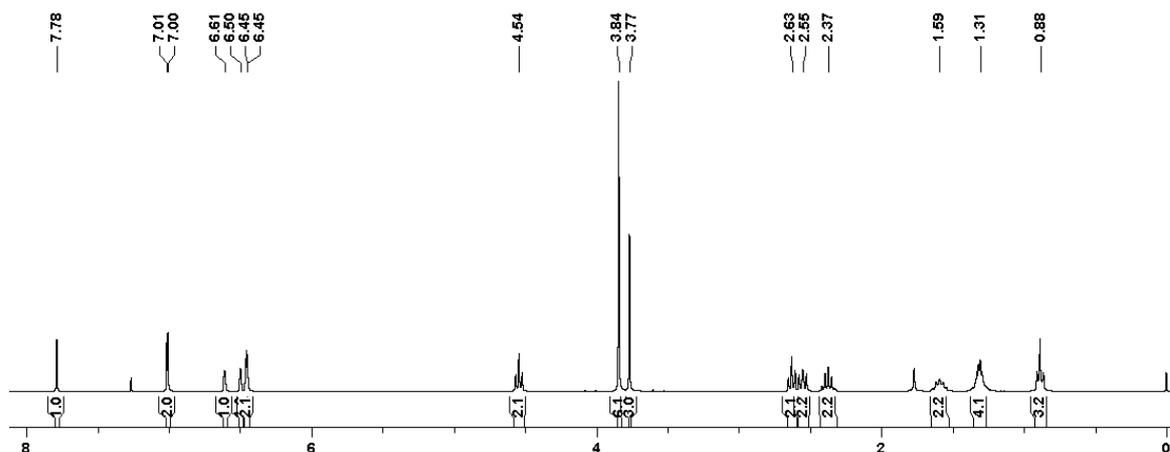
Espectro de RMN ^{13}C de *O*-metil-olivetol-4-(4-(2-metoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (37) (CDCl_3 , 75 MHz).



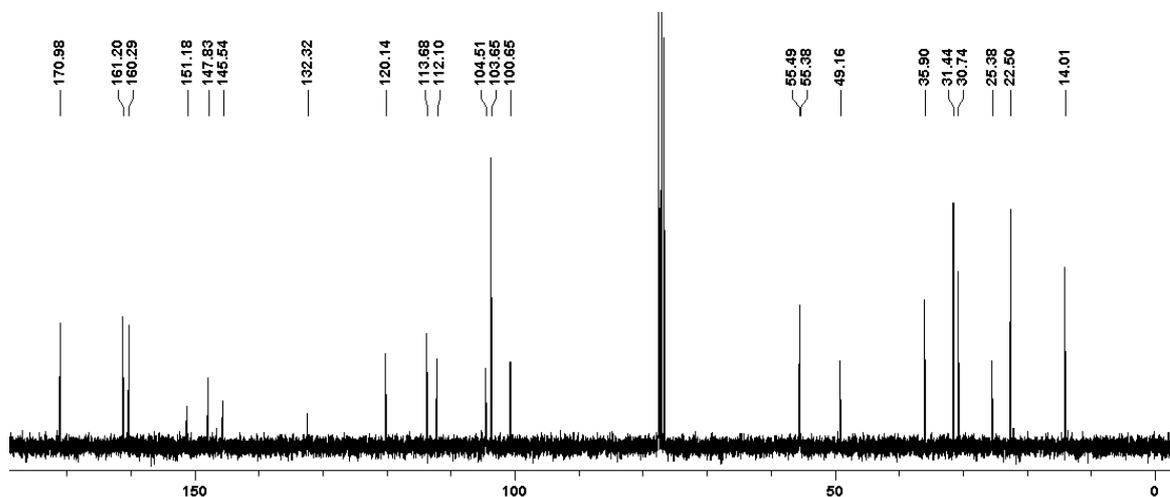
O-metil-olivetol-4-(4-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (38)



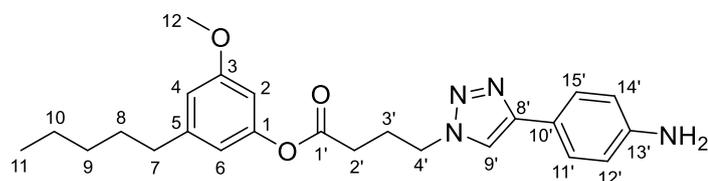
Espectro de RMN ^1H de O-metil-olivetol-4-(4-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**38**) (CDCl_3 , 300 MHz).



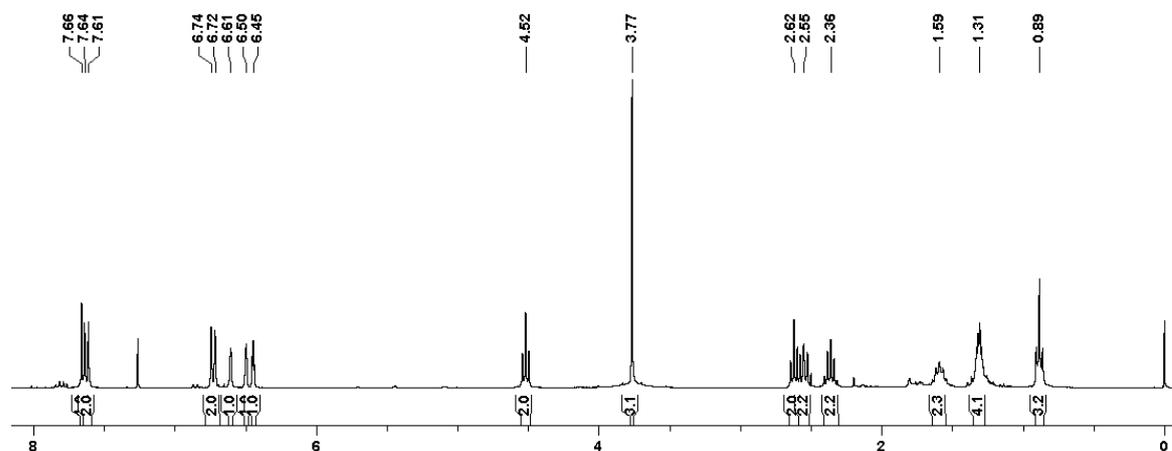
Espectro de RMN ^{13}C de O-metil-olivetol-4-(4-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**38**) (CDCl_3 , 75 MHz).



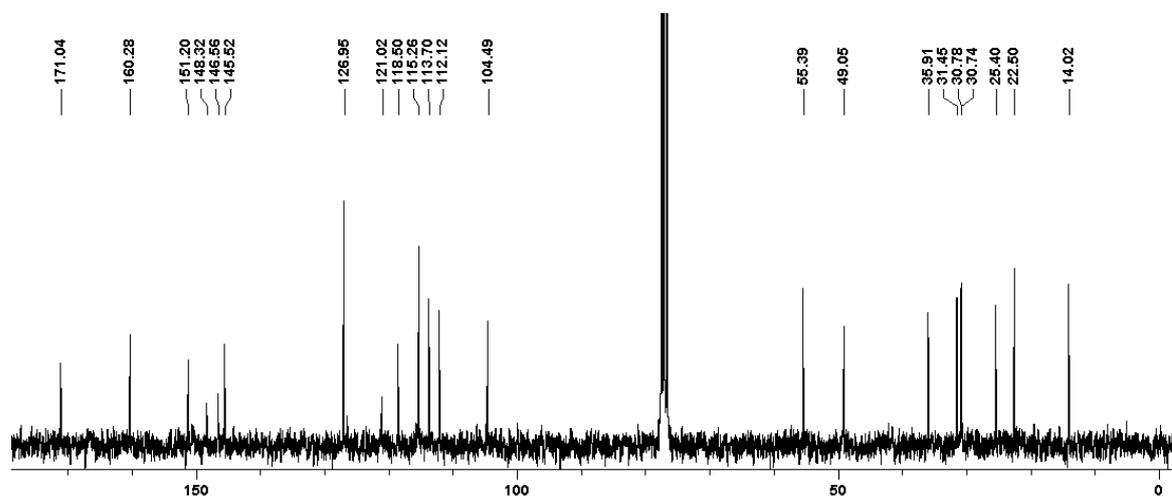
O-metil-olivetol-4-(4-(4-aminofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (39)



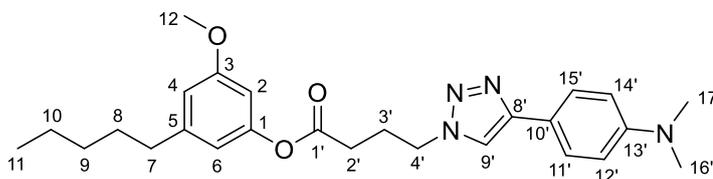
Espectro de RMN ^1H de O-metil-olivetol-4-(4-(4-aminofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (39) (CDCl_3 , 300 MHz).



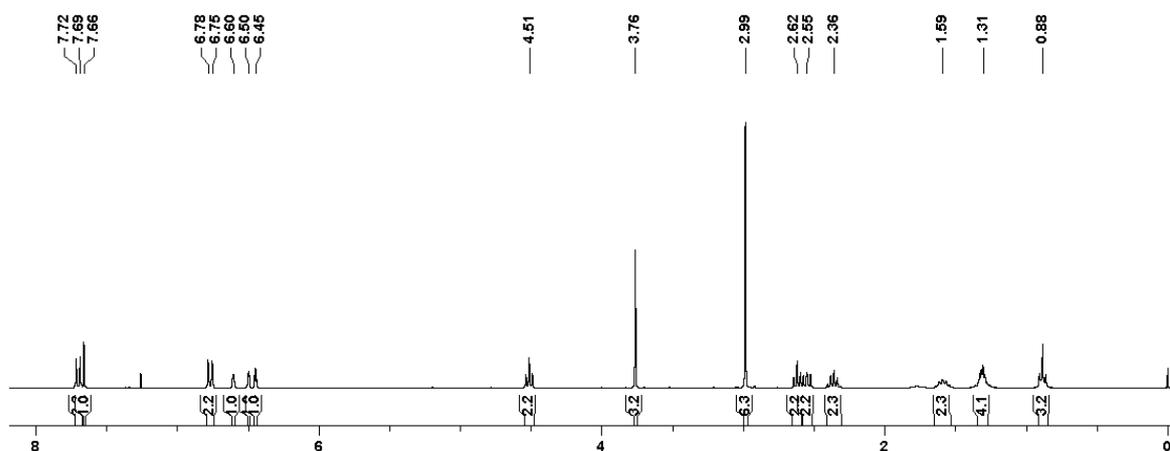
Espectro de RMN ^{13}C de O-metil-olivetol-4-(4-(4-aminofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (39) (CDCl_3 , 75 MHz).



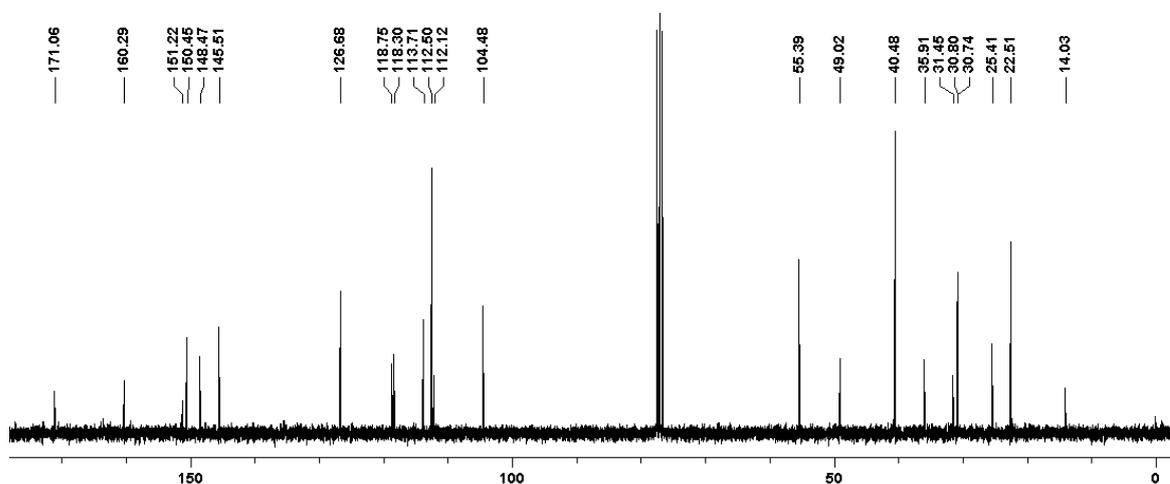
O-metil-olivetol-4-(4-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (40)



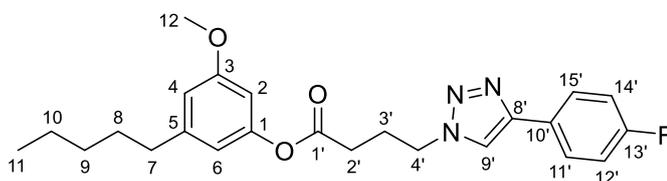
Espectro de RMN ^1H de O-metil-olivetol-4-(4-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**40**) (CDCl_3 , 300 MHz).



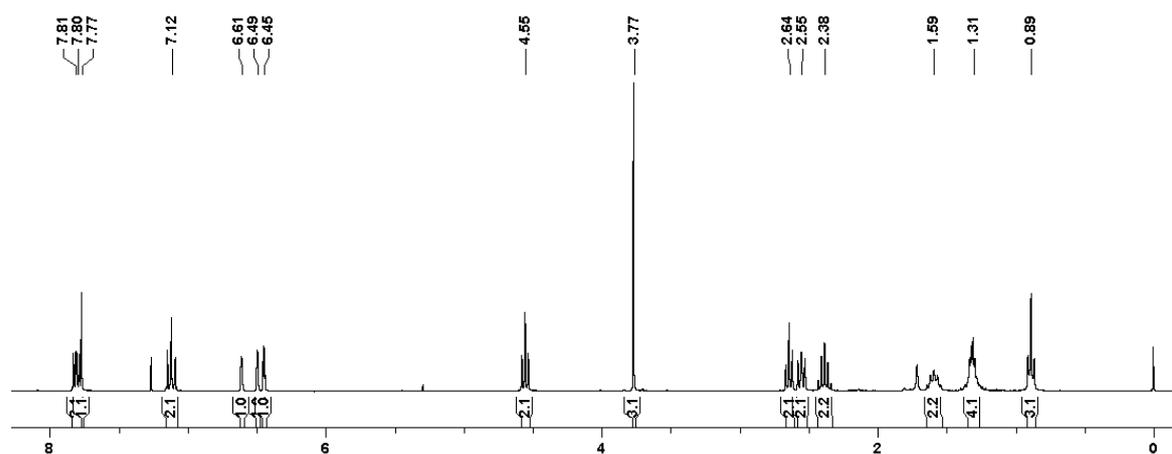
Espectro de RMN ^{13}C de O-metil-olivetol-4-(4-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**40**) (CDCl_3 , 75 MHz).



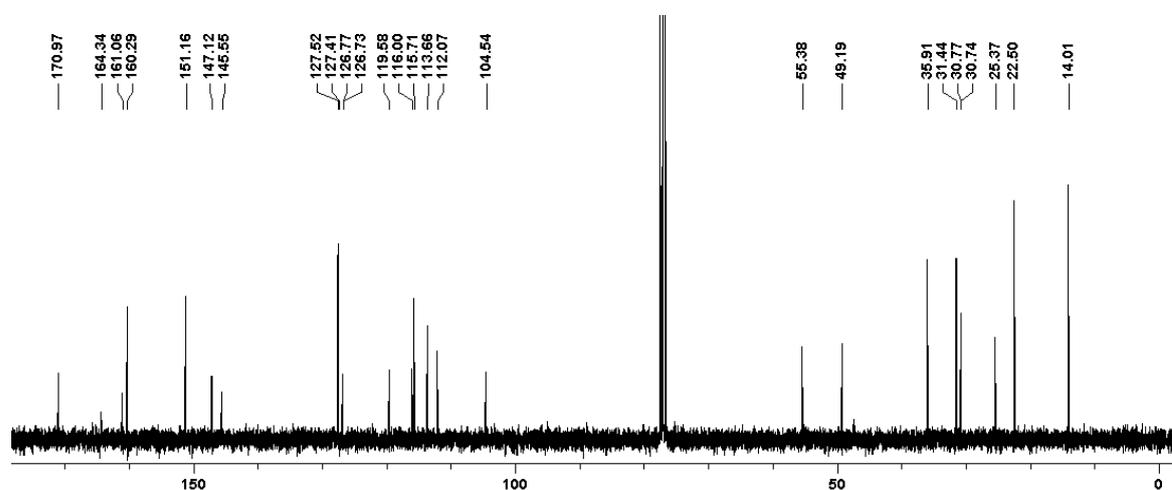
O-metil-olivetol-4-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (41)



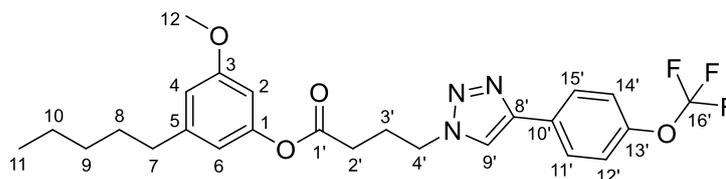
Espectro de RMN ^1H de O-metil-olivetol-4-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**41**) (CDCl_3 , 300 MHz).



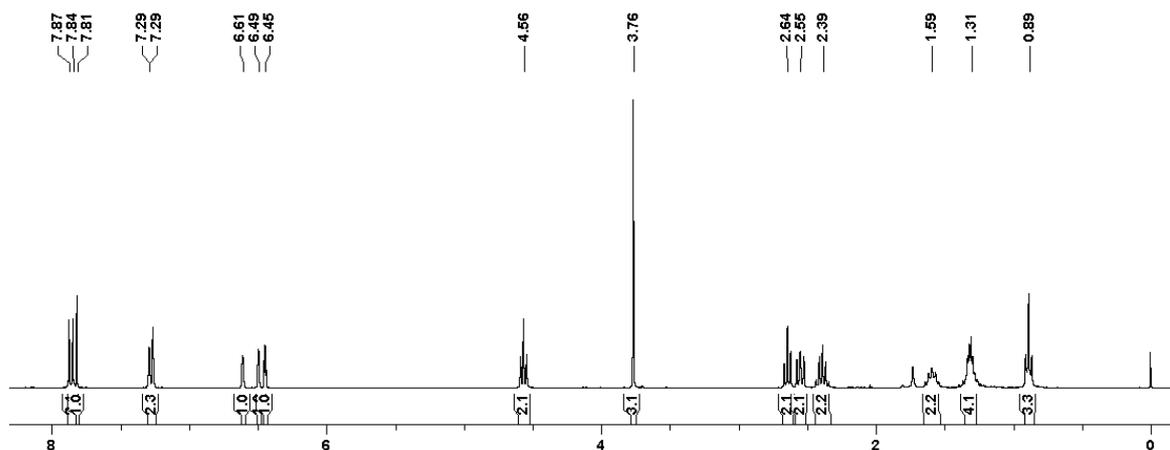
Espectro de RMN ^{13}C de O-metil-olivetol-4-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**41**) (CDCl_3 , 75 MHz).



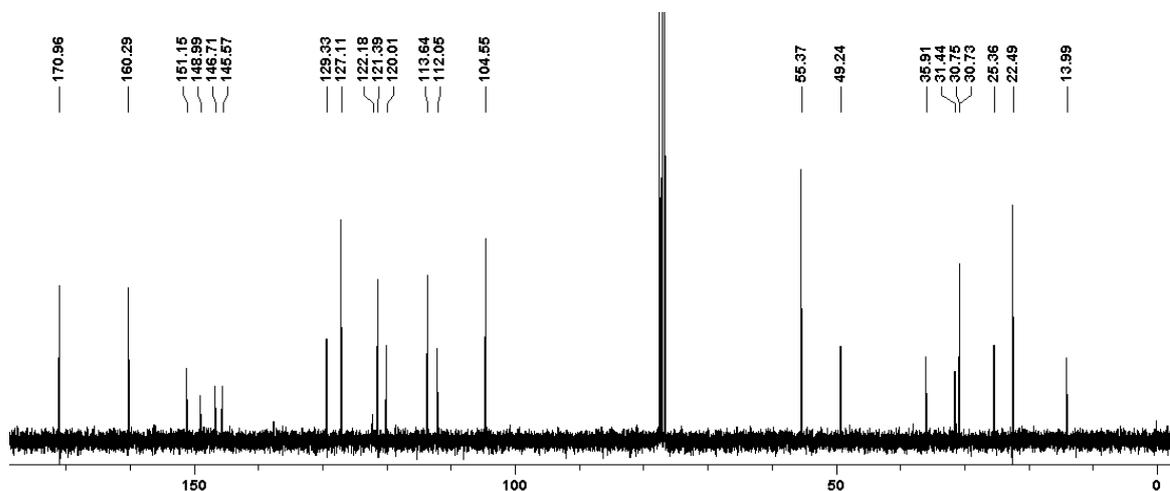
***O*-metil-olivetol-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (42)**



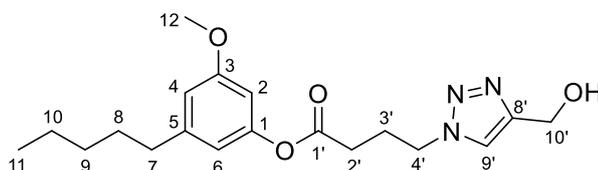
Espectro de RMN ^1H de *O*-metil-olivetol-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**42**) (CDCl_3 , 300 MHz).



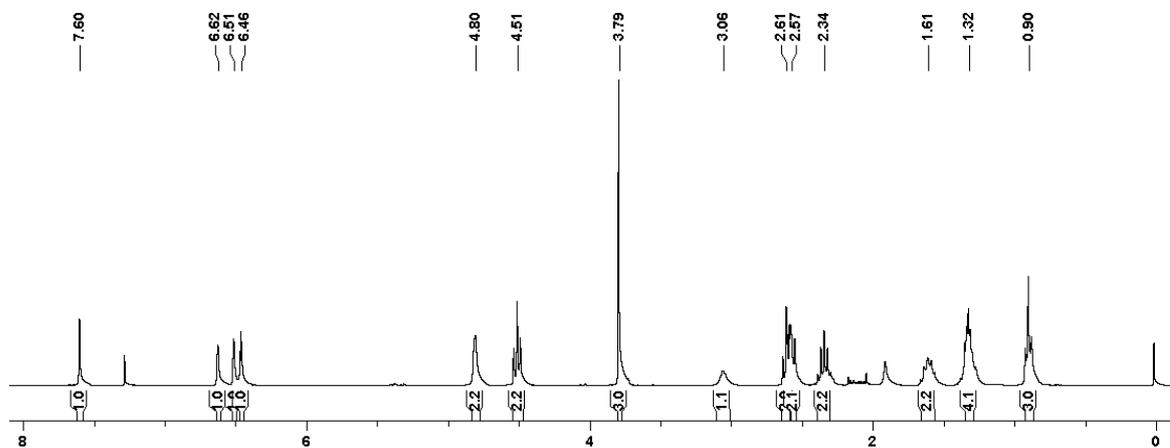
Espectro de RMN ^{13}C de *O*-metil-olivetol-4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**42**) (CDCl_3 , 75 MHz).



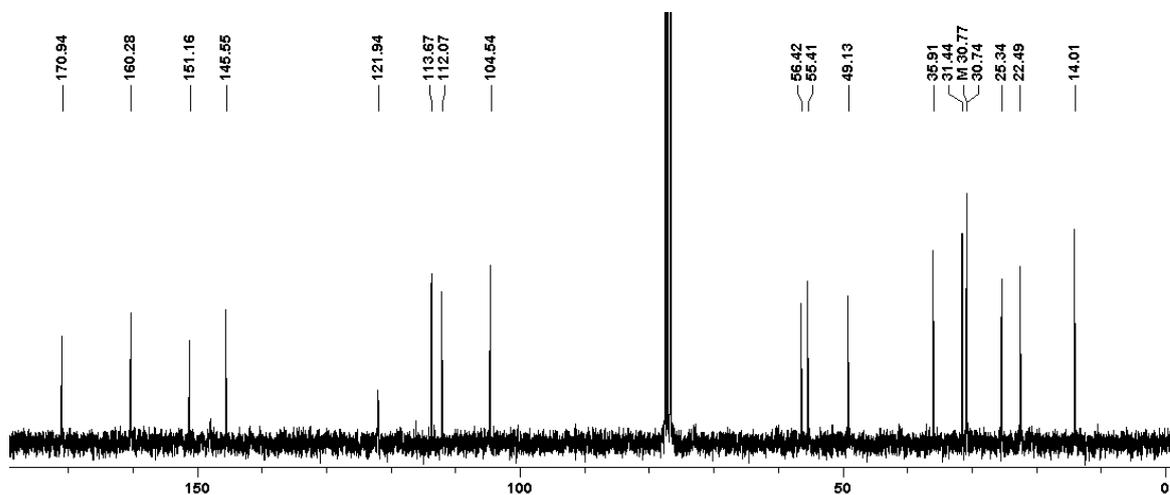
O-metil-olivetol-4-(4-(hidroximetil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (43)



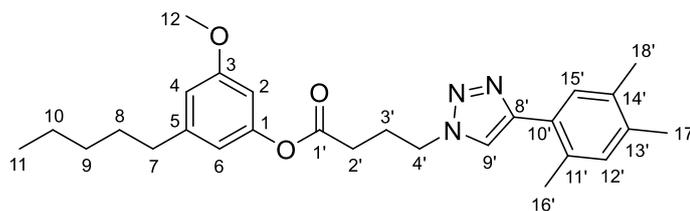
Espectro de RMN ^1H de O-metil-olivetol-4-(4-(hidroximetil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (43) (CDCl_3 , 300 MHz).



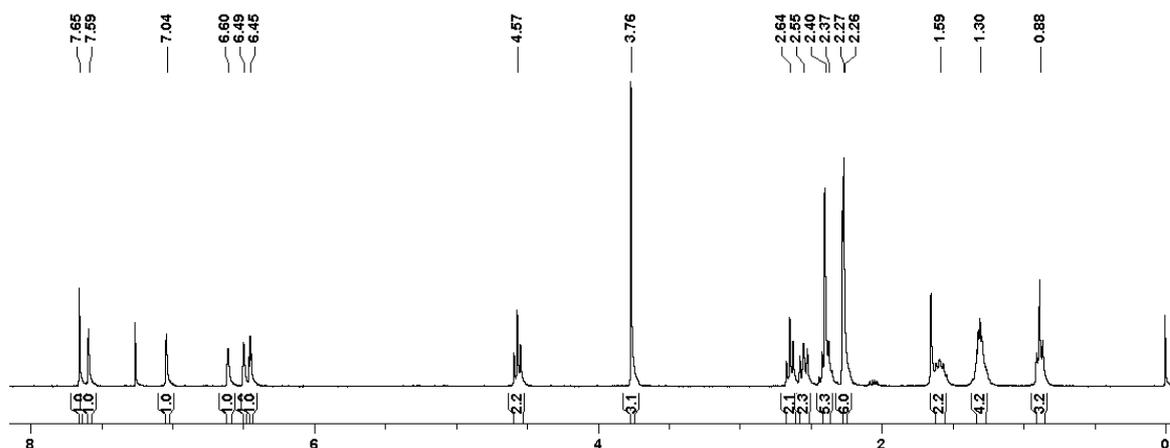
Espectro de RMN ^{13}C de O-metil-olivetol-4-(4-(hidroximetil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (43) (CDCl_3 , 75 MHz).



O-metil-olivetol-4-(4-(2,4,5-trimetilfenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (44)



Espectro de RMN ^1H de O-metil-olivetol-4-(4-(2,4,5-trimetilfenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**44**) (CDCl_3 , 300 MHz).



Espectro de RMN ^{13}C de O-metil-olivetol-4-(4-(2,4,5-trimetilfenil)-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (**44**) (CDCl_3 , 75 MHz).

