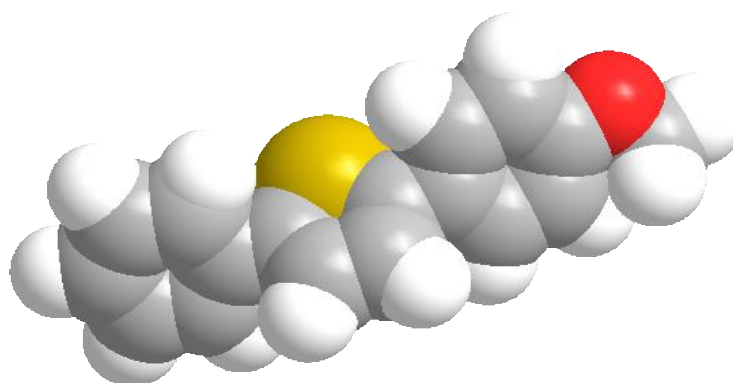




**SÍNTESE DE 1,3-BUTADIINOS ASSIMÉTRICOS ATRAVÉS DE
REAÇÕES SEQUENCIAIS DE RETRO-FAWORSKI E
ACOPLAMENTO CRUZADO DO TIPO SONOGASHIRA UTILIZANDO
TBAOH COMO BASE.**

Camila Bitencourt de Andrade



Campo Grande – MS

2017



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Farmácia - Mestrado



Síntese de 1,3-butadienos assimétricos através de reações sequenciais de retro-faworski e acoplamento cruzado do tipo Sonogashira utilizando TBAOH como base.

Camila Bitencourt de Andrade

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia– Nível de Mestrado - da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Cesar de Moraes Baroni

Campo Grande – MS

2017



Agradecimentos

A Deus por todas as bênçãos recebidas, por não desamparar nos momentos difíceis e por sempre colocar no meu caminho pessoas maravilhosas.

Aos meus pais, Paulo e Elza, por todo o incentivo, por acreditarem nos meus sonhos, por mostrar que posso sempre melhorar e ser melhor amanhã do que sou hoje, pelos valores passados e principalmente por me permitirem escolher os caminhos na vida e sempre apoiarem independente de qual foi a escolha. Amo vocês!

Ao meu irmão Victor Hugo, pelo companheirismo de sempre, por todos os momentos felizes e por aturar minhas crises. Você foi o melhor presente que nossos pais me deram, eu te amo hoje e sempre.

Ao Raison, meu companheiro de vida e de alma, por todos os sábados e feriados no laboratório, mesmo odiando o cheiro. Pelas palavras de incentivo, por não deixar que eu desistisse nos momentos difíceis, por acreditar em mim mais do que eu mesma. Sem você seria impossível!!!

Ao meu orientador Adriano Cesar de Moraes Baroni pela oportunidade de realizar o meu melhor feito. Obrigada pelas lições aprendidas, por ser presente, pelas conversas, pelas ideias depois das caminhadas e principalmente pela paciência e compreensão ao longo desses 2 anos e meio de dedicação ao projeto.

Aos meus amigos do Laboratório de Química Farmacêutica da UFMS, Elvis, Rafael, Pedro, Amarith, Natalia e Marcus pelo companheirismo de todos os dias, pelo tereré gelado, pelos bate papos e principalmente pela empatia. Só quem vive o dia-a-dia do trabalho de bancada sabe a montanha russa de emoções.

Aos meus recentes porem velhos companheiros Renata e Jefferson que apesar de não estarem presentes na época desse projeto se fizeram presentes em outros carnavais. Espero trabalhar com vocês em breve novamente.

Agradecimentos mais que especiais a Déia, Diego, Eva e Maria Leticia, pela disposição com minhas crises de mal humor, pelos conselhos, pelos anos de companheirismo e por todas as vezes que rimos do raiar do dia ao pôr do sol. Amo vocês Família QF.



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Farmácia - Mestrado



Aos alunos de iniciação científica Aust e a Jéssica por dividirem o fardo comigo. Aust obrigada pela disposição em me ajudar mesmo não sendo seu trabalho, pela paciência em pesar as amostras e por ser sempre prestativo, espero estar sempre por perto para devolver o favor.

A Cristiane por todos seu empenho em me ajudar a finalizar o projeto, admiro seu trabalho e sua determinação. Obrigada por tudo, não tem como pagar por todas as coisas que você fez para me ajudar a não ser é claro com artigos e pizza. Há!

A Professora Denise Brentan da Silva por ter aceito o convite para a compor a banca, pelas aulas de elucidação estrutural de compostos orgânicos, pela paciência em ensinar e pelas contribuições dadas ao projeto desde o começo.

Ao Professor Gleison Casagrande por ter gentilmente ter aceito o convite para compor a banca e pelas contribuições feitas ao projeto.

A UFMS, CNPQ e FUNDECT pelo apoio financeiro.

A todos meu muito obrigada!!!



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Farmácia - Mestrado



*“O período de maior ganho em conhecimento e experiência
é o período mais difícil da vida de alguém.”. (Dalai Lama)*



Resumo

A química orgânica sintética busca novas formas de obter moléculas com potencial atividade biológica por meio de algumas ferramentas de planejamento estrutural como, por exemplo, o bioisosterismo de anéis. Essa ferramenta permite a obtenção de compostos heterocíclicos como os anéis isoxazóis, triazóis e anéis tiofênicos, compostos estes que podem vir a apresentar potencial atividade contra doenças negligenciadas como, por exemplo, leishmaniose. Para a obtenção dos anéis tiofênicos um importante *building block* de construção é a obtenção dos 1,3-butadiínicos simétricos e assimétricos obtidos por metodologias clássicas como, por exemplo, as de homoacoplamento do tipo Glaser e as de heteroacoplamento do tipo Cadiot-Chodkiewicz. No entanto essas metodologias são limitadas e não fornecem variabilidade estrutural necessária para aplicação em testes biológicos, logo neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia inédita na literatura para a obtenção dos 1,3-butadiínicos assimétricos utilizando reação sequencial de retro-faworski através de 1,3-butadiínicos assimétricos do álcool seguido de um acoplamento *one pot* do tipo sonogashira utilizando TBAOH como base. Foram sintetizados 18 exemplos com diferentes padrões de substituição e com rendimentos que variaram de 40% a 97%.



Abstract

Synthetic organic chemistry seeks new ways of obtaining molecules with potential biological activity through some structural planning tools such as ring biosaliation. This tool allows the obtainment of heterocyclic compounds such as isoxazoles, triazoles and thiophenic rings, compounds that may present potential activity against neglected diseases such as leishmaniasis. To obtain the thiophenic rings, an important building building block is the obtaining of the symmetrical and asymmetric 1,3-butadiynes obtained by classical methodologies such as, for example, the Glaser type homocoupling and the Cadiot-Chodkiewicz type heterocoupling. However, these methodologies are limited and do not provide the structural variability required for application in biological tests. In this work, an unpublished methodology was developed in the literature to obtain asymmetric 1,3-butadiynes using a sequential retro-favorski reaction through 1,3 -butadiynes of the alcohol followed by a one pot coupling of the sonogashira type using TBAOH as the base. 18 examples with different substitution patterns and yields ranging from 40% to 97% were synthesized.



Sumário

1. Revisão Bibliográfica	15
1.1 Planejamento estrutural	16
1.2 Doenças Negligenciadas	18
1.3 Leishmaniose.....	19
1.4 Tratamento	20
1.5 Produtos naturais com atividade antileishmania	21
1.6 Neolignanas	23
1.7 Anéis heterocíclicos	25
1.8 Síntese de 1,3 butadiínos e suas aplicações.....	27
2. Objetivo	30
2.1 Objetivos gerais	31
2.2 Objetivos específicos	31
3. Resultados e discussão	32
3.1 Síntese acetilenos terminais	35
3.2 Síntese dos 1,3 butadiínos simétricos.....	40
3.3 Síntese dos análogos tiofênicos simétricos.....	41
3.4 Síntese dos 1,3 butadiínos assimétrico.....	42
3.5 Síntese do análogo tiofênico assimétrico	54
4. Conclusão e perspectivas.....	56
4.1 Conclusão	57
4.2 Perspectivas.....	57
5. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	59
5.1 Apresentação e discussão dos dados espectrais do haleto de arila 65	59
5.2 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos álcoois acetilênicos 67.....	61
5.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais do dibromovinil 68	64
5.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos acetilenos terminais 70	65
5.5 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos 1,3 butadiínos simétricos 72.....	67
5.6 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos dímeros assimétricos do álcool	70
5.7 Apresentação e discussão dos dados espectrais 1,3 butadiínos assimétricos	71
5.8 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos análogos tiofênicos simétricos	80
5.9 Apresentação e discussão dos dados espectrais do análogo tiofênico assimétrico	81
6. Procedimentos experimentais.....	84
6.1 Instrumentação e procedimentos gerais	84



6.2 Síntese dos haletos de arila 65a-b	84
6.3 Síntese dos haletos de arila 65c	86
6.4 Síntese dos haletos de arila 65f-g	86
6.5 Obtenção do cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) – PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	86
6.6 Síntese dos álcoois acetilênicos 67 via Reação de Sonogashira	86
6.7 Síntese dos acetilenos terminais 70 (retro Favorski)	88
6.8 Obtenção do dibromovinil (1,2,3 – trimetóxi) benzeno 69.....	90
6.9 Obtenção do acetileno terminal 1,2,3-trimetóxi benzeno 70f.	90
6.10 Obtenção dos 1,3 butadiínicos simétricos (Glaser)	91
6.11 Preparo do 4-bromo-2-metil-3-butin-2-ol	92
6.12 Obtenção dos dímeros dos álcoois assimétricos 78	93
6.13 Obtenção dos 1,3 butadiínicos assimétricos metodologia TBAOH/Pd(PPh ₃) ₄	93
6.14 Obtenção dos análogos tiofênicos 23a, b, c, e	99
6.15 Obtenção do análogo assimétrico “one pot”	100
7. Referências	101
8. Espectros selecionados.....	110



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

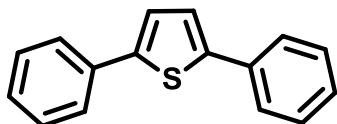
BuSH	Butanotiol
BuS-	Tiolato
cat.	Catalisador
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CTAB	Brometo de cetiltrimetilamônio
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl_3	Clorofórmio Deuterado
DMF	Dimetilformamida
eq.	Equivalente
IC_{50}	Concentração inibitória mínima
LC	Leishmaniose Cutânea
LV	Leishmaniose Visceral
L	Leishmania
REA	Relação Estrutura Atividade
$\text{RMN } ^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
$\text{RMN } ^{13}\text{C}$	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono



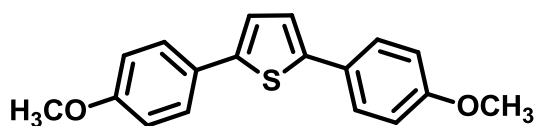
66

<i>J</i>	Constante de acoplamento nuclear spin-spin
<i>s</i>	Singleto
<i>d</i>	Dubleto
<i>dd</i>	Duplo-dubleto
<i>m</i>	Multipleteo
<i>t</i>	Tripleteo
<i>sl</i>	Singleto largo
Hz	Hertz
MHz	Mega hertz
δ	Deslocamento químico
CDCl_3	Clorofórmio Deuterado
t. a.	Temperatura ambiente
TBAOH	Hidróxido de Tetrabutilamônio
TEA	Trietilamina

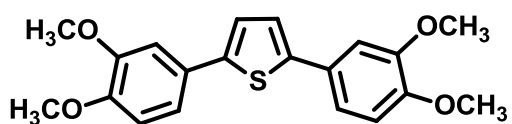
Análogos tiofênicos sintetizados



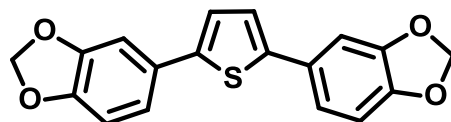
2,5- difeniltiofeno



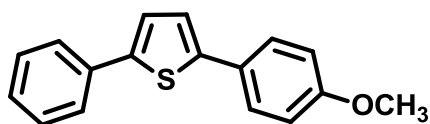
2,5-di(4-metoxifenil)tiofeno



2,5-di(3,4-dimetoxifenil)tiofeno

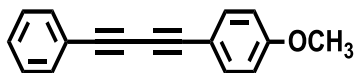


2,5-di(benzo[1,3]dioxol-5-il)tiofeno

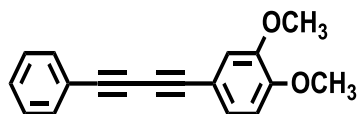


2-(4-metóxifenil)-5-feniltiofeno

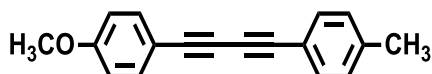
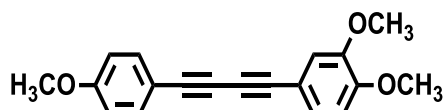
Butadiíns sintetizados



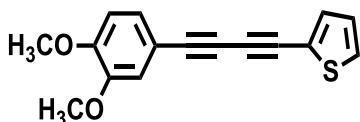
1-metóxi-4-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzeno



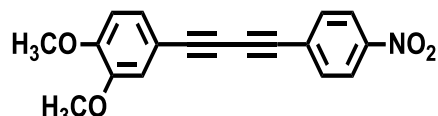
1,2-dimetóxi-4-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzeno

1-metóxi-4-(*p*-tolilbuta-1,3-diin-1-il)benzeno

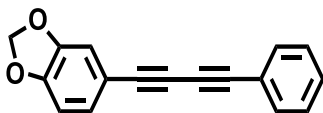
1,2-dimetóxi-4-((4-metoxifenil)buta-1,3-diin-1-il)benzeno



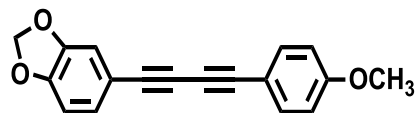
2-((3,4-dimetóxifenil)buta-1,3-diin-1-il)tiofeno



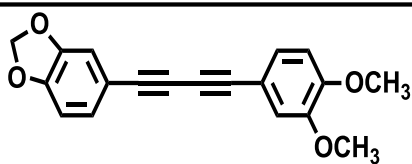
1,2-dimetóxi-4-((4-nitrofenil)buta-1,3-diin-1-il)benzeno



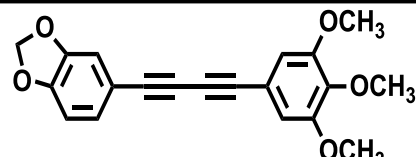
5-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzo[d][1,3]dioxol



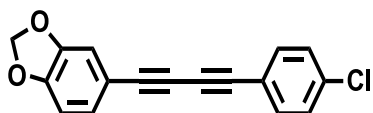
5-((4-metóxifenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[d][1,3]dioxol



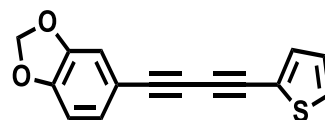
5-((3,4-dimetóxifenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[d][1,3]dioxol



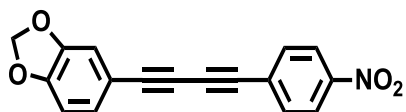
5-((3,4,5-trimetóxifenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[d][1,3]dioxol



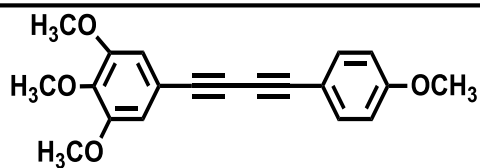
5-((4-clorofenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[d][1,3]dioxol



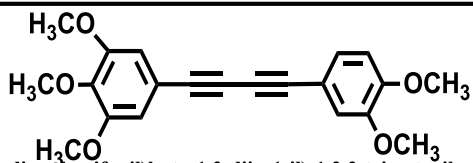
5-(tiofen-2-ilbuta-1,3-diin-1-yl)benzo[d][1,3]dioxol



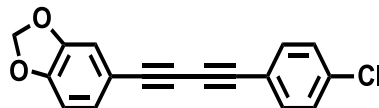
5-((4-nitrofenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[d][1,3]dioxol



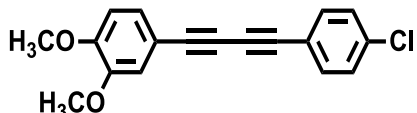
1,2,3-trimetóxi-5-((4-metóxi)fenil)buta-1,3-diin-1-il)benzeno



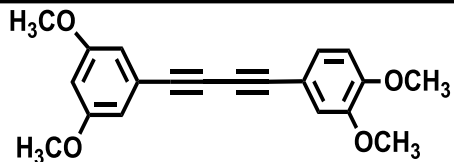
5-((3,4-dimetóxi)fenil)buta-1,3-diin-1-il)-1,2,3-trimetóxi)benzeno



5-((4-clorofenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[1,3]dioxol



1,2-dimetóxi-4-((4-clorofenil)buta-1,3-diin-1-il)benzeno



4-((3,5-dimetóxi)fenil)buta-1,3-diin-1-il)-1,2-dimetóxi)benzeno

Revisão Bibliográfica

1. Revisão Bibliográficas

1.1. Planejamento estrutural.

A maioria dos fármacos em uso clínico tem origem natural ou são desenvolvidos por sínteses químicas planejadas a partir de produtos naturais. A fim de driblar algumas propriedades indesejáveis de alguns produtos naturais, a química sintética utiliza de estratégias de modificação molecular para torná-los aptos no ponto de vista farmacocinético e farmacodinâmico, podendo posteriormente ser utilizados como fármacos.¹

A escolha da ferramenta no planejamento racional do fármaco depende do conhecimento sobre o receptor. O conhecimento das estruturas de alvos macromoleculares ou de complexos do tipo ligante-receptor que permite a aplicação de estratégias de planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD, do inglês *structure-based drug design*) e a principal ferramenta desse tipo de estudo é a docagem molecular (*molecular docking*), que consiste na escolha da conformação bioativa do ligante no sítio de ligação de uma macromolécula (proteína-alvo), ou seja na escolha da molécula que forneça mais pontos de interação com os aminoácidos do receptor. Como, por exemplo, o planejamento dos análogos triazólicos artoinoidais² (exemplificado pelo composto 14), baseados na estrutura do AM580 e sua interação com os receptores retinoídes RAR e RXR, que resultou na síntese de alguns compostos com maior afinidade pelo receptor RAR do que o ligante padrão AM580 como podemos observar nos valores de *MolDock score* da figura abaixo:

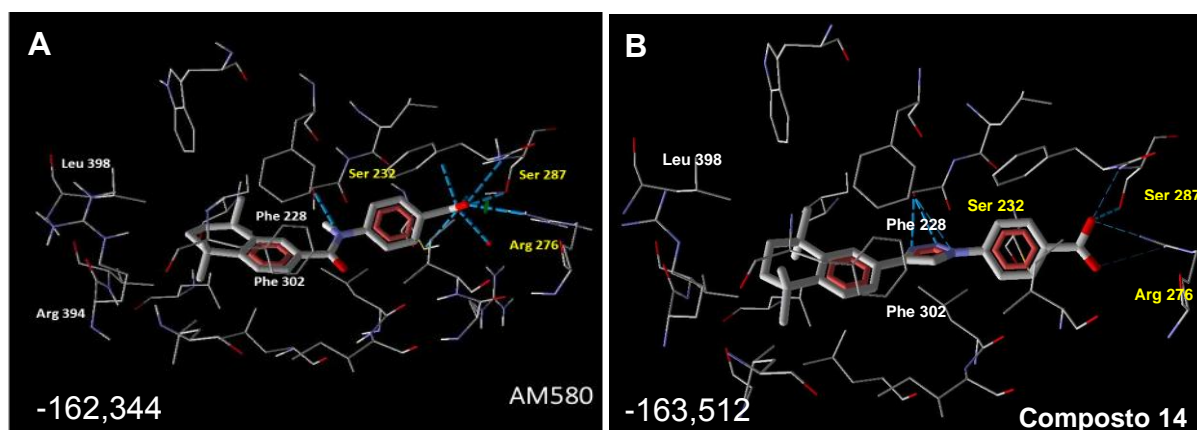


Figura 1 – A) AM580 em interação com receptor RAR. B) Composto 14 sintetizado por BARONI et.al. mostrando um *MolDock score* menor do que o receptor padrão, necessitando de menor energia para promover a ligação com o receptor.²

Quando o alvo terapêutico ou receptor não é conhecido ou não foi totalmente elucidado utiliza-se métodos de planejamento de fármacos baseado na estrutura do ligante (LBDD, do inglês *ligand-based drug design*), explorando propriedades e características de séries de

ligantes bioativos. As estratégias sintéticas mais comuns são a simplificação molecular, a hibridização molecular e o bioisosterismo.

A simplificação molecular foi inicialmente empregada na obtenção de compostos estruturalmente mais simples, a partir de protótipos naturais ativos estruturalmente complexos porém preservando o grupo farmacológico. Um exemplo de simplificação molecular é a criação do antirretroviral aciclovir **2** em 1977 derivado da guanosina **1** onde foi promovida a abertura do anel porém manteve a inibição da polimerase do DNA, aumentando a seletividade e diminuindo a toxicidade, hoje é utilizado para diminuição dos sintomas de herpes.³

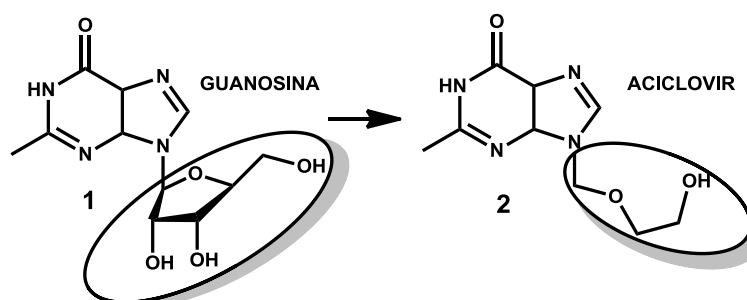


Figura 2 – Estruturas químicas da guanosina e do aciclovir como exemplo de simplificação molecular.

A hibridização molecular é uma estratégia clássica de conjugação de estruturas de compostos bioativos distintos em uma única molécula, sendo uma alternativa eficaz e racional na criação de estruturas moleculares de novos compostos híbridos, o qual frequentemente apresenta maior afinidade e eficácia que os compostos de origem, podendo gerar um sinergismo de ação, dupla ação farmacológica ou então modulação de efeitos secundários indesejados. Um exemplo de hibridização molecular é a síntese dos análogos triazólicos derivados do Orizalin **4** (herbicida dinitroanilina) e das neolignan veraguensina e grandisina **3** que resultaram em compostos híbridos que utilizam como linker um anel triazólico.⁴

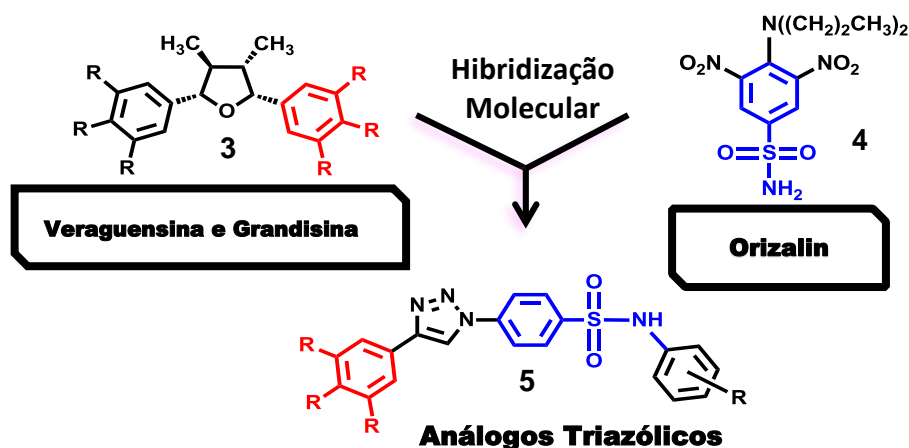


Figura 3 – Estrutura geral dos compostos triazólicos derivados do Orizalin e das neolignan veraguensina e grandisina com potencial atividade contra leishmaniose e doença de chagas.⁴

Um dos conceitos de modificação molecular muito utilizado em química medicinal e sintética é o bioisosterismo, que é definido como a substituição de átomos presentes em um composto bioativo por outros que possuam as mesmas características eletrônicas e espaciais, mantendo ainda sua propriedade biológica. Essa estratégia molecular é utilizada afim de driblar problemas como citotoxicidade de grupos funcionais, abordagem sintética ineficaz, baixa solubilidade, baixa disponibilidade, escassez de compostos naturais entre outros.^{1,5}

Como exemplo de aplicação desta abordagem podemos citar a síntese dos anti-inflamatórios piroxican **6**, tenoxican **7** e meloxican **8**, desenvolvidos através do bioisosterismo clássico de anéis ⁶ e dos antibióticos β -lactâmicos como a Carbenicilina **9** e Ticarcilina **10** (Figura 4).⁷

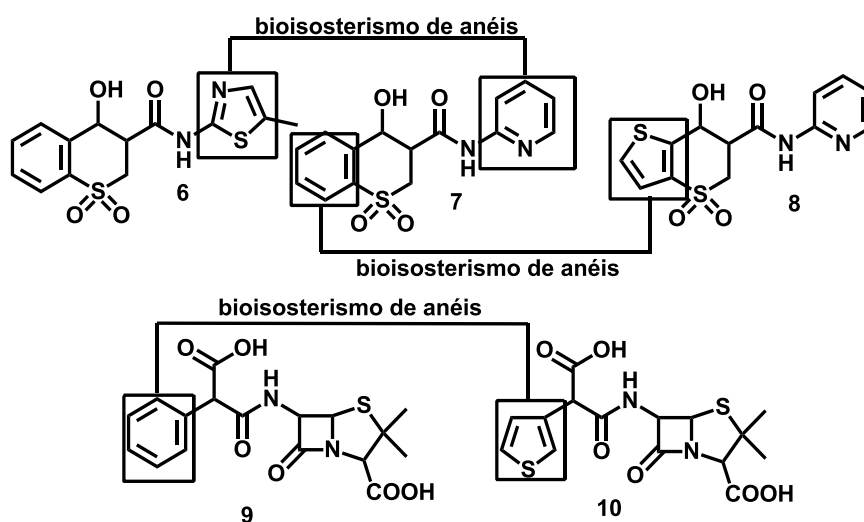


Figura 4 – Modelo mostrando as trocas bioisostéricas realizadas para a síntese dos anti-inflamatórios piroxican, tenoxican e meloxican e também dos β -lactâmicos Carbenicilina e Ticarcilina.^{5,6,7}

Apesar das diversas abordagens para a síntese de novos fármacos as doenças negligenciadas ainda possuem pouco investimento para a pesquisa e produção de novos fármacos, sendo este campo carente em inovações sendo tratadas com medicamentos muito antigos que apresentam problemas como baixa eficácia e elevada toxicidade.

1.2. Doenças Negligenciadas

As doenças negligenciadas são um grupo de doenças que acometem as populações menos favorecidas, o que contribui para a perpetuação do ciclo de pobreza, desigualdade e exclusão social.⁸ Essas doenças são assim denominadas por não despertarem o interesse da indústria farmacêutica na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos devido ao seu baixo retorno financeiro, gerando falta de medicamentos eficazes para o tratamento dessas doenças.⁹

Elas incapacitam e matam milhões de pessoas e representam cerca de 11,4% da carga global de doenças, no entanto apenas 1,3% dos medicamentos lançados no mercado entre 1975 e 2004 eram destinados para essa classe de doenças. São endêmicas em populações pobres na África, Ásia e América Latina e causam entre 500 mil e 1 milhão de mortes anualmente e ainda agravam casos de Aids e tuberculose. Como exemplos de doenças negligenciadas podemos citar a dengue, doença de chagas, filariose linfática, malária, doença do sono, esquistossomose, leishmaniose e outras.^{8,9}

1.3. Leishmaniose

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania sp.* e são transmitidas aos mamíferos através da picada do flebotomíneo fêmea infectado. É um parasita intracelular obrigatório das células do sistema fagócito mononuclear, encontrado na forma de promastigota (flagelada) no tubo digestivo do inseto vetor e na forma amastigota (aflagelada) nos tecidos dos vertebrados.³ Esta doença negligenciada pode se manifestar de duas formas: a visceral que é a forma mais grave da doença também conhecida como calazar e a tegumentar nas formas cutânea ou mucocutânea.^{9,10}

Inicialmente a transmissão ocorria em ambientes rurais, porém nos últimos anos vem avançando para áreas urbanas de médio e grande porte.⁸ A Leishmaniose cutânea (LC) é caracterizada por lesões na pele que podem ser únicas ou múltiplas, na forma clássica de úlceras com bordas elevadas ou lesões nodulares, verrucosas, entre outras. A cura espontânea pode ser eventualmente observada após 6 meses de evolução ou pode se tornar crônica. Em geral não oferece risco de vida, mas pode causar incapacidade e deixar lesões permanentes que levam ao estigma e ao preconceito social.⁹

A LV é caracterizada por febre prolongada, baço e fígado aumentados, perda substancial de peso e anemia. Estes sintomas são progressivos e podem durar semanas ou meses. Co-infecções de HIV-LV foram relatadas em 35 países, se não tratados, a maioria dos pacientes com sintomas clínicos morre em meses.⁹

Leishmaniose ocorre em 98 países com 350 milhões de pessoas em risco. A LV afeta populações economicamente vulneráveis em mais de 80 países em toda a Ásia, África Oriental, América do Sul e a região do Mediterrâneo. Os 7 países mais afetados são Bangladesh, Brasil, Índia, Etiópia, Quênia, Nepal e Sudão representando juntos mais de 90% dos novos casos. A maioria dos casos de LC ocorre no Afeganistão, Algéria, Colômbia, Brasil, Irã, Síria, Etiópia, Sudão, Costa Rica e Peru.⁹

Foram relatados casos de leishmaniose visceral (LV) em 12 países da América Latina sendo que 90% dos casos dessa região localizam-se no Brasil, atingindo principalmente a região nordeste do país e alastrando-se para as demais regiões progressivamente.¹⁰

No ano de 2013 foram relatados 3.253 casos de leishmaniose no Brasil com 231 óbitos. No Mato Grosso do Sul foram 215 casos e 22 óbitos (SINAN/SVS/MS) e desde 2010 houve aumento de 43,75% no número de óbitos por LV no estado, demonstrando que a doença precisa ser controlada de forma mais efetiva.¹¹

Outro importante reservatório no ciclo urbano de transmissão do parasita são os cães domésticos. Programas de eliminação dos reservatórios, que são os cães e o flebotomíneo foram elaborados e são bastante discutidos. A leishmaniose visceral canina (LVC) acomete praticamente todos os cães infectados, podendo ser acompanhada em 90% das vezes pelas lesões cutâneas características da leishmaniose tegumentar canina (LTC).^{12,13}

Os sinais viscerais mais comuns observados são linfadenopatia, emaciação, sinais possíveis de insuficiência renal (poliúria, polidipsia, vômito), neuralgia, poliartrite, poliomiosite e outros sinais clínicos, sendo que aproximadamente um terço dos cães apresenta febre e esplenomegalia. Dentre os sinais cutâneos podemos citar hiperqueratose, pelagem seca e quebradiça, perda de pelos e unhas anormalmente longas ou quebradiças.^{12,13}

1.4. Tratamento

Os medicamentos de primeira escolha para LV humana no Brasil são compostos por antimoniais pentavalentes, utilizados desde a década de 40. Tendo apenas duas formas disponíveis no mercado mundial, Stibogluconato de sódio e o antimoniato-N-metil glucamina, sendo a segunda formulação a única disponível no país.^{9,14}

O mecanismo de ação do antimoniato-N-metil glucamina ainda não foi totalmente estabelecido, mas sabe-se que ele atua nas formas amastigotas inibindo sua atividade glicolítica e a via oxidativa dos ácidos graxos. Este medicamento pode não ser eficaz contra estágios mais avançados da doença necessitando de doses elevadas, apresenta ainda alta toxicidade, efeitos colaterais e algumas cepas apresentam resistência.^{9,14}

Tratamentos alternativos aos antimoniais pentavalentes são a anfotericina B e suas formas lipossomais (anfotericina-B-lipossomal e anfotericina-B-dispersão coloidal), as pentamidinas (sulfato e mesilato), imunomoduladores (interferon gama e GM-CSF) este último ainda está em fase de teste clínico. Mais recentemente a Miltefosina, um medicamento inicialmente desenvolvido para o tratamento de tumores, demonstrou-se eficaz no tratamento

com administração por via oral contra *Leishmania donovani*, sendo aprovada para uso clínico no tratamento da LV principalmente na Ásia e na Europa, no entanto já foram relatados casos de resistência.^{15,16}

A associação de pentostam e paranomina conhecido como SSG&PM está sendo utilizado na África Oriental como uma alternativa de melhor custo-efetividade e encontra-se na fase de testes clínicos.¹⁷ A menor toxicidade renal da anfotericina B lipossomal faz com que ela seja o fármaco de escolha no tratamento da LV no Brasil, porém cada frasco custa em média R\$ 1.600,00 e o paciente precisa ficar internado no ambiente hospitalar, pois a administração do medicamento exige a presença de um profissional habilitado por se tratar de um fármaco injetável. O tratamento precisa de em média 30-40 ampolas por paciente o que acaba onerando o sistema único de saúde^{18,19,20}

A leishmaniose canina é mais resistente ao tratamento do que a leishmaniose humana, apenas alguns animais são considerados totalmente curados e as recidivas são frequentes. Dentre os fármacos indicados, destacam-se o antimoniato de n-metilglucamina, alopurinol, associações de ambos, anfotericina B, pentamidina, aminosidina.

A legislação brasileira por meio da Portaria Interministerial de número 1.426, de 11 de julho de 2008, proíbe os médicos veterinários de realizarem tratamento da LVC em cães infectados ou doentes, com produtos de uso humano ou não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), pois poderiam surgir cepas resistentes do parasita devido ao tratamento longo, de alto custo, a resistência canina ao tratamento e elevado índice de abandono por parte dos proprietários. Um importante passo foi a liberação da Miltefosina comercializada como Milteforan para uso veterinário nos cães no Brasil a partir de janeiro de 2017.²¹

1.5. Produtos naturais com atividade antileishmania.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as espécies vegetais são a melhor e maior fonte de fármacos para humanidade.²² Estudos etnobotânicos têm demonstrado o uso popular de plantas no tratamento das leishmanioses tanto por via oral, como na aplicação tópica sobre as lesões cutâneas.²³⁻²⁶

Extrato de própolis coletados no Brasil e na Bulgária foram analisados contra formas promastigotas da *Leishmania amazonenses*, *L. braziliensis*, *L. chagasi* e *L. major*. Considerando as diferenças químicas entre as amostras dos extratos e o comportamento dos parasitas, foram observadas diferenças nas atividades antileishmania com IC₅₀ entre 2,8 e

229,3 µg/ml. As análises mostram que para todas as espécies avaliadas, os extratos da Bulgária foram mais ativos do que os extratos do Brasil.²⁷

A *Galipea longiflora*, conhecida popularmente como Evanta, é uma planta tradicionalmente utilizada como agente antileishmania na Bolívia, seu extrato é rico em alcaloides e inibiu a proliferação celular dos parasitas de *L. braziliensis* estimulando a produção de IFN- γ em células policlonais ativadas (Figura 5)²⁸

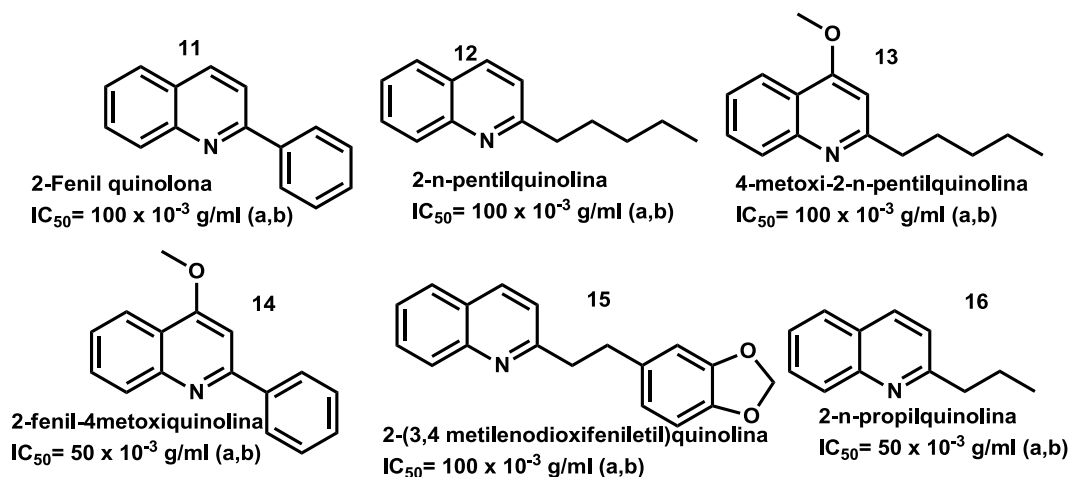


Figura 5 – Estruturas químicas de 6 alcaloides quinolínicos isolados de *Galipea longiflora* e sua atividade leishmanicida “in vitro” frente: a) *L. braziliensis* e b) *L. amazonensis*.²⁹

Além de extratos também vem sendo avaliada a atividade antileishmania de metabólitos isolados da classes de compostos como quinonas, alcaloides, terpenoides, flavonoides, entre outros. O espintanol **17** (Figura 6), um monoterpene purificado da *Oxandra espinata* (Annonaceae), apresentou atividade antileishmania sobre formas promastigotas de *L. chagasi*

30

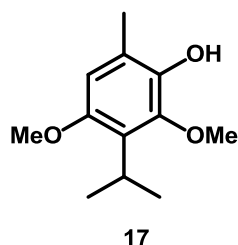


Figura 6– Monoterpene espintanol isolado da *Oxandra espinata* (Annonaceae).³⁰

Barata e colaboradores mostraram que uma neolignana **18** (Figura 7) obtida da *Virola pavonis* (Myristicaceae) e análogos sintéticos apresentaram atividade antileishmania sobre formas promastigotas e amastigotas de *L. donovani*.³¹

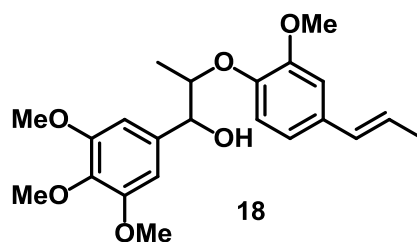


Figura 7 – Estrutura da substância química isolada de folhas de *V.povonis*.³¹

1.6. Neolignanas

Dentre os produtos de origem natural com atividade contra doenças negligenciadas, há interesse na família das neolignanas devido ao variado perfil de atividade biológica.^{31,32} As neolignanas constituem uma classe de metabólitos secundários normalmente encontrados nos vegetais da família Miristicaceae.³³ São compostos orgânicos derivados do acoplamento oxidativo de alilfenóis e propenilfenóis, entre si ou cruzados, apresentando atividades biológicas variadas como atividade antifúngica, antitripanossoma, antibactericida e anti-PAF.³⁴⁻³⁷

As neolignanas apresentam importantes constituintes funcionais como secoisolariciresinol e matairesinol. Durante a digestão as bactérias intestinais convertem o secoisolariciresino **19** e o matairesinol **20** em enterodiol **21** e enterolactona **22** respectivamente (Figura 8). Após a absorção as substâncias entram pela circulação entero-hepática sofrendo conjugação e excreção biliar. No intestino são desconjugadas por enzimas bacterianas e reabsorvidas através da mucosa intestinal retornando ao fígado. Acredita-se que o secoisolariciresino **19** e matairesinol **20** são responsáveis por reduzir a taxa de incidência de câncer de próstata e de mama através de uma alimentação rica em grãos e vegetais como feijão e centeio³⁸

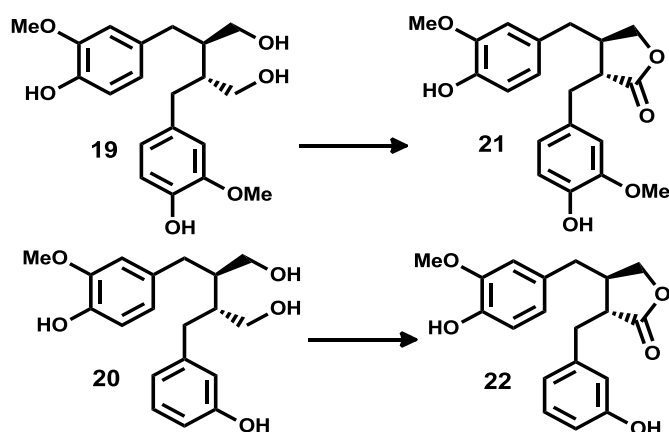


Figura 8. Secoisolariciresinol e matairesinol e sua conversão no organismo humano.

Dentre as neolignananas de origem natural com atividade contra doenças negligenciadas, destacam-se a veraguensina **23**, grandisina **24** e a machilina G **25** (Figura 9), os quais possuem atividade tripanomicida e antileishmania “in vitro”.³⁹⁻⁴⁷

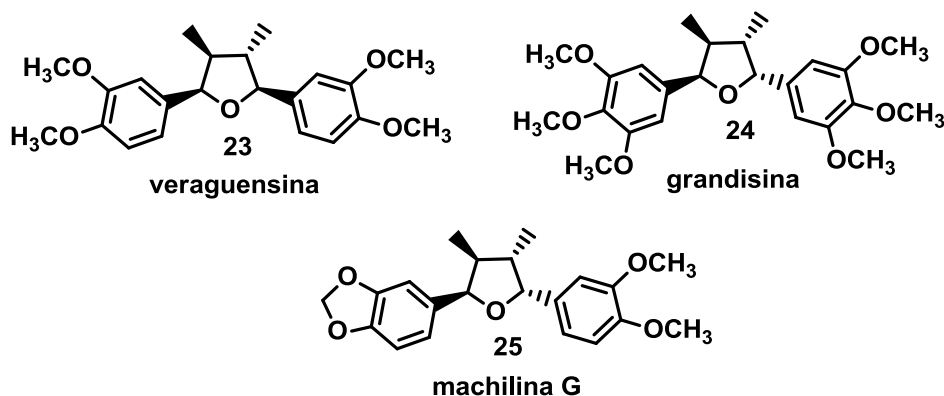


Figura 9- Neolignananas tetraidrofurânicas veraguensina, grandisina e machilina G.

Estudos de atividade anti-tripanosossoma sobre a forma tripomastigota de *T. Cruzi* mostraram que os compostos **23-25** possuem IC_{50} de 2,3; 3,7 e 2,2 μ M respectivamente. Já as atividades antileishmania sobre *L. donovani* mostraram IC_{50} = 18 μ g/mL para a veraguensina **23** e machilina G **55**. Para grandisina **24** estudos demonstraram que a mesma possui IC_{50} de 42,36 μ g/mL sobre formas promastigotas de *L. amazonensis*, e IC_{50} de 7,17 μ g/mL sobre as formas promastigotas de *L. chagasi*.³⁹⁻⁴⁹

Entretanto, vários produtos de origem natural têm demonstrado propriedades que tem limitado o tratamento de algumas doenças. Estas propriedades passíveis de serem melhoradas são: alta toxicidade, baixa solubilidade em água, baixa biodisponibilidade oral, pouca eficácia em doses moderadas, ineficácia para aplicação oral ou tópica, perda da atividade “in vivo” ou alta citotoxicidade.⁵⁰

Atualmente a principal linha de pesquisa do Laboratório de Química Farmacêutica da UFMS (LASQUIM) é a modificação molecular de derivados das neolignananas veraguensina **23**, grandisina **24** e machilina G **25**, com o intuito de encontrar ligantes ou candidatos a fármacos potencialmente úteis contra Leishmanioses e outras doenças negligenciadas. Desde 2009 o LASQUIM tem trabalhado com pesquisas relacionadas a estes *scaffolds* conforme pode ser visualizado na Figura 10.⁵¹⁻⁵⁴

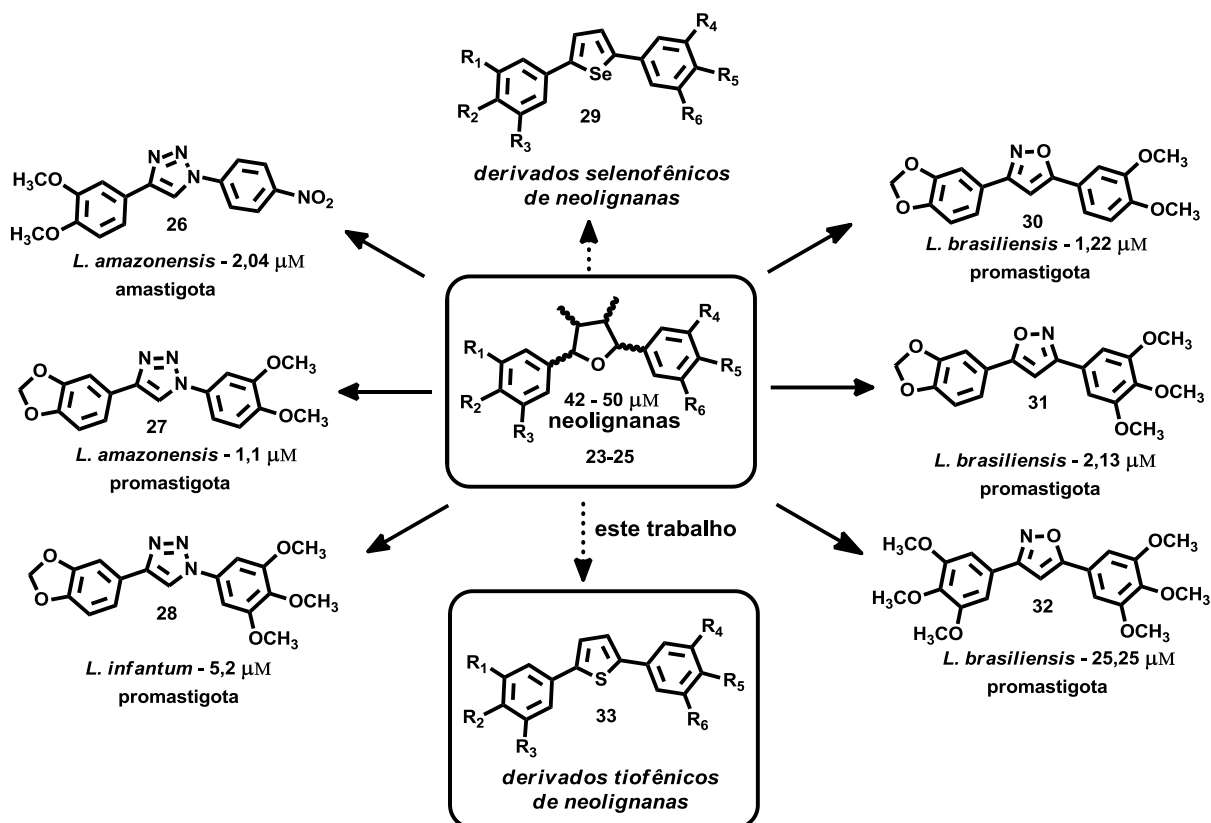


Figura 10- Possibilidades sintéticas utilizando o citoesqueleto das neolignanas.

A ampliação dessa biblioteca de compostos visa obter informações importantes sobre relação estrutura-atividade (REA), pois permite escolher aqueles compostos mais promissores (com maior potência) para estudos “in vivo” contra Leishmanioses.

Dessa forma, pode ser observado com relação a REA que os derivados híbridos, 1,2,3-triazólicos **27** e **28** e isoxazólicos **30** e **31**, derivados da machilina G **25** e que contém o grupo metilenodioxi, são aqueles que apresentaram a maior capacidade inibitória ($IC_{50} \geq 6 \mu M$) em todas as formas e subespécies de leishmania testadas. A introdução do grupo nitro na posição *para* em compostos metoxilados, como é o caso do composto 1,2,3-triazólico **26**, melhorou a atividade contra as formas amastigotas de *L. amazonensis*, mas contra as formas promastigotas eles tiveram atividade inibitória de moderada a baixa.⁵¹⁻⁵⁴

1.7. Anéis heterocíclicos

Boa parte dos compostos orgânicos conhecidos que contém atividade contra doenças negligenciadas possuem sistemas heterocíclicos em suas estruturas. Dentre os vários heterocíclicos existentes, podemos citar os tiofenos, furanos, pirróis, imidazóis, tiazóis e compostos quinolínicos, sendo estes os heterocíclicos de maior relevância devido à presença em constituintes essenciais à vida de animais e plantas como vitaminas, hormônios, antibióticos e alcalóides. Essas unidades estruturais são de grande importância também na

indústria química sintética, em razão da sua presença em muitos produtos como herbicidas, fármacos, cosméticos, corantes, plásticos, semicondutores orgânicos e solventes.

Existe diversas reações para a formação de compostos heterocíclicos, como por exemplo cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen para a formação de anéis triazólicos **36** e **37** e isoxazólicos dissustituídos **40** como mostrado na Figura 11.

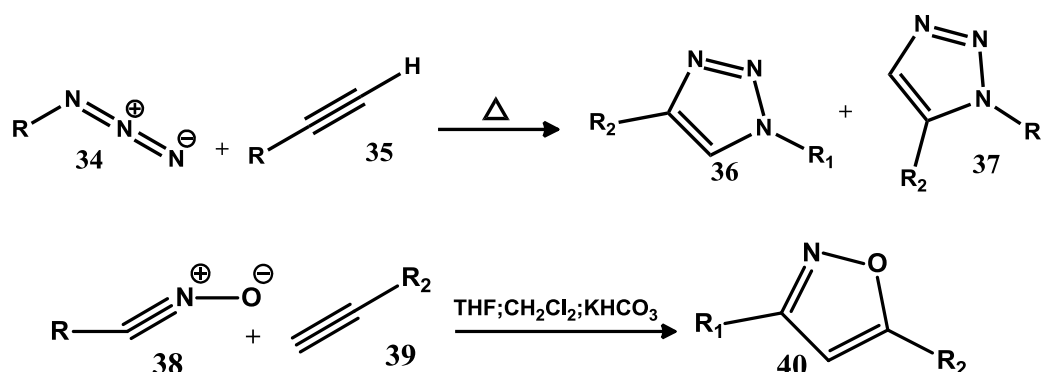


Figura 11- Esquema 1,3 dipolar de Huisgen para a formação de anéis triazólicos e isoxazólicos.

Um dos mais importantes métodos de síntese *one-pot* de arilindol é a síntese de Larock, a qual refere-se à reação intermolecular de *o*-haloanilinas e alcinos (geralmente internos), catalisada por paládio, para se obter indóis **43** em uma única etapa.⁵⁵

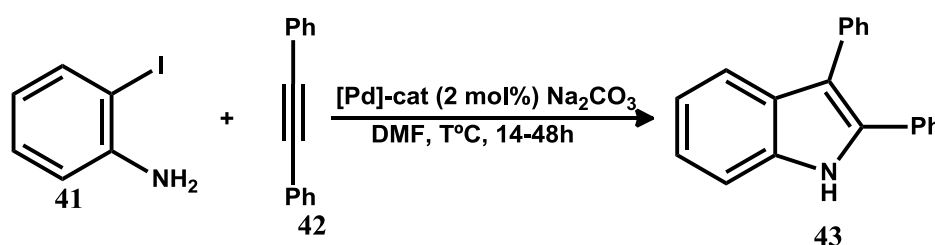


Figura 12- Esquema da síntese de Larock para a formação de indóis.

Outra forma de obtenção de heterocíclicos é a utilização de hidrossulfeto de sódio em dimetilformamida sob aquecimento utilizando como material de partida os 1,3 butadiínos simétricos e assimétricos **44** obtendo anéis tiofênicos simétricos ou assimétricos 1,4 dissustituídos **45** (Figura 13).⁵⁶

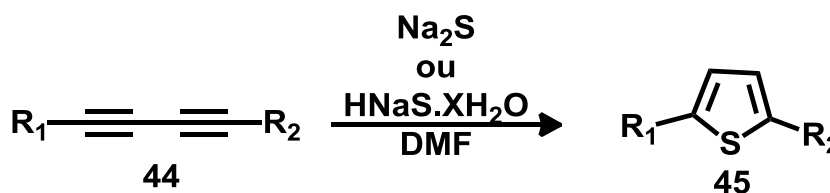


Figura 13 – Tio-ciclização de 1,3 butadiínos simétricos e assimétricos.⁵⁶

Como podemos observar na formação dos anéis tiofênicos na Figura 13 os 1,3-diínos desempenham papel importante como blocos sintéticos em reações químicas. Diversos grupos de pesquisas vêm trabalhando para produzir esse tipo de compostos de forma sintética, a partir de metodologias cada vez mais.

1.8. Síntese de 1,3-diínos e suas aplicações

Compostos 1,3-diínos são aqueles que contêm duas ligações triplas conjugadas, o que confere rigidez e estabilidade às estruturas. Por conta dessas propriedades, o fragmento 1,3-diino é comumente encontrado em produtos naturais e composto com atividades biológicas e farmacêuticas. Eles também são importantes blocos sintéticos e na síntese de condutores orgânicos. Em reações envolvendo alcinos é comum o uso de catalisadores de cobre devido à complexação entre o átomo de cobre e os elétrons da ligação tripla.⁵⁷

Para reações de homoacoplamento duas reações são muito empregadas: homoacoplamento do Glaiser e reação de homoacoplamento do tipo Hay.

A metodologia de homoacoplamento do tipo Glaiser consiste na condensação de carbonos catalisada por cobre. Essa metodologia permite a formação de dialquinos simétricos isolando compostos organo-cobre e podendo reagi-los posteriormente com outros substratos orgânicos (Figura 14).⁵⁸

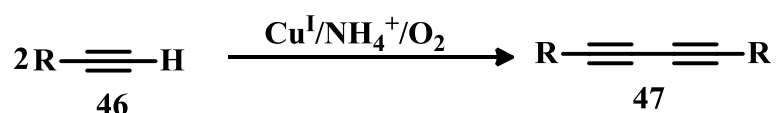


Figura 14– Homoacoplamento do tipo Glaiser.⁵⁸

A metodologia de homoacoplamento proposta por Hay, utiliza TMEDA e cloreto de cobre (CuCl), para a formação de um complexo (CuCl.TMEDA) que atua como catalisador e a reação ocorre na presença de solvente acetona/água e oxigênio como oxidante.

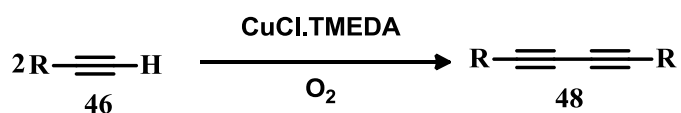


Figura 15– Homoacoplamento do tipo Hay.⁵⁸

Uma das vantagens deste método é o aumento da solubilidade das espécies reativas, uma vez que quando ocorre a complexação do cobre com o alcino, em muitos casos esse

intermediário precipita no meio reacional, o que pode ser evitado com o uso de TMEDA como ligante.

Essas metodologias, apesar de eficientes, precisam de quantidades maiores de reagentes e catalizadores o que dificulta a purificação dos compostos. Diversos pesquisadores buscam variar as quantidades de bases, catalizadores e agentes oxidantes, como por exemplo o trabalho publicado por Kun Yin e colaboradores em 2011, no qual fazem uso de CuI como catalisador, acetato de sódio como base, na presença de DMF sob aquecimento de 90 °C (Figura 16).⁵⁹⁻⁶⁰

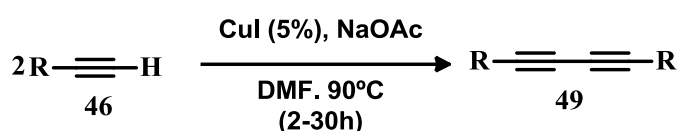


Figura 16– Homoacoplamento do Kun Yin utilizando CuI.

Um ano mais tarde o mesmo grupo descreveu o uso CuCl como catalisador em DMSO, sem a necessidade de base ou aditivos. No entanto precisou de longos tempo reacionais de mais de 24h para a conversão da reação. E longos tempos reacionais, de maneira geral são comuns para a formação desse tipo de composto apesar das variações de métodos empregados pelos pesquisadores, alcançando resultados interessantes apenas quando utiliza-se radiações de micro-ondas.⁶¹

Os 1,3-diinos simétricos também podem ser obtidos através da dimerização de alquilsilanos, alquinil de grignard, haletos de alquinil entre outros. Nishira e colaboradores no ano 2000 dimerizaram alquilsilanos utilizando CuCl, DMF a temperatura de 60°C (Figura 17).⁶²

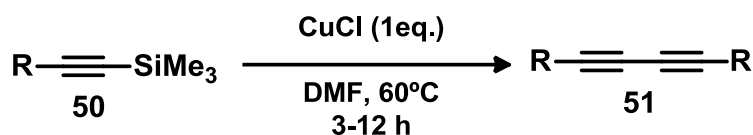


Figura 17 – Homoacoplamento de Nishira utilizando alquilsilanos.

Os 1,3 diínos também podem ser assimétricos, apesar das publicações serem restritas a dos homoacoplamentos, pois é mais trabalhoso obter esses compostos uma vez que pode haver competição com a reação de homoacoplamento.

Em 2010, Meng e colaboradores utilizaram para a síntese de 1,3-diinos não-simétricos uma combinação de Fe₃ e Cu₂ como sistema catalítico na presença de K₂CO₃ e DMF a um

temperatura de 50 °C com 12 a 24 horas de reação. E observaram a formação de três produtos diferentes no meio reacional e conseguiram obter apenas 6 compostos com rendimentos que variaram de 45-75% (Figura 18).⁶³

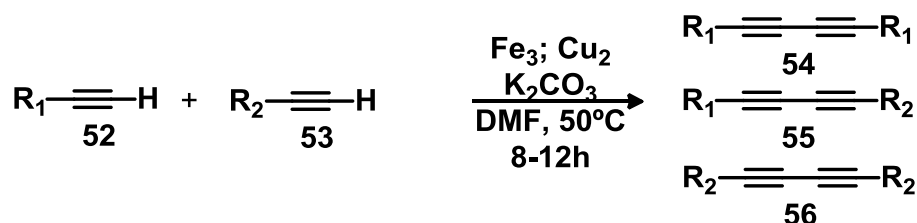


Figura 18 – Heteroacoplamento de Meng, 2010. Obtendo como produto uma mistura de difínos.

Devido à dificuldade de obtenção de um único tipo os heteroacoplamentos são feitos exclusivamente através de reações que utilizam acetilenos terminais e 1-haloalcino, como por exemplo no heteroacoplamento de Cadiot–Chodkiewicz o qual utiliza 1-haloalquino **57** com um alquino terminal **58** catalisado por sais de cobre na presença de uma base, sendo esta a metodologia classica para a obtenção desse tipo de composto (Figura 19).⁶⁴

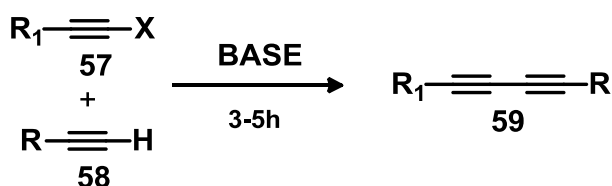


Figura 19 – Heteroacoplamento de Cadiot-Chodkiewicz.

Reações utilizando 1-bromoalcinos são comuns como, por exemplo, os realizados por Wang e colaboradores em 2011. Os autores utilizaram uma vasta gama de alcetilenos e quatro 1-bromoalcinos diferentes. Assim, conseguiram sintetizar 15 exemplos com rendimentos que variaram de 73 a 96% (Figura 20).⁶³

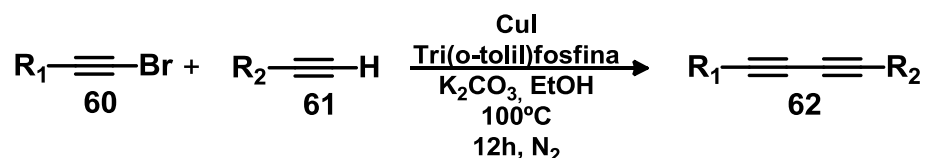


Figura 20 – Heteroacoplamento de Wang, 2010.

Apesar das diversas pesquisas e formas de se obter os 1,3 butadiínos simétricos e assimétricos, de maneira geral observamos a dificuldade dessa síntese que muitas vezes envolvem custos elevados, altas temperaturas e tempos reacionais longos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

Devido a importância dos 1,3 diínos como possíveis precursores de anéis heterocíclicos e a importância da síntese de novos fármacos com potencial atividade antileishmania tem o trabalho como objetivo geral sintetizar butadiínos com diversos padrões de substituição.

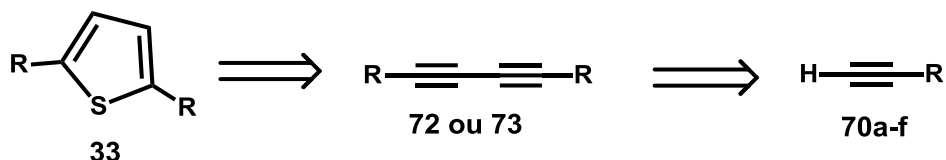
2.2. Objetivos Específicos:

- Sintetizar 1,3-butadiínos simétricos;
- Investigar procedimentos experimentais visando a síntese dos 1,3 butadiínos assimétricos.
- Sintetizar 1,3-butadiínos assimétricos;
- Investigar procedimentos experimentais visando a síntese dos análogos tiofênicos simétricos e assimétricos.
- Sintetizar análogos tiofenicos simétricos e assimétricos.
- Caracterização estrutural por RMN de hidrogênio H^1 e C^{13} .
- Caracterização estrutural por espectrometria de massas (MM).

Resultados e Discussão

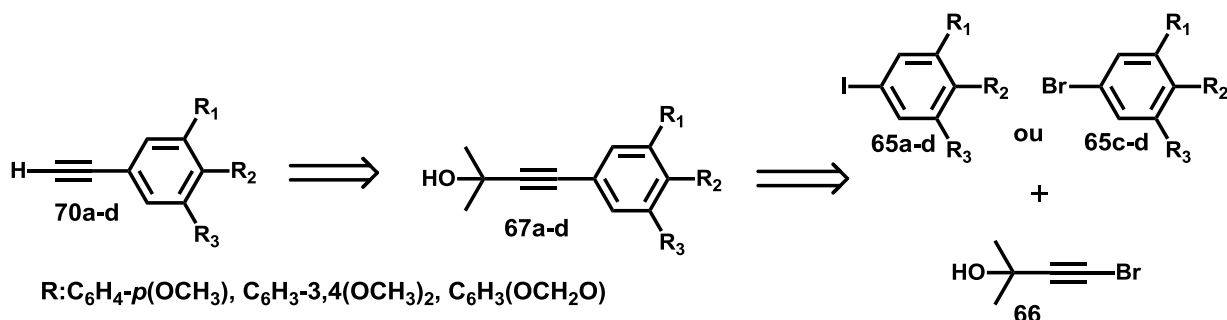
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para sintetizar os 1,3-butadiínicos de interesse e emprega-lo na obtenção dos análogos tiofênicos propostos **33**, primeiramente foi necessário sintetizar os materiais de partida, iniciando pela síntese dos acetilenos terminais **70a-f**. Sendo o acetileno terminal **70e** o único adquirido comercialmente (Esquema 1).



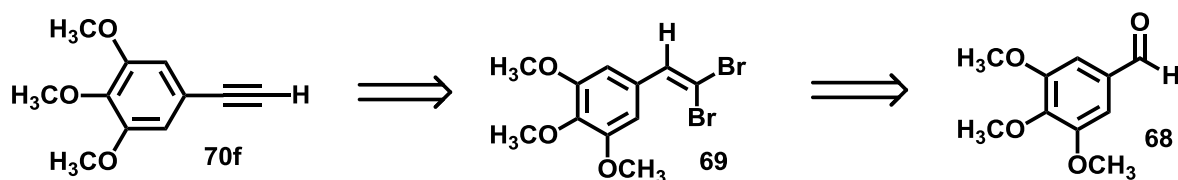
Esquema 1. Retrossíntese para a formação dos análogos tiofênicos.

A obtenção dos acetilenos terminais **70** se dá por duas vias sintéticas. A obtenção dos acetilenos terminais **70a-d** que provém da desproteção dos álcoois acetilênicos do tipo **67a-d** que por sua vez deriva do acoplamento do tipo Sonogashira com o álcool 2-metil-3-butin-2-ol **66** e os haletos de arila iodados do tipo **65a-b** ou haletos de arila bromados do tipo **65c-d** (Esquema 2).



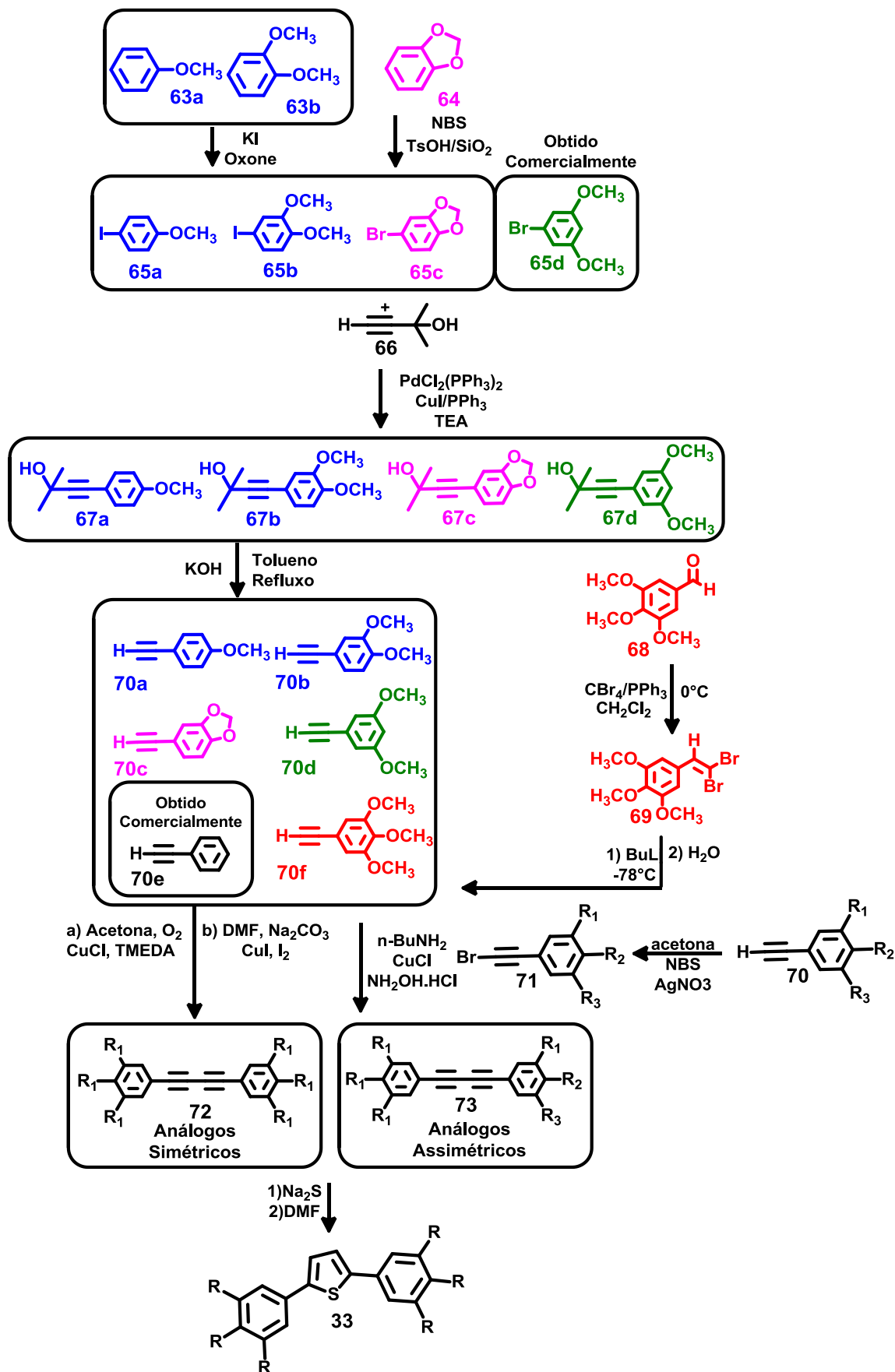
Esquema 2. Retrossíntese para a formação dos acetilenos terminais.

A obtenção do acetileno terminal **70f** procede através da metodologia de Corey-Fuchs onde o dibromovinil do tipo **69** originou-se da dibromação com tetrabrometo de carbono a partir do aldeído trimetoxilado do tipo **68** adquirido comercialmente (Esquema 3).



Esquema 3. Retrossíntese para a formação do acetileno terminal trimetóilado.

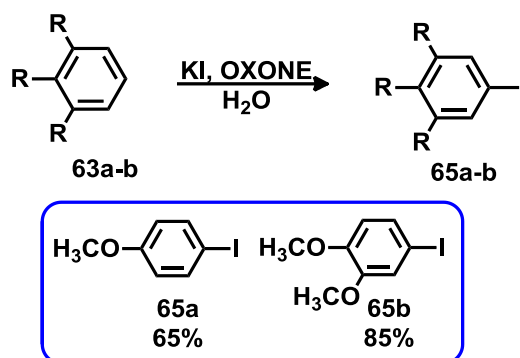
O Esquema 4 mostra resumidamente a rota sintética inicialmente proposta para a obtenção dos acetilenos **70** e posteriormente dos análogos tiofênicos **33**.



Esquema 4 – Rota sintética proposta inicialmente para a síntese dos análogos tiofênicos.

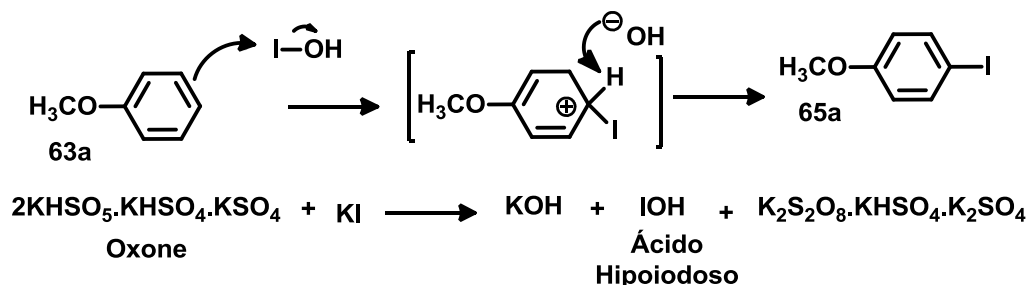
3.1. Síntese dos acetilenos terminais

A seqüência reacional para obtenção desses compostos inicia-se pela síntese dos haletos de arila **65a-c**. Partindo do anisol **63a** e do veratrol **63b** promovemos a iodação do anel, utilizando uma condição reacional com iodeto de potássio e Oxone® em água (Esquema 5), obtendo o iodoanisol **65a** e o iodoveratrol **65b** com 65% e 85% de rendimento respectivamente, ambos purificados por recristalização.⁶⁵



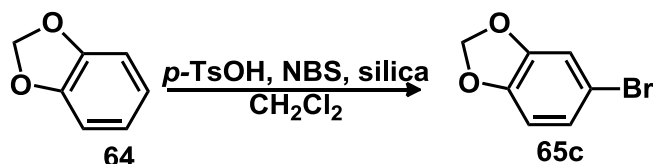
Esquema 5. Equação para a síntese dos haletos de arila iodados.⁶⁵

O mecanismo de reação consiste na formação do ácido hipoiódico que é um eletrófilo responsável por promover a halogenação do sistema aromático (Esquema 6).⁶⁵



Esquema 6. Mecanismo de reação da iodação dos haletos de arila **65a-b**.⁶⁵

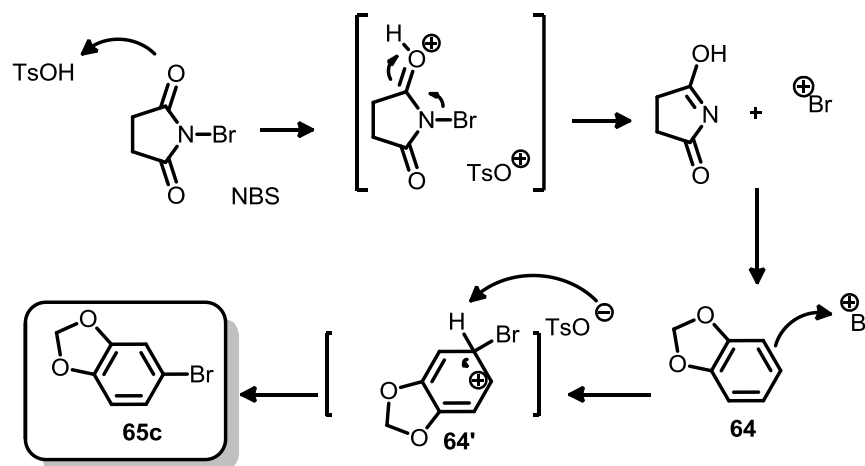
Para promover a halogenação do benzodioxol **64** (Esquema 7) foi utilizado o NBS como fonte de bromo eletrofílico, sílica e ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador formando o bromobenzodioxol **65c** com 79% de rendimento após purificação por destilação.⁶⁶



Esquema 7. Equação para a síntese do benzodioxol **65c** com NBS.⁶⁶

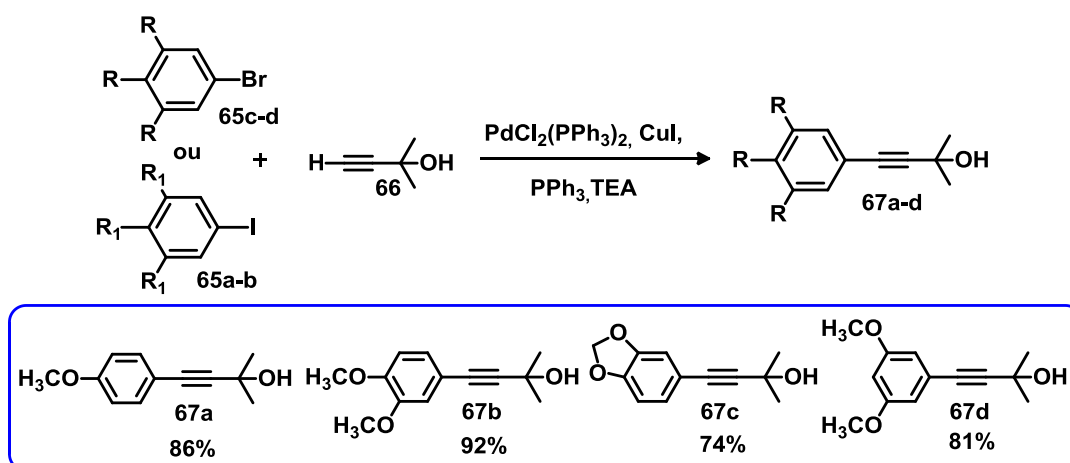
A bromação do benzodioxol **64** utilizou uma metodologia empregando NBS como fonte de bromo eletrofílico, sílica e ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador. Essa metodologia consiste em uma adaptação de reações de mono halogenação já encontradas na literatura,

onde foi realizada a troca do solvente tetracloreto de carbono para diclorometano e acréscimo de ácido *p*-toluenosulfônico. O ácido catalisa a formação do bromo eletrofílico que é atacado pela nuvem eletrônica do sistema aromático do benzodioxol **64** formando um intermediário **64'** que tem seu hidrogenio capturado pela base conjugada TSO^- , regenerando a aromaticidade do anel e formando o bromobenzodioxol **65c**. O esquema **20** descreve o mecanismo de reação proposto.⁶⁶



Esquema 8. Mecanismo de reação da formação do haleto de arila bromado **65c**.⁶⁶

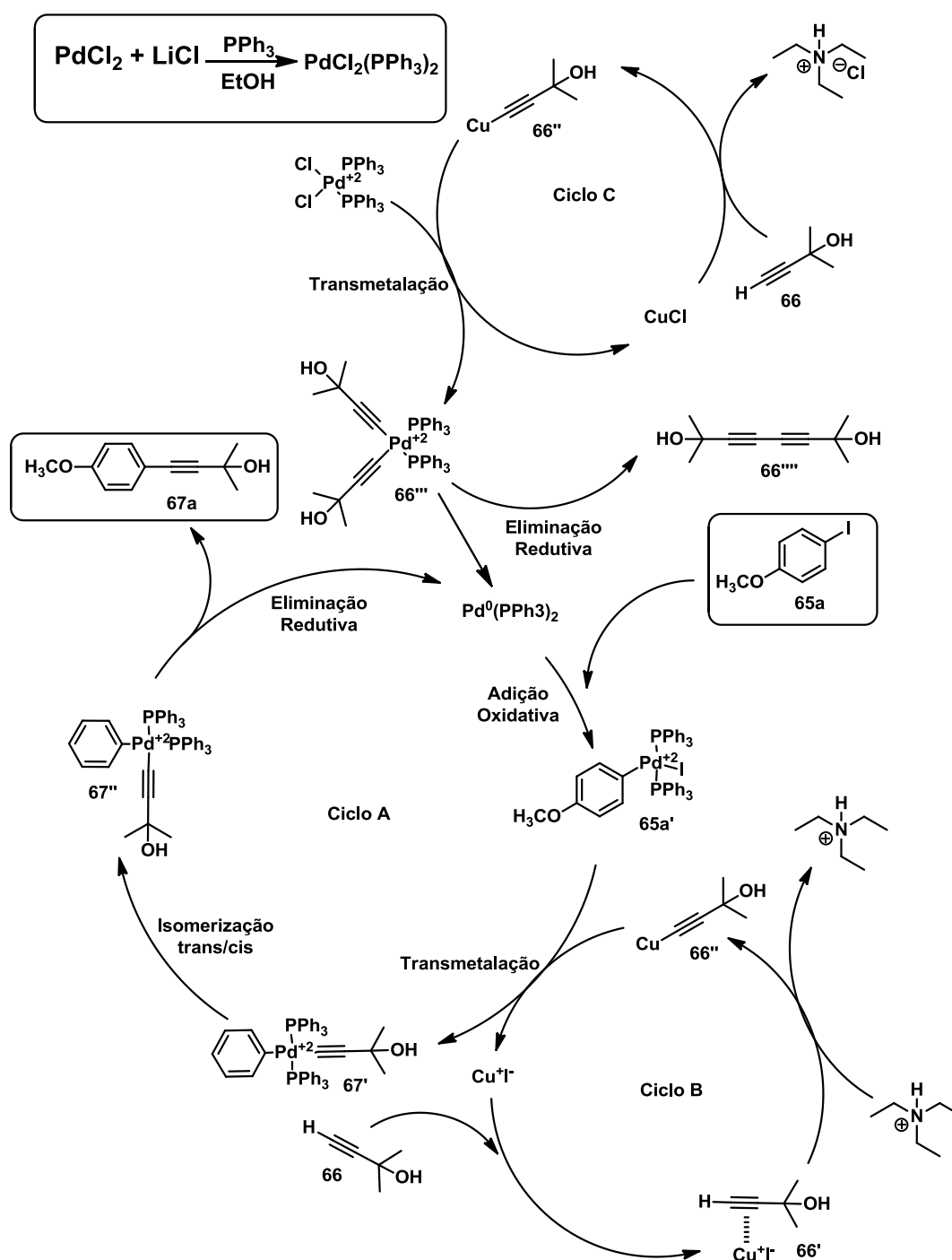
Após a síntese dos compostos halogenados **65a-c** a próxima etapa é a obtenção dos álcoois acetilênicos **67a-d**, via reação de acoplamento cruzado tipo Sonogashira⁶⁷⁻⁶⁹. Os haletos de arila **65a-d** reagem com o 2-metil-3-butin-2-ol **66** na presença do catalisador cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II), co-catalizador iodeto de cobre, trifenilfosfina e trietilamina sob aquecimento, os rendimentos variaram de 74% a 92% (Esquema **9**).



Esquema 9. Equação para a síntese dos álcoois acetilênicos.

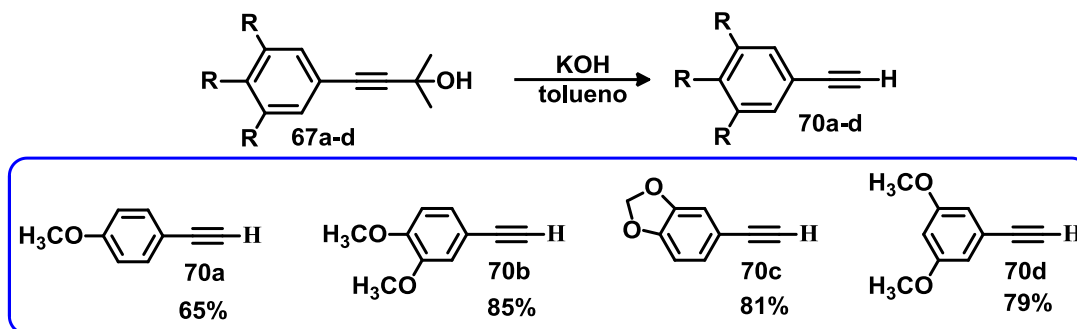
O esquema **10** mostra a síntese do cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) e um provável mecanismo de reação de Sonogashira onde o catalisador $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ é reduzido de

paládio(II) para paládio (0) no ciclo C seguida de uma adição oxidativa com iodoanisol **65a** formando um complexo **65a'**. No ciclo B o acetileno terminal **66** forma um complexo com o iodeto de cobre **66'** que com o auxílio da trietilamina origina o acetileno de cobre **66''**, este junto com o complexo **65a'** participa então da etapa de transmetalção no ciclo A formando o complexo **67'** de configuração *trans* posteriormente convertido em uma forma *cis* **67''**, por fim a etapa de eliminação reductiva, liberando o composto **67a** desejado e com regeneração do paládio(0) por eliminação reductiva.⁶⁷⁻⁶⁹

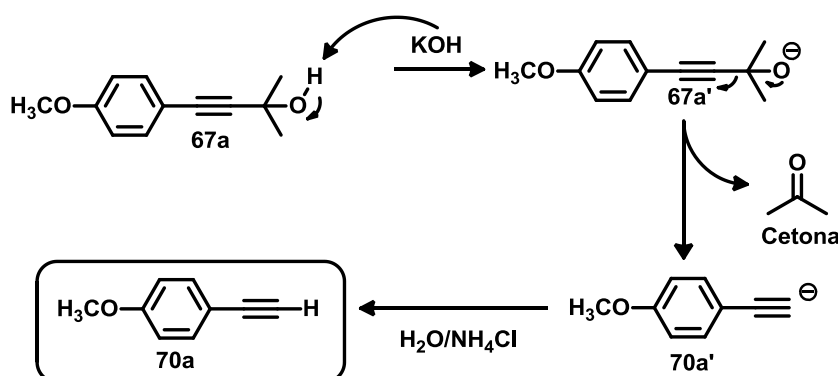


Esquema 10. Provável mecanismo para o acoplamento de Sonogashira.

Após a síntese dos álcoois acetilênicos tipo **67a-d** a próxima etapa foi a desproteção do grupo alcino por meio da metodologia do tipo retro Favorski⁷⁰ que utiliza hidróxido de potássio em tolueno sob refluxo (Esquema 11), os acetilenos terminais **70a-b** são formados após a liberação de uma molécula de cetona. O esquema 12 mostra o mecanismo de reação para a formação do acetileno terminal **70a**.

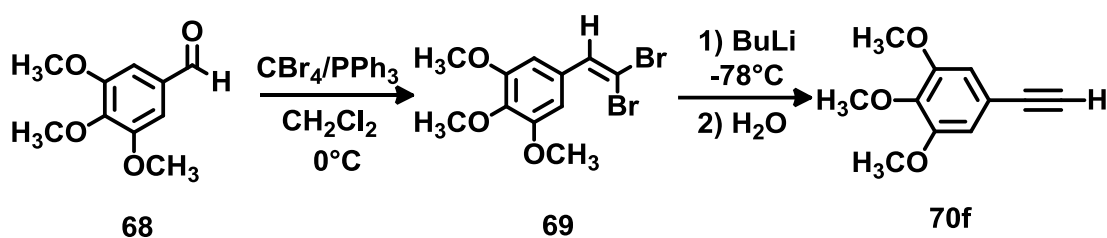


Esquema 11. Equação de síntese dos acetilenos terminais.



Esquema 12. Mecanismo de reação para a formação dos acetilenos terminais.

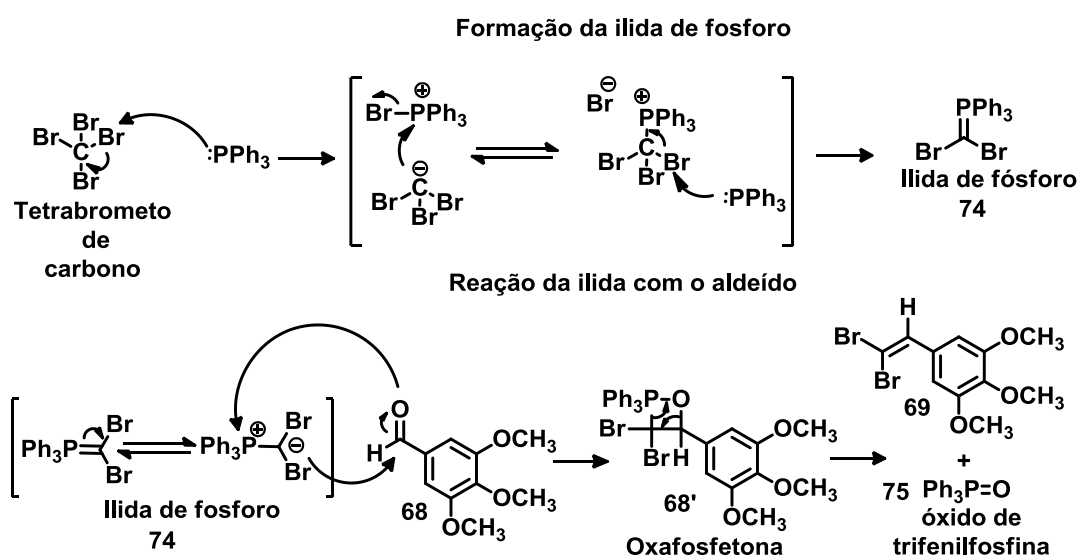
A formação do acetileno terminal **70f** segue uma rota completamente diferente devido a inviabilidade de promover a halogenação na posição 5 de um anel benzeno trimetoxilado nas posições 1, 2 e 3 pois o halogênio entraria provavelmente na posição *orto* (6 ou 4) já que é a mais ativada. Foi selecionada então a metodologia de Corey-Fuchs (Esquema 13).^{71,72}



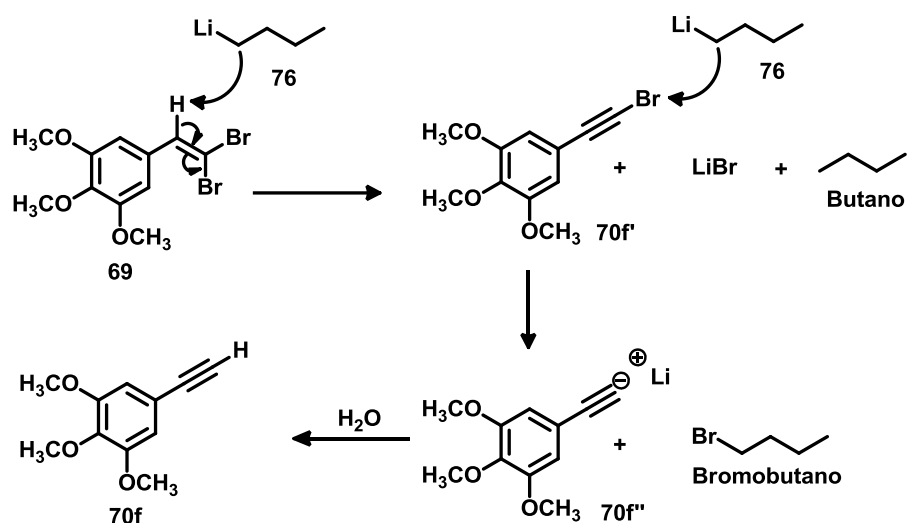
Esquema 13. Equação geral da síntese do acetileno terminal **70f** pela metodologia Corey-Fuchs.

Essa metodologia utiliza como material de partida o 3,4,5-trimetoxibenzaldeído **68** que na presença de tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em diclorometano à 0°C forma o

dibromovinil **69**. O Esquema **14** ilustra o mecanismo dessa primeira etapa da reação de Corey-Fuchs que se assemelha ao mecanismo da reação de Wittig. A ilida de fosforo **74** apresenta dois átomos de bromo que são transferidos para o aldeído **68**, através do ataque do carbono nucleofílico da ilida ao carbono eletrofílico da carbonila do aldeído, formando o intermediário oxafosfetona **68'** cíclico, essa reação é uma cicloadição concertada [2+2] devido os 4 elétrons π envolvidos, dois elétrons provenientes do aldeído e os outros dois da ilida. A reação se encerra com a liberação de óxido de trifenilfosfina **75** e formação do dibromovinil **69** com 74% de rendimento.



O dibromovinil **69** é o componente da segunda etapa da reação de Corey-Fuchs é reduzido ao acetileno terminal **70f** na presença de *n*-BuLi **76**, a -78°C em THF anidro e necessitando titular previamente o *n*-BuLi. Foram necessários 2.0 eq. *n*-BuLi **76** para formar o acetileno terminal **70f** pois 1eq. remove o hidrogênio vinílico acarretando na eliminação de um bromo formando o bromoacetileno **70f'** que então tem seu bromo removido pelo outro equivalente de *n*-BuLi **76** gerando o intermediário **70f''**. Ao finalizar a reação com água esse intermediário captura um hidrogenio fornecendo o acetileno **70f** com rendimento de 83% (Esquema **15**).

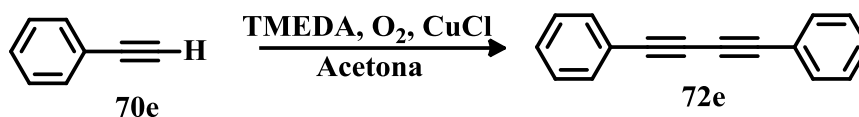


Esquema 15. Mecanismo da segunda etapa da reação de Corey-Fuchs.

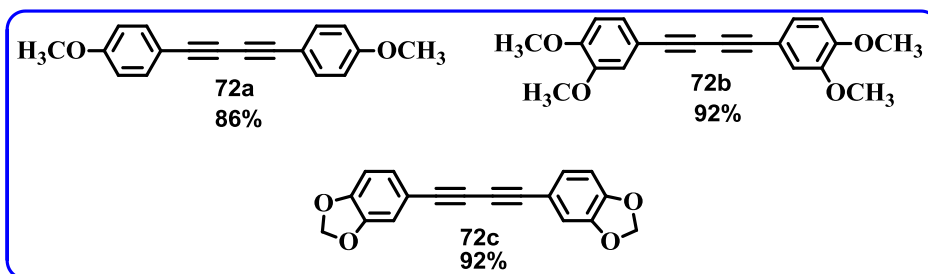
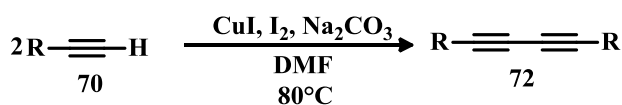
3.2. Síntese dos 1,3-butadiínos simétricos.

Os 1,3-butadiínos simétricos **72a,b,c,e** foram preparados por meio de reações de homoacoplamento cruzado tipo Glaser que é uma metodologia clássica para preparação de 1,3-butadiínos simétricos envolvendo acetilenos terminais, os rendimentos variaram de 86% a 92% (Esquema 16).

Metodologia com Acetona (A)



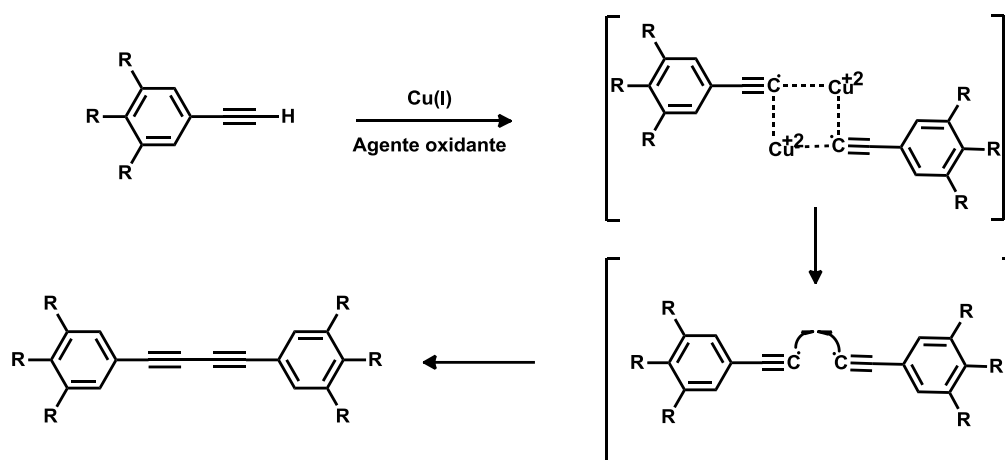
Metodologia com DMF (B)



Esquema 16. Metodologia para obtenção dos 1,3-butadiínos simétricos.

Este método de condensação de carbonos aproveita-se da ativação por cobre, uma vez que este exerce um leve efeito de polarização sobre o carbono e o mecanismo de reação

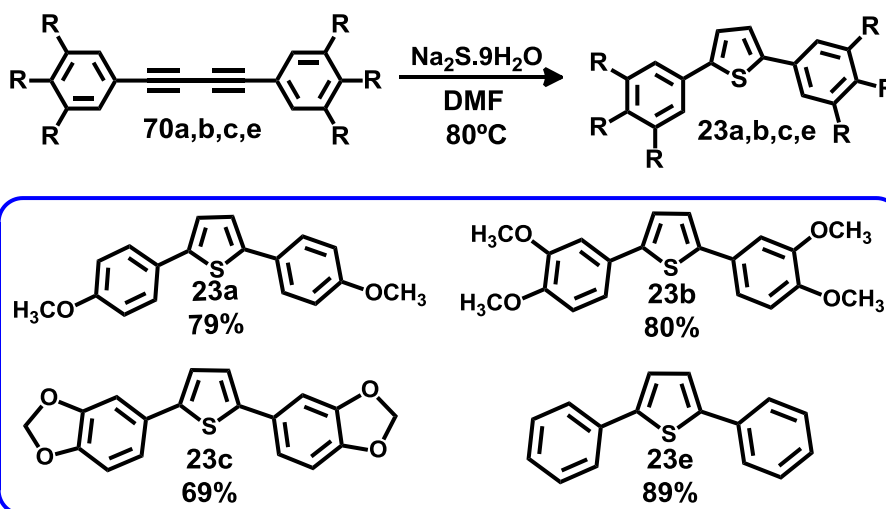
consiste em um acoplamento oxidativo mediado por vias radiculares de quebra homolítica (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo de reação via radicalar homolítica para a formação dos butadiíno simétricos.

3.3. Síntese dos análogos tiofênicos simétricos.

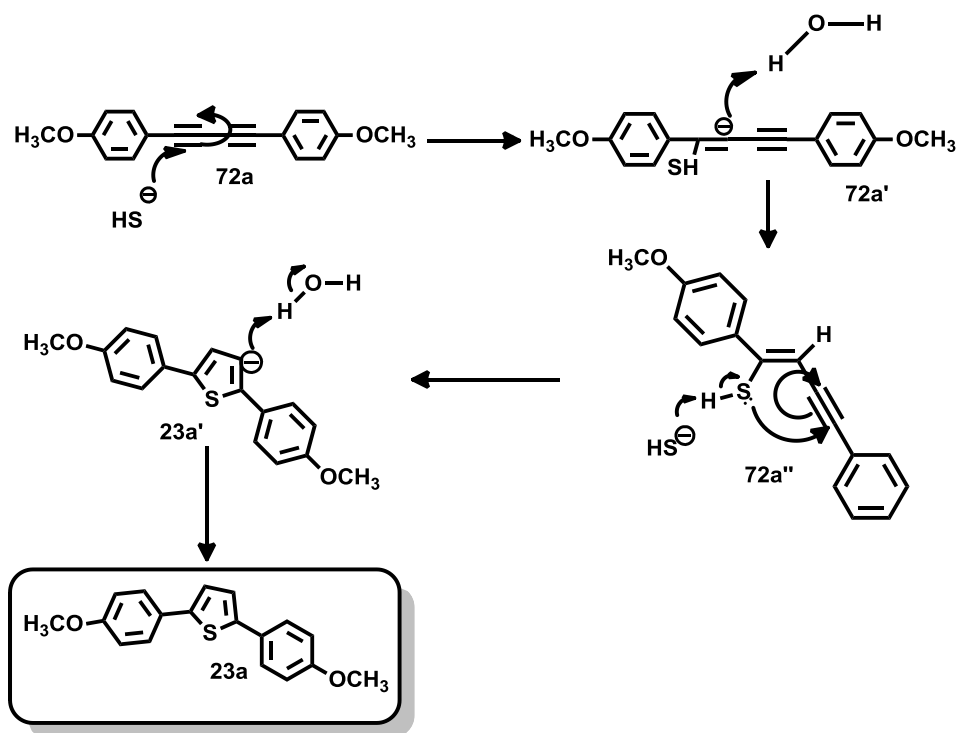
Os análogos tiofênicos simétricos **23a, b, c, e** foram sintetizados através da reação dos acetilenos simétricos **70a, b, c, e** com hidrossulfeto de sódio hidratado e DMF. (Esquema 18).



Esquema 18 – Equação geral para a síntese dos análogos tiofênicos simétricos.

No meio reacional ocorre a formação do íon sulfeto a partir do hidrossulfeto de sódio, que ataca uma das triplas ligações **72a'** deslocalizando a carga formando um (Z)-tiobutenoíno **72a''** como intermediário reacional. O produto formado sempre vai ser de configuração (Z) pois independente da face que ocorra o ataque a nuvem de elétrons é deslocada no sentido oposto ao carbono adjacente forçando o movimento da tripla para o mesmo sentido do ataque, podemos afirmar que esta reação é altamente estereosseletiva formando apenas um isômero. Para a formação do anel heterocíclico o hidrogênio do sulfeto é retirado pelo meio reacional seguido do ataque intramolecular do átomo de enxofre a outra tripla ligação **72a''** fechando o

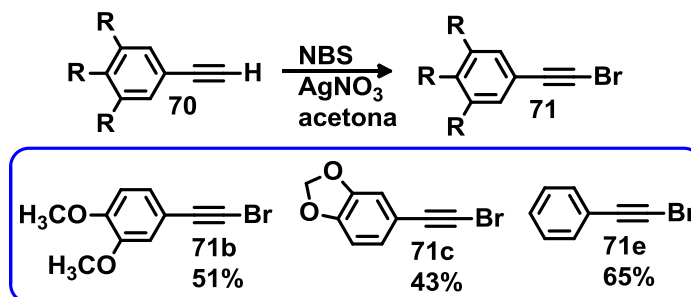
anel. A aromaticidade é restabelecida pela captura de um próton do meio **23a** finalizando a reação (Esquema 19).



Esquema 19. Mecanismo de reação para a formação do análogo tiofênico.

3.4. Síntese dos butadiínicos assimétricos

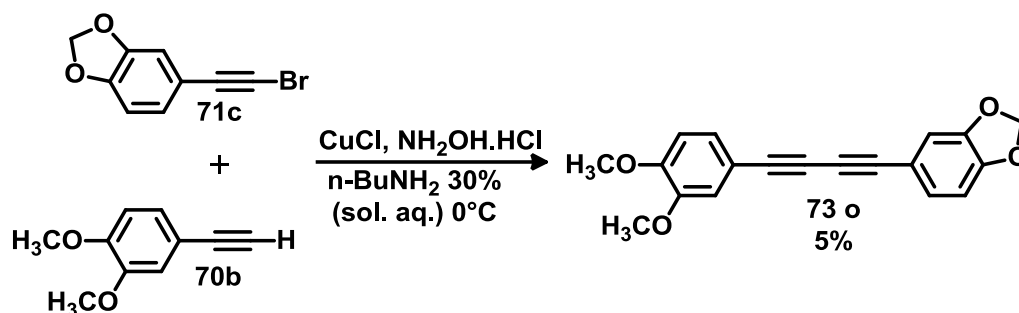
Para a síntese dos butadiínicos assimétricos **73** utilizamos como primeira escolha a metodologia de Cadiot-Chodkiewicz que é um procedimento clássico da literatura. No entanto foi necessária a síntese prévia dos bromo-acetilenos do tipo **71** através de uma reação que utiliza NBS e AgNO₃ em acetona, a purificação dos compostos **71b** e **71c** foi feita por coluna cromatográfica e o produto **71e** foi obtido puro (Esquema 20).⁷³



Esquema 20. Equação de síntese dos acetilenos bromados.

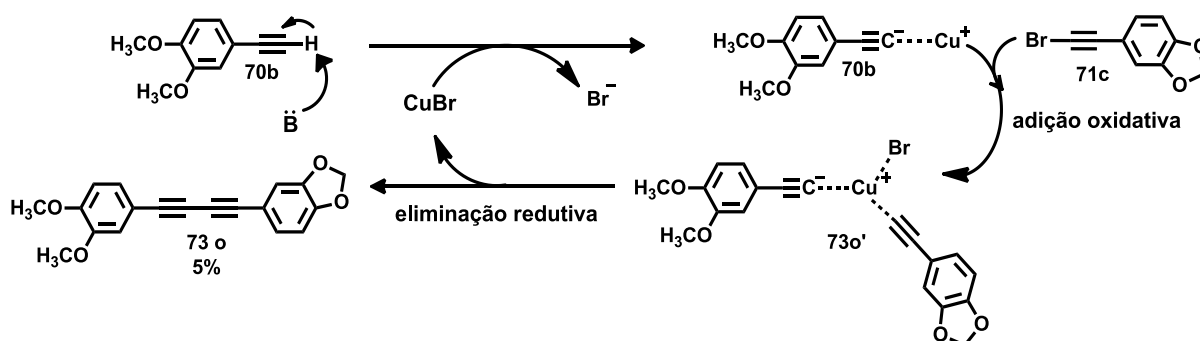
O bromo-acetileno **71c** e o acetileno terminal **70b** foram escolhidos para o teste com a metodologia de Cadiot-Chodkiewicz, utilizando cloreto de cobre como catalisador, cloridrato de hidroxilamina e *n*-butilamina (solução 30%) como solvente (Esquema 21).

Metodologia de Cadiot-Chodkiewicz



Esquema 21. Obtenção dos dímeros assimétricos por Cadiot-Chodkiewicz.

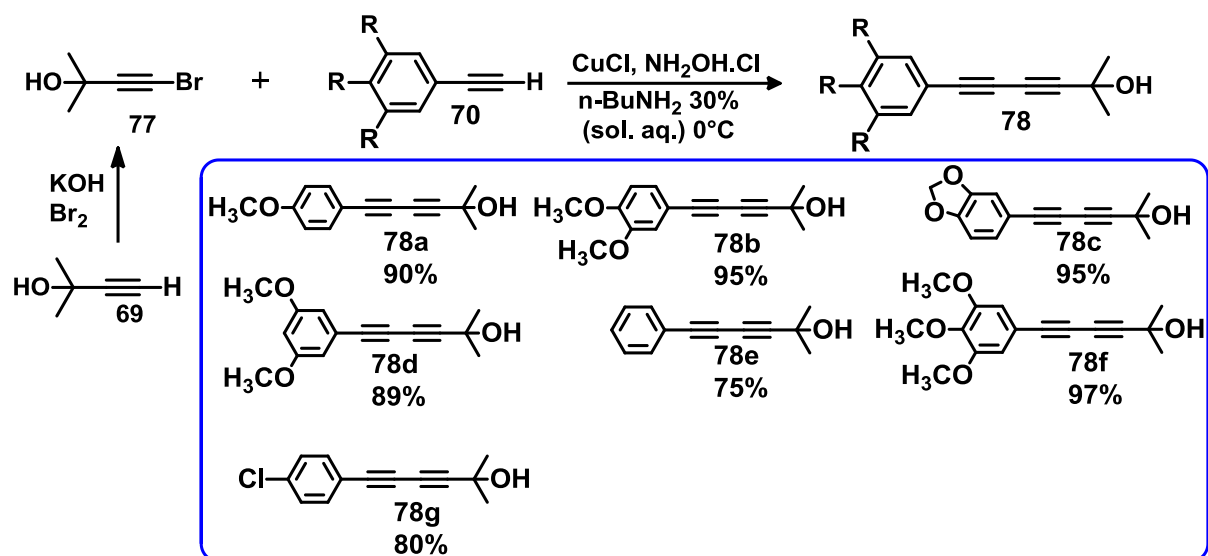
O mecanismo de reação consiste na remoção do hidrogênio pela base do meio seguida da formação do acetileno cuproso que sofre uma adição oxidativa formando o intermediário **73o'**. A próxima etapa é a eliminação redutiva restabelecendo o catalizador de cobre e formando a ligação carbono-carbono formando o composto do tipo **73o** (Esquema 22).



Esquema 22. Mecanismo de reação para a obtenção dos dímeros assimétricos por Cadiot-Chodkiewicz.

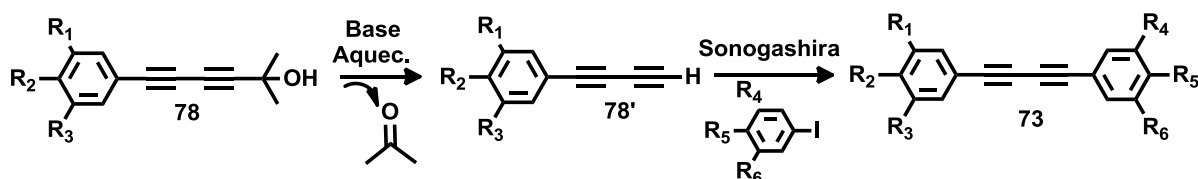
A metodologia mostrou-se ineficiente, com a formação da mistura de butadiínicos simétricos e do butadiíno assimétrico de interesse **73o** sendo obtido com 5% de rendimento. Ao encontrar esse problema na síntese de um material de partida essencial, deu-se início a busca por uma nova metodologia que substituísse a estratégia acima citada.

Como já foi abordado anteriormente nesse trabalho existem outras maneiras de se obter os 1,3 diínicos assimétricos de interesse no entanto seria necessário um investimento em produtos diferenciados e de alto custo. Com base em estudos anteriormente realizado pelo LASQUIM a metodologia de Cadiot-Chodkiewicz permite a síntese de dímeros assimétricos derivados do álcool 2-metil-3-butin-2-ol **69** (Esquema 23). A síntese dos dímeros do álcool **78** inicia-se pela previa bromação do 2-metil-3-butin-2-ol **69**, utilizando Br_2 e KOH em água a 0°C , formando o álcool acetilênico bromado **77**, essa metodologia já havia demonstrado excelentes resultados em outro trabalho do nosso grupo de pesquisa.



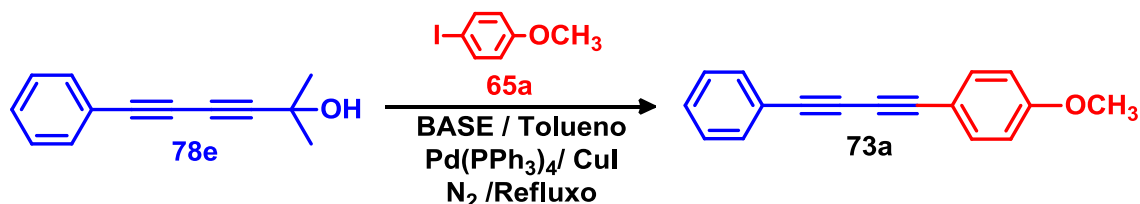
Esquema 23 – Síntese dos dímeros assimétricos do álcool.

Este tipo de dímero assimétrico **78** pode sofrer eliminação do grupo álcool (em forma de acetona) gerando o dímero terminal **78'** “in situ” que em seguida seria utilizado um acoplamento cruzado do tipo Sonogashira em um sistema “one pot”, fornecendo os dímeros assimétricos do tipo **73** desejados (Esquema **24**).^{74,75,76,77}



Esquema 24 – Esquema reacional para desproteção “in situ” do dímero do álcool assimétrico.

Buscando acertar as condições ideais para essa nova metodologia, foram realizados testes (Tabela **1**) com os dímeros do álcool assimétrico **78e** e o iodoanisol **65a** adicionando base, catalisador de paládio Pd(PPh₃)₄, iodeto de cobre como co-catalisador em tolueno sob refluxo (Esquema **25**).



Esquema 25 – Metodologia para a formação do butadiíno assimétrico.

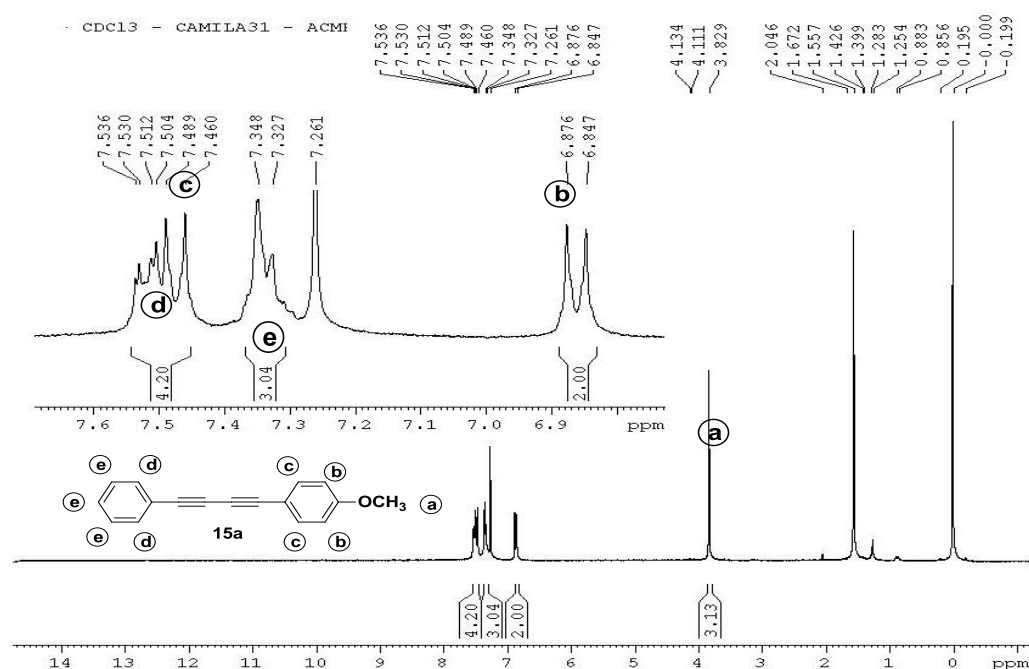
Tabela 1. Testes para a obtenção dos 1,3-butadiínois assimétricos com TBAOH/5minutos.

Linha	Dímero do álcool	Co-catalisador	Base	Quantidade de base	Temp .	Tempo (min)	Rend. 65a – 73a
1	2,0 eq.	CuI	NaOH	4,5 eq.	110°C	30 min	55% ^a
2	2,0 eq.	CuI	TBAOH	4.5 eq.	110°C	5 min	58% ^a
3	1,5 eq.	CuI	TBAOH	2,0 eq.	110°C	5 min	95 % ^a
4	2,0 eq.	CuI	TBAOH	2.0 eq.	75°C	5 min	[1:4] ^b
5	1,2 eq.	CuI	TBAOH	1,5 eq.	110°C	5min	[4:1] ^c
6	1,5eq.	-	TBAOH	2,0eq.	110°C	5min	80% ^a

a) Rendimento após coluna cromatográfica. b) Razão estimada por RMN H¹ [1:4] iodoanisol/produto. c) Razão estimado por RMN H¹ [4:1] produto/iodoanisol.

Analisando os resultados da Tabela 1 podemos observar que no teste da linha 1 utilizamos 4,5eq. de NaOH como base para a desproteção de 2,0 eq. dímero do álcool **78a** e para o acoplamento, esta reação mostrou-se muito difícil de purificar, gerando diversos subprodutos na reação e com rendimento final de 55% em um tempo reacional de 30 minutos.

No teste da linha 2 trocamos NaOH por 4,5 eq. de TBAOH que é uma base e também um catalisador de transferência de fase.⁷⁶ A troca mostrou-se eficiente com formação de 58% do produto desejado **73a**, como podemos observar no espectro de RMN-H¹ (Figura 21).

**Figura 21** – RMN de H¹ (300 MHz-CDCl₃) do composto **73a** purificado por coluna cromatográfica.

No entanto foi isolada da coluna cromatográfica uma fração de 10% de um produto que após análise de RMN H¹ mostrou tratar-se de um tetrâmero fenila do tipo **79** (Figura 22).

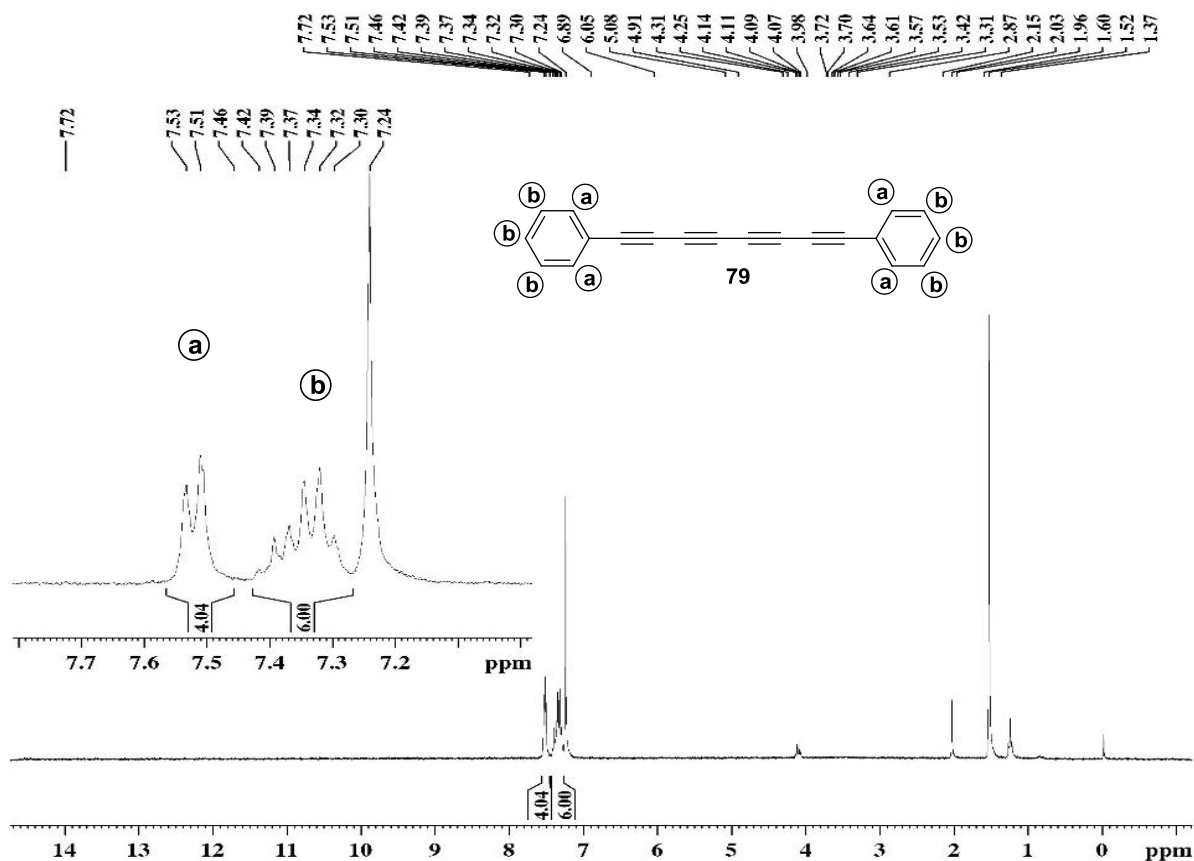
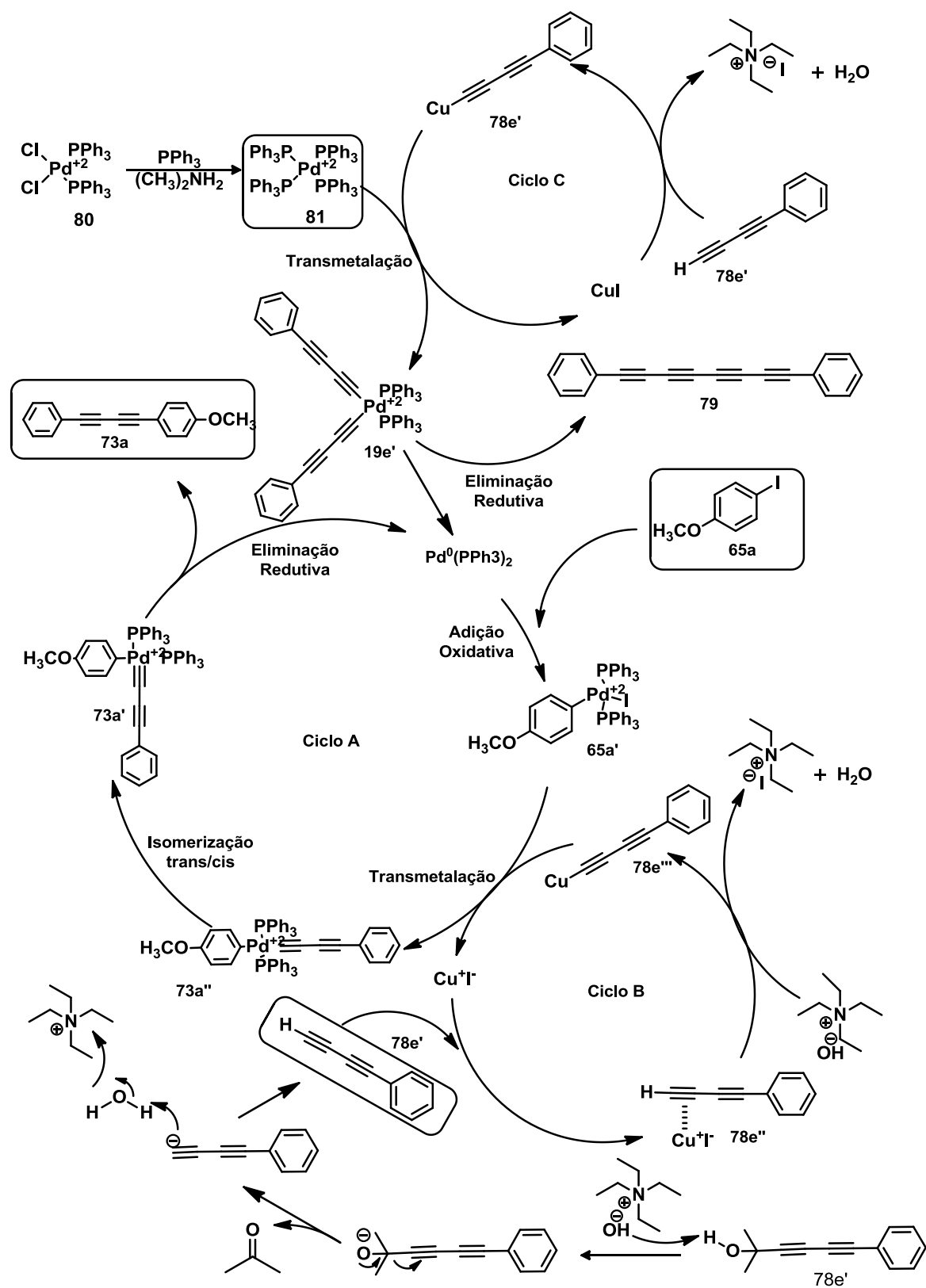


Figura 22 – RMN de H¹ (300MHz-CDCl₃) do tetrâmero do fenila **79** formado como subproduto da reação.

A formação do tetrâmero é prevista quando se observa o mecanismo da reação de Sonogashira (Esquema **26**), que inicia-se com a formação “in situ” do catalizador de paládio tetraquis e adição do álcool acetilênico **78e** e TBAOH.

O álcool acetilênico **78e** sofre uma desproteção pelo TBAOH formando o acetileno terminal do álcool **78e'** “in situ” que reage no ciclo B e no ciclo C com auxílio do co-catalisador iodeto de cobre. O ciclo C forma através de uma transmelação com o catalisador de paládio tetraquis e o acetileno terminal do álcool **78e'** formando como subproduto de eliminação reductiva o tetrâmero **79** e reduzindo o paládio (0). Após a adição do haleto de arila iodado de interesse este através de uma adição oxidativa forma o complexo **65a'** que reage através de transmelação com o acetileno de cobre **78e''** formado no ciclo B dando início assim ao ciclo A e este da origem ao composto desejado **73a**. Porém o excesso de TBAOH e de acetileno terminal formado “in situ” **78a'** provavelmente favoreceu a formação do subproduto **79** do ciclo C.



Esquema 26. Provável mecanismo para o acoplamento de Sonogashira.

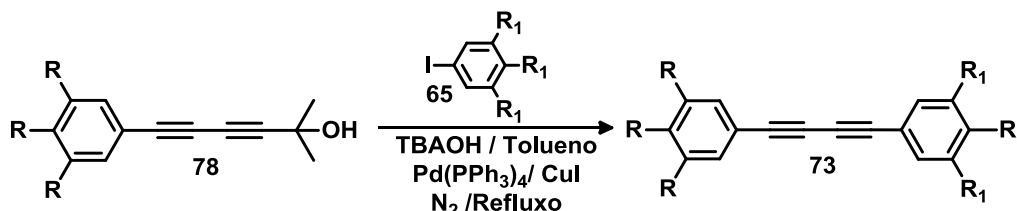
Assim no teste da linha 3 reduzimos a quantidade de TBAOH para 2,0eq. E também do dímero do álcool **78e** para 1,5 eq. Esse teste mostrou-se muito eficiente com 95% de rendimento com uma mínima quantidade de tetrâmero fenila formado.

No teste da linha 4 reduzimos a temperatura para um aquecimento brando a 75°C com o intuito de reduzir as impurezas formadas no meio reacional facilitando assim a purificação dos compostos. Após análise do RMN H^1 podemos observar a razão de [1:4] iodoanisol/produto, mostrando que esse teste precisa de mais tempo reacional para consumir todo o iodoanisol **65a**.

No teste da linha 5 testamos uma menor quantidade de TBAOH (1,5 eq.) e também de dímero do álcool **78a** (1,2 eq.) e ao analisarmos o RMN H^1 observamos que mesmo sob temperatura de refluxo a formação do produto desejado **73a** foi na razão de [4:1] iodoanisol/produto concluindo que uma menor quantidade de reagente não favorece sua formação.

Ao realizar pesquisa na literatura encontrou-se algumas reações de acoplamento que não utilizavam co-catalisador de CuI ^{77,78,79}, e ao realizarmos o teste da linha 6 esperávamos inibir o ciclo C evitando assim a formação do tetrâmero, facilitando a purificação dos compostos. O teste mostrou que a reação acontece independente do ciclo C apesar de ter um rendimento menor, não havendo a formação do tetrâmero **79**. No entanto essa condição reacional não foi reproduzível ao realizar o teste com outros tipos de álcool acetilênicos **78** de interesse mostrando apenas reprodutibilidade para compostos que utilizassem o álcool acetilênico do tipo **79e**.

Logo a condição reacional da linha 3 mostrou-se mais eficiente dentre as testadas por ter uma proporção adequada de reagentes e de temperatura evitando a formação de excesso do tetrâmero e ainda ser reproduzível com os diversos padrões de substituição testados nesse trabalho (Esquema 27).



Esquema 27. Esquema geral para a formação dos 1,3 butadiíno assimétricos via acoplamento cruzado Sonogashira e desproteção por TBAOH.

Outro fator que interfere nas reações químicas é a ordem na qual os reagentes são adicionados ao balão reacional. Fatores como temperatura, estado físico dos reagentes, superfície de contato e concentração interferem na velocidade das reações. Baseados no teste

da linha 6 da tabela 1, onde pudemos concluir que a reação necessita de CuI, nós alteramos a ordem reacional dos reagentes tentando inibir o ciclo C e favorecer o ciclo A do mecanismo de reação de Sonogashira (Figura 23).

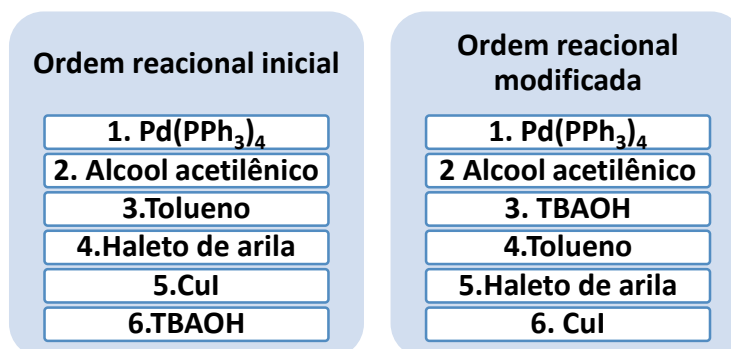
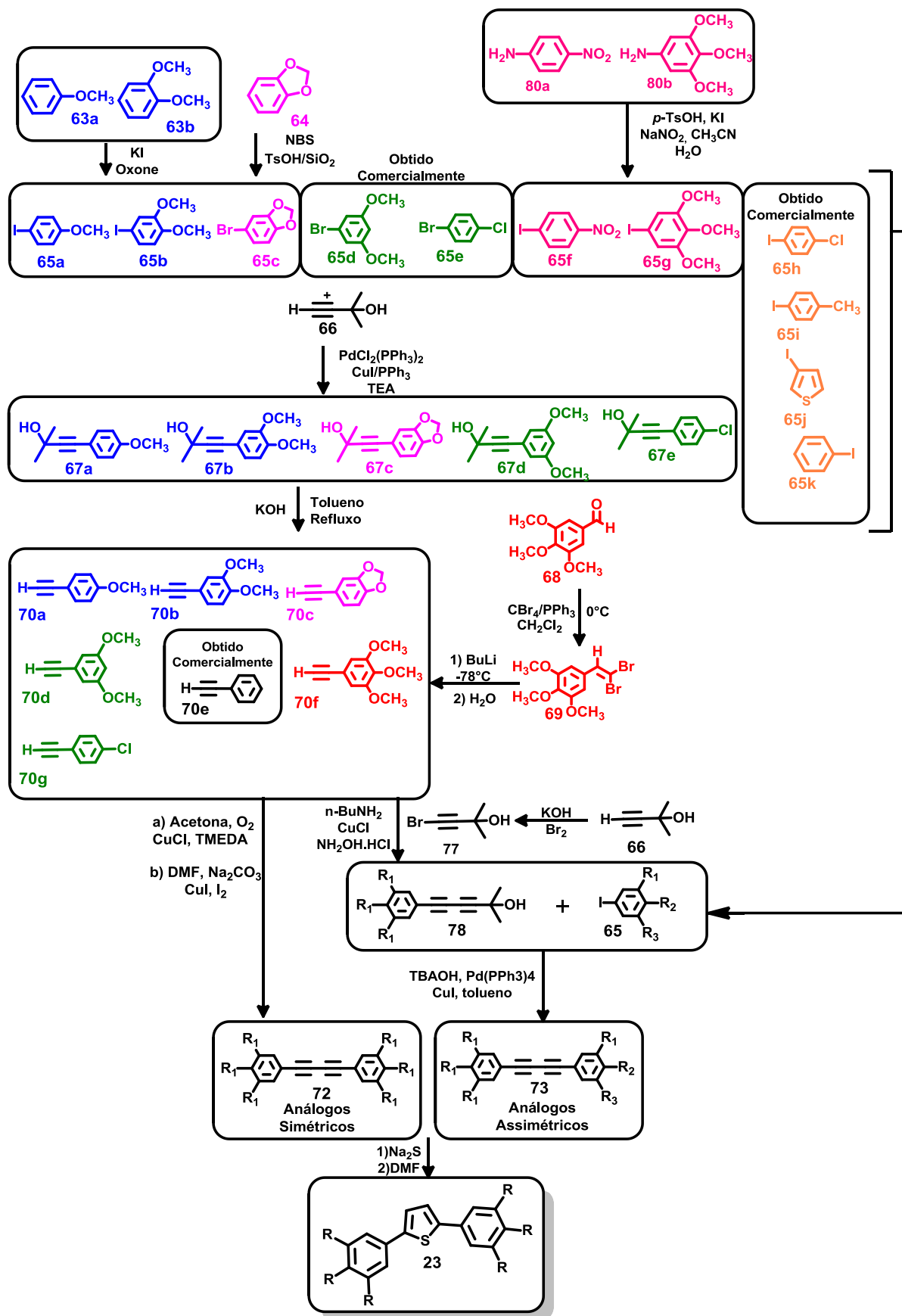


Figura 23 – Comparação entre as ordens reacionais propostas.

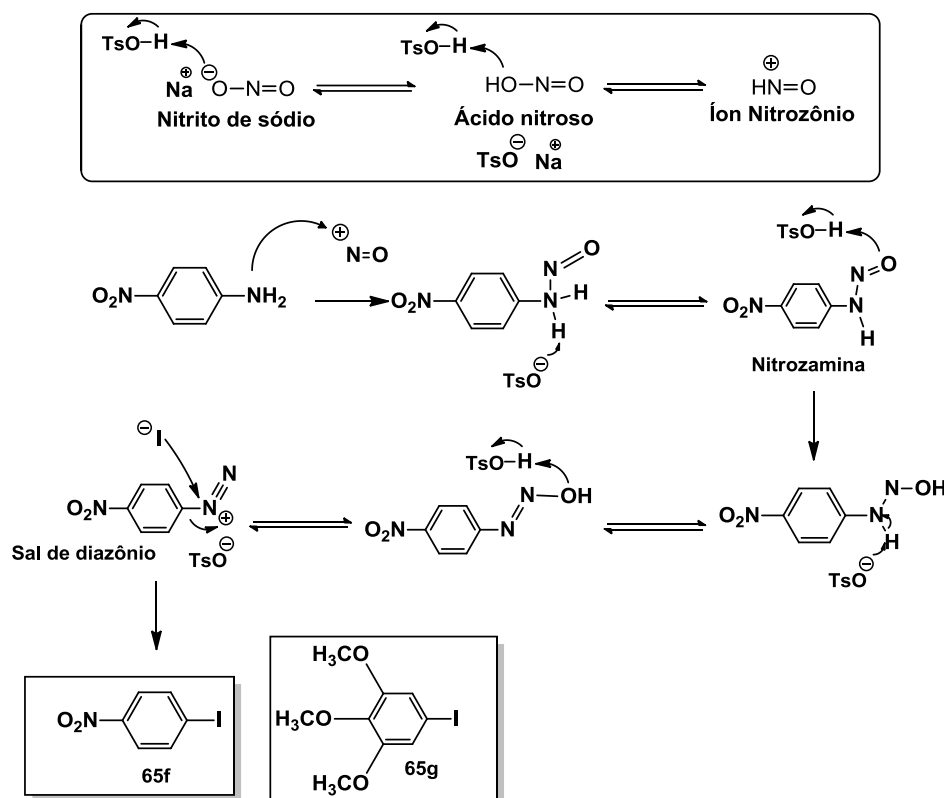
Testamos a nova ordem reacional proposta com os compostos **78e** e **65a** observamos que houve inibição ciclo C, pois não foi detectada a formação do tetramero do fenila **79** e o rendimento desta reação após purificação por coluna cromatográfica foi de 97%, superior ao rendimento da ordem reacional inicialmente proposta que foi de 95%. Essa descoberta foi importante para a síntese dos 1,3 butadiínos restantes pois não havia como prever a interferência da formação do tetrâmero no rendimento reacional e na purificação dos compostos. Compostos metoxilados por exemplo poderiam ter polaridade parecidas com seus respectivos tetrâmeros (tetrâmeros do metilenodióxi, metóxi, dimetóxi e trimetóxi) o que dificultaria ou até mesmo inviabilizaria a purificação por coluna cromatográfica dos 1,3 butadiínos sintetizados.

Com as condições reacionais ajustadas foi proposta uma nova rota sintética (Esquema 27) para a obtenção dos 1,3 butadiínos onde foi incluída a nova metodologia sintética desenvolvida.



Esquema 28 – Nova rota sintética proposta para a síntese dos análogos tiofênicos.

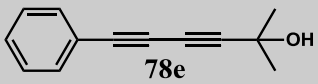
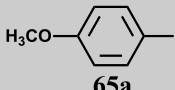
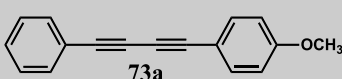
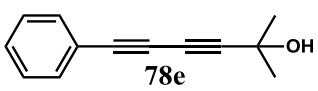
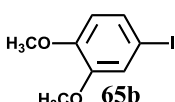
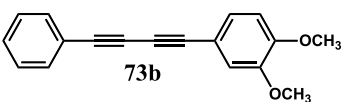
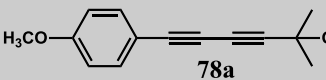
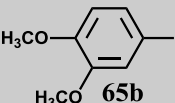
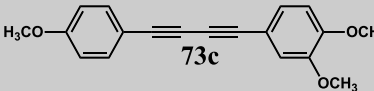
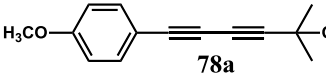
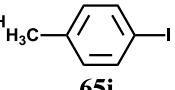
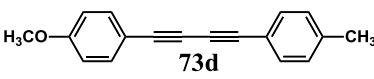
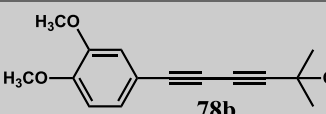
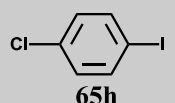
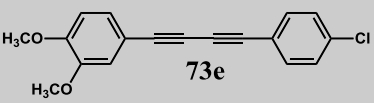
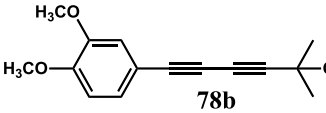
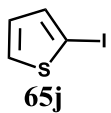
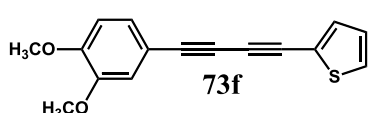
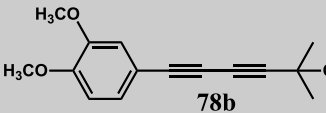
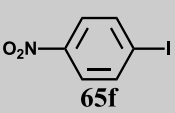
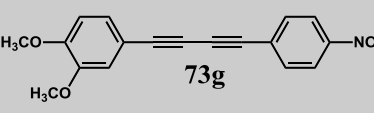
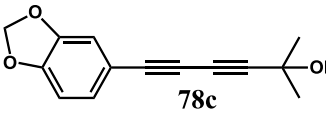
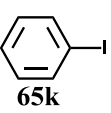
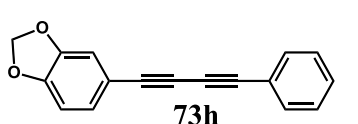
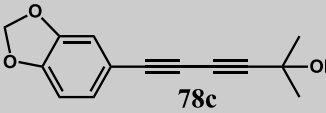
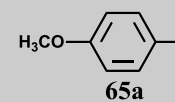
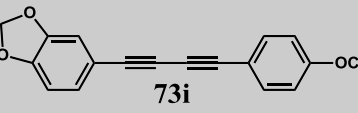
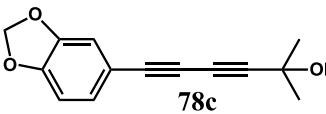
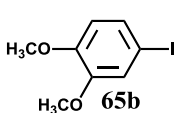
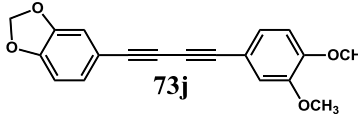
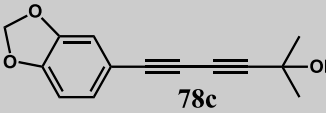
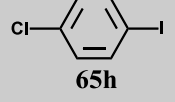
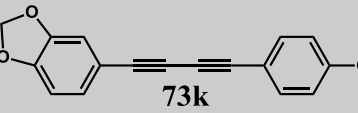
O composto comercial **65h**, **65i**, **65j** e **65k** e a síntese dos haletos de arila iodados **65f** e **65g** foram incluídos no trabalho para obtermos uma maior variabilidade química de compostos. A síntese dos haletos de arila iodados **65f** e **65g** foi realizada através formação do sal de diazônio “in situ” com posterior substituição nucleofílica em aromático. O mecanismo dessa reação inicia-se com a formação do ion nitrozônio que converte a amina em um sal diazônio que é estabilizado pelo contra íon TsO^- . Após várias etapas o grupo N_2 é que permite que o anel sofra uma substituição nucleofílica na presença de iodeto de potássio (Esquema 28).

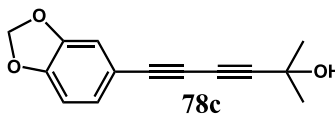
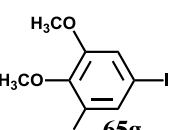
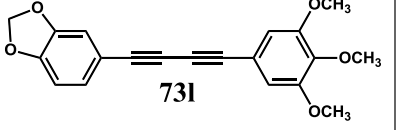
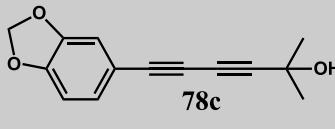
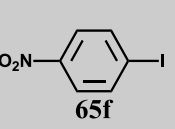
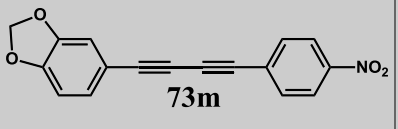
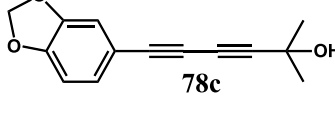
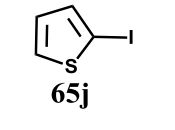
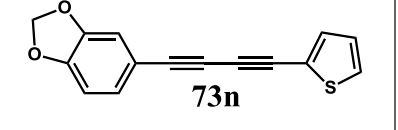
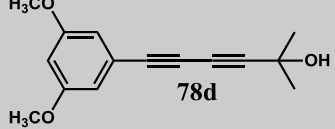
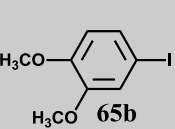
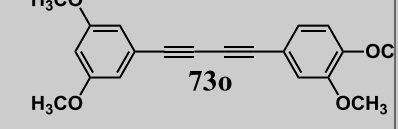
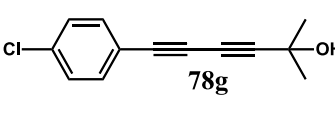
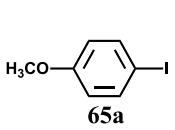
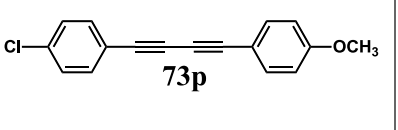
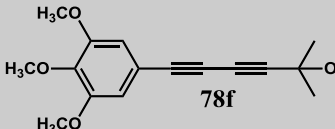
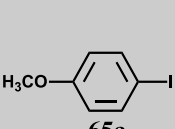
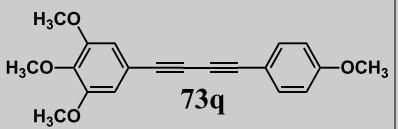
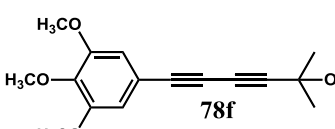
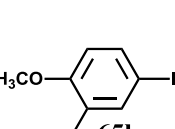
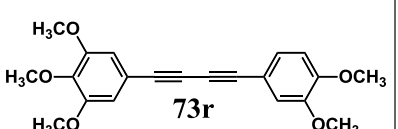
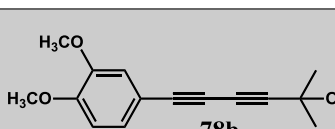
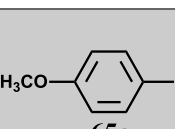
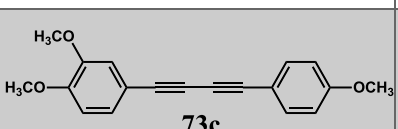


Esquema 29 – Nova rota sintética proposta para a síntese dos análogos tiofênicos.

Foram sintetizados 19 1,3-butadiínois assimétricos com diversos padrões de substituição como mostrado na Tabela 2.

Tabela 2- 1,3-butadiínois assimétricos sintetizados com TBAOH.

Reação	Dímeros do Álcool	Haletos de Arila	T ^a	1,3 – Butadiínois Assimétricos	Rend (%) ^b
1			5		97
2			5		96
3			5		97
4					70
5			5		73
6			5		75
7			5		53
8			5		77
9			5		71
10			5		84
11			5		72

12			5		98
13			5		40
14			5		67
15			5		75
16			5		80
17			5		88
18			5		74
19			5		87

a-Temperatura em °C e em minutos. b-Rendimento após purificação por colunas cromatográficas.

Ao observarmos a Tabela 2 podemos afirmar que o grupo nitro não possui boa reatividade frente a essa condição reacional pois seus rendimentos foram de 40% para o composto **73m** e 53% para o **73g**. Outros trabalhos da literatura de formação de butadiíno assimétricos⁷⁴ não costumam inserir o grupo nitro pois ele é de difícil manejo, sendo insolúvel em alguns compostos orgânicos, quando se utiliza na forma de haleto de arila **65** é de fácil

solubilização e também armazenável, o que confere uma vantagem para a metodologia proposta, pois mesmo com o baixo rendimento apresentado a metodologia mostrou eficiente na formação de compostos nitro, o que possibilita a expansão dos grupos que podem ser utilizados nos estudos de REA, além disso a incorporação de grupos em outros análogos já demonstraram atividade biológica antileishmania

Na linha 3 e 19 testamos a diferença de reatividade do composto **65a** utilizando o iodeto de etila e o álcool assimétrico **78b** na reação da linha **3**. Na reação da linha **19** fizemos o inverso, onde foi observado um rendimento superior com 97 % do que quando realizamos o inverso (87%) sendo ambas as reações igualmente satisfatórias na obtenção do composto de interesse. Isso pode ser explicado devido a uma maior estabilidade conferida ao intermediário do acetileno terminal do álcool formado no ciclo A do mecanismo de reação de Sonogashira.

Outro grupo funcional interessante são os compostos adquiridos com cloro na molécula, onde na reação da linha 16 utilizamos o reagente clorado como dímero do álcool **78g** sofrendo a desproteção e posteriormente acoplando com o iodeto **65a** com excelente rendimento de 80%. Na reação da linha 11 utilizamos o reagente clorado com o iodeto **65h** afim de avaliar qual produto o sistema iria preferir. Sabe-se que o iodo é um grupo de saída melhor do que o cloro e na reação o sistema utilizando cloro no anel permanece inalterado, não foi detectado a formação do subproduto derivado da transmetalção com o cloro e o rendimento 72% mostrando que o composto com o grupo retirador é igualmente eficiente utilizando no álcool terminal ou no iodeto.

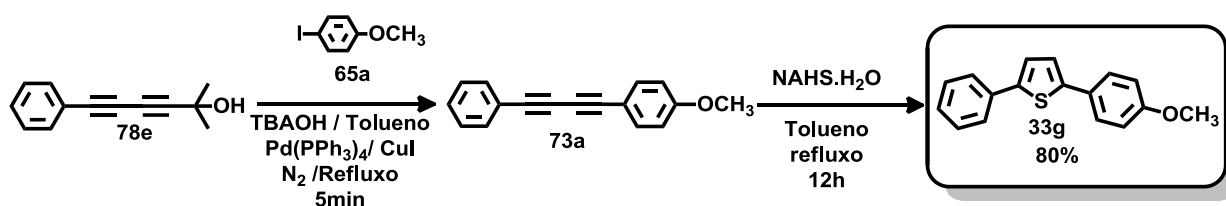
A serie utilizando o álcool acetilênico **78c** do metilenodióxi obteve excelentes rendimentos (72% - 98%), mostrando a eficiência dessa metodologia frente ao um grupo funcional conhecido por sua atividade biológica⁴⁴⁻⁴⁷ e o composto **73i** poderá dar origem ao análogo tiofênico direto da machilina G.

A metodologia mostrou-se eficiente na síntese de 1,3 butadiínos reagindo com anéis heterocíclicos de cinco membros como pode ser observado ao obtermos o composto **73e** e **73i** com bons rendimentos.

É importante ressaltar que a obtenção destes compostos aromáticos foi realizada em 5 minutos em alta temperatura independente dos grupos funcionais utilizados para a reação e como já foi discutido nesse trabalho, as reações descritas para a obtenção dos 1,3 diínos assimétricos costumam ser demoradas e caras, essa metodologia abre a possibilidade de obtermos moléculas cada vez mais complexas e/ou de difícil acesso através de uma metodologia barata, rápida e eficiente.

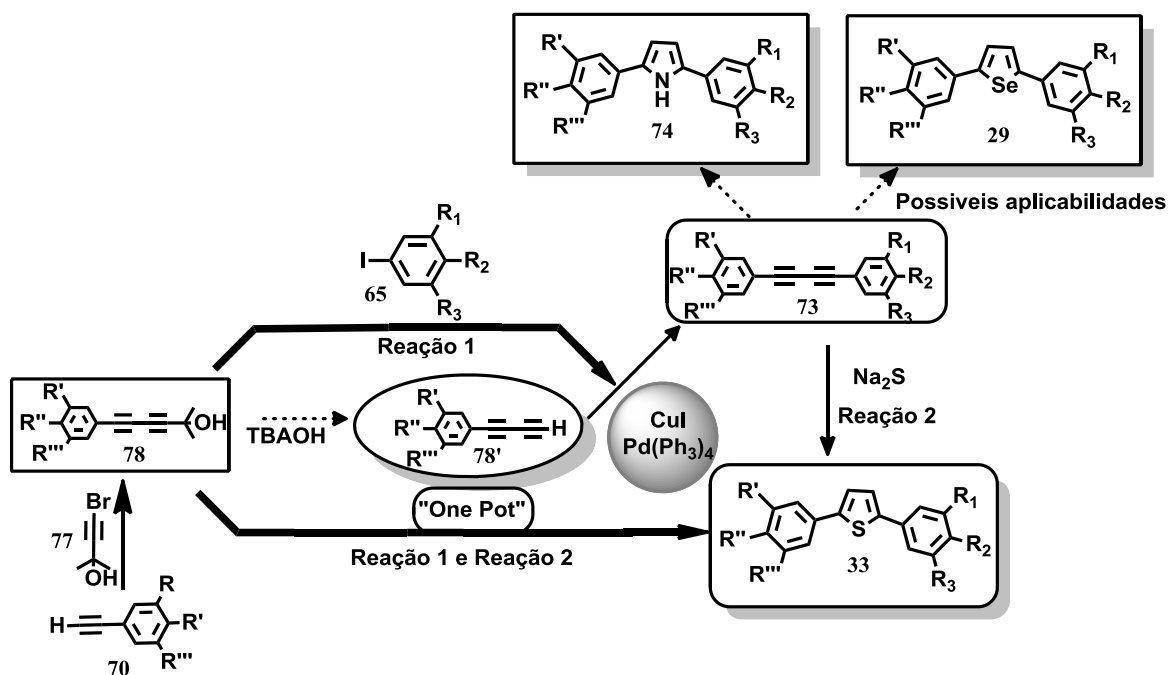
3.5. Síntese do análogo tiofênico assimétrico.

Diante do sucesso da síntese desses butadiíno assimétricos **73** e de relatos da literatura⁷⁴ onde foi realizada tio-ciclização de 1,3 diinos “one pot” decidimos explorar a possibilidade sintética dessa metodologia. Utilizamos para teste o dímero assimétrico do álcool do tipo **78e** e iodoanisol **65a** na mesma condição anteriormente descrita. Após os 5 minutos necessários para a formação do 1,3-butadiíno de interesse foi adicionado ao meio reacional hidrossulfeto de sódio sob refluxo por 12 horas acompanhando por cromatografia camada delgada (CCD). O análogo assimétrico tiofênico **23g** foi obtido com 80% de rendimento (Esquema 30).



Esquema 30. Reação para a obtenção do análogo assimétrico **33g** “one pot”.

Há duas maneiras distintas de se obter os análogos tiofênicos de interesse representados no esquema 43 como reação 1 e reação 2. Na reação 1 desenvolvida por TANG & ZAO, 2012 realiza-se a tiociclização a partir de 1,3-butadiíno já purificados e isolados com tempo reacional entre 2-6 horas. A reação 2 *one pot* apresentada pode ser considerada mais eficaz apesar do tempo reacional de 12 horas, pois não precisa haver isolamento do composto intermediário **n** e com isso reduz a perda de rendimento por processos de purificação, além de abrir possibilidades para outras aplicabilidades como exemplificado com os composto **29** e composto **74**.



Esquema 31 – Resumo das possibilidades sintéticas para a reação *one pot*.

O sucesso dessa reação "one pot" abre diversas possibilidades sintéticas para a formação de outros análogos tiofênicos assimétricos com padrões de substituição incomuns, com dificuldade de sobreviver na atmosfera ambiente e também difíceis de serem alcançados pelas metodologias tradicionais existentes.

*Conclusão e
Perspectivas*

4. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

4.1. Conclusão

Foi realizada a síntese de cinco 1,3-butadiínicos simétricos com diferentes padrões de substituição e também a tiociclização destes obtendo os análogos tiofênicos simétricos de interesse. Diante das dificuldades encontradas na síntese dos 1,3-butadiínicos assimétricos foi necessário uma adaptação da metodologia clássica de Cadiot–Chodkiewicz desenvolvendo assim uma síntese inédita na literatura, utilizando materiais de partida de fácil obtenção, além do tempo reacional em 5 minutos sintetizando 18 compostos assimétricos.

O desenvolvimento dessa metodologia inédita na literatura e com um tempo reacional de apenas 5 minutos abre a possibilidade para o desenvolvimento de diversos grupos de moléculas que não eram exploradas quando se utilizava as metodologias clássicas de heteroacoplamento inclusive outros compostos com anéis heterocíclicos diferentes com potencial atividade contra doenças negligenciadas.

Foi explorada a possibilidade de um sistema reacional *one pot* para a obtenção de análogos tiofênicos assimétricos, mostrando a aplicabilidade da metodologia desenvolvida. Essa metodologia *one pot* pode ainda ser aplicada aos outros tipos de dímeros do álcool como por exemplo compostos alquilícos, permitindo um segundo estudo sistemático dessa reação. Os 1,3 butadiínicos assimétricos sintetizados podem ser submetidos a testes para avaliação de atividade biológica e os análogos tiofênicos obtidos poderão ser testados para atividade antileishmania e antripanossoma.

*Apresentação e discussão
dos dados espectrais*

5. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS

Serão abordados e discutidos os dados espectrais obtidos através dos experimentos de RMN ^1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz) de todos os compostos sintetizados e dados) e espectros de massas dos 1,3-butadiínicos assimétricos e simétricos obtidos.

5.1. Apresentação e discussão dos dados espectrais dos haletos de arila

Todos os haletos de arila tiveram sua síntese comprovada por meio de RMN ^1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz), a Tabela 3 apresenta os dados obtidos.

Tabela 3. Dados de RMN ^1H (300MHz) em CDCl_3 dos haletos de arila 65.

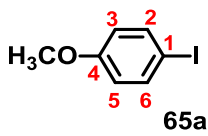
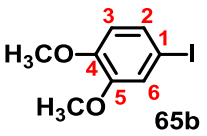
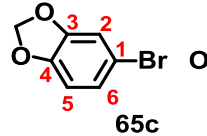
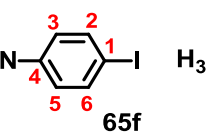
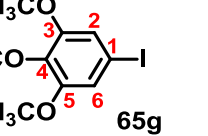
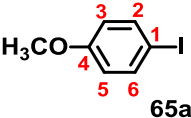
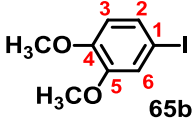
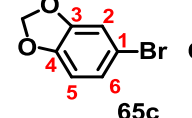
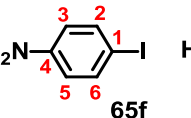
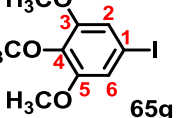
Haleto de arila					
	δ	δ	δ	δ	δ
H2	7,54 (<i>d</i> , <i>J</i> 9,0 Hz, 2H)	7,21 (<i>dd</i> , <i>J</i> 8,4 Hz e <i>J</i> 1,9 Hz, 1H)	6,92 (<i>d</i> , <i>J</i> 1,6 Hz, 1H)	7,91 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,6 Hz, 2H)	6,86 (<i>s</i> , 2H)
H3	6,66 (<i>d</i> , <i>J</i> 9,0 Hz, 2H)	6,61 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,4 Hz, 1H)	-----	-----	-----
H5	-----	-----	6,64 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,2 Hz, 1H)	7,93 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,6 Hz, 2H)	-----
H6	-----	7,11 (<i>d</i> , <i>J</i> 1,9 Hz, 1H)	6,91 (<i>dd</i> , <i>J</i> 8,2 Hz e <i>J</i> 1,9 Hz, 1H)	-----	-----
-OCH₃	3,75(<i>s</i> ,3H)	3,84 (<i>s</i> , 3H) e 3,85 (<i>s</i> , 3H)	-----	-----	3,79(<i>s</i> , 3H), 3,81 (<i>s</i> , 3H) e 4,05 (<i>s</i> , 3H)
- OCH₂O -	-----	-----	5,92 (<i>s</i> , 2H)	-----	-----

Tabela 4. Dados de ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos haletos de arila **65**.

Haletos de arila					
	δ	δ	δ	δ	Δ
C1	82,6	82,2	113,1	103,3	88,6
C2	138,1	120,2	109,5	138,5	112,9
C3	116,3	149,7	148,6	125,5	152,4
C4	159,3	149,0	147,0	146,8	138,1
C5	116,3	113,1	112,3	125,5	152,4
C6	138,1	129,6	124,3	138,5	112,9
-OCH₃	55,2	55,8 e 55,9	-----	-----	56,1 e 60,8
-OCH₂O-	-----	-----	101,6	-----	-----

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **65a**, **b**, **c**, **f**, **g** mostraram sinais na região de hidrogênios aromáticos entre 6,61 ppm e 7,91 ppm. Os sinais referentes aos hidrogênios das metoxilas foram exibidos em 3,75 ppm para o composto **65a**, em 3,84 e 3,85 ppm, para o composto **65b** e em 3,79, 3,81 e 4,05 para o composto **65g**. E o sinal referente os dois hidrogênios do substituinte metilenodióxi do composto **65c** foi exibido em 5,92 ppm.

O padrão de substituição *para* do composto **65a** foi comprovado, principalmente pelos dois dubletos característicos de anéis *para* substituídos, o primeiro dubleto em 7,54 ppm (J 9,0 Hz) referente aos H2 e H6, e um segundo dubleto em 6,66 ppm (J 9,0 Hz) referente aos H3 e H5.

Já o espectro de RMN de ^1H do composto **65b**, revelou um dubleto em δ 7,11 (J 1,9 Hz) referente ao H6, um duplo dubleto em δ 7,21 (J 8,4 Hz e J 1,9 Hz) referente ao H2 e um dubleto em δ 6,61 ppm (J 8,4 Hz) relativo ao H3. Confirmando o padrão trissubstituído proposto.

Em relação ao composto **65c** foi observado um dubleto em 6,64 ppm (J 8,2 Hz) referente ao H5; um duplo dubleto em 6,91 ppm (J 8,2 Hz e J 1,9 Hz) referente ao H6 e um dubleto em 6,92 ppm (J 1,9 Hz) referente ao H2.

Os sinais da região dos aromáticos de anéis *para* substituídos costumam apresentar dois dubletos distintos, no entanto para o composto **65f** esses sinais foram sobrepostos devido ao grupo nitro ser retirador de elétrons blindando os sinais do anel referentes aos H3 e H5 e o

sinal dos H2 e H6 estão mais blindados devido a eletronegatividade do iodo ser menor, assim os sinais formaram um multipletto em 7,91 ppm.

O composto **65g** foi observado um singletto referente a dois hidrogênios H6 e H2 em 6,86 ppm.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **65a**, **65b**, **65g** apresentaram sinais de carbonos substituídos entre 82 e 88 ppm relativos aos C1, os quais são determinantes para confirmação da formação do composto iodado. Visto que, o carbono *ipso* ligado ao iodo tem uma grande proteção devido ao “efeito do átomo pesado”, isso ocorre devido ao tamanho do átomo de iodo que protege o carbono diretamente ligado a ele blindando o sinal. Já o composto **65c** em que o C1 é substituído por bromo, este sinal foi exibido em 113,1 ppm pois o átomo de bromo tem maior eletronegatividade que o iodo, possuindo assim um efeito protetor menor e conseqüentemente deixando o C1 mais desblindado. Os carbonos das metoxilas desses compostos foram observados na região de 55-60 ppm e o carbono do substituinte metilenodióxi em 101,6 ppm, como relatado na tabela 3.

O composto **65f** que contém o grupamento nitro sofre o efeito de desproteção na posição *para* no entanto pelo carbono *ipso* estar ligado em um átomo pesado ele balanceia a desblindagem de C1 deixando o deslocamento químico intermediário aos compostos **65a**, **65b** e **65g** que possuem o átomo de iodo e **65c** que possui o átomo de bromo, tendo seu deslocamento em 103,3 ppm.

5.2. Apresentação e discussão dos dados espectrais dos álcoois acetilênicos 67.

Os álcoois acetilênicos **67** foram sintetizados através de uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre os haletos de arila **65**, previamente sintetizados, e o 2-metilbut-3-in-2-ol **66**. Os dados espectrais de RMN de ^1H (300MHz), ^{13}C (75MHz) são detalhados a seguir.

Tabela 5. Dados de RMN ¹H (300MHz) em CDCl₃ dos álcoois acetilênicos do tipo 67.

H

	δ	δ	δ	δ	δ
H1	1,59 (s, 6H)	1,59 (s, 6H)	1, 59 (s, 6H)	1,59 (s, 6H)	1,58 (s, 6H)
H6	7,33 (d, J 8,8 Hz, 2H)	6,99 (dd, J 1,8 Hz e J 8,3 Hz,1H)	6,83 (d, J 1,5 Hz, 1H)	----	7,23(d, J 8,7 Hz,2H)
H7	6,81 (d, J 8,8 Hz, 2H)	6,75 (d, J 8,3 Hz,1H)	----		7,30 (d, J 8,7 Hz, 2H)
H8	----	----	----	6,40 (d, J 2,1 Hz, 1H)	
H9	----	----	6,70 (d, J 8,0 Hz, 1H)		
H10	----	6,89 (d, J 1,8 Hz,1H)	6,90 (dd, J 8,0 Hz e J 1,5 Hz, 1H)	6,55 (d, J 2,1 Hz, 2H)	
OCH₃	3,78 (s, 3H)	3,84 (s, 3H) e 3,85 (s, 3H)	----	3,81 (s, 3H) e 3,83 (s, 3H)	----
OCH₂O	----	----	5,93 (s, 2H)	----	----
OH	2,08 (sl, 1H)	2,11 (sl, 1H)	2,21 (sl, 1H)	2,04 (sl 1H)	2,34 (sl, 1H)

Tabela 6. Dados de RMN ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos álcoois acetilênicos do tipo 67.

$\delta \text{ C}$

	δ				
C1	31,6	31,0 e 31,5	31,5	32,1	31,4
C2	65,6	65,6	65,6	65,6	65,6
C3	92,3	92,3	92,1	92,3	94,8
C4	82,0	82,1	81,9	82,6	81,0
C5	114,8	114,9	115,9	114,7	121,2
C6	133,1	124,9	111,6	107,7	132,8
C7	113,9	110,9	147,3	160,2	128,6
C8	159,5	149,4	147,8	100,9	134,2
C9	113,9	148,5	108,3	161,2	128,6
C10	133,1	114,4	126,2	107,7	132,8
OCH₂O	----	----	101,2	----	----
O-CH₃	55,2	55,8 e 55,9	----	55,8	----

Um dos sinais mais evidentes para a confirmação dos acoplamentos entre os haletos de arila **65** e o 2-metil-3-butin-2-ol **66** é o singlete referente a 6 hidrogênios que aparece entre 1,56 e 1,60 ppm, característico das duas metilas levemente desprotegidas por estarem ligadas ao C2 oxigenado. Um outro que colabora com a estrutura proposta é o da hidroxila que cai entre 2,04 e 2,34 ppm geralmente como um singlete largo e pequeno quando comparado ao demais sinais confirmado com a adição de água deuterada, onde será observado o desaparecimento desse sinal.

Quanto aos hidrogênios pertencentes ao anel aromático, a troca do halogênio por um grupo alquino promove um leve aumento na proteção dos hidrogênios *orto* acarretando na diminuição do deslocamento, um exemplo é quando a substância **65a** é convertida na **67a**, onde o deslocamento cai de 7,54 do H2 do composto **65a** para 7,33ppm no H6 do composto **67a** (Tabela 2 e 4). Este tipo de efeito também foi observado na conversão do composto bromado **65c** no **67c** porém com menor intensidade onde o deslocamento cai de 6,92 ppm no H2 do composto **65c** para 6,83 ppm do composto **67c**.

No espectro de RMN ^{13}C , os sinais pertencentes ao C1 (referente as metilas) são observados em torno de 31,5 ppm, ligeiramente desprotegidas devido ao efeito β exercido

pela hidroxila ligada ao C2. O sinal em 65,6 ppm presente em todos os compostos tipo **67** é referente ao C2, que está mais desprotegido que C1 porque está ligado diretamente à hidroxila.

Outros dois sinais pertencem aos carbonos C3 e C4, que são característicos de carbonos sp de alcinos, entre 93,3 e 94,8 ppm para C3 e 81,0 e 82,1 ppm para C4 comprovam a formação dos álcoois acetilênicos. Os carbonos C3 e C4 possuem esse deslocamento devido principalmente a sua hibridização e ao efeito anisotrópico que a ligação tripla promove sobre carbonos acetilênicos sendo que C3 tem um deslocamento maior que C4 devido ao efeito α do carbono C2 e β do C1 com a adição do efeito indutivo da hidroxila ligada no C2.⁷⁹

Os sinais dos carbonos aromáticos C6 a C10 dos compostos **67** seguiram o padrão de substituição já descrito para os haletos de arila **65**, havendo apenas a mudança significativa no deslocamento do C5 dos compostos **67** (C1 dos compostos **65**) que antes sofriam efeito da anisotrópico referente a blindagem da tripla relação, quando comparado ao benzeno, ligado em *ipso* que blindava o sinal. Como exemplo podemos citar o composto **65a** onde houve a desblindagem do sinal de 82,6 ppm para 114,8 ppm para o produto de acoplamento **67a**. O mesmo pode ser observado para o composto **65c**, onde houve uma desblindagem de 113,1 ppm para 115,9 ppm, não havendo porém uma diferença de deslocamento tão significativa quanto a observada para os compostos iodados.

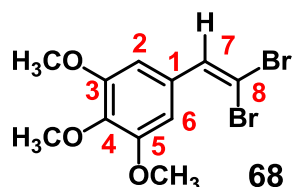
5.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais do dibromovinil.

A tabela 5 mostra os dados de RMN ^1H (300MHz), ^{13}C (75MHz) de todos os sinais que comprovam a síntese do dibromovinil **68**, intermediário na rota sintética para obtenção do acetileno terminal trimetoxilado **70f**.

A presença das três metoxilas pode ser identificada pelos singletos em 3,83 ppm com integral para 6H (referentes as metoxilas ligada ao C3 e C5) e outro singleto em 3,84 ppm com integral para 3 hidrogênios (referente a metoxila ligada ao C4). Os hidrogênios H2 e H6 são quimicamente equivalentes, gerando um singleto em 6,77 ppm, mais protegidos devido ao efeito de blindagem em *orto* das metoxilas ligadas ao C3 e C5.

O hidrogênio olefínico H7 apresentou-se na forma de um singleto com um deslocamento característico na região dos aromáticos em 7,38 ppm, devido ao efeito desprotetor dos bromos em C8 e do anel aromático geminal ligado a ele.

Tabela 7. Dados parciais de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 obtidos para o dibromovinil **68**.



H δ	
H2 e H6*	6,77 (s, 2H)
OCH₃	3,83 (s, 6H) e 3,84 (s, 3H)
H7	7,38 (s, 1H)
δ C	
C1	130,5
C2 e C6	105,8
C3 e C5	153,9
C4	138,4
C7	136,6
C8	88,8
OCH₃	56,1 e 60,8

*Hidrogênio quimicamente equivalente.

Com o RMN de ^{13}C (75MHz) os sinais em 55,2 e 60,8 ppm comprovam a presença das metoxilas sendo os carbonos em 55,2 ppm atribuídos às metoxilas ligadas em C3 e C5, um sinal com deslocamento mais alto em 60,8 ppm atribuído a metoxila em C4. Além disso evidências comprovam que quando uma metoxila está entre dois substituintes no anel aromático ela apresenta um deslocamento acima de 60 ppm.⁷⁷

Outros sinais relevantes no ^{13}C (75MHz) foram relativos aos carbonos C3 e C5 em 152,9 ppm. O C8 apresentou um deslocamento de 88,8 ppm por estar protegido pelos efeitos de ressonância do anel aromático e do “átomo pesado” exercido pelos dois bromos. O sinal em 105,8 ppm cabe aos carbonos C2 e C6 mais protegidos por estarem *orto* as metoxilas, o sinal 130,5 ppm é um quaternário sendo atribuído ao C1 e o outro terciário sendo do carbono olefínico C7 com deslocamento de 136,6 ppm.

5.4. Apresentação e discussão dos dados espectrais dos acetilenos terminais **70**

A seguir estão apresentados os dados espectrais de RMN de ^1H (300MHz) , ^{13}C (75MHz), dos acetilenos terminais **70**.

Tabela 8. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos acetilenos terminais 70.

$\delta\text{ H}$

	δ	δ	δ	δ	δ	δ
H1	2,98 (s, 1H)	2,95 (s, 1H)	2,95 (s, 1H)	3,05 (s, 1H)	3,01 (s, 1H)	3,09 (s, 1H)
H4	7,41 (d, J 8,9 Hz, 2H)	7,05 (dd, J 1,8 Hz e J 8,3 Hz, 1H)	6,93 (d, J 1,5 Hz, 1H)	6,65 (d, J 2,1 Hz, 2H)	6,71 (s, 2H)	7,27 (d, J 8,6 Hz, 2H)
H5	6,83 (d, J 8,9 Hz, 2H)	6,74 (d, J 8,3 Hz, 1H)	----	----	----	7,40 (d, J 8,6 Hz, 2H)
H6	----	----	----	6,48 (d, J 2,1 Hz, 1H)	----	----
H7	----	----	6,78 (d, J 8,0 Hz, 1H)	----	----	----
H8	----	6,93 (d, J 1,8 Hz, 1H)	7,01 (dd, J 8,0 Hz e J 1,5 Hz, 1H)	----	----	----
OCH₃	3,79 (s, 3H)	3,82 (s, 3H) e 3,83 (s, 3H)	----	3,78 (s, 3H) e 3,79 (s, 3H)	3,83 (s, 3H) e 3,87 (s, 6H)	----
OCH₂O	----	----	5,92 (s, 2H)	----	----	----

Tabela .9 Dados de ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos acetilenos terminais **70**.

	δ	δ	δ	δ	δ	δ
C1	75,7	75,6	75,5	75,9	79,7	78,1
C2	83,6	83,7	83,5	83,3	83,7	82,5
C3	114,1	114,1	115,3	125,2	116,6	120,6
C4	133,6	125,4	110,9	114,3	109,1	133,3
C5	113,9	114,6	114,3	160,2	152,8	128,6
C6	159,9	149,8	148,9	110,8	138,6	134,9
C7	113,9	148,5	145,9	159,7	152,8	128,6
C8	133,6	110,8	125,6	114,3	109,1	133,3
ROCOR	----	----	101,2	55,8	56,0 e 60,1	----
O-CR	55,3	55,8	----	----	----	----

O singlete em torno de 3,00 ppm do H1 é um sinal característico desses compostos, pois está blindado pelo efeito anisotrópico gerado pela circulação de elétrons na tripla ligação formando um campo magnético local que se opõe ao campo externo.⁷⁹

Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos não diferem do padrão de substituição já discutido anteriormente.

Para os dados de ^{13}C (75MHz), os sinais entre 82,5 e 83,7 ppm referentes ao C2 destes compostos e os sinais entre 75,5 e 79,7 ppm referentes ao C1 evidencia a presença de um alquino terminal nas estruturas, pois são sinais bem característicos desses compostos. O C2 é mais desprotegido por estar ligado diretamente ao sistema aromático desprotetor enquanto C1 está ligado a um hidrogênio. Temos o C3 gerando um sinal em torno de 115 ppm, diferenciando apenas para o **70d** onde houve uma desblindagem do sinal devido a influência das duas metoxilas *meta* ao C3. Já o composto **70g** promoveu a desblindagem de C3 devido a presença do átomo de cloro na posição *para*, promovendo assim uma desblindagem devido a sua eletronegatividade.

5.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais dos 1,3-butadiínicos simétricos **72**.

Devido ao plano de simetria existente nos compostos do tipo **72** não é possível observar a diferenciação dos sinais quando comparado o material de partida **70**, havendo apenas uma diferença não significativa no deslocamento dos sinais. A principal evidência para a comprovação da formação dos 1,3-butadiínicos simétricos **72** consiste no desaparecimento do

sinal referente ao acetileno terminal em torno de 3,00 ppm no espectro de RMN ^1H (300MHz) dos compostos **70**. A figura **24** compara os espectros do composto **70b** com o **72b** destacando essa diferença.

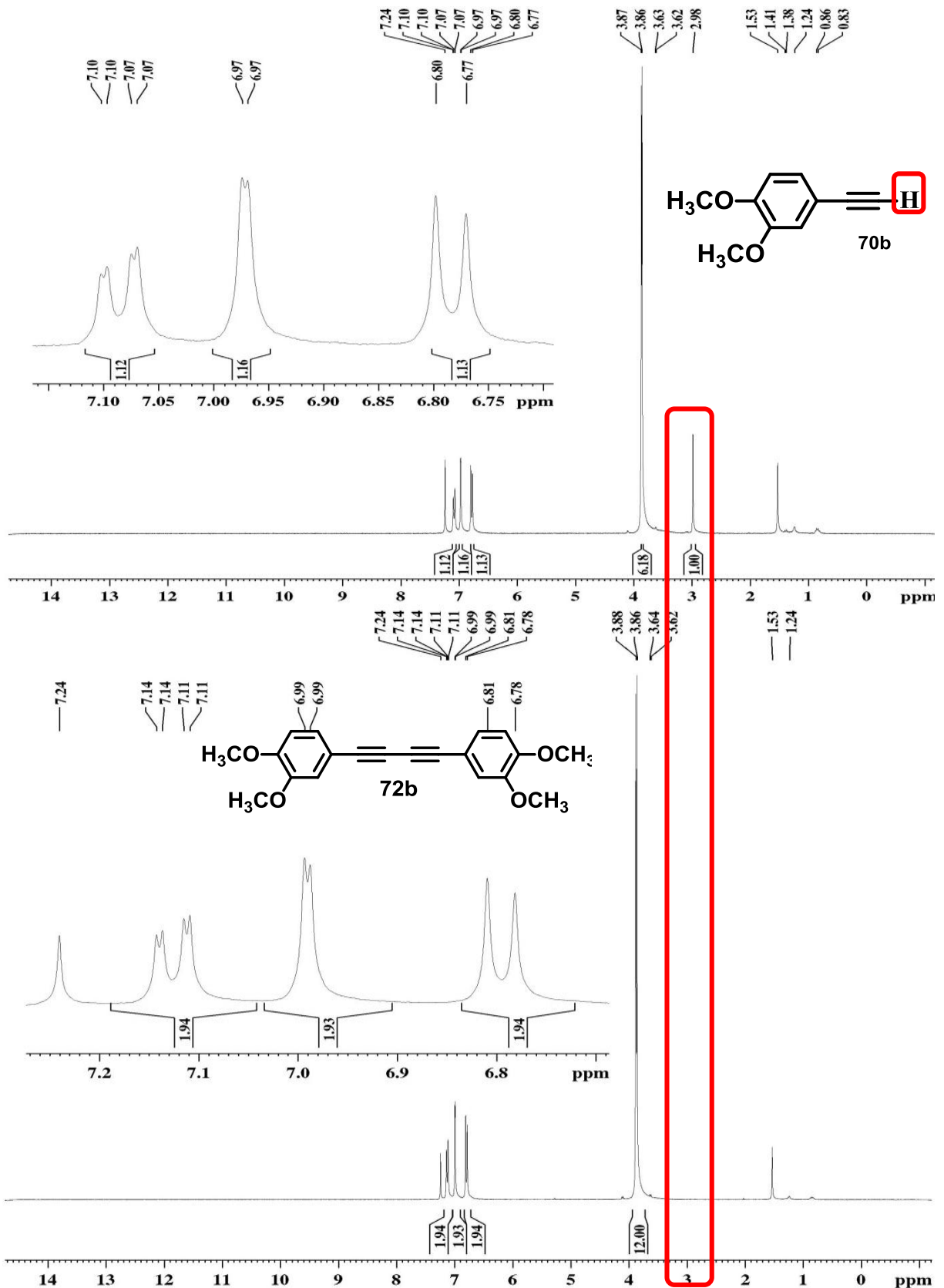
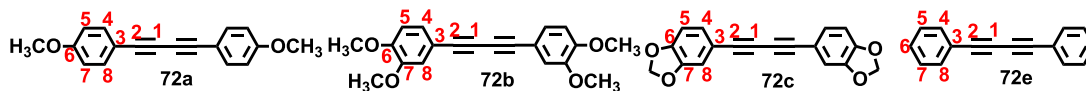
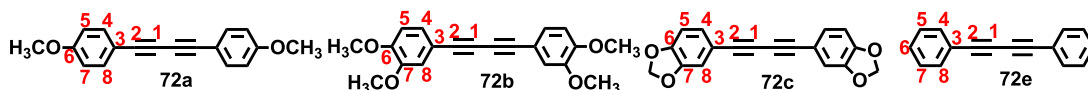


Figura 24—RMN ^1H 300 MHz composto **70b** e **72b** em CDCl_3 .

Tabela 10. Dados de RMN ^1H (300MHz) em CDCl_3 dos 1,3 butadiínicos simétricos 72.

	δ	δ	δ	Δ
H4	7,44 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,8 Hz 4H, H4 e H8)	7,12 (<i>dd</i> , <i>J</i> 8,3 e <i>J</i> 1,8 Hz, 2H)	7,04 (<i>dd</i> , <i>J</i> 8,0 Hz e <i>J</i> 1,5 Hz, 2H, H4 e H8)	7,32 – 7,52 (<i>m</i> , 10H, H4, H5, H6, H7, H8)
H5	6,84 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,8 Hz 4H, H5 e H7)	6,80 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,3 Hz, 2H)	6,74 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,0 Hz, 2H)	
H6	-----		-----	
H7	-----		-----	
H8	-----	6,99 (<i>d</i> , <i>J</i> 1,8 Hz, 2H)	6,92 (<i>d</i> , <i>J</i> 1,5 Hz, 2H)	
OCH₂O	-----	-----	5,79 (<i>s</i> , 4H)	
OCH₃	3,80 (<i>s</i> , 6H)	3,86 (<i>s</i> , 6H) 3,88 (<i>s</i> , 6H)		

Tabela 11. Dados de ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos 1,3 butadiínicos simétricos 72.

	δ	δ	δ	δ
C1	72,9	72,6	72,6	74,1
C2	81,2	81,5	81,2	81,8
C3	113,9	111,0	115,0	122,0
C4	134,0	126,1	127,7	132,7
C5	114,1	114,8	108,5	129,4
C6	160,2	150,3	148,5	128,7
C7	114,1	148,6	147,5	129,4
C8	134,0	113,9	112,1	132,7
O-C-O	-----	-----	101,5	-----
O-C	55,3	55,9	-----	-----

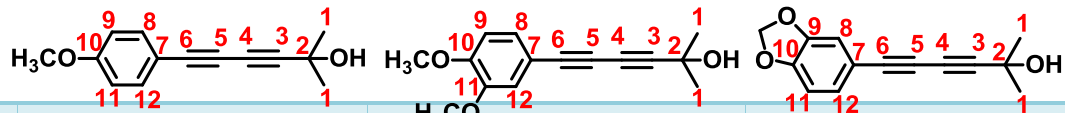
No espectro de RMN ^{13}C podemos observar muito pouca diferença no deslocamento dos carbonos quando comparados ao material de partida.

5.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais dos 1,3-dímeros assimétricos do álcool 78.

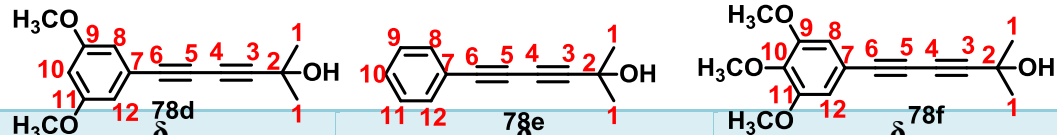
Para a elucidação dos dímeros do álcool **78** no espectro de RMN ^1H (300MHz) foi observado o desaparecimento do sinal em 3,00 ppm, referente ao material de partida do tipo **70** e o surgimento de um singleto correspondente a seis hidrogênios em 1,5 ppm referente as metilas complementado pelo sinal da hidroxila próximo a 2,00 ppm, sugerindo assim o sucesso do acoplamento.

Para os dímeros **78h-i**, com substituintes alquílicos, foi observado ainda o aparecimento de sinais na região entre δ 0,86 - 2,25 ppm proporcionais a 18 hidrogênios para o composto **78h** e 26 hidrogênios para o composto **78i**.

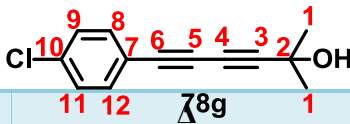
Tabela 12. Dados de RMN ^1H (300MHz) em CDCl_3 dos dímeros do álcool 78.



	δ 78a	δ 78b	78c
H1	1,54 (s, 6H)	1,53 (s, 6H)	1,55 (s, 6H)
H8	7,40 (d, J 9,0 Hz, 2H)	7,08 (dd, J 1,8 Hz e J 9,0 Hz, 1H)	6,93 (d, J 1,5 Hz, 1H)
H9	6,82 (d, J 9,0 Hz, 2H)	6,77 (d, J 8,3 Hz, 1H)	----
H10	----	----	----
H11	----	----	6,78 (d, J 8,0 Hz, 1H)
H12	----	6,93 (d, J 1,8 Hz, 1H)	7,01 (dd, J 8,0 Hz e J 1,5 Hz, 1H)
OCH₃	3,78 (s, 3H)	3,82 (s, 3H) e 3,85 (s, 3H)	----
OCH₂O	----	----	5,96 (s, 2H)
OH	2,23 (sl, 1H)	2,31 (sl, 1H)	

Tabela 13. Dados de RMN ^1H (300MHz) e CDCl_3 dos dímeros do álcool 78d-f.


	δ 78d	δ 78e	δ 78f
H1	1,54 (s, 6H)	1,54 (s, 6H)	1,56 (s, 6H)
H8	6,59 (s, 2H, H8 e H12)	7,29 – 7,49 (m, 5H, H8, H9, H10, H11 e H12)	6,70 (s, 2H, H8 e H12)
H10	6,45 (s, 1H)	----	----
H11		----	----
H12		----	----
OCH₃	3,73 (s, 6H)	----	3,84 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,57 (s, 3H)
OH	2,40 (sl, 1H)	2,17 (sl, 1H)	2,02 (sl, 1H)

Tabela 14. Dados de RMN ^1H (300MHz) em CDCl_3 dos dímeros do álcool 78 g.


	δ 78g
H1	1,59 (s, 6H)
H7	
H8	7,39 (d, 6Hz, 2H, H8 e H12)
H9	7,28 (d, 9 Hz, 2H, H9 e H11)
H10	----
H12	----
OH	2,11 (sl, 1H)

5.7. Apresentação e discussão dos dados espectrais dos 1,3-butadiíno assimétricos.

A Figura 25 compara os espectros do haleto de arila **65g**, do dímero do álcool **78c** (materiais de partida) e do produto de acoplamento butadiíno assimétrico **73j**.

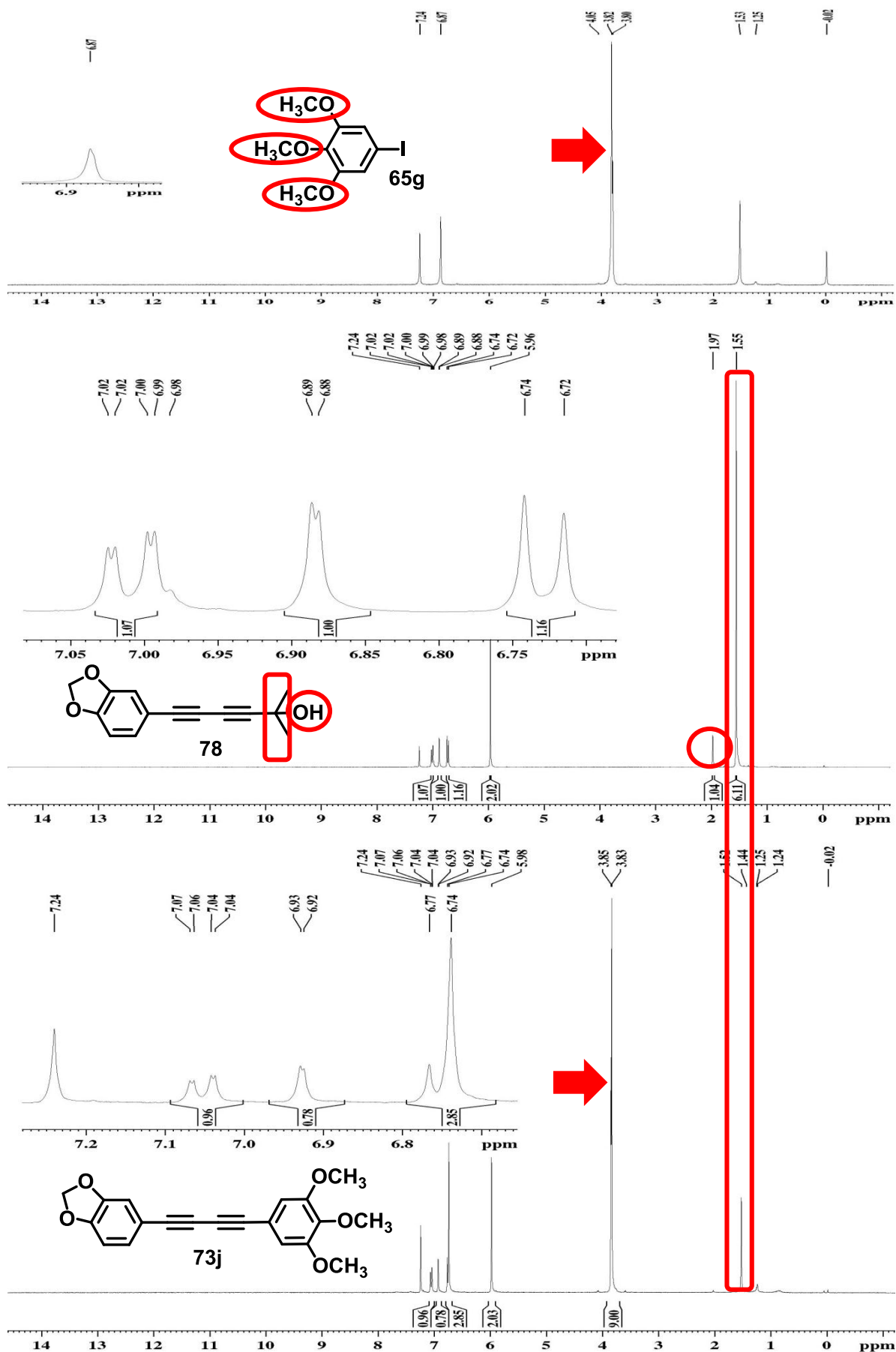


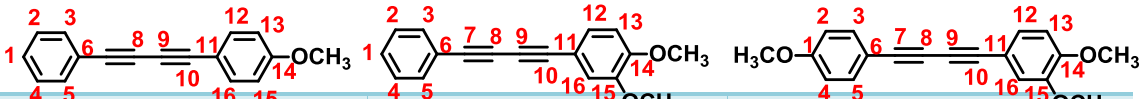
Figura 25 – Espectros dos materiais de partida comparado ao produto de acoplamento.

A principal evidência para a comprovação da formação do 1,3-butadiíno assimétrico **73j** consiste no desaparecimento do sinal referente as metilas 1,55 ppm (6H) RMN ^1H (300MHz) dos compostos **78c** e o aparecimento do sinal em 3,85-3,83 ppm (9H) referente as metoxilas oriundas do haleto de arila **65g** utilizado no acoplamento.

Nos espectros de RMN de ^{13}C fica mais evidente a formação dos 1,3 butadiínos assimétricos devido a presença dos quatro carbonos centrais C7, C8, C9 e C10 que caem em torno de 70 a 81 ppm, que se observados no espectro são bem característicos de compostos dimerizados, pois além de serem sinais pequenos característicos de carbonos quartenários também estão mais desprotegidos por estarem ligados ao sistema π . O espectro apresenta a presença dos sinais referentes aos grupos substituintes acoplados dos haletos de arila dos carbonos C12, C13, C14, C15 e C16.

Tabela 15. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos dímeros do álcool

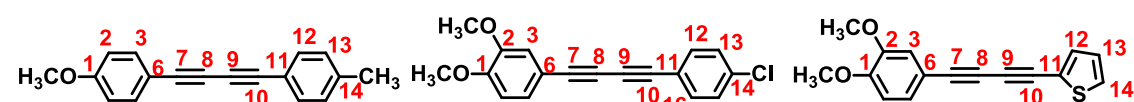
78.



	78a δ	78b δ	78c δ
H1	7,33 (m, 3H, H1, H2 e H4)	7,35 (m, 3H, H1, H2 e H4)	----
H2	----	7,53 (dd, J 9 Hz e J= 2,1, 2H, H3 e H5)	6,85 (d, J 9 Hz, 2H, H2 e H4)
H3	7,53 (dd, J 9 Hz e J= 2,1, 2H, H3 e H5)	----	7,46 (d, J 9 Hz, 2H, H3 e H5)
H12	7,49 (d, J 9 Hz, 2H, H12 e H16)	7,18 (dd, J 6 Hz e J= 3Hz, 1H)	7,14 (dd, J 9 Hz e J= 3Hz, 1H)
H13	6,88 (d, J 9 Hz, 2H, H13 e H15)	7,03 (d, J 3 Hz, 1H)	7,00 (d, J 3 Hz, 1H)
H16	-----	6,83 (d, J 6 Hz, 1H)	6,85 (d, J 9 Hz, 1H)
OCH₃	3,83 (s, 3H)	3,88 (s, 3H) 3,90 (s, 3H)	3,88 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 3,81 (s, 3H)
δ C13			

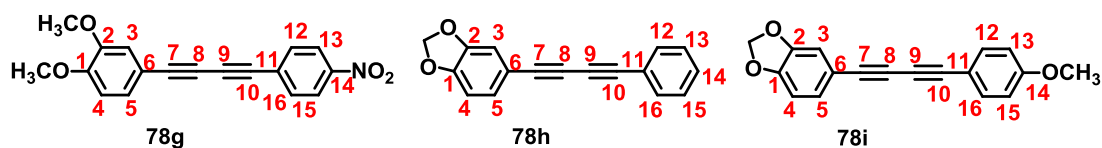
C1	129,0	129,1	160,2
C2	128,4	128,4	114,2
C3	132,4	132,4	114,8
C4	128,4	128,4	114,2
C5	132,4	132,4	134,1
C6	122,0	122,0	134,1
C7	81,8	81,9	81,3
C8	81,0	74,1	81,3
C9	81,0	72,6	72,8
C10	81,8	81,2	81,3
C11	113,7	113,8	113,7
C12	134,1	126,2	126,1
C13	114,2	111,1	111,1
C14	160,3	148,7	148,7
C15	114,2	150,4	150,3
C16	134,1	114,9	114,0
O-C	55,3	55,93	55,3 e 55,9

Tabela 16. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos dímeros do álcool 78.



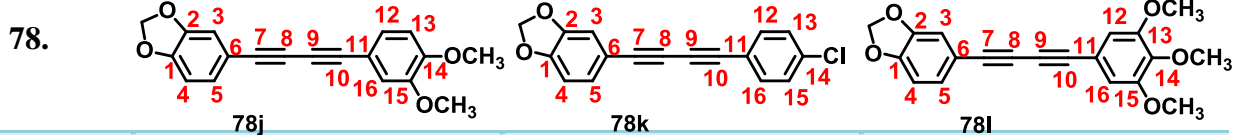
	δ 78d	δ 78e	Δ 78f
H2	6,85 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,2 Hz, 2H, H2 e H4)	-----	-----
H3	7,41 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,2 Hz, 2H, H3 e H5)	7,18 (<i>s</i> , 1H)	7,31-7,24 (<i>m</i> , 2H, H3 e H14)
H4	-----	7,15 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,2 Hz, 1H)	7,15 (<i>dd</i> , <i>J</i> 9 Hz e <i>J</i> 3 Hz)
H5	-----	6,81 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,2 Hz, 1H)	-----
H12	7,46 (<i>d</i> , <i>J</i> 7,6 Hz, 2H, H12 e H16)	7,43 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,6 Hz, 2H, H12 e H16)	-----
H13	7,13 (<i>d</i> , <i>J</i> 7,6 Hz, 2H, H13 e H15)	7,43 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,6 Hz, 2H, H13 e H15)	-----

OCH₃	3,81 (s, 3H)	3,86 (s, 3H) 3,88 (s, 3H)	----
CH₃	2,34 (s, 3H)	----	----
δ C13			
C1	129,0	148,7	148,6
C2	128,4	150,5	150,5
C3	132,4	113,5	113,6
C4	128,4	111,1	111,0
C5	132,4	126,3	126,2
C6	122,0	114,8	114,7
C7	81,8	79,9	78,1
C8	81,0	72,4	72,5
C9	81,0	75,1	74,2
C10	81,8	82,5	84,0
C11	113,7	120,5	122,2
C12	134,1	133,6	134,1
C13	114,2	128,8	127,2
C14	160,3	135,2	128,5
C15	114,2	128,8	----
C16	134,1	133,6	----
O-C	55,3	55,9	55,9

Tabela 17. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos dímeros do álcool 78.

	δ	δ	δ
H3	7,00 (<i>d</i> , <i>J</i> 1,8Hz, 1H)	6,94 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3Hz, 1H)	6,92 (<i>s</i> , 1H)
H4	7,14 (<i>dd</i> , <i>J</i> 1,8Hz e <i>J</i> 8,6Hz,1H)	6,77 (<i>dd</i> , <i>J</i> 9Hz)	6,68 (<i>d</i> , <i>J</i> 9 Hz, 1H)
H5	6,82 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,6Hz, 1H)	7,05 (<i>dd</i> , <i>J</i> 9Hz e <i>J</i> 3Hz, 1H)	7,06 (<i>d</i> , <i>J</i> 9 Hz, 1H)
H12	6,61 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,6 Hz, 2H, H12 e H16)	7,50-7,48(<i>m</i> , 2H, H12 e H16)	7,49 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,2 Hz, 2H, H12 e H16)
H13	7,34 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,6 Hz, 2H, H13 e H15)	7,33-7,31 (<i>m</i> , 3H, H13, H14 e H15)	6,76 (<i>d</i> , <i>J</i> 8,2 Hz, 2H, H13 e H15)
OCH₂O	----	5,98 (<i>s</i> , 2H)	5,97 (<i>s</i> , 2H)
OCH₃	3,89 (<i>s</i> , 3H) 3,87 (<i>s</i> , 3H)	----	3,80 (<i>s</i> , 3H)
δ C13			
C1	129,0	148,8	148,7
C2	128,4	147,5	147,4
C3	132,4	112,1	112,1
C4	128,4	108,7	108,6
C5	132,4	127,9	127,6
C6	122,0	114,9	115,1
C7	81,8	81,2	81,1
C8	81,0	72,5	72,7
C9	81,0	74,1	72,8
C10	81,8	81,7	81,4
C11	113,7	121,9	113,7
C12	134,1	132,5	134,1
C13	114,2	128,4	114,1
C14	160,3	129,1	160,3

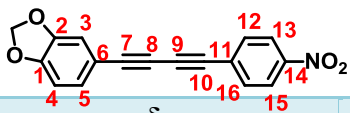
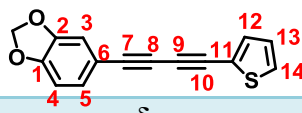
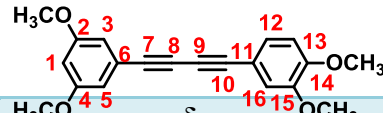
C15	114,2	128,4	114,1
C16	134,1	132,5	134,1
O-C-O	----	101,5	101,5
O-C	55,3	----	55,3

Tabela 18. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos dímeros do álcool

	δ	δ	δ
H3	6,93 (<i>d</i> , <i>J</i> 3 Hz, 1H)	6,93 (<i>d</i> , <i>J</i> 3 Hz, 1H)	6,93 (<i>d</i> , <i>J</i> 3 Hz, 1H)
H4	6,73 (<i>d</i> , <i>J</i> 9 Hz, 1H)	6,75 (<i>d</i> , <i>J</i> 9 Hz, 1H)	6,75 (<i>d</i> , <i>J</i> 9 Hz, 1H)
H5	7,05 (<i>dd</i> , <i>J</i> 9Hz e <i>J</i> 3Hz, 1H)	7,06 (<i>dd</i> , <i>J</i> 9Hz e <i>J</i> 3Hz, 1H)	7,05 (<i>dd</i> , <i>J</i> 9Hz e <i>J</i> 3Hz, 1H)
H12	7,13 (<i>dd</i> , <i>J</i> 9 Hz e <i>J</i> 1,5 Hz, 1H)	7,29 (<i>dd</i> , <i>J</i> 9 Hz e <i>J</i> 1,5 Hz, 2H, H12 e H16)	6,74 (<i>s</i> , 2H, H12 e H16)
H13	6,81 (<i>d</i> , <i>J</i> 9Hz, 1H)	7,42 (<i>d</i> , <i>J</i> 9Hz, 2H, H13 e H15)	----
H16	6,99 (<i>d</i> , <i>J</i> 1,5 Hz, 1H)	----	----
OCH₃	3,88 (<i>s</i> , 3H) e 3,86 (<i>s</i> , 3H)	----	3,85 (<i>s</i> , 9H)
OCH₂O	5,97 (<i>s</i> , 2H)	5,98 (<i>s</i> , 2H)	5,98 (<i>s</i> , 2H)
δ C13			
C1	148,6	148,9	147,5
C2	147,4	147,5	147,5
C3	112,1	112,1	112,1
C4	108,6	108,7	108,6
C5	126,2	127,8	127,7
C6	115,0	114,7	114,6
C7	72,7	79,9	81,2
C8	72,6	72,3	72,6
C9	81,2	75,0	73,2
C10	81,5	82,2	81,2
C11	115,0	120,4	116,7
C12	127,6	133,6	109,7

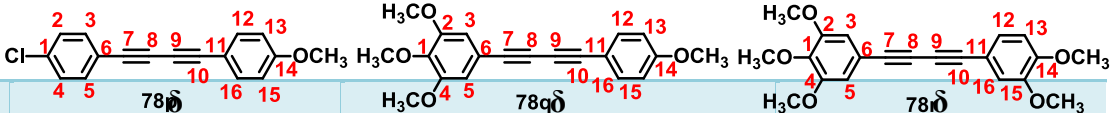
C13	111,0	128,8	153,1
C14	150,2	135,2	149,5
C15	148,7	128,8	153,1
C16	113,8	133,6	109,7
O-C-O	101,5	101,5	101,5
O-C	55,9	----	56,2 e 61,0

Tabela 19. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos dímeros do álcool 78.

			
	$78m\ \delta$	$78n\ \delta$	$78o\ \delta$
H1	----	----	6,45 (s, 1H)
H3	6,92 (d, J 3 Hz, 1H)	6,97 (d, J 3 Hz, 1H)	6,64 (s, 2H, H3 e H5)
H4	6,75 (d, J 9 Hz, 1H)	----	----
H5	7,05 (dd, J 9Hz e J 3Hz, 1H)	7,05 (dd, J 9Hz e J 3Hz, 1H)	----
H12	7,32 (dd, J 9 Hz, 2H, H12 e H16)	7,28-7,24 (m, 2H, H12 e H14)	7,12 (d, J 8,2 Hz, 1H)
H13	6,59 (d, J 9Hz, 2H, H12 e H13 e H15)	6,99-6,97 (t, J 6 Hz, 1H)	6,78 (d, J 8,2 Hz, 1H)
H16	6,99 (d, J 1,5 Hz, 1H)	----	6,98 (s, 1H)
OCH₃	3,88 (s, 3H) e 3,86 (s, 3H)	----	3,75 (s, 6H), 3,84 (s, 3H) e 3,86 (s, 3H)
OCH₂O	5,97 (s, 2H)	5,98 (s, 2H)	----
$\delta\ \text{C13}$			
C1	147,5	148,9	102,7
C2	147,4	147,5	160,5
C3	112,0	112,1	110,1
C4	108,5	108,7	160,5
C5	127,5	127,1	110,1
C6	114,6	114,8	123,1
C7	80,8	78,2	81,2

C8	73,0	74,2	72,6
C9	72,1	72,3	73,6
C10	82,3	83,7	82,0
C11	127,5	122,2	114,8
C12	134,1	134,1	126,3
C13	115,4	127,7	111,0
C14	148,5	128,5	150,5
C15	114,6	----	148,7
C16	115,3	----	113,7
O-C-O	101,4	101,5	----
O-C	----	----	55,9 e 55,4

Tabela 20. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos dímeros do álcool 78.

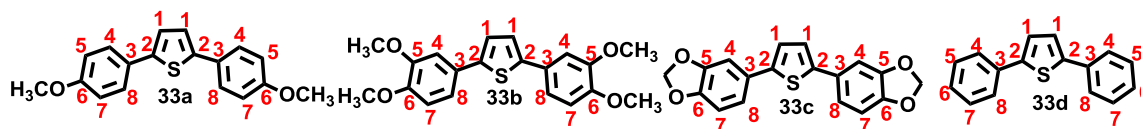


	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^{13}C
H2	7,46 (d, J 9Hz, 2H, H2 e H4)	----	----
H3	7,43 (d, J 9Hz, 2H, H3 e H5)	6,74 (s, 2H, H3 e H5)	6,74 (s, 2H, H3 e H5)
H5	----	----	----
H12	7,28 (d, J 9Hz, 2H, H12 e H16)	7,46 (d, J 9Hz, 2H, H12 e H16)	7,13 (d, J 9Hz, 1H)
H13	6,84 (d, J 9Hz, 2H, H13 e H15)	6,86 (d, J 9Hz, 2H, H13 e H15)	6,80 (d, J 9Hz, 1H)
H16	----	----	6,99 (d, J 3Hz, 1H)
OCH₃	3,81 (s, 3H)	3,83-3,87 (s, 12H)	3,84-3,88 (s, 12H)
δ ^{13}C			
C1	135,2	139,7	139,8
C2	129,4	153,1	153,10
C3	134,2	109,6	109,,7

C4	129,4	153,1	150,43
C5	134,2	109,6	109,7
C6	120,6	116,8	116,8
C7	79,8	81,1	81,9
C8	72,6	72,7	73,3
C9	75,2	73,4	72,6
C10	82,4	81,8	81,3
C11	114,9	114,2	113,8
C12	133,5	134,1	126,2
C13	113,4	113,7	111,1
C14	160,5	160,4	148,7
C15	113,2	113,7	153,1
C16	130,0	134,1	114,9
C-O	56,3	55,3; 56,1 e 61,0	55,9; 56,2; 61,0

5.8. Apresentação e discussão dos dados espectrais dos análogos tiofenos simétricos.

Ao analisar o RMN ^1H de moléculas simétricas é preciso lembrar que essa simetria faz com que existam hidrogênios homotópicos que serão interpretados como um único sinal e o deslocamento químico em torno de 7,13-7,28 ppm é o sinal que confirma a síntese dos análogos tiofênicos simétricos, pois este sinal é característicos de hidrogênios desse tipo de compostos.⁸³

Tabela 21. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 dos análogos tiofênicos simétricos 23.

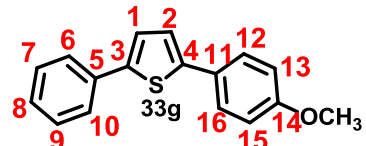
H	δ	δ	δ	δ
H-1	7,13 (<i>s</i> , 2H)	7,19-7,15 (<i>m</i> , 4H, H1 e H8)	7,09-7,07 (<i>m</i> , 6H, H1, H4 e H8)	7,30-7,27 (<i>m</i> , 4H, H1e H6)
H4	7,54 (<i>d</i> , <i>J</i> 9Hz, 4H, H4 e H8)	7,10(<i>d</i> , <i>J</i> 3Hz, 2H)	-----	7,63 (<i>d</i> , <i>J</i> 6Hz, 4H, H4 e H6)
H5	6,92(<i>d</i> , <i>J</i> 9Hz, 4H, H5 e H7)	-----	-----	7,40 (<i>t</i> , <i>J</i> 9Hz, 4H, H5 e H7)
H7	-----	7,19(<i>d</i> , <i>J</i> 9Hz, 2H)	-----	-----
H8	-----	-----	6,82(<i>d</i> , <i>J</i> 9Hz, 2H)	-----
OCHO	-----	-----	5,97 (<i>s</i> , 4H)	----
OCH3	3,82 (<i>s</i> , 6H)	3,94 (<i>s</i> , 6H) 3,90 (<i>s</i> , 6H)	-----	----

Ao analisarmos o deslocamento apresentado no espectro de ^1H do composto **33a** observamos um singlete em 7,13 ppm referente ao H1 do anel tiofênico, demonstrando o sucesso na reação de tiociclização formando o composto desejado. Os outros sinais são característicos de anel *para* substituídos, onde o sinal mais blindado em 6,92 ppm corresponde aos hidrogênios H3 e H5 que estão orto a metoxila e portanto sofrem o efeito de proteção desse grupo. No composto **33b** o sinal característico do anel tiofênico H1 apresentou-se como um duplo dubleto correspondente aos hidrogênios H6, no entanto o sinal do H2, um dubleto com *J* 3Hz ficou característico de um anel 1,3,4 trissubstituído. No composto **33c** o H1 apareceu junto aos sinais referentes aos hidrogênios H2 e H6, apresentando um padrão de segunda ordem, contudo o sinal referente ao H5 mostram um dubleto de *J* 6Hz característico de acoplamento *orto*, nesse caso com o H6. No composto **33e** o sinal referente ao anel tiofênico caiu junto com o hidrogênio H4 criando um padrão de segunda ordem, porém os sinais referentes aos hidrogênios H2 e H6 mostram um dubleto com *J* 6Hz característico de acoplamento *orto* e também um tripleto com *J* 9Hz referente ao H5 e H3, característico de hidrogênios com dois acoplamentos em *orto*.

5.9. Apresentação e discussão dos dados espectrais do análogo tiofênico assimétrico **33g**.

Para caracterização do análogo tiofênico assimétrico, o espectro de hidrogênio apresentou o sinal característico para a formação desses compostos que será um dubleto com J que pode variar entre 3,4 Hz a 5Hz característico de anéis com essa substituição.⁷⁷

Tabela 22. Dados de RMN ^1H (300MHz) e ^{13}C (75MHz) em CDCl_3 do análogo tiofênico assimétrico **33g.**



δ H	
H1	7,27-7,24 (<i>m</i> , 2H, H1 e H8)
H2	7,16 (<i>d</i> , J 3,6 Hz, 1H)
H6	7,61 (<i>d</i> , J 7,2 Hz, 2H, H6 e H10)
H7	7,39 (<i>t</i> , J 7,5Hz, 2H, H7 e H9)
H12	7,56 (<i>d</i> , J 8,7Hz, 2H, H12 e H16)
H13	6,92 (<i>d</i> , J 8,7Hz, 2H, H13 e H15)
OCH3	3,83 (<i>s</i> , 3H)

O composto **33g** apresenta um dubleto com J 3,6Hz referente ao hidrogênio H2 do anel heterocíclico tiofênico, além de apresentar os sinais característicos do anel monosubstituído em 7,61 ppm e em 7,39 ppm e ainda dois dubletos característicos de anéis *para* substituídos em 7,56 ppm e 6,92 ppm ambos com J de 8,7 Hz característico de acoplamento *orto*.

*Procedimentos
Experimentais*

6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1. Instrumentação e procedimentos gerais

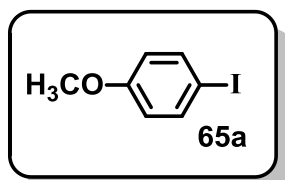
- Os solventes utilizados foram tratados conforme as metodologias previstas por Perrin & Armarego;⁷⁸
- A concentração de n-Butil lítio (em hexano) foi determinado através da reação com isopropanol seco em THF na presença de O-fenantrolina como indicador.⁷⁹
- Para as cromatografias em camada delgada (CCD) foram utilizadas cromatofolhas de alumínio sílica gel 60 F₂₅₄;
- As purificações em coluna cromatográfica utilizaram sílica Flash (230-400 Mesh) como fase estacionária;
- Para as revelações cromatográficas foram utilizados solução de vanilina/ácido sulfúrico/etanol, lâmpada ultravioleta com λ UV 254nm e vapor de iodo;
- Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram obtidos em espectrômetro Bruker DPX- 300 (300/75 MHz) no INQUI-UFMS;
- Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram obtidos em CDCl₃, tendo como referência interna os sinais relativos ao hidrogênio residual do solvente e/ou tetrametilsilano (TMS);
- Os espectros apresentados foram processados através do programa TOPSPIN 1.3 e 3.2 da Bruker;
- O ponto de fusão das substâncias foi realizado em um aparelho modelo 430 D da Fisatom, sendo os valores relatados, uma média aritmética das três leituras realizadas.

6.2. Síntese dos haletos de arila **65a** e **65b**

Em um balão foram adicionados os compostos aromáticos **63a** e **63b** de interesse (1,0 mmol), iodeto de potássio (1,2 mmol), água destilada (3 mL) e Oxone® (0,6 mmol) sob agitação e aquecimento a 65°C por 12 horas. Após este período, o aquecimento foi desligado e esperou-se que a mistura voltasse à temperatura ambiente para que fosse feita a extração utilizando solução de tiosulfato de sódio 10% (50 mL) e hexano (3 X 50 mL). A porção orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e o solvente evaporado a pressão reduzida. O material foi purificado por recristalização em hexano e em seguida filtrado em funil de Buchner.

1-iodo-4-metoxibenzeno 65a⁷⁸

O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 82%. Ponto de Fusão: 52°C.

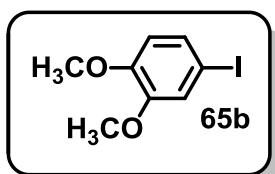


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,75 (s, 3H); 6,66 (m, 2H); 7,54 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,2; 82,6; 116,3; 138,1; 159,3.

4-iodo-1,2-dimetoxibenzeno 65b⁸⁰⁻⁸¹

O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 79%. Ponto de fusão: 35°C.



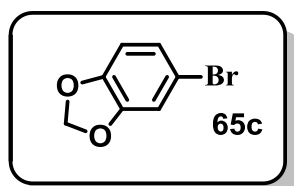
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,84 (s,3H); 3,85 (s, 3H); 6,61 (d, J 8,4 Hz, 1H); 7,11 (d, J 1,9 Hz, 1H); 7,21 (dd, J 8,4 e J 1,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,8; 55,9; 82,2; 113,1; 120,2; 129,6; 149,0; 149,7.

6.3. Obtenção do haleto de arila 65c.

Em um balão foi adicionado o composto **64** (1,0 mmol) e diclorometano (10 mL) sob agitação magnética. Na mistura reacional foi adicionado TsOH (0,124 mmol) com sílica (33,3 mmol) e banho de gelo até atingir a temperatura de 0°C, em seguida foi acrescentada gradativamente NBS (1,0 mmol) e deixando sob agitação de 15 minutos. Após esse período foi retirado o banho de gelo deixando sob agitação magnética por 3 horas em temperatura ambiente (25°C). A extração foi feita com (3x40 mL) de hexano e bicarbonato de sódio em solução aquosa. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente rotaevaporado por pressão reduzida. A purificação foi feita por destilação a vácuo (3mm/Hg) o produto puro foi obtido na faixa 100 – 110 °C.

O produto foi obtido como um óleo incolor em 79% de rendimento.⁸²



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,92 (s, 2H); 6,64 (d, J 8,2 Hz, 1H); 6,91 (dd, J 1,9 Hz e J 8,2 Hz, 1H); 6,92 (d, J 1,9 Hz, 1H).

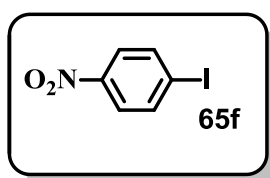
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 101,6; 109,5; 112,3; 113,1; 124,3; 147,0; 148,6.

6.4. Síntese dos haletos de arila 65f e 65g

No balão sob agitação magnética contendo uma solução de *p*- TSOH.H₂O (15 mmol) em MeCN (3 mL) foi adicionado o reagente tipo **80** (5 mmol). O precipitado foi refrigerado a uma temperatura de 0-5°C e gradativamente adicionado uma solução de NaNO₂ (12,5 mmol) e KI (15,6 mmol) em água (14 mL). A reação permaneceu sob agitação até o consumo total de todo o material de partida. A mistura foi vertida em 100 mL de água e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ foi adicionada até o pH 9-10. Depois a reação foi tratada com Na₂S₂O₃ (2M, 20 mL) e extraída com acetato de etila (3 X 100 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica 230 a 400 mesh (Flash[®]) utilizando hexano como fase móvel.

1-iodo-4-nitrobenzeno 65f⁸³

Sólido amarelo obtido pós coluna cromatográfica com 76% de rendimento.

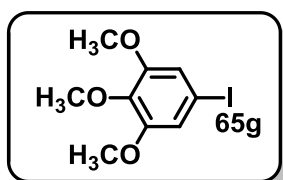


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,91 (*d*, *J* 8,6 Hz; 2H); 7,93 (*d*, *J* 8,6 Hz; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 103,3; 138,5; 125,5; 146,8; 125,5; 138,5

4-iodo-1,2,3trimetóxi benzeno 65g⁸³

Sólido branco obtido pós coluna cromatográfica com 88% de rendimento.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,86 (*s*, 2H); 3,79(*s*, 3H), 3,81 (*s*, 3H) e 4,05 (*s*, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 88,6; 112,9; 152,4; 138,1; 56,1; 60,8.

6.5. Obtenção do cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II) – PdCl₂(PPh₃)₂.

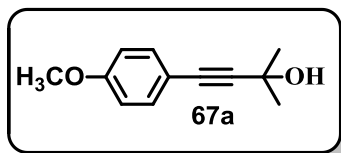
O cloreto de paládio foi adicionado (11,3 mmol) em LiCl (33,9 mmol) sendo estes transferidos para um balão de 100ml acoplado a um condensador de refluxo, etanol (36 ml) foi adicionado e aquecido até a completa solubilização do paládio. Em seguida a trifenilfosfina (9,5 mmol) foi adicionado pouco a pouco sob agitação até observar a completa conversão do catalisador em um amarelo fluorescente. O sólido formado foi filtrado em funil de buchner, lavado com etanol gelado e mantido no dessecador. Rendimento: 3,80g – 97%.

6.6. Obtenção dos álcoois acetilênicos **67** via reação de Sonogashira.

Em um balão em atmosfera de nitrogênio, foram adicionados os haletos de arila **65** (1,0 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,02 mmol), CuI (0,05 mmol), PPh₃ (0,07 mmol), o 2-metil-3-butin-2-ol **66** (3 mmol) e a trietilamina (4,5 mL/mmol) a mistura foi mantida sob refluxo por 24 horas. A trietilamina foi recuperada por pressão reduzida. O bruto reacional foi extraído com (3x40 mL) acetato de etila e uma solução de água e cloreto de amônio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica 230 a 400 mesh (Flash[®]) utilizando hexano como fase móvel.

4-(4-metoxifenil)-2-metil-3-butin-2-ol **67a** ⁸⁴

O produto foi obtido como um líquido viscoso amarelado a temperatura ambiente e sólido amarelado 4°C com 85% de rendimento. Ponto de fusão: 53° C

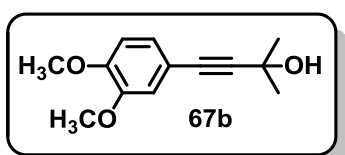


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,59 (*s*, 6H); 2,07 (*s*, 1H); 3,78 (*s*, 3H); 6,81 (*d*, *J* 8,8 Hz, 2H); 7,33 (*d*, *J* 8,8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 31,6; 55,5; 65,7; 82,0; 92,4; 113,9; 114,8; 133,1; 159,5.

4-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-3-butin-2-ol **67b** ⁸⁵

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 75% de rendimento. Ponto de fusão: 48° C.

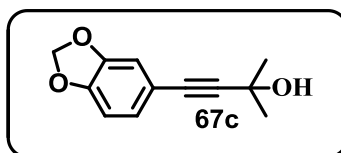


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,59 (*s*, 6H); 2,11 (*sl*, 1H); 3,84 (*s*, 3H); 3,85 (*s*, 3H); 6,75 (*d*, *J* 8,3 Hz, 1H); 6,89 (*d*, *J* 1,8 Hz, 1H); 6,99 (*dd*, *J* 1,8 Hz e *J* 8,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 31,0; 31,6; 55,9; 55,9; 65,7; 82,1; 92,3; 110,9; 114,4; 114,9; 124,9; 148,5; 149,4.

4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-3-butin-2-ol **67c** ⁸⁵

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 74% de rendimento.

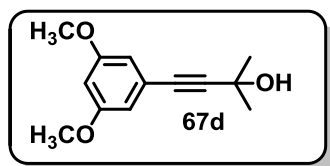


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,57 (*s*, 6H); 2,21 (*sl*, 1H); 5,93 (*s*, 2H); 6,70 (*d*, *J* 8,0 Hz, 1H); 6,83 (*d*, *J* 1,6 Hz, 1H); 6,90 (*dd*, *J* 1,6 Hz e *J* 8,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 31,5; 61,6; 81,9; 92,1; 101,24; 108,34; 111,6; 115,9; 126,2; 147,3; 147,8.

4-(3,5-dimetóxilfenil)-2-metil-3-butin-2-ol 67d

O produto foi obtido como um sólido branco em 81% de rendimento.

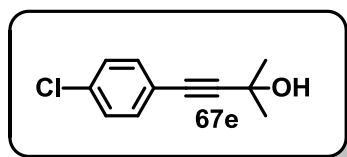


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,58 (*s*, 6H); 2,34 (*sl*, 1H); 7,23(*d*, *J* 8,7 Hz, 2H); 7,30 (*d*, *J* 8,7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 31,4; 65,6; 81,0; 94,8; 121,2; 128,6; 132,8; 134,2.

4-(4-clorofenil)-2-metil-3-butin-2-ol 67e ⁸⁶⁻⁸⁷

O produto foi obtido como um sólido branco em 87% de rendimento. Ponto de fusão: 59,6° C.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,58 (*s*, 6H); 2,34 (*sl*, 1H); 7,23(*d*, *J* 8,7 Hz, 2H); 7,30 (*d*, *J* 8,7 Hz, 2H).

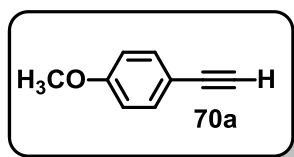
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 31,4; 65,6; 81,0; 94,8; 121,2; 128,6; 132,8; 134,2.

6.7. Obtenção dos acetilenos terminais 70 (retro Favorski).

Em um balão foi adicionado o álcool acetilênico **67** (1,0 mmol), hidróxido de potássio (3,0 mmol) e tolueno (10 mL/mmol) em atmosfera de nitrogênio. Esta mistura foi mantida por 24 horas à temperatura de refluxo brando (65°C). O tolueno foi recuperado por pressão reduzida e o restante da reação foi extraída com (3 x 40 mL) de acetato de etila e uma solução de água saturada com cloreto de amônio (50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente recuperado por pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica 230 a 400 mesh (Flash[®]) utilizando hexano como fase móvel.

1-etinil-4-metoxibenzeno 70a ⁸⁸

O produto foi obtido como um óleo incolor em 65% de rendimento.

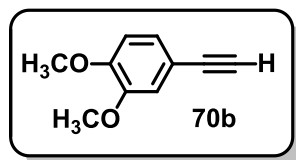


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,98 (*s*, 1H); 3,79 (*s*, 3H); 6,83 (*d*, *J* 8,9 Hz, 2H); 7,41 (*d*, *J* 8,9 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,3; 75,7; 83,6; 113,9; 114,1; 133,6; 159,9.

4-etinil-1,2-dimetoxibenzeno 70b⁸⁹

O produto foi obtido como um sólido branco em 85% de rendimento. Ponto de fusão: 73° C.

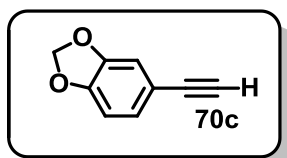


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,95 (*s*, 1H); 3,82 (*s*, 3H); 3,83 (*s*, 3H); 6,74 (*d*, *J* 8,3 Hz, 1H); 6,93 (*d*, *J* 1,8 Hz, 1H); 7,05 (*dd*, *J* 1,8 Hz e *J* 8,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,8; 75,6; 83,7; 110,8; 114,1; 114,6; 125,4; 148,5; 149,8.

5-etinil-1,3-benzodioxol 70c⁹¹

O produto foi obtido como um óleo amarelo em 81% de rendimento.

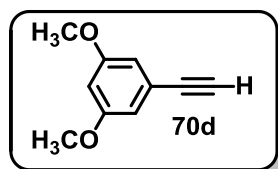


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,95 (*s*, 1H); 3,82 (*s*, 3H); 3,83 (*s*, 3H); 6,74 (*d*, *J* 8,3 Hz, 1H); 6,93 (*d*, *J* 1,8 Hz, 1H); 7,05 (*dd*, *J* 1,8 Hz e *J* 8,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,8; 75,6; 83,7; 110,8; 114,1; 114,6; 125,4; 148,5; 149,8.

4-etinil-3,5-dimetoxibenzeno 70d⁹¹

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

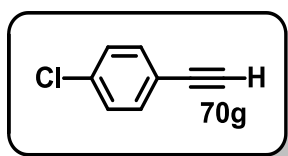


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,05 (*s*, 1H); 6,70 (*d*, *J* 8,0 Hz, 1H) 6,90 (*dd*, *J* 8,0 Hz e *J* 1,5 Hz, 1H) 6,83 (*d*, *J* 1,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,8; 81,4; 83,3; 124,7; 123,7; 107,7; 160,2; 100,1; 161,2.

1-cloro-4-etinilbenzeno 70g⁸⁸

O produto foi obtido como um sólido branco em 52% de rendimento. Ponto de fusão: 45,7 °C

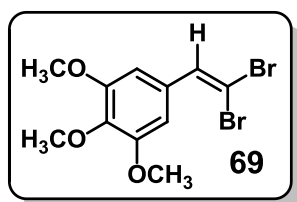


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,09 (*s*, 1H); 7,27 (*d*, *J* 8,6 Hz, 2H); 7,40 (*d*, *J* 8,6 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 78,1; 82,5; 120,6; 128,6; 133,3; 134,9.

6.8. Obtenção dibromovinil-1,2,3 trimetóxi benzeno **69** (Corey-Funks).⁹¹

Em um balão sob agitação magnética adicione tetrabrometo de carbono (2,0 mmol) e 20 mL de diclorometano até temperatura de 0°C. Em um funil de adição coloque diclorometano 20mL e trifenilfosfina (4,0 mmol) gradativamente na reação e após 30 minutos acrescente o aldeído **68**. Após o consumo do material de partida a extração foi realizada com acetato de etila (3x20 mL) e solução saturada de NH₄Cl (3 x 30 mL) e a água removida com MgSO₄ anidro e o solvente orgânico foi removido à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica 230 a 400 mesh (Flash®) utilizando hexano como fase móvel. O produto foi obtido como um sólido amarelado com 74% de rendimento. Ponto de fusão: 59°C. O produto foi obtido como um sólido amarelado com 74% de rendimento. Ponto de fusão: 59°C.



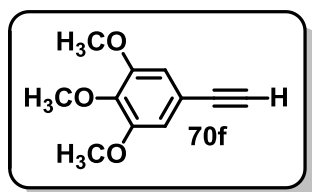
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,83 (s, 6H); 3,84 (s, 3H); 6,77 (s, 2H); 7,38 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 56,1; 60,8; 88,8; 105,8; 130,5; 136,6; 138,4; 152,9.

6.9. Obtenção do acetileno terminal 1,2,3-trimetóxi benzeno **70f**.

Em um balão sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética adicione o THF (30ml) e dibromovinil **69** (5 mmol) resfrie à 30 graus negativos. Com auxílio de uma seringa de vidro adicione gradativamente o n-BuLi (11,5 mmol), deixe a reação voltar lentamente para a temperatura ambiente. Mantenha sob agitação magnética até o total consumo do material de partida. O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 60 mL) e solução saturada de NH₄Cl (3x60 mL). A água foi retirada com MgSO₄ anidro. O solvente orgânico foi removido à pressão reduzida e o resíduo purificado por coluna cromatográfica de sílica 230 a 400 mesh (Flash®) usando uma mistura de hexano/ acetato de etila (8:2) como fase móvel.

O produto foi obtido em forma de sólido branco com rendimento de 87%. Ponto de fusão: 68°C.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,01 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,87 (s, 6H); 6,71 (s, 2H).

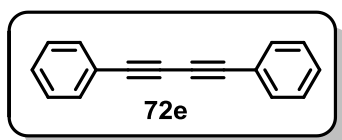
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 56,0; 60,1; 79,7; 83,7; 109,1; 116,8; 138,6; 152,9.

6.9.1. Obtenção do 1,4-difenil-1,3-butadiino simétrico 72e.

Em um balão de duas bocas foram adicionados acetona (35 mL), CuCl (2,5mmol) e TMEDA (2,5mmol). Esta mistura foi vigorosamente agitada e nela borbulhado oxigênio. Logo em seguida, foi adicionado o acetileno terminal **70e** (50mmol), adquirido comercialmente, gota a gota. Finalizada a adição, a reação continuou por 24 horas. Após este tempo a acetona foi evaporada e então foram adicionados 20mL de uma solução saturada de NH₄Cl. A solução formada foi extraída com acetato de etila (3x50mL) e lavada com água (3x50mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por recristalização em hexano seguida de filtração em funil de Büchner para fornecer o 1,3-butadiíno **72e** como um sólido branco. Rendimento: 87%.

1,4-difenil-1,3-butadiino 72e

O produto obtido foi purificado por recristalização em hexano como um sólido branco. Rendimento: 87%. Ponto de Fusão: 85,1° C.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,32-7,52 (m, 10H).⁹³

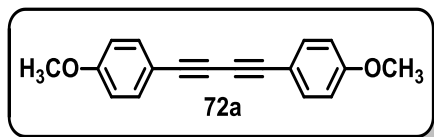
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 74,1; 81,8; 122,0; 128,7; 129,4; 132,7.⁹³

6.9.2. Obtenção dos 1,3-butadiínos simétricos 72a-c.

A um balão de duas bocas equipado com um termômetro, o acetileno terminal **70a-c** (1,0 mmol), DMF (20 mL), CuI (1,0 mmol), Na₂CO₃ (2,0 mmol) e I₂ (1,0 mmol) foram adicionados sucessivamente. A mistura resultante foi então agitada a 80° C. O progresso da reação foi acompanhado por CCD e após o consumo total do material de partida a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente. Solução saturada de Na₂S₂O₃ foi adicionada ao balão reacional e a mistura foi então transferida para um funil de separação e extraída com éter etílico (3x30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH₄Cl (3x30 mL) e seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido à pressão reduzida. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica 230 a 400 mesh (Flash[®]) utilizando hexano como fase móvel.

1,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-butadiino 72a.

O produto foi obtido como sólido amarelo com 86% de rendimento. Ponto de fusão: 137° C.

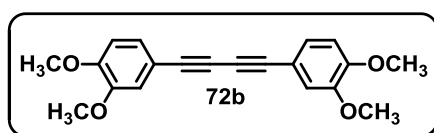


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,80 (s,6H); 6,84 (d, J 8,8 Hz, 4H); 7,44 (d, J 8,8 Hz, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,3; 72,9; 81,2; 113,9; 114,1; 134,0; 160,2

1,4-bis(3,4-dimetoxifenil)-1,3-butadiino 72b.

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 92% de rendimento. Ponto de fusão: 182° C

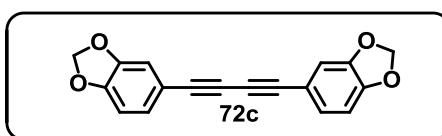


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,86 (s, 6H); 3,88 (s, 6H); 6,80 (d, J 8,3 Hz, 2H); 6,99 (d, J 1,8 Hz, 2H); 7,12 (dd, J 8,3 e 1,8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,9; 72,6; 81,5; 111,0; 113,9; 114,8; 126,1; 148,6; 150,3.

1,4-bis(benzodioxol)-1,3-butadiino 72c.

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 92% de rendimento. Ponto de fusão: 194° C



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,79; (s, 4H); 6,74 (d, J 8,0 Hz, 2H); 6,92 (d, J 1,5 Hz, 2H); 7,04 (dd, J 8,0 Hz e J 1,5 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 72,6; 81,2; 101,5; 108,6; 112,1; 115,0; 127,7; 147,5; 148,7

6.10. Preparo do 4-bromo-2-metil-3-butin-2-ol 18.64

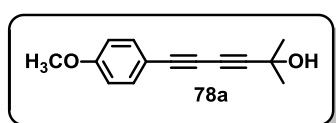
A um balão de duas bocas equipado com um funil de adição de líquidos e termômetro, KOH (1,5 mol) e água (349 mL) foram adicionados para obter uma solução aquosa de KOH de aproximadamente 25%. Mantendo a temperatura no interior do balão entre -5 e -10° C, bromo (212 mmol) foi adicionado gota a gota. A cor vermelha escura desapareceu e a mistura foi agitada por um tempo adicional de 10 minutos. À solução resultante, o 2-metil-3-butin-2-ol (202 mmol) em hexano (40 mL) foi adicionado através do funil de adição de líquidos e a mistura foi agitada por 10 minutos. A solução foi diluída com éter etílico (150 – 200 mL) e lavada com água (4x60 mL), a fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida. Não foi necessário purificar o produto 18, sendo este obtido como um óleo incolor. **Rendimento:** 93%.

6.11. Obtenção dos dímeros de álcoois assimétricos 78.

A um balão contendo solução aquosa de *n*-butilamina a 30% (35 mL), CuCl (0,015 mmol), cloridrato de hidroxilamina (0,056 mmol) e o acetileno terminal apropriado do tipo **70** (0,9 mmol) foram adicionados à 0° C sob agitação. Uma fumaça foi observada e após 5 – 10 minutos a solução tornou-se amarela. Então o 4-bromo-2-metil-3-butin-2-ol **77** foi acrescentado ao meio reacional (0,75 mmol) e a mistura tornou-se azul (após 5 minutos). Depois de 10 minutos mais cloridrato de hidroxilamina foi adicionado para tornar a mistura amarela. Este processo foi repetido várias vezes durante 5 horas (sempre para tornar a coloração da solução de azul para amarela). O produto foi extraído com acetato de etila (3x60 mL) e a fase orgânica lavada com solução saturada de NH₄Cl (3x60 mL), seca com MgSO₄ anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo purificado por coluna cromatográfica de sílica 230 a 400 mesh (Flash®) usando uma mistura de hexano/ acetato de etila (8:2) como fase móvel.

6-(4-metóxfenil)-2-metil-3,5-hexadiin-2-ol 78a.

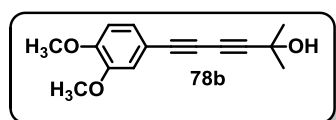
O produto foi obtido como um sólido na temperatura de 4°C com rendimento de 90%.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,40(*d*,2H); 6,82 (*d*,2H);1,54 (*s*, 6H); 2,23 (*sl*, 1H); 3,78 (*s*, 3H).

6-(3,4-dimetóxfenil)-2-metil-3,5-hexadiin-2-ol 78b.

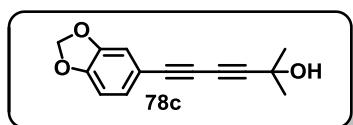
O produto foi obtido como um sólido viscoso com rendimento de 95%.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,08(*d*, 1H); 6,93 (*s*, 1H); 6,77 (*d*, 1H); 1,53 (*s*, 6H); 2,31 (*sl*, 1H); 3,85 (*s*, 3H); 3,82 (*s*, 3H).

6-(3,4-benzodioxol)-2-metil-3,5-hexadiin-2-ol 78c.

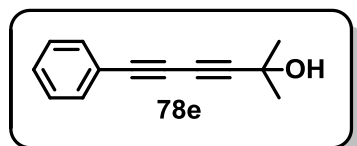
O produto foi obtido como um sólido amarelo com rendimento de 95%.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,05(*dd*, 1H); 6,88 (*d*, 1H); 6,74 (*d*, 1H); 1,55 (*s*, 6H); 5,96 (*s*, 2H).

2-metil-6-fenilhexa-3,5-diin-2-ol 78e.

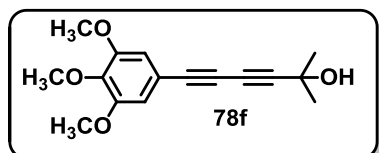
O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 75%.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,29-7,49 (*m*, 5H); 1,56 (*s*, 6H), 2,17(*sl*, 1H).

6-(3,4,5-trimetóxilfenil)-2-metil-3,5-hexadiin-2-ol 78f.

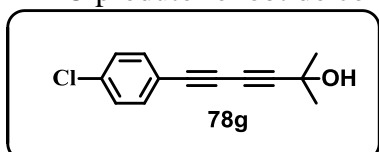
O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 97%.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,70(*s*, 2H); 1,56 (*s*, 6H); 2,02 (*sl*, 1H); 3,84 (*s*, 3H); 3,82 (*s*, 3H); 3,57 (*s*, 3H).

6-(4-clorofenil)-2-metilhexa-3,5-diin-2-ol 78g

O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 80%.



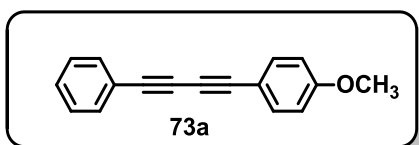
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,39 (*d*, 2H); 7,28 (*d*, 2H); 1,59 (*s*, 6H); 2,11 (*sl*, 1H).

6.12. Obtenção dos 1,3-butadiínicos assimétricos metodologia TBAOH/Pd(PPh₃)₄.

Em um balão sob aquecimento e agitação magnética foi adicionado PdCl₂(PPh₃)₂ 5% (0,05 mmol), PPh₃ (0,11 mmol) e tolueno 4mL. Mantida sob agitação e aquecimento após a solubilização do PdCl₂(PPh₃)₂ adicionou-se lentamente hidrazina (0,2 mmol) e a coloração amarela da reação foi desaparecendo e o meio foi ficando verde indicando a formação do Pd(PPh₃)₄. Ao balão com auxílio de uma seringa de vidro adicionou-se o álcool acetilênico apropriado 78 (1,5 mmol) previamente diluído em 2 ml de tolueno, TBAOH (2,0 eq.), o composto iodado de interesse 65 (1 mmol) também previamente diluído em 2 ml de tolueno, abre-se o sistema rapidamente para adição de CuI (0,1 mmol.) e após 5 minutos de aquecimento foi resfriado. O produto foi extraído em acetato de etila (3x60 mL) e solução de cloreto de amônio, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e filtrada, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica de sílica 230 a 400 mesh (Flash®) usando uma mistura de hexano/ acetato de etila em diferentes concentrações como fase móvel.

1-metóxi-4-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzeno

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 97% de rendimento.

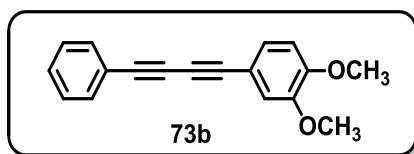


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,53 (*dd*, *J* 9 Hz e *J* = 2,1, 2H); 7,49 (*d*, *J* 9 Hz, 2H); 7,33 (*m*, 3H); 6,88 (*d*, *J* 9 Hz, 2H); 3,83 (*s*, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 160,3; 134,1;132,4; 129,0; 128,4; 122,0; 114,2; 113,7; 81,8; 81,0; 55,3.

1,2-dimetóxi-4-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzeno

O produto foi obtido como um sólido castanho com 96% de rendimento.

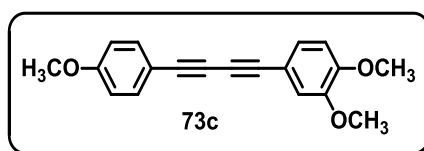


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,53 (*dd*, *J* 6Hz e *J* 3Hz, 2H); 7,35 (*m*, 3H); 7,18 (*dd*, *J* 3Hz e *J* 6Hz, 1H); 7,03(*d*, 3Hz, 1H); 6,83(*d*, 6Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 150,4; 148,7; 132,4; 129,0; 128,4; 126,2; 122,0; 115,0; 113,8; 111,0; 81,9; 81,1; 74,0; 72,6; 55,9;

1,2-dimetóxi-4-((4-metoxifenil)buta-1,3-diin-1-il)benzeno

O produto foi obtido como um cristal amarelo com 65% de rendimento.

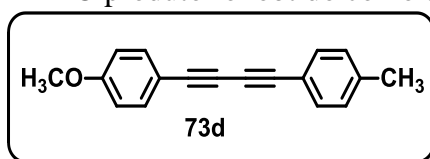


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,46 (*d*, *J* 9Hz, 2H); 7,14 (*d*, *J* 9Hz, 1H); 7,00 (*d*, *J* 3 Hz, 1H); 6,85 (*d*, *J* 9Hz, 1H); 6,85 (*d*, *J* 9 Hz, 2H); 3,88 (*s*, 3H); 3,86 (*s*, 3H); 3,81 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 55,3; 55,9; 72,8; 81,3; 81,4; 111,1; 113,8; 114,0; 114,1; 126,1; 148,6; 150,3; 160,3.

1-metóxi-4-(p-tolilbuta-1,3-diin-1-il)benzeno .

O produto foi obtido como um sólido bege com 58% de rendimento.

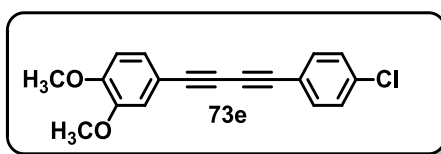


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,46 (*d*, *J* 7,6 Hz, 2H); 7,41 (*d*, *J* 8,2 Hz, 2H); 7,13 (*d*, *J* 7,6 Hz, 2H); 6,85 (*d*, *J* 8,2 Hz, 2H); 3,81 (*s*, 3H); 2,34 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 55,3; 81,0; 81,8; 113,7; 114,2; 122,0; 128,4; 129,0; 132,4; 13,1; 160,3.

4-((4-clorofenil)buta-1,3-diin-1-il)benzeno

O produto foi obtido como um sólido bege com 58% de rendimento.

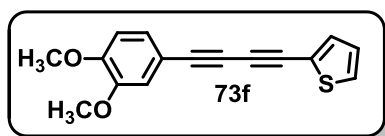


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,81 (*d*, *J* 8,2Hz, 1H); 7,15 (*s*, *J* 8,2Hz, 1H); 7,18 (*s*, 1H); 7,43 (*d*, *J* 8,6 Hz, 2H); 3,86 (*s*, 3H); 3,86 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 55,9; 72,4; 75,1; 79,9; 82,5; 111,1; 113,5; 114,8; 120,5; 126,3; 128,8; 133,6; 135,2; 148,7; 150,5.

2-((3,4-dimetóxiifenil)buta-1,3-diin-1-il)tiofeno .

O produto foi obtido como um cristal bege com 75% de rendimento.

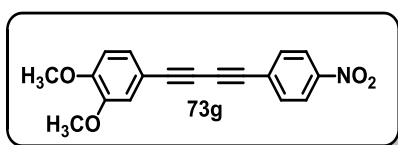


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,31-7,24 (*m*, 2H); 7,15 (*dd*, *J* 8,5Hz e *J* 3Hz, 1H); 6,99-6,96 (*m*, 2H); 6,81 (*d*, *J* 8,5Hz, 1H), 3,88 (*s*, 3H), 3,86 (*s*, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,9; 72,5; 74,2; 78,1; 84,0; 111,0; 113,6; 122,2; 126,2; 127,2; 128,5; 134,1; 148,6; 150,5;

1,2-dimetóxi-4-((4-nitrofenil)buta-1,3-diin-1-il)benzeno

O produto foi obtido como um sólido acastanhado com 53% de rendimento.

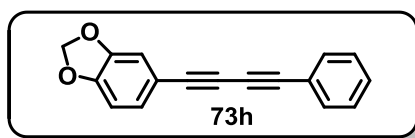


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,34 (*d*, *J* 9 Hz, 2H); 7,14 (*dd*, *J* 3Hz e *J* 9Hz, 1H); 7,00 (*d*, *J* 9Hz, 1H); 6,61 (*d*, *J* 9Hz, 2H); 3,90 (*s*, 3H); 3,87 (*s*, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,3; 81,0; 81,8; 113,7; 114,2; 122,0; 128,4; 129,0; 132,4; 134,1; 160,3;

5-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzo[*d*][1,3]dioxol 73h

O produto foi obtido como um sólido bege com 77% de rendimento.

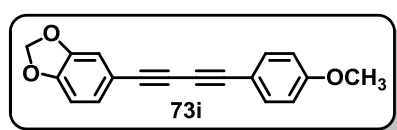


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 7,50 (*d*, *J* 6Hz, 2H); 7,33-7,31 (*m*, 3H); 7,08 (*dd*, *J* 9Hz e *J* 3Hz, 1H); 6,94 (*d*, *J* 3Hz, 1H); 6,77 (*d*, *J* 9Hz, 1H); 5,98 (*s*, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 72,5; 74,1; 81,2; 81,7; 112,1; 101,5; 108,7; 114,9; 121,9; 127,9; 128,4; 129,1; 132,5; 147,5; 148,8;

5-((4-metóxiifenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[*d*][1,3]dioxol .

O produto foi obtido como um sólido amarelo claro com 71% de rendimento.

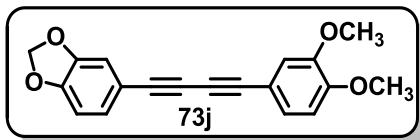


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,45 (*d*, *J* 8,2 Hz, 2H); 7,06 (*d*, *J* 9Hz, 1H); 6,92 (*s*, 1H); 6,68 (*d*, *J* 9 Hz, 2H); 6,76 (*d*, *J* 8,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,3; 72,7; 72,8; 81,1; 81,4; 101,5; 108,6; 112,1; 113,7; 114,1; 127,6; 134,1; 147,4; 148,7; 160,3;

5-((3,4-dimetóxilfenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[*d*][1,3]dioxol

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 84% de rendimento.

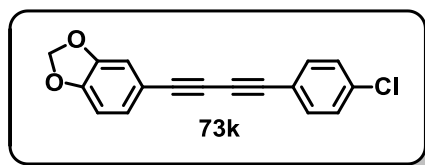


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,13 (*dd*, *J* 1,5Hz e *J* 9Hz, 1H); 7,05 (*dd*, *J* 9Hz e *J* 3,0Hz); 6,99 (*d*, *J* 1,5Hz, 1H); 6,93 (*d*, *J* 3Hz, 1H); 6,81 (*d*, *J* 9Hz, 1H); 6,73 (*d*, *J* 9 Hz, 1H); 5,97 (*s*, 2H) 3,88 (*s*, 3H); 3,86 (*s*, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,9; 72,6; 72,7; 81,2; 81,5; 101,5; 108,6; 110,0; 112,1; 113,8; 115,0; 126,2; 127,6; 148,6; 147,4; 148,7; 150,2;

5-((4-clorofenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[*d*][1,3]dioxol 73k.

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 72% de rendimento.

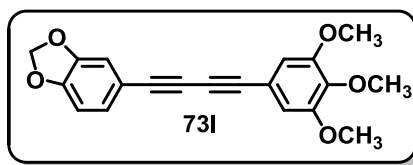


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,42 (*d*, *J* 9Hz, 2H); 7,29 (*dd*, *J* 9 Hz e *J* 1,5 Hz, 2H); 7,06 (*dd*, *J* 9Hz e *J* 3Hz); 6,93 (*d*, *J* 3 Hz); 6,75 (*d*, *J* 9 Hz); 5,98 (*s*, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 72,3; 75,0; 79,9; 82,2; 101,5; 108,7; 112,1; 114,7; 120,4; 127,8; 128,8; 133,6; 135,2; 147,5; 148,9;

5-((3,4,5-trimetóxilfenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[*d*][1,3]dioxol

O produto foi obtido como um sólido amarelo escuro com 98% de rendimento.

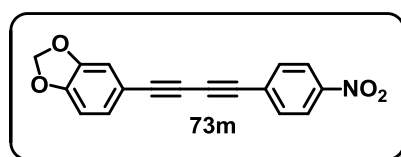


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,05 (*dd*, *J* 9Hz e *J* 3Hz, 1H); 6,93 (*d*, *J* 3Hz, 1H); 6,75 (*d*, *J* 9 Hz, 1H); 6,74 (*s*, 2H) 5,98 (*s*, 2H); 3,85 (*s*, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 56,1; 61,0; 72,6; 73,2; 81,2; 101,5; 108,6; 109,7; 112,1; 114,6; 116,7; 127,7; 147,5; 149,5; 153,1.

5-((4-nitrofenil)buta-1,3-diin-1-il)benzo[*d*][1,3]dioxol 73m.

O produto foi obtido como um sólido vermelho com 40% de rendimento.

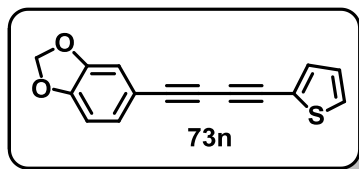


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,32 (*dd*, *J* 9 Hz, 2H); 7,05(*dd*, *J* 9Hz e *J* 3Hz, 1H); 6,92 (*d*, *J* 3Hz, 1H); 6,75 (*d*, *J* 9Hz, 1H); 6,59(*d*, *J* 9Hz, 2H); 5,97 (*s*, 2H); 3,88 (*s*, 3H) e 3,86 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 72,1; 73,0; 80,8; 82,4; 101,4; 108,6; 110,8; 112,0; 114,6; 115,4; 127,5; 134,2; 147,4; 147,5; 148,5;

5-((tiofen-2-ilbuta-1,3-diin-1-il)benzo[d][1,3]dioxol 73n.

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 61% de rendimento.

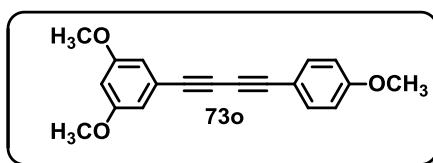


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,28-7,24 (*m*, 2H); 7,07(*dd*, *J* 9Hz e *J* 3Hz, 1H); 6,99(*t*, *J* 6Hz, 1H); 6,93(*d*, *J* 3Hz, 1H); 6,77 (*d*, 9Hz, 1H), 5,98(*s*,2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 72,3; 74,2;78,2; 83,7; 101,5; 108,7; 112,1; 114,8; 112,2; 127,1; 127,7; 128,5; 134,1; 147,5; 148,9.

4-((3,5-dimetóxilfenil)buta-1,3-diin-1-il)-1,2-dimetóxilbenzeno.

O produto foi obtido como um cristal bege com 88% de rendimento.

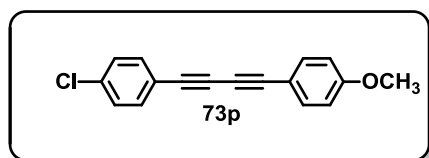


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,12 (*d*, *J* 8,2 Hz, 1H); 6,98 (*s*, 1H); 6,78 (*d*, *J* 8,2 Hz, 1H); 6,64 (*s*, 2H); 6,45 (*s*, 1H); 3,75 (*s*, 6H), 3,84 (*s*, 3H) e 3,86 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 55,4; 55,9; 72,6; 73,6; 81,2; 82,0; 102,7; 110,1; 111,0; 113,7; 114,8; 123,1; 126,3; 148,7; 150,5; 160,5;

4-((4-clorofenil)buta-1,3-diin-1-il)metilbenzeno.

O produto foi obtido como um cristal bege com 88% de rendimento.

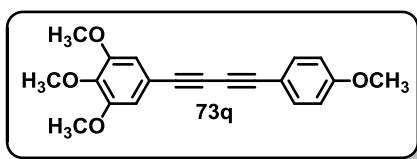


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,46(*d*, 9Hz, 2H); 7,43 (*d*, *J* 9Hz, 2H); 6,84(*d*, 9Hz, 2H); 7,28 (*d*, *J* 9Hz, 2H); 6,74 (*s*, 2H); 3,81 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 56,3; 72,6; 75,2; 79,8; 82,4; 113,4; 114,9; 120,6; 129,4; 130,0; 133,5;134,2; 160,5;

5-((4-metóxilfenil)buta1,3-diin-1-il)-1,2,3-trimetóxilbenzeno

O produto foi obtido como um cristal bege com 88% de rendimento.

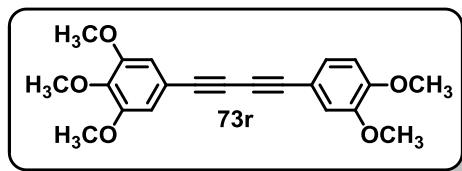


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,46(*d*, *J* 9Hz, 2H); 6,86(*d*, *J* 9Hz, 2H); 6,74 (*s*, 2H); 3,89 (*s*, 3H); 3,88 (*s*, 3H); 3,86 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 55,3; 56,1; 61,0; 72,7; 73,4; 81,1; 81,8; 109,6; 113,7; 114,2; 116,8; 134,1; 139,7; 153,1; 160,4.

5-((3,4-dimetóxilfenil)buta1,3-diin-1-il)-1,2,3-trimetóxilbenzeno

O produto foi obtido como um cristal bege com 88% de rendimento.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,46 (*d*, *J* 9Hz, 2H); 6,74 (*s*, 2H); 6,86(*d*, *J* 9Hz, 2H); 6,74 (*s*, 2H); 3,83-3,87(*s*, 12H).

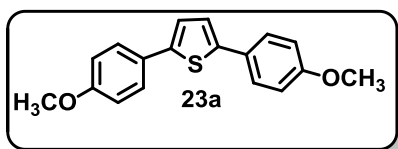
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 55,9; 56,2; 61,0; 72,6; 73,3; 81,3; 81,9 109,7; 111,1; 113,9; 114,9; 116,8; 126,2; 139,8; 148,7; 150,0; 153,1;

6.13. Obtenção dos análogos tiofênicos 23a, b, c, e.

À um balão de 50 mL acoplado com refluxo e manta de aquecimento adiciona-se o dímero desejado (1,0 mmol.) e o hidrossulfeto de sódio (3,0 mmol.) com 5ml de dimetilformamida (DMF) e deixado sob aquecimento a 80°C por 5 horas. Após o produto foi extraído com acetato de etila (3x30 mL) e água deionizada. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₄) e filtrada, seguida de uma rotaevaporação a baixa pressão, sem necessidade de purificação.

2,5-bis(4-metoxifenil)tiofeno 23a.

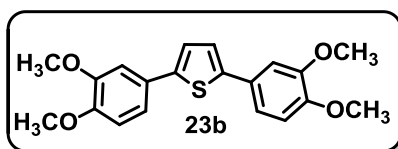
O produto foi obtido como um sólido bege com 79% de rendimento.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,54 (*d*, 9Hz, 4H); 7,13 (*s*, 2H); 6,92(*d*, 9Hz, 4H); 3,82 (*s*, 6H).

2,5-bis(3,4-dimetoxifenil)tiofeno 23b.

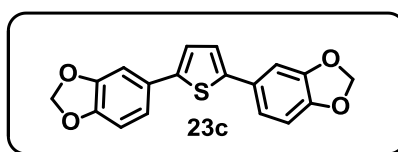
O produto foi obtido como um sólido marrom com 80% de rendimento.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 7,19-7,15 (*m*, 4H); 7,10(*d*, 3Hz, 2H); *d*(6Hz, 2H); 3,94 (*s*, 6H); 3,90 (*s*, 6H).

2,5-bis(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)tiofeno 23c.

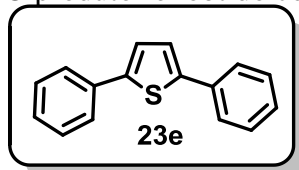
O produto foi obtido como um sólido amarelo com 69% de rendimento.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 7,09-7,07 (*m*, 6H); 6,82(*d*, 9Hz, 2H).

2,5-difeniltiofeno 23e.

O produto foi obtido como um sólido branco com 89% de rendimento.



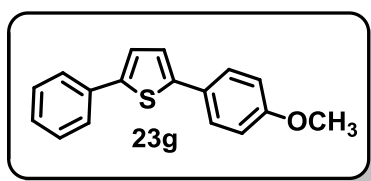
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 7,63 (d, 6Hz); 7,40 (t, J 9Hz 4H); 7,29-7,27 (m, 4H);

6.14. Obtenção do análogo tiofênico assimétrico *one pot*.

Em um balão de duas bocas equipado com uma manta aquecedora e agitação magnética, acoplado a um condensador de refluxo foi adicionado PdCl₂(PPh₃)₂ 5% (0,05 mmol), PPh₃ (0,011 mmol) e tolueno 4mL. Mantida sob agitação e aquecimento após a solubilização do PdCl₂(PPh₃)₂ adicionou-se gota a gota hidrazina (0,2 mmol) e a coloração amarela da reação foi desaparecendo e o meio foi ficando verde indicando a formação do Pd(PPh₃)₄. Ao balão com auxílio de uma seringa de vidro adicionou-se o álcool acetilênico apropriado previamente diluído em tolueno (2 mmol), TBAOH (2,0 mmol), o composto iodado de interesse também previamente diluído em tolueno (1,0 mmol), abre-se o sistema rapidamente para adição de CuI (0,1 mmol) e após 5 minutos de refluxo adiciona-se o hidrossulfeto de sódio (5,0 mmol) previamente diluído em tolueno com auxílio de uma seringa de vidro. O sistema foi deixado sob aquecimento a 80°C por 12 horas. O produto foi extraído em acetato de etila (3x60 mL) e solução de cloreto de amônio, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e filtrada, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica usando uma mistura de hexano/ acetato de etila como fase móvel.

2-(4-metóxilifenil)-5-feniltiofeno 23g.

O produto foi obtido como um cristal amarelo com 80% de rendimento.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 7,61 (d, J 7,2 Hz, 2H); 7,56 (d, J 8,7Hz, 2H); 7,39 (t, J 7,5Hz, 2H); 7,27-7,24 (m, 2H); 7,16 (d, J 3,6 Hz, 1H); 6,92 (d, J 8,7Hz, 2H); 3,83 (s, 3H).

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. WAGENER, M.; LOMMERSE, J.P.M.; The Quest for Bioisosteric Replacements. *Journal of Chemical Information and Modeling*. Vol. 46, pág. 677-685, 2006.
2. ALEIXO, M. A. A.; BARONI, A. C. M. Síntese de novos análogos triazólicos artoinoidais como potenciais ligantes para receptores RAR e RXR retinoidais. 2014.231 Tese (mestrado). Química Farmacêutica. UFMS, 2014.
3. Barreiro, E.; Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativoquím. *Nova* vol.25 no.6b São Paulo Nov./Dec. 2002.
4. MIRANDA, C. P.; BARONI, A. C. M. Hibridização Molecular de Lignanas Veraguensina e Grandisina com Oryzalin: Síntese de Análogos Triazólicos “Via Click Chemistry” e Avaliação da Atividade Biológica Anti-Leishmania.. Tese (mestrado). Química Farmacêutica. UFMS, 2012.
5. LENKE, T. I.; WILLIAMS, D. A. Foye’s Principles of Medicinal Chemistry, 5th ed., Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2002, 1114 p.
6. BINDER, D. ET ALL; *J. Med. Chem.* 1987, 30, 678.
7. WERMUTH, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*, 2nd ed., Elsevier - Academic Pres, 2004.
8. DOENÇAS NEGLIGENCIADAS. Academia Brasileira de Ciências. Coordenador: Prof. Wanderley de Souza. Rio de Janeiro, 2010.
9. Por que negligenciadas? – Drugs for Neglected Diseases Initiative. 2010. Disponível em: <<http://www.dndial.org/pt/doencas-negligenciadas.html>> Acesso em 01/10/2016.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral, 1ª edição, 5ª reimpressão – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.Pdf.
11. SINAN, Sistema de Notificações de Agravos de Registros – Leishmaniose Visceral – Leishmaniose. Disponível em: <<http://portalsinan.saude.gov.br/leishmaniose-visceral>> ou <<http://portalsinan.saude.gov.br/leishmaniose-tegmentar-americana>> acesso em 05/10/2016.
12. FARIA, A.R.; Diagnostico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. *Revista Pan- Arnaz Saude*, Vol. 3(2), pág. 47-57, 2012.
13. PINTO E SILVA, J.R.C.; Leishmaniose Visceral Canina – Revisão de Literatura. *Revista científica eletrônica de Medicina Veterinária*, n°: 19, 2012.

14. RATH S., TRIVELIN L. A., IMBRUNITO T. R., TOMAZELA D. M., JESUS M. N., MARZAL P.C., ANDRADE JÚNIOR H. F., TEMPONE A. G.; Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Química Nova*. Vol. 26, pág. 550- 553, 2003.
15. COELHO, A. C.; TRINCONI, C. T.; COSTA, CARLOS H. N.; ULIANA, S. R. B. In Vitro and In Vivo Miltefosine Susceptibility of a *Leishmania amazonensis* Isolate from a Patient with Diffuse Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 7 JUL 2014.
16. CROFT, S.; COOMBS, G.; Leishmaniasis, current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitol*. Vol. 19, pág. 502-508, 2003.
17. MUSA, A. M.; YOUNIS, B.; FADLALLA, A.; ROYCE, C.; BALASEGARAM, M.; WASUNNA, M.; HAILU, A.; EDWARDS, T.; OMOLLO, R.; MUDAWI, M.; KOKWARO, G.; EL-HASSAN, A.; KHALIL, E.; Paromomycin for the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Sudan: A Randomized, Open-Label, Dose-Finding Study. *PLOS*, outubro de 2010.
18. Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB). Sistema de Informação da Atenção Básica - Cadastramento Familiar DATASUS. Disponível em: <<http://www.deepask.com/goes?page=mato-grosso-Confira-o-numero-de-pessoas-com-doenca-de-chagas-no-seu-estado>> Acesso em: 28/02/2016
19. BRASIL. PORTARIA Nº 2.053, DE 30 DE AGOSTO DE 2011 - MINISTÉRIO DA SAÚDE, Cooperação Internacional; 2011.
20. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA). Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: <http://www.saude.rs.gov.br/upload/1335790283_Leishmaniose%20Tegumentar%20Americana.pdf> Acesso em 29/02/2016.
21. MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. CPV, Coordenação de fiscalização de Produtos Veterinários. NOTA TÉCNICA Nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA. Disponível em: <<http://www.sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2016/09/nota-tecnica.pdf>>. Acesso: 21/11/2016.
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniose, 2015. Disponível em :< <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/fr/>> Acesso em: 29/10/2016.
23. FRANÇA F., LAGO E. L., MARSDEN P. D.; Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* in an endemic area of Bahia, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Vol. 29, pág. 229-232, 1996.

24. MATTHIAS L. A., EMILY A.; Tapping and Amazonian plethora: four medicinal plants of Marajó Island, Pará-Brazil. *Journal Ethnopharmacol.* Vol.40, pág. 53-75, 1993.
25. SILVA S. A. G., DA COSTA S. S., MENDONÇA S.C. F., SILVA E. M., MORAES V. L. G., ROSSI-BERGMAN B.; Therapeutic effect of oral *Kalanchoe pinnata* leaf extract in murine leishmaniasis. *Acta Tropica.* Vol. 60, pág. 201-210, 1995.
26. MOREIRA R. C. R., COSTA J. M. L., SALDANHA A. C., SILVA A. R.; Projeto Buriticupu Maranhão II. Plantas usadas como terapêutica da leishmaniose tegumentar americana na região de Buriticupu-Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* Vol. 31, pág. 126, 1998.
27. MACHADO, G.M.C.; LEON, L. L., CASTRO, S. L. Activity of Brazilian and Bulgarian propolis against different species of *Leishmania*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 102, n. 1, p. 73-77.
28. CALLA-MAGARIÑOS J., QUISPE T., GIMÉNEZ A., FREYSDOTTIR J., TROYE-BLOMBERG M., FERNÁNDEZ C. Quinolinic alkaloids from *Galipealongi* flora krause suppress production of proinflammatory cytokines in vitro and control inflammation in vivo upon *Leishmania* infection in mice. *Scandinavian Journal of Immunology.* V. 77 n.1, p.30–38. doi: 10.1111/sji.2010.
29. CHAN-BACAB, M.J.; PENA-RODRÍGUEZ, L.M. Plant natural products with leishmanial activity. *The Royal Society of Chemistry*, v. 18, p. 674-688, 2001.
30. a) HOCQUEMILLER, R., CORTES, D., ARANGO, G., MYINT, S.H., CAVÉ, A., ANGELO, A., MUÑOZ, V. AND FOURNET, A. Isolement et synthèse de l'espintanol, nouveau monoterpene antiparasitaire. *Journal of Natural Products.* V. 54, p. 445-452, 1991. b) BARATA, L. E. S.; SANTOS, L. S.; FERRI, P. H.; PHILIPSON, J. D.; PAINE, A.; CROFT, S. L. Anti-leishmaniol activity of neolignans from *Virola* species and synthetic analogue. *Phytochemistry*, v. 55, n. 6, p. 580-585, 2000.
31. WARD, R. S.; Lignans, neolignans and related compounds. *Natural Products Reporter.* Vol. 16, pág.75, 1996.
32. APERS, S.; VLIETINCK A., PIETERS, L.; Lignans and neolignans as lead compounds. *Phytochemistry Reviews.* V. 2, p. 201-217, 2003.
33. FARMACOGNOSIA: DA PLANTA AO MEDICAMENTO / organizado por Cláudia Maria Oliveira Simões... [etal.] 6.ed.1.reimp.-Porto Alegre: Editora UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2010. Disponível em: <<http://profluiscarloscarvalho.comunidades.net/lignanas>> acesso em 21/10/2016.

34. MARUYAMA, M., YAMAUCHI, S., AKIYAMA K., SUGAHARA, T., KISHIDA, T., KOBA, Y.; Antibacterial activity of a virgatusin-related compound. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. Vol. 71, pág. 49, 2007.
35. AKIYAMA, K., YAMAUCHI, S., NAKATO, T., MARUYAMA, M., SUGAHARA, T., KISHIDA, T.; Antifungal activity of tetra-substituted tetrahydrofuran lignan, virgatusin, and its structure-activity relationship. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. Vol. 71, pág. 1028, 2007.
36. XU, S., LI, N., NING, M. M., ZHOU, C. H., YANG, Q. R., WANG, M. W.; Bioactive compounds from *Peperomia pellucida*. *Journal Natural Products*. Vol. 69, pág. 247, 2006.
37. LOPES, N. P., CHICARO, P.; KATO, M. J.; ALBUQUERQUE S.; YOSHIDA, M.; Flavonoids and lignans from *Virola surinamensis* twigs and their in vitro activity against *Trypanosoma cruzi*. *Planta Med.* Vol. 64, pág. 667, 1998.
38. CROTEAU, R.; KUTCHAN, T.M.; LEWIS, N.G.; BUCHANAN, B.; GRUISSEM, W.; JONES, R. *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*, American Society of Plant Biologists, ed. 8, Vol. 24, pág. 1250, 2000.
39. VERZA, M.; ARAKAWA, N. S.; LOPES, N. P.; KATO, M. J.; PUPO, M. T.; SAID, S. CARVALHO, I.; *J. Braz. Chem. Soc.* 20, 1, 2009.
40. SILVA FILHO, A. A.; COSTA, E. S.; CUNHA, W. R.; SILVA, M. L.; NANAYAKKARA, D.; BASTOS, J. K.; *Phytother. Res.* 22, 1307, 2008.
41. OLIVEIRA, R. B.; VAZ, A. B. M.; ALVES, R. O.; LIARTE, D. B.; DONICCI, C. L.; ROMANHA, A. J.; ZANI, C. L.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 101, 169, 2006.
42. OLIVEIRA, R. B.; ZANI, C. L.; FERREIRA, R. S.; LEITE, R. S.; ALVES, T. M. A.; SILVA, T. H. A.; ROMANHA, A. J.; *Química Nova* 31, 261, 2008.
43. SILVA FILHO, A. A.; COSTA, E. S.; CUNHA, W. R.; SILVA, M. L.; NANAYAKKARA, D.; BASTOS, J. K.; *Phytother. Res.* 22, 1307, 2008.
44. CARVALHO, A. A.; GALDINO, P. M.; NASCIMENTO, M. V.; KATO, M. J.; VALADARES, M. C.; CUNHA, L. C.; COSTA, E. A.; KATO, M. J.; *Phytother Res.* 24, 113, 2010.
45. JEAN-MORENO, V.; ROJAS, R.; GOYENECHÉ, D.; COOMBS, G. H.; WALKER, J.; *Experimental Parasitology*, 112, 21, 2006.
46. BERNARDES, L. S. C.; KATO, M. J.; ALBUQUERQUE, S.; CARVALHO, I. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 7075, 2006.
47. FILHO, A. A. S.; ALBUQUERQUE S.; SILVA, M., L. A.; EBERLIN, M. N.; TOMAZELA, D. M.; BASTOS, J. F. J.; *Nat. Prod.*, 67, 42-45, 2004.

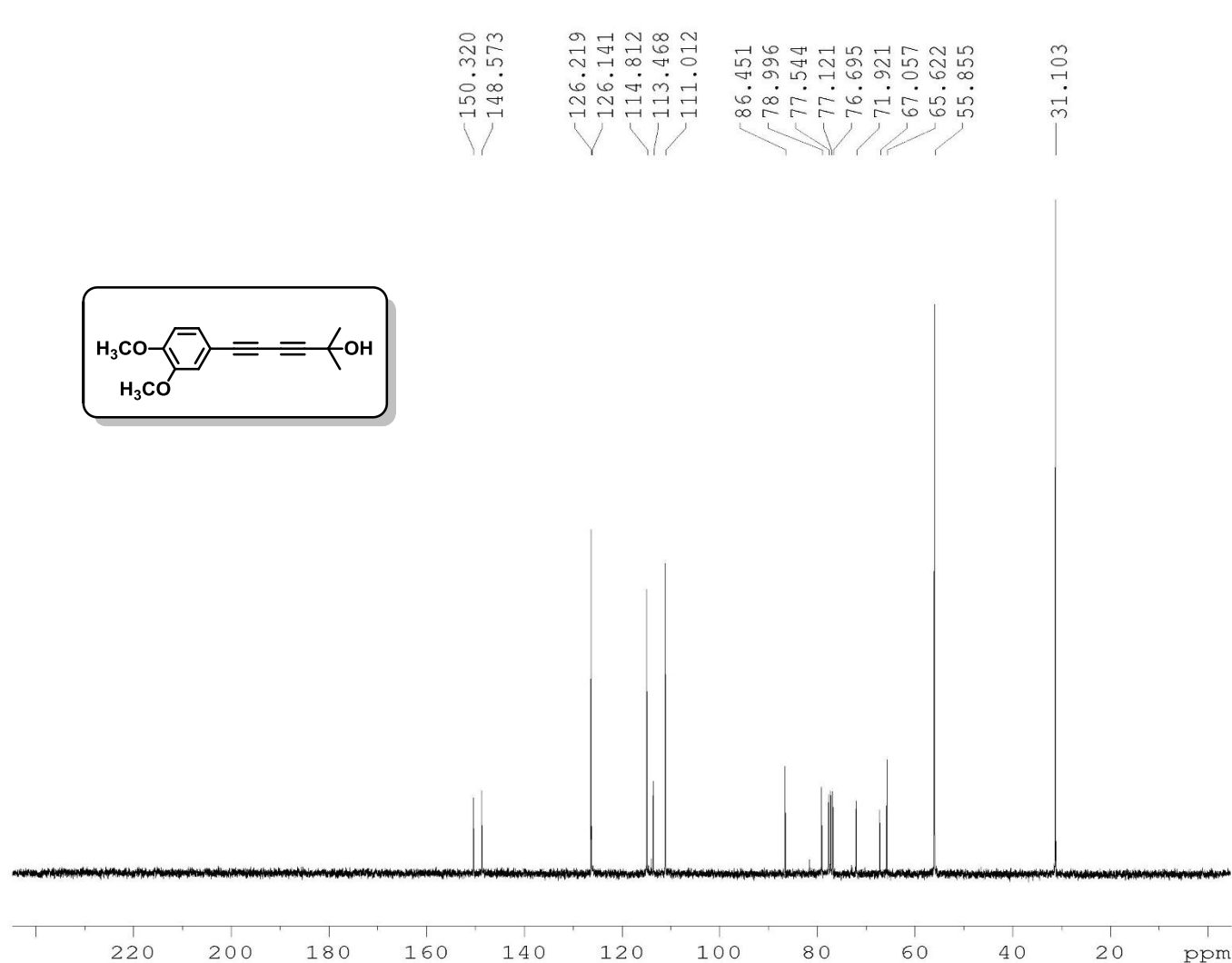
48. SCHMIDT, T.J.; KHALID, S.A.; ROMANHA, A.J.; ALVES, T.M.A.; BIAVATTI, M.W.; BRUN, R.; DA COSTA, F.B.; DE CASTRO, S.L.; FERREIRA, V.F.; DE LACERDA, M.V.G.; LAGO, J.H.G.; LEON, L.L.; LOPES, N.P.; DAS NEVES AMORIM, R.C.; NIEHUES, M.; OGUNGBE, I.V.; POHLIT, A.M.; SCOTTI, M.T.; SETZER, W.N.; DE SOEIRO, M.N.C.; STEINDEL, M.; TEMPONE, A.G. *Curr. Med. Chem.*, 19, 2176, 2012.
49. CALDAS, J. P. A.; investigação da atividade antileishmania e citotóxica das neolignanas burchelina, grandisina e licarina A. Dissertação de Mestrado, UFP. http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=188098 – acessado: 21.09.2016.
50. DAVIS A, J., KEDZIERSKI L.; Recent advances in antileishmanial drug development. *Current Opinion in Investigational Drugs*. Vol. 6, pág.163, 2005.
51. SOARES, O.; VIANA, LUIZ H.; ALBUQUERQUE, S.; BARONI, A. C. M.; Síntese e atividade anti-leishmania de derivados isoxazólicos da veraguensina contendo grupos retiradores de elétrons. In: 37ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2014, Natal. Livro de resumos da SBQ. São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 2014. v. 0. p. ORG117.
52. SOARES, O.; HURTADO, G. R. ; VIANA, L. H.; ALBUQUERQUE, S.; BARONI, ADRIANO C.M. . Synthesis of Isoxazolic analogues derivatives of Grandisin and Veraguensin neolignans with anti-leishmania and antitrypanosomal activities. In: 15th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis. 2013, 2013, Campos do Jordão. 15th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis. 2013, 2013. v. 1. p. 19-19.
53. CASSAMALE, T.B.; COSTA, E.C.; CARVALHO, D.B.; CASSEMIRO, N.S.; TOMAZELA, C.C.; MARQUES, M.C.S.; OJEDA, M.; MATOS, M.F.C.; ALBUQUERQUE, S.; ARRUDA, C.C.P.; BARONI, A.C.M.; Synthesis and antitrypanosomastid activity of 1,4-diaryl-1,2,3-triazole analogues of neolignans veraguensin, grandisin and machilin G. *Journal Brazil Chemistry Society*, 2016.
54. COSTA, E.C.; CASSAMALE, T.B.; CARVALHO, D.B.; BOSQUIROLE, L.S.S.; XIMENES, T.V.; OJEDA, M.; MATOS, M.F.C.; KADRI, M.C.T.; BARONI, A.C.M.; ARRUDA, C.C.P.; antileishmanial activity and structure-activity relationship of triazolic compounds derived from the neolignans veraguensin, grandisin and machilin G. *Molecules*, 2016.
55. Larock, C. R.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7652–7662.

56. TANG, J.; ZHAO, X.; Synthesis of 2,5-disubstituted thiophenes via meta-free sulfur heterocyclization of 1,3-diynes with sodium hydrosulfide. *The Royal Society of Chemistry* 2012. *RSC Advances*. 2012, 2, 5488-5490.
57. T. GIBTNER, F. HAMPEL, J.-P.GISSELBRECHT, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.*, vol. 68, pág.408-432, 2002.
- 58.a) FOMINA, L.; VAZQUEZ, B.; TKATCHOUK, E.; FOMINE, S.; The Glaser reaction mechanism. A DFT study. *Tetrahedron*, vol. 58, pág. 6741, 2002. b) LI, D.; YIN, K.; LI, J.; JIA, X.; CuI/iodine-mediated homocoupling reaction of terminal alkynes to 1,3-diynes. *Tetrahedron Letters*, vol. 49, pág. 5918, 2008.
- 59 YIN, K.; LI, C.; LI, J.; JIA, X. *Green Chem.* v. 13, n. 3, p. 591-593, 2011.
- 60 YIN, K.; LI, C.; LI, J.; JIA, X. *Appl. Organometal. Chem.* v. 25, p. 16-20, 2011.
61. BETTANÍ, L. Síntese de 1,3-diinos via acoplamento de acetilenos terminais catalisada por *cui* sob irradiação de micro-ondas. Florianopolks, Santa Catarina,2015.
- 62 a)NISHIRARA, Y.; IKEGASHIRA, K.; HIRABAVASHI, K.; ANDO, J.; MORI, A.; HIYAMA. *J.Org. Chem.* v. 65, p. 1780-1787, 2000.b) NISHIHARA, Y.; OKAMOTO, M.; INOUE, Y.; MIYAZAKI, M.; MIYASAKA, M.; TAKAGI, K. *Tetrahedron Lett.* v. 46, p. 8661-8664, 2005.
- 63 WANG, S.; YU, L.; LI, P.; MENG, L.; WANG, L. *Synthesis.* v. 10, p. 1541- 1546, 2011.
- 64.a) DABDOUB, M.J.; DABDOUB, V. B.; BARONI, A. C. M.; Hydrozirconation of Stannylacetylenes: A Novel and Highly Efficient Synthesis of 1,1-Diiodo-,1,1-Dibromo-, and Mixed (Z)- or (E)-1-Iodo-1-bromo-1-alkenes Using 1,1-Hetero-Bimetallic Reagents, *Journal American Chemistry Society.*, 2001, vol. 123, pág. 9694; b) DABDOUB M.J.; BARONI A.C.M.; Hydrozirconation of Stannylacetylenes. *Synthesis and Reactions of Ketene Stannyl(Telluro) Acetals*, *Journal Organic Chemistry*, vol. 65, pág. 54, 2000.
65. NARENDER, N. et. al. Regiosseletive oxyiodination of aromatic compounds using potassium iodide and oxone. *Synthetic Communication*, 2002,32,2319.
- 66.CARVALHO, D. B., BARONI, A. C. M.; Ciclização Eletrofílica de (Z)-tiobutenóinos em água: Síntese e estudos de reações de acoplamento cruzado 3-iodotiofenos. Dissertação de mestrado, pós graduação em Química, UFMS, 2015
67. SONOGASHIRA, K.; Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides. *Journal Organic Chemistry*, vol. 653, pág. 46, 2002.
68. CHINCHILLA R.; NAJERA C. *Chemical Reviews*. 2007, 107, 874-922.
69. LEHN J. M. *Chem. Int.* 1990, 29, 1304-1319.

70. COREY, E. J., FUCHS, P. L. Synthetic method for conversion of formyl groups in to ethynyl groups (RCHO \rightarrow RCCH or RCCR1). *Tetrahedron Letters*, pág. 3769, 1972.
71. DIOGO, E. B. T.; DIAS G. G.; RODRIGUES, B. L.; GUIMARÃES, T. T.; VALENÇA, W. O.; CAMARA, C. A.; OLIVEIRA, R. N.; SILVA, M. G.; FERREIRA, V. F.; PAIVA, Y. G.; GOULART, M.O. F.; MENNA-BARRETO. R. F. S.; CASTRO, S. L. SILVA, JR. E. N. Synthesis and anti- Trypanosoma.
72. AMATORE, C.; AZZABI, M.; JUTAND, A. Role and effects of halide ions on the rates and mechanisms of oxidative addition of iodobenzene to low-ligated zerovalent palladium complexes Pd0(PPh3)2. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8375.
73. NIE, X.; WANG, G. Synthesis and self-assembling properties of dacetylene containing glycolipids. *Journal Organic Chemistry*, 2006, 71 (13), pág. 4734–4741.
74. CASSEMIRO, N. S.; BARONI, A. C. M.; Síntese de 2-arilindóis com potencial atividade antileishmania. Dissertação de mestrado, Programa de pós-graduação em Farmácia, UFMS, 2015.
75. SERWINSKI, P. R.; LAHTI, P. M.; Limits of deslocalization in through-conjugated dinitrenes: aromatization or bond formation?. *Organic Letters*, 2003, 5 (12), pág. 2099–2102.
76. RAO, M. L. N.; ISLAM, S. S.; DASGUPTA, P.; Rapid access to unsymmetrical 1,3-dynes and 2,5-disubstituted thiophenes under ligand and Pd/Ni-free Cu-catalysis. *Royal Society of Chemistry*, 2015, 5, 78090-78098.
77. LI, J.; HUANG, P.; A rapid and efficient synthetic route to terminal aryl-acetylenes by tetrabutylammonium hydroxide and methanol-catalyzed cleavage of 4-aryl-2-methyl-3-butyn-2-ols. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2011, 7, 426-431.
78. NAZARIO, C. E. D.; SANTANA, A. S.; KAWASOKO, C. Y.; CAROLLO, C. A.; HURTADO, G. R.; VIANA, L. H.; BARBOSA, S. L.; GUERRERO, P. G. J.; MARQUES, F. A.; DABDOUB, V. B.; DABDOUB, M. J.; BARONI, A. C. M.; Synthesis of (Z)-tributylstannyl enynes: systematic studies of Sonogashira cross-coupling reactions between (E)-1-iodovinyl-1-tributylstannanes and terminal acetylenes using amines or tetrabutylammonium hydroxide (TBAOH) as activator. *Tetrahedron Letters*. 2011, 52, 41
79. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 7ª Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.77–4181.
80. CANNON, K. A.; et.al. *Organometallics*, 2011, 30, 4067.
81. YUSUBOV, M. S., et.al. *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 30, 5935.
82. PAN, J.; WANG, X.; ZHANG, Y.; BUCHWALD, S. L. *Org. Lett.* 2011, 13, 4974.

83. QU, X.; LI, T.; ZHU, Y.; SUN, P.; YANG, H.; MAO, J. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 5043.
84. HUNDERTMARK, T.; LITTKE, A. F.; BUCHWALD, S. L.; FU, G. C. *Org. Lett.*, 2000, 2, 1729.
85. KLYATSKAYA, S. V.; TRETYAKOV, E. V.; VASILEVSKY, S. F. *Russ. Chem. Bull.* 2001, 50, 868.
86. HAVENS, S. J.; HERGENROTHER, P. M. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1763.
87. ALONSO, D. A.; NÁJERA, C.; PACHECO, M. C. C(sp²)-C(sp) and C(sp)-C(sp) Coupling Reactions Catalyzed by Oxime-Derived Palladacycles. *Adv. Synth. Catal.* 2003, 345, 1146.
88. MOROZOV, O. S.; ASACHENKO, A. F.; ANTONOV, D. V.; KOCHUROV, V. S.; PARASCHUK, D. Y.; Nechaev, M. S. Regio- and Stereoselective Dimerization of Arylacetylenes and Optical and Electrochemical Studies of (E)-1,3-Enynes. *Adv. Synth. Catal.* 2014, 356, 2671.
89. ALFORD, B. L.; HÜGEL, H. M. Total synthesis of (+)-pentamethylsalvianolic acid C. *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 2724.
90. ABRAMS, J. N.; ZHAO, Q.; GHIVIRIGA, I.; Minaruzzaman. Palladium(II)-catalyzed enyne cyclization strategies toward the podophyllotoxin ring system. *Tetrahedron.* 2012, 68, 423.
91. SAI, H.; OGIKU, T.; OHMIZU, H.; OHTANI, A. Synthesis of 1,4-Diphenylbutadiene Derivatives: Novel Inducer of Tissue-Type Plasminogen Activator (t-PA) in Cultured Bovine Endothelial Cells. *Chem. Pharm. Bull.* 2006, 54, 1686.

Espectros Seleccionados



```

Current Data Parameters
NAME      CAMILA-ALCOOL1
EXPNO     31
PROCNO    1

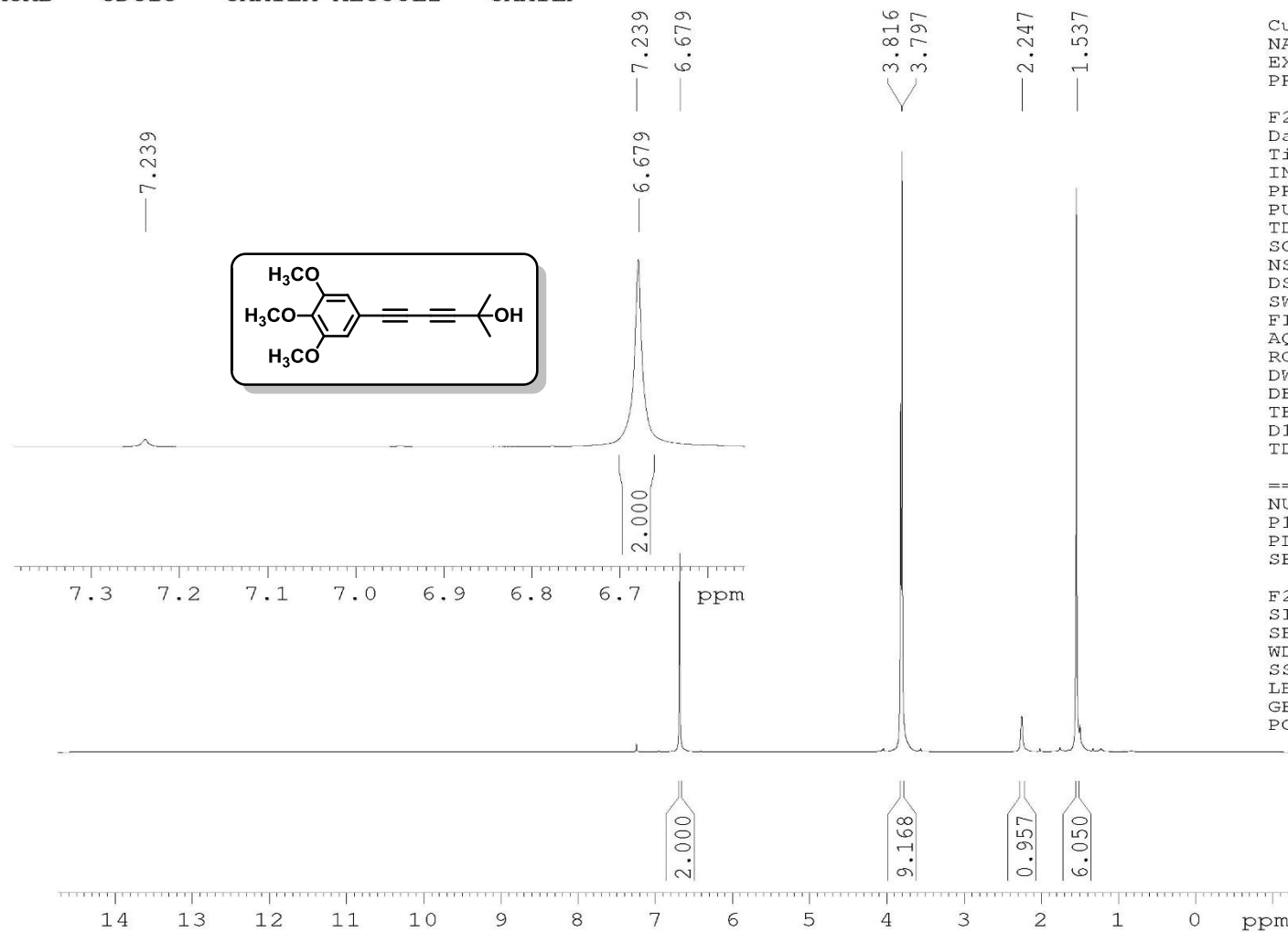
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20170803
Time      15.27
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Dual 13C/
PULPROG   zgig30
TD         32768
SOLVENT   CDC13
NS         352
DS         2
SWH        18832.393 Hz
FIDRES     0.574719 Hz
AQ         0.8699904 sec
RG         13004
DW         26.550 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         0.1500001 sec
d11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         8.75 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2]  waltz16
NUC2       1H
PCPD2      100.00 usec
PL2        0 dB
PL12       15.39 dB
SFO2       300.1312005 MHz

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

ACMB - CDCl3 - CAMILA-ALCOOL2 - CAMIL2

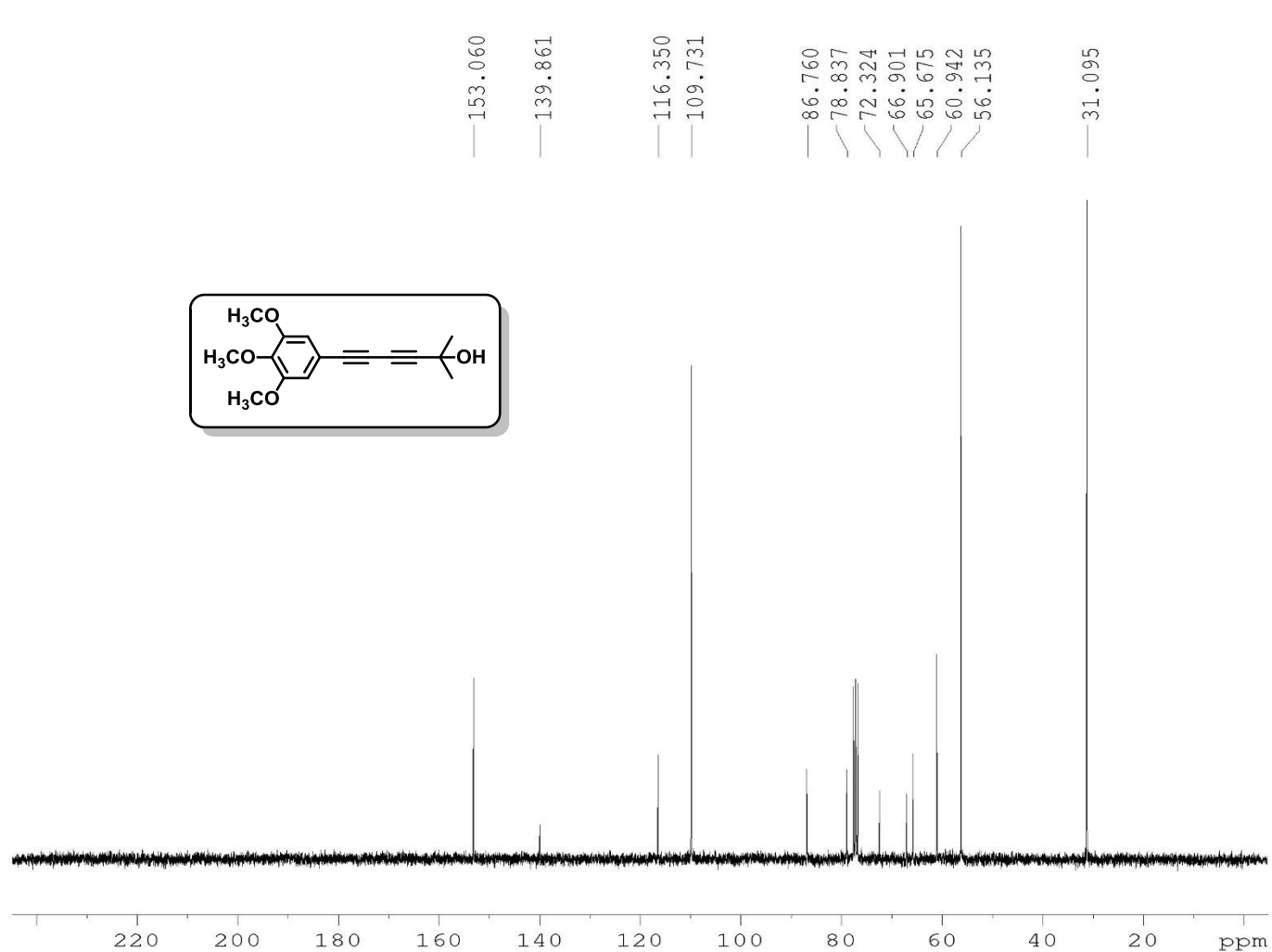


Current Data Parameters
 NAME CAMILA-ALCOOL2
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170727
 Time 15.37
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 90.5
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 11.00 usec
 PL1 0 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



```

Current Data Parameters
NAME      CAMILA-ALCOOL2
EXPNO     3
PROCNO    1

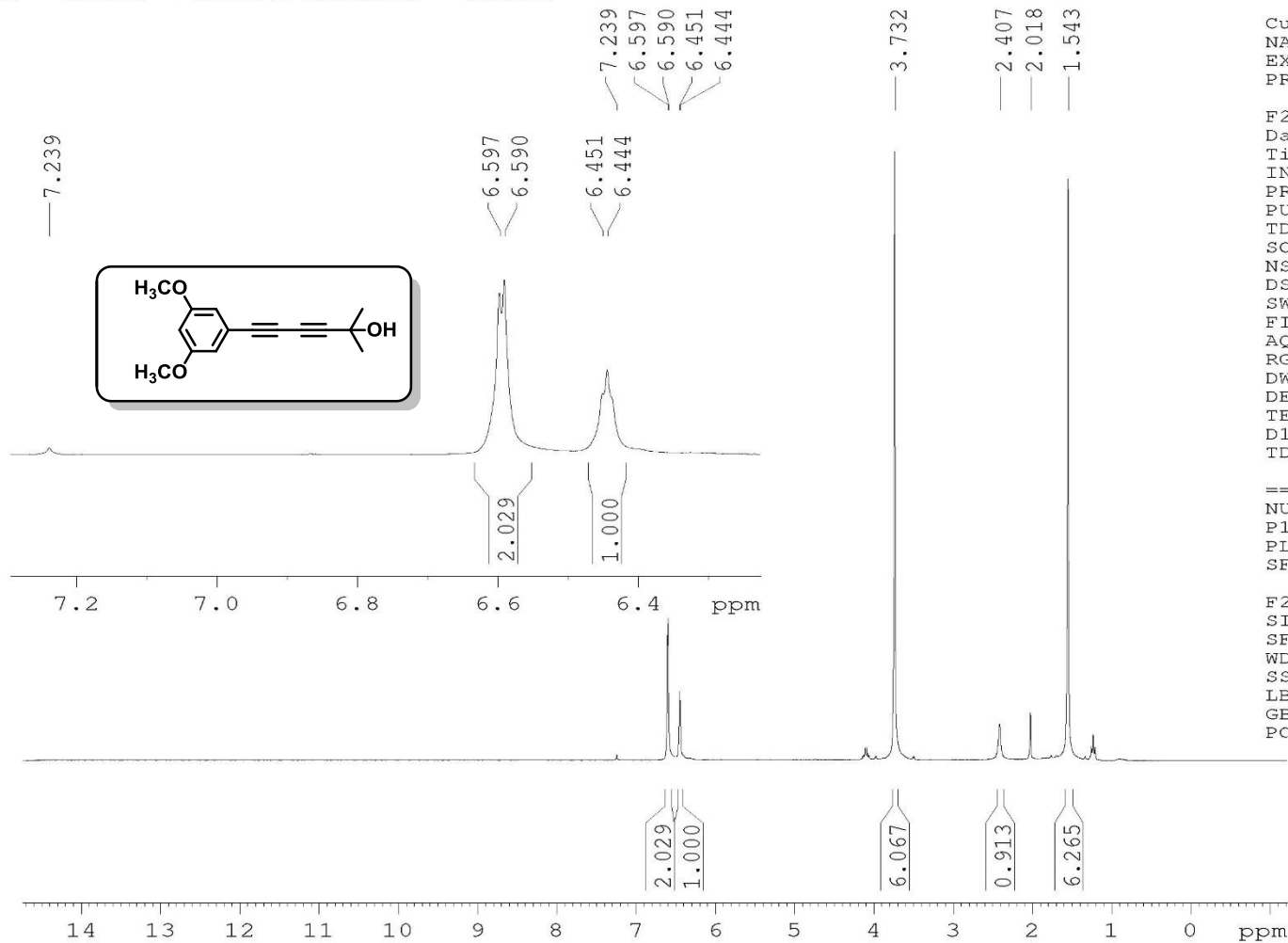
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20170727
Time      15.47
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Dual 13C/
PULPROG   zgig30
TD         32768
SOLVENT   CDC13
NS         522
DS         2
SWH        18832.393 Hz
FIDRES     0.574719 Hz
AQ         0.8699904 sec
RG         13004
DW         26.550 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         0.15000001 sec
d11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         8.75 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2]  waltz16
NUC2       1H
PCPD2      100.00 usec
PL2        0 dB
PL12       15.39 dB
SFO2       300.1312005 MHz

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

ACMB - CDCl3 - CAMILA-ALCOOL3 - CAMIL2

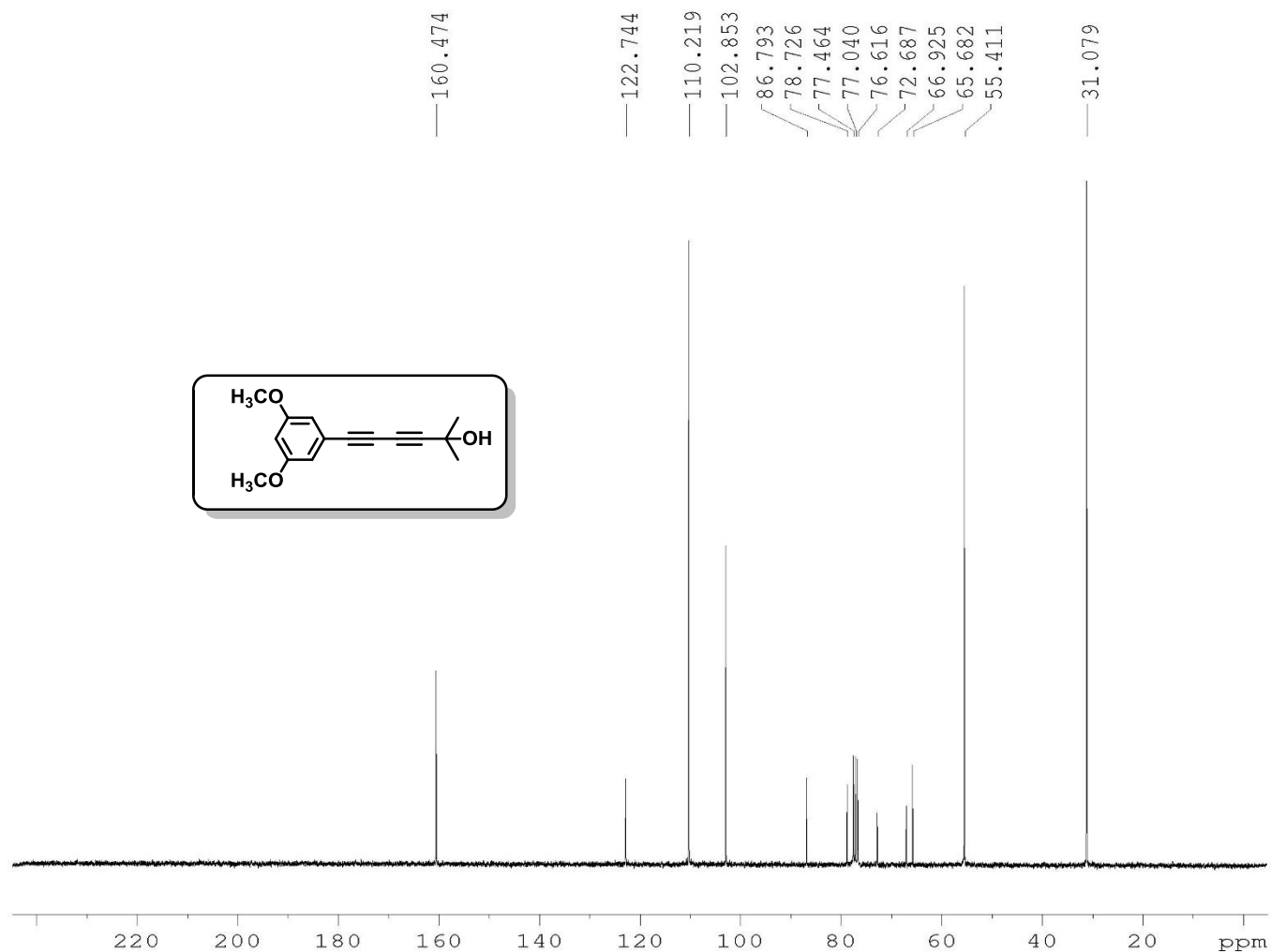


Current Data Parameters
 NAME CAMILA-ALCOOL3
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170801
 Time 15.10
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 456.1
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 11.00 usec
 PL1 0 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



```

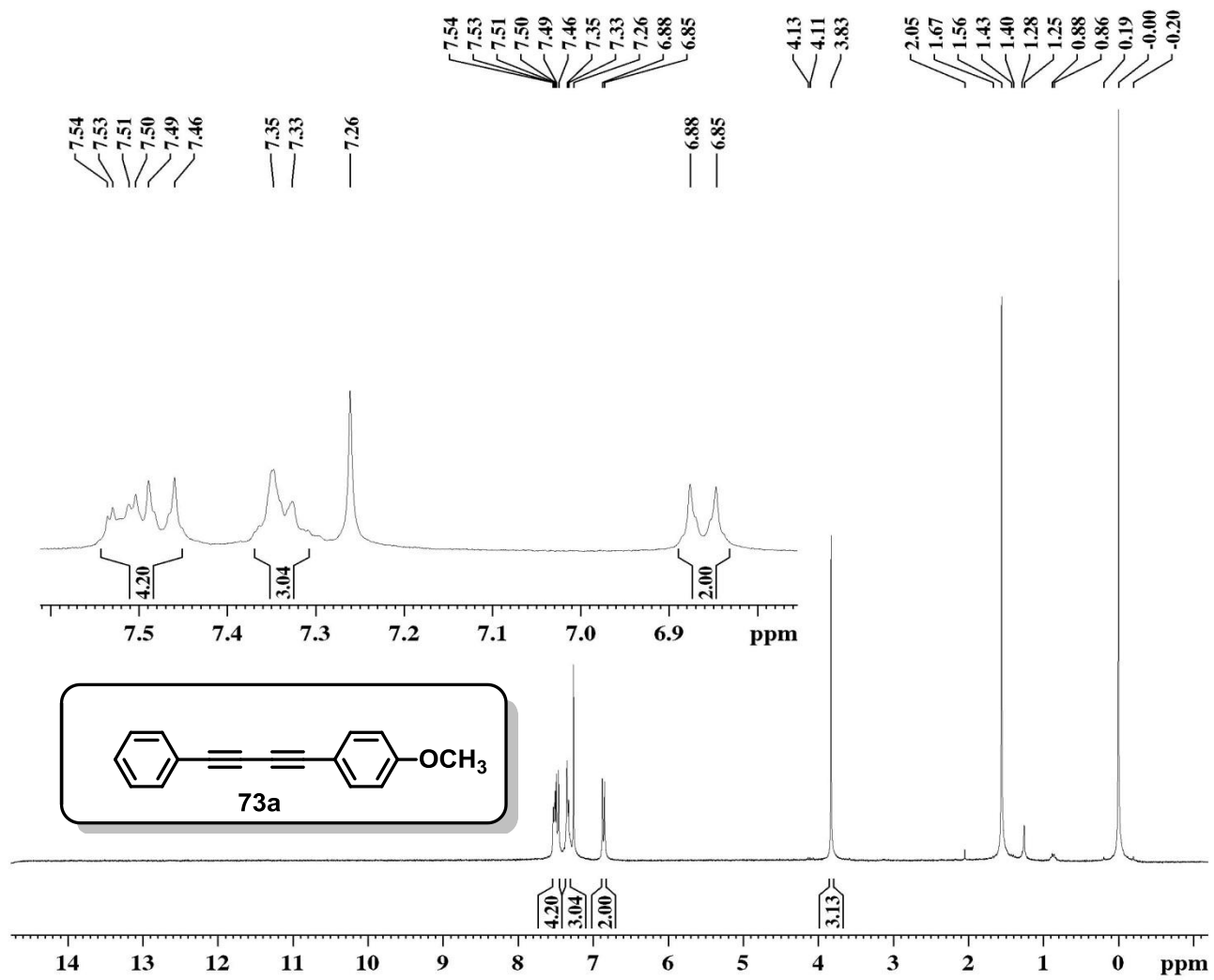
Current Data Parameters
NAME      CAMILA-ALCOOL3
EXPNO    31
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20170803
Time     15.46
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm Dual 13C/
PULPROG  zgig30
TD       32768
SOLVENT  CDC13
NS       2260
DS       2
SWH      18832.393 Hz
FIDRES   0.574719 Hz
AQ       0.8699904 sec
RG       13004
DW       26.550 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       0.15000001 sec
d11      0.03000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       8.75 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      0 dB
PL12     15.39 dB
SFO2     300.1312005 MHz

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



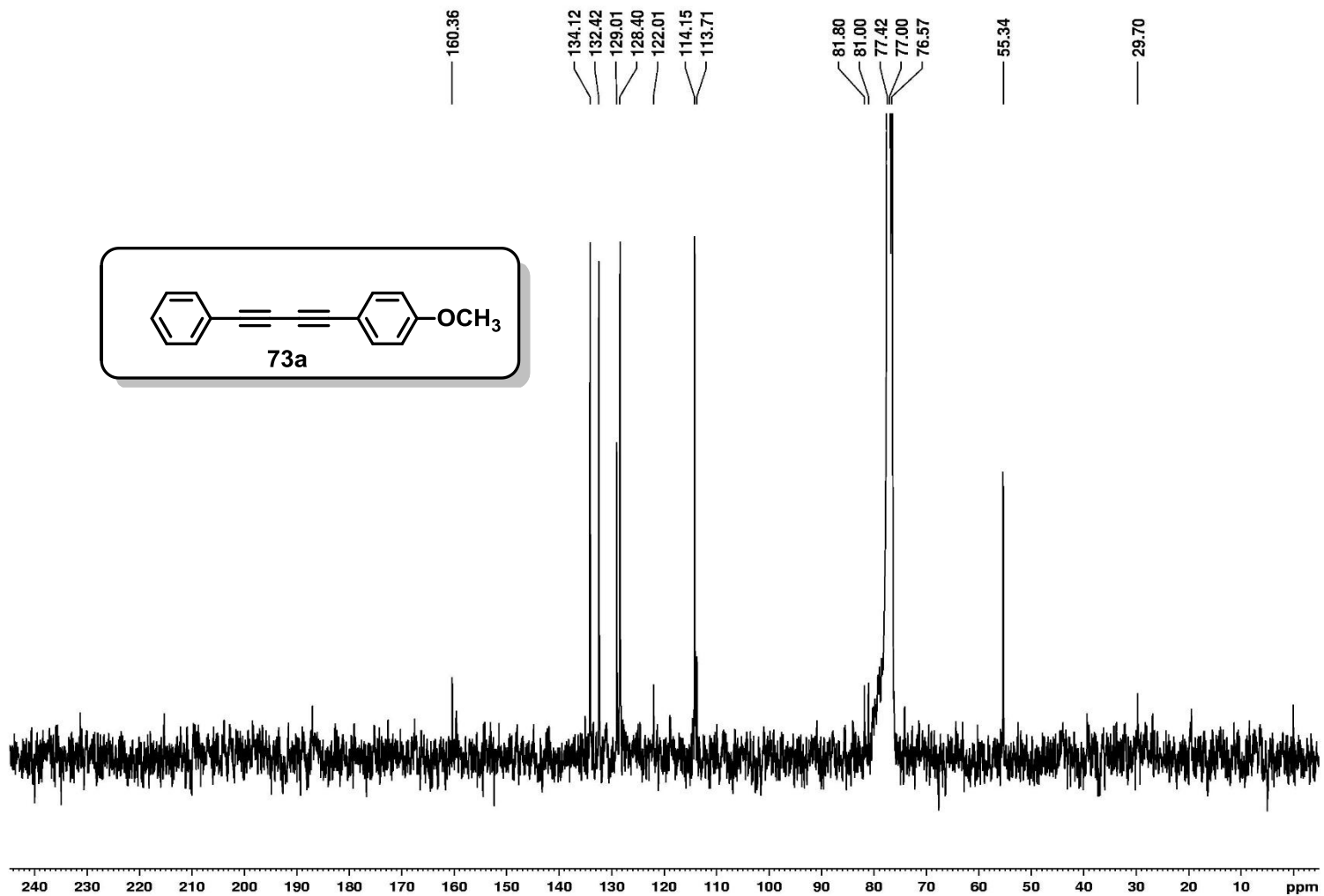
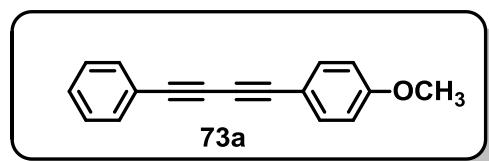
Current Data Parameters
 NAME CAMILA31
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160310
 Time 10.36
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 812.7
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300059 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

13C- CDCI3 - CAMILA31 - ACMB -



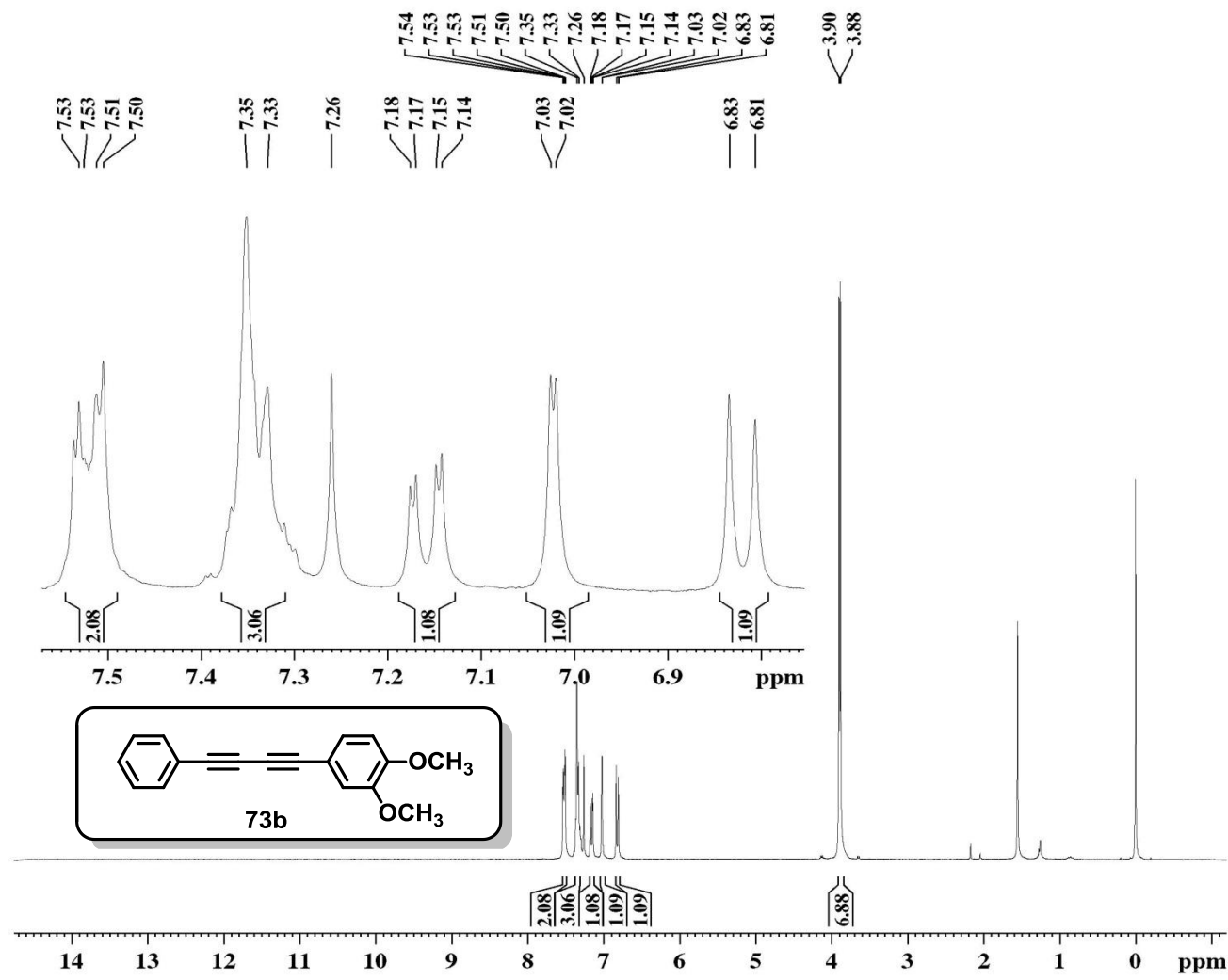
Current Data Parameters
 NAME CAMILA31
 EXPNO 31
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160429
 Time 11.44
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 57057
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8700404 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.1500001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TDO 1

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

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

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677498 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 4.00 Hz
 GB 0
 PC 1.25

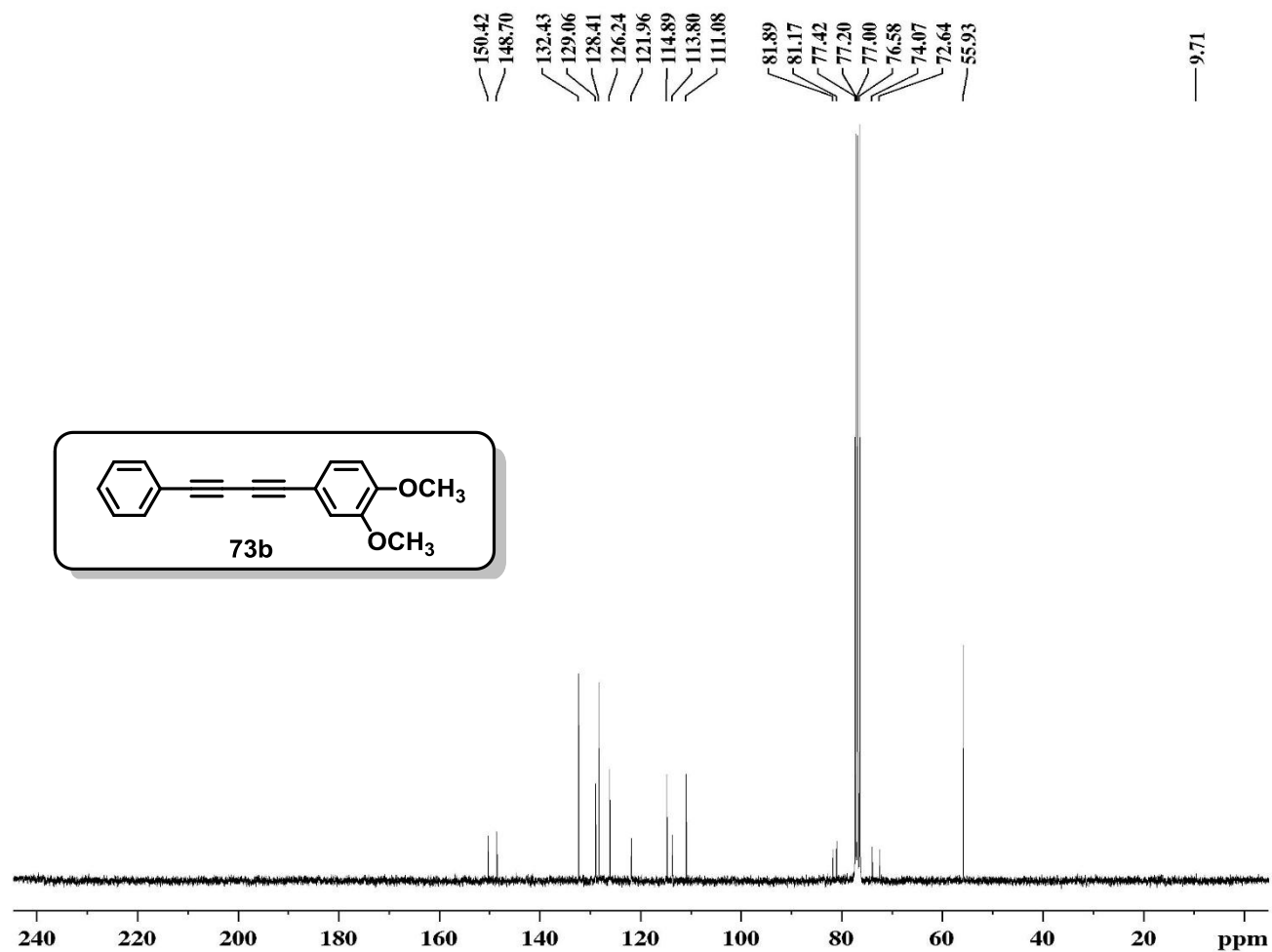


Current Data Parameters
 NAME CAMILA042
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160505
 Time 13.19
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 512
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300059 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



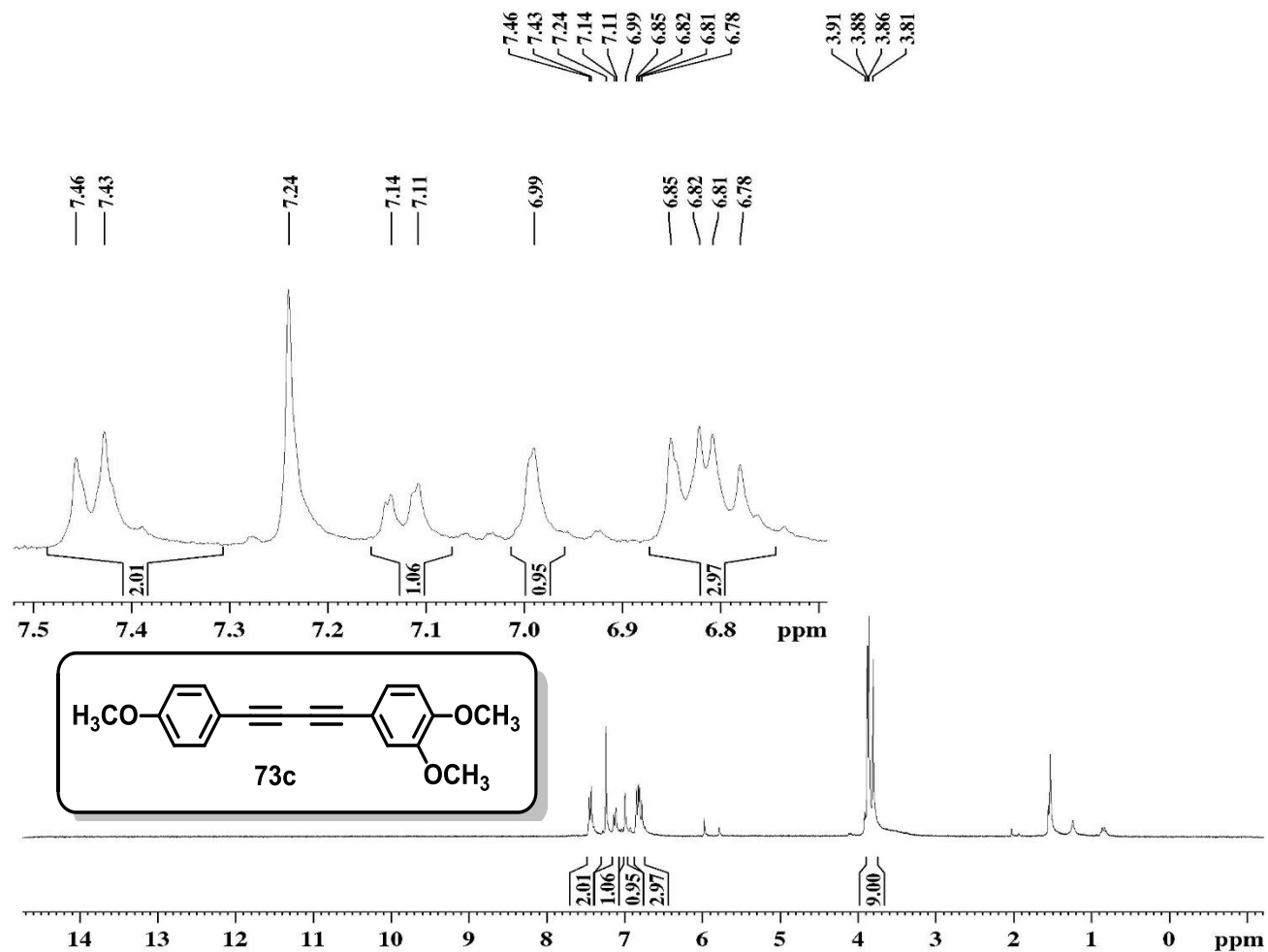
Current Data Parameters
 NAME CAMILA042
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160712
 Time 15.25
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 3321
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 1.89999998 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==
 NUC1 13C
 P1 8.75 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==
 CPDPRG|2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -4.00 dB
 PL12 12.59 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

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

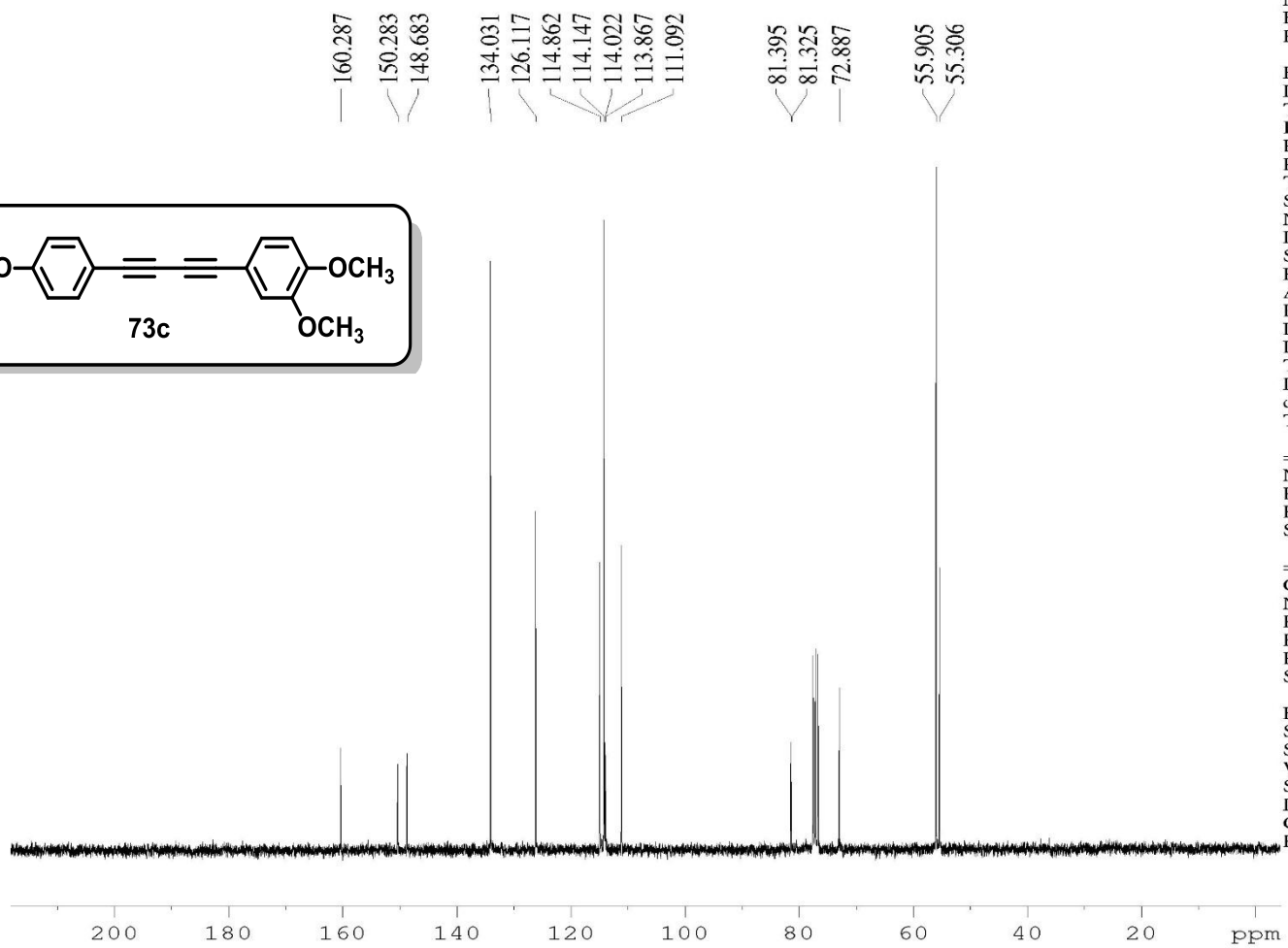
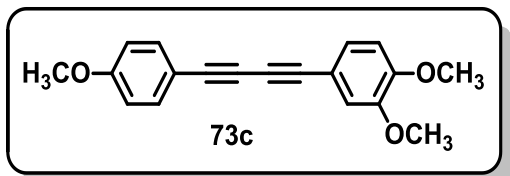


Current Data Parameters
 NAME CAMILA092
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161122
 Time 14.39
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 912.3
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



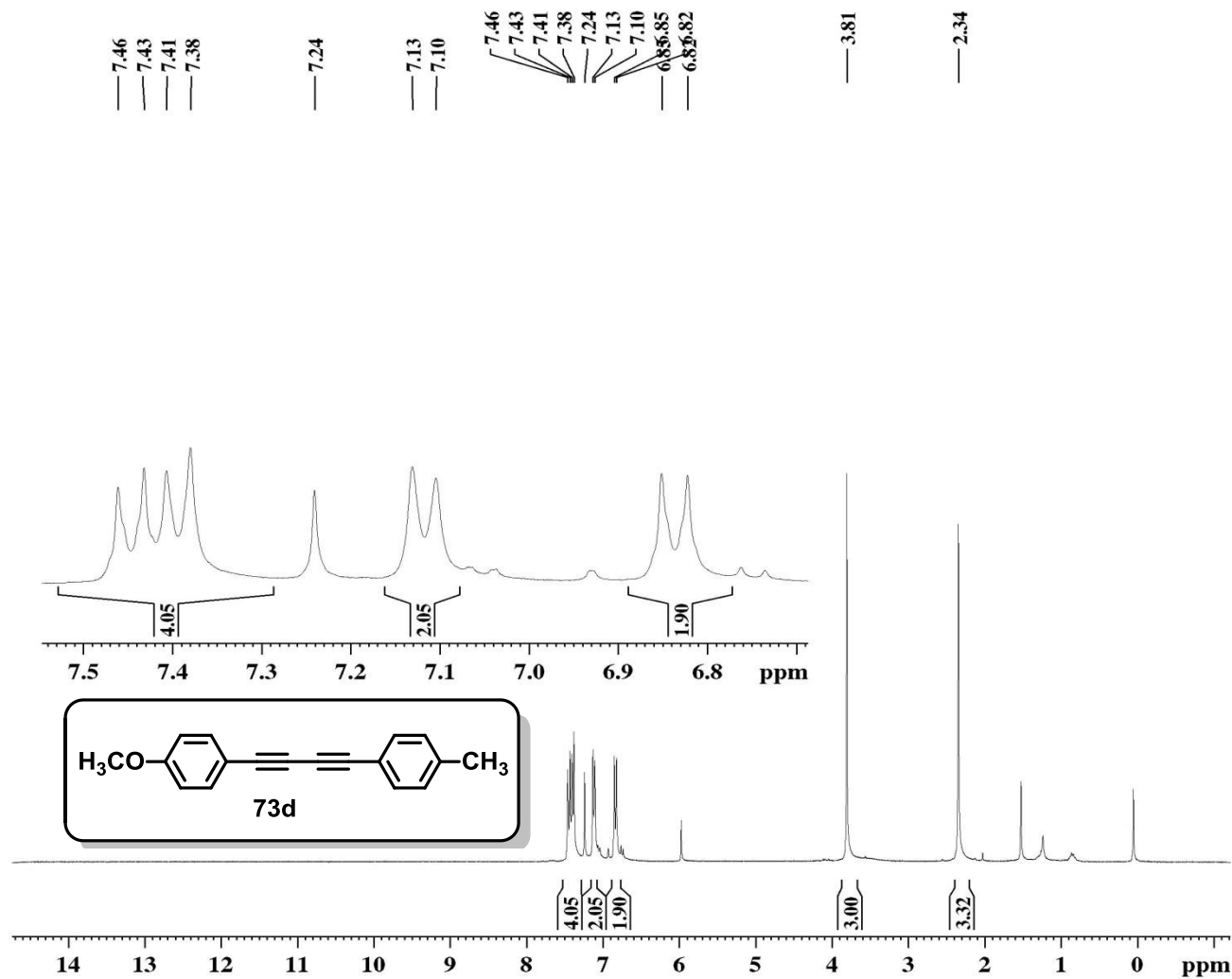
Current Data Parameters
 NAME CAMILA111
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170810
 Time 15.48
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgig30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 954
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 8.75 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 0 dB
 PL12 15.39 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

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

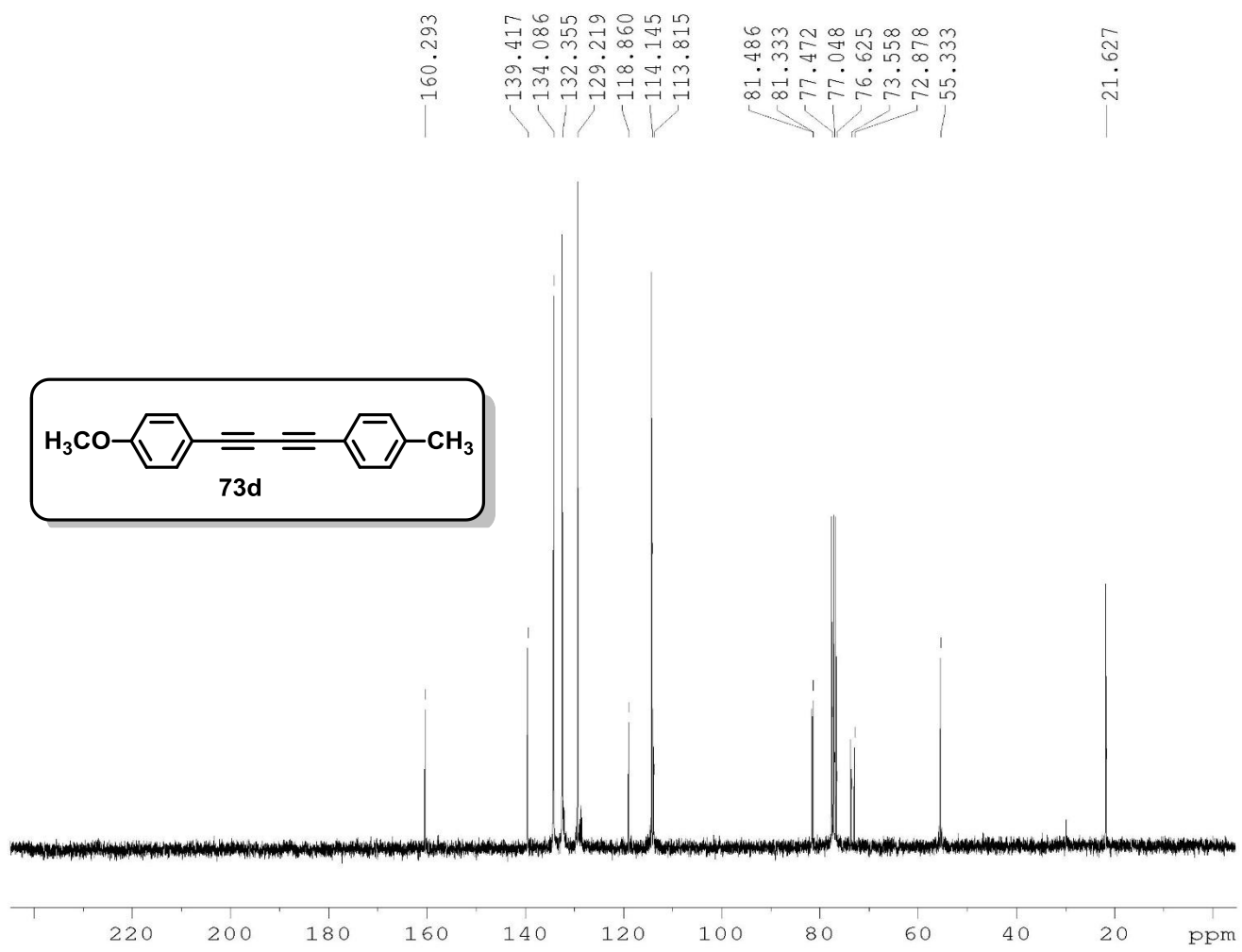


Current Data Parameters
 NAME CAMILA089
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161122
 Time 15.26
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 574.7
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



```

Current Data Parameters
NAME          CAMILA089
EXPNO         3
PROCNO        1

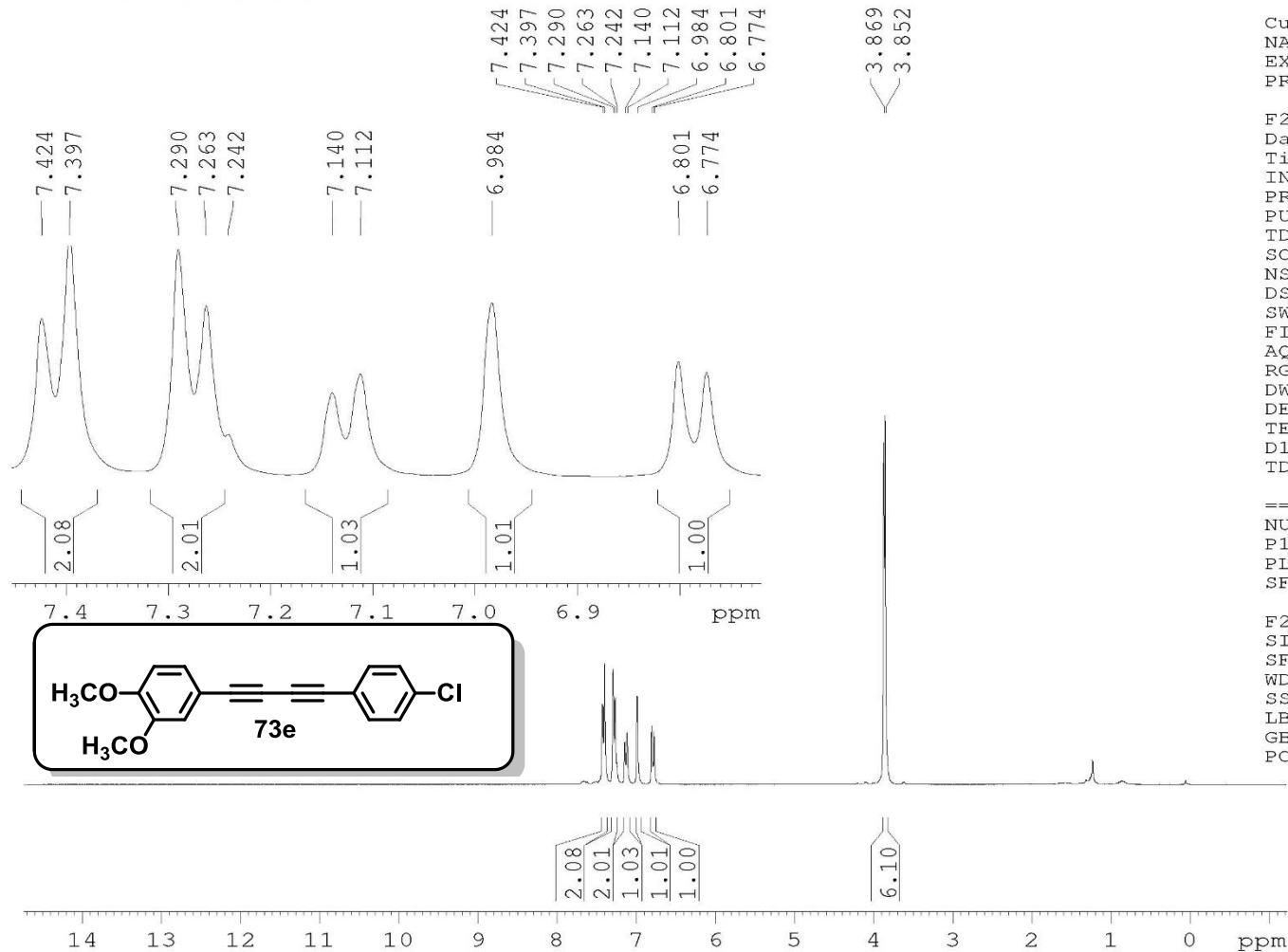
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20170718
Time          15.01
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Dual 13C/
PULPROG       zgig30
TD            32768
SOLVENT       CDC13
NS            1566
DS            2
SWH           18832.393 Hz
FIDRES        0.574719 Hz
AQ            0.8699904 sec
RG            13004
DW            26.550 usec
DE            6.00 usec
TE            300.0 K
D1            0.15000001 sec
d11           0.03000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            8.75 usec
PL1           -3.00 dB
SFO1          75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2]    waltz16
NUC2          1H
PCPD2        100.00 usec
PL2           0 dB
PL12         19.17 dB
SFO2          300.1312005 MHz

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

ACMB - CDCl3 - CAMILA114 - CAMILA

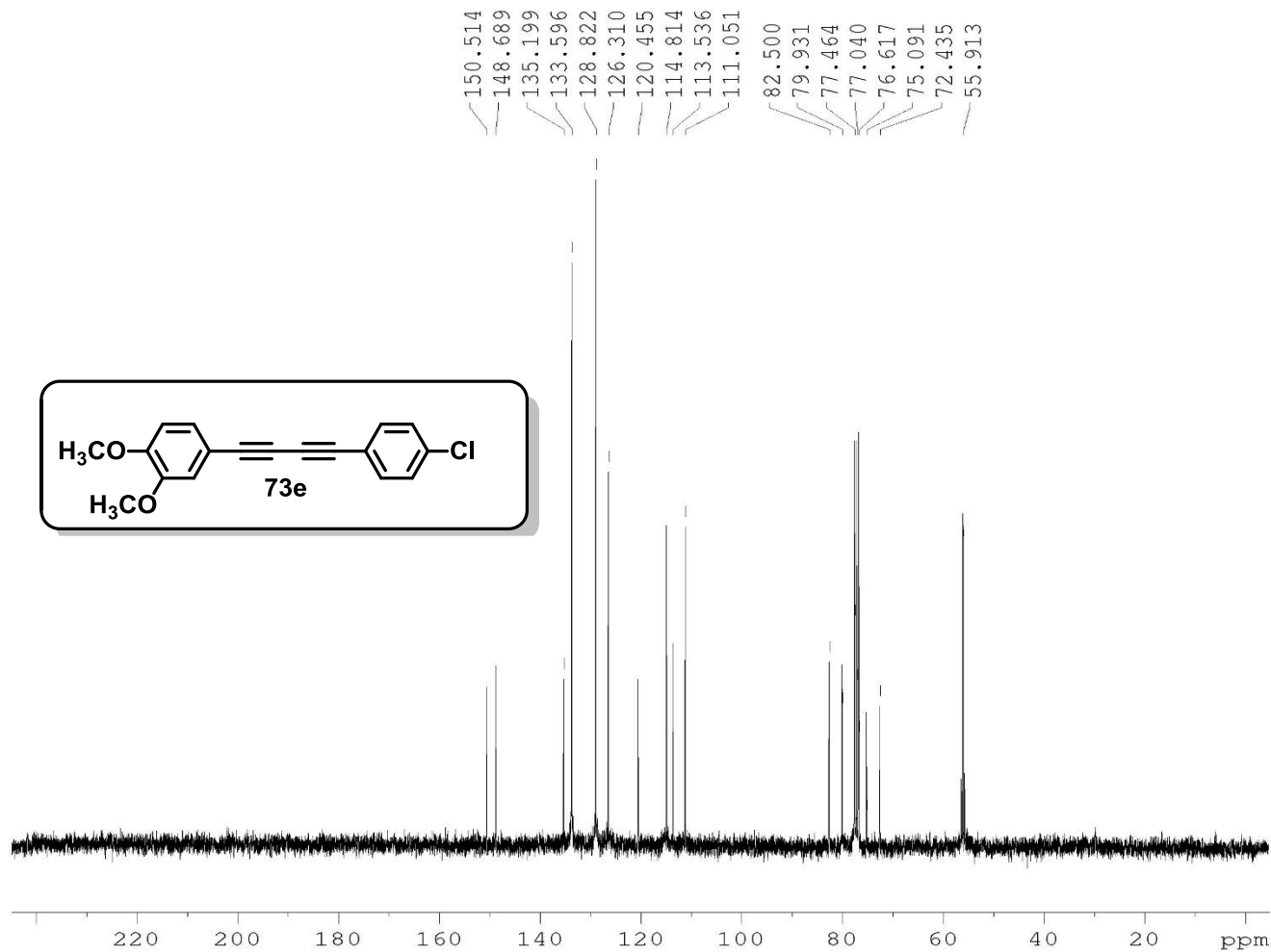
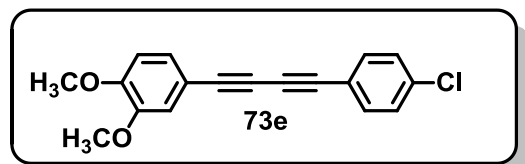


Current Data Parameters
 NAME CAMILA114
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170713
 Time 15.00
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 161.3
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 11.00 usec
 PL1 0 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



```

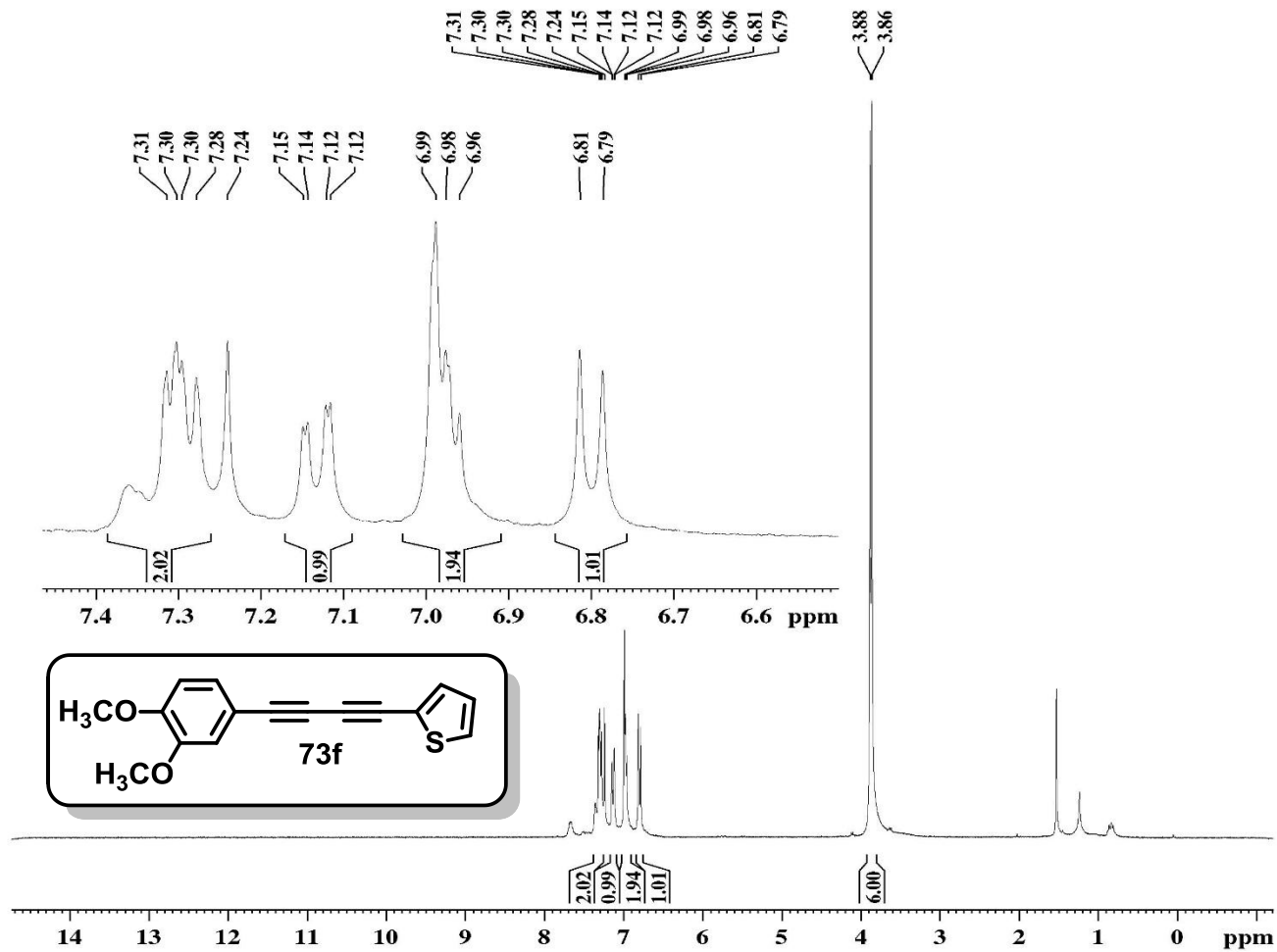
Current Data Parameters
NAME          CAMILA114
EXPNO         3
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20170713
Time          15.06
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Dual 13C/
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDC13
NS            1192
DS            2
SWH           18832.393 Hz
FIDRES        0.574719 Hz
AQ            0.8699904 sec
RG            13004
DW            26.550 usec
DE            6.00 usec
TE            300.0 K
D1            0.15000001 sec
d11           0.03000000 sec
DELTA         0.05000000 sec
TDO           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           13C
P1             8.75 usec
PL1            -3.00 dB
SFO1           75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2]     waltz16
NUC2           1H
PCPD2         100.00 usec
PL2            0 dB
PL12           19.17 dB
PL13           12.83 dB
SFO2           300.1312005 MHz

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

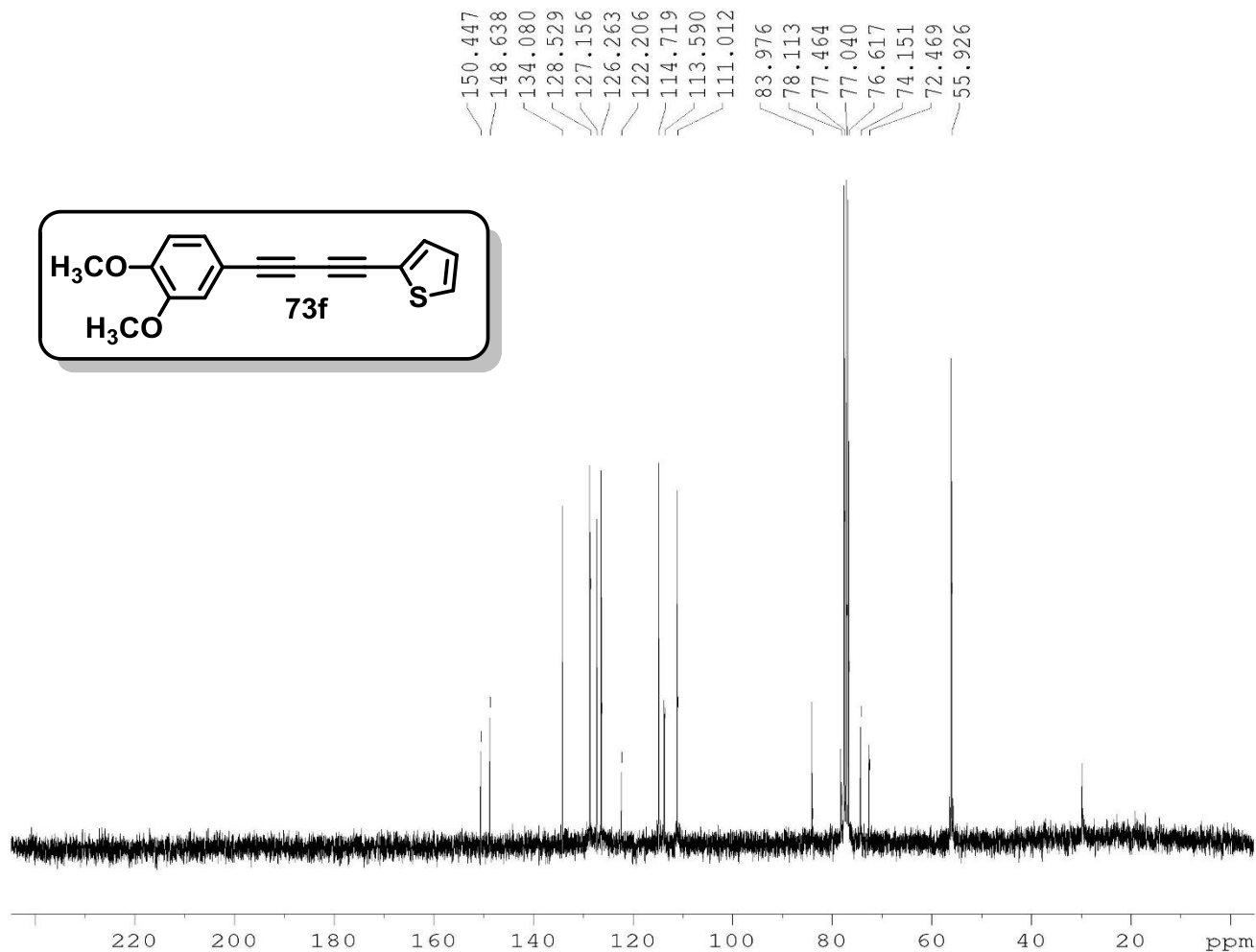
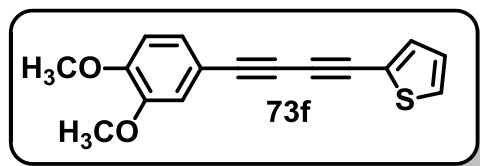


Current Data Parameters
 NAME CAMILA090
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161122
 Time 15.02
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 574.7
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



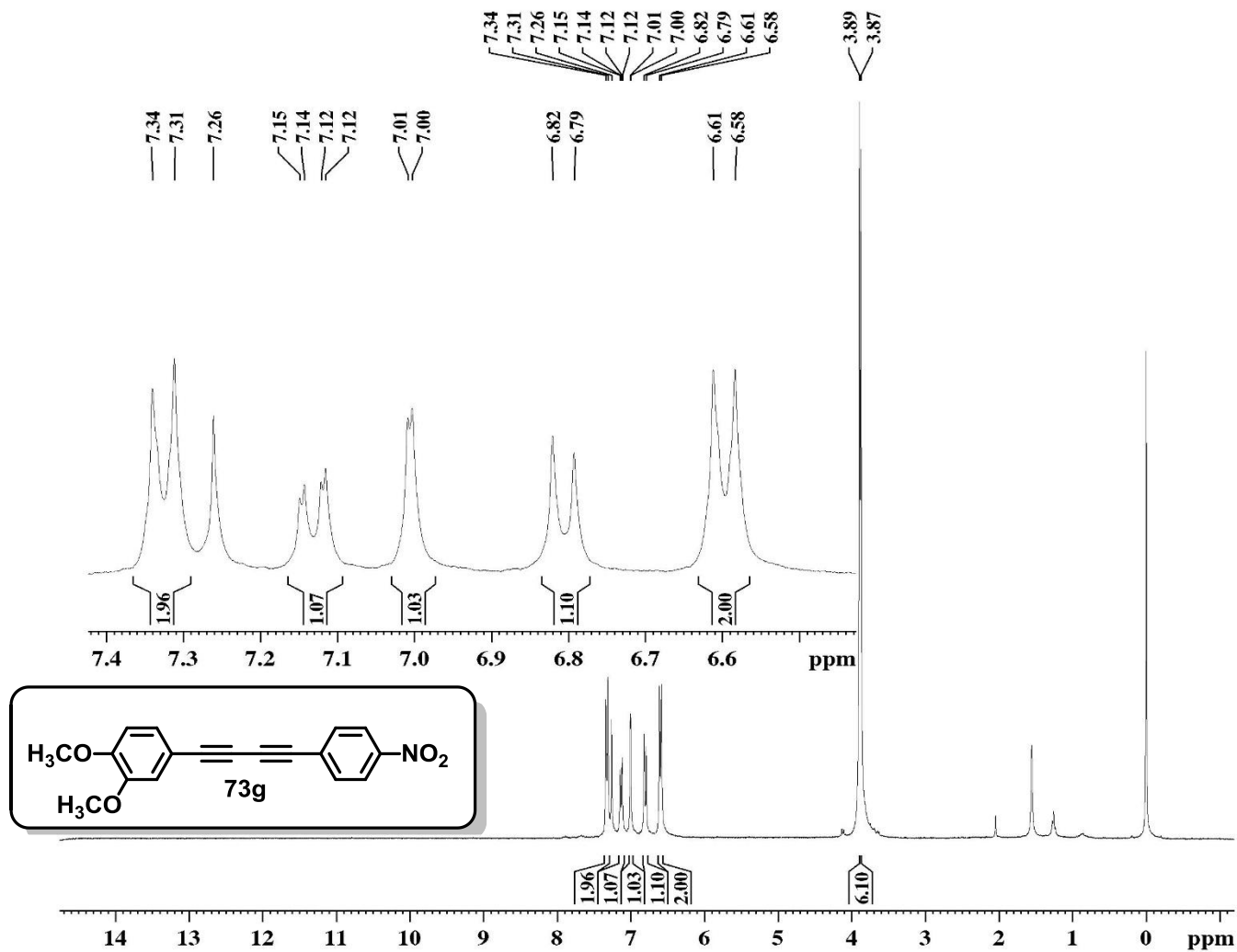
Current Data Parameters
 NAME CAMILA090
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time 15.19
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgig30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 2327
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 14596.5
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.1500001 sec
 d11 0.03000000 sec
 TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 8.75 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 0 dB
 PL12 19.17 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

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

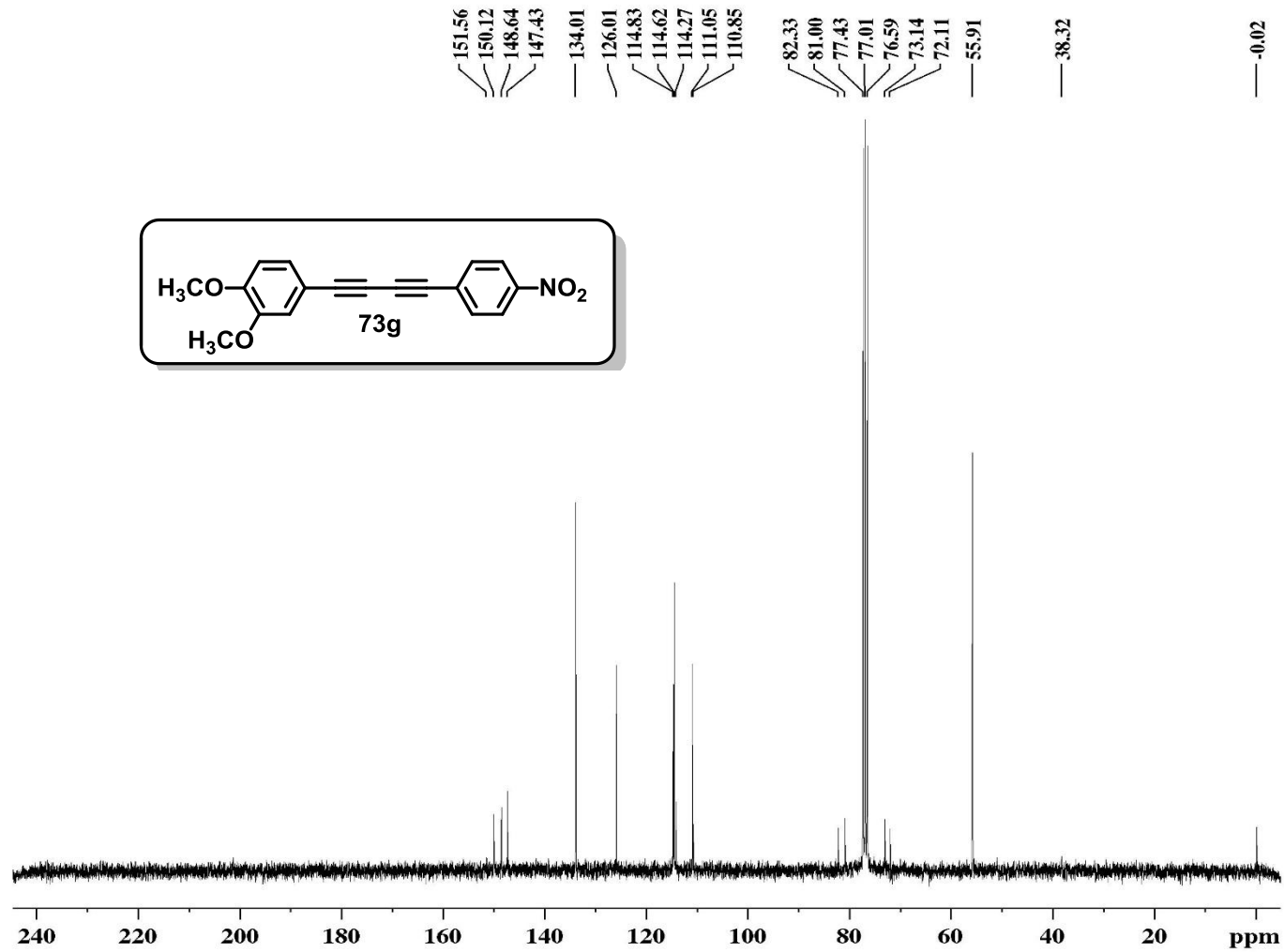


Current Data Parameters
 NAME CAMILA043
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160503
 Time 15.08
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 456.1
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300059 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



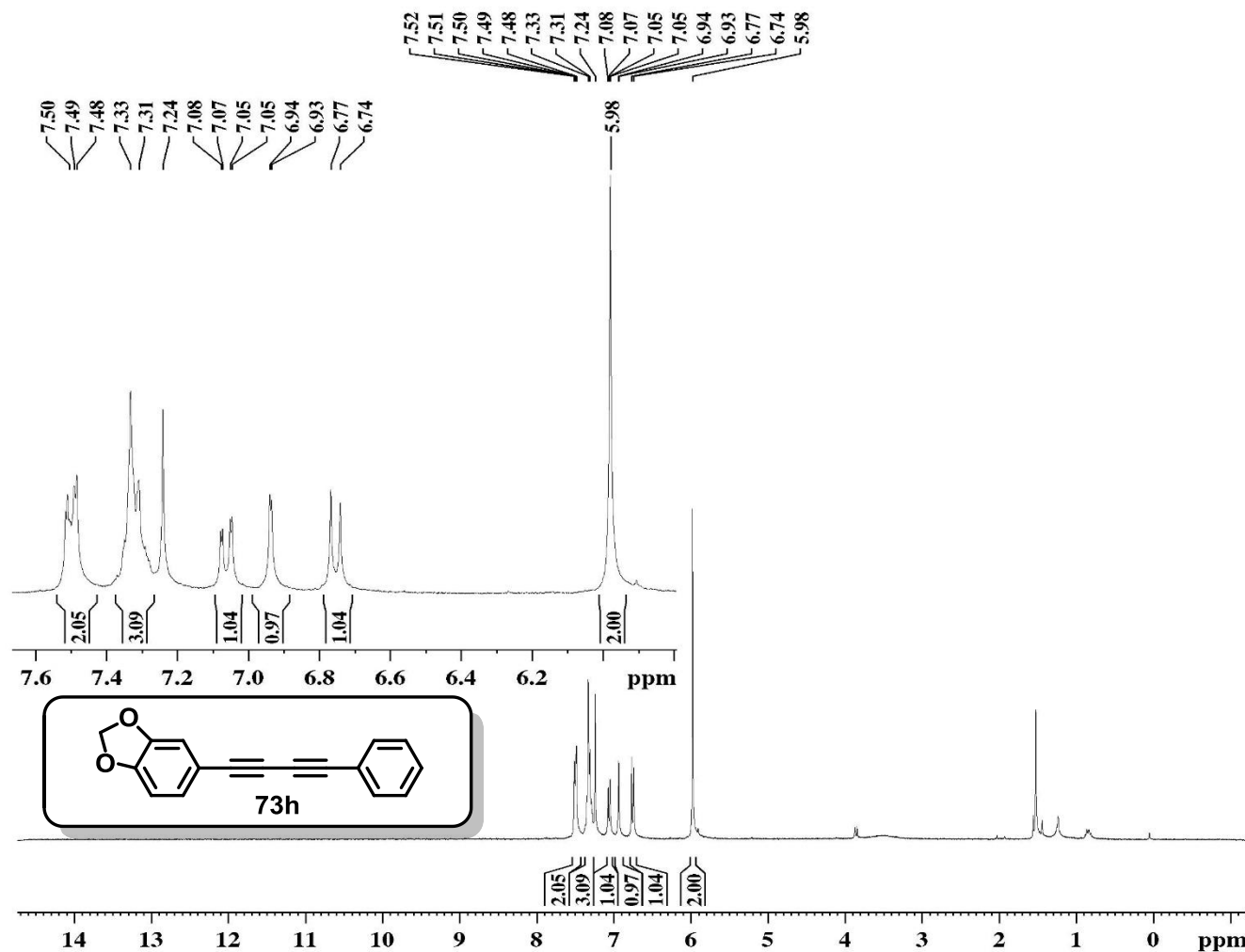
Current Data Parameters
 NAME CAMILA043
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160512
 Time 15.30
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 4311
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.1500001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

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

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

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

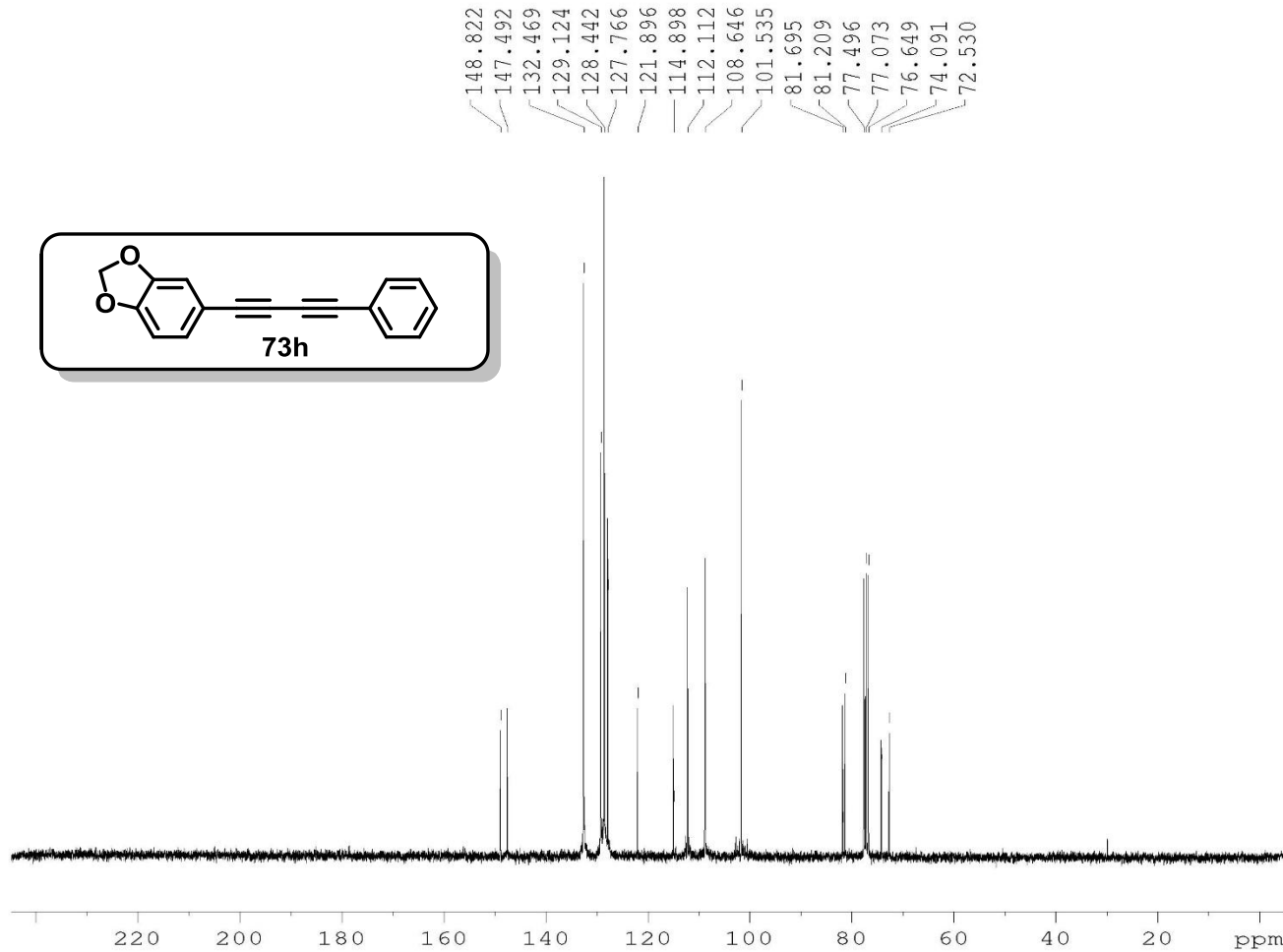
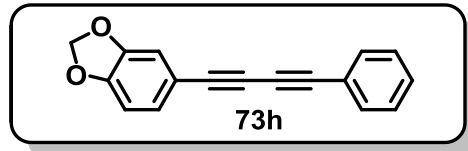


Current Data Parameters
 NAME CAMILA088
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161122
 Time 15.31
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 812.7
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



```

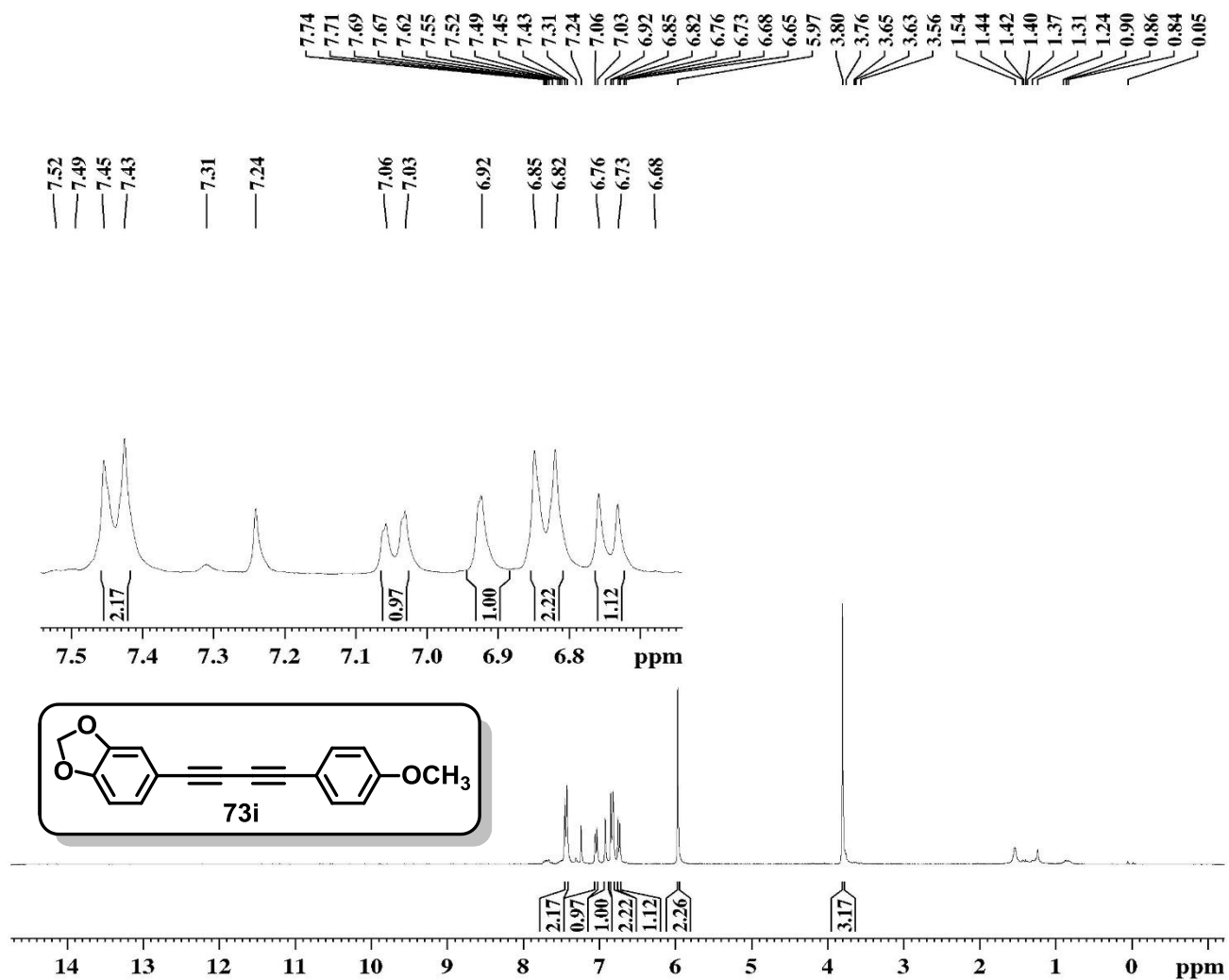
Current Data Parameters
NAME          CAMILA088
EXPNO         3
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20170706
Time          15.54
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Dual 13C/
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDC13
NS            1099
DS            2
SWH           18832.393 Hz
FIDRES        0.574719 Hz
AQ            0.8699904 sec
RG            13004
DW            26.550 usec
DE            6.00 usec
TE            300.0 K
D1            0.15000001 sec
d11           0.03000000 sec
DELTA         0.05000000 sec
TDO           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           13C
P1             8.75 usec
PL1            -3.00 dB
SFO1           75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2]     waltz16
NUC2           1H
PCPD2          100.00 usec
PL2            0 dB
PL12           19.17 dB
PL13           12.83 dB
SFO2           300.1312005 MHz

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



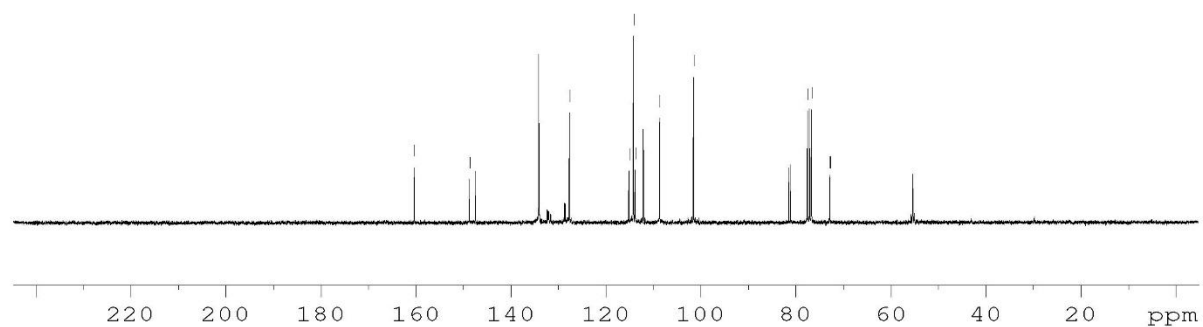
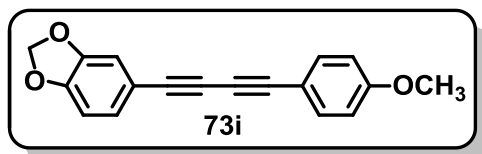
Current Data Parameters
 NAME CAMILA073
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161018
 Time 13.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 512
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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

160.295
148.658
147.450
134.072
127.617
115.099
114.146
113.765
112.056
108.613
101.496
81.428
81.104
77.491
77.067
76.643
72.848
72.729
55.319



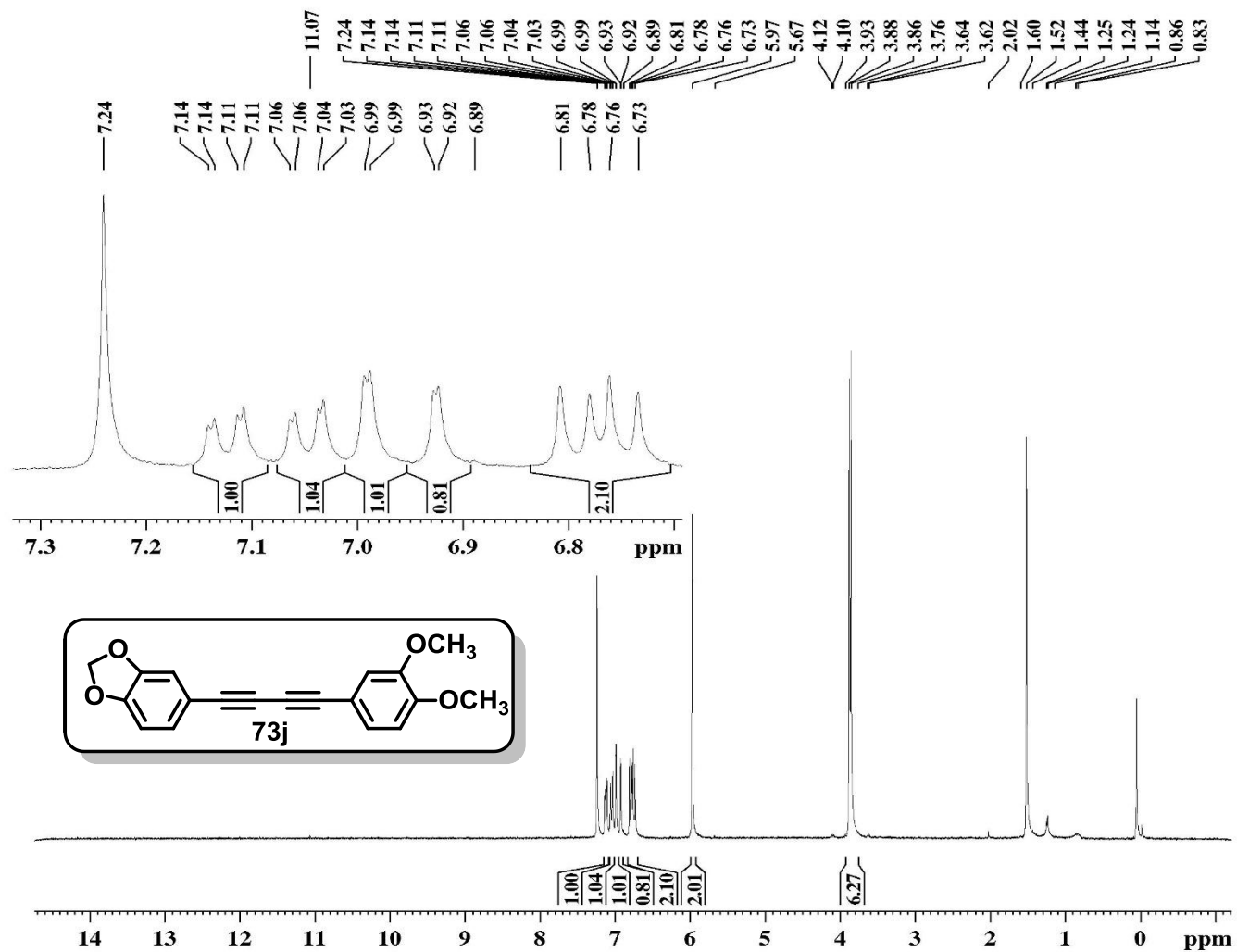
Current Data Parameters
NAME CAMILA073
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170711
Time 14.47
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 1801
DS 2
SWH 18832.393 Hz
FIDRES 0.574719 Hz
AQ 0.8699904 sec
RG 7298.2
DW 26.550 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.15000001 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 0.05000000 sec
TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 8.75 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0 dB
PL12 19.17 dB
PL13 12.83 dB
SFO2 300.1312005 MHz

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

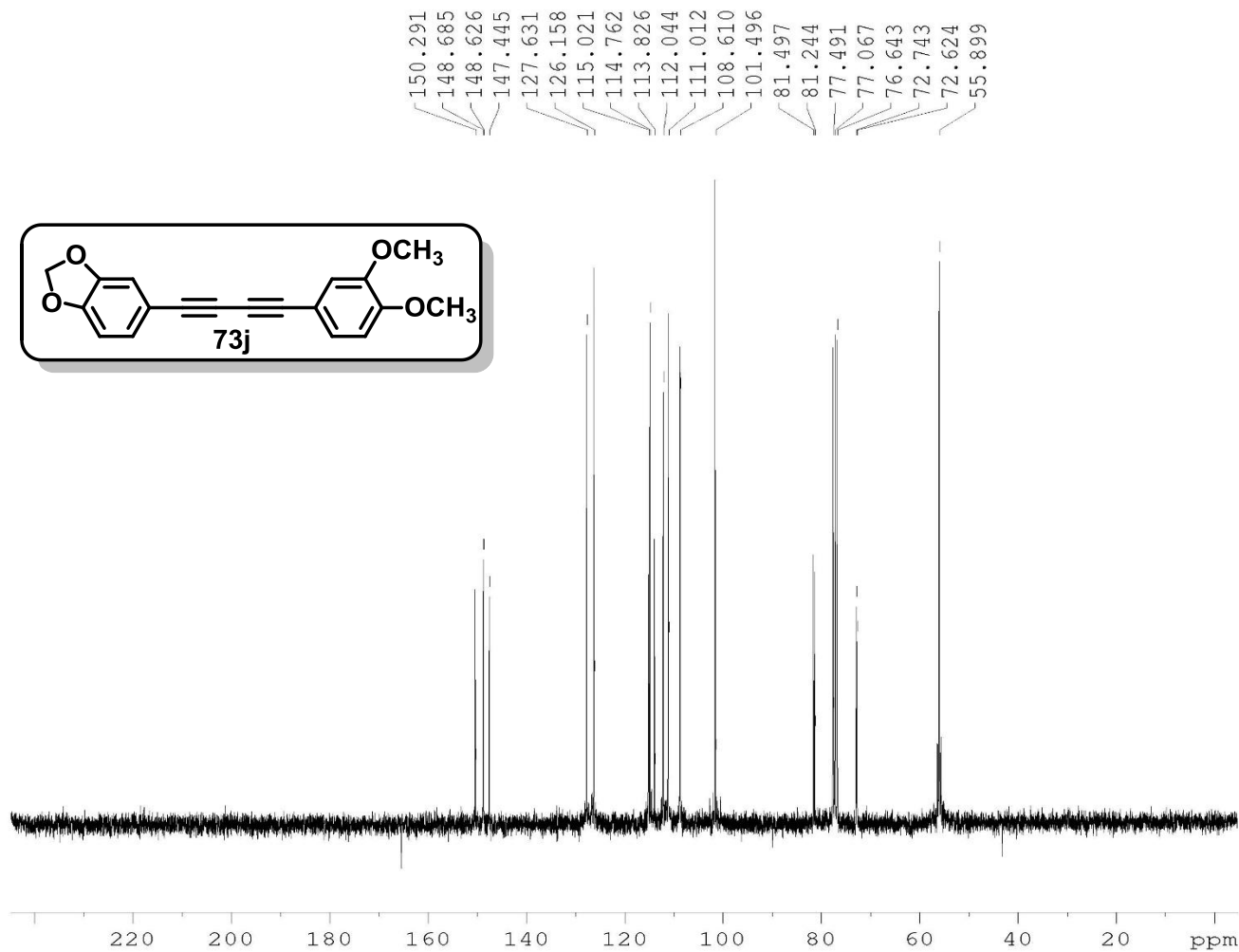
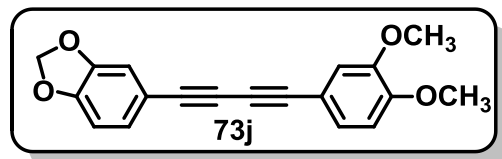


Current Data Parameters
 NAME CAMILA071
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161018
 Time 13.40
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 912.3
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



Current Data Parameters

NAME CAMILA071
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

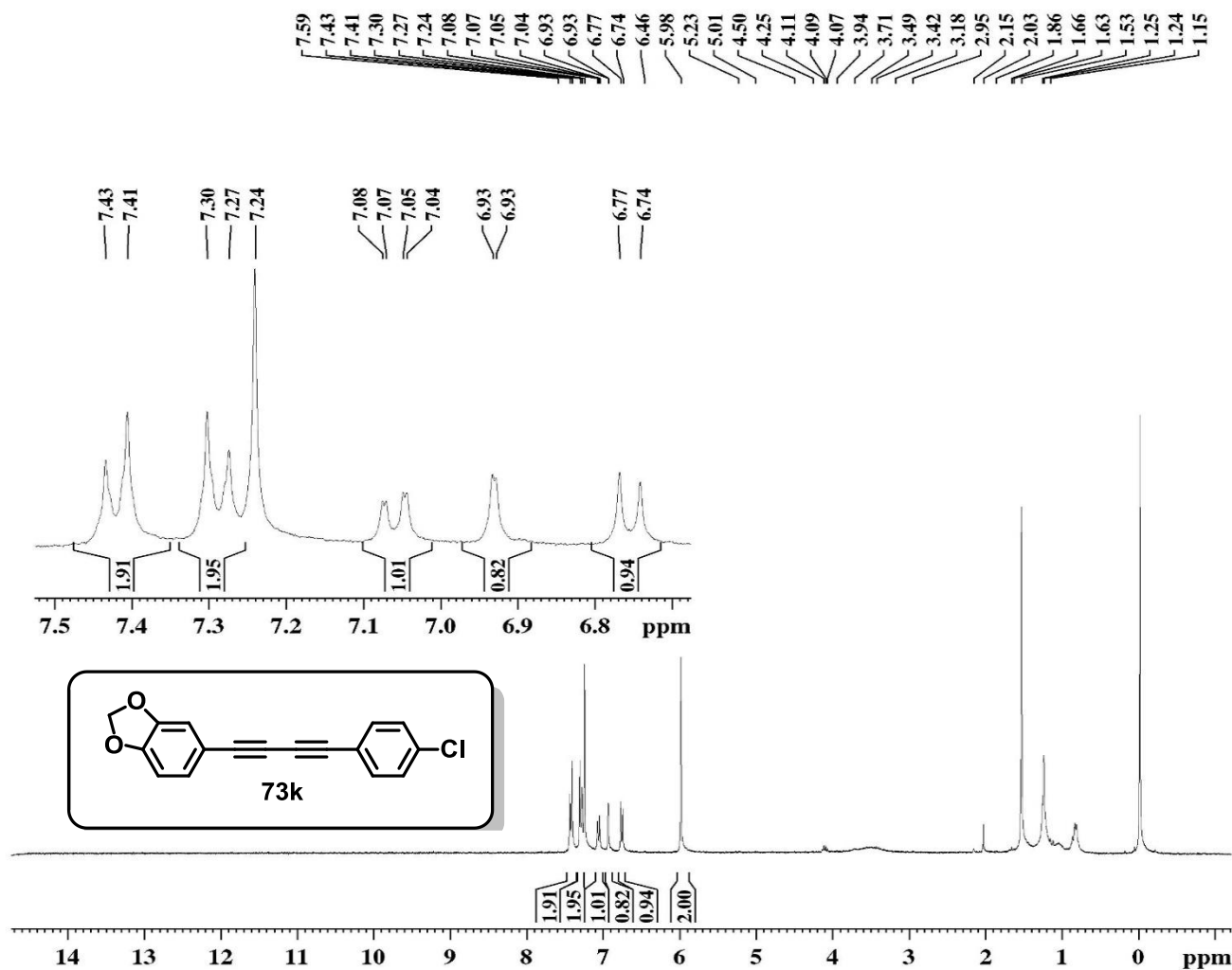
Date_ 20170711
 Time 15.19
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDC13
 NS 1687
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 8.75 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 0 dB
 PL12 19.17 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters

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

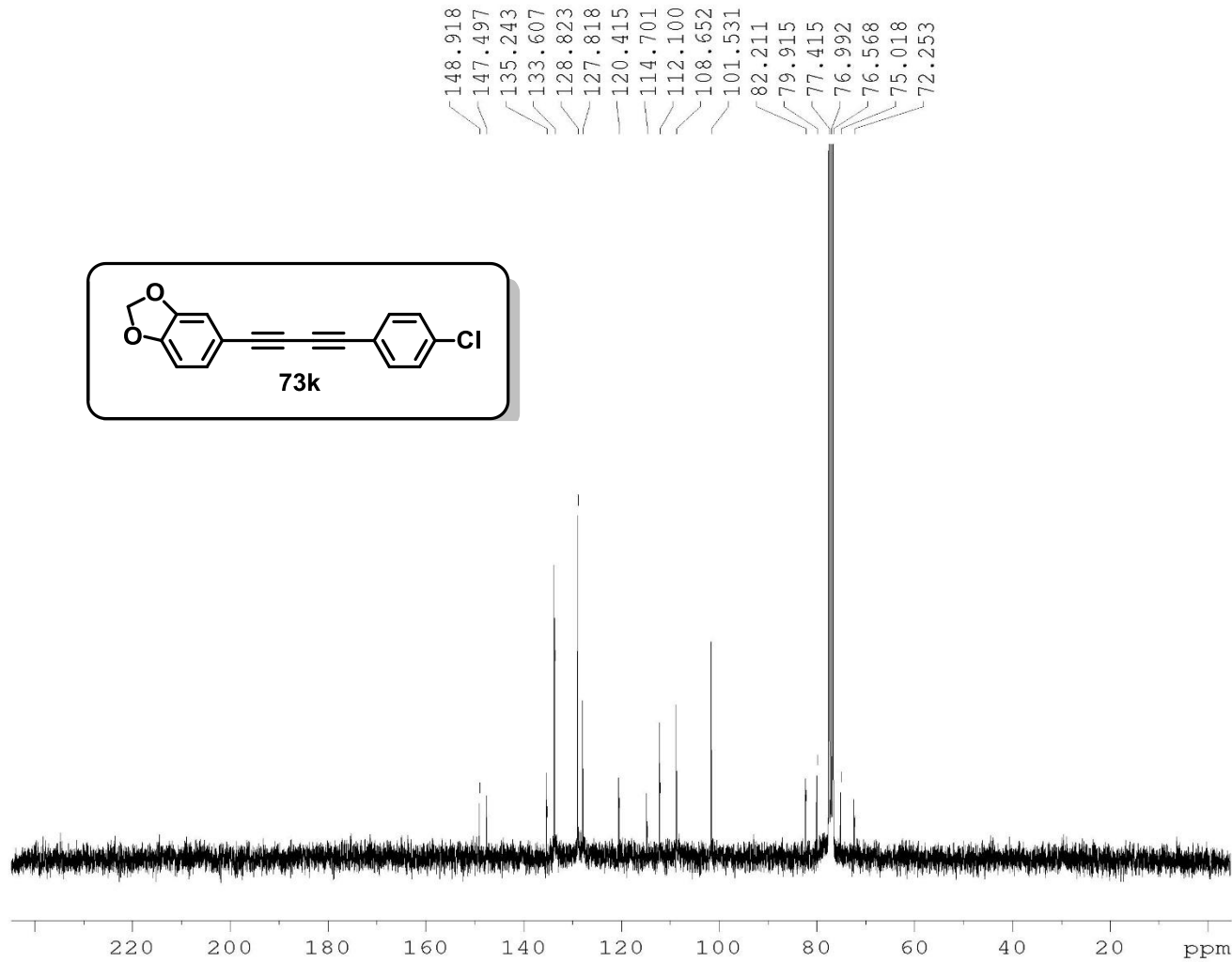
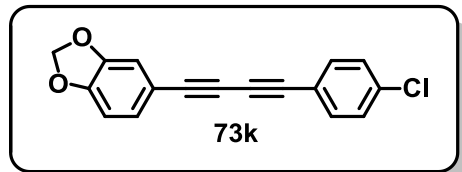


Current Data Parameters
 NAME CAMILA075
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161027
 Time 13.31
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 912.3
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



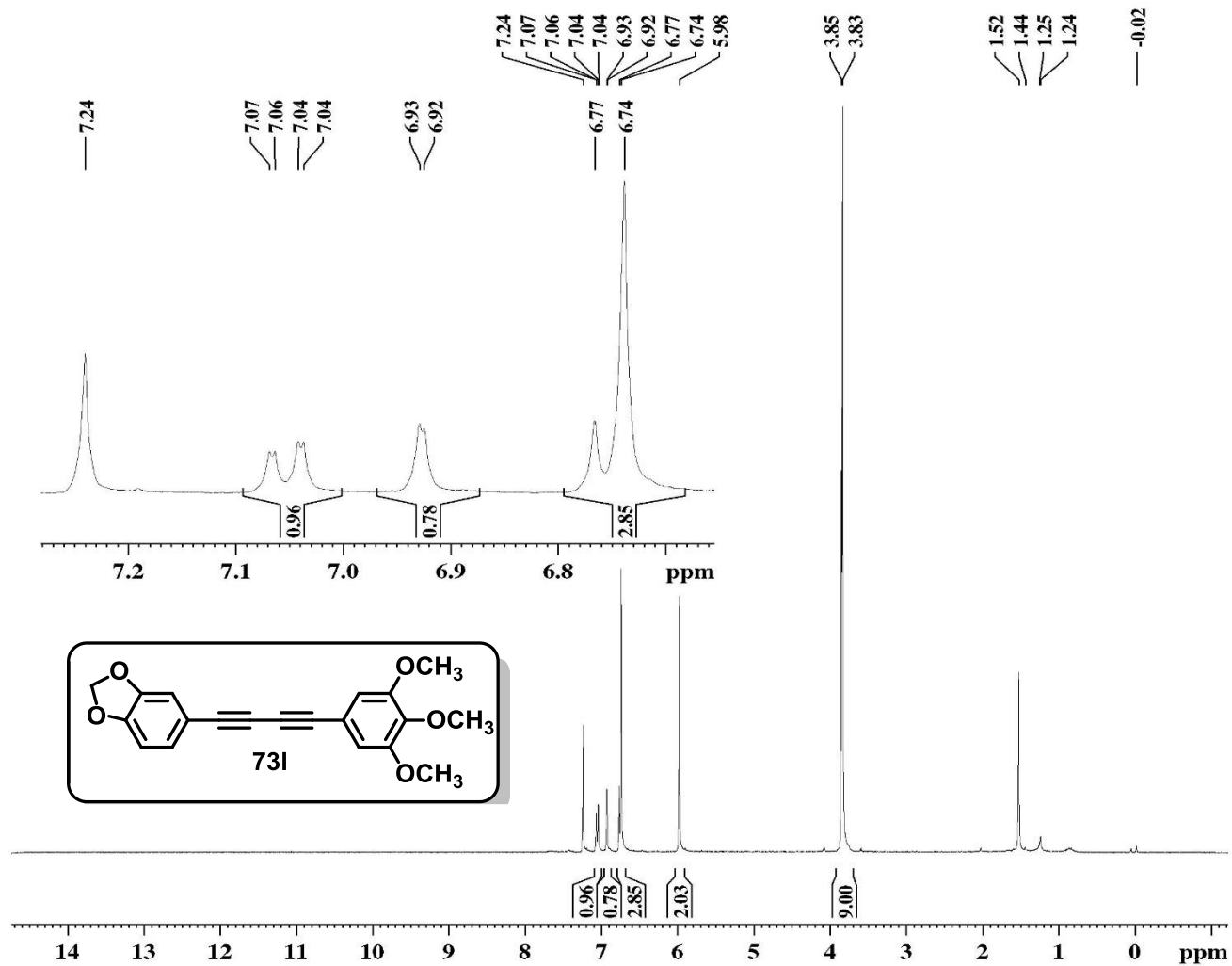
Current Data Parameters
 NAME CAMILAO75
 EXPNO 31
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170725
 Time 15.54
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgig30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 4056
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 8.75 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 0 dB
 PL12 19.17 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

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

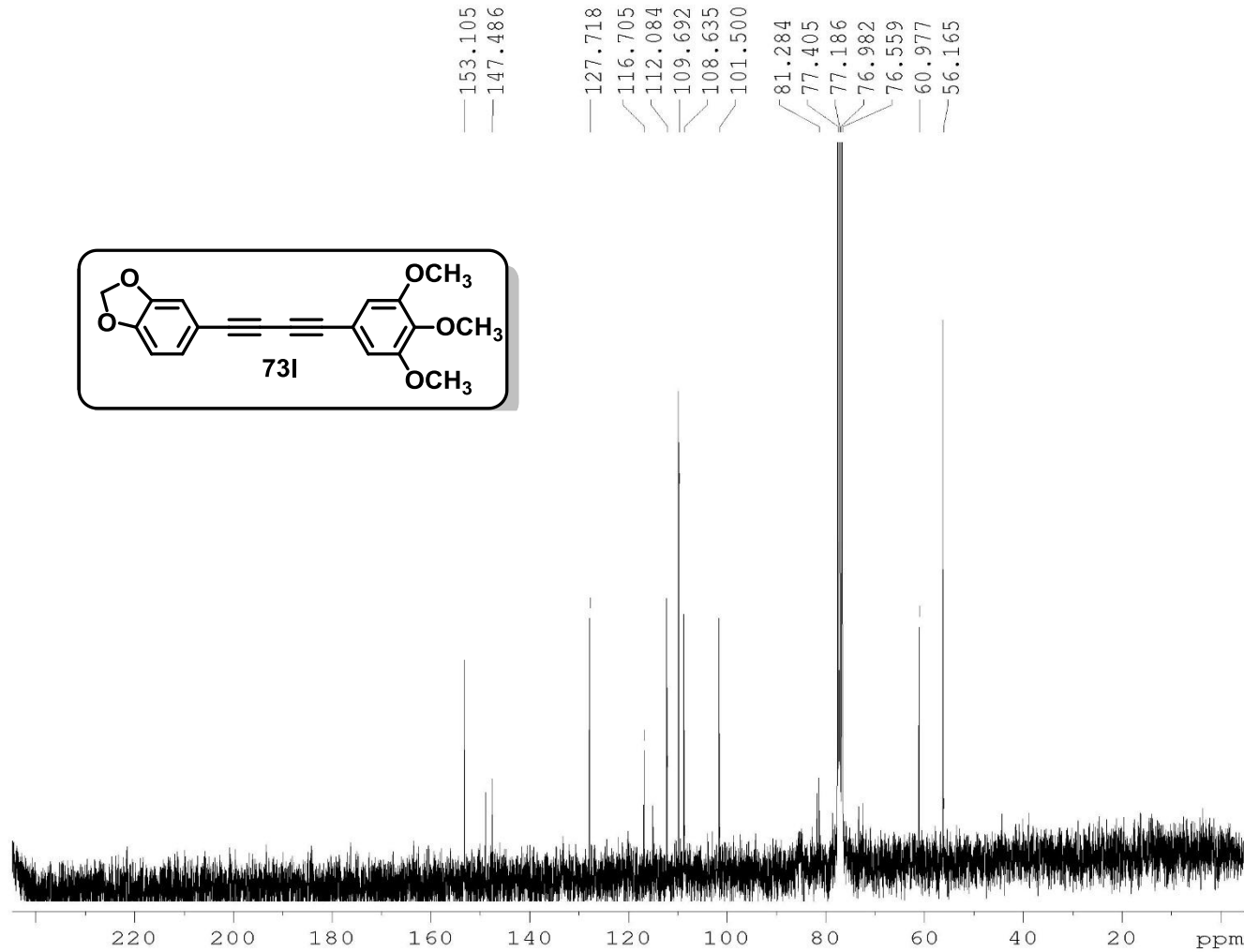
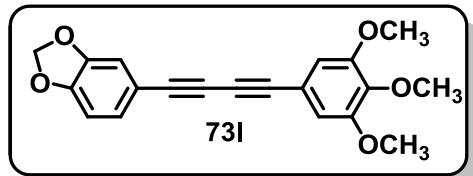


Current Data Parameters
 NAME CAMILA074
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161018
 Time 13.54
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 724.1
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



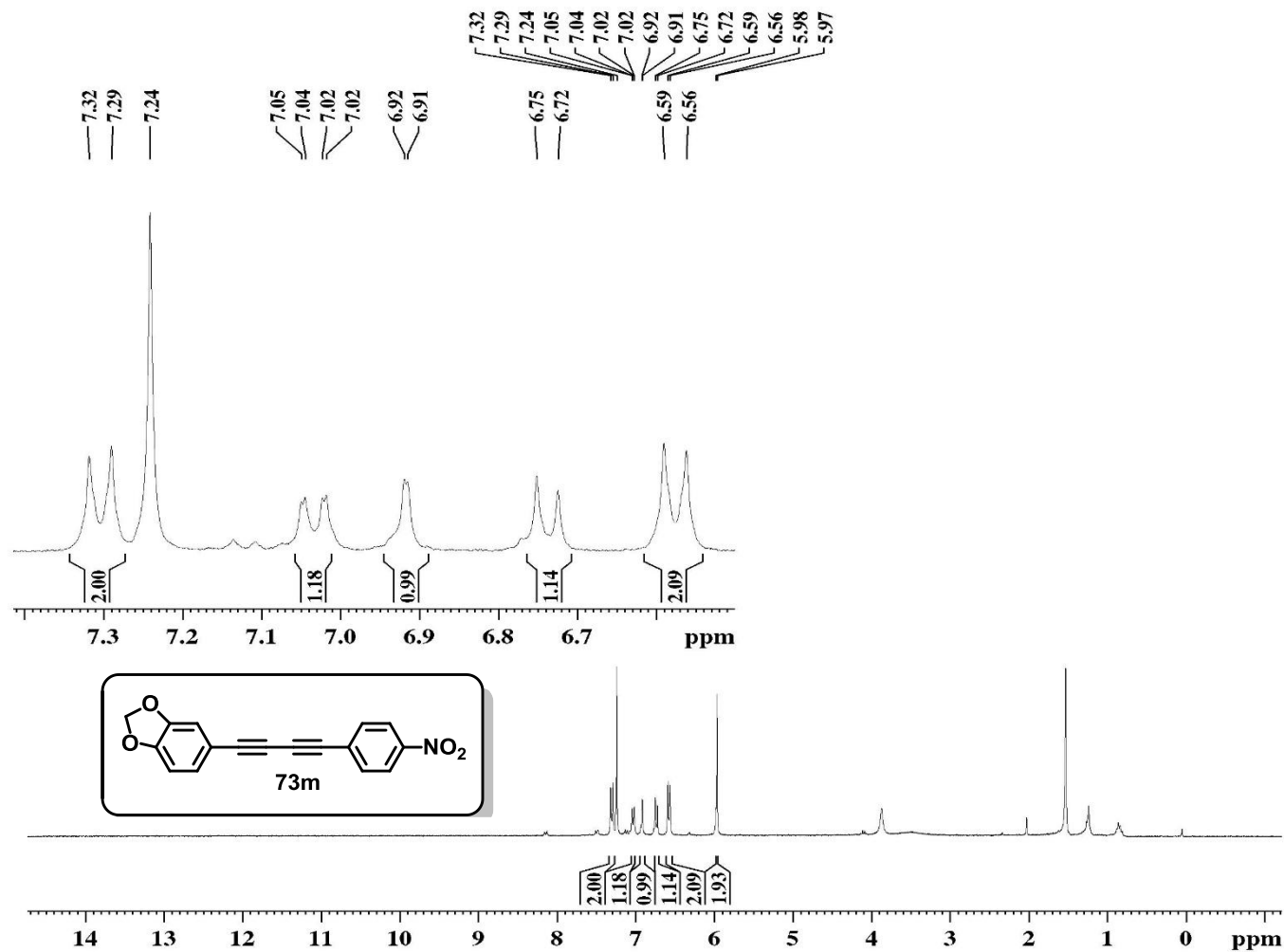
Current Data Parameters
 NAME CAMILA074
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161018
 Time 16.26
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 4517
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

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

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

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



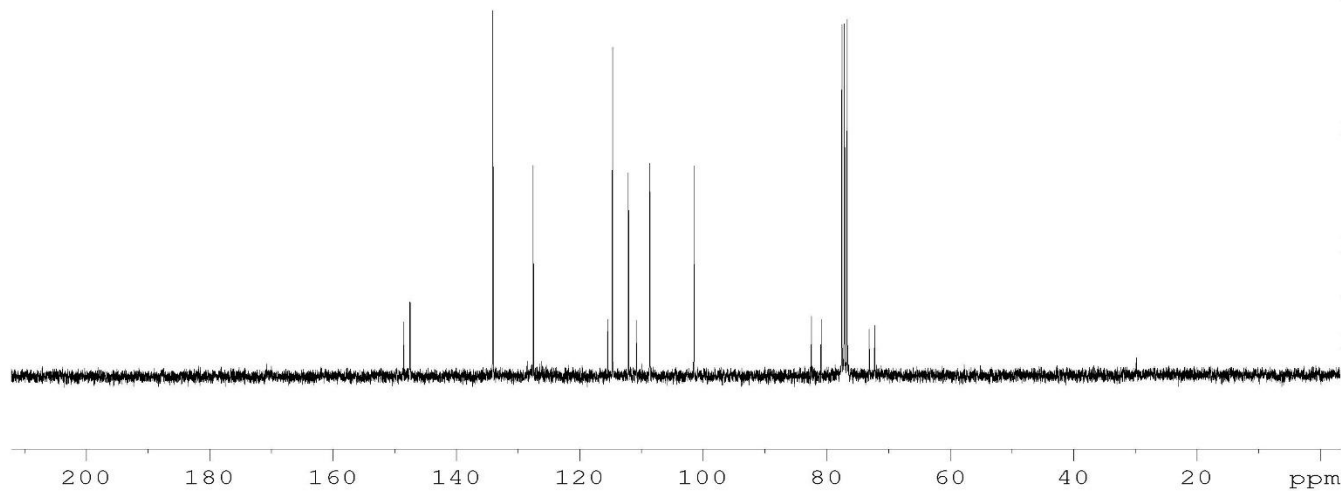
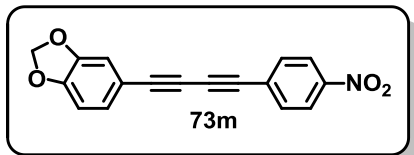
Current Data Parameters
 NAME CAMILA087
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161122
 Time 14.56
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 1024
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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

148.509
147.472
147.426
134.015
127.490
115.378
114.621
112.033
110.761
108.573
101.424
82.375
80.792
73.009
72.101



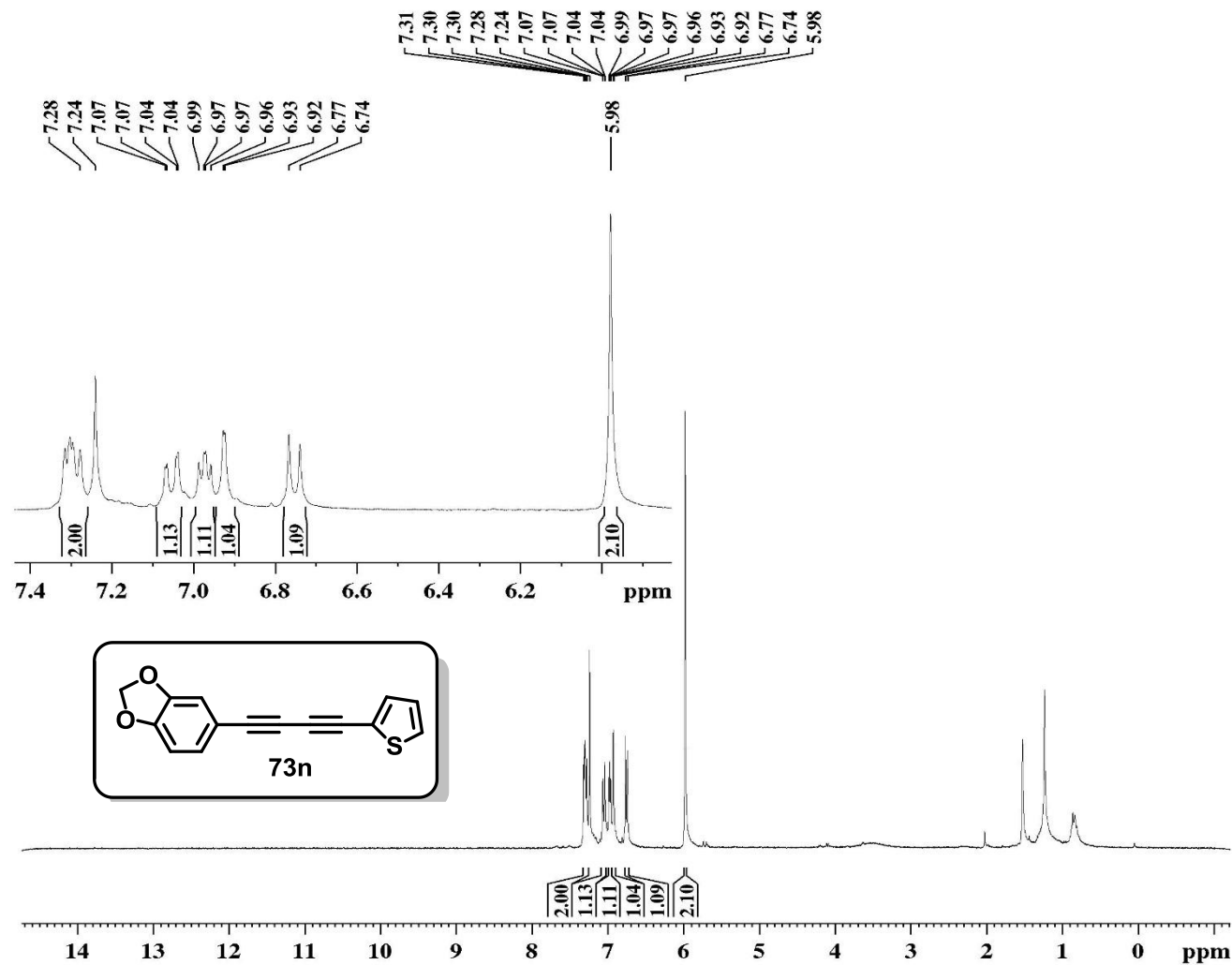
Current Data Parameters
NAME CAMILA087
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170810
Time 16.33
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgig30
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 964
DS 2
SWH 18832.393 Hz
FIDRES 0.574719 Hz
AQ 0.8699904 sec
RG 13004
DW 26.550 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.15000001 sec
d11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 8.75 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0 dB
PL12 15.39 dB
SFO2 300.1312005 MHz

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

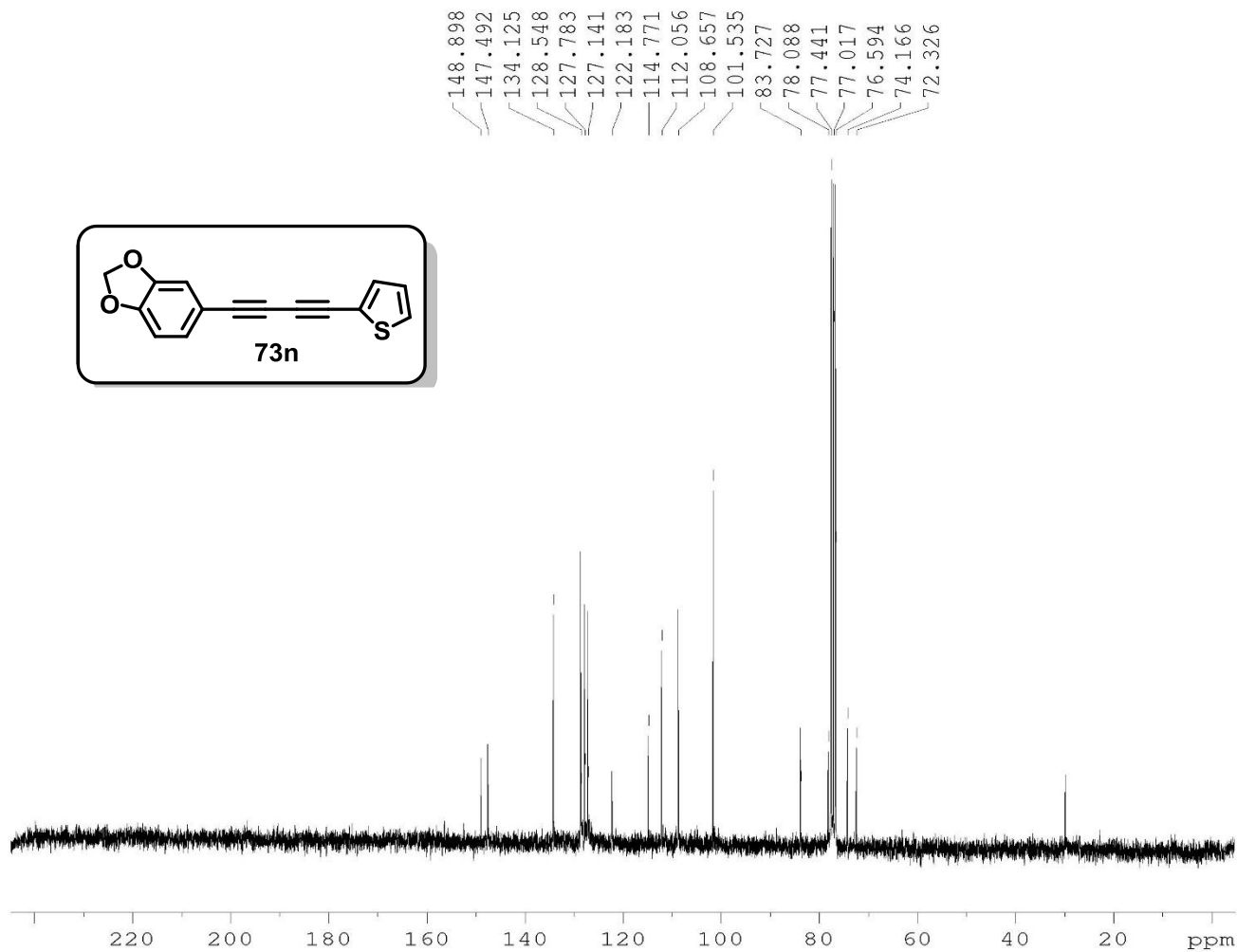
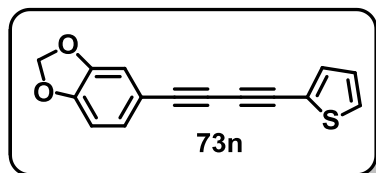


Current Data Parameters
 NAME CAMILA091
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161122
 Time 14.34
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 724.1
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



Current Data Parameters

NAME CAMILA091
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20170706
 Time 16.25
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDC13
 NS 2371
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 4096
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TDO 1

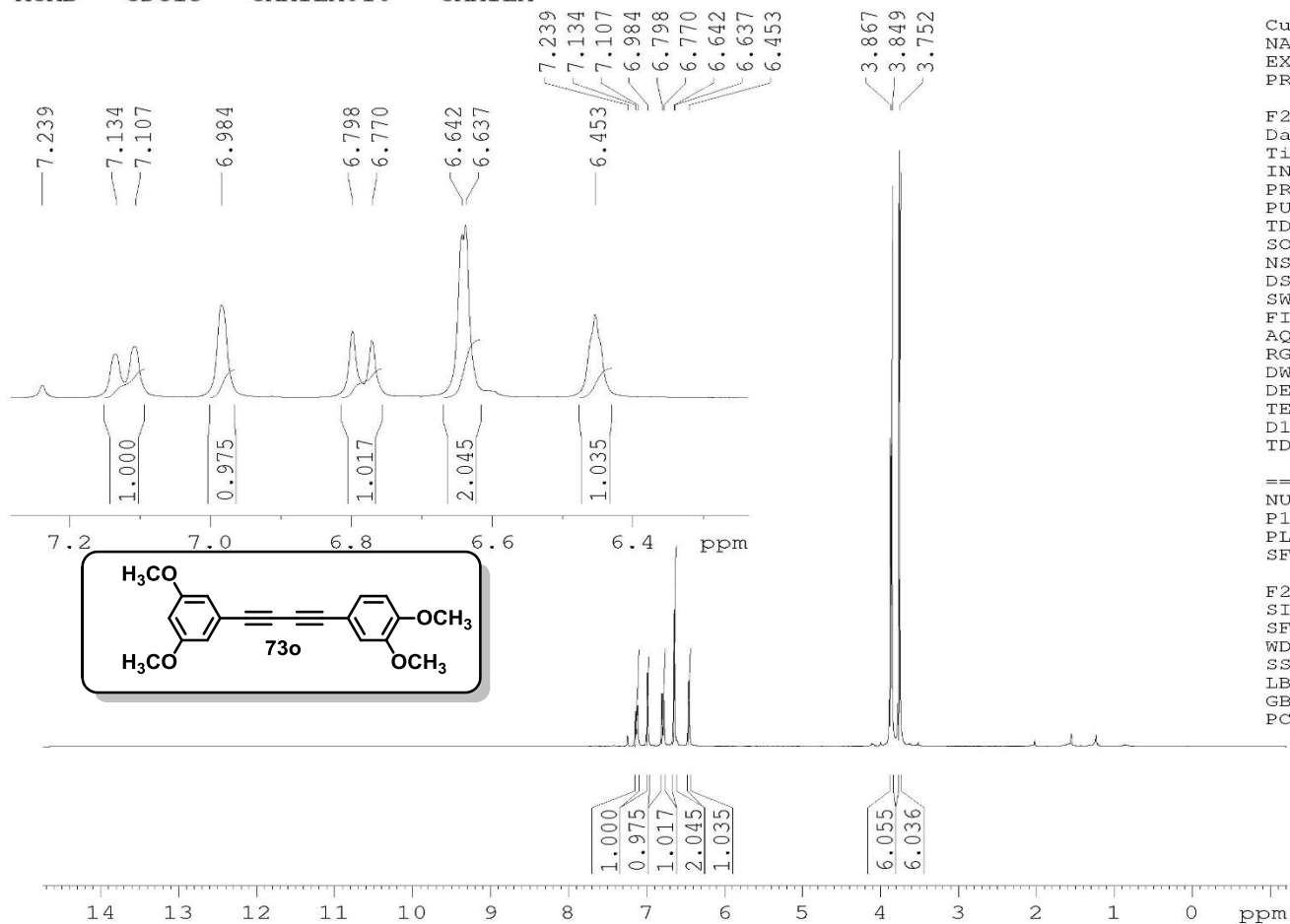
==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 8.75 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 0 dB
 PL12 19.17 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters

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

ACMB - CDC13 - CAMILA010 - CAMILA

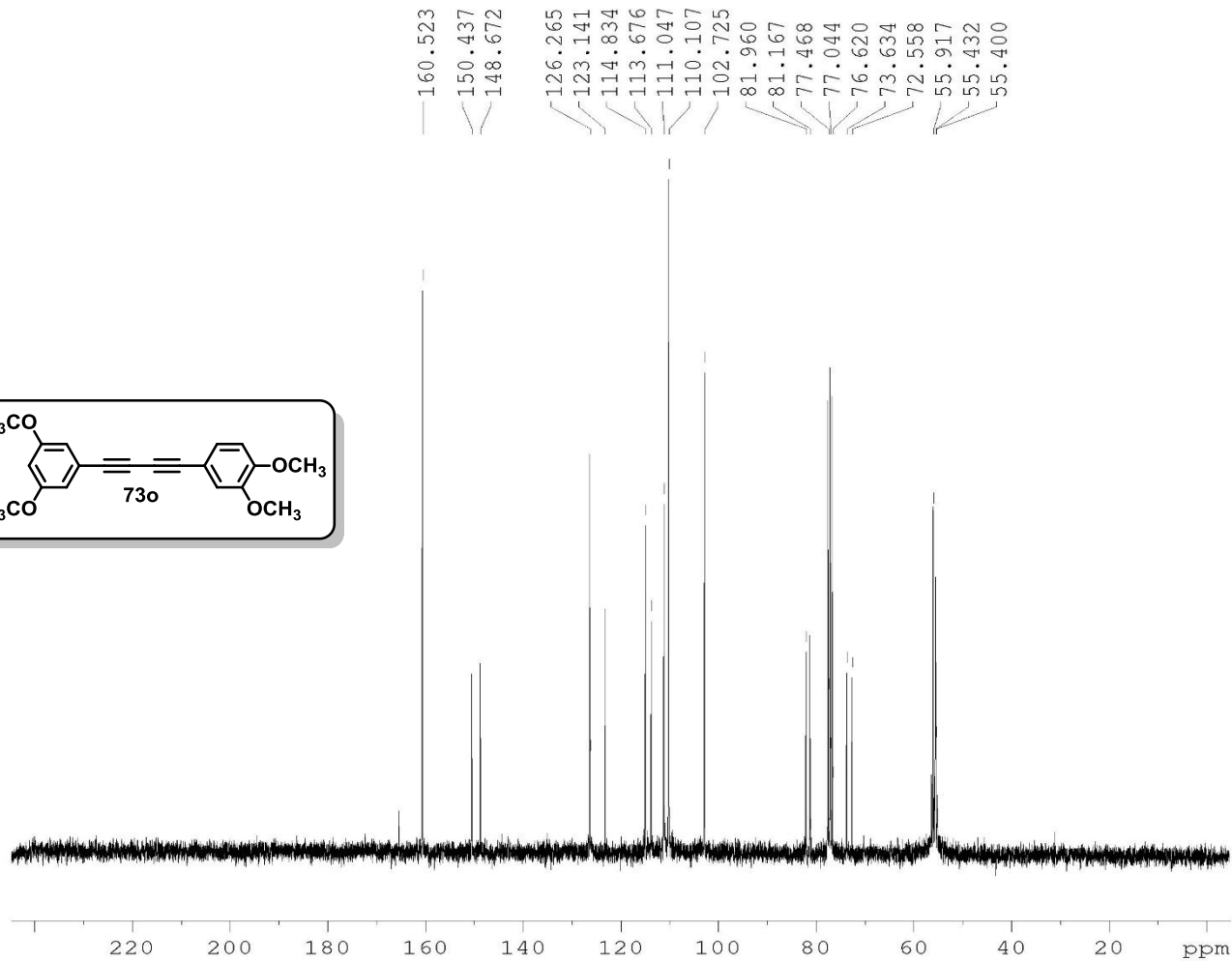
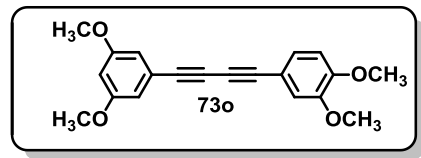


Current Data Parameters
 NAME CAMILA010
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170713
 Time 15.31
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 90.5
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 11.00 usec
 PL1 0 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



```

Current Data Parameters
NAME          CAMILA010
EXPNO         3
PROCNO        1

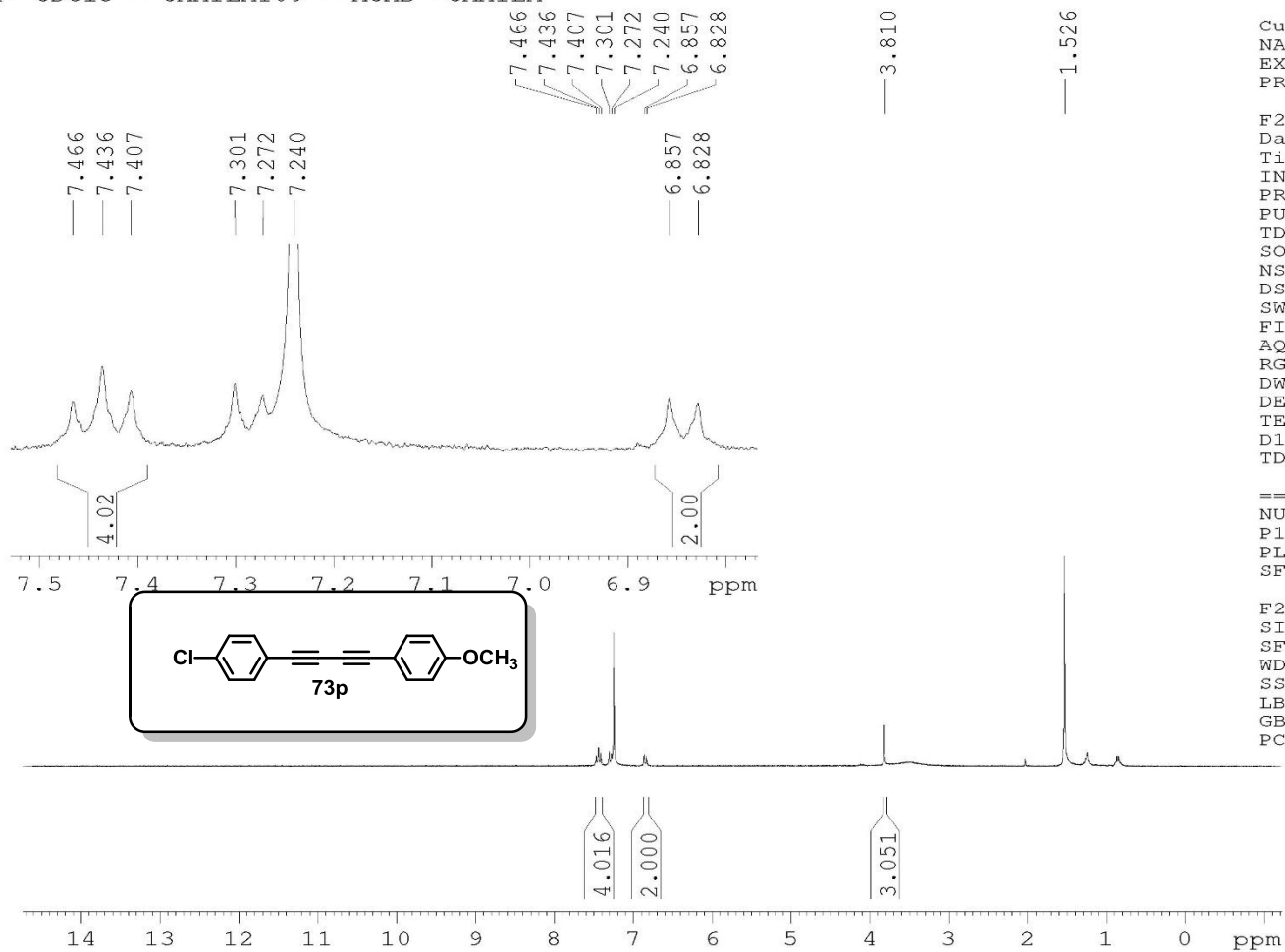
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20170713
Time          15.38
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Dual 13C/
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            1346
DS            2
SWH           18832.393 Hz
FIDRES        0.574719 Hz
AQ            0.8699904 sec
RG            13004
DW            26.550 usec
DE            6.00 usec
TE            300.0 K
D1            0.15000001 sec
d11           0.03000000 sec
DELTA         0.05000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           13C
P1             8.75 usec
PL1            -3.00 dB
SFO1           75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2]     waltz16
NUC2           1H
PCPD2          100.00 usec
PL2            0 dB
PL12           19.17 dB
PL13           12.83 dB
SFO2           300.1312005 MHz

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

1H- CDC13 - CAMILA109 - ACMB -CAMILA

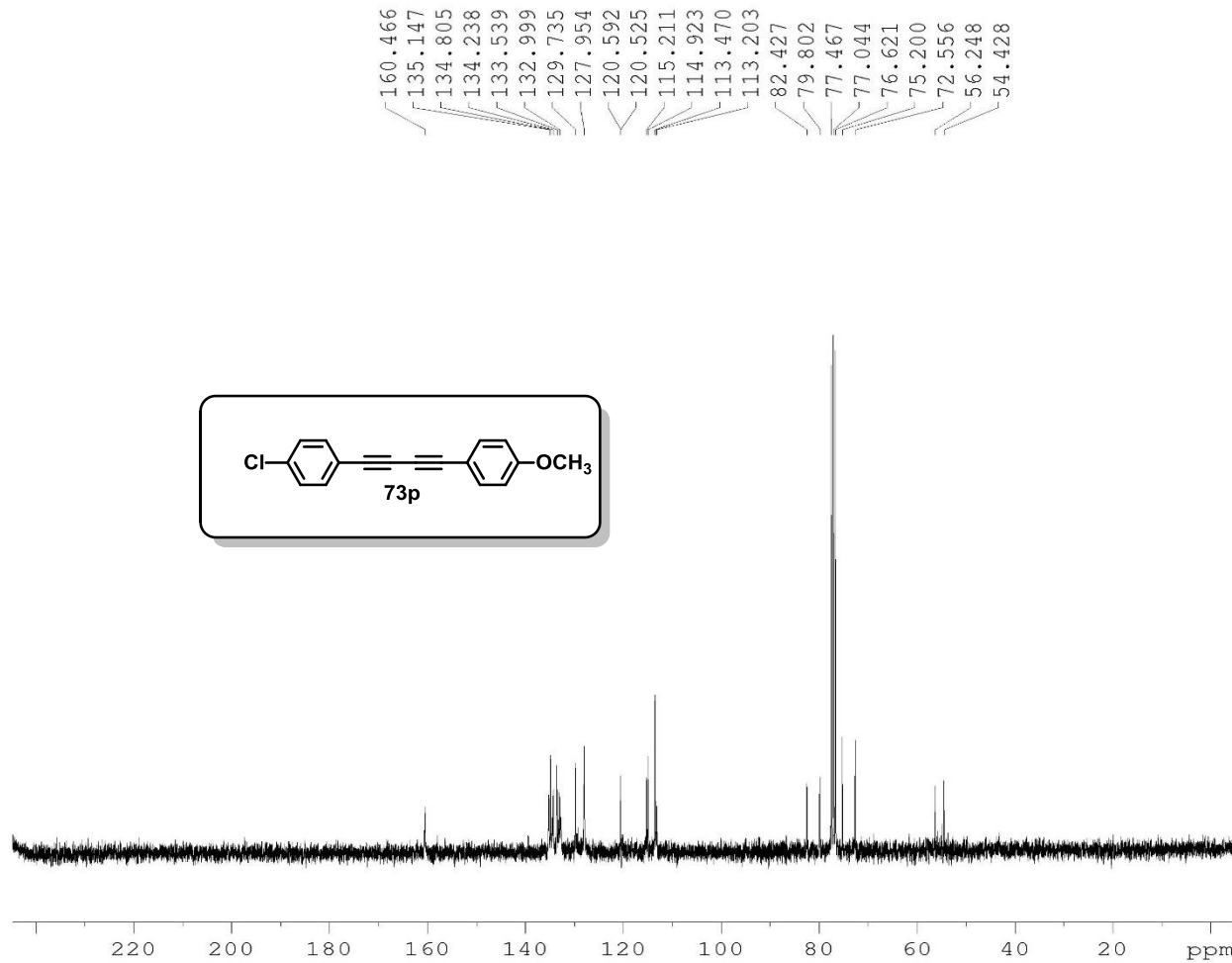


Current Data Parameters
 NAME CAMILA109
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161222
 Time 15.12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 1625.5
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



```

Current Data Parameters
NAME          CAMILA109
EXPNO         3
PROCNO        1

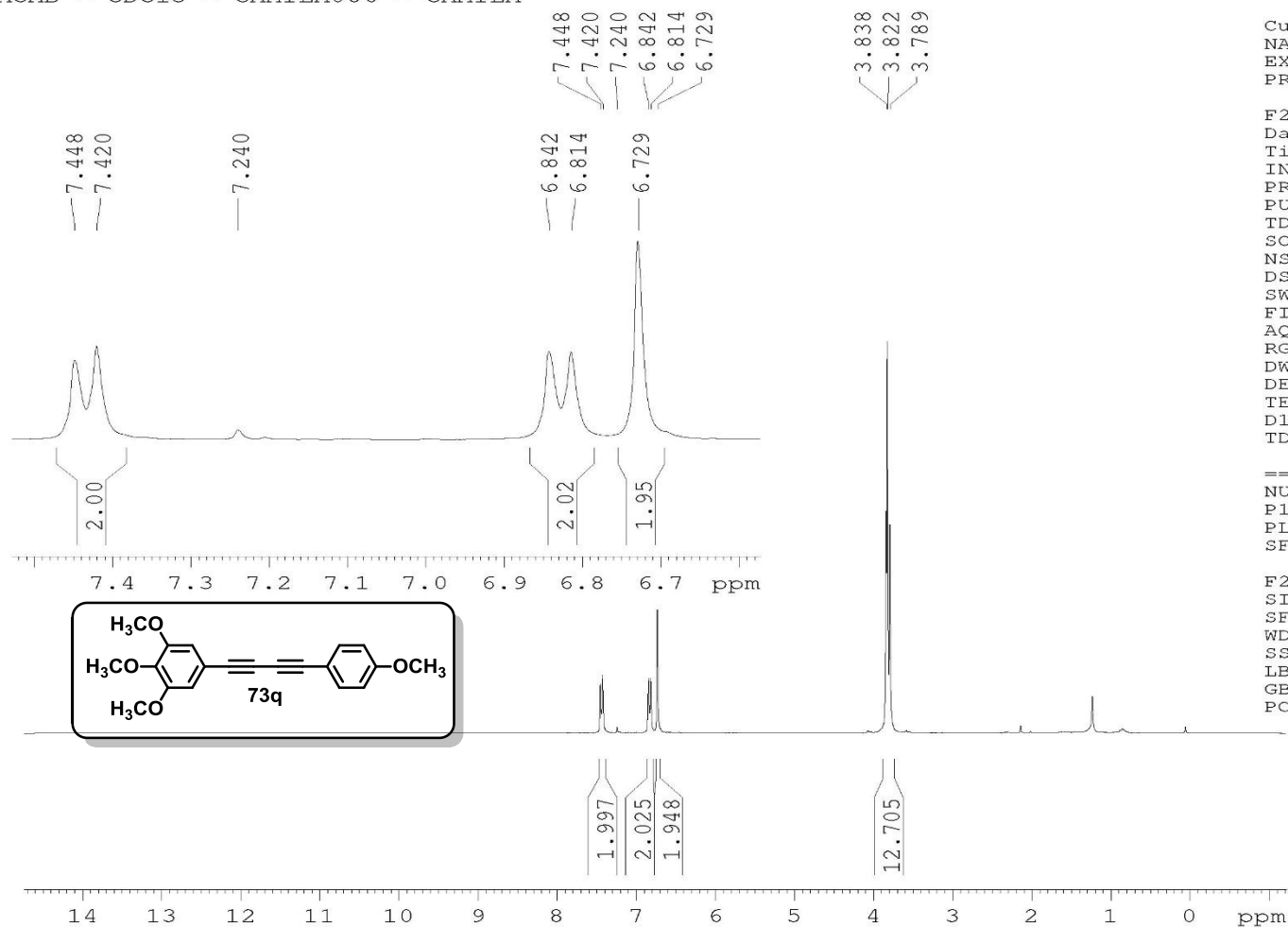
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20170316
Time          14.45
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Multinucl
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            3138
DS            2
SWH           18832.393 Hz
FIDRES        0.574719 Hz
AQ            0.8699904 sec
RG            2896.3
DW            26.550 usec
DE            6.00 usec
TE            300.0 K
D1            0.15000001 sec
d11           0.03000000 sec
DELTA         0.05000000 sec
TDO           1

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

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

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

ACMB - CDCl3 - CAMILA086 - CAMILA

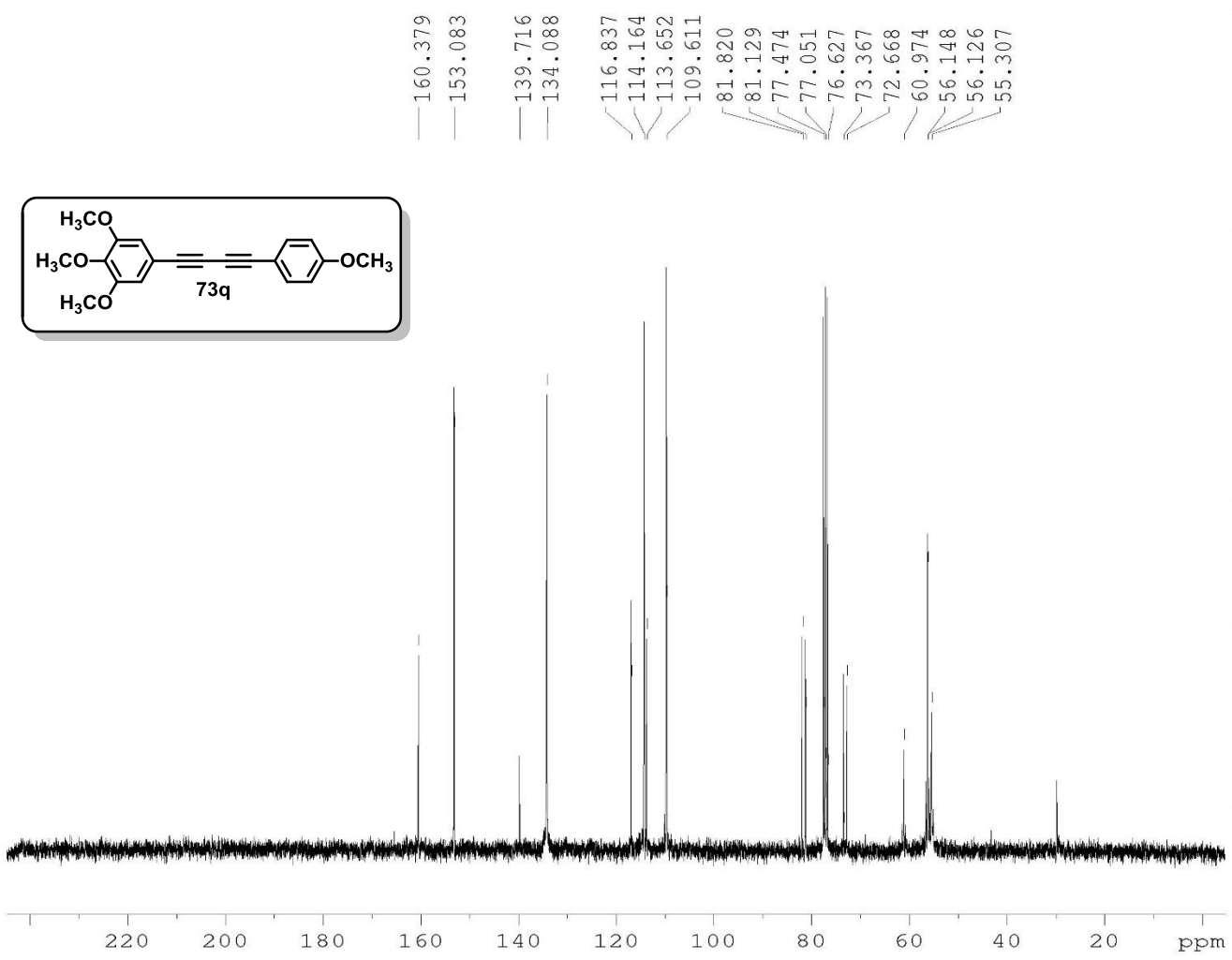


Current Data Parameters
 NAME CAMILA086
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170713
 Time 16.10
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 90.5
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 11.00 usec
 PL1 0 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



Current Data Parameters
 NAME CAMILA086
 EXPNO 3
 PROCNO 1

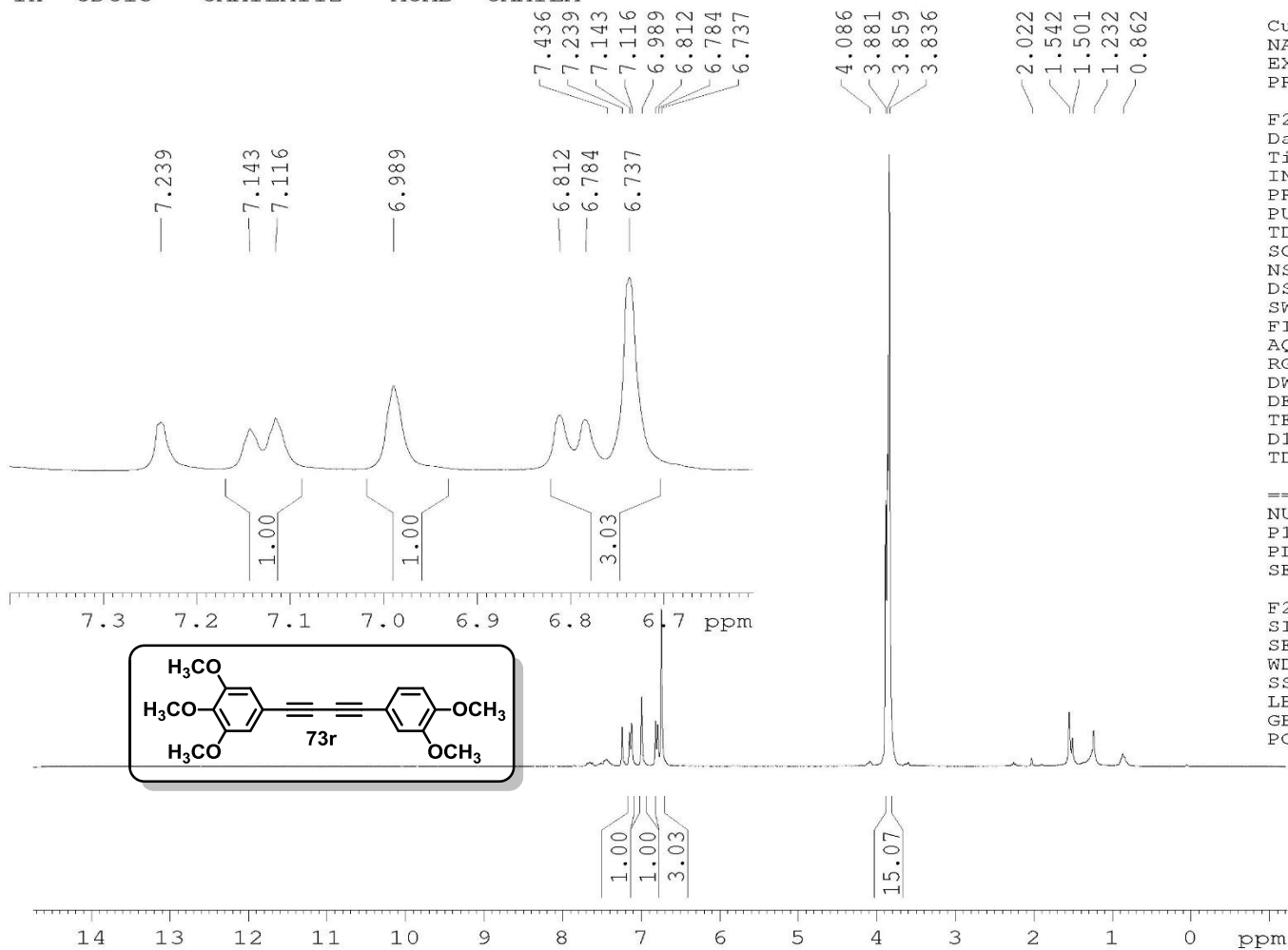
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170713
 Time 16.17
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1712
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 10321.3
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 8.75 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG[2] waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 0 dB
 PL12 19.17 dB
 PL13 12.83 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

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

1H- CDCl3 - CAMILA112 - ACMB -CAMILA

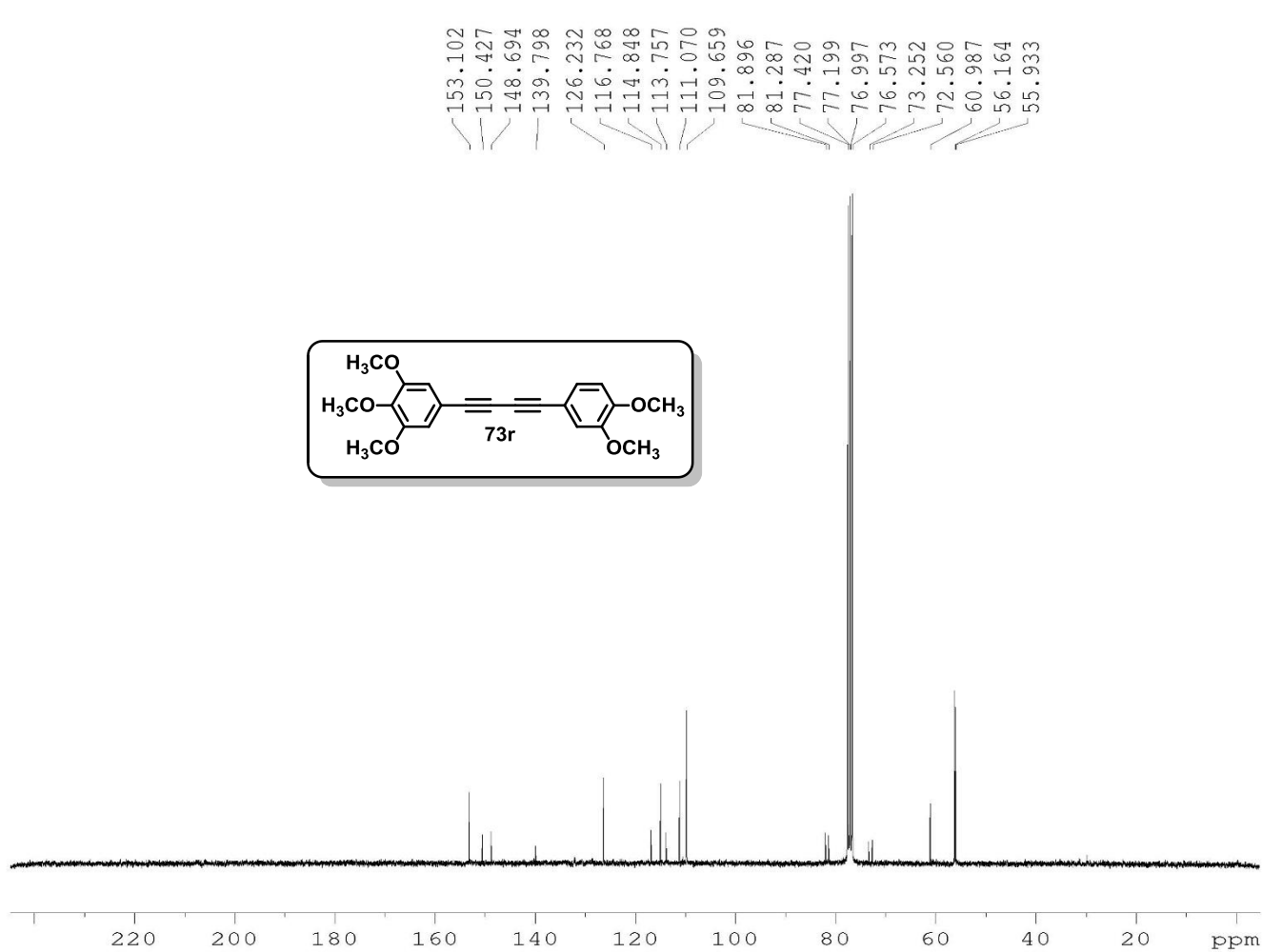


Current Data Parameters
 NAME CAMILA112
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161229
 Time 13.19
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 406.4
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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



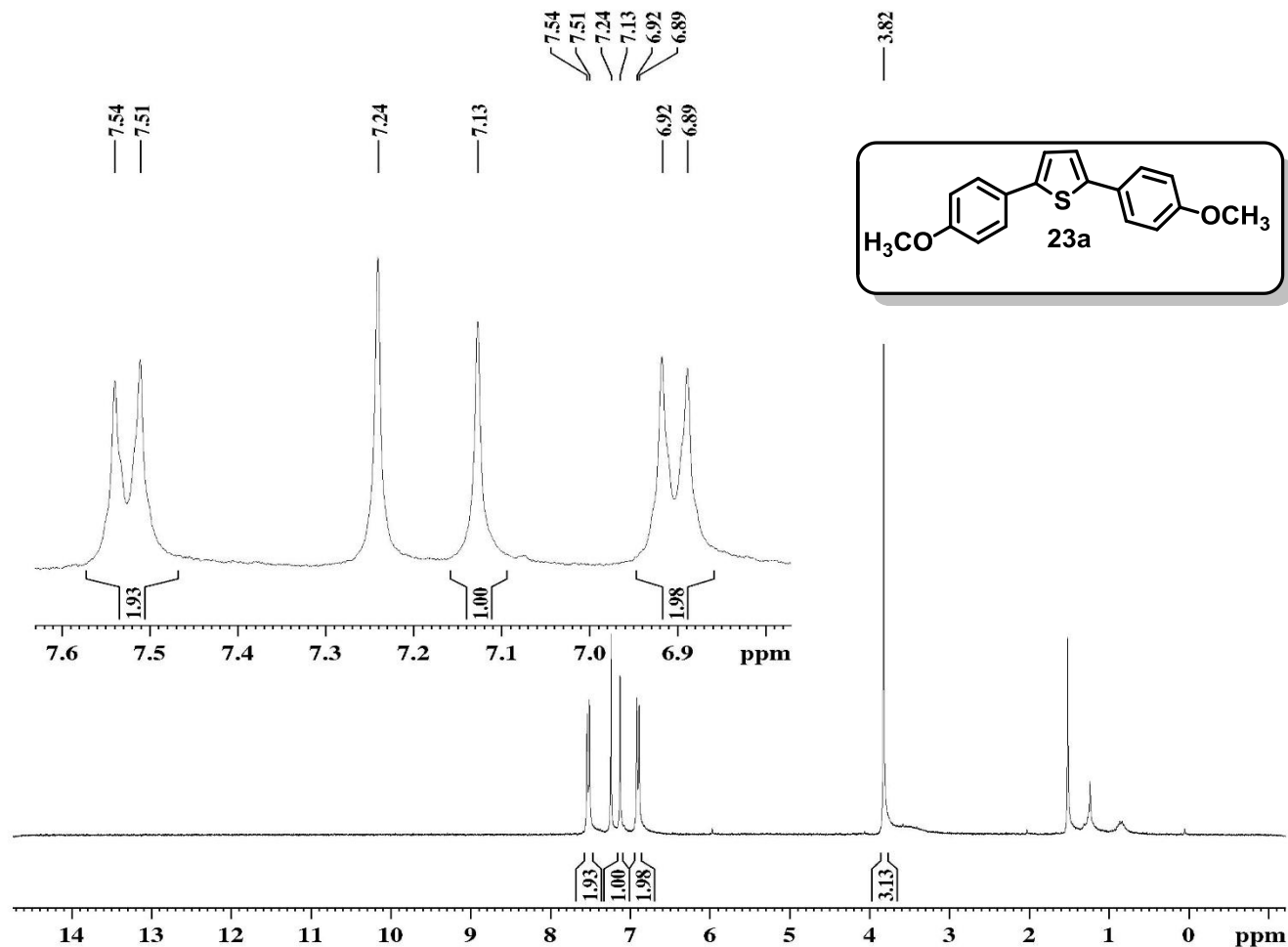
Current Data Parameters
 NAME CAMILA112
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161229
 Time 17.40
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 13108
 DS 2
 SWH 18832.393 Hz
 FIDRES 0.574719 Hz
 AQ 0.8699904 sec
 RG 13004
 DW 26.550 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.15000001 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.05000000 sec
 TD0 1

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

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

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

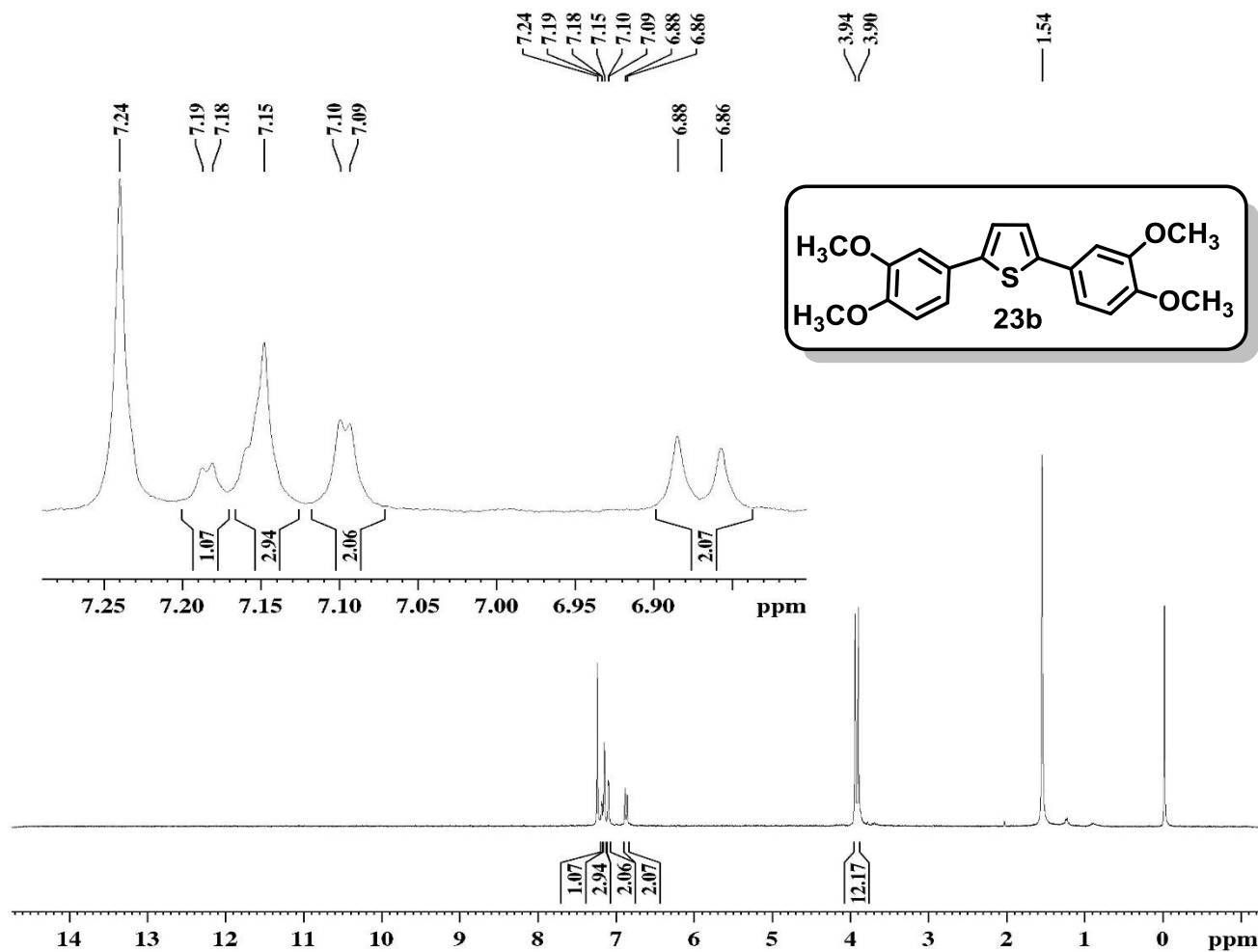


Current Data Parameters
 NAME CAMILA095
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161124
 Time 14.12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 1024
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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

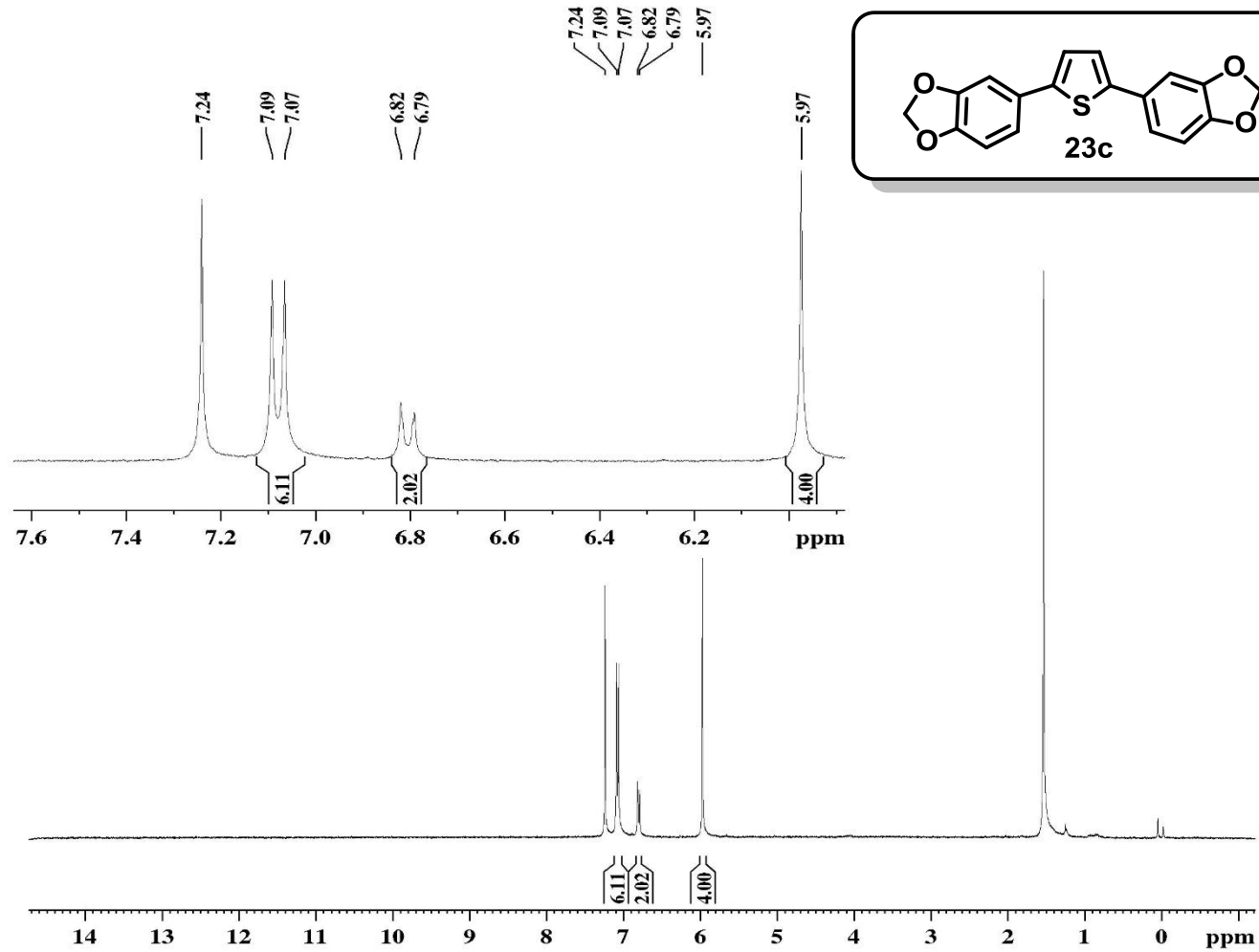


Current Data Parameters
 NAME CAMILA01
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150317
 Time 15.12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 812.7
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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

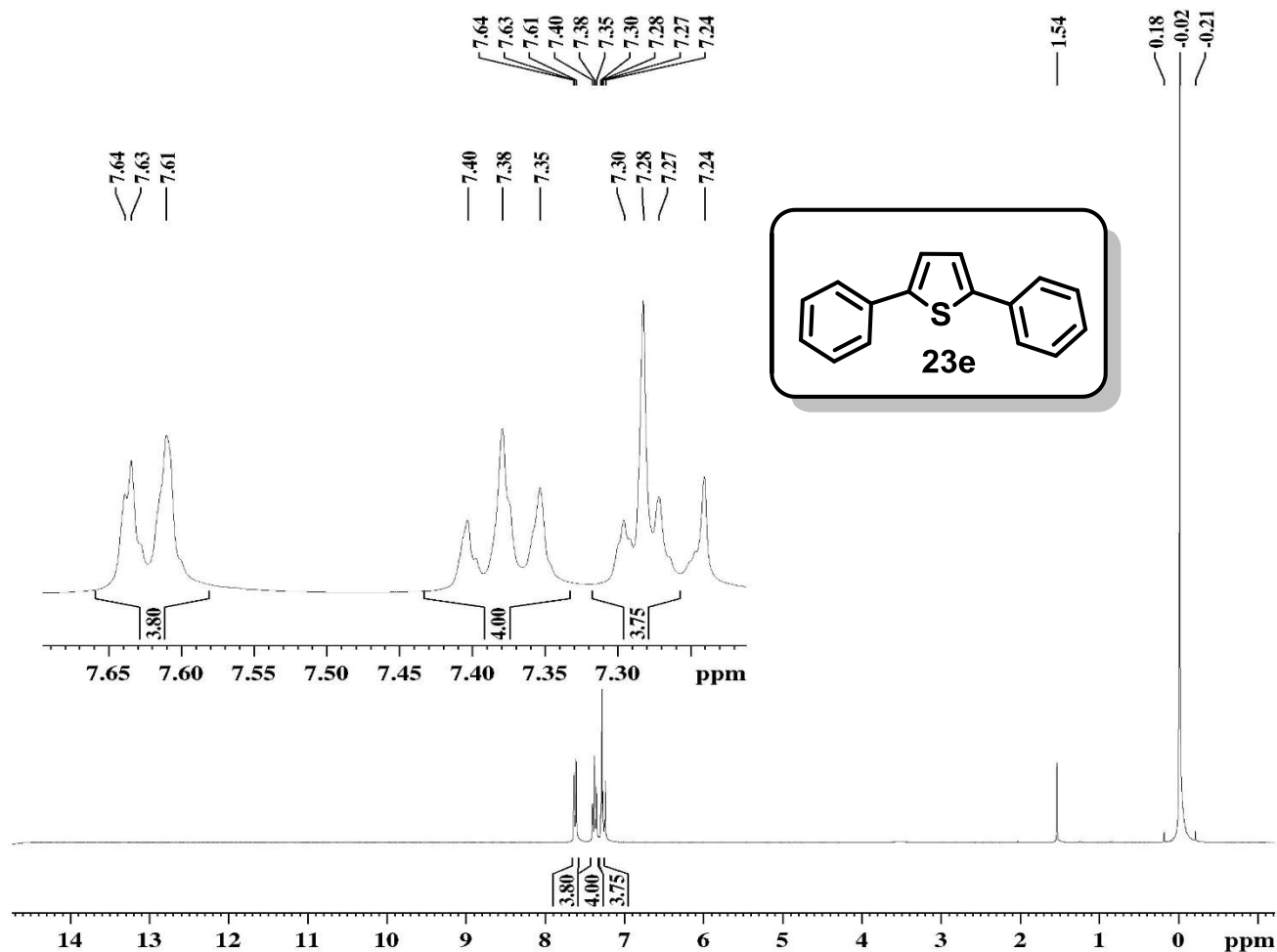


Current Data Parameters
 NAME VALERIA001
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161004
 Time 13.51
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 1448.2
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ==
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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

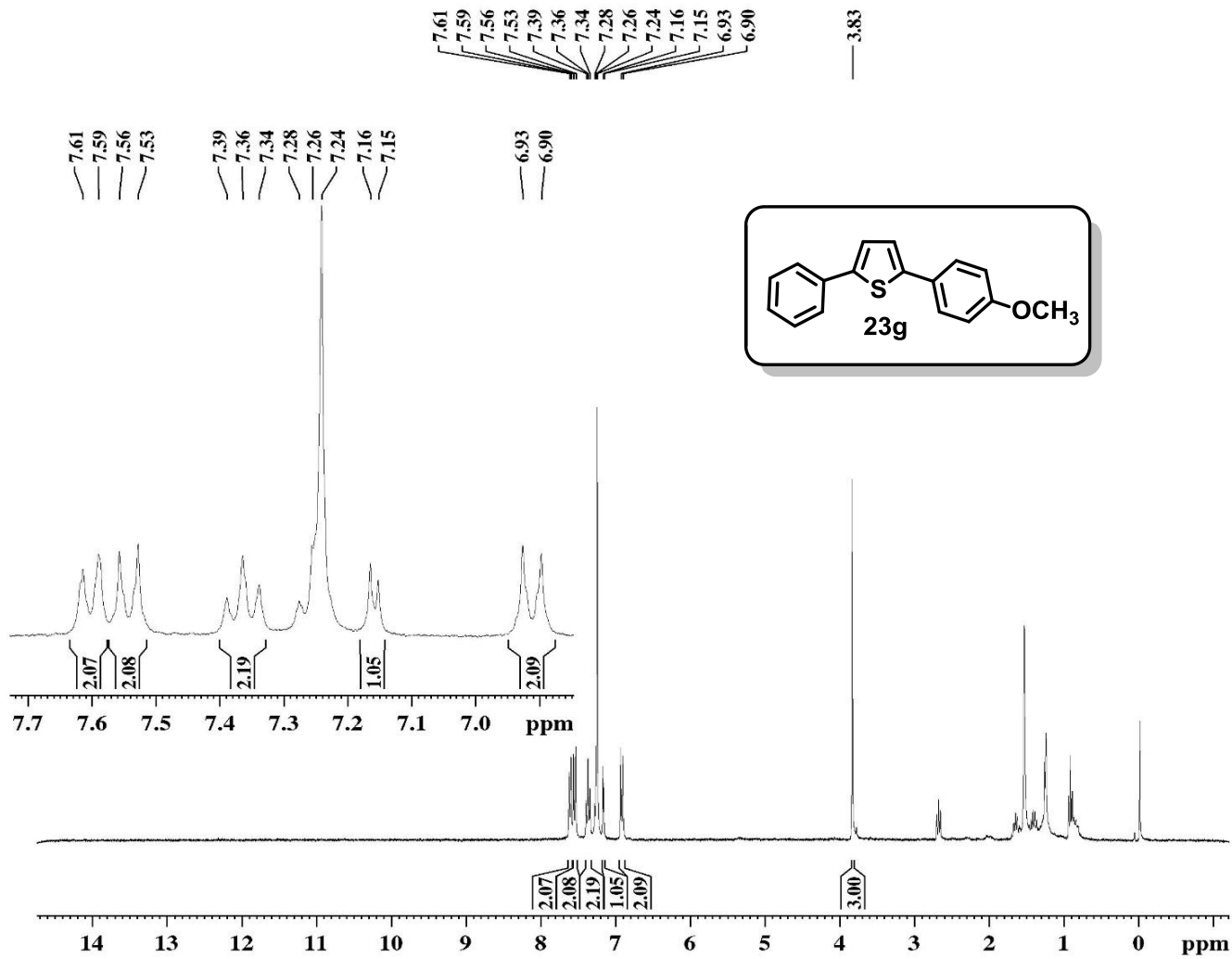


Current Data Parameters
 NAME CAMILA010
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 2015/08/25
 Time 9.42
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 181
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

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

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



Current Data Parameters
 NAME CAMILA065
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160920
 Time 13.34
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 0.073078 Hz
 AQ 6.8419585 sec
 RG 1024
 DW 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 300.1320409 MHz

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